Expert CONSULT

WWW.EXPERTCONSULT.COM

Townsend | Beauchamp | Evers | Mattox

TRATADO DE CIRURGIA

A Base Biológica da Prática Cirúrgica Moderna

Revisão Científica da Tradução

SAUNDERS

ELSEVIER

Tradução da 19ª edição

VOLUME 1

Sabiston tratado de cirurgia

A base biológica da prática cirúrgica moderna

19ª EDIÇÃO

Courtney M. Townsend, MD

Professor and John Woods Harris Distinguished Chairman
Robertson-Poth Distinguished Chair in General Surgery
Department of Surgery
The University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

R. Daniel Beauchamp, MD

J.C. Foshee Distinguished Professor and Chairman, Section of Surgical Sciences
Professor of Surgery and Cell and Developmental Biology and Cancer Biology
Vanderbilt University School of Medicine
Surgeon-in-Chief, Vanderbilt University Hospital
Nashville, Tennessee

B. Mark Evers, MD

Professor and Vice-Chair for Research, Department of Surgery
Director, Lucille P. Markey Cancer Center
Markey Cancer Foundation Endowed Chair
Physician-in-Chief, Oncology Service Line UK Healthcare
The University of Kentucky
Lexington, Kentucky

Kenneth L. Mattox, MD

Professor and Vice Chairman
Michael E. DeBakey Department of Surgery
Baylor College of Medicine
Chief of Staff and Chief of Surgery
Ben Taub General Hospital
Houston, Texas

Sumário

Instruções para acesso on-line

Capa

Folha de rosto

Copyright

Revisão científica e tradução

Dedicatória

Colaboradores

Prefácio

Apresentação

Agradecimentos

Seção 1: Princípios básicos da cirurgia

Capítulo 1: História da cirurgia

- A importância de se compreender a história da cirurgia
- Início do século XX
- Era moderna
- Destaques cirúrgicos do século XX
- Tendências futuras

Capítulo 2: Ética e profissionalismo em cirurgia

- A importância da ética na cirurgia
- Cuidados no final da vida

Sensibilidade cultural

Tomada de decisão compartilhada

Profissionalismo

Conclusão

Capítulo 3: Biologia molecular e celular

O genoma humano

Tecnologia de DNA recombinante

Sinalização celular

Ciclo de divisão celular

Morte celular

Projeto genoma humano

Novas estratégias de tratamento

Implicações éticas, psicológicas e legais

Capítulo 4: A resposta inflamatória

A hipótese de dano: padrões moleculares associados ao dano, padrões moleculares associados ao patógeno e alarminas

Citocinas e quimiocinas

Controle neuroendócrino da resposta inflamatória

Capítulo 5: Choque, eletrólitos e fluido

Histórico

Fisiologia do choque

Reanimação

Tratamento do fluido perioperatório

Eletrólitos

Capítulo 6: Metabolismo em pacientes cirúrgicos

Requisitos nutricionais

Avaliação e monitoramento nutricional

Suporte nutricional

Princípios que orientam as vias de nutrição

Considerações especiais

Resumo

Capítulo 7: Cicatrização de feridas

Lesão e resposta teciduais

Fases da cicatrização de feridas

Cicatrização anormal de feridas

Cicatrização de ferida fetal

Curativos de feridas

Outras terapias

Novos horizontes

Capítulo 8: Medicina regenerativa

Fontes de célula-tronco

Bioengenharia para medicina regenerativa

Aplicações clínicas de células-tronco

Capítulo 9: Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica

Qual é o objetivo do estudo?

O que está sendo comparado?

Qual é o resultado esperado?

Qual é o projeto de estudo?

Qual é a fonte de dados?

Há questões não analíticas importantes o suficiente para se levar em consideração?

Como os dados foram analisados?

Há considerações éticas?

Conclusões

Capítulo 10: Segurança do paciente no período perioperatório

Histórico e perspectiva

Prevenção de infecções cirúrgicas e projeto de melhoria de cuidados cirúrgicos

Seção 2: Tratamento perioperatório

Capítulo 11: Princípios de pré-operatório e transoperatório

Preparação pré-operatória do paciente

Princípios de e preparação para cirurgia operatória

Abordagem por sistemas para avaliação pré-operatória

Considerações pré-operatórias adicionais

Checklist pré-operatório

Causas potenciais de instabilidade intraoperatória

A sala de operação

Dispositivos cirúrgicos e fontes de energia

Cirurgia ambulatorial

Capítulo 12: Infecções cirúrgicas e uso de antibióticos

Fatores de risco para infecções

Controle de infecção

Infecções específicas

Uso de antibióticos

Considerações específicas sobre doenças, patógenos e antibióticos

Toxicidade dos antibióticos

Patógenos importantes para pacientes criticamente enfermos

Infecções fúngicas

Capítulo 13: Complicações cirúrgicas

Complicações da ferida cirúrgica

Complicações com a termorregulação

Complicações respiratórias

Complicações cardíacas

Complicações renais e do trato urinário

Complicações metabólicas

Complicações gastrointestinais

Complicações hepatobiliares

Complicações neurológicas

Capítulo 14: Cirurgia no paciente geriátrico

Envelhecimento e cirurgia

Estabelecimento de metas para o tratamento

Declínio fisiológico

Avaliação pré-operatória

Complicações pós-operatórias específicas

Cirurgias dos principais orgãos e sistemas

Capítulo 15: Obesidade mórbida

Obesidade: magnitude do problema

Fisiopatologia e problemas clínicos associados

Tratamento clínico versus terapia cirúrgica

Considerações pré-operatórias

Procedimentos cirúrgicos

Cuidados pós-operatório e acompanhamento

Resultados

Complicações

Reoperação

Considerações adicionais

Conclusão

Capítulo 16: Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente

Princípios farmacológicos

Equipamento de anestesia

Monitoração do paciente durante e após a anestesia

Avaliação pré-operatória

Seleção de técnicas e drogas anestésicas

Abordagem das vias aéreas

Anestesia regional

Sedação consciente

Cuidados pós-anestésicos

Tratamento da dor aguda

Conclusão

Capítulo 17: Tecnologia emergente em cirurgia: informática, robótica e eletrônica

Cirurgia minimamente invasiva

Tratamentos que utilizam cateter

Terapias ablativas guiadas por imagem

Cirurgia robótica minimamente invasiva

Endoscópio flexível como uma plataforma cirúrgica

Simulação para treinamento cirúrgico e planejamento operacional

Conclusão

Seção 3: Trauma e tratamento crucial

Capítulo 18: Manejo do trauma agudo

História e revisão

Sistemas de trauma

Classificação do trauma

Cuidado pré-hospitalar do trauma

Avaliação e manejo iniciais

Manejo das lesões específicas

Reabilitação

Capítulo 19: Parede abdominal difícil

Apresentação aguda

Fechamento abdominal temporário

Fechamento abdominal ou hérnia ventral programada?

Correção de hérnia ventral eletiva programada

Resumo

Capítulo 20: Tratamento de emergência dos traumatismos musculoesqueléticos

Epidemiologia dos traumatismos ortopédicos

Terminologia

Princípios da fixação

Avaliação do paciente

Manejo inicial

Emergências ortopédicas

Fraturas comuns de ossos longos

Desafios e complicações

Mobilização pós-operatória

Resumo

Capítulo 21: Queimaduras

Causas

Fisiopatologia das queimaduras

Tratamento

Cuidados com as feridas

Atenuação da resposta hipermetabólica

Considerações especiais: queimaduras elétricas e químicas

Resultados

Unidades para tratamento de queimados

Resumo

Capítulo 22: Mordidas e picadas

Mordidas de cobra

Mordidas de mamíferos

Mordidas e picadas de artrópodes

Mordidas e picadas de animais marinhos

Capítulo 23: Cuidados intensivos em cirurgia

Sistema nervoso central

Sistema cardiovascular

Sistema respiratório

Sistema gastrointestinal

Lesão renal aguda

Disfunção hepática

Sistema endócrino

Sistema hematológico

Sepse e falência de múltiplos órgãos

Conclusão

Capítulo 24: Procedimentos cirúrgicos à beira do leito

Justificativa para procedimentos cirúrgicos à beira do leito

Levando a sala de cirurgia para a unidade de terapia intensiva

Práticas de segurança

Seleção de pacientes

Procedimentos à beira do leito

Capítulo 25: O papel do cirurgião em incidentes com elevado número de vítimas

Principais conceitos

Elevado número de vítimas e sistemas de trauma modernos

Aspectos clínicos da preparação hospitalar para atendimento a desastres

O papel do cirurgião em desastres naturais

Trauma por explosões: padrões clínicos e implicações no sistema

Conclusão

Seção 4: Transplante e imunologia

Capítulo 26: Imunobiologia e imunossupressão do transplante

A resposta imunológica

Rejeição

Imunossupressão

Tolerância

Xenotransplante

Novas áreas de transplante

Conclusão

Capítulo 27: Transplante de fígado

História

Indicações e contraindicações

Transplante de fígado de doadores vivos

Aspectos técnicos do transplante de fígado

Complicações iniciais do transplante de fígado

Doadores de critérios estendidos

Avaliação de resultados anormais do teste de função hepática

Imunossupressão após o transplante de fígado

Retransplante e doença recorrente

Transplante de fígado no carcinoma hepatocelular

Função do transplante de células hepáticas na substituição do fígado

Capítulo 28: Transplante de rins e pâncreas

Perspectiva histórica

Transplante de rins

Transplante de pâncreas

Transplante de ilhotas

Capítulo 29: Transplante de intestino delgado

História

Terapias para a síndrome do intestino curto

Indicações para transplante intestinal

Avaliação

Considerações anatômicas

Imunossupressão

Monitoramento e rejeição

Complicações

Resultados

Conclusões

Seção 5: Oncologia cirúrgica

Capítulo 30: Biologia do tumor e marcadores tumorais

Epidemiologia

Biologia tumoral

Carcinogênese

Marcadores tumorais

Capítulo 31: Imunologia e imunoterapia tumoral

Visão global sobre imunologia tumoral

Estratégias para imunoterapia clínica de tumores

Conclusão

Capítulo 32: Melanoma e malignidade cutânea

Melanoma cutâneo

Neoplasias malignas cutâneas: câncer de pele do tipo não melanoma

Capítulo 33: Sarcomas de partes moles

Causas, idade e distribuição

Genética molecular

Avaliação

Fatores de classificação histológica e prognósticos para o resultado

Estadiamento

Tratamento

Resumo

Capítulo 34: Tumores ósseos

Ressecção oncológica

Reconstrução esquelética

Genética

Tumores ósseos benignos

Sarcomas esqueléticos

Metástase esquelética

Considerações futuras

Seção 6: Cabeça e pescoço

Capítulo 35: Cabeça e pescoço

Histologia normal

Epidemiologia

Carcinogênese

Estadiamento

Avaliação clínica

Locais anatômicos

Traqueotomia

Paralisia das cordas vocais

Reconstrução

Seção 7: Mama

Capítulo 36: Doenças da mama

Anatomia

Anatomia microscópica

Desenvolvimento e fisiologia da mama

Diagnóstico de doença mamária

Exames de imagem da mama

Identificação e abordagem de pacientes de alto risco

Tumores benignos e doenças relacionadas com a mama

Epidemiologia e patologia do câncer de mama

Estadiamento do câncer de mama

Tratamento cirúrgico para o câncer de mama

Tratamento do carcinoma ductal in situ (carcinoma intraductal)

Radioterapia para câncer de mama

Terapia sistêmica para câncer de mama

Tratamento do câncer de mama localmente avançado e inflamatório

Tratamento de condições especiais

Interpretação dos resultados dos ensaios clínicos

Capítulo 37: Reconstrução da mama

O papel do cirurgião geral na reconstrução da mama

História

Seleção de pacientes

Momento ideal

Seleção do procedimento e planejamento cirúrgico

Complicações

Reconstrução do complexo areolopapilar

Tratamento da mama contralateral

Vigilância

Conclusões

Seção 8: Endócrino

Capítulo 38: Tireoide

Perspectiva histórica

Anatomia

Fisiologia da glândula tireoide

Distúrbios do metabolismo da tireoide – doença benigna da tireoide

Investigação e diagnóstico do nódulo solitário da tireoide

Câncer da tireoide

Abordagens cirúrgicas da tireoide

Capítulo 39: As glândulas paratireoides

História

Fisiologia do cálcio

Anatomia

Diagnóstico e características clínicas

Crise hipercalcêmica

Hipoparatireoidismo

Hiperparatireoidismo

Doença hereditária das paratireoides

Carcinoma de paratireoide

Capítulo 40: Pâncreas endócrino

Histomorfologia das ilhotas

Embriologia do pâncreas endócrino

Fisiologia endócrina

Tratamento cirúrgico do diabetes

Tumores das células das ilhotas

Resumo

Capítulo 41: As glândulas adrenais

História

Anatomia e embriologia

Histopatologia normal

Bioquímica e fisiologia

Insuficiência adrenal

Doenças do córtex adrenal

Doenças da medula adrenal

Outras doenças adrenais

Aspectos técnicos da adrenalectomia

Capítulo 42: Síndromes de neoplasia endócrina múltipla

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2

Seção 9: Esôfago

Capítulo 43: Esôfago

Introdução e histórico

Embriologia

Anatomia

Fisiologia

Distúrbios neuromusculares do esôfago

Doenças do esôfago

Doenças esofágicas adquiridas

Tumores benignos e cistos

Carcinoma do esôfago

Tumores esofágicos malignos incomuns

Capítulo 44: Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico

Doença do refluxo gastroesofágico

Hérnias paraesofágicas

Resumo

Seção 10: Abdome

Capítulo 45: Parede abdominal, umbigo, peritônio, mesentérios, omento e retroperitônio

Parede abdominal e umbigo

Peritônio e cavidade peritoneal

Mesentério e omento

Retroperitônio

Capítulo 46: Hérnias

Hérnias inguinais

Hérnias femorais

Problemas especiais

Hérnias ventrais

Hérnias incomuns

Capítulo 47: Abdome agudo

Anatomia e fisiologia

História

Exame físico

Avaliação e diagnóstico

Monitoração da pressão intra-abdominal

Preparo para cirurgia de emergência

Pacientes atípicos

Algoritmos de abdome agudo

Resumo

Capítulo 48: Hemorragia gastrointestinal aguda

Abordagem do paciente

Hemorragia gastrointestinal aguda alta

Hemorragia gastrointestinal aguda baixa

Causas obscuras de hemorragia gastrointestinal aguda

Capítulo 49: Estômago

Anatomia

Fisiologia

Doença ulcerosa péptica

Gastrite de estresse

Síndromes pós-gastrectomia

Câncer gástrico

Outras lesões gástricas

Capítulo 50: Intestino delgado

Embriologia

Anatomia

Fisiologia

Motilidade

Função endócrina

Função imune

Obstrução

Doenças inflamatórias

Neoplasias

Doença diverticular

Problemas diversos

Capítulo 51: O apêndice

Embriologia e anatomia

Apendicite

Neoplasmas

Capítulo 52: Cólon e reto

Embriologia do cólon e do reto

Anatomia do cólon, do reto e do assoalho pélvico

Fisiologia do cólon

Preparo intestinal antes da operação

Doença diverticular

Volvo colônico

Obstrução e pseudo-obstrução do intestino grosso

Doença intestinal inflamatória

Colite infecciosa

Isquemia colônica

Capítulo 53: Ânus

Doenças do canal anal

Doenças do assoalho pélvico

Doenças anais benignas comuns

Doenças anais benignas menos comuns

Doenças neoplásicas

Capítulo 54: O fígado

Perspectivas históricas

Anatomia e fisiologia

Capítulo 55: Sistema biliar

Anatomia e fisiologia

Considerações gerais sobre a fisiopatologia das vias biliares

Doença biliar benigna

Doença biliar maligna

Metástases e outros tumores

Capítulo 56: Pâncreas exócrino

Anatomia

Embriologia

Fisiologia

Pancreatite aguda

Pancreatite crônica

Neoplasias císticas do pâncreas

Adenocarcinoma do pâncreas exócrino

Trauma pancreático

Capítulo 57: O baço

Anatomia esplênica

Função esplênica

Esplenectomia

Morbidade tardia após esplenectomia

Tratamento profilático de pacientes esplenectomizados

Seção 11: Tórax

Capítulo 58: Pulmão, parede torácica, pleura e mediastino

Anatomia

Seleção de pacientes para operações torácicas

Pulmão

Câncer de pulmão

Traqueia

Infecções pulmonares

Capítulo 59: Cardiopatias congênitas

História e outras considerações

Cirurgia das cardiopatias congênitas

Anatomia, terminologia e diagnóstico

Cuidados perioperatórios

Visão geral das cardiopatias congênitas

Ventrículo único

Anomalias diversas

Resumo

Capítulo 60: Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana

Fisiologia e anatomia coronarianas

História da cirurgia de revascularização da artéria coronária

Doença arterial coronariana aterosclerótica

Manifestações clínicas e diagnósticas da doença arterial coronariana

Indicações para revascularização coronariana

Adjuntos à RVM

Cuidados pós-operatórios

Métodos alternativos de revascularização miocárdica

Reoperação para doença arterial coronariana

Complicações mecânicas de doença arterial coronariana

Populações de pacientes especiais e enxertos coronarianos

Agradecimentos

Capítulo 61: Doença cardíaca adquirida: valvular

Perspectivas históricas

Considerações diagnósticas

Valva mitral

Valva aórtica

Técnicas operatórias

Resultados cirúrgicos

Escolha das próteses valvares

Seção 12: Vascular

Capítulo 62: A aorta

Doença aneurismática

Doença oclusiva aortoilíaca

Dissecção aórtica

Capítulo 63: Doença oclusiva arterial periférica

Epidemiologia

Princípio básico da doença vascular

Avaliação e tratamento do paciente com doença arterial periférica

Outras causas de isquemia aguda ou crônica de membro

Capítulo 64: Trauma vascular

Abordagem geral ao trauma vascular

Traumatismos específicos

Técnicas operatórias para fasciotomia de extremidades

Cuidados pós-operatórios

Resultados e acompanhamento

Capítulo 65: Doença venosa

Anatomia

Insuficiência venosa

Trombose venosa profunda

Conclusão

Capítulo 66: Linfáticos

Embriologia e anatomia

Função e estrutura

Fisiopatologia e estadiamento

Diagnóstico diferencial

Classificação

Exames diagnósticos

Tratamento

Distúrbios linfáticos

Seção 13: Especialidades na cirurgia geral

Capítulo 67: Cirurgia pediátrica

Fisiologia dos neonatos

Fluidos, eletrólitos e nutrição

Lesões cervicais

Suporte extracorpóreo da vida

Hérnia diafragmática congênita

Malformações broncopulmonares

Trato alimentar

Capítulo 68: Neurocirurgia

Dinâmica intracraniana

Distúrbios cerebrovasculares

Tumores do sistema nervoso central

Tumores cerebrais primários

Capítulo 69: Cirurgia plástica

Técnicas de reconstrução

Cirurgia plástica pediátrica

Cirurgia plástica de cabeça e pescoço

Capítulo 70: Cirurgia da mão

Anatomia básica

Exame e diagnóstico

Princípios do tratamento

Trauma

Capítulo 71: Cirurgia ginecológica

Embriologia e anatomia pélvica

Fisiologia reprodutiva

Avaliação clínica

Alternativas para a intervenção cirúrgica

Aspectos técnicos de opções cirúrgicas

Cirurgia durante a gravidez

Agradecimentos

Capítulo 72: Intervenção cirúrgica na paciente grávida

Alterações fisiológicas da gravidez

Cuidados relativos à higidez na gestação

Prevenção do trabalho de parto prematuro

Dor abdominal e abdome agudo na gravidez

Operação cirúrgica minimamente invasiva durante a gravidez

Tumorações mamárias na gravidez

Procedimentos cirúrgicos no ciclo gestatório

Trauma na gravidez

Gravidez após cirurgia abdominal de grande porte

Resumo

Capítulo 73: Cirurgia urológica

Anatomia urológica para o cirurgião geral

Cirurgia urológica endoscópica

Doença infecciosa urológica

Disfunção miccional, obstrução infravesical, hiperplasia prostática benigna e incontinência

Disfunção reprodutiva e sexual masculina

Urolitíase

Trauma urológico

Emergências urológicas não traumáticas

Oncologia urológica

Índice

Copyright

© 2015 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-5767-0
ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-6852-2
ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-6898-0
Copyright © 2012, 2008, 2004, 2001, 1997, 1991, 1986, 1981, 1977, 1972, 1968, 1964, 1960, 1956 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright 1949, 1945, 1942, 1939, 1936 by Elsevier Inc.
Copyright renewed 1992 by Richard A. Davis, Nancy Davis Regan, Susan Okum, Joanne R. Artz, and Mrs. Mary E. Artz.
Copyright renewed 1988 by Richard A. Davis and Nancy Davis Regan.
Copyright renewed 1977 by Mrs. Frederick Christopher.
Copyright renewed 1973, 1970, 1967, 1964 by W.B. Saunders Company.
This edition of Sabiston Textbook of Surgery by Courtney M. Townsend, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers and Kenneth L. Mattox is published by arrangement with Elsevier Inc.
ISBN: 978-14-377-1560-6
Capa
Melo & Mayer
Editoração Eletrônica
Thomson Digital
Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras
Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com
Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site
www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base

em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE SINDICATO NACIONAL

DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
S121
Sabiston tratado de cirurgia / Courtney M. Townsend, Jr. ... [et al.] ; [tradução Alexandre Maceri Midão ... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2015.
il.
Tradução de: Sabiston textbook of surgery : pocket companion, 19th ed.
Inclui índice
ISBN 978-85-352-5767-0
1. Cirurgia. I. Sabiston, David C., 1924-2009. II. Townsend, Courtney M. III. Título.
13-0403. CDD: 617
CDU: 617
18.01.13 22.01.13 042261

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Revisão científica e tradução

Colégio brasileiro de cirurgiões - diretório nacional 2012-2013

Coordenação da revisão científica

Armando de Oliveira e Silva
Presidente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (2012-2013)
Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC)

Revisão científica

Accyoli Moreira Maia (Caps. 45 a 57)
Professor Titular (aposentado) de Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFF
Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (ECBC)
Adalberto Pereira de Araujo (Caps. 62 a 64)
Especialista em Angiologia, Cirurgia Vascular e Endovascular
Doutor em Cirurgia (Cirurgia Vascular) pela UFRJ
Diretor do Endocrinovasc Center, RJ
Professor Colaborador do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Aureliano Mota Cavalcanti de Sousa (Cap. 58 parte)
Cirurgião Torácico do Instituto Nacional do Câncer e do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Alexandre Cerqueira da Silva (Caps. 27 e 29 parte)
Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRJ
Diploma Universitário em Cirurgia Hepatobiliar pela Universidade Paris XIII
Cirurgião da Equipe de Transplante Hepático do HUCFF/ UFRJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
André Luis Porto Zacaron (Cap. 43 parte)
Membro Adjunto do CBC
Especialista em Cirurgia Geral pelo CBC
Cirurgião do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ)
André Ricardo Chaves dos Santos (Cap. 15)
Cirurgião Avançado pela UFRJ
Membro Adjunto do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Antônio Claudio Jamel Coelho (Cap. 44)
Cirurgião do Serviço de Cirurgia do Hospital Piedade, RJ
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
Member of communications committee of IFSO - International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Carlos Eduardo Rodrigues Santos (Caps. 17, 19 e 28)
Presidente do Capítulo Brasileiro da International Hepato-Pancreato-Biliary Association
Doutor em Oncologia pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)
Mestre em Cirurgia Geral Abdominal pela UFRJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Daniel Leal (Cap. 37 parte)
Cirurgião Geral pelo Hospital Federal de Ipanema
Médico do Serviço de Cirurgia Plástica da UERJ
Fellow Trainee da American Society of Plastic Surgeons
Membro Aspirante do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Daniel Weiss Vilhordo (Cap. 23)
Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Membro Titular do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva
Membro Adjunto do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Fernando Vannucci (Cap. 58 parte)
Cirurgião Torácico do Hospital Federal do Andaraí
Cirurgião Torácico do Hospital Central da Polícia Militar - RJ
Especialista em Cirurgia Torácica Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer - INCA/RJ
Fellowship em Cirurgia Torácica Oncológica pelo Instituto Europeu de Oncologia - IEO/Milão, Itália
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT) e do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Gustavo Iglesias (Cap. 36 parte)
Médico Cirurgião Oncológico do Serviço de Ginecologia do Hospital de Câncer II (HCII) do INCA, RJ
Membro Aspirante do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Hamilton Petry de Souza (Cap. 25)
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS
Fellow do American College of Surgeons
Doutor em Cirurgia
Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (ECBC)
Henrique Murad (Caps. 60 e 61)
Professor Titular de Cirurgia Cardiotorácica da Faculdade de Medicina da UFRJ
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Ivanésio Merlo (Cap. 65)
Professor Associado da Faculdade de Medicina de Campos, RJ
Diretor da Clínica do Aparelho Circulatório do Rio de Janeiro
Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV)
Titular da Sociedade Brasileira de *Laser* em Medicina e Cirurgia
Titular do CBC
João Pedro A. Simões Corrêa (Cap. 35)
Médico pela Universidade Gama Filho
Cirurgião Geral pela ICC do Hospital Federal de Bonsucesso, RJ
Membro Aspirante do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Eduardo Ferreira Manso (Cap. 43 parte)
Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRH
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC)
José Renato Ferreira Zottich (Cap. 73)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia(SBU) e da Associação Médica Brasileira (AMB)
Membro Titular Urologia do CBC
Membro Internacional da American Urological Association (AUA)
Membro Internacional da European Association of Urology (EAU)
Membro Internacional da Endourological Society
José Humberto Simões Corrêa (Cap. 30)
Cirurgião Oncológico pelo INCA
Doutor em Cirurgia Gastroenterológica pela USP
Fellow do American College of Surgeons
MBA - Saúde - Coppead

Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Júlio César Thomé de Souza (Cap. 68)
Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Federal de Ipanema - MS
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Juan Miguel Renteria
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFRJ
Serviço de Urologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)
Coordenador Geral de Transplantes de Órgãos e Tecidos do HUCFF (2010-2014)
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Leonaldson dos Santos Castro (Cap. 34)
Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFRJ
Cirurgião Sênior do Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do INCA
Fellow do American College of Surgeons/FACS
Fellow do Society of Surgical Oncology/SSO
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões/TCBC
Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica/SBCO (2014/2015)
Leonardo Machado Castro (Cap. 43 parte)
Membro Adjunto do CBC
Membro do Corpo Clínico do Hospital Federal da Lagoa, RJ
Lisieux Eyer de Jesus (Cap. 67)
Cirurgiã Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado e Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF)
Doutora em Ciências Cirúrgicas pela UFRJ
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e da Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica
Márcio Augusto P. de Ávila (Cap. 72)
Professor Associado, Doutor e Livre-Docente da Faculdade de Medicina da UFRJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Márcio Botelho (Cap. 32)
Especialista em Cirurgia Oncológica pelo INCA
Cirurgião Oncológico do Hospital Universitário pela Universidade Federal de Sergipe
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Maurício Magalhães Costa (Cap. 36)
Mestre e Doutor em Ginecologia pela UFRJ
Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ)
Presidente da Federação Latino-Americana de Mastologia
Diretor da Seção de Mastologia do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Milton Ary Meier (Cap. 59)
Professor Adjunto de Cirurgia Cardíaca pela UERJ
Cirurgião Cardiopediatra do Hospital Pró-cardíaco e do Pró-criança Cardíaca
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Paulo Roberto Leal (Cap. 37 parte)
Professor Livre-Docente pela UNI-RIO
Chefe do Núcleo de Reconstrução Mamária da UERJ
Fellow do American College of Surgeons
Membro da American Society of Plastic Surgeons
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Pietro Accetta (Caps. 38 a 42)
Professor Titular de Cirurgia Geral da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Sócio Fundador da Sociedade Brasileira de Endocrinologia Cirúrgica (SBEC)
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC)
Ricardo Breigeiron (Cap. 24)
Coordenador da Residência em Cirurgia Geral e do Trauma do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre
Preceptor da Residência em Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo do Hospital São Lucas da PUCRS

Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS
Membro Titular do CBC
Ricardo Lima (Caps. 1 a 10)
Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB
Especialista em Cirurgia Geral pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Fellow do American College of Surgeons
Fellow do American College of Critical Care Medicine
Doutor em Cirurgia Geral pela UFRJ
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO)
Superintendente Médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UFRJ
Coordenador do Programa de Especialização em Medicina Intensiva AMIB Samaritano
Coordenador da UTI do Hospital Samaritano, RJ
Ricardo Vasconcellos Bruno (Cap. 71)
Mestre e Doutor em Medicina pela UFRJ
Chefe do Serviço de Reprodução Humana do Instituto de Ginecologia da UFRJ
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Roberto Rego M. Araujo Lima (Cap. 35)
Chefe da Divisão Cirúrgica do Hospital do Câncer 1/INCA
Cirurgião Titular da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço HC1/INCA
Doutor em Ciências - Clínica Cirúrgica pela Universidade de São Paulo
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Rodrigo Martinez (Caps. 26 e 29 parte)
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFRJ
Cirurgião e Responsável Técnico pelo Programa de Transplante Hepático do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Savino Gasparini (Cap. 18)
Cirurgião Geral - Ecbc., Facs. - (Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões)
Fellow do American College of Surgeons
Cirurgião do Hospital Municipal Miguel Couto, RJ
Sérgio Alexandre Reis (Cap. 31)
Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
Cirurgião Oncológico do INCA
Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Sérgio Carreirão (Cap. 69)
Professor Assistente do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da PUC-RIO
Coordenador Científico do Hospital da Plástica do Rio de Janeiro
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (TSBCP)
Fellow of the American College of Surgeons (FACS)
Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (ECBC)
Sergio Cavalcante Romay (Cap. 70)
Membro Especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP)
Membro Efetivo dos Ex-alunos do Professor Ivo Pitangy (AExPI)
Membro da Sociedade Norte-Americana de Cirurgia Plástica (ASPS)
Membro Associado da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica (ISAPS)
Mestrando em Cirurgia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNI-RIO)
Coordenador Científico do Curso de Pós-Graduação de Cirurgia Plástica pelo Instituto Carlos Chagas e pelo MEC no Serviço do Dr. Professor Ricardo Cavalcanti (Global Cirurgia Plástica - Hospital Casa de Portugal)
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC)
Sizenando Vieira Starling (Caps. 20 e 22)
Cirurgião Titular do Hospital João XXIIII - Belo Horizonte
Coordenador da Cirurgia do Trauma do Hospital Lifecenter - Belo Horizonte
Professor Convidado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Presidente da Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado (SBAIT) Gestão 2011-

2012
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) e Sociedade Panamericana de Trauma (PTS)

Colaboradores

Alexander Nassif (Cap. 21)
Cirurgião Plástico Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP)
Membro da International Confederation for Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery (IPRAS)
Professor Convidado da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves da UFMG
Carlos Eduardo Virgini-Magalhães (Cap. 66)
Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ)
Presidente da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular - Regional do Rio de Janeiro
Denise Bandeira Rodrigues (Cap. 13 e índice parte)
Cirurgiã Geral do Hospital Federal dos Servidores do Estado
Cirurgiã Oncológica do INCA
Fernando Luiz M. B. Moniz Freire (Caps. 11 e 16)
Médico Anestesiologista do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ
Ricardo Spilborghs (Cap. 14 e índice parte)
MBA em Gestão em Saúde – COPPEAD UFRJ
Especialista em Medicina de Urgência pela UNIFESP e em Clínica Médica e em Medicina de Urgência pela SBCM
Rodrigo Amancio (Cap. 12)
Médico Infectologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE)
Mestre em Biologia Celular e Molecular - Instituto Oswaldo Cruz - IOC /FIOCRUZ
Thaís Mansur Mota (Índice parte)
Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital dos Servidores do Estado (2010-2013)
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo
Residência Médica em Mastologia no INCA (em Curso)

Tradutores

Ana Luiza Cardona
Cirurgiã Geral e Oncológica, Ex-Residente do INCA
Cirurgiã Oncológica do Hospital Santa Rita de Cássia – Vitória, ES
Ana Sayuri Ota
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Cirurgia Plástica pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP)
Cirurgiã Plástica do Hospital Militar de Área de São Paulo
Alexandre Cerqueira da Silva
Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina UFRJ
Titular do CBC
Diploma Universitário em Cirurgia Hepatobiliar Université Paris XI
Alexandre Maceri Midão
Cirurgião Geral e Cirurgião Vascular dos Hospitais Municipal Souza Aguiar e Federal de Bonsucesso
Professor de Clínica Cirúrgica e Simulação Realística da Faculdade de Medicina de Petrópolis
Deniza Omena Futuro
Mestre em Cardiologia pela UFRJ
EZ2 Translate
Empresa especializada em traduções técnicas

Dedicatória

AOS NOSSOS PACIENTES, que nos dão o privilégio de exercer nosso ofício; aos nossos alunos, residentes e colegas, com quem aprendemos; e às nossas mulheres — Mary, Shannon, Karen e June —, que nos apoiaram para tornar este livro possível.

Colaboradores

Andrew B. Adams, MD, PHD, Associate, Department of Surgery, Emory Transplant Center, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Imunobiologia e imunossupressão do transplante

Charles A. Adams, Jr., MD, Chief of Trauma and Surgical Critical Care, Rhode Island Hospital; Assistant Professor of Surgery, Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Cuidados intensivos em cirurgia

Ahmed Al-Mousawi, MD, Clinical Fellow, Burns & Critical Care, Shriners Burns Hospital for Children, Department of Surgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Metabolismo em pacientes cirúrgicos

Waddah B. Al-Refaie, MD, FACS, Co-Director, Minnesota Surgical Outcomes Workgroup, Associate Professor of Surgery and Staff Surgeon, Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University of Minnesota and Minneapolis VAMC, Minneapolis, Minnesota

Pâncreas exócrino

Nancy L. Ascher, MD, PHD, Professor and Chair, Department of Surgery, University of California at San Francisco, San Francisco, California

Transplante de fígado

Stanley W. Ashley, MD, Chief Medical Officer, Vice President for Medical Affairs, Brigham and Women's Hospital; Frank Sawyer Professor of Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Hemorragia gastrointestinal aguda

Paul S. Auerbach, MD, MS, FACEP, Redlich Family Professor of Surgery, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Mordidas e picadas

Brian Badgwell, MD, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Parede abdominal, umbigo, peritônio, mesentérios, omento e retroperitônio

Faisal G. Bakaeen, MD, FACS, Chief of Cardiothoracic Surgery, The Michael E. DeBakey VA Medical Center; Associate Professor, Cardiothoracic Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana

Philip S. Barie, MD, MBA, FIDSA, FCCM, FACS, Professor of Surgery and Public Health, Weill Cornell Medical College; Chief, Preston A. (Pep) Wade Acute Care Surgery Service, New York–Presbyterian Hospital–Weill Cornell Medical Center, New York, New York

Infecções cirúrgicas e uso de antibióticos

B. Timothy Baxter, MD, Professor of Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

Linfáticos

R. Daniel Beauchamp, MD, J.C. Foshee Distinguished Professor and Chairman, Section of Surgical Sciences, Professor of Surgery and Cell and Developmental Biology and Cancer Biology, Vanderbilt University School of Medicine; Surgeon-in-Chief, Vanderbilt University Hospital, Nashville, Tennessee

Segurança do paciente no período perioperatório

Yolanda Becker, MD, FACS, Professor of Surgery, Director, Kidney and Pancreas Program, Division of Transplant Surgery, University of Chicago, Chicago, Illinois

Transplante de rins e pâncreas

Paul R. Beery, MD, Clinical Assistant Professor, Department of Surgery, Ohio State University Grant Medical Center, Columbus, Ohio

Intervenção cirúrgica na paciente grávida

David H. Berger, MD, Professor of Surgery and Vice-Chair, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine; Operative Care Line Executive, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas

Cirurgia no paciente geriátrico

Joshua I.S. Bleier, MD, FACS, FASCRS, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Cólon e reto

Daniel Borja-Cacho, MD, HPB Fellow, Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Pâncreas exócrino

Howard Brody, MD, PHD, Director, Institute for the Medical Humanities; John P. McGovern Centennial Chair in Family Medicine, Family Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Ética e profissionalismo em cirurgia

Bruce D. Browner, MD, MS, FACS, Gray-Gossling Chair, Professor and Chairman Emeritus, Department of Orthopedic Surgery, New England Musculoskeletal Institute, University of Connecticut Health Center; Director of Orthopaedics, Hartford Hospital, Farmington, Connecticut

Tratamento de emergência dos traumatismos musculoesqueléticos

Thomas A. Buchholz, MD, FACR, Head, Division of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Doenças da mama

Brian B. Burkey, MD, FACS, Vice-Chairman and Section Head, Head and Neck Surgery and Oncology, Head and Neck Institute, Cleveland Clinic Foundation; Adjunct Professor, Department of Otolaryngology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Cabeça e pescoço

Kathleen E. Carberry, BSN, RN, MPH, Research Specialist—Clinical Outcomes, Center for Clinical Outcomes, Congenital Heart Surgery Service, Texas Children's Hospital, Houston, Texas

Cardiopatias congênitas

Charlie C. Cheng, MD, Assistant Professor, Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Doença oclusiva arterial periférica

Kenneth J. Cherry, Jr., MD, Professor, Department of Surgery, School of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

A aorta

Lori Choi, MD, Assistant Professor, Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Doença oclusiva arterial periférica

Danny Chu, MD, Associate Chief of Cardiothoracic Surgery, Operative Care Line, Michael E. DeBakey VA Medical Center; Assistant Professor of Surgery, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Texas Heart Institute/Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana

Dai H. Chung, MD, Professor and Chairman, Janie Robinson and John Moore Lee Endowed Chair, Department of Pediatric Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Cirurgia pediátrica

William G. Cioffi, MD, Surgeon-in-Chief, Department of Surgery, Rhode Island Hospital; Professor and Chairman of Surgery, Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Cuidados intensivos em cirurgia

Michael Coburn, MD, Professor and Chair, Scott Department of Urology, Baylor College of

Medicine; Carlton-Scott Chair in Urologic Education; Chief of Urology, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas

Cirurgia urológica
Marion E. Couch, MD, PHD, Associate Professor, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina

Cabeça e pescoço
Michael D'Angelica, MD, Associate Member, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Associate Attending Surgeon, Department of Surgery, Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases; Associate Professor, Department of Surgery, Cornell University, Weill Medical College, New York, New York

O fígado
Alan Dardik, MD, PHD, Associate Professor of Surgery, Yale University School of Medicine; Chief, Peripheral Vascular Surgery, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut

Cirurgia no paciente geriátrico
Merril T. Dayton, MD, Professor and Chairman, Department of Surgery, State University of New York–Buffalo; Chief of Surgery, Kaleida Health System, Buffalo General Hospital, Buffalo, New York

Complicações cirúrgicas
Jose J. Diaz, MD, CNS, FACS, FCCM, Professor of Surgery, Chief Acute Care Surgery, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland

Parede abdominal difícil; Procedimentos cirúrgicos à beira do leito
Quan-Yang Duh, MD, Professor of Surgery, University of California San Francisco; Surgical Service, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California

As glândulas adrenais
William D. Dutton, MD, CDR, MC, USN, Instructor of Surgery, Acute Care Surgery Fellow, Division of Trauma and Surgical Critical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Parede abdominal difícil
Timothy J. Eberlein, MD, Bixby Professor and Chairman of the Department of Surgery, Spencer T. and Ann W. Olin Distinguished Professor and Director, The Alvin J. Siteman Cancer Center, Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine; Surgeon-in-Chief, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri

Biologia do tumor e marcadores tumorais
James S. Economou, MD, PHD, Beaumont Professor of Surgery, Chief of Division of Surgical Oncology, Professor of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics, Professor of Molecular and Medical Pharmacology, UCLA School of Medicine; Vice Chancellor for Research, University of California, Los Angeles, California

Imunologia e imunoterapia tumoral
E. Christopher Ellison, MD, Robert M. Zollinger Professor and Chair, Department of Surgery, Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio

Intervenção cirúrgica na paciente grávida
Steven R.T. Evans, MD, Professor of Surgery, Chief Medical Officer and Vice President for Medical Affairs, Georgetown University Hospital, Washington, DC

Sistema biliar
B. Mark Evers, MD, Professor and Vice-Chair for Research, Department of Surgery, Director, Lucille P. Markey Cancer Center, Markey Cancer Foundation Endowed Chair, Physician-in-Chief, Oncology Service Line UK Healthcare, The University of Kentucky, Lexington, Kentucky

Intestino delgado

Farhood Farjah, MD, MPH
Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington
Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica
Mitchell P. Fink, MD, Professor, Departments of Surgery and Anesthesiology, Vice-Chair of Department of Surgery, UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California

A resposta inflamatória
Nicholas A. Fiore, II, MD, FACS, Cy-Fair Hand and Wrist, Houston, Texas

Cirurgia da mão

David R. Flum, MD, MPH
Professor of Surgery and Adjunct Professor of Health Services and Pharmacy, Director of the Surgical Outcomes Research Center, University of Washington, Seattle, Washington
Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica
Yuman Fong, MD, Murray F. Brennan Chair in Surgery, Department of Surgery, Division of Hepatopancreatobiliary Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Surgery, Weill Cornell Medical Center, New York, New York

O fígado
Charles D. Fraser, Jr., MD, Chief and The Donovan Chair in Congenital Health Surgery, Surgeon-in-Chief, Texas Children's Hospital; Professor of Surgery and Pediatrics, Susan V. Clayton Chair in Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Cardiopatias congênitas
Julie A. Freischlag, MD, The William Steward Halsted Professor and Chair, Department of Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Doença venosa
Gerald M. Fried, MD, CM, FRCS(C), FACS, FCAHS, Adair Family Professor and Chairman, Department of Surgery, McGill University; Surgeon-in-Chief, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

Tecnologia emergente em cirurgia: informática, robótica e eletrônica
Robert D. Fry, MD, Emilie and Roland deHellebranth Professor of Surgery, Chief of the Division of Colon and Rectal Surgery, University of Pennsylvania Health System; Chairman, Department of Surgery, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Cólon e reto
David A. Fullerton, MD, Head, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

Doença cardíaca adquirida: valvular
Jaime Gasco, MD, Assistant Professor, Division of Neurological Surgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Neurocirurgia
Gerd G. Gauglitz, MMS, MD, Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany

Queimaduras
Jason P. Glotzbach, MD, Postdoctoral Research Fellow, Stanford University Department of Surgery, Stanford, California; General Surgery Resident, University of North Carolina Department of Surgery, Chapel Hill, North Carolina

Medicina regenerativa
S. Peter Goedegebuure, PHD, Research Associate Professor, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Biologia do tumor e marcadores tumorais
Raja R. Gopaldas, MD, Assistant Professor of Cardiothoracic Surgery, Hugh E. Stephenson Department of Surgery, University of Missouri-Columbia School of Medicine, Columbia, Missouri

Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana
Marjorie C. Green, MD, Associate Professor of Medicine and Internist, Department of Breast Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Doenças da mama
Oliver L. Gunter, MD, Assistant Professor, Division of Trauma and Surgical Critical Care, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Procedimentos cirúrgicos à beira do leito
Geoffrey C. Gurtner, MD, FACS, Professor and Associate Chair of Surgery, Stanford University Department of Surgery, Stanford, California

Medicina regenerativa
Fadi Hanbali, MD, FACS, Assistant Professor of Neurosurgery, Texas Tech University Health Science Center, El Paso, Texas

Neurocirurgia
John B. Hanks, MD, C. Bruce Morton Professor and Chief, Division of General Surgery, Department of Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

Tireoide
Alden H. Harken, MD, Chairman, Department of Surgery, University of California at San Francisco (East Bay), San Francisco, California

Doença cardíaca adquirida: valvular
Jennifer A. Heller, MD, Assistant Professor of Surgery, Director of Johns Hopkins Vein Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland

Doença venosa
David N. Herndon, MD, FACS, Chief of Staff, Shriners Burns Hospital for Children; Professor of Surgery and Jesse H. Jones Distinguished Chair in Burn Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Metabolismo em pacientes cirúrgicos; Queimaduras
Michael S. Higgins, MD, MPH, Professor, Department of Anesthesiology, Surgery and Biomedical Informatics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Segurança do paciente no período perioperatório
Asher Hirshberg, MD, FACS, Professor of Surgery, State University of New York Downstate College of Medicine; Director of Emergency Vascular Surgery, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York

O papel do cirurgião em incidentes com elevado número de vítimas
Ginger E. Holt, MD, Associate Professor, Department of Orthopaedic Surgery, Vanderbilt Orthopaedic Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Tumores ósseos
Michael D. Holzman, MD, MPH, Associate Professor of Surgery and Lester and Sara Jayne Williams Chair in Academic Surgery, General Surgery Division, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

O baço
Kelly K. Hunt, MD, Hamill Foundation Distinguished Professor of Surgery, Chief of Surgical Breast Oncology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Doenças da mama
Patrick G. Jackson, MD, Chief of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Georgetown University Hospital, Washington, DC

Sistema biliar
Eric H. Jensen, MD, Assistant Professor of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Pâncreas exócrino
Marc Jeschke, MD, PHD, FACS, FRCSC, Director, Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre; Associate Professor, Department of Surgery, Division of Plastic Surgery, University of Toronto; Senior Scientist, Sunnybrook Research Institute, Toronto, Ontario, Canada

Queimaduras
Howard W. Jones, III, MD, Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Cirurgia ginecológica
Allan D. Kirk, MD, PHD, Professor, Department of Surgery, Emory University School of

Medicine, Atlanta, Georgia

Imunobiologia e imunossupressão do transplante
Kimberly S. Kirkwood, MD, FACS, Professor of Surgery, Department of Surgery, University of California at San Francisco, San Francisco, California

O apêndice
Sae Hee Ko, MD, Postdoctoral Research Fellow, Stanford University Department of Surgery, Stanford, California; General Surgery Resident, University of Pittsburgh Department of Surgery, Pittsburgh, Pennsylvania

Medicina regenerativa
Tien C. Ko, MD, Jack H. Mayfield, M.D. Distinguished Professor in Surgery; Vice Chairman for Harris County Hospital District, The University of Texas Health Science Center; Chief of Surgery, Lyndon B. Johnson General Hospital, Houston, Texas

Biologia molecular e celular
Seth B. Krantz, MD, Research Fellow, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center and the Department of Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Estômago
Mahmoud N. Kulaylat, MD, Associate Professor of Surgery, Department of Surgery, State University of New York–Buffalo, Buffalo General Hospital, Buffalo, New York

Complicações cirúrgicas
Terry C. Lairmore, MD, Professor of Surgery and Director, Division of Surgical Oncology, Scott and White Memorial Hospital and Clinic, Texas A&M University System Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas

Síndromes de neoplasia endócrina múltipla
Christian P. Larsen, MD, DPHIL, Joseph B. Whitehead Professor and Chairman of Surgery; Associate Vice-President and Executive Director, Emory Transplant Center, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Imunobiologia e imunossupressão do transplante
Mimi Leong, MD, MS, Assistant Professor, Plastic Surgery Division, Baylor College of Medicine; Staff Physician, Section of Plastic Surgery, Operative Care Line, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Houston, Texas

Cicatrização de feridas
Michael T. Longaker, MD, MBA, FACS, Deane P. and Louise Mitchell Professor and Vice-Chair in Department of Surgery, Co-Director of Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Director of Program in Regenerative Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

Medicina regenerativa
Robert R. Lorenz, MD, MBA, Medical Director Payment Reform, Risk & Contracting; Head and Neck Surgery, Laryngotracheal Reconstruction and Oncology, Head and Neck Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Cabeça e pescoço
John Maa, MD, Assistant Professor, Department of Surgery, University of California at San Francisco, San Francisco, California

O apêndice
Najjia N. Mahmoud, MD, Associate Professor of Surgery, Department of Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Cólon e reto
David M. Mahvi, MD, James R Hines Professor, Department of Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Estômago
Mary S. Maish, MD, MPH, Associate Professor of Surgery, Director of the UCLA Center for Esophageal Disorders, UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California

Esôfago
Mark A. Malangoni, MD, Associate Executive Director; American Board of Surgery, Philadelphia, Pennsylvania

Hérnias
David J. Maron, MD, MBA, Associate Director of Colorectal Surgery Residency Program, Staff Surgeon, Department of Colorectal Surgery, Cleveland Clinic Florida, Weston, Florida

Cólon e reto
Silas T. Marshall, MD, Resident, Department of Orthopaedic Surgery, University of Connecticut, Farmington, Connecticut

Tratamento de emergência dos traumatismos musculoesqueléticos
Abigail E. Martin, MD, Assistant Professor of Surgery, Divisions of Pediatric General Surgery and Abdominal Transplant Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Transplante de intestino delgado
R. Shayn Martin, MD, Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Wake Forest School of Medicine; Director, Surgical Critical Care, Wake Forest Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina

Manejo do trauma agudo
Nader Massarweh, MD, MPH, Surgical Resident, Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington

Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica
Addison K. May, MD, Professor of Surgery and Anesthesiology, Division of Trauma and Surgical Critical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Procedimentos cirúrgicos à beira do leito
Mary H. Mcgrath, MD, MPH, FACS, Professor, Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, California

Cirurgia plástica
Shaun Mckenzie, MD, Assistant Professor, University of Kentucky Department of Surgery, Markey Cancer Center, Lexington, Kentucky

Intestino delgado
Kelly M. Mcmasters, MD, PHD, Ben A. Reid, Sr. M.D. Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky

Melanoma e malignidade cutânea
J. Wayne Meredith, MD, FACS, Richard T. Meyers Professor and Chair, Department of Surgery, Wake Forest University School of Medicine; Chief of Surgery, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina

Manejo do trauma agudo
Dean J. Mikami, MD, Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio

Intervenção cirúrgica na paciente grávida
Richard S. Miller, MD, FACS, Professor of Surgery, Chief of the Division of Trauma and Surgical Critical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Parede abdominal difícil
Aaron Mohanty, MD, Assistant Professor, Pediatric Neurosurgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Neurocirurgia
Jeffrey F. Moley, MD, Professor of Surgery, Department of Surgery, Chief, Section of Endocrine and Oncologic Surgery, Washington University School of Medicine; Associate Director, Alvin Siteman Cancer Center; Attending Surgeon, Surgical Service, St. Louis VA Medical Center, St. Louis, Missouri

Síndromes de neoplasia endócrina múltipla
Kevin Murphy, MD, MCH, FRCS(PLAST.), Hand Surgery Fellow, Division of Plastic Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Cirurgia da mão
Elaine E. Nelson, MD, FACEP, Chairman, Department of Emergency Medicine, Regional Medical Center of San Jose, San Jose, California

Mordidas e picadas
Heidi Nelson, MD, Fred C. Andersen Professor, Department of Surgery, Chair Division of Surgery Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Ânus
David Netscher, MD, Clinical Professor, Division of Plastic Surgery; Professor, Department of Orthopedic Surgery, Baylor College of Medicine; Adjunct Professor of Clinical Surgery (Plastic Surgery), Weill Medical College, Cornell University; Chief of Hand Surgery, St. Luke's Episcopal Hospital; Chief of Plastic Surgery, VA Medical Center, Houston, Texas

Cirurgia da mão
Leigh Neumayer, MD, Professor of Surgery, Department of Surgery, University of Utah; Jon and Karen Huntsman Presidential Professor in Cancer Research, Huntsman Cancer Institute; Co-Director, Multidisciplinary Breast Program, Huntsman Cancer Hospital, Salt Lake City, Utah

Princípios de pré-operatório e transoperatório
Robert L. Norris, MD, Professor, Department of Surgery and Chief, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Mordidas e picadas
Brant K. Oelschlager, MD, FACS, Byers Endowed Professor of Esophageal Research, Chief, Gastrointestinal and General Surgery and Center for Videoendoscopic Surgery, University of Washington, Seattle, Washington

Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico
Joel T. Patterson, MD, Associate Professor of Neurosurgery and Otolaryngology, Samuel R. Snodgrass, MD Professorship in Neurosurgery, Chief and Program Director, Division of Neurosurgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Neurocirurgia
Carlos A. Pellegrini, MD, FACS, FRCSI(HON), The Henry N. Harkins Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington

Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico
Rebecca P. Petersen, MD, MSC, Senior Fellow and Acting Instructor, Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington

Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico
Linda G. Phillips, MD, Truman G. Blocker, Jr., MD, Distinguished Professor and Chief, Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Cicatrização de feridas; Reconstrução da mama
Iraklis I. Pipinos, MD, Professor, Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

Linfáticos
Jason Pomerantz, MD, Assistant Professor, Department of Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, California

Cirurgia plástica
Russell G. Postier, MD, John A. Schilling Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma

Abdome agudo
Donald S. Prough, MD, Professor and Chair, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente
Joe B. Putnam, Jr., MD, Ingram Professor of Surgery, Chairman of Department of Thoracic Surgery, Professor of Biomedical Informatics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Pulmão, parede torácica, pleura e mediastino
Peter Rhee, MD, MPH, DMCC, Professor of Surgery and Molecular Cellular Biology, Chief of Trauma, Critical Care and Emergency Surgery, University of Arizona, Tucson, Arizona

Choque, eletrólitos e fluido
Taylor S. Riall, MD, PHD, Associate Professor, John Sealy Distinguished Chair in Clinical Research, Department of Surgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Pâncreas endócrino
William O. Richards, MD, Professor and Chair, Department of Surgery, University of South Alabama College of Medicine, Mobile, Alabama

Obesidade mórbida
Noe A. Rodriguez, MD, Post-Doctoral Fellow Burn Research, Department of Surgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Metabolismo em pacientes cirúrgicos
Kendall R. Roehl, MD, Assistant Professor, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Texas A&M Health Sciences Center, Scott and White Hospital Clinics, Temple, Texas

Reconstrução da mama
Michael J. Rosen, MD, Chief of Gastrointestinal Surgery, Director Case Comprehensive Hernia Center Department of Surgery, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio

Hérnias
Ronnie A. Rosenthal, MD, Professor of Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven and Chief, Surgical Service, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut

Cirurgia no paciente geriátrico
Ira Rutkow, MD, MPH, DRPH, Clinical Professor of Surgery, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey

História de cirurgia
Leslie J. Salomone, MD, Clinical Endocrinologist, Jacksonville, Florida

Tireoide
Herbert S. Schwartz, MD, Professor and Chairman, Department of Orthopaedic Surgery, Vanderbilt Orthopaedic Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Tumores ósseos
Steven R. Shackford, MD, FACS, Professor Emeritus, Department of Surgery, College of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont

Trauma vascular
Julia Shelton, MD, Resident, Department of General Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

O baço
Edward R. Sherwood, MD, PHD, Professor, James F. Arens Endowed Chair, Vice Chair for Research, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente
Jason K. Sicklick, MD, Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Moores UCSD Cancer Center, University of California at San Diego, La Jolla, California

O fígado
Michael B. Silva, Jr., MD, Fred J. and Dorothy E. Wolma Professor in Vascular Surgery, Professor of Radiology, Chief, Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Director, Texas Vascular Center, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Doença oclusiva arterial periférica
Samuel Singer, MD, Chief, Gastric and Mixed Tumor Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Sarcomas de partes moles
Michael J. Sise, MD, Clinical Professor of Surgery, University of California, San Diego School of Medicine; Medical Director, Division of Trauma, Scripps Mercy Hospital, San Diego, California

Trauma vascular
Philip W. Smith, MD, Assistant Professor of Surgery, Endocrine and General Surgery, Department of Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

Tireoide
Julie Ann Sosa, MD, MA, FACS, Associate Professor of Surgery and Medicine (Medical Oncology), Divisions of Endocrine Surgery and Surgical Oncology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

As glândulas paratireoides
Ronald A. Squires, MD, Professor, Department of Surgery, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma

Abdome agudo
Michael Stein, MD, Director of Trauma, Rabin Medical Center, Petach Tivka, Israel

O papel do cirurgião em incidentes com elevado número de vítimas
Andrew Stephen, MD, Staff, Division of Trauma and Surgical Critical Care, Rhode Island Hospital; Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Cuidados intensivos em cirurgia
Ronald M. Stewart, MD, Professor and Chair, Jocelyn and Joe Straus Endowed Chair, Department of Surgery, University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, Texas

Mordidas e picadas
Debra L. Sudan, MD, Professor of Surgery and Pediatrics, Division Chief Abdominal Transplant Surgery, Vice-Chair for Clinical Operations, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Transplante de intestino delgado
Marcus C.B. Tan, MBBS(HONS), Resident in General Surgery, Department of Surgery, Barnes-Jewish Hospital, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri

Biologia do tumor e marcadores tumorais
Ali Tavakkolizadeh, MD, Associate Surgeon, Brigham and Women's Hospital; Assistant Professor of Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Hemorragia gastrointestinal aguda
James S. Tomlinson, MD, PHD, Assistant Professor of Surgery, Division of Surgical Oncology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California

Princípios de pré-operatório e transoperatório
Courtney M. Townsend, Jr., MD, Professor and John Woods Harris Distinguished Chairman, Robertson-Poth Distinguished Chair in General Surgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Pâncreas endócrino
Margaret C. Tracci, MD, JD, Assistant Professor, Division of Vascular and Endovascular Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

A aorta
Richard H. Turnage, MD, Academic Affiliation; Professor and Chairman; University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS); Little Rock, Arkansas

Parede abdominal, umbigo, peritônio, mesentérios, omento e retroperitônio
Robert Udelsman, MD, MBA, William H. Carmalt Professor of Surgery and Oncology and Chairman, Department of Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

As glândulas paratireoides
Marshall M. Urist, MD, Champ Lyons Professor and Vice-Chairman, Department of Surgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

Melanoma e malignidade cutânea
Cheryl E. Vaiani, PHD, Assistant Professor, Clinical Ethicist, Institute for the Medical Humanities, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Ética e profissionalismo em cirurgia
Daniel Vargo, MD, FACS, Associate Professor, Department of Surgery, University of Utah School

of Medicine, Salt Lake City, Utah

Princípios de pré-operatório e transoperatório
Selwyn M. Vickers, MD, FACS, Jay Phillips Professor and Chairman, Department Chair, Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Pâncreas exócrino
Bradon J. Wilhelmi, MD, Leonard Weiner Endowed Professor, Chief of Plastic Surgery, Residency Program Director, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Louisville, Louisville, Kentucky

Reconstrução da mama
Courtney G. Williams, MD, Associate Professor, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente
Felicia N. Williams, MD, Chief Resident, Department of Surgery, East Carolina University, Pitt County Memorial Hospital, Greenville, North Carolina

Queimaduras
James C. Yang, MD, Senior Investigator, Surgery Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Imunologia e imunoterapia tumoral
Michael W. Yeh, MD, FACS, Associate Professor of Surgery and Medicine (Endocrinology), Chief, Section of Endocrine Surgery, UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California

As glândulas adrenais

Prefácio

"Muitos homens iniciaram uma nova era na sua vida a partir da leitura de um livro".

Henry David Thoreau (1817-1862)

Esta 19ª edição de *Sabiston Tratado de Cirurgia,* a quarta editada pelo Dr. Townsend e seus coeditores, Drs. Maddox, Beauchamp e Evers, prolonga a tradição da excelência e liderança do tratado iniciado há 18 edições. A ênfase na relevância clínica e nos resultados característicos das edições anteriores foi aprimorada pelo acréscimo de três novos capítulos sobre transplante de órgãos, dois novos capítulos na seção vascular: "A aorta" e "Doença Oclusiva Arterial Periférica" e novos capítulos sobre os tópicos inovadores da imunologia e imunoterapia tumoral e da "parede abdominal difícil". Outros capítulos foram enriquecidos pela inclusão das últimas informações sobre biomateriais, questões de captação de órgãos, terapia genética específica, tumores biliares, tumores do sistema urinário e simulação na cirurgia. Além disso, outros conteúdos foram revisados para aumentar o foco na prática baseada em evidência pela cobertura da eficácia comparativa e da terapia específica do paciente.

O recrutamento de mais de 50 novos autores e coautores garantiu a atualidade do texto, certificou a exibição completa da tecnologia de ponta e renovou a valiosa coleção de ilustrações que, por tradição, amplificaram e corroboraram o texto. Os autores disponibilizaram mais de 400 perguntas de autoavaliação que irão auxiliar o leitor na preparação e no alcance bem-sucedido da recertificação.

Como ocorreu com a edição anterior, a compra do livro impresso desta edição dá livre acesso ao produto on-line "Expert Consult", em inglês, que inclui texto e arte completos, atualizações (artigos de jornal selecionados pelos editores e autores e atrelados aos tópicos dos capítulos), questões de revisão do conselho e vídeos sobre os tópicos variando da efusão pleural para o transplante de mão e substituição aórtica total. Esta 19ª edição do Sabiston integra com sucesso as mídias impressas e eletrônicas para fornecer cobertura completa da prática cirúrgica. O uso completo de todos os recursos deste texto irá aumentar a prática em cirurgia baseada em evidência, facilitar as atividades de recertificação do leitor e promover a aquisição e a manutenção das competências profissionais do leitor. Em resumo, este é um texto que certamente, como previsto por Thoreau, irá lançar cada leitor a uma nova era em sua vida cirúrgica.

Basil A. Pruitt, Jr., MD, FACS, FCCM

Apresentação

A CIRURGIA CONTINUA A EVOLUIR à medida que novas tecnologias, técnicas e conhecimentos são incorporados ao tratamento cirúrgico dos pacientes. A 19ª edição de *Sabiston Tratado de Cirurgia* reflete essas mudanças e novas informações interessantes. Incorporamos oito novos capítulos e mais de 77 novos autores para garantir que as informações mais atuais fossem apresentadas. Por exemplo, a segurança é primordial no atendimento de nossos pacientes cirúrgicos; nosso capítulo sobre segurança descreve os papéis e as responsabilidades do cirurgião para garantir a segurança. Incluímos um novo capítulo sobre o tratamento da parede abdominal difícil, que pode ser um problema incômodo até mesmo para o cirurgião mais experiente. A cirurgia a distância, usando robótica e tecnologia de teletutorial (*telementoring*), tornou-se realidade, e as técnicas minimamente invasivas estão sendo usadas em quase todos os procedimentos invasivos. Esta nova edição revisou e aprimorou os capítulos atuais para refletir sobre essas mudanças. Por fim, atualizamos extensivamente os capítulos lidando com os aspectos básicos da ciência que são importantes para os cirurgiões e, em muitos casos, representam os avanços científicos com os quais os cirurgiões lidam quando estão no comando. Isso é mais evidente nos capítulos sobre biologia tumoral e imunologia tumoral, imunologia do transplante e a área rapidamente emergente da medicina regenerativa.

A meta principal desta nova edição é manter o tratado como a obra mais completa, útil, legível e compreensível que apresenta os princípios e técnicas da cirurgia. Ele é criado para ser igualmente útil para os alunos, estagiários e especialistas na área. Estamos comprometidos em manter esta tradição de excelência que se iniciou em 1936. Afinal de contas, a cirurgia continua sendo uma disciplina em que o conhecimento e a habilidade de um cirurgião unem-se para o bem-estar de todos os pacientes.

COURTNEY M. TOWNSEND JR., MD

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer as inestimáveis contribuições do editor Paul Waschka, dos coordenadores de publicação Karen Martin, Steve Schuenke, Eileen Figueroa e à administradora Barbara Petit. Seu dedicado profissionalismo, tenazes esforços e agradável cooperação não têm comparação. Eles realizaram o que foi necessário, muitas vezes em prazos curtos ou instantâneos, e foram vitais para a conclusão bem-sucedida do empreendimento.

Nossos autores, autoridades respeitadas em seus campos de atuação, todos médicos e cirurgiões, fizeram um excelente trabalho compartilhando seu rico conhecimento.

Gostaríamos, também, de agradecer o profissionalismo dos nossos colaboradores na Elsevier: Maureen R. Iannuzzi, Gerente de Desenvolvimento de Conteúdo; Louis Forgione, Designer Sênior; Rachel E. McMullen, Gerente de Projetos Sênior; Catherine Jackson, Gerente de Serviços de Publicação; e Judith Fletcher, Diretora de Desenvolvimento de Conteúdo Geral.

SEÇÃO 1

Princípios básicos da cirurgia

OUTLINE

Capítulo 1: História da cirurgia

Capítulo 2: Ética e profissionalismo em cirurgia

Capítulo 3: Biologia molecular e celular

Capítulo 4: A resposta inflamatória

Capítulo 5: Choque, eletrólitos e fluido

Capítulo 6: Metabolismo em pacientes cirúrgicos

Capítulo 7: Cicatrização de feridas

Capítulo 8: Medicina regenerativa

Capítulo 9: Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica

Capítulo 10: Segurança do paciente no período perioperatório

CAPÍTULO 1

História da cirurgia

Ira Rutkow

A IMPORTÂNCIA DE SE COMPREENDER A HISTÓRIA DA CIRURGIA
INÍCIO DO SÉCULO XX
ERA MODERNA
DESTAQUES CIRÚRGICOS DO SÉCULO XX
TENDÊNCIAS FUTURAS

A importância de se compreender a história da cirurgia

Continua sendo uma questão retórica se a compreensão da história da cirurgia é importante para o amadurecimento, o treinamento e a educação continuada de um cirurgião. Por outro lado, é incontestável o valor heurístico que uma apreciação da história proporciona no desenvolvimento de gostos humanísticos, literários e filosóficos agregados. Claramente, o estudo da medicina é um processo de aprendizado de toda uma vida, que deve ser uma experiência agradável e recompensadora. Para o cirurgião, o estudo da história da cirurgia pode contribuir para tornar esse esforço educacional mais prazeroso, e pode proporcionar constante revigoramento. Acompanhar a evolução do que se faz no dia a dia e compreender isso a partir de uma perspectiva histórica é um objetivo invejável. Na realidade, não existe maneira de separar a cirurgia dos dias atuais e a nossa própria prática clínica das experiências de todos os cirurgiões anteriores e de todo o tempo que veio antes. Para o cirurgião iniciante, é uma aventura magnífica apreciar o que ele está aprendendo atualmente dentro do contexto de instituições culturais, econômicas, políticas e sociais do passado e do presente. O médico praticante irá descobrir que o estudo da profissão – lidando, como é necessário, com todos os aspectos da condição humana – oferece uma excelente oportunidade de abordar conceitos clínicos atuais de uma maneira nova.

Ao estudarmos o passado da nossa profissão, certamente é mais fácil relacioná-la à história da moderna cirurgia dos últimos 100 anos do que às práticas aparentemente primitivas dos períodos anteriores, porque quanto mais perto do presente, mais provável que as práticas cirúrgicas se assemelhem às práticas atuais. Entretanto, escrever a história da cirurgia moderna é, em muitos aspectos, mais difícil do que descrever o desenvolvimento da cirurgia antes do final do século XIX. Uma razão significativa para essa dificuldade é a sempre crescente marcha do desenvolvimento científico, assim como a fragmentação inexorável (*i. e.,* especialização e subespecialização) dentro da profissão. A arte da cirurgia está em constante evolução, e quanto mais rápida a mudança, mais difícil a obtenção de uma perspectiva histórica satisfatória. Apenas períodos longos no tempo possibilitam uma análise histórica verdadeiramente válida.

Relação Histórica entre Cirurgia e Medicina

Apesar das aparências externas, foi só nas últimas décadas do século XIX que o cirurgião de fato emergiu como especialista dentro da arena inteira da medicina com um todo para se tornar médico respeitado e reconhecido. Da mesma maneira, apenas nas primeiras décadas do século XX a cirurgia alcançou um *status* para ser considerada uma profissão de sucesso. Antes disso, o escopo da cirurgia era limitado. Os cirurgiões, ou pelo menos os médicos que se intitulavam *cirurgiões,* fossem por formação universitária ou treinados como aprendizes particulares, quando muito tratavam apenas fraturas simples, deslocamentos e abscessos, e algumas vezes realizavam amputações com destreza, mas com altas taxas de mortalidade.

Eles conseguiam ligar grandes artérias de aneurismas acessíveis e realizavam tentativas heroicas de excisar tumores externos. Alguns indivíduos se especializaram no tratamento de fístulas anais, hérnias, cataratas e cálculos renais. Eram feitas tentativas malsucedidas de redução de hérnias encarceradas ou estranguladas e, de forma hesitante, colostomias ou ileostomias rudimentares eram criadas pela simples incisão da pele sobre uma massa intra-abdominal em expansão, representando o estádio terminal de uma obstrução intestinal de longa evolução. Fraturas cominutivas dos membros, com sepse concomitante, eram quase sempre intratáveis, com uma morbidade crescente representando o desfecho cirúrgico. Embora alguns cirurgiões audaciosos tentassem incisar o abdome, na esperança de seccionar bridas e aderências, as operações abdominais e outros tipos de cirurgia intracorpo eram quase desconhecidos.

Apesar disso tudo, incluindo a ignorância sobre anestesia e antissepsia, o resultado usual do paciente sofrendo por causa dos efeitos de uma operação ou sucumbindo a ela (ou ambos), a cirurgia foi, por muito tempo, considerada uma terapia importante e clinicamente válida. Mesmo parecendo paradoxal, em vista da natureza aterradora da intervenção cirúrgica, de seu limitado escopo técnico e de suas consequências danosas antes do desenvolvimento das modernas condições, isso é explicado pelo simples fato de que os procedimentos cirúrgicos eram, em geral, realizados apenas para dificuldades externas que exigiam um diagnóstico anatômico objetivo. Os cirurgiões ou seguidores da causa cirúrgica viam o que precisava ser reparado (p. ex., abscessos, ossos quebrados, tumores volumosos, cataratas, hérnias) e tratavam o problema de uma maneira racional para a época. Por outro lado, o médico era forçado a prestar tratamento empírico para processos de doença que não eram visíveis e tampouco compreendidos. Afinal, é uma tarefa difícil tratar os sintomas de doenças como artrite, asma, insuficiência cardíaca e diabetes, para citar algumas, se não houver compreensão científica ou conhecimento intrínseco do que constitui suas bases patológica e fisiológica.

Com os grandes avanços feitos na anatomia patológica e na fisiologia experimental durante o século XVIII e na primeira parte do século XIX, os médicos logo adotariam um ponto de vista terapêutico que há tempos já era prevalente entre os cirurgiões. Não era mais uma questão de apenas tratar sintomas; o problema patológico real podia, por fim, ser compreendido. Os processos de doença interna que se manifestavam por sinais externos difíceis de tratar eram finalmente descritos via experimentação baseada na fisiologia, ou vistos patologicamente através das lentes de um microscópio. Como essa reorientação da medicina interna ocorreu em um tempo relativamente curto e trouxe resultados extraordinários na classificação, no diagnóstico e no tratamento das doenças, a rápida ascensão da medicina interna da metade do século XIX parece ser mais impressionante do que o avanço estável, mas muito lento, da cirurgia. Em uma aparente contradição da realidade científica e social da metade do século XIX, a medicina surgiu como o ramo mais progressivo, seguida pela cirurgia. A arte e a habilidade da cirurgia, para todas as suas possibilidades práticas, seriam muito restritas até a descoberta da anestesia, em 1846, e uma compreensão e aceitação da necessidade de antissepsia e assepsia cirúrgicas durante os anos de 1870 e 1880. Contudo, os cirurgiões nunca precisaram de uma revolução diagnóstica e patológica como ocorreu com os médicos. Apesar da imperfeição de seu conhecimento científico, o cirurgião da era pré-moderna curou com alguma confiança técnica.

Essa gradual evolução da cirurgia foi acelerada nos anos de 1880 e 1890 por uma rápida introdução de surpreendentes avanços técnicos que se baseavam em um simples axioma culminante – os quatro pré-requisitos clínicos fundamentais que eram exigidos para que uma operação pudesse ser considerada um verdadeiro procedimento terapêutico viável finalmente identificados e compreendidos:

1. Conhecimento da anatomia humana
2. Método para controlar a hemorragia e manter a hemostasia intraoperatória
3. Anestesia para permitir a realização de procedimentos sem dor
4. Explicação da natureza da infecção, juntamente com a elaboração de métodos necessários para obter um ambiente antisséptico e asséptico na sala de operação

Os dois primeiros pré-requisitos foram essencialmente solucionados no século XVI, mas os dois últimos só foram resolvidos completamente nas últimas décadas do século XIX. Por sua vez, a ascensão da cirurgia científica do século XX iria unificar a profissão e possibilitar que aquilo que sempre tinha sido arte e habilidade se tornasse uma vocação a ser aprendida. A pós-graduação padronizada em educação cirúrgica e os programas de treinamento puderam ser estabelecidos para ajudar a produzir um quadro de médicos cientificamente instruídos. Além disso, em uma rejeição final a um passado não científico, laboratórios de pesquisa cirúrgica básica estabelecidos mais recentemente ofereceram os meios de provar ou refutar as últimas teorias, ao mesmo tempo em que proporcionam um campo de teste para audaciosas e excitantes descobertas clínicas.

Conhecimento da Anatomia Humana

Poucos indivíduos tiveram influência tão avassaladora na história da cirurgia como o belga, nascido em Bruxelas, Andreas Vesalius (1514-1564; Fig. 1-1). Como professor de anatomia e cirurgia em Pádua, na Itália, Vesalius ensinou que a anatomia humana podia ser aprendida apenas pelo estudo das estruturas reveladas pela dissecção humana. Em particular, seu grande tratado de anatomia, *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* (1543), proporcionou uma descrição mais detalhada e completa da anatomia humana do que qualquer um de seus ilustres antecessores. Mais importante, Vesalius corrigiu erros nos ensinamentos anatômicos tradicionais divulgados 13 séculos antes por autoridades gregas e romanas, cujos achados se baseavam em dissecções em animais, em vez de em seres humanos. Ainda mais radical foi a declaração de Vesalius de que a dissecção anatômica deve ser feita pelos próprios médicos-cirurgiões – uma renúncia direta à antiga doutrina de que a dissecção era uma tarefa pavorosa e repulsiva a ser realizada por um indivíduo como um servente, enquanto o médico-cirurgião, empoleirado no alto, instruía a partir de um texto ortodoxo de anatomia. Esse princípio de educação ativa seria a contribuição mais importante e duradoura de Vesalius para o ensino de anatomia. A *literae scriptae* em latim de Vesalius garantiu sua acessibilidade aos mais bem conhecidos médicos e cientistas da época. O latim era a língua da "intelligentsia", e a *Fabrica* tornou-se imediatamente popular, de modo que era natural que, nos dois séculos seguintes, o trabalho passasse por numerosas adaptações, edições e revisões, embora sempre permanecendo um texto de anatomia com as características originais de seu autor.

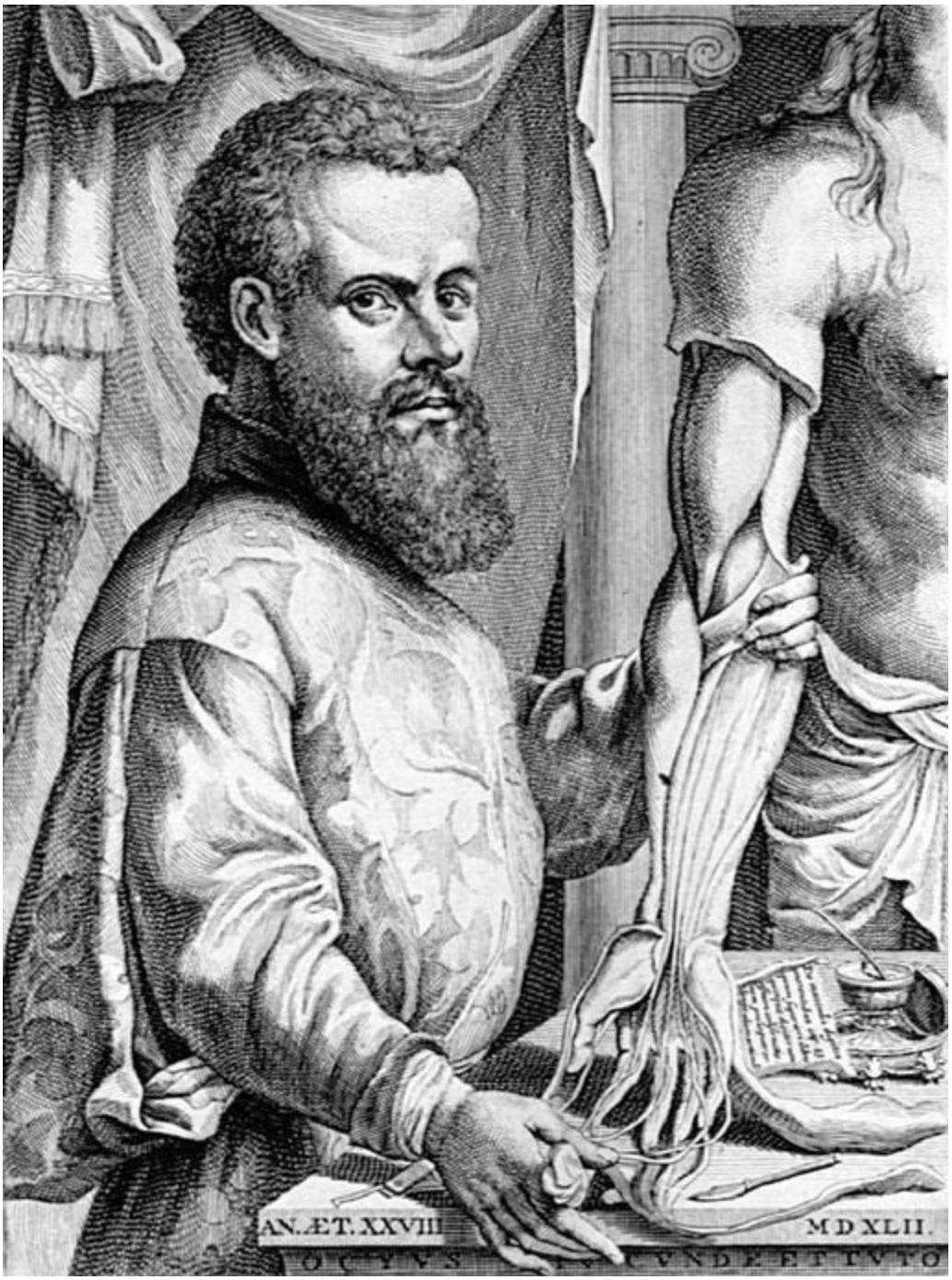


FIGURA 1-1 Andreas Vesalius (1514-1564).

Método para Controle da Hemorragia

A posição de Ambroise Paré (1510-1590) na evolução da cirurgia ainda tem grande importância (Fig. 1-2). Ele desempenhou o principal papel no revigoramento e na atualização da cirurgia da Renascença, e representa o corte do vínculo remanescente entre as técnicas e o pensamento cirúrgico dos antigos e o impulso em direção a eras mais modernas. De 1536 até antes de sua morte, Paré estava engajado como cirurgião militar, período em que ele acompanhou diferentes campanhas militares francesas em suas expedições, ou realizou intervenções cirúrgicas em ambiente civil em Paris. Embora outros cirurgiões tenham feito observações semelhantes sobre as dificuldades e o absurdo do uso de óleo fervente como forma de cauterizar ferimentos frescos por arma de fogo, a utilização por Paré de um emoliente menos irritante à base de gema de ovo, óleo de rosa e terebintina lhe trouxe fama e glória duradouras. Sua

capacidade de expor tal achado em uma série de livros-texto, todos escritos em francês, possibilitou que seus escritos atingissem mais do que apenas a elite educada. Entre as importantes observações de Paré incluía-se a de que, ao realizar uma amputação, era mais eficaz ligar os vasos sanguíneos individualmente do que tentar controlar a hemorragia por meio de ligadura em massa de tecido ou com óleo quente. Descrita em seu *Dix Livres de la Chirurgie avec le Magasin des Instruments Necessaires à Icelle* (1564), a extremidade seccionada ou livre de um vaso sanguíneo era duplamente ligada e se permitia que a ligadura ficasse imperturbada *in situ* até que se desprendesse, como resultado de supuração local. Paré humildemente atribuía a Deus seu sucesso com os pacientes, como observado em seu famoso mote, *Je le pansay. Dieu le guérit,* – ou seja, "Eu tratei dele. Deus o curou."

FIGURA 1-2 Ambroise Paré (1510-1590).

Bases Fisiopatológicas das Doenças Cirúrgicas

Embora tenham transcorrido outros 3 séculos antes de se descobrir o terceiro desiderato, ou seja, a anestesia, grande parte da compreensão científica relativa aos esforços para aliviar o desconforto secundário às operações cirúrgicas baseava-se no trabalho feito no século XVIII pelo primeiro cientista cirúrgico da Inglaterra, John Hunter (1728-1793; Fig. 1-3). Considerado um dos cirurgiões mais influentes de todos os tempos, seus esforços sobressaíram em consequência da inventividade de seus escritos e da qualidade de sua pesquisa, em especial ao fazer operações experimentais em animais como um modo de compreender as bases fisiopatológicas das doenças cirúrgicas. Mais impressionante ainda, Hunter confiava pouco nas teorias das autoridades do passado, mas bastante nas observações pessoais, com seus estudos patológicos fundamentais descritos pela primeira vez no renomado livro-texto *A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gun-Shot Wounds* (1794). Finalmente, sua pesquisa e seu trabalho

clínico volumosos resultaram em uma coleção de mais de 13 mil espécimes, que se tornou um de seus mais importantes legados para o mundo da cirurgia. Ela representou um apanhado singular de sistemas orgânicos separados – com comparações entre estes, desde o mais simples animal ou planta até seres humanos – demonstrando a interação entre estrutura e função. Durante décadas, a coleção de Hunter, abrigada no England's Royal College of Surgeons, permaneceu como museu de destaque de anatomia e patologia comparativas no mundo, até que um bombardeio pelos nazistas na Segunda Guerra Mundial criou um incêndio que destruiu a maior parte do conjunto de Hunter.

FIGURA 1-3 John Hunter (1728-1793).

Anestesia

Desde tempos imemoriais, a incapacidade dos cirurgiões de completar operações sem dor esteve entre os mais aterradores problemas médicos. Na era pré-anestesia, os cirurgiões eram forçados a se preocupar mais com a velocidade com que uma operação era completada do que com a eficácia clínica de sua dissecção. De modo semelhante, os pacientes recusavam ou retardavam procedimentos cirúrgicos por tanto tempo quanto possível, para evitar o horror pessoal de experimentar o bisturi do cirurgião. Analgésicos, narcóticos e agentes soporíficos tais como haxixe, mandrágora e ópio foram usados por milhares de anos. Entretanto, a invasão operatória sistemática das cavidades corporais e a inevitável progressão da história da cirurgia não poderiam ocorrer até se desenvolver uma maneira eficaz de tornar o paciente insensível à dor.

Conforme o conhecimento anatômico e as técnicas cirúrgicas melhoravam, a busca de métodos seguros para prevenir a dor tornou- se mais premente. Por volta de 1830, tinham sido descobertos o clorofórmio, o éter e o óxido nitroso, e festas com gás hilariante e brincadeiras com éter estiveram em voga, sobretudo na América. Pessoas jovens se divertiam com os prazerosos efeitos colaterais desses compostos, enquanto professores itinerantes de química viajavam por aldeias, vilarejos e cidades ensinando e demonstrando os efeitos hilariantes desses novos gases. Logo se tornou evidente para vários

médicos e dentistas que as qualidades aliviadoras da dor do éter e do óxido nitroso podiam ser aplicáveis às operações cirúrgicas e às extrações de dente. Em 16 de outubro de 1846, William T.G. Morton (1819-1868), um dentista de Boston, persuadiu John Collins Warren (1778-1856), professor de cirurgia no Massachusetts General Hospital, a deixá-lo administrar éter sulfúrico em um paciente cirúrgico no qual Warren iria remover de maneira indolor um pequeno tumor vascular congênito do pescoço. Após a operação, Warren, muito impressionado com a nova descoberta, proferiu suas famosas palavras: "Senhores, isto não é uma fraude."

Poucas descobertas médicas foram tão prontamente aceitas como a anestesia inalatória. Notícias do marcante evento disseminaram- se rapidamente por todos os Estados Unidos e Europa: uma nova era na história da cirurgia havia começado. Alguns meses após a primeira demonstração pública em Boston, o éter era usado em hospitais no mundo todo. Independentemente de quanto ele contribuiu para o alívio da dor durante operações cirúrgicas e de quanto reduziu a angústia do cirurgião, a descoberta não favoreceu imediatamente o escopo da intervenção cirúrgica eletiva. Tais triunfos técnicos aguardaram o reconhecimento e a aceitação dos antissépticos e da assepsia. A anestesia ajudou a tornar a ilusão das curas cirúrgicas mais sedutora, mas não podia dar origem ao último pré-requisito – todas as reformas importantes de higiene.

Contudo, por volta da metade do século XIX, tanto médicos quanto pacientes começaram a considerar a cirurgia com respeito, em função de seu apelo pragmático, seu virtuosismo tecnológico e dos resultados mensuráveis de maneira não ambígua. Afinal, a cirurgia parecia para alguns uma habilidade mística. Ter permissão para, consensualmente, cortar outro corpo humano, encarar a profundidade do sofrimento dessa pessoa e excisar o demônio da doença parecia uma responsabilidade aterradora. No entanto, foi esse muito misticismo, associado a crenças religiosas, que tanto fascinou o público e determinou seu próprio encontro temido, mas inevitável, com o bisturi do cirurgião. Os cirurgiões tinham finalmente começado a ver a si mesmos combinando arte e natureza, essencialmente assistindo a natureza em seu processo contínuo de destruição e reconstrução. Essa atenção ao natural brotaria dos eventuais, embora muito lentos, compreensão e emprego das técnicas de Joseph Lister (1827-1912) (Fig. 1-4).

FIGURA 1-4 Joseph Lister (1827-1912).

Antissepsia, Assepsia e Compreensão da Natureza da Infecção

Em muitos aspectos, o reconhecimento da antissepsia e da assepsia foi um evento mais importante na evolução da história da cirurgia do que o advento da anestesia inalatória. Não havia dúvida de que o amortecimento da dor tornou possível que uma operação fosse conduzida de maneira mais eficaz. A pressa não era mais a principal preocupação. Entretanto, mesmo que a anestesia nunca tivesse sido concebida, um procedimento cirúrgico ainda podia ser realizado, embora com muita dificuldade. Tal não era o caso com o listerismo. Sem antissepsia e assepsia, grandes operações mais que possivelmente acabavam em morte, e não apenas em dor. Claramente, a intervenção cirúrgica precisava tanto da anestesia quanto da antissepsia, mas em termos de importância global a antissepsia isoladamente revelou-se de maior impacto.

Na longa evolução da cirurgia mundial, as contribuições de vários indivíduos destacam-se como proeminentes. Lister, um cirurgião inglês, pode ser incluído nessa seleta lista em virtude de seus monumentais esforços para introduzir a antissepsia sistemática, com base científica, no tratamento de ferimentos e na realização de operações. Ele, de maneira pragmática, aplicou a pesquisa de outros sobre fermentação e micro-organismos ao mundo da cirurgia, introduzindo uma maneira de prevenir a infecção cirúrgica e defendendo sua adoção perante profissionais céticos.

Era evidente para Lister que um método de destruição de bactérias por calor excessivo não poderia ser aplicado a um paciente cirúrgico. Ele se voltou, em vez disso, para antissépticos químicos e, após experimentação com cloreto de zinco e sulfitos, optou pelo ácido carbólico. Por volta de 1865, Lister

instilava ácido carbólico puro em feridas e sobre curativos. Ele fez inúmeras modificações na técnica de curativos, na maneira de aplicá-los e mantê-los no lugar, e na escolha de soluções antissépticas em várias concentrações. Embora o *spray* de ácido carbólico permaneça como uma de suas contribuições mais lembradas, acabou sendo abandonado em favor de outras substâncias germicidas. Lister não só usou o ácido carbólico em ferimentos e sobre curativos como também foi mais longe, ao borrifá-lo no ambiente em torno do campo operatório e da mesa. Ele não enfatizou a esfregação das mãos, mas simplesmente mergulhava os dedos na solução de fenol e corrosivo sublimado. Lister estava incorretamente convencido de que a esfregação criava fissuras nas palmas das mãos, podendo então haver proliferação de bactérias. Um segundo importante avanço realizado por Lister foi o desenvolvimento de suturas absorvíveis estéreis. Ele acreditava que grande parte da supuração profunda encontrada em ferimentos era criada por ligaduras de seda previamente contaminadas. Lister desenvolveu uma sutura com categute carbolizado, que era melhor do que qualquer outra anteriormente produzida. Ele era capaz de cortar as terminações das ligaduras de maneira rente, fechando assim o ferimento borda a borda e eliminando a necessidade de deixar as extremidades das suturas através da incisão, uma prática cirúrgica que persistiu desde os dias de Paré.

A aceitação do listerismo foi um processo desigual e distintamente lento, por vários motivos. Primeiro, as várias mudanças nos procedimentos que Lister fez durante a evolução de sua metodologia criaram confusão. Segundo, o listerismo, como um exercício técnico, era complicado pelo uso do ácido carbólico, um inconveniente desagradável e consumidor de tempo. Terceiro, várias tentativas iniciais de usar a antissepsia em operações falharam, com vários renomados cirurgiões sendo incapazes de repetir os resultados geralmente bons de Lister. Por fim, e mais importante, a aceitação do listerismo dependia inteiramente da compreensão e do reconhecimento da veracidade da teoria do germe, uma hipótese que muitos cirurgiões estavam relutantes em aceitar.

Como grupo profissional, os cirurgiões de língua alemã seriam os primeiros a entender a importância da bacteriologia e da teoria do germe. Como consequência, foram os primeiros a expandir a teoria de Lister sobre antissepsia, mas descartando seu *spray* em favor da fervura e do uso da autoclave. A disponibilidade da esterilização levou ao desenvolvimento de aventais, lençóis, instrumentos e suturas estéreis. Da mesma maneira, o uso de máscaras, gorros, luvas e jalecos operatórios também evoluiu naturalmente. Por volta da metade dos anos 1890, técnicas assépticas menos rústicas encontraram seu caminho em muitos anfiteatros cirúrgicos europeus, e estavam atingindo aceitação plena pelos cirurgiões americanos. Quaisquer dúvidas remanescentes sobre a validade e o significado dos conceitos emitidos por Lister foram eliminadas nos campos de batalha da I Guerra Mundial. Ali, a importância da antissepsia plena tornou-se uma lição inestimável para aqueles que usavam o bisturi, enquanto as exigências do campo de batalha ajudaram a evidenciar a maturação final e a posição justa da cirurgia e dos cirurgiões dentro da comunidade médica mundial.

Raios X

Especialmente proeminente entre outras descobertas no final do século XIX que tiveram um enorme impacto sobre a evolução da cirurgia, foi a pesquisa conduzida por Wilhelm Roentgen (1845-1923) que levou à descoberta dos raios X, em 1895. Com o crescente interesse na fosforescência a partir de sais metálicos que foram expostos à luz, Roentgen fez uma descoberta ao acaso, quando passou uma corrente através de um tubo de vácuo e notou um brilho esverdeado vindo de uma tela em uma prateleira de 2,75 metros (9 pés) de distância. Esse estranho efeito continuou após a corrente ser desligada. Ele achou que a tela tinha sido pintada com uma substância fosforescente. Com maior vigor experimental, Roentgen logo concluiu que existiam raios invisíveis, capazes de passar através de objetos sólidos feitos de madeira, metal e outros materiais. E, mais importante, esses raios também penetravam as partes moles do corpo de tal maneira que os ossos mais densos de sua mão eram capazes de ser revelados sobre uma placa fotográfica especialmente tratada. Em um curto período, foram desenvolvidas inúmeras aplicações para a nova descoberta, conforme os cirurgiões rapidamente a aplicavam ao diagnóstico, à localização de fraturas e deslocamentos e à remoção de corpos estranhos.

Início do século XX

Por volta do final da década de 1890, as interações de fatores políticos, científicos, socioeconômicos e técnicos estabeleceram o palco para o que se tornaria uma vitrine espetacular dos feitos e do prestígio recém-conseguidos pela cirurgia. Os cirurgiões estavam finalmente vestindo jalecos brancos de aspecto antisséptico. Os pacientes e as mesas eram cobertos por tecido branco, e bacias para lavar os

instrumentos em solução de bicloreto eram abundantes. Subitamente, tudo estava limpo e arrumado, com a execução da operação não sendo mais um acontecimento casual. Essa reforma seria bem-sucedida não porque os cirurgiões tinham fundamentalmente mudado, mas porque a medicina e suas relações com a pesquisa científica tinham sido irrevogavelmente alteradas. O sectarismo e o charlatanismo, consequências do antigo dogmatismo médico, não mais seriam defensáveis dentro dos limites da verdade científica.

Com todos os quatro pré-requisitos clínicos fundamentais no lugar na virada do século e realçados com triunfos clínicos emergentes de vários cirurgiões ingleses, incluindo Robert Tait (1845-1899), William Macewen (1848-1924) e Frederick Treves (1853-1923); cirurgiões alemães, incluindo Theodor Billroth (1829-1894; Fig. 1-5), Theodor Kocher (1841-1917; Fig. 1-6), Friedrich Trendelenburg (1844-1924) e Johann von Mikulicz- Radecki (1850-1905); cirurgiões franceses, como Jules Peán (1830-1898), Just Lucas-Championière (1843-1913) e Marin-Theodore Tuffiér (1857-1929); cirurgiões italianos, mais notavelmente Eduardo Bassini (1844-1924) e Antonio Ceci (1852-1920); e vários cirurgiões americanos, exemplificados por William Williams Keen (1837-1932), Nicholas Senn (1844-1908) e John Benjamin Murphy (1857-1916), manipuladores do bisturi que tinham explorado essencialmente todas as cavidades do corpo humano. Contudo, os cirurgiões conservaram uma sensação remanescente de desconforto profissional e social, e continuaram a ser pejorativamente descritos pelos novos médicos científicos como não pensadores que trabalhavam com um pouco mais do que uma habilidade manual inferior e crua.

FIGURA 1-5 Theodor Billroth (1829-1894).

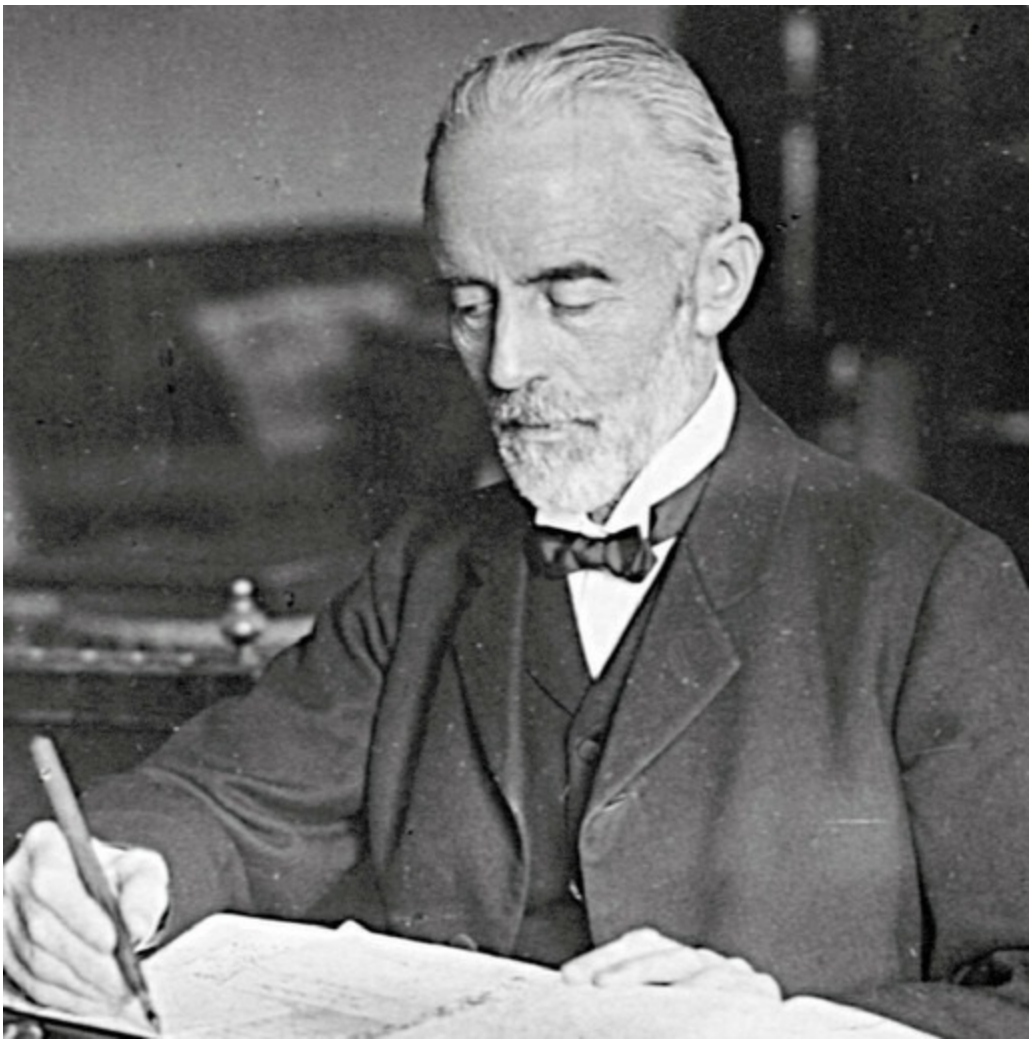


FIGURA 1-6 Theodor Kocher (1841-1917).

Tornava-se cada vez mais evidente que modelos de pesquisa, conceitos teóricos e aplicações clínicas válidas seriam necessários para demonstrar as bases científicas da cirurgia a um público cauteloso. O esforço de legar novos métodos operatórios exigia maior confiança na cirurgia experimental e seu total encorajamento por todas as partes envolvidas. Mais importante, uma base científica para as recomendações cirúrgicas terapêuticas – formada por dados empíricos, coletados e analisados de acordo com regras nacionais e as internacionalmente aceitas e estabelecidas à parte de suposições autoritárias individuais – teria de ser desenvolvida. Ao contrário das doutrinas previamente inexplicáveis, a pesquisa científica triunfaria como árbitro final entre terapias cirúrgicas válidas e inválidas.

Por sua vez, os cirurgiões não tinham outra escolha senão acalmar o medo da sociedade em relação aos procedimentos cirúrgicos desconhecidos, apresentando a cirurgia como uma parte aceita de um arsenal médico recém-estabelecido. Essa não seria uma tarefa fácil. As consequências imediatas das operações, como desconforto e complicações associadas, frequentemente preocupavam mais os pacientes do que o conhecimento positivo de que uma operação poderia eliminar processos de doenças potencialmente devastadoras. Assim, a principal realização dos cirurgiões no início do século XX foi assegurar a aceitabilidade social da cirurgia como um esforço científico legítimo e os procedimentos operatórios como uma necessidade terapêutica.

Ascensão da Ciência Cirúrgica

William Stewart Halsted (1852-1922), mais do que qualquer outro cirurgião, estabeleceu o tom científico desse período mais importante na história da cirurgia (Fig. 1-7). Ele deslocou a cirurgia dos melodramáticos teatros operatórios do século XIX para a esterilidade e o rigor da moderna sala de operação, e também para a privacidade e a sobriedade do laboratório de pesquisa. Como professor de

cirurgia no recém-inaugurado Johns Hopkins Hospital and School of Medicine, Halsted revelou ser uma personalidade complexa, mas o impacto desse homem reservado e reticente se disseminou. Ele introduziu uma nova cirurgia, mostrando que a pesquisa baseada em princípios anatômicos, patológicos e fisiológicos e empregando experimentação animal tornava possível desenvolver procedimentos operatórios sofisticados e realizá-los clinicamente com resultados excelentes. Halsted provou, para uma profissão e um público com frequência desconfiados, que uma sequência lógica poderia ser desenvolvida a partir do laboratório de cirurgia básica até o centro cirúrgico. Mais importante, para o próprio autorrespeito da cirurgia ele demonstrou, durante essa renascença na educação médica da virada do século, que os departamentos de cirurgia poderiam comandar uma faculdade, com estatura igual em importância e prestígio a de outros campos mais acadêmicos e orientados para a pesquisa, como anatomia, bacteriologia, bioquímica, medicina interna, patologia e fisiologia.

FIGURA 1-7 William Halsted (1852-1922).

Halsted, como indivíduo, desenvolveu e disseminou um sistema de cirurgia diferente, tão característico, que era denominado como *escola de cirurgia*. Mais ainda, os métodos de Halsted revolucionaram o mundo da cirurgia e deram a seu trabalho o epíteto de "princípios halstedianos", que permanecem uma marca científica amplamente reconhecida e aceita. Halsted subordinou o brilhantismo técnico e a velocidade da dissecção a um desempenho meticuloso e seguro, embora algumas vezes lento. Como resultado direto, o esforço de Halsted contribuiu muito para estabelecer a transformação autossustentada da cirurgia de uma utilidade terapêutica para uma necessidade clínica.

Apesar de sua conduta como profissional recluso, as realizações clínicas e de pesquisa de Halsted

foram significativas em número e escopo. Seu sistema de residência de treinamento de cirurgiões não era apenas o primeiro programa de seu tipo – era único em seu objetivo primário. Acima de tudo, Halsted desejava estabelecer uma escola de cirurgia que pudesse acabar disseminando em todo o mundo cirúrgico os princípios e atributos que considerava corretos e apropriados. Seu objetivo era treinar professores de cirurgia capazes, e não apenas cirurgiões competentes. Existe pouca dúvida de que Halsted alcançou seu objetivo de produzir "não só cirurgiões, mas cirurgiões do mais alto nível, homens que estimulariam os primeiros jovens dos Estados Unidos a estudar cirurgia e dedicar suas energias e suas vidas a elevar os padrões da ciência cirúrgica". Tão fundamentais foram suas contribuições que, sem elas, a cirurgia talvez nunca tivesse se desenvolvido e poderia ter permanecido em um estado quase profissional.

A natureza heroica e perigosa da cirurgia parecia atrativa em tempos menos cientificamente sofisticados, mas agora os cirurgiões eram cortejados por atributos pessoais, além de seu arrojo técnico irrestrito. Uma tendência em direção à cirurgia baseada no hospital era crescentemente evidente, em partes iguais resultantes de novas operações, que exigiam boa técnica, quanto às estruturas físicas do hospital moderno, dentro das quais os cirurgiões podiam trabalhar mais efetivamente. A complexidade e efetividade crescentes da operação asséptica, a necessidade da radiografia e do laboratório clínico para diagnóstico, a conveniência da enfermagem durante 24 horas e a disponibilidade de residentes cirúrgicos capazes vivendo dentro do hospital tornavam a sala de operação do hospital o lugar mais conveniente e plausível para a operação cirúrgica.

Era óbvio, tanto para os superintendentes dos hospitais quanto para a totalidade da medicina, que as instituições de assistência ao paciente grave tornavam-se uma necessidade mais para o cirurgião do que para o médico. Como consequência, números crescentes de hospitais tentavam suprir suas equipes cirúrgicas com as instalações da mais alta qualidade para completar as operações. Durante séculos, as operações foram realizadas sob luz solar, velas ou ambas. Agora, entretanto, luzes elétricas instaladas nas salas de operação ofereciam uma fonte de iluminação mais segura e constante. A cirurgia tornou- se uma habilidade mais proficiente, porque as operações podiam ser completadas nas manhãs de tempestade do verão ou nas tardes chuvosas do inverno.

Internacionalização, Sociedades Cirúrgicas e Publicações

À medida que a sofisticação da cirurgia crescia, a internacionalização tornou-se um de seus temas subjacentes, com os cirurgiões atravessando os grandes oceanos para visitar e aprender uns com os outros. Halsted e Hermann Küttner (1870-1932), diretor da clínica cirúrgica em Breslau, Alemanha (agora conhecida como Wroclaw e localizada no sudoeste da Polônia), instituíram em 1914 o primeiro intercâmbio oficial conhecido de residentes em cirurgia. Esse experimento em educação cirúrgica serviu para destacar o verdadeiro espírito internacional que a cirurgia tinha tomado. Halsted acreditava firmemente que os jovens cirurgiões adquiriam maior maturidade clínica observando a prática da cirurgia em outros países, bem como em seu próprio.

Uma inevitável formação de sociedades cirúrgicas nacionais e internacionais e o surgimento e desenvolvimento de periódicos dedicados a temas cirúrgicos revelaram-se importantes adjuntos do processo de profissionalização da cirurgia. Em sua maior parte, as sociedades profissionais começaram como um meio de promover melhoria mútua via interação pessoal com parceiros cirúrgicos e a publicação de trabalhos apresentados. Ao contrário dos cirurgiões dos séculos passados, que eram conhecidos por guardar segredos do ofício, os membros dessas novas organizações eram enfáticos sobre a publicação dos resultados de seus encontros. Dessa maneira, não só seus parceiros cirúrgicos podiam ler suas realizações clínicas como também um registro escrito era estabelecido para circular no mundo da medicina.

A primeira destas sociedades de especialidades cirúrgicas foi a Académie Royale de Chirurgie, em Paris, com suas *Mémoires* surgindo esporadicamente, de 1743 até 1838. Das associações do século XIX, os procedimentos mais proeminentes publicados eram as *Mémoires* e *Bulletins* da Société de Chirurgie de Paris (1847), o *Verhandlungen*, da Deutsch Gesellschaft für Chirurgie (1872), e as *Transactions*, da American Surgical Association (1883). Não existiram na Grã-Bretanha do século XIX associações cirúrgicas que publicassem relatórios profissionais, e o Royal Colleges of Surgeons of England, Ireland and Scotland nunca empreendeu tais projetos. Embora livros-texto, monografias e tratados tenham sido sempre a base dos escritos médicos, a introdução de jornais mensais, incluindo o *Chirurgische Bibliothek* (1771) de August Richter (1742-1812), o *Journal de Chirurgie* (1843) de Joseph Malgaigne (1806-1865), o *Archiv für Klinische Chirurgie* (1860) de Bernard Langenbeck (1810-1887) e os *Annals of Surgery* (1885) de Lewis Pilcher (1844-1917), teve um grande impacto na atualização e na educação continuada dos cirurgiões.

I Guerra Mundial

Áustria-Hungria e Alemanha continuaram como forças dominantes no mundo da cirurgia até a I Guerra Mundial. Entretanto, os resultados do conflito provaram-se desastrosos para os poderes centrais (Áustria-Hungria, Bulgária, Alemanha e o Império Otomano), e especialmente para os cirurgiões de língua alemã. A Europa assumiu uma nova expressão social e política, com um triste fim do *status* alemão como líder mundial em cirurgia. Como na maioria dos conflitos armados e por causa dos muitos sacrifícios humanos, em especial por lesões em campo de batalha, muitos avanços foram feitos em múltiplas áreas da cirurgia. Sem dúvida, o maior feito cirúrgico foi no tratamento de infecção de feridas. Campanhas de trincheira em solo contaminado por décadas de cultivo e esterco animal fizeram de cada soldado ferido um potencial portador de vários bacilos patogênicos. Na frente de batalha, a sepse era inevitável. Muitas tentativas de manter técnica asséptica revelaram-se inadequadas, mas o tratamento por antissepsia de ferimentos infectados estava se tornando uma realidade pragmática.

Os cirurgiões fizeram experimentos com numerosas soluções antissépticas e vários tipos de curativos cirúrgicos. Um princípio de tratamento de ferimentos com base em desbridamento e irrigação acabou evoluindo. Henry Dakin (1880-1952), um químico inglês, e Alexis Carrel (1873-1944; Fig. 1-8), o cirurgião franco-americano vencedor do prêmio Nobel, foram os principais protagonistas do desenvolvimento desse sistema de tratamento de feridas. Além do sucesso com a esterilização de feridas, avanços cirúrgicos foram feitos com o uso dos raios X no diagnóstico de lesões de campo de batalha, sendo evidente uma notável engenhosidade operatória na cirurgia facial reconstrutiva e no tratamento de fraturas decorrentes de ferimentos por arma de fogo.

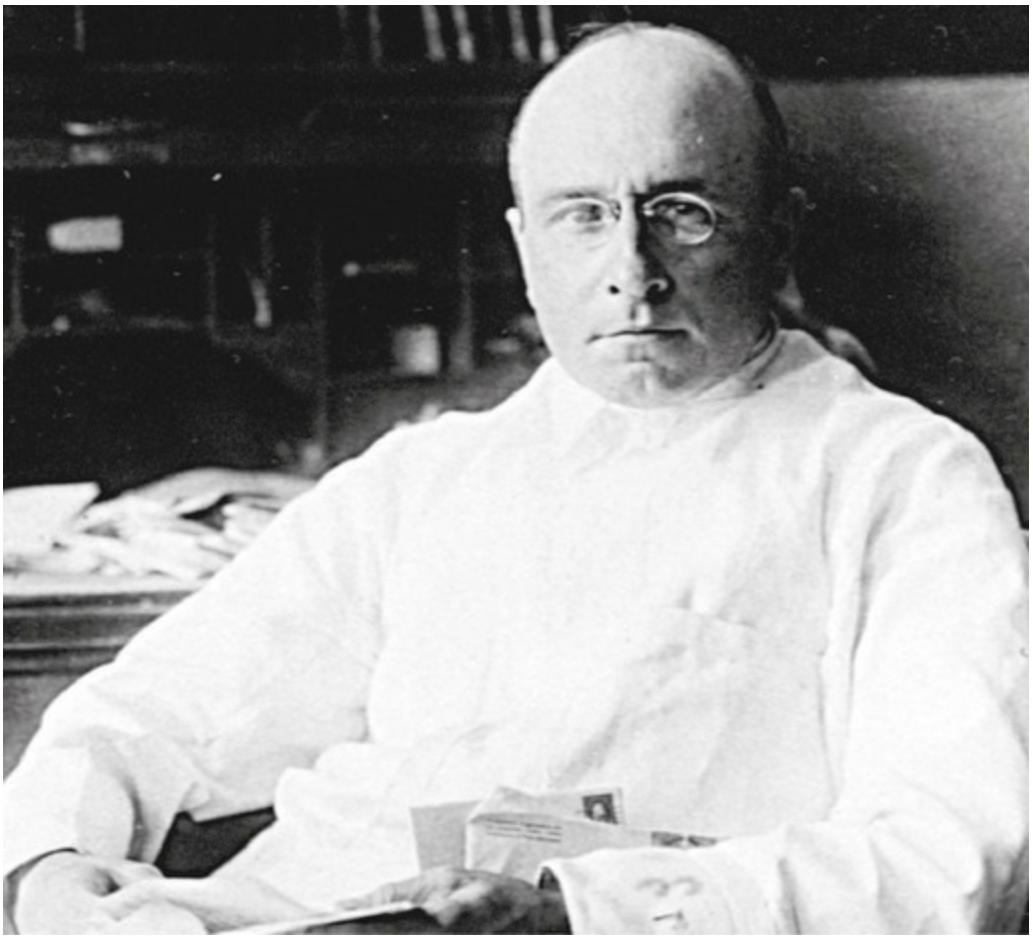


FIGURA 1-8 Alexis Carrel (1873-1944).

American College of Surgeons

Para os cirurgiões americanos, os anos imediatamente anteriores à I Guerra Mundial foram um período de ativa adesão a várias organizações sociais e educacionais. A mais importante e influente dessas sociedades foi o American College of Surgeons, fundada em 1913 por Franklin Martin (1857-1935), um ginecologista, com sede em Chicago. Moldado conforme o Royal Colleges of Surgeons of England, Ireland and Scotland, o American College of Surgeons estabeleceu padrões profissionais, éticos e morais para todos os graduados em medicina que praticavam cirurgia, e conferiu a designação Fellow of the American College of Surgeons (FACS) a seus membros. Desde seu estabelecimento, tinha como objetivo primário a educação continuada dos cirurgiões. Da mesma maneira, as exigências para os membros eram sempre relacionadas a oportunidades educacionais do período. Em 1914, o candidato tinha de ser um graduado em medicina licenciado, precisava receber o endosso de três membros e ser referendado pelo comitê local de credenciais.

Em vista das recomendações estipuladas pelos colegas, muitos médicos, realisticamente ou não, viam o American College of Surgeons como uma organização elitista. Com um óbvio sistema de bolas pretas fazendo parte das exigências dos membros, existia uma crença difícil de ser negada de que muitos cirurgiões, como imigrantes, mulheres ou indivíduos pertencentes a determinadas religiões e minorias raciais, dificilmente eram admitidos como membros. Tal preconceito inerente, além de acusações questionáveis sobre a divisão de honorários, juntamente com o desdém descontrolado de práticas comerciais de determinados cirurgiões, teve como resultado que a alguns cirurgiões americanos muito proeminentes nunca foi permitido o privilégio de se tornarem membros.

Os anos de 1920 e os seguintes se revelaram prósperos para a sociedade americana e seus cirurgiões. Afinal, a história da cirurgia do mundo no século XX é mais um relato dos triunfos americanos, comparado aos séculos XVIII e XIX. Os rendimentos dos médicos aumentaram de maneira extraordinária, e o prestígio dos cirurgiões, auxiliado pelo crescente sucesso da ciência médica, se estabeleceu na cultura americana. Contudo, uma ausência notória de padrões e regulamentações na prática de especialidades cirúrgicas tornou-se uma preocupação séria para os líderes na profissão. As dificuldades da I Guerra Mundial acentuaram muito essa necessidade realista de padrões de especialidade, quando se descobriu que muitos médicos que se proclamavam cirurgiões especialistas eram desqualificados pela banca examinadora das Forças Armadas. Em oftalmologia, por exemplo, mais de 50% dos indivíduos examinados eram considerados inaptos para tratar doenças do olho.

Havia uma inequívoca realidade de que não existiam critérios estabelecidos com que distinguir o oftalmologista bem qualificado do optometrista, ou para esclarecer as diferenças em experiência clínica entre o especialista em oftalmologia bem treinado e com dedicação integral e o médico generalista-oftalmologista com treinamento inadequado. Em reconhecimento à gravidade da situação, o conceito de autopatrulhamento por banca examinadora profissional, patrocinada por organizações oftalmológicas voluntárias em posição de liderança, foi proposto como um mecanismo para certificar competência. Em 1916, padrões e regulamentações uniformes foram estabelecidos na forma de exigências educacionais mínimas e exames orais e escritos, e a American Board for Ophthalmic Examinations (Banca Americana de Exames Oftalmológicos), a primeira do país, foi formalmente incorporada. Por volta de 1940, seis bancas de especialidade cirúrgica adicionais tinham sido estabelecidas – ortopedia (1934), cólon e reto (1934), urologia (1935), plástica (1937), cirurgia (1937) e neurocirurgia (1940).

À medida que se introduziu ordem no treinamento da especialidade cirúrgica e o processo de certificação amadureceu, tornou-se evidente que o crescimento contínuo dos programas de residência tinha importantes implicações para a futura estrutura da prática médica e para as relações sociais da medicina com a sociedade como um todo. O poder profissional tinha sido consolidado, e a especialização, que vinha evoluindo desde o tempo da Guerra Civil, era agora reconhecida como parte essencial, senão integral, da moderna medicina. Embora a criação das bancas de especialidade cirúrgica se justificasse sob o pretexto de elevar o *status* educacional e avaliar a competência clínica dos especialistas, a certificação da banca inegavelmente começou a restringir o acesso às especialidades.

Conforme as especialidades evoluíram, cresceram a influência política e a autoridade cultural desfrutadas pela profissão de cirurgião. Esse vigor socioeconômico expressava-se de maneira mais proeminente nos esforços para reformar, no sentido de modernizar e padronizar o sistema hospitalar americano. Quaisquer vestígios da chamada operação na cozinha tinham virtualmente desaparecido, e além dos inúmeros pequenos hospitais privados, construídos predominantemente por cirurgiões para uso pessoal, as únicas instalações em que grandes operações podiam ser executadas de maneira adequada e os pacientes no pós-operatório podiam ser tratados apropriadamente eram os imponentes e bem equipados hospitais modernos. Assim, o American College of Surgeons, com sua lista de membros em expansão, teve um forte motivo para assegurar que o sistema hospitalar da América fosse tão atualizado e eficiente quanto possível.

Em nível internacional, os cirurgiões eram confrontados com a falta de qualquer corpo organizacional formal. Tal sociedade passou a existir a partir de 1935, com a fundação, em Genebra, do International College of Surgeons. No começo de suas atividades, essa instituição pretendia servir como elo entre os colégios e as sociedades cirúrgicas existentes em vários países. Entretanto, seus objetivos de elevar a arte e ciência da cirurgia, criando maior entendimento entre os cirurgiões do mundo e proporcionando meios para o estudo pós- graduado internacional, nunca chegaram à plena realização; em parte porque o American College of Surgeons opôs-se duramente, e continua a fazê-lo, ao estabelecimento de um capítulo americano do International College of Surgeons.

Mulheres Cirurgiãs

Uma das muitas áreas menosprezadas da história da cirurgia diz respeito ao envolvimento das mulheres. Até recentemente, as opções das mulheres para obter treinamento cirúrgico avançado eram muito restritas. A principal razão era que, até metade do século XX, apenas um punhado de mulheres tinha realizado operações suficientes para se tornarem mentoras habilitadas. Sem modelos e com limitado acesso às posições de liderança em um hospital, a capacidade das poucas médicas praticantes de se especializar em cirurgia parecia uma impossibilidade. Como consequência, as mulheres cirurgiãs foram forçadas a utilizar estratégias de carreira diferentes dos homens e ter objetivos mais divergentes de sucesso pessoal para obter satisfação profissional. Apesar dessas dificuldades, com sua determinação e o auxílio de vários cirurgiões bem-intencionados, mais notavelmente William Byford (1817-1890), de Chicago, e William Keen, da Filadélfia, existiu um pequeno grupo de mulheres cirurgiãs na América do final do século XIX. Mary Dixon Jones (1828-1908), Emmeline Horton Cleveland (1829-1878), Mary Harris Thompson (1829-1895), Anna Elizabeth Broomall (1847- 1931) e Marie Mergler (1851-1901) atuaram como um grupo em direção à maior igualdade dos sexos na cirurgia do século XX. Olga Jonasson (1934-2006; Fig. 1-9), uma pioneira no campo do transplante clínico, desempenhou um papel de liderança no encorajamento das mulheres para entrar no mundo moderno da cirurgia dominado pelos homens. Em 1987, quando foi nomeada chefe do departamento de cirurgia na Ohio State University College of Medicine, Jonasson se tornou a primeira mulher nos Estados Unidos a chefiar um departamento acadêmico de cirurgia de uma escola mista médica.

FIGURA 1-9 Olga Jonasson (1934-2006). (Cortesia da University of Illinois, Chicago.)

Cirurgiões Afro-americanos

Não resta dúvida de que tanto o preconceito sexual quanto o racial influenciaram a evolução da cirurgia. Cada aspecto da sociedade é afetado por tal discriminação, e os afro-americanos, como as mulheres, eram vítimas inocentes de injustiças que os levaram a um sem-fim de contendas para conseguir competência cirúrgica. Já em 1868, um departamento de cirurgia estava estabelecido na Howard University. Entretanto, os três primeiros diretores de departamento eram todos protestantes anglo-saxões brancos. Só em 1928, quando Austin Curtis foi indicado como professor de cirurgia, o departamento teve seu primeiro chefe afro-americano. Como todos os médicos negros de sua época, ele foi forçado a treinar em hospitais para "negros", no caso o Provident Hospital, em Chicago, onde ficou sob a supervisão de Daniel Hale Williams (1858-1931), o mais influente e mais bem visto dos primeiros cirurgiões afro-americanos. Em 1897, Williams recebeu considerável notoriedade ao reportar uma sutura bem-sucedida do pericárdio por uma punhalada no coração.

Com pouca probabilidade de tornar-se membro da American Medical Association ou de suas sociedades relacionadas, médicos afro-americanos reuniram-se em 1895 para formar a National Medical Association. Os cirurgiões negros identificaram uma necessidade ainda mais específica quando a Seção Cirúrgica da National Medical Association foi aberta em 1906. Essas clínicas cirúrgicas da National Medical Association, que antecedeu o Clinical Congress of Surgeons da América do Norte, o precursor do congresso anual do American College of Surgeons, por quase meia década, representaram os primeiros exemplos de educação cirúrgica organizada do tipo "mostre-me" nos Estados Unidos.

A admissão em sociedades cirúrgicas e a obtenção de certificação de especialidade eram importantes realizações sociais e psicológicas para os primeiros cirurgiões afro-americanos. Quando Daniel Williams foi aceito como membro do American College of Surgeons, em 1913, a notícia se espalhou rapidamente por toda a comunidade afro-americana. Contudo, as solicitações de associação dos cirurgiões afro-americanos com frequência eram conduzidas bastante lentamente, o que sugere que recusas baseadas na raça eram clandestinamente praticadas em grande parte do país. Na metade dos anos 1940, Charles Drew (1904-1950; Fig. 1-10), diretor do departamento de cirurgia na Howard University School of Medicine, divulgou ter recusado tornar-se membro do American College of Surgeons porque aquela sociedade cirúrgica nacionalmente representativa ainda não tinha, em sua opinião, começado a aceitar livremente cirurgiões afro-americanos capazes e bem qualificados. Claude H. Organ Jr. (1926-2005; Fig. 1-11) foi um ilustre editor, educador e historiador. Entre seus livros, os dois volumes de *A Century of Black Surgeons: The U.S.A. Experience* e o respeitado *Noteworthy Publications by African-American Surgeons* realçaram as numerosas contribuições feitas por cirurgiões afro-americanos ao sistema de saúde nacional. Além disso, Organ exerceu enorme influência nos caminhos da cirurgia americana como consagrado editor-chefe da revista *Archives of Surgery*, atuando como presidente do American College of Surgeons e diretor do American Board of Surgery.

FIGURA 1-10 Charles Drew (1904-1950).

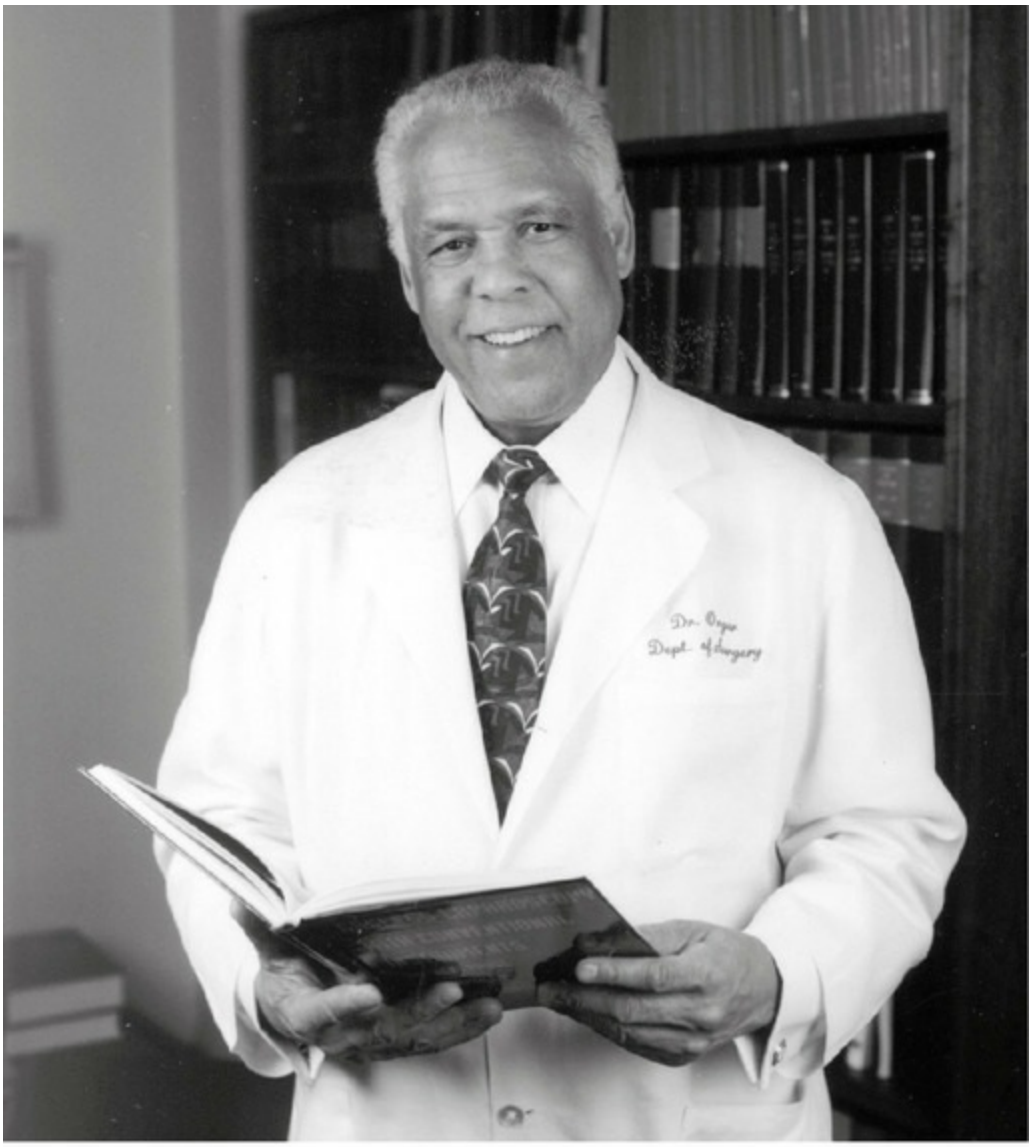


FIGURA 1-11 Claude H. Organ Jr. (1926-2005). (Cortesia de American College of Surgeons, Chicago, e do Dr. James C. Thompson.)

Era moderna

Apesar de uma depressão econômica global, como resultado da I Guerra Mundial, as décadas de 1920 e 1930 sinalizaram a ascensão da cirurgia americana até sua posição atual de líder internacional. Destacada pelas reformas educacionais em suas escolas médicas, pela redefinição de Halsted dos programas de residência cirúrgica e pelo crescimento de especialidades cirúrgicas, o palco estava montado para o florescimento da cirurgia científica. A pesquisa cirúrgica básica tornou-se uma realidade estabelecida quando George Crile (1864-1943), Alfred Blalock (1899-1964; Fig. 1-12), Dallas Phemister (1882-1951) e Charles Huggins (1901-1997) tornaram-se cirurgiões-cientistas reconhecidos no mundo todo.

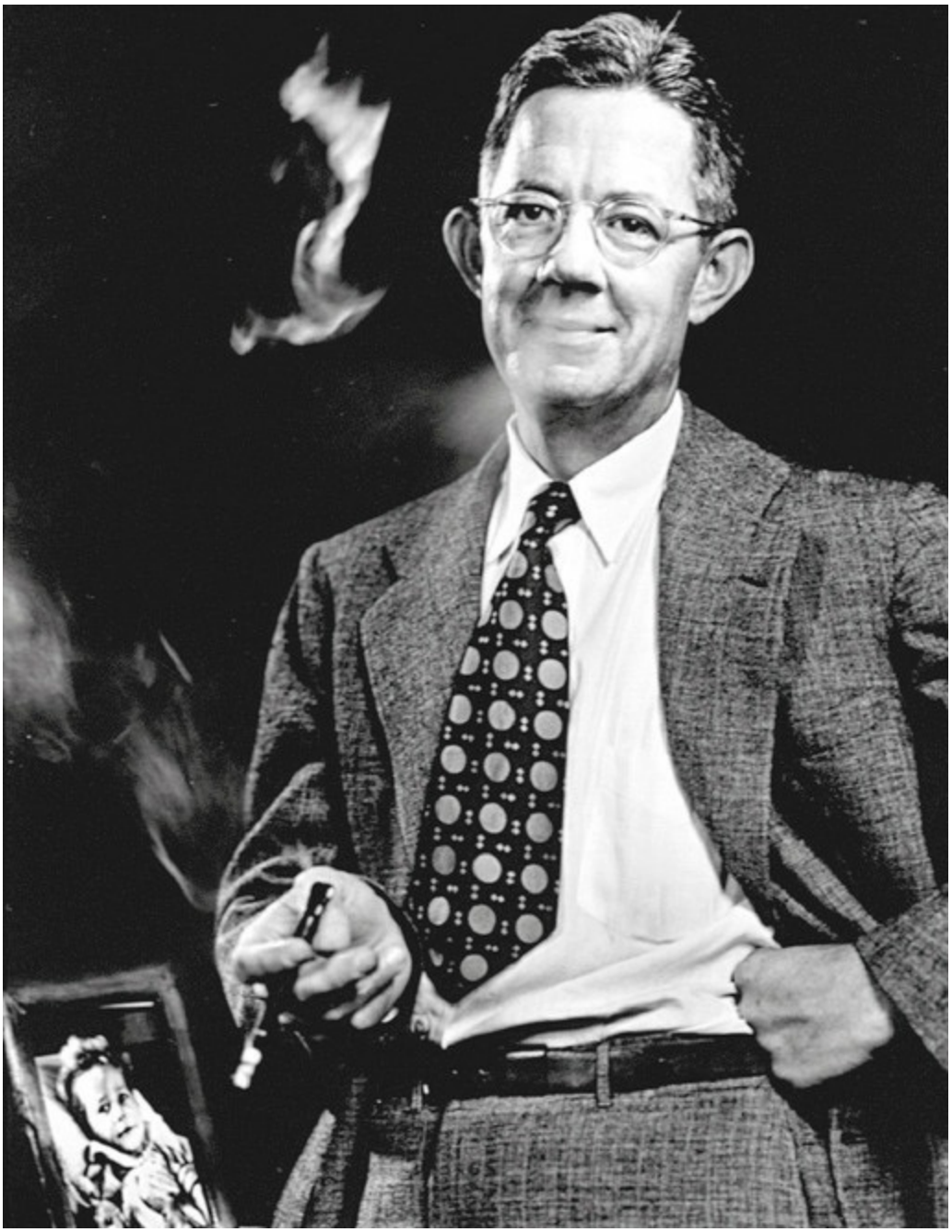


FIGURA 1-12 Alfred Blalock (1899-1964).

A ascensão dos cirurgiões-cientistas trouxe mudanças na forma pela qual o público e a profissão viam a pesquisa cirúrgica, como também na introdução de tecnologias cada vez mais sofisticadas com um enorme impacto na prática da cirurgia. Durante a evolução da cirurgia, sua prática – a arte, a habilidade e, por fim, a ciência de trabalhar com as mãos – tinha sido amplamente definida por seus instrumentos. A partir dos instrumentos duros e toscos dos povos antigos, passando pelos simples tonsilótomos e litótritos do século XIX, até os instrumentos cirúrgicos cada vez mais complexos desenvolvidos no século XX, instrumentos novos e melhorados em geral levaram a um melhor resultado cirúrgico. Os progressos na instrumentação cirúrgica e nas técnicas cirúrgicas andaram juntos.

É claro que as técnicas cirúrgicas teriam se tornado mais sofisticadas com a passagem do tempo, mas por volta do final da II Guerra Mundial essencialmente todos os órgãos e áreas do corpo tinham sido totalmente explorados. De fato, dentro de meio século o domínio da cirurgia tinha se tornado tão bem estabelecido que o fundamento da profissão com os procedimentos operatórios básicos já estava completo. Como consequência, restavam poucos mistérios técnicos cirúrgicos. O que a cirurgia precisava agora para manter seu crescimento contínuo era a capacidade de diagnosticar doenças cirúrgicas em um

estádio inicial, para localizar crescimentos malignos enquanto fossem pequenos, e dispor de tratamento pós-operatório mais efetivo, de modo que os pacientes pudessem sobreviver a operações tecnicamente ainda mais complexas. Tal pensamento era exemplificado pela introdução, em 1924, da colecistografia por Evarts Grahan (1883-1957) e Warren Cole (1898-1990). Nesse caso, uma tecnologia científica emergente introduziu novas possibilidades na prática cirúrgica que não necessariamente se relacionavam apenas com melhoras na técnica. Para o cirurgião, a descoberta e a aplicação da colecistografia provaram ser muito importantes não só por levar a um diagnóstico mais acurado de colecistite, mas também por criar um influxo de pacientes cirúrgicos, o que quase não havia antes. Se era para a cirurgia crescer, então eram necessários grandes números de indivíduos com doenças cirúrgicas.

Foi uma era excitante para os cirurgiões, com importantes avanços clínicos sendo feitos na sala de operação e no laboratório científico básico. Entre os mais notáveis destaques estavam a introdução, em 1935, por Allen Oldfather Whipple (1881-1963), da pancreatoduodenectomia para o câncer de pâncreas, e um relato, em 1943, por Lester Dragstedt (1893-1976), sobre vagotomia para terapia operatória da úlcera péptica. Outros avanços significativos incluíram os seguintes:

- Frank Lahey (1880-1953) salientou a importância da identificação do nervo laríngeo recorrente durante o curso da cirurgia da tireoide.
- Owen Wangensteen (1898-1981) descomprimiu com sucesso obstruções intestinais mecânicas utilizando um aparelho de sucção recém-inventado, em 1932.
- George Vaughan (1859-1948) ligou com sucesso a aorta abdominal na doença aneurismática, em 1921.
- Max Peet (1885-1949) apresentou ressecção esplâncnica para hipertensão, em 1935.
- Walter Dandy (1886-1946) realizou a secção intracraniana de vários nervos cranianos na década de 1920.
- Walter Freeman (1895-1972) descreveu a lobotomia pré- frontal como um meio de tratamento de várias doenças mentais, em 1936.
- Harvey Cushing (1869-1939) introduziu a eletrocoagulação na neurocirurgia, em 1928.
- Marius Smith-Petersen (1886-1953) descreveu um prego flangeado para a fixação de uma fratura do colo do fêmur, em 1931, e introduziu a artroplastia com copa de Vitálio, em 1939.
- Vilray Blair (1871-1955) e James Brown (1899- 1971) popularizaram o uso dos enxertos de pele parcial para cobrir grandes áreas de feridas de granulação.
- Earl Padgett (1893-1946) concebeu um dermátomo operatório que permitiu a calibração da espessura de enxertos de pele, em 1939.
- Elliott Cutler (1888-1947) realizou uma secção bem-sucedida da válvula mitral para o alívio da estenose mitral, em 1923.
- Evarts Graham completou a primeira remoção bem-sucedida de um pulmão inteiro com câncer em 1933.
- Claude Beck (1894-1971) implantou o músculo peitoral no pericárdio e anexou um enxerto pediculado omental à superfície do coração, proporcionando assim a circulação colateral para esse órgão, em 1935.
- Robert Gross (1905-1988) relatou a primeira ligação com sucesso de um ducto arterial patente, em 1939, e a ressecção de coarctação da aorta com anastomose direta das extremidades restantes, em 1945.
- John Alexander (1891-1954) ressecou um aneurisma sacular da aorta torácica, em 1944.

Com tal variedade de operações tecnicamente complexas agora possíveis, tornou-se claramente impossível para qualquer cirurgião individualmente dominar todas as habilidades manuais e o conhecimento fisiopatológico necessário para executar tais operações. Portanto, por volta da metade do século, uma consolidação do poder profissional inerente ao movimento em direção à especialização, com vários indivíduos restringindo sua prática cirúrgica a um campo altamente estruturado, tinha-se tornado um dos mais significativos e dominantes eventos da cirurgia do século XX. Ironicamente, os Estados Unidos, mais lentos que os países da Europa no reconhecimento dos cirurgiões como um grupo distinto de médicos, iriam agora lançar esse movimento em direção à especialização cirúrgica com grande entusiasmo. Claramente, a evolução da fragmentação cirúrgica em especialidades e subespecialidades estava adquirindo enorme velocidade, enquanto as nuvens negras da II Guerra Mundial se formavam sobre o mundo. As ramificações socioeconômicas e políticas daquela guerra trariam uma mudança fundamental na forma como os cirurgiões viam a si mesmos e em suas interações com a sociedade em que viviam e trabalhavam.

Última Metade do Século XX

As décadas de expansão econômica após a II Guerra Mundial tiveram um extraordinário impacto na escala da cirurgia, em particular nos Estados Unidos. Era como se a vitória na batalha permitisse que a medicina se tornasse um grande negócio da noite para o dia, com a busca de assistência de saúde transformando-se rapidamente na indústria de maior crescimento da sociedade. Complexos hospitalares espaçosos foram construídos, representando não apenas o avanço científico das artes de cura, mas também demonstrando o vigor da explosão socioeconômica americana no período pós-guerra. A sociedade estava disposta a dar à ciência cirúrgica um reconhecimento sem precedentes como um valioso ativo nacional.

O extraordinário impacto da II Guerra Mundial na cirurgia foi a súbita expansão da profissão e o início de uma extensa distribuição de cirurgiões por todo o país. Muitos desses indivíduos, recém-iniciados nos rigores da cirurgia do trauma tecnicamente complexa, tornaram-se líderes na construção e em melhorias dos hospitais, clínicas multiespecializadas e instalações cirúrgicas em sua cidade natal. Grandes hospitais urbanos e comunitários estabeleceram educação cirúrgica e programas de treinamento, e tornou-se relativamente fácil atrair internos e residentes. Pela primeira vez, os programas de residência em cirurgia geral competiam em crescimento e sofisticação educacional com as demais especialidades da cirurgia. Essas mudanças fomentaram aumentos adicionais no número de estudantes de cirurgia. Não só os cirurgiões viriam a ganhar os salários mais altos, como a sociedade também se encantava com o drama da sala de operação. Seriados de televisão, filmes, novelas e o mais que ocasional desempenho ao vivo de uma cirurgia do coração em rede nacional de televisão chamavam a atenção do indivíduo leigo.

Apesar da aprovação leiga, o sucesso e a aceitabilidade nas ciências biomédicas algumas vezes são difíceis de determinar, mas uma medida de ambos nos tempos modernos tem sido a conquista do prêmio Nobel em medicina e fisiologia. A aprovação continuada das façanhas da cirurgia pela sociedade pode ser vista na relação dos nove cirurgiões laureados com o prêmio Nobel (Tabela 1-1).

Tabela 1-1

Cirurgiões Laureados com o Nobel de Medicina e Fisiologia

CIRURGIÃO	PAÍS	CAMPO (ANO DO PRÊMIO)
Theodor Kocher (1841-1917)	Suíça	Doença da tireoide (1909)
Allvar Gullstrand (1862-1930)	Suécia	Dióptrica ocular (1911)
Alexis Carrel (1873-1944)	França e Estados Unidos	Cirurgia vascular (1912)
Robert Bárány (1876-1936)	Áustria	Doença vestibular (1914)
Frederick Banting (1891-1941)	Canadá	Insulina (1922)
Walter Hess (1881-1973)	Suíça	Fisiologia do mesencéfalo (1949)
Werner Forssmann (1904-1979)	Alemanha	Cateterismo cardíaco (1956)
Charles Huggins (1901-1997)	Estados Unidos	Oncologia (1966)
Joseph Murray (1919-2012)	Estados Unidos	Transplante de órgãos (1990)

Cirurgia Cardíaca e Transplante de Órgãos

Dois desenvolvimentos clínicos verdadeiramente resumiram a magnificência da cirurgia após a II Guerra Mundial e, ao mesmo tempo, fascinaram o público – o amadurecimento da cirurgia cardíaca como uma nova especialidade cirúrgica e o aparecimento do transplante de órgãos. Juntos, eles permaneceriam como sinalizadores ao longo dos novos caminhos da cirurgia. O fascínio com o coração vai muito além daquele da medicina clínica. Da perspectiva histórica da arte, costumes, literatura, filosofia, religião e ciência, o coração representou a sede da alma e a fonte da própria vida. Tal reverência também significou que esse nobre órgão era considerado intocável do ponto de vista cirúrgico. O final do século XIX e o século XX testemunharam uma marcha contínua dos triunfos cirúrgicos em abrir sucessivas cavidades do corpo, porém a conquista final aguardou a perfeição dos métodos das operações no espaço torácico.

Uma realização científica e tecnológica pode ser rastreada até a reparação de ferimentos cardíacos por facadas através da sutura direta e as primeiras tentativas de fixação de válvulas cardíacas defeituosas. Independentemente do sucesso do primeiro procedimento realizado em 1902 por Luther Hill (1862-1946), somente em 1940, com o desenvolvimento da realização segura de cirurgia intrapleural, o processo passou a ser mais usual. Durante a II Guerra Mundial, Dwight Harken (1910-1993) ganhou a experiência extensa no campo de batalha ao remover balas e estilhaços do ou em relação ao coração e grandes vasos sem uma fatalidade individual. Com base em sua experiência na guerra, Harken e outros cirurgiões pioneiros, incluindo Charles Bailey (1910-1993) da Filadélfia e Brock Russell (1903-1980) de Londres, começaram a

expandir a cirurgia intracardíaca desenvolvendo operações para o alívio da estenose valvar mitral. A evolução desse procedimento culminou com o reparo de comissurotomia aberta usado atualmente.

Apesar do crescente sucesso clínico, os cirurgiões que operavam o coração precisavam enfrentar não só a profusão de sangue que fluía pela área em que a difícil dissecção era feita, mas também o movimento constante do coração batendo. Procedimentos de reparo cardíaco tecnicamente complexos não poderiam continuar a ser desenvolvidos até que esses problemas fossem resolvidos. John Gibbon (1903-1973; Fig. 1-13) resolveu esse enigma projetando uma máquina que substituía o trabalho do coração e dos pulmões enquanto o paciente estivesse sob anestesia, bombeando sangue rico em oxigênio através do sistema circulatório e desviando-o do coração, de modo que o órgão pudesse ser operado confortavelmente. A primeira operação bem-sucedida de coração aberto em 1953, usando uma máquina coração-pulmão, foi uma contribuição cirúrgica grandiosa. Com um propósito único, a pesquisa de Gibbon pavimentou o caminho para toda cirurgia cardíaca, inclusive procedimentos para correção de defeitos cardíacos congênitos, reparo de valvas cardíacas, operações de revascularização e transplantes de coração. David Sabiston (1924-2009; Fig. 1-14) foi um líder inspirador na área da cirurgia, que serviu 30 anos como presidente do departamento de cirurgia na Duke University. Treinado por Alfred Blalock no Johns Hopkins, Sabiston realizou operações de revascularização da artéria coronária que pavimentaram o caminho para mais procedimentos eficazes de cirurgia cardíaca. Sabiston assumiu vários cargos ao longo de sua carreira, incluindo o presidente do American College of Surgeons, da American Surgical Association e da American Association for Thoracic Surgery. Como um editor-chefe eminente, ele orientou a *Annals of Surgery* por 25 anos e supervisionou seis edições anteriores deste texto, o lendário *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* Michael DeBakey (1908-2008; Fig. 1-15) foi um renomado cirurgião cardíaco e vascular, pesquisador clínico, educador médico e estadista médico internacional, que foi o Chanceler de longa data do Baylor College of Medicine e cirurgião sênior responsável do Hospital Metodista de Houston. Ele foi pioneiro no uso de enxertos de Dacron para substituir ou reparar vasos sanguíneos, inventou a bomba de roletes, desenvolveu os dispositivos de assistência ventricular, estava entre os primeiros a realizar revascularização da artéria coronária e endarterectomia carotídea, demonstrou a ligação entre tabagismo e câncer de pulmão, e criou uma versão inicial do que se tornou o hospital cirúrgico móvel do Exército ou MASH (sigla para *mobile army surgical hospital*). DeBakey era um conselheiro influente do governo federal sobre a política de saúde e serviu como presidente da Comission on Heart Disease, Cancer, and Stroke (Comissão sobre Doenças Cardíacas, Câncer e Acidente Vascular Encefálico) durante a administração de Johnson. Entre inúmeras homenagens de DeBakey estavam a Presidential Medal of Freedom, a Congressional Gold Medal e o Lasker Clinical Medical Research Award.

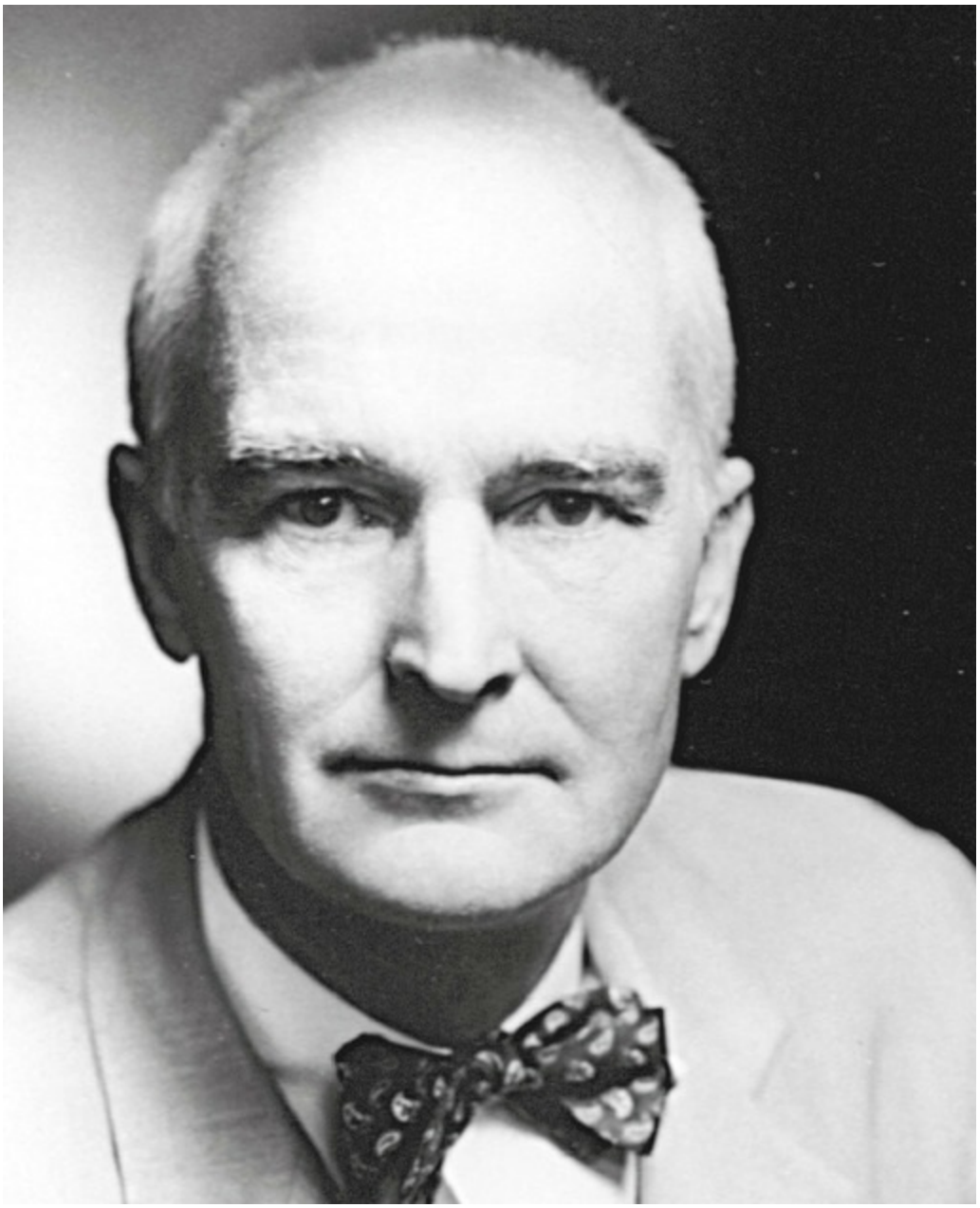


FIGURA 1-13 John Gibbon (1903-1973).

FIGURA 1-14 David Sabiston (1924-2009). (De Anderson R: David C. Sabiston, Jr, MD. J Thorac Cardiovasc Surg 137:1307–1308, 2009.)

FIGURA 1-15 Michael DeBakey (1908-2008). (Cortesia de Baylor College of Medicine, Houston.)

Desde tempos imemoriais, o foco da cirurgia era principalmente a excisão e o reparo. Entretanto, começando no século XX, o outro lado do espectro cirúrgico – reconstrução e transplante – tornou-se realidade. A experiência do século XIX tinha mostrado que a pele e os tecidos ósseos poderiam ser autotransplantados de um lugar para outro no mesmo paciente. As horrendas e mutilantes lesões da I Guerra Mundial foram decisivas para o avanço do transplante de pele e para legitimar o conceito de cirurgia como um método de reconstrução. Com Harold Gillies (1882-1960), da Inglaterra, e Vilray Blair, dos Estados Unidos, estabelecendo unidades de cirurgia plástica em bases militares para lidar com lesões complexas maxilofaciais, ocorreu uma virada no modo como a sociedade via a razão de ser da cirurgia. Agora, não só os cirurgiões ampliariam os poderes de cicatrização da natureza, como também poderiam alterar dramaticamente o resultado de alguns tipos de procedimentos. Por exemplo, Hippolyte Morestin (1869-1919) descreveu um método de mamoplastia em 1902. John Staige Davis (1872-1946), de Baltimore, popularizou uma forma de seccionar enxertos de pele e, posteriormente, escreveu o primeiro livro- texto abrangente sobre essa nova especialidade, *Plastic Surgery: Its Principles and Practice* (1919). Imediatamente após a guerra, Blair viria a estabelecer o primeiro serviço independente de cirurgia plástica em uma instituição civil no Barnes Hospital, em St. Louis. Vladimir Filatov (1875-1956) de Odessa, Rússia, usou um retalho pediculado entubado em 1916 e, no ano seguinte, Gillies introduziu uma técnica similar.

E o que dizer da substituição de órgãos lesionados ou doentes? Afinal, mesmo na metade do século XX a ideia de um transplante bem-sucedido de partes do corpo doentes ou desgastadas beirava a fantasia científica. No começo do século XX, Alexis Carrel desenvolveu novas técnicas revolucionárias de sutura para anastomosar o menor dos vasos sanguíneos. Usando seu entusiasmo cirúrgico em animais de experimentação, Carrel começou a transplantar rins, corações e baços. Tecnicamente sua pesquisa era um sucesso, mas alguns processos biológicos desconhecidos sempre levavam à rejeição do órgão transplantado e à morte do animal. Por volta da metade do século, pesquisadores médicos tinham começado a esclarecer a presença de reações imunes defensivas subjacentes e a necessidade de criação de imunossupressão como um método para possibilitar que o hospedeiro aceitasse o transplante. Usando fármacos imunossupressores de alta potência e outras modalidades modernas, o transplante de rim logo indicou o caminho, e isso não foi muito antes de vários órgãos e mesmo mãos e faces estarem sendo substituídos.

Influências Políticas e Socioeconômicas

Embora os anos 1950 e 1960 testemunhassem alguns dos mais importantes avanços na história da cirurgia, por volta da década de 1970 influências políticas e socioeconômicas começavam a obscurecer muitos dos triunfos clínicos. Era o início de uma existência esquizofrênica para os cirurgiões: complexas e extraordinárias operações salvadoras de vida eram contempladas com inumeráveis honrarias, enquanto, ao mesmo tempo, a crítica pública da economia da medicina, em particular as práticas cirúrgicas com preços altos, retratava os manipuladores de bisturi como indivíduos gananciosos, egoístas e voltados para ganhos. Isso estava em nítido contraste com a imagem relativamente altruísta e santificada do cirurgião antes do crescimento do trabalho especialista e da introdução do envolvimento do governo no oferecimento da assistência à saúde.

Embora sejam filosoficamente inconsistentes, as características dramáticas e teatrais da cirurgia que transformam os cirurgiões em heróis por uma perspectiva, e em símbolos de corrupção, falsidade e ganância pelo ponto de vista oposto, são a razão pela qual a sociedade demanda tanto de seus cirurgiões. Existe a precisa e definitiva natureza da intervenção cirúrgica, a expectativa de sucesso que cerca uma operação, o curto espaço de tempo em que os resultados são percebidos, os altos níveis de renda da maioria dos cirurgiões e o insaciável questionamento dos leigos sobre os aspectos do ato de consensualmente cortar outro corpo humano. Esse fenômeno, ainda mais visível nesta época de comunicação de massa e telecomunicação instantânea, faz com que o cirurgião pareça mais responsável do que seu colega médico e, simultaneamente, símbolo do melhor e do pior na medicina. De modo antes inimaginável, essa ampla transformação social da cirurgia controla o destino de cada médico na presente era em uma extensão muito maior do que os cirurgiões, como força coletiva, podem controlá-lo por suas tentativas de dirigir sua própria profissão.

Destaques cirúrgicos do século XX

Entre as dificuldades para se estudar a cirurgia do século XX encontra-se a abundância de nomes famosos e importantes contribuições escritas, o que torna a tarefa de tentar qualquer seleção racional de personalidades representativas, juntamente com seus significativos escritos, difícil e de cunho pessoal. Embora muitos nomes famosos possam estar faltando, a descrição dos avanços cirúrgicos, a seguir, pretende destacar cronologicamente algumas das assombrosas aquisições clínicas do século passado.

Em 1900, o cirurgião alemão Hermann Pfannenstiel (1862-1909) descreveu sua técnica para uma incisão cirúrgica suprapúbica. No mesmo ano, William Mayo (1861-1939) apresentou seus resultados relativos à gastrectomia parcial diante da American Surgical Association. O tratamento do câncer de mama foi radicalmente alterado quando George Beatson (1848-1933), professor de cirurgia em Glasgow, propôs a ooforectomia e a administração de extrato de tireoide como possível cura (1901). John Finney (1863-1942), do Johns Hopkins Hospital, divulgou um documento sobre um novo método de gastroduodenostomia, ou piloroplastia ampliada (1903). Na Alemanha, Fedor Krause (1856-1937) estava escrevendo sobre cistectomia total e ureterossigmoidostomia bilateral. Em 1905, Hugh Hampton Young (1870-1945), de Baltimore, estava apresentando estudos iniciais de sua prostatectomia radical para carcinoma. William Handley (1872-1962) era cirurgião no Middlesex Hospital, em Londres, quando escreveu *Cancer of the Breast and Its Treatment* (1906). Nesse trabalho, ele avançou a teoria de que metástases no câncer de mama são causadas pela extensão pelos vasos linfáticos, e não pela disseminação hematogênica. No mesmo ano, José Goyanes (1876-1964), de Madri, usou enxertos de veia para restaurar o fluxo arterial. William Miles (1869-1947), da Inglaterra, escreveu sobre sua operação de ressecção abdominoperineal em 1908, o mesmo ano em que Friedrich Trendelenburg (1844-1924) tentou a embolectomia pulmonar. Martin Kirschner (1879-1942), da Alemanha, descreveu um fio para tração do esqueleto e estabilização de fragmentos ósseos ou imobilização de articulação 3 anos mais tarde. Donald Balfour (1882-1963), da Mayo Clinic, proporcionou a primeira narrativa sobre sua importante operação para ressecção do cólon sigmoide, como fez William Mayo para sua operação radical para carcinoma do reto em 1910.

Em 1911, Fred Albee (1876-1945), de Nova York, começou a empregar enxertos ósseos vivos como talas internas. Wilhelm Ramstedt (1867-1963), um cirurgião alemão, descreveu uma piloromiotomia (1912), ao mesmo tempo em que Pierre Fredet (1870-1946) estava relatando uma operação similar. Em 1913, Henry Janeway (1873-1921), de Nova York, desenvolveu uma técnica para gastrostomia em que envolvia a parede anterior do estômago em torno de um cateter e o suturava no lugar, estabelecendo uma fístula permanente. Hans Finsterer (1877-1955), professor de cirurgia em Viena, melhorou a descrição de Franz von Hofmeister (1867-1926) de uma gastrectomia parcial com fechamento de uma porção da pequena curvatura e anastomose retrocólica do remanescente do estômago ao jejuno (1918). Thomas

Dunhill (1876-1957), de Londres, foi pioneiro em cirurgia da tireoide, especialmente em sua operação para bócio exoftálmico (1919). William Gallie (1882- 1959), do Canadá, usou suturas feitas de fáscia *lata* em herniorrafia (1923). Barney Brooks (1884-1952), professor de cirurgia na Universidade Vanderbilt, em Nashville, Tennessee, inicialmente introduziu angiografia clínica e arteriografia femoral em 1924. Reynaldo dos Santos (1880-1970), um urologista português, relatou o primeiro aortograma translombar 5 anos mais tarde. Cecil Joll (1885-1945), professor de cirurgia em Londres, descreveu o tratamento de tireotoxicose por meio de uma tireoidectomia subtotal na década de 1930.

Em 1931, George Cheatle (1865-1951), professor de cirurgia em Londres, e Max Cutler (1899-1984), um cirurgião de Nova York, publicaram seu importante tratado *Tumours of the Breast.* No mesmo ano, Cutler detalhou seu uso sistêmico de hormônio ovariano para o tratamento da mastite crônica. Mais ou menos na mesma época, Ernst Sauerbruch (1875-1951), da Alemanha, fez a primeira intervenção cirúrgica bem-sucedida para aneurisma cardíaco, e seu compatriota Rudolph Nissen (1896-1981) removeu um pulmão bronquiectásico inteiro. Geoffrey Keynes (1887-1982), do St. Bartholomew's Hospital, em Londres, articulou as bases para a oposição à mastectomia radical e seu tratamento preferível com rádio no câncer de mama (1932). O cirurgião irlandês Arnold Henry (1886-1962) concebeu uma abordagem cirúrgica de hérnia femoral em 1936. Earl Shouldice (1891-1965), de Toronto, começou, pela primeira vez, um experimento em uma hérnia na virilha com base nas camadas de sobreposição reunidas por uma sutura de arame contínuo durante a década de 1930. René Leriche (1879-1955) propôs uma arteriectomia para trombose arterial em 1937 e, mais tarde, a simpatectomia periarterial para melhorar o fluxo arterial. Leriche também descreveu uma síndrome da doença oclusiva aortoilíaca, em 1940. Em 1939, Edward Churchill (1895-1972), do Massachusetts General Hospital, realizou uma pneumonectomia segmentar para bronquiectasia. Charles Huggins (1901-1997; Fig. 1-16), um pioneiro na terapia endócrina para câncer, descobriu que o tratamento antiandrogênico consistindo em orquiectomia ou na administração de estrogênios poderia produzir regressão em longo prazo em pacientes com câncer prostático avançado. Essas observações formaram a base para o tratamento atual dos cânceres de próstata e mama por manipulação hormonal; o Dr. Huggins foi premiado com o Nobel, em 1966, por essas extraordinárias descobertas. Clarence Crafoord (1899-1984) foi pioneiro com seu tratamento cirúrgico de coarctação da aorta, em 1945. No ano seguinte, Willis Potts (1895-1968) praticou uma anastomose da aorta para uma veia pulmonar para certos tipos de coronariopatia congênita. Chester McVay (1911-1987) popularizou um reparo para hérnias inguinais com base no ligamento pectíneo, em 1948.

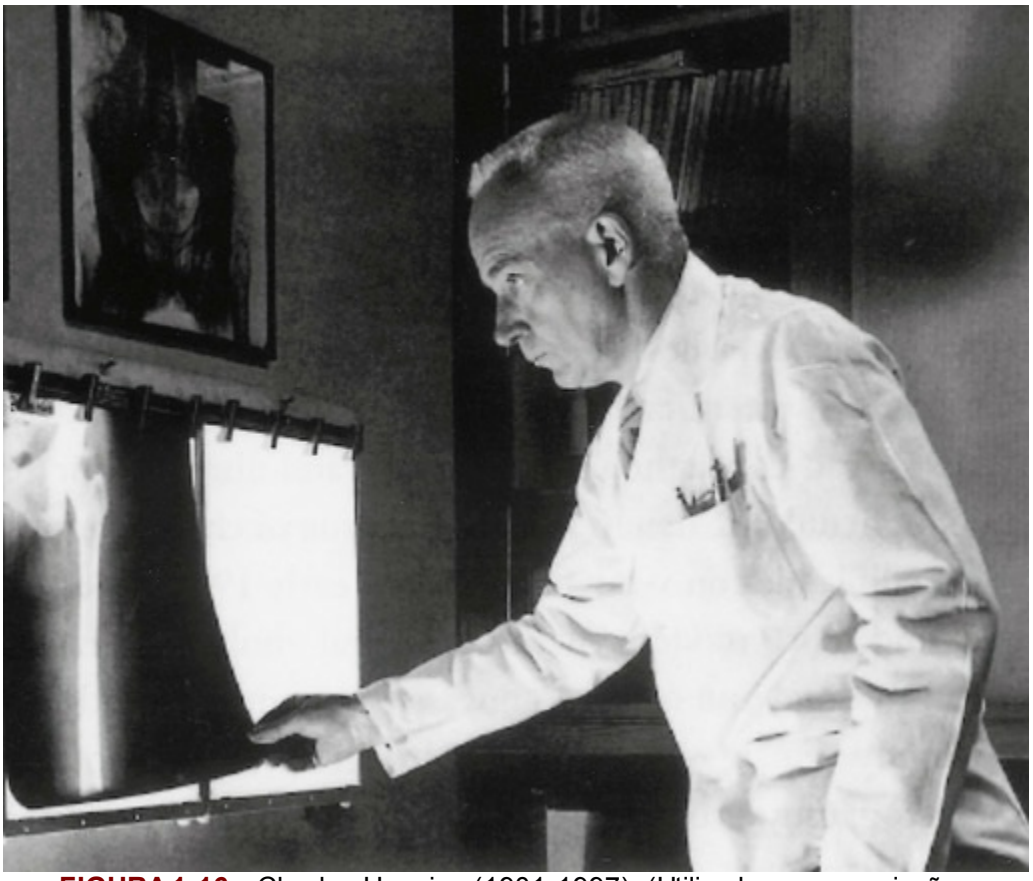


FIGURA 1-16 Charles Huggins (1901-1997). (Utilizada com permissão da University of Chicago Hospital, Chicago.)

Trabalhando no Georgetown University Medical Center em Washington, DC, Charles Hufnagel (1916-1989) projetou e inseriu a primeira valva cardíaca protética funcionante em um homem (1951). No mesmo ano, Charles Dubost (1914-1991), de Paris, realizou a primeira ressecção bem-sucedida de um aneurisma da aorta abdominal e a inserção de um enxerto homólogo. Robert Zollinger (1903-1994) e Edwin Ellison (1918-1970) descreveram pela primeira vez a adenomatose poliendócrina eponímica em 1955. No ano seguinte, Donald Murray (1894-1976) fez o primeiro enxerto bem-sucedido de valva aórtica. Ao mesmo tempo, John Merrill (1917-1986) realizou o primeiro homotransplante bem-sucedido de rim humano em gêmeos idênticos. Francis D. Moore (1913-2001; Fig. 1-17) definiu objetivos de metabolismo em pacientes cirúrgicos e em 1959 publicou seu livro *Metabolic Care of the Surgical Patient*. Moore foi também um incentivador no campo do transplante e pioneiro na técnica do uso de isótopos radioativos para localizar abscessos e tumores. Na década de 1960, Jonathan E. Rhoads (1907-2002; Fig. 1-18), em colaboração com os colegas Harry Vars e Stan Dudrick, descreveu a técnica de nutrição parenteral total, que se tornou um tratamento importante e salvador de vidas no cuidado do paciente criticamente doente que não pode tolerar alimentações enterais padronizadas. James D. Hardy (1918-2003), na Universidade do Mississippi, realizou os primeiros transplantes de pulmão (1963) e coração (1964) em um ser humano. Judah Folkman (1933-2008; Fig. 1-19) foi cirurgião-chefe do Hospital Infantil de Boston, onde ele dedicou grande parte de seu tempo para a pesquisa científica básica. Ele era mais conhecido por seus estudos sobre a angiogênese, o processo pelo qual um tumor forma vasos sanguíneos para nutrir-se e crescer. O trabalho de Folkman levou à terapia antiangiogênese – o conceito de que os cânceres podem ser combatidos por meio de agentes quimioterápicos para inibir seu suprimento de sangue.

FIGURA 1-17 Francis D. Moore (1913-2001).

FIGURA 1-18 Jonathan Rhoads (1907-2002). (Cortesia do Dr. James C. Thompson.)

FIGURA 1-19 Judah Folkman (1933-2008). (Cortesia de Children's Hospital, Boston.)

Tendências futuras

Ao longo de toda a sua evolução, a prática da cirurgia tem sido amplamente definida por seus instrumentos e pelos aspectos manuais da profissão. As últimas décadas do século XX viram progressos sem precedentes no desenvolvimento de novas técnicas de imagem e instrumentação. Tais refinamentos não surgiram sem notáveis custos econômicos e sociais. Os avanços seguramente continuarão, porque se o estudo da história da cirurgia oferece qualquer lição, é a de que o progresso pode ser sempre esperado, pelo menos com relação à tecnologia. Haverá mais operações sofisticadas com melhores resultados. Eventualmente, a automação pode mesmo robotizar a mão do cirurgião para determinados procedimentos. Contudo, as ciências cirúrgicas sempre conservarão suas raízes históricas fundamentalmente como uma arte e uma habilidade manual.

Em muitos aspectos, os desafios futuros mais difíceis do cirurgião não estão no domínio clínico, mas sim em compreender melhor as forças socioeconômicas que afetam a prática da cirurgia e em aprender como efetivamente lidar com elas. Muitas escolas excelentes de cirurgia existem agora em quase todas as principais cidades industrializadas, mas nenhuma pode proclamar-se dominante em todas as disciplinas que compõem a cirurgia. Semelhantemente, a presença de personalidades individuais conceituadas que ajudam a orientar a cirurgia é mais incomum hoje em dia do que antigamente. Objetivos nacionais e *status* socioeconômico tornaram-se fatores preponderantes em assegurar e proteger o futuro crescimento da cirurgia no mundo inteiro. Sob a luz do entendimento da complexidade da história da cirurgia, parece uma tarefa inviável e obviamente impossível predizer o que irá acontecer no futuro. Em 1874, John Erichsen

(1818-1896), de Londres, escreveu que "o abdome, o tórax e o cérebro permanecerão fechados para sempre às operações por um cirurgião prudente e humano". Alguns anos depois, Theodor Billroth comentou que "um cirurgião que tenta suturar um ferimento do coração merece perder a estima de seus colegas". Obviamente, a bola de cristal da cirurgia é, na melhor das hipóteses, nublada.

Estudar a fascinante história de nossa profissão, com suas várias personalidades magníficas e relevantes realizações científicas e sociais, talvez não necessariamente nos ajude a prever o futuro da cirurgia. Entretanto, isso ilumina as práticas clínicas atuais. Em até certo ponto, se os cirurgiões no futuro desejarem ser vistos como mais do que meros técnicos, a profissão necessita apreciar melhor o valor de suas experiências passadas. A cirurgia tem uma herança distinta que corre perigo de ser esquecida. Embora permaneça desconhecido o futuro da arte, da habilidade e da ciência da cirurgia, ela seguramente repousa em um passado glorioso.

Leituras sugeridas

Allbutt, T. C. *The Historical Relations of Medicine and Surgery to the End of the Sixteenth Century*. London: Macmillan; 1905. *Um discurso incisivo e provocativo do Régio Professor de Física na Universidade de Cambridge direcionado às relações algumas vezes tensas entre os médicos e os cirurgiões antigos.*

Billings, J. S. The history and literature of surgery. In: Dennis F.S., ed. *System of Surgery, vol 1*. Philadelphia: Lea Brothers, 1895. [pp 17-144]. *Cirurgião, arquiteto de hospitais, criador do Index Medicus e diretor da New York Public Library, Billings escreveu uma revisão abrangente da cirurgia, embora baseado em um tema hagiográfico.*

Bishop, W. J. *The Early History of Surgery*. London: Robert Hale; 1960. *Um médico bibliófilo, seu texto é melhor por sua descrição da cirurgia na Idade Média, Renascença e séculos XVII e XVIII.*

Bliss, M., Harvey Cushing, A. *Life in Surgery*. New York: Oxford; 2005. *Premiado como uma fascinante biografia de um dos cirurgiões mais influentes dos Estados Unidos. Bliss é um ótimo escritor que apresenta uma descrição incisiva da cirurgia do final do século XIX e começo do século XX.*

Cartwright, F. F. *The Development of Modern Surgery from 1830*. London: Arthur Barker; 1967. *Anestesista no King's College Hospital em Londres, Cartwright produziu um trabalho rico em detalhes e interpretação.*

Cope, Z. *A History of the Acute Abdomen*. London: Oxford University Press; 1965.

Cope, Z. *Pioneers in Acute Abdominal Surgery*. London: Oxford University Press; 1939. *Os dois trabalhos do conhecido cirurgião inglês proporcionam revisões amplas da evolução da intervenção cirúrgica para doenças intra-abdominais.*

Earle, A. S. *Surgery in America: From the Colonial Era to the Twentieth Century*. New York: Praeger; 1983. *Fascinante compilação de artigos publicados em periódicos por cirurgiões de renome, que traça o desenvolvimento da arte e ciência da cirurgia na América.*

Edmondson, J. M. *American Surgical Instruments*. San Francisco: Norman Publishing; 1997. *Apesar da abundância de informações disponíveis sobre a prática cirúrgica e sobre os que a desempenharam durante o período colonial e século XIX na América, este livro detalha a história perdida dos fabricantes e negociadores de instrumentos que forneceram essas importantíssimas ferramentas aos médicos.*

Gurlt, E. J. *Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung, 3 vols 1–3*. Berlin: A. Hirschwald; 1898. *Uma detalhada história da cirurgia desde o começo da história registrada até o final do século XVI. Gurlt, um cirurgião alemão, inclui inumeráveis transcrições de manuscritos antigos. Infelizmente, este trabalho não foi traduzido para o inglês.*

Hurwitz, A., Degenshein, G. A. *Milestones in Modern Surgery*. New York: Hoeber-Harper; 1958. *Os diversos capítulos desses cirurgiões do Hospital Maimonides no Brooklyn contêm informações preliminares, incluindo uma breve biografia de vários cirurgiões (com retrato) e um trecho reproduzido ou traduzido da contribuição cirúrgica mais importante de cada um.*

Kirkup, J. *The Evolution of Surgical Instruments: An Illustrated History from Ancient Times to the Twentieth Century, Novato*. Calif: Norman Publishing; 2006. *Cirurgiões são frequentemente conhecidos por seu armamentário cirúrgico, e este estudo fornece discussões detalhadas sobre a evolução de todos os tipos de instrumentos cirúrgicos e sobre os materiais utilizados para sua confecção.*

Leonardo, R. A. *History of Surgery*. New York: Froben; 1943.

Leonardo, R. A. *Lives of Master Surgeons*. New York: Froben; 1948.

Leonardo, R. A. *Lives of Master Surgeons, Supplement 1*. New York: Froben; 1949. *Esses textos do cirurgião e historiador de Rochester, New York, proporcionam uma descrição profunda de toda a cirurgia desde os tempos antigos até a metade do século XX. Especialmente valiosas são as incontáveis biografias de manipuladores de bisturi famosos e quase famosos.*

Malgaigne, J. F. Histoire de la chirurgie en occident depuis de VIe jusqu'au XVIe siècle, et histoire de la vie et des travaux d'Ambroise Paré. In: Malgaigne J.F., ed. *Ambroise Paré, oeuvres complètes, vol 1, introduction*. Paris: JB Baillière, 1840-1841. *Considerado entre os mais brilhantes cirurgiões franceses do século XIX, a história de Malgaigne é particularmente notável por seus estudos da cirurgia europeia dos séculos XV e XVI. Este trabalho completo foi admiravelmente traduzido para o inglês por Wallace Hamby, um neurocirurgião americano, em Surgery and Ambrose Paré, de JF Malgaigne (Norman,Oklahoma, University of Oklahoma Press, 1965).*

Meade, R. H. *An Introduction to the History of General Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1968.

Meade, R. H. *A History of Thoracic Surgery, Springfield, Ill*. Charles C. Thomas; 1961. *Meade, um infatigável pesquisador de tópicos históricos, praticou cirurgia em Grand Rapids, Michigan. Com amplas bibliografias, seus dois livros estão entre os mais ambiciosos trabalhos sistemáticos.*

Porter, R. *The Greatest Benefit to Mankind, a Medical History of Humanity*. New York: WW Norton; 1997. *Um magnífico tour de force literário feito por um dos mais eruditos historiadores médicos modernos. Embora mais uma história da medicina como um todo do que especificamente da cirurgia, este texto tornou-se um clássico instantâneo, e deveria ser leitura obrigatória para todos os médicos e cirurgiões.*

Ravitch, M. M. *A Century of Surgery: 1880-1980, The History of the American Surgical Association, vols, 1 and 2*. Philadelphia: JB Lippincott; 1981. *Ravitch, dentre os primeiros cirurgiões americanos a introduzir o dispositivo de grampeamento mecânico cirúrgico para uso nos Estados Unidos, foi altamente respeitado como historiador. Este texto fornece relatos ano após ano dos encontros da American Surgical Association, a mais influente das inúmeras organizações cirúrgicas americanas.*

Richardson, R. *The Story of Surgery: An Historical Commentary, Shrewsbury*. England: Quiller Press; 2004. *Uma consideração combinada de triunfos cirúrgicos escritos por um médico que virou historiador médico.*

Rutkow, I. M. *American Surgery, An Illustrated History*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Rutkow, I. M. *Bleeding Blue and Gray: Civil War Surgery and the Evolution of American Medicine*. New York: Random House; 2005.

Rutkow, I. M., James, A. *Garfield*. New York: Times Books/Henry Holt and Company; 2006.

Rutkow, I. M. *Seeking the Cure: A History of Medicine in America*. New York: Scribner; 2010.

Rutkow, I. M. *Surgery, An Illustrated History*. St. Louis: Mosby–Year Book; 1993.

Rutkow, I. M. *The History of Surgery in the United States, 1775-1900, vols 1 and 2*. San Francisco: Norman Publishing; 1988 and 1992. *Combinando compilações biográficas detalhadas, ilustrações em cores e narrativas detalhadas, estes livros exploram a evolução da medicina e da cirurgia no mundo todo e nos Estados Unidos.*

Schwartz, S. *Gifted Hands: America's Most Significant Contributions to Surgery*. Amherst, NY: Prometheus Books; 2009. *Um livro bem trabalhado que detalha amplamente a história da ascensão da cirurgia americana para a eminência mundial.*

Thorwald, J. *The Century of the Surgeon*. New York: Pantheon; 1956.

Thorwald, J. *The Triumph of Surgery*. New York: Pantheon; 1960. *De um modo literário mais dramático, Thorwald usa um narrador fictício como testemunha ocular para criar uma continuidade na história do desenvolvimento da cirurgia durante suas décadas mais importantes de crescimento, o final do século XIX e o início do século XX. Com uma miríade de fatos históricos verdadeiros, estes livros estão entre os mais agradáveis do gênero de história da cirurgia.*

Wangensteen, O. H., Wangensteen, S. D. *The Rise of Surgery, from Empiric Craft to Scientific Discipline*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1978. *Não uma história sistemática, mas uma avaliação de várias técnicas operatórias (p. ex., cirurgia gástrica, traqueostomia, ovariotomia, cirurgia vascular) e fatores técnicos (p. ex., desbridamento, flebotomia, anfiteatro cirúrgico, preparações para operação) que contribuíram para a evolução da cirurgia ou a retardaram. Wangensteen era um famoso professor de cirurgia clínica e experimental na Universidade de Minnesota, e sua esposa, uma*

historiadora médica renomada.

Zimmerman, L. M., Veith, I. *Great Ideas in the History of Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1961. *Zimmerman, professor de cirurgia na Chicago Medical School, e Veith, um historiador médico magistral, proporcionaram narrativas biográficas bem escritas para acompanhar inúmeras leituras e traduções dos trabalhos de quase 50 renomados cirurgiões de várias eras.*

CAPÍTULO 2

Ética e profissionalismo em cirurgia

Cheryl E. Vaiani and Howard Brody

A IMPORTÂNCIA DA ÉTICA NA CIRURGIA
CUIDADOS NO FINAL DA VIDA
SENSIBILIDADE CULTURAL
TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA
PROFISSIONALISMO
CONCLUSÃO

A importância da ética na cirurgia

Apesar de os preceitos éticos de respeito às pessoas, beneficência, não maleficência e justiça terem sido fundamentais para a prática da medicina desde as eras mais antigas, a ética tem assumido uma posição cada vez mais visível e codificada nos cuidados à saúde nos últimos 50 anos. A Joint Commission, as cortes, as comissões presidenciais, os planejadores dos currículos nas escolas de medicina e na residência, as organizações profissionais, a mídia e o público, enfim, todos têm se empenhado para determinar a direção correta de ação nos assuntos relacionados com os cuidados de saúde. A explosão da tecnologia e do conhecimento médico, as mudanças no sistema organizacional e no financiamento do sistema de cuidados de saúde e os desafios aos preceitos tradicionais impostos pelo corporativismo em medicina criaram novas questões éticas.

A prática da medicina ou da cirurgia é, no seu centro, uma empreitada moral. Apesar de serem cruciais a proficiência clínica e a habilidade cirúrgica, assim também o são as dimensões morais da prática de um cirurgião. De acordo com o sociólogo Charles Bosk, as ações do cirurgião e o prognóstico do paciente estão mais estritamente ligados à cirurgia que à medicina em geral, e estes elos mudam dramaticamente a relação entre o cirurgião e o paciente.[1] O cirurgião e humanista Miles Little sugeriu que existe um domínio moral nítido dentro da relação cirurgião-paciente. De acordo com Little, "testar e tratar a realidade da categoria do salvamento, negociando a proximidade inerente da relação, revelando a natureza da provação, oferecendo e proporcionando apoio ao longo da sua ocorrência e estar ali para o outro após o encontro cirúrgico" são os ideais sobre os quais se constrói uma ética cirúrgica bem-definida.[2] Pelo fato de a cirurgia ser uma experiência extrema para o paciente, os cirurgiões têm a oportunidade para compreender as histórias dos seus pacientes e proporcionar conforto a eles. A virtude e o dever de uma presença engajada conforme descrito por Little estendem-se além de uma personalidade calorosa e amigável e podem ser ensinados tanto por meio de preceitos como pelo exemplo. Embora Little não identifique especificamente a confiança como um componente da presença, ela parece inerente à profundidade moral da relação cirurgião-paciente. Durante a cirurgia, o paciente encontra-se em uma posição completamente vulnerável, e um nível elevado de confiança é exigido para que o paciente coloque a sua vida diretamente nas mãos do cirurgião. Tal confiança, por sua vez, requer que o cirurgião se esforce em agir sempre de maneira confiável.

Desde o Juramento de Hipócrates até a declaração de princípios médicos da American Medical Association e até o presente, os preceitos éticos tradicionais da profissão incluíram a primazia do bem-estar do paciente. O American College of Surgeons foi fundado em 1913, de acordo com os princípios da

elevada qualidade de cuidados para o paciente cirúrgico e da prática ética e competente da cirurgia. O preâmbulo às suas Declarações de Princípios é o seguinte[3]:

> *O American College of Surgeons tem se preocupado profunda e efetivamente com a melhoria nos cuidados do paciente e com a prática ética da medicina. A prática ética da medicina estabelece e assegura um ambiente no qual todos os indivíduos são tratados com respeito e tolerância; a discriminação ou o assédio com base na idade, preferência sexual, sexo, etnia, deficiências ou religião são proscritos como sendo inconsistentes com os ideais e princípios do American College of Surgeons.*

O código de Conduta Profissional continua[4]:

> *Como colegas do American College of Surgeons, salvaguardamos a confiança que os nossos pacientes colocaram em nós, pois a confiança é integral à prática da cirurgia. Durante o processo dos cuidados pré-operatórios, intraoperatorios e pós-operatorios, aceitamos as responsabilidades de:*

- Servirmos como advogados eficientes das necessidades dos nossos pacientes.
- Apresentarmos opções terapêuticas, inclusive os seus riscos e benefícios.
- Apresentarmos e solucionarmos quaisquer conflitos de interesses que possam influenciar nas decisões relacionadas com os cuidados.
- Sermos sensíveis e respeitosos em relação aos pacientes, compreendendo a sua vulnerabilidade durante o período perioperatório.
- Apresentarmos abertamente os eventos adversos e os erros médicos.
- Reconhecermos as necessidades psicológicas, sociais, culturais e espirituais dos pacientes.
- Envolvermos dentro dos nossos cuidados cirúrgicos as necessidades especiais dos pacientes terminalmente enfermos.
- Reconhecermos e apoiarmos as necessidades das famílias dos pacientes.
- Respeitarmos o conhecimento, a dignidade e a perspectiva de outros profissionais de saúde.

Essas mesmas expectativas encontram eco nas principais competências do Accreditation Council for Graduate Medical Education (Conselho de Certificação para a Educação Médica na Graduação), sendo que se espera que os programas de treinamento médico-cirúrgico obtenham: compaixão, integridade, respeito e uma resposta que supere o interesse pessoal, e uma responsividade a uma população de pacientes diversificada.[5]

Historicamente, as decisões do cirurgião frequentemente eram unilaterais. Os cirurgiões tomavam decisões sobre o benefício médico com pouco ou nenhum reconhecimento de que o benefício ao paciente pudesse ser um assunto diferente. A prática cirúrgica atual reconhece o envolvimento cada vez maior do paciente na tomada de decisão em relação aos cuidados de saúde e concorda que o direito de escolha seja compartilhado entre o cirurgião e o paciente. Um foco no consentimento informado, na confidencialidade, e nas diretrizes avançadas reconhece esta mudança no relacionamento entre o paciente e o cirurgião. No entanto, as dimensões morais da prática do cirurgião se estendem além dessas questões para perguntar como o cirurgião consciencioso, competente e ético deve revelar erros prejudiciais a uma família quando eles ocorreram, equilibrando este papel de advogado do paciente com a de ser um guardião, lidar com um colega que seja velho demais ou muito enfermo para operar com segurança, ou pensar sobre inovações cirúrgicas. Jones *et al.*,[6] em um livro de casos muito útil sobre a ética em cirurgia, notaram que até mesmo em assuntos tão mundanos, como a ordem dos pacientes em uma escala cirúrgica, é possível ocultar decisões éticas importantes.

Cuidados no final da vida

Os cuidados do paciente no final da vida têm acumulado uma atenção crescente nos últimos anos. A década de 1990 caracterizou-se por uma expansão nos esforços para educar os médicos e inculcar práticas de cuidados paliativos nas instituições médicas. Os cirurgiões, que são mais conhecidos pela sua capacidade de serem decisivos por fazerem alguma coisa, começam a reconhecer o seu papel nos cuidados apropriados ao final da vida e em desenvolver padrões para os cuidados cirúrgicos paliativos. Em fevereiro de 1998, o American College of Surgeons aprovou a “The Statement of Principles of Care at the

End of Life" (Declaração dos Princípios dos Cuidados no Final da Vida), que inclui a responsabilidade de fornecer cuidados paliativos e hospitalares apropriados e de respeitar o direito de um paciente em recusar tratamento e a responsabilidade dos cirurgiões de evitarem intervenções fúteis.[7] O Surgeons Palliative Care Workgroup (Grupo de Estudo sobre Cirurgiões e Cuidados Paliativos) encontrou-se em 2000 para encorajar a conscientização, a educação e a pesquisa em cuidados paliativos. No primeiro de uma série de artigos concernentes aos cuidados paliativos pelo cirurgião no *Journal of the American College of Surgeons,* Dunn e Milch[8] explicaram que o cuidado paliativo proporciona ao cirurgião uma "nova oportunidade para reequilibrar a capacidade de se tomar decisões com a introspecção, o distanciamento com empatia." Eles também sugeriram que, apesar de os cirurgiões poderem apreciar cognitivamente a necessidade de cuidados paliativos, estes também podem apresentar aos cirurgiões desafios emocionais difíceis e ambíguos. Em reconhecimento da sua liderança nas áreas de cuidados hospitalares e paliativos, Robert A. Milch recebeu o Hastings Center Cunniff-Dixon Physician Award (prêmio) inaugural em 2010 pela sua liderança nos cuidados no final da vida. Dr. Milch disse, ao aceitar o prêmio, que "quando somos capazes de fazer parte desta maravilha, que é ajudar a curar mesmo quando não podemos curar, cuidando das feridas do corpo e do espírito, somos nós mesmos elevados e transformados."[9]

Ressuscitação na Sala de Cirurgia

Uma das questões mais difíceis nos cuidados no final da vida para o paciente cirúrgico concerne à ressuscitação. As decisões informadas sobre a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) requer que os pacientes tenham um conhecimento preciso do seu diagnóstico, prognóstico, possibilidade de sucesso da RCP na sua situação, e dos riscos envolvidos. Eventualmente, os cirurgiões ficam relutantes em honrar a solicitação do paciente de não ser ressuscitado quando o paciente está considerando um procedimento cirúrgico. O paciente com uma doença terminal pode desejar uma cirurgia como uma medida paliativa, para alívio da dor ou para um acesso vascular, e ainda assim não desejar a ressuscitação se ele experimentar uma parada cardiorrespiratória. Tanto o American College of Surgeons quanto a American Society of Anesthesiologists rejeitaram a suspensão unilateral das ordens de não ressuscitar o paciente durante uma cirurgia sem uma discussão com o paciente, mas alguns cirurgiões acreditam que um paciente não pode se submeter a uma cirurgia sem ser ressuscitado e encaram a ordem de não ressuscitar como uma "exigência pouco razoável para reduzir os padrões de cuidados médicos".[10] Os profissionais podem se preocupar que uma ordem de não executar uma RCP pode se estender inapropriadamente para evitar outras intervenções críticas como as medidas necessárias para controlar o sangramento e de manutenção da pressão arterial. Eles também temem ser impedidos de ressuscitar pacientes nos quais a parada cardíaca é o resultado de um erro médico.

Discussões com o paciente ou um substituto sobre o seu objetivo quanto aos cuidados e desejos nos diversos cenários podem ajudar a orientar a tomada de decisão. Tais conversas tornam possível uma decisão mútua que respeita a autonomia do paciente e as obrigações profissionais do paciente. Um paciente que recusa a ressuscitação pelo fato de o seu atual estado de saúde ser oneroso pode ser claramente prejudicado pela intervenção de ressuscitação enquanto estiver na sala de cirurgia. Por outro lado, um paciente que recusa com base na (presumida) baixa probabilidade de sucesso pode mudar de opinião uma vez que ele entenda os resultados mais favoráveis da ressuscitação intraoperatória.[11] Um médico certamente pode escolher transferir os cuidados do paciente para outro médico se ele ficar desconfortável com a decisão do paciente a respeito da intervenção, mas não deve impor esta decisão ao paciente. A RCP não é apropriada para todos os pacientes que sofrem parada cardíaca ou respiratória, mesmo se estiverem em uma sala de cirurgia. Os médicos precisam desenvolver habilidades em comunicar informações precisas sobre os riscos e benefícios da ressuscitação aos pacientes e às famílias à luz das condições clínicas e do prognóstico do paciente e fazer desta discussão uma parte rotineira do plano de cuidados, além de desenvolver um relacionamento de equipe apropriado entre o cirurgião e o anestesiologista para programar esta decisão.

Sensibilidade cultural

Muito já se disse sobre a cultura da cirurgia e do tipo de personalidade do cirurgião. O *slogan* "quando em dúvida, corte fora" representa o imperativo de agir do cirurgião. Generalizações apressadas dos cirurgiões como egoístas, que têm um "complexo de Deus" e que agem como garotos briguentos em um *playground* são comuns. Como uma especialidade frequentemente estereotipada, os cirurgiões devem ter uma

apreciação perspicaz sobre o impacto da cultura no encontro clínico. A interação entre o cirurgião que recomenda o tratamento cirúrgico e o paciente que acredita que a dor provém de uma fonte espiritual e não pode ser tratada pela cirurgia apresenta pouca probabilidade de boa evolução, a menos que o cirurgião tenha os instrumentos para compreender e respeitar as crenças culturais, os valores e a maneira como o paciente lida com esses aspectos.

O treinamento para uma competência cultural em cuidados de saúde é uma habilidade clínica essencial para a população americana, que está se diversificando cada vez mais, e tem sido reconhecido e integrado na educação atual dos profissionais médicos. Fortes evidências de disparidades raciais e étnicas corroboram a necessidade fundamental destes treinamentos. O cuidado centrado no paciente deve reconhecer a cultura como uma força importante na moldagem das expectativas individuais de um médico, das percepções sobre boa ou má saúde, da compreensão das causas de uma doença, dos métodos de cuidados preventivos, da interpretação dos sintomas e do reconhecimento de um tratamento apropriado. Ser um cirurgião culturalmente competente vai além de ter um conhecimento sobre culturas específicas; de fato, o conhecimento cultural precisa ser manuseado com cuidado para se evitar criar estereótipos ou uma simplificação excessiva. Em vez disso, a competência cultural envolve "a avaliação, a empatia, e a resposta às necessidades, valores e preferências do paciente".[12] A autoavaliação costuma ser o primeiro passo para o desenvolvimento da atitude e da habilidade de competência cultural. Uma inquisição honesta e perceptiva sobre os seus próprios sentimentos, crenças e valores, incluindo-se presunções, vieses e estereótipos, é essencial para a percepção da cultura nos cuidados.

A declaração da Association of American Medical College sobre educação para a competência cultural lista as seguintes habilidades clínicas como de aquisição essencial para os estudantes de Medicina[13]:

1. Conhecimento, respeito e validação de valores, culturas e crenças diferentes, incluindo a orientação sexual, o sexo, a idade, a etnia e a classe social.
2. Lidar com a hostilidade e o desconforto resultantes de discordâncias culturais.
3. Coletar uma história social culturalmente válida e uma história clínica.
4. Comunicação, interação e habilidades em entrevistas.
5. Compreender as barreiras linguísticas e trabalhar com intérpretes.
6. Habilidades em negociação e solução de problemas.
7. Habilidades em diagnóstico, tratamento e em obter aderência do paciente, levando a uma aquiescência do paciente.

Existem diversos modelos para uma comunicação e negociação intercultural eficiente[14-21] para ajudar ao médico na descoberta e na compreensão do arcabouço cultural de referências do paciente. O instrumento BELIEF, de Dobbie *et al.*,[22] é um destes modelos:

B (***B****eliefs*) Crenças sobre a saúde: o que causou a sua doença/ problema?
E Explicação: por que isto lhe aconteceu neste momento?
L (***L****earn*) Entendimento: ajude-me a compreender a sua crença/opinião.
I Impacto: como esta doença/problema está causando um impacto sobre a sua vida?
E Empatia: isto deve estar sendo muito difícil para você.
F (***F****eelings*) Sentimentos: como você se sente sobre isto?

Estes modelos exigem habilidades de um bom ouvinte, observação sagaz e habilidade em comunicação usada dentro do contexto de respeito e flexibilidade por parte do médico. Fazer pontes sobre as divisas culturais utiliza as mesmas habilidades e traços de caráter que engendram a confiança e a satisfação do paciente e melhora a qualidade do cuidado. Como Kleinman *et al.*[16] explicaram em um artigo clássico, as pergunta do tipo BELIEF são excelentes para serem feitas durante qualquer entrevista com um paciente e não apenas para os pacientes provenientes de culturas acentuadamente diferentes. Elas frisam a utilidade de se encarar cada interação com o paciente como um tipo de experiência cultural recíproca.

Tomada de decisão compartilhada

Ética e legalmente, o consentimento informado está no coração da relação entre o cirurgião e o paciente. O termo *consentimento informado* originou-se nas esferas legais e ainda proporciona uma sensação de legalismo e burocracia a muitos médicos. O termo *tomada de decisão compartilhada* tornou-se mais popular recentemente; ele é, para todos os propósitos, essencialmente sinônimo da ideia de consentimento informado, mas sugere um contexto clínico e educacional que a maioria dos médicos considera mais agradável.

A tomada de decisão compartilhada é o processo de se educar o paciente e assegurar-se de que ele

compreenda e dê a permissão para as intervenções diagnósticas ou terapêuticas. O princípio ético subjacente é o respeito às pessoas, ou autonomia. O consentimento informado reflete os direitos legais e éticos que as pessoas têm para fazer escolhas sobre o que acontece com os seus corpos de acordo com os seus valores e objetivos e o dever ético do médico de intensificar o bem-estar do paciente.

Não existe nenhuma fórmula absoluta para obter-se um consentimento informado para um procedimento, um plano de tratamento ou uma terapia. Um erro comum é confundir a assinatura de um formulário de consentimento com o processo de consentimento informado. No melhor caso, o formulário é a documentação que o processo de tomada de decisão compartilhada ocorreu, e não um substituto para este processo. O processo deve incluir explicações do médico em uma linguagem que o paciente possa compreender e proporcionar uma oportunidade para o paciente fazer perguntas e consultar outras pessoas, caso seja necessário. O esclarecimento da compreensão do paciente é uma parte importante do processo de tomada de decisão. Pedir ao paciente que explique com as suas próprias palavras o que ele espera que aconteça e os possíveis resultados é muito mais indicativo do seu entendimento do que a capacidade de meramente repetir o que o médico já declarou (o que você entende sobre a cirurgia que foi recomendada a você?). Idealmente, o processo possibilita que o médico e o paciente trabalhem juntos para escolher um curso de tratamento utilizando a experiência do médico e os valores e os objetivos do paciente.

Determinar a capacidade de um paciente em participar na tomada de decisão é um papel importante do médico e é inerente ao processo de consentimento informado. Embora a capacidade geralmente seja presumida em um paciente adulto, existem numerosas ocasiões nas quais a capacidade para a tomada de decisão é questionável ou está ausente. A doença, o uso de medicação e um estado mental alterado podem resultar em uma incapacidade de participar de maneira independente na tomada de decisão médica. A capacidade de tomada de decisão ocorre em um processo contínuo, e quanto mais sérias forem as consequências da decisão, maior deve ser o grau de capacidade que é prudente se solicitar. A capacidade de tomar decisões também pode mudar com o passar do tempo; um indivíduo pode ser capaz de tomar decisões médicas em um dia ou até mesmo em um momento particular do dia, mas não em outro. É provável que a razão mais comum para questionar a capacidade de um paciente seja a recusa de tratamento, do procedimento ou do plano terapêutico da parte do paciente que o médico acredita que seja indicado. A recusa de um paciente certamente levanta uma questão e pode ser um indicador apropriado para uma avaliação desta capacidade, mas não deve ser a única. A determinação da capacidade de tomar decisões deve ser uma parte essencial do processo de consentimento informado para qualquer decisão.

Como um médico pode avaliar melhor a capacidade de tomar decisões de um paciente? Não existe nenhum instrumento de avaliação definitivo para esta capacidade. Embora existam muitos guias e padrões para a avaliação da capacidade de tomar decisões, ele geralmente é mais um julgamento de bom senso que provém da interação clínica com o paciente. Os testes de estado mental que avaliam a orientação com relação à pessoa e a orientação temporoespacial são menos úteis que uma avaliação direta da capacidade do paciente em tomar uma decisão médica em particular. Questões simples como estas avaliam a capacidade no contexto clínico mais diretamente:[23,24]

- O que você compreende sobre o que está acontecendo com a sua saúde neste momento?
- Qual tratamento, teste diagnóstico e/ou procedimento foram propostos para você?
- Quais são os riscos e benefícios?
- Por que você decidiu...?

Profissionalismo

Dentro da ética médica, o tópico do profissionalismo recebeu uma atenção cada vez maior nesta última década. Embora as abordagens mais habituais com relação à ética enfoquem quais decisões devem ser tomadas em uma situação em particular, o profissionalismo, em vez disso, aborda questões permanentes de caráter moral – que tipo de médico é, em vez de apenas avaliar se faz ou não.

Um modo comum de se avaliar o profissionalismo é listar uma série de traços de caráter desejáveis.[25] Quase todas as discussões de profissionalismo, no entanto, se baseiam intensamente em dois pontos bem simples. Primeiro, presume-se que os médicos, em virtude de entrarem na prática médica, tenham um empenho moral em colocar os interesses dos seus pacientes acima dos seus próprios interesses pessoais, pelo menos em um grau considerável. Segundo, ao abordar a medicina como uma profissão, isto comumente é contrastado com o fato de encarar a prática médica como meramente um negócio.

Desafios comuns ao profissionalismo dos cirurgiões aparecem durante interações com as indústrias farmacêuticas e de aparelhos médicos nas quais se pode ganhar uma recompensa monetária substancial

para atividades que promovam os interesses de *marketing* das companhias, mesmo que essas atividades deixem de promover uma melhoria na saúde dos pacientes. Se há um desejo de que os cuidados de saúde permaneçam acessíveis para a maioria dos pacientes, a necessidade de se controlar os custos dos cuidados de saúde nos Estados Unidos representa outro grande desafio ao profissionalismo. Os médicos e as suas sociedades profissionais irão agir como politiqueiros de interesses especiais, interessados principalmente na manutenção de reembolsos generosos para os seus procedimentos favoritos, independentemente de evidências sobre a eficácia dos procedimentos? Ou irão os médicos aceitar o desafio de apoiar a medicina baseada em evidências e assumir a liderança na identificação de procedimentos de baixa eficácia cuja restrição de uso poderia conservar os escassos recursos de cuidados de saúde?[26]

Conclusão

Os desafios da prática cirúrgica contemporânea necessitam de atenção não apenas das lições do passado, mas também da contemplação do futuro. Os códigos e juramentos tradicionais fornecem um guia, mas são essenciais a reflexão, a autoavaliação e a deliberação sobre o que significa ser um bom cirurgião e como um bom cirurgião deve agir. Os esforços educacionais devem instilar as atitudes, valores e comportamentos profissionais que reconheçam e deem apoio a uma cultura de integridade e responsabilidade ética.

Leituras sugeridas

Brody, H. *Hooked: Ethics, the Medical Profession and the Pharmaceutical Industry*. Lanham, Md: Rowman & Littlefield; 2007. *Examina as relações entre os médicos e a indústria farmacêutica e como a integridade do profissional médico é ameaçada por estas relações.*

Cassell, E. J. *The Nature of Suffering and the Goals of Medicine*. New York: Oxford University Press; 1991. *Reflexões de um médico internista experiente sobre os sofrimentos e a relação entre o paciente e o médico.*

Chen, P. W. *Final Exam: A Surgeon's Reflections on Mortality*. New York: Alfred A. Knopf; 2007. *A narrativa de um cirurgião de transplante sobre os seus próprios medos e dúvidas sobre confrontar a morte e como ela ajuda os pacientes a confrontarem estas mesmas questões.*

Gawande, A. *Complications: A Surgeon's Notes on an Imperfect Science*. New York: Metropolitan Books; 2002. *Os pensamentos de um jovem cirurgião sobre a falibilidade, o mistério e a incerteza na prática cirúrgica.*

Jonsen, A. R., Siegler, M., Winslade, W. J. *Clinical Ethics: A Practical Approach to Ethical Decisions in Clinical Medicine*, ed 7. New York: McGraw-Hill; 2010. *O guia de bolso padrão do médico para a tomada de decisão clínica e ética.*

May, W. F. *The Physician's Covenant: Images of the Healer in Medical Ethics*. Philadelphia: Westminster, John Knox Press; 1983. *Reflexões sobre o médico como pai (ou mãe), lutador, técnico e professor.*

McCullough, L. B., Jones, J. W., Brody, B. A. *Surgical Ethics*. New York: Oxford University Press; 1998. *Dezenove capítulos sobre a ética em cirurgia, variando desde os princípios e a prática e a pesquisa e inovações até as finanças e relações institucionais.*

Nuland, S. B. *How We Die: Reflections on Life's Final Chapter*. New York: Vintage Books; 1994. *Um best-seller nacional escrito por um cirurgião decano, escritor e historiador da medicina.*

Selzer, R. *Letters to a Young Doctor*. New York: Simon & Schuster; 1982. *Recomendações sábias de um experiente cirurgião e escritor para jovens cirurgiões.*

Referências bibliográficas

1. Bosk, C. L. *Forgive and remember: managing medical failure*, ed 2. Chicago: University of Chicago Press; 2003.
2. Little, M. Invited commentary: Is there a distinctively surgical ethics? *Surgery*. 2001; 129:668–671.
3. American College of Surgeons: Statements on principles, 2004. (http://www.facs.org/fellows_info/statements/stonprin.html).

4. American College of Surgeons: Code of professional conduct, 2003. (http://www.facs.org/memberservices/codeofconduct.html).
5. Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME): Common program requirements: General competencies, 2007. (http://www.acgme.org/outcome/comp/GeneralCompetencies Standards21307.pdf).
6. Jones, J. W., McCullough, L. B., Richman, B. W. *The Ethics of Surgical Practice: Cases, Dilemmas and Resolutions*. New York: Oxford University Press; 2008.
7. American College of Surgeons' Committee on Ethics: Statement on principles guiding care at the end of life. *Bull Am Coll Surg*. 83(46), 1998.
8. Dunn, G. P., Milch, R. A. Introduction and historical background of palliative care: Where does the surgeon fit in? *J Am Coll Surg*. 2001; 193:325–328.
9. Hastings Center: Surgeon and hospice founder accepts Hastings Center Cunniff-Dixon Physician Award, 2011 (http://www. thehastingscenter.org/News/Detail.aspx?id=4422).
10. Youngner, S. J., Cascorbi, H. F., Shuck, J. M. DNR in the operating room. Not really a paradox. *JAMA*. 1991; 266:2433–2434.
11. Girardi, L. N., Barie, P. S. Improved survival after intraoperative cardiac arrest in noncardiac surgical patients. *Arch Surg*. 1995; 130:15–18.
12. Betancourt, J. R. Cultural competence—marginal or mainstream movement? *N Engl J Med*. 2004; 351:953–955.
13. Association of American Medical Colleges: Cultural competence education, 2005 (https://www.aamc.org/download/54338/data/culturalcomped.pdf).
14. Stuart, M. R., Lieberman, J. A., III. *The Fifteen-Minute Hour: Applied Psychotherapy for the Primary Care Physician*. New York: Praeger; 1993.
15. Levin, S. J., Like, R. C., Gottlieb, J. E. ETHNIC: A framework for culturally competent ethical practice. *Patient Care*. 2000; 34:188–189.
16. Kleinman, A., Eisenberg, L., Good, B. Culture, illness, and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research. *Ann Intern Med*. 1978; 88:251–258.
17. Green, A. R., Betancourt, J. R., Carrillo, J. E. Integrating social factors into cross-cultural medical education. *Acad Med*. 2002; 77:193–197.
18. Flores, G. Culture and the patient-physician relationship: Achieving cultural competency in health care. *J Pediatr*. 2000; 136:14–23.
19. Carrillo, J. E., Green, A. R., Betancourt, J. R. Cross-cultural primary care: A patient-based approach. *Ann Intern Med*. 1999; 130:829–834.
20. Betancourt, J. R., Carrillo, J. E., Green, A. R. Hypertension in multicultural and minority populations: Linking communication to compliance. *Curr Hypertens Rep*. 1999; 1:482–488.
21. Berlin, E. A., Fowkes, W. C., Jr:. A teaching framework for cross-cultural health care. Application in family practice. *West J Med*. 1983; 139:934–938.
22. Dobbie, A. E., Medrano, M., Tysinger, J., et al. The BELIEF Instrument: A preclinical teaching tool to elicit patients' health beliefs. *Fam Med*. 2003; 35:316–319.
23. Boyle, R. J. The process of informed consent. In Fletcher J.C., Lombardo P.A., Marshall M.F., et al, eds.: *Introduction to Clinical Ethics*, ed 2, Hagerstown, Md: University Publishing Group, 1997. [pp 89-105].
24. Lo, B. *Resolving Ethical Dilemmas: A Guide for Clinicians*, ed 3. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
25. Medical Professionalism Project. Medical professionalism in the new millennium: A physician's charter. *Lancet*. 2002; 359:520–522.
26. Brody, H. Medicine's ethical responsibility for health care reform—the Top Five list. *N Engl J Med*. 2010; 362:283–285.

CAPÍTULO 3

Biologia molecular e celular

Tien C. Ko

O GENOMA HUMANO
TECNOLOGIA DE DNA RECOMBINANTE
SINALIZAÇÃO CELULAR
CICLO DE DIVISÃO CELULAR
MORTE CELULAR
PROJETO GENOMA HUMANO
NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO
IMPLICAÇÕES ÉTICAS, PSICOLÓGICAS E LEGAIS

A partir da década de 1980, iniciou-se uma explosão no conhecimento referente à biologia molecular e celular. Esses avanços transformaram a prática da cirurgia em uma prática baseada em técnicas moleculares para prevenção, diagnóstico e tratamento de muitas doenças cirúrgicas. Isso se tornou possível graças às conquistas do Projeto Genoma Humano, que tem o objetivo de revelar a informação genética completa dos seres humanos. O núcleo de conhecimentos da biologia molecular e celular está descrito em detalhes em diversos livros.[1,2] Aqui apresentamos uma visão geral do assunto, com ênfase nos conceitos e técnicas básicos.

O genoma humano

Mendel foi o primeiro a definir os genes como os elementos que contêm as informações que são passadas dos pais para a descendência. Os genes contêm o modelo que é essencial para o desenvolvimento de cada ser humano. O campo da biologia molecular teve início em 1944, quando Avery demonstrou que o DNA era o material hereditário que constituía os genes. A transcrição dessa informação genética para o RNA e depois para a proteína leva à expressão das características biológicas específicas ou fenótipos. Os principais avanços no campo da biologia molecular estão listados na Tabela 3-1. Nesta seção, são revistas as estruturas dos genes e do DNA, assim como os processos pelos quais a informação genética é traduzida em características biológicas.

Tabela 3-1

Principais Eventos no Campo da Biologia Molecular

ANO	EVENTO
1941	Descoberta de que os genes codificam as proteínas.
1944	Descoberta de que o DNA contém a informação genética.
1953	Determinação da estrutura do DNA.
1962	Descoberta das endonucleases de restrição.
1966	O código genético é decifrado.
1973	É estabelecida a técnica de clonagem do DNA.
1976	Descoberta do primeiro oncogene.
1977	Produção do hormônio de crescimento humano em bactérias.
1978	Clonagem do gene da insulina humana.
1981	Produção do primeiro animal transgênico.
1985	Invenção da reação em cadeia da polimerase.
	Descoberta do primeiro gene supressor de tumor.
1990	Criação do Projeto Genoma Humano.
1998	Clonagem do primeiro mamífero.

Estrutura dos Genes e do DNA

O DNA é composto de duas fitas antiparalelas de polímero não ramificado enroladas uma na outra, formando uma dupla-hélice voltada para a direita (Fig. 3-1).[3] Cada fita é composta de quatro tipos de desoxirribonucleotídeos que contêm as bases adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T). Os nucleotídeos são unidos por ligações fosfodiésteres, que unem o carbono 5′ de um grupo desoxirribose ao carbono 3′ do grupo seguinte. Enquanto a estrutura açúcar-fosfato permanece constante, as bases a ela ligadas podem variar, codificando as diferentes informações genéticas. As sequências de nucleotídeos das fitas opostas de DNA são complementares entre si, possibilitando a formação de pontes de hidrogênio, que estabilizam a estrutura da dupla-hélice. Os pares de bases complementares requerem que A faça sempre par com T e C faça sempre par com G.

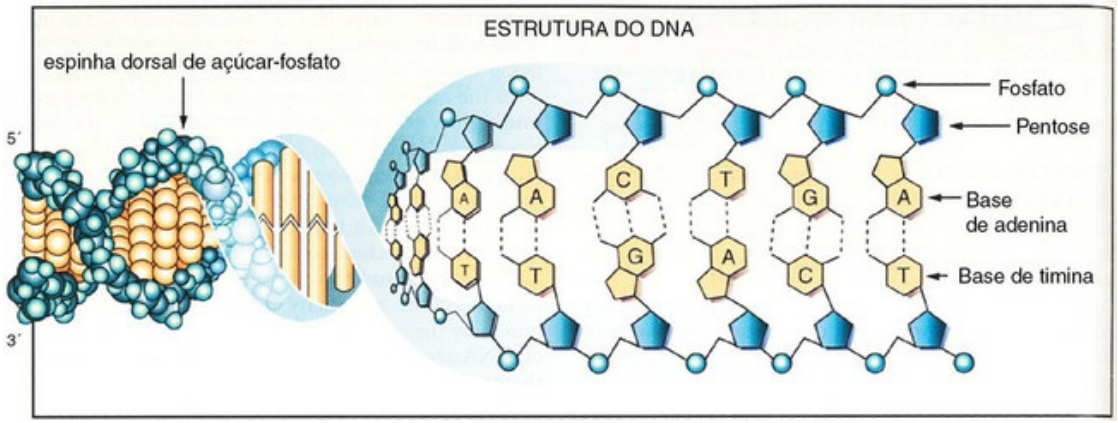


FIGURA 3-1 Estrutura de dupla-hélice do DNA. A sequência de quatro bases (guanina, adenina, timina e citosina) determina a especificidade da informação genética. As bases estão voltadas para o interior de uma estrutura açúcar-fosfato e formam pares *(linhas tracejadas)* com bases complementares da fita oposta. (Adaptada de Rosenthal N: DNA and the genetic code. N Engl J Med 331:39–41, 1994.)

A informação genética humana completa, ou genoma humano, contém 3×10^9 pares de nucleotídeos. Entretanto, menos de 10% das sequências de DNA são copiadas tanto para as moléculas de RNA

mensageiro (RNAm), que codificam as proteínas, quanto para as moléculas de RNA estrutural, como o RNA transportador (RNAt) ou o RNA ribossômico (RNAr). Cada sequência de nucleotídeos numa molécula de DNA que orienta a síntese de uma molécula de RNA funcional é chamada de gene (Fig. 3-2). Sequências de DNA que não codificam informações genéticas podem ter funções estruturais ou outras funções desconhecidas. Os genes humanos em geral contêm mais de 100.000 pares de nucleotídeos, porém a maior parte das moléculas de RNAm que codificam proteínas é formada por apenas 1.000 pares de nucleotídeos. A maior parte dos nucleotídeos extras é formada por longas extensões de sequências que não codificam nada, denominadas íntrons, que interrompem os segmentos relativamente curtos de sequências que codificam, denominados éxons. Por exemplo, o gene da tiroglobulina possui 300.000 bases de nucleotídeos e 36 íntrons, enquanto seu RNAm apresenta somente 8.700 bases de nucleotídeos. Os processos pelos quais a informação genética codificada no DNA é transferida para as moléculas de RNA e de proteína são discutidos adiante.

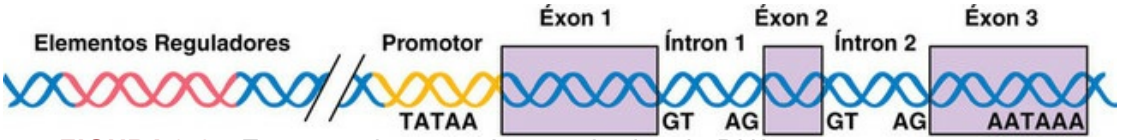


FIGURA 3-2 Estrutura do gene. As sequências de DNA que são transcritas como RNA são coletivamente denominadas gene e incluem éxons (as sequências expressas) e íntrons (sequências intervenientes). Os íntrons começam invariavelmente com a sequência de nucleotídeos GT e acabam com AG. Uma sequência rica em AT no último éxon forma um sinal para processar o final da transcrição do RNA. Sequências reguladoras que compõem o promotor e incluem a caixa TATA ocorrem próximo ao local onde começa a transcrição. Elementos reguladores adicionais estão localizados a distâncias variáveis do gene. (Adaptada de Rosenthal N: Regulation of gene expression. N Engl J Med 331:931–933, 1994.)

O genoma humano contém 24 diferentes moléculas de DNA; cada molécula de DNA tem 10^8 bases e está compactada num cromossomo. Assim, o genoma humano está organizado em 22 diferentes cromossomos autossômicos e dois diferentes cromossomos sexuais. Devido ao fato de os seres humanos serem organismos diploides, cada célula somática contém duas cópias de cada um dos diferentes autossomos e dois cromossomos sexuais, num total de 46 cromossomos. Uma cópia de cromossomos é herdada da mãe e a outra, do pai. As células germinativas contêm apenas 22 autossomos e um cromossomo sexual. Cada cromossomo contém três tipos de sequências especializadas de DNA que são importantes na replicação ou segregação dos cromossomos durante a divisão celular (Fig. 3-3). Para replicar, cada cromossomo contém muitas sequências de DNA, curtas e específicas, que funcionam como origens de replicação. Uma segunda sequência, denominada centrômero, liga o DNA ao fuso mitótico durante a divisão celular. A terceira sequência é um telômero, que contém porções repetidas ricas em G (guanina), localizadas em cada uma das extremidades do cromossomo. Durante a replicação do DNA, uma fita de DNA fica algumas bases mais curta na sua extremidade 3′, devido à limitação no maquinário da replicação. Caso isso não seja corrigido, as moléculas de DNA se tornarão progressivamente mais curtas a cada divisão celular, em seus segmentos de telômero. Esse problema é resolvido por uma enzima denominada telomerase, que periodicamente aumenta a sequência do telômero, acrescentando várias bases.

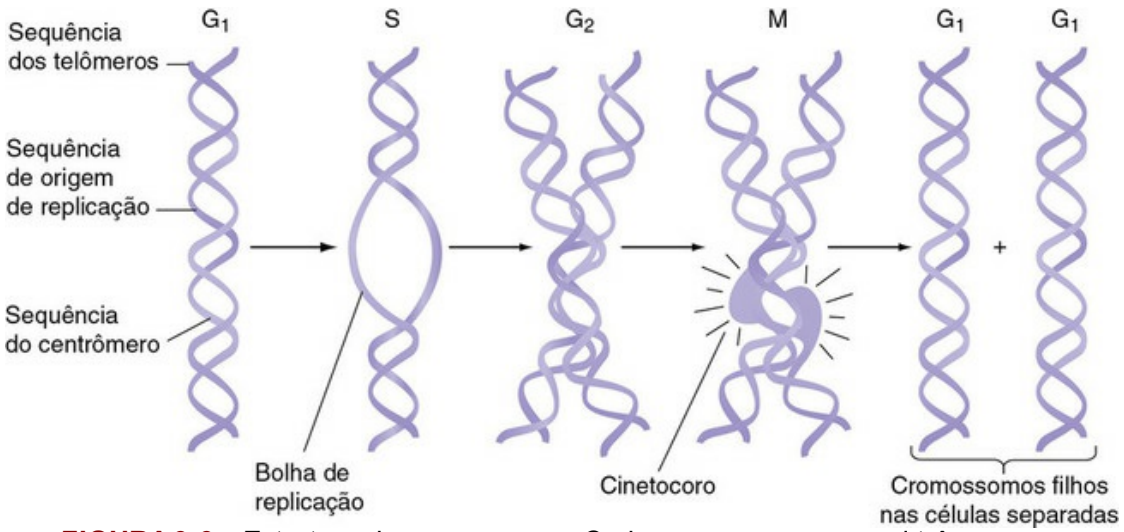


FIGURA 3-3 Estrutura do cromossomo. Cada cromossomo possui três tipos de sequências específicas que facilitam a sua replicação durante o ciclo celular. Sítios de origem de replicação estão localizados ao longo de cada cromossomo para facilitar a síntese de DNA. O centrômero mantém o cromossomo duplicado unido e está ligado ao fuso mitótico por meio de um complexo de proteína denominado cinetocoro. Sequências de telômero estão localizadas em cada uma das extremidades do cromossomo e são replicadas de uma forma especial para preservar a integridade do cromossomo.

Cada cromossomo, quando esticado, ultrapassaria o núcleo celular milhares de vezes. Para facilitar a replicação e a segregação do DNA, cada cromossomo é compactado em uma estrutura densa, com o auxílio de proteínas especiais, entre as quais estão as histonas. DNA e histonas formam um conjunto repetido de partículas denominado nucleossomos; cada nucleossomo consiste em um núcleo octomérico de proteínas de histona em torno do qual o DNA é enrolado duas vezes. O complexo condensado de DNA e proteínas é conhecido como cromatina. A compactação do cromossomo não só facilita a replicação e a segregação do DNA, como também influencia a atividade dos genes (ver adiante).

Replicação e Reparação do DNA

Antes da divisão celular, o DNA deve ser duplicado com precisão, de tal maneira que um conjunto completo de cromossomos possa ser passado para cada descendente. A replicação do DNA deve ocorrer rapidamente, mas com precisão elevada. Nos seres humanos, o DNA é replicado a uma taxa de aproximadamente 50 nucleotídeos/segundo, com uma taxa de erro de um em cada 10^9 replicações de pares de bases. Essa eficiente replicação do material genético requer um elaborado maquinário de replicação, que consiste em várias enzimas. Devido ao fato de cada fita da dupla-hélice de DNA codificar sequências de nucleotídeos complementares dos nucleotídeos da outra fita da dupla-hélice, ambas as fitas contêm informação genética idêntica e servem como moldes para a formação de uma fita completamente nova.

Finalmente, são formadas duas duplas-hélices completas de DNA, que contêm informação genética idêntica. A fidelidade na replicação do DNA é de extrema importância, porque qualquer erro, chamado mutação, resultará na cópia de sequências erradas de DNA para as células-filhas. O erro em um único par de bases é chamado de mutação pontual, o que resulta em uma mutação de troca de sentido (*missense*) ou mutação do tipo sem sentido (*nonsense*) (Fig. 3-4). Em uma mutação *missense*, um único aminoácido é alterado, o que pode causar alterações na estrutura da proteína, levando à atividade biológica alterada. Em uma mutação *nonsense*, a mutação pontual resulta na substituição de um códon de aminoácidos com um códon de parada, levando à terminação prematura da tradução e ao truncamento da proteína codificada. Se ocorrer adição ou deleção de alguns pares de bases, isso é chamado de mutação de deslocamento, a qual leva à introdução de aminoácidos não relacionados ou um códon de interrupção. Algumas mutações são silenciosas e não afetarão a função do organismo. Vários mecanismos de revisão são usados para eliminar erros durante a replicação do DNA.

FIGURA 3-4 Diferentes tipos de mutações. Mutações de ponto envolvem alteração em um único par de bases. Pequenas adições ou deleções de vários pares de base afetam diretamente a sequência de somente um gene. Uma sequência de peptídeos do tipo selvagem e o RNAm e DNA que a codificam são mostrados no topo. Os nucleotídeos e os resíduos de aminoácidos alterados estão contidos numa caixa. Mutações de troca de sentido (*missense*) levam a uma alteração em um único aminoácido na proteína codificada. Numa mutação do tipo sem sentido (*nonsense*), uma alteração na base de um nucleotídeo leva à formação de um códon de interrupção (*stop*), que resulta na terminação prematura da tradução, gerando deste modo uma proteína truncada. Mutações de desvios de enquadramento (*frameshift*) envolvem a adição ou deleção de qualquer número de nucleotídeos que não seja um múltiplo de três, causando assim uma alteração na estrutura de leitura. (De Lodish HF, Baltimore D, Berk A, et al [eds]: Molecular cell biology, ed 3, New York, 1998, Scientific American, p 267.)

Síntese de RNA e de Proteínas

No início da década de 1940, os geneticistas demonstraram que os genes especificam a estrutura das proteínas individuais. A transferência da informação do DNA para a proteína começa com a síntese de uma molécula intermediária chamada RNA. O RNA, à semelhança do DNA, é constituído por uma sequência linear de nucleotídeos compostos de quatro bases complementares. O RNA difere do DNA em

dois pontos:

1. A sua estrutura de açúcar-fosfato contém o açúcar ribose, em vez do açúcar desoxirribose.
2. A timina (T) é substituída pela uracila (U), uma base muito semelhante, que faz par com a adenina (A).

As moléculas de RNA são sintetizadas do DNA por um processo conhecido como transcrição do DNA, que utiliza uma fita de DNA como molde. A transcrição do DNA difere da replicação do DNA, na medida em que o RNA é sintetizado como uma molécula de fita única e relativamente curta, em comparação com o DNA. É feita a transcrição de várias classes de RNA, incluindo o RNAm, o RNAt e o RNAr. Embora todas as moléculas de RNA estejam envolvidas na tradução da informação do RNA para a proteína, apenas o RNAm serve como molde. A síntese de RNA é um processo altamente seletivo, sendo apenas aproximadamente 1% das sequências de nucleotídeos de todo o DNA humano transcrito para sequências funcionais de RNA. Embora cada célula contenha o mesmo material genético, somente genes específicos são transcritos. A transcrição do RNA é controlada por proteínas reguladoras que se ligam a locais específicos do DNA próximos à sequência de codificação de um gene. A complexa regulação da transcrição dos genes ocorre durante o desenvolvimento e a diferenciação dos tecidos e possibilita padrões diferenciais de expressão genética.

Após a transcrição, o RNAm é processado para transporte para fora do núcleo (Fig. 3-5). Uma etapa importante é a emenda de RNA, que remove as sequências não codificantes ou íntrons. Uma vez no citoplasma, o RNA orienta a síntese de uma determinada proteína por um processo chamado tradução do RNA. A sequência de nucleotídeos do RNAm é traduzida para a sequência de aminoácidos de uma proteína. Cada tripleto de nucleotídeos (grupo de três nucleotídeos) forma um códon, que especifica um aminoácido. Devido ao fato de o RNA ser composto de quatro tipos de nucleotídeos, existem 64 possíveis tripletos de códon (4 × 4 × 4). Entretanto, só 20 aminoácidos são mais encontrados em proteínas, de modo que a maior parte dos aminoácidos é especificada por vários códons. A regra pela qual diferentes códons são traduzidos para aminoácidos é chamada de código genético (Tabela 3-2).

Tabela 3-2

O Código Genético

	Segunda Posição				
PRIMEIRA POSIÇÃO (EXTREMIDADE 5′)	U	C	A	G	TERCEIRA POSIÇÃO (EXTREMIDADE 3′)
U (uracila)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Parada	Parada	A
	Leu	Ser	Parada	Trp	G
C (citosina)	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A (adenina)	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G (guanina)	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

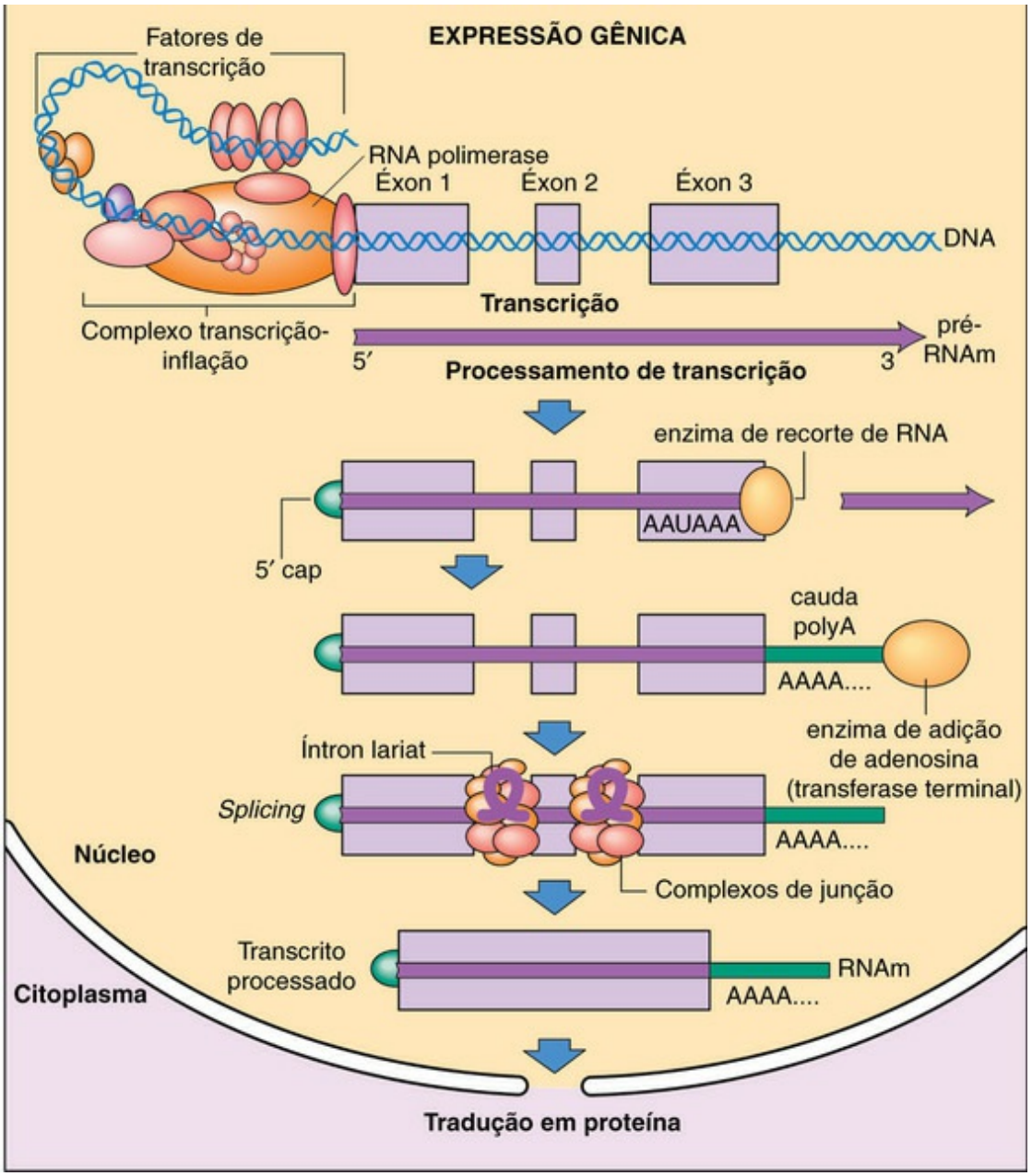


FIGURA 3-5 Processo de transcrição do gene. A expressão do gene inicia-se com a ligação de múltiplos fatores proteicos a sequências intensificadoras (*enhancer*) e a sequências promotoras (*promoter*). Esses fatores ajudam a formar o complexo de iniciação da transcrição, o qual inclui a enzima RNA polimerase e múltiplas proteínas associadas à polimerase. A transcrição primária (pré-RNAm) inclui ambas as sequências éxon e íntron. O processamento pós-transcrição inicia-se com mudanças em ambas as extremidades da transcrição de RNA. Na extremidade 5′, as enzimas adicionam um quepe (*cap*) especial de nucleotídeo; na extremidade 3′, uma corta o pré-RNAm aproximadamente 30 pares de bases após a sequência AAUAAA do último éxon. Outra enzima adiciona uma cauda de poliadenilato (polyA, poliadenilato), a qual consiste em 200 nucleotídeos de adenina. A seguir, os complexos de junção (*spliceosomes*) removem os íntrons pelo corte do RNA nos limites entre éxons e íntrons. O processo de excisão forma laços das sequências de íntrons. O RNAm unido está maduro e pode deixar o núcleo para fazer a tradução de proteínas no citoplasma. (Adaptada de Rosenthal N: Regulation of gene expression.

N Engl J Med 331:931–933, 1994.)

A tradução proteica exige um ribossomo, que é formado por mais de 50 diferentes proteínas e várias moléculas de RNAr. Os ribossomos ligam uma molécula de RNAm ao códon de iniciação (AUG) e iniciam a tradução na direção 5′ para 3′. A síntese proteica cessa quando é encontrado um dos três códons de terminação. A taxa de síntese proteica é controlada por fatores de iniciação que respondem ao ambiente externo, como o fator de crescimento e nutrientes. Esses fatores reguladores auxiliam a coordenar o crescimento e a proliferação celulares.

Controle da Expressão do Gene

O corpo humano é formado por milhões de células especializadas, cada uma exercendo funções predeterminadas. Isso é característico de todos os organismos multicelulares. Em geral, os diferentes tipos de células humanas contêm o mesmo material genético (*i. e.*, DNA), embora elas sintetizem e acumulem diferentes conjuntos de moléculas de RNA e de proteína. Essa diferença na expressão genética determina se uma célula será um hepatócito ou um colangiócito. A expressão genética pode ser controlada nas seis principais etapas do caminho de síntese do DNA para RNA e para proteína.[4] O primeiro controle ocorre no nível da transcrição do gene, que determina quando e com que frequência um determinado gene é transcrito para moléculas de RNA. A próxima etapa é o controle de processamento do RNA, o qual regula quantas moléculas de RNAm maduro são produzidas no núcleo. A terceira etapa é o controle do transporte do RNA, que determina que moléculas de RNAm maduro são exportadas para o citoplasma, onde ocorre a síntese proteica. A quarta etapa envolve o controle da estabilidade do RNAm, o qual determina a taxa de degradação do RNAm. A quinta etapa envolve o controle da tradução, que determina com que frequência o RNAm é traduzido pelos ribossomos para formar proteínas. A etapa final corresponde ao controle pós-tradução, que regula a função e o destino das moléculas de proteína.

O controle da transcrição do gene é a etapa de regulação mais bem estudada da maioria dos genes. A síntese de RNA começa com a reunião e a ligação do maquinário de transcrição geral à região promotora de um gene (Fig. 3-5). A região promotora está localizada antes do local de iniciação de transcrição, na extremidade 5′ do gene, e consiste em uma extensão de sequência de DNA composta basicamente de nucleotídeos T e A (*i. e.,* o compartimento TATA). O maquinário de transcrição geral é composto de várias proteínas, incluindo a RNA polimerase II e proteínas de transcrição geral. Esses fatores de transcrição geral são abundantemente expressos em todas as células e são necessários para a transcrição da maior parte dos genes de mamíferos. A taxa de reunião do maquinário de transcrição geral junto à região promotora determina a taxa de transcrição, a qual é regulada pelas proteínas reguladoras dos genes. Em contraste com o pequeno número de proteínas de transcrição geral, existem milhares de diferentes proteínas reguladoras dos genes. A maioria liga-se a sequências específicas de DNA, chamadas elementos reguladores, ativando ou reprimindo a transcrição.

As proteínas reguladoras dos genes são expressas em pequenas quantidades numa célula, e diferentes seleções de proteínas são expressas em diferentes tipos de células. De maneira similar, diferentes combinações de elementos reguladores estão presentes em cada gene, possibilitando controle diferencial da transcrição genética. Muitos genes humanos têm mais de 20 elementos reguladores; alguns se ligam a ativadores da transcrição, ao passo que outros se ligam a repressores da transcrição. Em última análise, o equilíbrio entre ativadores e repressores da transcrição determina a taxa de transcrição, a qual pode variar por um fator de mais do que 10^6 entre os genes que são expressos e aqueles que são reprimidos. A maior parte dos elementos reguladores está localizada longe (*i. e.,* a milhares de bases de nucleotídeos) do promotor. Esses elementos reguladores distantes são trazidos para a proximidade do promotor pelo encurvamento do DNA, permitindo assim o controle da atividade do promotor. Em síntese, a combinação de elementos reguladores e os tipos de proteínas reguladoras do gene expressas determinam onde e quando um gene será transcrito.

O controle pós-tradução é outro passo importante na regulação da expressão do gene, porque muitas proteínas são modificadas, de uma forma ou de outra.[5] Modificações tais como clivagem proteolítica, formação de dissulfetos, glicosilação, lipidificação e biotinilação possibilitam que a proteína atinja a conformação estrutural apropriada, essencial para a sua atividade biológica. A complexidade da regulação é bastante aumentada por modificações adicionais nos aminoácidos, que podem ocorrer em múltiplos sítios de uma proteína. Fosforilação, acetilação, metilação, ubiquitinação e sumoilação são alguns exemplos de modificações nos aminoácidos.

Tecnologia de DNA recombinante

Os avanços na tecnologia de DNA recombinante, que se iniciaram nos anos 1970, facilitaram muito o estudo do genoma humano. Agora é prática rotineira em laboratórios de biologia molecular recortar uma região específica de DNA, produzir cópias ilimitadas dela e determinar as suas sequências de nucleotídeos. Além disso, genes isolados podem ser alterados (por engenharia genética) e transferidos de volta para células em cultura ou para células germinativas de um animal ou de uma planta, de modo que o gene alterado seja herdado como parte do genoma do organismo. A parte mais importante da tecnologia de DNA recombinante é a capacidade de cortar o DNA em locais específicos pelas nucleases de restrição, amplificar rapidamente as sequências de DNA, determinar rapidamente as sequências de nucleotídeos, clonar um fragmento de DNA e criar uma sequência de DNA.[6]

Nucleases de Restrição

Nucleases de restrição são enzimas bacterianas que cortam a dupla-hélice de DNA em sequências específicas de quatro a oito nucleotídeos. Foram isoladas mais de 400 nucleases de diferentes espécies de bactérias e reconhecem mais de 100 diferentes sequências específicas. As enzimas de restrição comumente utilizadas muitas vezes reconhecem uma sequência palindrômica de seis pares de bases, tais como GAATTC. Cada nuclease de restrição irá cortar uma molécula de DNA em uma série de fragmentos específicos, que podem ser unidos a outros fragmentos de DNA com extremidades compatíveis (Fig. 3-6*A*). Utilizando uma combinação de diferentes enzimas de restrição, pode ser criado um mapa de restrição de cada DNA, facilitando assim o isolamento de genes individuais.

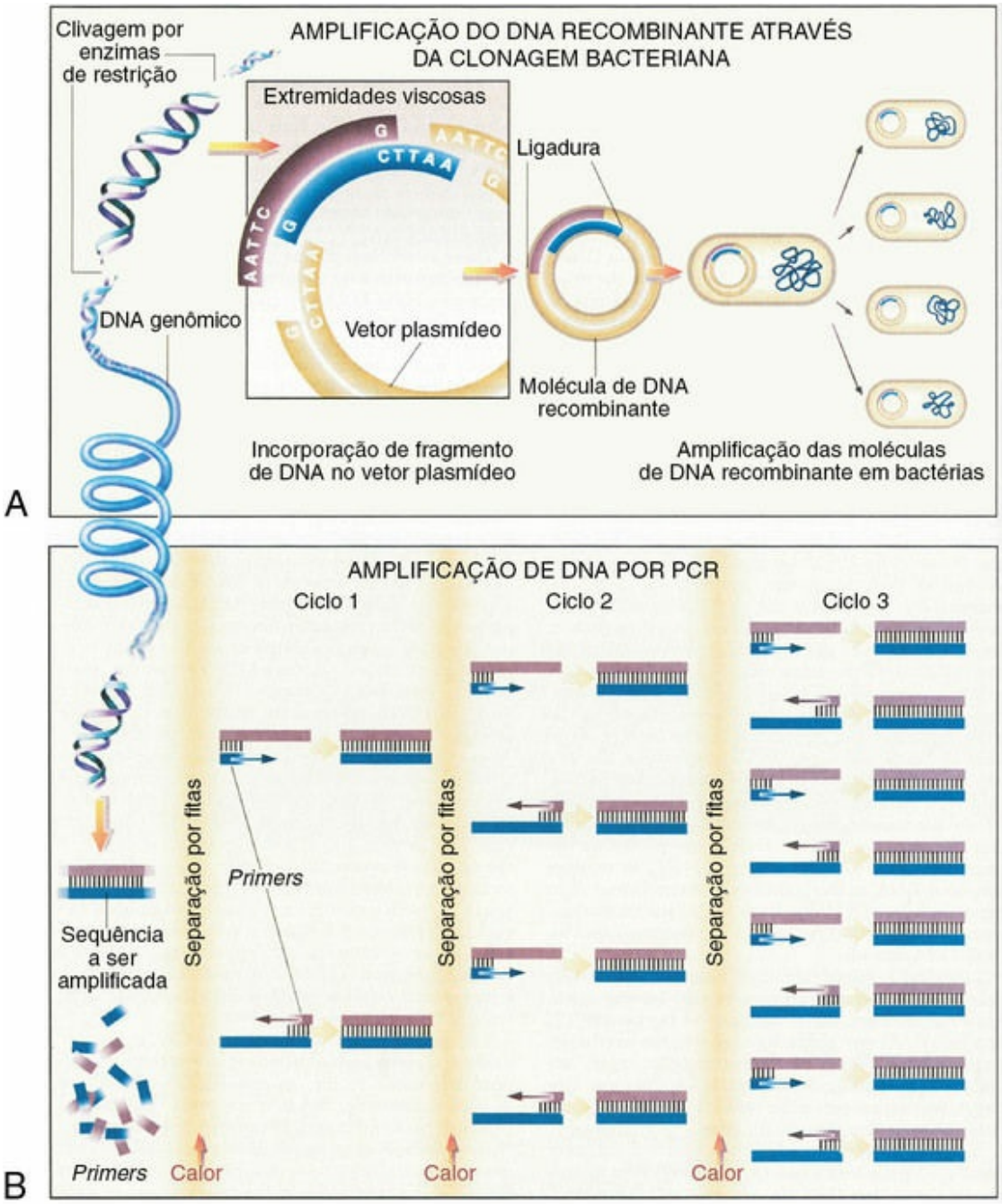


FIGURA 3-6 Amplificação do DNA recombinante e amplificação pela PCR. **A,** O segmento de DNA a ser amplificado é separado do DNA genômico à sua volta por clivagem com uma enzima de restrição. Os cortes enzimáticos produzem frequentemente extremidades com reentrâncias e adesivas. No exemplo mostrado, a enzima de restrição EcoRI reconhece a sequência GAATTC e corta cada uma das fitas entre G e A; as duas fitas de DNA genômico são mostrados em *preto.* A mesma enzima de restrição corta o DNA circular do plasmídeo (*cinza*) num único local, produzindo extremidades adesivas que são complementares às extremidades adesivas do fragmento do DNA genômico. O DNA genômico cortado e o restante do plasmídeo, quando misturados na presença de uma enzima ligase, formam ligações leves em cada um dos lados da junção plasmídeo-DNA genômico. Essa nova molécula, DNA recombinante, é transportada para dentro de bactérias, que replicam o plasmídeo à medida que elas crescem em cultura. **B,** A sequência de DNA a ser amplificada é selecionada por *primers*, que são

oligonucleotídeos sintéticos curtos que correspondem às sequências que estão ao lado do DNA a ser amplificado. Depois que um excesso de *primers* é adicionado ao DNA, juntamente com uma DNA polimerase termoestável, tanto as fitas de DNA genômico quanto dos *primers* são separadas pelo calor e deixadas esfriar. Uma polimerase termoestável alonga os *primers* de cada uma das fitas, produzindo assim duas novas moléculas idênticas de DNA de dupla-fita e dobrando o número de fragmentos de DNA. Cada ciclo demora apenas alguns poucos minutos e dobra o número de cópias do fragmento original de DNA. (De Rosenthal N: Tools of the trade—recombinant DNA. N Engl J Med 331:315–317, 1994.)

Reação em Cadeia da Polimerase

Uma técnica engenhosa para amplificar rapidamente *in vitro* um segmento de uma sequência de DNA foi desenvolvida em 1985 por Saiki *et al.*[7] Esse método, chamado reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*), pode amplificar de maneira enzimática um segmento de DNA um bilhão de vezes. O princípio da técnica de PCR é ilustrado na Figura 3-6*B*.

Para amplificar um segmento de DNA, devem ser sintetizados dois oligonucleotídeos de fita única, ou *primers*, cada um planejado para complementar uma fita da dupla-hélice de DNA e ficando cada um em lados opostos da região a ser amplificada. A mistura para a reação de PCR é formada pela sequência de DNA de dupla-fita (o molde), por dois oligonucleotídeos *primers* de DNA (termoestáveis), pela DNA polimerase e pelos quatro tipos de trifosfato desoxirribonucleotídeos. Cada ciclo de amplificação envolve a separação do molde de DNA em duas cadeias simples, hibridação dos dois *primers* de DNA para as sequências complementares em cada fita do molde de DNA e a jusante da síntese de DNA de cada *primer*. Cada ciclo de PCR demora aproximadamente 5 minutos e resulta na duplicação das moléculas de DNA de dupla-fita, que servem como moldes para reações subsequentes. Depois de apenas 32 ciclos, é produzido mais de um bilhão de cópias do segmento de DNA desejado. A técnica de PCR não só é muito poderosa, como também é a técnica mais sensível para detectar a presença de uma única cópia de uma molécula de DNA ou de RNA numa amostra. Para detectar moléculas de RNA, elas devem primeiramente ser transcritas para as sequências de DNA complementar com a enzima transcriptase reversa. O número de aplicações da técnica de PCR na pesquisa e na clínica continua a crescer. Em laboratórios de biologia molecular, a PCR tem sido usada em clonagem de DNA, engenharia de DNA, análise de variações de sequência alélica e sequenciamento de DNA. As técnicas de PCR também apresentam muitas aplicações clínicas, incluindo o diagnóstico de doenças genéticas, exames de agentes infecciosos e impressão digital genética em amostras forenses.

Sequenciamento do DNA

O DNA codifica a informação para as proteínas e, em última análise, o fenótipo de um ser humano. Cada gene pode conter acima de 3.000 bases de nucleotídeos. A identificação das sequências de nucleotídeos de um fragmento de DNA tem sido possível graças ao desenvolvimento de técnicas rápidas que utilizam a capacidade de separar moléculas de DNA de diferentes tamanhos, mesmo as moléculas que diferem apenas em um único nucleotídeo. Atualmente, o método padrão para sequenciamento do DNA é fundamentado em um método enzimático que exige síntese de DNA *in vitro*. Esse método é rápido e pode ser automatizado para tornar possível o sequenciamento de grandes segmentos de DNA. Com essas técnicas, é possível determinar os limites de um gene e a sequência de aminoácidos da proteína que ele codifica. Técnicas de sequenciamento permitiram a identificação e a síntese *in vitro* de importantes proteínas, tais como insulina, interferon, hemoglobina e hormônios do crescimento.

Clonagem do DNA

Técnicas de clonagem de DNA tornam possível a identificação de um gene específico no genoma humano. Primeiro, o conteúdo completo do DNA de uma célula é cortado com uma nuclease de restrição para gerar fragmentos de DNA, que são unidos a um elemento genético autorreplicante (um vírus ou plasmídeo). Vírus ou plasmídeos são pequenas moléculas circulares de DNA que ocorrem naturalmente e podem replicar-se rapidamente quando introduzidas em células bacterianas. Eles são ferramentas muito

úteis para amplificar um segmento de DNA desconhecido. Com esse método, pode ser criada uma coleção de plasmídeos bacterianos que contenham o genoma humano completo. Essa biblioteca de DNA humano pode então ser usada para identificar genes específicos.

Engenharia do DNA

Uma das aplicações mais importantes da tecnologia do DNA recombinante é a capacidade de produzir novas moléculas de DNA de qualquer sequência por meio da engenharia do DNA. Novas moléculas de DNA podem ser sintetizadas tanto pelo método de PCR quanto pelo uso de sintetizadores automatizados de oligonucleotídeos. O método de PCR pode ser usado para amplificar qualquer segmento conhecido do genoma humano e para redesenhar as suas duas extremidades. Sintetizadores automatizados de oligonucleotídeos possibilitam a produção rápida de moléculas de DNA com aproximadamente 100 nucleotídeos de comprimento. A sequência de tais moléculas sintéticas de DNA é inteiramente determinada pelo experimentador. Moléculas maiores de DNA são formadas pela combinação de duas ou mais moléculas de DNA que apresentam extremidades coesivas complementares, criadas pela digestão por enzima de restrição. Uma aplicação muito importante da engenharia de DNA é a síntese de grandes quantidades de proteínas celulares para aplicações médicas. A maioria das proteínas celulares é produzida em pequenas quantidades nas células humanas, o que torna difícil a purificação e o estudo dessas proteínas. No entanto, com a engenharia do DNA, é possível colocar um gene humano em um vetor de expressão que é introduzido em levedura, bactéria, inseto ou células de mamífero para produzir uma grande quantidade de proteína. A proteína pode facilmente ser purificada e utilizada para estudos científicos ou aplicações clínicas. Proteínas com uso na medicina, como insulina humana, hormônio do crescimento, interferon e antígenos virais para vacinas, foram produzidas modificando-se vetores de expressão que contêm esses genes específicos.

Técnicas de engenharia de DNA também são importantes para resolver problemas de biologia celular. Um dos desafios fundamentais da biologia celular é identificar as funções biológicas da proteína produzida por um gene. Utilizando-se técnicas de engenharia de DNA, agora é possível alterar a sequência de codificação de um gene para modificar as propriedades funcionais da proteína por ele produzida ou a região reguladora de um gene e assim alterar o padrão de sua expressão na célula. A sequência de codificação de um gene pode ser alterada de modo tão sutil que a proteína codificada pelo gene passará a ter somente uma ou poucas alterações em sua sequência de aminoácidos. O gene modificado é então inserido num vetor de expressão e transfectado para dentro do tipo apropriado de célula para examinar a função da proteína que foi redesenhada. Com essa estratégia, podem-se analisar quais partes da proteína são importantes para processos fundamentais, como enovelamento de proteína, atividade enzimática e regiões de interação com ligantes de proteína.

Animais Transgênicos

O teste definitivo da função de um gene é feito aumentando-se a sua expressão em um organismo e observando o efeito que isso tem ou deletando-se o gene do genoma e avaliando as consequências. É muito mais fácil aumentar a expressão de um gene específico do que deletá-lo do genoma de um organismo. Para superexpressar um gene, o fragmento de DNA que codifica esse gene, ou o transgene, deve ser construído com técnicas de DNA recombinante.[7,8] O fragmento de DNA deve conter todos os componentes necessários para a expressão eficiente do gene, incluindo uma região promotora e uma região reguladora, que dirige a transcrição.

O tipo de promotor utilizado pode determinar se o gene será expresso em muitos tecidos do animal transgênico ou apenas em um tecido específico. Por exemplo, a expressão seletiva no pâncreas acinar (ou exócrino) pode ser obtida ligando-se o promotor da amilase à sequência codificante do transgene. Os fragmentos de DNA do transgene são introduzidos dentro do pronúcleo masculino de um ovo fertilizado por meio de técnicas de microinjeção. Os animais são então avaliados quanto à presença do transgene. A análise desses animais tem fornecido informações importantes sobre as funções de muitos genes humanos, bem como sobre modelos animais de doenças humanas. Por exemplo, animais transgênicos produzidos para superexpressar uma forma mutante do gene do precursor da proteína β-amiloide (o gene *APP*) apresentam alterações neuropatológicas similares às que ocorrem em pacientes com doença de Alzheimer. Esse modelo transgênico não apenas confirma o papel do gene *APP* no desenvolvimento da doença de Alzheimer, como é também um modelo para testar métodos de prevenção ou tratamento dessa doença.

Uma grande desvantagem do uso de animais transgênicos é que eles revelam apenas os efeitos

dominantes do transgene, porque esses animais continuam tendo duas cópias normais do gene no seu genoma. Por isso, é muito útil produzir animais que não expressem ambas as cópias do gene específico.[9] Esses animais nocauteados (*knock-out*) são muito mais difíceis de desenvolver do que os animais transgênicos, e exigem técnicas dirigidas para o gene. Para nocautear um gene é importante modificá-lo pela engenharia de DNA, criando um gene não funcionante. Esse gene alterado é inserido em um vetor e, depois, em linhagens de células germinativas. Apesar de a maioria dos genes mutados ser inserida aleatoriamente em um cromossomo, um gene mutado, raras vezes, ocupará o lugar de uma das duas cópias do gene normal por recombinação homóloga. As células germinativas com uma cópia do gene normal e uma cópia do gene mutado darão origem a animais heterozigotos. São gerados machos e fêmeas heterozigotos, que podem depois ser cruzados, produzindo animais homozigotos para o gene mutado. Esses animais nocauteados podem ser estudados para determinar quais são as funções celulares que estão alteradas, quando comparados com animais normais, identificando, assim, a função biológica do gene de interesse. A capacidade de produzir animais nocauteados, que têm falta de um gene normal conhecido, facilitou muito os estudos das funções de genes específicos de mamíferos.

Interferência do RNA

Visto que a maioria dos aproximadamente 21.000 genes humanos que podem codificar proteínas tem função desconhecida, descobrir suas atividades biológicas tem sido uma área de intensa investigação. A maneira mais efetiva de avaliar a função de um gene é utilizar a genética reversa (*i. e.,* a deleção dirigida da expressão de um gene específico) e examinar as consequências biológicas. Até muito recentemente, havia apenas algumas poucas abordagens de genética reversa disponíveis, tais como a recombinação homóloga e estratégias de oligonucleotídeos de sentido oposto. Cada uma dessas tecnologias tem limitações significativas, que fazem com que os estudos que utilizam a genética reversa sejam tanto demorados quanto caros. Entretanto, uma ferramenta mais nova e mais poderosa foi desenvolvida em 1998 por Andrew Fire e Craig Mello, baseada no silenciamento de genes específicos por RNA de dupla-fita (dsRNA, do inglês, *double-stranded RNA*).[10] Essa tecnologia, chamada *interferência do RNA* (RNAi, do inglês, *RNA interference*), requer a síntese de um dsRNA que seja homólogo ao do gene-alvo.[11] Uma vez incorporado pelas células, o dsRNA é cortado em moléculas de RNA de 21 a 23 nucleotídeos de comprimento, chamadas *RNA curtos de interferência* (também chamado siRNAs, do inglês, *small interfering RNAs*) por um complexo enzimático (Dicer-RDE-1; Fig. 3-7). A fita de sentido oposto do siRNA liga-se ao RNAm-alvo, levando à sua degradação por um complexo silenciador RNAi. Avanços possibilitaram tanto o desenho direto e a síntese de siRNAs como a introdução desses siRNAs em vetores virais. Essa tecnologia não só transformará os estudos futuros de análise da função do gene, como também tornará possível que os siRNAs também possam ser utilizados como terapia gênica para silenciar a função de genes específicos.

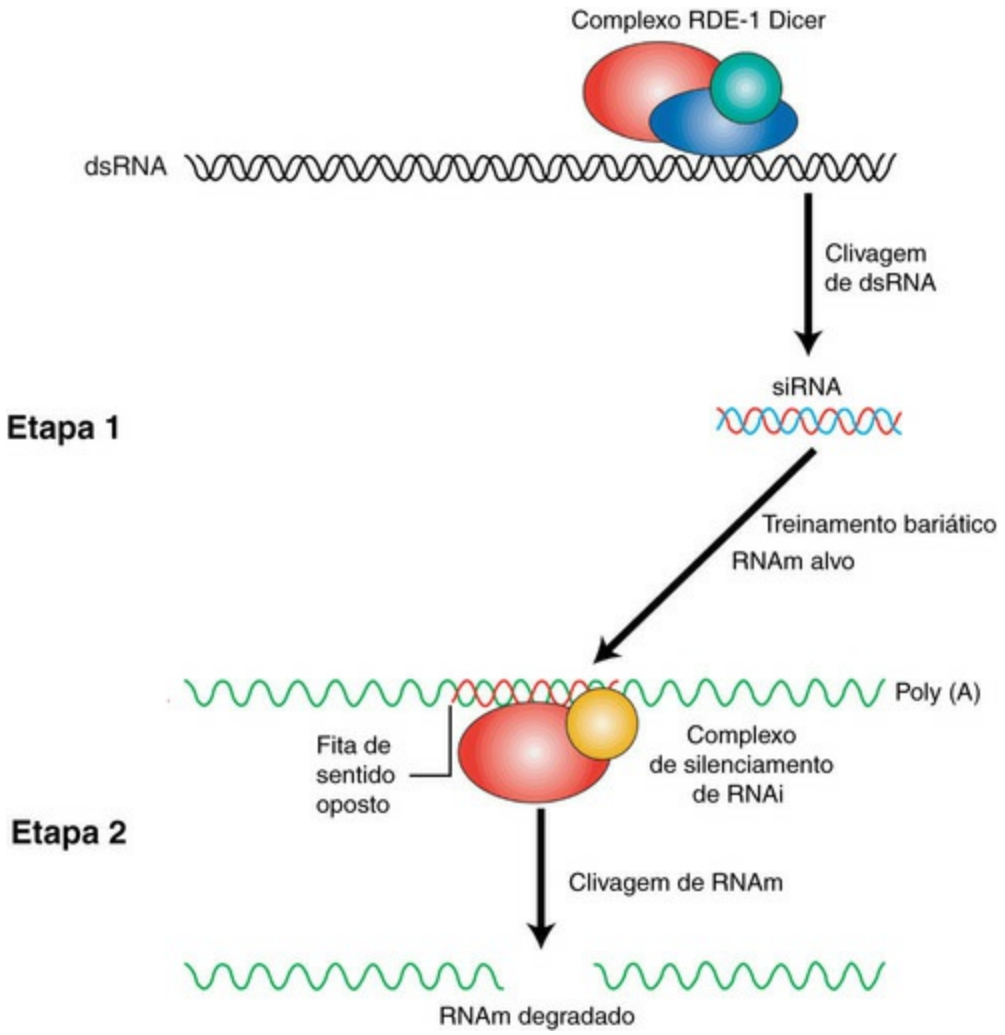


FIGURA 3-7 Interferência do RNA. O RNA longo de dupla-fita (dsRNA, *double-stranded RNA*) é processado pelo complexo Dicer-RDE-1, formando siRNA. A fita de sentido oposto do siRNA é usada por um complexo silenciador de RNA de interferência (RNAi) para guiar a clivagem específica de RNAm, promovendo assim a degradação do RNAm. *RDE-1*, RNAi deficiente-1.

Sinalização celular

O corpo humano é composto de bilhões de células que devem ser coordenadas para formar tecidos específicos. Tanto as células vizinhas quanto as distantes influenciam o funcionamento das demais células por meio de mecanismos de sinalização intercelular. Enquanto a sinalização celular normal garante a saúde do ser humano, a sinalização anormal pode levar a doenças, tais como o câncer. A utilização de técnicas moleculares poderosas tem melhorado a nossa compreensão dos sofisticados mecanismos de sinalização utilizados pelas células de mamíferos. Esta seção revê os princípios gerais da sinalização intercelular e analisa os mecanismos de sinalização de duas das principais famílias de proteínas de receptores da superfície celular.[12]

Ligantes e Receptores

As células comunicam-se entre si por meio de múltiplas moléculas de sinalização, incluindo proteínas, pequenos peptídeos, aminoácidos, nucleotídeos, esteroides, derivados de ácidos graxos e mesmo gases dissolvidos, tais como óxido nítrico e monóxido de carbono. Uma vez que essas moléculas sinalizadoras são sintetizadas e liberadas por uma célula, elas podem agir na célula que emite a sinalização (sinalização

autócrina), afetar células adjacentes (sinalização parácrina) ou entrar na circulação sistêmica para agir em células-alvo distantes (sinalização endócrina). Essas moléculas sinalizadoras, também chamadas ligantes, ligam-se a proteínas específicas, chamadas receptores, que estão presentes ou na membrana ou no citoplasma das células-alvo. Quando o ligante se une ao receptor, este é ativado e gera uma cascata intracelular de sinais que alteram o comportamento da célula. Cada célula humana está exposta a centenas de diferentes sinais provenientes do seu meio, mas é geneticamente programada para responder somente a um conjunto específico de sinais. As células podem responder a um conjunto de sinais com proliferação, a outro com diferenciação e a outro entrando em morte celular. Além disso, diferentes células podem responder ao mesmo conjunto de sinais com diferentes atividades biológicas.

A maioria dos sinais extracelulares é mediada por moléculas hidrofílicas que se ligam a receptores na superfície das células-alvo. Esses receptores da superfície celular dividem-se em três classes, baseadas no mecanismo de transdução usado para propagar os sinais dentro da célula. Os receptores acoplados a canais de íons estão envolvidos na sinalização sináptica rápida entre células excitáveis eletricamente. Esses receptores formam canais de íons com porteiras que se abrem ou fecham rapidamente em resposta a neurotransmissores. Os receptores acoplados à proteína G regulam a atividade de outras proteínas de membrana por uma proteína reguladora chamada proteína G, que se liga ao trifosfato de guanosina.[13] Os receptores acoplados a enzimas atuam diretamente como enzimas ou associados a enzimas.[14] A maioria desses receptores é de proteína quinases, que fosforilam proteínas específicas da célula.

Alguns sinais extracelulares são pequenas moléculas hidrofóbicas, tais como hormônios esteroides, hormônios tireoidianos, retinoides e vitamina D. Eles comunicam-se com as células-alvo difundindo-se através da membrana plasmática e ligando-se a receptores proteicos intracelulares. Esses receptores citoplasmáticos têm estrutura semelhante e constituem a superfamília de receptores intracelulares. Ativados pelo ligante, os receptores intracelulares entram no núcleo, ligam-se a sequências específicas de DNA e regulam a transcrição do gene adjacente.

Alguns gases dissolvidos, como o óxido nítrico e o monóxido de carbono, atuam como sinalizadores locais, difundindo-se através da membrana plasmática e ativando enzimas intracelulares nas células-alvo. No caso do óxido nítrico, ele se liga e ativa a enzima guanilciclase, levando à produção do mediador intracelular monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Receptores Acoplados à Proteína G

Os receptores acoplados à proteína G constituem a maior família de receptores de superfície celular e medeiam as respostas celulares a uma ampla gama de moléculas sinalizadoras, incluindo hormônios, neurotransmissores e mediadores locais.[15] Esses receptores incluem receptores β-adrenérgicos e α_2-adrenérgicos e receptores de glucagon. Eles têm em comum uma estrutura similar, com um domínio extracelular que se liga ao ligante e um domínio intracelular que se liga a uma proteína G trimérica específica. Existem pelo menos seis proteínas G triméricas distintas, com base nos seus mecanismos de sinalização intracelular; cada uma delas é composta de três diferentes cadeias polipeptídicas, chamadas α, β e γ.[13] Ao ligar-se ao ligante, o receptor acoplado à proteína G ativa a sua proteína G trimérica (Fig. 3-8). A proteína G trimérica ativada altera a concentração de uma ou mais moléculas menores sinalizadoras intracelulares, chamadas segundos mensageiros.

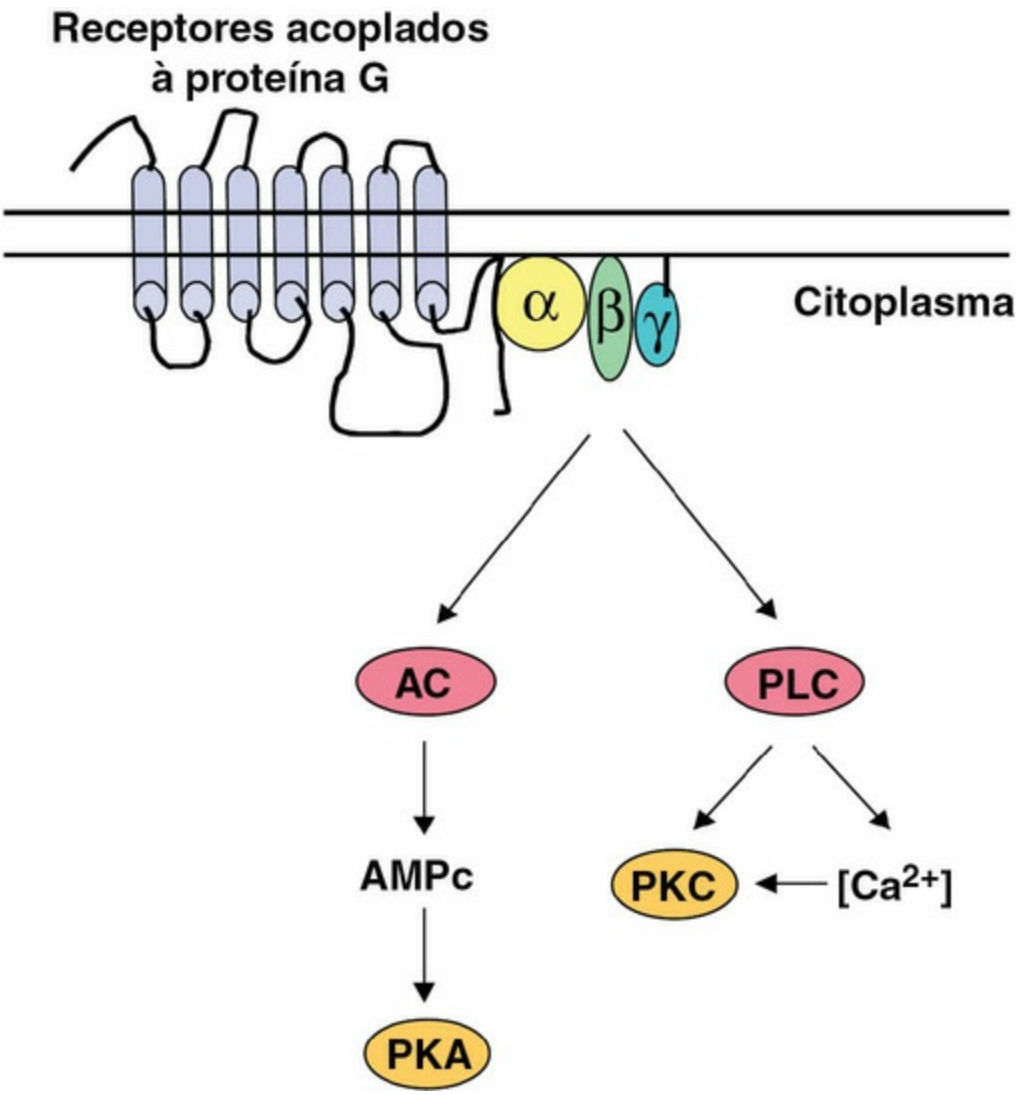


FIGURA 3-8 Via de sinalização dos receptores acoplados à proteína G. Os receptores acoplados à proteína G são proteínas com sete domínios transmembrânicos ativados pela ligação com o ligante. Os receptores ativados iniciam uma cascata de eventos que leva à amplificação do sinal original. Primeiro o receptor ativa uma proteína G trimérica, constituída pelas subunidades α, β e γ. As proteínas G podem ativar a adenilciclase (AC) para gerar AMPc ou fosfolipase C (PLC) para liberar cálcio intracelular. O AMPc pode ativar a proteína quinase A (PKA), enquanto o PLC ou o cálcio intracelular podem ativar a PKC.

Dois dos principais segundos mensageiros regulados pelos receptores acoplados à proteína G são o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e o cálcio. O AMPc é sintetizado pela enzima adenilciclase e pode ser rapidamente degradado pela AMPc fosfodiesterase.[16] O cálcio intracelular é armazenado no retículo endoplasmático e liberado para o citoplasma de acordo com a sinalização apropriada. Algumas proteínas G triméricas podem ativar a adenilciclase, enquanto outras inibem a sua atividade. A proteína G trimérica também pode ativar a enzima fosfolipase C, o que produz as moléculas de sinalização necessárias para ativar a liberação de cálcio do retículo endoplasmático. A ativação da fosfolipase C também pode levar à ativação da proteína quinase C (PKC, do inglês, *protein kinase C*), que inicia uma cascata de quinases. Alterações na concentração de AMPc ou de cálcio dentro da célula afetam diretamente a atividade de quinases específicas, que fosforilam proteínas-alvo. O resultado final é a alteração da atividade biológica dessas proteínas-alvo, o que leva a uma resposta biológica específica para molécula inicial de sinalização. Apesar das diferenças nos detalhes da sinalização, todos os receptores acoplados à proteína G usam uma complexa cascata de mediadores intracelulares que amplificam muito a resposta

biológica aos sinais extracelulares iniciais.

Receptores Acoplados a Enzimas

Os receptores acoplados a enzimas são uma família diferente de proteínas transmembrânicas com estruturas similares. Cada proteína possui um domínio extracelular de ancoragem do ligante e um domínio citosólico que tanto pode ter atividade enzimática intrínseca como estar associado diretamente a uma enzima. Receptores associados a enzimas são classificados de acordo com o tipo de atividade enzimática utilizado na sua transdução de sinal intracelular. Alguns receptores têm atividade guanilciclase e geram GMPc como mediador intracelular. Outros apresentam atividade tirosina quinase e estão associados a proteínas tirosina quinase, que fosforilam resíduos específicos de tirosina de proteínas intracelulares para propagar os sinais intracelulares. Finalmente, alguns receptores associados a enzimas têm atividade serina-treonina quinase e podem fosforilar resíduos específicos de serina e treonina para transmitir os sinais intracelulares.

Os receptores da maioria dos fatores de crescimento conhecidos fazem parte da família dos receptores tirosina quinase.[14] Entre eles estão os receptores do fator de crescimento de epiderme (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*), do fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*), do fator de crescimento de hepatócitos (HGF, do inglês, *hepatocyte growth factor*), da insulina, do fator de crescimento similar à insulina-I (IGF-I, do inglês, *insulin-like growth factor-I*), do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e do fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF, do inglês, *macrophage colony-stimulating factor*). Esses receptores de fatores de crescimento têm papel crucial durante o desenvolvimento normal e na homeostase dos tecidos. Além disso, muitos dos genes que codificam proteínas das cascatas de sinalização intracelular, que são ativadas por tirosina quinases de receptores, foram primeiramente identificados como oncogenes em células de câncer. A ativação inadequada dessas proteínas leva a célula à proliferação excessiva.

De modo similar aos receptores acoplados à proteína G, os receptores de tirosina quinase usam uma complexa cascata de mediadores intracelulares para propagar e amplificar os sinais iniciais (Fig. 3-9). Quando se une ao ligante, o receptor da tirosina quinase transforma-se em dímero, o que ativa a quinase. A quinase do receptor, uma vez ativada, inicia um sistema de ativação intracelular, que se inicia com a fosforilação cruzada dos resíduos de tirosina do domínio citoplasmático do receptor. Depois, pequenas proteínas de sinalização intracelular ligam-se a resíduos de fosfotirosina do receptor, formando um complexo multiproteico sinalizador que propaga o sinal para o núcleo. As proteínas Ras desempenham uma função de ligação fundamental na cascata de sinalização.[17] Uma vez ativadas, as proteínas Ras iniciam uma cascata de fosforilação serina-treonina que converge nas quinases de proteínas ativadas por mitógenos (MAP, do inglês, *mitogen-activated protein*). As MAP quinases ativadas transmitem os seus sinais por meio da fosforilação de fatores de transcrição, levando assim à regulação da expressão gênica.

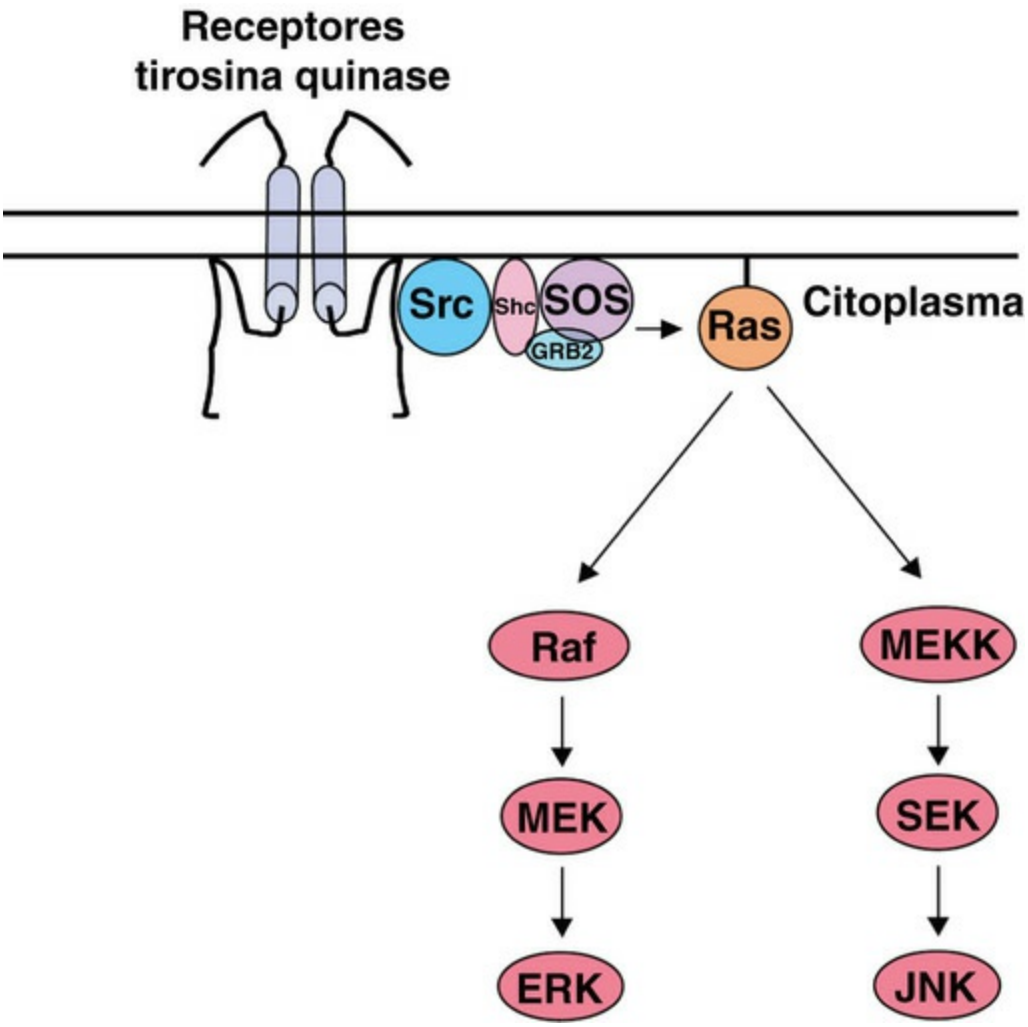


FIGURA 3-9 Via de sinalização dos receptores de tirosina quinase. Os receptores de tirosina quinase são proteínas simples, transmembrânicas, que formam dímero ao se ligarem com o ligante. Os receptores ativados ligam-se a várias proteínas (Src, Shc, SOS, GRB2), formando um complexo multiproteico de sinalização. Esse complexo proteico pode ativar a proteína Ras, que pode iniciar cascatas de quinases. Uma das cascatas de quinase inclui os membros Raf, MEK e ERK, enquanto a outra inclui as proteínas MEKK, SEK e JNK.

Como observado, as células humanas integram muitos sinais extracelulares diferentes e respondem com diferentes comportamentos biológicos, tais como proliferação, diferenciação e morte celular. Nas seções a seguir, revisaremos os mecanismos que controlam esses importantes processos biológicos.

Ciclo de divisão celular

O ciclo de divisão celular é o modo fundamental pelo qual os organismos se propagam e a homeostase dos tecidos é mantida. O ciclo de divisão celular consiste em uma sequência organizada de processos biológicos complexos, tradicionalmente divididos em quatro fases distintas (Fig. 3-10). A replicação do DNA ocorre na fase S (S = síntese), enquanto a divisão nuclear e celular na fase mitótica (M). Os intervalos entre essas duas fases são chamados fases G_1 e G_2 (G = *gap*). Após a divisão, as células entram na fase G_1, em que podem receber sinais extracelulares e em que é feita a determinação se devem continuar a replicação do DNA ou sair do ciclo celular. Nesta seção, revisaremos as proteínas que regulam a progressão em cada fase do ciclo celular e como tais proteínas atuam nos principais pontos de controle desse ciclo, seguido por uma discussão da quantidade de proteínas do ciclo celular que são mutadas ou eliminadas em cânceres humanos.

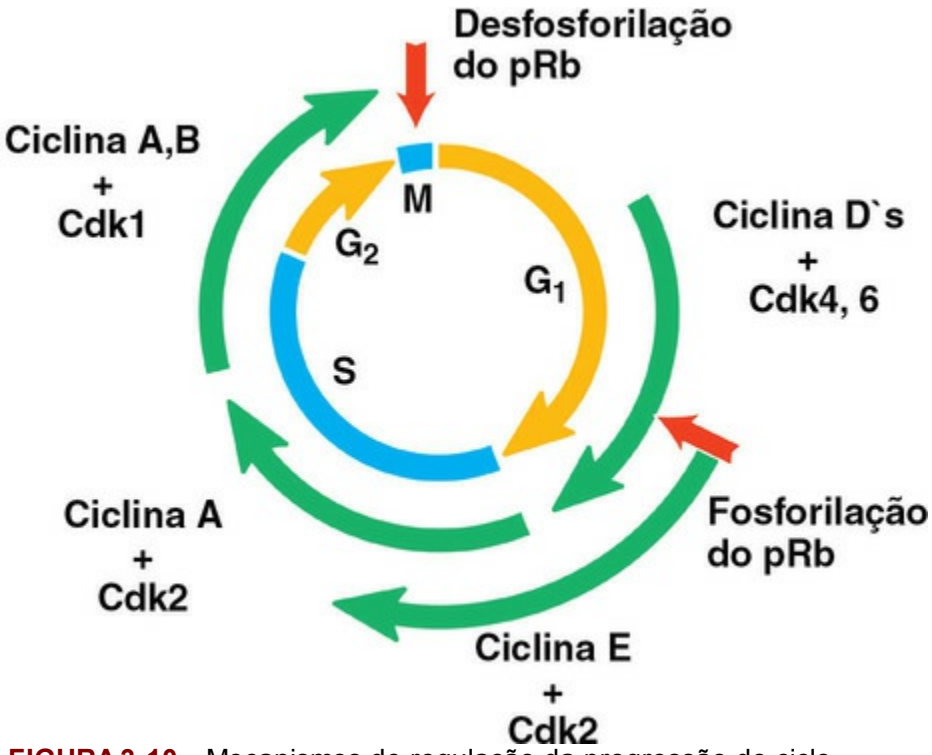


FIGURA 3-10 Mecanismos de regulação da progressão do ciclo celular de mamíferos. O ciclo celular é constituído de quatro fases: a fase Gl (primeiro intervalo), a fase S (síntese de DNA), a fase G2 (segundo intervalo) e a fase M (mitótica). A progressão pelo ciclo celular é regulada por uma família altamente conservada de proteínas serina-treonina quinases formadas por uma subunidade regulatória (as ciclinas) e uma subunidade catalítica (Cdk). A progressão do ciclo celular pode ser inibida por uma classe de reguladores, chamados inibidores de ciclina quinase, e pela fosforilação da proteína do retinoblastoma (pRb).

Regulação do Ciclo de Divisão Celular pela Ciclina, pela Quinase Dependente de Ciclina e pelas Proteínas Inibidoras de Cdk

A progressão do ciclo celular das células dos mamíferos nessas fases específicas é controlada pela ativação e inativação sequenciais de uma família altamente conservada de proteínas reguladoras, as quinases dependentes de ciclina (Cdk, do inglês, *cyclin-dependent kinases*).[18] A ativação da Cdk requer a ligação de uma proteína reguladora (ciclina) e é controlada tanto por fosforilação positiva quanto negativa. As atividades da Cdk são inibidas por proteínas inibidoras de Cdk (CKI). O complexo ativo ciclina-Cdk está envolvido na fosforilação de outras proteínas reguladoras do ciclo celular. As proteínas ciclinas são classificadas de acordo com as suas similaridades estruturais. Cada ciclina tem um padrão de expressão específico para cada fase do ciclo celular. Em contraste, as Cdk são expressas ao longo de todo o ciclo celular. As ciclinas Cdk e CKI formam as unidades reguladoras fundamentais do maquinário do ciclo celular.

Pontos de Controle do Ciclo Celular

Nas células que estão em proliferação, a progressão do ciclo celular é regulada em dois pontos de controle fundamentais, as transições G1-S e G_2-M. A progressão do início até a metade de G_1 é dependente de Cdk4 e CdK6, que são ativadas pela associação de uma das ciclinas do tipo D, D1, D2 ou D3.[18] A progressão pela fase tardia de G_1 e a passagem para a fase S requerem a ativação de Cdk2, que é sequencialmente regulada por ciclinas E e A, respectivamente. A ativação subsequente de Cdk1 (cdc2) por

ciclina B é essencial para a transição de fase de G_2 para a fase M. Há duas famílias de CKI, a família CIP-KIP e a família INK. As quatro proteínas INK conhecidas (p15INK4B, p16INK4A, p18INK4C e p19INK4D) ligam-se seletivamente e inibem Cdk4 e Cdk6 e são expressas por um padrão tecido-específico. Os três membros da família CIP-KIP (p21CIP1, p27KIP1 e p57KIP2) têm em comum a conservação de um domínio amino-terminal, que é suficiente tanto para fazer a ligação de complexos ciclina-Cdk quanto para a inibição da atividade de quinases associadas à Cdk. Cada uma das proteínas CIP-KIP é capaz de inibir todas as Cdk conhecidas. Um dos principais alvos das Cdk de G_1 é a proteína supressora do tumor retinoblastoma (pRb), que pertence à família Rb das proteínas repressoras (pRb, p107 e p130).[19] Na sua forma hipofosforilada, as proteínas repressoras podem sequestrar fatores reguladores da transcrição do ciclo celular, incluindo heterodímeros das famílias de proteínas E2F e famílias DP.[20] A fosforilação do pRb, primeiro por quinases dependentes de ciclina D e depois por ciclina E-Cdk2 durante a fase tardia de G_1, leva à liberação de E2F-DP e à subsequente ativação de genes que participam da entrada na fases S.

Oncogenes e Genes Supressores de Tumor

Os genes que codificam as proteínas reguladoras do ciclo celular são frequentemente alvo de mutações nas transformações neoplásicas. Se o gene mutado causar câncer, ele é chamado oncogene e o seu correspondente normal é denominado proto-oncogene. Muitos proto-oncogenes já foram identificados e tipicamente estão envolvidos na transmissão de sinais estimuladores de receptores de fatores de crescimento para o núcleo. Entre eles estão a proteína de sinalização intracelular Ras e a ciclina D1, que é uma proteína reguladora do ciclo celular. A mutação de uma única cópia de um proto-oncogene é suficiente para aumentar a proliferação celular, uma das marcas registradas do câncer. Vários genes que codificam proteínas inibidoras da proliferação celular, tais como pRb, p15 e p16, também controlam negativamente o ciclo da divisão celular. Esses genes são muitas vezes chamados genes supressores de tumor, porque previnem a proliferação celular excessiva e descontrolada. Tais genes estão inativados em algumas formas de câncer, ocasionando a perda do controle da proliferação. Contudo, de modo diferente dos proto-oncogenes, é necessário que ambas as cópias do gene supressor de tumor estejam deletadas ou inativadas para que ocorra a transformação maligna.

Morte celular

A proliferação celular deve ser balanceada por um processo apropriado de morte celular, para manter a homeostase dos tecidos. Existem três tipo de morte celular com base na aparência morfológica da célula que morre.[21] A morte celular tipo 1, ou apoptose, tem sido mais bem estudada e é caracterizada por condensação da cromatina, fragmentação nuclear, citoplasma encolhido com organelas citoplasmáticas intactas e eventual formação de vesículas ligadas a membrana plasmática denominadas *corpos apoteóticos,* que são, em seguida, eliminados por células fagocíticas vizinhas. A morte celular tipo 2, ou morte celular autofágica, é caracterizada por vacuolização maciça do citoplasma sem condensação da cromatina. A morte celular tipo 3, ou necrose, é caracterizada pelo aumento de volume celular, inchaço de organelas citoplasmáticas e ruptura da membrana plasmática.

A morte celular tem funções fisiológicas importantes, incluindo a remodelação de tecidos durante o desenvolvimento, a remoção de células senescentes e de células com danos genéticos irreparáveis e a manutenção da homeostase dos tecidos. Nesta seção, nós analisamos o mecanismo molecular que controla a apoptose e a morte celular autofágica.

Apoptose

Foram caracterizadas duas vias principais de apoptose, a via extrínseca ou receptor de morte e via intrínseca ou estresse.[22] Na via extrínseca, os receptores de superfície de morte celular se ligam aos ligantes proapoptóticos, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), levando ao recrutamento de um complexo multiproteico chamado complexo de sinalização indutora de morte (DISC, do inglês, *death-inducing signaling complex*) e uma proteína adaptadora chamada domínio de morte associada à Fas (FADD, do inglês, *Fas-associated death domain*). Em contraste, a via intrínseca é ativada quando os sensores intracelulares detectam estímulos proapoptóticos, tais como dano genotóxico ou fator de crescimento e privação de nutrientes, levando à ativação de Bax e Bak, que são membros proapoptóticos

de família Bcl-2 de proteínas (Fig. 3-11).[23] Bax Bak são inseridos e desestabilizam a membrana mitocondrial, o que resulta em vazamento do citocromo c. Os membros de pró-sobrevivência da família Bcl-2, tais como Bcl-2, Bcl-x_L e Bcl-w, associam-se com a membrana mitocondrial para manter a sua integridade. Um exemplo de sensores intracelulares é o gene supressor tumoral p53, que reconhece danos no DNA. Ativação da p53 resulta na fase paragem do ciclo celular G_1 para permitir reparação do DNA; no entanto, o dano irreparável compromete a célula até a morte por apoptose.[24] Independentemente dos diversos sinais diferentes e sensores de sinais envolvidos na ativação da apoptose, tanto a via extrínseca quanto a via intrínseca ativam caspases a jusante, o executor de apoptose.

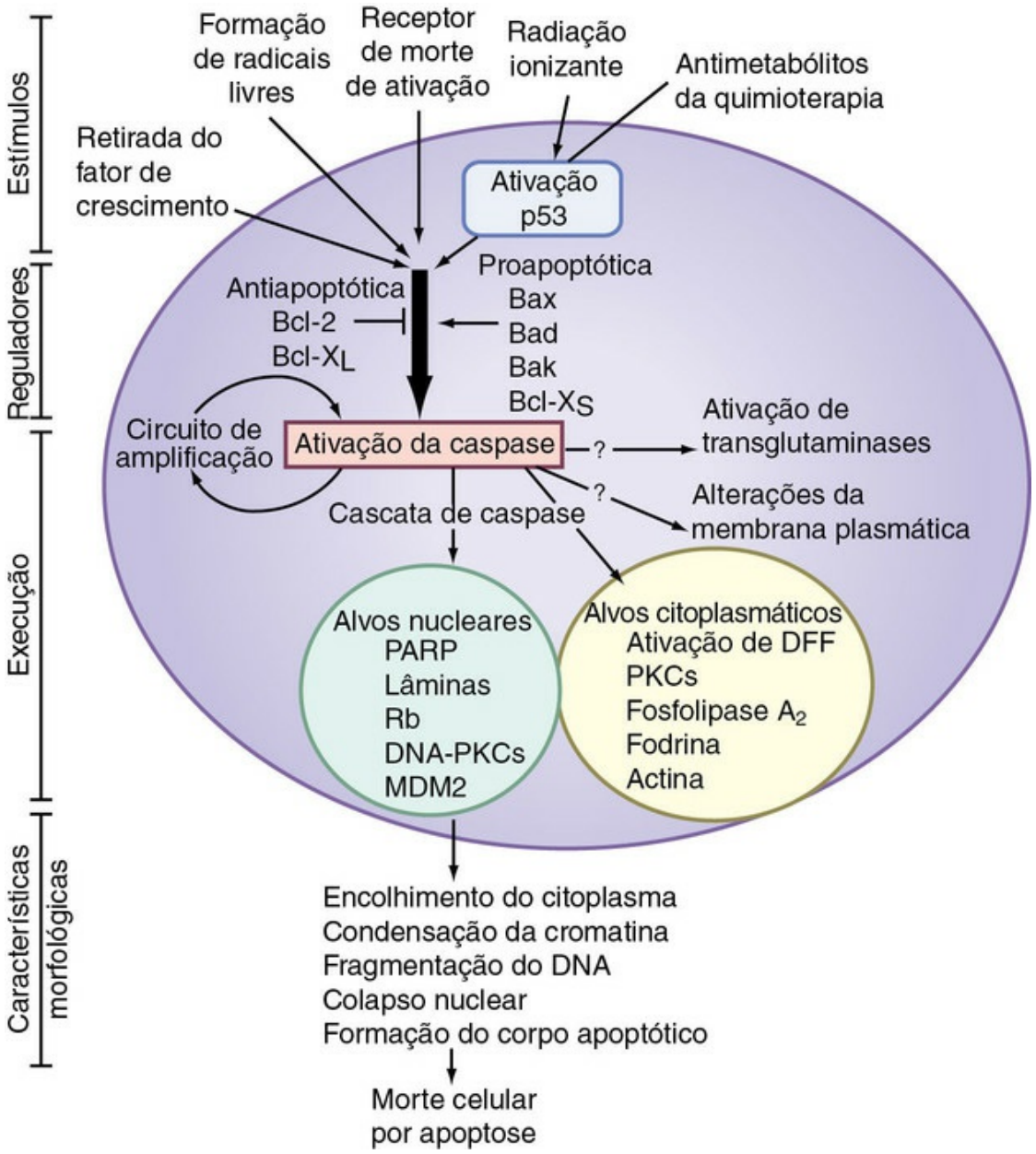


FIGURA 3-11 As vias apoptóticas da morte celular. Os mecanismos moleculares envolvidos na apoptose dividem-se em três partes. Primeira, os estímulos da via apoptótica incluem lesão do DNA por radiação ionizante ou agentes quimioterápicos (ativação do p53), ativação de receptores de morte celular, formação de radicais livres e perda da sinalização por fatores de crescimento. Segunda, a progressão destes estímulos para a via central de execução é positiva ou negativamente regulada através da expressão da família Bcl-2 de proteínas. Terceira, a fase de execução da apoptose envolve a ativação de uma família de proteases evolutivamente conservadas chamadas caspases. A ativação das caspases tem como alvo várias proteínas nucleares e citoplasmáticas, ativando-as ou destruindo-as e levando assim às características morfológicas e bioquímicas da apoptose. (De Papaconstantinou HT, Ko TC: Cell cycle apoptosis regulation in GI cancers. In Evers BM [ed]: Molecular mechanisms in gastrointestinal cancer, Austin, Tex, 1999, RG Landes, p 59.)

As caspases, ou proteases de cisteína-aspartato, são proteínas altamente conservadas primeiramente

conhecidas como produto gênico *ced-3* do nematódeo *Caenorhabditis elegans*[25] e estão intimamente envolvidas na via bioquímica conservada que serve de mediadora para a apoptose. Essas enzimas proteolíticas são sintetizadas como proenzimas inativas que precisam sofrer clivagem para sua ativação. Os substratos proteicos clivados pelas caspases possuem um papel funcional nas características morfológicas e bioquímicas observadas nas células apoptóticas. Como ilustrado na Figura 3-11, as caspases ativadas levam à destruição de proteínas do citoesqueleto e de proteínas estruturais, (α-fodrina e actina), de componentes estruturais do núcleo (NuMA e laminas) e de fatores de adesão celular (FAK). Estes induzem a paragem do ciclo celular através da clivagem Rb, a liberação citoplasmática de p53 por clivagem da proteína minuto duplo regulador 2 (MDM2) e as subsequentes translocação nuclear e ativação de PKC-δ. As enzimas de reparação de DNA, tais como poli (difosfato de adenosina [ADP]-ribose) polimerase e o componente de 140-kDa do complexo C de replicação de DNA, são inativadas por proteólise caspase. Finalmente, a fragmentação do DNA é induzida por ativação e translocação nuclear de uma proteína citoplasmática de 45 kDa chamada fator de fragmentação do DNA (DFF, do inglês, *DNA fragmentation factor*). Globalmente, o efeito líquido da ativação das caspases é fazer parar a progressão do ciclo celular, desativar os mecanismos homeostáticos e de reparo, iniciar a separação das células das estruturas teciduais vizinhas, desmontar os componentes estruturais e marcar a célula que está morrendo para ser fagocitada por células fagocitárias.

O complexo maquinário molecular da apoptose, que envolve sinalização, regulação da ativação, promoção (ou inibição) e depois execução, é um processo cuidadosamente coreografado. Perturbações nesse processo, em qualquer uma dessas três fases, podem resultar na perda da via de eliminação da célula por apoptose. Como a apoptose é um regulador-chave do número de células e, portanto, da homeostase tecidual, é fácil ver como a desregulação da apoptose pode resultar em doenças, como câncer ou autoimunidade.

Autofagia

Embora a apoptose seja um processo bem caracterizado, pouco se sabe sobre o processo de morte celular autofágica. A morte celular autofágica é um processo degradativo caracterizado pelo sequestrante de organelas e porções do citoplasma em vesículas de dupla membrana conhecidas como autofagossomas.[22] Autofagossomas se fundem com lisossomas citoplasmáticos para formar autolisossomas, que possibilitam que as hidrolases lisossomais degradem o material citoplasmático envolvido e organelas (Fig. 3-12). Este processo de degradação é geneticamente regulado e evolutivamente conservado e é chamado de autofagia. A autofagia desempenha um papel importante na proteção contra a infecção, neurodegeneração e desenvolvimento tumoral. A autofagia está associada com a morte celular, porém também está associada com a sobrevivência celular sequestrando e reciclando as proteínas danificadas e organelas durante o estresse ou regenerando os blocos de construção para a síntese macromolecular durante a fome. A autofagia é controlada por um grupo de genes (genes *ATG*) com pelo menos 11 membros de mamíferos. Os genes *ATG* controlam cada etapa de autofagia, incluindo a indução e a formação de vesículas autofágicas, fusão com lisossomas e degradação do material envolvido. Fica cada vez mais claro que a desregulação de autofagia contribui para o desenvolvimento do câncer, doença hepática, envelhecimento e inflamação.[26]

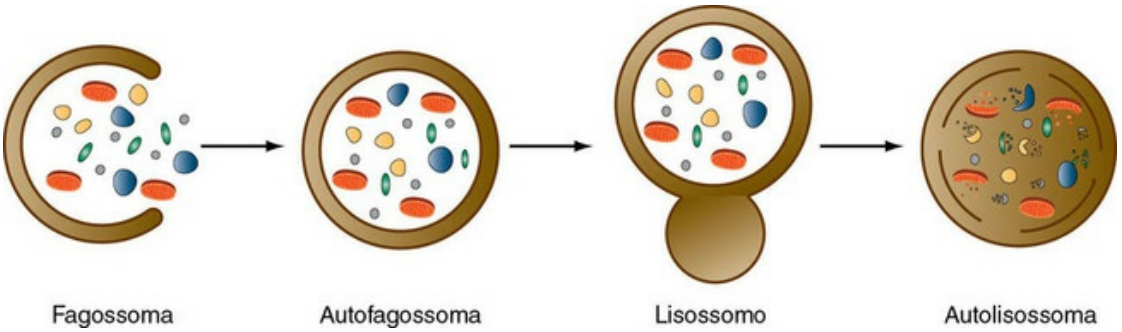


FIGURA 3-12 A via de autofagia. A autofagia procede por meio de uma série de etapas reguladas, incluindo a formação de fagossomas, levando ao autofagossoma. Os autofagossomas se fundem com lisossomos para formar autolisossomas, em que os materiais celulares e organelas são degradados e blocos de construção são reciclados.

Projeto genoma humano

Um dos mais significativos empreendimentos científicos de todos os tempos envolveu a identificação e o sequenciamento do genoma humano inteiro, que foram concluídos na primavera de 2003. O Projeto Genoma Humano tem tido um impacto significativo no campo da medicina, munindo os clínicos de um arsenal sem precedentes de informações genéticas que levarão, espera-se, a uma melhor compreensão e ao tratamento de uma variedade de doenças genéticas. Por exemplo, o Projeto Genoma Humano está trazendo novas informações sobre a variabilidade genética da população humana, identificando variantes de DNA, tais como polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*), que ocorrem aproximadamente uma vez em cada 300 a 500 bases ao longo dos 3 bilhões de bases do genoma humano.[27] Acredita-se que os SNP possam servir como marcadores genéticos para identificar genes de doença por estudos de cruzamento entre famílias ou pela descoberta de genes envolvidos em doenças humanas. Esses achados podem levar a um melhor rastreamento e ajudar a implementar terapia médica preventiva, na esperança de reduzir o desenvolvimento de certas doenças em pacientes predispostos. Acredita-se que conhecer a sequência do DNA humano possibilitará aos cientistas compreender melhor um grande número de doenças. Com informações novas e técnicas para desvendar os mistérios da biologia humana, essa informação acelerará drasticamente o desenvolvimento de novas estratégias para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças, não apenas para doenças em um único gene, mas para as complexas doenças mais comuns, tais como diabetes, doenças cardíacas e câncer, nas quais as diferenças genéticas podem contribuir para o risco de contrair a doença e para a resposta a terapias específicas.

A transição da genética para a genômica marca a evolução de uma compreensão dos genes isolados e de suas funções individuais para uma compreensão mais global das ações de múltiplos genes e seu controle dos sistemas biológicos. A tecnologia advinda do Projeto Genoma Humano está disponível para avaliar um conjunto de genes que podem se alterar (aumentar ou diminuir) ao longo do tempo ou com o tratamento. A tecnologia que utiliza os assim chamados chipes de DNA proporciona uma das abordagens mais promissoras para estudos em larga escala envolvendo variações genéticas, detecção de mutações genéticas heterogêneas e expressão gênica. Os chips de DNA, também chamados microarranjos (*microarrays*), consistem geralmente em uma fina camada de vidro ou de silicone do tamanho de aproximadamente um selo de carta, na qual fragmentos sintéticos de ácidos nucleicos estão ordenados.[28] Literalmente, milhares de genes podem ser avaliados em um único chip de DNA. Um exemplo clínico da utilização de microarranjos inclui a detecção das variações de sequências do vírus da imunodeficiência humana (HIV), as mutações do gene p53 de tecido mamário e expressão de genes do citocromo P-450. Além disso, a tecnologia de microarranjo tem sido aplicada para comparações genômicas através da espécie, recombinação genética e análises em grande escala do número de cópia de genes e expressão, bem como a expressão proteica em cânceres.

À medida que a tecnologia do genoma passa do laboratório para o contexto clínico, novos métodos tornarão possível ler as instruções contidas no DNA de uma determinada pessoa. Tal conhecimento pode permitir predizer doenças futuras e alertar os pacientes e os profissionais de saúde que cuidam deles para

iniciar a aplicação de estratégias preventivas. O perfil do DNA individual, assim como o perfil do DNA de tumores, pode proporcionar uma melhor estratificação dos pacientes para as terapias contra o câncer. O Projeto Genoma Humano seguramente terá um impacto importante em todas as áreas da medicina clínica. Todas as disciplinas cirúrgicas serão diretamente afetadas por essas informações. Focalizaremos alguns exemplos aqui para os quais prevemos a ocorrência de grandes desenvolvimentos que influenciarão muito a nossa prática clínica.

Transplantes

Apesar dos avanços notáveis ocorridos na área dos transplantes, da procura de órgãos e da imunossupressão, a disponibilidade de órgãos apropriados continua sendo um impedimento significativo. A demanda de órgãos e tecidos não pode ser preenchida apenas com a doação de órgãos. O xenotransplante foi proposto como uma possível solução para o problema da disponibilidade de órgãos apropriados para transplante. Alguns investigadores avaliaram a possibilidade do uso de órgãos xenotrasplantados. Entretanto, embora tenham sido relatados sucessos em curto prazo, não houve nenhum sobrevivente em longo prazo com o uso dessas técnicas. Os dados obtidos do Projeto Genoma Humano podem fazer com que os investigadores da área de transplante sejam capazes de modificar animais geneticamente para que possam ter combinações mais específicas de antígenos humanos. Acredita-se que no futuro possam ser criados animais cujo sistema imune tenha sido geneticamente modificado para ficar mais semelhante ao sistema imune dos humanos, eliminando assim a dependência de doadores de órgãos.

Outra possibilidade de abordagem do problema da doação de órgãos é o potencial de clonagem de órgãos. Com a clonagem de ovelhas e de bovinos, essa técnica tem recebido uma atenção considerável. Embora a questão da clonagem de um animal inteiro seja fascinante, a área que oferece a maior esperança para os pacientes de transplante é o crescente campo da biologia de células-tronco. Ao identificar células-tronco de interesse, a informação acumulada do Projeto Genoma Humano poderia fazer com que os cientistas sejam capazes de desenvolver técnicas de clonagem de órgãos que revolucionarão o campo dos transplantes. Essas células-tronco pluripotentes têm a capacidade de se dividir sem limite e originar muitos tipos de tecidos diferenciados e especializados com uma finalidade específica. Imagina-se que a identificação de células-tronco e a possível modificação dessas células por terapia gênica possam possibilitar aos pesquisadores a obtenção de tecidos específicos por engenharia genética.

Oncologia

Os resultados do Projeto Genoma Humano terão efeitos de longo alcance nos estudos diagnósticos, no tratamento e no aconselhamento dos pacientes com câncer e dos seus familiares.[28] Atualmente existem testes genéticos para muitas doenças, incluindo a doença de Tay-Sachs e a fibrose cística. Novos testes têm sido desenvolvidos para detectar a predisposição para o mal de Alzheimer, câncer de cólon, câncer de mama e outras doenças. A identificação do genoma humano inteiro disponibilizará um recurso novo e poderoso que aumentará a nossa capacidade de rastrear grupos de alto risco e a população em geral.

Com a identificação de determinados grupos de alto risco para o desenvolvimento de câncer, os cirurgiões estão desempenhando um papel cada vez maior na avaliação genética e na terapêutica final. A cirurgia profilática pode em breve tornar-se mais prevalente como tratamento de primeira linha na luta contra o câncer. Por exemplo, a descoberta da associação entre mutações no proto-oncogene *ret* e o carcinoma medular da tireoide hereditário tem possibilitado aos cirurgiões identificar os pacientes que eventualmente desenvolverão câncer medular da tireoide. O rastreamento genético de mutações do protooncogene *ret* em pacientes com síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo II permite que a tireoidectomia profilática seja feita num estádio mais precoce do processo de doença do que o permitido pelo rastreamento bioquímico tradicional. Outras áreas de interesse ativo incluem os exames em pacientes com polipose adenomatosa familiar, nos quais o momento e a extensão da terapia devem estar baseados na localização exata das mutações da polipose adenomatosa do cólon (APC, do inglês, *adenomatous polyposis coli*). Além disso, exames adicionais possibilitarão que os investigadores determinem outros genes que podem contribuir para essa síndrome. Outra área controversa é a do tratamento dos pacientes com mutações nos genes *BRCA-1* e *BRCA-2,* que predispõem ao câncer de mama. À medida que vão aumentando as informações a respeito das mutações nesses genes e das implicações clínicas dessas mutações, os protocolos de tratamento do câncer serão alterados de acordo com essas informações.

Cirurgia Pediátrica e Fetal

A identificação do genoma humano ajudará ainda nos exames diagnósticos e no rastreamento pré-natal. Com a identificação de fetos de risco para determinado número de doenças genéticas que podem ser identificadas, o Projeto Genoma Humano aumentará a pesquisa e atividade no campo da cirurgia fetal, pela expansão do conhecimento atual sobre as doenças genéticas e da taxa de intervenções cirúrgicas fetais, utilizando as técnicas atuais e a combinação ou o uso da terapia gênica somática. A manipulação intraútero de defeitos genéticos identificáveis pode, no futuro, tornar-se uma intervenção comum.

Proteômica

Uma ramificação importante do Projeto Genoma Humano foi a compreensão da necessidade de examinar a expressão e a função do produto final do gene (*i. e.,* a proteína). Isso levou ao desenvolvimento do campo da proteômica, a qual é o estudo do proteoma. O termo *proteoma* foi cunhado pela primeira vez por Marc Wilkins em 1995 para descrever o conjunto de todas as proteínas de um organismo.[29] A importância da proteômica é enfatizada pelo fato de que quase todos os fenótipos e atividades celulares são dirigidos pelas proteínas.

A expressão e as modificações proteicas são reguladas sob condições fisiológicas normais (p. ex., diferenciação, apoptose e envelhecimento e são alteradas nas condições de estresse fisiopatológico, levando ao desenvolvimento e à progressão da doença). No entanto, o proteoma humano é ao mesmo tempo complexo e dinâmico e a sua avaliação requer o desenvolvimento de novas ferramentas e tecnologias. As etapas básicas para os estudos proteômicos consistem em preparação da amostra, separação proteica, visualização proteica e identificação proteica. A separação proteica envolve geralmente a eletroforese bidimensional em gel e a identificação da proteína pela espectrometria de massa (Fig. 3-13).[30] Com o uso de tecnologias proteômicas, os investigadores começaram a elucidar padrões de alterações proteicas, distinguindo entre os estados de saúde e de doença, analisando o perfil de amostras biológicas complexas tais como soro, urina e tecidos.[31,32] O campo da proteômica estava avançando rapidamente com o desenvolvimento de novas e mais poderosas tecnologias para examinar interações proteicas complexas e modificações proteicas. Esses avanços levarão a melhores detecção e avaliação de risco, terapêutica dirigida para o alvo e tratamento das doenças humanas adaptado ao paciente.

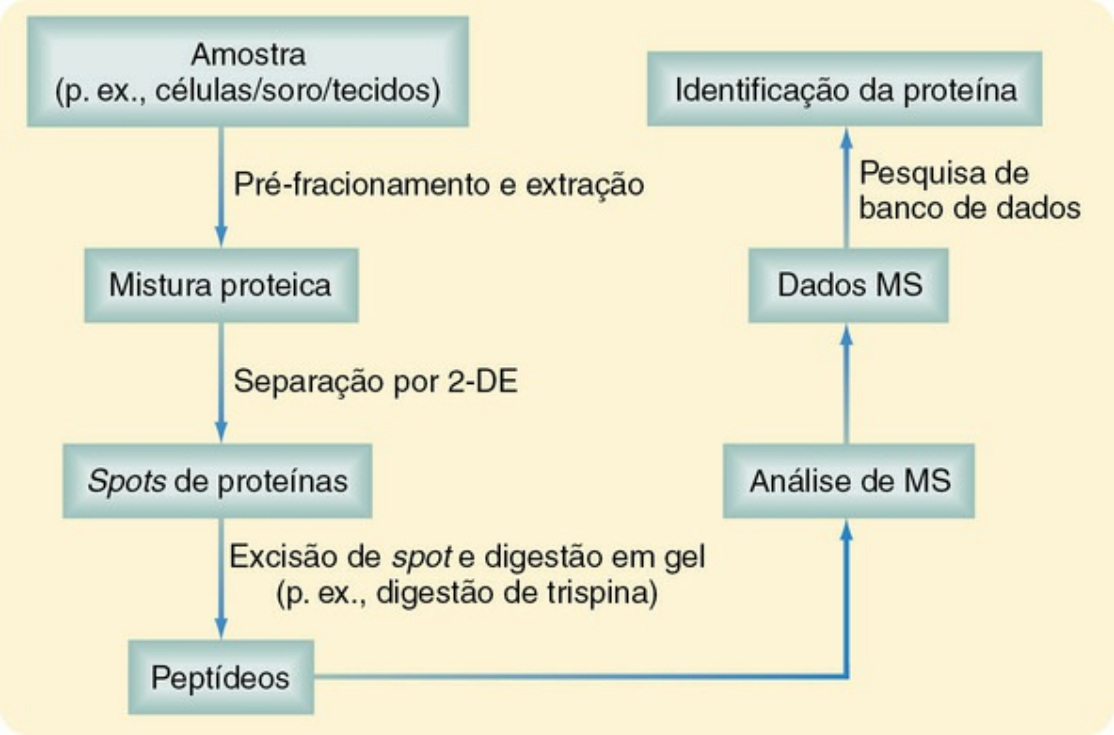


FIGURA 3-13 Abordagem básica da pesquisa com base na proteômica. *2-DE*, Electroforese bidimensional em gel; *MS*, espectrometria de massa. (De Lam L, Lind J, Semsarian C: Application of proteomics in cardiovascular medicine. Int J Cardiol 108:12–19, 2006.)

Novas estratégias de tratamento

Terapia Gênica

A capacidade de alterar genes específicos de interesse é uma ferramenta promissora e poderosa no tratamento potencial de um amplo conjunto de doenças.[33-35] Em vez de dar a um paciente um fármaco para tratar ou controlar os sintomas de uma doença genética, os médicos podem ser capazes de tratar o problema básico alterando a composição genética das células do paciente. Há vários métodos disponíveis para introduzir material genético novo em células de mamífero. Normalmente, têm sido consideradas duas estratégias, a terapia gênica celular germinativa e somática. Na estratégia com células da linhagem germinativa, o DNA estranho é introduzido no zigoto ou no embrião jovem, na expectativa de que esse material recentemente introduzido se incorpore na linhagem germinativa do recipiente e seja assim passado para a próxima geração. Em contraste, o modelo de terapia gênica com células somáticas consiste na introdução de material genético nas células somáticas, sendo depois transmitido para as células germinativas.

Um grande conjunto de protocolos de terapia gênica em células somáticas, planejados para tratar doenças atribuídas a um único gene, uma variedade de cânceres ou HIV, está em desenvolvimento, alguns deles na fase de estudos clínicos. As metas da terapia gênica somática humana em geral são uma das seguintes: reparo ou compensação de um gene defeituoso, aumento da resposta imune dirigida para um tumor ou patógeno, proteção de populações de células vulneráveis contra tratamentos como quimioterapia, ou morte direta das células tumorais.[36,37]

Várias doenças atribuídas a defeitos em um único gene são candidatas à geneterapia, e têm sido desenvolvidos vários protocolos. Além disso, a ideia atual foi expandida do tratamento de doenças relacionadas a um único gene para incluir o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e da aterosclerose com técnicas de terapia gênica. Assim, estão sendo avaliados muitos protocolos para o tratamento de câncer, particularmente para situações em que não existe alternativa de tratamento. As estratégias incluem a alteração de células do câncer ou de outras células do hospedeiro para que estas

passem a produzir citocinas ou outras moléculas que alterem a resposta do hospedeiro à doença maligna, a expressão de antígenos nas células do câncer para induzir uma resposta imune no hospedeiro, a inserção de genes supressores de tumor ou de suas sequências para diminuir o crescimento celular, e a introdução de genes resistentes a fármacos em células normais, para facilitar a quimioterapia mais agressiva.

Apesar de alguns experimentos *in vitro* terem se mostrado muito promissores, os estudos *in vivo* não conseguiram confirmar os resultados obtidos *in vitro*, devido, em parte, aos veículos utilizados para transfectar o DNA nas células. Tem sido analisado um conjunto de vetores com base em vírus, e cada geração tem se mostrado mais promissora que a anterior.[38] Inicialmente eram usados retrovírus como vetores e eles ainda são utilizados em certos casos. Contudo, outros vetores potenciais são adenovírus, herpes-vírus, vacínia e outros vírus. Sistemas não virais, como lipossomos, conjugados DNA-proteína e conjugados DNA-proteína-vírus defectivo também parecem promissores.[39] Por questões de segurança, a melhora na introdução dos genes *in vivo*, eficiência e regulação gênica após a transdução são as questões difíceis, que devem ser resolvidas no projeto de vetores. Por mais excitantes e atraentes que as perspectivas da terapia gênica possam parecer, essa técnica ainda está em estágios experimentais.

RNA Curto de Interferência

A descoberta do siRNA como um método de silenciamento de genes proporcionou outra nova estratégia de tratamento, permitindo atingir como alvo os genes causadores de doenças. Essa poderosa ferramenta já foi testada em condições experimentais em doenças infecciosas virais e em cânceres. Em doenças infecciosas, foi mostrado que siRNA contra vírus da hepatite B, HIV-1 e vírus sincicial respiratório inibem a replicação viral.[40] Foi demonstrado que o silenciamento de oncogenes como k-*ras* e HER-2/*neu* inibe o crescimento da célula cancerosa. Embora o tratamento com base em siRNA continue sendo uma grande promessa devido ao seu potencial para alta seletividade e menor toxicidade, a sua aplicação clínica exige que seja superado o problema da curta meia-vida do siRNA e a sua chegada eficiente aos tecidos-alvo. Os cientistas estão desenvolvendo modificações no siRNA que aumentarão a sua meia-vida e melhorarão a sua captação pelas células.

Projeto de Fármacos

Com base nas informações provenientes dos campos da genômica e da biologia estrutural, pode ser feito o projeto racional de fármacos para tratar um conjunto de doenças.[41] Essa técnica tem sido utilizada para criar medicamentos potentes, muitos dos quais estão atualmente em uso ou em estudo. Por exemplo, um projeto racional com base em dados cristalográficos levou ao desenvolvimento de novas classes de agentes anti-HIV, dirigidos contra a protease do HIV. Uma vez identificadas as proteínas críticas responsáveis por uma doença e entendida a anormalidade da sua função, podem ser projetados fármacos para estimular, inibir ou substituir a sua função.

A identificação das variações genéticas humanas permitirá aos clínicos subclassificar as doenças e adaptar as terapias para que sejam apropriadas para o paciente individual.[42] Pode haver diferenças na eficácia de medicamentos de um paciente para outro. Além disso, podem ocorrer reações tóxicas que podem ser consequência de fatores genéticos do hospedeiro. Essas observações deram origem ao campo da farmacogenômica, que procura usar a informação das variações genéticas dos pacientes para prever as respostas ao tratamento medicamentoso. Além dos exames genéticos, que serão capazes de prever a resposta aos tratamentos atualmente disponíveis, essas abordagens genéticas da prevenção e do tratamento das doenças devem fornecer um conjunto crescente de produtos gênicos que serão usados no desenvolvimento de futuras terapias medicamentosas.

Engenharia Genética de Anticorpos

Foram criados anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos específicos utilizando-se técnicas de hibridoma e eles são largamente utilizados em algumas áreas da medicina, incluindo a oncologia e os transplantes. Contudo, uma grande desvantagem é o fato de que repetidos tratamentos com anticorpos murinos levam à resposta imune dirigida contra o próprio anticorpo. Técnicas de engenharia genética têm permitido a modificação de anticorpos monoclonais de camundongos para reduzir a resposta imune dirigida contra eles pelos receptores humanos e para fornecer fontes não humanas de anticorpos humanos.[43] Essa modificação envolve a clonagem das regiões variáveis ou hipervariáveis do RNAm do anticorpo de um hibridoma e a fusão dessas regiões com uma região constante do anticorpo humano,

resultando assim em clones que podem ser expressos em linhagens de células humanas para produzir grandes quantidades de anticorpo modificado. É esperado que técnicas como esta se tornem cada vez mais comuns no futuro e proporcionem uma fonte imediata de anticorpos direcionados contra um grande conjunto de antígenos.

Implicações éticas, psicológicas e legais

As possibilidades da medicina baseadas na genética são infinitas e pode-se prever que na próxima década as nossas vidas serão muito alteradas devido a esses rápidos avanços.[44] Pode-se imaginar um número de implicações éticas, psicológicas e legais que precisará ser enfrentado.[45,46] Tais questões incluem a propriedade da informação genética e quem deve ter acesso a essa informação.[47] Um outro problema é como aconselhar corretamente o paciente e os outros membros da sua família com base na informação obtida com os exames genéticos.

O cirurgião do futuro precisará participar ativamente e estar atualizado com essas tecnologias emergentes, pois a nossa maneira de lidar com problemas específicos será muito alterada pelo novo conhecimento obtido pela análise do genoma humano.[44,48,49] Certamente, esses rápidos avanços continuarão a alterar as atuais estratégias de tratamento e a desafiar os dogmas existentes. Os cirurgiões têm a oportunidade de ser participantes ativos e líderes na pesquisa e no complexo processo de tomar decisões que afetarão o tratamento dos pacientes que necessitem de cirurgia. Os cirurgiões e todos os médicos devem preparar-se para a ocasião ou, então, ser relegados à posição de espectadores, com a possibilidade de essas complexas decisões clínicas e éticas passarem a ser tomadas por leigos.

Leituras sugeridas

Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al, eds. Molecular biology of the cell, ed. 5, New York: Garland, 2008. *Este livro traz uma excelente abordagem inicial para que o leitor possa entender os conceitos fundamentais da biologia molecular.*

Calvo, K. R., Liotta, L. A., Petricoin, E. F. Clinical proteomics: From biomarker discovery and cell signaling profiles to individualized personal therapy. *Biosci Rep*. 2005; 25:107–125. *Este é uma extensa revisão da proteômica e de suas potenciais aplicações na prática clínica.*

Collins, F. S. Shattuck Lecture—medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med*. 1999; 341:28–37. *Este artigo, escrito pelo líder do Projeto Genoma Humano, faz uma avaliação do progresso em direção à conclusão desse projeto, bem como das futuras implicações para a prevenção e o tratamento das doenças humanas.*

Fadeel, B., Orrenius, S. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med*. 2005; 258:479–517. *Revisão do mecanismo de apoptose e sua implicação na medicina.*

Malumbres, M., Barbacid, M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30:630–641. *Esta é uma excelente revisão sobre as proteínas que regulam o ciclo celular.*

Papaconstantinou, H. T., Ko, T. C. Cell cycle and apoptosis regulation in GI cancers. In: Evers B.M., ed. *Molecular mechanisms of gastrointestinal cancers.* Austin: Tex, 1999. [Landes Bioscience, 49-78]. *Este capítulo faz uma excelente revisão para o leitor entender a regulação do ciclo celular e da apoptose.*

Rychahou, P. G., Jackson, L. N., Farrow, B. J., et al. RNA interference: Mechanisms of action and therapeutic consideration. *Surgery*. 2006; 140:719–725. *Esta é uma revisão do progresso na tecnologia da interferência do RNA e de suas potenciais aplicações clínicas.*

Sambrook J., Russell D., eds. Molecular cloning: A laboratory manual, ed. 3, Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. *Este manual é uma coleção de protocolos de laboratório, incluindo a discussão detalhada da tecnologia do DNA recombinante.*

The Chipping Forecast. Nat Genet. 1999;21(Suppl):1–60. *Este suplemento inteiro traz um excelente primeiro contato para o leitor entender e apreciar o vasto potencial científico e a utilidade da tecnologia dos microarranjos (i. e., chipes de genes). É apresentada uma descrição básica dessas técnicas e de suas possíveis limitações.*

Referências bibliográficas

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. *Molecular biology of the cell*, ed. 5. New York: Garland; 2008.
2. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., et al. *Molecular cell biology*, ed 6. New York: WH Freeman; 2008.
3. Rosenthal, N. DNA and the genetic code. *N Engl J Med*. 1994; 331:39–41.
4. Mata, J., Marguerat, S., Bahler, J. Post-transcriptional control of gene expression: A genome-wide perspective. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30:506–514.
5. Yang, X. J. Multisite protein modification and intramolecular signaling. *Oncogene*. 2005; 24:1653–1662.
6. Rosenthal, N. Tools of the trade—recombinant DNA. *N Engl J Med*. 1994; 331:315–317.
7. Templeton, N. S. The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. *Diagn Mol Pathol*. 1992; 1:58–72.
8. Hofker, M. H., Breuer, M. Generation of transgenic mice. *Methods Mol Biol*. 1998; 110:63–78.
9. Majzoub, J. A., Muglia, L. J. Knockout mice. *N Engl J Med*. 1996; 334:904–907.
10. Fire, A., Xu, S., Montgomery, M. K., et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. *Nature*. 1998; 391:806–811.
11. McManus, M. T., Sharp, P. A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Genet*. 2002; 3:737–747.
12. Signal transduction. Crosstalk. *Trends Biochem Sci*. 1992; 17:367–443.
13. Wettschureck, N., Offermanns, S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev*. 2005; 85:1159–1204.
14. Perona, R. Cell signalling: Growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol*. 2006; 8:77–82.
15. Marinissen, M. J., Gutkind, J. S. G-protein–coupled receptors and signaling networks: Emerging paradigms. *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22:368–376.
16. Hurley, J. H. Structure, mechanism, and regulation of mammalian adenylyl cyclase. *J Biol Chem*. 1999; 274:7599–7602.
17. Campbell, S. L., Khosravi-Far, R., Rossman, K. L., et al. Increasing complexity of Ras signaling. *Oncogene*. 1998; 17:1395–1413.
18. Malumbres, M., Barbacid, M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30:630–641.
19. Tonini, T., Hillson, C., Claudio, P. P. Interview with the retinoblastoma family members: Do they help each other? *J Cell Physiol*. 2002; 192:138–150.
20. DeGregori, J. The genetics of the E2F family of transcription factors: Shared functions and unique roles. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1602:131–150.
21. Galluzzi, L., Maiuri, M. C., Vitale, I., et al. Cell death modalities: Classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ*. 2007; 14:1237–1243.
22. Thorburn, A. Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. *Apoptosis*. 2008; 13:1–9.
23. Cory, S., Adams, J. M. The Bcl2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:647–656.
24. Vousden, K. H., Lu, X. Live or let die: The cell's response to p53. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:594–604.
25. Lavrik, I. N., Golks, A., Krammer, P. H. Caspases: Pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest*. 2005; 115:2665–2672.
26. Kroemer, G., White, E. Autophagy for the avoidance of degenerative, inflammatory, infectious, and neoplastic disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22:121–123.
27. Wang, D. G., Fan, J. B., Siao, C. J., et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*. 1998; 280:1077–1082.
28. Khan, J., Bittner, M. L., Chen, Y., et al. DNA microarray technology: The anticipated impact on the study of human disease. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1423:M17–M28.
29. Wilkins, M. R., Sanchez, J. C., Gooley, A. A., et al. Progress with proteome projects: Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 1996; 13:19–50.
30. Lam, L., Lind, J., Semsarian, C. Application of proteomics in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2006; 108:12–19.

31. Colantonio, D. A., Chan, D. W. The clinical application of proteomics. *Clin Chim Acta*. 2005; 357:151–158.
32. Plebani, M. Proteomics: The next revolution in laboratory medicine? *Clin Chim Acta*. 2005; 357:113–122.
33. Prieto, J., Herraiz, M., Sangro, B., et al. The promise of gene therapy in gastrointestinal and liver diseases. *Gut*. 2003; 52(Suppl 2):49–54.
34. Meyerson, S. L., Schwartz, L. B. Gene therapy as a therapeutic intervention for vascular disease. *J Cardiovasc Nurs*. 1999; 13:91–109.
35. Petrie, N. C., Yao, F., Eriksson, E. Gene therapy in wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003; 83:597–616. [vii].
36. Lee, J. H., Klein, H. G. Cellular gene therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995; 9:91–113.
37. Crystal, R. G. In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfer vectors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43(Suppl):S90–S99.
38. Mah, C., Byrne, B. J., Flotte, T. R. Virus-based gene delivery systems. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41:901–911.
39. Niidome, T., Huang, L. Gene therapy progress and prospects: Nonviral vectors. *Gene Ther*. 2002; 9:1647–1652.
40. Rychahou, P. G., Jackson, L. N., Farrow, B. J., et al. RNA interference: mechanisms of action and therapeutic consideration. *Surgery*. 2006; 140:719–725.
41. Bailey, D. S., Bondar, A., Furness, L. M. Pharmacogenomics—it's not just pharmacogenetics. *Curr Opin Biotechnol*. 1998; 9:595–601.
42. Evans, W. E., McLeod, H. L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003; 348:538–549.
43. Brekke, O. H., Sandlie, I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2:52–62.
44. Hernandez, A., Evers, B. M. Functional genomics: clinical effect and the evolving role of the surgeon. *Arch Surg*. 1999; 134:1209–1215.
45. Vineis, P. Ethical issues in genetic screening for cancer. *Ann Oncol*. 1997; 8:945–949.
46. Grady, C. Ethics and genetic testing. *Adv Intern Med*. 1999; 44:389–411.
47. Nowlan, W. Human genetics. A rational view of insurance and genetic discrimination. *Science*. 2002; 297:195–196.
48. Vogelstein, B. Genetic testings for cancer: The surgeon's critical role. Familial colon cancer. *J Am Coll Surg*. 1999; 188:74–79.
49. Moulton, G. Surgeons have critical role in genetic testing decisions, medical, legal experts say. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:804–805.

CAPÍTULO 4

A resposta inflamatória

Mitchell P. Fink

A HIPÓTESE DE DANO: PADRÕES MOLECULARES ASSOCIADOS AO DANO, PADRÕES MOLECULARES ASSOCIADOS AO PATÓGENO E ALARMINAS

CITOCINAS E QUIMIOCINAS

CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Celsus tem o crédito da descrição dos sinais cardinais clínicos de inflamação – *calor* (calor), *dolor* (dor), *tumor* (inchaço) e *rubor* (vermelhidão). Classicamente, o termo *inflamação* foi usado para designar a reação patológica na qual fluido e leucócitos circulantes se acumulam em tecido extravascular, em resposta a trauma ou infecção. Atualmente, o termo conota não apenas efeitos localizados, como edema, hiperemia e infiltração leucocítica, mas também fenômenos sistêmicos – tais como febre e síntese aumentada de certas proteínas de fase aguda e mediadores da inflamação. A resposta inflamatória está intimamente relacionada com os processos de cicatrização e reparo. De fato, a cicatrização é impossível na ausência de inflamação. Portanto, inflamação está envolvida em quase todos os aspectos da operação, porque a cicatrização adequada de ferimentos traumáticos, incisões cirúrgicas e várias espécies de anastomoses são inteiramente dependentes da expressão de um processo inflamatório finamente orquestrado e bem-controlado.

Inflamação é fundamentalmente uma resposta protetora que evoluiu para permitir às formas superiores de vida livrarem-se de agentes lesivos, removerem células necrosadas e restos celulares e repararem tecidos e órgãos lesados. Entretanto, os mecanismos utilizados para matar os micro-organismos e/ou ingerir e destruir células desvitalizadas, como parte da resposta inflamatória, podem também ser danosos para os tecidos normais. Assim, a inflamação é um importante mecanismo patogênico de numerosas doenças e síndromes. Muitas dessas condições patológicas, como doença inflamatória do intestino, sepse e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), são de importância na prática cirúrgica.

A iniciação, a manutenção e o término da resposta inflamatória são processos extremamente complexos que envolvem numerosos tipos diferentes de células e centenas de diferentes mediadores humorais. Uma análise verdadeiramente abrangente da resposta inflamatória está além do escopo de um único capítulo em um texto que contém muitos outros tópicos. Necessariamente, portanto, este capítulo irá focar nos principais iniciadores da inflamação e nos mais importantes mediadores celulares e humorais da resposta inflamatória.

Com o objetivo de descrever o processo inflamatório, esse panorama fará menção frequente a uma entidade clínica comum, porém complicada – o choque séptico – como um paradigma da resposta inflamatória. A sepse grave é uma síndrome causada por uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada. Sepse é a causa mais comum de mortalidade entre pacientes que demandam tratamento em unidade de cuidado intensivo. Sepse grave, que acomete aproximadamente 750.000 pessoas nos Estados Unidos a cada ano, tem uma taxa de mortalidade próxima de 30%. Acredita-se que a incidência de sepse e choque séptico está aumentando, provavelmente como resultado de avanços em muitos campos da medicina, que ampliaram o uso de procedimentos invasivos complexos e de agentes imunossupressores potentes. Dada a importância da sepse como um problema de saúde pública, esforços têm sido feitos para traduzir a compreensão da inflamação e dos mediadores inflamatórios e em desenvolvimento de agentes terapêuticos úteis. Alguns desses agentes terapêuticos serão observados no contexto geral da discussão sobre inflamação.

A hipótese de dano: padrões moleculares associados ao dano, padrões moleculares associados ao patógeno e alarminas

O sistema imune protege o hospedeiro contra a doença causada por uma ampla gama de agentes patogênicos exógenos, tais como vírus, bactérias, fungos, protozoários e vermes parasitas. No entanto, o sistema imunológico também desempenha um papel na detecção e no tratamento de outras ameaças a saúde, como trauma, necrose tecidual e transformação maligna, que tipicamente não são causados por patógenos exógenos. Para atingir essas metas, o sistema imunológico usa uma estratégia em fases. A primeira fase consiste nas respostas inatas, que ocorrem precocemente e não são específicos de antígeno. As respostas inespecíficas dependem amplamente do funcionamento adequado das células *natural killer* (NK) e das células fagocíticas, como os monócitos, macrófagos e neutrófilos. A segunda fase é composta de respostas de adaptação, que se desenvolvem mais tarde, após o processamento do antígeno(s) pelas células dendríticas e expansão clonal de subconjuntos de células T e B. As respostas adaptativas são específicas de antígeno.

Do ponto de vista evolutivo, o sistema imune inato é realmente antigo, enquanto o sistema imune adaptativo é uma inovação biológica mais recente. Os aspectos do sistema imune inato podem ser encontrados em organismos multicelulares primitivos, plantas, insetos e outros invertebrados. Em contraste, um sistema imunitário adaptativo está presente apenas em espécies de vertebrados. Os principais componentes do sistema imune inato incluem o seguinte: células, como macrófagos, neutrófilos, mastócitos e células dendríticas; o sistema do complemento; várias proteínas secretadas, chamadas citocinas e quimiocinas; e uma miríade de mediadores de moléculas pequenas, tais como prostaglandinas, bradicinina, espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (ON·). A resposta imune adaptativa é caracterizada por especificidade de antígenos e memória (*i.e.*, a capacidade de montar uma resposta mais vigorosa para um antígeno que tem sido encontrado anteriormente). Os linfócitos T e B são os mediadores principais celulares de respostas imunes adaptativas. As células B e sua progênie, as células plasmáticas, são responsáveis pela produção de anticorpos, que são os mediadores humorais do sistema imune adaptativo.

As células T, as quais podem ser classificadas em vários subtipos, desempenham papéis importantes nas respostas imunes inatas e adaptativas. Por exemplo, as células *natural killer* T preenchem a lacuna entre os sistemas imunes inatos e adaptativos, porque são ativadas por antígenos glicolipídicos apresentados pela glicoproteína, CD1d, em células apresentadoras de antígenos.

As células T *helper* (Th), que expressam a proteína de superfície, CD4, também desempenham um papel importante na orquestração das respostas imunes inata e adaptativa. As células T CD4+ T virgens (células Th0) podem diferenciar-se em pelo menos quatro subconjuntos Th diferentes, chamados Th1 e Th2, TH17 e células T reguladoras (células Treg; Fig. 4-1). As células TH1 são responsáveis por direcionar as respostas imunológicas mediadas por células necessárias para a erradicação dos patógenos intracelulares e favorecem a ativação de macrófagos. As células Th2 têm sido implicadas na patogênese da atopia e inflamação alérgica e favorecem o crescimento e de diferenciação de células B. As células Th1 produzem as citocinas pró-inflamatórias potentes, interferon-γ (IFN-γ) e fator de necrose tumoral β (TNF-β; também chamado linfotoxina). As células de Th2 produzem as citocinas interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 e IL- -13. As ações da IL-4, IL-10 e IL-13 são em grande parte anti-inflamatórias na natureza. As ações da IL-6 podem ser tanto pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias. As células Th17 produzem várias citocinas, especialmente IL-17A e IL-17F. Tanto IL-17A quanto IL-17F tendem a ser pró-inflamatórias. As citocinas de sinal produzidas pelas células Treg – isto é, fator transformador de crescimento β (TGF-β) e IL-10 – são anti-inflamatórias. Assim, linfócitos Th1 e Th17 são frequentemente consideradas pró-inflamatórios, enquanto linfócitos Th2 e Tregs são consideradas anti-inflamatórios. As citocinas, IL-12, conduzem a diferenciação para Th1, IL-4 induz a diferenciação para Th2, e TGF-β em combinação com IL-6 promove diferenciação para Th17, porém TGF-β na ausência de IL-6 promove as células precursoras para diferenciarem em células Tregs.[1]

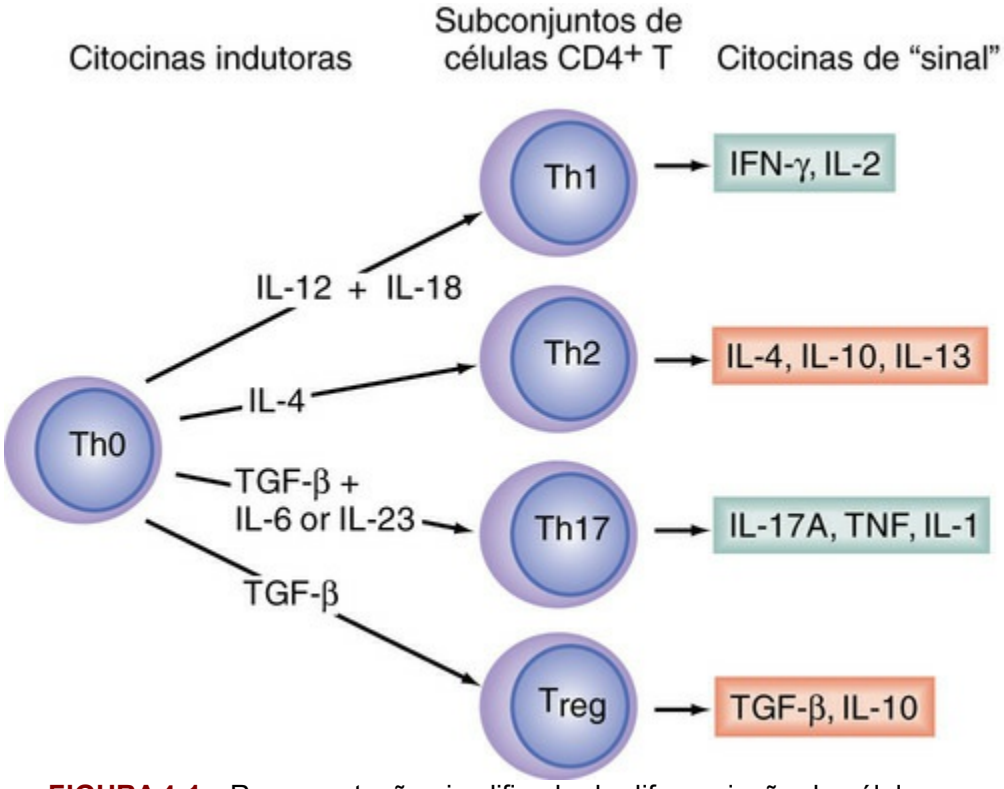


FIGURA 4-1 Representação simplificada da diferenciação de células *helper* T virgens (Th0) em quatro subtipos conhecidos de células T *helper* CD4$^+$, chamadas Th1, Th2, Th17 e Treg. Uma citocina específica, secretada pelos diversos subtipos de células T *helper*, constitui um sinal para essa classe particular de células. A diferenciação de células Th0 para diversos subtipos é acionada por citocinas específicas ou, em alguns casos, uma combinação específica de duas citocinas. Por exemplo, a diferenciação de células Th0 ao longo da via Th1 é acionada por IL-12 em combinação com IL-18, enquanto que a diferenciação de células Th0 ao longo da via Th2 é acionada por IL-4.

Historicamente, a ativação do sistema imune era pensada como sendo desencadeada pela presença de antígenos, que foram reconhecidos como não próprios na natureza. No entanto, o modelo de próprio não próprio de vigilância imune e discriminação foi questionado pela incapacidade de considerar numerosas observações de forma satisfatória, como a necessidade da presença de um adjuvante prejudicial ao tecido para se obter uma vigorosa resposta imune às proteínas presentes não próprias nas vacinas. Para responder a estas preocupações, a imunologista pioneira, Polly Matzinger, formulou o modelo de dano para explicar a ativação do sistema imune e discriminação.[2] De acordo com essa hipótese, que é hoje amplamente aceita, a ativação do sistema imune inato é desencadeada por um conjunto diversificado de moléculas que indicam a presença de dano ao hospedeiro (ou seja, algo que poderia ameaçar a saúde e o bem-estar). O dano poderia vir sob a forma de uma invasão de tecidos do hospedeiro por um micro-organismo patogênico, como também poderia vir sob a forma de trauma ou transformação maligna. As moléculas que sinalizam a presença de algo perigoso compartilham uma série de características bioquímicas reconhecidas e coletivamente são referidas como padrões moleculares associados ao perigo (ou dano) (DAMPs). Alguns DAMPs são derivados do hospedeiro; os compostos dessa classe são chamados alarminas.[3] Outros DAMPs são derivados de micro-organismos patogênicos e são chamados de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs).

As células do sistema imune inato reconhecem PAMPs e alarminas através de um número limitado de receptores de reconhecimento de padrões codificados na linha germinativa (PRRs). A interação entre um DAMP e um PRR inicia as cascatas de sinalização intracelular que, em última análise, culminam na expressão de uma vasta gama de moléculas, incluindo citocinas e quimiocinas, moléculas celulares de adesão de superfície e enzimas, tais como óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e ciclo-oxigenase-2

(COX-2), que constituem a base do desenvolvimento da resposta inflamatória.

Lipopolissacarídeos

Muito do nosso conhecimento do sistema imune inato e a fisiopatologia de inflamação são provenientes de estudos experimentais com um composto chamado lipopolissacarídeo (LPS) ou endotoxina, que é um componente pró-inflamatório da parede celular de bactérias Gram-negativas. Quando os animais experimentais são injetados com LPS purificado, manifestam achados clínicos e bioquímicos que lembram aqueles observados em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Dependendo da miríade de fatores (p. ex., as espécies animais sendo estudadas, a dose de LPS, sua via de administração), as características da endotoxemia aguda podem incluir febre (ou hipotermia), hipotensão arterial sistêmica, leucocitose ou leucopenia, disfunção renal, disfunção pulmonar, dano hepatocelular e acidose metabólica.

LPS é um glicolipídio complexo composto de uma cauda de polissacarídeo ligada a um domínio lipofílico, denominado lipídio A. A porção polissacarídica da molécula tende a ser estruturalmente diferente entre as diferentes espécies e linhagens de bactérias Gram-negativas, enquanto a estrutura do lipídio A (bem como uns poucos resíduos de açúcar da vizinhança) é altamente conservada através de diferentes espécies e linhagens de micro-organismos Gram-negativos. Um complexo de LPS e de uma proteína do soro, a proteína ligante de LPS (LBP), inicia a ativação de monócitos e macrófagos ao se ligar à proteína de superfície CD14. Já que é uma proteína de membrana ancorada ao glicofosfatidilinositol, a CD14 não tem domínio citosólico e é incapaz de iniciar diretamente a sinalização intracelular. Portanto, os investigadores procuraram identificar outra proteína que, presumivelmente, participe com a CD14 para iniciar a resposta celular a LPS. O suposto correceptor LPS foi finalmente identificado como um receptor *Toll-like* (TLR).[4]

Receptores *Toll-like* (TLRs)

TLR4, bem como os outros membros da família TLR de PRRs, é um homólogo de uma proteína, Toll, que desempenha papéis na embriogênese, bem como na imunidade antifúngica em moscas da fruta. TLR4 foi originalmente identificado pelo estudo de uma linhagem de camundongos, a C3H/HeJ, que congenitamente tem resposta reduzida a endotoxina. Subsequentemente, TLR4 ratinhos *knockout* foram gerados e demonstraram ser tão hiporreativos ao LPS como ratinhos C3H/HeJ, confirmando, assim, o conceito de que a expressão de TLR4 funcional é necessário para a ativação de macrófagos e monócitos por endotoxina. As mutações de TLR4 também estão associadas à hiporreatividade da endotoxina em seres humanos. A MD-2, outra proteína associada ao domínio extracelular de TLR4, é necessária para a capacidade de resposta de LPS.

Além do LPS, outros PAMPs e alarminas são reconhecidos por diversos TLRs (Tabela 4-1). Por exemplo, o TLR2 reconhece várias lipoproteínas bacterianas, bem como o peptideoglicano originário de bactérias Gram-negativas. O TLR5 reconhece a flagelina, uma proteína de 55-kDa encontrada no flagelo de certas bactérias. O TLR9 reconhece certos oligonucleotídeos que contêm CpG não metilados, que são mais comuns em DNA bacteriano do que em DNA de mamíferos.

Tabela 4-1

Reconhecimento de Padrões Moleculares Associados a Patógeno e Alarminas por Receptores de Reconhecimento de Padrões

PRR[1]	PAMP[2] OU ALARMINA	COMPOSTO	ORIGEM
TLR[3]			
TLR1/TLR2	PAMP	Triacil-lipopeptídeos	Bactérias
TLR2/TLR6	PAMP	Diacil-lipopeptídeos	Bactérias
TLR2/TLR6	PAMP	Ácido lipoteicoico	Bactérias Gram-positivas
TLR2	PAMP	Lipoproteínas	Bactérias
TLR2	PAMP	Peptidoglicano	Bactérias
TLR2	PAMP	Lipoarabinomanan	Micobactérias
TLR2	PAMP	Porinas	*Neisseria* spp.
TLR2	PAMP	Glicoproteínas de envelope	Vírus
TLR2	PAMP	Glicoinositol-fosfolipídios	*Trypanosoma cruzi*
TLR2	PAMP	Glicolipídios	*Treponema maltophilum*
TLR2	PAMP	Fosfolipoproteína	*Candida* spp.
TLR2	PAMP	Zimosan	Fungos
TLR2	PAMP	β-Glicano	Fungos
TLR2	Alarmina	HMGB1	Células do hospedeiro
TLR2	Alarmina	EDN	Hepatócitos do hospedeiro, PMNs, macrófagos
TLR3	PAMP	ds-DNA4	Vírus
TLR4	PAMP	LPS5	Bactérias Gram-negativas
TLR4	PAMP	Glicoproteínas de envelope	Vírus
TLR4	PAMP	Mannan	*Candida* spp.
TLR4	Alarmina	HSP706	Células do hospedeiro
TLR4	Alarmina	HMGB1	Células do hospedeiro
TLR4	Alarmina	β-Defensina 2	PMNs e células epiteliais do hospedeiro
TLR4	Alarmina	Oligômeros hialuronanos	Matriz extracelular do hospedeiro
TLR4	Alarmina	Fragmentos de heparam sulfato	Matriz extracelular do hospedeiro
TLR4	Alarmina	Fragmento do extradomínio A da fibronectina	Matriz extracelular do hospedeiro
TLR5	PAMP	Flagelina	Bactérias Gram-negativas com flagelos
TLR7/8	PAMP	ss-RNA7	Vírus de RNA
TLR9	PAMP	CpG DNA8	Vírus, bactérias, protozoários
TLR10	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
TLR11	PAMP	Proteína do tipo profilina	*Toxoplasma gondii*
NLR[9]			
NOD1[10]	PAMP	Ácido diaminopimélico	Bactérias Gram-negativas
NOD2	PAMP	Dipeptídeo de muramilo	Bactérias
NALP1[11]	PAMP	Dipeptídeo de muramilo	Bactérias
NALP3	Alarmina	ATP	Células do hospedeiro
NALP3	Alarmina	Cristais de ácido úrico	Células do hospedeiro
RLR[12]			
RIG-I[13]	PAMP	ds-RNA, curto	Vírus
MDA5[14]	PAMP	ds-RNA, longo	Vírus
Diversos			
RAGE[15]	Alarmina	HMGB1	Células do hospedeiro
RAGE	Alarmina	S100A12	Células fagocitárias do hospedeiro
PKR[16]	PAMP	ds-RNA	Vírus

EDN, Neurotoxina derivada de eosinófilos; *PMN*, célula polimorfonuclear.

Entre os TLRs, TLR4 parece ser particularmente importante, porque este receptor reconhece não só o PAMP, LPS, como também vários sinais endógenos de perigo. Estes ligantes endógenos para TLR4 incluem o seguinte: proteína de choque térmico (HSP) 70, uma proteína citosólica induzível, que é importante para a dobra correta das proteínas nascentes; *high mobility groupbox -1* (HMGB1), uma proteína de ligação do DNA abundante, que é importante para a matriz extracelular; e fragmentos de hialurano, um glicosaminoglicano, sendo um dos principais componentes da matriz extracelular. Alguns destas alarminas, como HMGB1, são ativamente secretadas por macrófagos ou enterócitos imunoestimulados, enquanto outros, como fragmentos de hialurano, provavelmente são gerados em consequência de trauma aos tecidos. A evidência acumulada obtida pelo grupo Billiar na University of Pittsburgh sugeriu que muitas das respostas deletérias do hospedeiro ao trauma grave e/ou choque hemorrágico são mediadas pela interação de alarminas endógenas com TLR4.[4]

As TLRs são glicoproteínas. A sua estrutura inclui um domínio de ligação ao ligante, contendo motivos de repetição ricos em leucina (LRR), e um domínio de sinalização, que é homólogo ao domínio de sinalização para o receptor da citocina IL-1 (ver adiante). Até o momento, foram identificados dez TLRs em seres humanos, e estes receptores podem ser divididos em subfamílias com base nos ligantes que reconhecem. Os receptores TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 estão localizados intracelularmente em endossomas ligados à membrana, enquanto os membros restantes da família TLR de receptores estão situados de modo a envolver a membrana citosólica na superfície das células.

Outras Famílias dos Receptores de Reconhecimento de Padrão

Além dos membros da família TLR, há duas outras famílias de PRRs que são importantes para o reconhecimento de DAMPs e iniciação das respostas imunes inatas. Estas duas famílias são o receptores semelhantes ao (RLRs) gene induzível ao ácido retinoico I (RIG-I) e os receptores semelhantes ao (NLRs) domínio de oligomerização de ligação ao nucleotídeo (NOD).[5] Os dois receptores semelhantes ao RIG-I, gene associado à diferenciação de melanoma (MDA) 5 e RIG-I, desempenham um papel crucial na detecção da presença de RNA viral de cadeia dupla (ds) no citoplasma. A interação de ds-RNA com os domínios C-terminais de RLRs inicia uma cascata de sinalização, conduzindo finalmente para a expressão de citocinas importantes na imunidade antiviral.

Os dois membros mais estudados da família NLR de receptores são NOD1 e NOD2.[5] Estes PRRS compreendem PAMPs derivados da síntese e degradação de peptidoglicano bacteriano. NOD1 é ativado por ácido diaminopimélico produzido por bactérias Gram-negativas, enquanto NOD2 é ativado por dipeptídeo de muramilo (MDP), produzido por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Como será discutido em maior detalhe, NLRs não só são importantes para a detecção de certos patógenos intracelulares, como também estes receptores desempenham um papel importante no processamento para a secreção de duas importantes citocinas pró-inflamatórias, IL-1β e IL-18.

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) é um receptor que tem vários ligantes potenciais, incluindo HMGB1, peptídeo β amiloide, e certos membros da família S100-calgranulina de proteínas.[6] Devido a sinalização dependente de RAGE poder ser importante para transduzir alguns dos efeitos pró-inflamatórios da alarmina, HMGB1, RAGE pode ser considerado um PRR envolvido na imunidade inata.

Proteína de Alta Mobilidade do Grupo de Caixa 1

Quando camundongos são injetados com uma dose única letal de LPS, os níveis de TNF na circulação atingem um pico de aproximadamente 60 e 90 minutos depois e são quase indetectáveis dentro de quatro horas. Embora os animais mostrem sinais clínicos de endotoxemia (p. ex., redução na atividade e eriçamento dos pelos) dentro de poucas horas após a injeção de LPS, tipicamente a mortalidade não ocorre até 24 horas mais tarde, isto é, muito depois que os níveis circulantes de citocinas da "fase de alarme" TNF e IL-1β, retornaram ao normal. Essas observações sugeriram a Wang *et al*. a possibilidade de a letalidade induzida por LPS ser mediada por fator não identificado previamente, liberado muito mais tarde que o TNF ou a IL-1β.[6a] Instigados por essa ideia, os investigadores realizaram uma longa busca pelo suposto mediador de ação retardada. Este programa de pesquisa finalmente resultou na identificação de HMGB1, (anteriormente denominada HMG-1) como um novo mediador da letalidade induzida por LPS.

HMGB1 foi identificada originalmente em 1973 como uma proteína nuclear não pertencente à classe

das histonas com alta mobilidade eletroforética. Uma proteína característica é a presença de dois motivos dobrados que se ligam ao DNA denominados *domínio A* e *domínio B*. Estes domínios contêm um agrupamento característico de aminoácidos aromáticos e básicos dentro de um bloco de 75 resíduos denominado *caixa HMG*. HMGB1 tem diversas funções no núcleo, incluindo a facilitação do reparo do DNA e apoio à regulação transcricional dos genes. Quando liberada pelas células para o ambiente extracelular, HMGB1 pode interagir com vários receptores diferentes, como TLR2, TLR4 e RAGE (*receptor for advanced glycation products*), em macrófagos, células endoteliais e enterócitos.[7] A ativação destes receptores leva à liberação de outros mediadores pró-inflamatórios como a TNF e ON·

Embora HMGB1 não seja normalmente secretada pelas células e níveis plasmáticos ou séricos dessa proteína sejam normalmente indetectáveis, altas concentrações de HMGB1 na circulação podem ser detectadas em camundongos dentro de 16 a 32 horas após o início da endotoxemia. Os macrófagos e os enterócitos imunoestimulados secretam ativamente HMGB1 Além disso, células necróticas, mas não apoptóticas, liberam HMBG1 nuclear. Dessa forma, a morte celular inesperada, como aquela causada por trauma ou infecção, pode agir como um sinal de perigo e levar a indução de uma resposta inflamatória.

Imunização passiva tardia em camundongos com anticorpos contra HMGB1 confere proteção significativa contra a mortalidade induzida por LPS. Adicionalmente, a administração em camundongos de HMGB1 recombinante, altamente purificada, é letal. Portanto, HMGB1 preenche uma versão modificada dos critérios de Koch como mediador da letalidade induzida por LPS em camundongos. A aplicação direta de HMGB1 nas vias aéreas dos ratos inicia uma resposta inflamatória aguda e lesão pulmonar, que é reminiscência de SARA em seres humanos. Além disso, HMGB1 (ou uma forma truncada da proteína, incluindo apenas o domínio de caixa B), aumenta a permeabilidade de monocamadas semelhantes ao enterócito humano em cultura e promove a disfunção da barreira intestinal quando injetadas em ratos.[8] Assim, parece plausível que HMGB1 contribua para o desenvolvimento de disfunção de órgãos na sepse humana, uma noção que é apoiada pela observação de que as concentrações circulantes de HMGB1 são significativamente mais elevadas em pacientes com sepse fatal, em última análise, do que em pacientes com uma forma menos grave da síndrome.[9] Os níveis circulantes de HMGB1 também estão elevados em vítimas de trauma[10] ou queimaduras.[11] A administração de um anticorpo neutralizante anti-HMGB1 melhora a sobrevivência em camundongos submetidos a choque hemorrágico letal.[12] Piruvato de etilo, um composto que bloqueia a liberação de HMGB1 das células semelhantes aos macrófagos murinos estimulado por LPS e inibe a liberação do mediador *in vivo*, melhora a sobrevida em ratos com peritonite bacteriana, mesmo quando o tratamento com o composto é retardado durante 24 horas após o início da infecção.[13]

Proteínas de Choque Térmico

As proteínas de choque térmico foram inicialmente identificadas como uma família de moléculas que são induzidas quando células ou animais experimentais são submetidos a provocação térmica subletal. Essas proteínas também são induzidas por muitos outros estímulos, como inflamação, estresse oxidativo e infecção. O papel principal das HSPs (proteínas de choque térmico) é servir como moléculas (acompanhantes) para facilitar a dobra adequada das proteínas nascentes.

Como HMGB1, as proteínas de choque térmico geralmente são encontradas no interior das células, mas, sob algumas condições, essas proteínas podem ser detectadas no ambiente extracelular. Por exemplo, níveis circulantes elevados de HSP70 têm sido encontrados em pacientes com trauma e em pacientes no período imediatamente após operação de *bypass* de artéria coronária. Além disso, monócitos imunoestimulados parecem ser capazes de secretar ativamente HSP70. A HSP70 extracelular (e a proteína relacionada, HSP60) pode ativar as células imunes inatas através de um mecanismo dependente de TLR4. Portanto, como HMGB1, essas proteínas podem servir como sinais de dano endógeno e desencadear a ativação da resposta inflamatória após lesão tecidual.

Citocinas e quimiocinas

Citocinas são pequenas proteínas ou glicoproteínas secretadas para alterar a função das células-alvo de uma maneira endócrina (incomum), parácrina ou autócrina. Em contraste com os hormônios clássicos, como insulina ou tiroxina, citocinas não são secretadas por glândulas especializadas, mas produzidas por células agindo individualmente (p. ex., linfócitos ou macrófagos) ou como componentes de um tecido (p. ex., epitélio intestinal). Muitas citocinas são pleiotrópicas; essas citocinas são capazes de induzir muitos

efeitos biológicos diferentes, dependendo do tipo de célula-alvo envolvido ou da presença ou ausência de outros fatores moduladores. Redundância é outro aspecto característico das citocinas – diversas porque citocinas diferentes podem produzir efeitos biológicos muito semelhantes.

Uma família especial de citocinas, as quimiocinas, são pequenas proteínas com peso molecular entre 8 e 11 kDa. As quimiocinas têm como atividade biológica primária a característica de agirem como atraentes químicos para leucócitos e fibroblastos. Outra subclasse de citocinas é o grupo de proteínas cuja ação primária é o estímulo do crescimento e/ou diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas; esses mediadores são coletivamente denominados fatores estimulantes de colônias. Outros fatores de crescimento e diferenciação, incluindo os vários fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento de queratinócito, também se incluem nessa ampla categoria de citocinas.

Em síntese, centenas de proteínas solúveis, envolvidas na sinalização célula a célula, denominadas citocinas, quimiocinas, interleucinas, fatores estimulantes de colônias e fatores de crescimento, foram identificadas e caracterizadas. Alguns fatos pertinentes sobre algumas das citocinas mais importantes estão na Tabela 4-2 e alguns desses mediadores são descritos em mais detalhes nos parágrafos seguintes.

Tabela 4-2

Fontes Celulares e Efeitos Biológicos Importantes de Citocinas Selecionadas

CITOCINA	ABREVIAÇÃO	PRINCIPAIS FONTES	EFEITOS BIOLÓGICOS IMPORTANTES
Fator de necrose tumoral	TNF	Mφ, outros	Ver Tabela 4-3
Linfotoxina-α	LT-α	Th1, NK	O mesmo que TNF
Interferon-α	IFN-α	Leucócitos	Aumenta a expressão de moléculas de MHC de classe I na superfície celular; inibe a replicação viral
Interferon-β	IFN-β	Fibroblastos	O mesmo que IFN-α
Interferon-γ	IFN-γ	Th1	Ativa Mφ; promove a diferenciação das células $CD4^+$ T em células Th1; inibe a diferenciação das células $CD4^+$ T em células Th2
Interleucina-1α	IL-1α	Queratinócitos, outros	Ver Tabela 4-3
Interleucina-1 β	IL-1 β	Mφ, NK, DC	Ver Tabela 4-3
Interleucina-2	IL-2	Th1	Em combinação com outros estímulos, promove a proliferação da células T; promove a proliferação das células B ativadas; estimula a secreção de citocinas pelas células T; aumenta a citotoxicidade das células NK
Interleucina-3	IL-3	Células T, NK	Estimula células estaminais pluripotentes da medula óssea para aumentar a produção de leucócitos, eritrócitos e plaquetas
Interleucina-4	IL-4	Th2	Promove o crescimento e diferenciação das células B; promove a diferenciação das células T $CD4^+$ em células Th2; inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-5	IL-5	Células T, mastócitos, Mφ	Induz a produção de eosinófilos a partir de células precursoras mieloides
Interleucina-6	IL-6	Mφ, Th2, EC, enterócitos	Induz febre; promove a maturação das células B e diferenciação; estimula eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; induz a síntese hepática de proteínas de fase aguda
Interleucina-8	IL-8	Mφ, EC, enterócitos	Estimula a quimiotaxia por PMN; estimula o surto oxidativo por PMN
Interleucina-9	IL-9	Th2	Promove a proliferação de células T ativadas; promove a secreção de imunoglobulina por células B
Interleucina-10	IL-10	Th2, Mφ	Inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-11	IL-11	DC, medula óssea	Aumenta a produção de plaquetas; inibe a proliferação de fibroblastos
Interleucina-12	IL-12	Mφ, DC	Promove a diferenciação de células T $CD4^+$ em células Th1; aumenta a secreção de IFN-γ pelas células TH1
Interleucina-13	IL-13	Th2, outros	Inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-17A	IL-17A	Th17	Estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ e muitos outros tipos de células
Interleucina-18	IL-18	Mφ, outros	A coestimulação com IL-12 da secreção de IFN-γ pelas células Th1 e células NK
Interleucina-21	IL-21	Th2, Th17	Modulação da sobrevida da célula B; inibição da síntese de IgE; inibição da produção de citocina pró-inflamatória por Mφ
Interleucina-23	IL-23	Mφ, DC	Em conjunção com TGF-β, promove a diferenciação das células T virgens em células Th17
Interleucina-27	IL-27	Mφ, DC	Suprime funções efetoras de linfócitos e Mφ
Proteína quimiotática de monócitos 1	MCP-1	EC, outros	Estimula a quimiotaxia por monócitos; estimula o surto oxidativo por Mφ
Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos	GM-CSF	Células T, Mφ, EC, outros	Aumenta a produção de granulócitos e monócitos pela medula óssea; instrui Mφ a produzir mediadores pró-inflamatórios após a ativação por outro estímulo
Fator estimulador de colônias de granulócitos	G-CSF	Mφ, fibroblastos	Aumenta a produção de granulócitos da medula óssea
Eritropoetina	EPO	Células renais	Aumenta a produção de eritrócitos da medula óssea
Fator de crescimento transformante-β	TGF-β	Células T, Mφ, plaquetas, outros	Estimula a quimiotaxia por monócitos e induz a síntese de proteínas extracelulares por fibroblastos; promove a diferenciação de células T virgens em células Treg; com IL-6 ou IL-23, promove a diferenciação de células T virgens em células T_H17; inibe a secreção de imunoglobulina por células B; infrarregula a ativação das células NK

DC, Células dendíticas; *EC*, células epiteliais; *Mφ*, células da linhagem monócito-macrófago; *MHC*, complexo principal de histocompatibilidade; *NK*, células *natural killer*; *PMN*, neutrófilos polimorfonucleares; *Th1, Th2, Th17*, subconjunto de células T auxiliares $CD4^+$ T diferenciadas.

Interferon-γ e Fator Estimulador de Colônias de Macrófago-Granulócito

Os interferons, assim chamados pela capacidade de interferir em infecções virais, foram descobertos nos anos 1950, como fatores solúveis, secretados por leucócitos. Os interferons do tipo I, IFN-α e IFN-β, estão primariamente envolvidos como mediadores das respostas imunológicas inespecíficas (e adquiridas) à infecção viral. O IFN-γ, embora também importante na resposta imune à infecção viral, tem atividade muito mais ampla como mediador pró-inflamatório.

Na maior parte, IFN-γ é produzido por três tipos de células – células Th1 $CD4^+$, células Th1 $CD8^+$ e células *natural killer* (NK). O IFN-γ, juntamente com IL-12, desempenha um papel crítico na promoção da diferenciação de células $CD4^+$ T no fenótipo Th1. Como as células Th1 H1 também produzem IFN-γ existe a possibilidade de uma alça de retroalimentação positiva. A IL-12, produzida por monócitos e macrófagos, estimula a produção de IFN-γ por células Th1 e NK. Por sua vez, o IFN-γ ativa ainda mais monócitos e macrófagos, criando, assim, uma outra alça de retroalimentação positiva.

Além de promover a diferenciação de células $CD4^+$ T não comprometidas em células Th1, o IFN-γ também inibe a diferenciação de linfócitos em células com o fenótipo Th2. Como células Th2 secretam as citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, o efeito do IFN-γ de regulação redutora da produção de citocinas por células Th2 promove ainda mais o desenvolvimento de uma resposta inflamatória a patógenos invasores. Nas células-alvo, como macrófagos e enterócitos, o IFN-γinduz à expressão ou ativação de várias proteínas-chave envolvidas na resposta imune inespecífica a micróbios. Entre essas proteínas estão outras citocinas, como o TNF e a IL-1, e enzimas, como iNOS e o fosfato de nicotinamida dinucleotídeo de adenina, forma reduzida do complexo oxidase (NADPH). Portanto, o IFN-γ estimula a liberação de alguns outros mediadores pró-inflamatórios, incluindo-se citocinas, como o TNF, e pequenas moléculas, como o radical superóxido aniônico (O_2^-), um oxidante produzido pela oxidase NADPH, e o ON·, produzido pela iNOS. A secreção destes mediadores inflamatórios por macrófagos ativados e outros tipos de células é inibida por IL-4 e IL-10. Portanto, regulação redutora mediada por IFN-γ do fenótipo Th2 – e, desse modo, a produção de IL-4 e IL-10 – promove ainda mais o desenvolvimento de uma resposta inflamatória.

O papel crucial do IFN-γ na resposta imunológica inespecífica do hospedeiro a invasões microbianas, principalmente por patógenos intracelulares, tem sido enfatizado por experimentos com camundongos transgênicos, com inativação específica dos genes que codificam o IFN-γ ou a subunidade receptora de ligante do receptor IFN-γ (IFN-γR). Esses camundongos geneticamente modificados manifestam suscetibilidade aumentada a infecções causadas por *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Calmette-Guérin.

Quando as células-alvo responsivas são expostas ao IFN-γ, um certo número de genes é ativado em minutos, e sem a síntese de novas cópias das proteínas sinalizadoras intermediárias. A transdução do sinal induzida pelo IFN-γ ocorre pela ativação da cascata de fosforilação de tirosinas de proteínas, conhecida como via JAK-STAT (Fig. 4-2). A sigla JAK corresponde às iniciais da expressão "*just another kinase*" (apenas outra quinase), porque a função biológica dessas proteínas não estava estabelecida quando elas foram descobertas. Como essas quinases associadas a receptores estão voltadas para dentro e para fora das células, JAK tornou-se a expressão inglesa para *Janus kinases* (quinases Janus), em alusão ao deus romano de duas faces. O "sobrenome" STAT, acrônimo da expressão transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STAT, ***s***ignal ***t***ransducers and ***a***ctivators of ***t***ranscription), foi apropriadamente escolhido porque, na terminologia médica, uma ação a ser realizada imediatamente é uma ordem "expressa" (STAT), e a sinalização envolvendo essas proteínas analogamente ocorre sem retardo. Além do IFN-γ, um número elevado de outras citocinas, incluindo IL-6 e IL-11 (ver adiante), também utiliza versões do mecanismo JAK-STAT de sinalização. Em mamíferos, há sete proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6) e quatro proteínas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2).

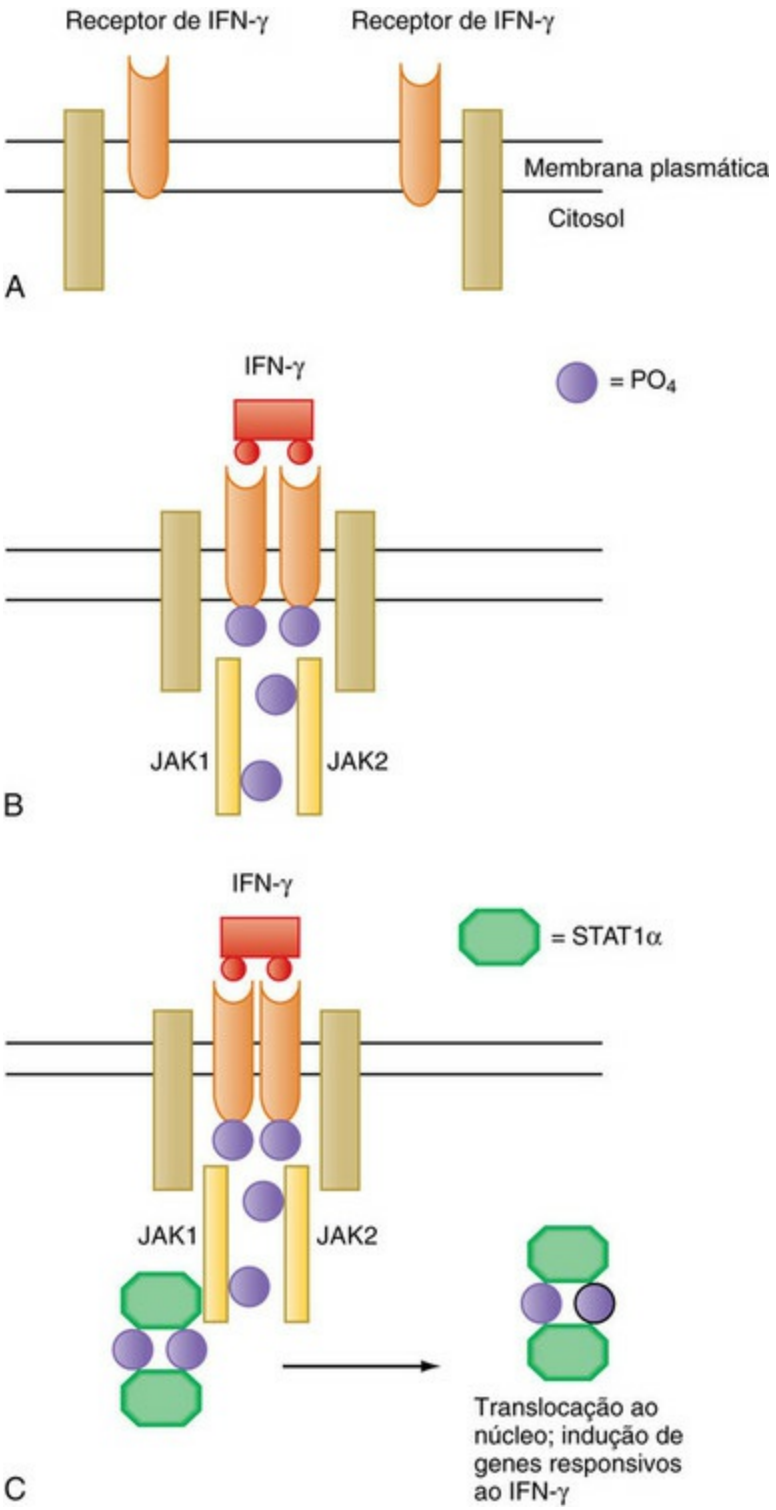


FIGURA 4-2 Representação simplificada da sinalização intracelular mediada pela ligação do IFN-γ a seu receptor (IFN-γR). **A**, IFN-γR é um dímero que consiste em uma cadeia α que se une ao ligante e uma cadeia β de sinalização transmembrana. **B**, Ligação de IFN-γ leva à dimerização de IFN-γR e promove a associação de duas proteínas sinalizadoras, JAK1 e JAK2, com o complexo do receptor. **C**, A associação de JAK1 e JAK2 com o receptor leva à fosforilação mútua das tirosinas dessas proteínas, bem como à fosforilação de resíduos de tirosina nas cadeias do IFN-γR que unem o ligante e à ancoragem ao complexo do receptor de duas cópias do fator de transcrição pré-formado, STAT1α. Depois da fosforilação da tirosina, STAT1α forma um

homodímero. O homodímero dissocia-se do complexo do receptor e transloca-se para o núcleo, onde a ligação à região promotora de vários genes responsivos para IFN-γ leva à ativação transcricional.

O IFN-γR é um heterodímero que consiste em uma glicoproteína de 90-kDa, a cadeia α, que é necessária para a interação com o ligante, e uma proteína que atravessa a membrana, a cadeia β, necessária para a sinalização. Associados ao receptor há dois membros da família JAK de quinases, JAK1 e JAK2. A interação de IFN-γ com o seu receptor leva à dimerização do IFN-γR, o que promove a associação íntima de JAK1 e JAK2, resultando daí a fosforilação e a associação mútua (Fig. 4-2). As quinases JAK ativadas então catalisam a fosforilação dos resíduos de tirosina, nas cadeias α do IFN-γR, levando à ancoragem do complexo do receptor pelo fator de transcrição STAT1. Depois da fosforilação da tirosina, duas cópias de STAT1 formam um homodímero (o fator ativador do IFN-γ, ou [GAF]) que, subsequentemente, dissocia-se do complexo receptor e desloca-se para o núcleo, onde, ligando-se às regiões reguladoras dos genes-alvo e contendo a sequência de nucleotídeos que constitui o sítio de ativação do IFN-γ, promove a ativação da transcrição.

A sinalização dependente do JAK-STAT é regulada em células por vários mecanismos. Como as STATs são ativadas pela fosforilação da tirosina, as fosfatases fosfotirosinas estão implicadas na regulação negativa das vias de sinalização JAK-STAT. Nesse aspecto, as primeiras a serem descritas foram as fosfatases de tirosina que contêm domínio Src de homologia 2 (SH2), como SHP1 e SHP2. A presença de uma sequência característica de aminoácido, o domínio SH2, nessas enzimas citoplásmicas promove a associação dessas fosfatases a fosfotirosinas presentes em receptores ativados ou em moléculas de sinalização, bem como em JAKs ativados.[14] A fosfatase de tirosina transmembrânica CD45, que é expressa nas células T e B, também leva à infrarregulação da sinalização JAK-STAT. Duas outras importantes classes de proteínas que regulam a sinalização JAK-STAT são os inibidores de proteína do STAT ativado (PIAS) e os supressores induzíveis da sinalização de citocina (SOCS).

Estimulados pelo papel central desempenhado pelo IFN-γ na regulação e expressão da imunidade inespecífica a patógenos microbianos, investigadores interessaram-se por usar essa citocina como um agente terapêutico para aumentar a resistência do hospedeiro à infecção, particularmente em pacientes com imunossupressão congênita ou adquirida. Por exemplo, o tratamento profilático com IFN-γ recombinante tem mostrado reduzir marcadamente a frequência de infecções em pacientes com doença granulomatosa crônica, condição que ameaça a vida, causada por defeito hereditário na oxidase NADPH, o complexo enzimático responsável pela geração de metabólitos reativos do oxigênio em fagócitos. Essa indicação para o IFN-γ foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). Traumas e queimaduras graves estão associados a defeitos nas defesas antibacterianas e antifúngicas do hospedeiro; e, em modelos animais nessas condições, verificou-se que o tratamento com IFN-γ aumenta a resistência à infecção. Três grandes ensaios clínicos foram conduzidos com tratamento profilático com IFN-γ em pacientes com traumas múltiplos ou lesão térmica extensa. Infelizmente, nos três estudos, a incidência de infecções e a mortalidade foram similares nos pacientes tratados com citocina e com placebos.

Não está claro por que o tratamento com IFN-γ falhou em melhorar as evoluções nesses ensaios. Entretanto, o tratamento com IFN-γ não foi individualizado com base no fenótipo imunológico; assim, alguns dos efeitos deletérios da inflamação podem ter sido provocados, em alguns pacientes, pela administração dessa potente citocina pró-inflamatória. Esse conceito é sustentada por resultados de um ensaio não controlado no qual os pacientes com sepse e achados de laboratório indicativos de imunossupressão excessiva (infrarregulação da expressão do antígeno leucocitário humano [HLA]-DR em monócitos circulantes) foram tratados com IFN-γ. Nesse pequeno estudo, a administração de IFN-γ resultou na remissão da sepse em oito de nove pacientes Um pequeno estudo piloto avaliou o uso de terapia profilática perioperatória com IFN-γ para diminuir o risco de infecção em pacientes anérgicos de alto risco submetidos a operações de grande porte. Os resultados deste estudo foram inconclusivos.

Outra abordagem pode ser a substituição do fator estimulador de colônias de macrófago-granulócito (GM-CSF) em IFN-γ. GM-CSF é um fator de crescimento hematopoiético e citocina pró-inflamatória produzida por diversos tipos de células, incluindo células epiteliais brônquicas, monócitos e células endoteliais. Como um fator de crescimento, GM-CSF promove um aumento no número de células polimorfonucleares nucleares circulantes (PMNs). No entanto, além disso, GM-CSF tem um número de características semelhantes ao IFN-γ, incluindo a utilização de vias de sinalização JAK-STAT. Tanto em estudos *in vitro* quanto em estudos *in vivo*, o tratamento com GM-CSF faz com que os monócitos produzam citocinas mais pró-inflamatórias, como TNF, em resposta ao LPS.

Um estudo randomizado de tratamento adjuvante com GM- CSF recombinante em recém-nascidos com

sepse e neutropenia tem mostrado que a sobrevida é significativamente melhorada no grupo tratado com o fator de crescimento de citocina.[15] Da mesma forma, em um estudo de um único centro (RCT), controlado, randomizado, o tratamento adjuvante com GM-CSF recombinante significativamente reduziu o tempo de hospitalização e diminuiu o número de complicações infecciosas em pacientes com sepse intra-abdominal.[16] O RCT multicêntrico mais recente sugeriu que o tratamento adjuvante com GM-CSF pode melhorar resultados para pacientes selecionados com sepse.[17] Esse estudo randomizou 38 pacientes com sepse grave e evidência de imunossupressão induzida por sepse para o tratamento com GM-CSF ou placebo durante oito dias. Embora a sobrevida fosse semelhante em ambos os grupos, os pacientes tratados com GM-CSF necessitaram de ventilação mecânica e cuidados em uma UTI por um período de tempo significativamente menor.

Doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal (GI). O tratamento com corticosteroides muitas vezes melhora os sintomas da doença, porém a administração crônica de corticosteroides está associada a muitos efeitos colaterais e adversos. Portanto, médicos e cientistas estão buscando ativamente melhores abordagens para tratar a doença de Crohn. Porque não há evidências consideráveis de que a doença de Crohn pode resultar, pelo menos em parte, a partir da imunidade inata comprometida (p. ex., causado por uma mutação no gene NOD2),[18] o GM-CSF recombinante poderia ser uma opção terapêutica para esta condição. Esta hipótese foi confirmada pelos resultados de dois RCTs, que mostraram que a terapia com GM-CSF pode induzir a remissão na ausência de tratamento com corticosteroides.[19,20]

Interleucina-1 e Fator de Necrose Tumoral

IL-1 e TNF são citocinas estruturalmente diferentes, pluripotentes. Embora estes compostos se liguem a diferentes receptores celulares, as suas múltiplas atividades biológicas sobrepõem-se consideravelmente. Por exemplo, *in vitro*, ambas as citocinas são capazes de ativar as células endoteliais, levando a expressão aumentada de moléculas de adesão na superfície celular, como molécula de adesão intercelular -1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular -1 (VCAM-1), que desempenham papéis importantes no processo pelo qual os neutrófilos extravasam da circulação aos tecidos no local da infecção e/ou inflamação. Do mesmo modo, a incubação de monócitos, neutrófilos, células endoteliais, hepatócitos, células mesangiais, condrócitos articulares ou fibroblastos sinoviais cultivados com IL-1 ou TNF leva a secreção de uma quimiocina, IL-8 (ver mais adiante), que é importante para o recrutamento de neutrófilos em focos inflamatórios. As formas recombinantes de IL-1β e TNF estão disponíveis há muitos anos. A Tabela 4-3 resume alguns dos efeitos biológicos, observados quando os sujeitos humanos são injetados com IL-1β recombinante ou TNF. As informações desta tabela devem convencer o leitor que muitas das características associadas à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), como aumento da contagem de leucócitos circulantes e febre, podem ser reproduzidas pela injeção de indivíduos com as citocinas na fase de alarme, IL-1β ou TNF. Através da capacidade de potencializar a ativação de células T *helper*, IL-1 e TNF podem promover quase todos os tipos de respostas imunológicas, hormonais e celulares. Além disso, ambas as citocinas são capazes de ativar neutrófilos e macrófagos e induzir à expressão de muitas outras citocinas e mediadores inflamatórios. Muitos dos efeitos biológicos da IL-1 ou do TNF são bastante potencializados pela presença da outra citocina.

Tabela 4-3

Lista Parcial dos Efeitos Fisiológicos Induzidos pela Infusão de Interleucina-1 ou Fator de Necrose Tumoral em Seres Humanos

EFEITO	IL-1	TNF
Febre	+	+
Cefaleia	+	+
Anorexia	+	+
Aumento do nível plasmático de hormônio adrenocorticotrófico	+	+
Hipercortisolemia	+	+
Aumento dos níveis plasmáticos nitrito-nitrato	+	+
Hipotensão arterial sistêmica	+	+
Neutrofilia	+	+
Neutropenia transitória	+	+
Aumento dos níveis plasmáticos de proteína de fase aguda	+	+
Hipoferremia	+	+
Hipozincemia		+
Aumento do nível plasmático de IL-1RA	+	+
Aumento do nível plasmático de TNF-R1 e TNF-R2	+	+
Aumento do nível plasmático de IL-6	+	+
Aumento do nível plasmático de IL-8	+	+
Ativação das cascatas de coagulação	–	+
Aumento da contagem de plaquetas	+	–
Edema pulmonar	–	+
Lesão hepatocelular	–	+

Interleucina-1 e o Receptor de Interleucina-1

A IL-1 foi descrita primeiramente como um fator ativador de linfócito, produzida por macrófagos estimulados. IL-1 não é um único composto, mas uma família de três proteínas distintas, IL-1α, IL-1β e o antagonista de receptor IL-1 (IL-1RA), que são produtos de diferentes genes, localizados próximos um do outro, no braço longo do cromossoma humano 2. Os genes para os dois receptores para IL-1, IL-1RI e IL-1RII também, estão localizados no cromossoma 2. IL-1α e IL-1β são peptídeos compostos de 159 e 153 aminoácidos, respectivamente. Embora IL-1α e IL-1β sejam estruturalmente distintas – apenas 26% dos aminoácidos das sequências são homólogos – os dois compostos são quase idênticos do ponto de vista funcional. IL-1RA, o terceiro membro da família de proteínas IL-1, é biologicamente inativa, mas compete com IL-1α e com IL-1β pela ligação com os receptores IL--1 das células e, portanto, funciona como inibidor competitivo que limita os efeitos mediados por IL-1.

IL-1 é sintetizada por uma ampla variedade de tipos celulares, incluindo-se monócitos, macrófagos, linfócitos B, linfócitos T, células NK, queratinócitos, células dendríticas, fibroblastos, neutrófilos, células endoteliais e enterócitos. Compostos que podem induzir à produção de IL-1 por monócitos, macrófagos ou outros tipos de células incluem PAMPs, como LPS (de bactérias Gram-negativas), ácido lipoteicoico (de bactérias Gram-positivas) e zimosan (de leveduras). A produção de IL-1 também pode ser estimulada por outras citocinas, incluindo-se TNF, GM-CSF e a própria IL-1.

Embora muitos tipos de células expressem genes para ambas, IL-1α e IL-1β, a maioria das células expressa predominantemente uma forma da citocina. Por exemplo, monócitos humanos produzem principalmente IL-1β, enquanto queratinócitos produzem predominantemente IL-1α. As duas formas de IL-1 são sintetizadas inicialmente como precursores 31-kDa (pró-IL-1α e pró-IL-1β), que então passam por modificações após a tradução para criar as formas de peptídeos de 17-kDa, com terminal carboxila, da citocina madura. IL-1α é armazenada no citoplasma como pró-IL-1α ou, após fosforilação ou miristoilação, em forma ligada à membrana. Enquanto ambas, pró-IL-1α e a forma ligada à membrana IL-1α, são biologicamente ativas, a pró-IL-1β é desprovida de atividade biológica. Pró-IL-1α é convertida ao peptídeo maduro pela calpaína e outras proteases extracelulares inespecíficas. Pró–IL-1β é clivado para a sua forma madura ativa por uma protease de cisteína intracelular específica chamada enzima conversora da IL-1β (ICE) ou caspase-1. Semelhante ao IL-1β, ICE-caspase-1 é armazenada nas células em uma

forma inativa e deve ser proteoliticamente clivada para se tornar enzimaticamente ativa.

Camundongos transgênicos deficientes em ICE-caspase-1 são resistentes a choque endotóxico e manifestam capacidade deficiente em promover uma resposta inflamatória local ao zimosan intraperitoneal, conhecido indutor de peritonite estéril. Em contraste, os camundongos *knockout* com ICE-caspase-1 manifestam aumento da suscetibilidade a infecções causadas por vários patógenos, incluindo *E. coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* e *Candida albicans*. Tomados em conjunto, estes dados sugerem que os processos dependentes de ICE, incluindo a secreção das formas maduras de IL-1β e a citocina relacionada, IL-18 (ver adiante), são importantes para a defesa do hospedeiro contra a infecção microbiana, mas também são cruciais para as manifestações patológicas da inflamação mal controlada.[21] Várias enzimas semelhantes a ICE, as caspases, têm sido identificadas como sendo mediadores importantes do processo de morte celular programada ou apoptose. Uma forma especial de apoptose, chamada piroptose, pode ocorrer dentro de minutos depois que os macrófagos são infectados com certos patógenos intracelulares. A piroptose é um processo dependente de ICE.

A ativação de ICE-caspase-1 pode ser desencadeada em células através da formação de um complexo molecular chamado inflamassoma.[21] Os inflamassomas são complexos oligoméricos, que são compostos de ICE-caspase-1, bem como vários membros da família NLR de PRRS chamado NALPs (repetição rica em leucina do domínio ***NA***CHT e proteína que contém ***P***YD) e uma proteína adaptadora chamada de ASC (proteína semelhante a partícula associada à apoptose que contém um ***C***ARD). A montagem do inflamassoma, que em muitos casos é desencadeada quando um membros da família NLR sente a presença das moléculas PAMP e, por fim, causa a ativação de ICE-caspase-1 e a secreção de IL-1β (e IL-18). Os inflamassomas que contêm um NALP particular (NALP3), podem ativar ICE-caspase-1 em resposta a uma grande variedade de compostos estranhos, incluindo determinadas toxinas, concentrações elevadas de trifosfato de adenosina (ATP) e os cristais de urato monossódico (estruturas semelhantes aos minerais que estão associados à gota). O alumínio, o adjuvante utilizado na maioria das vacinas para melhorar as respostas imunes aos antígenos, também tem sido mostrado para induzir a ativação do inflamassoma do NALP3. Todos estes compostos podem levar a ativação de ICE-caspase-1 e secreção de IL-1β e as citocinas relacionadas, IL-18 e IL-33.

A forma madura 17-kDa de IL-1β não possui um peptídeo de sinal secretor e não é secretada pela via exocítica clássica, usada para a secreção da maioria das proteínas (incluindo-se a maioria das outras citocinas) pelas células. O processamento dependente de ICE da pró-IL-1β e a etapa secretora parecem ocorrer simultaneamente. A secreção do peptídeo maduro aparentemente ocorre através da ação do transportador específico, denominado ABC1, que pode ser inibido pelo hipoglicemiante oral gliburide.

Como os outros membros da família IL-1, IL-1RA pode ser produzida por uma variedade de tipos de células. Entretanto, diferentemente da IL-1α e IL-1β, IL-1RA é sintetizada com um peptídeo líder, que permite a secreção normal da proteína. Uma forma especializada de IL-1RA, a IL-1RA intracelular, é sintetizada sem a sequência do peptídeo líder e, por isso, acumula-se no compartimento intracelular, em certos tipos celulares. Em alguns tecidos, como no epitélio intestinal, a formação intracelular de IL- -1RA pode servir a uma função contrarreguladora para limitar a inflamação e, assim, conferir proteção à mucosa. Ainda mais, um desequilíbrio entre a produção de IL-1 e IL-1RA pode promover inflamação crônica em certas condições patológicas, como na doença de Crohn. A produção de IL-1 e de IL-1RA pelas células é regulada diferentemente. Certas citocinas, notoriamente IL-4, IL-10 e IL-13 servem como mediadores anti-inflamatórios, em parte promovendo a síntese de IL-1RA. IL-6, embora não considerada habitualmente como uma citocina anti-inflamatória, também é capaz de promover a produção de IL-1RA.

A importância da IL-1β como uma citocina pró-inflamatória e da IL-1RA como citocina anti-inflamatória é enfatizada nos experimentos com linhagens de camundongos transgênicos deficientes em IL-1RA, IL-1α ou IL-1 β, ou em ambas, IL-1α e IL-1 β (camundongo *knockout* duplo). Nesses estudos, os camundongos *knockout* de IL-1α foram capazes de montar uma resposta inflamatória normal, enquanto os animais *knockout* de IL-1 β manifestaram capacidade prejudicada em montar uma resposta inflamatória normal. Em contraste, camundongos funcionalmente deficientes em IL-RA manifestaram uma resposta exagerada a um estímulo pró-inflamatório sistêmico (injeção intraperitoneal de turpentina).

Há dois receptores de IL-1 distintos, IL-1RI e IL-1RII. IL-1RI é uma proteína de 80-kDa, que atravessa a membrana, com cauda citoplasmática longa. Em contraste, IL-1RII, uma proteína de 60-kDa, tem cauda citoplasmática muito curta e é incapaz de iniciar a sinalização intracelular. Como consequência, IL-1RII é, de fato, um receptor chamariz, que serve como contrarregulador, competindo com o IL-1RI, o receptor plenamente funcionante, pela IL-1 no espaço extracelular. IL-1RI está presente em uma grande variedade de tipos celulares, incluindo-se células T, células endoteliais, hepatócitos e fibroblastos. IL-1RII é o receptor para IL-1 predominante encontrado em células B, monócitos e neutrófilos. Os domínios

extracelulares de IL-1RI e de IL-1RII são exibidos por neutrófilos e monócitos ativados. Os receptores extruídos podem agir como sumidouro para IL-1 secretado e, assim, juntamente com IL-1RA, representam um importante componente contrarregulatório da resposta imunológica.

IL-1RI é um membro da superfamília IL-1R-TLR de receptores. As porções citoplasmáticas de todos os membros desta superfamília de proteínas transmembranas são homólogas e são chamadas de domínios de receptor de IL-1 Toll (TIR). Em contraste, os domínios extracelulares se dividem em duas subdivisões principais. Em uma subdivisão, a porção extracelular da molécula contém três regiões do tipo imunoglobulina e é homóloga à estrutura do IL-1RI. Na outra subdivisão, que inclui TLRs, o domínio extracelular contém repetições ricas em leucina.

Como os domínios citoplasmáticos TIR de TLRs são homólogos da região citoplasmática do IL-1RI, não é surpreendente que alguns mecanismos comuns sejam responsáveis pela sinalização (Figs. 4-3 e 4-4). Na via dependente de MyD88, uma proteína adaptadora, fator de resposta primária de diferenciação mieloide 88 (MyD88), liga o receptor para outra proteína chamada quinase 1 associada ao receptor IL-1 (IRAK-1). Quando o ligante se une a TLR (ou IL-1RI), IRAK-1 é fosforilada e dissocia-se do complexo receptor, permitindo que este interaja com outra proteína de sinalização, o fator 6 ativado pelo receptor do fator de necrose tumoral (TRAF6). Esse processo resulta na ativação do fator de transcrição pró-inflamatória pivotal, o fator nuclear κB (NF-κB), bem como das cascatas de sinalização para fosforilação, envolvendo as quinases de proteína ativada por mitógeno (MAPKs).

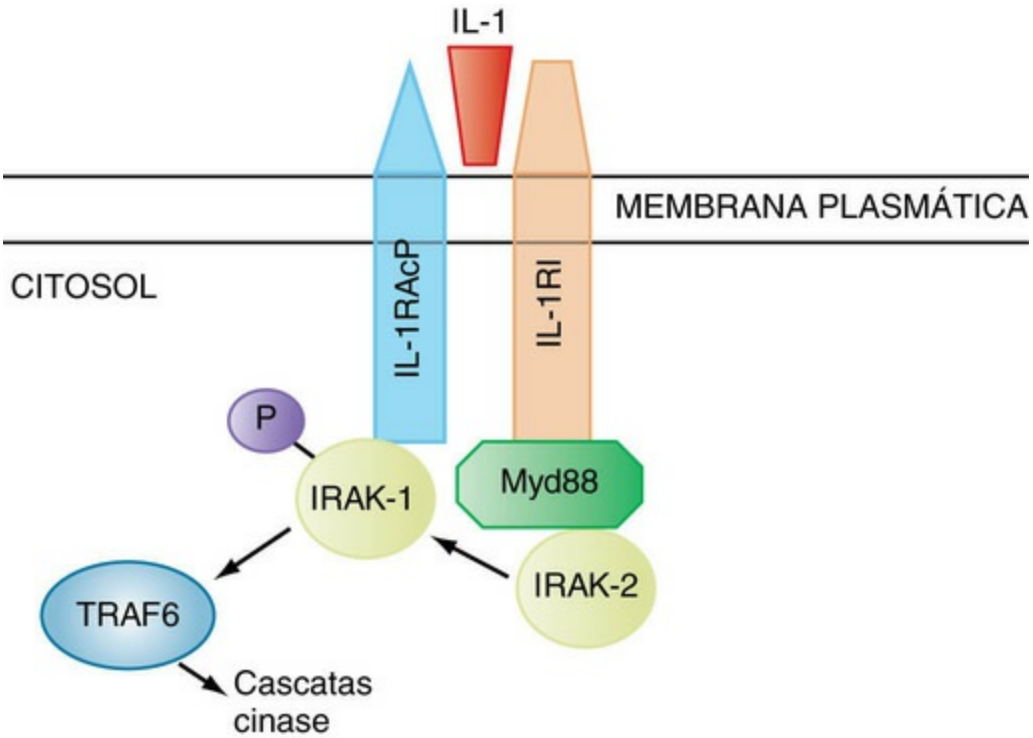


FIGURA 4-3 Representação simplificada das etapas de transdução de sinal intracelular, que são iniciadas pela ligação de IL-1 ao seu receptor. Há dois receptores de IL-1, IL-1RI e IL-1RII. Apenas IL-1RI participa na transdução de sinal, e a sinalização por meio desse receptor requer a participação de outra proteína transcitoplasmática, a IL-1RacP. A interação de IL-1 com IL-1RI e IL-1RacP leva à formação de um complexo trimolecular, o qual, por sua vez, promove a ancoragem de uma outra proteína, a IL-1 (IRAK (IL-1 *receptor-associated kinase*). Como resultado da sua interação com MyD88, IRAK-1 é fosforilada e ativa outra proteína sinalizadora, a TRAF6. O complexo IRAK-TRAF6 ativa o fluxo de várias cascatas de quinases, levando, finalmente, à ativação de fatores-chave de transcrição, como o NF-κB, e à ativação da transcrição de vários genes que respondem a IL-1.

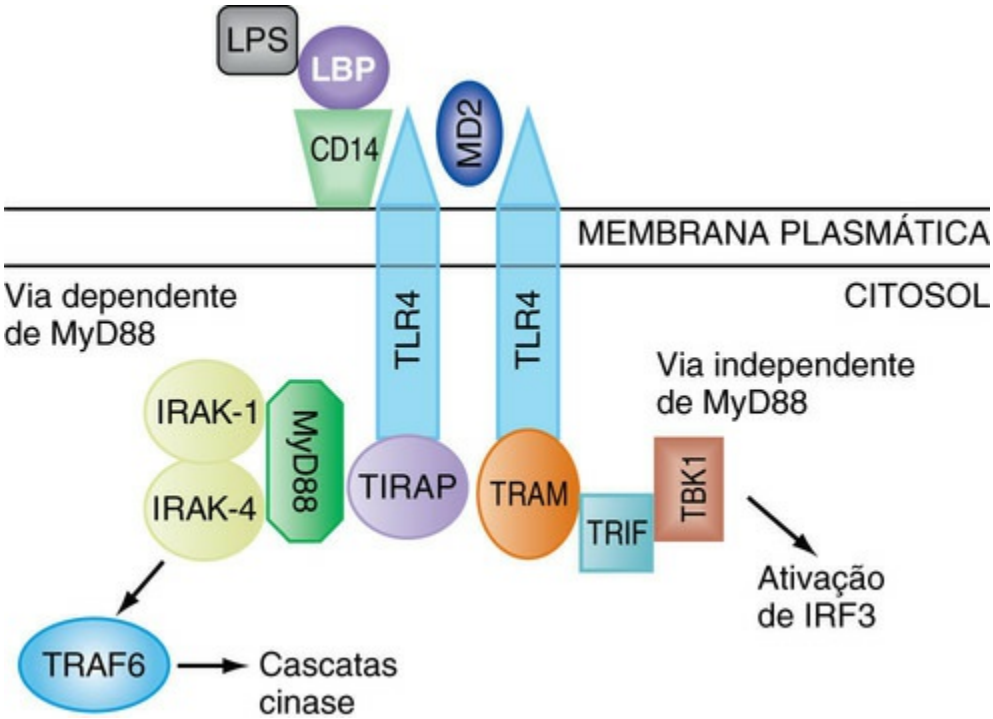


FIGURA 4-4 Representação simplificada das etapas de transdução de sinal intracelular, que são iniciadas pela ligação do produto microbiano, LPS, a TLR4. A interação do LPS com TLR4 requer várias proteínas acessórias extracelulares-LBP, CD14 (um receptor da superfície celular ancorado com glicofosfoinositol) e MD2. Após a montagem do complexo extracelular LPS-LBP-CD14-TLR4-MD2, a sinalização pode seguir duas vias diferentes. Na via de sinalização mais imediata dependente de MyD88, uma proteína adaptadora, MyD88, liga a porção intracelular de TLR4 às outras proteínas adaptadoras, chamadas IRAK-1 e IRAK-4. A fosforilação da IRAK-1 permite que se dissocie o complexo receptor, possibilitando assim que interaja com uma outra proteína de sinalização, TRAF6. Este processo resulta na ativação de NF-κB, um fator de transcrição pró-inflamatória pivotal, bem como cascata de sinalização que envolve MAPKs.6 Na via independente de MyD88 mais demorada, as proteínas adaptadoras, TRIF e TRAM, causam a ativação da serina-treonina cinase, cinase ligadora de TANK (TBK) 1, que causa a ativação do fator de transcrição, IRF3. Após a fosforilação, IRF3 forma um complexo com proteína ligadora da proteína ligadora do elemento de resposta (CREB) do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (CREBBP), e este complexo se transloca para o núcleo, levando a transcrição dos genes de IFN-α e IFN-β, bem como outros genes induzidos pelo interferon. A associação de TRIF com o domínio de TIR de TLR4 também causa a ativação de NF-κB através das vias que envolvem TRAF6, bem como outra proteína adaptadora, chamado RIP1 (não mostrado).

No caso da ativação desta via de sinalização pela ligação de IL-1 β a IL-1RI, a interação ligante-receptor não inicia a transdução de sinal sem a associação de outra proteína transcitoplasmática, denominada proteína acessória do receptor IL-1 (IL-1RAcP). Interessantemente, a interação de IL-18 (estruturalmente relacionada com a IL-1) com IL-18R (outro membro da superfamília IL-1R-TLR) não dispara a transdução de sinal sem a cooperação de uma proteína acessória similar, denominada IL-18RAcP (ou AcPL).

A LPS pode ainda ativar MAPKs e NF-κB em macrófagos derivados de camundongos "*knockout*" MyD88, embora esta ativação ocorra de uma forma temporalmente retardada.[22] Este achado indica que a interação de LPS com TLR4 deve ser capaz de iniciar vias de sinalização dependentes de MyD88 e

independentes de MyD88. A sinalização induzida por LPS-TLR4 através da via independente de MyD88 requer proteínas adaptadoras, interferon-β indutor de adaptador que contém o domínio de TIR (TRIF) e molécula adaptadora relacionada com TRIF (TRAM) e causa a ativação do fator de transcrição, fator regulador de interferon 3 (IRF3). A translocação de IRF3 ativado para o núcleo conduz a transcrição dos genes de IFN-α e IFN-β. A associação de TRIF com o domínio de TIR de TLR4 também causa a ativação de NF-κB através das vias que envolvem TRAF6 e outra proteína adaptadora, chamado RIP1.

O fator de transcrição, NF-κB, desempenha um papel central na orquestração da resposta inflamatória. O ganhador do prêmio Nobel, David Baltimore, originalmente identificou NF-κB como um fator de transcrição nuclear envolvido na ativação da transcrição de genes de imunoglobulina de cadeia leve κ nos linfócitos B. Subsequentemente, NF-κB foi demonstrado que regula a transcrição de mais de 150 genes, principalmente os relacionados com a inflamação, como TNF, IL-6, IL-8, ciclo-oxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e LBP. A forma transcricionalmente ativa de NF-κB é um homo ou heterodímero composto por várias proteínas pertencentes à família NF-κB. Nos mamíferos, estas proteínas incluem RelA–p65, c-Rel, NF-κB1 (p50-p105), NF-κB2 (p52-p100) e RelB. A forma mais abundante do NF-κB em vários tipos de células é um heterodímero composto por p65 e p50, e NF-κB muitas vezes é livremente usado para denotar esta entidade particular.

Em células em repouso, existem as formas homo ou heterodiméricas de NF-κB no citoplasma em uma forma inativa causada pela ligação por uma terceira proteína inibidora, chamada IκB. Em espécies de mamíferos foram identificadas cinco proteínas IκB semelhantes –IκBα, IκBβ, IκBγ, IκBε e Bcl-3. Existem várias vias para a ativação da sinalização dependente de NF-κB. Somente a suposta via canônica será descrita aqui (Fig. 4-5). Na estimulação da célula por um gatilho pró-inflamatório (p. ex., TNF, IL-1, ou LPS), IκB é fosforilada em dois resíduos principais de serina (Ser32 e Ser36), que direcionam a molécula para ubiquitinação e degradação proteossomal subsequente. A fosforilação de IκB é mediada por um complexo de enzima chamada quinase IκB (IKK) que contém duas subunidades catalíticas, IKKα e IKKβ, bem como duas cópias de uma proteína de esqueleto regular chamada modulador essencial NF-κB (NEMO) ou, alternativamente, IKKγ. A fosforilação e a subsequente degradação de IκB permitem a translocação da forma transcricionalmente ativa de NF-κB no núcleo e a ligação subsequente do fator de transcrição aos elementos que agem com *cis* nas regiões promotoras de vários genes responsivos ao NF-κB.

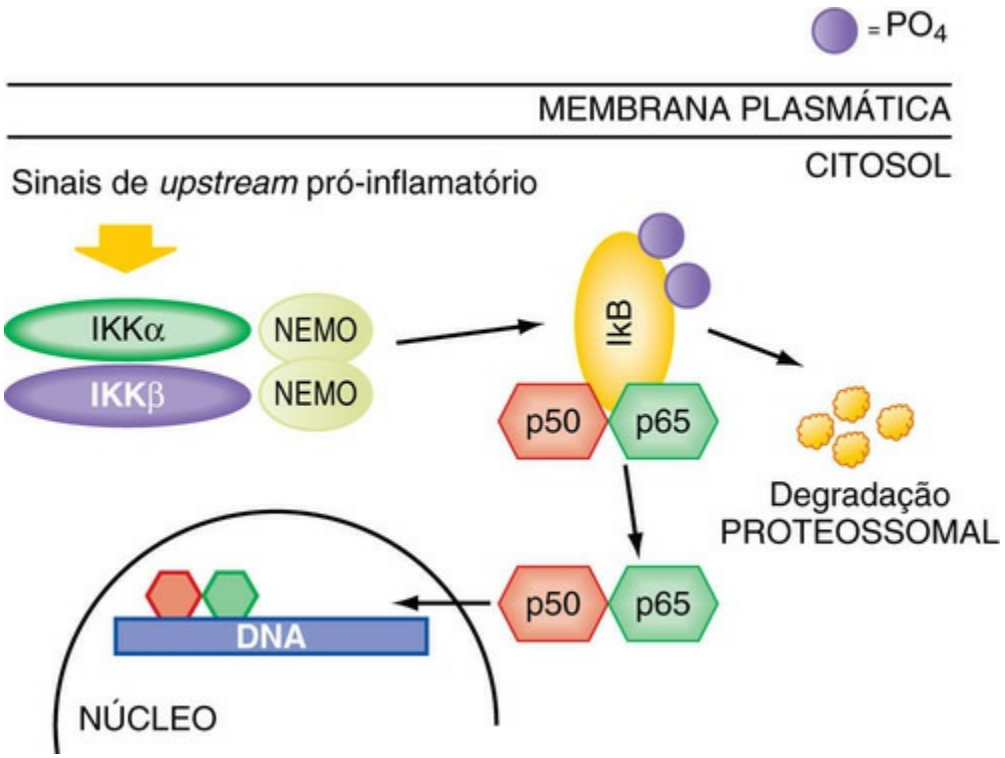


FIGURA 4-5 Representação simplificada da via canônica, causando a ativação do fator de transcrição de NF-κB. Em células em repouso, existem heterodímeros, compostos pelas subunidades de NF-κB p50 e p65 no citoplasma em uma forma inativa devido à ligação por uma terceira proteína inibidora, IκB. Na estimulação da célula por um gatilho pró-inflamatória (p. ex., o TNF, IL-1 ou LPS), os eventos de sinalização a montante levam à fosforilação de IκB em dois resíduos principais de serina. Fosforilação de IκB direciona a molécula para ubiquitinação e degradação proteossomal subsequente. A fosforilação de IκB é mediada por um complexo de enzima chamada quinase IκB (IKK) que contém duas subunidades catalíticas, IKKα e IKK β, bem como duas cópias de uma proteína de andaime regular chamada modulador essencial NF-κB (NEMO). A fosforilação e a subsequente degradação do IκB permitem a translocação de heterodímeros p50-p65 transcricionalmente ativos para o núcleo. A ligação do fator de transcrição aos elementos que atuam com *cis* nas regiões promotoras de diversos genes responsivos de NF-κB causa a transcrição e, por fim, a tradução, de diversas proteínas pró-inflamatórias.

IL-1 é um mediador extremamente potente. Injetando-se adultos saudáveis com quantidades tão pequenas como 1 ng/kg de IL-1 β recombinante provoca-se sintomas. Muitos dos efeitos fisiológicos induzidos por IL-1 ocorrem como resultado da biossíntese aumentada de outros mediadores inflamatórios, incluindo-se a prostaglandina E2 (PGE2) e ON·. Portanto, IL-1 aumenta a expressão da enzima COX-2 em muitos tipos celulares, levando à produção aumentada de PGE2. A hipertermia induzida por IL-1 é mediada pela biossíntese aumentada de PGE2 no sistema nervoso central (SNC) e pode ser bloqueada pela administração de inibidores da COX. IL-1 induz a enzima iNOS em células de músculo liso vascular e em outros tipos de células. Indução da iNOS, levando à produção aumentada do potente vasodilatador ON· na parede vascular, provavelmente tem papel-chave como causa da hipotensão desencadeada pela produção de IL-1 e de outras citocinas, liberadas em resposta a LPS ou a outros produtos bacterianos.

Concentrações circulantes elevadas de IL-1 β foram detectadas em voluntários humanos normais, injetados com pequenas quantidades de LPS, e em pacientes com choque séptico. Entretanto, em indivíduos com endotoxemia aguda ou choque séptico, as concentrações de IL-1β na circulação são relativamente baixas, comparadas com os níveis de outras citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF. Por outro lado, nos indivíduos normais injetados com LPS e em pacientes com sepse ou choque séptico, os níveis

de IL-1RA na circulação aumentam substancialmente e, em alguns estudos, foi demonstrado que se correlacionam com a gravidade da doença. Os níveis plasmáticos de IL-1RII também aumentam dramaticamente em pacientes com infecções graves. Embora as concentrações circulantes de IL-1 β tendam a ser relativamente baixas em pacientes com sepse, concentrações locais da citocina podem ser elevadas em pacientes com sepse ou condições relacionadas, como a ARDS.

Fator de Necrose Tumoral

O TNF foi inicialmente obtido de animais submetidos a LPS e identificado como um fator sérico capaz de matar células tumorais *in vitro* e causar necrose de tumores transplantáveis em camundongos. O gene codificador da proteína foi clonado e sequenciado logo depois. Mais ou menos na mesma época, uma outra proteína, caquetina, foi identificada em sobrenadantes de macrófagos estimulados por LPS, com base na capacidade dessa proteína de suprimir em adipócitos a expressão de lipase de lipoproteínas e de outros hormônios anabólicos. Mais tarde, verificou-se que TNF e caquetina eram a mesma proteína. Demonstrou-se que a administração de grandes doses de TNF-caquetina em camundongos induz um estado letal, semelhante ao choque, notoriamente similar ao estado induzido pela injeção de LPS, e que a imunização passiva com anticorpos para TNF-caquetina protege os camundongos da mortalidade induzida por endotoxina. Portanto, uma versão moderna do postulado de Koch era satisfeita, e TNF-caquetina era identificado como um mediador fundamental no choque endotóxico em animais. Gradualmente o nome caquetina foi sendo abandonado; o nome TNF sobreviveu. Às vezes, TNF é chamado de TNF-α porque é estruturalmente relacionado com a outra citocina que foi originalmente chamado TNF-β, mas agora é geralmente referido como linfotoxina α (LT-α). TNF e LT-α são ambos membros de uma grande família de ligantes que ativam uma família correspondente de receptores estruturalmente semelhantes. Outros membros da família TNF incluem ligante Fas (FasL), ativador do receptor do ligante NF-κB (RANKL), ligante CD40 (CD40L) e ligante indutor de apoptose relacionado com o TNF (TRAIL). Embora as células da linhagem monócito-macrófagos sejam as principais fontes de TNF, outros tipos de células, incluindo mastócitos, queratinócitos, células T e células B, são também capazes de liberar a citocina. Uma ampla variedade de estímulos endógenos e exógenos (p. ex., alarminas e PAMPs) pode desencadear a expressão de TNF. LT-α é produzido por linfócitos e células NK.

TNF é inicialmente sintetizado como uma molécula de 26-kDa associada à superfície celular ancorada por um domínio N-terminal hidrofóbico. Esse tipo de TNF ligado à membrana possui atividade biológica. A forma ligada à membrana do TNF é clivada em uma forma solúvel de 17-kDa por uma enzima específica conversora de TNF, que é membro da família de proteínas das metaloproteinases da matriz. Como a maioria dos outros membros da família TNF de ligantes, a forma solúvel do TNF existe como um homotrímero, característica que é importante para a ligação cruzada e a ativação dos receptores TNF.

TNF e LT-α são capazes de se ligar a dois receptores diferentes, TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75). Ambos, como outros receptores da família de receptores TNF, são proteínas transmembrana que consistem em duas subunidades idênticas. Os domínios extracelulares de TNFR1 e TNFR2 são relativamente homólogos e manifestam afinidade semelhante pelo TNF, mas as regiões citoplasmáticas desses dois receptores são distintas. Portanto, TNFR1 e TNFR2 sinalizam através de vias diferentes. Ambos os receptores estão presentes na maioria das células, exceto nos eritrócitos, mas TNFR1 tende a ser quantitativamente dominante em células de linhagem não hematopoiética.

A precisa função dos dois receptores TNF ainda está para ser elucidada. Todavia, já foi coletada informação considerável sobre as funções de TNFR1 e TNFR2 em experimentos com linhagens geneticamente modificadas de camundongos, que não tinham um ou outro, ou ambos, os receptores para TNF. Camundongos *knockout* de TNFR1 são relativamente resistentes à letalidade induzida por LPS, mas manifestam suscetibilidade aumentada à mortalidade causada por infecção com os patógenos intracelulares *L. monocytogenes* e *S. typhimurium*. Camundongos *knockout* de TNFR2 são relativamente resistentes à letalidade induzida por altas doses de TNF recombinante, mas têm resposta exagerada ao TNF circulante e manifestam inflamação pulmonar exacerbada após a administração intravenosa de LPS. Camundongos *knockout* duplo, deficientes em TNFR1 e TNFR2, são fenotipicamente semelhantes aos camundongos com deficiência apenas de TNFR1.

A maioria dos membros da família TNF de ligantes está primariamente envolvida com a regulação da proliferação celular ou com o processo oposto de morte celular programada (apoptose). Por exemplo, a interação de FasL com o receptor Fas é essencial para o processo normal de apoptose em linfócitos T. Mesmo o TNF é algo diferente dos outros membros da família de ligantes TNF, na medida em que é iniciador da apoptose e um potente mediador pró-inflamatório. A ativação da inflamação pelo TNF depende, pelo menos em parte, da ativação do fator de transcrição NF-κB. Como a ativação de NF-κB

tende a suprimir a apoptose, é geralmente necessário suprimir a síntese de novas proteínas para observar a indução de apoptose por TNF.

A sinalização mediada por TNF é iniciada pela trimerização das subunidades do receptor. O fluxo de eventos subsequentes, envolvidos na sinalização mediada por TNF, são diferentes para os dois receptores de TNF, porque os domínios citoplasmáticos do TNFR1 e TNFR2 são distintos. Após a trimerização induzida por ligante de TNFR1, a primeira proteína recrutada pelo complexo é a proteína de domínio de morte associada a TNFR1 (TRADD). Subsequentemente, mais três proteínas são recrutadas pelo complexo receptor: proteína 1 de interação com o receptor (RIP1), proteína de domínio de morte associada à Fas (FADD) e fator 2 associado ao receptor de TNF (TRAF2). Quando o TNFR2 é trimerizado, depois da associação do ligante com o receptor, TRAF2 é recrutada diretamente. O TRAF1 então se associa a TRAF2. Os domínios citoplasmáticos de Fas, TNFR1, FADD e TRADD todos compartilham uma sequência altamente conservada, de aproximadamente 80 aminoácidos, denominada domínio de morte, que parece servir como mediador de interações críticas proteína-proteína envolvidas na sinalização mediada por Fas e TNFR1.

O fluxo de eventos que levam à ativação de caspases (*i.e.*, apoptose) ou à transcrição gênica (*i.e.*, inflamação) depois do recrutamento de TRADD, TRAF2 ou ambas são bastante complexos. Um modelo deliberadamente simplificado é mostrado na Fig. 4-6. Na via pró-apoptótica, TRADD interage com FADD, que, por sua vez, interage com uma proteína denominada caspase-8 (também denominada enzima conversora de interleucina-1 β semelhante ao domínio de morte associado à Fas [FLICE]), o elemento proximal na cascata da caspase, que leva à morte celular programada. Na via pró- -inflamatória induzida pela ativação de TNFR1 ou TNFR2, o TRAF2 tem papel central nos eventos iniciais que levam à ativação de NF-κB e de duas importantes vias MAPK – isto é, aquelas envolvendo as proteínas p38 MAPK e quinase N-terminal c-Jun (JNK). A superexpressão de TRAF2 em células modificadas é suficiente para ativar vias de sinalização que levam à ativação de NF-κB, bem como de um outro fator de transcrição, pró-inflamatório a proteína-1 ativadora (AP- 1). Por desencadear a associação de FADD ao complexo receptor, a interação de FasL com Fas leva diretamente à indução de apoptose, enquanto o recrutamento de FADD ao complexo receptor TNF-TNFR1 requer uma proteína adaptadora, TRADD, e, assim, inicia processos apoptóticos menos diretamente. Ademais, a interação Fas-FasL não leva à ativação de NF-κB, enquanto a sinalização por NF-κB aparentemente pode ser iniciada por TNF por mais de uma via (TRAF2 e RIP1).

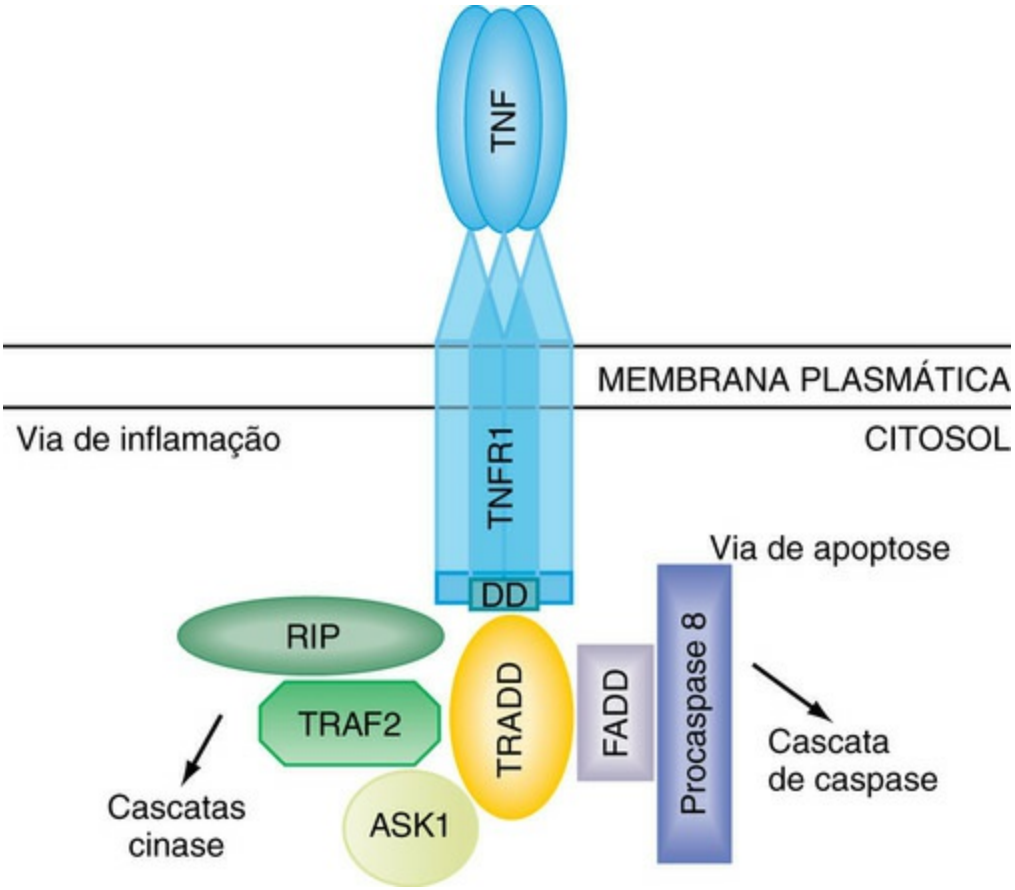


FIGURA 4-6 Visão simplificada dos eventos de transdução intracelular de sinal iniciados pela ligação de TNF a seus receptores celulares. Há dois receptores TNF, TNFR1 e TNFR2. Ambos os receptores são homodímeros de proteínas transmembrana. Embora TNFR1 e TNFR2 sejam capazes de iniciar a transdução de sinal, vias diferentes são envolvidas. Depois que TNF se liga a TNFR1, uma série de proteínas, inclusive RIP, FADD e TRADD, se associam ao receptor. A cauda citoplasmática do TNFR1 e porções dessas outras moléculas sinalizadoras compartilham uma sequência altamente conservada de aproximadamente 80 aminoácidos chamada domínio de morte. Interações homotípicas entre os domínios de morte dessas várias proteínas são essenciais para a formação do complexo de sinalização funcional. Após ancoragem ao complexo do receptor, TRADD recruta outras proteínas (p. ex., TRAF2 e MADD), as quais, por sua vez, iniciam as vias das quinases, levando à ativação do fator de transcrição NF-κB e da proteína quinase JNK. TRAF2 pode também interagir com TNFR2. Associação de FADD ao complexo do receptor TNFR1 leva à ativação da enzima proteolítica caspase-8, a qual é o elemento proximal em uma cascata de sinalização que leva à apoptose (morte celular programada).

Os domínios extracelulares de TNFR1 e TNFR2 são constitutivamente liberados por monócitos, e a liberação desses receptores solúveis é bastante aumentada quando as células são ativadas por LPS ou por éster de forbol. Os solúveis TNFR1 (sTNFR1) e sTNFR2 estão presentes em baixa concentração na circulação de indivíduos normais. Em pacientes com sepse ou choque séptico, os níveis de sTNF-R1 e sTNF-R2 aumentam significativamente. Concentrações mais altas pressagiam prognósticos piores. Quando presentes em grande excesso molar, receptores para sTNF podem inibir os efeitos biológicos do TNF. Entretanto, quando presentes em concentrações mais baixas, os receptores sTNF podem estabilizar a citocina e, potencialmente, aumentar algumas das suas ações.

A quantidade de TNF produzida em resposta a um estímulo pró- -inflamatório, como a exposição das

células a LPS, é determinada em parte por diferenças hereditárias (polimorfismos) em regiões não codificadoras do gene para TNF. Por exemplo, se a base na posição −308 no promotor do TNF é adenina (A), então a produção de TNF *in vitro* espontânea e estimulada pelos monócitos é maior do que se a base na mesma posição fosse a guanina (G). A forma alélica mais comum do gene para TNF (TNF1) tem guanina na posição −308, enquanto o alelo menos comum (TNF2) tem adenina nessa posição. Alguns estudos sugeriram que a presença do alelo TNF2 aumenta marcadamente o risco de mortalidade em pacientes com choque séptico, embora outros dados contradigam essa noção. Interessantemente, a substituição de A por G na posição +250 no gene LT-α está também associada a aumento na produção de TNF por células mononucleares estimuladas, e pacientes portadores desse alelo têm maior risco de mortalidade devido a choque séptico. Entre pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (uma população relativamente homogênea de pacientes com infecção), o risco de desenvolvimento de choque séptico é maior para aqueles que são homozigotos para o genótipo "alto secretor de TNF" (*i.e.*, AA) na posição +250 do gene LT-α.[23] Dados como estes podem provar a importância da genotipagem, nos próximos anos, para se desenvolver anticitocinas e outras formas de terapia adjuvante em pacientes criticamente doentes.

Interleucina-1 e Fator de Necrose Tumoral como Alvos para Agentes Terapêuticos Anti-inflamatórios

Em vista da importância central de IL-1 e TNF como mediadores da resposta inflamatória, investigadores consideraram o bloqueio da produção ou das ações dessas citocinas como uma estratégia razoável para o tratamento de uma variedade de condições associadas à inflamação excessiva ou mal controlada. Embora claramente diferente em muitos aspectos da sepse em humanos, a síndrome, que se assemelha a choque induzido em roedores pela injeção IV ou intraperitoneal de LPS, tem servido como um paradigma útil para a avaliação de várias estratégias anti-inflamatórias. Nesse modelo, a sobrevivência melhora quando os animais são tratados com qualquer das estratégias farmacológicas, imunológicas ou genéticas que bloqueiam a liberação de TNF ou impedem a interação dessa citocina, após a sua liberação, com seus receptores. Em menor escala, a mesma afirmação se aplica à IL-1.

Glicocorticoides são bloqueadores de amplo espectro e não seletivos dos efeitos pró-inflamatórios mediados por IL-1 e por TNF. Com o progresso da compreensão do papel das citocinas como mediadores da inflamação, foram desenvolvidas e avaliadas estratégias farmacológicas anti-inflamatórias mais novas e mais específicas como agentes adjuvantes no tratamento de sepse, em ensaios clínicos prospectivos, com controle por placebo. Infelizmente, os resultados desses ensaios foram desapontadores. Resultados positivos foram obtidos em um único estudo, um ensaio aberto com IL-1RA recombinante que envolveu um número relativamente pequeno de pacientes. Com exceção desse estudo, nenhum dos agentes testados melhorou significativamente a sobrevida. Em um dos ensaios, o tratamento de pacientes sépticos com uma "proteína de fusão" que incorporava o domínio extracelular de TNFR2 resultou em aumento da mortalidade, particularmente em pacientes com infecções por Gram-positivos.

A despeito dos resultados negativos obtidos em ensaios com sepse, vários agentes, determinados a neutralizar os efeitos de TNF ou IL-1 β secretados, têm significativa eficácia clínica em outras importantes condições inflamatórias, como a doença de Crohn e a artrite reumatoide. Infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF, foi aprovado pela FDA para administração a pacientes visando promover o controle, em nível de remissão, a longo prazo, dos sintomas debilitantes da doença de Crohn. Infliximab foi também aprovado para uso, em combinação com metotrexato, para reduzir os sinais e os sintomas, inibir a progressão dos danos estruturais e aumentar o desempenho físico em pacientes com artrite reumatoide moderada ou grave que têm resposta inadequada ao metotrexato. A FDA aprovou um outro anticorpo monoclonal anti-TNF, o adalimumab, para administração com ou sem metotrexato em pacientes com artrite reumatoide, a fim de melhorar os sintomas e a incapacidade. Etanercept, a proteína de fusão do TNRF2 que não teve sucesso no tratamento da sepse, foi aprovada pela FDA para o tratamento de artrite psoríaca. Esta pode reduzir os sinais, os sintomas e a progressão dos danos estruturais em pacientes com artrite reumatoide de moderada a grave, assim como reduzir os sinais e sintomas em pacientes de quatro anos ou mais de manifestação poliarticular da artrite reumatoide juvenil moderada ou grave. A FDA aprovou o anakinra (IL-1RA humano recombinante) para administração isolada ou com outras drogas (exceto agentes modificadores do TNF) com o objetivo de reduzir os sintomas e alterar a progressão do dano estrutural em pacientes com artrite reumatoide moderada ou grave, que não tenham apresentado resposta a uma ou mais drogas antirreumáticas que alteram a doença. A expressão do TNF está aumentada em pacientes graves com asma, e o etanercept mostrou uma diminuição da hiper-

reatividade brônquica nessa condição.[24] Portanto, a abordagem com citocinas específicas para o controle de condições inflamatórias deslocou-se da bancada de pesquisa para a clínica, e ocupa agora um importante lugar no tratamento de condições clínicas comuns, muito embora essa abordagem não tenha comprovado sua eficácia no tratamento da sepse e do choque séptico.

A rede de citocinas associada à resposta inflamatória interage em múltiplos pontos com um outro componente da defesa do hospedeiro contra trauma e infecção, o sistema de coagulação. A trombose e a coagulação ajudam a conter os organismos invasores em uma área limitada. TNF, IL-1 e IL-6 (bem como outras citocinas pró-inflamatórias) podem ativar a via extrínseca de coagulação, em parte ao promoverem a expressão do fator tissular (TF), uma proteína transmembrana 45-kDa, em células endoteliais e monócitos. Além disso, essas citocinas também regulam, para baixo, a expressão de um importante inibidor endógeno da coagulação, a trombomodulina, na superfície das células endoteliais. Assim, TNF, IL-1 e IL-6 promovem a ativação da cascata de coagulação. Numerosos estudos documentaram que a via extrínseca de coagulação é ativada em pacientes com sepse mesmo na ausência de uma franca e clinicamente evidente coagulação intravascular disseminada (DIC).

Os principais componentes da cascata de coagulação são um grupo de proteínas que funcionam como anticoagulantes endógenos, ajudando assim a promover um equilíbrio contrarregulador para o sistema. Portanto, vale lembrar que a resposta inflamatória leva não somente à ativação da coagulação mediada pelo TF, mas também à infrarregulação dessas vias anticoagulantes naturais. O resultado é um estado hipercoagulável que, em sua forma mais grave, caracteriza-se pela DIC.

Existem três vias anticoagulantes importantes e todas podem ser inibidas pela cascata inflamatória – antitrombina, o sistema de proteína C e inibidor da via do fator tecidual (TFPI). A antitrombina é um inibidor de protease serina que antagoniza trombina e fator Xa. Durante as reações inflamatórias graves, os níveis de antitrombina apresentam uma acentuada redução, como resultado do consumo, da síntese prejudicada (resposta de fase aguda negativa) e degradação por elastase a partir de neutrófilos ativados.

A proteína C é ativada pela trombina ligada à trombomodulina. Durante a inflamação sistêmica, os níveis de proteína C diminuem devido à síntese prejudicada e à degradação por elastase neutrofílica. Além disso, o sistema de proteína C é inibido pelas diminuições da expressão de trombomodulina mediada pelo TNF e IL-1 β. Além de sua função de regular a coagulação, o sistema de proteína C também modula a resposta inflamatória. A proteína C ativada liga-se ao receptor de proteína C endotelial. A ativação desta via de sinalização inibe a translocação nuclear da NF-κB induzida por LPS, inibindo assim a secreção do TNF, IL-1 β, IL-6 e IL-8 por células endoteliais.

Os níveis circulantes de proteína C diminuem em pacientes com sepse grave ou choque séptico, e uma acentuada deficiência de proteína C nesses pacientes constitui um indicador prognóstico para um resultado desfavorável. Várias estratégias para inibir a ativação excessiva do sistema de coagulação têm sido amplamente avaliadas em modelos animais de endotoxemia e sepse e em estudos clínicos. Uma dessas tentativas, a administração de proteína C humana recombinante ativada, também denominada drotrecogina alfa (ativada), foi apresentada em um grande estudo clínico multicêntrico e randomizado, e demonstrou aumentar significativamente a sobrevida de pacientes com sepse grave[25]; esta foi aprovada pela FDA para indicação. Em se tratando de uma proteína que inibe a coagulação, a administração da drotrecogina alfa (ativada) pode ser associada a complicações hemorrágicas.[26] Além disso, sua administração não mostrou-se benéfica para pacientes sépticos com o escore de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) inferior a 25, os pacientes no pós-operatório com disfunção do sistema de um único órgão,[27] ou pacientes pediátricos com sepse grave.[28] Alertada por preocupações sobre segurança e eficácia da proteína recombinante, a European Medicines Agency (EMEA [equivalente europeu da FDA]) ameaçou retirar a aprovação da drotrecogina alfa (ativada), a menos que um segundo ensaio pivotal (fase de pós-comercialização) apresente resultados positivos. Este ensaio foi concluído e a droga foi desconsiderada em seu risco-benefício e retirada do mercado.

Interleucina-6 e Interleucina-11

IL-6 e IL-11 podem ser consideradas juntamente porque, com diversas outras proteínas (p. ex., oncostatina M), essas citocinas utilizam uma proteína transmembrana específica, gp130, com função de receptor. IL-6 consiste em 184 aminoácidos e uma sequência sinal hidrofóbica com 28 aminoácidos. A proteína é fosforilada e glicosilada da maneira variável antes da secreção. IL-11 é traduzida como uma proteína precursora de 199 aminoácidos, incluindo uma sequência líder com 21 aminoácidos.

Como a IL-1 e o TNF, IL-6 é uma citocina pluripotente, intimamente associada à resposta inflamatória a trauma ou infecção. IL-6 pode ser produzida não apenas por imunócitos (p. ex., monócitos,

macrófagos, linfócitos), mas também por muitos outros tipos celulares, incluindo células endoteliais e epiteliais intestinais. Fatores conhecidos por induzir a expressão de IL-6 são IL-1, TNF, fator ativador de plaquetas, LPS e metabólitos reativos do oxigênio. A região promotora do gene para IL-6 contém elementos funcionais, capazes de ligar o NF-κB, bem como um outro importante fator de transcrição, CCAAT/proteína ligante aumentadora (C/EBP), anteriormente denominada NF-IL-6. Os efeitos celulares e fisiológicos de IL-6 são diversos e incluem febre, promoção da maturação e diferenciação de célula B, estimulação da proliferação e diferenciação de célula T, promoção da diferenciação de células neurais, estimulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e indução da síntese de proteínas da fase aguda (p. ex., proteína reativa C) por hepatócitos. A plasmocitose e a hipergamaglobulinemia se desenvolvem em camundongos transgênicos que superexpressam a IL-6. Inversamente, os camundongos *knockout* IL-6 têm uma resposta de fase aguda comprometida aos estímulos inflamatórios, maturação anormal da célula B, produção deficiente de imunoglobulina A na mucosa (IgA) e a resistência comprometida do hospedeiro para o patógeno intracelular *L. monocytogenes*. Em outros modelos murinos de inflamação, os efeitos da deficiência genética de IL-6 provaram ser altamente variáveis. Por exemplo, em um modelo de pancreatite aguda, induzida por injeções repetidas de ceruleína, a inflamação no camundongo *knockout* de IL-6 foi exacerbada se comparada com controles de tipo selvagem, uma verificação que enfatiza os efeitos anti-inflamatórios de IL-6.[29] Em contraste, em um modelo no camundongo de choque hemorrágico e ressuscitação, o animal *knockout* de IL-6 desenvolveu menor inflamação pulmonar e menos lesão pulmonar e intestinal que os controles de tipo selvagem, uma observação que enfatiza o efeito pró-inflamatório de IL-6.[30] Embora os camundongos *knockout* de IL-6 não sejam protegidos dos efeitos letais da sepse, o tratamento do camundongo séptico de tipo selvagem, com dose cuidadosamente calibrada de um anticorpo anti-IL-6 melhora a sobrevida.

IL-11 é expresso em uma variedade de tipos celulares, incluindo neurônios, fibroblastos e células epiteliais. Embora a expressão constitutiva de IL-11 possa ser detectada em vários tecidos adultos normais, a expressão de IL-11 pode também ser suprarregulada por IL-1 e TGF-β e por outras citocinas ou fatores de crescimento. A regulação da expressão de IL-11 está sob controle de processos de transcrição e de tradução. De um ponto de vista funcional, IL-11 é um fator de crescimento hematopoiético, com particular atividade como um estimulador da megacariocitopoiese e trombocitopoiese. IL-11 pode também interagir com células epiteliais no trato gastrointestinal e inibir *in vitro* a proliferação de linhagens de células enterocíticas.

Os mecanismos pelos quais os sinais induzidos por IL-6 ou IL--11 são traduzidos nas células-alvo têm sido extensamente estudados. A ativação das células-alvo através dos complexos receptores IL-6 ou IL-11 requer a cooperação de duas proteínas distintas. No caso da IL-6, a subunidade de ligação é denominada IL-6R, enquanto no caso da IL-11 a subunidade é denominada IL-11R. Para ambos os receptores, uma proteína distinta, denominada gp130, é necessária para a transdução do sinal. A transdução do sinal intracelular envolve a associação do complexo IL-6-IL-6R ou do complexo IL-11-IL11R com a gp130. A dimerização de gp130 leva ao fluxo de sinalização via membros da família JAK da proteína tirosina quinase. A ativação da quinase JAK leva, por sua vez, à fosforilação e à ativação de STAT3, um membro da família STAT de proteínas sinalizadoras. A fosforilação da proteína STAT leva à dimerização, à translocação para o núcleo, à ligação ao DNA e à ativação transcricional.

As concentrações na circulação de IL-6 aumentam drasticamente após lesão tecidual – como as que ocorrem como consequência de procedimentos cirúrgicos eletivos, traumas acidentais ou queimaduras. Níveis plasmáticos elevados de IL-6 são sistematicamente observados em pacientes com sepse ou choque séptico. Mostrou-se que o grau de elevação dos níveis de IL-6, após trauma tissular ou durante sepse, correlaciona-se com o risco de complicações pós-trauma ou de morte. Embora ainda esteja por ser estabelecido se altos níveis de IL-6 na circulação são direta ou indiretamente lesivos aos pacientes com sepse ou se são apenas marcadores da gravidade da doença, a observação de que a imunoneutralização de IL-6 melhora a evolução dos animais na peritonite bacteriana experimental sugere que concentrações elevadas dessa citocina são deletérias.

Os níveis de IL-11 na circulação aumentam em pacientes com coagulação intravascular disseminada ou sepse. A administração intravenosa ou oral de IL-11 recombinante aumenta a sobrevida em roedores neutropênicos com sepse, possivelmente pela preservação da integridade da barreira da mucosa intestinal.[31] Em um estudo clínico de fase 2 pequeno, o tratamento com IL-11 recombinante aumentou a expressão do fator de von Willebrand em pacientes com doença de von Willebrand leve.

Interleucina-8 e Outras Quimiocinas

Quimiotaxia é o termo usado para designar a migração de células em direção a um gradiente de concentrações cada vez maiores de uma substância ativadora (quimiotaxina). A capacidade de recrutar leucócitos para um foco inflamatório, por quimiotaxia, é a atividade biológica primária de um grupo especial de citocinas denominadas quimiocinas. Mais de 40 dessas pequenas proteínas foram identificadas. Cada uma contém aproximadamente 70 a 80 aminoácidos, incluindo três ou quatro resíduos conservados de cisteína. Quatro subgrupos de quimiocinas foram descritos. Os subgrupos são definidos pela distância entre os dois primeiros resíduos de cisteína, com terminal NH_2. Nos CXC ou α-quimiocinas os primeiros dois resíduos de cisteína são separados por um único resíduo de aminoácido, não conservado, enquanto no CC, ou β-quimiocinas, as cisteínas de terminal NH_2 são adjacentes. O subgrupo de quimiocina C caracteriza-se pela presença de apenas um único resíduo de cisteína de terminal NH_2. O subgrupo CX_3C tem um único membro (fractalquina); nessa quimiocina, os resíduos de cisteína de terminal NH_2 são separados por três aminoácidos. Uma subclasse das quimiocinas CXC, exemplificadas pela IL-8, contém uma sequência característica de aminoácidos (glutamato- leucina-arginina) próxima ao terminal NH_2 da proteína; essas quimiocinas agem primariamente sobre PMNs. Outras quimiocinas, incluindo as quimiocinas CC e membros do subgrupo CXC, que não contém a sequência glutamato-leucina-arginina, agem principalmente sobre monócitos, macrófagos, linfócitos ou eosinófilos. Muitos tipos celulares diferentes são capazes de secretar quimiocinas; células da linhagem monócito/macrófago e células endoteliais são particularmente importantes nesse sentido. Numerosos estímulos pró-inflamatórios, incluindo-se citocinas, como TNF e IL-1, e PAMPs, como o LPS, podem estimular a produção de quimiocinas.

IL-8, o protótipo das quimiocinas CXC, foi inicialmente identificada como uma proteína quimiotática por Yoshimura *et al.* em 1987.[31a] IL-8 é traduzida como um precursor de 99 aminoácidos e é secretada após a clivagem de uma sequência líder de 20 aminoácidos. Além de atrair neutrófilos ao longo de um gradiente quimiotático, IL- -8 também ativa essas células disparando a desgranulação, aumentando a expressão de moléculas de adesão de superfície e pela produção de metabólitos reativos do oxigênio. Pelo menos dois receptores distintos para IL-8 foram identificados e denominados CXCR1 (IL-8R1) e CXCR2 (IL-8R2). CXCR1 é expresso predominantemente em neutrófilos. Como outros receptores para quimiocinas, CXCR1 e CXCR2 são acoplados a proteínas quinases G, e a ligação do agonista a estes receptores leva à transdução intracelular de sinal através da geração de trifosfato de inositol, da ativação da quinase C de proteínas e alterações nas concentrações intracelulares do cálcio ionizado.

O aumento das concentrações circulantes de IL-8 foram detectados em modelos animais experimentais de infecção ou endotoxemia e em pacientes com sepse. O tratamento dos animais experimentais com anticorpos contra a IL-8 melhora a sobrevida ou previne a lesão pulmonar em modelos de sepse ou lesão por isquemia e reperfusão. Estas observações suportam o conceito de que a ativação mediada por IL-8 de neutrófilos desempenha um papel importante na patogênese do dano de sistema de órgãos nestas síndromes.

A proteína quimiotática para monócito (MCP-1), o protótipo das quimiocinas CC, foi identificada no mesmo ano por dois grupos de investigadores. MCP-1 é uma quimiotaxina para monócitos (mas não para neutrófilos) e também os ativa, desencadeando a produção de metabólitos reativos do oxigênio e a expressão de β2 integrinas (moléculas de adesão da superfície celular). Concentrações elevadas de MCP-1 na circulação têm sido detectadas em camundongos endotoxêmicos e em pacientes com sepse. Pré-tratamento de camundongos com antissoro policlonal anti-MIP-1 melhora a lesão pulmonar induzida por LPS, sugerindo papel importante para essa quimiocina na patogenia da SARA induzida por sepse.

Interleucina-12

A interleucina-12, uma citocina produzida primariamente por células apresentadoras de antígenos, é uma proteína heterodimérica composta por dois peptídeos (p35 e p40) ligados por ponte de dissulfeto codificados por genes distintos. Ambas as subunidades são necessárias para a atividade biológica. O receptor para IL-12 é expresso por células T e células NK. A atividade biológica mais importante associada à IL-12 é promover respostas Th1 pelas células T *helper*. Assim, IL-12 promove a diferenciação de células T precursoras em células Th1, capazes de produzir IFN-γ após ativação, e serve para aumentar a secreção de IFN-γ pelas células Th1 que estão respondendo a um estímulo antigênico. A estimulação da produção de IFN-γ por IL-12 pode ser sinergicamente aumentada pela presença de outras citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF, IL-1 ou IL-2. Por outro lado, as citocinas contrarreguladoras, tais como IL-4 e IL-10, são capazes de inibir a secreção de IFN-γ induzida por IL-12.

As respostas imunológicas governadas pelas células Th1 são centrais no desenvolvimento da imunidade

mediada por células necessária à resistência apropriada do hospedeiro a patógenos intracelulares. Não é surpreendente, portanto, que camundongos transgênicos, deficientes em IL-12, manifestem aumento na suscetibilidade a infecções causadas por vários agentes patogênicos intracelulares, incluindo *Mycobacterium avium* e *Cryptococcus neoformans*.

IL-12 pode ser um fator-chave em algumas das respostas deletérias a LPS e a bactérias Gram-negativas. Níveis elevados de IL-12 na circulação foram medidos em camundongos com endotoxemia e em babuínos infundidos com *Escherichia coli* viáveis. Níveis plasmáticos elevados de IL-12 também foram detectados em crianças com choque séptico meningocócico, e correlacionavam-se com a evolução. Entretanto, em pacientes com sepse pós-operatória, os níveis de IL-12 na circulação foram menores que nos indivíduos controle, sem sepse, e não se correlacionaram com a evolução.[32] A produção deficiente de IL-12 por células mononucleares do sangue periférico, após estimulação com IFN-γ e LPS, em pacientes no pré- -operatório, está associada a risco aumentado de desenvolvimento de sepse pós-operatória.[33]

IL-12 também tem sido implicada na patogênese da doença inflamatória intestinal (DII). Células T, recuperadas da lâmina própria de fragmentos de intestino ressecados de pacientes com doença de Crohn, secretam citocinas consistentes com um perfil do tipo Th1. Além disso, macrófagos secretores de IL-12 estão presentes em grande número em fragmentos de tecidos de pacientes com doença de Crohn, mas são raros em cortes histológicos de indivíduos normais tomados como controle. Tratamento com anticorpos anti-IL-12 atenuam a gravidade da doença em certos modelos murinos de DII. Tratamento de pacientes com doença inflamatória intestinal refratária com talidomida, um potente agente anti-inflamatório, diminui a produção de ambos, TNF e IL-12, pelas células mononucleares isoladas da lâmina própria de biópsias da mucosa intestinal e reduz a atividade da doença.

Embora a produção excessiva de IL-12 tenha sido implicada na patogênese de condições inflamatórias agudas, como o choque séptico, e estados inflamatórios crônicos, como a doença de Crohn, a produção adequada de IL-12 parece ser essencial à orquestração da resposta normal do hospedeiro à infecção. Quando são administrados anticorpos para IL-12 a camundongos com peritonite fecal, induzida por ligadura do ceco e perfuração, a mortalidade é aumentada, e a depuração da carga bacteriana é comprometida. Ao contrário, mostrou-se que o pré- ou mesmo pós-tratamento com IL-12 recombinante melhora a sobrevida em um modelo murino de peritonite bacteriana.

IL-12 não é o único membro da família IL-12 de citocinas. Duas outras citocinas, IL-23 e IL-27, estão estruturalmente relacionadas com a IL-12. Todos os três membros da família IL-12 são proteínas heterodiméricas, contendo a subunidade de IL-12p40 ou um homólogo de IL-12p40, chamado de molécula 3 induzida por (EBI3) Epstein-Barr (EBV). Conforme observado, IL-12 é um heterodímero IL-12p40-IL-12p35, IL-23 é um heterodímero IL-12p40-IL-23p19 e IL-27 é uma proteína heterodimérica, composta por EBI3 e IL-27p28. Conforme será discutido, IL-23 é claramente uma citocina pró-inflamatória, enquanto IL-27 parece ser capaz de exercer tanto efeitos pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios (ou imunossupressores), dependendo das condições experimentais a serem estudadas.[34]

Interleucina-17 e Citocinas Relacionados

A IL-17, atualmente algumas vezes chamada IL-17A, foi descoberta em 1995 por Yao *et al.* e mostrou induzir a produção de IL-6 e IL-8 a partir dos fibroblastos humanos.[34a] Embora não tenha sido reconhecida no momento, a IL-17 e outras citocinas relacionadas foram subsequentemente reconhecidas por desempenhar papéis importantes e distintos na imunidade do hospedeiro e o desenvolvimento de várias condições patológicas.

Em 1987, Mossman e Coffman propuseram um modelo para a imunidade adaptativa com base no conceito de que as células T *helper* precursoras virgens podem diferenciar-se em uma ou outras das diferentes classes de células T *helper* (*i.e.*, Th1 ou Th2), caracterizadas por funções diferentes e padrões diferentes de citocinas secretadas.[34b] O paradigma de Th1-Th2 provou ser robusto e foi aceito com pouca ou nenhuma modificação até aproximadamente 2005, quando uma série de descobertas levaram ao reconhecimento de que um terceiro subconjunto completamente distinto das células T *helper*, agora chamadas Th17, foi importante na patogênese da inflamação associada a condições autoimunes.

A descoberta de que a IL-17 e as citocinas relacionadas definem um subconjunto de células T *helper* originalmente derivou-se de estudos de encefalomielite autoimune experimental (EAE), um modelo murino de esclerose múltipla em seres humanos.[35] De acordo com o paradigma Th1-Th2, pensava-se que a autoimunidade era mediada por células Th1 com especificidade de antígenos próprios. No entanto, inesperadamente, observou-se que os camundongos *knockout* IFN-γ e IFN-γR, bem como os

camundongos deficientes para outras moléculas (p. ex., IL-12p35 ou IL-18) envolvidas na diferenciação de Th1, não foram protegidos contra a EAE, mas, pelo contrário, desenvolveram uma forma mais grave da doença. Estas observações levantaram a possibilidade de que um subconjunto de células T *helper*, exceto Th1, poderiam ser responsáveispela indução de EAE ou outras condições autoimunes específicas ao órgão.

Enquanto isso, em 2000, uma nova cadeia de citocina, p19, foi descoberta no processo de triagem para homólogos de IL-6.[35] Considerando que a IL-12 é um heterodímero, composto pelas cadeias p35 e p40, uma citocina recentemente descoberta, IL-23, demonstrou ser um heterodímero composto pelas cadeias p40 e p19. Os camundongos *knockout* IL-23p19 mostraram ser protegidos do desenvolvimento de EAE. Além disso, foi demonstrado que a IL-23 expande uma população de células T que produzem IL-17 e, quando adotivamente transferida para camundongos do tipo selvagem nunca tratados, induzem a EAE. Estes e outros estudos estabeleceram IL- -17 como um mediador principal da EAE e também sugeriram que a IL-23 é essencial para a diferenciação das células que produzem IL-17. No entanto, os resultados de outros estudos colocaram em questão se a IL-23 é responsável pela diferenciação de células Th17, e é agora estabelecido que uma combinação de TGF-β com outra citocina (geralmente IL-6, porém, em algumas condições, também IL-23 ou IL-21) é necessária para induzir a produção de IL-17 em uma população de células T virgens. Portanto, é digno de nota que os camundongos *knockout* IL-6 são resistentes ao desenvolvimento de EAE, exceto em certas condições.

A diferenciação das células T *helper* em células Th17 virgens sob a influência de TGF-β e IL-6 (ou TGF-β com IL-21) requer a sinalização intracelular mediada por um tipo de receptor esteroide do fator de transcrição, chamado receptor órfão relacionado com o RAR (ROR) γt. A cooperação com outros fatores de transcrição, como o fator regulador de interferon (IRF) 4, provavelmente também é necessária.

Existem seis membros da família do gene IL-17 nomeados, por ordem de sua descoberta, IL-17A a IL-17F.[36] Estas moléculas possuem um peso molecular semelhante (20 a 30 kDa), compartilham a homologia de sequência e demonstram a sobreposição, porém não possuem atividades biológicas completamente idênticas. O receptor de IL-17 é chamado de IL-17R e a sua estrutura é diferente de qualquer outro receptor de citocina. Nos tipos de células sensíveis, a IL-17 ativa a sinalização através de várias vias, incluindo as vias de MAPK, diversas vias de JAK-STAT e NF-κB. Os camundongos *knockout* IL- -17 ou IL-17R manifestam aumento da suscetibilidade aos patógenos selecionados, principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *C. albicans*, mas são também parcialmente protegidos do desenvolvimento da EAE. Curiosamente, em um modelo murino de IBD, a IL-17A melhora a doença, enquanto a IL-17F exacerba a doença.[35] O tratamento com anticorpos neutralizantes anti-IL-17A melhora a sobrevivência em camundongos com sepse induzida por ligação cecal e punção, mesmo quando a terapia é instituída 12 horas após o início da infecção.[37]

Interleucina-18

A IL-18 é expressa constitutivamente por células mononucleares do sangue periférico em humanos e pelas células do epitélio intestinal de camundongos, mas a produção de IL-18 pode também ser estimulada por uma variedade de produtos microbianos pró-inflamatórios. A principal atividade biológica de IL-18 é induzir a produção de IFN-γ por células T e NK. A este respeito, IL-18 age mais potentemente como um coestimulante em combinação com IL-12. A expressão de IFN-γ induzida por IL-12 parece depender da presença de IL- -18 na medida em que os camundongos transgênicos (ou células de camundongos) deficientes em IL-18 ou ICE produzem pouco IFN-γ em resposta à estimulação adequada, mesmo na presença de bastante IL-12. Além de estimular a produção de IFN-γ, a IL-18 induz a produção de quimiocinas CC e CXC de células mononucleares humanas e ativa os neutrófilos, um efeito que pode contribuir para a lesão e disfunção de órgãos em condições como sepse e SARA. As concentrações de IL-18 na circulação aumentam em pacientes com sepse, em comparação com os pacientes apenas com trauma, e altos níveis dessa citocina estão associados à evolução fatal em pacientes com sepse pós-operatória.

Interleucina-4, Interleucina-10 e Interleucina-13

IL-4, IL-10 e IL-13 podem ser consideradas citocinas inibitórias, anti-inflamatórias ou contrarreguladoras. As três citocinas são produzidas por células Th2 e, entre outras funções, servem para modular a produção e os efeitos de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF e a IL-1.

IL-4, originalmente descrita como fator de crescimento da célula B, é uma glicoproteína com 15 a 20-

kDa, sintetizada por células Th2, mastócitos, basófilos e eosinófilos. IL-4 tem muitas ações biológicas que promovem a expressão do fenótipo Th2, caracterizado por infrarregulação de respostas pró-inflamatórias e respostas imunes mediadas por células, além da regulação para aumentar respostas imunes humorais (mediadas por células B). IL-4 induz a diferenciação de células $CD4^+$ T em células Th2 e, por outro lado, reduz a diferenciação das células $CD4^+$ T em células Th1. IL-4 inibe a produção de TNF, IL-1, IL-8 e PGE2 por monócitos ou macrófagos estimulados, e reduz a ativação de células endoteliais induzida por TNF. IL-4 age como um comitógeno para células B e promove expressão do complexo maior de histocompatilidade da classe II (MHC) em células B.

IL-10,originalmente denominada fator inibidor da síntese de citocinas, foi isolada pela primeira vez em sobrenadantes de culturas de células T ativadas. Essa citocina é uma proteína de 18-kDa produzida primariamente por células Th2, mas é liberada também por monócitos ativados e por outros tipos celulares. IL-10 age infrarregulando a resposta inflamatória através de inúmeros mecanismos. Por exemplo, inibe a produção de numerosas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, TNF, IL-6, IL-8 e IL-12 e GM-CSF por monócitos e macrófagos e, por outro lado, aumenta a síntese da citocina contrarreguladora IL-1RA por monócitos ativados. Além disso, IL-10 faz a infrarregulação da proliferação de células Th1 ativadas e a secreção, por elas, de IFN-γ e IL-2 primariamente pela inibição da produção de IL-12 por macrófagos e outras células acessórias. Por outro lado, IFN-γ faz infrarregulação da produção de IL-10 por monócitos. Pelo menos alguns dos efeitos inibidores de IL-10 são mediados pelo bloqueio induzido por IFN-γ da fosforilação de tirosina de STAT1α, uma proteína-chave na via de transdução de sinal para IFN-γ.

A importância de IL-10 como citocina reguladora foi ilustrada por experimentos usando camundongos transgênicos deficientes em IL-10. Esses animais manifestam aumento na resistência ao patógeno bacteriano intracelular *L. monocytogenes*, sugerindo que a supressão do fenótipo Th1, mediada por IL-10, pode prejudicar a capacidade do hospedeiro em erradicar certos tipos de infecção. Em contraste com esses resultados, camundongos *knockout* de IL-10 sucumbem ao efeito letal da inflamação excessiva quando infectados com outro patógeno intracelular, o protozoário parasita *Toxoplasma gondii*. Os resultados têm sido variáveis em camundongos com sepse grave, mas a deficiência genética na produção de IL-10 altera a cinética do processo inflamatório, sem afetar a sobrevida a longo prazo. Camundongos deficientes em IL-10 desenvolvem espontaneamente uma forma de enterocolite que é uma reminiscência de doença inflamatória do intestino em humanos. Como a síndrome parecida com a doença inflamatória do intestino nesses animais pode ser suprimida tratando-os com IL-10 exógeno ou com um anticorpo neutralizante anti-IFN-γ, a enterocolite associada à deficiência em IL-10 é supostamente causada pela expressão excessiva do fenótipo Th1.

A produção de IL-10 por células mononucleares do sangue periférico e por células $CD4^+$ T está aumentada em vítimas de traumas, e concentrações elevadas dessa citocina na circulação foram medidas em pacientes com trauma ou sepse. Ainda mais, em pacientes com trauma ou queimadura, a produção aumentada de IL-10 tem sido associada a risco maior de infecção grave e, em pacientes com sepse, a um maior risco de mortalidade ou choque. Esses achados apoiam a noção de que, enquanto a produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios pode ser deletéria em trauma e sepse, o desenvolvimento do fenótipo Th2, caracterizado pela produção acentuadamente aumentada de IL-10 e IL-4 e expressão diminuída do MHC tipo II em monócitos do antígeno HLA-DR, pode levar à imunossupressão excessiva e afetar deleteriamente o prognóstico. Evidências foram apresentadas para demonstrar que a expressão de HLA-DR em monócitos é infrarregulada após tradução por IL-10 em pacientes com sepse.

A administração de IL-10 exógeno, em um esforço para barrar a inflamação excessiva, produziu resultados variáveis em modelos experimentais de sepse ou de choque séptico. Em modelos nos quais os animais eram submetidos a LPS endovenoso, mostrou-se que o tratamento com IL-10 recombinante melhora a febre e a sobrevida. Em modelos como ligadura cecal e perfuração, em que a síndrome de sepse é induzida pela infecção com bactérias viáveis, a administração de IL-10 exógena é benéfica ou sem efeito. No entanto, em camundongos com pneumonia causada por *Pseudomonas aeruginosa*, a sobrevida é melhorada quando os animais são tratados com um anticorpo anti-IL-10 para neutralizar IL-10 endógeno. Portanto, embora o uso de IL-10 recombinante como um tratamento adjuvante da sepse seja atraente, será necessária cautela no desenho e na condução dos ensaios clínicos, pois a imunossupressão excessiva poderia afetar adversamente os mecanismos de defesa antibacterianos.

IL-13 é uma proteína de 12-kDa proximamente relacionada com a IL-4. As duas proteínas são homólogas em aproximadamente 25% e compartilham muitas características estruturais. IL-13 é produzida por células TH2 e também por células $CD4^+$ T indiferenciadas e por células $CD8^+$ T. O

receptor para IL-13 consiste em duas cadeias, uma das quais se liga à IL-4, mas não à IL-13, e outra que se liga à IL-13 com alta afinidade. A ligação de IL-4 ou IL-13 a seus respectivos receptores induz sinalização pela ativação das mesmas quinases JAK, JAK1 e Tyk2. IL-4, mas não IL-13, também ativa JAK3. As atividades biológicas de IL-13 são muito semelhantes às da IL-4, com respeito às funções das células B, embora, diferentemente da IL-4, IL-13 não tenha nenhum efeito direto sobre as células T. IL-13 faz a infrarregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, GM-CSF e MIP-1α) e de PGE2 por monócitos e macrófagos ativados, e aumenta a produção dessas células de proteínas anti-inflamatórias, incluindo IL-1RA e IL-1RII. Propriedades anti-inflamatórias adicionais da IL-13 incluem a inibição da indução da enzima COX-2, necessária para a produção de prostaglandinas, e a indução da enzima 15-lipo-oxigenase, que catalisa a formação de um mediador lipídico (lipoxina A4) com propriedades anti-inflamatórias. O tratamento de camundongos com IL-13 recombinante tem mostrado prevenir a letalidade induzida por LPS e reduzir o nível na circulação de TNF e de outras citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, demonstrou-se que o tratamento de camundongos sépticos com um anticorpo anti- IL-13 aumenta a mortalidade.

Fator de Crescimento Transformante-β

A família de mediadores de TGF-β exerce vários efeitos na maioria dos tipos de células, incluindo a modulação de crescimento celular, inflamação, síntese de matriz e apoptose. Embora mais de 45 peptídeos na família TGF-β tenham sido isolados, o TGF- β1 foi o primeiro a ser identificado, e é a isoforma mais associada à modulação da função imunológica. As formas bioativas das proteínas TGF-β são produzidas a partir de monômeros de 50-kDa que se dimerizam para formar o precursor TGF-β de 100-kDa. O precursor TGF-β passa por uma clivagem intracelular por proteases furina para produzir o homodímero TGF-β ativo de 25-kDa. Essa forma ativa de TGF-β continua associada ao restante da porção de seu peptídeo proforma, associado por latência (LAP, *latency associated peptide*). Esse complexo foi denominado TGF-β latente e é secretado nessa forma inativa para dentro da matriz extracelular. Esse modo incomum de secreção permite que o complexo TGF-β latente seja considerado um sensor extracelular. O TGF-β latente pode ser ativado pela dissociação e degradação da LAP via proteólise (catalisada por plasmina ou metalopeptidases da matriz) ou pela atividade não enzimática de integrinas, trombospondina-1, oxigênio e radicais livres de nitrogênio, ou baixo pH. Esses fatores ativadores geralmente são perturbações da matriz extracelular associadas a fenômenos como angiogêneses, reparação da ferida, inflamação ou crescimento celular. Portanto, a ativação extracelular pós-tradução de TGF-β é o mecanismo regulador mais importante para essa citocina, um modo de ativação único entre as citocinas.

Uma vez ativada, a sinalização mediada por TGF-β envolve um complexo heteromérico de superfície celular de receptores de serina transmembrana-quinase treonina. Cada complexo receptor contém um par de receptores, tanto do TGF-β tipo I (T βRI) quanto do tipo II (T βRII), que são ativados pela ligação do TGF-β e regulados por um número de proteínas intracelulares que interagem diretamente com o complexo receptor de forma constitutiva ou induzida por ligante. A via de transdução de sinal intracelular responsável pela indução ou repressão gênica envolve a família de proteínas estruturalmente relacionadas, conhecidas como Smads. As Smads ativadas pelo receptor de TGF-β são fosforiladas pelo TGF- β1, formam um complexo heterotrimérico com o parceiro comum Smad4 e se translocam para o núcleo onde podem reprimir ou ativar a transcrição.

Em uma série de estudos realizados com camundongos transgênicos ou *knockout*, observou-se que o TGF- β1 teve um papel importante no desenvolvimento e funcionamento dos leucócitos, na cicatrização, inflamação, supressão da tumorigênese, e da organogênese e homeostasia em tecido como fígado, rim, pâncreas e pulmão. Além disso, a administração de TGF- β1 reduz a hipotensão induzida por LPS e a mortalidade em um modelo de sepse em rato, e, em pacientes traumatizados, os níveis mais baixos de TGF- β1 circulante estão associados ao desenvolvimento da disfunção de fígado e rim, enquanto níveis mais altos de TGF- β1 circulante seis horas após a admissão na unidade de cuidados intensivos estão associados a um risco maior para sepse.

O TGF-β desempenha um duplo papel na diferenciação das células T *helper* virgens. Ao apresentar por si, TGF-β promove a expressão do fator de transcrição, Foxp3, uma diferenciação de células T *helper* virgens em células Treg. No entanto, quando se apresenta com IL-6 ou IL-21, TGF-β anula o desenvolvimento de células Treg e, em vez disso, promove a diferenciação de células T auxiliares virgens em células Th17.[35] No estado inativado, a produção de TGF-β fomenta a produção de células Treg, o que tende a atenuar as respostas imunológicas ou inflamatórias. No entanto, quando a IL-6 for produzida em grandes quantidades, como parte da resposta de fase aguda à lesão ou infecção, o equilíbrio é deslocado

para indução mediada por TGF-β das células Th17 pró-inflamatórias.[35]

Fator Inibidor da Migração de Macrófago

O fator inibidor da migração de macrófago (MIF, *macrophage migration inhibitory factor*) foi a primeira citocina funcional descrita. O MIF é produzido por monócitos e macrófagos e atua de forma autócrina ou parácrina para ativar vários tipos de células durante a inflamação. Os macrófagos imunoestimulados secretam o MIF. O MIF parece funcionar no começo da cascata inflamatória, porque os camundongos *knockout* de MIF mostram uma redução global na produção de outros mediadores inflamatórios, como TNF, IL-1 β e PGE2.

O MIF é codificado por um único gene que mostra uma conservação de sequência muito alta através das espécies. O MIF é expresso em sua constituição, e, após tradução, o MIF pré-formado permanece em depósitos citoplasmáticos e é rapidamente liberado dos macrófagos após a estimulação inflamatória. A rápida liberação do MIF pré-formado é diferente da maioria das outras citocinas, que são tipicamente liberadas após a ativação transcricional e tradução de nova proteína. O receptor para o MIF, o CD74, também é diferente das outras superfamílias de receptor de citocina.

A apoptose é um mecanismo importante para a resolução da resposta inflamatória por meio da remoção dos monócitos e macrófagos ativados, e a ação pró-inflamatória do MIF é causada, em parte, pela supressão da apoptose. O MIF também aumenta a expressão do TLR4 em macrófagos, ampliando, assim, a resposta do sistema imunológico inespecífico a LPS (e possivelmente outras substâncias pró-inflamatórias como o HMGB1). Os níveis circulantes do MIF são elevados em pacientes com sepse e choque séptico, mas não em pacientes não infectadas com trauma. Em camundongos com peritonite, o tratamento com um anticorpo neutralizante anti-MIF melhora a sobrevida.

Complemento

O complemento foi identificado primeiro como um componente termolábil em soro que complementou a função de imunidade humoral na eliminação de micro-organismos. Mais do que um fator único, o complemento é um sistema complexo de mais de 30 proteínas plasmáticas e ligadas à membrana. A nomenclatura utilizada para descrever os vários elementos na cascata de complemento segue a sua ordem de descoberta, e não de sua ativação sequencial. O complemento funciona em conjunto com as proteínas da coagulação, fibrinólise e sistemas cininas para aumentar a resposta aos estímulos patogênicos por meio de várias reações catalíticas. O sistema complemento é bem preservado em termos de evolução, sugerindo assim que representa um sistema comum de defesa do hospedeiro ancestral. Embora o sistema complemento exerça um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra micróbios patogênicos, a ativação desregulada da cascata do complemento pode ser nociva, e a ativação excessiva do complemento tem sido implicada na patogênese de uma grande variedade de condições imunológicas e inflamatórias, desde SARA e sepse até asma.[38]

A ativação do complemento ocorre por meio de três vias distintas: a via clássica é ativada pelos complexos de antígeno anticorpo (IgG ou IgM), a via alternativa inicia-se pelo reconhecimento de certos marcadores de superfície celular bacterianos, como o LPS, e a via de ligação à lectina é ativada pela detecção de açúcares de superfície bacteriana, como a manose (Fig. 4-7). A maioria das proteínas de complemento circula de forma inativa até serem clivadas por uma protease, que, por sua vez, ativa sua atividade proteolítica. Portanto, a ativação sequencial das proteínas cataliticamente ativas produz uma cascata crescente de atividade (similar ao sistema de coagulação). Independentemente da via de ativação, os produtos ativos mais importantes são as anafilatoxinas C3a e C5a e o complexo de ataque à membrana C5b-C9, que causa lise de bactérias Gram-negativas. A C3a induz a liberação de histamina dos mastócitos e causa contração da célula muscular lisa. A C5a liga-se ao seu receptor (C5aR) nos neutrófilos e macrófagos e dispara a sinalização intracelular, quimiotaxia, liberação de enzima e a geração de ROS, que participam da eliminação de micro-organismos.

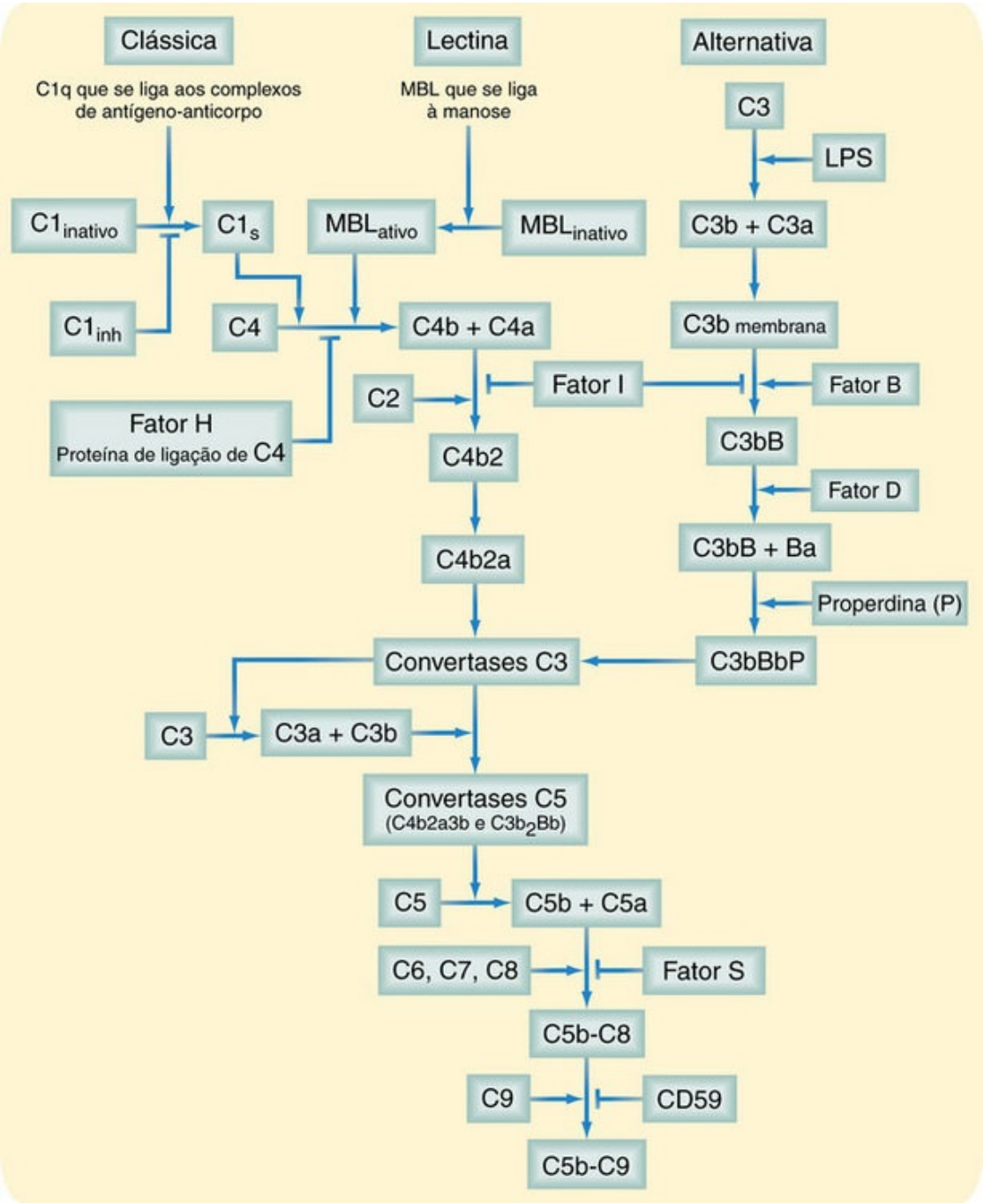


FIGURA 4-7 A ativação da cascata do complemento por meio da via clássica, de lectina ou alternativas leva à formação do complexo de ataque à membrana (C5b-C9). Vários inibidores de complemento antagonizam várias etapas na cascata: fator I inibidor de C1 (C1inh), fator H, proteína ligada a C4, fator S e CD59, entre outras não apresentadas aqui. MBL, lectina ligadora de Manose.

A ativação da via clássica é disparada pela interação de complexos antígeno-anticorpo com C1, que é um complexo de 790-kDa composto de uma proteína de reconhecimento C1q e um tetrâmero Ca2q-dependente constituído de duas cópias cada de duas proteases, C1r e C1s. A ligação da C1 a um alvo celular ou molecular é mediada pela C1q e ocasiona a autoativação da C1r, que posteriormente ativa a C1s. A C1s, então, cliva C4 e C2, resultando assim na sua ativação. Nesse ponto, todas as vias convergem em C3 e levam à ativação da C3a e C5a e do complexo terminal para ataque à membrana C5b-C9, que originam poros nas membranas celulares procarióticas que levam à lise celular bacteriana. Defeitos genéticos na via clássica resultam em uma suscetibilidade maior a infecções bacterianas causadas por

organismos como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

A via alternativa, disparada pelas substâncias bacterianas como LPS, resulta na ativação sequencial de C3a, C5a e do complexo de ataque à membrana. A via ligação à lectina, disparada pela ligação de açúcares bacterianos como a manose a proteína de lectina que se liga à manose, ativa C4a e C5a, e depois se une à via comum para ativação do complexo de ataque à membrana.

Os produtos ativados do complemento exercem várias funções biológicas. O C3b opsoniza bactérias patogênicas, que resulta em fagocitose mais eficiente dessas bactérias por macrófagos e neutrófilos. Os complexos imunológicos ligam-se ao C3a e depois são removidos pela ligação com o receptor 1 de complemento (CR1, *complement receptor* 1, que será discutido adiante). A depuração de células necróticas e apoptóticas pode ser facilitada pela interação com C1q. As deficiências do fator do complemento, que resulta em depuração inadequada dos complexos imunológicos e células mortas, podem dar início ao desenvolvimento da autoimunidade.

Muitos dos efeitos da ativação do complemento são mediados pela ligação dos produtos ativos do complemento a receptores específicos. Alguns receptores ligam vários fatores de complemento diferentes com afinidades variadas, resultando daí em uma variedade de efeitos em células diferentes. A ligação de C3b, C4b e C1q pelo CR1, também conhecido como CD35, resulta na clivagem de C3 e C5 convertases, depuração dos complexos imunológicos ligados ao C3b e ativação de linfócitos T. O CR2, também conhecido como CD21 está presente nos linfócitos B e T e em algumas células endoteliais. O CR2 liga-se a iC3b e C3d (produtos da clivagem do C3b) e causa a estimulação dos linfócitos B e a produção de anticorpos. EBV também se liga a CR2. CR3 e CR4 são membros da família integrina e são expressos na células mieloides. CR3 e CR4 ligam-se a iC3b, C3b, fibrinogênio, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e outros ligantes. A ligação desses ligantes a esses receptores torna mais eficiente a fagocitose mediada por anticorpos por neutrófilos e macrófagos. Embora vários ligantes diferentes liguem-se a receptores de complemento 1 a 4, C3a e C5a ligam-se a receptores específicos (C3aR e C5aR, respectivamente). Esses dois receptores estão presentes em uma grande variedade de tipos de células. A ligação de C3a ou C5a a seus respectivos receptores ativa as cascatas de sinalização intracelular envolvendo as vias MAPK (*mitogen activared protein kinases*).

As ações nocivas do sistema complemento no hospedeiro são mediadas pela hiperprodução de C3a e C5a durante a ativação do complemento e a formação excessiva de complexos de ataque à membrana. Em modelos de sepse em roedores, tratamento com anticorpo anti-C5a neutralizante aumenta a sobrevida, além de diminuir os níveis circulantes de TNF e IL-6, sugerindo assim que a ativação dos receptores C5 está associada à liberação desses outros mediadores.[38]

Vários inibidores estão presentes no plasma ou estão ligados a membrana para evitar a ativação descontrolada do sistema complemento. O inibidor C1 está presente no plasma e evita a ativação de C1s e C1r, antagonizando assim a via clássica. Além disso, o inibidor C1 também inibe a via da lectina. A deficiência de C1 do heterozigoto resulta em angioedema, potencialmente letal. O fator H e a proteína ligada a C4 são proteínas plasmáticas que inibem a ativação de C3 e C4, inibindo assim todas as vias de ativação de complemento. O fator I é uma protease serina que inativa C3b e C4b e, consequentemente, as convertases de C3 e C5. C3a e C5a também são antagonizados pela N-carboxipeptidase. A proteína S, a fibronectina e a clusterina são proteínas plasmáticas que impedem a inserção de C5b-C9 nas membranas celulares. Os inibidores de complemento ligados à membrana agem em vários pontos das vias do complemento. CD59 é uma glicoproteína que impede a polimerização do C9 e bloqueia a inserção de C9 no complexo C5b-C9 ligado à membrana. A proteína cofator de membrana e o fator acelerador de decomposição agem diretamente e com o fator I para inibir as convertases de C3 e C5, e, assim, clivar C3b e C4b, inibindo desse modo todas as vias de complemento.

Eicosanoides: Tromboxano, Prostaglandinas e Leucotrienos

As prostaglandinas, inclusive a PGE2 e a PGI2 (prostaciclina), e o tromboxano A2 (TXA2) são mediadores lipídicos derivados do composto intermediário instável PGG2. A formação de PGG2 depende da atividade de duas famílias de enzimas. Primeiro, isoformas da enzima fosfolipase A2 liberam o ácido graxo poli-insaturado, araquidonato, dos fosfolipídios de membrana. Segundo, as duas isoformas ciclo-oxigenase COX-1 e COX-2 catalisam a oxidação estereoespecífica do araquidonato para formar o endoperóxido cíclico PGG2. Essas duas reações constituem importantes etapas reguladoras na formação de prostaglandinas e TXA2.

A COX-1 é expressa constitutivamente em vários tecidos, e mediadores produzidos por essa isoforma são considerados importantes em vários processos homeostáticos, como regular a perfusão renal e o controle de sal e água, manter a hemostasia modulando a agregação de plaquetas e preservar a integridade

da mucosa gastrointestinal. No entanto, a COX-2 é uma enzima induzível. A expressão de COX-2 é induzida por vários estímulos, inclusive vários fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias. Em células submetidas a estímulos inflamatórios, a ativação de COX-2 supostamente é mediada pelo poderoso oxidante $ONOO^-$, estabelecendo então uma estreita ligação funcional entre o ON· e sistemas mediadores de prostaglandina.

Uma vez expressa e ativada, a COX-2 promove a formação de PGG2 e PGH2, e, finalmente, várias prostaglandinas e TXA2. Esses mediadores, por sua vez, interagem com receptores de superfície celular pertencentes à superfamília de receptores ligada à proteína G. A interação desses receptores com vias de sinalização do citosol leva a rápidas alterações na fisiologia celular manifestadas como fenômenos fisiológicos ou fisiopatológicos, como a vasodilatação e o aumento da permeabilidade microvascular. A inibição farmacológica da atividade da ciclo-oxigenase constitui a base para as ações anti-inflamatórias da classe de compostos chamada drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs). Considerando que os efeitos anti-inflamatórios das AINEs são mediados pelo bloqueio da atividade enzimática da COX-2, alguns dos efeitos colaterais desses agentes (p. ex., a ulceração da mucosa gástrica) parecem ser mediados pela inibição de COX-1. Assim, a identificação de COX-2 como a chamada isoforma inflamatória da ciclo-oxigenase levou a intensos esforços para desenvolver drogas seletivas para a enzima induzível. Inicialmente, os médicos prescreviam muito os inibidores COX-2 seletivos. No entanto, dados de ensaios multicêntricos do rofecoxib, um dos compostos dessa classe, provaram que o tratamento com esse agente estava associado a um risco maior de morte por complicações cardiovasculares.[39,40] Como resultado desses achados, o rofecoxib foi retirado do mercado. No entanto, o aumento do risco de complicações cardiovasculares associado ao rofecoxib não parece ser devido somente a esse agente específico, mas é considerado como um efeito de classe associado a terapia com todos os inibidores seletivos da isoforma de COX-2, possivelmente como resultado de uma inibição maior da síntese de PGI2 (um vasodilatador e um inibidor de agregação de plaquetas) em relação à inibição da síntese de TXA2 (um potente vasoconstritor e promotor de agregação de plaquetas).

Óxido Nítrico

Muitas das ações em cascata das citocinas anti-inflamatórias ocorrem como resultado da expressão aumentada de duas enzimas-chave: iNOS (NOS-2) e COX-2. Essas enzimas compartilham algumas características e estão, ambas, centralmente envolvidas em muitos aspectos da resposta inflamatória. A iNOS é uma das três isoformas de uma enzima, a sintase do óxido nítrico (NOS), que catalisa a conversão do aminoácido L-arginina ao radical livre gasoso ON·. Uma das moléculas estáveis mais simples na natureza, ON· é produzida por muitos tipos diferentes de células e serve como molécula sinalizadora e efetora na biologia de mamíferos. Enquanto a NOS-1 (também chamada NOS neuronal ou nNOS) e a NOS-3 (também chamada endotelial ou eNOS) tendem a ser expressas constitutivamente em vários tipos de células, iNOS é principalmente expressa somente após a estimulação de células por citocinas pró-inflamatórias (particularmente IFN-γ, TNF e IL-1) ou LPS. NOS-1 e NOS-2 produzem pequenos sopros de liberação de ON·, em resposta a modificações transitórias na concentração intracelular de cálcio ionizado. Em contraste, iNOS, uma vez induzida, produz grandes quantidades de ON· por um período prolongado.

Todas as três isoformas de NOS requerem L-arginina como substrato, e, em uma reação redox (de oxidação-redução) complexa de cinco elétrons, convertem um dos nitrogênios da guanidina do aminoácido em ON·. Além de L-arginina, a reação redox, catalisada pelas várias isoformas de NOS, requer a presença de oxigênio molecular e vários cofatores, incluindo mononucleotídeo de flavina, adenina dinucleotídeo de flavina, protoporfirina IX de ferro e tetra-hidrobiopterina (BH_4). A etapa limitante do ritmo da biossíntese de BH_4 é a reação catalisada pela ciclo-hidrolase I do trifosfato de guanosina (GTP), uma enzima que, como a iNOS, é induzida em certos tipos celulares por citocinas, LPS ou ambos.

Muitas das ações biológicas do ON·, incluindo vasodilatação, indução da hiperpermeabilidade vascular e inibição da agregação plaquetária, são mediadas pela ativação da enzima guanilil ciclase solúvel (sGC). A ligação de ON· ao sítio heme da sGC ativa a enzima habilitando-a a catalisar a conversão de GTP em monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). ON· não é o único ligante capaz de ativar sGC; o monóxido de carbono (CO), outra molécula gasosa pequena, produzida por células de mamíferos, também ativa essa enzima. A transdução de sinal através da via do ON·- sGC (ou CO-sGC) promove a ativação de várias isoformas de quinases de proteínas dependentes de GMP-cíclico (PKG). Em células de músculo liso vasculares, a vasodilatação induzida por ON· ocorre como resultado da abertura de canais de alta condutância de cálcio e de canais de potássio ativados por voltagem. A produção excessiva de ON· como

resultado da indução de iNOS em músculo liso vascular é supostamente um fator primordial contribuinte para a perda de tônus vasomotor e de resposta a agentes vasopressores (vasoplegia) em pacientes com choque séptico. O tratamento com drogas, tais como a NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), que bloqueia a produção de ON·, melhora a hipotensão em pacientes com choque séptico. Infelizmente, o tratamento de pacientes sépticos com L-NMMA efetivamente piora a sobrevida, possivelmente porque a droga não inibe seletivamente a iNOS, mas também inibe a NOS-3 e, portanto, interfere na regulação normal da perfusão da microcirculação. Alguns estudos sugeriram que camundongos *knockout* de iNOS são parcialmente resistentes aos efeitos letais da endotoxemia aguda. Em contraste, um estudo tem mostrado que camundongos *knockout* de iNOS são mais suscetíveis que os controles selvagens à letalidade induzida por peritonite bacteriana, possivelmente porque a produção aumentada de ON· é importante para as defesas do hospedeiro contra infecção. Por outro lado, camundongos *knockout* de iNOS são protegidos da lesão pulmonar aguda induzida por sepse.[41]

A sinalização pela via da sGC-PKG não é o único meio pelo qual ON· funciona como um mediador inflamatório. Adicionalmente, ON· reage de modo rápido com outro radical livre, o ânion superóxido (O_2^-), para formar o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), a base conjugada do ácido fraco, ácido peroxinitroso (ONOOH). Sendo um potente agente oxidante e de nitrosação, supõe-se que $ONOO^-$-ONOOH seja responsável por muitos dos efeitos tóxicos do ON·. Por exemplo, $ONOO^-$-ONOOH é capaz de oxidar grupos sulfidrila de várias proteínas em ritmo acelerado, peroxidando lipídios de membrana e inativando a aconitase mitocondrial. $ONOO^-$-ONOOH é também capaz de danificar o DNA nuclear, iniciando um cadeia de eventos que finalmente leva à ativação da enzima poli (adenosina ribose difosfato[ADP]) polimerase 1 (PARP-1). Ativada, a PARP-1 catalisa a polirribosilação de ADP de proteínas, uma reação que consome dinucleotídeo nicotina adenina (forma oxidada) (NAD^+), levando à insuficiência energética das células.[42] O tratamento com agentes farmacológicos com as propriedades listadas tem demonstrado melhora na função de órgãos e sistemas, na sobrevida ou ambas em certos modelos experimentais de inflamação, como endotoxemia aguda, isquemia e reperfusão mesentérica, choque hemorrágico e reanimação e acidente vascular cerebral:

1. Remover o $ONOO^-$-ONOOH
2. Bloquear seletivamente a iNOS (sem bloquear NOS-1 ou NOS-3).
3. Bloquear a atividade de PARP-1.

Monóxido de Carbono

Embora CO fosse identificado como um veneno em meados do século XIX, o seu papel como uma molécula de sinalização endógena foi reconhecido apenas nos últimos anos. A toxicidade do CO está relacionada com a sua habilidade de prejudicar a capacidade de carregar oxigênio da hemoglobina. Dois mecanismos estão envolvidos. Primeiro, o CO liga-se à hemoglobina com uma afinidade 250 vezes maior do que O_2, inibindo assim a ligação e o transporte de O_2. Segundo, CO causa uma mudança de conformação na molécula da hemoglobina que dificulta a sua habilidade para liberar O_2 transportado, desviando assim a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda. Além disso, o CO liga-se ao citocromo a_3 e o desativa, prejudicando a respiração mitocondrial.

As concentrações de CO gerado de forma endógena estão bem abaixo do nível tóxico. O CO gerado de forma endógena é um produto do catabolismo da heme. A reação geradora de CO é catalisada pela família de enzimas denominada oxigenases heme. Existem três isoformas de oxigenase heme: HO-1, HO-2 e HO-3, embora apenas a HO-1 e HO-2 tenham sido amplamente estudadas. HO-2 é expressa constitutivamente, enquanto HO-1 é uma enzima induzível. A expressão HO-1 é induzida por uma grande variedade de agentes, como a própria heme, a provocação do choque térmico, ROS, LPS, metais pesados e radiação ultravioleta. HO-1 desempenha um importante papel na defesa das células contra o estresse oxidativo, e os dois produtos de degradação da heme por HO-1, bilirrubina e CO, são importantes nesse aspecto.

CO exerce vários efeitos fisiológicos. Este causa relaxamento de células musculares lisas, que resulta em vasodilatação e broncodilatação. CO inibe a ativação e a agregação de plaquetas. Assim como o ON·, o CO funciona como um neurotransmissor. O CO exerce, ainda, vários efeitos citoprotetores. O tratamento prévio de roedores com 250 ppm de CO inalado melhora o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, após a subsequente exposição a LPS ou hiperoxia. OCO também apresenta efeitos antiproliferativos em células tumorais e em células musculares lisas e endoteliais vasculares. O CO desempenha ainda um papel anti-inflamatório mediado por meio da via MAPK que resulta na supressão da liberação de TNF e aumento

da secreção de IL-10.

Assim como o ON·, o CO medeia os seus efeitos pela ligação a componentes heme ferrosos das hemoproteínas. Embora a afinidade da heme para NO· seja maior do que para CO, a liberação e dissociação de CO da heme é muito mais lenta; portanto, com o tempo, o CO desloca o ON· da heme. Assim, dessa forma, o CO pode modular os efeitos de NO·. A ligação de CO ao componente heme do sGC resulta na ativação de sGC e constitui o mecanismo primordial responsável por muitos dos efeitos biológicos do CO.

Sulfeto de Hidrogênio

Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais evidente que NO· e CO não são apenas moléculas gasosas utilizadas por espécies de mamíferos como moléculas sinalizadoras. Um terceiro gás, sulfureto de hidrogênio (H_2S), também parece ser importante.[43] Há muito reconhecido como um poluente ambiental, H_2S, um gás incolor com um odor característico de ovos podres, é produzido em células de mamíferos a partir do aminoácido, L-cisteína, através de qualquer uma das duas enzimas, cistationina γ-liase ou cistationa β-liase. H_2S é um potente vasodilatador e produz este efeito através de um mecanismo que não é dependente da ativação de sGC. Em roedores com choque induzido por LPS ou choque séptico, os níveis de H_2S são inversamente correlacionados com a pressão sanguínea arterial, sugerindo que tem um papel patogênico no desenvolvimento de hipotensão. O tratamento de ratos sépticos com propilargilglicina, um composto que bloqueia produção enzimática de H_2S, melhora a sobrevida e diminui a evidência bioquímica de inflamação. Estes resultados suportam a visão de que H_2S é um mediador pró-inflamatório, embora outros resultados sugeriram que alguns dos efeitos de H_2S são anti-inflamatórios.

Espécies de Oxigênio Reativo

ROS são derivados reativos, parcialmente reduzidos de oxigênio molecular (O_2). Nos sistemas biológicos, ROS importantes incluem o ânion de radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical de hidroxila (OH·). Espécies estreitamente relacionadas incluem os ácidos hipoalosos, principalmente o ácido hipocloroso (HOC1); cloramina (NH_2C1) e cloraminas substituídas (RNHC1 ou R′R″NC1); e oxigênio singlete ($^1O_2$). Os radicais livres são espécies atômicas ou moleculares com elétrons não pareados. Devido a esses elétrons não pareados, os radicais livres geralmente são altamente reativos e capazes de modificar uma extensa gama de constituintes celulares, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. ROS que também são radicais livres incluem: O_2^-, OH·, o radical de peroxila (RO_2·) e o radical de hidroxiperoxila (HO_2·).

Vários processos enzimáticos e não enzimáticos podem gerar ROS em células de mamíferos. No entanto, poucas reações ou processos-chave constituem as fontes principais dessas espécies reativas:

- A oxidase NADPH catalisa uma redução de um elétron de O_2 para formar O_2^-, de acordo com a seguinte equação: $2O_2$+ NADPH → $2O_2^-$·+ NADP + 2H + . A oxidase NADPH é um complexo enzimático que é convocado e ativado após a ativação de fagócitos pelos micróbios ou produtos microbianos (p. ex., LPS) ou vários mediadores pró-inflamatórios como o leucotrieno B_4, o fator ativador de plaquetas, TNF ou IL-8. Em células em repouso, os componentes da oxidase NADPH estão presentes no citosol e nas membranas de várias organelas intracelulares. Quando a célula é ativada, os componentes são reunidos em uma vesícula ligada à membrana, que depois se funde com a membrana plasmática, e O_2^- é liberado para fora no ambiente extracelular e para dentro da vesícula fagocítica. A reação catalisada pela oxidase NADPH é importante para a formação de ROS nas células fagocíticas, como macrófagos e PMNs. Porém, a oxidase NADPH também está presente em outros tipos de células, como as células musculares lisas vasculares e células endoteliais.
- A superóxido dismutase (SOD) catalisa a conversão (dismutação) de dois mols de O_2^- para formar um mol de O_2 e um mol de H_2O_2. Duas formas de SOD estão presentes nas células. SOD de cobre-zinco (CuZn-SOD) é uma enzima constitutiva localizada no citoplasma, enquanto a SOD de manganês (Mn-SOD) é uma enzima induzível presente nas mitocôndrias. O aumento da expressão de Mn-SOD é induzido pelo estresse oxidante ou várias citocinas pró-inflamatórias.

- Na presença de ferro ionizado livre ou cobre em estado de baixa oxidação (*i.e.*, Fe^{2+} ou Cu^{+}, respectivamente), o H_2O_2 reage de forma não enzimática para formar OH· e ânion de hidroxila de acordo com a seguinte equação: $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH\cdot + OH^{-} + Fe^{3+}$. O estado de oxidação mais baixa do cátion do metal em transição pode, então, ser regenerado pela ação de qualquer quantidade de agentes redutores dentro do ambiente celular (p. ex., ácido ascórbico) e o ciclo, então, repetido. Esse ciclo constitui a chamada reação Fenton.
- A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima presente nos fagócitos que catalisa a oxidação dos íons haloides cloreto (Cl^{-}), brometo (Br^{-}) e iodeto (I^{-}) pelo H_2O_2 para formar os ácidos hipoalosos (HOCl, HOBr e HOI, respectivamente). A MPO, uma enzima colorida que contém heme, é responsável pela tom esverdeado que às vezes se observa em exsudatos purulentos.
- A xantinaoxidase (XO) catalisa a oxidação da xantina (ou hipoxantina) pelo oxigênio molecular para formar ácido úrico e O_2^{-} de acordo com a seguinte equação: xantina + H_2O + $2O_2$ → ácido úrico + $2O_2^{-} + 2H^{+}$. Uma enzima relacionada com a XO, a xantinadesidrogenase (XDH), utiliza nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH) como um cofator e converte a xantina (ou hipoxantina) em ácido úrico, sem criar formas parcialmente reduzidas de oxigênio molecular. Durante episódios de isquemia tecidual, a XDH é proteoliticamente convertida em XO, e a adenosina trifosfato (ATP) é degradada para xantina e hipoxantina. Durante a reperfusão, O_2 está disponível e a XO age sobre os substratos acumulados (xantina e hipoxantina), o que leva a uma enorme produção de ROS.
- Embora as várias isoformas NOS geralmente catalisem a formação de ON· e L-citrulina da L-arginina, essas enzimas podem gerar O_2^{-}, se a disponibilidade de L-arginina for limitante.
- ROS também são produzidos como um subproduto do metabolismo normal do oxigênio dentro das mitocôndrias e desempenham funções importantes na sinalização celular. O vazamento de elétrons da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons com formação resultante de O_2^{-} é quantitativamente o mecanismo mais importante, causando a produção de ROS dentro das células. Um tanto paradoxalmente, hipóxia tecidual, como a que ocorre durante o choque hemorrágico, pode aumentar a produção de ROS mitocondrial. Portanto é digno de nota que a administração de um removedor de ROS sintético, que foi projetado para ser concentrado na mitocôndria, pode prolongar a sobrevida de ratos com choque hemorrágico letal.[44]

Para conter a atividade das ROS, as células são equipadas com vários sistemas antioxidantes, como SOD, catalase, glutationa, glutationa peroxidase, ácido ascórbico (vitamina C), α-tocoferol (vitamina E) e tioredoxina. Em circunstâncias normais, o ambiente redutor nas células evita o dano celular induzido por ROS. No entanto, durante fases de estresse, a produção de ROS pode aumentar drasticamente e superar as defesas antioxidantes normais, levando assim ao chamado estresse oxidativo e, dessa maneira, à lesão de células e tecidos.

A sepse está associada a estresse oxidativo. Os baixos níveis de ascorbato do plasma indicam o desenvolvimento de disfunção de multiórgãos em pacientes com sepse, e alguns dados mostraram uma redução na incidência de falência de órgãos quando antioxidantes são administrados a pacientes cirúrgicos graves.

Controle neuroendócrino da resposta inflamatória

O sistema neuroendócrino desempenha um papel importante na regulação das respostas imunes e inflamatórias. De um ponto de vista teleológico, a regulação das respostas imunes inatas pelo SNC faz muito sentido. As respostas imunes inatos para sinais de perigo, se causado por infecção ou trauma, precisam ocorrer rapidamente, e o SNC é capaz de responder a estímulos externos dentro de milissegundos para minutos. Além disso, o SNC reconhece e responde a estímulos dolorosos, que são frequentemente associados a traumas de vários tipos. Os três principais componentes de influência reguladora do SNC são mediados por hormônios secretados pelo córtex adrenal, hormônios secretados pela medula adrenal e um neurotransmissor, a acetilcolina, liberado pelos terminais do nervo vago.

Corticosteroides

O córtex adrenal sintetiza o mineralocorticoide, aldosterona, diversos andrógenos fracos (p. ex., de-hidroepiandrosterona) e o cortisol, glicocorticoide (hidrocortisona). Por ser lipofílico, o cortisol se difunde

através da membrana citosólica de células e se liga a um receptor citosólico. O complexo de cortisol-receptor se transloca para o núcleo, onde interage com elementos responsivos aos glicocorticoides nas regiões reguladoras de centenas de genes. A produção de cortisol é regulada pelo SNC através do eixo hipotálamo-hipófise. Em resposta ao estresse fisiológico ou psicológico, a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) a partir dos aumentos da glândula pituitária anterior, causa o aumento da secreção de cortisol pelo córtex adrenal.

Clínicos e cientistas há muito tempo reconheceram que glicocorticoides naturais e sintéticos, como hidrocortisona e dexametasona, são agentes anti-inflamatórios potentes. Os glicocorticoides modulam a secreção de citocinas e quimiocinas por linfócitos, macrófagos e outros tipos de células. Os efeitos dos glicocorticoides sobre o padrão de secreção de citocinas e quimiocina são miríades, porém alguns dos mais importantes, conforme resumido por Prigent *et al.*,[45] são do seguinte modo: inibição da secreção de IL-2 e IFN-γ pela células T ; inibição da secreção de IL-1 β, TNF, IL-6, IL-8 e IL-12 por monócitos e macrófagos; aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-1RA e TGF-β) por diversos tipos de células; a infrarregulação de COX-2 e expressão de iNOS; e inibição da expressão de moléculas de adesão em diversos tipos de células.

Essas ações anti-inflamatórias da hidrocortisona e compostos relacionados são mediadas por mais de um mecanismo. Uma importante ação dos glicocorticoides é a infrarregulação da sinalização mediada por um fator-chave de transcrição, NF-κB, conhecido por ativar muitos genes associados à resposta inflamatória. A infrarregulação induzida por glicocorticoide da ativação de NF-κB é o resultado da expressão aumentada de uma proteína, a IκB, que é um componente inibidor do complexo NF-κB. Uma outra ação anti-inflamatória dos glicocorticoides é a inibição da ativação de outra via de sinalização, a cascata JNK-SAPK, levando à redução da tradução do mRNA para TNF e, assim, à produção diminuída de TNF. Outro mecanismo pelo qual glicocorticoides inibem a inflamação é pela redução na expressão da enzima ICE, necessária para o processamento de pró-IL-1 β, após a tradução, diminuindo assim a secreção de IL-1 β madura.

Em alguns modelos experimentais de sepse, o tratamento precoce com altas doses de glicocorticoides sintéticos potentes, como metilprednisolona ou dexametasona, melhora a sobrevida. Infelizmente, diversos ensaios clínicos amplos falharam em confirmar o benefício da terapia com altas doses de glicocorticoides como tratamento adjuvante de pacientes com choque séptico ou a condição relacionada com SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto). Como resultado, a noção de usar glicocorticoides para essas indicações parecia ser tema morto. Entretanto, a ideia de usar glicocorticoides como agentes anti-inflamatórios no tratamento de SARA ou choque séptico tem sido ressuscitada, pelo menos transitoriamente. Vários estudos pequenos mostraram que a terapia prolongada com doses relativamente baixas de hidrocortisona ou metilprednisolona melhoram a hemodinâmica sistêmica, função pulmonar ou ambas em pacientes com SARA ou choque séptico. Estes resultados foram confirmados pelos resultados obtidos em um RCT multicêntrico de 300 pacientes realizada em um país (França).[46] Embora tanto controverso, os resultados deste estudo apoiaram o ponto de vista de que a administração de uma dose relativamente baixa de hidrocortisona poderia melhorar a sobrevida de pacientes com choque séptico dependentes de pressor e não responsivos ao volume e uma resposta inadequada de cortisol circulante a uma injeção de ACTH. Alertado pelos resultados deste estudo, 499 pacientes com choque séptico dependentes de pressor e não responsivos ao volume foram incluídos em um estudo multicêntrico de hidrocortisona intravenosa.[47] Aos 28 dias, não houve diferença na mortalidade entre os pacientes nos dois grupos de estudo, embora os pacientes tratados com corticosteroides tivessem mais episódios de superinfecção. Da mesma forma, os resultados decepcionantes foram obtidos em um estudo da administração de corticosteroides durante a fase tardia (chamada fibroproliferativa) de SARA.[48] Embora alguns especialistas ainda defendam o tratamento com corticosteroides em pacientes selecionados com sepse ou choque séptico, os resultados destes estudos mais recentes sugerem que esta prática deve ser abandonada.

Catecolaminas

As catecolaminas, norepinefrina e epinefrina, são os principais mediadores neuroendócrinos do eixo simpático-adrenal. A norepinefrina é um neurotransmissor libertado pelos terminais de neurônios pós-ganglionares simpáticos, enquanto a epinefrina é um hormônio secretado pelas células cromafins da medula adrenal em resposta à estimulação através das fibras nervosas pré-ganglionares simpáticas. Em menor extensão, a medula adrenal também libera duas outras catecolaminas, norepinefrina e dopamina. A epinefrina e a norepinefrina liberadas dos terminais nervosos ou da glândula adrenal podem ligar e ativar os

receptores β_2-adrenérgicos em macrófagos e monócitos, secreção suprarreguladora de IL-10 e a secreção infrarreguladora de TNF. Embora a estimulação de α_2-adrenérgicos possa ter o efeito oposto e aumentar a secreção de TNF, a ativação do eixo simpático-adrenal tem efeitos anti-inflamatórios, quase exclusivamente.[49]

Via Colinérgica Anti-inflamatória

Além das respostas de luta ou fuga do eixo simpático-adrenal, há uma outra via neural que claramente desempenha um papel na modulação das respostas imunes inatas. Esta via, que tem dois braços aferentes e eferentes e utiliza o nervo vago como um canal, foi identificada em uma série de estudos inovadores realizados pelo neurocirurgião e imunologista, Kevin Tracey.[50] É claro agora que os macrófagos expressam um receptor para o neurotransmissor, acetilcolina. Este receptor, chamado receptor de acetilcolina α7, pertence à subclasse nicotínica de receptores colinérgicos. A ocupação deste receptor pela acetilcolina ou um agonista colinérgico nicotínico farmacológico suprime a secreção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos imunoestimulados. Em animais experimentais, a estimulação do nervo vago com um eletrodo suprime a resposta imune inata, enquanto o seccionamento do nervo vago leva à exacerbação da respostas inflamatórias patológicas. Nos estudos pré-clínicos extensos, o uso de modelos animais de doenças humanas, a ativação da via colinérgica anti-inflamatória através de diversos meios tem sido mostrado melhorar as manifestações de pancreatite aguda, lesão visceral por isquemia e reperfusão, choque hemorrágico, artrite e sepse grave. Atualmente, não se sabe se a manipulação do tônus vagal ou a via colinérgica anti-inflamatória pode melhorar doenças humanas associadas a inflamação desregulada, porém é provável que, dentro dos próximos anos, sejam realizados estudos para resolver este tema.

Leituras sugeridas

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310. *Um extenso estudo de coorte observacional que estima que a incidência de sepse grave está acima de 750 mil casos/ano, com um índice de crescimento esperado de 1,5%/ano. Estima-se também que 215 mil pacientes com sepse grave morrem anualmente, um número aproximadamente igual ao associado ao infarto agudo do miocárdio.*

Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709. *Um extenso ensaio randomizado multicêntrico que demonstra que o tratamento com proteína C humana ativada e recombinante (rhAPC) reduz a mortalidade de pacientes com sepse grave. A incidência de eventos graves de sangramento foi maior no grupo tratado com rhAPC, mas esse dado não atingiu importância estatística.*

Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441:235–238. *É um artigo clássico, no qual foi identificado o papel-chave da IL-6 em determinar se células T nativas, expostas a TGFbeta vão diferenciar – se em Th 17 ou células Treg.*

Matzinger, P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*. 2002; 296:301–305. *A visão clássica do sistema imune propôs que uma distinção imunológica realiza-se entre self e nonself. Este artigo propõe uma mudança de paradigma em relação a esse conceito. Na verdade, o sistema imune pode voltar-se mais para entidades que causam lesão do que para aquelas que são estranhas, e a liberação dos chamados sinais de perigo de células mortas ou em processo de morte pode alertar o sistema imune para tais substâncias.*

Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:111–124. *Importante contribuição para a literatura sobre cuidados críticos baseados em evidências, demonstrando que o tratamento com baixas doses de glicocorticosteroides leva a uma significativa redução da mortalidade de pacientes com choque séptico.*

Referências bibliográficas

1. Steinman, L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med*. 2007; 13:139–145.
2. Matzinger, P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*. 2002; 296:301–305.
3. Bianchi, M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007; 81:1–5.
4. Mollen, K. P., Anand, R. J., Tsung, A., et al. Emerging paradigm: Toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock*. 2006; 26:430–437.
5. Mogensen, T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:240–273.
6. Yan, S. F., Ramasamy, R., Schmidt, A. M. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med*. 2009; 87:235–247.

6a. Wang, H., Bloom, O., Zhang, M., et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999; 285:248–251.

7. Lotze, M. T., Tracey, K. J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:331–342.
8. Sappington, P. L., Yang, R., Yang, H., et al. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. *Gastroenterology*. 2002; 123:790–802.
9. Fink, M. P. Bench-to-bedside review: High-mobility group box 1 and critical illness. *Crit Care*. 2007; 11:229.
10. Peltz, E. D., Moore, E. E., Eckels, P. C., et al. HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock*. 2009; 32:17–22.
11. Lantos, J., Foldi, V., Roth, E., et al. Burn trauma induces early HMGB1 release in patients: Its correlation with cytokines. *Shock*. 2010; 33:562–567.
12. Yang, R., Harada, T., Mollen, K. P., et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock. *Mol Med*. 2006; 12:105–114.
13. Ulloa, L., Ochani, M., Yang, H., et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:12351–12356.
14. Valentino, L., Pierre, J. JAK-STAT signal transduction: Regulators and implication in hematological malignancies. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71:713–721.
15. Bilgin, K., Yaramis, A., Haspolat, K., et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001; 107:36–41.
16. Orozco, H., Arch, J., Medina-Franco, H., et al. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Surg*. 2006; 141:150–153.
17. Meisel, C., Schefold, J. C., Pschowski, R., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:640–648.
18. Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411:603–606.
19. Valentine, J. F., Fedorak, R. N., Feagan, B., et al. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut*. 2009; 58:1354–1362.
20. Korzenik, J. R., Dieckgraefe, B. K., Valentine, J. F., et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:2193–2201.
21. McIntire, C. R., Yeretssian, G., Saleh, M. Inflammasomes in infection and inflammation. *Apoptosis*. 2009; 14:522–535.
22. Kawai, T., Akira, S. TLR signaling. *Semin Immunol*. 2007; 19:24–32.
23. Waterer, G. W., Quasney, M. W., Cantor, R. M., et al. Septic shock and respiratory failure in

community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1599–1604.
24. Berry, M. A., Hargadon, B., Shelley, M., et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354:697–708.
25. Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709.
26. Castelli, E. E., Culley, C. M., Fink, M. P. Challenge and rechallenge: Drotrecogin alfa (activated)-induced prolongation of activated partial thromboplastin time in a patient with severe sepsis. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:1147–1150.
27. Abraham, E., Laterre, P. F., Garg, R., et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; 353:1332–1341.
28. Goldstein, B., Nadel, S., Peters, M., et al. ENHANCE: Results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7:200–211.
29. Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Dugo, L., et al. Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice. *Cytokine*. 2002; 18:274–285.
30. Yang, R., Han, X., Uchiyama, T., et al. IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285:G621–629.
31. Opal, S. M., Keith, J. C., Jr., Jhung, J., et al. Orally administered recombinant human interleukin-11 is protective in experimental neutropenic sepsis. *J Infect Dis*. 2003; 187:70–76.
31a. Yoshimura, T., Matsushima, K., Tanaka, S., et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84:9233–9237.
32. Emmanuilidis, K., Weighardt, H., Matevossian, E., et al. Differential regulation of systemic IL-18 and IL-12 release during postoperative sepsis: high serum IL-18 as an early predictive indicator of lethal outcome. *Shock*. 2002; 18:301–305.
33. Weighardt, H., Heidecke, C. D., Westerholt, A., et al. Impaired monocyte IL-12 production before surgery as a predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis. *Ann Surg*. 2002; 235:560–567.
34. Hunter, C. A. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:521–531.
34a. Yao, Z., Painter, S. L., Fanslow, W. C., et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995; 155:5483–5486.
34b. Mossmann, T. R., Coffman, R. L. Two types of mouse helper T-cell clone. *Immunol Today*. 1987; 8:223–227.
35. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., et al. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:485–517.
36. Kawaguchi, M., Adachi, M., Oda, N., et al. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:1265–1273. [quiz 1274].
37. Flierl, M. A., Rittirsch, D., Gao, H., et al. Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis. *FASEB J*. 2008; 22:2198–2205.
38. Guo, R. F., Ward, P. A. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23:821–852.
39. Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352:1092–1102.
40. Curfman, G. D., Morrissey, S., Drazen, J. M. Expression of concern: Bombardier et al., ”Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis,”. *N Engl J Med*. 2000; 343:1520–1528. [N Engl J Med 353: 2813–2814, 2005].
41. Razavi, H. M., Werhun, R., Scott, J. A., et al. Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2002; 30:868–873.
42. Fink, M. P. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2001; 17:219–237.
43. Lowicka, E., Beltowski, J. Hydrogen sulfide (H_2S)—the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*. 2007; 59:4–24.
44. Macias, C. A., Chiao, J. W., Xiao, J., et al. Treatment with a novel hemigramicidin-TEMPO

conjugate prolongs survival in a rat model of lethal hemorrhagic shock. *Ann Surg*. 2007; 245:305–314.
45. Prigent, H., Maxime, V., Annane, D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care*. 2004; 8:122–129.
46. Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–871.
47. Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:111–124.
48. Steinberg, K. P., Hudson, L. D., Goodman, R. B., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354:1671–1684.
49. Pavlov, V. A., Tracey, K. J. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61:2322–2331.
50. Tracey, K. J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007; 117:289–296.

CAPÍTULO 5

Choque, eletrólitos e fluido

Peter Rhee

HISTÓRICO
FISIOLOGIA DO CHOQUE
REANIMAÇÃO
TRATAMENTO DO FLUIDO PERIOPERATÓRIO
ELETRÓLITOS

Os cirurgiões são mestres dos fluidos, porque precisam sê-lo. Cuidam de pacientes que não podem comer ou beber por diversas razões – por exemplo, hemorragia, cirurgia, ou perda de fluidos por tubos, drenos ou ferimentos. Os cirurgiões são obrigados a saber como cuidar desses pacientes, já que os mesmos colocam suas vidas nas mãos deles. Esse tópico aparenta ser simples apenas para aqueles que não entendem as complexidades do corpo humano e sua habilidade para regular e compensar fluidos. Na realidade, a tarefa de administrar o volume sanguíneo dos pacientes é um dos fardos mais desafiadores dos cirurgiões, e que, com frequência, requer o controle completo da entrada e da saída de fluidos e de eletrólitos na presença de perda sanguínea. Os cirurgiões ainda não entendem completamente a fisiologia do choque e da reanimação, e nosso conhecimento é superficial. Dada a natureza de nossa profissão, estudamos os fluidos e os eletrólitos à medida que lidamos com pacientes que tiveram perda sanguínea ou até mesmo que morreram por perda sanguínea. Historicamente, experiências de guerra sempre ajudaram a avançar nosso conhecimento da administração de fluidos, e a reanimação não é exceção, uma vez que também aprendemos muito sobre a mesma. As guerras atuais no Iraque e no Afeganistão.

A atenção constante, a titulação e a terapia para perda de fluidos são necessárias, porque o corpo humano é dinâmico. A chave para o tratamento é observar a condição inicial do paciente e entender que o estado dos fluidos está em mudança constante. Hemorragia, sepse, distúrbios neuroendócrinos e sistemas regulatórios em disfunção podem, todos, afetar os pacientes que estiverem passando por mudanças dinâmicas de doença ou de recuperação. A administração correta do volume sanguíneo é altamente dependente do tempo. Se bem administrado, os cirurgiões têm a chance de lidar com outros aspectos da cirurgia, como nutrição, administração de antibióticos, drenagem de abscessos, melhora da obstrução e encarceramento, tratamento de isquemia e ressecção de tumores. Saber a diferença entre desidratação, anemia, hemorragia e super-reanimação é vital.

O corpo humano é predominantemente água, que reside nos espaços intravasculares, intracelulares e intersticiais (ou terceiros). A água se move entre esses espaços e depende de muitas variáveis. Pelo fato de que os cirurgiões podem controlar apenas o espaço intravascular, este capítulo se concentrará na administração correta do espaço intravascular, porque esse é o único meio de controlar os outros dois compartimentos de fluidos.

Este capítulo também examinará os aspectos históricos do choque, dos fluidos e dos eletrólitos – não apenas para notar os fatos interessantes ou para homenagear médicos, mas também para tentar entender como esse conhecimento foi obtido. Fazê-lo é vital para o entendimento de mudanças passadas no tratamento e para aceitar futuras mudanças. Os cirurgiões são frequentemente impressionados pelas descobertas feitas, e também perplexos pela frequência e o motivo pelo qual estiveram errados. Futuros cirurgiões olharão para o conhecimento atual sobre o corpo e se surpreenderão sobre quão pouco se sabia. As mudanças recentes no tratamento do choque e o manuseio de fluidos e de eletrólitos foram os principais. O conhecimento da história auxilia a explicar por que essas mudanças foram necessárias.

Como consequência da falta de estudo do passado, temos a história repetida em diversas formas.

Após os destaques históricos, este capítulo discutirá os fluidos que são usados agora, em conjunto com os fluidos em desenvolvimento. Finalmente, o cuidado de pacientes perioperatórios será explorado sob uma perspectiva de necessidades diárias.

Histórico

A história pode não ser apreciada por aqueles que têm pressa de aprender apenas o básico. Aprender com o passado, entretanto, é essencial para conhecer os tratamentos que funcionam ou não. Os dogmas devem sempre ser desafiados e questionados. Os tratamentos foram baseados na ciência? Para entender o que fazer, os cirurgiões devem saber como a prática evoluiu para os métodos de tratamento atuais. Estudar a história do choque é importante por, pelo menos, três razões:

1. Médicos e fisiologistas são fascinados pela perda sanguínea fútil.
2. Os experimentos que foram conduzidos precisam ser reavaliados.
3. É necessário saber mais, já que os conhecimentos atuais sobre o choque são básicos.

Reanimação

Uma das primeiras reanimações autênticas na literatura médica é o caso milagroso de Anne Green, que foi executada por enforcamento em 14 de dezembro de 1650. Green foi executada como era de costume, sendo forçada a pular de uma escada para ser enforcada pelo pescoço. Ficou pendurada por 30 minutos, tempo em que seus amigos puxaram "com todo o peso deles pelas pernas, às vezes a levantando e então puxando-a para baixo com um solavanco, para assim poder livrá-la da dor"[1] (Fig. 5-1). Quando todos acreditavam que estava morta, o corpo foi levado, colocado em um caixão, e levado para o domicílio do Dr. William Petty – que, por ordem do Rei, tinha a permissão de realizar autópsias nos corpos de todos que foram executados.

FIGURA 5-1 Libertação milagrosa de Anne Green, que foi executada em 1650. (De Hughes JT: Miraculous deliverance of Anne Green: an Oxford case of resuscitation Em the seventeenth century. Br Med J [ClEm Res Ed] 285:1792–1793, 1982; pela gentil permissão da Bodleian Library, Oxford.)

Quando o caixão foi aberto, observou-se que Green respirou e um ruído foi ouvido de sua garganta. Petty e seu colega, Thomas Willis, abandonaram todos seus pensamentos de dissecação e começaram a reviver sua paciente. Eles a ergueram do caixão e, então, arrancando seus dentes fora, despejaram líquido cordial (líquido estimulante do coração), que a fez tossir. Esfregaram e friccionaram seus dedos, mãos e pés; após 15 minutos de esforços, colocaram mais líquido cordial em sua boca. Então, após estimular sua garganta com uma pena, ela abriu os olhos momentaneamente.

Nesse ponto, abriram uma veia e sangraram 150 mL (5 onças) de sangue. Continuaram a administrar o líquido cordial e a esfregar seus braços e pernas. Após isso, aplicaram bandagens de compressão em seus braços e pernas. Emplastros quentes foram colocados em seu peito, e outro emplastro foi inserido como um enema "para dar calor às suas entranhas". Colocaram-na então em uma cama aquecida, com outra mulher para deitar junto a ela para mantê-la quente. Após 12 horas, Green começou a falar; 24 horas após sua reanimação, respondia a perguntas sem dificuldades. Após dois dias, sua memória estava normal, exceto a memória de sua execução e de sua reanimação.

Choque

O choque hemorrágico tem sido descrito e estudado há muitos anos. As lesões, sejam elas intencionais ou não, ocorreram tão frequentemente, que muito do entendimento do choque foi adquirido através dos cuidados dos feridos pelos cirurgiões.

O que é o choque? A definição amplamente aceita na atualidade é a perfusão inadequada do tecido. Contudo, muitas sutilezas se encontram por detrás dessa frase. Os nutrientes para as células são necessários, mas não há uma definição de quais seriam esses nutrientes. O nutriente mais crítico é o oxigênio, mas concentrar-se somente no oxigênio provavelmente representa um pensamento elemental. O sangue é altamente complexo e carrega em si inúmeros nutrientes, tampões, anticorpos, hormônios, substâncias químicas, eletrólitos e antitoxinas. Mesmo se pensarmos na forma elemental e tentarmos otimizar a perfusão do tecido, o lado resultante da equação é afetado pelo volume sanguíneo, pela anemia e pela produção cardíaca. Além disso, o uso de nutrientes é afetado pela infecção e pelas drogas. O tônus vascular desempenha um papel também; por exemplo, em choque neurogênico, o tônus simpático é perdido e, em sepse, a resistência vascular sistêmica diminui, devido a um processo homeostático quebrado ou possivelmente por causa de fatores evolutivos.

Muitos avanços na medicina foram atingidos em observações em campos de batalha. Infelizmente, em traumas militares e civis, o choque hemorrágico é a causa de morte prevenível. Frequentemente, pacientes que sobrevivem a lesões após o controle hemorrágico apresentam deterioração do quadro e evoluem para óbito. Tais casos levaram a muitas explicações; a maioria dos observadores teorizou um agente tóxico circulante, que se acredita ser secundário ao insulto inicial. O primeiro registro disponível que mostra um entendimento da necessidade de fluidos em pacientes feridos foi aparentemente de Ambroise Paré (1510-1590), que ressaltava o uso de clisteres (enemas para administrar fluidos no reto) para prevenir que "vapores nocivos se ligassem ao cérebro". Além disso, escreveu que a flebotomia é "necessária em grandes ferimentos quando há temores de deflexão, dor, delírio, perturbações mentais e inquietude"; ele e outros praticaram a sangria durante aquela época, pois se acreditava que o choque acompanhado de um ferimento fosse originado de uma toxina.

O termo *choque* foi aparentemente usado pela primeira vez em 1743, em uma tradução do tratado francês de Henri Francois Le Dran com relação a ferimentos de combate. Ele usou o termo para designar o ato de impacto ou colisão, em vez do dano funcional e fisiológico. Contudo, o termo pode ser encontrado no livro *Gunshot Wounds of the Extremities* (Ferimentos das Extremidades por Arma de Fogo), publicado em 1815 por Guthrie, que o usou para descrever a instabilidade fisiológica.

Teorias humorais persistiram até o fim do século XIX, mas, em 1830, Herman forneceu uma das primeiras descrições claras da terapia por fluidos intravenosos (IV). Em resposta à cólera epidêmica, ele tentava reidratar os pacientes ao injetar 180 mL (6 onças) de água na veia. Em 1831, O'Shaughnessy também tratou de pacientes com cólera com a administração de grandes volumes de soluções de sal por via intravenosa e publicou seus resultados no *Lancet.*[2] Essas foram as primeiras tentativas documentadas de substituir e manter o ambiente extracelular interno ou o volume intravascular. Observe-se, no entanto, que o tratamento de cólera e de desidratação não é o tratamento ideal para o choque hemorrágico.

Em 1872, Gross definiu o choque como "uma manifestação rudimentar do mau funcionamento do mecanismo de vida". Sua definição, dada suas precisão e descrição, tem sido repetidamente mencionada na literatura. As teorias sobre a causa do choque persistiram através do final do século XIX; apesar de este ser ainda inexplicável, foi com frequência observado. George Washington Crile investigou e concluiu, no início de sua carreira, que a diminuição da pressão venosa central no estado de choque em

experimentos animais foi causada pela falha no sistema nervoso autonômico.[3] Os cirurgiões presenciaram uma mudança marcante nas ideias sobre o choque entre 1888 e 1918. No final da década de 1880, não houve teorias gerais, mas a maioria dos cirurgiões aceitou a generalização do choque como sendo o mau funcionamento de alguma parte do sistema nervoso. Esse mau funcionamento foi demonstrado como *não* sendo a razão principal – mas cirurgiões ainda ficam perplexos pelos mecanismos do choque hemorrágico, especialmente no que tange à completa pane no sistema circulatório que ocorre nos estádios finais do choque.

Em 1899, usando os avanços contemporâneos com esfigmomanômetros, Crile propôs que um declínio profundo da pressão sanguínea (PS) poderia ser responsável por todos os sintomas do choque. Ele também auxiliou a alterar como os médicos diagnosticavam o choque e como acompanhavam seu curso. Antes de Crile, a maioria dos cirurgiões se baseava na respiração, no pulso, ou no declínio do estado mental quando avaliava a condição dos pacientes. Após os primeiros livros de Crile serem publicados, muitos cirurgiões começaram a medir a PS. Além da mudança de como os cirurgiões pensavam sobre o choque, Crile foi parte da revolução terapêutica. Suas teorias permaneceram como geralmente aceitas por quase duas décadas, predominantemente em círculos cirúrgicos. O trabalho de Crile persuadiu Harvey Cushing a medir a PS durante todas as operações, o que em parte levou à aceitação geral da PS na medicina clínica. Crile também concluiu que o choque não era um processo da morte, mas em vez disso uma mobilização das defesas do corpo em pacientes lutando para viver. Deduziu depois que o volume reduzido do sangue em circulação, e não a PS diminuída, era o fator mais crítico no choque.

Crile foi essencial na formação de inúmeras teorias de choque, mas foi também conhecido pela teoria de "anoci-association" que levava em conta a dor e sua resposta fisiológica durante a cirurgia. Percebeu que a constante administração do óxido nitroso era requerida, que necessitava ter um profissional adicional – um(a) enfermeiro(a) anestesista com habilidades. Em 1908, treinou Agatha Hodgins, uma de suas enfermeiras, que posteriormente fundou a American Association of Nurse Anesthetists (Associação Americana de Enfermeiras Anestesistas).

As teorias de Crile evoluíram à medida que ele continuou seus experimentos; em 1913, propôs a teoria do sistema cinético. Ele se interessou pelo hormônio da tireoide e por sua resposta a ferimentos, mas percebeu que a adrenalina era um componente-chave na resposta ao choque. Baseou-se em experimentos de Walter B. Cannon, que descobriu que a adrenalina era liberada na resposta à dor e à emoção, alterando o volume de sangue dos intestinos ao cérebro e às extremidades. A liberação da adrenalina também foi estimulada no fígado para converter o glicogênio em glicose para a liberação na circulação. Cannon defendia que todas as ações da adrenalina auxiliavam o animal em seus esforços para defender-se.[4]

Crile incorporou o estudo de Cannon em sua teoria. Ele propôs que os impulsos do cérebro após o ferimento estimulavam as glândulas a produzir seus hormônios, que por sua vez resultavam em alterações radicais por todo o corpo. O sistema cinético de Crile incluía uma inter-relação complexa entre cérebro, coração, pulmões, vasos sanguíneos, tireoide e fígado. Ele também notou que se o corpo passasse por muita tensão, as glândulas adrenais ficariam sem adrenalina, o fígado sem glicogênio, a tireoide sem seu hormônio, o próprio cérebro sem energia, levando em conta as mudanças autonômicas. Uma vez que o sistema cinético ficasse sem energia, a PS cairia, e o animal entraria em choque.

No final do século XIX, a maior parte dos cirurgiões usava uma ampla variedade de tônicos, estimulantes e drogas. Através de testes cuidadosos, Crile demonstrou que a maioria desses agentes não era eficaz, enfatizando que apenas as soluções salinas, a adrenalina, as transfusões de sangue e outras formas mais seguras de anestesia eram benéficas para o tratamento do choque. Além disso, vigorosamente fez campanha contra a abordagem costumeira polifarmacológica, em vez de promover apenas drogas com valor comprovado. Afirmou que estimulantes não aumentavam a PS e deveriam ser descartados: "um cirurgião não deve estimular um centro vasomotor exausto com estricnina. Isso seria tão fútil quanto açoitar um cavalo".

Henderson reconheceu a importância do retorno venoso e seu efeito na produção cardíaca e na pressão arterial. Seu trabalho foi auxiliado por avanços em técnicas que permitiram o registro minucioso das curvas volumétricas dos ventrículos. A embolia gordurosa também levava a um tipo de estado de choque, mas sua possível contribuição era questionada, porque os resultados dos estudos eram difíceis de reproduzir. O centro vasomotor e suas contribuições ao choque foram estudados com afinco no início da década de 1900. Em 1914, Mann observou que vasos unilateralmente inervados das línguas de cães, orelhas de coelhos e das patas de gatos filhotes aparentemente eram constringidos durante o choque, em comparação com os vasos contralateralmente desnervados.

Experiências em campo de batalha continuaram a intensificar a pesquisa sobre o choque. Durante a era da Primeira Guerra Mundial, Cannon usou dados clínicos da guerra e de experimentos animais para

examinar o estado de choque mais cuidadosamente. Teorizou que as toxinas e a acidose contribuíam para a diminuição do tônus vascular anteriormente descrita. Ele e outros focaram, então, na acidose e no papel de álcali em prevenir e prolongar o choque. A glândula adrenal e o efeito de extratos corticais em animais adrenalectomizados foram estudados com fascínio durante esse período.

Foi então que, na década de 1930, um conjunto único de experimentos de Blalock[5] determinou que quase todos os ferimentos agudos eram associados a mudanças no metabolismo dos fluidos e dos eletrólitos. Tais mudanças foram em primeiro lugar o resultado de reduções no volume sanguíneo circulatório eficiente. Blalock demonstrou que essas reduções após o ferimento poderiam ser o resultado de diversos mecanismos (Quadro 5-1). Ele mostrou claramente que a perda de fluidos em tecidos feridos envolvia a perda de líquido extracelular (LEC) que não foi disponibilizado para o espaço intravascular para manter a circulação. O conceito original do "terceiro espaço", no qual o fluido é sequestrado e, então, não disponibilizado para o espaço intravascular, evolui dos estudos de Blalock.

Quadro 5-1 Causas de Choque (De Acordo com Blalock)

- Hematogênico (oligemia)
- Neurogênico (provocado principalmente por influências nervosas)
- Vasogênico (resistência vascular inicialmente diminuída e capacidade vascular aumentada, como na sepse)
- Cardiogênico (insuficiência cardíaca como uma bomba, como no tamponamento cardíaco ou infarto do miocárdio)
- Perda de grande volume (fluido extracelular, como nos pacientes com diarreia, vômito e drenagem de fístula)

Dados de Blalock A: Principles of surgical care: Shock and other problems, St Louis, 1940, CV Mosby.

Carl John Wiggers descreveu pela primeira vez o conceito do choque irreversível.[6] Seu livro de 1950, *Physiology of Shock* (A Fisiologia do Choque), representava as atitudes com relação ao choque na época. Num resumo excepcionalmente brilhante, Wiggers uniu os vários sinais e sintomas de choque de vários outros autores em seu livro (Fig. 5-2), juntamente com suas próprias descobertas. Seus experimentos usavam o que se conhece hoje como a preparação de Wiggers. Em seus experimentos, utilizou cães esplenectomizados anteriormente e canulou seus sistemas arteriais. Ele tirou vantagem da evolução da tecnologia, que o permitiu medir o sistema arterial, e estudou os efeitos da diminuição da PS através da coleta sanguínea. Após a retirada do sangue dos cães para um ponto de referência arbitrário (tipicamente, 40 mmHg), observou que sua PS subia espontaneamente à medida que o fluido era espontaneamente recrutado ao espaço intravascular.

SINTOMA COMPLEXO DE CHOQUE

Aparência geral e reações

Estado mental
- Apatia
- Respostas atrasadas
- Cerebração deprimida
- Voz fraca
- Impassibilidade ou inquietação

Fisionomia
- Ansiedade direcionada
- Olhos sem brilho
- Globos oculares afundados
- Ptose das pálpebras superiores (leve)
- Rotação para cima dos globos oculares (leve)

Estado neuromuscular
- Hipotonia
- Fraqueza muscular
- Tremores e contrações
- Movimentos musculares involuntários
- Dificuldade na deglutição

Testes neuromusculares
- Reflexos do tendão profundo
- Sensibilidades deprimidas
- Reflexos visuais e auditivos deprimidos

Sintomas gerais, mas variáveis
- Sede
- Vômitos
- Diarreia
- Oligúria
- Sangue visível ou oculto no vômito e nas fezes

Pele e membranas mucosas

Pele
- Pálida, lívida, cinza-pálida
- Levemente cianótica
- Úmida, pegajosa
- Mosqueamento de partes dependentes
- Frouxa, seca, inelástica, fria

Membranas mucosas
- Pálidas, lívidas, levemente cianóticas

Conjuntiva
- Vitrificada, sem brilho

Língua
- Seca, pálida, ressecada, enrugada

Respiração e metabolismo

Respiração
- Variável, mas não dispneica
- Taxa normalmente elevada
- Profundidade variável
- Suspiros profundos ocasionais
- Às vezes irregular, às vezes fásica

Temperatura
- Subnormal, normal, supernormal

Taxa metabólica basal
- reduzida (?)

Circulação e sangue

Veias superficiais
- Em colapso e invisível
- Falha de pre-enchimento na compressão ou massagem
- Pulsações jugulares inconspícuas

Coração
- Sons fracos no ápice
- Frequência, normalmente rápida

Pulso radial
- Normalmente rápido
- Volume pequeno "fraco", "imperceptível"

Pressões do sangue braquial
- Reduzida
- Pequena pressão de pulso

Vasos da retina
- Estreitamento

Volume sanguíneo
- Reduzido

Química do sangue
- Hemoconcentração ou hemodiluição
- O_2 venoso reduzido
- Diferença de A-V O_2 aumentada
- CO_2 arterial reduzido
- Reserva de álcali reduzida

FIGURA 5-2 Descrição de Wiggers sobre o complexo sistema de choque. (De Wiggers CJ: Present status of shock problem. Physiol Rev 22:74, 1942.)

Para manter a PS dos cães a 40 mmHg, Wiggers teve de retirar continuamente sangue adicional durante esse estádio compensado do choque. Durante o choque compensado, os cães podiam usar suas reservas para sobreviver. Água era recrutada do compartimento intracelular, bem como do espaço extracelular. O corpo tentava manter o fluxo vascular necessário para sobreviver. Porém, após um certo período, ele observou que para manter a PS dos cães no ponto de referência arbitrário de 40 mmHg, teria de reinfundir sangue perdido; ele denominou essa fase de *choque descompensado* ou *irreversível*. No final, após o

período de choque irreversível, os cães morriam.

Se os cães não tivessem passado pela fase descompensada, qualquer tipo de reanimação teria feito a sobrevivência possível. Na realidade, a maioria dos cães nesse ponto, mesmo sem reanimação, teria se autoanimado indo a uma fonte de água. Uma vez que eles entravam na fase descompensada de choque, contudo, suas reservas eram exauridas; mesmo se o sangue fosse devolvido, as taxas de sobrevida eram melhores se algum tipo de fluido adicional fosse administrado. O choque descompensado é com certeza o que Gross queria dizer com "mau funcionamento do maquinário da vida". Atualmente, os modelos de choque hemorrágico são classificados conforme envolvem hemorragia controlada ou fora de controle. A preparação de Wiggers é uma hemorragia controlada e é referida como uma hemorragia controlada pela pressão.

Outros modelos animais que usam a hemorragia controlada é o modelo de volume controlado. Argumentos contra esse modelo incluem a inconsistência do volume sanguíneo de um animal para outro e a variabilidade na resposta. Calcular o volume sanguíneo normalmente se baseia na porcentagem do peso corporal (tipicamente 7% do peso corporal), mas essas porcentagens não são exatas e resultam na variabilidade de um animal para outro. Todavia, os proponentes do modelo volumétrico e críticos do modelo de pressão discutem que uma certa pressão durante hipotensão provoca uma resposta diferente de um animal para outro. Mesmo no modelo de hemorragia controlada por pressão, os animais variam muito no que diz respeito a quando eles vão do choque compensado para o descompensado. A pressão tipicamente usada no modelo controlado por pressão é de 40 mmHg; o volume usado no modelo controlado por volume é de 40%. A variância no volume controlado pelo modelo pode ser minimizada ao se especificar uma faixa estreita de peso para os animais (p. ex., ratazanas entre 10 g, animais grandes entre 2,3 kg [5 libras]). É também importante ter os mesmos experimentadores fazendo o mesmo procedimento no mesmo momento do dia em animais que foram preparados e hidratados exatamente do mesmo modo.

O modelo ideal é o de hemorragia não controlada, mas o problema principal é que o volume hemorrágico não é controlado pela natureza do experimento. A variabilidade é a mais alta nesse modelo, mesmo ele sendo o mais realista. Os modelos de pressão com auxílio de computadores podem ser usados para reproduzir as pressões durante o choque não controlado a fim de reduzir a artificialidade do modelo controlado por pressão.

Fluidos

Como os fluidos IV mais usados, como salina normal, entraram na prática da medicina? Isso muito frequentemente é tomado por certo, dado o vasto corpo de conhecimento da medicina, em que eles que foram adotados através de um processo científico rigoroso, mas esse não foi o caso.

A salina normal é usada há muitos anos e é extremamente benéfica, mas hoje sabemos que também pode ser prejudicial. Hartog Jakob Hamburger, em seus estudos *in vitro* de lise de hemácias em 1882, sugeriu erroneamente que 0,9% de salina era a concentração de sal no corpo humano. Referia-se a esse fluido como salina normal ou fisiológica, mas não era nem normal nem fisiológica. Supostamente, a salina normal a 0,9% originou-se durante a cólera pandêmica que infligiu a Europa em 1831, mas um exame da composição dos fluidos usados pelos médicos daquele tempo não encontrou indícios de similaridade à salina normal. A origem do conceito de salina normal permanece ainda incerta.[7]

Em 1831, O'Shaughnessy descreveu sua experiência no tratamento da cólera:[8]

> *Estagnação universal do sistema venoso, e rápida cessação da arterialização do sangue, são os efeitos iniciais, bem como os mais característicos. Por isso a pele torna-se azul – por isso o calor animal não é mais gerado – por isso as secreções são suspensas; as artérias contêm sangue preto, nenhum ácido carbônico sai dos pulmões e o ar que retorna da expiração é frio como quando entra nesses órgãos.*

O'Shaughnessy escreveu essas palavras com 22 anos, após ter acabado de se graduar na Edinburgh Medical School. Ele testou seu novo método de infusão de salina intravenosa em um cão e não observou nenhum efeito colateral. No final, ele relatou que o objetivo de seu método era restaurar o sangue à sua gravidade específica e restaurar os problemas de deficiência salina. Suas experiências com pacientes com cólera ensinaram-no a prática da transfusão sanguínea, na época muito comum, como boa para "diminuir a congestão venosa", e que o óxido nitroso (gás do riso) não era útil para a oxigenação.

Em 1832, Robert Lewins relatou que testemunhou Thomas Latta injetar quantidades extraordinárias de

salina nas veias, com os efeitos imediatos de "restauração da corrente natural das veias e artérias, melhora na cor do sangue, e recuperação das funções dos pulmões". Lewins descreveu a solução salina de Latta como consistindo em "duas dracmas de muriato, dois escrúpulos de carbonato de sódio para sessenta onças de água". Posteriormente, descobriu-se que a solução de Latta era o mesmo que ter 134 mmol/litro de Na^+, 118 mmol/litro de Cl^-, e 16 mmol/litro de HCO_3^-.

Durante os próximos 50 anos, muitos relatos citaram várias receitas para tratar a cólera, mas nenhuma delas parecia a salina a 0,9%. Em 1883, Sydney Ringer relatou sobre a influência exercida pelos constituintes do sangue nas concentrações do ventrículo (Fig. 5-3). Estudando corações de rãs, usou 0,75% de salina e uma mistura sanguínea feita de sangue de bois.[9] Em suas tentativas de identificar qual aspecto sanguíneo gerava melhores resultados, descobriu que uma "pequena quantidade de claras de ovos fazia com que as mudanças ficassem completamente óbvias com a solução salina". Concluiu que o benefício da clara do ovo era devido à albumina ou ao cloreto de potássio. Para demonstrar o que funcionou e o que não funcionou, descreveu experimentos intermináveis, com alterações de múltiplas variáveis.

FIGURA 5-3 Sydney Ringer, creditado pelo desenvolvimento da solução de Ringer lactato. (De Baskett TF: Sydney Ringer and lactated Ringers's solution. Resuscitation 58:5–7, 2003.)

Entretanto, Ringer posteriormente publicou outro artigo em que afirmava que suas descobertas anteriores não poderiam ser repetidas; através de estudo minucioso, percebeu que a água usada em seu primeiro artigo não era na verdade água destilada, como relatado, mas, em vez disso, água da torneira da New River Water Company. Descobriu-se que seu técnico de laboratório, que era pago para destilar a água, cortou alguns caminhos e usou água da torneira em vez disso. Ringer analisou a água e descobriu que a mesma continha muitos traços minerais (Fig. 5-4). Por meio de experimentos cuidadosos e diligentes, descobriu que o bicarbonato de cálcio ou cloreto de cálcio – em doses até mesmo menores do que as de sangue – restauravam boas contrações dos ventrículos das rãs. O terceiro componente que descobriu ser essencial para as boas contrações era o bicarbonato de sódio. Ele sabia a importância dos elementos residuais. Afirmou também que os peixes poderiam viver por semanas em água da torneira, mas morreriam em apenas algumas horas em água destilada; peixinhos de água-doce, por exemplo, morriam em 4,5 horas em média. Portanto, os três ingredientes essenciais que ele descobriu foram o potássio, o cálcio e o bicarbonato. A solução de Ringer logo se tornou onipresente em experimentos fisiológicos de laboratório.

Consistem em:		
Cálcio	38,3	por milhão
Magnésio	4,5	”
Sódio	23,3	”
Potássio	7,1	”
Ácido carbônico combinado	78,2	”
Ácido sulfúrico	55,8	”
Cloro	15	”
Silicatos	7,1	”
Ácido carbônico livre	54,2	”

FIGURA 5-4 Relatório de Sidney Ringer sobre os teores na água da empresa New River Water. (De Baskett TF: Sydney Ringer and lactated Ringers's solution. Resuscitation 58:5–7, 2003.)

No início do século XX, a terapia de fluidos por injeção na pele (hipodermóclise) e infusão no reto (proctóclise) tornou-se rotina. Hartwell e Hoguet relataram seu uso na obstrução intestinal de cães, fundando a terapia salina em pacientes humanos com obstrução intestinal.

Uma vez que soluções cristaloides IV foram desenvolvidas, a solução de Ringer foi modificada, mais notavelmente pelo pediatra Alexis Hartmann. Em 1932, na tentativa de desenvolver uma solução alcalina para administrar a seus pacientes acidóticos, Hartmann modificou a solução de Ringer ao adicionar lactato de sódio. O resultado foi o Ringer lactato (RL), ou a solução de Hartmann. Ele usou o lactato de sódio (em vez de bicarbonato de sódio) – a conversão do lactato de sódio para o bicarbonato de sódio foi lenta o bastante para reduzir o perigo causado pelo bicarbonato de sódio, que poderia mudar os pacientes rapidamente de acidose compensada para alcalose descompensada.

Em 1924, Rudolph Matas, reconhecido como o pioneiro do tratamento moderno de fluidos, introduziu o conceito soluções IV contínuas em gotas mas também alertou sobre os danos potenciais das infusões salinas. Afirmou que “A salina normal continua a ganhar popularidade, mas seus problemas com disfunções metabólicas são vistos repetidamente, porém parece haver ouvidos surdos”. Em pacientes saudáveis, salina normal mostrou causar desconforto e dor abdominal, náusea, sonolência e capacidade mental reduzida para realizar tarefas complexas.

O ponto é que a salina normal e as soluções de RL foram formuladas para outras condições além daquela de reposição sanguínea, e as razões para a formulação são arcaicas. Essas soluções são úteis para desidratação; quando usadas em volumes relativamente pequenos (1 a 3 litros/dia), são bem toleradas e relativamente sem perigo algum, fornecem água, e o corpo humano pode tolerar as quantidades de

eletrólitos que elas contêm. Ao longo dos anos, o RL atingiu o uso amplo para o tratamento do choque hemorrágico. Contudo, a salina normal e o RL são quase totalmente permeáveis através da membrana vascular, mas mal retidos no espaço vascular. Após algumas horas, apenas em torno de 175 a 200 mL de 1 litro de infusão permanecem no espaço intravascular. Em outros países além dos Estados Unidos, o RL é frequentemente referido como a solução de Hartmann, e a salina normal é referida como solução fisiológica. Com os avanços da ciência nos último 50 anos, é difícil entender por que mais avanços nos fluidos de reanimação não foram feitos.

Transfusões de Sangue

Preocupado com o sangue que pacientes feridos perdiam, Crile começou experimentos com transfusões sanguíneas. Como afirmou, "Após muitos acidentes, a hemorragia sanguínea profusa normalmente leva o paciente ao choque antes que chegue ao hospital. As soluções salinas, a adrenalina, e a técnica cirúrgica precisa poderiam substituir apenas até certo ponto o sangue perdido". Na virada do século XIX, as transfusões eram raramente usadas. Seu uso flutuava em popularidade por causa das reações às transfusões e das dificuldades na prevenção da coagulação do sangue doado. Através de seus experimentos em cães, Crile mostrou que o sangue era permutável: realizava transfusões sem compatibilidade de grupos sanguíneos. Alexis Carrel pode costurar vasos sanguíneos junto com sua técnica de triangulação, usando-a pra conectar os vasos sanguíneos de uma pessoa a outra para transfusões. Porém, Crile acreditava que a técnica de Carrel era muito lenta e pesada em humanos, então desenvolveu uma cânula pequena para facilitar as transfusões.

Até a Segunda Guerra Mundial, o choque era reconhecido como a única causa comum tratável de morbidade e mortalidade. Na época do ataque japonês a Pearl Harbor em 7 de dezembro de 1941, nenhum banco de sangue ou infraestrutura para a transfusão de sangue estava disponível. A maioria das áreas militares não tinha estoques de plasma seco coletado. Apesar de os feridos daquela época serem evacuados rapidamente para um hospital, a taxa de mortalidade ainda era alta. Os fluidos IV de qualquer tipo não eram disponibilizados, exceto por poucos litros de salina produzida por meio de uma destilaria na sala de operação. O fluido IV era normalmente administrado usando-se um antigo frasco Salvensen e reutilizado em tubo de borracha. Com frequência, uma reação febril severa resultava do uso desse tubo.

A primeira documentação de reanimação em pacientes na Segunda Guerra Mundial foi um ano após Pearl Harbor, em dezembro de 1942, em anotações do 77° Hospital de Evacuação da África do Norte. Churchill disse que "Os feridos em combate em sua maioria sucumbiram ou recuperaram-se de um choque antes de os vermos. Contudo, casos posteriores vieram a nós em choque, e descobriu-se que alguns dos casos antigos estavam necessitados de transfusão sanguínea completa. Havia o bastante de plasma sanguíneo reconstituído disponível. Porém, alguns casos estavam em sérias necessidades de sangue completo. Não tínhamos conjuntos de transfusão, apesar de serem disponíveis nos Estados Unidos: nenhum citrato de sódio; nenhuma água destilada estéril; e nenhum doador de sangue".

A decisão inicial de depender de plasma em vez de sangue aparentemente foi baseada em parte na visão tida pelo Escritório do Cirurgião Geral do Exército, e em parte na opinião dos investigadores civis do Concelho Nacional de Pesquisa. Esses investigadores civis acreditavam que, no choque, o sangue era grosso, e o nível de hematócrito era alto. Em 8 de abril de 1943, o Cirurgião Geral afirmou que nenhum sangue seria enviado para a zona de combate. Sete meses depois, novamente recusou enviar sangue para fora pelos seguintes motivos: (1) suas observações das salas operatórias estrangeiras o convenceram que o plasma era adequado para a reanimação de homens feridos; (2) do ponto de vista logístico, não era prático fazer com que o sangue coletado no local fosse mais disponibilizado do que o que vinha de hospitais gerais na zona de combate; e (3) o espaço de transporte era muito reduzido. Drogas vasoconstritoras como adrenalina eram condenadas, pois se acreditava que diminuíam o fluxo sanguíneo e a perfusão do tecido, já que acumulavam o sangue na porção arterial do sistema circulatório.

Durante a Segunda Guerra Mundial, sem necessidade, esforços para fazer com que transfusões sanguíneas fossem disponíveis aumentaram e levaram à instituição de bancos de sangue para transfusões. O melhor entendimento da hipovolemia e da circulação inadequada favoreceu o uso de plasma como uma solução de reanimação, além da reposição sanguínea total. Portanto, o tratamento do choque traumático melhorou enormemente. Acreditava-se que a administração de sangue completo era extremamente eficiente, portanto era amplamente utilizada. Misturado com o citrato de sódio em uma razão de 6:1 para ligar o cálcio ao sangue, o que prevenia a coagulação, funcionava bem.

Porém, indiferentemente de quais soluções fossem utilizadas – sangue, coloides ou cristaloides – o volume sanguíneo aparentemente aumentava em apenas uma fração do que era perdido. Na época da Guerra da Coreia, reconheceu-se que mais sangue tinha que ser infundido para reobter-se de maneira

adequada o volume sanguíneo que era perdido. A razão para a necessidade de mais sangue era incerta, mas acreditava-se ser devido à hemólise, à coleta sanguínea de certos leitos capilares e à perda de fluido para os tecidos. Uma atenção considerável foi dada para elevar os pés dos pacientes em choque.

Fisiologia do choque

Sangramento

Pesquisas e experiências nos ensinaram muito sobre as respostas fisiológicas ao sangramento. O curso Advanced Trauma Life Support (ATLS) define quatro classes de choque (Tabela 5-1). Em geral, essa categorização nos ajuda a localizar as respostas fisiológicas ao choque hemorrágico, enfatizando a identificação da perda de sangue e guiando o tratamento. Acredita-se que o choque possua três níveis (Fig. 5-5). Pode ser cardiogênico, com anormalidades extrínsecas (p. ex., tamponamento) ou anormalidades intrínsecas (p. ex., falha da bomba causada por infarto, falha cardíaca geral ou contusão). Grandes vasos podem causar choque se forem resultados de ferimentos e de sangramento. Se o problema anatômico é ao nível de vaso sanguíneo pequeno, a disfunção neurogênica ou sepse pode ser a culpada.

Tabela 5-1

Quatro Classes de Choque Hemorrágico*

	Classe			
PARÂMETRO	**I**	**II**	**III**	**IV**
Perda de sangue (%)	0-15	15-30	30-40	>40
Sistema nervoso central	Um pouco ansioso	Ligeiramente ansioso	Ansioso ou confuso	Confuso ou letárgico
Pulso (batimentos/min)	<100	>100	>120	>140
Pressão arterial	Normal	Normal	Reduzida	Reduzida
Pressão de pulso	Normal	Reduzida	Reduzida	Reduzida
Frequência respiratória	14-20/min	20-30/min	30-40/min	>35/min
Urina (mL/h)	>30	20-30	5-15	Insignificante
Líquido	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangue	Cristaloide + sangue

*De acordo com o curso ATLS.

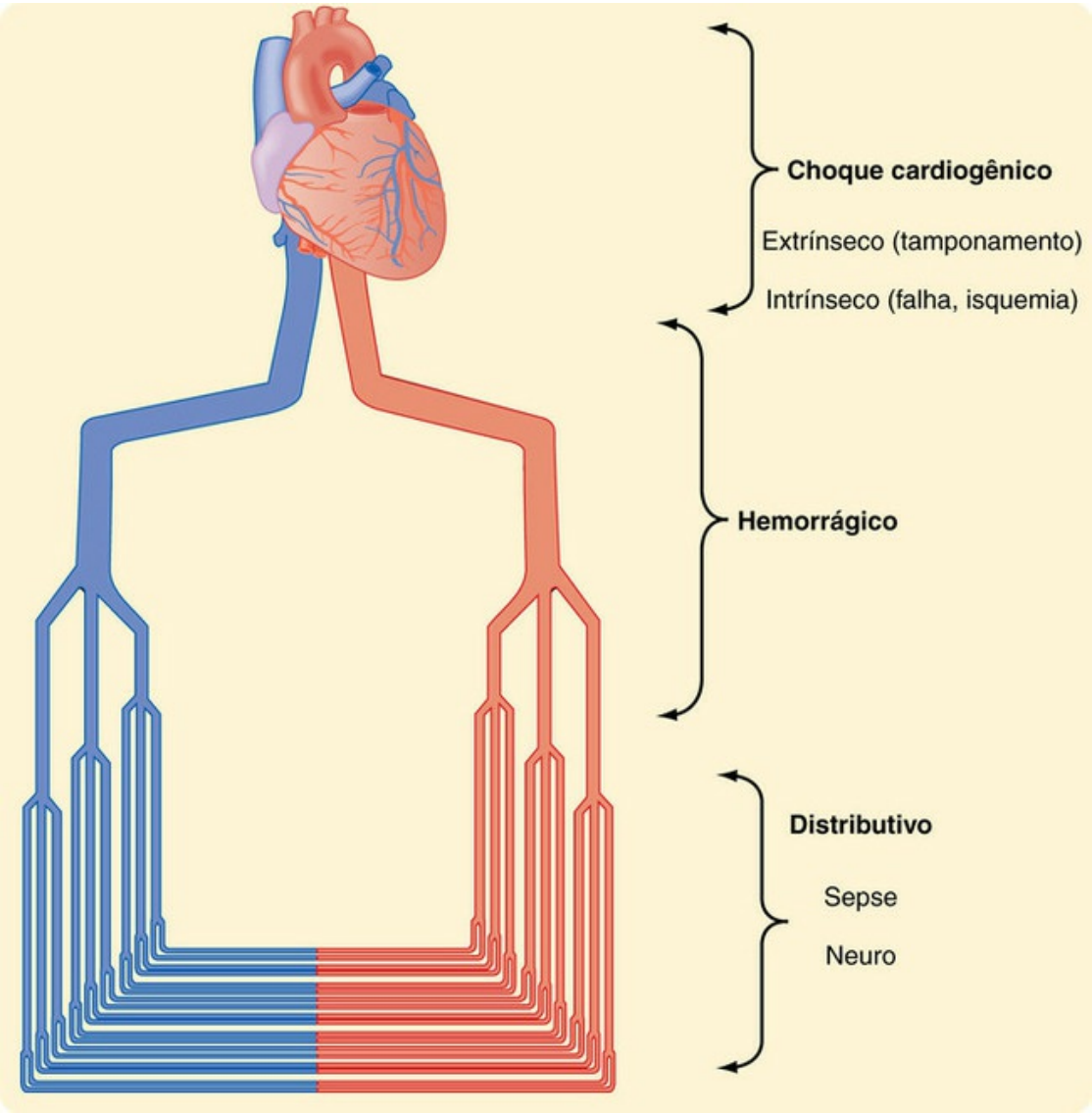


FIGURA 5-5 Tipos de choque.

As quatro classes de choque como ensinadas pelo curso da ATLS são problemáticas porque não foram rigorosamente testadas e provadas. Os desenvolvedores do curso do ATLS concordaram que essas classes foram de cunho arbitrário e não necessariamente baseadas em dados científicos rigorosos. Os pacientes em choque nem sempre seguem a fisiologia como é ensinada pelo curso do ATLS, e um alto grau de variância existe entre os pacientes, particularmente em crianças e em pacientes mais velhos. As crianças, em geral, parecem conseguir compensar, até mesmo após grandes volumes de perda de sangue, em razão da maior composição de água de seus corpos. Contudo, quando descompensam, o processo pode ser rápido. Pacientes mais velhos não compensam bem; quando não começam a colapsar fisiologicamente, o processo pode ser devastador porque sua habilidade de recrutar fluido não é tão boa e suas reservas cardíacas são menores.

O problema com sinais e sintomas clássicos demonstrados nas aulas do ATLS é que na realidade as manifestações de choque podem ser confusas e difíceis de avaliar. Por exemplo, considere se a alteração do estado mental de um paciente individualmente é causada por fatores, como perda sanguínea, traumatismo cranioencefálico (TCE), dor, ou drogas ilícitas. O mesmo dilema se aplica às alterações na taxa respiratória e na pele. As alterações na taxa de respiração de um paciente ou na pele são causadas por fatores como pneumotórax, fraturas nas costelas, ou por lesão por inalação?

Até o momento, apesar dos muitos métodos em potencial para a monitoração do choque, nenhum foi considerado de credibilidade para substituir a PS. Todos os clínicos sabem que há uma grande variedade de PS normais. A questão normalmente é: qual é o ponto de referência para a PS de um paciente sendo tratado? Quando uma PS aparentemente normal é tratada, essa hipotensão ou hipertensão é comparada

com a PS normal do paciente? Como sabemos quanto sangue se perdeu? Mesmo se o volume sanguíneo é medido diretamente (métodos rápidos são agora disponíveis), qual era o ponto de referência para o volume sanguíneo? Em qual volume sanguíneo o paciente deve ser reanimado? O ponto final da reanimação é elusivo. A variância em todas as variáveis faz com que a avaliação e o tratamento sejam um desafio.

Um fator importante a reconhecer é que os sintomas clínicos são relativamente poucos em pacientes em choque de classe I. A única mudança no choque de classe I é ansiedade, que é praticamente impossível de avaliar – seria isso um resultado de fatores como perda sanguínea, dor, trauma, ou drogas? Uma frequência cardíaca superior a 100 batimentos/min tem sido usada como um sinal físico de hemorragia, mas a evidência de sua importância é mínima. Brasel *et al.*[10] mostraram que a frequência cardíaca não é sensível e/ou específica para determinar a necessidade de uma intervenção emergente, transfusões de concentrados de hemácias (CH) nas primeiras duas horas após uma lesão, ou a gravidade de uma lesão. A frequência cardíaca não foi alterada pela presença de hipotensão (PS sistólica <90 mmHg).

Em pacientes que estão em choque de classe II, somos ensinados que a sua frequência cardíaca aumenta, mas, novamente, este é um indicador bastante incerto; dor e mero nervosismo também podem aumentar a frequência cardíaca. A mudança na pressão de pulso – a diferença entre a pressão sistólica e diastólica – também é de difícil identificação, pois a linha de base de PS dos pacientes não é sempre conhecida. Pensa-se que a mudança na pressão de pulso é causada por uma resposta de adrenalina, que comprime os vasos e resulta em maior pressão diastólica. É importante reconhecer que o corpo apresenta boa compensação.

Somente quando os pacientes estão em choque de classe III a PS supostamente diminui. Nesta fase, os pacientes perderam 30% a 40% do seu volume de sangue; para um homem médio que pesa 75 kg/168 lbs, isso pode significar até 2 litros de perda de sangue (Fig. 5-6). É útil lembrar que uma lata de refrigerante ou cerveja é de 355 mL; um engradado tem 2.130 mL. Teoricamente, se um paciente está hipotenso por perda de sangue, é necessário seis pacotes de sangue. Pequenas quantidades de sangue normalmente não resultam em hipotensão. Embora a hemorragia intracraniana possa causar hipotensão nas últimas fases da hérnia, é quase impossível que seja o resultado de grandes quantidades de perda de sangue intracraniana, pois não há espaço suficiente para esse volume de sangue. É de suma importância reconhecer a hemorragia descontrolada, e ainda mais importante parar a hemorragia antes que os pacientes entrem em choque de classe III. É mais importante o reconhecimento da perda de sangue do que a substituição do mesmo. Um erro comum é pensar que pacientes de trauma são, na maioria das vezes, hipotensos; a hipotensão é rara em pacientes vítimas de trauma (ocorrem menos de 6% das vezes).

FIGURA 5-6 Litros de sangue perdido para choque de classe III, ou 40% de 5 litros, de acordo com o ATLS.

Além disso, o curso do ATLS, que foi projetado para os médicos não cirurgiões, não reconhece muitos dos aspectos sutis, mas importantes da hemorragia. Os conceitos do curso são relativamente básicos. No entanto, os cirurgiões sabem que há *nuances* das respostas variadas para lesões em animais e humanos. No caso de hemorragia arterial, por exemplo, sabemos que os animais não necessariamente manifestam taquicardia como sua primeira resposta quando há a hemorragia, mas na verdade se tornam bradicárdicos. Especula-se que este é um mecanismo teleologicamente desenvolvido, pois uma resposta bradicárdica reduz o débito cardíaco e minimiza a exsanguinação descontrolada; no entanto, uma resposta bradicárdica à hemorragia não é mostrada de forma consistente em todos os animais, incluindo seres humanos. Algumas evidências têm mostrado que esta resposta, denominada *bradicardia relativa,* também ocorre em humanos. A bradicardia relativa é definida como uma frequência cardíaca menor do que 100 batimentos/min quando a PS sistólica é menor do que 90 mmHg. Quando pacientes com hemorragia têm bradicardia relativa, suas taxas de mortalidade são menores. É interessante notar que até 44% dos pacientes hipotensos têm bradicardia relativa. No entanto, pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 batimentos/min são geralmente moribundos. Pacientes com hemorragia com frequência cardíaca de 60 a 90 batimentos/min têm as maiores taxas de sobrevida em comparação com pacientes que são taquicárdicos (frequência cardíaca de >90 batidas/min).[11]

A resposta fisiológica à hemorragia também difere sutilmente de acordo com a fonte da hemorragia: arterial ou venosa. A hemorragia arterial é obviamente problemática, mas muitas vezes para temporariamente por conta própria; o corpo humano evoluiu para interceptar a perda de sangue nos tecidos adventícios, e a artéria seccionada terá espasmos e trombose. Uma artéria lacerada pode realmente sangrar mais do que uma artéria seccionada, pois o espasmo da artéria lacerada pode, de fato, aumentar o furo no vaso. A trombose da artéria, por vezes, não ocorre em vasos seccionados ou lacerados. O sangramento arterial, quando constantemente monitorado, resulta em hipotensão rápida: um vazamento no sistema arterial ocorre e, pelo fato de o sistema arterial não possuir vasos, a PS registrada diminui de modo precoce, antes mesmo da perda de grandes volumes. Nesses pacientes, a hipotensão segue rapidamente, mas devido à isquemia não ter tido a chance de ocorrer, as medidas de lactato ou déficit de base muitas vezes produzem resultados normais.

A hemorragia venosa, no entanto, é mais lenta; o corpo humano compensa, e por vezes grandes quantidades de sangue são perdidas antes de a hipotensão ocorrer. Na hemorragia venosa, há um tempo para os resultados de lactato e déficit de base se mostrarem anormais. A perda de sangue muitas vezes é mais devagar, mas ainda pode ser grande antes que ela seja refletida em hipotensão. A natureza mais lenta da hemorragia venosa também permite que mecanismos de compensação interajam, pois a água é

recrutada de forma intravascular a partir de células e espaços intersticiais.

Geralmente é ensinado que os níveis de hematócrito ou hemoglobina não são confiáveis para predizer a perda de sangue. Isto é válido para pacientes com altos níveis de hematócrito ou hemoglobina, mas em pacientes reanimados com fluidos, uma queda rápida nos níveis de hematócrito e hemoglobina pode ocorrer imediatamente. Bruns *et al.*[12] demonstraram que o nível de hemoglobina pode ser baixo dentro dos primeiros 30 minutos após a chegada do paciente a um centro de traumatologia. Portanto, embora os pacientes com um nível alto ou normal de hemoglobina possam ter hemorragia significativa, um nível baixo de hemoglobina, pois isso ocorre rapidamente, geralmente reflete o nível de hemoglobina real e a extensão da perda de sangue. A infusão de fluidos acelulares muitas vezes vai diluir o sangue e diminuir os níveis de hemoglobina ainda mais.

A falta de bons indicadores para distinguir quais pacientes estão com hemorragia levou muitos investigadores a analisar a variabilidade da frequência cardíaca ou a complexidade como um novo sinal vital em potencial. Muitos estudos clínicos têm demonstrado que a variabilidade ou a complexidade da frequência cardíaca está associada ao mau resultado, mas isso é algo que ainda precisa deslanchar, talvez por causa da dificuldade de calculá-la. A variabilidade ou a complexidade da frequência cardíaca teria de ser calculada usando-se um *software*, com um índice resultante em que os clínicos teriam de confiar; essa informação não ficaria disponível apenas pela análise de pacientes. Outro problema com a variabilidade ou a complexidade da frequência cardíaca é que o mecanismo fisiológico exato de sua associação com prognósticos pobres ainda precisa ser elucidado.[13] Este novo sinal vital pode ser programável em monitores usados atualmente, mas a sua utilidade ainda está para ser confirmada.

A hipotensão tem sido tradicionalmente definida, de maneira arbitrária, a 90 mmHg e abaixo. Entretanto, Eastridge *et al.*[14] sugeriram que a hipotensão deve ser redefinida como 110 mmHg e abaixo, pois a PS é mais preditiva de morte e hipoperfusão. Eles concluíram que 110 mmHg seria um ponto de corte clinicamente mais relevante para a hipotensão e hipoperfusão. Em 2008, Bruns *et al.*[15] confirmaram este conceito, mostrando que uma PS pré-hospitalar inferior a 110 mmHg foi associada a um aumento acentuado na mortalidade, e 15% dos pacientes com essa PS eventualmente morreriam no hospital. Como resultado, eles recomendaram redefinir sistemas de triagem pré-hospitalar. De nota, especialmente em pacientes idosos, sinais vitais normais podem perder hipoperfusão oculta conforme indicado pelos níveis de lactato e déficit de base.[16]

Lactato e Déficit de Base

O lactato tem sido um marcador de lesão e, possivelmente de isquemia, tendo resistido ao teste do tempo.[16] No entanto, novos dados questionam a causa e o papel do lactato. As informações emergentes são confusas; elas sugerem que podemos não entender de lactato pelo que ele realmente é. Há muito tempo pensa-se que o lactato seja um subproduto do metabolismo anaeróbio e é rotineiramente visto como um produto de resíduos que é completamente desfavorável. Os fisiologistas estão agora questionando este paradigma e descobriram que o lactato se comporta de maneira mais vantajosa do que o oposto. Uma analogia seria de que os bombeiros estão associados a incêndios, mas isso não significa que os bombeiros são ruins, nem significa que causaram os incêndios.

A pesquisa mostrou que o lactato se acumula no músculo e no sangue durante o exercício; o lactato está em seu nível mais alto na, ou logo após a, exaustão. Por conseguinte, assumiu-se que o lactato era um produto de resíduos. Sabemos também que o ácido lático aparece em resposta a contração do músculo e continua na ausência de oxigênio. Além disso, o lactato acumulado desaparece quando o oxigênio está presente nos tecidos.

Evidências recentes indicaram que o lactato é um metabólito ativo, capaz de se mover entre as células, tecidos e órgãos, onde pode ser oxidado como combustível ou reconvertido para formar piruvato ou glicose. Parece agora que a produção e a concentração aumentadas de lactato, como resultado de anoxia ou disoxia, são na maioria das vezes a exceção e não a regra. O lactato parece ser um transportador de energia; o transporte de lactato é agora um assunto de muito debate. O produto final da glicólise é o ácido pirúvico. Pensa-se que a falta de oxigênio converte o piruvato em lactato. No entanto, a formação de lactato pode permitir que o metabolismo de carboidratos continue por meio da glicólise. Postula-se que o lactato é transferido do seu local de produção no citosol para as células vizinhas e para vários órgãos (p. ex., coração, fígado, rim), onde a sua oxidação e metabolismo contínuo podem ocorrer.

O lactato também está sendo estudado como um pseudo-hormônio, pois parece regular o estado de redox celular por meio de troca e de conversão em piruvato e através dos seus efeitos sobre a proporção

de nicotinamida adenina dinucleotídeo para nicotinamida adenina dinucleotídeo (reduzido) – a proporção NAD^+/NADH. Ele é liberado para a circulação sistêmica e retomado pelos tecidos e órgãos distais, onde também afeta o estado redox nas células. Outra evidência mostrou que ele afeta a regeneração da ferida, com a promoção da deposição de colágeno e neovascularização. O lactato também pode induzir a liberação de catecolaminas e vasodilatação e estimular a oxidação das gorduras e carboidratos.

Os níveis de lactato no sangue são altamente dependentes do equilíbrio entre a produção e a eliminação da corrente sanguínea. O fígado é predominantemente responsável pela remoção de lactato; doença hepática aguda ou crônica afeta os níveis de lactato. Pensava-se que o lactato sempre fosse produzido a partir de tecidos anaeróbicos, mas agora parece que os diversos leitos teciduais que não estejam passando por metabolismo anaeróbico produzem lactato quando sinalizam estresse.

No músculo canino, o lactato é produzido pelo exercício de intensidade moderada quando o suprimento de oxigênio é amplo. Um alto estímulo adrenérgico também provoca um aumento no nível de lactato à medida que o corpo se prepara ou responde ao estresse. Um estudo sobre alpinistas do Monte Everest mostrou que a PO_2 em repouso no pico era de aproximadamente 28 mmHg e diminuiu ainda mais durante o exercício.[17] O nível de lactato no sangue nesses alpinistas era essencialmente o mesmo que ao nível do mar. Estes estudos permitiram-nos questionar o lactato e seu verdadeiro papel.

Nos seres humanos, o lactato pode ser o combustível preferido no cérebro e coração; o lactato infundido é utilizado antes de glicose em repouso e durante o exercício. Por ser um poupador de glicose, o lactato permite que os níveis de glicose e glicogênio sejam mantidos. No entanto, alguns dados apontam para o papel protetor do lactato em TCE.[18] O lactato abastece o cérebro humano durante o exercício. O nível de lactato, seja um produto de resíduos ou fonte de energia, parece significar sofrimento tecidual, a partir de condições anaeróbicas ou outros fatores.[19] A liberação de epinefrina e de outras catecolaminas resultará em níveis mais elevados de lactato.

Déficit de base, uma medida do número de milimoles de base necessário para corrigir o pH de 1 litro do total de sangue para 7,4, parece correlacionar-se bem com o nível de lactato, pelo menos nas primeiras 24 horas após a lesão. Rutherford, em 1992, mostrou que um déficit de base de 8 está associado a um índice mortalidade de 25% em pacientes acima de 55 anos sem um ferimento na cabeça ou em pacientes com menos de 55 anos com um ferimento na cabeça. Quando o déficit de base permanece elevado, a maioria dos médicos acredita ser uma indicação de choque em curso.

Um dos problemas com o déficit de base é que ele normalmente é influenciado pelo cloreto de vários fluidos de reanimação, resultando em uma acidose hiperclorêmica sem *gap*. Em pacientes com insuficiência renal, o déficit de base também pode ser um mau indicador de resultado. Na fase aguda de insuficiência renal, um déficit de base inferior a 6 mmol/litro está associado a um mau resultado.[20] Com a utilização de solução salina hipertônica (SSH), que tem de três a oito vezes a concentração de cloreto sódio da solução salina normal, dependendo da concentração usada, em pacientes com traumatismos, foi demonstrado que a acidose hiperclorêmica é relativamente inofensiva. No entanto, quando a SSH é usada, o déficit de base deve ser interpretado com cautela.

Mecanismos Compensatórios

Quando necessário, o fluxo de sangue para os tecidos menos críticos é desviado para os tecidos mais críticos. O primeiro mecanismo de compensação em resposta a uma diminuição do volume intravascular é o aumento da atividade simpática. Tal aumento é mediado por receptores de pressão ou barorreceptores no arco da aorta, átrios e corpúsculos das carótidas. A diminuição da pressão inibe a descarga parassimpática enquanto a noradrenalina e a adrenalina são liberadas, fazendo com que os receptores adrenérgicos no miocárdio e no músculo liso vascular sejam ativados. A frequência e a contratilidade cardíaca são aumentadas; a resistência vascular periférica também é aumentada, resultando em uma PS aumentada. No entanto, os diversas leitos teciduais não são igualmente afetados; o sangue é desviado de órgãos menos essenciais (p. ex., pele, músculo esquelético, circulação esplâncnica) para órgãos mais críticos (p. ex., cérebro, fígado, rins).

Em seguida, o aparelho justaglomerular no rim – em resposta à vasoconstrição e à diminuição no fluxo sanguíneo – produz a enzima renina, que gera a angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina localizada nas células endoteliais das artérias pulmonares converte a angiotensina I em angiotensina II. Por sua vez, a angiotensina II estimula uma atividade de aumento simpático, ao nível do terminal do nervo, liberando hormônios a partir da medula adrenal. Em resposta, a medula adrenal afeta o volume intravascular durante o choque por meio da secreção de hormônios catecóis – epinefrina, noradrenalina e

dopamina – que são produzidos a partir da fenilalanina e tirosina. Eles são chamados de *catecolaminas* pois contêm um grupo catecol derivado do aminoácido tirosina. Pensa-se que a liberação de catecolaminas seja responsável pelo elevado nível de glicose no choque hemorrágico. Embora o papel de elevação da glicose no choque hemorrágico não seja totalmente compreendido, não parece afetar o resultado.[21]

O cortisol, também liberado por meio do córtex adrenal, desempenha um papel importante na medida em que controla o equilíbrio do fluido. No córtex adrenal, a zona glomerular produz aldosterona, em resposta à estimulação por angiotensina II. A aldosterona é um mineralocorticoide que modula a função renal através do aumento da recuperação de excreção de sódio e de potássio. A angiotensina II também tem uma ação direta sobre os túbulos renais, reabsorvendo o sódio. O controle de sódio é um mecanismo primário através do qual o corpo humano controla a absorção de água ou secreção nos rins. Um dos problemas do estado de choque é que a liberação de hormônios não é infinita; o fornecimento pode ser esgotado.

Esta regulação do estado líquido intravascular é ainda mais afetada pelos barorreceptores carotídeos e peptídeos natriuréticos atriais. Os sinais são enviados para os núcleos supraópticos e paraventriculares no cérebro. O hormônio antidiurético (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*) é liberado da hipófise, causando a retenção de água livre ao nível do rim. Simultaneamente, o volume é recrutado dos espaços extravasculares e celulares. Uma mudança da água ocorre à medida que as pressões hidrostáticas caem no compartimento intravascular. No nível capilar, as pressões hidrostáticas também são reduzidas, porque os esfíncteres pré-capilares sofrem mais vasoconstrição do que os esfíncteres pós-capilares.

Tríade Letal

A tríade de acidose, hipotermia e coagulopatia é comum em pacientes reanimados que estão sangrando ou em estado de choque a partir de vários fatores. Nossa compreensão básica é que a perfusão tecidual inadequada resulta na acidose causada pela produção de lactato. No estado de choque, pensa-se que o fornecimento de nutrientes para as células seja inadequado, de modo que a produção de trifosfato de adenosina (ATP) diminui. O corpo humano depende produção de ATP para manter as temperaturas homeostáticas; o ATP é a fonte de calor de todos os animais homeotérmicos (de sangue quente). Assim, se a produção de ATP for inadequada para manter a temperatura corporal, o corpo tenderá a se ajustar à temperatura ambiente. Para a maioria dos pacientes, esta fica em 22°C (72°F), que é a temperatura dentro de hospitais comuns. A hipotermia resultante afeta a eficiência das enzimas, que funcionam melhor a 37°C. Para os cirurgiões, o problema fundamental com a hipotermia é que a cascata de coagulação depende de enzimas afetadas pela hipotermia; se as enzimas não funcionam de forma otimizada por causa da hipotermia, a coagulopatia piora, o que em pacientes cirúrgicos pode contribuir para a hemorragia não controlada de ferimentos ou da própria cirurgia. Mais hemorragia continua a abastecer a tríade. O método ideal para interromper o círculo vicioso de morte é parar a hemorragia e as causas da hipotermia. Nas situações mais comuns, a hipotermia não é gerada pela isquemia, mas é induzida por causa da utilização de fluidos à temperatura ambiente ou produtos derivados de sangue refrigerados.

Acidose

A hemorragia provoca uma série de respostas. Durante a fase de reanimação, a tríade letal (acidose, hipotermia e coagulopatia) é frequente, provavelmente por causa de dois fatores principais. Primeiro, isquemia tecidual consequente à falta de fluxo sanguíneo resulta em acidose lática. Alguns acreditam que o estado de acidose não é necessariamente indesejável, pois o organismo tolera acidose melhor do que alcalose. O oxigênio é mais facilmente descarregado das moléculas de hemoglobina no ambiente de acidose; muitos que tentam preservar o tecido descobriram que as células vivem mais em um ambiente de acidose. Corrigir a acidose com bicarbonato de sódio tem sido classicamente evitado, pois isso significaria tratar a consequência e não a causa. Tratar o pH sozinho não demonstrou qualquer benefício, mas pode levar a uma complacência; os pacientes parecem ser reanimados de uma maneira melhor, mas a causa de sua acidose não foi tratada adequadamente. Argumenta-se ainda que injetar bicarbonato de sódio de forma rápida pode piorar a acidose intracelular por causa da difusão do CO_2 convertido nas células.

A melhor abordagem fundamental para a acidose metabólica do choque é tratar a causa subjacente do choque. No entanto, alguns médicos acreditam que tratar o pH tem suas vantagens, pois as enzimas necessárias para a cascata de coagulação trabalham melhor a uma temperatura e pH otimizados. A coagulopatia pode contribuir para a hemorragia não controlada, por isso recomenda-se o tratamento da acidose para pacientes em situações extremas. Tratar a acidose com bicarbonato de sódio pode ter um benefício de forma não intencional e não reconhecida. A infusão rápida é geralmente acompanhada por um

aumento da pressão arterial em pacientes hipotensos, o que é geralmente atribuído à correção do pH. No entanto, o bicarbonato de sódio na maioria das situações de urgência é dado em ampolas. A ampola de 50 mL de bicarbonato de sódio tem 1 mEq/mL – em essência, é semelhante a dar uma concentração hipertônica de sódio, que rapidamente atrai fluido para dentro do espaço vascular. Dada a sua elevada concentração de sódio, um *bolus* de 50 mL de bicarbonato de sódio tem resultados fisiológicos semelhantes aos de 325 mL de solução salina normal ou 385 mL de RL. Essencialmente, é como dar pequenas doses de SSH. O bicarbonato de sódio aumenta rapidamente os níveis de CO_2 pela conversão no fígado; portanto, se a ventilação pulmonar não aumentar, pode resultar em acidose respiratória.

THAM (trometamina; tris[hidroximetil]aminometano) é um álcool biologicamente inerte de amino de baixa toxicidade que tampona CO_2 e ácidos. É isento de sódio e limita a produção de CO_2 no processo de tamponamento. A 37°C, o pK_a de THAM é de 7,8, tornando-se um tampão mais eficaz do que o bicarbonato de sódio na gama fisiológica de pH do sangue. *In vivo*, o THAM complementa a capacidade de tamponamento do sistema de bicarbonato de sangue através da geração de bicarbonato de sódio e da diminuição da pressão parcial de CO_2. Ele distribui rapidamente para o espaço extracelular e penetra lentamente o espaço intracelular, exceto no caso de eritrócitos e hepatócitos, e é excretado pelos rins. Ao contrário de bicarbonato de sódio, que requer um sistema aberto para eliminar CO_2 para exercer seu efeito de tamponamento, THAM é eficaz num sistema fechado ou semifechado e mantém a sua capacidade de tamponamento durante a hipotermia. O acetato THAM (0,3 M; pH, 8,6) é bem tolerado, não provoca irritação tecidual ou venosa, e é a única formulação disponível nos Estados Unidos. THAM pode induzir depressão respiratória e hipoglicemia, que podem exigir assistência ventilatória e administração de glicose.

A dose da carga inicial de acetato de THAM (0,3 M) para o tratamento da acidose pode ser estimada da seguinte maneira:

$$\text{THAM (em ml de solução de 0.3 M)} = \text{Peso corporal magro (em kg)} \times \text{déficit de base (em mmol / litro)}$$

A dose diária máxima é de 15 mmol/kg/dia para um adulto (3,5 litros de uma solução 0,3 M em um paciente pesando 70 kg). Ela é indicada no tratamento da insuficiência respiratória (síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA] e síndrome do desconforto respiratório infantil) e tem sido associada à utilização de hipotermia e hipercapnia permissiva (hipoventilação controlada). Outras indicações são acidose diabética e renal, intoxicação por salicilato e barbitúrico, e aumento da pressão intracraniana associada a trauma cerebral. É usado em soluções cardioplégicas e durante transplante hepático. Apesar dessas características, não foi documentado clinicamente que o THAM seja mais eficaz do que o bicarbonato de sódio.

Hipotermia

A hipotermia pode ser benéfica e nociva. Um conhecimento fundamental da hipotermia é de vital importância para o atendimento de pacientes cirúrgicos. Os aspectos benéficos da hipotermia são principalmente devido à diminuição do metabolismo. Locais lesionados são frequentemente resfriados, criando vasoconstrição e diminuindo a inflamação através da diminuição do metabolismo. Este conceito de resfriamento para reduzir o metabolismo é também a razão por trás do uso de hipotermia para diminuir a isquemia durante cirurgias cardíacas, transplantes e cirurgias pediátricas e neurológicas. Além disso, as extremidades amputadas são resfriadas antes do reimplante. Vítimas que quase morrem afogadas em águas geladas têm uma taxa maior de sobrevida graças à preservação do cérebro e de outros órgãos vitais. O Advanced Life Support Task Force do International Liaison Committee on Resuscitation recomenda resfriar (32° a 34°C) adultos inconscientes, que tiverem circulação espontânea depois de uma parada cardíaca fora do hospital causada por fibrilação ventricular, de 12 a 24 horas. A hipotermia induzida é muito diferente de hipotermia espontânea, que é tipicamente em virtude de choque, perfusão tecidual inadequada ou infusão de líquidos frios.

A hipotermia médica ou acidental também é muito diferente de trauma associado à hipotermia (Tabela 5-2). As taxas de sobrevida após hipotermia acidental vão de cerca de 12% a 39%; a queda de temperatura média é de aproximadamente 30°C (de 13,7° a 35°C). A temperatura mais baixa registrada em um sobrevivente de hipotermia acidental (13,7°C [56,7°F]) foi de uma esquiadora da Noruega; ela estava

presa sob o gelo e recuperou toda a sua atividade neurológica.

Tabela 5-2

Classificação de Hipotermia por Causa

	Causa	
GRAU	**TRAUMA**	**ACIDENTE**
Leve	36°-34°C	35°-32°C
Moderado	34°-32°C	32°-28°C
Grave	<32°C (<90°F)	<28°C (<82°F)

Os dados em pacientes com traumas associados à hipotermia diferem. Suas taxas de sobrevida caem dramaticamente com suas temperaturas centrais, alcançando 100% de mortalidade quando a qualquer momento são atingidos 32°C – seja na sala de emergência, sala de cirurgia ou unidade de terapia intensiva (UTI). Em pacientes de trauma, a hipotermia é causada por choque e pensa-se que é a responsável por perpetuar a hemorragia descontrolada devido à coagulopatia associada. Pacientes com trauma com uma temperatura central no pós-operatório inferior a 35°C têm um aumento na taxa de mortalidade de até quatro vezes, e menor do que 33°C, a taxa de mortalidade é sete vezes maior. Pacientes com traumas hipotérmicos em sua maioria são pessoas gravemente feridas e mais velhas, com hemorragia conforme indicado pela perda de sangue e transfusões.[22]

Surpreendentemente, em um estudo utilizando o Banco Nacional de Dados de Traumas, Shafi *et al.* mostraram que a hipotermia associada a resultados ruins não está relacionada com o estado de choque. Anteriormente acreditava-se que uma temperatura central inferior a 32°C era uniformemente fatal em pacientes com traumatismos que têm a injúria adicional da lesão do tecido e hemorragia. Contudo, um pequeno número de pacientes de trauma sobreviveu, apesar de a temperatura central registrada ter sido inferior a 32°C. Em um teste multi-institucional, Beilman *et al.*[23] demonstraram recentemente que a hipotermia está associada a lesões mais graves, hemorragia, e a uma maior taxa de disfunção de órgãos múltiplos na UTI, mas não à morte.

Para entender a hipotermia, nós temos de lembrar que os seres humanos são animais homeotérmicos (de sangue quente), em contraste com animais poiquilotérmicos (de sangue frio), como cobras e peixes. Para manter uma temperatura corporal de 37°C, nosso hipotálamo utiliza vários mecanismos para controlar a temperatura do corpo hermeticamente. Usamos o oxigênio como o ingrediente principal, ou o combustível, para gerar calor nas mitocôndrias sob a forma de ATP. Quando a produção de ATP é inferior ao seu limiar mais baixo, um efeito secundário é a diminuição da temperatura do corpo para a temperatura ambiente, a qual é tipicamente menor do que a temperatura corporal central. Em contraste, durante o exercício, usamos mais oxigênio, porque mais ATP é necessário e nós produzimos o excesso de calor. Em uma tentativa de modular a temperatura do núcleo, começamos a transpirar para utilizar as propriedades refrigerantes da evaporação.

A hipotermia, embora potencialmente benéfica, é prejudicial em pacientes traumatizados, principalmente porque causa coagulopatia. O frio afeta a coagulopatia, diminuindo a atividade da enzima, aumentando a atividade fibrinolítica e causando disfunção plaquetária. As plaquetas são afetadas pela inibição da produção de tromboxano B2, o que resulta em agregação diminuída. Um tipo de substância heparinínica é liberado, causando uma síndrome semelhante à coagulação intravascular difusa (CID). O fator Hageman (fator XII) e a tromboplastina são algumas das enzimas mais afetadas. Até mesmo uma queda na temperatura do núcleo de apenas alguns graus resulta na ineficiência de 40% na atividade de algumas enzimas.

O calor afeta tanto a cascata de coagulação que, quando o sangue é colhido de pacientes hipotérmicos e enviado para o laboratório, a amostra é aquecida a 37°C, porque até mesmo 1° ou 2°C a menos atrasam a coagulação e tornam os resultados de testes imprecisos. Sendo assim, em um paciente hipotérmico e com coagulopatia, se o perfil da coagulação obtido a partir do laboratório apresenta uma anormalidade, o resultado representa o mesmo nível de coagulopatia, como se o paciente (e não apenas a amostra) tivesse sido aquecida para 37°C. Portanto, um paciente hipotérmico tem sempre mais coagulopatia do que o indicado pelo perfil de coagulação. Um perfil normal de coagulação não necessariamente representa o que está acontecendo no corpo.

O calor é medido em calorias. Uma caloria é a quantidade de energia necessária para elevar a temperatura de 1 mL de água (que tem, por definição, um calor específico de 1,0). É necessário 1 kcal

para aumentar 1°C na temperatura em 1 litro de água. Se um homem comum (peso, 75 kg) consistisse puramente de água, então 75 kcal seriam necessárias para aumentar a sua temperatura em 1°C. Entretanto, os humanos não são feitos puramente de água, e o sangue tem um coeficiente de calor específico de 0,87. Sendo assim, o corpo humano tem um calor específico de 0,83. Portanto, são necessárias 62,25 kcal (75 kg × 0,83) para aumentar a temperatura corporal em 1°C. Se um paciente fosse perder 62,25 kcal, a temperatura corporal diminuiria em 1°C. Essa ciência básica é importante ao se escolher métodos para reter o calor ou tratar hipotermia ou hipertermia. Isso permite que a eficiência de um método seja comparada com outra.

A geração de calor metabólico basal normal é de aproximadamente 70 kcal/h; calafrios podem aumentá-lo para 250 kcal/h. O calor é transferido para e a partir do corpo pelo contato ou condução (como em uma frigideira ou uma Jacuzzi), ar ou convecção (como em um forno ou sauna), radiação e evaporação. A convecção é uma maneira extremamente ineficiente de transferência de calor, pois as moléculas de ar são afastadas, em comparação com líquidos e sólidos. A condução e a radiação são as formas mais eficientes de transferência de calor. No entanto, o aquecimento do paciente com radiação é repleto de inconsistências e desafios técnicos dificultando a aplicação clínica, por isso nos resta a condução para transferir a energia de forma eficiente.

O aquecimento ou resfriamento por meio da manipulação da temperatura de fluidos IV é útil, pois usa condução para transferir calor. Apesar da possibilidade de aquecimento de fluidos IV, o Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos só permite que aquecedores de fluido atinjam um máximo de 40°C. Portanto, o diferencial entre um paciente de trauma frio (34°C) e do fluido aquecido é de apenas 6°C. Assim, 1 litro de fluido aquecido só pode transferir 6 kcal ao paciente. Conforme previamente calculado, aproximadamente 62 kcal são necessárias para aumentar a temperatura central em 1°C. Portanto, 10,4 litros de fluidos aquecidos são necessários para aumentar a temperatura central em 1°C, a 35°C. Uma vez que isso tenha sido alcançado, o diferencial entre o paciente e o fluido aquecido será de apenas 5°C, de modo que na verdade são necessários 12,5 litros de fluidos aquecidos para aumentar a temperatura do paciente de 35° para 36°C. Um paciente hipotérmico com 32°C precisa de 311 kcal (75 kg × 0,83) para aquecê-lo até 37°C. Observe que 1 litro de fluido deve ser administrado à taxa mais alta possível, pois se a velocidade de infusão é lenta, o fluido resfria até à temperatura ambiente à medida que a linha IV é exposta à temperatura ambiente da sala. Para evitar o resfriamento da linha IV, dispositivos que aquecem fluidos até o ponto de inserção para dentro do corpo devem ser usados.

Aquecer pacientes por infusão de líquidos aquecidos é difícil, mas aquecedores de fluido ainda são extremamente importantes; a razão principal para aquecer fluidos é para que os pacientes não se resfriem. Líquidos frios podem esfriar pacientes rapidamente. Os fluidos que são normalmente infundidos estão à temperatura ambiente (22°C) ou a 4°C, que é a temperatura de um frigorífico onde os produtos de sangue são armazenados. Portanto, são necessários 5 litros de fluidos a 22°C ou 2 litros de sangue frio para resfriar um paciente em 1°C. Mais uma vez, a principal razão para a utilização de aquecedores de fluido não é necessariamente para aquecer os pacientes, mas para evitar o resfriamento durante a reanimação.

Técnicas de reaquecimento são classificadas como passivas ou ativas. O aquecimento ativo é classificado ainda como externo ou interno (Tabela 5-3). O aquecimento passivo envolve a prevenção da perda de calor. Um exemplo de aquecimento passivo é secar o paciente para minimizar o resfriamento por evaporação, dando fluidos quentes para evitar o resfriamento ou cobrir o paciente de modo que a temperatura do ar ambiente em torno do paciente imediatamente possa ser mais elevada do que a temperatura ambiente. Cobrir a cabeça do paciente ajuda a reduzir uma quantidade enorme de perda de calor. Usar coberturas revestidas de alumínio para cabeça é preferível; elas refletem a radiação infravermelha, que normalmente é perdida através do couro cabeludo. O aquecimento do quarto, tecnicamente, ajuda a reduzir o gradiente de perda de calor, mas uma equipe cirúrgica geralmente não pode trabalhar em uma sala umidificada a 37°C. O aquecimento passivo também inclui o fechamento de cavidades do corpo, como o peito ou abdome, para impedir a perda por evaporação de calor. A forma mais importante para evitar a perda de calor é tratar o choque hemorrágico controlando a hemorragia. Uma vez que o choque tenha sido tratado, o metabolismo do corpo aquecerá o paciente a partir do seu núcleo. Este ponto não pode ser subestimado.

Tabela 5-3

Classificação das Técnicas de Aquecimento

	Ativa	
PASSIVA	**EXTERNA**	**INTERNA**
Secagem do paciente	Bair Hugger	Fluidos aquecidos
Fluidos quentes	Aquecedores aquecidos	Ventilador aquecido
Cobertores quentes, lençóis	Abajures	Lavagem da cavidade, tubo torácico, abdome, bexiga
Protetores para cabeça	Aquecedores radiantes	Reaquecimento arterial ou venoso contínuo
Aquecimento do quarto	Leito Clinitron	*Bypass* completo ou parcial

O aquecimento ativo transfere calorias para o paciente, externamente através da pele ou internamente. A pele e a gordura foram concebidas para serem altamente eficientes na prevenção de transferência de calor, então o aquecimento externo ativo é ineficiente quando comparado com o aquecimento interno. O aquecimento forçado de ar, como a terapia de gerenciamento de temperatura Bair Hugger (Arizant Healthcare, Eden Prairie, Minnesota), é tecnicamente classificado como aquecimento ativo, mas o ar é um meio extremamente ineficiente e não muitas calorias são fornecidas aos pacientes. O aquecimento forçado de ar só aumenta a temperatura ambiente do paciente, mas pode, na verdade, resfriar o paciente inicialmente, pois aumenta a perda de calor por evaporação se o paciente estiver molhado de sangue, fluidos, roupas ou suor. Aquecer a pele pode fazer o paciente e o cirurgião sentirem-se bem, mas, na verdade, diminui os tremores, que é um método altamente eficiente para o aquecimento interno que engana a entrada do nervo termorregulador sobre a pele. Pelo fato de o aquecimento de ar forçado usar convecção, a quantidade verdadeira de aquecimento ativo é estimada em apenas 10 kcal/hora.

O aquecimento externo ativo é mais bem realizado colocando-se pacientes em colchões de aquecimento, que utilizam a condução para a transferência de calor. Existem camas disponíveis que podem aquecer os pacientes de forma mais rápida, como a cama Clinitron (Hill-Rom, Batesville, Ind), que usa camadas fluidas de ar aquecido. Essas camas não são práticas na sala de cirurgia, mas são aplicáveis na UTI. Remover os lençóis e roupas molhadas continua a ser um aspecto essencial do reaquecimento.

O melhor método para aquecer o paciente é fornecer as calorias internamente (Tabela 5-4). Aquecer o ar utilizado por ventiladores é tecnicamente aquecimento ativo interno, mas é ineficaz porque, mais uma vez, o método de transferência de calor é a convecção. A área de superfície dos pulmões é grande, mas a energia é, principalmente, transferida por meio de gotas de água umidificadas, principalmente pela utilização da convecção e não da condução. A quantidade de calor transferida pelo ar umidificado aquecido também é mínima em comparação com os métodos que utilizam a condução. As cavidades do corpo podem ser lavadas por meio de infusão de líquidos aquecidos pelos drenos torácicos ou meramente pela irrigação da cavidade abdominal com fluidos quentes. Outros métodos, que foram escritos, mas raramente utilizados na prática, incluem lavagem gástrica e lavagem de esôfago com tubos especiais. Se a lavagem gástrica for escolhida, um dos métodos consiste em colocar duas sondas nasogástricas e infundir fluidos quentes em um, enquanto o outro aspira o fluido para fora. A irrigação da bexiga com um cateter de irrigação de Foley é útil. Instrumentos para aquecer a mão através de condução mostram-se muito promissores, mas ainda não estão prontamente disponíveis.

Tabela 5-4

Calorias Distribuídas pelo Aquecimento Ativo

MÉTODO	KCAL/H
Via área da ventilação	9
Aquecedores radiantes sobre a cabeça	17
Cobertores aquecidos	20
Aquecedores convectivos	15-26
Lavagens da cavidade corporal	35
RAVC	92-140
Circulação extracorpórea	710

RAVC, Reaquecimento arteriovenoso contínuo.

O melhor meio de fornecer calor é pela da troca de fluidos em contracorrente, usando condução para transferir calorias. Mais uma vez, o aquecimento de fluidos IV é tecnicamente aquecimento interno ativo, mas, devido às limitações da quantidade de fluidos que pode ser aquecida, é relativamente ineficiente. Aquecer os fluidos antes da infusão minimiza o resfriamento em vez do aquecimento ativo. A circulação extracorpórea completa é inigualável; ela oferece mais de 5 litros/min de sangue aquecido para cada parte do corpo que contém capilares. Se a circulação extracorpórea completa não estiver disponível ou não for desejada, as alternativas incluem circulação venosa contínua e reaquecimento arterial. O reaquecimento venoso-venoso é obtido com mais facilidade usando-se a bomba de cilindro de uma máquina de diálise, a qual é disponível com mais frequência para o cirurgião médio. Um estudo prospectivo mostrou que o reaquecimento arteriovenoso é altamente eficaz. Esse método pode aquecer os pacientes a até 37°C em aproximadamente 39 minutos, em comparação com o tempo de aquecimento médio de 3,2 horas utilizando-se técnicas padrão. Os cateteres de aquecimento arteriais especiais Gentilello são inseridos na artéria femoral e uma segunda linha é inserida na veia femoral oposta. A pressão da artéria produz fluxo, que é então dirigido para um fluido mais quente e volta para dentro da veia. Este método depende altamente da PS do paciente, pois o fluxo está diretamente relacionado com a PS.

Ao longo das últimas décadas, com as mudanças nos métodos de reanimação, a incidência de hipotermia diminuiu e tornou-se um problema de escala menor. A coagulopatia dilucional também ocorre com menos frequência, pois o uso de cristaloides foi minimizado.

Coagulopatia

A coagulopatia em pacientes de cirurgia é multifatorial. Além de acidose e hipotermia, os fatores de diminuição de coagulação são, normalmente, a outra causa principal da coagulopatia. Esta diminuição é causada pelo consumo (da tentativa inata para parar a hemorragia), pela diluição (a partir de fluidos infundidos desprovidos de fatores) e por fatores genéticos (hemofilia).

Os métodos para definir e tratar a coagulopatia ainda são variados; não há padronização aparente. A hipotermia tem um papel vital na coagulopatia porque a cascata de coagulação depende da atividade enzimática. Assim, a coagulopatia é associada a choque e aumento da mortalidade. A hemorragia com origem na coagulopatia ou qualquer outra causa perpetua o choque, que induz mais a acidose, hipotermia e consumo e utilização de fluidos. A única maneira de quebrar este círculo vicioso é parando o sangramento.

Nos últimos anos, o interesse no uso de medicamentos para parar a hemorragia e corrigir a coagulopatia aumentou. O fator VIIa recombinante (rFVIIa) foi desenvolvido para uso em hemofílicos e trabalha com o fator tecidual e plaquetas ativadas. O fator tecidual é ubíquo, mas com a lesão do tecido, é liberado em níveis elevados no local da lesão, assim como as plaquetas ativadas. Teoricamente, pois o rFVIIa tem como alvo as fontes de lesão do tecido, ele é ideal para a cirurgia. Por exemplo, se alguém sofresse um acidente de carro e o baço e o fêmur ficassem feridos, a hemorragia pararia no baço e nos outros tecidos lesionados com o auxílio do rFVIIa, mas não causaria problemas trombóticos ou embólicos em outro lugar. Foi usado sem a contemplação utilizada no rótulo em pacientes com hemorragia maciça com coagulopatia, e relatos de casos começaram a aparecer na literatura. Em seguida, a série de casos apareceu e, eventualmente, relatórios com recomendações de como e quando usá-lo foram publicados.

Boffard *et al.*[24] demonstraram, em um estudo aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, que os pacientes de traumas contusos que recebem rFVIIa têm uma necessidade de transfusão de sangue significativamente mais baixa e menor incidência de transfusão maciça. O estudo também mostrou

tendências similares em pacientes de trauma penetrante, bem como a melhora dos resultados iniciais em pacientes de trauma contuso e penetrante. Entretanto, a diferença não era estatisticamente significativa. Além disso, o estudo também mostrou uma tendência em relação à menor incidência de síndrome de disfunção múltipla de órgão (SDMO) e SDRA. Em uma análise posterior, Rizoli *et al.* examinaram a eficácia do rFVIIa em pacientes com coagulopatia, afirmando que reduz significativamente a necessidade de transfusões de sangue e incidência de SDMO e SDRA. No entanto, o entusiasmo com o seu uso tem diminuído, pois o custo relativo da droga é alto e estudos prospectivos não mostraram uma vantagem de sobrevida. O custo médio do medicamento é de US$1/µg/kg; para uma pessoa com 75 kg, isso equivale a US$7.500/dose.

Os militares, que começaram a usar o rFVIIa durante a guerra no Iraque, relataram uma diminuição na taxa de mortalidade em 30 dias sem um aumento do risco de eventos trombóticos graves, mas, eventualmente, houve relatos de complicações. Precauções começaram a surgir à medida que as preocupações sobre eventos tromboembólicos estavam sendo relatadas. Parece que vasos lesionados estavam em risco de trombose. A dose correta do medicamento é ainda pouca clara, assim como a momento ideal para a administração do mesmo.

A seleção da população de pacientes correta para o rFVIIa também é um fator importante. Alguns relatórios não mostraram um efeito significativo sobre a mortalidade, mas isso pode ser o resultado de ter sido o único medicamento a ser utilizado em doentes moribundos, para os quais nenhuma terapia médica teria resultados melhores. A razão para não utilizar mais cedo ou em pacientes não moribundos foi devido ao custo elevado da droga. Um grande estudo prospectivo multicêntrico de rFVIIa foi iniciado; era difícil de implementar e então foi interrompido precocemente, dada a forma como foi difícil registrar pacientes – por motivos diversos, incluindo problemas com o consentimento informado. O principal problema com o estudo abortado foi que o FDA exigiu que o resultado primário fosse de 30 dias para a mortalidade e a taxa de mortalidade neste estudo foi menor do que o esperado; assim, continuar o estudo teria sido inútil e caro, porque a diferença na taxa de mortalidade teria menos de uma chance de alcançar significância estatística. Embora o rFVIIa diminua a necessidade de transfusões de sangue, ele pode ou não salvar vidas; a mortalidade é frequentemente afetada por mais do que transfusões de sangue.

Embora o uso de rFVIIa ainda não tenha demonstrado ser benéfico em choque traumático, pode ser particularmente útil para pacientes com lesões cerebrais traumáticas (LCT).[25] Pode não ser a solução definitiva para a coagulopatia, mas certamente rendeu interesse sobre o uso de medicamentos para combater a coagulopatia. Recentemente, outros medicamentos começaram a surgir com um papel em potencial para o tratamento de coagulopatia. O fator IX, ou concentrado de complexo de protrombina (CCP), tornou-se popular para o tratamento de coagulopatia cirúrgica. Para pacientes em uso de warfarina, o CCP é a opção de preferência quando o tratamento com plasma fresco congelado (PFC) é problemático por causa do tempo de preparação e a preocupação do agravamento da insuficiência cardíaca causada pelo volume de plasma. O CCP contém muitos fatores (fatores II, VII, IX, X), incluindo quantidades variáveis de fator VIIa, dependendo da marca de CCP utilizada. Experiências recentes com o fator IX têm demonstrado que ele é eficaz, a 10% do custo de rFVIIa. O uso de terapia de componente baseada em sangue é fundamental para o tratamento de coagulopatia (consulte "Evolução da Reanimação Moderna") No entanto, o conceito de tratar hemorragias traumáticas com medicamento deve ser exaustivamente testado e desenvolvido. Se houvesse uma droga que, quando administrada, impedisse ou reduzisse a hemorragia, tratasse a coagulopatia a um baixo custo e não causasse complicações graves, seria uma contribuição efetiva para a medicina. Novamente, o problema é que as formas atuais são caras e os eventos adversos da administração de um medicamento ainda são desconhecidos.

Entrega de Oxigênio

A definição de choque é a perfusão tecidual inadequada, mas alguns acreditam que o problema fundamental é a oxigenação dos tecidos. Muito do que sabemos sobre a entrega e consumo de oxigênio vem de um fisiologista chamado Archibald V. Hill. Ele era um corredor ávido, que mediu o consumo de oxigênio de quatro corredores em torno de uma pista de grama de 88 m (Fig. 5-7). No processo de seu trabalho, Hill definiu os termos *consumo máximo de* O_2, *necessidade de* O_2, e *débito de* O_2. Ele é mais conhecido por seu trabalho com Otto Meyerhof, que desvendou a distinção entre o metabolismo aeróbio e o anaeróbio, para o qual eles foram agraciados com o Prêmio Nobel em 1922.

FIGURA 5-7 Bolsa com tubo lateral, baixa, localizada no lado esquerdo, para uso durante a corrida. A torneira é carregada pela mão esquerda. (De Hill AV, Lupton H: Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. Q J Med 16:135–171, 1923.)

O sangue fornece oxigênio pelas hemácias, que contêm hemoglobina. O simples cálculo de entrega de oxigênio (DO_2) é o débito cardíaco (DC) multiplicado pelo conteúdo de oxigênio carregado pelo volume de sangue (CaO_2):

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

A hemoglobina média carrega 1,34 mL de O_2/g, dependendo da saturação (SaO_2) da hemoglobina arterial (Hgb) da hemácia. Além disso, uma pequena quantidade de oxigênio é dissolvida no plasma, o valor é calculado pela multiplicação da constante de solubilidade por 0,003 vezes o teor de oxigênio no sangue arterial (PaO_2). O CaO_2 do sangue arterial é calculado da seguinte maneira:

$$CaO_2 = (1.34 \times Hgb \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)$$

onde Hgb está em g/dL. O débito cardíaco é a frequência cardíaca multiplicada pelo volume de ejeção. Em um estado normal, o volume de ejeção pode ser aumentado ao desviar o sangue de um leito tecidual para a vasculatura central, mas a maior parte da variação do débito cardíaco é determinada pela frequência cardíaca. Em estados de hemorragia e reanimação, o volume da pulsação é afetado, porque ele pode ser controlado pela infusão de fluidos. Conforme o volume de sangue é reduzido, vai afetando o volume de ejeção, que é compensado por um aumento na frequência cardíaca.

O consumo de oxigênio pelas células é calculado subtraindo-se o teor de oxigênio nas hemácias no sistema venoso imediatamente antes da reoxigenação (CvO_2):

$$VO_2 = CO \times (CaO_2O_2 - CvO_2)$$

Após simplificar os termos e converter as unidades, o resultado é o seguinte:

$$VO_2 = CO \times 1,34 \times Hgb \times (SaO_2 - SvO_2)$$

O teor de oxigênio arterial é medido através da amostragem do sangue arterial com um gás sanguíneo. O teor de oxigênio venoso é medido através da amostragem do sangue na artéria pulmonar imediatamente antes da reoxigenação. O método mais convencional de amostragem do teor de oxigênio venoso é feito puxando-se o sangue da parte do portal mais distante de um cateter de artéria pulmonar. A amostra é retirada da artéria pulmonar, porque o sangue venoso é misturado lá vindo de todas as partes do corpo. O oxigênio contido na veia cava inferior é tipicamente maior que na veia cava superior, a qual é maior que o sangue no seio coronário. A amostra venosa misturada média é 75% saturada, portanto acredita-se que o consumo de oxigênio seja em média 25% do oxigênio fornecido (Fig. 5-8). Isso significa que, em geral, uma ampla reserva de oxigênio é fornecida aos tecidos.

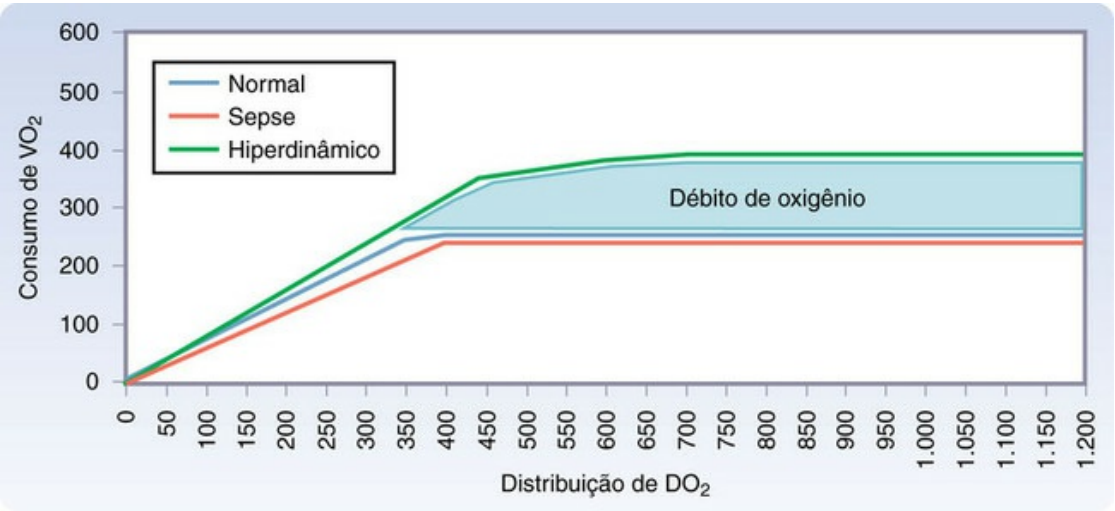


FIGURA 5-8 Distribuição e consumo de oxigênio. Durante os estados normais, a distribuição de oxigênio é de aproximadamente 1.000 mL/min, de O_2. O consumo de oxigênio em um estado normal é de 25% da distribuição e aproximadamente 250 mL/min. Em uma distribuição de oxigênio bem baixa, acredita-se que o consumo seja dependente da distribuição e ocorre no choque. Há um débito de oxigênio durante o choque e a recuperação, e há um estádio hiperdinâmico durante o qual o sistema circulatório paga esse débito.

Com os avanços tecnológicos, cateteres agora são disponíveis para medir continuamente a saturação venosa na artéria pulmonar. Eles utilizam uma tecnologia similar ao oxímetro de pulso instalado dentro da ponta do cateter na artéria pulmonar, que usa ondas de luz próximas de infravermelho para medir o estado de saturação da hemoglobina. Também devido à nova tecnologia, o débito cardíaco pode ser demonstrado continuamente. No passado, o débito cardíaco era inferido pela medição da taxa de alteração da temperatura no coração, no aspecto distal do cateter na artéria pulmonar, através da infusão do volume padrão de água gelada ou em temperatura ambiente para a porta proximal e por medição da alteração na temperatura.

O débito e o fornecimento cardíaco também são afetados pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Como descrito por Starling em 1915, o débito cardíaco aumenta quando as fibras ventriculares aumentam em extensão, até um ponto (Fig. 5-9). O volume diastólico final do ventrículo esquerdo (LVED) pode ser estimado pela utilização de um cateter na artéria pulmonar e pela medição da pressão encunhada; isso reflete a pressão no ventrículo esquerdo, porque o vaso da artéria pulmonar para o ventrículo esquerdo não possui válvulas. Abordagens alternativas podem auxiliar a otimizar o volume interno do ventrículo esquerdo. Os cateteres na artéria pulmonar para o volume diastólico final do ventrículo direito (RVED) agora estão disponíveis. A ecocardiografia via sonda transtorácica ou esofágica pode estimar diretamente os volumes internos no coração. Entretanto, as variações de volume e de tamanho do coração podem distorcer os resultados; o tamanho do coração também é afetado pelas condições médicas que podem exercer pressão e dilatar o coração. A interpretação dos dados do coração também é subjetiva.

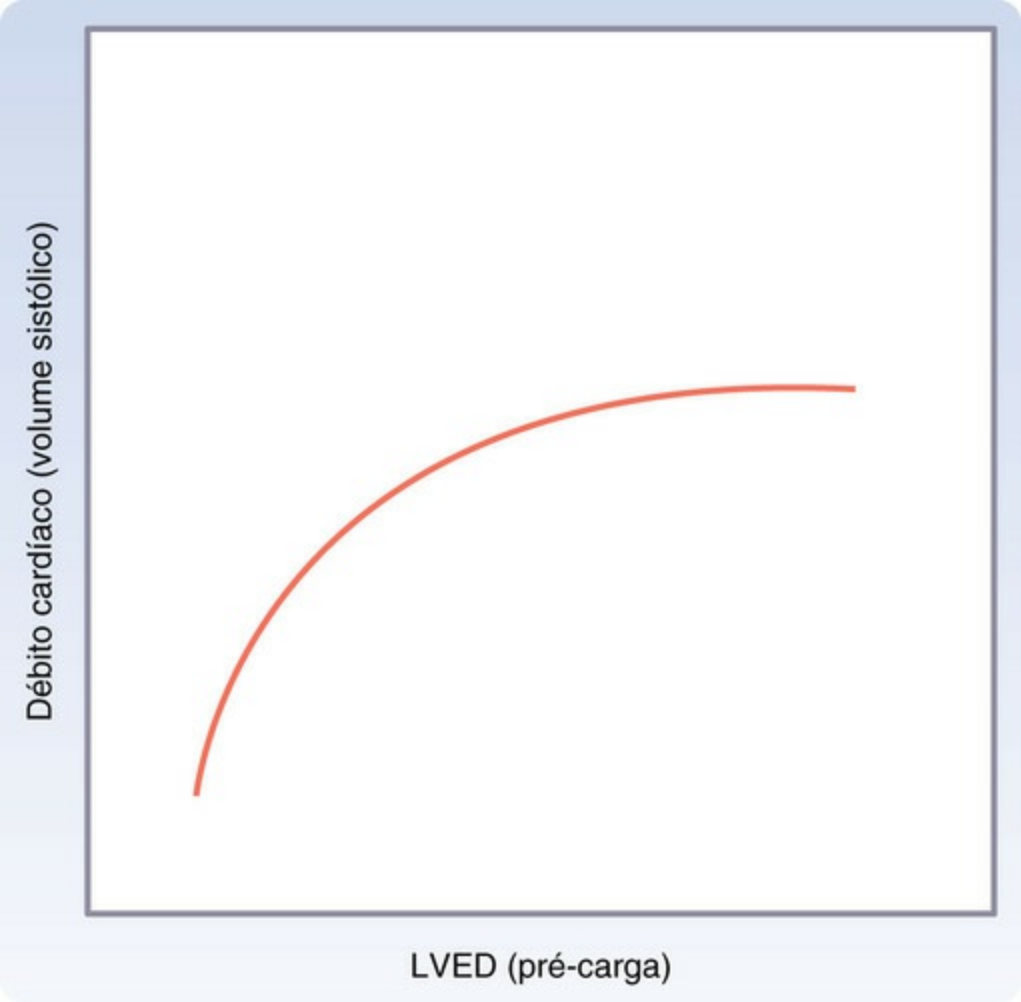


FIGURA 5-9 Curva de Starling. À medida que a pressão de LEVD aumenta, as fibras dos músculos cardíacos são alongadas, o que resulta na contração elevada resultante do débito cardíaco elevado. Isso ocorre a um certo ponto, em que os aumentos no volume e no comprimento não resultam nos aumentos do débito cardíaco.

Tais variáveis são consideradas importantes, porque acreditava-se que as lições aprendidas da fisiologia aplicavam-se aos pacientes em choque. Durante o final dos anos 1980, o cuidado cirúrgico crítico evoluiu para uma especialidade, focando em peso na otimização do fornecimento de oxigênio aos tecidos. Um dos pioneiros do cuidado cirúrgico crítico, William Shoemaker, teorizou que durante o choque, por causa da falta do fornecimento de oxigênio, havia um metabolismo anaeróbico e um débito de oxigênio que era necessário ser reembolsado. Demonstrou que após a carga do volume, se o fornecimento de oxigênio aumentasse, o consumo também aumentaria – até um certo ponto, quando um aumento adicional no fornecimento de oxigênio não resultava no consumo. Acreditava-se que esse processo retribuía o débito de oxigênio que ocorria durante a isquemia por todo o corpo. Descobriu-se que os pacientes em choque possuíam um estádio hiperdinâmico, no qual o fornecimento de oxigênio elevado resultava no consumo elevado. O pressuposto era de que o consumo elevado era causado pelo débito de oxigênio que o corpo havia incorrido.

Otimização (Supernormalização)

Shoemaker popularizou o conceito de otimização ou supernormalização do fornecimento de oxigênio, o que significa que o fornecimento de oxigênio é maximizado ou elevado até que seu consumo não aumente mais, mas, ao contrário, que seus níveis diminuam. A ideia era de continuar a aumentar o fornecimento do oxigênio à medida que o consumo aumentava. Se o corpo usava mais oxigênio, o raciocínio era de que isso acontecia porque ele necessitava. O processo de otimização envolve a administração de um *bolus*

rápido de fluido e a confirmação de que ele aumenta a pressão encunhada. Em razão de a resposta à infusão de fluido ser dinâmica, o processo de infusão deve ser feito durante um curto período, como 20 minutos. No caso de levar mais tempo, determinar se as alterações no espaço vascular, especificamente o coração, podem ter sido causadas por outras variáveis além dos fluidos utilizados. Além do mais, se não medidos imediatamente após a infusão, os efeitos da infusão degradavam rapidamente à medida que os fluidos saíam do espaço vascular.

Outro fundamento para os fluidos de infusão rápida como os *bolus* seguidos de verificação dos resultados é que quaisquer alterações nas pré-cargas e de débito cardíaco podem ter vida curta com as alterações nos fluidos. A pressão encunhada e o débito cardíaco devem ser medidos minutos antes da infusão dos fluidos e imediatamente após, para determinar se é eficiente. Se o débito cardíaco aumentou com a elevação da pressão encunhada, assume-se então que o fornecimento de oxigênio aumenta. Através da amostragem do conteúdo de oxigênio venoso central na medição do débito cardíaco, os clínicos podem determinar se o consumo de oxigênio também aumenta. Esse processo foi originalmente repetido, diversas vezes, até que demonstrasse que os *bolus* de fluidos não aumentam o débito cardíaco. O objetivo era o de otimizar o fornecimento da porção dependente do fornecimento da curva para a porção que não era dependente do fornecimento (Fig. 5-8).

O fluido preferido durante essa otimização era o RL, por razões de custo, mas coloide também era aceitável. Uma vez que a curva de Starling foi otimizada, na qual o volume de LVED não podia mais ser aumentado com elevações na pressão encunhada, a pressão encunhada seria mantida no nível máximo. Maiores elevações da pressão encunhada, sem aumento no volume do LVED, significavam que o paciente pudesse sofrer de edema pulmonar desnecessário.

Uma vez que a infusão de fluidos maximizava o débito cardíaco e o fornecimento de oxigênio, se o consumo de oxigênio continuasse a aumentar, concluiria-se que os pacientes necessitavam de mais fornecimento de oxigênio para retribuir o débito ou para atender às necessidades de oxigênio dos tecidos. Naquele estádio, um agente inotrópico poderia ser adicionado para empurrar o débito cardíaco para um nível mais elevado. O agente recomendado naquele momento era dobutamina. A dose foi aumentada e seu efeito no débito cardíaco foi documentado. Com cada manobra, o consumo de oxigênio foi medido e o débito cardíaco foi otimizado para atender às demandas de consumo. Esse processo de otimização maximizava o fornecimento de oxigênio para assegurar que todos os leitos teciduais estavam sendo alimentados adequadamente. Os estudos clínicos anteriores de Shoemaker haviam mostrado que os pacientes reanimados dessa maneira tinham uma incidência menor de SDMO e de morte. Durante essa época de otimização, SRDA e SDMO eram as causas principais de morte em pacientes com trauma.

Contudo, os estudos clínicos subsequentes não conseguiram repetir o sucesso de Shoemaker. Estudos clínicos prospectivos randomizados demonstraram que a otimização do fornecimento de oxigênio não melhorava o resultado.[26] Em geral, os pacientes que respondiam ao processo de otimização se saíam bem, mas aqueles que não conseguiam ter seu fornecimento de oxigênio aumentado para um nível mais elevado não se saíam bem. Assim, embora a resposta à otimização fosse um prognóstico de resultado, o próprio processo aparentemente não alterou o resultado. Uma razão para os estudos anteriores terem sido bem-sucedidos pode ter sido porque os pacientes de controle não tenham sido reanimados adequadamente. Com os estudos posteriores, quando os pacientes eram reanimados adequadamente, o processo de otimização não melhorou o resultado. Na verdade, o uso agressivo de fluidos para atingir um fornecimento de oxigênio supernormal podia causar síndrome de compartimento abdominal.[27]

Além do mais, o fornecimento de oxigênio em pacientes hiperdinâmicos não poderia ser levado a um ponto em que o nível de consumo aparentemente reduzia. Uma teoria era de que como o coração era forçado com o processo de supernormalização, seu metabolismo aumentava de tal maneira que o coração era o maior órgão que aparentemente consumia todo o excesso de oxigênio que estava sendo fornecido. Quanto mais o coração trabalhava para fornecer oxigênio, mais ele tinha que usá-lo. Deve lembrar-se de que o débito cardíaco normal para um adulto é em média de 5 litros/min, mas pacientes eram normalmente levados a um débito cardíaco de 15 litros/min, ou mais, por dias em sequência.

Os críticos do processo de otimização afirmaram que havia um ponto durante o fornecimento de oxigênio no qual ele era fluxo-dependente, mas a união do consumo e do fornecimento fazia com que parecesse como se o fornecimento fosse o fator que aumentava o consumo. Além disso, os defensores da otimização negligenciaram o fato de que o corpo já estava normalmente na parte horizontal da curva de consumo de oxigênio. Raramente o oxigênio era fornecido quando estava em estado crítico ou quando o corpo estava consumindo tudo que estava sendo fornecido. O resultado do processo de otimização normalmente significava que os pacientes eram preenchidos de fluidos. A resposta hiperdinâmica e SDMO podem ter sido causadas pelos fluidos usados, que podem ter causado uma resposta inflamatória em

volumes excessivos.

O conceito do débito de oxigênio pode ter alguns defeitos vitais.[28] O trabalho original de Hill sobre o metabolismo anaeróbico em apenas quatro pacientes tem sido propagado há um século. Porém, os estudos de exercícios fisiológicos modernos mostram que o débito de oxigênio é retribuído ao longo de um curto período de tempo; não leva dias. Em contraste, o processo de otimização demonstrou o débito de oxigênio em longos períodos de tempo.

Durante uma grande hemorragia, alguma isquemia a alguns tecidos é teoricamente possível. Em hemorragia aguda, quando a PS cai para 40 mmHg, o débito cardíaco e portanto o fornecimento de oxigênio são tipicamente apenas reduzidos em 50%. Antes da reanimação com fluidos acelulares, o nível de hemoglobina não cai significativamente; nesse estado, o fornecimento de oxigênio é cortado em apenas 50% e o corpo é planejado para ter reservas necessárias (as células consomem apenas 25% do oxigênio fornecido no estado normal). Se qualquer metabolismo anaeróbico em andamento está realmente ocorrendo é questionável, porque, teoricamente, o fornecimento de oxigênio tem que diminuir para 25% do ponto de referência para ser anaeróbico. Quando a reanimação acontece sem sangue para restaurar o volume vascular ao seu volume original, o nível de hemoglobina teoricamente pode diminuir em 25%, mas o débito cardíaco é normalmente restaurado ao seu estado original. Outra vez, o fornecimento de oxigênio é apenas divido pela metade, com bastante oxigênio fornecido para evitar o metabolismo anaeróbico em andamento. É difícil calcular o débito cardíaco e o nível de hemoglobina que caem até o ponto em que o fornecimento de oxigênio é reduzido em 75% – ou seja, para menos que o limiar anaeróbico.

Em estados de choque hipovolêmico, acreditava-se que apesar de o fornecimento de oxigênio poder ser adequado, a hipoxia regional está em andamento. Os diferentes órgãos e leitos teciduais não são similares em suas necessidades ou consumo de oxigênio. O insulto hipóxico pode ocorrer em órgãos em estado crítico, cujo fluxo é normalmente preservado, enquanto os órgãos não essenciais são sacrificados em termos de fornecimento de oxigênio. Todavia, esses pacientes não estão em movimento ativo e sua demanda por oxigênio é mínima. Assim, a teoria do débito de oxigênio está em questionamento. Em estados de exercício, mesmo se há débito de oxigênio, este é retribuído rapidamente e não leva dias.

Para otimizar o fornecimento de oxigênio, um dos modos mais eficientes, de acordo com os cálculos passados, foi adicionar hemoglobina. Se o nível de hemoglobina aumentasse de 8,0 para 10 dL/litro, através de transfusão de 2 unidades de sangue, o fornecimento de oxigênio aumentaria em 25% As transfusões de sangue eram parte do processo de otimização, porque também elevavam a pressão encunhada e o volume do LVED e, desse modo, o débito cardíaco, mas raramente notava-se que as transfusões faziam com que os pacientes ficassem na parte horizontal da curva de consumo.

Décadas atrás, também pensava-se que o nível de hematócrito reduziria o fluxo para os capilares, portanto os clínicos tinham temores quanto à transfusão de tanto sangue. Estudos na década de 1950 demonstraram um melhor fluxo ao nível capilar com sangue diluído. Entretanto, a pequena quantidade de fluxo reduzido com a alta viscosidade estava no alcance de alguns dos pontos percentuais e não se comparava com o aumento de 25% do fornecimento de oxigênio com diversas unidades de CHA. Transfusões de sangue por cálculo seriam o modo mais eficiente de fornecimento de oxigênio, se esse fosse o objetivo.

Os estudos de fisiologia em exercício atuais demonstram que atletas profissionais têm melhor desempenho quando seus níveis de hemoglobina estão acima do normal. Os atletas com *doping* sanguíneo, através de transfusões de sangue ou da ingestão de ativadores de hemácias, como a eritropoietina, agora são banidos pela melhora de *performance* ilegal. Tais atletas têm débitos cardíacos de mais de 20 a 50 litros/min; aparentam não ter nenhum problema com a aglutinação causada pelo fluxo mais elevado e mais espesso do que o sangue normal. O argumento contra essa analogia dos atletas e de sua capacidade de fornecer oxigênio apesar do alto nível de hematócritos é que os pacientes feridos possuem capilares que não são tão vasodilatados e são normalmente bloqueados por hemácias e leucócitos.

Perfusão Global *Versus* Perfusão Regional

Ganhar a habilidade de medir a PS foi revolucionário. Contudo, devido às principais funções do sistema vascular serem de fornecer nutrientes necessários e carregar substâncias excretadas das células, os clínicos constantemente perguntam-se se o mais importante é a pressão ou o fluxo. Durante a sepse, a resistência do sistema vascular é baixa. Um mau funcionamento em algum ponto no sistema regulatório é pressuposto.

Uma explicação teleológica também é possível. A resistência vascular reduzida poderia ser um modo de que nosso corpo evoluiu de tal forma que o débito cardíaco seria facilmente aumentado à medida que a

pós-carga é reduzida. Acredita-se que ocorra algum tipo de desvio no nível capilar, entretanto, deveria-se aumentar a PS com a administração exógena de agentes pressores, normalizando a PS em detrimento do fluxo capilar? Altas doses de agentes pressores provavelmente piorarão o fluxo, pois os níveis de lactato aumentam se a dose é muito alta. Esse aumento poderia ser o resultado da resposta de estresse, porque sabe-se que as catecolaminas aumentam os níveis de lactato ou diminuem o fluxo para os leitos capilares.

Os puristas prefeririam ter uma PS menor, contanto que o fluxo seja adequado, mas alguns órgãos são de alguma forma sensíveis à pressão. Por exemplo, o cérebro e os rins são tradicionalmente tidos como dependentes da pressão; porém, quando experimentos anteriores foram feitos, era difícil isolar o fluxo da pressão, porque os dois valores são inter-relacionados. Com o conceito de que o fluxo deva ser mais importante do que apenas a pressão, a tecnologia focou na medição do fluxo de nutrientes em vez da pressão.

Durante a hemorragia ou hipovolemia, o sangue é redirecionado para órgãos como cérebro, fígado e rins – em detrimento dos leitos teciduais, como a pele, os músculos e o intestino. Sendo assim, a pesquisa seguiu para encontrar a razão disso. O trato gastrointestinal (GI) tornou-se o foco de muita pesquisa. Dois métodos principais foram desenvolvidos, a tonometria gástrica e a tecnologia de infravermelho próximo (NIR).

A tonometria gástrica mede a adequação do fluxo sanguíneo no trato GI através da substituição de um balão permeável de CO_2, cheio com salina, no estômago de um paciente após uma supressão de ácido gástrico. O balão é deixado intacto com a mucosa do estômago por 30 minutos, permitindo com que o CO_2 da mucosa gástrica passe para o balão e entre em equilíbrio. A salina e o gás são então retirados do balão; a pressão parcial do CO_2 é medida. Esse valor, em conjunção com o nível de bicarbonato arterial (HCO_3^-), é utilizado na equação de Henderson-Hasselbalch para calcular o pH da mucosa gástrica e, por inferência, para determinar a adequação do fluxo sanguíneo na circulação esplâncnica.

As dificuldades logísticas da tonometria gástrica são preocupantes. Os dados sobre seu uso sugerem que apesar de poder predizer a sobrevida, a reanimação de pacientes até certo valor não é benéfica. A maioria dos clínicos já abandonou a tonometria gástrica. Um estudo multicêntrico apontou que em pacientes em choque séptico, a tonometria gástrica dá indícios de resultados, mas implementá-la não é melhor do que usar o índice cardíaco como um objetivo de reanimação.[29] As variáveis regionais de disfunção do órgão são tidas como sendo variáveis melhores de monitoração que as variáveis hemodinâmicas relacionadas com a pressão. Entretanto, os dados parecem indicar com consistência que a reanimação inicial de pacientes criticamente doentes com choque não requer a monitoração das variáveis regionais. Após a estabilização, as variáveis regionais são, no máximo, meros preditores de resultado.

O dispositivo ideal para monitorar a adequação da reanimação deve ser não invasivo, simples, barato e portátil. O espectroscópio NIR usa a região em NIR do espectro eletromagnético de aproximadamente 800 a 2.500 nm. As aplicações típicas são de grande variedade e incluem as áreas de física, astronomia, química, farmacêutica, diagnóstico médico e de controle de qualidade de alimentos e agroquímicos. A maior atração do NIR é que a luz, em seus comprimentos de ondas, pode penetrar na pele e no osso. É por isso que suas mãos parecem vermelhas quando colocadas sobre uma lanterna, já que as outras ondas de luz visíveis são absorvidas ou refletidas, mas a luz vermelha ou infravermelha passa com facilidade.

Um dispositivo comum que utiliza a tecnologia de NIR e que se tornou agora padrão na indústria médica é o oxímetro de pulso. Utilizando diferentes ondas de luz, correlaciona-se com variáveis como o citocromo em estado aa_3 pela adição adição uma terceira onda de luz na região de 800 nm. Quando o fornecimento de oxigênio é menos do que o adequado, a taxa de transporte de elétrons é reduzida a diminuições de fosforilação oxidativa, levando finalmente a um metabolismo anaeróbico. Os dispositivos que usam comprimentos de onda de NIR podem determinar o potencial redox dos átomos de chumbo no citocromo aa_3 e têm sido usados para estudar os processos oxidativos intracelulares de modo não invasivo. Desse modo, com a tecnologia NIR, a questão da oxigenação ou perfusão é transposta; a taxa metabólica do tecido pode ser diretamente determinada para avaliar se está sendo oxigenada adequadamente. Os modelos animais de choque hemorrágico validaram o uso potencial da tecnologia NIR ao demonstrar as alterações nos leitos teciduais regionais (Fig. 5-10). A superioridade dos resultados do NIR quanto às medidas convencionais de choque foram demonstradas em modelos animais e humanos.

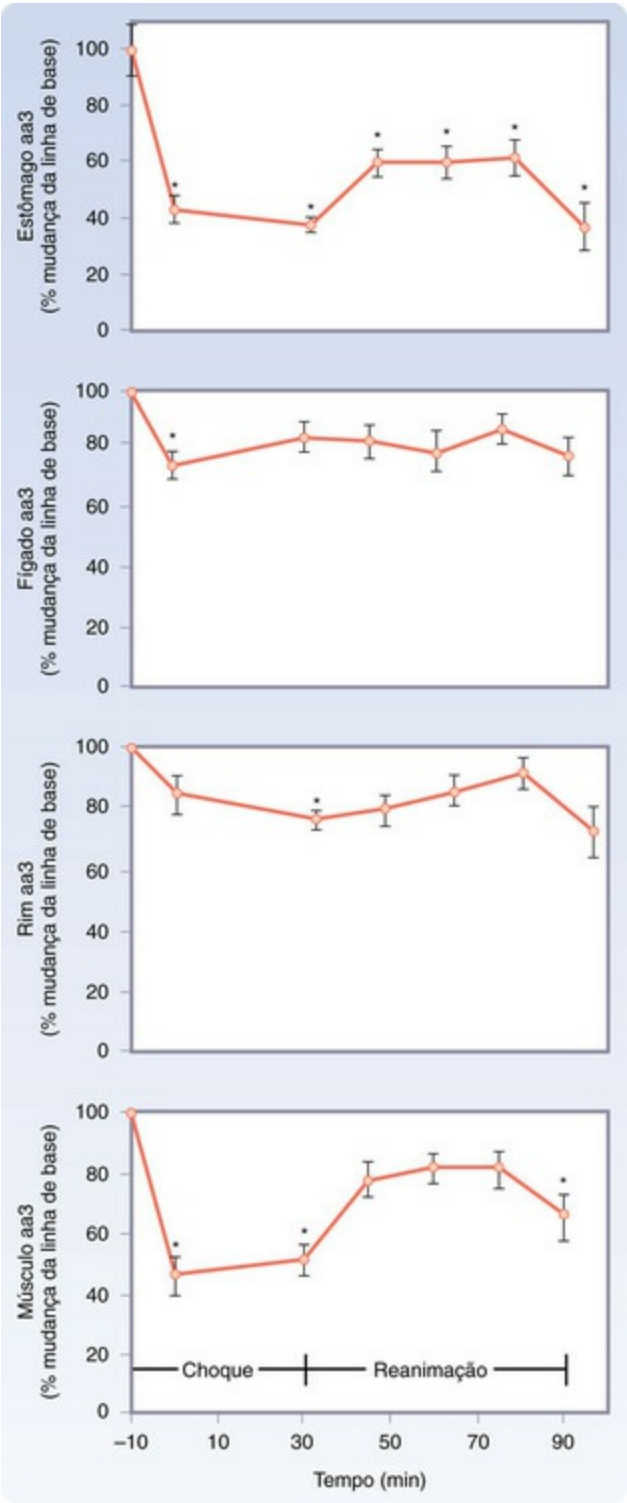


FIGURA 5-10 Medidas do citocromo aa3 em coelhos durante o choque hemorrágico. As mostradas são os leitos teciduais regionais e a oxigenação tecidual implicada. A oxigenação no nível mitocondrial é preservada no rim e no fígado em comparação com o músculo e o estômago. (De Rhee P, Langdale L, Mock C, et al: Near-infrared spectroscopy: Continuous measurement of cytochrome oxidation during hemorrhagic shock. Crit Care Med 25:166–170, 1997.)

Na busca pelo dispositivo de medição ideal, um estudo prospectivo multicêntrico foi recentemente conduzido para determinar se a tecnologia NIR poderia detectar pacientes em risco de choque

hemorrágico e suas sequelas.[30] Realizados em sete centros de trauma nível I, o estudo registrou 383 pacientes que estavam e choque traumático severo, com hipotensão, e que necessitavam de transfusões de sangue. Uma sonda similar ao oxímetro de pulso foi colocada no músculo tênar das mãos dos pacientes, determinando continuamente os valores do NIR. A sonda NIR era tão sensível quanto o déficit de base em predizer a mortalidade e a SDMO em pacientes com trauma hipotensivo. As curvas características do receptor em operação aponta que ele pode ser de algum modo melhor que a PS. Mais importante ainda, os valores indicativos negativos eram de 90% (Fig. 5-11). A sonda NIR não invasiva e contínua pôde demonstrar o estado da perfusão. Observe, porém, que a SDMO desenvolveu-se em apenas 50 pacientes naquele estudo porque o método de reanimação em pacientes com trauma alterou-se durante esse período, o que reduziu as taxas de SDMO e de mortalidade. As alterações que aconteceram serão discutidas posteriormente neste capítulo, mas, brevemente, ocorreram devido à reanimação para controle de danos.

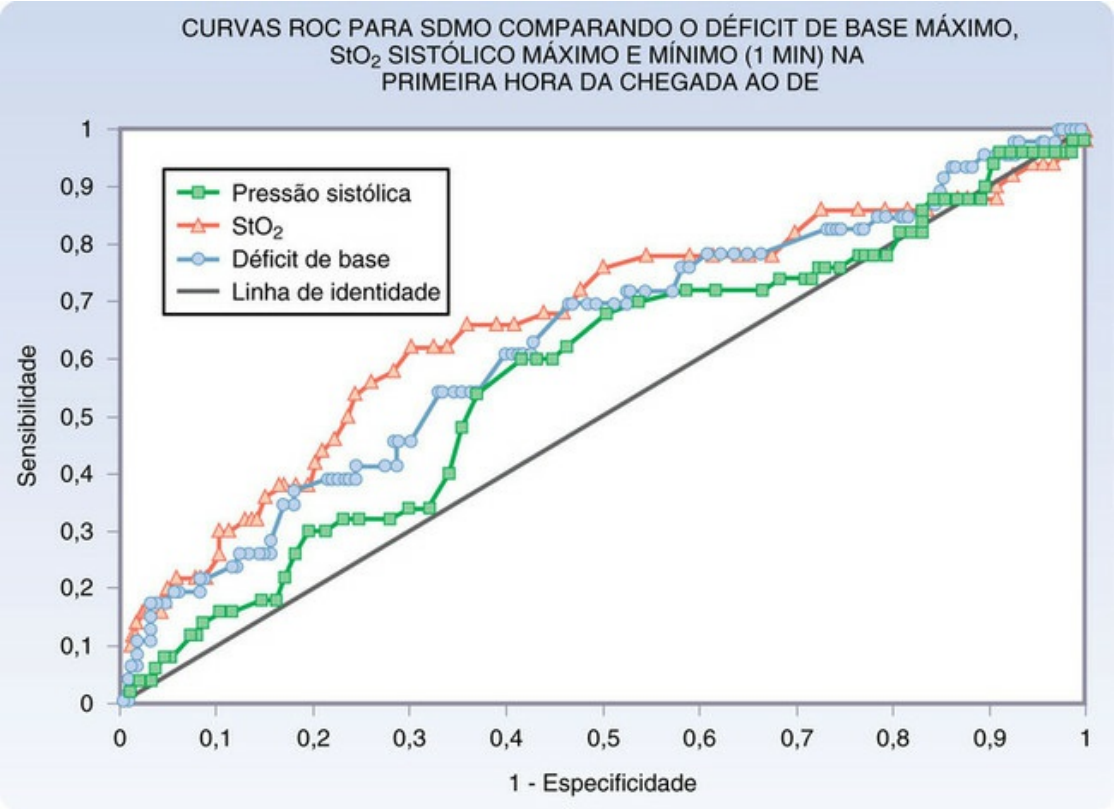


FIGURA 5-11 Espectroscopia NIR em 383 pacientes com choque hemorrágico traumático com hipotensão que precisavam de transfusão de sangue. Os níveis de oxigenação tecidual foram medidos por NIR no músculo tênar de maneira não invasiva, e provou relacionar-se bem com o déficit de base arterial. (De Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, et al: Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. J Trauma 62(1):44–55, 2007.)

A tecnologia NIR pode mostrar quando um paciente está em choque ou mesmo quando um paciente está se saindo bem. A hiperfusão oculta pode ser detectada ou excluída de forma confiável com a tecnologia NIR. Em condições de trauma, um método não invasivo que pode detectar continuamente as tendências em parâmetros, como o estado de oxigenação regional, o déficit de base e a PS com certeza encontrarão um papel, mas essa tecnologia mudará a forma como os pacientes são tratados? O debate agora é centrado nesse ponto e levanta algumas questões:

- Uma vez que o estado de hipoperfusão de um paciente foi determinado, seja por PS, tecnologia NIR ou alguma outra modalidade, o que fazemos com essa informação?

- É necessário aumentar o fornecimento de oxigênio para os leitos teciduais regionais que estão inadequadamente oxigenados?
- Estudos anteriores mostraram que otimizar o sistema global de fornecimento de oxigênio não é útil e que a monitoração tecidual regional com tonometria gástrica também não trouxe benefícios, portanto a tecnologia NIR seria útil ou perigosa?

Um exemplo de perigo é a superanimação de um paciente para reparar um valor anormal que poderia não significar muito clinicamente. O ponto final de reanimação está constantemente sendo debatido. Em razão de os resultados de NIR correlacionarem-se bem com a base de déficit, porém, a tecnologia NIR pode ser usada algum dia para monitorar um marcador substituto indiretamente, como a base de déficit, muito embora não mensure esse valor diretamente.

A tecnologia NIR possui outros usos promissores em cirurgia, como a monitoração direto do fluxo e da oxigenação tecidual em pacientes em alto risco (p. ex., aqueles passando por transplante de órgão, perfusão com retalho livre, classificação de queimaduras, avaliação intraoperatória da isquemia intestinal, com a síndrome de compartimento ou hematomas subdurais e epidurais). Talvez a aplicação mais útil será na UTI com pacientes em choque séptico em risco de SDMO.

Choque Séptico

Especialistas internacionais concordam veementemente com as várias recomendações para o melhor cuidado de pacientes com sepse severa. As diretrizes clínicas da *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha de Sobrevivência da Sepse) foram publicadas em 2004.[31] Esses métodos de tratamento foram avaliados por um painel de 55 especialistas internacionais, usando notas de alta (A) a muito baixa (D) para avaliar a qualidade da evidência. Fortes recomendações (avaliadas como 1) indicavam que os efeitos desejáveis de intervenção claramente compensavam os efeitos indesejáveis (p. ex., risco, dificuldade, custo) ou claramente não. Fracas recomendações (avaliadas como 2) indicavam que a troca entre efeitos desejáveis e indesejáveis é menos clara. A avaliação de forte ou fraca é considerada de maior importância clínica que uma diferença de nota pela qualidade da evidência. Em áreas sem acordo completo, um processo formal de resolução foi desenvolvido e aplicado. Recomendações principais, listadas por categoria, são mostradas no Quadro 5-2.

Quadro 5-2 Diretrizes Internacionais para o Manejo de Sepse Severa e Choque Séptico: Suporte Hemodinâmico e Terapia Adjunta

A força da recomendação e a qualidade da evidência foram avaliadas usando os critérios GRADE, apresentados nos parênteses após cada diretriz:

✓ Indica uma recomendação forte, ou "recomendamos"

° Indica um recomendação fraca, ou "sugerimos"

Terapia com Fluidos

✓ Reanimação por fluidos usando cristaloides ou coloides (1B).

✓ Visa um PVC de ≥8 mmHg (≥12 mmHg se ventilado mecanicamente) (1C).

✓ Uso da técnica do desafio terapêutico enquanto associada a uma melhora hemodinâmica (1D).

✓ Administrar desafios terapêuticos de 1.000 mL de cristaloides ou 300-500 mL ou coloides por 30 min. Volumes mais rápidos e maiores podem ser necessários na hipoperfusão tecidual induzida pela sepse (1D).

✓ A taxa da administração de fluidos deve ser reduzida se as pressões de enchimento cardíaco aumentarem sem a melhora hemodinâmica concomitante (1D).

Vasopressores

✓ Manter a PAM ≥ 65 mmHg (1C).

✓ Norepinefrina e dopamina administradas centralmente são os vasopressores iniciais de escolha (1C).

° Epinefrina, fenilefrina ou vasopressina não devem ser administradas como o vasopressor inicial no choque séptico (2C). Vasopressina, 0,03 unidade/min, pode ser adicionada subsequentemente à norepinefrina com antecipação de um efeito equivalente à norepinefrina isolada.

° Usar epinefrina como o agente de primeira alternativa no choque séptico quando a pressão arterial for pouco responsiva à norepinefrina ou à dopamina. (2B).

✓ Não usar dopamina de baixa dose para proteção renal (1A).

✓ Em pacientes que precisam de vasopressores, inserir um cateter arterial assim que possível (1D).

Terapia Inotrópica

✓ Usar dobutamina em pacientes com disfunção do miocárdio à medida que for suportado pelas pressões de enchimento cardíaco elevadas e baixos débitos cardíacos (1C).

✓ Não aumentar o índice cardíaco a níveis supranormais predeterminados (1B).

Esteroides

° Considerar hidrocortisona IV para o choque séptico adulto quando a hipotensão tiver uma resposta baixa à reanimação por fluidos adequada e aos vasopressores (1C).

° O teste de estímulo por ACTH não é recomendado para identificar o subgrupo de adultos com choque séptico que deve receber hidrocortisona (2B).

° A hidrocortisona é preferida à dexametasona (2B).

° A fludrocortisona (50 µg VO, uma vez ao dia) pode ser incluída caso uma alternativa à hidrocortisona estiver sendo usada com ausência de atividade mineralocorticoide significativa. A fludrocortisona é ideal se a hidrocortisona for usada (2C).

° A terapia com esteroides pode ser uma vez que os vasopressores não forem mais necessários (2D).

✓ A hidrocortisona não deve ser ≤300mg/dia (1A).

✓ Não usar corticosteroides para tratar a sepse na ausência de choque a menos que o histórico endócrino ou corticosteroide do paciente os garanta (1D).

Proteína C Humana Recombinante Ativada

° Considerar rhAPC em pacientes adultos com disfunção orgânica induzida pela sepse com avaliação clínica de alto risco de morte (normalmente, pontuação APCAHE II ≥25 ou insuficiência multiorgânica) caso não haja contraindicações (2B, 2C pacientes pós-operatórios).

✓ Os pacientes adultos com sepse grave e baixo risco de morte (normalmente, pontuação APACHE II <20 ou insuficiência de um órgão) não devem receber rhAPC (1A).

ACTH, Hormônio adrenocorticotrópico; *APACHE,* Avaliação Fisiológica Aguda e Crônica de Saúde; *PVC,* pressão venosa central; *GRADE,* registros de graves episódios de negligência; *PAM,* pressão arterial média; *rhAPC,* proteína C recombinante ativada.

De Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 36:296–327, 2008.

Ouras Opções Terapêuticas de Suporte para Sepse Grave

Os símbolos como são demonstrados no Quadro 5-2 (✓ indica uma forte recomendação, ou "recomendamos"; ° indica uma fraca recomendação, ou "sugerimos"). A força da recomendação e a qualidade da evidência foram avaliadas usando o critério de GRADE (do inglês, ***g*** rades of ***r*** ecommendation, ***a*** ssessment, ***d*** evelopment, and ***e*** valuation), apresentados nos parênteses após cada recomendação.

Administração do Produto Sanguíneo

✓ Dar hemácias quando o nível de hemoglobina diminui para <7,0 g/litro (<70 g/litro) para atingir um nível de hemoglobina de 7,0 para 9,0 g/dL em adultos (1B). Um nível mais elevado de hemoglobina pode ser necessário em circunstâncias especiais (p. ex., isquemia do miocárdio, hipoxemia severa, hemorragia aguda, doença cardíaca cianótica, acidose lática).

° Não use eritropoietina para tratar anemia relacionada com a sepse. A eritropoietina pode ser usada para outras razões aceitas (1B).°Não use FFP para corrigir anormalidades laboratoriais de coagulação a menos que haja sangramento ou procedimentos invasivos planejados (2D).

✓ Não use terapia com antitrombina (1B).
° Administre plaquetas quando (2D):
As contagens são <5.000 mm^3 (5×10^9/litro) independentemente do sangramento
As contagens são de 5.000 a 30.000/mm^3 ($5\text{-}30 \times 10^9$/litro) e há alto risco de sangramento
Contagens de plaquetas mais elevadas (≥50.000 mm^3 [$5\text{-}50 \times 10^9$/litro]) são necessárias para procedimentos cirúrgicos ou invasivos

Ventilação Mecânica de Lesão Aguda Induzida por Sepse ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

✓ Atinja o volume corrente de 6 mL/kg (esperado) de peso corporal em pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) ou SDRA (1B).
✓ Atinja o limite superior inicial do platô de pressão de ≤30 cm H_2O. Considere a conformidade da parede peitoral quando avaliar o platô de pressão (1C).
✓ Disponibilize $PaCO_2$ para aumentar acima do normal, se necessário, para minimizar o platô das pressões e os volumes correntes (1C).
✓ Ajuste a pressão expiratória final (PEEP) para evitar o colapso pulmonar extensivo na expiração final (1C).
° Considere a utilização de posição prona para pacientes com SDRA que necessitem de níveis de lesão em potencial de FIO_2 ou em platô de pressão, contanto que isso não os coloque em risco por alterações posicionais (2C).
✓ Mantenha os pacientes mecanicamente ventilados em uma posição semirrecostada (cabeça do leito elevado a 45 graus) a menos que contraindicado (1B), entre 30 e 45 graus (2C).
° Ventilação não invasiva deve ser considerada na minoria dos pacientes com LPA ou SDRA com falha respiratória hipoxêmica de leve a moderada. Esse pacientes precisam estar hemodinamicamente estáveis, confortáveis, facilmente levantáveis, capazes de proteger e limpar suas vias aéreas e tidos como de recuperação rápida (2B).
✓ Utilize um protocolo de desmame e um processo para evolução para respiração espontânea regularmente para avaliar o potencial para interromper a ventilação mecânica (1A).
✓ As opções de processos incluem um baixo nível de suporte de pressão com pressão das vias aéreas positiva, 5 cm H_2O, ou um peça T.
✓ Antes do início deste processo, os pacientes devem:
Poder levantar-se.
Ser hemodinamicamente estáveis sem vasopressores.
Não possuir nenhuma condição potencialmente séria.
Ter baixos requerimentos de pressão ventilatória e expiratória final.
Necessitar de níveis de FIO_2 que podem ser facilmente fornecidos com uma máscara facial ou uma cânula nasal.
✓ Não use um cateter na artéria pulmonar para a monitoração de rotina de pacientes com LPA ou SDRA (1A).
✓ Utilize uma estratégia de fluidos conservadora para os pacientes com LPA estabelecida que não têm evidência de hipoperfusão tecidual (1C).

Sedação, Analgésicos e Bloqueio Neuromuscular

✓ Utilize protocolos de sedação com um objetivo de sedação para pacientes em estado crítico e mecanicamente ventilados (1B).
✓ Utilize um *bolus* de sedação ou sedação por infusão contínua para os pontos finais predeterminados (escalas de sedação), com a interrupção diária ou redução para acordar o paciente. Retitule se necessário (1B).
✓ Evite os bloqueadores neuromusculares quando possível. Monitore a profundidade dos bloqueios com um teste para avaliação do bloqueio neuromuscular (de trem-de-quatro) quando utilizar as infusões contínuas (1B).

Controle de Glicose

- ✓ Utilize insulina IV para controlar a hiperglicemia em pacientes com sepse grave após a estabilização na UTI (1B).
- ✓ Busque manter o nível de glicose sanguínea <150 mg/dL (8,3 mmol/litro) usando um protocolo validado para ajuste de dose de insulina (2C).
- ✓ Forneça uma fonte de caloria de glicose e monitore os níveis de glicose a cada uma a duas horas (quatro horas quando estável) em pacientes recebendo insulina IV (1C).
- ✓ Interprete com cuidado os níveis baixos de glicose obtidos com microdosagem, pois essas técnicas podem superestimar os níveis de glicose de plasma ou sangue arterial (1B).

Substituição Renal

- ° A hemodiálise intermitente e a hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) são consideradas equivalentes (2B).
- ° A HVVC oferece uma gestão mais fácil em pacientes hemodinamicamente instáveis (2D).

Terapia de Bicarbonato

- ✓ Não usar terapia de bicarbonato para melhorar a hemodinâmica ou reduzir os requisitos vasopressores ao tratar de hipoperfusão induzida por acidose lática com pH ≥7,15 (1B).

Profilaxia de Trombose Venosa Profunda

- ✓ Use baixa dose de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), a não ser que seja contraindicado (1A).
- ✓ Use um dispositivo mecânico profilático, como meias de compressão ou um dispositivo de compressão intermitente, quando a heparina for contraindicada (1A).
- ° Use uma combinação de terapia farmacológica e mecânica para os pacientes que estejam em alto risco de trombose venosa profunda (2C).
- ° Em pacientes de alto risco, a HBPM deve ser usada em vez de HNF (2C).

Profilaxia de Úlcera de Estresse

- ✓ Forneça profilaxia da úlcera de estresse utilizando um bloqueador H_2 (1A) ou inibidor de bomba de próton (1B). Os benefícios da prevenção de hemorragia GI superior devem ser pesados contra o potencial para o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação.

Consideração para Limitação de Suporte

- ° Discuta o planejamento da assistência com antecedência com pacientes e familiares. Descreva os resultados prováveis e estabeleça expectativas realistas (1D).

Algumas das recomendações mais importantes são as seguintes: a reanimação dirigida a uma meta precoce do paciente séptico durante as primeiras seis horas após o reconhecimento da sepse (1C); hemoculturas antes da terapia com antibióticos (1C); desempenho imediato dos estudos de imagem para confirmar potencial fonte de infecção (1C); administração de antibiótico de largo espectro dentro de uma hora, após o diagnóstico de choque séptico (1B) e de sepse grave sem choque séptico (1D); reavaliação da terapia com antibióticos com dados clínicos e microbiológicos para cobertura estreita, quando apropriado (1C); como de costume, sete a 10 dias de terapia com antibióticos guiada pela resposta clínica (1D); fonte de controle com atenção para o balanço de riscos e benefícios do método escolhido (1C); administração de cristaloide ou reanimação com fluido coloide (1B); desafio de fluidos para restaurar a pressão média de enchimento de circulação (1C); redução na taxa de administração de fluidos com o aumento das pressões de enchimento se a perfusão do tecido não estiver melhorando (1D); preferência vasopressora para a norepinefrina ou dopamina para manter um alvo inicial de pressão arterial média (PAM) de pelo menos 65 mmHg (1C); terapia inotrópica com dobutamina quando o débito cardíaco permanecer baixo mesmo com a reposição de fluidos e da terapia inotrópico-vasopressora combinada (1C); terapia de dose de estresse de esteroide apenas para pacientes com choque séptico cuja PS responde mal ao fluido e à terapia vasopressora (2C); a proteína C ativada recombinante em pacientes com sepse grave, que são clinicamente considerados como de alto risco de morte (2B, mas classificado como 2C em pacientes no pós-operatório) foi inicialmente utilizada, mas devido à evidência de complicações e à não mudança na taxa de mortalidade, teve seu uso descontinuado.

Em pacientes sem hipoperfusão tecidual, doença da artéria coronária ou hemorragia aguda, as principais recomendações são as seguintes: nível de hemoglobina-alvo de 7 a 9 g/dL (1B); baixo volume corrente (1B) e limitação da estratégia de pressão de platô inspiratória (1C) em pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) ou SDRA, aplicação de pelo menos uma quantidade mínima de pressão expiratória final positiva em pacientes com LPA (1C); elevação da cabeça da cama para pacientes em ventilação mecânica, a menos que contraindicada (1B); evitar o uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar em pacientes com LPA ou SDRA (1A); redução do número de dias de ventilação mecânica e em tempo de permanência na UTI, bem como uma estratégia de fluido conservadora, em pacientes com LPA estabelecida e/ou SDRA que não estão em estado de choque (1C); protocolos para desmame e sedação ou analgesia (1B); sedação de *bolus* intermitente ou sedação com infusão contínua com interrupções diárias (1B); prevenção contra bloqueadores neuromusculares, se possível (1B); instituição do controle glicêmico (1B); objetivo de nível de glicose no sangue inferior a 150 mg/dL após a estabilização inicial (2C); equivalência de HVVC ou hemodiálise intermitente (2B); profilaxia de trombose venosa profunda (1A); uso de profilaxia de úlcera de estresse para evitar hemorragia gastrointestinal usando histamina (bloqueadores de H_2) (1A) ou inibidores de bomba de próton (1B); e considerar a limitação de suporte quando apropriado (1D).

Recomendações específicas para pacientes pediátricos com sepse grave incluem maior utilização dos pontos finais terapêuticos de exame físico (2C), uso de dopamina como medicamento de preferência para a hipotensão (2C), uso de esteroides apenas em crianças com suspeita ou confirmação de insuficiência adrenal (2C) e o não uso de proteína C ativada recombinante (1B).

Reanimação

Problemas com Reanimação

As lições aprendidas com a Guerra da Coreia mostraram que a reanimação com sangue e hemoderivados foi útil. Ao longo dessa guerra, prevaleceu o conceito de que uma quantidade limitada de água e sal deve ser dada a pacientes após lesões. Isso derivou, em parte, do trabalho de Coller e Moyer em experiências feitas na Universidade de Michigan. Na época da Guerra do Vietnã, o volume de reanimação superior à substituição de sangue se tornou uma prática aceitável para manter a homeostase adequada. A prática pode ter sido induzida por experimentos de choque hemorrágico realizados por Tom Shires. Em seu estudo clássico, Shires utilizou o modelo Wiggers e sangrou 30 cães a uma PS média de 50 mmHg por 90 minutos. Ele então infundiu RL (5% do peso corporal) seguido de sangue em 10 cães, plasma (10 mL/kg), seguido de sangue em mais 10 cães, e utilizou sangue sozinho nos 10 cães restantes. Os cães que receberam RL tiveram as melhores taxas de sobrevida. Shires concluiu que apesar da substituição do sangue perdido com o sangue total que restou do tratamento de choque, a reposição adjuvante do déficit de volume funcional coexistente com uma solução salina equilibrada parece ser de valor.

Logo, a comunidade cirúrgica deixou de ser criteriosa com soluções cristaloides para ser agressiva. Cirurgiões que retornaram da Guerra do Vietnã defenderam o uso de cristaloides, um método aparentemente barato e fácil de reanimar pacientes. Eles fizeram um alarde sobre as vidas que foram salvas. No entanto, o que evoluiu a partir deste método de reanimação foi o chamado *Pulmão de Da Nang*, que eventualmente ficou conhecido como *SDRA*. (A Marinha dos EUA tinha o seu hospital de campanha em Da Nang, no Vietnã.) A explicação para a evolução da nova condição foi que os pacientes de batalha estavam vivendo o tempo suficiente para desenvolvê-la, pois suas vidas foram salvas com reanimação agressiva e melhores cuidados intensivos, incluindo uma maior capacidade para tratar a insuficiência renal. Em contraste, em guerras anteriores, pensava-se que os pacientes morriam cedo pelo choque ter sido tratado de forma inadequada.

No entanto, não havia evidências para dar suporte a essa explicação. O índice de mortos em ação (KIA, do inglês, *killed in action*) (o número de pacientes feridos que morreram antes de chegar a uma instalação que tivesse um médico presente) não havia mudado há mais de um século (Tabela 5-5). O índice de mortos por ferimentos (DOW, do inglês, *died of wounds*) (o número de pacientes feridos que morreram depois de chegar até uma instalação que tivesse um médico presente) tinha diminuído durante a Segunda Guerra Mundial por causa do uso de antibióticos, mas foi um pouco maior durante a Guerra do Vietnã. A razão para o índice DOW observado ter sido um pouco maior foi porque os pacientes no Vietnã foram transportados para instalações médicas mais rapidamente por helicópteros. O tempo de transporte diminuiu, passando de uma média de quatro horas para 40 minutos, mas se os pacientes mais doentes que normalmente teriam morrido no campo foram transportados mais rapidamente para morrer em uma unidade médica, o índice de KIA também deveria ter caído, mas não foi isso que aconteceu.

Tabela 5-5

GUERRA	MORTOS EM AÇÃO (%)	MORTO EM DECORRÊNCIA DE FERIMENTOS (%)
Guerra Civil	16,0	13,0
Guerra Russo-Japonesa	20,0	9,0
Primeira Guerra Mundial	19,6	8,1
Segunda Guerra Mundial	19,8	3,0
Guerra da Coreia	19,5	2,4
Vietnã	20,2	3,5

Além disso, o índice de insuficiência renal e a causa da insuficiência renal não foram alterados de forma significativa entre a Guerra da Coreia e a Guerra do Vietnã. Outro argumento falso era de que as feridas vistas durante a Guerra do Vietnã eram piores, por causa dos rifles AK-47 com projéteis de alta velocidade. Na verdade, as munições ou balas usadas pelo AK-47 foram semelhantes às utilizadas pelo inimigo na Guerra Russo-Japonesa, a Primeira Guerra Mundial e a Segunda Guerra Mundial. A munição de 7,62 milímetros usada no rifle AK-47 foi inventada pelos japoneses na década de 1890.

No início dos anos 1970, o sistema pré-hospitalar nos Estados Unidos começou a evoluir. Anteriormente, as ambulâncias eram geralmente carros funerários dirigidos por agentes funerários, razão

pela qual as ambulâncias iniciais eram camionetas. Como a carreira dos técnicos de emergência médica e paramédicos cresceu, começaram os esforços de reanimação em campo e continuaram para o centro de traumatologia. O curso do ATLS foi criado em meados dos anos 1970 por um cirurgião ortopédico que sobreviveu a um pequeno acidente de avião, mas viu sua família morrer em uma área rural com médicos que não estavam familiarizados com a gestão moderna de trauma.

Para evitar o choque, o curso do ATLS recomenda que todos os pacientes de trauma tenham duas linhas de diâmetro grande IV colocadas e recebam 2 litros de RL. A recomendação atual no texto do ATLS especificamente afirma que pacientes em choque classe III devem receber 2 litros de RL seguidos por produtos de sangue. No entanto, os médicos acharam que as soluções cristaloides pareciam inócuas e definitivamente melhoraram a PS em pacientes hipotensos.

Na década de 1980 e início de 1990, a reanimação agressiva foi ensinada e aprovada. As duas linhas de diâmetro grande IV iniciadas no campo foram convertidas em linhas maiores IV através de um sistema de troca guiada a fio; linhas centrais foram colocadas na reanimação com fluidos. Alguns centros de traumatologia realizaram dissecções na veia safena do tornozelo para colocar tubos de IV diretamente na veia e, assim, maximizar o fluxo durante a reanimação.

A tecnologia logo pegou e máquinas foram construídas para infundir soluções cristaloides rapidamente; no entanto, os estudos mostraram que os resultados pioraram. A literatura foi preenchida com os dados que mostravam que a isquemia de tecidos resultava em perturbações de todos os tipos. A otimização da oferta de oxigênio era o objetivo. Como resultado, grandes volumes de cristaloides foram vertidos em pacientes. Os residentes foram incentivados a "socar" pacientes com fluidos. Se pacientes com trauma não evoluíram para SDRA, era dito que não foram devidamente reanimados, mas muitos ensaios clínicos mostraram que os fluidos pré-hospitalares não melhoram o resultado (Tabela 5-6).

Tabela 5-6

Estudos do Fluido Pré-hospitalar em Pacientes com Trauma

ESTUDO	CONTEXTO DO ESTUDO
Aprahamian et al: The effect of a paramedic system on mortality of major open intra-abdominal vascular trauma. J Trauma 23:687–690, 1983.	Sistema paramédico Trauma vascular da abertura intra-abdominal vascular
Kaweski SM et al: The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. J Trauma 30:1215–1218, 1990.	Fluidos pré-hospitalares Pacientes com trauma
Bickell et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med331:1105–1109, 1994.	Fluidos pré-cirúrgicos Lesões penetrantes hipotensas do torso
Turner et al: A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. Health Technol Assess 4:1–57, 2000.	Pré-hospitalar 1.309 pacientes com trauma sério
Kwan et al: Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding following trauma. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002245, 2001.	Pré-hospitalar Sangramento em pacientes com trauma
Dula et al: Use of prehospital fluids in hypotensive blunt trauma patients. Prehosp Emerg Care 6:417–420, 2002.	Pré-hospitalar Pacientes hipotensos com trauma contuso
Greaves et al: Fluid resuscitation in pre-hospital trauma care: A consensus view. J R Coll Surg Edinb 47:451–457, 2002.	Pré-hospitalar Visão de consenso
Dutton et al: Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on in-hospital mortality. J Trauma 52:1141–1146, 2002.	Fluidos pré-cirúrgicos Hemorragia ativa hipotensa
Dula et al: Use of prehospital fluids Em hypotensive blunt trauma patients. Prehosp Emerg Care 6:417-420, 2002.	Fluidos pré-hospitalares Pacientes hipotensos

Hemorragia

Um dos estudos mais influentes sobre choque hemorrágico foi realizado por Ken Mattox e, em 1994, os resultados foram relatados por Bickell *et al.*[32] O objetivo do estudo Mattox, um estudo clínico prospectivo, foi determinar se a retenção de fluidos pré-hospitalares afetava o resultado em pacientes hipotensos após uma lesão penetrante do tronco. Linhas IV foram colocadas em pacientes com PS abaixo de 90 mmHg. Em dias alternados, os pacientes receberam a terapia de fluido padrão no campo ou tiveram fluidos retidos até chegarem ao hospital. A retenção de fluidos pré-hospitalares conferiu uma vantagem

estatística de sobrevida significativa – um achado contraintuitivo revolucionário que deixou os cirurgiões chocados. Para reiterar, se nenhum fluido fosse dado na configuração pré-hospitalar para pacientes hipotensos com lesões penetrantes do torso, a chance de sobrevida seria maior do que se os fluidos tivessem sido dados no campo.

Os críticos do estudo de Mattox alegaram que a reanálise dos dados utilizando a metodologia de intenção de tratamento fez a significância estatística não mais válida porque o valor *P* de sobrevida foi maior do que 0,05. Os autores desse estudo excluíram pacientes que estavam mortos em campo quando os paramédicos chegaram. Fazia sentido a ideia de que os fluidos não ajudariam aqueles que já haviam morrido no campo, e, portanto, não deveriam ser contados, mas os puristas afirmaram que os pacientes deveriam ter sido incluídos na análise final. Mesmo que a afirmação fosse contabilizada, o estudo de Mattox ainda mostraria que os pacientes que não receberam fluidos tiveram uma vantagem de sobrevida, embora a diferença não fosse mais estatisticamente significativa. Tudo o que os cirurgiões tinham ensinado antes de 1994 salientou que não tratar pacientes hipotensos com fluidos certamente levaria à morte, mas ainda assim o estudo Mattox mostrou o contrário.

Esse artigo de 1994 popularizou o conceito de hipotensão permissiva – ou seja, permitir hipotensão durante a hemorragia não controlada. A razão fundamental para a hipotensão permissiva era que a restauração da PS com fluidos aumentaria a hemorragia com origem de fontes não controladas. Cannon, em 1918, afirmou que "fontes inacessíveis ou sem controle de perda de sangue não devem ser tratadas com soro intravenoso até a hora do controle cirúrgico".

Estudos em animais validaram a ideia de hipotensão permissiva. Burris *et al.* demonstraram que a reanimação moderada resulta em melhores resultados com nenhuma reanimação ou reanimação agressiva. Em um modelo suíno de hemorragia não controlada, Sondeen mostrou que o aumento de PS com fluidos ou pressores pode levar a um aumento na hemorragia. A ideia era de que a PS crescente iria estourar o coágulo que se formou. O estudo também revelou que a pressão que causaria ressangramento foi uma PAM de 64 ± 2 mmHg, com uma pressão sistólica de 94 ± 3 mmHg e pressão diastólica de 45 ± 2 mmHg. Outros estudos confirmaram essas hipóteses.

A próxima pergunta era se a estratégia contínua de hipotensão permissiva na sala de cirurgia resultaria em maior sobrevida. Dutton *et al.* reuniram um grupo de pacientes ao acaso para uma meta de PS sistólica maior do que 100 mmHg e outro grupo para uma meta de PS sistólica de 70 mmHg. A terapia de fluidos foi dosada até o controle definitivo da hemorragia ter sido alcançado. No entanto, apesar das tentativas para manter a PS em 70 mmHg, a média de PS estava em 100 mmHg no grupo de pressão baixa e 114 mmHg no grupo de pressão alta. A PS dos pacientes subiu espontaneamente. A dosagem de suas PS para a meta baixa era difícil, mesmo com uma menor utilização de fluidos. O índice de sobrevida não diferiu entre os dois grupos.

A ideia de hipotensão permissiva demorou para deslanchar. Os argumentos que permitiam qualquer coisa menos reanimação agressiva foram descartados. Os críticos continuam a enfatizar que o estudo de Mattox foi focado apenas em ferimentos penetrantes e não deve ser extrapolado para trauma. Os médicos temiam que os pacientes com lesões traumáticas na cabeça de natureza contundente fossem prejudicados sem a PS normalizada. No entanto, Shafie Gentilello examinaram o Banco Nacional de Dados de Traumas e descobriram que a hipotensão foi um fator de risco independente para a morte, mas não aumentou o índice de mortalidade em pacientes com TCE do que em pacientes sem TCE. O risco de morte quadruplicou em pacientes com hipotensão no grupo TCE (proporção [OR], 4,1; intervalo de confiança de 95% [IC], 3,5 a 4,9) e o grupo não TCE (OR, 4,6, 95% CI, 3,4 a 6,0). Além disso, em 2006, Plurad *et al.*[43] mostraram que a hipotensão no departamento de emergência de não é um fator de risco independente pela disfunção ou falência renal aguda.

Imunologia de Trauma e Inflamação

A década de 1990 testemunhou uma explosão de informações sobre alterações de físico-química celular e homeostase durante o choque. As investigações científicas de Shires, Carrico, Baue e inúmeros outros deram uma luz sobre os mecanismos básicos subjacentes à reanimação de pacientes em estado de choque. A fisiopatologia tem sido identificada como tendo um estado inflamatório anormal, resultando no fato de o próprio sistema imunitário do corpo danificar os tecidos endoteliais e, por fim, o órgão final. Este estado inflamatório leva a um espectro de condições que vão desde o sequestro de líquido que leva ao edema, progredindo para lesão pulmonar aguda (LPA), síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência múltipla de órgãos (FMO), que mais tarde foi chamada de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO).[33] Tais condições estavam em todas

as UTI cirúrgicas; a atenção focou em perturbações bioquímicas e mediadores alterados como locais para possíveis intervenções. Pensava-se que a causa fundamental era que a isquemia e a reperfusão, como mostrado em modelos animais, criavam um estado de danos no endotélio capilar e alterações subsequentes ao órgão final. Foi geralmente aceito que a razão para a lesão de reperfusão foi mediada por neutrófilos ativados que emitiam citocinas deletérias e radicais livres de oxigênio, que eram populares na época, porque os ensaios para estudá-los foram desenvolvidos. O modelo animal usado para estudar essa fisiopatologia foi muitas vezes a isquemia do intestino e mesentério e modelo de reperfusão que implicava a fixação da artéria mesentérica por um período de tempo (p. ex., a artéria mesentérica superior que alimentava os intestinos) antes de o grampo ser removido, assim reperfundindo o órgão. No entanto, a lesão de reperfusão da isquemia é diferente da lesão de reanimação, conforme foi descoberto mais tarde.

A morte após lesão traumática foi descrita como trimodal. Alguns pacientes morreram dentro de um curto período de tempo após a lesão, alguns morreram no hospital dentro de algumas horas, e muitos morreram no final do curso até o hospital. No entanto, um estudo em pacientes com trauma mostrou que as mortes ocorrem em um declínio logarítmico e segue a regra da biologia; nenhum agrupamento de mortes pode ser visto, a menos que os dados sejam representados ou agrupados como imediato, cedo ou tarde. A única razão para a distribuição inicial trimodal foi que os pacientes que morreram após 24 horas foram classificados sob óbitos tardios.[34]

De acordo com o tradicional (embora agora desacreditado) padrão trimodal, os pacientes que normalmente morrem primeiro poderiam ter sido ajudados por um sistema pré-hospitalar melhor e, mais importante, por prevenção de lesões. Para o segundo grupo de pacientes, pensava-se que uma melhor reanimação fosse uma intervenção com potencial de salvar vidas. Para o terceiro grupo (os óbitos tardios), a imunomodulação foi considerada chave; dada as respostas desses pacientes à SRIS, um fenômeno estéril, pensava-se que a causa fosse a anormalidade adaptativa inflamatória após a reanimação bem-sucedida. Quando há a cessação na arteríola final prolongada de fluxo que produz a isquemia do tecido por um período de tempo, seguida de reperfusão, ela é denominada *lesão de reperfusão*. Por exemplo, com uma lesão na artéria femoral que requer quatro a seis horas para restaurar a circulação, as células musculares podem sofrer lesão de reperfusão e começar a inchar, causando uma síndrome de compartimento na parte inferior da perna. Pensava-se que essa lesão de reperfusão ocorria após o choque hemorrágico. No entanto, a fisiopatologia é mais uma de lesão de reanimação do que lesão de reperfusão.

Com o avanço da tecnologia, a resposta imunológica após o trauma foi pesquisada de forma intensiva; no passado, estávamos limitados a estudar fisiologia. Uma teoria começou a tomar forma de que o choque causava uma resposta inflamatória anormal, que então precisava ser modulada e reprimida. Muitos relatos na literatura demonstraram que o sistema inflamatório foi regulado ou ativado após o choque. Os leucócitos no sangue se tornaram ativados. Os neutrófilos foram identificados como os principais mediadores na fase aguda do choque, mesmo os linfócitos tendo normalmente um papel importante em doenças crônicas (p. ex., cancro) e em infecções virais. Pensava-se que o choque, causado por vários mecanismos, induzia isquemia de tecidos e, após a reperfusão, desencadeava uma resposta inflamatória, que primariamente afetava a microcirculação e vazamentos causados (Fig. 5-12).

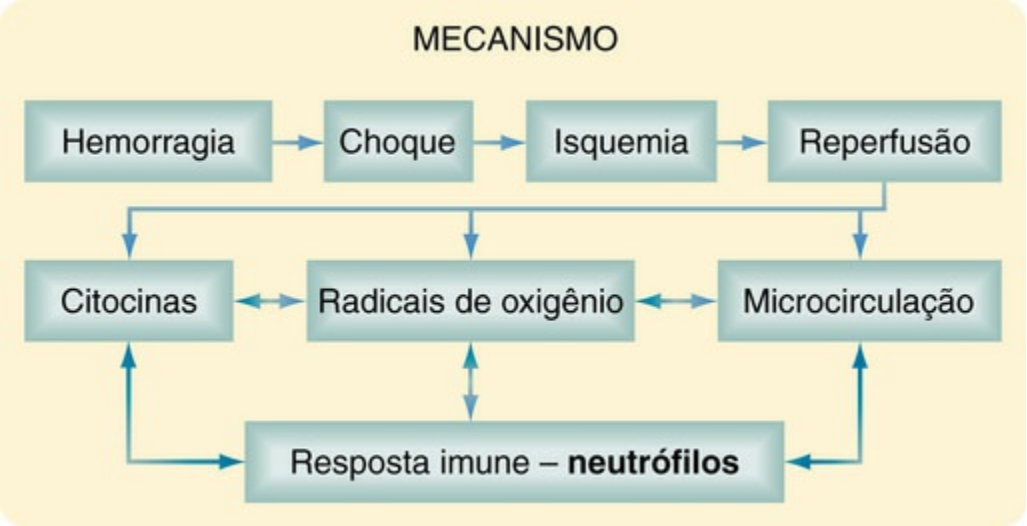


FIGURA 5-12 Hemorragia provocando ativação neutrófila.

Normalmente, os neutrófilos são rapidamente transportados através dos capilares. Quando sinalizado por quimiocinas, no entanto, os neutrófilos começarão a rolar, a aderir firmemente ao endotélio e a migrar para fora dos capilares para encontrar os inimigos do corpo e iniciar a cura. Os primeiros pesquisadores pensavam que os neutrófilos combateriam os invasores (p. ex., bactérias) através da atividade fagocitária e liberação de radicais livres de oxigênio; pensou-se então que essa fosse a razão do vazamento no sistema capilar (Fig. 5-13). Pela possibilidade de os neutrófilos poderem ser aprimorados para terem uma resposta melhor, uma procura maciça aconteceu para identificar as causas do aprimoramento e infrarregulação dos neutrófilos. As várias citocinas alvejadas incluem interleucina (IL), tipos 1 a 18, fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*), e moléculas de adesão, como moléculas de adesão intercelular (ICAM, do inglês, *intercellular adhesion molecules*), moléculas de adesão de células vasculares (VCAM, do inglês, *vascular cell adhesion molecules*), selectina-E, selectina-L, selectina-P, e fator de ativação de plaquetas (PAF, do inglês, *platelet-activating factor*).

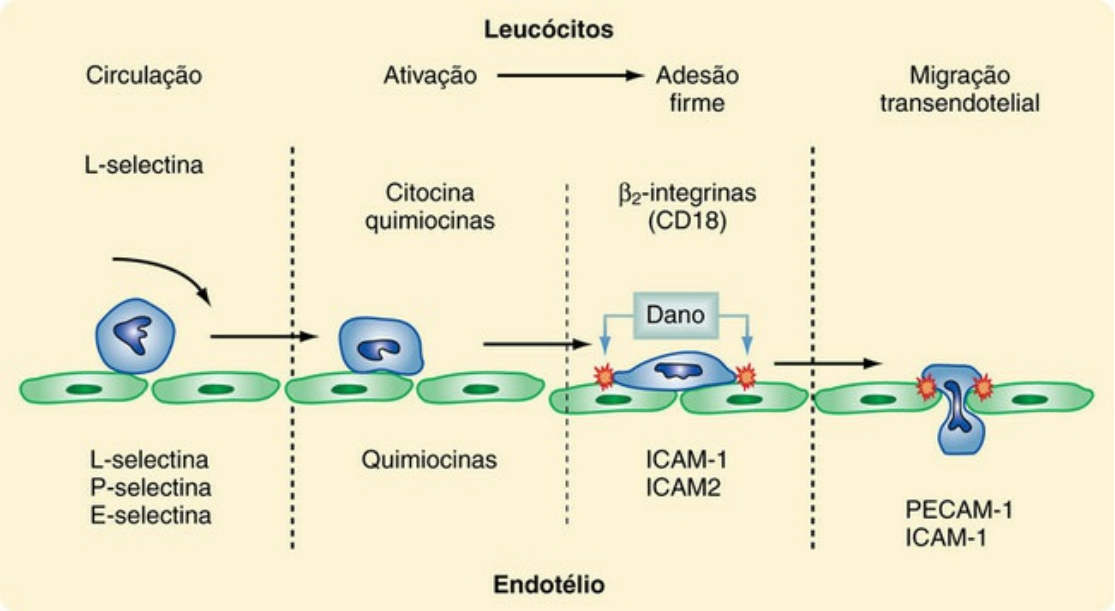


FIGURA 5-13 Neutrófilos intravasculares que são ativados irão se aderir e rolar até que outro grupo de mecanismos provoque uma aderência firme e a migração transendotelial para fora do sistema vascular ocorra. Acredita-se que esse processo de transmigração prejudique o endotélio com a liberação de um radical livre de oxigênio. Isso pode resultar em vazamentos de fluidos para fora do sistema vascular.

Essa pesquisa tinha muita sobreposição com a pesquisa sendo realizada nas arenas de reimplante, isquemia vascular e reperfusão. Clinicamente, já se sabia que o implante de extremidades cortadas teria resultados fisiopatológicos, similares àqueles de isquemia, reperfusão e edema causado por capilares gotejantes. A resposta imune foi descrita como bimodal; se primeiro o corpo teve um trauma ou choque, seria estabelecida uma resposta exagerada quando fosse atingido por uma segunda injúria (p. ex., infecção).

No final dos anos 1990, outros pesquisadores focaram-se no papel do sistema digestório. Eles sabiam que a circulação esplâncnica tinha sido desviada de sangue por vasoconstrição durante o choque hemorrágico, de modo que o intestino sofresse mais isquemia durante o choque e fosse o mais suscetível à lesão de reperfusão. O modelo animal mais usado para estudar o papel do intestino na inflamação era um modelo de rato de reperfusão e oclusão de artéria mesentérica superior (AMS). Pela SRIS ser um fenômeno estéril, o intestino foi implicado como um fator potencial no desenvolvimento de SDMO. Os animais mostraram ter uma translocação de bactérias para o sistema porta; a iniciação da cascata inflamatória foi investigada como a fonte de SDMO. Os investigadores também sabiam que a liberação da bactéria *Escherichia coli* no sangue liberavam endotoxinas, que iniciava ainda mais a liberação de citocinas (p. ex., TNF, caquectina). No entanto, estudos em seres humanos não demonstraram a translocação de bactérias em amostras intraoperatórias da veia porta durante a reanimação. Embora a oclusão completa da AMS por horas, seguida de reperfusão, resulte em intestino ferido, inchado e necrosado, o problema era que essas descobertas foram extrapoladas para seres humanos submetidos a choque hemorrágico. Mais uma vez, durante o choque hemorrágico, a AMS não é ocluída e, mesmo durante os estados graves, existe um fluxo de corrente de sangue para os órgãos esplâncnicos.

Como os pacientes em choque sangram e recebem transfusões de sangue, a transfusão de CHA também foi apontada como a causa de SDMO. Os pacientes que necessitaram de grandes quantidades de CHA eram mais propensos a desenvolver SDMO. Os investigadores desta área elucidativa descobriram que o uso de CHA mais velhos foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de SDMO. Os CHA têm uma vida útil de 42 dias no estado refrigerado. Com o envelhecimento do sangue, ocorrem alterações no fluido, como mostrado, que afetam negativamente a resposta imune.

No passado, quando a tecnologia era limitada, os CHA foram testados principalmente para a capacidade das hemácias de transportar oxigênio e a sua viabilidade sob o microscópio e no corpo. A maioria dos principais centros de trauma hoje aprendeua utilizar CHA leucorreduzidos, isto é, o pequeno número de

leucócitos que pode liberar radicais livres de oxigênio e as citocinas agora são rotineiramente filtrados, antes de os CHA serem armazenados. A leucorredução remove 99,9% de leucócitos do doador e, em um grande estudo canadense, reduziu o índice de mortalidade de 7,03% para 6,19%. Outros estudos de traumas não mostraram redução no índice de mortalidade, mas ainda assim mostraram uma diminuição nos índices de infecção, complicações infecciosas e SDRA tardia. Até hoje, o maior estudo de leucorredução em pacientes com trauma não mostrou qualquer redução nos índices de infecção, falência de órgãos ou mortalidade.[35]

Diversos estudos examinaram o bloqueio de citocinas para o tratamento de pacientes sépticos. Dois estudos prospectivos, aleatórios, multicêntricos, duplo-cegos –O North American Sepsis Trial (NORASEPT) e o International Sepsis Trial (INTERSEPT) – estudaram o índice de mortalidade de 28 dias de pacientes criticamente enfermos que receberam anticorpos anti-TNF. Nenhum dos dois estudos mostraram quaisquer benefícios. Outros ensaios que testaram outras citocinas em potencial também foram decepcionantes. As citocinas testadas incluem CD11/CD18,[36] antirreceptor IL-1, anticorpos antiendotoxinas, antagonistas de bradiquinina e antagonistas de receptor de PAF. A busca por um mediador-chave que possa ser manipulado para resolver a toxemia de choque continua.[37] No entanto, tais tentativas para simplificar os eventos e encontrar uma solução para o problema podem ser o principal problema porque não há uma resposta simples e também não há uma solução simples. A resposta pode estar em coquetéis de substâncias; os sistemas humorais e endócrinos, que são sempre mediados pelo sangue, são extremamente complexos. O choque tem muitas causas e mecanismos. Compreender isso é fundamental conforme buscamos soluções.

Evolução da Reanimação Moderna

Impacto Negativo de Fluidos

Já no de 1996, a Marinha dos Estados Unidos usou um modelo suíno para estudar os efeitos de fluidos na ativação de neutrófilos após choque hemorrágico. Foi demonstrado que os neutrófilos são ativados após uma hemorragia de 40% do volume sanguíneo quando seguida de reanimação com RL. Esta constatação não foi surpreendente; o que foi esclarecedor foi que o nível de ativação dos neutrófilos era semelhante em animais controlados que não foram submetidos a choque hemorrágico, mas que apenas receberam RL, e em animais que tiveram hemorragia induzida e foram reanimados com RL (Fig. 5-14). Nos outros animais controlados, que não receberam RL, mas foram reanimados com sangue perdido ou SHT, os neutrófilos foram significativamente menos ativados após o choque hemorrágico. A implicação era de que o processo inflamatório não era causado por choque e reanimação, mas pelo RL em si.

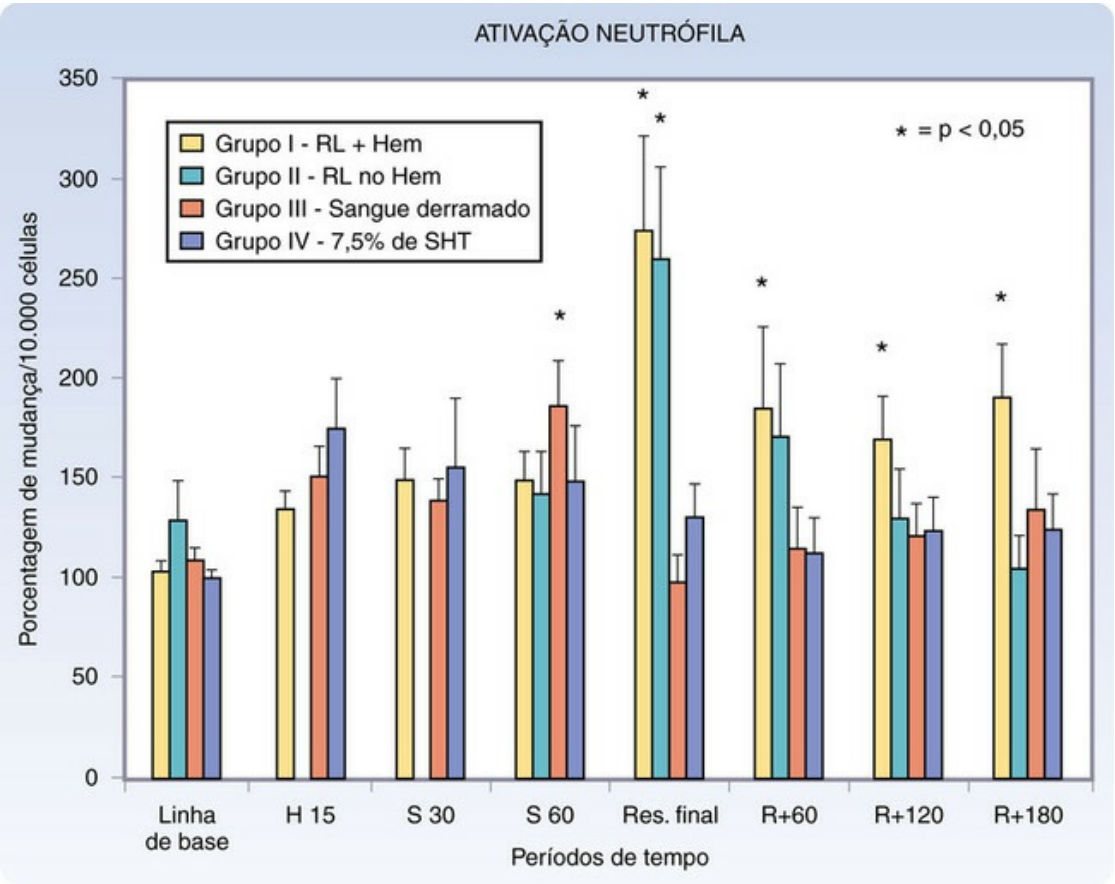


FIGURA 5-14 Ativação neutrófila no sangue total de suíno medida pela citometria de fluxo. A ativação neutrófila mais elevada ocorreu em sequência ao choque hemorrágico e à reanimação pelo uso de RL. A ativação neutrófila semelhante ocorreu quando o animal não foi reanimado, mas infundido com RL. Nenhuma ativação ocorreu quando os animais em choque foram reanimados com sangue total ou 7,5% de SHT. (De Rhee P, Burris D, Kaufmann C, et al: Lactated Ringer's resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma 44:313–319, 1998.)

Essas constatações foram repetidas durante vários anos em uma série de experimentos usando sangue humano em pequenos e grandes modelos animais de choque hemorrágico. Quando o sangue foi diluído com diversos fluidos de reanimação, as alterações inflamatórias dependiam do fluido utilizado; apesar de resultados fisiológicos semelhantes *in vivo*, os resultados imunológicos foram diferentes (Fig. 5-15). A resposta foi ubíqua em todo o sistema de resposta inflamatório, incluindo em níveis de expressão de DNA e RNA.

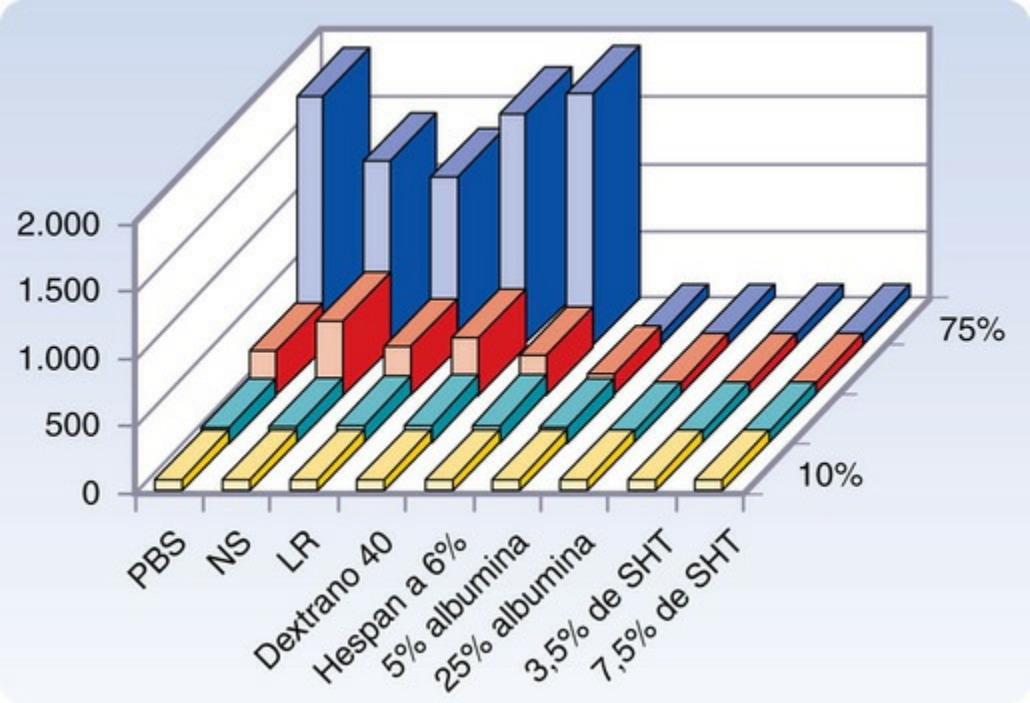


FIGURA 5-15 A ativação neutrófila humana pelo uso de diversos fluidos de reanimação do sangue total diluído, como medido pela citometria de fluxo. A salina tamponada por fosfato (PBS) foi usada por causa de seu pH de 7,4. (De Rhee P, Wang D, Ruff P, et al: Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. Crit Care Med 28:74–78, 2000.)

Em última análise, a causa da resposta inflamatória aos fluidos foi reconhecida. Todos os fluidos utilizados para aumentar a PS podem causar sequelas inflamatórias de choque; os próprios fluidos eram responsáveis (Tabela 5-7). O que pode ser óbvio hoje não era óbvio antes e ficou sem reconhecimento por décadas; não era algo reconhecido o fato de o sangue ser extremamente complexo. O sangue faz mais do que elevar a PS e carregar hemácias. No passado, foi estudada a complexidade da resposta imunitária do corpo, mas falhou em compreender que fluidos, como o RL e solução salina normal, que foram desenvolvidos mais de 100 anos atrás, não eram um substituto do sangue.

Tabela 5-7

Resumo dos Estudos Feitos pela Marinha dos EUA Demonstrando Inflamação após a Reanimação Provocada por Fluidos

ESTUDO	MODELO	RESUMO DOS ACHADOS
Rhee et al: Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma 44:313–319, 1998.	Suínos	O RL provoca a ativação dos neutrófilos; a SHT não.
Deb et al: Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis. J Trauma 46:582–588, 1999.	Ratos	O RL provoca mais apoptose no fígado e no intestino do que a SHT.
Sun et al: Early up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 expression in rats with hemorrhagic shock and resuscitation. Shock 11:416–422, 1999.	Ratos	O RL provoca mais liberação de citocina do que a SHT.
Alam et al: E- and P-selectin expression depends on the resuscitation fluid used in hemorrhaged rats. J Surg Res 94:145–152, 2000.	Ratos	O RL provoca o aumento da E-selectina e da P-selectina do que a ativação e do que a SHT.
Rhee et al: Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. Crit Care Med 28:74–78, 2000.	Células humanas	Os fluidos artificiais provocam mais a ativação neutrófila do que a SHT e a albumina.
Deb et al: Lactated Ringer's solution and hetastarch but not plasma resuscitation after rat hemorrhagic shock is associated with immediate lung apoptosis by the up-regulation of the Bax protein. J Trauma 49:47–53, 2000.	Ratos	O RL e o hidroxietilamido aumentam a apoptose pulmonar em comparação com o sangue total plasmático, o plasma e a albumina.
Alam et al: Resuscitation-induced pulmonary apoptosis and intracellular adhesion molecule-1 expression in rats are attenuated by the use of ketone Ringer's solution. J Am Coll Surg 193:255–263, 2001.	Ratos	Substituir cetonas por lactato reduz a apoptose pulmonar e a liberação da molécula de adesão intracelular.
Koustova et al: Effects of lactated Ringer's solutions on human leukocytes. J Trauma 52:872–878, 2002.	Células humanas	O D-RL provoca mais inflamação do que o L-RL.
Alam et al: cDNA array analysis of gene expression following hemorrhagic shock and resuscitation in rats. Resuscitation 54:195–206, 2002.	Ratos	Fluidos diferentes provocam a expressão genética em níveis diferentes.
Koustova et al: Ketone and pyruvate Ringer's solutions decrease pulmonary apoptosis in a rat model of severe hemorrhagic shock and resuscitation. Surgery 134:267–274, 2003.	Ratos	A cetona e a solução de Ringer piruvato protegem contra apoptose em comparação com RL.
Stanton et al: Human polymorphonuclear cell death after exposure to resuscitation fluids in vitro: Apoptosis versus necrosis. J Trauma 54:1065–1074, 2003.	Células humanas	Os fluidos artificiais provocam apoptose e necrose.
Gushchin et al: cDNA profiling in leukocytes exposed to hypertonic resuscitation fluids. J Am Coll Surg 197:426–432, 2003.	Células humanas	O RL provoca mais liberação de citocina por meio da expressão genética do que a SHT.
Alam et al: Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. Resuscitation 60:91–99, 2004.	Suínos	Os fluidos artificiais provocam a ativação neutrófila independente das taxas de reanimação.
Jaskille et al: D-Lactate increases pulmonary apoptosis by restricting phosphorylation of bad and eNOS in a rat model of hemorrhagic shock. J Trauma 57:262–269, 2004.	Ratos	O D-Lactato nos fluidos provoca mais apoptose do que o L-Lactato.

Outras investigações mostraram que quando o lactato no RL foi substituído por outras fontes de energia que poderiam ser mais bem utilizadas pela mitocôndria, os aspectos inflamatórios foram atenuados; um fluido singular foi a solução de cetona de Ringer (Tabela 5-8). O ácido lático ocorre em duas formas estereoisoméricas, bem como em uma mistura racêmica desses isômeros. Em sistemas biológicos, a mistura racêmica verdadeira, ou molaridade igual dos isômeros, raramente ocorre. Normalmente, um ou o outro isômero predomina. Os estereoisômeros são chamados de ácidos láticos L(+) e D(−). O lactato L(+) é um intermediário normal do metabolismo dos mamíferos. O isômero não natural, o lactato D(−), é produzido quando a glioxalase tecidual converte metilglioxal em ácido lático de forma D. O lactato L(+) tem baixa toxicidade como consequência do metabolismo rápido. O lactato D(−), entretanto, tem um potencial tóxico mais alto. Distúrbios psiconeuróticos foram descritos com o lactato D(−) puro; evidências cada vez mais têm indicado uma relação entre a concentração plasmática elevada do lactato racêmico com ansiedade e distúrbios de pânico. Fluidos de diálise racêmicos foram supostamente relatados como sendo associados a casos clínicos de toxicidade de lactato D. As experiências com os isômeros mostraram que o lactato D(−) causa mudanças inflamatórias significativas em ratos e suínos, assim como ativação de neutrófilos humanos.

Tabela 5-8

Componentes da Solução Ringer de Cetona*

COMPONENTE	SALINA NORMAL (mEq/L)	D-RL (mEq/L)	L-RL (mEq/L)	SOLUÇÃO RINGER DE CETONA (mEq/L)
D-Lactato	—	14	—	—
L-Lactato	—	14	28	—
3-D-β-hidroxibutriato	—	—	—	28
Sódio	154	130	130	130
Potássio	—	4	4	4
Cálcio	—	3	3	3
Cloreto	154	109	109	109

*Substituir o lactato com uma fonte de combustível alternativo, como a cetona, afetou a resposta imunológica após a reanimação.

Em 1999, com novas evidências implicando que o RL seja a causa da SDRA e SDMO, a Marinha dos EUA contratou o Instituto de Medicina para analisar o tema do fluido ideal de reanimação.[38] O relatório fez muitas recomendações; as principais recomendações eram de que o RL fosse fabricado apenas com o isômero de lactato L(+) e que os investigadores continuassem a procurar por fluidos de reanimação alternativos que não contivessem lactato, mas que contivesse outros nutrientes, como cetonas. É afirmado que o fluido de reanimação ideal seja de 7,5% de SHT por causa da inflamação diminuída associada a ele e de sua vantagem logística em termos de peso e tamanho. Apesar do Instituto de Medicina ter sido convidado a fazer recomendações para os militares, os autores do relatório acharam que a evidência também era aplicável às lesões de civis.

O SSH tem um longo histórico de pesquisa e desenvolvimento. Ele tem sido utilizado em seres humanos durante décadas e apresentou-se de forma consistente como um produto menos inflamatório do que o RL. Esta vantagem imunológica sempre foi atribuída às suas próprias propriedades, em comparação com o RL ou a solução salina normal. No entanto, a evidência mais recente envolvendo controles apropriados mostrou que SSH não é necessariamente melhor do que o RL, mas que o RL é pior do que SSH. Isso é importante porque pela primeira vez os investigadores começaram a reconhecer que o RL e a solução salina normal poderiam ser prejudiciais. Mais uma vez, o sangue é complexo, e os fluidos utilizados no passado eram um substituto pobre.

Os CHA, diferentemente do sangue total, também foram uma substituição pobre –Os CHA são separados, lavados e, em seguida, filtrados, com grande parte do plasma eliminada. Fatores de coagulação, glicose, hormônios e citocinas cruciais para a sinalização não estavam em CHA ou na maioria dos fluidos usados anteriormente para a reanimação. A prova de que o tipo de fluido afeta a resposta inflamatória está crescendo e tem sido confirmada em vários estudos.[39]

Com base nesses resultados, um painel de consenso nacional de peritos recomendou um expansor de volume plasmático, 6% de hidroxietilamido (Hespan), como o fluido de preferência para os militares.[40] A ideia era de que mesmo que o Instituto de Medicina recomendasse SSH a 7,5%, não estava comercialmente disponível pois não foi aprovado pelo FDA. Além disso, o painel de especialistas convocado pelo exército dos EUA acreditava que um coloide oferecia o benefício de menor peso molecular, o que significa que o médico comum poderia reanimar pacientes com um terço do volume (em comparação com SSH) e não teria de transportar grandes sacos de RL ou solução salina normal no campo.

Após esta recomendação ter sido apresentada, outra oficina foi convocada e mudou a recomendação para 6% de hidroxietilamido no RL (Hextend). O fundamento predominante foi de que um único estudo havia demonstrado que em pacientes que passam por cirurgia cardíaca, o Hextend diminuiu os requerimentos de transfusão em pós-operatório (em comparação com Hespan), possivelmente porque o cálcio no RL auxiliou a coagulação, mas isso não foi substanciado. Estudos subsequentes não demonstraram diferença nas propriedades de coagulação entre os hidroxietilamidos, sendo o condutor salina ou RL.

O Comitê do Atendimento às Vítimas de Combate Tático foi formado em 2000 pela Marinha dos EUA e agora estabelece a política sobre o gerenciamento pré-hospitalar de baixas de combate. Suas recomendações e algoritmo para reanimação foram revolucionários em comparação com as

recomendações civis (Fig. 5-16). O algoritmo era formado com os seguintes pontos em mente:

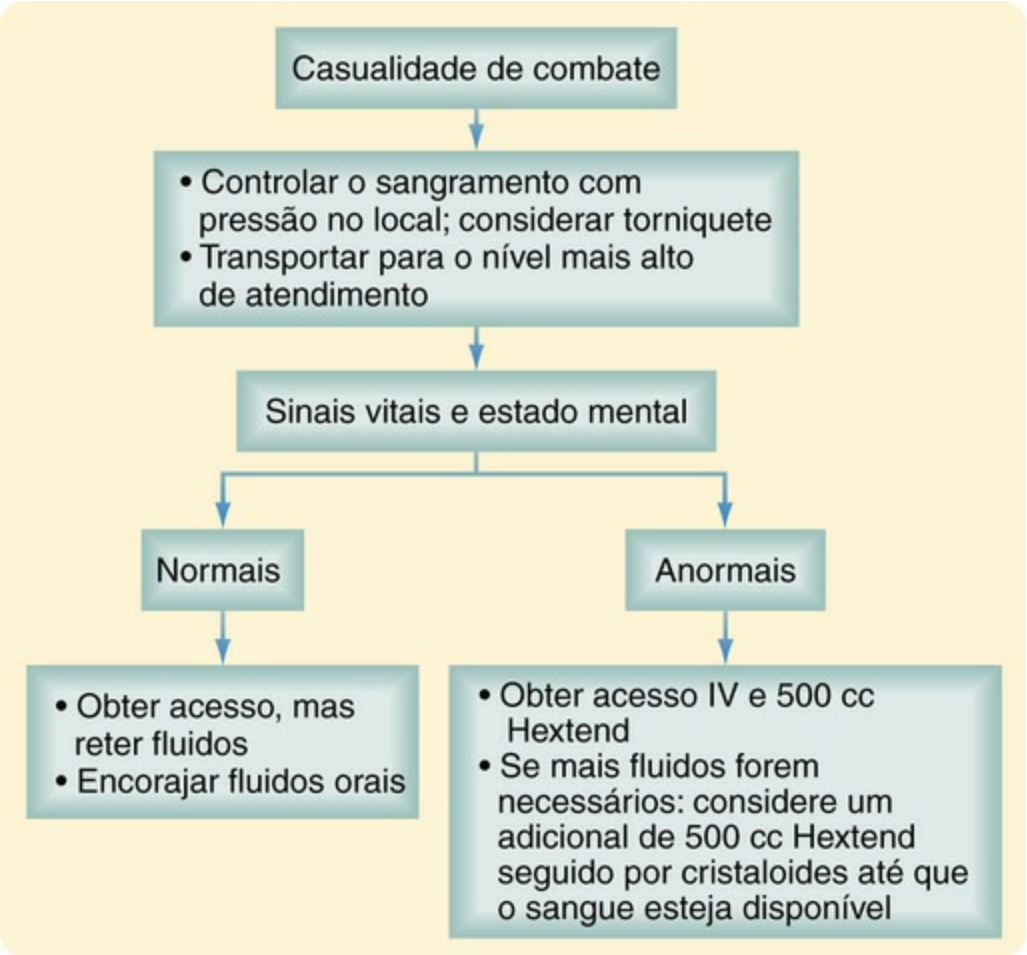


FIGURA 5-16 Novas recomendações para a reanimação por fluidos pelo U.S. Military by the Committee on Tactical Combat Casualty Care. (De Rhee P, Koustova E, Alam H: Searching for the optimal resuscitation method: Recommendations for the initial fluid resuscitation in combat casualties. J Trauma 54:S52–S62, 2003.)

1. A maioria das vítimas de combate não requer reanimação por fluidos.
2. A hidratação oral é uma opção pouco usada.
3. A reanimação agressiva não tem demonstrado ser benéfica em vítimas civis de traumas penetrantes.
4. A reanimação moderada em modelos animais de hemorragia não controlada oferece o melhor resultado.
5. Grandes volumes de RL não são seguros.
6. Coloide ou SSH oferece uma vantagem significativa em termos de menos peso para o médico militar.

O comitê recomendou o Hextend, que parecia similar ao Hespan, mas com o potencial para beneficiar em termos de coagulopatia. Reconheceu-se que a maioria das vítimas não passava por choque hemorrágico e não estava em perigo de sangrar até a morte. Apenas uma minoria dos pacientes necessitava de reanimação de fluidos no campo. Cirurgiões e anestesiologistas geralmente prefeririam que todos os pacientes estivessem em NPO para evitar a aspiração durante a indução de anestesia e cirurgia, mas os pacientes em trauma não estão em NPO. Com a rápida indução da anestesia, a aspiração é um risco mínimo. Os pacientes precisam ter níveis mentais normais para receber fluidos orais. O comitê recomendou a colocação de uma linha IV, mas não a administração de fluido IV, em vítimas com nível mental normal e característica de pulso radial normal; em vez disso, a hidratação oral foi aconselhada. Naqueles que passam pelo choque hemorrágico manifestado pelo estado mental e pulso reduzidos, recomenda-se a administração de 500 mL de Hextend. O uso de Hextend foi limitado a 1 litro, dado o potencial de coagulopatia exacerbada.

Reanimação para Controle de Danos

Uma vez que as soluções forem reconhecidas como sendo possivelmente a causa primária do processo inflamatório após o choque hemorrágico traumático, foram feitos esforços para reduzir seu uso no campo de batalha. A síndrome de compartimento abdominal (Fig. 5-17), que havia sido descrita quando a reanimação agressiva era rotina, também foi tida como diretamente associada ao volume de cristaloide infuso. Desse modo, o conceito de reanimação para controle de dano ou reanimação hemostática foi desenvolvido.[41] Ele envolvia a concentração do controle rápido de sangramento como a maior prioridade, pois isso minimizaria o uso de fluidos acelulares e não estouraria o coágulo, minimizando o uso de soluções cristaloides, usando SSH para reduzir o volume de cristaloide necessário, usando produtos sanguíneos no início, e considerando o uso de drogas como a rFVIIa ou o fator IX para parar o sangramento e reduzir a coagulopatia (Quadro 5-3). O fundamento para o uso inicial de produtos sanguíneos foi o de que os grandes volumes de cristaloides eram prejudiciais; devido ao sangue total fresco não estar disponível, a terapia componente com CHA, plasma descongelado e plaquetas aproximaria-se do sangue total e minimizaria o uso de fluidos acelulares. A terapia componente não era ideal se comparada com o sangue fresco total, mas por problemas logísticos, este não era disponível, e a terapia componente utilizada empiricamente por alguns pacientes com hemorragia não controlada em andamento seria melhor a longo prazo. Acreditava-se que o estado mental era útil para guiar e determinar quem necessitava de cuidados; o uso do pulso radial era preferido em vez do manguito de PS, o qual não era prático quando os profissionais estão sob fogo cruzado em um cenário de combate.

Quadro 5-3 Componentes do Controle de Danos ou da Reanimação Hemostática

- Iniciar hipotensão permissiva até que o controle cirúrgico definitivo seja atingido.
- Minimizar o uso de cristaloides.
- Usar inicialmente SHT a 5%.
- Usar hemoderivados antes (CHA, PFC, plaquetas, crioprecipitados).
- Considerar rFVIIa ou o fator IX.
- Evitar hipotermia.

FIGURA 5-17 Paciente após a cirurgia de controle de danos com síndrome do compartimento abdominal e torácico provocada por reanimação maciça por fluidos. (Cortesia do Dr. Demetri Demetriades, Trauma Recovery Surgical Critical Care Program, USC University Hospital, Los Angeles.)

Com a promoção da reanimação para o controle de danos, os estudos clínicos indicaram que o uso agressivo inicial de produtos sanguíneos, como os CHA e FFP, reduzem o volume total de CHA em 25%.[42] Esses estudos também utilizaram hipotensão permissiva e focaram no controle cirúrgico da hemorragia, em vez de reanimação antes do controle cirúrgico da hemorragia. Outros estudos demonstraram que com a reanimação para o controle de danos, a incidência de SDRA diminui, de 25% de entradas na UTI para 9%.[43] A SDRA agora ocorre em pacientes com contusão pulmonar, pneumonia, ou sepse, mas não é mais uma complicação rotineira em pacientes com trauma que passam pela reanimação para o controle de danos.

Reanimação com Sangue Total

A reanimação para o controle de danos foi desenvolvida, porque os cirurgiões na recente guerra do Iraque retornaram e afirmaram que o sangue total fresco era útil para soldados com sangramentos maciços. Apesar de os cirurgiões no início dessa guerra estarem hesitantes e relutantes de tentar o banco de sangue móvel (ver adiante) que era usado para obter sangue total fresco de soldados não combatentes, no final este foi tentado e descobriu-se que era altamente bem-sucedido e fácil. Os cirurgiões que retornaram notaram que os pacientes reanimados com sangue total não pareciam ter problemas de coagulação ou pulmonares vistos anteriormente. Após procedimentos operatórios, mesmo pacientes que passaram por diversos procedimentos de reposição sanguínea estavam quentes e não acidóticos. Os cirurgiões de trauma estavam começando a reconhecer que a reanimação com cristaloides deveria e poderia ser evitada ao utilizar a reanimação para o controle de danos. Por terem apenas há pouco começado a reconhecer que os fluidos utilizados atualmente tinham um impacto no resultado, eles não tinham tido a chance ainda de desenvolver a reanimação por fluido ideal para substituir o sangue. Como resultado, os cirurgiões militares defenderam o uso agressivo de plasma fresco não porque era o ideal, mas porque era provavelmente melhor que soluções cristaloides ou coloidais.

O exército tem uma vantagem logística que o setor civil ainda não possui. Quando as vítimas chegam, os cirurgiões militares podem ativar o banco de sangue móvel –centenas de soldados não combatentes na base irão à instalação médica para doar seu sangue. Dada a relativa segurança desses doadores, porque foram todos pré-triados em busca de agentes infectantes e haviam sido separados por tipo sanguíneo, o sangue completo fresco estava prontamente disponível. No exército, quando unidades cirúrgicas são

disponíveis, é normalmente em uma base onde muitos não saem para patrulhar e podem doar sangue. Obviamente, os que têm papel de combate não se qualificam para doar, porque não estariam mais em condições para serem combatentes. Os pacientes com sangramento são transfundidos com CHA e recebem SSH e solução cristaloide até o sangue completo fresco esteja pronto para a infusão, normalmente dentro de 30 minutos após a ativação de seu banco de sangue completo móvel.

Quando os cirurgiões militares recebem um aviso de vítimas a caminho, podem ativar o banco de sangue completo móvel antes de sua chegada e fazer com que o sangue total fresco esteja disponível ainda mais rapidamente. O sangue é retirado e misturado com 50 a 100 mL de citrato-fosfato-dextrose (CPD), que liga o cálcio e previne a coagulação na bolsa. A bolsa de sangue fresco é então transfundida em minutos após a doação. O corpo normalmente possui amplos armazenamentos de cálcio, o que faz com que a coagulopatia de CDP seja rara; o cálcio podem também ser injetado por via IV com 10 mL de cloreto de cálcio a 10%.

Quando os militares iniciaram sua prática de uso do sangue total, nenhum dado sustentava isso. Os relatórios finalmente emergiram demonstrando sua segurança e eficácia, mesmo quando os CHA eram prontamente disponíveis,[44] e agora forças de coalizão também iniciaram a prática das transfusões sanguíneas. A controvérsia sobre o uso de sangue total fresco continuará, porque estudos prospectivos randomizados não são logisticamente possíveis na zona de guerra.

Reanimação com 1 :1 :1

Como notícias dessas práticas bem-sucedidas em campo de batalha se espalharam, a literatura civil começou a ecoar os benefícios do controle hemorrágico cirúrgico antes da reanimação e o uso agressivo de CHA e FFP, resumidos na Tabela 5-9. Devido ao sangue total não estar disponível no setor civil, os esforços focaram em tentar recriar o sangue total pela transfusão de componentes sanguíneos juntos. Acreditava-se que a terapia componente necessitava ser direcionada pelos resultados laboratoriais. Os cirurgiões poderiam fazer a transfusão apenas em pacientes com coagulopatia documentada e componentes necessários. A utilização empírica não foi encorajada.

Tabela 5-9

Estudos Retrospectivos Recentes sobre o Uso de Plasma Fresco Congelado

ESTUDO	RESUMO DOS ACHADOS
Borgman et al: The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma 63:805–813, 2007.	Estudo retrospectivo do grupo de 264 pacientes de proporção CHA-para-PFC de 1:1,4 teve melhores taxas de sobrevida.
Gonzalez et al: Fresh-frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 62:112–119, 2007.	Estudo retrospectivo de 97 pacientes; eles recomendaram o uso inicial de PFC antes da internação na UTI.
Kashuk et al: Postinjury life threatening coagulopathy: Is 1 : 1 fresh-frozen plasma : packed red blood cells the answer? J Trauma 65:261–270, 2008.	Estudo retrospectivo com 133 pacientes e sobre regressão logística mostrou coagulopatia melhorada, mas nenhuma melhora na sobrevida.
Gunter et al: Optimizing outcomes in damage control resuscitation: Identifying blood product ratios associated with improved survival. J Trauma 65:527–534, 2008.	Estudo retrospectivo de 259 pacientes e uso aumentado de PFC e plaquetas melhorou a sobrevida após um grande trauma.
Holcomb et al: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 248:447–458, 2008.	Estudo retrospectivo de 467 pacientes que se submeteram à transfusão de 10 unidades de CHA ou mais mostrou taxa de sobrevida elevada com o uso de PFC e plaquetas.
Spinella et al: Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. J Trauma 64:S69–S77, 2008.	708 pacientes que se submeteram à transfusão mostraram que o uso de PFC foi associado à sobrevida melhorada.
Maegele et al: Red blood cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: A retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Vox Sang 95:112–119, 2008.	Estudo retrospectivo de 713 pacientes mostrou uma sobrevida melhorada com o aumento do uso agressivo de PFC em pacientes que se submetem à transfusão maciça.
Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, et al: Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: Were we wrong for the last 60 years? J Trauma 65:272–276, 2008.	Estudo retrospectivo de 135 pacientes com transfusões maciças que tiveram melhores resultados com 1:1.
Sperry et al: An PFC : CHA transfusion ratio ≥1 : 1.5 is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. J Trauma 65:986–993, 2008.	Estudo de coorte multicêntrico prospectivo com 415 pacientes mostrou que o uso mais alto de PFC foi associado à menor mortalidade.
Moore et al: Is there a role for aggressive use of fresh-frozen plasma in massive transfusion of civilian trauma patients? Am J Surg 196:948–958, 2008.	Estudo retrospectivo de 93 pacientes e concluiu que a reanimação por controle de danos com PFC pode ter um papel no trauma em civis.
Teixeira et al: Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. J Trauma 66:693–697, 2009.	Estudo retrospectivo em 383 pacientes mostrando que o maior uso de PFC foi associado a uma melhor sobrevida.
Duchesne et al: Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic–induced coagulopathy. J Trauma 67:33–37, 2009.	Estudo retrospectivo de sete anos com 435 pacientes mostrou vantagem de sobrevida em pacientes recebendo proporção PFC-para-RBC de 1:1 em comparação com 1:4.
Snyder et al: The relationship of blood product ratio to mortality: Survival benefit or survival bias? J Trauma 66:358–362, 2009.	Estudo retrospectivo de 134 pacientes mostrou uma sobrevida melhorada com uso mais alto de PFC, mas a vantagem não foi persistente quando ajustada para o viés de sobrevida.
Watson et al: Fresh-frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. J Trauma 67:221–227, 2009.	Estudo de coorte multicêntrico prospectivo de pacientes com trauma contuso mostrou que o PFC foi associado ao risco elevado de SDMO e SDRA.
Zink et al: A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. Am J Surg 197:565–570, 2009.	Estudo retrospectivos de 16 centros com 466 pacientes que tiveram mortalidade mais baixa no caso do PFC e das plaquetas terem sido usados inicialmente e como 1:1.
Riskin et al: Massive transfusion protocols: The role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. J Am Coll Surg 209:198–205, 2009.	Estudo retrospectivo de 77 pacientes; eles concluíram que o protocolo de transfusão maciça estava associado à sobrevida melhorada.

O sangue total é separado em vários componentes através da centrifugação. O plasma é coletado e separado em fibrogênio e plaquetas. Os CHA, com o nível de hematócrito de 60 a 70, são lavados, recebem anticoagulantes e preservativos e então são armazenados. A separação dos componentes faz a melhor utilização do sangue completo, reduzindo assim o desperdício. Contudo, a terapia componente é análoga à ingestão de grãos de café, açúcar, creme e água quente separadamente para fazer café internamente.

O Exército dos Estados Unidos relataram o sucesso com o uso agressivo de plasma fresco,

principalmente pelos esforços de Holcomb, que tinha acesso ao Registro Militar de Trauma. Os registros confirmaram com consistência os benefícios da transfusão dos componentes sanguíneos numa razão de 1 unidade de CHA para 1 unidade de FFP para 1 unidade de plaquetas, em uma razão agora classificada como *1 : 1 : 1*. Em um cenário civil, Maegele *et al.* relataram que o uso agressivo de FFP também resultou numa melhora no resultado. Duchesne *et al.* se perguntavam se poderiam estar errados há 60 anos por não serem agressivos com FFP, e demonstraram em outro estudo que isso reduzia a mortalidade e a coagulopatia.

Tiexaira *et al.* demonstraram que embora seja melhor ser agressivo, a razão de 1 unidade de CHA para duas unidades de FFP podem ser equivalente. Os estudos anteriores tiveram uma tendência de colocar pacientes com uma razão de 1:2 para o grupo agressivo, e não poderia distinguir claramente entre 1:1 *versus* 1:2 *versus* 1:3. Outros estudos também não conseguiram encontrar um benefício de sobrevida com FFP, mas demonstraram que ele reduz a coagulopatia.

Um estudo de coorte, prospectivo e multicêntrico em andamento foi planejado para caracterizar a resposta genômica e proteômica em pacientes feridos em risco de SDMO após um ferimento traumático e o choque hemorrágico. Até o momento, os dados demonstraram uma taxa de mortalidade reduzida em pacientes que recebam transfusão de plasma fresco para CHA (*i.e.*, uma razão >1:5).

Snyder *et al.* mostraram uma taxa de sobrevida mais elevada se o uso de plasma fresco (PF) é mais agressivo. Entretanto, seu estudo retrospectivo pode ter tido uma seleção tendenciosa com relação a menos pacientes moribundos no grupo de PF, porque esses pacientes obviamente sobreviveram tempo o bastante para receber as transfusões de PF. Outros estudos tentaram eliminar pacientes que morreram prematuramente de ambos os grupos, PF *versus* nenhum PF), incluindo apenas pacientes que viveram por pelo menos seis horas; a tendência contínua parece ser de que a utilização inicial e agressiva de PF é benéfica.

A utilização agressiva de plaquetas[45] e fibrogênio[46] demonstrou também melhora no resultado. Em um estudo retrospectivo em seis centros, Zink *et al.*[47] demonstraram que a administração precoce de uma alta razão de PF e de plaquetas melhora a sobrevida e reduz a necessidade geral de CHA em pacientes que recebem grandes quantidades de transfusão. A maior diferença na mortalidade ocorreu durante as primeiras seis horas após a admissão, sugerindo que a administração precoce de PF e de plaquetas é crítica. A maioria dos hospitais usa plaquetas aféreses, que são plaquetas armazenadas; uma unidade é equivalente para o que era previamente chamado de um *"six pack" de plaquetas*.

Protocolo de Transfusão Maciça

Estudos levaram ao desenvolvimento do protocolo de transfusão maciça (PTM), que necessita da utilização agressiva da terapia componente. O protocolo foi planejado para permitir que um banco de sangue de um hospital melhore seus sistemas logísticos para o uso empírico de componentes sanguíneos. Um número de estudos demonstram que a implementação de um PTM melhora a sobrevida em pacientes em trauma.[48] Para qualificar-se como um centro de trauma, o Comitê de Revisão e Verificação do Colégio Americano de Cirurgiões (American College of Surgeons Verification Review Committee) recomenda que todos os centros de trauma tenham seus próprios PTM locais.

Um exemplo de um PTM diretriz é que, para pacientes severamente lesionados, o banco de sangue deve trazer um resfriador com duas unidades de sangue tipo O negativo que podem ser imediatamente usadas para a reanimação (Tabela 5-10). A maioria dos pacientes não necessita de transfusão maciça, normalmente definida como uma transfusão de mais de 10 unidades de CHA em 24 horas. Se possível, uma amostra sanguínea de um paciente pode ser coletada antes do sangue não comparado por compatibilidade ser transfundido; mesmo uma unidade de CHA pode às vezes interferir com a compatibilidade. Se um paciente requerer mais CHA antes de o sangue compatível estar disponível, quatro unidades adicionais de sangue O-negativo devem ser disponibilizadas. Se o sangue compatível estiver disponível, as próximas quatro unidades transfundidas devem ser de sangue compatível.

Tabela 5-10

Protocolo de Transfusão Maciça na University of Arizona

	Refrigerador n°					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Unidades de CHA	2	4	6	6	6	6
Unidades de PFC			6	6	6	6
Unidades de plaquetas			1	1		1
Unidades de crioprecipitado				20		10

As plaquetas estão agrupadas e são equivalentes a uma embalagem com seis unidades de plaquetas. A amostra é imediatamente enviada por tipo, compatibilidade cruzada e perfil de coagulação. Os refrigeradores 3 e mais altos têm CHA compatíveis. Os refrigeradores 7, 9, 11, 13 e 15 têm os mesmos conteúdos que o refrigerador 5, e os refrigeradores 8, 10, 12 e 14 têm o mesmo conteúdo que o refrigerador 6. Cada unidade tem um rótulo grande com um número nele.

Pelo fato de a maioria dos pacientes não necessitar de mais de seis unidades de CHA, a maioria não recebe PF. Para pacientes que necessitam de mais CHA, sete a 12 unidades de CHA devem ser fornecidas, além de seis unidades de PF e uma unidade de plaquetas aféreses. De preferência, o PF e as plaquetas devem ser transfundidos primeiramente, antes de as seis unidades de CHA serem transfundidas. Dessa forma, para um paciente com ferimentos severos que necessitarão de transfusão maciça, a razão agora começa a atingir a probabilidade preferida de 1:1:1. O "truque" que ganhou popularidade é colocar um grande rótulo visível na parte traseira de todos os produtos sanguíneos e numerá-los sequencialmente; assim, os profissionais do departamento de emergência, da sala de operação, ou da UTI podem sempre rapidamente determinar qual unidade de CHA, PF ou plaquetas está sendo transfudida (Fig. 5-18). O uso de sangue não compatível é um fator prognóstico para a necessidade do PTM, mas também foi associado a complicações como a SDRA e sepse.[49]

FIGURA 5-18 Rótulo na parte de trás da unidade transfundida.

Nossa abordagem atual – ou seja, permitir a hipotensão permissiva, minimizar a reanimação cristaloide, usar SSH e usar agressivamente sangue e produtos sanguíneos – pode parecer óbvia agora, mas é diferente do que a abordagem usada há 15 anos. Agora reconhece-se que o sangue total é altamente complexo e que os cristaloides não se assemelham ao sangue de forma alguma. Os cristaloides são aceitáveis quando utilizados em pacientes em reidratação, atendendo a necessidades de água diárias, e fornecendo as medicações na veias, mas podem ser perigosos quando usados para repor os litros de sangue perdido nas quantidades maciças anteriormente usadas. Há não muito tempo, mais de 30 litros de fluidos devem ter sido administrados em poucas horas após um paciente de trauma chegar no centro de traumas.

Estado Atual dos Tipos de Fluidos

Em janeiro de 2010, o Exército Americano teve outra reunião para examinar os diferentes tipos de fluidos e fazer recomendações para pesquisa futura. Um resumo dos resultados serão logo publicados.

Cristaloides

O mecanismo responsável pela acidose, após grandes volumes de salina normal serem infundidos, é a diluição de soro de bicarbonato (HCO_3^-) através da reposição do plasma perdido com fluidos que não contêm bicarbonato. Normalmente, os íons cloreto e bicarbonato são retribuídos para cima e para baixo entre si. Frequentemente, o resultado da infusão maciça de salina normal é uma acidose metabólica do ânion *gap* hiperclorêmico. Em níveis extremos, a acidose pode comprometer o desempenho cardíaco e diminuir a resposta a drogas inotrópicas cardíacas. Muitos diriam que para a proteção celular, o corpo humano libera oxigênio da hemoglobina no estado acidótico, e essa acidose, pelo menos em um certo grau, é realmente melhor para um paciente.

Independentemente das vantagens e desvantagens da acidose metabólica induzida, nenhuma evidência clínica existe sobre isso. Um estudo dos soldados feridos com choque hemorrágico não encontrou nenhuma diferença na base de déficit entre um grupo de 26 homens reanimados perioperatoriamente com sangue e RL (média, 6,4 litros) e um grupo de 27 homens reanimados com sangue e salina normal (média, 5,9 litros). Cirurgiões com experiência utilizando SSH encontram acidose metabólica induzida frequentemente e descobriram traz consequências clínicas mínimas. A acidose hiperclorêmica metabólica

induzida é diferente da acidose metabólica espontânea e da acidose lática hipovolêmica. Não há evidência de que induzi-la causa qualquer outra coisa além de confusão na interpretação da gasometria arterial. Dada a falta de benefícios significativos comprovados de um cristaloide sobre o outro, muitos sistemas de trauma ainda usam salina na arena pré-hospitalar; armazenar apenas uma forma de fluido é conveniente. Outro problema é que quando o sangue está sendo transferido, RL teria de ser substituído por salina normal de qualquer forma. Contudo, essa é uma questão regulatória, porque os estudos demonstram que o uso de RL como um transportador na mesma linha IV como o sangue não possui efeitos colaterais relevantes.

Plasma-Lyte (Baxter, Deerfield, Ill), uma solução cristaloide balanceada, foi desenvolvida há mais de 20 anos e contém eletrólitos adicionais, como acetato e gluconato. O nível de cloreto geral também é menor. Plasma-Lyte também contém potássio e magnésio, então se deve ter cuidado quando realizar a transfusão em pacientes com falha renal, uma vez que não serão capazes de remover esses eletrólitos. Ele é similar a outros cristaloides pelo fato de poder causar edema pulmonar e aumentar a pressão intracraniana (PIC) e edema generalizado. Os diversos relatos de seu uso atenderam sua segurança durante o condicionamento de bombas de circulação extracorpóreas e seu uso em isquemia fria, parada circulatória e preservação de órgãos.

Em um estudo examinando o uso de SSH com dextrano (SSHD), os pacientes foram escolhidos ao acaso para receber 7,5% de SSHD ou Plasma-Lyte A. Os valores de pH, sódio, bicarbonato e CO_2 de duas horas foram comparáveis. Foi necessário menos cristaloides para o grupo SSHD. No entanto, os volumes infundidos também eram diferentes. Em um estudo realizado por McFarlane, 30 pacientes submetidos à cirurgia hepatobiliar ou pancreática foram escolhidos ao acaso para 0,9% de soro fisiológico ou Plasma-Lyte 148 a 15 mL/kg/h, o que equivale a aproximadamente 1.125 mL/75 kg. Durante a cirurgia, foi descoberto que o Plasma-Lyte é mais eficaz; ele mostrou-se equilibrado, com menos hipercloremia e menos déficit de base. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de sódio, potássio ou lactato de sangue em nenhum dos grupos.

Comparado com RL e solução salina normal, o Plasma-Lyte pode ser uma solução mais equilibrada, mas não há estudos que mostram seus efeitos em grandes volumes. Pode ser uma solução ideal para fluidos de manutenção diária, mas não oferece mais benefícios significativos para a reanimação do que outros cristaloides. Em um estudo de transplante de rim, o Plasma-Lyte A não aumentou os níveis de lactato (como o RL) e não causou acidose (como solução salina normal); o melhor perfil metabólico foi mantido em pacientes tratados com o Plasma-Lyte A. O Plasma-Lyte também é favorecido em preparações de células diferentes e como um meio de armazenamento de plaquetas. Os componentes dos diversos cristaloides são mostrados na Tabela 5-11. Os custos de uma solução salina normal e de RL são normalmente menores do que US$1,00; os custos de Plasma-Lyte e outras soluções equilibradas são próximos de US$ 2,00.

Tabela 5-11

Composição dos Cristaloides Disponíveis Comercialmente

COMPONENTE	SALINA NORMAL	RINGER LACTATO	PLASMALYTE-A	NORMOSOL-R	PLASMA
Íons Positivos					
Sódio	154	130	140	140	134-145
Potássio		4	5	5	3,4-5
Cálcio		3			2,25-2,65
Magnésio			3	3	0,7-1,1
Íons Negativos					
Cloreto	154	109	98	98	98-108
Lactato		28	27	27	
Bicarbonato					22-32
Gliconato			23	23	
pH	5,4-7,0	6,5	7,4	7,4	7,4
Osmolaridade	308	273	294	295	280-295

Salina Hipertônica

A SHT tem sido extensivamente estudada, com mais de 6.869 relatórios, e pelo menos 1.217 desde 2005. Em resumo, os estudos mostraram que o sódio é o principal eletrólito que controla o volume intravascular. Os investigadores que trabalharam com a SHT em hemorragias de animais ficaram surpresos em aprender que, após infundir grandes volumes de cristaloides para obter uma resposta psicológica, essa mesma resposta pode ser alcançada com um volume muito menor – contanto que a carga de sal seja a mesma. Por exemplo, em um modelo animal de choque hemorrágico, se 1 litro de salina normal foi necessário para alcançar um PA de 120 mmHg, o mesmo resultado pode ser obtido com uma infusão de 120 mL de 7,5% de salina normal. Para 5% de SHT, apenas 182 mL seriam necessários. Em uma hemorragia animal contínua normal, a SHT puxa a água das células e do espaço intersticial, semelhante aos resultados de decantação nos cristaloides isotônicos.

Imunologicamente, a SHT consistentemente tem mostrado reduzir a resposta inflamatória; logo, sabe-se que ela é imunomoduladora (Fig. 5-19). Estudos prospectivos aleatórios são feitos só com a SHT ou com um coloide como hidroxietilamido ou dextrano; os resultados mostram que a SHT é equivalente às soluções cristaloides. A concentração que tem sido mais estudada é a de 7,5% de SHT. Os estudos não mostraram uma vantagem de sobrevida com a SHT, mas ela tem sido conclusivamente mostrada como segura, e a acidose hiperclorêmica não parece ser um problema. De 1995 a 2005, quando a inflamação foi extensivamente estudada, as vantagens teóricas da SHT – diminuição da resposta inflamatória e redução potencial de SDRA e SDMO – tornaram-na o fluido ideal de escolha na reanimação por choque.

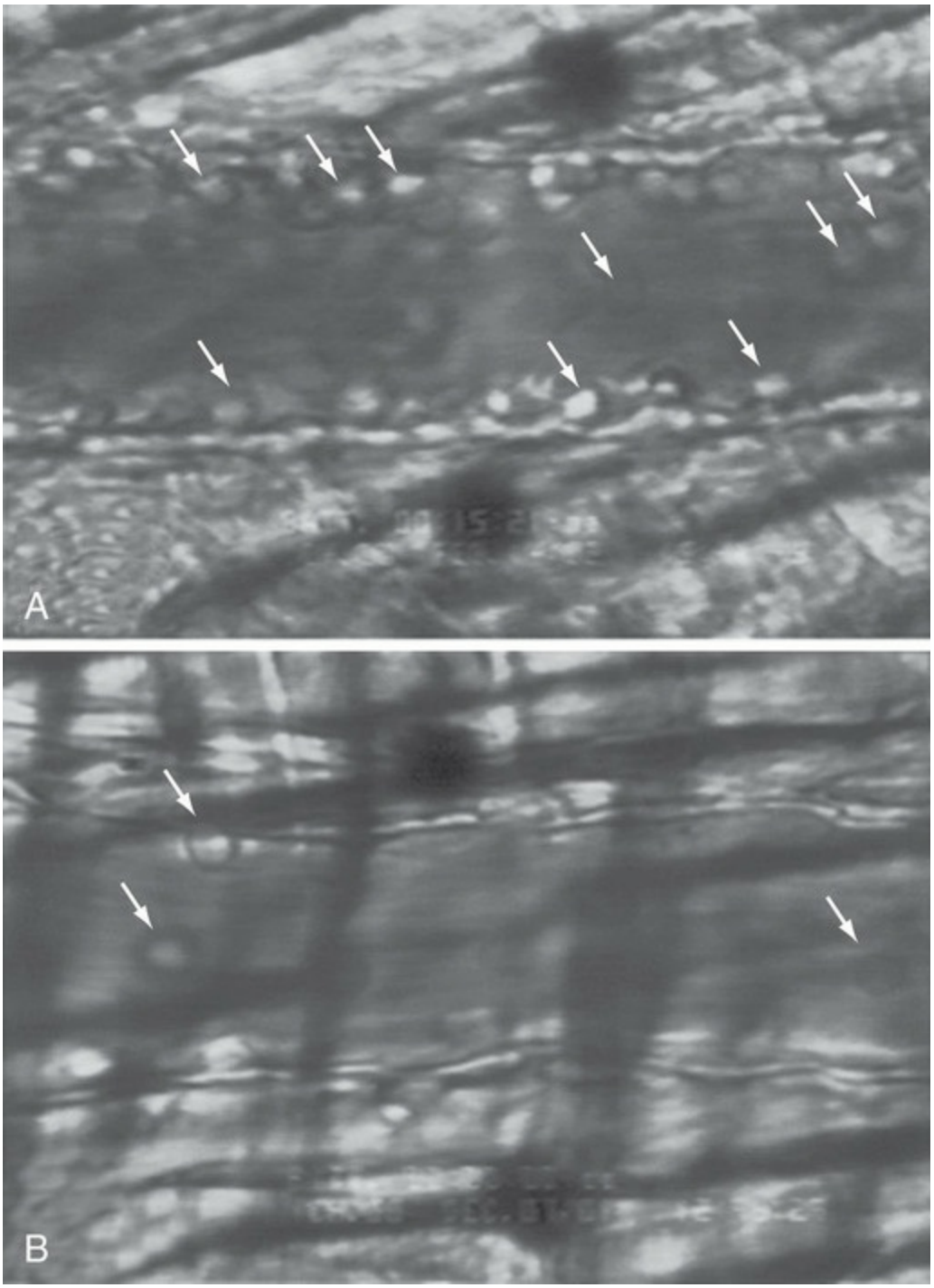


FIGURA 5-19 A resposta imunológica da reanimação hipertônica é menor que após a administração de RL. (De Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, et al: Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. J Trauma 54:121–132, 2003.)

Um dos principais problemas com SHT a 7,5% é que ela não é fabricada; não se pode obter lucro vendendo água salgada. Atualmente, SHT a 7,5% não é aprovada pelo FDA. O processo de obter aprovação para a indicação de reanimação é dispendioso e nenhuma empresa tem interesse em fazer tal investimento. Na Europa, SHT a 7,5% é fabricada e vendida com dextrano adicionado; atualmente não há mercado para isso.

O Resuscitation Outcomes Consortium (ROC), que compreende 10 centros de trauma nos Estados

Unidos e Canadá, foi financiado para participar dos estudos clínicos de trauma e emergência. O financiamento vem, em parte, do National Institutes of Health. O ROC é a primeira organização pré-hospitalar federalmente financiada para examinar as possíveis intervenções pré-hospitalares.

O primeiro estudo traumático pelo ROC foi o estudo da SHT, um estudo aleatório prospectivo que admitiu pacientes hipotensos (PA sistólica <70 mmHg) com trauma contuso ou penetrante, com ou sem traumatismo craniano. Os pacientes foram selecionados aleatoriamente em um dos três braços por dose e fluido: (1) 250 mL do *bolus* de salina normal; (2) 250 mL do *bolus* de SHT a 7,5%; e (3) 250 mL de SHT a 7,5% com 6% de dextrano 70. O estudo de SHT inscreveu 2.221 pacientes com a necessidade do consentimento informado dispensado. Dois outros estudos pelo ROC foram o estudo de choque hemorrágico (894 pacientes) e o estudo de TCE (1.327 pacientes). O estudo de TCE inscreveu pacientes com ou sem hipotensão; o principal critério de inscrição era o Glasgow Outcome Score (GCS) de 8 ou menos.

O estudo de SHT por choque mostrou que as características demográficas e fisiológicas dos pacientes eram parecidas, exceto que os pacientes que receberam SHT tinham uma elevação branda em seu nível de sódio (147 mEq/L *versus* 140 mEq/L no grupo de salina normal). O nível de hemoglobina na internação também foi significativamente diferente; os pacientes que receberam SHT com ou sem dextrano tinham um nível de hemoglobina de 10,2 g/dL; entretanto, 11,1 g/dL no grupo de salina normal. As taxas gerais de sobrevida de 28 dias eram quase idênticas: pacientes com SHT, 73%; pacientes com SHT com dextrano, 74,5% e pacientes com salina normal, 74,4% ($P = 0,91$).

Contudo, o estudo de SHT foi interrompido antes do final de sua inscrição planejada pelo Drug Safety and Monitoring Board (DSMB) por duas razões principais. Em primeiro lugar, a análise provisória mostrou futilidade à medida que os resultados de mortalidade eram tão semelhantes e o término do estudo não teria mostrado diferenças significativas. Em segundo lugar, uma análise detalhada do subgrupo encontrou um potencial para dano em pacientes que não receberam transfusão de CHA nas primeiras 24 horas; por razões inexplicadas, suas taxas de mortalidade seriam significativamente mais altas se eles recebessem SHT ou SHT com dextrano. Os pacientes com SHT e SHT com dextrano que receberam mais de 10 unidades de CHA nas primeiras 24 horas tinham uma taxa de mortalidade mais baixa, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa.

O projeto do estudo de SHT foi criticado. Primeiramente, era permitido para uma pequena dose na fase pré-hospitalar; a infusão de SHT não continuou no hospital. Também, o nível de sódio foi elevado a apenas 147 mEq/L; os estudos que mostram um efeito imunomodulador da SHT sugeriram que o nível de sódio deveria ser elevado a aproximadamente 155 mEq/L. A segunda crítica foi que o estudo de SHT comparou essencialmente a SHT com a hipotensão permissiva (semelhante ao estudo de Bickell[32]). Em pacientes hipotensos, 250 mL de salina normal são clinicamente irrelevantes, porém, em consequência de 250 mL de SHT com dextrano D ou SHT serem aproximadamente equivalentes a 2 litros de salina normal, o grupo de pacientes que receberam SHT foi reanimado, ao passo que o grupo de salina normal, não. Dessa forma, o estudo pareceu comparar 250 mL de salina normal ao equivalente a 2 litros de salina normal. O apoio a essa teoria é que o nível de hemoglobina foi menor do que no grupo de pacientes que receberam SHT. O estudo de SHT em pacientes com TCE também foi interrompido; a análise provisória também mostrou futilidade, o que significa que o resultado primário foi quase idêntico entre o grupo de salina normal e o grupo de SHT. Subentende-se que esse resultado também mostre que a SHT é segura, mas, tecnicamente, o estudo não foi alimentado para mostrar a não inferioridade. A SHT foi estudada no TCE, já que os estudos preliminares eram promissores; a infusão de SHT é altamente eficaz na diminuição da pressão intracraniana (PIC) e pode fazer isso enquanto aumenta o volume sanguíneo, a PA e o fluxo sanguíneo para o cérebro. Em comparação com o manitol, que é normalmente utilizado para diminuir a PIC, a SHT pode fazer isso sem desidratar os pacientes ou colocá-los em risco futuro de traumatismo craniano secundário provocado por hipotensão ou insuficiência renal. Os pacientes que tomam gotas de manitol de alta dose também são suscetíveis à insuficiência pulmonar, o que aumenta a estada na UTI; a infusão de manitol exige altos volumes diários. O manitol é seguro se usado com cuidado em pacientes com TCE isolados, mas em pacientes com hipotensão multitraumática pode ser deletério e pode causar hipotensão.

A SHT ainda pode ser benéfica, mas esse estudo pelo ROC provavelmente interromperá os estudos de SHT futuros por muitos anos. O financiamento também veio por parte do Exército dos Estados Unidos, que investiu na esperança de o estudo de SHT determinar a não inferioridade. A maioria dos estudos são estudos de eficácia; o governo federal atualmente endossa o conceito de que todos os estudos medicamentosos futuros mostrem eficácia para que o FDA aprove novos medicamentos ou tratamentos. Essa é uma tentativa de conter os custos com atendimento médico; se o medicamento A é meramente

equivalente ao medicamento B, o FDA não deve aprová-lo, porque isso resultará em custos descontrolados do atendimento médico. Entretanto, no âmbito do atendimento casual do combate militar, um fluido tem menos volume e peso, mas pode fazer a mesma coisa que os cristaloides padrão e seria logisticamente benéfico. Assim, uma das obrigações do estudo pelo ROC foi mostrar segurança, eficácia e não inferioridade. Uma amostra bem maior é necessária para mostrar que um medicamento ou fluido não é inferior.

Por fim, a maioria dos estudos animais e humanos utilizou SHT a 7,5%, uma concentração arbitrária; descobriu-se que SHT a 10% era altamente irritante para as veias periféricas, portanto SHT a 7,5% foi desenvolvida. A SHT injetada rapidamente em voluntários humanos provoca dor no local da infusão. A via de preferência é pela veia central. Nos estudos animais, se SHT a 7,5% é administrada pela via interóssea, isso pode acarretar osteomionecrose e síndrome de compartimento. Comercialmente, a SHT vem em concentrações de 23%, 5% e 3%. Curiosamente, todos os estudos humanos utilizaram SHT a 7,5%, que não é disponível comercialmente. Esse pode ter sido o principal erro estratégico dos estudos de SHT. Alguns estudos sem trauma utilizaram concentrações de 3% e de 23%, mas quase nenhuma experiência clínica foi relatada com as concentrações de 5%. Da mesma forma, SHT a 23% é utilizada principalmente com hiponatremia e para reduzir a PIC em pacientes com TCE.

No entanto, um estudo mostrou que o uso de SHT a 5% em pacientes com trauma, com ou sem TCE, é seguro.[50] Esse achado é lógico, porque os estudos de SHT a 7,5% mostraram que ela é segura. Usar SHT a 5% pode ser a melhor estratégia para recrutar o volume intravascular em comparação com a reanimação com cristaloides. O método usado em pacientes com trauma é administrar SHT a 5% em infusões de 250 mL e, se mais de 500 mL forem necessários, verificar os níveis de sódio. O teor de sódio de 250 mL de SHT a 5% é equivalente a 1.645 mL de RL. Assim, um *bolus* pode ser administrado rapidamente, sem ter que usar soluções hipotônicas como o RL. Se 500 mL de SHT a 5% forem usados em pacientes com trauma grave, acredita-se que isso possa reanimá-los sem precisar administrar 3 litros de uma solução cristaloide. Isso está de acordo com o conceito de reanimação para controle de danos, em que um dos objetivos é minimizar o uso de cristaloide.

Coloide

Estudos extensos controlados e randomizados examinaram a segurança e a eficácia de 5% de albumina, 6% de hidroxietilamido e 6% de dextrano. Entretanto, nenhuma evidência mostrou que um coloide é superior ao outro, nem que os coloides são melhores ou piores do que os cristaloides. Os coloides têm efeitos pró-inflamatórios semelhantes aos dos cristaloides. Em alguns casos, os coloides prejudicarão mais em grandes volumes do que os cristaloides, mas todos os coloides não devem ser considerados os mesmos. Os coloides mais comumente usados são plasma, albumina, dextrano e coloides à base de amido. É bem sabido que os coloides artificiais podem perpetuar a coagulopatia; o dextrano é usado especificamente para ajudar a prevenir o coágulo após a cirurgia vascular. O sistema inflamatório é rigidamente interligado com o processo de coagulação; assim, nós limitamos o uso de Hextend para 1 litro em pacientes com trauma, que frequentemente são prejudicados se tiverem coagulopatia a partir da hemorragia crescente. Em modelos animais, a albumina parece ser melhor para prevenir a inflamação, ao passo que o hidroxietilamido e o dextrano, em doses altas, parecem provocar inflamação e coagulopatia.

A albumina tem muitas vantagens teóricas, especialmente em estudos animais. Clinicamente, contudo, seu uso não tem mostrado fazer a diferença. Sua principal vantagem teórica é que comparada com os cristaloides, é menos inflamatória, provavelmente porque é uma molécula natural e não artificial. Além do seu efeito de diluição, a albumina é associada à coagulopatia mínima. Nenhuma evidência clínica mostrou que a albumina é melhor do que os outros coloides, mas o estudo SAFE na Austrália mostrou que a albumina a 4% é segura, em comparação com a salina normal, nos pacientes da UTI.[51] O estudo SAFE, cuja principal intenção era mostrar equivalência, não encontrou nenhuma diferença no resultado primário (taxa de mortalidade de 28 dias) ou em qualquer resultado secundário. O Comitê do Atendimento às Vítimas de Combate Tático (TCCC) recomendou um fluido de reanimação de baixo volume – atualmente, por razões táticas, 500 mL de Hextend. A razão por essa escolha foi que SHT a 7,5% não é comercialmente disponível. Os militares adotaram a ideia de controle de danos ou reanimação hemostática, que implica o uso limitado de fluidos cristaloides, o uso único de SHT, o uso inicial de sangue e hemoderivados e outros adjuntos como os fatores VIIa ou IX. O resultado foi um prognóstico melhorado, o uso diminuído de sangue e a incidência diminuída de SDRA.[52] SDRA e SDMO ainda ocorrem, mas em uma taxa bem menor do que a vista anteriormente; elas normalmente ocorrem em pacientes com uma contusão pulmonar ou um processo de infecção.

No entanto, 25% de albumina oferecem muitas vantagens sobre os coloides artificiais. Ela tem um efeito anti-inflamatório imunológico comprovado e cinco vezes menos volume do que os coloides artificiais atuais; diferentemente dos coloides artificiais, a albumina não leva potencialmente a efeitos colaterais coagulopáticos. Ela comprovou ser segura dos pontos de vista infecciosos e clínicos. O volume de fluido que deve ser transportado obviamente é bem menor (Fig. 5-20). O custo da albumina é aproximadamente 30 vezes maior do que dos cristaloides e três vezes maior do que do dextrano ou do Hextend, mas essas comparações foram feitas com 5% de albumina humana. O custo de 100 mL de 25% de albumina, quando comparado com o de 500 mL de Hextend em uma base fisiológica, é aproximadamente três vezes maior. Durante a guerra do Vietnã, 25% de albumina foram disponibilizados primeiramente e funcionavam bem: ela era embalada em um lata verde que podia ser transportada sem danos, tinha uma vida útil longa e era fácil de usar.

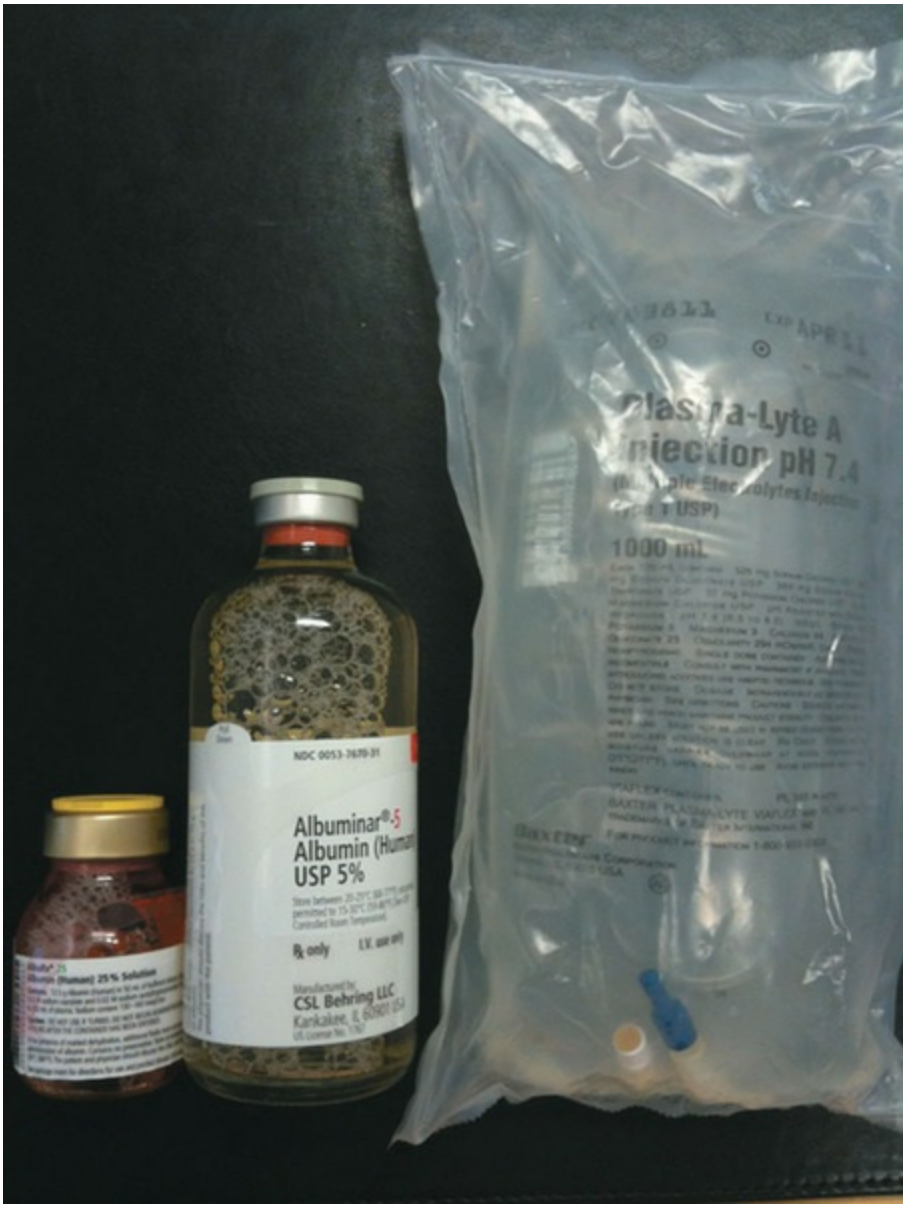


FIGURA 5-20 Comparação dos tamanhos dos recipientes: 50 mL de albumina a 25%, 500 mL de albumina a 5% e 1 litro de RL. 50 mL de albumina a 25% são fisiologicamente equivalentes a aproximadamente 2.000 a 2.500 mL de cristaloides.

Pesquisa sobre Reanimação Futura

Substitutos Sanguíneos

Ao contrário dos expansores de volume, os substitutos sanguíneos são fluidos que podem transportar oxigênio. Nos Estados Unidos, 15 milhões de unidades de CHA são transfundidos anualmente. Os métodos para diminuir a necessidade por transfusões sanguíneas incluem doação autóloga pré-operatória, recuperação e reinfusão de sangue intraoperatório e hemodiluições isovolêmicas. Estas permitem a retirada do sangue do paciente no início da cirurgia, substituindo-o por expansores de volume, e em seguida, no final da cirurgia, é feita uma nova transfusão com o sangue doado do próprio paciente. Em função das limitações do fornecimento de sangue, de complicações infecciosas e de transfusão e das limitações de armazenamento, a necessidade por substitutos sanguíneos permanece. O substituto sanguíneo ideal faria o seguinte:

- Forneceria oxigênio
- Não exigiria teste de compatibilidade
- Teria poucos efeitos colaterais
- Teria capacidades de armazenamento prolongadas
- Persistiria na circulação
- Seria custo-eficaz

Atualmente, os substitutos sanguíneos são à base de hemoglobina ou de não hemoglobina. A pesquisa dos fluidos à base de hemoglobina data da década de 1920, quando o estroma das células foi lisado para se obter hemoglobina. A purificação e a esterilização eram obstáculos que levaram anos para serem ultrapassados, mas logo percebeu-se que a hemoglobina livre tinha efeitos tóxicos por causa de sua quebra de produtos. Os problemas com a hemoglobina livre incluem efeitos diuréticos osmóticos, toxicidade renal, anormalidades da coagulação, meia-vida curta e efeito vasoativo, que é conhecido por ser provocado por soluções de hemoglobina que removem o óxido nítrico.

Durante as três décadas seguintes (de 1930 a 1950), os esforços concentraram-se em estabilizar a molécula de hemoglobina para aumentar sua persistência na circulação e prevenir os efeitos tóxicos. Essas estratégias incluíram fazer a ligação da molécula com a subunidade de tetrâmero, polimerizando-a, encapsulando-a em uma hemácia artificial ou em lipossomos, e usando uma tecnologia de microesfera para formar 1 milhão de micromoléculas estáveis. O desenvolvimento de alguns substitutos de hemoglobina avançou para os estudos clínicos.

Os substitutos sanguíneos são conhecidos como *transportadores de oxigênio pela hemoglobina* (HBOC, do inglês, *hemoglobin oxygen carriers*). Os HBOC de segunda geração atuais são pasteurizados e livres de patógenos comunicáveis; eles também não têm ABO, Rh ou outros antígenos sanguíneos. Eles são universalmente compatíveis, não exigem bancos de sangue e podem ser facilmente administrados sem treinamento especial ou experiência. Os problemas de uma meia-vida curta e da toxicidade renal agora foram superados, mas alguns efeitos colaterais problemáticos permanecem, incluindo geração de radicais livres e exacerbação de lesão por reperfusão, produção de metemoglobina e efeitos imunológicos (p. ex., imunossupressão, potenciação da patogenicidade relacionada com a endotoxina).

A hemoglobina para os substitutos sanguíneos vem de diversas fontes, como do sangue humano doado vencido, do sangue bovino ou suíno e da *E. coli* transgênica. Cada fonte tem seus benefícios (p. ex., disponibilidade, custo) e efeitos colaterais (p. ex., complicações infecciosas ou outras). A hemoglobina humana tem a vantagem de ser um produto que ocorre naturalmente e que tem sido bastante estudado; é óbvio que a desvantagem é a falta de disponibilidade. Cerca de 2 unidades de sangue descartado são necessárias para fazer 1 unidade de HBOC. Mesmo se todo o sangue humano descartado fosse capturado, os números das unidades feitas seriam de apenas 50% do que foi descartado.

As vantagens potenciais dos animais como fonte de hemoglobina são tremendas– eles são uma fonte relativamente barata e seu fornecimento é amplo. No entanto, apesar dos esforços para controlar o rebanho, problemas como encefalite espongiforme bovina são inevitáveis.

A hemoglobina recombinante tem problemas como os grandes volumes de cultura bacteriana necessários e os métodos de processamento rigoroso, que são caros. Estima-se que apenas 0,1 g de hemoglobina possa ser gerado de 1 litro da cultura de *E. coli* (750 litros fariam 1 unidade). A produção de 3 milhões de unidades exigiria mais de 1.125 bilhão de litros de cultura.

Um dos primeiros produtos HBOC testados foi fabricado em 1999. A diaspirina de ligação cruzada da hemoglobina (DCLHb), conhecida como HemAssist (Baxter), foi testada. Essa solução de hemoglobina humana quimicamente modificada foi usada em um estudo altamente divulgado em pacientes com choque hemorrágico traumático, um dos primeiros estudos a usar o consentimento da comunidade em vez do

consentimento de cada paciente. Baxter terminou o estudo logo porque os pacientes que receberam o produto do teste tinham uma taxa de mortalidade de 28 dias maior (47%) do que aqueles que receberam salina normal (25%; $P < 0,015$). O teste foi decepcionante para os investigadores que anteciparam o sucesso da primeira hemácia substituta.

Uma análise recente comparou os dados do estudo de Baxter com 17 departamentos de emergência dos Estados Unidos e o paralelo de 27 sistemas de pré-hospital da União Europeia que agora usam a DCLHb, mas não mostrou nenhuma diferença no resultado. Nesse estudo, nem as leituras da PA média nem as leituras da PA elevada estão correlacionadas com o tratamento DCLHb de pacientes com choque hemorrágico traumático. Como tal, nenhum efeito pressor clinicamente demonstrável da DCLHb poderia estar diretamente relacionado com o resultado de mortalidade adversa no estudo de Baxter.

Dois outros produtos atualmente têm o potencial para uso clínico. Ambos são polimerizados em vez de tetramerizados. Supõe-se que a polimerização seja mais eficaz porque os pesos moleculares são maiores (130 kDa) do que com a tetramerização (65 kDa), o que resulta em uma presença intravascular mais longa. Alguns investigadores sugeriram que a polimerização evita o contato com o óxido nítrico, atenuando a vasoconstrição vista em produtos anteriores. Um desses produtos é o HBOC-201 (Hemopure, Biopure), feito de sangue bovino. É universalmente compatível e estável em temperatura ambiente por até três dias. Os estudos animais mostraram grande promessa e os estudos humanos com pacientes ortopédicos mostraram promessa, porém questões de segurança eram um problema. Os pacientes que receberam o Hemopure tiveram um número elevado de graves efeitos colaterais. As propriedades vasoconstritoras do Hemopure podem ter provocado infarto do miocárdio em pacientes suscetíveis. A Biopure faliu em 2009 e foi assumida pela OPK Biotech (Cambridge, Mass), que fabrica um produto chamado OxyglobEm (HBOC-301) para uso veterinário. A aprovação do FDA para o Hemopure ainda está pendente. A OPK Biotech continuou a desenvolver o Hemopure para uso humano; a marinha dos EUA está apoiando a pesquisa para uso potencial no âmbito militar.

A empresa encerrou suas operações após ter sido informada pelo FDA que os riscos superaram os benefícios. O produto à base de hemoglobina mais promissor era o PolyHeme (Northfield Laboratories, Evanston, Ill). A forma como é produzido remove quase toda a hemoglobina tetramérica de ligação cruzada (<1%). O PolyHeme é feito a partir do sangue humano doado vencido e tem uma vida útil de aproximadamente um ano em temperatura ambiente. O estudo humano mais recente era um estudo multicêntrico em pacientes com trauma, com a necessidade de informar o consentimento dispensado.[53] Os pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber o PolyHeme ou os cristaloides e os CHA. Um total de 29 centros de trauma registrou 714 pacientes. Foi relatado que os pacientes podem ser reanimados com PolyHeme, sem uso de sangue armazenado, até seis unidades dentro de 12 horas após a lesão. Os resultados entre os dois grupos eram comparáveis a respeito das taxas de mortalidade de 30 dias, 13,4% no grupo do PolyHeme e 9,6% no grupo-controle. Contudo, o grupo do PolyHeme tinha graves efeitos colaterais – especificamente, um número elevado de infartos do miocárdio. No entanto, a proporção de risco-benefício do PolyHeme é favorável quando o sangue é necessário, mas não está disponível.

Uma metanálise de 16 estudos HBOC, incluindo quatro estudos de trauma envolvendo o HemAssist ou o PolyHeme, mostrou que os pacientes do HBOC têm um risco significativamente elevado para infarto do miocárdio e morte quando comparados com os do grupo-controle. O problema da vasoconstrição terá de ser abordado futuramente. Os vasodilatadores podem ser adicionados à vasoconstrição atenuada, mas se o entusiasmo para os HBOC persiste, ainda não foi comprovado. No entanto, eles têm um benefício potencial real para os pacientes que não têm acesso aos CHA, como nas áreas rurais ou militares.

Os substitutos de hemoglobina de terceira geração começaram a abordar as deficiências das fórmulas anteriores. A encapsulação da hemoglobina nos lipossomos é uma inovação, mas os esforços para torná-la ideal continuam. A mistura de fosfolipídios e de colesterol na presença da hemoglobina livre foi uma esfera, com a hemoglobina no centro. Esses lipossomos têm curvas de dissociação de oxigênio semelhantes às das hemácias e a administração pode transitoriamente alcançar altos níveis de circulação da hemoglobina e da capacidade de transportar o oxigênio. Entretanto, a pesquisa ainda está no estádio de teste pré-clínico; o progresso no prolongamento da meia-vida e na elucidação dos efeitos do sistema imunológico, sobretudo no sequestro reticuloendotelial, é crucial antes do início do teste clínico.

Perfluorocarbonos

Os perfluorocarbonos (PFC) são completamente inertes biologicamente e são semelhantes ao Teflon e ao Gore-Tex. Alterar a molécula ao fluoretar a estrutura de anel diminui o ponto de fusão e faz dela um líquido em temperatura ambiente. Em 1966, os PFC chamaram a atenção de muitas pessoas quando

fotografias foram liberadas de um rato completamente submergido na forma líquida, mas respirando e sobrevivendo nela (Fig. 5-21). Os PFC dissolvem quantidades maiores de oxigênio e CO_2 do que o plasma. Eles ainda encontraram um propósito na forma líquida, mas o entusiasmo aumentou pelo seu uso na ventilação líquida parcial (VLP). OS estudos com SDRA em adultos não mostraram benefícios, mas os estudos ainda continuam em crianças com doença da membrana hialina.

FIGURA 5-21 Rato sobrevivendo à imersão em perfluorocarbonos. (De Shaffer TH, Wolfson MR: Liquid ventilation. Em Polin RA, Fox WW, Abman SH [eds]: Fetal and neonatal physiology, ed 3, WB Saunders, 2003, Philadelphia.)

Os PFC têm dois desafios para superar para serem usados como substitutos sanguíneos. O primeiro é que a forma líquida é imiscível em água; dessa maneira, os PFC devem ser suspensos como microgotículas com o uso de agentes emulsificantes. O segundo é que, diferentemente da hemoglobina, o oxigênio dissolvido nos PFC tem uma relação linear com a pressão parcial do oxigênio, ao passo que a hemoglobina tem uma curva de disassociação sigmoide que favorece o carregamento completo nos níveis

normais de oxigênio atmosférico. Assim, a FIO_2 que deve ser aplicada é muito alta.

Os PFC de segunda geração foram formulados para permitir uma maior capacidade de transporte de oxigênio, com alterações em suas propriedades de emulsão. Esses novos compostos também podem ser armazenados a 4°C, ao passo que as soluções anteriores tinham de ser congeladas. Oxygent (Alliance Pharmaceutical, San Diego) é uma emulsão de perflubron a 60% com um diâmetro da partícula média menor que 0,2 µm. O uso da lecitina como um emulsificador eliminou os efeitos adversos da ativação do complemento observados nos estudos anteriores sobre os PFC. Os usos atuais possíveis incluem *bypass* cardiopulmonar com hemodiluição normovolêmica e angioplastia do balão para fornecer sangue oxigenado passando pelo cateter enquanto está inflado. Na fase 3 de um estudo, o Oxygent mostrou reduzir a necessidade para a transfusão de eritrócitos em pacientes que passam por cirurgia não cardíaca (16%, grupo Oxygent; 26%, grupo de controle; $P < 0,05$). Contudo, os pacientes do Oxygent tinham efeitos colaterais mais graves (32% no grupo Oxygent *versus* 21% no grupo de controle; $P < 0,05$). Na fase 3 de outro estudo, em pacientes com *bypass* cardíaco, o Oxygent possivelmente aumentou a incidência de derrames. Todos os outros estudos foram interrompidos.

Dois outros produtos de PFC foram introduzidos. Nos estudos clínicos de fase inicial, o OxyFluor (Hemagen, Columbia, Md) produziu trombocitopenia moderada e sintomas como os da gripe em voluntários saudáveis. O Baxter International deixou de apoiar os desenvolvimentos futuros. Os estudos de fase 2 do Oxycyte foram suspensos; sua fabricação foi assumida pela Oxygen Biotherapuetics (Morrisville, NC) e ele está sendo vendido sem receita médica como um produto cosmético conhecido como Dermacyte, um gel concentrado de oxigênio para cicatrização de feridas. O Dermacyte também está sendo investigado para o tratamento de câncer durante a quimioterapia ou a radioterapia porque os radicais livres de oxigênio supostamente podem eliminar as células cancerígenas. Os PFC não estão livres dos efeitos colaterais e não são eficazes para a distribuição e uso de oxigênio.

Novos Fluidos

O reconhecimento de que os fluidos atualmente disponíveis não são uma substituição para o sangue e de que eles podem ser prejudiciais se usados em grandes quantidades para expandir o volume sanguíneo iniciou uma pesquisa animadora por fluidos melhores. O sangue é tão complexo que o objetivo final é desenvolver o sangue total artificial; o método ideal seria fabricar o sangue total com um biorreator usando as células-tronco, mas esse desenvolvimento levaria décadas.

As permutações do desenvolvimento futuro do fluido são intermináveis. Novos cristaloides estão sendo testados, da mesma forma que as soluções hipertônicas com e sem transportadores de oxigênio, coloides hipertônicos, FDP e terapia medicamentosa.

Em 1999, o Instituto de Medicina recomendou a pesquisa para eliminar o lactato no RL e para investigar o uso dos substratos de energia alternativa nos fluidos de reanimação. Foi reconhecido que, embora a lesão de reperfusão possa ocorrer na reanimação por choque, uma entidade separada, chamada de *lesão por reanimação*, é um resultado do método de reanimação e dos fluidos usados.

Duas substâncias já identificadas poderiam alterar a resposta inflamatória após a reanimação. Em modelos animais pequenos e grandes, os estudos descobriram que simplesmente substituir o lactato no RL por cetonas ou piruvatos reduz a resposta inflamatória após a reanimação por choque hemorrágico. Outros investigadores concentraram-se em diversas formas de piruvato para minimizar a lesão por reanimação; o etil-piruvato parece promissor.[54] De um nível celular, uma combinação de constituintes anti-inflamatórios nos fluidos parece mais eficaz.

Os estudos dos mecanismos desses resultados melhorados descobriram que a reanimação suplementada por monocarboxilato fornece substratos de energia, com alteração mínima nos fluidos usados convencionalmente, como o RL. Substitutir o lactato no RL por piruvato ou cetonas protege o cérebro e os outros tecidos após o choque.[55] Esse achado levou à pesquisa das causas desse efeito protetor e do potencial do uso dos medicamentos sozinhos para tratar o choque hemorrágico.

Plasma Liofilizado

Estudos clínicos mostrando melhores resultados com a minimização de cristaloides e o uso agressivo de hemoderivados levaram ao desenvolvimento de FDP, ou plasma liofilizado. Essa abordagem foi usada na Segunda Guerra Mundial e na guerra da Coreia, mas ficou menos popular ao longo do tempo (Fig. 5-22), parcialmente porque a pesquisa mostrou que os cristaloides e os coloides podem não fazer diferença, assim como a possível transmissão de infecção. No entanto, a capacidade de remover os possíveis

agentes infecciosos, juntamente com a tecnologia melhorada para fabricar plasma liofilizado, ressuscitou a pesquisa nessa área. As vantagens do plasma liofilizado são que ele evita a logística difícil de armazenar produtos frescos congelados e o tempo de preparo para descongelar o PFC.

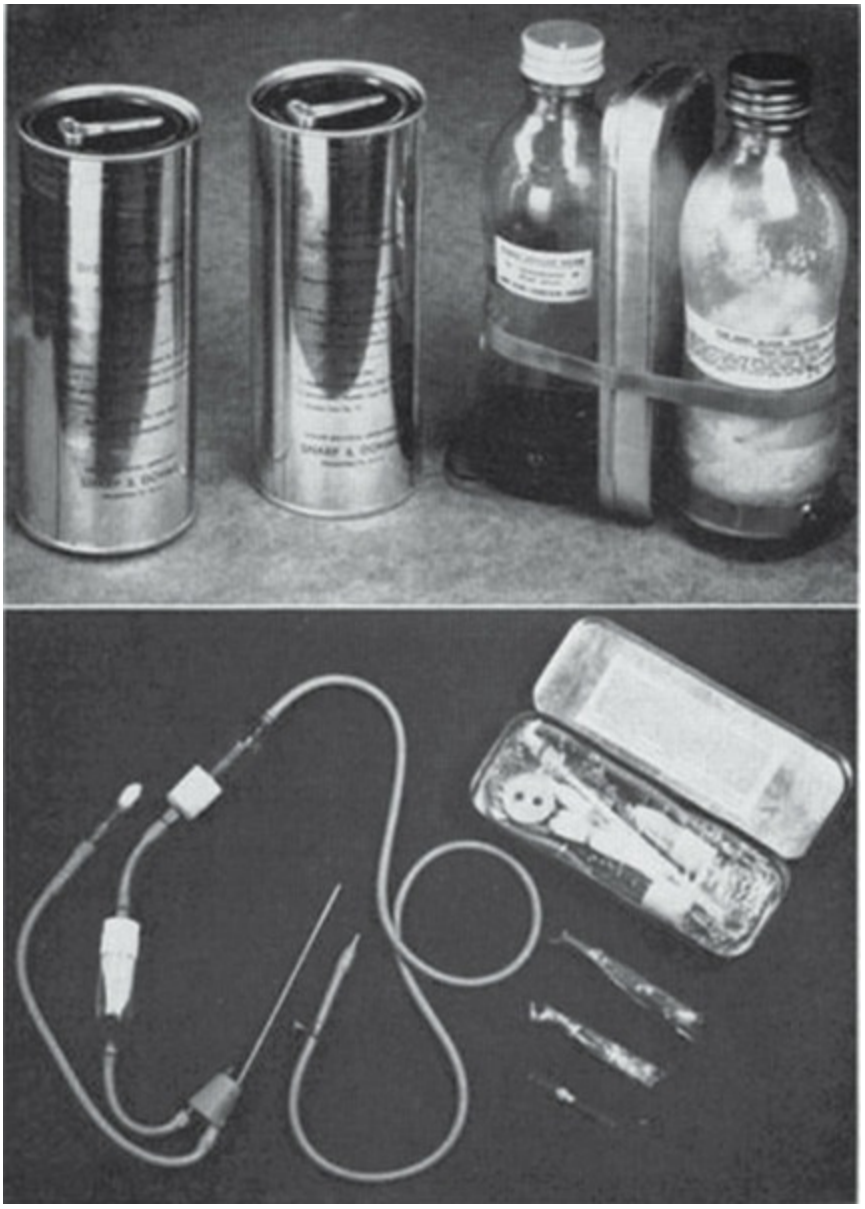


FIGURA 5-22 Plasma liofilizado usado durante a Segunda Guerra Mundial. (Cortesia de Office of Medical History, U.S. Army Medical Department, Center of History and Heritage, Washington, DC.)

Através do financiamento da Marinha dos EUA, o plasma separado do sangue suíno fresco foi liofilizado para produzir FDP e, em seguida, foi comparado com o PFC. Após uma hemorragia de volume sanguíneo de 60%, porcos foram reanimados com FDP reconstituído, o que foi tão eficaz quanto o plasma descongelado e tinha um perfil de coagulação idêntico. Um estudo multi-institucional em animais com múltiplos traumas descobriu que o FDP foi melhor do que o Hextend, que levou à anemia e à coagulopatia.[56] Atualmente, essa é uma área promissora de pesquisa e desenvolvimento.

A partir de uma perspectiva militar, um método de desenvolvimento do sangue total artificial, que era prático e não prejudicial, era necessário. Mais uma vez, o sangue total fresco é tão complexo que os fluidos simples não são uma substituição. A realidade do sangue total artificial está muito distante, mas o FDP será disponibilizado bem antes pelo fato de estar apto para tratar o choque hemorrágico sem causar

tantos danos quanto os coloides disponíveis atualmente. O FDP também pode desfazer os desarranjos fisiológicos ao restaurar o volume intravascular e tratar a coagulopatia. As vantagens logísticas de um produto que pode ser reconstituído facilmente seriam um tremendo avanço. Há muitos estudos sendo feitos sobre os transportadores de oxigênio e o pequeno volume de reanimação, portanto o conceito de que o FDP pode ser reconstituído com menos água – e a reanimação inicial realizada com um fluido de reanimação hipertônica e hiperoncótica – é animador.

Agentes Farmacológicos

Essa área de trabalho é um exemplo de pesquisa translacional que é nova e pode ser revolucionária. A transcrição de DNA é regulada, em parte, pela acetilação de histonas nucleares que são controladas por dois grupos de enzimas, histonas deacetilases (HDAC) e histonas acetiltransferases (HAT). Os experimentos animais mostraram que o choque hemorrágico e a reanimação estão associados ao desequilíbrio da atividade HDAC-HAT, e que o estado de acetilação das histonas cardíacas é influenciado pela escolha da estratégia de reanimação. As mudanças induzidas pelo choque podem ser revertidas pela infusão de um inibidor farmacológico de HDAC, mesmo quando é administrado apenas por um período limitado após o insulto. Os experimentos animais mostraram-se promissores ao elucidar os mecanismos por trás do sucesso do uso de um inibidor de HDA para prolongar a vida após o choque.[55]

Alam *et al.*[57] investigaram o papel do ácido valproico (AVP, um anticonvulsivante) na melhora da tolerância para o choque por células, em parte por causa da preservação da via de sobrevida da Akt. Em seu estudo, os grandes suínos sujeitos ao trauma (lesão femoral e hepática) e à hemorragia grave (60% de perda de sangue) foram selecionados aleatoriamente em um de três grupos – sem tratamento (grupo-controle), tratamento com sangue total fresco, ou tratamento com AVP (400 mg/kg) sem reanimação. A taxa de sobrevida inicial foi de 100% no grupo do sangue total fresco, de 86% no grupo de AVP e de 25% no grupo-controle.

Dadas as preocupações de que a inflamação após o trauma pode ser um evento patológico, outra abordagem exclusiva é usar estrogênio e progesterona para tratar os pacientes após o choque hemorrágico traumático. Os estudos laboratoriais independentes indicaram que o uso de estrogênio e progesterona é um método promissor para reduzir a lesão secundária no choque hemorrágico e outros processos semelhantes. Esses estudos mostraram que a administração inicial de estrogênio (um forte estabilizador antioxidante, anti-inflamatório e mitocondrial e um agente antiapoptótico) diminuiu significativamente a gravidade da lesão causada por morte celular precoce e devastadora.

O uso de estrogênio agora foi testado em 60 estudos clínicos, principalmente nas áreas de câncer, sangramento urêmico, transplante hepático, cirurgia da coluna, cirurgia cardíaca e TCE. Seu registro de segurança é bom. Atualmente, os Resuscitations Outcome Consortium compõem até 10 centros de trauma no Canadá e nos Estados Unidos e têm um estudo planejado para investigar a eficácia da administração do estrogênio IV no ambiente pré-hospital.

Animação Suspensa

Os militares apoiaram a pesquisa para desenvolver uma técnica para evitar a morte dos pacientes por exsanguinação. A hemorragia reparável do torso ainda é a principal causa de prevenção de morte no campo de batalha, portanto a pesquisa está sendo realizada para identificar um método de preservar a vida do paciente em tempo suficiente para reparar as fontes de hemorragia depois. Esse conceito é denominado *animação suspensa.* Em vez da reanimação, a meta é interromper a morte celular com hipotermia induzida ou por meios químicos.

Inicialmente, os estudos animais concentravam-se na identificação dos indutores de hibernação que sinalizam quimicamente as células para diminuir o metabolismo. O soro dos esquilos que hibernam pode ser injetado em esquilos que não hibernam e induz a hibernação. O metabolismo desacelera e diminui a frequência cardíaca, e a vida parece está suspensa. Muitos mamíferos são altamente tolerantes à isquemia. Os ursos hibernam no frio, e as tartarugas podem se enterrar na lama sem morrer. A pesquisa continua a determinar como a vida humana pode persistir na frequência metabólica normal sem oxigenação. Essa área fascinante de pesquisa deve ajudar-nos a entender o significado da vida ao nível celular, mas o uso clínico dos indutores de hibernação ainda não foi elucidado.

A hipotermia ou resfriamento reduz as necessidades metabólicas das células. Dessa forma, como observado, o uso da hipotermia induzida foi estudado para determinar se ela pode colocar a vida em espera. Uma vez que as demandas metabólicas são diminuídas, a vida pode ser desacelerada ou suspensa. Essa suspensão metabólica pode ser atingida de maneira eficiente com hipotermia e com diversas infusões

químicas. Curiosamente, a vida ou o metabolismo não parecem encerrar com o término da perfusão; pelo contrário, eles realmente encerram durante a reperfusão, quando o dano celular irreversível ocorre. A reperfusão das células que esgotou seu fornecimento de nutrientes pode danificar as células e, assim, encerrar a vida. Os mecanismos são complexos, mas a troca de cálcio pode ser um componente-chave.

Pelo fato de a exsanguinação ser uma causa principal de morte, a suspensão da vida com hipotermia ou parada cardíaca pode ganhar um tempo para transportar os pacientes para um hospital onde suas lesões vasculares possam ser reparadas e a vida, restaurada. Os estudos com animais foram realizados para aperfeiçoar um método de indução da animação suspensa, e então da restauração bem-sucedida da vida sem lesão neurológica. Clinicamente, a parada hipotérmica induzida já está sendo usada na cirurgia e neurocirurgia cardiotorácica. No entanto, o tempo em que o fluxo para o cérebro pode ser interrompido é de aproximadamente 45 minutos. Na cirurgia cardíaca, o coração é parado e resfriado enquanto o resto do corpo é submetido à perfusão com uma bomba. A ideia é pegar os métodos usados para preservar o coração e aplicá-los ao corpo todo, incluindo o cérebro, porém esses métodos são complexos e exigem preparo extensivo e uma grande equipe de trabalho. Não se sabe se eles podem ser simplificados para emergências, como a exsanguinação inesperada.

O trabalho em animais sobre esse tópico tem sido realizado há 60 anos. Dr. Peter Safar, muitas vezes chamado de "pai da RCP" (reanimação cardiopulmonar), estudou a parada hipotérmica profunda induzida em cães e ratos sob condições controladas. A pesquisa foi financiada pela Marinha dos Estados Unidos, que envolveu experimentos mostrando que a hipotermia profunda a 10°C pode ser induzida ao infundirem-se fluidos gelados contendo grandes doses de potássio. Essencialmente, o processo é semelhante a alcançar a cardioplegia, exceto que uma solução é infundida para parar não só o coração como o corpo inteiro. A solução usada para induzir esse tipo de parada hipotérmica e química é um fluido de preservação de órgãos (HypoThermosol, Sigma-Aldrich, St Louis) que contém 70 mEq/L de potássio.

Os pacientes que morreram de hemorragia traumática exsanguinante normalmente são submetidos a uma toracotomia ressuscitante no departamento de emergência para interromper o sangramento e tentar aplicar a reanimação. Contudo, essa é uma manobra desesperada, com resultados desfavoráveis; somente 7,4% desses pacientes sobrevivem. A Marinha dos EUA desenvolveu um novo método – uma vez que o tórax é aberto, em vez de tentar reanimar o paciente, eles são submetidos a uma infusão de HypoThermosol frio.

Modelos de animais grandes (suínos) têm sido usados para desenvolver as técnicas que induzem a animação suspensa na situação emergente; os estudos mostraram repetidamente que os suínos poderiam sofrer parada do corpo todo e, então, rapidamente (de 20 a 30 minutos) ficar hipotérmicos a 10°C. Durante esse processo, todo o sangue é removido do suíno e ele é deixado naquele estado por uma a três horas. Isso, por definição clínica, mata o animal: nenhum metabolismo ocorre durante esse estado, nenhuma atividade cerebral ou cardíaca pode ser deletada e não há nenhum sangue no corpo.

Teoricamente, esse é um período em que os pacientes humanos podem ser levados para a sala de operações para reparos vasculares; esses pacientes quase sempre sofrem uma maior lesão vascular, o que provoca exsanguinação. Como os reparos vasculares seriam feitos em um estado assanguíneo, nenhuma perda sanguínea ocorre durante os reparos. Esses reparos são realizados pelo uso de bombas portáteis menores do que uma lata de refrigerante.[58] Da mesma forma, isso ocorre quando os pacientes podem ser colocados em uma máquina de *bypass* padrão por uma segunda equipe de cirurgiões; essa máquina seria usada para reanimar os pacientes ao eliminar o potássio e os aquecer enquanto o sangue é infundido. No modelo suíno, todo esse processo mostrou ser viável, mesmo após os períodos extensos de choque e com lesões vasculares, do órgão sólido e de víscera oca.

A pesquisa sobre este conceito feita pelos militares avançou para onde um estudo clínico multicêntrico agora é planejado. Os mecanismos e métodos para suspender a vida e reiniciá-la têm sido claramente identificados. O ensino tradicional era que a hipotermia durante o atendimento de trauma é prejudicial, mas a diferença entre a hipotermia espontânea e a hipotermia induzida é enorme. A hipotermia espontânea indica choque hemorrágico e é frequentemente associada à reanimação maciça com fluidos frios ou em temperatura ambiente. Para esses pacientes gravemente lesionados isso lhes fará mal, dada sua perda sanguínea e a coagulopatia dilucional, que é obviamente prejudicial quando os pacientes têm sangramento descontrolado. A hipotermia induzida adequadamente, no entanto, pode ser benéfica.

Tratamento do fluido perioperatório

Água do Corpo

Os humanos são predominantemente feitos de água (de 50% a 70% do peso do corpo). A porcentagem precisa é afetada pelo sexo, gordura corporal e idade. O corpo pode ficar sem muitas coisas por longos períodos, mas a água é essencial. No corpo, a água reside em três compartimentos ou espaços – intracelular, intravascular e intersticial. O compartimento intracelular tem o maior volume de água, constituindo cerca de 30% a 40% do peso corporal (dois terços da água total do corpo). O volume intravascular normalmente é calculado em 5% a 7% do peso corporal. A água se desloca rapidamente entre esses três compartimentos. Grandes recursos de água podem ser tirados do compartimento intracelular para o compartimento intravascular, e os grandes volumes de água podem ser armazenados no compartimento intersticial. A água no compartimento intersticial é recirculada pelo sistema linfático e acaba voltando para o compartimento intravascular.

Uma quantidade fixa de água fica nos ossos e no tecido conjuntivo denso, mas essa água é relativamente estável e não é considerada na circulação. A água é secretada por diversas células na pele, no líquido cefalorraquidiano e nos sistemas intraocular, sinovial, renal e gastrointestinal; essa água também não é considerada na circulação.

As ferramentas clínicas estão disponíveis para medir precisamente o volume de água no corpo. Um método é a espectroscopia por bioimpedância, que mede a impedância da corrente elétrica que é imperceptível para uma pessoa, para estimar a água total do corpo. O método é mais bem usado para estimar a gordura do corpo.

Os métodos para medir o volume intravascular também estão comercialmente disponíveis. Eles normalmente envolvem injetar uma concentração conhecida de moléculas rotuladas (p. ex., potássio-40 ou albumina) que continuam intravasculares por um período conhecido. O potássio é predominantemente um soluto intracelular e a albumina é predominantemente extracelular. Fazer a amostragem do sangue e calcular o volume com base na concentração diminuída do traçador injetado é bastante preciso. Esse método não é muito usado clinicamente, porque o volume da linha de base é desconhecido; mesmo se fosse conhecido, o volume intravascular seria contrátil e expansível, de modo que o volume-alvo desejado ainda não poderia ser determinado. Durante lesões e enfermidades, quando a homeostase ainda não é mantida, os valores normais podem não ser aplicáveis ou desejáveis durante a reanimação. A praticidade de medir esses espaços não foi identificada; no entanto, a pesquisa mostra que o volume extracelular de uma pessoa pode ser expandido mesmo se ela estiver intracelularmente desidratada.

Os principais eletrólitos intracelulares são o potássio e o magnésio. Intracelularmente, eles são os principais cátions, e os fosfatos e as proteínas são os principais ânions. Por outro lado, extracelularmente, o sódio é um cátion predominante; o cloreto e o bicarbonato são ânions predominantes. No plasma, dado seu teor proteico mais alto, resultado dos ânions orgânicos, as concentrações totais dos cátions são mais elevadas e as concentrações dos ânions inorgânicos são inferiores às dos fluidos intersticiais. A equação de equilíbrio de Gibbs-Donnan declara que o produto das concentrações de qualquer par de cátions e ânions difusíveis de um lado da membrana semipermeável se igualará ao produto do mesmo par de íons do outro lado. As paredes celulares são membranas semipermeáveis; o fluxo de água é determinado pelas partículas osmoticamente ativas (de ≈290 a 310 mOsm). A pressão osmótica efetiva depende daquelas substâncias que falham ao passar pelos poros da membrana semipermeável.

A unidade de mEq/L refere-se ao número de cargas elétricas; a unidade de mOsm/L refere-se ao número de partículas osmoticamente ativas, ou íons. Um miliequivalente em uma solução deve ser precisamente equilibrado pelo mesmo número de miliequivalentes de um cátion ou de um ânion. O equilíbrio afeta a direção da água à medida que a equilibra. A pressão osmótica de uma solução refere-se ao número real de partículas osmoticamente ativas presentes na solução, mas não depende das capacidades de combinação química das substâncias. Por exemplo, o cloreto de sódio é dissociado a 2 mOsm, ao passo que o sulfato de sódio (Na_2SO_4) é dissociado em três partículas, 2 mOsm de sódio e 1 mOsm de sulfato. No entanto, 1 mOsm de uma substância unida como a glicose é igual a 1 mOsm da substância.

As proteínas dissolvidas no plasma são responsáveis pela pressão osmótica efetiva entre o plasma e o fluido intersticial, frequentemente conhecida como *pressão osmótica coloide*. O sódio é bombeado para fora da célula e o potássio, para dentro da célula. Dessa forma, o sódio é o principal eletrólito responsável pela pressão osmótica, porém a glicose e a ureia, que não penetram com facilidade na membrana celular, também aumentam a pressão osmótica efetiva. A água passa pela membrana celular livremente, logo o

potássio tem um impacto importante sobre o movimento da água. No entanto, a concentração de sódio não está necessariamente relacionada com o estado do volume de LEC. Um grave déficit de volume extracelular pode ocorrer com uma concentração de baixa a alta ao longo do tempo.

O gradiente osmótico também é importante durante o controle da água. O número de partículas osmóticas é a chave, e o tamanho da partícula osmótica não interessa. Por exemplo, a transfusão de CHA realmente irá fazer com que a água passe do espaço intravascular para o espaço intersticial. Imediatamente após a transfusão de CHA, a pressão hidrostática aumenta dentro do espaço vascular e a água é empurrada para fora. Apesar de o nível hematócrito de CHA ser de 60% a 70%, as hemácias agem como uma partícula osmótica. Em função de o tamanho entre as hemácias e as proteínas no sangue ser tão significativo, poucas partículas osmóticas estão em um determinado volume de sangue em comparação com o sangue total. Portanto, a pressão osmótica intravascular é realmente reduzida após a transfusão dos CHA. Os CHA são preparados pela centrifugação das hemácias e remoção do plasma. Assim, o número de partículas osmóticas nos CHA é acentuadamente reduzido.

A diferença de tamanho entre uma hemácia e a albumina é enorme (como uma bola de futebol e um grão de areia), mas cada uma age como uma partícula osmótica. O número de bolas de futebol que podem caber em um estádio é limitado, mas o número de grãos de areia é infinitamente maior. Da mesma forma, com uma transfusão de CHA, a água é empurrada para fora do espaço intersticial ou do espaço intercelular, por causa da queda no número de partículas osmóticas ou volume.

Fluidos de Manutenção

Em pacientes cirúrgicos, a avaliação do estado intravascular é uma tarefa essencial, porém uma das mais difíceis. Os pacientes cirúrgicos têm perda de sangue decorrente do trauma, das operações e das doenças. Além disso, os déficits do volume ocorrem de perdas dos fluidos gastrointestinais em função de vômito, diarreia, sucção nasogástrica, fístulas e drenos. O fluido também se desloca do espaço intersticial por causa de queimaduras, inflamação (como na pancreatite), obstrução intestinal, infecção e sepse.

No entanto, a principal tarefa diária do atendimento ao paciente perioperatório é avaliar o estado intravascular. Ele está onde precisa estar? É mais seguro para os cirurgiões presumirem que um paciente é hipovolêmico ou hipervolêmico do que normal; a faixa normovolêmica é bem pequena. A normovolemia ocorre apenas quando os pacientes passam da hipervolemia para a hipovolemia. O fluido de manutenção deve ser constantemente ajustado, dependendo do estado atual do paciente. Os cirurgiões devem prestar atenção no estado dos fluidos de cada paciente e nas necessidades corporais, em vez de infundir o fluido de manutenção na mesma taxa.

Para o atendimento perioperatório de rotina dos pacientes prestes a submeterem-se à cirurgia eletiva, a abordagem comum é iniciar o gotejamento de manutenção de cristaloides. Entretanto, observe que os pacientes que se submetem à cirurgia no mesmo dia têm pouca necessidade de fluidos pré-operatórios. Todos os pacientes pré-operatórios são instruídos a não ingerir nenhum líquido a partir do início da noite que antecede a cirurgia, uma ordem que não resulta em nenhum problema. Lembre-se que todos estão em NPO ao dormir; as pessoas normalmente não acordam hipotensas ou com insuficiência renal. Dessa forma, para os pacientes submeterem-se a uma grande cirurgia que exige a hospitalização após a cirurgia, os fluidos IV da noite anterior não são necessários: eles normalmente receberão muitos fluidos do anestesiologista durante a cirurgia.

Em pacientes que passaram por uma colectomia, um pequeno e prospectivo estudo aleatório mostrou que a minimização de cristaloides durante a cirurgia leva a um melhor resultado; esses pacientes têm menos náusea e vômito, ficam menos tempo no hospital e sua função gastrointestinal tem um retorno mais rápido. Contudo, iniciar nesses pacientes em um fluido de manutenção é seguro, especialmente para fornecer água (Quadro 5-4). Em pacientes adultos que pesam mais de 40 kg, a regra simples para o cálculo da taxa de fluidos é de 40 mais seu peso em quilogramas; isto é, a taxa de manutenção de um paciente de 73 kg seria de 113 kg/h (73 + 40).

Quadro 5-4 Manutenção do Cálculo de Fluidos

Cálculo de Fluidos IV

- 4 mL/kg para os primeiros 10 kg
- 2 mL/kg para os próximos 10 kg
- 1 mL/kg para cada kg acima de 20 kg

Cálculo amostral para um paciente de 45 kg:

- 10 kg × 4 mL/kg = 40 mL
- 10 kg × 2 mL/kg = 20 mL
- 25 kg × 1 mL/kg = 25 mL

Taxa de manutenção = 85 mL/h

Cálculo amostral para um paciente de 73 kg:

- 10 kg × 4 mL/kg = 40 mL
- 10 kg × 2 mL/kg = 20 mL
- 53 kg × 1 mL/kg = 53 mL

Taxa de manutenção = 113mL /h

Os fluidos de manutenção não foram rigorosamente testados, de modo que o fluido ideal é desconhecido. O padrão atual é usar 5% de dextrose na água (D_5) salina seminormal (0,45%) com 40 mEq/L de potássio. A fonte da fórmula padrão permanece incerta. Para um homem de 70 kg em NPO, seria fornecido sódio e potássio, mas não é isso que uma pessoa normal precisa (Tabela 5-12). As exigências de um homem normal de 70 kg estão listadas na Tabela 5-13.

Tabela 5-12

Conteúdos da Solução de Manutenção*

COMPONENTE	TOTAL DE 24 HORAS
Água	2.760 mL
Dextrose	132 g
Sódio	11,8 g (203 mEq)
Potássio	1,9 g (53 mEq)

*Com salina seminormal D_5 com 40 mEq/L de potássio em um paciente de 70 kg por 24 horas.

Tabela 5-13

Necessidades Diárias Normais para um Homem de 70 kg/dia

COMPONENTE	TOTAL DE 24 HORAS
Água	2.000 mL
Urina	1.500 mL
Sódio	2-4 g
Potássio	100 mEq

A ingestão diária média de sal em homens norte-americanos tem sido difícil de avaliar; a média é uma estimativa de 7,8 a 11,8 g/dia. Como essa faixa não inclui o sal adicionado à mesa, ela provavelmente é subestimada. O Departamento de Agricultura dos EUA recomenda uma ingestão de sal de menos de 2,3 g/dia. A salina normal contém 9 g de cloreto de sódio em 1 litro de água. A quantidade de fluidos e eletrólitos infundidos nos pacientes com a fórmula padrão é altamente imprecisa. Acredita-se que decisão para dar D_5 no fluido de manutenção deva vir de estudos sobre jejum feitos pelos alunos de medicina de Harvard na década de 1920. Aqueles estudos descobriram que dar aproximadamente 100 g de glicose diminuía o extravasamento de proteínas na urina. A lógica para o uso de salina seminormal e 20 mEq/L de potássio é desconhecida. Uma pesquisa sobre intensivistas do atendimento crítico descobriu que a grande maioria não conhecia a ingestão diária recomendada de sódio ou potássio.

Os cirurgiões temem que um volume insuficiente de fluidos possa levar à insuficiência renal. A oligúria em um homem de 70 kg é definida como menos de 400 mL de urina produzida e excretada em um período de 24 horas. Esse é o volume mínimo exigido para manter o nitrogênio da ureia no sangue (BUN) e os níveis de creatinina, de modo que o rim possa funcionar em seu máximo. Esse volume equivale a 0,24 mL/kg/h. Historicamente, os residentes cirúrgicos foram obrigados a dar aos pacientes o fluido de

manutenção IV suficiente para produzir 0,5 mL/kg/h, provavelmente para construir uma margem de segurança para garantir o volume suficiente. Hoje, não é incomum para os residentes dar aos pacientes um *bolus* líquido de 1 litro de cristaloides para o déficit urinário de menos de 50 mL/kg/h, uma prática que geralmente leva à hidratação excessiva, mas os rins podem compensar isso. No geral, a hidratação excessiva não tem sido vista como um problema, e a anasarca tem sido vista como prejudicial; entretanto, essa visão é precisa apenas para os pacientes que não estão em ventilação. Estudos sugeriram que o excesso de fluidos pode atrasar o retorno da função intestinal.

No geral, na pós-operação, os pacientes normalmente são mais hipervolêmicos no início. Por causa do sangramento da cirurgia e da necessidade pela infusão IV, os anestesiologistas normalmente dão aos pacientes muito mais sangue e fluidos durante a cirurgia. Pelo fato de os poucos litros de sangue e fluido provavelmente não terem importância, exceto para os pacientes que perderam litros de sangue, a medida precisa é impossível; seu estado de volume tem de ser estimado. Os pacientes que perderam uma quantidade mínima de sangue durante a cirurgia eletiva que receberam litros de cristaloides e têm déficit urinário adequado necessariamente não precisam de fluidos de manutenção IV. Para os pacientes comuns na enfermaria cirúrgica, os rins em funcionamento normal geralmente não compõem nenhum erro na quantidade de sangue e de um determinado fluido. No entanto, para os pacientes da UTI em ventilação que têm graves lesões traumáticas, sepse ou perda sanguínea, há menos espaço para erros.

Para os pacientes da UTI, em geral, muito volume intravascular é melhor do que pouco. Muito volume equivale ao tempo aumentado na ventilação, de acordo com os intensivistas em prática, mas pouco equivale à insuficiência renal. A insuficiência pulmonar tem uma taxa de mortalidade associada de 20% a 25%, ao passo que a insuficiência renal tem uma taxa de mortalidade associada de 48%. Administrar o volume corretamente poderia se igualar a um número perfeito de dias na ventilação e nenhum dia na diálise.

Imediatamente após a cirurgia, as exigências do volume são muito mais diferentes do que no próximo dia. Novamente, para os pacientes da UTI, costuma ser melhor errar no lado conservador, com o volume IV pós-operatório elevado por um determinado período de tempo. A maioria dos cirurgiões não tem problema com determinados *bolus* de fluidos de 1 litro, mas têm medo de ter uma taxa IV de 500 mL por quatro horas, ainda que o volume total de fluidos seja o mesmo. Quando os fluidos são administrados como um *bolus*, o corpo tem uma tendência a ficar confuso; a liberação de hormônios flutua descontroladamente à medida que o corpo tenta compensar as grandes oscilações na pressão e no volume no sistema vascular.

Os pacientes cirúrgicos normalmente são intravascularmente hipovolêmicos, apesar de estarem excessivamente hidratados durante a cirurgia. O corpo pode ser altamente sobrecarregado por muitos litros (pelo menos de acordo aos cálculos de como boa parte do fluido pode ser infundida), mas ainda ser intravascularmente hipovolêmico. A entrada de água diária total nesses pacientes pode ser mais alta, mas determinar o volume intravascular atual é vital para tentar prever o estado do volume ao longo do tempo à medida que a água se desloca do espaço intersticial para o espaço intravascular.

A mesma taxa de manutenção ao longo dos dias pode ser problemática, sobretudo para os pacientes da UTI. Mais uma vez, determinar o estado do fluido é difícil. Os cirurgiões precisam obter o máximo de informação possível para estimar a taxa de manutenção IV. Conhecer a proporção BUN-para-creatinina é útil; geralmente, supõe-se que uma proporção mais alta que 20 esteja do lado seco, e uma proporção menor que 10, do lado molhado. Essas generalizações somente se aplicam a pacientes com função renal normal. O déficit urinário é uma excelente forma para determinar a função renal. O déficit alto significa que o corpo está tentando livrar-se da água; os cirurgiões devem auxiliar ao diminuir a taxa de fluido de manutenção. A anasarca é uma dica útil, já que é um dos sinais vitais comuns.

Em pacientes mais velhos com insuficiência cardíaca ou sepse que estão hipovolêmicos intravascularmente, a anasarca pode ser profunda. Muitos desses pacientes precisarão de mais fluidos IV, independente de ter anasarca. Para ajudar a estimar o volume vascular, a pressão venosa central e os dados dos cateteres arteriais pulmonares, se disponíveis, são úteis. No entanto, deve-se tomar cuidado ao interpretar a frequência cardíaca. A pressão venosa central, a pressão de encunhamento do cateter arterial pulmonar, o volume sistólico, o débito cardíaco e o estado do volume são mais ou menos relacionados, mas a frequência cardíaca e o volume intravascular são difíceis de relacionar. A frequência cardíaca é afetada por muitas variáveis, incluindo dor, ansiedade, níveis hormonais e temperatura.

Para os pacientes com gases no sangue arterial, a proporção PaO_2-para-FIO_2 ou P/F é extremamente útil. A proporção P/F é a proporção da concentração de oxigênio arterial para a fração do oxigênio inspirado. Em um paciente jovem e saudável sem doença cardíaca, o teor do oxigênio arterial é de aproximadamente 100; como o ar ambiente é de 0,21% de oxigênio, a proporção P/F é de aproximadamente 500 (100/0,21). Se esse mesmo paciente fosse colocado sob 100% de oxigênio, teria

um teor de oxigênio arterial de 500 e uma proporção P/F de 500. Em um paciente saudável que não tem pneumonia, sepse ou contusão pulmonar, a proporção P/F pode refletir no estado intersticial ou da água pulmonar; direcionar a taxa de manutenção será de grande ajuda. Se os pacientes têm uma taxa IV de manutenção, o cirurgião evidentemente acredita que a taxa de seu volume intravascular é ideal e que os deslocamentos de água não vistos como um problema (porque o teor de água é considerado ideal).

Nos pacientes cirúrgicos com débito urinário baixo, o erro mais comum é fornecer furosemida como um *bolus* IV. Na maioria dos pacientes, se não em todos, o débito urinário pós-operatório baixo significa que eles reduziram o fluxo sanguíneo renal por causa do volume intravascular insuficiente. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido, os rins pressentem o volume intravascular inadequado; portanto, o sistema renina-angiotensina, o ADH, o peptídeo natriurético atrial, os barorreceptores carotídeos e outros mecanismos serão ativados em um esforço para preservar a água. Se a furosemida for injetada como um *bolus*, ela envenena a alça distal de Henle, tornando-a incapaz de ser mantida na água, aumentando assim o déficit urinário. O débito urinário aumentado nos pacientes com um déficit volume intravascular piora o déficit. Um conjunto inteiro de mecanismos compensadores será ativado novamente em um esforço para preservar mais água.

O baixo débito urinário é um sinal de que a taxa de manutenção deve ser mais alta; o débito urinário alto normalmente é um sinal de que a taxa de manutenção deve ser menor. Se os cirurgiões são forçados a retirar água do corpo do paciente por causa da hipóxia potencialmente fatal, os diuréticos como dopamina ou furosemida podem ser usados em uma forma de gotejamento, o que não resulta nos efeitos colaterais tóxicos com um *bolus* de furosemida. Ainda assim, diminuir o estado do volume intravascular terá inúmeros efeitos em muitos órgãos.

Para reanimação dos pacientes, nosso conhecimento de bioquímica e fisiologia pode sugerir que um determinado fluido faria mais sentido do que o outro. Por exemplo, os fluidos como Plasma-Lyte (Normosol-R, Hospira, Lake Forest, Ill) se parecem mais com os teores dos eletrólitos no sangue do que as soluções como RL ou salina normal. As soluções que se assemelham ao soro podem ser ideais no sentido de que diminuem a chance de acidose hiperclorêmica provocada pela concentração mais elevada de cloreto na salina normal. No corpo, o Cl^- e o HCO_3^- parecem estar em equilíbrio; na presença de altos níveis de cloreto, uma acidose sem ânion *gap* irá ocorrer. Entretanto, os defensores da salina normal discutem que apesar de a acidose provocada pelo metabolismo anaeróbico não ser desejada, a acidose hiperclorêmica não é necessariamente ruim. Ela pode ajudar a liberar o oxigênio no nível tecidual da molécula de hemoglobina.

Apesar de todos os argumentos, nenhuma evidência mostra qualquer benefício clínico de uma solução de cristaloide sobre a outra. Usar o fluido mais barato e mais fácil de achar pode ser a melhor escolha. Os custos hospitalares do RL e da salina normal hoje em dia chegam a quase US$0,98 por litro; os custos do Plasma-Lyte e do Normosol-R chegam a aproximadamente US$1,49 por litro. Como a diferença no custo é bem pequena, o argumento de economia de custos provavelmente é inválido.

Os fluidos desprovidos de alguns elementos e que exigem uma substituição tardia de outros – por exemplo, o potássio – trazem à tona uma questão mais pertinente. Eles podem não ter custo-benefício no longo prazo, mesmo se forem inicialmente mais baratos. Os custos com monitoração e substituição de eletrólitos podem aumentar em quantias significativas. Como os pacientes cirúrgicos frequentemente necessitam de transfusões de sangue, os puristas desejarão o uso de cristaloides como transportadores sem cálcio, porque é temido que o cálcio provoque um coágulo no sangue nas linhas IV. O RL contém 3 mEq/L de cálcio, que irá exceder a capacidade de quelação do citrato na bolsa de sangue. Contudo, o sangue total ou os CHA misturados com um volume igual de RL não aumentam a formação de coágulo *in vitro* quando comparados com a reconstituição salina.

Glândula Adrenal

Como observado, a medula adrenal afeta o volume intravascular durante o choque ao secretar os hormônios catecóis. Eles são chamados de *catecolaminas,* pois contêm um grupo catecol derivado do aminoácido tirosina. As catecolaminas mais abundantes são epinefrina, norepinefrina e dopamina, todas produzidas a partir da fenilalanina e tirosina. O cortisol, também liberado do córtex adrenal, desempenha um papel importante na medida em que controla o equilíbrio do fluido. A aldosterona é produzida a partir do córtex adrenal e da zona glomerular em resposta ao estímulo por angiotensina II. A aldosterona é um mineralocorticoide que modula a função renal através do aumento da recuperação de sódio e da excreção de potássio. Um dos problemas no choque é que a liberação de todos esses hormônios não é infinita; ela pode ser esgotada.

Muitos outros órgãos estão envolvidos no controle de hormônios, incluindo a interface hipotalâmico-hipofisária, que leva à liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) da glândula hipófise anterior. Esse sistema é afetado por diversos fatores, incluindo pressão intravascular, volume intravascular e eletrólitos como o sódio. O aparelho justaglomerular dos rins produz a enzima renina, que gera a angiotensina I. A angiotensina I é, então, convertida a angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina localizada nas células endoteliais das artérias pulmonares. Esta regulação do estado líquido intravascular é ainda mais afetada pelos barorreceptores carotídeos e peptídeos natriuréticos atriais. Infundir ou bloquear qualquer um desses hormônios leva a mecanismos e perturbações compensadores dentro desse sistema complicado.

O sistema também é afetado por muitos outros fatores que foram descobertos recentemente e será afetado pelos outros que ainda serão descobertos. Por exemplo, o TCE mostrou que a interface hipotalâmico-hipofisária pode ser diretamente afetada por trauma mecânico ou alteração da PIC. Para esses pacientes, o tratamento torna-se difícil de controlar, porque eles passam por uma gama de respostas fisiológicas. Os pacientes que passam por hérnia cerebral vão de um estado hipertenso bradicárdico para um estado profundamente taquicárdico e hipotenso. Durante esses estados amplamente variáveis, o déficit urinário também é afetado, e o diabetes insípido (DI) pode ocorrer. Mais provavelmente, o corpo humano evolui teleologicamente para tentar reduzir o edema cerebral a todo o custo, o débito urinário de alto volume frequentemente ocorre, o que exige infusões de vasopressina. Os pacientes cujo sistema regulador não está funcionando direito ou cujas glândulas adrenais foram esgotadas, também têm uma necessidade por vasopressores de alta dose. No entanto, mostrou-se que a infusão de cortisol e hormônio da tireoide em gotejamento pode diminuir essa instabilidade e minimizar a necessidade de infusão de fluidos e pressores. Os pacientes que se submetem à hérnia cerebral ilustram a complexidade do sistema regulador; os cirurgiões devem estar cientes das mudanças que podem ocorrer a cada minuto.

A insuficiência glicocorticoide adrenal, mas não a insuficiência completa, ocorre em pacientes com função prejudicada do eixo hipotalâmico- hipofisário-adrenal. Esses pacientes produzem quantidades ilimitadas de corticosteroides. Os problemas clínicos desenvolvem-se apenas quando os pacientes são estressados por hipovolemia causada por hemorragia, início de uma infecção, medo ou hipotermia. Ao avaliar os pacientes durante uma emergência cirúrgica, a insuficiência adrenal crônica pode ser inicialmente diagnosticada após uma hipotensão intratável ser descoberta. As causas patológicas de insuficiência adrenal crônica incluem destruição autoimune da glândula adrenal e adrenalite, em que os linfócitos citotóxicos gradualmente destroem as células sintetizadoras no córtex adrenal. Os pacientes com adrenalite gradualmente desenvolvem sintomas de fadiga, inanição, perda de peso e tonteira postural. Sua principal reclamação pode ser uma vaga cãibra abdominal dolorosa, náusea e mudança nos hábitos intestinais. Os achados laboratoriais que sugerem insuficiência adrenal incluem hipercalemia, acidemia, hiponatremia e níveis de creatinina sérica elevados. O diagnóstico da insuficiência adrenal secundária para a insuficiência do órgão final é estabelecido por níveis desproporcionalmente elevados de ACTH, quando comparados com os níveis de cortisol.

Os achados clínicos em pacientes com insuficiência adrenal podem não ser específicos. Se os níveis de cortisol no plasma forem repentinamente reduzidos a zero, os pacientes terão síndrome da dor abdominal, vômito e abdome sensível que, em seguida, progridem para prostração, coma e hipotensão não responsiva à infusão de catecolamina. Os sinais e sintomas de uma redução gradual na função o cortisol incluem mal-estar, fadiga e hiponatremia e hipercalemia. Os pacientes com uma perda completa de glicocorticoides circulantes podem morrer dentro de horas após uma hipotensão irreversível.

Em pacientes gravemente doentes, estabelecer rapidamente o diagnóstico da insuficiência adrenal é difícil. Os testes laboratoriais podem confirmar que os níveis de plasma dos hormônios estão reduzidos, mas os resultados do teste levam horas para ficar prontos. Durante a espera pelos resultados, os cirurgiões tratam esses pacientes com terapia de reposição hormonal. O tratamento da deficiência glicocorticoide em adultos consiste em uma infusão IV de 100 mg de hidrocortisona, que tem um início de ação dentro de uma a duas horas e uma duração de ação de oito horas. Assim, a dose de substituição mais recomendada em adultos é de 100 mg de hidrocortisona IV, infundida a cada oito horas e, em seguida, diminuída gradualmente ao longo dos próximos dias à medida que a condição do paciente se estabiliza e os resultados do teste laboratorial ficam disponíveis.

Outros glicocorticoides usados para a terapia de substituição IV incluem metilprednisolona e dexametasona. A metilprednisolona tem um miligrama anti-inflamatório por miligrama de potência de 5 e dexametasona, 25 (relativa a 1,0 para hidrocortisona). Os pacientes cujas glândulas adrenais são destruídas também podem exigir reposição de mineralocorticoides. Os pacientes com insuficiência adrenal primária devem ser tratados com 50 a 200 μg/dia de fludrocortisona.

Hormônio Antidiurético e Água

O ADH faz com que a água seja reabsorvida e, assim, reduz o déficit urinário. A hipófise libera ADH ou arginina vasopressina (AVP). Sintetizado na região hipotalâmica, o ADH é armazenado na hipófise. A produção ou a liberação em excesso de ADH provoca hidratação em excesso: a água é mantida e, assim, os níveis de sódio são reduzidos. Como a osmolalidade sérica é predominantemente relacionada com o sódio, ela será mais baixa que o normal (285 mmol/kg) com excesso de ADH.

Um exemplo de hidratação em excesso é uma síndrome chamada de *SIADH* (síndrome do ADH inapropriado). Independentemente de estarem hidratados em excesso por conta da grande produção de ADH, os rins são sinalizados para se manter na água. Portanto, a osmolalidade urinária será alta (>300 mmol/kg), apesar de a osmolalidade sérica ser baixa. No entanto, se o ADH não for sintetizado ou liberado (p. ex., pacientes com TCE), os rins começarão a liberar volumes altos de água e a osmolalidade urinária chegará a apenas 100 mmol/kg. A desidratação resultante levará a níveis elevados de sódio sérico. Em pacientes com TCE, o desenvolvimento do DI está associado à lesão cerebral significativa e ao prognóstico ruim. Em pacientes com DI ou SIADH, o termostato ou regulador do corpo é disfuncional; é necessária muita atenção para manter o controle de volume. O tratamento dos pacientes com DI deve incluir desmopressina (DDAVP) e o tratamento dos pacientes com SIADH inclui restrição à água.

Eletrólitos

Sódio

O sódio é vital para a homeostase e a ação potencial do corpo. É a molécula predominante que controla o movimento da água para dentro e para fora do sistema vascular. A hiponatremia e a hipernatremia, altamente controladas pelo ADH, são problemas comuns em pacientes cirúrgicos. Em geral, as formas de hiponatremia e hipernatremia não são problemáticas, mas a hiponatremia é mais preocupante que a hipernatremia. Muitos dos sinais e sintomas associados a cada uma delas não são específicos; nenhum desses sinais e sintomas sozinhos levaria um médico a diagnosticar uma anormalidade sódica. Um teste de sangue sempre é necessário.

Hiponatremia

A hiponatremia pode ser branda (de 130 a 138 mEq/L), moderada (de 120 a 130 mEq/L) ou grave (<120 mEq/L). A hiponatremia branda e a hiponatremia moderada são comuns, mas raramente sintomáticas. Entretanto, a hiponatremia grave pode provocar dores de cabeça e letargia; os pacientes podem ficar comatosos ou ter convulsões, embora a hiponatremia grave crônica possa ser muitas vezes assintomática. A hiponatremia é problemática quando as células incham como resultado da habilidade reduzida do corpo para manter a osmolalidade fora das células. Normalmente, a hiponatremia é provocada por processos patológicos no cérebro ou nos pulmões.

Os pacientes com hiponatremia costumam ser hipotônicos; ocasionalmente, eles podem ser hipertônicos, com altos níveis de glicose sérica ou manitol. Na hiperglicemia grave, a osmolalidade do LEC aumenta e excede a do líquido intracelular (LIC). A razão é que a glicose penetra nas membranas celulares lentamente quando a insulina está ausente, portanto a hiperglicemia retira a água das células no LEC. A concentração do sódio sérico cai em proporção à diluição provocada pela hiperglicemia; o nível de sódio medido é reduzido por 1,6 mEq/L para cada 100 mg/dL adicional de glicose. Esse fenômeno é conhecido como *hiponatremia transicional*, porque nenhuma mudança líquida na água do corpo ocorre. Nenhuma terapia específica é necessária; as concentrações sódicas reduzidas artificialmente voltarão ao normal uma vez que o nível de glicose plasmática estiver normalizado. As fórmulas mais comuns para o sódio para o uso clínico são mostradas no Quadro 5-5.

Quadro 5-5 Equações Sódicas para Uso Clínico

Déficit de Sódio

Déficit de sódio (mEq) = (meta de [Na] − plasma [Na]) × ACT
ACT = água corporal total = peso corporal × 60%

Déficit Hídrico Livre

Déficit hídrico livre = ([Na]/140) −1) × ACT

Sódio Corrigido

Sódio corrigido = ([Na] + 0,016) × (glicose − 100)

Osmolalidade Sérica (Calculada)

(2 × [Na]) + (BUN/2,8) + (glicose/18)

Fração de Excreção de Sódio (Fr_{exc} Na)

Fr_{exc} Na = (urina [Na]) + (creatinina plasmática/plasma [Na]) + (creatinina urinária)
<1% = pré-renal (hipovolemia)
>2% = distúrbio renal intrínseco

O estado do volume de fluido do paciente é crítico durante a avaliação da hiponatremia. No geral, a hiponatremia é considerada renal ou extrarrenal. A excreção de sódio pelos rins é provocada pela insuficiência renal ou por problemas com ADH ou diuréticos. As causas extrarrenais incluem perda sódica provocada por ferimentos, queimaduras, sudorese, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, hipotireoidismo, perdas gastrointestinais e síndrome do desperdício de sal cerebral. A hiponatremia aguda também pode ocorrer caso os pacientes desidratados forem infundidos com fluidos que não contêm sódio. Em pacientes com sangramento ou que estejam intravascularmente sem água (p. ex., por causa de vômito, diarreia, pancreatite ou queimaduras), infusão IV de glicose pode causar hiponatremia rapidamente. O problema é exacerbado em pacientes hipovolêmicos porque o hipotálamo está secretando ADH em um esforço de preservar água. A resposta normal à hiponatremia é a supressão de ADH para secretar água para aumentar a concentração de sódio no soro. Dessa forma, os pacientes hiponatrêmicos devem ter níveis indetectáveis de ADH. No entanto, a liberação de ADH pode ser estimulada pela osmolalidade elevada de LEC e pelo volume reduzido de LEC. Nos pacientes hipovalêmicos, os barorreceptores também estimulam o hipotálamo a manter água pela liberação de ADH.

A diurese com furosemida ou manitol também pode causar hiponatremia, além de causar perda de líquido intravascular. Além disso, ela aumenta a perda sódica pelos rins e aumenta a liberação de ADH à medida que o corpo tenta combater a perda rápida de líquidos ao preservar água. A hiperglicemia, se for alta o suficiente para a glicose ser derramada na urina, também irá induzir uma diurese osmótica que esgota a água extracelular e leva à hiponatremia. Juntamente com a diurese, a hiperglicemia pode levar a diversos desequilíbrios nos eletrólitos envolvendo muitos mecanismos reguladores e pode provocar mudança e desequilíbrios hormonais descontrolados.

A perda renal de sódio pode levar à hiponatremia e à liberação excessiva de peptídeos natriuréticos relacionada com a lesão cerebral ou à doença. Uma condição particularmente difícil para tratar é a síndrome do desperdício de sal cerebral. Mesmo ao tratar esses pacientes com sal, os mecanismos reguladores provocam um alto débito urinário, de até 4 a 6 litros/dia, com perdas de sódio constantes na urina. Essas perdas estão relacionadas com os níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral no plasma. O sódio perdido deve ser substituído por uma linha IV ou pela ingestão enteral.

Em pacientes com uma lesão cerebral, a hiponatremia que é normalmente bem tolerada pode ser devastadora; supõe-se que ela cause inchaço intracelular cerebral à medida que a osmolalidade é reduzida. Nesses pacientes, a infusão de SHT pode ser necessária. A SHT está comercialmente disponível (em uma concentração de 3%, 5% ou de 23%). Um farmacêutico também podem fazer a fórmula da SHT em qualquer concentração desejada. Dependendo do desequilíbrio de eletrólito, as infusões de sal podem assumir diversas formas; o sódio pode ser fornecido como cloreto de sódio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio ou uma combinação desses.

Se a SHT precisar ser infundida em concentrações maiores que 5%, o caminho preferido é através de cateteres IV centrais; as concentrações mais altas podem ser cáusticas para as veias periféricas e também podem provocar dor. No geral, não mais que 10 mEq/dia de sódio deve ser fornecido. O volume de fluidos necessários deve ser levado em consideração na escolha da concentração. Se um paciente exige um grande volume de fluidos em um período de quatro horas, 0,9% de salina normal irá elevar o nível de sódio. No entanto, em pacientes hipervolêmicos, a meta é minimizar o volume infundido, de modo que uma concentração mais elevada possa ser usada, como 5%. A razão para elevar o nível de sódio lentamente é evitar a mielinólise pontina central, o que ocorre um a seis dias depois. Isso se manifesta como paralisia pseudobulbar, quadriparesia, convulsões, distúrbios de movimento e nível diminuído de

consciência.

Se a cirurgia urológica ou ginecológica for realizada com irrigação hipo-osmótica, a hiponatremia aguda pode ocorrer. Durante as ressecções endometriais e transuretrais da próstata, a intoxicação aguda da água foi relatada como uma complicação.

Em pacientes cirúrgicos da UTI, uma causa frequente de hiponatremia é a SIADH. Essa síndrome pode ser aguda ou crônica. Em pacientes hipovolêmicos, a resposta natural do corpo é liberar ADH. Se o corpo estiver euvolêmico e ainda libera ADH de maneira inadequada, o paciente tem SIADH, logo esse diagnóstico deve ser feito apenas em pacientes euvolêmicos. Dada a estranha liberação de ADH, a osmolalidade sérica frequentemente é inferior a 270 mmol/kg, porém os rins ainda excretam urina concentrada.

Um paciente hiponatrêmico com uma osmolalidade urinária de 350 mmol/kg está produzindo ADH e os rins o estão concentrando como devem; a fonte de hiponatremia normalmente é extrarrenal. Os tumores secretores de ADH (p. ex., tumores carcinoides, carcinomas pulmonares das células pequenas) podem provocar SIADH crônica. Até 35% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ativa que estão internados têm SIADH. A hiponatremia também pode ser provocada por disfunção renal em pacientes com condições que prejudicam a capacidade de reter sódio, como doença cística medular, doença renal policística, nefropatia analgésica, pielonefrite crônica e uropatia obstrutiva após síndrome da descompressão.

Hipernatremia

A hipernatremia moderada (de 146 a 159 mEq/L) é bem tolerada. As causas incluem síndromes endócrinas, em que a síntese ou liberação de ADH falha, a falha das células tubulares renais para responder ao ADH, ingestão ou infusão de sal elevada e perda de água. A hipernatremia pode ser problemática quando retira a água das células; a principal preocupação é que isso contrai as células cerebrais. Entretanto, minha experiência recente com a SHT mostrou que os níveis precisamente elevados de sódio são relativamente seguros. A SHT é usada para contrair o volume intracelular cerebral em pacientes com TCE a fim de reduzir o volume cerebral total quando o inchaço intracraniano ou efeito de massa é um fator. A resposta normal à hipernatremia é para que os rins gerem urina hiperosmolar e retenham água. A correção renal da hipernatremia depende de o paciente ter acesso à água.

Patologicamente, tanto hipernatremia quanto a hiponatremia são consideradas renais ou extrarrenais. As perdas de fluido renal são provocadas por diuréticos, pela fase poliúrica da necrose tubular aguda (NTA), ou diurese pós-obstrutiva do rim. Após a descompressão de um ureter cronicamente obstruído, as células tubulares renais parecem responder menos ao ADH. O DI nefrogênico é definido como uma capacidade prejudicada dos túbulos renais para responder ao ADH e à concentração urinária. A hipernatremia moderada desenvolve-se em pacientes com DI nefrogênico quando eles perdem água na urina diluída, apesar dos níveis de plasma elevados do ADH. Se uma infusão de ADH não aumenta a osmolalidade urinária, DI é o diagnóstico mais provável. Substâncias como lítio, gliburida, demeclociclina e anfotericina B podem provocar DI. O tratamento em pacientes com DI nefrogênico induzido por lítio é amilorida (de 5 a 10 mg ao dia).

A hipercalemia ou a hipocalemia grave também prejudicam a capacidade das células tubulares renais de absorver sódio. Os pacientes com disfunção renal de estádio final e taxas baixas de filtração glomerular podem produzir um volume fixo de 2 a 4 litros/dia de urina iso-osmótica. Em ambientes quentes e áridos, esses pacientes estão particularmente suscetíveis à desidratação e à hipernatremia.

As causas extrarrenais de hipernatremia incluem perda de água em função de vômito, diarreia, sucção do tubo nasogástrico, queimaduras, febre e problemas com níveis insuficientes de ADH. A infusão de sódio, como a SHT, também pode provocar hipernatremia; a duração depende da quantidade de cristaloides infundidos para reanimação em 24 horas. Um estudo recente sobre o uso de 5% de SHT em pacientes com trauma mostrou que os níveis de sódio chegam a mais de 150 mEq/L e permanecem elevados por dias. Por outro lado, os estudos anteriores sobre o uso de infusões de SHT a 7,5% descobriram que a duração da hipernatremia era curta. A hipernatremia transitória provavelmente foi provocada pelo uso agressivo de outros cristaloides para reanimação após a infusão de SHT, que rapidamente dilui a hipernatremia.

Ao lidar com hipernatremia, é mais uma vez importante avaliar o estado do volume; corrigir a hipernatremia depende do estado do volume. Em pacientes hipovolêmicos, compensar o déficit de volume com fluidos isotônicos é suficiente. Contudo, os pacientes não hipovolêmicos precisam de uma reposição de água livre com soluções hipotônicas. Em pacientes hipervolêmicos, os diuréticos podem ser usados, mas com cuidado. No geral, em pacientes assintomáticos, os níveis de sódio não devem ser corrigidos tão

rapidamente; fazer isso provoca edema cerebral. Em pacientes com hipernatremia aguda, a taxa normalmente não é maior que 1-2 mEq/h; com a hiponatremia crônica, não mais que 0,5 mEq/h. Os níveis de sódio não devem ser corrigidos em uma taxa maior que 8 mEq/dia. A monitoração de sódio cuidadoso e frequente é normalmente exigido.

Os pacientes com DI estão produzindo urina diluída em uma taxa de centenas de mililitros por hora. Eles devem ser tratados com DDAVP, um análogo sintético do ADH que tem uma meia-vida de diversas horas. O DDAVP aumenta o movimento da água para fora do ducto coletor, mas não tem as propriedades vasoconstritoras do ADH. Os pacientes com DI brando podem ser tratados com DDAVP intranasal e água. Pode ser administrado via oral, intranasal, SC ou IV. A dose intranasal é de 10 µg de uma a duas vezes ao dia. Em pacientes da UTI, a administração IV é preferida para controle e precisão.

Potássio

O potássio é o principal íon intracelular, e o sódio é o principal íon extracelular. A concentração normal de potássio no soro é de 4,5 mmol/L. Pequenas mudanças no soro refletem grandes mudanças intracelulares. A ingestão diária de potássio é de 50 a 100 mmol/dia. Os rins controlam a excreção diária, que variam bastante, de 20 a 400 mmol/dia. O eixo hormonal renina-angiotensina-aldosterona é o principal regulador do *clearance* de potássio. Conforme a concentração de aldosterona plasmática aumenta, a excreção de potássio também.

Hipocalemia

Os pacientes com hipocalemia têm uma concentração de potássio [K^+] inferior a 3,5 mmol/L. O resultado é a hiperpolarização do potencial de repouso da célula, que interfere na função neuromuscular. Os sintomas generalizados mais associados aos níveis séricos mais baixos incluem fatiga, fraqueza e íleo. Ocasionalmente, a rabdomiólise ocorre em pacientes cujo [K^+] cai para menos de 2,5 mmol/L. A paralisia flácida com comprometimento respiratório pode ocorrer quando [K^+] fica abaixo de 2 mmol/L.

A hipocalemia é provocada por perdas renais, perdas extrarrenais ou deslocamentos intracelulares de medicamentos ou hipertireoidismo. As perdas extrarrenais podem ser provocadas por vômito persistente, tubos gástricos, diarreia ou alta produção de fístulas entéricas ou pancreáticas. A hipocalemia é um problema comum em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que estão tomando diversos medicamentos. Também se desenvolve em pacientes tratados com diuréticos que forçam a função renal para excretar urina com uma concentração elevada de potássio. A terapia diurética a longo prazo pode produzir um equilíbrio sustentado de potássio negativo. Os pacientes com uma deficiência crônica de potássio podem desenvolver um distúrbio do ritmo cardíaco. O eletrocardiograma (ECG) dos pacientes com hipocalemia mostrará uma depressão das ondas T e das ondas U. A hipocalemia leva à arritmia cardíaca, sobretudo à taquicardia atrial com ou sem bloqueio, dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. O risco para arritmia associada à hipocalemia é mais alto em pacientes tratados com digoxina, mesmo quando as concentrações de potássio estão na faixa baixa-normal. A hipocalemia não provocada por diuréticos pode ser causada por um raro distúrbio endócrino, incluindo hiperaldosteronismo primário e tumores secretores de renina.

Tratamento da Hipocalemia Aguda

Os pacientes hipocalêmicos precisam de reposição de potássio via oral ou IV. A suplementação oral geralmente é de 40 a 100 mEq/dia, em duas a quatro doses. A taxa IV é de 10 a 20 mEq/h; se o potássio for infundido em taxas mais altas que 10 mEq/h, a monitoração cardíaca é necessária. Em situações de emergência, a taxa pode chegar a 40 mEq/h, mas uma veia central deve ser usada, porque as altas concentrações de potássio nos fluidos IV podem irritar as veias periféricas. Em pacientes com disfunção renal, cuja excreção de potássio é reduzida, a taxa IV da reposição de potássio e a dose total devem ser mais baixas.

Após o tratamento, a monitoração frequente dos níveis de potássio é necessária. Como a hipocalemia representa grandes déficits intracelulares, o reabastecimento total dos níveis corporais pode levar dias. A terapia com potássio é administrada como sal de cloreto, porque a hipocalemia é muito associada à contração na água extracelular, em que o cloreto é o ânion predominante. O potássio nos alimentos está ligado ao fosfato. Os sais de fosfato de potássio podem precisar ser administrados via IV, especialmente quando a expansão da água intracelular for antecipada. Para reduzir o risco de arritmia cardíaca séria em pacientes com doença cardíaca ou após cirurgia cardíaca que têm um nível sérico inferior a 3,5 mmol/L,

o [K^+] sérico deve ser imediatamente corrigido a um nível maior que 4,0 mmol/L. Os pacientes com perda gastrointestinal de potássio substancial e contínua exigem uma reposição extraordinária de potássio para corrigir a hipocalemia.

Os níveis de magnésio devem ser monitorados concomitantemente; a hipomagnesemia pode produzir hipocalemia refratária. O magnésio é um importante cofator para a captação de potássio e para a manutenção dos níveis intracelulares de potássio. Além disso, o magnésio suplementar reduz o risco de arritmia.

Os pacientes hipocalêmicos com acidemia concomitante são tratados com reposição de potássio, antes que seu pH seja corrigido por uma administração de bicarbonato. Os pacientes diabéticos com cetoacidose podem, inicialmente, ter um [K^+] normal, porém a hipocalemia desenvolve-se rapidamente à medida que a insulina é administrada e a glicose desloca-se para as células. Para esses pacientes, os suplementos de potássio devem ser adicionados ao fluido de reanimação uma vez que o médico esteja confiante de que a função renal é adequada. Se a hipocalemia desenvolver-se enquanto os pacientes estiverem sendo submetidos à terapia diurética, os medicamentos adicionais podem reduzir a perda renal de potássio. Por exemplo, triantereno ou espironolactona bloqueiam o efeito da aldosterona e reduzem a perda de potássio na urina.

Hipercalemia

Hipercalemia é definida como um [K^+] mais elevado que 5,0 mmol/L. Se os níveis excederem 6 mmol/L, perturbações no potencial de repouso da membrana celular ocorrem, e a despolarização e repolarização normais são prejudicadas. A causa mais comum da hipercalemia é a insuficiência renal em pacientes hospitalizados. O transporte de potássio é passivo, mas o transporte de sódio exige energia. Essa diferença através da célula é mantida pela atividade Na^+,K^+-ATPase, que exige energia. A energia está na forma de ATP celular; seus níveis são altamente variáveis em diferentes estádios de choque quando os nutrientes não estão disponíveis (sejam carboidratos ou oxigênio). Quando os níveis do ATP celular caem, a bomba de sódio é prejudicada. Se os níveis de sódio ou de potássio estão gravemente altos ou baixos, o potencial da membrana será afetado. Eventualmente, sem energia, a morte celular ocorre e o gradiente Na^+-K^+ não pode ser mantido; o gradiente sódico é necessário para manter o potencial da membrana.

O principal problema clínico é a arritmia cardíaca, que pode ser letal. A hipercalemia está associada ao pico das ondas T; a hipercalemia perigosa (de 6 a 7 mmol/L) é indicada por ondas T mais altas que as ondas R (Fig. 5-23).

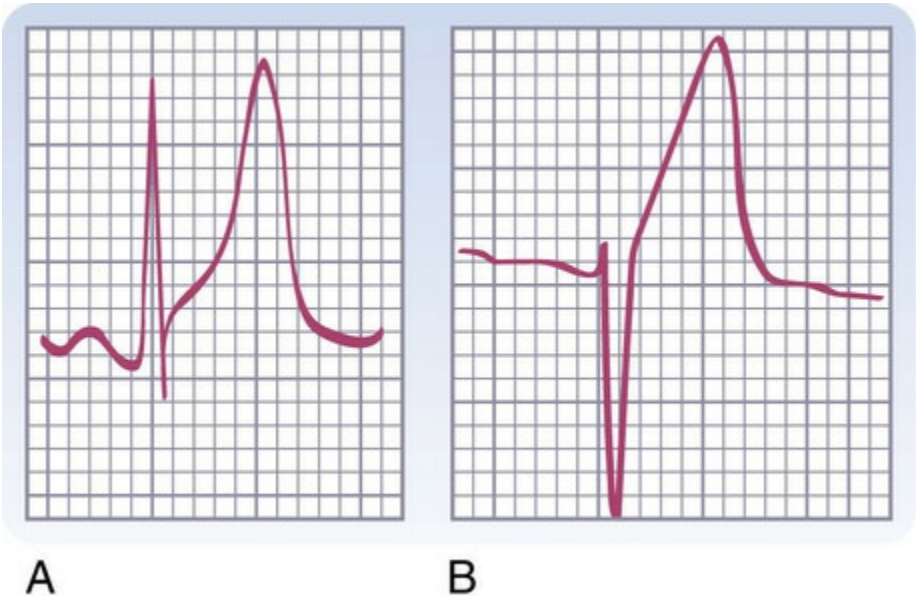


FIGURA 5-23 Mudanças eletrocardiográficas. **A,** Indicando hipercalemia. A onda T é alta, estreita e simétrica. **B,** Indicando infarto agudo do miocárdio. A onda T é alta, mas com base larga e assimétrica. (De Somers MP, Brady WJ, Perron AD, et al: The prominent T wave: Electrocardiographic differential diagnosis. Am J Emerg Med 20:243–251, 2002.)

A causa mais comum de hipercalemia é o início agudo da disfunção ou insuficiência renal. A lesão celular (p. ex., sepse ou reperfusão isquêmica) também pode liberar potássio de sua fonte intracelular, o que pode sobrecarregar a habilidade dos rins em limpar o potássio. Pelo menos 20% da função renal normal é necessária para responder ao ADH e manter os níveis de potássio normais. A reperfusão dos tecidos isquêmicos que resultam na rabdomiólise provoca níveis altos de potássio; para evitar a parada cardíaca, um *bolus* de bicarbonato de sódio IV pode ser benéfico. O bicarbonato desloca o potássio intracelularmente. Observe que os níveis da aldosterona prejudicada (como com infarto das glândulas adrenais bilaterais) podem alterar outros mecanismos renais e estimular a excreção de potássio, resultando nos níveis moderados de hipercalemia.

Os medicamentos podem ter um efeito direto nos túbulos renais e na excreção de potássio, como triantereno, espironolactona, betabloqueadores, ciclosporina e tacrolimo. Eles geralmente são um fator contribuinte, mas não uma causa primária. Succinilcolina, um agente paralítico despolarizante, é usada em pacientes com atrofia muscular a partir do desuso, repouso em cama prolongado, síndromes de desnervação neurológica, queimaduras graves, trauma muscular direto ou rabdomiólise; pode provocar hipercalemia, resultando em parada cardíaca. Ao colher amostras de sangue dos pacientes, os clínicos devem reconhecer que a hemólise pode liberar potássio, portanto os resultados do teste laboratorial podem ser ilegítimos. Se a amostra ou os resultados do teste forem suspeitos, outra amostra deve ser tirada antes que esforços drásticos sejam feitos para tratar a hipercalemia.

Tratamento da Hipercalemia

Em pacientes em risco de desenvolver arritmia cardíaca a partir da hipercalemia, as intervenções graves são úteis. O cálcio IV pode reduzir imediatamente o risco de arritmia ao antagonizar o efeito de despolarização do $[K^+]$ elevado. A infusão de bicarbonato de sódio faz o tamponamento dos prótons extracelulares e permite a transferência líquida dos prótons citosólicos pela membrana celular por meio do ácido carbônico. O deslocamento de prótons para fora da célula é associado a um deslocamento de potássio para dentro das células. A terapia com bicarbonato é mais eficiente em pacientes hipercalêmicos com acidemia metabólica. As infusões de insulina e glicose incitam um aumento na atividade Na^+,K^+-ATPase e reduzem na concentração de potássio na água extracelular à medida que este é bombeado para a célula.

Em pacientes com deficiência de aldosterona e hipercalemia, um medicamento mineralocorticoide como a 9α-fludrocortisona aumentará a excreção renal de potássio. Em pacientes com insuficiência renal aguda,

a hemodiálise é o método mais confiável para controlar a hipercalemia. Os métodos de filtração contínua limpam o K^+ em uma taxa menor do que na hemodiálise. A hipercalemia associada à disfunção renal pode ser tratada pela administração oral ou retal de sulfonato polistireno de sódio, uma resina de troca catiônica que é ligada ao potássio no lúmen intestinal. As resinas de ligação administradas de modo retal são particularmente eficazes em função de a mucosa colônica poder excretar muco com grandes quantidades de potássio. Os cirurgiões devem estabelecer claramente um processo para tratar a hipercalemia, porque os níveis de potássio que se elevam rapidamente apresentam uma ameaça imediata e exigem um desempenho rápido da terapia (Quadro 5-6). O manuseio renal disfuncional de potássio a partir da deficiência ou resistência mineralocorticoide leva à hipercalemia. A insuficiência renal é comumente associada aos defeitos tubulares e aos problemas do tratamento com potássio, juntamente com o hiperaldosteronismo. No entanto, nos pacientes com função renal normal, os níveis de avaliação da aldosterona, renina e cortisol podem ajudar a diferenciar entre a deficiência e resistência mineralocorticoide. Em pacientes com deficiência de aldosterona, a fludrocortisona é útil.

Quadro 5-6 Diretrizes para o Tratamento de Pacientes

Adultos com Hipercalemia

Primeiro: Interrompa toda a infusão de potássio

Evidência Electrocardiográfica da Parada Pendente

Perda da onda P e arrasto amplo do QRS; terapia efetiva imediata indicada

1. Infusão IV de sais de cálcio:
   10 mL de cloreto de cálcio a 10% por um período de 10 minutos
   ou
   10 mL de gliconato de cálcio a 10% por um período de três a cinco minutos
2. Infusão IV de bicarbonato de sódio: 50-100 mEq por um período de 10 a 20 minutos; benefício proporcional à extensão da acidemia pré-terapia

Evidência Eletrocardiográfica do Efeito do Potássio

Pico das ondas T; terapia imediata necessária

1. Infusão de glicose e insulina: infusão IV de 50 mL de $D_{50}W$ e 10 unidades de insulina regular; monitorar a glicose
2. Hemodiálise imediata

Evidência Bioquímica de Hipercalemia e Nenhuma Mudança Eletrocardiográfica

Terapia efetiva necessária dentro de algumas horas

1. Resinas de ligação de potássio para o trato gastrointestinal, com 20% de sorbitol
2. Promoção da caliurese pela alça diurética

$D_{50}W$, 50% de dextrose na água.

Cálcio

O cálcio, um cátion divalente, é um componente essencial de muitas reações extracelulares e intracelulares. Para os cirurgiões, isso é interessante porque é um cofator essencial na cascata de coagulação, e o cálcio ionizado intracelular (iCa^{2+}) participa na regulação da função celular neuronal, hormonal, muscular e renal. A concentração total de cálcio sérico, normalmente de 8,5 a 10,5 mg/dL, está presente em três formas moleculares: cálcio ligado à proteína, ligação de cálcio difusível para os ânions (p. ex., bicarbonato, fosfato, acetato) e cálcio livremente difusível como iCa^{2+}.

A espécie bioquimicamente ativa é o iCa^{2+}, que constitui cerca de 45% do cálcio sérico total. Mais de 80% do cálcio de ligação à proteína está ligado à albumina, portanto a concentração de cálcio total no soro irá diminuir nos pacientes com hipoalbuminemia. Fisiologicamente, o nível do cálcio plasmático total deve ser corrigido com relação ao nível de albumina. Os níveis de cálcio normal podem variar de 8,5 a 10,5 mg/dia, presumindo um nível de albumina de 4,5 g/dL. A concentração de cálcio [Ca] normalmente muda em 0,8 mg/dL para cada mudança de 1,0 g/dL na concentração de albumina plasmática. Essa fórmula

estima o nível real de cálcio plasmático total.

$$iCa^{2+} \text{ corrigido} = [Ca] \text{ total} + 0.8 \times [4.5 - \text{nível de albumina}])$$

A acidose diminui a quantidade da ligação de cálcio à albumina, ao passo que a alcalose aumenta a fração de ligação do cálcio. Uma pequena quantidade de cálcio (≈6%) está ligada aos ânions como o citrato e o sulfato. O remanescente é iCa^{2+}, que é biologicamente ativo.

O aumento na concentração de iCa^{2+} [iCa^{2+}] é controlado pelas enzimas da membrana celular que transportam o cálcio para fora da célula. Nas células musculares, o iCa^{2+} é armazenado no retículo sarcoplasmático e pode ser liberado rapidamente no LIC, onde tem o papel principal nos eventos moleculares que provocam a contração muscular. O controle firme de [iCa^{2+}] no LEC é essencial. O [Ca] sérico é controlado pela interação do hormônio da paratireoide (PTH), calcitonina e vitamina D. O PTH e a calcitonina são hormônios sujeitos à liberação reguladora por células endócrinas, ao passo que a vitamina D é consumida na dieta ou formada na pele como colecalciferol em resposta à irradiação ultravioleta. O osso contém um reservatório enorme de cálcio na forma de uma matriz de cálcio e outras moléculas. A remodelação dos sais de cálcio no osso é constante e integral para manter um [iCa^{2+}] estável no LEC. Os receptores nas membranas das células paratireoides liberam PTH quando o [iCa^{2+}] no LEC cai. O PTH ativa os osteoclastos nos ossos, que liberam o cálcio da matriz óssea estrutural. O PTH estimula as células tubulares no néfron proximal para absorver o cálcio do filtrado e excretar os fosfatos. O PTH com vitamina D aumenta a absorção de cálcio do lúmen intestinal.

A calcitonina tem os efeitos opostos no metabolismo do cálcio em comparação com o PTH. Como os níveis de calcitonina no LEC aumentam por causa de sua excreção das células do tipo C da tireoide, o [iCa^{2+}] cai à medida que mais cálcio é ligado à matriz óssea. A vitamina D circulante no sangue é convertida no fígado a 25- hidroxicolecalciferol (25-D). Então, o 25-D circulante no sangue encontra as células renais que posteriormente hidroxilam o esterol a 1,25-di-hidroxicolecalciferol (1,25-D), que é o hormônio modulador de cálcio mais potente. Em seguida, o 1,25-D aumenta o transporte de cálcio e fosfato do lúmen intestinal para o LEC intestinal. Além do mais, em conjunto com o PTH, o 1,25-D aumenta a reabsorção óssea, aumentando o [Ca] no LEC. Em resumo, inúmeros mecanismos hormonais produzem um equilíbrio de influências sobre a concentração de cálcio no LEC.

Hipocalcemia

A hipocalcemia varia de uma anormalidade bioquímica assintomática a um distúrbio potencialmente fatal, dependendo de sua duração, gravidade e rapidez de desenvolvimento. É provocada pela perda de cálcio a partir da circulação ou pela entrada insuficiente de cálcio na circulação.

A hipocalcemia aguda pode ser potencialmente ameaçadora à vida. Prejudica a despolarização da transmembrana; o [iCa^{2+}] abaixo de 0,8 mEq/L pode levar à disfunção do sistema nervoso central. Os pacientes hipocalcêmicos podem ter parestesias, espasmos musculares (incluindo tetania) e convulsões. À medida que o [iCa^{2+}] cai, os pacientes podem observar dormência, parestesias das extremidade distais e espasmos musculares dolorosos. Se os pacientes hiperventilarem, uma alcalose respiratória pode exacerbar sua condição e reduzir posteriormente o [iCa^{2+}]. A disfunção cardíaca também é comum. Os pacientes com um [iCa^{2+}] baixo podem exigir infusão IV de cálcio para restaurar a função cardíaca. Os pacientes hipocalcêmicos têm um intervalo QT prolongado nos ECG que pode progredir para completar o bloqueio cardíaco ou fibrilação ventricular.

O hipoparatireoidismo, a causa mais comum de hipocalcemia, normalmente desenvolve-se em função da cirurgia na parte central do pescoço, com ressecção radical dos cânceres da cabeça e do pescoço. Desenvolve-se em 1% a 2% dos pacientes após uma tireoidectomia total. A hipocalcemia pode ser transitória, permanente ou intermitente, como com a deficiência de vitamina D durante o inverno. O hipoparatireoidismo autoimune pode ser um defeito isolado ou ser parte da síndrome autoimune poliglandular tipo I em associação com a insuficiência adrenal e a candidíase mucocutânea; a maioria

desses pacientes tem autoanticorpos direcionados para o receptor sensor de cálcio. As causas congênitas de hipocalcemia incluem a ativação de mutações do receptor sensível ao cálcio, que restabelece a relação cálcio-PTH para um nível de cálcio sérico inferior. As mutações que afetam o processamento intracelular da molécula pré-pró-PTH podem levar ao hiperparatireoidismo, à hipocalcemia ou a ambos. Por fim, alguns casos de hipoparatireoidismo são associados à hipoplasia ou à aplasia das glândulas paratireoides; a síndrome mais conhecida é a de DiGeorge.

Pseudo-hipoparatireoidismo é um grupo de distúrbios caracterizados pela resistência pós-receptora ao PTH. Uma variante clássica é a osteodistrofia de Albright, associada à baixa estatura, fácies redonda, dedos curtos e retardo mental. A hipomagnesemia induz à resistência ao PTH e também afeta a produção de PTH. A hipermagnesemia grave (>6 mg/dL) pode levar à hipocalcemia ao inibir a secreção de PTH. Quando associada à ingestão de cálcio diminuída, a deficiência de vitamina D leva à hipocalcemia. O nível baixo de cálcio estimula a secreção de PTH (hiperparatireoidismo secundário), levando à hipofosfatemia.

Rabdomiólise e síndrome da lise tumoral provocam perda de cálcio da circulação quando grandes quantidades de fosfato intracelular são liberadas, aumentando, assim, os níveis de cálcio nos tecidos ósseo e extraesquelético. Um mecanismo semelhante provoca hipocalcemia com a administração de fosfato.

A pancreatite aguda resulta no sequestro de cálcio no abdome, provocando hipocalcemia. Após cirurgia para hiperparatireoidismo, pacientes com doença prolongada grave (p. ex., aqueles com hiperparatireoidismo secundário ou terciário que estão com insuficiência renal) podem desenvolver uma forma de hipocalcemia conhecida como *síndrome do osso faminto*, em que o cálcio sérico é rapidamente depositado no osso. A síndrome raramente é vista após a correção da acidose metabólica de longa duração ou após a tireoidectomia para o hipertireoidismo.

Diversos medicamentos (p. ex., etilenediaminetetracético [EDTA], citrato presente no sangue transfundido, lactato, foscarnet) quelam o cálcio na circulação, às vezes produzindo hipocalcemia em que o [iCa^{2+}] é diminuído, apesar de o nível de cálcio total ser normal. As metástases esqueléticas osteoblásticas extensivas (p. ex., da próstata e dos cânceres de mama), também podem causar hipocalcemia. A quimioterapia, incluindo cisplatina, 5-fluorouracil e leucovorina, provoca a hipocalcemia mediada por hipomagnesemia. A hipocalcemia após a cirurgia pode ser mediada pelo teor de citrato do sangue transfundido ou pela grande administração de fluidos e hipoalbuminemia. Em pacientes com sepse, a hipocalcemia normalmente é associada à hipoalbuminemia.

A síndrome da lise tumoral é um conjunto de anormalidades dos eletrólitos que incluem hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipercalemia. Essas anormalidades ocorrem quando a terapia antineoplásica provoca um aumento repentino na morte da célula tumoral e a liberação dos teores citosólicos. Os tumores sólidos e os linfomas foram implicados. A insuficiência renal aguda ocorre em pacientes com síndrome da lise tumoral e previne a correção espontânea das anormalidades dos eletrólitos; a diálise de emergência pode ser a única forma de corrigir as anormalidades maneira abrangente.

A hipocalcemia aguda é frequente após a reanimação do choque. Em um estudo de pacientes em estado de choque por queimadura, Wray *et al.* propuseram que um grande fator contribuinte ao desenvolvimento de hipocalcemia foram os níveis baixos de 1,25-D, talvez provocados por uma falta repentina de vitamina D na dieta. Em pacientes com pancreatite grave, especula-se que a queda no nível de cálcio seja em decorrência do cálcio extracelular ionizado que se liga às gorduras no fleimão inflamatório peripancreático. A infusão rápida de uma carga de citrato durante a transfusão de hemoderivados, especialmente os concentrados plaquetários e o PF, também pode levar à hipocalcemia grave aguda ([iCa^{2+}] <0,62 mmol/L) e à hipotensão. Os aumentos rápidos no nível de fosfato sérico podem ocorrer após administração imprópria ou dosagem em excesso de catárticos que contêm fosfato; à medida que a concentração de fosfato aumenta, a hipocalcemia grave ocorre.

Tratamento da Hipocalcemia

Os pacientes com hipocalcemia sintomática aguda (nível de cálcio <7,0 mg/dL; nível de [iCa^{2+}] <0,8 mmol/L) devem ser tratados imediatamente com cálcio IV. O gliconato de cálcio, preferido ao cloreto de cálcio, faz com que menos necrose tecidual seja extravasada, portanto deve ser administrado através da veia central. Os primeiros 100 a 200 mg de cálcio elementar (de 1 a 2 g de gliconato de cálcio) devem ser administrados em mais de 10 a 20 minutos. A administração mais rápida pode resultar em disfunção cardíaca, até mesmo em parada cardíaca. Os primeiros 100 a 200 mg devem ser seguidos por uma infusão de cálcio lenta, em uma taxa de 0,5 a 1,5 mg/kg/h. A infusão de cálcio deve continuar até que o paciente receba doses efetivas de cálcio oral e vitamina D. O cálcio para infusão deve ser diluído em salina ou na solução de dextrose para evitar irritação na veia. A infusão não deve conter bicarbonato ou fosfato,

o que pode formar um sal de cálcio insolúvel. Se a administração de bicarbonato ou fosfato for necessária, uma linha IV separada deve ser usada.

A hipomagnesemia coexistente deve ser corrigida em cada paciente. O atendimento deve ser feito em pacientes com insuficiência renal porque eles não podem excretar o excesso de magnésio. O magnésio é administrado através de infusão, iniciada com 2 g de sulfato de magnésio em 10 a 15 minutos, seguidos por 1 g/h. Em pacientes com hiperfosfatemia grave (p. ex., aqueles com síndrome da lise tumoral, rabdomiólise ou insuficiência renal crônica), o tratamento concentra-se na correção da hiperfosfatemia.

A hiperfosfatemia aguda costuma melhorar em pacientes com função renal intacta. A excreção de fosfato pode ser auxiliada pela infusão de salina, mas seja cauteloso, pois isso pode levar ao agravamento da hipocalcemia. Além disso, a acetazolamida, um inibidor de anidrase carbônica, pode ser administrada em 10 a 15 mg/kg a cada três a quatro horas. A hemodiálise pode ser necessária para pacientes com hipocalcemia e hiperfosfatemia sintomática, sobretudo se a função renal estiver comprometida. A hiperfosfatemia crônica é tratada com uma dieta baixa em fosfato e com ligadores de fosfato nas refeições.

A hipocalcemia crônica (hipoparatireoidismo) é tratada por administração oral de cálcio e, ser isso for insuficiente, com suplementação de vitamina D. O nível de cálcio sérico deve ser direcionado para aproximadamente 8,0 mg/dL. A maioria dos pacientes estará inteiramente assintomática no último nível. Uma elevação posterior levará à hipercalciúria por causa da falta de efeito do PTH nos túbulos renais. A hipercalciúria crônica carrega os riscos de nefrocalcinose, nefrolitíase e comprometimento renal.

Diversas preparações de cálcio oral estão disponíveis. O carbonato de cálcio é a fórmula mais barata, porém é muito malabsorvido, especialmente em pacientes mais velhos e naqueles com acloridria. Da mesma maneira, diversas formas de vitamina D estão disponíveis. Se as preparações de cálcio oral não puderem atingir a repleção de cálcio adequada, a vitamina D deve ser adicionada. A dosagem diária inicial comum é de 50.000 UI de 25-hidroxivitamina D (ou 0,25 a 0,5 mg de 1,25-hidroxivitamina D). As doses de cálcio e vitamina D são estabelecidas por titulação gradual. Quando a calcemia adequada é alcançada, a excreção de cálcio urinária é medida. Se a hipercalciúria for detectada, uma tiazida diurética pode ser acrescentada para diminuir a calciúria e aumentar o nível de cálcio sérico, que deve ser monitorado. Se o nível de fósforo for maior que 6,0 mg/dL quando o nível de cálcio for satisfatório, um ligante de fosfato não absorvível deve ser adicionado. Uma vez que os níveis de cálcio e de fósforo são controlados, o paciente deve ser monitorado a cada três a seis meses para ambos os níveis e para a excreção de cálcio urinário.

Uma consideração especial é necessária para o tratamento de mulheres com hipopatireoidismo que estão grávidas ou amamentando. Durante a gestação, as exigência de vitamina D aumentam gradualmente, até três vezes mais do que as exigências da pré-gestação. As doses complementares de vitamina D devem ser tituladas pelo uso frequente das medidas do nível de cálcio sérico. Após o parto, se o bebê tiver que ser alimentado com mamadeira, a dose deve ser diminuída para a dose pré-gestação. Se o bebê tiver de ser amamentado, a dose de calcitrol deve ser diminuída em 50% da dose de pré-gestação por conta de a produção de calcitriol endógeno ser estimulada pela prolactina e pela produção elevada do peptídeo relacionado com o PTH (PTHrP), que também é estimulado pela prolactina.

Diversos relatórios descreveram o controle bem-sucedido da hipocalcemia pelo uso do PTH sintético (1,34-PTH, teriparatida) através da administração SC duas vezes ao dia, com um risco menor de hipercalciúria.

Hipercalcemia

A hipercalcemia branda é suspeitada quando o nível de cálcio sério estiver na faixa de 10,5 a 12 mg/dL. Os pacientes com [Ca] sérico de 12 a 14,5 mg/dL têm hipercalcemia moderada. Os pacientes com hipercalcemia transitória geralmente são assintomáticos. Aqueles com elevações sustentadas na excreção do cálcio renal são suscetíveis ao desenvolvimento de litíase renal. Os pacientes têm hipercalcemia quando os níveis de cálcio sérico excedem 15 mg/dL; esses pacientes têm sintomas de fraqueza, estupor e disfunção do sistema nervoso central. Em pacientes hipercalcêmicos, um defeito de concentração renal também ocorre, levando à poliúria e à perda de sódio e água; muitos pacientes hipercalcêmicos ficam desidratados. A crise hipercalcêmica é uma síndrome em que os níveis de cálcio sérico total excedem 17 mg/dL; esses pacientes estão sujeitos à taquiarritmia cardíaca potencialmente fatal, coma, insuficiência renal aguda e íleo com distensão abdominal.

A causa mais comum de hipercalcemia (em 90% de todos os pacientes) é o hiperparatireoidismo primário; outras causas incluem secreção desregulada de PTH e malignidade. Os sinais e sintomas da hipercalcemia não são específicos. Normalmente, uma apresentação clínica do paciente é reconhecida

como relacionada com a hipercalcemia apenas após ter sido diagnosticada por resultados do teste de sangue. É extremamente difícil de diagnosticar a hipercalcemia somente pelo histórico do paciente.

A desmineralização óssea é encontrada em pacientes com hiperparatireoidismo grave e prolongado. A maioria dos pacientes (85%) tem um adenoma hiperfuncionante solitário em uma glândula paratireoide; o 15% restantes têm liberação excessiva de PTH como resultado da hiperplasia de todas as quatro glândulas. O PTH induz a fosfatúria e reduz a concentração de fosfato sérico; esse achado laboratorial corrobora com o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. O hiperparatireoidismo secundário, uma doença endócrina caracterizada por hiperplasia das glândulas paratireoides, desenvolve-se em pacientes com insuficiência renal crônica. A função renal diminuída resulta na síntese comprometida de 1,25-D. Embora os pacientes tenham níveis de cálcio sérico baixo, sua osteomalacia indica secreção excessiva de PTH. Para controlar os níveis de PTH elevados em pacientes com hiperparatireoidismo secundário, a remoção cirúrgica da maior parte do tecido paratireoide pode ser necessária.

A hipercalcemia humoral da malignidade (HHM) é uma síndrome clínica em que os níveis elevados de cálcio são causados pela síntese do processo tumoral. Normalmente, a HHM é aplicada com a produção tumoral excessiva do PTHrP. Entretanto, casos raros caracterizados pela produção excessiva de PTH e calcitriol também foram descritos. Os pacientes com HHM constituem cerca de 80% de todos os pacientes com hipercalcemia associada à malignidade. PTHrP e PTH compartilham o mesmo receptor, mas a apresentação clínica é diferente. Os pacientes com HHM têm um grau acentuadamente maior de excreção renal de cálcio; o PTH potencialmente estimula a reabsorção do cálcio tubular, e a hipercalciúria é menos pronunciada. O HHM normalmente é associado aos níveis baixos de calcitriol sérico; o PTH estimula a produção de calcitriol, e seu nível costuma ser elevado. O PTHrP estimula apenas a reabsorção óssea, com atividade osteoblástica muito baixa e, portanto, níveis normalmente normais de fosfatase alcalina; o PTH estimula a reabsorção e a formação óssea.

Os pacientes com HHM, em geral, têm uma doença maligna clinicamente óbvia e um prognóstico ruim. As únicas exceções para isso são os pacientes com tumores endócrinos pequenos e bem diferenciados (p. ex., feocromocitomas, tumores da ilhota celular). No entanto, esses tumores constituem pouquíssimos casos. A HHM é mais vista com os carcinomas da célula escamosa (p. ex., do pulmão, do esôfago, da cérvice, ou da cabeça e do pescoço) e com os cânceres do rim, da bexiga e do ovário. O tratamento dos pacientes com HHM é direcionado para reduzir a carga tumoral, reduzir a reabsorção osteoclástica do osso, e aumentar a excreção do cálcio através da urina.

A maioria dos casos de hipercalcemia está associada à doença de Hodgkin. A outra parte dos casos está associada ao linfoma de não Hodgkin e é causada pela produção elevada de calcitriol pelas células malignas. A hipercalcemia, geralmente, responde bem ao tratamento com corticosteroides. Diversos mielomas, linfomas e tumores sólidos metastáticos ao osso (especialmente câncer de mama, de pulmão e de próstata) provocam hipercalcemia pela atividade osteoclástica excessiva. Os medicamentos também podem provocar hipercalcemia, incluindo teofilina, lítio, diuréticos de tiazida e doses excessivamente altas de vitaminas A e D. Além disso, a hipercalcemia pode se desenvolver em pacientes jovens, normalmente ativos, com taxas altas de renovação óssea e que são repentinamente forçados à imobilidade, como durante o repouso em cama forçado após uma lesão ou enfermidade mais grave. Essa hipercalcemia decorrente da imobilização é sanada com o retorno à atividade normal.

Outra causa de hipercalcemia é a síndrome de leite em álcali, uma condição rara provocada pela ingestão de grandes quantidades de cálcio com bicarbonato de sódio. Hoje em dia, é associada à ingestão de carbonato de cálcio nas preparações de antiácido sem prescrição médica e em medicamentos usados para prevenir e tratar a osteoporose. As características da síndrome incluem hipercalcemia, insuficiência renal e alcalose metabólica. O mecanismo fisiopatológico exato é desconhecido. Em casos raros, a quantidade de cálcio ingerida pode ser de apenas 2.000 a 3.000 mg/dia, porém na maioria dos pacientes, a quantidade fica entre 6.000 e 15.000 mg/dia. O tratamento consiste em reidratação, diurese e cessação da ingestão de cálcio e antiácido. Se a diurese é impossível por causa da insuficiência renal, a diálise com uso de um dialisado com um [Ca] baixo é eficiente. A insuficiência renal normalmente cessa nos pacientes com hipercalcemia em curto prazo, mas pode persistir naqueles com hipercalcemia crônica.

Tratamento

O tratamento definitivo da hipercalcemia depende da correção do problema principal. Assim, os pacientes com hiperparatireoidismo secundário ao adenoma paratireoide ou à hiperplasia são curados por excisão do tecido paratireoide doente. Os pacientes hipercalcêmicos em uso de tiazida devem ser convertidos para terapias alternativas. Os pacientes com uma malignidade e hipercalcemia podem responder à excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia. Os pacientes sintomáticos com hipercalcemia grave relacionada

com a malignidade podem ser rápida e eficazmente tratados por infusão salina para expandir o volume intravascular, seguida pela administração de um diurético de alça (*i.e.*, furosemida) para induzir a diurese salina, com *clearance* de cálcio urinário associado. Os pacientes com hipercalcemia grave frequentemente têm um volume extracelular, portanto a infusão salina isotônica é essencial. Os pacientes hipercalcêmicos durante a insuficiência renal que não podem beneficiar-se da diurese induzida pelo medicamento podem ser tratados com hemodiálise.

A hipercalcemia grave relacionada com a liberação de cálcio do osso pelo tumor pode ser tratada pela administração de bifosfonatos. Esses medicamentos têm uma capacidade potente de reduzir a liberação de cálcio mediada por osteoclasto do osso. Diversas fórmulas de bifosfonatos estão disponíveis – em ordem de preferência, ácido zoledrônico, dissódio de pamidronato e dissódio de etidronato – e todas produzem uma redução lenta no [iCa^{2+}] ao longo de diversos dias. Em pacientes com câncer de mama metastático, bisfosfonatos dados como agentes profiláticos em longo prazo na dose normal mostraram prevenir a hipercalemia de modo eficaz.

A administração de calcitonina exógena costuma ser inicialmente eficaz em pacientes com hipercalcemia. A calcitonina, o hormônio redutor de cálcio produzido pelas células parafoliculares da glândula tireoide, induz a excreção renal de cálcio e suprime a reabsorção do osso pelos osteoclastos. No entanto, o tratamento em longo prazo frequentemente leva à taquifilaxia, possivelmente relacionada com o desenvolvimento de anticorpos para a calcitonina exógena. Os agentes quelantes (p. ex., EDTA, sais de fosfato) que ligam e neutralizam o iCa^{2+} raramente são indicados. Eles são associados às complicações da calcificação metastática, à insuficiência renal aguda e ao risco de reduzir o [iCa^{2+}] a níveis hipercalcêmicos.

Magnésio

O magnésio, um cátion essencial na célula, é o segundo ânion mais prevalente. É um cofator crítico em qualquer reação impulsionada pelo ATP, portanto as deficiências podem afetar o metabolismo. Ele também age como um antagonista do canal de cálcio e desempenha um papel-chave na modulação de qualquer atividade que envolva o cálcio, como a contração muscular e a liberação de insulina. A concentração normal de magnésio [Mg^{2+}] no plasma varia entre 1,5 e 2,0 mEq/L. Como o cálcio, ele existe em três estados: ligação à proteína (30%, ligação sobretudo à albumina), ligação aos ânions (10%) e ionizado (60%).

Menos de 1% do teor de magnésio total do corpo é encontrado no LEC. Os níveis mensurados de magnésio no plasma geralmente não refletem o teor de magnésio total no corpo. As sequelas clínicas do teor alterado de magnésio dependem mais dos níveis de magnésio no tecido do que no sangue [Mg^{2+}]. Consequentemente, é difícil relacionar de maneira consistente os sintomas aos níveis específicos de magnésio no plasma. Um método para estimar o nível de magnésio no tecido é um teste fisiológico que mede a resposta renal à carga de magnésio. Os pacientes que retêm mais de 30% de uma carga de 800 mg de magnésio IV provavelmente são deficientes em magnésio, ao passo que aqueles que retêm menos de 20% costumam ter o nível ideal de magnésio.

Os rins são responsáveis por manter o equilíbrio de magnésio ao excretar o magnésio absorvido. As formas ionizadas e de ligação de magnésio são livremente filtradas no glomérulo. O túbulo distal reabsorve 10% do magnésio filtrado e desempenha um papel importante na homeostase de magnésio independente de cálcio. A regulação hormonal da homeostase de magnésio não foi completamente determinada. PTH, glucagon e ADH aumentam a reabsorção de magnésio na alça de Henle. No túbulo convoluto distal, acredita-se que a aldosterona, o ADH e o glucagon aumentem a reabsorção de magnésio. Para manter a homeostase de magnésio, a reabsorção de magnésio varia bastante. A reabsorção fracionária do magnésio filtrado pode despencar para quase zero na presença de hipermagnesemia ou taxa de filtração glomerular reduzida. Por outro lado, em resposta ao esgotamento de magnésio ou à ingestão reduzida, a reabsorção fracionária de Mg^{2+} pode aumentar a 99,5% para minimizar as perdas urinárias.

Hipomagnesemia

Em pacientes da UTI, a prevalência de hipomagnesemia varia de 11% a 65%, mas normalmente é assintomática. Alguns estudos mostraram pouca significância de hipomagnesemia; outros estudos mostraram uma associação com a mortalidade. Qualquer associação com a mortalidade, obviamente, não é necessariamente causal, e pode meramente refletir o estado de saúde de um paciente. Os sintomas de

hipomagnesemia foram relatados em graus modestos de esgotamento, porém, no geral, os sintomas tornam-se mais comuns à medida que o [Mg^{2+}] sérico cai para menos de 1,2 mg/dL. Associar os sintomas específicos com a hipomagnesemia é difícil.

A hipocalemia é mais associada à hipomagnesemia e ocorre em 40% dos pacientes com hipomagnesemia. O contrário também é verdadeiro; 60% dos pacientes com hipocalemia são hipomagnesêmicos. Há inúmeras causas de hipomagnesemia, incluindo as perdas renal, gastrointestinal e cutânea, bem como a síndrome do osso faminto. As perdas cutâneas podem ser provocadas por queimaduras ou necrólise epidérmica tóxica. As perdas renais podem ser provocadas por diversos medicamentos, mas os mais comuns são os diuréticos.

A hipomagnesemia também provoca um distúrbio específico de desperdício de potássio renal que é refratário à suplementação de potássio até que o magnésio seja adequadamente repletado. Recentemente, o mecanismo pelo qual o esgotamento de magnésio resulta na perda de potássio renal foi elucidado. O magnésio intracelular reduzido diminui a produção de ATP. Essa produção reduzida de ATP diminuída tem um efeito negativo da atividade Na^+,K^+-ATPase por todo o corpo. O resultado é a perda de potássio intracelular, que flui seu gradiente de concentração para o túbulo e é perdido na urina.

Hipocalcemia, hiponatremia e hipofosfatemia também são comuns em pacientes com hipomagnesemia. A hipomagnesemia intracelular pode-se desenvolver em pacientes com síndrome de diarreia crônica ou naqueles que passam por terapia diurética agressiva prolongada. A deficiência de magnésio também é comum em pacientes com ingestão excessiva de álcool. Pacientes diabéticos com diurese osmótica persistente da glicosúria geralmente têm hipomagnesemia.

Tratamento

Os pacientes com hipomagnesemia sintomática devem ser tratados com magnésio IV. A fórmula mais comum é $MgSO_4$; 1 g de sulfato de magnésio contém 0,1 g de magnésio elementar. Nenhum estudo foi realizado para determinar o regime ideal para a reposição de magnésio, mas declarações de consenso sugeriram de 8 a 12 g de sulfato de magnésio nas primeiras 24 horas, seguidos de 4 a 6 g/dia por três a quatro dias para completar os depósitos do corpo. A terapia com magnésio IV é aconselhada para alguns pacientes gravemente doentes sem esgotamento de magnésio documentado. O American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) recomendam de 1 a 2 g de sulfato de magnésio como um *bolus* IV por cinco minutos para a terapia de *torsades de pointes*. Dados recentes sugeriram que o magnésio também pode desempenhar um papel na redução da lesão por reperfusão e diminuição do tamanho do infarto em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Atualmente, a AHA recomenda 2 g de $MgSO_4$ por 15 minutos, seguidos de 18 g por 24 horas em pacientes com suspeita de infarto do miocárdio que tenham hipomagnesemia.

A reposição de magnésio deve ser feita cautelosamente em pacientes com insuficiência renal. As recomendações pedem reduções de 50% a 75% nas doses. Durante as infusões, os pacientes devem ser monitorados de perto para os reflexos reduzidos do tendão profundo. Os níveis de magnésio devem ser verificados em intervalos regulares. A suplementação oral mostrou corrigir a retenção de magnésio elevado com sucesso. Os diuréticos poupadores de potássio podem ser úteis em pacientes com desperdício de magnésio renal crônico. Os diuréticos que bloqueiam o canal de sódio no túbulo convoluto distal, como amilorida e triantereno, reduzem o desperdício de magnésio em alguns pacientes. A hipomagnesemia grave (<1,0 mEq/L) exige terapia sustentada por causa do equilíbrio lento do magnésio extracelular com os depósitos intracelulares. A correção de hipomagnesemia também pode reduzir o risco de arritmia cardíaca. Frequentemente, a magnitude da deficiência de magnésio forma um paralelo com a magnitude de hipocalcemia. A hipocalcemia em pacientes com deficiência de magnésio é resistente à reposição de cálcio isolada, portanto esses pacientes devem receber magnésio concomitantemente.

Hipermagnesemia

A hipermagnesemia é uma anormalidade comum em pacientes com insuficiência renal, mas de maneira geral é incomum. A toxicidade da teofilina, agora raramente usada, era associada à hipermagnesemia. A hipermagnesemia pode ser exacerbada pela ingestão de medicamentos que contêm magnésio, especialmente os antiácidos; os sais de Epsom também contêm magnésio, assim como o citrato de magnésio, que é frequentemente usado no atendimento cirúrgico. Os altos níveis de magnésio parecem ser bem tolerados e, em geral, sem sequelas. Em um relatório, um paciente com cetoacidose com hipomagnesemia recebeu 50 g de sulfato de magnésio por seis horas, em vez dos 2 g pretendidos. Apesar de um nível de magnésio documentado de 24 mg/dL e de uma morbidade significativa a curto prazo, o

paciente recuperou-se completamente.

As doses excessivas de magnésio IV podem ser mais bem toleradas do que as doses excessivas via oral. A hipermagnesemia provocada pela ingestão oral de magnésio é incomum na presença de insuficiência renal. Um caso fatal de hipermagnesemia foi documentado em uma criança portadora de deficiência mental que recebeu magnésio para aliviar a constipação. Apesar das infusões de cálcio e da diálise, a criança morreu. A ingestão crônica de magnésio provavelmente fez a condição da criança ser refratária ao tratamento, talvez por causa de uma carga maior de magnésio total do corpo a partir da sobrecarga crônica. A hipermagnesemia também foi relatada repetidamente após o uso de enemas que contêm magnésio.

O magnésio pode bloquear a transmissão sináptica de impulsos nervosos. Ele também provoca a perda dos reflexos do tendão profundo e pode levar à paralisia flácida e à apneia. A toxicidade neuromuscular também afeta o músculo liso, resultando em íleo e retenção urinária. Nos casos de intoxicação oral, o desenvolvimento do íleo pode reduzir os períodos de trânsito intestinal, aumentando posteriormente a absorção de magnésio. A hipermagnesemia também foi relatada como causadora de um bloqueio parassimpático, o que resulta em pupilas fixas e dilatadas, imitando a herniação do tronco cerebral. Outros sinais neurológicos incluem letargia, confusão e coma.

O magnésio bloqueia o deslocamento do cálcio para as células do miocárdio e pode agir como um bloqueador do canal de cálcio. No tecido cardíaco, também bloqueia os canais de potássio necessários para repolarização. Os pacientes com hipermagnesemia podem mostrar evidência de insuficiência cardíaca. Outras manifestações de hipermagnesemia, pelo menos inicialmente, incluem bradicardia e hipotensão. Os níveis de magnésio mais elevados provocam um intervalo PR prolongado, duração de QRS elevada e um intervalo QT prolongado. Casos extremos podem resultar em bloqueio cardíaco ou parada cardíaca.

Os distúrbios metabólicos provocados por hipermagnesemia foram menos reconhecidos do que aqueles provocados por hipomagnesemia. A hipocalcemia pode ocorrer, embora seja tipicamente branda e assintomática. A hipermagnesemia sintomática, apesar da função renal normal, foi relatada com infusões de magnésio, normalmente durante o tratamento de pacientes em trabalho de parto pré-termo ou com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. As medidas de magnésio de rotina geralmente não são realizadas, embora os protocolos de infusão (uma carga de 4 a 6 g, seguida de 1 a 2 g/h) resultem em níveis de magnésio sérico de 4 a 8 mg/dL. As gestantes que têm *overdose* acidental de magnésio normalmente têm bons resultados, apesar de os níveis de magnésio chegarem a 19 mg/dL.

Tratamento

Em pacientes com hipermagnesemia e função renal intacta, interromper a infusão ou o fornecimento de magnésio irá ajudar sua recuperação. Os sais de cálcio podem reverter a hipotensão e a depressão respiratória. Os pacientes normalmente recebem de 100 a 200 mg de cálcio elementar IV por cinco a 10 minutos. Para acelerar o *clearance* renal de magnésio, os diuréticos de alça e a diurese salínica são opções intuitivas, mas nenhuma literatura apoia explicitamente seu uso.

Em pacientes gravemente doentes, os distúrbios da homeostase de magnésio podem ter efeitos drásticos na fisiologia. Contudo, esses distúrbios muitas vezes passam despercebidos. Em pacientes da UTI, a hipomagnesemia é comum e associada a resultados ruins, portanto a medida do nível de magnésio sérico deve ser uma rotina. Diferentemente do esgotamento de magnésio, a hipermagnesemia é um problema raro, mas frequentemente iatrogênico e fatal.

Em pacientes com insuficiência renal, a diálise corrige rapidamente a hipermagnesemia e é a única maneira de reduzir os níveis mais agudos de magnésio. O uso agressivo da diálise por melhorar a sobrevida. Em pacientes com disfunção renal grave, a diálise oferece uma modalidade para liberar o magnésio rapidamente. Tanto a diálise quanto a hemodiálise do peritônio são eficazes para reduzir os níveis de magnésio. A hemodiálise intermitente corrige a hipermagnesemia com mais rapidez do que a diálise do peritônio ou a terapia de reposição renal contínua.

Leituras sugeridas

Awad, S., Allison, S. P., Lobo, D. N. The history of 0.9% saline. *ClEm Nutr*. 2008; 27:179–188. *Resumo de como a salina foi desenvolvida, observando a ausência da ciência por trás de seu desenvolvimento.*

Bickell, W. H., Wall, M. J., Jr., Pepe, P. E., et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994; 331:1105–1109. *Um estudo clássico, provavelmente o documento mais consultado sobre trauma, mostrando que apesar de os*

pacientes serem hipotensos na área após a lesão do torso por penetração, tratá-los com soluções cristaloides resultou em um resultado pior, e a não infusão de fluidos, em um resultado melhor.

Cohn, S. M., Nathens, A. B., Moore, F. A., et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*. 2007; 62:44–54. *Estudo prospectivo multicêntrico usando sete ocupados centros de trauma nível I para determinar a utilidade da mensuração da oxigenação do tecido. Ele mostrou que essa ferramenta não invasiva, que se liga ao músculo tênar, relaciona-se bem com o excesso da base e pode prever o resultado ruim. No entanto, o estudo selecionou os pacientes mais gravemente feridos com sangramento exigindo transfusões; a habilidade de prever que esses pacientes não teriam um bom resultado era óbvia. Também foi mostrado que o número de pacientes que desenvolveu insuficiência múltipla dos órgãos foi pequeno.*

Committee on Fluid Resuscitation for Combat and Casualties. *Fluid resuscitation: State of the science for treating combat casualties and civilian injuries. Report of the Institute of Medicine*. Washington, DC: National Academy Press; 1999. *Considerado um documento em branco pelo Instituto de Medicina, foi considerado radical por não ter recomendado o Ringer lactato como o fluido de escolha para civis e militares. Recomendam-se a salina hipertônica e a pesquisa adicional para eliminar o lactato d-isômero do Ringer lactato e para investigar outros metabólitos, como as cetonas, como uma alternativa.*

Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., et al. A comparison of albumEm and saline for fluid resuscitation Em the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256. *Estudo multicêntrico prospectivo desenvolvido para mostrar que a albumina é segura na unidade de tratamento intensivo. No entanto, foi usada albumina a 4% e demonstrado que o resultado não foi diferente.*

Fluid resuscitation of combat and casualties. Conference proceedings. Junho de 2001 e outubro de 2001. *J Trauma*. 2003; 54(Suppl):S1–S234. *Todo esse complemento resume a lógica para as mudanças recomendadas para o tratamento das casualidades de combate.*

Holcomb, J. B., Jenkins, D., Rhee, P., et al. Damage control resuscitation: Directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007; 62:307–310. *Esse documento descreve a evolução da reanimação pelo controle de danos e a lógica por trás da recomendação da hipotensão permissiva, redução do uso de cristaloide, uso de salina hipertônica e uso agressivo frequente de hemoderivados para melhores resultados.*

Moore, E. E., Moore, F. A., Fabian, T. C., et al. PolyHeme Study Group: Human polymerized hemoglobEm for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: The USA multicenter trial. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:1–13. *Estudo mostrando que a hemoglobina artificial feita de sangue humano vencido pode ser usada com segurança como uma reposição de sangue no campo e no hospital.*

Plurad, D., Martin, M., Green, D., et al. The decreasing incidence of late post-traumatic acute respiratory distress syndrome: The potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma*. 2007; 63:1–7. *Esse documento mostra a incidência reduzida de SDRA no trauma e sua associação com o uso diminuído de cristaloide.*

Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W., et al. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*. 2009; 66:S69–S76. *Descreve a utilidade da prática de transfusão do sangue total descoberta pelos militares.*

Velmahos, G. C., Demetriades, D., Shoemaker, W. C., et al. End points of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? Um estudo aleatório prospectivo. *Ann Surg*. 2000; 232:409–418. *Excelente estudo mostrando de uma maneira prospectiva que aumentar a distribuição de oxigênio por um teor elevado e pelo débito cardíaco não melhora a sobrevida dos pacientes com trauma na unidade de tratamento intensivo.*

Referências bibliográfica

1. Hughes, J. T. Miraculous deliverance of Anne Green: An Oxford case of resuscitation in the seventeenth century. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285:1792–1793.
2. O'Shaughnassy, W. B. Experiments on the blood in cholera. *Lancet*. 1831; 32:490–495.
3. Crile, G. W. *An experimental research into surgical shock*. Philadelphia: JB Lippincott; 1899.
4. Cannon, W. B. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol*. 1914; 33:356–372.

5. Blalock, A. Experimental shock: The cause of low blood pressure caused by muscle injury. *Arch Surg*. 1930; 20:959–996.
6. Wiggers, C. J. The present status of shock problem. *Physiol Rev*. 1942; 22:74–123.
7. Awad, S., Allison, S. P., Lobo, D. N. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr*. 2008; 27:179–188.
8. O'Shaughnessy, W. B. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenated salts into the venous system. *Lancet*. 1831; 17:366–371.
9. Ringer, S. Concerning the Influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. *J Physiol*. 1882; 3:380–393.
10. Brasel, K. J., Guse, C., Gentilello, L. M. Heart rate: Is it truly a vital sign? *J Trauma*. 2007; 62:812–817.
11. Ley, E. J., Salim, A., Kohanzadeh, S. Relative bradycardia in hypotensive trauma patients: A reappraisal. *J Trauma*. 2009; 67:1051–1054.
12. Bruns, B., Lindsey, M., Rowe, K. Hemoglobin drops within minutes of injuries and predicts need for an intervention to stop hemorrhage. *J Trauma*. 2007; 63:312–315.
13. Riordan, W. P., Jr., Norris, P. R., Jenkins, J. M. Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients. *J Surg Res*. 2009; 156:283–289.
14. Eastridge, B. J., Salinas, J., McManus, J. G. Hypotension begins at 110 mm Hg: Redefining "hypotension" with data. *J Trauma*. 2007; 63:291–297.
15. Bruns, B., Gentillelo, L., Elliot, A. Prehospital hypotension redefined. *J Trauma*. 2008; 65(6):1217–1221.
16. Martin, J. T., Alkhoury, F., O'Connor, J. A. Normal vital signs belie occult hypoperfusion in geriatric trauma patients. *Am Surg*. 2010; 76:65–69.
17. Grocott, M. P., Martin, D. S., Levett, D. Z. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*. 2009; 360:140–149.
18. Cureton, E. L., Kwan, R. O., Dozier, K. C. A different view of lactate in trauma patients: Protecting the injured brain. *J Surg Res*. 2010; 159:468–473.
19. Reynolds, P. S., Barbee, R. W., Ward, K. R. Lactate profiles as a resuscitation assessment tool in a rat model of battlefield hemorrhage resuscitation. *Shock*. 2008; 30:48–54.
20. Bilello, J. F., Davis, J. W., Lemaster, D. Prehospital hypotension in blunt trauma: Identifying the "crump factor.". *J Trauma*. 2009.
21. Sperry, J. L., Frankel, H. L., Nathens, A. B. *Characterization of persistent hyperglycemia: What does it mean postinjury? J Trauma*. 2009; 66:1076–1082.
22. Inaba, K., Teixeira, P. G., Rhee, P. Mortality impact of hypothermia after cavitary explorations in trauma. *World J Surg*. 2009; 33:864–869.
23. Beilman, G. J., Blondet, J. J., Nelson, T. R. Early hypothermia in severely injured trauma patients is a significant risk factor for multiple organ dysfunction syndrome but not mortality. *Ann Surg*. 2009; 249:845–850.
24. Boffard, K. D., Riou, B., Warren, B. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005; 59:8–15.
25. Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005; 352:777–785.
26. Velmahos, G. C., Demetriades, D., Shoemaker, W. C. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000; 232:409–418.
27. Madigan, M. C., Kemp, C. D., Johnson, J. C. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: Are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma*. 2008; 64:280–285.
28. Noakes, T. D. How did A V Hill understand the VO2max and the "plateau phenomenon?" Still no clarity? *Br J Sports Med*. 2008; 42:574–580.
29. Palizas, F., Dubin, A., Regueira, T. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: A multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2009; 13:R44.
30. Cohn, S. M., Nathens, A. B., Moore, F. A. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*. 2007; 62:44–54.
31. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36:296–327.
32. Bickell, W. H., Wall, M. J., Jr., Pepe, P. E. Immediate versus delayed fluid resuscitation for

hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994; 331:1105–1109.
33. Eiseman, B., Beart, R., Norton, L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*. 1977; 144:323–326.
34. Demetriades, D., Kimbrell, B., Salim, A. Trauma deaths in a mature urban trauma system: is "trimodal" distribution a valid concept? *J Am Coll Surg*. 2005; 201:343–348.
35. Englehart, M. S., Cho, S. D., Morris, M. S. Use of leukoreduced blood does not reduce infection, organ failure, or mortality following trauma. *World J Surg*. 2009; 33:1626–1632.
36. Rhee, P., Morris, J., Durham, R. Recombinant humanized monoclonal antibody against CD18 (rhuMAb CD18) in traumatic hemorrhagic shock: Results of a phase II clinical trial. Traumatic Shock Group. *J Trauma*. 2000; 49:611–619.
37. Todd, S. R., Kao, L. S., Catania, A. Alpha-melanocyte stimulating hormone in critically injured trauma patients. *J Trauma*. 2009; 66:465–469.
38. Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties. *Fluid resuscitation: State of the science for treating combat casualties and civilian injuries. Report of the Institute of Medicine*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
39. Gao, J., Zhao, W. X., Xue, F. S. Effects of different resuscitation fluids on acute lung injury in a rat model of uncontrolled hemorrhagic shock and infection. *J Trauma*. 2009; 67:1213–1219.
40. Fluid resuscitation of combat casualties. Conference proceedings. June 2001 and October 2001. *J Trauma*. 2003; 54(Suppl):S1–S234.
41. Holcomb, J. B., Jenkins, D., Rhee, P. Damage control resuscitation: Directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007; 62:307–310.
42. Teixeira, P. G., Oncel, D., Demetriades, D. Blood transfusions in trauma: Six-year analysis of the transfusion practices at a Level I trauma center. *Am Surg*. 2008; 74:953–957.
43. Plurad, D., Martin, M., Green, D. The decreasing incidence of late post-traumatic acute respiratory distress syndrome: The potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma*. 2007; 63:1–7.
44. Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*. 2009; 66:S69–S76.
45. Perkins, J. G., Cap, A. P., Spinella, P. C. An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients. *J Trauma*. 2009; 66:S77–S84.
46. Stinger, H. K., Spinella, P. C., Perkins, J. G. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*. 2008; 64:S79–S85.
47. Zink, K. A., Sambasivan, C. N., Holcomb, J. B. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg*. 2009; 197:565–570.
48. Dente, C. J., Shaz, B. H., Nicholas, J. M. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009; 66:1616–1624.
49. Inaba, K., Branco, B. C., Rhee, P. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg*. 2010; 145:899–906.
50. DuBose, J. J., Kobayashi, L., Lozornio, A. Clinical experience using 5% hypertonic saline as a safe alternative fluid for use in trauma. *J Trauma*. 2010; 68:1172–1177.
51. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.
52. Martin, M., Salim, A., Murray, J. The decreasing incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome after injury: A 5-year observational study. *J Trauma*. 2005; 59:1107–1113.
53. Moore, E. E., Moore, F. A., Fabian, T. C. Human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:1–13.
54. Cruz, R. J., Jr., Harada, T., Sasatomi, E. Effects of ethyl pyruvate and other α-keto carboxylic acid derivatives in a rat model of multivisceral ischemia and reperfusion. *J Surg Res*. 2011; 165:151–157.
55. Lin, T., Chen, H., Koustova, E. Histone deacetylase as therapeutic target in a rodent model of hemorrhagic shock: Effect of different resuscitation strategies on lung and liver. *Surgery*. 2007; 141:784–794.
56. Alam, H. B., Bice, L. M., Butt, M. U. Testing of blood products in a polytrauma model: Results of

a multi-institutional randomized preclinical trial. *J Trauma*. 2009; 67:856–864.
57. Alam, H. B., Shuja, F., Butt, M. U. Surviving blood loss without blood transfusion in a swine poly-trauma model. *Surgery*. 2009; 146:325–333.
58. Alam, H. B., Casas, F., Chen, Z. Development and testing of portable pump for the induction of profound hypothermia in a swine model of lethal vascular injuries. *J Trauma*. 2006; 61:1321–1329.

CAPÍTULO 6

Metabolismo em pacientes cirúrgicos

Ahmed Al-Mousawi, Noe A. Rodriguez and David N. Herndon

REQUISITOS NUTRICIONAIS
AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO NUTRICIONAL
SUPORTE NUTRICIONAL
PRINCÍPIOS QUE ORIENTAM AS VIAS DE NUTRIÇÃO
CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS
RESUMO

O metabolismo envolve uma série diversificada de processos químicos necessários para manter a vida e possibilitar o crescimento, recuperação, desenvolvimento, reprodução, homeostasia e adaptação e resposta ao ambiente. Através de vias metabólicas altamente eficientes, os nutrientes são absorvidos, transformados e decompostos para liberar energia. O status nutricional de uma pessoa depende de uma dieta adequada, do funcionamento do trato alimentar e das condições fisiológicas. Em pacientes cirúrgicos e criticamente doentes, os processos metabólicos e nutricionais podem ser comprometidos como consequência de fatores ambientais, patológicos ou traumáticos, levando a uma necessidade de suplementação nutricional para possibilitar a cura e a recuperação. O desenvolvimento e a implementação do suporte nutricional representa um dos principais avanços do último século, que levou a resultados melhores na cirurgia e cuidados com os pacientes.

Nas últimas décadas, houve um grande progresso no nosso entendimento da resposta fisiológica à lesão, melhorando o foco na nutrição e no cuidado cirúrgico aprimorado. O catabolismo da proteína do músculo esquelético foi reconhecido como um fator importante, que contribui para os resultados adversos após cirurgias e traumas significativos. Em 1905, Sneve[1] descreveu a resposta catabólica como a exaustão metabólica e o emaciamento observado nos pacientes de queimadura. Cuthbertson[2] estudou os efeitos das fraturas de ossos longos em modelos animais, classificando as respostas fisiológicas metabólicas em duas fases: a fase da maré inicial e a fase de fluxo. A primeira ocorre nas primeiras horas depois da lesão, geralmente dura dois ou três dias e é distinguida pela redução no consumo de oxigênio (Vo_2), tolerância à glicose, débito cardíaco e taxa metabólica basal. A última normalmente inicia vários dias depois da lesão, dura dias a semanas e caracteriza a decomposição catabólica do músculo esquelético, equilíbrio negativo do nitrogênio, hiperglicemia e aumento do débito cardíaco, do Vo_2 e da frequência respiratória.

Em 1953, Cope *et al.*[3] correlacionaram a fadiga muscular após a lesão térmica com um aumento mensurável na taxa metabólica. O livro de Moore, em 1959,[4] propôs o uso da alimentação contínua para atenuar a proteólise e o catabolismo muscular observado após um trauma. Estabelecendo a possibilidade da nutrição parenteral (NP) de longo prazo no final da década de 1960, Dudrick[5] reconheceu que pacientes cirúrgicos desnutridos com um déficit de proteína preexistente apresentavam um risco elevado de complicações.

Então, foi mostrado que a resposta hipermetabólica observada em pacientes com queimaduras significativas resultava em parte de um aumento nos níveis séricos de catecolaminas e que a resposta metabólica poderia ser atenuada pela temperatura ambiente e meios farmacológicos. Estudos adicionais

mostraram que traumas e queimadura graves levavam a uma resposta hipercatabólica, com efeitos prejudiciais em vários órgãos, e que a resposta inflamatória contribui para o hipermetabolismo e o catabolismo subsequente, observado após uma lesão grave (Fig. 6-1).[6] A modulação dessa resposta hipermetabólica através das intervenções farmacológica e nutricional, a alteração no ambiente e os aprimoramentos no controle cirúrgico são os pilares do cuidado cirúrgico avançado.

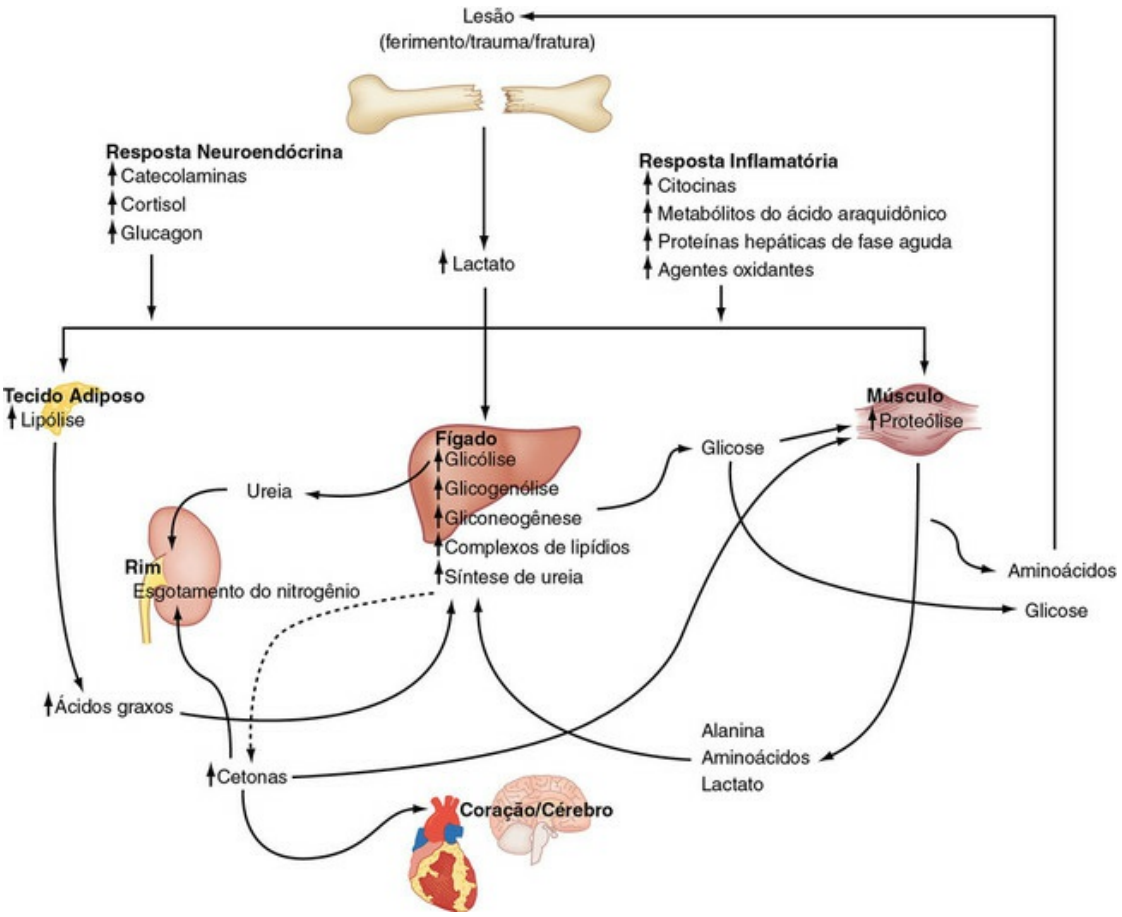


FIGURA 6-1 Resposta metabólica à lesão e ao trauma.

Embora seja amplamente citada, a descrição clássica da resposta de maré e fluxo pode não ser adequada para pacientes criticamente doentes em um ambiente moderno de terapia intensiva. Foi proposta uma descrição refinada para esses pacientes, que podem sofrer insultos adicionais de múltiplas operações ou de surtos repetidos de sepse (Fig. 6-2). A descrição clássica também pode simplificar demais a série de respostas ocorridas; elas não são completamente entendidas, particularmente na fase do fluxo prolongado, que inclui uma resposta aguda de curto prazo e uma resposta adaptativa prolongada.

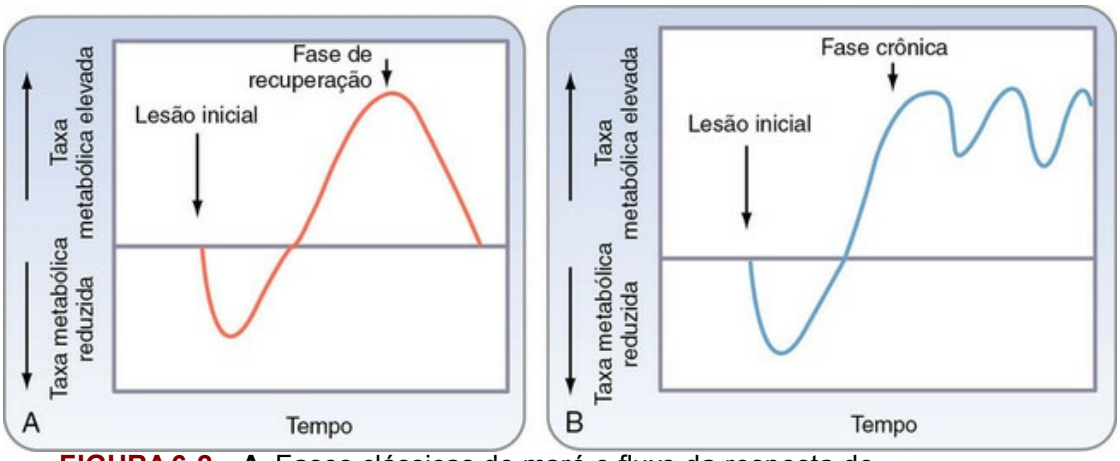


FIGURA 6-2 **A**, Fases clássicas de maré e fluxo da resposta de estresse agudo. Inicialmente, a taxa metabólica diminui abaixo do normal e depois aumenta para níveis supranormais antes de voltar ao normal. **B**, Maré e fluxo revisados. Na população de pacientes cronicamente doentes na terapia crítica, o padrão clássico de maré e fluxo é alterado. Episódios recorrentes de sepse e outros estímulos pró-inflamatórios resultam na demanda metabólica flutuante, que permanece cronicamente elevada. (Adaptado de Ball S, Baudouin SV: Endocrine disorders in the critically ill: The endocrine response to critical illness. Em Hall GM, Hunter JM, Cooper MS [eds]: Core topics in endocrinology in anaesthesia and critical care, Cambridge, England, 2010, Cambridge University Press, pp 126–131.)

A resposta metabólica à lesão tem como objetivo restaurar a homeostasia. Ela é caracterizada por alterações no fluxo dos substratos entre os órgãos, aumentando o suprimento de glicose e aminoácidos para o ferimento ou o local da lesão, a fim de facilitar o reparo e a cura. Mediadores neuroendócrinos e inflamatórios da resposta de estresse induzem mudanças como a proteólise do músculo, levando à liberação de aminoácidos (principalmente alanina e glutamina). Elas são necessárias para a síntese de proteína no local da lesão e também são convertidas em glicose pela gliconeogênese hepática. A glutamina serve como combustível para o intestino e é convertida em alanina e amônia, que são usadas pelo fígado ou convertidas em ureia. O hipermetabolismo resulta em pacientes criticamente doentes quando a resposta metabólica é grave e prolongada, junto com uma circulação hiperdinâmica, catabolismo muscular, perda elevada de nitrogênio e intolerância à glicose.

Requisitos nutricionais

O principal objetivo do suporte nutricional é fornecer um suprimento de energia adequado e todos os nutrientes necessários para suportar a vida e as funções. Os nutrientes na dieta exigem ingestão, digestão, absorção e regulação antes que os substratos liberados sejam usados, armazenados ou gastos na energia. Os principais componentes da dieta são carboidratos, lipídios e proteínas (Fig. 6-3). Como fonte de caloria, 1 g de carboidrato produz 3,4 kcal (16 kJ) de proteína e 4 kcal (17 kJ) produzem 9 kcal (37 kJ) de gordura. As preferências do combustível variam nos diferentes tipos de células; os eritrócitos e neurônios usam a glicose preferencialmente, os miócitos musculares e cardíacos também podem usar a gordura e os enterócitos e linfócitos podem metabolizar o aminoácido glutamina. A adaptação aos diferentes combustíveis pode ocorrer em circunstâncias de inanição.

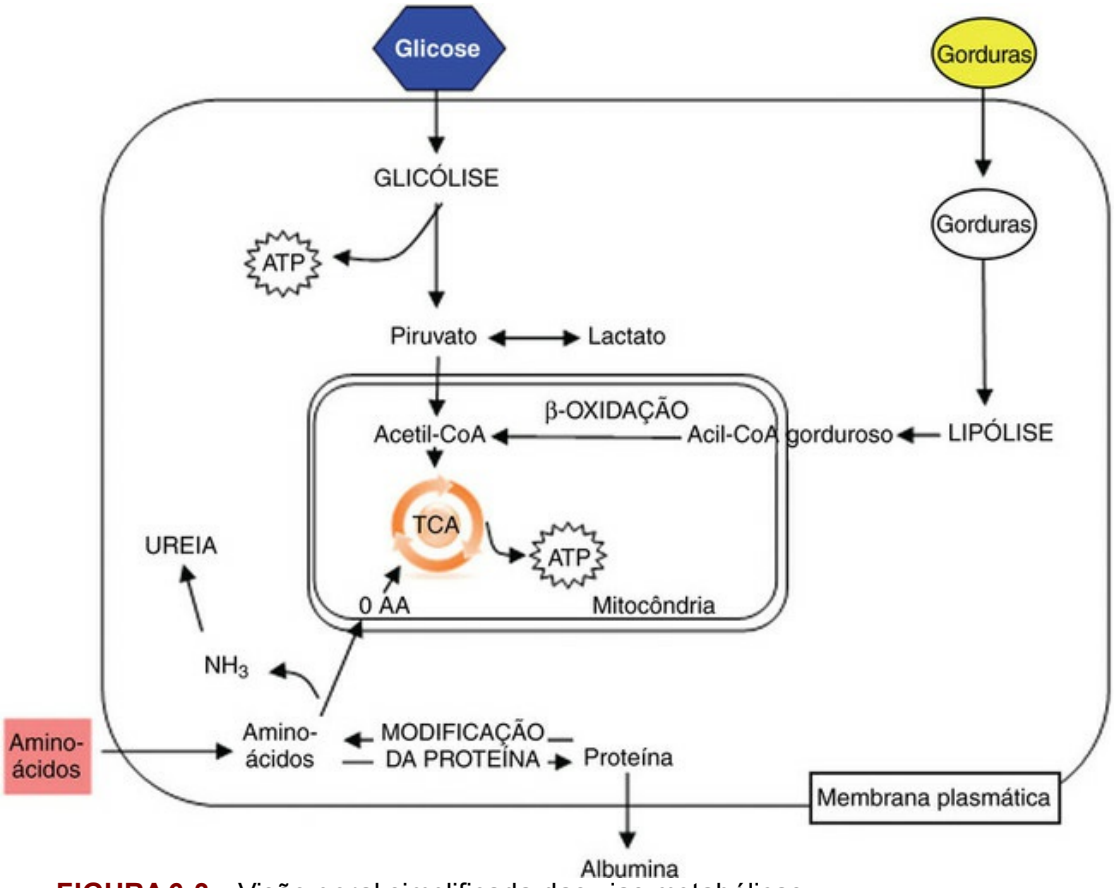


FIGURA 6-3 Visão geral simplificada das vias metabólicas.

No nível celular, a adenosina trifosfato (ATP) é a principal fonte de energia que orienta as reações e os processos metabólicos. A hidrólise das três ligações de fosfato de alta energia com a molécula libera uma energia química que serve de combustível para o trabalho celular. Um suprimento contínuo de ATP é necessário; ele é sintetizado pelas reações que usam glicose, aminoácidos e ácidos graxos para fosforilar e reciclar o ATP da adenosina difosfato e monofosfato.

A glicólise é a via metabólica que produz energia dentro das células, que converte a glicose (seis átomos de carbono) em piruvato (três átomos de carbono), com a produção global de ATP e nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma reduzida: NADH). Em células com mitocôndrias e oxigênio suficiente, o piruvato é metabolizado em dióxido de carbono por meio do metabolismo aeróbico, mas se as mitocôndrias ou o oxigênio estiverem ausentes, a glicólise ocorre de maneira anaeróbica, produzindo lactato. O metabolismo anaeróbico ocorre nas células durante os estados de hipoperfusão, nas células musculares durante episódios de atividade elevada e nas células sem mitocôndrias como os eritrócitos, nos quais a glicólise anaeróbica é a única via produtora de energia.

A fosforilação do ATP ocorre no citoplasma celular durante a glicólise (fosforilação anaeróbica, no nível do substrato) e nas mitocôndrias no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). A fosforilação oxidativa do NADH e do succinato, produtos do ciclo do TCA, produz mais ATP dentro das mitocôndrias através da respiração aeróbica, uma via mais eficiente do que a glicose anaeróbica. Duas moléculas de piruvato são produzidas a partir de cada molécula de glicose que entra em glicólise, produzindo duas moléculas de ATP. Em comparação, uma única molécula de glicose produz aproximadamente 32 moléculas de ATP através da glicólise, a oxidação subsequente do piruvato na coenzima A do acetil (acetil-CoA), e progride para o ciclo do TCA, que termina com a fosforilação oxidativa dos produtos.

A lipólise envolve a hidrólise do triacilglicerol (TAG) armazenado no tecido adiposo para liberar ácidos graxos e glicerol. Embora o glicerol possa ser usado pelo fígado para sintetizar a glicose, os ácidos graxos não podem ser usados para sintetizá-la em seres humanos. Como resultado, a proteólise ocorre durante períodos de estresse ou inanição prolongada após o esgotamento dos depósitos de glicogênio, principalmente pela degradação da proteína muscular, mas também dos órgãos sólidos, para manter a homeostasia da glicose.

A β-oxidação é a degradação oxidativa de ácidos graxos saturados, onde duas unidades de carbono são

sequencialmente removidas para formar o acetil-CoA e as moléculas de doador do elétron (NADH e $FADH_2$ [flavina adenina dinucleotídeo, forma reduzida]) usadas para gerar mais ATP através da fosforilação oxidativa. As gorduras representam uma densa fonte de calorias porque esse processo tem uma produção de energia extremamente alta, onde 129 moléculas de ATP são formadas a partir de uma molécula do ácido graxo típico palmitato.

Metabolismo do Carboidrato

Os carboidratos são fontes importantes de calorias e se dividem em quatro grupos: carboidratos simples, que incluem monossacarídeos (uma unidade de açúcar) e dissacarídeos (duas unidades de açúcar); e os carboidratos complexos, que incluem os oligossacarídeos (três a dez unidades de açúcar) e polissacarídeos (> dez unidades de açúcar).

A digestão do carboidrato começa na boca com a ação da amilase salivar, que hidrolisa as ligações de polissacarídeos nas moléculas de amilose e amilopectina que constituem o amido. A decomposição continua no intestino pela ação da amilase pancreática e das enzimas sacarose, lactase, maltase e isomaltase das células epiteliais intestinais, para produzir monossacarídeos. As bactérias na flora intestinal normal possibilitam a decomposição de certos polissacarídeos e amidos, os quais os seres humanos não têm enzimas para digerir, e ajudam a impedir a invasão de cepas patogênicas no intestino.

Os produtos da digestão intestinal produzem os monossacarídeos glicose, frutose e galactose. Esses açúcares são rapidamente absorvidos e transportados para o fígado. Aproximadamente 90% da glicose venosa portal são removidos do sangue pelos hepatócitos por meio da difusão facilitada pelo transportador. As moléculas do transportador no domínio sinusoidal dos hepatócitos são capazes de ligar e transferir os açúcares para o citoplasma.

O glicogênio é a forma armazenada do carboidrato no fígado e no músculo esquelético. O fígado cumpre uma função nos processos que sintetizam e degradam o glicogênio (glicogênese e glicogenólise) e na síntese endógena da glicose (gliconeogênese). O glicogênio pode ser armazenado no fígado em até 65 g/kg de tecido e é armazenado no músculo para seu uso exclusivo. A síntese hepática do glicogênio começa com um núcleo composto de proteína de alta densidade (glicogenina) e a ação de uma enzima que determina a taxa, o glicogênio sintase. Essa enzima é ativada pela insulina e a glicose, ambas elevadas no estado pós-prandial, levando ao alongamento da cadeia de glicogênio pela adição de unidades de glicose. Por outro lado, o glicogênio sintase é inibido pelo glucagon e a epinefrina. Durante o jejum, a glicogenólise leva à liberação de glicose, com a enzima limitadora da taxa glicogênio fosforilase ativada pelo glucagon e a epinefrina e inibida pela insulina. Os depósitos de glicogênio são esgotados dentro de 48 horas de jejum e os depósitos de proteína no corpo devem ser mobilizados para manter o suprimento de glicose adequado para o cérebro.

Além da glicogenólise, os níveis de glicose são mantidos através da conversão de substratos não carboidratos pela gliconeogênese, que ocorre principalmente no fígado e, em menor extensão, no córtex renal. Os substratos dessa via incluem todos os aminoácidos exceto lisina e leucina, derivadas da proteólise do músculo esquelético, o glicerol derivado da degradação de triglicerídeos (TGs) no tecido adiposo e o lactato produzido a partir da glicólise anaeróbica (Fig. 6-1). As reações catalisadas da enzima da via gliconeogênica incluem a reversão de várias etapas da glicose e quatro reações irreversíveis.

Metabolismo dos Lipídios

Os lipídios são moléculas hidrófobas que incluem ácidos graxos, fosfolipídios, glicerolipídios, esfingolipídios, eicosanoides e vitaminas. Eles cumprem funções importantes na estrutura e função celular, incluindo o armazenamento e gasto de energia, formação de membranas biológicas e sinalização das células. Se os lipídios não forem usados imediatamente pelas células, eles podem ser armazenados na forma de TGs, os depósitos calóricos mais potentes do corpo, porque 1 g de gordura produz 9 kcal (37,7 kJ).

Os TGs da dieta são incapazes de passar pelas células epiteliais intestinais e antes devem ser emulsificados e hidrolisados em monoacilgliceróis ou ácidos graxos livres. Este processo é mediado por uma mistura de lipases, que são secreções biliares, pancreáticas e intestinais das glândulas posicionadas ao longo do trato gastrointestinal (GI) (língua, estômago, pâncreas, glicocálice da parede intestinal). O estômago cumpre duas funções importantes: secretar a lipase gástrica, responsável pela digestão e absorção de até 20% do total de TGs, e iniciar o processo de emulsificação. Em seguida, a gordura entra no duodeno superior, 80% na forma de TGs e o restante na forma de compostos parcialmente hidrolisados. Os TGs emulsificados estimulam a contração da vesícula biliar e a liberação de bile e do

fluido pancreático que contém lipase, colipase, fosfolipase A2 e colesteril esterase. Os ácidos da bile possibilitam que a lipase pancreática atue sobre os TGs para produzir diacilgliceróis (DAGs), monoacilgliceróis (MAGs) e ácidos graxos livres.

A lipólise ocorre dentro de gotículas dos lipídios citosólicos, nos quais uma série de lipases inicia a decomposição do TAG em ácidos graxos livres e glicerol. A lipase sensível ao hormônio (HSL) era, até recentemente, considerada a única enzima a hidrolisar os TGs no tecido adiposo. Agora, acredita-se que uma segunda enzima, a adipose triglicerídeo lipase (ATGL), catalisa a primeira etapa da hidrólise dos TGs (Fig. 6-4).[7]

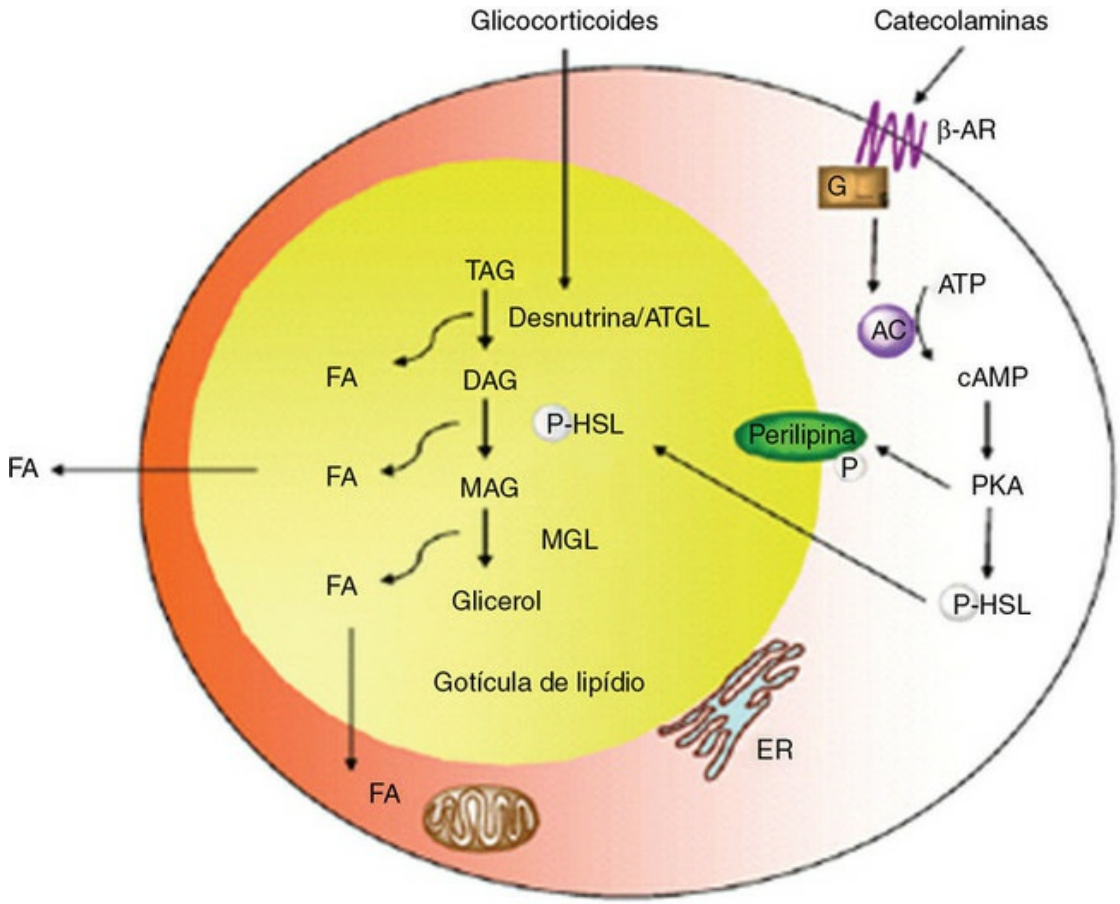


FIGURA 6-4 Regulação da lipólise dentro dos adipócitos. (Adaptado de Ahmadian M, Wang Y, Sul HS: Lipolysis in adipocytes. Int J Biochem Cell Biol 42:555–559, 2010.)

No estado pós-absorvente, o tecido adiposo libera ácidos graxos livres e glicerol para a circulação, para usar como energia. A β-oxidação hepática dos ácidos graxos produz corpos de cetonas, acetoacetato e 3-hidroxibutirato, que podem ser usados diretamente como fontes de combustível pelo músculo cardíaco, o músculo esquelético e o córtex renal, bem como o tecido cerebral, depois de uma semana de jejum. Esta alteração do sistema nervoso central (SNC) durante a inanição, deslocando-se do uso primário de carboidratos e passando ao uso de corpos de cetonas como combustível, representa uma etapa adaptativa criticamente importante que tem o efeito secundário de poupar as proteínas do corpo.

A desnutrina-ATGL inicia a lipólise hidrolisando o TAG em diacilglicerol. O HSL hidrolisa o DAG em MAG, que é subsequentemente hidrolisado pelo MAG lipase (MGL) para produzir glicerol e três ácidos graxos livres. Os ácidos graxos produzidos durante a lipólise podem ser liberados na circulação para o uso por outros órgãos e oxidados dentro dos adipócitos. Durante o jejum, as catecolaminas, através da ligação com os receptores β-adrenérgicos Gαs-acoplados (β-ARs), ativam o adenilato ciclase (AC) para aumentar a adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e ativar a proteína quinase A (PKA). A PKA fosforila o HSL, resultando na translocação do HSL do citosol para a gotícula de lipídios. O PKA fosforila também a

proteína perilipina, associada à gotícula de lipídio. Além disso, durante o jejum, os glicocorticoides aumentam a expressão da desnutrina-ATGL.

Metabolismo da Proteína

As proteínas são essenciais para a estrutura e função de cada célula e participam da adesão, sinalização e imunogenicidade da célula. A digestão da proteína em peptídeos começa no estômago através da desnaturação ácida e da ação enzimática da pepsina. A digestão de peptídeos em tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos ocorre no nível do duodeno através das proteases secretadas do pâncreas e das peptidases associadas ao glicocálice da parede intestinal. Dipeptídeos, oligopeptídeos e ácidos graxos simples são absorvidos no intestino delgado.

A síntese da proteína humana requer 20 aminoácidos; oito deles são chamados de *aminoácidos essenciais*, porque não podem ser sintetizados desde o início, a partir de outros aminoácidos (dez se a arginina e a histidina forem incluídas como essenciais em lactentes) e, portanto, devem ser obtidos na dieta. Seis aminoácidos são chamados de *condicionalmente essenciais* porque durante a infância a doença e outras condições, eles não podem ser sintetizados nas taxas que cumprem os requisitos e, portanto, precisam ser suplementados. Os outros seis são chamados de *aminoácidos não essenciais* porque podem ser sintetizados internamente (Tabela 6-1).

Tabela 6-1

Aminoácidos

GRUPO DE AMINOÁCIDOS (ABREVIAÇÃO)	CARACTERÍSTICAS
Aminoácidos essenciais	Devem estar contidos na dieta porque não podem ser sintetizados
Valina (Val)	Aminoácido de cadeia ramificada
Leucina (Leu)	Aminoácido de cadeia ramificada
Isoleucina (Ile)	Aminoácido de cadeia ramificada
Lisina (Lis)	
Metionina (Met)	
Treonina (Thr)	
Fenilalanina (Fen)	
Triptofano (Trp)	
Condicionalmente essencial	Condicionalmente indispensável porque taxas baixas de síntese podem exceder os requisitos em certas condições, especialmente em crianças
Arginina (Arg)	Essencial, dependendo do status de saúde do indivíduo e para lactentes, porque não pode ser sintetizada com rapidez suficiente
Histidina (His)	Previamente considerada essencial para lactentes; agora também é considerada essencial para adultos
Tirosina (Tir)	Pode ser sintetizada da fenilalanina
Cisteína (Cis)	Pode ser sintetizada da metionina
Glutamina (Gln)	Fonte de energia importante para a mucosa intestinal
Prolina (Pro)	
Aminoácidos não essenciais	As necessidades podem ser totalmente cumpridas pela síntese
Alanina (Ala)	
Asparagina (Asn)	
Aspartato (Asp)	
Glutamato (Glu)	
Glicina (Gli)	
Serina (Ser)	

Vários tecidos, incluindo o fígado, músculo, rim, pulmão e tecido adiposo, compartilham funções regulatórias no metabolismo do aminoácido, embora o catabolismo da maioria dos aminoácidos essenciais ocorra no fígado. No entanto, os três aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) – leucina, isoleucina e valina – são exceções, porque são mal metabolizados durante o metabolismo da primeira passagem no fígado e são degradados pelo músculo esquelético. A decomposição dos BCAAs no músculo produz alanina e glutamina.

A alanina é liberada do músculo esquelético, além do lactato, durante a glicólise anaeróbica da glicose, que libera ATP. No ciclo de Cori, o fígado converte o lactato produzido pelo músculo novamente em glicose, para servir como combustível para o músculo de uma maneira independente do ATP. Do mesmo modo, a alanina pode ser usada pelo fígado e é o precursor preferível para a glicogênese hepática como parte do ciclo glicose-alanina (Fig. 6-1). A alanina é fornecida pelo músculo durante a modificação da proteína ou pelos aminoácidos na dieta.

O metabolismo dos compostos do corpo que contêm hidrogênio, incluindo os aminoácidos, produz a amônia que é convertida em ureia, uma substância menos tóxica, por meio de uma série de reações que constituem o ciclo da ureia. Esse ciclo produz a ureia a partir da amônia produzida com a oxidação do aminoácido, na qual certos aminoácidos entram no ciclo da ureia diretamente como intermediários, incluindo a arginina. O catabolismo elevado da proteína e a liberação de aminoácidos para a gliconeogênese levam ao excesso de produção de nitrogênio, equilíbrio negativo de nitrogênio e uma excreção elevada de ureia pelos rins (Fig. 6-1). A insuficiência do fígado pode levar à encefalopatia hepática por causa do acúmulo de compostos de nitrogênio, incluindo amônia; os erros inatos de metabolismo também provocam distúrbios por causa da disfunção no ciclo da ureia.

Regulação do *Pool* de Aminoácidos

A sinalização hormonal anabólica ou catabólica, vários mecanismos fisiopatológicos, o tipo e a disponibilidade dos nutrientes e suas vias de administração são os fatores que regulam o *pool* de aminoácidos livres. Durante a nutrição enteral (NE), o sistema venoso portal entrega os aminoácidos ingeridos para o fígado; 25% deles chegam à circulação geral para suprir o *pool* plasmático de aminoácidos, 55% são convertidos em ureia, 6% são usados para a síntese de proteínas plasmáticas constitutivas (p. ex., albumina, pré-albumina) e 14% tornam-se a proteína do fígado. Em uma resposta hipermetabólica grave à cirurgia ou trauma, ocorre um aumento significativo na demanda de aminoácidos e proteínas. Da mesma maneira, o aumento na demanda é observado durante o crescimento, atividade física, gravidez e lactação.

Ciclos de Aminoácidos Glicose-Alanina e Glicose-Lactato

Depois de uma lesão grave ou cirurgia significativa, ocorrem aumentos nas taxas de captação de glicose, glicólise e oxidação dos BCAAs no músculo. Estimulado pelo glucagon, o fígado transfere o grupo amino da alanina através do ciclo da ureia para produzir piruvato.

O piruvato entra na via da gliconeogênese através da enzima mitocondrial piruvato carboxilase. Em seguida, a glicose é sintetizada e liberada de volta à circulação. Entre os 20 aminoácidos, 18 são gliconeogênicos e a alanina é a fonte mais frequente. Esta via do aminoácido é chamada de *ciclo glicose-alanina*.

O lactato é um subproduto do metabolismo anaeróbico da glicose. Nos estados fisiológicos, ele é produzido pelos eritrócitos (células anaeróbicas) e o músculo esquelético e capturado pelo fígado, onde é inicialmente convertido em piruvato e depois em glicose, através da via gliconeogênica. Esse ciclo é comumente chamado de glicose-lactato, ou ciclo de Cori. As reações que convertem o lactato de volta em glicose requerem muita energia, que é fornecida através da lipólise e da β-oxidação de gordura (Fig. 6-1).

No paciente criticamente doente, o lactato serve como um marcador global da hipoperfusão do tecido e da entrega insuficiente do oxigênio. No entanto, existem mecanismos adicionais para explicar o acúmulo de lactato nesses pacientes; as elevações nos níveis plasmáticos de lactato em pacientes com lesões graves podem ser, em parte, relacionadas aos aumentos no fluxo da glicose e podem não ser totalmente um reflexo do déficit na disponibilidade do oxigênio (Fig. 6-5).[8]

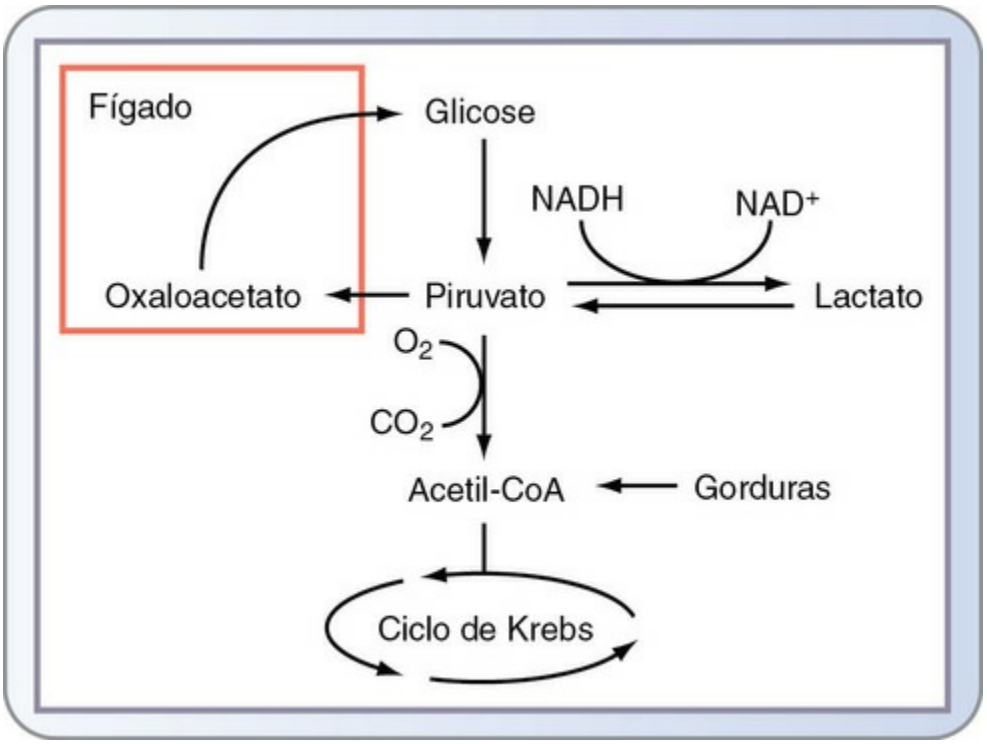


FIGURA 6-5 A descarboxilação oxidante do piruvato é uma etapa fundamental no metabolismo oxidante geral dos carboidratos e gorduras. Níveis surpreendentemente altos de glicose podem levar à produção de lactato, mesmo na presença de oxigênio. (Adaptado de Gore DC, Ferrando A, Barnett J, et al: Influence of glucose kinetics on plasma lactate concentration and energy expenditure in severely burned patients. J Trauma 49:673–677, 2000.)

Saúde Intestinal

Após a ingestão pela dieta, os polissacarídeos tais como a fibra e o amido passam pela fermentação material no lúmen colônico. A fermentação bacteriana é essencial por dois motivos importantes: (1) a flora normal no lúmen do intestino, que, por sua vez, impede a colonização e a infecção subsequente (p. ex., *Clostridium difficile*); e (2) produção de acetoacetato, propionato e butirato (um ácido graxo de cadeia curta). O butirato parece ser o combustível preferido das células da mucosa colônica, seguido pelo acetoacetato, a glutamina e finalmente a glicose e, portanto, o butirato é essencial para a integridade da mucosa. Com o advento e o uso prolongado de dietas elementares com o objetivo de obter a absorção total dentro do intestino delgado, a entrega adequada de fibras para a mucosa colônica não é garantida, a fermentação bacteriana não ocorre, as bactérias produtoras de butirato são suprimidas e, como consequência, a integridade da mucosa pode ser comprometida.

Após uma lesão crítica, ocorre o afinamento da mucosa do intestino e uma diminuição em seu peso, proteína e conteúdo de DNA, que indicam uma redução na massa celular e na superfície absorvente do intestino delgado, alterações que resultam de uma taxa elevada de apoptose da mucosa do intestino delgado, com uma redução relativa na proliferação de suas células.[9] Essas alterações foram associadas à redução na absorção, aos distúrbios no transporte e ao aumento na permeabilidade do intestino.

Modificação da Proteína

A modificação da proteína é continuamente alterada pela ingestão da dieta, a síntese e a decomposição da proteína. Os aminoácidos são removidos do *pool* livre de aminoácidos pela síntese da proteína e a conversão de ureia, em um equilíbrio dinâmico denominado *modificação da proteína*. A síntese global da proteína indica um estado anabólico, enquanto sua degradação indica um estado catabólico. Durante uma doença crítica, sepse, trauma ou lesão de queimaduras graves, existe uma taxa elevada de síntese e

decomposição da proteína muscular, embora a magnitude dessa última seja mais significativa e provoque um estado catabólico.[6] A proteólise elevada inicia um desequilíbrio do suprimento e demanda dos aminoácidos livres; se a decomposição da proteína persistir, o catabolismo global da proteína leva a um esgotamento muscular significativo.

Proteólise

Os desencadeadores e as vias de sinalização celular que induzem a proteólise e o catabolismo muscular, junto com as metas terapêuticas e as terapias para impedir o esgotamento muscular, são áreas de intenso interesse nas pesquisas, mas não são completamente entendidos. A proteólise pode ser induzida em graus variados por uma série de condições que incluem jejum, câncer, distúrbios genéticos neurológicos, doença, diabetes, sepse, AIDS, queimaduras, hipertireoidismo e excesso de glicocorticoides. O processo bioquímico terminal envolve a conjugação da ubiquitina no grupo amino dos resíduos de lisina nas proteínas, através de uma série de enzimas: (1) enzima ativadora da E1 ubiquitina; (2) enzima conjugadora da E2 ubiquitina; e (3) ligases da E3 ubiquitina. As principais enzimas desse processo são as E3 ligases. Três ligases da E3 ubiquitina são expressadas no músculo: atrogina-1 (também conhecida como *MAFbx*), proteína 1 RING do dedo (MuRF1), e E3α-I. Aproximadamente 85 proteases especializadas que atuam sobre a ubiquitina são codificadas em genes humanos. O fator-κB nuclear é um significativo fator de transcrição, que desencadeia a degradação da proteína muscular através da ubiquitinação.

Estudos recentes propuseram que o Akt1 é a força de equilíbrio entre a atrofia muscular e a hipertrofia. O fator-1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e outros estímulos anabólicos ativam a via PI3K-Akt1, levando à ativação de destinos a jusante (mTOR e S6K1) que estimulam a síntese da proteína muscular e a hipertrofia (Fig. 6-6). Por outro lado, o Akt1 é responsável pelo status de fosforilação da família Foxo dos fatores de transcrição. Se o Foxo for fosforilado pelo Akt1, ele deixa o núcleo e torna-se inativo, impedindo assim a indução de atrofia. No entanto, se a atividade do Akt1 for suprimida, o Foxo se torna desfosforilado e transcricionalmente ativo, e liga diretamente o gene-chave da ubiquitinação da atrogina-1, entre outros, induzindo a degradação elevada da proteína e a atrofia muscular.

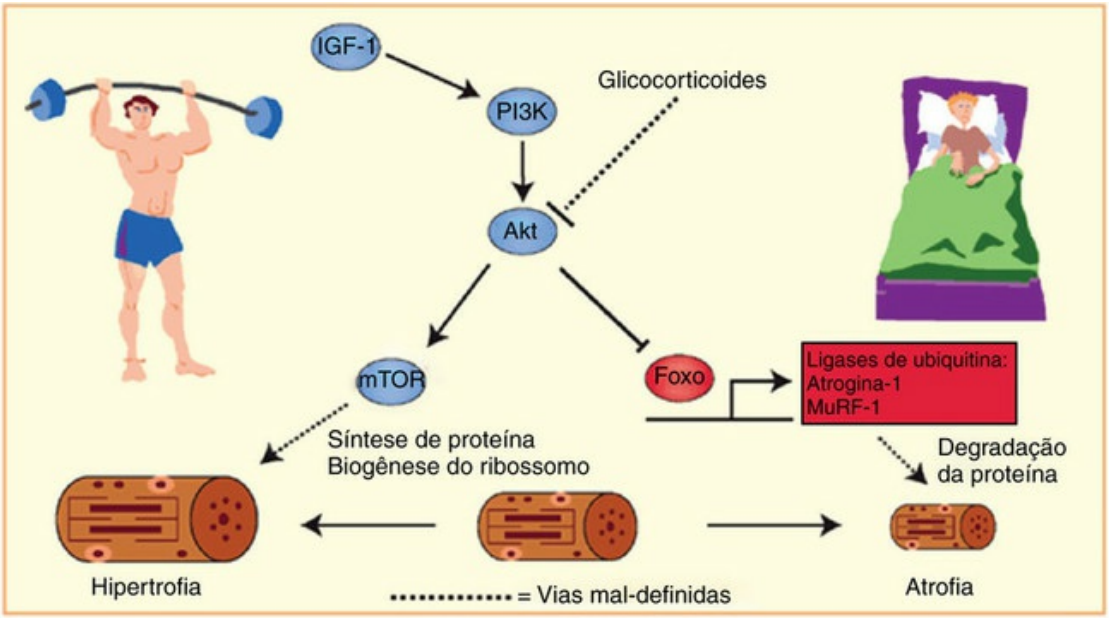


FIGURA 6-6 As proteínas Akt1 e Foxo no ponto de decisão da atrofia *versus* hipertrofia. (De Hoffman EP, Nader GA: Balancing muscle hypertrophy and atrophy. Nat Med 10:584–585, 2004.)

Vitaminas e Micronutrientes

Além de exigir macronutrientes, proteínas, carboidratos e gorduras, diversos processos celulares e enzimas exigem o fornecimento de quantidades residuais de vitaminas, minerais e elementos residuais

(Tabela 6-2).

Tabela 6-2

Vitaminas e Micronutrientes no Atendimento Cirúrgico

MICRONUTRIENTE	FUNÇÃO	DEFICIÊNCIA	RELEVÂNCIA
Vitamina A	Cofator na síntese do colágeno e ligação cruzada; antioxidante; estimulação imune; extravasamento de macrófagos; integridade da mucosa; regulação da síntese da glicoproteína	Dermatite, cegueira noturna, xeroftalmia, doenças respiratórias (pneumonia, displasia de broncopulmonar), integridade epitelial do intestino prejudicada	Cicatrização do ferimento e regeneração epitelial; a deficiência pode resultar na atividade reduzida das células T auxiliares, secreção comprometida da mucosa; proteína de ligação do retinol sensível ao status nutricional dos indivíduos
Vitamina D	Promove absorção de cálcio e fósforo (pelo intestino e o rim), crescimento do osso, remodelagem óssea (pelos osteoblastos e osteoclastos); regula a síntese de várias proteínas estruturais, inclusive o colágeno do tipo I	Desmineralização óssea	Deficiência e comprometimento, causando desmineralização óssea e osteopenia
Vitamina E	Propriedades antioxidantes promovem a integridade da membrana da célula	Agregação elevada das plaquetas, sobrevivência reduzida de eritrócitos, anemia hemolítica, anormalidades neurológicas, nível reduzido de creatinina no soro, creatinúria excessiva	Esteatorreia prolongada e degeneração neuronal
Vitamina K	Essencial para a coagulação; pré-requisito para a cicatrização de ferimentos	Hematomas, hemorragia	Deficiência relatada na terapia com antibióticos a longo prazo, NPT sem emulsões de gordura, má absorção
Vitamina B_1 (Tiamina)	Cofator na ligação cruzada do colágeno; facilita a entrada da glicose no ciclo do TCA	Beribéri, acidose láctica, anorexia, fadiga, neuropatia periférica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, cardiomegalia	Deficiência relatada nos pacientes esgotados que recebem uma carga repentina de carboidratos; cicatrização de ferimentos; tratado com 25-100 mg de tiamina/dia
Vitamina B_5 (ácido pantotênico)	Componente de coenzimas envolvido na liberação de energia dos macronutrientes e na síntese de heme e gordura	Fadiga, distúrbios do sono, náusea, câibras abdominais, vômitos, diarreia, câibra muscular, depressão mental, hipoglicemia	A deficiência leva a problemas na cicatrização de ferimentos e na absorção do enxerto de pele
Biotina	Coenzima nas reações de carboxilação (gliconeogênese, ácido graxo, síntese do propionato)	Glossite, dermatite, palidez, perda dos cabelos	NPT a longo prazo, alcoolismo, pós-gastrectomia
Vitamina C	Antioxidante, protege contra os danos de radicais livres; ligação cruzada do colágeno e hidroxilação da lisina e prolina durante a formação de colágeno; funções antibacterianas e mediadas pelo sistema imune dos leucócitos; replicação de DNA e RNA e função de linfócitos	Fadiga, anorexia, dor muscular, escorbuto (anemia, distúrbios hemorrágicos, colágeno defeituoso no osso, cartilagem, dentes, tecidos conjuntivos, degeneração do músculo, gengivite, fraqueza capilar, problemas na cicatrização de ferimentos)	Crucial para a cicatrização de ferimentos; facilita a regeneração do tecido, a formação do colágeno no osso, dentes, tecido conjuntivo
Cálcio	Remodelagem e degradação do colágeno dependem das colagenases cálcio-dependentes	Osteoporose	Importante para reduzir osteopenia e a função das colagenases; deficiência causa hipotensão, colapso cardiovascular, falta de resposta a fluidos e pressores, resistência do órgão final PTH, disritmias
Cobre	Promove a ligação cruzada de colágeno e a síntese da elastina; remove os radicais livres	Desmineralização do esqueleto, tolerância comprometida à glicose, anemia, neutropenia, leucopenia, alterações na pigmentação da pele e cabelos; ligada a arritmias fatais e resultados mais deficientes	Exsudato significativo do ferimento; ocorrência conhecida de perdas de cobre e zinco nos pacientes pediátricos de queimadura[27]
Ferro	Moléculas essenciais que possuem heme para o transporte de oxigênio (hemoglobina) e armazenamento (mioglobina), transporte de elétrons e reações de redox (citocromos)	Anemia, queilose, glossite, perda dos cabelos, unhas frágeis, coiloníquias, palidez, hipóxia do tecido, dispneia de esforço, amplificação cardíaca	Deficiência pode ocorrer por causa de anemia e perda sanguínea; a inadequação causa resistência reduzida à infecção e intolerância ao frio
Magnésio	Cofator na síntese de proteína e colágeno	Náusea, fraqueza dos músculos, irritabilidade, distúrbio mental	Deficiência pode causar arritmia cardíaca, irritabilidade aumentada do sistema nervoso, tétano
Selênio	Reduz hidroperóxidos intracelulares; protege os lipídios da membrana contra danos oxidantes; pode reduzir a mortalidade em pacientes criticamente doentes	Retardo do crescimento, dor e fraqueza dos músculos, miopatia, cardiomiopatia	Importante na função imune mediada pelas células; deficiência pode causar metabolismo alterado do hormônio da tireoide, níveis elevados de glutationa no plasma
Zinco	Cofator essencial em um largo intervalo de sistemas de enzima envolvidos na síntese da proteína, metaloenzimas, replicação de DNA, função imune, formação de colágeno, ligação cruzada	Perda dos cabelos, dermatite, lentidão do crescimento, amadurecimento sexual atrasado, atrofia testicular, redução no apetite, acuidade deprimida do olfato e paladar, depressão, diarreia	Deficiência pode causar cicatrização comprometida de ferimentos, pode afetar a formação do osso; perda de exsudato dos ferimentos

PTH, Parathyroid hormone.

Adaptado de Norbury WB, Situ E, Herndon DN: Nutritional support in the critically ill. Em Cameron JL (ed): Current surgical therapy, ed 9, Philadelphia, 2007, Mosby Elsevier, pp 1234–1245.

Níveis reduzidos de vitaminas e elementos residuais foram implicados no comprometimento da cura de ferimentos e na disfunção imune. As deficiências de micronutrientes e vitaminas são raramente observadas nos pacientes que recebem a NE, mas podem ocorrer com mais frequência nos que recebem a nutrição parenteral (NP). Embora as deficiências possam ser evitadas com a suplementação adequada, algumas

vitaminas e micronutrientes requerem a passagem de portal para a conversão ou ativação, que é potencialmente ignorada com a infusão parenteral. Nos pacientes com síndrome do intestino delgado ou dissecção extensiva do íleo, vitaminas e micronutrientes que normalmente requerem a circulação êntero-hepática não são adequadamente absorvidos ou ativados. Os pacientes com anemia perniciosa de início adulto ou gastrite atrófica com hipocloridria podem ter deficiência de vitamina B_{12}. A má absorção da gordura induzida pela insuficiência pancreática pode levar a uma captura inadequada de micronutrientes solúveis em gordura. A doença intestinal inflamatória extensiva pode resultar em deficiências de ferro e vitaminas. Os níveis plasmáticos de elementos residuais também são significativamente deprimidos por períodos prolongados depois da lesão, por causa da excreção urinária elevada e de perdas cutâneas significativas.

Avaliação e monitoramento nutricional

A avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos inclui a análise da desnutrição ou obesidade preexistente, condições médicas e distúrbios metabólicos, má absorção, doença dental, dependência de drogas e alcoolismo. Além de exigir histórico médico e exame físico abrangentes, a avaliação nutricional pode incluir testes laboratoriais relevantes, medições antropométricas e outras avaliações da constituição do corpo e do gasto de energia, combinadas com uma avaliação serial dos resultados e da resposta ao tratamento (Quadro 6-1). A desnutrição pode existir principalmente por causa de uma patologia subjacente ou captura inadequada, secundária à doença, trauma e processos inflamatórios, ou como consequência de intervenções cirúrgicas e procedimentos operatórios.

Quadro 6-1 Métodos de Avaliação Nutricional

Histórico clínico
Peso corporal
Medições antropomórficas: PCI, IMC, espessura da dobra de pele
Calorimetria indireta
Consumo de oxigênio, determinação do quociente respiratório
Análise da composição corporal: absorciometria de raios X de energia dupla
Medições bioquímicas: albumina, transferrina, pré-albumina
Medição do equilíbrio de nitrogênio
Medições da função imunológica

As respostas de estresse ao trauma e à doença crítica levam ao distúrbio de processos metabólicos e fisiológicos normais, indução de cascatas inflamatórias, respostas hepáticas da proteína de fase aguda, vazamento capilar de proteínas plasmáticas e subsequentes desvios do compartimento de fluidos, gasto elevado de energia basal e catabolismo da proteína muscular, que resultam na disfunção do órgão e na morbidade associada. O objetivo deveria ser avaliar e cumprir corretamente as demandas nutricionais, evitando a alimentação excessiva.

A alimentação excessiva é prejudicial, causando hipercapnia e acidose metabólica, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, disfunção hepática e azotemia.[10] O suporte nutricional com base em metas é essencial para melhorar os resultados depois do trauma e da cirurgia e deve ser baseado na avaliação repetida da resposta à alimentação. Ele deve ser fundamentado assim que possível se as circunstâncias indicarem que a ingestão oral adequada será improvável para um paciente dentro de cinco dias, ou se um déficit nutricional preexistente estiver presente.

Desnutrição e Inanição

Até 50% dos pacientes internados no hospital podem estar desnutridos[11] e outros 25% a 30% tornam-se desnutridos durante sua permanência no hospital. A desnutrição pode ocorrer como resultado da deficiência de proteínas e calorias, da proteína predominante e de micronutrientes específicos. Ela também pode resultar de um estado hipermetabólico após trauma, doença crítica, sepse, queimaduras graves ou cirurgia significativa. Ela provoca o comprometimento de diversos sistemas de órgãos, incluindo o sistema imune, levando a uma incidência elevada de infecção e retardos na cicatrização de ferimentos. A desnutrição grave e a inanição prolongada acabam levando a uma função reduzida de barreira GI,

insuficiência respiratória, esgotamento do músculo esquelético, massa miocárdica reduzida, atrofia renal, disfunção cardíaca diastólica e sensibilidade reduzida aos agentes inotrópicos.

Na resposta metabólica à inanição, o glicogênio serve como o principal combustível do corpo nas primeiras 12 a 24 horas. Uma vez que os depósitos de glicogênio se esgotam, a gliconeogênese aumenta e os aminoácidos começam a ser degradados e utilizados como combustível. Com o passar do tempo, os corpos cetônicos podem servir como a principal fonte de combustível oxidativo. Nos estados hipermetabólicos, ocorrem aumentos nos hormônios catabólicos – cortisol, glucagon, catecolaminas e alguns mediadores inflamatórios. A hiperglicemia, os níveis elevados de lactato e a excreção elevada de nitrogênio na urina são características típicas. O corpo utiliza a gordura e os músculos como fontes de energia. A proteína muscular é usada preferencialmente em relação à visceral. Como consequência, o índice da perda de massa corporal magra excede a perda de peso geral.

A desnutrição causada pela inanição responde à restauração da nutrição, mas quando secundária a uma resposta de estresse e doença, frequentemente responde menos ao suporte nutricional. A alimentação enteral enfatiza a resposta imune, e foi mostrado que o aumento do conteúdo de proteína na dieta enteral reduz a imunossupressão.

Medições Físicas

Peso Corporal

O peso reflete o equilíbrio de líquidos e o status nutricional. A perda de peso significativa, particularmente quando rápida ou não planejada, é um forte previsor da mortalidade.[12] Os pacientes devem ser pesados diariamente, e registros precisos de entrada e saída devem ser mantidos:

$$\text{Perda de peso } (\%) = ([\text{peso normal} - \text{peso atual}] / \text{peso normal}) \times 100$$

Nos pacientes criticamente doentes, as alterações diárias no peso podem ser enganosas quando usadas para monitorar os requisitos nutricionais, e devem ser interpretadas com cuidado. A retenção de líquidos e os desvios podem mascarar a perda de peso do músculo esquelético. É necessário lembrar que a provisão excessiva de calorias e proteínas não evita a persistência da decomposição da proteína muscular, e o ganho de peso pode ser causado pelo aumento na gordura. Pacientes obesos e acima do peso podem ser incapazes de usar os depósitos de gordura depois de uma lesão e podem não estar tão bem-nutridos quanto frequentemente se presume, tendo baixa massa muscular em relação ao peso.

Medições Antropométricas

Essas medições constituem uma série de medidas físicas que são comparadas com os valores-padrão ou usadas para avaliar alterações individuais no status nutricional com o passar do tempo. Elas incluem a estimativa do peso corporal ideal (PCI) e do índice de massa corporal (IMC).

Peso Corporal Ideal

Uma abordagem antropométrica prática é o cálculo do PCI, particularmente quando o peso usual ou o peso de antes do início da doença é desconhecido. Os valores do PCI podem ser encontrados em tabelas padronizadas que relacionam a altura com o peso esperado, ou podem ser estimados pelas seguintes equações:

- Homens: 48 kg para o primeiro k (152 cm) e 2,7 kg para cada 2,54 cm acima de k.
- Mulheres: 45 kg para o primeiro k (152 cm) e 2,3 kg para cada 2,54 cm acima de k.

Índice de Massa Corporal

IMC é um índice estatístico que usa o peso e a altura para fornecer uma estimativa da gordura corporal em homens e mulheres de todas as idades. No entanto, uma variação individual pode ocorrer e ele não deve ser usado como o único meio para classificar uma pessoa como obesa ou desnutrida. Uma pesquisa de saúde e nutrição nos Estados Unidos (U.S. National Health and Nutrition Examination Survey), em 2007, indicou que 63% dos norte-americanos estão acima do peso, 26% deles na categoria dos obesos

(IMC de 30 ou mais). Nas crianças, o percentual do IMC possibilita a comparação com outras crianças do mesmo sexo e idade. Um IMC abaixo do 5° percentil é considerado abaixo do peso e acima de 95° é considerado obeso.

$$\text{IMC} = \text{peso (em kg)} / \text{ altura}^2 \text{ (em m}^2\text{)}$$

Interpretação do Índice de Massa Corporal

Gravemente abaixo do peso: <16,5
Abaixo do peso: 16,5-18,4
Peso normal: 18,5-24,9
Acima do peso: 25-29,9
Obesidade de grau I: 30-34,9
Obesidade de grau II: 35-39,9
Obesidade de grau III: ≥40

Avaliação dos Requisitos Calóricos

A determinação dos requisitos nutricionais de pacientes criticamente doentes é essencial, porque a provisão de calorias inadequadas ou excessivas pode afetar o resultado negativamente. A medição do gasto de energia em repouso (GER) ou taxa metabólica basal pode ser extremamente útil no controle nutricional de pacientes cirúrgicos sob vários tipos de estresse, que podem apresentar demandas de energia significativamente elevadas difíceis de prever. As estimativas dos requisitos calóricos podem ser feitas usando várias equações, calculadas com as medições dos gases sanguíneos com a equação de Fick, ou medidas pela calorimetria indireta ou usando carrinhos metabólicos do leito para determinar o GER.

Equações do Gasto de Energia

Diversas equações diferentes são comumente usadas para estimar os requisitos nutricionais. Essas fórmulas fornecem apenas uma estimativa, porque as demandas de energia podem variar consideravelmente entre os pacientes e os requisitos também dependem das condições e do nível de atividade. Essas fórmulas são baseadas em parâmetros que incluem idade, sexo, altura e peso. Os exemplos incluem as equações de Harris-Benedict,[61] American College of Chest Physicians, Ireton-Jones (1997), Penn State (2003) e Swinamer (1990). Em pacientes com queimaduras graves, essas e outras equações podem estimar os requisitos nutricionais. Incluídas nessas outras equações estão as fórmulas de Curreri e Galveston, que também levam em consideração a área de superfície corporal e a porcentagem da queimadura. É importante selecionar a equação adequada com base na idade e na estimativa correta do grau de lesão, porque seu uso inadequado pode causar uma superestimativa significativa das necessidades calóricas e um risco elevado de alimentação excessiva.

Equação de Harris-Benedict

A maioria dos pacientes pode ser alimentada adequadamente fornecendo 100% a 120% do GER previsto calculado pela equação de Harris-Benedict.[14] Essa equação estima a taxa metabólica basal (TMB), supondo-se um estado fisiológico normal em repouso.

Para homens:

$$\text{TMB} = 66,5 + (13,75 \times \text{peso em kg}) + (5,003 \times \text{altura em cm}) - (6,755 \times \text{idade em anos})$$

Para mulheres:

$$TMB = 655,1 + (9,563 \times \text{peso em kg}) + (1,850 \times \text{altura em cm}) - (4,676 \times \text{idade em anos})$$

Portanto, a multiplicação por um fator de estresse é geralmente necessária, variando geralmente de 1,2 a 1,5 em pacientes ventilados com sepse. Um fator de estresse de 1,1 e 1,2 foi sugerido para cirurgia eletiva secundária e significativa, 1,35 e 1,6 para trauma esquelético e trauma craniano e 1,1, 1,5 e 1,8 para infecção branda, moderada e grave, respectivamente.[15] Isso pode aumentar para 1,2 a 1,95 nas lesões de queimadura de 40% a 100% da área de superfície total do corpo (ASTC).

Calorimetria Indireta

Uma avaliação do status metabólico pode ser realizada pela calorimetria indireta à beira do leito, que mede o GER usando os volumes do gás expirado; a produção de Vo_2 e dióxido de carbono (Vco_2) é medida diariamente. Uma máscara facial bem-ajustada ou uma conexão a um circuito de ventilador mecânico é necessária. O valor medido do GER pode precisar ser aumentado em aproximadamente 10% a 20%, se usado para estimar os requisitos calóricos dos pacientes a fim de possibilitar a atividade e as flutuações da taxa metabólica geral.

$$\text{GER (em kcal / dia)} = 1,44\,(3,9\ Vo_2\ [\text{em mL / min}] + 1,1\ Vco_2\ [\text{em mL / min}]$$

As medições obtidas são geralmente confiáveis e reprodutíveis em um amplo intervalo de condições catabólicas, taxas metabólicas e valores de Fio_2. A calorimetria indireta também pode ser usada para monitorar a adequação da alimentação, calculando o quociente respiratório ($RQ = Vco_2/ Vo_2$) e avaliando a captura do substrato. Um intervalo de RQ de 0,7 a 1,0 é observado na captura normal de substratos mistos. Um RQ de 0,7 ou menos é coerente com a captura de gordura pura e indica a alimentação deficitária, enquanto o RQ superior a 1,0 indica síntese de gordura a partir do carboidrato e alimentação excessiva. Foi mostrado que a alimentação excessiva é prejudicial para pacientes criticamente doentes e induz um aumento no Vco_2 por causa da lipogênese elevada.[16] Esse aumento no Vco_2 também pode contribuir com a dificuldade na retirada do suporte ventilatório.

Uma correspondência ruim entre o GER medido e o previsto foi relatada em certas circunstâncias, sendo tão alta quanto 635 ± 526 kcal/dia em crianças com queimaduras graves.[17] Portanto, os carrinhos do leito são recomendados para calcular os requisitos nutricionais ideais em certas populações de pacientes, incluindo o seguinte: (1) crianças com queimaduras graves; (2) pacientes dependentes do ventilador; (3) pacientes com sinais clínicos de alimentação deficitária ou excessiva; (4) pacientes com lesão da medula espinal ou coma; (5) pacientes criticamente doentes que tenham obesidade mórbida; e (6) pacientes que não respondem adequadamente ao uso das dietas determinadas de acordo com as equações, com o insucesso determinado por uma falta de melhorias nas medições nutricionais clínicas ou bioquímicas.

Absorciometria de Raios X de Energia Dupla

A absorciometria é uma técnica útil para o monitoramento do progresso nutricional de longo prazo. Ela é usada para medir as alterações na composição do corpo, incluindo massa magra e gorda e densidade óssea. Esta é uma investigação não invasiva, com varreduras obtidas com o paciente na posição de supino sobre a mesa. Ela mede a atenuação de dois feixes de raios X, um com energia alta e outro com baixa, e aplica uma dose baixa de radiação. Essas medições são comparadas com modelos-padrão usados para o osso e o tecido mole. Os resultados são separados na massa magra e gorda e conteúdo mineral ósseo. Manter e fortalecer o músculo esquelético como a massa magra é o principal objetivo do suporte nutricional; portanto, essas medições são úteis na avaliação nutricional. A avaliação da composição corporal quando o paciente foi tratado com placas cirúrgicas ou está passando por desvios de fluidos da água celular e do corpo inteiro pode confundir a análise da massa magra.

Monitoramento do Estado Nutricional

O monitoramento cuidadoso é necessário para garantir a alimentação ideal e impedir o excesso ou déficit, independente do método usado para estimar as necessidades nutricionais. Isso envolve a avaliação clínica regular dos sinais vitais, quadro respiratório, aprimoramento funcional e cicatrização de ferimentos, todos podendo apresentar dicas importantes sobre o verdadeiro padrão nutricional. Além da avaliação clínica, a monitoração das tendências em uma série de parâmetros servirá para orientar o suporte nutricional e a necessidade de fortalecer os regimes alimentares.

Equilíbrio do Nitrogênio

O equilíbrio do nitrogênio pode ser calculado para monitorar a adequação da ingestão de proteína. Um equilíbrio negativo ocorre quando a excreção do nitrogênio excede a ingestão diária, uma indicação de decomposição muscular, enquanto o equilíbrio positivo é associado ao ganho muscular.

O equilíbrio do nitrogênio pode ser estimado usando equações baseadas em medições comuns, como o nitrogênio ureico na urina (UUN), o nitrogênio não ureico na urina (estimado como 20% do UUN), débito urinário (DU) em 24 horas e mais 2 g/dia para contabilizar as perdas não urinárias de nitrogênio (fezes e pele).

$$\text{UUN 24h (g/dia)} = \text{UUN (mg/dL)} \times \text{DU (mL/dia)} \times 1/1.000 \text{ (g/mg)} \times 1/100 \text{ (dL/mL)}$$

$$\text{Perda de nitrogênio total (g/dia)} = \text{UUN 24h (g/dia)} + (0,20 \times \text{UUN 24h [g/dia]}) + 2\text{(g/dia)}$$

$$\text{Equilíbrio de nitrogênio total (g/dia)} = \text{Total de entrada de nitrogênio (g/dia)} - \text{perda total de nitrogênio (g/dia)}$$

O monitoramento serial do equilíbrio total do nitrogênio nos pacientes possibilita avaliar a resposta ao suporte nutricional e identificar pacientes em risco de desenvolver uma perda da proteína muscular. A perda persistente de nitrogênio e o catabolismo da proteína levam a uma redução na força muscular, alteração na constituição corporal, aumento das complicações infecciosas e subsequente atraso na reabilitação.

Avaliação Pediátrica

A avaliação nutricional em crianças, além do histórico clínico, exame físico e marcadores bioquímicos, também inclui a plotagem do crescimento em gráficos percentuais. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos publicaram gráficos percentuais revisados, padrão e específicos do sexo para o crescimento, incluindo estatura e peso para a idade e o IMC. Esses gráficos são demograficamente representativos da população dos Estados Unidos dos dois aos 20 anos, e também há gráficos disponíveis para crianças menores (Fig. 6-7). Eles são usados para monitorar o progresso nutricional do paciente a longo prazo. A posição do paciente no gráfico de crescimento é a melhor ferramenta para avaliar o status nutricional geral no ambiente agudo. O valor abaixo do quinto percentil ou uma linha de tendência que atravesse duas linhas percentis significativas indica uma falha grave na sobrevivência.

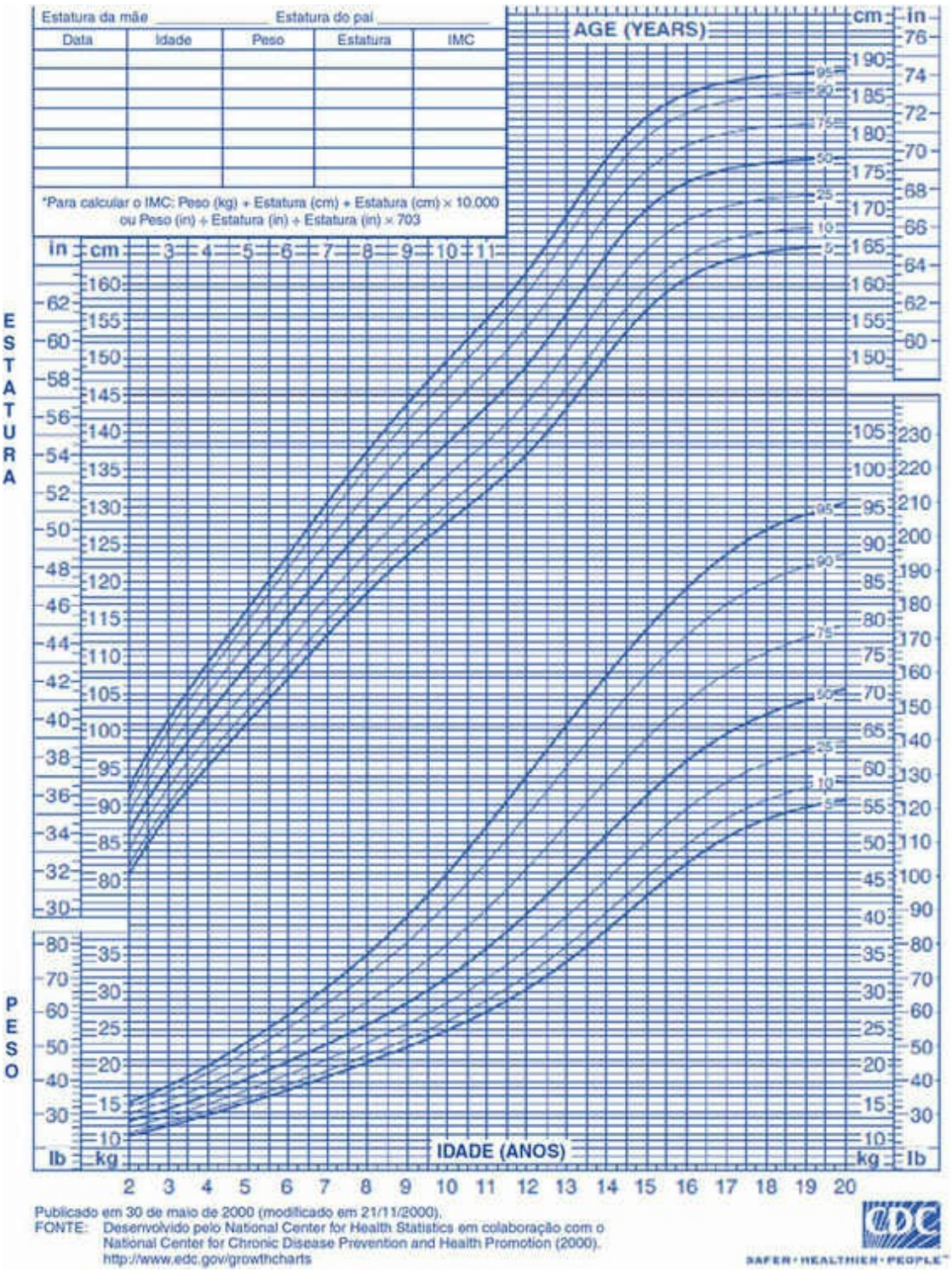


FIGURA 6-7 Gráficos de porcentagem de estatura e peso por idade, para meninos de 2 a 20 anos. (De Centers for Disease Control and Prevention: Growth charts, 2000, http://www.cdc.gov/growthcharts.)

Proteínas do Soro

Várias proteínas do soro são comumente usadas como indicadoras do estado nutricional sendo a albumina a mais frequente. A albumina é responsável por mais de 50% da total proteína total no soro e é a principal colaboradora da pressão osmótica coloide. Um nível de albumina abaixo de 3 g/dL sugere uma nutrição abaixo do ideal e tem sido usado como o principal marcador sérico pré-operatório da desnutrição (Tabela

6-3). A albumina tem uma meia-vida longa ($t_{1/2}$) de aproximadamente 20 dias, e os níveis perioperatórios de albumina foram considerados um indicador prognóstico melhor do que as medições antropomórficas da morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos.[18,19] As proteínas do soro com uma duração circulante mais curta também são usadas; elas incluem transferrina ($t_{1/2}$ = 10 dias), pré-albumina ($t_{1/2}$ = 3 dias) e a proteína de ligação do retinol ($t_{1/2}$ = 12 a 24 dias), porque são indicadores mais sensíveis de alterações recentes.

Tabela 6-3

Risco Cirúrgico por Nível de Albumina no Soro

ALBUMINA NO SORO (g/dL)	ÍNDICE DE MORTALIDADE DE 30 DIAS (%)	ÍNDICE DE MORBIDADE DE 30 DIAS (%)
>4,5	≤1	≤10
3,5	5	25
3,0	9	35
2,5	15	45
<2,1	≈30	65

Foi mostrado que os níveis perioperatórios de albumina no soro são fortes previsões da morbidade e da mortalidade.

Adaptado de Gibbs J, Cull W, Henderson W, *et al.*: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg 134:36–42, 1999.

Durante a resposta aguda do estresse à lesão, uma regulação descendente significativa de 50% a 70% das proteínas com uma meia-vida mais longa, como albumina e transferrina, ocorre em paralelo à regulação ascendente das proteínas hepáticas da fase aguda. O grau de regulação descendente das proteínas constitutivas depois de um trauma é usado como previsão da mortalidade e da severidade do estresse. Pacientes com níveis de albumina abaixo de 3 g/dL mostram um risco elevado independentemente associado de desenvolver complicações graves dentro de 30 dias após a cirurgia, incluindo sepse, insuficiência renal aguda, impossibilidade de retirada da ventilação, parada cardíaca, pneumonia e infecção do ferimento.

Os níveis de albumina também são úteis para detectar a desnutrição da energia da proteína, que frequentemente é difícil de reconhecer nos pacientes que não apresentam peso corporal baixo e resulta das demandas elevadas associadas ao estresse da doença, lesão ou infecção Se esses requisitos não forem cumpridos pela dieta, os depósitos de proteína no corpo são esgotados, levando a complicações (p. ex., má absorção, resposta imunológica comprometida, produção reduzida de outras proteínas constitutivas). Contraintuitivamente, a administração IV da albumina geralmente é ineficaz, porque degrada rapidamente após a infusão e não trata a causa subjacente da desnutrição.

O uso dos níveis séricos de proteína como indicadores de status nutricional pode ser limitado na fase aguda após a lesão, inflamação, infecção e estresse cirúrgico. Os desvios de fluidos e a permeabilidade capilar elevada levam ao vazamento de proteína do compartimento intravascular, que resulta na hemodiluição e na falsa hipoproteinemia.

Suporte nutricional

Pacientes cirúrgicos com suporte nutricional abaixo do ideal apresentam comprometimento na cicatrização de ferimentos, respostas imunes alteradas, catabolismo acelerado, disfunção elevada dos órgãos, retardos na recuperação e aumento na morbidade e mortalidade.[20] Após a cirurgia, os pacientes que não são adequadamente alimentados tornam-se mal nutridos dentro de dez dias e exibem um aumento acentuado na mortalidade.[21] Portanto, iniciar a alimentação assim que possível, tratar das demandas nutricionais elevadas e compensar qualquer comprometimento nutricional preexistente. O objetivo final do controle nutricional perioperatório é suplementar os requisitos calóricos e de nutrientes específicos com segurança para promover a cicatrização do ferimento, diminuir o risco de infecção e impedir a perda de proteína muscular.

Início do Suporte Nutricional

O suporte nutricional deve ser considerado para todos os pacientes, de acordo com a análise clínica e as diretrizes do período perioperatório (Quadro 6-2).[23-25] Se a intervenção cirúrgica puder ser adiada, 10 a 14 dias de suporte nutricional para pacientes com risco nutricional grave foram considerados benéficos antes da cirurgia.[22] Obviamente, os pacientes críticos e aqueles com uma perda significativa do peso corporal ou um estado pré-mórbido devem receber o suporte quase imediatamente (<3 dias) após a internação, porque com frequência exibem comprometimento imunológico e risco elevado de infecção. A perda de peso significativa nesses pacientes é frequentemente associada a uma chance reduzida de sobrevivência. Pacientes cirúrgicos desnutridos também apresentam um tempo de cicatrização de ferimentos seriamente comprometido. Além de exigir o suporte nutricional, os pacientes gravemente hipercatabólicos podem precisar de intervenções cirúrgicas e exercícios de reabilitação para reconquistar a massa muscular.

Quadro 6-2 Critérios para Iniciar o Suporte Nutricional Perioperatório[23-25]

Risco nutricional grave esperado com pelo menos um dos seguintes:

- Histórico médico prévio: subnutrição grave, doença crônica.
- Perda involuntária >10%-15% do peso corporal usual dentro de 6 meses ou >5% dentro de 1 mês
- Perda sanguínea esperada >500 mL durante a cirurgia
- Peso 20% abaixo do PCI ou IMC <18,5 kg/m^2
- Falha de sobrevivência nas curvas de crescimento e desenvolvimento pediátrico (<5° percentil ou uma linha de tendência cruzando duas linhas de percentis principais)
- Albumina no soro <3,0 g/dL ou transferrina <200 mg/dL na ausência de um estado inflamatório, disfunção hepática ou disfunção renal
- Previsão de que o paciente não conseguirá cumprir os requisitos calóricos dentro do período perioperatório de 7-10 dias.
- Doença catabólica (p. ex., queimadura ou trauma significativo, sepse e pancreatite)

Princípios que orientam as vias de nutrição

Após a decisão de iniciar o suporte, uma via de administração deve ser selecionada com cuidado, com as seguintes considerações (Fig. 6-8)[5,26,27]:

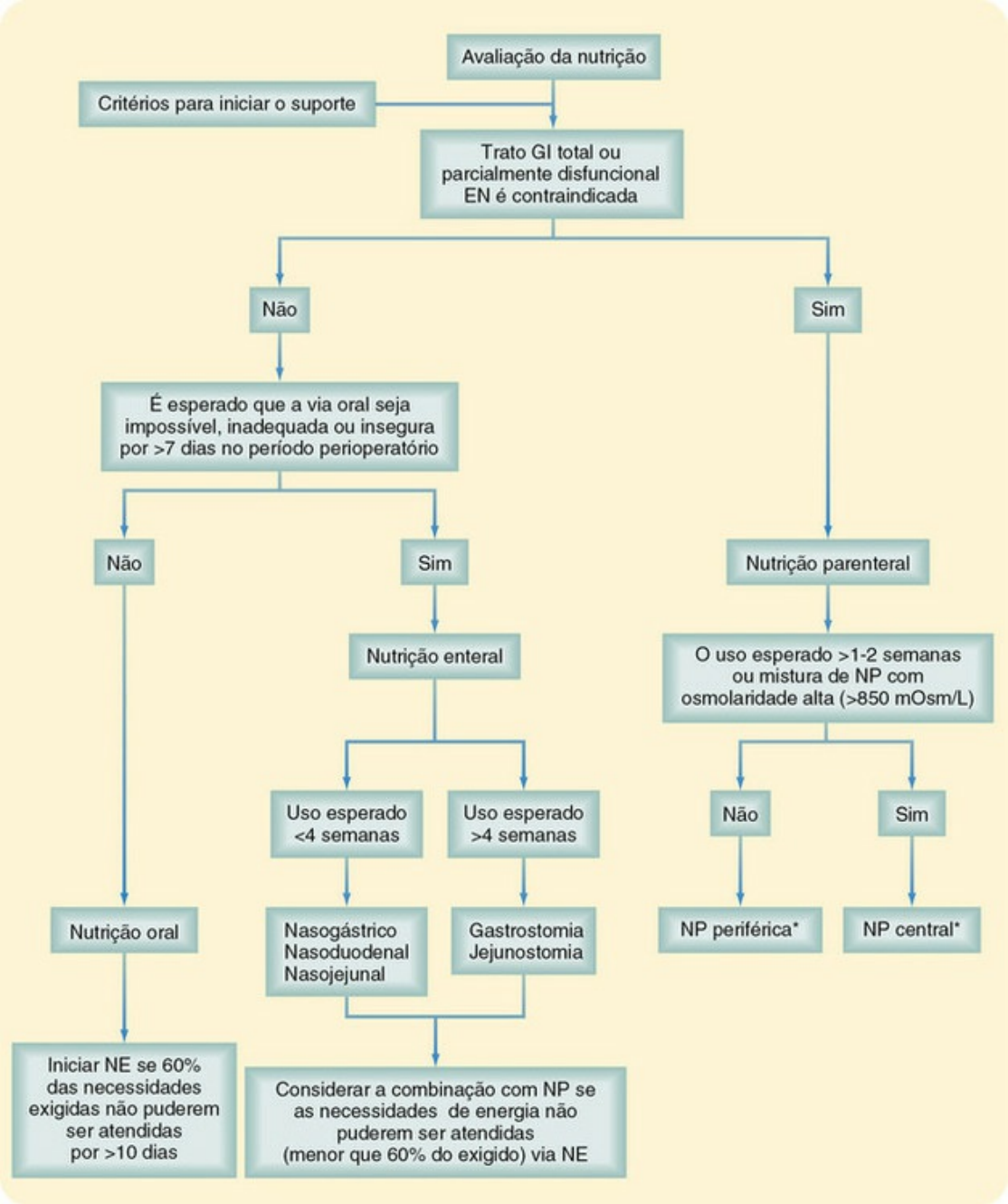


FIGURA 6-8 Algoritmo da rota do suporte nutricional nos pacientes cirúrgicos.

1. Uso da via oral se o trato GI estiver totalmente funcional e não houver outras contraindicações à alimentação oral.[28]
2. Inicie a nutrição via enteral apenas se não for previsto que o paciente estará em uma dieta oral completa dentro de sete dias após a cirurgia e se não houver contraindicações do trato GI (Quadro 6-3).[28]

Quadro 6-3 Contraindicações para Nutrição Enteral

Vômito intratável, diarreia refratária ao controle médico
Íleo paralítico
Fístulas intestinais distais de alta produção (muito distais para atravessar com o tubo de alimentação)
Obstrução GI, isquemia
Peritonite difusa

Choque grave ou instabilidade hemodinâmica
Hemorragia GI grave
Síndrome grave de intestino curto (menos de 100 cm de intestino delgado restantes)
Má absorção GI grave (p. ex., insucesso na nutrição enteral, comprovado pela deterioração progressiva do status nutricional)
Incapacidade de obter acesso ao trato GI
Necessidade esperada por <7 dias

Adaptado de Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, *et al.*: Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 24:502–509, 2005.

3. Se a via enteral for contraindicada ou não tolerada, use a via parenteral dentro de 24 a 48 horas, em pacientes em que não haja a capacidade prevista de tolerar a nutrição enteral (NE) total dentro de sete dias.[21,27]
4. Administre pelo menos 20% dos requisitos calóricos e de proteína por via enteral, enquanto atinge a meta exigida com a NP adicional.
5. Mantenha a NP até que o paciente possa tolerar 75% das calorias por via enteral e NE, até que possa tolerar 75% das calorias via oral.

Nutrição Enteral

A instituição precoce (24 a 48 horas) da NE após uma cirurgia minimiza o risco de má nutrição e pode diminuir a resposta hipermetabólica observada depois da cirurgia. A administração da NE pode ser realizada por várias vias, incluindo o uso de tubos nasogástricos (NG), nasoduodenais e nasojejunais (Fig. 6-9), preferencialmente usados em pacientes com necessidade prevista de suporte por períodos curtos (<4 semanas). Outras opções cirúrgicas incluem a gastrostomia e a jejunostomia aberta ou percutânea, normalmente para os pacientes com necessidade prevista de NE de longo prazo (>4 semanas). Em geral, a NE oferece efeitos benéficos das alimentações tróficas, que incluem a manutenção estrutural e suporte funcional da mucosa intestinal, adquiridas pelo fornecimento de nutrientes como glutamina, a preservação do suprimento de sangue e a promoção do persistaltismo. O uso da NE para proteger e manter a integridade da mucosa intestinal pode, portanto, ajudar a reduzir o risco de sepse causada pela translocação de bactérias. Vias de alimentação para a aplicação da NE são descritas na Tabela 6-4.

Tabela 6-4

Vias de Alimentação da Nutrição Enteral

VIA	ADEQUAÇÃO	MÉTODO DE INSERÇÃO, CONFIRMAÇÃO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Nasogástrico	Curto prazo – trato GI funcional	Cego no leito; orientado por fluoroscopia	Fácil de inserir, substituir; pode monitorar pH gástrico e volume residual; alimentação de *bolus*	Risco de aspiração, complicações de posicionamento incorreto, sinusite, epistaxe, necrose nasal, estrangulamentos esofagianos, esofagite erosiva
Nasoduodenal, nasojejunal	Curto prazo – trato GI funcional, porém esvaziamento gástrico deficiente, refluxo, risco de aspiração; comece a alimentação apenas quando ressuscitado pelo volume e hemodinamicamente estável	Cego no leito; orientado por fluoroscopia ou endoscopia	Risco de aspiração reduzido; alguns tubos possibilitam a descompressão do estômago enquanto alimentam pelo jejuno	Fácil de entupir ou deslocar, risco de aspiração, complicações de posicionamento incorreto, deslocamento e refluxo para o estômago, sinusite, epistaxe, necrose nasal; exige infusão contínua; não pode verificar resíduos gástricos exceto com porta gástrica especializada
Gastrostomia	Longo prazo – bom esvaziamento gástrico; evite se houver problemas significativos de refluxo ou aspiração	Cirúrgico, percutâneo, endoscópico, radiológico	Alimentação de *bolus*; tubo de diâmetro grande menos provável de bloquear	Riscos de procedimento incluem sangramento, perfuração, risco de aspiração, deslocamento com contaminação peritoneal, infecção do local do ferimento, granulação
Jejunostomia	Longo prazo – trato GI funcional, porém esvaziamento gástrico deficiente, refluxo, risco de aspiração, gastroparesia ou disfunção gástrica	Cirúrgico, percutâneo, endoscópico, radiológico	Risco de aspiração reduzido	Sangramento, infecção, perfuração, migração, aspiração, deslocamento e vazamento na cavidade peritoneal, oclusão, pneumatose, isquemia ou infarto intestinal, obstrução do intestino; difícil de substituir; não pode verificar resíduos; exige infusão contínua

Adaptado de Al-Mousawi A, Branski LK, Andel HL, *et al.*: Ernährungstherapie bei Brandverletzten. Em Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG (eds): Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas, German Edition, New York, 2009, Springer-Verlag, pp 183–194.

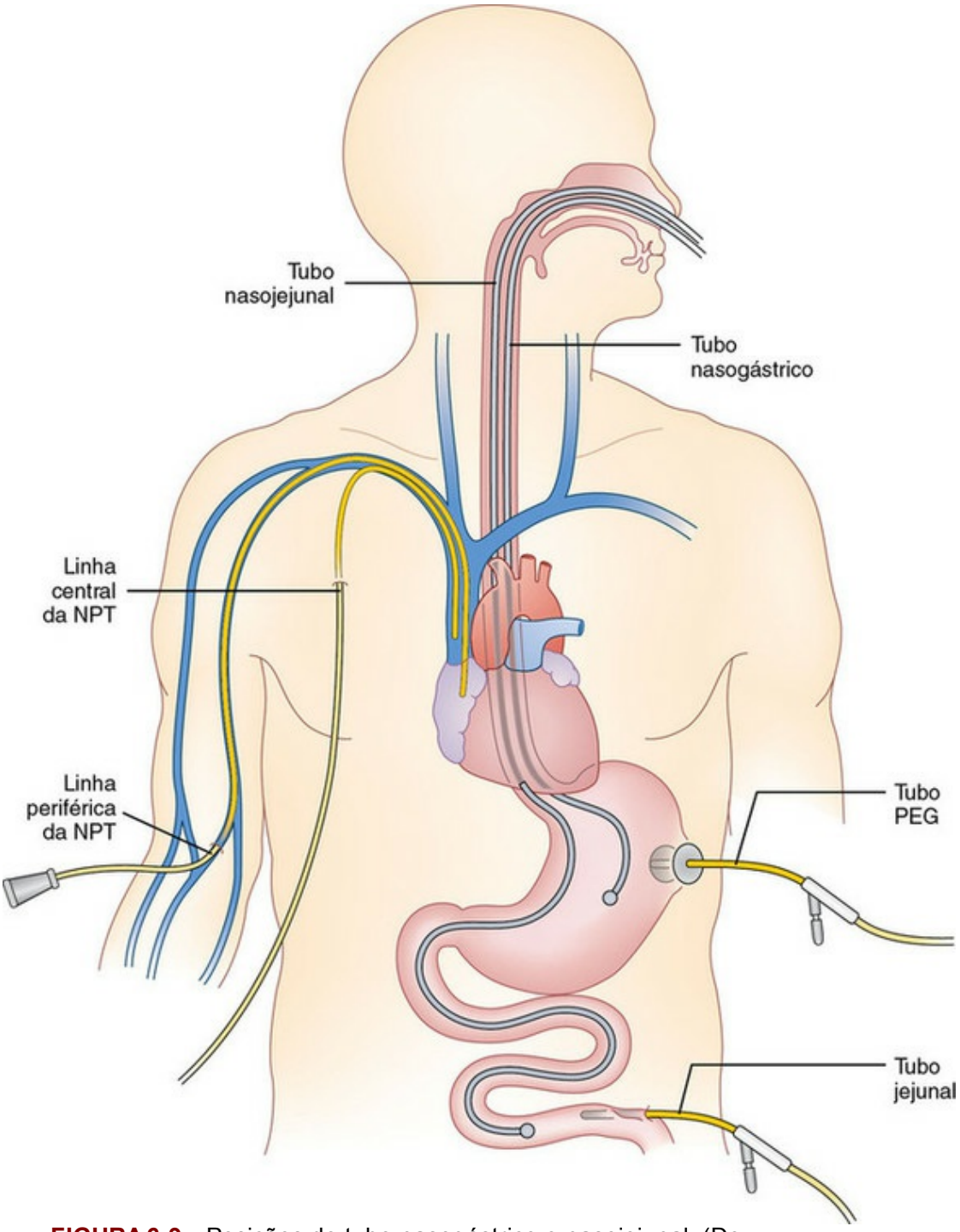


FIGURA 6-9 Posições do tubo nasogástrico e nasojejunal. (De Norbury WB, Herndon DN: Modulation of the hypermetabolic response after burn injury. Em Herndon DN [ed]: Total burn care, ed 3, Edinburgh, 2007, Saunders Elsevier, p 423.)

No paciente criticamente doente, a NE deve ser iniciada dentro de 24 horas após a lesão ou internação; a ingestão média aplicada na primeira semana deve ser de pelo menos 60% a 70% dos requisitos totais estimados de energia, conforme determinado pela avaliação. O fornecimento da NE nesse cronograma e nível pode ser associado a uma redução na permanência no hospital, nos dias de ventilação mecânica e nas complicações infecciosas.

A alimentação através de um tubo NG é o método mais econômico para o suporte da NE e talvez seja mais útil para impedir as complicações pós-operatórias como a gastroparesia. O uso de tubo NG facilita convenientemente a capacidade de suprir as necessidades calóricas e monitorar o volume dos resíduos

gástricos. Para reduzir o refluxo e o risco de aspiração, recomenda-se que a cabeceira do leito seja elevada em 35 graus e o volume de resíduos não exceda 50 mL/hora. Embora o volume residual deva ser verificado novamente depois de uma hora a partir de um único valor elevado, a alimentação não precisa parar automaticamente.

O íleo GI pode refletir uma deterioração subjacente; no entanto, a monitoração dos volumes residuais gástricos serve como indicação das condições intercorrentes como a sepse. Nos pacientes de queimaduras, foi mostrado que os resíduos que aumentem acima da quantidade de comida aplicada rotineiramente a cada hora são correlacionados com o desenvolvimento de sepse bacteriana, e um exame completo da sepse é indicado quando os resíduos gástricos excederem 200 mL.[30,31]

A prática de verificar o posicionamento dos tubos pelos raios X antes do seu uso é um processo demorado que foi motivado, em parte, pelo posicionamento não intencional de tubos de diâmetro pequeno nas vias aéreas superiores. No entanto, os tubos NG podem ser colocados com confiança pela auscultação sobre o estômago, fornecendo 50 mL de ar rapidamente com uma seringa de irrigação. Os tubos nasojejunais e duodenais podem ser muito pequenos para este procedimento. As contraindicações à NE incluem íleo ou gastroparesia prolongados, obstrução do intestino, pseudo-obstrução aguda, enterocolite isquêmica e outras causas de má absorção.

Com a alimentação nasoentérica além do estômago, o tubo deve ser avançado através do duodeno, idealmente após o ligamento de Treitz até o jejuno proximal, porque isso reduz o risco de inspiração. A alimentação nasojejunal pode ser preferível em alguns casos porque não precisa ser interrompida antes da cirurgia para impedir a aspiração. No entanto, ela requer uma infusão contínua e os volumes residuais gástricos não podem ser verificados para confirmar o progresso. A alimentação nasojejunal não deve ser iniciada até que o paciente esteja totalmente ressuscitado pelo volume e hemodinamicamente estável. As opções de alimentação percutânea devem ser consideradas se o paciente precisar da alimentação por tubo nasal por um período prolongado além de duas ou três semanas.

O íleo associado a uma lesão grave não é tão comum quanto se pensava previamente. O íleo derivado da hipoperfusão mesentérica antes da ressuscitação adequada é revertido assim que o paciente foi ressuscitado. Por outro lado, a ressuscitação excessiva leva ao edema GI e também deve ser evitada. O íleo após a lesão não afeta o intestino delgado tão profundamente quanto o estômago. Portanto, a alimentação usando um tubo nasoduodenal passado pelo piloro, ou um tubo nasojejunal avançado além do ligamento de Treitz, pode ser iniciada assim que possível, preferencialmente dentro de seis horas após a lesão. Essa abordagem também torna possível a alimentação contínua durante cirurgias e sessões de fisioterapia. O início da alimentação enteral imediata possibilita a entrega dos requisitos calóricos calculados até o terceiro dia após a lesão. A redução do hipermetabolismo pelo início da alimentação enteral logo após a lesão é possível, com essa redução na taxa metabólica associada a elevações menos intensas nos níveis de glucagon, cortisol e catecolaminas.[32]

Formulações

Numerosas formulações enterais estão disponíveis e podem ser classificadas de acordo com a sua composição. As fórmulas-padrão são estéreis, nutricionalmente completas e voltadas aos pacientes com um trato GI normal que não podem ingerir os nutrientes e calorias adequados pelas dietas orais regulares. As formulações especializadas podem ser mais eficientemente absorvidas pelos pacientes que sofrem de síndrome de intestino curto, trauma grave, lesão de queimadura e diarreia de má absorção crônica. As formulações de proteínas integrais são apropriadas para a maioria dos pacientes. As formulações baseadas em peptídeos ou aminoácidos livres podem ser consideradas para os pacientes com um trato GI gravemente comprometido ou má absorção grave da proteína-gordura. As fórmulas modulares consistem em um único macronutriente como fonte de calorias (p. ex., fibra, proteína) e geralmente são usadas pela mistura com fórmulas-padrão ou especializadas. As fórmulas de fortalecimento imune consistem em componentes nutricionais enriquecidos com arginina, glutamina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega-3. Embora a maioria das formulações seja hiperosmolar na concentração total, a diluição em 25% a 50% para fazer fórmulas isotônicas e hipotônicas é inicialmente preferível, para minimizar a possibilidade de diarreia decorrente do excesso de carga osmótica e facilitar a absorção (Tabela 6-5). A alimentação enteral contínua com leite ou um substituto do leite baseado em soja pode manter o peso corporal total durante a permanência no hospital, mas pode não manter a massa magra.

Tabela 6-5

Composição de Várias Formulações de Nutrição Enteral*

	Composição					
FÓRMULA	Kcal/mL	CHO, g/L (% CALORIAS)	PRO, g/L (% CALORIAS)	GORDURA, g/L (% CALORIAS)	OSMOLALIDADE (mOsm/L)	COMENTÁRIOS
Padrão						
Similac	0,67	72 (43)	15 (8)	36 (49)		Nutrição infantil
Enfamil	0,67	73 (44)	14 (8)	35 (48)		Nutrição infantil
Isomil	0,67	68 (41)	18 (10)	37 (49)		Nutrição infantil, sem lactose, usado na alergia à proteína bovina
Isosource HN	1,2	160 (53)	53 (18)	39 (29)	490	Nitrogênio alto
Ensure Plus	1,5	208 (57)	54 (15)	46 (28)	680	Calorias concentradas
Pediasure Enteral	1,0	133 (53)	30 (12)	40 (35)	335	Para idades 1-13 anos, com fibras, não é facilmente digerido
Jevity 1 Cal	1,06	155 (54)	44 (17)	35 (29)	300	Nutrição isotônica com fibras
Boost Kid Essencial	1,0	135 (54)	30 (12)	38 (34)	550-600	Alimentação oral ou por tubo
Boost HP	1,0	137 (55)	62 (24)	25 (21)	650	Alimentação oral ou por tubo, proteína alta
Promote	1,0	130 (52)	62 (25)	26 (23)	340	Proteína alta, alimentação oral ou por tubo
Promote com fibra	1,0	138 (50)	62 (25)	28 (25)	380	Proteína muito alta, alimentação oral ou por tubo
Nutren 1.0	1,0	127 (51)	40 (16)	38 (33)	370	Com fibra, diminui a diarreia
Fortalecimento do Sistema Imune						
Crucial	1,5	89 (36)	63 (25)	45 (39)	490	Com ARG, doença crítica, cirurgia significativa, alimentações transitivas, proteína hidrolisadas
Impacto	1,0	130 (53)	56 (22)	28 (25)	375	Com ARG, GLN e fibra
Impacto GLN	1,3	150 (46)	78 (24)	43 (30)	630	Imunonutrição, GLN, ARG, AGPI ômega-3, ácidos nucleicos
Oxepa	1,5	105 (28)	63 (17)	94 (55)	535	SARA, lesão pulmonar aguda, sepse; concentrado
Especializado						
Glucerna	1,0	96 (34)	42 (17)	54 (49)	355	Para pacientes intolerantes à glicose ou diabéticos, baixo CHO
Nepro	1,8	167 (34)	81 (18)	96 (48)	585	Para DRC e pacientes em diálise; concentrado
Osmolite1Cal	1,06	144 (54)	44 (17)	35 (29)	300	Isotônico, para uso em pessoas intolerantes à nutrição hiperosmolar
Vivonex RTF	1,0	175 (70)	50 (20)	12 (10)	630	Alimentação transitiva, baixa gordura, facilmente digerido
Vivonex TEN	1,0	210 (82%)	38 (15%)	2,8 (3%)	630	100% aminoácidos livres, gordura muito baixa, usado para trauma grave (p. ex., queimaduras) ou cirurgia, alimentação transitiva
Vivonex Plus	1,0	190 (76%)	45 (18%)	6,7 (6%)	650	100% aminoácidos livres, gordura muito baixa, usado para trauma grave (p. ex., queimaduras) ou cirurgia, alimentação transitiva
Elecare	0,67	72 (43%)	20 (15%)	32 (42%)	350	Preparado a 9,4 g/60 mL; nutrição baseada em aminoácidos
Modular						
Resource Benefiber	0,27	66 (100%)	0%	0%	—	Preparado a 4 g/60 mL; fibra insípida, inodora, solúvel, usada para constipação
Resource Beneprotein	0,83	0%	200 (100%)	0%	—	Preparado a 7 g/30 mL; proteína do trigo, misturada nos alimentos, desnutrição de proteína-caloria

SARA, síndrome de angústia respiratória agudo; *ARG*, arginina; *CHO*, carboidrato; *DRC*, doença renal crônica; *GLN*, glutamina; *PRO*, proteína.

*Dados extrapolados do Nestle Clinical Nutrition: Enteral product reference guide, Nestle, 2010, Minneapolis; e Abbott Laboratories: Abbott nutrition pocket guide, Abbott Park, Ill, 2009, Abbott Laboratories.

Adaptado de Al-Mousawi A, Branski LK, Andel HL, *et al.*: Ernährungstherapie bei Brandverletzten. Em Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG (eds): Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas, German edition, New York, Springer-Verlag, 2009, pp 183–194.

Em pacientes que apresentam uma resposta hipermetabólica grave, a decomposição periférica da gordura é elevada. Os ácidos graxos são transportados ao fígado e passam pela reesterificação; seu acúmulo leva a alterações hepáticas gordurosas. O uso de dietas ricas em gorduras como o leite, que consiste em 44% de gordura, 42% de carboidrato e 14% de proteína, precisa ser considerado com cuidado porque a gordura adicional pode provocar níveis elevados de gordura no fígado. O uso de dietas

ricas em açúcar e proteína, consistindo em 3% de gordura, 82% de carboidrato e 15% de proteína, estimula a síntese da proteína, aumenta a produção de insulina endógena e melhora o acúmulo da massa magra.[33]

A degradação da proteína muscular é acentuadamente reduzida com a administração de uma dieta rica em carboidratos, em comparação com as dietas que contêm gordura. A concentração da insulina endógena é elevada, melhorando o equilíbrio global da proteína do músculo esquelético, causada pela redução na decomposição da proteína.

Complicações

As complicações da alimentação nasogástrica e entérica incluem náusea e vômito, epistaxe, sinusite, necrose nasal, aspiração levando a pneumonia, mau posicionamento do tubo, deslocamento e diarreia associada à alimentação. Os tubos de diâmetro estreito são mais confortáveis, mas podem ser bloqueados facilmente. O exame por auscultação do aspirado do fluido gástrico e o teste do pH podem ser usados para confirmar a posição do tubo, principalmente nos tubos nasais de diâmetro largo, embora muitas unidades prefiram a confirmação radiológica. Os tubos também podem ser inseridos sob orientação endoscópica ou fluoroscópica. As diretrizes de monitoramento e as possíveis complicações metabólicas da NE são fornecidas nas Tabelas 6-6 e 6-7.

Tabela 6-6

Cronograma de Monitoramento Sugerido para a Alimentação Enteral

PARÂMETRO	PACIENTE AGUDO	PACIENTE ESTÁVEL
Eletrólitos	Diário	1-2 ×/semana
Hemograma completo	Diário	1-2 ×/semana
Nível de glicose	3 ×/dia; com mais frequência se o controle for ruim	3 ×/dia; com menos frequência se o controle for bom
Níveis de creatinina e ureia	Diário	Semanal ou duas vezes por semana
Equilíbrio do nitrogênio	Diário	2-3 ×/semana
Entrada e saída	Diário	2-3 ×/semana
Peso corporal	Diário	2-3 ×/semana
Débito de urina	A cada hora	A cada 4 horas
Fezes	Por movimento	Diário

Tabela 6-7

Complicações da Alimentação Enteral

PROBLEMA	CAUSAS COMUNS	CONTROLE
Diarreia	Medicações (p. ex., antibióticos, bloqueadores do H_2, laxantes, hiperosmóticos, soluções hipertônicas), intolerância à alimentação (osmolaridade, gordura), deficiência de lactase adquirida	Meça a produção de fezes. Descarte a presença de infecção (bacteriana, viral, parasitária). Forneça fibras. Altere a medicação ou fórmula. Verifique a osmolaridade e a taxa de infusão. Administre medicamentos antimotilidade (p. ex., loperamida, codeína).
Náusea e vômitos	Retardo no esvaziamento do estômago, constipação, distensão abdominal, odor e aparência das formulações	Administre alimentações à temperatura ambiente. Use formulações isotônicas. Use um sistema fechado quando possível. Reduza as doses de narcóticos. Use os agentes gastroprocinéticos (metoclopramida). Monitor resíduos gástricos e a saída de fezes.
Constipação, impactação fecal	Desidratação, falta ou excesso de fibras	Monitore o equilíbrio de fluidos diariamente. Realize a desimpactação retal. Considere o uso de catárticos, amolecedores das fezes, laxantes ou enemas.
Pneumonite de aspiração	Posição supina a longo prazo, retardo no esvaziamento do estômago, status mental alterado, tubo de alimentação mal posicionado, vômitos	Coloque a cabeceira do leito em 45 graus durante as alimentações. Pare a NE se volume gástrico residual exceder 200 mL. Use o tubo nasoduodenal ou nasojejunal nos pacientes em risco.
Hiponatremia, hidratação excessiva	Ingestão excessiva de líquidos, síndrome de realimentação, falha do órgão (p. ex., fígado, coração, rim)	Monitore o equilíbrio de fluidos e o peso corporal diariamente. Considere a restrição de fluidos. Altere a fórmula (evite uma ingestão baixa de sódio). Inicie a terapia com diuréticos.
Hipernatremia	Desidratação, ingestão inadequada de líquidos	Aumente a água livre.
Desidratação	Diarreia, ingestão inadequada de líquidos	Determine a causa. Aumente a ingestão de líquidos.
Hiperglicemia	Conteúdo alto de carboidrato nas alimentações, resistência à insulina	Avalie e ajuste a fórmula de alimentação. Considere o regime de insulina.
Hipocalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia	Diarreia, síndrome de realimentação	Corrija as anormalidades dos eletrólitos. Determine a causa. Reduza a taxa se a síndrome de realimentação estiver presente e monitore o paciente.
Hipercalemia	Excesso de ingestão de potássio, comprometimento renal	Altere a fórmula da alimentação. Reduza a ingestão de potássio. Considere o regime de insulina.

A síndrome de realimentação pode ser precipitada após um jejum prolongado e a administração IV de fluidos em pacientes cronicamente desnutridos. A transição da gordura corporal metabolizante para carboidrato na alimentação pode causar uma elevação abrupta na insulina e distúrbios nos eletrólitos intracelulares. As anormalidades dos eletrólitos podem resultar em insuficiência cardíaca e disritmia, insuficiência respiratória, distúrbios neurológicos e disfunção renal e hepática. Em todo suporte nutricional, a taxa de alimentação deve começar lentamente para impedir alterações metabólicas abruptas.

Além das questões mecânicas relacionadas ao tubo de alimentação, as complicações mais comuns da alimentação enteral resultam da sobrecarga de solutos. A administração inadequadamente rápida de soluções hiperosmolares pode resultar em diarreia, desidratação, desequilíbrio dos eletrólitos, hiperglicemia e perda de potássio, magnésio e outros íons através da diarreia. Se a administração agressiva do soluto hiperosmolar continuar, a pneumatose intestinal com necrose e perfuração do intestino pode ocorrer. O coma não cetótico hiperosmolar também pode ocorrer nas alimentações enterais, como na NP.

Nutrição Parenteral

A NP foi desenvolvida durante a década de 1960 e logo se tornou um grande avanço na nutrição de pacientes com o trato GI não funcional. Ela envolve a infusão IV de nutrientes em forma elementar, ignorando os processos usuais da ingestão. Quando a aplicação de longo prazo de regimes hiperosmolares é exigida, a NP total (NPT) é facilitada através de uma linha central dedicada (Fig. 6-9). Uma linha periférica pode ser usada para fornecer as soluções de osmolararidades menores durante períodos mais curtos.

Desde seu uso inicial, a NP tem beneficiado pacientes que cumprem os critérios de suporte nutricional por causa de uma limitação temporária ou permanente da função do trato GI. Devido aos custos inferiores e resultados aprimorados dos pacientes que receberam NE, o uso da NP teve um declínio em sua popularidade e agora está reservado aos pacientes com contraindicações para a NE (Quadro 6-2). Para promover a integridade e a motilidade do intestino nos pacientes que usam apenas a NP, pequenos volumes de NE são incentivados, quando possível. Antes de iniciar a NP, os pacientes devem estar hemodinamicamente estáveis e capazes de tolerar o volume de fluidos e o conteúdo de nutrientes das

formulações parenterais; a NP deve ser usada com cuidado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar, diabetes melito e outros distúrbios metabólicos (Tabela 6-8).

Tabela 6-8

Condições Clínicas que Exigem o Uso Cauteloso da Nutrição Parenteral

CONDIÇÃO	CRITÉRIOS SUGERIDOS
Hiperglicemia	Glicose >300 mg/dL
Azotemia	Ureia >100 mg/dL
Hiperosmolalidade	Osmolalidade do soro >350 mOsm/kg
Hipernatremia	Na >150 mEq/L
Hipocalemia	K <3 mEq/L
Acidose metabólica hiperclorêmica	Cl >115 mEq/L
Hipofosfatemia	Fósforo <2 mg/dL
Alcalose metabólica hipoclorêmica	Cl <85 mEq/L

Ureia, Nitrogênio ureico no sangue.

De JM, In Gottschlich MM: The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum: a case-based approach: the adult patient, Silver Spring, Md, 2007, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, p 268.

O uso da NP é vital para os pacientes com disfunção GI parcial ou completa e, portanto, que são incapazes de digerir e absorver nutrientes suficientes, incluindo os portadores de obstrução de intestino, enterite, fístulas ou síndrome do intestino curto e toxicidade da quimioterapia. Os pacientes criticamente doentes que são candidatos para a NP devem estar hemodinamicamente estáveis e ter uma contraindicação clara à alimentação enteral (p. ex., íleo, sangramento GI agudo, obstrução de intestino), porque na maioria dos casos a eficiência da alimentação NP continua sendo controversa. O uso da NP primária é incerto em pacientes com doença de Crohn, colite ulcerativa, anorexia nervosa, cirurgia cardíaca agendada ou suporte respiratório prolongado. Nos pacientes que fazem quimioterapia, radiação e transplante de medula, o uso rotineiro da NP é associado a complicações infecciosas elevadas, aumento na morbidade e falta de aprimoramento na sobrevivência.[34]

Formulações

A NP inclui todas as formulações IV, emulsões e misturas de nutrientes que são administradas na forma elementar. Nos Estados Unidos, as formulações NP são tradicionalmente compostas de 60 a 70% de dextrose e 10% a 20% de aminoácidos, ambos administrados diariamente e combinados como soluções 2 em 1. As formulações também podem incluir uma emulsão de 10% a 30% de lipídios, que podem ser combinados em uma única formulação (solução 3 em 1) ou suplementados separadamente, normalmente com menos frequência (uma ou duas vezes por semana). As formulações parenterais podem ser solicitadas em soluções em uma ampla variedade de concentrações, incluindo 10%-70% de dextrose, 5,2%-20% de aminoácido e 10%-30% de emulsões de lipídios (Tabela 6-9).

Tabela 6-9

Composição das Formulações de Nutrição Parenteral

	Conteúdo calórico			
NUTRIÇÃO DE AMOSTRA*	g/dL	Kcal/g	Kcal/mL	mOsm/ L
Soluções 2 em 1				
Dextrose				
DW 10%	10	3,4 (CHO)	0,34	505
DW 30%	30	3,4 (CHO)	1,02	1.510
DW 70%	70	3,4 (CHO)	2,38	3.530
Aminoácidos				
Aminosina RF 5,2%	5,2	4 (PRO)	0,2	427
Travasol 10%	10	4 (PRO)	0,4	998
Prosol 20%	20	4 (PRO)	0,8	1.835
Emulsão de lipídios				
Intralipid 10%	10	11 (GORDURA)†	1,1	300
Intralipid 20%	20	10 (GORDURA)†	2	350
Intralipid 30%	30	10 (GORDURA)†	3	310

CHO, Carboidrato; *PRO*, proteína.

*Soluções 3 em 1: mistura de nutrientes totais (TNA)

†Estimado em 9 kcal/g para a gordura, além das calorias adicionais do glicerol.

Além de conter água estéril, eletrólitos, vitaminas e minerais, as formulações de NP podem incluir medicamentos como insulina e bloqueadores da histamina 2 (H_2). Várias combinações desses componentes são incorporadas no regime para a administração IV, com base nos requisitos individuais do paciente.

Solicitação da Nutrição Parenteral

Em geral, os requisitos mínimos de fluidos na ausência de perda GI ou outra são de 25 a 35 mL/kg/dia (Fig. 6-10). O volume alimentar aumenta lentamente em alguns dias. Usando o exemplo de uma pessoa de 70 kg, calcula-se a meta calórica geral e a proporção contribuída pela proteína, normalmente da seguinte forma:

Solicitações do médico
NUTRIÇÃO PARENTERAL (NP) - ADULTO

Diagnóstico primário: _____ **Altura:** _____ cm **Peso da dosagem:** _____ kg

Indicação da NP: _____ **Alergias:** _____

Instruções: Esse formulário deve ser preenchido para uma nova solicitação ou a continuação da NP e enviado por fax para a Farmácia até **[Inserir hora]** para receber a preparação no mesmo dia. A administração da NP começa às **[Inserir hora]**. Entre em contato com Serviço do suporte de nutrição em: (XXX)-XXX-XXXX para obter informações adicionais.

Via de administração: ☐ CVC ou PICC *Nota: O posicionamento adequado da ponta do CVC ou PICC deve ser confirmado antes da infusão NP.*

☐ IV periférico (PIV) *(Osmolaridade Final da NP ≤_____ mOsm/L)*

Monitoramento: Peso diário, entrada e saída rigorosa, monitoramento da glicose no leito a cada _____ horas

☐ Na, K, Cl, CO_2, glicose, ureia, Scr, Mg, PO_4, a cada _____

☐ T. Biles, Fos Alc, AST, ALT, Albumina, Triglicerídeos, Cálcio a cada _____

Solução de base: *Selecione um*

*A nutrição parenteral **DEVE** ser administrada por uma porta de infusão dedicada e filtrada com um filtro de linha de 1,2 mícron o tempo todo. Descarte qualquer volume não usado depois de 24 horas.*

☐ **PERIFÉRICO 2 em 1**	☐ **CENTRAL 2 em 1**	☐ **CENTRAL 3 em 1**
Dextrose _____ g	Dextrose _____ g	Dextrose _____ g
Aminoácidos (marca _____) _____ g	Aminoácidos (marca _____) _____ g	Aminoácidos (marca _____) _____ g
Para pacientes com PIV e tolerância à glicose estabelecida: Fornece _____ kcal; Taxa máxima não deve exceder _____ mL/hora	*Para pacientes com CVC ou PICC e tolerância à glicose estabelecida: Fornece _____ kcal; Taxa máxima não deve exceder _____ mL/hora*	Emulsão de gordura (marca _____) _____ g *Para pacientes com CVC ou PICC e tolerância à emulsão de glicose/gordura estabelecida: Fornece _____ kcal; Taxa máxima não deve exceder _____ mL/hora* *O uso da emulsão de gordura adicional não é exigido na solução de base 3 em 1*

TAXA E VOLUME: _____ mL/hora por _____ horas = _____ mL/dia
Deve especificar

*ou **INFUSÃO CÍCLICA:*** _____ mL/hora por _____ horas, depois _____ mL/hora por _____ horas = _____ mL/dia

Emulsão de gordura (*Marca* _____) - ***via PIV ou CVC com soluções de base 2 em*** *(Selecione densidade calórica & volume)*

☐ 10% ☐ 250 mL Infundir a _____ mL/hora por _____ horas Frequência _____

☐ 20% ☐ 500 mL *(Nota: Infusões <4 ou >12 horas não recomendadas)* *Descarte qualquer volume não usado depois de 12 horas.*

Aditivos: (por dia)		Dosagens comuns
Cloreto de **Sódio**	_____ mEq	*1–2 2 mEq Sódio/kg/dia*
como Acetato	_____ mEq	*dependente do pH ou CO_2*
como Fosfato	_____ mmol of PO_4	*Considere se hipercalêmico*
Cloreto de **Potássio**	_____ mEq	*1–2 mEq Potássio/kg/dia*
como Acetato	_____ mEq	*dependente do pH ou CO_2*
como Fosfato	_____ mmol of PO_4	*20–40 mmol/dia (1 mmol Fos = 1,5 mEq K)*
Gluconato de Cálcio	_____ mEq	*5-15 mEq/dia*
Sulfato de Magnésio	_____ mEq	*8-24 mEq/dia*
Multivitaminas para Adultos	_____ mL/dia	*Contém vitamina K 150 mcg*
Elementos Residuais para Adultos	_____ mL/dia	*Zn ___ mg, Cu ___ mg, Mn ___ mg, Cr ___ mcg, Se ___ mcg (com função hepática normal)*
Antagonista do H^2 ___	_____ mg	*___ mg/dia com função renal normal*
Outro:		

Aditivos: (por dia)
Insulina regular _____ unidades
Recomende se hiperglicêmico, inicie com 1 unidade para cada 10 g de dextrose

Uso da farmácia somente: **Ca/PO4**
Limite verificado ___
(Nota: Algumas marcas de aminoácidos contêm fosfato)

Assinatura do médico: _____ **Número do pager:** _____ **Data/hora:** _____

Solicitações transcritas por: _____ **Data/hora:** _____ **Solicitações verificadas por** _____ **Data/hora:** _____

ENVIAR SOLICITAÇÕES PREENCHIDAS PARA A FARMÁCIA

FIGURA 6-10 Formulário de solicitação da NP adulta. Este modelo pode servir como guia para cumprir os critérios dos componentes obrigatórios e fortemente recomendados de um formulário de solicitação da NP. Eles não servem como diretrizes para fórmulas ou monitoramento. O conteúdo do formulário deve ser adaptado conforme as necessidades da instituição e com base na população de pacientes, padrões de prescrição e julgamento dos profissionais de saúde. Consulte o texto. (Adaptado de Mirtallo J, Canada T, Johnson D, *et al.*: Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 28[Suppl]:S39–S70, 2004.)

$$\text{Total de quilocalorias}(25 - 30\ \text{kcal/kg/dia})$$
$$= 30\ \text{kcal/kg/dia} \times 70\ \text{kg}$$
$$= 2.100\ \text{kcal}$$

$$\text{Proteína}\ (1,5\ \text{g/kg/dia}) = 1,5\ \text{kcal/kg/dia} \times 70\ \text{kg}$$
$$= 105\ \text{g proteína}$$

1. Para a NPT formulada sem lipídios (solução 2 em 1; na nossa prática, recomendamos a infusão de lipídios pelo menos a cada uma ou duas semanas para a maioria dos pacientes, a fim de impedir a deficiência essencial do ácido graxo):

$$\text{Total de quilocalorias} = 2.100\ \text{kcal}$$
$$\text{Calorias de aminoácidos} = 105\ \text{g} \times 4\ \text{kcal/g} = 420\ \text{kcal}$$
$$\text{Calorias restantes} = 2.100 - 420 = 1.680\ \text{kcal}$$

Em seguida, compor a diferença com dextrose:

$$1.680\ \text{kcal}/(3,4\ \text{kcal/g}) = 494\ \text{g de dextrose}$$

2. Para a NPT formulada com lipídios (solução 3 em 1):

$$\text{Total de quilocalorias} = 2.100\ \text{kcal}$$

Fornecer 20% das calorias totais como lipídios:

$$\text{Lipídios} = 2.100\ \text{kcal} \times 0,2 = 420\ \text{kcal}$$
$$420\ \text{kcal}/(9\ \text{kcal/g}) = 47\ \text{g de lipídios}$$

Calorias dos aminoácidos:

$$105\ \text{g} \times 4\ \text{kcal/g} = 420\ \text{kcal}$$

Calorias restantes:

$$2.100 - 420 - 420 = 1.260\ \text{kcal}$$

Em seguida, compor a diferença com dextrose:

$$1.260\ \text{kcal}/(3,4\ \text{kcal/g}) = 370\ \text{g de dextrose}$$

Volume final (para 3 em 1, concentração máxima):

$$\text{Aminoácidos (10\% da solução de reserva)} = 105\ \text{g} = 1.050\ \text{mL}$$
$$\text{Dextrose (70\% da solução de reserva)} = 370\ \text{g} = 528\ \text{mL}$$
$$\text{Lipídios (20\% da solução de reserva)} = 47\ \text{g} = 235\ \text{mL}$$
$$\text{Volume total} = 1.813\ \text{mL/dia}$$

As concentrações finais (peso/vol) são de 5,8% de aminoácidos, 20,4% de dextrose e 2,6% de lipídios.

Complicações

A alimentação parenteral é associada a complicações que surgem da inserção da linha e de infecção, incluindo pneumotórax, hematoma, bacteremia, endocardite, lesões nos vasos e outras estruturas, embolia gasosa e trombose. Diferente da NE, a NPT tem sido associada a taxas elevadas de translocação de bactérias.[35] Além disso, foi associada a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e aumento na disfunção pulmonar. O uso da NPT, mesmo como um suplemento simples da alimentação enteral maximamente tolerada para atingir os requisitos nutricionais, foi associado ao comprometimento da função hepática e da resposta imune.[36]

Os pacientes com alimentação excessiva podem sofrer complicações significativas. A alimentação excessiva com carboidratos resulta em quocientes respiratórios elevados, aumento na síntese de gordura e eliminação elevada do CO_2, causando a dificuldade na retirada do suporte ventilatório. O excesso de carboidrato ou gordura também pode causar o depósito de gordura no fígado. A substituição excessiva de proteínas leva a elevações nos níveis de nitrogênio ureico no sangue (Tabela 6-10).[10]

Tabela 6-10

Complicações da Nutrição Parenteral

PROBLEMA	CAUSAS COMUNS	CONTROLE
Hipoglicemia	Administração excessiva de insulina, interrupção súbita da infusão NP	Pare a insulina. Inicie 10% de dextrose IV. Dê uma ampola de 50% de dextrose antes de retomar a alimentação da linha central
Hiperglicemia	Concentração excessiva de dextrose, associada ao estresse (p. ex., sepse), deficiência de cromo	Terapia de 0,1-0,2 U insulina/g dextrose, escala de deslizamento da insulina SQ ou IV, limite o conteúdo de dextrose, considere descontinuar a NP até que o controle da glicose no sangue seja aprimorado
Hipertrigliceridemia (concentrações aceitáveis <400 mg/dL)	Alimentação excessiva com dextrose, administração rápida da emulsão gordurosa intravenosa (>110 mg/kg/h)	A infusão de EGIVs deve ser restringida para menos de 30% das calorias totais ou 1 g/kg/dia, lentamente, em no máximo 8 a 10 horas, se administradas separadamente
Deficiência de ácidos graxos essenciais (p. ex., dermatite, alopecia, hepatomegalia, trombocitopenia, anemia)	Administração de NP por 1 a 3 semanas sem emulsões de ácido graxo linoleico e alfalinoleico	Os requisitos de energia diária de 2%-4% devem ser derivados do ácido linoleico, 0,5% do ácido alfalinoleico43 (500 mL de 10% de EGIV por 8 a 10 horas, duas vezes por semana)
Anormalidades de eletrólitos e minerais	Monitoramento inadequado	Modificação das infusões subsequentes. O ferro parenteral não costuma aumentar o risco de reações anafiláticas
Azotemia	Desidratação, excesso de proteínas, calorias de carboidrato inadequadas	Água livre, 5% de dextrose por uma veia periférica
Doença óssea metabólica (osteoporose em 41% dos pacientes na NP domiciliar de longo prazo)	Obscuro, multifatorial (p. ex., após menopausa, NP de longo prazo, síndrome de Cushing, doença de Crohn, má absorção, mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, corticosteroides, heparina, imobilização)	Triagem precoce de fatores de risco, DEXA, controle de condições pré-mórbidas. Considerações especiais da NP: Suplemente A cálcio, P, Mg, Cu Minimize a contaminação do alumínio, trate a acidose metabólica, evite a heparina
Parâmetros elevados de função hepática (níveis elevados de transaminase, bilirrubina, fosfatase alcalina)	Comumente após o início; normalmente temporário	Se persistente, normalmente causado pela carga de aminoácidos, reduza a aplicação de proteínas.

DEXA, Absorciometria de raios X de energia dupla.

Conteúdo de Carboidrato

Quimicamente designada como D-glicose, a dextrose é o substrato de carboidrato mais comumente usado e fornece 3,4 kcal/g (16 kJ). As soluções de dextrose existem em uma ampla variedade de concentrações e podem ser diluídas conforme necessário para fornecer calorias e ajustar os níveis de glicose no sangue. A NP pode conter dextrose ou outros carboidratos como parte de sua formulação, ou ser administrada separadamente. Soluções concentradas de dextrose hipertônica de 20% a 70% são normalmente administradas por linhas centrais, porque causam irritação se forem administradas nas veias periféricas e podem levar à tromboflebite. As contraindicações ao uso de soluções concentradas de dextrose incluem a abstinência do álcool e o *delirium tremens* em um paciente desidratado, e suspeita de hemorragia intracraniana ou intraespinal. Depois de metabolizados, os carboidratos são oxidados em dióxido de carbono e água, portanto é necessário cuidado para controlar as taxas de infusão e evitar a hiperglicemia e a hipercapnia ao retirar os pacientes do suporte ventilatório.

No ambiente agudo, o suprimento de um carboidrato suficiente reduz a decomposição do glicogênio no fígado; também pode exercer um efeito de poupar as proteínas, fornecendo um combustível alternativo aos aminoácidos. Foi mostrado que a produção de glicose endógena é efetivamente suprimida quando a glicose é infundida em uma taxa de 1 mg/kg/min e maximamente suprimida a 4 mg/kg/min, com ou sem infusão da insulina exógena,[37] porque a infusão em um ritmo mais rápido não causa uma supressão adicional da gliconeogênese.

As taxas de infusão da glicose exigem mais monitoramento e cuidado em pacientes pediátricos, devido ao risco elevado de hiperglicemia e hipoglicemia. Uma diretriz sugerida de concentração máxima é de 25% de dextrose em uma taxa de infusão de até 7 mg/kg/min.

Ao calcular os requisitos de NPT, os requisitos de proteína normalmente são calculados primeiro e

subtraídos das calorias totais, com os requisitos restantes de calorias sendo cumpridos com carboidratos (com ou sem lipídios). As formulações frequentemente são concentradas, porque os pacientes no ambiente da terapia crítica podem estar em risco de sobrecarga de volume.

Conteúdo de Lipídios

As emulsões de gordura IV (EGIVs) fornecem uma fonte densa de calorias e são particularmente úteis quando a administração de carboidratos se aproxima de limites máximos ou o controle da glicose no sangue é um problema. Elas também são úteis para impedir a deficiência de ácidos graxos essenciais. No entanto o uso enteral das emulsões de lipídios durante a alimentação parenteral permanece controverso, principalmente no que se refere aos pacientes cirúrgicos criticamente doentes e sob estresse metabólico, porque as alterações no metabolismo do ácido graxo depois de lesões graves podem predispor esses pacientes específicos aos efeitos adversos das infusões de lipídios. A aplicação da emulsão de lipídios foi associada à supressão imune, modulação da resposta inflamatória e resultados clínicos adversos.[38] Nos pacientes de politrauma, a infusão da EGIV no período inicial pós-lesão foi associada a uma permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, ventilação mecânica prolongada e aumento na suscetibilidade a uma infecção, em comparação com os pacientes que não receberam a EGIV depois de dez dias.[39] No entanto, ainda não está certo se essas diferenças são atribuídas à retenção de lipídios ou ao fornecimento de calorias abaixo do total.

Os regimes parenterais comerciais disponíveis nos Estados Unidos são constituídos de óleo de soja rico no ácido graxo ômega-6 ácido linoleico, um precursor do ácido araquidônico usado na via da síntese de prostaglandina, tromboxanos e leucotrienos. Devido a esse potencial pró-inflamatório, existe uma tendência de limitar o conteúdo do ômega-6 e trocar para lipídios tais como óleo de peixe ou aqueles ricos em ácidos graxos ômega-3, como o ácido eicosapentaenoico, que compete para reduzir a disponibilidade da membrana celular do ácido araquidônico e seus produtos. Os níveis reduzidos de prostaglandina e leucotrienos causam uma diminuição na quimiotaxia e na produção de citocinas, e uma redução na agregação de plaquetas, coagulação e contração dos músculos lisos. Outros efeitos em potencial dos níveis excessivos de ácidos graxos ômega-6 de cadeia longa incluem o esgotamento dos antioxidantes disponíveis nas lipoproteínas do plasma.

Foi mostrado que os ácidos graxos ômega-3 poli-insaturados encontrados no óleo de peixe impedem o desenvolvimento de condições inflamatórias porque modulam a síntese de eicosanoides e outros mecanismos inflamatórios. Uma meta-análise recente que examinou o uso de emulsões de óleo de peixe e incluiu seis estudos controlados randomizados fora dos Estados Unidos, em pacientes cirúrgicos eletivos, mostrou uma redução significativa nas complicações infecciosas e hospitalização reduzida, embora não tenha mostrado um benefício geral para a mortalidade.[40] No entanto, uma meta-análise anterior dos efeitos imunológicos das emulsões de lipídios não encontrou evidências claras de que os TGs de cadeia longa afetem negativamente a função imune.[41]

O potencial de deficiência dos ácidos graxos essenciais pode ocorrer depois da primeira semana de alimentação parenteral, embora os pacientes com depósitos adiposos grandes possam ficar muito mais tempo sem suplementação. Na nossa prática, um mínimo de 500 mL de emulsão de lipídios a cada duas semanas é recomendado para evitar a deficiência de ácidos graxos essenciais durante a alimentação parenteral.

Conteúdo de Proteína

A quantidade diária recomendada de ingestão de proteína para a maioria dos adultos saudáveis é de 0,8 g/kg de peso corporal/dia (46-56 g/dia). A degradação da proteína muscular depois de uma lesão grave leva à perda de massa magra, que persiste por meses após a cicatrização visível do ferimento,[42] e aproximadamente 20% dos requisitos totais de energia são necessários na forma de ingestão de proteína para, pelo menos, limitar esta perda. Isso equivale a 1,5 a 2,0 g de proteína/kg PCI/dia nos pacientes cirúrgicos em jejum e até 3,0 g/kg/dia em pacientes com lesões graves. A maioria das misturas-padrão para a alimentação enteral e parenteral fornece essa quantidade elevada de proteínas, se um volume suficiente da fórmula for aplicado para atender aos requisitos calóricos elevados do paciente. Tradicionalmente, a relação nitrogênio-caloria para a maioria das fórmulas alimentares preparadas para pacientes cirúrgicos é 1:150 (*i. e.*, 1 g de nitrogênio para cada 150 kcal) e para a NP, a relação calórica proteína-gordura-glicose é de aproximadamente a 20:30:50. Pacientes com insuficiência renal crônica e insuficiência hepática têm sido convencionalmente tratados com dietas pobres em proteína.

Fluidos e Eletrólitos

Pacientes com distúrbios GI, particularmente os que levam a uma ressecção extensiva do intestino, podem apresentar desequilíbrios de água e eletrólitos com altas demandas. Esses pacientes precisam de uma vigilância extra; o monitoramento é crítico para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento desses desequilíbrios. Nos pacientes adultos com NP, pelo menos 30 a 40 mL/kg de fluidos, 1 a 2 mEq/kg de sódio e potássio, 10 a 15 mEq de cálcio, 8 a 20 mEq de magnésio e 20 a 40 mmol de fosfato devem ser administrados diariamente.[43] Os pacientes que são rapidamente anabólicos, incluindo aqueles previamente desnutridos, podem precisar de potássio, magnésio e fósforo adicionais, enquanto os que têm comprometimento renal podem exigir uma restrição.

Considerações especiais

Esta seção considera o suporte nutricional em relação a algumas condições cirúrgicas, e descreve as estratégias metabólicas e nutricionais atuais.

Lesão de Queimadura e a Resposta de Estresse Metabólico

Depois de todas as formas de trauma significativo, respostas inflamatórias e hormonais são ativadas e influenciam profundamente as vias e mecanismos metabólicos. A ingestão de nutrientes, a absorção e a captação de substrato são afetadas durante as diferentes fases da resposta de estresse.

A taxa metabólica elevada é uma característica comum da doença crítica, surgindo em condições como trauma, cirurgia significativa, queimaduras graves e sepse. A resposta de estresse causa a ativação de uma série de processos fisiológicos que respondem aos requisitos metabólicos alterados e tentam restaurar a homeostasia. Embora essas alterações possam inicialmente ser benéficas, na doença crítica e na sepse, a inflamação e as alterações associadas são frequentemente exageradas e prolongadas, levando a complicações clínicas, retardo na recuperação e aumento na mortalidade. Os requisitos de nutrientes aumentam, mas se tornam mais difíceis de prever; a alimentação enteral ou parenteral frequentemente será necessária para cumprir os requisitos nutricionais vastamente aumentados.

As queimaduras graves que afetam aproximadamente 30% ou mais da ASCT são associadas a uma elevação significativa na taxa metabólica. Os mecanismos inflamatórios e hormonais subjacentes a essa resposta são complexos, porém sabe-se que incluem uma elevação prolongada nos níveis circulantes de catecolaminas, glicocorticoides e glucagon, provocando taxas elevadas de catabolismo de proteína, gliconeogênese e glicogenólise. Outras características da disfunção metabólica incluem resistência à insulina e aumento na lipólise periférica.

As queimaduras são classificadas de acordo com o seu tamanho, mecanismo e profundidade da lesão. Elas variam desde queimaduras superficiais que afetam apenas a epiderme até as queimaduras de espessura parcial (segundo grau) que envolvem a derme e as de espessura total (terceiro grau) que se estendem por todas as camadas da pele. Uma estimativa da superfície do corpo que foi queimada pode ser obtida usando-se a regra dos 9 (modificada para o uso pediátrico de acordo com a idade) ou gráfico de Lund-Browder.

Pacientes com queimaduras graves precisam da ressuscitação com fluidos para impedir o choque hipovolêmico, orientada pela área de superfície corporal queimada e pelo peso. Várias fórmulas diferentes são usadas para calcular os requisitos nas primeiras 24 horas (Cap. 21). O débito urinário permanece sendo a melhor indicação do indicador do status do volume, com volumes-alvo mínimos de 0,5 mL/kg/hora em adultos e 1 mL/kg/hora em crianças. A ressuscitação excessiva deve ser evitada para impedir as complicações da sobrecarga de fluidos, incluindo edema pulmonar e disfunção cardíaca.

A ressuscitação precoce em pacientes gravemente queimados é de suma importância. Nas circunstâncias em que o atendimento médico não está imediatamente disponível – por exemplo, em locais isolados ou em situações de eventos em massa – isso pode ser possível através da reidratação oral e da reposição básica de eletrólitos, porque a maioria dos pacientes inicialmente é capaz de beber.

O suporte nutricional deve ser iniciado assim que possível para suprir as demandas vastamente elevadas de calorias e proteínas. Normalmente, os pacientes apresentam um trato GI funcional, mas podem ser incapazes da ingestão oral suficiente para cumprir os requisitos, principalmente depois das queimaduras maiores, e a alimentação enteral é a via de escolha para suplementar ou substituir a ingestão oral. Embora o suporte nutricional tenha como objetivo compensar as perdas e manter os requisitos de energia, a suplementação nutricional isolada não foi considerada completamente eficiente para impedir a perda da massa muscular. As estratégias para combater as características de hipermetabolismo e catabolismo

incluem intervenções farmacológicas, cirúrgicas e ambientais.

A ressuscitação por volume precoce e a alimentação enteral são importantes para preservar a integridade da mucosa GI; do contrário, o fluxo sanguíneo esplâncnico reduzido aumenta o risco de atrofia da mucosa, crescimento excessivo de bactérias, translocação e sepse. A excisão precoce de queimaduras profundas e fechamento de ferimentos com o enxerto ou um substituto da pele, mantendo a temperatura ambiental para impedir a perda excessiva de calor, e o uso precoce da alimentação nutricional, melhoraram significativamente os resultados depois da cirurgia. Por exemplo, a modulação da resposta hormonal e inflamatória, a melhoria na cicatrização do ferimento e a redução do catabolismo muscular levaram a reduções mais significativas na morbidade e mortalidade.

Os requisitos calóricos dos pacientes com queimaduras graves podem ser difíceis de prever com exatidão, porque o gasto de energia é drasticamente elevado e varia conforme as condições do paciente, intervenções operatórias e episódios de sepse. Uma variedade de fórmulas pode ser usada para estimar os requisitos calóricos de pacientes de queimadura; no entanto, se disponível, a calorimetria indireta fornece uma estimativa superior das necessidades de energia e também pode ser usada para determinar o quociente respiratório a fim de detectar a alimentação excessiva (Tabelas 6-11 e 6-12). A calorimetria indireta fornece o valor do GER, com a medição normalmente elevada em 10% a 20% para tornar possível a variabilidade e a atividade quando usada para orientar a alimentação.

Tabela 6-11

Fórmulas para Calcular os Requisitos Calóricos em Pacientes Adultos de Queimaduras

FÓRMULA	EQUAÇÃO	COMENTÁRIOS
Harris-Benedict[61]		
Homens	GEB (kcal/dia) = 66,5 + (13,75 × P) + (5,00 × A) − (6,76 × I)	Multiplique o GEB pelo fator de estresse de 1,2-2,0 (1,2-1,5 suficiente para a maioria das queimaduras) para estimar o requisito calórico
Mulheres	GEB (kcal/dia) = 655 + (9,56 × P) + (1,85 × A) − (4,68 × I)	
Curreri		
Idade, 16-59 anos	Calorias (kcal/dia) = (25 × P) + (40 × % ASCQ)	Específico para queimaduras, pode superestimar significativamente os requisitos de energia, 50% de ASCQ no máximo
Idade> 60 anos	Calorias (kcal/dia) = (20 × P) + (65 × % ASCQ)	

I, Idade (anos); *GEB*, gasto de energia basal; % *ASCQ*, porcentagem de área de superfície corporal total da queimada; *A*, altura (cm); *P*, peso (kg).

Tabela 6-12

Fórmulas para Calcular os Requisitos Calóricos em Pacientes Pediátricos de Queimaduras

FÓRMULA	SEXO/IDADE (ANOS)	EQUAÇÃO (REQUISITO DIÁRIO EM KCAL)
OMS	Meninos 0-3	(60,9 × P) – 54
	3-10	(22,7 × P) + 495
	10-18	(17,5 × P) + 651
	Meninas 0-3	(61,0 × P) – 51
	3-10	(22,5 × P) + 499
	10-18	(12,2 × P) + 746
PDR	0-6 meses	108 × P
	6 meses-1 ano	98 × P
	1-3	102 × P
	4-10	90 × P
	11-14	55 × P
Curreri junior	<1	PDR + (15 × % ASCQ)
	1-3	PDR + (25 × % ASCQ)
	4-15	PDR + (40 × % ASCQ)
Galveston infantil	0-1	2.100 kcal/ m² ASC + 1.000 kcal/m² ASCQ
Galveston revisado	1-11	1.800 kcal/ m² ASC + 1.300 kcal/m² ASCQ
Galveston adolescente	12+	1.500 kcal/ m² ASC + 1.500 kcal/m² ASCQ

ASC, Área da superfície corporal; *PDR,* Permissão na dieta recomendada.

Adaptado de Al-Mousawi A, Branski LK, Andel HL, *et al.*: Ernährungstherapie bei Brandverletzten. Em Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG (eds): Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas, German Edition. New York: Springer-Verlag/Wien, 2009, pp 183–194.

Queimaduras graves de 30% ou mais da ASCT representam uma das formas mais graves de trauma, com esgotamento muscular extremo e prolongado observado nesses pacientes. O equilíbrio negativo do nitrogênio, a resistência à insulina, a lipólise e o esgotamento da proteína podem persistir por até um ano após lesões graves, causando um retardo significativo na reabilitação.

Os tratamentos farmacológicos foram investigados pelo seu potencial de combater os efeitos catabólicos e atenuar a resposta metabólica nas fases aguda e de reabilitação. Eles incluem agentes anabólicos como o hormônio do crescimento humano recombinante (em crianças), oxandrolona, insulina, IGF-1 e os bloqueadores do receptor β-adrenérgico (AR) como o propranolol. As estratégias não farmacológicas incluem o fechamento precoce do ferimento, prevenção de infecção, termorregulação ambiental, alimentação enteral contínua rica em carboidratos e em proteínas, e a instituição precoce de programas de exercício resistivo. A modulação da resposta de estresse também inclui o controle da dor e da ansiedade por meio da administração da analgesia e da terapia psicológica e com ansiolíticos.

Sabe-se que a excisão precoce dos ferimentos de queimadura de espessura total e a aplicação de enxertos ou substitutos da pele diminuem significativamente as taxas metabólicas nesses pacientes, em comparação com aqueles cuja cirurgia é adiada para uma semana depois da lesão. Mantendo a temperatura ambiente a 33°C, a taxa metabólica em pacientes com queimaduras extensas também é reduzida.[44] Fornecer um programa de exercícios estruturados em combinação com a fisioterapia e a terapia ocupacional, durante a reabilitação, melhora a amplitude de movimento passiva e ativa, a força muscular e a massa magra.[45] Foi mostrado que o propranolol é um antagonista β-AR não seletivo que reduz a

termogênese, a taquicardia e o GER nos pacientes de queimaduras. As catecolaminas desencadeiam uma lipólise periférica elevada nos pacientes que sofreram a lesão; o propranolol pode ajudar a reduzir o impacto das catecolaminas circulantes excessivas sobre a lipólise, e reduzir substancialmente a infiltração de gorduras no fígado.

Em crianças severamente queimadas, o hormônio do crescimento humano recombinante e a oxandrolona, um análogo sintético da testosterona e um agente anabólico, mostraram resultados promissores durante os estados hipermetabólicos, melhorando significativamente o crescimento e a massa magra. Em adultos, no entanto, um estudo multicêntrico europeu relatou uma mortalidade significativamente mais alta em pacientes de terapia intensiva que receberam o hormônio do crescimento,[46] e, portanto, seu uso é considerado apenas para as crianças.

Imunonutrição

Uma lesão significativa, seja traumática ou induzida pela cirurgia, resulta em uma supressão significativa da função imune, que pode influenciar a recuperação do paciente. Foi mostrado que nutrientes específicos, incluindo a arginina, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, glutamina e nucleotídeos, modulam a resposta do hospedeiro em experimentos animais e clínicos, com o potencial de melhorias na função imune, mas com evidências clínicas inconsistentes. A hipótese operacional é que o uso clínico de uma solução que contenha quantidades elevadas de arginina estimula os linfócitos T e fornece um substrato para a geração de ON, enquanto a inclusão de ácidos graxos ômega-3 promove a síntese de prostaglandinas mais favoráveis, e a inclusão dos nucleotídeos melhora, de maneira inespecífica, a competência imune. Os ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa diminuem a produção de eicosanoides inflamatórios, citocinas e moléculas de adesão. Isso ocorre diretamente pela substituição do ácido araquidônico como um substrato eicosanoide, inibindo o metabolismo do ácido araquidônico e dando origem a resolvinas anti-inflamatórias. O efeito indireto ocorre por meio da modulação de fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes inflamatórios. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 são agentes anti-inflamatórios potencialmente úteis e podem ser benéficos para os pacientes em risco de condições inflamatórias agudas e crônicas (Tabela 6-13).[47]

Tabela 6-13

Efeito dos Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 na Síntese do Eicosanoide*

METABÓLITO	AÇÃO FISIOLÓGICA	EFEITO DO ÔMEGA-3
Eicosanoide AA		
PGE_2	Pró-inflamatório, vasodilatador†	↓
TXA_2	Potente agregação de plaquetas e vasoconstritor	↓
LTB_4	Pró-inflamatório, quimiotaxia dos neutrófilos	↓
Eicosanoide EPA		
TXA_3	Agregação branda de plaquetas	↑
PGI_3	Desagregação branda de plaquetas	↑
RvE1	Potente anti-inflamatório	↑
Docosanoide DHA		
RvD1	Potente anti-inflamatório	↑
NPD1	Potente anti-inflamatório; bioatividade neuroprotetora	↑

AA, Ácido araquidônico; *DHA,* ácido docosa-hexaenoico; *EPA,* ácido eicosapentaenoico; *LT,* leucotrieno; *NP,* neuroprotectina; *PG,* prostaglandina; *PGI,* prostaciclina; *Rv,* resolvina; *TX,* tromboxano.

*Base bioquímica de um fenótipo menos inflamatório.

†Prostaglandina E2 teve uma atividade dupla relatada como pró e anti-inflamatório. Este último, embora fraco, foi relatado como efeito da produção induzida de lipoxinas.

Alguns estudos clínicos avaliaram a eficácia de fórmulas enterais com aprimoramento imune e mostraram resultados superiores em comparação com as formulações-padrão em certas populações de pacientes. Seu uso foi recomendado desde sete dias antes até sete dias depois da cirurgia nas seguintes circunstâncias:[25,28,48]

- Cirurgia de porte no pescoço para o câncer (p. ex., laringectomia, faringectomia)
- Pacientes gravemente desnutridos (nível de albumina sérica <2,8 g/dL) ou pacientes que passam por uma cirurgia GI oncológica significativa (p. ex., esôfago, estômago, pâncreas, duodeno, árvore hepatobiliar)
- Pacientes com trauma grave em dois ou mais sistemas corporais (p. ex., abdome, tórax, cabeça, medula espinal, extremidades) e uma pontuação de severidade da lesão ≥18 ou índice de trauma abdominal ≥20, que geralmente inclui lesões pancreatoduodenais de grau 3, colônicas de grau 4 e hepáticas ou gástricas de grau 4
- Pacientes com sepse branda (pontuação APACHE II <15); embora possivelmente seja prejudicial e não recomendado para pacientes com sepse grave
- Pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA)

Não há dados suficientes disponíveis para suportar o uso de formulações de aprimoramento imune nos pacientes de queimaduras. No entanto, a redução na mortalidade, no tempo de cicatrização do ferimento e na permanência do hospital foi demonstrada nos pacientes de queimadura que receberam a suplementação com glutamina nas formulações-padrão de NE.[49,50]

Ácidos Graxos Ômega-3 e Ômega-6

Incluem ácido linoleico (um ácido graxo poli-insaturado ômega-6) e o ácido alfalinoleico (um ácido graxo poli-insaturado ômega-3). O número do ômega refere-se a posição da primeira ligação dupla carbono-carbono (insaturada) em relação à extremidade ômega do ácido graxo. Fontes ricas desses dois ácidos graxos podem ser encontradas nas plantas, embora os peixes também contenham altos níveis de ômega-3. Os ácidos linoleico e alfalinoleico são ácidos graxos essenciais que o corpo não pode produzir a partir de

fontes alternativas. Eles são componentes importantes na produção de ácidos graxos altamente insaturados e são críticos para o crescimento da pele, sangue e células neurais, bem como para a configuração de membranas de lipídios altamente especializados, como os das sinopses neurais, células do epitélio do pigmento retinal e células do miocárdio. Por meio das etapas de alongamento, dessaturação e β-oxidação, esses ácidos graxos essenciais também dão origem aos eicosanoides. Esses compostos são envolvidos na sinalização das células e contribuem para a regulação de várias respostas, incluindo pressão arterial, hemostasia, broncoconstrição, vasoconstrição, agregação de plaquetas e respostas inflamatória e imune.

O ácido linoleico é convertido em ácido araquidônico na via ômega-6 dos ácidos graxos essenciais. O ácido araquidônico, que é um ácido graxo poli-insaturado ômega-6, é um precursor na biossíntese de eicosanoides como prostaglandinas, prostaciclinas, lipoxinas, tromboxanos e leucotrienos. O ácido alfalinoleico é convertido primeiro em ácido eicosapentanoico e depois em ácido docosa-hexaenoico, na via ômega-3. A regulação dessas vias envolve diversos fatores (p. ex., dieta, hormônios, toxinas), mas as principais enzimas reguladoras são Δ-6-dessaturase e Δ-5-dessaturase. A Tabela 6-13 mostra os ácidos graxos precursores, seus metabólitos, respectivas ações fisiológicas e o efeito teórico das dietas enriquecidas com o ômega-3.

Relação Ômega-6/Ômega-3 Ideal na Dieta

Os possíveis benefícios da suplementação nutricional com os ácidos graxos ômega-3 derivados do óleo de peixe, em comparação com ácidos graxos ômega-6 mais comuns de origens vegetais, incluem o aprimoramento nas respostas imunes e resultados. Esses benefícios podem derivar de uma incidência reduzida de hiperglicemia e da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias como a prostaglandina E2 e os leucotrienos. Eles são derivados do metabolismo do ácido araquidônico, por meio do qual os ácidos graxos ômega-6 também são metabolizados.

Relatórios variados e controversos, comparando os efeitos do ácido araquidônico (n-6), eicosapentanoico (n-3) e docosa-hexaenoico (n-3) em particular (pertinente à imunomodulação) levantaram a questão da necessidade de controlar a relação do ácido graxo poli-insaturado (AGPI) n-6/n-3 na administração do suporte nutricional. Está claro que os ácidos graxos n-3 cumprem funções importantes no metabolismo da prostaglandina, trombose, aterosclerose, imunologia, inflamação e função da membrana. Existem evidências que suportam o uso dos ácidos graxos n-3 em distúrbios inflamatórios como doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatoide e asma.

Transplante de Órgãos

No transplante de órgãos, é necessário considerar a avaliação do status nutricional do paciente e a preparação para os distúrbios metabólicos no período pós-operatório. Embora os recipientes de órgãos não precisem necessariamente ter uma propensão para desenvolver taxas metabólicas altas, a menos que condições secundárias estejam presentes (p. ex., sepse e outras complicações cirúrgicas), um GER elevado foi relatado depois da cirurgia, por até 42% acima dos valores previstos dez dias depois do transplante de fígado,[51] e persistentemente elevado até um ano após o transplante. Portanto, 1,3 a 1,5 vez o gasto de energia basal calculado, ou 30 a 35 kcal/kg, são recomendados nesses pacientes para evitar a perda do peso e da massa magra. Diversos medicamentos imunossupressores são usados para impedir e tratar a rejeição de órgãos recém-transplantados. Os efeitos colaterais desses medicamentos frequentemente causam um impacto na ingestão de nutrientes e na digestão, mais comumente na forma de distúrbios GI (p. ex., constipação, diarreia, náusea e vômito, dispepsia, pancreatite). Portanto, a desnutrição é um fator importante que influencia o resultado depois do transplante de órgãos, e a otimização do status nutricional geral antes e depois da cirurgia é crítica para o doador vivo e o receptor.

Doença Intestinal Inflamatória

No decorrer da doença, os pacientes com doença intestinal inflamatória frequentemente apresentam uma série de complicações que comprometem seu status nutricional, incluindo a perda de peso significativa causada pela sitofobia (aversão à comida), diarreia, enteropatia com esgotamento de proteínas, sangramento GI, desenvolvimento de fístulas e dor abdominal. As exacerbações agudas também podem causar demandas elevadas de energia e uma piora nessas complicações. Na doença de Crohn, os critérios para iniciar o suporte nutricional são semelhantes aos de outros pacientes (veja anteriormente). Quando a NE é indicada, as fórmulas pobres em gordura mostram uma eficácia elevada em comparação com fórmulas elementares ou semielementares. Normalmente a NP não tem uma função primária, a menos que a NE seja contraindicada. Além disso, a NP pode ser usada temporariamente (<2 semanas) em

combinação com os antibióticos, com a intenção de possibilitar a cura da mucosa GI, que poderia facilitar mais ainda a cirurgia. Nos pacientes de Crohn com síndrome de intestino curto grave, a NP domiciliar é particularmente adequada.

Síndrome do Intestino Curto

Essa síndrome resulta da ressecção do intestino funcional para um comprimento abaixo do necessário para a digestão e absorção adequadas de nutrientes. Nos adultos, a ressecção é mais comumente realizada por causa da doença de Crohn, trombose mesentérica e volvo, enquanto nos lactentes, a enterocolite necrosante é a causa mais comum. Dentro de 24 a 48 horas após a ressecção, o processo de adaptação intestinal começa com a hiperplasia epitelial nas criptas intestinais. Se o paciente for deixado com 45 cm de intestino delgado anastomosado ao cólon esquerdo, a hipertrofia do intestino delgado restante possibilitará, na maioria dos casos, a sobrevivência embora reduza a necessidade do suporte diário de NP para duas vezes por semana. O objetivo do suporte nutricional na síndrome do intestino curto é maximizar a adaptação do intestino através da NE agressiva, enquanto limita as complicações. A NE tem um efeito trófico potente na mucosa intestinal, resultando no alongamento dos vilos intestinais, aumento da área de superfície de absorção e aprimoramento na função digestiva e absorvente. Pacientes que recebem a NPT domiciliar comumente sobrevivem por dez a 20 anos ou ainda mais, o que não era possível antes do desenvolvimento da NPT. Alguns pacientes sofrem uma hipertrofia suficiente do intestino delgado restante, portanto a necessidade da NPT domiciliar acaba sendo reduzida ou removida. Esforços para promover uma hipertrofia mais rápida de intestino delgado, com o uso de hormônios específicos do intestino, fibras, combustíveis e soluções isotônicas, foram relatados. Mais estudos prospectivos randomizados são necessários para determinar a eficácia de estímulos nutrientes e não nutrientes para maximizar a adaptação intestinal e otimizar o controle da síndrome do intestino curto.

Estados de Desnutrição

Marasmo

O marasmo é causado pela deficiência nas calorias da dieta. Este é um problema mundial grave, que afeta principalmente as crianças nos países em desenvolvimento. Nos pacientes cirúrgicos, é comumente associado a infecções e distúrbios do trato GI. As alterações no metabolismo observadas durante o marasmo são semelhantes às da inanição, discutidas anteriormente. O marasmo pode resultar da diminuição do consumo de energia, da perda elevada das calorias ingeridas (diarreia, êmese) ou gasto elevado de energia. A resposta à deficiência de energia é uma diminuição no metabolismo da energia basal, lentidão do crescimento e perda de massa muscular e depósitos de gordura subcutânea. O controle do marasmo envolve uma reabilitação nutricional cuidadosa, correção do desequilíbrio de eletrólitos e tratamento agressivo de complicações como infecções, desidratação, anemia e insuficiência cardíaca. Durante o tratamento, esses pacientes correm um risco significativo de desenvolver a síndrome de realimentação e a morte em potencial, principalmente se uma perda de peso maior que 10% foi registrada recentemente. Isso também é verdadeiro nos pacientes cirúrgicos sem marasmo com períodos de inanição de no mínimo sete a dez dias, que são hipercatabólicos ou tenham histórico de anorexia nervosa, alcoolismo crônico ou câncer.

Kwashiorkor

O kwashiorkor é uma condição causada pela desnutrição de energia da proteína. Nos países em desenvolvimento, ele é comumente causado pela fome ou um suprimento alimentar insuficiente. No mundo desenvolvido, a maioria dos casos indica negligência grave ou abuso. A desnutrição secundária da energia da proteína foi atribuída à cirurgia gástrica, anorexia nervosa e doenças que envolvem uma perda significativa de nutrientes ingeridos (p. ex., insuficiência pancreática, doença celíaca, colite ulcerativa, fibrose cística, insuficiência renal, malignidade). As características do kwashiorkor incluem edema pedal, apatia, aumento hepático, atrofia da pele e despigmentação e massa muscular reduzida. A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou uma abordagem de controle de três fases; na primeira, o paciente é ressuscitado e estabilizado (fase 1), antes de iniciar a reabilitação nutricional (fase 2) e o acompanhamento final com prevenção da recorrência (fase 3).[52]

Sepse

A sepse é uma causa importante de morte entre os pacientes hospitalizados, provocando mais de 200.000 mortes por ano nos Estados Unidos e sendo responsável por mais de 10 bilhões de dólares gastos no atendimento de saúde.[53] Após o início da sepse, as citocinas pró-inflamatórias estimulam a secreção de cortisol, glucagon e catecolaminas. Esses hormônios produzem a glicogenólise e a gliconeogênese. Assim que os depósitos de glicogênio são esgotados, os lipídios e proteínas tornam-se as principais fontes de energia. A infecção causa modificações na produção e captura de glicose, resultando em hiperglicemia. À medida que a sepse progride, o fluxo do sangue visceral é reduzido, levando ao desenvolvimento de hipoglicemia. O metabolismo durante a sepse é associado a um aumento na taxa metabólica de até 50% acima do gasto de energia basal.

O metabolismo da proteína também é conturbado durante a sepse. Ocorre uma síntese elevada de certas proteínas, associada à repriorização da síntese da proteína hepática e ao aumento na síntese de proteínas de fase aguda como a proteína C-reativa, enquanto a síntese de proteínas constitutivas como a albumina e a pré-albumina diminui. A síntese elevada de glutamina ocorre durante a sepse. A glutamina serve como combustível primário para o sistema imune e o epitélio do intestino, mantendo uma função de barreira protetora da mucosa intestinal e aumentando o fluxo sanguíneo para o intestino. A excreção dos produtos de decomposição do músculo como ureia, creatinina, ácido úrico e amônia é elevada. A perda global de proteína na sepse grave pode exceder 2 g/kg/dia. Estudos mostraram que, apesar de receber o suporte nutricional adequado, o paciente séptico pode perder mais de 10% da proteína corporal total em três semanas.[54] Se o estado catabólico não for modificado, o reparo do tecido e a resposta imune são comprometidos, com perda grave das proteínas esqueléticas e viscerais também ocorrendo.

O hormônio catabólico induz a lipólise do triacilglicerol (TAG) armazenado no tecido adiposo para glicerol e ácidos graxos livres. Na sepse grave, a hiperlipidemia e a hiperlactemia estão presentes, ocorrendo uma discrepância entre a produção e a captação do lactato, que resulta em concentrações elevadas de lactato no plasma; os níveis crescentes são associados à sepse grave.

O suporte nutricional ajuda a combater os efeitos negativos da sepse e manter a imunidade, reduzir a decomposição do músculo esquelético, melhorar a cicatrização dos ferimentos e preservar a função de barreira da mucosa intestinal. O efeito benéfico da nutrição está no fornecimento de substrato adicional para a síntese de proteína na fase aguda. Os resultados nas populações de terapia crítica melhoraram com o início da alimentação enteral precoce; a nutrição aprimorada suporta um sistema imune funcional e reduz a morbidade e mortalidade sépticas.

Insuficiência Hepática

O fígado tem uma capacidade notável de se recuperar e compensar, com um comprometimento de 80% a 90% necessário para que as características de insuficiência hepática apareçam (p. ex., albumina reduzida, tempo de protrombina prolongado, confusão mental). A insuficiência hepática resulta em um estado catabólico semelhante à sepse. As citocinas foram implicadas neste estado catabólico. Os níveis elevados de fator de necrose do tumor (TNF), interleucina-1 (IL-1) e IL-6 são observados, tendo efeitos catabólicos sobre o músculo, o tecido adiposo e o fígado. Os lipídios e proteínas substituem os carboidratos como fontes primárias de energia, resultando no esgotamento das reservas de ambos. Existe um comprometimento do metabolismo do carboidrato, lipídios e proteínas. A intolerância à glicose ocorre junto com o armazenamento reduzido de glicogênio no fígado e no músculo. Os níveis de ácido graxo, os níveis de cetonas no corpo e a produção de cetonas também são elevados. A inibição da lipoproteína lipase afeta o armazenamento de lipídios, resultando em um desequilíbrio entre a síntese e o catabolismo da gordura. Ocorre um aumento nas perdas de nitrogênio da urina com a função renal normal. O catabolismo elevado da proteína não volta ao normal com a alimentação. O efeito global dessas anormalidades metabólicas é a desnutrição da proteína-caloria.

O desequilíbrio do aminoácido no soro também é observado com os níveis elevados de fenilalanina, tirosina e triptofano (aminoácidos aromáticos) e níveis reduzidos dos BCAAs leucina, valina e isoleucina. Esse desequilíbrio resulta em produtos anormais de neurotransmissor amina, no qual a norepinefrina e a dopamina são substituídas por compostos como octopamina e feniletanolamina.[55] Esse desequilíbrio é uma possível base da encefalopatia hepática. O tratamento envolve o monitoramento da ingestão de proteína. A quantidade de aminoácidos na dieta é reduzida para 20 a 40 g/dia. Se a encefalopatia piorar ou não melhorar, as formulações são administradas com uma concentração elevada de BCAAs e reduzida de aminoácidos aromáticos. Em geral, as formulações parenterais são mais bem toleradas que as enterais.

A maioria dos pacientes com insuficiência hepática apresenta perdas elevadas de potássio, magnésio e zinco, portanto, é necessária uma atenção rigorosa ao controle de líquidos e eletrólitos. Ascite significativa

pode ser tratada com restrição de líquidos.

Cirurgia de *Bypass* Gástrico

Em um *bypass* gástrico em Y de Roux, o volume do estômago é reduzido criando-se uma pequena bolsa no topo do estômago, usando grampos cirúrgicos ou uma tira plástica. Em seguida, o estômago é diretamente conectado à porção média do intestino delgado (jejuno), desviando o resto do estômago, duodeno e parte proximal do jejuno. O GLP-1, produzido pelas células L no trato intestinal distal, é uma poderosa incretina. Os pacientes com *bypass* gástrico em Y de Roux apresentam níveis elevados de GLP-1 com aprimoramento no diabetes, resultados que não são encontrados após procedimentos bariátricos restritivos. Após o *bypass* gástrico e jejunointestinal, uma resposta endócrina pleiotrópica pode contribuir para o controle glicêmico melhorado, a redução do apetite e mudanças de longo prazo no peso corporal.[56]

Controle Intensivo Glicêmico e da Insulina

Em pacientes cirúrgicos diabéticos ou não, a hiperglicemia e a hipoglicemia foram associadas à morbidade e mortalidade elevadas. A hiperglicemia aumenta a inflamação e tem efeitos prejudiciais sobre os sistemas imune, respiratório, renal e nervoso. Ela aumenta os índices de infecção, a duração da hospitalização, a dependência do ventilador e a mortalidade e reduz a taxa de cicatrização do ferimento.[57] A hipoglicemia resulta em efeitos prejudiciais, principalmente no sistema nervoso central e autônomo e no circulatório. Clinicamente, ela se manifesta por tontura, sonolência, fadiga, taquicardia, convulsões e coma. O controle dos níveis sistêmicos e locais de glicose é crítico para a cicatrização local do ferimento e os resultados gerais.

O uso de protocolos intensivos de insulina para manter o controle glicêmico surgiu como uma terapia importante para melhorar os resultados e reduzir as complicações nos pacientes de terapia crítica.[57] A severa resposta de estresse à doença crítica provoca a resistência à insulina e uma captura comprometida da glicose, e esses protocolos ajudam a reduzir a incidência de episódios hiperglicêmicos, mantendo a normoglicemia. Persiste uma controvérsia quanto aos níveis de glicose sanguínea que devem servir de alvo e as indicações para iniciar uma terapia intensiva com insulina.

Pancreatite

A incidência de pancreatite aguda continua aumentando no mundo todo correlacionada ao aumento no consumo de álcool em uma taxa atual de 35/100.000, com a mortalidade atingindo 40% nos casos graves e até 80% nos pacientes sépticos com falha de múltiplos órgãos. Os casos graves de pancreatite são associados ao desenvolvimento de sepse e insuficiência prolongada do órgão; no entanto, os pacientes foram tradicionalmente mantidos NPO para minimizar a estimulação pancreática e reduzir sua subsequente inflamação. Atualmente, sabe-se que essa prática leva à isquemia intestinal, translocação de bactérias e sepse em potencial. Uma meta-análise de 291 pacientes revelou que os portadores de pancreatite aguda que receberam NE tiveram complicações infecciosas significativamente reduzidas, embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada na mortalidade.[58] Atualmente, nenhuma evidência sugere uma ação benéfica da adição de procinéticos nos pacientes com pancreatite aguda grave.

Nos pacientes com pancreatite aguda, a ressuscitação do volume inicial e o controle da dor devem ser acompanhados pela alimentação enteral pós-pilórica precoce, começando dentro de 24 horas após a internação; foi mostrado que isso reduz as complicações, a duração da hospitalização e a mortalidade.[59] Os pacientes com pancreatite aguda branda podem começar uma dieta oral pobre em gorduras.

O pâncreas só manifesta sinais de insuficiência endócrina ou exócrina depois que 90% de sua massa celular foram destruídos. Na pancreatite crônica, a dor e o alcoolismo continuado são principalmente associados ao desenvolvimento da desnutrição precoce, depois que o dano ao órgão cumpre os critérios de insuficiência. Portanto, é essencial que o controle nutricional nesses pacientes comece com a abstinência do álcool e o alívio da dor abdominal, com a adição de enzimas pancreáticas se necessário, o controle de deficiências de nutrientes específicos e o início da NP, quando indicado.

Obesidade

A prevalência da obesidade no mundo industrializado está aumentando e resultou em um número crescente de pacientes obesos. Uma pesquisa extensiva sobre seres humanos e animais forneceu evidências de que a

obesidade é causada por fatores alimentares e genéticos. Os defeitos do gene na sequência de codificação da leptina e do receptor de melanocortina-4 foram identificados como colaboradores para a ocorrência da obesidade clinicamente grave. No entanto, esses defeitos no gene são muito raros, e atualmente existem 600 genes candidatos sendo pesquisados, por serem suspeitos de envolvimento (de uma maneira poligênica) no desenvolvimento da obesidade. No entanto, os fatores genéticos são apenas aspectos de contribuição e suscetibilidade na obesidade, e o comportamento alimentar é identificado como o principal fator responsável por aumentos significativos.

A ingestão desequilibrada de calorias, em comparação com as necessidades de energia, é um dos principais fatores que leva ao aumento de peso. Os comportamentos nutricionais alterados no mundo industrializado nas últimas décadas, com porções maiores de alimentos processados ricos em calorias, bebidas adoçadas e estilos de vida cada vez mais sedentários, contribuíram significativamente para o desenvolvimento pandêmico da obesidade. Até mesmo os pequenos excessos, habituais e diários na ingestão de calorias têm efeitos significativos a longo prazo, porque esse equilíbrio positivo se acumula com o passar do tempo.

Além dos desafios técnicos nos procedimentos cirúrgicos e de anestesia, os pacientes obesos podem ter necessidades adicionais em termos de nutrição por causa das alterações metabólicas, exigindo um cuidado perioperatório aprimorado. A obesidade é associada a uma incidência elevada de comorbidades preexistentes, incluindo distúrbios endócrinos, doença e fatores de risco cardiovasculares, condições GI e disfunção imune. Por consequência, os pacientes obesos são predispostos a uma incidência mais alta de complicações clínicas, morbidade e mortalidade; portanto, requisitos adicionais do atendimento clínico precisam ser considerados e solucionados durante a permanência no hospital.

A avaliação do IMC já foi descrita. Foi mostrado que o IMC se compara de uma maneira relativamente exata com a porcentagem da gordura corporal total e a morbidade. A classificação do peso corporal com respeito ao peso baixo, normal, sobrepeso e obesidade pode ser encontrada na Tabela 6-14. Essa classificação é comumente aplicada a toda a população, embora tenha algumas limitações. Existem duas exceções: a gordura corporal total pode ser superestimada em atletas treinados porque eles têm uma porcentagem mais alta de massa magra, e pode ser subestimada em indivíduos idosos por causa da perda muscular. Para crianças e adolescentes, o IMC precisa ser ajustado, porque homens e mulheres apresentam diferentes características do crescimento e a distribuição do conteúdo de gordura, massa muscular e minerais ósseos varia conforme o crescimento. O índice de massa corporal nessa população é comparado com os gráficos de crescimento, considerando a idade e o sexo e expressado como o IMC para o percentual da idade, para que se tornem análogos. O peso baixo é classificado como menos do 5° percentil, o saudável do 5° ao 85°, o sobrepeso do 85° ao 95° e o obeso igual ao 95° ou acima. A avaliação do status do peso de acordo com o IMC do paciente é importante porque pode fornecer informações sobre as comorbidades em potencial e o risco de complicações durante a hospitalização.

Tabela 6-14

Classificação do Peso Corporal*

		Circunferência da Cintura	
CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m²)	HOMENS, ≤100 CM MULHERES, ≤89 CM	HOMENS, >100 CM MULHERES, >89 CM
Abaixo do peso	<18,5		
Normal	18,5-24,9		
Acima do peso	25,0-29,9	Elevado	Alto
Obesidade I	30,0-34,9	Alto	Muito alto
Obesidade II	35,0-39,9	Muito alto	Muito alto
Obesidade III	>39,9	Extremamente alto	Extremamente alto

*De acordo com o IMC e um risco relativo de diabetes de tipo 2, hipertensão e doença cardiovascular, comparado com indivíduos de peso normal, de acordo com a medição da cintura.

Adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute: The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, 2000 (http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf.)

Comorbidades e Condições Preexistentes

Os pacientes com um IMC acima de 30 são particularmente considerados em alto risco e precisam de uma consideração especial durante a hospitalização por causa das comorbidades preexistentes e da incidência elevada de complicações clínicas. Na maioria dos casos, mais de uma comorbidade está presente no paciente obeso. Os fatores relacionados mais importantes, que precisam ser considerados nos pacientes cirúrgicos, são apresentados aqui.

Diabetes Melito do Tipo 2

Quase 80% dos pacientes obesos sofrem de diabetes melito do tipo 2. Uma forte causalidade entre a obesidade e esse tipo de diabetes foi mostrada. O diabetes do tipo 2 pode levar à obesidade, e a obesidade também pode induzir o diabetes. Ele é causado pela resistência à insulina nas células periféricas e a uma produção reduzida de insulina no pâncreas. A resistência à insulina pode provocar uma função hepática reduzida e o comprometimento na cicatrização de ferimentos, e tem vínculos moleculares com a resposta inflamatória.

Doença Cardiovascular

A obesidade é associada a uma incidência elevada de doença cardiovascular, incluindo doença cardíaca coronariana, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, morte súbita e AVC. Esses fatores precisam ser considerados ao planejar os procedimentos cirúrgicos que requerem anestesia e durante a permanência perioperatória no hospital.

Trombose Venosa Profunda e Embolia

Os pacientes hospitalizados estão em alto risco de trombose e consequentemente de eventos embólicos. Foi mostrado que a obesidade aumenta independentemente o risco desses eventos. Os principais fatores que contribuem são a distribuição da gordura abdominal, insuficiência venosa, insuficiência cardíaca congestiva e hiperlipidemia sistêmica. Além disso, foi sugerido que a obesidade contribui para o desenvolvimento de complicações trombóticas por meio de um aumento nos fatores protrombóticos. Esses fatores precisam ser considerados, principalmente nos pacientes imobilizados, junto com o monitoramento rigoroso e o tratamento profilático.

Doença Hepatobiliar

Foi mostrado que o estado metabólico nos pacientes obesos é associado a várias condições no trato hepatobiliar. Essa é uma das causas mais comuns de doença hepática não alcoólica. Isso pode variar da esteatose hepática assintomática até a esteatose inflamatória, infiltração gordurosa e cirrose hepática. Essa lesão no fígado resulta no metabolismo alterado e mudanças graves na produção de proteínas hepáticas. Existe uma associação entre o desenvolvimento de cálculos vesiculares, colelitíase e obesidade. Com essas alterações adversas no metabolismo do fígado, existe uma necessidade de substituir as proteínas essenciais. Além disso, a dosagem desses fármacos precisa ser ajustada por causa da taxa alterada de metabolismo.

Osteoartrite

A incidência de osteoartrite é elevada na obesidade por causa dos efeitos funcionais nas articulações que suportam o peso. A dor nessas articulações pode variar da limitação funcional até a invalidez. Essas circunstâncias precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial, principalmente nos pacientes suscetíveis ao trauma. Além disso, a dor articular precisa ser considerada como diagnóstico diferencial nos pacientes de tumor, que são suscetíveis às metástases ósseas.

Síndrome Metabólica

Uma maneira especial de obesidade é descrita pela síndrome metabólica. Ela é uma combinação de fatores de risco simultâneos associados à obesidade central, que levam a um risco amplamente elevado de doença da artéria coronária, AVC e diabetes do tipo 2. As causas subjacentes são semelhantes às da obesidade regular. Os fatores genéticos, a inatividade física e a idade estão envolvidos. Estima-se que cerca de 20% a 25% da população mundial tenha a síndrome metabólica. Essa alta incidência também precisa ser solucionada no tratamento de pacientes cirúrgicos.

Uma característica-chave da síndrome inclui a distribuição da gordura em um padrão central (abdominal). De acordo com a International Diabetes Federation, uma circunferência de cintura acima de 100 cm para os homens e 89 cm para as mulheres cumpre os critérios de síndrome metabólica (Tabela 6-14), quando pelo menos dois dos seguintes critérios também são cumpridos:

- Nível elevado de TG: ≥150 mg/dL (>1,70 mmol/litro) (ou recebendo tratamento específico)
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidade reduzido: <40 mg/dL (<1,03 mmol/litro) para homens e <50 mg/dL (<1,29 mmol/litro) para mulheres (ou recebendo tratamento específico)
- Pressão arterial (PA) sistólica ≥130 mm Hg ou PA diastólica ≥85 mm Hg (ou hipertensão previamente diagnosticada e tratada)
- Nível de glicose no plasma em jejum ≥100 mg/dL (5,6 mmol/ litro) ou diabetes melito do tipo 2 diagnosticado

A síndrome metabólica tem uma alta prevalência em pacientes de meia-idade e mais idosos (30% a 40%). Ela é associada ao aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular, incluindo hipertonia arterial, e na maioria dos casos é ligada a um dano subclínico do órgão, como microalbuminúria, taxa reduzida de filtragem glomerular, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e engrossamento arterial.

O Paciente Obeso Cirúrgico

As características descritas precisam ser consideradas na internação e no decorrer da hospitalização. As alterações metabólicas secundárias só requerem raramente um regime de tratamento entérico ou parenteral especial. Principalmente durante as fases catabólicas, a hiperinsulinemia é normalizada rapidamente. Em geral, uma certa perda de peso deve ser considerada antes da internação de pacientes obesos. A redução de 10% do peso corporal total deve ser considerada antes das internações eletivas planejadas, se possível, porque pode resultar em aprimoramentos significativos nos parâmetros de função pulmonar e em uma vasta normalização do metabolismo. Alguns estudos recentes indicaram que depois de procedimentos operatórios e durante a hospitalização, é necessário administrar uma dieta balanceada, moderada, hipocalórica e rica em proteínas. Isso resulta na mobilização dos depósitos de gordura endógena; o alto conteúdo de proteína contribui para preservar a massa magra contra a decomposição catabólica.

Infelizmente, apenas alguns estudos e pesquisas foram realizados sobre a alta incidência desses problemas. Portanto, o conhecimento atual e os regimes de tratamento especializado são limitados, embora o paciente obeso e em sobrepeso precise de uma atenção especial durante toda sua hospitalização.

Resumo

O reconhecimento da importância do suporte nutricional para resultados ideais em pacientes cirúrgicos e criticamente doentes levou a necessidade de pesquisas e desenvolvimento em uma ampla variedade de regimes e estratégias. Cirurgia, trauma e sepse levam à liberação de mediadores inflamatórios e adaptações hormonais e metabólicas sistêmicas a partir da resposta de estresse. O suporte nutricional é um componente-chave do atendimento cirúrgico moderno e a colaboração com especialistas em nutrição ajuda a fornecer suporte adequado, evitando complicações. Quando o suporte nutricional é necessário e nenhuma contraindicação está presente, a NE é a primeira escolha para a maioria dos pacientes, com cálculos fundamentados nos requisitos individuais. Vários métodos estão disponíveis para a aplicação do suporte nutricional; a NP deve ser usada, quando necessário, nos pacientes nos quais a NE é contraindicada. Além das intervenções operatórias para cuidar da patologia subjacente, o catabolismo e o hipermetabolismo podem ser controlados pelo tratamento imediato da infecção e pelas estratégias ambientais e farmacológicas para diminuir esses fatores, e pelo suporte nutricional iniciado o mais precocemente possível para cumprir as demandas elevadas.

Leituras sugeridas

Cuthbertson, D. P. Post-shock metabolic response (Arris-Gale Lecture to the Royal College of Surgeons of England). *Lancet*. 1942; 239:433–437. *Um marco da resposta hipermetabólica. Sir Cuthbertson caracterizou a resposta metabólica de pacientes cirúrgicos e de trauma conforme observou durante seus experimentos em modelos animais.*

Fischer, J. E. *Nutrition and metabolism in the surgical patient*, ed. 2. Boston: Little, Brown; 1996. *Esse trabalho envolve a bioquímica fundamental e o conhecimento prático da nutrição cirúrgica e metabolismo.*

Herndon, D. N. *Total burn care*, ed. 3. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2007. *Esse livro representa os esforços de cirurgiões, anestesistas, residentes, enfermeiros e profissionais de saúde aliados, dedicados ao controle dos pacientes cirúrgicos hipermetabólicos e hipercatabólicos mais graves: os pacientes de queimadura.*

Moore, F. D. *Metabolic care of the surgical patient*. Philadelphia: WB Saunders; 1959. *Esse é um trabalho clássico sobre o metabolismo cirúrgico, com grandes contribuições para o entendimento dos fluidos e da nutrição.*

Wilmore, D. W., Long, J. M., Mason, A. D., Jr., et al. Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1974; 180:653–669. *Trabalho clássico que apresentou as catecolaminas como principais mediadores da resposta hipermetabólica e dos hormônios que não são da tireoide. Foi um dos primeiros a sugerir a possibilidade de uma intervenção farmacológica.*

Gottschlich M.M., DeLegge M.H., Guenter P., eds. The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum. Silver Spring, Md: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2008. *Texto abrangente que cobre profundamente todos os aspectos do suporte nutricional. São fornecidos numerosos estudos de casos e exemplos.*

Referências bibliográficas

1. Sneve, H. JAMA. *The treatment of burns and skin grafting*. 1905; 45:1–8.
2. Cuthbertson, D. P. Post-shock metabolic response (Arris-Gale Lecture to the Royal College of Surgeons of England). *Lancet*. 1942; 239:433–437.
3. Cope, O., Nardi, G. L., Quijano, M., et al. Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man. *Ann Surg*. 1953; 137:165–174.
4. Moore, F. D. *Metabolic care of the surgical patient*. Philadelphia: WB Saunders; 1959.
5. Dudrick, S. J. Early developments and clinical applications of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27:291–299.
6. Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., Finnerty, C. C., et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008; 248:387–401.
7. Ahmadian, M., Wang, Y., Sul, H. S. Lipolysis in adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42:555–559.
8. Gore, D. C., Ferrando, A., Barnett, J., et al. Influence of glucose kinetics on plasma lactate concentration and energy expenditure in severely burned patients. *J Trauma*. 2000; 49:673–677.
9. Chung, D. H., Evers, B. M., Townsend, C. M., Jr., et al. Burn-induced transcriptional regulation

of small intestinal ornithine decarboxylase. *Am J Surg*. 1992; 163:157–162.
10. Klein, C. J., Stanek, G. S., Wiles, C. E., 3rd. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: Metabolic complications. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98:795–806.
11. Reilly, J. J., Jr., Hull, S. F., Albert, N., et al. Economic impact of malnutrition: A model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12:371–376.
12. Chang, D. W., DeSanti, L., Demling, R. H. Anticatabolic and anabolic strategies in critical illness: A review of current treatment modalities. *Shock*. 1998; 10:155–160.
13. Hamwi, G. J. Changing dietary concepts. In: Danowski T.S., ed. *Diabetes mellitus: Diagnosis and treatment*. New York: American Diabetes Association; 1964:73–78.
14. Miles, J. M. Energy expenditure in hospitalized patients: implications for nutritional support. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:809–816.
15. Van Way, C. W. *Nutrition secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1999.
16. Ireton-Jones, C., Turner, W. The use of respiratory quotient to determine the efficacy of nutrition support regimens. *J Am Diet Assoc*. 1987; 87:1880–1883.
17. Suman, O. E., Mlcak, R. P., Chinkes, D. L., et al. Resting energy expenditure in severely burned children: Analysis of agreement between indirect calorimetry and prediction equations using the Bland-Altman method. *Burns*. 2006; 32:335–342.
18. Gibbs, J., Cull, W., Henderson, W., et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999; 134:36–42.
19. Khuri, S. F., Daley, J., Henderson, W., et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: Results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg*. 1997; 185:315–327.
20. Hoff man, E. P., Nader, G. A. Balancing muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Med*. 2004; 10:584–585.
21. Sandstrom, R., Drott, C., Hyltander, A., et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg*. 1993; 217:185–195.
22. Von Meyenfeldt, M. F., Meijerink, W. J., Rouflart, M. M., et al. Perioperative nutritional support: A randomised clinical trial. *Clin Nutr*. 1992; 11:180–186.
23. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002; 26(Suppl):1SA–138SA.
24. Gottschlich M.M., DeLegge Mark H., Guenter P., eds. The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum. Silver Spring, Md: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2007.
25. Weimann, A., Braga, M., Harsanyi, L., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006; 25:224–244.
26. Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M., et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*. 1968; 64:134–142.
27. Singer, P., Berger, M. M., Van den Berghe, G., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2009; 28:387–400.
28. Kreymann, K. G., Berger, M. M., Deutz, N. E., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25:210–223.
29. Villet, S., Chiolero, R. L., Bollmann, M. D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005; 24:502–509.
30. Wolf, S. E., Jeschke, M. G., Rose, J. K., et al. Enteral feeding intolerance: An indicator of sepsis-associated mortality in burned children. *Arch Surg*. 1997; 132:1310–1313.
31. Greenhalgh, D. G., Saffle, J. R., Holmes, J. H.T., et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res*. 2007; 28:776–790.
32. Alexander, J. W., Gottschlich, M. M. Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med*. 1990; 18:S149–S153.
33. Hart, D. W., Wolf, S. E., Zhang, X. J., et al. Efficacy of a high-carbohydrate diet in catabolic illness. *Crit Care Med*. 2001; 29:1318–1324.
34. Koretz, R. L., Lipman, T. O., Klein, S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001; 121:970–1001.
35. Alverdy, J., Aoys, E., Moss, G. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*. 1988; 104:185–190.
36. Herndon, D. N., Barrow, R. E., Stein, M., et al. Increased mortality with intravenous

supplemental feeding in severely burned patients. *J Burn Care Rehabil*. 1989; 10:309–313.
37. Wolfe, R. R., Allsop, J. R., Burke, J. F. Glucose metabolism in man: Responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism*. 1979; 28:210–220.
38. Wanten, G. J., Calder, P. C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85:1171–1184.
39. Battistella, F. D., Widergren, J. T., Anderson, J. T., et al. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma*. 1997; 43:52–58.
40. Wei, C., Hua, J., Bin, C., et al. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: Systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition*. 2010; 26:474–481.
41. Wirtitsch, M., Wessner, B., Spittler, A., et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: A systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr*. 2007; 26:302–313.
42. Hart, D. W., Wolf, S. E., Mlcak, R., et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000; 128:312–319.
43. Mirtallo, J., Canada, T., Johnson, D., et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004; 28:S39–S70.
44. Wilmore, D. W., Long, J. M., Mason, A. D., Jr., et al. Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1974; 180:653–669.
45. Neugebauer, C. T., Serghiou, M., Herndon, D. N., et al. Effects of a 12-week rehabilitation program with music and exercise groups on range of motion in young children with severe burns. *J Burn Care Res*. 2008; 29:939–948.
46. Takala, J., Ruokonen, E., Webster, N. R., et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999; 341:785–792.
47. Calder, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(Suppl):1505S–1519S.
48. Consensus recommendations from the US summit on immuneenhancing enteral therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001; 25(Suppl):S61–S63.
49. Garrel, D., Patenaude, J., Nedelec, B., et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: A prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2003; 31:2444–2449.
50. Zhou, Y. P., Jiang, Z. M., Sun, Y. H., et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27:241–245.
51. Plank, L. D., Metzger, D. J., McCall, J. L., et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg*. 2001; 234:245–255.
52. World Health Organization. Management of severe malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers 1999; (http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/a57361.pdf)
53. Marshall, J. C. Sepsis: Current status, future prospects. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10:250–264.
54. Plank, L. D., Hill, G. L. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg*. 2000; 24:630–638.
55. Fischer, J. E., Baldessarini, R. J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971; 2:75–80.
56. le Roux, C. W., Aylwin, S. J., Batterham, R. L., et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006; 243:108–114.
57. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367.
58. McClave, S. A., Chang, W. K., Dhaliwal, R., et al. Nutrition support in acute pancreatitis: A systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30:143–156.
59. Marik, P. E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15:131–138.
60. Voruganti, V. S., Klein, G. L., Lu, H. X., et al. Impaired zinc and copper status in children with burn injuries: Need to reassess nutritional requirements. *Burns*. 2005; 31:711–716.
61. Harris, J. A., Benedict, V. S. *Biometric studies of basal metabolism in man*. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington; 1919.

CAPÍTULO 7

Cicatrização de feridas

Mimi Leong and Linda G. Phillips

LESÃO E RESPOSTA TECIDUAIS
FASES DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS
CICATRIZAÇÃO ANORMAL DE FERIDAS
A RELAÇÃO ENTRE IMUNIDADE E CICATRIZAÇÃO OU REGENERAÇÃO DE FERIDAS
CICATRIZAÇÃO DE FERIDA FETAL
CURATIVOS DE FERIDAS
OUTRAS TERAPIAS
NOVOS HORIZONTES

O tratamento e a cicatrização de feridas é um dos temas mais antigos discutidos na literatura médica. No entanto, apesar do conhecimento das etapas envolvidas, os mecanismos exatos subjacentes à cicatrização de feridas não são completamente compreendidos.

Lesão e resposta teciduais

O reparo de feridas é o esforço dos tecidos lesados para restaurar a função e a estrutura normais após o trauma. Durante o esforço para restabelecer barreiras à perda de líquido e à infecção, restabelecer o fluxo sanguíneo e linfático aos padrões normais e restaurar a integridade mecânica do sistema lesado, muitas vezes o reparo minucioso é sacrificado por causa da urgência para o restabelecimento da função. Em contrapartida, regeneração é a restauração perfeita da arquitetura do tecido preexistente na ausência de formação de cicatriz. Embora a regeneração seja o objetivo no tratamento de feridas, ela só é encontrada no desenvolvimento embrionário, em organismos inferiores como a salamandra ou o caranguejo-de-pedra, ou em determinados compartimentos de tecido, tais como osso e fígado. Na cicatrização de feridas do adulto humano, entretanto, a exatidão da regeneração é sacrificada pela velocidade de reparo.

Todas as feridas passam pelas mesmas etapas básicas de reparo. Feridas agudas evoluem em um processo reparador ordenado e cronológico para atingir a restauração permanente da estrutura e da função. A ferida crônica, no entanto, não evolui para restauração da integridade funcional. Ela persiste na fase inflamatória devido a uma variedade de causas, e não evolui para o fechamento.

Fases da cicatrização de feridas

As três fases da cicatrização de feridas são inflamação, proliferação e maturação. Em uma ferida grande, como uma úlcera de pressão, a escara ou exsudato fibrinoso refletem a fase inflamatória; o tecido de granulação é parte da fase proliferativa; a margem de contração ou de avanço é parte da fase maturacional. Todas as três fases podem ocorrer simultaneamente, e as fases podem se sobrepor com seus processos individuais (Fig. 7-1).

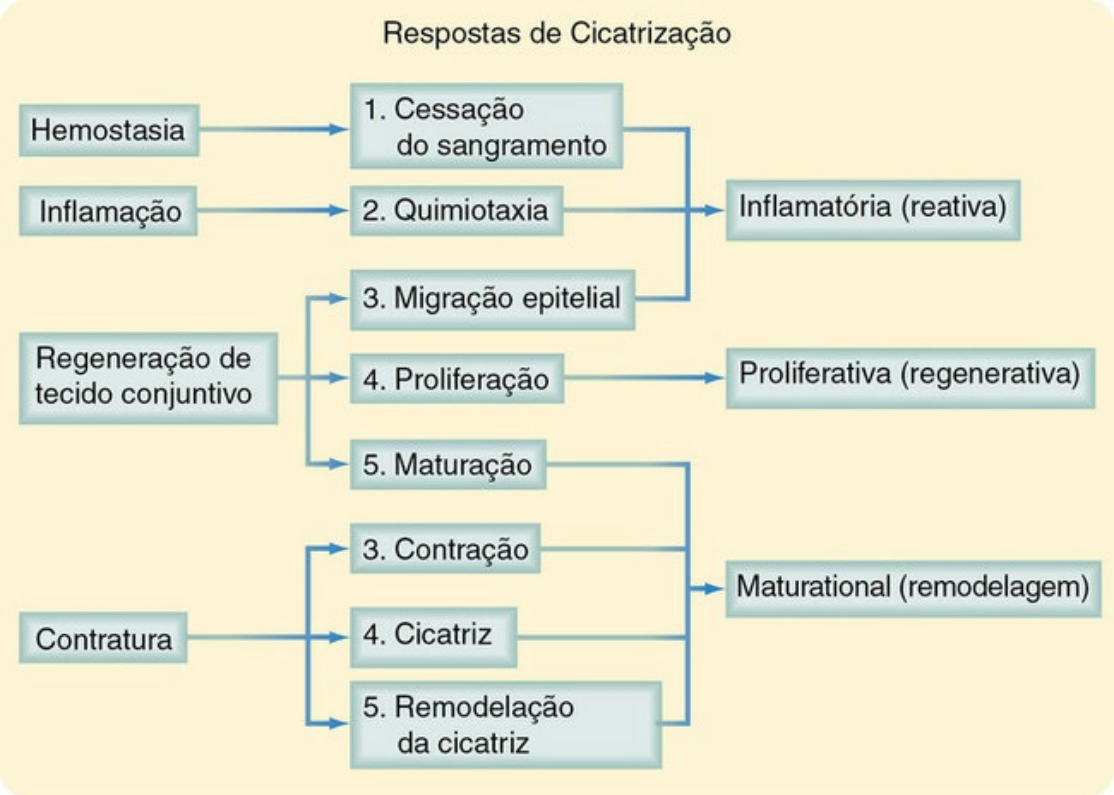


FIGURA 7-1 Diagrama esquemático do contínuo da cicatrização de ferida.

Fase Inflamatória

Durante a reação imediata do tecido à lesão, ocorrem hemostasia e inflamação. Esta fase representa a tentativa de limitar o dano mediante parada do sangramento, selamento da superfície da ferida e remoção de qualquer tecido necrótico, resíduos estranhos ou bactérias presentes. Esta fase inflamatória se caracteriza por maior permeabilidade vascular, migração de células para a ferida por quimiotaxia, secreção de citocinas e fatores de crescimento na ferida e ativação das células migrantes (Fig. 7-2).

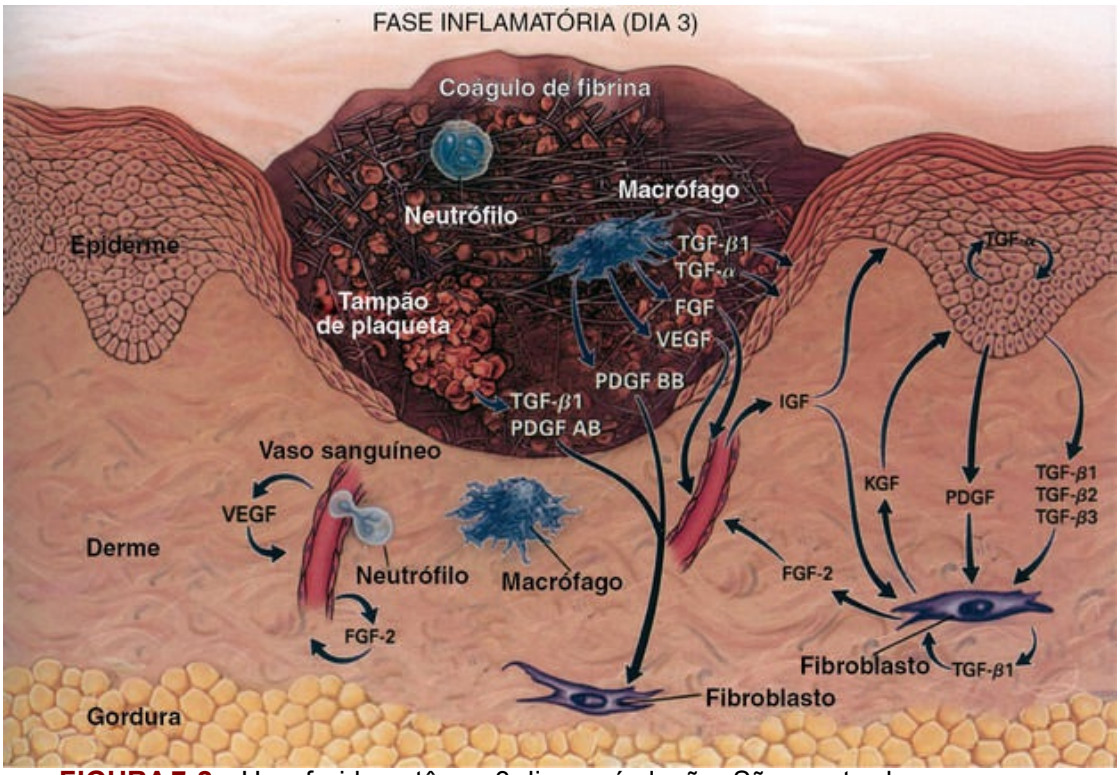


FIGURA 7-2 Uma ferida cutânea 3 dias após lesão. São mostrados as células e os fatores de crescimento necessários para facilitar a migração celular para a ferida. (De Singer AJ, Clark RAF: Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341:738, 1999.)

Hemostasia e Inflamação

Durante uma lesão tecidual aguda, a lesão dos vasos sanguíneos resulta em vasoconstrição local intensa inicialmente das arteríolas e capilares, seguida de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (Fig. 7-3). Os eritrócitos e as plaquetas aderem ao endotélio capilar lesado, resultando na obstrução dos capilares e levando à parada da hemorragia. A ativação destas plaquetas por ligação aos tipos IV e V de colágeno expostos pelo endotélio lesado promove agregação plaquetária. O contato inicial entre as plaquetas e o colágeno exige o fator VIII de von Willebrand (vWF), uma proteína heterodimérica sintetizada por megacariócitos e células endoteliais. A adesão de plaquetas ao endotélio é mediada principalmente por meio da interação entre os receptores de glicoproteína de alta afinidade e o receptor de integrina GPIIb-IIIa ($\alpha IIb\beta_3$). Além disso, as plaquetas expressam outros receptores de integrina que medeiam a ligação direta de colágeno ($\alpha_2\beta_1$) e laminina ($\alpha_6\beta_1$) ou ligação indireta unindo a fibronectina de ligação matriz subendotelial ($\alpha_5\beta_1$), vitronectina ($\alpha_v\beta_3$), e outros ligantes.

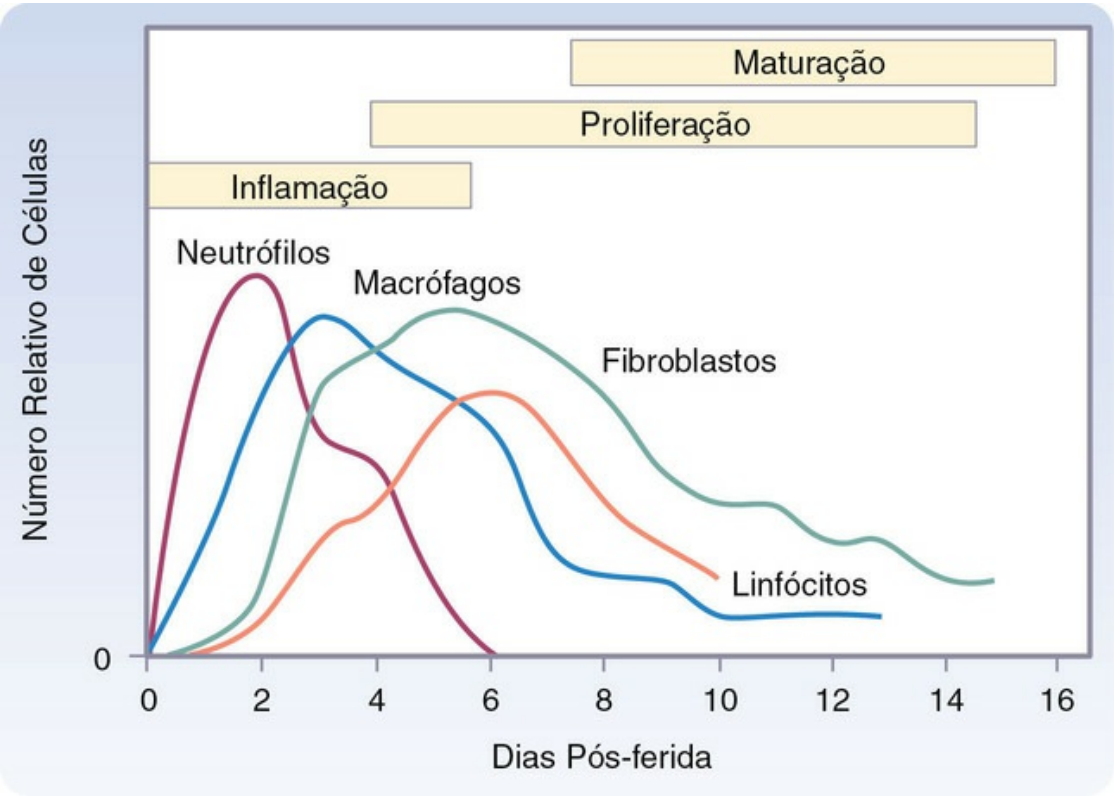


FIGURA 7-3 Aparecimento de diferentes células na ferida durante a cicatrização. Macrófagos e neutrófilos são predominantes durante a fase inflamatória (máxima nos dias 3 e 2, respectivamente). Linfócitos aparecem mais tarde e atingem o máximo no dia 7. Os fibroblastos são as células predominantes durante a fase proliferativa. (Adaptada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77:512, 1997.)

Permeabilidade Vascular Aumentada

A ligação resulta em alterações na conformação das plaquetas, deflagrando vias de transdução de sinal intracelulares que resultam em ativação plaquetária e na liberação de proteínas ativas biologicamente. Grânulos alfa das plaquetas são organelas de armazenamento que contêm fator de crescimento derivado plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*), fator de crescimento transformador-β (TGF-β, do inglês, *transforming growth factor*-β), fator de crescimento semelhante à insulina- do tipo I (IGF, do inglês, *insulin-like growth factor*), fibronectina, fibrinogênio, trombospondina e vWF. Os corpúsculos densos contêm as aminas vasoativas, como a serotonina, que causam vasodilatação e permeabilidade vascular aumentada. Os mastócitos aderidos à superfície endotelial liberam histamina e serotonina, resultando no aumento da permeabilidade das células endoteliais e causando extravasamento de plasma do espaço intravascular para o compartimento extracelular. A cascata da coagulação é iniciada através das vias intrínsecas e extrínsecas. À medida que as plaquetas se tornam ativadas, os fosfolipídeos de membrana ligam o fator V, possibilitando interação com o fator X. A atividade da protrombinase ligada à membrana é gerada, potencializando a produção exponencial de trombina. A trombina, por sua vez, ativa plaquetas e catalisa a conversão de fibrinogênio em fibrina. As bandas de fibrina aprisionam hemácias, para formar o coágulo e selar a ferida. A malha resultante será a estrutura para células endoteliais, células inflamatórias e fibroblastos. O tromboxano A_2 e a prostaglandina $F_2\alpha$, formados a partir da degradação das membranas celulares na cascata do ácido araquidônico, também ajudam na agregação plaquetária e na vasoconstrição. Embora essas atividades sirvam para limitar a magnitude da lesão, elas também podem causar isquemia localizada, resultando em dano às membranas celulares e liberação de mais prostaglandina $F_2\alpha$ e tromboxano A_2.

Quimiocinas

As quimiocinas estimulam a migração dos diferentes tipos de células, particularmente as células inflamatórias, na ferida, e são participantes ativas na regulação das diferentes fases da cicatrização. Os ligantes da família CXC, CC e C se ligam aos receptores de superfície acoplados à proteína G denominados receptores CXC e receptores CC.

A proteína quimiotática de monócitos (MCP-1 ou CCL2) é induzida nos queratinócitos após a lesão. É um potente fator quimiotático para monócitos/macrófagos, linfócitos T e mastócitos.[1] A expressão dessa quimiocina é mantida em feridas crônicas e resulta na presença prolongada de células polimorfonucleares (PMN, do inglês, *polymorphonuclear cells*) e macrófagos levando à resposta inflamatória prolongada.[2] O CXCL1 (GRO-α) é um potente regulador quimiotático PMN e está aumentado em feridas agudas. Ele também está envolvido na reepitelização.[3] A expressão da interleucina-8 (IL-8, ou CXCL8) é aumentada em feridas agudas e crônicas.[4] Ela está envolvida na reepitelização e induz a expressão de leucócitos da metaloproteinases da matriz (MMP do inglês, *matrix metalloproteinases*), que estimula a remodelação. Também é um forte agente quimiotático para PMN e participa da inflamação.[4] Níveis relativamente baixos de IL-8 são encontrados nas feridas fetais e podem ser a causa da diminuição da inflamação em feridas fetais que são curadas sem deixar cicatriz.[5] A expressão de proteína 10 (IP-10 ou CXCL10) induzível por interferon de quimiocina produzido por queratinócitos é elevada em feridas agudas, bem como em condições inflamatórias crônicas.[6] Ela prejudica a cicatrização das feridas aumentando a inflamação e recrutando linfócitos para o ferimento. Também inibe a proliferação por diminuir a reepitelização e a angiogênese e impedir a migração de fibroblastos.[3] O fator derivado de célula estromal-1 (SDF-1 ou CXCL12) é expresso por células endoteliais, miofibroblastos e queratinócitos, e está envolvida na inflamação por recrutar linfócitos para o ferimento e promover a angiogênese. É um potente quimiotático para células endoteliais e progenitoras da medula óssea a partir da circulação para os tecidos periféricos.[7] Também aumenta a proliferação de queratinócitos, resultando na reepitelização.[8]

Células Polimorfonucleares

A liberação de histamina e serotonina provoca permeabilidade vascular do leito capilar. Fatores do complemento, como C5a e leucotrieno B4, promovem aderência e quimioatração de neutrófilos. Na presença de trombina, as células endoteliais expostas ao leucotrieno C4 e D4 liberam fator agregador de plaqueta, aumentando adicionalmente a adesão de neutrófilos. Os monócitos e células endoteliais produzem os mediadores inflamatórios IL-1 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), e esses mediadores promovem ainda a adesão neutrófilo-endotelial. A permeabilidade capilar aumentada e os vários fatores quimiotáticos facilitam a diapedese dos neutrófilos para o local inflamatório. Conforme os neutrófilos iniciam sua migração, eles liberam o conteúdo de seus lisossomos e enzimas como elastase e outras proteases na matriz extracelular (MEC), facilitando a migração dos neutrófilos. A combinação de intensa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular leva a achados clínicos de inflamação, rubor (vermelhidão), tumor (tumefação), calor e dor. A tumefação do tecido local é promovida, adicionalmente, pela deposição de fibrina, uma proteína produto final da coagulação, que se torna aprisionada nos vasos linfáticos.

Evidências sugerem que a migração de PMN exige interações sequenciais adesivas e desadesivas entre integrinas β_1 e β_2 e componentes da MEC. As moléculas de integrina são uma família de receptores de superfície celular que estão intimamente ligados ao citoesqueleto da célula. Estas moléculas desempenham duas funções principais:

1. Interagir com componentes da MEC, como a fibronectina, para proporcionar adesão
2. Proporcionar transdução de sinal para o interior da célula

As integrinas são essenciais para a motilidade celular e necessárias na inflamação e na cicatrização normal da ferida, bem como no desenvolvimento embrionário e nas metástases tumorais. Após extravasamento, os PMN, atraídos por quimiotaxinas, migram através da MEC por interações transitórias entre receptores de integrina e seus ligantes. Quatro fases de mobilidade celular mediada pela integrina foram descritas: adesão, disseminação, contratilidade ou tração, e retração. A ativação de integrinas específicas, através de adesão de ligante, mostrou aumentar a adesão celular e ativar a reorganização do citoesqueleto de actina da célula. A disseminação caracteriza-se pelo desenvolvimento de lamelipódeos e filopódeos. A tração na margem condutora da célula desenvolve-se pela ligação da integrina, seguida pela

translocação da célula sobre o segmento aderente da membrana plasmática. A integrina é deslocada para trás da célula e libera seu substrato, possibilitando o avanço celular (Fig. 7-4). A regulação da função da integrina por substratos adesivos oferece um mecanismo para o controle local das células migrantes. No interior da estrutura da MEC foram identificados locais de ligação para as integrinas no colágeno, na laminina e na fibronectina.

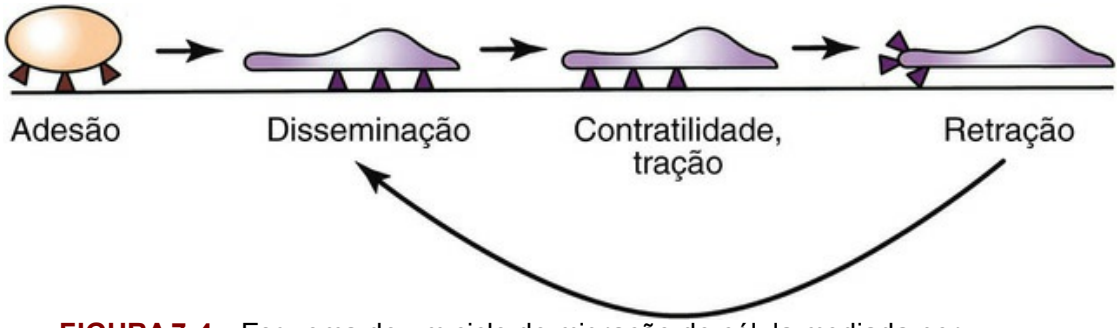


FIGURA 7-4 Esquema de um ciclo de migração de célula mediada por integrina. A migração é um processo cíclico que envolve integrinas em cada etapa. A entrada no ciclo de migração pode ocorrer nas duas primeiras etapas. Por exemplo, tipos de célula não aderente, como linfomas e carcinomas circulantes, começam o ciclo de migração na primeira etapa de fixação, enquanto células aderentes, como fibroblastos e tumores sólidos podem começar o ciclo na etapa de disseminação. Independentemente do tipo de célula, entretanto, as células precisam manter uma fixação à matriz extracelular, uma vez iniciado o ciclo. (Modificada de Holly SP, Larson MK, Parise LV: Multiple roles of integrins in cell motility. Exp Cell Res 261:72, 2000.)

O agente quimiotático medeia a resposta dos PMN por transdução de sinal, uma vez que a quimiotaxina se liga a receptores na superfície da célula. Produtos bacterianos, como *N*-formilmetionil- leucil-fenilalanina, ligam-se para induzir monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), mas, se houver ocupação máxima de receptor, ocorrerá produção de superóxido em taxas máximas. Os neutrófilos também têm receptores para imunoglobulina G e para as proteínas de complemento C3b e C3bi. Conforme a cascata do complemento é liberada e as bactérias são opsonizadas, a ligação destas proteínas a receptores celulares nos neutrófilos possibilita o reconhecimento pelos neutrófilos e a fagocitose dessas bactérias. Quando os neutrófilos são estimulados, eles expressam mais receptores de CR1 e CR3, tornando possível ligação e fagocitose mais eficientes dessas bactérias.

A ativação funcional ocorre após a migração dos PMN para o local da ferida, o que pode induzir nova expressão de antígeno de superfície celular, maior citotoxicidade ou maiores produção e liberação de citocinas. Estes neutrófilos ativados removem os resíduos necróticos, material estranho e bactérias e produzem radicais livres de oxigênio com elétrons doados pela forma reduzida de fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH). Os elétrons são transportados através da membrana para os lisossomos, onde é formado o ânion de superóxido (O_2^-). A superóxido dismutase catalisa a formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é então degradado pela mieloperoxidase nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Esta interação oxida haloides, com a formação de subprodutos como o ácido hipocloroso. A reação catalisada de ferro entre H_2O_2 e O_2 forma radicais hidroxila (OH). Este radical livre potente é bactericida, mas também é tóxico para neutrófilos e tecidos viáveis circundantes.

A migração dos PMN cessa quando a contaminação da ferida foi controlada, em geral em poucos dias após a lesão. Os PMN não sobrevivem por mais de 24 horas. Após 24 a 48 horas, a predominância de células na fenda da ferida muda para células mononucleares. Se a contaminação da ferida persistir ou ocorrer infecção secundária, a ativação contínua do sistema complemento e outras vias proporciona um suprimento constante de fatores quimiotáticos, resultando em um influxo contínuo de PMN na ferida. Além do retardo da cicatrização, a inflamação prolongada pode ser deletéria em termos de destruição do tecido normal, progredindo para necrose tecidual, formação de abscesso e, possivelmente, infecção sistêmica. Os PMN não são essenciais para a cicatrização da ferida, porque seu papel na fagocitose e na

defesa antimicrobiana pode ser assumido pelos macrófagos. Incisões estéreis irão cicatrizar normalmente sem a presença de PMN.

Macrófagos

O macrófago é a única célula verdadeiramente fundamental para a cicatrização de feridas, pois serve para orquestrar a liberação de citocinas e estimular muitos dos processos subsequentes de cicatrização (Fig. 7-5). Os macrófagos na ferida surgem ao mesmo tempo em que os neutrófilos desaparecem. Os macrófagos induzem apoptose dos PMN. A quimiotaxia dos monócitos sanguíneos migrantes ocorre em 24 a 48 horas. Fatores quimiotáticos específicos para monócitos incluem produtos bacterianos, produtos de degradação do complemento (C5a), trombina, fibronectina, colágeno, TGF-β e PDGF-BB. A quimiotaxia do monócito também é facilitada pela interação dos receptores de integrina na superfície do monócito com proteínas da MEC, como fibrina e fibronectina. O receptor β de integrina também transduz o sinal para atividade fagocitária do macrófago. A expressão de integrina ativada promove a indução de gene mediada por adesão nos monócitos, transformando-os em macrófagos de ferida; essa transformação resulta em maior atividade fagocitária e expressão seletiva de citocinas e elementos de transdução de sinal por RNA mensageiro (RNAm), incluindo os genes de resposta de crescimento precoce *EGR2* e *c-fos*. Os macrófagos têm receptores específicos para IgG (receptor-Fc), C3b (CR1 e CR3) e fibronectina (receptores de integrina), os quais possibilitam reconhecimento de superfície dos patógenos opsonizados e facilitam a fagocitose.

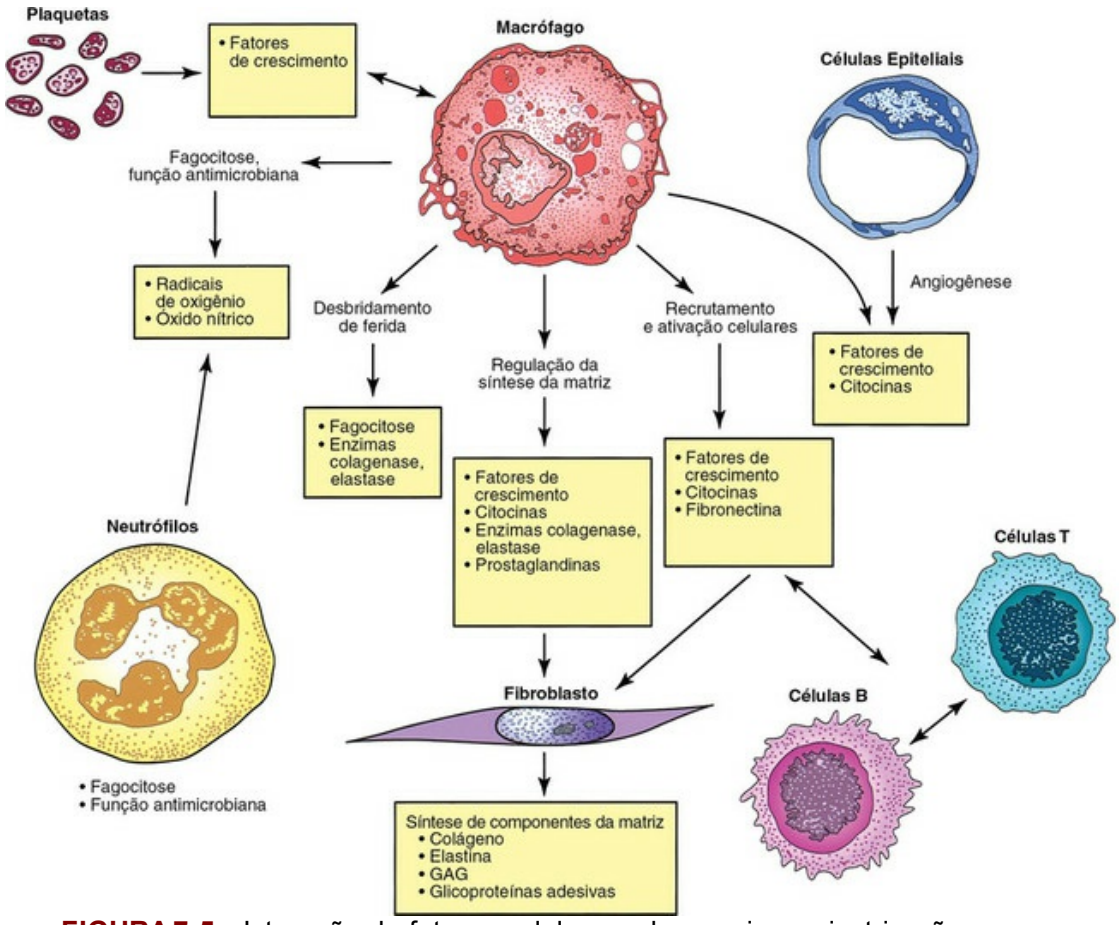


FIGURA 7-5 Interação de fatores celulares e humorais na cicatrização de ferida. Observe o papel-chave do macrófago. *bFGF*, fator de crescimento de fibroblasto básico; H_2O_2, peróxido de hidrogênio; O_2^-, superóxido; *PGE2*, prostaglandina E2. (Modificada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77: 509 – 528, 1997.)

Resíduos bacterianos como lipopolissacarídeo podem ativar os monócitos para liberar radicais livres e citocinas que medeiam a angiogênese e fibroplasia. A presença de IL-2 aumenta a liberação de radicais, aumentando, assim, a atividade bactericida, e a atividade dos radicais livres é potencializada pela IL2. Além disso, os radicais livres produzem resíduos bacterianos que potencializam ainda mais a ativação dos monócitos. Macrófagos de ferida ativados também produzem óxido nítrico (ON), que vem demonstrando ter muitas funções além de propriedades antimicrobianas.

Conforme os monócitos ou macrófagos são ativados, é induzida a fosfolipase, que causa degradação enzimática dos fosfolipídeos de membrana celular, liberando tromboxano A2 e prostaglandina F2α. O macrófago também libera leucotrienos B4 e C4 e ácido 15- e 5-hidroxieicosatetraenoico. O leucotrieno B4 é uma potente quimiotaxina para neutrófilos e aumenta sua aderência às células endoteliais.

Os macrófagos da ferida liberam proteinases, incluindo as metaloproteinases da matriz (MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9; Fig. 7-6), que degradam a MEC e são cruciais para a remoção de material estranho, promovendo o movimento celular por meio dos espaços teciduais e regulando a renovação da MEC. Essa atividade é dependente da via AMPc e, portanto, pode ser bloqueada por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou glicocorticoides. A colchicina e o ácido retinoico parecem também reduzir a produção de colagenase.

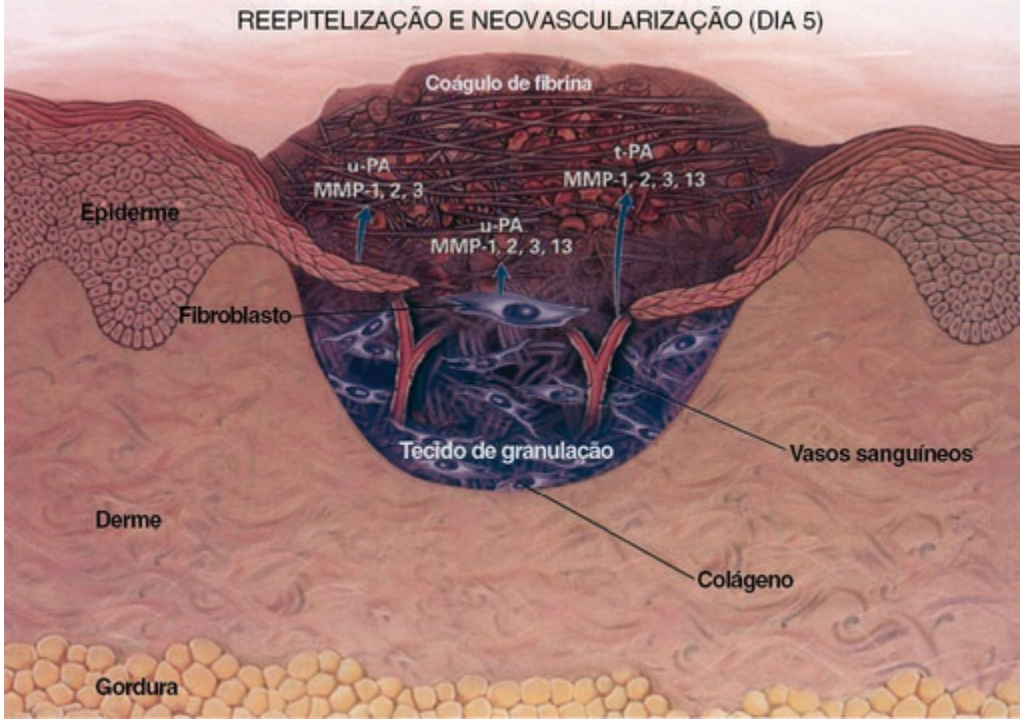


FIGURA 7-6 Uma ferida cutânea 5 dias após a lesão. Os vasos sanguíneos são vistos brotando no coágulo de fibrina enquanto células epidérmicas reepitelizam a ferida. São mostradas algumas das proteinases envolvidas no movimento celular nesse período. *MMP-1, -2, -3 -13*, Metaloproteinases da matriz 1, 2, 3 e 13 (colagenase 1, gelatinase A, estromelisina 1 e colagenase 3, respectivamente); *t-PA*, ativador do plasminogênio tecidual; *u-PA*, ativador do plasminogênio tipo uroquinase. (Adaptada de Singer AJ, Clark RAF: Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Mede 341:580580-746, 1999.)

Os macrófagos secretam um grande número de citocinas e fatores de crescimento (Tabelas 7-1 e 7-2). A IL-1, uma citocina pró-inflamatória, é uma citocina de resposta de fase aguda. Este pirógeno endógeno provoca ativação de linfócito e estimulação do hipotálamo, induzindo a resposta febril. Ele também influencia diretamente a hemostasia, ao induzir a liberação de vasodilatadores e estimular a coagulação. Seu efeito é ainda mais ampliado conforme as células endoteliais a produzem na presença de TNF-α e endotoxina. A IL-1 tem numerosos efeitos, tais como aumento da produção de colagenase, estimulação da degradação da cartilagem e reabsorção óssea, ativação de neutrófilos, regulação de moléculas de adesão e promoção de quimiotaxia. Ela induz outras células a secretarem citocinas pró-inflamatórias. Seus efeitos também se estendem à fase proliferativa, aumentando o crescimento de fibroblastos e queratinócitos e a síntese de colágeno. Estudos demonstraram aumento dos níveis de IL-1 em feridas crônicas não cicatrizantes, sugerindo seu papel na patogênese da cicatrização deficiente da ferida. As respostas benéficas iniciais da IL-1 na cicatrização da ferida parecem ser inadequadas se níveis elevados permanecerem além da primeira semana após a lesão.

Tabela 7-1

Atividade das Citocinas na Cicatrização de Ferida

			Tipo de Ferida	
CITOCINA	FONTE CELULAR	FUNÇÃO	AGUDA	CRÔNICA
Citocinas Pró-inflamatórias				
TNF-α	PMN, macrófagos	Marginação e citotoxicidade de PMN, com ou sem síntese de colágeno; proporciona substrato metabólico	Níveis aumentados	Níveis aumentados
IL-1	PMN, monócitos, macrófagos, queratinócitos	Inflamação, reepitelização, quimiotaxia de fibroblastos e queratinócitos, síntese de colágeno	Níveis aumentados	Níveis aumentados
IL-2	Linfócitos T	Aumenta a infiltração e o metabolismo de fibroblastos		
IL-6	PMN, macrófagos, fibroblastos	Inflamação, reepitelização, proliferação de fibroblastos, síntese de proteínas hepáticas de fase aguda	Níveis aumentados	Níveis aumentados
IL-8	Macrófagos, fibroblastos	Inflamação, quimiotaxia de macrófagos e PMN; reepitelização, maturação e proliferação de queratinócitos	Níveis aumentados	Níveis aumentados
IFN-γ	Linfócitos T, macrófagos	Ativa macrófagos e PMN, retarda a síntese e a ligação cruzada de colágeno; estimula a atividade de colagenase		
Citocinas Anti-inflamatórias				
IL-4	Linfócitos-T, basófilos, mastócitos	Inibição do TNF-α, produção de IL-1, IL-6; proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno		
IL-10	Linfócitos T, macrófagos, queratinócitos	Inibição da produção de TNF-α, IL-1, IL-6; inibe a ativação de macrófago e PMN		

Adaptada de Rumalla VK, Borah GL: Rumalla VK, Borah GL: Cytokines, growth factors, and plastic surgery. Plast Reconstr Surg 108:719–733, 2001; and Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al: Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Rep Regen 16: 585–601, 2008.

Tabela 7-2

Fatores de Crescimento que Afetam a Cicatrização de Feridas

			Tipo de Ferida	
FATOR DE CRESCIMENTO	FONTE CELULAR	FUNÇÃO	AGUDA	CRÔNICA
PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos	Inflamação; formação de tecido de granulação; reepitelização; formação da matriz e remodelação; quimiotáticos para PMN, macrófagos, fibroblastos e células musculares lisas, ativa PMN, macrófagos e fibroblastos; mitogênicos para fibroblastos, células endoteliais; estimula a produção de MMP, fibronectina e AH; estimula a angiogênese e contração da ferida	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
TGF-β (incluindo isoformas β_1, β_2, e β_3)	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos	Inflamação; formação de tecido de granulação; reepitelização; formação e remodelação da matriz; quimiotático para PMN, macrófagos, linfócitos, fibroblastos; estimula a síntese de TIMP, migração dos queratinócitos, angiogênese e fibroplasia; inibe a produção de MMP e proliferação de queratinócitos; induz a produção de TGF-β	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
EGF	Plaquetas, macrófagos, fibroblastos	Mitogênico para os queratinócitos e fibroblastos; estimula a migração dos queratinócitos	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
Família FGF-1 e FGF-2	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T, células endoteliais, fibroblastos, queratinócitos, células musculares lisas, condrócitos	Formação de tecido de granulação; reepitelização; formação e remodelação da matriz; quimiotáxica para fibroblastos, mitogênica para fibroblastos e queratinócitos; estimula a migração dos queratinócitos; angiogênese; contração da ferida e deposição de matriz	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
KGF (também chamado de FGF-7)	Fibroblastos, queratinócitos, células musculares lisas, condrócitos, células endoteliais, mastócitos	Estimula a proliferação e migração dos queratinócitos, aumenta a transcrição de fatores envolvidos na desintoxicação de ROS, potente mitógeno de células endoteliais vasculares; regula o VEGF, estimula a produção de células endoteliais de UPA	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
VEGF	Queratinócitos, plaquetas, PMN, macrófagos, células endoteliais, células musculares lisas, fibroblastos	Formação de tecido de granulação; aumenta a vasopermeabilidade; mitogênico para as células endoteliais	Níveis aumentados	Níveis reduzidos
TGF-α	Macrófagos, linfócitos T, queratinócitos, plaquetas, fibroblastos, linfócitos	Reepitelização; aumentar a proliferação e migração dos queratinócitos		
IGF-1	Macrófagos, fibroblastos	Estimula a produção e síntese de elastina e colágeno, proliferação de fibroblastos		

AH, Ácido hialurônico.

Schwartz SI (ed): Principles of surgery, ed 7, New York, 1999, McGraw-Hill, p 269; and Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al: Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Rep Regen 16: 585–601, 2008.

Subprodutos microbianos induzem os macrófagos a liberarem TNF. O TNF-α é crucial para iniciar a resposta à lesão ou bactérias. Ele regula para cima as moléculas de adesão da superfície celular que promovem a interação de células imunológicas e o endotélio. O TNF-α é detectado na ferida dentro de 12 horas e atinge o máximo após 72 horas. Seus efeitos incluem hemostasia, permeabilidade vascular aumentada e maior proliferação endotelial. Como a IL-1, o TNF-α induz febre, produção aumentada de colagenase, reabsorção de osso e cartilagem e liberação de PDGF, bem como produção de mais IL-1. A produção excessiva de TNF-α, entretanto, tem sido associada à falência multissistêmica de órgãos e a maiores morbidade e mortalidade em estados de doença inflamatória, em parte por seus efeitos na ativação de macrófagos e neutrófilos. Estudos têm observado níveis elevados de TNF-α em úlceras venosas crônicas que não cicatrizam *versus* as que cicatrizam. Assim, como no caso da IL-1, o TNF-α parece ser essencial na resposta inflamatória precoce necessária para a cicatrização de ferida, mas sua persistência local e sistêmica pode ocasionar maturação deficiente da ferida.

A IL-6, produzida por monócitos e macrófagos, é envolvida no crescimento de célula-tronco, ativação de células B e T e regulação da síntese hepática de proteínas de fase aguda. No interior de feridas agudas, a IL-6 também é secretada por PMN e fibroblastos, e seu aumento ocorre simultaneamente ao aumento na contagem local de PMN. IL-6 é detectável em 12 horas de ferimento experimental e pode persistir em altas concentrações por mais de 1 semana. Ela também funciona sinergisticamente com IL-1, TNF-α e endotoxinas. É um potente estimulador de proliferação de fibroblastos, e está reduzida em fibroblastos envelhecidos e em feridas fetais.

A IL-8 (também denominada CXCL8) é secretada principalmente por macrófagos e fibroblastos na ferida aguda, com expressão máxima nas primeiras 24 horas. Seus principais efeitos já foram discutidos, mas incluem quimiotaxia aumentada para PMN e monócitos, desgranulação para PMN e expressão de

moléculas de adesão celular endotelial.

O interferon-γ (IFN-γ), outra citocina pró-inflamatória, é secretado por linfócitos T e macrófagos. Seus principais efeitos são ativação de PMN e macrófagos e citotoxicidade aumentada. Também demonstrou reduzir a contração local de ferida e auxiliar na remodelagem tecidual. O IFN-γ tem sido usado no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloide, possivelmente por seus efeitos de lentificar a produção e ligação cruzada do colágeno enquanto a produção de colagenase (MMP-1) aumenta. De forma experimental, entretanto, mostrou-se que o interferon prejudica a reepitelialização e a resistência da ferida de uma maneira dependente da dose, quando aplicado tanto local quanto sistemicamente. Estes achados sugerem que a administração de IFN-γ pode melhorar a hipertrofia da cicatriz ao reduzir a resistência da ferida.

Macrófagos também liberam fatores de crescimento que estimulam fibroblastos, célula endotelial e proliferação de queratinócito, e são importantes na fase proliferativa (Tabela 7-2). O PDGF secretado por macrófago estimula a síntese de colágeno e proteoglicano. O PDGF existe como três isômeros – PDGF-AA, PDGF-AB e PDGF-BB. Entretanto, o isômero de PDGF-BB é o único fator de crescimento aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration e é o mais amplamente estudado clinicamente. A aplicação tópica de PDGF recombinante melhorou o tempo de cicatrização e a resistência à ruptura da ferida tanto em modelos humanos quanto murinos de ferida aguda. A administração de PDGF-BB melhorou o fechamento, tanto em seres humanos quanto em roedores, de úlceras diabéticas e crônicas que não cicatrizavam, mas não tem o mesmo efeito em animais tratados com esteroide.

O TGF-α e o TGF-β são liberados por monócitos ativados. TGF-α estimula o crescimento epidérmico e a angiogênese. TGF-β sozinho estimula os monócitos para expressar outros peptídeos, como o TGF-α, IL-1 e PDGF. O TGF-β, que também é liberado por plaquetas e fibroblastos no interior das feridas, existe como pelo menos três isômeros – β_1, β_2 e β_3 – e seus efeitos incluem migração de fibroblasto e maturação e síntese de MEC. TGF-β1 mostrou desempenhar um papel importante no metabolismo do colágeno e cicatrização de lesões e anastomoses gastrointestinais. Em modelos experimentais, o TGF-β_1 acelera a cicatrização de feridas em animais normais, prejudicados por esteroides e irradiados.

O TGF-β é o mais potente estimulante de fibroplasia, e seus potentes efeitos mitogênicos têm sido implicados na fibrinogênese observada em doenças como esclerodermia e fibrose pulmonar intersticial. Expressão aumentada do RNAm de TGF-β_1 é encontrada tanto em cicatrizes hipertróficas quanto em queloides. Em contrapartida, tem-se demonstrado que feridas fetais têm escassez de TGF-β, sugerindo que o reparo sem cicatriz visto *in utero* ocorre em consequência de quantidades ausentes ou baixas de TGF-β. Estudos dos três isômeros sugerem que, embora o TGF-β_1 e o TGF-β_2 tenham importante participação na fibrose tecidual e na cicatrização pós-trauma, o TGF-β_3 pode limitar a cicatrização. À medida que a concentração de TGF-β se eleva no local inflamatório, os fibroblastos são diretamente estimulados a produzir colágeno e fibronectina, levando assim à fase proliferativa.

Linfócitos

Os linfócitos T aparecem em números significativos na ferida por volta do quinto dia, com o pico ocorrendo por volta do sétimo dia. Os linfócitos B aparentemente não têm papel significativo na cicatrização da ferida, mas parecem estar envolvidos na infrarregulação da cicatrização conforme a ferida se fecha. Os linfócitos exercem a maioria de seus efeitos sobre os fibroblastos produzindo citocinas estimuladoras, como IL-2 e fator ativador de fibroblasto, e citocinas inibidoras, como TGF-β, TNF-α e IFN-γ. Inicialmente, acreditava-se que os linfóticos tinham participação mínima na cicatrização de ferida aguda, em particular na ausência de inflamação excessiva. O macrófago processa resíduos estranhos, tais como bactérias ou proteínas do hospedeiro degradadas enzimaticamente, e funciona como célula apresentadora de antígeno para os linfócitos. Esta interação estimula a proliferação de linfócitos e a liberação de citocinas. As células T produzem IFN-γ, que estimula o macrófago a liberar uma cascata de citocinas, incluindo TNF-α e IL-1. O IFN-γ também provoca síntese reduzida de prostaglandinas, que aumentam o efeito dos mediadores inflamatórios. Além disso, o IFN-γ também suprime a síntese de colágeno e inibe a saída dos macrófagos do local lesado. Assim, o IFN-γ parece ser um importante mediador em feridas crônicas que não cicatrizam, e sua presença sugere que os linfócitos T estão primariamente envolvidos na cicatrização da ferida crônica.

Alguns estudos, no entanto, têm questionado a teoria de que os linfócitos não são essenciais para a cicatrização da ferida aguda. Substâncias que suprimem a função e a proliferação dos linfócitos T, como esteroides e agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus), resultam em cicatrização prejudicada da ferida em modelos experimentais, possivelmente mediante síntese reduzida de óxido nítrico. A depleção

de linfócitos *in vivo* sugere a existência de uma população de linfócitos T incompletamente caracterizada que é nem $CD4^+$ nem $CD8^+$, e é este subgrupo que parece ser responsável pela promoção da cicatrização da ferida.

Fase Proliferativa

À medida que as respostas agudas de hemostasia e inflamação começam a desaparecer, a estrutura da malha agora aguarda o reparo da ferida por meio da angiogênese, fibroplasia e epitelialização. Este estádio caracteriza-se pela formação de tecido de granulação, que consiste em um leito capilar, fibroblastos, macrófagos e um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico.

Múltiplos estudos têm usado fatores de crescimento para modificar o tecido de granulação, em particular a fibroplasia. Transferência adenoviral, aplicação tópica ou injeção subcutânea de PDGF, TGF-β, fator de crescimento de queratinócito (KGF, do inglês, *keratinocyte growth factor*), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*) têm sido testadas para aumentar a proliferação de tecido de granulação.

Angiogênese

Angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos e é necessária para manter um ambiente de cicatrização da ferida. Após a lesão tecidual, células endoteliais ativadas degradam a membrana basal das vênulas pós-capilares, possibilitando migração de células através desta abertura. A divisão destas células endoteliais migratórias resulta na formação de túbulo ou luz. Por fim, ocorre a deposição da membrana basal, resultando em maturação capilar.

Após a lesão, o endotélio é exposto a diversos fatores solúveis e entra em contato com células sanguíneas aderentes. Estas interações resultam na suprarregulação da expressão de moléculas de adesão da superfície celular, como a molécula de adesão de superfície celular vascular-1 (VCAM-1, do inglês, *vascular cell surface adhesion molecule-1*). Enzimas que degradam a matriz, tais como plasmina e metaloproteinases, são liberadas e ativadas, e degradam a membrana basal endotelial. A fragmentação da membrana basal permite migração de célula endotelial para a ferida, promovida pelo fator de crescimento de fibroblasto (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*), PDGF e TGF-β. As células endoteliais lesadas expressam moléculas de adesão, como a integrina $\alpha_V\beta_3$, que facilitam a fixação à fibrina, à fibronectina e ao fibrinogênio, permitindo assim a migração de célula endotelial ao longo do arcabouço da matriz provisória. A molécula de adesão da célula endotelial de plaqueta-1 (PECAM-1, do inglês, *platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), também encontrada nas células endoteliais, modula sua interação com as outras conforme elas migram para a ferida.

A formação de tubo capilar é um processo complexo que envolve interações célula-célula e célula-matriz, moduladas pelas moléculas de adesão na superfície das células endoteliais. Tem-se observado que a PECAM-1 medeia o contato célula-célula, enquanto os receptores de integrina β_1 podem auxiliar na estabilização destes contatos e na formação de junções firmes entre as células endoteliais. Alguns dos novos capilares diferenciam-se em arteríolas e vênulas, enquanto outros sofrem involução e apoptose, com posterior ingestão por macrófagos. A regulação da apoptose endotelial não é bem compreendida.

A angiogênese parece ser estimulada e manipulada por uma variedade de citocinas, predominantemente produzidas por macrófagos e plaquetas. À medida que o macrófago produz TNF-α, ele orquestra a angiogênese durante a fase inflamatória. A heparina, que pode estimular a migração das células endoteliais capilares, liga-se com alta afinidade a um grupo de fatores angiogênicos.

VEGF, um membro da família PDGF de fatores de crescimento, tem atividade angiogênica potente. É produzida em grandes quantidades pelos queratinócitos, macrófagos e fibroblastos durante a cicatrização da ferida.[9-12] Ruptura e hipoxia celulares, os marcos de lesão tecidual, parecem ser fortes indutores iniciais de fatores angiogênicos potentes no local da ferida, como VEGF e seu receptor. Os membros da família VEGF incluem VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e fator de crescimento placentário (PLGF, do inglês, *placental growth factor*).[13] VEGF-A promove eventos precoces na angiogênese e subsequentemente é crucial para a cicatrização de feridas.[14] Liga-se a receptores de superfície tirosina quinase Flt-1 (receptor VEGF-1 ou VEGFR-1) e KDR (receptor VEGF-2 ou VEGFR-2).[15] A Flt-1 é necessária para a organização do vaso sanguíneo, enquanto o KDR é importante para a diferenciação, proliferação e quimiotaxia de células endoteliais.[16,17] Estudos em animais mostram que a administração

de VEGF-A restaura a angiogênese prejudicada encontrada em membros isquêmicos de diabéticos;[18] no entanto, outros estudos mostram que o VEGF exógeno resulta em vazamento vascular e formação desorganizada dos vasos sanguíneos.[19,20] O VEGF-C, que é também elevado durante a cicatrização de feridas, é principalmente liberado pelos macrófagos e é importante durante a fase inflamatória da cicatrização de feridas.[21] Embora funcione principalmente através do receptor-3 VEGF (VEGFR-3), que é expresso em macrófagos e endotélio linfático, ele pode também ativar o VEGFR-2, aumentando assim a permeabilidade vascular.[21] Administração *in vivo* de VEGF-C em um modelo animal, usando um vetor adenoviral para ratos geneticamente diabéticos, resultou em uma cicatrização acelerada.[13] O PLGF é outro fator pró-angiogênico que é elevado após ferimento. É envolvido na inflamação e expresso pelos queratinócitos e células endoteliais. Acredita-se que trabalhe sinergicamente com VEGF, potencializando sua função pró-angiogênica.[22]

Tanto FGF ácidos quanto básicos (FGF-1 e FGF-2) são liberados das células parenquimatosas rotas e são estimulantes precoces de angiogênese. O FGF-2 fornece o estímulo angiogênico inicial nos primeiros 3 dias de cicatrização, seguido por um estímulo prolongado subsequente mediado pelo VEGF de 4 a 7 dias. Há um efeito dependente de dose do VEGF e FGF-2 na angiogênese. Ambos, TGF-α e EGF, estimulam a proliferação de células endoteliais. O TNF-α é quimiotático para células endoteliais, promove a formação do tubo capilar e pode mediar a angiogênese através da sua indução do fator induzível por hipoxia-1 (HIF-1, do inglês, *hypoxia-inducible factor-1*). Ele regula a expressão de outros genes que respondem à hipoxia, inclusive sintase induzível de NO e VEGF. O RNAm do HIF-1α está proeminentemente presente em células inflamatórias da ferida durante as primeiras 24 horas, e a proteína HIF-1α está presente em células isoladas da ferida 1 e 5 dias após lesão *in vitro*. Os dados também sugerem que há uma interação positiva entre o NO endógeno e o VEGF, com o NO aumentando a síntese de VEGF. Da mesma maneira, o VEGF mostrou promover a síntese de NO na angiogênese, sugerindo que o NO medeia aspectos de sinalização VEGF necessária para a proliferação e organização de células endoteliais.

O TGF-β é um quimioatraente para fibroblastos e provavelmente auxilia na angiogênese sinalizando para o fibroblasto para produzir FGF. Outros fatores que vêm demonstrando induzir a angiogênese incluem angiogenina, IL-8 e ácido lático. Vários dos componentes da matriz, como fibronectina e ácido hialurônico provenientes do local da ferida, são angiogênicos. A fibronectina e a fibrina são produzidas pelos macrófagos e células endoteliais lesadas. O colágeno parece interagir, causando formação tubular de células endoteliais *in vitro*. A angiogênese, portanto, resulta da interação complexa entre componentes da MEC e citocinas.

Fibroplasia

Os fibroblastos são células especializadas que se diferenciam das células mesenquimais em repouso no tecido conjuntivo; eles não chegam à fenda da ferida por diapedese a partir de células circulantes. Após a lesão tecidual, os fibroblastos, normalmente quiescentes e esparsos, são quimioatraídos para o local inflamatório, onde se dividem e produzem os componentes da MEC. Após estimulação pelas citocinas e fatores de crescimento derivados de macrófagos e plaquetas, o fibroblasto, que normalmente está parado na fase G0, sofre replicação e proliferação. O TGF-β derivado de plaqueta estimula a proliferação do fibroblasto indiretamente pela liberação de PDGF. O fibroblasto também pode estimular replicação de uma maneira autócrina, liberando FGF-2. Para continuarem a proliferar, os fibroblastos requerem estimulação adicional por fatores como EGF ou IGF-1. Embora os fibroblastos necessitem de fatores de crescimento para proliferação, não precisam deles para sobreviver. Os fibroblastos podem viver de maneira quiescente, em meios sem fator de crescimento em monocamadas ou em culturas tridimensionais.

A função primária dos fibroblastos é sintetizar colágeno, que eles começam a produzir durante a fase celular da inflamação. O tempo necessário para células mesenquimais indiferenciadas se diferenciarem em fibroblastos altamente especializados é responsável pelo retardo entre a lesão tecidual e o aparecimento de colágeno em uma ferida em cicatrização. Este período, geralmente de 3 a 5 dias, dependendo do tipo de tecido lesado, é denominado fase de retardo de cicatrização da ferida. Os fibroblastos começam a migrar em resposta a substâncias quimiotáticas, como fatores de crescimento (PDGF, TGF-β), fragmentos de C5, trombina, TNF-α, eicosanoides, fragmentos de elastina, leucotrieno B_4 e fragmentos de colágeno e fibronectina.

A taxa de síntese de colágeno declina após 4 semanas, acabando por equilibrar a taxa de destruição de colágeno pela colagenase (MMP-1). Nesse ponto, a ferida entra na fase de maturação do colágeno. A fase

de maturação continua durante meses, ou mesmo anos. Os níveis de glicoproteínas e mucopolissacarídeos diminuem durante a fase de maturação, e novos capilares retrocedem e desaparecem. Estas alterações modificam a aparência da ferida e aumentam sua resistência.

Epitelização

A epiderme serve como barreira física para impedir perda de líquido e invasão bacteriana. Junções celulares firmes no epitélio contribuem para sua impermeabilidade, enquanto a zona da membrana basal proporciona apoio estrutural e fixação entre a epiderme e a derme. A zona da membrana basal consiste em várias camadas:

1. A lâmina lúcida (sem elétrons), consistindo em laminina e sulfato de heparana
2. A lâmina densa (eletrondensa), contendo colágeno do tipo IV
3. Fibrilas de ancoragem, consistindo em colágeno do tipo IV, que protege a interface dermoepidérmica e conecta a lâmina densa à derme

A camada basal da epiderme fixa-se à zona da membrana basal por hemidesmossomos. A reepitelização de feridas começa horas após a lesão. No início, a ferida é rapidamente selada por formação de coágulo e, então, por migração de células epiteliais (epidérmicas) através do defeito. Os queratinócitos localizados na camada basal da epiderme residual ou na profundidade de apêndices dérmicos revestidos de epitélio migram para recobrir a ferida. A epitelização envolve uma sequência de alterações nos queratinócitos da ferida – separação, migração, proliferação, diferenciação e estratificação. Se a zona da membrana basal estiver intacta, a epitelização ocorrerá mais rapidamente. As células são estimuladas a migrar. As fixações às células vizinhas e contíguas e à derme são frouxas, conforme demonstrado pela retração do tenofilamento intracelular, dissolução de desmossomos e hemidesmossomos intercelulares ligando a epiderme à membrana basal e a formação de filamentos citoplasmáticos de actina.

As células epidérmicas expressam receptores de integrina que permitem que elas interajam com proteínas da MEC, como fibronectina. As células migrantes dissecam a ferida, separando a escara dissecada do tecido viável. Esta via de dissecção é determinada pelas integrinas que as células epidérmicas expressam em suas membranas celulares. A degradação da MEC, necessária se células epidérmicas tiverem de migrar entre a derme colagenosa e a escara de fibrina, é conduzida pela produção de colagenase (MMP-1) pela célula epidérmica e ativador de plasminogênio, que ativa colagenase e plasmina. As células migrantes são também fagocitárias, removendo resíduos em seu trajeto. As células atrás da margem condutora das células migrantes começam a proliferar. As células epiteliais movem-se de maneira saltitada e desordenada, até as margens estabelecerem contato. Se a zona da membrana basal não estiver intacta, ela será reparada primeiramente. A ausência de células vizinhas na margem da ferida pode ser um sinal para migração e proliferação de células epidérmicas. A liberação local de EGF, TGF-α e KGF e a expressão aumentada de seus receptores também podem estimular este processo. A aplicação tópica de KGF-2 em animais jovens e idosos acelerou a reepitelização. Proteínas da membrana basal, como a laminina, reaparecem em uma sequência altamente ordenada a partir da margem da ferida para seu interior. Após a ferida ser completamente reepitelializada, as células tornam-se colunares e estratificadas de novo, fixando-se firmemente à membrana basal restabelecida e à derme subjacente.

Matriz Extracelular

A MEC existe como um arcabouço para estabilizar a estrutura física dos tecidos, mas também desempenha papel ativo e complexo regulando o comportamento das células que fazem contato com ela. As células em seu interior produzem os constituintes macromoleculares, incluindo:

1. Glicosaminoglicanos (GAG), ou cadeias polissacarídicas, em geral encontradas ligadas de maneira covalente à proteína, sob a forma de proteoglicanos
2. Proteínas fibrosas, como colágeno, elastina, fibronectina e laminina[23]

No tecido conjuntivo, as moléculas de proteoglicano formam uma substância gelatinosa de fundo. Este gel altamente hidratado possibilita que a matriz suporte força compressiva, enquanto torna possível a difusão rápida de nutrientes, metabólitos e hormônios entre o sangue e as células do tecido. As fibras colágenas dentro da matriz servem para organizá-la e fortalecê-la, enquanto as fibras de elastina fornecem elasticidade e as proteínas da matriz têm funções adesivas.[23]

A matriz da ferida acumula-se, mudando de composição conforme a cicatrização evolui, equilibrada entre nova deposição e degradação (Fig. 7-7). A matriz provisória é um arcabouço para migração celular e é composta de fibrina, fibrinogênio, fibronectina e vitronectina. GAG e proteoglicanos são sintetizados a seguir, mantendo deposição e remodelação subsequentes da matriz. Os colágenos, que são as proteínas

predominantes da cicatriz, são o resultado final. Proteínas de fixação, como fibrina e fibronectina, proporcionam ligação à MEC mediante ligação a receptores de integrina de superfície celular.

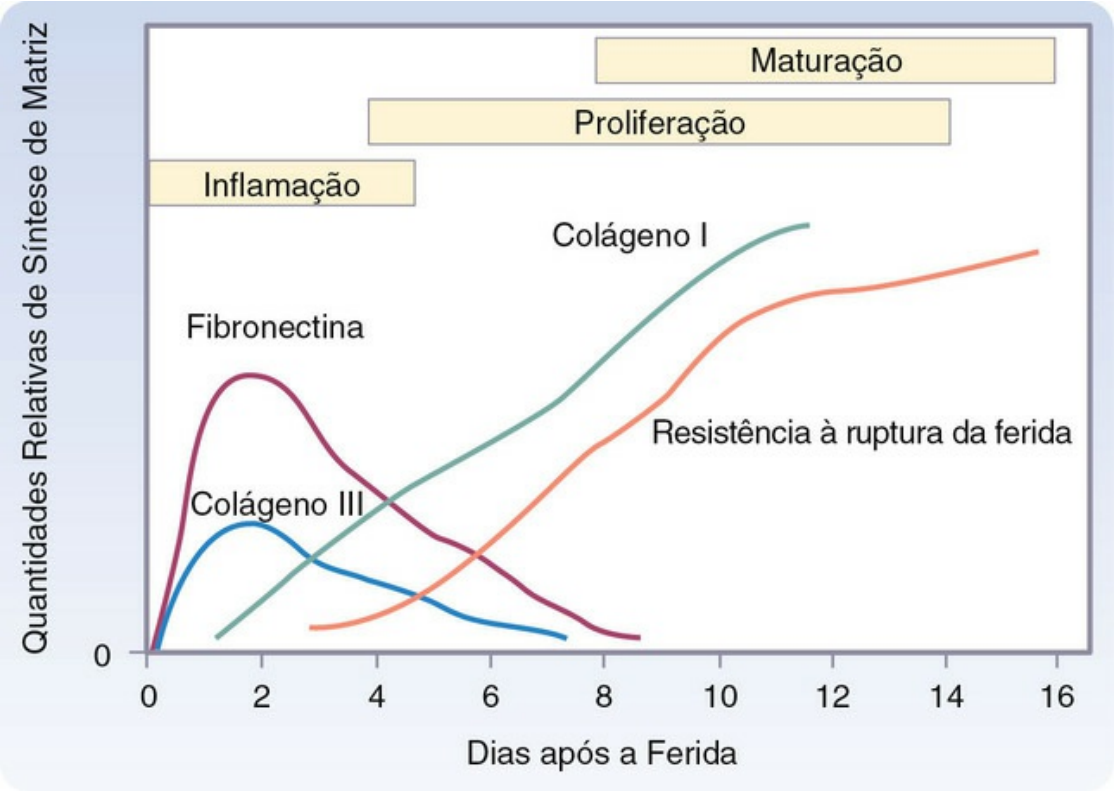


FIGURA 7-7 Deposição de matriz da ferida ao longo do tempo. A fibronectina e o colágeno do tipo III constituem a matriz inicial. O colágeno do tipo I acumula-se posteriormente e corresponde ao aumento da resistência à ruptura da ferida. (Adaptada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77: 509–528, 1997.)

A estimulação de fibroblastos por fatores de crescimento induz expressão suprarregulada dos receptores de integrina, facilitando assim as interações célula-matriz. A ligação de ligantes induz o agrupamento de integrina para sítios de adesão focal. A regulação da sinalização celular mediada por integrina pelos cátions divalentes extracelulares Mg^{2+}, Mn^{2+} e Ca^{2+} talvez se deva à indução de alterações conformacionais nas integrinas.

Existe uma relação dinâmica e recíproca entre os fibroblastos e a MEC. A regulação pelas citocinas das respostas do fibroblasto é alterada por variações na composição da MEC. Por exemplo, a expressão de enzimas que degradam a matriz, como as MMP, é suprarregulada após estimulação dos fibroblastos pelas citocinas. MMP-1 colagenolítica é induzida pela IL-1 e infrarregulada pelo TGF-β. A ativação do plasminogênio em plasmina pelo ativador de plasminogênio e da pró-colagenase em colagenase pela plasmina resulta na degradação da matriz e facilita a migração celular. A modulação desses processos fornece mecanismos adicionais pelos quais a interação célula-matriz pode ser regulada durante a cicatrização da ferida. A modulação da matriz também é observada em metástases tumorais. As células neoplásicas perdem sua dependência de ancoragem, que é mediada principalmente por integrinas, o que provavelmente decorre da produção diminuída de fibronectina e da subsequente adesão reduzida, o que possibilita que estas células se desprendam do tumor primário e metastatizem.

Um exemplo das interações dinâmicas necessárias que ocorrem na matriz provisória durante a cicatrização de ferida é o efeito do TGF-β sobre feridas incisionais seladas com selante de fibrina. O selante de fibrina é um derivado de componentes do plasma que mimetiza a última etapa da cascata de coagulação. Comercialmente disponível, o selante de fibrina tem uma concentração de fibrina aproximadamente 10 vezes maior que a do plasma, e como resultado, proporciona um selo à prova d'água

mais hermético. O selante de fibrina pode funcionar como uma barreira mecânica para os eventos iniciais mediados por células que ocorrem na cicatrização de ferida. A suplementação do selante de fibrina com TGF-β tem mostrado reverter os efeitos inibitórios do selante de fibrina na cicatrização das feridas, além de aumentar a força tênsil em comparação com feridas suturadas. A maior força tênsil pode ser resultante de migração celular melhorada no local da ferida, depuração mais rápida do selante de fibrina, supressão de gelatinase (MMP-9) e aumento da síntese pela MEC nas feridas suplementadas com TGF-β.

Estrutura do Colágeno

Colágenos são encontrados em todos os animais multicelulares e são secretados por uma variedade de tipos de células. Eles são um componente importante da pele e do osso e constituem 25% da massa total de proteína em mamíferos. A molécula de colágeno rica em glicina e prolina é uma longa estrutura rígida com banda tripla em formato de hélice, que consiste em três cadeias alfa de colágeno polipeptídeo, emaranhadas entre si como uma super-hélice em formato de corda. Com sua estrutura semelhante a um anel, a prolina proporciona estabilidade à conformação helicoidal em cada cadeia alfa, enquanto a glicina, por seu pequeno tamanho, possibilita o acondicionamento firme das três cadeias alfa para formar a super-hélice final. Existem pelo menos 20 tipos de colágeno; os principais constituintes do tecido conjuntivo são os tipos I, II, III, V e XI. O tipo I é o principal colágeno da pele e do osso, e é o mais comum.[23] No adulto, aproximadamente 80% da pele constitui-se do tipo I e 20%, do tipo III. Em neonatos, o conteúdo de colágeno do tipo III é maior do que o encontrado no adulto. No início da cicatrização de ferida há também uma expressão aumentada do colágeno do tipo III. Os colágenos do tipo I são os colágenos fibrilares ou os colágenos formadores de fibrila. Eles são secretados no espaço extracelular, onde se agrupam nas fibrilas de colágeno (10 a 300 nm de diâmetro), que então se agregam em feixes maiores, semelhantes a cabos, denominados fibras colágenas (com vários micrômetros de diâmetro).

Outros tipos de colágeno incluem os tipos IX e XII (colágenos associados à fibrila) e os tipos IV e VII (colágenos formadores de rede). Os tipos IX e XII são encontrados na superfície das fibrilas de colágeno e servem para ligar as fibrilas umas às outras e a outros componentes na MEC. As moléculas do tipo IV agrupam-se em um padrão semelhante a uma rede e são parte importante da lâmina basal madura. Dímeros do tipo VII formam fibrilas de ancoragem, que auxiliam a fixar a lâmina basal ao tecido conjuntivo subjacente, e são especialmente abundantes na pele.

Os colágenos dos tipos XVII e XVIII são duas de várias proteínas semelhantes a colágeno. O tipo XVII apresenta um domínio transmembrana e é encontrado em hemidesmossomos. O tipo XVIII localiza-se na lâmina basal de vasos sanguíneos. O peptídeo endostatina, que inibe a angiogênese e é uma promessa como substância anticâncer, é formado pela clivagem do domínio C-terminal do colágeno do tipo XVIII.

Síntese de Colágeno

As cadeias polipeptídicas de colágeno são sintetizadas em ribossomos ligados à membrana e entram na luz do retículo endoplasmático (RE) como cadeias pró-alfa (Fig. 7-8). Estes precursores têm peptídeos de sinal aminoterminal para direcioná-los ao RE, bem como pró-peptídeos nas terminações N- e C-terminal. No interior da luz do RE, algumas das prolinas e lisinas sofrem hidroxilação, formando hidroxiprolina e hidroxilisina. A hidroxilação resulta na hélice estável de tripla banda por meio da formação de ligações de hidrogênio intercadeia. A cadeia pró-alfa combina-se então com duas outras para formar pró-colágeno, que é uma molécula helicoidal de banda tripla ligada por hidrogênio. Em condições como deficiência de vitamina C (ácido ascórbico) (escorbuto), a hidroxilação da prolina é impedida, resultando na formação de hélices triplas instáveis, secundárias à síntese de cadeias pró-alfa defeituosas. A deficiência de vitamina C caracteriza- se pela perda gradual do colágeno normal preexistente, ocasionando vasos sanguíneos frágeis e dentes soltos.

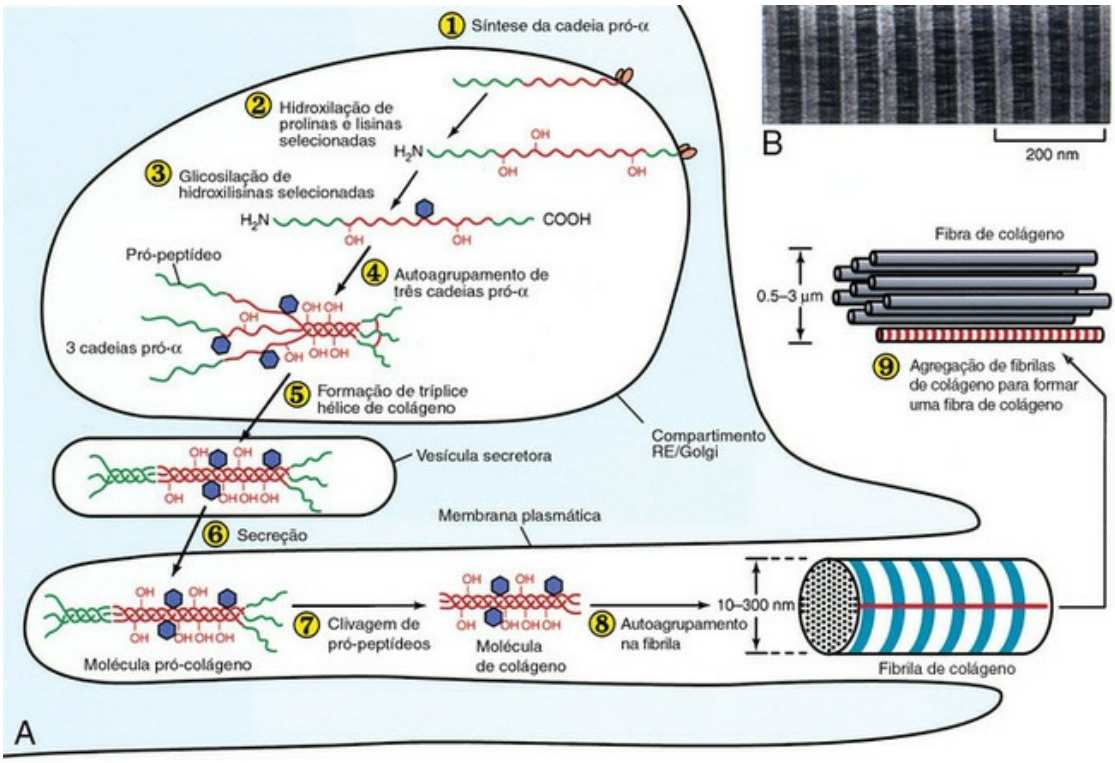


FIGURA 7-8 Os eventos intracelulares e extracelulares na formação de fibrila de colágeno. **A,** Fibrilas de colágeno são mostradas reunidas no espaço extracelular, contidas em uma grande dobra da membrana plasmática. Para exemplo de como as fibrilas de colágeno podem formar disposições ordenadas no espaço extracelular, elas são mostradas reunindo-se na sequência em grandes fibras de colágeno, que são visíveis na microscopia óptica. As ligações cruzadas covalentes que estabilizam os ajuntamentos extracelulares não são mostradas. **B**, Microfotografia eletrônica de uma fibrila de colágeno corada negativamente revela sua aparência estriada típica. (**A**, De Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al (eds): Molecular biology of the cell, ed 4, New York, 2002, Garland, p 1100; **B**, Cortesia de Robert Horne.)

Após secreção na MEC, proteases específicas clivam os própeptídios das moléculas de pró-colágeno, para formar monômeros de colágeno. Estes monômeros se agrupam para formar fibrilas de colágeno na MEC, levados pela tendência do colágeno a se autoagrupar. A ligação cruzada covalente dos resíduos de lisina fornece força tênsil. A extensão e o tipo de ligação cruzada variam de tecido para tecido. Em tecidos como tendões, nos quais a força tênsil é fundamental, a ligação cruzada do colágeno é extremamente elevada. Na pele de mamíferos, as fibrilas são organizadas em um padrão tecidual reticular para resistir ao estresse tênsil multidirecional. Nos tendões, por outro lado, as fibrilas estão em feixes paralelos alinhados ao longo do eixo principal de tensão.[23]

A síntese de colágeno pode ser afetada por múltiplos fatores. Vitamina C (ácido ascórbico), TGF-β, IGF-1 e IGF-II aumentam a síntese de colágeno. O IFN-γ reduz a síntese pelo RNAm do pró-colágeno do tipo I, e glicocorticoides inibem a transcrição de gene de pró-colágeno, levando à síntese reduzida de colágeno.

Vários distúrbios genéticos são causados por anormalidades na formação de fibrila de colágeno. Na osteogênese imperfeita, a deleção de um alelo α_1 de pró-colágeno resulta em ossos fracos e facilmente fraturados. A síndrome de Ehlers-Danlos, que se caracteriza por pele e vasos sanguíneos frágeis e articulações hipermóveis, é o resultado de mutações afetando o colágeno tipo III.

Fibras Elásticas

Tecidos como pele, vasos sanguíneos e pulmões requerem resistência e elasticidade para funcionar. As fibras elásticas na MEC destes tecidos proporcionam a elasticidade para possibilitar retração após

estiramente transitório.

As fibras elásticas são predominantemente compostas por elastina, uma proteína altamente hidrofóbica (≈ 750 aminoácidos). A tropoelastina solúvel é secretada no espaço extraceluar, onde forma ligações cruzadas de lisina a outras moléculas de tropoelastina para produzir uma grande rede de fibras e lâminas de elastina. A elastina compõe-se de segmentos hidrofóbicos helicoidais-α, ricos em lisina e alanina, que se alternam ao longo da cadeia polipeptídica. Os segmentos hidrofóbicos são responsáveis pelas propriedades elásticas da molécula. Os segmentos helicoidais-α, ricos em alanina e lisina, formam ligações cruzadas entre moléculas adjacentes. Embora a conformação proposta das moléculas de elastina seja controversa, a teoria predominante é a de que a cadeia polipeptídica de elastina adota uma conformação em espiral aleatória, que possibilita que a rede se estire e retraia como uma tira de borracha. As fibras elásticas consistem em um centro de elastina coberto com uma camada de microfibrilas, que são compostas por várias glicoproteínas distintas, como fibrilina. A fibrilina aglutinadora de elastina é essencial para a integridade das fibras elásticas.

Microfibrilas aparecem antes da elastina nos tecidos em desenvolvimento, e parecem formar um arcabouço em que as moléculas de elastina secretadas são depositadas. A elastina é produzida precocemente na vida, estabiliza-se e não sofre muita síntese ou degradação adicional, com renovação ao longo da duração da vida. A modificação relacionada com a idade é um resultado de degradação progressiva, conforme as fibras elásticas gradualmente se tornam tortuosas, desgastadas e porosas. A microscopia eletrônica mostra que, em seres humanos, a rede elástica cresce amplamente não retorcida durante o crescimento pós-natal, no qual as fibras parecem aumentar em sincronia com o crescimento do tecido. Em circunstâncias sem feridas, há muito pouca degradação de elastina. Em consequência de seu alto grau de tridimensionalidade e ligação cruzada extensa, a clivagem precisa ser considerável antes de haver muita perda de elasticidade. Tanto o IGF-1 quanto o TGF-β estimulam a produção de elastina. Os glicocorticoides e o FGF básico reduzem sua produção na pele adulta.

Mutações causando deficiência da proteína elastina resultam em excessiva proliferação celular de músculo liso na parede arterial (hiperplasia da íntima), levando à estenose arterial. Esses achados sugerem que é necessária a elasticidade normal de uma artéria para prevenir a proliferação destas células. As mutações do gene em fibrilina resultam na síndrome de Marfan; os indivíduos intensamente acometidos têm propensão à ruptura aórtica.

Glicosaminoglicanos e Proteoglicanos

Os GAGs são cadeias polissacarídicas não ramificadas compostas de unidades dissacarídicas de repetição: um açúcar amino sulfatado (*N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilgalactosamina) e ácido urônico (glicurônico ou idurônico). Os GAG têm carga altamente negativa, devido ao sulfato ou aos grupos carboxila na maioria de seus açúcares. Existem quatro tipos de GAG:[23]

1. Hialuronana (HA)
2. Sulfato de condroitina e sulfato de dermatana
3. Sulfato de heparana
4. Sulfato de queratano

Os GAG no tecido conjuntivo em geral constituem menos de 10% do peso das proteínas fibrosas. Sua carga altamente negativa atrai cátions ativos osmoticamente, como Na^+, fazendo com que grandes quantidades de água sejam incorporadas à matriz. Isto resulta em géis hidratados porosos e é responsável pelo turgor que possibilita que a matriz suporte forças compressivas.[23]

O hialuronana é o mais simples dos GAG. É composto por unidades dissacarídicas não sulfatadas de repetição e é encontrado nos tecidos adultos, embora seja especialmente prevalente nos tecidos fetais. Acredita-se que sua abundância em feridas fetais seja um fator na cicatrização de ferida sem cicatriz observada em tecidos fetais. Ao contrário dos outros GAG, ele não é fixado covalentemente a qualquer proteína e é sintetizado diretamente, a partir da superfície celular, por um complexo enzimático incrustado na membrana plasmática.

O hialuronana desempenha vários papéis diferentes devido à sua grande camada de hidratação. Ele é produzido em grandes quantidades durante a cicatrização da ferida, facilitando a migração celular por expandir fisicamente a MEC, o que possibilita espaço adicional para a migração celular e reduz a força de adesão das células migrantes às fibras da matriz. O hialuronana sintetizado a partir do lado basal de um epitélio cria um espaço sem células para a migração celular, como durante a embriogênese e a formação do coração e outros órgãos. Quando termina a migração celular, o excesso de hialuronana é degradado pela hialuronidase.

Os proteoglicanos são um grupo diverso de glicoproteínas com funções mediadas por suas proteínas centrais e cadeias de GAG. O número e os tipos de GAG fixados à proteína central podem variar amplamente, podendo os próprios GAG serem modificados por sulfonação. Devido a seus GAG, os proteoglicanos fornecem espaço hidratado em torno das células e entre elas. Eles também formam géis com poros de diferentes tamanhos e densidade de carga para regular o movimento das células e moléculas. O perlecan, um proteoglicano de sulfato de heparana, exerce este papel na lâmina basal dos glomérulos renais. Acredita-se que níveis reduzidos de perlecan desempenhem papel na albuminúria diabética.

Os proteoglicanos funcionam na sinalização química, ligando várias moléculas de sinal secretadas, como fatores de crescimento, e modulando sua atividade de sinalização. Eles também podem ligar outras proteínas secretadas, como proteases e inibidores de protease. Tal ligação permite aos proteoglicanos regularem proteínas por meio dos seguintes fatores:

1. Imobilização da proteína e restrição de seu raio de ação
2. Fornecimento de um reservatório da proteína para liberação retardada
3. Alteração da proteína para permitir apresentação mais efetiva aos receptores de superfície celular
4. Prolongamento da ação da proteína, protegendo-a de degradação
5. Bloqueio da atividade da proteína

Os proteoglicanos podem ser componentes de membranas plasmáticas e têm ou uma proteína central transmembrana ou são fixados à bicamada de lipídio por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol. Estes proteoglicanos funcionam como correceptores que trabalham com outras proteínas de receptor de superfície celular, ligando células à MEC e iniciando a resposta das células às proteínas de sinalização extracelulares. Por exemplo, os sindecans são proteoglicanos transmembrana que se localizam na superfície de muitas células, incluindo fibroblastos e células epiteliais. Nos fibroblastos, os sindecans são encontrados em aderências focais, nas quais interagem com a fibronectina na superfície da célula e com o citoesqueleto e proteínas de sinalização no interior da célula. Defeitos graves do desenvolvimento são resultado de mutações que levam à inativação destes proteoglicanos correceptores.[23]

A MEC possui outras proteínas não colágeno, como as fibronectinas, que têm múltiplos domínios e podem ligar-se a outras macromoléculas da matriz e receptores de superfície celular. Estas interações ajudam a organizar a matriz e facilitam a fixação celular. A fibronectina é importante na embriogênese animal.

A fibronectina existe como isoformas solúveis e fibrilares. A fibronectina plasmática solúvel circula em vários líquidos corporais, aumentando a coagulação sanguínea, a cicatrização de ferida e a fagocitose. As formas fibrilares altamente insolúveis agrupam-se nas superfícies celulares e são depositadas na MEC. As fibrilas de fibronectina que se formam na superfície dos fibroblastos são geralmente acopladas com fibras de estresse de actina intracelular da vizinhança. Os filamentos de actina promovem o agrupamento de fibrila de fibronectina e influenciam a orientação da fibrila. As proteínas de adesão transmembrana de integrina medeiam estas interações. A actina contrátil e o citoesqueleto de miosina puxam a matriz de fibronectina, provocando tensão.[23]

Lâmina Basal

A lâmina basal é uma matriz flexível e fina (40 a 120 nm de espessura) de MEC especializada que separa células e epitélios de tecido conjuntivo circundante ou subjacente. Na pele, a lâmina basal é fixada ao tecido conjuntivo subjacente por fibrilas de ancoragem especializadas. Esta composição de lâmina basal e colágeno é a membrana basal.

A lâmina basal executa diversas funções:

1. Como um filtro molecular, impedindo a passagem de macromoléculas (*i.e.,* no glomérulo do rim)
2. Como uma barreira seletiva a determinadas células (*i.e.*, a lâmina abaixo do epitélio impede que os fibroblastos tenham contato com as células epiteliais, mas não para macrófagos ou linfócitos)
3. Como um arcabouço para células de regeneração migrarem
4. Como um elemento importante na regeneração do tecido nos locais em que a lâmina basal sobrevive

Embora sua composição possa variar de tecido para tecido, a maioria das lâminas basais maduras contém o colágeno do tipo IV, perlecan, e as glicoproteínas laminina e nidogene. O colágeno do tipo IV tem uma estrutura mais flexível que os colágenos fibrilares; sua hélice tripla é interrompida, possibilitando múltiplas curvas.

Em geral, as lamininas consistem em três longas cadeias polipeptídicas (α, β e γ). Ratos com ausência da cadeia de laminina-γ_1 morrem durante a embriogênese, porque não podem produzir a lâmina basal. A laminina nas membranas basais consistem em vários domínios que se ligam a perlecan, nidogene e

proteínas de receptor de laminina encontradas em superfícies celulares. O colágeno do tipo IV e as redes de laminina são conectados por nidogene e perlecan, que funcionam como pontes de estabilização. Muitos dos receptores de superfície celular para o colágeno do tipo IV e laminina são membros da família integrina. Outro importante tipo de receptor de laminina é o distroglicano, uma proteína transmembrana que, juntamente com integrinas, pode organizar o agrupamento da lâmina basal.

Degradação da MEC

A renovação regulada da MEC é crucial para muitos processos biológicos. A degradação da MEC ocorre durante a metástase, quando as células neoplásicas migram de seu local de origem para órgãos distantes via corrente sanguínea ou linfáticos. No trauma ou na infecção ocorre degradação localizada da MEC, de modo que células podem migrar através da lâmina basal para atingir o local traumatizado ou infectado. Proteases celulares secretadas localmente, como as MMP ou proteases de serina, degradam os componentes da MEC. A proteólise da matriz ajuda a célula a migrar:

1. Abrindo uma via através da matriz
2. Expondo locais de ligação, promovendo assim ligação ou migração celular
3. Facilitando o deslocamento da célula, de modo que uma célula possa mover-se para a frente
4. Liberando proteínas de sinal que promovem migração celular

A proteólise é estreitamente regulada. Muitas proteases são secretadas como precursores inativos, que são ativados quando necessário. Além disso, receptores de superfície celular ligam essas proteases, garantindo que essas enzimas funcionem apenas em locais nos quais são requisitadas. Por fim, inibidores da protease, como os inibidores teciduais de metaloproteinase (TIMP, do inglês, *tissue inhibitors of metalloproteinase*), podem ligar estas enzimas e bloquear sua atividade.

Fase Maturacional

A contração da ferida ocorre pelo movimento centrípeto de toda a espessura da pele circundante, reduzindo a quantidade de cicatriz desorganizada. A contratura da ferida, em contrapartida, é uma constrição física ou limitação de função, e é resultante do processo de contração da ferida. Ocorrem contraturas quando uma cicatriz excessiva excede a contração normal da ferida e resulta em incapacidade funcional. Cicatrizes que atravessam articulações e impedem a extensão, ou cicatrizes que envolvem a boca ou a pálpebra e causam ectrópio, são exemplos de contraturas.

A contração da ferida parece ocorrer por uma interação complexa dos materiais extracelulares com os fibroblastos, e não é totalmente compreendida. Usando uma treliça de colágeno povoada por fibroblastos, Ehrlich demonstrou que a locomoção abortada das células parece causar enfeixamento e contração das fibras de colágeno.[23a] Neste modelo *in vitro*, o colágeno tripsonizado é povoado por fibroblastos que aderem a ele em cultura. Se fibroblastos dérmicos normais forem cultivados, eles tentarão se mover, mas serão aprisionados pelas fibras de colágeno. As forças tracionais fazem com que a treliça se enfeixe e contraia.

Vários estudos têm mostrado que os fibroblastos em uma ferida que se contrai sofrem alteração transformando-se em células estimuladas, referidas como miofibroblastos. Estas células têm estrutura e função em comum com os fibroblastos e células de músculo liso, e expressam actina alfa de músculo liso em feixes denominados fibras de estresse. A actina aparece no sexto dia após a lesão, persiste em níveis altos por 15 dias e desaparece em 4 semanas quando a célula sofre apoptose. Parece que o fibroblasto estimulado desenvolve capacidade contrátil relacionada com a formação de complexos actina-miosina citoplasmáticos. Quando esta célula estimulada é colocada na treliça de colágeno povoada de fibroblastos, ocorre uma contração até mais rápida. A tensão que é exercida pela tentativa dos fibroblastos de se contraírem parece estimular as estruturas de actina-miosina em seu citoplasma. Se a colchicina, que inibe microtúbulos, ou a citocalasina D, que inibe microfilamentos, forem adicionadas à cultura de tecido, o resultado será contração mínima dos géis de colágeno. Os fibroblastos desenvolvem uma disposição linear na linha de tensão que, quando removida, faz com que as células se tornem arredondadas.

Descobriu-se que fibroblastos estimulados, ou miofibroblastos, são uma característica constante, presente em abundância em doenças com fibrose excessiva. Tais doenças incluem cirrose hepática, fibrose renal e pulmonar, contratura de Dupuytren e reações desmoplásicas induzidas por neoplasia. Os microfilamentos de actina são dispostos linearmente ao longo do eixo maior dos fibroblastos. Eles se associam a corpos densos que possibilitam fixação à MEC circundante. Fibronexos é a entidade de fixação que conecta o citoesqueleto à MEC e atravessa a membrana celular ao fazer isso.

As MMP também parecem ser importantes para a contração de ferida. Tem-se demonstrado que a

estromelisina-1 (MMP-3) afeta profundamente a contração de ferida. As MMP podem ser necessárias para possibilitar clivagem da fixação entre o fibroblasto e o colágeno, de modo que a treliça possa se contrair. Diferentes populações de fibroblastos, de diferentes órgãos, respondem ao estímulo de contração de maneira heterogênea. É provável que a estromelisina-1 permita modificação dos locais de fixação entre o fibroblasto e as fibrilas de colágeno, com a participação das integrinas β_1. Da mesma maneira, citocinas como TGF-β_1 influenciam a contração aumentando a expressão de integrina β_1.

Remodelação

A população de fibroblastos diminui e a densa rede capilar regride. A resistência da ferida aumenta rapidamente em 1 a 6 semanas e, então, parece entrar em platô até 1 ano após a lesão (Fig. 7-8). Em comparação com a pele não ferida, a resistência à tração é de apenas 30% na cicatriz. Há um aumento na força tênsil após aproximadamente 21 dias que é principalmente resultado de ligação cruzada. Embora a ligação cruzada de colágeno provoque contração adicional da ferida e aumento na resistência, ela também resulta em uma cicatriz mais frágil e menos elástica que a pele normal. Ao contrário da pele normal, a interface dermoepidérmica na ferida cicatrizada é desprovida de cristas interpapilares, projeções ondulantes da epiderme que penetram na derme papilar. A perda desta ancoragem resulta em maior fragilidade e predispõe a neoepiderme a avulsão após traumatismo mínimo.

Cicatrização anormal de feridas

Nessa complexa série de eventos inter-relacionados durante a cicatrização da ferida, múltiplos fatores podem prejudicar o resultado (Quadro 7-1). A quantidade de tecido perdido ou lesado, a quantidade de material estranho ou inoculação bacteriana e o tempo de exposição a fatores tóxicos afetam o período de recuperação. Fatores intrínsecos, como agentes quimioterápicos, aterosclerose, insuficiência cardíaca ou renal e localização no corpo, influenciam a cicatrização da ferida.

Quadro 7-1 Fatores que Inibem a Cicatrização de Feridas

- Infecção
- Isquemia
  - Circulação
  - Respiração
  - Tensão local
- Diabetes melito
- Radiação ionizante
- Idade avançada
- Desnutrição
- Deficiências vitamínicas
  - Vitamina C
  - Vitamina A
- Deficiências de minerais
  - Zinco
  - Ferro
- Substâncias exógenas
  - Doxorrubicina (Adriamicina)
  - Glicocorticosteroides

Por fim, o tipo de cicatriz – se adequada, inadequada ou proliferativa – é ditado pela quantidade de colágeno depositado e balanceado pela quantidade de colágeno degradado. Se o equilíbrio pender para qualquer das direções, o resultado será ruim.

Cicatrizes Hipertróficas e Queloides

Queloides ou cicatrizes hipertróficas são cicatrizes proliferativas caracterizadas por deposição excessiva de colágeno *versus* degradação de colágeno (Fig. 7-9). Queloides são definidos como cicatrizes que crescem além das margens da ferida original, raramente regredindo com o tempo. A formação de queloide

é mais prevalente entre pacientes com pele escura, ocorrendo em 15% a 20% dos afro-americanos, asiáticos e hispânicos. Parece existir uma predisposição genética. A cicatriz do queloide tende a ocorrer acima das clavículas, no tronco, nos membros superiores e na face. Os queloides não podem ser prevenidos, no momento, e frequentemente são refratários à intervenção médica e cirúrgica. As cicatrizes hipertróficas, ao contrário, são cicatrizes elevadas que permanecem nos limites da ferida original e com frequência regridem espontaneamente. Estas cicatrizes também diferem histologicamente das cicatrizes normais. Os queloides e as cicatrizes hipertróficas têm feixes estirados de colágeno alinhados no mesmo plano da epiderme, em oposição ao tecido cicatricial normal, em que os feixes de colágeno são dispostos aleatoriamente e relaxados. Além disso, as cicatrizes de queloide também têm abundantes feixes de colágeno, mais espessos, que formam estruturas acelulares semelhantes a nódulos na porção dérmica profunda da lesão queloide. O centro das lesões queloides caracteriza-se pela escassez de células, comparado ao da cicatriz hipertrófica, que possui ilhas compostas de agregados de fibroblastos, pequenos vasos e fibras de colágeno em toda a derme.

FIGURA 7-9 Queloides causados por colocação de *piercing* na orelha.

A cicatriz hipertrófica, em muitos casos, é prevenível. Inflamação prolongada e recapeamento insuficiente, como pode ocorrer com uma ferida por queimadura, provocam cicatriz hipertrófica. Parece que a tensão que sinaliza a formação de fibroblastos ativados também causa deposição excessiva de colágeno. A cicatriz, perpendicular às fibras musculares subjacentes, tende a ser mais plana, mais estreita, com menos formação de colágeno do que a que é paralela às fibras musculares subjacentes. A posição de uma cicatriz eletiva pode ser escolhida de modo a ser feita uma cicatriz mais estreita e menos óbvia no futuro (Fig. 7-10). Conforme as fibras musculares se contraem, elas reaproximam as margens da ferida, se forem perpendiculares ao músculo subjacente. Se, entretanto, a cicatriz for paralela ao músculo subjacente, então a contração deste músculo tenderá a causar abertura das margens da ferida e ocasionará mais tensão e formação de cicatriz.

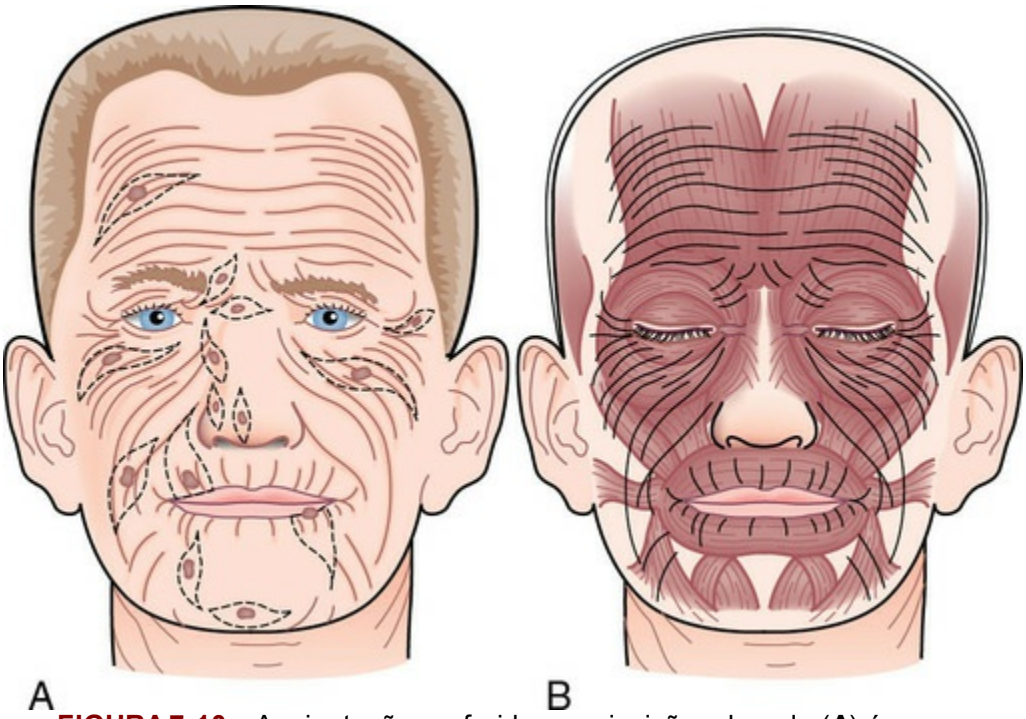


FIGURA 7-10 A orientação preferida para incisões de pele (**A**) é paralela às linhas de expressão facial (**B**). (De Kraissl CJ: The selection of appropriate lines for elective surgical incisions. Plast Reconstr Surg 8:1–28, 1951.)

No momento, existe alguma indicação de diferenças bioquímicas entre as cicatrizes proliferativas e as cicatrizes normais das feridas. As cicatrizes hipertróficas representam um fenótipo hiperproliferativo que se desenvolve a partir de múltiplos efeitos estimuladores. Este fenótipo pode ser revertido, uma vez que a estimulação, como tensão excessiva de pele ou fatores de crescimento, seja retirada. Os queloides, no entanto, são um fenótipo singular que parece ser geneticamente predisposto a alterações na produção da MEC e é desviado irreversivelmente por fatores como TGF-β. As isoformas TGF-β_1 e TGF-β_2 têm sua expressão aumentada em células de queloide humanas, em comparação com os fibroblastos dérmicos humanos normais. Os fibroblastos da cicatriz hipertrófica produzem mais TGF-β_1. Ao contrário da síntese elevada de colágeno observada nestas cicatrizes, a degradação do colágeno é baixa. Tanto MMP-1 (colagenase) quanto MMP-9 (gelatinase envolvida no reparo inicial do tecido) são reduzidas nas cicatrizes hipertróficas e nos queloides. A MMP-2 (gelatinase na remodelagem tardia do tecido) é significativamente elevada nas cicatrizes hipertróficas e queloides. Estudos com anticorpo para TGF-β mostram que sua atividade pode ser bloqueada e a fibrose, reduzida. Fatores de crescimento também têm sido implicados na fibrose e foram estudados como alvos para o bloqueio de fibrose. O IFN-γ, que suprime a síntese do colágeno, tem sido testado clinicamente em cicatrizes de queloide e produzido uma média de 30% de redução na espessura da cicatriz (Fig. 7-11).

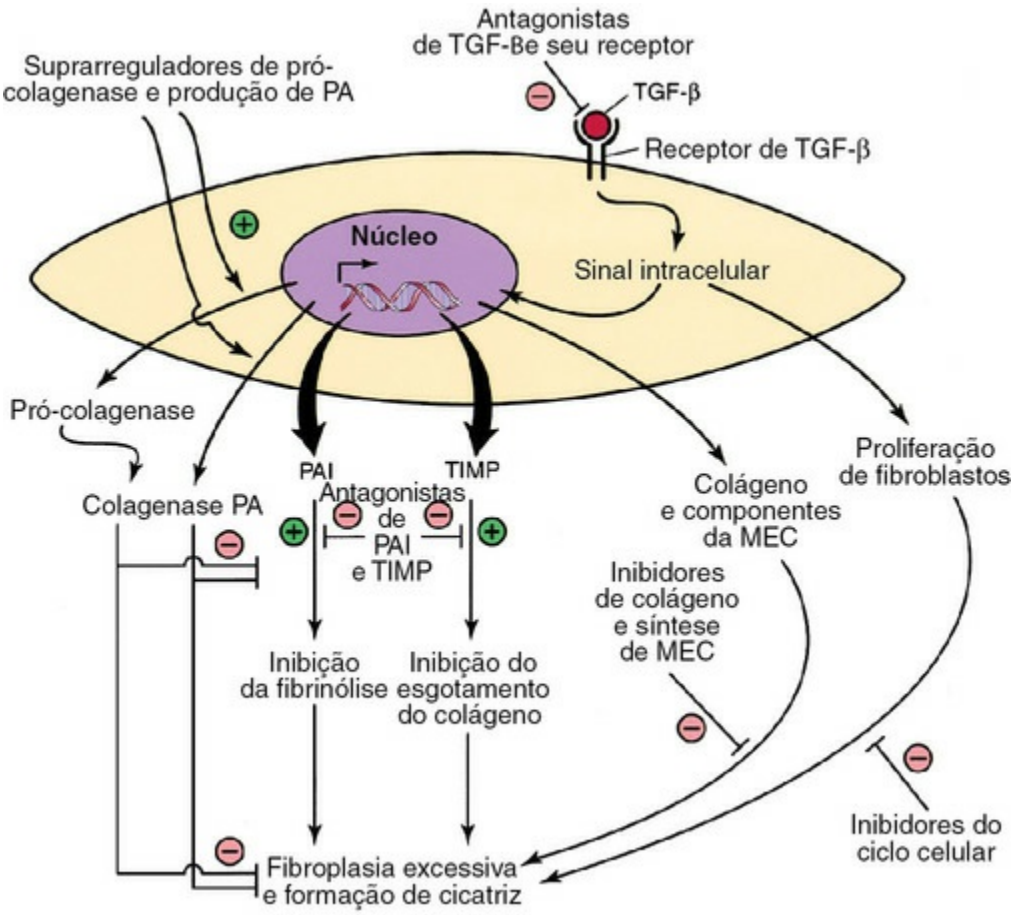


FIGURA 7-11 Causa de fibroplasia excessiva por TGF-β e meios para intervenção terapêutica. O TGF-β aumenta a produção celular de proteínas da MEC, como fibronectina e colágeno, e também aumenta a expressão celular de integrinas (não mostradas). Ademais, a síntese de inibidores de enzimas degradadoras de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI) e TIMP também é aumentada pelo TGF-β, enquanto a expressão de colagenase e ativador de plasminogênio (PA) é reduzida. Esta suprarregulação da síntese de inibidor e a infrarregulação da síntese de proteases aumentam adicionalmente o acúmulo de proteínas da MEC induzidas pelo TGF-β, e são a base para a formação de tecido fibrótico decorrente da ação excessiva do TGF-β. Possíveis meios de intervenção terapêutica são destacados. Antagonistas do TGF-β e seu receptor desviariam o equilíbrio da MEC em direção à degradação, como o fariam os suprarreguladores da produção de PA e antagonistas de PAI. Os inibidores de colágeno e síntese de MEC preveniram a deposição excessiva de MEC. Os inibidores do ciclo celular preveniriam a proliferação de fibroblastos. (De Tuan TL, Nichter LS: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. Mol Med Today 41:19–24, 1998.)

Queloides e cicatrizes hipertróficas são difíceis de gerenciar, e embora ambos respondam à mesma terapia, as cicatrizes hipertróficas são mais fáceis de tratar. No entanto, não há nenhuma outra terapia mais bem comprovada e grande número de opções de tratamento reflete a falta qualidade em pesquisas sobre este assunto (Tabela 7-3). [24]

Tabela 7-3

Prevenção e Opções de Tratamento para Cicatrizes Hipertróficas e Queloides

OPÇÃO DE TRATAMENTO OU MODALIDADE	TAXA DE RESPOSTA (%)	TAXA DE RECORRÊNCIA (%)	COMENTÁRIOS	PROJETO DE ESTUDO
Prevenção				
Folhas de silicone preventiva (pós-cirúrgica)	0-75	25-36	Várias preparações disponíveis; toleradas por crianças; caras; evitar em feridas abertas; projeto de estudo debilitado	Revisão de diversos estudos de caso
Infiltrações intralesionais pós-cirúrgicas (acetonida de triancinolona [Kenalog], 10-40 mg/mL em intervalos de 6 semanas)	NA	0-100 (média de 50)	Aceitação pelo paciente e segurança; pode causar hipopigmentação, atrofia da pele, telangiectasia	Revisão de diversos estudos de caso
Imiquimod tópico pós-cirúrgico, 5% creme (Aldara)	NA	28	Pode causar hiperpigmentação, irritação	Estudo de caso
Fluorouracil pós-cirúrgico, acetonida de triancinolona e *laser* de corante pulsado (melhores resultados)	70 em 12 semana	NA	Eficaz; pode causar hiperpigmentação, ulceração de feridas	Ensaio clínico
Tratamento de Primeira Linha				
Crioterapia	50-76	NA	Útil em pequenas lesões; fácil de realizar; pode causar hipopigmentação, dor	Revisão de diversos estudos de caso
Infiltrações intralesionais (acetonida de triancinolona [Kenalog], 10-40 mg/mL em intervalos de 6 semanas)	50-100	9-50	Baratas, requerem múltiplas injeções; podem causar desconforto, atrofia da pele, telangiectasia	Revisão de diversos estudos de caso
Folhas de elastômero de silicone	50-100	NA	Várias preparações disponíveis; toleradas por crianças; caras; projeto de estudo ruim	Revisão de diversos estudos de caso
Curativo de pressão (24-30 mmHg) usado para 6-12 meses	90-100	NA	Barato; esquema difícil; má adesão	Revisão de diversos estudos de caso
Excisão cirúrgica	NA	50-100	Opção Z-plastia para queimaduras; tratamento pós-operatório imediato necessário para impedir o crescimento	Revisão de diversos estudos de caso
Injeção de costicosteroide intralesional e crioterapia combinadas	84	NA	Consulte os benefícios de tratamentos individuais; pode causar hipopigmentação	Estudo de caso
Terapia tripla para queloide (cirurgia, corticosteroides, folhas de silicone)	88 em 13 meses	12,5 em 13 meses	Entediante; demorada; cara	Estudo de caso
Laser pulsado	NA	NA	Encaminhamento ao especialista necessário; caro; resultados variáveis dependendo do estudo (controverso)	Estudos de caso
Tratamento Alternativo e de Segunda Linha				
Verapamil, 2,5 mg/mL, injeção intralesional combinada com excisão perilesional e folhas de silicone	54 aos 18 meses	NA	Injeções repetidas; experiência limitada; pode causar desconforto	Ensaio clínico
Fluorouracil, 50 mg/mL, injeção intralesional 2-3 vezes/semana	88	0	Eficaz; pode causar hiperpigmentação, ulceração de feridas	Revisão de diversos estudos de caso
Punção com bleomicina, 1,5 UI/mL	92, 88	NA	Eficaz; pode causar fibrose pulmonar, reações cutâneas	Revisão do estudo de caso Estudo controlado
Injeção intralesional de interferon-a2b pós-cirúrgica, 1,5 milhão UI, duas vezes ao dia por 4 dias	30-50	8-19	Cara; pode causar prurido, pigmentação alterada, dor	Revisão de diversos estudos de caso
Radioterapia isolada	56 (média)	NA	Inibição de crescimento local; pode causar câncer, hiperpigmentação, parestesia	Revisão de diversos estudos de caso
Radioterapia pós-cirúrgica	76	NA	Inibição de crescimento local; pode causar câncer	Revisão de diversos estudos de caso
Gel de aplicação tópica de extrato de cebola (Mederma)	NA	NA	Efeito limitado isoladamente, melhor em combinação com folhas de silicone	Estudo de caso prospectivo

NA, Não disponível.

Juckett G, Hartman-Adams H: Management of keloids and hypertrophic scars. Am Fam Physician: 80:253 – 260, 2009.

Feridas Crônicas que não Cicatrizam

Por definição, feridas crônicas são ferimentos que não puderam prosseguir por meio de um processo reparador de maneira ordenada e oportuna para produzir a integridade anatômica e funcional por um período de 3 meses. Essas feridas são um desafio significativo para o sistema de saúde e seus profissionais, com um enorme fardo econômico.

Feridas crônicas, como outras feridas anormais, parecem sofrer desarranjos em vários estádios da cicatrização da ferida e ter níveis incomumente elevados ou deprimidos de citocinas, fatores de crescimento ou proteinases. Tem-se demonstrado que o líquido da ferida crônica, ao contrário do líquido da ferida aguda, tem maiores níveis de IL-1, IL-6 e TNF-α; os níveis destas citocinas pró-inflamatórias diminuíram conforme a ferida cicatrizou. Além disso, tem sido demonstrada uma relação inversa entre o TNF-α e fatores de crescimento essenciais, como EGF e PDGF.

A quantidade de MEC normal da ferida é determinada por um equilíbrio dinâmico entre síntese global da matriz, deposição e degradação. A degradação proteolítica da MEC é uma característica essencial de reparo e remodelação durante o reparo cutâneo. Evidências sugerem que a degradação proteolítica no ambiente da ferida é uma causa importante da dificuldade de cicatrização. As MMP constituem uma família de enzimas estruturalmente relacionadas que têm a capacidade de degradar componentes da MEC, sendo diferenciadas por sua especificidade de substrato e inibidas por TIMP. Mostrou-se que o TNF-α aumenta a produção de MMP, enquanto inibe a produção de TIMP. De modo oposto, a inibição de MMP resulta em níveis reduzidos de TNF-α no líquido da ferida e números reduzidos de células inflamatórias, enquanto aumenta a força tênsil da ferida e os níveis de TGF-β.

Estudos em feridas crônicas, tais como úlceras de pressão em modelos animais e humanos, têm demonstrado níveis elevados de MMP, particularmente MMP-1, MMP-2, MMP-8 e MMP-9 e reduções dos níveis de TIMP. Esse achado levou muitos pesquisadores a concluírem que a ferida crônica é resultado de níveis persistentemente elevados de MMP e níveis deprimidos de seus inibidores. Tem-se demonstrado que estas MMP degradam os substratos adesivos para migração celular e moléculas de sinalização, como fatores de crescimento e citocinas. Além disso, proteólises excessivas podem causar a liberação de altos níveis de produtos de decomposição do tecido conjuntivo que irão ativar inapropriadamente processos de células inflamatórias. Com maior inflamação da ferida, há menos probabilidade de que ela evolua para a cicatrização. O equilíbrio desloca-se a favor da degradação do colágeno, em vez da síntese do colágeno.

Feridas que são cronicamente inflamadas e não fecham são suscetíveis ao desenvolvimento de carcinoma de célula escamosa (Fig. 7-12). Originalmente relatadas por Marjolin em cicatrizes crônicas de queimadura, outras condições têm sido associadas a este problema, inclusive osteomielite, escara de decúbito, úlceras venosas de estase e hidradenite.[24a] A ferida mostra-se irregular, elevada acima da superfície, com uma descoloração branco-perolada. O estado pré-maligno é a hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Se este relato for obtido na biópsia, deve-se repeti-la porque pode existir carcinoma de célula escamosa em outras áreas.

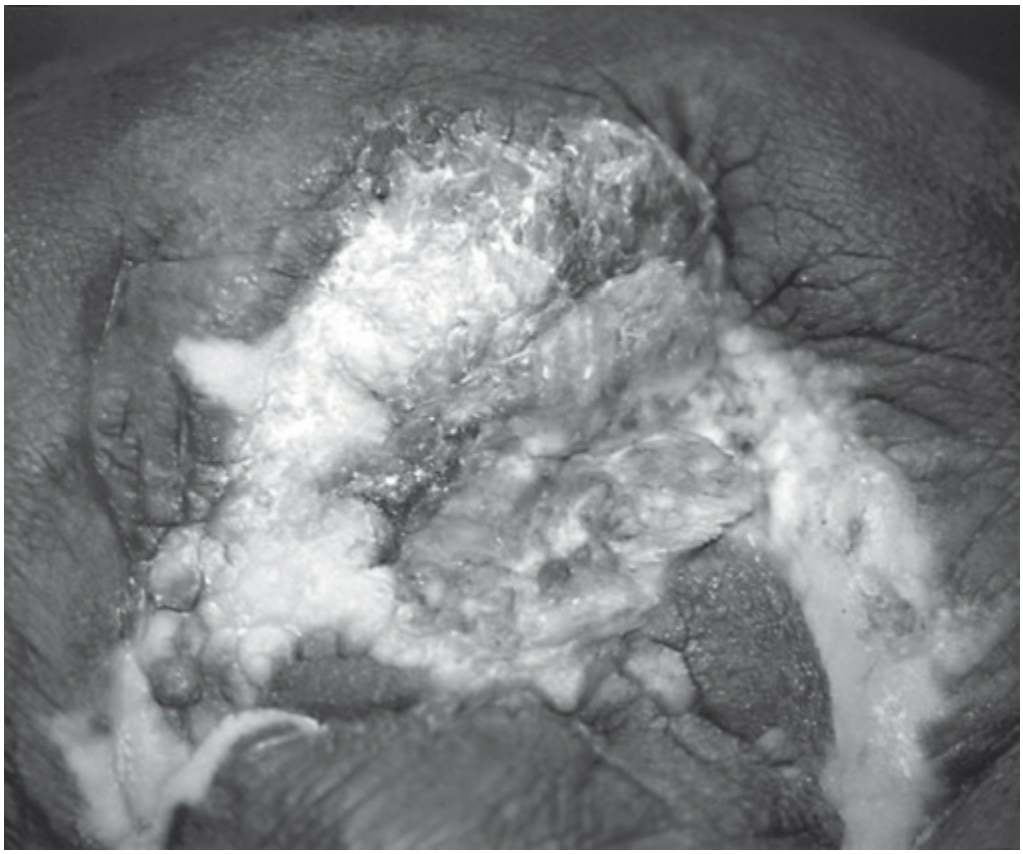


FIGURA 7-12 Carcinoma de células escamosas em escara de decúbito crônica.

Infecção

Provavelmente, a causa mais comum de atraso na cicatrização é a infecção. Se a contagem bacteriana na ferida exceder 10^5 organismos/g de tecido ou se houver quaisquer estreptococos β-hemolíticos, a ferida não cicatrizará por nenhum meio, inclusive fechamento de retalho, colocação de enxerto de pele ou sutura primária. As bactérias prolongam a fase inflamatória e interferem na epitelização, contração e na deposição de colágeno. As próprias endotoxinas estimulam fagocitose e liberação de colagenase, que contribui para a degradação do colágeno e destruição dos tecidos adjacentes previamente normais. O tratamento para reduzir a contagem bacteriana, seja mecanicamente ou com a utilização de antibióticos sistêmicos, limita, portanto, a magnitude de inflamação e possibilita o fechamento da ferida. As bactérias podem acelerar a expressão ou aumentar as concentrações de MMP, fatores de crescimento e citocinas em feridas do tipo crônico; seu papel até hoje não está definido claramente.

Outras Causas de Cicatrização Anormal

Hipóxia

O oxigênio molecular é essencial para a formação de colágeno. Isquemia pode ser causada por aterosclerose, insuficiência cardíaca ou simples tensão da ferida, impedindo perfusão localizada. Sob condições de hipóxia, a energia derivada da glicólise pode ser suficiente para iniciar a síntese de colágeno, mas a presença de oxigênio molecular é crítica para a hidroxilação pós-tradução de resíduos prolil e lisil necessários para a formação da hélice tripla e ligação cruzada das fibrilas de colágeno. Embora a hipóxia venha a estimular a angiogênese, esta etapa essencial no agrupamento de fibrilas de colágeno ocorre de maneira deficiente quando a PO_2 cai abaixo de 40 mmHg. Existe uma PO_2 ideal para a síntese de colágeno na periferia da ferida, enquanto o centro permanece hipóxico.

Há muito tempo se atribui o papel da anemia na cicatrização de ferida como sendo predominantemente secundário à hipoperfusão. No entanto, estudos que avaliam a anastomose colônica em um modelo de

choque hemorrágico ressuscitado com cristaloide demonstraram parâmetros histológicos alterados – diminuição na infiltração de leucócitos, angiogênese, produção de fibroblasto e produção de colágeno. O emprego de produtos do tabaco tem um impacto semelhante na cicatrização de ferida, devido tanto à vasoconstrição que ocorre com o tabagismo quanto aos elevados níveis séricos de monóxido de carbono, que podem limitar a capacidade do sangue de carrear oxigênio.

Diabetes

O diabetes melito prejudica a cicatrização de ferida em todos os estádios do processo. O paciente diabético com neuropatia e aterosclerose associada é propenso à isquemia tecidual, ao traumatismo repetitivo e à infecção. A hipóxia tecidual, conforme indicado por tensão transcutânea de oxigênio (TcO_2)reduzida no pé, é uma consequência de doença vascular e tem sido bem demonstrada no paciente diabético. Além de doença de grandes vasos, muitos diabéticos têm anormalidades ao nível microvascular. A membrana basal dos capilares é espessada, ocasionando perfusão reduzida no microambiente, e localização perivascular aumentada de albumina, sugerindo que estes capilares são permeáveis.

A suprarregulação do VEGF em pacientes diabéticos também é prejudicada.[25] A hipóxia normalmente é um potente regulador positivo de VEGF. No entanto, um estudo recente demonstrou que as células de pacientes diabéticos não regulam positivamente a expressão VEGF em resposta à hipóxia e animais diabéticos são incapazes de aumentar a produção de VEGF após isquemia de tecidos moles.[25] Essa falha foi atribuída a uma diminuição na transativação pelo fator de transcrição HIF-1α como resultado de níveis elevados de glicose. O HIF-1α medeia a expressão de VEGF estimulada por hipóxia. A baixa ligação de HIF-1α ao seu coativador p300 resultou na diminuição da atividade funcional do HIF-1α. A ligação covalente do metabólito dicarbonil metilglioxal a p300 resultou na modificação do p300 e foi responsável pela baixa associação do HIF-1α e p300. A administração de deferoxamina, um inibidor da conjugação de metilglioxal, em camundongos diabéticos resultou na normalização da interação do HIF-1α–p300 e transativação do HIF-1α, com aumento da neovascularização e melhora da cicatrização de feridas.

Os diabéticos são propensos a traumatismos repetidos como resultado da neuropatia diabética que acomete as funções motora e sensorial, tanto em vias somáticas quanto em autônomas. Além disso, os diabéticos são suscetíveis à infecção em consequência de resposta inflamatória atenuada, quimiotaxia diminuída e eliminação bacteriana ineficiente. A infecção também aumenta o metabolismo tecidual local, impondo uma carga adicional sobre um suprimento sanguíneo já deficitário e, assim, aumentando o risco de necrose tecidual. A função do linfócito e do leucócito está prejudicada, e há um aumento na degradação do colágeno e diminuição na deposição de colágeno. O colágeno que é formado é mais frágil que o colágeno normal, provavelmente devido à glicosilação proveniente dos níveis aumentados de glicose existentes na MEC. A glicação do colágeno também afeta a formação de adesão focal, resultando em alteração das interações dos fibroblastos e matriz e diminuição da migração de fibroblastos.[26]

Radiação Ionizante

A radiação ionizante causa lesão de célula endotelial com endarterite, resultando em atrofia, fibrose e atraso do reparo de tecido. Ao contrário da maioria dos leitos de ferida hipóxicos, a angiogênese não tem início. Como seu maior efeito é sobre células na fase G_2 a M, populações de células que se dividem rapidamente são as mais sensíveis à radiação. Isso inclui os queratinócitos e fibroblastos durante a cicatrização da ferida, prejudicando a epitelização e formação de tecido de granulação.

Envelhecimento

Pacientes idosos são mais suscetíveis em sofrer ruptura da ferida cirúrgica e retardo de cicatrização do que pacientes mais jovens. Com o envelhecimento, o colágeno sofre alterações qualitativas e quantitativas. O conteúdo de colágeno na derme diminui com o envelhecimento, e as fibras de colágeno envelhecidas apresentam arquitetura e organização distorcidas. Regulação positiva de MMP-2 e MMP-9 era aumentada em indivíduos idosos saudáveis após feridas experimentais, em comparação com controles jovens. Estudos em animais idosos também têm demonstrado reepitelialização reduzida, diminuição na síntese de colágeno e angiogênese prejudicada, com níveis reduzidos de fatores de crescimento, inclusive os fatores pró-angiogênicos FGF-2 e VEGF. Outros estudos têm sugerido que o período inflamatório inicial da cicatrização de ferida é alterado no idoso, incluindo atividade de macrófago prejudicada, com fagocitose reduzida e infiltração retardada de macrófagos e linfócitos B nas feridas. Além disso, com o

envelhecimento há uma redução da resposta à hipóxia, conforme demonstrado pela ativação reduzida de MMP e expressão reduzida do receptor de TGF-β_1 pelos queratinócitos isolados de doadores idosos.

Desnutrição

A desnutrição tem um impacto na cicatrização da ferida. O catabolismo proteico pode resultar em atraso da cicatrização de ferida. O paciente hipoalbuminêmico pode experimentar atraso da cicatrização de ferida ou mesmo deiscência, embora a albumina precise estar abaixo de 2,0 g/dL para ter efeito na cicatrização de feridas. Os suplementos de proteína podem reverter esta dificiência.

As deficiências vitamínicas influenciam a cicatrização de ferida primariamente por seu efeito como cofatores. A demora da cicatrização pode ocorrer em 3 meses de privação de vitamina C. Esta deficiência pode ser revertida pela administração de no mínimo 10 mg/dia e não mais do que 2.000 g/dia.[26a] A deficiência de vitamina A impede a ativação de monócitos e deposição de fibronectina, afetando ainda a adesão celular e prejudicando os receptores TGF-β. A vitamina A contribui para a desestabilização da membrana lisossômica e neutraliza diretamente o efeito dos glicocorticoides. O principal efeito da deficiência de vitamina K é limitar a síntese de protrombina e fatores VII, IX e X. O metabolismo da vitamina K é prejudicado por antibióticos. Os pacientes com infecções crônicas ou recidivantes devem ter seus parâmetros de coagulação examinados antes de procedimentos cirúrgicos.

Alguns minerais, se deficientes na dieta, influenciam adversamente a cicatrização das feridas. A deficiência de zinco é rara, exceto em casos de grandes queimaduras, traumatismos múltiplos graves e cirrose hepática. O zinco é um cofator necessário para a RNA polimerase e a DNA polimerase. A deficiência de zinco resulta em atrasos precoces da cicatrização de ferida. A anemia por deficiência de ferro é uma causa questionável de atraso na cicatrização de ferida. Embora o íon ferroso seja um cofator necessário para a conversão de prolina em hidroxiprolina, há relatos conflitantes sobre os efeitos que as anemias aguda e crônica exercem sobre a cicatrização de ferida. Em geral, o paciente é mais beneficiado por uma dieta equilibrada com ingestão adequada de proteínas, e valor calórico adequado, além de suplementação de vitaminas e minerais.

Fármacos

Alguns fármacos exógenos inibem diretamente a cicatrização das feridas. A doxorrubicina (Adriamicina) é um potente inibidor, particularmente se administrada no pré-operatório. Embora estudos clínicos tenham mostrado pequena alteração, modelos experimentais têm indicado que a mostarda nitrogenada, a ciclofosfamida, o metotrexato, a biscloroetilnitrosureia (BCNU) e a doxorrubicina são os mais potentes inibidores de cicatrização. Estes agentes quimioterápicos reduzem a proliferação de células mesenquimatosas, bem como o número de plaquetas, células inflamatórias e fatores de crescimento disponíveis, em especial se administrados no pré-operatório. O tamoxifeno, um antiestrogênio, é conhecido por reduzir a proliferação celular. Além disso, parece haver uma redução dependente de dose da força tênsil da ferida associada ao tamoxifeno. Este efeito pode ser causado pela diminuição da produção de TGF-β. Os glicocorticoides prejudicam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. A quantidade de tecido de granulação formado também é reduzida. Os esteroides estabilizam as membranas lisossômicas. Este efeito particular pode ser revertido pela administração de vitamina A. A redução na resistência à ruptura causada pela administração de esteroides exógenos parece relacionar-se com o tempo e a dose. Altas doses de AINEs têm sido relatadas como retardantes da cicatrização, mas doses terapêuticas têm pouca probabilidade de apresentar um efeito.

Relação entre Imunidade e Regeneração ou Cicatrização da Ferida

Existe evidência substancial em diferentes modelos de organismos de que o sistema imunológico é extremamente importante na formação da qualidade da cicatrização, incluindo a quantidade de cicatrizes e restauração da estrutura e função. Evidências sugerem que à medida que o sistema imunológico se torna mais desenvolvido, a capacidade de se regenerar é perdida.[27] No entanto, outros estudos contradizem isso e sugerem que uma resposta imune funcional não impede a regeneração; na verdade, ela pode desempenhar um papel positivo na capacidade de regeneração. A modulação da resposta imune local, portanto, pode revelar-se uma estratégia terapêutica eficaz em casos de cicatrização prejudicada.

Cicatrização de ferida fetal

As feridas da pele fetal cicatrizam rapidamente, sem a fibrose e a inflamação características das feridas da pele adulta. Cogitou-se que a cicatrização de ferida fetal representava o reparo de tecido ideal e que a compreensão desta cicatrização proporcionaria aos cirurgiões as ferramentas para regular e controlar as diferentes etapas na cicatrização de ferida do adulto. Na cicatrização cutânea do adulto, em oposição à fetal, não ocorre a regeneração dos apêndices dérmicos, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. Além disso, nas feridas do adulto ocorrem alterações no colágeno, com a ferida cicatrizada mostrando feixes de colágeno densamente comprimidos e orientados perpendicularmente à superfície da ferida, ao contrário da pele normal e da pele fetal, ambas com um padrão reticular.

As feridas fetais reepitelizam mais rapidamente, com menos neovascularização e aumento mais rápido da resistência. A pesquisa sobre feridas fetais demonstrou que elas diferem das dos adultos em respostas inflamatórias, componentes da MEC e expressão e respostas dos fatores de crescimento.

O reparo fetal depende tanto da idade gestacional quanto do tamanho da ferida. Pode haver um limite de tamanho de ferida (o diâmetro de pele excisada no qual 50% das feridas cicatrizam sem cicatriz em uma determinada idade gestacional). Os limites de tamanho de ferida para animais em gestação de 60 e 70 dias são de 6 a 10 mm, sendo de 4 a 6 mm para animais em gestação de 80 e 90 dias. Tem-se sugerido que feridas maiores podem estender o tempo de resposta de cicatrização e expor o tecido da ferida a um perfil diferente de MEC e fator de crescimento. Feridas excisionais maiores também podem estimular a formação de miofibroblastos na ferida, resultando assim em formação de cicatriz. A transição de reparo sem cicatriz para reparo com cicatriz ocorre próximo do final do segundo trimestre e do começo do terceiro. As feridas cicatrizam mais rápido no feto do que no neonato e mais lentamente em adultos. O desenvolvimento normal de apêndices cutâneos ocorre quando os fibroblastos da derme induzem o epitélio a formar folículos pilosos ou glândulas. Feridas criadas no início da gestação cicatrizam sem fibrose e com apêndices dérmicos, sugerindo regeneração tecidual *versus* reparo. As feridas no final da gestação, por sua vez, curam com cicatriz e sem apêndices dérmicos. A transição de cicatrização sem fibrose para cicatrização sem apêndices dérmicos sugere que o fibroblasto fetal perde sua capacidade de induzir o epitélio a formar apêndices dérmicos com o avanço da idade gestacional.

Pesquisadores têm mencionado diferenças intrínsecas (tensão de oxigênio do feto humano) e extrínsecas (ambiente do líquido amniótico) entre a cicatrização de ferida fetal e a do adulto, com a maioria constatando que as diferenças intrínsecas são os determinantes-chave se as feridas cicatrizarão com ou sem fibrose.[28] As diferenças intrínsecas incluem tensão de oxigênio fetal, que é acentuadamente reduzida (feto de carneiro, PaO_2 média de 20 mmHg) quando comparada à de animais adultos (carneiro adulto, PaO_2 média de 116 mmHg). Essa redução na oxigenação fetal é parcialmente compensada pela relativa afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigênio.

O ambiente fetal, uma diferença extrínseca entre as feridas fetal e adulta, caracteriza-se por líquido amniótico rico em ácido hialurônico. Estudos sugerem que o maior número de receptores de ácido hialurônico e a maior quantidade deste ácido podem criar um ambiente permissivo, no qual o movimento de fibroblastos é facilitado e resulta assim em maiores taxa e eficiência de cicatrização fetal.[28]

Grande parte da pesquisa sobre cicatrização fetal focalizou o papel dos fibroblastos. Fibroblastos fetais parecem ter características bastante diferentes daquelas dos fibroblastos do adulto. A hidroxilação da prolina é uma etapa limitadora na taxa de síntese do colágeno por células dérmicas; os fibroblatos de fetos humanos no início da gestação têm maior atividade da prolil hidroxilase, que gradualmente recua para os níveis adultos após 20 semanas de gestação. Os colágenos I, III, V e VI aparecem mais precocemente nas feridas fetais, e a relação do tipo III para o tipo I é maior nas feridas fetais, o que é consistente com a prevalência mais alta do colágeno do tipo III no tecido fetal normal. *In vitro*, os fibroblastos fetais têm produção maior de colágeno do que os adultos. Isso pode ser secundário ao mecanismo regulador singular para prolil hidroxilase e pode explicar porque há maior atividade de fibroblastos em fetos com menos de 20 semanas de gestação.

A síntese de colágeno cai para os níveis do adulto após 20 semanas de gestação. Parece haver um aumento na degradação de colágeno como função da idade gestacional. Estudos recente demonstraram aumentos acentuados na expressão gênica de MMP-1, MMP-3 e MMP-9 que se correlacionavam com o início de formação de cicatriz na pele fetal não ferida. Estes achados sugerem que a pele do feto de rato em idade gestacional tardia sofre um tipo de remodelação tecidual do adulto após ferida, levando à cicatriz vista na pele adulta.

Existem também diferenças nos componentes da MEC das feridas fetais e do adulto. Após lesão, os níveis de fibronectina são semelhantes em adultos e fetos, mas a tenascina, um inibidor de fibronectina, eleva-se antes e retorna ao normal mais rapidamente em fetos. Maiores quantidades de fibronectina nas feridas fetais estimulam a imediata fixação celular, enquanto a deposição mais rápida de tenascina no feto

possibilita que as células migrem e epitelizem totalmente a ferida com mais rapidez, reduzindo, assim, o tempo de cicatrização da ferida.

Há níveis persistentemente elevados de ácido hialurônico nas feridas fetais. Durante a gestação, os níveis de ácido hialurônico diminuídos correlacionam-se com um crescente potencial de cicatrização. A singular composição da MEC dos tecidos fetais pode influenciar a deposição de fibrilas de colágeno, ao facilitar a mobilidade e a migração das células, levando ao padrão frouxo de colágeno visto em feridas fetais cicatrizadas, em oposição ao padrão denso de colágeno observado na cicatriz do adulto. Entretanto, há poucos estudos examinando o efeito da modificação dos componentes da MEC.

Também ocorrem diferenças na cicatrização de ferida fetal na fase inflamatória. No feto, há uma resposta inflamatória reduzida, com ausência de infiltração de neutrófilos e infiltração reduzida de imunoglobulinas endógenas. A escassez de macrófagos e uma diferença no aparecimento temporal dos macrófagos na ferida fetal podem explicar porque existem diferenças nos perfis dos fatores de crescimento entre feridas fetais e do adulto e porque há uma resposta inflamatória reduzida.[28a] Esses estudos mencionam uma correlação direta entre maior recrutamento de macrófagos em fetos mais velhos e o desenvolvimento de cicatrização aumentada.

Feridas fetais demonstraram ter níveis mínimos de TGF-β e FGF-2 por imuno-histoquímica. Além disso, o PDGF em feridas fetais desaparece mais rapidamente que nas feridas do adulto. Esta ausência de fatores de crescimento pode ser explicada pelo reduzido recrutamento de células inflamatórias. A cicatrização inflamatória normal (tipo adulto) pode ter evoluído para reduzir o risco de infecção em detrimento da qualidade da cicatrização.

O TGF-β é o fator de crescimento mais extensamente estudado no reparo de ferida fetal. Tem-se demonstrado que o $TGF\text{-}\beta_1$ induz cicatrização rápida e formação de cicatriz quando adicionado a feridas de rato adulto, e inflamação e fibrose quando adicionado a feridas de feto de coelho. A produção de TGF-β pode ser diminuída em condições hipoxêmicas, e isto tem levado à teoria de que a tensão de oxigênio reduzida no ambiente fetal inibe a produção de TGF-β e resulta em menor formação de cicatriz. Trabalho mais recente sugeriu que a expressão diferenciada das diversas isoformas de TGF-β, em vez da mera presença de TGF-β, pode ser importante na explicação das diferenças de reparo.

A manipulação do fator de crescimento para tornar as feridas mais semelhantes às fetais, com menos angiogênese, menos fibrose e migração melhorada da MEC não tem resultado em cicatrização completamente sem fibrose, havendo ainda uma insuficiência de regeneração dos apêndices dérmicos. Existem algumas inconsistências da cicatrização de ferida fetal que não são claramente compreendidas. Tem-se mostrado que existem diferenças entre espécies com relação à cicatrização de ferida fetal sem fibrose e que nem todos os tecidos fetais são capazes de cicatrizar sem fibrose. Por exemplo, o diafragma e as feridas gástricas do feto de ovelha formam cicatriz, enquanto feridas cutâneas simultâneas cicatrizam sem fibrose.

Estudos têm demonstrado a correlação entre a presença de miofibroblastos e a formação de cicatriz; isso sugere que uma transição no fenótipo do fibroblasto pode contribuir para o início de cicatrização. Feridas excisionais em fetos de ovelhas de 75 dias de gestação mostram ausência de formação de cicatriz e expressão de actina alfa de músculo liso. A actina alfa de músculo liso aparece após 100 dias de gestação, junto com a formação de cicatriz, o que sugere que os mecanismos da cicatrização da ferida fetal sem fibrose ainda não foram completamente eluciados.

Curativos de feridas

Os curativos de feridas são usados desde a antiguidade. O tratamento de feridas consistiu originalmente em remédios caseiros e evoluiu muito pouco durante muitos anos, mas em 1867, Lister introduziu os curativos antissépticos embebendo linho e gaze em ácido carbólico. Embora existam atualmente curativos muito mais sofisticados, há vários pontos a serem considerados.

A cicatrização de feridas é mais bem-sucedida em um ambiente quente, úmido e limpo. Subsequentemente, no tratamento de uma ferida de forma conservadora não cirúrgica, determinadas características são importantes no curativo (Quadro 7-2). É importante observar que nem todos os curativos podem proporcionar todas as características mencionadas e que nem todas as feridas requerem todas estas funções. É essencial que a escolha do curativo seja adequada às condições específicas da ferida.

Quadro 7-2 Características do Curativo Ideal

Cria um ambiente úmido
Remove excesso de exsudato
Previne a dissecação
Possibilita a troca gasosa
Impermeável aos micro-organismos
Isolante térmico
Previne a contaminação por partículas
Não tóxico às células hospedeiras benéficas
Fornece proteção mecânica
Não traumático
Fácil de manusear
Custo-benefício

Adaptado de Morin RJ, Tomaselli NL: Interactive dressings and topical agents. Clin Plast Surg 34:643–658, 2007.

Dois conceitos críticos na escolha apropriada dos curativos para feridas são oclusão e absorção. Estudos demonstraram que a taxa de epitelialização sob um curativo oclusivo é o dobro daquela de uma ferida deixada descoberta para secar. A colocação de um curativo oclusivo sobre a ferida proporciona um pH levemente ácido e baixa tensão de oxigênio na superfície da ferida; este é um bom ambiente para a proliferação de fibroblastos e formação de tecido de granulação. Um curativo relativamente oclusivo é uma boa escolha para muitas feridas. No entanto, feridas que têm uma quantidade significativa de exsudato ou feridas com altas contagens bacterianas exigirão um curativo que é absortivo e previne a maceração da pele circundante. Estas feridas requerem um curativo que reduza a carga bacteriana em seu interior e ao mesmo tempo remova o exsudato produzido. A colocação de um curativo oclusivo puro sem propriedades bactericidas possibilitará o crescimento bacteriano e a piora da infecção.

Uma discussão mais aprofundada dos tipos de curativos excede o escopo deste texto, mas é importante mencionar as várias classes de curativos (Tabela 7-4).[29] Curativos podem ser categorizados em quatro classes – não aderentes, curativos absortivos, curativos oclusivos, e cremes, pomadas e soluções. A seguir uma breve discussão dessas categorias.

Tabela 7-4

Tipos de Curativos

CATEGORIA	COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS	FUNÇÃO	EXEMPLOS	COMENTÁRIOS
Não aderentes	Gaze de malha fina com suplemento para aumentar as propriedades oclusivas e aderentes, capacidade de facilitar cura, e características antibacterianas	Proteção, ambiente úmido	Scarlet Red, Vaseline gauze, Xeroform, Xeroflo, Mepitel, Adaptic, Telfa	Scarlet Red, Xeroform, Telfa, Vaseline gauze – hidrofóbica, mais oclusiva; Xeroflo, Mepitel, Adaptic – menos oclusivos, permitem a drenagem de líquido em camadas de curativo sobrejacente
Absortiva				
Gaze	Gaze de malha aberta	Remoção de exsudatos, previne a maceração	Wide-mesh gauze	Não é eficaz quando saturada; pode ser usada em feridas com desbridamento se em contato com ferida
Espumas	Folhas de poliuretano hidrofóbicas	Proteção, absorção de exsudato	Lyofoam, Allevyn, Curafoam, Flexzan, Vigifoam	Vantagens – confortáveis, podem expandir-se e se adaptar ao local do ferimento, facilmente removíveis para o asseio Desvantagens –necessidade de serem substituídas à medida que as feridas cicatrizam, os formatos adaptáveis são difíceis de produzir, proteção limitada contra bactérias, não podem ser usadas durante o banho
Oclusiva				
Não biológicos		Isolamento, retenção de umidade, age como uma barreira protetora contra bactérias		
Filme curativo	Membranas claras de poliuretano com adesivo acrílico em um lado	Ver anteriormente	Tegaderm, Mefilm, Carrafilm, Bioclusive, Transeal, Opsite	Impermeável; permeável ao oxigênio, dióxido de carbono e à prova d'água; permeável ao oxigênio, ao dióxido de carbono e ao vapor d'água; não interfere na mobilidade do paciente; permite a visualização da ferida; não absortivo, pode vazar; requer que a área em torno da ferida esteja intacta; a cicatrização da ferida pode ser lenta, a remoção pode romper o epitélio novo
Hidrocoloides	Matriz hidrocoloide (gelatina, pectina, celulose carboximetil)	Como acima; absorve a água do exsudato da ferida, incha, liquefaz para formar gel úmido	Duoderm, NuDerm, Comfeel, Hydrocol, Cutinova, Tegasorb	Disponíveis como faixas adesivas, pasta, pó; características semelhantes às do filme curativo, porém mais volumosos; mais proteção, mas podem interferir mais na mobilidade do paciente
Alginatos	Fibras de polissacarídeo semelhantes à celulose derivadas dos sais de cálcio de alginato (alga)	Como acima; a conversão de alginato de cálcio em sal de sódio solúvel após contato com exsudatos da ferida resulta em gel hidrofílico	Algiderm, Algosteril, Kaltostat, Curasorb, Carasorb, Melgisorb, SeaSorb, Kalginate, Sorbsan	Ambiente oclusivo; várias formas – em rolos, em fita adesiva, comum (*pad*)
Hidrogéis	Óxido de polietileno ou polímero de celulose carboximetil e água (80%)	Como acima; agentes de reidratação para feridas secas; pouca absorção de água (alto teor de água)	Vigilon, Nu-gel, Vigilon, Nu-gel, Tegagel, FlexiGel, Curagel, Flexderm	Disponíveis como géis, folhas, gaze impregnada; ambiente oclusivo
Biológicos		Similar aos não biológicos		
Homoenxerto	Derivado de seres humanos geneticamente parecidos		Pele de cadáver	Curativo temporário; é rejeitado se deixado nas feridas por período prolongado
Xenoenxerto	Enxerto interespécie (p. ex., porco)		Pele de porco	Mesmo que acima
Âmnio	Placenta humana			Bom curativo biológico

CATEGORIA	COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS	FUNÇÃO	EXEMPLOS	COMENTÁRIOS
Substitutos de pele	Diferentes composições		Integra, Alloderm, Apligraf, Biobrane, Transcyte	Integra – substituto da bicamada da membrana da pele; AlloDerm –derme acelular de cadáver; Apligraf –curativo biológico em bicamada, composto de fibroblastos dérmicos neonatais sobre a matriz de colágeno
Cremes, Pomadas e Soluções				
Antibacterianos	Diferentes composições	Usados para tratar ferimentos infeccionados	Ácido acético (gram-negativos, *Pseudomonas*); solução de Dakin (amplo espectro antibacteriano); antibacterianos contendo iodo (Iodosorb, Iodoflex, Betadine; amplo espectro antibacteriano e antifúngico); nitrato de prata (amplo espectro antibacteriano); acetato de mafenida (Sulfamylon; amplo espectro antibacteriano) sulfadiazina de prata (Silvadene; amplo espectro antibacteriano, antifúngico e antiviral); Acticoat (amplo espectro antibacteriano)	Ácido acético – prejudica a cicatrização de feridas; Dakin – tóxicos aos fibroblastos; soluções contendo iodo – tóxicas aos fibroblastos, prejudicam a cicatrização de feridas; nitrato de prata – trata queimaduras, diminui a epitelização, hiponatremia, mancha as roupas de preto; acetato de mafenida – penetra na escara, aplicação dolorosa, inibe a reepitelização, inibidor da anidrase carbônica; sulfadiazina de prata – neutropenia transitória, acelera a epitelização de queimaduras de espessura parcial, neovascularização, comumente usada para queimaduras; Acticoat – curativo oclusivo impregnado de prata, atividade antibacteriana dura 3 dias
Pomadas antibacterianas	Diferentes composições	Usadas para tratar ferimentos infectados; fáceis de aplicar; lubrificam a superfície da ferida; oclusiva; a atividade antibacteriana dura 12 horas	Bacitracin (cocos e bacilos gram-positivos); neomicina (gram-negativa) sulfato de polimixina B (gram-negativo); polisporina (polimixina B, bacitracina); neosporina (polimixina B, bacitracina, neomicina); pomada antibiótica tripla (polimixina B, bacitracina, neomicina)	Neosporin – reepitelização aumentada em feridas experimentais em 25% em comparação com feridas sem curativo
Enzimática	Diferentes composições; usa enzimas naturalmente	Remoção de tecido necrótico	Sutilainas (derivadas do *Bacillus subtilis*); colagenase (Santyl; derivado do *Clostridium histolyticum*); papaína (derivada da pepsina vegetal)	Sutilainas – digerem colágeno desnaturado; colagenase – digere colágeno desnaturado e nativo; papaína – eficaz contra o colágeno na presença do cofator contendo grupo sulfidrila; adição de ureia dobra ação enzimática da papaína
Outros	Solução salina normal para gaze seca	Remoção de tecido necrótico		Não mencionado – tanto tecido necrótico quanto de granulação recém-formado e epitélio são removidos; pode ser doloroso

Adaptada de Lionelli GT, Lawrence WT: Wound dressings. Surg Clin North Am 2003; 83:617–638, 2003.

Os curativos não aderentes em geral são de gaze suplementada com uma substância para aumentar suas propriedades oclusivas ou propriedades antibacterianas. Um exemplo deste tipo de curativo é o Scarlet Red, um curativo relativamente não oclusivo que é impregnado com *O*-tolilazo-*O*-tolilazo-β-naftol, que tem algumas propriedades antimicrobianas. Outro exemplo desta classe é o xerofórmio, um curativo relativamente oclusivo, hidrofóbico, contendo tribromofenato de bismuto a 3% em uma base de petrolato, que ajuda a mascarar odores de feridas e tem atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

A classe absortiva é usada principalmente para feridas que produzem uma quantidade significativa de exsudato. A produção de exsudato de úlceras de perna pode ser de até 12 g/10 cm^2/24 horas.[30] A gaze é o mais antigo deste tipo de curativo e é muito absorvente, mas perde sua efetividade quando saturada. Materiais mais novos como os curativos de espuma têm propriedades absorventes para remover grandes quantidades de exsudato e têm propriedades não aderentes para impedir o rompimento de tecido de granulação recém-formado na remoção. Exemplos destes materiais são Lyofoam (ConvaTec, Princeton, NJ), Allevyn (Smith e Nephew, Largo, FL), Curafoam (The Kendall Company, Mansfield, MA), Flexzan (Dow Hickam, Sugar Land, TX) e VigiFOAM (Bard, Murray Hill, NJ). A cicatrização da ferida abaixo dos curativos absortivos parece ser mais lenta do que abaixo dos curativos oclusivos, possivelmente em consequência das citocinas provenientes do leito da ferida ou da pequena migração de queratinócitos.

A classe de curativos oclusivos proporciona retenção de umidade, proteção mecânica e uma barreira a bactérias. A classe oclusiva pode ser dividida em curativos biológicos e não biológicos. Exemplos de curativos biológicos são aloenxerto, xenoenxerto, âmnio e substitutos de pele. O homoenxerto é um enxerto transplantado entre seres humanos geneticamente parecidos, enquanto um xenoenxerto é um enxerto transplantado entre espécies. O xenoenxerto mais comumente usado é a pele de porco. Os homoenxertos e os xenoenxertos são curativos temporários pelo fato de ambos serem rejeitados se deixados em uma ferida por um período longo. O âmnio é derivado de placentas humanas e é outro curativo biológico de ferida efetivo. Esses curativos em geral são usados no tratamento de feridas por

queimadura; entretanto, eles podem ser usados como medida temporária em outros tipos de ferida também.

Os mais novos tipos de curativos de ferida são substitutos de pele que podem ser usados para apoio estrutural e arcabouço para regeneração.[31,32] Exemplos incluem Integra (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ), Apligraf (Novartis, Basel, Switzerland) e AlloDerm (LifeCell, Branchburg, NJ). O Integra é um sistema de membrana bicamada para substituição de pele. A primeira camada é feita de uma matriz porosa de colágeno de tendão bovino de ligação cruzada e um GAG (crondoitina 6-sulfato). A segunda camada é feita de polímero de polisiloxano sintético (silicone) e funciona para controlar a perda de umidade pela ferida. A primeira camada funciona como um molde para a infiltração de fibroblastos, macrófagos, linfócitos e capilares provenientes do leito da ferida. Durante o processo de cicatrização, uma nova matriz de colágeno é depositada pelos fibroblastos e a camada dérmica do molde é degradada. Uma vez completa a vascularização da camada dérmica, um fino autoenxerto pode ser aplicado após a remoção da camada de silicone. O AlloDerm é uma matriz dérmica acelular derivada do tecido cutâneo humano doado. Ele proporciona a matriz para revascularização e incorporação ao tecido hospedeiro. Deve-se notar que embora o AlloDerm incorpore e também forneça a força adicional, ele não fornecerá uma matriz dérmica para apoiar um enxerto de pele, como ocorreria com a Integra; portanto, o AlloDerm não é frequentemente usado como um substituto de pele. O Apligraf é um curativo biológico vivo, com bicamada, que foi planejado para simular pele normal. Inicialmente, fibroblastos dérmicos de origem neonatal são cultivados em uma matriz de colágeno por 6 dias. Queratinócitos humanos são então cultivados por cima dessa neoderme. O curativo contém proteínas de matriz e expressa citocinas; entretanto, não contém melanócitos, células de Langerhans, macrófagos, linfócitos, ou as estruturas anexiais normalmente presentes na pele humana. Estes são apenas três exemplos desses tipos de substitutos de pele que estão atualmente disponíveis. Muitos outros substitutos estão em desenvolvimento e continuarão a proporcionar opções para o cirurgião.

A classe final de curativos de ferida consiste em cremes, loções e soluções. Esta é uma categoria ampla que se estende dos materiais tradicionais, como pasta de óxido de zinco, a preparações contendo fatores de crescimento. As várias categorias incluem aqueles com propriedades antibacterianas como ácido acético, solução de Dakin, nitrato de prata, mafenida (Sulfamylon), sulfadiazina de prata (Silvadene), loções contendo iodo (Iodosorb) e bacitracina. A aplicação destes produtos é indicada quando sinais clínicos de infecção, como um aumento do exsudato ou celulite, estão presentes ou se a cultura quantitativa demonstrar mais de 10^5 micro-organismos por grama de tecido.

Muitos tipos de curativos de ferida estão disponíveis para o cirurgião e o número deles aumenta constantemente. O cirurgião deve ter informações sobre os disponíveis que permitam o tratamento efetivo da ferida (Quadro 7-3).

Quadro 7-3 Opções para Curativos em Ferimentos Limpos não Infectados

Feridas incisionais
- Curativos de três camadas
- Pomadas
- Curativos oclusivos

Feridas de espessura parcial (p. ex., por abrasões, em locais de doação)
- Sem curativo (cicatriz)
- Gaze impregnada
- Cremes, pomadas
- Curativos oclusivos

Feridas de espessura total (p. ex., feridas de pressão)
- Alginatos ou hidrogéis – raramente aplicáveis
- Cremes, géis (p. ex., Silvadene)
- Trocas de curativos úmidos e secos
- Dispositivo de fechamento assistido a vácuo (FAV)

Outras terapias

Oxigênio Hiperbárico

Acredita-se que a isquemia da ferida seja a causa mais comum de falha de cicatrização. A terapia com oxigênio hiperbárico (HBO) utiliza oxigênio como um medicamento e a câmara hiperbárica como ferramenta para elevar a concentração de oxigênio na área-alvo.

A terapia com oxigênio hiperbárico foi inicialmente usada para tratamento de infecções bacterianas e posteriormente para doença de descompressão. A medicina hiperbárica a partir daí tem sido usada para uma miríade de processos patológicos, incluindo melhora do enxerto de pele com espessura parcial, sobrevivência de retalho e salvamento, tratamento de queimaduras térmicas agudas, fasciíte necrosante, feridas crônicas, feridas hipóxicas e lesões por radiação.[33] A lógica para seu uso é que a isquemia ou hipóxia tecidual (níveis de oxigênio abaixo de 30 mmHg) resulta em significativo comprometimento da atividade metabólica normal e cicatrização pelo prejudicamento dos aspectos da cicatrização de feridas, como a proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e epitelização.[34,35] Além disso, como a terapia HBO envolve a inalação de oxigênio a 100% em pressões de 1,9 a 2,5 atm, os níveis de oxigênio tecidual podem ser 10 vezes maiores do que o usual.[35] A maior pressão parcial arterial de oxigênio é suficiente para suprir o tecido com todas as suas necessidades metabólicas, mesmo na ausência de hemoglobina; esse nível elevado dura de 2 a 4 horas após o término do tratamento HBO e induz à síntese de óxido nítrico-sintase endotelial, bem como à angiogênese.[36]

A avaliação vascular e a revascularização, se necessárias, são um pré-requisito antes da terapia HBO. Pacientes que se beneficiarão da terapia HBO como terapia adjuvante são pacientes que têm feridas hipóxicas que mostram melhora acentuada na hipóxia da ferida durante a oxigenação em condições hiperbáricas de oxigênio.[33] Pressão de oxigênio transcutânea ($TcPO_2$) é utilizada para avaliar a oxigenação e a perfusão da ferida. Um paciente com uma $TcPO_2$ da ferida menor que 35 mmHg em temperatura ambiente tem hipóxia tecidual. Uma mensuração de na câmara de $TcPO_2$ de 200 mm Hg ou superior sugere que o paciente poderia se beneficiar da terapia HBO.[37]

Tratamentos HBO para feridas hipóxicas geralmente são realizados em 1,9 a 2,5 atm para sessões de 90 a 120 minutos cada, com o paciente respirando oxigênio a 100% durante o tratamento. Os tratamentos são administrados uma vez ao dia, cinco a seis vezes/semana, e devem ser administrados como um adjunto ao tratamento médico ou cirúrgico. Evidências clínicas de melhora da ferida devem ser observadas após 15 a 20 tratamentos.

Complicações da terapia HBO são causadas por alterações da pressão atmosférica ou pelo aumento na pressão parcial de oxigênio. O barotrauma de ouvido médio, que varia de hiperemia do tímpano à perfuração do tímpano do ouvido, é a complicação mais comum causada por alterações na pressão atmosférica. O efeito colateral mais sério do barotrauma, embora raro, é pneumotórax ou pneumotórax de tensão. As complicações associadas a aumentos de pressão parcial de oxigênio são toxicidade de oxigênio no cérebro, manifestada por convulsões semelhantes a crises tônico-clônicas, toxicidade do oxigênio pulmonar, resultando em danos dos radicais livres de oxigênio para o parênquima pulmonar e das vias aéreas e que variam de traqueobronquite a síndrome do desconforto respiratório agudo e miopia transitória.

As contraindicações absolutas à terapia HBO são as seguintes: (1) pneumotórax descontrolado; (2) tratamento com doxorrubicina, bleomicina ou doxorrubicina atual ou recente (agravamento potencial de toxidade cardíaca e pulmonar); e (3) tratamento com dissulfiram (aumenta o risco de desenvolver toxicidade de oxigênio).

Ensaios clínicos aleatórios controlados demonstraram que a terapia HBO é uma terapia adjuvante útil para úlceras do pé diabético isquêmico e reduz a incidência de amputações de perna.[38] Esses estudos, entretanto, como todos os estudos em seres humanos, são difíceis de interpretar devido à duração do tempo que feridas crônicas levam para cicatrizar e à variabilidade entre feridas que não podem ser controladas. Curiosamente, apesar das falhas potenciais na literatura científica que aborda a terapia com oxigênio hiperbárico, os convênios médicos decidiram que há evidências suficientes para defender a terapia HBO como tratamento adjuvante para feridas de perfusão, crônicas, não cicatrizantes, de extremidade inferior, desde que os membros já tenham sido submetidos a revascularização.[37]

Fechamento de Ferida Assistido por Pressão Negativa

Nos 15 últimos anos ocorreram avanços significativos no tratamento de feridas agudas e crônicas complexas. Uma das maiores descobertas foi a melhora de feridas com fechamento de ferida assistido por pressão negativa (Fig. 7-13). Com esta tecnologia, o cirurgião dispõe agora de opções adicionais além do

fechamento imediato das feridas (*i. e.*, terapia adjuvante antes ou após intervenção cirúrgica ou uma alternativa à operação no paciente extremamente doente).

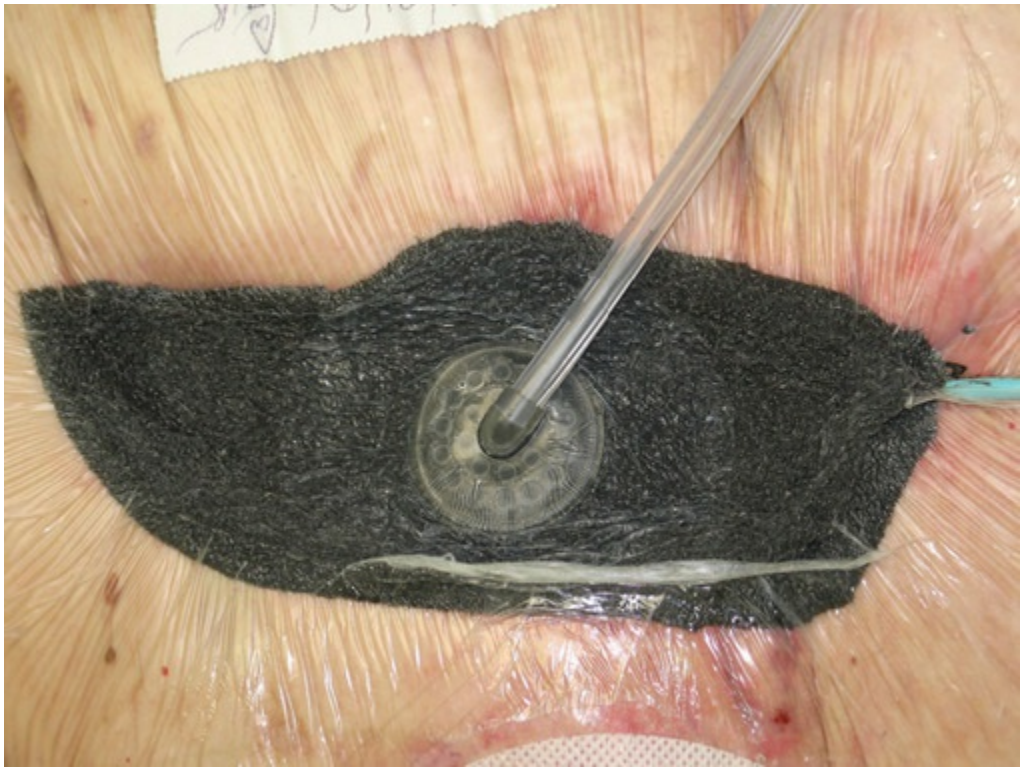


FIGURA 7-13 Curativo com esponja para fechamento da ferida assistida por pressão negativa, no abdome do paciente.

A descrição original de fechamento de ferida assistido por pressão negativa foi apresentada por Argenta e associados em 1997.[38a] Pela aplicação de pressão subatmosférica em ferimentos, eles demonstraram remoção de edema crônico, um aumento no fluxo sanguíneo local e estimulação do tecido de granulação. Esta técnica pode ser usada em feridas agudas, subagudas e crônicas. Estudos adicionais demonstraram melhora significativa da profundidade da ferida em feridas crônicas tratadas com terapia de pressão negativa em comparação com feridas tratadas com solução salina em curativos úmidos. Além disso, o tratamento com pressão negativa resulta em tempos de cicatrização mais rápidos com menos complicações associadas.

O mecanismo exato da melhora da cicatrização com terapia de pressão negativa ainda não foi determinado. Muitos autores acreditavam inicialmente que a razão para o aumento da cicatrização da ferida fosse a remoção dos exsudatos da ferida ao mesmo tempo em que se mantia a ferida úmida.[38a] Conforme a hipótese original de Argenta *et al.*, com terapia de pressão negativa, ocorre um aumento de cinco vezes no fluxo sanguíneo para os tecidos cutâneos. Estudos adicionais mostraram um aumento do calibre capilar e estimulação da proliferação endotelial e angiogênese. É interessante que é bem conhecido que o aumento de carga bacteriana resulta em lentificação da cicatrização da ferida; entretanto, apesar de maior cicatrização de ferida com a terapia de pressão negativa, mostrou-se que ela resulta em maiores contagens bacterianas. Outros estudos sugeriram que a terapia de pressão negativa produz estresse tridimensional dentro das células (microtensão), bem como através de toda a área da ferida (macrotensão), resultando em alterações como aumento da proliferação celular e maior densidade microvascular.[39] Evidências também sugerem que a terapia de pressão negativa altera a composição de líquido da ferida por remover proteinases potencialmente prejudiciais e citocinas inflamatórias, como MMP-1, MMP-2, MMP-9 e TNF-α.

Mesmo que os mecanismos por trás da melhora alcançada com a terapia de pressão negativa precisem ainda ser elucidados, tal tratamento representa uma melhora significativa em relação ao custo-benefício e reduziu o tempo de permanência hospitalar após feridas agudas e crônicas. De fato, existem relatos de

uma redução de 78% na permanência hospitalar e uma redução de 76% em custos com a terapia de pressão negativa. A redução de custos e a eficácia do tratamento da ferida com terapia de pressão negativa têm-se refletido no tratamento de assistência domiciliar dos pacientes do Medicare.

Foram demonstrados benefícios clínicos da terapia de pressão negativa em ensaios aleatórios de controle e estudos de caso-controle. Estes benefícios incluem a diminuição do volume ou tamanho da ferida, preparação do leito da ferida acelerada, aceleração da cicatrização, melhora da taxa de enxerto, diminuição o tempo de drenagem de feridas agudas, redução das complicações, a melhoria da resposta ao tratamento de primeira linha, maior sobrevida do paciente e redução de custos.

Novos horizontes

Engenharia de Tecidos

Em 1987, o painel de bioengenharia da National Science Foundation define que a engenharia de tecidos foi "a aplicação dos princípios e métodos de engenharia e ciências biológicas para o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função".[39a] Esses princípios e métodos foram usados para a criação de produtos de pele feito de células, componentes de MEC ou combinações dos dois. Esta pele engendrada de tecido foi desenvolvida e evoluiu rapidamente nos últimos 20 anos, principalmente devido às limitações associadas com autoenxertos, e pode funcionar através do fornecimento de componentes celulares ou matriz que poderiam ser necessários para feridas cicatrizem. O uso de curativos biológicos (apresentado anteriormente), bem como arcabouços, terapia de células-tronco e terapia genética, é um dos alguns exemplos de engenharia de tecidos, em que tecidos novos são criados em vez de transferidos.

Arcabouços

Quando apenas os curativos não obtêm êxito na cicatrização, o médico dispõe agora de uma variedade de terapias avançadas às quais poderá recorrer. A aplicação tópica de fatores de crescimento a feridas crônicas não tem sido tão benéfica como previsto anteriormente, presumivelmente porque eles são degradados por proteases no líquido da ferida. Os pesquisadores estão investigando agora se a terapia genética localizada pode ser um sistema de liberação melhor para proporcionar fatores de crescimento ao leito da ferida. Além disso, curativos que alteram ativamente a matriz da ferida estão sendo desenvolvidos atualmente. Um desses dispositivos, celulose/colágeno oxidado regenerado, revelou promover a proliferação de fibroblastos dérmicos humanos e a migração celular, acelerar o fechamento de ferida em rato diabético e possivelmente sequestrar ou inativar proteases. Os arcabouços biodegradáveis, tanto naturais como sintetizados, também podem alterar o meio da ferida para ser mais favorável. Tem-se demonstrado em várias aplicações que submucosa de intestino delgado porcino proporciona um arcabouço para reparo e reconstrução teciduais. Embora xenogênico, este arcabouço acelular é minimamente imunogênico, sendo completamente degradado e substituído por tecido do hospedeiro. O ácido hialurônico conjugado com metacrilato de glicidil, sulfato de condroitina ou gelatina tem revelado possuir efeitos vulnerários nos parâmetros de cicatrização de ferida.

A adição de células vivas aos arcabouços é uma terapia promissora para feridas crônicas que são muito difíceis de cicatrizar. Quer se utilize a atual pele cultivada com fibroblastos e queratinócitos, quer fibroblastos integrados a uma matriz dérmica, as células neonatais proporcionam fatores de crescimento e elementos da matriz compatíveis com cicatrização rápida. Elas têm atualmente custo proibitivo para feridas grandes e são primariamente aplicáveis apenas a ulcerações superficiais.

Terapia de Células-tronco e Genética

As terapias de células-tronco e genética estão emergindo como abordagens promissoras para o tratamento de feridas agudas e crônicas. Embora os curativos biológicos cirúrgicos (que agem diretamente no tecido da derme) como Apligraf sejam bem-sucedidos na cicatrização das úlceras diabéticas, são caros e com taxas baixas de enxerto.

As células-tronco embrionárias (CTE) foram descobertas em 1981, e rapidamente se reconheceu que suas propriedades regenerativas poderiam potencialmente ser exploradas para o tratamento de feridas crônicas.[40] No entanto, por questões éticas, seu uso e pesquisa têm sido limitados. Isso levou à investigação e à descoberta subsequente de autorrenovação das células progenitoras adultas multipotentes

(MAPC, do inglês, *multipotent adult progenitor cells*),[41] que não têm as mesmas limitações éticas.

Primeiramente, toda a medula óssea foi investigada como uma possível candidata à terapia celular pela facilidade de coleta e porque é uma fonte de MAPC autólogas. Estudos têm demonstrado que a medula óssea pode aumentar a vascularização e acelerar o fechamento de feridas crônicas.[42] Entretanto, como a medula óssea é composta de diferentes tipos celulares, incluindo MAPC, que constituem uma pequena porção da medula óssea, não está claro quais populações celulares são realmente benéficas para a cicatrização de feridas. O isolamento de células estromais mesenquimais (CEM) da medula óssea, um grupo heterogêneo de MAPC, e seu uso em estudos sobre cicatrização de feridas demonstraram que as CEM resultam na formação melhorada de tecido de granulação e neovascularização em comparação com medula óssea inteira.[43]

As CEM são autorrenovadoras e podem se diferenciar em diferentes linhagens mesenquimais, incluindo adipócitos e condrócitos.[44] Elas foram isoladas *in vivo* de muitos tecidos diferentes, incluindo a medula óssea, músculo esquelético, tecido adiposo e sangue. Elas demonstraram melhorar a cicatrização de feridas agudas e crônicas em modelos animais e humanos.[45] Embora se tenha acreditado que o mecanismo de ação foi totalmente compreendido, estudos têm sugerido que as CEM atuam por meio de vários mecanismos, incluindo a diferenciação celular, fator de crescimento e produção de citocinas, modulação do sistema imunológico, manutenção da MEC e contração da ferida.[46]

Vários métodos de fornecimento da CEM na ferida foram propostos, incluindo a injeção direta de uma suspensão de célula única, sistemas de entrega de gel ou matriz, e polímeros sintéticos bioinspirados. Além disso, o recrutamento das CEM endógenas é outro método para fornecer essas células à ferida.

A medula óssea ou células progenitoras endoteliais (CPE) derivadas do sangue total são precursores endoteliais e desempenham um papel na angiogênese e vasculogênese. Essas células melhoram a perfusão tecidual, aumentando a neovascularização.[47] Posteriormente, essas células, que podem secretar fatores angiogênicos como VEGF, são potencialmente importantes no tratamento de vários processos patológicos, incluindo a cicatrização da ferida, infarto do miocárdio, doença vascular e câncer.

A pele também mostrou ser uma grande depósito de MAPC. Essas MAPC podem surgir a partir da epiderme, derme, protuberância do folículo piloso, bainha dérmica e papilas dérmicas. Em particular, a área da protuberância do folículo piloso é considerada uma fonte abundante e facilmente acessível de MAPC crescendo ativamente.[48] As MAPC do folículo piloso mostraram se diferenciar em neurônios, células gliais, queratinócitos e células musculares lisas.[48] Em função da sua localização, as MAPC derivadas da pele estão presentes na ferida e são acessíveis para colheita.

A terapia genética, ou a inserção de um gene em células receptoras, tem o potencial de afetar a cicatrização por recrutamento das MAPC à ferida *in vivo* ou por meio de modificação das MAPC *ex vivo*; a célula modificada pode então ser utilizada para a terapia celular. A terapia genética usando vetores foi usada de forma experimental para melhorar a cicatrização de feridas por meio da superexpressão de genes quimiocina conhecidos por terem efeitos sobre o abrigo das MAPC.[46] A terapia genética torna possível a produção contínua da proteína desejada na ferida pelas células transduzidas. A administração direta de proteínas no interior do ferimento, por outro lado, pode potencialmente resultar na degradação das proteínas por proteases de ferida. A superexpressão mediada por terapia genética de HIF-1α e SDF-1α foi usada para melhorar a cicatrização em um modelo de camundongo diabético.[49]

Embora ainda não se saiba muito sobre o uso da terapia genética na cicatrização de feridas, atualmente há uma grande quantidade de pesquisa em andamento. À medida que se conhece mais sobre a biologia molecular da cicatrização de feridas, é provável que haja maior utilização da terapia genética para acelerar o processo de cicatrização de feridas.

Em resumo, a escolha de curativos precisa fundamentar-se nas bases da preparação do leito da ferida e modificar-se de acordo com as características da ferida. Apesar da disponibilidade de muitos curativos e terapias alternativas, não há estudos substanciais mostrando a diferença de cicatrização entre terapias da mesma categoria. Na verdade, a relação custo-benefício de algumas das modalidades terapêuticas é ainda incerta. Assim, uma abordagem sistemática que considere desbridamento, tratamento do exsudato e carga bacteriana deve ser o padrão da prática clínica e pode ser realizada mesmo em situações em que os recursos são escassos.

Leituras sugeridas

Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al, eds. Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. *The Molecular Biology of the Cell*. ed 4. Garland, New York, 2002:1091–1114. *Este capítulo traz uma revisão abrangente da biologia da matriz e da integrina e de seu papel crítico em processos biológicos, incluindo reparo de tecido.*

Bello, Y. M., Falabella, A. F., Eaglstein, W. H. Tissue-engineered skin. *Current status in wound healing. Am J Clin Dermatol*. 2001; 2:305–313. *Este artigo aborda os vários substitutos de pele disponíveis e seus usos na cicatrização de feridas.*

Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16:585–601. *Revisão de citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas na cicatrização de feridas.*

Dang, C., Ting, K., Soo, C., et al. Fetal wound healing current perspectives. *Clin Plast Surg*. 2003; 30:13–23. *Este artigo de revisão discute os aspectos morfológicos, celulares e moleculares da cicatrização de ferida fetal sem fibrose.*

Eming, S. A., Hammerschmidt, M., Krieg, T., et al. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 2009; 20:517–527. *Este artigo fornece uma revisão do papel do sistema imunológico complexo na reparação tecidual, bem como na regeneração.*

Herdrich, B. J., Lind, R. C., Liechty, K. W. Multipotent adult progenitor cells: Their role in wound healing and the treatment of dermal wounds. *Cytotherapy*. 2008; 10:543–550. *Revisão abrangente do estado atual da terapia de células-tronco na cicatrização de feridas.*

Hunter, J. E., Teot, L., Horch, R., et al. Evidence-based medicine: Vacuumassisted closure in wound care management. *Int Wound J*. 2007; 4:256–269. *Revisão de fechamento da ferida por pressão negativa, usando a medicina com base em evidências.*

Juckett, G., Hartman-Adams, H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009; 80:253–260. *Este artigo discute o tratamento atual com base em evidências de cicatrizes hipertróficas e queloides.*

Kulikovsky, M., Gil, T., Mettanes, I., et al. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing wounds. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11:480–485. *Revisão dos tópicos e usos de fechamento da ferida por pressão negativa.*

Lionelli, G. T., Lawrence, W. T. Wound dressings. *Surg Clin North Am*. 2003; 83:617–638. *Discussão abrangente das classes e usos dos curativos de ferida.*

Singer, A. J., Clark, R. A.F. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999; 341:738–746. *Revisão abrangente dos aspectos celulares e moleculares da cicatrização de ferida.*

Referências bibliográficas

1. Raja, K. S., Garcia, M. S., et al. Wound re-epithelialization: Modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci*. 2007; 12:2849–2868.
2. Wetzler, C., Kampfer, H., Stallmeyer, B., et al. Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: Prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair. *J Invest Dermatol*. 2000; 115:245–253.
3. Christopherson, K., II., Hromas, R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses. *Stem Cells*. 2001; 19:388–396.
4. Rennekampff, H. O., Hansbrough, J. F., Kiessig, V., et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res*. 2000; 93:41–54.
5. Liechty, K. W., Crombleholme, T. M., Cass, D. L., et al. Diminished interleukin-8 (IL-8) production in the fetal wound healing response. *J Surg Res*. 1998; 77:80–84.
6. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16:585–601.
7. Grunewald, M., Avraham, I., Dor, Y., et al. VEGF-induced adult neovascularization: Recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006; 124:175–189.
8. Florin, L., Maas-Szabowski, N., Werner, S., et al. Increased keratinocyte proliferation by JUN-dependent expression of PTN and SDF-1 in fibroblasts. *J Cell Sci*. 2005; 118:1981–1989.
9. Banks, R. E., Forbes, M. A., Kinsey, S. E., et al. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: Significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer*. 1998; 77:956–964.

10. Gaudry, M., Bregerie, O., Andrieu, V., et al. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood*. 1997; 90:4153–4161.
11. Jazwa, A., Loboda, A., Golda, S., et al. Effect of heme and heme oxygenase-1 on vascular endothelial growth factor synthesis and angiogenic potency of human keratinocytes. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40:1250–1263.
12. Nissen, N. N., Polverini, P. J., Koch, A. E., et al. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998; 152:1445–1452.
13. Saaristo, A., Tammela, T., Farkkila, A., et al. Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. *Am J Pathol*. 2006; 169:1080–1087.
14. Suzuma, K., Takagi, H., Otani, A., et al. Hypoxia and vascular endothelial growth factor stimulate angiogenic integrin expression in bovine retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:1028–1035.
15. Thomas, K. A. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem*. 1996; 271:603–606.
16. Shalaby, F., Rossant, J., Yamaguchi, T. P., et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*. 1995; 376:62–66.
17. Waltenberger, J., Claesson-Welsh, L., Siegbahn, A., et al. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1994; 269:26988–26995.
18. Walder, C. E., Errett, C. J., Bunting, S., et al. Vascular endothelial growth factor augments muscle blood flow and function in a rabbit model of chronic hindlimb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27:91–98.
19. Carmeliet, P. VEGF gene therapy: Stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med*. 2000; 6:1102–1103.
20. Nagy, J. A., Vasile, E., Feng, D., et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med*. 2002; 196:1497–1506.
21. Schoppmann, S. F., Birner, P., Stockl, J., et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol*. 2002; 161:947–956.
22. Carmeliet, P., Moons, L., Luttun, A., et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001; 7:575–583.
23. Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al, eds. Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. *The Molecular Biology of the Cell*. ed 4. Garland, New York, 2002:1091–1114.
23a. Ehrlich, H. P. Wound closure: Evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. *Eye*. 1988; 2:149–157.
24. Juckett, G., Hartman-Adams, H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009; 80:253–260.
24a. Marjolin J-N: Ulcere. Dictionnaire de Medecine, vol 21, Pratique, 1828.
25. Thangarajah, H., Yao, D., Chang, E. I., et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106:13505–13510.
26. Loughlin, D. T., Artlett, C. M. 3-Deoxyglucosone-collagen alters human dermal fibroblast migration and adhesion: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *Wound Repair Regen*. 2009; 17:739–749.
26a. http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminc/accessed June 1, 2011.
27. Eming, S. A., Hammerschmidt, M., Krieg, T., et al. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 2009; 20:517–527.
28. Dang, C., Ting, K., Soo, C., et al. Fetal wound healing current perspectives. *Clin Plast Surg*. 2003; 30:13–23.
28a. Cowin, A. J., Brosnan, M. P., Holmes, T. M., et al. Endogenous inflamatory response to dermal wound healing in the fetal and adult mouse. *Dev Dyn*. 1998; 212:385–393.
29. Lionelli, G. T., Lawrence, W. T. Wound dressings. *Surg Clin North Am*. 2003; 83:617–638.
30. Thomas, S., Fear, M., Humphreys, J., et al. The effect of dressings on the production of exudates from venous leg ulcers. *Wounds*. 1996; 18:145–150.
31. Bello, Y. M., Falabella, A. F., Eaglstein, W. H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2:305–313.
32. Singer, A. J., Clark, R. A.F. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999; 341:738–746.

33. Kulikovsky, M., Gil, T., Mettanes, I., et al. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing wounds. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11:480–485.
34. Hunt, T. K., Pai, M. P. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet*. 1972; 135:561–567.
35. Niinikoski, J. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1969; 334:1–72.
36. Boykin, J. V. Hyperbaric oxygen therapy: a physiological approach to selected problem wound healing. *Wounds*. 1996; 8:183–198.
37. Fife, C. E. Hyperbaric oxygen therapy applications in wound care. In: Sheffield P.J., Smith A.P.S., Fife C.E., eds. *Wound Care Practice, Flagstaff*. Ariz: Bet Publishing; 2004:661–684.
38. Abidia, A., Kuhan, G., Laden, G. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers — a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Vas Endovasc Surg*. 2003; 25(6):513–518.
38a. Argenta, L. C., Morykwas, M. J. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997; 38:563–576. [discussion 577].
39. Hunter, J. E., Teot, L., Horch, R., et al. Evidence-based medicine: Vacuum-assisted closure in wound care management. *Int Wound J*. 2007; 4:256–269.
39a. Skalak, R., Fox, C. F., Tissue engineeringGranlibakken, Lake Tahoe: Proc wrkshop. New York: Liss, 1988. [pp 26–29].
40. Herdrich, B. J., Lind, R. C., Liechty, K. W. Multipotent adult progenitor cells: Their role in wound healing and the treatment of dermal wounds. *Cytotherapy*. 2008; 10:543–550.
41. Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L., et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002; 418:41–49.
42. Ichioka, S., Kouraba, S., Sekiya, N., et al. Bone marrow-impregnated collagen matrix for wound healing: Experimental evaluation in a microcirculatory model of angiogenesis, and clinical experience. *Br J Plast Surg*. 2005; 58:1124–1130.
43. Javazon, E. H., Keswani, S. G., Badillo, A. T., et al. Enhanced epithelial gap closure and increased angiogenesis in wounds of diabetic mice treated with adult murine bone marrow stromal progenitor cells. *Wound Repair Regen*. 2007; 15:350–359.
44. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284:143–147.
45. Yoshikawa, T., Mitsuno, H., Nonaka, I., et al. Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121:860–877.
46. Badillo, A. T., Redden, R. A., Zhang, L., et al. Treatment of diabetic wounds with fetal murine mesenchymal stromal cells enhances wound closure. *Cell Tissue Res*. 2007; 329:301–311.
47. Asahara, T., Takahashi, T., Masuda, H., et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999; 18:3964–3972.
48. Jensen, T. G. Cutaneous gene therapy. *Ann Med*. 2007; 39:108–115.
49. Badillo, A. T., Chung, S., Zhang, L., et al. Lentiviral gene transfer of SDF-1alpha to wounds improves diabetic wound healing. *J Surg Res*. 2007; 143:35–42.

CAPÍTULO 8

Medicina regenerativa

Jason P. Glotzbach, Sae Hee Ko, Geoffrey C. Gurtner and Michael T. Longaker

FONTES DE CÉLULA-TRONCO
BIOENGENHARIA PARA MEDICINA REGENERATIVA
APLICAÇÕES CLÍNICAS DE CÉLULAS-TRONCO

Regeneração refere-se à restauração do tecido normal e da arquitetura e função do órgão após uma lesão ou doença. Embora diversos organismos complexos retenham uma capacidade impressionante de regenerar membros e órgãos por toda a vida adulta, os humanos têm sacrificado a capacidade de regeneração por velocidade e força de reparação. Isto nos permitiu desfrutar sucessos evolucionários excepcionais, mas, como consequência, provocou em nós as cicatrizes significativas que causam perda relevante de função e estética. Talvez seja possível melhorar a recuperação normal da lesão e da doença ao promover a verdadeira regeneração de tecido em vez de fazê-lo através de fibrose e cicatrizes. Os cirurgiões entenderam essas dinâmicas há décadas, mas a compreensão da regeneração de órgãos e tecidos permaneceu obscura na prática clínica. O campo da medicina regenerativa é amplamente focado nas células-tronco, as quais são poderosas células indiferenciadas que têm a capacidade de se autorrenovar e dar origem a um ou mais tipos diferentes de células. Como a pesquisa científica básica descobriu a biologia das células-tronco, oportunidades traducionais para terapias baseadas em células-tronco se tornaram amplamente plausíveis. Além da biologia das células-tronco, o campo da medicina regenerativa inclui as disciplinas de engenharia de tecido e biomateriais, que visam criar nichos moleculares e estruturais para oferecer terapias regenerativas. Este capítulo fornece uma visão geral sobre a condição atual da biologia da célula-tronco e da pesquisa na área de engenharia de tecido e delineia os futuros passos necessários para a medicina regenerativa se tornar clinicamente eficiente.

Fontes de célula-tronco

Células-tronco são definidas por sua capacidade de autorrenovar e diferenciar em vários tipos de células funcionais (Tabela 8-1). Tradicionalmente, elas têm sido divididas em dois principais grupos baseados em seus potenciais em diferenciar (Fig. 8-1). As células-tronco (embrionárias) pluripotentes podem se diferenciar em todas as células do corpo, enquanto as células-tronco multipotentes (adultas) podem se diferenciar em múltiplas, mas não em todas, linhagens celulares. Além da classificação tradicional das células-tronco, uma nova classe de células-tronco foi recentemente descrita – células-tronco pluripotentes induzidas (iPS, do inglês, *induced pluripotent stem*) – que são derivadas de células adultas geneticamente reprogramadas. Estas diversas populações de células contêm muita informação capaz de fornecer aos pesquisadores e clínicos um arsenal expandido para tratar doenças e órgãos disfuncionais.

Tabela 8-1

Definições de Termos Relacionados com a Célula-tronco

TERMO	DEFINIÇÃO
Totipotente	Habilidade de formar todos os tipos e linhagens de células de organismo (p. ex., ovo fertilizado)
Pluripotente	Habilidade de formar todas as linhagens do corpo (p. ex., células-tronco embrionárias)
Multipotente	Habilidade de células-tronco adultas de formar múltiplos tipos de células de uma linhagem (p. ex., células-tronco mesenquimais)
Unipotente	Células formam um tipo celular (p. ex., células-tronco de pele de protuberância folicular)
Reprogramação	Indiferenciação em um estado embrionário; pode ser induzido por transferência nuclear, manipulação genética, transdução viral e métodos relacionados

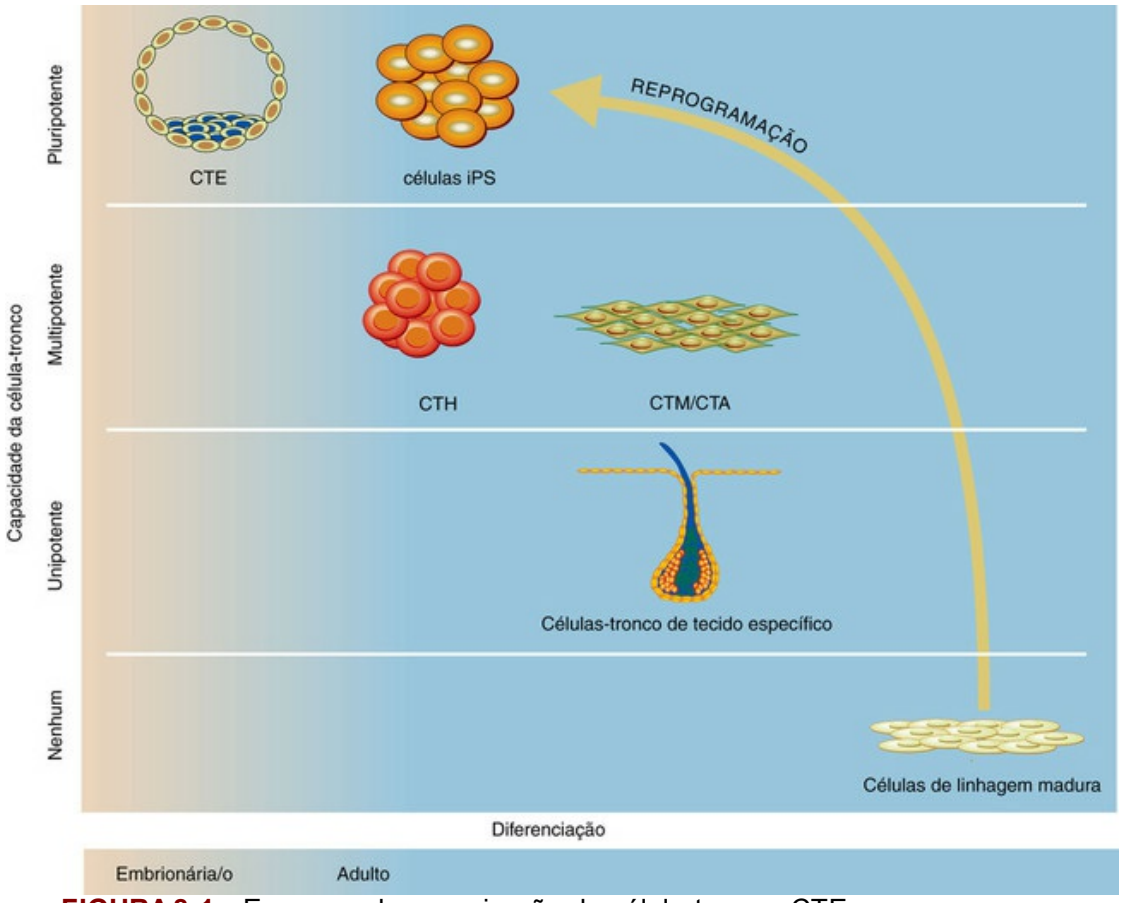


FIGURA 8-1 Esquema de organização de célula-tronco. CTE, derivadas de massa celular interna do blastocisto, têm a maior capacidade de célula-tronco (pluripotente) e são as menos comprometidas com qualquer linhagem tecidual. Células-tronco adultas como as CTH e as CTM são multipotentes e são limitadas a certas linhagens de tecido, apesar de elas permanecerem em um estado relativamente indiferenciado em descanso. Células-tronco de tecido específico, como as células protuberantes foliculares da pele, são limitadas a produzir uma única célula e tipo de tecido (unipotente), apesar de reterem considerável capacidade proliferativa para regenerar seu tecido específico. Linhagens celulares maduras, como o epitélio maduro, não têm potencial regenerativo. iPS são células de linhagem madura ou células-tronco adultas que foram reprogramadas para um estado de relativa pluripotência e têm muito do mesmo potencial regenerativo das CTE.

Células-tronco Embrionárias

Durante o desenvolvimento, dois tipos distintos de linhagens emergem na transição de mórula para blastocisto, o trofectoderma e a massa celular interna. Células-tronco embrionárias (CTE) são linhas de células imortais derivadas de massa celular interna do blastocisto. As duas características marcantes das CTE são sua capacidade ilimitada de autorrenovação e sua capacidade de se diferenciar em todo tipo de célula somática.[1] Diversos fatores de transcrição, com destaque para Oct4, Sox2 e Nanog, são reguladores essenciais que garantem a manutenção da pluripotência enquanto suprimem a diferenciação.[2] Os dois antígenos glicolipídicos SSEA3 e SSEA4 são marcadores de superfície de células operacionais usados para identificar CTE humanas.[3] Desde o sucesso do isolamento de CTE de ratos e humanos, o potencial delas para terapia de substituição de célula e para a medicina regenerativa é amplamente

reconhecido.[4] Tanto as CTE de ratos quanto as de humanos demonstraram capacidade *in vitro* de formar cardiomiócitos, progenitores hematopoiéticos, neurônios, miócitos esqueléticos, adipócitos, osteócitos, condrócitos e ilhotas de células pancreáticas quando cultivadas sob condições específicas de fator de crescimento.[5,6]

No entanto, inúmeras limitações existem atualmente em relação ao uso das CTE humanas na medicina regenerativa. Apesar de a pluripotencialidade e a ilimitada capacidade de autorrenovação tornarem as CTE atraentes para terapia de substituição celular, estas mesmas características simultaneamente se traduzem em diferenciação irregular e formação de teratomas e teratocarcinomas. Estes tumores contêm células diferenciadas com todos os três tipos principais de camadas germinativas, bem como células-tronco pluripotentes indiferenciadas. Essa tendência em formar tumores foi observada quando CTE são transplantadas em ratos, reforçando a hipótese de que a terapia baseada em CTE humana pode também conduzir à indesejada formação de tumor.[1] Sem a eliminação dessa possibilidade, o uso clínico de tecido derivado de CTE permanecerá limitado.

Além disso, qualquer terapia com base em célula deve ser livre de contaminantes animais que podem conter patógenos ou provocar uma reação imune depois de transferidos para um hospedeiro. As células de rato e linhagens de CTE humana crescem geralmente em camada alimentadora de fibroblastos derivada de ratos que fornece fatores adicionais responsáveis por promover proliferação de CTE, bem como inibição de suas diferenciações. Um exemplo de uma possível contaminação por produto animal é a demonstração de que as CTE humanas crescidas em células de alimentação em ratos expressam um ácido siálico não humano que poderia provocar uma resposta imune ao hospedeiro.[7] A preocupação sobre a possível transferência de vírus murino de camadas de alimentação para as CTE humanas aumentou. Vários laboratórios estão trabalhando para solucionar este problema, com alguns estudos demonstrando a capacidade de cultivar CTE humanas sob condições medianas definidas, livres de soro em alimentadores derivados de célula humana ou condições livres de alimentador.[8]

Além disso, há obstáculos éticos e políticos significativos que impedem investigações ulteriores de CTE humanas. Neste momento, o número limitado de linhagens de CTE disponíveis e as restrições colocadas em seu uso impedem maior progresso em aplicações baseadas em CTE. Apesar de o Presidente Obama, recentemente, ter revertido as restrições colocadas pelo Presidente Bush, soluções alternativas são necessárias para avançar em estratégias de regeneração celular.

Transferência Nuclear de Célula Somática

Transferência nuclear de célula somática (TNCS), também referida como clonagem reprodutiva, envolve a transferência de núcleos das células somáticas pós-natais em óvulo enucleado. Divisões mitóticas desta célula em cultura levaram à geração de blastócito capaz de produzir um novo organismo completo. Maiores avanços neste campo vieram em 1997 com a produção de uma ovelha normal (Dolly),[9] e este procedimento foi reproduzido em outros mamíferos, incluindo ratos, gado, porcos, gatos e cães.[10]

Estes estudos experimentais sugerem que uma aproximação semelhante usando a TNCS pode funcionar em humanos para clonagem terapêutica, pela qual as CTE humanas produzidas por esta abordagem poderiam ser subsequentemente diferenciadas em células terapeuticamente úteis e transplantadas de volta aos pacientes com doenças degenerativas. Um relatório recente sobre linhagens primárias de CTE, as quais foram derivadas de TCNS de blastócitos de macacos Rhesus usando fibroblastos de pele de adultos machos como doadores nucleares, foi um passo importante nesta direção.[11]

No entanto, semelhantemente às CTE humanas, a TNCS é envolvida em um debate eticamente complexo sobre a condição moral de embriões criados e alvo de preocupações sobre obtenção de ovos humanos não fertilizados. As limitações técnicas deste procedimento arrefeceram entusiasmos precoces, porque diversos estudos relataram uma eficiência menor que 10% na derivação de CTE geradas por TNCS.[12] Apesar da controvérsia, TNCS e clonagem terapêutica ainda podem ser meios promissores para geração de linhagens de células-tronco geneticamente combinadas. Linhagens de células duradouras de pacientes com doenças criadas via TCNS podem ser usadas para rastrear fármacos potencialmente úteis ou outros tratamentos e podem fornecer células substitutas para órgãos danificados.

Células-tronco Pluripotentes Induzidas

Dadas as considerações éticas e logísticas complexas acerca de oócitos doados para TCNS, alternativas

que recapitulam o processo de reprogramação *in vitro* enquanto evitam a necessidade de oócitos ao todo são por fim preferíveis. Um estudo inovador em 2006 por Takahashi e Yamanaka[13] definiu um conjunto específico de fatores de transcrição, Oct4, Sox2, Klf4 e cMyc, que foram suficientes para reprogramar fibroblastos de rato adulto em um estado pluripotente, logo criando células-tronco pluripotentes induzidas por CTE. Takahashi *et al.*[14] rapidamente demonstraram que a mesma combinação de fatores de transcrição é suficiente para a indução pluripotente de células humanas também. A facilidade e reprodutibilidade de gerar as células-tronco pluripotentes induzidas (iPS, do inglês, *induced pluripotent stem*) comparadas com a TCNS aumentou a esperança de que as iPS possam vir a cumprir muito da promessa de CTE humanas em medicina regenerativa.

É largamente aceito que as iPS humanas e de rato assemelham-se de perto em características moleculares e desenvolvimentais de CTE derivadas de blastócito.[13,15] Alguns grupos de pesquisa mostraram que as iPS injetadas em ratos imunodeficientes dão aumento a teratomas compreendendo as três camadas germinativas embrionárias, semelhantes a CTE. Além disso, quando injetadas em blastócitos, iPS geraram quimeras (ratos que demonstram maiores contribuições de tecido das iPS injetadas no rato hospedeiro) e contribuíram para a linhagem germinativa.[13,15] Ademais, usando ensaios de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RC-PTC) e imunocitoquímica, estudos mostraram que iPS expressam marcadores-chave de CTE.

No entanto, evidência recente demonstrou que iPS não são idênticas às CTE. Análise de expressão gênica global comparando iPS com CTE humanas usando microamostras demonstrou que aproximadamente 4% de mais de 32.000 genes analisados tiveram mais que o quíntuplo de diferença em expressão.[16] Ademais, quimeras e ratos descendentes derivados de iPS tiveram maiores taxas normais de formação de tumor do que aquelas derivadas de CTE, as quais em alguns casos podem ter sido causadas por reativação do oncogene *c-Myc* transfectado.[17] Essas diferenças-chave precisam ser elucidadas adiante para se definir a segurança do uso da iPS em medicina regenerativa.

Outra complicação potencial na geração de iPS é o uso de vetores retrovirais e lentivirais para ativar a reprogramação de fatores de transição necessária. Especificamente, o genoma viral poderia ser inserido próximo a genes endógenos, resultando na ativação ou silenciação do gene. Este risco de mutagênese insercional poderia levar a uma modificação descontrolada do genoma, com desenvolvimento potencial de câncer. Muito progresso foi feito em gerar iPS murinas livres de integração, e vários estudos recentes usando estratégias com adenovírus baseadas em plasmídeos e baseadas em proteína recombinante têm relatado que integração viral não é necessária para o processo de reprogramação.[18,19] Mesmo sem a integração viral, a segurança das iPS necessita ser rigorosamente testada, porque todos os fatores de reprogramação essenciais são oncogenes, e suas superexpressões foram ligadas a cânceres.[20] A caracterização das iPS será aumentada por melhoras contínuas em análises de alta resolução de integridade genômica via tecnologia de sequenciamento de DNA para identificar até mesmo as menores deleções, inversões ou perda de alelos individuais prontamente.

A geração de iPS é propensa a criar um impacto maior na medicina regenerativa. Essas iPS podem ser geradas de células-tronco adiposas (CTA) em uma condição livre de alimentador com uma velocidade mais rápida e de eficiência maior que as comparáveis estratégias com alvo em fibroblastos humanos adultos.[21] Dada a facilidade de isolar uma larga quantidade de CTA lipoaspiradas, CTA poderiam ser uma fonte autóloga ideal de células para gerar iPS individualmente específicas.

O potencial terapêutico das iPS foi demonstrado em diversos modelos pré-clínicos. Por exemplo, Wernig *et al*. demonstraram que neurônios derivados de fibroblastos reprogramados poderiam aliviar o fenótipo da doença de Parkinson em um modelo animal em ratos.[22] Usando um modelo humanizado de célula falciforme de rato anêmico, Hanna *et al*.[23] demonstraram que o defeito genético poderia ser corrigido usando-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (CTH) derivadas de iPS (derivadas de fibroblastos daqueles ratos) que tiveram recombinação homóloga de um gene β-globina tipo selvagem. Apesar de estes estudos pré-clínicos iniciais serem muito promissores, a tecnologia de iPS necessitará de refinamento ulterior antes que aplicações clínicas possam ser possíveis.

Células-tronco Fetais

Apesar de discutidas com menos destaque, células-tronco fetais representam outra fonte para um bloco construtor regenerativo com potencial clínico. Células-tronco fetais podem ser derivadas de sangue fetal, fígado, medula óssea, fluido amniótico e placenta, e são ricas em uma população de células-tronco que

proliferam mais rapidamente e exibem multipotencialidade maior do que as células-tronco adultas.[24,25] Descobriu-se que células-tronco fetais expandem-se em cultura por pelo menos 20 passagens, e suas capacidades para diferenciação adipogênica, osteogênica e condrogênica foram demonstradas sob condições de cultura apropriadas.[26] Além disso, o transplante em uma ovelha xenogênica mostrou a capacidade destas células de enxertar e passar por diferenciação de tecido local.

Apesar destes achados promissores, no entanto, houve um aumento significativo no debate sobre a questão do uso de células de fetos e os riscos presentes associados a procedimentos intrauterinos. No entanto, células-tronco fetais podem ainda prover um novo meio pelo qual terapias celulares *in utero* autógenas e terapias genéticas podem ser realizadas.

Células-tronco Adultas

Uma vez que o desenvolvimento embrionário está completo, humanos e outros organismos complexos perdem suas provisões de células-tronco embrionárias. Durante a vida adulta, a capacidade regenerativa dos tecidos e órgãos é mantida pelas células-tronco adultas, as quais residem em tecidos maduros e em repositórios gerais por toda a medula óssea e tecido adiposo. Ao contrário de células- tronco embrionárias e das iPS, as células-tronco adultas são multipotentes; elas podem diferenciar-se em alguns, mas não em todos, tipos de linhagens e são tipicamente confinadas a um certo tipo de tecido e microambiente, geralmente denominado como *nicho de célula-tronco*.[27] O tipo de célula-tronco adulta mais estudada e mais bem caracterizada é a célula-tronco hematopoiética, a qual serviu como paradigma experimental para estudos básicos na biologia das células-tronco adultas.[28] Recentemente, mais informações foram adquiridas na organização e função de células-tronco mesenquimais e células adipócitas estromais, as quais mostraram considerável promessa para o campo da medicina regenerativa.

Células-tronco de Tecido Específico

Dadas a frequente duplicação celular e a significativa capacidade regenerativa de órgãos epiteliais como a córnea, intestino delgado e a pele,[29] não é surpresa que estes tecidos abriguem populações de células-tronco residentes robustas. No entanto, células-tronco residentes foram isoladas de sistemas de órgãos que, segundo se pensava, tinham uma pequena ou nenhuma capacidade regenerativa, como o tecido cardíaco[30] e tecido nervoso,[31] sugerindo que a maioria ou todos os tecidos e órgãos mamíferos maduros têm populações de células-tronco correspondentes que exercem certo papel em homeostase tecidual local e regeneração de órgão. Essas células-tronco multipotentes residentes em tecido específico são caracterizadas por profunda capacidade de autorrenovação, a qual permite que elas mantenham homeostase vitalícia de tecidos maduros na ausência de doença ou dano.

Apesar de uma discussão profunda de cada tipo de célula-tronco de tecido específico ser além do âmbito deste capítulo, uma descrição limitada de poucos tipos de célula que são mais relevantes aos cirurgiões é justificada. Dentro da pele, células-tronco residem em dois nichos gerais, ao longo dos folículos do cabelo na região profunda às glândulas sebáceas e na epiderme profunda interfolicular.[32] As células de protuberância folicular proliferam e formam o eixo do cabelo enquanto ele cresce e podem contribuir para a regeneração epidérmica após um trauma ou dano. As células epidérmicas interfoliculares profundas migram para cima para reabastecer as camadas da epiderme durante a homeostase normal da epiderme, um processo que substitui todas as células da pele a cada 3 a 4 semanas. No intestino delgado, um grupo de células proliferativas reside na base das criptas e envia células diferenciadas para cima para repovoar o epitélio intestinal maduro, com duplicação a cada 4 a 5 dias. Está claro que células-tronco específicas do intestino existem, mas a falta de antígenos específicos para isolamento celular tornou elusiva a identificação precisa da célula-tronco intestinal putativa e fez a estrutura do compartimento de célula-tronco intestinal permanecer controversa.[33] Curiosamente, nem todos os órgãos adultos com potencial regenerativo dependem de proliferação de célula-tronco. O fígado e o pâncreas aparentam regenerarem-se através de proliferação de células adultas.[34,35] No coração, células-tronco residentes têm potencial regenerativo limitado e não mostraram enxertar quando administradas exogenamente após dano miocárdico.[36] Maior número de trabalhos experimentais é necessário antes que estas populações de células-tronco residentes de tecido específico possam ser efetivamente exploradas para aplicações de medicina regenerativa.

Células-tronco Multipotentes Adultas

Células multipotentes existem em diversos reservatórios em adultos e retêm a capacidade de formar linhagens celulares diversas e diferentes (Fig. 8-2). Apesar de o potencial de diferenciação destas células não ser tão completo quanto os das CTE ou das iPS, sua abundância relativa e facilidade de isolamento de pacientes adultos estabelecem células-tronco adultas como um tipo celular altamente relevante para aplicações de medicina regenerativa. Portanto, células-tronco multipotentes adultas têm sido foco de esforços de pesquisa intensos no decorrer das últimas décadas.

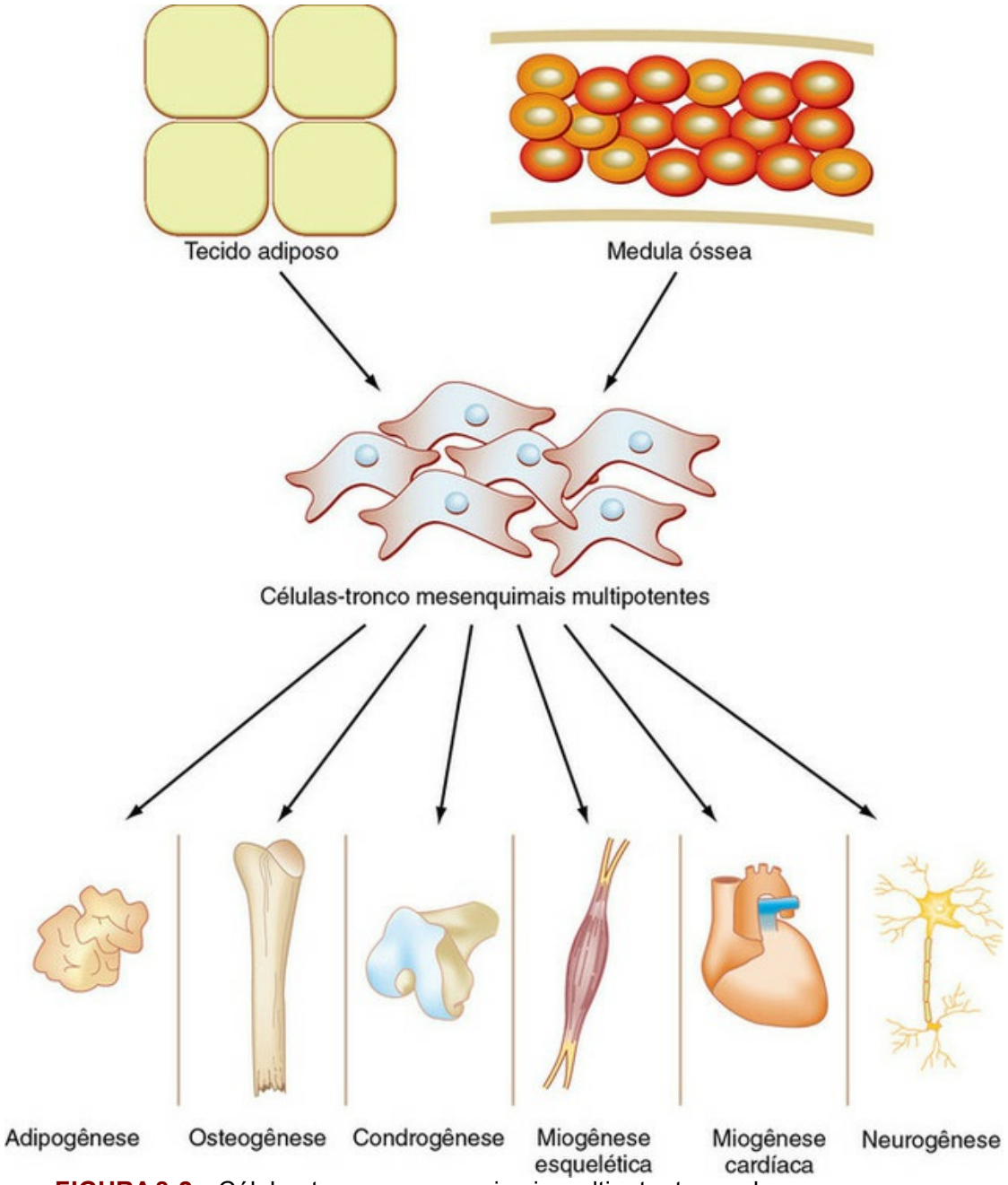


FIGURA 8-2 Células-tronco mesenquimais multipotentes podem ser isoladas do tecido adiposo (CTA) ou da medula óssea (CTM). Estas células mostraram diferenciar-se em tipos de tecidos múltiplos *in vitro*, incluindo tecido adiposo (adipogênese), osso (osteogênese), cartilagem (condrogênese), músculo esquelético e músculo cardíaco (miogênese esquelética e cardíaca) e tecidos nervosos (neurogênese). Houve variado sucesso em diferenciar estas células nestes tipos de tecido *in vivo*, os quais serão necessários antes que células-tronco multipotentes adultas possam ser clinicamente úteis para aplicações de medicina regenerativa.

Celulas-tronco Hematopoiéticas

CTH são o tipo de célula-tronco multipotente adulta mais estudada e caracterizada após ter sido definitivamente isolada em ratos há décadas.[37] Estas células formadoras de sangue residem em nichos

especializados dentro de medula óssea adulta e funcionam para manter a homeostase de linhagens de células hematopoiéticas. CTH se tornaram o paradigma para a investigação experimental da biologia da célula-tronco adulta. Elas formam a base da aplicação clínica mais bem-sucedida da terapia de célula-tronco – transplante de medula óssea para malignidades hematológicas e outros distúrbios, através dos quais CTH repovoam todas as linhagens do sistema hematopoiético após remoção da medula óssea.[28] Apesar da enorme capacidade das CTH de regenerar o sistema hematopoiético, a preponderância de evidência não sustenta o conceito de que CTH podem ser transdiferenciadas em outras linhagens de tecido, assim limitando sua utilidade em intervenções terapêuticas celulares fora do sistema hematopoiético.[38] Além disso, CTH não podem ser prontamente cultivadas em condições de cultura celular ou tecidual *in vitro*, limitando adicionalmente sua utilidade em aplicações de medicina regenerativa. Apesar de o transplante direto de CTH não ser provavelmente usado para medicina regenerativa (fora das malignidades e deficiências hematopoiéticas), biólogos de célula-tronco têm investigado um possível papel para CTH na indução de tolerância na preparação para transplante de órgão.[39]

Células-tronco Mesenquimais

A fração estromal da medula óssea adulta contém uma população heterogênea de células que foram originalmente descritas como células de apoio para células hematopoiéticas e posteriormente denominadas células-tronco mesenquimais (CTM). Este grupo de células multipotentes é derivado do mesênquima embrionário e pode diferenciar-se em estruturas derivadas do mesênquima, como o osso, gordura, cartilagem e músculo.[40] CTM são raras na medula óssea, porque elas produzem aproximadamente apenas 1 a 10.000 células de medula óssea totais. Elas foram tradicionalmente isoladas *in vitro* através de sua habilidade de aderir ao plástico de cultura de tecido de poliestireno; no entanto, é cada vez mais reconhecido que este método de isolamento produz uma mistura heterogênea de células, o que tornou difícil a comparação dos protocolos experimentais e a padronização de resultados. Relatórios de perfis de expressão de antígenos de superfície de CTM humanas variam muito; não há nenhum acordo no grupo de marcadores de superfície que possa ser usado para protocolos de isolamento prospectivos. Uma revisão abrangente da literatura documentou que CTM tipicamente expressam os antígenos de superfície CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166, CD271 e Stro-1, e normalmente não expressam os marcadores hematopoiéticos CD11b, CD31, CD34, CD117 e CD45.[41] O desenvolvimento de protocolo de isolamento padronizado para CTM é uma área ativa de pesquisa contínua.

CTM mostraram ser uma promessa significativa para uso em aplicações de medicina regenerativa, em grande parte devido à sua habilidade de formar múltiplas linhagens maduras. CTM têm sido estudadas amplamente para uso em regeneração de defeitos de cartilagem e esqueléticos; resultados de modelos animais de ambos os danos, tanto metabólicos quanto traumáticos, foram encorajadores.[42] CTM também mostraram melhorar a função miocárdica após infarto em modelos animais,[43] apesar de resultados em ensaios humanos usando injeção sistêmica de células de medula óssea após infarto do miocárdio terem sido heterogêneos.[44,45] Outro desafio significativo que deve ser superado é promover CTM sobreviventes em miocárdio infartado e em outros tecidos danificados, os quais frequentemente apresentam um ambiente hostil para o enxerto e proliferação de células-tronco.[46] Devido a estes fatores locais, é possível que as CTM exerçam um papel de apoio na regeneração de tecido ao criar um ambiente local favorável por meio da secreção de fatores de crescimento e sinais angiogênicos. Por exemplo, CTM demonstraram aumentar a cura nas feridas crônicas, apesar de células não persistirem na ferida ao longo do tempo.[47]

Células Estromais derivadas de Tecido Adiposo

Há uma crescente excitação no campo da medicina regenerativa no que diz respeito à utilidade da fração vascular estromal de tecido adiposo subcutâneo, o qual contém um grupo heterogêneo de células indiferenciadas que são coletivamente referidas como CTA. Essas células também são referidas como células lipoaspiradas processadas (CLP), células-tronco derivadas de tecido adiposo (CTDTA) e células mesenquimais derivadas de tecido adiposo (CMDTA). Apesar de existirem diferenças sutis entre protocolos de isolamento, uma discussão detalhada está fora do âmbito deste capítulo. Zuk *et al.* demonstraram que estas células podem ser induzidas a diferenciarem-se em osso, tecido adiposo, cartilagem e músculo *in vitro*.[48] Além disso, houve diversos relatórios de limitada diferenciação das CTA

em tecido nervoso[49] e miócitos cardíacos.[50] As maiores vantagens das CTA são sua relativa abundância e a facilidade de isolamento de tecido adiposo subcutâneo através de técnicas lipoaspirativas padrão; aproximadamente 1 bilhão de células/litro de amostra lipoaspirada podem ser isoladas. Mais estudos estão em andamento para caracterizar completamente a mistura heterogênea de células que estão presentes no tecido adiposo, mas dados não publicados do nosso grupo sugeriram que múltiplas subpopulações com capacidades diferenciais de produzir tipos específicos de tecido podem estar presentes nas CTA. Além disso, ao aplicar diferentes fatores de crescimento, como proteína morfogênica do osso ou fator de crescimento de fibroblasto, CTA podem ser induzidas a formar um tecido específico.[51] Uma vez caracterizadas, CTA apropriadamente selecionadas e tratadas com fatores de crescimento específicos poderiam provar-se profundamente importantes para aplicações de medicina regenerativa de tecido específico.

Células Progenitoras Endoteliais

Células circulantes que expressam simultaneamente antígenos hematopoiéticos além de marcadores de célula endotelial foram isoladas do sangue periférico em animais e em humanos. Estas células foram denominadas *células progenitoras endoteliais* (CPE), porque há evidência substancial de que elas são recrutadas da medula óssea e movimentadas para locais de danos vasculares e isquemia para efetuar vasculogênese, o crescimento de novos vasos sanguíneos, a partir de células progenitoras circulantes, em resposta à hipóxia e isquemia tecidual.[52] De forma semelhante às CTM e às CTA, estas células aparentam ser mesenquimais ou estromais em origem, mas não há amplo acordo em relação ao perfil de expressão de antígeno de superfície ou protocolo de isolamento destas células. Ademais, não está claro se estas células diferenciam-se em células endoteliais maduras ou apenas servem como células perivasculares de apoio durante o processo de vasculogênese.

Células-tronco e Câncer

O grande potencial de autorrenovação e regeneração das células-tronco vem com um preço. No caso de a divisão assimétrica e de o processo de autorrenovação das células-tronco se tornarem desregulados, o risco de transformação maligna aumenta significativamente.[53] Mutações e desregulações da autorrenovação das células-tronco originam a maioria das malignidades hematopoiéticas, e também implicam cânceres do seio, do sistema gastrointestinal e do sistema nervoso central e muitos outros tumores sólidos.[54] Cirurgiões oncológicos sabem muito bem que até mesmo doenças microscópicas deixadas para trás após ressecção de uma lesão cancerígena podem causar doença recorrente; a consequência da terapia baseada em células-tronco é que números pequenos de células-tronco desreguladas podem, se implantadas, tornar-se um tumor clinicamente significativo. Como a terapia de células-tronco é adaptada para uso clínico, estas lições de biologia do câncer devem ser atendidas, porque o potencial neoplásico de células-tronco multi e pluripotentes não é trivial.

Bioengenharia para medicina regenerativa

Aplicações de Pesquisa

Células-tronco são profundamente influenciadas por seu entorno, como evidenciado pela importância do nicho para manutenção de populações de células-tronco *in vivo*. Este aspecto da fisiologia da célula-tronco levou o campo da medicina regenerativa a expandir a partir da biologia pura da célula-tronco para incluir a engenharia de sistemas biomateriais e mecânicos de modo a criar nichos sintéticos nos quais crescerão células-tronco para facilitar estudos experimentais detalhados e prover plataformas terapêuticas nas quais serão doadas células-tronco para os pacientes (Fig. 8-3).[55] Tais biomateriais são conhecidos como biomiméticos porque eles imitam o ambiente anatômico e/ou fisiológico necessário para enxerto celular ou proliferação. Uma das aplicações mais básicas deste princípio é a de desenhar sistemas de cultura complexos para prover um ambiente mais fisiológico do que o plástico poliestireno rígido bidimensional padrão para estudar o crescimento de célula-tronco *in vitro*. Por exemplo, revestindo um prato de cultura com o limite de fator inibitório leucêmico ligante a um polímero fino, Alberti *et al.* demonstraram um significativo aumento na proliferação de CTE em ratos.[56] Um grupo na Suíça demonstrou que CTA expandidas em um sistema de cultura tridimensional, cerâmico e baseado em

armação de perfusão melhoraram as capacidades osteogênicas se comparadas com expansão bidimensional tradicional em pratos de cultura tecidual.[57] Desdobramentos adicionais de incorporação de conceitos de engenharia no campo da medicina regenerativa são a conscientização crescente da influência de forças mecânicas no comportamento de célula-tronco e a importância de entender e controlar o ambiente mecânico de enxertos teciduais desenvolvidos para uso em terapias regenerativas.

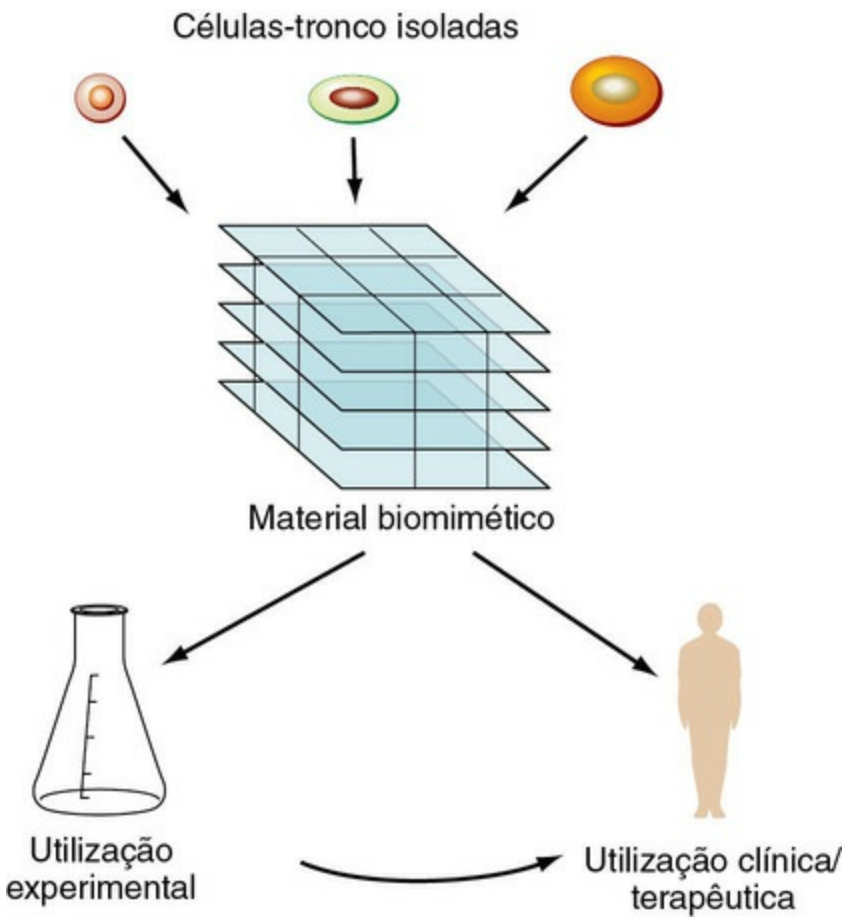


FIGURA 8-3 Materiais biomiméticos são fabricados para criar nichos de células-tronco favoráveis para ambos os estudos de biologia de célula-tronco experimental *in vivo* e para uso clínico em aplicações de medicina regenerativa. Devido às células-tronco serem extremamente sensíveis a estímulos ambientais, o componente biofabricado da medicina regenerativa será crucial para modular e controlar o comportamento da célula-tronco para permitir terapias efetivas baseadas em célula para serem usadas clinicamente.

Biomateriais como Construções para Distribuição Celular e Diferenciação Direcionada

Além de ferramentas experimentais, materiais biodesenvolvidos são uma promessa como plataformas de distribuição de célula em aplicações de medicina regenerativa. Até então, a maioria dos esforços centralizou-se no uso de biomateriais como polímeros de colágeno, ácido poliglicólico (APG), poli(ácido lático-coglicólico) (PLGA) e hidrogéis de polietilenoglicol (PGH), os quais são porosos para permitir ingresso celular e podem ser facilmente moldados para uma configuração desejada. Diversos grupos também usaram impressoras a jato de tinta modificadas para criar hidrogéis e suportes precisamente padronizados com o fim de inventar sistemas aperfeiçoados para apoio celular e distribuição de fator de crescimento.[58] Um objetivo frequentemente articulado destes estudos biomateriais é o de desenvolver

sistemas sintéticos para imitar a matriz extracelular fisiológica e promover proliferação direcionada *in vivo* e diferenciação de células-tronco. Essa abordagem permitiria a implantação de um número pequeno de células-tronco dentro de uma construção por bioengenharia que iria então estimular a expansão e diferenciação das células-tronco no intuito de regenerar o tecido desejado.[59]Apesar de muitas das pesquisas neste campo ainda estarem em estádios iniciais de descoberta e desenvolvimento, avanços significativos nos levaram para mais perto do dia em que construções biodesenvolvidas facilitarão terapias baseadas em células-tronco para aplicações em medicina regenerativa.

Engenharia de Tecido de Órgão Artificialmente Sintetizado (*Organ-level*)

Além de criar estruturas miméticas para terapias baseadas em células e sistemas de cultura personalizados, os campos da ciência dos materiais e da engenharia de tecidos recentemente expandiram seus focos para incluir engenharia de órgão artificialmente sintetizado (*organ-level*) – isto é, construir órgão sintético ou parcialmente desenvolvido para transplante em um paciente com falência de órgão em estado terminal. Devido às graves limitações em disponibilidade de doadores de órgãos, a expectativa da engenharia de substituição de órgãos por meio das células do próprio paciente é altamente atraente para superar o problema de escassez de órgãos. A urologia tomou a liderança neste campo, porque estruturas urológicas como a bexiga e a uretra prestam-se bem para a engenharia de órgãos. Atala *et al*. demonstraram a viabilidade clínica de enxertos de uretra e de bexiga fabricados de matrizes colágenas e células semeadas.[58] Apesar de a engenharia de órgão aparentar estar à beira da viabilidade clínica para órgãos ocos como a bexiga, a engenharia *ex vivo* de órgãos sólidos com fisiologia complexa, como o fígado e os rins, representa um desafio muito mais difícil.

Os rins apresentam um desafio enorme por causa de sua arquitetura tridimensional complexa e dos requisitos funcionais diversos de cada componente celular. No entanto, muitos grupos relataram sucesso limitado com rins bioartificiais contendo células em túbulo vivas e conectados através de linhas de acesso de hemodiálise padrão.[60] Apesar de esta ser uma solução *ex vivo* temporária não implantada, estes estudos antecipados sugerem que construções de estrutura celular fabricada podem ser capazes de suplantar terapia de substituição renal de longo prazo. Estudos contínuos usando matrizes colágenas e expansão *in vitro* de células renais para criar unidades glomérulo- tubulares anatômica e fisiologicamente apropriadas mostraram certa promessa em estudos em animais.[61] O fígado também representa uma necessidade clínica significativa de órgãos de substituição, mas a engenharia de órgão artificialmente sintetizado (*organ-level*) é difícil por causa da inerente complexidade da fisiologia e anatomia hepáticas. Transplante isolado de hepatócito demonstrou certa eficácia de curto prazo em tratar a síndrome de Crigler-Najjar e outros distúrbios metabólicos do fígado, mas a substituição completa de órgãos ainda não foi alcançada.[62] Diversos grupos estão trabalhando para semear células expandidas ou imortais hepáticas humanas em armações biomiméticas, mas estes experimentos são as etapas preliminares do desenvolvimento.[63] No total, apesar de a engenharia de órgão artificialmente sintetizado ter potencial significativo, muito mais trabalhos são necessários antes de este campo ter aplicabilidade clínica.

Aplicações clínicas de células-tronco

Terapias de células-tronco estão estabelecendo um novo paradigma para a medicina regenerativa, com enorme potencial para reparar e regenerar tecido danificado e doenças. Apesar de haver considerável otimismo para tratamentos novos baseados em células, seu uso necessita ser cuidadosamente avaliado por ensaios clínicos iniciais. Experiência clínica inicial com terapias de células-tronco é resumida na Tabela 8-2. Muitos destes estudos tentaram expandir o sucesso do transplante de CTH de medula óssea no tratamento de distúrbios sanguíneos ou cancerígenos para avaliar a segurança e eficácia de terapias baseadas em célula-tronco para tratar um número de doenças.

Tabela 8-2

Aplicações Clínicas Relatadas de Células-tronco

APLICAÇÃO CLÍNICA	TIPO DE CÉLULA	MÉTODO DE ENTREGA
Doença inflamatória intestinal (Crohn)[a]	CTA	Implantação cirúrgica em fistulas perianais
Distrofia muscular[b]	Progenitores derivados de músculos, CD133+	Injeção local
Cardiomiopatia isquêmica (Ensaio MAGNUM1)[c]	Medula óssea (MO) de CTM	Matriz colágena tridimensional implantada cirurgicamente
Infarto agudo do miocárdio (Ensaio BOOST)[d]	Medula óssea total	Injeção intracoronária
Infarto agudo do miocárdio (Ensaio REPAIR-AMI)[e]	Medula óssea total	Injeção intracoronária
Infarto agudo do miocárdio (Ensaio ASTAMI)[f]	MO de CNM	Injeção intracoronária
Cardiomiopatia isquêmica[g]	Medula óssea total	Injeção sistêmica
Traqueobronquiomalacia[h]	MO de CTM	Diferenciadas de condrócitos e cirurgicamente implantadas
Defeito traumático da calvária[i]	CTA	Implantação cirúrgica em cola fibrina
Acondroplasia[j]	MO de CTM	Transplante simultâneo com distração osteogênica

[a]De Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual M, et al: Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's disease with adipose-derived stem cells: A comparison of protocols with and without cell expansion. *Int J Colorectal Dis* 24:27–30, 2009.

[b]De Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, et al: Autologous transplantation of muscle-derived $CD133^+$ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant* 16:563–577, 2007.

[c]De Chachques JC, Trainini JC, Lago N, et al: Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM trial): Clinical feasibility study. *Ann Thorac Surg* 85:901–908, 2008.

[d]De Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al: Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364:141–148, 2004.

[e]De Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al; REPAIR-AMI Investigators: Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:1210–1221, 2006.

[f]De Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al: Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:1199–1209, 2006.

[g]De Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al: Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *European heart journal* 30:2978–2984, 2009.

[h]De Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al: Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 372:2023–2030, 2008.

[i]De Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, et al: Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report. *J Craniomaxillofac Surg* 32:370–373, 2004.

[j]De Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, et al: Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis—a preliminary result of three cases. *Bone* 35:892–898, 2004.

Células-tronco Embrionárias

Estudos clínicos no uso de células-tronco pluripotentes começaram a acontecer. Em 2009, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou os primeiros ensaios clínicos usando CTE. O estudo, conduzido pela companhia de biotecnologia Geron, avaliará o uso de CTE no tratamento de dano de medula espinal completo.[64] A companhia inscreveu recentemente o primeiro paciente humano nesta Fase I do ensaio para avaliar a segurança e tolerabilidade de células progenitoras de oligodendrócitos derivadas de CTE. Espera-se que muitas outras aplicações usando CTE entrem em ensaios clínicos. Aprovação regulamentar está sendo procurada para o uso de CTE para tratar cegueira associada a perda de retina baseada no encorajamento de estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo,* e esforços também estão sendo feitos para desenvolver células ilhotas beta de CTE para a correção de diabetes tipo 1.[65]

Células-tronco Fetais

Células-tronco nervosas fetais também estão sendo exploradas para tratar doenças genéticas difíceis. A empresa de biotecnologia California Stem Cell está avaliando o transplante de células-tronco nervosas fetais para tratar crianças com doenças de armazenamento lisossomal.[65] Preocupações foram levantadas pelo relatório de desenvolvimento de tumor cerebral multifocal em uma criança com ataxia-telangiectasia tratada com injeções intracerebelar e intratecal de células-tronco nervosas fetais na Rússia.[66] Descobriu-se que o neoplasma glioneuronal é derivado das células-tronco nervosas transplantadas. Mais pesquisas e vigilância clínica contínua são necessárias para garantir a segurança em transplante de célula-tronco.

Células-tronco Multipotentes Adultas

Devido às preocupações éticas e políticas relacionadas com o uso de tecidos embrionários e fetais de células como base de tratamentos clínicos, o campo da medicina regenerativa começou a enfatizar o potencial das células-tronco multipotentes adultas como fundamento para terapias baseadas em células-tronco. CTM e CTA facilmente se diferenciam em linhagens mesenquimais de osso, cartilagem, gordura e músculo, as quais as fazem candidatas ideais para regeneração daqueles tecidos em pacientes adultos. Diversos relatórios de caso de CTA e CTM usadas para reparar defeitos ósseos foram feitos, mas não há ensaios clínicos rigorosos realizados como deste escrito. Tomando por base resultados promissores em modelos animais, há um interesse considerável na implantação de células de medula óssea no cenário de infarto do miocárdio e cardiomiopatia isquêmica.[43] Diversos ensaios estão sendo realizados usando injeção intramiocardial ou intracoronária de células derivadas de medula óssea. Estes estudos geraram resultados mistos, com aumentos modestos na fração de injeção ventricular esquerda, mas pequena evidência de benefícios sobreviventes de longa duração. Mais estudos são necessários para se determinar o papel de tratamentos baseados em células-tronco em patologias miocárdicas isquêmicas.

No geral, há muita promessa para terapias baseadas em célula-tronco, mas este potencial não tem sido realizado amplamente até a atual data. Apesar disso, a medicina regenerativa parece pronta para se tornar clinicamente relevante a curto prazo, o que provavelmente irá expandir de modo considerável as ferramentas disponíveis para cirurgiões e seus pacientes.

Leituras sugeridas

Atala, A. Engineering organs. *Curr Opin Biotechnol*. 2009; 20:575–592. *Esta excelente revisão de um líder no campo da medicina regenerativa delineia o progresso feito e desafios encarados pela engenharia de tecidos e de órgão no que diz respeito à medicina regenerativa.*

Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003; 114:763–776. *Este trabalho discute o isolamento de células-tronco cardíacas residentes e seu uso potencial em regeneração miocárdica. Células-tronco cardíacas residentes são um exemplo primário dos limites de população de célula-tronco de tecido específico para uso em medicina regenerativa.*

Blanpain, C., Horsley, V., Fuchs, E. Epithelial stem cells: Turning over new leaves. *Cell*. 2007; 128:445–458. *Esta excelente revisão descreve o atual entendimento de células-tronco epiteliais e discute sua aplicação potencial para medicina regenerativa.*

Kiel, M. J., He, S., Ashkenazi, R., et al. Haematopoietic stem cells do not asymmetrically segregate

chromosomes or retain BrdU. *Nature*. 2007; 449:238–242. *Este importante trabalho demonstra que a divisão celular assimétrica não ocorre em CTH. Isso estabelece o conceito de que nem todas as células-tronco adultas são populações clonais e que a heterogeneidade da transcrição é provavelmente o estado normal de uma população de células-tronco.*

Lutolf, M. P., Gilbert, P. M., Blau, H. M. Designing materials to direct stem cell fate. *Nature*. 2009; 462:433–441. *Esta revisão abrangente descreve o papel da bioengenharia na pesquisa biológica da célula-tronco e da medicina regenerativa.*

Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284:143–147. *Este trabalho foi a primeira descrição de células-tronco mesenquimais humanas. Neste relatório, os autores demonstraram a existência de uma população de células não hematopoiéticas na medula óssea com capacidade de diferenciação multipotente.*

Spangrude, G. J., Heimfeld, S., Weissman, I. L. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science*. 1988; 241:58–62. *Esta foi a descrição original do isolamento de célula-tronco hematopoiética, o qual estabeleceu o paradigma da pesquisa de célula-tronco adulta.*

Takahashi, K., Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126:663–676. *Esta foi a descrição original da criação de células-tronco pluripotentes induzidas por transfecção viral com quatro genes. Estudos subsequentes geraram iPS de células de pele humanas e CTA. Como os métodos originais de transfecção envolveram integração genômica de partículas virais, muito trabalho está em curso para permitir a indução segura de pluripotência em células usando técnicas que permitiriam que estas células fossem usadas clinicamente.*

Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282:1145–1147. *Estes autores formam o primeiro grupo a isolar e descrever células-tronco embrionárias humanas. Este trabalho criou muito interesse em CTE como potenciais fontes de terapias baseadas em célula para o campo da medicina regenerativa, mas também levantou preocupações éticas importantes, as quais são fonte de debates contínuos na comunidade científica e mais ampla.*

Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002; 13:4279–4295. *Nesta descrição seminal de células estromais adiposas, os autores demonstraram que células-tronco mesenquimais multipotentes poderiam ser isoladas da fração vascular estromal de tecido adiposo humano. Esse foi o primeiro relato de uma população de célula-tronco adulta isolada de um tecido que não fosse o de medula óssea.*

Referências bibliográficas

1. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282:1145–1147.
2. Boyer, L. A., Lee, T. I., Cole, M. F., et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell*. 2005; 122:947–956.
3. Adewumi, O., Aflatoonian, B., Ahrlund-Richter, L., et al. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nat Biotechnol*. 2007; 25:803–816.
4. Martin, G. R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:7634–7638.
5. Poliard, A., Nifuji, A., Lamblin, D., et al. Controlled conversion of an immortalized mesodermal progenitor cell towards osteogenic, chondrogenic, or adipogenic pathways. *J Cell Biol*. 1995; 130:1461–1472.
6. Wu, D. C., Boyd, A. S., Wood, K. J. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. *Front Biosci*. 2007; 12:4525–4535.
7. Martin, M. J., Muotri, A., Gage, F., Varki, A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med*. 2005; 11:228–232.
8. Amit, M., Shariki, C., Margulets, V., Itskovitz-Eldor, J. Feeder layer- and serum-free culture of human embryonic stem cells. *Biol Reprod*. 2004; 70:837–845.
9. Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997; 385:810–813.
10. Lee, B. C., Kim, M. K., Jang, G., et al. Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature*. 2005; 436:641.

11. Byrne, J. A., Pedersen, D. A., Clepper, L. L., et al. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*. 2007; 450:497–502.
12. Perry, A. C. Progress in human somatic-cell nuclear transfer. *N Engl J Med*. 2005; 353:87–88.
13. Takahashi, K., Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126:663–676.
14. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131:861–872.
15. Wernig, M., Meissner, A., Foreman, R., et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*. 2007; 448:319–324.
16. Chin, M. H., Mason, M. J., Xie, W., et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell*. 2009; 5:111–123.
17. Okita, K., Ichisaka, T., Yamanaka, S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007; 448:313–317.
18. Stadtfeld, M., Nagaya, M., Utikal, J., et al. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science*. 2008; 322:945–949.
19. Zhou, H., Wu, S., Joo, J. Y., et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*. 2009; 4:381–384.
20. Liu, S. V. iPS cells: A more critical review. *Stem Cells Dev*. 2008; 17:391–397.
21. Sun, N., Panetta, N. J., Gupta, D. M., et al. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:15720–15725.
22. Wernig, M., Zhao, J. P., Pruszak, J., et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:5856–5861.
23. Hanna, J., Wernig, M., Markoulaki, S., et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science*. 2007; 318:1920–1923.
24. Guillot, P. V., O'Donoghue, K., Kurata, H., Fisk, N. M. Fetal stem cells: Betwixt and between. *Semin Reprod Med*. 2006; 24:340–347.
25. De Coppi, P., Bartsch, G., Jr., Siddiqui, M. M., et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007; 25:100–106.
26. Götherström, C., Ringdén, O., Tammik, C., et al. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:239–245.
27. Moore, K. A., Lemischka, I. R. Stem cells and their niches. *Science*. 2006; 311:1880–1885.
28. Orkin, S. H., Zon, L. I. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2008; 132:631–644.
29. Blanpain, C., Horsley, V., Fuchs, E. Epithelial stem cells: Turning over new leaves. *Cell*. 2007; 128:445–458.
30. Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003; 114:763–776.
31. Gross, C. G. Neurogenesis in the adult brain: Death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1:67–73.
32. Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., Longaker, M. T. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 453:314–321.
33. Garrison, A. P., Helmrath, M. A., Dekaney, C. M. Intestinal stem cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49:2–7.
34. Cantz, T., Manns, M. P., Ott, M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res*. 2008; 331:271–282.
35. Dor, Y., Brown, J., Martinez, O. I., Melton, D. A. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*. 2004; 429:41–46.
36. Li, Z., Lee, A., Huang, M., et al. Imaging survival and function of transplanted cardiac resident stem cells. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1229–1240.
37. Spangrude, G. J., Heimfeld, S., Weissman, I. L. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science*. 1988; 241:58–62.
38. Balsam, L. B., Wagers, A. J., Christensen, J. L., et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004; 428:668–673.
39. Weissman, I. L., Shizuru, J. A. The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells, and their capability to induce donor-specific transplantation tolerance and treat autoimmune diseases. *Blood*. 2008; 112:3543–3553.
40. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., et al. Multilineage potential of adult human

mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284:143–147.
41. Kolf, C. M., Cho, E., Tuan, R. S. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: Regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9:204.
42. El Tamer, M. K., Reis, R. L. Progenitor and stem cells for bone and cartilage regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009; 3:327–337.
43. Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001; 410:701–705.
44. Rosenzweig, A. Cardiac cell therapy—mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*. 2006; 355:1274–1277.
45. Gersh, B. J., Simari, R. D., Behfar, A., et al. Cardiac cell repair therapy: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:876–892.
46. Hosoda, T., Kajstura, J., Leri, A., Anversa, P. *Mechanisms of myocardial regeneration. Circ J.* 2010; 74:13–17.
47. Falanga, V., Iwamoto, S., Chartier, M., et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*. 2007; 13:1299–1312.
48. Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002; 13:4279–4295.
49. Ashjian, P. H., Elbarbary, A. S., Edmonds, B., et al. In vitro differentiation of human processed lipoaspirate cells into early neural progenitors. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 111:1922–1931.
50. Léobon, B., Roncalli, J., Joffre, C., et al. Adipose-derived cardiomyogenic cells: In vitro expansion and functional improvement in a mouse model of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009; 83:757–767.
51. An, C., Cheng, Y., Yuan, Q., Li, J. IGF-1 and BMP-2 induces differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into chondrocyte-like cells. *Ann Biomed Eng*. 2010; 38:1647–1654.
52. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275:964–967.
53. Morrison, S. J., Kimble, J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006; 441:1068–1074.
54. Rossi, D. J., Jamieson, C. H., Weissman, I. L. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell*. 2008; 132:681–696.
55. Lutolf, M. P., Gilbert, P. M., Blau, H. M. Designing materials to direct stem-cell fate. *Nature*. 2009; 462:433–441.
56. Alberti, K., Davey, R. E., Onishi, K., et al. Functional immobilization of signaling proteins enables control of stem cell fate. *Nat Methods*. 2008; 5:645–650.
57. Scherberich, A., Galli, R., Jaquiery, C., et al. Three-dimensional perfusion culture of human adipose tissue-derived endothelial and osteoblastic progenitors generates osteogenic constructs with intrinsic vascularization capacity. *Stem Cells*. 2007; 25:1823–1829.
58. Atala, A. Engineering organs. *Curr Opin Biotechnol*. 2009; 20:575–592.
59. Xu, Y., Shi, Y., Ding, S. A chemical approach to stem-cell biology and regenerative medicine. *Nature*. 2008; 453:338–344.
60. Song, J. H., Humes, H. D. The bioartificial kidney in the treatment of acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:1227–1234.
61. Humes, H. D., Buffington, D. A., MacKay, S. M., et al. Replacement of renal function in uremic animals with a tissue-engineered kidney. *Nat Biotechnol*. 1999; 17:451–455.
62. Dalgetty, D. M., Medine, C. N., Iredale, J. P., Hay, D. C. Progress and future challenges in stem cell-derived liver technologies. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 297:G241–G248.
63. Kobayashi, N. Life support of artificial liver: Development of a bioartificial liver to treat liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16:113–117.
64. Couzin, J. Biotechnology. Celebration and concern over U.S. trial of embryonic stem cells. *Science*. 2009; 323:568.
65. Trounson, A. New perspectives in human stem cell therapeutic research. *BMC Med*. 2009; 7:29.
66. Amariglio, N., Hirshberg, A., Scheithauer, B. W., et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med*. 2009; 6:e1000029.

CAPÍTULO 9

Cirurgia baseada em evidências: avaliando criticamente a literatura cirúrgica

David R. Flum, Farhood Farjah and Nader Massarweh

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?
O QUE ESTÁ SENDO COMPARADO?
QUAL É O RESULTADO ESPERADO?
QUAL É O PROJETO DE ESTUDO?
QUAL É A FONTE DE DADOS?
HÁ QUESTÕES NÃO ANALÍTICAS IMPORTANTES O SUFICIENTE PARA SE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO?
COMO OS DADOS FORAM ANALISADOS?
HÁ CONSIDERAÇÕES ÉTICAS?
CONCLUSÕES

Não há muito tempo, uma série de casos publicados por um cirurgião ou um grupo de cirurgiões mostrando os resultados de uma nova estratégia de tratamento ou novas técnicas constituía o suporte principal da comunicação na comunidade cirúrgica. Estes relatórios ressaltavam avanços cirúrgicos que poderiam ser aplicados a pacientes, mas que frequentemente representavam os melhores cirurgiões relatando seus melhores trabalhos. Tais relatórios continham muitas das evidências que guiavam a prática cirúrgica. Entretanto, com o crescimento da percepção de que quase todas as pessoas precisarão de uma cirurgia em algum ponto de suas vidas, as doenças cirúrgicas estão sendo cada vez mais levadas em consideração no contexto da saúde pública. Dessa perspectiva, a experiência de um único cirurgião publicada torna-se menos relevante do que evidências que descrevem como os procedimentos cirúrgicos realmente funcionam na comunidade geral, como sua efetividade se equipara a outras estratégias e toda a gama de resultados necessários para avaliar o impacto de um procedimento no paciente e no sistema de saúde. Com o passar da última década, serviços cirúrgicos e pesquisas sobre desfechos têm emergido como uma abordagem essencial para fornecer evidências à era cirúrgica moderna. Pesquisadores cirúrgicos aplicam vários métodos de pesquisa para descrever verdades sobre as experiências cirúrgicas coletivas, com o objetivo de integrar a melhor evidência disponível no que os cirurgiões fazem na prática geral. Ao contrário da era cirúrgica passada, os esforços atuais têm como objetivo ir além do relato do que pode ser feito nos pacientes para estabelecer o que deveria ser feito por eles.

Pesquisas de resultados e serviços de saúde são termos amplos para as indagações científicas, avaliando os resultados da assistência médica, da prestação de cuidados de saúde e dos sistemas de prestação destes serviços. Esta empresa não está focada somente nos resultados, mas também considera as ações realizadas diariamente pelas equipes e cirurgiões de assistência médica (processos de assistência médica), bem como o ambiente em que os serviços são prestados (estruturas de assistência médica). Com a comunidade clínica deparando-se com a crescente vigilância regulatória e o ímpeto para obter-se assistências médicas mais responsáveis, é essencial que os cirurgiões entendam e aceitem a abordagem das cirurgias baseadas em evidências, para que eles possam melhorar a assistência que seus pacientes recebem e mantenham um papel de liderança na política de saúde e nas atividades de melhora da qualidade.

O objetivo deste capítulo é ajudar o leitor a tornar-se um avaliador mais crítico da literatura cirúrgica e avançar no uso de melhores evidências na prática cirúrgica. Para tanto, este capítulo está dividido em perguntas que um leitor crítico deveria fazer durante a leitura de um artigo de pesquisa.

Qual é o objetivo do estudo?

Avaliar o valor de um estudo requer um entendimento do objetivo pretendido pelo investigador. A maioria dos estudos pode ser colocada em uma das duas categorias, descritivas (ou exploratórias) e analíticas (Fig. 9-1). A maior parte dos estudos descritivos deve ser considerada geradores de hipóteses, em vez de estudos focados na causalidade, ao passo que os estudos analíticos testam uma hipótese preestabelecida. O propósito de um estudo deve ser direcionar a seleção de grupos de estudo, desfechos de interesse, fonte de dados, projeto de estudo e plano analítico. Infelizmente, muitos estudos não chegam a unir o propósito de estudo à metodologia; os investigadores podem, às vezes, tentar estabelecer causalidade a partir de estudos descritivos. Por exemplo, em um estudo que descreve a propensão ao erro diagnóstico na apendicite, durante um período em que havia um aumento no uso de testes diagnósticos, uma tentativa de estabelecer uma ligação causal entre as duas descobertas (*i.e.*, a propensão ao erro no diagnóstico causada pelos testes) estaria excedendo a natureza descritiva do estudo.[1] A finalidade dos estudos descritivos deveria ser identificar as possíveis associações e servir como um impulso para investigações futuras, com base em abordagens analíticas mais rigorosas.

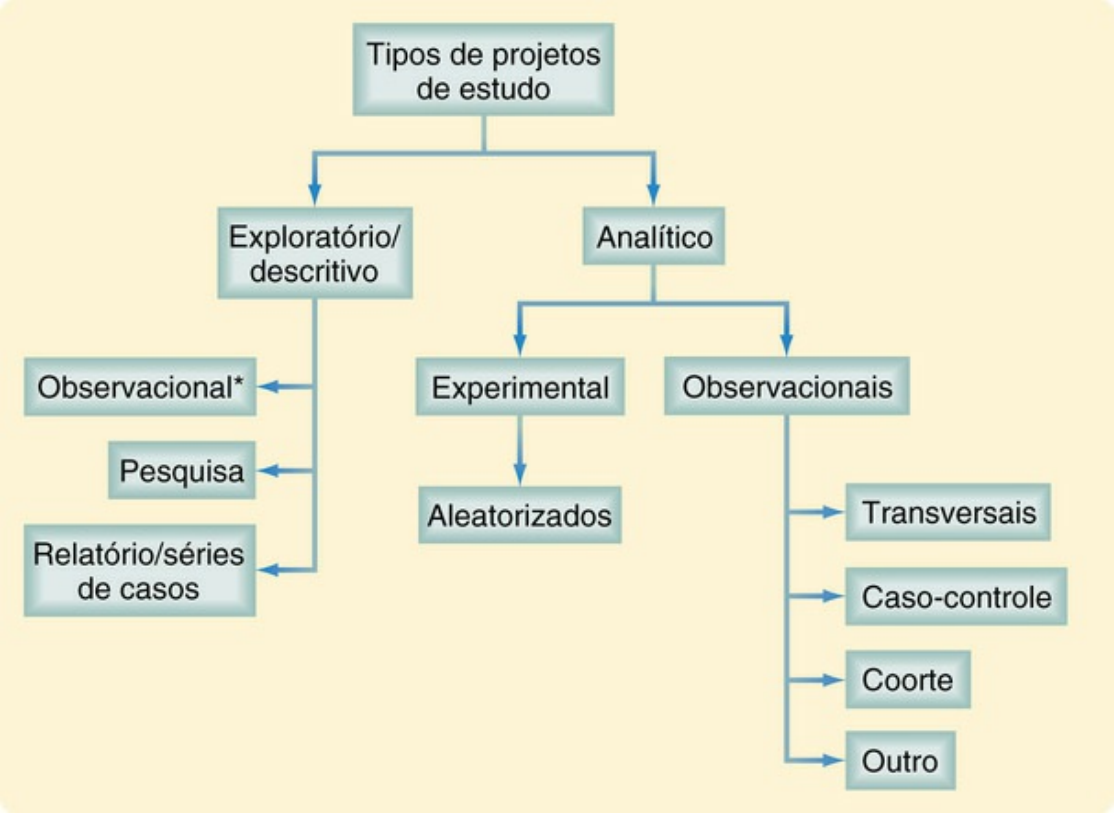


FIGURA 9-1 Hierarquia de projetos de estudo. O asterisco significa que os mesmos projetos de estudo encontrados em outro ramo também se aplicam.

O que está sendo comparado?

Muitos estudos cirúrgicos avaliam resultados (p. ex., complicações, custo, eficácia, efetividade, qualidade de vida, *status* funcional, satisfação do paciente) de uma intervenção ou estratégia comparada com a outra.

O método de classificação dos indivíduos em um grupo ou outro e o fato de que algumas exposições variam com o tempo, representam desafios metodológicos importantes a serem considerados durante a avaliação da força da evidência fornecida por um estudo.

Classificação Incorreta

A classificação incorreta é a categorização errônea de um indivíduo em um grupo de estudo. Esta questão é importante, pois no contexto da classificação incorreta, até mesmo uma análise feita corretamente com um projeto de estudo apropriado produzirá resultados tendenciosos. Há dois tipos de classificação incorreta, não diferencial e diferencial. A classificação incorreta não diferencial indica uma chance igual e aleatória de que qualquer indivíduo será classificado erroneamente (ou incluído no grupo de estudo errado). Com a classificação diferencial, a chance de um indivíduo ser classificado erroneamente é não aleatória.

A migração do estádio, também conhecida como o fenômeno Will Rogers, é um exemplo clássico de classificação incorreta.[2] O estádio do câncer tem uma relação bem estabelecida com a sobrevida a longo prazo. Os pacientes podem ser organizados por meio de exames clínicos, avaliação radiográfica, procedimentos invasivos ou exames histopatológicos (o padrão-ouro). Técnicas de organização, em vez de abordagens baseadas em patologia, podem ser imprecisas. Não é incomum que modalidades de organização de maior precisão estejam associadas à observação de maiores taxas de sobrevida, quando comparadas com métodos de menor precisão (p. ex., um exame clínico). Pacientes avaliados somente por meio de exames clínicos podem ser colocados em estádios mais baixos – categorizados como câncer em estádio inicial, mas na realidade têm câncer em estádio terminal. As taxas de sobrevida para pacientes em estádio inicial seriam, então, piores do que realmente eram, pois a classificação incorreta de pacientes em estádio terminal diminui a média do grupo. De forma similar, se pacientes categorizados em estádios mais altos fossem realmente considerados pacientes em estádio terminal, na realidade a sobrevida estaria melhor. Este fenômeno foi demonstrado em um estudo com pacientes com câncer pulmonar, em que os pacientes que se submeteram a categorizações patológicas tinham taxa melhores de sobrevida em cinco anos quando comparados com os que se submeteram a categorizações clínicas.[3]

Se houver realmente uma diferença de resultado entre dois grupos, a classificação incorreta não diferencial levará a um desvio dos resultados para uma hipótese nula, um desvio conservador. Com a classificação incorreta diferencial, a tendência pode ser conservadora ou anticonservadora, dependendo da maneira em que os pacientes foram classificados erroneamente e a verdadeira relação entre a escolha do grupo e o resultado. Considerando-se que o erro diferencial leva a uma tendência conservadora, preferível à não conservadora, que pode levar a conclusões falso-positivas, a classificação incorreta diferencial caracteriza-se como mais interessante. Considere um estudo hipotético de uma intervenção cirúrgica de câncer envolvendo dois grupos de pacientes, um classificado por meio de estadiamento clínico e o outro por estadiamento patológico. Neste caso, presumir que ambos os grupos foram igualmente classificados seria um erro. Se o estudo demonstrasse um benefício significativo para a intervenção cirúrgica no grupo estadiado patologicamente, o leitor teria de se questionar se a diferença observada na sobrevida seria atribuída à intervenção ou à classificação incorreta diferencial (subestadiamento) de pacientes no grupo categorizado clinicamente. Em contrapartida, se a categorização em ambos os grupos de estudo fosse baseada em uma avaliação radiográfica, cada paciente teria uma mesma chance de ser hiper ou subestadiado. A falha em demonstrar uma diferença entre os resultados das duas intervenções poderia ser uma conclusão falso-negativa atribuível à classificação incorreta não diferencial.

Exposições Variáveis no Tempo

Exposições variáveis no tempo (ou tempo-dependentes) referem-se a preditores cujos valores podem variar com o tempo (p. ex., tabagismo, transplantes). A falha em representar exposições variáveis no tempo na análise de um estudo empírico pode levar a resultados tendenciosos e conclusões incorretas. Um exemplo de um desvio potencial originado de covariáveis temporais é uma análise de dados de sobrevida de transplante de coração.[4] O impacto do transplante de coração na sobrevida foi avaliado por meio de comparações entre pacientes que receberam um transplante e pacientes que não receberam. Apesar de a análise inicial ter revelado um benefício de sobrevida associado a um transplante, a maneira pela qual os pacientes foram agrupados (tratando o transplante como uma variável fixa) levou a uma tendência favorável aos pacientes transplantados.

O tempo de espera por transplantes é frequentemente longo, muitos pacientes morrem enquanto

esperam por um órgão de um doador; portanto, os pacientes na lista de espera que morreram em pouco tempo após serem inseridos na lista não tiveram chance de submeter-se ao transplante. Quando os investigadores designaram os pacientes retrospectivamente a estes dois grupos de estudo (transplantados *versus* não transplantados), os pacientes que sobreviveram o suficiente para receber um novo coração introduziram um viés de seleção em favor do transplante, pois sua média de sobrevida foi mais longa do que no grupo não transplantado. Na realidade, a condição de exposição de cada indivíduo (transplantados *versus* não transplantados) foi tempo-dependente. Enquanto estiver na lista de espera e antes do transplante, um indivíduo poderia contribuir com tempo de sobrevida para o grupo não transplantado; após o transplante, o mesmo indivíduo poderia, então, contribuir com tempo de sobrevida para o grupo transplantado. Uma reanálise dos dados avaliando a condição de exposição em um modo tempo-dependente revelou que não há nenhuma relação entre transplante e sobrevida.[5]

Qual é o resultado esperado?

A conclusão de que a operação A seja melhor do que a operação B deve estar embasada por evidências de diferenças nos desfechos. Mas o que significa ser "melhor"? E se a operação A for melhor em relação a um tipo de resultado, porém pior em relação a outro? A avaliação de resultados não pode determinar qual procedimento é melhor para o paciente, mas pode informar pacientes e doadores sobre as diferenças entre duas ou mais opções terapêuticas. Os leitores que estiverem julgando o valor de um estudo deveriam determinar quais resultados foram avaliados, sob qual perspectiva e se os resultados escolhidos eram consistentes em relação aos objetivos estabelecidos pelo estudo.

Segurança

Objetivos seguros contêm os riscos inerentes de uma operação (p. ex., infecção do sítio cirúrgico), a história natural do processo da doença em questão no contexto da terapia (p. ex., trombose venosa profunda associada à malignidade em um paciente de pós-operatório) e/ou a segurança da assistência médica de saúde (p. ex., sítios cirúrgicos inadequados). A mortalidade operatória e as complicações pós-operatórias (morbidade) são os indicadores de segurança mais comuns. A segurança dos pontos de extremidade é frequentemente usada em estudos, pois é relativamente fácil de ser medida e demanda somente um curto período de acompanhamento para determinar se o evento ocorreu. Entretanto, são eventos geralmente raros, então uma grande quantidade de pacientes é necessária para caracterizar a associação entre certa intervenção e o resultado de segurança apropriadamente escolhido.

Efetividade e Eficácia

A eficácia refere-se à extensão em que um tratamento de intervenção atinge seu benefício pretendido e à durabilidade deste resultado. A eficácia é geralmente determinada em um ambiente de pesquisa controlado, requer comparação da intervenção selecionada para um grupo de controle, pode incluir aleatoriedade e, normalmente, necessita de um acompanhamento mais longo. Por todas estas razões, estudos de eficácia são mais difíceis de executar e mais caros para serem custeados do que estudos simplesmente descritivos. Um resultado relacionado comumente confundido com eficácia é a efetividade. Enquanto a eficácia normalmente está relacionada com resultados no contexto dos estudos de pesquisa (p. ex., testes aleatorizados) e condições ideais de assistência ao paciente, a efetividade relaciona-se com os resultados da prática real.

A diferença, apesar de sutil, é importante, pois a maior parte da literatura cirúrgica é escrita por especialistas em centros acadêmicos e/ou centros de excelência que mais se aproximem das condições ideais de assistência ao paciente. Eles podem falhar em capturar a variabilidade na qualidade de assistência fornecida pelo médico comum, em um centro médico comum, em uma comunidade comum. É exatamente por esta razão, que os estudos de comparação de efetividade, que comparam os benefícios e danos de diferentes intervenções em instalações reais, ganharam cada vez mais atenção, já que se acredita que forneçam informações sobre os resultados que estão mais intimamente ligados à prática real na comunidade geral de assistência médica.

Resultados Fornecidos pelos Pacientes

Os resultados fornecidos pelos pacientes (PRO, do inglês, *patient-reported outcomes*) medem resultados subjetivos (chamados de *conceitos* na literatura PRO) de assistência relatada diretamente pelo paciente,

sem interpretações posteriores destas respostas por meio de um cuidador ou pesquisador. Similares a resultados informando segurança, eficácia ou efetividade, os PRO são estudos de resultados mensuráveis. Exemplos de conceitos PRO comuns são a qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS), satisfação com a assistência, condições funcionais, bem-estar e condições de saúde. Os PRO normalmente consistem em uma série de conceitos distintos (ou domínios). A QVRS, por exemplo, pelo menos deveria incluir domínios que avaliam sintomas físicos (p. ex., dor), psicológicos (p. ex., depressão) e atividade social (p. ex., a habilidade de completar as atividades diárias). Exemplos específicos de itens contidos nestes domínios podem incluir dor, disfunções do sono, função sexual, vitalidade e energia. Um ou todos os itens podem ser relevantes para a pesquisa e certamente são de interesse dos pacientes.

Os dados do PRO são coletados por meio do uso de instrumentos de pesquisa. Tais instrumentos são compostos por perguntas individuais, declarações ou trabalhos avaliados pelo paciente. Os instrumentos PRO utilizam um método bem definido para a administração, os dados são coletados utilizando-se um formato padrão e a análise da pontuação e interpretação de resultados deve ser validada na população do estudo. Em geral, os pesquisadores são aconselhados a usar instrumentos preexistentes para medir os PRO (em vez de criar um novo), pois o desenvolvimento apropriado de um instrumento requer um tempo significativo, recursos, testes e validação, antes da aplicação.[6] Saber se o instrumento escolhido foi validado na população de interesse também é essencial ao se interpretar os resultados e isso deveria ser questionado durante a leitura de um relatório PRO.

Apesar de os PRO representarem um resultado útil, informativo e importante, eles são difíceis de serem medidos precisamente e podem ser controversos. Por exemplo, há frequentemente uma incoerência entre o que os clínicos e os pacientes acreditam ser uma QVRS baixa associada a uma condição crônica. Quando os pacientes realmente vivenciam uma condição de saúde crônica que parece intolerável, eles podem mudar seu sistema de referência e também há um nível de adaptação do paciente que é difícil de quantificar. Por exemplo, a qualidade de vida de um paciente recém-cadeirante comparada com um que esteve na cadeira de rodas por alguns anos pode ser drasticamente diferente – a primeira pode ser bem baixa, enquanto a outra pode ser mais alta do que o esperado. Parte da dificuldade é que os PRO são mais subjetivos e apresentam resultados menos tangíveis do que a mortalidade ou a readmissão. Entretanto, a incorporação destas medidas à avaliação dos resultados é muito importante para o aconselhamento de futuros pacientes.

Utilização de Recursos

A utilização de recursos refere-se ao uso de serviços de saúde relacionados com a intervenção. No contexto de assistência médica cirúrgica, isso incluiu a utilização de recursos hospitalares – período de estada, readmissão hospitalar, uso por pacientes de ambulatório, farmácia, equipamento médico durável (p. ex., cadeiras de rodas e oxigênio) serviços e uso de salas de emergência. Definir um critério para a utilização adequada é desafiador, e a média de uso é muitas vezes considerada um ponto de referência. A utilização excessiva de recursos, quando comparada com a média, é considerada um resultado inferior e normalmente está associada a alguma forma de complicação. Pode ser um desafio determinar quanta utilização de recursos está relacionada com a intervenção ou o procedimento de estudo e quanta é atribuída às condições clínicas de base de um paciente (p. ex., doenças crônicas, reações adversas) e fatores não clínicos (p. ex., nível de suporte social do paciente, preferência do paciente pela assistência no hospital ou fora dele, condições do plano de saúde evitando o uso de atendimento de enfermagem domiciliar). Por exemplo, um investigador poderia usar os dados do sistema americano de seguros de saúde – Medicare – para estudar a readmissão, após uma ressecção pancreática para tratamento de um câncer. Apesar de os eventos de readmissão serem facilmente identificados, não é possível saber se a readmissão foi planejada (pela administração de quimioterapia) ou não planejada (por causa de uma complicação).

A linha cronológica escolhida para avaliar a utilização da assistência médica também é crítica. Somente a medição imediata da utilização da assistência médica associada a um teste diagnóstico diminuiria o impacto negativo no processo de futuros diagnósticos e de assistência terapêutica. Limitar a avaliação a curtos períodos pode fazer com que implicações futuras potencialmente importantes para a vida de um paciente sejam perdidas. Por exemplo, apesar de a qualidade e o uso de estudos de imagem de alta resolução (p. ex., tomografia computadorizada [TC]) terem aumentado, o número de incidentalomas identificados (p. ex., lesões na adrenal, no pulmão ou no fígado, pequenas demais para serem diagnosticadas corretamente por imagem) tem crescido simultaneamente. Se um investigador quisesse descrever o impacto de uma TC como uma modalidade de mapeamento de câncer somente medindo um único estudo de mapeamento falharia em capturar o efeito negativo causado por estudos de

acompanhamento caros e/ou biópsias para avaliar mais incidentalomas.

Custos

Os preços são a quantidade de dinheiro cobrado pelos serviços de saúde e suprimentos. Por comparação, os custos são a quantidade real de dinheiro necessária para prestação da assistência médica. Diferenciar os dois é crítico, pois estudos sobre economia da saúde deveriam ter por objetivo caracterizar os custos da assistência médica. A maioria dos dados utilizados por análises de economia da saúde fornece informações sobre os preços da assistência médica. Se os preços forem avaliados em vez dos custos, uma intervenção ou estratégia de administração pareceria mais cara do que realmente é. Ao ler a seção de métodos de um estudo como este, o leitor crítico deve procurar por pontos importantes. Em primeiro lugar, os investigadores deveriam descrever como e se converteram os preços em custos, geralmente utilizando uma proporção de preço em relação ao custo. Em segundo lugar, os custos deveriam ser descontados (tipicamente, de 3% a 5%) para justificar o fato de que um dólar hoje valerá menos do que um dólar no futuro. Por fim, estudos que duram por anos deveriam ajustar-se à inflação.

A relação percebida entre a utilização da assistência médica e os custos depende da perspectiva (p. ex., paciente, provedor, hospital, pagador ou sociedade) escolhida pelo investigador. Um hospital pode receber reembolso de uma quantidade preestabelecida para realizar um procedimento e de toda assistência médica dada ao paciente associada a esta operação nos próximos 90 dias subsequentes. Se o paciente sofrer alguma complicação e necessitar de múltiplas visitas clínicas para lidar com tal complicação, esta utilização da assistência médica pode ser vista como um resultado fraco da perspectiva do paciente, do cirurgião, do hospital ou da clínica. Entretanto, neste cenário, da perspectiva do pagante, o custo de todas as complicações relacionadas com a assistência dentro de 90 dias da operação seria irrelevante, pois ele não teria de pagar mais por isso. Como alternativa, alguns tipos de hospitais (acesso crítico) podem receber um reembolso maior pela prestação de um serviço de assistência médica mais completo; por isso, o aumento da utilização pode não ser um resultado adverso para um dado hospital ou cirurgião, mesmo que o seja para o sistema de saúde como um todo. A perspectiva do estudo irá definir quais custos necessitam ser determinados e incluídos na análise. Por exemplo, enquanto uma perspectiva social incluiria os custos da assistência, bem como os custos monetários diretos e indiretos associados à assistência (p. ex., despesas com viagem e embarque, produtividade perdida no trabalho, despesas com o cuidador), a perspectiva de um hospital seria mais seletiva, não considerando as despesas com as quais o paciente arcou, mas certamente incluiria se a prestação de assistência médica é coberta por um pagamento global ao hospital.

Há muitos métodos diferentes para fazer análises comparativas de economia de saúde. Todos os métodos consideram os custos da assistência médica em termos de dólares, mas diferem em termos de como os benefícios de saúde são quantificados. Uma análise de custo-benefício quantifica os benefícios de saúde em termos de dólares. Embora seja simples comparar e interpretar tais resultados, o grande desafio dessa abordagem é estabelecer um valor em dólares para uma vida ou um resultado de saúde específico. Uma análise de custo-benefício quantifica os benefícios da saúde em termos de anos de vida ajustados à qualidade (QALY, do inglês, *quality-adjusted life-years*). As utilidades são uma medida da qualidade de vida geral, geralmente dimensionadas entre 0 e 1, com 1 sendo saúde perfeita, e são determinadas utilizando-se uma escala analógica visual, a mudança de tempo ou técnicas de risco padrão.[7] Os utilitários são multiplicados pelo tempo de sobrevida para determinar os QALY. Quando este resultado métrico é avaliado como um custo/QALY, fica facilmente comparável entre as intervenções. Uma intervenção com um custo associado ao custo/QALY de US$50,000 ou menos, tem sido normalmente considerada custo-eficaz. Na lei original do sistema americano de seguros de saúde – Medicare – que inclui a diálise como um tratamento que tem cobertura pública, US$50,000 foi determinado como o custo da diálise. Entretanto, há debates em curso sobre a validade desta métrica, e uma média de custos/QALY de US$20,000 a US$100,000 foi proposta como valor mais razoável.[8] Análises de custo-efetividade medem os benefícios de saúde em termos de um resultado métrico chamado razão de custo-efetividade incremental (ICER, do inglês, *incremental cost-effectiveness ratio*), que é a diferença de custos entre duas opções terapêuticas concorrentes dividida pela diferença no resultado terapêutico. Se a ICER comparando um tratamento com um padrão revelar que é este mais caro e menos eficaz, será considerado como não favorável, enquanto um tratamento menos caro e mais eficaz é favorável. As circunstâncias em que uma intervenção é mais cara e eficaz ou mais barata e eficaz representam um equilíbrio (*trade-off*).

Desfechos Substitutos

O interesse pelos desfechos substitutos emergiu em virtude de os resultados clínicos definitivos poderem ser difíceis de avaliar devido à raridade da obtenção de um desfecho clínico esperado, ao custo da verificação ou a um longo prazo de desenvolvimento. Os desfechos substitutos são comumente utilizados em estudos de novas intervenções farmacêuticas quando a coleta de dados eficientes sobre o efeito do tratamento é essencial para inserir o produto no mercado rapidamente.[9] Os verdadeiros benefícios clínicos de uma intervenção podem levar tempo para serem reconhecidos e isso pode ser desejável, a fim de se identificar um resultado intermediário que poderia servir como um substituto para o real efeito clínico. Infelizmente, o problema de se usar desfechos substitutos é que uma intervenção pode influenciar um resultado por meio de várias maneiras, mesmo que de modo involuntário e imprevisto.

Um exemplo clássico que ilustra os perigos de se usar desfechos substitutos foi o Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (Estudo de Supressão de Arritmia Cardíaca).[10] Este estudo conjeturou que a incidência de morte cardíaca súbita poderia ser reduzida através da administração de flecainida ou encainida. Tais drogas tornaram-se populares, pois elas haviam sido feitas para reduzir a taxa de ectopia ventricular, um desvio de ritmo comum que se acreditava causar morte cardíaca súbita. Apesar de estas drogas terem mostrado redução de ectopia ventricular, quando a taxa de mortalidade (um desfecho clínico não substituto) foi medida neste estudo, a administração das drogas resultou em um crescimento três vezes maior na taxa de morte. A supressão da ectopia ventricular foi então um desfecho fraco para o impacto clínico esperado (aumento de sobrevida) de tais agentes.

Ao avaliar um estudo, o leitor deve não só perguntar se o resultado obtido pode responder à pergunta da pesquisa, mas também se tal resultado é um desfecho clínico significativo ou meramente um desfecho medido facilmente. Os critérios para se avaliar um desfecho substituto foram propostos – o desfecho substituto deveria ser correlacionado com o desfecho clínico de interesse e capturar o efeito concreto da intervenção sobre o desfecho de interesse por completo.[9] Por exemplo, para o câncer de cólon no estádio III, houve interesse em usar quimioterapia adjuvante para aumentar a taxa de sobrevida. A sobrevida livre de doença foi proposta como um substituto para a sobrevida geral. Claramente, estes dois desfechos estão correlacionados, satisfazendo o primeiro critério. Por meio de metanálise, a quimioterapia adjuvante resultou em melhora relativa similar em ambas as sobrevidas, livre de doença ou geral. [9] Em outras palavras, a sobrevida livre de doença capturou o efeito concreto da quimioterapia adjuvante para o câncer de cólon no estádio III por completo, sugerindo que este possa ser um substituto válido para avaliar o benefício de sobrevida geral. A menos que um resultado substituto escolhido tenha sido validado e verificado em outros estudos cirúrgicos, os resultados e conclusões devem ser interpretados com cuidado.

Qual é o projeto de estudo?

Vários projetos de estudo são comumente utilizados em pesquisas cirúrgicas. A seleção de um projeto de estudo apropriado depende do estudo em questão ou do objetivo dele e da disponibilidade de recursos para se conduzir a pesquisa. O leitor informado deveria certificar-se de que os pesquisadores utilizaram um projeto de estudo aceitável para abordar a pesquisa em questão.

Estudos Controlados Randomizados

Estudos controlados randomizados (ECR) fornecem o nível mais alto de evidências que sustentam a causalidade – uma intervenção leva a melhores resultados quando comparada com a outra – ou não inferioridade (ver adiante). Se a randomização for realizada corretamente, as variáveis que poderiam tendenciar os resultados ou agir como fatores de confusão devem ser distribuídas igualmente entre os grupos, resultando nas principais vantagens de um ECR. Isto é, resultados entre dois ou mais grupos podem ser comparados sem a influência destes fatores de confusão medidos ou não, e a causalidade pode ser estabelecida de forma mais definida. No entanto, conduzir um ECR é desafiador, por causa das questões associadas à retenção e à competência do assunto, da natureza às vezes complexa das intervenções cirúrgicas, dos custos significativos de pesquisa e dos problemas relacionados com os ambientes excepcionais em que os ECR são geralmente realizados. O efeito do último tópico influencia em quanto os resultados do estudo podem ser generalizados a ambientes de prática clínica de rotina. A fim de aumentar a qualidade e a transparência dos ECR, muitos periódicos agora exigem registro *on-line* dos estudos na International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) para que as perguntas de pesquisa, a população de estudo e o plano analítico sejam detalhados antes de o estudo começar, bem

como para exigir o cumprimento de padrões mínimos baseados nas diretrizes dos Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).[11–13] As diretrizes dos CONSORT exigem que os detalhes sobre várias questões metodológicas pertinentes à conduta dos ECR (p. ex., randomização, cegamento, intenção de tratar) sejam incluídos no manuscrito final.

Em um ECR, os indivíduos são escolhidos aleatoriamente para um grupo de intervenção, onde eles recebem uma intervenção experimental (um dado estudo pode randomizar uma ou mais intervenções), ou para um grupo-controle, onde eles recebem uma alternativa controlada mensurável (placebo ou uma forma de terapia padrão existente). Então, os indivíduos são acompanhados a fim de medir a ocorrência do(s) resultado(s) esperado(s). A randomização bem- sucedida elimina as diferenças sistêmicas em variáveis de confusão em potencial entre os grupos de estudo. Os indivíduos (simples-cego) e, em alguns casos, os pesquisadores (duplo-cegos) podem estar ocultados em relação a qual intervenção de estudo os indivíduos estão inseridos. A ocultação dos indivíduos do estudo serve para mitigar a influência do efeito placebo, enquanto ocultar os pesquisadores reduz o risco de tendenciosidade da prestação de assistência médica diferencial e da avaliação dos resultados entre os grupos de estudo.

Uma questão analítica importante dos ECR é a intensão de tratar (IT). Quando uma análise é conduzida de acordo com o princípio da IT, comparações de resultado entre grupos-controle e de tratamento são baseadas na randomização inicial e desconsideram qualquer transição – isto é, os indivíduos que foram aleatorizados ao controle, mas receberam o estudo de intervenção, ou os que foram atribuídos a uma intervenção, mas receberam o controle. Se as abordagens analíticas forem usadas em vez da IT, os benefícios da aleatorização serão perdidos. Sem realizar a análise baseada na aleatorização inicial, a falta das diferenças sistêmicas nas características dos pacientes (variáveis de confusão) não pode ser garantida. Por exemplo, um investigador que é um defensor de uma intervenção pode preferir que somente os pacientes em um ECR, que realmente se submeteram a este procedimento, sejam incluídos na análise (conhecida como uma análise por protocolo, de acordo com o protocolo), excluindo aqueles que foram randomizados para o tratamento, mas que passaram para o grupo-controle. Entretanto, a análise IT é essencial, porque permite que os cirurgiões e pacientes discutam se a escolha pela intervenção é a melhor para aquele paciente específico. No momento de uma decisão de assistência médica (se o paciente aceitar o procedimento ou não), nem o paciente nem o cirurgião sabem se o paciente estará apto a completar a intervenção ou estratégia ou se irá optar por uma abordagem mais convencional, talvez por causa da inabilidade do paciente em tolerar o procedimento. A IT cria uma abordagem baseada em evidência para informar aos pacientes sobre como a intervenção se compara no momento em que a decisão está sendo tomada, pois a IT incorpora todos os fatores que afetam esta decisão.

Se duas intervenções forem comparadas utilizando-se um projeto de superioridade, no qual a hipótese é de que uma terapia é melhor do que nenhuma e que uma diferença estatisticamente significativa não foi identificada, o leitor poder ficar tentado a concluir que as duas terapias são equivalentes em termos de resultado. No entanto, é importante entender que a falta de evidências não é o mesmo que ter evidências de falta. Em outras palavras, não encontrar uma diferença estatisticamente significativa (a falta de evidência) não exclui a possibilidade de que uma intervenção seja, clínica e/ou significativamente, pior do que outra (evidência de falta). Os ECR de não inferioridade são casos especiais em que a hipótese é de que as intervenções concorrentes têm resultados equivalentes (*i.e.,* nenhuma diferença de resultado entre as terapias). É matematicamente impossível projetar um estudo com poder suficiente para provar que não há diferenças nos resultados. Em vez disso, os pesquisadores especificam *a priori* a diferença mínima de resultado que seria clinicamente importante. A análise é projetada então para determinar se as diferenças nos resultados são maiores do que essa diferença minimamente importante. Apesar de projetos de não inferioridade terem valor claro na pesquisa cirúrgica, eles são incomuns. Se comparados com projetos de superioridade, em que a diferença hipotética no resultado é relativamente grande, uma vasta inscrição de pacientes é necessária para impulsionar os estudos de não inferioridade a testar de forma adequada, que é geralmente uma diferença hipotética bem menor.

Um exemplo de ECR de não inferioridade foi um estudo conduzido pelo Clinical Outcomes Surgical Therapy Study Group (Grupos de Estudo de Terapia Cirúrgica de Resultados Clínicos) avaliando se a rececção minimamente invasiva no cólon fornecia resultados oncológicos equivalentes se comparados com a ressecção convencional.[14] Antes do estudo, os pesquisadores determinaram que um risco maior de recorrência de tumor de 23% no grupo da laparoscopia seria clinicamente importante. Os resultados do estudo não apresentaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as taxas de recorrência da ressecção laparoscópica e aberta e também concluíram que a primeira tinha um risco não maior do que 17%, representando um limite superior do intervalo de confiança. Já que o intervalo de confiança de 95% não incluiu o que foi determinado como uma diferença clinicamente significativa (23%), os pesquisadores

concluíram de forma segura que estas duas intervenções são equivalentes.

Os ECR não são ideais para todas as perguntas de pesquisa. Por exemplo, um ECR seria eficaz para avaliar eventos de segurança raros ou para tratar de questões sobre a efetividade de uma intervenção aplicável a diferentes populações de pacientes e ambientes de prática. O ECR pragmático é uma metodologia emergente que aproveita os benefícios da aleatorização, mas que também é responsável por ambientes de prática e instalações diferentes.

Metanálise

Qualquer estudo pode ser desqualificado para responder a uma pergunta de pesquisa. A metanálise é uma técnica que reúne dados publicados disponíveis, em um esforço de aumentar o poder estatístico de uma análise. A metanálise não se aplica somente aos dados do ECR, mas também pode ser usada para reunir resultados de estudos observacionais. Similar aos critérios da CONSORT para estudos randomizados, os manuais do QUOROM (Quality of Reporting of Meta-Analyses)[15] e da MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology)[16] foram desenvolvidos para garantir a qualidade e a validade dos resultados obtidos por meio da metanálise. Estes fatores deveriam ser considerados durante a avaliação da qualidade das evidências fornecidas por uma análise reunida.

Independentemente do tipo de dados reunidos, em todos os casos, uma consideração importante na avaliação da metanálise é a homogeneidade dos estudos reunidos. Se os estudos incluídos avaliassem desfechos similares, populações de pacientes e grupos de comparação, utilizando definições similares de variáveis e métodos de determinação de resultados, então os resultados reunidos poderiam ser informativos. A heterogeneidade significativa indica maior variação nos resultados de estudo do que a probabilidade por si só pode explicar, um sinal de que os projetos ou resultados dos estudos incluídos podem não ser compatíveis e não deveriam ser reunidos. Isto é uma preocupação especial quando os dados observacionais forem agregados, pois estes estudos tendem a ter menos controle de variabilidade e controle mínimo de fatores de confusão e de viés.

Como um exemplo, vários estudos randomizados foram conduzidos para determinar se a terapia guiada por metas conseguiu otimizar a perfusão do intestino e a entrega de oxigênio, diminuindo, assim, a incidência de complicações gastrointestinais depois de uma cirurgia não cardíaca. A maioria dos estudos individuais favorecia a terapia guiada, mas possivelmente por causa da pequena quantidade de amostras (N = 33 para 138 indivíduos nos estudos publicados), muitos não conseguiram demonstrar um benefício estatisticamente significativo. Uma metanálise incluindo 16 destes estudos (N = 1079) demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 58% nas chances de complicações gastrointestinais como um resultado da terapia guiada.[17] E, de importante, não houve heterogeneidade estatística ou inconsistência detectada em nenhuma das análises.

Estudo de Coorte

O estudo de coorte segue, prospectiva e retrospectivamente, grupos de pacientes randomizados com o tempo, para determinar se o evento clínico ou resultado ocorrem com maior ou menor frequência. Se o objetivo do estudo for descritivo em essência, é razoável descrever resultados não ajustados ou resultados ajustados para fatores de confusão em potencial. Entretanto, comparações não ajustadas são prováveis de serem tendenciosas se houver razões não aleatórias no porquê de os pacientes estarem em um grupo ou outro, um problema comum. As vantagens dos estudos de coorte são a habilidade de estimar a incidência (ou taxa) de ambas as exposições e dos resultados, avaliar múltiplos resultados simultaneamente e estudar exposições raras. Os estudos de coorte não são eficientes para avaliar resultados raros ou que ocorrem muito tempo após a exposição.

Por exemplo, em uma análise secundária dos dados do estudo PREVENTION VI, as diferenças de resultado entre pacientes que se submeteram a endoscopia *versus* exérese de veia safena durante o enxerto de ponte de safena foram avaliadas.[18] Após o ajuste para fatores de confusão potenciais, os autores concluíram que as taxas de mortalidade e os dois desfechos compostos foram estatisticamente maiores entre os pacientes do grupo da endoscopia. Este estudo ressalta duas vantagens do projeto de coorte – ele permitiu obter uma estimativa da taxa de eventos adversos associada às intervenções concorrentes e à avaliação simultânea de múltiplos resultados.

Caso-controle

Estudos de caso-controle comparam a frequência de exposições entre pacientes que obtiveram ou não um resultado de interesse. Estes estudos são iniciados pela inscrição de indivíduos com ou sem o resultado de interesse e, então, vasculham o passado em busca de diferenças na exposição dos indivíduos para fatores de risco em potencial. Os projetos de caso-controle não são usados com muita frequência na literatura cirúrgica. No entanto, um exemplo envolveu uma avaliação dos fatores de risco associados a corpos estranhos retidos após a cirurgia.[19] Os pesquisadores revisaram os registros de todos os pacientes que apresentaram queixas ou relataram incidentes relacionados com a má prática (N = 54). Cada caso foi comparado com quatro pacientes-controle (N = 235) que não apresentaram tais queixas. Os fatores de risco para corpos estranhos retidos incluíram cirurgias de emergência, mudança inesperada na operação e índice de massa corporal. Este estudo salientou duas vantagens do projeto de caso-controle, a habilidade de avaliar os fatores de risco em resultados raros e de avaliar múltiplos fatores de risco simultaneamente.

Os estudos de caso-controle são, às vezes, confundidos com os estudos de coorte, talvez por causa da dificuldade em relação ao entendimento do caso e do controle no contexto de pesquisa. Em serviços de saúde e pesquisas epidemiológicas, um caso refere-se a um indivíduo que vivenciou um resultado de interesse, ao passo que um controle refere-se a um paciente que não vivenciou tal resultado. Todos os pacientes que tiveram o resultado deveriam ser incluídos em um estudo de caso-controle, principalmente se tal resultado for raro. É necessário fazer amostragem de todos os que não tiveram o resultado, pois não há benefício estatístico em incluir mais do que quatro controles para cada caso. Por causa da maneira em que os indivíduos foram incluídos na amostragem em um estudo de caso-controle, não é possível estimar a frequência da exposição na população em geral dos estudos de caso-controle. As vantagens do projeto de caso-controle incluem a eficiência em avaliar resultados raros ou resultados que surgiram muito tempo depois da exposição e a habilidade de avaliar múltiplas exposições simultaneamente. Quando a medição de uma exposição é dispendiosa e demorada (p. ex., análises laboratoriais caras, entrevistas detalhadas), o projeto de caso-controle pode ser uma maneira muito mais eficiente de se utilizar os recursos.

Relatos de Caso e Séries de Caso

Relatos de caso e séries de caso mostram um ou mais pacientes tratados por um único cirurgião ou grupo de cirurgiões em apenas uma instituição. Um relato de caso tem por objetivo ressaltar um procedimento ou evento incomum ou inesperado, enquanto séries de casos demonstram que tais eventos podem acontecer mais de uma vez. Um benefício destes estudos é que podem revelar um benefício potencialmente não reconhecido ou efeito adverso de terapia cirúrgica e podem gerar novas hipóteses, provocando avaliações científicas mais rigorosas. A prostatectomia radical laparoscópica é uma abordagem estabelecida para o tratamento de câncer localizado na próstata, e de acordo com os relatos oferece benefício oncológico equivalente à ressecção por via aberta. Entretanto, desde 1994, cirurgiões relataram 14 casos totais de desenvolvimento de tumores recorrentes, ressaltando um risco raro, porém potencialmente sério, de uma abordagem minimamente invasiva para a prostatectomia.[20] Estes estudos são distintos das investigações de coorte, pois não há comparação entre estratégias ou intervenções concorrentes.

Qual é a fonte de dados?

Os dados podem ser coletados prospectiva ou retrospectivamente. Dados prospectivos são vantajosos, pois os pesquisadores podem coletar informações sobre variáveis de interesse, já que eles estão relacionados com a pesquisa em questão. Dados prospectivos são vantajosos, pois são facilmente encontrados e geralmente sem custos, apesar de provavelmente incluírem um número limitado de variáveis que possam não ser pertinentes para o estudo em questão. Os dados estão disponíveis em uma variedade de fontes. Uma sinopse das principais vantagens, limitações e exemplos de cada fonte de dados foi apresentada na Tabela 9-1.

Tabela 9-1

Fontes de Dados sobre Resultados de Pesquisa de Serviço de Saúde

FONTE DE DADOS	VANTAGENS	DESVANTAGENS	EXEMPLO
Registros médicos	Fáceis de fazer; úteis como exercício gerador de hipóteses	Perda de dados; demorados; inabilidade de medir certas informações (p. ex., intensão); valor científico limitado	Relatos de caso e séries de caso
Administrativo	Grandes números; dados reais; frequentemente generalizável; fácil de obter; financeiramente acessível	Variáveis clínicas limitadas; dados de faturamento coletados, não pesquisa	Medicare; conjuntos de dados no estado de descarga
Registro	Geralmente contém dados clínicos; dados reais baseados na população não restritos a centros terciários e de referência	Perda de dados; somente dados transversais das intervenções	SEER, National Cancer Database
Conjuntos de dados ligados	Como o registro; fonte de dados mais rica do que os registros ou administrativos; permite a avaliação longitudinal de episódios de assistência médica	Perda de dados; inabilidade de capturar a terapia de intensão	Medicare-SEER
Melhora de qualidade	Dados coletados prospectivamente; ricos em dados de pacientes clínicos, laboratoriais e demográficos	Super-representação de centros terciários e de referência; somente uma amostra aleatória de pacientes, não abrangentes	National Surgical Quality Improvement Project (Projeto de Melhora de Qualidade Cirúrgica Nacional); Society of Thoracic Surgeons Database (Banco de dados da Sociedade de Cirurgiões Torácicos)
Pesquisas nacionais	Amostragem nacional; 2,5 dados de diagnósticos longitudinais por ano e dados de reclamações de assistência de saúde	Podem super-representar certos grupos raciais na pesquisa de amostragem	Pesquisa de painel de gastos médicos

Há questões não analíticas importantes o suficiente para se levar em consideração?

Fatores de Confusão

Uma das questões mais importantes a serem consideradas na avaliação e condução de pesquisas de resultados utilizando-se dados observacionais são os fatores de confusão. Um fator de confusão é uma variável medida ou não, associada à exposição de interesse e ao resultado. Esta relação dupla pode influenciar o grau e a direção de, ou até mitigar completamente, uma associação observada entre a exposição e o resultado. Como exemplo, considere um estudo hipotético que tem por objetivo determinar se há associação entre a situação do seguro e a sobrevida em longo prazo entre pacientes com câncer de cólon ressecado. Os resultados demonstram uma taxa significativamente menor de sobrevida entre os pacientes segurados, se comparados com os pacientes não segurados. Entretanto, os autores não mediram e, portanto, não ajustaram de acordo com o estádio do câncer, um conhecido e forte determinante da sobrevida em longo prazo. Também, os pacientes não segurados podem apresentar câncer em estádio mais tardio, por causa do acesso limitado à assistência médica. Sem controlar a maior proporção de pacientes com câncer em estádio mais avançado nos grupos não segurados, os resultados seriam tendenciosos, então os não segurados passariam uma impressão de resultados piores do que realmente eles têm, por causa da maior proporção de pacientes em estádio tardio no grupo. Um relatório abrangente sobre o direcionamento dos vieses resultando em fatores confundidores está disponível.[21]

Os autores de estudos observacionais deveriam apresentar adequadamente os fatores de confusão de duas maneiras, analiticamente e em suas discussões sobre as limitações dos estudos. As regressões multivariáveis, o escore de propensão e as análises variáveis de instrumento são todos métodos analíticos de apresentar fatores de confusão utilizando variáveis de medida. Para variáveis que não foram medidas ou que não podem ser medidas, os autores do estudo deveriam elencar tais variáveis e discutir a direção potencial e magnitude da tendenciosidade que poderia resultar delas.

Generalização

A generalização refere-se à habilidade de extrair informações de estudos de pesquisa e aplicar reprodutibilidade na comunidade em geral. Por exemplo, os ECR são conduzidos em uma instalação altamente controlada, com critérios de inclusão e exclusão restritos, pessoal especializado para avaliar o seguimento e a aderência aos protocolos, e geralmente em centros médicos acadêmicos ou terciários.

Apesar de os ECR fornecerem o mais alto nível de evidências sobre a eficácia de intervenções recorrentes, o ambiente em que são feitos pode limitar a habilidade de outros provedores de produzir a prestação de assistência de saúde e os resultados em uma instalação de não pesquisa. No entanto, a generalização também pode ser um problema em estudos observacionais. Por exemplo, os dados da Medicare são limitados a pacientes antigos e inativos. Assim, padrões de prática e resultados entre os pacientes da Medicare podem ou não ser generalizáveis para os pacientes que não são da Medicare. Os leitores críticos deveriam levar em consideração, porque padrões e resultados de assistência de saúde descritos nos estudos de pesquisa podem não ser reproduzíveis em um âmbito mais amplo da comunidade de prática da medicina.

Determinando a Causalidade por Meio de Dados Observacionais

Os dados observacionais podem revelar associações entre exposições (*i.e.*, terapias concorrentes) e resultados. Os pesquisadores objetivavam inferir uma relação causal entre as exposições e resultados baseados em tais associações. Um critério para deduzir a causalidade é que a exposição deve acontecer antes do resultado. Caso contrário, a exposição não pode obviamente levar ao resultado. A associação e a relação hipotética causal também devem ser biologicamente (clinicamente) plausíveis. Finalmente, a magnitude da associação entre a exposição e o resultado deve ser grande e, se houver graus variáveis de exposição, deveria haver magnitudes variáveis de associação entre exposição e resultado (p. ex., relação dose-resposta).Tomem cuidado com estudos observacionais em que a conclusão mostre que A causa B. Nota-se que tais estudos podem ser geradores de hipóteses e podem mostrar associações claras, mas que A causa B não se pode provar sem um teste prospectivo realizado adequadamente.

Como os dados foram analisados?

A análise estatística de qualquer estudo deve derivar dos objetivos do estudo, projeto e fonte de dados. Um entendimento de vários conceitos metodológicos servirá como base para revisar a literatura de forma crítica.

Tipos Variáveis e Estatísticas Descritivas

Definir o tipo de variável usado em um estudo é o primeiro passo para avaliar estatísticas descritivas e comparativas. A Tabela 9-2 mostra um resumo de estatísticas comparativas e descritivas normalmente utilizadas. Uma variável contínua é uma das que pode assumir um número infinito de valores. A idade e a extensão da internação são exemplos de uma variável contínua. As estatísticas descritivas são usadas para descrever a tendência central de variáveis contínuas. A média aritmética fornece uma boa estimativa de tendência central para dados (gaussianos ou em forma de sino) normalmente distribuídos. Se os dados estiverem distorcidos (distribuídos de forma anormal), a média será um estimador enviesado da tendência central. Nestes casos, a mediana ou a média geométrica fornecem uma estimativa melhor.

Tabela 9-2

Parâmetros Comumente Utilizados em Resultados Cirúrgicos e Pesquisas de Serviços de Saúde

TIPO DE VARIÁVEL	DETERMINAÇÃO	ESTATÍSTICA DESCRITIVA	MODELO DE REGRESSÃO MULTIVARIADO
Contínua	Meio, mediano	Teste-t ímpar; teste-t par para medidas repetidas ou ANOVA para dois ou mais grupos	Linear
Categórica	Proporção	χ^2 (qui- -quadrado)	Logístico
Tempo- -evento	Kaplan-Meier	*Log-rank*	Perigo de Cox

As variáveis categóricas têm valores discretos. A variável categórica mais simples é uma variável binária que só pode apresentar um entre dois valores, como sexo (homem, mulher [macho, fêmea]). As variáveis ordinais são variáveis categóricas ordenadas. O estádio do câncer é um clássico exemplo de uma variável categórica ordinal. As variáveis nominais são variáveis categóricas desordenadas, como uma corrida. As variáveis categóricas podem ser descritas em termos de proporções.

Variáveis de tempo-evento consistem em duas variáveis, uma variável contínua que mede o intervalo de

tempo, a partir de um ponto de partida (p. ex., data do diagnóstico ou terapia) até um evento de falha (p. ex., morte ou recorrência da doença) ou o fim do período de observação e uma variável binária, que indica se o evento de falha aconteceu. A sobrevida em longo prazo é um exemplo clássico de uma variável de tempo-evento. O método Kaplan-Meier é o meio mais comum de fornecer uma descrição de probabilidade de um evento acontecer em um determinado momento (p. ex., sobrevida de cinco anos). Este método leva em consideração que com o tempo, o número de pacientes que correm risco de um evento diminui; quando pacientes desistem de um estudo ou vivenciam o evento resultante, haverá progressivamente menos pacientes em risco de ter o resultado (um paciente que falece não pode falecer de novo). O método Kaplan-Meier pode superestimar o perigo de riscos concorrentes na instalação. Por exemplo, o tempo para reintervenção apresenta riscos concorrentes – o processo da doença pode evoluir, indicando uma reintervenção; com o tempo, uma contraindicação à reintervenção pode desenvolver-se ou pode ocorrer morte, assim o paciente não estará mais em perigo. Entretanto, existem métodos para evitar variáveis de tempo-evento no cenário de riscos concorrentes.[22]

Testes de Hipóteses

Os testes de hipóteses utilizam estatísticas comparativas ou analíticas para determinar se as diferenças observadas entre dois ou mais grupos são reais ou se são atribuídas ao acaso. O valor *P* é uma medida de estatística simplificada para testar hipóteses. Um nível de significância de 5% ($P = 0{,}05$) é amplamente usado para indicar uma conclusão estatisticamente significativa, apesar de este valor ser arbitrário. Um valor *P* é interpretado como a probabilidade em que a diferença observada em resultados entre grupos é o resultado do acaso (*i.e.*, a diferença não é realmente baseada no efeito da intervenção). Quanto menor o valor *P*, menos provável que a diferença possa representar uma conclusão falso-negativa. Como regra geral, quanto maior a diferença sendo comparada e quanto maior o tamanho da amostragem para uma dada comparação, menor o valor *P* e menos provável que a conclusão seja resultado do acaso por si só.

Dois tipos de erros podem ocorrer com testes de hipóteses. Um erro alfa (ou tipo I) ocorre quando se observa uma diferença nos resultados, mas ela não existe na realidade. Os leitores deveriam estar particularmente cientes do potencial deste tipo de erro em estudos que utilizam um banco de dados maior (p. ex., Medicare ou dados da National Inpatient Sample). Nestes casos, se a pergunta de pesquisa e a análise não tiverem sido estabelecidas com antecedência e inúmeros testes estatísticos forem realizados em muitos subgrupos variados (às vezes conhecido como *data mining*), a chance de encontrar um valor *P* que ative o limiar da significância é aumentado. Por exemplo, se um limiar da significância de 5% for considerado estatisticamente significativo, cinco de 100 testes estatísticos poderiam demonstrar uma conclusão estatisticamente significativa que seria atribuível somente às chances (uma conclusão falso-negativa). Isto exemplifica o problema com múltiplas comparações – realizando testes *post hoc* múltiplos (ou não preestabelecidos), procurando por diferenças em um ou mais resultados entre subgrupos de indivíduos de estudo. Se comparações múltiplas forem antecipadas, a correção Bonferroni (o valor *P* [no nível de significância do conjunto, como 0,05] dividido pelo número de comparações *post hoc* planejadas) é uma maneira simples e altamente conservativa de precaver-se contra erros tipo I. Um erro beta (ou tipo II) ocorre quando nenhuma diferença nos resultados é observada, mas ela na realidade existe (uma conclusão falso-negativa). Este tipo de erro ocorre quando um estudo não tem poder suficiente para detectar diferenças reais de resultados entre os grupos. O poder está diretamente relacionado com o tamanho da amostra e com o tamanho da diferença observada.

Para estudos menores, poderá haver situações em que os eventos de resultado zero sejam observados em um dos grupos de estudo. Neste caso, a "regra dos 3s" é útil para se obter o limite superior a 95% do intervalo de confiança: se *N* pacientes são observados e nenhum deles apresenta o resultado, o limite superior a 95% do intervalo de confiança (IC) da probabilidade do resultado vai de 0 a $3/N$. Um teste de hipótese também é possível examinando-se os IC. Um resumo das medidas da diferença entre os grupos é fornecido como uma proporção estimada (resultados no grupo de estudo divididos pelos resultados do grupo padrão ou de controle) ou como uma diferença absoluta, com um IC de 95%. O IC fornece uma estimativa da incerteza ao redor de um dado valor; um IC amplo indica falta de precisão, enquanto um intervalo modesto (pequeno) seria indicativo de uma incerteza mínima. Quando um resumo de medida é uma proporção, o IC inclusivo de 1,0 indica que não há nenhuma diferença de estatística nos resultados. Isto é, o IC demonstra que a diferença de grupo poderia realmente ter um valor de 1,0, indicando que os resultados em ambos os grupos poderiam ser similares. Se a medida de resumo é a diferença absoluta, o IC inclusivo de 0 indica que não há diferenças estatisticamente significativas.

A Tabela 9-2 fornece um resumo de testes estatísticos que são frequentemente usados nos testes de hipótese por tipo variável. O teste-t ímpar é usado para comparar dois grupos independentes que têm

varáveis de resultado contínuo. O teste-t par é usado para comparar dois grupos independentes que têm varáveis de resultado contínuo. Um exemplo de uma comparação de grupo dependente são as medições de pressão sanguínea serial na mesma pessoa. Uma análise de variância (ANOVA) é utilizada quando dois grupos ou mais são comparados com uma variável de resultado contínua. A estatística do qui-quadrado é usada com frequência para comparar as distribuições de dois ou mais grupos com variáveis de resultado categóricas. O teste exato de Fisher é mais apropriado para tais comparações quando o tamanho da amostra é pequeno. Um teste *log-rank* é usado para comparar dois grupos com as variáveis de resultado tempo-evento.

Análises Multivariáveis

Modelos de regressão multivariados estão entre os métodos usados mais comumente para avaliar a relação entre variáveis e resultados na falta da influência de outras variáveis medidas. A regressão linear é usada para avaliar a relação entre os fatores potencialmente associados a uma variável de resultado contínuo, como a duração da internação. Este modelo assume a variável de resultado normalmente distribuída. Infelizmente, nos desfechos da maioria dos serviços de saúde, como a duração da internação, a hipótese é normalmente violada. Para lidar com resultados anormais, uma "transformação" poderia ser usada para criar uma nova variável que mais se aproxime de uma distribuição normal – por exemplo, pegando o logaritmo da duração da internação. A medida do resumo obtida por uma regressão linear é uma diferença de risco.

A regressão logística é utilizada quando a variável de resultado é binária (p. ex., mortalidade operatória). As probabilidades e as chances, apesar de calculadas de modo diferente, são medidas de risco e são geralmente apresentadas em forma de uma proporção (as chances ou risco no grupo de estudo divididos pelo grupo-controle). Entender a diferença entre tais medidas é importante, pois as chances vão superestimar a probabilidade se o resultado ocorrer frequentemente na população. Quando o resultado é raro, as chances geralmente fornecem uma boa aproximação da probabilidade.

A regressão de risco proporcional de Cox é usada na avaliação do tempo para o desfecho dos eventos. O resumo de medida de risco fornecido por este modelo também é apresentado na forma de proporção. Um perigo refere-se simplesmente ao risco instantâneo de um evento a qualquer momento. A hipótese proporcional de perigos deve ser válida para interpretar os resultados deste tipo de regressão e requer que as diferenças em caso de um evento entre grupos permaneçam constantes com o tempo.

Análise de Escore de Propensão

A análise de escore de propensão é um método alternativo de ajuste de risco. Quando dois grupos estão sendo comparados, a regressão logística é utilizada para calcular o risco ou probabilidade de um dado indivíduo (ou propensão) de ter exposição de interesse (p. ex., cirurgia minimamente invasiva, se comparado com a cirurgia de via aberta). A probabilidade calculada de um indivíduo de receber tal terapia é o escore de propensão. Os resultados de interesse para pacientes com um escore de propensão similar podem ser, então, comparados sem ter de ser ajustados para outras variáveis. Indivíduos podem ser comparados com base em seu escore de propensão ou podem ser agrupados com base nos tercis, quartis ou quintis do escore. Estratificar indivíduos entre grupos discretos com base em seu escore de propensão é uma forma de ajustar o risco. Como alternativa para a estratificação, o escore de propensão pode ser usado como uma variável de ajuste em modelos de regressão.

As análises de escore de propensão agradam a muitos, pois parecem intuitivas; elas comparam resultados entre grupos que têm uma probabilidade similar de receber a terapia de interesse. Esta análise é frequentemente descrita como sendo um ECR, no sentido de que ele compara resultados entre grupos com mesma propensão de receber a terapia de interesse. Infelizmente, esta analogia geralmente leva as pessoas a acreditarem que análises de escore de propensão fornecem vantagens no ajuste de riscos, mais do que as técnicas de regressão multivariadas. No entanto, isto não é comprovado, pois a abordagem analítica não tem nenhum efeito sobre a questão da medição-chave, a habilidade de medir todos os fatores de confusão, inclusive os desconhecidos, utilizando-se dados observacionais. O leitor deveria estar ciente de três circunstâncias em que o uso de escore de propensão pode ser mais apropriado do que a progressão multivariada: (1) há muitos fatores de confusão que exigem ajustes, e o uso de técnicas de regressão tradicional poderia diminuir a força da análise; (2) não há interesse em promover associação entre os fatores de ajuste e resultado; e (3) a relação entre a exposição e propensão ao tratamento pode ser estimada mais adequadamente do que a relação entre a exposição e resultado.[23,24] De maneira diversa, os escores de propensão não são superiores a técnicas multivariadas, mas são simplesmente uma alternativa

adequada.

Análises Variáveis Instrumentais

As análises variáveis instrumentais são outro método de justificar os fatores de confusão e controlar a tendenciosidade. O princípio que influencia este tipo de análise é que há fatores de confusão não calculados ou imensuráveis que podem tendenciar os resultados do estudo. Já que estes fatores de confusão não podem ser determinados, eles também não podem ser controlados. Selecionar uma variável exógena ao assunto de estudo, uma que ele não possa controlar, que esteja fortemente associada à exposição, mas não associada ao resultado (exceto possivelmente através do caminho causal envolvendo a exposição) irá controlar todo e qualquer fator de confusão associado ao resultado e exposição de interesse.

Embora o uso de variáveis instrumentais possa ser extremamente útil para diminuir os fatores de confusão, há muitas limitações notórias das quais o leitor deve estar ciente. O melhor exemplo de uma variável instrumental é a randomização. Em um ECR, a randomização está fortemente associada à exposição do estudo, mas não está, de maneira nenhuma, associada ao resultado medido, exceto por meio da atribuição de randomização. Os melhores instrumentos são aqueles que agem como um substituto para a randomização. Entretanto, variáveis instrumentais bem selecionadas são muito raras em pesquisas cirúrgicas. Como resultado, se um instrumento mal selecionado (um que tenha correlação fraca com a exposição) for usado, a tendenciosidade pode ser realmente acentuada. Também não há nenhum método estatístico que permita ao investigador demonstrar claramente se o instrumento escolhido é um instrumento bom. É quão forte um argumento que o investigador faz a favor do instrumento escolhido que valida a escolha. Portanto, os leitores devem decidir se eles concordam com a escolha da variável instrumental e se eles acreditarão nos resultados. Uma publicação que avalia a associação entre a cateterização cardíaca e a mortalidade fornece uma boa demonstração do uso de uma variável instrumental quando comparado com outras técnicas comuns de ajuste de risco.[25]

Perda de Dados

A perda de dados é um problema comum em todos os tipos de estudo. Se o estudo for pequeno e o investigador ignorar (descartar) indivíduos, por causa da perda de dados, o estudo estará comprometido. De maneira mais importante, se dados estiverem faltando de maneira sistêmica (p. ex., relacionados com a exposição e o resultado), excluir indivíduos por perda de dados vai provavelmente tendenciar a análise. A perda de dados pode encaixar-se em três categorias com nomes desventurados – perdas completamente ao acaso (PCA), perdas ao acaso (PA) e perdas não aleatórias (PNA).

Os dados que são PCA são perdidos por motivos aleatórios, não relacionados com exposição, covariação e resultado. Um bom exemplo de como os PCA podem ocorrer é quando um assistente de pesquisa derruba acidentalmente um tubo de ensaio de sangue de um indivíduo de estudo. A razão dos dados perdidos não tem nada a ver com o tratamento que o paciente recebeu, resultados que possam vivenciar ou a orientação sexual, raça ou *status* social do paciente. Quando os dados são PA, os dados são perdidos por causa de outros valores medidos. Por exemplo, mulheres podem estar menos dispostas a fornecer informações relacionadas com seu peso. Assim, seria possível prever a probabilidade de perda de dados relacionados com peso com base na orientação sexual. Quando os dados são PNA, os dados são perdidos por causa de valores não mensurados. Por exemplo, um paciente pode não estar disposto a oferecer informações sobre seu salário, talvez porque ele considere-o como alto ou baixo demais. Neste caso, a razão da perda de dados sobre salário é o nível do salário por si só.

Infelizmente, é difícil estabelecer se os dados perdidos são PCA, PA ou PNA, e por isso os pesquisadores devem fazer suposições informadas. Se a perda de dados não varia em relação a fatores associados a salário, e os autores não estão cientes de nenhuma razão sistêmica para a perda de dados, seria razoável presumir PCA. Se a perda de dados ocorre mais frequentemente em certos grupos de pacientes, então pode-se presumir PA, apesar de a possibilidade de PNA não poder ser excluída. Se o investigador estiver ciente de PNA, não há nenhuma solução boa para se lidar com a perda de dados. Com a PCA e PA, há vários métodos para se lidar com a perda de dados, incluindo o método indicador de perda de dados (em que pontos de perda estejam codificados como uma categoria separada, em vez de perdida), bem como vários métodos de imputação. Entretanto, imputações múltiplas parecem introduzir menos tendência possível.[26] Por fim, com PCA, poderia-se conduzir uma análise caso-completo (*i.e.*, excluir indivíduos com perda de dados), mas à custa da força do estudo.

Dados Correlacionados

Dados correlacionados apresentam implicações ao fazer inferências estatísticas em estudos que realizam repetidas medições de um resultado durante um tempo (estudo longitudinal) e/ou examinam indivíduos que estão reunidos em um grupo. Vários pesquisadores estavam interessados em examinar diferenças com o tempo em QVRS entre homens e mulheres que se submeteram a enxerto de ponte de safena (EPS).[27] Questionários autoaplicáveis foram coletados em seis semanas, seis meses e um ano após o EPS. As mulheres tiveram pontuação mais baixa do que os homens em um ano, mas ambos os grupos melhoraram com o tempo, e a taxa de recuperação também foi similar. Os autores utilizaram modelos lineares generalizados para demonstrar a linha de base e correlações de acompanhamento. Em geral, os métodos usados para lidar com os dados correlacionados no contexto de medidas de resultados repetidos levam em consideração a variabilidade nos resultados de um indivíduo e entre indivíduos.

Por exemplo, o agrupamento refere-se à noção de que pacientes tratados pelo mesmo cirurgião e/ou no mesmo centro médico são passíveis de serem mais similares do que pacientes tratados por um cirurgião diferente. De modo similar, os cirurgiões que trabalham em um tipo de hospital específico são mais passíveis de serem parecidos do que outros cirurgiões/instituição que trabalham em um hospital diferente. Sob tais circunstâncias, os resultados de pacientes tratados por um cirurgião específico e um cirurgião que trabalha em um hospital específico têm mais probabilidade de serem parecidos (ou correlacionados). Por exemplo, os pesquisadores examinaram a relação entre volume e mortalidade operatória de um cirurgião para vários procedimentos diferentes, após ajustar as características dos pacientes e volume do hospital.[28] Esta análise envolvia três níveis de variáveis – aquelas relacionadas com os pacientes (idade, orientação sexual, comorbidade), cirurgiões (volume de procedimento) e hospitais (volume de procedimento). Para a maioria dos procedimentos, maior volume de cirurgiões estava associado a menores taxas ajustadas de mortalidade operatória. Os autores usaram um modelo estatístico especial (efeitos mistos binários) para demonstrar o agrupamento de pacientes com cirurgiões e o agrupamento de cirurgiões em hospitais.

A falha em representar dados relacionados na análise pode resultar em uma inferência conservadora (aceitando a hipótese nula de maneira inapropriada) ou anticonservadora (rejeitando a hipótese nula de maneira inapropriada). Por exemplo, foi mostrado que o ajuste de dados correlacionados atenua a significância da relação resultado-volume.[29] Em outras palavras, a falha em demonstrar o agrupamento pode resultar em uma inferência anticonservadora (p. ex., concluindo que uma relação de volume-resultado existe, quando não existe). Métodos estatísticos representando dados correlacionados podem incluir modelos de regressão hierárquicos, análise bayesiana ou ajuste de agrupamento. Uma discussão posterior sobre dados correlacionados, e o uso de métodos estatísticos associados vai além do âmbito deste capítulo. Os cirurgiões que leem literatura científica devem estar cientes das situações em que dados correlacionados podem existir e pesquisar como os autores escolheram lidar com a correlação.

Há considerações éticas?

Há duas questões éticas principais dignas de consideração ao se avaliar um estudo cirúrgico. Não é incomum que cirurgiões e pesquisadores sirvam como consultores para companhias farmacêuticas ou fabricantes de dispositivos. Tais associações podem afetar a objetividade de um pesquisador se, por exemplo, a hipótese de um estudo contemple o efeito do produto daquela companhia, constituindo um conflito de interesse. Estas considerações aproximam-se mais dos testes patrocinados por empresas. Ao ler um ECR sustentado pela corporação que produz uma droga ou dispositivo específico, devem-se ler os métodos, resultados e conclusões com um olhar crítico para garantir que qualquer influência em potencial por parte do patrocinador, não tenha afetado a validade do estudo. De modo similar, ao ler a conclusão, o leitor dever ter certeza de que as afirmações do pesquisador não tenham ultrapassado os resultados. Afirmações e conclusões devem estar substanciadas pelos resultados obtidos no estudo e não simplesmente estar baseadas nas crenças do pesquisador ou patrocinador. Além disso, é de responsabilidade de todos os pesquisadores revelar todas as associações por completo (para eles ou suas famílias) que poderiam ser possivelmente construídas como um conflito de interesses. Sem tais revelações, a objetividade e a validade de um dado estudo devem ser ainda mais bem averiguadas.

A segunda questão ética lida com a importância da avaliação de novas tecnologias. Como as inovações na assistência da saúde continuam a ser desenvolvidas, estas avaliações se tornarão um foco necessário dos estudos cirúrgicos. Os investigadores devem sempre considerar uma maneira de melhor conduzir tais estudos segura e eticamente. Infelizmente, no ambiente de assistência de saúde atual, a rápida adoção de

novos diagnósticos e procedimentos cirúrgicos frequentemente precede as evidências científicas que demonstram a segurança e eficácia (ou falta delas) da inovação. Há duas razões principais pelas quais as inovações alcançam o mercado de assistência médica antes das evidências confirmatórias:

1. Os ECR (o padrão-ouro para demonstrar a eficácia de uma intervenção) sofrem de baixo número de pacientes, custos e tempo.
2. Há uma falta de registros formais ou fontes de dados secundários para rastrear o uso e resultados, que pelo menos viabilizem as avaliações preliminares de segurança e efetividade.

Apesar de os dados administrativos (p. ex., Medicare) ou registros estabelecidos (p. ex., programa de Vigilância, Epidemiologia e Desfechos [SEER, do inglês, Surveillance, Epidemiology, and End Results]) poderem fornecer dados para tais avaliações, há frequentemente um atraso significativo entre o momento em que a inovação se torna amplamente disponível e o momento em que os dados estão acessíveis.

Recentemente, a Balliol Collaboration de metodologistas de pesquisa e *experts* de testes cirúrgicos desenvolveram uma estrutura para avaliar pesquisas cirúrgicas e inovação.[30] O modelo IDEAL (Inovação, Desenvolvimento, Exploração, Avaliação e estudos de Longo Prazo) foi proposto como uma maneira de guiar as questões éticas, reguladoras, metodológicas e de financiamento associadas a cada estádio da inovação cirúrgica (Tabela 9-3). Este modelo pode ser considerado uma estrutura e conjunto de padrões para assistências médicas futuras baseadas em evidências.

Tabela 9-3

Modelo IDEAL para Avaliar Inovações Cirúrgicas

PARÂMETRO	1: IDEIA	2A: DESENVOLVIMENTO	2B: EXPLORAÇÃO	3: AVALIAÇÃO	4: ESTUDO A LONGO PRAZO
Propósito	Prova de conceito	Desenvolvimento	Aprendizado	Avaliação	Vigilância
Número e tipos de pacientes	Dígito único; altamente selecionado	Poucos; selecionados	Muitos; podem expandir-se a misturados; indicação amplificadora	Muitos; indicações expandidas (bem definidas)	Todos elegíveis
Número e tipo de cirurgiões	Muito pouco; inovadores	Pouco; inovadores e alguns adotantes adiantados	Muitos; inovadores, adotantes adiantados, maioria precoce	Muitos; maioria precoce	Todos elegíveis
Saída	Descrição	Descrição	Medição; comparação	Comparação; informações completas de participantes de não ECR	Descrição; auditoria, variação regional: garantia de qualidade, ajuste de risco
Intervenção	Evoluindo; início do procedimento	Evoluindo; desenvolvimento de procedimento	Evoluindo; refinamento de procedimento; aprendizado com a comunidade	Estável	Estável
Método	Relatos de caso estruturados	Estudos de desenvolvimento prospectivos	Banco de dados de pesquisa; ECR explanatório ou de praticabilidade (teste de eficácia); baseado em doenças (diagnóstico)	ECR com ou sem adições, modificações; projetos alternativos	Registro; banco de dados de rotina (p. ex., SCOAP, STS,NSQIP); relatórios de casos raros
Desfechos	Prova de conceito; realização técnica; desastres, sucessos dramáticos	Segurança principalmente; sucesso técnico e de procedimento	Segurança; resultados clínicos (específicos e graduados); resultados a curto prazo; resultados centrados nos pacientes (relatados); resultado de praticabilidade	Resultados clínicos (específicos e graduados); resultados a médio e longo prazo; resultados centrados nos pacientes (relatados); custo-efetividade	Resultados em longo prazo de eventos raros; garantia de qualidade
Aprovação ética	Às vezes	Sim	Sim	Sim	Não

*IDEAL, I*deia, *d*esenvolvimento, *e*xploração, *a*valiação, estudo em *l*ongo prazo; *NSQIP*, National Surgical Quality Improvement Project; *SCOAP,* Surgical Care aon Outcomes Assessment Program; *STS,* Society of Thoracic Surgeons.

Adaptada de McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al: No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. Lancet 374: 1105–1112, 2009.

Conclusões

A prática cirúrgica que utilize a melhor evidência disponível é de responsabilidade de todos os cirurgiões.

Guiar as questões complexas sobre a evidência requer um entendimento dos componentes dos resultados e pesquisa de serviços de saúde. As questões apresentadas neste capítulo deveriam servir como um guia para examinar criticamente a literatura cirúrgica. Somente ao se tornar uma avaliadora mais crítica da literatura cirúrgica, a próxima geração de cirurgiões estará apta a abraçar a promessa de realizar cirurgias baseadas em evidência.

Leituras sugeridas

Bridges, J. F., Onukwugha, E., Mullins, C. D. Health care rationing by proxy: Cost-effectiveness analysis and the misuse of the $50,000 threshold in the US. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28:175–184. *O ponto de referência de US$50,000 por QVRS é frequentemente usado em avaliações de custo-efetividade. Este artigo fornece uma revisão excelente da precisão e adequação deste custo por QVRS métrico e inclui uma discussão de tempo em relação às pesquisas de custo-efetividade de assistência médica.*

Donders, A. R., van der Heijden, G. J., Stijnen, T., et al. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59:1087–1091. *A maioria dos estudos utiliza banco de dados que contém pontos de perda de dados, frequentemente para as variáveis potencialmente importantes. Portanto, entender como os valores perdidos podem tendenciar os resultados de um estudo e saber lidar com tais perdas é importante para estar apto a avaliar um estudo cirúrgico criticamente.*

Fleming, T. R. Surrogate end points and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)*. 2005; 24:67–78. *A seleção de desfechos apropriados é talvez a questão mais importante no projeto de qualquer estudo de pesquisa, principalmente os ECR. Este artigo fornece uma discussão completa sobre desfechos substitutos, estudos que utilizaram desfechos substitutos e como tais desfechos podem influenciar os resultados do estudo.*

McCulloch, P., Altman, D. G., Campbell, W. B., et al. No surgical innovation without evaluation: The IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009; 374:1105–1112. *Este artigo, bem como seus dois anexos, discute a importância de avaliar as novas tecnologias cirúrgicas e fornece uma estrutura que pode e deveria ser utilizada para a avaliação de tecnologias novas eatualizadas.*

Stukel, T. A., Fisher, E. S., Wennberg, D. E., et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: Effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA*. 2007; 297:278–285. *Este estudo fornece um bom exemplo, comparação e discussão de várias técnicas metodológicas comumente utilizadas na literatura cirúrgica.*

Referências bibliográficas

1. Flum, D. R., Morris, A., Koepsell, T., et al. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA*. 2001; 286:1748–1753.
2. Feinstein, A. R., Sosin, D. M., Wells, C. K. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985; 312:1604–1608.
3. Mountain, C. F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111:1710–1717.
4. Clark, D. A., Stinson, E. B., Griepp, R. B., et al. Cardiac transplantation in man. VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. *Ann Intern Med*. 1971; 75:15–21.
5. Crowley, J., Hu, M. Covariance analysis of heart transplant survival data. *JASA*. 1977; 72:27–36.
6. Patrick, D. L., Erickson, P. *Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation*. Oxford: Oxford University Press; 1993.

7. Neumann, P. J., Goldie, S. J., Weinstein, M. C. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health*. 2000; 21:587–611.
8. Bridges, J. F., Onukwugha, E., Mullins, C. D. Health care rationing by proxy: Cost-effectiveness analysis and the misuse of the $50,000 threshold in the US. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28:175–184.
9. Fleming, T. R. Surrogate end points and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)*. 2005; 24:67–78.
10. Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324:781–788.
11. Moher, D., Jones, A., Lepage, L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: A comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001; 285:1992–1995.
12. Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285:1987–1991.
13. Moher, D. CONSORT: An evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. Consolidated Standards of Reporting Trials. *JAMA*. 1998; 279:1489–1491.
14. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2050–2059.
15. Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999; 354:1896–1900.
16. Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283:2008–2012.
17. Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M., et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009; 103:637–646.
18. Lopes, R. D., Hafley, G. E., Allen, K. B., et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:235–244.
19. Gawande, A. A., Studdert, D. M., Orav, E. J., et al. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med*. 2003; 348:229–235.
20. Savage, S. J., Wingo, M. S., Hooper, H. B., et al. Pathologically confirmed port site metastasis after laparoscopic radical prostatectomy: Case report and literature review. *Urology*. 2007; 70:1222. [e1229-e1211].
21. Mehio-Sibai, A., Feinleib, M., Sibai, T. A., et al. A positive or a negative confounding variable? A simple teaching aid for clinicians and students. *Ann Epidemiol*. 2005; 15:421–423.
22. Blackstone, E. H., Lytle, B. W. Competing risks after coronary bypass surgery: The influence of death on reintervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119:1221–1230.
23. Joffe, M. M., Rosenbaum, P. R. Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol*. 1999; 150:327–333.
24. D'Agostino, R. B., Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998; 17:2265–2281.
25. Stukel, T. A., Fisher, E. S., Wennberg, D. E., et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: Effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA*. 2007; 297:278–285.
26. Donders, A. R., van der Heijden, G. J., Stijnen, T., et al. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59:1087–1091.
27. Lindquist, R., Dupuis, G., Terrin, M. L., et al. Comparison of health-related quality-of-life outcomes of men and women after coronary artery bypass surgery through 1 year: Findings from the POST CABG Biobehavioral Study. *Am Heart J*. 2003; 146:1038–1044.
28. Birkmeyer, J. D., Stukel, T. A., Siewers, A. E., et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003; 349:2117–2127.
29. Panageas, K. S., Schrag, D., Riedel, E., et al. The effect of clustering of outcomes on the association of procedure volume and surgical outcomes. *Ann Intern Med*. 2003; 139:658–665.
30. McCulloch, P., Altman, D. G., Campbell, W. B., et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009; 374:1105–1112.

CAPÍTULO 10

Segurança do paciente no período perioperatório

R. Daniel Beauchamp and Michael S. Higgins

HISTÓRICO E PERSPECTIVA

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CIRÚRGICAS E PROJETO DE MELHORIA DE CUIDADOS CIRÚRGICOS

CRIANDO UMA ESTRUTURA ORGANIZACIONAL PARA PROMOVER A SEGURANÇA DO PACIENTE E OS CUIDADOS COM A QUALIDADE

Histórico e perspectiva

A segurança do paciente no ambiente de cuidados de saúde é reconhecida como estando abaixo do ideal ou do desejado. Uma série de relatórios esclarecedores foi publicada nos anos 1990 e forneceu provas claras das altas taxas de graves eventos adversos que resultaram em sérios danos a pacientes hospitalizados. O Institute of Medicine (IOM), em seu relatório/referência, *To Err is Human,* publicado em 1999, calculou que cerca de 1 milhão de pessoas por ano apresentaram morbidades e até 98.000 morreram por ano em decorrência de erros médicos. [1] Quando o foco se voltou especificamente a pacientes cirúrgicos, os cuidados nesse sentido representaram entre 48% e 66% de eventos adversos entre altas hospitalares não psiquiátricas.[2] Em relação a procedimentos cirúrgicos e partos, 3% resultaram em eventos adversos, enquanto eventos cirúrgicos adversos estiveram associados a uma taxa de mortalidade de 5,6%, representando 12,2% de óbitos hospitalares. Além disso, 54% dos eventos cirúrgicos adversos foram considerados como sendo evitáveis.

Eventos adversos em pacientes cirúrgicos abrangem aqueles comuns a todos os pacientes hospitalizados, tais como eventos adversos relacionados a medicamentos, quedas, erros de diagnósticos, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de sucção, insuficiência respiratória, pneumonia nosocomial, infarto do miocárdio e arritmias cardíacas. Além disso, eventos cirúrgicos adversos específicos incluem complicações de natureza técnica, infecções de ferimentos e sangramento pós-operatório.

Em 2000, o IOM convocou um esforço nacional para reduzir os erros médicos em 50% dentro de 5 anos; no entanto, o resultado ficou muito distante dessa meta, apesar de diversas iniciativas privadas e públicas visando à descoberta de soluções. Leape *et al*[3] sugeriram que esses esforços deixaram a desejar porque as organizações de cuidados de saúde não concretizaram as principais alterações culturais necessárias para se conseguirem melhorias verdadeiras e duradouras no desempenho. Eles sugeriram que as entidades de cuidados com a saúde devem se tornar "organizações de alta confiança" que se mantenham responsáveis em oferecer cuidados eficientes e seguros, centrados no paciente e de forma consistente. Sugeriram também cinco conceitos transformadores para adoção por organizações de cuidados de saúde que buscam tais alterações culturais transformadoras:

1. A transparência deve ser um valor praticado em tudo o que fazemos.
2. Os cuidados devem ser proporcionados por equipes multidisciplinares que trabalham em plataformas de cuidados integrados.
3. Os pacientes devem tornar-se parceiros totais em todos os aspectos dos cuidados de saúde.
4. Os profissionais de saúde precisam encontrar alegria e sentido em seus trabalhos.
5. A educação médica deve ser reprojetada para preparar novos médicos para desempenharem novas funções neste novo ambiente.

Prevenção de infecções cirúrgicas e projeto de melhoria de cuidados cirúrgicos

Devido ao fato de que as infecções do sítio cirúrgico (ISC) foram reconhecidas como sendo o local mais comum de infecções nosocomiais e como uma causa frequente de morbidade, readmissões, custos excessivos e óbitos, os Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) e os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) deram início ao National Surgical Care Improvement Project (SCIP) em 2002.[4] A meta da prevenção de infecções cirúrgicas (PIC) era a de reduzir a incidência e o impacto das ISC em populações cirúrgicas, particularmente em procedimentos de alto volume. Em 2003, o projeto nacional PIC convocou uma reunião do Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup, um grupo de especialistas e representantes de várias sociedades de especialidades cirúrgicas, no sentido de desenvolver diretrizes de consenso com base em evidências em profilaxia antimicrobiana para histerectomias abdominal e vaginal, artroplastia do joelho ou do quadril, cirurgia cardiotorácica, cirurgia vascular e para cirurgias de cólon.

O projeto PIC focava nas três principais medidas de desempenho. A primeira medida do PIC foi no sentido de que os antibióticos profiláticos devem ser administrados dentro do intervalo de 60 minutos imediatamente antes da incisão cirúrgica na pele (dentro de 2 horas para vancomicina, com a documentação apropriada do motivo). A segunda medida objetivou que o antibiótico profilático apropriado para o procedimento programado deve ser selecionado com base em recomendações de consenso. A terceira medida do PIC foi a de que o antibiótico profilático deve ser descontinuado dentro de 24 horas do final do procedimento.

O projeto PIC foi transferido para o SCIP, e passou a incluir medidas adicionais que visam à redução de ISC. Três medidas adicionais para reduzir ISC foram acrescentadas às medidas originais do PIC: (1) controle de glicose em pacientes cirúrgicos cardíacos; (2) remoção apropriada de cabelos no sítio cirúrgico (usando cortadores, não lâminas); e (3) manutenção da normotermia em pacientes submetidos a operações colorretais. Além das seis medidas de desempenho visando à redução de ISC, medidas para a prevenção de complicações cardiovasculares e tromboembolismo depois de importantes procedimentos cirúrgicos foram propostas (Tabela 10-1). [5] Para reduzir complicações isquêmicas cardíacas perioperatórias, pacientes que tenham sido submetidos a β-bloqueadores antes da operação devem ser mantidos em bloqueio beta no período perioperatório e durante a hospitalização. As medidas finais do SCIP são para uso da profilaxia apropriada de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos em risco de profunda trombose venosa e embolia pulmonar.

Tabela 10-1

Medidas SCIP

FIXAR ID DE MEDIDA NR.	ABREVIATURA DAS MEDIDAS
Infecção	
SCIP-Inf-1a	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, taxa geral
SCIP-Inf-1b	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, CABG
SCIP-Inf-1c	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, outra cirurgia cardíaca
SCIP-Inf-1d	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, artroplastia de quadril
SCIP-Inf-1e	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, artroplastia de joelho
SCIP-Inf-1f	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, cirurgia de cólon
SCIP-Inf-1g	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, histerectomia
SCIP-Inf-1h	Antibiótico profilático recebido dentro de 1 h antes da incisão cirúrgica, cirurgia vascular
SCIP-Inf-2a	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, taxa geral
SCIP-Inf-2b	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, CABG
SCIP-Inf-2c	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, outra cirurgia cardíaca
SCIP-Inf-2d	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, artroplastia de quadril
SCIP-Inf-2e	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, artroplastia de joelho
SCIP-Inf-2f	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, cirurgia de cólon
SCIP-Inf-2g	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, histerectomia
SCIP-Inf-2h	Seleção de antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos, cirurgia vascular
SCIP-Inf-3a	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, taxa geral
SCIP-Inf-3b	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, CABG
SCIP-Inf-3c	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, outra cirurgia cardíaca
SCIP-Inf-3d	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, artroplastia de quadril
SCIP-Inf-3e	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, artroplastia de joelho
SCIP-Inf-3f	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, cirurgia de cólon
SCIP-Inf-3g	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, histerectomia
SCIP-Inf-3h	Descontinuação de antibiótico profilático dentro de 24 h após o término da cirurgia, cirurgia vascular
SCIP-Inf-4	Pacientes cirúrgicos cardíacos com nível controlado de glicose sanguínea pós-operatório 6 am
SCIP-Inf-6	Pacientes cirúrgicos com depilação adequada
SCIP-Inf-9	Cateter urinário removido no dia 1 ou 2 pós-operatório, sendo 0 o dia da cirurgia
SCIP-Inf-10	Pacientes cirúrgicos com gerenciamento perioperatório de temperatura
Cardiológico	
SCIP-Card-2	Pacientes cirúrgicos sob terapia de betabloqueador antes de chegarem, e que tenham recebido um betabloqueador durante o período perioperatório
VTE	
SCIP-VTE-1	Pacientes cirúrgicos com profilaxia VTE recomendada pedida
SCIP-VTE-2	Pacientes cirúrgicos que receberam profilaxia VTE apropriada entre 24 h antes da cirurgia e 24 h após a cirurgia

De Centers for Medicare and Medicaid Services, The Joint Commission: National Hospital Inpatient Quality Measures: Specifications Manual, Version 3.1, junho de 2010 (http://www.qualitynet.org/dcs/ContentServer?c=Page&pagename=QnetPublic%2FPage%2FQnetTier4&cid=1228749003528).

VTE, Tromboembolismo venoso.

Uso de Dados de Qualidade para Melhorar os Desfechos dos Pacientes Cirúrgicos

Como sabemos quais intervenções funcionam e quais falham na melhoria dos desfechos? Apesar do apelo intuitivo das melhorias de processo motivadas por qualidade e segurança, é desafiador gerar dados precisos em tempo hábil de modo a suportar a eficácia das medidas de segurança que foram adotadas. O aumento dos programas de pesquisa de serviços de saúde, a pesquisa rigorosa com base na população em centros médicos acadêmicos e o envolvimento de cirurgiões nesses programas produziram muitos estudos de referência que têm ajudado a identificar alguns fatores de risco que afetam a morbidade e a mortalidade em populações cirúrgicas. O desenvolvimento de amplas bases de dados prospectivos, tais como a base de dados do American College of Surgeons–National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), a base nacional de dados do Society of Thoracic Surgeons (STS), e o American College of Surgeons National Trauma Data Bank (NTDB), são todos exemplos do desenvolvimento de ferramentas críticas necessárias para que esta pesquisa de resultados com base na população seja concluída.

O National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program foi iniciado em 1991 para melhorar os resultados cirúrgicos em hospitais do Veterans Administration (VA). [6] A NSQIP é uma base de dados de desfechos ajustada ao risco composta de mais de 90 elementos de dados reunidos por enfermeiros especialmente treinados que revisam os períodos pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório. Essa base de dados foi validada no sistema VA, no qual os dados são fornecidos de volta a hospitais e outros participantes no cenário da saúde e utilizados para informar estratégias que visam reduzir a morbidade e a mortalidade, com sucesso considerável (Fig. 10-1). [7]

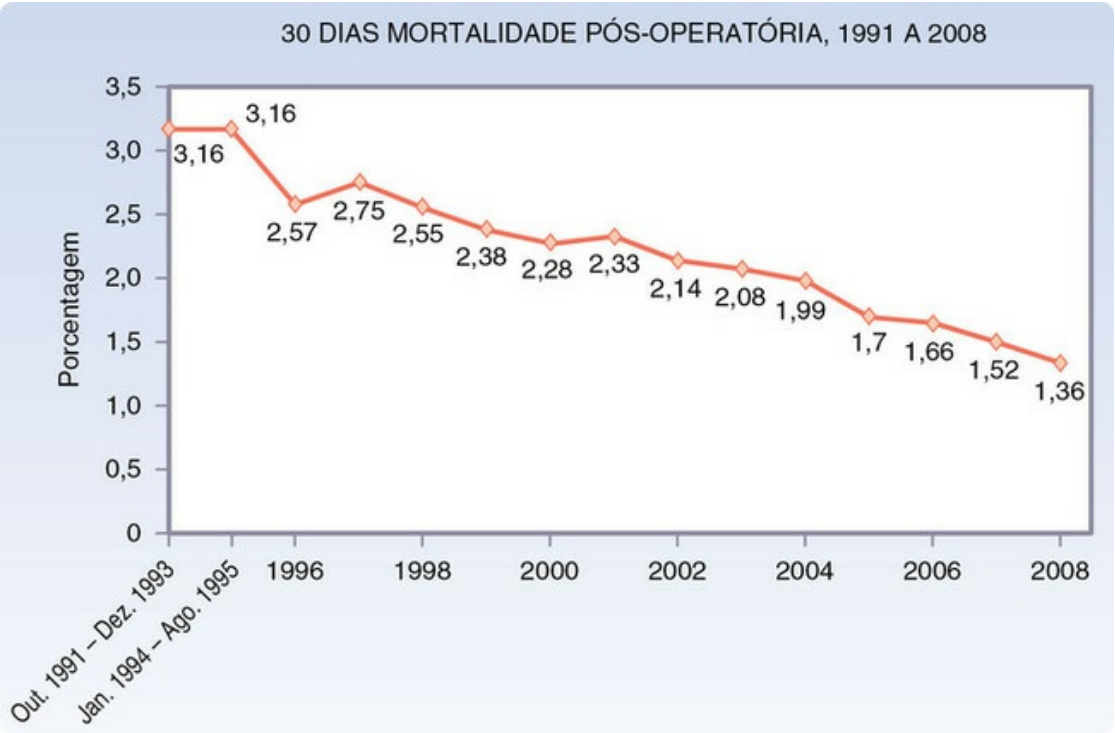


FIGURA 10-1 A tendência real de mortalidade para o Programa Nacional de Melhoria da Qualidade de Cirurgia (15 anos desde o início até o ano fiscal de 2008). (De Congressional Budget Office: Quality initiatives undertaken by the Veterans Health Administration, August 2009 [http://www.cbo.gov/ftpdocs/104xx/doc10453/08-13-VHA.pdf].)

A ACS-NSQIP é uma de base de dados civil lançada em 2004 como consequência do VA NSQIP. O ACS-NSQIP é uma base de dados de registros clínicos, multi-institucionais, prospectivos, de pacientes submetidos a cirurgia geral e a cirurgias vasculares, que fornece pareceres sobre desfechos ajustados para o risco para hospitais-membros através dos Estados Unidos para fins de melhoria de qualidade; no entanto, os dados também estão disponíveis para pesquisa com base na população. Um exame recente dos dados do ACS-NSQIP revisou as principais e maiores taxas de complicações e as taxas de mortalidade ajustadas ao risco de 84.730 pacientes que passaram por procedimentos cirúrgicos gerais ou vasculares de internação entre 2005 e 2007.[8] Curiosamente, as taxas de mortalidade nesses pacientes cirúrgicos variaram de 3,5% no quintil de hospitais com baixa taxa de mortalidade a 6,9% no quintil de hospitais com alta taxa de mortalidade (o dobro da taxa dos hospitais de baixa mortalidade), enquanto as taxas de complicações em geral e de complicações graves não foram significativamente diferentes quando se comparam estes dois grupos de hospitais. A diferença na mortalidade geral ajustada para o risco era quase duas vezes tão alta em relação a uma grande complicação nos hospitais com a mortalidade muito alta (21,4%), se comparada com os hospitais com a mortalidade muito baixa (12,5%). Embora processos e sistemas visando evitar complicações pareçam intuitivamente importantes, não é sempre possível utilizá-los no desempenho de procedimentos complexos, particularmente em populações de alto risco. Este relatório demonstrou que as falhas no resgate de pacientes após uma complicação grave estavam associadas com uma taxa mais elevada de morte nos hospitais de alta mortalidade, se comparadas com os

hospitais de baixa mortalidade. Os mesmos autores encontraram resultados semelhantes quando analisaram desfechos de pacientes a partir de uma base de dados. [9]

Equipes e Comunicação Eficazes

A construção de equipes perioperatórias tem paralelos na indústria de aviação no sentido de que as equipes se reúnem de forma intermitente por períodos de tempo curtos e definidos para cumprirem uma tarefa complexa, sendo necessárias as habilidades específicas de cada membro da equipe, sob condições potencialmente estressantes nas quais existe perigo inerente. Uma investigação recente do impacto da implementação de um *checklist* padronizado de segurança cirúrgica (Quadro 10-1) demonstrou que as taxas de complicação variavam entre 6,1% e 21% (total de 11%) de 3.733 pacientes cirúrgicos em oito grandes hospitais em oito cidades ao redor do mundo, e a taxa de mortalidade pós-operatória variava entre 0,8% e 3,7% (total de 1,5%) antes da implementação do *checklist*. [10] Após a implementação do *checklist* cirúrgico com elementos na entrada no tempo e na saída dos procedimentos, a taxa geral de complicações caiu para 7% (variando entre 3,6% e 9,7%) e a taxa de mortalidade diminuiu para 0,8% (variando entre 0% e 1,7%). [10]

Quadro 10-1 Elementos da Lista de Verificação de Segurança Cirúrgica

Início

Antes da indução da anestesia, os membros da equipe (ao menos o profissional de enfermagem e o anestesista) declaram que foi feito o seguinte:

- Foi verificada a identidade do paciente, local e procedimento cirúrgico, e consentimento.
- O local da cirurgia está marcado ou a marcação do local não é aplicável.
- O oxímetro de pulso está colocado no paciente e funcionando.
- Todos os membros da equipe estão cientes caso o paciente tenha uma alergia.
- As vias respiratórias do paciente e o risco de aspiração foram avaliados e os equipamentos e a assistência apropriada estão disponíveis.
- Se existir um risco de perda de sangue de pelo menos 500 mL (ou 7 mL/kg de peso corporal em crianças), estarão disponíveis acesso e fluidos.

Intervalo

Antes da incisão da pele, a equipe toda (enfermeiros, cirurgiões, profissionais de anestesia, e quaisquer outros que participam dos cuidados do paciente) afirma em voz alta o seguinte:

- Confirma que todos os membros da equipe foram apresentados por nome e função
- Confirma a identidade do paciente, local da cirurgia e procedimento
- Revisa a antecipação de eventos críticos
  - O cirurgião revisa etapas críticas e inesperadas, duração da operação, antecipação de perda de sangue
  - A equipe de anestesia revisa preocupações específicas ao paciente
  - A equipe de enfermagem revisa a confirmação de esterilidade, disponibilidade de equipamentos, outras preocupações
- Confirma que os antibióticos profiláticos foram administrados ≤60 min antes que a incisão fosse feita ou que os antibióticos não estão indicados
- Confirma que todos os resultados essenciais de imagem para o paciente correto são exibidos na SO

Finalizar

Antes que o paciente deixe a sala de operação, os seguintes procedimentos são realizados:

- Os enfermeiros revisam o seguinte em voz alta com a equipe:
  - Nome do procedimento, como registrado
  - Que a contagem de agulhas, esponjas e de instrumentos esteja completa (ou não aplicável)
  - Que o espécime (se houver) está rotulado de forma correta, incluindo o nome do paciente

- Se existem quaisquer questões em relação ao equipamento que precisam ser abordadas
- O cirurgião, a enfermagem e o profissional de anestesia revisam em voz alta as principais preocupações em relação à recuperação e aos cuidados com o paciente.

Adaptado de Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al: A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. N Engl J Med 360:491 – 499, 2009.

A Joint Commission (TJC) fez a implementação do Protocolo Universal para a prevenção de cirurgias no local, no paciente ou procedimentos errados, incluindo o tempo pré-procedimento, requisitos da acreditação. [11,12] O Protocolo Universal inclui os seguintes elementos: verificação pré-procedimento, marcação do local e verificação final durante o tempo-limite do pré-procedimento. A verificação pré-procedimento inclui a verificação do histórico apropriado e do exame físico no registro médico, presença de um termo de consentimento, avaliação da enfermagem e avaliação pré-anestésica (quando aplicável). Inclui também a verificação que os resultados diagnósticos de laboratório, de radiologia e outros resultados estejam presentes e exibidos apropriadamente. A exigência pela presença de produtos derivados do sangue, implantes, dispositivos e/ou equipamentos especiais também está confirmada no processo de verificação pré-procedimento.

O tempo que ocorre imediatamente antes do início do procedimento proporciona uma verificação final do paciente, local e procedimento corretos. Esse tempo é mais eficaz quando é padronizado e conduzido de forma consistente pelas áreas de procedimento do hospital; deve ser conduzido imediatamente antes do início de um procedimento invasivo ou antes de se fazer a incisão. O mesmo é iniciado por um membro designado da equipe do procedimento e envolve os membros imediatos desta equipe. Durante o tempo-limite, outras atividades são suspensas pelo maior tempo possível, de modo que os membros da equipe possam manter o foco sobre a confirmação ativa do paciente, local e procedimento. Quaisquer novos membros da equipe devem ser apresentados. No mínimo, os membros da equipe devem concordar sobre a identidade correta do paciente, o local correto do procedimento (com a marcação do local verificada quando a preocupação for lateralidade ou nível), e sobre o procedimento a ser efetuado. Finalmente, a conclusão do tempo-limite deve ser documentada para o registro médico do paciente.

Essa descrição do tempo-limite cirúrgico define os critérios mínimos para satisfazer as exigências do TJC; no entanto, se estes forem os únicos elementos incluídos no processo, o impacto positivo será limitado. O treinamento e a disciplina do Crew Resource Management (CRM) sobre o Protocolo Universal possibilita que as organizações melhorem a comunicação entre os profissionais da saúde nas equipes de gerenciamento perioperatório e incorporem medidas de melhoria de processo, tais como as definidas pelo SCIP, dentro dos *checklists*. Essas intervenções com base em evidências incluem a administração em tempo hábil de antibióticos perioperatórios, administração de betabloqueadores em pacientes com risco de doenças cardíacas isquêmicas, profilaxia de tromboembolismo venoso e normotermia intraoperatória. O *checklist* de tempo-limite pode também incluir a disponibilidade e a esterilização da instrumentação e de dispositivos implantáveis. A conclusão do tempo-limite cirúrgico ideal deve incluir um convite aberto para que qualquer membro da equipe se manifeste durante o procedimento se ele identificar um problema que apresente risco ao paciente ou à equipe da saúde.

Responsabilidade e Segurança Cirúrgica

Durante a experiência cirúrgica, os pacientes são gerenciados por equipes de médicos e enfermeiros que normalmente transferem a responsabilidade primária pelos cuidados com o paciente entre si. Infelizmente, as transferências de cuidados têm demonstrado ser associadas com um aumento nos erros médicos. [13,14] Em uma recente revisão de 258 erros cirúrgicos a partir de alegações de negligência, as falhas de comunicação foram determinantes em quase 25%.[15] Um outro estudo examinou a chegada de pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI) e observou que uma significativa perda de importantes informações ocorreu com frequência durante essas transferências de cuidados.[16] As discrepâncias de medicação também se mostraram comuns nas listas dos residentes.

Para abordar estes desafios de comunicação, os especialistas recorreram a indústrias de alto risco, tais como de energia nuclear e do programa espacial, para entenderem melhor suas estratégias e aplicarem práticas úteis nos cuidados com a saúde. Existem diferenças únicas entre os ambientes de trabalho em tais indústrias e os cuidados com a saúde, as quais podem apresentar desafios para a transferência direta de

abordagens. No entanto, o uso de *checklists* e de procedimentos estruturados de comunicação tais como o SBAR (do inglês, *situation-background-assessment-recommendation* – situação-histórico-avaliação-recomendação) tem sido defendido de maneira mais universal.[17] Como resultado desta evidência emergente da importância da comunicação em erros médicos, a Joint Comission tornou a padronização de comunicação uma meta nacional de segurança para os pacientes e uma área de foco para revisões institucionais. Da mesma maneira, o uso de simulação tem sido defendido para a melhoria da eficácia do ensino de procedimentos e para uso na avaliação de desempenho. Conforme revisado em outro lugar neste capítulo, o uso da tecnologia de informação tem mostrado melhorias nos atendimentos de pacientes e tem levado à implementação de novas ferramentas em grandes sistemas de cuidados de saúde, tais como o Veterans Administration.

Fases nos Cuidados Perioperatórios

Fase Pré-operatória

Preparação pré-operatória, revisão do histórico clínico, imagens radiológicas relevantes, patologia, anatomia relevante, e antecipação de potenciais problemas que podem ser enfrentados durante o andamento do procedimento operatório são componentes essenciais da preparação do cirurgião. A comunicação com o paciente e/ou membros da família é crítica para se garantir que todos estão de acordo em relação à operação, ao local do procedimento, aos riscos, benefícios, e às possíveis abordagens alternativas. A documentação de uma discussão sobre tais itens deve ser incluída como parte do consentimento para a operação. Comorbidades e seus possíveis impactos nos resultados devem ser avaliados e compreendidos pelo cirurgião, pelo anestesista, pelo paciente e pela família.

Fase Intraoperatória

A sala de operação é um ambiente complexo e frequentemente estressante no qual existem múltiplas oportunidades para a ocorrência de erros ou eventos que possam afetar adversamente os resultados do paciente. Conforme observado, o Protocolo Universal iniciado na área de espera pré-operatória continua e se conclui na sala de operação para minimizar o risco de cirurgia incorreta. Acreditamos que o tempo de indução anestésica, o posicionamento do paciente, e o desempenho do tempo-limite são partes críticas de qualquer procedimento cirúrgico que exija a presença e o envolvimento colaborativo do cirurgião responsável, do anestesista, da enfermagem da sala de cirurgia para que se alcance a segurança máxima e a qualidade dos cuidados. Este momento é crítico para que cirurgião e anestesista se comuniquem em relação à antecipação do andamento intraoperatório, antevisão de problemas, incluindo perda de sangue, previsão de extensão de caso, e quaisquer solicitações especiais, que podem incluir evitar cristaloides excessivos em um paciente mais velho com histórico de insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Podem também incluir evitar relaxantes musculares de longa ação em pacientes passando por ressecções que estão localizadas perto de importantes estruturas motoras nervosas, como no rosto, pescoço ou axila. Este estádio inicial da operação também é uma excelente oportunidade de se deixar todos na sala à vontade, apresentar quaisquer novos membros e, conforme observado anteriormente, convidar participantes a se manifestarem a qualquer momento durante o procedimento caso haja perguntas ou preocupações. Para melhorar a condução segura da operação, uma zona neutra entre o cirurgião e a enfermagem deve ser definida e combinada para instrumentação afiada.

A responsabilidade do cirurgião é realizar o procedimento operatório com máxima habilidade, eficiência e segurança. Durante o procedimento cirúrgico, o cirurgião deve se comunicar continuamente com o anestesista e com o restante da equipe em relação ao andamento da operação, quaisquer descobertas inesperadas, hemorragias ou complicações técnicas. Da mesma forma, a equipe de anestesia deve informar quaisquer alterações significativas no estado fisiológico do paciente, especialmente as relacionadas à hipotensão, aos eventos de dessaturação de O_2 e aos valores críticos laboratoriais. Tais informações devem ser verificadas em ambas as direções por reconhecimento verbal e um plano de gerência. Além disso, o cirurgião e a equipe da sala de operação (SO) devem se comunicar em relação à instrumentação, à agulha, e à contagem de esponjas e à necessidade, se for o caso, de imagens intraoperatórias para confirmar a ausência de corpos estranhos retidos não planejados. A confirmação da disposição de espécimes patológicos deve também ocorrer entre o cirurgião e a equipe de enfermagem dentro da sala de cirurgia antes que cirurgião e paciente deixem a sala de operação. Somando-se a isso, o procedimento de *checkout* deve incluir uma discussão entre o cirurgião e o anestesista em relação à disposição pós-operatória do paciente. Deve incluir um acordo sobre a necessidade de cuidados especiais

pós-operatórios, tais como cuidados intensivos, antecipação de permanência na sala de recuperação e a necessidade de telemetria.

Fase Pós-operatória

Para a maioria dos pacientes, o período pós-operatório imediato consiste em um período monitorado de transição para uma função neurofisiológica normal, com alguns tratamentos comuns para dor, náuseas e temperatura corporal. Embora relativamente raras, complicações catastróficas tais como isquemia ou infarto do miocárdico, acidente vascular encefálico,obstrução das vias aéreas e hemorragia aguda podem ocorrer. Além disso, ocasionalmente existe a necessidade de gerenciamento terapêutico farmacológico e de fluidos no estádio pós-operatório inicial. O reconhecimento precoce e a intervenção eficaz para corrigir transtornos fisiológicos associados com crises iminentes são essenciais para se resgatar pacientes em risco. Isto exige uma equipe eficiente e colaborativa de cuidadores que instituíram um sistema de excelência de comunicação. Uma intervenção eficaz também exige equipes colaborativas multidisciplinares de provedores – incluindo com frequência serviços de consultoria – escalação de cuidados, implementação adequada de terapia antibiótica para sepse, equipes eficazes de cuidados críticos e intervenções apropriadas focadas na fonte da complicação. Ghaferi *et al*[9] observaram que o reconhecimento e a comunicação em relação ao *status* do paciente precisam de uma equipe de enfermagem de alta qualidade, com quantidade de pessoal suficiente para permitir que a equipe de enfermagem efetue avaliações regulares de pacientes. Por exemplo, estudos têm demonstrado uma associação entre uma elevada relação enfermagem-leito e uma diminuição da mortalidade perioperatória. [18] As relações enfermeiro-paciente mais elevadas também estão associadas a uma maior satisfação no trabalho e taxas reduzidas de esgotamento entre enfermeiros. Conforme observado, a escalação apropriada e em tempo hábil de cuidados é crucial para pacientes com complicações graves. Isso frequentemente envolve a transferência de um paciente para a UTI, na qual uma relação enfermeiro-paciente mais elevada está associada com recursos reduzidos e as rondas diárias de um médico intensivista estão associadas com a redução na mortalidade hospitalar. [19]

Fadiga Médica e Segurança Cirúrgica

Existe maior preocupação na relação de fadiga médica e a segurança do paciente, que ganhou proeminência com a publicação de *To Err Is Human*. [1] Com base em parte de dados emergentes em relação à fadiga médica e ao desempenho, incluindo o ambiente processual,[20] o Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) determinou restrições de horas de serviço para médicos em treinamento em 2003, com recomendações recentes de um comitê IOM no sentido de estender tais restrições.[21]

Alguns estudos têm demonstrado resultados variáveis em relação ao impacto dessas mudanças na segurança do paciente. Um estudo com internos trabalhando nas UTI mostrou que a taxa de erros médicos é reduzida com restrições nas horas de serviço. [22] No entanto, um outro estudo mostrou taxas de erro mais elevadas após a implementação de restrições nas horas de serviço em Nova Iorque.[23] Estudos em escala mais ampla demonstraram uma variabilidade semelhante. As investigações de todos os beneficiários do Medicare e dos hospitais da VA[24] falharam em demonstrar uma alteração em mortalidade para pacientes cirúrgicos. No entanto, uma investigação mais recente observou uma redução no percentual de complicações cirúrgicas atribuídas a provedores, de 48,3% para 38,6%, e uma redução na taxa de mortalidade, de 1,9% para 1,1%, após as restrições, com a melhoria atribuída a uma maior participação de cirurgiões presentes nos cuidados clínicos e possivelmente em outras iniciativas concomitantes de melhoria. [25]

Diversas hipóteses foram desenvolvidas para explicar os resultados variáveis das restrições nas horas de serviço. Um argumento é que a restrição inicial das horas de serviço não limitou turnos prolongados que foram considerados como tendo um maior impacto sobre o desempenho. Além disso, o aumento dos afastamentos entre médico-paciente, os quais são conhecidos por aumentarem o risco de erros, pode contrabalançar a melhoria da segurança vinda da fadiga reduzida. As restrições em horas de serviço podem não necessariamente ser entendidas como fadiga reduzida. Foi também sugerido que a duração do turno tem um maior impacto sobre a segurança do paciente do que o número total de horas. [26] As restrições nas horas podem também interferir na educação de um médico, a qual pode afetar de forma negativa o

desempenho clínico e a segurança do paciente. Esses efeitos certamente são reforçados por percepções de residentes cirúrgicos.

Várias pesquisas recentes mostraram um impacto negativo de restrições em horas de serviço de residentes sobre a satisfação no trabalho dos cirurgiões presentes, tempo para o ensino e carga de trabalho global. [27,28] Uma investigação inicial após as restrições na carga de serviço mostrou que os cirurgiões gerais trabalhavam uma média de (desvio padrão [DP]) 73,8 (14,1) horas/semana e apenas 44% relataram ficar longe dos deveres clínicos durante 1 dia por semana.[29] Em um estudo sobre erros médicos, a fadiga foi autorreportada por médicos presentes como um fator que contribui em 16% dos eventos adversos.[30] Embora uma revisão retrospectiva nos procedimentos cardíacos desempenhados por cirurgiões com o sono atrasado não tenha mostrado qualquer diferença nas taxas de complicação,[31] um trabalho mais recente mostrou uma associação entre as oportunidades limitadas de sono, a longa duração do trabalho e as taxas de complicação.[32] Como resultado de tais dados emergentes, algumas pessoas argumentaram que as horas de serviço de um cirurgião presente deveriam também ser limitadas, e uma variedade de estratégias foram propostas, tais como a implementação de um serviço cirúrgico hospitalar.

Apesar dos dados conflitantes, parece lógico que os médicos descansados tomam decisões melhores e que poderiam melhorar a segurança do paciente. Por essas razões, a semana de trabalho e as limitações na extensão do turno, cochilos, e outras estratégias válidas no sentido de se reduzir a fadiga podem ser efeitos benéficos sobre a segurança cirúrgica do paciente. No entanto, calcula-se que a consequente expansão na força de trabalho custe cerca de 3,4 milhões de dólares por vida salva, tornando esta uma questão econômica substancial para o sistema de cuidados de saúde, especialmente para centros médicos acadêmicos. [33] Além disso, os conhecidos riscos de segurança que resultam de um maior número de provedores menos treinados e uma maior distância médico-paciente devem ser considerados. Estas preocupações podem ser abordadas por estratégias para se melhorar a capacidade por meio do uso de ferramentas de comunicação, tais como *checklists*, e comunicação estruturada em eventos críticos, tais como as transições nos cuidados. Existe também uma necessidade significativa por pesquisas adicionais para que se compreenda melhor a complexa associação entre intervenções designadas a melhorarem a fadiga médica e a sua relação com a segurança de pacientes cirúrgicos em complexos sistemas de prestação de cuidados de saúde.

Uso da Tecnologia de Informação para Melhorar a Segurança do Paciente Cirúrgico

O Relatório seminal do IOM, *Crossing the Quality Chasm: A News System for the 21st Century*, convocou uma reformulação radical do sistema de saúde, com foco na utilização da informática como um meio para melhorar a qualidade e a segurança dos cuidados de saúde e reduzir custos. [33] Desde então, o governo federal tem feito investimentos significativos para melhorar o desenvolvimento e implantação de tecnologia de informação de cuidados de saúde (HCIT, do inglês, *health care information technology*), incluindo o estabelecimento de um cargo executivo federal de Coordenador Nacional de Tecnologia da Informação em Saúde e incentivos financeiros em esforços para promover a adoção generalizada de HCIT.

Inserção Informatizada de Pedidos

A inserção informatizada de pedidos do provedor (CPOE, do inglês, *computerized provider order entry*) é recomendada pela Agency for Healthcare Research and Quality e o National Quality Fórum como uma das 30 práticas de segurança para melhores cuidados de saúde. O grupo Leapfrog também recomendou a implementação da CPOE como um de seus três primeiros passos recomendados para melhorar a segurança do paciente. Estas posições são informadas pela evidência de que 90% dos erros de medicação ocorrem na etapa de encomendas ou de prescrição e que os sistemas de apoio à decisão clínica (CDSS, do inglês, *clinical decision support systems*), que são os motores para CPOE, têm demonstrado reduzir os erros de administração de drogas de forma significativa.[34]

Apesar dessas fortes recomendações, os hospitais têm sido lentos para implementar a CPOE. Um estudo de 2009 constatou que apenas 17% dos hospitais americanos tinham implementado um sistema de prescrição eletrônica, e a proporção de práticas de ambulatório utilizando CPOE é ainda menor. [35] Custo provavelmente é um fator importante, bem como a resistência à mudança nos níveis organizacionais e individuais do provedor, juntamente com a falta de sistemas que têm sido implementados com sucesso em

uma variedade de situações clínicas.

CPOE e a escrita da prescrição informatizada já demonstraram a capacidade de reduzir os erros médicos e variabilidade na assistência ao paciente cirúrgico. Um grande estudo no Texas demonstrou uma melhora na mortalidade para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). [36] Vikoren *et al*[37] demonstraram a capacidade de uma CPOE no sentido de reduzir a variabilidade no atendimento ao paciente que são submetidos à cirurgia articular total. A conformidade com protocolos de medicação e cuidados relacionados às iniciativas nacionais de qualidade, como SCIP, é melhorada com a utilização de sistemas de prescrição eletrônica, como demonstrado para o controle da glicemia perioperatória,[38] administração de antibiótico profilático, [39] e outras iniciativas de qualidade.

Outros trabalhos, no entanto, não mostraram quaisquer mudanças em erros de medicação para pacientes cirúrgicos após a implementação da CPOE. [40] Um estudo mostrou uma redução de erros de medicação, mas um aumento global da mortalidade, que teria resultado de outros efeitos sobre o fluxo de trabalho de assistência ao paciente.[41] Estes resultados levaram a investigações de todos os fatores relacionados às implementações de CPOE que poderiam afetar o atendimento ao paciente (Quadro 10-2).[42-44] Há também questões relacionadas com os sistemas subjacentes de apoio à decisão clínica que podem afetar os resultados. Especificamente, as orientações podem não ser aplicáveis a todos os ambientes clínicos e podem não ser atuais.

Quadro 10-2 Tipos de Consequências não Intencionais de Sistemas de Inserção Informatizada de Pedidos do Provedor

- Mais ou novo trabalho para clínicos
- Questões de fluxo de trabalho desfavorável
- Demandas intermináveis do sistema
- Problemas relacionados à persistência de pedidos por papel
- Mudanças desfavoráveis em padrões e práticas de comunicação
- Sentimentos negativos com relação às novas tecnologias
- Geração de novos tipos de erros
- Mudanças inesperadas na estrutura de poder em uma instituição, cultura organizacional, ou funções profissionais
- Dependência excessiva da tecnologia

De Campbell EM, Sittig DF, Ash JS, et al: Types of unintended consequences related to computerized provider order entry. J Am Med Inform Assoc 13:547 – 556, 2006[44]

Consequentemente, Weir e associados recomendaram a implementação de um conjunto de indicadores de segurança que devem ser seguidos durante a implementação de CPOE para garantir que os riscos são mitigados. [45] Além disso, os clínicos devem garantir que os algoritmos de apoio à decisão são revistos e validados antes da sua implementação para beneficiar alertas de interações medicamentosas e outras medidas de apoio à decisão que sejam criticamente importantes.[46] Da mesma forma, foi desenvolvido um sistema para testar sistemas de prescrição eletrônica com base nos critérios estabelecidos pelo grupo Leapfrog de que as CPOE devem detectar pelo menos 50% de erros comuns de prescrição.[47]

Outras Aplicações de Tecnologia da Informação em Segurança do Paciente Cirúrgico

Há evidências que sugerem que um número significativo de erros cirúrgicos ocorre devido à má comunicação e à falta de acesso à informação do paciente crítico. Em uma análise de causa raiz dos eventos operatórios e pós-operatórios, de 1995 a 2002, o TJC descobriu que quase 70% dos eventos foram associados com falhas de comunicação. Outros estudos têm mostrado que as transições de

cuidados estão associadas com maior risco de erros, bem como demonstram um aumento em erros médicos com um aumento no número de transferências de pacientes. [14] Várias estratégias têm sido utilizadas com sucesso para melhorar a segurança cirúrgica, incluindo o uso de eventos de comunicação padronizados e listas de verificação. Várias soluções de tecnologia de informação têm sido sugeridas para ressaltar estas e outras estratégias para melhorar a segurança do paciente cirúrgico. A utilização de listas de verificação informatizadas tem sido demonstrada como um meio para transferir informação do paciente de forma mais eficaz e eficiente. Da mesma maneira, um processo informatizado de reconciliação de medicação pode melhorar a continuação de medicamentos no pós-operatório. [48] A utilização de sistemas de gerenciamento de informações para a documentação dos cuidados perioperatórios também oferece a oportunidade para o uso de algoritmos de apoio à decisão clínica e alertas de cuidados para melhorar a redosagem de antibióticos[49] e a conformidade com elementos cirúrgicos de tempo limite.

As tecnologias emergentes podem também revelar-se benéficas, incluindo o uso de código de barras e sistemas de rastreamento por radiofrequência como um meio para eliminar "erros médicos", como a cirurgia realizada no paciente errado e no local errado e objetos estranhos mantidos no corpo do paciente. Sistemas intraoperatórios de vídeo podem também permitir a oportunidade de procedimentos para registrar e de procedimentos de desbridamento durante o atendimento ao paciente, uma vez que eles o fazem nos departamentos de emergência, ou potencialmente para monitorar e interceder a fim de fornecer um melhor suporte ao paciente.

Criando uma estrutura organizacional para promover a segurança do paciente e os cuidados com a qualidade

A cultura de cuidados de saúde deve ser mudada para que se mantenha o foco sobre a qualidade e a segurança do paciente. Como observado anteriormente, Leape e colaboradores[3] propuseram cinco conceitos de transformação para adoção pelas organizações de saúde que buscam tais mudanças transformadoras (ver anteriormente).

Como alteramos a cultura de forma a incorporar tais conceitos? Em nossa instituição (Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tenn), o compromisso tem sido feito para mudar a cultura a partir do topo da organização. Dos cinco pilares de excelência que formam a estrutura para estabelecimento de metas organizacionais e de direção, a qualidade é o pilar central. Os outros quatro pilares incluem pessoas, serviço, crescimento e finanças, e inovação. No âmbito do pilar da qualidade, os objetivos institucionais são fixados em uma base anual e todo o centro médico é gerenciado e operado dentro de uma estrutura para cumprir as metas que foram estabelecidas. A cada ano, as metas tornam-se mais desafiadoras para que se continue a conduzir melhorias.

Institucionalmente, há um responsável pela área de qualidade que trabalha com a liderança clínica, enfermagem e administração nas áreas de atendimento ao paciente para identificar as prioridades e os recursos necessários para apoiar a melhoria da qualidade e encaminhar questões de segurança rapidamente. Nosso Centro de Melhora Clínica presta assistência com recursos para apoiar as análises da causa raiz de mortes de pacientes, resultados adversos e casos de quase acidente. O registro de resultados adversos e casos de quase acidente é estimulado em um ambiente livre de culpa. Dentro da Perioperative Enterprise há um Surgical Site Infection Collaborative and Perioperative Quality and Safety Commitee que colaboram uns com os outros e que recebem estímulos a partir dos diversos serviços cirúrgicos, de enfermagem perioperatória e de controle de infecção. Cada serviço de cirurgia conduz semanalmente ou quinzenalmente conferências sobre morbidade, mortalidade e melhoria (MM& I, do inglês, *morbidity, mortality, and improvement*). Os casos identificados nessas conferências MM&I que exemplificam preocupações ou problemas de sistema são encaminhados para uma comissão multidisciplinar MM&I, que seleciona casos para apresentação em uma conferência institucional MM&I que é realizada em uma base trimestral.

A transparência organizacional é alcançada por meio da partilha de dados de desempenho em toda a instituição. Os dados de desempenho de qualidade e segurança são alimentados de volta para os médicos e funcionários em uma base mensal, com comparadores de referência quando disponíveis. As equipes multidisciplinares são fundamentais para a forma como estamos organizados em torno dos cuidados, qualidade e segurança do paciente. O paciente é a prioridade em todos os cuidados clínicos realizados e, dentro de nossas metas, está a satisfação dos pacientes que dependem da comunicação entre os profissionais ou médico-paciente. No âmbito do pilar das pessoas, as metas são capacidade e satisfação da equipe, pois acreditamos que os trabalhadores de saúde que estão felizes em seus papéis e sentem-se

realizados prestam cuidados de melhor qualidade. Recompensamos tais comportamentos financeira e simbolicamente. Nós ensinamos os alunos de nosso centro médico, em todos os níveis, como cada membro da equipe contribui para os cuidados e a segurança de qualidade, e isto é incorporado ao currículo médico e de enfermagem.

Leituras sugeridas

Aiken, L. H., Clarke, S. P., Sloane, D. M., et al. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA*. 2002; 288:1987–1993. *O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre a relação paciente-enfermagem e mortalidade dos pacientes, falha de salvamento (mortes na sequência de complicações) entre os pacientes cirúrgicos, e fatores associados à retenção de enfermagem.*

Fry, D. E. Projeto de melhoria de infeções no local cirúrgico (SCIP): Evolução de medidas nacionais de qualidade. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008; 9:579–584. *Esta é uma revisão abrangente e recente do esforço nacional do SCIP para reduzir ISC. O Projeto Nacional PIC foi uma iniciativa patrocinada conjuntamente pelos Centers for Medicare e Medicaid Services e o U.S. Centers for Disease Control and Prevention para diminuir a incidência de ISC em grandes procedimentos cirúrgicos.*

Ghaferi, A. A., Birkmeyer, J. D., Dimick, J. B. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:1368–1375. *Este foi um marco no estudo de 84.730 pacientes submetidos a internamento geral e cirurgia vascular entre 2005 e 2007, usando dados do American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program.*

Haynes, A. B., Weiser, T. G., Berry, W. R., et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009; 360:491–499. *A cirurgia tornou-se parte integrante dos cuidados globais de saúde, com uma estimativa de 234 milhões de operações realizadas anualmente. Este estudo demonstra a eficácia da lista de verificação de segurança cirúrgica em diversos contextos.*

Khuri, S. F., Daley, J., Henderson, W., et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: The first national, validated, outcomebased, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. *National VA Surgical Quality Improvement Program. Ann Surg*. 1998; 228:491–507. *Este estudo foi projetado para fornecer taxas confiáveis de morbidade e de mortalidade ajustadas ao risco e após cirurgias de grande porte para os 123 Veterans Affairs Medical Centers (VAMC) que realizam cirurgias de grande porte, e para que se usem os resultados ajustados ao risco no acompanhamento e melhoria da qualidade do atendimento cirúrgico para todos os veteranos.*

Veasey, S., Rosen, R., Barzansky, B., et al. Sleep loss and fatigue in residency training: A reappraisal. *JAMA*. 2002; 288:1116–1124. *Os autores revisaram estudos abordando os efeitos da perda de sono sobre a cognição, desempenho e saúde de residentes cirúrgicos e não cirúrgicos.*

Referências bibliográficas

1. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S., eds. To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
2. Gawande, A. A., Thomas, E. J., Zinner, M. J., et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery*. 1999; 126:66–75.
3. Leape, L., Berwick, D., Clancy, C., et al. Transforming health care: A safety imperative. *Qual Saf Health Care*. 2009; 18:424–428.
4. Bratzler, D. W., Houck, P. M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005; 189:395–404.
5. Fry, D. E. Surgical site infections and the surgical care improvement project (SCIP): Evolution of national quality measures. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008; 9:579–584.
6. Khuri, S. F., Daley, J., Henderson, W., et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: The first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 1998; 228:491–507.
7. DePalma, R. G. Surgical quality programs in the Veterans Health Administration. *Am Surg*. 2006; 72:999–1004. [1133-1048].

8. Ghaferi, A. A., Birkmeyer, J. D., Dimick, J. B. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:1368–1375.
9. Ghaferi, A. A., Birkmeyer, J. D., Dimick, J. B. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. *Ann Surg*. 2009; 250:1029–1034.
10. Haynes, A. B., Weiser, T. G., Berry, W. R., et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009; 360:491–499.
11. The Joint Commission: National patient safety goals, 2010 (http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatient SafetyGoals).
12. Traynor, K. Joint Commission updates National Patient Safety Goals for 2010. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66:2062–2064.
13. Horwitz, L. I., Moin, T., Krumholz, H. M., et al. Consequences of inadequate sign-out for patient care. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1755–1760.
14. Kitch, B. T., Cooper, J. B., Zapol, W. M., et al. Handoffs causing patient harm: A survey of medical and surgical house staff. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008; 34:563–570.
15. Greenberg, C. C., Regenbogen, S. E., Studdert, D. M., et al. Patterns of communication breakdowns resulting in injury to surgical patients. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:533–540.
16. Pickering, B. W., Hurley, K., Marsh, B. Identification of patient information corruption in the intensive care unit: Using a scoring tool to direct quality improvements in handover. *Crit Care Med*. 2009; 37:2905–2912.
17. Haig, K. M., Sutton, S., Whittington, J. SBAR: A shared mental model for improving communication between clinicians. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006; 32:167–175.
18. Aiken, L. H., Clarke, S. P., Sloane, D. M., et al. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA*. 2002; 288:1987–1993.
19. Pronovost, P. J., Jenckes, M. W., Dorman, T., et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *JAMA*. 1999; 281:1310–1317.
20. Weinger, M. B., Ancoli-Israel, S. Sleep deprivation and clinical performance. *JAMA*. 2002; 287:955–957.
21. Ulmer C., Wolman D.M., Johns M.M.E., eds. Resident duty hours: Enhancing sleep, supervision, and safety. Washington, DC: National Academies Press, 2008.
22. Landrigan, C. P., Rothschild, J. M., Cronin, J. W., et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med*. 2004; 351:1838–1848.
23. Poulose, B. K., Ray, W. A., Arbogast, P. G., et al. Resident work hour limits and patient safety. *Ann Surg*. 2005; 241:847–856.
24. Volpp, K. G., Rosen, A. K., Rosenbaum, P. R., et al. Mortality among patients in VA hospitals in the first 2 years following ACGME resident duty hour reform. *JAMA*. 2007; 298:984–992.
25. Privette, A. R., Shackford, S. R., Osler, T., et al. Implementation of resident work hour restrictions is associated with a reduction in mortality and provider-related complications on the surgical service: A concurrent analysis of 14,610 patients. *Ann Surg*. 2009; 250:316–321.
26. Barger, L. K., Ayas, N. T., Cade, B. E., et al. Impact of extended-duration shifts on medical errors, adverse events, and attentional failures. *PLoS Med*. 2006; 3:e487.
27. Coverdill, J. E., Finlay, W., Adrales, G. L., et al. Duty-hour restrictions and the work of surgical faculty: Results of a multi-institutional study. *Acad Med*. 2006; 81:50–56.
28. Vanderveen, K., Chen, M., Scherer, L. Effects of resident duty-hours restrictions on surgical and nonsurgical teaching faculty. *Arch Surg*. 2007; 142:759–764. [discussion 764-756].
29. Winslow, E. R., Bowman, M. C., Klingensmith, M. E. Surgeon work hours in the era of limited resident work hours. *J Am Coll Surg*. 2004; 198:111–117.
30. Gawande, A. A., Zinner, M. J., Studdert, D. M., et al. Analysis of errors reported by surgeons at three teaching hospitals. *Surgery*. 2003; 133:614–621.
31. Ellman, P. I., Law, M. G., Tache-Leon, C., et al. Sleep deprivation does not affect operative results in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:906–911.
32. Rothschild, J. M., Keohane, C. A., Rogers, S., et al. *Risks of complications by attending physicians after performing nighttime procedures. JAMA*. 2009; 302:1565–1572.
33. Nuckols, T. K., Bhattacharya, J., Wolman, D. M., et al. Cost implications of reduced work hours and workloads for resident physicians. *N Engl J Med*. 2009; 360:2202–2215.
33a. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine: Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century, 2001.
34. Bates, D. W., Leape, L. L., Cullen, D. J., et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*. 1998; 280:1311–1316.

35. Jha, A. K., DesRoches, C. M., Campbell, E. G., et al. Use of electronic health records in US. hospitals. *N Engl J Med*. 2009; 360:1628–1638.
36. Amarasingham, R., Plantinga, L., Diener-West, M., et al. Clinical information technologies and inpatient outcomes: A multiple hospital study. *Arch Intern Med*. 2009; 169:108–114.
37. Vikoren, T. H., Musser, R. C., Tcheng, J. E., et al. From clinical pathways to CPOE: Challenges and opportunities in standardization and computerization of postoperative orders for total joint replacement. *J Surg Orthop Adv*. 2006; 15:195–200.
38. Donaldson, S., Villanuueva, G., Rondinelli, L., et al. Rush University guidelines and protocols for the management of hyperglycemia in hospitalized patients: Elimination of the sliding scale and improvement of glycemic control throughout the hospital. *Diabetes Educ*. 2006; 32:954–962.
39. Kanter, G., Connelly, N. R., Fitzgerald, J. A system and process redesign to improve perioperative antibiotic administration. *Anesth Analg*. 2006; 103:1517–1521.
40. Stone, W. M., Smith, B. E., Shaft, J. D., et al. Impact of a computerized physician order-entry system. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:960–967. [discussion 967-969].
41. Han, Y. Y., Carcillo, J. A., Venkataraman, S. T., et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics*. 2005; 116:1506–1512.
42. Khajouei, R., de Jongh, D., Jaspers, M. W. Usability evaluation of a computerized physician order entry for medication ordering. *Stud Health Technol Inform*. 2009; 150:532–536.
43. Rahimi, B., Timpka, T., Vimarlund, V., et al. Organization-wide adoption of computerized provider order entry systems: A study based on diffusion of innovations theory. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009; 9:52.
44. Campbell, E. M., Sittig, D. F., Ash, J. S., et al. Types of unintended consequences related to computerized provider order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13:547–556.
45. Weir, C. R., McCarthy, C. A. Using implementation safety indicators for CPOE implementation. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2009; 35:21–28.
46. Bradley, V. M., Steltenkamp, C. L., Hite, K. B. Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry. *J Healthc Inf Manag*. 2006; 20:46–53.
47. Kilbridge, P. M., Welebob, E. M., Classen, D. C. Development of the Leapfrog methodology for evaluating hospital implemented inpatient computerized physician order entry systems. *Qual Saf Health Care*. 2006; 15:81–84.
48. Murphy, E. M., Oxencis, C. J., Klauck, J. A., et al. Medication reconciliation at an academic medical center: Implementation of a comprehensive program from admission to discharge. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66:2126–2131.
49. St Jacques, P., Sanders, N., Patel, N., et al. Improving timely surgical antibiotic prophylaxis redosing administration using computerized record prompts. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6:215–221.

SEÇÃO 2

Tratamento perioperatório

OUTLINE

Capítulo 11: Princípios de pré-operatório e transoperatório

Capítulo 12: Infecções cirúrgicas e uso de antibióticos

Capítulo 13: Complicações cirúrgicas

Capítulo 14: Cirurgia no paciente geriátrico

Capítulo 15: Obesidade mórbida

Capítulo 16: Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente

Capítulo 17: Tecnologia emergente em cirurgia: informática, robótica e eletrônica

CAPÍTULO 11

Princípios de pré-operatório e transoperatório

Leigh Neumayer and Daniel Vargo

PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DO PACIENTE
PRINCÍPIOS DE E PREPARAÇÃO PARA CIRURGIA OPERATÓRIA
ABORDAGEM POR SISTEMAS PARA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA
CONSIDERAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS ADICIONAIS
CHECKLIST PRÉ-OPERATÓRIO
CAUSAS POTENCIAIS DE INSTABILIDADE INTRAOPERATÓRIA
A SALA DE OPERAÇÃO
DISPOSITIVOS CIRÚRGICOS E FONTES DE ENERGIA
CIRURGIA AMBULATORIAL

Preparação pré-operatória do paciente

O preparo atual de um paciente para uma operação é caracterizado pela convergência da arte e da ciência da disciplina cirúrgica. O contexto no qual o preparo pré-operatório é conduzido abrange desde o atendimento no consultório, atendimento a pacientes internados, até a avaliação de um paciente no serviço de emergência. As formas de avaliação pré-operatória diferem significativamente, dependendo da natureza da queixa e da intervenção cirúrgica proposta, das comorbidades dos pacientes da avaliação dos fatores de risco, dos resultados das investigações direcionadas e das intervenções que otimizam o quadro geral e o preparo do paciente para a operação. Este capítulo procura rever os componentes da avaliação de risco aplicáveis à avaliação de qualquer paciente visando à uma intervenção cirúrgica, bem como tenta fornecer alguns algoritmos básicos para auxiliar no preparo pré-operatório.

Princípios de e preparação para cirurgia operatória

Uma técnica cirúrgica apropriada é de enorme importância para otimizar os resultados e intensificar o processo de cicatrização da ferida. Nada substitui uma operação bem planejada e conduzida para obter o melhor resultado cirúrgico possível. Uma das formas mais confiáveis de assegurar que os cirurgiões ofereçam atendimento de qualidade na sala de operação é através da participação em programas de treinamento cirúrgico, de alta qualidade, que forneçam a oportunidade de observações repetitivas e a realização de procedimentos cirúrgicos em um ambiente bem estruturado. Com a sua participação, jovens cirurgiões em treinamento podem desenvolver progressivamente as habilidades técnicas necessárias para realizar os procedimentos de maior demanda e complexidade.

Determinando a Necessidade de Cirurgia

Em geral, os pacientes são encaminhados ao cirurgião já com uma suspeita de diagnóstico cirúrgico e com resultados de investigação em mãos. Nesse contexto, o encontro inicial com o paciente pode ser principalmente direcionado para a confirmação de achados físicos relevantes e a revisão do histórico

clínico e dos testes laboratoriais e outras investigações que sustentem o diagnóstico. A recomendação sobre a necessidade de intervenção cirúrgica pode, então, ser feita pelo cirurgião e discutida com o paciente e seus familiares. Uma decisão pela realização de testes investigativos adicionais ou a consideração de outras opções terapêuticas pode adiar a intervenção cirúrgica nesse primeiro encontro. É importante para o cirurgião explicar o contexto da doença e o benefício quanto a diferentes intervenções cirúrgicas, uma investigação mais aprofundada, possíveis alternativas não cirúrgicas, quando bem indicadas, bem como o que aconteceria se nenhuma intervenção fosse realizada.

A relação estabelecida entre o cirurgião e o paciente e sua família durante o encontro inicial deve promover um laço de confiança e uma linha de comunicação entre todos os participantes. Uma abordagem profissional sem pressa é obrigatória, com tempo para ouvir os anseios e responder às perguntas apresentadas pelo paciente e por seus familiares. O encontro inicial do cirurgião com um paciente deve resultar na capacidade de o paciente de expressar um entendimento básico do seu processo da doença e da necessidade de investigações adicionais e uma possível abordagem cirúrgica. É essencial um plano bem articulado de acompanhamento do paciente cirúrgico.

Tomando Decisões Perioperatórias

Uma vez que a decisão de prosseguir com o tratamento cirúrgico foi tomada, devem ser abordadas várias considerações sobre o momento e o local da cirurgia, tipo de anestesia e preparos pré-operatório necessários para a compreensão dos riscos pelo paciente e otimização do resultado. Estes componentes de avaliação de risco levam em consideração os períodos perioperatório (intraoperatório até 48h no pós-operatório) e pós-operatório tardio (até 30 dias) e tentam identificar fatores que podem contribuir para a morbidade do paciente durante esses períodos.

Avaliação Pré-operatória

O objetivo da avaliação pré-operatória não é procurar extensivamente por doenças não diagnosticadas, mas identificar e quantificar qualquer comorbidade que pode afetar o resultado cirúrgico. Essa avaliação é orientada por achados na história clínica e no exame físico do paciente, sugestivos de disfunções orgânicas ou por dados epidemiológicos, sugerindo o benefício da avaliação baseada em idade, sexo ou padrão de progressão de doenças. O objetivo é descobrir áreas problemáticas que possam requerer uma investigação adicional ou serem passíveis de otimização pré-operatória (Tabela 11-1).[1] Exames pré-operatórios de rotina não são custo-benéficos e, mesmo em adultos mais velhos, são menos preditivos de morbidade perioperatória do que a avaliação do estado físico da American Society of Anesthesiologists (ASA) ou das orientações para risco cirúrgico da American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC).

Tabela 11-1

Sugestões de Exame Pré-operatório Adulto

EXAME	BÁSICO: OPERAÇÃO DE PEQUENO PORTE EM PACIENTE SAUDÁVEL (EM 90 DIAS)				Fatores Clínicos e Cirúrgicos Adicionais PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS (EM 90 DIAS)															DISTÚRBIOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS E EVOL
	Adulto Saudável <45 anos	Adulto Saudável de 45 a 54 anos	55 a 69 anos	>70 anos	Cardíaco/Torácico	Vascular	Intraperitoneal/Abdominal de Grande Porte	PSE Antecipada >2U	Intracraniano	Prótese Ortopédica	RTUP Histerostomia	Hipertensão	Tabagismo	Obesidade Mórbida	Acidente Vascular Cerebral	Câncer (? Metástase)	Anticoagulantes	Cardiovascular	Respira
ECG		M	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y
HC + plaquetas			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y	Y	Y	Y
Eletrolíticos				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y		Y	Y
EN				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y		Y	Y
Glicose				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y		Y	
EFH							±									Y	Y		
Cálcio																			
TAP/TTP					Y			Y	Y										
U/A, cultura										S									
RX do tórax					Y											S			Y
Níveis hormonais																			
Tempo de sangramento									S										
Gravidez																			
Níveis de droga									S								S		
Marcadores tumorais																S			
Coagulograma	Depende primariamente da extensão da operação proposta, como por recomendações de MSBOS do Banco de Sangue																		

Área sombreada, Tempo de teste não é tipicamente crítico; resultados de 90 dias (e possivelmente 180 dias) podem ser aceitáveis; *área clara*, tipicamente melhor obter dentro de 30 dias da cirurgia.

NOTA : (1) Ocasião e lista de exames são sugestões; não são absolutas e não devem excluir outros testes em determinados quadros, nem devem impedir um caso de prosseguir se o anestesiologista e o cirurgião considerarem oportuno. (2) O exame para um determinado distúrbio depende de sua gravidade no contexto da operação planejada; ou seja, os exames têm probabilidade de fornecer informação potencialmente significativa do ponto de vista clínico e proporcionar informação que poderá ser um importante componente da história clínica e do exame físico?

*No mínimo, um teste de gravidez de urina deve ser realizado na manhã da cirurgia em qualquer mulher em idade fértil, a menos que o útero ou ovários tenham sido retirados cirurgicamente.

Adaptado de Halaszynski MT, Juda R, Silverman DG: Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. Crit Care Med 32:S76–S86, 2004. *EN*, ureia sanguínea; *HC*, hemograma completo; *Rx* do tórax, radiografia do tórax; *PSE*, perda sanguínea estimada; *ECG*, eletrocardiograma; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana; *h. de*, história de; *EFH*, exames da função hepática, *H*, em geral indicado para homens; *ASHC*, agenda de solicitação de hemocomponente, *TAP/TTP*, tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina; *S*, pode ser solicitado (e revisto) pelo cirurgião como parte do plano da operação; *RTUP*, ressecção transuretral da próstata; *U/A*, urinálise; *I*, geralmente indicado; ±, em caso de situação aguda/grave.

A avaliação pré-operatória é determinada de acordo com o risco do procedimento planejado (baixo, médio ou alto), técnica anestésica planejada e o ambiente pós-operatório do paciente (ambulatorial ou hospitalar, leito de enfermaria ou unidade fechada). Além disso, a avaliação pré-operatória é utilizada para identificar os fatores de risco do paciente quanto à morbidade e mortalidade pós-operatórias. Além de ser um programa geralmente aceito para adequação de risco em monitorar e melhorar os resultados cirúrgicos, o National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) tem sido utilizado para desenvolver modelos de previsão de morbidade e mortalidade pós-operatórias, porém descobriu-se de forma consistente que vários fatores são preditores independentes de eventos pós-operatórios (Tabela 11-2), tanto no Department of Veterans Affairs (VA) como em uma comparação mais recente entre VA e hospitais do setor privado.[2] É importante entender que o NSQIP foi validado como uma excelente ferramenta de melhora de qualidade por levar em consideração a influência de risco de pacientes em resultados de cirurgia e permitir que os hospitais comparem os seus resultados com outros hospitais associados. Embora os modelos de predição de risco tenham sido desenvolvidos e estejam disponíveis para uso no VA, eles ainda precisam ser validados futuramente quando aplicados a pacientes individuais. A

habilidade potencial de prever o risco individual de um paciente pode ter seu maior impacto em permitir que o cirurgião intervenha com medidas que mostraram diminuir esse risco.

Tabela 11-2

Principais Fatores de Risco mais Preditivos de Mortalidade e Morbidade Pós-operatória*

VARIÁVEL	PROBABILIDADES	95% IC
14 Hospitais do Setor Privado (*N* = 54.450; IC = 0,934)		
ASA 4/5	8,1	6,0-11,0
ASA 3	3,5	2,7-4,7
Albumina g/dL	0,62	0,56-0,69
Operação de emergência	2,6	2,2-3,1
Idade/anos	1,04	1,03-1,04
Contagem de plaquetas <150.000	1,9	1,6-2,2
Câncer disseminado	2,9	2,3-3,7
Dispneia em repouso	1,6	1,3-2,0
Dispneia com esforço mínimo	1,3	1,0-1,5
Paciente fora de possibilidade terapêutica)	3,9	2,6-5,8
Ureia >80 mg/dL	1,3	1,0-1,6
128 Hospitais VA (*N* = 129.546; IC = 0,900)		
ASA 4/5	5,3	4,3-6,6
ASA 3	2,6	2,2-3,2
Albumina g/dL	0,6	0,57-0,63
Operação de emergência	2,0	1,9-2,2
Câncer disseminado	3,3	2,9-3,8
Idade/anos	1,04	1,03-1,04
Dispneia em repouso	1,4	1,2-1,6
Dispneia com esforço mínimo	1,3	1,2-1,5
Paciente fora de possibilidade terapêutica)	2,8	2,4-3,3
Ascite	2,3	1,9-2,7
Ureia >80 mg/dL	1,4	1,2-1,6

ASA, Classificação de ASA da American Society of Anesthesiologist's; *IC*, Índice de confiança.

*Comparação NSQIP de hospitais do setor privado com hospitais VA.

Adaptado de Khuri SF, Henderson WG, Daley J, et al: Society Implementation of the privative Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program in sector : The Patient Safety in Surgery study. Ann Surg 248:329–336, 2008.

Se a avaliação pré-operatória descobrir comorbidades significativas ou evidência de controle insatisfatório de uma doença preexistente, pode ser necessária a consulta com um clínico ou médico especialista para facilitar o trabalho e direcionar a conduta. Nesse processo, a comunicação entre o cirurgião e o especialista é essencial para definir metas realistas na otimização clínica e determinar a conduta cirúrgica.

Para todos os pacientes, o risco geral deve ser categorizado usando a classificação da American Society

of Anesthesiologist. A classificação da ASA foi um dos primeiros sistemas de classificação de risco. Essa classificação tem cinco categorias quanto ao estado físico:
I Paciente normal e saudável
Paciente com doença sistêmica leve
Paciente com doença sistêmica grave que limita a atividade, mas não o deixa incapacitado
/ Paciente que apresenta doença incapacitante que é uma ameaça constante à vida
V Paciente terminal, que não se espera sobreviver 24 horas com ou sem operação

A letra "E" é adicionada a qualquer um destes para uma operação de emergência. Mesmo que o sistema pareça subjetivo, continua a ser um importante indicador independente de mortalidade.[2] Embora a classe ASA deva ser determinada para cada paciente, uma avaliação mais detalhada de risco é indicada para procedimentos mais complexos do que uma biópsia de pele.

Abordagem por sistemas para avaliação pré-operatória

Sistema Cardiovascular

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo industrializado, e sua contribuição para a mortalidade perioperatória em operações não cardíacas é significativa. Dos 27 milhões de pacientes submetidos à cirurgia nos Estados Unidos a cada ano, 8 milhões, quase 30%, têm doença coronariana significativa ou outras comorbidades cardíacas. Um milhão desses pacientes experimentará complicação cardíaca perioperatória, com substancial morbidade, mortalidade e custo relacionado. Consequentemente, grande parte da avaliação de risco e preparação pré-operatória concentra-se no sistema cardiovascular.

Instrumentos adequados para a estratificação cardiovascular do risco anestésico estão disponíveis há algum tempo. O principal exemplo é o critério de Goldman de risco cardíaco para cirurgia não cardíaca (Tabela 11-3).[3] Essa estratégia, projetada por análises multivariadas, atribui pontos a características facilmente reproduzíveis. Esses pontos são então somados para render um total, que foi correlacionado com o risco cardíaco perioperatório. Uma das contribuições mais importantes desse trabalho foi a inclusão da capacidade funcional do paciente, sinais clínicos e sintomas, e a determinação do risco operatório para estimar o risco total e planejar as condutas pré-operatórias. Esse conceito foi refinado no RCRI – Revised Cardiac Risk Index (índice de risco cardíaco revisado), que usa seis indicadores de complicações para estimar o risco cardíaco em pacientes cirúrgicos não cardíacos, e também é mostrado na Tabela 11-3. Além disso, vários outros pesquisadores propuseram índices de risco cardíaco; no entanto, eles se mostraram caros e demorados.

Tabela 11-3

Índices de Risco Cardíaco

ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO COM VARIÁVEIS	PONTOS	COMENTÁRIOS
Índice de Risco Cardíaco de Goldman, 1977		**Taxa de complicação cardíaca**
1. Terceira bulha ou turgência jugular	11	0-5 pontos = 1 %
2. Infarto do miocárdio recente	10	6-12 pontos = 7%
3. Ritmo não sinusal ou extrassístole atrial no ECG	7	13-25 pontos = 14%
4. >5 extrassístoles ventriculares	7	>26 pontos = 78 %
5. >70 anos	5	
6. Operações de emergência	4	
7. Estado clínico geral ruim	3	
8. Operação intraperitoneal, intratorácica ou aórtica	3	
9. Estenose aórtica valvar importante	3	
Índice Multifatorial Modificado de Detsky, 1986		**Taxa de Complicação Cardíaca**
1. Angina classe 4	20	>15 = risco alto
2. Suspeita de estenose aórtica crítica	20	
3. Infarto do miocárdio nos últimos 6 meses	10	
4. Edema pulmonar alveolar há 1 semana	10	
5. Angina instável há 3 meses	10	
6. Angina classe 3	10	
7. Cirurgia de emergência	10	
8. Infarto do miocárdio >6 meses atrás	5	
9. Edema pulmonar alveolar curado > 1 semanas atrás	5	
10. Ritmo não sinusal ou ESAs* no ECG	5	
11. >5 ESV** em qualquer momento antes da cirurgia	5	
12. Estado clínico geral ruim	5	
13. >70 anos	5	
Critério de Eagle para Avaliação de Risco Cardíaco, 1989		
1. >70 anos	1	<1, nenhum teste
2. Diabetes	1	1-2, encaminhar para teste não invasivo
3. Angina	1	≥ 3, encaminhar para angiografia
4. Ondas Q no ECG	1	
5. Arritmias ventriculares	1	
Índice de Risco Cardíaco Revisado		
1. Doença cardíaca isquêmica	1	Cada incremento dos pontos aumenta o risco de morbidade miocárdica pós-operatória
2. Insuficiência cardíaca congestiva	1	
3. Doença vascular cerebral	1	
4. Cirurgia de alto risco	1	
5. Tratamento do diabetes com insulina pré-operatória	1	
6. Nível de creatinina pré-operatória >2 mg/dL	1	

ESA, extrassístole atrial.

**ESV*; extrassístole ventricular.

Adaptado de Akhtar S, Silverman DG: Assessment and management of patients with ischemic heart disease. Crit Care Med 32 (Suppl): S126–S136, 2004.

Na tentativa de avaliar e otimizar o *status* cardiológico dos pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, uma Comissão do ACC e AHA desenvolveu um instrumento de fácil utilização (Fig. 11-1).[4] Essa metodologia leva em consideração a revascularização coronariana prévia e avaliação de risco clínico, divididas em indicadores clínicos principais, intermediários e menores. O próximo fator considerado é a capacidade funcional do paciente, que é estimada obtendo-se o histórico de suas atividades diárias. As variáveis e o tipo de operação anteriormente mencionados são então usados para determinar se a probabilidade pré-teste pode ser alterada por testes não invasivos.

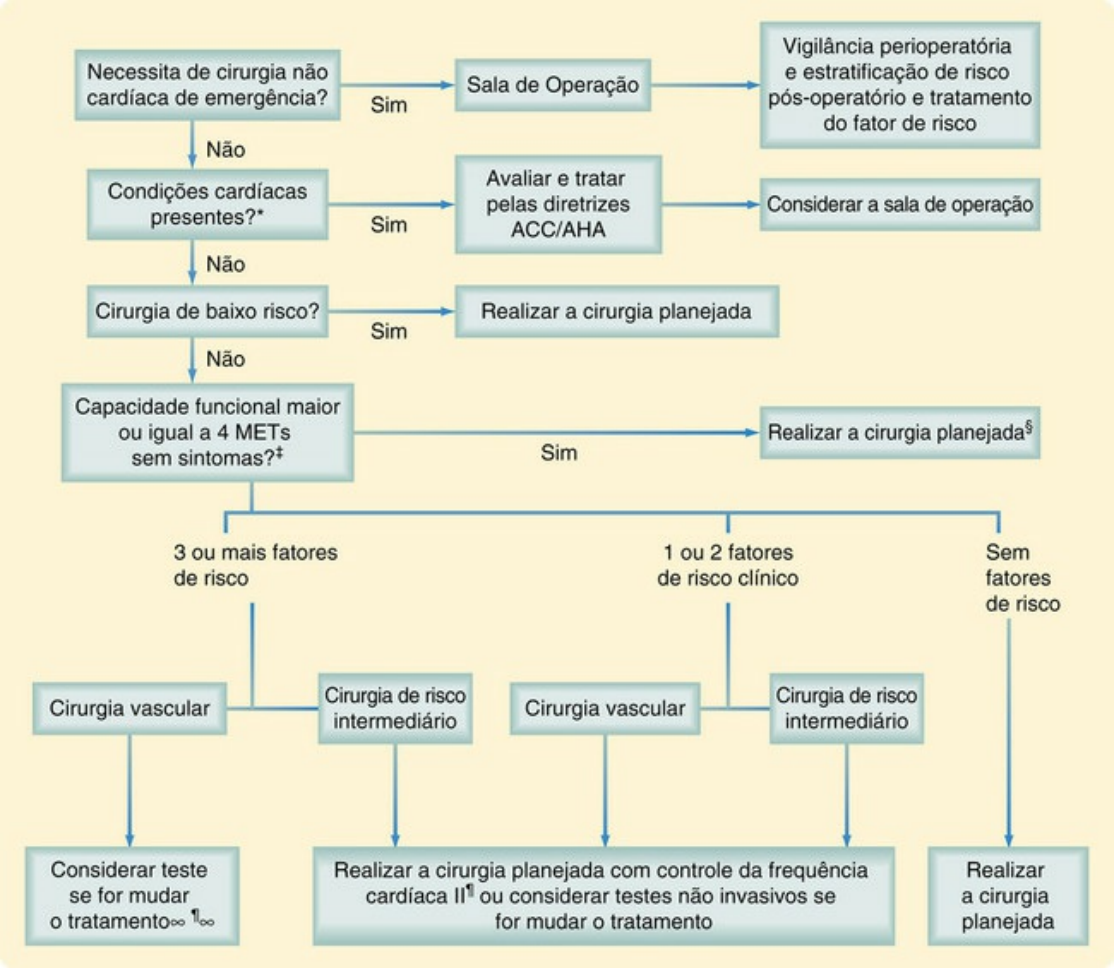


FIGURA 11-1 Abordagem passo a passo para avaliação cardiológica pré-operatória para cirurgia não cardíaca. *FC*, Frequência cardíaca; *MET*, equivalente metabólico.

*Condições cardíacas ativas incluem síndromes coronarianas instáveis, insuficiência cardíaca descompensada (NYHA classe funcional IV, piora ou insuficiência cardíaca de aparecimento recente), arritmias significativas (bloqueio atrioventricular de alto grau, bloqueio Mobitz tipo II, bloqueio de terceiro grau, arritmias ventriculares sintomáticas, Arritmias supraventriculares com frequência ventricular não controlada, bradicardia sintomática, taquicardia ventricular de diagnóstico reconhecido) doença valvular grave (estenose aórtica grave, estenose mitral sintomática).

‡Uma lista simplificada de METs inclui o seguinte: atividades como cuidar de si mesmo, comer, vestir, 1 MET; trabalhos domésticos leves, 4 METs; subir um lance de escadas ou subir uma ladeira, 5 METs; prática de esportes extenuantes, 10 METs.

§Testes não invasivos podem ser considerados antes da cirurgia em pacientes específicos com fatores de risco, se for mudar o tratamento. Fatores de risco clínicos incluem doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca prévia ou compensada, diabetes melito, insuficiência renal e doença cerebrovascular.

¶Considere o β-bloqueio perioperatório para populações de pacientes em que tem demonstrado reduzir a morbidade e mortalidade. Adaptado de Fleisher LA, Beckman JA, KA Brown, *et al*. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation an Care for Noncardiac Surgery: Resumo Executivo: Um relatório da força tarefa do American

College of Cardiology/American Heart Association em Orientações Práticas (Comissão para Revisão das Orientações na Avaliação Cardiovascular Perioperatório em Cirurgia Não Cardíaca de 2002). Circulation 116:12571257-1996, 2007.

O teste de esforço-padrão, com ou sem tálio, para se obter a imagem de perfusão, pode ser limitado pela capacidade funcional do paciente. Pacientes incapazes de atingir um nível aceitável de esforço podem necessitar de teste de estresse farmacológico com dipiridamol; daí em diante, defeitos de perfusão podem ser avaliados através do tálio ou um estresse induzido por dobutamina, seguido por uma avaliação funcional com ecocardiografia. Angiografia pode, então, ser usada para definir as anormalidades anatômicas que contribuem exatamente para a isquemia. Embora nenhum grande estudo prospectivo padronizado tenha sido conduzido para determinar se essas diretrizes geram melhores resultados para os pacientes, vários estudos sugerem que é útil fazê-lo.[3]

Uma vez obtidos esses dados, o cirurgião e seus consultores precisam pesar os benefícios e os riscos da cirurgia e determinar se alguma intervenção perioperatória reduzirá as possibilidades de uma eventualidade cardíaca. Essa intervenção geralmente se centraliza na revascularização coronariana, quer cirúrgica, quer através de angioplastia coronariana percutânea, porém pode incluir modificações na escolha da anestesia ou no uso de monitoração invasiva intraoperatória. Os pacientes que se submeteram a intervenção coronariana percutânea com colocação de *stent* precisam adiar os procedimentos não cardíacos eletivos por quatro a seis semanas, embora o adiamento possa ser reduzido, na dependência do tipo de *stent* utilizado (*stent* farmacológico *vs.* não farmacológico).[3]

O tempo ideal de um procedimento cirúrgico, após um infarto agudo do miocárdio (IAM) depende do período de tempo que se passou desde a ocorrência do IAM e da determinação dos riscos de isquemia, tanto por sintomas clínicos quanto por estudos não invasivos. Qualquer paciente pode ser avaliado como um candidato a ser operado após um IAM (com sete dias de evolução) ou um infarto do miocárdio recente (dentro de sete e 30 dias de evolução). A ocorrência de infarto é considerada o principal preditor clínico no contexto de risco de isquemia. As recomendações gerais são para que se espere de quatro a seis semanas após a ocorrência de um IAM para o paciente ser operado.[3]

Intervenções com medicamentos também têm sido recomendadas, em particular com betabloqueadores. A base deste tipo de terapia é centrada em diminuir a descarga adrenérgica associada à cirurgia e interromper a ativação plaquetária e trombose microvascular. Um estudo de 1996 mostrou que o risco perioperatório para morbidade e mortalidade cardiovascular foi diminuído em 67% e 55%, respectivamente em pacientes ACC/AHA de médio para alto risco que receberam betabloqueadores no período perioperatório comparados com aqueles recebendo placebo. Embora o benefício tenha sido mais visível nos seis meses após a cirurgia, uma sobrevida livre de eventos foi significativamente melhor no grupo que recebeu betabloqueadores até dois anos após a cirurgia.[5] Em 2007, os resultados de outro grande estudo operatório (***P***eri***O***perative ***IS***chemic ***E***valuation— POISE) mostrou o perigo potencial da terapia perioperatória com betabloqueadores.[6] O teste POISE teve mais de 8.000 pacientes inscritos submetidos à cirurgia não cardíaca. Embora os resultados tenham confirmado a redução de eventos cardíacos perioperatórios como infarto do miocárdio, morte cardiovascular e parada cardíaca, este benefício foi contrabalançado pelo aumento da taxa de mortalidade total com terapia com bloqueadores beta perioperatórios e acidente vascular cerebral. Ao contrário do estudo anterior, este estudo começou com altas doses de liberação prolongada de metroprolol no dia da cirurgia. Os resultados foram importantes o suficiente para estimular o ACC/AHA a modificar suas recomendações (Tabela 11-4).[7] As recomendações atuais são continuar com betabloqueadores para aqueles já estão em uso no pré-operatório, considerá-los em pacientes de alto risco (mais de um fator de risco), para frequência cardíaca e pressão arterial, e não administrá-los aos pacientes de baixo risco.

Tabela 11-4

Atualizações com Foco em Recomendações do American Heart Association/American College of Cardiology

RECOMENDAÇÃO ATUAL	MUDANÇA DA RECOMENDAÇÃO ANTERIOR
Classe I	
Betabloqueadores devem ser continuados em pacientes submetidos à cirurgia que já estejam recebendo betabloqueadores para tratamento de condições com indicações da diretriz classe I ACCF/AHA.	Formulação revisada; recomendação de dar betabloqueadores para pacientes de alto risco cardiovascular com achados de isquemia em exames pré-operatórios, movido para baixo na classe de recomendação (veja classe IIa)
Classe IIa	
1. Betabloqueadores ajustados à frequência cardíaca e pressão arterial são provavelmente recomendados para pacientes submetidos à cirurgia vascular que estão em alto risco cardíaco por causa de doença coronariana ou o achado de isquemia cardíaca em exames pré-operatórios.	Recomendação modificada ou combinada, movida para baixo na classificação
2. Betabloqueadores ajustados à frequência cardíaca e pressão arterial são razoáveis para pacientes nos quais a avaliação pré-operatória de cirurgia vascular identifica risco cardíaco elevado, conforme definido pela presença de mais de um fator de risco.	Recomendação modificada (adicionado "ajustados à frequência cardíaca e pressão sanguínea" e modificados de "são possivelmente recomendados" para "são razoáveis")
3. Betabloqueadores ajustados à frequência cardíaca e pressão arterial são razoáveis para pacientes nos quais a avaliação pré-operatória identifica doença coronariana ou risco cardíaco elevado, conforme definido pela presença de mais de um fator de risco clínico, que são submetidos a cirurgia de risco intermediário.	Formulação revisada
Classe IIb	
1. A utilidade dos betabloqueadores é incerta para os pacientes que são submetidos a procedimentos de risco intermediário ou cirurgia vascular, nos quais a avaliação pré-operatória identifica um único fator de risco clínico na ausência de doença coronariana.	Formulação revisada
2. A utilidade dos betabloqueadores é incerta em pacientes submetidos à cirurgia vascular sem fatores de risco clínicos que atualmente não estão tomando betabloqueadores.	Nenhuma mudança das recomendações de 2007
Classe III	
1. Betabloqueadores não devem ser administrados em pacientes submetidos à cirurgia que têm contraindicações absolutas para bloqueio beta.	Sem alterações das recomendações de 2007
2. A administração rotineira de altas doses de betabloqueadores na ausência de ajuste da dose não é útil e pode ser prejudicial para pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca que não estão tomando betabloqueadores.	Nova recomendação

*A classe de recomendação baseia-se no tamanho do efeito do tratamento combinado com uma estimativa de certeza (precisão) do efeito do tratamento. Fatores de risco clínicos incluem histórico de doença cardíaca isquêmica, história de insuficiência cardíaca prévia ou compensada, história de doença cerebrovascular, diabetes melito e insuficiência renal (definida no índice de risco cardíaco revisado como um nível de creatinina sérica pré-operatória >2 mg/dL).

Adaptado de Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, *et al.*: 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blokade. J Am Coll Cardiol 54:2102–2128, 2009.

Um método fácil e barato para determinar o estado funcional cardiopulmonar para operação não cardíaca é a capacidade ou incapacidade de o paciente subir dois lances de escada. Dois lances de escada são necessários, porque isso demanda mais de quatro equivalentes metabólicos (METs). Em uma revisão de todos os estudos sobre subida de escada como avaliação pré-operatória, estudos prospectivos têm demonstrado que esse é um bom preditor de mortalidade associada à cirurgia torácica.[7] Em operações não cardíacas de grande porte, a incapacidade de subir dois lances de escada é um preditor independente de morbidade, mas não de mortalidade perioperatória.

Sistema Pulmonar

Avaliação pré-operatória da função pulmonar pode ser necessária para procedimentos cirúrgicos gerais ou torácicos. Enquanto os procedimentos neurocirúrgicos e da parte inferior do abdome e das extremidades têm pouco efeito no funcionamento pulmonar e rotineiramente não requerem estudos da função pulmonar, procedimentos torácicos e da parte superior do abdome podem diminuir o funcionamento pulmonar e predispor a complicações. Com isso, é prudente considerar a avaliação do função pulmonar para todos os casos de ressecção dos pulmões, para os procedimentos torácicos que requerem ventilação monopulmonar e para os casos de operações abdominais e torácicas de maior porte em pacientes com idade superior a 60 anos com doenças preexistentes, tabagismo ou com sintomatologia pulmonar evidente. Os testes necessários incluem o volume expiratório forçado no 1° segundo (VEF_1), a capacidade vital

forçada e a capacidade de difusão do monóxido de carbono. Adultos com um VEF_1 menos que 0,8 L/s ou 30% do previsto têm um alto risco de complicações e de insuficiência respiratória pós-operatória; soluções não cirúrgicas devem ser buscadas. A ressecção pulmonar deve ser planejada para que o VEF_1 pós-operatório seja superior a 0,8 L/seg. ou 30% do previsto. Esse planejamento pode ser feito com o auxílio de mapeamento quantitativo pulmonar, que pode indicar quais os segmentos do pulmão são funcionais.

Complicações pulmonares pós-operatórias trazem consigo grandes custos – estimados em mais de $50.000 – e aumento da mortalidade a curto e longo prazos.[9,10] Fatores de risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias foram identificados em uma grande população de pacientes VA (Tabelas 11-5 e 11-6) e, recentemente, confirmados em uma população mista. Enquanto a população VA foi bastante homogênea, o estudo Patient Safety Surgery[11] incluiu um grupo mais diverso. Mesmo com a diversidade, as taxas de complicações pulmonares não eram muito diferentes e os fatores de risco foram muito semelhantes. Avaliação pulmonar pré-operatória determina não apenas os fatores que conferem maior risco, mas também alvos potenciais para reduzir o risco de complicações pulmonares. Fatores gerais que aumentam o risco de complicações pulmonares no pós-operatório incluem idade avançada, nível de albumina mais baixo, estado funcional dependente, perda de peso e, possivelmente, obesidade. Condições comórbidas concorrentes como a deterioração do sensório, acidente vascular cerebral prévio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda, uso crônico de esteroide e a transfusão sanguínea também se associam a um maior risco de complicações pulmonares no pós-operatório. Fatores de risco pulmonar específicos incluem a doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, expectoração no pré-operatório, pneumonia, dispneia e apneia obstrutiva do sono.

Tabela 11-5

Fatores de Risco para Desenvolvimento de Pneumonia Pós-operatória e Insuficiência Respiratória

FATOR DE RISCO	ÍNDICE DE RISCO DE PNEUMONIA PÓS-OPERATÓRIA (RP 95% IC)	VALOR	ÍNDICE DE RISCO DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (RP 95% IC)	VALOR
Tipo de Operação				
Reparo AAA	4,29 (3,34-5,50)	15	14,3 (12,0-16,9)	27
Torácica	3,92 (3,36-4,57)	14	8,14 (7,17-9,25)	21
Abdominal superior	2,68 (2,38-3,03)	10	4,21 (3,80-4,67)	14
Pescoço	2,30 (1,73-3,05)	8	3,10 (2,40-4,01)	11
Neurocirúrgica	2,14 (1,66-2,75)	8	4,21 (3,80-4,67)	14
Vascular	1,29 (1,10-1,52)	3	4,21 (3,80-4,67)	14
Cirurgia de emergência	1,33 (1,16-1,54)	3	3,12 (2,83-3,43)	11
Anestesia geral	1,56 (1,36-1,80)	4	1,91 (1,64-2,21)	–
Idade				
>80 anos	5,63 (4,62-6,84)	17	–	–
70-79 anos	3,58 (2,97-4,33)	13	–	–
60-69 anos	2,38 (1,98-2,87)	9	–	–
50-59 anos	1,49 (1,23-1,81)	4	–	–
<50 anos	1,00 (referente)	–	–	–
60-69 anos	–	–	1,51 (1,36-1,69)	4
<60 anos	–	–	1,00 (referente)	–
≥ 70 anos	–	–	1,91 (1,71-2,13)	6
Estado Funcional				
Totalmente dependente	3,83 (2,33-3,43)	10	1,92 (1,74-2,11)	7
Parcialmente dependente	1,83 (1,63-2,06)	6	1,92 (1,74-2,11)	7
Independente	1,00 (referente)	–	1,00 (referente)	–
Nível de Albumina				
<3,0 g/dL	–	–	2,53 (2,28-2,80)	9
>3,0 g/dL	–	–	1,00 (referente)	–
Perda de peso > 10% (dentro de 6 meses)	1,92 (1,68-2,18)	7	1,37 (1,19-1,57)*	–
Uso crônico de esteroide	1,33 (1,12-1,58)	3	–	–
Álcool, > dois drinques por dia (dentro de 2 semanas)	1,24 (1,08-1,42)	2	1,19 (1,07-1,33)*	–
Diabetes, insulino dependentes	–	–	1,15 (1,00-1,33)*	–
Histórico de DPOC	1,72 (1,55-1,91)	5	1,81 (1,66-1,98)	6
Fumante Atual				
Há 1 ano	1,28 (1,17-1,42)	3	–	–
Há 2 semanas	–	–	1,24 (1,14-1,36)*	–
Pneumonia pré-operatória	–	–	1,70 (1,24-2,13)*	–
Dispneia				
Em repouso	–	–	1,69 (1,36-2,09)*	–
Com esforço mínimo	–	–	1,21 (1,09-1,34)*	–
	–	–	1,00 (referente)	–
Sem Dispneia				
Percepção deteriorada	1,51 (1,26-1,82)	4	1,22 (1,04-1,43)*	–
Histórico de AVC	1,47 (1,28-1,68)	4	1,20 (1,05-1,38)*	–
Histórico de ICC	–	–	1,25 (1,07-1,47)*	–
Nível de Ureia Sanguínea				
<8 mg/dL <16 mg/dL	1,47 (1,26-1,72)	4	1,00 (referente)	–
8-21 mg/dL 16-42 mg/dL	1,00 (referente)	–	1,00 (referente)	–
22-30 mg/dL 43-60 mg/dL	1,24 (1,11-1,39)	2	1,00 (referente)	–
>30 mg/dL >60 mg dL	1,41 (1,22-1,64)	3	2,29 (2,04-2,56)	8
Insuficiência renal pré-operatória	–	–	1,67 (1,23-2,27)*	–
Transfusão pré-operatória (>4 unidades)	1,35 (1,07-1,72)	3	1,56 (1,28-1,91)*	–

AAA, Aneurisma da aorta abdominal; *ICC*, insuficiência cardíaca congestiva; *IC*, intervalo de confiança; *DPOC*, doença pulmonar obstrutiva crônica; *AVC*, acidente vascular cerebral; *RP*, razão de probabilidades.

*O fator de risco foi estatisticamente significativo na análise multivariável, mas não foi incluído

no índice de risco de insuficiência respiratória.

Adaptado de Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847–857, 2001; e Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242–253, 2000.

Tabela 11-6

Distribuição de Classe de Risco Pulmonar

CLASSE DE RISCO	ÍNDICE DE RISCO PÓS-OPERATÓRIO DE PNEUMONIA (TOTAL DE PONTOS)	PROBABILIDADE PREVISTA DE PNEUMONIA (%)	ÍNDICE DE RISCO INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (TOTAL DE PONTOS)	PROBABILIDADE PREVISTA DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (%)
1	0-15	0,2	0-10	0,5
2	16-25	1,2	11-19	2,2
3	26-40	4,0	20-27	5,0
4	41-55	9,4	28-40	11,6
5	>55	15,3	>40	30,5

Adaptado de Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, *et al.*: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847–857, 2001; e Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242-253, 2000.

As intervenções pré-operatórias que podem diminuir as complicações pulmonares no pós-operatório incluem a suspensão do cigarro (dois meses antes do procedimento planejado), terapia broncodilatadora, terapia com antibióticos para tratar infecções preexistentes e tratamento dos pacientes asmáticos com esteroides. Além disso, incentivar o exercício no pré-operatório pode melhorar a recuperação do paciente no pós-operatório. Uma recomendação razoável seria encorajar os pacientes a andar três quilômetros em menos de uma hora várias vezes por semana. Estratégias perioperatórias incluem o uso de anestesia epidural, toalete brônquica vigorosa e fisioterapia respiratória, e também com broncodilatadores.

Sistema Renal

Aproximadamente 5% da população adulta tem algum grau de disfunção renal, o que pode afetar a fisiologia de vários órgãos, causando morbidade adicional no período perioperatório. De fato, um nível pré-operatório de creatinina igual ou maior que 2,0 mg/dL é um fator de risco independente para complicações cardíacas. A identificação de transtornos cardiovasculares, circulatórios, hematológicos e metabólicos secundários à disfunção renal deve ser a meta da avaliação pré-operatória desses pacientes.

Os pacientes com insuficiência renal conhecida devem passar por uma avaliação quanto a história clínica e o exame físico com questionamentos específicos sobre infarto do miocárdio prévio e sintomas compatíveis com doenças isquêmicas cardíaca. O exame cardiovascular deve procurar documentar sinais de sobrecarga hídrica. O estado funcional do paciente e sua tolerância a exercícios devem ser cuidadosamente pesquisados. Testes para o diagnóstico de pacientes com disfunção renal devem incluir o eletrocardiograma (ECG), análise bioquímica sérica e o hemograma completo. Se os achados do exame físico sugerirem insuficiência cardíaca, uma radiografia do tórax pode ajudar. O exame de urina e a análise dos eletrólitos urinários em geral não são úteis nos quadros de insuficiência renal estabelecida, porém podem servir para diagnosticar quadros de novas disfunções renais ainda no seu início.

Irregularidades em exames laboratoriais são comuns nos pacientes com insuficiência renal avançada. Alguns transtornos metabólicos no paciente com insuficiência renal avançada podem ser moderados e assintomáticos, e são identificados com a análise de eletrólitos e da gasometria arterial. A anemia, quando presente nesses pacientes, pode variar de branda e assintomática até aquela associada a fadiga, baixa tolerância a exercícios e angina ao esforço. Tal anemia pode ser tratada com eritropoietina ou darbepoietina no pré-operatório ou no perioperatório. Como a disfunção plaquetária na uremia é geralmente qualitativa, a contagem de plaquetas em geral é normal. Uma estratégia segura é a comunicação com o anestesiologista sobre a necessidade potencial de estarem disponíveis na sala de operação agentes para

melhorar a função plaquetária. O paciente com doença renal em estdio terminal geralmente requer uma atenção adicional no período perioperatório. O manejo farmacológico da hipercalemia, reposição de cálcio na hipocalcemia sintomática e o uso de antiácidos espoliadores de fosfato para hiperfosfatemia são geralmente necessários. Bicarbonato de sódio é utilizado em quadros de acidose metabólica que não tenham hipoperfusão como causa quando os níveis de bicarbonato sérico estão abaixo de 15 mEq/L. Pode-se administrar o bicarbonato intravenoso com uma a duas ampolas em IL da solução glicosada a 5%. A hiponatremia é tratada com restrição de volume, embora seja comum que a hemodiálise se torne necessária no período perioperatório para controle de volume e anormalidades eletrolíticas.

Os pacientes com doença renal crônica em estádio terminal devem ser submetidos à hemodiálise antes da operação para equilibrar seu volume intravascular e controlar o nível de potássio. A hipercalemia intraoperatória pode resultar da manipulação de tecido durante a operação ou da transfusão sanguínea. Esses pacientes são frequentemente submetidos à hemodiálise também no pós-operatório. No quadro agudo, pacientes que têm um volume intravascular estável podem ser operados sem fazer hemodiálise pré-operatória, contanto que não exista outra indicação para hemodiálise emergencial.[12] A prevenção de agressão renal secundária no período perioperatório inclui evitar agentes nefrotóxicos e manter volume intravascular adequado durante esse período. No período pós-operatório, a farmacocinética de muitas drogas pode ser imprevisível, e o ajuste das dosagens deve ser feito de acordo com as recomendações farmacológicas. Deve-se notar que narcóticos utilizados para o controle das dores no pós-operatório podem ter efeito prolongado, apesar da depuração hepática, e agentes anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados nos pacientes com insuficiência renal.

Sistema Hepatobiliar

A disfunção hepática pode ser a consequência comum de muitas agressões ao fígado, incluindo doenças mediadas por vírus, drogas e toxinas. O paciente com disfunção hepática necessita de determinação cuidadosa do grau do dano funcional, assim como um esforço coordenado para evitar agressões adicionais no período perioperatório (Fig. 11-2).[13]

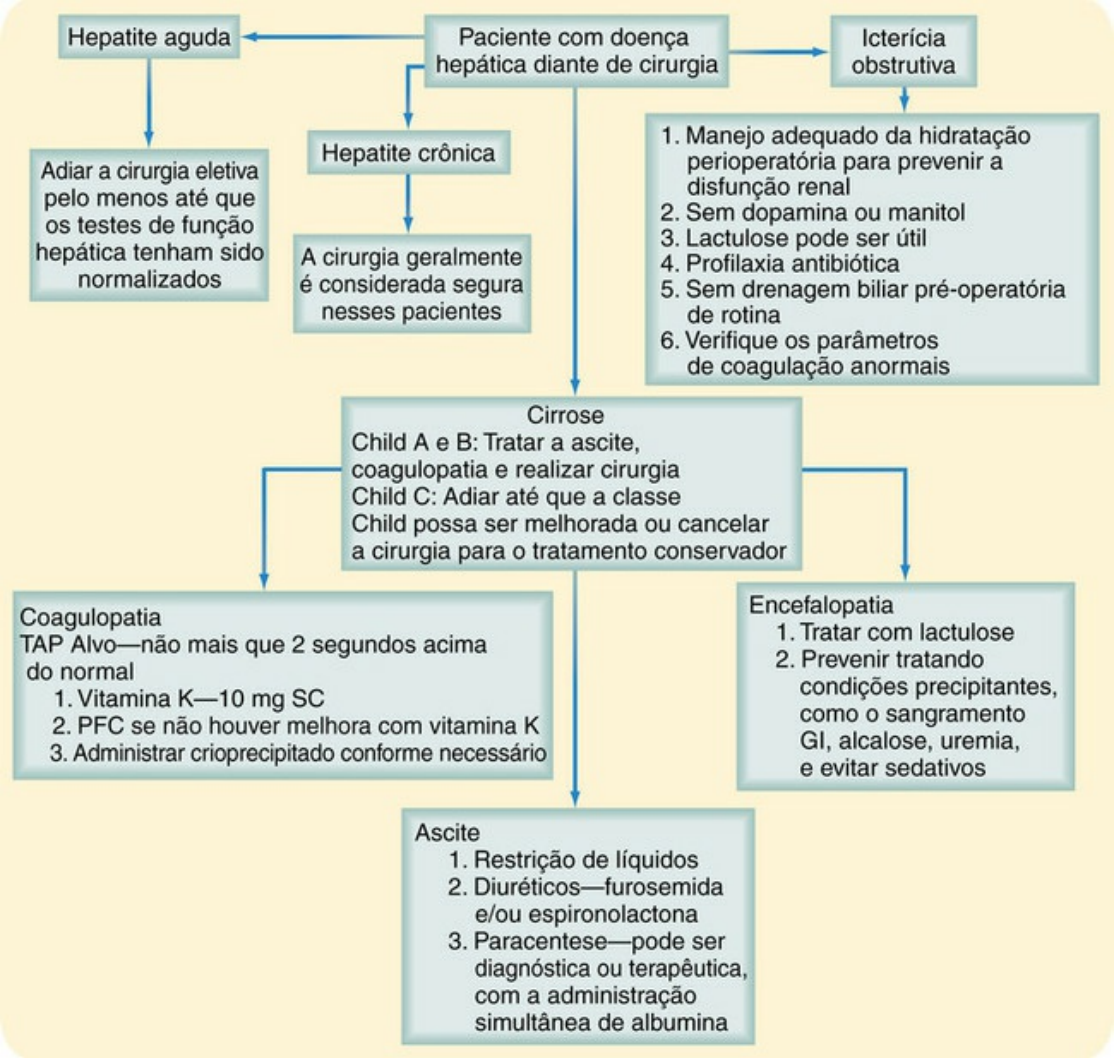


FIGURA 11-2 Abordagem ao paciente com doença hepática. *PFC*, plasma fresco congelado; *GI* Gastrointestinal; *SC*, subcutâneo. (Adaptada de Rizvon MK, Chou CL: Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am 87:211-227, 2003.)

Deve-se obter uma história de exposição a sangue ou hemoderivados ou de exposição a agentes hepatotóxicos. Os pacientes em geral sabem se têm diagnóstico de hepatite e é necessário perguntar a eles sobre quando o diagnóstico foi feito e que atividade levou à infecção. Embora tal história possa não influenciar a avaliação adicional do paciente, é importante obtê-la no caso de alguma lesão de um membro da equipe cirúrgica durante o procedimento cirúrgico planejado. Uma revisão dos sistemas indaga especificamente sobre sintomas como prurido, fatigabilidade, sangramento excessivo, distensão abdominal e ganho de peso. A evidência de disfunção hepática pode ser percebida com o exame físico. Icterícia pode ser evidente com níveis de bilirrubina sérica maiores que 3 mg/dL. Mudanças na pele incluem teleangiectasias, *caput medusae* (circulação colateral periumbilical), eritema palmar e baqueteamento digital. O exame abdominal pode revelar distensão, edema e hepatomegalia. Encefalopatia ou asterixis pode estar presente. Atrofia muscular ou caquexia pode ser proeminente.

Um paciente com disfunção hepática deve ser submetido a avaliação-padrão da função hepática. A elevação das enzimas hepatocelulares pode sugerir o diagnóstico de hepatite aguda ou crônica, a qual pode ser investigada com testes séricos para hepatite A, B e C. Baixos níveis de transaminase e uma relação aspartato/alanina transaminase (AST/ALT) maior do que 2 sugerem a hepatite alcoólica. Evidências laboratoriais de hepatite crônica ou achados clínicos consistentes com cirrose devem ser investigados com exames da função hepática de síntese, notoriamente albumina sérica, protrombina e fibrinogênio. Pacientes com evidência de prejuízo da função hepática de síntese devem fazer um hemograma completo e dosagem de eletrólitos séricos. A tipagem e a prova cruzada são necessárias para todos, menos para os

procedimentos menores.

Uma investigação desse tipo pode não ser possível nos casos de uma operação de emergência. Um paciente com hepatite aguda com transaminase elevada não deve ser operado, se possível, até algumas semanas após a normalização dos valores laboratoriais. Procedimentos urgentes ou emergenciais nesses pacientes estão associados a um aumento da morbidade e da mortalidade. O paciente com evidência de hepatite crônica em geral pode ser operado de forma segura. O paciente com cirrose pode ser avaliado utilizando-se a classificação de Child-Pugh, que estratifica o risco cirúrgico de acordo com níveis alterados de albumina e bilirrubina, TP prolongado e grau de ascite e encefalopatia (Tabela 11-7). Essa classificação foi inicialmente aplicada para prever a mortalidade em pacientes com cirrose submetidos a procedimentos de derivação porto-cava, embora também tenha mostrado correlacionamento com a mortalidade em pacientes cirróticos submetidos a um espectro maior de procedimentos. Dados gerados há mais de 25 anos mostraram que pacientes com cirrose na classificação Child-Pugh A, B e C tinham índices de mortalidade de 10%, 31% e 76%, respectivamente, durante operações abdominais; esses valores foram validados recentemente.[8] Apesar dos valores não representarem risco corrente para todos os tipos de operações abdominais, existe pouca dúvida de que a presença de cirrose confere risco adicional para operações abdominais e que esse risco é proporcional à gravidade da doença. Outros fatores que afetam o prognóstico nestes pacientes são a natureza emergencial do procedimento, o TP prolongado mais que três segundos e refratária à correção com vitamina K e a presença de infecção.

Tabela 11-7

Sistema de Pontuação de Child-Pugh

PARÂMETRO	PONTOS		
	1	2	3
Encefalopatia	Nenhum	Estádio I ou II	Estádio III ou IV
Ascite	Ausente	Leve (controlado com diuréticos)	Moderada apesar do tratamento diurético
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/litro)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TAP (segundos prolongados)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Classe A, 5-6 pontos; Classe B, 7-9 pontos; Classe C, 10-15 pontos.

INR, Razão normalizada internacional ; *TAP*, tempo de protrombina.

Dois problemas comuns que requerem avaliação cirúrgica nos pacientes cirróticos são hérnia (umbilical e inguinal) e colecistite. Uma hérnia umbilical na presença de ascite é um problema de tratamento difícil porque a ruptura espontânea associa-se a taxas maiores de mortalidade. O reparo eletivo é melhor após a redução da ascite a um mínimo no período pré-operatório, embora o procedimento ainda se associe a taxas de mortalidade tão altas como 14%. O reparo das hérnias inguinais na presença de ascite implica menos risco em termos tanto de recidiva quanto de mortalidade.

Muitas publicações recentes têm mostrado menores índices de complicações com procedimentos laparoscópicos realizados em pacientes com cirrose. Entre os melhores procedimentos descritos está a colecistectomia laparoscópica, realizada em pacientes com classificação Child-Pugh de A a C. Quando comparada com a colecistectomia aberta, tem sido observada menor morbidade em termos de perda sanguínea e infecção da ferida.[13a]

A subnutrição é comum em pacientes cirróticos e está associada à diminuição da reserva hepática de glicogênio e da síntese hepática de proteínas. Os pacientes com doença avançada do fígado geralmente têm pouco apetite, ascite volumosa e dores abdominais. Deve ser dada uma atenção apropriada à suplementação enteral, assim como é feito com todos os pacientes com risco nutricional significativo.

Sistema Endócrino

O paciente que apresenta uma condição endócrina como diabetes melito, hipertireoidismo ou

hipotireoidismo, ou insuficiência adrenal, é vítima de estresse físico adicional durante a cirurgia. A avaliação pré-operatória deve identificar o tipo e o grau da deficiência endócrina para permitir um preparo pré-operatório favorável. Uma monitoração cuidadosa deve identificar sinais de estresse metabólico relacionado com um controle endócrino inadequado durante a operação e por todo o curso do pós-operatório.

Tratamento Perioperatório do Diabetes

A avaliação pré-operatória de um paciente diabético deve verificar a adequação do controle de glicemia e identificar a presença de complicações diabéticas, que pode alterar a evolução perioperatória. Histórico e exame físico devem documentar evidências de complicações diabéticas, incluindo doenças cardíacas, anormalidades circulatórias e a presença de retinopatia, neuropatia ou nefropatia. Exames pré-operatórios podem incluir dosagem da glicemia em jejum e pós-prandial e níveis de hemoglobina glicosilada. Níveis séricos de eletrólitos, ureia e creatinina sanguíneas devem ser obtidos para identificar distúrbios metabólicos e comprometimento renal. Os exames de urina podem revelar proteinúria como evidência de nefropatia diabética. Um ECG deve ser considerado para pacientes com doença de longa duração. A existência de nefropatia em diabéticos pode ser acompanhada por uma neuropatia cardíaca autonômica, o que aumenta o risco de instabilidade cardiorrespiratória no período perioperatório.

O tratamento de pacientes diabéticos evoluiu muito na última década. A introdução de novas drogas para os diabéticos não dependentes de insulina, além de novos tipos de insulina e novos sistemas de liberação de insulina para os diabéticos insulino-dependentes, mudaram a forma de abordagem desses pacientes no período perioperatório.

Vários tipos de insulina estão disponíveis, sendo tipicamente classificados por sua duração de ação (Tabela 11-8). As preparações de insulina de ação rápida (Lispro®) e ação curta (Regular®) geralmente são suspensas quando o paciente cessa a ingesta oral (dieta zero) e são usadas para tratamento agudo da hiperglicemia durante o período de jejum. As preparações de insulina de ação intermediária (NPH Lenta) e de longa ação são administradas em dois terços da dose normal na noite antes da operação e metade da dose normal na manhã da operação, com determinações frequentes da glicemia capilar e tratamento com insulina de curta ação conforme necessário. Na manhã da operação, inicia-se uma infusão de dextrose a 5%.

Tabela 11-8

Tipos de Insulina

TIPO DE INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	EFEITO MÁXIMO	DURAÇÃO DE AÇÃO
Ação rápida (Lispro®, NovoLog®, Apidra®)	10-30 min	30-90 min	3-4h
Ação curta (Regular®, Humulin®, Novolin®)	30-60 min	2-5h	6-10h
Ação intermediária (NPH®, Lente®)	1-4h	4-12h	12-24h
Ação prolongada (Glargina [Lantus®])	1-2h	3-20h	24-30h

Adaptado de Ahmed Z, CH Lockhart, Weiner M, *et al.*: Advances in diabetic management: Implications for anesthesia. Anesth Analg 100:666–669, 2005.

Alguns pacientes usam bombas de insulina como método de controle da glicose. Essas bombas constituem-se de insulina de curta ação e possuem uma taxa variável de liberação que pode ser programada para simular mais de perto a produção de insulina endógena. No dia da operação, o paciente continua com a infusão de insulina basal. A bomba é então usada para corrigir o nível de glicose conforme é mensurado. Os pacientes em geral têm um fator de correção ou sensibilidade que reduzirá sua glicose em 50 mg/dL. É importante conhecer esse fator antes do procedimento cirúrgico planejado, de modo que a glicose possa ser tratada na sala de operação.[14]

Pacientes que tomam agentes hipoglicêmicos orais (sulfonilureias, como clorpropamida e gliburida) tipicamente suspendem sua dose normal no dia da cirurgia. Os pacientes podem retomar seu agente oral uma vez que a dieta seja retomada. Uma exceção é a metformina. Se o paciente tem função renal alterada, esse agente deve ser descontinuado até que a função renal se normalize ou estabilize para evitar a acidose láctica potencial.[15] Cobertura para hiperglicemia é feita com uma preparação de insulina de curta ação

com base na monitoração da glicemia.

Tratamento de Outras Endocrinopatias

Um paciente com doença tireoidiana conhecida ou suspeita é avaliado com exames de função tireoidiana, em particular o nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH). Evidências de hipertireoidismo (nível de TSH muito baixo) são abordadas no pré-operatório e a cirurgia é adiada até que um estado eutireóideo seja atingido, quando possível. Esses pacientes devem ter níveis de eletrólitos e ECG como parte de sua avaliação pré-operatória. Além disso, caso os exames físicos sugiram sinais de comprometimento das vias aéreas, mais imagens devem ser feitas como garantia. O paciente com hipertireoidismo que toma medicação antitireoidiana, como propiltiuracil ou metimazol, deve ser instruído a continuar esse regime no dia da operação. As doses usuais de betabloqueadores ou digoxina do paciente também são mantidas. No caso de uma operação de urgência em um paciente com tireotoxicose em risco de tempestade tireoidiana, pode ser necessária uma combinação de bloqueadores adrenérgicos e glicocorticoides, e que deve ser administrada em consulta com um endocrinologista. O paciente com diagnóstico recente de hipotireoidismo geralmente não necessita de tratamento pré-operatório, embora possa estar sujeito a maior sensibilidade a medicamentos, incluindo agentes anestésicos e narcóticos. Hipotireoidismo grave (nível de TSH elevado) pode ser associado a disfunção miocárdica, anormalidades de coagulação e distúrbio eletrolítico, principalmente hipoglicemia. O hipotireoidismo grave precisa ser corrigido antes de intervenções cirúrgicas eletivas. Também deve ser considerado para um paciente gravemente doente que não esteja se recuperando de uma cirurgia de maneira normal.

O paciente com histórico de uso de esteroides pode necessitar de uma suplementação para resposta adrenal anormal ao estresse perioperatório (Quadro 11-1). Os pacientes que tomaram mais do que 5 mg de prednisona (ou o equivalente) por dia por mais de três semanas no ano anterior devem ser considerados em risco quando submetidos a uma grande operação. Doses mais baixas de uso de esteroides ou procedimentos menores geralmente não estão associados à supressão adrenal.

Quadro 11-1 Esquemas Perioperatórios de Suplementação de Glicocorticoide

Nenhuma Supressão do EHHA

Menos de 5 mg de prednisona ou equivalente/dia para qualquer duração
Dose diária matinal única em dias alternados de glicocorticoide de curta ação de qualquer dose ou duração
Qualquer dose de glicocorticoide por menos de 3 semanas
- Rx: Dar dose usual diária de glicocorticoide durante o período perioperatório

Supressão Documentada ou Presumida do EHHA

Mais de 20 mg de prednisona ou equivalente/dia por 3 semanas ou mais
Aparência cushingoide
Insuficiência adrenal biomecânica no exame de estimulação do ACTH
Procedimentos pequenos ou anestesia local
- Rx: Administrar a dose usual de glicocorticoide antes da operação
- Nenhuma suplementação a menos que haja sinais ou sintomas de insuficiência adrenal, em seguida, 25 mg de hidrocortisona IV

Estresse cirúrgico moderado
- Rx: 50 mg de hidrocortisona IV antes da indução da anestesia, 25 mg de hidrocortisona a cada 8 h por 24-48 horas, em seguida, retomar a dose usual
- Grande estresse cirúrgico
- Rx: 100 mg de hidrocortisona IV antes da indução da anestesia, 50 mg de hidrocortisona a cada 8 h por 48-72 horas, em seguida, retomar a dose usual

Supressão Incerta do EHHA

5-20 mg de prednisona ou seu equivalente por 3 semanas ou mais
5 mg ou mais de prednisona ou seu equivalente por 3 semanas ou mais no ano antes da cirurgia
Procedimentos pequenos ou anestesia local

- Rx: Administrar a dose usual de glicocorticoide antes da operação
- Nenhuma suplementação

Estresse cirúrgico moderado ou grande

- Verificar o teste de estimulação do ACTH para determinar supressão do eixo EHHA, ou
- Administrar glicocorticoides suplementares como se suprimidos

---

Adaptado de Schiff RL, Welsh GA: Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. Med Clin North Am 87:175–192, 2003; e Kohl, BA, Schwartz s: Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Med Clin North Am 93:1031–1047, 2009.

A adequação da resposta da hipófise ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode ser testada em qualquer paciente que possa ter algum grau de supressão secundária ao uso crônico ou intermitente de corticoides. Um teste de estimulação com baixa dose (1 μg) de ACTH pode demonstrar resposta anormal ao estímulo adrenal e sugerir a necessidade de uma suplementação perioperatória de corticoides. Diretrizes recentes sugerem a titulação de substitutos de glicocorticoides para o grau de estresse cirúrgico (Quadro 11-1). Operações menores, como o reparo de uma hérnia sob anestesia local, podem não exigir esteroide adicional. Operações moderadas, como colecistectomia aberta ou revascularização das extremidades inferiores, requerem 50 a 75 mg/dia de equivalente de hidrocortisona por um ou dois dias. Operações maiores, como colectomia ou uma operação cardíaca, devem ser cobertas com 100 a 150 mg/dia de equivalente de hidrocortisona por dois a três dias. A inadequação do eixo hipofisário-adrenal no período perioperatório pode levar a uma hipotensão inexplicável.

Os pacientes com feocromocitoma requerem administração farmacológica pré-operatória para prevenir crises de hipertensão intraoperatória ou hipotensão levando a um colapso cardiovascular. O estado de excesso de catecolamina associado ao feocromocitoma deve ser controlado por uma combinação de bloqueadores α-adrenérgico e β-adrenérgico antes da cirurgia. Uma a duas semanas geralmente são necessárias para atingir o efeito terapêutico adequado pelo bloqueador α; isso pode ser alcançado tanto com um agente não seletivo, como a fenoxibenzamina, ou com agentes seletivos α_1, como prazosin. Bloqueio alfa geralmente revela um déficit de volume vascular que não é evidente clinicamente. Além disso, os pacientes geralmente foram colocados em uma dieta restrita de sódio como parte do tratamento da hipertensão. Liberação do sódio na dieta pode ajudar a restabelecer o volume plasmático. Os bloqueadores β são iniciados alguns dias após os agentes α-adrenérgicos começarem e servem para inibir a taquicardia que acompanha os α-bloqueadores não seletivos, assim como para controlar arritmia. Os pacientes com feocromocitoma podem ser operados quando for atingido um controle farmacológico da pressão sanguínea.

Sistema Imunológico

A abordagem de paciente com suspeita de imunossupressão é a mesma, independentemente desse estado resultar de drogas antineoplásicas em um paciente com câncer ou da terapia imunossupressiva em um paciente transplantado, ou o resultado de doença avançada em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida. O objetivo é melhorar a função imunológica antes da cirurgia e minimizar os riscos de infecções e deiscência da ferida.

A avaliação pré-operatória inclui o seguinte: um histórico completo da doença subjacente do paciente e o estado funcional atual; histórico de tratamento imunossupressor, incluindo os nomes dos medicamentos e a duração do tratamento; e um histórico de mudanças recentes de peso. O exame físico deve buscar documentar sinais de disfunção de órgãos, o que pode destacar a progressão da doença ou ser relacionado com o seu tratamento. As determinações laboratoriais devem incluir hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas, eletrólitos, testes da função hepática; um ECG e radiografia do tórax devem ser obtidos quando a idade ou os achados do exame físico sugerirem algum risco. Possíveis locais de infecção devem ser investigados, incluindo o exame de cateteres de longa permanência, incluindo um estudo completo de qualquer foco infeccioso suspeito. Estudos adicionais de células-T, células-B, polimorfonucleares, ou outros podem ser úteis para delinear o grau do comprometimento imunológico. Neutropenia, anemia ou trombocitopenia podem acompanhar o processo ou o resultado do tratamento com medicação imunossupressora da doença de base. As decisões relativas à transfusão de hemácias do sangue ou o uso de eritropoietina sintética ou fatores estimuladores de colônia são geralmente baseadas no grau da disfunção e em outros fatores de risco. Uma atenção redobrada é dada à deficiência nutricional

desse grupo de pacientes, com suplementação indicada no período perioperatório. Uma profilaxia apropriada com antibióticos é crítica.

Pacientes imunocomprometidos podem apresentar risco para complicações da ferida, especialmente se eles estão recebendo terapia com esteroides exógenos. Quando tomados, com três dias da operação, os esteroides reduzem o grau de inflamação da ferida, epitelização e síntese de colágeno, que pode levar à deiscência da ferida e à infecção. Além disso, pacientes recebendo sirolimus como parte de seu protocolo antirrejeição podem ter dificuldades de cicatrização, portanto esta droga deve ser descontinuada, se possível, antes da operação.

Vírus da Imunodeficiência Humana — Pacientes Infectados e Intervenção Cirúrgica

À medida que a morbidade e a mortalidade continuam a decrescer com a melhora do tratamento clínico do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mais pacientes infectados pelo HIV estão exigindo intervenção cirúrgica. É importante compreender como os agentes usados para tratar o HIV afetarão o paciente durante a cirurgia.

O tratamento do HIV engloba agentes antirretrovirais de uma de quatro classes: inibidores da protease, inibidores de fusão, inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo/nucleotídeo (NRTIs) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo (NNRTIs). É importante notar que esses agentes não são agentes imunossupressores, mas atuam diretamente na via de integração celular e reprodução do HIV. Por essa razão, não têm um efeito significativo na cicatrização de ferida ou nas taxas de infecção. A contagem de leucócitos do paciente ou, mais especificamente, a contagem absoluta de neutrófilos, além do título direto do HIV, é mais preditiva de complicações pós-operatórias. Um achado específico com os NRTIs é o da acidose láctica como resultado de toxicidade mitocondrial.[16] Essa condição precisa ser acrescentada ao diagnóstico diferencial do paciente criticamente enfermo com infecção conhecida pelo HIV que tem uma concentração persistentemente elevada de lactato. A hipoperfusão é excluída inicialmente, mas a complicação pela droga precisa ser investigada. O tratamento é a descontinuação do agente.

Sistema Hematológico

O estudo do sistema hematológico pode levar à identificação de problemas como anemia, coagulopatia herdada ou adquirida ou a um estado de hipercoagulabilidade. Morbidade substancial pode resultar da não identificação dessas anormalidades no pré-operatório. A necessidade de anticoagulação perioperatória deve ser revisada cuidadosamente para todo paciente cirúrgico.

A anemia é a anormalidade laboratorial mais encontrada em pacientes no pré-operatório. Geralmente é assintomática e pode requerer uma investigação mais profunda, para que a sua causa possa ser entendida. A história do paciente e o exame físico podem desvendar reclamações subjetivas de perda de energia, dispneia ou palpitações e palidez ou cianose podem ser evidentes. O exame físico para linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia deve ser feito, além do exame da pelve e do reto. Hemograma completo, contagem de reticulócitos, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro, ferritina, vitamina B_{12} e níveis de folato devem ser obtidos para investigar as causas da anemia. Tratamento pré-operatório e otimização são apropriados para o paciente anêmico. A decisão de transfusões no pré-operatório é feita levando-se em consideração os fatores de risco do paciente para doença isquêmica cardíaca e o grau de perda sanguínea estimada durante a operação. Em geral, pacientes com anemia normovolêmica, sem risco cardíaco significativo ou perda sanguínea antecipada, podem ser operados seguramente sem transfusão, com muitos pacientes saudáveis tolerando níveis de hemoglobina de 6 ou 7 g/dL (Quadro 11-2).[17]

Quadro 11-2 Diretrizes para a Transfusão de Concentrado de Hemácias para Perda Sanguínea Aguda

- Avaliar o risco de isquemia.
- Estimar ou antecipar o grau de perda sanguínea. Menos de 30% de perda rápida de volume provavelmente não precisa de transfusão nos indivíduos previamente sadios.
- Medir a concentração de hemoglobina: <6 g/dL, transfusão geralmente necessária; 6-10 g/dL, transfusão ditada por circunstâncias clínicas; >10 g/dL, transfusão raramente necessária.
- Medir sinais vitais e oxigenação tecidual quando a hemoglobina é de 6-10 g/dL e a extensão da perda

sanguínea é desconhecida. Taquicardia e hipotensão refratária ao volume sugerem a necessidade de transfusão; razão de extração de O_2 < 50% e VO_2 diminuída sugerem que a transfusão geralmente é necessária.

Adaptado de Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, *et al.*: Practice parameters for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122:130–138, 1998.

Todos os pacientes que serão operados devem ser questionados para avaliar os riscos de sangramento. A coagulopatia pode ser resultado de alterações de fatores plaquetários herdados ou adquiridos, ou pode estar associada a uma disfunção de órgão ou medicação. A investigação começa com o questionamento direto sobre o histórico pessoal ou familiar de sangramentos anormais. Informações básicas incluem histórico de formação de hematomas ou sangramento anormal associado a procedimentos pequenos ou ferimentos. O histórico de disfunção hepática ou renal deve ser trazido à tona, assim como uma determinação da condição nutricional. Os medicamentos devem ser cuidadosamente revistos, e o uso de anticoagulantes, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e drogas antiplaquetárias deve ser observado. O exame físico pode revelar hematomas, petéquias ou sinais de disfunção hepática. Os pacientes com trombocitopenia podem ter deficiências qualitativas ou quantitativas devido à doença imunonológica correlacionada, infecção, drogas ou disfunção hepática ou renal. Deficiências qualitativas podem responder ao tratamento médico do processo da doença de base, enquanto as deficiências quantitativas podem requerer transfusão de plaquetas quando a contagem for menor do que 50.000/mL em um paciente com risco de sangramento. Estudos de coagulação não são rotineiramente solicitados, mas pacientes com histórico sugestivo de coagulopatia devem ser submetidos a estudos de coagulação antes da cirurgia. Estudos de coagulação são também realizados antes do procedimento se um sangramento considerável é esperado ou se qualquer sangramento significativo puder ser catastrófico. Os pacientes com coagulopatia documentada podem necessitar de uma administração perioperatória de fatores específicos que estão deficientes, geralmente consultando-se um hematologista.

Os pacientes que recebem terapia anticoagulante, normalmente, precisam da reversão da mesma no pré-operatório, na maioria das vezes, fazendo a cobertura com hepática de baixo peso molecular (HBPM). Nos pacientes tomando cumarínico, a droga deve ter suspensa as cinco doses que antecedem a cirurgia, para permitir que o índice internacional normatizado (INR) caia para 1,5 ou menos (assumindo-se que o paciente seja mantido num INR de 2,0-3,0). Para todos os procedimentos que têm um risco elevado de sangramento pós-operatório, o cumarínico pode ser reiniciado no dia da cirurgia ou um dia após, pois serão necessárias cinco doses para se tornar terapêutico. As recomendações adicionais para situações específicas que exigem anticoagulação crônica baseiam-se na análise de risco-benefício. Para pacientes com alto risco para evento tromboembólico enquanto fora da anticoagulação crônica (p. ex., tromboembolismo venoso recente, AVC ou ataque isquêmico transitório; doença cardíaca valvular com risco de AVC; ou embolia arterial aguda) é altamente recomendável ter cobertura completa enquanto estiverem sem cumarínico. Isso pode ser obtido por heparinização IV perioperatória ou dose terapêutica de HBPM. Neste último caso, é recomendado dar a última dose de 20 a 24 horas antes da cirurgia, reiniciada aproximadamente 12 a 24 horas após a operação. Para aqueles que necessitam de heparinização sistêmica, venosa, esta deve ser suspensa seis horas antes da operação e reiniciada de 12 a 24 horas após a operação. Para procedimentos com alto risco de sangramento pós-operatório, ou em que grandes superfícies foram dissecadas, deve ser considerado o uso de dose profilática de HBPM por vários dias e posterior retorno às doses terapêuticas. Quando possível, a operação deve ser adiada pelo menos um mês após um episódio de tromboembolismo arterial ou venoso. Os pacientes que estiverem em anticoagulação por menos de duas semanas devido à embolia pulmonar ou trombose venosa profunda proximal, ou aqueles que apresentam risco elevado de sangramento pós-operatório, devem ser considerados para o implante de filtro de veia cava inferior antes da cirurgia (Tabela 11-9).[18,19]

Tabela 11-9

Recomendações para Anticoagulação Perioperatória nos Pacientes Tomando Anticoagulante Crônico

INDICAÇÃO PARA ANTICOAGULAÇÃO CRÔNICA	CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	TRATAMENTO PERIOPERATÓRIO
Próteses de valvas cardíacas	Alto risco AVC recente (<1 mês) ou ataque isquêmico transitório (TIA) Qualquer válvula mitral Prótese valvar não biológica	Cobertura altamente recomendável
	Risco moderado — válvula aórtica bicúspide – com dois ou mais fatores de risco para AVC*	Considere cobertura
	Baixo risco – válvula aórtica bicúspide – com menos de dois fatores de risco para AVC*	Cobertura opcional
Fibrilação atrial crônica	Alto risco TIA ou AVC recentes Doença reumática da válvula mitral	Cobertura altamente recomendável
	Risco moderado – fibrilação atrial crônica – com dois ou mais fatores de risco para AVC	Considere cobertura
	Baixo risco – fibrilação atrial crônica – com menos de dois fatores de risco para AVC	Cobertura opcional
Tromboembolismo venoso (TEV)	Alto risco TEV recente (≤3 semanas) Câncer ativo (<6 meses ou paliativo) Anticorpo antifosfolipídio† Importantes comorbidades (cardíaca ou pulmonar)	Altamente recomendável
	Risco moderado TEV nos últimos 6 meses TEV com interrupção de anticoagulação	Considere cobertura
	Baixo risco – nenhuma das situações acima	Cobertura opcional

*Fatores de risco para acidente vascular cerebral: fibrilação atrial, acidente vascular cerebral anterior, AIT ou embolia sistêmica; Idade >75 anos; hipertensão, diabetes melito, disfunção ventricular esquerda.

†Anticorpo anticardiolipina-anticorpos antifosfolipídios, anticoagulante lúpico.

Adaptado de Douketis JD, Berger PB, Dunn SA, *et al.*: The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8ª edição). Chest 133:299S–339S, 2008.

Todos os pacientes cirúrgicos devem ser avaliados para risco de tromboembolismo venoso e receber profilaxia adequada, de acordo com as diretrizes correntes (Tabela 11-10).[20,21] Os pacientes devem ser questionados sobre histórico familiar ou pessoal sugestivo de um estado de hipercoagulabilidade. Os níveis laboratoriais de proteína C, proteína S, antitrombina III e de anticorpos antifosfolipídios podem ser obtidos. A estratificação dos fatores de risco é obtida pela consideração de múltiplos fatores, incluindo idade, tipo de procedimento cirúrgico, tromboembolismo prévio, câncer, obesidade, veias varicosas, disfunção cardíaca, cateteres venosos centrais de longa permanência, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, gravidez e uso de estrogênio ou tamoxifeno. Diversos regimes podem ser apropriados para a profilaxia de tromboembolismo venoso, dependendo do risco avaliado juntamente com a percepção de risco de sangramento perioperatório. Isso inclui o uso de heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, aparelhos de compressão pneumática intermitente e deambulação precoce. Doses profiláticas iniciais de heparina podem ser administradas no pré-operatório, dentro de duas horas de operação e com uso aparelhos de compressão de MMII antes da indução da anestesia. Para pacientes com risco muito alto (procedimentos ortopédicos, múltiplos fatores de risco), a continuação da profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) pode ser considerada mesmo após a alta hospitalar.

Tabela 11-10

Níveis de Risco de Tromboembolismo em Pacientes Cirúrgicos sem Profilaxia e Estratégias de Prevenção Bem-sucedidas

NÍVEL DE RISCO	DEFINIÇÃO DE NÍVEL DE RISCO	TVP DE PANTURRILHA (%)	TVP PROXIMAL (%)	HP CLÍNICA (%)	HP FATAL (%)	ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO
Baixo	Pequena cirurgia em pacientes <40 anos sem fator de risco adicional	2	0,4	0,2	0,002	Mobilização precoce e agressiva
Moderado	Cirurgia pequena em pacientes com fatores de risco adicionais; cirurgia menor em pacientes de 40-60 anos sem fatores de risco adicionais; cirurgia de grande porte em pacientes <40 anos sem fatores de risco adicionais	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4	Meias de compressão graduada; CPI; HNFBI, 5.000 U q12h; HBPM —enoxaparina, 40 mg/dia SC; daltaparin, 5.000 UI/dia SC; fator inibidor Xa (Fondaparinux, 2,5 mg/dia SC)
Alto	Cirurgia menor em pacientes >60 anos ou com fatores de risco adicionais; de grande porte em pacientes >40 anos ou com fatores de risco adicionais	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0	HNFBD 5.000 U q8h; HBPM – enoxaparina 40 mg/dia SC; daltaparin, 5.000 UI/dia SC; fator inibidor Xa (Fondaparinux, 2,5 mg/dia SC); combinada CPI
Para pacientes com risco moderado e alto, iniciar a profilaxia farmacológica dentro de 12-24 horas após o procedimento por 7-10 dias.						
Risco muito alto	Cirurgia de grande porte em pacientes >40 anos mais TEV prévio, câncer ou estado de hipercoagulabilidade molecular; artroplastia de quadril ou joelho, cirurgia de fratura de quadril, grande trauma, lesão da medula espinal	40-80	10-20	4-10	0,2-5	HNFBD, 5.000 U q8h; HBPM – enoxaparina, 40 mg/dia SC; daltaparin, 5.000 UI/dia SC; tinzaparina, 3.500 SC UI/dia); fator inibidor Xa (Fondaparinux, 2,5 mg/dia SC); combinada a CPI
Para pacientes de alto risco, iniciar a profilaxia farmacológica de 2-12 horas antes ou 12-24 horas após o procedimento. Continue pelo menos por 7 a 10 dias. Deve-se considerar a continuação por 4 semanas no pós-operatório em pacientes que não exigem anticoagulação crônica. Se os riscos de sangramento pela operação forem altos, considere-se a colocação temporária de um filtro de VCI no pré-operatório para pacientes com TVP urgente.						

ME, Meias elásticas; *CPI*, compressão pneumática intermitente; *HNFBD*, heparina não fracionada em baixa dose.

Adaptado de Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, *et al.*: Preventions of venous thromboembolism. Chest 119:132S–175S, 2001. e AF Muntz JE e Michota: Prevention and management of venous thromnoembolism in the surgical patient: Options by surgery type and individual patient risk. AM J Surg 1991A:S11–S20, 2010.

Considerações pré-operatórias adicionais

Idade

Os adultos mais velhos compreendem uma percentagem muito grande dos pacientes cirúrgicos. A determinação de risco nesse grupo deve considerar cuidadosamente o efeito das comorbidades nessa população. Apesar da idade ter sido reportada como um fator de risco independente importante para a mortalidade pós-operatória, essa observação pode representar os aspectos não mensuráveis de comorbidade e gravidade da doença.

O paciente adulto idoso deve ter uma avaliação pré-operatória que busque identificar e quantificar a magnitude das comorbidades e otimizar a condição do paciente antes da cirurgia, quando possível. Exames pré-operatórios devem ser baseados em achados sugestivos da história e do exame físico. Geralmente, os pacientes idosos devem fazer ECG, radiografia de tórax, hemograma completo e glicemia de escórias nitrogenadas e dosagem de albumina. Exames pré-operatórios apropriados devem ser baseados no critério discutido anteriormente para estimar os riscos cardíacos.

A previsão e a prevenção de delírio pós-operatório são aspectos importantes no tratamento perioperatório do idoso. Pacientes com três ou mais dos seguintes fatores têm um risco de 50% de delírio pós-operatório: 70 anos ou mais; abuso de álcool relatado; estado cognitivo deficiente; estado funcional deficiente; níveis séricos pré--operatórios de sódio, potássio ou glicose acentuadamente anormais; cirurgia torácica; e operação de aneurisma aórtico.[22] O risco é explicado ao paciente e à família junto com os sintomas do delírio pós-operatório. Caso ocorra delírio, é necessário investigar causas metabólicas e infecciosas antes de rotular o evento como demência crepuscular.

Estado Nutricional

A avaliação das condições nutricionais do paciente deve fazer parte da avaliação pré-operatória. Histórico de perda de peso maior do que 10% do peso corporal nos últimos seis meses ou 5% em um mês é significativo. Os níveis de albumina ou de pré-albumina podem ajudar a identificar pacientes com algum grau de desnutrição corroborados por achados físicos de perda de gordura temporal, caquexia, dentição pobre, ascite ou edema periférico. O grau de desnutrição é estimado com base na perda de peso, nos achados do exame físico e na determinação das proteínas do plasma. A resposta a um regime nutricional pode ser acompanhada com diversos marcadores séricos. Albumina (meia-vida de 14 a 18 dias), transferrina (meia-vida de sete dias) e pré-albumina (meia-vida de três a cinco dias) podem ser obtidas regularmente em pacientes hospitalizados. No entanto, essas proteínas são sensíveis a condições de estresse, e sua síntese pode ser inibida no período pós-operatório imediato. Uma vez que o paciente esteja em um regime estável e na fase anabólica de recuperação, esses marcadores refletem a resposta a terapia nutricional.

O efeito do suporte nutricional perioperatório nos apanhados cirúrgicos foi analisado em diversos estudos. Pacientes com desnutrição grave – definida por uma combinação de perda de peso, indicadores de proteína visceral e índices prognósticos — parecem se beneficiar mais da nutrição pré-operatória (enteral, se possível). Pacientes bem nutridos submetidos à cirurgia não parecem se beneficiar de suporte nutricional agressivo perioperatório. Geralmente, o suporte nutricional começa dentro de cinco a dez dias após a cirurgia em pacientes incapazes de retomar sua dieta normal. Com exceção das vítimas de trauma (incluindo aqueles com queimaduras), que, devido ao seu estado catabólico geral, se beneficiam com início mais precoce do suporte nutricional se for previsto que não serão capazes de retomar a ingestão oral em poucos dias, em todos os pacientes, a via de alimentação enteral é a preferencial; entretanto, em circunstâncias nas quais o paciente não pode tolerar a alimentação enteral ou está contraindicada, opta-se pela via parenteral.

Obesidade

A taxa de mortalidade perioperatória é significativamente maior em pacientes com obesidade clinicamente grave (índice de massa corpórea [IMC] >40 kg/m^2, ou IMC >35 kg/m^2 com comorbidades significativas). O objetivo da avaliação pré-operatória do paciente obeso é identificar fatores de risco que possam modificar seu tratamento perioperatório. A obesidade clinicamente grave associa-se a uma frequência mais alta de hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca isquêmica. Pacientes com nenhum ou com pelo

menos um desses fatores de risco recebem um bloqueador beta no pré-operatório para cardioproteção. Os pacientes com dois ou mais fatores de risco se submetem a exame cardíaco não invasivo no período pré-operatório.[23]

A obesidade também é um fator de risco de infecção pós-operatória da ferida. A taxa de infecções da ferida operatória é muito menor com cirurgia laparoscópica nesse grupo, que poderia ter uma tendência na seleção da abordagem operatória. A obesidade é um fator de risco independente de TVP e tromboembolismo pulmonar; portanto, profilaxia apropriada deve ser instituída nesses pacientes.

Checklist pré-operatório

A avaliação pré-operatória se conclui com uma revisão de todos os estudos pertinentes e informações obtidas nos exames pré-operatórios. Esta revisão é documentada no prontuário, que representa uma oportunidade para assegurar que todos os dados necessários e pertinentes foram obtidos e avaliados apropriadamente. Consentimentos informados, que representam o resultado de discussão com o paciente e seus familiares a respeito da indicação do procedimento cirúrgico antecipado, assim como seus riscos e benefícios propostos, devem também estar anexados. A lista de controle pré-operatório também permite ao cirurgião a oportunidade de reavaliar a necessidade de β-bloqueadores, profilaxia da TVP e antibióticos profiláticos.

As prescrições pré-operatórias devem ser escritas e também revisadas. O paciente deve receber instruções escritas a respeito do horário da operação e da administração de questões perioperatórias específicas, como jejum, preparo do intestino ou uso de medicação.

Profilaxia Antibiótica

A profilaxia antibiótica adequada em cirurgia depende dos patógenos mais comumente encontrados durante o procedimento cirúrgico. O tipo de procedimento (Tabela 11-11) é útil na decisão do espectro de antibiótico adequado e deve ser considerado antes da prescrição ou administração de qualquer medicação pré-operatória. Geralmente, antibióticos profiláticos não são necessários para casos de feridas limpas (classe I), exceto quando há implante de próteses de longa permanência ou quando há osteotomia. Os pacientes submetidos a procedimentos de classe II se beneficiam de uma única dose do antibiótico apropriado administrado anteriormente à incisão da pele. Em geral utiliza-se a cefazolina para os casos abdominais (hepatobiliar, pancreático, gastroduodenal). Casos com feridas contaminadas (classe III) requerem preparo mecânico ou antibióticos parenterais com atividade tanto aeróbica quanto anaeróbica. Esta abordagem deve ser seguida tanto nos casos de cirurgia abdominal de emergência, como na suspeita de apendicite e em casos de trauma. Casos com feridas sujas ou infectadas geralmente requerem o mesmo espectro de antibióticos, que podem ser continuados no período pós-operatório nos quadros de infecção persistente ou tratamento tardio.

Tabela 11-11

Classificação das Feridas Operatórias e Taxas de Infecção da Ferida do Conselho Nacional de Pesquisa

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS	TAXA DE INFECÇÃO (%)
Limpas (Classe I)	Não traumática Sem inflamação Sem quebra na técnica Trato respiratório, digestório ou geniturinário não abordados	2,1
Limpa-contaminadas (Classe II)	Trato gastrointestinal ou respiratório abordado sem dano significativo	3,3
Contaminadas (classe III)	Grande quebra da técnica Grande dano do trato gastrointestinal Ferida traumática, fresca Entrada dos tratos geniturinário ou biliar na presença de urina ou bile infectada	6,4
Sujas e infectadas (Classe IV)	Inflamação bacteriana aguda, sem pus Secção de tecido "limpo" a fim de ter acesso cirúrgico para a coleta de pus Ferida traumática com tecido desvitalizado retido, corpos estranhos, contaminação fecal ou tratamento tardio, ou todos estes, ou de uma fonte suja	7,1

Adaptado de Kumar S, Long DJ: Classification and management of acute wounds. Surgery (Oxford) 2:47 — 51, 2005.

O antibiótico apropriado deve ser escolhido anteriormente à operação e administrado antes que seja feita a incisão na pele (Tabela 11-12).[24] Doses repetidas devem ocorrer em intervalo apropriado, em geral três horas para casos abdominais ou duas vezes a meia-vida média do antibiótico, embora a função renal do paciente possa alterar o tempo (Tabela 11-13).[25] A profilaxia antibiótica perioperatória, geralmente, não deve ser continuada além do dia da operação. Com o advento da operação minimamente invasiva, o uso de antibióticos parece menos justificado porque o risco de infecção da ferida é extremamente baixo. Por exemplo, profilaxia antibiótica de rotina em colecistectomia videolaparoscópica para colelitíase sintomática não complicada é de valor questionável. Pode haver indicação, porém, nos casos que resultam na colocação de um enxerto protético (*i.e.*, tela), como em uma herniorrafia laparoscópica.

Tabela 11-12

Profilaxia Antimicrobiana para Cirurgia

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PATÓGENOS COMUNS	ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS	DOSAGEM PARA ADULTOS ANTES DA CIRURGIA[a]
Cardiológica	*Staphylococcus aureus, S. epidermidis*	Cefazolina *ou* Vancomicina[c]	1-2 g IV[b] 1 g IV
Gastrointestinais			
Esofágica, gastroduodenal	Bacilos entéricos Gram-negativos, cocos Gram-positivos	*Apenas alto risco* [d]: Cefazolina[g]	1-2 g IV
Trato biliar	Bacilos entéricos Gram-negativos, enterococos, clostrídios	*Apenas alto risco*[e]: Cefazolina[g]	1-2 g IV
Colorretal	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	*Oral:* Neomicina + Eritromicina[f] ou Metronidazol[f] *Parenteral:* Cefoxitina[m] *ou* Cefazolina + Metronidazol *ou* Ampicilina-sulbactam	1-2 g IV 1-2 g IV 0,5 g IV 3 g IV
Apendicectomia, não perfurada[h]	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	Cefoxitina[g] *ou* Cefazolina + Metronidazol[g] ou Ampicilina-sulbactam	1-2 g IV 1-2 g IV 0,5 g IV 3 g IV
Geniturinárias	Bacilos entéricos Gram-negativos, enterococos	*Alto risco apenas* [i]: Ciprofloxacina	500 mg, VO, ou 400 mg IV

Obstétricas e Ginecológicas			
Histerectomia abdominal, vaginal ou laparoscópica	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, estreptococos, enterococos	Cefoxitina[g] *ou* cefazolina[g] *ou* Ampicilina-sulbactam[g]	1-2 g IV 3 g IV
Cesariana	Mesmo que para histerectomia	Cefazolina[g]	1-2 g IV após clampeamento de cordão
Aborto	Mesmo que para histerectomia	*Primeiro trimestre, de alto risco*[j]: Aquosa penicilina G *ou* Doxiciclina *Segundo trimestre:* Cefazolina[g]	2 milhões U IV 300 mg PO[k] 1-2 g IV
Cirurgia de Cabeça e Pescoço			
Incisões através da mucosa oral ou faríngea	Anaeróbios, bacilos entéricos Gram-negativos, *S. aureus*	Clindamicina Cefazolina + metronidazol	600-900 mg IV 1-2 mg IV 0,5 g IV
Neurocirurgia	*S. aureus, S. epidermidis*	Cefazolina *ou* Vancomicina[c]	1-2 g IV 1 g IV
Oftalmologia	*S. epidermidis*, *S. aureus*, estreptococos, bacilos entéricos Gram-negativos, *Pseudomonas* spp.	Gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina ou neomicina gramicidina-polimixina B	Múltiplas gotas topicamente caiam durante 2 a 24h
Ortopédica	*S. aureus, S. epidermidis*	Cefazolina Cefazolina[l] ou Cefuroxima[l] ou Vancomicina[c,l]	100 mg na subconjuntiva 1-2 g IV 1,5 g IV 1 g IV
Torácica (não cardíaca)	*S. aureus*, *S. epidermidis*, estreptococos, bacilos entéricos Gram-negativos	Cefazolina *ou* Cefuroxima *ou* Vancomicina[c]	1-2 g IV 1,5 g IV 1 g IV
Vascular			
Cirurgia arterial envolvendo incisão na virilha, aorta abdominal ou prótese	*S. aureus*, *S. epidermidis*, bacilos entéricos Gram-negativos	Cefazolina *ou* Vancomicina[c]	1-2 g IV 1 g IV
Amputação de membros inferiores por isquemia	*S. aureus*, *S. epidermidis*, bacilos Gram-negativos entéricos, clostrídia	Cefazolina ou Vancomicina[c]	1-2 g IV 1 g IV

[a]Antimicrobianos profiláticos parenterais podem ser administrados como uma única dose IV iniciada 60 minutos ou menos antes da operação. Para as operações prolongadas (>4 horas) ou aquelas com maior perda sanguínea, doses intraoperatórias adicionais devem ser administradas com intervalos de uma a duas vezes a meia-vida da droga para a duração do procedimento em pacientes com função renal normal. Se for usada vancomicina ou uma fluoroquinolona, a infusão deve ser iniciada de 60-120 minutos antes da incisão inicial para minimizar a possibilidade de uma reação à infusão perto do momento da indução da anestesia e apresentar níveis teciduais adequados no momento da incisão.

[b]Alguns consultores recomendam uma dose adicional quando pacientes são removidos do *bypass* durante a cirurgia cardíaca aberta.

[c]Vancomicina é usada em hospitais, nos quais o *S. aureus* (MRSA) e *S. epidermidis* resistentes à meticilina são causas frequentes de infecção da ferida, para pacientes previamente colonizados por MRSA, ou para aqueles que são alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas. Administração IV rápida pode causar hipotensão, que pode ser especialmente perigosa durante a indução da anestesia. Mesmo quando a droga é administrada por mais de 50 min, pode ocorrer hipotensão; tratamento com difenidramina (p. ex., Benadryl®) e diminuição posterior da taxa de infusão podem ser úteis. Alguns especialistas dariam 15 mg/kg de vancomicina para pacientes que pesam mais de 75 kg, até um máximo de 1,5 g, com uma taxa mais lenta de infusão (90 min para 1,5 g). Para fornecer cobertura contra bactérias Gram-negativas, a maioria dos consultores do *Medical Letter* também incluiria cefazolina ou cefuroxima no esquema de profilaxia para pacientes não alérgicos a cefalosporinas,

ciprofloxacina, levofloxacina, gentamicina, ou aztreonam, cada um em combinação com vancomicina, que pode ser usada em pacientes que não toleram cefalosporina.

[d]Obesidade mórbida, obstrução esofágica, diminuição da acidez gástrica, ou motilidade gastrointestinal.

[e]Idade >70 anos, colecistite aguda, vesícula biliar não funcionando, icterícia obstrutiva ou cálculos do ducto comum.

[f]Após dieta apropriada e uso de purgantes, 1 g de neomicina mais 1 g de eritromicina 13 horas, 14 horas e 23 horas ou 2 g de neomicina mais 2 g de metronidazol às 19 horas e 23 horas um dia antes da operação 8 horas.

[g]Para pacientes alérgicos a penicilinas e cefalosporinas, clindamicina com gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina ou aztreonam são alternativas razoáveis.

[h]Para uma víscera rompida, a terapia é mantida continuada por cerca de 5 dias. Víscera rompida em um contexto pós-operatório (deiscência) requer esquema que inclua a cobertura de patógenos hospitalares.

[i]Cultura de urina positiva ou indisponível, cateterismo pré-operatório, biópsia prostática transretal, implante de material protético.

[j]Pacientes com história de doença inflamatória pélvica prévia, gonorreia prévia ou múltiplos parceiros sexuais.

[k]Dividido em 100 mg 1 hora antes do aborto e 200 mg ½ hora depois do aborto.

[l]Se um torniquete for usado durante o procedimento, toda a dose do antibiótico deve ser infundida antes da sua inflação.

Tratament Guidelines from the Medical Letter 7 (82): 47 — 52, 2009.

Tabela 11-13

Dose Inicial Sugerida e Tempo até Nova Dose de Antimicrobianos Comumente Utilizados em Profilaxia Cirúrgica

	MEIA-VIDA RENAL (H)					
ANTIMICROBIANO	PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL NORMAL	PACIENTES COM DOENÇA RENAL EM ESTÁDIO TERMINAL	DURAÇÃO DE INFUSÃO RECOMENDADA	DOSE-PADRÃO	RECOMENDAÇÃO DE DOSE BASEADA NO PESO[a]	INTERVALO RECOMENDAI ENTREDOSES (H)
Aztreonam	1,5-2	6	3-5 min,[c] 20-60 min[d]	1-2 g IV	2 g máxima (adultos)	3-5
Ciprofloxacina	3,5-5	5-9	60 min	400 mg IV	400 mg	4-10
Cefazolina	1,2-2,5	40-70	3-5 min,[c] 15-60 min[d]	1-2 g IV	20-30 mg/kg (se <80 kg, usar 1 g; if>80 kg, usar 2 g)	2-5
Cefuroxima	1-2	15-22	3-5 min,[c] 15-60 min[d]	1,5 g IV	50 mg/kg	3-4
Cefamandole	0,5-2,1	12,3-18[e]	3-5 min,[c] 15-60 min[d]	1 g IV		3-4
Cefoxitina	0,5-1,1	6,5-23	3-5 min,[c] 15-60 min[d]	1-2 g IV	20-40 mg/kg	2-3
Cefotetan	2,8-4,6	13-25	3-5 min,[c] 20-60 min[d]	1-2 g IV	20-40 mg/kg	3-6
Clindamicina	2-5,1		10-60 min (não	600-900 mg	Se <10 kg, usar pelo	3-6

		3,5-5,0[f]	exceder 30 mg/min)	IV	menos 37,5 mg; se >10 kg, uso de 3-6 mg/kg	
Eritromicina base[h]	0,8-3	5-6	NA	1 g, VO, 9, 18 e 19 horas antes da cirurgia	9-13 mg/kg	NA
Gentamicina	2-3	50-70	30-60 min	1,5 mg/kg IV[g]	— [g]	3-6
Neomicina[h]	2-3 (3% absorvidos sob condições gastrointestinais) normais	12-24 ou mais	NA	1 g, VO, 9, 18 e 19 horas antes da cirurgia	20 mg/kg	NA
Metronidazol	6-14	7-21; nenhuma mudança	30-60 min	0,5-1 g IV	Dose inicial de 15 mg/kg (adulto); 7,5 mg/kg em doses subsequentes	6-8
Vancomicina	4-6	44,1-406,4 (C_{Cr} <10 mL/min)	1 g ao longo de 60 minutos (maior tempo de infusão se dose >1 g)	1 g IV	10-15 mg/kg (adulto)	6-12

[a]Os dados são principalmente de recomendações pediátricas publicadas.

[b]Para procedimentos de longa duração, antimicrobianos devem ser readministrados em intervalos de uma a duas vezes a meia-vida da droga. Os intervalos na tabela foram calculados para pacientes com função renal normal.

[c]Dose injetada diretamente na veia ou via infusão venosa contínua.

[d]Infusão intravenosa intermitente.

[e]Em pacientes com um nível sérico de creatinina de 5 a 9 mg/dL.

[f]A meia-vida de clindamicina é a mesma ou ligeiramente aumentada tanto em pacientes com doença renal terminal, como naqueles com função renal normal.

[g]Se o peso corporal do paciente é 30% maior do que o peso corporal ideal (PCI), o peso calculado para dosagem (PD) pode ser determinado como se segue: PD = PCI + [0,4 ×, peso atual].

[h]Preparação de antibiótico oral de rotina pode ser omitida na maioria das operações no cólon, se forem usados antibióticos IV. NA Não se aplica.

Adaptado de Bratzler DW, Honck PM: Antimicrobial prophlyaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Inf Dis 38:1706–1715, 2004. C_{CR}, Taxa de depuração de creatinina. (*Clearance*)

Revisão das Medicações

Uma revisão cuidadosa dos medicamentos usados em casa pelo paciente deve fazer parte da avaliação pré-operatória antes de qualquer operação; o objetivo é que os medicamentos que controlam as doenças coexistentes sejam usados apropriadamente enquanto são minimizados os riscos devido a interações com drogas anestésicas ou efeitos hematológicos ou metabólicos indesejados. Deve-se pedir ao paciente que nomeie todos os medicamentos, incluindo drogas psiquiátricas, hormônios e medicações alternativas ou fitoterápicos, e que forneça as dosagens e a frequência do uso.

Em geral, pacientes tomando medicações cardiológicas, incluindo β-bloqueadores e antiarrítmicos, drogas broncodilatadoras inalatórias ou nebulização, ou anticonvulsivantes, anti-hipertensivos ou drogas psiquiátricas devem ser aconselhados a tomar seus medicamentos com um gole de água na manhã da operação. Formas parenterais ou substitutos estão disponíveis para muitas drogas e podem ser empregadas caso o paciente permaneça em dieta zero por qualquer período significativo no pós-

operatório. É importante retornar o paciente para seu regime normal anterior de medicamentos assim que possível. Dois exemplos dignos de nota são a morbidade cardiovascular adicional associada à descontinuidade perioperatória dos β-bloqueadores e a volta da hipertensão com a interrupção abrupta da clonidina como droga anti-hipertensiva. Medicamentos como os agentes hipolipemiantes ou vitaminas podem ser omitidos no dia da operação.

Algumas drogas estão associadas ao aumento do risco de sangramento no perioperatório e devem ser suspensas antes da operação. Drogas que afetam a função plaquetária são suspensas por períodos variáveis; aspirina e clopidogrel (Plavix®) devem ser suspensas por sete a dez dias, enquanto os AINEs devem ser suspensos entre um dia (ibuprofeno e indometacina) e três dias (naproxeno e sulindac), dependendo da meia-vida da droga. O uso de estrogênio e tamoxifeno tem sido associado a um aumento do risco de tromboembolismo, e provavelmente devem ser interrompidos por um período de quatro semanas anteriormente à operação.[26]

O uso difundido de medicamentos herbais tem induzido a uma revisão dos efeitos de algumas preparações utilizadas comumente e de seus resultados adversos potenciais no período perioperatório. A lembrança dessas drogas pode falhar na avaliação pré-operatória, apesar de efeitos metabólicos e hematológicos importantes poderem resultar do uso regular das mesmas (Tabela 11-14).[27] Geralmente, o uso de medicação natural deve ser interrompido no pré-operatório, mas isso deve ser feito com cuidado em pacientes que relatam o uso de valeriana, pois sua suspensão pode estar associada a uma síndrome de retirada semelhante àquela dos benzodiazepínicos.

Tabela 11-14

Preocupações Perioperatórias e Recomendações para Medicamentos Fitoterápicos

NOME COMUM DA ERVA	PREOCUPAÇÕES PERIOPERATÓRIAS	RECOMENDAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS
Equinácea	Reações alérgicas; eficácia de imunossupressores diminuída; potencial de imunossupressão com uso a longo prazo	Sem dados
Efedra	Risco de isquemia do miocárdio e acidente vascular cerebral, taquicardia e hipertensão; arritmias ventriculares com halotano; uso a longo prazo esgota catecolaminas endógenas e pode causar instabilidade hemodinâmica intraoperatória; interação fatal com inibidores da monoamina oxidase	Interromper pelo menos 24 horas antes da cirurgia
Alho	Potencial de aumentar o risco de sangramento, especialmente quando combinado com outros medicamentos que inibem a agregação plaquetária	Interromper pelo menos 7 dias antes da cirurgia
Ginkgo	Potencial de aumentar o risco de sangramento, especialmente quando combinado com outros medicamentos que inibem a agregação plaquetária	Interromper pelo menos 36 horas antes da cirurgia
Ginseng	Hipoglicemia; potencial de aumentar o risco de sangramento; potencial de diminuir o efeito anticoagulante da varfarina	Interromper pelo menos 7 dias antes da cirurgia
Cava-Cana	Potencial de aumentar o efeito sedativo dos anestésicos; potencial de dependência, tolerância e retirada após a abstinência desconhecida	Interromper pelo menos 24 horas antes da cirurgia
Erva-de-são-joão	Indução de enzimas do citocromo P-450, afetando a ciclosporina, varfarina, esteroides, inibidores da protease e possivelmente benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio e muitas outras drogas; níveis séricos de digoxina diminuídos	Interromper pelo menos 5 dias antes da cirurgia
Valeriana	Potencial de aumentar o efeito sedativo dos anestésicos; síndrome da retirada semelhante a benzodiazepínicos; potencial de aumentar as necessidades anestésicas com uso a longo prazo	Não há dados

Adaptado de Ang-Lee MK, J Moss, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286:208–216, 2001.

Jejum Pré-operatório

A recomendação-padrão de "dieta zero após meia-noite" para pacientes em pré-operatório tem como base a teoria de redução do volume e da acidez dos conteúdos gástricos durante a operação. Recentemente, as recomendações são para que se permita um período de ingestão restrita de líquido até algumas horas antes da operação. A ASA recomenda que adultos suspendam a ingestão de sólidos por pelo menos seis horas e

de líquidos claros por duas horas. Quando o grupo de Cochrane revisou recentemente a literatura, descobriu 22 ensaios em adultos saudáveis que proporcionaram 38 comparações controladas.[28] Não houve evidência de que o volume ou o pH dos conteúdos gástricos tenha diferido com a duração e o tipo de jejum. Embora não relatado em todos os ensaios, pareceu não haver nenhum risco aumentado para aspiração ou regurgitação com um período menor de jejum. Pouquíssimos estudos investigaram a rotina de jejum em pacientes com maior risco de regurgitação ou aspiração (gestantes, idosos, obesos ou com distúrbios estomacais). Também existe evidência crescente de que a suplementação pré-operatória com carboidrato é segura e pode melhorar a resposta do paciente ao estresse perioperatório.[29,30] Os cirurgiões e os anestesistas devem avaliar a evidência e reconsiderar suas condutas quanto ao padrão de jejum.

Causas potenciais de instabilidade intraoperatória

Um paciente que está sob anestesia pode ter transtornos fisiológicos que precisam ser abordados. Alguns podem ser drásticos e exigem atenção imediata; outros permitem investigação antes da introdução da terapia apropriada. Esses transtornos são geralmente de natureza cardíaca ou pulmonar, ou estão relacionados com a administração de anestesia.

Infarto do Miocárdio

Estima-se que 1,5% dos pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca sofrerão infarto do miocárdio perioperatório,[31] alguns dos quais ocorrerão na sala de operação. A apresentação típica é a do surgimento alterações eletrocardiográficas, apresentação de arritmias e/ou hipotensão. Se o paciente permanecer estável hemodinamicamente, sem nenhuma evidência de diminuição da perfusão, o procedimento pode geralmente ser completado. Qualquer evidência de instabilidade, no entanto, deve levar à interrupção do procedimento e avaliação cardiológica imediata. Técnicas de fechamento abdominal temporário podem ser usadas, se necessário. Decisões de intervenção para IAM devem ser tomadas em conjunto com a cardiologia.

Embolia Pulmonar

Dependendo do procedimento, a embolia pulmonar (EP) pode ser uma importante fonte de instabilidade intraoperatória. Estima-se que até 2% dos pacientes submetidos à cirurgia de quadril terão uma EP durante o procedimento. Sinais de EP intraoperatória incluem taquicardia, evidência de sobrecarga do coração direito, hipotensão e colapso cardiovascular completo. O início é súbito, e o diagnóstico e tratamento rápidos são fundamentais.

Ecocardiografia transesofágica intraoperatória (ETE) é uma modalidade que agora é comumente utilizada na sala de operação. ETE pode ser usada para identificar a EP diretamente ou para visualizar os efeitos fisiológicos sobre a função cardíaca e permitir uma conclusão diagnóstica.[32] Disfunção ventricular direita, regurgitação tricúspide, e arqueamento do septo interatrial para a esquerda são os achados típicos. Se houver suspeita de embolia, o tratamento dependerá da estabilidade do paciente. Se instável, o procedimento deve ser interrompido e esforços para tratar a EP instituídos. Isso inclui suporte cardiovascular, trombolítico e, em casos graves, a embolectomia pulmonar.

Pneumotórax

Pneumotórax é uma complicação conhecida da laparoscopia. Conforme mais procedimentos são realizados com técnicas minimamente invasivas, especialmente procedimentos esofágicos, o risco de pneumotórax aumenta. O principal risco de pneumotórax com laparoscopia é o desenvolvimento de pneumotórax hipertensivo e o colapso cardiovascular associado. Clinicamente, pode ser visto balonamento do diafragma. Alterações fisiológicas incluem hipoxemia, hipercarbia e hipotensão. Além de alterações eletrocardiográficas.

Diagnóstico e tratamento são objetivos. Se o paciente está descompensando e há uma diminuição dos sons respiratórios em um hemitórax, insuflação abdominal deve ser interrompida. Descompressão por punção com agulha grossa ou toracotomia deve ser realizada. Confirmação radiológica não é necessária e pode atrasar o tratamento, levando à instabilidade adicional. Uma vez que tenha sido colocado um dreno torácico, o pneumoperitônio pode ser reintroduzido, e a fisiologia do paciente, acompanhada. Se nenhum

distúrbio for observado, o procedimento pode ser completado.

Anafilaxia e Alergia a Látex

Reações anafiláticas intraoperatórias podem ocorrer com a frequência de um em cada 4.500 procedimentos cirúrgicos e levar a um risco de mortalidade de 3% a 6%.[33] Os agentes causadores são geralmente relaxantes musculares, látex, agentes indutores, como etomidato e propofol, e drogas narcóticas. Agentes adicionais administrados enquanto o paciente está anestesiado e que podem estar associados à anafilaxia incluem corantes (p. ex., corante azul patente para procedimentos em nódulo sentinela), soluções coloidais, antibióticos, hemoderivados ou componentes, protamina e manitol.

As manifestações de uma reação anafilática ocorrida durante o efeito da anestesia podem variar de erupções cutâneas leves até hipotensão, colapso cardiovascular, broncoespasmo e morte. Quando suspeitado, o agente ofensor deve ser interrompido, dando-se ao paciente epinefrina 0,3 a 0,5 mL de 1:1.000 por via subcutânea; na anafilaxia grave, isso é feito de forma intravenosa e a aplicação é repetida em intervalos de cinco a dez minutos, conforme necessário. Bloqueadores H_1 como difenidramina 50 mg intravenosa ou intramuscular e bloqueadores H_2 como ranitidina 50 mg intravenosa, assim como hidrocortisona,100 a 250 mg intravenosa 6/6h, são geralmente necessários. Medidas adicionais de suporte dentro do quadro de colapso circulatório e respiratório podem requerer infusão rápida de líquidos endovenosos, drogas vasoativas, Entubação orotraqueal e nebulização com β_2-agonistas ou epinefrina racêmica. Geralmente é necessária a monitoração pós-operatória em unidade de tratamento intensivo.

A sensibilidade ao látex é a segunda causa mais comum de reações anafiláticas (depois dos relaxantes musculares), e deve ser pesquisada na história clínica. Apesar da incidência desta sensibilidade ser menor do que 5% na população em geral, os grupos de maior risco, incluindo aqueles com predisposição genética (condições atópicas) ou exposição crônica ao látex, e indivíduos com espinha bífida podem ter índices tão altos quanto 72%. Naqueles que apresentam um histórico consistente com uma possível sensibilidade ao látex devem ser feitos testes cutâneos antes de procedimentos cirúrgicos eletivos. Medidas intraoperatórias apropriadas para assegurar um ambiente "livre de látex" podem prevenir riscos na maioria dos casos.

Hipertermia Maligna

A evidência de hipertermia maligna é maior em crianças e jovens do que em adultos; um índice de 1:15.000 é estimado no grupo de maior risco, meninos menores de 15 anos.[34] A hipertermia maligna representa um episódio agudo de hipermetabolismo e injúria muscular relacionado com a administração de agentes anestésicos halogenados ou succinilcolina. A suscetibilidade à hipertermia maligna é herdada de acordo com um padrão dominante autossômico, com penetrância aparentemente incompleta. O paciente, portanto, pode não ter conhecimento familiar do seu traço, e o histórico pessoal de doenças musculares pode não ser evidente.

Um episódio agudo de hipertermia maligna pode ser reconhecido por aumento na atividade do sistema nervoso simpático, rigidez muscular e febre alta. Transtornos associados incluem hipercapnia, arritmia, acidose, hipoxemia e rabdomiólise. Quando suspeitada, a hipertermia maligna deve ser tratada com a interrupção de agentes anestésicos inalatórios e succinilcolina, trocando completamente o circuito da anestesia, e com a administração de dantrolene sódico, em doses intravenosas de 2 a 3 mg/kg, que deve ser titulado até a redução dos sintomas. Medidas adicionais de suporte incluem esfriamento ativo ou passivo e tratamento farmacológico de arritmia, hipercalemia e acidose.

Cirurgia em Local Errado e Protocolo Universal

Em 2004, a Joint Commission (TJC) adotou, como uma meta nacional de segurança do paciente, a eliminação de procedimentos errados, em local errado, ou em paciente errado.[35,36] Um Protocolo Universal foi desenvolvido e o conceito do *time-out* ou tempo de parada para revisão foi instituído. O protocolo inclui marcação pré-operatória do local da cirurgia e sua confirmação, comparação de notas médicas, consentimento, assinatura e identificação do paciente e garantia de que os materiais ou dispositivos necessários estão disponíveis para o procedimento. Muitas instituições adicionam outros elementos de informação para seu *time-out*, como profilaxia do tromboembolismo venoso e antibióticos. Um exemplo desse processo é mostrado na Figura 11-3. Embora o problema da cirurgia em local errado tenha sido bem definido e sistemas tenham sido postos em prática para tentar impedi-lo, não há dados

disponíveis atualmente para mostrar a sua real eficácia.[36]

LISTA DE VERIFICAÇÃO DE SEGURANÇA CIRÚRGICA

Antes do procedimento
- **Identificação** do paciente confirmada com DOIS identificadores (a critério)
- **Local/lado/procedimento** confirmados
- Local **marcado** pelo médico ou um representante apropriado (a critério)
- **Consentimento** assinado com o procedimento correto, paciente, local/lado
- **Histórico e exame físico** concluídos
- *Status* **de jejum** documentado
- **Alergias** do paciente documentadas
- Avaliação da **anestesia** concluída
- **Requisitos especiais:**
  - **Aspectos anestésicos** identificados (p. ex., via aérea difícil, risco de aspiração)
  - **Educação** familiar e do paciente concluída e compreensão avaliada
  - Quando aplicável:
    - Disponibilidade de **equipamento especial**
    - Disponibilidade de **órteses ou próteses**
    - Disponibilidade de **exames de imagem e resultados**
    - Disponibilidade de **hemocomponentes**

Na sala cirúrgica
- Todos os membros da equipe verbalmente **introduzidos** e **identificados** no quadro
- **Oxímetro de pulso** no paciente e funcionando
- **Procedimento de revisão de segurança (*time-out*)** antes da incisão cirúrgica (cirurgião, anestesista e instrumentador cirúrgico confirmados verbalmente):
  - **Identidade correta do paciente**
  - **Consentimento** assinado com procedimento, paciente, lado/local corretos
  - **Procedimento correto e posição** identificados
  - **Lado e local marcados**
  - **Necessidades especiais** foram verificadas (ver acima)
  - As **inconsistências** foram resolvidas (p. ex., perguntas, preocupações)
  - **Precauções de segurança** direcionadas com base no histórico/uso de medicamentos do paciente (p. ex., alergias)
  - Administração de **antibióticos** (profilaxia e líquidos de irrigação)
  - **Imagens relevantes e resultados etiquetados** e exibidos, se aplicável

Ao término do procedimento
- **Procedimento confirmado** e documentado pelo cirurgião ou auxiliar
- Instrumento, compressas e gazes e **contagens** de agulha estão corretos (ou ação corretiva tomada)
- **Amostras e peças cirúrgicas** revistas, etiquetadas e com destino confirmado
- **Problemas de equipamento ou outros problemas** apontados
- **Condições médicas importantes** resumidas
- **Local de recuperação** indicado

FIGURA 11-3 Exemplo do processo perioperatório de verificação de segurança.

A sala de operação

A preparação para a operação não termina com a avaliação do paciente e a seleção do procedimento operatório. Cabe ao cirurgião assegurar que tudo o que é necessário para o procedimento esteja disponível no dia da operação, inclusive qualquer equipamento especial exigido para realizar a cirurgia, e também contar com a disponibilidade de quaisquer implantes, sangue, hemoderivados, ou medicamentos especiais.

Para fazer com que uma sala de operação funcione de forma eficiente são necessários cirurgiões bem treinados, anestesiologista e instrumentadores e uma sala de operação equipada com uma mesa cirúrgica de fácil manobra, boa iluminação e um amplo espaço para o pessoal e os equipamentos. A sala deve ser limpa e a mesa checada quanto ao seu funcionamento antes e depois de cada caso. É extremamente desastroso e estressante trocar a mesa de operação ou outro equipamento com o paciente já na sala. A comunicação pré-operatória entre cirurgiões, anestesiologistas e a equipe de sala é de vital importância. Isso ajuda a economizar tempo, a prevenir confusão e frustrações indevidas no manuseio dos equipamentos, a atender às necessidades do paciente e às solicitações da equipe, e faz os procedimentos planejados progredirem de maneira segura e eficiente. A sala de operação moderna para um serviço de trauma, em particular, deve ter um painel de controle de temperatura que permita que esta seja modificada rapidamente para evitar hipotermia. Os pacientes devem estar devidamente posicionados e seguros na mesa. A lesão neuromuscular e/ou ortopédica relacionada com a posição pode ser prevenida com posicionamento cuidadoso e acolchoamento. Proteções de barreira estéril devem existir entre o cirurgião, o paciente e os outros membros da equipe cirúrgica, como campos cirúrgicos e capotes estéreis, que devem ser impermeáveis à água e a outros fluidos corporais. Finalmente, o sistema de interfone deve estar funcionando na sala (p. ex., intercomunicador, fone ativado por voz etc.), isso facilita a comunicação entre cirurgião e patologistas, radiologistas, banco de sangue, farmácia e os membros da família do paciente. Mais importante, caso surja uma situação inesperada, suporte deve estar disponível imediatamente.

Manutenção da Normotermia

Hipotermia variando apenas 1,5° C abaixo do normal está associada a resultados adversos que acrescentam custos de hospitalização de $2.500 a $7.000 para cada paciente cirúrgico. Muitos fatores aumentam o risco de hipotermia perioperatória – extremos de idade, sexo feminino, temperatura ambiente da sala, duração e tipo de procedimento cirúrgico, caquexia, condições preexistentes, infusão rápida de líquidos, uso de irrigação com solução fria e uso de anestesia geral ou local. O termo *normotermia* é definido como uma temperatura central entre 36°e 38° C. Medidas preventivas de aquecimento são usadas para evitar a hipotermia. O isolamento passivo inclui cobertores de algodão, meias, touca para a cabeça, exposição limitada da pele, colchões de água circulante e um aumento da temperatura ambiente da sala (20° C- 23,8° C); alguns pacientes podem exigir aquecimento ativo, como o uso de um sistema de aquecimento por convecção de ar forçado, gases anestésicos aquecidos e umidificados e líquidos IV aquecidos. A maior queda de temperatura ocorre durante a primeira hora de operação. Portanto, mesmo em procedimentos curtos, monitoração da temperatura é indicada.[37]

Preparo Pré-operatório da Pele

O preparo pré-operatório da pele do paciente e do cirurgião é importante para impedir a infecção do local cirúrgico. A efetividade do preparo depende do tipo de antisséptico usado e do método de aplicação. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam que o tamanho da área preparada seja suficiente, que a solução seja aplicada em círculos concêntricos, que o aplicador seja descartado uma vez atingida a periferia e que se espere que a solução seque, especialmente com o emprego de soluções de álcool, por serem inflamáveis. A Association of Operating Room Nurses acrescenta que o aplicador precisa ser estéril e que a solução precisa ser aplicada com fricção e estender-se do local da incisão à periferia. Uma revisão recente desse tema revelou seis estudos importantes; entretanto, todos descreveram uma única comparação, assim, não podem ser combinados para metanálise.[38] Concluiu-se naquela época que havia evidências suficientes para recomendar uma solução antisséptica em detrimento de outras. Um estudo aleatório controlado mais recente investigou a clorexidina-álcool *versus* iodo povidine para a prevenção de infecções de sítio cirúrgico.[39] Neste estudo, 849 pacientes foram selecionados aleatoriamente e, em 30 dias, houve significativamente menos infecções de ferida no grupo clorexidina-álcool. Os resultados foram significativos para infecções pós-operatórias superficiais. Não houve diferenças nos eventos adversos relacionados com a solução utilizada. Se necessário, a tricotomia é feita com aparadores elétricos em vez raspagem com lâmina.

Hemostasia

Minimizar a perda sanguínea é um aspecto técnico cirúrgico importante. Uma perda sanguínea aumentada agrava o estresse cirúrgico; menor perda sanguínea permite a realização de uma operação tecnicamente melhor. Na presença de hemostasia adequada, pode-se conduzir a uma dissecção mais precisa e encurtar o tempo de operação e recuperação para o paciente. Evitar a transfusão de sangue evita a possibilidade de complicações e a transmissão de doenças pelo sangue.[40]

Técnicas cirúrgicas básicas ditam que vasos maiores (porém < 1mm) sejam ligados, clipados ou "selados" com eletrocautério mono ou bipolar ou dispositivos ultrassônicos de alta frequência. Grandes vasos, em particular, devem não apenas ser ligados, mas também suturados. Aplicações de hemoclipes são aceitáveis, especialmente em um campo operatório com um espaço extremamente restrito e confinado ou quando se está lidando com vasos delicados, como os ramos da veia porta. Com os procedimentos de acesso limitado, como aqueles realizados com técnicas minimamente invasivas, a aplicação de clipes parece ser uma escolha melhor do que a ligadura com nós. Às vezes, é necessário o uso de hemoclipes, por exemplo quando se está realizando um procedimento oncológico no qual se deseja a marcação de margens rádio-opacas para radiação pós-operatória.

Nos casos de sangramentos catastróficos, como quando encontrada uma grande e inesperada lesão de um grande vaso, ruptura intraperitoneal de um aneurisma aórtico ou sangramento devido a um importante trauma intra-abdominal, deve-se considerar a oclusão temporária da aorta na altura do hiato esofágico por compressão com um dispositivo, como uma gaze ou pinça vascular ou mesmo compressão manual. Manobras como essa podem ser salvadoras, por permitir que o anestesista consiga combater a perda sanguínea através de reanimação agressiva. Também permitem que o cirurgião remova sangue intraperitoneal e coágulos com compressas ou aspiradores, até que o local exato do sangramento seja identificado, controlado e reparado primariamente ou com a interposição de um enxerto. Ocasionalmente, uma lesão vascular parcial pode precisar ser ampliada ou convertida em uma secção completa para permitir um reparo adequado. Essa abordagem é particularmente aplicável para lesão da aorta e veia cava.

Sangramentos que decorrem de múltiplos locais em um paciente traumatizado, como na laceração do fígado ou lesão do baço, especialmente em um paciente hipotérmico, podem ser tratados apenas com contenção por compressas ou em conjunto com embolização angiográfica, para atingir um controle temporário seguido de uma segunda operação para posterior avaliação. Essa manobra de controle de dano é de enorme importância. Pode representar a única forma de salvar a vida do paciente. Na realidade, esse princípio de controle de dano pode e deve ser aplicado, além de no paciente traumatizado, a todos os procedimentos cirúrgicos quando ocorre sangramento inexplicado ou quando é necessária uma segunda laparotomia para nova avaliação (*second-toor*). Outras medidas que podem ser úteis quando se lida com áreas amplas de tecido com sangramento em superfície incluem coagulação por micro-ondas, coagulação a laser e aplicação de agentes hemostáticos tópicos (*i.e.*, Surgicel, trombina, Gelfoam, cola de fibrina).

Fechamento da Ferida

O fechamento da ferida pode ser temporário ou permanente; podendo o último ser primário ou secundário. Fatores críticos para se tomar essa decisão são a condição do paciente, o quadro clínico, a parte do corpo envolvida, a condição da lesão e o processo da doença ou lesão que levou à intervenção cirúrgica.

Métodos variados podem ser escolhidos para fechar a ferida em diferentes partes do corpo, dependendo das circunstâncias clínicas. Em geral, feridas limpas, não contaminadas e com condições saudáveis do tecido local são mais bem fechadas por oclusão permanente primária. Em um paciente com uma condição que requer uma reexploração ou nos casos de síndrome de compartimento abdominal, o fechamento temporário é preferível. Feridas de extremidade ou do tronco muito contaminadas devem ser deixadas abertas e recobertas com compressas. Feridas abdominais muito contaminadas são melhor tratadas com o fechamento apenas da aponeurose, deixando a pele envolvida em curativo com compressas. O princípio de eliminar espaço morto para reduzir o risco de seroma e formação de hematoma é importante e pode ser atingido com suturas e sistemas de sucção contínua ou, externamente, com a aplicação de compressão.

Fechamentos permanentes podem ser obtidos com suturas corridas (chuleio) ou interrompidas. A sutura pode ser mono ou multifilamentar, trançada ou não, e absorvível ou inabsorvível (Tabelas 11-15 e 11-16). Em geral, quando há infecção ou contaminação provada é preferível uma sutura monofilamentar e não trançada. Para o fechamento da parede abdominal em um paciente portador de câncer, debilitado e malnutrido, é prudente o fechamento permanente com sutura inabsorvível. Em um paciente cirrótico com ascite estabelecida ou que tenha o potencial de desenvolver ascite pós-operatória, o abdome deve ser

fechado com sutura corrida visando a um fechamento em várias camadas impermeáveis à água.

Tabela 11-15
Comparação de Suturas Absorvíveis

SUTURA	TIPOS	MATÉRIAS-PRIMAS	FORÇA TÊNSIL RETENÇÃO *IN VIVO*	REAÇÃO TECIDUAL
Cat Cut	Cromado	Colágeno derivado de bovinos e ovinos	Características individuais do paciente podem afetar a taxa de perda de força tênsil	Reação moderada
Monocryl (poliglecaprone 25)	Monofilamentar	Copolímero de glicolídeo e épsilon-caprolactone	≈ 50% - 60% (violeta, 60-70%) permanece por 1 semana ≈ 20% - 30% (violeta, 30-40%) permanece por 2 semanas Perdido em 3 semanas (violeta, 4 semanas)	Reação inflamatória aguda mínima
Vicryl revestido (poliglactina 910)	Trançado, monofilamento	Glicolida e L-Lactido revestidos com copolímero de lactido e estearato de cálcio	≈ 75% permanece por 2 semanas ≈ 50% permanece por 3 semanas 25% permanece por 4 semana	Reação inflamatória aguda mínima
PDS II (encobertas)	Monofilamentar	Polímero de poliéster	≈ 70% permanece por 2 semanas ≈ 50% permanece por 4 semanas ≈ 25% permanece por 6 semanas	Reação leve

Adaptado de Ethicon: Wound closure manual, Somerville, NJ, 2007, Ethicon.

Tabela 11-16
Comparação de Suturas Inabsorvíveis

SUTURA	TIPOS	MATÉRIAS-PRIMAS	DA FORÇA TÊNSIL RETENÇÃO *IN VIVO*	REAÇÃO TECIDUAL
Seda	Trançado	Proteína orgânica chamada fibroína	Degradação progressiva de fibras pode resultar em perda gradual da força tênsil ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda
Ethilon–nylon	Monofilamentar	Polímeros alifáticos de cadeia longa náilon 6 ou náilon 6,6	Hidrólise progressiva pode resultar em perda gradual da força tênsil ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda mínima
Nurolon–nylon	Trançado	Polímeros alifáticos de cadeia longa náilon 6 ou náilon 6,6	Hidrólise progressiva pode resultar em perda gradual da força tênsil ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda mínima
Mersilene–sutura de fibra poliéster	Monofilamentar Trançado	Poli (tereftalato de polietileno)	Nenhuma mudança significativa ocorre *in vivo*	Reação inflamatória aguda mínima
Ethibond Excel–sutura de fibra poliéster	Trançado	Poli (tereftalato de polietileno) revestido com polibutilato	Nenhuma mudança significativa ocorre *in vivo*	Reação inflamatória aguda mínima
Prolene–sutura polipropileno	Monofilamento	Estereoisômero cristalino isotático de polipropileno	Não sujeito a degradação ou enfraquecimento pela ação de enzimas teciduais	Reação inflamatória aguda mínima
Pronova–poli (sutura hexafluoropropileno VDF)	Monofilamento	Mistura de polímeros de poli (fluoreto de polivinilideno) e poli (flúor-co-hexafluoropapileno polivinilideno)	Não sujeitos a degradação ou enfraquecimento pela ação de enzimas do tecido	Reação inflamatória aguda mínima

Adaptado de Ethicon: Wound closure manual, Somerville, NJ, 2007, Ethicon.

Um fechamento temporário da parede abdominal pode ser apropriado no quadro de múltiplos ferimentos ou hipertensão intra-abdominal. Isso pode ser obtido com um sistema de sucção a vácuo ou por meio de cobertura protética usando tanto uma bolsa flexível de soro estéril quanto uma tela de polipropileno (Tabela 11-17). A técnica de sucção a vácuo (Vac-Pac) consiste no uso de material de fechamento

temporário de dois lados com Ioban colado a uma compressa comum. O Ioban fica voltado para o intestino e evita a aderência à compressa. Essa membrana é colocada por baixo da parede abdominal, com o lado da compressa voltado para cima, para fornecer retenção e evitar seu deslocamento. A porção central da membrana é fenestrada antes do seu posicionamento. Cateteres de sucção e curativos de gaze são colocados embaixo de um segundo Ioban que irá recobrir toda a parede abdominal, selando o fechamento (Fig. 11-4). Essa técnica tem numerosas vantagens, é rápida e fácil de ser executada, com materiais que estão normalmente disponíveis na sala de operação; não requer sutura e, com isso, mantém a integridade da fáscia abdominal para seu posterior fechamento permanente; e a sucção aplicada impede o acúmulo de fluidos na cavidade abdominal. As desvantagens são a impossibilidade de inspecionar o intestino (como no caso da bolsa de soro) no leito, e o desequilíbrio hidroeletrolítico crescente devido às grandes perdas. Esses pacientes devem ter revistos na sala de operação a cada três a quatro dias para substituir o fechamento temporário. Se possível, suturas interrompidas para o fechamento permanente fascial são colocadas nas extremidades superior e inferior da fáscia para fechar a fáscia gradualmente, ao longo de até quatro revisões cirúrgicas.

Tabela 11-17

Tipos de Telas Sintéticas e seus Usos

TIPO DE ENXERTO	NOME COMERCIAL	TIPO	COMENTÁRIOS
Não Absorvível			
Polipropileno	Marlex®, Prolene®, Atrium®	Monofilamentar	Altamente elástico, suporta bem infecção; amplamente usado para reconstrução da parede abdominal, reparo de hérnia
Politetrafluoroetileno (PTFF)	Teflon®	Multifilamentar	Malha não expandida; associada a um grande número de complicações; utilidade limitada
PTFE expandido	Gore-Tex®	Multifilamentar	Alongamento maior em comparação com outras malhas não absorvíveis; incorporação mínima ao tecido; usos múltiplos na reconstrução abdominal, vascular
Tereftalato de polietileno	Mersilene®, Dacron®	Multifilamentar	Malha de fibra de poliéster com ampla utilidade na parede abdominal, reparo de hérnia; menos extensamente usada que polipropileno
Absorvível			
Ácido poliglicólico	Dexon®	Multifilamentar	Útil para fechamento temporário; resiste à infecção
Poliglactina 910	Vicryl®	Multifilamentar	Útil para fechamento temporário; resiste à infecção

Adaptado DE Ferrari: New surgical mesh. Clin Obstet Gynecol 43:650–658, 2000.

FIGURA 11-4 Fechamento temporário de ferida abdominal com Vac-Pac. Esse método de fechamento permite reentrada fácil no abdome e não compromete a fáscia. Para realizá-lo, coloque uma compressa cirúrgica entre dois curativos adesivos. Então coloque-o no abdome e dobra as bordas sob a fáscia com uma sobreposição de vários centímetros. Drenos de sucção fechados são, então, colocados ao longo das bordas e através da pele sã. Outra compressa cirúrgica é colocada então sobre a abertura da ferida e um grande curativo é usado para cobrir todo o abdome. Os drenos são imediatamente ligados à sucção da parede para proporcionar compressão adequada do curativo.

Dois conceitos bastante recentes na cirurgia abdominal incluem o uso de barreiras de redução de aderência e biomembranas sintéticas de fechamento da parede abdominal. Dois tipos de barreiras estão disponíveis, ácido hialurônico–carboximetilcelulose e celulose oxidada regenerada. Ambos os materiais são aplicados diretamente à superfície do intestino antes do fechamento abdominal e, dentro de uma hora, transformam-se em uma substância gelatinosa.[41] Apesar do uso dessas membranas não prevenir totalmente as aderências, demonstrou-se em ensaios clínicos que diminuem sua gravidade.[42] A segunda inovação é o uso de matrizes de tecidos biologicamente fabricadas para fechamento da parede abdominal. Essas matrizes são construídas a partir de tecido tegumentar doado e processado para remover as porções celulares da epiderme e da derme e, assim, os componentes antigênicos do enxerto. O produto final é uma matriz de base colágena com a sua força de tensão natural intacta, mas incapaz de gerar uma resposta imune. As fendas do enxerto são, então, colonizadas por populações celulares do recipiente.[43] Esse material promete produzir o fechamento de defeitos complexos da parede abdominal que tem boa firmeza e é mais resistente a infecções do que materiais sintéticos, como as malhas de polipropileno.

Grampeadores

Os grampeadores cirúrgicos mudaram a prática cirúrgica de uma forma profunda, mais notoriamente no campo da tecnologia de mínima invasão. Existe um grande número de diferentes mecanismos de grampeamento:

1. Grampeadores de pele

2. Grampeadores que ligam e cortam (LDSs)
3. Grampeadores de anastomoses gastrointestinais (GIA)
4. Grampeadores toracoabdominais (TA)
5. Grampeadores para anastomoses terminoterminais (EEA)
6. Grampos fixadores de tela para hernioplastias laparoscópicas
7. Fixadores de tela nas hernioplastias abertas
8. Grampeadores endo-GIA

Uma modificação nos grampeadores de anastomose gastrointestinal para uso laparoscópico, o endo-GIA tem uma utilidade particularmente ampla. Ele pode facilitar a ligadura e a secção de grandes pedículos vasculares na laparoscopia, como na esplenectomia, na nefrectomia ou na hepatectomia, ou facilitar anastomose gastrointestinal ou secção de órgãos sólidos como o pâncreas. No procedimento cirúrgico de toracoscopia vídeo assistido ele pode ajudar na ressecção em cunha de pulmões feridos ou doentes. O grampeador de anastomose gastrointestinal (GIA), versão endo ou padrão, pode ajudar na secção do mesentério espesso ou endurecido durante a ressecção intestinal nos pacientes com doença intestinal inflamatória.

Adesivos Cirúrgicos

Os adesivos cirúrgicos têm sido utilizados amplamente na cirurgia moderna. A sua aplicação pode ser para uma tarefa simples, como o fechamento da pele, ou para problemas mais complexos de ferida. Muitos tipos estão disponíveis e são usados para uma variedade de propósitos. O adesivo de fibrina tem sido utilizado para fechar fístulas, prevenir vazamentos linfáticos após linfadenectomia completa na axila ou na virilha e prevenir deiscências em superfícies de tecidos que sofreram cortes recentes, como por linhas de grampeadores na ressecção pulmonar ou do pâncreas. Foi também adaptado para selar o brônquio terminal através de broncoscopia, como uma forma não invasiva de tratar um pequeno grupo de pacientes com pneumotórax. Tem sido também a maneira preferida para tratar pseudoaneurismas na virilha e na axila que resultam de punção arterial. A injeção direcionada guiada por ultrassom em lesões desse tipo foi bem-sucedida e apresentou baixos índices de complicação.[44] Os adesivos também podem ser usados como recurso adicional para reforçar e promover um fechamento completo para uma anastomose gastrointestinal delicada, como a do trato biliar ou pancreático.

Os adesivos cirúrgicos consistem na mistura de dois componentes derivados do sangue; cada um é mantido em compartimento separado para transporte e armazenamento. Quando misturados, os componentes formam uma cola de tecido viscosa semilíquida que pode ser aplicada sobre linhas de sutura, trajetos ou cavidades de fístulas ou outras superfícies cruas de tecido ou áreas pequenas de espaço morto. Quando fixados, tornam-se uma biomembrana adesiva sólida, seladora ou tampão oclusivo. O maior obstáculo para o seu uso difundido é o custo e o potencial para complicações relacionadas com a transmissão de doenças associadas ao uso de produtos hemoderivados.

Outros dois agentes comumente usados são o 2-octilcianocrilato (Dermabond®) e o butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®). O cianoacrilato tem sido usado no reparo de órgãos e como adesivo em muitos procedimentos ortopédicos. O Dermabond® tem demonstrado ser um substituto adequado para a sutura tradicional no fechamento de lacerações simples da pele. O Dermabond® também permite que o paciente tome banho em poucas horas após o fechamento da ferida.

Dispositivos cirúrgicos e fontes de energia

Eletrocirurgia e Eletrocauterização

Em 1928, Cushing publicou pela primeira vez uma série de 500 procedimentos neurocirúrgicos realizados com um aparelho de eletrocauterização que foi desenvolvido por Bovie. Desde então, a eletrocauterização e a eletrocirurgia tornaram-se as ferramentas mais importantes e básicas dentro da sala de operações.

Uma corrente alternada de alta frequência pode ser transmitida tanto de modo unipolar quanto bipolar. O aparelho unipolar (ou monopolar) é composto de um gerador, um eletrodo de aplicação e um eletrodo para a corrente que retorna para completar o circuito. O corpo do paciente torna-se parte do circuito quando o sistema é ativado. Já que a efetividade da conversão de energia em calor está inversamente relacionada com a área de contato, o eletrodo de aplicação é projetado para ser pequeno, para gerar calor

eficientemente, e o eletrodo de retorno é projetado para ser grande e dispersar energia e prevenir queimaduras. O calor gerado depende de outros três fatores, além do tamanho da área de contato: (1) a configuração de energia ou frequência da corrente; (2) o período de tempo de ativação; e (3) se a forma de onda liberada pelo gerador é contínua ou intermitente. Os aparelhos unipolares podem ser utilizados para incisar tecido, quando ativados com uma forma de onda constante, e para coagular quando ativados com uma forma de onda intermitente. Quando incisando, é gerado muito calor de forma relativamente rápida sobre o alvo com mínima difusão lateral de calor. Como resultado, o aparelho corta através do tecido sem coagular os vasos subjacentes. Em contraste, com o método de coagulação, a eletrocauterização gera menos calor em uma frequência mais lenta, com potencial para maior difusão lateral de calor. Isso resulta na desidratação do tecido e em trombose dos vasos. Uma forma mista (*blended*) pode ser escolhida, e terá as vantagens tanto no método de corte quanto no de coagulação. Uma placa grande de aterramento deve ser colocada no paciente de modo seguro, para que o aparelho de eletrocirurgia/eletrocauterização funcione de forma apropriada e para prevenir queimaduras no local de reentrada da corrente.

A eletrocauterização bipolar estabelece um circuito restrito entre as extremidades do instrumento, seja uma pinça ou fórceps, sem requerer a placa de ligação à terra. O tecido pinçado entre as pontas do instrumento completa o circuito. Gerando calor que só afeta o tecido dentro do circuito, ele proporciona uma coagulação térmica precisa. A eletrocauterização bipolar é mais efetiva do que o instrumento monopolar nos vasos a serem coagulados, porque adiciona à coagulação térmica as vantagens mecânicas da compressão de tecido entre as extremidades do instrumento. A eletrocauterização bipolar é particularmente útil na condução de procedimentos em que as lesões por calor lateral ou o fenômeno-arco têm de ser evitados.

Lasers

Os *lasers* utilizam fótons para excitar as moléculas cromóforas do tecido-alvo, gerando energia cinética que é liberada sob a forma de calor, causando desnaturação de proteínas e necrose por coagulação. Isso ocorre sem muitos danos colaterais ao tecido circundante. Podem ser aplicados na superfície do tecido-alvo ou intersticialmente, com uma sonda de fibra óptica colocada com precisão guiada por imagem. A energia gerada e a profundidade da penetração no tecido podem ser variadas através da seleção de potência e com o fóton escolhido para aquela tarefa em particular. Os efeitos do *laser* podem ser realçados pelo uso de agentes fotossensibilizantes. Os tipos mais comuns de *laser* em uso atualmente são os de argônio, dióxido de carbono e granada de alumínio neodímo-ítrio (*neodymium-yttrium aluminium garnet*) (Nd-YAG). A profundidade da penetração da energia no órgão-alvo é menor com o *laser* de argônio, moderada com o *laser* de dióxido de carbono e mais profunda com o *laser* Nd-YAG.

A fotocoagulação intersticial a *laser* é uma tecnologia recente. Com a colocação precisa de uma fibra óptica (ou fibras) dentro do tecido-alvo, a luz do *laser* é distribuída e absorvida pela estrutura circundante e pelo tecido. O grau de absorção dentro e ao redor do tecido-alvo depende do comprimento de onda do *laser* escolhido e das propriedades ópticas específicas do tecido. As propriedades ópticas de diferentes tumores ou tecidos são bastante diversas, baseadas na composição do tecido e na sua densidade, no grau de fibras do parênquima, na vascularização e na presença ou ausência de necrose.

Coagulador de Feixe de Argônio

O coagulador de feixe de argônio cria um circuito elétrico monopolar entre uma sonda portátil e o tecido-alvo, estabelecendo um fluxo estável de elétrons através de um canal de gás argônio eletricamente ativado e ionizado. Esse argônio de alto fluxo conduz corrente elétrica ao tecido-alvo e gera coagulação térmica desse tecido. A profundidade da penetração térmica do tecido varia de frações de milímetro a um máximo de 6 mm, dependendo de três fatores:

1. Potência
2. Distância entre a sonda e o alvo
3. Duração de sua aplicação

O controle portátil em geral é combinado com o eletrocautério regular, que pode proporcionar melhor coagulação tecidual focalizada para quaisquer vasos danificados. Como o fluxo do argônio sopra o sangue para fora da superfície do local-alvo, a coagulação é mais eficaz quando usado no parênquima que está sangrando. O mesmo mecanismo também melhora a visibilidade. É mais comumente usado para tratar hemorragia parenquimatosa de um órgão, em particular o fígado, mas pode ser usado no baço, rim ou em quaisquer outros órgãos sólidos com superfície que sangra.

Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é um novo tratamento que permite a destruição das células cancerosas e que foi expandido recentemente para a erradicação de células metaplásicas. É iniciado com a administração de um fotossensibilizador específico que é concentrado no tecido-alvo. O agente fotossensibilizador é, então, ativado por uma fonte de energia com luz de comprimento de onda específico, levando à geração de radicais livres citotóxicos para o tecido-alvo. A terapia fotodinâmica tem sido utilizada para tratar diferentes tipos de câncer em estádio avançado, de maneira geral com finalidade paliativa, mas também tem sido usada no tratamento de alguns tumores resistentes à quimioterapia. Aplicações relatadas na literatura incluem o tratamento de tumores detectados precocemente por meio radiológico como o câncer de pulmão não pequenas células, câncer de pâncreas, carcinoma epidermoide, carcinoma de células basais da pele, câncer superficial de bexiga recorrente, câncer de mama com comprometimento da parede torácica e até mesmo recorrência de câncer de mama na parede torácica. Sua utilização recente incluiu o tratamento de condições não cancerosas, como o esôfago de Barrett e a psoríase.[45]

Tecnologia de Ultrassom de Alta Frequência

O ultrassom tem tido um grande impacto na prática da medicina moderna. Tem diferentes funções, dependendo da frequência de ultrassom gerada pela máquina. Em níveis de baixa potência ele não causa danos ao tecido e é utilizado principalmente com finalidades diagnósticas. Com um feitio de alta frequência, o ultrassom pode ser utilizado para dissecar, seccionar e coagular. Vários aparelhos de ultrassom de alta frequência estão disponíveis para uso na prática cirúrgica.

Outro benefício da manipulação da tecnologia de onda acústica é o da litotripsia extracorpórea por onda de choque. Tem sido usada no tratamento de colelitíase e nefrolitíase. Nessa modalidade, o paciente é colocado em contato em uma bolha de água e uma onda de choque acústica de alta potência é gerada por tecnologia piezoelétrica ou eletromagnética e focada. A interface água-tecido permite que a onda atravesse o tecido normal sem provocar ferimentos. A energia da onda de choque é focada no cálculo por meio de ultrassom e causa a destruição e a fragmentação do cálculo, que, então, passa pelo ureter.

Bisturi Harmônico

O bisturi harmônico é um instrumento que usa tecnologia de ultrassom para dissecar tecidos de uma maneira bipolar com um dano mínimo ao tecido vizinho. O dispositivo vibra em alta frequência, aproximadamente 55.000 vezes/segundo, para cortar o tecido. A vibração de alta frequência das moléculas do tecido gera estresse e fricção no mesmo, o que, por sua vez, gera calor e desnaturação de proteínas. Por causa dessa capacidade única de dissecar tecido e coagular vasos sanguíneos pequenos, tudo de uma vez, com uma transferência mínima de energia para o tecido circundante, o aparelho ganhou reconhecimento entre os cirurgiões. Ele tem sido usado em muitos tipos diferentes de cirurgias minimamente invasivas e sua aplicação também foi estendida para muitos procedimentos abertos.

Aparelhos Ultrassônicos de Cavitação

O Cavitron cirúrgico ultrassônico usa a energia de baixa frequência de ultrassom para fragmentar e dissecar tecidos normais fibrosos. É basicamente uma sonda ultrassônica combinada com um aspirador, para que funcione como um vibrador acústico e um aparelho de aspiração ao mesmo tempo. O Cavitron tem uma variedade de aplicações. Como fragmenta e aspira tecidos de composição com pouco colágeno e muita água, pode ser um instrumento cirúrgico eficiente para procedimentos hepáticos e pancreáticos sem causar danos ao tecido circundante. Comparado com a técnica de dissecção utilizando-se outros instrumentos, como bisturi ou cautério, as vantagens de se utilizar esse aparelho são menor perda sanguínea, visibilidade melhorada e redução de lesões colaterais ao tecido. Tem sido usado para ressecar lesões no fígado não cirrótico e tumores pancreáticos, especialmente tumores endócrinos pequenos em um pâncreas macio e normal, sem fibrose. Também tem sido utilizado na nefrectomia parcial, esplenectomia segmentar, procedimentos de cabeça e pescoço e também no tratamento de muitos tumores ginecológicos.

Ablação por Radiofrequência

A energia de radiofrequência pode ser usada para ablação do tecido em uma tentativa curativa ou paliativa para tratar diferentes tipos de câncer. Também é eficiente no tratamento de condições benignas, como

neuralgia, dores ósseas e arritmia cardíaca (p. ex., fibrilação atrial). O mecanismo básico para a aplicação de radiofrequência é a colocação de um eletrodo (ou eletrodos) dentro ou sobre o tecido-alvo para transmitir para o tecido uma corrente alternada de alta frequência, entre 350 a 500 kHz. Movimentos rápidos de alteração direcional dos íons resultam na liberação de energia cinética. Pode aumentar a temperatura do tecido-alvo para mais de 100° C e causar desnaturação proteica, dissecação e necrose por coagulação, apresenta um sensor interno que suspende a transmissão da corrente automaticamente em ponto permanente estabelecido, prevenindo aumento excessivo de temperatura e danos colaterais não desejados. O principal uso dessa modalidade é para os tumores no parênquima hepático. Suas aplicações foram expandidas para os tumores de pulmão, rim, glândula adrenal, mama, tireoide, pâncreas e ossos. As indicações para a ablação por radiofrequência continuam a crescer, porque é uma tecnologia barata e pode ser utilizada de forma confiável para destruir tumores maiores.

Crioablação

A crioterapia pode ser aplicada topicamente para tratar lesões cutâneas ou tumores, ou, intersticialmente, na ablação de lesões do fígado. Ela destrói células por congelamento e descongelamento. Com nitrogênio líquido ou argônio circulando por uma sonda colocada sobre ou dentro da lesão-alvo, o tecido pode ser congelado a uma temperatura de –35° C ou menor. O dano à célula ocorre por conta da destruição de estruturas subcelulares, com a formação de cristais de gelo na fase de congelamento e degradação no descongelamento. Isquemia do tecido por destruição focal da circulação, alterações na água e no conteúdo dos eletrólitos *in situ* e desnaturação das proteínas também contribuem para o dano ao tecido induzido pela crioterapia. As lesões que contêm grandes vasos podem ser difíceis de tratar por essa modalidade devido ao ganho de calor introduzido pelo sangue circulante. Apesar disso, foi relatada como eficiente no tratamento tanto de lesões primárias quanto secundárias do fígado que não são ressecáveis. A principal desvantagem da crioterapia intersticial é o custo. Os pacientes geralmente precisam de anestesia geral para o procedimento, o equipamento é mais caro, comparado com o sistema de radiofrequência, e o processo, por si, demorado. Complicações como hemorragias devido à fratura de tecidos são uma preocupação. A crioablação é atualmente usada para tratar tumores sólidos no pulmão, fígado, mama, rim e próstata.

Ablação por Micro-ondas e Radiocirurgia

A coagulação por micro-ondas é alcançada usando-se um gerador para transmitir energia de micro-ondas numa frequência de 2.450 MHz, por meio de uma sonda colocada sob orientação de imagem dentro de órgão-alvo ou tecido. É criado um campo elétrico rapidamente mutável dentro do tecido-alvo, que, por sua vez, induz o movimento das moléculas polares, como a água do tecido. A energia cinética é dissipada em forma de calor, causando necrose por coagulação. O seu uso inicialmente foi para lesões no fígado; porém sua aplicação foi expandida para o tratamento de distúrbios do ritmo cardíaco, hiperplasia prostática, sangramento endometrial, esterilização de margens ósseas e nefrectomia parcial. O fator limitante principal é que a área que pode sofrer ablação com equipamento atual é muito pequena, necessitando de múltiplas inserções da sonda de micro-ondas para tratar uma única lesão.[37]

A ferramenta principal na radiocirurgia é a *gamma knife*, e sua área principal de uso é na neurocirurgia. Essa ferramenta permite que mais de 200 fontes separadas de radiação gama de alta energia, arranjadas de forma circular, sejam focadas por via esterotáxica em uma área mínima dentro do cérebro. Evitar lesão ao tecido cerebral normal requer que a cabeça esteja apoiada por um aparelho de fixação externa. Essa habilidade em destruir áreas finitas dentro do cérebro tem sido aplicada no tratamento de neoplasias cerebrais benignas e malignas, malformações arteriovenosas e epilepsia.

Cirurgia ambulatorial

Nos últimos 25 anos, a cirurgia ambulatorial tem se tornado lugar-comum. Estima-se que até 75% dos procedimentos cirúrgicos eletivos sejam agora realizados em ambiente ambulatorial, o que significa que os pacientes não experimentam internação próxima ao procedimento. Mesmo pacientes que precisarão ser hospitalizados depois do procedimento em geral são admitidos ao hospital após a cirurgia. A cirurgia ambulatorial pode ser realizada em salas de operação vinculadas a um grande hospital, em um centro de cirurgia ambulatorial independente, ou mesmo no consultório do médico. A avaliação pré-operatória do paciente em geral é realizada em base ambulatorial, sendo exigida maior coordenação pelo cirurgião para assegurar que essa avaliação seja completada e funcione de maneira conveniente. Os pacientes com comorbidades significativas devem ser avaliados pela equipe de anestesia pelo menos um dia antes do

procedimento planejado (Quadro 11-3).[46] Os padrões de monitoração perioperatória são semelhantes, independentemente do ambiente, e determinados de acordo com a complexidade do procedimento e as condições do paciente. Além disso, o destino do paciente no período pós-operatório deve considerar a distância do lugar da operação, bem como quem estará disponível para monitorar o paciente.

Quadro 11-3 Condições para as quais a Avaliação Pré-operatória Pode Ser Recomendada antes do Dia da Operação

Geral

- Condição clínica, inibindo a capacidade do paciente de praticar atividade diária normal
- Condição clínica que necessita de assistência contínua ou monitoração domiciliar nos últimos 6 meses
- Admissão nos últimos 2 meses por condição clínica aguda ou exacerbação de uma condição crônica

Cardiocirculatória

- História de angina, coronariopatia, infarto do miocárdio
- Arritmias sintomáticas
- Hipertensão mal controlada (diastólica >110 mm Hg, sistólica >160 mm Hg)
- História de insuficiência cardíaca congestiva

Respiratório

- Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, que requer medicação crônica ou com exacerbação e progressão nos últimos 6 meses
- Histórico da cirurgia das vias aéreas principais ou anatomia incomum de via aérea
- Tumor das vias aéreas superiores ou inferiores ou obstrução
- Histórico de insuficiência respiratória crônica que exige assistência ventilatória domiciliar ou monitoração

Endócrinos

- Diabetes melito insulino-dependente
- Distúrbios adrenais
- Doença tireoidiana ativa

Neuromuscular

- Histórico de convulsões ou outra doença significativa do sistema nervoso central (p. ex., esclerose múltipla)
- Histórico de miopatia ou outra doença muscular

Hepática

- Qualquer doença ou comprometimento hepatobiliar

Musculoesqueléticas

- Cifose ou escoliose, causando comprometimento funcional
- Distúrbio articular temporomandibular
- Lesão da coluna cervical ou torácica

Oncologia

- Pacientes em quimioterapia
- Outros processos oncológicos com comprometimento fisiológico residual significativo

Gastrointestinais

- Obesidade maciça ou mórbida (>140% do peso corporal ideal)

- Hérnia hiatal
- Refluxo gastroesofágico sintomático

Em geral, os procedimentos realizados sob anestesia local sem sedação são aqueles em que o paciente pode ser mandado para casa sob seu próprio consentimento. A necessidade de controle da dor pós-operatória com agentes narcóticos pode alterar a capacidade do paciente de se locomover e, portanto, deve ser considerada na decisão sobre a sua alta. Qualquer paciente que receba sedação ou um anestésico geral, ou ambos, precisa ter no mínimo condução para casa. Idealmente, o paciente terá alguém que lhe faça companhia à noite em casa. De novo, a capacidade do paciente de realizar tarefas em casa será influenciada pela necessidade de narcóticos, bem como por quaisquer restrições ou limitações ditadas pelo procedimento. Os pacientes incapazes de manter ingesta oral após a operação (em consequência da própria operação ou pela necessidade de suporte ventilatório pós-operatório) ou que necessitarão de medicamentos parenterais para dor exigirão hospitalização pós-operatória. A necessidade de assistência pós-operatória influenciará o tipo de instalação a ser escolhido pelo cirurgião para realizar o procedimento.

Leituras sugeridas

Caprini, J. A. Venous thromboembolism in surgery — a preventable complication. Introduction. *Am J Surg*. 2010; 199:S1–S2. *Uma visão abrangente de tromboembolismo venoso e sua prevenção e tratamento em populações cirúrgicas.*

Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H., et al. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation*. 2002; 105:1257–1267. *Orientações baseadas em evidências da avaliação cardiovascular perioperatória para cirurgia não cardíaca da força-tarefa do American College of Cardiology/American Heart Association por orientações práticas.*

Fleisher, L. A., Rosenbaum, S. H. Perioperative patient care. *Med Clin North Am*. 2009; 93:xiii–xiii10. *Uma visão geral dos componentes de uma consulta médica ao potencial candidato cirúrgico.*

Gould, J. C., Melvin, W. S. Advances and controversies in minimally invasive surgery. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:xv–xv10. *Uma revisão dos princípios básicos relacionados com as tecnologias comumente utilizadas em salas de operação e para fins diagnósticos.*

Khuri, S. F., Henderson, W. G., Daley, J., et al. The patient safety in surgery study: Background, study design, and patient populations. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:1089–1102. *Este volume de Journal of American College of Surgeons é composto de muitos artigos apresentando os resultados desse estudo importante, que testaram a aplicabilidade e validade do National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) fora do Veterans Affairs'.*

Napolitano, L. M., Bass, B. C. Risk-adjusted outcomes and perioperative care. *Surg Clin North Am*. 2005; 85(6):1341–1346. *Uma visão geral das questões perioperatórias dos pacientes, cirurgiões e anestesistas, incluindo tópicos abordando ajuste de risco, sistemas hospitalares e segurança do paciente.*

Referências bibliográficas

1. Halaszynski, T. M., Juda, R., Silverman, D. G. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit Care Med*. 2004; 32:S76–86.
2. Khuri, S. F., Henderson, W. G., Daley, J., et al. Successful implementation of the Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program in the private sector: The Patient Safety in Surgery study. *Ann Surg*. 2008; 248:329–336.
3. Akhtar, S., Silverman, D. G. Assessment and management of patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2004; 32:S126–136.
4. Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H., et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac

Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:542–553.
5. Mangano, D. T., Layug, E. L., Wallace, A., et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996; 335:1713–1720.
6. Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1839–1847.
7. Fleischmann, K. E., Beckman, J. A., Buller, C. E., et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2102–2128.
8. Biccard, B. M. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: Implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia*. 2005; 60:588–593.
9. Dimick, J. B., Chen, S. L., Taheri, P. A., et al. Hospital costs associated with surgical complications: A report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:531–537.
10. Khuri, S. F., Henderson, W. G., DePalma, R. G., et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005; 242:326–341.
11. Johnson, R. G., Arozullah, A. M., Neumayer, L., et al. Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: Results from the Patient Safety in Surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:1188–1198.
12. Joseph, A. J., Cohn, S. L. Perioperative care of the patient with renal failure. *Med Clin North Am*. 2003; 87:193–210.
13. Rizvon, M. K., Chou, C. L. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am*. 2003; 87:211–227.
13a. Yerdel, M. A., Koksoy, C., Aras, N., et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients: A prospective study. *Surg Laparosc Endosc*. 1997; 7:483–486.
14. Ahmed, Z., Lockhart, C. H., Weiner, M., et al. Advances in diabetic management: Implications for anesthesia. *Anesth Analg*. 2005; 100:666–669.
15. Turina, M., Christ-Crain, M., Polk, H. C., Jr. Impact of diabetes mellitus and metabolic disorders. *Surg Clin North Am*. 2005; 85:1153–1161. [ix].
16. Carr, A., Cooper, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356:1423–1430.
17. Simon, T. L., Alverson, D. C., AuBuchon, J., et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122:130–138.
18. Kearon, C., Hirsh, J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997; 336:1506–1511.
19. Douketis, J. D., Berger, P. B., Dunn, A. S., et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:299S–339S.
20. Geerts, W. H., Heit, J. A., Clagett, G. P., et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119:132S–175S.
21. Muntz, J. E., Michota, F. A. Prevention and management of venous thromboembolism in the surgical patient: options by surgery type and individual patient risk factors. *Am J Surg*. 2010; 199:S11–20.
22. Marcantonio, E. R., Goldman, L., Mangione, C. M., et al. *A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. JAMA*. 1994; 271:134–139.
23. Abir, F., Bell, R. Assessment and management of the obese patient. *Crit Care Med*. 2004; 32:S87–S91.
24. Bratzler, D. W., Houck, P. M., Richards, C., et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: Baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg*. 2005; 140:174–182.
25. Weed, H. G. Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient. *Med Clin North Am*. 2003; 87:59–75.
26. Mercado, D. L., Petty, B. G. Perioperative medication management. *Med Clin North Am*. 2003; 87:41–57.
27. Ang-Lee, M. K., Moss, J., Yuan, C. S. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001;

286:208–216.
28. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Cochrane Database Syst Rev (4):CD004423, 2003.
29. Diks, J., van Hoorn, D. E., Nijveldt, R. J., et al. Preoperative fasting: An outdated concept? *PEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29:298–304.
30. Melis, G. C., van Leeuwen, P. A., von Blomberg-van der Flier, B. M., et al. A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: A randomized, controlled, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30:21–26.
31. Wijeysundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev (4):CD004126, 2009.
32. Rosenberger, P., Shernan, S. K., Body, S. C., et al. Utility of intraoperative transesophageal echocardiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Anesth Analg*. 2004; 99:12–16.
33. Lieberman, P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:S64–69.
34. Rosenbaum, H. K., Miller, J. D. Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiol Clin North America*. 2002; 20:623–664.
35. Makary, M. A., Sexton, J. B., Freischlag, J. A., et al. Patient safety in surgery. *Ann Surg*. 2006; 243:628–632.
36. Michaels, R. K., Makary, M. A., Dahab, Y., et al. Achieving the National Quality Forum's “Never Events”: Prevention of wrong site, wrong procedure, and wrong patient operations. *Ann Surg*. 2007; 245:526–532.
37. Jeran, L. Patient temperature: An introduction to the clinical guideline for the prevention of unplanned perioperative hypothermia. *J Perianesth Nurs*. 2001; 16:303–304.
38. Edwards PS, Lipp A, Holmes A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003949, 2004.
39. Darouiche, R. O., Wall, M. J., Jr., Itani, K. M., et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010; 362:18–26.
40. Hebert, P. C., Wells, G., Tweeddale, M., et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1618–1623.
41. DeCherney, A. H., diZerega, G. S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997; 77:671–688.
42. Vrijland, W. W., Tseng, L. N., Eijkman, H. J., et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: A randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2002; 235:193–199.
43. Mizuno, H., Takeda, A., Uchinuma, E. Creation of an acellular dermal matrix from frozen skin. *Aesthetic Plast Surg*. 1999; 23:316–322.
44. Friedman, S. G., Pellerito, J. S., Scher, L., et al. Ultrasound-guided thrombin injection is the treatment of choice for femoral pseudoaneurysms. *Arch Surg*. 2002; 137:462–464.
45. Salo, J. A., Salminen, J. T., Kiviluoto, T. A., et al. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Ann Surg*. 1998; 227:40–44.
46. Pasternak, L. R. Preoperative screening for ambulatory patients. *Anesthesiol Clin North America*. 2003; 21:229–242.

CAPÍTULO 12

Infecções cirúrgicas e uso de antibióticos

Philip S. Barie

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÕES
CONTROLE DE INFECÇÃO
INFECÇÕES ESPECÍFICAS
USO DE ANTIBIÓTICOS
CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE DOENÇAS, PATÓGENOS E ANTIBIÓTICOS
TOXICIDADE DOS ANTIBIÓTICOS
PATÓGENOS IMPORTANTES PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS
INFECÇÕES FÚNGICAS

Tradicionalmente, as infecções cirúrgicas têm sido consideradas como aquelas que requerem terapia cirúrgica (p. ex., infecções intra-abdominais complicadas e infecções de pele ou partes moles). No entanto, pacientes cirúrgicos são especialmente vulneráveis a infecções nosocomiais, o que permite incluir, de maneira mais abrangente, como definição de infecção cirúrgica, qualquer infecção que acometa pacientes cirúrgicos. Exemplos de infecções que podem complicar os cuidados perioperatórios incluem: infecções de sítio cirúrgico (ISC), infecção primária de corrente sanguínea (bacteremia) associada ao uso de cateter venoso central (IPCS-CVC), infecções do trato urinário (ITU), e a ocorrência de pneumonias relacionadas à assistência à saúde, podendo ou não estar associado ao uso de ventilação mecânica (PAVM). Este capítulo analisa de forma mais abrangente, reconhecendo que o paciente cirúrgico corre o risco de infecções nosocomiais por diversas razões.

O caráter invasivo, inerente à cirurgia, cria portas de entrada para que os patógenos invadam o hospedeiro através de barreiras epiteliais naturais. As doenças cirúrgicas são imunossupressoras, como nos casos de trauma, queimaduras e tumores malignos, bem como imunossupressão terapêutica, utilizada no controle de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. A anestesia geral quase sempre representa ser submetido a um período de entubação endotraqueal associado à ventilação mecânica, além de um período de consciência reduzida, o que representa um risco de broncoaspiração; ambos os fatores aumentam o risco de pneumonia. Considerando que o desenvolvimento de uma infecção no período pós-operatório tem um impacto negativo sobre os resultados cirúrgicos, reconhecer e minimizar os riscos, além de implementar uma abordagem agressiva para o diagnóstico e tratamento destas infecções, é crucial.

Embora as infecções cirúrgicas tenham impacto na morbidade e nos custos, elas são passíveis de prevenção até certo grau, e, por isso, todo médico que lida com paciente deve se empenhar ao máximo na prevenção da ocorrência de infecções. É necessário um conjunto de métodos de prevenção, porque nenhum método isolado é universalmente eficaz. O controle de infecções é primordial. As incisões cirúrgicas e ferimentos traumáticos devem ser tratados com cuidado, avaliados diariamente, e quando necessário, manipulados em condições de extrema assepsia. Os drenos e cateteres devem ser evitados, se possível, e removidos o quanto antes. Os antibióticos profiláticos e terapêuticos, empíricos ou direcionados contra uma infecção conhecida, devem ser usados de forma criteriosa, minimizando pressão de seleção e o desenvolvimento de patógenos multidroga-resistentes (MDR). Cada um destes aspectos é discutido em detalhes.

Fatores de risco para infecções

Fatores do Hospedeiro

O hospedeiro é definido pelo genótipo, expresso fenotipicamente por traços característicos. A imunidade inata exerce uma vigilância contínua dos tecidos, através das barreiras epiteliais, evitando que agentes agressores, estanhos aos tecidos, alcancem os tecidos localizados abaixo destas barreiras. Patógenos potenciais causadores de infecção estão disseminados por todo o ambiente, e, embora a colonização do epitélio ocorra mesmo em hospedeiros saudáveis, a invasão geralmente requer uma porta de entrada, que, para pacientes cirúrgicos, pode incluir tecidos lesionados, incisão, local de punção para acesso vascular ou cateter permanente. O tecido lesionado também estimula a ativação de uma resposta inflamatória (reparadora), podendo causar um aumento autodestrutivo e amplo da resposta inflamatória.

A resposta fenotípica ao estresse aumenta a função cardiovascular através do sistema nervoso autônomo, promove a glicogenólise, cataboliza o tecido magro periférico e a gordura para a gliconeogênese, aumenta a coagulação para estancar hemorragia, e estimula a liberação de citocinas pró-inflamatória, num processo de início de reparo tecidual (Quadro 12-1).[1] As imunidades inata e adaptativa se encontram deprimidas, em grande parte, pelas ações do cortisol (Tabela 12-1 e Quadro 12-2).[2]

Quadro 12-1 Visão Geral da Resposta de Estresse à Lesão

Ativação do sistema nervoso autonômico
Ativação do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HHA)
Resistência periférica à insulina
Produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e mediadores lipídicos
Produção de espécies reativas de oxigênio reativo e intermediários do nitrogênio
Mudanças na fase aguda da síntese proteica hepática
Recrutamento e ativação de neutrófilos, monócitos-macrófagos e linfócitos
Regulação positiva da atividade pró-coagulante

Quadro 12-2 Disfunção Imunológica após o Trauma

Linfopenia

Relação de linfócitos T auxiliar e supressor <1

Regulação negativa (*downregulated*):

- Proliferação de células T, B
- Atividade de células NK
- Expressão do receptor de IL-2
- Produção de IL-4, IL-10
- Expressão de HLA-DR
- Resposta do teste cutâneo DTH

Imunidade não Específica

Monocitose

Regulação positiva (*upregulated*):

- Proteínas de fase aguda
- Produção de citocinas inflamatórias
- Produção eicosanoides

Regulação negativa (*downregulated*):

- Função neutrofílica

DTH, Hipersensibilidade de tipo tardio (*delayed-type hypersensitivity*); *HLA,* antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*); *NK,* célula *natural killer*.

Tabela 12-1

Principais Respostas Hormonais ao Estresse Cirúrgico

GLÂNDULA ENDÓCRINA	HORMÔNIOS	ALTERAÇÃO NA SECREÇÃO
Hipófise anterior	Corticotropina	Aumentada
	Hormônio do crescimento	Aumentada
	Tireotrofina	Variável
	Hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante	Variável
Hipófise posterior	Arginina vasopressina	Aumentada
Córtex adrenal	Cortisol	Aumentada
	Aldosterona	Aumentada
Pâncreas	Insulina	Reduzida
	Glucagon	Aumentada
Tireoide	Tiroxina	Reduzida
	Tri-iodotironina	Reduzida

A idade avançada (geralmente ≥65 anos) é um fator de risco para desfechos desfavoráveis provenientes de infecções,[3] relacionados tanto à senescência imune quanto a uma incidência aumentada de infecções nosocomiais. A hiperglicemia induz à disfunção imunidade celular (Quadro 12-3) e é um reconhecido fator de risco para a ocorrência de infecções (Quadro 12-4). Mesmo a hiperglicemia transitória está relacionada a um risco elevado de ISCs[4-7] e de outras infecções nosocomiais, o que se traduz em aumento na mortalidade após trauma[8,9] e nas doenças cirúrgicas críticas[10,11], tanto para pacientes diabéticos como para não diabéticos.

Quadro 12-3 Alteração na Homeostase da Glicose durante o Estresse e Efeitos na Imunidade Celular

Efeitos da Hiperglicemia sobre a Imunidade Celular

- Explosão respiratória dos macrófagos alveolares diminuída
- Quimiocinese estimulada pela insulina diminuída
- Ativação da proteína quinase C induzida por glicose
- Adesão aumentada
- Geração aumentada de moléculas de adesão
- Ativação espontânea de neutrófilos

Efeitos da Resposta ao Estresse no Metabolismo de Carboidratos

- Captação da glicose periférica aumentada
- Hiperlactatemia
- Gliconeogênese aumentada
- Glicogenólise deprimida
- Resistência periférica à insulina

Quadro 12-4 Condições Clínicas Conhecidas que Aumentam o Risco de Infecção no Pós-operatório

- Extremos da idade (neonatos, adultos muito idosos)
- Desnutrição
- Obesidade
- Diabetes melito
- Irradiação anterior do local

- Hipotermia
- Hipoxemia
- Coexistência de infecção remota ao sítio cirúrgico
- Corticoterapia
- Cirurgia recente, sobretudo do tórax ou do abdome
- Inflamação crônica
- Hipocolesterolemia

Genética e Genômica do Trauma e da Sepse

É controverso o quanto o gênero do paciente influencia no desfecho dos quadros de infecção e sepse. Os andrógenos são imunossupressores, e em estudos *in vitro* e *in vivo*, os animais machos apresentam maior mortalidade após trauma e sepse,[12,13] porém os dados em humanos são conflitantes. Estudos de base populacional têm suscitado dúvidas na importância clínica das observações feitas em laboratório sobre as diferenças baseadas no gênero. Gannon *et al.*[14] não encontraram nenhuma diferença baseada em gênero de mortalidade entre os 18.892 pacientes com trauma; um fato interessante é que os pacientes do sexo masculino se mostraram mais propensos a desenvolver pneumonia, porém as pacientes do sexo feminino apresentaram maior mortalidade na doença. Angus e *et al.*[15] não detectaram nenhum desfecho desfavorável em pacientes sépticas, do sexo feminino, em estudo de base populacional, de caráter nacional, nos Estados Unidos.

Os ensaios multiplex, atualmente disponíveis, modernos e de alta eficácia, permitem a caracterização molecular de condições patológicas. A maioria dos genes tem centenas ou milhares de nucleotídeos, mas somente uma sequência relativamente pequena é necessária para a identificação precisa de cada um deles. No DNA *microarray*, ou arranjos de fragmentos predefinidos de DNA, composto por pequenos conjuntos de nucleotídeos, de quantidades ínfimas, que representam genes de milhares de pares de bases, denominados sondas, que, afixados em uma lâmina de microscópio, são capazes de identificar o RNA mensageiro, que pode ser isolado das células ou tecidos, e rotulado para produzir nucleotídeos complementares (cDNA ou cRNA). Quando incubados com o *microarray*, o cDNA ou cRNA ligar-se-ão através de pareamento convencional básico. Com um escâner e a ajuda da biomedicina computacional, a intensidade do sinal da banda (abundância de mRNA) pode ser calculada e comparada, gerando um perfil de expressão chamado *transcriptoma* para a célula ou tecido de interesse. Estas técnicas têm promovido a compreensão da predisposição e resposta do hospedeiro à sepse[16,17]; a aplicação de técnicas relacionadas de separação celular, ampla expressão de genomas, e as análises do percurso específico das células podem ser úteis para caracterizar as alterações nas doenças humanas ou a presença de patógenos específicos. No entanto, sua presença não distingue se o agente é um colonizador ou um agente infectante.

Nas infecções, a variabilidade genética pode estar relacionada com a suscetibilidade às doenças. Polimorfismos de nucleotídeo único, ou *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), mutações pontuais isoladas nas estruturas dos nucleotídeos de genes relacionados às inflamação (p. ex., fator de necrose tumoral-α [TNF-α], interleucinas 1, 6 e 8 [IL-1, IL-6, e IL-8]), a resposta anti-inflamatória (p. ex., IL-10, antagonista do receptor de IL-1), a resposta imune inata (p. ex., receptor do tipo Toll 4), e com o sistema de coagulação (p. ex., fator V, inibidor do ativador do plasminogênio-1) têm sido associados a uma predisposição à sepse.[18] No entanto, a heterogeneidade na resposta imune e a predisposição às infecções, bem como a gravidade das infecções e a mortalidade, fazem com se torne difícil chegar a uma conclusão, o que torna improvável que um único SNP seja identificável em um determinado paciente capaz de se caracterizar como fator de risco.

Interações Entre o Hospedeiro e a Terapia

O risco de infecções pode existir como o resultado da própria lesão, deficiência das defesas do hospedeiro, ressuscitação ou cuidado específico. A hipotermia pode ocorrer como resultado da exposição, infusão em grande volume de fluidos não aquecidos ou produtos sanguíneos, ou perdas evaporativas durante a cirurgia intracavitária, especialmente se o tórax e o abdome forem expostos. A vasoconstrição periférica e cutânea ocorrem para preservar o calor do núcleo, mas a vasoconstrição diminui o fluxo sanguíneo microcirculatório, o que também pode ser interrompido pela hipovolemia, resposta inflamatória, ativação da coagulação e deformabilidade diminuída de células sanguíneas transfundidas (ver adiante).[19] A

hipotermia é imunossupressora, afeta o desempenho cardiovascular de maneira adversa e aumenta a mortalidade após traumas e cirurgias.[20,21]

A hipóxia tecidual após um trauma pode ser resultante de lesão na face, vias aéreas, pulmões ou parede do tórax, impossibilidade de proteger as vias aéreas, interrupção da microcirculação, ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A hipóxia tecidual parece predispor a ocorrência de ISC.[22] A administração de oxigênio suplementar (FiO_2 = 0,8) reduz o risco de ISC após cirurgia eletiva (meta-análise).[21]

A forma de ressuscitação pode influenciar o desfecho. Os fluidos são necessários para restaurar a hemodinâmica e a perfusão microcirculatória, mas a quantidade e tipo do fluido que deve ser administrado ainda estão em debate. Historicamente, os fluidos cristaloides foram escolhidos em detrimento dos coloides por serem menos dispendiosos e apresentarem resultados ao menos equivalentes.[23] Apesar de alguns ensaios clínicos, como aquele dos pesquisadores do SAFE[24] terem levado a uma reavaliação, a questão ainda permanece controversa. Delaney *et al.*[25] conduziram uma meta-análise. De 17 ensaios (1.977 pacientes), oito comparavam especificamente coloides *versus* cristaloides para a ressuscitação de pacientes com sepse. Utilizando um modelo de efeitos fixos, a ressuscitação com coloide esteve associada a uma redução da mortalidade (razão de chances [OR], 0,82; 95% intervalo de confiança [CI], 0,67 a 1,0; P = 0,047), mas não quando um modelo de efeitos aleatórios mais robusto foi utilizado para a meta-análise (OR, 0,84; 95% CI, 0,69 a 1,02; P = 0,08). No entanto, seis dos ensaios clínicos incluídos, por um único pesquisador, foram questionados por conduta científica imprópria[26]; omitindo-se estes estudos da meta-análise ainda se encontra um resultado significativo, através da meta-análise de efeitos fixos (OR, 0,76; 95% CI, 0,62 a 0,95; P = 0,015). Funcionalmente, o restabelecimento do sistema imunológico pode ser um determinante crucial, conforme evidenciado pelas observações de que uma resposta inflamatória sistêmica persistente após uma lesão traumática está associada a um risco aumentado da ocorrência de infecção nosocomial e morte.[27]

Transfusão Sanguínea

A transfusão sanguínea pode ser determinante no salvamento de vidas após traumas ou hemorragias, porém, como consequência, há um risco aumentado da ocorrência de infecções. As transfusões expressam imunossupressão através da apresentação de antígenos leucocitários alterados, levando a uma mudança para o fenótipo T *helper* do tipo 2.[28] Claridge *et al.*[29] identificaram uma relação exponencial entre a transfusão e o risco de infecções entre os pacientes com trauma, detectável mesmo após a transfusão de uma unidade de transfusão, e tornando-se praticamente inevitável após a transfusão de mais de 15 unidades de sangue (Risco Relativo [RR], 1.084; 95% CI, 1.028 a 1.142). Hill *et al.*[30] estimaram, através de uma meta-análise, que o risco de infecção relacionado à transfusão sanguínea é aumentado em mais de cinco vezes nos pacientes traumatizados (OR, 5,26; 95% CI, 5,03 a 5,43) e mais de três vezes para pacientes cirúrgicos. Este risco elevado de infecção relacionado à transfusão sanguínea também foi identificado em pacientes criticamente enfermos, em geral[31], e para IPCS-CVC[32] e PAVM[33] especificamente. A perda de fosfatos de alta energia da membrana, associada ao armazenamento prolongado de sangue, prejudica a capacidade de deformidade do eritrócito, levando a interrupção da microcirculação e diminuição da descarga de oxigênio.[34] Consequentemente, a transfusão sanguínea não aumenta o elevado consumo de oxigênio na sepse grave[35] e pode inclusive estar associado a um aumento no desenvolvimento de disfunções orgânicas.[36] É prudente ser conservador e criterioso na administração de concentrados de hemácias com o objetivo de estabilização de pacientes criticamente enfermos.[37]

Controle da Glicemia Sanguínea

A hiperglicemia não apenas diminui a função imunológica do hospedeiro como também reflete o catabolismo e a resistência à insulina associados ao estresse cirúrgico. Um controle glicêmico ineficiente no perioperatório aumenta o risco de infecções e piora os resultados da sepse, tanto nos pacientes diabéticos como nos não diabéticos. Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca têm um risco aumentado de infecção de incisão esternal e locais de extremidades inferiores. A hiperglicemia moderada (>200 mg/dL) em qualquer momento no primeiro dia do pós-operatório aumenta o risco de ISC em quatro vezes após

cirurgia cardíaca[6] e não cardíaca.[7] A infusão de insulina para manter o nível de glicose sanguínea menor do que 110 mg/dL esteve associada a uma diminuição de 40% na mortalidade entre pacientes pós-operatórios criticamente doentes (≈70% destes foram submetidos à cirurgia cardíaca), e também há menos infecções nosocomiais e menos disfunções orgânicas.[38] No entanto, o controle da glicemia tornou-se de alguma forma controverso, devido à não confirmação de um efeito salutar nos pacientes clínicos criticamente enfermos. Além disso, existe a preocupação em relação a uma elevada incidência de hipoglicemia (≈6%, <60 mg/dL) em pacientes tratados com controle estrito da glicemia, com insulina endovenosa, induzindo um aumento da mortalidade, o que levou a um afrouxamento dos objetivos de controle de glicemia para alvos em torno de 140 a 180 mg/dL.[39] Entretanto, uma meta-análise de ensaios clínicos recentes, feita por Greisdale *et al.*[10], indicou que o risco de mortalidade é diminuído de forma significativa para pacientes tratados com insulinoterapia intensiva em unidades de terapia intensiva dedicadas a pacientes cirúrgicos (RR, 0,63; 95% CI, 0,44 a 0,91), de maneira independente do diagnóstico de diabetes melito. No entanto, prevalece a opinião positiva em relação à utilidade e segurança da insulinoterapia intensiva.[21]

O suporte nutricional é crucial, considerando que a restauração do anabolismo requer calorias e nitrogênio além dos requisitos basais, de 25 a 30 kcal/dia e 1 g de nitrogênio/kg/dia, respectivamente. É desafiador fornecer as calorias e proteínas adequadas ao mesmo tempo em que se evita estados hiperglicêmicos. A nutrição parental pode não expressar vantagem em relação a não alimentar o paciente de nenhuma outra forma,[40] talvez devido à morbidade inerente da alimentação parenteral, administrada por via endovenosa, utilizando acesso venoso central (p. ex., os riscos de IPSC e hiperglicemia). Por outro lado, a alimentação enteral precoce, dentro das primeiras 48 horas, talvez imediatamente se o intestino estiver funcional, é claramente benéfica, com as possíveis exceções de isquemia intestinal e prevenção de pneumonia (ver adiante). O risco de infecção foi reduzido em 55% (OR, 0,45; 95% CI, 0,30 a 0,66) em uma meta-análise, incluindo 15 ensaios clínicos aleatórios, avaliando nutrição enteral precoce após cirurgias, traumas ou queimaduras.[41]

Controle de infecção

Os princípios gerais dos cuidados cirúrgicos, cuidados intensivos e controle de infecção devem ser respeitados em todos os momentos. A ressuscitação deve ser rápida, porém precisa; a ressuscitação em exagero, ou fraca, aumenta o risco de infecção. A patologia de base deve ser identificada e tratada o mais rápido possível. Cateteres venosos centrais inseridos sob precauções de barreiras insuficientes (p. ex., falta de touca, máscara, avental e luvas esterilizados para o operador e um campo longo para o paciente) devem ser removidos e recolocados, se necessário, através de uma nova punção, em um novo local, sob condições assépticas, assim que as condições do paciente permitirem. Drenos devem ser utilizados quando necessários e removidos assim que possível.[42] Orientações detalhadas baseadas em evidência para prevenção geral de ISCs,[43] IPCS-CVCs,[44,45] e PAVM foram publicadas.[46,47]

O controle de infecção é uma responsabilidade individual e conjunta. A higiene das mãos é meio mais eficaz de se reduzir a disseminação de infecção, mas o cumprimento das normas é um desafio contínuo.[48] Dispensadores de álcool-gel para a higienização das mãos é efetivo,[49] exceto para combater os esporos de *Clostridium difficile* que requerem limpeza com água e sabão.[50] Precauções universais – touca, máscara, avental, luvas e óculos protetores – devem ser observadas se há risco de respingos de fluidos biológicos.

A flora endógena é a fonte da maioria dos patógenos bacterianos, superfícies da pele, vias aéreas artificiais, lúmen intestinal, ferimentos, cateteres e superfícies inanimadas (p. ex., grades de camas, terminais de computadores)[51] podem permanecer colonizados. Qualquer interrupção nas barreiras epiteliais naturais (p. ex., incisões, cateteres percutâneos, dispositivos nas vias aéreas, cateteres de vias urinárias) cria uma porta de entrada para a invasão de patógenos. A transmissão fecal-oral é a via de transmissão mais comum de patógenos, porém os profissionais de saúde, através de suas mãos, facilitam a transmissão de micro-organismos.

A precaução de contato é uma medida importante no controle de infecção, e deve ser usada seletivamente com intuito de prevenir a disseminação de determinados patógenos, tais como o *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), ou os bacilos Gram-negativos MDR. Entretanto, a precaução de contato pode diminuir o contato direto com o

paciente.[52] Um equilíbrio apropriado deve ser atingido, pois o número reduzido de enfermeiros em UTIs se mostrou um fator independente associado ao risco aumentado de ocorrência de infecções nosocomiais.[53]

Cuidados com Cateteres

Um cuidado adequado com os cateteres inclui evitar seu uso quando desnecessário, preparação apropriada da pele e a proteção com barreiras durante a inserção, seleção de cateter apropriado (p. ex., com revestimento antimicrobiano ou antisséptico), curativo apropriado de cateteres profundos, e remoção assim que o seu uso não seja mais necessário, e não manter por um período superior a 24 horas caso a inserção tenha sido realizada sob circunstâncias consideradas inferiores às ideais (p. ex., no trauma, na ressuscitação cardíaca).

Os riscos e benefícios devem ser pesados ao se decidir pela colocação de qualquer cateter, incluindo o risco de infecção. Quase todos os cateteres profundos apresentam tal risco, porém os cateteres venosos centrais não tunelizados e cateteres de artéria pulmonar representam um risco mais elevado, incluindo infecções localizadas e IPCS-CVCs. Outros dispositivos invasivos que representam elevado risco de infecção incluem os tubos endotraqueais, cateteres de toracotomia intercostal (inserido em emergências), cateteres de ventriculostomia para monitoramento da pressão intracraniana e cateteres vesicais. Cada dia de entubação endotraqueal e ventilação mecânica aumenta o risco de pneumonia de 1% a 3%;[54] é controverso se a traqueostomia reduz este risco.[55]

O gluconato de clorexidina, um derivado da fenólico, é usado em concentrações de 0,5% a 4,0% sozinho, ou em concentrações menores, associados ao álcool, como um antisséptico para a pele. A ação microbicida, que é bactericida, viricida e fungicida, é de alguma forma baixa, mas persistente. A clorexidina deve ser usada preferencialmente para o preparo da pele para inserção de cateteres vascular; e é superior à solução iodo povidine,[56] e também recomendada para o preparo da pele para realização de procedimentos cirúrgicos,[57] banho em pacientes criticamente enfermos,[58,59] e como um revestimento antisséptico para cateteres vasculares centrais profundos.[60] Se a solução de iodo povidine for utilizada para o preparo de sítios cirúrgicos, deve ser seca para que se tenha o efeito microbicida. Observe que seu uso é desencorajado, a menos que uma membrana mucosa deva ser preparada. As precauções de barreira completas são obrigatórias para todos os procedimentos de inserção de cateteres realizadas à beira do leito, exceto em cateterização arterial e da bexiga, para as quais as luvas e campo estéril são suficientes se realizados meticulosamente. Toda vez que um cateter venoso central for inserido sob condições subaproveitadas, ele deve ser removido – e substituído em um local diferente se ainda for necessário – assim que for permitido pela situação hemodinâmica do paciente, mas não após 24 horas de sua inserção. Uma dose única de cefalosporina de primeira geração (p. ex., cefazolina) pode prevenir algumas infecções após a toracotomia ou a ventriculostomia realizadas na urgência, mas não é indicada para inserção de cateteres vasculares ou vesicais.

É crucial manter os curativos cuidadosamente, o que pode ser desafiador se o paciente estiver agitado ou se a superfície corporal estiver irregular (p. ex., o pescoço [cateterização da veia jugular interna] conforme sua oposição à parede torácica [cateterização da veia subclávia]). Marcar o curativo de forma clara com a data e horário de cada troca é simples e eficaz. Os carrinhos para curativo ou equipamentos semelhantes não devem ser levados de pacientes para pacientes; em vez disso, devem ser mantidos suprimentos suficientes no quarto de cada paciente. O potencial de transmissão de patógenos em objetos contaminados inanimados (p. ex., tesouras) deve ser considerado. A implementação "pacotes" de cuidados, e de equipes dedicadas ao cuidado dos cateteres, reduz substancialmente o risco de desenvolvimento de IPCS-CVC e ITUs.[61,62]

A escolha do cateter desempenha um papel na diminuição do risco de infecção relacionado aos tubos endotraqueais, cateteres venosos centrais e cateteres urinários. A aspiração contínua das secreções subglóticas (*continuous aspiration of subglottic secretions* – CASS), através de um tubo endotraqueal que contém um lúmen extra, que se abre para as vias respiratórias, bem acima do balonete do tubo endotraqueal, facilitando a remoção de secreções que se acumulam abaixo das cordas vocais, mas acima do balonete do tubo, é uma área que não pode ser alcançada pela aspiração rotineira. A incidência de PAVM é diminuída em 50% através da CASS.[63] Os tubos endotraqueais impregnados com prata são eficazes na redução da colonização das vias respiratórias[64] e podem reduzir as incidências de PAVM e a mortalidade.[65] Os cateteres venosos centrais revestidos com antibióticos (p. ex., minociclina/rifampicina)

ou antissépticos (p. ex., clorexidina, sulfadiazina de prata) podem reduzir a incidência de bacteremias relacionadas a cateteres (IPCS-CVCs),[44,66] especialmente nas unidades com elevada prevalência; os cateteres revestidos com minociclina ou rifampicina podem ser mais eficazes. Os cateteres vesicais revestidos com prata iônica reduzem a incidência de cistite bacteriana relacionada ao cateterismo vesical de maneira semelhante.[67,68]

Protocolos de desmame da ventilação mecânica, incluindo interrupções de sedação diária e utilização de modos espontâneos de ventilação, permitem a extubação endotraqueal mais rápida, diminuindo o risco de PAVM (ver adiante).[69] Uma estratégia ainda melhor seria evitar totalmente a entubação endotraqueal. A insuficiência respiratória pode, algumas vezes, ser controlada com ventilação com pressão positiva de vias aéreas, não invasiva, através de máscara (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias (*continuous positive airway pressure* – CPAP).[70] A melhoria da reanimação e as técnicas de monitoramento não invasivas diminuíram a utilização de cateteres da artéria pulmonar, cateter este que tem um elevado risco de infecção.[71] A maioria dos drenos não diminui o risco de infecção; de fato, o risco provavelmente é aumentado[72] porque os cateteres funcionam como uma porta de entrada, expostos à invasão de bactérias.

Infecções específicas

Infecções do Sítio Cirúrgico

O espectro da contaminação bacteriana do sítio cirúrgico é bem estabelecido.[72] Procedimentos cirúrgicos limpos afetam apenas estruturas da pele e outros tecidos de partes moles. Nos procedimentos potencialmente contaminados ocorre manipulação/abertura de vísceras ocas, sob circunstâncias controladas (p. ex., cirurgias eletivas do trato aerodigestório ou geniturinário). Os procedimentos contaminados introduzem um grande inóculo de bactérias em uma cavidade corporal normalmente estéril, em uma velocidade rápida, podendo estabelecer um quadro infeccioso durante o procedimento cirúrgico (p. ex., traumas abdominais penetrantes, enterectomia para correção de obstrução intestinal mecânica por bridas). Os procedimentos infectados são aqueles realizados para controlar uma infecção estabelecida (p. ex., hemicolectomia para correção de diverticulite perfurada).

A microbiologia da ISC depende da natureza do procedimento, local da incisão, e se uma cavidade corporal ou víscera oca é penetrada durante a cirurgia. A maioria das ISCs é provocada pela flora bacteriana da própria pele, que é inoculada na incisão durante o procedimento cirúrgico. Portanto, os patógenos mais frequentemente envolvidas nas ISCs são cocos Gram-positivos – *Staphylococcus epidermidis, S. aureus,* e *Enterococcus* spp. Para incisões infrainguinais e cirurgias intracavitárias, os bacilos Gram-negativos, tais como a *Escherichia coli* e a *Klebsiella* spp. são também potenciais patógenos. Quando uma cirurgia é realizada na faringe, no trato gastrointestinal inferior, ou trato genital feminino, bactérias anaeróbicas tornam-se potenciais agentes patogênicos SSI. A antibioticoprofilaxia deve ser devidamente direcionada contra os patógenos mais prováveis (ver adiante).

A incidência de ISC foi estimada em torno de 3% nos Estados Unidos, embora a incidência apresente uma variabilidade muito grande, desde menos de 5% para as cirurgias limpas, até mais de 20% para uma cirurgia de cólon de emergência, que é frequentemente uma cirurgia infectada. Além disso, a estimativa total é provavelmente subestimada, considerando que a ISC após uma cirurgia ambulatorial, que agora representa mais de 70% de todas as cirurgias nos Estados Unidos, raramente é computada. Diversos fatores determinam se um paciente desenvolverá uma ISC, incluindo aqueles relacionados ao paciente, ao ambiente e ao tratamento (Quadro 12-5).[72] Conforme incorporado no National Nosocomial Infections Surveillance System – NNIS e seu programa sucessor, National Healthcare Safety Network – NHSN,[73-75] os fatores mais reconhecidos são a classificação dos ferimentos, da American Society of Anesthesiologists, classe 3 ou superior (classe 3 é doença crônica ativa), e tempo operatório prolongado, onde o tempo não seja superior ao 75% do percentil para o referido procedimento. De acordo com o NNIS-NHSN, o risco de ISC aumenta à medida que a quantidade de fatores de risco presentes aumenta.[76] A cirurgia laparoscópica está associada a uma diminuição na incidência de ISC na maioria das circunstâncias. Há diversas razões possíveis pelas quais a cirurgia laparoscópica diminui o risco de ISC, incluindo o tamanho diminuído da incisão, uso limitado de eletrocautério na parede abdominal, e resposta ao estresse da lesão tecidual diminuída.

Quadro 12-5 Fatores de Riscos para o Desenvolvimento das Infecções do Sítio Cirúrgico

Fatores do Paciente

Ascite (para cirurgia abdominal)
- Inflamação crônica
- Terapia com corticosteroides (controversa)
- Obesidade
- Diabetes
- Extremos de idade
- Hipocolesterolemia
- Hipoxemia
- Doença vascular periférica (para cirurgia da extremidade inferior)
- Anemia pós-operatória
- Irradiação anterior do local
- Cirurgia recente
- Infecção remota
- Colonização cutânea ou nasal de estafilococos
- Doença cutânea na área da infecção (p. ex., psoríase)
- Desnutrição

Fatores Ambientais

Medicamentos contaminados
- Desinfecção/esterilização inadequada
- Antissepsia cutânea inadequada
- Ventilação inadequada

Fatores de Tratamento

Drenos
- Procedimento de emergência
- Hipotermia
- Profilaxia antibiótica inadequada
- Oxigenação (controversa)
- Hospitalização pré-operatória prolongada
- Tempo operatório prolongado

Fatores relacionados às características do hospedeiro contribuem de forma importante para o risco de ISC, incluindo idade avançada,[77] obesidade, desnutrição, diabetes melito,[7] hipocolesterolemia,[78] e diversos fatores não explicados de forma específica pelo NNIS-NHSN (Quadro 12-5). Em um estudo de 5.031 pacientes cirúrgicos, não cardíacos, a incidência de ISC foi de 3,2%.[79] Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de ISC foram ascite, diabetes melito, anemia pós-operatória e perda de peso recente. No entanto, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o uso de tabaco ou de corticosteroides não se apresentaram como fatores de risco independente para o desenvolvimento de ISC. Em outro estudo prospectivo, observando 9.016 pacientes, 12,5% dos pacientes desenvolveram algum tipo de infecção dentro dos primeiros 28 dias após a cirurgia.[80] A análise multivariada revelou que a concentração diminuída de albumina sérica, idade avançada, traqueostomia e amputações foram associadas à infecção precoce, enquanto a fístula de diálise, reparo vascular e infecção precoce foram fatores associados à reinternação hospitalar. Os fatores associados com a mortalidade nos primeiros 28 dias incluem a idade avançada, baixa concentração de albumina sérica, elevada concentração de creatinina sérica e a ocorrência de infecção precoce.

A hipotermia durante a cirurgia é comum se os pacientes não forem mantidos aquecidos, devido à perda de água evaporada, administração de fluidos em temperatura ambiente, além de outros fatores.[81] A manutenção da temperatura corporal interna normal é sem dúvida importante para a redução da incidência de ISC. A hipotermia intraoperatória moderada está associada a um incidência elevada de ISC após

cirurgia eletiva de cólon[82] além de diversas cirurgias.[83]

É controverso se a administração perioperatória de oxigênio é benéfica para a prevenção de infecções.[84] A isquemia na nova incisão cirúrgica é vulnerável à invasão bacteriana. Além disso, o oxigênio foi postulado ter um efeito antibacteriano direto.[85,86] Embora os ensaios clínicos tenham tido resultados conflitantes,[87,88] uma meta-análise recente sugeriu benefício da administração de oxigênio suplementar, especificamente para reduzir a incidência de ISC,[21] mas estudos adicionais são necessários antes que a prática se torne rotina.

Acredita-se que a cicatrização da pele de uma incisão contaminada ou suja aumenta o risco de ISCs, porém existem poucos estudos de boa qualidade para avaliar a multiplicidade de técnicas de cicatrização de feridas disponíveis para cirurgiões. Técnicas de abertura de abdome temporariamente fechados para o manejo de traumas ou peritonite severa estão sendo cada vez mais utilizadas. Dados retrospectivos não indicam o uso de antibióticos profiláticos em quadros de abdome aberto,[89] embora a impossibilidade de se fazer um fechamento abdominal primário esteja associada a diversas complicações infecciosas (p. ex., pneumonia, infecção da corrente sanguínea, ISCs). As complicações infecciosas, por sua vez, aumentam de forma significativa os custos, o tempo de permanência hospitalar, porém não aumentam a mortalidade.[90]

Os drenos colocados em incisões provavelmente provocam mais infecções do que as previnem. A epitelização do ferimento é prejudicada, e o dreno torna-se um condutor, funcionando como uma porta de entrada para a invasão de patógenos que colonizam a pele. Diversos estudos sobre drenos colocados em incisões limpas ou limpas-contaminadas mostraram que a taxa de ISC não é reduzida[91,92]; na verdade, a taxa é aumentada.[93-96] Considerando que os drenos representam este risco, eles devem ser usados o mínimo possível e removidos rapidamente.[97] Sob nenhuma circunstância as profilaxias prolongadas de antibióticos devem ser administradas para proteger drenos invasivos (ver adiante).

A irrigação de feridas ainda é uma maneira controversa de se reduzir o risco de ISC. A irrigação feita rotineiramente, com solução salina em baixa pressão, é ineficaz,[98] porém a irrigação de alta pressão (p. ex., pulsada) pode ser benéfica.[99] Os antibióticos tópicos intraoperatórios podem minimizar o risco de ISCs,[100-102] mas o uso de antissépticos, ao invés de antibióticos, pode minimizar o desenvolvimento de resistência.

A infecção do sítio cirúrgico continua sendo um diagnóstico clínico. A apresentação de sinais e sintomas depende da profundidade da infecção, geralmente em torno do quarto ou quinto dia pós-operatório, embora ISCs necrosantes, raras, provocadas por *Streptococcus pyogenes* ou *Clostridium perfringens*, possam se desenvolver dentro das primeiras 24 horas após a cirurgia. Os sinais clínicos variam desde apenas um endurecimento local, até infecções com todos os sinais característicos (p. ex., eritema, edema, dor, calor, imobilidade relacionada à dor), que se manifestam antes da drenagem da ferida. Em casos de ISCs incisionais profundas, a macicez pode se estender além da margem do eritema, e crepitações, vesículas cutâneas ou bolhas podem estar presentes. Com a infecção em curso, os sinais de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS; dois ou mais sinais presentes, dentre febre, leucocitose, taquicardia ou taquipneia) indicam o desenvolvimento do quadro de sepse. Em ISCs intracavitárias (órgãos, espaços), sintomas relacionados ao órgão ou sistema envolvido geralmente predominarão, tais como íleos, desconforto ou falência respiratória, ou alteração de nível de consciência.

As culturas não são obrigatórias para o controle de ISCs incisionais superficiais, particularmente quando a drenagem e o cuidado de feridas isolados são suficientes sem o uso de antibióticos, e quando é coletado *swab* para cultura de material, lembrando que estes materiais são suscetíveis à contaminação por germes colonizadores da pele. Em casos de infecção mais profunda, ou em infecções nosocomiais, os espécimes de exsudatos devem ser enviados para análise, obtidos através de feridas manipuladas cirurgicamente – em localização diferente da parte da ferida já aberta, pois esta se encontra colonizada por outros germes.

ISCs mais graves, especialmente as formas graves de infecção de partes moles necrosante (*necrotizing soft tissue infection* – NSTI), são situações de emergência que necessitam de intervenção cirúrgica imediata. Mesmo atrasos modestos para que ocorra a intervenção podem aumentar a mortalidade substancialmente. Freischlag *et al.*[103] mostraram que a mortalidade aumenta de 32% para 70% quando o início da terapia é atrasado por mais de 24 horas. O desbridamento imediato e extenso é indicado para controle das NSTIs estabelecidas, mesmo antes da identificação do patógeno causador ou do

desenvolvimento de um sintoma específico. Os desbridamentos cirúrgicos sequenciais podem ser necessários para controlar a infecção.

As primeiras etapas no tratamento de ISCs são abertura e o exame da porção suspeita da incisão, e a decisão em relação à necessidade de tratamento cirúrgico.[104] Se a infecção for confinada à pele e ao tecido subcutâneo subjacente, abrir a incisão e fornecer cuidados locais com a ferida pode ser todo o tratamento necessário. Antibioticoterapia em ISCs incisionais superficiais é indicada apenas para eritema que se estende além da margem da ferida, ou quando estão presentes sinais sistêmicos de infecção. As ISCs podem requerer exploração cirúrgica formal e desbridamentos para obter o controle local da infecção. A infecção do local cirúrgico também deve ser considerada como uma causa da cicatrização retardada, ou da falha de cicatrização, e provoca as mesmas decisões descritas anteriormente.

As ISCs que acometem órgãos ou espaços ocorrem dentro de uma cavidade corporal (p. ex., intra-abdominal, intrapleural, intracranial) e estão diretamente relacionadas a um procedimento cirúrgico. Estas infecções profundas podem permanecer ocultas, ou se apresentar com poucos sintomas, mimetizando uma ISC incisional, e levando ao tratamento inicial inadequado; eles ficam aparentes apenas quando ocorre uma complicação maior. O diagnóstico de ISC de órgãos ou espaços requer algum exame complementar, com imagem, para confirmar o local e a extensão da infecção. O controle adequado da fonte da infecção requer um procedimento de drenagem, seja aberto ou mesmo percutâneo.

Experimentalmente, o fechamento de feridas com o auxílio do vácuo (*vacuum-assisted wound closure* – VAC) foi avaliado pela primeira vez por Morykwas *et al*.[105] em um modelo suíno em 1997. A terapia utilizando o VAC otimiza o fluxo sanguíneo, diminui o edema e aspira fluidos que se acumulariam nas feridas, facilitando assim a remoção de bactérias. A pressão negativa promove a contração da ferida, ajudando no seu fechamento, além de ser capaz de acionar a sinalização intracelular, aumentando a proliferação celular.[106] A utilidade clínica da VAC tem sido descrita apenas de forma empírica, principalmente para infecções esternais, após cirurgia cardíaca, deiscência de suturas na parede abdominal, controle de feridas perineais complexas, ou proteção de enxertos de pele.[107,108]

Muitas táticas, gerais e específicas, para a prevenção de ISC foram reunidas em um conjunto, conhecido como Surgical Care Improvement Project – SCIP onde a eficácia destas medidas foi avaliada.[109,110] Um programa precedente, o National Surgical Infection Prevention Project – SIP, direcionado principalmente à qualidade das profilaxias de antibióticos, incluindo a escolha do antibiótico, horário da administração e duração das profilaxias. Uma auditoria nacional descobriu que os antimicrobianos prescritos para as profilaxias eram frequentemente inadequados, a eficácia da profilaxia estava diminuída em função do horário inadequado da administração subótimo e apenas 40% dos pacientes que recebiam profilaxia de antibióticos cirúrgicos tinham seus antibióticos suspensos dentro das primeiras 24 horas, com risco de ocorrência de eventos adversos (p. ex., superinfecção, desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos).[111] Foi recomendado que a administração de antibióticos deveria ocorrer dentro dos 60 minutos que antecedem a incisão, e que a profilaxia não deveria permanecer por um período superior a 24 horas.[112] A implementação demonstrou melhora na adesão às medidas do processo.[113]

O SIP foi incorporado ao SCIP, com a adição de medidas de processo (Quadro 12-6), incluindo as recomendações de alguns antimicrobianos para serem utilizados como profilaxia em circunstâncias específicas (Tabela 12-2). Como um programa federal dos Estados Unidos, o SIP inclui o envio de relatórios, com incentivos financeiros para o cumprimento das recomendações que podem se tornar penalidades em caso de não cumprimento.[114] Diversos estudos, de maneira não inesperada, têm relatado que a incidência de ISC não diminuiu sob o SCIP,[109,110] possivelmente por diversas razões.[115] As taxas básicas de infecções podem ter aumentado como resultado de uma melhora no sistema de notificação, mascarando qualquer melhora no processo. O pressuposto de que o aprimoramento do processo resultará em uma melhora nos resultados, pode ser falho. As causas e a prevenção de ISC são complexas e multifatoriais, e divisão em compartimentos através do SCIP pode ser uma simplificação exagerada. Além disso, o SCIP não é um conjunto de táticas que o clínico pode pegar e escolher; a prevenção de ISC requer uma execução perfeita de um conjunto de táticas de prevenção,[116] dos quais nem todos estão inclusos no SCIP. Por exemplo, medidas que interfiram em fatores do paciente estão notavelmente faltando entre as recomendações. No entanto, todas as medidas do SCIP são suportadas por evidências amplas e de boa qualidade, e a busca por processos que levam aos aprimoramentos contínuos no resultado deve continuar.

Quadro 12-6 Medidas do Desempenho do Projeto de Melhoria do Tratamento Cirúrgico*

Profilaxia Antibiótica

Proporção de pacientes que têm sua dose de antibióticos iniciada em 1 hora antes da incisão cirúrgica (2 horas para vancomicina ou uma fluoroquinolona)

Proporção de pacientes que recebem um agente antibiótico aprovado para a profilaxia de acordo com as recomendações atuais (diretrizes publicadas; Tabela 12-2)

Proporção de pacientes cujos antibióticos profiláticos foram interrompidos em 24 horas após o término da cirurgia (48 horas para cirurgia cardíaca)

O uso de clindamicina é preferido para pacientes alérgicos a antibióticos β-lactâmicos.

A vancomicina é permitida para profilaxia da cirurgia cardíaca, vascular e ortopédica caso haja um motivo documentado pelo médico no prontuário ou alergia documentada aos β-lactâmicos.

Controle Glicêmico (Pacientes de Cirurgia Cardíaca)

A glicemia capilar deve ser mantida <200 mg/dL nos primeiros 2 dias após a cirurgia.

A determinação da glicemia o mais próximo das 06:00h nos dias pós-operatórios 1 e 2 (a data final da cirurgia é o dia pós-operatório 0) é monitorada.

Remoção de Pelos

- Nenhuma remoção de pelos deve se realizada; se for removido, com cortadores ou um agente depilatório deve ser utilizado imediatamente antes da cirurgia. Lâminas não devem ser usadas.

Normotermia (Pacientes de Cirurgia Colorretal)

- A temperatura corporal central deve ficar entre 96,8° e 100,4° F [36,5° e 38 °C] na primeira hora após deixar a sala de operações.

*Relevante à prevenção da infecção do sítio cirúrgico.

Tabela 12-2

Programa de Melhoria do Cuidado do Paciente Cirúrgico: Esquemas de Antibióticos Profiláticos Aprovados para Cirurgias Eletivas

TIPO DE CIRURGIA	ANTIBIÓTICO(S)
Cardíaco (incluindo CRVM),[a] vascular[b]	Cefazolina ou cefuroxima ou vancomicina[c]
Quadril, artroplastia do joelho[b]	Cefazolina ou cefuroxima ou vancomicina[c]
Cólon[d,e]	Oral: Sulfato de neomicina associado à eritromicina ou metronidazol, administrado por 18h antes da cirurgia Parentérico: Cefoxitina ou cefotetan, ou ertapenem ou cefazolina associado à metronidazol ou ampicilina-sulbactam
Histerectomia[f]	Cefazolina ou cefoxitina, cefotetan ou cefuroxima, ou ampicilina-sulbactam

CRVM, Cirurgia de revascularização miocárdica.

[a]A profilaxia deve ser administrada por até 48h para cirurgia cardíaca; para todos os outros casos, o limite é de 24h.

[b]Para alérgicos aos β-lactâmicos, clindamicina ou vancomicina são substitutos aceitáveis para cirurgias cardíaca, vascular e ortopédica.

[c]Vancomicina é aceitável com uma justificativa médica, registrada no prontuário.

[d]Para alérgicos aos β-lactâmicos, clindamicina associada à gentamicina, uma fluoroquinolona, ou aztreonam, ou metronidazol associados à gentamicina ou uma fluoroquinolona são escolhas aceitáveis.

[e]Para cirurgia do cólon, profilaxias oral ou parentérica isoladamente, ou ambas combinadas, são aceitáveis.

[f]Para alérgicos aos β-lactâmicos, clindamicina associada à gentamicina, uma fluoroquinolona, ou aztreonam, ou metronidazol associados à gentamicina ou uma fluoroquinolona ou clindamicina como monoterapia são escolhas aceitáveis.

Pneumonia Pós-operatória

Os pacientes cirúrgicos são particularmente suscetíveis à pneumonia, principalmente aqueles que necessitam de ventilação mecânica (Tabela 12-3). A PAVM, definida como a pneumonia que ocorre de 48 a 72 horas após a entubação endotraqueal, é a infecção mais comum nas UTIs entre pacientes cirúrgicos e traumáticos. A incidência parece estar diminuindo, mas, infelizmente, a PAVM é parcialmente iatrogênica, e algumas vezes, está associada com a dificuldade em tratar patógenos MDR. O aumento no número de pacientes críticos, critérios diagnósticos inespecíficos, uso indiscriminado de antibióticos e objetivos terapêuticos não tão claros são fatores que têm contribuído para a elevada prevalência de PAVM causada por patógenos MDR. Por sua vez, os patógenos MDR aumentam a probabilidade da terapia antimicrobiana inicial inadequada, o que exerce mais pressão de seleção para estes patógenos, resultando em mais mortalidade.

Tabela 12-3

Taxas de Pneumonia Associada aos Cuidados de Saúde Entre os Vários Tipos de UTI*

TIPO DE UTI	Uso TT		Taxa PAVM (Média/Mediana)	
	1992-2004	2006-2008	1992-2004	2006-2008
Clínica	0,46	0,48	4,9/3,7	2,4/2,2
Pediátrica	0,39	0,42	2,9/2,3	1,8/0,7
Cirúrgica	0,44	0,39	9,3/8,3	4,9/3,8
Cardiovascular	0,43	0,39	7,2/6,3	3,9/2,6
Neurocirúrgica	0,39	0,36	11,2/6,2	5,3/4,0
Trauma	0,56	0,57	15,2/11,4	8,1/5,2

Uso de TOT, Número de dias do tubo endotraqueal ou traqueostomia/1.000 pacientes-dia na UTI; *PAVM,* pneumonia associada à ventilação.

*As taxas de infecção são indexadas por 1.000 paciente-dia.

De *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) System Report, resumo de dados de janeiro de 1992 até junho de 2004, emitido em outubro de 2004. Am J Infect Control 32:470–485, 2004; and Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al: National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Resumo de dados do verão de 2006 até 2008, emitido em dezembro de 2009. Am J Infect Control 37:783–805, 2009.

A distinção é algumas vezes feita entre PAVM de aparecimento precoce (que ocorre de <5 dias após a entubação) e a PAVM de aparecimento tardio (que ocorre ≥5 dias após a entubação). A PAVM precoce, para a qual os pacientes traumáticos são particularmente propensos, é frequentemente um resultado da aspiração de conteúdo gástrico, e é geralmente provocada por bactérias sensíveis aos antibióticos, tais como *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae.*[46,117,118] Por outro lado, os pacientes com PAVM tardia têm risco aumentado de infecção por patógenos MDR (p. ex., MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).

A incidência de PAVM depende do critério de diagnóstico utilizado e, portanto, varia nos relatórios publicados. Critérios clínicos isolados (p. ex., aqueles dos Centers for Disease Control and Prevention – CDC), que não requerem a identificação de um patógeno) subestimam a incidência de PAVM quando comparado com dados microbiológicos ou histológicos.[119,120] Uma revisão sistemática de 89 estudos de pacientes em ventilação mecânica com PAVM[121] reportou uma incidência agrupada de PAVM de 22,8% (95% CI, 18,8 a 26,9). O risco para pacientes traumatizados, especialmente aqueles com traumatismo cranioencefálico, é especialmente alto. A incidência de PAVM cresce com a aumento do tempo de ventilação mecânica a uma taxa de 3%/dia durante os cinco primeiros dias, 2%/dia durante os dias cinco a dez, e 1%/dia do dia dez em diante.[54]

Os fatores de risco para PAVM estão resumidos no Quadro 12-7. Talvez o mais importante seja a própria entubação traqueal. O risco Hospital Acquired Pneumonia – HAP aumenta de seis a 20 vezes em pacientes ventilados mecanicamente;[121,122] a PAVM é especialmente comum em pacientes com ARDS devido à ventilação mecânica prolongada, e às defesas locais devastadas das vias respiratórias do hospedeiro.[123]

Quadro 12-7 Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

Idade ≥60 anos
Síndrome da angústia respiratória aguda
Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença pulmonar subjacente
Coma ou alterações da consciência

Nível de albumina sérica <2,2 g/dL
Queimaduras, trauma
Transfusão sanguínea
Falência de órgãos
Posição supina
Aspiração gástrica de grande volume
Sinusite
Imunossupressão
Ventilação mecânica prolongada

Diversas estratégias baseadas em evidências podem prevenir a PAVM, mas, para serem aplicadas de forma eficaz, é necessária uma compreensão total dos fatores de risco modificáveis (Tabela 12-4).[124] A prevenção da PAVM começa com a minimização da entubação endotraqueal e a duração da ventilação mecânica. Uma ventilação de pressão positiva não invasiva (*noninvasive positive-pressure ventilation* – NIPPV) deve ser usada quando possível (p. ex., pacientes conscientes, com reflexos das vias respiratórias preservados), porque está associada a uma incidência mais baixa de PAVM.[125] Quando as vias aéreas necessitarem de proteção, a entubação orotraqueal é preferível em detrimento da rota nasotraqueal; a primeira reduz o risco de VAP em 50%[126] pela diminuição do risco de sinusite nosocomial, um antecedente conhecido da PAVM. As estratégias baseadas em evidências para diminuir a duração de ventilação mecânica incluem a avaliação diária da possibilidade de extubação, através da interrupção da sedação e dos protocolos de ventilação espontânea,[127] além de protocolos de desmame padronizados, e uma equipe de UTI adequada.[128]

Tabela 12-4

Estratégias para Evitar a Pneumonia Associada à Ventilação

ESTRATÉGIA	RECOMENDADA	EVIDÊNCIA INSUFICIENTE
Precauções universais de controle de infecção	+	
Entubação orotraqueal (*versus* nasotraqueal)	+	
Manutenção da pressão do *cuff* endotraqueal >20 cm H_2O	+	
Aspiração contínua das secreções subglóticas	+	
Posicionamento semirreclinado	+	
Cabeceira 30-45°		
Modificação da tecnologia do *cuff*	+	
Tubo endotraqueal impregnado com prata	+	
Alimentação pós-pilórica		+
Adiamento da alimentação entérica por pelo menos 48h após a entubação	+	
Descontaminação seletiva do trato digestório		?
Clorexidina tópica (faringe ou banho)	+	
Restrição de transfusão	+	
Rodízio de antibióticos		+

Após a entubação, a maioria das medidas de prevenção de PAVM visa diminuir o risco de aspiração. Manutenção da pressão do balonete (*cuff*) do tubo endotraqueal maior do que 20 cm H_2O, novos materiais e tecnologia do balonete facilitam uma melhor vedação entre a parede lateral da traqueia e o balonete,[129] e aspiração contínua de secreções subglóticas (*continuous aspiration of subglottic secretions* CASS)[63] reduzem a incidência de PAVM de forma significativa. A posição da cabeceira do leito, semirrecostada (30 a 45°, cabeça para cima) também é protetora quando comparada com a posição supina, especialmente durante a alimentação enteral.[130] A alimentação com sonda pós-pilórica pode diminuir os riscos de refluxo gastroesofágico e aspiração. Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados relatou um risco relativo (RR) de 0,77 (95% CI, 0,60 a 1,00; P = 0,05) para PAVM com sonda pós-pilórica se comparado com nutrição gástrica,[131] mas agentes pró-cinéticos, como a

eritromicina, facilitam a alimentação segura por sonda gástrica.[132] No entanto, as alimentações enterais precoces podem aumentar o risco de PAVM. Shorr *et al*[33] reportaram que a nutrição enteral iniciada 48 horas, ou menos, após o início da ventilação mecânica, está associada de maneira independente ao desenvolvimento da PAVM (OR, 2,65; 95% CI, 1,93 a 3,63; $P < 0,0001$).

As estratégias farmacológicas para minimizar o risco de VAP incluem a profilaxia de úlcera por estresse e a descontaminação seletiva do trato digestório (*selective decontamination of the digestive tract* – SDD) com antibióticos, tópicos ou sistêmicos, ou antissépticos. Muitos ensaios clínicos examinaram o efeito da SDD na incidência de PAVM, mas a literatura é limitada por apresentar metodologia de estudo questionável,[133] estudo em UTIs em que os patógenos MDR eram raros e um elevado número de infecções provocadas por bactérias MDR observado nos grupos SSD,[134,135] especialmente os cocos Gram-positivos. Por estas razões, o uso de SDD permanece controverso para a prevenção rotineira de PAVM. No entanto, uma meta-análise dos estudos de descontaminação de orofaringe com clorexidina tópica forneceu evidências suficientes para recomendar a prática,[136] especialmente para pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.

Está amplamente documentada a relação entre a transfusão sanguínea e o risco de infecção em pacientes cirúrgicos, traumatizados e nos pacientes críticos.[28-32] Shorr *et al*[33] descobriram que a transfusão de concentrado de hemácias é um fator de risco independente para a PAVM (OR, 1,89; 95% CI, 1,33 a 2,68; $P = 0,0004$). Earley *et al*[137] documentaram diminuição em 90% na incidência de PAVM em uma UTI cirúrgica após a implementação de um protocolo de controle de anemia que resultou em menor número de transfusões sanguíneas.

O diagnóstico preciso de PAVM é um desafio, pois processos infecciosos que produzem alterações nas radiografias do tórax (RX) e alterações nas trocas gasosas (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, atelectasia, ARDS, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar) podem coexistir, o que dificulta o diagnóstico. Pacientes sedados e entubados não podem remover secreções respiratórias sem auxílio. Além disso, pacientes imunocomprometidos, tais como receptores de órgãos sólidos transplantados, podem ter pneumonia sem febre, tosse, produção de saliva, ou leucocitose.[138] O diagnóstico de PAVM requer não apenas a determinação se o paciente tem pneumonia, mas também a do agente causador. Uma especificidade ruim (resultados falsamente positivos) é problemática, pois expõe os pacientes ao risco de tratamento excessivo com antibióticos, além de aumentar o risco de surgimento de bactérias MDR.[139,140] Por outro lado, a terapia antimicrobiana inicial inadequada está associada ao aumento da mortalidade, que não pode ser reduzida pela subsequente modificação do regime de antibióticos.[141]

De acordo com os critérios CDC, o diagnóstico de PAVM apresenta uma ou mais das seguintes características: febre, leucocitose ou leucopenia, secreção purulenta, hipoxemia, ou o surgimento de um novo infiltrado na radiografia (RX) de tórax. Nenhum patógeno precisa ser identificado. No entanto, os processos não infecciosos imitam estes sinais não específicos, logo, critérios clínicos utilizados de forma isolada não são confiáveis. Um novo infiltrado no RX, associado a dois dos critérios mencionados, tem uma sensibilidade de apenas 69%, e especificidade de 75% para o diagnóstico de PAVM, se comparado com a laudo histopatológico *post mortem*.[142] Estudos posteriores confirmaram a baixa especificidade do diagnóstico clínico de PAVM;[143] a confirmação microbiológica ocorre em menos de 50% dos casos.[144] A tomografia computadorizada (TC) tem apenas uma relação razoável com o diagnóstico de pneumonia em pacientes complexos.[145]

O escore clínico CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) incorpora critérios clínicos, radiográficos e microbiológicos (p. ex., temperatura, contagem de leucócitos, infiltrado no RX, aspecto de quantidade das secreções traqueais, PaO_2, FIO_2, coloração pelo Gram e cultura do aspirado traqueal – 0 a 2 pontos cada), chegando a uma pontuação máxima de 12 pontos.[146] Um CPIS maior que seis pontos indica uma alta probabilidade de PAVM. No entanto, a especificidade da CPIS não é melhor do que os critérios clínicos isolados, quando comparada às culturas do trato respiratório inferior obtidas através de lavagem broncoalveolar por broncoscopia (*bronchoalveolar lavage – BAL*) ou amostras obtidas através de escovado protegido (*protected specimen brush – PSB*),[147,148], e é impreciso para uso em pacientes traumatizados.[149] No entanto, o valor preditivo positivo de uma coloração pelo Gram com resultado negativo de um paciente estável é quase 100%.[150]

Devido à baixa especificidade dos critérios diagnósticos tradicionais, a cultura de amostras do trato

respiratório inferior é obrigatória para pneumonia nosocomial antes da administração de antibióticos, para minimizar resultados falso-negativos. Os métodos de coleta de amostras (invasivos *versus* não invasivos) e a análise de amostras (semiquantitativa *versus* quantitativa) têm sido debatidos. As técnicas não invasivas incluem aspiração endotraqueal por sucção (*endotracheal aspiration – EA*), cateter telescópico protegido (*plugged telecoping cateter – PTC*) às cegas, PSB às cegas e mini-BAL. As aspirações endotraqueais são menos específicas devido à probabilidade de aumento de contaminação através da flora orofaringiana, refletindo a colonização ao invés da infecção, o que é um ponto crucial no diagnóstico.

As técnicas invasivas (BAL ou PSB) coletam amostras através de broncoscopia por fibra óptica e permitem a visualização direta das vias respiratórias, porém são mais caras e necessitam de estruturas mais complexas, com recursos de cuidados intensivos. Enquanto os dados microbiológicos semiquantitativos crescem em categorias ordinais (p. ex., leve, moderado, pesado), os dados quantitativos crescem em termos de unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro (mL) de alíquota; um valor limite é atribuído para distinguir colonização de infecção. Os limites comumente usados são 10^3 UFC/mL para PSB, 10^4 UFC/mL para BAL, e 10^5 UFC/mL para EA. Qualquer limite deve ser reduzido por uma ordem de grandeza para a terapia com antibióticos antes da aquisição de amostras.[151]

Amostras obtidas por broncoscopia são mais específicas do que as técnicas realizadas às cegas, e ambas as técnicas são superiores à EA, embora não esteja claro se representa alguma diferença clínica. Shorr *et al.*[152] fizeram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, comparando resultados de pacientes com PAVM que tiveram amostra colhidas por métodos invasivos comparados com métodos não invasivos, ambas cultivadas quantitativamente. Embora o OR agrupado sugerisse uma vantagem de sobrevida para a abordagem invasiva (OR, 0,62), o resultado não foi significativo. Entretanto, os pacientes no grupo que colheram amostras sob metodologia invasiva tiveram mais chances de ter seus esquemas antimicrobianos ajustados, diminuindo o tempo da terapia, ou mesmo suspendendo o antimicrobiano.

Os organismos que podem ser patógenos na PAVM ou contaminantes quando colhidos das vias aéreas incluem *P. aeruginosa, Enterobacteriaceae, S. pneumoniae, S. aureus* e *H. influenzae.* Por outro lado, o isolamento de enterococos, *Streptococus viridans*, *Staphylococcus* coagulase-negativa e *Candida* spp. é raramente, ou nunca, causador de insuficiência respiratória.

Cateter Venoso Central – Infecção da Corrente Sanguínea (Bacteremia) Associada

Pacientes criticamente enfermos frequentemente necessitam de acesso venoso central de largo calibre (p. ex., veia femoral, jugular interna, subclávia), mas os cateteres são propensos à infecção. O cumprimento rigoroso das normas de controle de infecção, a técnica de inserção adequada e o cuidado com o cateter são cruciais para a prevenção (ver adiante) porque os pacientes cirúrgicos e traumatizados apresentam alto isco de infecção (Tabela 12-5). Quando instalados sob circunstâncias eletivas (controladas), a técnica adequada inclui a preparação da pele com clorexidina (não com iodo povidine), as precauções com barreiras máximas (p. ex., revestir todo o leito em área estéril; usar touca, máscara, avental e luvas), e implementar um protocolo formal de cuidados com cateteres. Se a técnica de inserção for violada, o risco de infecção aumenta exponencialmente e o cateter deve ser removido, recolocados em local distinto (caso ainda seja necessário), utilizando assepsia estrita e antissepsia tão logo a condição do paciente permita, mas com certeza dentro de 24 horas. O risco de infecção é mais alto para cateteres venosos femorais e menor para cateteres colocados através da veia subclávia.[153] Os cateteres venosos periféricos, cateteres centrais inseridos através de uma veia periférica (*peripherally placed central catheters – PICCs*) e cateteres venosos centrais tunelizados (p. ex., Hickman, Broviac) representam menor risco de infecção do que os cateteres venosos centrais percutâneos. A implementação de pacotes de medidas (*bundles*) e *check-lists* é efetiva para diminuir o risco de IPCS-CVCs quando executada e seguida rigorosamente.[154-157] Os uso de cateteres revestidos com antibióticos e antissépticos ainda é controverso, mas pode ajudar a diminuir o risco de infecção nas unidades que têm uma alta taxa de infecção.[44]

Tabela 12-5

Taxas de Uso do Cateter Venoso Central e de Infecção de Corrente Sanguínea Associada Uso de Acesso Venoso Central Entre os Vários Tipos de UTI

TIPO DE UTI	Uso CVC		Taxa de IPCS-CVC (Média/Mediana)	
	1992-2004	2006-2008	1992-2004	2006-2008
Médica	0,52	0,45	5,0/3,9	1,9/1,0
Pediátrica	0,46	0,48	6,6/5,2	3,0/2,5
Cirúrgica	0,61	0,59	4,6/3,4	2,3/1,7
Cardiovascular	0,79	0,71	2,7/1,8	1,4/0,8
Neurocirúrgica	0,48	0,44	4,6/3,1	2,5/1,9
Trauma	0,61	0,63	7,4/5,2	3,6/3,0

Número de dias de uso de cateter venoso central/1.000 paciente-dia na UTI.

As taxas de infecção são indexadas por 1.000 paciente-dia.

De *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) System Report, resumo de dados de janeiro de 1992 até junho de 2004, emitido em outubro de 2004. Am J Infect Control 32:470–485, 2004; and Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al: National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Resumo de dados do verão de 2006 até 2008, emitido em dezembro de 2009. Am J Infect Control 37:783–805, 2009.

Todos os dispositivos intravasculares e seus locais de inserção devem ser avaliados diariamente para determinar permanentemente sua necessidade, e também se existem sinais de infecção presentes (p. ex., inflamação ou purulência no óstio de inserção ou ao longo do túnel). Cateteres contaminados são portais comuns para a entrada de micro-organismos que colonizam a superfície endoluminal do cateter. O material infundido (p. ex., fluidos, derivados sanguíneos, medicações intravenosas) pode se tornar contaminado, provocando bacteremia ou fungemia, o que pode provavelmente resultar em choque séptico. O início abrupto de sinais e sintomas de sepse ou choque em pacientes com um cateter vascular implantado, deve ser considerado como o cateter sendo uma suspeita do foco infeccioso. Culturas positivas de sangue para *Staphylococcus* ou *Candida* spp. sugerem nitidamente infecção relacionada a um cateter vascular, que deve ser prontamente removido, e deve-se fazer a cultura do cateter. Estudos demonstraram serem confiáveis os métodos semiquantitativo ou quantitativo de cultura de cateteres para o diagnóstico da colonização do cateter.[158] O valor preditivo de uma cultura positiva de cateter é baixo quando há uma baixa probabilidade pré-teste de ser uma sepse relacionada ao cateter, e cateteres retirados de pacientes na UTI devem ser enviados para cultura apenas se houver forte suspeita clínica de IPCS-CVC. Para pacientes submetidos à avaliação de febre que não têm SIRS, geralmente não há necessidade de remover ou trocar todos os dispositivos invasivos imediatamente; no entanto, isto seria prudente em um paciente com uma válvula cardíaca protética ou enxerto arterial recente, e é fortemente recomendado para quadros de sepse grave ou chope séptico, embolização periférica, coagulação intravascular disseminada ou ARDS.

A flebite supurativa em uma veia central em um cateter posicionado centralmente é incomum. Em quadros de flebite supurada, a infecção da corrente sanguínea caracteristicamente se origina a partir do local de inserção do cateter venoso periférico, com um trombo intravascular infectado, produzindo um quadro de sepse severa, com alta frequência de bacteremia ou fungemia. Esta síndrome é encontrada mais frequentemente em pacientes queimados ou em outros pacientes de UTI que desenvolvem infecções relacionadas ao cateter que passam despercebidas, permitindo que os micróbios proliferem. Em pacientes com bacteremia por *S. aureus* ou fungemia persistentes, o ecocardiograma é apropriado para avaliar endocardite e direcionar o esquema terapêutico.[159]

Infecção do Trato Urinário

A bacteriúria ou candidúria associadas ao cateterismo vesical geralmente representam colonização,

raramente são sintomáticas, e são um pouco provável de causar febre ou infecção secundária da corrente sanguínea,[160,161] mesmo em pacientes imunocomprometidos,[162] a menos que exista obstrução do trato urinário, história de manipulação urológica recente, lesão, cirurgia ou neutropenia.[163,164] Como tal, tem havido relativamente pouca ênfase na prevenção de ITUs nosocomiais, comparada à PAVM e IPCS-CVC.[165] Como táticas de prevenção eficazes, a ênfase agora está direcionada a evitar o uso do CVD e o seu uso em curta duração (p. ex., <48 horas para pacientes cirúrgicos eletivos)[157,165] e no uso de cateteres revestidos com liga de prata[67,68] quando seu uso é necessário.

Os sinais e sintomas tradicionais de ITU (p. ex., disúria, urgência, dor pélvica e no flanco, febre ou calafrios) que estão correlacionados à bacteriúria em pacientes não cateterizados, são raramente relatados em pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com bacteriúria ou candidúria, associada a cateterismo vesical documentado (>10^5 CFU/mL).[166,167] Nas UTIs, a maior parte das infecções do trato urinário estão relacionadas ao cateterismo vesical, e são provocadas por bacilos Gram-negativos, nosocomiais e multirresistentes, em vez de *E. coli, Enterococcus* spp. e leveduras.[165]

Quando a avaliação clínica sugere o trato urinário como uma possível origem da febre, uma amostra de urina deve ser avaliada através de microscopia direta, coloração de Gram e cultura quantitativa.[161] A amostra deve ser aspirada da porta de amostragem do cateter, após desinfecção com álcool 70% a 90%, não podendo ser aspirada pela bolsa coletora. A urina coletada para cultura deve ser levada para o laboratório imediatamente, evitando a multiplicação de bactérias dentro do recipiente, o que pode levar a um erro no diagnóstico; se houver qualquer atraso no envio da amostra, a mesma deve ser mantida sob refrigeração.

Em contraste com as infecções do trato urinário adquiridas na comunidade, nas quais a piúria é altamente preditiva de bacteriúria importante; a piúria pode estar ausente em infecções do trato urinário associadas ao cateter. Mesmo presente, a piúria não é um preditor confiável de ITU em pacientes com CVD.[167] A concentração de bactérias ou levedura na urina, necessária para provocar infecção sintomática do trato urinário ou febre ainda não é clara. É considerado que contagens superiores a 10^3 UFC/mL representam bacteriúria ou candidúria verdadeira nos pacientes cateterizados,[168] não existem evidências que contagens mais elevadas tenham maior probabilidade de representar infecção sintomática.

A coleta de amostras de urina na investigação de febre é apropriada (ver adiante), porém as culturas de urina colhidas rotineiramente, com objetivo de monitoramento ou vigilância, pouco contribuem para o manejo do paciente. Testes rápidos com sondas que detectam a esterase de leucócitos e nitrito não são confiáveis na caracterização de uma ITU relacionada ao cateterismo vesical. O teste de esterase de leucócitos está correlacionado ao grau de piúria, que pode ou não estar presente em uma ITU relacionada ao cateter. O teste de nitrito reflete a *Enterobacteriaceae*, que converte o nitrato em nitrito, e, portanto, não é confiável como rastreio para *Enterococcus, Candida,* e *Staphylococcus* spp.

Infecção Intra-abdominal

As infecções intra-abdominais (IABs) representam um grupo diversificado de doenças comumente encontradas na prática cirúrgica. Estas infecções são dicotomizadas tradicionalmente e, para propósitos de pesquisa clínica, em não complicadas e complicadas[169] e, mais recentemente, se surgiram associadas à comunidade (*community-associated* – CA-IAB) ou associadas ao hospital (*hospital associated* – HA-IAB) (p. ex., associada a uma deiscência anastomótica do cólon), e se elas apresentam risco baixo, moderado ou alto para falência clínica, morbidade ou morte. Nas IAB não complicadas, a infecção está dentro de um único órgão, e pode não haver nenhuma perfuração do trato gastrointestinal (GI). As IABs não complicadas quase nunca provocam doenças sérias e não serão mais discutidas aqui, embora uma infecção nosocomial complicada pudesse agravar a situação.[170]

Em contraste, as IAB complicadas se estendem para além do órgão de origem, e na cavidade peritoneal, através de uma víscera perfurada, estimulando, assim, uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) mais intensa. A extensão da infecção depende da contenção local intraperitoneal pelas defesas do hospedeiro. A infecção contida resulta na formação de um abscesso, que é facilitado por corpos estranhos, diminuindo tamanho do inóculo e a sinergia microbiana, criando um ambiente de pH baixo, o que prejudica a função do fagócito e impede o alcance de células imunes e antibióticos. A disseminação descontrolada da infecção leva à peritonite difusa, uma condição caracterizada pela elevada mortalidade, que necessita de laparotomia de urgência.[171]

A maioria das IABs pode ser controlada de forma eficaz, com baixa morbidade associada, através da remoção ou reparo do foco infeccioso, tratamento com antibiótico restrito, específico para o patógeno (se indicado), e a restauração da anatomia se for realizada uma ressecção para o controle definitivo da fonte. No entanto, em casos de IAB complicada, de alto risco ou adquirida em hospitais, a terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro é indicada devido ao elevado risco de serem causadas por patógenos MDR.[172,173] A terapia antimicrobiana inicial inadequada para pacientes com IABs complicadas, de risco elevado, leva a elevadas taxas de falha terapêutica e morte,[174,175] frequentemente causadas pela síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Em casos de sepse grave ou choque séptico após a IAB, denominada *sepse abdominal,* a mortalidade é de aproximadamente 25% a 35%,[176,177] podendo exceder os 70%.[178,179] O tratamento da sepse abdominal é baseado na drenagem física adequada ou ressecção do foco infectado (denominado *controle do foco*), que pode variar de drenagem percutânea à laparotomias em série, e controle do ferimento abdominal aberto nos casos graves.[180]

A mortalidade provocada por HA-IABs é maior do que a por CA-IABs.[181,182] As IABs, associada aos cuidados médicos, não relacionadas a procedimentos cirúrgicos, que surgem em pacientes hospitalizados por razões não relacionadas à patologia abdominal, predizem um pior prognóstico.[183] Nestes casos, o diagnóstico é sempre tardio, devido a um baixo índice de suspeição, pior estado prévio e diminuição do sensório. As IABs associadas aos cuidados com a saúde têm maior probabilidade de envolver patógenos que são resistentes a agentes antimicrobianos de espectro restrito[173] e, portanto, têm maior probabilidade de serem tratadas de forma inadequada quando comparadas com pacientes com CA-IABs, contribuindo para falha terapêutica e uma maior incidência de morbidade e mortalidade.[175]

Uso de antibióticos

Princípios Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos

A farmacocinética (PK) envolve princípios de absorção, distribuição e metabolismo de drogas.[184] As relações dose-resposta são influenciadas pela dose, intervalo entre as doses e a via de administração. As concentrações de droga no plasma e nos tecidos são influenciadas pela absorção, distribuição e eliminação, que, por sua vez, dependem do metabolismo e excreção das drogas. As concentrações séricas das drogas podem estar correlacionadas, dependendo da penetração tecidual, mas as relações entre a concentração local e o efeito das drogas são definidas por princípios farmacodinâmicos (PD) (ver adiante).

Os conceitos básicos da PK incluem a *biodisponibilidade*, o percentual da dose de droga que atinge a circulação sistêmica. A biodisponibilidade é de 100% após a administração intravenosa (IV), mas é afetada pela absorção e tempo de trânsito intestinal, e grau de metabolismo hepático após a administração oral. A *meia-vida* ($t_{1/2}$), o tempo requerido para que a concentração sérica da droga seja reduzida pela metade reflete o *clearence* e o *volume da distribuição* (V_D)[184] e é usada para a estimar e interpretar os dados de concentração da droga. O V_D, uma variável constante, sem significado fisiológico específico, independente do *clearence* ou $t_{1/2}$ de uma droga, é útil para estimar a concentração plasmática atingida por uma droga a partir de uma dose. O V_D varia substancialmente devido à fisiopatologia; um V_D reduzido provoca uma concentração plasmática mais elevada da droga, para uma dose administrada, enquanto a sobrecarga hídrica e a hipoalbuminemia, que diminui ligação às drogas, aumentam o V_D, tornando a dosagem mais complexa.

O *clearence* refere-se ao volume de líquido no qual uma droga é eliminada completamente por unidade de tempo, seja através da distribuição em tecidos, metabolismo ou eliminação. O conhecimento do *clearence* da droga é importante para determinar a dose de droga necessária para manter uma concentração em um estado estacionário (*steady-state concentration*). A eliminação de drogas pode ocorrer através do metabolismo, excreção ou diálise. A maioria das drogas é metabolizada pelo fígado em compostos polares, para eventual excreção renal, que pode ocorrer pela filtração ou transporte ativo ou passivo. O grau de filtração é determinado pelo tamanho e carga molecular e pelo número de nefróns funcionantes. Em geral, se 40% ou mais da droga administrada ou seus metabólitos ativos são eliminados inalterados na urina, a função renal alterada exigirá um ajuste de dosagem.

PD é exclusivo para a terapia antimicrobiana, pois as interações droga-paciente, droga-micróbio, e micróbio-paciente devem ser contabilizadas.[184] Em contraste com a maioria dos tratamentos, a interação-

chave dos antimicrobianos não ocorre com o hospedeiro, e sim com o micróbio. A fisiologia microbiana, tamanho do inóculo, fase de crescimento microbiano, mecanismos de resistência, microambiente (p. ex., pH local), e a resposta do hospedeiro, são fatores importantes a serem considerados. Devido à resistência microbiana, a simples administração de uma droga pode não ser microbicida se a concentração adequada não for atingida.

Os parâmetros de PD do antibiótico, determinados pela análise em laboratório, incluem a concentração inibitória mínima (MIC), a menor concentração da droga capaz de inibir o crescimento bacteriano (a MIC_{90} se refere a 90% da inibição). No entanto, alguns antibióticos podem suprimir o crescimento bacteriano em concentrações subinibitórias (*efeito pós-antibiótico*). Efeito pós-antibiótico considerável pode ser observado com aminoglicosídeos e fluoroquinolonas e com alguns β-lactâmicos (particularmente os carbapenêmicos) contra *S. aureus*. No entanto, o teste da MIC pode não detectar subpopulações bacterianas resistentes dentro do inóculo (p. ex., heterorresistência do *S. aureus*).[185] Além disso, os resultados *in vitro* podem ser irrelevantes se as bactérias forem inibidas apenas por concentrações de droga que não podem ser alcançadas clinicamente.

Estratégias analíticas sofisticadas usam tanto o PK quanto o PD – por exemplo, através da determinação do pico da concentração sérica, relacionado à MIC, a duração do tempo (T) que a concentração plasmática permanece acima do MIC (T > MIC), e a área da concentração plasmática em função do tempo acima da MIC (*area under curve AUC* – área sob a curva). Consequentemente, os aminoglicosídeos têm efeito bactericida dependente da concentração (concentração-dependente)[186] enquanto os β-lactâmicos apresentam eficácia determinada pelo tempo em que a concentração permanece acima da MIC (tempo-dependente).[187] Para os antibióticos β-lactâmicos com t½ vida curta, ele pode ser eficaz administrá-los em infusão contínua.[188,189] Algumas drogas (p. ex., fluoroquinolonas) apresentam ambas as propriedades; efeito bactericida aumenta à medida que a concentração sérica da droga aumenta, até um ponto de saturação, após o qual o efeito se torna independente da concentração.

Profilaxia Antibiótica

Os antibióticos profiláticos são usados mais frequentemente para prevenir infecções de uma incisão cirúrgica. É comprovado que a profilaxia do antibiótico no pré-operatório reduz o risco de ISCs pós-operatórias em muitas circunstâncias. No entanto, apenas a própria incisão é protegida, e somente enquanto está aberta, e, portanto, vulnerável à inoculação. Se não administrada de forma adequada, a profilaxia dos antibióticos é ineficaz e pode ser prejudicial. A antibioticoprofilaxia cirúrgica não previne infecções nosocomiais pós-operatórias, que na verdade ocorrem em taxa elevada após a profilaxia prolongada,[190] selecionando patógenos mais resistentes para quando a infecção se desenvolve.[42]

A antibioticoprofilaxia é indicada para a maioria das cirurgias limpas-contaminadas e contaminadas (ou potencialmente contaminadas). Um exemplo de uma cirurgia limpa-contaminada em que a antibioticoprofilaxia geralmente não é indicada é a colecistectomia laparoscópica eletiva.[191] Uma meta-análise de cinco ensaios clínicos (899 pacientes) não revelou nenhum benefício comparado ao placebo para prevenção de ISC (OR, 0,68; 95% CI, 0,24 a 1,91), surto infeccioso, ou infecção a distância. A antibioticoprofilaxia é indicada para a cirurgia de via biliar de alto risco; o alto risco é conferido pela idade acima dos 70 anos, diabetes melito, ou uma via biliar recentemente manipulada (p. ex., *stent* biliar).

A cirurgia eletiva de cólon é um procedimento limpo- contaminado em que as práticas preparatórias estão em evolução,[192,193] embora a evidência dos benefícios da antibioticoprofilaxia sistêmica seja inquestionável. O preparo do intestino com antibiótico, padronizada nos anos 1970 através da administração oral de solução à base de neomicina ou eritromicina, não absorvível, além da limpeza mecânica, reduziu o risco de ISC para as taxas atuais, de aproximadamente 15%. No entanto, o preparo mecânico do intestino e os antibióticos pré-operatórios orais são cada vez menos utilizados, pois se acredita que não há nenhum benefício adicional além da profilaxia de antibiótico parenteral, e que o risco de deiscência anastomótica e doença associada ao *Clostridium difficile* (Clostridium difficile-*associated disease* – CDAD) pode ser aumentado. As orientações atuais do SCIP para antibioticoprofilaxia em cirurgia eletiva de cólon conferem o mesmo peso à profilaxia oral e parenteral isoladas, ou a combinação de ambas (Tabela 12-2), apesar do fato de duas meta-análises (que fizeram perguntas distintas) estarem em conflito a respeito da eficácia da profilaxia oral para a cirurgia colorretal. Song e Glenny[194] compararam os antibióticos orais isolados com a antibioticoprofilaxia sistêmica (cinco ensaios clínicos), e encontraram uma taxa mais elevada de ISC com a profilaxia oral isolada (OR, 3,34; 95% CI, 1,66 a 6,72). Em

contraste, Lewis[192] realizou uma meta-análise de 13 ensaios clínicos randomizados de profilaxia sistêmica *versus* profilaxia sistêmica combinada com oral, encontrando benefício na abordagem combinada (RR, 0,51; 95% CI, 0,24 a 0,78).

A antibioticoprofilaxia de cirurgia limpa é controversa. Quando um osso é seccionado (p. ex., craniotomia, esternotomia) ou uma prótese é inserida, geralmente a antibioticoprofilaxia é indicada. Algumas controvérsias persistem com a cirurgia limpa de tecidos moles (p. ex., mama, hérnia). A meta-análise de ensaios clínicos randomizados demonstrou benefícios da antibioticoprofilaxia na cirurgia de câncer de mama sem reconstrução imediata,[195,196], porém nenhum deles diminuiu a incidência de ISC na cirurgia de hérnia inguinal,[197,198] mesmo quando uma tela não absorvível é implantada.

A reconstrução arterial com enxerto protético é um exemplo de cirurgia limpa na qual o risco de infecção é alto, principalmente na cirurgia infrainguinal. Em uma meta-análise[199] de 23 ensaios clínicos randomizados, avaliando o uso de antibioticoprofilaxia sistêmica para reconstrução arterial periférica (Tabela 12-6), observou-se que a profilaxia com antibióticos sistêmicos reduziu o risco de ISC em aproximadamente 75%, e a infecção precoce do enxerto em cerca de 69%. Não houve nenhum benefício para a profilaxia por período superior a 24 horas, do uso de enxerto com antibiótico impregnado, ou do banho pré-operatório com um agente antisséptico comparado ao banho convencional.

Tabela 12-6

Meta-análise das Medidas de Prevenção de Infecção após Reconstrução Arterial

INTERVENÇÃO	NÚMERO DE ESTUDOS	TAXA DE PROBABILIDADE	95% IC
Profilaxia antibiótica sistêmica			
Infecção do sítio cirúrgico	10	0,25	0,17-0,38
Profilaxia >24 horas	3	1,28	0,82-1,98
Infecção precoce do enxerto	5	0,31	0,11-0,85
Enxertos de poliéster ligação à rifampicina			
Infecção do enxerto (1 mês)	3	0,63	0,27-1,49
Infecção do enxerto (2 anos)	2	1,05	0,46-2,40
Drenagem da ferida por sucção, virilha			
Infecção do local cirúrgico	2	0,96	0,50-1,86
Banho pré-operatório com antisséptico			
Infecção do sítio cirúrgico	3	0,97	0,70-1,36
Técnica cirúrgica *in situ*			
Infecção do sítio cirúrgico	2	0,48	0,31-0,74

De Stewart A, Eyers PS, Earnshaw JJ: Prevention of infection in arterial reconstruction. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003073, 2006.

Quatro princípios orientam a administração de agentes microbianos para a profilaxia[112]:

1. Segurança
2. Um espectro estrito, adequado para a cobertura de patógenos relevantes
3. Pouca ou nenhuma confiança no agente para tratamento de infecção (devido à possível indução de resistência ao uso excessivo)
4. A administração dentro de uma hora antes da cirurgia e por um período curto após a cirurgia (não excedente a 24 horas, 48 horas para cirurgias cardíacas, e idealmente, em dose única)

De acordo com estes princípios, as quinolonas ou carbapenêmicos são agentes indesejáveis para a profilaxia cirúrgica, embora a profilaxia com ertapenem e quinolonas tenha sido endossada pelo SCIP para a profilaxia de cirurgia de cólon (e o segundo associado a metronidazol para pacientes alérgicos à penicilina; Tabela-12-2).

A maioria das ISC são provocadas por cocos Gram-positivos, portanto a profilaxia deve ser direcionada

primeiramente contra os estafilococos para cirurgias limpas, e para alto risco, limpas-contaminadas, cirurgias biliares eletivas e gástricas. Uma cefalosporina de primeira geração é preferida em quase todas as circunstâncias (Tabela 12-7), com a clindamicina usada para pacientes alérgicos à penicilina.[112] Se a cobertura de Gram-negativos ou anaeróbicos for necessária, uma cefalosporina de segunda geração ou a combinação de um agente de primeira geração mais o metronidazol são os primeiros regimes escolhidos pela maioria dos especialistas. A profilaxia com vancomicina é geralmente adequada somente em instituições em que a incidência de infecções por MRSA for alta (>20% de todas as ISC serem causadas por MRSA).

Tabela 12-7

Profilaxia Apropriada com Cefalosporina para Tipos Selecionados de Cirurgia

PROCEDIMENTO	PROFILAXIA ALTERNATIVA NA ALERGIA GRAVE À PENICILINA
Cefalosporina de Primeira Geração	
Cardiovascular e torácico	
Esternotomia mediana	Clindamicina (para todos os casos cardiovasculares e torácicos, exceto amputação)
Inserção de marca-passo	
Reconstrução vascular envolvendo a aorta abdominal, inserção de prótese ou incisão da virilha (exceto endarterectomia de carótida, que não exige profilaxia)	
Desfibrilador implantável	
Ressecção pulmonar	
Amputação do membro inferior	Gentamicina e metronidazol
Geral	
Colecistectomia (somente alto risco)	Gentamicina
Gastrectomia (somente alto risco; úlcera duodenal crônica não complicada)	Gentamicina e metronidazol
Hepatobiliar	Gentamicina e metronidazol
Desbridamento principal da ferida traumática	Gentamicina
Geniturinário (ampicilina associada à gentamicina é uma alternativa razoável)	Ciprofloxacina
Ginecológico	
Cesariana (STAT)	Metronidazol ou doxiciclina, após o clampeamento do cordão
Histerectomia (cefoxitina é uma alternativa razoável)	Doxiciclina
Cabeça e pescoço, cavidade oral	
Grandes procedimentos entrando em cavidade oral ou na faringe	Gentamicina e clindamicina ou metronidazol
Neurocirurgia	
Craniotomia	Clindamicina, vancomicina
Ortopédico	
Artroplastia total articular	Vancomicina†
Redução aberta da fratura fechada	Vancomicina†
Cefalosporina de Segunda Geração‡	
Apendicectomia	Metronidazol associado à gentamicina
Cirurgia do cólon§	
Cirurgia de trauma abdominal penetrante	

STAT, Emergência.

*Deve ser administrada como dose única, IV, antes da cirurgia. Considerar uma dose adicional caso a cirurgia se prolongue por mais de 3-4 h.

†A profilaxia primária com vancomicina (*i.e.*, para o paciente não alérgico à penicilina) deve ser apropriada para substituição da válvula cardíaca, colocação de uma prótese vascular periférica não tecidual, ou colocação de prótese articular total nas instituições em que ocorreu uma alta taxa de infecções por MRSA ou MRSE. A definição precisa da taxa alta é discutida. Uma dose única administrada imediatamente antes da cirurgia é suficiente, a menos que o procedimento dure mais de 6 h, caso em que a dose deve ser repetida. A profilaxia deve ser interrompida após um máximo de duas doses, mas pode ser continuada por até 48h.

‡Uma dose intraoperatória deve ser administrada caso a cefoxitina seja usada e a duração da cirurgia exceda 3-4h, em função da meia-vida curta da droga. Uma dose pós-operatória não é necessária, mas é aceitável por até 24h.

§O benefício, além daquele proporcionado pelo preparo intestinal com limpeza mecânica, neomicina oral e eritromicina, é discutível.

O tempo ideal para administrar a antibioticoprofilaxia parenteral é dentro de uma hora antes da incisão.[200] Antibióticos administrados antes desse tempo são ineficazes, assim como os agentes administrados após a incisão ter sido fechada. Uma auditoria em 2001, de práticas de prescrição nos

Estados Unidos, indicou que apenas 56% dos pacientes que usaram antibióticos receberam dentro de uma hora antes da incisão na pele; pontualidade foi documentada em apenas 76% dos casos, em uma auditoria em 2005, em hospitais do Department of Veterans Affairs.[201] A falta de adequação mais frequente na dose de antibioticoterapia profilática é a administração de a droga acontecer muito precocemente; mudanças nos processos institucionais para a administração da droga ocorrer na sala de operação podem melhorar o cumprimento das boas práticas. Antibióticos com meia-vida curta ($t_{1/2}$ < 2 horas; p. ex., cefazolina ou cefoxitina) devem ser readministrados a cada três ou quatro horas durante a cirurgia, caso a cirurgia seja prolongada ou com sangramentos volumosos.[202] Embora o SCIP especifique um limite de 24 horas para a profilaxia, a com dose única (com readministração intraoperatória, se for necessário) é equivalente a múltiplas doses para a prevenção de ISC.[203] Infelizmente, a antibioticoprofilaxia prolongada é frequente, e potencialmente prejudicial. A profilaxia prolongada aumenta o risco de infecções nosocomiais não relacionadas ao local cirúrgico e da emergência de patógenos MDR. A pneumonia e as infecções relacionadas a cateteres vasculares têm sido associadas ao uso antibioticoprofilaxia prolongada,[204,205] como é o caso da emergência de ISC provocada por MRSA.[42]

As evidências mostram que apenas 40% dos pacientes que recebem profilaxia com antibiótico o fazem por menos de 24 horas.[111] Como um resultado da isquemia provocada pela hemóstase cirúrgica, a penetração do antibiótico na incisão imediatamente após a cirurgia é questionável, até que uma nova vascularização ocorra. Os antibióticos não devem ser administrados para cobrir drenos internos ou cateteres, em fluidos de irrigação, ou como substitutos para técnicas cirúrgicas ruins.

Princípios da Terapia Antibiótica

A terapia antimicrobiana é a base do tratamento das infecções, mas o uso excessivo disseminado e a utilização inadequada de antibióticos levou a um aumento alarmante de patógenos MDR. Novos agentes podem permitir cursos mais curtos de terapia e profilaxia, o que auxilia na redução de custos e controle da flora microbiana. A terapia eficaz, sem toxicidade, requer uma busca cuidadosa e eficiente pela fonte de infecção, e a compreensão dos princípios de PK (ver anteriormente).

Avaliação de uma Possível Infecção

Na ausência de febre, qualquer quadro de hipotensão, taquicardia, taquipneia, confusão, rigidez, lesões cutâneas, manifestações respiratórias, oligúria, acidose láctica, leucocitose, leucopenia, presença de neutrófilos imaturos circulantes (p. ex., bastões >10%), ou trombocitopenia pode indicar uma propedêutica voltada para investigação de um provável quadro infeccioso, e iniciar terapia empírica imediatamente. Embora a manifestação inicial possa ser o desenvolvimento de disfunção orgânica, em alguns casos um novo episódio de elevação da temperatura é o disparo para se iniciar uma avaliação de um provável quadro infeccioso (propedêutica da febre). No entanto, alguns pacientes infectados não se tornam febris e podem até mesmo ficar hipotérmicos. Os pacientes hipotérmicos, ou eutérmicos, podem ter infecções severas. Estes incluem os pacientes idosos, aqueles com feridas abdominais abertas, ou com hepatopatia terminal, ou com insuficiência renal crônica, e pacientes que fazem uso de drogas anti-inflamatórias ou antipiréticas. Além disso, a febre, principalmente no período pós-operatório, pode ter uma razão não infecciosa; portanto, a febre não está relacionada à infecção (Quadro 12-8).[206]

Quadro 12-8 Causas Diversas de Febre Relacionadas aos Estados não Infecciosos

- Colecistite acalculosa
- Infarto agudo do miocárdio
- Síndrome do desconforto respiratório agudo (fase fibroproliferativa)
- Insuficiência adrenal
- Síndrome da liberação de citocinas
- Embolia gordurosa
- Gota
- Hematoma
- Ossificação heterotópica
- Síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS)

Infarto de qualquer tecido
Hemorragia intracraniana (trauma ou causa vascular)
Infarto do miocárdio
Pancreatite
Pericardite
Infarto pulmonar
Acidente vascular cerebral
Crise tireotóxica
Transfusão sanguínea ou de hemoderivados
Rejeição do transplante
Síndrome de lise tumoral
Doença tromboembólica venosa
Síndromes de abstinência (p. ex., drogas, álcool)

A definição de febre é arbitrária, e depende de como e quando a temperatura foi medida. Além da biologia do hospedeiro, uma variedade de fatores ambientais em uma UTI também podem alterar a temperatura corporal, tais como determinados colchões, iluminação, aquecimento ou ar-condicionado, irrigação peritoneal, terapia renal substitutiva. [207] Os mecanismos termorregulatórios podem ser bloqueados por drogas ou por lesão no sistema nervoso central. Assim, frequentemente é difícil determinar se uma temperatura anormal é um reflexo de um processo fisiológico, drogas, ou influência ambiental. Além disso, nos pacientes cirúrgicos, deve ser considerada a possibilidade substancial (≈50%) de que a febre tenha uma causa de origem não infecciosa.[206]

Muitas UTIs consideram qualquer paciente com uma temperatura central de 38,3° C ou superior (≥101° F) como febril e justificam a avaliação de uma possível infecção. No entanto, um limite inferior pode ser adotado para pacientes imunocomprometidos. Os testes laboratoriais ou estudos de imagens devem ser realizados somente após uma avaliação clínica (história e exame físico) que indica se há a possibilidade da presença de infecção. A febre é comum durante as primeiras 72 horas após a cirurgia e geralmente tem origem não infecciosa.[207] A lesão por compressão muscular (trauma direto ou como resultado da síndrome compartimental) e o tétano são duas complicações raras de ferimentos traumáticos, que podem provocar febre. Outras causas não infecciosas potencialmente graves da febre pós-operatória incluem trombose venosa profunda, isquemia dos tecidos ou necrose, embolia pulmonar, insuficiência adrenal, febre induzida por drogas, hipertermia maligna induzida por anestesia, e rejeição aguda de aloenxertos. Entretanto, 96 horas após a cirurgia, a febre tem maior probabilidade de representar uma infecção.

A febre em decorrência do uso de drogas decididamente não é comum em pacientes cirúrgicos e deve ser considerara como um diagnóstico de exclusão. Algumas drogas provocam febre produzindo inflamação no local da infusão (p. ex., flebite, acessos estéreis, reação em tecidos e partes moles), tais como a anfotericina B, eritromicina e o cloreto de potássio. Algumas drogas também podem estimular a produção de calor (p. ex., tiroxina), limitar a dissipação de calor (p. ex., atropina, epinefrina), ou a alteração da termorregulação (p. ex., tranquilizantes à base de butirofenona, fenotiazina, anti-histamínicos, e antiparkinsonianos). A febre decorrente de drogas nas UTIs cirúrgicas é atribuída com maior frequência aos agentes antimicrobianos (p. ex., vancomicina, β-lactâmicos), e anticonvulsivantes (principalmente a fenitoína). A hipertermia maligna e a síndrome neuroléptica maligna merecem consideração quando a febre está especialmente alta, porque os resultados podem ser devastadores se estas não forem tratadas.[208] A hipertermia maligna pode ser retardada por no máximo 24 horas, principalmente se o paciente estiver sob efeitos de corticosteroides. A hipertermia maligna é uma resposta determinada geneticamente, mediada por uma desregulação do fluxo de cálcio citoplasmático no músculo esquelético, resultando na concentração muscular intensa, e aumentando a concentração de creatinina fosfoquinase (CPK). Ela pode ser provocada pela succinilcolina e pelo anestésico inalatório. A síndrome neuroléptica maligna é discretamente mais comum e mais frequentemente identificada nas UTIs do que na hipertermia maligna. Ela tem sido associada às fenotiazinas, tioxantinas, e butirofenonas e também se manifesta como rigidez muscular, febre e aumento da concentração CPK. Entretanto, ao contrário da hipertermia maligna, o início da contração muscular é central, a síndrome é frequentemente menos intensa e a mortalidade é menor.

As síndromes de abstinência de drogas podem estar associadas à febre, taquicardia, diaforese e hiper-reflexia, incluindo aquelas provocadas por álcool, opiáceos, barbitúricos e benzodiazepínicos. É importante reconhecer que o histórico do uso destas drogas pode não estar disponível quando o paciente é

admitido na UTI. A retirada e a febre relacionada podem, portanto, ocorrer horas ou dias após a admissão.

A febre pode estar relacionada a um hematoma ou ISC. A infecção do sítio cirúrgico é rara nos primeiros dias após a operação, exceto para as infecções por estreptococos do grupo A e para as infecções por *Clostridium* spp., que podem se desenvolver dentro de horas a um a três dias após a cirurgia. Estas causas devem ser suspeitadas baseadas na inspeção da incisão. Portanto, é obrigatório remover o curativo cirúrgico para verificar a incisão como parte de qualquer avaliação de febre. No entanto, se uma incisão for aberta e colhido material para identificação microbiológica, deve-se fazer uma coleta de material profunda; colher um *swab* superficial de uma ferida aberta ou coletando o material proveniente de drenos (se houver) para a cultura é inútil, pois a probabilidade de colonização é alta.

Uma radiografia de tórax é opcional para a avaliação da febre no pós-operatório, a menos que tenha um uso prolongado de ventilação mecânica, frequência respiratória aumentada, ausculta pulmonar alterada, alteração dos níveis dos gases sanguíneos, ou aumento das secreções pulmonares, que sugiram um elevado rendimento. O clínico deve estar alerta sobre a possibilidade de o paciente ter aspirado durante o período perioperatório, ou evento incomum, que o paciente estivesse incubando uma pneumonia comunitária antes de realizar a cirurgia, provocada, por exemplo, por pneumococo ou influenza A. A análise ou cultura da urina não é obrigatória para avaliar a febre durante os três dias do pós-operatório, a menos que haja algum motivo, direcionado pela história ou exame físico, que faça suspeitar de ITU. Após um trauma, a ITU é comum apenas depois de lesão no trato urinário.

Hemoculturas

As hemoculturas devem ser obtidas de pacientes com um novo episódio de febre, quando a avaliação clínica não sugere fortemente uma causa não infecciosa. O local da venopunção deve ser limpo com gluconato de clorexidina 2% em 70% de álcool isopropílico ou 1% a 2% de tintura de iodo. O iodo povidine (10%), embora aceitável, não é bactericida até que esteja seco; algumas hemoculturas falsamente positivas podem ser causadas pela precocidade de amostras, antes da secagem.[209] Uma hemocultura é definida como uma amostra sanguínea de 20 a 30 mL, retirada de uma única vez, de um único local, independente de quantos recipientes foram enchidos para o processamento; o inóculo mínimo para uma cultura de sangue em adultos deve ser de 10 mL/recipiente. A sensibilidade da hemocultura para a detecção de bacteremia ou fungemia está relacionada a muitos fatores, sendo os mais importantes o volume de sangue retirado (volume-dependente) e a coleta ser realizada antes do início da terapia com antimicrobianos.[210]

Evidências sugeriram que o rendimento das hemoculturas é otimizado quando três amostras, com volume adequado (20 a 30 mL cada) são obtidas.[210] Cada hemocultura deve ser idealmente retirada através de venopunção separada ou através de um dispositivo intravascular separado, mas não através de múltiplas portas do mesmo cateter intravascular. Não há nenhuma evidência que o rendimento das hemoculturas obtidas através de artéria ou veia seja diferente. A coleta de dois a três hemoculturas, com o volume apropriado de locais distintos, no início do quadro febril, é a forma mais eficaz de discernir se um organismo encontrado na hemocultura representa um verdadeiro patógeno (quando múltiplas culturas são frequentemente positivas), um contaminante (geralmente apenas uma das hemoculturas é positiva, para um organismo comumente encontrado na pele, e a correlação com o quadro clínico não sugere infecção), ou a bacteremia ou fungemia de um cateter infectado (uma amostra obtida a partir do cateter fonte é positiva, e geralmente a ponta do cateter também é positiva, enquanto as outras culturas não).[211]

Antibioticoterapia Empírica

A antibioticoterapia empírica deve ser administrada criteriosamente. A terapia antibiótica utilizada de maneira indevida pode resultar em subtratamento da infecção estabelecida ou terapia desnecessária, quando o paciente tem apenas uma inflamação ou colonização bacteriana; ambos podem ser prejudiciais. O tratamento inadequado (p. ex., com atraso no início,[212,213] terapia mal direcionada contra patógenos comuns, falha ao tratar patógenos MDR) leva indubitavelmente a um aumento da mortalidade.[141,214,215]

As estratégias foram estabelecidas para otimizar a administração de antibióticos, incluindo estabelecimento de padrões de prescrição médica, o suporte informatizado das decisões, a administração através de protocolos, e programas e formulários de restrição de uso. Estas são consideradas sob o âmbito geral da administração de antibióticos.[216] Devido ao aumento da prevalência de patógenos MDR, é crucial que a terapia empírica inicial com antibióticos seja direcionada de forma adequada, administrados

em uma dose suficiente para assegurar a morte das bactérias, diminuindo o espectro de cobertura o mais rápido possível (desescalonamento)[217], com base nos dados microbiológicos e na resposta clínica, e manter apenas o tempo necessário.[218] A prescrição do antibiótico de maneira adequada não apenas otimiza o cuidado com o paciente, como também apoia as práticas de controle de infecção e preserva a ecologia microbiana.

Escolha do Antibiótico

A escolha do antibiótico é baseada em diversos fatores interligados (Quadro 12-9). Primordial é que o antibiótico escolhido tenha atividade contra patógenos identificados ou prováveis (para a terapia empírica), presumindo que os organismos infectantes e os colonizadores podem ser distinguidos, e uma cobertura com espectro restrito é sempre desejada. A estimativa dos patógenos prováveis depende do processo da doença considerada como responsável pela infecção, se a infecção é comunitária ou hospitalar, e se estão presentes organismos MDR, ou tem a probabilidade de estar. O conhecimento dos padrões de resistência antimicrobiana local é essencial, até mesmo o conhecimento do padrão de resistência específico de cada unidade dentro do hospital. As características inerentes ao paciente que são importantes incluem idade, debilidade, imunossupressão, função orgânica intrínseca, alergia anterior ou outra reação adversa e terapia antibiótica prévia. Os fatores institucionais de importância incluem as orientações que poderiam especificar alguma terapia em particular, a disponibilidade de formulários de agentes específicos, surtos de infecções provocados por patógenos MDR, e programas de controle de antibióticos.

Quadro 12-9 Fatores que Influenciam a Escolha dos Antibióticos

Atividade contra os patógenos conhecidos/suspeitos
Doença acreditada como sendo a responsável
Distinção entre infecção e colonização
Cobertura de espectro estreito mais desejável
Padrões de resistência antimicrobiana
Fatores específicos do paciente
- Gravidade da enfermidade (?)
- Idade (?)
- Imunossupressão
- Disfunção orgânica
- Alergia

Diretrizes/restrições institucionais

Uma série de antimicrobianos está disponibilizada para a terapia (Quadro 12-10).[219] Os agentes podem ser escolhidos com base no espectro, seja amplo ou direcionado (p. ex., antipseudomonas, antianaeróbicos), além dos fatores observados. Se um patógeno suspeito for um Gram-positivo nosocomial (p. ex., infecção da ferida, ISC, IPCS-CVC, HAP, PAVM) ou endêmico para MRSA, terapia com vancomicina empírica (ou linezolida) é apropriada. Alguns autores recomendam a terapia dupla para infecções graves por *Pseudomonas* (uma droga β-lactâmica com ação antipseudomas associada a um aminoglicosídeo), mas a evidência da eficácia é controversa.[220-222] A terapia combinada de um patógeno específico (p. ex., cobertura dupla de *Pseudomonas*) pode, na verdade, piorar os resultados. Uma meta-análise de monoterapia com β-lactâmicos *versus* aminoglicosídeos associados à β-lactâmicos em pacientes imunocompetentes com sepse (64 ensaios clínicos, 7.586 pacientes) não encontrou nenhuma diferença na mortalidade (RR, 0,90; 95% CI, 0,77 a 1,06) nem no desenvolvimento de resistência.[221] De fato, a falha clínica foi mais comum com a terapia combinada, como também a presença de lesão renal aguda. No entanto, é importante a terapia empírica de qualquer infecção que possa ser causada por um organismo Gram-positivo ou Gram-negativo (p. ex., HAP-PAVM, HA-IAB), incluir agentes com atividades contra todos os prováveis patógenos.[47,223]

Quadro 12-10 Agentes Antibacterianos para Uso Empírico

Antipseudomonas

Piperacilina-tazobactam
- Cefepima, ceftazidima
- Imipenem-cilastatina, meropenem, doripenem
- Ciprofloxacina, levofloxacina (dependendo dos padrões de suscetibilidade locais)
- Aminoglicosídeos
- Polimixinas (polimixina B, colistina [polimixina E])

Espectro direcionado

Gram-positivo

Glicopeptídeo (p. ex., vancomicina, telavancina)
- Lipopeptídeo (p. ex., daptomicina; não para pneumonia conhecida ou suspeita)
- Oxazolidinona (p. ex., linezolida)

Gram-negativo

Cefalosporina de terceira geração (não ceftriaxona)
- Monobactâmicos
- Polimixinas (polimixina B, colistina [polimixina E])

Antianaeróbico

Metronidazol

Espectro Amplo

Piperacilina-tazobactam
- Fluoroquinolonas (dependendo do local dos padrões de suscetibilidade)
- Tigeciclina (acrescido de agente antipseudomonas)

Antianaeróbico

Metronidazol
- Carbapenemas
- Combinação de β-lactâmicos com inibidores de β-lactamase
- Tigeciclina

Anti-MRSA

Ceftarolina
- Daptomicina (não para uso contra pneumonia)
- Minociclina (somente oral)
- Linezolida
- Telavancina
- Tigeciclina (não na gravidez nem para crianças menores de 8 anos de idade)
- Vancomicina

Duração da Terapia

O momento da interrupção da antibioticoterapia ainda é indefinido, em parte, porque dados de qualidade sobre o assunto são escassos. Se as culturas forem negativas, a terapia antibioticoterapia geralmente deve ser interrompida não após 48-72 horas. O uso desnecessário de antibióticos aumenta o risco de infecção por germes MDR, portanto a terapia prolongada com culturas negativas é geralmente injustificada. A morbidade da terapia com antibióticos também inclui reações alérgicas, desenvolvimento de superinfecções nosocomiais, (p. ex., fúngicas, enterocócica, e infecções relacionadas ao *C. difficile*), toxicidade, rendimento reduzido das culturas subsequentes, e deficiência de vitamina K com coagulopatia ou acentuação do efeito da varfarina.

Se a infecção for evidente, a continuidade do tratamento é feita conforme indicação clínica. Algumas infecções podem ser tratadas por cinco dias ou menos. Todas as decisões para iniciar o tratamento com

antibióticos devem ser acompanhadas por uma decisão prévia em relação à duração da terapia. Uma razão para continuar a terapia além do ponto final predeterminado deve ser convincente. A morte bacteriana é rápida em resposta aos agentes eficazes, mas a resposta do hospedeiro pode não diminuir imediatamente. Portanto, a resposta clínica do paciente não deve ser o único determinante. Se um paciente ainda tem SIRS no momento predeterminado para terminar a antibioticoterapia, é mais útil interromper a terapia e reavaliar se há uma infecção persistente ou nova, patógenos MDR, e causas não infecciosas de SIRS, do que apenas estender a terapia.

Considerações específicas sobre doenças, patógenos e antibióticos

Pneumonia

Após o início da terapia por suspeita de PAVM, as culturas do trato respiratório inferior podem não revelar crescimento, ou crescimento abaixo do limite predeterminando, crescimento substancial de um patógeno suscetível (acima do limiar), ou crescimento de um patógeno MDR. Sob o primeiro cenário, a terapia antimicrobiana pode ser descontinuada se o paciente não tiver apresentado piora clínica.[224] Sob o segundo cenário, a terapia é desescalonada para um[225] antimicrobiano ativo contra o patógeno identificado, de espectro mais restrito que o inicial. No terceiro cenário, o agente inicial de amplo espectro, ativo contra o patógeno, é continuado, ou a terapia é escalonada ampliando a cobertura para o patógeno MDR.

Uma vez que a terapia específica para um determinado patógeno tenha sido iniciada, sua duração deve ser determinada, com o objetivo de se evitar administração prolongada de maneira desnecessária. A resolução de parâmetros clínicos e radiográficos tipicamente atrasa a erradicação de infecção.[47] Dennesen *et al*.[226] observaram uma resposta clínica à terapia (p. ex., normalização da temperatura, contagem de leucócitos, saturação do oxigênio e diminuição da contagem bacteriana no escarro) dentro de seis dias de terapia de PAVM. Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, avaliando 401 pacientes (PAVM comprovada por broncoscopia e microbiologia quantitativa)[227] demonstrou-se que um curso de oito dias (comparado com 15 dias) da terapia antimicrobiana iniciado de maneira adequada, é eficiente, contanto que o paciente esteja estável e o patógeno não seja um Gram-negativo não fermentador. Em pacientes selecionados (p. ex., aqueles com pouca probabilidade de terem PAVM, baseando-se em um CPIS $\leq$ 6), um curso de três dias de antibioticoterapia pode ser suficiente.[228]

Aqueles que não respondem à terapia para PAVM representam um dilema.[47] Terapia inadequada, diagnóstico errado, ou uma complicação relacionada à pneumonia (p. ex., empiema, abscesso pulmonar) devem ser considerados. A avaliação deve ser repetida, incluindo culturas quantitativas de escarro, usando diagnóstico quantitativo um log abaixo do limiar, dada à recente exposição ao antibiótico. A antibioticoterapia empírica, com amplo espectro de cobertura, deve ser reinstituída até que novos dados sejam disponibilizados.

Acesso Venoso Central – Infecção de Corrente Sanguínea Associada

Os patógenos de IPCS-CVC são predominantemente cocos Gram-positivos, mais comumente *S. epidermidis* resistentes à meticilina (MRSE), MRSA, e enterococos. Infelizmente, o MRSE é causa mais comum de IPCS-CVC e de hemoculturas falsamente positivas devido à contaminação durante o processo de coleta. A maioria dos autores considera o isolamento do MRSE em uma única amostra de hemocultura como um contaminante, e não como uma ameaça, principalmente se o paciente não tiver nenhum material protético interno que possa se tornar infectado secundariamente (p. ex., prótese articular, válvula cardíaca). Os patógenos Gram-negativos são menos comuns, mas raramente são contaminantes. As IPCS-CVC são menos comuns em pacientes cirúrgicos do que em pacientes clínicos, mas devem ser tratadas empiricamente em pacientes criticamente enfermos que estão em risco.

O tratamento é feito através de remoção de cateter (para cateteres venosos centrais periféricos ou percutâneos) e antibioticoterapia parenteral, pelo menos inicialmente.[3,229] Não está claro se uma cultura positiva requer tratamento além da remoção do cateter, sem sinais locais de infecção ou uma hemocultura verdadeiramente positiva. As infecções na corrente sanguínea causadas pelo *S. aureus* requerem, provavelmente, pelo menos duas semanas de antibioticoterapia, independente da causa, embora alguns

argumentem por um curso mais prolongado (quatro a seis semanas) devido ao risco de infecção metastática (p. ex., pneumonia, endocardite). A vancomicina ou linezolida devem ser os antibióticos de escolha para tratamento de IPCS-CVC por MRSA (ou para a MRSE quando o tratamento for indicado), ou a daptomicina como uma alternativa. A terapia para IPCS-CVC por enterococo ou Gram-negativos é ditada pela suscetibilidade bacteriana, sem nenhum consenso claro sobre a duração da terapia. Além da remoção do cateter, o tratamento da IPCS-CVC por fungos é controverso; alguns recomendam pelo menos duas semanas de terapia antifúngica sistêmica. Fungos multirresistentes são menos comuns em pacientes cirúrgicos, exceto em receptores de transplantes de órgãos sólidos, onde a terapia empírica inicial é feita com uma equinocandina, frequentemente desescalonada para fluconazol após o resultado da suscetibilidade ser conhecido.[229a]

Infecção Intra-abdominal

Apenas aproximadamente 15% dos pacientes com peritonite secundária são doentes graves o suficiente para necessitarem de cuidados em unidades de terapia intensiva (UTI). A peritonite secundária grave pode ocorrer após uma lesão intestinal penetrante que não seja reconhecida ou tratada prontamente (>12-horas de atraso). Outras causas incluem a deiscência de uma anastomose intestinal com extravasamento ou desenvolvimento de um abscesso intra-abdominal. Uma peritonite secundária é polimicrobiana, com bacilos anaeróbicos Gram-negativos (p. ex., *B. fragilis*) predominantemente *E. coli* e *Klebsiella* spp., comumente isolados das infecções de origem comunitária. Diversos esquemas de antibióticos de um espectro adequado podem ser prescritos.[223] Enterococo, *Pseudomonas,* e outras bactérias podem ser isoladas, mas não requerem terapia específica se o paciente for saudável (p. ex., não imunocomprometido) e estiver respondendo à terapia prescrita.

Quando a IAB é de origem hospitalar (HA-IAB), é uma complicação da doença ou da terapia, a flora tem maior probabilidade de refletir patógenos MDR[173,175] e os desfechos são piores caso a terapia empírica não seja apropriada. Por exemplo, os enterococos, *Enterobacter* e *Pseudomonas* são prevalentes, enquanto *E. coli* e *Klebsiella* são menos comuns.[230] A antibioticoterapia deve ser prescrita de forma adequada e o controle do foco através de drenagem cirúrgica. A falha de dois procedimentos para controle de focos intra-abdominais persistentes é chamada de *peritonite terciária*. A peritonite terciária também é caracterizada pela falha completa das defesas intra-abdominais do hospedeiro.[231] Há um debate em relação a peritonite, se é uma infecção realmente invasiva, ou se é uma colonização peritoneal com as defesas locais do hospedeiro incompetentes, sendo portanto a indicação de antibioticoterapia controversa. Os micro-organismos isolados na peritonite terciária são oportunistas antivirulentos, tais como o MRSE, enterococos, *Pseudomonas* e *C. albicans,* que suportam a hipótese de incompetência das defesas do hospedeiro. Alguns autores recomendam o controle com técnica de abdome aberto, para que a limpeza peritoneal possa ser feita manualmente (à beira do leito, em alguns casos), sob sedação ou anestesia, até a recuperação das defesas locais do hospedeiro. Talvez não haja nenhum tratamento alternativo para a técnica de manter aberto o abdome caso a infecção se estenda, envolvendo a parede abdominal, e o desbridamento extenso é necessário.

Doenças Associadas ao *Clostridium difficile*

As doenças associadas ao *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile associated disease – CDAD)*, ou infecção por *C. Difficile* (*Clostridium difficile infection – CDI*) se desenvolvem porque a terapia com antibióticos interfere no balanço da flora colônica, permitindo que supercrescimento do *C. difficile,* que está presente em 3% dos hospedeiros normais. Qualquer antibiótico pode induzir esta pressão de seleção, mesmo quando administrado de forma apropriada como profilaxia cirúrgica, embora a clindamicina, cefalosporinas de terceira geração e as fluoroquinolonas tenham uma predileção.[232] Paradoxalmente, mesmo os antibióticos usados para tratar a CDAD (p. ex., metronidazol) foram associados à CDAD. A restrição da prescrição de cefalosporinas e fluoroquinolonas pode reduzir a taxa de infecções.[233]

A CDAD é inquestionavelmente uma infecção nosocomial. Os esporos persistem em superfícies inanimadas por períodos prolongados, e podem ser transmitidos de pacientes para pacientes, através de equipamentos contaminados (p. ex., comadres, termômetros retais), ou por profissionais de saúde. A desinfecção da mão com álcool gel não é efetiva contra os esporos de *C. difficile*, portanto lavar as mãos com água e sabão é necessário ao cuidar de pacientes infectados, ou difusamente durante os surtos.

O espectro clínico da CDAD é amplo, variando desde assintomático (8% dos pacientes acometidos não

têm diarreia) a pancolite transmural com perfuração e sepse severa ou choque séptico, colocando a vida do paciente em risco. O paciente típico terá febre, distensão abdominal com ou sem maciez, diarreia copiosa e leucocitose. A hemorragia colônica é rara, e, se observada, outro diagnóstico deve ser prontamente considerado.

O tratamento de casos moderados consiste na retirada dos antibióticos supostamente causadores; terapia oral é frequentemente prescrita, mas pode não ser necessária. Casos mais graves podem requerer metronidazol, por via parenteral ou oral, ou vancomicina enteral (por sonda esofágica ou enema, se o íleo impede a terapia oral); a vancomicina parenteral é ineficaz. O novo macrolídeo oral, a fidaxomicina não é inferior à vancomicina e pode reduzir o risco de doença reincidente, um importante problema clínico.[234] Alguns pacientes com doença grave ou fulminante podem requerer uma colectomia, geralmente uma colectomia abdominal total.[235] A prevalência de doença grave aumentou nitidamente com o surgimento de uma nova cepa de *C. difficile.* A nova cepa sofreu a mutação de um gene que suprime a produção de toxinas, de modo que mais toxinas sejam produzidas, resultando em quadros clínicos mais severos.[236] A maioria destes pacientes necessitarão de cirurgia, mas ainda precisa ser determinado se, ou como, a terapia com antibióticos deve ser modificada para combater esta perigosa bactéria.

Infecções Complicadas de Pele e de Partes Moles

As infecções de pele e partes moles complicadas (IPPM) envolvem tecidos mais profundos, ou requerem grandes intervenções cirúrgicas. A infecção na presença de comorbidades médicas, principalmente na doença renal crônica, diabetes melito, ou doença arterial periférica, também define uma IPPM complicada. Exemplos incluem grandes abscessos, infecções em espaços profundos, infecções no pé diabético, algumas ISCs pós-operatórias (aquelas com sinais sistêmicos de infecção), úlceras de decúbito infectadas, e infecções de partes moles necrosantes. Nos ensaios clínicos randomizados, resultados são comparáveis à terapia com antibióticos para as IPPM complicadas (exceto para as infecções necrosantes, que são geralmente [≈80%] polimicrobianas), e são alcançados por agentes que tratam apenas cocos Gram-positivos (p. ex., vancomicina, linezolida, daptomicina, telavancina). Devido à heterogeneidade destas infecções, o leitor é chamado a receber orientações de tratamento abrangente para o controle da IPPM complicadas (Quadro 12-11).[237]

Quadro 12-11 Recomendações de *Guidelines* para Tratamento de Infecções Complicadas de Pele e Partes Moles

Celulite não Necrosante

O agente causador mais frequente é o *Streptococcus pyogenes;* outros agentes incluem o *Haemophilus influenzae* e o pneumococo.

A penicilina parenteral é o tratamento de escolha; falhas no tratamento podem ocorrer na doença grave.

Os agentes inibidores da síntese proteica sozinhos ou em combinação com os agentes que atuam na parede celular devem ser administrados nos casos graves, mas a resistência aos macrolídeos é crescente.

Outros regimes podem incluir penicilinas antiestafilocócicas, cefazolina, ceftarolina e ceftriaxona.

Infecções Complicadas da Pele e de Partes Moles

Evolve uma grande variedade de patógenos; frequentemente polimicrobiano.

O *S. aureus* é o isolado mais comum; MRSA adquirida pela comunidade (CA-MRSA) vem se tornando cada vez mais comum.

Os abscessos simples podem responder apenas à incisão e drenagem.

Os abscessos complexos e abscessos com celulite exigem antibióticos adjuvantes.

A terapia antibiótica empírica deve ser direcionada para os patógenos mais prováveis, incluindo o CA-MRSA na maioria dos casos.

As infecções polimicrobianas suspeitas devem ser tratadas com cobertura de patógenos Gram-negativos entéricos e patógenos anaeróbicos.

Infecções Necrosantes de Partes Moles

Atrasos no diagnóstico aumentam a morbidade e a mortalidade.

A presença de gás em partes moles é específica para as infecções necrosantes, mas insensíveis.

TC e ressonância magnética (RM) melhoram a detecção de gás no tecido mole, contudo os achados radiográficos de líquido tecidual e do edema não são sensíveis, nem específicos.

As características clínicas das IPPM necrosantes são:

- Dor desproporcional aos achados do exame físico
- Edema tenso
- Bolhas
- Equimose cutânea, necrose
- Anestesia cutânea
- Toxicidade sistêmica
- Progressão independente da terapia antibiótica

Valores laboratoriais preditivos:

- Com contagem de leucócitos >14 × 10^9/L
- Nível de sódio sério <135 mmol/L
- Nível de ureia sanguínea >15 mg/dL

A cobertura antibiótica precoce dos possíveis patógenos é indicada; isso depende do caso clínico, da incitação da fisiopatologia e da exposição anterior ao antibiótico.

De maneira oportuna, o desbridamento cirúrgico amplo do tecido envolvido melhora o resultado.

A reavaliação frequente ou retorno à sala de operação em 24 horas garante a adequação do desbridamento, evitando a progressão.

As infecções necrosantes normalmente são polimicrobianas; elas podem envolver os patógenos anaeróbicos e aeróbicos, Gram-positivos e Gram-negativos.

Os regimes possíveis de agente único incluem imipenem- cilastatina, meropenem, ertapenem, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-ácido clavulânico e tigeciclina.

Infecções do Pé Diabético

Podem envolver uma variedade de patógenos; separar as bactérias colonizadoras dos patógenos pode ser muito difícil.

Os cocos Gram-positivos são os mais comuns, mas os bacilos Gram-negativos e os anaeróbios podem estar envolvidos. Os ferimentos crônicos podem ter patógenos resistentes.

A terapia empírica deve levar em consideração padrões de suscetibilidade local, exposição anterior ao antibiótico e patógenos anteriores.

Devem ser obtidas culturas adequadas do tecido.

Os regimes antibióticos possíveis incluem cefazolina, ceftriaxona, cefoxitina, ceftarolina, ampicilina-sulbactam, piperacilina- tazobactam e um carbapenema; daptomicina e linezolida podem ser usadas com o acréscimo de uma cobertura Gram-negativa.

Para as infecções por MRSA, vancomicina, telavancina, ceftarolina, daptomicina, tigeciclina e linezolida podem ser consideradas.

Modificado de May AK, Stafford RE, Bulger EM, et al: Treatment of complicated skin and soft tissue infections. Surg Infect (Larchmt) 10:467–499, 2009.

Os pacientes com diabetes melito têm risco considerável de morbidade como resultado da ulceração crônica do pé, e da infecção do pé, incluindo a perda do membro. As infecções do pé diabético (IPDs) são geralmente uma consequência da ulceração cutânea, desde isquemia ou trauma, a pé neuropático. A anatomia segmentada do pé, com seus vários espaços, bainhas de tendões, e feixes neurovasculares, permite que a necrose isquêmica afete os tecidos dentro de um segmento ou se espalhe ao longo dos planos dos tecidos anatômicos. As infecções recorrentes são comuns, e de 10% a 30% dos pacientes afetados eventualmente requerem amputação. Os pacientes diabéticos são predispostos a infecções nos pés, não somente devido a porta de entrada e a um aporte inadequado de sangue (p. ex., quimiotaxia de neutrófilos prejudicada, fagocitose, morte celular) e função monócito-macrófago prejudicada, que está correlacionada à adequação do controle glicêmico. A imunidade mediada pela célula e a função do complemento também pode ser prejudicadas.

As infecções agudas são geralmente causadas por cocos Gram-positivos. O *S. aureus* é o patógeno mais importante nas IPDs. Ele está frequentemente presente como uma infecção monomicrobiana, mas geralmente também é um importante patógeno nas infecções polimicrobianas. Ferimentos crônicos, infecções recorrentes, e infecções em pacientes hospitalizados têm maior probabilidade de abrigar uma flora complexa, incluindo floras aeróbicas e anaeróbicas. Entre os bacilos Gram-negativos, as bactérias da família Enterobacteriaceae são comuns, e as *Pseudomonas aeruginosa* podem ser isoladas dos ferimentos que foram tratados com hidroterapia ou curativos úmidos. Podem ser encontrados enterococos em pacientes tratados anteriormente com cefalosporinas. As bactérias anaeróbicas raramente são os únicos patógenos responsáveis pelas IPD, mas podem ser isolados de infecções profundas ou tecido necrosado. Bactérias resistentes a antibióticos, principalmente o MRSA, podem ser isoladas de pacientes que receberam antibióticos anteriormente, que foram hospitalizados, ou residem em casas de apoio. Os agentes que se mostraram eficazes para a terapia de IPD nos ensaios clínicos incluem a cefalosporina, as associações incluindo inibidores da β-lactamase, fluoroquinolonas, clindamicina, carbapenemas, vancomicina e linezolida. A duração ideal da terapia para IPD ainda não foi determinada; a prática comum é tratar infecções moderadas por uma semana, enquanto infecções graves podem requerer um curso de até duas semanas de terapia. Desbridamento adequado, ressecção, ou amputação podem abreviar a duração da antibioticoterapia.

Espectro da Ação do Antibiótico

O teste de suscetibilidade de organismos específicos é necessário para o tratamento de infecções sérias, incluindo todas as infecções nosocomiais. As recomendações são direcionadas para os agentes úteis no tratamento de infecções nosocomiais. Os agentes recomendados para organismos específicos são apenas diretrizes, pois suscetibilidades *in vitro* podem não estar correlacionadas à eficácia clínica. A exposição a certos agentes tem sido associada à emergência de bactérias MDR específicas, que requerem uma alteração na antibioticoterapia empírica, ou a modificação de um regime, se identificadas ou suspeitas (Tabela 12-8).

Tabela 12-8

Causas e Consequências da Resistência Bacteriana Conforme Relacionadas às Escolhas Antibióticas Empíricas

AGENTE TERAPÊUTICO INICIAL	BACTÉRIAS RESISTENTES EMERGENTES	TRATAMENTO DAS BACTÉRIAS RESISTENTES
Fluoroquinolonas	MRSA Bacilos Gram-negativos MDR* Infecção por *Clostridium difficile*	Vancomicina, outros (Quadro 12-11) Carbapenema ou polimixina ou tigeciclina (não para *Pseudomonas*) Vancomicina ou metronidazol ou fidaxomicina
Vancomicina	VRE VISA	Tigeciclina, linezolida, daptomicina Ceftarolina, tigeciclina, linezolida, daptomicina
Cefalosporinas	VRE Bacilos Gram-negativos MDR Infecção por *Clostridium difficile*	Tigeciclina, linezolida, daptomicina Carbapenema ou polimixina ou tigeciclina (não para *Pseudomonas*) Vancomicina ou metronidazol ou fidaxomicina
Carbapenemas	Bacilos gram-negativos MDR *Stenotrophomonas maltophilia* Infecção por *Clostridium difficile*	Carbapenema ou polimixina ou tigeciclina (não para *Pseudomonas*) Sulfametoxazol/trimetoprima Vancomicina ou metronidazol ou fidaxomicina

VISA, Staphylococcus aureus com resistência intermediária à vancomicina.

*MDR, bacilos Gram-negativos incluindo os produtores de β-lactamases de espectro estendido (ESBL), metalo-β-lactamases e carbapenemases.

Atuam na Síntese de Parede Celular

Antibióticos β-Lactâmicos

O grupo de antibióticos β-lactâmicos consiste em penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemas. Dentro desse grupo, diversos agentes são combinados com inibidores β-lactamase para

ampliar o espectro da atividade. Diversos subgrupos de antibióticos são reconhecidos neste grupo, particularmente diversas gerações de cefalosporinas e penicilinas resistentes à penicilinase.

Penicilinas

As penicilinas semissintéticas resistentes à penicilinase incluem meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina. Esses agentes são usados principalmente como terapia para cepas sensíveis de estafilococos. Os pacientes hospitalizados não devem ser tratados empiricamente com esses agentes em função das altas taxas de MRSA, e quase todas as cepas de enterococos são resistentes. No entanto, se o *S. aureus* isolado for sensível, as penicilinas são o tratamento de escolha.

Com exceção das penicilinas carboxi e das ureidopenicilinas, as penicilinas apresentam pouca ou nenhuma atividade contra a maioria dos bacilos Gram-negativos. As carboxipenicilinas (ticarcilina e carbenicilina) e ureidopenicilinas (azlocilina, mezlocilina e piperacilina; às vezes chamadas de *acilampicilinas*) têm alguma atividade contra as bactérias Gram-negativas e contra a *P. aeruginosa.* As ureidopenicilinas têm grande atividade intrínseca contra *Pseudomonas,* mas nenhuma é mais tão usada sem um inibidor de β-lactamase associado. A combinação com um inibidor β-lactamase (p. ex., sulbactam, tazobactam, ácido clavulânico) aumenta a eficácia do agente β-lactâmicos (piperacilina > ticarcilina > ampicilina) e, em uma menor extensão, o inibidor (tazobactam > sulbactam ~ ácido clavulânico). O espectro de ação varia dentro da classe, portanto o médico assistente precisa estar familiarizado com cada uma das substâncias. Todas os compostos com inibidor de β-lactamase associados são eficazes contra os estreptococos e MRSA, e altamente eficazes contra os anaeróbios (exceto para *C. difficile*). A piperacilina-tazobactam tem o espectro de atividade mais amplo contra as os Gram-negativos e a maior potência entre os β-lactâmicos contra o *P. aeruginosa*. A ampicilina-sulbactam não é segura contra o *E. coli* e *Klebsiella* (taxa de resistência ≅ 50%), mas tem uma ação contra o *Acinetobacter* spp. em função do sulbactam.

Cefalosporinas

Há mais de 20 cefalosporinas que compõem a classe; as características dos fármacos variam bastante, porém são semelhantes dentro das quatro gerações amplas. Os agentes de primeira e segunda geração são úteis apenas para profilaxia, infecções descomplicadas ou para de desescalonamento, quando os resultados de teste de sensibilidade são conhecidos. Os agentes de terceira geração apresentam uma maior atividade contra bacilos Gram-negativos (alguns têm atividade antipseudomonas específica), mas a maioria é ineficaz contra cocos Gram-positivos, e nenhum tem atividade contra os anaeróbios. Cefepima, a cefalosporina de quarta geração disponível nos Estados Unidos, aumentou a atividade antipseudomonas e recuperou a atividade contra a maioria dos cocos Gram-positivos, exceto para MRSA. Ceftarolina (dose habitual, 600 mg IV, a cada 12 horas) não foi classificada, mas possui uma exclusiva atividade anti-MRSA entre as cefalosporinas, enquanto detém uma atividade modesta comparável aos agentes de primeira geração, contra os bacilos Gram-negativos.[238] Nenhuma das cefalosporinas é ativa contra os enterococos. A heterogeneidade dos espectros, especialmente entre as cefalosporinas de terceira geração, exige uma familiaridade com todos esses medicamentos.

Cefalosporinas de Terceira Geração

As cefalosporinas de terceira geração incluem cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona e lorcarbicef. Elas possuem um espectro de atividade modestamente extenso contra os bacilos Gram-negativos, mas não contra as bactérias Gram-positivas (exceto para ceftriaxona) ou bactérias anaeróbicas. As cefalosporinas de terceira geração, sobretudo a ceftazidima, são associadas com a indução da produção de β-lactamase de espectro estendido (*extended-spectrum β-lactamase – ESBL*) entre muitas das Enterobacteriaceae (Tabela 12-8). Sua atividade é apenas confiável contra as espécies de Enterobacteriaceae não produtoras de ESBL, incluindo *Enterobacter, Citrobacter, Providencia* e *Morganella*, mas não são mais confiáveis para uso empírico como a monoterapia contra os bacilos Gram-negativos não fermentadores (p. ex., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia*).

Cefalosporinas de Quarta Geração

O espectro contra Gram-negativos do cefepima é mais amplo do que das cefalosporinas de terceira geração (a atividade antipseudomonas excede a da ceftazidima), ao passo que a atividade anti Gram-positivos é comparável à das cefalosporinas de primeira geração. O perfil de segurança é excelente e o potencial para a indução da produção de ESBL é menor. Não há atividade contra os enterococos ou

anaeróbios entéricos. Como os carbapenemas, a cefepima parece ser intrinsecamente mais resistente à hidrólise por β-lactamases, mas não o suficiente para sua atividade ser confiável contra as bactérias produtoras de ESBL.

Monobactâmicos

O único agente disponível dessa classe, o aztreonam, possui um espectro de atividade contra os bacilos Gram-negativos semelhante ao das cefalosporinas de terceira geração, sem nenhuma atividade contra os micro-organismos Gram-positivos ou anaeróbios. O aztreonam não é um potente indutor de β-lactamases. A resistência ao aztreonam é frequente e difundida, mas a substância pode ser útil para a terapia direcionada contra cepas com suscetibilidades conhecidas, e pode ser usada de maneira segura por pacientes alérgicos a penicilina em função da incidência da reatividade cruzada ser baixa (ver adiante).

Carbapenemas

Carbapenemas têm um anel de cinco carbonos preso ao núcleo β-lactâmico. Os grupos alquila são orientados em uma configuração *trans* em vez de uma configuração *cis*, característico de outros agentes β-lactâmicos, tornando essas substâncias resistentes às β-lactamases. Quatro drogas, imipenem-cilastatina, meropenem, doripenem e ertapenem, estão disponíveis para uso nos Estados Unidos. O imipenem-cilastatina, meropenem e doripenem têm o maior (e normalmente comparável) espectro antibacteriano de qualquer antibiótico, com excelente atividade contra os estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, estafilococos sensíveis à meticilina e quase todos os bacilos Gram-negativos, exceto *Acinetobacter, Legionella*, *P. cepacia* e *S. maltophilia*.[239] A atividade contra os Enterobacteriaceae excede a atividade de todos os antibióticos, com as possíveis exceções de piperacilina-tazobactam e cefepima, e as atividades de meropenem e doripenem contra *P. aeruginosa* são abordadas apenas pela atividade da amicacina. Todos os carbapenemas são agentes antianaeróbicos amplos, portanto não há razão para combinar um carbapenema com metronidazol exceto, por exemplo, para tratar uma colite moderada por *C. Difficile* concomitante, em um paciente com uma infecção grave que exija a terapia com carbapenema.

Meropenem e doripenem têm um menor potencial para neurotoxicidade do que o imipenem-cilastatin, que é contraindicado em pacientes com doença neurológica em atividade ou lesão do sistema nervoso central (exceto a medula espinal), por causa do surgimento raro (≈0,5%) de mioclonias ou convulsões generalizadas, em pacientes que receberam altas doses (com função renal normal) ou reduções inadequadas da dosagem em função da insuficiência renal. Com todos os carbapenemas, pode ocorrer uma desequilíbrio da flora microbiana do hospedeiro, podendo levar a superinfecções (p. ex., fungos, *C. difficile, Stenotrophomonas,* enterococos resistentes).

O ertapenem não é útil contra *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* spp. ou MRSA, mas sua meia-vida longa permite a administração uma vez ao dia.[240] O ertapenem é altamente ativo contra os Enterobacteriaceae produtoras de ESBL, e também apresenta um menor potencial de neurotoxicidade.

Lipoglicopeptídeos

Vancomicina, um lipoglicopeptídeo solúvel, é bactericida, mas apenas nos organismos em divisão. Infelizmente, a penetração tecidual da vancomicina geralmente é ruim, o que limita sua eficácia. Tanto o *S. aureus* como o *S. epidermidis* são suscetíveis à vancomicina, embora os MICs para o *S. aureus* sejam crescentes, exigindo doses mais altas para o efeito desejável,[241,242] e levem a taxas de falência clínica que, em alguns relatos, ultrapassam 50% (Tabela 12-9).[243] *Streptococcus pyogenes*, estreptococos do grupo B, *S. pneumoniae* (incluindo *S. pneumoniae* resistente à penicilina – PRSP) e *C. difficile* também são suscetíveis. A maioria das cepas de *Enterococcus faecalis* é inibida (mas não eliminada) por concentrações alcançáveis, mas o *Enterococcus faecium* vem aumentando como sendo VRE.

Tabela 12-9

Causas de Falha no Uso da Vancomicina*

PARÂMETRO PREDITOR DO INSUCESSO	TAXA DE PROBABILIDADE AJUSTADA	95% IC
Endocardite infecciosa	4,55	2,26-9,15
Aquisição de infecção nosocomial	2,19	1,21-3,97
Vancomicina inicial pela concentração de <15 µg/mL	2,00	1,25-3,22
Vancomicina CIM >1 µg/mL	1,52	1,09-2,49

*Em uma coorte de um único centro, de 320 pacientes com bacteremia por MRSA documentada, utilizando análise de regressão logística.

Da referência 245.

É importante em termos de saúde pública que o uso inapropriado e disseminado de vancomicina seja reduzido. As indicações reais incluem infecções graves provocadas por MRSA ou MRSE, infecções por Gram-positivos em pacientes com alergia severa à penicilina e terapia oral (ou por enema em pacientes com íleo) para casos graves de infecções por *C. difficile*. A vancomicina parenteral (uma dose inicial de 15 mg/kg agora é recomendada para pacientes com função renal normal, para atingir uma concentração mínima de 15 a 20 µg/mL)[241,242] deve ser infundida em pelo menos uma hora para evitar toxicidade (p. ex., síndrome do homem vermelho). Apesar da preocupação acerca da MRSA como patógeno causador das ISCs, não há estudos randomizados desenvolvidos adequadamente e a profilaxia com vancomicina de rotina não é recomendada.[244]

Telavancina, um derivado sintético de vancomicina, foi aprovada para o tratamento das IPPMs complicadas.[245] A droga é ativa contra MRSA, pneumococos, incluindo PRSP, e enterococos sensíveis à vancomicina, com MICs geralmente inferiores a 1 µg/mL. Parece ter um duplo mecanismo de ação, incluindo o rompimento da membrana celular e a inibição da síntese da parede celular. Os efeitos colaterais mais comuns são alteração do paladar, náusea, vômito e dor de cabeça. Pode haver um pequeno aumento no risco de desenvolvimento de lesão renal aguda. A dose comum é de 10 mg/kg, IV infundido por 60 minutos, a cada 24 horas, por sete a 14 dias; as reduções de doses são necessárias na insuficiência renal. Não existem informações disponíveis a respeito da dosagem durante a terapia de substituição renal.

Lipopetídeos Cíclicos

A daptomicina tem uma atividade bactericida rápida e potente contra a maioria dos organismos Gram-positivos. O mecanismo de ação é através da despolarização rápida da membrana, do efluxo de potássio, controle do DNA, RNA e da síntese proteica, e morte celular. A daptomicina tem um efeito bactericida concentração-dependente e tem uma meia-vida longa (oito horas). A dose de 4 mg/kg, uma vez ao dia, é recomendada para as IPPMs complicadas, e 6 mg/kg/dia para bacteremia. A daptomicina é excretada na urina, portanto o intervalo de dosagem deve ser aumentado em 48 horas quando o *clearance* de creatinina for inferior a 30 mL/min. Nenhuma interação medicamentosa que altere seu efeito foi observada.

A daptomicina é ativa contra muitas bactérias Gram-positivas aeróbicas e anaeróbicas, incluindo as cepas MDR, como MRSA, MRSE e VRE. Além do mais, a daptomicina também é eficaz contra diversos anaeróbios, incluindo *Peptostreptococcus* spp., *C. perfringens* e *C. difficile.* A resistência à daptomicina foi relatada para MRSA e VRE.

Importante é que a daptomicina não deve ser usada para o tratamento de pneumonia ou como terapia empírica quando a pneumonia é um diagnóstico diferencial, mesmo quando causada por um organismo suscetível, pois a daptomicina penetra mal em tecido pulmonar, e também é inativada pelo surfactante pulmonar.[246]

Polimixinas

Polimixinas são antibióticos cíclicos, peptídeos catiônicos que têm resíduos de ácidos graxos[247]; das cinco polimixinas descritas originalmente (polimixinas A a E), duas (B e E) são utilizadas clinicamente. A polimixina B e a polimixina E (colistina) diferenciam-se por um único aminoácido. As polimixinas ligam-se à membrana externa bacteriana aniônica, levando a um efeito de desestruturar a integridade da membrana.

A ligação de alta afinidade ao lipídio em parte do lipopolissacarídeo pode ter um efeito neutralizador da endotoxina. As preparações comerciais da polimixina B são padronizadas, mas as do colistimetato (uma pró-droga menos tóxica de colistina que é administrada clinicamente) não são, portanto a dosagem depende de qual preparo está sendo fornecido. A maioria dos relatos descrevem o uso de colistimetato, mas as substâncias são terapeuticamente equivalentes.

A dosagem de polimixina B é de 1,5 a 2,5 mg/kg (15.000 a 25.000 U/kg) diariamente em doses divididas, ao passo que a dosagem de colistimetato varia de 2,5 a 6 mg/kg/dia, também em doses divididas. O diluente é volumoso, acrescentando substancialmente a ingestão diária de líquidos. Os dados sobre PK são precários, mas estas drogas têm efeitos bactericidas dependentes da concentração (concentração-dependente) contra uma grande variedade de bacilos Gram-negativos, incluindo a maior parte dos isolados de *E. coli, P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *Klebsiella, Enterobacter* e *Acinetobacter* spp. A atividade da droga, de um modo geral, tem permanecido excelente, apesar do amplo surgimento de patógenos MDR. As combinações de polimixina B ou colistimetato e rifampina exibem atividade sinérgica *in vitro*. A absorção tecidual é ruim, porém a administração intratecal e de inalação foram descritas. As taxas de resposta clínica para infecções do trato respiratório parecem ser menores do que para outros locais de infecção.

As polimixinas haviam caído em desuso devido a questões de nefro e neurotoxicidade, porém o surgimento de patógenos MDR as trouxe de volta para uso clínico. Até 40% de pacientes tratados com colistimetato (de 5% a 15% para polimixina B) terão um aumento dos níveis de creatinina sérica, mas a terapia de substituição renal raramente é necessária. A neurotoxicidade (de 5% a 7% para ambos) normalmente manifesta-se como fraqueza muscular ou polineuropatia.

Inibidores da Síntese de Proteína

Diversas classes de antibióticos, embora sejam estruturalmente diferentes e tenham espectros de atividade divergentes, exercem seus efeitos antibacterianos por meio da ligação aos ribossomos bacterianos e da inibição da síntese proteica. Essa classificação é mecanisticamente valiosa, ligando conceitualmente diversas classes de antibióticos que possuem poucas drogas utilizadas clinicamente.

Aminoglicosídeos

Uma vez desprezado em função da sua toxicidade, o ressurgimento do uso de aminoglicosídeo ocorreu à medida que a resistência aos antimicrobianos mais recentes (especialmente as cefalosporinas de terceira geração e os fluoroquinolonas) vem se desenvolvendo. Gentamicina, tobramicina e amicacina ainda são usados com frequência. Os aminoglicosídeos ligam-se à subunidade ribossômica 30S bacteriana, inibindo a síntese proteica. Com a exceção da atividade modesta da gentamicina contra cocos Gram-positivos, o espectro de atividade para diversos agentes é quase idêntico. As decisões de prescrição devem ser fundamentadas na toxicidade e nos padrões de resistência local.

No entanto, o potencial risco de toxicidade é real, e os aminoglicosídeos atualmente são usados raramente como terapia de primeira linha, exceto em uma combinação sinérgica para tratar uma infecção séria por *Pseudomonas*, endocardite enterocócica ou uma infecção provocada por um bacilo Gram-negativo MDR. Como terapia de segunda linha, essas drogas são altamente eficazes contra os Enterobacteriaceae, mas há menos atividade contra o *Acinetobacter,* e atividade limitada contra *P. cepacia, Aeromonas* spp. e *S. maltophilia.*

Os aminoglicosídeos são bactericidas de maneira mais eficiente quando temos uma relação entre a concentração de pico e o MIC maior que 12, e para isso é necessário uma dose de ataque e o monitoramento da concentração sérica da droga. O sinergismo quando utilizados com um agente β-lactâmico é teoricamente eficiente porque a lesão da parede celular causada por β-lactâmicos aumenta a penetração intracelular dos aminoglicosídeos; contudo, a evidência de melhores resultados clínicos é controversa,[220-222,248] especialmente com uma dosagem convencional. A dosagem convencional para infecções graves exigem 5 mg/kg/dia de gentamicina ou tobramicina após uma dose de ataque de 2 mg/kg, ou 15 mg/kg/dia de amicacina após uma dose de ataque de 7,5 mg/kg. PK é variável e imprevisível em pacientes gravemente enfermos, e doses mais altas são, às vezes, necessárias (p. ex., para pacientes queimados). Doses altas (p. ex., gentamicina, 7 mg/kg/dia; amicacina, 20 mg/kg/dia) administradas uma vez ao dia podem evitar esses problemas em muitos pacientes. As reduções acentuadas da dosagem são necessárias na insuficiência renal, mas essas substâncias são dialisadas e uma dose de manutenção deve ser administrada após cada sessão de hemodiálise.

Tetraciclinas

As tetraciclinas ligam-se irreversivelmente a uma subunidade ribossômica 30S, porém, diferente dos aminoglicosídeos, elas são bacteriostáticas. A ampla resistência aos antimicrobianos limita sua utilidade no ambiente hospitalar (com duas exceções, doxiciclina e tigeciclina). As tetraciclinas são ativas contra anaeróbios; os *Actinomyces* podem ser tratados com sucesso. A doxiciclina é ativa contra o *B. fragilis*, mas raramente é utilizada com esse propósito. Todas as tetraciclinas são contraindicadas na gestação e para crianças menores de oito anos, devido a toxicidade dentária.

A tigeciclina é uma nova glicilciclina, derivada da minociclina.[249] Com as grandes exceções de *Pseudomonas* spp. e de *P. mirabilis*, o espectro de atividade é amplo, incluindo muitas bactérias MDR, Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo MRSA, VRE e *Acinetobacter* spp. A tigeciclina supera a resistência bacteriana às tetraciclinas por causa de uma modificação na posição 9 de sua estrutura central, o que possibilita a ligação de alta afinidade à unidade ribossômica 30S. A tigeciclina é ativa contra estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, MRSA, MRSE e enterococos, incluindo o VRE. A atividade contra os bacilos Gram-negativos é direcionada aos Enterobacteriaceae, incluindo as cepas produtoras de ESBL, *P. multocida, A. hydrophila, S. maltophilia, E. aerogenes* e *Acinetobacter* spp. A atividade antianaeróbica é excelente. A substância é aprovada para o tratamento de IABs complicadas e IPPMs.

A preocupação recentemente tem aumentado após uma análise *post hoc* indicando que a mortalidade dos pacientes tratados com tigeciclina é maior em um *pool* de ensaios clínicos, de fase 3 e 4, incluindo registros de estudos não publicados.[250] O risco ajustado para todas as causas de mortalidade, baseado em uma estratificação de efeitos aleatórios, por peso do estudo, foi de 0,6% (95% IC, de 0,1 a 1,2) entre a tigeciclina e as drogas comparadas. Contudo, uma meta-análise isolada não encontrou piora na sobrevida, em uma análise de oito ensaios clínicos randomizados (4.651 pacientes).[251] No geral, nenhuma diferença foi identificada para as populações agrupadas clinicamente (OR, 0,92; 95% CI, 0,76 a 1,12) ou populações microbiologicamente avaliáveis (OR, 0,86; 95% IC, 0,69 a 1,07) desses estudos.

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas ligam-se à subunidade 50S do ribossomo, evitando a ligação com a subunidade 30S. O complexo funcional para a iniciação da síntese proteica é bloqueado, evitando a tradução do mRNA. Esse modo de ação é novo se comparado com outros inibidores da síntese proteica, que permitem a tradução de mRNA, mas, em seguida, inibe o alongamento da cadeia peptídica. Impedir o início da síntese proteica não é obrigatoriamente mais letal do que a inibição do alongamento do peptídeo; portanto, a linezolida é bacteriostática contra a maioria dos organismos suscetíveis. Os ribossomos de *E. coli* são tão suscetíveis à linezolida quanto aqueles dos cocos Gram-positivos, mas com poucas exceções, as bactérias Gram-negativas são resistentes às oxazolidinonas pelo fato de estas serem excretadas por bombas de efluxo.

A linezolida é igualmente ativa contra MSSA e MRSA, enterococos suscetíveis à vancomicina e VRE, e contra pneumococos suscetíveis e PRSP. A maioria das bactérias Gram-negativas são resistentes, mas os *Bacteroides* spp. são suscetíveis. A linezolida não exige ajuste de dose na insuficiência renal e exibe excelente penetração tecidual, mas não se sabe se isso oferece benefício clínico no tratamento de IPPMs complicadas ou PAVM.[252] Uma meta-análise sugeriu que a linezolida é equivalente à vancomicina para pneumonia nosocomial e PAVM,[253] mas alguns médicos acreditam que a linezolida deve suplantar a vancomicina como terapia de primeira linha para infecções graves provocadas por cocos Gram-positivos.

Família Macrolídeo-Lincosamida-Estreptogramina

Clindamicina A única lincosamida em uso clínico ativo é a clindamicina, que também se liga ao ribossomo 50S. A clindamicina possui uma boa atividade antianaeróbicos (embora a resistência ao *B. fragilis* seja crescente), e uma atividade razoavelmente boa contra os cocos Gram-positivos suscetíveis, não incluindo MRSA ou VRE. A clindamicina é usada ocasionalmente para as infecções anaeróbicas e é preferida sobre a vancomicina para profilaxia dos casos cirúrgicos limpos em pacientes alérgicos à penicilina (Quadro 12-6).[112] Como a clindamicina inibe a produção *in vitro* de exotoxina, sua preferência à penicilina foi defendida como terapia de primeira linha para infecções invasivas por *S. pyogenes*. O uso de clindamicina foi associado com o desenvolvimento de infecção por *Clostridium difficille* (ICD).

Substâncias que Interferem em Ácidos Nucleicos

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas impedem a síntese DNA bacteriano ao inibirem DNA-girase, que dobra o DNA em uma super-hélice no preparo para replicação. As fluoroquinolonas têm um amplo espectro de ação, excelente absorção e biodisponibilidade oral, e são geralmente bem toleradas (exceto para a fotossensibilidade e danos a cartilagem [especialmente nas crianças] e tendão). Esses são agentes potentes, com uma tendência para desenvolver (e induzir) resistência rapidamente (Tabela 12-9). Os fármacos com fórmulas parenterais e orais incluem ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina, que têm alguma atividade antianaeróbica. Vários outros foram retirados do mercado ou nunca foram aprovados por causa da toxicidade.

As fluoroquinolonas são mais ativas contra as bactérias Gram-negativas, sobretudo os Enterobacteriaceae e *Haemophilus* spp. Existe atividade contra *P. aeruginosa, S. maltophilia* e cocos Gram-negativos. A atividade contra os cocos Gram-positivos é variável; é menor para a ciprofloxacina e maior para as chamadas *quinolonas respiratórias* (p. ex., moxifloxacina). A ciprofloxacina é mais ativa contra o *P. aeruginosa.* No entanto, o uso excessivo e irrestrito das fluoroquinolonas provoca rapidamente desenvolvimento de resistência, que pode limitar de maneira importante o uso de antimicrobianos desta classe no futuro.[254] O uso do fluoroquinolona está associado com o surgimento de *E. coli, Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* resistente e MRSA.[255,256] As fluoroquinolonas prolongam o intervalo QT, e podem precipitar a arritmia ventricular denominada *torsades de pointes*, de modo que a medida eletrocardiográfica do intervalo QT antes e durante a terapia com fluoroquinolonas é importante. Da mesma forma, os fluoroquinolonas interagem com a varfarina, podendo provocar um alargamento importante e rápido do INR (*international normalized ratio – INR*), de modo que a anticoagulação deve ser cuidadosamente monitorada durante a terapia com as fluoroquinolonas.

Antibióticos Citotóxicos

Metronidazol

O metronidazol é ativo contra quase todos os anaeróbios e contra muitos protozoários que parasitam os seres humanos. O metronidazol tem potente atividade bactericida, incluindo atividade contra *B. fragilis, Prevotella* spp., *Clostridium* spp. (incluindo *C. difficile*), e cocos anaeróbicos, embora seja ineficaz contra actinomicose. A resistência permanece rara e é clinicamente insignificante.

O metronidazol provoca dano ao DNA após redução intracelular do grupo nitro da substância. A ação como aceptor preferencial de elétrons é diminuída pelo baixo potencial redox das proteínas transportadoras de elétrons, diminuindo a concentração intracelular da droga inalterada, mantendo um gradiente transmembrana que favorece a captação de maior quantidade da droga. O medicamento, portanto, penetra bem em quase todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso, tornando-o eficaz para as infecções profundas e contra bactérias que não se multiplicam rapidamente. A absorção após a administração oral ou retal é rápida e quase completa. A $t_{1/2}$ de metronidazol é de oito horas por causa de um metabólito hidroxi ativo. Cada vez mais, o metronidazol IV é administrado a cada oito a 12 horas em reconhecimento do metabólito ativo, porém a administração uma vez ao dia é possível.[257] Não é necessário ajuste da dose na insuficiência renal, mas a substância é dialisada de maneira eficaz, e a administração deve ser programada para ser feita pós-diálise, caso sejam administradas duas doses diárias. A PK em pacientes com insuficiência hepática, com dano acentuado, sugere uma redução de dosagem de 50% da dose.

Sulfametoxazol-Trimetoprim

As sulfonamidas exercem atividade bacteriostática ao interferir na síntese de ácido fólico bacteriana, uma etapa necessária na síntese do DNA. A resistência é disseminada, limitando, assim, seu uso. A adição de sulfametoxazol ao trimetoprim, que evita a conversão do ácido di-hidrofólico para ácido tetra-hidrofólico pela ação do di-hidrofolato redutase, acentuando a atividade bactericida do trimetoprim.

A combinação sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) é ativa contra S. *aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis, Salmonella* e *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica, S. maltophilia, L. monocytogenes* e *Pneumocystis jirovici.* Usado para infecções do trato urinário, exacerbações agudas da bronquite crônica e infecções por *Pneumocystis*, o SMX-TMP é o tratamento de escolha para as infecções causadas por *S. maltophilia*, e pacientes ambulatoriais, e às vezes para tratamento de infecções em pacientes hospitalizados, causadas por MRSA adquirida na comunidade (CA-MRSA).

Uma combinação de dose fixa de SMX-TMP (5 : 1) está disponível para administração parenteral. A fórmula oral-padrão é TMP, 80 mg e SMX, 400 mg, mas menos comprimidos, de maior dosagem estão disponíveis. A absorção oral é rápida e a biodisponibilidade é de quase 100%. A penetração tecidual é excelente. A fórmula parenteral, 10 mL, contém TMP, 160 mg, e a SMX, 800 mg. Doses plenas (de 150 a 300 mg TMP divididas em três ou quatro doses) podem ser administradas se o *clearance* de creatinina for maior que 30 mL/min, porém a droga não é recomendada quando o *clearance* de creatinina é menor que 15 mL/min.

Toxicidade dos antibióticos

Alergia aos β-Lactâmicos

A reação alérgica é a toxicidade mais comum dos antibióticos β-lactâmicos. A incidência é de aproximadamente 7 a 40/1.000 dos ciclos de tratamento com penicilina.[258] A terapia parenteral é mais provável de provocar reação alérgica. A maioria dos casos mais graves de reação alérgica ocorre em pacientes sem histórico familiar de alergia à penicilina, simplesmente porque esse tipo de histórico é comumente solicitado e relatado por 5% a 20% de pacientes, o que é uma incidência muito superior a verdadeira incidência. Os pacientes com uma reação prévia têm de quatro a seis vezes mais risco de outra reação, em comparação à população geral. No entanto, o risco diminui com o tempo, de 80% a 90% da reatividade do teste cutâneo em dois meses, para 20% de reatividade em dez anos. O risco de reação cruzada entre as penicilinas e carbapenemas e cefalosporinas é de aproximadamente 5%, sendo mais alto para as cefalosporinas de primeira geração. Existe reatividade cruzada negligenciada com os monobactâmicos.

Síndrome do Homem Vermelho

Formigamento, rubor da face, do pescoço ou do tórax podem ocorrer com o uso de vancomicina parenteral, porém é menos comum do que a febre, calafrios ou flebite local. Apesar de ser uma reação de hipersensibilidade, não é um fenômeno alérgico por ter clara associação com a infusão muito rápida do medicamento (<1 hora, que também pode provocar hipotensão). Acredita-se que a causa seja a liberação de histamina provocada pela hiperosmolalidade local. Uma erupção maculopapular provocada pela hipersensibilidade ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes.

Nefrotoxicidade

Há pouca diferença entre os aminoglicosídeos em termos de potencial nefrotóxico. Aminoglicosídeos não provocam inflamação; assim, não há componentes alérgicos para qualquer manifestação de toxicidade dos aminoglicosídeos. Os mecanismos de toxicidade clínica relacionam-se à isquemia e à toxicidade para as células dos túbulos renais proximais.[258] Em última análise, a lesão é manifestada pela necrose das células tubulares proximais, redução da taxa de filtração glomerular e a diminuição do *clearance* de creatinina, que geralmente é reversível, e a progressão para tratamento dialítico é rara. A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é acentuada por diversos cofatores, incluindo a frequência das doses, idade avançada, depleção de sódio e volume, acidemia, hipocalemia, hipomagnesemia e doença hepática coexistente. O risco de lesão renal é amenizado pela terapia com dose única diária. Se a função renal deteriora, é aconselhável que se interrompa a terapia, a menos que o tratamento seja de uma infecção potencialmente fatal.

A nefrotoxicidade da vancomicina é crescente em função da dosagem mais alta e da administração concomitante de outra nefrotoxinas. A nefrotoxicidade das polimixinas pode ser uma consequência inevitável da necessidade do uso de um agente com potencial nefrotóxico conhecido para tratar infecções graves provocadas por bacilos Gram-negativos MDR, situação em que há poucas alternativas, se houver.

Ototoxicidade

Os aminoglicosídeos provocam toxicidade coclear ou vestibular, geralmente irreversível, e pode se desenvolver após o término da terapia.[259] Exposições repetidas criam o risco acumulado. A maioria dos pacientes desenvolvem toxicidade coclear ou uma lesão vestibular; raramente ambos os órgãos são lesionados. A toxicidade coclear pode ser sutil, porque poucos pacientes têm audiogramas basais, e programas formais de triagem raramente são realizados. Poucos pacientes reclamam de perda auditiva, mas, quando se queixam, a incidência de toxicidade coclear pode ser mais de 60%. A perda auditiva clínica pode ocorrer em 5% a 15% dos pacientes.

A ototoxicidade provocada diretamente pela vancomicina é aceita como fato, mas foi mal documentada na literatura. A perda auditiva atribuída à vancomicina é melhor descrita como neurotoxicidade, manifestando-se como lesão do nervo auditivo, zumbido e perda de acuidade para tons de alta frequência. A lesão sinérgica é possível com a coadministração de outras substâncias ototóxicas, especialmente os aminoglicosídeos e a furosemida. Não há correlação entre a ototoxicidade e nefrotoxicidade para

substâncias que provocam ambos (p. ex., aminoglicosídeos, vancomicina).

Evitando Toxicidade: Ajuste da Dose de Antimicrobianos

Insuficiência Hepática

O fígado metaboliza e elimina as substâncias que são muito lipofílicas para excreção renal. O citocromo P450 (uma superfamília de genes que consiste em >300 diferentes enzimas) oxida compostos lipofílicos em produtos hidrossolúveis. Outras enzimas convertem drogas ou metabólitos conjugando-os com açúcares, aminoácidos, sulfato ou acetato para facilitar a excreção biliar ou renal, ao passo que as enzimas como esterases e hidrolases agem por outros mecanismos distintos. A oxidação, em particular, é interrompida quando a função hepática é prejudicada.

A dose de drogas em quadros de insuficiência hepática é complicada pela diminuição da sensibilidade das avaliações clínicas para quantificar a função hepática, alterando o metabolismo, à medida que o grau do comprometimento flutua (p. ex., o desaparecimento da colestase). As mudanças na função renal com comprometimento hepático progressivo acrescentam uma complexidade considerável. O fluxo sanguíneo renal é diminuído na cirrose e a filtração glomerular é diminuída na cirrose com ascite. As reações medicamentosas adversas são mais frequentes em pacientes cirróticos do que em outras formas de doença hepática.

O efeito da doença hepática na disposição medicamentosa é difícil de prever nos pacientes individualmente; nenhum dos testes habituais da função hepática pode ser usado para guiar a dosagem.[260] Geralmente, a redução de uma dosagem de até 25% da dose normal é considerada se o metabolismo hepático for de 40% ou menos, e a função renal for normal (Quadro 12-12). Reduções maiores das doses (até 50%) são aconselhadas se o medicamento for administrado cronicamente, se houver uma faixa terapêutica estreita, se a ligação proteica for significativamente reduzida ou se a substância for excretada via renal e a função renal for gravemente prejudicada.

Quadro 12-12 Antibióticos que Exigem Redução da Dosagem para Insuficiência Hepática e Renal

Hepática

Aztreonam
- Cefoperazona
- Cloranfenicol
- Clindamicina
- Eritromicina
- Isoniazida
- Linezolida
- Metronidazol
- Nafcilina
- Quinupristina-dalfopristina
- Rifampina
- Tigeciclina

Renal

Aminoglicosídeos
- Aztreonam
- Carbapenemas
- Cefalosporinas (a maioria)
- Cloranfenicol
- Fluoroquinolonas
- Macrolídeos (exceto eritromicina e fidoxamicina)
- Penicilinas
- Polimixinas
- Sulfonamidas
- Trimetoprima/sulfametoxazol

Insuficiência Renal

A eliminação renal da droga depende da filtração glomerular, da secreção tubular e da reabsorção, e qualquer um desses pontos pode estar alterado em pacientes com disfunção renal. A insuficiência renal pode afetar as vias de metabolização hepáticas e renais dos medicamentos. Os medicamentos cujo metabolismo hepático é passível de interrupção, na insuficiência renal incluem aztreonam, diversas cefalosporinas, macrolídeos e carbapenemas.

Estimativas precisas da função renal são importantes em pacientes com disfunção renal de branda a moderada, porque a depuração de muitas substâncias através de hemodiálise torna o manejo mais fácil. Os fatores que influenciam o *clearance* medicamentoso por hemofiltração incluem tamanho molecular, solubilidade aquosa, ligação da proteína plasmática, equilíbrio cinético entre o plasma e o tecido e o V_D aparente. As novas membranas da diálise polissulfona, de alto fluxo, podem depurar de maneira eficiente moléculas de até 5 kDa (o peso molecular da vancomicina é 1.486 kDa). Deve-se ter em mente qual a dose para o tratamento dos pacientes durante ou após a terapia de substituição renal; durante a terapia de substituição renal contínua, o *clearance* de creatinina estimado é de aproximadamente 15 a 25 mL/min além do *clearance* intrínseco do paciente.[261] Cefaclor, cefoperazona, ceftriaxona, cloranfenicol, clindamicina, cloxacilina, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, linezolida, meticilina, nafcilina, oxacilina, metronidazol, rifampina e tigeciclina não exigem redução da dose na insuficiência renal (Quadro 12-12).

Patógenos importantes para pacientes criticamente enfermos

Enterococos Resistentes à Vancomicina

Os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) são predominantemente o *E. faecium* e geralmente também apresentam alto nível de resistência à ampicilina, o que limita as opções terapêuticas. Os pacientes em risco incluem aqueles com hospitalizações prolongadas, múltiplas internações em UTI e múltiplos ou prolongados cursos de antibioticoterapia, especialmente as cefalosporinas e vancomicina (Tabela 12-8). Embora muitos isolados de VRE representem colonização ao invés de infecção invasiva, o isolamento de VRE da corrente sanguínea ou de coleções purulentas de espaços fechados em pacientes sintomáticos, merece a terapia com antimicrobiano. Atualmente, há quatro agentes aprovados para infecção por VRE — daptomicina, linezolida, quinupristina-dalfopristina (Q-D) e tigeciclina – embora o cloranfenicol também tenha atividade. Embora não existam estudos comparativos para estes agentes, o padrão dos efeitos colaterais dos outros três agentes parece favorável em relação à Q-D. As cepas de VRE resistentes à linezolida têm sido relatadas, especialmente em pacientes com focos de infecção inadequadamente drenados ou não removíveis, que recebem terapia prolongada.

Staphylococcus aureus

Com o advento dos procedimentos efetivos de controle da infecção, a incidência das infecções por MRSA parece estar diminuindo.[262,263] Contudo, o MRSA continua sendo um patógeno tremendamente perigoso. A vancomicina tem sido a terapia tradicional de escolha de primeira linha para as infecções por MRSA de maior gravidade; no entanto existe uma crescente conscientização sobre suas limitações.[242,264] A vancomicina atinge apenas uma atividade bactericida lenta, tem uma penetração ruim no pulmão e no sistema nervoso central e uma atividade ruim em biofilmes protéticos. A heterorresistência à vancomicina foi detectada nas infecções com grande inóculo, e a resistência intermediária e completa à vancomicina foi descrita recentemente, embora permaneça rara. A terapia combinada com gentamicina pode melhorar sua atividade bactericida; entretanto, esse uso não altera as taxas de cura clínica. Em pacientes intolerantes à vancomicina, ou infecções por MRSA refratárias à vancomicina, (*i.e.*, falhas terapêuticas com vancomicina),[243] linezolida ou Q-D, se mostraram com uma modesta eficácia como terapia de resgate.[265] Daptomicina é rapidamente bactericida contra *S. aureus* (incluindo MRSA), porém se esta rápida morte bacteriana representa vantagem clínica para a opção terapêutica é discutível. A tigeciclina é ativa (bacteriostática) contra o MRSA, o que não confere uma desvantagem clínica na maioria das

situações terapêuticas. A ceftarolina é a mais nova opção para o tratamento de infecções por MRSA.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é um oportunista não virulento e ubíquo, cuja virulência é aumentada em pacientes criticamente enfermos.[266] É o segundo germe mais comumente isolado das infecções nas UTI, e essas infecções por *P. aeruginosa* são a principal causa de morte por infecção nosocomial nas UTIs, com taxa de mortalidade associada à infecção chegando a 70%, em pacientes com pneumonia ou bacteremia. A terapia é complexa em função da resistência intrínseca e adquirida a amplo espectro de agentes antimicrobianos. A resistência é mediada por meio de β-lactamases cromossomiais, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e mutações dos canais de porina na membrana externa, o que impede a entrada de carbapenemas no espaço periplasmático. Uma característica proeminente é uma taxa alta (de 20% a 40%) da surgimento de resistência, que se desenvolve durante a terapia antipseudomonas, uma grande causa de falha terapêutica.[267] O meropenem e o doripenem podem proporcionar uma atividade levemente superior do que o imipenem-cilastatina, com uma propensão mais baixa para toxicidade do sistema nervoso central.

Enterobacteriaceae Multidroga-Resistentes, Incluindo Espécies de *Klebsiella*

A resistência aos β-lactâmicos e outros antibióticos na família Enterobacteriaceae está cada vez mais associada a resistência mediada por plasmídeos, que são facilmente transferidos entre as bactérias, incluindo os ESBLs e as carbapenemases, especificamente a família CTX-M de ESBLs, a família KPC das carbapenemases serina e as metalo–β-lactamases VIM, IMP e NDM-1.[268-270] Essas enzimas vêm surgindo por todo o mundo, em combinações com ESBLs e carbapenemases, conferindo, assim, resistência a quase todos os antibióticos β-lactâmicos. O aumento da prevalência de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenema é particularmente preocupante.

Klebsiella spp. e outros Enterobacteriaceae são importantes por exibirem β-lactamases induzíveis mediadas por cromossomos, que desativam as penicilinas antipseudomonas (p. ex., ticarcilina, piperacilina), aztreonam e cefalosporinas. A ceftazidima é um potente indutor da expressão de β-lactamase cromossômica, e tem sido cada vez mais evitada como monoterapia ou terapia combinada nas infecções provocadas por organismos suscetíveis. A cefepima não parece induzir esse tipo de resistência mediada por cromossomos no mesmo grau, embora ela seja suscetível à ação de ESBLs. Como a maioria das cepas produtoras de ESBL também coexpressam a resistência a outros agentes (p. ex., aminoglicosídeos, fluoroquinolonas), há poucos antimicrobianos disponíveis para tratar infecções com esses organismos e os dados a respeitos dos agentes em desenvolvimento são limitados aos estudos *in vitro*. As opções terapêuticas são limitadas aos carbapenemas (a base da terapia para os produtores de ESBL) e tigeciclina.

Stenotrophomonas maltophilia

Atualmente, não há padrões clínicos para a interpretação da suscetibilidade através de disco para *S. maltophilia*. Na ausência dos resultados do teste de diluição, os agentes mais confiáveis são o SMX-TMP isolado, ou combinado com ticarcilina-ácido clavulânico. O uso de outros agentes está associado com altas taxas de falha terapêutica, apesar de apresentarem suscetibilidade *in vitro*.

Complexo *Acinetobacter baumannii*

O *Acinetobacter baumannii* é um bacilo pleomórfico, aeróbico, Gram-negativo (conhecido, às vezes, como *coccobacillus*) que é comumente o isolado do ambiente hospitalar e de pacientes hospitalizados. O *A. baumannii* coloniza preferencialmente os ambientes aquáticos e não faz parte da flora intestinal normal. Esse organismo é frequentemente cultivado de secreções respiratórias, feridas ou sítios cirúrgicos e urina de pacientes hospitalizados. Historicamente, a maioria dos isolados de *Acinetobacter* recuperados dos pacientes hospitalizados representaram colonização em vez de infecção, sobretudo no ambiente da UTI, sendo especialmente comum entubação endotraqueal, vários cateteres intravenosos, dispositivos de monitoração, drenos cirúrgicos, cateter vesical de demora ou terapia antimicrobiana prévia com agentes que têm pouca ou nenhuma atividade contra o *Acinetobacter*. A colonização do trato gastrointestinal por *Acinetobacter* é incomum.

Embora o *A. baumannii* não seja virulento, é capaz de provocar infecção do hospedeiro gravemente enfermo.[271,272] As infecções por *Acinetobacter* são cada vez mais comuns; quando ocorrem, normalmente envolvem os sistemas orgânicos com um alto conteúdo líquido (p. ex., escarro, líquido cefalorraquidiano, líquido peritoneal, urina), manifestando-se mais comumente como pneumonia, bacteriúria associada ao cateter ou infecção da corrente sanguínea. As pneumonias por *Acinetobacter* têm uma predileção para ocorrer em surtos. A meningite nosocomial pode ocorrer nos pacientes neurocirúrgicos colonizados, com drenos ventriculares externalizados (*i.e.*, ventriculostomia). O *Acinetobacter* raramente é associado com meningite, endocardite (válvulas nativas e protética), peritonite, infecções do trato urinário, pneumonia adquirida na comunidade ou colangite.

O *A. baumannii* é inerentemente resistente a vários antibióticos, mas surgiram cepas MDR, suscetíveis a relativamente poucos antibióticos. Os antibióticos para quais o *Acinetobacter* MDR normalmente é suscetível incluem meropenem, doripenem, amicacina, tigeciclina, colistina e polimixina B, com um dos últimos dois agentes sendo cada vez mais usados. Atualmente, não há padrões clínicos para a interpretação da suscetibilidades através de disco de difusão para tigeciclina contra *A. baumannii.* A mortalidade e a morbidade resultantes da infecção por *A. baumannii* estão relacionadas ao estado imunológico subjacente do hospedeiro, mais até que do que a virulência inerente do próprio organismo.

Infecções fúngicas

Os fungos são eucarióticos heterotróficos, disseminados por toda parte, resistentes ao estresse ambiental e adaptáveis a diversos meios. Os patógenos humanos mais importantes são as leveduras e os bolores. As micoses invasivas surgiram como uma grande causa de morbidade e mortalidade nos pacientes cirúrgicos hospitalizados. A incidência nos Estados Unidos de candidemia nosocomial é de aproximadamente 8/100.000 da população, com um custo de aproximadamente $1 bilhão/ano. Fungemia é o quarto tipo mais comum de infecção da corrente sanguínea nos Estados Unidos, mas muitos pacientes cirúrgicos desenvolvem infecções invasivas sem hemoculturas positivas. A imunossupressão terapêutica ou do próprio paciente, transplante de órgãos, dispositivos implantáveis, e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) mudaram a visão da patogenicidade fúngica.

Fatores de Risco

Enquanto a incidência das infecções fúngicas adquiridas no hospital quase dobrou na última década, o maior aumento ocorreu em pacientes cirúrgicos gravemente enfermos, fazendo da população cirúrgica da UTI um grupo de extremo alto risco.[273] Diversas condições (dependentes do paciente e específicas de doenças) são preditoras independentes para a ocorrência de infecção fúngica, incluindo a duração da permanência na UTI, a extensão das comorbidades clínicas, a supressão imunológica do hospedeiro e o número de dispositivos invasivos. Neutropenia, diabetes melito, terapia de substituição renal de início recente, nutrição parenteral total, uso de antibiótico de amplo espectro, cateterismo vesical, azotemia, diarreia e terapia com corticosteroide também são associados com candidemia.[274,275]

Diabetes Melito

O diabetes melito é um preditor independente para candidíase de mucosa, candidíase invasiva e aspergilose. A cetoacidose diabética tem uma forte associação com o *Mucormicose* rinocerebral (produzido por Zygomycetos) e outra infecções fúngicas atípicas, sendo a hiperglicemia o preditor mais forte da candidemia pós-transplante hepático e pós-*bypass* cardiopulmonar. A glicosilação de receptores de superfície celular facilita a ligação fúngica, a subsequente internalização e a apoptose das células-alvo. A glicosilação de opsoninas incapacita o reconhecimento do antígeno fúngico. O soro dos pacientes diabéticos tem menos capacidade de ligação com o ferro, deixando-o disponível para o patógeno. A alteração de reconhecimento de alvos fúngicos por linfócitos Th1 (fenótipo auxiliar) prejudica a produção do interferon-γ (IFN-γ). *Candida* spp. superexpressa uma proteína semelhante ao receptor C_3, que facilita a adesão ao endotélio e às superfícies de mucosas.

Neutropenia

Há uma correlação direta entre o grau de neutropenia e o risco de infecção fúngica invasiva.[277a] Embora uma meta-análise recente tenha concluído que há pouco benefício na profilaxia em pacientes com câncer

neutropênico, a terapia antifúngica empírica é padronizada para pacientes com neutropenia febril após a quimioterapia ou transplante da medula óssea. Quando há neutropenia severa, o risco para candidemia durante a terapia antifúngica é significativamente mais alto.

Transplante de Órgãos e Imunossupressão

Os dois patógenos oportunistas fúngicos mais comuns em pacientes transplantados são *Candida* e *Aspergillus* spp. O risco de infecção fúngica diminui após seis meses do transplante, a menos que um episódio de rejeição exija uma intensificação da imunossupressão. No receptor do transplante de órgãos sólidos, o próprio enxerto é frequentemente afetado. No transplante hepático, o risco de fungemia aumenta em função da duração da cirurgia e do número de transfusões. Outros fatores de risco incluem o tipo de anastomose do ducto biliar (em Y de Roux), isquemia tecidual, infecção por citomegalovírus (CMV) e doença do enxerto *versus* hospedeiro (*graft-versus-host disease*). Traqueobronquite por *Aspergillus* nos pacientes submetidos a transplante pulmonar é mais provável de ocorrer na anastomose brônquica. Broncoscopia de vigilância é recomendada nestes casos. *Aspergillus* também é o principal organismo responsável pela fungemia após o transplante cardíaco, perdendo apenas para o CMV como causa de pneumonia no primeiro mês após a cirurgia.

As complicações infecciosas são a principal causa de morbidade e mortalidade após o transplante de pâncreas e rins-pâncreas. Os patógenos mais comuns são os cocos Gram-positivos, seguidos por bacilos Gram-negativos e *Candida*. Os fatores de risco mais comuns para as infecções fúngicas nesse cenário incluem a drenagem biliar ao invés da entérica (nos casos de transplante de pâncreas) e o uso da terapia com muromonab-CD3 antirrejeição. Os receptores de transplante renal têm a menor incidência de complicações infecciosas entre os transplantes de órgãos sólidos, porém como o risco é suficientemente alto, justifica que todos os receptores de transplante de órgãos sólidos (inclusive renal) recebam profilaxia de infecção fúngica com fluconazol (ver adiante).

Doença Maligna

O câncer e a quimioterapia produzem três tipos de disfunção imunológica que deixam o paciente vulnerável a infecções oportunistas: neutropenia (ver anteriormente), déficits na imunidade inata mediada por linfócitos (p. ex., linfoma e durante o tratamento com corticosteroide) e imunodeficiência adaptativa (p. ex., mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e depois esplenectomia). Cerca de um terço dos casos de neutropenia febril após quimioterapia para doença maligna é causado por fungemia invasiva (ver adiante). O tipo de linfopenia é tão importante quanto o nadir da contagem de linfócitos. Enquanto as respostas do tipo Th1(TNF-α, IFN-γ e IL-12) conferem proteção, as respostas Th2 (IL-4 e IL-10), fenótipo supressor, estão associadas à progressão da doença. Os corticosteroides têm propriedades anti-inflamatórias relacionadas aos seus efeitos inibitórios na ativação de diversos fatores de transcrição, em particular NF-κB. Em modelos murinos, o tratamento com esteroide aumenta a produção de IL-10 e diminui o recrutamento das células mononucleares em resposta a um desafio com fungos. No entanto, o neutrófilo mediado por IL-8 não é afetado.

Cateteres Venosos Centrais

Muitos episódios de candidemia representam um IPCS-CVC. O isolamento de *C. parapsilosis* no sangue esta fortemente associado com IPCS-CVC, nutrição parenteral e dispositivos protéticos. Em pacientes não neutropênicos, as portas de entrada mais comuns para contaminação do cateter e infecção subsequente são a pele durante a inserção do cateter e da infecção cruzada entre os pacientes da UTI, atribuídas aos prestadores de cuidados médicos. Outras possíveis fontes para colonização primária do cateter incluem solução de nutrição parenteral total contaminada, administração de múltiplas drogas com violação repetitiva da via do fluido estéril, e a presença de outros dispositivos invasivos. O caminho secundário para contaminação de dispositivos em contato direto com a corrente sanguínea (p. ex., marca-passo, válvulas cardíacas, próteses articulares) é a candidemia originária do trato gastrointestinal. A flora endógena também é a fonte mais comum nos pacientes neutropênicos e nos pacientes imunossuprimidos. Uma vez que o cateter é contaminado, uma série estereotipada de eventos ocorre. A levedura adere à superfície do cateter e desenvolve hifas que se integram a um biofilme que aumenta em tamanho e complexidade tridimensional. Biofilme é o principal reservatório para a candidemia secundária aos dispositivos invasivos contaminados, pois induz a estase e sequestra os fungos da medicação antifúngica e da resposta imunológica.

Em geral, a remoção do cateter é indicada quando é feito o diagnóstico das infecções fúngicas sistêmicas e da fungemia. Os agentes antifúngicos normalmente são mantidos após a remoção do cateter e a endoftalmite por *Candida* deve ser descartada (ver adiante).

Previsão da Infecção Invasiva por *Candida*

O crescimento excessivo e a recuperação da *Candida* spp. de muitos locais, mesmo de pacientes assintomáticos, trazem uma alta possibilidade de candidíase invasiva. Os fatores de risco para o desenvolvimento da colonização de *Candida* incluem o sexo feminino, terapia prévia com antibióticos para uma internação na UTI, estadia prolongada na UTI e diversas cirurgias gastrointestinais.[276] A fonte do patógeno no contexto cirúrgico geralmente é o trato gastrointestinal.

Como a colonização por *Candida* spp. prevê a doença invasiva, é desejável que se identifique e caracterize que represente maior risco. Culturas de vigilância devem ser utilizadas para triar os pacientes na UTI. Diversos sistemas de pontuação foram propostos para quantificar o risco da infecção fúngica invasiva (Quadro 12-13). Pittet e *et al*.[277] sugeriram o índice de colonização, que tem sido validado em pacientes cirúrgicos. Um índice limítrofe de 0,5, ou maior, foi proposto para a iniciação da terapia antifúngica empírica em pacientes gravemente enfermos (ver adiante). A pontuação para *Candida* (*Candida score*), desenvolvida por Leon e *et al*,[278] considera fatores dinâmicos do paciente, presentes antes da colonização ser identificada e, assim, podem ser um indicador mais precoce. Uma pontuação limítrofe de 2,5 pontos é indicativa de alto risco. As comparações entre os dois sistemas são poucas, mas a pontuação para *Candida* (*Candida score*) parece ter um melhor desempenho.[279,280] O índice de colonização desenvolvido[281] e modificado[282] por Ostrosky-Zeichner *et al* sugere que os pacientes de alto risco são aqueles que permanecem na UTI por quatro dias ou mais, têm um cateter venoso central ou são tratados com antibióticos e dois dos seguintes fatores: uso da nutrição parenteral total, necessidade de tratamento dialítico, cirurgia de grande porte recente, diagnóstico de pancreatite e tratamento com corticosteroides ou outros agentes imunossupressores.

Quadro 12-13 Sistemas de Pontuação para Estratificação do Risco para Candidíase Invasiva

Índice de Colonização por *Candida*[277]

Esse é o número de locais com cultura positiva para um mesmo isolado de levedura, dividido pelo número de locais cultivados. Pelo menos três locais devem ser cultivados (mucosa oral, axilas, reto, conteúdos gástricos, urina). Uma pontuação ≥ 0,5 pontos é considerada de alto risco para uma infecção subsequente. As estatísticas de discriminação não foram relatadas.

Pontuação de *Candida (Candida score)*[278]

Para cinco variáveis dicotômicos são atribuídos pontos. Uma pontuação total somada de ≥2,5 pontos é altamente preditiva de infecção fúngica invasiva (sensibilidade, %; especificidade, %; C estatística = 0,847).

Nutrição parenteral total: 1 ponto
Admissão cirúrgica na UTI: 1 ponto
Colonização multifocal de espécies de *Candida*: 1 ponto
Sepse grave: 2 pontos

Pontuação Ostrosky-Zeichner (2007)[280]

Essa é uma regra de previsão que disponibiliza uma avaliação do risco dicotômico com base na presença de pelo menos três fatores de risco: risco relativo, 5; sensibilidade, 0,27, especificidade; 0,93, valor preditivo positivo; 0,13, valor preditivo negativo; 0,97, acurácia, 0,90.

Qualquer antibiótico sistêmico (dias 1-3 de estadia na UTI) *ou*
Cateter venoso central (dias 1-3) *e*
Pelo menos dois dos seguintes:

- Nutrição parenteral total (dias 1-3)
- Qualquer terapia de substituição renal (dias 1-3)

• Qualquer cirurgia de grande porte (dias −7 a 0)
• Pancreatite (dias −7 a 0)
• Qualquer uso de esteroide (dias −7 a −3)
• Qualquer outra imunossupressão (dias −7 a 0)

Pontuação Modificada de Ostrosky-Zeichner (2011)[279]

Essa é uma regra de previsão que disponibiliza uma avaliação do risco dicotômico com base na presença de pelo menos três fatores de risco: risco relativo, 4; sensibilidade, 0,50, especificidade; 0,83, valor preditivo positivo; 0,10, valor preditivo negativo; 0,97, acurácia, 0,81.

Ventilação mecânica >48 h (dias 1-4) *e*
Qualquer antibiótico sistêmico (dias 1-3 de estadia na UTI) *e*
Cateter venoso central (dias 1-3) *e*
Pelo menos um dos seguintes:
• Nutrição parenteral total (dias 1-3)
• Qualquer terapia de substituição renal (dias 1-3)
• Qualquer cirurgia de grande porte (dias −7 a 0)
• Pancreatite (dias −7 a 0)
• Uso de qualquer esteroide ou imunossupressão (dias −7 a 0)

Pontuação de Candidemia de Shorr[282]

Uma pontuação simples, de peso igual (1 ponto cada), razoavelmente bem diferenciado entre os pacientes admitidos com uma infecção na corrente sanguínea, com uma estatística C de 0,70.

Idade < 65 anos
Temperatura ≤ 98° F [36,5 °C] ou estado mental alterado
Caquexia
Hospitalização nos últimos 30 dias
Internação em outra instituição de saúde
Necessidade de ventilação mecânica

Shorr e *et al*[283] descreveram uma pontuação para prever especificamente a candidemia, utilizando dados presentes na internação hospitalar (não especificamente para pacientes cirúrgicos). Esse modelo simples avalia seis fatores (Quadro 12-13), incluindo idade, ausência de febre, hospitalização recente, transferência de uma outra unidade de saúde e necessidade para ventilação mecânica. Ele diferencia o risco de candidemia nos pacientes de um modo graduado (p. ex., sem fatores de riscos, 0,4%, três fatores de risco, 3,2%, seis fatores de risco, 27,3%, $P < 0,0001$) na admissão hospitalar.

O uso de antibióticos de amplo espectro é um fator de risco bem documentado para a colonização por fungos e a infecção subsequente. As inter-relações entre bactérias e fungos na doença humana são complexas. Os antibióticos que têm algum tipo de terapia antianaeróbica são associados com um substancial aumento nas contagens da colônia de leveduras da flora intestinal, ao passo que os antibióticos com pouca atividade anaeróbica são menos propensos a produzir esse efeito. Sawyer *et al*.[284] demonstraram que *C. albicans* induz a translocação bacteriana para abscessos, mas a relação é uma capacidade direta, em vez de sinergia ou cooperação. O mecanismo de ação preciso para essa observação é desconhecido, mas provavelmente está relacionado com a capacidade dos fungos de supressão do crescimento microbiano. *Candida* pode aumentar a patogenicidade de certas bactérias, mas não de todas; essa interação ainda precisa ser melhor elucidada.

Unidade de Tratamento Intensivo e Ventilação Mecânica Invasiva

As observações epidemiológicas correlacionam a duração da ventilação mecânica e a quantidade de cuidados intensivos necessários com a ocorrência da colonização fúngica e das infecções invasivas. Outros fatores relacionados à suscetibilidade para a candidíase sistêmica são a nutrição parenteral total, profilaxia de úlcera gástrica relacionada ao estresse, radioterapia, bacteremia prévia, cirurgia abdominal, terapia de substituição renal, extremos de idade, candidíase mucocutânea recorrente e duração do *bypass* cardiopulmonar superior a 120 minutos.

Patógenos Fúngicos

Candida albicans

C. albicans é uma causa comum da doença em humanos, que pode ser focal ou disseminada.[285] *C. albicans* conta com cerca de 60% dos isolados de *Candida*, seguidos pela *Candida glabrata* (de 15% a 25% de todas as infecções por *Candida*). A incidência de candidemia aumentou ao longo dos últimos 30 anos, representando de 8% a 15% de todas as infecções nosocomiais da corrente sanguínea, com taxas de mortalidade relatadas em algumas séries de cerca de 80%. A infecção da corrente sanguínea por *Candida* leva ao aumento do risco de morte em pacientes adultos na UTI.[286]

Uma transição morfológica da levedura para hifas é o determinante mais importante da disseminação da *C. albicans,* porque a fase micelial é invasiva[287] em função da formação aumentada de proteinases. Hospedeiro e patógeno desempenham um papel importante nesse dimorfismo. A mudança fenotípica acompanhada por mudanças na expressão de antígenos, morfologia da colônia e afinidades teciduais é reconhecida, porém os mecanismos indutores e os estímulos desencadeadores são desconhecidos.

Candidíase multifocal é o isolamento simultâneo da *Candida* de duas ou mais das seguintes localizações, normalmente estéreis: trato respiratório, digestório e urinário, feridas ou drenos. A candidíase disseminada exige evidência microbiológica da levedura nos fluidos de locais normalmente estéreis, como o líquido cefalorraquidiano, líquido pleural, pericárdico ou peritoneal, amostras histológicas de vísceras ou o diagnóstico de endoftalmite ou candidemia com culturas de ponta do cateter negativas. A candidíase disseminada e a verdadeira fungemia podem levar ao choque séptico, semelhante ao que é visto com os agentes bacterianos. A transição dimórfica resulta no choque e falência orgânica terminal em indivíduos suscetíveis, através de mecanismo que não depende de TNF-α.

O diagnóstico de fungemia como causa da sepse de um paciente depende de uma forte suspeita clínica, pelo fato de a fungemia e bacteremia serem indistinguíveis com base em critérios clínicos.[288] As hemoculturas para a *Candida* são falso-negativas em mais de 50% dos casos. Além do mais, os agentes bacterianos podem interferir no crescimento da *Candida.* Os biomarcadores que utilizam componente da parede celular fúngica (1 → 3)-β-D-glucan,[289] anticorpos de imunoglobulina G (IgG) anti-*Candida*,[290] e procalcitonina[291] são sugestivos, mas não suficientemente precisos para o diagnóstico. Não existem testes laboratoriais confiáveis para identificar a presença de *Candida* ou para diferenciar colonização por *Candida* de candidíase invasiva. Nenhum local de isolamento é superior em relação ao outro para predizer quais pacientes têm infecção sistêmica. Púrpura fulminante e mialgias inexplicáveis são sugestivos de candidíase dentro de um contexto clínico apropriado. A presença de três ou mais locais colonizados ou duas hemoculturas positivas, com pelo menos 24 horas de intervalo, com uma tendo sido colhida após a remoção de qualquer cateter venoso central, são fortes indicadores de fungemia.[292] Considerando que a identificação da *Candida* na urina, assintomática, raramente exige terapia, devendo a candidúria ser tratada se sintomática, após manipulação ou transplante renal ou caso o paciente seja neutropênico, é necessária a remoção ou troca do cateter de drenagem de urina.

A endoftalmite fúngica geralmente ocorre como um resultado da disseminação hematogênica da fungemia sistêmica.[293] *Candida* spp. são os causadores mais comuns, embora o *Aspergillus, Cryptococcus, Fusarium, Scedosporium* e outros também sejam causas conhecidas de endoftalmite. O envolvimento da retina foi diagnosticado entre 28% a 45% dos pacientes com candidemia diagnosticada, e pode ser um primeiro sinal de fungemia ainda não detectada. O tratamento precoce da infecção fúngica invasiva diminui a incidência de endoftalmite. Todos os pacientes com candidíase invasiva ou fungemia devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica para descartar o acometimento ocular. A observação de um clássico processo inflamatório tridimensional, baseado na retina, com aspecto algodonoso, é diagnóstico da endoftalmite por *Candida*.

O tratamento da endoftalmite consiste em terapia antifúngica endovenosa, e pode exigir injeções intraoculares de anfotericina B, caspofungina ou voriconazol. Em pacientes cuja extensão para o vítreo ou pars anterior é evidente, o desbridamento cirúrgico ou a vitrectomia podem ser necessários. O tratamento tardio frequentemente leva à cegueira.

Candida não *albicans*

A incidência da fungemia não causada por *Candida* e de sepse é crescente, representando até 50% das infecções por *Candida não albicans* em adultos em UTI. Indubitavelmente, a pressão da terapia

antifúngica é uma explicação para o surgimento de *C. glabrata* e *C. krusei* como patógenos.[294] Outras espécies de levedura estão relacionadas aos eventos específicos, como o *C. parapsilosis* na presença de um dispositivo em veia central. Uma incidência crescente de *C. tropicalis* em pacientes oncológicos é secundária à invasividade inerente do organismo, sobretudo através da mucosa gastrointestinal lesionada. Clinicamente, as características dessas infecções são indistinguíveis daquelas da *C. albicans.*

Aspergillus

Os tipos não invasivos de aspergilose incluem aspergilose broncopulmonar alérgica, uma forma de reação de hipersensibilidade nos asmáticos, e aspergiloma. Essas entidades, sem invasão tecidual, normalmente não exigem terapia antifúngica. No entanto, a incidência de aspergilose invasiva vem crescendo, e tornou-se a principal causa de morte entre pacientes com tumores líquidos. Embora as infecções invasivas por *Aspergillus* normalmente ocorram por meio da inalação de conídios, o fungo também pode ser ingerido em alimentos (p. ex., pimenta, chá-mate e de ervas, frutas, milho, arroz). Os esporos de *Aspergillus* e outros fungos filamentosos são termotolerantes, difíceis de erradicar, ameaçando hospedeiros imunocomprometidos. Os conídios, que não são eliminados por macrófagos alveolares, germinam nos alvéolos; as formas de hifas invadem o parênquima pulmonar, com proeminente invasão vascular e disseminação precoce.[295]

Outros Fungos Emergentes

Os Zygomycetos (*Mucor*) estão se tornando cada vez mais importantes em pacientes nas UTIs. A porta de entrada em paciente imunocomprometido é geralmente pela inalação dos esporos termotolerantes aerossolizados, embora a exposição percutânea (feridas cirúrgicas ou traumáticas e queimaduras) tenha sido relatada. A fonte desses esporos geralmente é de matéria orgânica em decomposição no solo, mas pode ser encontrada no alimento hospitalar, incluindo frutas, pães, biscoitos doces, bolachas salgadas, chá-mate e de ervas e pimenta. Os principais fatores de risco para mucormicose são a cetoacidose diabética, neutropenia, sobrecarga de ferro, terapia com deferoxamina e desnutrição proteica-calórica. A infecção pode provocar necrose tecidual extensa; o tratamento inclui desbridamento cirúrgico, dependendo da extensão da doença.

Profilaxias

A importante morbidade e mortalidade das infecções fúngicas invasivas levou à prática de administração de antifúngicos profiláticos, geralmente o fluconazol, em pacientes criticamente enfermos. Inicialmente surgiu a preocupação de que o aumento do uso de antifúngicos azólicos levaria à resistência crescente a estes agentes.[296,297] Um estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, de fluconazol entérico, 400 mg/dia, foi realizado entre 260 pacientes cirúrgicos gravemente enfermos, com uma permanência por três dias ou mais em uma UTI cirúrgica de um hospital terciário.[298] Após ajustar fatores da pontuação da Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III com potencial de confusão, dias para a primeira dose, colonização fúngica na admissão, o risco de infecção fúngica foi reduzido em 55% no grupo que utilizou fluconazol, porém não se observou diferença na mortalidade. No seguimento de um estudo prospectivo, observacional,[299] os indivíduos admitidos por três dias ou mais na UTI cirúrgica, submeteram-se a culturas de vigilância para fungos, *swabs* fecais-retais, urina e aspirados endotraqueais na admissão, e, depois disso, uma vez por semana e na alta da UTI, enquanto a profilaxia com fluconazol para pacientes cirúrgicos de alto risco continuou a ser realizada como habitual. A colonização por *C. glabrata* não era mais frequente entre os pacientes na última coorte em comparação com a anterior [AOR], 0,90; 95% IC, de 0,57 a 1,41). Pacientes com candidíase invasiva na última coorte não eram mais propensos do que aqueles no estudo anterior a desenvolverem infecção por *C. glabrata* (AOR, 1,93; 95% IC, de 0,20 a 18,98), ao passo que os pacientes com candidíase invasiva na coorte de 2003 eram menos propensos do que os pacientes do estudo de 1998 a desenvolver candidíase invasiva na UTI (AOR, 0,08; 95% IC, de 0,01 a 0,82).

Quatro estudos randomizados, comparando o fluconazol com o placebo, para a prevenção de infecções fúngicas na UTI cirúrgica, foram submetidos a uma meta-análise.[300] Os estudos incluíram 626 pacientes, mas usaram diferentes esquemas de dosagem do fluconazol. Todos os estudos foram duplo-cegos e dois foram multicêntricos. A profilaxia com fluconazol reduziu significativamente a incidência de infecções fúngicas (OR agrupado, 0,44; 95% IC, de 0,27 a 0,72; $P < 0,001$). No entanto, a profilaxia com

fluconazol não foi associada com uma melhora na sobrevida (OR agrupado para mortalidade, 0,87; 95% IC, de 0,59 a 1,28). O fluconazol não alterou a frequência de candidemia, talvez porque tenha se desenvolvido em apenas 2,2% de todos os participantes. Os dados foram insuficientes para permitir uma avaliação do impacto da profilaxia com fluconazol no uso de recursos, distribuição de espécies de *Candida* não *albicans* ou surgimento de resistência.

De um modo geral, a administração profilática de fluconazol em pacientes cirúrgicos na UTI parece diminuir a incidência de infecções micóticas, mas não melhora a sobrevida. A ausência de uma melhora na sobrevida pode refletir a falta de dados nesta área e a possibilidade de que essa questão exija mais estudos para ser melhor avaliada. As diretrizes atuais recomendam a profilaxia com fluconazol para pacientes de alto risco (Quadro 12-14).[301]

Quadro 12-14 Resumo das Diretrizes Clínicas para o Manejo de Candidíase

Profilaxia Antifúngica dos Receptores de Transplante de Órgãos Sólidos e Pacientes na UTI

- Receptores de transplante de órgãos sólidos:

  Profilaxia antifúngica pós-operatória para o fígado (A-I), pâncreas (B-II) e receptores de transplante do intestino delgado (B-III) com alto risco para candidíase, diariamente, por 7-14 dias.
  - Fluconazol (200-400 mg [3-6 mg/kg] ao dia)
  - Anfotericina B lipossomal (AmB-L) (1-2 mg/kg)
- Pacientes hospitalizados na UTI:

  Fluconazol (400 mg [6 mg/kg] ao dia) é recomendado para os pacientes de alto risco em unidades adultas que têm alta incidência de candidíase invasiva (B-I).

Tratamento da Candidemia Identificada em Pacientes Não Neutropênicos

- Terapia inicial para a maioria dos pacientes adultos (A-I):

  Fluconazol (dose de ataque de 800 mg [12 mg/kg], em seguida 400 mg [6 mg/kg] por dia) *ou*

  Equinocandina
  - Caspofungina: Dose de ataque de 70 mg, em seguida 50 mg por dia, *ou*
  - Micafungina: 100 mg por dia, *ou*
  - Anidulafungina: Dose de ataque de 200 mg, em seguida 100 mg por dia são recomendados
- Uma equinocandina é preferível para pacientes com enfermidade de moderada a grave, ou para pacientes que tenham tido exposição recente aos azólicos (A-III). Fluconazol é recomendado para pacientes que não estão tão gravemente doentes e que não tenham tido exposição recente aos azólicos (A-III). A mesma abordagem terapêutica é aconselhada para crianças, com atenção às diferenças na dosagem.
- A transição de uma equinocandina para o fluconazol é recomendada para pacientes que têm isolados possivelmente suscetíveis ao fluconazol (p. ex., *C. albicans*) e que são clinicamente estáveis (A-II).
- Para infecção provocada por *C. glabrata,* uma equinocandina é preferida (B-III). A transição para a terapia com fluconazol ou voriconazol não é recomendada sem confirmação da suscetibilidade do isolado (B-III). Para pacientes que receberam fluconazol ou voriconazol inicialmente, que melhoram clinicamente e que têm culturas de acompanhamento negativas, a continuação do azólico até o término da terapia é razoável (B-III).
- Para infecção provocada por *C. parapsilosis,* o tratamento com fluconazol é recomendado (B-III). Para os pacientes que receberam uma equinocandina inicialmente, que melhoraram clinicamente e que têm culturas de acompanhamento negativas, a continuação do azólico até o término da terapia é razoável (B-III).
- Anfotericina B deoxicolato (AmB-d), 0,5-1,0 mg/kg ao dia, ou uma formulação lipídica de AmB (AmB-FL), 3-5 mg/kg ao dia, são alternativas caso haja intolerância ou disponibilidade limitada de outros agentes antifúngicos (A-I). A transição de AmB-d ou LFAmB para o fluconazol é recomendada se os isolados forem suscetíveis ao fluconazol (p. ex., *C. albicans*) e se o paciente for clinicamente estável (A-I).

- Voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) duas vezes ao dia para duas doses e, em seguida, 200 mg (3 mg/kg) duas vezes ao dia é eficaz para candidemia (A-I), mas há pouca vantagem sobre o fluconazol e é recomendado como terapia oral de continuação para os casos selecionados de candidíase provocada por *C. krusei* ou *C. glabrata* suscetível ao voriconazol (B-III).
- A duração recomendada da terapia para candidemia sem complicações metastáticas óbvias é de 2 semanas após o *clearance* documentado do *Candida* da corrente sanguínea e da solução dos sintomas atribuídos à candidemia (A-III).
- A remoção do cateter IV é altamente recomendada (A-II).

Tratamento Empírico para Candidíase Invasiva Suspeita em Pacientes não Neutropênicos

- A terapia empírica para candidíase suspeita em pacientes não neutropênicos é semelhante àquela para candidíase comprovada (B-III):
  - Fluconazol (dose de ataque de 800 mg [12 mg/kg], em seguida 400 mg [6 mg/kg] ao dia)
  - Caspofungina (dose de ataque de 70 mg, em seguida 50 mg ao dia)
  - Anidulafungina (dose de ataque de 200 mg, em seguida 100 mg ao dia)
  - Micafungina (100 mg ao dia)

  Uma equinocandina é preferida para pacientes que tenham tido exposição recente aos azólicos, cuja enfermidade é de moderadamente grave a grave, ou que estão em alto risco de infecção provocada por *C. glabrata* ou *C. krusei* (B-III).
- AmB-d (0,5-1,0 mg/kg ao dia) ou AmB-LF (3-5 mg/kg ao dia) são alternativas caso haja intolerância ou disponibilidade limitada de outros antifúngicos (B-III).
- A terapia antifúngica empírica deve ser considerada para pacientes gravemente enfermos, com fatores de risco para candidíase invasiva e sem outra causa conhecida de febre com base na avaliação clínica do risco, marcadores sorológicos para candidíase invasiva ou dados de cultura de locais não estéreis (B-III).

*Infectious Diseases Society of America, 2009; strength of evidence-based recommendations is shown in parentheses.

Adaptado de Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al: Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:549–561, 2006. Synopsis of Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis*

Profilaxia Antifúngica para Receptores de Transplante de Órgãos Sólidos

O transplante de órgãos sólidos é essencial como tratamento de insuficiência orgânica de estádio terminal, contudo as infecções fúngicas invasivas pós-transplante permanecem a principal causa de morbidade e mortalidade. Para melhorar os desfechos, diversas estratégias de prevenção têm sido testadas, incluindo profilaxia antifúngica com agentes sistêmicos e tópicos (não absorvíveis). Atualmente, os dados apoiam o uso da profilaxia antifúngica nos receptores de transplante de fígado, pulmão, intestino delgado e pâncreas (Quadro 12-14).[301]

Em uma meta-análise de estudos randomizados, controlados por placebo, com profilaxia com fluconazol, a incidência de infecções fúngicas foi significativamente reduzida; contudo, não houve melhora de sobrevida, semelhante à profilaxia antifúngica dos pacientes cirúrgicos gravemente enfermos.[302] Para os pacientes submetidos a transplante hepático, o número necessário para tratar (*number needed to treat – NNT*) e prevenir uma infecção é 14, dada uma incidência de 10%. A meta-análise também concluiu que para receptores de risco mais baixo (*i.e.*, receptores de homoenxerto renal), o NNT aumenta para 28.

Uma revisão sistemática e uma meta-análise da profilaxia antifúngica em receptores de transplante hepático avaliaram dez estudos randomizados (1.106 pacientes), comparando qualquer regime antifúngico

profilático *versus* nenhum agente antifúngico ou outro regime antifúngico.[303] No geral, os resultados dos estudos foram consistentes, apesar da heterogeneidade clínica e metodológica. A profilaxia antifúngica não reduziu a mortalidade (RR, 0,84; 95% IC, de 0,54 a 1,30), mas a profilaxia com fluconazol reduziu as infecções fúngicas invasivas (RR, 0,28; 95% CI: de 0,13 a 0,57). A profilaxia com fluconazol não aumenta significativamente colonização ou a infecção com os fungos resistentes aos azólicos, embora os dados sejam limitados.

Terapia Antifúngica

A candidemia é definida da seguinte maneira: (1) uma hemocultura com crescimento de *Candida* spp. e documentada histologicamente candidíase invasiva ou um exame oftalmológico consistente com a endoftalmite por cândida; (2) pelo menos duas hemoculturas obtidas em tempos diferentes, a partir de uma veia periférica, com crescimento de *Candida* spp; ou (3) uma hemocultura obtida perifericamente ou por meio de um acesso venoso central, ambas com crescimento da mesma *Candida* spp. Pacientes com uma hemocultura positiva coletada através de um acesso venoso, e uma cultura semiquantitativa da ponta do cateter não são considerados infectados, a menos que preencham um destes critérios.

As infecções graves por cândida, que não da corrente sanguínea, são definidas como *Candida* spp. isolado de um local do corpo, normalmente estéril, e a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: febre (>38,5° C [101,3° F]) ou hipotermia (<36° C [96,8° F]); hipotensão prolongada inexplicada (pressão arterial sistólica <80 mm Hg por >2 horas, não responsiva a prova de volume); ausência de resposta clínica para um tratamento antimicrobiano adequado de uma infecção bacteriana suspeita. Pneumonia por *Candida* spp., que algumas autores acreditam não existir em indivíduos imunocompetentes, exige o crescimento de $>10^5$ UFC/mL de *Candida* spp. no líquido do BAL, além do aparecimento de um novo infiltrado no RX de tórax. As infecções fúngicas invasivas em pacientes não neutropênicos da UTI são tratados se a histologia ou citopatologia mostrarem leveduras ou pseudo-hifas de uma aspiração por agulha ou biópsia (excluindo as membranas mucosas), uma cultura positiva obtida de maneira asséptica, de um local normalmente estéril, alteração clínica ou radiológica, compatíveis com quadro infeccioso (excluindo urina, os seios da face e membranas mucosas), ou uma hemocultura positiva em pacientes com sinais e sintomas clínicos, temporalmente relacionados, compatíveis com o organismo. A sobrevida é mais provável na candidemia do que outras formas de candidíase invasiva e fortemente influenciada negativamente pela enfermidade crítica.[304]

O repertório de agentes antifúngicos expandiu a partir da introdução das formulações menos tóxicas de anfotericina B, triazóis melhorados, equinocandinas e outros agentes que têm com o alvo terapêutico a parede celular fúngica.[305] A Tabela 12-10 lista os agentes antifúngicos disponíveis. A anfotericina B é um polieno macrolídeo natural, que se liga principalmente ao ergosterol, o principal esterol na membrana celular fúngica, levando ao rompimento dos canais iônicos, produção dos radicais livres do oxigênio e apoptose. É ativo contra a maioria dos fungos, inclusive no líquido cefalorraquidiano. Por causa de seu alto nível de ligação proteica, as concentrações teciduais costumam ser afetadas pela hemodiálise. As reações relacionadas à infusão podem ocorrer em até 73% dos pacientes com a primeira dose e, muitas vezes, diminuem no decorrer da terapia. A nefrotoxicidade associada à anfotericina B pode levar à azotemia e à hipocalemia, embora a liberação aguda de potássio na infusão rápida possa ocorrer e levar à parada cardíaca. As formulações lipídicas de anfotericina B permitem uma administração de doses mais altas, com nefrotoxicidade reduzida, porém se os desfechos melhoraram não está comprovado. A nistatina é um polieno com estrutura semelhante à anfotericina B, atualmente usado topicamente para *C. albicans.* A flucitosina é um análogo fluorado de pirimidina, que é convertido para 5-fluorouracil, que causa uma codificação errática do RNA, e inibe a síntese do DNA. Está disponível nos Estados Unidos na formulação oral, e tem sido usado em associação com anfotericina B para sinergismo contra o *Candida* spp. Mas, no geral, há pouca evidência de que a terapia dupla para infecções fúngicas seja benéfica.[306]

Tabela 12-10

Agentes Antifúngicos

AGENTE ANTIFÚNGICO	INDICAÇÕES	VIA E DOSAGEM
Anfotericina B	*Candida albicans* (>95%), *C. glabrata* (95%), *C. parapsilosis* (>95%), *C. krusei* (>95%), *C. tropicalis* (99%), *C. guillermondi, C. lusitaniae* Atividade variável: *Aspergillus* spp., *Trichosporon beigelii* ferroso, *Fusarium* spp., *Blastomyces dermatidis*	IV: 0,5-1,0 mg/kg/dia por 2-4h Oral: 1 mL suspensão oral, bochechar e engolir 4 × ao dia, 2 × semanas
Anfotericina B lipossomal (menos nefrotoxicidade)	*C. albicans* (>95%), *C. glabrata* (>95%), *C. parapsilosis* (>95%), *C. krusei* (>95%), *C. tropicalis* (99%), *C. guillermondi, C. lusitaniae* Atividade variável: *Aspergillus* spp.	IV: 3-5 mg/kg/dia
Dispersão coloidal de anfotericina B	*C. albicans* (>95%), *C. glabrata* (>95%), *C. parapsilosis* (>95%), *C. krusei* (>95%), *C. tropicalis* (99%), *C. guillermondi*, *C. lusitaniae* Atividade variável: *Aspergillus* spp.	IV: 3-5 mg/kg/dia
Complexo lipídico de anfotericina B	*C. albicans* (>95%), *C. glabrata* (>95%), *C. parapsilosis* (>95%), *C. krusei* (>95%), *C. tropicalis* (99%), *C. guillermondi, C. lusitaniae* Atividade variável: *Aspergillus* spp.	IV: 5 mg/kg/dia
Cetoconazol	*C. albicans*	VO: 200-400 mg/dia
Voriconazol	*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C. albicans* (99%), *C. glabrata* (99%), *C. parapsilosis* (99%), *C. tropicalis* (99%), *C. krusei* (99%), *C. guillermondi* (>95%), *C. lusitaniae* (95%)	IV: 6 mg/kg a cada 12h × 2, em seguida 4 mg/kg IV a cada 12h VO: >40 kg, 200 mg a cada 12h; <40 kg, 100 mg a cada 12h
Fluconazol	*C. albicans* (97%), *C. glabrata* (85%–90% resistente, intermediário), *C. parapsilosis* (99%) *C. tropicalis* (98%), *C. krusei* (5%) Apenas fungistático para *Aspergillus* spp.	Candidíase – profilaxia (IV ou oral), 100-400 mg/dia; invasiva, 400-800 mg/dia Orofaríngea: 200 mg no dia 1, em seguida 100 mg/dia por 2 semanas
Itraconazol	Fungicida para *Aspergillus* spp., *C. albicans* (93%), *C. glabrata* (50%), *C. parapsilosis* (45%), *C. tropicalis* (58%), *C. krusei* (69%), *C. guillermondi, C. lusitaniae* Blastomicoses, histoplasmose, cromomicose	IV: Ataque de 200 mg IV 2 × ao dia × 4 doses, em seguida 200 mg 4 × ao dia, no máximo 14 dias Oral: 200 mg ao dia ou 2 × ao dia Potencialmente fatal: Dose de 600-800/dia × 3-5/dias, seguida por 400-600 mg/dia
Caspofungina	*C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. guillermondi, C. lusitaniae*	IV: 70 mg IV, em seguida 50 mg IV diariamente
Micafungina	*C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. guillermondi, C. lusitaniae*	IV: 100-200 mg IV ao dia
Anidulafungina	*C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. guillermondi, C. lusitaniae*	Candidíase esofagiana: 100 mg IV no dia 1, seguido por 50 mg/dia Candidemia: 200 mg IV no dia 1, seguido por 100 mg/dia
Flucitosina	Não é eficaz para *C. krusei* Eficaz para *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. lusitaniae*	VO: 50-150 mg/kg/dia dividida em quatro vezes ao dia
Nistatina	*C. albicans*	100.000 U bochechar e engolir quatro vezes ao dia
Clotrimazol	"Sapinho" (geralmente não cultivadas)	Pastilhas orais diárias por 14 dias

Os azólicos inibem a enzima dependente do citocromo P450, a 14-alfa-redutase, alterando as membranas celulares fúngicas pelo acúmulo anormal dos esteróis 14-alfa-metil. O cetoconazol está disponível apenas na forma de comprimido e é indicado para candidíase e candidúria. O fluconazol e o itraconazol estão disponíveis nas fórmulas orais e parenterais, e são ativos contra o *Candida* spp., exceto *C. krusei* e *Fusarium* spp. O itraconazol é ativo contra o *Aspergillus* spp. Como observado, *C. glabrata* e *C. krusei* são resistentes ao fluconazol. A concentração tecidual de ambos os medicamentos é influenciada por muitos agentes como antiácidos, antagonistas H_2, isoniazida, fenitoína e fenobarbital. Os biofilmes produzidos pelo *Candida* spp. são penetrados pelo fluconazol e pela maioria dos outros antifúngicos.[307,308]

A segunda geração de antifúngicos triazólicos inclui: posaconazol, ravuconazol e voriconazol. Eles são ativos contra o *Candida* spp., incluindo as cepas resistentes ao fluconazol e *Aspergillus* spp. Para o último, o voriconazol surge como tratamento de escolha.[309,310]

As equinocandinas incluem caspofungina, micafungina e anidulafungina, sendo estas aprovadas para

candidíase e candidemia, todavia é um tratamento de terceira linha para aspergilose invasiva.[311] Em função de seu mecanismo de ação distinto, rompendo a parede celular fúngica pela inibição da síntese (1 → 3)-β-D-glucano, as equinocandinas podem, teoricamente, ser usadas em combinação com outros antifúngicos-padrões.[306] As equinocandinas têm atividade contra *Candida* e *Aspergillus* spp., mas não podem ser utilizadas com segurança contra outros fungos. A atividade da equinocandina é excelente contra a maioria das *Candida* spp., mas moderada contra o *C. parapsilosis, C. guillermondi* e *C. lusitaniae.* As equinocandinas não exibem resistência cruzada com os azóis ou polienos.[312] Os estudos prospectivos randomizados demonstraram que a micafungina não é inferior à caspofungina para tratamento de candidíase invasiva,[313] e é tão eficaz quanto a anfotericina B lipossomal.[314] A micafungina pode ter um melhor custo-benefício em comparação a terapia com fluconazol.

Com a proliferação de infecções por *Candida* não *albicans,* provocadas pelo uso disseminado de fluconazol, os esquemas de terapia empírica recomendam uma equinocandina ou formulação lipídica de anfotericina B como agente de primeira linha para terapia de pacientes gravemente enfermos (Quadro 12-14; Tabela 12-10).[303,315] Uma vez que o patógeno tenha sido identificado como *Candida,* a terapia pode ser desescalonada para fluconazol, exceto para *C. glabrata* e *C. krusei,* para os quais a manutenção da terapia com equinocandina deve ser indicada (Tabela 12-11).

Tabela 12-11

Suscetibilidades Habitual das Espécies de *Candida* aos Agentes Antifúngicos Selecionados

CANDIDA SPP.	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL (NÃO PADRONIZADO)	ANFOTERICINA B	CASPOFUNGINA (NÃO PADRONIZADA)
C. albicans	S	S	S	S	S
C. tropicalis	S	S	S	S	S
C. parapsilosis	S	S	S	S	S para I (R?)
C. glabrata	S-DD para R	S-DD para R	S para I	S para I	S
C. krusei	R	S-DD para R	S para I	S para I	S
C. lusitaniae	S	S	S	S para R	S

I, Intermediário; *R,* resistente; *S,* suscetível; *S-DD,* sensível dose-dependente (o MIC aumentado pode ser superado pela dosagem mais alta, como 12 mg/kg/dia de fluconazol).

Referências bibliográficas

1. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85:109–117.
2. Napolitano, L. M., Faist, E., Wichmann, M. W., et al. Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin North Am*. 1999; 79:1385–1416.
3. Gardner, E. M., Murasko, D. M. Age-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine production in humans. *Biogerontology*. 2002; 3:271–290.
4. Latham, R., Lancaster, A. D., Covington, J. F., et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22:607–612.
5. Cheadle, W. G. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7(Suppl 1):S7–11.
6. Zerr, K. J., Furnary, A. P., Grunkemeier, G. L., et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:356–361.
7. Pomposelli, J. J., Baxter, J. K., 3rd., Babineau, T. J., et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22:77–81.
8. Yendamuri, S., Fulda, G. J., Tinkoff, G. H. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*. 2003; 55:33–38.
9. Bochicchio, G. V., Bochicchio, K. M., Joshi, M., et al. Acute glucose elevation is highly predictive of infection and outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2010;

252:597–602.
10. Griesdale, D. E., de Souza, R. J., van Dam, R. M., et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009; 180:821–827.
11. Eachempati, S. R., Hydo, L. J., Shou, J., et al. Implementation of tight glucose control for critically ill surgical patients: A process improvement analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10:523–531.
12. Wichmann, M. W., Zellweger, R., DeMaso, C. M., et al. Enhanced immune responses in females, as opposed to decreased responses in males following haemorrhagic shock and resuscitation. *Cytokine*. 1996; 8:853–863.
13. Diodato, M. D., Knoferl, M. W., Schwacha, M. G., et al. Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine*. 2001; 14:162–169.
14. Gannon, C. J., Napolitano, L. M., Pasquale, M., et al. A statewide population-based study of gender differences in trauma: Validation of a prior single-institution study. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:11–18.
15. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310.
16. Laudanski, K., Miller-Graziano, C., Xiao, W., et al. Cell-specific expression and pathway analyses reveal alterations in trauma-related human T cell and monocyte pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:15564–15569.
17. Arcaroli, J., Fessler, M. B., Abraham, E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock*. 2005; 24:300–312.
18. Gunderson, K. L., Steemers, F. J., Lee, G., et al. A genome-wide scalable SNP genotyping assay using microarray technology. *Nat Genet*. 2005; 37:549–554.
19. Machiedo, G. W., Powell, R. J., Rush, B. F., Jr., et al. The incidence of decreased red blood cell deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple-system organ failure. *Arch Surg*. 1989; 124:1386–1389.
20. Danks, R. R. Triangle of death. How hypothermia acidosis and coagulopathy can adversely impact trauma patients. *JEMS*. 2002; 27(61–66):68–70.
21. Dickinson, A., Qadan, M., Polk, H. C., Jr. Optimizing surgical care: A contemporary assessment of temperature, oxygen, and glucose. *Am Surg*. 2010; 76:571–577.
22. Ives, C. L., Harrison, D. K., Stansby, G. S. Tissue oxygen saturation, measured by near-infrared spectroscopy, and its relationship to surgical-site infections. *Br J Surg*. 2007; 94:87–91.
23. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998; 317:235–240.
24. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.
25. Delaney, A. P., Dan, A., McCaffrey, J., et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011; 39:386–391.
26. Shafer, S. L. Notice of retraction. *Anesth Analg*. 2010; 111:1567.
27. Bochicchio, G. V., Napolitano, L. M., Joshi, M., et al. Persistent systemic inflammatory response syndrome is predictive of nosocomial infection in trauma. *J Trauma*. 2002; 53:245–250.
28. Nathens, A. B., Nester, T. A., Rubenfeld, G. D., et al. The effects of leukoreduced blood transfusion on infection risk following injury: a randomized controlled trial. *Shock*. 2006; 26:342–347.
29. Claridge, J. A., Sawyer, R. G., Schulman, A. M., et al. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002; 68:566–572.
30. Hill, G. E., Frawley, W. H., Griffith, K. E., et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. 2003; 54:908–914.
31. Taylor, R. W., O'Brien, J., Trottier, S. J., et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006; 34:2302–2308. [quiz 2309].
32. Shorr, A. F., Jackson, W. L., Kelly, K. M., et al. Transfusion practice and bloodstream infections in critically ill patients. *Chest*. 2005; 127: 1722–1728.
33. Shorr, A. F., Duh, M. S., Kelly, K. M., et al. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004; 32:666–674.
34. Scharte, M., Fink, M. P. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med*. 2003;

31:S651–S657.
35. Fernandes, C. J., Jr., Akamine, N., De Marco, F. V., et al. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care*. 2001; 5:362–367.
36. Moore, F. A., Moore, E. E., Sauaia, A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 1997; 132:620–624.
37. Offner, P. J., Moore, E. E., Biffl, W. L., et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg*. 2002; 137:711–716.
38. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367.
39. Krinsley, J. S. Understanding glycemic control in the critically ill: 2011 update. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2011; 39:47–55.
40. Heyland, D. K., MacDonald, S., Keefe, L., et al. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA*. 1998; 280: 2013–2019.
41. Marik, P. E., Zaloga, G. P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med*. 2001; 29:2264–2270.
42. Manian, F. A., Meyer, P. L., Setzer, J., et al. Surgical site infections associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis*. 2003; 36:863–868.
43. Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection. 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:250–278.
44. O'Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e162–e193.
45. Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1–45.
46. Minei, J. P., Nathens, A. B., West, M., et al. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: Patient- oriented research core–standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma*. 2006; 60:1106–1113.
47. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388–416.
48. Erasmus, V., Daha, T. J., Brug, H., et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31:283–294.
49. Prospero, E., Barbadoro, P., Esposto, E., et al. Extended-spectrum beta-lactamases Klebsiella pneumoniae: Multimodal infection control program in intensive care units. *J Prev Med Hyg*. 2010; 51:110–115.
50. Oughton, M. T., Loo, V. G., Dendukuri, N., et al. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of Clostridium difficile. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30:939–944.
51. Dancer, S. J. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2009; 73:378–385.
52. Evans, H. L., Shaffer, M. M., Hughes, M. G., et al. Contact isolation in surgical patients: A barrier to care? *Surgery*. 2003; 134:180–188.
53. Stone, P. W., Pogorzelska, M., Kunches, L., et al. Hospital staffing and health care–associated infections: A systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:937–944.
54. Cook, D. J., Walter, S. D., Cook, R. J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998; 129:433–440.
55. Harrington, D. T., Phillips, B., Machan, J., et al. Factors associated with survival following blunt chest trauma in older patients: Results from a large regional trauma cooperative. *Arch Surg*. 2010; 145:432–437.
56. Milstone, A. M., Passaretti, C. L., Perl, T. M. Chlorhexidine: Expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:274–281.
57. Darouiche, R. O., Wall, M. J., Jr., Itani, K. M., et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010; 362:18–26.
58. Evans, H. L., Dellit, T. H., Chan, J., et al. Effect of chlorhexidine whole- body bathing on hospital-acquired infections among trauma patients. *Arch Surg*. 2010; 145:240–246.

59. Dixon, J. M., Carver, R. L. Daily chlorohexidine gluconate bathing with impregnated cloths results in statistically significant reduction in central line–associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2010; 38:817–821.
60. Weber, D. J., Rutala, W. A. Central line-associated bloodstream infections: Prevention and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25:77–102.
61. Bonello, R. S., Fletcher, C. E., Becker, W. K., et al. An intensive care unit quality improvement collaborative in nine Department of Veterans Affairs hospitals: Reducing ventilator-associated pneumonia and catheter-related bloodstream infection rates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008; 34:639–645.
62. Jain, M., Miller, L., Belt, D., et al. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care*. 2006; 15:235–239.
63. Muscedere, J., Rewa, O., McKechnie, K., et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011; 39:1985–1991.
64. Rello, J., Kollef, M., Diaz, E., et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. *Crit Care Med*. 2006; 34: 2766–2772.
65. Afessa, B., Shorr, A. F., Anzueto, A. R., et al. Association between a silver- coated endotracheal tube and reduced mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2010; 137:1015–1021.
66. Hanna, H. A., Raad, I. I., Hackett, B., et al. Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. *Chest*. 2003; 124:1030–1038.
67. Beattie, M., Taylor, J. Silver alloy versusuncoated urinary catheters: A systematic review of the literature. *J Clin Nurs*. 2011.
68. Johnson, J. R., Kuskowski, M. A., Wilt, T. J. Systematic review: Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 2006; 144:116–126.
69. Ely, E. W., Baker, A. M., Dunagan, D. P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996; 335:1864–1869.
70. Esteban, A., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004; 350:2452–2460.
71. Shah, M. R., Hasselblad, V., Stevenson, L. W., et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005; 294:1664–1670.
72. Barie, P. S. Surgical site infections: Epidemiology and prevention. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002; 3(Suppl 1):S9–21.
73. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control*. 2001; 29:404–421.
74. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32:470–485.
75. Edwards, J. R., Peterson, K. D., Mu, Y., et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009; 37:783–805.
76. Garibaldi, R. A., Cushing, D., Lerer, T. Risk factors for postoperative infection. *Am J Med*. 1991; 91:158S–163S.
77. Raymond, D. P., Pelletier, S. J., Crabtree, T. D., et al. Surgical infection and the aging population. *Am Surg*. 2001; 67:827–832.
78. Delgado-Rodriguez, M., Medina-Cuadros, M., Martinez-Gallego, G., et al. Total cholesterol, HDL-cholesterol, and risk of nosocomial infection: A prospective study in surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18:9–18.
79. Malone, D. L., Genuit, T., Tracy, J. K., et al. Surgical site infections: Reanalysis of risk factors. *J Surg Res*. 2002; 103:89–95.
80. Scott, J. D., Forrest, A., Feuerstein, S., et al. Factors associated with postoperative infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22:347–351.
81. Hedrick, T. L., Heckman, J. A., Smith, R. L., et al. Efficacy of protocol implementation on incidence of wound infection in colorectal operations. *J Am Coll Surg*. 2007; 205:432–438.
82. Kurz, A., Sessler, D. I., Lenhardt, R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of

surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996; 334:1209–1215.
83. Flores-Maldonado, A., Medina-Escobedo, C. E., Rios-Rodriguez, H. M., et al. Mild perioperative hypothermia and the risk of wound infection. *Arch Med Res*. 2001; 32:227–231.
84. Brar, M. S., Brar, S. S., Dixon, E. Perioperative supplemental oxygen in colorectal patients: A meta-analysis. *J Surg Res*. 2011; 166:227–235.
85. Knighton, D. R., Halliday, B., Hunt, T. K. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg*. 1986; 121:191–195.
86. Gottrup, F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg*. 2004; 28:312–315.
87. Greif, R., Akca, O., Horn, E. P., et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000; 342:161–167.
88. Pryor, K. O., Fahey, T. J., 3rd., Lien, C. A., et al. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:79–87.
89. Miller, R. S., Morris, J. A., Jr., Diaz, J. J., Jr., et al. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma*. 2005; 59:1365–1371.
90. Vogel, T. R., Diaz, J. J., Miller, R. S., et al. The open abdomen in trauma: Do infectious complications affect primary abdominal closure? *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7:433–441.
91. Al-Inany, H., Youssef, G., Abd ElMaguid, A., et al. Value of subcutaneous drainage system in obese females undergoing cesarean section using Pfannenstiel incision. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53:75–78.
92. Magann, E. F., Chauhan, S. P., Rodts-Palenik, S., et al. Subcutaneous stitch closure versus subcutaneous drain to prevent wound disruption after cesarean delivery: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:1119–1123.
93. Siegman-Igra, Y., Rozin, R., Simchen, E. Determinants of wound infection in gastrointestinal operations: The Israeli study of surgical infections. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:133–140.
94. Noyes, L. D., Doyle, D. J., McSwain, N. E., Jr. Septic complications associated with the use of peritoneal drains in liver trauma. *J Trauma*. 1988; 28:337–346.
95. Magee, C., Rodeheaver, G. T., Golden, G. T., et al. Potentiation of wound infection by surgical drains. *Am J Surg*. 1976; 131:547–549.
96. Vilar-Compte, D., Mohar, A., Sandoval, S., et al. Surgical site infections at the National Cancer Institute in Mexico: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2000; 28:14–20.
97. Barie, P. S. Are we draining the life from our patients? *Surg Infect (Larchmt)*. 2002; 3:159–160.
98. Platell, C., Papadimitriou, J. M., Hall, J. C. The influence of lavage on peritonitis. *J Am Coll Surg*. 2000; 191:672–680.
99. Cervantes-Sanchez, C. R., Gutierrez-Vega, R., Vazquez-Carpizo, J. A., et al. Syringe pressure irrigation of subdermic tissue after appendectomy to decrease the incidence of postoperative wound infection. *World J Surg*. 2000; 24:38–41.
100. Andersen, B., Bendtsen, A., Holbraad, L., et al. Wound infections after appendicectomy. I. A controlled trial on the prophylactic efficacy of topical ampicillin in non-perforated appendicitis. II. A controlled trial on the prophylactic efficacy of delayed primary suture and topical ampicillin in perforated appendicitis. *Acta Chir Scand*. 1972; 138:531–536.
101. Yoshii, S., Hosaka, S., Suzuki, S., et al. Prevention of surgical site infection by antibiotic spraying in the operative field during cardiac surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49:279–281.
102. O'Connor, L. T., Jr., Goldstein, M. Topical perioperative antibiotic prophylaxis for minor clean inguinal surgery. *J Am Coll Surg*. 2002; 194:407–410.
103. Freischlag, J. A., Ajalat, G., Busuttil, R. W. Treatment of necrotizing soft tissue infections. The need for a new approach. *Am J Surg*. 1985; 149: 751–755.
104. Turina, M., Cheadle, W. G. Management of established surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7:S33–S41.
105. Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., et al. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997; 38:553–562.
106. Venturi, M. L., Attinger, C. E., Mesbahi, A. N., et al. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6:185–194.
107. Heller, L., Levin, S. L., Butler, C. E. Management of abdominal wound dehiscence using vacuum-assisted closure in patients with compromised healing. *Am J Surg*. 2006; 191:165–172.

108. Schaffzin, D. M., Douglas, J. M., Stahl, T. J., et al. Vacuum-assisted closure of complex perineal wounds. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:1745–1748.
109. Stulberg, J. J., Delaney, C. P., Neuhauser, D. V., et al. Adherence to surgical care improvement project measures and the association with postoperative infections. *JAMA*. 2010; 303:2479–2485.
110. Ingraham, A. M., Cohen, M. E., Bilimoria, K. Y., et al. Association of surgical care improvement project infection-related process measure compliance with risk-adjusted outcomes: Implications for quality measurement. *J Am Coll Surg*. 2010; 211:705–714.
111. Bratzler, D. W., Houck, P. M., Richards, C., et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: Baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg*. 2005; 140:174–182.
112. Bratzler, D. W., Houck, P. M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005; 189:395–404.
113. Dellinger, E. P., Hausmann, S. M., Bratzler, D. W., et al. Hospitals collaborate to decrease surgical site infections. *Am J Surg*. 2005; 190:9–15.
114. Barie, P. S. No pay for no performance. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8: 421–433.
115. Dellinger, E. P. Adherence to Surgical Care Improvement Project measures: The whole is greater than the parts. *Future Microbiol*. 2010; 5:1781–1785.
116. Lee, J. T. Nonmagical tools. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 769–771.
117. Kollef, M. H., Shorr, A., Tabak, Y. P., et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005; 128:3854–3862.
118. Rello, J., Ollendorf, D. A., Oster, G., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large U.S. database. *Chest*. 2002; 122:2115–2121.
119. Fagon, J. Y., Chastre, J., Wolff, M., et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000; 132:621–630.
120. Safdar, N., Dezfulian, C., Collard, H. R., et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005; 33:2184–2193.
121. Celis, R., Torres, A., Gatell, J. M., et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988; 93:318–324.
122. Torres, A., Aznar, R., Gatell, J. M., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:523–528.
123. Markowicz, P., Wolff, M., Djedaini, K., et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1942–1948.
124. Pieracci, F. M., Barie, P. S. Strategies in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Am Surg*. 2007; 73:419–432.
125. Antonelli, M., Conti, G., Rocco, M., et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998; 339:429–435.
126. Holzapfel, L., Chevret, S., Madinier, G., et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*. 1993; 21:1132–1138.
127. Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 342:1471–1477.
128. Marelich, G. P., Murin, S., Battistella, F., et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: Effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000; 118:459–467.
129. Zanella, A., Scaravilli, V., Isgro, S., et al. Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: A bench-top study. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 343–347.
130. Drakulovic, M. B., Torres, A., Bauer, T. T., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet*. 1999; 354:1851–1858.
131. Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27:355–373.

132. Berne, J. D., Norwood, S. H., McAuley, C. E., et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: A randomized, controlled trial. *J Trauma*. 2002; 53:422–425.
133. van Nieuwenhoven, C. A., Buskens, E., van Tiel, F. H., et al. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286:335–340.
134. Verwaest, C., Verhaegen, J., Ferdinande, P., et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997; 25:63–71.
135. Lingnau, W., Berger, J., Javorsky, F., et al. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect*. 1998; 39:195–206.
136. Chlebicki, M. P., Safdar, N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007; 35:595–602.
137. Earley, A. S., Gracias, V. H., Haut, E., et al. Anemia management program reduces transfusion volumes, incidence of ventilator-associated pneumonia, and cost in trauma patients. *J Trauma*. 2006; 61:1–5.
138. Sawyer, R. G., Crabtree, T. D., Gleason, T. G., et al. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant*. 1999; 13:260–265.
139. Neuhauser, M. M., Weinstein, R. A., Rydman, R., et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003; 289:885–888.
140. Niederman, M. S. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med*. 2003; 31:608–616.
141. Alvarez-Lerma, F. Modification of empirical antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 387–394.
142. Fabregas, N., Ewig, S., Torres, A., et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999; 54:867–873.
143. Mabie, M., Wunderink, R. G. Use and limitations of clinical and radiologic diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2003; 18:72–79.
144. Fagon, J. Y., Chastre, J., Domart, Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139:877–884.
145. Winer-Muram, H. T., Steiner, R. M., Gurney, J. W., et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*. 1998; 208:193–199.
146. Fartoukh, M., Maitre, B., Honore, S., et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: The clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:173–179.
147. Luyt, C. E., Chastre, J., Fagon, J. Y. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2004; 30:844–852.
148. Veinstein, A., Brun-Buisson, C., Derrode, N., et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006; 32:676–683.
149. Croce, M. A., Swanson, J. M., Magnotti, L. J., et al. The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. *J Trauma*. 2006; 60:523–527.
150. Blot, F., Raynard, B., Chachaty, E., et al. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1731–1737.
151. Torres, A., El-Ebiary, M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000; 117:198S–202S.
152. Shorr, A. F., Sherner, J. H., Jackson, W. L., et al. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005; 33:46–53.
153. McGee, D. C., Gould, M. K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003; 348:1123–1133.
154. Pronovost, P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: The Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control*. 2008; 36(S171):e171–e175.

155. Pronovost, P. J., Goeschel, C. A., Colantuoni, E., et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: Observational study. *BMJ*. 2010; 340:c309.
156. Furuya, E. Y., Dick, A., Perencevich, E. N., et al. Central line bundle implementation in US intensive care units and impact on bloodstream infections. *PLoS One*. 2011; 6:e15452.
157. Miller, R. S., Norris, P. R., Jenkins, J. M., et al. Systems initiatives reduce healthcare-associated infections: A study of 22,928 device days in a single trauma unit. *J Trauma*. 2010; 68:23–31.
158. Clinical and Laboratory Standards Institute: Principles and procedures for blood cultures; approved guideline (http://www.clsi.org/source/orders/free/m47-a.pdf) 2007
159. Mermel, L. A., Farr, B. M., Sherertz, R. J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1249–1272.
160. Tambyah, P. A., Maki, D. G. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: A prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160:678–682.
161. Golob, J. F., Jr., Claridge, J. A., Sando, M. J., et al. Fever and leukocytosis in critically ill trauma patients: It's not the urine. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008; 9:49–56.
162. Safdar, N., Slattery, W. R., Knasinski, V., et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1413–1421.
163. Bryan, C. S., Reynolds, K. L. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome. *J Urol*. 1984; 132:494–498.
164. Quintiliani, R., Klimek, J., Cunha, B. A., et al. Bacteraemia after manipulation of the urinary tract. The importance of pre-existing urinary tract disease and compromised host defences. *Postgrad Med J*. 1978; 54:668–671.
165. Ksycki, M. F., Namias, N. Nosocomial urinary tract infection. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(475–481):ix–ix10.
166. Laupland, K. B., Bagshaw, S. M., Gregson, D. B., et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care*. 2005; 9:R60–65.
167. Schwartz, D. S., Barone, J. E. Correlation of urinalysis and dipstick results with catheter-associated urinary tract infections in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1797–1801.
168. Schiotz, H. A. The value of leucocyte stix results in predicting bacteriuria and urinary tract infection after gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol*. 1999; 19:396–398.
169. Solomkin, J. S., Hemsell, D. L., Sweet, R., et al. Evaluation of new anti- infective drugs for the treatment of intra-abdominal infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis 15(Suppl*. 1992; 1:S33–S42.
170. Merlino, J. I., Yowler, C. J., Malangoni, M. A. Nosocomial infections adversely affect the outcomes of patients with serious intraabdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5:21–27.
171. Nathens, A. B., Rotstein, O. D., Marshall, J. C. Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg*. 1998; 22:158–163.
172. Pacelli, F., Doglietto, G. B., Alfieri, S., et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg*. 1996; 131: 641–645.
173. Roehrborn, A., Thomas, L., Potreck, O., et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:1513–1519.
174. Sturkenboom, M. C., Goettsch, W. G., Picelli, G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60:438–443.
175. Montravers, P., Gauzit, R., Muller, C., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra- abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:486–494.
176. Barie, P. S., Hydo, L. J., Shou, J., et al. Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7(Suppl 2):S77–S80.
177. Barie, P. S., Vogel, S. B., Dellinger, E. P., et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem- cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg*. 1997; 132:1294–1302.
178. Farthmann, E. H., Schoffel, U. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. *World J Surg*. 1990; 14: 210–217.
179. Garcia-Sabrido, J. L., Tallado, J. M., Christou, N. V., et al. Treatment of severe intra-abdominal

sepsis and/or necrotic foci by an 'open- abdomen' approach. Zipper and zipper-mesh techniques. *Arch Surg*. 1988; 123:152–156.
180. Marshall, J. C., Maier, R. V., Jimenez, M., et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32:S513–S526.
181. Wittmann, D. H., Aprahamian, C., Bergstein, J. M. Etappenlavage: Advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg*. 1990; 14:218–226.
182. Ohmann, C., Wittmann, D. H., Wacha, H. Prospective evaluation of prognostic scoring systems in peritonitis. Peritonitis Study Group. *Eur J Surg*. 1993; 159:267–274.
183. Gajic, O., Urrutia, L. E., Sewani, H., et al. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002; 30:1187–1190.
184. DiPiro, J. T., Edmiston, C. E., Jr., Bohnen, J. M. Pharmacodynamics of antimicrobial therapy in surgery. *Am J Surg*. 1996; 171:615–622.
185. Anstead, G. M., Owens, A. D. Recent advances in the treatment of infections due to resistant Staphylococcus aureus. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17:549–555.
186. Kashuba, A. D., Bertino, J. S., Jr., Nafziger, A. N. Dosing of aminoglycosides to rapidly attain pharmacodynamic goals and hasten therapeutic response by using individualized pharmacokinetic monitoring of patients with pneumonia caused by gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42:1842–1844.
187. Thomas, J. K., Forrest, A., Bhavnani, S. M., et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42:521–527.
188. Benko, A. S., Cappelletty, D. M., Kruse, J. A., et al. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:691–695.
189. Lau, W. K., Mercer, D., Itani, K. M., et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3556–3561.
190. Velmahos, G. C., Toutouzas, K. G., Sarkisyan, G., et al. Severe trauma is not an excuse for prolonged antibiotic prophylaxis. *Arch Surg*. 2002; 137:537–541.
191. Al-Ghnaniem, R., Benjamin, I. S., Patel, A. G. Meta-analysis suggests antibiotic prophylaxis is not warranted in low-risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2003; 90:365–366.
192. Lewis, R. T. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: A randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg*. 2002; 45:173–180.
193. Centers for Medicare & Medicaid Services: Anticipated public reporting of National Hospital Quality Measure SIP-2 (SCIP Infection 2), appropriate antibiotic selection for surgical prophylaxis, 2006. (http://www.cms.hhs.gov/HospitalQualityInits/Downloads/HospitalSDPSMemoRandum.pdf).
194. Song, F., Glenny, A. M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*. 1998; 85:1232–1241.
195. Tejirian, T., DiFronzo, L. A., Haigh, P. I. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:729–734.
196. Cunningham, M., Bunn, F., Handscomb, K., Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005360.
197. Aufenacker, T. J., Koelemay, M. J., Gouma, D. J., et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2006; 93:5–10.
198. Sanchez-Manuel, F. J., Seco-Gil, J. L., Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003769.
199. Stewart, A., Eyers, P. S., Earnshaw, J. J., Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003073.
200. Classen, D. C., Evans, R. S., Pestotnik, S. L., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992; 326:281–286.
201. Hawn, M. T., Gray, S. H., Vick, C. C., et al. Timely administration of prophylactic antibiotics for major surgical procedures. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:803–811.
202. Zanetti, G., Giardina, R., Platt, R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site

infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:828–831.
203. McDonald, M., Grabsch, E., Marshall, C., et al. Single- versus multiple- dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: A systematic review. *Aust N Z J Surg*. 1998; 68:388–396.
204. Namias, N., Harvill, S., Ball, S., et al. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg*. 1999; 188: 225–230.
205. Fukatsu, K., Saito, H., Matsuda, T., et al. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin- resistant Staphylococcus aureus and on the incidence of wound infection. *Arch Surg*. 1997; 132:1320–1325.
206. Barie, P. S., Hydo, L. J., Eachempati, S. R. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5:145–159.
207. O'Grady, N. P., Barie, P. S., Bartlett, J. G., et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008; 36:1330–1349.
208. Caroff, S. N., Mann, S. C. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care*. 1993; 21:477–478.
209. Trautner, B. W., Clarridge, J. E., Darouiche, R. O. Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23:397–401.
210. Cockerill, F. R., 3rd., Wilson, J. W., Vetter, E. A., et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1724–1730.
211. Mermel, L. A., Maki, D. G. Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med*. 1993; 119:270–272.
212. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589–1596.
213. Barie, P. S., Hydo, L. J., Shou, J., et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6:41–54.
214. Kollef, M. H., Ward, S., Sherman, G., et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empirical antibiotic choices. *Crit Care Med*. 2000; 28:3456–3464.
215. Garnacho-Montero, J., Garcia-Garmendia, J. L., Barrero-Almodovar, A., et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31:2742–2751.
216. Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159–177.
217. Kollef, M. H., Micek, S. T. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005; 33:1845–1853.
218. Hayashi, Y., Paterson, D. L. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1232–1240.
219. Giamarellou, H. Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4:601–618.
220. Aarts, M. A., Hancock, J. N., Heyland, D., et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2008; 36:108–117.
221. Paul, M., Benuri-Silbiger, I., Soares-Weiser, K., et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328:668.
222. Kumar, A., Zarychanski, R., Light, B., et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010; 38:1773–1785.
223. Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010; 11:79–109.
224. Kollef, M. H., Kollef, K. E. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 2005; 128: 2706–2713.
225. Eachempati, S. R., Hydo, L. J., Shou, J., et al. The pathogen of ventilator- associated pneumonia does not influence the mortality rate of surgical intensive care unit patients treated with a

rotational antibiotic system. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010; 11:13–20.
226. Dennesen, P. J., van der Ven, A. J., Kessels, A. G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1371–1375.
227. Chastre, J., Wolff, M., Fagon, J. Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:2588–2598.
228. Singh, N., Rogers, P., Atwood, C. W., et al. Short-course empirical antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:505–511.
229. Pappas, P. G., Rex, J. H., Sobel, J. D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:161–189.
229a. O'Grady, N. P., Chertow, D. S. Managing bloodstream infections in patients who have short-term central venous catheters. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(1):10–17.
230. Pieracci, F. M., Barie, P. S. Intra-abdominal infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13:440–449.
231. Buijk, S. E., Bruining, H. A. Future directions in the management of tertiary peritonitis. *Intensive Care Med*. 2002; 28:1024–1029.
232. Pepin, J., Saheb, N., Coulombe, M. A., et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile- associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1254–1260.
233. Price, J., Cheek, E., Lippett, S., et al. Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital- and community- onset disease: An interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:1297–1302.
234. Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 422–431.
235. Lamontagne, F., Labbe, A. C., Haeck, O., et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg*. 2007; 245:267–272.
236. McDonald, L. C., Killgore, G. E., Thompson, A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2005; 353:2433–2441.
237. May, A. K., Stafford, R. E., Bulger, E. M., et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10:467–499.
238. Kaushik, D., Rathi, S., Jain, A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37:389–395.
239. Rodloff, A. C., Goldstein, E. J., Torres, A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:916–929.
240. Zhanel, G. G., Johanson, C., Embil, J. M., et al. Ertapenem: Review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3:23–39.
241. Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: Executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:285–292.
242. Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschafer, J. C., et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:325–327.
243. Kullar, R., Davis, S. L., Levine, D. P., et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: Support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:975–981.
244. Falagas, M. E., Alexiou, V. G., Peppas, G., et al. Do changes in antimicrobial resistance necessitate reconsideration of surgical antimicrobial prophylaxis strategies? *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10:557–562.
245. Chang, M. H., Kish, T. D., Fung, H. B. Telavancin: A lipoglycopeptide antimicrobial for the treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria in adults. *Clin Ther*. 2010; 32:2160–2185.
246. Silverman, J. A., Mortin, L. I., Vanpraagh, A. D., et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005; 191:2149–2152.
247. Landman, D., Georgescu, C., Martin, D. A., et al. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21:449–465.
248. Bailey, J. A., Virgo, K. S., DiPiro, J. T., et al. Aminoglycosides for intra- abdominal infection:

equal to the challenge? *Surg Infect (Larchmt)*. 2002; 3:315–335.
249. Stein, G. E., Craig, W. A. Tigecycline: A critical analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:518–524.
250. U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared with other antibiotics used to treat similar infections (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm) 2010
251. Cai, Y., Wang, R., Liang, B., et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1162–1172.
252. Eckmann, C., Dryden, M. Treatment of complicated skin and soft- tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res*. 2010; 15: 554–563.
253. Walkey, A. J., O'Donnell, M. R., Wiener, R. S. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2011; 139:1148–1155.
254. Nseir, S., Di Pompeo, C., Soubrier, S., et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005; 33:283–289.
255. Livermore, D. M., Woodford, N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae. *Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol*. 2006; 14:413–420.
256. Charbonneau, P., Parienti, J. J., Thibon, P., et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolation rates in hospitalized patients: A quasi experimental study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:778–784.
257. Sprandel, K. A., Drusano, G. L., Hecht, D. W., et al. Population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation of varying doses of intravenous metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 55:303–309.
258. De Broe, M. E., Giuliano, R. A., Verpooten, G. A. Aminoglycoside nephrotoxicity: Mechanism and prevention. *Adv Exp Med Biol*. 1989; 252: 233–245.
259. Bates, D. E. Aminoglycoside ototoxicity. *Drugs Today (Barc)*. 2003; 39: 277–285.
260. Roberts, J. A., Lipman, J. Antibacterial dosing in intensive care: Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45:755–773.
261. Trotman, R. L., Williamson, J. C., Shoemaker, D. M., et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1159–1166.
262. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated bloodstream infections—United States, 2001, 2008 and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:243–248.
263. Burton, D. C., Edwards, J. R., Horan, T. C., et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997–2007. *JAMA*. 2009; 301:727–736.
264. Moellering, R. C., Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Suppl 1):S3–S4.
265. Tverdek, F. P., Crank, C. W., Segreti, J. Antibiotic therapy of methicillin- resistant Staphylococcus aureus in critical care. *Crit Care Clin*. 2008; 24(249–260):vii–vii10.
266. Wu, L. R., Zaborina, O., Zaborin, A., et al. Surgical injury and metabolic stress enhance the virulence of the human opportunistic pathogen Pseudomonas aeruginosa. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6:185–195.
267. Driscoll, J. A., Brody, S. L., Kollef, M. H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Drugs*. 2007; 67: 351–368.
268. Tenover, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*. 2006; 119:S3–10.
269. Bush, K. Bench-to-bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant gram-negative infections. *Crit Care*. 2010; 14:224.
270. Patel, G., Bonomo, R. A. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:555–570.
271. Bonomo, R. A., Szabo, D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(Suppl 2):S49–S56.
272. Grupper, M., Sprecher, H., Mashiach, T., et al. Attributable mortality of nosocomial Acinetobacter bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28:293–298.
273. Vincent, J. L., Anaissie, E., Bruining, H., et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*. 1998; 24:206–

216.
274. Blumberg, H. M., Jarvis, W. R., Soucie, J. M., et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:177–186.
275. Paphitou, N. I., Ostrosky-Zeichner, L., Rex, J. H. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: Approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*. 2005; 43: 235–243.
276. Chow, J. K., Golan, Y., Ruthazer, R., et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008; 36:1993–1998.
277. Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220:751–758.
277a. Ziakas, P. D., Kourbeti, I. S., Voulgarelis, M., et al. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010; 32(14):2316–2336.
278. Leon, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006; 34:730–737.
279. Leon, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009; 37:1624–1633.
280. Kratzer, C., Graninger, W., Lassnigg, A., et al. Design and use of Candida scores at the intensive care unit. *Mycoses*. 2011. [May 3. [Epub ahead of print].].
281. Ostrosky-Zeichner, L., Sable, C., Sobel, J., et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26:271–276.
282. Ostrosky-Zeichner, L., Pappas, P. G., Shoham, S., et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses*. 2011; 54:46–51.
283. Shorr, A. F., Tabak, Y. P., Johannes, R. S., et al. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Crit Care*. 2009; 13:R156.
284. Sawyer, R. G., Adams, R. B., May, A. K., et al. Development of Candida albicans and C. albicans/Escherichia coli/Bacteroides fragilis intraperitoneal abscess models with demonstration of fungus-induced bacterial translocation. *J Med Vet Mycol*. 1995; 33:49–52.
285. Eggimann, P., Garbino, J., Pittet, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:685–702.
286. Felk, A., Kretschmar, M., Albrecht, A., et al. Candida albicans hyphal formation and the expression of the Efg1-regulated proteinases Sap4 to Sap6 are required for the invasion of parenchymal organs. *Infect Immun*. 2002; 70:3689–3700.
287. Prowle, J. R., Echeverri, J. E., Ligabo, E. V., et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: Incidence and attributable mortality. *Crit Care*. 2011; 15:R100.
288. Shorr, A. F., Lazarus, D. R., Sherner, J. H., et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007; 35:1077–1083.
289. Mohr, J. F., Sims, C., Paetznick, V., et al. Prospective survey of (1→3)- beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:58–61.
290. Pitarch, A., Nombela, C., Gil, C. Prediction of the clinical outcome in invasive candidiasis patients based on molecular fingerprints of five anti-Candida antibodies in serum. *Mol Cell Proteomics*. 2011. [10M110 004010].
291. Charles, P. E., Castro, C., Ruiz-Santana, S., et al. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with Candida spp: New clues for the early recognition of invasive candidiasis? *Intensive Care Med*. 2009; 35:2146–2150.
292. Dean, D. A., Burchard, K. W. Surgical perspective on invasive Candida infections. *World J Surg*. 1998; 22:127–134.
293. Riddell, J. T., Comer, G. M., Kauffman, C. A. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:648–653.
294. Meersseman, W., Vandecasteele, S. J., Wilmer, A., et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:621–625.

295. Eggimann, P., Pittet, D. Postoperative fungal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7(Suppl 2):S53–S56.
296. Rocco, T. R., Reinert, S. E., Simms, H. H. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: Analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg*. 2000; 135:160–165.
297. Gleason, T. G., May, A. K., Caparelli, D., et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg*. 1997; 132:1197–1201.
298. Pelz, R. K., Hendrix, C. W., Swoboda, S. M., et al. Double-blind placebo- controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2001; 233:542–548.
299. Magill, S. S., Swoboda, S. M., Shields, C. E., et al. The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: Follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2009; 249:657–665.
300. Shorr, A. F., Chung, K., Jackson, W. L., et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005; 33:1928–1935. [quiz 1936].
301. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503–535.
302. Brizendine, K. D., Vishin, S., Baddley, J. W. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:571–581.
303. Playford, E. G., Webster, A. C., Sorrell, T. C., et al. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25:549–561.
304. Horn, D. L., Ostrosky-Zeichner, L., Morris, M. I., et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: A pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:223–229.
305. Chen, S. C., Playford, E. G., Sorrell, T. C. Antifungal therapy in invasive fungal infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10:522–530.
306. Ostrosky-Zeichner, L. Combination antifungal therapy: A critical review of the evidence. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(Suppl 4):65–70.
307. Mukherjee, P. K., Zhou, G., Munyon, R., et al. Candida biofilm: A well-designed protected environment. *Med Mycol*. 2005; 43:191–208.
308. Al-Fattani, M. A., Douglas, L. J. Penetration of Candida biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48:3291–3297.
309. Herbrecht, R., Denning, D. W., Patterson, T. F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347:408–415.
310. Kullberg, B. J., Sobel, J. D., Ruhnke, M., et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366:1435–1442.
311. Glöckner, A. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin: Review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011; 16:167–179.
312. Anidulafungin (Eraxis) for Candida infections. *Med Lett Drugs Ther*. 2006; 48:43–44.
313. Pappas, P. G., Rotstein, C. M., Betts, R. F., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:883–893.
314. Kuse, E. R., Chetchotisakd, P., da Cunha, C. A., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: A phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369:1519–1527.
315. Zilberberg, M. D., Kothari, S., Shorr, A. F. Cost-effectiveness of micafungin as an alternative to fluconazole empirical treatment of suspected ICU-acquired candidemia among patients with sepsis: A model simulation. *Crit Care*. 2009; 13:R94.

CAPÍTULO 13

Complicações cirúrgicas

Mahmoud N. Kulaylat and Merril T. Dayton

COMPLICAÇÕES DA FERIDA CIRÚRGICA
COMPLICAÇÕES COM A TERMORREGULAÇÃO
COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS
COMPLICAÇÕES CARDÍACAS
COMPLICAÇÕES RENAIS E DO TRATO URINÁRIO
COMPLICAÇÕES METABÓLICAS
COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS
COMPLICAÇÕES HEPATOBILIARES
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS
COMPLICAÇÕES DE OUVIDO, NARIZ E GARGANTA

As complicações cirúrgicas ainda são um aspecto frustrante e difícil do tratamento operatório dos pacientes. A despeito da habilidade técnica do cirurgião, as complicações cirúrgicas constituem uma possibilidade real no dia a dia do profissional. O custo dessas complicações nos Estados Unidos está na casa dos milhões de dólares e associa-se a restrições na capacidade de trabalho, ruptura do equilíbrio familiar normal e estresse para empregadores e para a sociedade em geral. Frequentemente, os resultados funcionais das operações são comprometidos pelas complicações; em alguns casos, o paciente nunca recupera o nível funcional pré-operatório. A parte mais significativa e difícil das complicações é o sofrimento impingido ao paciente que entra no hospital, esperando passar por uma operação sem intercorrências, mas que acaba exposto a sofrimentos e dificuldades por causa das complicações.

As complicações ocorrem por diversos motivos. Um cirurgião pode realizar uma operação tecnicamente perfeita em um paciente já seriamente comprometido pela doença e, ainda assim, pode ocorrer uma complicação. Similarmente, um cirurgião descuidado ou apressado pode cometer erros técnicos que contribuem para as complicações cirúrgicas. Finalmente, o paciente pode estar equilibrado nutricionalmente antes da cirurgia, ter sido submetido a uma operação na qual o cirurgião foi meticulosamente perfeito e também apresentar complicações decorrentes da natureza da doença. A possibilidade de complicações pós-operatórias continua sendo parte da preparação psicológica de um cirurgião para uma operação difícil.

O risco de complicações diminui muito com um cuidadoso processo de avaliação pré-operatória. Quando o cirurgião avalia pela primeira vez um candidato a ser operado, uma série de questões deve vir à mente, como o estado nutricional do paciente e os assuntos relacionados com as condições do coração e dos pulmões. O cirurgião tomará uma decisão sobre a cirurgia mais indicada para o tipo de doença. Analogamente, o momento ideal para a realização da cirurgia, em geral, é um assunto importante. Algumas delas podem ser realizadas de forma puramente eletiva, enquanto outras têm certa urgência. Ocasionalmente, o cirurgião determinará que o paciente diminua seu peso antes da operação, para aumentar a probabilidade de êxito cirúrgico. Eventualmente, um cirurgião precavido solicitará a avaliação pré-operatória por um cardiologista ou pneumologista, para ter certeza de que o paciente será capaz de tolerar o estresse de determinado procedimento.

Uma vez que o paciente esteja sendo operado, o cirurgião pode fazer muito para influenciar o resultado pós-operatório. Esse especialista aprende a manipular os tecidos com suavidade, a dissecar de forma meticulosa e a respeitar os planos teciduais. A realização cuidadosa dos tempos cirúrgicos diminuirá a possibilidade de complicações significativas. A todo custo, o cirurgião deve evitar tentações de correr, cortar cantos ou aceitar resultados técnicos marginais. Da mesma forma, o uso criterioso de antibióticos e de outras medicações pré-operatórias pode influenciar no resultado. Para o paciente seriamente doente, pode ser necessária uma reanimação adequada, para deixá-lo em boas condições antes de submetê-lo a uma anestesia geral.

Uma vez terminada a operação, a vigilância pós-operatória é obrigatória. A avaliação completa, cuidadosa e regular dos pacientes no período pós-operatório possibilita ao cirurgião detectar precocemente as complicações pós-operatórias, quando estas podem ser tratadas de maneira mais eficiente. Durante esse processo, o cirurgião avaliará cuidadosamente todas as feridas, a ingestão e o débito do paciente, checará os perfis de temperatura e os níveis de dor, verificará os níveis de atividade, e avaliará o estado nutricional. Após anos de experiência, o médico pode começar a avaliar os parâmetros anteriormente citados e detectar os desvios de uma evolução pós-operatória normal. A pronta resposta a uma complicação faz a diferença entre uma complicação breve e inconveniente e uma complicação devastadora e incapacitante. Resumindo, o cirurgião prudente lidará com as complicações de maneira mais rápida, completa e apropriada.

Complicações da ferida cirúrgica

Seroma

Causas

O seroma é a coleção de gordura liquefeita, soro e líquido linfático que se forma sob a incisão. O líquido, em geral, é claro, amarelado e um tanto quanto viscoso e encontra-se na camada subcutânea (SC), logo abaixo da derme. Seromas representam as complicações mais benignas após um procedimento cirúrgico e são particularmente prováveis de ocorrer quando os retalhos cutâneos grandes são desenvolvidos no decorrer da cirurgia, como é visto frequentemente com mastectomia, dissecção axilar, dissecção da região inguinal e grandes hérnias ventrais, ou quando uma tela (politetrafluoretileno) é usada na reparação de uma hérnia ventral.

Quadro Clínico e Tratamento

Os seromas geralmente se apresentam como um edema localizado e bem circunscrito, com desconforto à pressão e ocasional drenagem de líquido claro pela ferida não cicatrizada. A prevenção de formação de seroma pode ser obtida com a colocação de drenos de sucção sob os retalhos. Sua remoção prematura resulta, com frequência, em grandes seromas que precisarão de aspiração sob condições estéreis, seguida pela colocação de um curativo compressivo. Um seroma que reacumula após pelo menos duas aspirações é evacuado pela abertura da incisão e limpeza da ferida com gaze umedecida com solução salina para permitir cicatrização por segunda intenção. Na presença de tela sintética, a abertura de drenagem é mais bem realizada na sala de cirurgia, a incisão é fechada adequadamente para evitar a exposição e infecção da tela e são colocados drenos de sucção. Um seroma infectado também é tratado por drenagem aberta. A presença de tela sintética nesses casos impedirá que a ferida cicatrize. O tratamento da tela depende da gravidade e da extensão da infecção. Na ausência de sepse grave e celulite disseminada e na presença de infecção localizada, a tela pode ser deixada no local e removida em data posterior, quando o processo infeccioso for solucionado. Caso contrário, a tela deve ser removida, e a ferida tratada com curativo de ferida aberta.

Hematoma

Causas

O hematoma é uma coleção anormal de sangue, geralmente na camada subcutânea de uma incisão recente ou em um espaço potencial na cavidade abdominal após exérese de um órgão (p. ex., hematoma da fossa esplênica após esplenectomia ou hematoma pélvico após proctocolectomia). Os hematomas são mais preocupantes do que os seromas, em virtude do seu potencial para infecções secundárias. A formação de hematomas está relacionada com hemostasia, depleção dos fatores da coagulação e presença

de coagulopatia. Uma variedade de outros processos patológicos pode contribuir para a coagulopatia, incluindo distúrbios mieloproliferativos, doenças hepáticas, insuficiência renal, septicemia, deficiências dos fatores da coagulação e medicamentos. Os medicamentos mais comumente associados à coagulopatia são antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico (aspirina, ASA), clopidogrel, ticlopidina, eptifibatide e abciximab, e anticoagulantes, como heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM [p. ex., enoxaparina, dalteparina de sódio, tinzaparina]) e antagonista da vitamina K (AVK [p. ex., varfarina sódica]).

Quadro Clínico e Tratamento

As manifestações clínicas de um hematoma podem variar com seu tamanho, localização e presença de infecção. Um hematoma pode manifestar-se como uma expansão, tumefação expansiva ou dor na área da incisão cirúrgica. Um grande hematoma no pescoço pode comprometer a via aérea; no retroperitônio, pode causar íleo paralítico, anemia ou sangramento em consequência de coagulopatia de consumo local; e na extremidade e cavidade abdominal, pode resultar em síndrome do compartimento. No exame físico, um hematoma aparece como uma tumefação macia localizada com descoloração azul-purpúrica da pele sobrejacente. A tumefação varia de pequena a grande e pode ser sensível à palpação ou associada à drenagem de líquido vermelho-escuro para fora da ferida.

Evita-se a formação de hematoma no pré-operatório corrigindo- se qualquer anormalidade da coagulação e descontinuando-se os medicamentos que alteram a coagulação. Medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes podem ser administrados a pacientes submetidos a procedimentos para uma variedade de razões. O clopidogrel é administrado após implante de *stent* coronário, ASA é administrado para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral e AVK é administrado após a implantação de uma válvula mitral mecânica para fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e estados de hipercoagulabilidade. Esses medicamentos devem ser descontinuados antes da cirurgia. Não existem estudos específicos que tenham avaliado a questão do tempo da suspensão desses medicamentos.

Deve-se pesar o risco de sangramento significativo decorrente de coagulopatia não corrigida induzida por medicamento e o risco de eventos tromboembólicos após descontinuação da terapia. O risco de sangramento varia com o tipo de cirurgia ou procedimento e adequação da hemostasia; o risco de tromboembolismo depende da indicação para terapia antitrombótica e presença de comorbidades.[1] Em pacientes com alto risco de tromboembolismo (p. ex., aqueles com uma válvula mitral mecânica ou prótese de valva aórtica de geração mais antiga, tromboembolismo venoso dentro de 3 meses, trombofilia grave, fibrilação atrial recente [dentro de 6 meses], AVC ou ataque isquêmico transitório, programados para se submeter a um grande procedimento cirúrgico eletivo envolvendo uma cavidade corporal), a varfarina (AVK) deve ser descontinuada 4 a 5 dias antes da cirurgia para permitir que a razão normalizada internacional (INR) seja inferior a 1,5. Em pacientes cuja INR ainda é elevada (> 1,5), é administrada uma baixa dose de vitamina K (1 a 2 mg) por via oral. Os pacientes recebem anticoagulação em ponte, ou seja, uma dose terapêutica de anticoagulante de ação rápida, heparina não fracionada intravenosa (HNF IV) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Aqueles que receberam HNF IV (meia-vida de 45 minutos) podem ter o medicamento descontinuado 4 horas antes da cirurgia, e aqueles que receberam dosagem terapêutica de HBPM SC (meia-vida variável), 16 a 24 horas antes da cirurgia. A varfarina (AVK) é, então, reiniciada 12 a 24 horas após a cirurgia (leva 2 a 3 dias para o efeito anticoagulante começar após o início de sua administração) e quando há hemostasia adequada. Em pacientes com alto risco de sangramento (cirurgia de grande porte ou cirurgia com alto risco de sangramento) para quem HBPM terapêutica pós-operatória ou HNF é planejada, o início da terapia é adiado por 48 a 72 horas, é administrada baixa dose de HBPM ou HNF ou a terapia é completamente evitada. Pacientes de baixo risco para tromboembolismo não necessitam de terapia com heparina após a descontinuação da varfarina. Pacientes em uso de ASA ou clopidogrel devem ter o medicamento descontinuado 6 a 7 dias antes da cirurgia; caso contrário, a cirurgia deve ser adiada até que o paciente tenha concluído o curso do tratamento. Terapia antiplaquetária é reiniciada aproximadamente 24 horas após a cirurgia. Em pacientes com um *stent* coronário de metal que necessitam de cirurgia em 6 semanas da colocação de *stent*, ASA e clopidogrel são mantidos no período perioperatório. Em pacientes que estejam recebendo AVKs e precisam de cirurgia urgente, imediata reversão do efeito anticoagulante requer transfusão com plasma fresco congelado ou outro protrombínico e baixa dose IV ou vitamina K oral. Durante a operação, deve-se obter hemostasia adequada com ligadura, eletrocautério, cola de fibrina ou trombina bovina tópica antes do fechamento. Os sistemas de drenagem por sucção fechada são colocados em espaços potencialmente grandes e removidos no pós-operatório quando o débito não é hemático e escasso.

A avaliação de um paciente com hematoma, especialmente hematomas grandes e expansivos, inclui avaliação de fatores de risco preexistentes e parâmetros de coagulação (p. ex., tempo de protrombina [TP], tempo de protrombina parcial ativado [PTTa], INR, contagem de plaquetas, tempo de sangramento) e tratamento adequado. Um hematoma pequeno não exige qualquer intervenção e acabará sendo reabsorvido. A maioria dos hematomas retroperitoneais pode ser tratada por espera após correção da coagulopatia associada (transfusão de plaquetas se o tempo de sangramento é prolongado, desmopressina em pacientes com insuficiência renal e plasma fresco congelado naqueles que apresentam INR maior). Um hematoma grande ou expansivo no pescoço é tratado de modo semelhante e removido com mais eficiência na sala de cirurgia urgentemente após a via aérea ser protegida se houver comprometimento respiratório. Da mesma forma, os hematomas detectados logo após operação, em especial aqueles que se desenvolvem sob retalhos de pele, são mais bem evacuados na sala de cirurgia.

Deiscência da Ferida

Causas

Por definição, deiscência é a separação das camadas musculoaponeuróticas no início do curso pós-operatório. Está entre as mais temidas complicações enfrentadas pelos cirurgiões, por causa da possibilidade de evisceração, da necessidade de intervenção imediata e da possibilidade de deiscência repetida, infecção da ferida cirúrgica e formação de hérnia incisional.

A deiscência da ferida ocorre em aproximadamente 1% a 3% dos pacientes submetidos a cirurgias abdominais. Com mais frequência, a deiscência desenvolve-se em 7 a 10 dias de pós-operatório, mas pode ocorrer a qualquer momento após a cirurgia, de 1 a mais de 20 dias. Uma variedade de fatores pode contribuir para a deiscência (Quadro 13-1). A deiscência em geral se relaciona com erros técnicos de suturas muito próximas à margem, muito distantes ou sob grande tensão. Complicações locais da ferida, como hematoma e infecção, também podem predispor à deiscência localizada. Na verdade, a infecção profunda é uma das causas mais comuns de separação localizada da ferida. A pressão intra-abdominal aumentada (PIA) é frequentemente responsabilizada pela ruptura da ferida, e fatores que afetam adversamente a cicatrização são citados como contribuintes da complicação. Em pacientes saudáveis, parece não haver diferença nos índices de deiscência de sutura entre aquelas fechadas utilizando técnica de sutura contínua *versus* pontos separados. Entretanto, deve-se ter cuidado com o fechamento contínuo, em pacientes de alto risco, pois a ruptura do fio de sutura em um ponto do fechamento contínuo enfraquece todo o fechamento.

Quadro 13-1 Fatores Associados à Deiscência da Ferida

Erro técnico no fechamento aponeurótico
Cirurgia de emergência
Infecção intra-abdominal
Idade avançada
Seroma, hematoma e infecção de ferida
Pressão intra-abdominal elevada
Obesidade
Uso crônico de corticosteroides
Deiscência de ferida anterior
Desnutrição
Quimioterapia e radioterapia
Doença sistêmica (uremia, diabetes melito)

Quadro Clínico e Tratamento

Pode ocorrer deiscência sem aviso, e a evisceração torna o diagnóstico óbvio. Uma drenagem súbita e dramática de um volume relativamente grande de um líquido claro de cor salmão precede a deiscência em 25% dos pacientes. Mais frequentemente, os pacientes relatam uma sensação de rasgar. A investigação da ferida com um aplicador de ponta de algodão estéril ou com o dedo enluvado detecta a deiscência.

Prevenção da deiscência da ferida é uma função de cuidadosa atenção aos detalhes técnicos durante o fechamento da aponeurose, como espaçamento adequado da sutura, profundidade adequada do pedaço ou porção pega da fáscia, relaxamento do paciente durante o fechamento e alcançar um fechamento livre de

tensão. Para pacientes de alto risco, o fechamento com sutura com pontos separados, em geral, é a melhor escolha. Devem-se selecionar métodos alternativos quando não for possível o fechamento primário sem tensão. Embora suturas de retenção tenham sido extensamente utilizadas no passado, seu uso é menos comum hoje em dia, com muitos cirurgiões optando por uma tela sintética ou arcabouço de tecido bioabsorvível.

O tratamento de deiscência depende da extensão da separação da fáscia e da presença de evisceração e/ou patologia intra-abdominal significativa (p. ex., deiscência intestinal, peritonite). Uma pequena deiscência, especialmente na porção proximal da incisão na linha média superior 10 a 12 dias após a cirurgia, pode ser tratada de maneira conservadora com compressas de gaze umedecida com solução salina na ferida e o uso de uma cinta abdominal. No caso de evisceração, os intestinos eviscerados devem ser cobertos com uma compressa estéril umedecida com solução salina e preparando o paciente para retornar à sala de cirurgia após um período muito curto de reanimação volêmica. Da mesma forma, se a sondagem da ferida revelar um segmento grande da ferida aberta para o omento e intestinos, ou se houver peritonite ou suspeita de vazamento intestinal, são feitos planos de levar o paciente de volta para a sala de cirurgia.

Na sala de cirurgia, realiza-se uma exploração completa da cavidade abdominal para exclusão de foco séptico ou uma deiscência anastomótica que possa ter predisposto à deiscência da incisão cirúrgica. O tratamento da infecção é de importância crítica antes de tentar fechar. O tratamento da incisão é uma função da condição da aponeurose. Quando se cometem erros técnicos, mas a aponeurose está forte e intacta, o fechamento primário está assegurado. Se a aponeurose estiver infectada ou necrótica, realiza-se o desbridamento. A incisão pode, então, ser fechada com suturas de retenção; no entanto, para evitar a tensão, pode ser preferido uso de material protético. O fechamento com uma tela absorvível (ácido poliglactina ou poliglicólico) pode ser preferível porque a tela é bem tolerada em feridas sépticas e permite que a ponte (ou ligação) entre as margens da apoenurose fique sem tensão, impede a evisceração e possibilita que a causa subjacente de deiscência do paciente se resolva. Uma vez que a ferida tenha granulado, é aplicado um enxerto de pele e o fechamento da ferida é obtido pelo avanço do tecido local. Esta abordagem uniformemente resulta no desenvolvimento de uma hérnia, o reparo requer a remoção subsequente de enxerto de pele e o uso de uma prótese permanente. Um método alternativo de fechamento é a dermoabrasão de enxerto de pele, seguida pelo fechamento aponeurótico utilizando a técnica de separação de componente. Tentativas de fechamento da aponeurose sob tensão garantem uma deiscência e, em alguns casos, resultam em hipertensão intra-abdominal (HIA). A incisão é deixada aberta (laparotomia), fechada com um dispositivo de fechamento temporário (técnica de abdome aberto), com tela sintética ou enxerto biológico (matriz dérmica acelular), ou fechada usando-se terapia de pressão negativa da ferida.

A técnica de abdome aberto evita HIA, preserva a aponeurose e facilita um novo acesso (ou reacesso) à cavidade abdominal. Com laparotomia, a ferida é deixada cicatrizar por segunda intenção ou posteriormente fechada com um enxerto de pele ou tecido local ou regional. Esta abordagem é associada ao tempo de cicatrização prolongado, à perda de fluido e ao risco de formação de fístula enterocutânea complexa como resultado da exposição do intestino, dessecação e lesão traumática. Além disso, será necessário o reparo cirúrgico definitivo para restaurar a integridade da parede abdominal. Um dispositivo de fechamento temporário (fechamento de bolsa coletora) protege os conteúdos abdominais, mantém os pacientes secos, pode ser rapidamente removido com PIA aumentada e evita as complicações secundárias observadas com laparotomia. Uma folha de polietileno fenestrado, não aderente, é aplicada sobre o omento do intestino, são colocadas compressas úmidas cirúrgicas ou gaze com drenos no topo e um curativo adesivo impregnado de iodofor. É aplicada, então, sucção contínua. Se a aponeurose não pode ser fechada em 7 a 10 dias, a ferida é deixada granular e, então, coberta com um enxerto de pele.

A tela sintética absorvível proporciona estabilidade da ferida e é resistente à infecção. Associa-se à formação de fístula e de hérnia, cujo reparo é difícil e pode exigir reconstrução da parede abdominal. O reparo com tela sintética não absorvível, como polipropileno, poliéster ou politetrafluoretileno (PTFE), é associado a complicações que exigem remoção da tela (p. ex., formação de abscesso, deiscência, sepse, extrusão da tela, fistulização intestinal). Embora o PTFE seja mais desejável porque não é aderente ao intestino subjacente, ele é caro, não permite o enxerto de pele e está associado a infecções crônicas. Uma matriz dérmica acelular (prótese biológica) tem propriedades fisiológicas resistentes à contaminação e/ou infecção e propriedades mecânicas de uma tela para reconstrução da parede abdominal. A prótese biológica proporciona cobertura imediata da ferida e serve como suporte mecânico em uma reconstrução em estádio único de feridas cirúrgicas comprometidas. É bioativo, porque funciona como substituição de tecido ou arcabouço para o crescimento de tecido novo; estimula a adesão celular, migração, neovascularização e o repovoamento do enxerto implantado. Uma prótese biológica também reduz as

complicações a longo prazo (p. ex., erosão, infecção, dor crônica). Os materiais acelulares disponíveis são derivados de animais (p. ex., submucosa intestinal suína, derme suína, ligações cruzadas de colágeno dérmico suíno) ou de humanos (p. ex., cadáver humano). No entanto, a taxa de complicação da ferida (p. ex., feridas superficiais ou infecção do enxerto, deiscência do enxerto, formação de fístula, sangramento) e formação de hérnia ou frouxidão da parede abdominal é de 25% a 50%.[2]

A terapia de pressão negativa da ferida é baseada no conceito de sucção da ferida. Um dispositivo de fechamento assistido a vácuo é mais comumente usado e consiste em uma bomba de vácuo, reservatório com conectores de tubos, espuma com poros abertos (p. ex., éter poliuretane, espuma de álcool polivinil) ou gaze e curativo semioclusivo. O dispositivo proporciona cobertura imediata da ferida abdominal, atua como um curativo temporário, não exige sutura à fáscia, minimiza a HIA e previne a perda de domicílio. Aplicando-se sucção de 125 mmHg, a espuma com poros abertos diminui de tamanho e transmite a pressão negativa ao tecido circundante, levando a contração da ferida (macrodeformação) e remoção de líquido extracelular (via redução do edema intestinal, evacuação do excesso de líquido abdominal, diminuição no tamanho da ferida), estabilização do ambiente da ferida e microdeformação da interface da ferida e da espuma, que induz a proliferação celular e angiogênese. Os efeitos secundários do dispositivo de fechamento assistido a vácuo incluem aceleração da cicatrização, redução e alterações na carga bacteriana, alterações na bioquímica e resposta sistêmica, além de melhora na preparação do leito de ferida – aumento da perfusão sanguínea local e indução de resposta de cicatrização por meio de forças microquímicas.[3] Esta abordagem resulta em fechamento bem-sucedido da aponeurose em 85% dos casos. No entanto, o equipamento é caro e complicado de usar, bem como pode causar dor significativa e sangramento (especialmente em pacientes em terapia anticoagulante), estar associado ao aumento dos níveis de certas bactérias e relacionar-se com a formação de evisceração e hérnia. Há também uma incidência aumentada de fistulização intestinal em locais de enterotomia e anastomoses entéricas e na ausência de anastomoses.

Infecção da Ferida

Causas

Infecções do sítio cirúrgico (ISCs) ainda continuam a ser um problema significativo para os cirurgiões. A despeito da grande melhora observada com os antibióticos, anestésicos e instrumentos de qualidade superior, do diagnóstico precoce dos problemas cirúrgicos e da criação de melhores técnicas para vigilância pós-operatória, as infecções na ferida continuam a ocorrer. Embora alguns pacientes possam exibir problema meramente estético, essa visão representa uma compreensão superficial deste problema, que causa sofrimento, morbidade e mesmo mortalidade, além de uma carga financeira ao sistema de saúde. Além disso, ISCs representam um fator de risco para o desenvolvimento de hérnia incisional, que requer correção cirúrgica. Atualmente, nos Estados Unidos, essas infecções são responsáveis por quase 40% das infecções hospitalares entre pacientes cirúrgicos.

A ferida cirúrgica inclui as áreas interna e externa do corpo que envolvem todo o local cirúrgico. As feridas são categorizadas em três grupos gerais:

1. Superficiais, que inclui a pele e o tecido subcutâneo
2. Profunda, que inclui a aponeurose e o músculo
3. Espaço orgânico, que inclui os órgãos internos do corpo, se a operação incluir esta área.

Os Centers for Disease Control and Prevention propõem critérios específicos para o diagnóstico de infecções no local da cirurgia (Quadro 13-2).[4]

Quadro 13-2 Critérios para Definição de Infecção no Sítio Cirúrgico do Centers for Disease Control and Prevention

Incisional Superficial

Infecção menos de 30 dias após a cirurgia

Envolve somente a pele e tecido subcutâneo, *além de* um dos seguintes:

- Drenagem purulenta
- Diagnóstico de infecção de sítio cirúrgico superficial por um cirurgião
- Sintomas de eritema, dor, edema local

Incisional Profunda

Menos de 30 dias após a cirurgia sem implante e envolvimento de partes moles

Infecção menos de 1 ano após a cirurgia com um implante; envolve tecidos moles profundos (fáscia e músculo), *além de* um dos seguintes:

- Drenagem purulenta a partir do espaço profundo, mas sem extensão para o espaço dos órgãos
- Abscesso encontrado no espaço profundo no exame direto ou radiológico ou na reoperação
- Diagnóstico de uma infecção de sítio cirúrgico do espaço profundo pelo cirurgião
- Sintomas de febre, dor e sensibilidade, levando à deiscência ou abertura da ferida por um cirurgião

Espaço dos Órgãos

Infecção menos de 30 dias após a cirurgia sem implante

Infecção menos de 1 ano após a cirurgia com implante e infecção; envolve qualquer parte da operação aberta ou manipulada, *além de* um dos seguintes:

- Drenagem purulenta a partir de um dreno colocado no espaço do órgão
- Organismos cultivados de material aspirado do espaço do órgão
- Abscesso encontrado no exame direto ou radiológico ou durante a reoperação
- Diagnóstico da infecção do espaço dos órgãos por um cirurgião

---

Adaptado de Adapted from Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guideline for prevention of surgical site infection. Infect Control Hosp Epidemiol 20:252, 1999.

As ISCs desenvolvem-se como resultado de contaminação do local cirúrgico com micro-organismos. A fonte desses micro-organismos é principalmente a flora dos pacientes (origem endógena) quando a integridade da pele e/ou da parede de uma víscera oca é violada. Ocasionalmente, a fonte é exógena quando ocorre uma quebra na técnica cirúrgica, permitindo, assim, a contaminação da equipe cirúrgica, equipamento, implante ou luvas ou meio ambiente. Os patógenos associados à infecção pós-operatória da ferida refletem a área que permitiu a inoculação da infecção. A microbiologia, no entanto, varia, dependendo dos tipos de procedimentos realizados em práticas individuais. Bactérias Gram-positivas são responsáveis por metade das infecções (Tabela 13-1) – infecções por *Staphylococcus aureus* (mais comum), *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Enterococcus* spp. *S. aureus* normalmente ocorre em passagens nasais, membranas mucosas e pele de portadores. O organismo que adquiriu resistência à meticilina (*S. aureus* resistente à meticilina [MRSA]) consiste em dois subtipos: MRSA hospitalar e adquirido na comunidade. MRSA hospitalar está associado a infecções nosocomiais e afeta indivíduos imunocomprometidos. Ocorre também em pacientes com feridas crônicas, naqueles submetidos a procedimentos invasivos e naqueles com antibioticoterapia prévia. MRSA adquirido na comunidade é associado a uma variedade de infecções de pele e tecidos moles em pacientes com e sem fatores de risco para MRSA. MRSA adquirido na comunidade (p. ex., o clone USA300) também foi observado a afetar ISCs. MRSA hospitalar isolado tem um perfil de sensibilidade aos antibióticos diferentes – geralmente é resistente a pelo menos três antibióticos betalactâmicos e suscetíveis a vancomicina, teicoplanina e sulfametoxazol. MRSA adquirido na comunidade é usualmente suscetível à clindamicina, com suscetibilidade variável à eritromicina, vancomicina e tetraciclina. Há evidências indicando que o MRSA adquirido no hospital está desenvolvendo resistência à vancomicina (*S. aureus* intermediário-resistente à vancomicina [VISA] e *S. aureus* resistente à vancomicina [VRSA]).[5] *Enterococcus* spp. são comensais no trato gastrointestinal (GI) adulto, apresentam resistência intrínseca a uma variedade de antibióticos (p. ex., cefalosporinas, clindamicina, aminoglicosídeos) e são os primeiros a apresentar resistência à vancomicina.

Tabela 13-1

Patógenos Isolados de Infecções Pós-Operatórias de Sítios Cirúrgicos em um Hospital Universitário

PATÓGENO	PORCENTAGEM DE ISOLADOS
Staphylococcus (coagulase-negativos)	25,6
Enterococos (grupo D)	11,5
Staphylococcus aureus	8,7
Candida albicans	6,5
Escherichia coli	6,3
Pseudomonas aeruginosa	6,0
Corynebacterium	4,0
Candida (não *albicans*)	3,4
Streptococcus alfa-hemolíticos	3,0
Klebsiella pneumoniae	2,8
Enterococcus resistente à vancomicina	2,4
Enterobacter cloacae	2,2
Citrobacter spp.	2,0

De Weiss CA, Statz CI, Dahms RA, et al: Six years of surgical wound surveillance at a tertiary care center. Arch Surg 134:1041-1048, 1999.

Em aproximadamente um terço dos casos de ISCs, bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) são isolados. Entretanto, em locais nos quais grandes volumes de operações GI são realizadas, as espécies bacterianas predominantes são bacilos Gram-negativos. Patógenos infrequentes são estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e *Clostridium perfringens*. Nos últimos anos, o envolvimento de organismos resistentes na gênese das ISCs vem aumentando, mais notável em MRSA.

Uma série de fatores relacionados com pacientes e procedimentos cirúrgicos podem contribuir para o desenvolvimento de ISCs (Quadro 13-3).[6] O risco de infecção está associado ao procedimento cirúrgico específico realizado e, portanto, as feridas cirúrgicas são classificadas de acordo com o risco relativo de ocorrência de infecções dos sítios cirúrgicos – limpa, limpa-contaminada, contaminada e suja (Tabela 13-2). No National Nosocomial Infections Surveillance System (Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Nosocomial), o risco de pacientes é estratificado de acordo com três fatores importantes: (1) classificação da ferida (contaminada ou suja); (2) maior duração da operação, definida como aquela que excede o percentil 75° para um determinado procedimento; e (3) características clínicas dos pacientes conforme determinado pela pontuação da American Society of Anesthesiology III, IV ou V (presença de doença sistêmica grave que resulta em limitações funcionais, é ameaçadora à vida ou deverá impedir a sobrevida da operação) no momento da cirurgia.[7]

Quadro 13-3 Fatores de Risco para Infecção da Ferida Pós-operatória

Fatores do Paciente	Fatores Ambientais	Fatores de Tratamento
Ascite	Medicamentos contaminados	Drenos
Inflamação crônica	Desinfecção/esterilização inadequada	Procedimento de emergência
Desnutrição Obesidade	Antissepsia cutânea inadequada	Cobertura antibiótica inadequada
Diabetes	Ventilação inadequada	Hospitalização pré-operatória
Extremos de idade	Presença de corpo estranho	Operação prolongada
Hipercolesterolemia		
Hipoxemia		
Doença vascular periférica		
Anemia pós-operatória		
Sítio anterior da irradiação		
Cirurgia recente		
Infecção remota		
Colonização de pele por estafilococos		
Doença de pele na área de infecção		
Imunossupressão		

Dados de National Nosocomial Infections Surveillance Systems (NNIS) System Report: Data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 29:404-421, 2001.

Tabela 13-2

Classificação de Feridas Cirúrgicas

CATEGORIA	CRITÉRIOS	TAXA DE INFECÇÃO (%)
Limpar	Não penetra víscera oca	1-3
	Fechamento primário da ferida	
	Não há inflamação	
	Sem quebras da técnica asséptica	
	Procedimento eletivo	
Limpa-contaminada	Penetra víscera oca, mas controlada sem inflamação	5-8
	Fechamento primário da ferida	
	Ruptura pequena na técnica asséptica	
	Uso do dreno mecânico	
	Preparo intestinal no pré-operatório	
Contaminada	Derramamento descontrolado de víscera	20-25
	Inflamação aparente	
	Ferida aberta, traumática	
	Ruptura grande na técnica asséptica	
Suja	Não tratada, descontrolado derramamento de víscera	30-40
	Pus na ferida operatória	
	Ferida supurativa aberta	
	Inflamação grave	

Quadro Clínico

As ISCs ocorrem mais comumente de 5 a 6 dias após a cirurgia, mas podem surgir mais cedo ou mais tarde. Cerca de 80% a 90% de todas as infecções pós-operatórias manifestam-se dentro dos 30 primeiros dias após o procedimento cirúrgico. Com a maior utilização das operações em nível ambulatorial e a diminuição da estada hospitalar, 30% a 40% de todas as infecções ocorrem após a alta hospitalar. Porém, apesar de menos de 10% dos pacientes cirúrgicos ficarem hospitalizados por 6 dias ou menos, 70% das infecções pós-alta incidem nesse grupo.

ISCs superficiais e profundas são acompanhados por eritema, dor, edema e, ocasionalmente, drenagem. A ferida geralmente está mole ou flutuante no local da infecção, que é diferente da rigidez encontrada na borda em cicatrização presente no restante da ferida. O paciente pode apresentar leucocitose e febre de baixo grau. De acordo com a Joint Commission, uma ferida cirúrgica é considerada infectada se (1) há drenagem de material purulento macroscopicamente drenando da ferida, (2) a ferida abre espontaneamente e drena líquido purulento, (3) o líquido drenado da ferida é cultura positiva ou Gram-positiva para bactérias e (4) o cirurgião observa eritema ou drenagem e abre a ferida depois de determiná-la infectada.

Tratamento

A prevenção de ISCs depende de mudar ou lidar com fatores de risco modificáveis que predispõem a infecções de local cirúrgico. No entanto, muitos desses fatores não podem ser alterados, como idade, complexidade do procedimento cirúrgico e obesidade mórbida. Os pacientes tabagistas são encorajados a parar de fumar pelo menos 30 dias antes da cirurgia, os níveis de glicose em pacientes diabéticos devem ser tratados adequadamente e pacientes gravemente desnutridos devem receber suplementos nutricionais por 7 a 14 dias antes da cirurgia.[8] Pacientes obesos devem ser encorajados a perder peso, se o

procedimento for eletivo e houver tempo para atingir perda de peso significativa. Da mesma forma, pacientes que estejam tomando altas doses de corticosteroides terão menores taxas de infecção se puderem suspender seu uso ou pelo menos tomarem uma dose menor. Em pacientes submetidos a cirurgias intra-abdominais, é administrado um preparo intestinal na forma de solução de lavagem ou catárticos fortes, seguido de antibiótico oral não absorvível, particularmente para a cirurgia do cólon e intestino delgado. O preparo intestinal diminui o risco de infecção do paciente de um caso contaminado (25%) para um caso limpo-contaminado (5%). O cabelo é removido por tosa imediatamente antes da cirurgia, e a pele é preparada no momento da operação com um agente antisséptico (p. ex., álcool, clorexidina, iodo).

O papel da descolonização pré-operatória em portadores de *S. aureus* submetidos à cirurgia geral é questionável e não é recomendado o uso rotineiro de vancomicina profilática ou teicoplanina (eficaz contra MRSA). Embora os antibióticos perioperatórios sejam amplamente utilizados, a profilaxia geralmente é recomendada para procedimentos limpos-contaminados ou contaminados, na qual o risco de ISC é alto, ou em procedimentos nos quais são utilizadas próteses vasculares ou ortopédicas porque o desenvolvimento de ISC terá consequências graves (Tabela 13-3). Para feridas sujas, o uso de antibióticos não é profilático, e sim terapêutico. No caso das limpas, a profilaxia é controversa. Para alguns procedimentos cirúrgicos, uma cefalosporina de primeira ou segunda geração é o agente aceito de escolha. Entretanto, um pequeno, mas significativo benefício pode ser obtido pela administração profilática de cefalosporina de primeira geração para certos tipos de operações limpas (p. ex., mastectomia, herniorrafia). Para os procedimentos limpos contaminados, a administração de antibióticos durante o pré-operatório está indicada. O antibiótico pré-operatório indicado é uma função do inóculo mais provável, com base na área a ser operada. Por exemplo, para um paciente que será submetido a uma prótese, através de uma ferida limpa, os antibióticos pré-operatórios devem incluir agentes que possam proteger contra *Staphylococcus aureus* e espécies *Streptococcus*. Uma cefalosporina de primeira geração, como a cefazolina, deve ser apropriada nesses casos. Para pacientes submetidos à cirurgia no trato GI, operações complexas no trato biliar ou ressecções colônicas eletivas, a administração de uma cefalosporina de segunda geração, como a cefoxitina, ou um derivado da penicilina com um inibidor da betalactamase deve ser adequada. Alternativamente, o ertapenem pode ser usado para as operações envolvendo o trato GI inferior. Os cirurgiões devem administrar uma dose pré-operatória, doses intraoperatórias adequadas, com intervalos aproximados de 4 horas, e duas doses pós-operatórias apropriadamente espaçadas. O momento da administração de antibióticos profiláticos é fundamental. Para ser mais eficiente, o agente antibiótico profilático deve ser administrado por via IV 30 minutos antes de se fazer a incisão, de modo que existam níveis teciduais no momento da criação da ferida e exposição à contaminação bacteriana. Na maioria das vezes, um período de indução da anestesia, preparação do paciente e colocação dos campos operatórios ocorre antes da incisão, com tempo suficiente para que os antibióticos atinjam níveis terapêuticos. De igual importância é a certeza de que o antibiótico profilático não seja administrado por longos períodos após a operação. Esta prática em situação profilática leva ao desenvolvimento de organismos resistentes à droga, bem como a sérias complicações, como a colite causada por *Clostridium difficile*.

Tabela 13-3

Agente Antimicrobiano Profilático para Determinados Procedimentos Cirúrgicos

PROCEDIMENTO	AGENTE RECOMENDADO	ALTERNATIVA POTENCIAL
Cardiotorácico	Cefazolina ou cefuroxima	Vancomicina, clindamicina
Vascular	Cefazolina ou cefuroxima	Vancomicina, clindamicina
Gastroduodenal	Cefazolina	Cefoxitina, cefotetan, aminoglicosídeo ou fluoroquinolona + antianaeróbio
Biliar aberta	Cefazolina	Cefoxitina, cefotetan ou fluoroquinolona + antianaeróbio
Colecistectomia laparoscópica	Nenhum	–
Apendicite não perfurada	Cefoxitina, cefotetan, cefazolina + metronidazol	Ertapenem, aminoglicosídeo ou fluoroquinolona + antianaerobio
Colorretal	Cefoxitina, cefotetan, ampicilina-sulbactam, ertapenem, cefazolina + metronidazol	Aminoglicosídeo ou fluoroquinolona + antianaeróbio, aztreonam + clindamicina
Histerectomia	Cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, cefotetan, ampicilina-sulbactam	Aminoglicosídeo ou fluoroquinolona + antianaeróbio, aztreonam + clindamicina
Implante ortopédico	Cefazolina, cefuroxima	Vancomicina, clindamicina
Cirurgia de cabeça e pescoço	Cefazolina, clindamicina	–

De Kirby JP, Mazuski JE: Prevention of surgical site infection. Surg Clin North Am 89:365-389, 2009.

No momento da operação, o cirurgião tem papel fundamental na redução ou minimização da presença de infecções de feridas pós-operatórias. O cirurgião deve estar atento à higiene pessoal (lavagem das mãos) e de toda a equipe. Além disso, ele deve assegurar que o paciente tenha uma pele preparada com soluções antissépticas apropriadas e seja mantido de forma estéril cuidadosa. Durante todas as etapas da operação, são procedimentos que causam bons resultados:

1. Cuidadosa manipulação dos tecidos
2. Hemostasia, dissecção e desbridamento meticulosos dos tecidos desvitalizados
3. Controle compulsório de todo o conteúdo intraluminar
4. Preservação do suprimento de sangue aos órgãos operados
5. Eliminação de corpos estranhos à ferida
6. Manutenção de total assepsia pela equipe médica (evitando furos, uso de instrumentos contaminados ou queda de detritos a partir do foco de luz)
7. Limpeza completa da ferida e irrigação utilizando solução salina morna ao ser encontrada uma drenagem purulenta
8. Manutenção do paciente eutérmico, bem monitorado e reanimado com líquido
9. Expressar uma decisão sobre o fechamento ou limpeza da ferida no final do procedimento

O uso de drenos para a prevenção de infecções pós-operatórias permanece controverso. Em geral, não existem indicações para drenos. Entretanto, a utilização de drenos de sucção fechados em feridas grandes e profundas ou, em feridas grandes, retalhos de pele para prevenir contra o surgimento de seromas ou hematomas é uma prática válida.

O tratamento de ISCs depende da profundidade da infecção. Para infecções superficiais e profundas, os grampos são removidos sobre a área da infecção e podem ser facilmente passados um aplicador com ponta de algodão pela ferida com efluxo de material purulento e pus. Nesse ponto, a avaliação da ferida com o dedo ou um aplicador de ponta de algodão determinará se a aponeurose ou os tecidos musculares estão comprometidos. Se a aponeurose estiver intacta, realiza-se o desbridamento de todo o tecido não viável e procede-se à irrigação da ferida com solução salina normal e preenchida até sua base com gazes umedecidas com solução salina, de modo a permitir a cicatrização da ferida a partir de sua base, impedindo, dessa maneira, o fechamento prematuro da pele. Se a celulite disseminada ou sinais significativos de infecção (p. ex., febre, taquicardia) forem observados, a administração de antibióticos IV deve ser considerada. Terapia empírica é iniciada e adaptada de acordo com dados de cultura e sensibilidade. A escolha de antibióticos empíricos tem como base o culpado mais provável, incluindo a possibilidade de MRSA. MRSA é tratado com vancomicina, linezolida ou clindamicina. Culturas não são rotineiramente realizadas, exceto para pacientes tratados com antibióticos para que organismos resistentes possam ser manejados adequadamente. Entretanto, se a aponeurose estiver separada e o pus parecer

oriundo de uma região abaixo da aponeurose, deve haver uma preocupação óbvia com a ferida intra-abdominal, que pode requerer drenagem ou uma possível reoperação.

A cultura de feridas é um assunto controverso. Se a ferida parece uma pequena infecção superficial, e não associada à celulite ou à necrose de tecidos, a cultura pode não ser necessária. Entretanto, caso uma infecção mais complexa e deiscência da aponeurose estejam presentes, uma cultura é enviada. Uma infecção profunda do local da operação associada a líquido acinzentado, bem como a necrose franca da camada aponeurótica, levanta a suspeita de infecção do tipo necrosante. A presença de crepitação em qualquer ferida cirúrgica ou bastonetes Gram-positivos (ou ambos) sugere a possibilidade de infecção com C. *perfringens*. O desbridamento cirúrgico rápido e eficiente é indicado nessas situações.

A maioria das infecções pós-operatórias deve ser tratada pela cicatrização por segunda intenção (permitindo que a ferida cicatrize a partir de sua base, com a epitelização sendo o evento final). Em alguns casos, quando existem dúvidas sobre a amplitude de contaminação, pode ser considerado um fechamento retardado da ferida. Neste contexto, a observação da ferida por 5 dias pode ser seguida por fechamento da pele ou terapia de pressão negativa da ferida, se parecer limpa e o paciente estiver bem.

Complicações com a termorregulação

Hipotermia

Causas

O funcionamento adequado dos sistemas fisiológicos no corpo ocorre dentro de uma estreita variação das temperaturas corporais. A queda de 2 °C na temperatura corporal, ou o aumento de 3 °C, significa uma emergência potencialmente letal que necessita de intervenção imediata. A hipotermia pode ser causada por diversos mecanismos no pré-operatório, durante a cirurgia ou no pós-operatório. Um paciente que sofreu trauma com lesões em um ambiente frio pode ter hipotermia significativa; similarmente, a paralisia leva à hipotermia pela ausência do mecanismo do tremor.

A hipotermia desenvolve-se em pacientes submetidos à reanimação rápida com líquidos IV frios, transfusões ou irrigação intracavitária com irrigante frio e, durante a operação, no paciente que tenha uma grande área exposta onde apresenta significativo resfriamento por evaporação. Quase todos os anestésicos prejudicam a termorregulação e tornam o paciente suscetível à hipotermia no ambiente tipicamente frio da sala de cirurgia.[9] Idade avançada e analgesia opioide também reduzem o tremor perioperatório. O propofol causa vasodilatação e significativa hipotermia de redistribuição. Após a operação, o paciente pode ter problemas com a hipotermia resultante do ambiente frio, da rápida administração de líquidos IV, ou sangue, e da falha em mantê-lo coberto quando parcialmente consciente. Mais de 80% dos procedimentos cirúrgicos eletivos estão associados a uma queda na temperatura corporal, e 50% dos pacientes com trauma apresentam hipotermia quando chegam à sala de cirurgia.

Quadro Clínico

A hipotermia é desconfortável por causa da intensa sensação de frio e tremor. Também pode ser associada a efeitos profundos sobre o sistema cardiovascular, coagulação, cicatrização de feridas e infecção. Uma temperatura inferior a 35 °C após cirurgia desencadeia uma resposta significativa do sistema nervoso simpático periférico, consistindo em um nível de norepinefrina aumentada, vasoconstrição e pressão arterial elevada. Pacientes em choque ou com doenças graves geralmente apresentam vasoconstrição associada, que resulta em baixa perfusão dos órgãos e tecidos periféricos, efeito acentuado pela hipotermia. No paciente de alto risco, uma temperatura central inferior a 35 °C associa-se a aumento de duas a três vezes da incidência de isquemia pós-operatória precoce e a uma elevação semelhante da incidência de taquiarritmia ventricular. A hipotermia também prejudica a função plaquetária e reduz a atividade dos fatores de coagulação, resultando em risco aumentado de sangramento. A hipotermia resulta em função de macrófagos prejudicada ou deteriorada, tensão de oxigênio tecidual reduzida e deposição de colágeno prejudicada ou deteriorada, que predispõe à infecção e má cicatrização da ferida. Outras complicações incluem diurese relativa, comprometimento da função hepática e algumas manifestações neurológicas. Analogamente, a capacidade do paciente de lidar com as anormalidades acidobásicas fica comprometida. Nos casos graves, o paciente costuma apresentar diminuição significativa da frequência cardíaca, podendo ficar comatoso, com hipotensão, bradicardia e frequência respiratória muito baixa.

Tratamento

A prevenção da hipotermia engloba a monitoração da temperatura central, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia de cavidade corporal ou cirurgia que dure mais de 1 hora, crianças e idosos e pacientes nos quais está sendo conduzida a anestesia epidural.[9] Locais de monitoração incluem sangue da artéria pulmonar, membrana timpânica, esôfago e faringe, reto e bexiga urinária. Enquanto o paciente está sendo anestesiado e durante a preparação da pele, pode ocorrer climatização significativa; o paciente é mantido aquecido, aumentando a temperatura ambiente e usando umidificadores aquecidos e líquidos IV aquecidos. Depois que os campos cirúrgicos são colocados, a temperatura do ambiente pode ser diminuída para níveis mais confortáveis. Um aparelho de aquecimento de ar forçado que proporciona aquecimento cutâneo ativo é colocado no paciente. O aquecimento passivo de superfície não é eficaz para conservar o calor. Existem evidências de que ocorrem quantidades significativas de perda de calor através da cabeça do paciente; desse modo, a simples cobertura da cabeça do paciente durante a cirurgia pode impedir uma perda significativa de calor.

No período perioperatório, é comum uma hipotermia moderada, e os pacientes em geral tremem porque a anestesia prejudica a termorregulação. Muitos pacientes que tremem após a anestesia, entretanto, estão hipotérmicos. O tratamento da hipotermia com sistemas de corrente forçada de ar aquecido e aquecedores por radiação também reduzirá o tremor.[9] Se o paciente não necessita de intervenção cirúrgica imediata e está profundamente hipotérmico, a atenção inicial deve ser direcionada para o aquecimento dele antes da cirurgia. As modalidades incluem:

1. Colocação imediata de cobertores, bem como equipamentos que gerem uma corrente forçada de ar quente
2. Infusão de sangue e líquidos intravenosos através de máquinas aquecedoras
3. Aquecimento e umidificação dos gases inalados
4. Lavagem peritoneal com líquidos aquecidos
5. Equipamentos de infusão com reaquecimento, utilizando um sistema arteriovenoso
6. Em casos raros, derivação cardiopulmonar

Deve-se ter atenção especial com a monitoração cardíaca durante o processo de reaquecimento, pois a irritabilidade pode ser um problema significativo. Similarmente, os distúrbios acidobásicos devem ser agressivamente corrigidos enquanto o paciente é reaquecido. Uma vez na sala de cirurgia, são aplicadas no paciente as medidas previamente mencionadas para aquecê-lo.

Hipertermia Maligna

Causas

A hipertermia maligna (HM) é uma crise hipermetabólica potencialmente fatal que se manifesta durante ou após exposição a um anestésico geral deflagrador em indivíduos suscetíveis. Calcula-se que ocorra HM em 1 em 30.000 a 50.000 adultos. A mortalidade por HM reduziu para menos de 10% nos últimos 15 anos como resultado de padrões de monitoração melhorados que permitem a detecção precoce de HM, a disponibilidade de dantrolene e o aumento do uso de testes de suscetibilidade.

A suscetibilidade à HM é herdada como uma doença autossômica dominante com penetrância variável. Até o momento, dois genes de suscetibilidade à HM foram identificados em humanos e quatro mapeados a cromossomos específicos, mas não identificados definitivamente. A mutação resulta em regulação alterada de cálcio no músculo esquelético na forma de efluxo aumentado de cálcio do retículo sarcoplasmático no mioplasma. Agentes anestésicos de inalação halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano e sevoflurano) e relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina e suxametionina) causam uma elevação na concentração do Ca^{2+} mioplásmico. Quando um indivíduo suscetível à HM é exposto a um anestésico deflagrador, ocorre uma liberação anormal de Ca^{2+}, que provoca ativação prolongada dos filamentos de músculo, culminando em rigidez e hipermetabolismo. A glicólise descontrolada e o metabolismo aeróbico dão origem à hipóxia celular, acidose láctica progressiva e hipercapnia. A ativação muscular contínua com esgotamento da adenosina trifosfato resulta em geração excessiva de calor. Se não for tratada, a morte de miócitos e a rabdomiólise resultam em hipercalemia e mioglobulinúria. Por fim, desenvolvem-se coagulopatia disseminada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), isquemia intestinal e síndrome de compartimento.

Quadro Clínico e Tratamento

A HM pode ser prevenida pela identificação dos indivíduos em risco antes da cirurgia. Suspeita-se da

suscetibilidade à HM no pré-operatório do paciente com histórico familiar de HM ou histórico pessoal de mialgia após exercício, uma tendência ao desenvolvimento de febre, doença muscular e intolerância à cafeína. Nestes casos, verifica-se a creatina quinase e um teste de contração à cafeína e ao halotano (ou um teste de contratura *in vitro* desenvolvido na Europa) pode ser realizado em uma amostra de biópsia de músculo da coxa.[10] Aos indivíduos suscetíveis confirmados por achados de biópsia de músculo esquelético anormais ou àqueles com suspeita de suscetibilidade à HM que declinam o teste de contratura, é administrada anestesia sem deflagrador (barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides, propofol, etomidato, quetamina, óxido nitroso e bloqueadores neuromusculares não despolarizantes).

Os indivíduos sem suspeita de suscetibilidade à HM podem manifestar a doença pela primeira vez durante ou imediatamente após a administração de um anestésico geral deflagrador. As manifestações clínicas da HM não são uniformes e variam em seu início e gravidade. Alguns pacientes manifestam a forma abortiva de HM (p. ex., taquicardia, arritmia, temperatura elevada, acidose). Outros, após entubação com succinilcolina, demonstram perda de contração espasmódica na estimulação neuromuscular e desenvolvem rigidez muscular. A incapacidade de abrir a boca como resultado de espasmo do músculo masseter é um sinal patognomônico precoce e indica suscetibilidade à HM. Outras manifestações incluem taquipneia, hipercapnia, rubor da pele, hipoxemia, hipotensão, anormalidades eletrolíticas, rabdomiólise e hipertermia.

Uma vez suspeita ou diagnosticada, seguem-se as etapas descritas no Quadro 13-4. O dantrolene é um relaxante muscular. Na forma de solução, é altamente irritante para a veia e deve ser administrado em uma grande veia. Quando administrado por via intravenosa, ele bloqueia até 75% da contração do músculo esquelético e nunca provoca paralisia. A meia-vida de eliminação plasmática é de 12 horas. O dantrolene é metabolizado no fígado para 5-hidroxidantrolene, que também atua como um relaxante muscular. Os efeitos colaterais relatados com dantrolene incluem fraqueza muscular, flebite, insuficiência respiratória, desconforto GI, hepatotoxicidade, tontura, confusão e sonolência. Outro agente, azumolene, é 30 vezes mais hidrossolúvel que o equipotente ao dantrolene no tratamento da HM; como o dantrolene, ele não afeta o coração. Seu principal efeito colateral é acentuada hipertensão pulmonar. Entretanto, azumolene não está em uso clínico neste momento.

Quadro 13-4 Tratamento da Hipertermia Maligna

Descontinuar o anestésico deflagrador.
Hiperventilar o paciente com oxigênio a 100%.
Administrar anestesia alternativa.
Terminar a cirurgia.
Administrar dantrolene, 2,5 mg/kg, em bólus e repetir a cada 5 minutos, em seguida 1 a 2 mg/kg/h até a normalização ou desaparecimento dos sintomas.
Verificar e monitorar gasometria arterial e creatina quinase, eletrólitos, lactato e níveis de mioglobina.
Monitorar eletrocardiograma, sinais vitais e débito urinário.
Medidas adjuvantes e de suporte são realizadas:

- Vaporizadores voláteis são removidos da máquina de anestesia.
- Vasilhas de dióxido de carbono, foles e tubos de gás são alterados.
- É obtido o resfriamento da superfície com compressas de gelo e resfriamento central com líquidos parenterais frios.
- Acidose é monitorada e tratada com bicarbonato de sódio.
- Arritmias são controladas com betabloqueadores ou lidocaína.
- Débito urinário superior a 2 mL/kg/h é promovido; Furosemida (Lasix®) ou manitol e uma infusão de glicose-insulina (0,2 U/kg em uma solução de glicose 50%) são administrados para hipercalemia, hipercalcemia e mioglobulinúria.

O paciente é transferido para unidade de terapia intensiva para monitorar a recorrência.

Febre Pós-operatória

Causas

Um dos achados clínicos mais preocupantes em um paciente no pós-operatório é o aparecimento de febre. A febre refere-se a um aumento da temperatura corporal, que é regulada no hipotálamo anterior. Febre pode resultar de invasão bacteriana ou suas toxinas, que estimulam a produção de citocinas. Trauma

(incluindo cirurgia) e doença crítica também invocam uma resposta de citocinas. As citocinas são proteínas de baixo peso molecular que agem de maneira autócrina, parácrina e/ou endócrina para influenciar uma ampla gama de funções celulares e exibem efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A resposta inflamatória resulta na produção de uma variedade de mediadores que induzem uma resposta inflamatória febril, também conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica.[11] Por isso, febre no período pós-operatório pode ser o resultado de uma infecção ou é causada por síndrome da resposta inflamatória sistêmica. A febre no pós-operatório acontece em até dois terços dos pacientes, e sua causa é infecção em cerca de um terço dos casos. Muitas entidades clínicas podem induzir febre no período pós-operatório (Quadro 13-5).

Quadro 13-5 Causas de Febre Pós-operatória

Infecciosa	Não Infecciosa
Abscesso	Necrose hepática aguda
Colecistite acalculosa	Insuficiência adrenal
Bacteremia	Reação alérgica
Úlceras de decúbito	Atelectasia
Infecções relacionadas com aparelhos	Desidratação
Empiema	Reação medicamentosa
Endocardite	Traumatismos cranianos
Sepse fúngica	Hepatoma
Hepatite	Hipertireoidismo
Meningite	Linfoma
Osteomielite	Infarto do miocárdio
Colite pseudomembranosa	Pancreatite
Parotidite	Feocromocitoma
Infecções perineais	Embolia pulmonar
Peritonite	Hematoma retroperitoneal
Faringite	Hematoma de órgãos sólidos
Pneumonia	Hemorragia subaracnoide
Corpo estranho retido Sinusite	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Infecção de tecidos moles	Tromboflebite
Traqueobronquite	Reação transfusional
Infecção do trato urinário	Síndromes de abstinência
	Infecção da ferida

As infecções mais comuns, entretanto, são aquelas associadas à assistência à saúde – ISC, infecção do trato urinário (ITU), infecção da corrente sanguínea relacionada com cateter intravascular (ICS- RC) e pneumonia. A ITU é um evento comum no pós-operatório e uma fonte significativa de morbidade em pacientes pós-cirúrgicos. Um importante fator predisponente é a presença de um cateter urinário; o risco cresce com o aumento da duração da cateterização (> 2 dias). Bactérias endógenas (flora colônica, mais comum *E. coli*) são a fonte mais comum de ITU relacionada com o cateter em pacientes com cateterismo de curto prazo. Com cateterização prolongada, são encontradas bactérias adicionais. No paciente criticamente doente cirúrgico, a candidúria é responsável por aproximadamente 10% das infecções do trato urinário nosocomiais. A presença de um cateter intravenoso, diabetes melito, uso de antibióticos, idade avançada e anormalidades urológicas anatômicas subjacentes são fatores de risco para candidúria.[12]

O uso de cateteres venosos centrais acarreta um risco de ICS-RC que aumenta a permanência hospitalar, morbidade e mortalidade. As infecções são evitáveis e consideradas "nunca" complicação por centros de Medicare e Medicaid Services.[13] A ICS-RC resulta de micro-organismos que colonizam os cubos ou contaminação do local da injeção do cateter venoso central (fonte intraluminal) ou da pele ao redor do local de inserção (fonte extraluminal). Estafilococos coagulase-negativos e bactérias hospitalares (MRSA, bacilos Gram-negativos resistentes a múltiplas drogas, espécies de fungos [*Candida albicans*]) são os organismos mais comuns responsáveis pela ICS-RC. A bacteremia por *S.aureus* está associada à maior mortalidade e trombose venosa. Infecções metastáticas (endocardite) são incomuns, mas representam uma complicação grave da ICS-RC. A duração da colocação de cateter venoso central, localização do paciente (ambulatorial *versus* hospitalar), tipo de cateter, número de lumens e manipulações diárias, colocação de emergência, necessidade de nutrição parenteral total (NPT), presença de conectores desnecessários, e se são seguidas de melhores práticas de cuidados, são fatores de risco para ICS.[14]

Quadro Clínico e Tratamento

Na avaliação do paciente com febre, deve-se levar em consideração o tipo de cirurgia realizada, o estado imune do paciente, a doença primária subjacente, a duração da permanência hospitalar e a epidemiologia das infecções hospitalares.

As febres altas com grandes flutuações ou persistentes e que ocorrem de 5 a 8 dias após a operação são mais preocupantes do que aquelas que acontecem logo em seguida à operação. Durante as primeiras 48 a 72 horas após uma intervenção cirúrgica no abdome, acredita-se que a maioria dos tipos de febre seja causada por atelectasias. Ocasionalmente, ISCs por clostrídios ou estreptococos podem manifestar-se como febre nas primeiras 72 horas da cirurgia. Temperaturas que permanecem elevadas 5 a 8 dias após a cirurgia exigem atenção imediata e, às vezes, intervenção. A avaliação do paciente geralmente envolve a avaliação dos pulmões, da ferida, do trato urinário, do trato GI inferior e do uso de medicamentos. Os sintomas do paciente geralmente indicam o sistema orgânico envolvido com infecção; tosse e escarro produtivo sugerem pneumonia, disúria e polaciúria indicam uma ITU, diarreia aquosa com odor fétido se desenvolve como resultado de infecção por *C. difficile*, dor na panturrilha pode ser causada por trombose venosa profunda (TVP) e dor no flanco pode ser atribuída à pielonefrite. Exame físico pode mostrar ISC, flebite, sensibilidade à palpação do abdome, flanco ou panturrilha ou celulite no local de um cateter venoso central.

Hemograma completo, urinálise e urinocultura, radiografia do tórax e cultura sanguínea são exames iniciais essenciais. A radiografia do tórax pode mostrar infiltrado progressivo sugestivo da presença de pneumonia. Exame de urina mostrando mais do que 10^5 formadoras de colônias unidades/mililitro (UFC/mL) em um paciente não cateterizado e mais de 10^3 UFC/mL em um paciente cateterizado indica uma infecção do trato urinário. O diagnóstico de ICS-RC baseia-se em dados de cultura porque o exame físico é normal. Não há nenhum padrão-ouro para como usar hemoculturas. São comumente usadas duas hemoculturas simultâneas ou hemoculturas pareadas (ou seja, culturas de sangue periférico e central simultânea). Culturas de sangue periférico mostrando bacteremia e isolamento de 15 UFCS ou 10^2 UFCS de um cateter intravenoso indicam a presença de um ICS-RC. Em cateteres encapsulados, uma contagem de colônias quantitativas que é 5 a 10 vezes maior em culturas traçadas através do cateter venoso central é preditiva de ICS-RC. Se obtidas culturas pareadas, cultura positiva mais de 2 horas antes de cultura periférica indica a presença de ICS-RC. Após a remoção do cateter, a ponta pode ser enviada para cultura quantitativa. Hemoculturas seriadas e um ecocardiograma transesofágico são obtidos em pacientes com bacteremia por *S. aureus* e doença cardíaca valvular, prótese valvar ou surgimento de sopro. Pacientes que continuam a apresentar febre e progresso clínico lento podem necessitar uma tomografia computadorizada (TC) para a pesquisa de infecção intra-abdominal oculta que seja responsável pela febre.

A prevenção de ITU começa com a menor duração da cateterização e manutenção de um sistema de drenagem fechada. Quando é necessária a cateterização prolongada, trocar o cateter antes que ocorra obstrução é recomendado, porque ele serve como um local para patógenos criarem um biofilme. A eficácia de estratégias para prevenir ou retardar a formação de um biofilme, como o uso de cateteres impregnados ou liga de prata e a administração de sulfato de protamina e clorexidina para redução de ITUs relacionadas com cateter, ainda precisa ser estabelecida.[15]

Por outro lado, a maioria, senão todas as ICS-RC (infecção da corrente sanguínea relacionada com cateter), é evitável mediante adoção de precauções de barreira máxima e controle de infecção prática durante a inserção. Programas educacionais que enfatizam boas práticas, tendo como alvo os profissionais que aplicam o cateter e aqueles responsáveis por sua manutenção, são importantes. É fundamental a remoção de cateteres quando eles não são necessários. Na colocação do cateter, deve haver adesão estrita à técnica asséptica, a mesma que na sala de cirurgia – higiene das mãos, antissepsia da pele, precauções de barreira completas e interrupção da inserção quando ocorrem rupturas na técnica estéril. A veia subclávia é preferível às veias jugular e femoral. O envolvimento de uma equipe de cateter para cuidado apropriado após inserção provou ser eficaz na redução da incidência das ICS-RCs. Cateteres impregnados de antisséptico e antibiótico diminuem a colonização e as ICS-RCs, mas seu uso rotineiro não é recomendado.

Tratamento

O tratamento da febre pós-operatória é determinado pelos resultados da avaliação. O manejo da temperatura elevada em si é controverso. Embora a febre possa não ser potencialmente fatal, geralmente é desconfortável para o paciente. Tentativas de diminuir a temperatura com antitérmicos são recomendadas

pela maioria dos cirurgiões. Caso se suspeite de pneumonia, inicia-se a antibioticoterapia de amplo espectro e, então, altera-se de acordo com os resultados da cultura.

A ITU é tratada com a remoção ou substituição do cateter por um novo. Em pacientes sistematicamente doentes, são iniciados antibióticos de amplo espectro, pois muitos micro-organismos ofensores exibem resistência a vários antibióticos e, então, adaptados de acordo com resultados de cultura e sensibilidade. Em pacientes com bacteriúria assintomática, são recomendados antibióticos para pacientes imunocomprometidos, pacientes submetidos a operações urológicas, implantação de uma prótese, ou aqueles com infecções causadas por cepas com alta incidência de bacteremia. Pacientes com candidúria são tratados de maneira semelhante. A disponibilidade de fluconazol, um antifúngico menos tóxico que a anfotericina B, no entanto, incentivou os médicos a utilizá-lo mais frequentemente.

O tratamento de ICS-RC engloba a remoção do cateter com antibioticoterapia coadjuvante. Um cateter não tunelizado pode ser facilmente removido após o estabelecimento de uma alternativa ao acesso venoso. Terapia com agente único é suficiente e geralmente envolve a vancomicina, linezolida ou cobertura empírica de bacilos Gram-negativos e *Candida* spp. em pacientes com sepse grave ou imunossupressão. O tratamento estende-se por 10 a 14 dias. Para pacientes com trombose séptica ou endocardite, o tratamento estende-se por 4 a 6 semanas. O salvamento de cateter é indicado em pacientes com cateteres encapsulados arriscados para serem removidos ou substituídos ou naqueles com estafilococos coagulase-negativos que não possuem evidências de doença metastática ou sepse grave, não apresentam infecção do túnel ou não têm bacteremia persistente. O salvamento de cateter é obtido pela terapia de bloqueio de antibiótico pelo qual o cateter é preenchido com solução de antibiótico por várias horas.

Complicações respiratórias

Considerações Gerais

Diversos fatores contribuem para uma fisiologia pulmonar anormal após um procedimento cirúrgico. Em primeiro lugar, a perda de capacidade residual funcional está presente em quase todos os pacientes. Essa perda pode ser o resultado de uma infinidade de problemas, incluindo distensão abdominal, incisão abdominal superior dolorosa, obesidade, tabagismo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica, prolongado posicionamento em decúbito dorsal e sobrecarga de líquidos, levando ao edema pulmonar. Quase todos os pacientes submetidos a uma incisão abdominal ou torácica apresentam alterações significativas em seus padrões respiratórios. A capacidade vital pode estar reduzida em até 50% do normal, durante os 2 primeiros dias após a operação, por motivos que ainda não são completamente compreendidos. O uso de narcóticos inibe substancialmente o impulso respiratório, e os anestésicos podem levar algum tempo até serem totalmente eliminados. A maioria dos pacientes que apresentam complicações respiratórias no pós-operatório tem problemas leves a moderados que podem ser tratados com higiene pulmonar agressiva. Entretanto, em alguns pacientes, desenvolve-se a insuficiência respiratória grave; neste caso, pode ser necessária uma entubação e, finalmente, pode ser potencialmente fatal.

Em geral, são descritos dois tipos de insuficiência respiratória. No tipo I, ou hipóxico, a insuficiência desenvolve-se em virtude de troca gasosa insuficiente no nível alveolar. Esse tipo caracteriza-se por PaO_2 baixa e $PaCO_2$ normal. Esse tipo de hipoxemia está associado ao desequilíbrio entre a ventilação-perfusão (V/Q) e derivação. As condições clínicas associadas ao tipo I incluem edema pulmonar e sepse. A insuficiência respiratória do tipo II está associada à hipercapnia e caracteriza-se por PaO_2 baixa e $PaCO_2$ alta. Esses pacientes são incapazes de eliminar o CO_2 de forma adequada. Essa condição geralmente está relacionada com uso excessivo de narcótico, aumento da produção de CO2, alteração da dinâmica respiratória e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). A incidência geral de complicações pulmonares excede em 25% a dos pacientes cirúrgicos. De todas as mortes pós-operatórias, 25% são causadas por complicações pulmonares, e complicações pulmonares estão associadas com 25% de outras complicações letais. Assim, é de importância fundamental que o cirurgião antecipe e previna a ocorrência de sérias complicações respiratórias.

Um dos elementos mais importantes desta profilaxia é a cuidadosa avaliação pré-operatória dos pacientes. A maioria dos pacientes sem histórico pulmonar não precisa de nenhuma avaliação pré-operatória formal. No entanto, todos os pacientes com histórico de tabagismo, mantidos com oxigênio domiciliar, incapazes de deambular um lance de escadas sem comprometimento respiratório grave, histórico prévio de ressecção pulmonar e pacientes idosos que estão desnutridos devem ser cuidadosamente examinados com testes de função pulmonar. Da mesma forma, pacientes em terapia

broncodilatadora crônica para asma ou outras condições pulmonares também precisam ser avaliados cuidadosamente. Apesar de haver controvérsias sobre o valor da avaliação pré-operatória, a maioria dos médicos estudará um paciente com alto risco pulmonar antes de tomar uma decisão cirúrgica. A avaliação pode ser iniciada com radiografias posteroanterior e lateral do tórax para avaliar os pulmões. Elas servem como ponto inicial, se o paciente apresentar problemas depois da operação.

Similarmente, um paciente com policitemia ou acidose pulmonar crônica necessita de avaliações cuidadosas. A gasometria arterial em temperatura ambiente é realizada em pacientes de alto risco. Qualquer paciente com PaO_2 menor que 60 mmHg está em risco aumentado. Se a $PaCO_2$ for superior a 45 a 50 mmHg, a morbidade perioperatória pode ser antecipada. A espirometria é um teste simples ao qual pacientes em alto risco devem ser submetidos antes da operação. Provavelmente, o parâmetro mais importante na espirometria é o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1). Estudos têm demonstrado que qualquer paciente com um VEF_1 maior que 2 litros provavelmente não terá problemas pulmonares sérios. Inversamente, pacientes com VEF_1 inferior a 50% do valor previsto provavelmente apresentarão dispneia de esforço. Se a terapia broncodilatadora demonstrar melhora nos padrões respiratórios de 15% ou mais, a broncodilatação deve ser considerada. A avaliação do paciente deve incluir orientação sobre a interrupção do uso de cigarros 48 horas antes da operação, bem como cuidadosa discussão sobre a importância da higiene pulmonar após o procedimento cirúrgico.

Atelectasia e Pneumonia

A complicação respiratória mais comum no pós-operatório é a atelectasia. Por meio da ação dos anestésicos, da incisão abdominal e dos narcóticos pós-operatórios, os alvéolos periféricos entram em colapso, podendo ocorrer uma derivação pulmonar. Se não for feita uma agressiva higiene pulmonar assim que os sintomas se apresentem, os alvéolos podem permanecer em colapso, levando ao acúmulo de secreções que podem-se infectar por bactérias. O risco parece ser particularmente alto em pacientes tabagistas, que sejam obesos e apresentem copiosas secreções pulmonares.

A pneumonia é a infecção nosocomial mais comum, manifestando-se em pacientes hospitalizados. Pneumonia, ocorrendo mais de 48 horas após a internação e sem sinais antecedentes de infecção é referida como pneumonia adquirida no hospital. Aspiração de secreção orofaríngea é um fator contribuinte significativo no seu desenvolvimento. A entubação prolongada resulta em outro subconjunto de pneumonia adquirida no hospital, pneumonia associada ao ventilador – pneumonia que ocorre 48 horas após, mas dentro de 72 horas do início da ventilação. Pneumonia associada à assistência à saúde refere-se à pneumonia ocorrendo em pacientes que haviam sido hospitalizados nos últimos 90 dias, pacientes em instalações de enfermagem ou frequentando uma unidade de hemodiálise e naqueles que receberam recentemente antibióticos, quimioterapia ou cuidado da ferida. Embora alguns considerem pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada à assistência à saúde serem o mesmo processo da doença, pois ambas possuem os mesmos organismos prevalentes, o prognóstico é diferente. Pneumonias hospitalares que surgem precocemente (< 5 dias) têm melhor prognóstico do que quando aparecem tardiamente (> 5 dias). Vários fatores estão associados a maior risco de pneumonia: estado imunológico deprimido, doença concomitante, estado nutricional deficiente, aumento do tempo de permanência hospitalar, tabagismo, aumento da idade, uremia, consumo de álcool, antibioticoterapia prévia, presença de um tubo endotraqueal, sonda nasogástrica (NG) ou sonda enteral e terapia com inibidor de bomba de prótons (IBP). Usado para prevenir a úlcera por estresse, o IBP aumenta a colonização do estômago com bactérias patogênicas que podem elevar o risco de pneumonia associada ao ventilador. Tubos atravessando o trato aerodigestivo servem como condutores para a bactéria que migra para o trato respiratório inferior.[16] Os patógenos mais comumente encontrados em pacientes com pneumonia adquirida no hospital dependem da antibioticoterapia prévia. Em pacientes com pneumonia precoce adquirida no hospital e sem antibioticoterapia prévia, os organismos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* (coloniza as vias aéreas superiores), *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* spp. (*E. coli, Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp.) e *S. aureus* (principalmente MRSA). Pacientes com pneumonia precoce adquirida no hospital e antibioticoterapia recente e pacientes com pneumonia tardia adquirida no hospital também têm bacilos Gram-negativos envolvidos. As bactérias são ocasionalmente resistentes às cefalosporinas de primeira geração. Os micro-organismos em pacientes com pneumonia adquirida no hospital de início tardio e histórico prévio de antibióticos exibem resistência a múltiplas drogas (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e MRSA).

Diagnóstico

A causa mais comum de febre pós-operatória nas primeiras 48 horas após o procedimento é a atelectasia. Os pacientes apresentam febre de baixo grau, mal-estar e diminuição dos sons respiratórios nos campos pulmonares inferiores. Em geral, o paciente está desconfortável com a febre, mas não apresenta outros sintomas respiratórios. A atelectasia é tão comum no pós-operatório que uma avaliação formal, geralmente, não é necessária. Com o uso de espirometria de incentivo, respiração profunda e tosse, a maioria dos casos de atelectasia se resolverá sem dificuldade. No entanto, se não for instituída higiene pulmonar agressiva ou o paciente se recusa a participar, é provável o desenvolvimento de pneumonia. O paciente com pneumonia terá febre alta e confusão mental ocasional e produzirá uma secreção espessa com tosse, leucocitose e radiografia de tórax que revela infiltrados. Se o paciente não for prontamente diagnosticado e tratado, essa condição pode rapidamente progredir para insuficiência respiratória e necessitar de entubação. Simultaneamente com o início da limpeza pulmonar agressiva, o escarro induzido para cultura e sensibilidade deve ser enviado imediatamente ao laboratório. Culturas quantitativas de vias aéreas inferiores obtidas por aspiração traqueobrônquica às cegas, amostragem broncoscópica guiada (lavagem broncoalveolar [BAL]) ou espécime de escovado protegido permitem uma antibioticoterapia mais direcionada e, mais importante, diminuem o uso de antibióticos. Apesar de a pneumonia adquirida em hospitais contar com apenas 5% de todos os pacientes, particularmente em pacientes idosos, o processo pode rapidamente progredir para franca insuficiência respiratória, requerendo entubação.

Tratamento

Para evitar atelectasia e pneumonia, os fumantes são encorajados a parar de fumar pelo menos 1 semana antes da cirurgia e o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e ICC é otimizado. Controle adequado da dor e boa higiene pulmonar são importantes no período pós-operatório. Uma analgesia controlada pelo paciente parece estar associada à melhor higiene pulmonar, assim como o cateter de infusão epidural, particularmente para pacientes com incisões epigástricas. Encorajar o paciente a tossir com a aplicação de um travesseiro sobre o local da incisão abdominal é bastante útil. Raramente, outras modalidades como a respiração intermitente com pressão positiva ou a fisioterapia respiratória podem ser necessárias. Os pacientes no respirador são mais bem mantidos em posição semideitada e submetidos à higiene oral adequada. Clorexidina para enxágue ou gel nasal mostraram reduzir a taxa de pneumonia associada ao ventilador. O tratamento com sucralfato em comparação com um IBP para profilaxia de úlcera de estresse pode ser considerado para pacientes sem alto risco para hemorragia GI. Cuidado adequado do tubo endotraqueal, eliminação de acúmulo de secreções em torno do manguito endotraqueal, aspiração com uma técnica de sucção fechada e uso de protocolos projetados para minimizar a ventilação mecânica frequente podem levar à diminuição de pneumonia associada ao ventilador. Uma vez que o diagnóstico é feito, e enquanto se aguardam os resultados da cultura, o tratamento com antibioticoterapia empírica está associado à diminuição da mortalidade. A escolha do agente antimicrobiano depende de fatores de risco do paciente, tempo de internação hospitalar, duração da ventilação mecânica, resultados de terapia e cultura de antibióticos prévios e imunossupressão.

Pneumonite por Aspiração e Pneumonia por Aspiração

Causas

A aspiração dos conteúdos orofaríngeos ou gástricos para o trato respiratório é uma complicação grave da intervenção cirúrgica. A pneumonite por aspiração (síndrome de Mendelson) descreve a lesão pulmonar aguda que decorre da inalação de conteúdos gástricos regurgitados, enquanto a pneumonia por aspiração resulta da inalação de secreções orofaríngeas que são colonizadas por bactéria patogênica. Embora exista alguma sobreposição entre as duas entidades com relação aos fatores predisponentes, suas características clinicopatológicas são distintas.

Os fatores que predispõem os pacientes à regurgitação e aspiração incluem lesão dos esfíncteres esofágicos (superior e inferior) e reflexos laríngeos, motilidade GI alterada e ausência de jejum pré-operatório. Um número de manobras iatrogênicas coloca o paciente em maior risco de aspiração em um ambiente hospitalar. No período perioperatório, a aspiração é mais provável com operação urgente, em pacientes com níveis alterados de consciência e naqueles com problemas gastrointestinais e das vias aéreas. Os pacientes de trauma e aqueles com peritonite e obstrução intestinal podem ter um nível deprimido de consciência e reflexos das vias aéreas, estômago cheio em consequência de uma refeição recente ou estase gástrica ou doença GI que predisponha a esvaziamento retrógrado dos conteúdos

intestinais para o estômago. Os pacientes com nível deprimido de consciência em consequência de altas doses de narcóticos e aqueles com AVC são embotados e apresentam disfagia neurológica e disfunção da junção gastroesofágica. Drogas anestésicas diminuem o tônus do esfíncter esofágico e deprimem o nível de consciência do paciente. Os diabéticos têm gastroparesia e estase gástrica. Os pacientes com carga bacteriana aumentada na orofaringe e mecanismos de defesa deprimidos em decorrência de um nível alterado de consciência correm risco de pneumonia por aspiração.

O idoso é particularmente suscetível à aspiração orofaríngea em razão da incidência aumentada de disfagia ou higiene oral deficiente. Pacientes com uma sonda NG ou que estão debilitados também correm risco de aspiração por terem dificuldade para deglutir e limpar suas vias aéreas. O risco de pneumonia por aspiração é semelhante em pacientes que recebem alimentação via tubo NG, nasoentérico ou tubo de gastrostomia (pacientes que recebem nutrição via tubo de gastrostomia com frequência têm evidência cintilográfica de aspiração dos conteúdos gástricos). O paciente criticamente doente apresenta maior risco de aspiração e de pneumonia por aspiração porque se encontra na posição supina, tem um tubo nasogástrico ativo, exibe refluxo gastroesofágico mesmo na ausência de um tubo NG e tem motilidade GI alterada. Antagonistas do receptor histamina 2 (H2) ou IBPs profiláticos que aumentam o pH gástrico e permitem que os conteúdos gástricos sejam colonizados por micro-organismos patogênicos, traqueostomia, reintubação e exposição prévia a antibiótico são outros fatores associados a um risco aumentado de pneumonia relacionada com assistência médica. O risco de aspiração é alto após extubação por causa do efeito residual da sedação, tubo NG e disfunção orofaríngea.

Os aspectos fisiopatológicos da pneumonite por aspiração estão associados ao contato do conteúdo gástrico de pH baixo com a mucosa pulmonar. Quanto mais baixo for o pH e maior o volume aspirado, maior a lesão da mucosa bronquiolar. A pneumonite por aspiração geralmente progride de maneira rápida ou pode necessitar de entubação logo após a lesão ocorrer e, mais tarde, estabelece o estádio de infecção bacteriana. A infecção é refratária ao tratamento em consequência da combinação de infecção que ocorre em um campo lesionado. A fisiopatologia da pneumonia por aspiração relaciona-se com o fato de a bactéria ganhar acesso aos pulmões.

Quadro Clínico e Diagnóstico

O paciente com aspiração geralmente tem histórico de vômito associado à aspiração. Esta pode ocorrer durante a indução da anestesia, durante a passagem de uma sonda NG ou em um paciente obnubilado ou com nível de consciência alterado. Inicialmente, o paciente pode apresentar sibilações e respiração ruidosa. Muitos pacientes que aspiram conteúdos gástricos manifestam tosse e sibilos. Alguns pacientes, entretanto, têm aspiração silenciosa sugerida por um infiltrado na radiografia de tórax ou diminuição da PaO_2. Outros têm tosse, apneia e sibilações que progressivamente evoluem para edema pulmonar e SARA. Na maioria dos pacientes com pneumonia por aspiração, por outro lado, a condição é diagnosticada após uma radiografia de tórax mostrar um infiltrado nos segmentos posteriores dos lobos superiores e nos segmentos apicais dos lobos inferiores no paciente suscetível.

Tratamento

A prevenção da aspiração em pacientes submetidos à cirurgia é obtida instituindo-se medidas que reduzem os conteúdos gástricos, minimizam a regurgitação e protegem a via aérea. Para adultos, um período de ausência de ingestão oral, geralmente 6 horas após uma refeição noturna, 4 horas após líquidos claros e um período mais longo para diabéticos, é necessário para reduzir o conteúdo gástrico antes da cirurgia eletiva.[17] O uso rotineiro de antagonistas de H_2 ou IBPs para reduzir a acidez gástrica e volume não demonstrou ser eficaz na redução da mortalidade e morbidade associada à aspiração e, portanto, não é recomendado. Quando é encontrada uma via aérea difícil, realiza-se entubação acordado com fibra óptica. Em situações emergenciais em pacientes com estômago potencialmente cheio, realiza-se a pré- oxigenação sem inflação dos pulmões, e a entubação é feita após a aplicação de pressão cricoide durante indução de sequência rápida. Similarmente, no período pós-operatório, a identificação do paciente idoso, ou extremamente sedado, ou do paciente com uma condição agravada faz com que sejam tomadas medidas para proteger as vias aéreas do paciente. No pós-operatório, é importante evitar o uso excessivo de narcóticos, encorajar o paciente a deambular e alimentar com cuidado os pacientes obnubilados, idosos ou debilitados.

Os pacientes que sofrem essa lesão precisam ser colocados imediatamente em oxigênio e submetidos a uma radiografia de tórax para confirmar a suspeita clínica. Um padrão intersticial difuso geralmente é visto na forma de infiltrados bilaterais. A vigilância intensa do paciente imediatamente após a aspiração é

absolutamente essencial. Se o paciente mantém a saturação de oxigênio utilizando uma máscara facial, não fazendo muito esforço para respirar, a entubação pode não ser necessária. Entretanto, se a oxigenação do paciente piorar, o trabalho da respiração aumenta através de alta frequência respiratória; ou, se o paciente estiver obnubilado, deve ser realizada pronta entubação. Depois da entubação, a aspiração agressiva da árvore brônquica geralmente confirmará o diagnóstico. A administração de antibióticos logo após a aspiração é controversa, exceto em pacientes com obstrução intestinal ou outras condições associadas à colonização dos conteúdos gástricos. A administração de antibióticos empíricos também está indicada para o paciente com pneumonite por aspiração que não cura ou melhora em 48 horas da aspiração. A administração de corticosteroides não tem quaisquer efeitos benéficos em pacientes com pneumonite por aspiração. A antibioticoterapia com atividade contra micro-organismos Gram-negativos é indicada em pacientes com pneumonia por aspiração.

Edema Pulmonar, Trauma Pulmonar Agudo e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

Causas

Uma ampla variedade de lesões pulmonares e/ou cardiovasculares pode resultar em insuficiência respiratória aguda. Três das manifestações mais comuns dessas lesões são edema pulmonar, lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). A capacidade do clínico de reconhecer e distinguir entre essas condições é de crítica importância, pois o tratamento dessas três entidades varia de modo significativo.

O edema pulmonar é uma condição associada ao acúmulo de líquido nos alvéolos. Na presença de líquido nos alvéolos, a oxigenação não pode ocorrer, desencadeando hipoxemia. Em consequência, o paciente pode aumentar o esforço respiratório, incluindo elevação da frequência respiratória e uso exagerado dos músculos da respiração. O edema pulmonar é causado, em geral, pelo aumento da pressão hidrostática dos pulmões, associado a ICC e infarto agudo do miocárdio (IAM). Ele também está relacionado com a sobrecarga de líquido secundária a uma reanimação excessivamente agressiva (Quadro 13-6).

Quadro 13-6 Condições que Levam a Edema Pulmonar, Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

Aumento da Pressão Hidrostática

Insuficiência ventricular esquerda aguda
Insuficiência cardíaca congestiva crônica
Obstrução da via de saída ventricular esquerda
Insuficiência linfática torácica
Sobrecarga de volume

Estado de Permeabilidade Alterada

Pneumonite por radiação aguda
Aspiração de conteúdo gástrico
Overdose de drogas
Afogamento
Pancreatite
Pneumonia
Embolia pulmonar
Estados de choque
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e falência de múltiplos órgãos
Sepse
Transfusão
Trauma e queimaduras

Patogênese incompletamente Entendida ou Mista

Lesões de suspensão (enforcamento)
Edema pulmonar de alta altitude
Overdose narcótica
Edema pulmonar neurogênico
Edema pulmonar obstrutivo pós-extubação
Edema pulmonar de reexpansão
Terapia com tocolíticos
Uremia

Um consenso recente identificou a lesão pulmonar aguda e a SARA como dois graus separados de insuficiência pulmonar secundários a lesão. Contrapondo-se ao edema pulmonar, que está associado ao aumento da pressão pulmonar em cunha e à elevação da pressão no lado direito do coração, a lesão pulmonar aguda e a SARA estão relacionadas com hipo-oxigenação causada por uma resposta inflamatória fisiopatológica, que leva ao acúmulo de líquido nos alvéolos, bem como ao espessamento no espaço entre os capilares e os alvéolos. Lesão pulmonar aguda está associada a PaO_2/FIO_2 (fração inspirada de oxigênio) de menos de 300, infiltrados bilaterais na radiografia de tórax e uma pressão pulmonar em cunha inferior a 18 mmHg. Ela tende a apresentar duração mais curta e não é tão grave. Por outro lado, a SARA está associada a uma proporção PaO_2/FIO_2 inferior a 200 e também apresenta infiltrados bilaterais com uma pressão pulmonar em cunha inferior a 18 mmHg.

Quadro Clínico e Tratamento

Pacientes com edema pulmonar geralmente apresentam histórico cardíaco correspondente, histórico recente de administração maciça de líquidos ou ambos. Na presença de radiografia de tórax francamente anormal, está indicada monitoração invasiva, na forma de um cateter de Swan-Ganz, para detectar a pressão capilar pulmonar em cunha. O paciente com pressão pulmonar em cunha elevada deve ser tratado com a administração restrita de líquidos e diurese agressiva. A administração de oxigênio através de máscara facial, nos casos leves, e a entubação, nos casos mais graves, também estão clinicamente indicadas. Na maioria dos casos, com diurese e restrição de líquidos, o edema pulmonar regride rapidamente.

Os pacientes com lesão pulmonar aguda ou SARA geralmente apresentam taquipneia, dispneia e aumento do esforço respiratório, manifestado pelo uso exagerado dos músculos da respiração. A cianose está associada à hipóxia avançada e é uma emergência. A ausculta dos campos pulmonares revela sons respiratórios fracos associados à crepitação e, ocasionalmente, estertores. Gasometria arterial revela a presença de uma baixa PaO_2 e $PaCO_2$ alta. A administração apenas de oxigênio normalmente não produz melhora na hipóxia.

Na presença da observação clínica de insuficiência respiratória iminente, incluindo taquipneia e dispneia, o tratamento da lesão pulmonar aguda e da SARA deve ser iniciado pela entubação imediata, associada à administração cuidadosa de líquidos e monitoração invasiva com cateter de Swan-Ganz para avaliar as pressões pulmonares em cunha e as pressões no lado direito do coração. A estratégia envolve a manutenção do paciente no respirador com ventilação assistida, enquanto cura a lesão pulmonar. O paciente com lesão pulmonar aguda ou SARA grave, inicialmente, deve ser colocado em uma FIO_2 de 100%, que é diminuída para 60%, conforme a regressão do processo. A pressão positiva expiratória final é um aditivo valioso para o tratamento com respiradores de pacientes com essa lesão. Similarmente, o volume corrente deve ser de 6 a 8 mL/kg, com pressão de pico mantida em 35 cm H_2O. Volume corrente é de 10 a 12 mL/kg de peso corporal, e a frequência respiratória é escolhida para produzir $PaCO_2$ perto de 40 mmHg. Similarmente, a relação entre a inspiração e a expiração deve ser ajustada em 1:2. A maioria dos pacientes necessitará de profunda sedação e paralisia farmacológica durante as fases iniciais da recuperação.

Monitoração cuidadosa da oxigenação, frequência respiratória com ventilação mandatória intermitente e estado de alerta irão sugerir o momento ideal para a extubação. Os critérios para a extubação estão listados na Tabela 13-4.

Tabela 13-4

Critérios para o Desmame da Ventilação

PARÂMETRO	CRITÉRIOS DE DESMAME
Frequência respiratória	< 25 respirações/min
PaO_2	> 70 mmHg (FIO_2 de 40%)
$PaCO_2$	< 45 mmHg
Ventilação minuto	8-9 litros/min
Volume corrente	5-6 mL/kg
Força inspiratória negativa	− 25 cm H_2O

Embolia Pulmonar e Tromboembolia Venosa

Causas

A tromboembolia venosa descreve TVP e embolia pulmonar (EP). A EP é uma complicação pós-operatória séria que representa uma fonte de morbidade e mortalidade evitáveis nos Estados Unidos e é responsável por 5% a 10% de todas as mortes hospitalares. A EP não diagnosticada tem uma taxa de mortalidade tão alta quanto 30%, que cai para 8% se diagnosticada e tratada de maneira adequada.

A tromboembolia venosa é causada por uma perturbação do sistema de coagulação homeostático induzida por lesão da íntima, estase do fluxo sanguíneo e por um estado hipercoagulável. Fatores de risco para o desenvolvimento de TVP são listados na Tabela 13-5.[18]

Tabela 13-5

Fatores de Risco para Tromboembolismo Venoso

CATEGORIA	FATORES
Fatores gerais	Avanço da idade
	Hospitalização ou lar de idosos (com ou sem cirurgia)
	Cateteres venosos
	Doença neurológica (plegia e paresia)
	Cardiomiopatia, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca secundária à doença valvar
	Doença pulmonar aguda (síndrome da angústia respiratória e pneumonia)
	Doença pulmonar obstrutiva crônica
	Varizes
Trombofilia hereditária	Deficiência de proteína C
	Deficiência de proteína S
	Deficiência de antitrombina III
	Disfibrinogenemia
	Mutação do fator V Leiden
	Mutação do gene da protrombina
	Hiper-homocisteinemia
	Anticorpo anticardiolipina
	Hemoglobinemia paroxística noturna
Trombofilia adquirida	Lesões malignas
	Doença intestinal inflamatória
	Trombocitopenia induzida por heparina
	Trauma
	Cirurgia de grande porte
	Gravidez/pós-parto
	Síndrome nefrótica
	Síndrome de Behçet
	Lúpus eritematoso sistêmico
	Histórico de tromboembolismo venoso

Trombofilia descreve estados bioquímicos hereditários e adquiridos que predispõem à TVP. Uma em quatro EPs fatais ocorre em pacientes cirúrgicos. Os sobreviventes de TVP têm um risco aumentado de recorrência. O maior risco de TVP ocorre em pacientes internados para cirurgia. A prevalência de EP em pacientes com malignidade é de 11%. A incidência de risco relativo de TVP e EP em pacientes com doença intestinal inflamatória é de aproximadamente 5% e 3%, respectivamente. Em queimaduras, a incidência de TVP excede 50%, com êmbolos fatais ocorrendo em 0,4% a 2% dos casos. Criticamente enfermos e pacientes de unidade de terapia intensiva têm múltiplos fatores de risco e também estão em maior risco para TVP. A trombose relacionada com o cateter venoso central é mais comum com a colocação femoral. A trombose varia de 4% a 28% após canulação da veia subclávia e 4% a 33% após cateterização da veia jugular interna. Em pacientes com trombose da veia subclávia ou axilar, relata-se EP em 9,4%.

A maioria das EPs provém de uma TVP existente nos membros inferiores, e o sistema venoso iliofemoral representa o local dos quais se originam êmbolos pulmonares clinicamente mais importantes.

Aproximadamente 50% dos pacientes com TVP proximal desenvolvem uma EP. Causas raras de EP incluem a embolia gordurosa associada a fraturas dos ossos longos e embolia, muitas vezes relacionadas com procedimentos cirúrgicos e a presença de acessos centrais.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A resposta fisiológica à EP depende do tamanho do trombo, de doença cardiopulmonar coexistente e de vários efeitos neuro-hormonais. Mais de 50% das TVPs são silenciosas, e a EP pode ser a primeira manifestação da doença. Os sintomas e sinais associados à EP sintomática, em sua maioria, são inespecíficos e podem ser encontrados com outros estados de doenças, como IAM, pneumotórax e pneumonia (Quadro 13-7). A radiografia de tórax tem pouco valor no diagnóstico de EP e é usada principalmente para excluir outras causas de sintomas do paciente. Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes desenvolvem uma EP maciça que resulta em instabilidade hemodinâmica (hipotensão, com ou sem choque) e morte. A probabilidade de um indivíduo ter EP (probabilidade pré-teste) é avaliada pela soma de pontos dados a fatores de risco de TVP, sinais e sintomas do paciente e resultados laboratoriais (p. ex., eletrocardiograma [ECG], radiografia de tórax e gasometria arterial) mais provavelmente associados à EP. Usando vários sistemas de pontuação, os pacientes são estratificados em categorias baixa, moderada e alta probabilidade.

Quadro 13-7 Sinais e Sintomas de Embolia Pulmonar

Dor torácica pleurítica*
Dispneia súbita
Taquipneia
Hemoptise
Taquicardia
Edema nos membros inferiores
Dor à palpação da perna
Disfunção ventricular direita aguda
Hipóxia
Quarta bulha cardíaca*
Segunda bulha pulmonar hiperfonética*
Estertores inspiratórios*

*Mais comum com embolia pulmonar.

Para estabelecer o diagnóstico de EP, são necessários testes confirmatórios (TC helicoidal e/ou uma angiografia pulmonar) e exames auxiliares (Doppler venoso [DV]) e uma dosagem de D-dímero). TC helicoidal, também conhecida como TC espiral ou angiografia pulmonar por TC, tem alta especificidade (92%) e sensibilidade (86%), especialmente para EP central (artéria pulmonar principal ou ramos subseguimentares) e substituiu a cintilografia V/Q como teste inicial de escolha. Além dos achados listados no Quadro 13-7, a TC espiral também permite o diagnóstico de outras causas pulmonares dos sintomas do paciente. O teste, entretanto, requer contraste IV, pode não estar disponível após horas de trabalho normal, exige um paciente cooperativo para evitar artefatos, pode perder (não detectar) êmbolos em artérias subsegmentares, que são responsáveis por 20% de todos os êmbolos pulmonares, e ser inconclusivo em aproximadamente 10% dos casos. A angiografia pulmonar é o exame ideal, porque visualiza diretamente a árvore arterial e detecta defeitos de enchimento intravascular. Entretanto, é usada menos comumente, por ser invasiva, exigir experiência e limitada disponibilidade após horas de expediente.

A ecocardiografia é um exame rápido, não invasivo e disponível à beira do leito, que proporciona resultados rápidos no paciente criticamente doente ou hemodinamicamente instável. A ecocardiografia transtorácica (ETT) mostra as consequências hemodinâmicas de sobrecarga de pressão ventricular aguda – ou seja, disfunção do ventrículo direito (hipocinesia e dilatação), achatamento do septo interventricular e movimento paradoxal, gradiente tricúspide elevado, hipertensão pulmonar e forame oval patente.[19] A disfunção do ventrículo direito (VD) ocorre em 30% a 50% dos pacientes com EP submetidos à

ecocardiografia. A ecocardiografia transesofágica também mostra alterações secundárias em tamanho de câmaras cardíacas e funções causadas por efeitos hemodinâmicos da EP e pode revelar um coágulo proximal intrapulmonar ou flutuante intracardíaco. A ecocardiografia também exclui outras causas de choque, como um tamponamento pericárdico. A ETE nem sempre está disponível e exige treinamento especial.

O DV das extremidades é usado como um teste indireto para o diagnóstico de EP. Aproximadamente um terço dos pacientes com EP demonstrará achados de membro inferior compatíveis com TVP, e 80% dos pacientes EP têm TVP na venografia. O D- dímero é um produto de degradação de um coágulo sanguíneo de fibrina cruzado. Os níveis são tipicamente elevados em pacientes com tromboembolismo agudo. Dos muitos exames com D-dímero, o ELISA é o mais sensível, com resultados rápidos. Um exame negativo exclui o diagnóstico, mas um exame positivo não é exclusivo do diagnóstico.

Com base na probabilidade clínica pré-teste, o paciente com suspeita de EP exige radiografia de tórax, ECG, gasometria arterial e exame com D-dímero. Se existirem sintomas da perna, realiza-se o DV e, se positivo, considera-se que o paciente tem EP e ele recebe medicação anticoagulante (porque o tratamento é semelhante ao da EP). Se os sintomas da perna estão ausentes, pode ser usada a abordagem de TC espiral. Se os achados na TC espiral forem subótimos ou negativos e existir grande probabilidade de EP, obtém-se uma arteriografia. Esta abordagem não é apropriada para pacientes com alergia a iodo.

Em pacientes criticamente doentes com alta suspeita de EP e em pacientes com suspeita de EP maciça, o exame depende da sua estabilidade hemodinâmica. Em pacientes estáveis, a anticoagulação é iniciada se não existirem contraindicações, realiza-se um DV e uma TC helicoidal é obtida com urgência. Em pacientes instáveis, é iniciada a anticoagulação e são realizados DV e ecocardiografia. Se os resultados ecocardiográficos forem positivos, inicia-se a terapia antitrombolítica, e, se negativos, obtém-se uma angiografia pulmonar.

Tratamento

Medicamentos usados no tratamento de tromboembolismo venoso incluem heparinas, fondaparinux, AVKs e agentes trombolíticos. A heparina impede a conversão de fibrinogênio em fibrina mediada pela trombina e interrompe a propagação do trombo. HNF é altamente eficaz e barato, aumenta a atividade antitrombótica de antitrombina III e fator Xa e tem uma meia-vida plasmática curta. HBPM principalmente inativa o fator Xa e tem uma meia-vida mais longa e propriedade anticoagulante mais previsível. AVKs (p. ex., varfarina) têm um início retardado de ação e o potencial de interagir com outros medicamentos. O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe seletivamente o fator Xa. Os agentes trombolíticos (estreptoquinase, uroquinase e ativador de plasminogênio tecidual recombinante) são usados no tratamento da EP maciça.

O tratamento da EP começa com prevenção. Em razão de a maioria das EPs ter origem em coágulos existentes no sistema venoso profundo dos membros inferiores em pacientes de risco, a identificação de pacientes em risco para TVP e a aplicação de medidas preventivas consistem na única maneira de diminuir a mortalidade e morbidade relacionada com TVP. A intensidade da profilaxia deve corresponder ao risco de TVP e complicações potenciais da medicação (p. ex., sangramento induzido por trombocitopenia, induzida por heparina [TTIH]). De acordo com o American College of Clinical Pharmacy (ACCP), a avaliação de pacientes em categorias de baixo, moderado e alto risco para TVP fundamenta-se no tipo de cirurgia realizada, mobilidade, risco de sangramento e risco de TVP com base na presença de fatores de risco adicionais.[20] Idade é um fator de risco significativo, com o risco de duplicação a cada década depois dos 40 anos de idade. A maioria dos pacientes hospitalizados tem pelo menos um fator de risco para TVP, e aproximadamente 50% deles apresentam mais de três fatores de risco. A profilaxia farmacológica é uma estratégia eficaz e aceita.[21] Para o paciente criticamente doente, a heparina é a profilaxia de primeira linha. A profilaxia é obtida com a administração de HNF em baixa dose administrada SC a cada 8 horas ou HBPM dada como uma dose diária. Estudos recentes têm sugerido que a HBPM é a profilaxia mais eficaz do que dose baixa de HNF em pacientes criticamente doentes e associa-se à redução do risco de hemorragia. Sangramento ativo e trombocitopenia são contraindicações à profilaxia química. Em pacientes submetidos à cirurgia, baixa dose de HNF é administrada (5.000 U, 3 a 4 horas no pré-operatório e depois a cada 8 horas). Fondaparinux emergiu como uma alternativa profilática após grande operação ortopédica. A profilaxia não farmacológica pode ser obtida com meias elásticas, meias de compressão graduada, dispositivos de compressão pneumática intermitente ou bombas venosas para os pés. Aparelhos de compressão não estão associados com sangramento. Eles produzem uma redução satisfatória no risco de TVP em pacientes cirúrgicos de alto risco. No entanto, pouco se sabe sobre sua eficácia como única

profilaxia em pacientes criticamente doentes e eles podem ser mais benéficos em combinação com profilaxia farmacológica em um subgrupo de pacientes de alto risco ou em pacientes nos quais o risco de sangramento é alto. A presença de úlceras de perna e doença vascular periférica impossibilita o uso de dispositivos mecânicos.

Anticoagulação é o padrão de tratamento para TVP. Ela impede a propagação do coágulo e permite à atividade fibrinolítica endógena dissolver trombos existentes, um processo que ocorre ao longo de semanas e meses. Resolução incompleta não é incomum e predispõe à TVP recorrente. O tratamento inicial é com HBPM, HNF ou fondaparinux, seguido por varfarina, que é administrada no mesmo dia que HBPM ou HNF, com sobreposição por 5 dias ou mais até que a INR alvo seja alcançada. Em pacientes com TVP e câncer ativo, a anticoagulação é continuada indefinidamente. Pacientes cirúrgicos dentro de 24 horas após a cirurgia podem ser considerados para um filtro na veia cava inferior recuperável até que a anticoagulação seja iniciada. Nos pacientes com contraindicação à anticoagulação, a colocação de um filtro de veia cava inferior protege contra EP.

A HNF é administrada por via intravenosa (um bólus de 70 U/kg ajustado ao peso é seguido por 1000 U/h) para obter um PTTa 1,5 a 2 vezes o valor controle. PTTa é determinado 6 horas após a dose de ataque e, então, diariamente, e a dose de heparina é ajustada. A HNF é facilmente reversível e, portanto, o agente de escolha. HBPM é administrado por via SC uma ou duas vezes ao dia (enoxaparin, 1,5 mg/kg/dia, ou dalteparin, 10.000-18.000 U/dia, dependendo do peso). A monitoração da HBPM não é necessária. HNF e HBPM podem estar associadas à trombocitopenia induzida por heparina (TTIH) e, portanto, a contagem de plaquetas é monitorada entre os terceiro e quinto dias. A varfarina é administrada por via oral, e esta terapia pode-se sobrepor à terapia com heparina, até que a INR seja terapêutica durante 2 dias consecutivos antes que a heparina seja descontinuada. A terapia estende-se por mais de 3 meses com o objetivo de atingir INR de 2,5.

Na EP maciça, o objetivo da terapia é manter a estabilidade hemodinâmica, aumentar o fluxo coronário e minimizar a isquemia ventricular direita. Uma vez suspeitada, procede-se à reanimação, administra-se oxigênio e inicia-se terapia HNF IV. No paciente hemodinamicamente instável, medicamentos vasoativos IV são necessários. A terapia trombolítica, se não contraindicada, tem a vantagem de dissolver o coágulo rapidamente com melhora rápida na perfusão pulmonar, alterações hemodinâmicas, troca gasosa e função ventricular direita. O papel da embolectomia cirúrgica é controverso. Uma técnica transcateter (com ou sem terapia trombolítica em baixa dose) é outra abordagem terapêutica. A colocação de um filtro de veia cava inferior reduz o risco de recidiva da EP.

Novos anticoagulantes sob investigação incluem inibidores do fator Xa (inibidor direto [hipermetilados derivados do fondaparinux com a meia-vida longa administrados IV ou SC] ou inibidor indireto mediado pela antitrombina [administrado oralmente ou parenteralmente]) e os inibidores diretos de trombina.

Complicações cardíacas

Hipertensão Pós-operatória

Causas

A hipertensão é um problema sério que pode causar complicações devastadoras nos períodos pré, intra e pós-operatório. Hipertensão perioperatória (ou hipotensão) ocorre em 25% dos pacientes submetidos à cirurgia. O risco de hipertensão está relacionado com o tipo de operação realizada e a presença de hipertensão perioperatória. Procedimentos cardiovasculares, torácicos e intra-abdominais são mais comumente associados a eventos hipertensivos. Antes da operação, a maioria dos casos de hipertensão é de hipertensão essencial; muito menos comuns são os casos associados a causas renovasculares, e ainda mais raras são as hipertensões pré-operatórias causadas por tumores vasoativos. No intraoperatório, a sobrecarga de líquidos e agentes farmacológicos pode causar hipertensão. No pós-operatório, vários fatores são associados à hipertensão, inclusive dor, hipotermia, hipóxia, sobrecarga líquida no período pós-anestesia causada por mobilização de líquido do compartimento extravascular e descontinuação da terapia anti-hipertensiva antes da operação. Outras causas de hipertensão pós-operatória incluem sangramento intra-abdominal, traumatismo craniano, síndrome de abstinência de clonidina e crise de feocromocitoma.

Quadro Clínico e Tratamento

A maioria dos casos de hipertensão pré-operatória é detectada na avaliação pré-operatória rotineira. O

cirurgião atento considerará hipertensão na avaliação pré-operatória dos pacientes, reconhecendo que a falha em detectar problemas significativos com hipertensão pode levar a complicações relacionadas com essa condição. Por definição, qualquer paciente que apresente pressão diastólica superior a 110 mmHg deve ser avaliado, e o tratamento medicamentoso da hipertensão deve ser considerado. Entretanto, pacientes que são submetidos à operação eletiva devem passar por um rígido controle da pressão arterial antes de realizarem um procedimento cirúrgico. As recomendações atuais incluem o uso de medicações anti-hipertensivas até o dia da operação. Os pacientes que estejam recebendo clonidina oral podem ser conduzidos para um adesivo de clonidina por pelo menos três dias antes da operação. Em casos de emergência, as medicações administradas durante a indução e utilizadas durante o procedimento ajudarão a reduzir a pressão arterial. No período intraoperatório, o anestesiologista deve monitorar cuidadosamente a pressão sanguínea, assegurando-se de que se mantém nos limites aceitáveis, e evitar sobrecarga líquida, hipóxia e hipotermia. No período pós-operatório, o paciente deve continuar a receber medicações anti-hipertensivas, bem como um pulso de analgesia e sedação, para controlar sua pressão arterial. Nos pacientes incapazes de tomar medicamentos por via oral, betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do canal de cálcio ou diuréticos são administrados por via parenteral ou clonidina por um adesivo transdérmico.

Embora seja comum ocorrer hipertensão no período pós-operatório, uma crise hipertensiva é incomum, em especial após operação não cardíaca. Uma crise hipertensiva é caracterizada por elevação grave da pressão arterial associada à disfunção orgânica – hemorragia cerebral e subaracnóidea e AVC, eventos cardíacos agudos, disfunção renal e sangramento da ferida operatória. Este parece ser particularmente o caso em endarterectomia de carótida, operação de aneurisma de aorta, vários procedimentos na cabeça e pescoço. Hipertensão diastólica (> 110 mmHg) é significativamente associada a complicações cardíacas, e hipertensão sistólica (> 160 mmHg) está relacionada com risco aumentado de acidente vascular cerebral e morte. Em pacientes com hipertensão de início recente ou hipertensão perioperatória grave e naqueles com emergência hipertensiva, o tratamento com agentes que têm início rápido de ação, meia-vida curta e poucos efeitos colaterais autonômicos para baixar a pressão arterial é essencial. Os medicamentos mais comumente usados neste quadro incluem nitroprussiato e nitroglicerina (vasodilatadores), labetalol e esmolol (betabloqueadores), enalapril (útil em pacientes que recebem inibidores da ECA em longo prazo) e nicardipina (bloqueador do canal de cálcio). É crucial no quadro agudo não reduzir a pressão arterial mais do que 25% para evitar AVC isquêmico e lesão por hipoperfusão a outros órgãos.

Isquemia e Infarto Perioperatórios

Causas

Aproximadamente 30% de todos os pacientes levados para a sala de cirurgia apresentam algum grau de doença arterial coronariana (DAC). Pacientes idosos, pacientes com doença arterial periférica e aqueles submetidos a procedimentos vasculares, torácicos, ortopédicos grandes ou abdominais superiores estão em alto risco de uma síndrome coronariana aguda no período pós-operatório. Os principais fatores de risco de desenvolver DAC são tabagismo, histórico familiar, perfis lipídicos adversos, diabetes melito e pressão arterial elevada.[22] Embora o tratamento do IAM não operatório tenha melhorado, a mortalidade perioperatória associada a essa condição permanece aproximadamente 30%. As complicações miocárdicas perioperatórias resultam em, pelo menos, 10% de todas as mortes perioperatórias. Na década de 1970, o risco de recorrência de IAM dentro de 3 meses após um IAM foi relatado em 30% e, se um paciente tivesse sido submetido à cirurgia dentro de 3 a 6 meses de infarto, o reinfarto era de 15%; 6 meses após a operação, o reinfarto era apenas de 5%. No entanto, a melhora na avaliação pré-operatória, os avanços na anestesia e na monitoração intraoperatória e a disponibilidade de monitoramento mais sofisticado da unidade de terapia intensiva resultaram em melhora no prognóstico dos pacientes em risco de um evento cardíaco agudo. Indivíduos submetidos a uma operação dentro de 3 meses após um infarto têm taxa de reinfarto de 8% a 15%; entre 3 e 6 meses no pós-operatório, o reinfarto é de somente 3,5%. O índice de mortalidade geral para IAM de pacientes em procedimento cirúrgico é de 12%.

Isquemia miocárdica e IAM resultam de desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio do miocárdio e a demanda. Causas primárias que reduzem a perfusão miocárdica e, portanto, o suprimento de oxigênio incluem estreitamento da artéria coronária causado por um trombo que se desenvolve em uma placa aterosclerótica rompida, obstrução dinâmica provocada por espasmo de artéria coronária epicárdica ou dos vasos sanguíneos doentes e estreitamento grave decorrente de arteriosclerose progressiva. Causas secundárias que aumentam as necessidades de oxigênio do miocárdio, geralmente na presença de um suprimento de oxigênio restrito fixo (perfusão miocárdica limitada), são fatores extrínsecos cardíacos que

incluem febre e taquicardia (maior demanda miocárdica de oxigênio), hipotensão (fluxo sanguíneo coronariano reduzido), anemia e hipoxemia (liberação de oxigênio do miocárdio reduzida). As catecolaminas circulantes aumentadas associadas a estresse cirúrgico aumentam a demanda miocárdica de oxigênio.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A síndrome coronariana aguda refere-se a uma constelação de sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica e engloba IAM: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST), depressão (onda Q e não onda Q) e angina instável (AI)/ infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST). AI/IAMSSST é definida como depressão do segmento ST, inversão de onda T proeminente ou biomarcadores positivos de mionecrose na ausência de elevação do segmento ST e em um contexto clínico apropriado. O risco de isquemia miocárdica e IAM é maior nas primeiras 48 horas após a intervenção cirúrgica, e pode ser difícil fazer o diagnóstico. O sintoma clássico – dor torácica com irradiação para o membro superior esquerdo e a mandíbula – com frequência não está presente. Os pacientes podem apresentar falta de ar, aumento da frequência cardíaca, hipotensão ou insuficiência respiratória. A maioria dos episódios de isquemia miocárdica pós- operatória é silenciosa e, quando eles ocorrem, são marcados por dispneia (insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória), frequência cardíaca aumentada (arritmia), alteração do estado mental ou excessiva hiperglicemia em diabéticos. Muitos IAMs perioperatórios são não onda Q IAMSSST. IAM periprocedimento está associado à liberação de biomarcadores de necrose, como isoenzimas MB da creatinina quinase (CK-MB) e troponinas, na circulação. O complexo de troponina consiste em três subunidades: T (TnT), I (TnI) e C (TnC). TnT e TnI derivam de genes específicos do coração e são referidos como troponinas cardíacas (cTns). cTns não estão presentes em indivíduos saudáveis; sua liberação precoce é atribuída ao grupo citosólico, e a liberação final, ao grupo estrutural.

Pacientes considerados como tendo síndrome coronariana aguda devem ter um ECG de 12 derivações e ser colocados em um ambiente com monitoramento e desfibrilador com capacidade eletrocardiográfica contínua. Biomarcadores de necrose miocárdica são medidos. CK-MB tem uma meia-vida curta e é menos sensível e menos específico que cTns. Troponinas podem ser detectadas no sangue já com 2 a 4 horas, mas a elevação pode ser adiada por até 8 a 12 horas. O tempo de elevação das cTns é semelhante à CK-MB, mas cTns duram mais tempo, até 5 a 14 dias. Níveis elevados de cTn acima de 99° percentil normal em duas ou mais amostras de sangue coletadas pelo menos 6 horas de intervalo indicam a presença de necrose do miocárdio. Informações equivalentes são obtidas com cTnI e cTnT, exceto em pacientes com disfunção renal, nos quais cTnI tem uma função específica. Cada paciente deve ter um diagnóstico provisório de síndrome coronariana aguda com IAMSSST, IAMCSST ou AI (alterações eletrocardiográficas de isquemia e não biomarcadores na circulação). A distinção tem implicações terapêuticas, porque os pacientes com IAMCSST podem ser considerados para terapia de reperfusão imediata (fibrinólise ou intervenção percutânea).[22]

Tratamento

A prevenção da isquemia coronariana é uma função de identificar prospectivamente pacientes em risco de uma complicação cardíaca. Isso permitirá a melhora da condição do paciente, possivelmente, redução do risco, seleção de pacientes para teste cardíaco invasivo ou não invasivo e identificação de pacientes que se beneficiarão da monitoração perioperatória mais intensa. A avaliação do risco cardíaco no período pré-operatório inclui anamnese adequada, exame físico e exames diagnósticos básicos. O histórico é importante para identificar os pacientes com doença cardíaca ou em risco, incluindo revascularização cardíaca prévia, histórico de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral e presença de doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, arritmia, hipertensão, diabetes, doença pulmonar e doença renal. A dor torácica instável, especialmente a angina crescente, necessita de avaliação cuidadosa e provável adiamento de uma operação eletiva. O exame físico pode revelar hipertensão descontrolada, evidência de doença de artéria periférica, arritmia ou estigma clínico de insuficiência cardíaca (IC). As radiografias de tórax podem mostrar edema pulmonar, o ECG pode revelar arritmia, a gasometria pode evidenciar hipercapnia ou PaO_2 baixo, e os exames de sangue podem exibir função renal anormal. O paciente que apresenta IC no exame físico ou pelo histórico deve ter o problema tratado antes da consideração de um procedimento cirúrgico eletivo. *Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery*, publicadas pelo American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA), têm estratificado preditores clínicos de maior risco cardiovascular perioperatório levando a IAM, ICC ou

morte para riscos maior, intermediários e menores (Tabela 13-6) e estratificado risco cardíaco em alto, intermediário e baixo (Tabela 13-7).[21]

Tabela 13-6

Preditores Clínicos de Aumento do Risco Cardiovascular Perioperatório Levando a Infarto do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca ou Morte

NÍVEL DE RISCO	FATOR DE RISCO
Risco Alto	Síndromes coronarianas instáveis
	IAM agudo ou recente com evidência de risco isquêmico considerável, conforme observado por sintomas clínicos ou estudos não invasivos
	Angina instável ou severa (Canadian classe III ou IV)
	Insuficiência cardíaca descompensada
	Arritmias significativas
	Bloqueio atrioventricular de alto grau
	Arritmias ventriculares sintomáticas na presença de doença cardíaca subjacente
	Arritmias supraventriculares com frequência ventricular não controlada
	Doença valvar grave
Intermediário	Angina *pectoris* leve (Canadian classe I ou II)
	IAM anterior identificado pelo histórico ou evidências patológicas
	Ondas Q
	Insuficiência cardíaca prévia ou compensada
	Diabetes melito (particularmente dependente de insulina)
	Insuficiência renal
Risco Baixo	Idade avançada
	Eletrocardiograma anormal (hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio do ramo esquerdo, anormalidades ST-T)
	Outros ritmos não sinusais (p. ex., fibrilação atrial)
	Baixa capacidade funcional (p. ex., incapaz de subir um lance de degraus com uma bolsa de compras)
	Histórico de acidente vascular encefálico
	Hipertensão arterial não controlada

Tabela 13-7

Estratificação de Risco Cardíaco para Procedimentos Cirúrgicos não Cardíacos

NÍVEL DE RISCO	FATOR DE RISCO
Alto (risco cardíaco geralmente > 5%)	Operações emergenciais grandes, principalmente no idoso
	Cirurgia vascular aórtica e outra de grande porte
	Cirurgia vascular periférica
	Procedimentos cirúrgicos prolongados antecipados associados a alterações de volume e/ou perda de sangue
Intermediário (risco cardíaco geralmente < 5%)	Endarterectomia de carótida Cirurgia intraperitoneal e intratorácica
	Cirurgia ortopédica
	Cirurgia de próstata
Baixo (risco cardíaco geralmente < 1%)	Procedimentos endoscópicos Pocedimentos superficiais
	Cirurgia de catarata
	Cirurgia da mama

De Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery — Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.

As diretrizes do ACC/AHA permitem o uso mais apropriado de exames pré-operatórios (ecocardiografia, imagem de perfusão miocárdica sob estresse com dipiridamol, teste de esforço

tradicional ou angiografia) e terapia com betabloqueadores, com provável cancelamento do procedimento operatório eletivo.[23] Um algoritmo para avaliação cardiovascular perioperatória é apresentado na Figura 13-1. O papel da revascularização coronária pré-operatória ainda precisa ser determinado. Angioplastia coronariana transluminal percutânea pode ser benéfica na redução da morbidade cardíaca perioperatória em um grupo selecionado de pacientes.

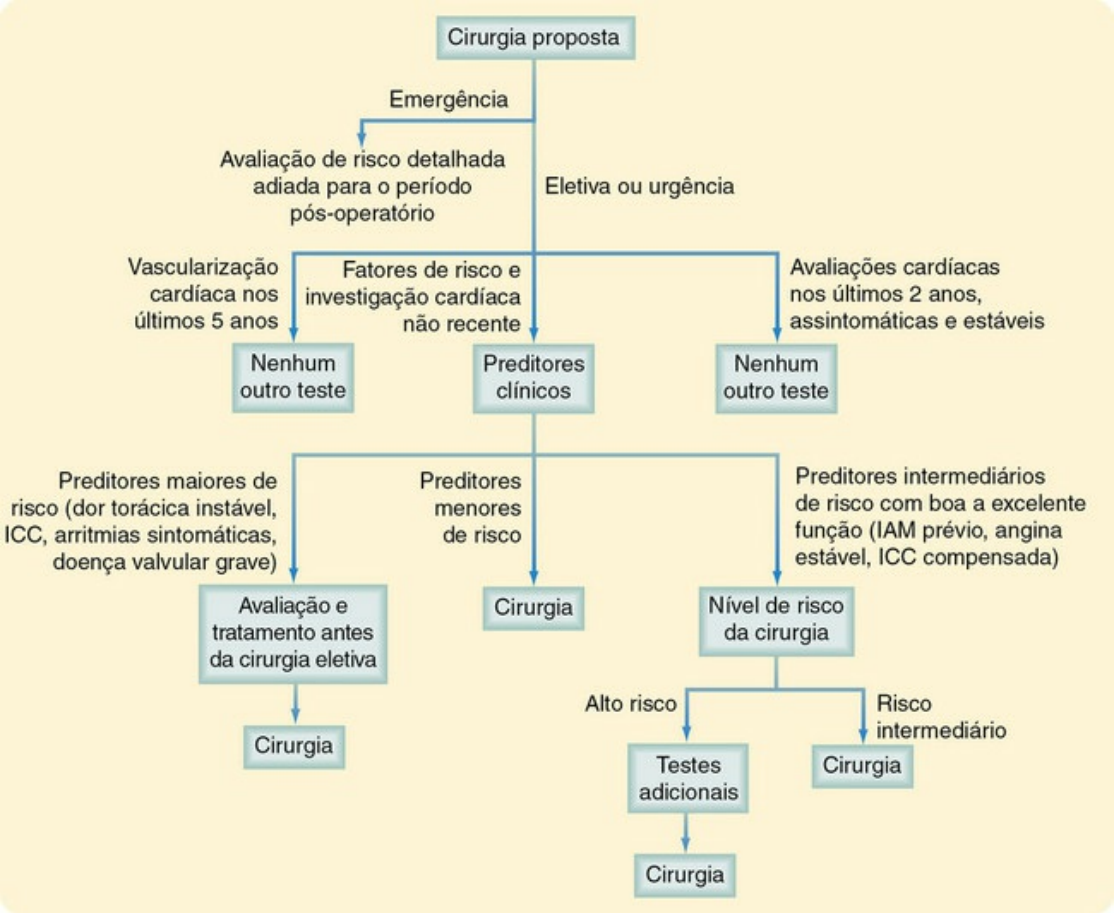


FIGURA 13-1 Algoritmo para avaliação cardiovascular perioperatória para cirurgia não cardíaca. Pacientes com preditores maiores de risco e pacientes com preditores intermediários de risco e um procedimento de alto risco adicional planejado submetido a testes adicionais e tratamento indicado resultante antes da cirurgia eletiva. *ICC*, Insuficiência cardíaca congestiva; *IM*, infarto do miocárdio. (Adaptado de Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 27: 910-945, 1996.)

Pacientes identificados como de alto risco para eventos miocárdicos no período perioperatório devem ser tratados com betabloqueadores, cuidadosa monitoração durante a operação e continuação do tratamento medicamentoso no pós-operatório, incluindo a administração de medicamentos adequados para a dor. Administrados vários dias antes da operação e continuados por vários dias depois, betabloqueadores (p. ex., atenolol) mostraram reduzir a isquemia miocárdica perioperatória em 50% em pacientes com DAC ou fatores de risco para DAC.[24] Pacientes com angina estável crônica continuam com seus medicamentos antianginosos e betabloqueadores até o momento da cirurgia e em seguida. Um ECG é obtido antes, imediatamente depois e durante dois dias após a operação. Pacientes são monitorados por 48 horas e pacientes de alto risco por 5 dias, após a cirurgia e depois que os níveis de enzima cardíaca tenham sido checados. A monitoração hemodinâmica invasiva é apropriada em pacientes com disfunção

ventricular esquerda, débito cardíaco fixo e angina instável ou IAM recente.

A falta de ar (dispneia) e a dor torácica permanecem sendo os dois sintomas pós-operatórios que sempre devem ser cuidadosamente avaliados e nunca considerados como um desconforto pós-operatório. Alterações sutis no segmento ST e onda T indicam possível isquemia ou IAM. A avaliação de um paciente com suspeita de IAM intra ou pós-operatório inclui avaliação imediata por eletrocardiografia e medição de biomarcadores de necrose miocárdica. Monitoração eletrocardiográfica constante é necessária para que o desenvolvimento de qualquer arritmia potencialmente letal possa ser imediatamente tratado. Se o nível de função cardíaca é uma preocupação, é considerada a ecocardiografia. Os níveis de troponina cardíaca identificam pacientes com necrose do miocárdio, mas não apontam a causa da necrose. Os níveis de troponina cardíaco-específicos começam a elevar-se por volta de 3 horas após lesão miocárdica. Um nível de troponina I acima de 1 ng/mL é específico, e as elevações persistem por 7 a 10 dias. Elevações de troponina T persistem por 10 a 14 dias após o tratamento médico seguinte ao IAM. Isquemia miocárdica e infarto do miocárdio incluem administração imediata de alto fluxo de oxigênio, transferência para unidade de terapia intensiva e envolvimento precoce de um cardiologista.

O objetivo do tratamento da isquemia miocárdica é a preservação da máxima quantidade possível de músculo miocárdico, bem como a melhora do fluxo sanguíneo coronariano e a diminuição do trabalho miocárdico. A administração imediata de betabloqueadores (oral ou IV, dose titulada para diminuir a frequência cardíaca a menos de 70 batimentos/min) e aspirina (160 a 325 mg) é essencial. Betabloqueadores não são indicados para pacientes com bradicardia, hipotensão, disfunção ventricular esquerda grave, bloqueio cardíaco ou doença broncospástica grave. A nitroglicerina (dada como infusão IV contínua após dose de carga) alivia a dor e é benéfica em pacientes com IAM complicado por insuficiência cardíaca ou edema pulmonar. Se não contraindicada, a heparinização sistêmica (ou HBPM via SC) é administrada. Na maioria dos casos, a terapia trombolítica está contraindicada no período pós-operatório e deve ser utilizada somente nas situações em que tenham sido realizadas pequenas cirurgias. Estudos têm mostrado que dilatação da estenose de emergência e a colocação de *stent* na artéria coronariana podem ser mais eficazes que a terapia trombolítica. Os inibidores da ECA podem ser administrados precocemente após IAM (especialmente IAM anterior ou com baixa fração de ejeção ventricular esquerda) e provavelmente continuados como terapia de longo prazo. A angiografia deve ser fortemente considerada se o paciente apresentar isquemia miocárdica que não responde à terapia farmacológica.

Choque Cardiogênico

Causas

O choque cardiogênico é uma das sequelas mais sérias de um IAM. Presumivelmente, 50% ou mais da massa muscular do ventrículo esquerdo estão irreversivelmente lesionados, levando a uma redução substancial do débito cardíaco e hipoperfusão. Outras causas possíveis, porém menos frequentes de choque cardiogênico incluem ruptura da musculatura papilar, ruptura da parede ventricular, insuficiência da válvula aórtica, regurgitação mitral ou defeito do septo ventricular. O choque cardiogênico é uma condição altamente letal, que resulta em morte em 75% dos pacientes, a menos que seja instituído tratamento imediato. Outras sequelas sérias do IAM incluem ICC, arritmias e complicações tromboembólicas.

Quadro Clínico e Tratamento

Os médicos observadores irão vigiar de perto pacientes com IAM à procura de evidências para as complicações citadas anteriormente. O choque cardiogênico em geral se desenvolve rapidamente durante um intervalo curto de tempo, e o paciente apresenta hipotensão e insuficiência respiratória. É necessário um tratamento agressivo para salvar a vida do paciente com essa condição devastadora. A instituição imediata de ventilação mecânica com uma alta FIO_2 e ocasional monitoração com cateter de Swan-Ganz, é importante. Para os pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico e conservador, as bombas com balão intra-aórtico e os equipamentos de assistência ventricular podem salvar vidas. Para pacientes com reservas miocárdicas adequadas, pode estar indicada uma derivação de artéria coronária. O transplante cardíaco permanece o tratamento padrão-ouro de IC terminal.

Arritmias Cardíacas Pós-operatórias

Causas

As arritmias cardíacas são comuns no período pós-operatório e têm mais probabilidade de ocorrer em pacientes com doença cardíaca estrutural. Elas se classificam em taquiarritmia, bradiarritmia e bloqueio cardíaco. A taquiarritmia é subdividida adicionalmente em supraventricular (sinusal, atrial, nodal) e ventricular (contração ventricular prematura [CVP], taquicardia ventricular, fibrilação ventricular). Arritmia supraventricular mantida em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca pode estar associada a um risco aumentado de evento cardíaco (p. ex., insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, angina instável) e evento cerebrovascular.[24] Os fatores relacionados com maior risco de arritmias supraventriculares são idade avançada, histórico de insuficiência cardíaca e tipo de operação realizada. A taquicardia sinusal e o *flutter* ou fibrilação atrial são os tipos mais comuns de taquiarritmia. A taquicardia sinusal é causada por dor, febre, hipovolemia, anemia, ansiedade e, menos comumente, insuficiência cardíaca, IAM, tireotoxicose e feocromocitoma. O *flutter* ou fibrilação atrial ocorre comumente em pacientes com desequilíbrio eletrolítico, histórico de fibrilação atrial e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A ectopia ventricular ocorre em um terço dos pacientes após a cirurgia não cardíaca, e fatores de risco associados a um risco aumentado de CVP incluem presença de CVP pré-operatória, histórico de ICC e tabagismo. Fatores de risco pós-operatórios abrangem hipóxia, hipocalemia aguda e hipercapnia. As arritmias ventriculares consistem em taquicardia ventricular amplamente benigna e sustentada e fibrilação. A taquicardia ventricular não sustentada ocorre comumente durante ou após grandes procedimentos vasculares.

Quadro Clínico

O impacto fisiológico de uma arritmia depende de seu tipo e duração e do estado cardíaco subjacente do paciente e da resposta ventricular. A maioria das arritmias é transitória e benigna e não se associa a sintomas ou alterações fisiológicas. Algumas vezes, a taquicardia sinusal pode precipitar isquemia e CVP, e a taquicardia ventricular não sustentada pode antecipar taquicardia ventricular. As arritmias também podem representar um prelúdio do comprometimento hemodinâmico, em especial em pacientes com cardiopatia grave ou histórico de IAM ou cardiomiopatia. Bradiarritmia e taquiarritmia podem reduzir o débito cardíaco. Os sintomas associados a arritmias incluem palpitações, dor torácica, dispneia, tontura, perda de consciência, isquemia cardíaca e hipotensão.

Tratamento

O estado cardíaco subjacente do paciente é a chave para o tratamento das arritmias. Elas podem sinalizar a presença de causas reversíveis ou fatores predisponentes que precisam ser avaliados, e o tratamento baseia-se na presença de efeitos hemodinâmicos adversos da arritmia, não em sua mera presença. Na taquiarritmia, o controle da resposta ventricular é essencial, bem como a distinção entre arritmias que atravessam o nó atrioventricular (fibrilação atrial, taquicardia atrial ectópica) e aquelas que não o atravessam (taquicardia ventricular, fibrilação). Os antiarrítmicos que alteram a condução do nó atrioventricular e controlam a frequência ventricular são indicados no tratamento de arritmias que atravessam o nó e perigosos naquelas que não. Betabloqueadores são evitados em pacientes com fração de ejeção baixa e doença pulmonar broncospástica. O objetivo final da terapia é atingir o ritmo sinusal e, se não for possível, deve-se tratar as arritmias para prevenir complicações (p. ex., com anticoagulantes administrados ao paciente com fibrilação atrial por mais de 48 horas). O tratamento das arritmias pós-operatórias é descrito no Quadro 13-8.

Quadro 13-8 Tratamento das Arritmias Cardíacas Pós-operatórias

Consulta de cardiologia
Monitoração do paciente em um andar com telemetria ou em unidade de terapia intensiva
ECG de 12 derivações e longo para diferenciar a arritmia atrial e ventricular
Avaliação clínica
- Sinais vitais
- Perfusão periférica
- Isquemia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva
- Nível de consciência

Tratamento das arritmias
- Taquiarritmia
  - Instável: cardioversão
  - Estável
    - Taquiarritmia supraventricular: betabloqueadores (esmolol), ibutilida ou alternativas (p. ex., digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, amiodarona)
    - Taquiarritmia supraventricular paroxística: estimulação vagal ou adenosina. Digoxina, amiodarona ou bloqueador dos canais de cálcio se a adenosina falhar
    - Taquicardia atrial multifocal: betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio ou amiodarona
    - Taquicardia ventricular: lidocaína, procainamida ou amiodarona
- Bradiarritmia
  - Sustentada: atropina ou beta-agonista adrenérgico
  - Transitória: nenhuma terapia
- Bloqueio cardíaco: bloqueio persistente de segundo ou terceiro graus; inserção de um marca-passo permanente

Insuficiência Cardíaca Pós-operatória

Causas

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por qualquer distúrbio estrutural ou funcional do coração que comprometa a capacidade de enchimento ou ejeção de sangue do ventrículo.[25] Vários fatores de risco predispõem ao desenvolvimento de IC, sendo os mais significativos deles a DAC, a hipertensão e a idade avançada. A IC mal controlada representa um dos fatores de risco mais sérios para o paciente pré-operatório, enquanto aqueles com a doença bem controlada têm êxito na operação. Vários fatores podem levar à IC de início recente ou descompensação da IC preexistente no período perioperatório, incluindo isquemia miocárdica perioperatória ou IAM, sobrecarga de volume, hipertensão, sepse, doença de válvula cardíaca oculta, EP e fibrilação atrial aguda. O risco de IC é maior imediatamente após a cirurgia e nas primeiras 24 a 48 horas em seguida.

Quadro Clínico

Os pacientes com IC não controlada ou início de IC apresentam dispneia e sibilos. O exame físico frequentemente revela taquicardia, pressão de pulso estreitada, pressão baixa ou hipotensão ortostática, distensão da veia jugular, edema periférico e evidência geral de baixa perfusão periférica. O ECG pode revelar IAM, hipertrofia ventricular, aumento atrial ou arritmias. A radiografia de tórax pode indicar cardiomegalia, edema pulmonar e derrame pleural. O ecocardiograma avalia a função ventricular e proporciona informação sobre movimento de parede regional e função valvar.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com IC é direcionado à otimização da pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica. A redução da pós- carga é realizada diminuindo a resistência vascular contra a qual o coração precisa contrair, e os inibidores da ECA são a pedra angular da terapia para insuficiência cardíaca. Nitratos (venodilatador) e hidralazina (vasodilatador) reduzem a pré-carga excessiva e são usados como alternativa em pacientes que não toleram inibidores da ECA. Beta-adrenérgico (seletivo ou não seletivo) para IC provou ser eficaz na redução da mortalidade em pacientes com IC isquêmica.[26] Digoxina (um agente simpaticolítico) tradicionalmente tem sido usada para pacientes com IC em ritmo sinusal. Seu uso diminuiu em função dos efeitos benéficos superiores e definitivos dos inibidores da ECA e dos betabloqueadores. Os diuréticos são necessários em todos os pacientes com IC para o tratamento de sobrecarga de volume e alívio dos sintomas de congestão. Os bloqueadores de canal de cálcio são usados apenas para o tratamento de hipertensão ou angina não adequadamente controlada com outros agentes, como inibidores da ECA ou betabloqueadores. Os inotrópicos aumentam a contratilidade cardíaca e são administrados em pacientes criticamente doentes e naqueles com insuficiência cardíaca em estádio terminal.

Complicações renais e do trato urinário

Retenção Urinária

Causas

A incapacidade de esvaziar uma bexiga repleta de urina é denominada retenção urinária. A retenção urinária é uma complicação pós-operatória comum, vista com incidência particularmente alta em pacientes submetidos a cirurgias perianais e reparos de hérnias. A retenção urinária também pode ocorrer após operação para o tratamento dos cânceres retais baixos, quando uma lesão no sistema nervoso afeta a função vesical. Entretanto, na maioria das vezes, a complicação é uma anomalia reversível que resulta da descoordenação entre o trígono e os músculos detrusores, atribuída à dor e ao desconforto pós-operatório. A retenção urinária também é observada ocasionalmente após procedimentos espinhais, podendo ocorrer em seguida à administração vigorosa de líquidos IV. A hipertrofia prostática benigna e, raramente, a estenose uretral também podem ser a causa da retenção urinária.

Quadro Clínico e Tratamento

Pacientes com retenção urinária pós-operatória se queixarão de desconforto intenso e constante no hipogástrio. Urgência e dor real nessa área ocorrem conforme a retenção aumenta. A percussão sobre o púbis pode revelar a repleção da bexiga e a sensibilidade.

A população que deve ser mais cuidadosamente acompanhada é a de pessoas idosas que tiveram uma grande dissecção retal. O tratamento adequado da dor, incluindo a injeção pós-operatória de anestésicos locais, também pode diminuir a incidência de retenção urinária. A administração criteriosa de líquidos IV durante o procedimento e no período pós-operatório imediato, em especial nos pacientes que vão se submeter à cirurgia anorretal para doença benigna, também pode diminuir a probabilidade de retenção urinária pós-operatória. Além disso, a consciência de quanto tempo passou desde a última micção até o presente momento é crucial na prevenção da retenção urinária. A maioria dos pacientes não deve ficar por mais de 6 a 7 horas sem eliminar urina, e o médico observador evitará que isso ocorra mediante cateterização.

Os princípios gerais do tratamento da retenção urinária aguda incluem a cateterização de rotina ou a colocação de um cateter de Foley, em especial nos idosos e nos pacientes que se submeteram à ressecção anterior, pois eles podem não ser capazes de sentir a plenitude causada pela retenção. Nos pacientes de alto risco, podem ser necessárias citoscopia e cistometria.

Insuficiência Renal Aguda

Causas

A insuficiência renal aguda (IRA) caracteriza-se pela redução súbita do débito renal que resulta no acúmulo sistêmico de resíduos nitrogenados. Esta insuficiência renal adquirida no hospital parece ser mais prevalente após grandes procedimentos vasculares (ruptura de aneurismas), transplantes renais, procedimentos de derivação cardiopulmonar, grandes casos abdominais associados a choque séptico e grandes operações urológicas. Ela também pode manifestar-se em casos nos quais ocorra grande perda sanguínea, com reações a transfusões, em pacientes com diabetes avançado submetidos a operações, no trauma potencialmente letal, nas grandes queimaduras e na falência múltipla de órgãos. A insuficiência renal adquirida no hospital influencia adversamente os resultados cirúrgicos e associa-se à mortalidade significativa, em especial quando é necessário diálise. Dois tipos de IRA foram identificados: oligúrica e não oligúrica. A insuficiência renal oligúrica diz respeito ao débito urinário em volume inferior a 480 mL por dia. A insuficiência renal não oligúrica envolve débitos que excedam 2 L/dia e está associada a grandes quantidades de urina isostenúrica, que não elimina as toxinas da corrente sanguínea. Os fatores que desencadeiam IRA podem ser influxo, parenquimatoso, ou efluxo, historicamente referido como pré-renal, renal ou pós-renal, respectivamente (Tabela 13-8).

Tabela 13-8

Causas da Insuficiência Renal aguda Pós-operatória

INFLUXO OU PRÉ-RENAL	PARENQUIMATOSA OU RENAL	EFLUXO OU PÓS-RENAL
Sepse	Isquemia renal	Restos celulares (necrose tubular aguda)
Medicamentos	Drogas (aminoglicosídeos, anfotericina)	Cristais
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais	Meios de contraste iodado	Ácido úrico
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Nefrite intersticial	Oxilato
Contração do volume intravascular		Pigmento
Hipovolemia		Mioglobina
Hemorragia		Hemoglobina
Desidratação		
Êmbolos ateroscleróticos		
Terceiro espaço		
Insuficiência cardíaca		

Nos rins normais, a perfusão efetiva dos glomérulos é mantida por um mecanismo autorregulador que envolve as arteríolas aferentes e eferentes. Qualquer fator que interfira ou rompa esse mecanismo resulta em IRA. A constrição aferente ou dilatação eferente reduz a taxa de filtração glomerular. O influxo, ou insuficiência pré-renal, é secundário à hipotensão, que causa constrição arteriolar aferente e dilatação eferente; aos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que inibem a vasodilatação aferente, e à sepse Gram-negativa, que causa redução da resistência vascular periférica ao mesmo tempo que aumenta a vasoconstrição renal. Trombose e estenose vascular renal também podem ser causas, embora estas sejam menos comuns. A IRA pós-renal é provocada por obstrução tubular proveniente de resíduos, cristais ou pigmentos; obstrução uretérica; ou obstrução do fluxo de saída da bexiga. Isquemia, toxinas ou nefrite causam IRA parenquimatosa.

A incidência de nefropatia induzida por contraste tem aumentado. Pode ocorrer lesão tubular em 48 horas da administração de corante. Pacientes diabéticos com doença vascular correm risco de lesão renal importante quando são administrados agentes de contraste. Se o paciente é hipovolêmico e já apresenta algum grau de disfunção renal, o uso de contrastes virtualmente garante algum grau de lesão renal. A lesão tubular geralmente é autolimitada e reversível. Os pacientes diabéticos com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min que recebem 100 mL de contraste, entretanto, podem manter lesão tubular grave e exigir diálise. O trauma fechado associado às lesões por esmagamento coloca o paciente em risco por causa dos altos níveis séricos de hematina e mioglobina, ambos nefrotóxicos quando encontrados em altos níveis nos túbulos renais. Uma categoria especial final que pode levar à IRA, se não for rapidamente diagnosticada e tratada, é a síndrome compartimental aguda.[27] Uma preocupação crescente em relação a esse problema leva os cirurgiões a intervirem cirurgicamente, resultando, com frequência, em dramática melhora da função renal e preservação da capacidade filtrante dos rins.

Quadro Clínico e Tratamento

A prevenção da insuficiência renal adquirida no hospital exige: identificação de pacientes com disfunção renal preexistente; evitar hipovolemia, hipotensão e medicamentos que deprimam a função renal; e o uso criterioso de drogas nefrotóxicas. Na presença de disfunção renal, a dose de antibióticos dados para infecções graves deve ser ajustada. O risco de nefropatia induzida por contraste é reduzido mediante hidratação adequada e pré-medicação com um varredor de radicais livres (*N*-acetilcisteína) ou com o uso de contraste alternativo (gadolínio). A hipoperfusão renal é evitada otimizando-se o débito cardíaco e a expansão de volume. A administração de líquido deve ser particularmente judiciosa em pacientes com histórico de insuficiência cardíaca. A monitoração da função renal, às vezes incluindo depuração de creatinina, é uma prática clínica importante em todos os pacientes cirúrgicos. A intervenção precoce em casos de obstrução pós-renal e síndrome compartimental abdominal pode evitar o desenvolvimento de lesão renal.

A anúria, que se desenvolve subitamente no período pós-operatório em indivíduos sadios, sem doença renal preexistente, tem natureza pós-renal até prova em contrário. Deve-se avaliar uma dobradura ou obstrução do cateter de Foley. Nos pacientes que tenham sido submetidos a uma grande cirurgia pélvica, a ligação dos ureteres é suspeita. Se o ultrassom renal ou a TC mostrarem hidronefrose, indica-se

tratamento cirúrgico imediato. As causas pós-renais de IRA são as mais difíceis de diagnosticar e tratar, com melhora imediata significativa após o tratamento.

Em contrapartida, a IRA é diagnosticada quando há elevação da creatinina sérica, redução do *clearance* de creatinina e débito urinário menor que 400 mL/dia (< 20 mL/h). A distinção entre azotemia pré-renal e azotemia renal pode ser mais complicada. Uma história cuidadosa e estudos laboratoriais pré-operatórios podem revelar disfunção renal preexistente. Pacientes com grandes perdas de líquidos pelo trato GI (p. ex., diarreia, vômitos, fístulas, ileostomia de alto débito) geralmente estão associados a uma profunda desidratação. Nesses casos, a elevação do nível de nitrogênio (BUN) na ureia sanguínea é geralmente maior que a elevação do nível de creatinina e a proporção ureia:creatinina é superior a 20. Por outro lado, o exame do paciente pode revelar veias do pescoço distendidas, estertores nos pulmões e galope cardíaco – todos os sinais de que um coração falhando pode estar hipoperfundindo os rins como a causa da oligúria. Quando visualiza uma urina marrom, o médico deve rapidamente hidratar o paciente para induzir diurese e alcalinizar a urina, impedindo a precipitação da mioglobina. A avaliação da urina é útil. A presença de cilindro hialino indica hipoperfusão, e a presença de cilindros granulares aponta necrose tubular aguda. Cilindros lipoides são encontrados com nefropatia induzida por AINEs e contraste e cilindros de hemácias e leucócitos com pielonefrite. Em pacientes com azotemia pré-renal, a capacidade de concentração dos néfrons é normal, resultando em urina de osmolaridade normal e fração de excreção de sódio normal (> 500 mOsm e FENa < 1%, respectivamente). Inversamente, com necrose tubular aguda, a capacidade de concentração dos rins desaparece e o paciente produz urina com uma concentração igual à do soro com altos níveis de sódio (350 mOsm e > 50 mg/L, respectivamente; Tabela 13-9). O melhor teste laboratorial para a discriminação da azotemia pré-renal da renal, provavelmente, é a fração de excreção de sódio (FE_{Na}). Nos pacientes pré-renais, a FE_{Na} é 1% ou inferior, enquanto naqueles com azotemia renal, ela geralmente excede 3%.

Tabela 13-9

Avaliação Diagnóstica da Insuficiência Renal Aguda

PARÂMETRO	PRÉ-RENAL	RENAL	PÓS-RENAL
Osmolaridade urinária	> 500 mOsm/L	= Plasma	Variável
Sódio urinário	< 20 mOsm/L	> 50 mOsm/L	> 50 mOsm/L
Excreção fracionada de sódio	< 1%	> 3%	Variável
Urina, nível plasmático de creatinina	> 40	< 20	< 20
Urina, nível plasmático de ureia	> 8	< 3	Variável
Urina, osmolaridade plasmática	< 1,5	> 1,5	Variável

Uma vez diagnosticada a IRA, deve-se verificar se a hipoperfusão dos rins está acontecendo por hipovolemia ou IC. Essa distinção é importante, porque a administração de mais líquido para os pacientes com ICC exarcebará um sistema já insuficiente. Similarmente, a administração de diuréticos em um paciente com hipovolemia pode piorar a insuficiência renal. Se o paciente pré-renal não tem histórico prévio de doença cardíaca, está indicada a administração de líquidos isosmolares (solução salina normal, solução de Ringer lactato ou sangue em pacientes que tenham sofrido hemorragias). O líquido IV pode ser administrado rapidamente (1 L em 20 a 30 min), em pacientes jovens com corações saudáveis, e um cateter de Foley deve ser instalado para a mensuração da diurese horária; os líquidos devem ser administrados até que o paciente esteja produzindo um mínimo de 30 a 40 mL de urina por hora. Se a administração de líquido não resultar em melhora da oligúria, a colocação de um cateter de pressão venosa central ou de Swan-Ganz está indicada para a mensuração das pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo do coração. Na presença de ICC, diuréticos, restrição de líquidos e medicações cardíacas apropriadas estão indicados. A ultrassonografia pode mostrar atrofia renal refletindo a presença de doença metabólica crônica.

Nos casos em que a azotemia renal é diagnosticada, o tratamento deve ser de suporte, visando a correção dos desequilíbrios de líquidos e eletrólitos, monitoração intensa da administração de líquidos, não utilização de agentes nefrotóxicos, uso de nutrição adequada e ajuste das doses de medicamentos excretados pelos rins, até a recuperação da função renal. Mais urgente no tratamento da IRA é tratar a

hipercalemia e a sobrecarga de líquidos. A hipercalemia pode ser tratada com uma resina de troca de sódio/potássio, insulina mais glicose, um agonista beta-2-adrenérgico aerosolizado e gluconato de cálcio. Insulina e beta-2-agonistas adrenérgicos desviam potássio para o intracelular. Quando se observa irritabilidade cardíaca associada à hipercalemia (prolongamento do intervalo PR ou ondas T espiculadas), está indicado o tratamento urgente, com administração de solução de gluconato de cálcio a 10% durante 15 minutos, bem como administração simultânea e IV de glicose e insulina (10 unidades, bólus IV, com 50 mL de solução de dextrose a 50%, seguidas pela continuação da glicose para prevenir hipoglicemia). O beta-2-agonista adrenérgico é dado como um nebulizador contendo 10 a 20 mg em 4 mL de solução salina em um período de 10 minutos ou como uma infusão intravenosa contendo 0,5 mg. Cálcio gluconato é dado como 10 mL de solução a 10% em um período de 5 minutos para reduzir as arritmias. A hipercalemia refratária associada à acidose metabólica e rabdomiólise exige hemodiálise. Na hipercalemia menos grave, uma resina de troca iônica (poliestireno de sódio [Kayexalate®]) em forma de enema ajudará a reduzir os níveis de potássio. Os níveis de fosfato também exigem monitoração cuidadosa. A hipofosfatemia pode induzir rabdomiólise e insuficiência respiratória e é tratada com administração oral de Fleet Phospho-Soda®. A hiperfosfatemia com hipercalemia aumenta o risco de calcifilaxia e é tratada com a administração de ligantes de fósforo (carbonato de cálcio) ou diálise. A monitoração dos líquidos IV, com ênfase na restrição de líquidos e no uso ocasional de cateteres, para a mensuração das pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo do coração, está indicada.

Quando as medidas de suporte falham, deve ser considerada a hemodiálise.[28] As indicações para a hemodiálise estão listadas no Quadro 13-9. Apesar de poder haver instabilidade hemodinâmica durante a diálise, ela geralmente é transitória e pode ser tratada com a administração de líquidos. A diálise pode ser mantida em uma base intermitente até que a função renal tenha retornado, o que ocorre na maioria dos casos.

Quadro 13-9 Indicações para Hemodiálise

Potássio sérico > 5,5 mEq/L
Nitrogênio ureico sanguíneo > 80-90 mg/dL
Acidose metabólica persistente
Sobrecarga aguda de volume
Sintomas urêmicos (pericardite, encefalopatia, anorexia)
Remoção de toxinas
Disfunção plaquetária, causando sangramento
Hiperfosfatemia com hipercalcemia

Complicações metabólicas

Insuficiência Adrenal

Causas

A insuficiência adrenal é uma condição rara, mas potencialmente letal associada à falha das glândulas adrenais em produzir glicocorticoides adequados. O cortisol, o corticosteroide predominante secretado pelo córtex adrenal, é influenciado pelo hormônio adrenocorticotrópico liberado pela hipófise, que, por sua vez, está sob a influência do hormônio liberador de corticotropina hipotalâmico, e ambos os hormônios estão sujeitos à retroalimentação negativa pelo próprio cortisol. O cortisol é um hormônio de estresse.

A insuficiência adrenal crônica pode resultar primariamente de destruição da glândula adrenal ou ser secundária a um estado de doença ou distúrbio envolvendo o hipotálamo ou a hipófise anterior. A insuficiência adrenal primária se dá mais frequentemente por atrofia adrenal autoimune (doença de Addison), em que o córtex adrenal é destruído por linfócitos citotóxicos. Insuficiência adrenal secundária é mais comumente causada pela administração prolongada de doses farmacológicas de glicocorticoides. O uso crônico de glicocorticoides provoca a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, induz atrofia adrenal e resulta na insuficiência adrenal isolada.

A insuficiência adrenal aguda pode resultar da interrupção abrupta da administração crônica de doses farmacológicas de glicocorticoides, excisão cirúrgica ou destruição da glândula adrenal (hemorragia adrenal, necrose ou trombose em pacientes com sepse ou síndrome antifosfilipídio), ou excisão cirúrgica ou destruição (necrose pós-parto) da hipófise. Além disso, a denominada insuficiência adrenal aguda relativa ou funcional pode desenvolver-se em pacientes criticamente doentes e sépticos.

Quadro Clínico e Diagnóstico

As manifestações clínicas da insuficiência adrenal dependem da causa da doença e de endocrinopatias associadas.[29] Os sinais e sintomas associados de insuficiência adrenal primária e secundária crônica são semelhantes e inespecíficos (fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, tontura ortostática, dor abdominal, diarreia, depressão, hiponatremia, hipoglicemia, eosinofilia, libido e potência reduzidas). Os pacientes com hipoadrenalismo primário também mostram manifestações de níveis plasmáticos elevados de corticotropina (hiperpigmentação da pele e membrana mucosa). Os pacientes com doença secundária, em contrapartida, inicialmente têm sintomas neurológicos e oftalmológicos (dor de cabeça, distúrbios visuais) antes de mostrar sinais de doença do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (hipopituitarismo). As manifestações da supressão deste eixo incluem hipoadrenalismo, níveis reduzidos de corticotropina e manifestações de outras deficiências hormonais (palidez, perda de pelo em áreas dependentes de androgênio, oligomenorreia, diabetes insípido, hipotireoidismo).

As anormalidades dos exames laboratoriais, incluindo hiponatremia, hipercalemia, acidose, hipoglicemia ou hiperglicemia, anemia normocítica, eosinofilia e linfocitose, estão presentes em extensão variável. O diagnóstico, entretanto, é estabelecido pela medida, pela manhã, da concentração de cortisol plasmático. Um nível superior a 19 µg/dL (525 nmol/litro) exclui a presença de insuficiência adrenal e menos de 3 µg/dL (83 nmol/litro) indica sua presença. Um nível plasmático basal de corticotrofina que exceda 100 pg/mL (22 nmol/litro), nível de aldosterona basal baixo ou normal/baixo e aumento da concentração de renina são indicativos de hipoadrenalismo primário. O teste de estimulação rápida da corticotropina para determinar responsividade adrenal é o procedimento diagnóstico de escolha ao se testar para insuficiência adrenal primária (Quadro 13-10).

Quadro 13-10 Teste de Estimulação com Hormônio Adrenocorticotrófico Rápido em Pacientes com Insuficiência Adrenal

- Determine o nível de cortisol sérico basal.
  - Administrar 250 µg IV de cosintropina (ou IM).
  - Medir níveis séricos de cortisol 30 a 60 minutos após cosintropina ser administrada.
- Resultados
  - Função adrenal normal: concentração de cortisol plasmático basal ou pós-corticotropina é pelo

menos 18 µg/dL (500 nmol/L) ou, preferencialmente, 20 µg/dL (550 nmol/L).
- Insuficiência adrenal primária: a secreção de cortisol não está aumentada.
- Insuficiência adrenal secundária grave: os níveis de cortisol aumentam um pouco ou nada por causa da atrofia adrenocortical.

Para confirmar o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, realiza-se o teste de metirapona. Um aumento insuficiente no desoxicortisol-11 plasmático e uma concentração baixa de cortisol plasmático (< 8 µg/dL) após a administração oral de metirapona indicam a presença de insuficiência adrenal secundária. A ressonância magnética (RM) permite a avaliação da região hipofisária-hipotalâmica em pacientes com sintomas neurológicos e oftalmológicos, e a TC é utilizada para avaliar as adrenais em pacientes com hipoadrenalismo primário.

O diagnóstico de insuficiência adrenal aguda pode ser particularmente difícil nos pacientes criticamente doentes. Suspeita-se da condição nos pacientes com manifestações de insuficiência adrenal crônica preexistente ou não diagnosticada nos quais se desenvolve hipotensão inexplicada ou instabilidade hemodinâmica apesar de reanimação com líquido, bem como com evidência de inflamação sem uma fonte óbvia de infecção. Em geral, está presente hiponatremia que não responde à infusão de salina. Um nível de sódio inferior a 120 mmol/L é perigoso e pode levar a delírio, coma e convulsões. Também podem ocorrer hipoglicemia e azotemia. O ECG às vezes revela baixa voltagem e ondas T espiculadas. Para diagnosticar a condição, as concentrações de cortisol e corticotropina são checadas e é realizado o teste de estimulação curta da corticotropina.

Tratamento

A prevenção desse problema é mais desejável e resulta de história pré-operatória completa, instruções detalhadas a pacientes em uso crônico de glicocorticoides sobre o perigo da interrupção abrupta de sua medicação e administração adequada de corticosteroides no período perioperatório. Esses pacientes incluem os portadores de artrite reumatoide ou doença intestinal inflamatória, além de pacientes transplantados ou portadores de doenças autoimunes. Nos criticamente doentes, um alto índice de suspeita pode prevenir um resultado fatal. Uma dose de estresse de hidrocortisona (100 mg) pode ser administrada com indução da anestesia. Para procedimentos cirúrgicos menores, mantém-se a dose usual no período pós-operatório. Para procedimentos cirúrgicos grandes, uma dose de ataque (100 mg) é continuada a cada 8 horas até que o paciente esteja estável ou livre de complicações e, então, reduzida à dose de manutenção habitual.

Os pacientes sintomáticos são tratados com cortisona ou hidrocortisona. A fludrocortisona (substituto para a aldosterona) também é administrada aos pacientes com doença primária. Pacientes que tenham recebido mais de 20 mg de prednisona diariamente (ou dose equivalente de outro corticosteroide; Tabela 13-10) por mais de 3 semanas no ano anterior e aqueles com síndrome de Cushing submetidos à cirurgia são suspeitos de terem a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e devem ser tratados de maneira semelhante.

Tabela 13-10

Potência Relativa do Corticosteroide em comparação com Hidrocortisona

	ATIVIDADE GLICOCORTICOIDE	ATIVIDADE MINERALOCORTICOIDE
Curta Duração		
Hidrocortisona	1	1
Cortisona	0,8	0,8
Ação Intermediária		
Prednisona	4	0,25
Prednisolona	4	0,25
Metilprednisolona	5	Traço
Triancinolona	5	Traço
Longa		
Dexametasona	20	Traço

Adaptado de Druck P, Andersen DK: Diabetes mellitus and other endocrine problems. In Stillman RM (ed): Surgery: Diagnosis and therapy, New York, 1989, Lange, p 205.

O tratamento envolve a administração rápida de hidrocortisona, ou metilprednisolona, com monitoração adequada, até que se observe melhora clínica. A hipovolemia e a hiponatremia são corrigidas com infusão de solução salina.

Crise Hipertireoidiana

Causas

O hipertireoidismo é causado por um aumento sustentado da síntese de hormônios tireoidianos, e a tirotoxicose é uma síndrome clínica que resulta da elevação anormal dos níveis circulantes de hormônio tireoidiano, independentemente das causas. Os hormônios tireoidianos estão sob a influência do hormônio liberador tireoidiano da glândula hipófise, que, por sua vez, está sob a influência do hormônio liberador da tireotropina do hipotálamo, e ambos os hormônios estão sujeitos ao *feedback* negativo pelos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos têm efeitos fisiológicos em muitos sistemas orgânicos, mas o maior efeito é exercido sobre o sistema cardiovascular.

A crise tireoidiana é uma emergência médica que ocorre em pacientes com tireotoxicose com adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico, porém com mais frequência em pacientes com doença de Graves. A crise é frequentemente precipitada por um evento estressante e caracterizada pela exacerbação do hipertireoidismo e descompensação de um ou mais sistemas orgânicos. A mortalidade é alta, variando de 20% para 50%, se a crise não for reconhecida e tratada.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Os sintomas associados ao hipertireoidismo incluem nervosismo, fadiga, palpitações, intolerância ao calor, perda de peso, fibrilação atrial (em idosos) e oftalmopatia caracterizada por retração palpebral, edema periorbital e proptose. O início da doença é súbito e caracterizado por acentuação dos sintomas e sinais de tireotoxicose e disfunção sistêmica de órgão, incluindo hiperpirexia, taquicardia desproporcional à febre, desidratação e colapso, disfunção do sistema nervoso central (delírio, psicose, convulsão, coma), manifestações cardíacas, sintomas GI e disfunção hepática.

O diagnóstico de tireotoxicose exige a demonstração de níveis elevados de hormônio tireoidiano circulante e níveis suprimidos de hormônio tireoestimulante (TSH) e a identificação da causa da tireotoxicose. A tiroxina livre (T_4) e a tri-hidrotironina (T_3) representam a pequena fração não ligada da tiroxina total que é biologicamente ativa e se correlaciona diretamente com a presença e a gravidade da disfunção tireóidea. A cintilografia da tireoide com tecnécio pertecnetato ($^{99m}TcO_4^-$) ou iodo 123 (^{123}I) fornece informação sobre a anatomia funcional da glândula. Na doença de Graves, a captação é difusa; na doença de Plummer (bócio multinodular tóxico), há um padrão heterogêneo com áreas quentes, frias e mornas; e na doença de Goetsch (nódulo solitário tóxico), verifica-se atividade intensa na área do nódulo com supressão do tecido paranodular.

Tratamento

Além da identificação e do tratamento do fator ou fatores precipitantes e dos cuidados de suporte, medicamentos específicos (iodo, propiltiouracil, bloqueadores beta-adrenérgicos, dexametasona), que visam à síntese hormonal e liberam e bloqueiam os efeitos periféricos do hormônio, são administrados (Quadro 13-11).[30] São necessários esteroides para bloquear a conversão periférica de T_4 a T_3 e como suplemento, porque há maior demanda e *turnover* (rotatividade) de esteroide e menor efetividade fisiológica. A cardioversão da taquiarritmia supraventricular é ineficaz durante a crise tireotóxica.

Quadro 13-11 Tratamento da Crise Tireoidiana

Identificação e tratamento do fator precipitante
Cuidados de suporte
- Oxigênio
- Terapia de líquidos IV
- Sedação (clorpromazina)
- Profilaxia de tromboembolismo venoso com heparina
- Dexametasona

Febre: antipiréticos e resfriamento
Insuficiência cardíaca: digoxina e diuréticos
Fibrilação atrial: heparina IV
Betabloqueadores: propranolol oral, 60-80 mg/4 horas (ou diltiazem), para reduzir a frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/min. Em pacientes muito doentes, esmolol é administrado IV e reserpina é dada para pacientes refratários a altas doses de propranolol.
Propiltiouracil ou metimazol
Solução de Lugol administrada 4 horas após propiltiouracil
Plasmaférese e perfusão plasmática de carvão ou transfusão de troca reservada para casos recalcitrantes (persistentes) se não houver resposta em 24-48 horas
Uma vez atingida eutireoidismo, deve ser considerada a terapia definitiva para evitar uma segunda crise

Para a doença de Graves, a terapia definitiva é obtida com o uso do iodo radioativo ou cirurgia. O iodo radioativo possui vantagens óbvias em pacientes idosos de alto risco, mas deve ser evitado em crianças, gestantes e em pacientes com grandes adenomas tóxicos. Utilizando doses tóxicas de ^{123}I na variação de 10 mCi (5 a 15 mCi) e subsequente tiroxina, a tireotoxicose pode ser tratada com sucesso em 85% a 90% dos pacientes. O principal efeito colateral do iodo radioativo é o hipotireoidismo. O procedimento cirúrgico geralmente inclui uma ou duas operações, seja a tireoidectomia total ou a lobectomia de um dos lados com subtotal no outro lado. A tireoidectomia total está associada a uma menor taxa de recorrência que a tireoidectomia subtotal (4% a 15%), mas requer reposição T_4 vitalícia no pós-operatório. Para o adenoma tóxico, a excisão da lesão está indicada, enquanto a tireoidectomia total está indicada no bócio tóxico multinodular. Antes da operação, o paciente deve atingir um estado de eutireoidismo utilizando as medicações, e o iodo deve ser administrado por 7 dias antes da operação.

Hipotireoidismo

Causas

O hipotireoidismo caracteriza-se pela diminuição dos níveis sistêmicos de hormônio tireoidiano e pode ser acentuado no período pós- operatório em pacientes com hipotireoidismo preexistente ou como resultado de grande estresse. A doença grave, o estresse fisiológico e drogas podem inibir a conversão periférica de T_4 a T_3 e induzir um estado semelhante ao hipotireoidismo. O hipotireoidismo pode ser primário (p, ex., remoção cirúrgica, ablação, doença da glândula tireoide), secundário (p. ex., hipopituitarismo) ou terciário (p. ex., doença hipotalâmica).

Quadro Clínico e Diagnóstico

Os pacientes com hipotireoidismo crônico podem ser assintomáticos ou raramente apresentar a forma grave (coma por mixedema), caracterizada por coma, perda dos reflexos tendinosos profundos, colapso

cardiopulmonar e alta mortalidade (≈40%-50%). A maioria, entretanto, apresenta intolerância ao frio, constipação, cabelos quebradiços, pele seca, sonolência, ganho de peso e fadiga. O impacto do hipotireoidismo é maior no sistema cardiovascular, com efeitos como bradicardia, hipotensão, função cardíaca deteriorada, anormalidades de condução, derrame pericárdico e maior risco de DAC. Em pacientes criticamente doentes (p. ex., aqueles com trauma ou sepse), hipotireoidismo associa-se à piora da função pulmonar, predisposição a derrame pleural e suscetibilidade à hipotermia.

O ECG em geral revela bradicardia, baixa voltagem e intervalos PR, QRS e QT prolongados. Em pacientes com hipotireoidismo primário, os níveis séricos de T_4 total, T_4 livre e T_3 livre são baixos, enquanto o TSH está elevado. Na doença secundária, o TSH, o índice de T_4 e T_3 livres são baixos. A distinção entre os dois é importante, porque a insuficiência adrenal está presente na doença secundária e a administração de levotiroxina deve ser acompanhada pelo cortisol, caso contrário, a doença pode ser exacerbada.

Tratamento

Os pacientes com hipotireoidismo conhecido que estejam recebendo terapia de reposição hormonal e encontram-se no estado eutireóideo não exigem qualquer tratamento especial antes da operação, mas são instruídos a continuar tomando seus medicamentos. Nos pacientes com hipotireoidismo crônico sintomático, a cirurgia é adiada até ser atingido o estado eutireóideo.

Os pacientes com coma por mixedema ou que demonstrem sinais de hipotireoidismo clinicamente significativo (hipotermia, hipotensão, hipoventilação, psicose e obnubilação graves no pós- operatório) são imediatamente tratados com hormônio tireoidiano, concomitantemente com a administração intravenosa de hidrocortisona, para impedir uma crise adisoniana. A levotiroxina IV ou T_3 pode ser dada até a ingestão oral ser possível.

Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético

Causas

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é a causa mais comum de hiponatremia normovolêmica crônica. Hiponatremia é definida como uma concentração de sódio sérico inferior a 135 mmol/L. A SIADH é diagnosticada em qualquer paciente que permanece hiponatrêmico apesar de todas as tentativas de corrigir o desequilíbrio na presença de atividade antidiurética persistente dos níveis de vasopressina arginina elevada. A vasopressina é um hormônio antidiurético de ocorrência natural que regula a excreção de água livre. É sintetizada no hipotálamo, transportada para a hipófise posterior e armazenada até estímulos específicos provocarem sua secreção na corrente sanguínea. Sede, hipovolemia, náusea, hipoglicemia e drogas estão entre os vários estímulos. Distúrbios e condições que predispõem a essa condição relativamente rara incluem trauma, acidente vascular cerebral, tumores produtores de hormônio antidiurético, drogas (inibidores da ECA, dopamina, medicações anti-inflamatórias não esteroidais) e condições pulmonares.

Quadro Clínico

As características clínicas da SIHAD incluem anorexia, náuseas, vômitos, obnubilação e letargia. Com início mais rápido, podem ocorrer convulsões, coma e morte. A expressão clínica da síndrome é causada pela hiponatremia e é uma função do grau de hiponatremia, bem como a rapidez do início. Os critérios cardinais de SIHAD incluem hiponatremia com hipotonicidade do plasma, osmolaridade da urina superior à do plasma, maior excreção renal de sódio, ausência de edema ou depleção de volume e função renal normal.

Tratamento

O tratamento da SIHAD inclui o manejo do processo patológico subjacente e a remoção do excesso de água (ou seja, tratamento da hiponatremia). Nos casos crônicos, a base do tratamento é a restrição de líquidos. A administração intravenosa de solução salina normal é usada apenas em pacientes significativamente sintomáticos com SIHAD crônica ou naqueles com SIHAD aguda sintomática de menos de 3 dias. A correção deve ocorrer em uma taxa de 0,5 mmol/litro/h até a concentração sérica de sódio é de 125 mg/dL ou maior. A correção rápida leva a sérios danos neurológicos permanentes. Diuréticos como a furosemida, ocasionalmente, ajudam a corrigir o desequilíbrio. Em alguns casos, a

administração IV de solução salina a 3% pode ser necessária, mas a correção deve ser feita de maneira constante e mantida; caso seja feita de modo demasiadamente rápido, pode resultar em uma atividade convulsiva.

Complicações gastrointestinais

Íleo e Obstrução Intestinal Pós-operatória Precoce

Causas

A obstrução intestinal pós-operatória precoce denota obstrução que ocorre em 30 dias após a operação. A obstrução pode ser funcional (ou seja, íleo), decorrente de inibição da atividade intestinal propulsiva, ou mecânica, em consequência de uma barreira. Íleo que ocorre imediatamente após a cirurgia na ausência de fatores precipitantes e desaparece dentro de 2 a 4 dias é denominado primário ou íleo pós- operatório. Por outro lado, íleo que ocorre como resultado de um fator precipitante e está associado a um atraso no retorno da função intestinal é denominado íleo secundário, adinâmico ou paralítico.[31] Obstrução intestinal mecânica pode ser causada por uma barreira luminal, mural ou extraintestinal.

O mecanismo preciso e a etiologia do íleo pós-operatório não são bem compreendidos. Vários eventos que ocorrem durante um procedimento cirúrgico abdominal e no período perioperatório podem interferir ou alterar a atividade contrátil do intestino delgado, que é regida por uma complexa interação entre o sistema nervoso entérico, sistema nervoso central, hormônios e fatores inflamatórios celulares e moleculares locais. Estresse cirúrgico e manipulação do intestino resultam em atividade simpática inibitória sustentada e liberação de neurotransmissores e hormônios, bem como a ativação de uma resposta inflamatória molecular local que resulta na supressão do aparelho neuromuscular.[32] No período pós-operatório imediato, ingestão restrita e anestesia narcótica pós-operatória também contribuem para motilidade alterada do intestino delgado. Os peptídeos opiáceos e opioides no sistema nervoso entérico suprimem a excitabilidade neuronal. Após a secção e reanastomose do intestino delgado, a parte distal do intestino não reage ao marca-passo (encontrado no duodeno) e a frequência das contrações diminui. Outras condições relacionadas no Quadro 13-12 são associadas a íleo adinâmico ou resultam nele.

Quadro 13-12 Causas de Íleo Paralítico Intestinal

Pancreatite
Infecções intra-abdominais (peritonite ou abscesso)
Inflamação e hemorragia retroperitoneal
Anormalidades eletrolíticas
Procedimento cirúrgico longo e exposição prolongada do conteúdo abdominal
Medicamentos (p. ex., narcóticos, agentes psicotrópicos)
Pneumonia
Víscera inflamada

A obstrução intestinal mecânica, precoce, pós-operatória é comumente causada por aderências (92%), fleimão ou abscesso, hérnia interna, isquemia intestinal ou intussuscepção. A intussuscepção que ocorre no período pós-operatório é relativamente incomum e uma ocorrência rara após operação colorretal. Um fleimão ou abscesso pode ser causado por vazamento de conteúdos intestinais provenientes de uma anastomose rompida ou por lesão iatrogênica ao intestino durante enterólise ou fechamento da incisão de laparotomia. Com obstrução mecânica, há maior incidência de contrações próximas à obstrução que propelem os conteúdos intestinais a passar o ponto de obstrução (nos casos de obstrução parcial) e resultam em espasmos. Na obstrução completa ou de alto grau, os conteúdos não se movem distalmente, acumulam-se na parte proximal do intestino e desencadeiam contrações retrógradas que esvaziam no estômago os conteúdos do intestino delgado como preparo para expulsão durante o vômito.

Quadro Clínico

O íleo pós-operatório afeta o estômago e o cólon primariamente. Após laparotomia, a motilidade do intestino delgado retorna em várias horas, a motilidade gástrica em 24 a 48 horas, e a motilidade colônica em 48 a 72 horas. Secreções e ar deglutido não são esvaziados do estômago, e podem ocorrer dilatação

gástrica e vômito. O retorno da atividade intestinal é prenunciado pela presença de sons intestinais, flatos e movimentos intestinais.

Os pacientes com obstrução do intestino delgado pós-operatória precoce não mostram manifestações de atividade intestinal ou têm retorno temporário da função intestinal. No íleo adinâmico, o estômago, o intestino delgado e o cólon são acometidos. Na obstrução mecânica, que pode ser parcial ou completa, pode ocorrer na parte proximal do intestino delgado (obstrução alta) ou na parte distal do intestino delgado (obstrução baixa) e pode ser uma obstrução em alça fechada ou aberta-fechada.[33] Há estase e acúmulo progressivo de secreções gástricas e intestinais e gás, e o intestino pode perder seu tônus e dilatar, resultando assim em distensão abdominal, dor, náusea, vômito e obstipação. A extensão das manifestações clínicas varia com a causa, o grau e o nível de obstrução. Os pacientes com obstrução mecânica alta vomitam no início do curso da doença e em geral apresentam distensão mínima ou não apresentam distensão. O vômito em geral é bilioso. Os pacientes com obstrução distal, por outro lado, vomitam tardiamente no curso da doença e apresentam distensão abdominal mais pronunciada. O vômito pode ser inicialmente bilioso e tornar-se mais fecaloide. A diferenciação entre íleo adinâmico e obstrução mecânica pode ser bastante difícil. Clinicamente, os pacientes com íleo adinâmico apresentam abdome distendido, com desconforto difuso, mas sem dor aguda tipo cólica. Eles geralmente evidenciam abdome silencioso, com poucos sons abdominais verificados durante a ausculta. Com obstrução mecânica, podem ser detectados sons acentuados. Febre, taquicardia, manifestações de hipovolemia e sepse também podem desenvolver-se.

O diagnóstico de obstrução intestinal em geral baseia-se nos achados clínicos e radiografias do abdome.[33] Entretanto, no período pós-operatório, a diferenciação entre íleo adinâmico e obstrução mecânica é imperativa, porque o tratamento é completamente diferente. A TC, as radiografias simples do abdome e do intestino delgado são variavelmente utilizados para estabelecer o diagnóstico e ajudar na tomada de decisão de tratamento. No íleo adinâmico, as radiografias abdominais revelam um intestino difusamente dilatado por todo o trato intestinal, com ar no cólon e reto. Níveis hidroaéreos podem estar presentes, e a quantidade de dilatação da alça intestinal varia enormemente. Com obstrução mecânica, existe uma pequena dilatação do intestino delgado com níveis hidroaéreos e válvulas coniventes espessadas no intestino proximal ao ponto de obstrução e pouco gás, ou nenhum, no intestino distal à obstrução. A TC é mais acurada na diferenciação funcional de obstrução mecânica ao identificar o denominado ponto de transição ou corte no local da obstrução em casos de obstrução mecânica. Ela também determina o nível (alto ou baixo) e grau de obstrução (parcial *versus* alto grau ou completo), diferencia entre obstrução complicada e não complicada (intestino comprometido, perfuração) e identifica tipos específicos de obstrução (obstrução em alça fechada, intussuscepção). Além disso, a TC pode identificar outras condições associadas (isquemia intestinal, fleimão, abscesso, pancreatite). O exame é indicado se o quadro clínico da obstrução do intestino delgado for confuso, se as radiografias do abdome não forem diagnósticas ou se a resposta ao tratamento for inadequada. Uma bateria padrão de testes laboratoriais inclui hemograma completo com diferencial, determinações da amilase, lipase e eletrólitos, incluindo magnésio e cálcio, além de análise urinária.

Tratamento

Medidas preventivas devem ser iniciadas no período intraoperatório e continuadas no período pós-operatório imediato. Um esforço conjunto deve ser feito durante qualquer cirurgia abdominal, para minimizar a lesão da serosa do intestino delgado e outras superfícies peritoneais – a fonte reconhecida de formação de aderências. Durante a operação, o cirurgião deve manipular suavemente os tecidos e limitar a dissecção peritoneal somente ao essencial. As alças intestinais não devem sofrer ressecamento pela exposição prolongada ao ar sem proteção. Compressas úmidas devem ser usadas para cobrir o intestino e devem ser umedecidas frequentemente se o contato com o intestino é prolongado. Lesão do intestino com instrumentos deve ser evitada. Em vista da importância da formação de adesão e da ampla magnitude de problemas sérios relacionados com adesões, medidas como barreiras antiadesão devem ser consideradas. Vários tipos de barreiras estão disponíveis, inclusive um produto de celulose oxidada e um produto que é uma combinação de hialuronato de sódio e celulose carboximetil. Esses agentes podem inibir as adesões onde sejam colocados. Entretanto, uma redução do número de adesões no local de aplicação não se traduz necessariamente em redução na taxa de obstrução do intestino delgado.

No período pós-operatório, os eletrólitos são monitorados e qualquer desequilíbrio é corrigido. A analgesia alternativa aos narcóticos, como AINEs e colocação de uma epidural torácica com anestésico local, pode ser usada quando possível. A entubação do estômago com um tubo NG precisa ser aplicada

seletivamente. A entubação rotineira não confere nenhum efeito apreciável e associa-se a desconforto, inibe a deambulação e predispõe a aspiração, sinusite, otite, lesão esofágica e desequilíbrio de eletrólitos. O uso de agentes procinéticos não altera o resultado após operação colorretal, e outras manipulações farmacológicas, como agentes parassimpáticos, agentes bloqueadores adrenérgicos e metoclopramida, também não têm impacto na resolução do íleo pós-operatório.[32] O papel da alimentação pós-operatória precoce ainda não está claro.

Uma vez que a obstrução pós-operatória precoce é suspeita ou diagnosticada, uma abordagem em três etapas é essencial para garantir um resultado favorável – reanimação, investigação e intervenção cirúrgica.[33] Relaparotomia de emergência é realizada se houver uma obstrução do intestino delgado em alça fechada, de alto grau ou complicada, intussuscepção ou peritonite. O íleo adinâmico é tratado mediante a resolução de algumas das anormalidades relacionadas no Quadro 13-12 e esperando-se a cura, geralmente não sendo exigida a cirurgia. Obstrução parcial mecânica do intestino delgado é também inicialmente tratada com conduta expectante e por um longo período, 7 a 14 dias, se o paciente estiver estável e continua a melhora clínica e radiológica. Durante esse período, o suporte nutricional é iniciado e a intervenção cirúrgica é realizada se houver sinais de deterioração ou nenhuma melhora.

Síndrome Compartimental Abdominal

Causas

A síndrome compartimental abdominal (SCA) descreve a disfunção orgânica crescente ou falha resultante de HIA. HIA está presente quando há um aumento consistente do valor da PIA superior a 12 mmHg, determinado por um mínimo de três medidas realizado com 4 a 6 horas de intervalo, medido no final da expiração em um paciente relaxado. A SCA pode ser primária ou secundária e desenvolve-se quando PIA é de 20 mmHg ou superior, com ou sem pressão de perfusão abdominal (PPA) menor que 50 mmHg (pelo menos três medições realizadas com intervalo de 1 a 3 horas); associa-se à falha de um ou mais sistemas orgânicos que não estavam presentes anteriormente.

A SCA primária desenvolve-se como resultado de HIA patológica causada por doenças intra-abdominais, e a SCA secundária manifesta-se na ausência de patologia primária intra-abdominal, lesão ou intervenção. A SCA primária é mais comumente encontrada em vítimas de trauma múltiplo, especialmente após a cirurgia de controle de danos, e desenvolve-se como resultado de íleo causado por edema intestinal e contaminação, sangramento contínuo, coagulopatia, controle de sangramento com compressas, vazamento capilar e maciça reposição volêmica e transfusão. O fechamento de uma parede abdominal não complacente sob tensão nessas situações está associado à HIA em 100% dos casos. Em pacientes não traumáticos, ocorrências de HIA e SCA possivelmente primárias foram relatadas em pacientes com ascite, hemorragia retroperitoneal, pancreatite ou pneumoperitônio e após a redução de hérnias crônicas que perderam seu domínio, reparo de aneurisma aórtico abdominal, procedimentos abdominais complexos e transplante de fígado. A SCA secundária é em parte iatrogênica e comumente encontrada em pacientes com choque que necessitam de reanimação volêmica agressiva com cristaloides, termicamente lesionados e vítimas de trauma de choque, pacientes criticamente doentes hipotérmicos e sépticos e aqueles que sofreram parada cardíaca. Isquemia e choque aumentam a permeabilidade capilar; combinam-se com cristaloide excessivo (levando à diluição do plasma) e reperfusão intestinal, que aumentam ainda mais a permeabilidade microvascular, exsudação de líquido com resultante ocorrência de edema intersticial, edema da parede intestinal e ascite.

Em indivíduos saudáveis, a PIA varia de subatmosférica a 5 mmHg e flutua com respiração, índice de massa corporal e atividade. Após a cirurgia abdominal não complicada, a PIA varia de 3 a 15 mmHg. PIA reflete volume intra-abdominal e a complacência da parede abdominal. Com o aumento do volume, há uma diminuição da complacência e qualquer alteração adicional no volume resulta em um aumento na pressão, levando à HIA. Nos estádios iniciais de HIA, alterações na função de órgãos não são detectáveis e têm significado clínico questionável. Com aumento adicional na PIA, efeitos deletérios são observados nos órgãos intra e extra-abdominais e na parede abdominal.[27] Deslocamento ascendente do diafragma resulta em redução do volume torácico, complacência e pressão intrapleural. Isso induz um aumento na pressão de pico das vias aéreas (PPVA), desproporção ventilação-perfusão (V-P), hipóxia, hipercapnia e acidose. Quando PIA atinge 25 mmHg, há aumento na pressão respiratória terminal para obter um volume corrente fixo. No entanto, HIA modesta pode agravar a lesão pulmonar aguda, lesão por inalação ou síndrome da angústia respiratória. Ocorre a compressão da veia cava inferior e da veia porta, e o resultado é a redução do retorno venoso e, portanto, diminuição na pré-carga e acúmulo de sangue no leito vascular esplâncnico

e dos membros inferiores e aumento da resistência vascular periférica. Retorno venoso diminui com PIA maior que 20 mmHg. Como resultado, o débito cardíaco (DC), o índice cardíaco e a oclusão atrial direita e da artéria pulmonar diminuem as pressões. Aumento da pressão intratorácica também diminui a complacência ventricular esquerda, reduzindo a contratilidade e diminuindo ainda mais o DC. A complacência é reduzida quando a PIA é maior que 30 mmHg. O DC diminui, apesar da normovolemia ou pressões de enchimento aparentemente altas e uma ejeção normal quando a PIA é de 20 a 25 mmHg. A liberação sistêmica de oxigênio (O_2) diminui, e o consumo de oxigênio do corpo inteiro é significativamente reduzido em uma PIA maior que 25 mmHg.

Compressão direta dos rins e obstrução do fluxo venoso, com resultante aumento na resistência vascular pré-renal e desvio de sangue do córtex para a medula, resultam em uma diminuição na taxa de filtração glomerular, fluxo plasmático renal, reabsorção de glicose e débito urinário. No paciente pós-operatório internado em unidade de terapia intensiva, com PIA maior que 18 mmHg, a função renal está prejudicada em 30%, independentemente da circulação pré-renal. Com PIA maior que 25 mmHg, o débito renal diminui em 65% dos pacientes e em 100% daqueles com PIA maior que 35 mmHg. Compressão da vasculatura mesentérica leva a diminuição na perfusão esplâncnica, hipertensão venosa mesentérica e diminuição do fluxo arterial hepático. Isso resulta em acidose intramucosa grave, edema intestinal e tumefação visceral, aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana possível. A acidose intramucosa gástrica desenvolve-se com PIA maior que 20 a 25 cm H_2O ou 15 mmHg. Pressão venosa central elevada interfere com o fluxo venoso cerebral, com consequente acúmulo cerebral e aumento da pressão intracerebral. Além disso, com a diminuição do DC e o aumento da pressão intracerebral, a pressão de perfusão cerebral diminui. Os níveis de IL-1B e interleucina-6 (IL-6) aumentam em resposta à PIA. O fluxo sanguíneo para a parede abdominal diminui com um aumento progressivo da PIA. Isso pode resultar em uma taxa maior de complicações da ferida abdominal.

Diagnóstico

As manifestações clínicas de SCA primária e secundária são semelhantes. No entanto, os efeitos de SCA secundária são mais sutis. então, o diagnóstico pode ser perdido e a deterioração clínica do paciente é geralmente atribuída à gravidade da doença primária ou à ocorrência de choque irreversível. A SCA secundária ocorre durante a reanimação volêmica agressiva em pacientes com queimaduras, lesões extra-abdominais ou sepse. Pacientes com SCA têm dificuldade em respirar ou são difíceis de ventilar e exibem aumento da PPVA, diminuição do volume, hipóxia, piora da hipercapnia e deterioração da complacência. Raramente ocorre oligúria na ausência de disfunção ou insuficiência respiratória. O DC é reduzido, apesar das pressões de enchimento aparentemente altas, e é necessária a terapia vasopressora. O abdome torna-se distendido e tenso e pode ocorrer deterioração neurológica. A pressão venosa central, a pressão capilar pulmonar (PCWP) e a PPVA tornam-se elevadas e desenvolve-se acidose. Anúria, exacerbação da insuficiência pulmonar, descompensação cardíaca e morte acabam ocorrendo.

O uso do cateter da bexiga urinária tem sido o padrão-ouro e é o método indireto utilizado para medir a PIA.[28] A PIA é medida da seguinte forma: (1) usando um cateter de Foley normal, desconexão do tubo de drenagem, injetar diretamente 50 mL, pinça, agulha de inserção e medida; (2) um cateter de Foley de três vias com solução salina é injetado em uma porta e a PIA é medida através de outro; ou (3) um cateter de Foley normal em série é conectado a uma válvula de três vias e um transdutor. Outros *kits* de medição estão agora comercialmente disponíveis. Uma vez medida, a pressão é graduada: GI (PIA < 10 a 15 cm H_2O), GII (PIA < 16 a 25 cm H_2O), GIII (PIA < 26 a 35 cm H_2O) e GIV (PIA > 36 cm H_2O).

Tratamento

A prevenção de SCA primária implica deixar a cavidade peritoneal aberta em pacientes de risco para HIA e após procedimentos cirúrgicos de alto risco. Pacientes com risco de SCA secundária recebendo cristaloide devem ser monitorados cuidadosamente e, quando é administrado mais de 6 litros de cristaloide em um período de 6 horas, a PIA deve ser medida. Além de pressão arterial e débito urinário, monitoramento APP (APP = pressão arterial média − IAP), medindo continuamente a PIA durante a reanimação é um indicador útil do ponto final da reanimação. Mensuração rotineira de PIA também deve ser considerada em pacientes criticamente enfermos, pois HIA é a principal causa de comprometimento da parede torácica em SARA. Monitoração do pH gástrico pode detectar casos de SCA secundária logo após a internação em unidade de terapia intensiva. Uma alta incidência de suspeita é fundamental, especialmente nos casos de SCA secundária em que o início é insidioso e as manifestações são sutis. Pacientes exibindo a fase prodrômica

de SCA beneficiam-se de uma intervenção oportuna para aliviar a HIA e prevenir a progressão para SCA (Quadro 13-13). Reanimação volêmica conservadora, administração de analgesia, sedativos e paralisia farmacológica, posicionamento do paciente, drenagem de líquido intra-abdominal, escarotomia, terapia de substituição renal e diuréticos são medidas que podem prevenir a progressão para SCA.

Quadro 13-13 Prevenção da Síndrome Compartimental Abdominal

Pacientes com risco de HIA e síndrome compartimental abdominal são identificados (p. ex., trauma extenso, procedimento abdominal complexo).

Função orgânica é monitorada e avaliada:

- Pulmões: hipercapnia, hipóxia, ventilação difícil, pressão arterial pulmonar elevada, queda na proporção PaO_2/FIO_2, diminuição da complacência, *shunt* intrapulmonar, aumento do espaço morto
- Coração: diminuição do débito cardíaco e índice cardíaco e necessidade de vasopressores
- Rins: oligúria não responsiva à terapia hídrica
- Sistema nervoso central: Escala de Coma de Glasgow com pontuação < 10 ou deterioração neurológica na ausência de neurotrauma infligido
- Abdome: distensão; TC à procura de coleções líquidas, estreitamento da veia cava inferior, compressão dos rins e arredondamento do abdome

Pressão intra-abdominal é medida e monitorada com um cateter urinário ou cateter gástrico.

Outros testes para verificar a disfunção orgânica:

- PH da mucosa gástrica
- Espectroscopia quase infravermelha para medida da oxigenação do tecido muscular e gástrico
- Pressão de perfusão abdominal = pressão arterial média − pressão intra-abdominal
- Gradiente de filtração renal = pressão arterial média − 2 × pressão intra-abdominal
- TC

Medidas para diminuir a HIA:

- Drenagem de coleções líquidas intra-abdominais
- Relaxamento muscular

Evitar o fechamento primário da incisão – laparotomia ou tela, bolsa de Bogotá, tela biológica ou fechamento assistido a vácuo.

Otimizar o tratamento e a identificação de pacientes com HIA-SCA que provavelmente se beneficiam da descompressão é uma tarefa desafiadora. A decisão de intervir cirurgicamente não é baseada em HIA isoladamente, mas sim na presença de disfunção orgânica em associação com HIA. Alguns pacientes com pressão de 12 mmHg têm disfunção orgânica, enquanto PIA maior que 15 a 20 mmHg é significativa em todos os pacientes. Com HIA grau III, a descompressão pode ser considerada quando o abdome está tenso e se desenvolvem sinais de extrema disfunção ventilatória e oligúria. Na HIA grau I, com sinais de ventilação e insuficiência renal, é indicada a descompressão. Em pacientes com traumatismo craniano grave e PIA maior que 20 mmHg, mesmo sem SCA franca ou hipertensão intracraniana intratável sem traumatismo craniano óbvio, a descompressão abdominal deve ser considerada. Ao contrário de SCA primária, na qual reabertura da incisão de laparotomia preexistente para descompressão pode ser feita facilmente, geralmente há relutância em se realizar uma laparotomia formal para descompressão em casos de SCA secundária, especialmente na ausência de patologia intra-abdominal primária. Se as medidas conservadoras (ver anteriormente) se provarem ineficazes, a liberação aponeuróticas em expor a cavidade peritoneal, usando técnicas minimamente invasivas, provou ser eficaz na redução da PIA em animais experimentais.[34] Descompressão (laparotomia formal) é uma emergência e é realizada na sala de cirurgia. A descompressão leva à redução da HIA, hipotensão grave como resultado da diminuição súbita na resistência vascular sistêmica e aumento abrupto no volume corrente verdadeiro fornecido ao doente, com eliminação de subprodutos do metabolismo anaeróbico abaixo do diafragma. Esta resulta em alcalose respiratória, redução na pré-carga efetiva e um bólus de ácido, potássio e outros subprodutos liberados ao coração, onde causam arritmia ou parada assistólica. Portanto, a descompressão é realizada após a pré-carga adequada com volume ter sido estabelecida. A maioria dos pacientes responde à descompressão e sobrevivem. Uma vez estável, o paciente pode retornar à sala de cirurgia para fechamento primário. Se o fechamento não for possível, poderá ser efetuado com pele, retalhos de tela composta, prótese biológica,

avanço medial bilateral do músculo reto e sua aponeurose com incisões de relaxamente de pele lateral ou expansores de tecidos e retalhos miocutâneos.

Sangramento Gastrointestinal Pós-operatório

Causas

O sangramento GI pós-operatório representa uma das complicações mais preocupantes encontradas pelos cirurgiões gerais. As possíveis fontes no estômago incluem doença ulcerosa péptica, erosão por estresse, ruptura de Mallory-Weiss e varizes gástricas. No intestino delgado, devem ser considerados as malformações arteriovenosas ou o sangramento de uma anastomose. No intestino grosso, devem ser consideradas as hemorragias anastomóticas, as diverticuloses, as malformações arteriovenosas ou varizes.

Em pacientes criticamente doentes, sangramento de GI causado por ulceração por estresse é uma complicação séria. A incidência de sangramento da úlcera por estresse diminuiu nos últimos 15 anos, principalmente por causa da melhora dos cuidados de suporte, supressão de ácido superior e da ampliação das medidas de reanimação. Sangramento clinicamente significativo que promova instabilidade hemodinâmica, necessidade de transfusão de hemoderivados e, algumas vezes, intervenção operatória ocorre em menos de 5% dos casos e associa-se à mortalidade significativa. Os fatores de risco para úlcera por estresse estão relacionados no Quadro 13-14.

Quadro 13-14 Fatores de Risco para Desenvolvimento de Erosões por Estresse

Traumatismo múltiplo
Traumatismo craniano
Grandes queimaduras
Anormalidades da coagulação
Sepse grave
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Bypass cardíaco
Operações intracranianas

Quadro Clínico e Diagnóstico

Quando se considera a fonte da hemorragia, o histórico prévio é importante na avaliação do paciente. Um paciente com histórico prévio de úlcera péptica e sangramento GI superior levanta suspeitas de úlcera duodenal. Similarmente, o paciente gravemente acometido por trauma, grande operação abdominal, lesão do sistema nervoso central, sepse ou infarto do miocárdio pode apresentar erosões de estresse associadas. Uma histórico de êmese violenta deve levantar suspeita de ruptura de Mallory-Weiss, e um paciente com hipertensão porta e problemas prévios com sangramentos varicosos deve ser avaliado sobre a possibilidade de varizes esofágicas. Em pacientes com histórico prévio de diverticulose, deve ser considerada uma hemorragia diverticular. Um histórico recente de anastomose intestinal, esxudação proveniente da sutura ou linha de grampeamento pode ser a fonte do sangramento GI. Nas anastomoses colorretais distais, o sangramento pode ser o primeiro sinal de ruptura anastomótica. Um histórico prévio de reparo de aneurisma aórtico pode indicar a presença de uma fístula aortoduodenal. Um histórico de ingesta de AINEs ou terapia anticoagulante ou inibidora de plaquetas identificará os pacientes sob alto risco de sangramento pós-operatório.

Em geral, a presença de sangue vivo é considerada como um sangramento colônico ou de fonte intestinal delgada distal. A melena sugere causa gástrica. Entretanto, o sangramento rápido em qualquer local pode resultar em sangue vivo. O sangramento pós-operatório apresenta-se na forma de uma drenagem lenta ou uma rápida hemorragia que pode levar à hipotensão. Os pacientes que parecem ter perdido uma quantidade significativa de sangue têm taquicardia ou hipotensão associadas, ou ainda queda significativa no hematócrito.

Tratamento

Para prevenir a úlcera por estresse e reduzir o risco de sangramento, os pacientes sob risco precisam receber reanimação líquida agressiva para melhorar a liberação de oxigênio e profilaxia que neutralize ou

reduza a acidez gástrica. Os pacientes com insuficiência respiratória e coagulopatia beneficiam-se muito com a profilaxia. A manutenção do pH gástrico acima de 4 é essencial para minimizar a lesão mucosa gástrica e a propagação de lesão pelo ácido. Isso pode ser conseguido com antiácidos, bloqueadores H2, antagonistas do colinorreceptor M_1, sucralfato ou IBPs.

Os princípios básicos do tratamento do sangramento GI pós- operatório incluem o seguinte:

1. Reanimação líquida e restauração do volume intravascular
2. Checagem e monitoração dos parâmetros de coagulação e correção das anormalidades, quando necessário
3. Identificação e tratamento dos fatores agravantes
4. Transfusão de hemoderivados
5. Identificação e tratamento da fonte do sangramento

Em geral, o tratamento do sangramento GI é mais bem conduzido no contexto de unidade de terapia intensiva. A reanimação líquida com cristaloides isosmóticos é iniciada após assegurar-se acesso venoso. Amostras de sangue devem ser enviadas ao laboratório para avaliação de hematócrito, plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial e INR. Se a INR estiver elevada, são administrados vitamina K e plasma congelado fresco. A transfusão de plaquetas é administrada a pacientes com tempo de sangramento prolongado ou àqueles aos quais estejam sendo administradas drogas antiplaquetárias; também se pode administrar acetato de desmopressina aos pacientes com insuficiência renal. Corrige-se a hipotermia, se presente.

Recomenda-se a transfusão de sangue quando estão presentes taquicardia e hipotensão refratária à expansão de volume, com uma concentração de hemoglobina na variação de 6 a 10 g/dL e extensão de perda sanguínea desconhecida, uma concentração de hemoglobina inferior a 6 g/dL e rápida perda sanguínea superior a 30%, bem como em pacientes sob risco de isquemia ou naqueles com taxa de extração de oxigênio acima de 50% com redução no VO_2.[35] Um tubo NG é colocado, e o efluente é analisado à procura de sangue. A drenagem biliosa não sanguínea praticamente exclui uma fonte gastroduodenal de sangramento. Se houver sangue, a lavagem com salina à temperatura ambiente é realizada.

A identificação e o tratamento da fonte de sangramento podem ser obtidos com endoscopia, angiografia ou, algumas vezes, com laparotomia. O controle endoscópico do sangramento pode ser obtido com uma injeção de epinefrina, eletrocoagulação, coagulação a *laser*, sonda, coagulador de plasma de argônio, aplicação de clipe ou bandagem (ou qualquer combinação dessas modalidades), dependendo da fonte do sangramento. A angiografia visceral está indicada em pacientes com sangramento ativo ou quando a endoscopia falhar em controlar o sangramento. Uma vez identificado um vaso sangrante, a embolização (com Gelfoam, coágulo sanguíneo autólogo) em geral controla o sangramento. A infusão de vasopressina pode ser usada em pacientes com úlcera por estresse grave, diverticulose e sangramento em andamento. O sangramento proveniente de anastomose intestinal e úlcera por estresse cessa com tratamento expectante. Raramente, o paciente necessitará de reoperação para a ressecção da anastomose e reconexão da alça intestinal. Da mesma forma, a operação para a úlcera por estresse é reservada para pacientes que não melhoram com o tratamento médico. Em geral, uma gastrotomia generosa é realizada para evacuar os coágulos de sangue e observar locais de sangramento ativo; raramente, realiza-se a gastrectomia total ou subtotal, com ou sem vagotomia. A recidiva com ambas as abordagens é evitada em 50% a 80% dos casos.

Complicações das Ostomias

Causas

As ostomias são amplamente usadas no tratamento de doenças colorretais, intestinais e urológicas. Uma ostomia intestinal pode ser uma ileostomia, colostomia ou urostomia; terminal, em alça ou em alça terminal; temporária ou permanente; desviante ou descompressora; ou continente ou incontinente. Um tubo de cecostomia e um orifício para passagem de ar são considerados colostomias descompressivas temporárias realizadas em emergências. As complicações estomais são o resultado de vários fatores. Os fatores técnicos são mais importantes para minimizar a taxa de complicação de construção da ostomia e são amplamente preveníveis. São numerosas as complicações possíveis pela ostomia (Tabela 13-11), podendo variar de um problema com a aplicação da bolsa de ostomia à erosão da pele e sangramento. São consideradas complicações precoces aquelas que ocorrem em até 30 dias após a intervenção cirúrgica.

Tabela 13-11
Complicações Estomacais

Complicação		
CATEGORIA	**PRECOCE**	**TARDIA**
Estoma	Localização ruim	Prolapso
	Retração*	Estenose
	Necrose isquêmica	Hérnia paraestomal
	Descolamento	Formação de fistula
	Formação de abscesso*	Gás
	Abertura da terminação errada	Odor
Pele periestomal	Escoriação	Varizes paraestomais
	Dermatite*	Dermatoses
		Câncer
		Manifestações cutâneas da doença intestinal inflamatória
Sistêmica	Alto débito*	Obstrução intestinal
		Não fechamento

*Também pode desenvolver-se como uma complicação tardia.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Ocorre necrose isquêmica em consequência de perfusão deteriorada à porção terminal do intestino como resultado de um aperto firme, ou tensão mesentérica. A retração estomal se dá precocemente em consequência de tensão no intestino ou necrose isquêmica da ostomia. Retração tardia é causada por aumento da espessura da parede abdominal com ganho de peso. Ocorre estenose em consequência de aperto pequeno, a denominada maturação natural, isquemia, recidiva da doença de Crohn ou desenvolvimento de carcinoma. Desenvolve-se separação mucocutânea como resultado de isquemia, aproximação inadequada da mucosa à camada dérmica da pele, tensão intestinal excessiva ou infecção periostomal.

O prolapso da ostomia é assustador para o paciente e pode resultar em desvio incompleto das fezes, interferir no dispositivo da ostomia, causar vazamento das fezes ou associar-se a sintomas obstrutivos e encarceramento. As hérnias paraostomais ocorrem em certo grau na maioria dos pacientes. Uma fístula periostomal em geral é um sinal de doença de Crohn, que pode resultar de uma sutura profunda usada para maturar a ostomia ou ser consequente de trauma a partir dos dispositivos.

A dermatite química tem como causa o contato do efluente da ostomia com a pele periostomal como resultado de uma grande abertura na placa da bolsa ou vazamento proveniente da placa com ajuste imperfeito. A dermatite química manifesta-se inicialmente como eritema, ulceração (efluente de ileostomia), incrustação (efluente de urostomia) e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. A dermatite infecciosa pode ser causada por fungos, bactérias, *tinea corporis* ou *C. albicans*. A dermatite alérgica pode ser relacionada com um equipamento de ostomia (p. ex., placa, fita, cinto), com manifestações cutâneas aparecendo no local de contato. A dermatite traumática ocorre durante a troca do dispositivo de ostomia, do enrugamento do adesivo ou como resultado de fricção ou pressão do dispositivo de ostomia ou faixa de apoio. A dermatite traumática manifesta-se como eritema, erosão e ulceração.

Os pacientes com ostomia correm risco de diarreia e desidratação. O risco de desidratação depende do tipo de ostomia, da doença primária subjacente e de qualquer ressecção intestinal concomitante e ocorre comumente em idosos, no tempo quente, durante exercício extenuante e em associação com síndrome do intestino curto.

As manifestações cutâneas da doença podem desenvolver-se na pele periostomal lesionada em pacientes acometidos por determinadas condições cutâneas, como psoríase. Pode desenvolver-se pioderma gangrenoso em pacientes com doença intestinal inflamatória, e varizes paraostomais podem ocorrer nos pacientes com hepatopatia.

Tratamento

Para prevenir a maioria das complicações na ostomia, é imperativa a adesão a técnicas cirúrgicas. A aplicação dos pontos técnicos mostrados no Quadro 13-15 assegura a construção de uma ostomia saudável e bem posicionada em pacientes que vão se submeter à cirurgia. Nas emergências e nos casos difíceis, como obesidade, intestino distendido e mesentério encurtado, para assegurar a liberação de uma ostomia viável livre de tensão, a abertura da aponeurose deve ser feita maior, o intestino pode precisar ser mobilizado extensamente, a artéria ileocólica e a artéria mesentérica podem precisar ser divididas em sua origem, pode ser necessária a criação de janelas no mesentério, a ostomia pode ser levada para um local com menos gordura SC (acima do umbigo) ou ostomias alternativas podem ser selecionadas.

Quadro 13-15 Aspectos Técnicos de Construção de Estomas

Abertura de Parede Abdominal

Excisão da peça circular de pele com aproximadamente 2 cm
Preservação da gordura subcutânea para fornecer suporte para o estoma
Colocação do estoma através músculo reto
Abertura aponeurótica que admita dois dedos

Estoma

Seleção de intestino normal para o estoma
Mobilização adequada do intestino para evitar a tensão sobre o estoma
Suprimento sanguíneo ao final do intestino (artéria marginal do cólon e da última arcada vascular do mesentério do intestino delgado deve ser preservada)
Serosa do intestino delgado não deve ser desnudada de > 5 cm do mesentério

Maturação

Maturação primária do estoma terminal ou ramo aferente de ileostomia em alça
Evitar atravessar a pele com suturas durante a maturação

Outras Manobras*

Tunelização do intestino através do espaço extraperitonial da parede abdominal
Fechamento mesentérico-peritoneal
Fixação do mesentério ou intestino ao anel aponeurótico
Uso de haste de apoio com estoma em alça

*Podem ser realizadas, mas não provaram ser eficazez na prevenção de complicações pós-operatórias.

Após a realização de uma ostomia, uma aparência escura pode indicar algum grau de isquemia. A isquemia pode ser mucosa ou de espessura total, e sua extensão e profundidade ditam a necessidade de revisão imediata da ostomia. A viabilidade da ostomia é verificada com um tubo de teste e uma lanterna ou endoscopia. A necrose que se estende para a aponeurose e além dela exige reoperação imediata. A isquemia limitada a alguns milímetros é observada e pode não resultar em qualquer sequela em longo prazo. O reparo da retração da ostomia em geral requer laparotomia.

Estenose de nível cutâneo pode ser reparada localmente, e estenoses de outras causas têm reparo por meio de laparotomia. A separação completa ou deslocamento em geral exige revisão. O reparo de uma ostomia terminal pode ser realizado localmente mediante uma incisão circunferencial na junção mucocutânea, excisão de intestino redundante e rematuração. O reparo de alça de ostomia é obtido pela revisão local para uma ostomia terminal. A laparotomia pode ser necessária para o tratamento de recidiva do prolapso e do prolapso associado à hérnia paraostomal. As hérnias paraostomais grandes permanentes ou complicadas são tratadas por recolocação da ostomia ou reforço da aponeurose com tela (sintética ou biomaterial). O tratamento de uma fístula periostomal implica ressecção do segmento doente ou envolvido do intestino e recolocação da ostomia. O tratamento de ilhas mucosas varia de ablação com eletrocautério a recolocação da ostomia.

O tratamento da dermatite química implica limpeza da pele lesionada, uso de barreiras e um sistema

apropriado de tratamento da ostomia. A dermatite por *Candida* é mais bem tratada com nistatina. A dermatite alérgica é tratada pela remoção do item ofensor e alívio sintomático com anti-histamínico oral ou terapia esteroide tópica ou oral. A dermatite traumática é tratada pela orientação do paciente e aplicação de uma barreira cutânea sob a fita usada para prender a placa plana no lugar. Ocasionalmente, o problema pode ser tão grave que o paciente deverá ser internado e colocado em nutrição parenteral total (NPT), enquanto a pele ao redor da ostomia cicatriza o suficiente para permitir a colocação subsequente de um dispositivo.

Colite Pseudomembranosa (colite por *Clostridium difficile*)

Causas

A colite por *C. difficile* (CDC) é uma doença inflamatória causada por toxinas produzidas pela proliferação sem oposição da bactéria *C. difficile*. Vários fatores estão associados ao risco aumentado de CDC (Tabela 13-12). Têm-se observado uma taxa maior de incidência e o diagnóstico da infecção por *C. difficile* (ICD) em pacientes hospitalizados, bem como um aumento na gravidade, necessitando de internação em unidade de terapia intensiva, falha do tratamento da doença, colectomias e mortalidade em 30 dias (4,7% em 1992 para 13,8% em 2003).[36,37] Essas alterações são causadas por aumento da conscientização da doença, idade dos pacientes internados, com numerosos comorbidades, uso ubíquo (corriqueiro) de antibióticos e emergência e disseminação de uma cepa hipervirulenta avançada. Historicamente, cefalosporinas, clindamicina e amoxicilina-ampicilina foram mais comumente associadas à CDI. Fluoroquinolonas, como uma classe de antibióticos, surgiram como as mais propensas a risco elevado para causar CDI, e o aumento do uso de nova geração está implicado em surtos de uma cepa resistente à fluoroquinolona. Desde 2000, uma cepa hipervirulenta, toxinotipo III de *C. difficile* (designados cepa BI/50.100/027), foi identificada no Canadá, nos Estados Unidos e na Inglaterra. Virulência das bactérias *C. difficile* tipo selvagem está relacionada com enterotoxina A e citotoxina B codificada pelos genes *tcdA* e *tcdB*. Polimorfismos ou deleções parciais (deleção do par 18) no *tcdC* podem levar ao aumento da produção de toxinas A e B em níveis 16 e 23 vezes maiores do que o tipo selvagem.

Tabela 13-12

Fatores Associados a Maior Risco de Colite por *Clostridium difficile*

CATEGORIA	FATORES DE RISCO
Fatores relacionados com o paciente	Aumento da idade Doença renal preexistente Doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente Defesa imunológica comprometida Malignidade subjacente Doença gastrointestinal subjacente
Fatores relacionados com o tratamento	Higiene intestinal pré-operatória Uso de antibióticos Terapia imunossupressora Cirurgia Internação hospitalar prolongada
Fatores relacionados com as instalações	Unidades de terapia intensiva Cuidadores Instalações de longo prazo

O uso de antibióticos ainda precede quase todos os casos de infecção. De pacientes que contraem CDC, 90% têm recebido antibioticoterapia e 70% foram tratados com múltiplos antibióticos. Pacientes que recebem cursos prolongados de antibioticoterapia são particularmente suscetíveis, e aqueles que recebem profilaxia também estão em risco. Internação hospitalar prolongada permite a exposição a superfícies ambientais contaminadas por pessoas mais suscetíveis. Instalações de cuidados intensivos e de longa duração não são apenas os locais de contaminação ambiental pesada, mas também a casa de pacientes criticamente doentes e vulneráveis. Defesa imune do hospedeiro em consequência de idade avançada, cirurgia, medicamentos imunossupressores, HIV e quimioterapia são os principais fatores de risco. A proporção de pacientes imunocomprometidos infectados por *C. difficile* aumentou de 20% a 30% na última década. Pacientes cirúrgicos correspondem a 45% a 55% dos casos de CDC, e as maiores taxas de infecção são observadas em pacientes submetidos à cirurgia geral e vascular. *C. difficile* é um Gram-

positivo anaeróbico formador de esporos; aproximadamente 5% a 35% de bactérias não produzem toxinas e, portanto, não causam colite. O organismo produz uma cápsula que resiste à degradação por fagócitos. O esporo é resistente ao calor, persiste no ambiente por meses e anos em uma fase dormente (latente) e sobrevive em objetos inanimados. Cerca de 3% a 5% da população geral apresenta o micro-organismo em suas fezes. Isso aumenta a 8,6% dos pacientes com malignidades hematológicas e 10% a 25% dos adultos durante a hospitalização.

O uso de antibióticos promove um distúrbio na microflora do cólon e permite que o micro-organismo nosocomial cresça, prolifere e produza toxinas. A toxina A, uma enterotoxina, provoca arredondamento celular, lesão mucosa e inflamação, liberando mediadores inflamatórios. A toxina B é uma potente citotoxina que provoca arredondamento celular idêntico e ativa a liberação de citocinas provenientes de monócitos humanos. As toxinas translocam-se para a circulação portal. A fagocitose de toxinas por macrófagos no fígado resulta na elaboração de várias citocinas que atuam na propagação da resposta séptica.

Quadro Clínico e Diagnóstico

O crescimento excessivo da cepa toxigênica de *C. difficile* resulta em uma variedade de estados de doença, com cursos clínicos variados. A diarreia aquosa é um sintoma característico e, em geral, começa durante ou pouco após o uso de antibiótico. Uma dose de antibiótico pode resultar na doença, mas a incidência com antibióticos profiláticos aumenta com o uso prolongado de antibióticos além do período recomendado. Aproximadamente 25% a 40% dos pacientes tornam-se sintomáticos 10 semanas após o término da terapia antibiótica. As fezes têm odor fétido e podem ser positivas para sangue oculto. Nos casos leves a moderados, os sinais sistêmicos de infecção são ausentes ou estão presentes em grau brando. Na colite grave, a diarreia torna-se associada a cólicas abdominais e anorexia, sensibilidade abdominal, desidratação, taquicardia e contagem de leucócitos elevada. A colite pseudomembranosa é a forma mais dramática da doença e desenvolve-se em 40% dos pacientes nos quais é significativamente sintomática.

Ensaio de citotoxina celular em cultura de tecido é um teste altamente sensível e específico para a detecção da toxina B (efeito arredondamento), sendo o padrão-ouro para o CDC. O teste ELISA, que detecta a toxina A ou B nas fezes, é altamente sensível e específico. Ao contrário do exame citotóxico de fezes, que exige 24 a 48 horas, os resultados com o ELISA são obtidos em horas e o exame tem baixo custo, além de não exigir treinamento específico. A endoscopia revela colite inespecífica (edema mucoso e eritema em mancha) na doença moderada ou pseudomembranas na doença grave. A presença de pseudomembranas pode ser limitada ao cólon proximal em 10% dos casos, e o reto pode ser poupado em 60% dos casos. As radiografias do abdome podem ser normais ou mostrar íleo adinâmico, dilatação colônica ou espessamento haustral. A TC pode exibir espessamento e edema da parede do cólon e líquido peritoneal livre.

Aproximadamente 2% a 5% dos pacientes desenvolvem colite fulminante, apesar da terapia médica oportuna, e podem sucumbir a colapso cardiovascular mediado por citocinas e morte. Isso frequentemente se desenvolve em pacientes hospitalizados e no pós- operatório, mas pode ocorrer fora do ambiente hospitalar. Pacientes de risco são imunocomprometidos ou aqueles que tomam múltiplos antibióticos, pacientes com um diagnóstico anterior de infecção por *C. difficile*, aqueles com vasculopatia, idosos, aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica e aqueles com insuficiência renal. Na colite fulminante, as cólicas abdominais, a distensão e a sensibilidade tornam-se mais proeminentes e associam-se a sinais sistêmicos de toxicidade. Diarreia pode estar ausente em 5% a 12% dos casos; a contagem de leucócitos pode estar deprimida, mas encontra-se comumente aumentada com uma rápida elevação (> 20.000 células/mm^3) e bandemia (> 30%). Uma reação leucemoide é uma característica proeminente que pode sugerir CDC ou anunciar o início da doença fulminante. Sinais peritoneais francos e megacólon tóxico podem desenvolver-se e progredir rapidamente para choque. O megacólon tóxico pode desenvolver-se e caracteriza-se por obstipação, cólon dilatado e toxicidade sistêmica. Na doença fulminante, o ensaio de toxina é negativo em 12,5% dos casos. A TC é diagnóstica e mostra a parede do cólon pantanosa, edematosa e espessada (> 3 mm) em 88%, pancolite em 50%, ascite serosa em 35%, inflamação pericólica em 35%, um sinal de folha de trevo ou sanfona em 20% e megacólon (cólon transverso > 8 cm) em 25% dos casos. A sigmoidoscopia mostra pseudomembranas em 90% dos casos (*versus* 23% nos casos brandos).

Tratamento

O tratamento do CDC começa com a prevenção. No entanto, isso é difícil, porque desinfetantes podem eliminar a *C. difficile*, mas não os esporos altamente resistentes, os antibióticos são ineficazes na eliminação de fezes de portadores e, embora eficazes, a esterilização a vapor tem custo elevado. Uso criterioso de antibióticos, aplicação de medidas de higiene-padrão de equipe hospitalar, utilização de luvas e termômetros descartáveis de uso único, fechamento de ala e descontaminação em caso de surtos são importantes para diminuir a mortalidade e morbidade associada ao CDC.

Uma vez feito o diagnóstico de CDC, a terapia clínica e a intervenção cirúrgica no tempo certo melhoram a recuperação e diminuem a taxa de mortalidade. A morte está relacionada com demora no diagnóstico, confiança no ensaio de toxina negativo, cirurgia inferior à colectomia abdominal total e fatores adicionais relacionados ao paciente. As infecções pelo *C. difficile* em geral seguem um curso benigno. Embora alguns pacientes respondam à descontinuação da antibioticoterapia, outros exigem tratamento e respondem em 3 a 4 dias, e os sintomas desaparecem em 95% a 98% dentro de 10 dias. Vancomicina (125 mg, quatro vezes/dia) é administrada por via oral, sonda NG ou sob forma de enema, ou metronidazol (Flagyl®) é administrado por via oral (250 mg, quatro vezes/dia) ou IV (500 mg, três vezes/dia) por 2 semanas. Agentes antimotilidade e narcóticos são evitados. Terapia de líquidos IV é instituída para corrigir a desidratação. Na ausência de íleo, permite-se a ingestão oral. Aproximadamente 25% a 30% dos pacientes desenvolvem doença recorrente como resultado de reinfecção com uma segunda cepa ou reativação de esporos toxigênicos que persistem no cólon. O tratamento é semelhante ao da infecção primária. Nos pacientes com ataques recidivantes, pode-se tentar a terapia com vancomicina pulsada, combinação de vancomicina e rifampicina, ou a administração de micro-organismos competitivos (p. ex., *Lactobacillus acidophilus* e *Saccharomyces cerevisiae*).

A maioria dos pacientes com CDI responde ao tratamento clínico, mas, ocasionalmente, a doença progride para uma forma mais grave, como colite fulminante, apesar do tratamento médico adequado e oportuno. A colite fulminante caracteriza-se por resposta inflamatória sistêmica grave (febre, hipotensão, taquicardia, leucocitoses ou necessidade de reposição de volume), choque, falência de múltiplos órgãos e morte causada por mediadores inflamatórios induzida por toxinas (p. ex., IL-8, proteína 2 de macrófagos inflamatórios, substância P, fator de necrose tumoral -α [TNF -α]) liberadas localmente no cólon. Hipotensão que exige suporte vasopressor apesar da adequada reposição volêmica, lactato nível 5 mmol/L ou insuficiência respiratória superior e suporte ventilatório e aumento na disfunção orgânica são sinais *premortem* alarmantes.[36,38]

A colectomia é indicada quando o tratamento clínico falha ou quando o paciente desenvolve instabilidade hemodinâmica, doença fulminante, megacólon tóxico ou peritonite. O momento da intervenção não está bem estabelecido. Embora o ponto-final de falha da terapia medicamentosa não seja conhecido, um estudo de 24 a 48 horas é considerado mínimo. A intervenção precoce compromete o paciente a um grande procedimento cirúrgico e à ileostomia e a intervenção tardia está associada à elevada mortalidade (35% a 75%).[36,38]

Uma vez que o paciente desenvolve CDC fulminante, falência orgânica múltipla e hipotensão, a intervenção cirúrgica é menos provável de ser benéfica. Mortalidade é também aumentada com idade avançada (> 65 anos), prolongada duração do CDI, tempo de tratamento médico e níveis séricos elevados de lactato.[36,38] Consequentemente, para reduzir a mortalidade do CDI grave, pacientes de risco para doença fulminante são identificados e as características clínicas da doença devem ser reconhecidas. Mais importante, a intervenção cirúrgica deve ser considerada durante uma janela crítica que precede o início da falência orgânica múltipla e o colapso hemodinâmico do choque séptico prolongado. A intervenção cirúrgica precoce observada nos últimos anos (2000-2006 *versus* 1995-1996) mudou o prognóstico, com redução na mortalidade de 65% para 32%.[36,37] O procedimento de escolha é a colectomia abdominal total e ileostomia. Procedimentos menores são menos eficazes e associados à elevada mortalidade (70%) em comparação a 11% com colectomia abdominal.

Deiscência Anastomótica

Causas

Vários fatores podem causar ou estar associados a um maior risco de deiscência anastomótica (Tabela 13-13). O preparo intestinal mecânico tem sido considerado um fator crítico na prevenção de complicações infecciosas após cirurgia colorretal eletiva. Em emergências, os cirurgiões têm recorrido à lavagem colônica na mesa para limpar o cólon e anastomose primária, com bons resultados. Com as taxas de morbidade diminuída como resultado de profilaxia antibiótica efetiva, modernas técnicas cirúrgicas e

avanços na assistência ao paciente, a necessidade de preparo intestinal mecânico tem sido questionada. Estudos mostraram que a preparação mecânica resulta em mudanças fisiológicas adversas e alterações estruturais na mucosa colônica e alterações inflamatórias na parede intestinal. Além disso, alguns estudos sugeriram que seu uso em casos eletivos é não somente desnecessários, mas também associado a aumentado das deiscências anastomóticas, intra-abdominais e infecções da ferida e reoperação.[39] Proponentes da lavagem intraoperatória também se tornaram satisfeitos em simplesmente descomprimir o cólon dilatado e ordenhar matéria fecal na área da anastomose em vez de limpeza agressiva. Embora haja uma tendência de eliminação da limpeza do cólon na ressecção do cólon emergencial e eletiva, deve-se alertar contra o abandono da prática completamente, em especial para ressecções anteriores, em que a presença de fezes no reto representa um problema com o uso de grampeadores.

Tabela 13-13

Fatores de Risco Associados à Deiscência Anastomótica

FATORES DEFINITIVOS	FATORES IMPLICADOS
Aspectos técnicos:	Preparo intestinal mecânico
Fornecimento de sangue	Drenos
Tensão na linha de sutura	Doença maligna avançada
Anastomose impermeável e hermética	Choque e coagulopatia
Localização no trato gastrointestinal:	Cirurgia de emergência
Pancreaticoentérica	Transfusão de sangue
Colorretal	Desnutrição
Acima da reflexão peritoneal	Obesidade
Abaixo da reflexão peritoneal	Gênero
Fatores locais:	Tabagismo
Ambiente séptico	Terapia esteroide
Coleção de líquido	Terapia neoadjuvante
Fatores relacionados com o intestino:	Deficiência de cisteína, zinco, ferro e vitamina C
Radioterapia	
Lúmen distal comprometido	Fatores relacionados com o grampeador:
Doença de Crohn	Extração forçada do grampeador Lacerações causadas por inserção da ogiva ou do disparador Falha do grampeador para fechar

O nível da anastomose no trato GI é importante. Embora as anastomoses do intestino delgado, ileocólica e ileorretal sejam consideradas seguras, as anastomoses esofágicas, pancreaticoentéricas e colorretais são consideradas como de alto risco de deiscências. Similarmente, como o esôfago não possui serosa, as esofagoenterostomias apresentam risco muito maior e devem ser feitas com cuidado. No pâncreas, a textura da glândula e o tamanho do ducto pancreático, a presença de lesões obstrutivas no ducto pancreático, a experiência do cirurgião e, provavelmente, o tipo de anastomose entérica são implicados (ver adiante). No reto, encontra-se a maior taxa de deiscência de anastomose no reto distal, 6 a 8 cm da borda anal.

A microcirculação adequada nas margens da ressecção é crucial para a cicatrização de qualquer anastomose. Fatores que interferem na microcirculação perianastomótica incluem tabagismo, hipertensão, atividade de coagulação localmente aumentada como resultado de trauma cirúrgico, hematoma perianastomótica e presença de doença macrovascular. Nas anastomoses colorretais, a isquemia relativa no remanescente retal é um fator porque seu suprimento sanguíneo deriva da artéria ilíaca interna via vasos hemorroidários inferiores, contribuição da artéria hemorroidária média é mínima e, na melhor das hipóteses, variável, porque os vasos principalmente estão ausentes e, quando presente, são unilaterais. A excisão mesorretal total, a terapia neoadjuvante e a linfadenectomia estendida com ligação alta da artéria mesentérica inferior são fatores contribuintes adicionais.

Acredita-se que a distensão intraluminal seja responsável pela ruptura da anastomose. A força mecânica da anastomose é importante e, no período inicial, é dependente de suturas ou grampos, com células endoteliais e complexo de fibrina-fibrinonectina contribuindo adicionalmente para a força de tensão. A construção de uma anastomose impermeável e hermética é essencial. Agentes antiadesivos podem predispor a deiscências porque isolam a anastomose do peritônio e omento e, como observado em estudos

com animais, diminuem a pressão de ruptura anastomótica e os níveis da e hidroxiprolina.[40]

Colocados nas regiões intra-abdominais, os drenos de borracha não são úteis e, se forem deixados por mais de 24 a 48 horas, estão associados a risco aumentado de infecção. Na pelve, os drenos têm demonstrado, em alguns estudos, estarem relacionados com maior taxa de deiscência. Por outro lado, os drenos podem remover sangue, restos celulares e soro que atuam como um bom meio de cultura para formação perianastomótica de sepse ou abscesso. A sepse local afeta a integridade da anastomose negativamente, como também reduz a síntese de colágeno e aumenta a atividade da colagenase, que resulta em aumento da lise de colágeno na anastomose. Ostomias protetoras não reduzem a taxa global de deiscência, mas, em vez disso, minimizam a gravidade e as sequelas da contaminação perianastomótica e reduzem a taxa de reoperação. As ostomias, no entanto, privam o cólon de ácidos graxos de cadeia curta, resultando na colite de exclusão, e retardam a epitelização da anastomose, associando-se ao metabolismo do colágeno alterado observado em anastomoses do lado esquerdo.

O bevacizumab, um inibidor da angiogênese, está associado a risco aumentado de complicações pós-operatórias. É um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O VEGF é um fator crítico para a sobrevivência das células endoteliais e está seletivamente presente em neovascularização de tumores em crescimento. O bevacizumab liga-se com alta especificidade e afinidade para o VEGF, inibindo a ligação do VEGF aos seus receptores e afetando negativamente a angiogênese e/ou a remodelação da rede de vasos sanguíneos existentes. Ele é usado em combinação com a quimioterapia padrão IFL (irinotecano, 5-fluoruracil [FU] e leucovorin) no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. Em estudos com animais, a terapia antiangiogênica de câncer inibe a cicatrização de feridas dérmicas de maneira dose-dependente e compromete a cicatrização das anastomoses colônicas. Em pacientes com câncer colorretal metastático, aumenta o risco de complicações pós-operatórias – deiscência espontânea de anastomose primária e formação colocutânea de fístula da anastomose. Essas complicações podem ocorrer até 2 anos após a cirurgia.[41] O mecanismo provavelmente está relacionado com a doença microtromboembólica, levando a isquemia intestinal, inibição da angiogênese no leito microvascular da nova anastomose, inibição da neoangiogênese no tecido pós-irradiado e redução no número de vasos recém-formados no tecido de granulação ao redor de locais anastomóticos. Fatores de risco para complicações anastomóticas tardias incluem histórico de complicações anastomóticas, radioterapia e localização retal da anastomose.

A cirurgia intestinal de emergência associa-se a mortalidade e morbidade altas, em parte devido à sepse e ao vazamento anastomótico. Isso tem relação com mau estado nutricional do paciente, presença de malignidade subjacente, estado imunocomprometido, presença de contaminação intra-abdominal ou sepse e instabilidade hemodinâmica. A transfusão, por um lado, prejudica a imunidade mediada por células e predispõe à infecção e, por outro lado, alivia a anemia e melhora a capacidade de transporte de oxigênio dos glóbulos vermelhos que podem ter um impacto positivo sobre a cicatrização. A obesidade aumenta a dificuldade e complexidade da operação, tem sido associada a o maior número de complicações pós-operatórias e é um fator independente para uma taxa aumentada de deiscência, em especial após uma anastomose colorretal baixa. Os esteroides afetam a cicatrização por diminuírem a síntese de colágeno, retardando o aparecimento da reação inflamatória e reduzindo a produção de fator de crescimento transformador beta e fator de crescimento semelhante à insulina em feridas, essenciais para a cicatrização de feridas.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A deiscência anastomótica é uma complicação a ser encontrada. Ela resulta em sepse e formação de fístula entérica, induz a reoperação e uma possível ostomia permanente e está associada a diminuição da sobrevida e aumento de recorrência local após ressecção curativa de câncer, possivelmente levando à morte.[42]

As manifestações clínicas são consequentes a uma cascata de eventos que se inicia com perda da integridade da anastomose e deiscência dos conteúdos intestinais. O vazamento pode ser difuso por toda a cavidade peritoneal (deiscência não orientada) ou tornar-se emparedada por omento, parede abdominal e contíguas do intestino, parede pélvica ou aderências de operações anteriores. Se um dreno cirúrgico estiver presente, o conteúdo intestinal é descarregado sobre a pele. Coleções de líquido intra-abdominal podem conter conteúdos intestinais, pus franco ou pus misturado com conteúdos intestinais. Se a coleção líquida for drenada cirurgicamente ou por via percutânea, há uma descarga inicial de material purulento acompanhada por material fecaloide que prenuncia a formação de uma fístula enterocutânea (fístula orientada). Se deixada drenar através da incisão cirúrgica ou da parede abdominal, pode ocorrer infecção

da ferida cirúrgica e deiscência com evisceração ou um abscesso da parede abdominal. Se a coleção líquida esconder-se em uma estrutura contígua, como bexiga ou vagina, ocorre drenagem espontânea, com a formação de uma fístula enterovesical ou enterovaginal.

Portanto, após a cirurgia inicial, um paciente pode ter uma evolução pós-operatória normal inicial ou pode não ter progredido como esperado. Os sinais precoces de deiscência anastomótica são mal-estar, febre, dor abdominal, íleo, eritema localizado em torno da incisão cirúrgica e leucocitose. Pacientes também podem desenvolver obstrução intestinal, induração e eritema na parede abdominal, sangramento retal ou dor suprapúbica. Pode haver uma drenagem excessiva inicial da ferida cirúrgica ou deiscência de ferida cirúrgica ou evisceração. Uma coleção de líquido intra-abdominal ou abscesso da parede abdominal pode ser identificado e drenado cirurgicamente ou percutaneamente. Pacientes também podem experimentar pneumatúria, fecalúria e piúria. Uma vez que uma comunicação fistulosa é estabelecida, os problemas relacionados com perda de conteúdos intestinais, desnutrição, feridas cirúrgicas e pele perifístula logo acontecerão.

A sepse é uma característica proeminente de deiscência anastomótica e ocorre em consequência de peritonite difusa ou abscesso localizado, infecção da parede abdominal ou contaminação de um local estéril com conteúdos intestinais. A infecção da parede abdominal desenvolve-se como resultado do contato de material purulento com o músculo e tecido subcutâneo, necrose tecidual associada à sutura aponeurótica e/ou contato de sucos intestinais corrosivos com a parede abdominal, resultando em erosão química e extensão do processo infeccioso. Ocorrem infecções necrosantes não clostridiais da parede abdominal, particularmente com fístulas do trato GI inferior que contêm altas concentrações de *Enterobacteriaceae*, estreptococos beta-hemolíticos não grupo A e cocos anaeróbicos ou *Bacteroides* spp sensível à penicilina. A contaminação da bexiga urinária com conteúdos intestinais (fístula enterovesicais) resulta em urossepse.

Tratamento

O tratamento da deiscência anastomótica começa com prevenção. Nos casos eletivos, é apropriado suporte nutricional durante 5 a 7 dias para pacientes desnutridos ou que perderam quantidades significativas de peso. Preparos intestinais mecânico e químico ainda são recomendados por muitos cirurgiões antes da ressecção colorretal. Em pacientes que recebem ou que receberam bevacizumab, o intervalo adequado entre a última dose administrada e a cirurgia não é conhecido. A meia-vida terminal da medicação é longa – 20 dias – e, deste modo, as complicações na cicatrização de feridas são documentadas até 56 dias após o tratamento. É aconselhável adiar a cirurgia eletiva para três meias-vidas (60 dias) ou, preferencialmente, pelo menos de 4 a 8 semanas após o tratamento. Em pacientes com anastomoses recém-criadas que são candidatos à terapia com bevacizumab, a avaliação da anastomose antes do início da terapia com corte fino TC, clister opaco e colonoscopia permite a identificação de pacientes em risco de complicações anastomóticas. Em emergências, especialmente em pacientes hemodinamicamente instáveis, imunocomprometidos e desnutridos, e na presença de peritonite fecal, dilatação intestinal significativa e edema, evita-se a anastomose porque uma deiscência pode revelar-se fatal.

A construção de uma anastomose com baixo risco de ruptura exige o seguinte:

1. Exposição adequada, manuseio cuidadoso de tecidos, precauções quanto à assepsia e dissecção meticulosa
2. Os dois órgãos unidos devem apresentar anastomose livre de tensão, o que significa despender tempo para mobilizá-los de modo que se posicionem próximos entre si
3. A sutura ou o grampeamento tecnicamente correto, com poucas variações
4. Compatibilidade dos lumens dos dois órgãos a serem conectados, o que pode ser feito por várias técnicas
5. O órgão a ser tratado deve ter suprimento sanguíneo adequado até a borda da anastomose

A microcirculação suficiente é essencial para a cicatrização da anastomose. Nas anastomoses intestinais, deve ser preservada a artéria marginal do cólon e da última arcada vascular do mesentério do intestino delgado. A serosa do intestino delgado não deve ser desnudada do mesentério com mais de 3 a 4 cm para anastomoses costuradas à mão. No cólon distal, para garantir uma anastomose livre de tensão, as manobras seguintes podem ser necessárias: artéria mesentérica inferior pode ser dividida em sua origem, janelas criadas no mesentério do intestino delgado até a terceira porção do duodeno, e pequenos ramos interrompidos entre as arcadas, criando janelas mesentéricas e divisão dos vasos ileocólicos na sua origem. Para as anastomoses intestinal e colorretal, não existe diferença na taxa de deiscência anastomótica entre anastomoses com grampo e costuradas à mão e entre várias técnicas de grampeamento, uma vez que técnicas cirúrgicas corretas sejam seguidas. A decisão de construir uma

anastomose intestinal de uma ou duas camadas é uma questão de preferência. Uma anastomose colorretal é mais fácil de ser realizar em uma camada. Entretanto, desde o advento de dispositivos de grampeamento, uma anastomose profundamente na pelve mais comumente tem sido grampeada. A técnica não só é mais rápida, como também melhora a assepsia, porque a anastomose é realizada de maneira fechada em comparação com uma anastomose feita à mão, que é considerada uma "anastomose aberta" e permite mais contaminação. Na ressecção anterior baixa, o omento pode ser avançado para a pelve e colocado em torno da anastomose colorretal. Essa manobra pode baixar a taxa de deiscência anastomótica ou ruptura, mas principalmente parece diminuir a gravidade da complicação. A drenagem de uma anastomose colorretal é recomendável em casos difíceis e quando problemas técnicos são encontrados, ou quando a terapia neoadjuvante tem sido usada. As ostomias disfuncionais são usadas para anastomoses extraperitoneais, quando são encontradas dificuldades técnicas, e após terapia neoadjuvante.

Quando se constrói uma anastomose pancreaticoentérica, uma pancreaticojejunostomia é equivalente a uma pancreaticogastrostomia. Uma pancreaticojejunostomia ducto-mucosa terminolateral está associada à menor taxa de deiscência em comparação a uma pancreaticojejunostomia invaginante terminoterminal; obliteração do ducto pancreático principal com protamina gel ou selante de fibrina humana, ou fechamento por sutura do pâncreas remanescente sem uma anastomose, relaciona-se com a maior taxa de deiscência.[43] A rotina de colocação de drenos nas proximidades anastomoses pancreáticas é controversa. Drenos e octreotide podem ser utilizados quando a anastomose é realizada em um pâncreas mole com um pequeno ducto e em centros cirúrgicos com volume inferiores ou naqueles com elevada alta de deiscência (> 10%). *Stents* para ducto pancreático (colocados no intraoperatório) continuam a ser usados, apesar da falta de dados sugerindo que eles diminuem a taxa de deiscência.[43] O *stent* pancreático colocado antes de uma pancreatectomia distal descomprime o ducto pancreático, suprimindo o gradiente de pressão entre o ducto pancreático e o duodeno, e pode diminuir o risco de formação de fístula, permitindo, assim, o local de um vazamento selar.

Uma vez que uma deiscência anastomótica é suspeita ou diagnosticada, é iniciada imediatamente a reanimação, porque os pacientes estão no período pós-operatório e sem alimentação. Além disso, eles têm volume intravascular contraído em razão do terceiro espaço e da perda de conteúdo intestinal e podem ter um desequilíbrio eletrolítico. O volume intravascular é restaurado com cristaloides e, se houver anemia e transfusão de sangue, os desequilíbrios eletrolíticos são corrigidos. Suspende-se a ingestão oral e o intestino é colocado em repouso para diminuir os conteúdos luminais e a estimulação e secreção GI. Um cateter NG é posicionado se existirem sintomas obstrutivos. As feridas cirúrgicas infectadas são abertas, e qualquer abscesso da parede abdominal é incisado e drenado. Indica-se a reoperação caso haja peritonite difusa, hemorragia intra-abdominal, suspeita de isquemia intestinal, importante ruptura de ferida ou evisceração. A reoperação é a principal tarefa e relaciona-se com morbidade e mortalidade significativas. O procedimento sangra muito e acarreta o risco de lesão intestinal. Evita-se o fechamento primário do ponto de deiscência, porque é certa a ocorrência de falha.

O tratamento das deiscências jejunal proximal e duodenal é uma tarefa desafiadora. Nessas situações, a colocação transgástrica de um tubo jejunal ajuda a desviar secreções gástrica e biliopancreática, e o posicionamento de drenos em estreita proximidade com o escape permite a drenagem externa do conteúdo intestinal. Exclusão pilórica e gastrojejunostomia devem ser utilizadas judiciosamente nestas situações. O tratamento das deiscências das anastomoses jejunal, ileal e colorretal depende da gravidade e da duração da contaminação, da condição do intestino e da estabilidade hemodinâmica do paciente. No paciente criticamente doente e instável, em especial naquele com peritonite fecal, realiza-se um tipo de procedimento de controle da lesão (a anastomose é desfeita, as terminações do intestino são grampeadas, a lavagem peritoneal é realizada e a incisão é deixada aberta). Uma laparotomia "*second-look*" com formação de ostomia é realizada 24 a 48 horas ou quando o paciente estiver mais estável. Por outro lado, no intestino delgado, uma anastomose pode ser realizada ou as terminações do intestino são liberadas como ostomias; no cólon, sua terminação proximal é levada para fora como uma colostomia e a terminação distal, fechada ou levada para fora como uma fístula mucosa; e, no reto, a terminação distal é fechada e a terminação proximal do cólon é liberada como uma ostomia. Uma ostomia proximal derivativa com drenagem da pelve não é o tratamento adequado das deiscências das anastomoses colorretais associadas à peritonite difusa. Se o abdome é deixado aberto, cobrindo o intestino com o omento maior (se disponível) ou um implante biológico, protege o intestino e impede a dessecação e formação de fístula espontânea. É melhor evitar a terapia de pressão negativa da ferida quando o intestino é exposto, especialmente na presença de sutura desprotegida ou linha de grampeamento.[44]

Na ausência de evisceração e peritonite difusa, a TC pode identificar únicos ou múltiplos abscessos, pneumoperitônio, ascite e, às vezes, extravasamento de contraste oral na cavidade peritoneal. Abscessos

múltiplos exigem drenagem aberta, abscessos intra-abdominais isolados podem ser drenados por via percutânea, e abscessos pélvicos podem ser drenados por via transretal/transvaginal. Após a drenagem, pode-se desenvolver uma fístula externa. O tratamento de uma fístula controlada é descrito na seção seguinte. Se a drenagem percutânea falhar em controlar a sepse, indica-se a reoperação. No momento da drenagem aberta de um abscesso pélvico, se houver qualquer dúvida quanto à origem do abscesso (abscesso *de novo versus* abscesso secundário a uma pequena deiscência anastomótica que foi selada), uma ostomia disfuncional deve ser construída, a menos que haja ruptura completa da anastomose. Nesse caso, as extremidades do intestino são exteriorizadas como uma ostomia. Um vazamento da pancreaticojejunostomia, se pequeno, pode ser tratado pela colocação de um dreno próximo à deiscência. Entretanto, nos casos de uma deiscência total da anastomose, o paciente provavelmente necessitará de pancreatectomia. O paciente com deiscência do ducto biliar exigirá drenagem da infecção e colocação de um dreno próximo à deiscência ou, no caso de deiscência grande, pode exigir reconstrução do ducto biliar.

Fístulas Intestinais

Causas

Uma fístula representa uma comunicação anormal entre um órgão oco epitelizado e outra superfície epitelizada. No trato GI, uma fístula pode desenvolver-se entre dois órgãos digestivos ou entre um órgão oco e a pele e pode ser consequência do desenvolvimento ou adquirida. As fístulas adquiridas respondem pela maioria das fístulas GI e podem ser traumáticas, espontâneas ou pós-operatórias.

As fístulas GI são mais comumente iatrogênicas, desenvolvem-se após operação e podem ocorrer em qualquer parte do trato GI. As fístulas esofágica, aortoentérica e retal não serão discutidas nesta seção. No passado, fístulas GI adquiridas eram mais comumente desenvolvidas como resultado de uma apendicectomia difícil. Atualmente, elas ocorrem, em geral, como resultado de deiscência anastomótica, deiscência de um segmento do estômago ou intestino fechado cirurgicamente, lesão intestinal iatrogênica não reconhecida após adesiólise ou durante o fechamento de uma incisão de laparotomia. Algumas vezes, desenvolvem-se após instrumentação ou drenagem de uma coleção líquida pancreática, do apêndice ou diverticular ou abscesso. A presença de doença intestinal intrínseca, como doença de Crohn, enterite por radiação, obstrução distal ou um ambiente abdominal hostil, como abscesso ou peritonite, é um fator predisponente de formação de fístula. O risco também é maior em emergências, quando o paciente pode ser mal preparado ou desnutrido.

As fístulas gástricas são incomuns e ocorrem, em geral, após ressecção de câncer e, menos frequentemente, após ressecção de úlcera péptica, pancreatite necrosante, um procedimento antirrefluxo ou cirurgia bariátrica. Fístulas pancreáticas desenvolvem-se como resultado da ruptura do ducto pancreático principal ou seus ramos, secundária a trauma ou no pós-operatório após biópsia pancreática, pancreatectomia distal, pancreaticoduodenectomia, necrosectomia pancreática e cirurgia na árvore biliar, estômago ou baço. Fístulas intestinais desenvolvem-se após ressecção de câncer, doença diverticular, doença intestinal inflamatória ou fechamento de um estoma.

Quadro Clínico e Diagnóstico

As fístulas enterocutâneas estão geralmente associadas a uma tríade de sepse, desequilíbrio líquido eletrolítico e desnutrição. Pacientes estão geralmente no período pós-operatório, podem não estar progredindo como esperado ou podem ter uma evolução pós-operatória normal inicial. Eles então começam mostrando as manifestações de vazamento do conteúdo intestinal (ver anteriormente). A gravidade dessas manifestações depende da anatomia e fisiologia cirúrgica da fístula. Anatomicamente, a fístula pode originar-se do estômago, duodeno, intestino delgado (proximal ou distal) ou do intestino grosso. O trato da fístula pode erodir em outra porção do intestino (fístula enteroentérica) ou outro órgão oco (enterovesical), formando uma fístula interna, ou na superfície do corpo (fístula enterocutânea e pancreática) ou vagina (fístula enterovaginal), constituindo, assim, uma fístula externa. Uma fístula mista descreve uma fístula interna associada a uma fístula externa. Uma fístula superficial drena na parte superior de uma ferida aberta ou em granulação; em uma fístula profunda, o trato atravessa a cavidade abdominal e drena para a pele. Fisiologicamente, a fístula é classificada em débito alto e baixo na base do volume de descarga em 24 horas. A definição exata de débito alto e baixo varia de 200 a 500 mL/24 horas. Entretanto, três categorias diferentes são reconhecidas: débito baixo (< 200 mL/24 h), moderado (200 a 500 mL/24 h) ou alto débito (> 500 mL/24 horas). O íleo é o local da fístula em 50% das fístulas de débito alto. A discussão nesta seção enfoca principalmente as fístulas externas.

A sepse é uma característica proeminente de fístulas intestinais pós-operatórias e está presente em 25% a 75% dos casos. Como observado anteriormente, a sepse é o resultado de peritonite difusa ou abscesso localizado, infecção de parede abdominal ou necrosante ou contaminação de um órgão oco estéril com conteúdos intestinais.

A perda de conteúdos intestinais pela fístula resulta em hipovolemia e desidratação, desequilíbrio de eletrólitos e acidobásico, perda de proteína e oligoelementos e má nutrição. Uma fístula intestinal alta também resulta em perda dos efeitos inibidores normais na secreção gástrica, dando, assim, origem a um estado de hipersecreção gástrica. Com fístulas enterocutâneas de alto débito, também há colestase intra-hepática relacionada com perda de sais biliares, interrupção da circulação êntero-hepática e supercrescimento bacteriano no intestino desfuncionalizado. A desnutrição resulta da perda de secreções ricas em proteína, falta de ingestão de nutrientes, perda de absorção causada por *bypass* do intestino (p. ex., gastrocólico, duodenocólico, fístulas enterocutâneas altas) e sepse que prepara o terreno para a deficiência nutricional e a rápida degradação do corpo. Nas fístulas gastroduodenais e do intestino delgado proximal, o débito é alto e a perda de líquidos, o desequilíbrio eletrolítico e a má absorção são profundos. No intestino delgado distal e nas fístulas colônicas o débito é baixo e são comuns desidratação, desequilíbrio acidobásico e desnutrição. Desequilíbrio eletrolítico significativo ocorre em 45% dos pacientes, e a desnutrição manifesta-se em 55% a 90% deles.

As complicações da ferida cirúrgica e da pele desenvolvem-se em consequência do contato do efluente GI com a pele ou a ferida. A dermatite por efluente resulta do efeito corrosivo dos conteúdos intestinais, que provocam irritação, escoriação, ulceração e infecção da pele. A dermatite fecal é caracterizada por eritema e descamação e pode estimular a sepse de pele. Feridas superficial e profunda e infecções necrosantes também se desenvolvem. Dor e prurido pelo contato do efluente com a pele desprotegida são intoleráveis e afetam o moral do paciente.

Tratamento

As fístulas intestinais pós-operatórias não são um problema novo, mas permanecem como um cenário clínico desafiador. Sua etiogênese mudou, e seu tratamento continua a evoluir. Antigamente, os principais focos do tratamento eram sucção do efluente intestinal e intervenção cirúrgica precoce. Essa abordagem revelou-se ineficaz e associa-se a morbidade e mortalidade significativas e alta taxa de reoperação. Atualmente, o tratamento exige o envolvimento de um cirurgião, nutricionista, terapeuta de enterostomia, radiologista intervencionista e gastroenterologista; ele engloba tratamento clínico inicial para permitir cicatrização espontânea da fístula, intervenção cirúrgica precoce em um grupo selecionado de pacientes e cirurgia planejada definitiva para pacientes cujas fístulas não cicatrizaram. Fístulas intestinais externas resultam em hospitalização prolongada e enorme custo hospitalar, associando-se a deficiências significativas no paciente, morbidade e mortalidade (6% a 30%). Embora ocorra fechamento espontâneo em 40% a 80% dos casos, a intervenção operatória pode ser necessária em 30% a 60% dos casos.

O primeiro passo no tratamento de uma fístula GI é prevenir sua ocorrência. Reduzir a probabilidade de uma deiscência anastomótica requer aderência aos princípios básicos da cirurgia e técnicas adequadas (ver anteriormente). Caso haja a formação de fístula, o tratamento envolverá diversas fases que são aplicadas sistemática e simultaneamente.

Uma vez que o vazamento é diagnosticado ou suspeitado, o tratamento envolve reanimação, NPT, correção do desequilíbrio eletrolítico e transfusões, conforme apropriado. Suspende-se a ingesta oral e coloca-se o intestino em repouso, o que reduz os conteúdos luminais e a estimulação e secreção GI. Um cateter NG é colocado se existirem sintomas obstrutivos. A rotina de colocação NG não é útil e submete o paciente a complicações, como sinusite e aspiração. A terapia com antibióticos IV é iniciada e posteriormente ajustada de acordo com as culturas.

As indicações para intervenção cirúrgica precoce foram discutidas anteriormente. Caso contrário, a reanimação é mantida. O tratamento com antagonistas de H_2 ou IBP ajuda a diminuir a ulceração péptica e pode reduzir o débito da fístula, mas não auxilia no fechamento da fístula. A medida acurada do débito proveniente de todos os orifícios e da fístula é importante para manter o equilíbrio líquido. O controle efetivo de todas as fontes de sepse é importante, porque a continuação da sepse é a principal fonte de mortalidade que resulta em um estado de hipercatabolismo e insuficiência de suporte nutricional exógeno para restaurar e manter a massa corporal e a função imunológica; também está associado a uma redução da taxa de cura das fístulas GI. As feridas cirúrgicas infectadas são abertas e drenadas, abscessos de parede abdominal são incisados e drenados e coleções líquidas intra-abdominais são drenadas por via percutânea ou cirúrgica. A drenagem percutânea é mais bem tolerada e permite transformar uma fístula complexa (fístula associada a um abscesso) em uma fístula simples com melhor chance de fechamento

espontâneo. Um cateter duplo J pequeno pode ser trocado por um cateter maior que permite a irrigação da cavidade do abscesso, posterior injeção de contraste para avaliar a resolução do abscesso e estudo da anatomia da fístula.

A nutrição é um dos fatores mais importantes para o tratamento bem-sucedido das fístulas intestinais. A NPT deve ser iniciada precocemente após correção do desequilíbrio eletrolítico e repleção de volume. A NPT permite o repouso intestinal, o que reduz o débito, elimina o balanço nitrogenado negativo, melhora o estado nutricional do paciente, permite o melhor momento da operação, quando necessário, aumenta a taxa de recuperação e pode melhorar ligeiramente a taxa de fechamento, uma vez controlada a sepse. Oligoelementos, multivitaminas, vitamina K e medicamentos como o octreotide podem ser adicionados à NPT. A NPT é o suporte nutricional inicial em qualquer paciente com fístula ou naqueles que não podem tolerar a ingesta oral. Os análogos da somatostatina (SMS) (p. ex., octreotide, com meia-vida longa) auxiliam no tratamento da fístula, reduzindo as secreções GI e inibindo a motilidade GI. Seu valor na cicatrização de fístulas intestinais ainda está para ser provado, e o uso rotineiro é limitado, pois eles possuem efeitos colaterais. A somatostatina leva à interrupção da adaptação intestinal, atrofia das vilosidades e apoptose celular e pode estar associada à colecistite aguda. Nutrição enteral (dieta baixa em resíduos, elementar e proteica totalmente líquida) é administrada em pacientes com baixo débito do intestino delgado e cólon com fístulas externas. A fistuloclise (ou seja, infusão de nutrição diretamente pela fístula no intestino distal à fístula) é outra opção para fornecer a nutrição enteral a pacientes cuja fístula não tem cicatrizado espontaneamente, desde que haja mais de 75 cm do intestino saudável distal em continuidade com a fístula.[45] A fistuloclise é mais segura e mais barata do que a NPT e impede a atrofia do intestino distal à fístula.

O controle inicial do débito da fístula é essencial para proteger a pele perifístula dos efeitos corrosivos do efluente intestinal, promover a cicatrização de feridas cirúrgicas e da pele danificada e facilitar os cuidados de enfermagem do paciente. O envolvimento precoce de um terapeuta de enterostomia (estomaterapeuta) e de uma equipe de tratamento de feridas não pode ser superenfatizado. A proteção da pele é obtida com barreiras, selantes, adesivos e bolsas. Terapia de pressão negativa da ferida é outra estratégia de tratamento em que a sucção contínua do débito da fístula minimiza o contato entre o conteúdo intestinal e tecido circundante. Portanto, ela protege a pele perifístula, reduz a necessidade de trocas, promove a cicatrização de feridas e acelera o fechamento da fístula, especialmente nas fístulas profundas. A ocorrência de fechamento foi relatado em 46% a 84% dos casos.[46]

Uma vez controlada a sepse inicial, fornecida a nutrição e cuidados com a ferida e a fístula, são realizados estudos para definir a patologia cirúrgica da fístula (origem, evolução, duração da fístula) e a condição do intestino (presença de doença intestinal intrínseca, presença de obstrução distal, continuidade intestinal), bem como para avaliar a resolução do abscesso intra-abdominal. Um fistulograma é realizado pela injeção de um meio de contraste hidrossolúvel ou bário através de um dreno existente ou inserindo tubo de 5 Fr de alimentação pediátrica ou um cateter de Foley pela abertura externa da fístula. Um fistulograma delineia a anatomia da fístula e identifica cavidades associadas, outras fístulas e obstrução distal. Um enema com contraste demonstra a presença de fístula colocutânea em 90%, fístula colovesical em 34% e fístula coloentérica na maioria dos casos. A enteróclise permite a avaliação de doença intestinal intrínseca. A cistoscopia identifica a abertura da fístula em 40% das fístulas enterovesicais, mas os achados de edema bolhoso localizado, com eritema e possível ulceração, são sugestivos do diagnóstico na maioria dos pacientes. A endoscopia GI possibilita visualização direta da mucosa colônica, intestinal e gastroduodenal. A TC permite avaliar a resolução dos abscessos intra-abdominais e a presença de doença intestinal intrínseca.

Com tal abordagem orquestrada, fístulas mais externas cicatrizam espontaneamente. Fatores associados à cicatrização espontânea ou incapacidade de fechar estão listados na Tabela 13-14. Após o controle da sepse, aproximadamente 60% a 90% das fístulas intestinais externas com fatores favoráveis fecharão espontaneamente com o tratamento clínico, 90% fecharão dentro de 4 a 6 semanas e menos de 10%, no segundo e terceiro meses. Existem opções terapêuticas limitadas para as fístulas enterocutâneas (FE) que não conseguem fechar – aceitar a fístula como uma ostomia aguardando o momento ideal para fechamento definitivo ou tentativa de fechamento direto.

Tabela 13-14

Fatores que Afetam a Cicatrização de Fístulas Intestinais Externas

FATORES	FAVORÁVEL	DESFAVORÁVEL
Anatomia cirúrgica da fistula	Trato longo, > 2 cm	Trato curto, < 2 cm
	Único trato	Tratos múltiplos
	Não há outras fistulas	Fístulas internas associadas
	Fístula lateral	Fístula terminal
	Trato não epitelizado	Trato epitelizado
	Origem (jejuno, cólon, coto duodenal e pancreaticobiliar)	Origem (duodeno lateral, estômago e íleo)
	Nenhum grande abscesso adjacente	Abscesso grande adjacente
Estado do intestino	Nenhuma doença intestinal	Doença intestinal intrínseca (doença de Crohn, enterite por radiação, câncer recorrente ou incompletamente ressecado)
	Nenhuma obstrução intestinal distal	Obstrução intestinal distal
	Pequeno defeito enteral, < 1 cm	Grande defeito enteral, > 1 cm
Condição da parede abdominal	Intacta; não doente	Interrompida (a fistula abre para dentro da base da incisão interrompida) Infiltrada com doença maligna ou doença intestinal
	Nenhum corpo estranho	Corpo estranho (tela)
Fisiologia do paciente	Sem desnutrição	Desnutrição
	Sem sepse	Sepse
Débito da fistula	Nenhuma influência	Influência

O reparo direto é aplicável a uma fístula pequena superficial, em que a dissecção limitada é realizada para identificar e fechar as bordas da fístula extraperitoneal e proteger a linha de sutura com um curativo biológico, com ou sem adesivo de tecido. Apesar de serem necessárias várias tentativas para obter sucesso do fechamento da fístula, a cirurgia é um procedimento de baixo risco local e pode ser repetida. O reparo definitivo requer um planejamento cuidadoso e pode ser uma tarefa difícil. O fechamento definitivo requer um período de 8 a 12 semanas e exige que a sepse seja controlada, a nutrição seja fornecida e a pele seja protegida. O período de espera é crucial para permitir a recuperação da competência imunológica, melhora do estado nutricional e resolução do período de reação inflamatória intensa. Não existem orientações bem estabelecidas para ajudar a determinar o momento da intervenção cirúrgica. No entanto, a experiência do cirurgião, a condição geral do paciente, a flacidez da parede e da cavidade abdominal e a anatomia cirúrgica da fístula devem ser levadas em consideração. Uma reação inflamatória intra-abdominal intensa ocorre 10 a 21 dias após a cirurgia e dura 6 a 8 semanas antes de começar a ser solucionada. É necessário um período de 6 meses para uma cavidade neoperitoneal desenvolver fístulas dentro de uma ferida de laparoscopia. Uma fístula simples – única fístula com comunicação direta entre o intestino e a pele, trato curto e pequena abertura enteral e associada a outros fatores favoráveis – pode ser fechada em 12 semanas após a cirurgia inicial. Uma fístula complexa – uma fístula com um trajeto longo e associada a outras fístulas internas, cavidade de abscesso grande, fístula que se abre na base de uma ferida rompida ou outros fatores desfavoráveis – é fechada em 6 a 12 meses após a cirurgia inicial. Fístulas complexas associadas à doença intestinal intrínseca requerem intervenção cirúrgica definitiva, uma vez controlada a sepse inicial, porque o fechamento espontâneo é altamente improvável e a extirpação do intestino doente é essencial. Em pacientes com doença de Crohn, infliximabe (Remicade®) também pode ser utilizado para auxiliar no fechamento da fístula em um grupo selecionado de pacientes.

Uma fístula enterocutânea (FEC) orientada que se abre na base de uma ferida interrompida requer a construção de parede abdominal no momento do reparo definitivo da fístula. O segmento com fístula não deve ser excluído ou ignorado para evitar o risco de síndrome da alça cega. A fístula é excisada, restabelecida a continuidade do trato GI, e a anastomose recém-construída é envolta com omento, se disponível. Fístulas gástricas, duodenais e jejunais proximais que não podem ser ressecadas sem um grande procedimento cirúrgico devem ser tratadas com uma anastomose intestinal em Y de Roux. A incisão de laparotomia é fechada primariamente ou com cobertura durável bem vascularizada. O tecido autógeno reduz o risco de infecção. Pedículo ou retalhos livres com reconstrução microvascular podem ser considerados; entretanto, a separação de componentes quando o músculo reto está intacto, com ou sem aumento da matriz dérmica acelular ou tela sintética, é o procedimento preferido. Morbidade pós-

operatória,[47] formação de hérnia ventral e FECs recorrentes desenvolvem-se em aproximadamente 20% a 25% dos casos. O material biológico (p. ex., a matriz dérmica acelular humana ou suína, submucosa suína) utilizado para proteção de sobreposição visceral ou reconstrução é outra opção viável neste contexto do campo operatório comprometido, porque o implante resiste à infecção e, quando ocorre infecção pós-operatória, não é necessária a remoção do implante. Entretanto, o produto é caro e o procedimento está associado à elevada taxa de formação de hérnia da parede abdominal.[48] Ocasionalmente, a incisão é fechada em estádios. A incisão pode ser deixada aberta (laparotomia), pode ser usada uma tela absorvível (poliglactina ou poliglicólico) para cobrir o defeito aponeurótico ou pode ser instituída terapia de pressão negativa da ferida. Uma vez que o tecido de granulação é formado, é aplicado um enxerto de pele de espessura parcial.

Abordagens inovadoras, como injeção transcateter de trombina diluída, selante de tecido endoscópico ou aplicação de clip e submucosa suína, foram usadas em casos de difícil controle (persistentes) ou como terapia adjuvante para acelerar a cicatrização da fístula intestinal, com algum sucesso.

Fístulas Pancreáticas

Em geral, a classificação fisiológica, o diagnóstico, o tratamento e o resultado pós-operatório das fístulas pancreáticas externas são semelhantes aos das fístulas intestinais externas. Entretanto, as fístulas pancreáticas têm características adicionais. Após uma duodenopancreatectomia, a textura do pâncreas, o tamanho do ducto pancreático, o suprimento sanguíneo para o coto e o volume de suco pancreático produzido são os fatores de risco mais importantes para a formação de fístula. Problemas pulmonares, autodigestão e erosão em órgãos adjacentes são morbidades significativas adicionais associadas às fístulas pancreáticas. Sepse e hemorragia estão relacionadas com mortalidade significativa (20% a 40%) e resultam em hospitalização prolongada e custo hospitalar aumentado. Fístula pancreática pós-operatória é diagnosticada quando há drenagem de qualquer volume mensurável de líquido no terceiro dia pós-operatório com um conteúdo de amilase superior em mais de três vezes a amilase de atividade sérica. Mais frequentemente, o conteúdo líquido de amilase é de dezenas de milhares unidades/L. A fístula é demonstrada em um fistulograma ou TC.

Os esforços para diminuir a morbidade e mortalidade de fístulas pancreáticas após pancreaticoduodenectomia enfocam prevenção, diminuindo e controlando vazamentos pancreáticos, reconstrução pancreática-entérica (ver anteriormente “Deiscência”). O benefício da somatostatina ou do seu análogo perioperatória foi avaliado em um estudo de meta-análise.[49] Um estudo observou que somatostatina e octreotide reduzem a taxa de fístula bioquímica, mas não a incidência de deiscência anastomótica clínica, enquanto o outro notou uma redução significativa na taxa de fístula pancreática, mas nenhuma diferença significativa na mortalidade pós-operatória. No intraoperatório, uma anastomose pancreaticojejunal terminolateral modificada fornece uma anastomose livre de tensão para um coto pancreático, com o suprimento sanguíneo adequado e o fluxo do suco pancreático desobstruído ideal. Comum a esta pancreaticojejunostomia modificada é a mobilização do coto pancreático para permitir a invaginação de 3 a 4 cm do coto pancreático no jejuno, ablação da mucosa jejunal na área da interface pâncreas-jejuno, sutura da borda capsular do coto pancreático à mucosa do jejuno evertido ou o uso de suturas de tração entre a borda capsular e a borda proximal do jejuno para evitar o deslizamento do coto fora do jejuno.

Uma vez formada uma fístula pancreática, o tratamento clínico resulta em fechamento espontâneo de quase todas as fístulas após uma pancreaticoduodenectomia e em até 80% de todos os outros casos de fístulas pancreáticas. A terapia com octreotide é benéfica, porque reduz de maneira significativa o débito da fístula e diminui o tempo até o fechamento da fístula. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é valiosa, porque define a anatomia do ducto pancreático e a obstrução ductal e permite a colocação de um *stent* que atravessa as áreas de alta resistência do esfíncter de Oddi, estenoses ductais e cálculos, permitindo, assim, a secreção pancreática seguir o caminho de menor resistência. O *stent* também pode bloquear a abertura ductal da fístula. O tratamento operatório de uma fístula pancreaticocutânea benigna depende de sua localização (porção proximal *versus* distal do pâncreas) e do estado do ducto pancreático (dilatado *versus* estenótico). Alta excisão da fístula com fistuloenterostomia tem sido associada a melhores resultados. A pseudocistoenterostomia está associada a uma taxa de recidiva e falha inaceitável.

Complicações hepatobiliares

Lesões do Ducto Biliar

Causas

A complicação mais temível da cirurgia da vesícula biliar é a lesão do ducto biliar extra-hepático. Colecistectomia é a causa da maioria das lesões biliares pós-operatórias e estenoses. A incidência de lesões do ducto biliar após a colecistectomia laparoscópica varia de 0,4% a 0,7% contra 0,2% nas colocistectomias abertas.[50] O vazamento de bile pode ser causado por lesão do ducto biliar, vazamento do ducto cístico, ducto acessório dividido ou lesão ao intestino. Colecistite aguda, ducto cístico encurtado anteriormente, anormalidades da árvore biliar, hemorragia de uma lesão da artéria cística ou hepática, dissecção com instrumentos térmicos no triângulo de Calot e falha em definir claramente a anatomia no triângulo de Calot são alguns dos fatores mais importantes associados à frequência mais alta de lesão do ducto após colecistectomia por laparoscopia.

A lesão mais comum sofrida/experimentada durante o procedimento laparoscópico é a transecção completa na bifurcação do ducto hepático ou abaixo dele. Outras lesões menos complexas incluem oclusão do ducto com clipe, lesão térmica, avulsão do ducto cístico e laceração parcial.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A maior parte das lesões do ducto biliar não é identificada no momento da cirurgia. No início do período pós-operatório, os pacientes podem ter sintomas relacionados com vazamento de bile ou apresentar, mais tarde, sinais de estreitamento do ducto biliar. O vazamento de bile proveniente de um ducto lacerado, dividido, pode acumular-se no espaço sub-hepático e formar um biloma ou exsudar na cavidade peritoneal e resultar em ascite biliosa. Pacientes com lesão do ducto biliar apresentam-se com dor no quadrante superior direito, febre e mal-estar, ocasionalmente manifestando icterícia associada. A bile, por outro lado, pode drenar por um dreno colocado no período intraoperatório e manifestar-se como vazamento de bile. Em pacientes neste contexto, podem ocorrer leucocitose e nível de bilirrubina ligeiramente elevada. Os pacientes com clipe no ducto biliar em geral não manifestam sintomas, mas apresentam elevação de enzimas hepáticas. Os estreitamentos do ducto biliar em geral se acompanham de colangite, dor, febre, calafrios e icterícia.

O diagnóstico de lesão do ducto biliar exige o uso de medicina nuclear para demonstrar a presença de vazamento ou obstrução, imagem de TC para identificar coleções de bile ou ascite e CPRE para definir acuradamente o tipo e o nível de lesão. A colangiografia trans-hepática percutânea é indicada em casos de transecção completa para definir a anatomia proximal e o local da lesão. A colangiopancreatografia por RM vem tornando-se o exame preferido para diagnosticar estreitamentos posteriores e definir a anatomia do ducto biliar.

Tratamento

A prevenção começa com técnica cirúrgica apropriada e identificação adequada da anatomia do ducto biliar. A variabilidade anatômica associada à grande inflamação deve criar um baixo limiar para converter uma colecistectomia laparoscópica em uma colecistectomia aberta. Durante a colecistectomia laparoscópica, o infundíbulo da vesícula biliar deve ser retraído lateral e inferiormente para expor o triângulo e ampliar o ângulo do ducto biliar-cístico comum. A dissecção do ducto e da artéria cística deve começar perto do infundíbulo da vesícula biliar. O ducto cístico e a artéria cística são divididos uma vez que a anatomia esteja claramente delineada. Deve-se evitar tração excessiva na vesícula biliar, porque isso resultará em formação de tenda do ducto comum. Se existir sangramento na área do ducto cístico, devem-se evitar os clipes a cego e o cautério, sendo obtida exposição adequada, mesmo que seja necessária a colocação de outro portal. Caso exista vazamento inesperado de bile, anatomia incomum ou um segundo ducto biliar for identificado, ou forem encontradas dificuldades técnicas e sangramento excessivo, a colangiografia intraoperatória ajuda a identificar a anatomia e quaisquer lesões. A conversão precoce para um procedimento aberto também precisa ser considerada.

Uma vez diagnosticado um vazamento no período intraoperatório, realiza-se o reparo imediato. O procedimento é convertido para um procedimento aberto, e a extensão da lesão do ducto é avaliada. Um ducto acessório pode ser ligado, a transecção parcial do ducto comum é reparada sobre um tubo em T, um ducto dividido ou transecção quase circunferencial do ducto comum é reparado com uma anastomose extremidade a extremidade sobre um tubo em T, e uma lesão alta é reparada com uma anastomose bilioentérica em Y de Roux. Se o reparo de uma lesão alta for difícil, colocam-se drenos no espaço sub-hepático e encaminha-se o paciente para um centro terciário.

Vazamento ou lesão identificados precocemente no período pós-operatótio são tratados como segue: O biloma é drenado percutaneamente e realiza-se uma esfincterotomia, é colocado um *stent* ou ambos podem ser feitos se a CPRE demonstrar vazamento ou estreitamento parcial. A intervenção cirúrgica é indicada em pacientes com obstrução importante do ducto biliar, lesão grande ou suspeita de lesão intestinal. Após reanimação adequada, administração de antibióticos e drenagem adequada, o paciente deve ficar em observação durante alguns dias para que se tenha certeza de que ele não está evoluindo para sepse no momento da cirurgia. Se houver evidências de controle adequado da lesão, a operação poderá esperar por 5 a 7 dias, permitindo que a inflamação da área diminua antes do reparo cirúrgico. Uma dissecção cuidadosa e meticulosa é necessária nessa área, pois geralmente existe perda de substância do ducto biliar comum. Depois de identificar a fonte de extravasamento de bile, a dissecção da área é associada ao desbridamento do segmento inviável do ducto biliar comum. Após assegurar que existe tecido de boa integridade, uma perna do Y de Roux pode ser utilizada para anastomose manual com o ducto biliar comum. Vários drenos devem ser instalados ao redor do local do reparo.

Complicações neurológicas

Delirium, Distúrbio Cognitivo e Psicose

Causa

O *delirium* refere-se a um estado de confusão aguda e é uma complicação comum da intervenção cirúrgica. Vários fatores estão implicados no *delirium* (Quadro 13-16). A presença de um distúrbio cerebral estrutural (infarto) aumenta a suscetibilidade dos indivíduos ao *delirium*. Medicamentos anticolinérgicos e condições que diminuem a produção de acetilcolina podem precipitar essa condição. Além disso, uma cirurgia planejada com perda de programação do paciente, o estresse do processo da doença, o medo da operação, a perda do controle pessoal, a colocação em um ambiente estranho, a adição de medicamentos para dor que alterem as condições mentais e a dor podem levar a dramáticas alterações no comportamento em pacientes no pós-operatório. Os pacientes que apresentam risco particularmente alto de distúrbios comportamentais no pós-operatório incluem idosos, pacientes com histórico prévio de abuso de substâncias ilícitas, aqueles com histórico prévio de distúrbios psiquiátricos e crianças.

Quadro 13-16 Causas de *Delirium* Agudo

Idade avançada
Intoxicação ou abstinência de álcool
Drogas (*overdose* ou abstinência)
- Fármacos anticolinérgicos (antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos)
- Agentes hipoglicemiantes orais
- Antibióticos (cefalosporinas)
- Agentes bloqueadores do receptor de histamina
- Anti-inflamatórios (p. ex., esteroidal, não-esteroidal)
- Anticonvulsivantes
- Ansiolíticos (diazepam)
- Narcóticos
- Medicamentos cardíacos (betabloqueadores, digoxina)

Anormalidades cerebrais estruturais (p. ex., edema, ataque isquêmico transitório, neoplasia)
Distúrbios metabólicos e hemodinâmicos
- Desequilíbrio eletrolítico
- Hipoglicemia
- Hipoxemia
- Hipovolemia

Disfunção endócrina
- Tireotoxicose
- Hipotireoidismo
- Insuficiência adrenocortical

Sepse e infecções
Disfunção respiratória (p. ex., insuficiência respiratória, embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica)

Doença hepática, renal, cardíaca (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal)
Trauma (cirúrgico ou não)
Doença crítica e unidade de terapia intensiva

Quadro Clínico e Diagnóstico

Logo no início do período pós-operatório, o paciente pode tornar-se agudamente agitado, não cooperativo e confuso. Os pacientes com distúrbio psiquiátrico prévio, no entanto, podem ficar mais deprimidos e retraídos. Alguns pacientes podem tornar-se não comunicativos e emocionalmente prostrados e podem retrair-se emocionalmente. Os pacientes também podem mostrar um nível alterado de consciência e mudanças na cognição. Eles têm capacidade reduzida de se concentrar, níveis reduzidos de percepção e dificuldade com a atenção. Além disso, podem ter alucinações e atividade psicomotora e ciclo vigília-sono alterados. Esses sintomas podem tornar-se clinicamente piores durante a noite, com melhoras dramáticas durante o dia. A gravidade desses sintomas depende da causa subjacente.

A incidência de *delirium* pós-operatório e distúrbios cognitivos nos pacientes geriátricos varia com o tipo de cirurgia realizada e a demência preexistente. Anemia pós-operatória (secundária à perda sanguínea aguda), desequilíbrio eletrolítico, sepse, desnutrição, cateterização da bexiga, contenções físicas, duração longa da anestesia, infecção e complicações respiratórias são fatores precipitantes significativos.

O distúrbio que constitui um perigo mais imediato é o *delirium tremens* associado à síndrome de abstinência ao álcool, que pode acontecer de 48 horas a 14 dias após a última dose alcoólica ingerida. Além disso, o *delirium tremens* associa-se à hiperatividade autonômica extrema. Os pacientes com *delirium tremens* podem apresentar febre, tremor e taquicardia, e sinais tardios incluem confusão mental, psicose, agitação e convulsões. Por causa das sérias deficiências nutricionais e médicas associadas, esses pacientes apresentam índices de mortalidade moderadamente alta, que se aproximam dos 20%, em algumas séries.

Tratamento

O tratamento dos distúrbios cognitivos em pacientes no pós-operatório é um cenário clínico frustrante e desafiador. A manutenção de extrema vigilância do paciente de alto risco para *delirium* pós- operatório é o princípio isolado mais importante na prevenção. Deve ser considerada a diminuição da dose ou suspensão do uso de medicamentos que interrompem a função mental. A otimização do estado de hidratação, a promoção de nutrição e de controle adequado da dor e a remoção de contenções precocemente, inclusive do cateter de Foley, são essenciais. São encorajadas a deambulação precoce e a transferência da unidade de terapia intensiva.

O tratamento dos pacientes com confusão aguda ou uma alteração súbita do comportamento após intervenção cirúrgica exige o seguinte:

1. Reconhecimento do distúrbio
2. Observação e monitoração
3. Identificação e tratamento do fator precipitante
4. Tratamento de qualquer anormalidade laboratorial associada
5. Uso seletivo de imagem e outros estudos para excluir uma lesão cerebral orgânica
6. Aplicação de medidas para proteger o paciente e a equipe
7. Tratamento

Deve ser investigado um histórico de abuso de drogas ou álcool e doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática ou doença psiquiátrica. Deve ser checada a lista de medicamentos usados no período perioperatório. Os exames clínicos devem revelar se existem evidências de sepse ou um evento neurológico recente. Um exame neurológico completo é realizado focando no nível de consciência e na presença de déficits neurológicos focais, ataxia, paresia ou paralisia. Testes cognitivos são realizados. Devem ser realizados os testes laboratoriais à procura de anormalidades metabólicas, eletrolíticas, nutricionais e sanguíneas. A radiografia de tórax e a urinálise são realizadas para procurar uma fonte de infecção. Também se obtém um ECG à procura de evidência de IAM. A TC ou RM podem ser úteis em casos selecionados.

Medidas para proteger o paciente e a equipe podem incluir uso ocasional de contenções físicas, reafirmação oral ao paciente e envolvimento de membros da família na assistência. A terapia clínica inclui haloperidol, um neuroléptico (0,5 a 2 mg, administrado IV ou IM para alcançar um efeito rápido e, então, via oral para terapia de manutenção). Os benzodiazepínicos são o medicamento preferido para a abstinência ao álcool. Outros medicamentos, inclusive haloperidol (para controlar a psicose),

betabloqueadores (para controlar as manifestações autonômicas) e clonidina (para controlar a hipertensão), são administrados, além de benzodiazepínicos aos pacientes com abstinência aguda ao álcool.

Distúrbios Convulsivos

Causas

As convulsões são causadas por descargas elétricas paroxísticas no córtex cerebral e podem ser primárias ou secundárias. Causas primárias incluem tumor intracraniano, hemorragia, trauma e atividade convulsiva idiopática. Causas secundárias abrangem distúrbio metabólico, sepse, doenças sistêmicas e agentes farmacológicos. Os pacientes em risco particular para convulsão pós-operatória são aqueles com histórico prévio de epilepsia, bem como os que suspenderam agudamente o uso de álcool ou medicamentos e estejam recebendo outros agentes farmacológicos, incluindo antidepressivos, agentes hipoglicemiantes e lidocaína.

Quadro Clínico e Tratamento

Os distúrbios convulsivos estão associados a convulsões, atividade mioclônica rítmica, perda da consciência e alterações no estado mental. A atividade convulsiva geralmente relaciona-se com incontinência fecal e urinária, ausência de responsividade neurológica e amnésia pós-evento. Ao reconhecer evidências de atividade convulsiva, o paciente deve ser cuidadosamente contido, de modo que não sofra lesões durante o curso da convulsão, e cuidadosamente observado. A administração de benzodiazepínicos IV é iniciada para o tratamento imediato do paciente que está em atividade convulsiva. Fenitoína (Dilantin®) é o anticonvulsivante mais comumente utilizado para crises generalizadas ou focais de início recente. Pode ser administrado por via IV, durante a convulsão aguda, ou por via oral, para manutenção. A fenitoína apresenta alguns efeitos colaterais, incluindo problemas com o aparecimento de exantema, e pode afetar a função hepática. Ocasionalmente, pode ser utilizado o fenobarbital, mas, por causa da sedação, não é a primeira opção. Os dois agentes usados com maior frequência para manutenção, após um ataque convulsivo, ou em pessoas com estado epiléptico são a carbamazepina (Tegretol®) e o ácido valproico. Nenhum desses agentes pode ser administrado por via IV e, consequentemente, podem ser utilizados apenas para a manutenção. A gabapentina pode ser administrada quando a condição do paciente é refratária a outros agentes. Depois que a convulsão é tratada, deve-se iniciar uma avaliação diagnóstica à procura da causa. Isso inclui um histórico detalhado e exame físico, histórico de medicamentos e uso de drogas, contagem de leucócitos para excluir infecção oculta e avaliação eletrolítica e metabólica. A TC e a RM devem ser solicitadas em paciente com novo início de atividade convulsiva, porque, geralmente, a causa será creditada à presença de tumores. Similarmente, deve ser obtido um eletroencefalograma em algum momento para pesquisar ondas de atividade anormal.

Acidente Vascular Cerebral e Ataques Isquêmicos Transitórios

Causas

Um acidente vascular cerebral (AVC) no período perioperatório é devastador e correlaciona-se com o tipo de procedimento realizado, a idade do paciente e a presença de fatores de risco de doença cardiovascular. Na maioria dos casos de AVC, a causa é cardiovascular. Embora os idosos com doença cardiovascular corram mais risco de AVC, os jovens não estão isentos, em especial aqueles com trombofilia hereditária subjacente.

Os AVCs pós-operatórios podem ser isquêmicos ou hemorrágicos. Os AVCs isquêmicos resultam mais comumente de hipertensão perioperatória ou controle excessivamente zeloso da hipertensão ou de êmbolos cardíacos em pacientes com fibrilação atrial. Outras fontes de êmbolos cardíacos incluem IAM e endocardite bacteriana. O êmbolo que se origina de TVP e que atravessa um forame oval patente (ou seja, embolização paradoxal) pode ser responsável pelos AVCs de causa desconhecida. Os ataques hemorrágicos são menos frequentes e comumente estão associados ao tratamento com anticoagulantes. Os fatores relacionados com distúrbios da coagulação, como uso crônico de álcool, AIDS, uso de cocaína, diátese hemorrágica e anormalidades cerebrovasculares preexistentes, associam-se a maior risco de AVC hemorrágico.

Quadro Clínico e Tratamento

Em todos os casos, as alterações neurológicas representam uma dramática mudança da função neurológica normal. É possível notar alteração focal na função motora, alteração no estado mental, afasia e, ocasionalmente, o paciente fica indiferente (não responsivo). Os AVCs hemorrágicos são incomuns, e seus efeitos podem ser mais devastadores do que os dos AVCs isquêmicos que são transitórios (ocorrendo durante segundos a minutos) ou reversíveis (ocorrendo de minutos a horas). Na lesão verdadeiramente irreversível, o impacto sobre a saúde geral do paciente é incomensurável e sua capacidade funcional e a qualidade de vida ficam gravemente comprometidas.

A prevenção de um AVC perioperatório começa com a identificação de pacientes em risco. Os pacientes com hipertensão precisam receber tratamento adequado, devendo ser evitada a correção excessivamente zelosa. Os pacientes com fibrilação atrial beneficiam-se da profilaxia com anticoagulantes. Os pacientes com sopro carotídeo devem ser avaliados por estudos vasculares não invasivos e tratados de acordo. Pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico de alto risco (p. ex., endarterectomia de carótida) podem ser monitorados no intraoperatório com Doppler transcraniano e eletroencefalograma. Hidratação adequada e monitoramento no período perioperatório para evitar hipotensão e flutuações na pressão arterial são essenciais para evitar acidentes vasculares cerebrais isquêmicos.

Ao reconhecer os sinais e sintomas clínicos do AVC, o médico deve instalar uma acesso IV no paciente. Os parâmetros da coagulação são avaliados à procura de coagulopatia, e o sangue é enviado para cultura e determinação da taxa de sedimentação para checar bacteremia e endocardite bacteriana. Inicia-se o trabalho diagnóstico imediatamente para distinguir entre AVC hemorrágico e isquêmico com TC ou RM do cérebro. Exames adicionais dependem da condição clínica, como a ecocardiografia para avaliar o coração para doença estrutural, o Doppler de carótida para avaliar a patência da artéria carótida e a angiografia cerebral para avaliar anomalias vasculares. A terapia é ditada pelo mecanismo subjacente do AVC. O AVC hemorrágico hipertensivo é tratado por controle agressivo da hipertensão; o AVC embólico (cardiogênico ou secundário à trombofilia hereditária), pela anticoagulação (se não houver contraindicação à anticoagulação) para prevenir recidiva; e o AVC hemorrágico, pela reversão da coagulopatia com protamina (se secundário à heparina) ou transfusão de plaquetas (se secundário à terapia antiplaquetária). O manitol e a dexametasona são administrados para reduzir o edema cerebral. O tratamento das arritmias cardíacas é imperativo na prevenção de uma embolização recorrente. A intervenção cirúrgica está indicada nos pacientes com hematoma localizado ou anormalidade vascular, dependendo do local e do tamanho do hematoma, do estado do paciente e da acessibilidade do aneurisma. A terapia trombolítica (ativador do plasminogênio tecidual recombinante) é efetiva para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral e minimizar a lesão cerebral se instituída logo após o início de um evento embólico. Caso contrário, a terapia de baixa dose de aspirina é o padrão para infarto isquêmico agudo e, em pacientes que continuam a apresentar sintomas, são adicionados agentes antiplaquetários (p. ex., cloridrato de ticlopidina, bissulfato de clopidogrel).

Complicações de ouvido, nariz e garganta

Epistaxe

A epistaxe pode estar relacionada a uma doença primária, como leucemia, hemofilia, anticoagulação excessiva ou hipertensão. Ela divide-se em duas categorias gerais: anteriores e posteriores. O trauma anterior geralmente está associado à contusão ou laceração do septo nasal ou das conchas (ou cornetos) durante a colocação de uma sonda NG ou tubo endotraqueal. A pressão firme aplicada entre o indicador e o polegar sobre as asas nasais, durante 3 a 5 minutos, geralmente é bem-sucedida em cessar a maioria dos casos de epistaxe. Ocasionalmente, um curativo compressivo durante 10 a 15 minutos será útil em um caso refratário. Se o sangramento não for contido, pode ser necessária a compressão durante maior período com uma gaze coberta com gel de vaselina. A remoção da compressão após 1 a 3 dias associa-se, com frequência, ao sucesso no tratamento dos casos refratários, simultaneamente ao tratamento da condição subjacente ou à reversão da anticoagulação.

Um cenário mais sério é o sangramento do septo nasal posterior que, nesses casos, pode ser potencialmente letal. Se todas as tentativas de interromper o sangramento nasal anterior forem malsucedidas, deve ser levantada a possibilidade de hemorragia nasal posterior, que pode requerer a colocação de um tampão na porção posterior, coberta por um gel de vaselina. Para os casos particularmente refratários, uma sonda de Foley com um balão de 30 mL pode ser passada pelos orifícios nasais após a colocação do tampão, com a insuflação do balão e tração para aumentar a pressão. Este tipo de epistaxe pode necessitar de compressão nasal anterior concomitante para obter sucesso. O

tamponamento em uma hemorragia complicada deve ser mantido por 2 a 3 dias. Nas epistaxes que não respondem a todas as tentativas de tratamento conservador, pode ser necessária a ligadura da artéria esfenopalatina ou da artéria etmoidal anterior.

Perda Auditiva Aguda

A perda abrupta da audição no período pós-operatório é um evento incomum. Deve ser realizado um exame físico imediato para avaliar o grau de perda auditiva. A perda auditiva unilateral geralmente está relacionada com obstrução ou edema associados à sonda NG ou alimentação por sonda. A perda auditiva bilateral, na maioria das vezes, é de natureza neural e geralmente está associada a agentes farmacológicos, como aminoglicosídeos e diuréticos. O exame com otoscópio revelará a presença de cerume ou edema, nos casos de infecção do ouvido médio. Se o exame otológico é completamente normal, deve-se suspeitar de lesão neural relacionada com os agentes citados. Esses agentes devem ser interrompidos imediatamente, e a audição deve ser monitorada pelos 2 a 3 dias seguintes para verificar a recuperação da audição. Para as impacções de cerume, está indicado o uso de um fino espéculo, sob visualização direta. Se a perda auditiva estiver associada ao edema causado pela sonda NG, a mera remoção da sonda resultará na resolução do edema.

Sinusite Nosocomial

A sinusite nosocomial é uma complicação recentemente diagnosticada no paciente criticamente doente. Se não tratada, a sinusite pode ser complicada por formação de abscesso cerebral, celulite pós-orbital e pneumonia nosocomial. Os pacientes sob alto risco de sinusite são aqueles que recebem suporte ventilatório via tubo nasotraqueal e aqueles com colonização nasal com bactéria Gram-negativa. Também correm risco os pacientes com trauma facial, aqueles com cateter de alimentação ou NG e os que receberam antibioticoterapia.

A maioria das sinusites nosocomiais ocorre na segunda semana de hospitalização, e os seios maxilares são mais comumente afetados. Os sintomas clássicos da sinusite adquirida na comunidade (ou seja, dor facial, mal-estar, febre e secreção nasal purulenta) normalmente não são diagnosticados em pacientes no pós-operatório porque eles estão inconscientes em grande parte do tempo, usando sonda nasogástrica e expostos a outras fontes de infecção, além da administração frequente de analgésicos e antipiréticos. O diagnóstico em geral é feito quando se realiza TC à procura de uma fonte de febre e os seios são incluídos nos cortes. A TC mostra, na maioria das vezes, mucosa espessada e presença de um nível hidroaéreo ou opacificação do seio.

Uma vez diagnosticada ou mesmo sob suspeita, deve-se remover a sonda nasogástrica, administrar descongestionantes e antibioticoterapia para os dois micro-organismos mais comuns, *S. aureus* e espécies de *Pseudomonas*. Outros organismos que desempenham um papel importante em infecções hospitalares, como MRSA, resistente à vancomicina *Enterococcus* e *Acinetobacter* spp., também estão incluídos na cobertura. Com tratamento, a resposta clínica ocorre em 48 horas e a cura clínica e radiológica se dá em dois terços dos pacientes. A falha da terapia medicamentosa leva à drenagem cirúrgica do seio envolvido. Em casos raros, a sinusite intratável grave pode exigir procedimento de drenagem via técnica operatória.

Parotidite

A parotidite ocorre com maior frequência em homens idosos com higiene oral inadequada e ingestão oral insuficiente, com diminuição associada na produção de saliva. Os aspectos fisiopatológicos envolvem a obstrução dos ductos salivares ou a infecção em paciente diabético ou imunodeficiente. O paciente apresenta edema significativo e sensibilidade focal ao redor da glândula parótida, que eventualmente progride para edema no assoalho da boca. Se não for diagnosticada e tratada, a parotidite pode causar sepse potencialmente letal. No pior cenário possível, a infecção pode dissecar para o mediastino e causar estridor decorrente de uma obstrução parcial das vias aéreas. Pacientes com parotidite avançada apresentarão disfagia e certa obstrução respiratória. Se for feito o diagnóstico da parotidite, o paciente deverá receber antibioticoterapia IV de altas doses de antibióticos de amplo espectro para abranger *Staphylococcus* (o agente mais comumente cultivado nesta doença). Na presença de área flutuante, a incisão e a drenagem estão indicadas, com cuidado para evitar o nervo facial. Raramente, a doença avançada pode necessitar traqueostomia de emergência. A maioria dos pacientes com parotidite apresentará a condição entre 4 e 12 dias após a operação. Por causa da rápida progressão desta doença, o cirurgião deve estar atento e, quando presente, instituir imediatamente a terapia, incluindo uma cirurgia de

emergência em pacientes com uma óbvia área flutuante.

Leituras sugeridas

Almanaseer, Y., Mukherjee, D., Kline-Rogers, E. M., et al. Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative risk assessment in a general medicine preoperative clinic: Improving efficiency and preserving outcomes. *Cardiology*. 2005; 103:24–29. *Este artigo descreve os preditores clínicos de risco cardiovascular aumentado, levando a eventos cardíacos agudos em pacientes cirúrgicos. A implementação destes preditores também pode permitir a melhor seleção de pacientes que necessitam de avaliação cardíaca pré-operatória mais específica e tratamento com betabloqueador.*

Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST- Elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:e1–e157. *Pacientes com angina, angina instável particularmente, representam um grupo de alto risco para cirurgia. O livro fornece orientações práticas para o tratamento deste grupo desafiador de pacientes.*

Anderson, D. J., Kaye, K. S., Classen, D., et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(Suppl 1):S51–S61. *Infecções de sítios cirúrgicos (ISCs) permanecem uma causa séria de morbidade pós-operatória significativa, aumento do custo e maus resultados. Este artigo fornece uma estratégia realista para a redução ou prevenção de ISCs no ambiente hospitalar de cuidados agudos.*

Cooper, M. S., Stewart, P. M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348:727–734. *Este artigo discute o tema de insuficiência adrenal funcional em pacientes criticamente doentes e delineia as estratégias de investigação e tratamento.*

Dronge, A. S., Perkal, M. F., Kancir, S., et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg*. 2006; 141:375–380. *Este livro aborda a importância do controle glicêmico que se relaciona com as infecções pós-operatórias.*

Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H., et al. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluations for Noncardiac Surgery—Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg*. 2002; 94:1052–1064. *Este importante relatório do ACC e da AHA cuidadosamente descreve o tratamento de pacientes com fatores de risco cardíaco que sofrerão uma operação não cardíaca.*

Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:381S–453S. *O ACCP oferece diretrizes baseadas em evidências para prevenção da trombose venosa profunda em pacientes no pós-operatório.*

Heller, L., Levin, S. L., Butler, C. E. Management of abdominal wound dehiscence using vacuum-assisted closure in patients with compromised healing. *Am J Surg*. 2006; 191:165–172. *Este artigo lida com o conceito de integração dos sistemas de fechamento assistido a vácuo no tratamento de deiscência da ferida.*

Lin, H. J., Spoerke, N., Deveney, C., et al. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: A single institution experience. *Am J Surg*. 2009; 197:599–603. *O desenvolvimento de uma prótese biológica que pode ser colocada em um campo contaminado durante o reparo de hérnia forneceu um paradigma relativamente novo para o tratamento desses pacientes complexos. Este artigo é uma revisão retrospectiva da experiência de um único instituto com um tipo de prótese biológica.*

Migneco, A., Ojetti, V., Testa, A., et al. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005; 9:69–74. *Este artigo descreve as manifestações e o tratamento de uma rara, mas potencialmente devastadora complicação da tireotoxicose.*

Moore, A. F.K., Hargest, R., Martin, M., et al. Intra-abdominal hyper¬tension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg*. 2004; 91:1102–1110. *Este artigo é importante, pois detalha a fisiopatologia da hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal e as tentativas em fornecer diretrizes para o tratamento clínico e cirúrgico de pacientes que desenvolvem essas complicações.*

Perry, S. L., Ortel, T. L. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med*. 2003; 24:153–170. *Esta revisão descreve as causas e a investigação de pacientes com um estado de hipercoagulabilidade e fornece recomendações para teste deste grupo de pacientes em alto risco.*

Sailhamer, E. A., Carson, K., Chang, Y., et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: Patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009; 144:433–439. *Esta descrição recente de uma forma mais virulenta, resistente e agressiva de C. dificile torna este papel altamente relevante.*

Simon, T. L., Alverson, D. C., AuBuchon, J., et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122:130–138. *Este artigo é o resultado de uma conferência de consenso realizada pelo College of American Pathologists sobre transfusão de sangue e sua utilidade para o tratamento de pacientes cirúrgicos.*

Slim, K., Vicaut, E., Panis, Y., et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg*. 2004; 91:1125–1130. *Este artigo lança luz sobre a utilidade do preparo intestinal mecânico antes da cirurgia colorretal.*

Referências bibliográficas

1. Douketis, J. D., Berger, P. B., Dunn, A. S., et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:299S–339S.
2. Diaz, J. J., Jr., Conquest, A. M., Ferzoco, S. J., et al. Multi-institutional experience using human acellular dermal matrix for ventral hernia repair in a compromised surgical field. *Arch Surg*. 2009; 144:209–215.
3. Heller, L., Levin, S. L., Butler, C. E. Management of abdominal wound dehiscence using

vacuum- assisted closure in patients with compromised healing. *Am J Surg*. 2006; 191:165–172.
4. Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:250–278.
5. Awad, S. S., Elhabash, S. I., Lee, L., et al. Increasing incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft-tissue infections: Reconsideration of empiric antimicrobial therapy. *Am J Surg*. 2007; 194:606–610.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System Report, Data Summary from January 1992–June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control*. 2001; 29:404–421.
7. Culver, D. H., Horan, T. C., Gaynes, R. P., et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991; 91:152S–157S.
8. Anderson, D. J., Kaye, K. S., Classen, D., et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(Suppl 1):S51–S61.
9. Buggy, D. J., Crossley, A. W. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth*. 2000; 84:615–628.
10. Rosenberg, H., Antognini, J. F., Muldoon, S., et al. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2002; 96:232–237.
11. Jawa, R. S., Kulaylat, M. N., Baumann, H., et al. What is new in cytokine research related to trauma/critical care? *J Intensive Care Med*. 2006; 21:63–85.
12. Bukhary, Z. A. Candiduria: A review of clinical significance and management. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008; 19:350–360.
13. Centers for Medicare Medicaid Services (CMS) H.H.S. Medicare program; changes to the hospital inpatient prospective payment systems and fiscal year 2008 rates. *Fed Regist*. 2007; 72:47129–48175.
14. Edwards, J. R., Peterson, K. D., Andrus, M. L., et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control*. 2007; 35:290–301.
15. Ksycki, M. F., Namias, N. Nosocomial urinary tract infection. *Surg Clin North Am*. 2009; 89:475–481. [ix–x,].
16. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388–416.
17. Practice guidelines for preoperative fasting the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures:. A report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*. 1999; 90:896–905.
18. Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160:809–815.
19. Goldhaber, S. Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002; 136:691–700.
20. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:381S–453S.
21. Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H., et al. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery — Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on. Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg*. 2002; 94:1052–1064.
22. Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-Elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine.

J Am Coll Cardiol. 2007; 50:e1–e157.
23. Almanaseer, Y., Mukherjee, D., Kline-Rogers, E. M., et al. Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative cardiac risk assessment in a general medicine preoperative clinic: improving efficiency and preserving outcomes. *Cardiology*. 2005; 103:24–29.
24. Polanczyk, C. A., Goldman, L., Marcantonio, E. R., et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med*. 1998; 129:279–285.
25. Hunt, S. A., Baker, D. W., Chin, M. H., et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21:189–203.
26. Bonet, S., Agusti, A., Arnau, J. M., et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients ' characteristics: A meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med*. 2000; 160:621–627.
27. Moore, A. F., Hargest, R., Martin, M., et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg*. 2004; 91:1102–1110.
28. Karsou, S. A., Jaber, B. L., Pereira, B. J. Impact of intermittent hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35:980–991.
29. Cooper, M. S., Stewart, P. M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348:727–734.
30. Migneco, A., Ojetti, V., Testa, A., et al. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005; 9:69–74.
31. Postoperative Ileus Management Council. Proceedings of Consensus Panel to Define Postoperative Ileus. Colorectal surgery consensus report, Atlanta, 2006, Thomson American Health Consultants.
32. Schwarz, N. T., Kalff, J. C., Turler, A., et al. Selective jejunal manipulation causes postoperative pan-enteric inflammation and dysmotility. *Gastroenterology*. 2004; 126:159–169.
33. Kulaylat, M. N., Doerr, R. J. Small bowel obstruction. In: Holzheimer R.G., Mannick J.A., eds. *Surgical treatment — evidence-based and problem-oriented*. New York: Zuckschwerdt; 2001:102–113.
34. Kirkpatrick, A. W., Balogh, Z., Ball, C. G., et al. The secondary abdominal compartment syndrome: Iatrogenic or unavoidable? *J Am Coll Surg*. 2006; 202:668–679.
35. Simon, T. L., Alverson, D. C., AuBuchon, J., et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab. Med*. 1998; 122:130–138.
36. Seder, C. W., Villalba, M. R., Jr., Robbins, J., et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant Clostridium difficile colitis: An 8-year experience. *Am J Surg*. 2009; 197:302–307.
37. Sailhamer, E. A., Carson, K., Chang, Y., et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: Patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009; 144:433–439. [discussion 439–440].
38. Pepin, J., Vo, T. T., Boutros, M., et al. Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile infection. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:400–405.
39. Slim, K., Vicaut, E., Panis, Y., et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg*. 2004; 91:1125–1130.
40. Uzunkoy, A., Akinci, O. F., Coskun, A., et al. Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:370–375.
41. August, D. A., Serrano, D., Poplin, E. Spontaneous," delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol*. 2008; 97:180–185.
42. Branagan, G., Finnis, D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:1021–1026.
43. Stojadinovic, A., Brooks, A., Hoos, A., et al. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:954–964.
44. Orgill, D. P., Manders, E. K., Sumpio, B. E., et al. The mechanisms of action of vacuum-assisted closure: More to learn. *Surgery*. 2009; 146:40–51.
45. Teubner, A., Morrison, K., Ravishankar, H. R., et al. Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2004; 91:625–631.
46. Wainstein, D. E., Fernandez, E., Gonzalez, D., et al. Treatment of high-output enterocutaneous

fistulas with a vacuum-compaction device. A ten-year experience. *World J Surg*. 2008; 32:430–435.
47. Wind, J., van Koperen, P. J., Slors, J. F., et al. Single-stage closure of enterocutaneous fistula and stomas in the presence of large abdominal wall defects using the components separation technique. *Am J Surg*. 2009; 197:24–29.
48. Lin, H. J., Spoerke, N., Deveney, C., et al. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: A single institution experience. *Am J Surg*. 2009; 197:599–603.
49. Alghamdi, A., Jawas, A., Hart, R. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian J Surg*. 2007; 50(6):459–466.
50. Krahenbuhl, L., Sclabas, G., Wente, M. N., et al. Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg*. 2001; 25:1325–1330.

CAPÍTULO 14

Cirurgia no paciente geriátrico

Alan Dardik, David H. Berger and Ronnie A. Rosenthal

ENVELHECIMENTO E CIRURGIA
ESTABELECIMENTO DE METAS PARA O TRATAMENTO
DECLÍNIO FISIOLÓGICO
AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA
COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS ESPECÍFICAS
CIRURGIAS DOS PRINCIPAIS ORGÃOS E SISTEMAS

A expectativa de vida vem aumentando nos Estados Unidos ao longo das últimas décadas graças a ações de Saúde Pública e outras intervenções médicas, como saneamento, vacinação, nutrição e modificações no estilo de vida e utilização de antibióticos. De 1900 até a presente data, a expectativa de vida ao nascer aumentou quase 30 anos (49,2 a 77,8 anos), sendo que a expectativa de vida das mulheres é atualmente de 65 anos, ou seja, duas vezes mais do que se apresentava no início do século passado (Tabela 14-1).[1]

Tabela 14-1
Expectativa de Vida dos Idosos

	Branco		Afro-Americanos	
IDADE (ANOS)	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
65	17,1	19,8	15,1	18,6
70	13,6	15,9	12,3	15,1
75	10,5	12,3	9,8	12,0
80	7,8	9,3	7,7	9,3
85	5,7	6,7	5,9	7,1
90	4,0	4,7	4,5	5,3
95	2,8	3,3	3,5	3,9
100	2,0	2,3	2,6	2,8

Dados de Arias E: United States life tables, 2006. Natl Vital Stat Rep 58:1-40, 2010.

O aumento da longevidade humana vem levando à maior incidência da população portadora de doenças crônicas. Hoje, mais de 75% das pessoas acima de 65 anos têm pelo menos uma doença classificada como crônica e 20% da população assistida pelo Medicare possui cinco ou mais comorbidades.[2] Muitas dessas comorbidades, como câncer, doença articular degenerativa, doença arterial coronariana e comprometimento visual, apresentam uma proposta de tratamento cirúrgico como parte do algoritmo de

tratamento.

Durante as próximas décadas, as 78 milhões de pessoas da geração Baby Boomer (nascidos entre 1946 e 1964) começarão a chegar aos 65 anos, o que tornará a população dos Estados Unidos mais envelhecida (Fig. 14-1).[3] Acredita-se que, até 2030, uma em cada cinco pessoas terá mais de 65 anos e, em 2050, quase 20 milhões de pessoas terão mais de 85 anos. Atualmente, os benefícios de Segurança Social, Medicare e Medicaid para adultos idosos são responsáveis por mais de um terço do orçamento americano e têm o potencial de consumi-lo por completo em um futuro próximo. Para a próxima década, há uma estimativa de aumento de 7% ao ano nos custos do Medicare. Estima-se que, na próxima década, os custos do Medicare isoladamente devam aumentar mais de 7% ao ano (Fig. 14-2).[4] A demanda por serviços de saúde provavelmente sobrecarregará o sistema, o que obrigará o desenvolvimento de novas sistemáticas na assistência e prevenção da saúde.

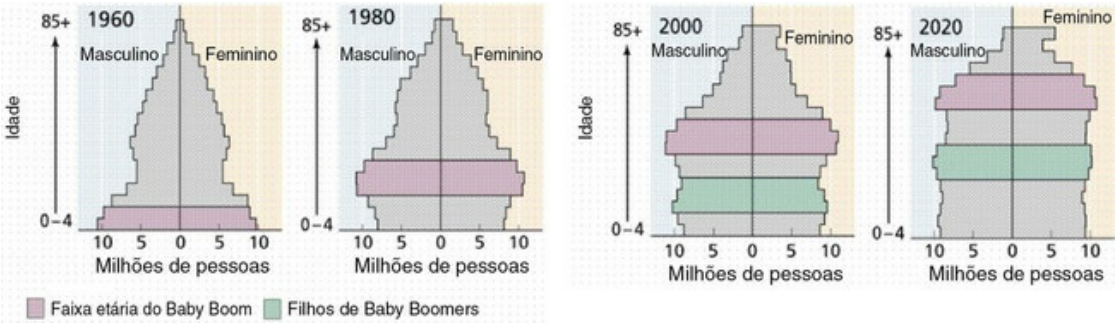


FIGURA 14-1 Envelhecimento da geração Baby Boom e filhos. (De Purves WK, Orians GH, Heller HC: Life: The science of biology, ed 4, New York, 1994, WH Freeman.)

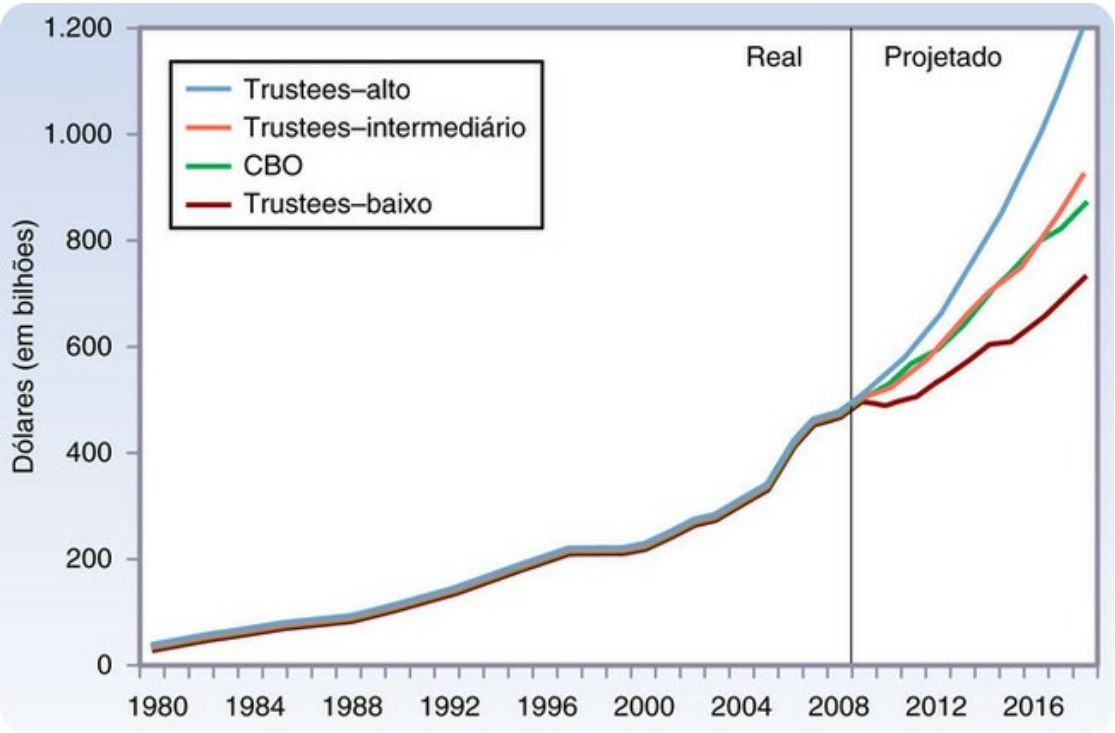


FIGURA 14-2 Esperado crescimento nos gastos do Medicare na próxima década. (De Medicare Payment Advisory Commission: A data book: Healthcare spending and the Medicare program, MedPAC, 2009, Washington DC.)

Em abril de 2008, em resposta à crise iminente na prestação de serviços de saúde para os cidadãos mais idosos, o Institute of Medicine (IOM) publicou um relatório definindo que "o Comitê de Força de Trabalho de Cuidados Futuros de Saúde dos Idosos Americanos determine os cuidados necessários aos americanos com mais de 65 anos e analise as forças que moldam os cuidados dessa força de trabalho para esses indivíduos".[2] A partir daí, o Comitê determinou um tripé de sustentação para atender a essas necessidades:

1. Melhorar a competência na área de Gerontologia de toda a força de trabalho da saúde.
2. Aumentar o recrutamento e a retenção de especialistas em Geriatria.
3. Prover o meio de acesso ao cuidado da saúde.

O objetivo deste capítulo é ajudar a melhorar a compreensão dos problemas geriátricos por parte dos cirurgiões e especializandos.

Envelhecimento e cirurgia

À medida que continua a crescer o número de pessoas que atingem idades avançadas, haverá uma necessidade concomitante de propiciar assistência cirúrgica a uma quantidade cada vez maior de pacientes idosos. Ao longo dos últimos 20 anos, o percentual de todas as operações em pacientes com mais de 65 anos aumentou de 19% para 35%. Excluindo-se os procedimentos obstétricos, esse percentual aumentaria para 43%. A proporção da carga de trabalho cirúrgico por grupos etários e respectivas especialidades em hospitais não federais é mostrada na Tabela 14-2.[5]

Tabela 14-2

Distribuição por Tipos de Procedimento (por Faixa Etária) Representados por Hospitais Particulares

	Idade (anos)			
TIPO DE PROCEDIMENTO	<15	15-44	45-65	>65
Oftalmológico	11	23	25	41
Otorrinolaringológico	26	34	20	20
Torácico	5	14	33	48
Cardiovascular	3	10	36	51
Gastrointestinal	4	23	32	41
Urológico	3	21	35	41
Ginecológico	1	57	31	11
Neurocirúrgico	16	30	27	29
Ortopédico	3	21	36	39
Todos	4	33	28	36

Dados de Hall, MJ, DeFrances CJ, Podgornik MN: 2007 National Hospital Discharge Survey. Adv Data 29:1-21, 2010.

Este aumento na porcentagem da realização de cirurgias em pacientes acima de 65 anos não ocorreu somente em decorrência do simples envelhecimento da população, mas também por causa da qualidade deste envelhecimento, fazendo que cada vez mais idosos cheguem a idades avançadas ativos e com possibilidade de serem submetidos a tais intervenções. Ao longo das últimas décadas, o avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas permitiu que fossem realizados procedimentos cirúrgicos com um alto grau de controle e segurança, provocando a queda drástica da mortalidade cirúrgica dos pacientes idosos. Como resultado, o "risco" cirúrgico passou a ser uma preocupação menor que a necessidade de se oferecer um controle máximo da doença.

O padrão para a decisão cirúrgica da doença maligna em idosos é um exemplo de como mudaram os conceitos operatórios para esse grupo etário. Dados do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER, na sigla em inglês) do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos mostraram que há uma redução no intervalo entre o percentual de pacientes jovens e idosos que estavam sendo tratados cirurgicamente de certos tipos de câncer. Para os cânceres de mama, cólon e reto em estádio inicial, nos quais a chance de cura é alta, a porcentagem de pacientes mais velhos recebendo tratamento cirúrgico aproximou-se da dos pacientes mais jovens. Para patologias gástricas, pancreáticas e pulmonares, além de câncer de fígado, as porcentagens operatórias ainda declinanaram acentuadamente com a idade (Fig. 14-3).[6] No momento, ainda não está claro se este declínio é resultado de a decisão tomada estar baseada na saúde geral do paciente e no tratamento de preferência dele ou se ainda existe algum reflexo do preconceito de indicar o tratamento cirúrgico para pacientes idosos portadores de doenças neoplásicas.

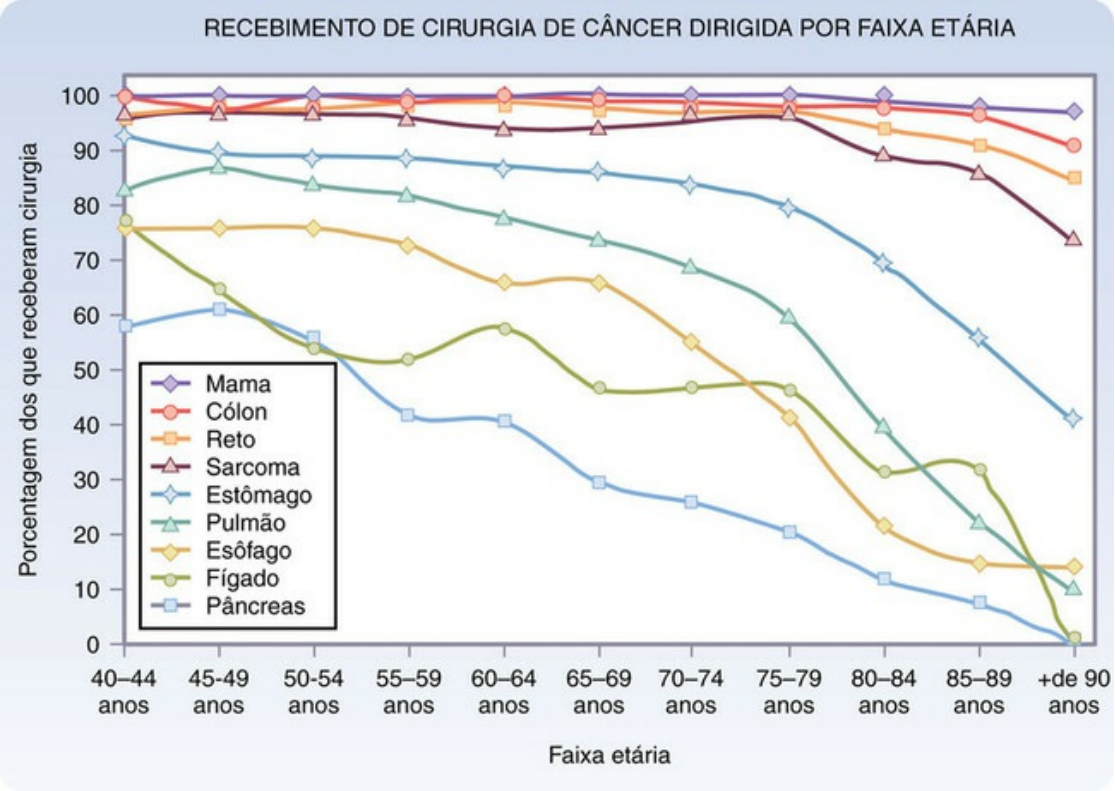


FIGURA 14-3 Distribuição etária dos pacientes que receberam cirurgia dirigida de câncer para doença de estádio local. (Adaptado de O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. Ann Surg Oncol 11:962-969, 2004.)

Entretanto, dados adicionais do banco de dados do SEER indicam que mesmo nos pacientes mais idosos, aqueles com 90 anos ou mais, o tratamento do câncer vale a pena. Após o primeiro ano do diagnóstico, a sobrevida relativa (definida como a razão de sobrevida observada em um período específico para a sobrevida esperada) é idêntica à dos pacientes mais jovens, mesmo com diferença de até 10 anos (Fig. 14-4).[7] Grande parte da diferença observada no primeiro ano ocorre nos primeiros meses, e o único fator que possivelmente influencia a sobrevida no primeiro ano é se o paciente se submeteu a tratamento cirúrgico de câncer ou a outra cirurgia de grande porte. Esse achado pode ser o resultado de tendenciosidade de seleção, porque pode ter sido oferecida intervenção cirúrgica apenas aos mais saudáveis aos 90 anos. Contudo, isso serve para enfatizar o fato de que a idade, isoladamente, pode não ser a única razão para contestar o tratamento cirúrgico do câncer.

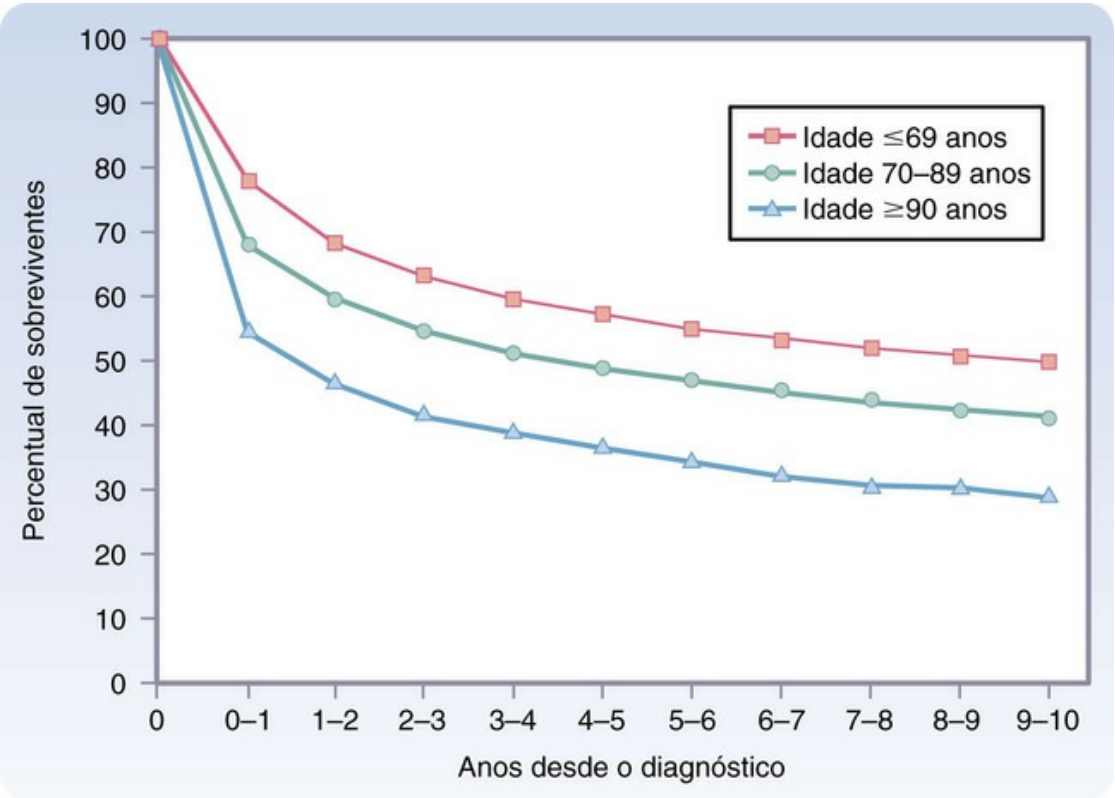


FIGURA 14-4 Sobrevida relativa cumulativa de pacientes com câncer por faixa etária do banco de dados do SEER, 1973-1998. Note que, após o primeiro ano, curvas de sobrevida são paralelas até mesmo para os idosos mais velhos. (Adaptado de Saltzstein SL, Behling CA: 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. J Surg Oncol 81:113-116, 2002.)

Não há dúvida de que o envelhecimento parece ter um efeito negativo sobre o resultado cirúrgico. Entretanto, a maioria dos estudos mostra que a idade cronológica, isoladamente, tem um efeito pouco significativo sobre o resultado. Na realidade, o declínio das reservas fisiológicas, por conta do envelhecimento, e o aumento de comorbidades são os responsáveis por essa observação. Mesmo um paciente idoso comprometido pode tolerar bem uma experiência cirúrgica se o procedimento for conduzido com cuidado e se o curso pós-operatório não for complicado. Entretanto, ainda que uma única complicação ocorra, a mortalidade aumenta consideravelmente. Em um estudo envolvendo mais de 26 mil pacientes com mais de 80 anos que se submeteram à cirurgia não cardíaca de grande porte no Veterans Affairs Hospitals, a mortalidade subiu de 3,7% em pacientes sem complicações para 26,1% em pacientes nos quais ocorreu pelo menos uma complicação.[8]

É importante ter em mente que o padrão de sintomas e a história natural da doença cirúrgica em pacientes idosos podem não ser idênticos aos observados em pacientes mais jovens. A ausência de sinais e sintomas "típicos" geralmente provoca erros no diagnóstico e retarda o tratamento. Como resultado, não é rara uma complicação aguda na primeira indicação da doença. Por exemplo, a colecistite aguda e os cálculos do ducto biliar comum são indicações mais comuns para a realização de colecistectomia em pacientes com mais de 65 anos, sendo que a cólica biliar é mais frequente naqueles com menos de 65 anos. Isso é lamentável, pois o retardo no diagnóstico de eventuais patologias de resolução cirúrgica carrega um aumento de 3 a 10 vezes o risco de mortalidade operatória de cirurgia eletiva. Além disso, a extensão da doença no momento da cirurgia é geralmente muito mais avançada em pacientes idosos quando comparados com pacientes mais jovens; 50% das apendicectomias se dão já em fase avançada da doença em pacientes com 65 anos ou mais, em comparação com menos de 25% naqueles com menos de 65 anos. Portanto, um alto índice de suspeição é necessário para se identificar a doença cirúrgica precoce em pacientes idosos que apresentam queixas vagas ou alterações inexplicáveis do estado mental.

Estabelecimento de metas para o tratamento

Tradicionalmente, os cirurgiões têm medido o sucesso cirúrgico em termos de morbidade e mortalidade em 30 dias. Para pacientes idosos, no entanto, a definição de sucesso é mais complexa. Embora agora sejamos capazes de realizar até mesmo as cirurgias mais complexas em nossos pacientes mais idosos, mantendo o mesmo nível de sucesso cirúrgico tradicional, se faz necessário avaliar a qualidade de vida proporcionada pela intervenção, que deverá ser a mais próxima possível de antes do diagnóstico. Para alguns pacientes mais idosos, a perda da independência funcional, como resultado de uma intervenção cirúrgica principal, pode ser um prognóstico muito pior do que viver com a doença ou mesmo morrer em decorrência dela.

Em um estudo de pacientes mais idosos com expectativa de vida limitada por uma doença crônica grave, Fried *et al.*[9] examinaram o impacto do fardo do tratamento (baixo, pequenas intervenções como antibióticos IV; alto, intervenções maiores como cirurgias) e os resultados esperados (desejável *versus* indesejável) sobre as preferências do paciente para o tratamento. Os resultados indicaram que mais de 70% dos pacientes idosos não gostariam de ser submetidos mesmo a um tratamento de carga baixa se o comprometimento funcional ou cognitivo fosse esperado. A preocupação com o comprometimento funcional e cognitivo é mais dramática do que o temor em relação à morte (Fig. 14-5).

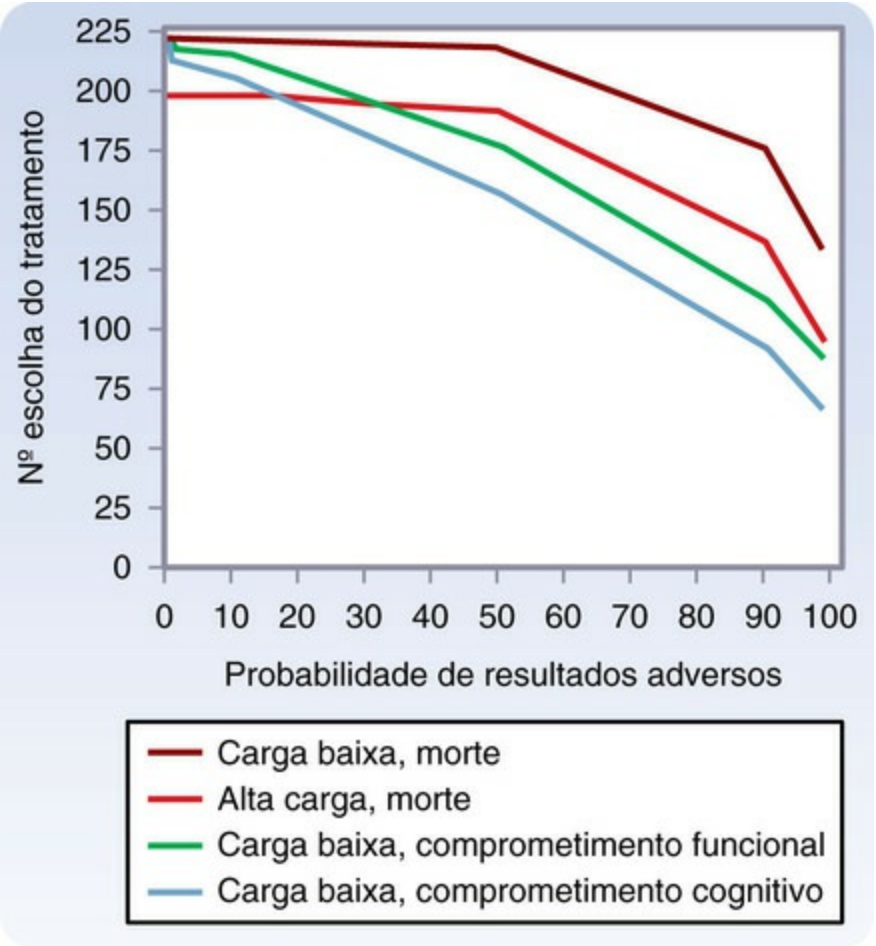


FIGURA 14-5 Muitos pacientes estão dispostos a realizar tratamentos com carga alta ou baixa, mesmo se o risco de morte for alto (até 50%). Entretanto, quando há mesmo um pequeno risco de declínio cognitivo ou funcional, o número de pacientes dispostos a fazer o mesmo tratamento de baixa carga nitidamente declina. (Adaptado de Fried TR, Bradley EH, Towle VR, et al: Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. N Engl J Med 346:1061-1066, 2002.)

Em outro estudo de preferência em que se propunha a institucionalização de pacientes gravemente enfermos, 56% deles demonstraram não estar dispostos ou preferiam morrer a viver permanentemente em uma casa de repouso. A correlação entre o desejo dos pacientes e a opinião dos médicos e substitutos sobre estes desejos é pequena.[10] Portanto, é essencial que o paciente idoso receba uma estimativa realista do resultado funcional geral do tratamento cirúrgico proposto, além da probabilidade de controle ou cura de determinada doença. Também é fundamental que o cirurgião compreenda as preferências do paciente no contexto desta visão mais ampla do que apenas a do sucesso cirúrgico.

Declínio fisiológico

Com o envelhecimento, ocorre um declínio da função fisiológica em todos os órgãos, ainda que a magnitude de tal declínio varie de órgão para órgão e de indivíduo para indivíduo. Em condições basais, esse declínio acarreta um prejuízo funcional mínimo, apesar de as reservas fisiológicas poderem ser utilizadas para a manutenção da homeostase. Entretanto, quando as reservas fisiológicas são necessárias para atender às necessidades extras resultantes de procedimentos cirúrgicos ou de eventuais doenças agudas, o desempenho geral do organismo pode se deteriorar. Esse declínio progressivo das reservas homeostáticas dos órgãos e sistemas em decorrência do envelhecimento, conhecido por *homeostenose*, foi inicialmente descrito pelo fisiologista Walter Cannon na década de 1940. A Figura 14-6 é um gráfico que apresenta os conceitos atuais de homeostenose.[11] Com o avanço da idade, há um aumento da utilização das reservas fisiológicas apenas para a manutenção da homeostasia. Portanto, sob estresse, menos recursos estão disponíveis para vencer o desafio, e a função global pode ser afetada a tal ponto de iniciar um processo de falência orgânica ou até mesmo provocar a morte.

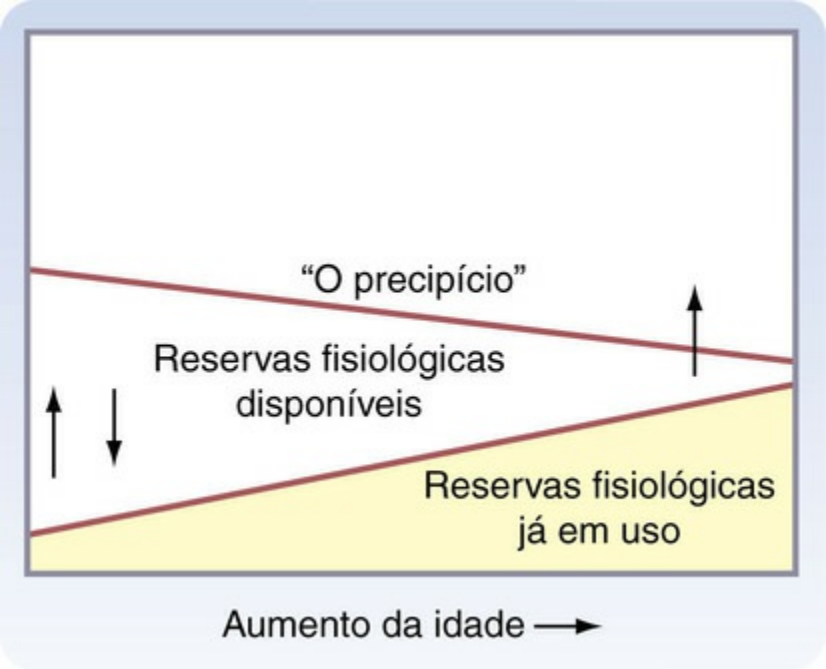


FIGURA 14-6 Representação gráfica de homeostenose. Com o avanço da idade, as reservas fisiológicas são cada vez mais usadas para manter a homeostase. *Setas verticais* representam desafios como estresse cirúrgico ou doença aguda. Por causa das reservas já utilizadas, há menos disponíveis para enfrentar esses desafios. Como resultado, o precipício é atravessado por um estresse que poderia ser facilmente tolerado em idade mais jovem. Este precipício pode ser qualquer marcador clínico relevante, como disfunção orgânica, insuficiência ou morte. (Adaptado de Taffett GE: Physiology of aging. In Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, et al. [eds]: Geriatric medicine: An evidence-based approach, ed 4, New York, 2003, Springer-Verlag, pp 27-35.)

Ao longo das últimas décadas, foram conduzidas inúmeras pesquisas para definir as alterações específicas das funções orgânicas que fossem diretamente relacionadas com o envelhecimento. Esta é uma tarefa difícil por sua própria natureza, porque o envelhecimento vem acompanhado de maior vulnerabilidade às doenças. Costuma ser difícil determinar se um declínio funcional é secundário ao envelhecimento, exclusivamente, ou a uma doença associada ao envelhecimento. Torna-se muito importante conhecer as alterações das funções orgânicas nesta fase da vida, pois o idoso possui uma margem muito pequena para manter sua homeostenose. Isso pode ajudar a minimizar os eventuais erros de avaliação.

Sistema Cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos Estados Unidos tanto em homens quanto em mulheres. Destas mortes, 83% ocorrem em pessoas com mais de 65 anos (Quadro 14-1). A prevalência de insuficiência cardíaca corresponde a 10 em 1.000 pessoas nesse grupo etário. A insuficiência cardíaca congestiva é um fator de risco para complicações pós-operatórias, inclusive infecções da ferida cirúrgica. Os eventos cardíacos são comuns no período pós-operatório em pacientes mais idosos e são atribuíveis tanto à doença quanto a alterações na estrutura e função do coração que acompanham o envelhecimento.

Quadro 14-1 Principais Alterações Cardiovasculares com a Idade

Diminuição do número de miócitos
Fibrose das vias de condução com aumento na incidência de arritmias

Diminuição da complacência ventricular e arterial (pós-carga aumentada)
Diminuição da responsividade β-adrenérgica
Aumento da dependência de pré-carga (incluindo contração atrial)
Disfunção diastólica aumentada
Aumento da incidência de isquemias silenciosas

Ocorrem alterações morfológicas no miocárdio, no sistema de condução, nas valvas e na vascularização cardíaca e nos vasos de grande calibre. O número de miócitos diminui, enquanto o colágeno e a elastina aumentam, resultando em áreas fibróticas em todo o miocárdio e em um declínio geral da complacência ventricular. Praticamente 90% do tecido autônomo do nódulo sinusal é substituído por gordura e tecido conjuntivo, e a fibrose interfere na condução nos tratos intranodais e no feixe de His. Essas alterações contribuem para a incidência da doença do nódulo sinusal, arritmias atriais e bloqueios de feixes de ramos. Esclerose e calcificação da valva aórtica são comuns, mas habitualmente não têm significado funcional. A dilatação progressiva de todos os quatro anéis valvulares é provavelmente a causa da regurgitação pelas valvas que ocorre em idosos saudáveis. Finalmente, há um progressivo aumento na rigidez e redução da distensibilidade das artérias coronárias e grandes vasos. Alterações nos vasos periféricos contribuem para o aumento da pressão arterial sistólica, a maior resistência ao esvaziamento ventricular e a perda compensatória de miócitos, com a consequente hipertrofia ventricular.

É difícil avaliar com precisão as implicações funcionais diretas dessas alterações, porque as mudanças na composição corporal, na taxa metabólica, no condicionamento físico em geral e em doenças subjacentes associadas ao envelhecimento influenciam a função cardíaca. É atualmente bem aceito que a função sistólica fique bem preservada com o envelhecimento. O débito cardíaco e a fração de ejeção são mantidos, apesar do aumento da pós-carga imposto pelo enrijecimento da aorta na via de saída do coração. O mecanismo pelo qual o débito cardíaco é mantido durante o exercício, no entanto, é um pouco diferente. Em indivíduos mais jovens, o débito se mantém pelo aumento da frequência cardíaca em resposta a um estímulo β-adrenérgico. Com a idade, ocorre um "estado hipossimpático", no qual o coração passa a responder menos às catecolaminas, sendo esta uma condição possivelmente secundária ao declínio da função dos receptores. Assim, o coração envelhecido mantém o débito cardíaco não pelo aumento da frequência, mas pelo maior enchimento ventricular (pré-carga). Por conta da dependência da pré-carga, mesmo uma hipovolemia de pequena monta pode comprometer significativamente a função cardíaca.

Função diastólica, entretanto, que depende de relaxamento, em vez da contração, é afetada pelo envelhecimento.[12] A disfunção diastólica é responsável por até 50% dos casos de insuficiência cardíaca em pacientes com mais de 80 anos. Relaxamento do miocárdio é mais dependente de energia e, portanto, requer mais oxigênio do que a contração. Com o envelhecimento, há uma redução progressiva na pressão parcial de oxigênio. Consequentemente, mesmo uma discreta hipoxemia pode resultar em relaxamento prolongado, maior pressão diastólica e congestão pulmonar. Como o enchimento diastólico precoce fica prejudicado, a manutenção da pré-carga passa a ser mais dependente do estímulo atrial. A perda da contribuição atrial à pré-carga pode resultar em um déficit ainda maior da função cardíaca.

É importante considerar também que a manifestação de doenças cardíacas nos idosos pode se dar de maneira não específica e atípica. Ainda que a dor torácica seja o sintoma mais comum de infarto do miocárdio, chega a 40% a porcentagem de pacientes idosos cujo quadro clínico se apresenta de maneira não clássica, com sintomas como dispneia, síncope, confusão mental aguda ou acidente vascular cerebral.

Sistema Respiratório

A doença do trato respiratório inferior crônica é a quarta causa de morte, ficando atrás de doenças cardíacas, câncer e acidente vascular cerebral. Problemas respiratórios são as complicações pós-operatórias mais comuns em pacientes idosos (Quadro 14-2), provavelmente em decorrência de alterações que ocorrem na estrutura pulmonar relacionadas com o envelhecimento.[13]

Quadro 14-2 Principais Alterações Respiratórias com a Idade

Diminuição da complacência da parede torácica
Redução da força máxima inspiratória e expiratória
Diminuição da elasticidade do pulmão (colapso das pequenas vias aéreas)
Desequilíbrio ventilação-perfusão

Diminuição da PaO_2, nenhuma alteração na $PaCO_2$
Diminuição da CVF e VEF1
Declínio nas respostas ventilatórias a hipoxemia e hipercanias
Declínio nos mecanismos de proteção das vias aéreas normais (risco de aspiração)

Identificamos um declínio na função respiratória atribuível a alterações na parede torácica e nos pulmões. A complacência da parede torácica é reduzida, secundariamente a alterações estruturais decorrentes de cifose e acentuadas pelo colapso vertebral. A calcificação da cartilagem costal e a contratura dos músculos intercostais resultam em um declínio da mobilidade torácica. A força máxima inspiratória e expiratória chega a reduzir-se em 50%, secundariamente à diminuição progressiva da força dos músculos respiratórios.

No pulmão, há uma perda da elasticidade que acarreta maior complacência alveolar, com o colapso das vias aéreas inferiores e a subsequente desigualdade na ventilação alveolar, com retenção de ar. A desigualdade na ventilação alveolar leva ao desequilíbrio entre perfusão e ventilação, que, por sua vez, provoca um declínio na tensão de oxigênio arterial da ordem de 0,3 a 0,4 mmHg/ano. A pressão parcial de CO_2 não é alterada, apesar do aumento do espaço morto. Isso talvez se deva, em parte, ao declínio da produção de CO_2 que acompanha a queda dos parâmetros metabólicos basais. A retenção de ar é também responsável pelo aumento do volume residual ou do volume remanescente após a expiração máxima.

A perda da sustentação das vias aéreas inferiores também provoca colapso durante a expiração forçada, que limita o volume pulmonar corrente e as taxas de fluxo. A capacidade vital forçada sofre redução de 14 a 30 mL/ano, e o volume de expiração forçada em um segundo cai entre 23 e 32 mL/ano (em homens). O efeito geral da perda do refluxo elástico interno do pulmão (esforço inspiratório) é equilibrado pelo declínio da força expiratória da parede torácica. A capacidade pulmonar total permanece, desse modo, inalterada, havendo apenas um discreto aumento no volume pulmonar em repouso ou na capacidade funcional residual. Como a capacidade pulmonar total permanece inalterada, o aumento do volume respiratório provoca uma redução da capacidade vital.

O controle da ventilação também é afetado pelo envelhecimento. As respostas ventilatórias a hipóxia e hipercapnia caem em 50% e 40%, respectivamente. O mecanismo exato desse declínio não foi bem definido, mas pode ser causado pelo declínio da função dos quimiorreceptores no nível periférico ou sistema nervoso central.

Além dessas alterações intrínsecas, a função pulmonar é afetada por alterações na capacidade do sistema respiratório de oferecer proteção contra lesões ambientais e infecções. Verificam-se um declínio progressivo na função das células T (ver adiante), um declínio na depuração mucociliar e uma redução em vários componentes do processo de deglutição. A perda do reflexo de tosse, secundária a transtornos neurológicos, associada à alteração da deglutição, pode predispor à broncoaspiração. A maior frequência e gravidade da pneumonia em indivíduos idosos têm sido atribuídas a esses fatores, além da maior incidência de colonização orofaríngea com organismos Gram-negativos. Tal colonização está intimamente associada a comorbidades e a capacidade de pacientes idosos de realizar as atividades da vida diária (AVDs). Este fato fundamenta a ideia de que a capacidade funcional é um fator crucial na avaliação do risco de pneumonia em pacientes idosos.

Sistema Renal

Cerca de 25% dos americanos com 70 anos ou mais apresentam uma redução nas taxas de filtração glomerular que pode-se manifestar moderadamente ou de maneira mais severa (Quadro 14-3). Na faixa etária de 25 a 85 anos, há uma diminuição progressiva no córtex renal. Com o tempo, aproximadamente 40% dos néfrons tornam-se escleróticos. As unidades funcionais remanescentes compensam tal redução hipertrofiando-se. A esclerose dos glomérulos vem acompanhada de uma atrofia das arteríolas aferentes e eferentes e de uma redução no número de células tubulares renais. O fluxo sanguíneo no rim também cai em cerca de 50%. Funcionalmente, verifica-se um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) de aproximadamente 45% até os 80 anos.

Quadro 14-3 Principais Alterações Renais com a Idade

Diminuição do número de néfrons funcionais
Redução do número de células tubulares
Fluxo sanguíneo renal diminuído

Redução da TFG
Diminuição da depuração de creatinina, apesar do nível de creatinina sérica normal
Declínio da função tubular (perda da capacidade de concentração)
Aumento da suscetibilidade à desidratação
Diminuição da depuração de certas drogas
Aumento da disfunção do trato urinário inferior e infecção

Além disso, há um declínio da função tubular renal com o avanço da idade. Observa-se diminuição na capacidade de conservar íons de sódio e excretar os de hidrogênio, resultando em uma capacidade reduzida de regular fluidos e manter o equilíbrio acidobásico. A desidratação torna-se um problema em particular porque as perdas de água e sódio decorrentes de causas não renais não são compensadas pelos mecanismos habituais. Acredita-se que a incapacidade de reter sódio seja causada por um declínio na atividade do sistema renina-angiotensina. A maior incapacidade de concentrar a urina está relacionada com um declínio da resposta renal ao hormônio antidiurético. O declínio acentuado da sensação subjetiva de sede também é bem documentado, mas não bem compreendido. Alterações da função do receptor osmolar no hipotálamo podem ser responsáveis pela ausência de sede, apesar do aumento significativo na osmolaridade sérica.[14]

Por causa do declínio da função renal com o envelhecimento, torna-se importante medir a TFG em pacientes mais velhos como parte da avaliação do risco pré-operatório e durante o processo de hospitalização para que eventuais ajustes na dose de medicamentos sejam realizados. Em pacientes mais idosos em regime de hospitalização, a medida direta da depuração de creatinina (ClCr) é difícil, pois a incontinência e a disfunção cognitiva fazem da coleta de urina de 24 horas algo pouco confiável. Medição de nível de creatinina sérica pode ser um indicador confiável do estado da função renal, mas deve-se ter em mente que o resultado pode ser alterado em decorrência da perda de massa magra, ou seja, um nível sérico de creatinina de 1 mg/dL pode representar ClCr de mais de 100 mL/min em uma pessoa 30 anos, porém menos do que 60 mL/min em um indivíduo de 85 anos.[15]

Para superar esses problemas, foram desenvolvidas fórmulas para estimar a ClCr de níveis plasmáticos de creatinina e características do paciente. As fórmulas mais comumente usadas são a equação de Cockcroft-Gault e a equação da Mudança da Dieta em Doenças Renais (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) (Fig. 14-7). Em um grande estudo de pacientes idosos hospitalizados, a equação de Cockcroft-Gault mostrou-se mais estreitamente correlacionada com ClCr diretamente medida.[16]

Equação de Cockroft-Gault

$$C_{cr} = [(140 - \text{Idade em anos}) \times \text{Peso em quilogramas}]/(72 \times \text{Creatinina sérica em mg/dL})$$

Equação de estudo ETFG

$$GFR = 175 \times (\text{Creatinina sérica padronizada em mg/dL})^{-1,154} \times (\text{Idade em anos})^{-0,203}$$

FIGURA 14-7 Equações para calcular a depuração de creatinina.

Insuficiência renal aguda (IRA) é definida como 0,3 mg/dL ou 50% ou maior alteração no nível sérico de creatinina basal ou uma redução na produção de urina de menos de 0,5 mL/kg/h por um intervalo de seis horas, dentro de um período de 48 horas, após adequada reposição volêmica. A IRA é uma ocorrência frequente após cirurgia de grande porte. Até 7,5% dos pacientes com um nível de creatinina sérica pré-operatória normal desenvolverão IRA. Ela está associada a alterações da morbimortalidade dos casos, seja no curto ou longo prazo da evolução do paciente. São fatores de risco para desenvolvimento de IRA no pós-operatório: idade, cirurgia de emergência, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, pacientes idosos com função renal já comprometida têm maior risco de desenvolver IRA pós-operatória. A fim de minimizar o risco do desenvolvimento de IRA na fase pós-operatória, é necessário ter sempre em mente que pacientes idosos têm risco aumentado para o desenvolvimento desta entidade,

fazendo-se necessário assumir medidas que evitem a hipovolemia desnecessária, assegurar a dosagem apropriada de medicamentos que possuam excreção renal e evitar a utilização de drogas nefrotóxicas.

O trato urinário baixo também sofre alterações com o envelhecimento. Na bexiga, o aumento do colágeno leva a uma distensibilidade limitada e prejudica o esvaziamento. Foi também identificada hiperatividade do detrusor, secundária a transtornos neurológicos ou causas idiopáticas. Em mulheres, a diminuição do nível de estrogênio circulante e a redução da resposta tissular a esse hormônio provocam alterações no esfíncter uretral, predispondo à incontinência urinária. Em homens, a hipertrofia prostática prejudica o esvaziamento da bexiga. Em conjunto, esses fatores causam incontinência urinária em 10% a 15% dos idosos residentes na comunidade e em 50% dos institucionalizados. Há também maior prevalência de bacteriúria assintomática com o envelhecimento, que varia de 10% a 50%, dependendo do sexo, do nível de atividade, de transtornos subjacentes e do local de residência. Infecções do trato urinário, isoladamente, respondem por 30% a 50% de todos os casos de bacteremia em pacientes idosos. Acredita-se que mudanças no ambiente e declínio das defesas do hospedeiro sejam os responsáveis. Por conta da ausência de sintomas em pacientes idosos com bacteriúria, é cada vez maior a importância da análise da urina no pré-operatório.

Sistema Hepatobiliar

Em geral, a função hepática fica bem preservada com o envelhecimento. No entanto, há um aumento de quatro vezes na mortalidade relacionada com doença hepática em pessoas entre 45 e 85 anos.[17] Alterações morfológicas no fígado com a idade consistem na redução do número de hepatócitos e no seu volume e peso. Há, entretanto, um aumento compensatório no tamanho das células e proliferação de ductos biliares. Funcionalmente, o fluxo sanguíneo hepático cai entre 0,3% e 1,5% ao ano, chegando a 40% a 45% dos valores anteriores após os 65 anos.

A capacidade de síntese hepática, medida pelo teste da função hepática, permanece inalterada (Quadro 14-4). Entretanto, o metabolismo e a sensibilidade a certos tipos de drogas são alterados. Drogas que exigem oxidação microssomal (reações de fase I) antes da conjugação (reações de fase II) podem ser metabolizadas mais lentamente, ao passo que aquelas que requerem apenas conjugação podem ser depuradas normalmente. Drogas que agem diretamente sobre os hepatócitos, como varfarina (cumarínicos), podem produzir os efeitos terapêuticos desejados nos indivíduos idosos com doses menores, em razão da maior sensibilidade das células a esses agentes. Alguns dados recentes sugerem que o envelhecimento pode estar associado a um declínio na capacidade do fígado de proteger-se contra os efeitos do estresse oxidativo.

Quadro 14-4 Principais Alterações Hepatobiliares com a Idade

Diminuição do número de hepatócitos
Declínio no fluxo sanguíneo hepático
Capacidade de síntese permanece inalterada
Aumento da sensibilidade à e diminuição da depuração de certas drogas
Aumento da incidência de cálculos biliares e doenças relacionadas com cálculos biliares

A correlação mais significativa da função hepatobiliar alterada em idosos é a incidência aumentada de cálculos biliares e complicações com eles relacionadas. A prevalência de cálculos biliares aumenta constantemente com a idade, apesar de haver variação nos percentuais absolutos, dependendo da população. Chega a 80% a proporção em institucionalizados com mais de 90 anos que apresentam cálculos biliares. Doença do trato biliar é a indicação mais comum de cirurgia abdominal em adultos mais velhos (ver adiante).

Função Imune

A competência imunológica, assim como outros parâmetros fisiológicos, declina com o avanço da idade (Quadro 14-5). Tal imunossenescência caracteriza-se pela maior suscetibilidade a infecções, pelo aumento de autoanticorpos e imunoglobulinas monoclonais e pelo maior risco de desenvolvimento tumoral. Também, assim como nos outros órgãos, esse declínio pode não ser aparente em condições fisiológicas. Por exemplo, não há redução na contagem de neutrófilos com o envelhecimento, mas pode ocorrer

prejuízo na capacidade da medula óssea de aumentar a produção de neutrófilos em resposta a processos infecciosos. Pacientes idosos com infecções importantes frequentemente apresentam contagem normal de leucócitos, mas a contagem diferencial mostrará um acentuado desvio à esquerda, com grande proporção de formas imaturas.

Quadro 14-5 Principais Alterações na Função Imunológica com a Idade

Diminuição da produção e diferenciação de células T naïve
Diminuição da atividade mitogênica das células t
Aumento de citocinas inflamatórias
Aumento de autoanticorpos

Com o envelhecimento, há um declínio no *pool* de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea que promove menor produção de células T nativas provenientes do timo e células B oriundas da medula óssea. Além disso, a involução do timo com o declínio dos hormônios tímicos deteriora a produção e a diferenciação das células T nativas e leva a uma proporção aumentada de células T de memória. Essa mudança na população de células T faz com que o hospedeiro idoso seja menos capaz de responder a novos antígenos. Dados recentes sugerem que a infecção crônica por vírus como o citomegalovírus produz expansões clonais da célula T não funcionais que podem limitar o espaço disponível para a proliferação das células T.[18]

Alguns defeitos da célula B foram recentemente identificados, embora se acredite que os déficits funcionais na produção de anticorpos estejam relacionados com a regulação alterada das células T em vez de alterações intrínsecas das células B. *In vitro*, estudos com ratos velhos demonstraram que existem células T auxiliares com maior atividade para a produção de anticorpos não específicos, bem como diminuição da capacidade das células T supressoras de reconhecer e suprimir antígenos específicos do organismo. Isso se reflete no aumento da prevalência de anticorpos para mais de 10% em pessoas com 80 anos. Verifica-se também alteração nos subtipos das imunoglobulinas; os níveis de imunoglobulina M (IgM) diminuem, enquanto os níveis de IgG e IgA aumentam ligeiramente.

As alterações no sistema imunológico com o envelhecimento são semelhantes às observadas na inflamação crônica e no câncer. Além da menor resposta mitogênica das células T, há um aumento dos níveis das proteínas de fase aguda. Acredita-se que os níveis persistentemente elevados de citocinas inflamatórias sejam responsáveis pela infrarregulação da produção de interleucina 2 pelas células T cronicamente estimuladas. Marcadores de inflamação, como a interleucina 6, revelaram-se aumentados em pacientes idosos. A inflamação crônica tem sido relacionada com a síndrome de fragilidade dos idosos, que é caracterizada por perda de massa muscular (sarcopenia), desnutrição e mobilidade prejudicada. Citocinas inflamatórias também são implicadas na anemia normocítica, que é comum em idosos frágeis.

É difícil determinar as implicações clínicas dessas alterações. Quando superpostas à imunossupressão decorrente do estresse físico e psicológico do procedimento cirúrgico, deve-se esperar que os pacientes idosos respondam de maneira imunológica insuficiente. A maior suscetibilidade a diversos agentes infecciosos no período pós-operatório, entretanto, provavelmente resulta de uma combinação entre estresse e comorbidades, e não de declínio fisiológico.

Homeostasia da Glicose

Dados do National Health and Nutrition Examination Survey mostraram um aumento evidente na prevalência de distúrbios da homeostase da glicose com a idade; mais de 20% das pessoas com mais de 60 anos têm diabetes tipo 2. Outros 20% têm intolerância à glicose, caracterizada por glicemia de jejum normal e um teste de tolerância à glicose com níveis de glicemia entre 140 e 199 mg/dL. Essa intolerância à glicose pode resultar da redução na secreção de insulina, do aumento na resistência à insulina ou ambos (Fig. 14-8).[19]

FIGURA 14-8 A resposta normal à hiperglicemia é para a célula beta adaptar e secretar insulina suficiente para restaurar a euglicemia. No envelhecimento, há uma diminuição na secreção de insulina e um provável aumento na resistência à insulina, que, quando combinado com comorbidade, fatores genéticos e medicamentos, leva à falência desse processo glicorregulador. *TGD*, Tolerância à glicose diminuída. (De Chang AM, Halter JB: Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E7-E12, 2003.)

Atualmente, há um consenso geral de que a função da célula beta declina com a idade. Essa mudança manifesta-se pela falência na capacidade de se adaptar ao meio hiperglicêmico com aumento apropriado da insulina. A questão da resistência à insulina é mais controversa. Embora se tenha provado que a ação da insulina é reduzida no idoso, acredita-se que essa alteração seja mais uma função da composição corporal que se altera, com maior tecido adiposo e menor massa corporal magra, em vez da idade em si. Outros acreditam que há aumento na resistência à insulina diretamente atribuível ao envelhecimento, manifestando-se pela redução na utilização de glicose mediada pela insulina no músculo que é normalmente regulada pelo transportador de glicose GLUT-4. Há também maior acúmulo de lipídio intracelular, que interfere na sinalização de insulina normal. Essas alterações podem associar-se a um declínio na função mitocondrial que também acompanha o envelhecimento.[19]

Os fatores antes mencionados, combinados com outras doenças medicamentos e predisposição genética, fazem com que os pacientes cirúrgicos idosos estejam sob risco particularmente alto de hiperglicemia descontrolada quando submetidos ao estresse fisiológico de um processo cirúrgico em decorrência da resistência usual à insulina presente neste estímulo. A resposta à glicose endógena ao estresse traumático e a resposta glicêmica a uma carga de glicose exógena são exageradas nos pacientes idosos.

Embora a maioria dos dados sobre controle da glicose e resultados cirúrgicos esteja relacionada com a literatura sobre cirurgias cardíacas, a evidência recente confirmou que a hiperglicemia descontrolada no período perioperatório imediato está associada ao aumento de infecções em quase todos os tipos de cirurgia. O nível ideal de controle de glicose, no entanto, ainda é controverso. Estudos prospectivos anteriormente indicaram que o controle rigoroso da glicemia (80 a 110 mg/dL) obtido por infusão contínua de insulina melhoraria alguns resultados, incluindo a mortalidade em pacientes criticamente doentes em unidades cirúrgicas de tratamento intensivo, porém dados mais recentes moldaram alguma dúvida sobre os benefícios do controle rigoroso. Em geral, a manutenção da glicemia abaixo de 180 mg/dL no período perioperatório é amplamente aceita como apropriada, mesmo em pacientes idosos.

Avaliação pré-operatória

Os objetivos da avaliação pré-operatória do paciente mais velho consistem em definir a extensão do

declínio fisiológico, caracterizar e otimizar as comorbidades e determinar como o estresse do tratamento cirúrgico afetará a função pós-operatória e a qualidade de vida do paciente. Fazer exames detalhados em busca de doença em cada órgão ou sistema não compensa o custo, não é prático nem necessário para a maioria dos pacientes. Uma boa história clínica e um exame físico detalhado fornecerão as informações que permitirão direcionar o paciente a exames complementares, quando necessários. É importante, entretanto, associar o histórico e o exame físico a uma análise cuidadosa dos fatores de risco e sinais e sintomas das comorbidades mais comuns. A utilização de ferramentas simples para avaliação do estado funcional, cognitivo e nutricional aumentará significativamente a percepção do real risco operatório do paciente (Quadro 14-6). Quando a avaliação inicial identificar a presença de alguma doença ou de fatores de risco significativos, pode haver a necessidade da realização desses exames complementares.

Quadro 14-6 Ferramentas Simples de Avaliação Pré-operatória para Pacientes Geriátricos

Função

Classificação ASA
AVDs, AIVDs
Capacidade de exercício (METs)

Nutrição

Avaliação do fator de risco
Avaliação subjetiva global
Avaliação nutricional
Albumina sérica–índice de massa corpórea (IMC)

Cognição

Teste Mini-Cog (relógio recordação de três itens + desenho)
Exame de Estado Mental Mini Folstein

Fragilidade

Perda de peso > 4,54 kg
Força de aderência fraca
Gasto energético baixo
Exaustão autorreferida
Caminhada lenta

Comorbidades

Como a própria doença cirúrgica, as manifestações de doenças e comorbidades no idoso são frequentemente menos típicas do que nos pacientes mais jovens. Por exemplo, mais de 40% dos infartos do miocárdio em pacientes com mais de 75 a 84 anos são silenciosos ou não são reconhecidos, em oposição a menos de 20% em pacientes entre 45 e 54 anos. Déficits cognitivos podem estar presentes em até dois terços dos idosos e, em até metade deles, é possível encontrar alterações nutricionais e da deglutição, que, por sua vez, podem passar despercebidas a menos que seja realizada uma avaliação específica.

Além disso, a presença de comorbidades influencia a expectativa de vida global do indivíduo, independentemente da doença cirúrgica. Por exemplo, a expectativa de vida média das pessoas cognitivamente intactas com 65 a 69 anos é de aproximadamente 18 anos, enquanto a expectativa de vida para pacientes similarmente idosos com demência é próxima aos 10 anos. Em idosos com insuficiência cardíaca congestiva, 20% morrem dentro de um ano e 75% em 5 anos da hospitalização inicial. Compreender o impacto da presença de comorbidades na expectativa de vida é essencial para determinações de risco-benefício do tratamento cirúrgico.

De todas as comorbidades, a doença cardiovascular é a mais prevalente, e os eventos cardiovasculares são a principal causa de complicações pré-operatórias graves e morte. Portanto, o principal objetivo da avaliação pré-operatória na maioria dos pacientes, independentemente da idade, concentrou-se na

identificação de pacientes com risco de complicações cardíacas. A Força-Tarefa para Definição de Condutas Clínicas do American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA) publicou em 1996, com atualização em 2002 e 2007, um conjunto detalhado de condutas para avaliação cardíaca pré-operatória.[20] Essas diretrizes fornecem uma etapa da estratégia para determinar os pacientes que precisarão de mais exames complementares, buscando definir o risco com mais precisão, ou de tratamento adicional para minimizar o risco. A estratificação é baseada em fatores relativos ao paciente e ao tipo decirurgia proposta. Para pacientes idosos com doença cardíaca conhecida, pode ser necessário mais rigor na solicitação dos exames complementares. Para a maioria dos pacientes, uma avaliação da tolerância ao esforço e da capacidade funcional é um método preciso para prever se as reservas cardíaca e pulmonar estão adequadas (ver adiante).

Apesar de o enfoque principal da avaliação pré-operatória ser a condição cardíaca, em pacientes idosos, as complicações pulmonares são pelo menos tão comuns, senão mais do que as cardíacas. Os fatores de risco para complicações pulmonares são muito menos investigados do que as complicações cardíacas, apesar de muitos deles serem aplicáveis a ambas. Baixa capacidade de exercício e saúde geral deficiente predizem complicações pulmonares e cardíacas. Em uma revisão sistemática da literatura para fatores de risco para complicações pulmonares após cirurgia não cardíaca (não limitados a idosos), foram identificados fatores dos pacientes e dos procedimentos (Tabela 14-3).[21] Idade acima dos 80 anos está associada à maior proporção de chance no desenvolvimento de uma complicação pulmonar, mesmo após a realização de ajustes para esta comorbidade. Indicadores de função prejudicada, nutrição e cognição, entre outros, também foram importantes. Outros fatores de risco determinados estão associados ao sítio da cirurgia proposta, como na cirurgia torácica e abdominal, por exemplo. O tempo de duração e outros fatores relacionados com o procedimento, como no caso de cirurgia de emergência, também se mostraram importantes na determinação do risco do desenvolvimento de complicações.

Tabela 14-3

Potenciais Fatores de Risco para Complicações Pulmonares Pós-operatórias

FATORES RELACIONADOS COM O PACIENTE	PROBABILIDADES	FATORES RELACIONADOS COM O PROCEDIMENTO	PROBABILIDADES
Idade (anos)		Reparo de aneurisma aórtico	6,90
70-79	3,90	Cirurgia torácica	4,24
≥ 80	5,63	Cirurgia abdominal	3,01
ASA classe ≥ II	3,12-4,87	Cirurgia abdominal superior	2,91
RXT anormal	4,81	Neurocirurgia	2,53
CHF	2,93	Cirurgia prolongada	2,26
Funcionalmente dependente	1,62-2,51	Cirurgia de cabeça e pescoço	2,21
DPOC	2,36	Cirurgia de emergência	2,21
Perda de peso	1,62	Cirurgia vascular	2,0
Comorbidade clínica	1,48	Anestesia geral	1,83
Uso de cigarros	1,40	Transfusão perioperatória	1,47
Sensorial prejudicado	1,39		
Uso de álcool	1,21		

Adaptado de Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:581-595, 2006.

Comorbidades adicionais, como acidente vascular cerebral, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e dentição pobre também colocam pacientes idosos em maior risco sofrer broncoaspiração. Alterações sutis na função da deglutição e cognitiva são igualmente comuns nos idosos e também estão associadas a maior risco de pneumonia aspirativa e outros resultados negativos. A triagem inicial para o risco de aspiração pode ser feita facilmente com um simples teste da deglutição, que mostrou possuir alta sensibilidade e valor preditivo negativo. É realizado pedindo ao paciente para deglutir 90 mL de água sem parar. Asfixia, tosse úmida, qualidade de voz após a deglutição ou incapacidade de completar o teste indicam que pode ser necessário um exame mais minucioso de deglutição. Passar neste teste indica um baixo risco de aspiração; no entanto, a taxa de falso-positivo é alta. A aspiração de secreções, no entanto, deverá ser instituída no pós-operatório para todos os pacientes idosos com quaisquer fatores de risco para

aspiração.

Em uma revisão recente das estratégias para reduzir complicações pulmonares pós-operatórias, apenas as intervenções para expansão pulmonar mostraram algum grau de evidência na diminuição dessas complicações.[22] O uso seletivo de sonda nasogástrica para descompressão (em vez do uso rotineiro) nos casos em que ocorra bloqueio neuromuscular intraoperatório foi sustentado como evidência positiva. Evidências que apoiaram cessação do tabagismo, anestesia epidural e analgesia, abordagens aberta *versus* laparoscópica e suplementação nutricional foram insuficientes ou conflitivas.

Função

O resultado pós-operatório do paciente cirúrgico geriátrico é basicamente determinado pelo impacto do declínio fisiológico de suas reservas na presença de comorbidade. Pacientes com limitadas reservas funcionais pré-operatórias também contribuem para aumentar a imobilidade no pós-operatório, que, por sua vez, leva a complicações como atelectasia e pneumonia, estase venosa, embolia pulmonar e multissistêmica (ver adiante). A função pode ser avaliada de várias maneiras.

Classificação da American Society of Anesthesiologists

Por décadas, a Classificação do Estado Físico da American Society of Anesthesiology (ASA) tem sido utilizada com sucesso para estratificar o risco operatório. Essa classificação simples ordena os pacientes conforme as limitações funcionais impostas por doenças coexistentes. Quando as curvas de mortalidade *versus* classe ASA são examinadas com relação à idade, há pouca diferença entre pacientes jovens e idosos, o que indica que a mortalidade está diretamente relacionada com a presença de doenças coexistentes, em vez da idade cronológica. A classificação da ASA demonstrou predizer a mortalidade pós-operatória com precisão, mesmo em pacientes com mais de 80 anos. Um estudo multicêntrico de grande impacto realizado pelo Department of Veterans Affairs (National Surgical Quality Improvement Program [NSQIP]) analisou pacientes cirúrgicos de forma prospectiva com intenção de avaliar o risco operatório; com isso, foram criados modelos ponderados para permitir a comparação da qualidade dos cuidados cirúrgicos de diferentes instituições. Das 68 variáveis estudadas, a classificação funcional da ASA foi o mais importante fator preditivo de morbidade pós-operatória e o segundo mais preditivo de mortalidade.[23]

Atividades da Vida Diária

A capacidade de realizar as AVDs (p. ex., alimentação, continência, transferência, ir ao banheiro, vestir-se, tomar banho) e AVDs instrumentais (AIVDs; p. ex., usar o telefone, transporte, preparação de refeições, compras, tarefas domésticas, tratamento com medicamentoso, gestão das finanças) também tem sido avaliada para se correlacionar com a morbidade e mortalidade pós-operatórias.[24] Inatividade, definida como a incapacidade de deixar a casa por conta própria pelo menos duas vezes por semana, tem sido associada à maior incidência no surgimento de todas as principais complicações cirúrgicas. A mortalidade pós-operatória em pacientes com limitações intensas foi quase 10 vezes maior do que em pacientes ativos. Em outro estudo de recuperação funcional após cirurgias abdominais abertas eletivas, a melhor recuperação e o menor tempo para a recuperação das AVDs e AIVDs foram quase sempre indicativos de um quadro físico pré-operatório melhor, conforme avaliado por três testes simples de força e mobilidade.[25]

Tolerância ao Exercício

De todos os métodos de avaliação da capacidade funcional em geral, a tolerância ao esforço é o preditor mais sensível de complicações cardíacas e pulmonares no pós-operatório em idosos. Em um estudo mais antigo, porém frequentemente citado, comparando a tolerância ao exercício e outras técnicas de avaliação, Gerson et al. demonstraram que a incapacidade de elevar a frequência cardíaca a 99 batimentos/min ao se executar dois minutos de exercício de bicicleta na posição supina foi o preditor mais sensível de complicações cardíacas e pulmonares pós-operatórias e inclusive de morte.[26]

Nem todos os idosos, entretanto, precisam se submeter a um teste de esforço formal. As necessidades metabólicas para muitas atividades rotineiras já foram determinadas e quantificadas em equivalentes metabólicos (METs). Um MET é definido como 3,5 mL/kg/min e representa o consumo basal de oxigênio de um homem de 40 anos e 70 kg de peso em repouso. As necessidades estimadas de energia para

diferentes atividades estão apresentadas na Figura 14-9. A incapacidade funcional acima de 4 METs foi associada ao aumento dos eventos cardíacos perioperatórios e a maior risco em longo prazo. Se forem feitas as perguntas apropriadas sobre o nível de atividade, a capacidade funcional poderá, então, ser determinada com precisão, sem a necessidade de exames adicionais.

NECESSIDADES ESTIMADAS DE ENERGIA PARA VÁRIAS ATIVIDADES*

1 MET
4 METs

Você pode cuidar de si mesmo?
Comer, vestir-se ou usar o banheiro?
Andar dentro de casa?
Andar de um bloco ou dois no nível do solo em 2 a 3 mph ou 3,2 a 4,8 km/h?

Fazer trabalhos de casa, como tirar pó ou lavar pratos?

4 METs
10 METs

Subir um lance de escadas ou um morro?
Andar no nível do solo em 4 mph ou 6,4 km/h?
Correr uma curta distância?

Fazer trabalhos pesados em casa, como esfregar pisos ou mover móveis pesados?

Participar de atividades recreativas moderadas, como golfe, boliche, dança, duplas de tênis ou beisebol ou futebol americano?

Participar de esportes extenuantes, como natação, tênis, futebol, basquete ou esqui?

**MET*, Equivalente metabólico.

FIGURA 14-9 Necessidades estimadas de energia para várias atividades. Com o aumento da atividade, eleva-se o número de METs. Incapacidade funcional acima de 4 METs foi associada a eventos cardíacos perioperatórios aumentados e risco em longo prazo. (De Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery]: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery]. Circulation 105:1257-1267, 2002.)

Cognição

Muitas pessoas experimentam um envelhecimento saudável sem prejuízos significativos, mas vários declínios sensoriais, cognitivos e funcionais podem ocorrer com a idade, ameaçando a independência. Em casos de extrema perda sensorial ou cognitiva, como visto pós-acidentes vasculares ou demência de Alzheimer, a capacidade de realizar as AVDs pode ser comprometida. Essas mudanças na função cognitiva associadas ao envelhecimento podem ter efeitos profundos na recuperação e no resultado pós-cirúrgicos. Além disso, o funcionamento biológico pior muitas vezes está relacionado com o menor desempenho cognitivo.

A importância da condição cognitiva pré-operatória como um fator de risco para resultados pós-operatórios negativos em pacientes idosos não é muito considerada. A avaliação cognitiva raramente faz parte da história pré-operatória e do exame físico, e não há condutas amplamente consagradas para esta avaliação em pacientes cirúrgicos. No entanto, déficits cognitivos pré-operatórios podem ter consequências significativas de curto e longo prazos no período pós-operatório; déficits cognitivos pré-operatórios são o maior fator de risco para *delirium* pós-operatório, e as alterações cognitivas descobertas no pós-operatório podem persistir por até seis meses após a cirurgia.

É importante reconhecer que uma mudança no estado mental em pacientes idosos após a cirurgia é muitas vezes o primeiro sinal de uma complicação pós-operatória. Portanto, alguma forma de avaliação do estado mental deve ser parte da rotina de acompanhamento. Caso tenha sido feita uma avaliação cognitiva pré-operatória adequada, a avaliação pós-operatória deve contemplar apenas breves observações de comportamento e uma comparação com base.

Existem vários métodos de avaliação da função cognitiva basal. O Folstein Mini-Mental Status

Examination (MMSE) tem sido tradicionalmente usado em consequência da facilidade de administração e confiabilidade. Foi sugerido que o teste Mini-Cog detecta deterioração cognitiva clinicamente significativa tão bem, senão melhor que o MMSE em indivíduos mais velhos de todas as raças.[27] É mais fácil de administrar a pacientes que não falam inglês, além de ser menos influenciado por níveis baixos de educação e alfabetização. O Mini-Cog combina o aprendizado de três palavras e rememoração (0 a 3 pontos; cada palavra lembrada corretamente = 1 ponto) com um esboço simples de horas (hora errada, 0 ponto; hora certa = 2 pontos) usado como distração antes da rememoração. As possíveis pontuações totais do Mini-Cog variam de 0 a 5, com 0 a 2 sugerindo alta probabilidade de deterioração cognitiva e 3 a 5 indicando baixa probabilidade.

Estado Nutricional

Os cirurgiões reconhecem o valor de um estado nutricional ideal para minimizar a morbimortalidade perioperatória. No entanto, os pacientes idosos correm risco particular de má nutrição e, consequentemente, risco de eventos perioperatórios. É imperativo que os cirurgiões continuem avaliando o estado nutricional e tentem corrigir a má nutrição para obter resultados ideais. Embora isso possa ser difícil em qualquer paciente, a detecção e a correção da desnutrição em pacientes mais velhos são cruciais.

O impacto da má nutrição como fator de risco de mortalidade perioperatória e morbidade, como pneumonia e cicatrização deficiente da ferida, tem sido avaliado por longos anos. Diversos problemas psicossociais e comorbidades comuns aos idosos fazem com que eles apresentem risco elevado de déficit nutricional. Desnutrição é estimada em até 15% dos idosos residentes na comunidade, 35% a 65% dos pacientes idosos em hospitais de cuidados agudos e 25% a 60% dos idosos institucionalizados. Os idosos deparam-se com vários fatores que podem levar à ingestão inadequada e má absorção de nutrientes. Isso inclui a capacidade de obter alimentos (p. ex., restrições financeiras, disponibilidade de alimentos, mobilidade limitada), o desejo de comer alimentos (p. ex., situação de vida, estado mental, doença crônica), a capacidade de comer e absorver alimentos (p. ex., má dentição, distúrbios gastrointestinais crônicos como DRGE ou diarreia) e medicamentos que interferem no metabolismo do apetite ou nutriente (Quadro 14-7).

Quadro 14-7 Fatores Associados ao Aumento do Risco de Desnutrição

Perda de Peso Recente

Capacidade Limitada para Obter Alimentos

Imobilidade
Pobreza

Desinteresse na Alimentação

Depressão
Isolamento
Comprometimento cognitivo
Diminuição do apetite
Paladar diminuído

Dificuldade para Comer

Dentição pobre
Distúrbio de deglutição
DRGE

Perdas Gastrointestinais

Diarreia
Má absorção

Doenças Sistêmicas

Pulmonar crônica
Fígado
Cardiológica
Renal
Câncer

Drogas e Medicamentos

EtOH
Supressão do apetite
Bloqueio do metabolismo de nutrientes

Em um adulto idoso frágil, vários fatores contribuem para alterações na identificação de sinais que controlam o apetite e a saciedade, o que chamamos de *anorexia do envelhecimento*. Embora a anorexia do envelhecimento seja uma interação complexa de muitos eventos e sistemas inter-relacionados, o resultado é má nutrição crônica e perda de massa muscular. Desnutrição também tem sido associada ao aumento do risco de quedas e de internação hospitalar.

A avaliação do estado nutricional em idosos, entretanto, é difícil. Medições antropométricas padrão não consideram as alterações na composição e na estrutura corporal que acompanham o envelhecimento. A imunossenescência terá uma influência direta na capacidade nutricional do paciente. Além disso, ainda não foram bem estabelecidos critérios para a interpretação de marcadores bioquímicos nesse grupo etário. Existem marcadores complexos para avaliar a desnutrição, mas não são necessários na rotina cirúrgica. A avaliação subjetiva pelo histórico e exame físico, em que os fatores de risco e evidência de desnutrição são avaliados, demonstrou ser tão eficaz quanto medidas objetivas do estado nutricional. Várias ferramentas de triagem podem ser usadas, incluindo Avaliação Subjetiva Global (ASG), Mini Nutricional Assessment (MNA) e Malnutrition Screening Tool (MST). A ASG é uma ferramenta relativamente simples e reprodutível para avaliar o estado nutricional e exame físico. A pontuação da ASG é mais fortemente influenciada por perda de tecido subcutâneo, atrofia muscular e perda de peso. Ela foi validada em pacientes criticamente doentes e idosos e tem sido relacionada com o desenvolvimento de complicações pós-operatórias.[28] O MNA, no qual 18 fatores são medidos, incluindo índice de massa corpórea (IMC), histórico de peso, cognição, mobilidade, histórico dietético e autoavaliação, também é um método confiável para avaliar o estado nutricional. Estado nutricional, conforme determinado pela ASG e MNA, demonstrou predizer resultados em pacientes ambulatoriais e hospitalizados geriátricos. O MST também é uma ferramenta de triagem simples e foi validado em pacientes idosos em regime hospitalar e em ambientes residenciais.[29] A manutenção do estado nutricional adequado em idosos institucionalizados se dá onde existe um coordenador de programa nutricional.

A albumina sérica já foi reconhecida como um importante preditor de resultados, tanto da mortalidade quanto da morbidade perioperatória, nos pacientes cirúrgicos. Evidências recentes demonstraram que níveis baixos de albumina sérica em pacientes mais velhos se correlacionam com maior tempo de internação, maiores taxas de readmissão e aumento da mortalidade de todas as causas. No estudo NSQIP no Veterans Affairs (ver anteriormente),[23] o baixo nível de albumina sérica foi o mais importante fator preditivo de mortalidade. Isso sugere que um nível baixo de albumina sérica é um marcador sensível de resultados, independentemente se ele está diretamente associado ao estado nutricional deficiente ou à doença crônica não identificada; efeitos sobre o resultado podem se correlacionar de forma melhor com a inflamação, pelo menos em pacientes em diálise. Mais recentemente, o nível sérico de albumina também mostrou relação com infecções e mortalidade intra hospitalar.

Embora não exista nenhuma evidência definitiva de grandes ensaios clínicos randomizados sobre reabilitação nutricional pré-operatória, a melhora da desnutrição com aporte de proteína ou suplementação de reforço imunológico pode levar a progresso do resultado em alguns grupos de pacientes idosos.

Fragilidade

Apesar de parecer fácil reconhecer um indivíduo frágil, definir os componentes fisiológicos que descrevem o fenótipo frágil tem sido mais difícil. Fragilidade é principalmente uma síndrome geriátrica na qual a quedas nas reservas em vários orgãos e sistemas deixam o indivíduo com uma diminuição da capacidade de responder ao estresse orgânico. O indivíduo frágil normalmente apresenta perda de massa

muscular (sarcopenia), desnutrição crônica, fraqueza e menor tolerância ao exercício. Para fins de estudo, o fenótipo frágil atualmente é definido por cinco características: perda de peso não intencional, perda de força muscular, distúrbio do equilíbrio, exaustão autorreferida, fadiga e gasto energético baixo.[30]

A presença de fragilidade está associada a muitos resultados de saúde precária, como quedas, incapacidade, hospitalização e morte. Evidências recentes também sugeriram que a fragilidade em pacientes cirúrgicos independentemente prediz maiores taxas de complicação pós-operatória, aumento no tempo de hospitalização e maior dependência. O grau de fragilidade também prediz a magnitude do aumento de risco com aqueles classificados como frágeis (quatro ou cinco características), tendo resultados piores do que aqueles classificados como medianamente frágeis (duas ou três características).[31]

Complicações pós-operatórias específicas

Embora pacientes de todas as faixas etárias estejam sujeitos a apresentar complicações decorrentes de procedimentos cirúrgicos, são os pacientes idosos e portadores de comorbidades que possuem maior prevalência. Isso provavelmente reflete um declínio geral na sua reserva fisiológica.

Delirium

O *delirium* é um distúrbio de consciência e cognição que se apresenta durante um curto intervalo de tempo, podendo apresentar um curso flutuante, sendo a complicação pós-operatória mais comum e mais devastadora observada em pacientes mais velhos. *Delirium* pós-operatório associa-se a taxas mais altas de morbidade (30 dias) e mortalidade (seis meses), mais tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), mais tempo de internação hospitalar, maiores taxas de institucionalização após a alta hospitalar e maiores custos hospitalares.[32] A incidência do *delirium* pós-operatório em pacientes mais velhos varia com o tipo de procedimento: menos de 5% após cirurgia de catarata, 35% após cirurgia vascular e 40% a 60% após reparação de fratura de quadril. A incidência em pacientes idosos que necessitam de tratamento na UTI é maior que 50%.

Delirum pós-operatório é geralmente o resultado de uma interação entre condições preexistentes (fatores de risco) e eventos no pós-operatório ou complicações (fatores precipitantes). O início do *delirium* pode ser a primeira indicação de uma complicação pós-operatória séria. Identificar fatores de risco pré-operatório e minimizar os fatores precipitantes no intra e pós-operatório consistem atualmente na melhor estratégia para evitar o *delirium* (Tabela 14-4**).**

Tabela 14-4

Fatores de Risco e Fatores Precipitantes para *Delirium*

FATORES DE RISCO	FATORES PRECIPITANTES
Idade avançada	Infecção
Comprometimento cognitivo	Medicamentos
Comprometimento funcional	Hipoxemia
Má nutrição	Anormalidades eletrolíticas
Comorbidades	Sob dor tratada
Abuso de álcool	Eventos neurológicos
Medicamentos psicotrópicos	Desidratação
Comprometimento sensorial	Privação sensorial
Tipo de cirurgia	Distúrbios do sono
Doença grave	O uso de cateteres urinários Ambiente desconhecido O uso de restrições físicas

Adaptado de Lagoo-Deenadayalan SA, Newell MA, Pofahl WE: Common perioperative complications in older patients. In Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR (eds): Principles and practice of geriatric surgery, ed 2, New York, 2011, Springer, pp 361-376.

Fatores de Risco

O mais importante fator de risco para o desenvolvimento de *delirium* pós-operatório em pacientes mais velhos é a presença prévia de um déficit cognitivo; dessa maneira, torna-se essencial a realização de alguma forma de avaliação cognitiva no pré-operatório. Outros fatores de risco incluem estado funcional pobre, subnutrição ou desnutrição grave, doença coexistente, déficits sensoriais, depressão, consumo de álcool, uso de drogas psicotrópicas pré-operatória, gravidade da doença e magnitude do estresse cirúrgico. Em um grande estudo prospectivo de pacientes com mais de 50 anos submetidos à cirurgia não cardíaca, eletiva, Marcantonio *et al.*[33] têm determinado a importância relativa de alguns destes fatores na predição de *delirium* e desenvolveram uma regra preditiva quantitativa para identificar pacientes em risco.

Fatores Precipitantes

Fatores que precipitam o *delirium* pós-operatório abrangem complicações comuns (p. ex., hipóxia, sepse, distúrbios metabólicos), dor não tratada ou subtratada, medicamentos (p. ex., certos antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos, betabloqueadores, benzodiazepínicos), questões situacionais (p. ex., ambiente desconhecido, imobilidade, perda de instrumentos sensoriais como óculos e aparelhos auditivos), uso de cateteres urinários e outros dispositivos de longa permanência ou restrições e ruptura normal do ciclo sono-vigília (p. ex., medicamentos e tratamentos administrados durante horas de sono habitual). Nenhuma associação foi verificada entre a via anestésica (epidural *versus* geral) ou a ocorrência de complicações hemodinâmicas durante o ato operatório. No entanto, a perda sanguínea intraoperatória, a necessidade de transfusão sanguínea e o nível de hematócrito pós-operatório menor que 30% estão associados a um risco significativamente aumentado de *delirium* pós-operatório.

Embora o *delirium* seja comum em pacientes idosos após a cirurgia, o diagnóstico frequentemente não é apreciado. Agitação e confusão são geralmente reconhecidas, mas também podem estar presentes níveis deprimidos de consciência. O Confusion Assessment Model (CAM), desenvolvido por Wei *et al.*,[34] é uma ferramenta simples e bem validada para diagnosticar a ocorrência do *delirium*. Um CAM positivo requer o seguinte: (1) início agudo com exacerbação e regressão do curso e (2) desatenção, com (3) distúrbios de pensamento ou (4) nível alterado de consciência.

O melhor tratamento para o *delirium* é a prevenção. Estratégias que enfocam a manutenção da orientação (p. ex., família ao lado do leito, dispositivos sensoriais disponíveis), incentivando a mobilidade, mantendo ciclos de sono-vigília normais (nenhuma medicação durante as horas de sono) e evitando a desidratação e medicamentos inapropriados, demonstraram diminuir o número e a duração dos episódios de *delirium* em pacientes hospitalizados.[35] Ensaios de prevenção farmacológica ainda não mostraram resultados consistentemente positivos.

Uma vez que o *delirium* é diagnosticado, uma busca completa de fatores precipitantes, como infecções, hipóxia, distúrbios metabólicos, medicamentos inadequados e dor subtratada, deve ser conduzida. Cateteres e dispositivos invasivos devem ser removidos assim que possível, bem como evitadas as restrições. Uma revisão detalhada do histórico também deve ser realizada, e a família deve ser questionada sobre possíveis fatores predisponentes, como consumo de álcool não reconhecido.

Broncoaspiração

A broncoaspiração é uma causa comum de morbidade e mortalidade em pacientes idosos no período pós-operatório. A incidência de pneumonia por aspiração pós-operatória aumenta quase exponencialmente com a idade, com pacientes com mais de 80 anos tendo um risco 9 a 10 vezes maior que os de 18 aos 29 anos (Fig. 14-10).[36]

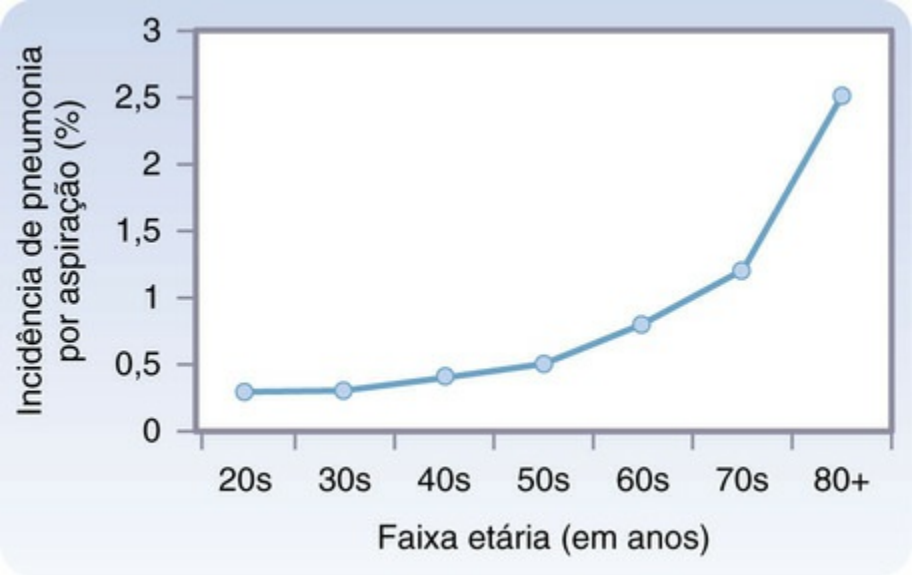


FIGURA 14-10 Há quase um aumento exponencial na pneumonia por aspiração pós-operatória com o envelhecimento. (De Kozlow JH, Berenholtz SM, Garrett E, et al: Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000. Crit Care Med 31:1930-1937, 2003.)

Deglutição é uma interação complexa e coordenada de muitos eventos neuromusculares. Até um terço das pessoas idosas independentes relata alguma dificuldade na deglutição. Com a idade, há um declínio em vários dos elementos da deglutição normal que predispõem à aspiração. Estes incluem perda de dentes, diminuição da força dos músculos da mastigação, retardando o tempo da deglutição, menor sensibilidade laringofaríngea e força de tosse diminuída. Má higiene oral e ausência de uma dentição completa são fatores associados ao crescimento excessivo de organismos patológicos, que predispõem à pneumonia após a broncoaspiração.

Em geral, outros fatores de risco para a broncoaspiração em pacientes mais idosos podem ser categorizados como: doenças relacionadas (p. ex., acidente vascular cerebral, demência, distúrbios neuromusculares, como doença de Parkinson, DRGE), uso de medicação (p. ex., drogas que causam secura na boca ou alteração do estado mental) e fatores iatrogênicos. O último destes é particularmente relevante nos pacientes cirúrgicos. A presença de dispositivos que passam pela orofaringe (p. ex., sonda nasogástrica [SNG], tubos orotraqueais [TOT], termômetros esofágicos, sondas transesofágicas de ecocardiografia) provoca a interrupção do mecanismo da deglutição, aumentando ainda mais o risco. A necessidade de entubação prolongada é associada à disfunção da deglutição e broncoaspiração, assim como o uso de tubos de alimentação enterais. A utilização rotineira de tubos nasogástricos (SNG) em pacientes submetidos à ressecção do cólon tem sido correlacionada com um risco aumentado de pneumonia por broncoaspiração, assim como o uso de sondas transesofágicas de ecocardiografia em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A ocorrência de íleo pós-operatório também predispõe à broncoaspiração.

O risco de broncoaspiração deve ser avaliado no pré-operatório em todos os pacientes idosos com fatores de risco e com qualquer relatório de uma anormalidade da deglutição (ver anteriormente Avaliação pré-operatória). Precauções contra a broncoaspiração devem ser solicitadas para qualquer paciente que pareça estar em risco. Estas incluem posicionamento ortostático de 30 a 45 graus, cuidadosa avaliação gastrointestinal funcional antes de iniciar a alimentação e, frequentemente, monitoração cuidadosa da presença de resíduos gástricos em pacientes com alimentação por sondas e posição ortostática durante as refeições e durante 30 a 45 minutos após as refeições naqueles que recebem dieta oral.

Descondicionamento

Em pacientes idosos, o período prolongado de imobilidade que segue a hospitalização para um grande procedimento cirúrgico frequentemente resulta em declínio funcional e descondicionamento global. Declínio funcional foi observado após apenas dois dias de imobilidade. Descondicionamento é uma

entidade clínica distinta, caracterizada por alterações específicas em função de muitos sistemas orgânicos (Tabela 14-5).[37] Descondicionamento em indivíduos têm limitações funcionais em andamento, apesar da melhora da doença aguda original. O período de recuperação funcional pode ser até três vezes maior do que o período de imobilidade. Repouso prolongado no leito também leva a outras complicações pós-operatórias, como úlceras de pressão e quedas.

Tabela 14-5

Efeitos nos Sistemas de Órgãos em Razão do Repouso no Leito

SISTEMA	EFEITO
Cardiovascular	↓ Volume sistólico, ↓ débito cardíaco, hipotensão ortostática
Respiratório	↓ Excursão respiratória, ↓ captação de oxigênio, ↑ potencial de atelectasia
Músculos	↓ Força muscular, ↓ fluxo sanguíneo muscular
Osso	↑ Perda óssea, ↓ densidade óssea
Gastrointestinal	Desnutrição, anorexia, constipação
Geniturinário	Incontinência
Pele	Redução da resistência, potencial para ruptura cutânea
Psicológico	Isolamento social, ansiedade, depressão, desorientação

De Kleinpell RM, Fletcher K, Jennings BM: Reducing functional decline in hospitalized elderly. In Hughes RG (ed): Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses, AHRQ Publ No. 08-0043, Rockville, MD, 2008, Agency for Healthcare Research and Quality, pp 251-265.

Um importante fator de risco para o descondicionamento durante a hospitalização é uma limitação funcional preexistente. Por exemplo, pacientes que necessitam de deambulação com assistência de dispositivos como bengalas ou andadores antes da hospitalização são mais propensos a sofrer ainda mais um declínio funcional significativo. Outras limitações funcionais menos óbvias, como a incapacidade de realizar atividades como subir um lance de escada carregando uma bolsa de compras (4 METs), também estão associadas a maiores taxas de complicações pós-operatórias e maiores chances de declínio funcional. Outros fatores de risco incluem duas ou mais comorbidades, cinco ou mais medicamentos e um quarto de emergência ou hospitalização no ano anterior.[37] Pacientes que desenvolvem *delirium* enquanto no hospital também estão em maior risco de apresentar declínio funcional grave, o que exige sua colocação em processo de reabilitação ou em instalações de cuidados prolongados.

A avaliação da capacidade funcional é uma parte essencial da avaliação pré-operatória (ver anteriormente). Em pacientes identificados com risco para o declínio funcional, deve ser estabelecido antes da cirurgia um plano para iniciar métodos dirigidos para promover a mobilidade, incluindo a consulta fisioterápica. A orientação de "sair da cama" pode ser a mais importante de todas as instruções pós-operatórias de rotina para pacientes idosos.

Modelos estruturados para pacientes hospitalizados geriátricos foram desenvolvidos para pacientes internados em razão das causas de etiologia clínica. A adaptação destes modelos a pacientes cirúrgicos poderia promover melhorias no estado funcional e cognitivo. Condicionamento pré-operatório para melhorar a função, denominado *pré-habilitação*, tem mérito teórico, embora ainda faltem evidências para apoiar a sua utilidade.

Cirurgias dos principais orgãos e sistemas

Cirurgia Endócrina

Tireoide

O hipotireoidismo ocorre em 10% das mulheres e 2% dos homens com mais de 60 anos; o hipertireoidismo manifesta-se em 0,5% a 6% das pessoas com mais de 55 anos. O hipotireoidismo é causado por doença autoimune, radioablação prévia ou cirurgia e drogas que interferem na síntese do hormônio tireoidiano, como amiodarona. O hipertireoidismo geralmente é provocado por bócio multinodular tóxico, com doença de Graves sendo menos comum do que em pessoas mais jovens. O tratamento clínico do hipotireoidismo em adultos mais velhos é semelhante ao dos pacientes mais jovens.

O tratamento cirúrgico do hipertireoidismo pode ser necessário para bócios grandes que comprimem a traqueia. É importante lembrar que, como acontece com outros distúrbios de muitos outros sistemas orgânicos, os sintomas do hipotireoidismo e do hipertireoidismo nesse grupo etário são facilmente negligenciados ou atribuídos a outras causas. A falha em reconhecer sua presença pode resultar em problemas perioperatórios sérios.

A incidência de nódulos tireoidianos aumenta ao longo da vida, podendo ser detectada por meio de exame físico, ultrassonografia ou necropsia, embora o exame físico seja menos sensível em consequência de fibrose dos tecidos moles do pescoço e da glândula. A incidência de nódulos em séries de necropsia é de 50%. Os nódulos tireoidianos são quatro vezes mais comuns em mulheres, mas o risco de câncer em um nódulo é mais alto em homens. A maioria dos nódulos é isolada ao ser detectada. Os nódulos tireoidianos modificam-se lentamente em curto prazo. Estudos prospectivos mostraram, entretanto, que até um quarto dos nódulos coloidais pode se reduzir ao longo de dois ou três anos, chegando mesmo a desaparecer.

O câncer de tireoide bem diferenciado divide-se nos subtipos papilar e folicular. Câncer de tireoide papilar esporádico tem uma distribuição quase campaniforme de idade no momento do diagnóstico, com tendência decrescente em pacientes com mais de 60 anos. Idade é um fator prognóstico negativo para a sobrevivência; pacientes com mais de 60 anos apresentam risco aumentado de recorrência local e pacientes com menos de 20 anos e mais de 60 anos têm um risco maior para o desenvolvimento de metástases a distância. Resultados semelhantes também foram observados no câncer folicular. O envelhecimento do paciente está correlacionado com um risco 2,2 vezes maior de morte em 20 anos. Diretrizes para o tratamento de cânceres bem diferenciados e nódulos da tireoide podem ser encontradas no relatório de 2006 do American Thyroid Associations Guidelines Task Force.[38]

Quando está indicada a tireoidectomia, ela geralmente pode ser realizada com segurança, mesmo em pacientes acima de 80 anos. No entanto, a idade avançada confere maior risco de complicações, permanência mais longa no hospital, alta mais provável para um local diferente da casa e maior taxa de mortalidade perioperatória. Resultados cirúrgicos em pacientes idosos com múltiplas comorbidades têm demonstrado ser melhores quando o volume cirúrgico do cirurgião é superior a 30 tireoidectomias/ano.

Doença das Paratireoides

A incidência de hiperparatireoidismo assintomático aumenta com a idade, e ele acomete aproximadamente 2% das pessoas idosas, com preponderância feminina de 3:1 (1 em 1.000 mulheres pós-menopausa). A doença caracteriza-se por cálcio sérico elevado, em geral com 1 mg do normal, na presença de hormônio da paratireoide (PTH) elevado para níveis 1,5 a 2 vezes o normal. A maioria dos casos em adultos mais velhos é de adenomas solitários.

Até a década de 1970, a doença frequentemente era sintomática, com nefrolitíase (cálculos), doença esquelética patente (ossos) e queixas neuropsiquiátricas (gemidos físicos). Com o advento do exame de cálcio rotineiro como parte da análise química automatizada, esse padrão mudou e agora 80% dos casos são assintomáticos. No entanto, uma história cuidadosa em geral revelará a presença de sintomas psicológicos e emocionais menos óbvios. Outros sintomas sutis em idosos incluem perda de memória, alterações da personalidade, incapacidade de concentração, fadiga ao exercício e dor nas costas. Vários estudos têm mostrado que apenas 5% a 8% dos pacientes são verdadeiramente assintomáticos.

Em resposta à controvérsia quanto ao tratamento do hiperparatireoidismo assintomático, a conferência de consenso do National Institutes of Health (NIH), realizada em 1990, ofereceu os parâmetros para a assistência. Os participantes concordaram que pacientes realmente assintomáticos com níveis de cálcio sérico discretamente elevados, sem história pregressa de hipercalcemia com risco de vida e estado renal, ósseo e mental normais podem ser observados com segurança sem necessidade de serem operados. Pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30%, excreção de cálcio urinário de 24 horas maior que 400 mg e massa óssea reduzida mais de dois desvios-padrão (DP) de controles da mesma idade e raça são direcionados para o tratamento cirúrgico.

Outras indicações cirúrgicas são hiperparatireoidismo primário em pacientes com menos de 50 anos e hiperparatireoidismo em pacientes de difícil seguimento ou que apresentem doenças concomitantes que compliquem a condução do caso. Em um trabalho mais recente do NIH em 2002, um painel reconsiderou a terapia para o hiperparatireoidismo primário assintomático. O limiar para a indicação de paratireoidectomia foi reduzido para incluir pacientes com nível de cálcio sérico maior que 1 mg/dL acima dos limites superiores do normal. Esta definição ainda não esclarece se a fraqueza e depressão indicam doença sintomática, embora cerca de 40% dos pacientes com hiperparatireoidismo tenham uma ou ambas as queixas. Como o risco de morbidade e mortalidade associadas à cirurgia é baixo, mesmo em pacientes

idosos, a paratireoidectomia ainda é o tratamento preferido, a menos que outras condições e comorbidades impeçam a cirurgia.

A cirurgia da paratireoide minimamente invasiva ganhou aceitação com a adoção da cirurgia direcionada por sestamibe, análise intraoperatória do paratormônio e videoscopia. As taxas de cura em pacientes com mais de 70 anos aumentaram de 84% na era pré-minimamente invasiva (antes de 2001) para 98% após a introdução de uma cirurgia radioguiada minimamente invasiva sob anestesia geral.[39]

Câncer de Mama

Epidemiologia

O aumento da idade é um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Em todo o mundo, quase um terço dos casos de câncer de mama ocorre em pacientes com mais de 65 anos. Nos Estados Unidos, mais de 50% dos novos casos de câncer de mama e aproximadamente dois terços das mortes por câncer de mama ocorrem em pacientes com mais de 65 anos. A incidência de câncer de mama aumenta com a idade, tendo seu pico de incidência aos 75 anos e diminuindo um pouco depois. Espera-se que a expectativa de vida continue a melhorar nos países ocidentais, a proporção e o número absoluto de mulheres com câncer de mama se elevem drasticamente.[40]

Triagem e Apresentação

A apresentação do câncer de mama é semelhante em populações mais jovens e mais velhas. Massa indolor representa o sintoma mais comum de câncer de mama. Nas pacientes idosas, a detecção de uma nova massa de mama provavelmente representa um processo maligno. Dor na mama, espessamento da pele, tumefação da mama ou secreção mamilar ou retração devem ser pesquisados atentamente com biópsia em mulheres idosas. As mamas tornam-se menos densas com o envelhecimento, facilitando o exame clínico em mulheres mais velhas. Essa diferença também se traduz em um valor preditivo positivo aumentado na mamografia anormal em mulheres com mais de 65 anos. A American Cancer Society recomenda autoexame mensal da mama, exame clínico anual da mama e mamografia anual a partir de 40 anos, sem limite superior de idade enquanto a mulher mantiver boa saúde. Se a expectativa de vida de uma mulher é estimada em menos de três a cinco anos, tem limitações funcionais graves ou múltiplas comorbidades suscetíveis de prejudicar a sobrevivência, a descontinuação do rastreamento será apropriada. O American Geriatrics Society Position Statement recomenda mamografia anual ou pelo menos bienal para a idade de 75 anos. Além da idade de 75 anos, a mamografia deve ser bienal ou pelo menos a cada três anos se a expectativa de vida for maior que quatro anos.[41]

Patologia e Panorama do Tratamento

Em geral, o câncer de mama em pacientes idosas tende a associar-se a fatores prognósticos patológicos mais favoráveis. Conforme aumenta a idade das pacientes, tumores de mama estão relacionados com a biologia tumoral mais favorável, o que é indicado por sensibilidade aumentada de hormônio, receptor do fator de crescimento epidérmico atenuado superexpressão 2 (erb-b2) e menores graus e índices proliferativos. Entretanto, pacientes idosas são mais propensas a apresentar tumores maiores e mais avançados, e relatos recentes têm sugerido que o envolvimento dos linfonodos aumenta com a idade. Apesar dessas diferenças, estádio por estádio, a sobrevida para mulheres mais velhas com câncer de mama é semelhante àquela observada em mulheres jovens. Mulheres mais velhas são menos propensas a receber a cirurgia definitiva, operação conservadora da mama, radioterapia pós-lumpectomia, terapia hormonal adjuvante e quimioterapia adjuvante.

Os ensaios sobre câncer de mama nos Estados Unidos revelam um arrolamento desproporcionalmente baixo de mulheres idosas. As mulheres com 65 anos e mais velhas têm menos probabilidade que as mais jovens de participar de ensaios sobre câncer de mama. Portanto, a maioria das recomendações para o tratamento de mulheres idosas com câncer de mama é derivada de estudos realizados em mulheres com menos de 70 anos. Ao contrário do tratamento de mulheres mais jovens com câncer de mama, um conceito central na tomada de decisão em pacientes idosas com câncer de mama é a expectativa de vida. Predições acuradas e conhecimento sobre a expectativa de vida são importantes nas decisões relativas ao rastreamento de populações idosas com mamografia, tratamento da lesão primária e uso de terapia sistêmica adjuvante. As opções de tratamento atualmente disponíveis em geral implicam riscos em curto prazo e toxicidades nas mulheres idosas que não são mitigados pelos ganhos de sobrevida em longo prazo.

Cirurgia

Recomenda-se a ressecção cirúrgica do tumor primário a todas as pacientes idosas, a menos que não sejam fortes candidatas à cirurgia, e as terapias para conservação da mama são indicadas quando possível. Apesar da evidência de que a idade não é uma contraindicação à cirurgia conservadora da mama, as mulheres mais velhas têm, historicamente, apresentado taxas mais baixas de cirurgia conservadora para o câncer de mama quando comparadas com as mais jovens. Estudos recentes indicaram que a proporção de mulheres idosas submetidas à terapia conservadora da mama está aumentando. Omitir a cirurgia expõe as pacientes a um maior risco de recidiva local e, portanto, é considerada uma opção abaixo do ideal, imprópria mesmo para mulheres mais velhas. Tamoxifeno isoladamente havia sido previamente recomendado para o tratamento de pacientes inaptos para cirurgia e com expectativa de vida curta, pois ele antagoniza o receptor de estrógeno; contrapondo-se às mulheres na pré-menopausa, nas quais os ovários são responsáveis pela produção de estrogênio, a glândula adrenal produz estrogênio em mulheres na pós-menopausa. Recentes evidências[42] indicaram que a resposta aos inibidores de aromatase, que bloqueiam a síntese de estrogênio, é maior do que o tamoxifeno como neoadjuvante. Portanto, esses agentes podem ter indicação primária e ser mais eficazes no tratamento de pacientes mais velhas. Inibidores de aromatase estão associados a complicações tromboembólicas em menor quantidade do que o tamoxifeno; no entanto, o uso de inibidores de aromatase em pacientes com osteoporose grave é advertido.

O papel da pesquisa do linfonodo sentinela axilar no tratamento de mulheres com câncer de mama tem evoluído nos últimos 10 a 15 anos. Ela deve ser usada quando há suspeita clínica de envolvimento de linfonodos axilares ou quando se trata de um tumor de alto risco. A biópsia dos linfonodos sentinelas é uma alternativa segura em pacientes com tumores de linfonodos clinicamente negativos. Deve ser oferecida uma biópsia do linfonodo sentinela a pacientes mais velhas com o tamanho do tumor menor que 2 a 3 cm e nenhuma evidência clínica de envolvimento axilar.[40]

Radioterapia

Para mulheres com 70 anos ou mais que têm câncer de mama inicial positivo para o receptor de estrogênio, a adição de radioterapia adjuvante ao tamoxifeno não reduz, de maneira significativa, a taxa de mastectomia para recidiva local, aumenta a taxa de sobrevida ou eleva a taxa das metastases a distância. Portanto, o tamoxifeno isoladamente é uma escolha razoável de tratamento adjuvante nessas mulheres. Para as mulheres mais velhas com tumores pequenos com negatividade para os linfonodos, a decisão de incluir irradiação da mama após lumpectomia é tomada na base de caso a caso após discussão cuidadosa do risco de recidiva locorregional e dos efeitos colaterais da radioterapia. Por outro lado, a irradiação parcial da mama com braquiterapia intersticial multicateter, braquiterapia com cateter-balão, radioterapia com feixe externo de conformação tridimensional e radioterapia intraoperatória pode ser uma opção em pacientes idosas selecionadas. Para idosas tratadas com mastectomia, deve ser oferecida irradiação da parede torácica sempre que apresentarem tumores maiores que 5 cm ou mais e presença de quatro linfonodos axilares envolvidos.[40]

Quimioterapia

O tamoxifeno e os inibidores da aromatase, como anastrozol, melhoram a sobrevida geral, reduzem a recidiva local e diminuem o risco de câncer da mama contralateral em mulheres idosas com tumores sensíveis a hormônio. Tamoxifeno e anastrozol têm efeitos colaterais que podem reduzir sua tolerância. O tamoxifeno associa-se a trombose venosa profunda, êmbolos pulmonares, eventos cerebrovasculares, carcinoma endometrial, secreção e sangramento vaginal e calores. Existem consideravelmente mais queixas musculoesqueléticas, inclusive artralgias e fraturas, com o anastrozol. O valor agregado da quimioterapia em idosas que recebem terapia endócrina é bastante influenciado pela presença de comorbidade e pela expectativa de vida. Foram desenvolvidos modelos para avaliar os benefícios da quimioterapia em idosas, que demonstram um alto risco de recorrência para obter um benefício de sobrevida pequena com quimioterapia adjuvante. Por exemplo, para reduzir o risco de mortalidade em 10 anos em cerca de 1% com quimioterapia, o risco de recidiva em 10 anos precisa ser de pelo menos 25% para a mulher de 75 anos. Esses dados sugerem que a quimioterapia para a idosa com câncer de mama positivo para receptor hormonal é oferecida apenas a pacientes com positividade para nódulo que gozem de saúde razoável e estejam sob alto risco de recidiva e tenham expectativa de vida superior a cinco anos. Mais pacientes com linfonodos negativos são suscetíveis de se beneficiar da quimioterapia, a menos que tenham tumores grandes positivos para receptor com características patológicas adversas ou tumores

negatividade maiores que 2 cm. Uma ferramenta baseada na internet que incorpora a idade, o estado de saúde e as características do tumor pode ajudar a determinar o potencial benefício da quimioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama (http://www.adjuvantonline.com).[40,41]

Cirurgia Gastrointestinal

Esôfago

O esôfago passa por alterações características com o envelhecimento. A disfunção dos aspectos proximais da deglutição é observada durante o envelhecimento normal. Relaxamento e pressão em repouso do esfíncter esofágico superior são diminuídos na população idosa normal em comparação com uma população mais jovem de controle. A duração da deglutição orofaríngea e o limiar sensorial para iniciar a deglutição aumentam com o avanço da idade. Esses fatores aumentam o risco de estase faríngea e o potencial de broncoaspiração. Dismotilidade cricofaríngea (esfíncter esofágico superior) com o envelhecimento pode resultar no aparecimento de divertículos de Zenker (Cap. 43). Parece que em indivíduos saudáveis normais a função fisiológica do esôfago é preservada com o envelhecimento, exceto para aqueles com mais de 80 anos. Nos idosos, a amplitude das contrações esofágicas é diminuída. Sugeriu-se que existe uma associação com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com disfunção peristáltica que ocorre com o envelhecimento. Apesar de a pressão de repouso do esfíncter esofagiano inferior ser normal e relaxar adequadamente após a deglutição, o esfíncter não consegue contrair-se de volta ao estado inicial, resultando em um tônus reduzido por mais tempo. Há também maior incidência de hérnia hiatal com o envelhecimento, provavelmente causada por frouxidão na junção gastroesofágica por deslizamento. Essas condições, além de esvaziamento gástrico retardado em pacientes idosos, predispõem à DRGE. Também é importante lembrar que muitos medicamentos prescritos para pacientes idosos aumentam o relaxamento do esfíncter esofágico inferior.[43]

As complicações da DRGE, incluindo esofagite erosiva, esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico, são observadas com maior frequência em pacientes idosos. No entanto, estudos recentes demonstraram que os sintomas podem ser atenuados em adultos mais velhos. Especificamente, os pacientes mais velhos com esofagite grave são menos propensos a ter azia grave. Em vez disso, eles apresentam sintomas inespecíficos, como disfagia, anorexia, anemia, perda de peso e vômito.[32] Esta ausência de sintomas clássicos pode ser o resultado de uma sensibilidade esofágica diminuída à dor relacionada com a idade. Portanto, o diagnóstico mais agressivo e/ou tratamento da DRGE pode ser justificado para pacientes idosos, independentemente de seus sintomas. O recente sucesso da fundoplicatura de Nissen por via laparoscópica para correção de refluxo gastroesofágico em pacientes idosos proporciona uma alternativa viável aos medicamentos de uso contínuo, que também podem ser menos efetivos nos pacientes idosos. Uma taxa de 90% dos pacientes idosos relata alívio dos sintomas, particularmente vômito e aspiração, após o procedimento de Nissen.

As hérnias paraesofágicas também aumentam com o avanço da idade e podem atingir um tamanho grande sem sintomas (Fig. 14-11) Antigamente, o medo de volvo gástrico com subsequente estrangulamento obrigava o reparo imediato das hérnias paraesofágicas, mesmo na ausência de sintomas. Espera vigilante é recomendada, em vez da indicação imediata da correção cirúrgica para as hérnias assintomáticas, com uma probabilidade anual de 1,1% de necessidade da realização de cirurgia de emergência.

FIGURA 14-11 *Scout* para tomografia computadorizada mostrando uma hérnia paraesofágica gigante com todo o estômago no tórax, rodado em direção organoaxial.

Disfagia é um sintoma frequente na população mais velha que pode causar problemas significativos no período perioperatório. Disfagia em adultos mais velhos pode ser dividida em duas categorias – anormalidades que afetam os mecanismos neuromusculares que controlam o movimento da língua, a faringe e o esfíncter esofágico superior (disfagia orofaríngea) e distúrbios que acometem o esôfago próprio (disfagia esofágica). Causas de disfagia orofaríngea incluem acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, miastenia grave, diabetes, carcinomas, diverticulo de Zenker e osteófitos. Causas de disfasia esofágica podem ser divididas em problemas de motilidade, como acalasia, espasmo esofágico difuso e esclerodermia e problemas estruturais, como compressão vascular, estenose benigna, membranas e carcinoma.

Ressecção esofágica permanece o tratamento curativo estabelecido apenas para o câncer de esôfago e do cárdia. Um grande problema é que a cirurgia necessária é extensa, com um risco considerável de complicações. Embora a mortalidade em curto prazo tenha diminuído nos últimos anos, a taxa de complicação permanece alta. Estudos recentes têm sugerido que a sobrevida após ressecção de câncer de esôfago está melhorando; no entanto, este pode ser parcialmente o resultado da detecção e tratamento de tumores em estádio mais precoces. Parece que não há diferença nas taxas de complicação cirúrgica entre pacientes jovens e velhos na esofagectomia; entretanto, as taxas de morbidade e mortalidade globais são maiores em pacientes mais velhos. Isso é mais provável por causa do aumento nas complicações

cardiopulmonares observado na faixa etária dos pacientes idosos submetidos à ressecção esofágica.[44]

Estômago

Com o envelhecimento, ocorre uma progressiva migração cefálica da junção da região autofúndica. Estudos mostraram que entre 25% e 80% dos idosos apresentam acloridria de jejum. Ela é causada pela perda progressiva de células parietais e diminuição do antro. A acloridria resulta em um desarranjo na absorção de folato, ferro e vitamina B_{12}.[43]

A incidência de úlcera péptica aumenta com a idade. Até 80% de taxa relacionada com mortes ocorre em pacientes com mais de 65 anos. Outros fatores que aumentam o risco de doença ulcerosa péptica em idosos são o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a infecção por *Helicobacter pylori*. O uso de AINEs tem aumentado significativamente ao longo dos últimos anos, especialmente em idosos, elevando o risco de desenvolvimento de úlcera péptica em idosos, quando comparados com pacientes mais jovens. Também serve de importante indicador prognóstico: a taxa de mortalidade por úlcera péptica em pacientes idosos que usam AINEs é duas vezes maior comparando-se àqueles que não utilizam essa classe de droga. Da mesma forma, 80% de todas as mortes relacionadas com a úlcera se dão em pacientes em uso de AINEs. Apesar desse fato, os AINEs são frequentemente prescritos para pacientes idosos, mesmo aqueles com problemas gastrointestinais prévios. Acredita-se que as infecções por *H. pylori* ocorram a uma taxa de 1%/ano, produzindo uma porcentagem substancial de idosos que abrigam as infecções.

Pacientes idosos apresentam-se para correção cirúrgica da doença ulcerosa péptica de forma tardia e com doença mais avançada. Isso se traduz em um aumento estatisticamente significativo na mortalidade operatória de pacientes idosos operados para úlcera péptica complicada. Verificou-se que a idade, isoladamente, não é um preditor independente do risco cirúrgico. Análises multivariadas revelam três fatores de risco para mortalidade operatória de úlcera perfurada: presença de doença concomitante, choque pré-operatório e mais de 48 horas de perfuração. Idade, quantidade de resíduos peritoneais e duração do histórico de doença ulcerosa não parecem ser riscos significativos.

A incidência de câncer gástrico aumenta progressivamente com a idade, maioria dos pacientes entre as idades de 50 e 70 anos na apresentação. Riscos incluem erros dietéticos (p. ex., picles, peixes salgados, nitratos, nitritos), ocupacionais (p. ex., metal, amianto, pessoas que trabalham com borracha) e fatores geográficos (Ásia contra Hemisfério Ocidental). Gastrite atrófica crônica, cirurgia gástrica prévia, infecção crônica por *H. pylori,* mais frequentemente encontradas em pacientes idosos, estão associadas a maior risco de câncer gástrico. A gastrite atrófica crônica e a infecção por *H. pylori* são também fatores de risco para linfoma gástrico e seu precursor, tecido linfoide associado à mucosa. Esses pacientes tipicamente se apresentam na sexta década de vida. A apresentação do câncer gástrico está mudando em pessoas idosas, levando à necessidade de cirurgia mais agressiva. Pacientes idosos apresentam predomínio de tumores do tipo intestinal em vez do tipo mais agressivo difuso. Há também uma progressão da localização do tumor para áreas mais proximais do estômago. Como resultado, a gastrectomia com objetivo de cura é atualmente necessária em 13% a 34% dos casos. Nenhuma diferença na ressecabilidade ou taxa de linfonodos positivos encontrados na cirurgia (60% a 70%) foi observada entre jovens e velhos pacientes.[45]

Doença do Trato Biliar

Em quase todas as populações e ambos os sexos, a prevalência de cálculos biliares eleva-se com a idade, embora a magnitude desse aumento varie com a população. Não é surpreendente, portanto, que a doença do trato biliar seja a causa mais comum de abdome agudo em pacientes com mais de 65 anos nos Estados Unidos e responsável por aproximadamente um terço de todas as cirurgias abdominais nesta faixa etária. Em 2006, indivíduos com mais de 65 anos foram responsáveis por 50% das altas hospitalares com diagnóstico primário de colelitíase e um terço das mais de 400 mil colecistectomias hospitalares realizadas naquele ano.

Acredita-se que a maior incidência de cálculos biliares em idosos resulta de alterações na composição da bile e menor motilidade biliar. Mudanças na composição da bile com o envelhecimento incluem aumento da atividade da HMG-CoA (a enzima que limita a taxa de síntese do colesterol) e redução da atividade da 7α-hidroxilase (a enzima que limita a taxa de síntese dos sais biliares do colesterol). Isso resulta na supersaturação da bile com colesterol e em uma redução do grupo de sais biliares primários. Também aumenta a proporção de sais biliares secundários para primários. Postula-se que esses sais biliares

secundários promovam a formação de cálculos de colesterol ao aumentar a síntese do colesterol, elevam o conteúdo proteico da bile, reduzem o tempo de nucleação e aumentam a produção de fosfolipídios específicos que se acredita afetar a produção de mucina. Foi sugerido também que o aumento dos sais biliares secundários em idosos pode promover uma reciclagem da bilirrubina, que, por sua vez, provoca supersaturação da bilirrubina não conjugada, necessária à formação de cálculos pigmentares.

Acredita-se que alterações na motilidade da vesícula e do colédoco sejam fundamentais ao desenvolvimento de cálculos de colesterol e cálculos pigmentares marrons, respectivamente. O papel da motilidade na formação de cálculos de pigmentos negros, entretanto, não é tão claro. A motilidade biliar consiste em uma interação complexa de fatores hormonais e neurais; entretanto, o principal estímulo ao esvaziamento da vesícula é a colecistocinina (CCK). Verificou-se em modelos animais que a sensibilidade da parede da vesícula à CCK se reduz com o envelhecimento. Em seres humanos, a sensibilidade da vesícula à CCK também é reduzida. Entretanto, há um aumento compensatório na produção de CCK em resposta a um estímulo que provoca a contração normal da vesícula. Contudo, não foi determinado o significado desta observação quanto à formação de cálculos biliares.

As indicações para tratamento em pacientes idosos são as mesmas dos pacientes mais jovens, embora complicações da doença sejam mais comuns com a idade avançada. Pacientes idosos internados para colecistectomia estão mais propensos a ter outras complicações do trato biliar (p. ex., colangite), são submetidos à cirurgia aberta e necessitam de procedimentos adicionais, como colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou exploração de vias biliares A maior taxa de doença complicada observada em pacientes idosos pode ser atribuível à maior gravidade da doença ou à maior prevalência de comorbidades (ou ambas). Entretanto, é mais provável dever-se a uma combinação de fatores, inclusive demora no diagnóstico e no tratamento causada pela ausência frequente de sintomas típicos do trato biliar. A cólica biliar, ou dor episódica do quadrante superior direito irradiando-se às costas, precede o desenvolvimento de uma complicação apenas na metade dos pacientes tanto idosos quanto jovens. Mesmo na presença de colecistite aguda, até 25% dos pacientes idosos podem não apresentar nenhuma sensibilidade abdominal, um terço não têm elevação de temperatura ou contagem de leucócitos e até 59% não manifestam sinais de irritação peritonial no quadrante superior direito.

Infelizmente, o resultado da cirurgia do trato biliar em pacientes idosos hospitalizados para tratamento não melhorou muito durante as últimas décadas. Pacientes mais velhos apresentam doenças ainda mais complicadas no momento da indicação cirúrgica, períodos mais longos de internação, taxas elevadas de mortalidade hospitalar e taxas muito maiores de alta para locais diferentes da sua casa (Fig. 14-12).[46] É essencial maior atenção às manifestações atípicas da doença relacionada com cálculo nesse grupo etário, uma vez que a inexistência de preditores de complicações ainda não foi estabelecida para pacientes com idades mais avançadas.

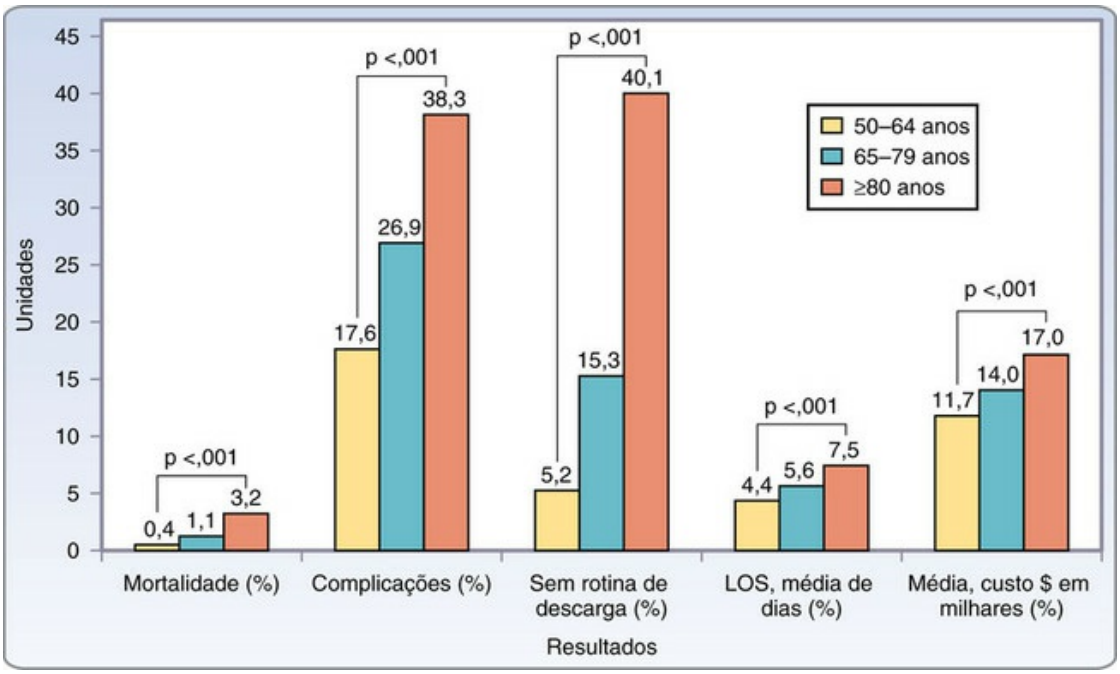


FIGURA 14-12 Resultados da colecistectomia hospitalar com a idade. (De Kuy S, Sosa JA, Roman SA, et al: Age matters: A study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. Am J Surg 201(6):789-796, 2011.)

O tratamento da colecistite aguda em adultos mais velhos é controverso. Enquanto consideráveis evidências sustentam a segurança e eficácia da colecistectomia laparoscópica precoce para colecistite aguda em geral, alguns autores defendem a drenagem percutânea, seguida por colecistectomia tardia, em adultos mais velhos. Evidência recente sugeriu que até 25% dos pacientes idosos internados com diagnóstico de colecistite aguda não sofrem colecistectomia na admissão inicial. Entretanto, as taxas de readmissão nesse grupo são altas e a sobrevida em dois anos é pior, mesmo após ajuste para comorbidades e outros fatores de risco do paciente.[47] A presença de cálculos na via biliar aumenta a probabilidade de complicações pós-operatórias e morte. Na era pré-laparoscópica, cálculos do colédoco eram abordados quando da colecistectomia. Apesar de a laparotomia exploradora ser extremamente bem-sucedida para extrair todos os cálculos dos ductos biliares, ela estava associada ao aumento significativo da morbimortalidade operatória, comparativamente à colecistectomia isolada. Atualmente, a maioria dos médicos concorda que, na suspeita de cálculos em vias biliares por um ducto dilatado à ultrassonografia ou fígado anormal ou sinais de pancreatite, deve-se tentar a esfincterotomia e extração por meio da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada pré-operatória deve ser realizada. Relata-se 90% de sucesso na drenagem do ducto biliar com essa abordagem. Pode existir a recorrência de cálculos em vias biliares após esfincterotomia, mesmo com a realização prévia ou subsequente colecistectomia; este risco é maior em idosos do que em pacientes mais jovens (20% *versus* 4%). Fatores de risco para recidiva incluem colédoco dilatado, divertículo duodenal, angulação do colédoco e colecistectomia prévia.

É controversa a conduta da retirada da vesícula biliar após o sucesso do tratamento endoscópico de cálculos nos ductos, comuns em pacientes sem doença aguda da vesícula biliar. Vários estudos indicam que uma complicação relacionada com a vesícula algumas vezes se desenvolverá em 4% a 24% dos pacientes tratados com esfincterotomia endoscópica isoladamente e que 5,8% a 18% exigirão colecistectomia subsequente. Infelizmente, como os pacientes tratados dessa forma são, com frequência, os mais idosos e mais frágeis, a mortalidade relacionada com colecistite aguda subsequente pode ser tão elevada quanto 25% dos casos.

Deve-se considerar especialmente o tratamento de cálculos biliares encontrados à laparotomia realizada por outro motivo. Acrescentar uma colecistectomia ao procedimento primário normalmente aumenta em muito pouco a morbimortalidade dele decorrente. Apesar de haver alguma controvérsia, muitos cirurgiões farão uma colecistectomia incidental se o paciente estiver estável, a exposição for adequada e a colecistectomia somar um acréscimo mínimo ao tempo operatório. No passado, argumentos mais contundentes para a colecistectomia incidental baseavam-se na preocupação de que os sintomas do pós-

operatório da colecistite aguda talvez não fossem reconhecidos na presença de uma incisão recente de laparotomia. Com melhor monitoração pós-operatória, exames de imagem mais precisos e métodos percutâneos de descompressão da vesícula em caso de colecistite pós-operatória, essas preocupações foram reduzidas.

Fígado

Tumores do fígado têm probabilidade 20 vezes maior de serem metastáticos do que primários. Tumores metastáticos de tumores primários do trato gastrointestinal são o tipo mais comum encaminhado para ressecção. Pacientes com câncer de cólon apresentam 35% de risco de desenvolver recidiva hepática, e apenas 10% a 20% dos casos diagnosticados são passíveis de ressecção. Os pacientes submetidos à ressecção hepática apresentam uma sobrevida em cinco anos de 30%, comparativamente a 0% se o paciente não for operado.

Nos últimos 20 anos, a mortalidade associada à ressecção do fígado em pacientes com mais de 65 anos diminuiu. Hoje, as taxas em pacientes jovens e idosos são comparáveis.[48] Os resultados são tão semelhantes que só a idade não é, necessariamente, uma contraindicação à ressecção simultânea do tumor colorretal e das metástases para o fígado.

Além da ressecção cirúrgica, o tratamento do câncer hepático inclui embolização radiológica, crioterapia e ablação por radiofrequência, que pode ser realizada cirurgicamente ou por via transcutânea.

Obstrução do Intestino Delgado

A obstrução do intestino delgado é o distúrbio mais comum e cirurgicamente relevante desta porção do intestino em pessoas idosas. Apesar de ser difícil precisar a incidência exata da obstrução do intestino delgado em idosos, a lise de aderência é o terceiro procedimento gastrointestinal mais comum, vindo depois da colecistectomia e da ressecção parcial do intestino grosso. Das mortes associadas a quadros de obstrução do intestino delgado, 50% ocorrem em pacientes com mais de 70 anos.

Nos países ocidentais, as aderências são responsáveis por uma parte substancial das obstruções do intestino delgado, seguidas por hérnias encarceradas, neoplasias e doença intestinal inflamatória. Observou-se que pacientes com hérnias encarceradas estão ligeiramente acima dos pacientes com obstrução por bridas. Além disso, determinados tipos de hérnias, como as que ocorrem pelo forame obturador, são encontrados quase exclusivamente em idosos e são particularmente difíceis de diagnosticar. A obstrução luminal, que não a decorrente da ingestão deliberada de objetos, responde por menos de 5% dos casos. Entretanto, a maioria dos casos deste tipo de obstrução pode ocorrer em adultos mais velhos. Os objetos que mais comumente obstruem o lúmen em adultos são fitobezoares e cálculos. Os fitobezoares, ou grandes concreções de fruta e vegetais mal digeridos, formam-se com maior frequência no estômago dos pacientes idosos com dentição deteriorada, ácido gástrico reduzido, motilidade gástrica diminuída e gastrectomia prévia. No estômago, esse bolo alimentar pode aumentar muito, sem que o paciente apresente qualquer sintoma. Entretanto, quando uma parte se solta e migra para o intestino delgado, ocorre a obstrução. Os cálculos entram no intestino delgado em geral pela formação de fístula entre a vesícula e o duodeno. A oclusão do lúmen do intestino delgado por um cálculo vesicular em uma localização não habitual, chamado incorretamente de *íleo biliar*, é outra causa pouco comum de obstrução verificada principalmente em idosos. Apesar de responder por apenas 1% a 3% de todos os casos de obstrução do intestino delgado, esta condição já chegou a causar 25% das obstruções em pacientes de mais de 65 anos sem hérnia ou história de cirurgia prévia.

A fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da obstrução do intestino delgado já foram abordados no texto. É importante observar, entretanto, que os dois aspectos importantes para definir a conduta terapêutica – diferenciar a obstrução funcional (íleo) da mecânica e distinguir a obstrução simples do estrangulamento – são situações ainda mais complexas nos pacientes idosos.

Muitos dos fatores associados ao íleo, como infecções sistêmicas, infecções intra-abdominais, anormalidades metabólicas e medicações que afetam a mobilidade, são mais comuns em pessoas idosas. A importância desses fatores para o achado de distensão abdominal nem sempre é devidamente reconhecida. Sinais e sintomas de infecções subjacentes, como pneumonia, infecção do trato urinário ou apendicite, podem ser sutis. A distensão intestinal pode ser erroneamente considerada como o problema primário, e não o evento secundário. O vômito decorrente de diferentes causas não obstrutivas pode rapidamente provocar desidratação, com o surgimento subsequente de distúrbios eletrolíticos nos idosos. Não raro, um quadro de vômito e distensão abdominal pode ser erroneamente diagnosticado como obstrução.

Nos pacientes de todas as idades com suspeita de ter obstrução adesiva do intestino delgado, o

tratamento não operatório inicial com descompressão nasogástrica e hidratação intravenosa é o padrão. Embora as taxas variem, apenas cerca de 30% dos pacientes com obstrução por bridas do intestino delgado exigirão cirurgia, em geral pela não melhora clínica ou pelo medo de estrangulamento. Entretanto, a distinção acurada entre obstrução mecânica simples e estrangulada é difícil, em especial no idoso, porque não existem marcadores objetivos que identifiquem consistentemente qual paciente exigirá ressecção do intestino delgado para isquemia no momento da cirurgia para obstrução dele. Os achados clínicos de febre, taquicardia, contagem de leucócitos elevada e sensibilidade localizada são notoriamente ilusórios, em especial no idoso, no qual o risco de estrangulamento é o mais alto.

Várias considerações adicionais são importantes em adultos mais velhos. Embora o reflexo natural seja evitar cirurgias desnecessárias em pacientes idosos doentes, o tratamento conservador prolongado pode apresentar novos problemas. O repouso prolongado no leito associa-se à maior incidência de estase venosa, complicações pulmonares e descondicionamento. A entubação nasogástrica prolongada relaciona-se com a maior incidência de broncoaspiração e pneumonia. Mesmo um curto período de privação nutricional pode apresentar um risco significativo para o paciente idoso com déficit nutricional basal. Esses fatores juntos podem levar a um resultado ruim e tornar a cirurgia necessária após uma tentativa prolongada de evitá-la.

Em uma revisão de mais de 32 mil pacientes tratados na Califórnia, 24% exigiram cirurgia na admissão.[49] Embora o tempo de internação tenha sido maior para aqueles que fizeram a cirurgia, a mortalidade foi menor, as readmissões para obstrução do intestino delgado foram menores, e o intervalo de tempo para readmissão por obstrução do intestino delgado foi maior. Os autores estabeleceram, especificamente, que é necessário pesquisa adicional para determinar a importância do tempo para cirurgia nos resultados para os pacientes idosos e mais doentes.

Para pacientes idosos submetidos previamente a cirurgias abdominais por conta de doença maligna, a decisão de quando operar pode ser ainda mais difícil. A obstrução metastática apresenta vários problemas técnicos e éticos. Lesões obstrutivas são frequentemente encontradas em um grande número de pontos no intestino, e a ressecção pode não ser possível. Fazer uma derivação de segmentos longos parcialmente obstruídos pode ser tecnicamente possível, mas pode deixar o paciente com um intestino funcionalmente pequeno. As taxas de mortalidade em 30 dias para essa forma de obstrução em pacientes mais velhos excedem os 35%, e a maioria dos pacientes morre dentro de seis meses. Esse resultado desanimador tem levado alguns profissionais a defender a realização de descompressão não cirúrgica por períodos prolongados. Infelizmente, essa abordagem permite um alívio apenas transitório dos sintomas obstrutivos. Além disso, histórico pregresso de malignidade não é uma indicação absoluta de que a obstrução seja causada por doença metastática. Em 10% a 38% dos pacientes com suspeita de obstrução maligna, encontra-se uma causa benigna quando do inventário cirúrgico.

Na última década, houve interesse crescente no emprego de técnicas minimamente invasivas para diagnosticar e tratar a obstrução do intestino delgado. À primeira vista, a abordagem laparoscópica em adultos mais velhos tem apelo considerável. Uma intervenção precoce com estresse cirúrgico mínimo seria a ideal. Existem agora várias séries relativamente pequenas que mostram sucesso diagnóstico em mais de 90% dos casos e taxas de sucesso terapêutico total de 50% a 90%. Entretanto, a laparoscopia, neste quadro, pode ser tecnicamente desafiadora e não ausente de complicações. Não está claro, no momento, se os benefícios da laparoscopia são ofuscados pelos riscos de complicações cirúrgicas.

Apendicite

Apesar de a apendicite ocorrer habitualmente na segunda e na terceira décadas de vida, 5% a 10% dos casos acometem indivíduos idosos. A apendicite em idosos tem aumentado nas últimas décadas, enquanto a incidência em pacientes mais jovens está declinando. A inflamação do apêndice responde atualmente por 2,5% a 5% dos quadros de abdome agudo em pacientes com 60 a 70 anos. A mortalidade por apendicite é, em geral, de apenas 0,8%, mas a maioria das mortes ocorre em pacientes muito jovens ou muito velhos. Em adultos, a taxa de mortalidade após apendicectomia é fortemente relacionada com a idade, variando de um mínimo de 0,07/1.000 apendicectomias na faixa etária de 20 a 29 anos até um máximo de 164/1.000 em nonagenários.

A apresentação clássica da apendicite – dor periumbilical localizada em um período de várias horas e, posteriormente, migrando para o quadrante inferior direito, febre, anorexia e leucocitose – está presente em menos de 20% dos pacientes idosos com apendicite. Embora quase todos os pacientes idosos com apendicite aguda se apresentem com dor abdominal, apenas 50% a 75% terão dor localizada no quadrante inferior direito. Quase um terço dos pacientes manifestará dor abdominal difusa não localizada. Como dor abdominal vaga é uma queixa comum em pessoas idosas, seu significado pode ser negligenciado, levando

a um atraso no tratamento. Outros sinais de apendicite aguda também não são confiáveis em adultos mais velhos. A contagem de leucócitos e a temperatura estão normais em 20% a 50% dos pacientes idosos. Náusea, vômitos e anorexia também se manifestam com menor frequência nos pacientes idosos.[50]

A natureza indolente dos sintomas iniciais de apendicite em idosos normalmente provoca atrasos de 48 a 72 horas antes de se consultar um médico. A esse atraso se soma uma demora no diagnóstico, uma vez que o paciente chegue ao hospital. Atrasos de mais de 24 horas até a indicação cirúrgica têm três vezes mais probabilidade de ocorrer em idosos do que em pacientes mais jovens. Como resultado desses atrasos, mais 50% dos pacientes idosos terão apendicite perfurada identificada no ato operatório.[50] Pacientes idosos submetidos à apendicectomia por apendicite perfurada apresentam maior risco de complicações e morte do que aqueles submetidos à apendicectomia simples sem peritonite.

O uso da cirurgia laparoscópica para o tratamento da apendicite aguda aumentou dramaticamente na última década. Na laparoscopia, observa-se uma incidência significativamente maior de apendicite complicada e outra patologia em adultos mais velhos. Esses fatores levam a uma maior taxa de conversão para cirurgia aberta em pacientes mais velhos. Não há nenhuma diferença na morbidade relacionada com infecção entre pacientes jovens e idosos submetidos à apendicectomia laparoscópica (LA). Entretanto, pacientes idosos apresentam maior taxa de complicações cardiopulmonares. Os pacientes idosos podem-se beneficiar da abordagem laparoscópica para o tratamento da apendicite aguda. Um estudo retrospectivo com 2.722 pacientes idosos[51] demonstrou reduções significativas no tempo de internação observadas no grupo da laparoscopia (LA) em comparação com o grupo de apendicectomia aberta (AA). Embora a apendicectomia laparoscópica não resulte estatisticamente em menos complicações que a apendicectomia aberta em pacientes idosos com apendicite perfurada, ela gera estatisticamente menos complicações no grupo de apendicite não perfurada. Há maior probabilidade de alta para casa, e as taxas de mortalidade também são reduzidas nos pacientes submetidos à laparoscopia em comparação com os submetidos à cirurgia aberta.

O uso de tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico da apendicite aguda aumentou significativamente. Antes da apendicectomia urgente, menos de 20% dos pacientes realizaram TC pré-operatória em 1998, em comparação com mais de 90% em 2007. É importante observar que a taxa de apendicectomia negativa em idosos não mudou durante esse intervalo de tempo. Por causa da apresentação atípica de apendicite em idosos e do diagnóstico diferencial expandido, a TC tem sido defendida. Se houver suspeita de perfuração e abscesso periapendicular, a TC deve ser obtida antes da cirurgia. A drenagem percutânea e os antibióticos IV em geral são preferíveis à exploração na presença de um abscesso grande. Nos pacientes mais jovens, essa abordagem é acompanhada de apendicectomia com intervalo de aproximadamente seis semanas após o abscesso ter curado. Em adultos mais velhos, a apendicite recorrente após resolução do abscesso é incomum, e a apendicectomia, portanto, não é necessária em todos os casos. Entretanto, a possibilidade de câncer perfurado nesse grupo etário exige uma avaliação completa do cólon quando o processo agudo é controlado. Pacientes idosos apresentando sinais e sintomas de apendicite aguda, porém com maior duração dos sintomas e hematócrito mais baixo do que o esperado, devem levantar suspeitas de câncer de cólon ou apendicular.

Carcinoma do Cólon e do Reto

O câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer e a segunda causa mais comum de mortes relacionadas com câncer nos Estados Unidos. O câncer colorretal é, predominantemente, uma doença do envelhecimento e uma causa importante de morbimortalidade na população idosa. A incidência de câncer colorretal está diretamente associada ao aumento da idade, com a maioria dos casos afetando os idosos; 71% dos novos casos ocorrem em pacientes com 65 anos ou mais velhos, e 42% acometem aqueles 75 anos ou mais. A incidência anual de câncer de cólon é quase 40 vezes maior para aqueles com mais de 85 anos, comparada com indivíduos com 40 a 44 anos. Com o envelhecimento da população dos Estados Unidos, estima-se que a incidência de câncer colorretal continuará a aumentar.[52]

O aumento da idade é um fator de mau prognóstico no câncer colorretal. Pacientes com mais de 75 anos apresentam uma diminuição significativa de sobrevida em cinco anos livre de doença em comparação com pacientes mais jovens (Fig. 14-13). Ainda que as diferenças na sobrevivência de câncer colorretal pudessem ser atribuídas em parte à biologia do câncer e à função fisiológica específica para idosos, explícitas diferenças nos processos de cuidados mostraram ser responsáveis por estas distinções no resultado. Especificamente, disparidades de tratamento relacionadas com o diagnóstico, o tratamento cirúrgico e as terapias adjuvante e neoadjuvante foram identificadas ao se comparar pacientes jovens e

velhos.[53]

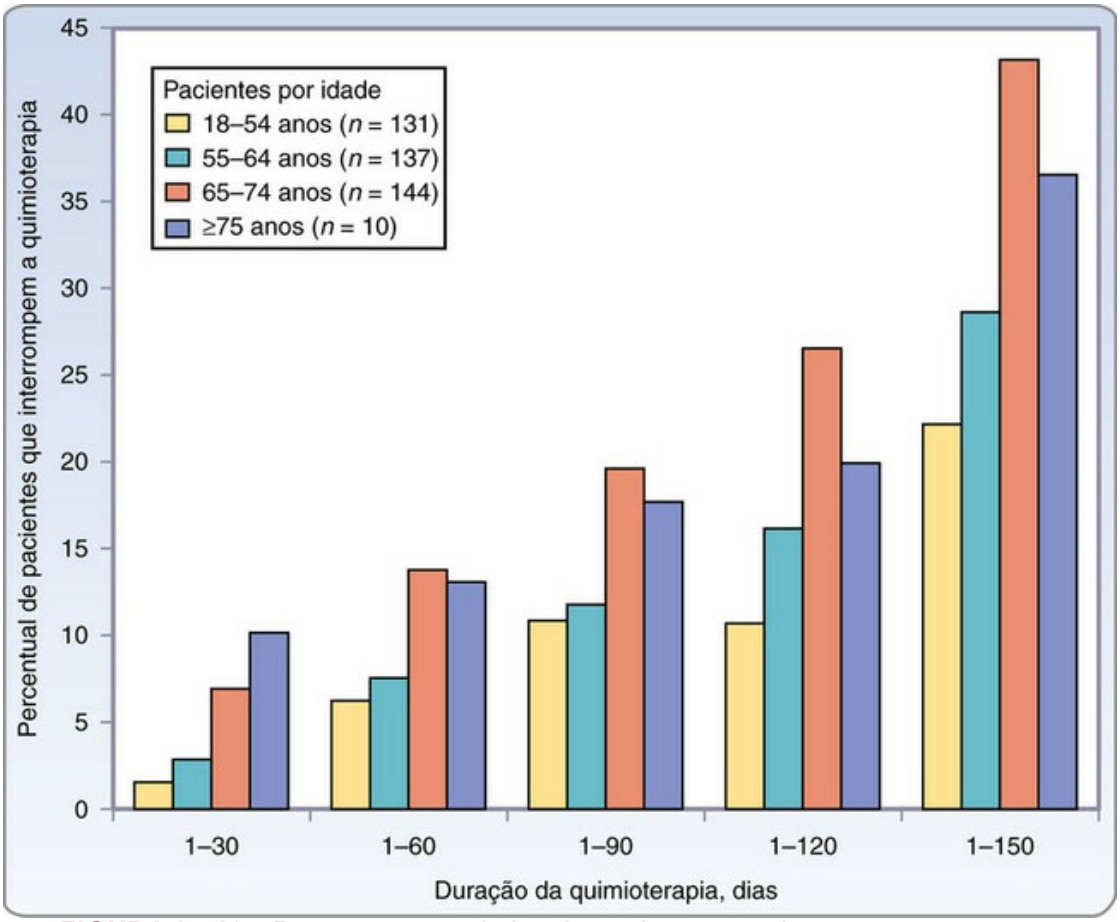


FIGURA 14-13 Proporção cumulativa de pacientes que interrompem a quimioterapia por idade. (De Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, et al: Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. JAMA 303:1037-1045, 2010.)

A apresentação de sinais e sintomas do câncer colorretal depende da localização do tumor e não varia substancialmente com a idade. Aqueles com lesões do lado direito tendem a causar anemia microcítica por sangramento oculto e manifestam fadiga, fraqueza, síncope ou queda, e aqueles com tumores do lado esquerdo tendem a apresentar uma alteração no calibre das fezes, diarreia ou constipação. Como fadiga, quedas, constipação e disfunção intestinal, que são aceitas como sequelas comuns do envelhecimento, esses sintomas são frequentemente ignorados tanto pelo paciente quanto pelo médico. Assim, não raro, o diagnóstico só é feito quando ocorre uma complicação.

Pacientes mais velhos, independentemente do número de comorbidades que possuem, são menos propensos a receber triagem para câncer colorretal. Como resultado, adultos mais velhos são mais propensos a apresentar a doença mais avançada do que pacientes mais jovens. Além disso, a proporção de cânceres sem estadiamento aumenta com o avançar da idade. O rastreamento do câncer colorretal em indivíduos de risco médio começa aos 50 anos; entretanto, não foi determinado um limite superior de idade para rastreamento do câncer colorretal. As recomendações para rastreamento incluem exame de sangue oculto fecal anual e sigmoidoscopia flexível a cada cinco anos (com colonoscopia plena para sangue oculto positivo ou pólipos adenomatosos na sigmoidoscopia flexível) ou colonoscopia a cada cinco a 10 anos. Como os pacientes idosos evidenciam maior incidência de câncer localizado à direita e mais da metade dos pacientes com câncer localizado à direita não têm lesões dentro do alcance do sigmoidoscópio flexível, a colonoscopia pode ser uma ferramenta de rastreamento mais eficaz nos pacientes idosos. A triagem do câncer colorretal para idosos não é recomendável para indivíduos com estimativa de vida de até cinco anos ou para aqueles que têm condições médicas significativas, impedindo o tratamento. Estudos

de triagem indicam que uma diferença na mortalidade por câncer colorretal entre pessoas rastreadas e não rastreadas não é percebida até pelo menos cinco anos após triagem. Portanto, pessoas com expectativa de vida de cinco anos ou menos não são suscetíveis de se beneficiar de triagem, mas correm o risco de complicações de procedimentos e do tratamento da doença sem importância clínica.

A ressecção cirúrgica é o único tratamento curativo para o câncer colorretal ressecável, independentemente da idade do paciente. Para tumores do cólon, um risco anestésico secundário à comorbidade grave e à presença de doença metastática avançada é o único fator que deve influenciar negativamente a decisão para a cirurgia. Tem havido alguma preocupação sobre a capacidade dos pacientes idosos de tolerarem procedimentos de ressecção para cânceres retais baixos. Isso inclui a ressecção abdominoperineal, a ressecção anterior baixa e a anastomose coloanal que salvam o esfíncter. Embora tecnicamente mais elaborada que a ressecção abdominoperineal tradicional, a anastomose coloanal fornece uma alternativa salvadora ao esfíncter que é bem tolerada por adultos mais velhos em termos de mortalidade operatória e complicações pós-operatórias. Ambas são igualmente eficazes para a cura, uma vez que exista uma margem de ressecção distal de pelo menos 2 cm. Reconstrução coloanal pode atingir continência em quase 80% dos indivíduos mais velhos. A avaliação da função anal é extremamente importante na seleção do paciente para anastomose retal baixa. Incontinência fecal pode resultar em uma pior qualidade de vida do que a colostomia sigmoide terminal bem controlada.

Vários estudos comparando colectomia laparoscópica e colectomia aberta foram concluídos; entretanto, pacientes idosos estão sub-representados. Dados disponíveis sugerem que não há nenhuma diferença significativa entre colectomia laparoscópica e colectomia aberta em taxas de mortalidade perioperatória, necessidade de transfusão ou incidência de reoperação. As taxas de morbidade cardiopulmonar parecem ser menores em pacientes idosos submetidos a uma abordagem minimamente invasiva para ressecção do câncer colorretal. A recuperação gastrointestinal e respiratória é mais rápida após laparoscopia. Após o procedimento, os pacientes relatam menos dor, exigem menos analgesia com narcótico, experimentam menor permanência no hospital e têm mais probabilidade de retornar ao estado independente. A adequação da remoção do tumor é semelhante em ambos os grupos de tratamento.

A excisão local de tumores retais baixos pode ser uma opção para pacientes com câncer em estádio inicial e que apresentem prognóstico favorável. Embora a taxa de recidiva local seja significativamente mais alta com a excisão local, a sobrevida global em cinco anos é semelhante. Para o idoso frágil ou para o paciente de alto risco, um menor número de procedimentos, inclusive excisão transanal e fulguração, pode proporcionar controle local do tumor sem prejudicar a continência. Mediante controle local dos tumores retais com quimiorradiação, também é possível manejar a dor e o sangramento em pacientes de baixo risco com doença metastática e expectativa de vida curta. O uso de *stent* colônico com efeito paliativo para candidatos cirúrgicos de alto risco com obstrução iminente deve ser considerado.

A mortalidade cirúrgica para câncer colorretal em pacientes mais velhos é determinada pelos mesmos dois fatores de que influenciam a mortalidade cirúrgica em adultos mais velhos em geral – a presença de doenças coexistentes e a necessidade de cirurgia de emergência. Nos pacientes com pequena ou nenhuma comorbidade, a mortalidade operatória é semelhante, independentemente da idade. Mesmo nos pacientes com mais de 80 anos, as taxas de mortalidade operatória eletiva correspondem a aproximadamente 2%. Infelizmente, em razão dos problemas descritos, pacientes idosos são mais suscetíveis de requerer cirurgia de emergência do que os mais jovens; pacientes com câncer colorretal com 85 anos são duas vezes mais propensos a precisar de cirurgia de emergência quando comparados com aqueles de 65 anos. Além disso, com o avanço da idade, ocorre uma diminuição da proporção de pacientes que sofrem ressecção curativa no momento da cirurgia. Quando a cirurgia é realizada como emergência, a mortalidade aumenta três a quatro vezes sobre a mortalidade eletiva para procedimentos semelhantes. A duração da internação no hospital permanece, e os custos hospitalares também aumentam. Além disso, os sobreviventes das operações eletivas têm duas vezes mais probabilidade de retornar à vida independente, contra aqueles que sobrevivem à cirurgia de emergência.

Sobrevida após o diagnóstico de câncer colorretal em idosos é desproporcionalmente pequena em comparação com os pacientes mais jovens. A metodologia que considera causas de morte estabelece que os pacientes idosos morrem mais frequentemente de câncer colorretal, acima e abaixo das taxas de óbito esperadas relacionadas com a idade. Em pacientes idosos com cólon e câncer retal, a mortalidade de cinco anos após a ressecção cirúrgica é 1,5 a 2,5 vezes maior do que para pacientes mais jovens. A pior sobrevida observada em pacientes idosos com câncer colorretal pode ser resultado de redução do uso de terapia adjuvante nesse grupo. Apesar do fato de a maioria dos pacientes com câncer colorretal ter mais de 70 anos, apenas 20% dos pacientes em estudos randomizados pertencem a essa faixa etária. A eficácia e tolerância da quimioterapia adjuvante para quimiorradioterapia para câncer do cólon e neoadjuvante para câncer retal em pacientes mais velhos têm sido demonstradas; no entanto, menos de 30% dos pacientes

com mais de 75 anos receberão terapia adjuvante. Além disso, daqueles que recebem terapia adjuvante, mais de 50% não receberão a terapia apropriada para a duração recomendada (Fig. 14-13).[52]

Terapia cirúrgica direcionada para o tratamento de metástases hepáticas colorretais vem sendo usada com frequência crescente. Ressecção de lesões metastáticas está associada a melhores sobrevida e morbidade operatórias, e a mortalidade tem diminuído. Pacientes mais velhos são mal representados em estudos que avaliam a ressecção hepática por metástase hepática de câncer colorretal. Como resultado, a cirurgia para as metástases hepáticas raramente é oferecida a pacientes mais velhos. Percepção do provedor de alta mortalidade pós-operatória e falta de benefício oncológico podem contribuir para esse padrão. Embora existam algumas alterações fisiológicas na função hepática com o envelhecimento, essas alterações não são usualmente suficientes para influenciar a evolução da ressecção hepática. As taxas de mortalidade após a ressecção hepática em adultos mais velhos são menores que 5%. Entretanto, como testes de função hepática de base não são sensíveis o suficiente para identificar o declínio fisiológico, pode haver maior incidência de disfunção hepática pós-operatória após ressecção de grande impacto. Idosos obtêm benefício significativo de uma abordagem cirúrgica de metástases hepáticas colorretais. Sobrevida de cinco anos após a ressecção tem sido relatada em 32% em comparação com 10,5% em pacientes não submetidos à hepatectomia.

Hérnia da Parede Abdominal

O risco vitalício de hérnia inguinal é de 27% para homens e de 3% para mulheres. Mais de 600 mil hérnias inguinais são reparadas a cada ano nos Estados Unidos. Há uma distribuição bimodal para o desenvolvimento de hérnia inguinal. A maioria das hérnias inguinais desenvolve-se pela primeira vez em pacientes com menos de 1 ano e naqueles com 55 a 85 anos. A incidência estimada de hérnia da parede abdominal em pessoas com mais de 65 anos é de 13 por 1.000, sendo quatro a oito vezes maior em homens. Nos pacientes com mais de 70 anos, 65% de todas as hérnias são inguinais, 20% são femorais, 10% são ventrais, 3% são umbilicais e 1% é hiatal esofágica. Enquanto a esmagadora maioria das hérnias inguinais ocorre em homens, 80% das hérnias femorais manifestam-se em mulheres. Idosos também estão em risco para os tipos mais ocultos de hérnias, como hérnias paraesofágicas e hérnias do obturador, que não se tornam aparentes até que uma complicação ocorra.

É claro que hérnias inguinal e umbilical em adultos mais velhos devem preferencialmente ser reparadas de maneira eletiva. O reparo aberto livre de tensão, com uma tela, das hérnias inguinal, femoral e umbilical, pode ser realizado como um procedimento ambulatorial ou sob anestesia epidural ou anestesia local com sedação IV. As taxas de mortalidade são muito baixas, mesmo em pacientes com doença concomitante, e muitos relatos demonstram taxas de mortalidade de 0%. O reparo laparoscópico exige anestesia geral na maioria dos casos, demanda mais tempo para ser completado e implica maiores custos hospitalares. No idoso, o benefício econômico reduzido para a sociedade de um retorno mais precoce às atividades normais e ao trabalho parece remediar o custo-benefício da cirurgia laparoscópica. A tendência na maioria dos centros é que o reparo laparoscópico seja restrito a hérnias inguinais bilaterais e recidivantes, para as quais os resultados são excelentes.

A questão de espera, em vez de reparo imediato de hérnia assintomática e levemente sintomática em adultos mais velhos, permanece controversa. Embora alguns estudos randomizados favoreçam a espera vigilante, outros têm sugerido que o reparo pode melhorar a saúde geral e reduzir a possível morbidade grave. A maioria dos estudos concorda que o risco de encarceramento de hérnias assintomáticas é pequeno. Uma consideração mais importante na decisão de escolher a espera vigilante durante o reparo é como a presença de hérnia pode limitar as atividades do envelhecimento individual. A manutenção da função e a mobilidade são um importantes preditores de sobrevida em longo prazo e qualidade de vida em idosos. Em um acompanhamento recente de um ensaio clínico randomizado que inicialmente mostrou que a espera vigilante era segura, membros das famílias foram pesquisados sobre a capacidade do paciente de hérnia em realizar as quatro atividades – atividades normais pela casa, trabalho normal, atividades sociais e atividades recreativas.[54] Dos familiares no grupo de espera vigilante, 25% a 30% relataram algum nível de preocupação sobre a capacidade do paciente para realizar essas atividades. Foi sugerido que esses resultados favorecem o reparo.

Embora o risco de encarceramento da hérnia assintomática pareça ser pequeno, se ela ocorrer, os resultados podem ser catastróficos, em especial para o idoso frágil. Isso é principalmente o resultado da alta incidência de estrangulamento encontrada no momento da cirurgia. A ressecção intestinal é necessária em até 12% a 20% das hérnias inguinais encarceradas e até 40% das hérnias femorais encarceradas. A decisão de operar as hérnias assintomáticas ou levemente sintomáticas é feita em uma base individual,

equilibrando as possíveis consequências de espera com os riscos da cirurgia. Deve-se tomar cuidado para determinar se o paciente tem suas atividades limitadas para evitar o desconforto leve, buscando contribuições da família. A atividade reduzida implica um risco muito maior à saúde geral da maioria das pessoas idosas do que o risco operatório associado ao reparo da hérnia inguinal.

Cirurgia Vascular

As doenças vasculares mais frequentemente encontradas em idosos são aneurismas da aorta abdominal, doença da artéria carótida e doença oclusiva das artérias periféricas. Sob condições eletivas e em pacientes com doenças concomitantes bem controladas, a cirurgia vascular é segura e efetiva; em alguns casos, a tecnologia endovascular está mudando os padrões de intervenção.

Aneurisma da Aorta Abdominal

A mortalidade no reparo do aneurisma da aorta abdominal (AAA) eletivo é geralmente considerada menor que 5% em pacientes de 65 anos e mais velhos, apesar da alta incidência de comorbidades nessa faixa etária. Entretanto, evidências mais recentes têm ressaltado os efeitos da idade sobre os resultados do reparo do AAA. Com base em vários estudos, mostrou-se que há um forte efeito da idade sobre mortalidade; homens com 85 anos e mais velhos têm quase cinco vezes a taxa mortalidade perioperatória de homens mais jovens, e mulheres de 85 anos e mais velhas têm mais de 10 vezes a taxa de mortalidade de mulheres mais jovens. Da mesma forma, a mortalidade de cinco anos após a correção do AAA em pacientes idosos do sexo masculino e feminino é de aproximadamente 80% a 90% em comparação com 25% a 30% em pacientes mais jovens. Como o reparo de aneurisma endovascular (EVAR) tornou-se mais prevalente, a experiência com reparo aberto do AAA está diminuindo, elevando concomitante a mortalidade e morbidade associadas à cirurgia aberta. Em pacientes idosos, complicações ocorrem em aproximadamente um terço dos reparos de AAA abertos com fixação infrarrenal e em mais de 50% com clampeamento suprarrenal. Além disso, clampeamento suprarrenal continua a ser associado ao aumento da mortalidade em 30 dias. A insuficiência renal, a perda sanguínea intraoperatória, o tempo de internação hospitalar e a taxa de alta para um lar de idosos também estão relacionados com esse procedimento. Esses resultados sugerem que o reparo de AAA aberto vem tornando-se ainda menos adequado para a maioria dos pacientes idosos, especialmente com o aumento de pacientes de idade média "mais velhos". Felizmente, o aumento da disponibilidade de técnicas minimamente invasivas, como EVAR, pode estar associado à mortalidade reduzida; muitos pacientes mais velhos de alto risco estão recebendo EVAR, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2%, embora complicações continuem a ocorrer em cerca de um terço dos casos. A real utilidade do EVAR pode ser com o reparo de AAA rompida. O reparo aberto de emergência em casos de ruptura é ainda associado a uma taxa de mortalidade operatória acima de 50% e a uma taxa extremamente alta de morbidade naqueles que sobrevivem. No entanto, relatos de EVAR para aneurismas rotos são encorajadores, com reduzida mortalidade; uma recente revisão que abrange a experiência mundial com mais de 1.700 pacientes com aneurismas rotos mostrou, em centros experientes, uma taxa de mortalidade de 30 dias de 19,7% em pacientes tratados com EVAR em comparação com 36,3% naqueles submetidos à cirurgia aberta.[55] É provável que a durabilidade dos enxertos aumente ao longo do tempo, sugerindo que EVAR seja a técnica indicada para os pacientes idosos com anatomia adequada para o reparo.

Doença da Artéria Carótida

O tratamento da doença carótida para a prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) permanece um problema comum para pacientes idosos. Em pacientes com idade entre 65 e 80 anos, a taxa de eventos cerebrovasculares decorrentes da cirurgia é de 2,8% e a taxa de mortalidade é de 2,4%. A sobrevida de pacientes com mais de 80 anos após a realização da endarterectomia é semelhante à da população em geral. Da mesma forma, a incidência de sintomas neurológicos pós-endarterectomia é menor do que a existente em pacientes não operados (13% *versus* 33%), e a incidência de evento cerebrovascular tardio também é muito menor (2% *versus* 17%), confirmando, assim, a eficácia da endarterectomia nos pacientes idosos. Indicações adequadas em octogenários são semelhantes em pacientes mais jovens com sintomas hemisféricos e com doença concomitante bem controlada. O desenvolvimento de angioplastia da artéria carótida e colocação de *stent* (CAS) originalmente foi pensado para ser um avanço, um tratamento minimamente invasivo para doença carótida, com ampla aplicabilidade. Entretanto, pacientes com mais de 80 anos apresentavam oito vezes mais AVC (12,1% *versus* 1,7%) no relatório inicial da revascularização da

carótida por endarterectomia *versus* implante do *stent* demonstrado no estudo randomizado patrocinado pelo NIH.[56] Recentes estudos europeus confirmaram o aumento da taxa de AVC com CAS. Pacientes com mais de 75 anos evidenciaram aumento de depósitos de cálcio arco aórtico e tortuosidade em comparação com pacientes mais jovens, sugerindo que o risco aumentado de AVC é inerente a abordagens femorais padrão geralmente utilizadas para CAS.

Doença Vascular Periférica

A cirurgia vascular periférica para manter um membro é indicada para dor isquêmica de repouso, úlceras que não cicatrizam ou na gangrena franca. Embora os relatos continuem a mostrar que idade superior a 80 anos é um fator de risco relativo de mortalidade perioperatória aumentada, a cirurgia pode geralmente ser realizada com segurança em pacientes idosos, em especial quando feita eletivamente. Em pacientes com mais de 80 anos, a taxa de mortalidade cirúrgica é de 5%, e as taxas de preservação de membro em três a cinco anos são de 50% a 90%. Taxas de patência do enxerto de cinco anos relataram ser melhor em idosos do que em pacientes mais jovens com ambos os materiais de enxerto autólogo e protético, embora o pequeno número de pacientes estudados aponte que as séries maiores ainda são necessárias para validar esses relatos de único centro. Não obstante, está claro que os pacientes mais velhos certamente não fazem pior do que pacientes mais jovens após cirurgia de *bypass* infrageniculado. Tratamento de infecções do enxerto em pacientes mais velhos é mórbido, embora a cobertura agressiva da ferida e cuidados com o músculo sejam uma opção com bons resultados (salvamento de enxerto >50% e 90% de membro). As abordagens endovasculares também podem ser utilizadas na periferia em pacientes idosos, com durabilidade razoável naqueles com expectativa de vida limitada. A angioplastia da artéria femoral superficial tem uma taxa de patência primária cumulativa em cinco anos superior a 50% e uma taxa de patência secundária de até 70% em pacientes idosos. Não está claro se esses resultados levarão a mais tratamentos de pacientes idosos claudicantes, como ocorre nos mais jovens.

A qualidade de vida e a manutenção e/ou restauração da independência funcional são as considerações mais importantes no paciente idoso. A amputação pode ser realizada com segurança nos pacientes idosos, com taxas de mortalidade perioperatória inferiores a 10%. No entanto, a sobrevida em longo prazo após a amputação é ruim, com taxas de sobrevida de um ano de aproximadamente 50%; fatores de risco independentes para mortalidade incluem amputação de nível alto, insuficiência cardíaca congestiva e incapacidade de deambular. Esses resultados de baixa funcionalidade da amputação levam muitos cirurgiões a continuarem a oferecer uma abordagem agressiva de salvamento do membro nos pacientes mais velhos.

Doença Cardiotorácica

A doença cardiovascular tem sido a principal causa de morte nos Estados Unidos por quase 100 anos. No novo milênio, a doença cardiovascular é ainda presente em aproximadamente 64 milhões de americanos, ou seja, 23% da população. A maioria das mortes atribuível à doença cardiovascular ocorre em pacientes mais velhos.

A cirurgia cardíaca em geral é um evento dramático para os pacientes e, dessa maneira, representa um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente estudados. Os pacientes idosos têm excelentes resultados após cirurgia cardíaca; como o tratamento minimamente invasivo da aterosclerose cardíaca muda os padrões de encaminhamento para os cirurgiões cardíacos, os pacientes estão se tornando mais velhos e com maior número de comorbidades graves. Contudo, os resultados uniformemente bons com o *bypass* da artéria coronária e com a substituição de valva têm encorajado a realização continuada da intervenção cirúrgica cardíaca, mesmo em candidatos marginais. A mortalidade em nonagenários é de aproximadamente 14%, mas cinco anos de sobrevida correspondem a cerca de 59%.[57] Fatores associados a resultados excelentes em pacientes mais velhos incluem aprimoramento das tecnicas cirúrgicas, hemostasia meticulosa, excelente proteção miocárdica e tratamento anestésico perfeito.

Doença Arterial Coronariana

O número de procedimentos de enxerto da artéria coronária realizados em pacientes com mais de 65 anos aumentou de 2,6 operações/1.000 em 1980 para 13 operações/1.000 em 1993. No entanto, na última década, com o uso crescente e o sucesso das intervenções coronarianas percutâneas, a taxa de cirurgias de revascularização do miocárdio (RVM) em pessoas com mais de 65 anos caiu para 8,9/1.000. Esse padrão é reflexo da realização da RVM na população em geral, aumentando de 7,2 casos/1.000 em 1988

para 12,2 casos em 1997, diminuindo para 9,1 casos em 2003; no entanto, a mortalidade global após a RVM diminuiu de 5,4% em 1988 para cerca de 3,3% em 2003.

Os pacientes que são encaminhados à RVM costumam apresentar uma doença mais complexa ou tiveram insucesso com procedimentos alternativos. Atualmente, mais de 50% das RVM são realizadas em pacientes com mais de 65 anos. Com a redução da morbimortalidade por cirurgia cardíaca, tem havido maior estímulo em se oferecer tratamento cirúrgico a pacientes idosos com doença coronariana passível de reconstrução. Infelizmente, os pacientes idosos encaminhados para cirurgia cardíaca têm incidência mais alta de doença avançada (doença de vaso triplo, doença equivalente principal esquerda ou principal e baixa função ventricular esquerda) e doença mais sintomática (90% dos octogenários são classificados no período pré-operatório como classe funcional III ou IV da New York Heart Association [NYHA]) e exigem procedimentos de emergência ou urgentes com mais frequência).

As comorbidades devem ser consideradas em pacientes idosos e podem ser de grande relevância em alguns casos. Vários fatores de risco pré-operatórios de mortalidade após cirurgia de revascularização coronariana têm sido identificados, além do risco inerente a cirurgias de emergência, disfunção ventricular esquerda grave, insuficiência mitral que demanda um procedimento combinado, classe funcional IV da NYHA, creatinina pré-operatória elevada, doença pulmonar crônica, anemia (hematócrito < 34%) e cirurgia vascular prévia. Fatores de risco adicionais de morbidade incluem obesidade, diabetes melito, estenose aórtica e doença cerebrovascular. Esses fatores de risco devem ser analisados no contexto de comorbidade global do paciente e considerados parte da tomada de decisão informada para o paciente individual. Os riscos atribuíveis ao paciente com 70 a 79 anos não são significativamente diferentes daqueles naqueles com menos de 60 anos; entretanto, os pacientes com mais de 80 anos têm maior risco associado à idade, equivalente à presença de choque ou infarto do miocárdio agudo (< 6 horas).

Mesmo em pacientes com mais de 80 anos, a RVM está associada a uma taxa de mortalidade em geral aceitável, de 7% a 12%, sendo a mortalidade por procedimentos eletivos da ordem de 3%. Nonagenários apresentam mortalidade perioperatória de aproximadamente 15% a 20%, mas uma sobrevida de cinco anos de pós-operatório de cerca de 50%, que representa um benefício de sobrevida significativa associado à cirurgia. A cirurgia eletiva realizada precocemente é claramente preferível à operação de emergência, que está associada a uma mortalidade 2 a 10 vezes maior. Infelizmente, pela relutância em se oferecer tratamento cirúrgico eletivo aos muito idosos, algumas séries registram ser de até 40% a proporção de pacientes idosos submetidos à intervenção cirúrgica em caráter de urgência ou emergência.

Morbidade após cirurgia coronariana em adultos mais velhos é alta em muitas séries. Insuficiência pulmonar que exige prótese ventilatória por tempo prolongado, eventos neurológicos, incluindo AVC, excitação e outros transtornos cognitivos, e infecções da ferida cirúrgica na região do esterno aumentam com a idade e estão associados à mortalidade pós-operatória. Outras complicações, como necessidade de outro procedimento em decorrência de hemorragia, necessidade de colocação de marca-passo, infarto do miocárdio no peroperatório e outras infecções de feridas cirúrgicas, ocorrem com igual frequência em ambos os grupos etários, embora alguns estudos tenham observado uma incidência ligeiramente mais alta de infecção da ferida na região do esterno em pacientes idosos.

A eficácia da RVM, comparativamente ao controle clínico em pacientes octogenários, já foi avaliada em termos de custo por tempo de sobrevida com qualidade, e bons resultados funcionais tardios têm sido demonstrados nos pacientes idosos.[58] O custo por ano de sobrevida com qualidade de vida foi de apenas US$ 10.400,00, menor do que o custo de muitos procedimentos comuns, como a mamografia de rastreamento. A sobrevida no grupo cirúrgico foi de 80% e 69% em três e quatro anos, respectivamente, ao passo que, no grupo de controle clínico, a sobrevida comparável foi de 64% e 32%. Usando a ferramenta de avaliação da condição de saúde validada, o Questionário EurQol, os autores avaliaram a qualidade de vida em cinco aspectos: dor, atividade, mobilidade, autocuidado, depressão e ansiedade. Em todos eles, a qualidade de vida foi melhor no grupo de operação do que no grupo controlado clinicamente. A qualidade de vida no grupo de pacientes de 80 anos submetidos à RVM foi igual à da média de pessoas de 55 anos da população geral.

Os pacientes idosos com insuficiência cardíaca em estádio terminal têm sido tradicionalmente excluídos da opção de transplante cardíaco tanto por causa da escassez de doações quanto pela incapacidade de tolerar com facilidade a imunossupressão farmacológica. Os relatos recentes de ventriculectomia esquerda parcial são encorajadores, com mortalidade e resultado funcional em pacientes com mais de 65 anos semelhantes aos de pacientes mais jovens.

Troca Valvar

Desde 1975, têm-se acumulado muitos dados que apoiam a segurança e a eficácia da troca da válvula

aórtica em idosos. A mortalidade operatória é de 3% a 10%, e a taxa de sobrevida em longo prazo corresponde a cerca de 75% a 80%. Embora a mortalidade em pacientes idosos seja ligeiramente maior do que em pacientes mais jovens, a maioria das diferenças não foi estatisticamente significativa. Além disso, a maior parte dos pacientes idosos que recebem valvas aórticas novas tem grande melhora em sua qualidade de vida. Até 90% dos pacientes idosos que foram classificados como classe funcional da NYHA III ou IV da NYHA e sobrevivem são classificados no período pós-operatório nas classes I ou II. Uma vez que a expectativa média de vida para uma pessoa de 70 anos é de aproximadamente 13 anos e a de pessoas com 80 anos é de cerca de oito anos, a cirurgia segura para troca da valva é preferível à mortalidade de 80% em quatro anos associada à estenose aórtica calcificada sem tratamento.

Doença da valva mitral em idosos tem sido menos bem investigada, parcialmente porque é menos comum, mas também porque a história natural é menos bem definida e o resultado da terapia cirúrgica é menos favorável, com um pouco maior mortalidade operatória após substituição da valva mitral comparado com substituição valvar aórtica em octogenários. Reserva ventricular esquerda muitas vezes é comprometida em idosos com insuficiência mitral resultante de doença isquêmica frequentemente associada. O baixo débito cardíaco é um problema particular após a troca da valva mitral. Com frequência, tanto a troca da valva mitral quanto a da aórtica se acompanham de procedimentos adicionais. Há algum questionamento sobre se a cirurgia de troca valvar associada à RVM ou as múltiplas trocas valvares nos muito idosos são "tão arriscadas" a ponto de justificar procedimentos combinados. Muitos acreditam que se houver uma seleção apropriada de pacientes, mesmo múltiplos procedimentos podem ser feitos com relativa segurança, mas é pequeno o número de pacientes que atendem aos critérios de seleção. Em centros que realizam a valvuloplastia mitral para reparo da valva em pacientes com frações de ejeção baixas, os resultados nos pacientes idosos são semelhantes àqueles em pacientes mais jovens.

A escolha do material da valva é também uma consideração importante em pacientes idosos. As valvas mecânicas são extremamente duráveis, mas exigem o uso de anticoagulantes pelo resto da vida. Em pacientes com mais de 75 anos, a mortalidade da anticoagulação em longo prazo sozinha é de quase 10%/ano. As biopróteses não precisam de anticoagulação e são um pouco menos duráveis, mas podem ser suficientes para pacientes com expectativa de vida inferior a 10 anos.

Como a experiência com procedimentos minimamente invasivos é cada vez mais comum, é provável que eles se tornem mais seguros e sejam usados com mais frequência em pacientes idosos. No entanto, é provável que a colocação endovascular das válvulas substitua adicionais avanços na terapia cirúrgica e se torne o procedimento de escolha em todos os pacientes, não apenas aqueles inaptos para procedimentos abertos. A substituição endovascular da valva aórtica degenerada agora está sendo oferecida para alguns pacientes mais velhos.

Câncer de Pulmão

O câncer de pulmão é geralmente causado por adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas, permanecendo a principal causa de morte nos países industrializados; mais de 150 mil mortes ainda são causadas por câncer de pulmão nos Estados Unidos anualmente. O tabagismo é o principal fator de risco do câncer pulmonar, e a cessação do tabagismo é uma medida preventiva apropriada para todos os pacientes. Terapia apropriada é criticamente dependente do estadiamento preciso, e TC e ^{18}F-fluorodesoxiglicose por emissão de pósitrons são atualmente exames de escolha no processo diagnóstico desta entidade.

A incidência de câncer pulmonar de células não pequenas aumenta com a idade. Há ainda preconceito de que pacientes mais velhos com pequeno estádio inicial (I a III) evoluam mal com a ressecção cirúrgica e, assim, eles frequentemente são encaminhados para ressecção ou radioterapia limitada. Quimioterapia agressiva, particularmente as terapias auxiliares baseadas em platina, costumam ser pouco toleradas por pacientes idosos. Como tal, muitos pacientes mais velhos têm menos de uma avaliação completa de estadiamento, o diagnóstico histológico incompleto ou desempenho não documentados. Doença em estádio IV é inicialmente diagnosticada na maioria dos pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas, e eles podem ser tratados com quimioterapia e radioterapia combinadas. Entretanto, pacientes idosos não são frequentemente considerados candidatos este tratamento. Alguns estudos recentes de ensaios clínicos controlados bem executados mostraram que a quimioterapia de dose menor pode ser segura em pacientes idosos com doenças combinadas limitada. Terapia neoadjuvante geralmente é prescrita em pacientes mais velhos que são limítrofes candidatos à cirurgia, se beneficiariam com a redução do tumor ou seriam mais bem tratados definitivamente pela radioterapia.

Evidência recente sugeriu melhores resultados em pacientes idosos após tratamento cirúrgico do câncer

de pulmão.[59] A ressecção cirúrgica para câncer de pulmão está associada a uma taxa de mortalidade operatória de aproximadamente 6%, embora cerca de 50% dos pacientes ainda sofram alguma morbidade pós-operatória, como fibrilação atrial, pneumonia ou retenção de secreções exigindo broncoscopia. A sobrevida de cinco anos em pacientes idosos após ressecção pulmonar para câncer é de aproximadamente 35%, com até 40% a sobrevida em pacientes submetidos à lobectomia apenas. A cirurgia torácica videoassistida (VATS) vem encontrando maior aplicação, com alguns cirurgiões realizando-a para ressecção de câncer de pulmão. O potencial de menor tempo operatório e perda de sangue, bem como a permanência hospitalar por curto período de internação e o tempo de recuperação melhorada consistem em uma grande promessa para todos os pacientes, especialmente idosos. A taxa de mortalidade perioperatória em octogenários operados por VATS é tão baixa quanto 2%. A VATS é associada a uma taxa de sobrevida de cinco anos semelhante em comparação com a cirurgia aberta convencional. O aumento da idade continua a ser atribuído a mais complicações, mas apenas marginalmente à piora da sobrevida. Resultados como esses sugerem que a VATS pode aumentar o número de pacientes idosos que poderão tornar-se candidatos à terapia cirúrgica.

É provável que relatos futuros venham a definir combinações de terapia adjuvante e neoadjuvante que aumentarão o número de pacientes idosos que serão candidatos cirúrgicos e atingirão uma sobrevida sem doença. Entretanto, ainda é limitada a perspectiva para pacientes idosos com doença pulmonar preexistente ou com outras condições mórbidas graves.

Trauma

O trauma é atualmente a quinta causa principal de morte em adultos mais velhos. As pessoas com mais de 65 anos respondem por até um terço dos casos de trauma e 30% a 40% das mortes por trauma, com as taxas mais recentes sendo as mais altas. Pacientes idosos têm maior mortalidade, maior tempo de internação, aumento da morbidade, além de piores resultados funcionais que os pacientes mais jovens. Acidentes com veículos motorizados são a forma mais comum de lesão fatal em pacientes com menos de 80 anos, e as quedas são a lesão fatal mais frequente após 80 anos. Curiosamente, a incidência de morte por acidentes automobilísticos em adultos mais velhos é a mesma se eles são passageiros ou pedestres.

As pessoas idosas correm maior risco de trauma fechado e suas complicações. As alterações do sistema nervoso central associadas à idade diminuem a coordenação e a mobilidade e aumentam o risco de acidentes. A atrofia cerebral e a redução da viscoelasticidade da calota craniana tornam o cérebro mais suscetível a lesões traumáticas. A maior fragilidade óssea aumenta a tendência a fraturas. Diminuição da reserva cardíaca e incapacidade de elevar o débito cardíaco impedem a prevenção de acidentes. O uso concomitante de drogas como anticoagulantes e agentes antiplaquetários aumenta a morbidade relacionada com eventos traumáticos nos pacientes idosos.

Lesões importantes podem ser decorrentes de simples quedas da própria altura. A incidência de fraturas ou lesões mais graves de uma queda dessas pode chegar a 40% em idosos. Após uma lesão decorrente de queda, o idoso apresenta um grau importante de morbidade. De pacientes hospitalizados após uma queda, até 50% deles precisam ser transferidos do hospital para uma instituição de longa permanência, e apenas 50% estão vivos depois de um ano. Grande parte das lesões em idosos é mais comumente causada por escorregões, topadas ou quedas, mas soma apenas 15% das internações hospitalares; 40% dessas admissões se dão por fratura de quadril.

Pacientes idosos têm maior morbidade e mortalidade após trauma craniano, particularmente quando tomando medicamentos anticoagulantes. Pessoas idosas apresentam taxas mais elevadas de lesão cerebral traumática após trauma na cabeça e têm maior incapacidade. Demoram mais tempo para se recuperar do trauma craniano do que pessoas jovens e exigem mais reabilitação intensiva. Traumatismo craniano fechado em uma pessoa idosa acarreta mortalidade alta. A mortalidade em pacientes idosos com pontuação 5 na Escala de Coma de Glasgow é mais que o dobro em pacientes com 20 a 40 anos, e apenas 2% dos pacientes idosos têm uma recuperação favorável em comparação com 38% dos pacientes mais jovens.

Lesões decorrentes de queimaduras constituem 8% dos casos de trauma em idosos. O idoso está especialmente em risco de queimaduras por diminuição da acuidade visual, aumento do tempo de reação, desatenção e menor sensação de dor. Na maioria das vítimas mais velhas de queimaduras, as lesões ocorrem como resultado das ações praticadas — escaldando, acidentes com fogo e queimaduras elétricas. Em todos os pacientes, a sobrevivência a queimaduras está diretamente relacionada com a área de superfície corporal total (ASCT) afetada, mas essa associação é mais pronunciada nos idosos. Em geral, queimaduras envolvendo mais de 40% da ASCT em pessoas idosas têm um prognóstico ruim. Os motivos para esse aumento da mortalidade são a existência de doenças concomitantes, infecção na região afetada e falência de múltiplos órgãos. Para os sobreviventes de queimaduras graves com 59 anos ou mais, menos

de 50% volta à vida independente que vivia, um terço para a vida assistida em casa e 20% para instituições de longa permanência.

Os pacientes idosos, que vivem com parentes ou sejam institucionalizados, correm risco de trauma em consequência de abuso. Estima-se que 5% dos idosos residentes na comunidade estão sujeitos esse tipo de mau-tratos. Também foi mostrado que apenas um em 13 ou 14 casos de abuso é relatado. Maus-tratos de idosos podem assumir uma ou mais de seis formas básicas: abuso físico, abuso sexual, negligência, abuso psicológico, exploração financeira e violação dos direitos. Conforme a população de idosos aumenta, os cirurgiões que tratam de vítimas idosas de trauma precisam aprender a detectar e relatar sinais de abuso físico e sexual contra o idoso, além de proporcionar cuidado das lesões do paciente, da mesma forma como procedem com crianças que sofrem maus-tratos.

Transplantes

Em 1946, foi realizado o primeiro transplante renal bem-sucedido. Os resultados iniciais de transplantes renais de cadáveres em pacientes com mais de 45 anos foram malsucedidos. A introdução da ciclosporina, na década de 1980, permitiu uma melhora muito acentuada, especialmente em pacientes de alto risco. Conforme a experiência dos centros de transplante e a população de pessoas com mais de 60 anos foram aumentando, também ocorreu elevação do número de pacientes idosos que poderiam potencialmente se beneficiar do transplante. Ao longo das últimas duas décadas, a taxa de pessoas com mais de 65 anos que necessitam de terapia de reposição renal nos Estados Unidos dobrou e triplicou a taxa naqueles com mais de 75 anos.

Os resultados do transplante em idosos, em termos de sobrevida e qualidade de vida, justificam o aumento da idade-limite para este procedimento. Em um estudo recente de transplante renal, pacientes com mais de 60 anos tiveram atraso da função do enxerto e uma maior permanência hospitalar inicial, mas a incidência de episódios de rejeição aguda foi menor.[60] A sobrevida do paciente, a sobrevida do enxerto e a sobrevida do enxerto censurado de morte não diferiram entre pacientes idosos e mais jovens, embora o acompanhamento de pacientes idosos tenha sido mais curto (4,1 *versus* 6,7 anos). A principal causa de perda de órgão em pacientes idosos foi morte com um rim funcionante. Outros estudos têm demonstrado que a sobrevida de 10 anos do aloenxerto é maior em pacientes idosos do que naqueles com menos de 60 anos. Entretanto, a taxa de sobrevida em 10 anos naqueles com mais de 60 anos é de 44% *versus* 81% nos pacientes mais jovens. A ética do transplante em indivíduos idosos com probabilidade mais alta de morrer com um aloenxerto funcionante é questionada, embora muitos acreditem que a evidência não justifica que se negue o transplante apenas com base na idade.

O número de pessoas idosas que demandam transplante de fígado também tem aumentado. A porcentagem de receptores de fígado com mais de 65 anos aumentou de 4,9% em 1991 para 6,8% em 2002. Embora a idade tenha sido identificada como fator de risco para um resultado ruim após transplante de fígado, ela não é um fator quando os pacientes estão em melhor estado de saúde (ou seja, vivendo em casa no momento do transplante). Muitos estudos têm sustentado o transplante de fígado em pacientes idosos de baixo risco aopropriadamente avaliados.[61]

Como o número de idosos transplantados tem aumentado, surgiu um fator importante. A taxa de rejeição, tanto aguda quanto crônica, é claramente menor nos pacientes mais idosos. Isso se atribui ao declínio da imunocompetência em geral com o envelhecimento. Entretanto, este declínio também torna o paciente idoso mais suscetível a apresentar infecções e malignidades. A elevada incidência de transtornos linfoproliferativos em idosos transplantados em geral e a alta taxa de recorrência de hepatite C em idosos submetidos a transplante de fígado, em particular, podem ser resultado de excessiva imunossupressão nessa população, que já apresenta alto grau de comprometimento. A redução da imunossupressão em pacientes idosos pode aumentar a sobrevida em longo e curto prazos.

Leituras sugeridas

Gerson, M. C., Hurst, J. M., Hertzberg, V. S., et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *Am J Med*. 1990; 88:101–107. *Um estudo mais antigo, mas frequentemente citado, comparando a tolerância com o exercício e uma variedade de outras técnicas de avaliação, demonstrando que a incapacidade de elevar a frequência cardíaca a 99 batimentos/min ao se executarem dois minutos de exercício de bicicleta na posição supina foi o preditor mais sensível de complicações cardíacas e pulmonares pós-operatórias e morte.*

Hamel, M. B., Henderson, W. G., Khuri, S. F., et al. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:424–429. *Um estudo envolvendo mais de 26 mil pacientes com mais de 80 anos submetidos à cirurgia não cardíaca no Veterans Affairs Hospitals mostrou o significado de complicações no resultado em pacientes mais velhos. A mortalidade subiu de 3,7% em pacientes sem complicações para 26,1% naqueles em que ocorreram uma ou mais complicações.*

Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010; 210:901–908. *Fragilidade, uma síndrome geriátrica, independentemente prediz a maiores taxas de complicação pós-operatória, períodos mais longos de internação e descargas mais frequentes em pacientes cirúrgicos asilares.*

Smetana, G. W., Lawrence, V. A., Cornell, J. E. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144:581–595. *Uma revisão sistemática da literatura examinando o fator de risco para complicações pulmonares após cirurgia não cardíaca, avaliando pacientes e fatores processuais. Este estudo mostrou que idade acima de 80 anos foi associada à maior proporção de chances de uma complicação pulmonar, mesmo após ajuste para comorbidade.*

Sollano, J. A., Rose, E. A., Williams, D. L., et al. Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Ann Surg*. 1998; 228:297–306. *Mesmo em octogenários, a realização de Cirurgias de Revascularização do Miocardio tem baixo custo. A qualidade de vida de idosos que optam por se submeter à CRM é superior à de seus companheiros e igual à de uma pessoa de 55 anos na média da população em geral.*

Referências bibliográficas

1. Arias, E. United States life tables, 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2010; 58:1–40.
2. Rowe, J. W. *Preface. In Committee on the Future Health Care Workforce for Older Americans Board on Health Care Services: Retooling for an aging america: Building the health care workforce*. Washington DC: National Academy of Sciences; 2008. [xi-xii].
3. Purves, W. K., Orians, G. H., Heller, H. C. *Life: The science of biology*, ed 4. New York: WH Freeman; 1994.
4. Medicare Payment Advisory, Commission. *A data book: Healthcare spending and the Medicare program*. Washington DC: MedPAC; 2009.
5. Hall, M. J., DeFrances, C. J., Williams, S. N., et al. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Report*. 2010; 24:1–20.
6. O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Ko, C. Y. Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:962–969.
7. Saltzstein, S. L., Behling, C. A. 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. *J Surg Oncol*. 2002; 81:113–116. [discussion 117].
8. Hamel, M. B., Henderson, W. G., Khuri, S. F., et al. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: Morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:424–429.
9. Fried, T. R., Bradley, E. H., Towle, V. R., et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002; 346:1061–1066.
10. Mattimore, T. J., Wenger, N. S., Desbiens, N. A., et al. Surrogate and physician understanding of patients'preferences for living permanently in a nursing home. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45:818–824.
11. Taff ett, G. E. Physiology of aging. In: Cassel C.K., Leipzig R.M., Cohen H.J., et al, eds. *Geriatric medicine: An evidence-based approach*. ed 4. New York: Springer-Verlag; 2003:27–35.
12. Sanders, D., Dudley, M., Groban, L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*. 2009; 27:497–517.
13. Sharma, G., Goodwin, J. Eff ect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006; 1:253–260.
14. Martin, J. E., Sheaff, M. T. Renal aging. *J Pathol*. 2007; 211:198–205.
15. Luckey, A. E., Parsa, C. J. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg*. 2003; 138:1055–1060.
16. Pequignot, R., Belmin, J., Chauvelier, S., et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft- Gault formula than the modifi cation diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1638–1643.

17. Schmucker, D. L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol*. 2005; 40:650–659.
18. Pawelec, G., Koch, S., Franceschi, C., et al. Human immunosenescence: Does it have an infectious component? *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1067:56–65.
19. Chang, A. M., Halter, J. B. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284:E7–E12.
20. Freeman, W. K., Gibbons, R. J. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:79–90.
21. Smetana, G. W., Lawrence, V. A., Cornell, J. E. Preoperative pulmonary risk stratifi cation for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144:581–595.
22. Lawrence, V. A., Cornell, J. E., Smetana, G. W. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144:596–608.
23. Khuri, S. F., Daley, J., Henderson, W., et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: Results of the National Veterans Aff airs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg*. 1997; 185:315–327.
24. Audisio, R. A., Pope, D., Ramesh, H. S., et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 65:156–163.
25. Lawrence, V. A., Hazuda, H. P., Cornell, J. E., et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:762–772.
26. Gerson, M. C., Hurst, J. M., Hertzberg, V. S., et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *Am J Med*. 1990; 88:101–107.
27. Borson, S., Scanlan, J. M., Watanabe, J., et al. Simplifying detection of cognitive impairment: Comparison of the Mini-Cog and Mini- Mental State Examination in a multiethnic sample. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:871–874.
28. D'Alegria, B., Cohen, C., Medeiros, F., et al. Nutritional diagnosis obtained by subjective global assessment in surgical patients and occurrence of post-operative complications. *Nutr Hosp*. 2008; 23:621.
29. Isenring, E. A., Bauer, J. D., Banks, M., et al. Th e Malnutrition Screening Tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *J Hum Nutr Diet*. 2009; 22:545–550.
30. Bandeen-Roche, K., Xue, Q. L., Ferrucci, L., et al. Phenotype of frailty: Characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61:262–266.
31. Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010; 210:901–908.
32. Robinson, T. N., Raeburn, C. D., Tran, Z. V., et al. Postoperative delirium in the elderly: Risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009; 249:173–178.
33. Marcantonio, E. R., Goldman, L., Mangione, C. M., et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994; 271:134–139.
34. Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., et al. Th e Confusion Assessment Method: A systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:823–830.
35. Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Jr., Charpentier, P. A., et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999; 340:669–676.
36. Kozlow, J. H., Berenholtz, S. M., Garrett, E., et al. Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000. *Crit Care Med*. 2003; 31:1930–1937.
37. Kleinpell, R. M., Fletcher, K., Jennings, B. M. Reducing functional decline in hospitalized elderly. In: Hughes R.G., ed. *Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses, AHRQ Publ No. 08-0043*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008:251–265.
38. Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and diff erentiated thyroid cancer. *Th yroid*. 2009; 19:1167–1214.
39. Pruhs, Z. M., Starling, J. R., Mack, E., et al. Changing trends for surgery in elderly patients with hyperparathyroidism at a single institution. *J Surg Res*. 2005; 127:58–62.
40. Wildiers, H., Kunkler, I., Biganzoli, L., et al. Management of breast cancer in elderly individuals: Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2007;

8:1101–1115.
41. American Geriatrics Society Clinical Practice, Committee. Breast cancer screening in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48:842–844.
42. Aapro, M., Monfardini, S., Jirillo, A., et al. Management of primary and advanced breast cancer in older unfi t patients (medical treatment). *Cancer Treat Rev*. 2009; 35:503–508.
43. Salles, N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis*. 2007; 25:112–117.
44. Braiteh, F., Correa, A. M., Hofstetter, W. L., et al. Association of age and survival in patients with gastroesophageal cancer undergoing surgery with or without preoperative therapy. *Cancer*. 2009; 115:4450–4458.
45. Saif, M. W., Makrilia, N., Zalonis, A., et al. Gastric cancer in the elderly: An overview. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36:709–717.
46. Kuy, S., Sosa, J. A., Roman, S. A., et al. Age matters: An study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg*. 2011; 201(6):789–796.
47. Riall, T. S., Zhang, D., Townsend, C. M., Jr., et al. Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost. *J Am Coll Surg*. 2010; 210:668–677.
48. Lagoo-Deenadayalan, S. A., Newell, M. A., Pofahl, W. E. Common perioperative complications in older patients. In: Rosenthal R.A., Zenilman M.E., Katlic M.R., eds. *Principles and practice of geriatric surgery*. ed 2. New York: Springer; 2011:361–376.
49. Foster, N. M., McGory, M. L., Zingmond, D. S., et al. Small bowel obstruction: A population based appraisal. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:170–176.
50. Sheu, B. F., Chiu, T. F., Chen, J. C., et al. Risk factors associated with perforated appendicitis in elderly patients presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2007; 77:662–666.
51. Harrell, A. G., Lincourt, A. E., Novitsky, Y. W., et al. Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly. *Am Surg*. 2006; 72:474–480.
52. Kahn, K. L., Adams, J. L., Weeks, J. C., et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2010; 303:1037–1045.
53. Anaya, D. A., Becker, N. S., Abraham, N. S. Global graying, colorectal cancer and liver metastasis: New implications for surgical management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010.
54. Gibbs, J. O., Giobbie-Hurder, A., Edelman, P., et al. Does delay of hernia repair in minimally symptomatic men burden the patient's family? *J Am Coll Surg*. 2007; 205:409–412.
55. Veith, F. J., Lachat, M., Mayer, D., et al. Collected world and single center experience with endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg*. 2009; 250:818–824.
56. Hobson, R. W., 2nd., Howard, V. J., Roubin, G. S., et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*. 2004; 40:1106–1111.
57. Speziale, G., Nasso, G., Barattoni, M. C., et al. Operative and middleterm results of cardiac surgery in nonagenarians: A bridge toward routine practice. *Circulation*. 2010; 121:208–213.
58. Sollano, J. A., Rose, E. A., Williams, D. L., et al. Cost-eff ectiveness of coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Ann Surg*. 1998; 228:297–306.
59. Dominguez-Ventura, A., Allen, M. S., Cassivi, S. D., et al. Lung cancer in octogenarians: Factors aff ecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Th orac Surg*. 2006; 82:1175–1179.
60. Pedroso, S., Martins, L., Fonseca, I., et al. Renal transplantation in patients over 60 years of age: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2006; 38:1885–1889.
61. Keswani, R. N., Ahmed, A., Keeff, E. B. Older age and liver transplantation: A review. *Liver Transpl*. 2004; 10:957–967.

CAPÍTULO 15

Obesidade mórbida

William O. Richards

OBESIDADE: MAGNITUDE DO PROBLEMA
FISIOPATOLOGIA E PROBLEMAS CLÍNICOS ASSOCIADOS
TRATAMENTO CLÍNICO *VERSUS* TERAPIA CIRÚRGICA
CONSIDERAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS
PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS
CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIO E ACOMPANHAMENTO
RESULTADOS
COMPLICAÇÕES
REOPERAÇÃO
CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é denominado *cirurgia bariátrica*. Ele tem sua origem nos anos 1950, quando as operações de má absorção foram realizadas primeiramente para as síndromes de hiperlipidemia grave. Subsequentemente, a derivação *bypass* jejunoileal para produzir a perda de peso começou a ser efetuada, esporadicamente, durante os anos 1960, e depois, com mais frequência, nos anos 1970. Essa operação, no entanto, produziu complicações metabólicas inaceitáveis e foi completamente abandonada; foram desenvolvidas outras operações eficazes e de baixa morbidade.

Esse processo apontou claramente para dois aspectos muito peculiares do campo da cirurgia bariátrica. A primeira é que essa cirurgia envolve a alteração dos processos metabólicos através de mudanças fundamentais no metabolismo, regulação de energia, saciedade, apetite e não apenas a simples perda de peso. O segundo é que o acompanhamento a longo prazo é essencial para avaliar o efeito dessas operações sobre a saúde geral do paciente. Todos os estudos recentes confirmaram que operações como o *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) ou derivação gástrica em Y de Roux, a banda gástrica ajustável (BGA) laparoscópica, o *switch* duodenal (SD) ou inclusão duodenal, a gastrectomia vertical laparoscópico ou *sleeve* gástrico resultam em perda de peso a longo prazo, alterações nas consequências metabólicas da obesidade mórbida, e uma redução substancial na mortalidade relacionada à melhora nos níveis lipídicos, diabetes, hipertensão, apneia obstrutiva do sono e eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio. Não há, talvez, nenhuma outra área na cirurgia que tenha acumulado mais dados de nível 1 e estudos comparativos a longo prazo do tratamento clínico e cirúrgico do que a cirurgia bariátrica durante a última década. Além disso, a evidência conclusiva mostra que a cirurgia bariátrica é superior à terapia clínica para perda de peso, sobrevivência e tratamento de comorbidades, que são detalhados neste capítulo.

Obesidade: magnitude do problema

Obesidade mórbida é definida como sendo 45,3 kg acima do peso corporal ideal, duas vezes o peso corporal ideal ou um índice de massa corporal (IMC, que é peso [kg]/estatura [em m^2]) de 40 kg/m^2. A

última definição é mais aceita internacionalmente e, praticamente, substituiu as anteriores para todos os fins práticos e científicos. A conferência dos National Institutes of Health (NIH) gerou um consenso, em 1991, sugerindo que o termo *obesidade grave* é mais apropriado para definir pessoas desse porte.[1] Esse termo deve ser empregado em alternância com *obesidade mórbida* no restante deste capítulo.

Estima-se que mais de um terço da população adulta dos Estados Unidos é obesa; a prevalência de adultos com obesidade mórbida com um IMC de 40, ou superior, passou de 2,9% em 1994 para 5,9% dos adultos da população dos Estados Unidos no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) em 2006.[2] Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica nos Estados Unidos apresentam IMC médios significativamente mais elevados que aqueles relatados na Europa. Contudo, a Austrália não está muito longe disso, de acordo com os cirurgiões bariátricos australianos. Mesmo a Europa, onde os indivíduos gravemente obesos não são comuns na população geral, está experimentando agora um aumento global desta população. Os estudos da obesidade em adolescentes estimaram a incidência de obesidade (estando 40% acima do peso corporal ideal) como se situando na faixa de 35% para os adolescentes nos Estados Unidos, mas em torno de 20% na maioria dos países europeus. O problema também está crescendo em velocidade surpreendentemente rápida nos Estados Unidos. Em 1985, quando as estatísticas nacionais sobre obesidade eram primeiramente medidas pelo Centers for Disease Control (CDC), de acordo com cada estado, muitos estados não tinham disponibilidade desses dados. Dos aproximadamente 50% que têm esses dados, mais de 50% desse total relataram uma incidência de menos de 10% das pessoas com um IMC superior a 30 kg/m^2. Até 2008, cada estado, exceto o Colorado, relatou que a incidência aumentou para mais de 20% e seis estados relataram que mais de 30% de sua população teve um IMC de 30,0%.

Estima-se que a obesidade cause 300.000 mortes por ano nos Estados Unidos, onde o número total de mortes anuais por câncer de mama e de cólon é de 90.000, aproximadamente.[3] Depois do tabagismo, a obesidade é a segunda principal causa de morte evitável nos Estados Unidos e vem em seguida ao fumo na lista de fatores evitáveis responsáveis pelos altos custos dos cuidados à saúde. É preocupante perceber que um homem de 25 anos de idade com obesidade mórbida tem uma redução de 22% na expectativa de vida, ou perda de 12 anos de vida, quando comparado a um homem não obeso.[3] Especula-se que na próxima década a obesidade possa suplantar o tabagismo como principal causa de morte evitável nos Estados Unidos.

Fisiopatologia e problemas clínicos associados

A fisiopatologia da obesidade grave é mal compreendida. Continua o debate sobre os componentes genéticos *versus* ambientais relativos à doença. Há uma clara predisposição familiar; é raro que um único membro da família tenha obesidade grave e há evidência crescente de genes específicos, incluindo *FTO* (massa gorda e obesidade relacionada) e *MC4R* (receptor de melanocortina 4), associados à obesidade, aumento da massa gorda e resistência à insulina.[4,5] O rápido aumento na obesidade de 1980 a 2010 enfatiza a considerável influência de fatores ambientais, como alimentos facilmente disponíveis, baratos, de alta densidade e ricos em calorias, além da inatividade física promovida pela posse generalizada de carros, que também contribui para o problema.

Embora não exista resposta definitiva no que diz respeito à fisiopatologia da obesidade grave, está claro que o indivíduo gravemente obeso apresenta, em geral, fome persistente, que não é saciada por quantidades de alimento que satisfazem ao não obeso. Esta falta de saciedade ou a manutenção da fome, com aumento correspondente na ingestão calórica, pode ser o fator mais importante no processo. Alguns estudos têm sugerido que existem diferenças fundamentais no controle hormonal da saciedade e do apetite de comer que criaram a atual epidemia. A presente hipótese ocorre quando o ponto de ajuste de energia do cérebro se eleva para aumentar a ingestão de energia através da modulação do apetite da pessoa.

Outra explicação para a epidemia de obesidade é que durante o desenvolvimento humano, por milhares de anos, o assim chamado *gene econômico* favoreceu aqueles que poderiam sobreviver os períodos de privação extrema da proteína calórica que marca o início do desenvolvimento humano.[6] Devido a este gene econômico que permitiu a absorção mais eficiente e o uso das calorias ingeridas, os seres humanos que possuíam o gene econômico tiveram uma sobrevida distinta ou vantagem de fertilidade. No entanto, na sociedade moderna, onde podemos dirigir através de um restaurante *fast-food*, beber refrigerante de extrato de milho rico em frutose e comer um grande hambúrguer carregado de gordura, sem sair do carro, o gene econômico não transmite uma vantagem na sobrevida. Em vez disso, ajuda a aumentar a ingestão de calorias que excedem as necessidades metabólicas.

Sabemos que os hormônios, peptídeos e aferências vagais ao cérebro têm uma influência importante sobre a ingestão de energia, apetite e saciedade. O hormônio do apetite grelina, produzido em grande parte na porção proximal do estômago pela presença de alimento, está envolvido no apetite e na saciedade.[7] O aumento dos níveis de grelina leva ao aumento da ingestão alimentar e os níveis de grelina aumentada se desenvolvem em indivíduos que estão em dietas hipocalóricas. Isto sugere um possível mecanismo para a falha da maioria das dietas após seis meses — o aumento da grelina. Curiosamente, os pacientes têm níveis de grelina normal para elevado após BGA laparoscópica. A maioria dos estudos tem sugerido que pacientes submetidos a *bypass* gástrico têm níveis suprimidos de grelina pós-operatória e o apetite é drasticamente reduzido após o *bypass* gástrico, o que leva à incrível diminuição da ingestão calórica que também leva à perda de peso maciça nos primeiros 12 a 18 meses depois da BGYR.[8]

Obesidade mórbida é uma doença metabólica associada a inúmeros problemas clínicos, alguns dos quais são quase desconhecidos na ausência de obesidade (Quadro 15-1). Estes devem ser cuidadosamente considerados, quando se pretende oferecer a um paciente a cirurgia de redução de peso. O problema mais frequente é a combinação da artrite e/ou doença articular degenerativa, presente em pelo menos 50% dos pacientes que procuram a cirurgia para a obesidade grave. A incidência de apneia do sono é elevada. A asma está presente em mais de 25%, hipertensão em mais de 30%, diabetes em mais de 20% e o refluxo gastroesofágico em 20% a 30% dos pacientes. A incidência dessas condições aumenta com a idade e com a gravidade e duração da obesidade grave.

Quadro 15-1 Condições Médicas Associadas à Obesidade Grave

Cardiovasculares

Hipertensão
Morte súbita e infarto do miocárdio
Cardiomiopatia
Insuficiência venosa
Trombose venosa profunda
Hipertensão pulmonar
Insuficiência cardíaca direita

Pulmonares

Apneia obstrutiva do sono
Síndrome de hipoventilação da obesidade
Asma

Metabólicas

Síndrome metabólica (obesidade abdominal, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina)
Diabetes tipo 2
Hiperlipidemia
Hipercolesterolemia
Esteato-hepatite não alcoólica (NASH) ou doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD)

Gastrointestinais

Doença do refluxo gastroesofágico
Colelitíase

Musculoesqueléticas

Doença articular degenerativa
Discopatia lombar
Osteoartrite
Hérnias ventrais

Geniturinárias

Incontinência urinária por estresse

Insuficiência renal em estádio terminal (secundária ao diabetes e à hipertensão)

Ginecológico

Irregularidades menstruais

Pele/Sistema Tegumentar

Infecções fúngicas
Furúnculos, abscessos

Oncológicas

Câncer do útero, mama, cólon, rins, próstata

Neurológicas, Psiquiátricas

Pseudotumor cerebral
Depressão
Baixa autoestima
Acidente vascular cerebral

Sociais, Relativos à Sociedade

Histórico de violência física
Histórico de abuso sexual
Discriminação no emprego
Discriminação social

A síndrome metabólica inclui diabetes melito tipo 2 causada pela resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. Pacientes com essa combinação de problemas são obesos, com obesidade corporal central sendo característica essencial (em mulheres, circunferência abdominal >88 centímetros; nos homens, >102 centímetros). A síndrome é caracterizada pela captação hepática prejudicada de insulina, hiperinsulinemia sistêmica e resistência tecidual à insulina. Pacientes com síndrome metabólica estão em alto risco de morte cardiovascular precoce.

Não listados no Quadro 15-1 são os problemas sociais discriminatórios associados enfrentados pelos indivíduos gravemente obesos. Instalações públicas em termos de assentos, portas e banheiros frequentemente fazem o acesso a eventos realizados nestes locais indisponíveis para uma pessoa gravemente obesa. Viajar nos transportes públicos às vezes é difícil, se não impossível, especialmente em relação a viagens aéreas. Para esses indivíduos, há claramente a discriminação nos empregos. Por fim, a combinação da baixa autoestima, o frequente histórico de abuso sexual ou físico e essas dificuldades sociais se combinam para criar uma incidência muito alta de depressão na população de pacientes com obesidade mórbida.

Tratamento clínico *versus* terapia cirúrgica

A terapia clínica para a obesidade grave tem sucesso limitado a curto prazo e quase inexistente a longo prazo. Quando uma pessoa está gravemente obesa, estima-se que a probabilidade de que ela perca peso suficiente apenas através da dieta e permaneça com um IMC inferior a 35 kg/m^2 seja de 3% ou menos. A conferência do NIH para gerar um consenso reconheceu que para esta população de pacientes, a terapia clínica não foi bem-sucedida em tratar o problema.[1] Uma revisão mais recente de estudos clínicos de intervenções no estilo de vida para a prevenção da obesidade nas crianças tem demonstrado que a maioria era completamente ineficaz e os poucos que eram marginalmente eficazes tinham um impacto extremamente pequeno no IMC.[9] Apesar de grandes esforços profissionais para influenciar o peso através da dieta, atividade física e mudanças no estilo de vida, o único método eficaz a longo prazo para perda de peso mostrou ser a cirurgia bariátrica. Em um estudo de cabeça para cabeça, O'Brien *et al.*[10] randomizaram adolescentes obesos para banda gástrica (*lap band*) ou mudanças de dieta e estilo de vida. Pacientes randomizados para banda gástrica perderam 34,6 kg em comparação com o grupo de dieta, que perdeu 3 kg no final do estudo de dois anos. Em outro estudo de adultos obesos, o grupo cirúrgico obteve uma perda de peso corporal inicial de 21,6%, enquanto o grupo clínico teve uma insignificante perda de

peso corporal inicial de 5,5%.[11]

Apesar desse sucesso limitado, concorda-se, em geral, que o paciente gravemente obeso deva ter a chance de aderir a um programa de dieta com supervisão médica para ver se pode ser alcançado algum sucesso. O objetivo inicial da terapia é uma perda de peso de 10% atingida em um período de meses a uma taxa de 0,25 a 1 kg/semana. A manutenção da perda de peso por seis meses define o sucesso clínico inicial com a terapia clínica, e é encorajada a perda de peso adicional mediante uma redução nas calorias e aumento da atividade física. A cobertura do seguro para a operação tem sido tradicionalmente ligada a uma tentativa deste tipo ou, para algumas companhias de seguro, a um histórico bem documentado de várias destas tentativas. Entretanto, faltam dados que mostrem qualquer eficácia da necessidade de uma tentativa de dieta prolongada em influenciar positivamente os resultados após a cirurgia bariátrica.

Dietas de muito baixas calorias caem em duas categorias, aquelas que restringem principalmente a ingestão de gordura e aquelas que restringem principalmente a ingestão de carboidratos. Ambas as dietas produzem perda de peso insuficiente para gerar qualquer alteração importante no estado de saúde.

Em 2010, a terapia farmacológica concentrou-se em dois medicamentos. A sibutramina que bloqueia a captação do receptor pré-sináptico de norepinefrina e serotonina, potencializando seu efeito anorético no sistema nervoso central. O orlistat que inibe a lipase pancreática e, por conseguinte, reduz a absorção de até 30% dos lipídios ingeridos na dieta. Observou-se uma perda de peso máxima de até 10% do peso corporal em indivíduos não selecionados utilizando uma ou ambas as drogas; no entanto, o peso é recuperado dentro de 12 a 18 meses. Para o indivíduo gravemente obeso, nenhuma das duas drogas sozinha provou ser uma terapia efetiva.

O Swedish Obesity Study (estudo de obesidade sueco [SOS]) é nossa melhor evidência dos grandes efeitos salutares da cirurgia bariátrica na morbidade e mortalidade.[12] O estudo seguiu 98,9% dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica — *bypass* gástrico, gastroplastia vertical com banda e banda gástrica não ajustável — em comparação com um grupo de controle de idade, sexo e IMC semelhantes submetidos a tratamento clínico-padrão. Houve uma redução significativa a longo prazo do peso e de condições de comorbidade, que resultou em uma redução significativa na mortalidade nos pacientes de cirurgia bariátrica. Outros excelentes estudos a longo prazo confirmaram os benefícios da cirurgia bariátrica e indicaram uma redução significativa no peso e mortalidade a longo prazo em pacientes submetidos ao *bypass* gástrico.[13]

Recentemente, especialistas de todo o mundo reuniram-se em Roma, como parte da Diabetes Surgery Summit, e elaboraram um consenso sobre as recomendações para tratamento e pesquisas relacionadas com o desenvolvimento da cirurgia do diabetes.[14] Durante este encontro extraordinário, especialistas médicos e cirúrgicos em cirurgia bariátrica, obesidade e diabetes tipo 2 elaboraram uma declaração para desenvolver métodos para a cirurgia no diabetes e ajudar a melhorar o acesso às opções cirúrgicas comprovadas, sugerindo também caminhos da pesquisa a serem desenvolvidos. Algumas das recomendações incluíam pesquisa da cirurgia em pacientes que tenham um IMC inferior a 35, limite anteriormente definido para a cirurgia de perda de peso.

Considerações pré-operatórias

Avaliação e Seleção

Elegibilidade

A seleção de pacientes para cirurgia bariátrica é baseada estritamente nas diretrizes atualmente aceitas do NIH. Pacientes devem ter um IMC maior que 40 kg/m^2 sem comorbidades associadas ou um IMC maior que 35 kg/m^2, com um problema clínico comórbido associado. Eles também precisam ter falhado na terapia nutricional. Além disso, as orientações do NIH não são específicas. Portanto, tem sido nossa experiência que vários critérios práticos também devem ser empregados como indicações para a operação, incluindo a estabilidade psiquiátrica, a motivação e a capacidade de compreender a natureza da operação e suas alterações resultantes no comportamento alimentar e no estilo de vida. Critérios de elegibilidade para cirurgia bariátrica são dados no Quadro 15-2. Incapacidade de preencher esses critérios é uma contraindicação para a cirurgia bariátrica.

Quadro 15-2 Indicações para Cirurgia Bariátrica

Os pacientes devem satisfazer os seguintes critérios para que se candidatar a cirurgia bariátrica:

- IMC >40 kg/m^2 ou IMC >35 kg/m^2 com uma comorbidade clínica associada agravada pela obesidade
- Falha da terapia nutricional
- Psiquiatricamente estável sem uso de álcool ou dependência de drogas ilegais
- Instruído sobre a operação e suas sequelas
- Indivíduo motivado
- Problemas médicos não impedindo a provável sobrevida da cirurgia

Um critério não listado no Quadro 15-2, que, infelizmente, com frequência é uma questão significativa para o paciente com obesidade mórbida, é o da cobertura do seguro para a operação. Embora a cirurgia bariátrica tenha sido um dos procedimentos cirúrgicos mais estudados, com abundantes informações de estudos controlados, mostrando uma vantagem significativa na sobrevida do paciente submetido à cirurgia, muitas companhias de seguros se recusam a cobrir o procedimento ou estabelecem múltiplas barreiras para a cobertura do paciente individual. Os Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), a agência federal que define diretrizes dos cuidados a saúde, estabeleceram critérios para a cobertura do *bypass* gástrico aberto e laparoscópico, (BGA) laparoscópica e operações SD em 2006. Um aspecto controverso da decisão é a necessidade de que a cirurgia bariátrica seja realizada apenas por cirurgiões em hospitais designados como centros de excelência pela American Society of Bariatric Surgeons, ou centros nível I pelo American College of Surgeons. Esses únicos requisitos para beneficiários foram, pelo menos parcialmente, os resultados da preocupação de políticos de que a morbidade e mortalidade associadas à cirurgia bariátrica eram altas e que o crescimento explosivo do número de hospitais e cirurgiões que realizam os procedimentos não se correlaciona com supervisão hospitalar desses procedimentos e com as complicações resultantes. De qualquer maneira, isso marca uma linha divisória na cirurgia, para a qual um número crescente de pagadores demanda que os cirurgiões e os hospitais satisfaçam exigências rigorosas de infraestrutura, treinamento de pessoal e, em última análise, dos resultados dos procedimentos. Os cirurgiões bariátricos têm atentado para a situação, como evidenciado pelos dados mais recentes da National Surgical Quality Improvment Program (NSQIP)[15] e do consórcio Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS)[16] com extremamente baixa morbidade e mortalidade por cirurgia bariátrica laparoscópica nos Estados Unidos. Esses estudos recentes sugerem que a instituição da padronização dos Centros de Excelência foi pelo menos parcialmente responsável pela diminuição da morbidade e mortalidade operatória.

As contraindicações clínicas não estão claras. Todos os pacientes com comorbidade estão em maior risco. O cirurgião deve garantir que estes riscos sejam bem compreendidos por todos os pacientes, antes da cirurgia bariátrica, principalmente aqueles em alto risco. Idealmente, diversos membros da família devem ser incluídos nessas discussões. Alguns indivíduos apresentam disfunção orgânica terminal do coração, pulmões ou ambos; eles são suscetíveis a não obter os benefícios da longevidade e melhoria da saúde.

Pacientes que não conseguem mais andar têm maior risco do que aqueles que podem deambular, e a cirurgia é contraindicada em pacientes incapazes de deambular. A Síndrome de Prader-Willi é outra contraindicação absoluta porque nenhuma terapia cirúrgica afeta a constante necessidade de comer desses pacientes.

Os pacientes com mais de 225 kg correm maior risco de mortalidade e têm mais complicações. Muitas opções de exames, como a tomografia computadorizada (TC), não podem ser realizadas com esse peso. As mesas de sala de operação, a equipe, os equipamentos de movimentação e levantamento, manguitos de pressão arterial, botas pneumáticas e compressão intermitentes e qualquer tipo de procedimento invasivo no leito, como os cateteres venosos centrais, tornam-se extraordinariamente difíceis ou problemáticos. Tem sido minha prática encorajar fortemente pacientes que pesam mais de 225 kg a perderem peso até esse nível por métodos conservadores, mesmo que isso signifique obrigá-los à hospitalização.

A idade é uma contraindicação controversa para a operação bariátrica. Para os adolescentes, muitos cirurgiões pediátricos bariátricos recomendam que a operação seja efetuada após o principal período de crescimento (da metade ao final da adolescência), possibilitando, assim, o aumento da maturidade do paciente. Acredita-se que as operações restritivas simples sejam mais apropriadas para pacientes nesse grupo etário. Nos Estados Unidos, embora o procedimento AGB laparoscópico (LAP-BAND) tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) apenas para pacientes com 18 anos ou mais, vários

grupos têm experiências modestas com o uso desse dispositivo sob as diretrizes da FDA.[10] Será necessária mais experiência para determinar qual operação é mais eficaz nos adolescentes.

Embora geralmente eu considere a idade de 65 anos como um corte aproximado para realizar *bypass* gástrico, pacientes acima de 65 têm sido avaliados individualmente. Essas avaliações focalizam a idade fisiológica relativa do paciente e o seu potencial para a longevidade, em lugar de sua idade cronológica. A duração e o grau da obesidade são os fatores mais importantes na avaliação do paciente idoso. Em geral, a duração e gravidade da obesidade e o número de comorbidades existentes reduzem o potencial para esses indivíduos se beneficiarem da cirurgia bariátrica.

Avaliação

A avaliação pré-operatória do paciente cirúrgico bariátrico envolve duas áreas distintas. Uma é a avaliação pré-operatória específica dos candidatos à operação bariátrica e a avaliação das condições comórbidas. A segunda é a avaliação geral e preparação pré-operatória, como para qualquer cirurgia abdominal maior, que é discutida em profundidade no Capítulo 11.

Medidas Gerais

Uma abordagem de equipe é necessária para otimizar o cuidado de um paciente com obesidade mórbida (Quadro 15-3). O Quadro 15-4 resume as etapas e os exames rotineiramente realizados para a avaliação pré-operatória de pacientes bariátricos na clínica do autor.

Quadro 15-3 Equipe Multidisciplinar Bariátrica

Cirurgião
Cirurgião assistente
Nutricionista
Anestesiologista
Enfermeira de sala de cirurgia
Enfermeira ou técnica em instrumentação cirúrgica
Educador/coordenador do cuidado de enfermagem
Secretária/administrador
Psiquiatra/psicólogo
Médico clínico assistente
Especialistas para as condições cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, endócrinas, musculoesqueléticas e neurológicas, quando indicado

Quadro 15-4 Avaliação Pré-operatória

Antes da Consulta Clínica

Dieta clinicamente supervisionada e documentada
Aconselhamento e encaminhamento a partir do clínico assistente
Leitura de livreto escrito e/ou atendimento em seminário considerando os procedimentos cirúrgicos, resultados esperados e complicações potenciais

Consulta Clínica Inicial

Apresentação de grupo na informação no folheto
Apresentação de grupo sobre as questões nutricionais pré-operatórias e pós-operatórias pelo nutricionista
Avaliação individual pela equipe do cirurgião
Sessão de aconselhamento individual com o cirurgião
Sessão de aconselhamento individual com o nutricionista
Exames laboratoriais de triagem

Eventos Subsequentes e Avaliações

Preparação e avaliação psicológica completa, conforme indicado

Avaliações por especialistas clínicos, se indicado
Aprovação do seguro para a cobertura do procedimento
Exame por endoscopia digestiva alta, conforme indicado
Exame de ultrassom da vesícula biliar (quando presente)
Gasometria arterial, conforme indicado

Consultas Clínicas Subsequentes

Sessão de aconselhamento com o cirurgião (incluindo a escolha da data para a cirurgia)
Sessão de orientação com a enfermeira educadora
Avaliação pré-operatória pelo anestesiologista
Procedimentos burocráticos finais pelo centro de pré-internação

A orientação pré-operatória apropriada do paciente é primordial, sendo obrigatória a frequência nas sessões educacionais. Depois de completados os exames pré-operatórios, é realizada uma sessão de aconselhamento final com o cirurgião e uma sessão de ensino com a enfermeira educadora e com a nutricionista.

Uma cefalosporina de primeira geração, em dose apropriada para o peso, é administrada no período pré-operatório, e os antibióticos continuam por menos de 24 horas. Dados sustentam o uso de antibióticos pré-operatórios, mas não há dados que estabeleçam o regime ideal para a profilaxia de trombose venosa profunda (TVP). Na era da cirurgia aberta, a embolia pulmonar (EP) foi uma das causas mais comuns de morte após cirurgia bariátrica. No entanto, dados recentes mostraram que a embolia pulmonar é incomum após BGYR laparoscópica e que medidas como deambulação precoce e aparelhos de compressão pneumática intermitente, sem agentes farmacológicos, como a heparina, podem ser usados com sucesso para prevenir a TVP e EP em muitos pacientes submetidos à derivação gástrica laparoscópica ou *bypass*.[17] Pacientes de alto risco (p. ex., aqueles com histórico de TVP, úlceras de estase venosa, hipertensão pulmonar conhecida ou fortemente suspeitada, síndrome de hipoventilação da obesidade, ou necessidade de reoperação durante a hospitalização inicial) recebem injeções SC de heparina ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) no chamado para a sala de cirurgia e, em seguida, duas vezes ao dia até a alta em casa, para um curso completo de duas semanas. Os filtros de veia cava profiláticos são inseridos, se possível, temporariamente, em pacientes com risco extremo de TVP e embolia pulmonar.

Comorbidades Específicas

A avaliação cardiovascular do paciente bariátrico deve incluir um histórico de dor torácica recente e a avaliação funcional da atividade cardíaca. Os pacientes com um histórico de dor torácica recente ou alteração na tolerância ao exercício devem realizar uma avaliação cardiológica formal, incluindo teste de esforço, quando indicado. Quase nunca recorro à monitoração central invasiva com um cateter de Swan-Ganz porque as hipertensões venosa central e pulmonar são comuns e não devem ser interpretadas como sobrecarga de volume. O uso da ecocardiografia transesofágica intraoperatória é ocasionalmente útil para pacientes com cardiomiopatia.

Avaliação pulmonar engloba a busca de apneia obstrutiva do sono, porque um número significativo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica terão uma apneia obstrutiva do sono não diagnosticada.[16] Histórico de adormecer enquanto dirige ou no trabalho, ou de se sentir cansado depois de uma noite de sono, juntamente com um histórico de ronco ou mesmo apneia testemunhada, é fortemente sugestivo da condição. Os pacientes com históricos sugestivos de apneia do sono clinicamente significativa devem se submeter a testes pré-operatórios de estudo do sono. Quando se descobre a presença da condição, o uso de pressão de um aparelho de pressão positiva contínua ou em dois níveis na via aérea, durante o sono, pode eliminar os períodos estressantes de hipóxia, que, de outra forma, sobreviriam nesses pacientes. Embora tolerados sob circunstâncias normais, esses episódios de hipóxia no período pós-operatório imediato são mais perigosos por causa do aumento do efeito de analgésicos narcóticos e retenção pós-operatória hídrica, que afetam a estabilidade hemodinâmica.

Asma reativa é outro problema comum do gravemente obeso que é pouco reconhecido. Ela requer menos preparações pré-operatórias em termos de teste de apneia do sono e é menos perigosa.

Síndrome de hipoventilação da obesidade (síndrome de Pickwick) é um diagnóstico que deve ser suspeitado no superobeso (IMC >60 kg/m^2) pela aparência clínica do paciente. Os indivíduos com esse diagnóstico apresentam faces pletóricas, podem se mostrar clinicamente cianóticos e exibem claramente dificuldade, esforço respiratório no estado basal ou com o exercício leve. A análise da gasometria arterial

revela $Paco_2$ maior que a Pao_2 e hematócrito elevado. As pressões da artéria pulmonar estão muito elevadas. Esses pacientes têm mortalidade e morbidade cardiopulmonar extremamente alta e necessitam de perda de peso significativa pré-operatória e otimização da fisiologia cardiopulmonar antes do procedimento cirúrgico. Uma admissão em unidade de terapia intensiva planejada no período pós-operatório é geralmente necessária. O suporte prolongado com ventilador é frequentemente necessário, e o manejo do volume intravascular é guiado pelo estado basal do paciente.

Como há uma considerável incidência de hipertensão ou diabetes nos pacientes com doença renal concomitante, o valor da creatinina sérica é um excelente teste de triagem pré-operatória para a função renal basal.

As condições musculoesqueléticas, particularmente a artrite e a doença articular degenerativa, constituem o grupo mais comum de comorbidades encontradas no paciente gravemente obeso. Mais da metade dos pacientes possui alguma forma dessas condições, com frequência em grau avançado. A deambulação limitada, a substituição articular, a dor lombar intensa e outras sequelas não são raras. Antes da operação, é importante que os pacientes compreendam que a lesão estrutural instalada não pode ser revertida pela perda de peso. Felizmente, a perda de peso significativa frequentemente alivia, ou até mesmo reverte, a dor crônica ou a incapacidade decorrente dessas condições. Perda de peso significativa após a cirurgia bariátrica fará com que a cirurgia subsequente no quadril e no joelho seja mais eficaz e segura.

Os problemas metabólicos são comuns nos pacientes morbidamente obesos, em particular hiperlipidemia, hipercolesterolemia e diabetes melito tipo 2. Todos são facilmente determinados por exames de sangue simples. De pacientes gravemente obesos, 20% a 30% submetidos à cirurgia bariátrica possuem diabetes tipo 2 clinicamente significativa. O diabetes deve ser controlado pré-operatoriamente para reduzir a incidência de morbidade perioperatória.

A pele deve ser examinada para alterações da insuficiência venosa e infecção fúngica, que estão associadas com uma incidência muito aumentada de TVP pós-operatória.

Podem estar presentes hérnias umbilicais ou ventrais. Tem sido minha prática adiar o reparo de hérnias ventrais e incisionais até após a perda de peso significativa. Isto tem a vantagem de se realizar a operação, quando a pressão intra-abdominal é bastante reduzida e após a fase de maior perda de peso para que o paciente esteja em balanço nitrogenado positivo, em vez de franca perda de peso. Reparo de hérnias no momento da abdominoplastia permite ao cirurgião bariátrico completar a reconstrução física da parede abdominal e colocar prótese de malha para reforçar a parede abdominal, que frequentemente não pode ser realizada durante o procedimento bariátrico inicial.

A colelitíase é a mais prevalente das várias condições gastrointestinais e, quando os cálculos biliares estão presentes, a maioria dos cirurgiões concorda que a colecistectomia deve ser realizada simultaneamente com a cirurgia bariátrica. A incidência de formação de cálculos, ou lama biliar, depois da derivação gástrica é de aproximadamente 30%. Para os pacientes que se submetem a operações de má absorção, a formação de cálculos biliares é tão frequente que a colecistectomia profilática é uma parte padronizada daqueles procedimentos. Entretanto, para operações restritivas, a ultrassonografia de triagem é recomendada, particularmente em pacientes submetidos à BGYR, pois não será possível a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Ácido ursodesoxicólico (ursodiol), 300 mg duas vezes ao dia por seis meses no pós-operatório, reduz a incidência de formação de cálculos biliares a 3% em pacientes que seguem este plano de tratamento. Minhas recomendações atuais para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica laparoscópica são colecistectomia simultânea, se estiverem presentes cálculos biliares, e terapia com ursodiol por seis meses após a cirurgia, se a vesícula biliar é normal.

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é comum em pacientes gravemente obesos devido ao aumento da pressão abdominal e ao esfíncter esofágico inferior encurtado. A endoscopia digestiva alta pré-operatória está indicada para todos os pacientes portadores de DRGE, para detectar o esôfago de Barrett e a presença de hérnias hiatais, e para avaliar a parte inferior do estômago nos pacientes que se submetem à BGYR.

O paciente com hepatite esteatótica não alcoólica (NASH) representa um problema potencial. O tamanho do lobo esquerdo do fígado algumas vezes impede o cirurgião de completar a cirurgia por laparoscopia. Os pacientes com fígados gordurosos aumentados conhecidos podem beneficiar-se da restrição calórica, em particular da restrição de carboidratos, durante algumas semanas antes da operação. A cirurgia bariátrica é benéfica para a NASH; a perda de peso melhora o prognóstico. A NASH não constitui uma contraindicação para a cirurgia bariátrica, caso não haja cirrose e hipertensão porta, ou descompensação hepatocelular. A biópsia hepática deve ser feita no momento da cirurgia bariátrica para qualquer paciente cujo fígado pareça anormal.

Equipamento Especial

Clínica

A clínica para avaliar pacientes bariátricos deve ser construída tendo-se em mente as necessidades do paciente. A área de espera deve possuir assentos confortáveis com encosto, não as cadeiras de tamanho-padrão. As portas devem ter largura adicional, para acomodar as cadeiras de rodas. Isto também é necessário para os banheiros, que devem ser providos de vasos sanitários assentados no chão, não acoplados à parede. É necessária uma balança que possa pesar até 450 kg. São necessários aventais extragrandes, mesas de exame largas, suficientemente estáveis para pacientes grandes, e manguitos de pressão arterial largos. É necessária uma sala grande com assentos apropriados, para a sessão de educação para grupo de pacientes.

Sala de Operação

A sala de operação deve ter uma mesa de operação movimentada por meios hidráulicos, que possa acomodar até 360 kg. São necessárias inserções laterais para alargar a mesa, quando necessário. Acolchoamento de espuma, meias de compressão pneumática intermitente extragrandes, ataduras largas e firmemente acolchoadas para o abdome e as pernas, e uma plataforma para fixar a mesa de cirurgia são essenciais, sem exceção, visando manter seguro o paciente para a colocação na posição de Trendelenburg invertida durante a cirurgia.

É necessário equipamento videotelescópico, como o utilizado para qualquer procedimento laparoscópico abdominal. São essenciais dois monitores, um próximo a cada ombro, e insufladores de alto fluxo capazes de manter pneumoperitônio.

Constatamos que uma óptica de 45 graus, grampeadores extralongos, pinças de apreensão atraumáticas e outros instrumentos são muito úteis. Podem ser necessários trocarteres extralongos. Um bisturi ultrassônico é muito útil em todos os aspectos da dissecção.

Um afastador fixo acoplado à mesa de operação, para segurar e prender o afastador hepático, também é essencial. O lobo esquerdo do fígado deve ser afastado de maneira segura e atraumática. Isso pode ser um dos desafios técnicos mais difíceis para os pacientes com um fígado muito espesso. Por vezes, dois afastadores são necessários para o fígado grande.

Procedimentos cirúrgicos

Primariamente as bariátricas laparoscópicas são preferidas aos procedimentos abertos por causa do aumento da disponibilidade da abordagem laparoscópica e das vantagens esmagadoras deste método. Estes incluem a redução da mortalidade, infecções de feridas, complicações pulmonares, complicações tromboembólicas, reduzida taxa de hérnias incisionais e diminuição do período de hospitalização.[15,16]

Só agora estão começando a reconhecer as várias razões pelas quais as operações bariátricas produzem perda de peso. A via primária de perda de peso é a profunda e duradoura redução da ingestão oral induzida por alterações no eixo intestino-cérebro.[18] A outra é a má absorção do alimento ingerido. O Quadro 15-5 lista os principais procedimentos a serem descritos.

Quadro 15-5 Operações Bariátricas: Mecanismo de Ação

Restritivo

Gastroplastia vertical com banda (GVB) (apenas para fins históricos)
Colocação de banda gástrica ajustável laparoscópica (BGA)
Gastrectomia vertical laparoscópica (GVL)

Amplamente Restritiva/Má absorção Discreta

Derivação gástrica em Y de Roux

Má Absorção Intensa/Discretamente Restritiva

Derivação biliopancreático (DBP)
Exclusão duodenal ou *switch* duodenal (SD)

Gastroplastia Vertical com Banda

Este procedimento atualmente foi abandonado em grande parte em favor de outras operações, pela pouca perda de peso a longo prazo, pela alta taxa de estenose tardia da porção final do estômago e tendência dos pacientes a adotarem uma dieta líquida hipercalórica, levando à recuperação do peso.

Laparoscopia de Banda Gástrica Ajustável

O procedimento de banda gástrica ajustável (BGA) pode ser realizado com qualquer um dos vários tipos de bandas ajustáveis. As duas bandas aprovadas para uso pela FDA nos Estados Unidos são o LAP-BAND (INAMED Health, Santa Barbara, Calif) e a banda Realize (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, Ohio). A banda gástrica ajustável sueca (Obtech Medical, Baar, Suíça), MIDBAND (Medical Innovation Development, Villeurbanne, França) e a banda Heliogast (Helioscopie, Viena, França) são outros sistemas de bandas usados na Europa, Ásia, Oriente Médio e América do Sul. As técnicas de colocação das bandas são similares; apenas os mecanismos de travamento, formato e configuração e os esquemas de ajuste variam um pouco para os diferentes tipos de banda. Todos trabalham no princípio da redução da ingestão oral, aumentando a saciedade precoce e diminuição do apetite, desencadeada pela distensão da porção proximal do estômago e *feedback* para a região do cérebro responsável pela vontade de comer através dos nervos vagais.[18] As vantagens sobre outros procedimentos bariátricos são a adaptabilidade e a significativamente menor morbidade operatória inicial e mortalidade.

A colocação dos trocarteres para a BGA é mostrada na Figura 15-1. O cirurgião fica em pé, à direita do paciente, o assistente fica à esquerda do paciente e o operador de câmera fica ao lado do cirurgião. Muitos cirurgiões colocam o paciente na posição de decúbito dorsal, mas alguns preferem afastar as pernas do paciente, de modo que haja a possibilidade de o cirurgião ficar entre elas. O peritônio no ângulo de His é seccionado para criar uma abertura no peritônio entre o ângulo de His e a parte superior do baço (Fig. 15-2*A*). A óptica é colocada através do portal do quadrante superior esquerdo, para esta parte da operação, a fim de maximizar a visualização da área do ângulo de His.

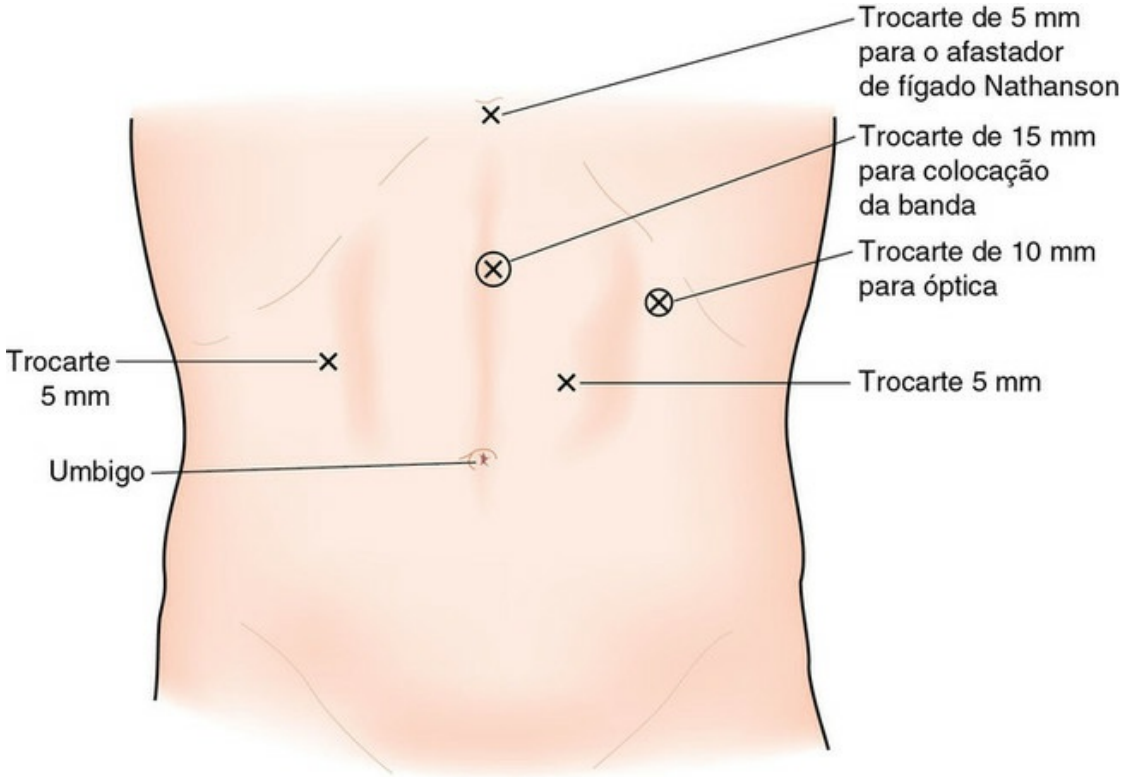


FIGURA 15-1 Localização do trocarte para gástrica ajustável.

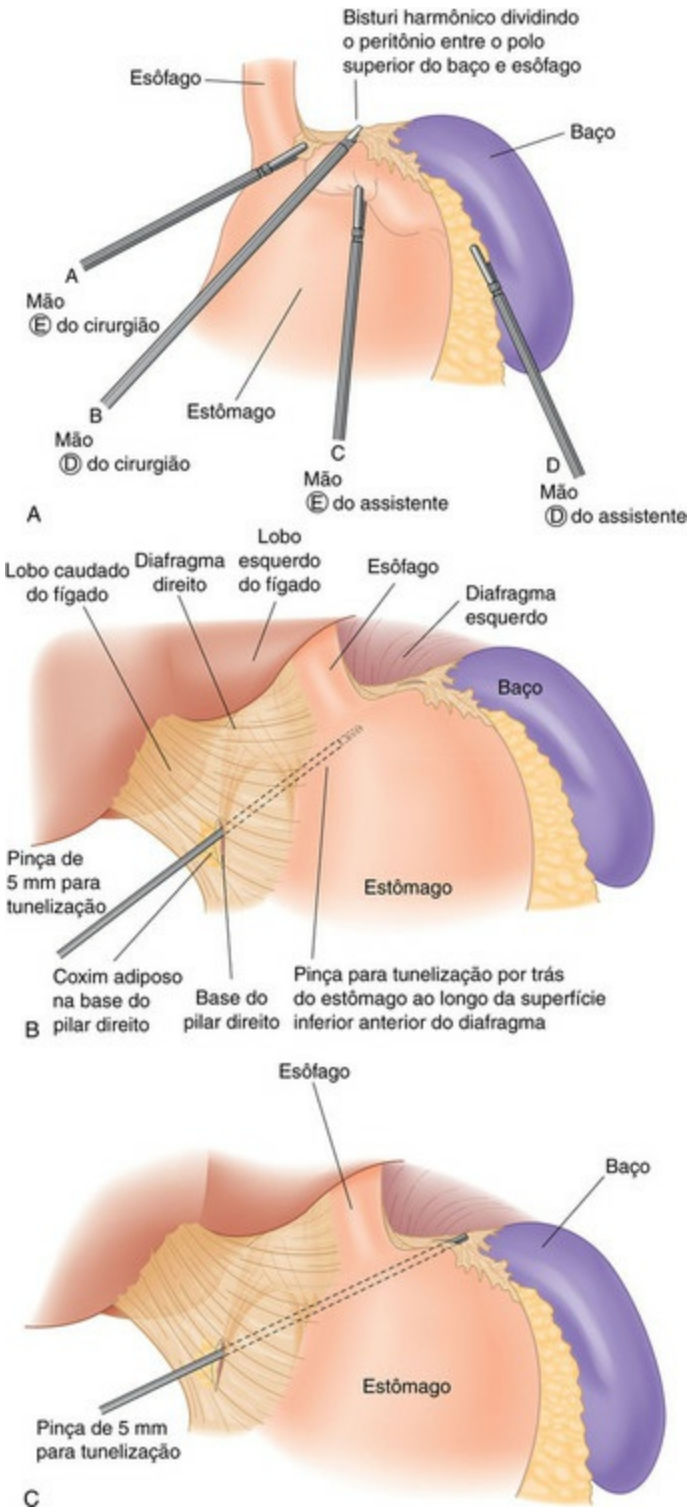


FIGURA 15-2 **A**, Dividindo o peritônio no ângulo de His. **B**, *Pars flaccida*, técnica na qual a camada adiposa é dividida na base do pilar diafragmático direito. **C**, Túnel posterior ao estômago concluído.

A técnica de *pars flaccida* tornou-se técnica de escolha para a colocação da banda ajustável. Ela começa dividindo-se o ligamento gastro-hepático em sua fina área logo acima do lobo caudado do fígado. O ramo anterior do vago é poupado, sendo preservada qualquer artéria hepática esquerda aberrante. Identifica-se a base do pilar diafragmático direito. Deve-se cuidar para que o pilar diafragmático seja claramente identificado, pois, ocasionalmente, a veia cava pode se situar próxima ao lobo caudado. O cirurgião segue gentilmente a superfície do pilar diafragmático direito posterior e inferior ao esôfago,

visando ao ângulo de His (Fig. 15-2*B*). Uma técnica de afastamento e tração suaves é empregada para criar um túnel avascular ao longo desse plano. Quando a extremidade do instrumento tunelizador é visualizada próximo ao polo superior do baço, ele é gentilmente empurrado através de qualquer camada peritoneal remanescente, completando o túnel (Fig. 15-2*C*). A banda ajustável já foi colocada na cavidade peritoneal, através de um grande trocarte de 15 mm, localizado no quadrante superior direito, antes da dissecção da parte flácida. A extremidade estreita da própria banda é segurada pelo instrumento tunelizador e puxada através do túnel, do lado da grande curvatura para o da pequena curvatura do estômago (Fig. 15-3). Essa extremidade é, então, introduzida através do mecanismo de travamento da banda, após a qual a banda é travada. Uma vez que a banda é travada na posição, o fecho é ajustado para se posicionar sobre o lado da pequena curvatura do estômago (Fig. 15-4) Uma pinça de apreensão de 5 mm inserida entre a banda e o estômago garante que esta não fique muito apertada.

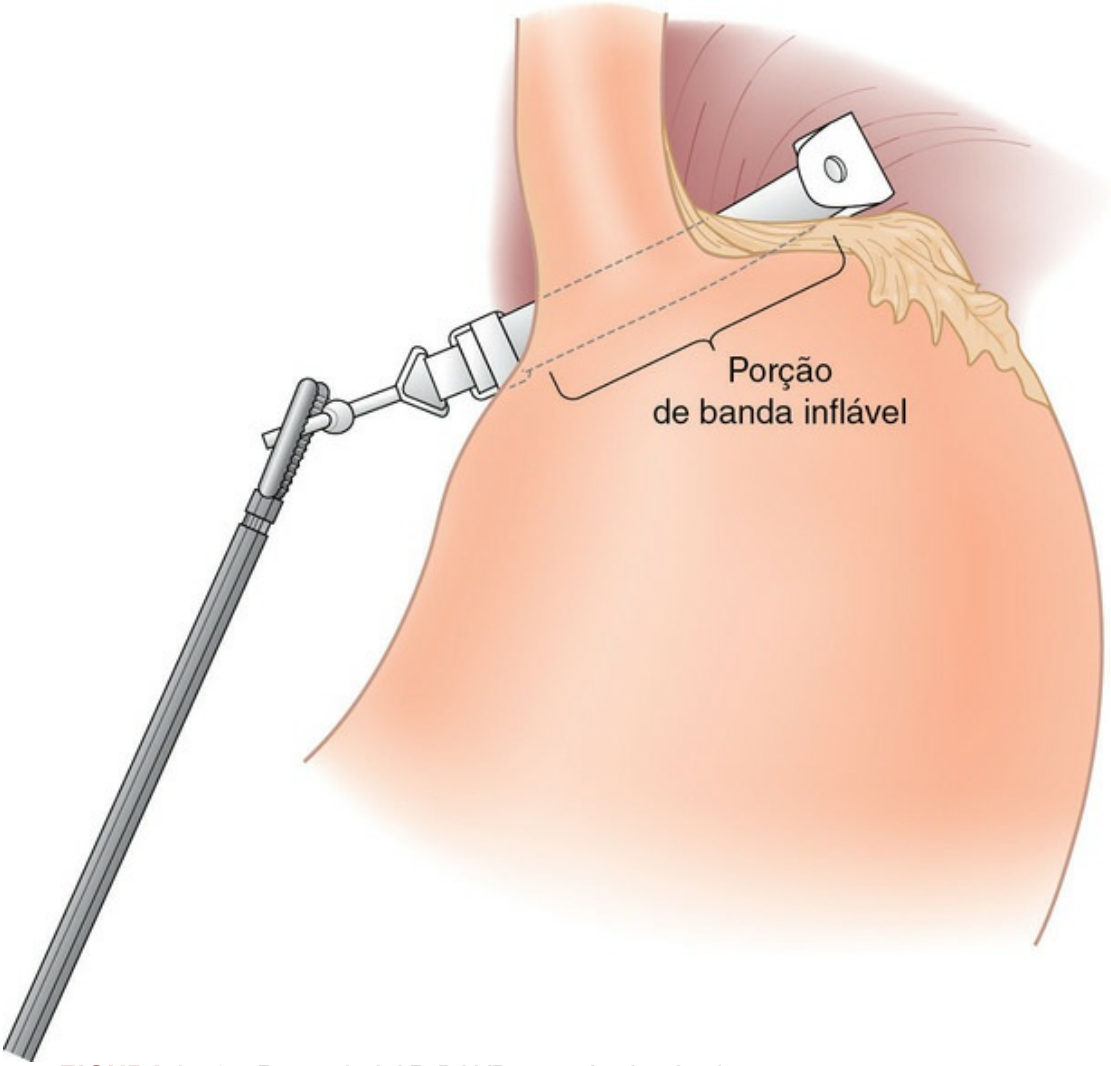


FIGURA 15-3 Puxando LAP-BAND através do túnel.

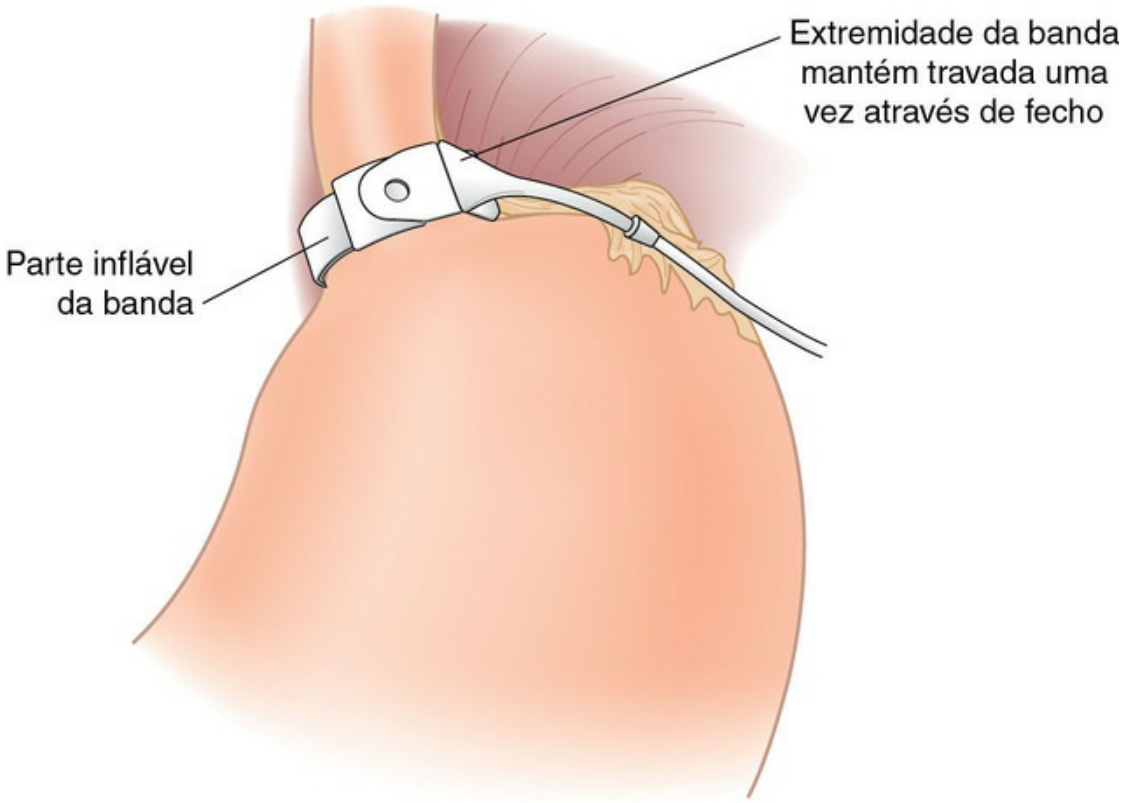


FIGURA 15-4 Travando a LAP-BAND.

A parede gástrica anterior é plicada sobre a banda com três ou quatro pontos separados não absorvíveis (Fig. 15-5). Deve haver apenas estômago suficiente acima do nível da banda para que este tecido seja incorporado na sutura. A sutura é feita na posição mais posterolateral possível, porque esta tem sido a área mais frequente de herniação do fundo gástrico através da banda. A banda é, portanto, idealmente fixada aproximadamente 1 cm abaixo da junção gastroesofágica com esta técnica.

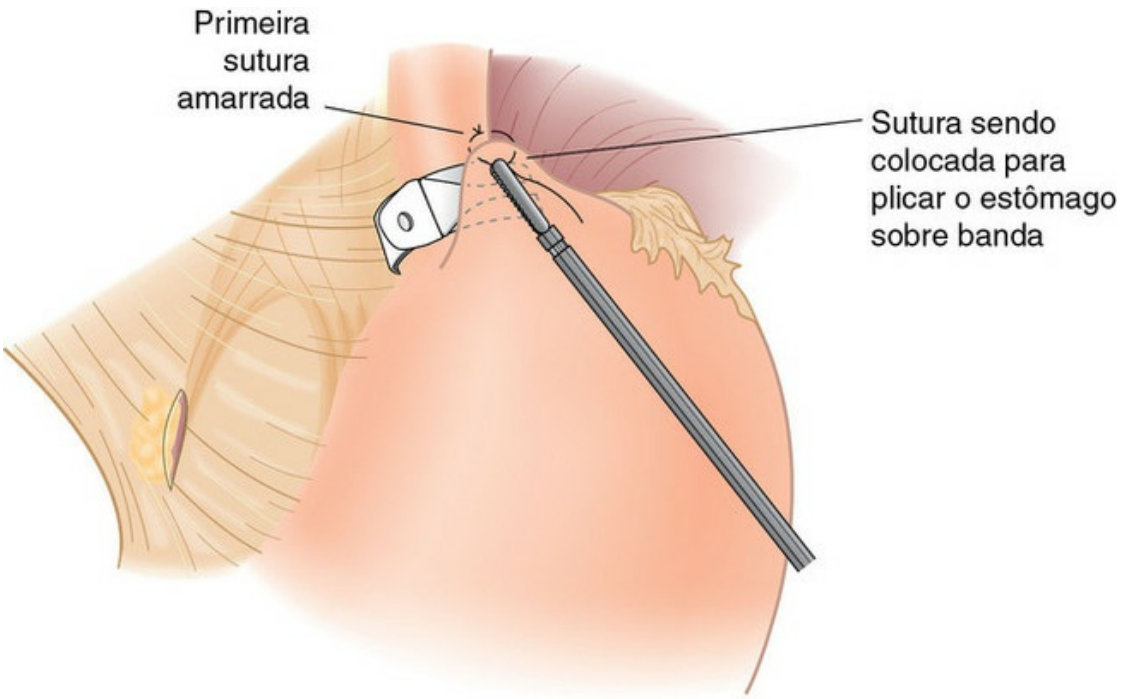


FIGURA 15-5 Plicando a face anterior do estômago sobre a LAP-BAND.

O tubo de insuflação para ajuste da banda é puxado através do sítio do trocarte de 15 mm na área paramediana no quadrante superior direito, completando o tempo laparoscópico da operação. A incisão do local do trocarte é aumentada para expor a fáscia do reto anterior, que é incisada por aproximadamente 2 a 4 cm lateralmente ao orifício da fáscia existente para o trocarte, sendo o reservatório conectado ao tubo de insuflação. Quatro suturas inseridas através dos quatro orifícios no reservatório são aplicadas na fáscia, depois disso o porte é fixado à fáscia (Fig. 15-6). O tubo de insuflação redundante é reposicionado dentro da cavidade abdominal, tendo-se o cuidado de evitar a angulação.

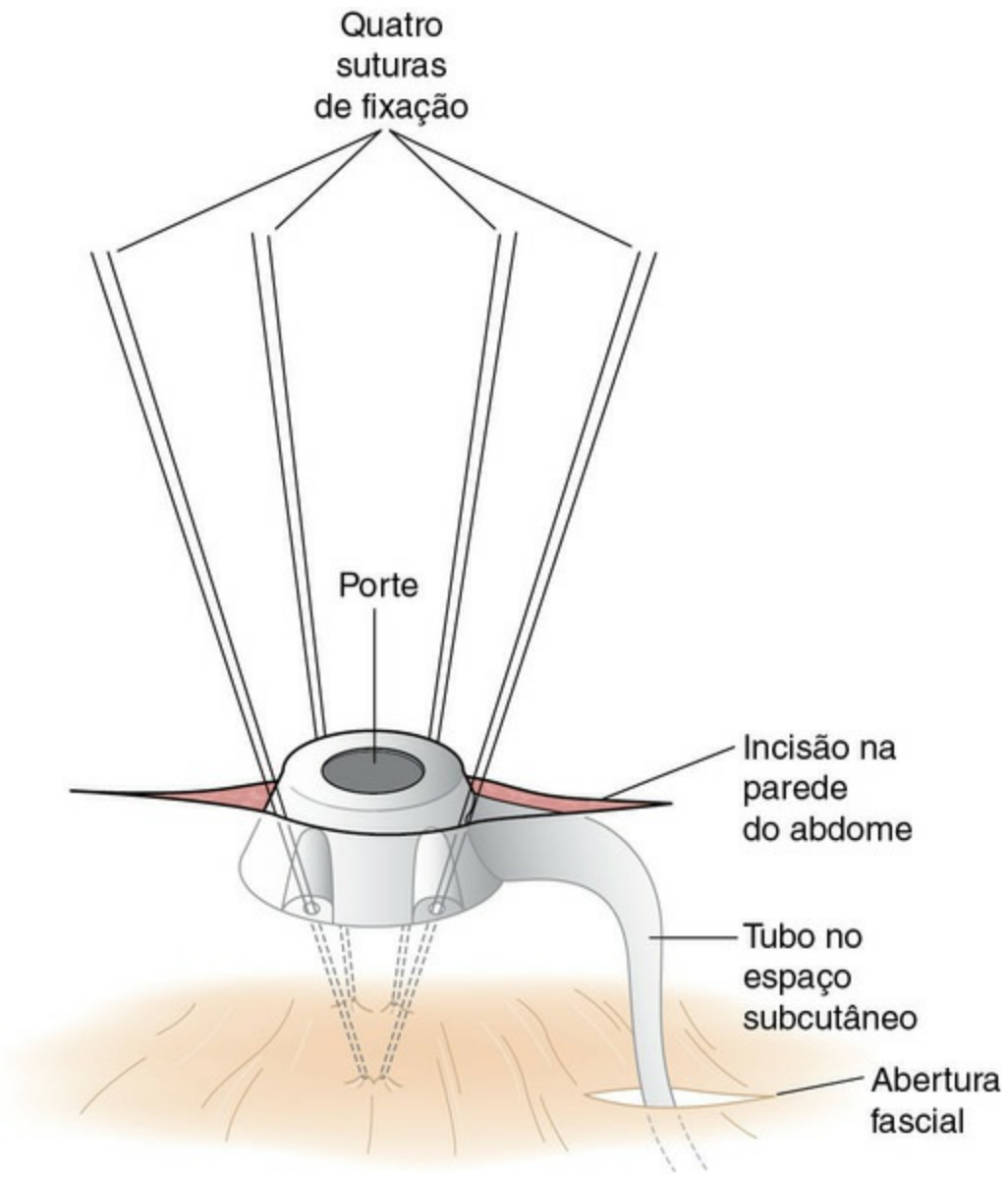


FIGURA 15-6 Passando o tubo de insuflação através da parede abdominal suficientemente distantes do local do porte para evitar a angulação aguda do tubo.

Bypass Gástrico em Y de Roux

A derivação gástrica primeiramente descrita por Mason e Ito, em 1969, incorporou uma alça de jejuno anastomosada a uma bolsa gástrica proximal. Isso se mostrou inaceitável, em razão do refluxo biliar, e o BGYR, que elimina o refluxo de bile, transformou-se na operação bariátrica mais comumente realizada nos Estados Unidos.

Aqui está descrita uma técnica que incorpora muitas destas modificações. Certamente existem muitas variações nesta técnica e muitas, se não a maioria, produzirão excelentes resultados. Os princípios essenciais da operação são listados no Quadro 15-6.

Quadro 15-6 Componentes Essenciais do *Bypass* Gástrico em Y de Roux

Bolsa gástrica proximal pequena

Bolsa gástrica constituída pela cárdia do estômago para evitar a dilatação e minimizar a produção de

ácido
Bolsa gástrica separada do estômago distal
Y de Roux com pelo menos 75 cm de comprimento
Êntero-êntero anastomose construída para evitar estenose ou obstrução
Fechamento de todas as brechas potenciais para hérnias internas

Descobrimos que a região subcostal esquerda, próxima à linha medioclavicular, é um local ideal para a colocação do primeiro trocarte sob visão direta; podem ser usados tanto um trocarte laminado (United States Surgical Corporation, Norwalk, Conn) quanto um trocarte óptico (Optiview, Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, Ohio), que dilata um trajeto sob visão direta. Os trocarteres subsequentes são posicionados sob visão laparoscópica, a fim de alcançar a configuração mostrada na Figura 15-7.

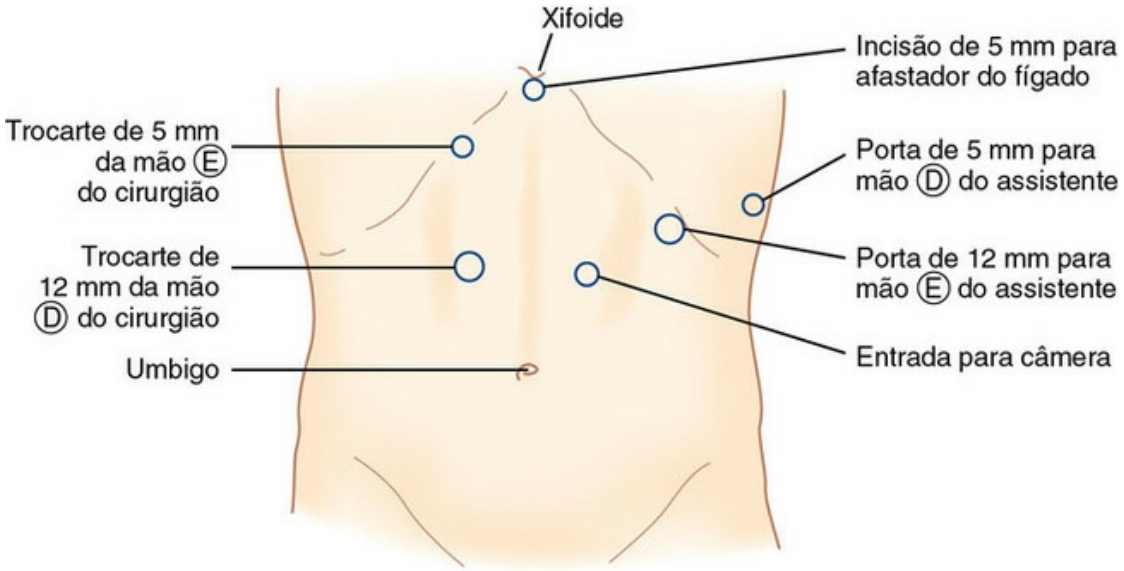


FIGURA 15-7 Configuração dos trocarteres para derivação gástrica em Y de Roux.

Uma vez o omento mobilizado, identifica-se o ligamento de Treitz. Uma localização aproximadamente de 30 a 40 cm distal ao ligamento é selecionada para a secção do jejuno com um grampeador endoscópico (Fig. 15-8). O mesentério é, então, adicionalmente seccionado com grampos ou com o bisturi harmônico.

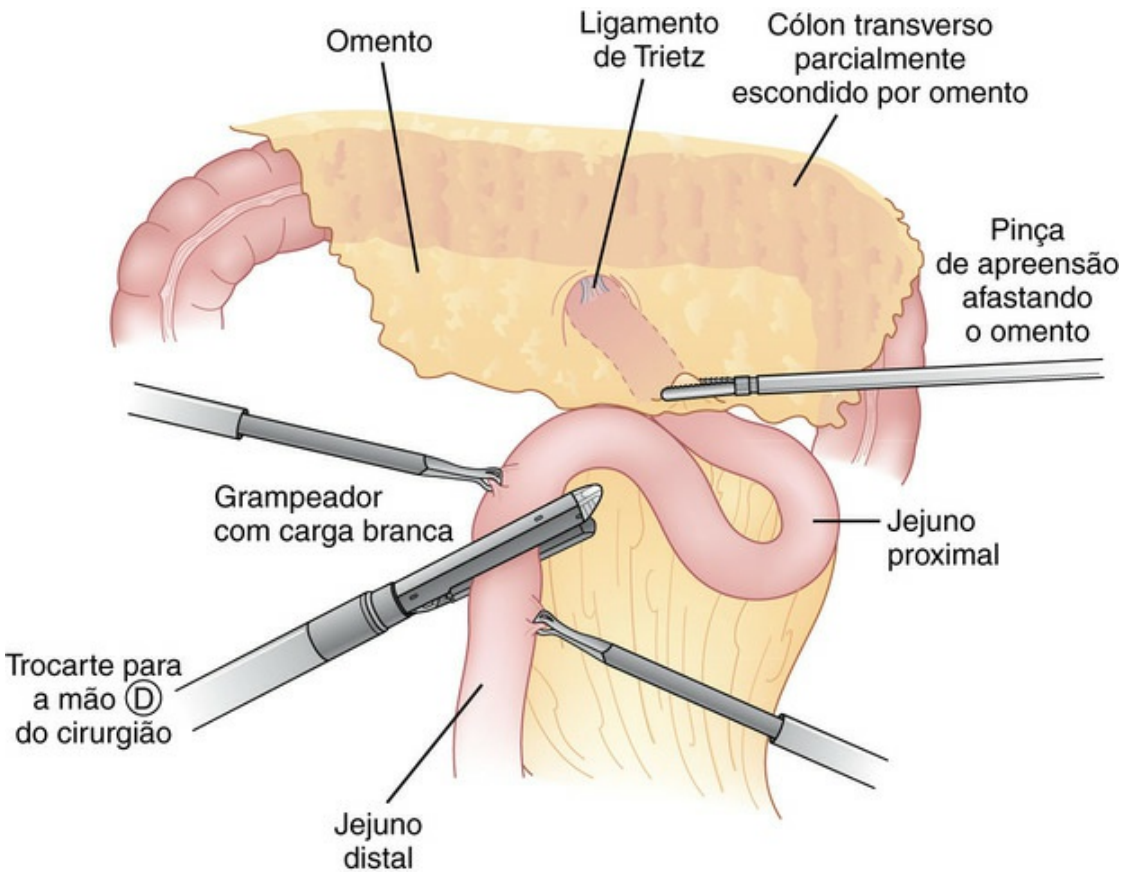


FIGURA 15-8 Posicionando o grampeador para dividir o jejuno para criação da alça de Roux.

Em nossa prática, o comprimento da alça do Roux é influenciado pelo peso do paciente. Os pacientes com um IMC na faixa de 40 ficarão bem servidos com uma alça de 80 a 120 cm, enquanto aqueles pacientes com um IMC muito superior a 50 geralmente recebem uma alça de aproximadamente 150 cm. O jejuno proximal é mantido no lado direito do paciente, enquanto a alça de Roux é levantada no sentido cefálico, acumulando-se sobre o mesocólon transverso (Fig. 15-9). Esta técnica permite que o jejuno proximal se alinhe diretamente ao longo do ponto designado na alça do Y de Roux para a anastomose distal. O grampeador é aplicado através do portal da mão direita do cirurgião, à medida que os segmentos intestinais são facilmente alinhados para facilitar a colocação do grampeador nas enterotomias criadas em cada segmento do intestino na localização desejada da anastomose (Fig. 15-10). Outro disparo do grampeador, neste momento do lado esquerdo do paciente, cria uma grande anastomose laterolateral. Uma vez criada a anastomose, a abertura para o grampeador é fechada com outro disparo do grampeador. A brecha mesentérica entre as alças do intestino delgado é agora fechada com sutura contínua com fio inabsorvível (Fig. 15-11).

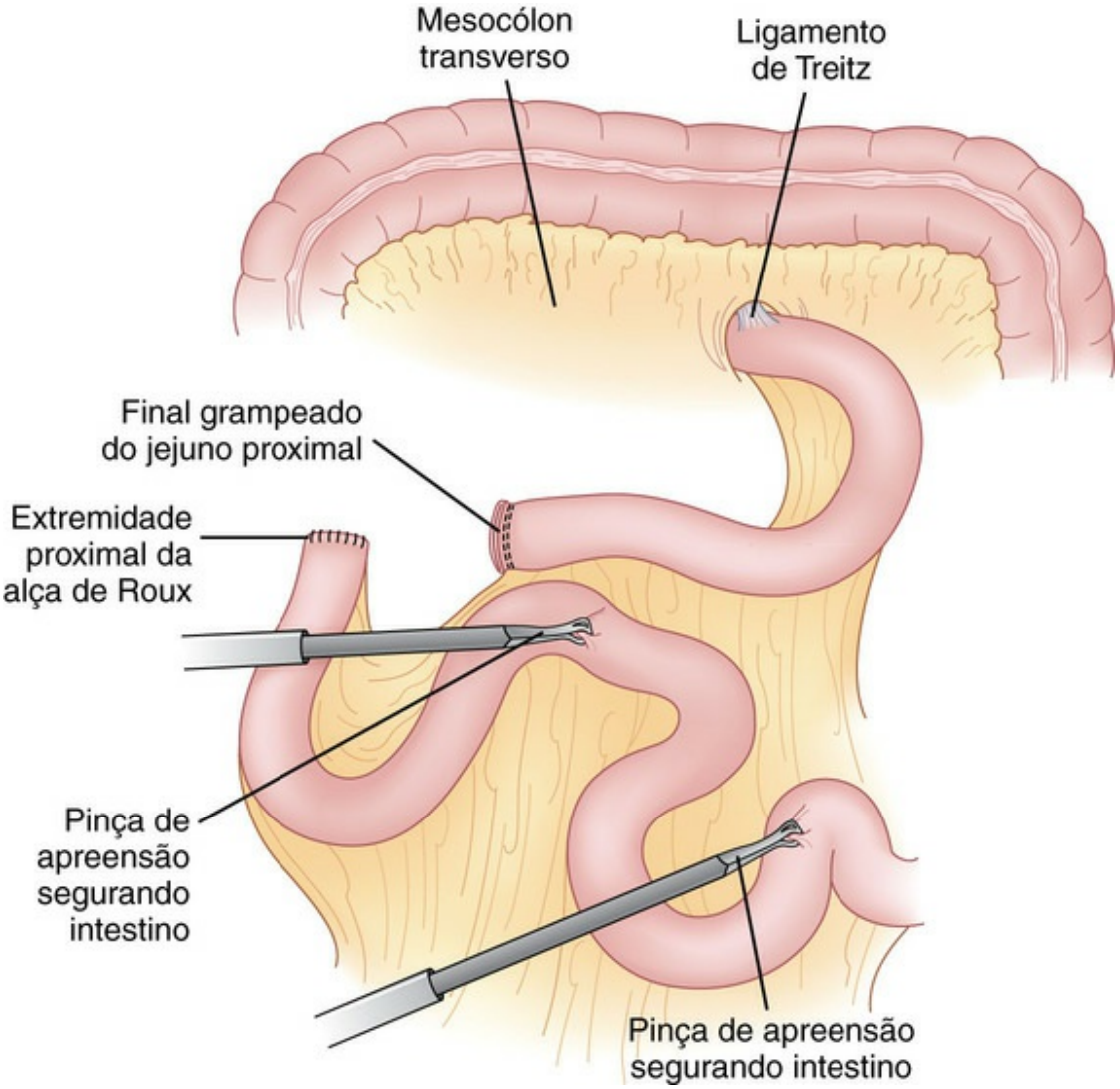


FIGURA 15-9 Medição e posicionamento do jejuno para a criação de uma anastomose distal para o confecção do *bypass* gástrico em Y de Roux.

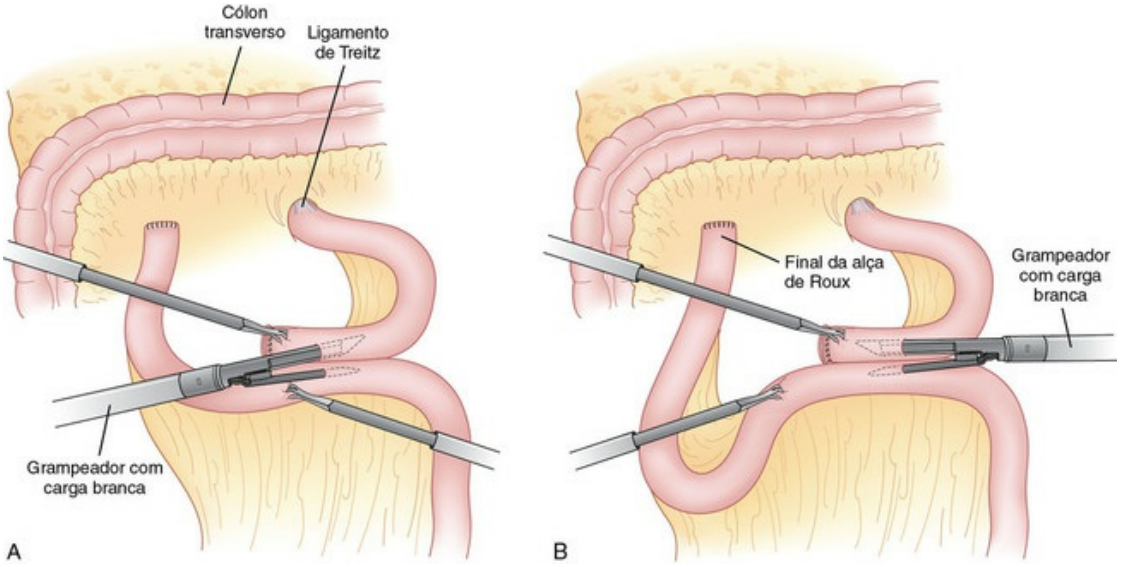


FIGURA 15-10 Colocação do grampeador para criar uma êntero-êntero anastomose.

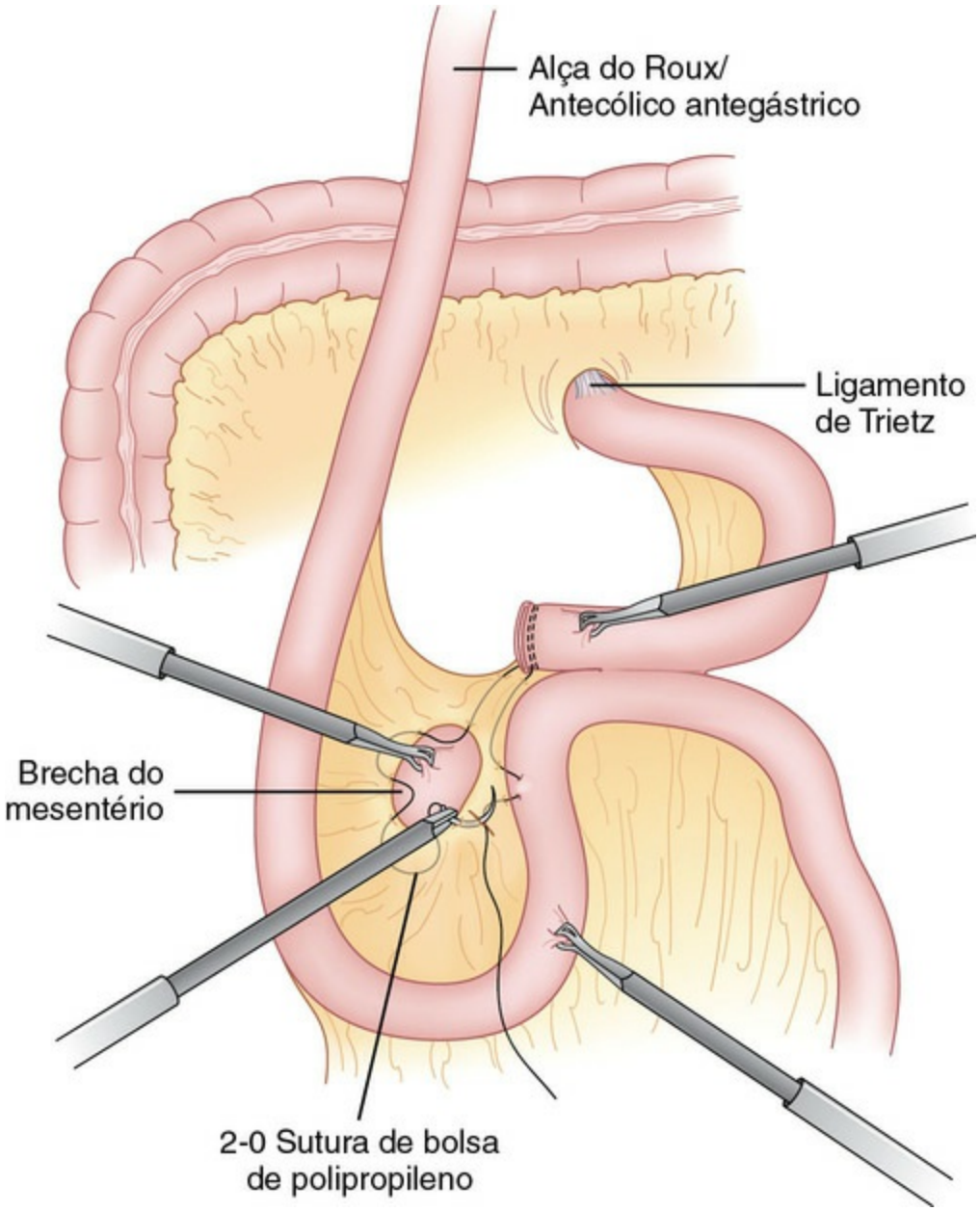


FIGURA 15-11 Fechamento da brecha do mesentério e colocação de um ponto antiobstrução.

A alça de Roux pode ser passada na direção da bolsa gástrica proximal, através de um trajeto retrocólico ou pré-cólico. Então, a via retrocólica pode empreender uma trajetória retrogástrica ou pré-gástrica, enquanto a via pré-cólica é sempre pré-gástrica. Todas as vias parecem funcionar bem. Uso a abordagem pré-gástrica pré-cólica porque parece não haver nenhuma diferença nas taxas de deiscência e a passagem da alça do Y de Roux através do mesocólon transverso até uma posição retrogástrica pode ser desafiadora (Fig. 15-11). Deve-se tomar cuidado para assegurar que a alça do Y de Roux seja passada com o mesentério alinhado, e não torcido.

O afastador do lobo esquerdo do fígado é agora colocado e o paciente é posto na posição de Trendelenburg invertida. A exposição do ângulo de His permite a secção do peritônio entre o polo superior do baço e a junção gastroesofágica, usando-se o bisturi ultrassônico. O omento menor é incisado através do ligamento gastro-hepático, 3 ou 4 cm abaixo da junção gastroesofágica. O grampeador linear com carga azul é agora disparado múltiplas vezes para criar uma bolsa gástrica proximal de 10 a 15 mL, com base na porção superior da curvatura menor do estômago (Fig. 15-12). Uma vez criada a bolsa gástrica, a alça do Y de Roux é colocada em uma posição adjacente à bolsa gástrica proximal. A carga azul do grampeador linear é então utilizada para criar a anastomose proximal (Fig. 15-13). O orifício do

grampeador é fechado com pontos, a anastomose inteira é irrigada com soro fisiológico, e um membro da equipe cirúrgica utiliza o endoscópio para monitorar oclusão da alça de Roux com uma pinça para intestino atraumática de 10 mm. Mesmo o menor escape de ar pode ser identificado e fechado com essa técnica. Estudos têm mostrado que o uso desta técnica pode reduzir drasticamente a incidência de vazamentos pós-operatórios para níveis baixos.[19] Alternativamente, a gastrojejunostomia pode ser realizada com um grampeador circular ou uma técnica de sutura manual (Fig. 15-14). A etapa final da operação envolve o fechamento dos defeitos mesentéricos. A herniação retrogástrica da alça de Roux foi um problema porque suturas frequentemente eram puxadas através do mesentério gorduroso do cólon transverso e permitiam obstrução e herniação do intestino posterior. Tenho resolvido este problema realizando o Y de Roux pré-cólico ou fixando a alça do Y de Roux ao jejuno proximal, próximo ao ligamento de Treitz, com suturas inabsorvíveis para fixar junto um segmento das duas alças intestinais (Fig. 15-15). Essa técnica também fecha a brecha da hérnia de Petersen.

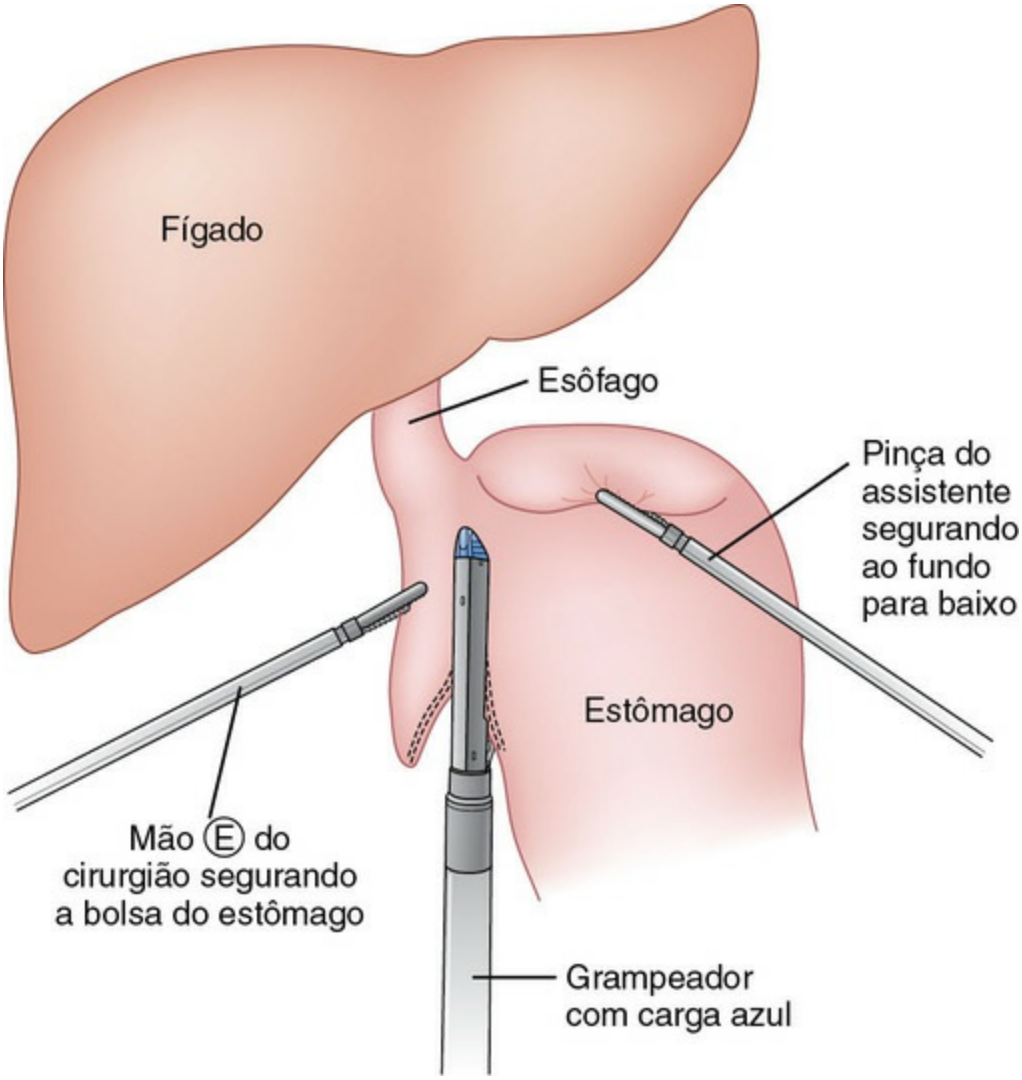


FIGURA 15-12 Disparo do grampeador para criar a bolsa gástrica proximal.

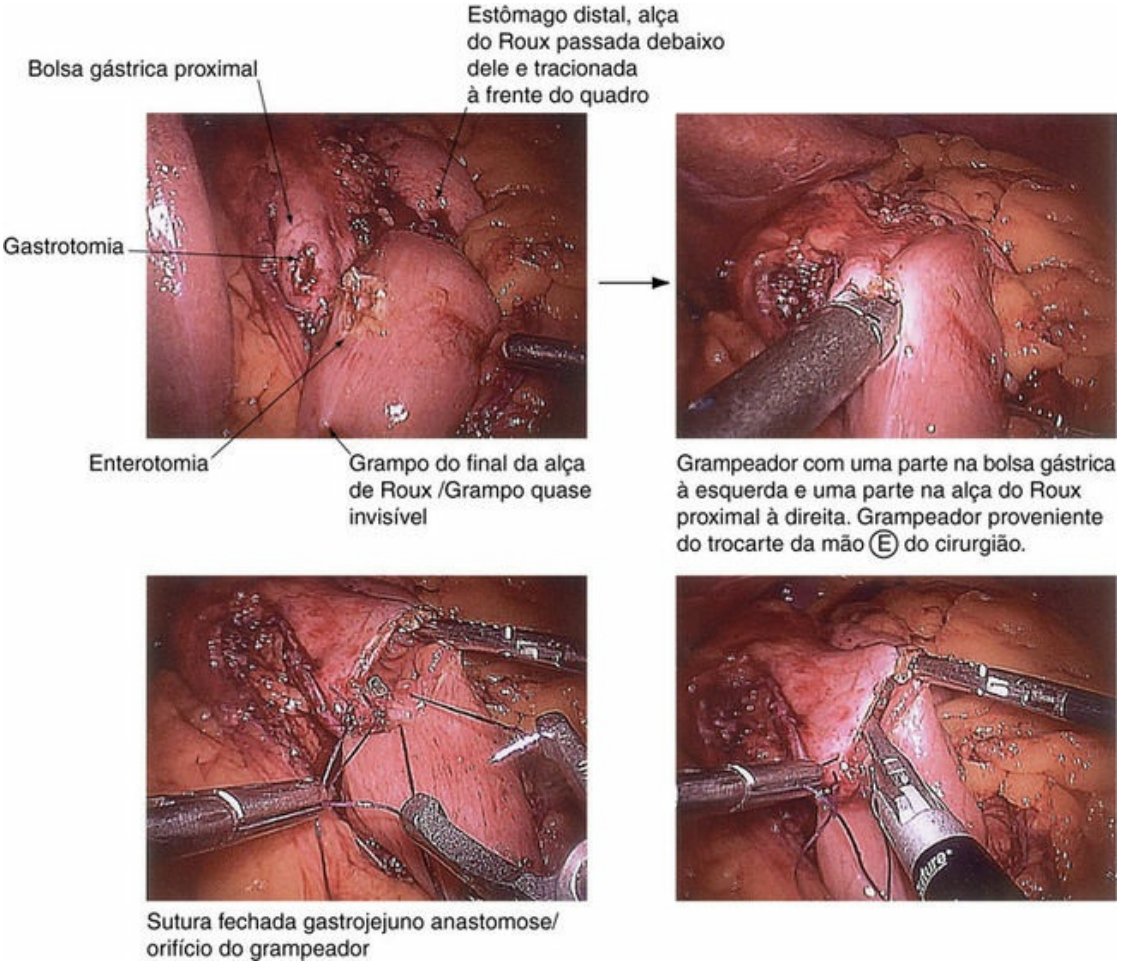


FIGURA 15-13 Criando gastrojejuno anastomose usando o grampeador linear.

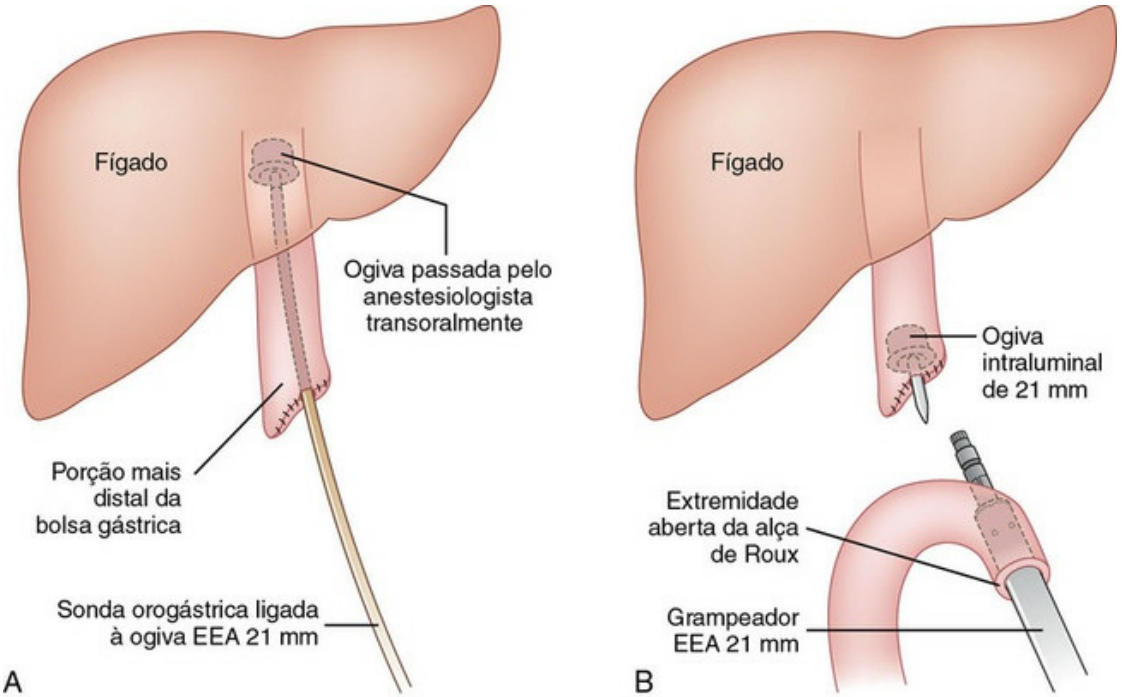


FIGURA 15-14 Criando gastrojejuno anastomose usando o grampeador circular.

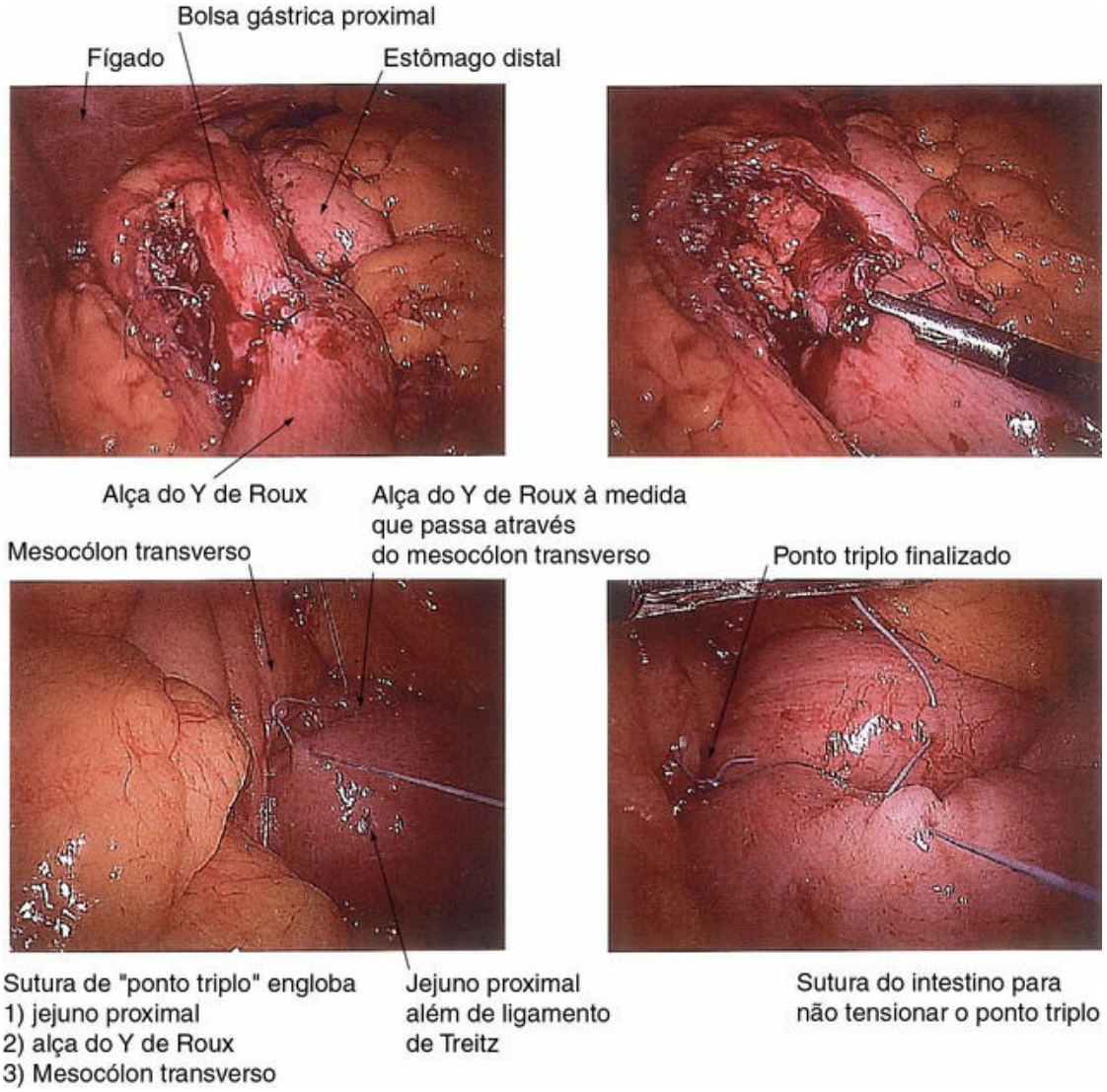
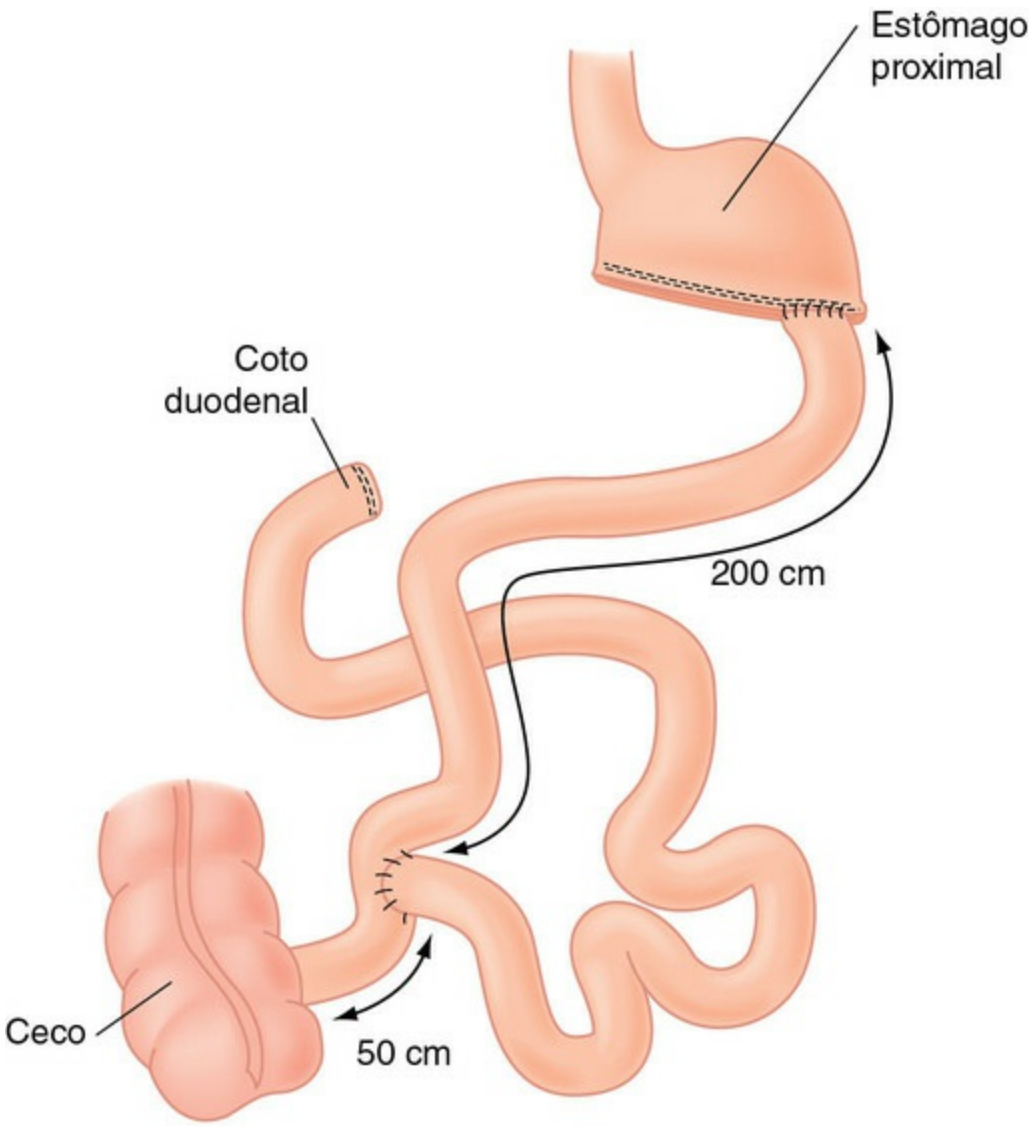


FIGURA 15-15 Colocando o ponto triplo para fechar orifício mesentérico.

Derivação Biliopancreática

Derivação biliopancreática (DBP), como a maioria das cirurgias bariátricas que eram realizadas através de uma abordagem aberta, agora pode ser realizada através de uma abordagem laparoscópica. DBP produz perda de peso primariamente com base na má absorção, mas também tem um componente restritivo.

A configuração anatômica do DBP é mostrada na Figura 15-16. O trato intestinal é reconstruído para possibilitar apenas um assim chamado *canal comum* curto nos 50 cm distais da porção terminal do íleo, para a absorção de gorduras e proteínas. O trato alimentar, além da porção proximal do estômago, é rearranjado para incluir apenas os 200 cm distais do íleo, englobando o canal comum. A extremidade proximal desse íleo é anastomosada à porção proximal do estômago, depois de se realizar uma hemigastrectomia distal. O íleo proximal à extremidade seccionada e anastomosada ao estômago é, por sua vez, anastomosado ao íleo terminal dentro da distância de 50 a 100 cm da válvula ileocecal, dependendo da preferência do cirurgião e do tamanho do paciente.



Alça alimentar = 250 (± 50) cm
Alça comum = 50 cm

FIGURA 15-16 Configuração anatômica da derivação biliopancreática.

O procedimento laparoscópico é realizado com um trocarteres (Fig. 15-17). A parte inicial da operação envolve expor o íleo terminal e ceco. A apendicectomia é opcional. O íleo terminal é medido até o comprimento de 50 cm, com uma sutura de marcação aplicada para a localização da anastomose. Depois de posicionar a sutura de marcação, mede-se um comprimento total de 200 cm de íleo e, nesse ponto, o íleo é seccionado com a carga de grampo vascular (Fig. 15-18). A extremidade proximal do intestino é, então, anastomosada ao íleo terminal no local da sutura de marcação com uma técnica de grampeamento linear-padrão, e os defeitos mesentéricos são fechados com suturas manuais (Fig. 15-19). A alça alimentar pode ser aumentada além de 200 cm no comprimento total, caso haja a preocupação de que o paciente possa não ingerir uma dieta hiperproteica.

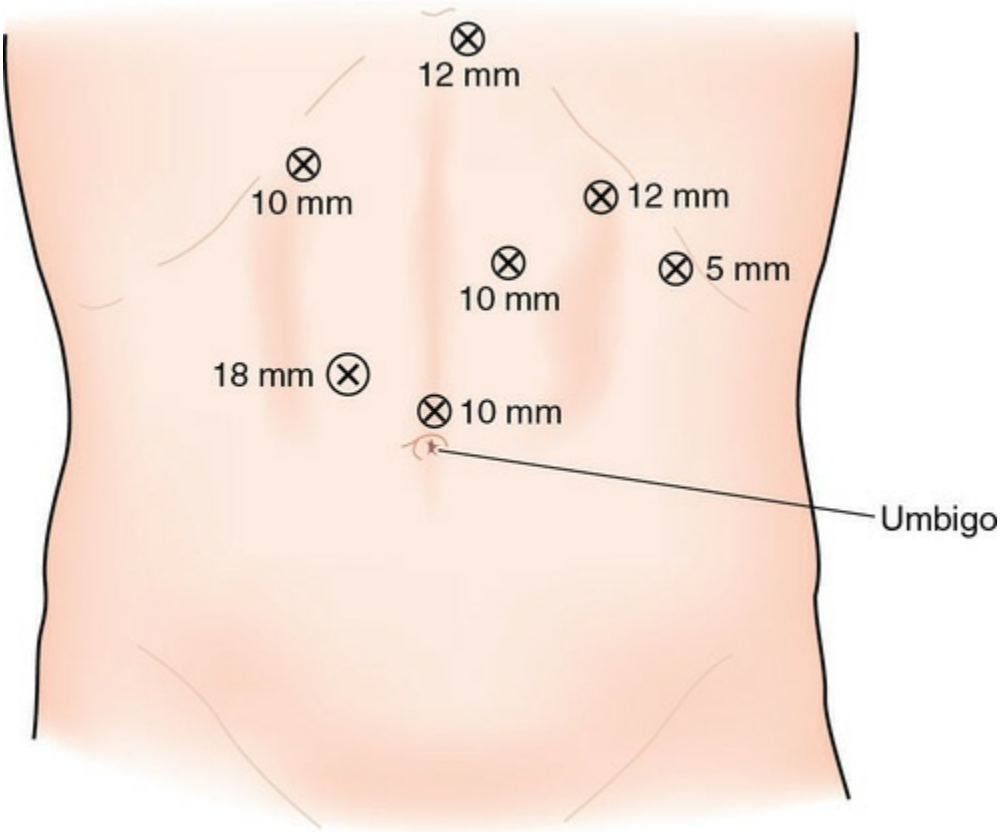


FIGURA 15-17 Localização dos trocarteres para realizar uma derivação biliopancreática laparoscópica.

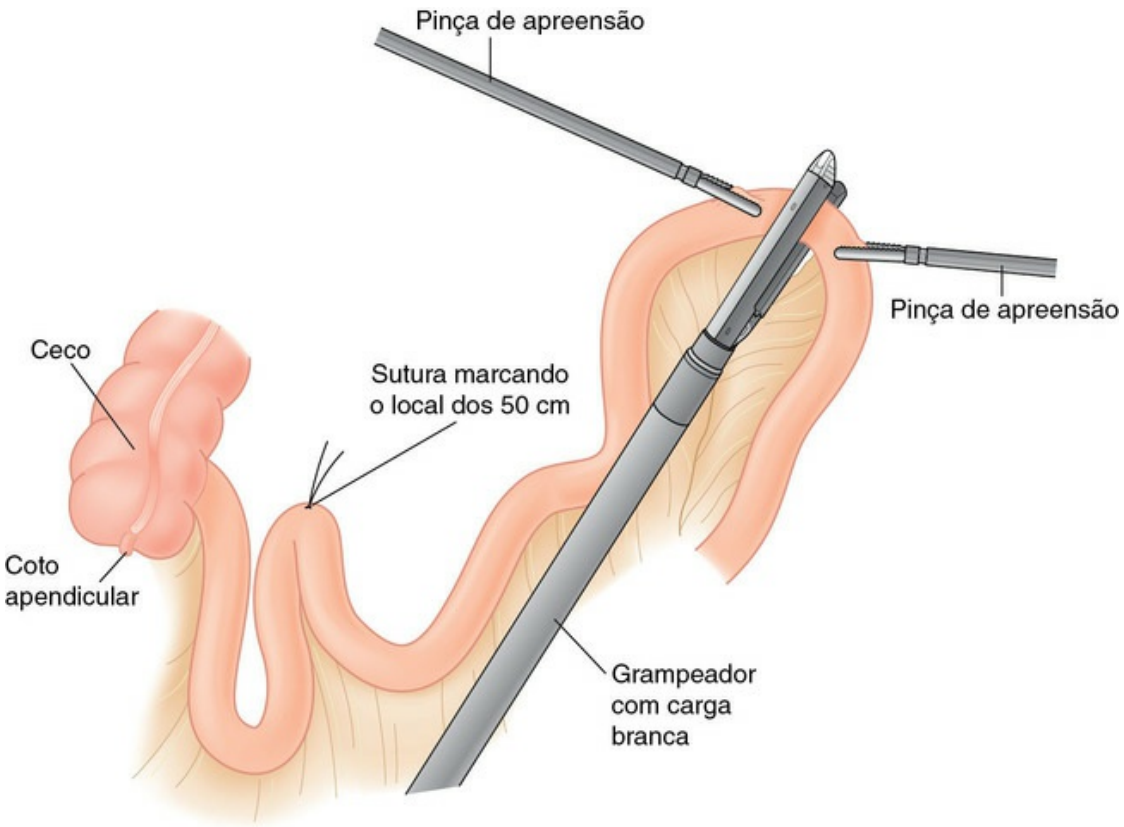


FIGURA 15-18 Dividindo o íleo a 200 cm da válvula ileocecal após já ter marcado a localização de 50 cm.

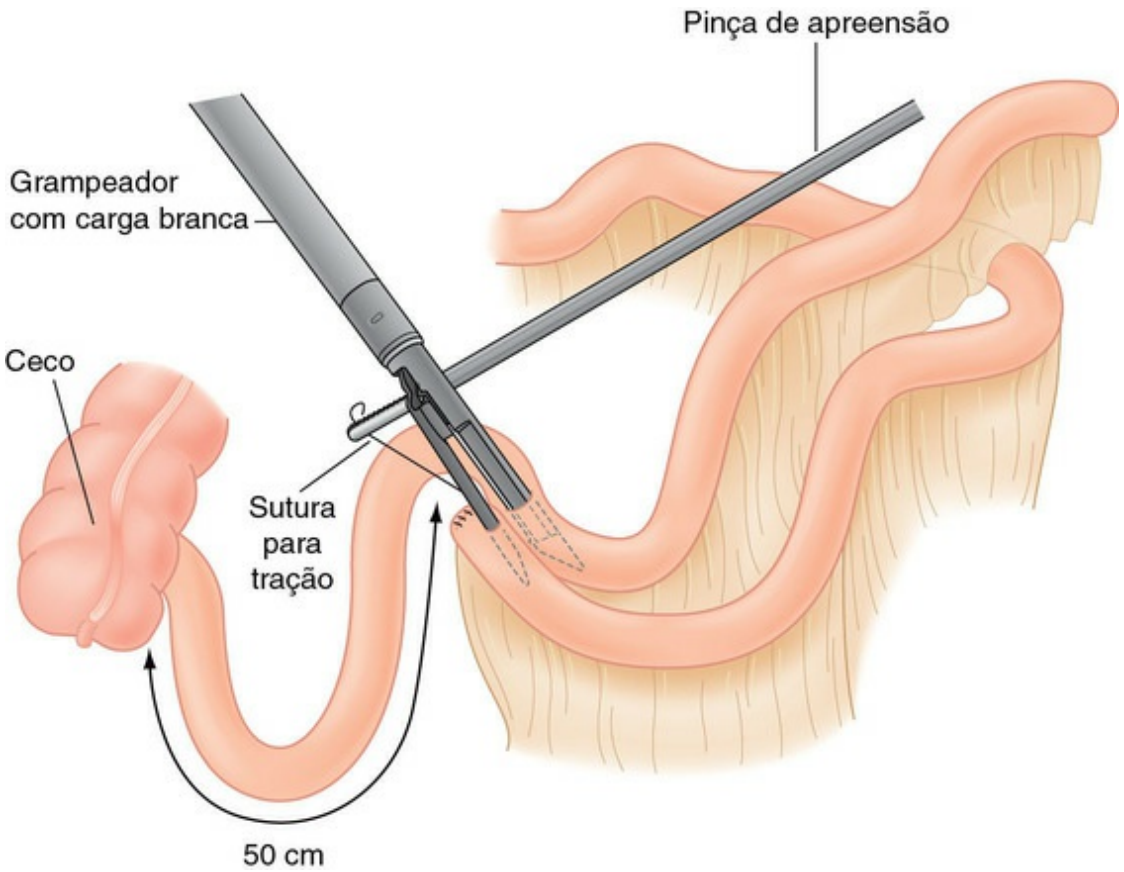


FIGURA 15-19 Criando íleo-íleo anastomose para derivação biliopancreática.

Agora a atenção se volta para o estômago. Realiza-se uma gastrectomia distal com disparos seriados do grampeador com carga azul (Fig. 15-20). O duodeno é grampeado e seccionado distal ao piloro. O volume gástrico pode ser modelado ao grau de obesidade do paciente, com volumes maiores que 250 mL sendo confeccionados para os pacientes com um IMC menor que 50 kg/m^2 e bolsas menores com um limite mínimo de 150 mL, para pacientes com um IMC maior que 50 kg/m^2. A extremidade proximal do comprimento de 200 cm do íleo terminal é anastomosada à superfície posterior da porção proximal do estômago, com um grampeador linear usando uma carga azul (Fig. 15-21). O orifício do grampeador é fechado e o intestino é fixado à superfície do estômago, além da anastomose, com uma sutura de ancoramento para evitar a angulação do intestino na anastomose gastroileal.

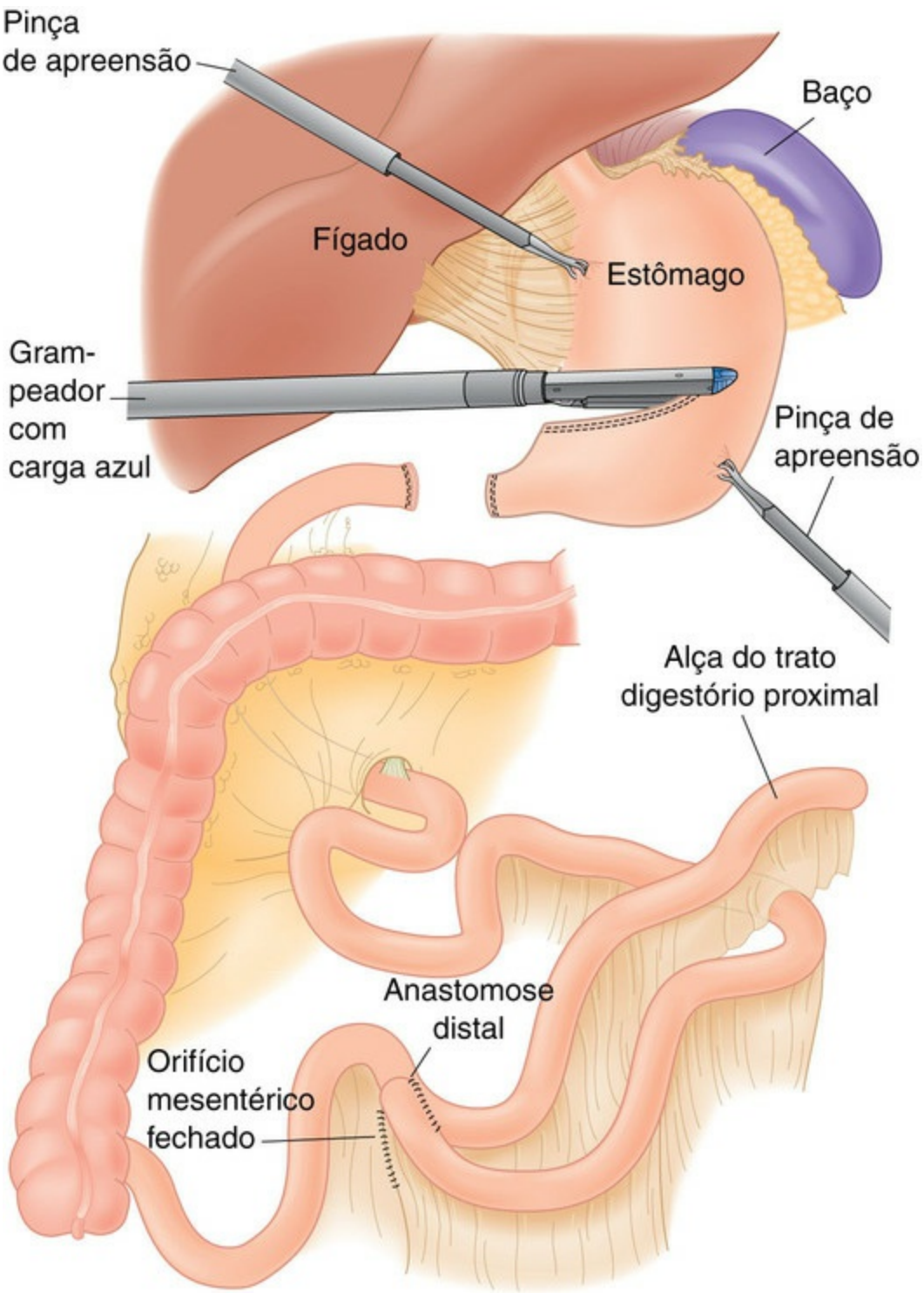


FIGURA 15-20 Realizar a gastrectomia distal.

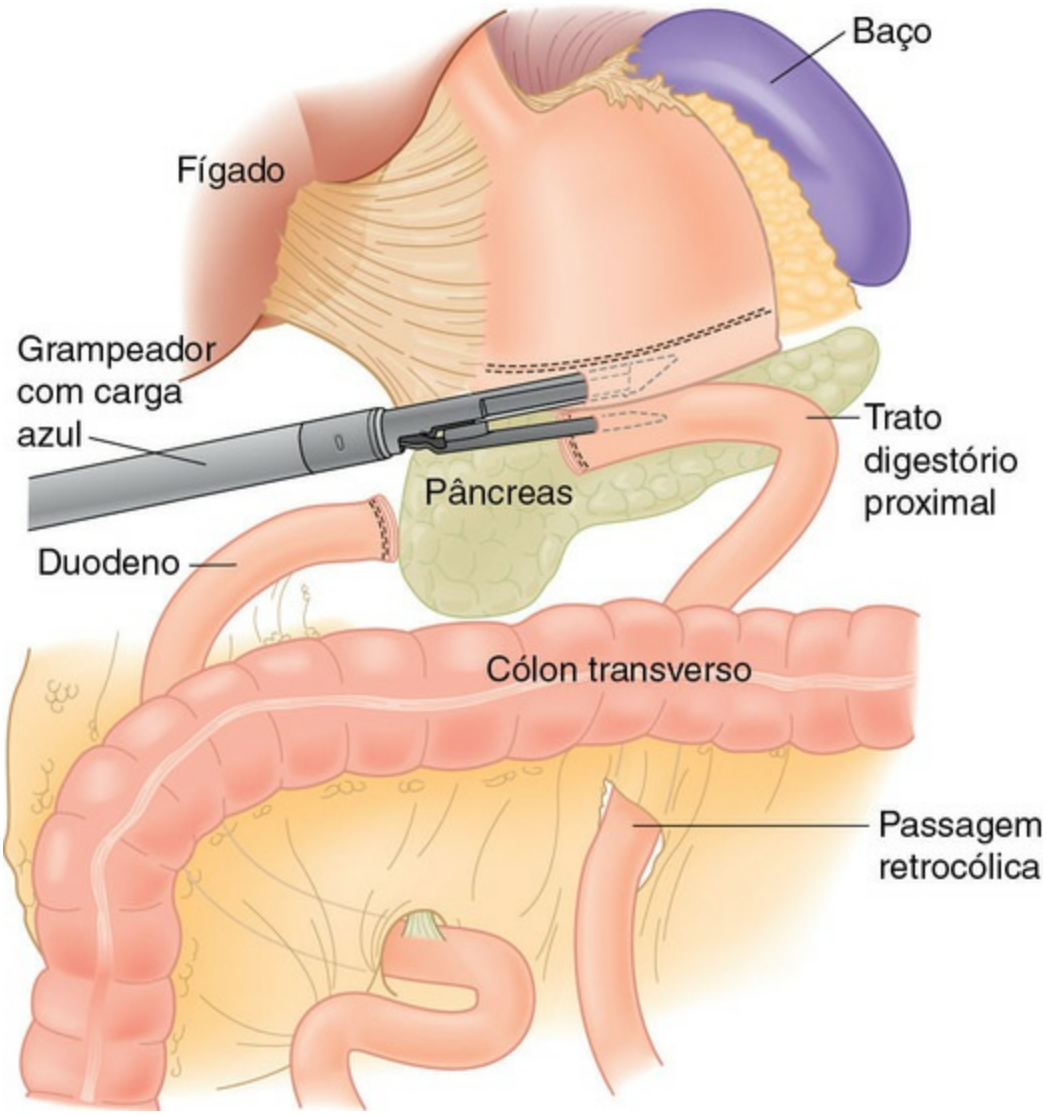


FIGURA 15-21 Criação da gastrojejuno anastomose entre o íleo e a parte proximal do estômago.

Exclusão Duodenal ou Duodenal *Switch*

A configuração da exclusão duodenal ou *switch* duodenal (SD) é mostrada na Figura 15-22. Esta modificação foi desenvolvida para ajudar a diminuir a alta incidência de úlceras marginais depois do DBP. O mecanismo da perda de peso é similar ao de um DBP.

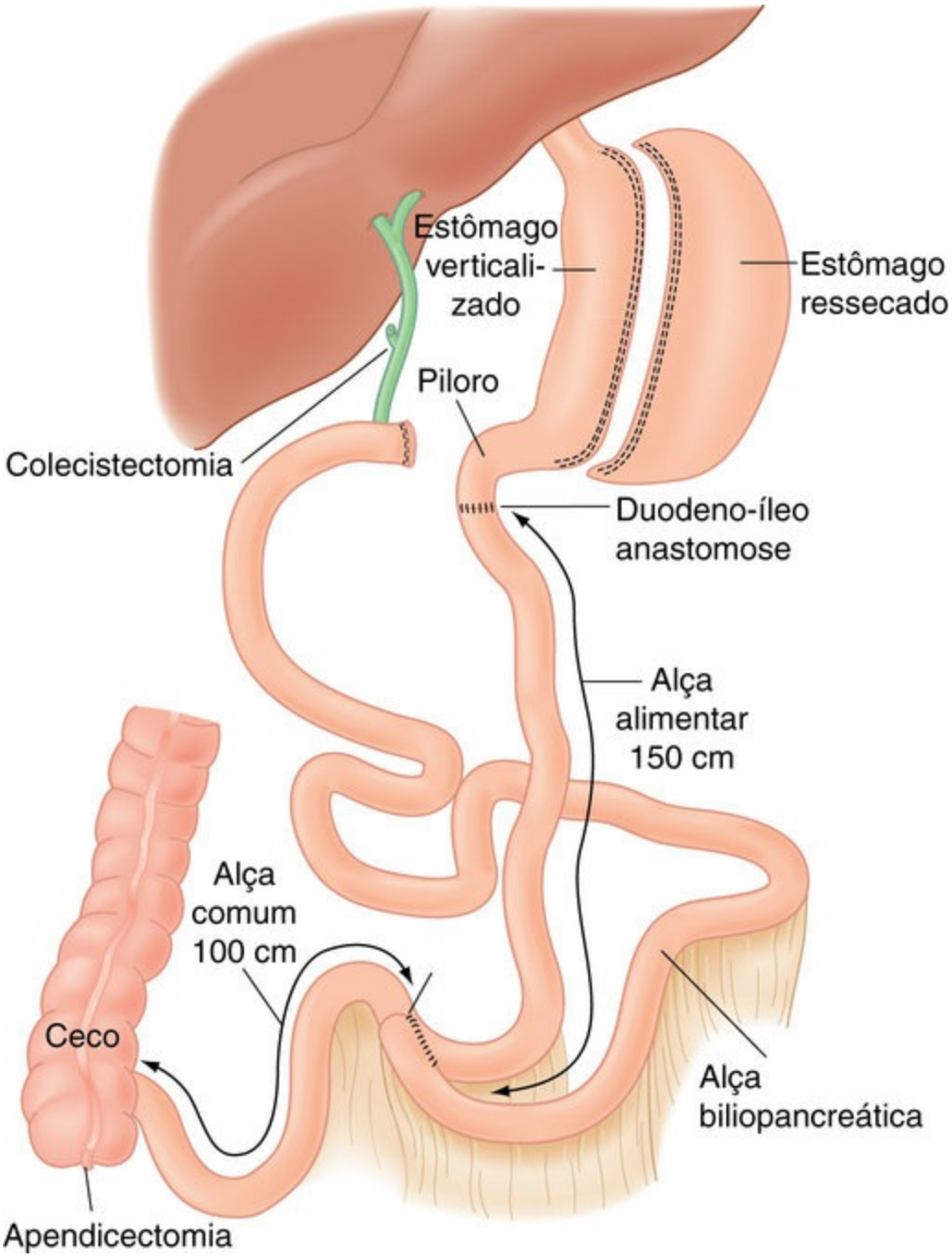


FIGURA 15-22 Configuração do *switch* duodenal.

As localizações dos trocarteres para realizar a operação por via laparoscópica são mostradas na Figura 15-17. Uma apendicectomia é seguida pela medição do íleo terminal. Notadamente, no SD, o canal comum tem 100 cm e todo o trato alimentar tem 250 cm. Entretanto, a principal diferença entre o SD e DBP é a gastrectomia e a anatomia proximal. Em lugar de uma hemigastrectomia distal, realiza-se uma gastrectomia vertical da grande curvatura do estômago. Isso é feito como a parte inicial da operação, porque, caso o paciente exiba alguma instabilidade intraoperatória, a operação pode ser interrompida depois da gastrectomia em manga isolada. Um SD em dois estádios tem sido utilizado para os pacientes com um IMC extremamente alto e que exibem altos riscos operatórios.[20] A gastrectomia em manga isolada geralmente produz perda de peso suficiente para tornar o segundo estádio da operação tecnicamente mais fácil. Essa conduta diminui a taxa de mortalidade, apesar de o paciente se submeter a dois procedimentos operatórios. Outros observaram que a perda de peso após a gastrectomia vertical inicial parece ser suficiente para evitar a conversão subsequente para um SD.[21,22]

A primeira etapa de um SD laparoscópico é realizar a gastrectomia vertical com uma técnica de grampeamento que começa no antro; uma linha de grampos é criada paralelamente à curvatura menor do estômago, com um dilatador de Maloney de 40 a 60 Fr ao longo da curvatura menor para evitar estenose. A linha de grampos é criada com múltiplos disparos do grampeador, até que se atinja o ângulo de His (Fig. 15-23). A meta consiste em produzir um tubo gástrico na pequena curvatura com volume de 150 a 200 mL.

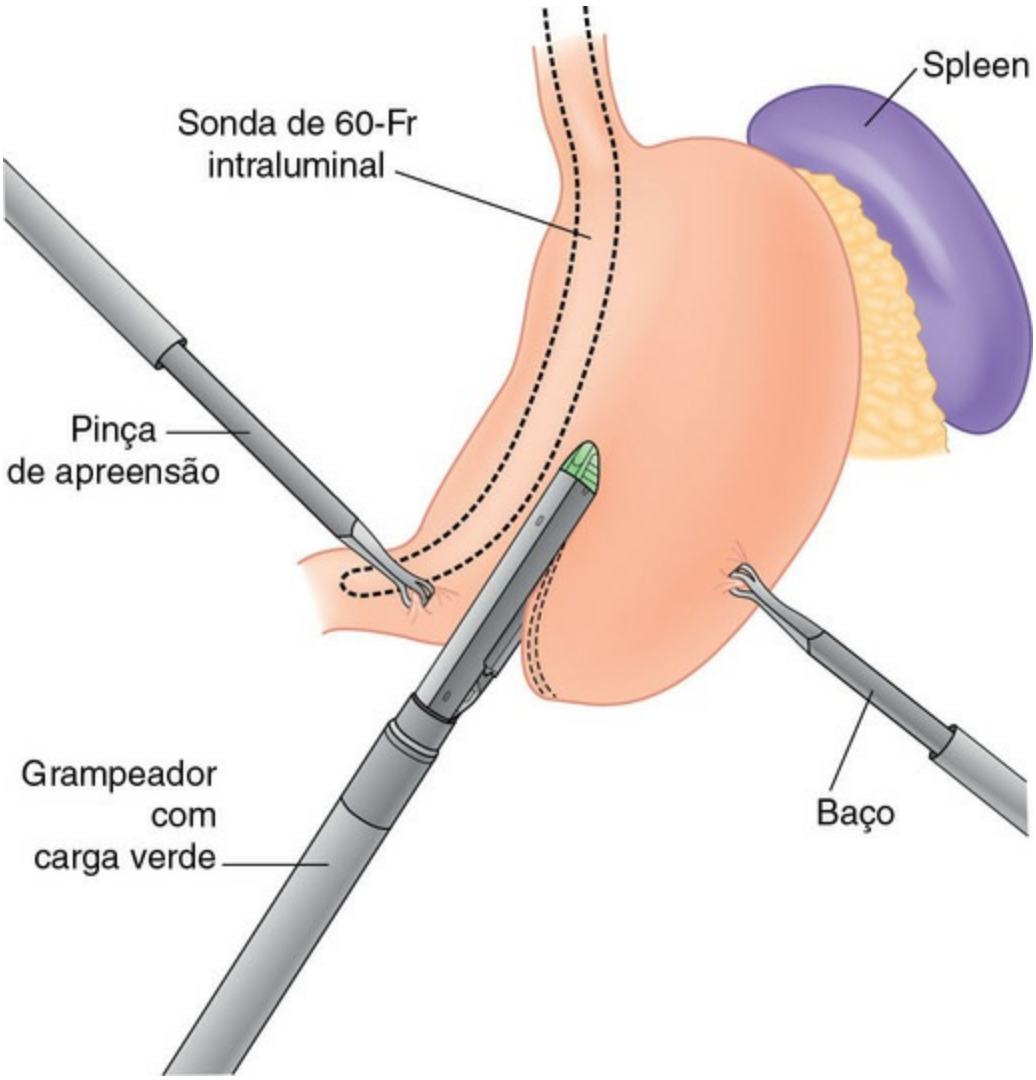


FIGURA 15-23 Criação da gastrectomia vertical durante um procedimento de exclusão duodenal laparoscópica.

Depois da gastrectomia vertical, ou anterior a ela nos pacientes de menor porte, o duodeno é seccionado com o grampeador, aproximadamente 2 cm além do piloro. A reconstrução do trânsito intestinal é realizada como no DBP. A anastomose distal é criada em um ponto 100 cm proximal à válvula ileocecal. A anastomose proximal é criada entre a extremidade proximal dos 250 cm do íleo terminal e a primeira porção do duodeno. É realizada uma duodenoileo anastomose terminolateral pré-colica. Essa anastomose é uma das partes mais importantes da operação e pode ser realizada com um grampeador circular (Fig. 15-24) ou usando uma técnica de sutura manual. Se for usado o grampeador circular para anastomose terminoterminal (*end-to-end anastomosis-EEA*), a ogiva é inserida através da linha de grampo do coto duodenal, via uma gastrotomia no mesmo sentido da linha de grampo ou através da passagem oral com uma sonda nasogástrica.

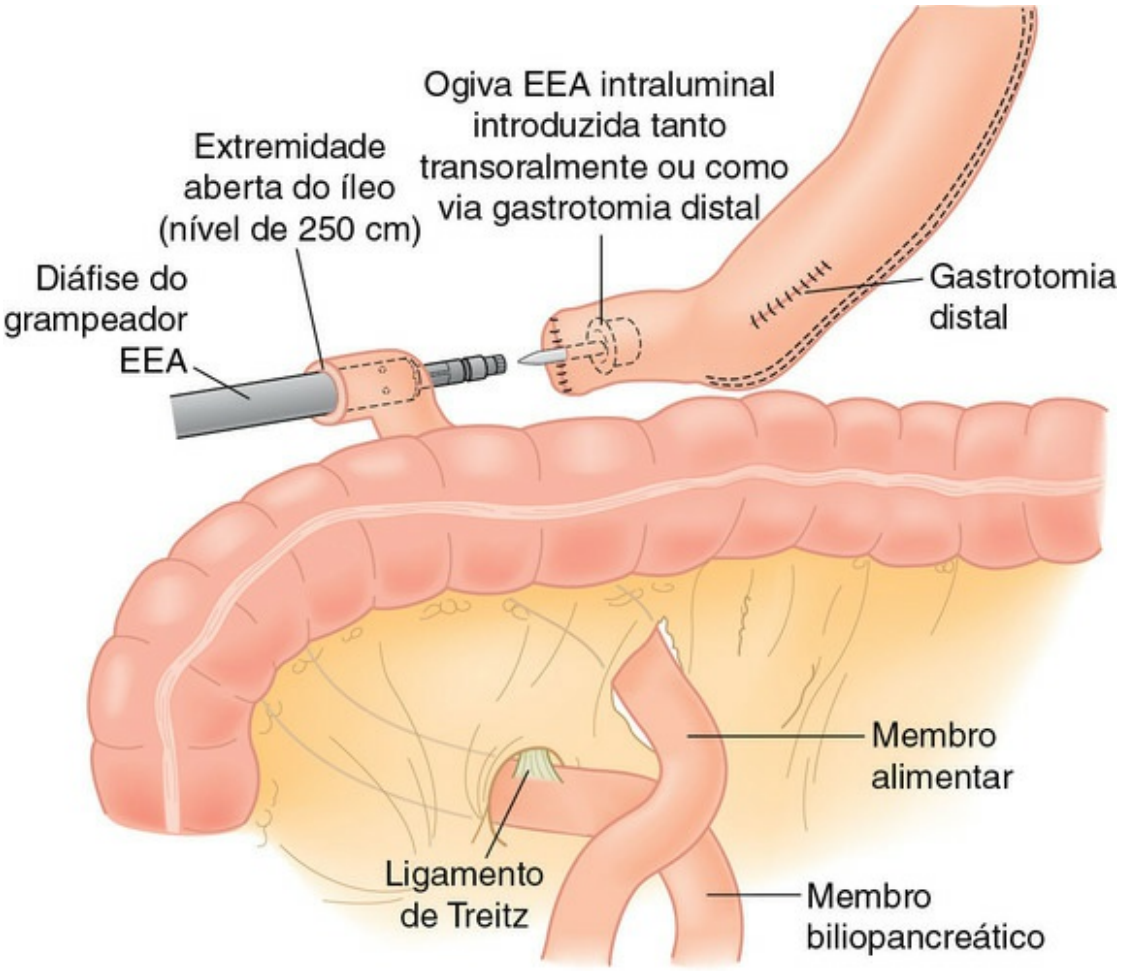


FIGURA 15-24 Criação da anastomose duodenojejunal. *EEA*, Anastomose terminoterminal.

Gastrectomia Vertical Laparoscópica

Este procedimento cirúrgico foi inicialmente usado como um primeiro estádio de um SD em dois estádios quando os cirurgiões perceberam que a mortalidade operatória para superobesos submetidos à SD laparoscópica era muito alta para justificar. Um número significativo de pacientes submetidos ao que foi planejado como um procedimento de duas fases, perceberam que perderam quantidades grandes de peso comparável ao BGYR laparoscópico e adiaram ou abandonaram o segundo estádio do procedimento operatório. Inicialmente, a gastrectomia vertical foi realizada usando uma senda de fouchet grande (60 Fr) até que os cirurgiões, percebendo para os resultados encontrados a longo prazo, viram que um menor tamanho de bolsa gástrica e extensão para antro do estômago foram responsáveis por melhorar os resultados do procedimento o suficiente para considerar seu uso primariamente como procedimento isolado.

Como procedimento primário, o cirurgião libera a grande curvatura inteira, deixando intacto o tecido dentro de 4 a 6 cm do piloro, até o ângulo de His e expondo o pilar esquerdo do diafragma. Então, usando uma sonda de fouchet de 32 a 40 Fr, o estômago é dividido do antro para o ângulo de His usando disparos sequenciais do grampeador. É de vital importância a preservação dos vasos gástricos esquerdos e irrigação da pequena curvatura para evitar a torção ou volvo do tubo gástrico. Alguns cirurgiões rotineiramente suturam a linha de grampos para reforçar sua integridade ou usam alguma forma de reforço da linha de grampos para evitar sangramento ou deiscência.

Esse procedimento tem comprovado valor como o primeiro estádio de um processo de dois estádios para reduzir a mortalidade no superobeso. Quanto mais os cirurgiões realizavam esse processo como um procedimento eficaz em dois estádios, ficou claro que este também era um procedimento isolado eficaz. Vários estudos de prazo mais longos mostraram perda de peso a longo prazo igual à BGYR laparoscópica.

Em um estudo randomizado, descobriu-se que uma gastrectomia vertical laparoscópica resulta em perda de peso superior e melhor controle do apetite três anos pós-cirurgia em comparação com a BGA laparoscópica.[23] Outro estudo randomizado mostrou a gastrectomia vertical laparoscópica mais eficaz na perda de peso e na indução da saciedade que BGYR laparoscópico.[24] Cada vez mais, eu e outros cirurgiões temos promovido a gastrectomia vertical laparoscópica como procedimento primário. Reconhecendo a sua utilidade, um código de terminologia processual atual (CPT) foi dado ao procedimento em 2010 pela AMA (American Medical Association).

As vantagens de gastrectomia vertical laparoscópica incluem sua simplicidade técnica, a preservação do piloro (evitar *dumping*), redução metabólica dos níveis de grelina,[24] não há necessidade de ajustes seriados (como a BGA laparoscópica), redução de hérnias internas (observadas após BGYR laparoscópico), redução da má absorção (visto com o BGYR laparoscópico) e capacidade de modificar a gastrectomia vertical mais tarde para uma configuração de SD laparoscópica em uma segunda fase da operação ou BGYR laparoscópico. Vantagens e cenários clínicos específicos para o uso de gastrectomia vertical laparoscópica são listados na Tabela 15-1.

Tabela 15-1

Papel Potencial de Gastrectomia Vertical Laparoscópica (GVL) na Cirurgia Bariátrica

CONDIÇÃO	PROCEDIMENTOS CONTRAINDICADOS	VANTAGENS POTENCIAIS GVL
Anemia ferropriva	BGYR, DBP	Preservação do duodeno
Doença de Crohn do intestino delgado	BGYR, SD, DBP, BGA laparoscópica se em uso de esteroides	Preservação do intestino delgado
Pacientes transplantados em uso de medicamentos imunossupressores	BGA laparoscópica se em uso de esteroides; contraindicação relativa para BGYR, SD, DBP	Absorção mais estável de medicamentos contra a rejeição
Pacientes com insuficiência cardíaca	Má absorção de medicamentos por DBP BGYR, SD, uma contraindicação relativa	Absorção mais estável de medicamentos extremamente necessários
Artrite grave que requer o uso de AINE	BGYR e DBP contraindicados por causa do risco de úlcera	A preservação do estômago permite o uso contínuo de AINEs
Pacientes incapazes de aderir a um acompanhamento frequente	BGA laparoscópica, BGYR SD, DBP	Menor risco de má absorção e menor necessidade de ajustes BGAs laparoscópicas
Pacientes com deficiências preexistentes de vitaminas, vitamina D, ferro etc.	DBP, BGYR, SD,	A preservação de todo o intestino delgado reduz o risco de deficiências de vitaminas
Distúrbio autoimune do tecido conjuntivo	BGA laparoscópica contraindicada	GV laparoscópica pode ser uma boa opção

AINE, Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

As desvantagens do procedimento parecem enfocar o calcanhar de Aquiles da operação, que é a deiscência ao longo da linha gástrica de grampos. Embora o vazamento após *bypass* gástrico seja uma das complicações mais temidas, aqueles após gastrectomia vertical laparoscópica parecem ser ligeiramente mais comuns do que no BGYR laparoscópico e mais difíceis de tratar.[25] as deiscências tendem a ser acompanhados pela formação de fístula a longo prazo. Outras preocupações são os resultados a longo prazo do procedimento, que não são tão bem caracterizados quanto outros procedimentos bariátricos.

Cuidados pós-operatório e acompanhamento

Os resultados cirúrgicos excelentes exigem a seleção apropriada dos pacientes, a preparação pré-operatória completa, as operações tecnicamente bem realizadas e o cuidado pós-operatório atencioso. O paciente bariátrico requer cuidado pós-operatório especial e, principalmente, atencioso em várias áreas, além daquele do paciente cirúrgico usual.

A complicação mais temida depois da cirurgia bariátrica é uma deiscência anastomótica do trato gastrointestinal. Com frequência, a taquicardia, por vezes acompanhada por taquipneia ou agitação, é a única manifestação deste grave problema intra-abdominal. O paciente gravemente obeso pode não desenvolver febre ou sinais de peritonite, como ocorreria com o paciente com constituição corporal normal. Um alto índice de suspeita de deiscência deve estar presente para o paciente que mantém taquicardia pós-operatória, febre ou aumento da dor. O cirurgião deve utilizar os estudos diagnósticos complementares, incluindo radiografias contrastadas do esôfago e estômago e exames de TC com contraste oral e mesmo estar preparado para reexplorar o paciente antes que a infecção generalizada

causada pelo vazamento do conteúdo gástrico possa induzir a falência múltipla de órgãos.

É essencial a reposição adequada com líquidos. Um paciente de 200 kg que se submete a uma derivação gástrica aberta pode, facilmente, precisar de 6 a 10 L de líquido para atingir a reposição dos líquidos basais, das perdas do terceiro espaço e das perdas de líquidos operatórios ou sanguíneos. Nosso protocolo pós-operatório exige 400 mL/h de solução de soro fisiológico balanceada (geralmente de Ringer lactato), com doses em *bolus*, quando necessário, para baixo débito urinário. Um cateter de Foley é usado no intraoperatório e o débito urinário é monitorado cuidadosamente. Os pacientes que se submetem à operação laparoscópica geralmente apresentam menor perda para o terceiro espaço e hemorragia operatória do que os pacientes que se submetem à cirurgia aberta e podem ser tratados com 125 mL/h de líquidos intravenosos. O débito urinário intraoperatório em geral é baixo em função do pneumoperitônio e com frequência melhora na sala de recuperação pós-anestésica. Alguns pacientes que estiveram utilizando diuréticos por muitos anos não exibirão o débito urinário adequado sem o uso de diurético, mas o cirurgião deve assegurar-se de que o paciente seja adequadamente reposto com volume antes de administrar o diurético. As necessidades de líquido maiores que o esperado, a oligúria e a taquicardia constituem uma combinação de achados pós-operatórios que sugerem problemas intra-abdominais.

É essencial o controle adequado da dor. As necessidades de narcóticos são diminuídas com uma abordagem laparoscópica. Uma bomba de analgesia controlada pelo paciente é apropriada e valiosa. O papel de um cateter epidural para o alívio da dor é controverso. Tem sido minha experiência que esses cateteres são frequentemente difíceis de colocar e de fácil desposicionamento na população morbidamente obesa. Além disso, o uso de HBPM para profilaxia da TVP pode impossibilitar a colocação segura.

É importante a profilaxia da TVP. A embolia pulmonar é uma das principais causas de morte depois da cirurgia bariátrica. Não existem dados que substanciem um regime de profilaxia em relação a outro. Eu utilizo uma combinação de deambulação precoce (no mesmo dia da operação, geralmente dentro de quatro a seis horas) e o uso de meias de compressão pneumática intermitente para a maioria dos pacientes que tenham um IMC inferior a 60, sejam deambulantes e submetidos a uma operação laparoscópica não complicada.[17] Para pacientes com IMCs maiores, que são restringidos na deambulação ou que tenham um histórico de insuficiência venosa ou a administração de TVP, a administração SC de HBPM (p.ex., a enoxaparina) é usada.

O procedimento-padrão na minha prática é obter um estudo radiográfico do trato gastrointestinal no primeiro dia pós-operatório somente se houver sinais clínicos de um deiscência, que incluem uma temperatura superior a 37,8 °C ou uma frequência cardíaca maior que 100 batimentos/min. Se nenhum destes sinais estiver presente, inicio um estudo de água e progrido a dieta para líquidos. Usando essa abordagem tenho levado a resultados clínicos excelentes, mas o cirurgião deve investigar taquicardia persistente ou febre, que podem ser os únicos sinais de uma deiscência clinicamente significativa. Incapacidade de diagnosticar e tratar imediatamente uma deiscência após cirurgia bariátrica geralmente leva a resultados catastróficos e a intervenção precoce invariavelmente resulta em melhor sobrevida.

A alta hospitalar, a despeito da operação bariátrica, ocorre quando o paciente exibe mobilidade, está tolerando uma dieta líquida oral, apresenta controle adequado da dor com analgésicos orais e não demonstra sinais de complicações (p. ex., febre ou infecção da ferida). O momento da alta, quando esses critérios são satisfeitos, frequentemente é influenciado por questões culturais, pela expectativa do paciente ou pela distância entre o domicílio e o hospital. Assim, a duração da hospitalização nem sempre é um reflexo acurado de resultados ideais quando se comparam estudos publicados na literatura.

Embora o esquema de consultas pós-operatórias varie, todos os pacientes devem ser acompanhados a longo prazo. Isso assegura que o cirurgião conheça os seus resultados operatórios e ajuda a garantir que qualquer complicação previsível, metabólica a longo prazo ou outra relacionada com o procedimento, seja evitada. O potencial para essas complicações metabólicas está presente, de modo inerente, em todos os procedimentos de má absorção. Os procedimentos restritivos apresentam riscos mínimos para a saúde, a partir das complicações metabólicas, porém, têm seu próprio conjunto de problemas potenciais, como a migração ou erosão da banda para os pacientes que se submetem à colocação de banda gástrica ajustável. Além do mais, ocorre melhora da perda de peso nos pacientes que se consultam com seus cirurgiões para ajustes da banda.[26]

Um regime típico para acompanhar o paciente que se submete à BGA seria realizar a primeira consulta dentro do primeiro mês do período pós-operatório, visando avaliar ingesta oral, tolerância ao alimento e cicatrização da ferida, bem como determinar o quanto apropriada a restrição da aplicação da banda não insuflada resultou. As consultas subsequentes, comumente marcadas em intervalos mensais a bimensais, no início, depois com menor frequência, envolvem aconselhamento com um nutricionista, avaliação da perda de peso e determinação da necessidade de ajuste da banda. Uma meta de 0,5 a 1 kg/semana de perda

de peso é ajustada para o peso corporal inicial. A perda de peso menor constitui uma indicação para a instilação de soro fisiológico adicional no sistema da banda através do porte. A princípio, isso deve ser feito sob controle fluoroscópico, até que o cirurgião tenha experiência e confiança suficientes para realizar esses ajustes no consultório, ou na clínica, sem a orientação fluoroscópica. Exames de sangue são feitos periodicamente durante todo o acompanhamento do paciente, dependendo das indicações metabólicas, doenças clínicas subjacentes do paciente e outras indicações.

Depois do BGYR, um regime de verificação pós-operatório típico incluiria uma consulta dentro das primeiras duas-três semanas de pós-operatório, a fim de avaliar a cicatrização da ferida, progressão de uma dieta líquida para alimentos sólidos e recuperação global. As consultas subsequentes são agendadas com seis semanas, três meses, seis meses e um ano depois da operação, e em seguida anualmente. As consultas durante o primeiro ano monitoram a perda de peso; aquelas depois do primeiro ano examinam a manutenção da perda de peso e o estado nutricional. O risco de deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina A, vitamina D e vitamina B_{12} é permanente.

Os pacientes que se submetem a operações de má absorção devem compreender a necessidade da rigorosa adesão a um plano de acompanhamento estrito. O paciente de DBP ou SD deve ser examinado dentro das duas primeiras semanas, a fim de determinar se a diarreia não é muito produtiva e se não resultou em desidratação. O paciente deve ser orientado sobre os sinais de desidratação e sobre os planos para seu tratamento. A reposição de vitaminas lipossolúveis é obrigatória, e a adesão do paciente deve ser documentada. As consultas iniciais, depois do primeiro mês, devem ser mensais durante vários meses, até que tenha diminuído o risco de desidratação, da ingesta proteica deficiente e das consequências metabólicas significativas da rápida perda de peso. O potencial para a desnutrição proteico-calórica existe depois desses procedimentos e, em geral, irá se manifestar durante esse período. Sendo assim, à medida que a velocidade da perda de peso diminui, estão indicadas as consultas periódicas separadas por intervalos de três meses, durante o primeiro ano, e depois disso a cada seis meses. A perda de peso diminuirá progressivamente depois dos primeiros 12 a 18 meses. Acompanhamento permanente para avaliar as deficiências de vitaminas lipossolúveis e níveis de proteínas, função hepática e estabilidade metabólica é indicado depois do DBP ou SD.

Muitas equipes de cirurgias bariátricas empregam grupos de apoio para o paciente como um componente do sistema de suporte pós-operatório. Esses grupos são diferentemente organizados e gerenciados, mas geralmente consistem em pacientes que se submeteram à cirurgia de redução de peso ou estão contemplando a cirurgia. Eles se reúnem para discutir as experiências pessoais em relação a sua operação, a recuperação, a experiência de perder peso e manutenção do peso perdido. Embora não existam dados sobre seu benefício clínico, os grupos que são fortes e bem-sucedidos parecem fornecer um excelente fórum para que os pacientes troquem informações, bem como para proporcionar o suporte psicológico e emocional e o encorajamento antes e depois da cirurgia.

Resultados

Não há consenso sobre a definição do sucesso para qualquer uma dessas operações em relação ao percentual de perda de peso ou à extensão da reversão das comorbidades, mas existem agora dados consideráveis demonstrando que os procedimentos bariátricos são eficazes na obtenção de perda de peso a longo prazo e melhora das comorbidades. Vários estudos têm mostrado melhora da sobrevida ou melhora do risco cardiovascular em pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica em comparação com um grupo de indivíduos que não se submeteram à cirurgia.[27,28] A cura e a melhora das condições comórbidas após todos os tipos de cirurgia bariátrica foram confirmadas em duas meta-análises (Tabela 15-2).[29,30]

Tabela 15-2

Resultados de Dois Principais Procedimentos Bariátricos

	Estudo (ano)	
PARÂMETRO	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]
Perda de peso da BGA variação (kg)	39,7 (42,2-37,2)	34,8 (29,5-40,1)
Perda do excesso de peso da BGA, variação (%)	61,2 (64,4-58,1)	
Mortalidade BGA	0,1% (2.297 pacientes)	0,02% (9.222 pacientes)
Perda de peso da BGYR variação (kg)	43,5 (48,1-38,8)	41,5 (37,4-45,6)
Perda do excesso de peso BGYR, variação (%)	61,6 (66,5-56,7)	
Mortalidade da BGYR	0,5% (5.644 pacientes)	0,3% (11.290 pacientes)
DBP-SD perda de peso, variação (kg)	46,4 (51,6-41,2)	53,1 (47,4-58,8)
Perda do excesso de peso da DBP-SD, variação (%)	70,1 (73,9-66,3)	
Mortalidade de DBP-SD	1,1% (3.030 pacientes)	0,9% (2.808 pacientes)

A evidência mais notável de eficácia veio dos estudos comparando diabéticos obesos mórbidos que se submeteram a cirurgia bariátrica com aqueles que não se submeteram e foram tratados clinicamente. Um estudo sueco[12] mostrou uma redução de 80% na mortalidade anual de indivíduos diabéticos no grupo de perda de peso cirúrgica *versus* grupo de controle de pacientes não submetidos à cirurgia (mortalidade de 9% em nove anos *versus* mortalidade de 28% em um grupo de controle). A redução da mortalidade não se limita a indivíduos diabéticos que se submetem à cirurgia bariátrica. Em um estudo comparando indivíduos do grupo de controle com aqueles submetidos à cirurgia bariátrica no Canadá, Christou *et al.*[28] demonstraram que a cirurgia para perda de peso reduziu o risco relativo de mortalidade em cerca de 89% (intervalo de confiança [CI] de 95%, 73% a 96%) cinco anos depois. Adams *et al.*[13] têm acompanhado pacientes submetidos ao *bypass* gástrico (BPG) para indivíduos obesos candidatos à carteira de motorista em Utah e encontraram redução substancial na mortalidade a longo prazo para os pacientes que se submeteram ao BPG. Eu acredito que seja evidente que os relatos continuados de melhora dos fatores de risco cardiovasculares observada após cirurgia bariátrica, como diabetes, hipertensão e dislipidemia, levarão a uma redução na mortalidade cardiovascular.

Os resultados podem ser determinados apenas depois do acompanhamento a longo prazo adequado e com procedimentos realizados em números adequados por diversos cirurgiões. A aplicabilidade de algumas operações pode variar com base nos fatores do paciente, como o tamanho ou a presença de operação abdominal prévia; entretanto, há variação considerável no emprego regional da cirurgia bariátrica que não parece ser relacionada com a prevalência de obesidade mórbida naquela região.[31]

Banda Gástrica Ajustável

Os pacientes que se submetem a BGA experimentam uma operação que pode durar tão pouco quanto uma hora, em mãos experientes. A alta do hospital, após a permanência de uma noite, é a norma, com poucos relatos de alta no mesmo dia, mas com relatos frequentes de alta mais prolongada, baseados na aceitação e nas normas culturais. A Tabela 15-3 fornece os resultados da BGA laparoscópica em diversas grandes séries reportadas na literatura com acompanhamento a longo prazo.

Tabela 15-3

Resultados dos Procedimentos de Bandas Gástricas Ajustáveis Laparoscópicas

	Estudo (ano)			
PARÂMETRO	O'BRIEN *ET AL.*	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]	PONCE *ET AL.* (2005)[32]
Nº de pacientes	709	1.848	5.562 (1 ano)	1.014
Idade (anos)	41	NR	NR	NR
Índice de massa corporal (kg/m²)	45	NR	NR	NR
Tempo de cirurgia (min)	56	NR	NR	NR
Conversão (%)	1,0	NR	NR	NR
Acompanhamento (anos)	0,25-6	NR	1/ > 3	1/4
Perda do excesso de peso /ano (%)	54/5	47,5/NR	NR	41/1, 64/4
Perda de peso, kg (anos)	NR	28,6/NR	30 (1)/35 (>3)	NR

NR, Não relatada.

De O'Brien PE Dixon JB, Brown W, *et al.*: The laparoscopic adjustable gastric band (Lap Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. Obes Surg 12:652–660, 2002.

A banda é inicialmente colocada sem se adicionar qualquer solução de soro fisiológico para a sua distensão. Acréscimos de 1,0 a 1,5 mL de soro fisiológico são feitos para produzir uma perda de peso desejada de 1 a 2 kg/semana. A perda de peso excessiva pode levar à remoção de uma pequena quantidade de soro fisiológico, enquanto a perda de peso inadequada é uma indicação para a adição de mais soro fisiológico ao sistema, aumentando a restrição da banda. A incidência de problemas metabólicos é baixa depois da BGA, porque não existe ruptura do trato gastrointestinal normal. Um problema potencial é a dilatação esofágica a partir da obstrução crônica pelo deslizamento da banda.

Perda de peso após a BGA tem média de 39,7 kg (61,2% de perda de peso excessiva [manifesto]) e 34,8 kg em duas meta-análises de cirurgia bariátrica (Tabela 15-2).[29,30] O padrão de perda de peso é tal que ele continua após o primeiro ano, até que uma quantidade máxima geralmente seja obtida no terceiro ano. Séries com acompanhamento de cinco anos têm confirmado que a perda de peso pode até mesmo melhorar um pouco mais depois de três anos. Em série com mais de cinco anos de acompanhamento, o IMC diminuiu de uma média de 42 a 46 kg/m^2 para 30 a 36 kg/m^2 em cinco anos.[32]

LAP-BAND mostrou resolver a diabetes tipo 2 em 47,9% e melhorar a condição em 80,8% dos pacientes nas meta-análises publicadas.[30] A BGA laparoscópica foi comparada com o tratamento médico em um estudo prospectivo, randomizado na Austrália. Esse estudo demonstrou a perda de peso substancial no grupo cirúrgico associado a remissão do diabetes tipo 2 em 73%; os pacientes tratados clinicamente tinham perda de peso insignificante e apenas 13% atingiram remissão do seu diabetes.[33] A hipertensão foi resolvida em 42% e melhorada em 70,8% dos pacientes após esse procedimento. Melhora da dislipidemia também foi observada em 58,9% dos pacientes. Outras comorbidades como apneia obstrutiva do sono, DRGE e insuficiência venosa melhoraram ou desaparecem após a perda de peso com BGA.[32] Outro teste randomizado comparou a perda de peso após BGA laparoscópica com pacientes tratados clinicamente e descobriu que o grupo BGA laparoscópica tinha perda de peso significativamente melhor do que o grupo clínico. Mesmo em adolescentes, o grupo BGA laparoscópica tinha maior perda de peso em comparação com pacientes randomizados para o tratamento clínico.[10] Os resultados desses três estudos apoiam o uso do BGA laparoscópica sobre o tratamento clínico para perda de peso, a remissão do diabetes, melhora na qualidade de vida e resolução de comorbidades relacionadas à obesidade.[11,34]

A qualidade de vida mostrou melhoras nas áreas relacionadas à prática de atividade física, autoestima e saúde geral em adolescentes dois anos após a BGA laparoscópica em comparação com nenhuma melhora no grupo randomizado para terapia.[10] Em outro estudo aleatório de adultos submetidos a BGA laparoscópica, a qualidade de vida melhorou em oito de oito quesitos do Short Form-36 (formulação para avaliação da saúde do entrevistado), enquanto os pacientes tratados clinicamente tinham apenas três de oito quesitos melhores.[11]

Bypass Gástrico em Y de Roux

O BGYR possui um registro estabelecido de trajetória mais longo que qualquer outro procedimento. Sua realização foi modificada durante os anos, e os resultados apresentados na Tabela 15-4 refletem os dados de séries tanto na época de sua realização como um procedimento aberto, quanto como um procedimento laparoscópico. A recuperação pós-BGYR é melhor após uma abordagem laparoscópica, como tem sido demonstrado para várias outras cirurgias abdominais. Essa melhora relaciona-se amplamente à redução da dor pós-operatória vivenciada pelos pacientes após BGYR laparoscópico *versus* BGYR aberto. Um estudo prospectivo randomizado comparou BGYR aberto e laparoscópico. Nesse estudo, os pacientes eram monitorados por um ano, momento em que a perda de peso com ambas as abordagens foi comparável (68% de perda do excesso de peso para o BGYR laparoscópico *versus* 62% de perda do excesso de peso para o BGYR aberto). Nguyen *et al.*[35] relataram menor período de hospitalização e retorno mais rápido às atividades da vida diária com o BGYR laparoscópico. Embora a melhora inicial na qualidade de vida relatada após BGYR laparoscópico (três meses após a operação) tenha sido melhor do que com o BGYR aberto, os dados foram comparáveis para os dois grupos seis meses após a cirurgia, sugerindo que o principal benefício da recuperação com uma abordagem laparoscópica é limitado aos três primeiros meses pós-operatórios.

Tabela 15-4

Resultados do *Bypass* Gástrico em Y de Roux

	Estudo (ano)		
PARÂMETRO	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]	SUGERMAN (2003)*
Número de pacientes	4.204	1.281	1.025
Idade (anos)	NR	NR	39
Índice de massa corporal (kg/m²)	NR	NR	51
Acompanhamento (anos)	NR	1/ > 3	10-12
Perda do excesso de peso (%)	62	NR	52
Perda de peso (kg)	43	43/41	NR
Resolução, melhora (%)	NR	NR	NR
Diabetes melito tipo 2	93	NR	83
Hipertensão	87	NR	69
Apneia obstrutiva do sono	95	NR	NR
Osteoartrite	NR	NR	18

*Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, *et al.*: Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. Ann Surg 237:751-758, 2003.

Outra vantagem importante do BGYR laparoscópico é uma redução da incidência de complicações da ferida operatória e da hérnia incisional observadas após BGYR. O acompanhamento a longo prazo de um ensaio prospectivo randomizado comparando o *bypass* gástrico laparoscópico e aberto detectou uma taxa muito mais alta de hérnias incisionais no grupo de cirurgia aberta.[36] Entretanto, não houve diferença na taxa de cura das condições comórbidas ou perda de peso entre os dois procedimentos. Maggard *et al.*[29] também descobriram que o BGYR laparoscópico é superior ao procedimento aberto em relação a uma redução na incidência de hérnias incisionais e complicações respiratórias e de feridas.

Descobriu-se que a duração da hospitalização diminui em todos os pacientes submetidos à BGYR. Os pacientes que se submetem à BGYR laparoscópico comumente ficam hospitalizados durante dois dias. Desde o advento do BGYR laparoscópico, em minha prática, aqueles poucos pacientes que se submetem ao BGYR aberto, ou que precisam de conversão para o BGYR aberto, recebem alta com um dia a mais em relação aos pacientes que se submetem ao BGYR laparoscópico. É provável que isso aconteça em razão dos protocolos em uso para encorajar a deambulação precoce e pela ingesta oral depois do BGYR, os

quais não existiam antes da era do BGYR laparoscópico.

Duas meta-análises de estudos de acompanhamento a longo prazo mostraram que o BGYR resulta em perda de peso de 43,5 e 41,5 kg (Tabela 15-2).[29,30] Estudos de acompanhamento a longo prazo mostraram perda de 58% do excesso de peso em cinco anos e 49% com 14 anos depois do BGYR.

A resolução das comorbidades depois do BGYR aberto e laparoscópico geralmente é excelente. Uma meta-análise dos efeitos do BGYR no diabetes mostrou resolução em 83,7% e melhora em 93,2% dos pacientes.[30] Torquati *et al.*[37] têm encontrado uma redução substancial nos níveis de hemoglobina glicosilada e resolução do diabetes em 74% dos submetidos ao BGYR laparoscópico. Os fatores pré-operatórios que preveem a falha de resolução do diabetes eram a necessidade de insulina no pré-operatório ou a circunferência da cintura com mais de 127 cm em homens e mais de 102 cm em mulheres. Todas as séries demonstraram que a resolução do diabetes começa imediatamente após a cirurgia e pode ser parcialmente relacionada aos fatores entéricos que regulam o metabolismo da glicose. Rubino *et al.*[38] foram proponentes de fatores intestinais, particularmente no caso do BGYR, em especial em relação aos efeitos da exclusão duodenal na melhoria no diabetes não relacionada à perda de peso.[14] Acompanhamento a longo prazo depois do BGYR mostra que a maioria dos pacientes que apresentou remissão do seu diabetes mantém um bom controle da doença, a menos que recuperam quantidades substanciais de peso.[39] Assim, embora possa haver um benefício com a exclusão do duodeno, sustentada perda de peso a longo prazo parece ser um elemento essencial dos efeitos salutares do BGYR no diabetes tipo 2.

Síndrome metabólica é curada ou amenizada com o *bypass* gástrico.[40] Mattar *et al.*[41] mostraram que a derivação gástrica também é eficaz na melhora da NASH.

A meta-análise do efeito do BGYR sobre comorbidades indicou melhora notável em cada doença estudada.[30] Hipertensão foi resolvida em 67,5% e melhorada em 87,2%; apneia obstrutiva do sono foi resolvida em 80,4% e melhorou em 94,8% dos pacientes. A hiperlipidemia, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia melhoraram em 96,9%, 94,9% e 91,2%, respectivamente, nos pacientes submetidos ao BGYR.

BGYR também demonstrou resolução dos sintomas de pseudotumor cerebral e cura do difícil problema das úlceras de insuficiência venosa. A resolução imediata dos sintomas dos pacientes com DRGE acontece em mais de 90% dos casos. A bolsa gástrica extremamente pequena apresenta um reservatório limitado para manter o suco gástrico, e a cárdia é uma área gástrica de baixa produção ácida.

Desvio Biliopancreático e *Switch* Duodenal

A maioria dos procedimentos para má absorção realizados nos Estados Unidos constitui-se do *switch* duodenal modificação do DBP, de modo que esta seção discutirá os resultados de ambas as operações. A perda do excesso de peso após DBP-SD é a maior das operações bariátricas discutidas neste capítulo, com uma perda de peso média de 46,4 e 53,1 kg encontrada por duas meta-análises (Tabela 15-2).[29,30] A porcentagem manifestada para DBP-SD foi de 70,1%, também a maior para qualquer dos procedimentos discutidos neste capítulo.

Em um estudo recente comparando os pacientes morbidamente obesos com um IMC acima de 50 kg/m^2, houve significativamente mais perda do excesso de peso em 12, 18 e 24 meses pós-operatórios após SD do que depois do BGYR. Doze meses após a cirurgia, a perda do excesso de peso foi de 65% no grupo de SD e de 57% no grupo de BGYR.[42] Desse modo, alguns cirurgiões defendem que os pacientes superobesos perdem mais e mantêm a perda de peso a longo prazo melhor após se submeterem ao SD que após outras operações bariátricas. Outros salientam que os efeitos colaterais, a mortalidade e a morbidade são muito mais altos com o SD e, portanto, as melhoras na perda do excesso de peso não se justificam.

DBP-SD também são altamente efetivos no tratamento das condições comórbidas, incluindo hipertensão, diabetes, distúrbios lipídicos e apneia obstrutiva do sono. Dislipidemia e diabetes tipo 2 são quase uniformemente resolvidos após DBP-SD (Tabela 15-5). Hipertensão é curada em 83,4% e apneia obstrutiva do sono desaparece em 91,9% dos pacientes.[30]

Tabela 15-5

Resultados de Operações de Má Absorção

	Estudo (ano)		
PARÂMETRO	SCOPINARO†	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]
N° dos pacientes (BPD-SD)	1.356	2.480	735
Idade (anos)	37	NR	NR
Índice de massa corporal (kg/m²)	47	NR	NR
Acompanhamento (anos)	12	NR	1/>3
Perda do excesso de peso (%)	78	70	NR
N° de evacuações/dia	2-4	NR	NR
Perda de peso (kg)	NR	46	52/53
Resolução, melhora (%)	NR	NR	NR
Diabetes melito tipo 2	100	98,9	NR
Hipertensão	87	83,4	NR
Colesterol	100	87	NR

DBP-SD.

†Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, *et al.*: Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years Surgery 119:261-268, 1996.

Depois do DBP, os pacientes apresentam tipicamente entre duas e quatro evacuações diárias. A flatulência excessiva e as fezes com odor fétido são a regra. A má absorção relativamente seletiva de carboidratos e gorduras propicia o principal mecanismo de perda de peso, apesar de a ressecção gástrica parcial realmente contribuir como um componente restritivo para a operação.

Os cirurgiões que acompanham esses pacientes devem ficar alertas para medir os níveis de proteína, de modo a confirmar a absorção adequada. Quando acontece realmente a desnutrição proteica, pode ser necessário alongar o canal comum com a reoperação. Os pacientes também devem estar cientes de que sua capacidade para absorver açúcares simples, álcool e triglicerídeos de cadeia curta é boa e que a indulgência excessiva com doces, derivados do leite, refrigerantes, álcool e frutas pode produzir ganho de peso excessivo.

As considerações importantes para que sejam atingidos os resultados excelentes oferecidos por um DBP/SD incluem a capacidade de acompanhar seguramente tais pacientes, bem como confirmar que eles estão aderindo às recomendações para tomar os suplementos vitamínicos apropriados. Suplementos incluem multivitaminas e pelo menos 1.800 mg de cálcio/via oral por dia. A suplementação de vitaminas lipossolúveis, incluindo D, K e A, também é indicada mensalmente.

A experiência relatada com SD laparoscópico ainda é limitada. Prachand *et al.*[42] relataram os resultados dos procedimentos de 185 SD, a maioria dos quais realizados laparoscopicamente. Os pacientes nessa série, tendo sido escolhidos por terem um IMC maior que 50 kg/m^2, eram maiores que os pacientes na maioria das séries selecionadas. Uma perda média de 73% do excesso de peso foi observada em 18 meses após a cirurgia. Houve uma taxa de mortalidade de 0,5% (um paciente), que foi a mais baixa relatada para DBP-SD.

Em função de uma alta incidência de morbidade e mortalidade (23% e 6,5%) nos pacientes com IMC acima de 60 kg/m^2 submetidos à SD laparoscópico, os cirurgiões desenvolveram a SD em dois estádios, com gastrectomia vertical isolada realizada como primeiro estádio para reduzir a morbidade nessa população de pacientes superobesos. O Clinical Issues Committee da American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASBMS) fez uma abrangente revisão de 13 estudos com 821 pacientes de alto risco submetidos a uma abordagem em etapas, com gastrectomia vertical laparoscópica. Em média, o IMC pré-operatório foi de 60,0; após quatro a 60 meses de acompanhamento, o IMC pós-operatório foi de 44,9. As complicações nessa população de pacientes de alto risco mostraram uma taxa de deiscência de 1,2%, taxa

de sangramento de 1,6% e mortalidade de 0,24%. O Comitê ASMBS concluiu que a gastrectomia vertical laparoscópica tem valor como o estádio inicial de uma cirurgia bariátrica em pacientes de alto risco.[25]

Gastrectomia Vertical Laparoscópica

Os relatos iniciais de gastrectomia vertical laparoscópica faziam parte da primeira fase de um procedimento bariátrico bifásico, embora alguns pacientes nunca tenham chegado à segunda fase. Os cirurgiões, depois de verem que estes pacientes perdem quantidades prodigiosas de peso, sugeriram que a gastrectomia vertical laparoscópica seja usada como procedimento primário. Alguns cirurgiões têm sugerido que a porcentagem de perda do excesso de peso um ano após uma gastrectomia vertical laparoscópica (36% a 85%) é suficiente para impedir a conversão ao BGYR laparoscópico ou SD laparoscópico.[25] A perda de peso resultante da GVL era comparável àquela em pacientes submetidos a SD ou BGYR; eles concluíram que GVL produz perda de peso adequada com morbidade comparável àquela após BGA e enfatizaram o uso de um tubo de dimensionamento com 32-40 Fr para a operação.[25] O documento de posicionamento da ASMBS a respeito da gastrectomia vertical laparoscópica como um procedimento bariátrico primário revisou 24 estudos de 1.749 pacientes submetidos à gastrectomia vertical laparoscópica como procedimento primário.[25] Os resultados mostrados na Tabela 15-6 demonstram uma média de perda do excesso de peso de 60,7% e uma baixa taxa de complicações. Embora a ASMBS vejam esses resultados iniciais como promissores, foi sugerido que dados de perda de peso a longo prazo serão essenciais para confirmar a eficácia desse procedimento. Dados de nível 1 sobre uma gastrectomia vertical laparoscópica estão disponíveis na França em um estudo randomizado comparando a gastrectomia vertical laparoscópica e a BGA laparoscópica após três anos.[23] A perda de peso e diminuição da sensação de fome foram melhores nos pacientes com gastrectomia vertical laparoscópica em comparação com pacientes BGA laparoscópicos em um e três anos após a cirurgia.

Tabela 15-6

Resultados da Gastrectomia Vertical

VARIÁVEL	PACIENTES DE ALTO RISCO, ABORDAGEM EM ESTÁDIOS	PROCEDIMENTO PRIMÁRIO	TODOS OS PACIENTES
Nº estudos* (nº de pacientes)	13 (821)	24 (1.749)	36 (2.570)
IMC pré-operatório (kg/m²)			
Variação	49,1-69,0	37,2-54,5	37,2-69,0
Média	60,0	46,6	51,2
IMC pós-operatório (kg/m²)			
Variação	36,4-53,0	26,0-39,8	26,0-53,0
Média	44,9	32,2	37,1
Acompanhamento (meses)	4-60	3-36	3-60
Perda do excesso de peso (%)			
Variação	33,0-61,4	36,0-85,0	33,0-85,0
Média	46,6	60,7	55,4
Taxa de complicação (%)			
Variação	0-23,8	0-21,7	0-23,8
Média	9,4	6,2	
Estudos com >100 pacientes (%)	3,3-15,3	0-14,1	0-14,1
Deiscência†	8/686 (1,2)	45/1.681 (2,7)‡	53/2.367 (2,2)
Hemorragia	11/686 (1,6)	7/1.681 (1,0)§	28/2.367 (1,2)
Estenoses	6/686 (0,9)	9/1.681 (0,5)§	15/2.367 (0,6)
Mortalidade¶	2/821 (0,24)	3/1.749 (0,17)§	5/2.570 (0,19)

Do: *Clinical Issue Committee Of The American Society For Metabolic And Bariatric Surgeons. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. Surg Obes Relat Dis 6:1–5, 2010.

*Um estudo incluindo pacientes em ambos os grupos claramente definidos.

†Incluindo estudos apenas com dados de complicação detalhada.

‡*P* = . 02 em comparação com o grupo de alto risco.

§*P* não significativo em comparação com o grupo de alto risco.

¶Mortalidade pós-operatória de trinta dias; ( ) refletem %.

As vantagens potenciais da gastrectomia vertical laparoscópica são a facilidade técnica do procedimento, indução da saciedade através da redução dos níveis de grelina, reduzida necessidade de ajustes no pós-operatório em oposição a BGA laparoscópica, a preservação do piloro, evita *dumping*, risco reduzido de má absorção e aparente segurança do procedimento em indivíduos de alto risco. O uso de gastrectomia vertical laparoscópica pode ser vantajoso para algumas populações de pacientes (Tabela 15-1). Eu acredito que é claro que o procedimento que mais cresce é a gastrectomia vertical laparoscópica; ele será provavelmente usado por cirurgiões bariátricos mais frequentemente no futuro.

Complicações

Os procedimentos descritos apresentam complicações que podem acontecer com qualquer operação intra-abdominal, como a embolia pulmonar. No entanto, cada operação apresenta complicações próprias e diferentes taxas de ocorrência de algumas complicações comuns também vistas após qualquer operação abdominal.

Vários relatos mostraram procedimentos laparoscópicos menos associados a complicações na ferida operatória, respiratória e complicações trombóticas (Tabela 15-7).[16,29,43] Os benefícios promovidos para cirurgia laparoscópica vão além dos efeitos cosméticos e realmente influenciam as taxas de complicações pós-operatórias, que torna a técnica laparoscópica minha abordagem preferida para quase todos os pacientes, inclusive em operações revisionais.

Tabela 15-7

Comparação de Complicações após *Bypass* Gástrico em Y de Roux Laparoscópico e Aberto

EVENTOS ADVERSOS E TIPO DE PROCEDIMENTO	TAXA DE EVENTOS ADVERSOS (%)	RAZÃO DE CHANCES (95% IC)	Nº DOS PACIENTES
Respiratórias (incluindo insuficiência respiratória, atelectasia e pneumonia)			
Aberta *versus* laparoscópica (variação)	3,0 *vs.* 1,9	1,54 (0,17-19,42)	101 *vs.* 104
Cirúrgicas, evitável e não evitável (incluindo ferida operatória, hérnia, lesão esplênica, reoperação, complicações anastomóticos)			
Aberta *versus* laparoscópica	31,1 *vs.* 26,1	1,32 (0,72-2,43)	122 *vs.* 134
Ferida operatória, todos			
Aberta *versus* laparoscópica	13,1 *vs.* 0,0	Não estimável	122 *vs.* 134
Infecção da ferida, operatória maior			
Aberta *versus* laparoscópica	3,0 *vs.* 0,0	Não estimável	101 *vs.* 104
Infecção da ferida operatória, menor			
Aberta *versus* laparoscópica	14,3 *vs.* 0,0	Não estimável	21 *vs.* 30
Hérnia incisional			
Aberta *versus* laparoscópica	8,2 *vs.* 0,0	Não estimável	122 *vs.* 134
Hérnia interna			
Aberta *versus* laparoscópica	0,0 *vs.* 1,3	0,00 (0,00-40,40)	76 *vs.* 79
Reoperação			
Aberta *versus* laparoscópica	0,0 *vs.* 4,0	0,00 (0,00-38,94)	25 *vs.* 25
Trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou ambos			
Aberta *versus* laparoscópica	1,0 *vs.* 0,9	1,22 (0,02-96,69)	97 *vs.* 109

De Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, *et al.*: Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 142:547-559, 2005.

Banda Gástrica Ajustável

A mortalidade para a BGA (0,02% a 0,1%) tem sido muito menor que a para o BGYR (0,3% a 0,5%), ou para cada uma das operações de má absorção (0,9% a 1,1%).[16,29,30] As complicações do procedimento são descritas nesta seção e resumidas na Tabela 15-8. Uma complicação importante tanto do BGYR quanto da DBP-SD é o risco de deiscência da anastomose, o que não ocorre com a BGA; entretanto, a partir da meta-análise parece que a necessidade de reoperação e as complicações relacionadas com a cirurgia ocorrem em todos os tipos de procedimentos bariátricos.

Tabela 15-8

Complicações após Banda Gástrica Ajustável Laparoscópica

	Estudo (ano)*				
PARÂMETRO	FLUM *ET AL.* (2009)†	O'Brien *ET AL.* (2002)[10]	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]	PONCE *ET AL.* (2005)[32]
N° dos pacientes	1.198	1.120	2.297	9.222	1.014
Mortalidade	0	0	0,1%	0,04	0
Complicações pós-operatórias	1,0	1,5		13,2	
Desposicionamento		13,9			21 (PG) / 1,4 (PF)
Erosões		3			0,2
Complicações do porte		5,4			1,2
Reoperações		25,3		7,7	
TVP-EP	0,3%	0			
Infecção da ferida operatória		0,9			

PF, *Pars flaccida*; *PG*, perigástrica.

*Todos os números, exceto o de pacientes, representam porcentagens.

†O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, *et al.*: Weight loss and early and late complications — the international experience. Am J Surg 184:42S–45S, 2002.

Uma complicação comum que prejudicou a BGA da metade até o final dos anos de 1990 foi a alta incidência de deslizamento da banda, a qual foi relatada em 15% dos pacientes em uma série, um dado que era comparável a outros relatos para pacientes operados usando a aplicação inicialmente da banda perigástrica. Antes da técnica da parte flácida, a banda era posicionada ao redor da porção proximal do estômago com a porção posterior da banda livre dentro da retrocavidade, uma técnica denominada *abordagem perigástrica*. Isso possibilitava a movimentação muito maior do estômago e, apesar das suturas invaginantes anteriores, o fundo do estômago herniava para cima, através da banda, em um percentual significativo de casos. Em um estudo randomizado de duas técnicas, O'Brien *et al.*[34] mostraram que o uso da técnica da *pars flaccida* está associado a uma taxa muito menor de deslizamento do que foi observada com o uso da técnica perigástrica (4% *versus* 15%). A técnica de *pars flaccida* subsequentemente tornou-se a abordagem preferida.

Esse *deslizamento* comumente se manifestava com o paciente desenvolvendo subitamente intolerância ao alimento ou, ocasionalmente, o refluxo gastroesofágico. O último sintoma também é indicativo de outras causas de obstrução no local da banda. Deslizamento é a causa mais comum de obstrução, mas, ocasionalmente, erosão e fibrose também podem causar sintomas semelhantes. Os pacientes que se apresentam com sintomas obstrutivos ou de intolerância alimentar devem submeter-se a uma radiografia simples de abdome. Em sua posição apropriada, a banda está orientada em direção diagonal, ao longo do eixo de 1 para 7 ou 2 para 8 horas de um relógio, na região epigástrica. Quando uma radiografia simples mostra a banda em uma posição horizontal, ou na posição de 10 a 4 horas no relógio, isso é diagnóstico para o deslizamento e a alteração na posição da banda. Deslizamento ou qualquer outro processo obstrutivo no local da banda causará estenose funcional do trato gastrointestinal na porção proximal do estômago. Em consequência disso, a dilatação esofágica poderá sobrevir quando essa situação não é resolvida.

A erosão da banda para dentro do lúmen do estômago é uma complicação muito menos frequente, mas exige a reoperação. A incidência da erosão pode aumentar no futuro, mas, atualmente, a incidência permanece abaixo de 1% para muitas séries grandes e até 3%, conforme observado anteriormente em estudos australianos. Erosão pode se manifestar como dor abdominal ou como infecção no local do reservatório. Nos casos em que a banda faz erosão para dentro do estômago, presume-se que ela esteja muito apertada ou que a plicatura do estômago esteja muito próxima ao fecho da banda, o que provocará a erosão com o passar do tempo. Surpreendentemente, esta complicação é raramente fatal, e muitos relatos descreveram a remoção da banda erodida, reparo do estômago e substituição por uma nova banda no mesmo cenário cirúrgico.

Os problemas no local do porte são os mais numerosos entre as complicações que acontecem com a BGA. Estes também exigem a reoperação, na maioria dos casos, porém, com frequência, o procedimento pode ser feito sob anestesia local e não envolve a cavidade peritoneal. O extravasamento pelo tubo de

insuflação é um problema comum, ocorrendo em até 11% dos casos. Da mesma forma, a angulação do tubo, quando este atravessa a fáscia, é outro motivo relativamente comum para as dificuldades com o reservatório. A infecção do local do porte é o problema menos comum (menos de 1%), porém, deve ser avaliado com endoscopia alta para se certificar de que não houve a erosão da banda.

Derivação Gástrica em Y de Roux

As taxas de mortalidade depois do BGYR geralmente estiveram na faixa de 0,3% a 1,0% para as grandes séries relatadas. Meta-análises demonstraram uma taxa de mortalidade de 30 dias de 0,3 a 0,5% para o BGYR (Tabela 15-2).[16,29,30]

Causas de mortalidade variaram, mas incluem embolia pulmonar, deiscência anastomótica, eventos cardíacos, abscesso intra-abdominal e falência múltipla dos órgãos. Obviamente, as taxas de mortalidade são muito influenciadas pela seleção de pacientes. O sexo masculino também está associado a uma maior morbidade e mortalidade em algumas séries[44], mas não na experiência mais recente de LABS. O estudo LABS identificou o IMC e um histórico de tromboembolismo venoso como preditores independentes de complicações.[16] Como observado, o uso de uma abordagem laparoscópica tem diminuído muito a hérnia incisional e as taxas de complicação da ferida.[35] Deiscências ou complicações na anastomose ocorrem em 2,2%, e a taxa de reoperação foi de 1,6% em uma meta-análise.[29] A Tabela 15-9 resume os dados relativos às complicações após BGYR.

Tabela 15-9

Complicações após *Bypass* Gástrico com Y de Roux

	Estudo (ano)		
PARÂMETRO	SUGERMAN (2003)*	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]
N° dos pacientes	1.025	11.290	5.644
Mortalidade (%)	0,9	0,3	0,5
Sangramento digestivo (%)		2,0	
Deiscência, complicações maiores da ferida operatória (%)	3	2,2	

*Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, *et al.*: Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. Ann Surg 237:751-758, 2003.

A embolia pulmonar é a complicação mais temida depois de qualquer forma de operação bariátrica, e sua incidência nas grandes séries reportadas de BGYR abertos por vezes excede 1%. As complicações trombóticas como TVP e embolia pulmonar parecem ser menos frequentemente associadas à cirurgia laparoscópica que com o *bypass* gástrico aberto.

A melhora da morbidade pós-operatória após os procedimentos laparoscópicos não se limita à hérnia incisional, como detalhado na Tabela 15-7. Especificamente, a atelectasia pós-operatória, pneumonia e a insuficiência respiratória são 1,54 vezes mais comuns após procedimentos bariátricos abertos que após procedimentos laparoscópicos.

Enquanto a náusea e o vômito não são incomuns em circunstâncias isoladas depois do BGYR, principalmente em relação à adaptação de um paciente à restrição alimentar, eles podem, quando persistentes, levar obviamente ao problema da desidratação. Esta deve ser tratada de maneira agressiva no período pós-operatório ou quando associada a uma doença viral ou outra doença gastrointestinal que esteja compondo o problema e limitando ainda mais a ingestão oral. A hidratação venosa está indicada se houver dúvida. Isso é verídico para todas as operações bariátricas, não somente para o BGYR.

Um problema específico que pode surgir com o vômito persistente depois de qualquer operação bariátrica e que é *obrigatório* que o cirurgião se lembre e trate é o problema da encefalopatia de Wernicke a partir dos vômitos persistentes. Esse déficit neurológico é passível de prevenção com a administração apropriada de tiamina (vitamina B_1) parenteral, quando o paciente se apresenta com vômitos intensos e persistentes. Se os sintomas neurológicos se tornam significativos, com frequência eles não podem ser plenamente revertidos, não obstante a terapia com tiamina.

Em razão da depressão ser muito frequente na população de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica,

a depressão pós-operatória grave também pode se desenvolver após qualquer operação bariátrica. Quando isso acontece, o paciente pode parar de se alimentar por completo, produzindo o que parece, a princípio, uma perda de peso maravilhosa, mas, logo em seguida, quando esta vai além de seu ponto desejado, progredindo para perda crítica de massa proteica visceral e musculoesquelética, que pode acarretar risco de morte.

As complicações específicas para o BGYR incluem as deiscências anastomóticas, a partir da anastomose proximal ou distal. Deiscências da gastrojejunostomia são mais comuns e geralmente são a causa de um percentual significativo de complicações graves e mortes. Os dados sugerem que a experiência do cirurgião influenciará a taxa de deiscências, principalmente no início da experiência laparoscópica com o BGYR. Muitas grandes séries de procedimentos de BGYR aberto relataram uma taxa de deiscência de 1% a 2%, enquanto alguns cirurgiões laparoscópicos, no início de suas experiências, estavam notando uma taxa de deiscência que se aproximava de 5%. Maggard *et al.*[29] encontraram uma taxa de deiscência de 2,2% no BGYR aberto e laparoscópico. Felizmente, isso parece ser um fenômeno transitório na curva de aprendizado de alguns cirurgiões; a maioria das grandes séries de BGYR laparoscópico relataram taxas de deiscência anastomótica de 1 a 2%, e alguns têm tratado grandes séries sem deiscência.[19]

Outra complicação específica potencialmente fatal que pode sobrevir depois do BGYR é obstrução intestinal. Os pacientes que se submeteram ao BGYR e se apresentam com um quadro clínico ou radiográfico de obstrução do intestino delgado precisam de reoperação. O potencial para as hérnias internas depois dessa operação faz da obstrução com estrangulamento um tipo frequente de obstrução intestinal. Em pacientes com obstrução intestinal e não íleo no período pós-operatório imediato – eu realizo TC com contraste ou uma seriografia gastrointestinal superior para confirmar ou excluir obstrução – deve ser haver a operação antes que a distensão retrógrada da alça biliopancreática e da porção distal do estômago resulte na ruptura da linha grampo gástrico distal, com subsequente peritonite.

A estenose da gastrojejuno anastomose pode ocorrer depois do BGYR e foi reportada em 2% a 14% em pacientes de diversas séries. A incidência mais elevada parece associada ao grampeador circular *versus* anastomoses de sutura manual. Em geral, a estenose anastomótica pós-operatória se manifesta com quatro a seis semanas de pós-operatório, como intolerância progressiva aos sólidos, depois aos líquidos, em um quadro em que estes eram previamente tolerados. O problema é tratado com bastante sucesso com a dilatação endoscópica ou fluoroscópica por balão. A menos que a úlcera marginal esteja associada à estenose, o problema não exige a reoperação.

As úlceras marginais acontecem em 2% a 10% do BGYR. A incidência pode ser diminuída através do tratamento pré-operatório dos pacientes com colonização do estômago por *Helicobacter pylori*. Os pacientes com úlcera marginal apresentam-se, tipicamente, com dor epigástrica difusa e contínua. O tratamento reside na terapia clínica, com inibidores da bomba de próton. O tratamento clínico a resolve, a menos que a úlcera tenha fistulizado para a porção inferior do estômago, criando uma fonte de ácido contínua para exacerbá-la.

As complicações metabólicas mais comuns do BGYR a longo prazo são as deficiências de ferro e vitamina B_{12}. A incidência de insuficiência de ferro varia entre as séries reportadas. O ferro é preferencialmente absorvido no duodeno e no jejuno proximal. Portanto,o BGYR desvia-se da área de absorção máxima de ferro no intestino. A deficiência de ferro, baseada nos valores séricos, fica entre 15% e 40%, enquanto a anemia ferropriva real ocorre em até 20% dos pacientes após o BGYR. Na maioria dos casos, este problema é facilmente tratado com suplementos orais de ferro. A forma de gluconato de ferro é mais bem absorvida em um ambiente não ácido.

Relata-se que a incidência de deficiência de vitamina B_{12} depois do BGYR é de 15% a 20%, embora ela raramente provoque anemia. Complicações neurais periféricas de baixos níveis de vitamina B_{12} após BGYR são quase desconhecidas. A deficiência de vitamina B_{12} é causada pela absorção ineficiente por causa da mistura tardia com o fator intrínseco. Várias preparações incluem fator intrínseco e maximizarão a absorção no íleo terminal. As outras vias de administração de vitamina B_{12} incluem medicamento sublingual, *spray* nasal e injeções parenterais.

Análise do banco de dados da NSQIP mostrou a taxa de complicação e mortalidade operatória para a abordagem laparoscópica ser significativamente menor do que a abordagem aberta (odds ratio, 2,08; IC 95%, 1,33 a 3,25).[43]

A incidência de esplenectomia associada, infecção da ferida, hérnia incisional, complicações respiratórias e TVP/TEP foi mais baixa com o BGYR laparoscópico do que com o BGYR aberto.[29] Em contrapartida, a incidência de obstrução intestinal, especialmente obstrução intestinal precoce, parece ser

mais alta nos pacientes que se submetem ao BGYR laparoscópico.

Desvio Biliopancreático

As taxas de mortalidade depois do DBP/SD foram de 1,1% na meta-análise de Buchwald *et al.* e de 0,9% no estudo de Maggard *et al.*[29] As complicações da ferida operatória ocorreram em 5,9% dos pacientes, deiscências desenvolveram-se em 1,8% e ocorreram reoperações em 4,2% do tempo, como resumido na Tabela 15-10.[30]

Tabela 15-10

Complicações depois de Equilibrado (Derivação Biliopancreático e Switch Duodenal)

	Estudo (ano)			
PARÂMETRO	SCOPINARO (1998)*	BUCHWALD *ET AL.* (2004)[30]	MAGGARD *ET AL.* (2005)[29]	REN (2004)[26]
Número de pacientes	2.241	3.030	2.808	170
Mortalidade	0,5	1,1	0,9	
Deiscência	0,1		1,8	
TVP-EP	0,06			
Problemas clínicos, desnutrição	3†			
Anemia ferropriva	40			
Deficiência de vitamina A	2,9%‡			69
Deficiência de vitamina K				68
Deficiência de vitamina D				63

Todos os números, exceto o de pacientes, representam porcentagens.

*Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, *et al.*: Biliopancreatic diversion. World J Surg 22:936–946, 1998.

†Desnutrição calórica/proteica grave.

‡Cegueira noturna causada pela deficiência de vitamina A.

A complicação mais significativa e específica observada depois do DBP é a desnutrição proteica em 11,9% dos pacientes. O tratamento é a hospitalização com duas a três semanas de nutrição parenteral. Em geral, este problema particular manifesta-se dentro dos primeiros meses depois da operação, mas pode ocorrer de maneira esporádica, embora com menos frequência, depois da operação. Nas séries coletadas, 4% dos pacientes exigiram uma reoperação para reverter por completo o DBP ou alongar o canal comum.[29,30] A taxa de revisão foi aproximadamente 0,1% por ano nos primeiros seis anos, e a taxa de reinternação para má absorção ou diarreia foi de 0,93% ao ano durante o mesmo período. A porcentagem de pacientes com mais de três defecações, em média, por dia foi de 7%, e 34% acreditavam que o odor desagradável das fezes e os flatos eram um problema. Distensão abdominal foi experimentada por um terço dos pacientes mais que uma vez por semana. Dor óssea foi relatada em 29% dos pacientes. Complicações metabólicas e efeitos colaterais incluíram deficiência de ferro em 9%, baixo nível de ferritina em 25%, baixa concentração de cálcio em 8% e baixo nível de vitamina A em 5% dos pacientes; níveis elevados de hormônio paratireoideano estavam presentes em 17%.

A má absorção de vitaminas lipossolúveis é um dos maiores problemas associados ao DBP-SD. Slater *et al.*[45] mostraram que os níveis de vitamina D e A dois anos depois do DBP são significativamente reduzidos, com deficiência de vitamina D em 63%, deficiência de vitamina A em 69%, evidência de reabsorção óssea em 3% e todos os pacientes tendo deficiência de ácidos graxos essenciais. A ausência de correlação clínica com esses níveis sugere que o problema pode ser mais prevalente do que originalmente relatado ou suspeito nas séries antigas.

Embora seja mais provável, teoricamente, que a complicação da desnutrição proteica e da ingestão

deficiente aconteça logo depois do DBP, o fato de mortes tardias por desnutrição proteica e um caso de encefalopatia de Wernicke ocorrerem sugere que esses pacientes podem sempre estar sob risco para esses problemas. Úlceras marginais são um problema distinto do DBP, que foi resolvido com a modificação de SD, preservando o piloro. Talvez seja a dificuldade global da operação, bem como os perigos potenciais dela, que colocou o DBP como a operação menos popular efetuada nos Estados Unidos. Mesmo a modificação do SD não representa mais de 10% das operações bariátricas. São necessários estudos adicionais para avaliar as consequências a longo prazo do DBP e do SD para justificar o seu desempenho como procedimento primário.

Reoperação

Um tema controverso é o que diz respeito a realização de cirurgias revisionais das operações bariátricas para aquelas que falharam anteriormente. Não existem regras específicas para nortear a repetição de uma operação bariátrica. A definição absoluta de falha na operação é incerta, porém a maioria dos cirurgiões aceitaria o retorno conforme os critérios listados no Quadro 15-2, quando plausível, para considerar a reoperação. Se um paciente se submeteu a uma operação que se mostrou ineficaz por experiência maciça, é apropriada uma nova operação pela falência daquele procedimento. As complicações dos procedimentos, como a estenose causadora de obstrução gástrica após a gastroplastia vertical com banda, ou as complicações metabólicas depois da derivação jejunoileal, constituem indicações óbvias para a cirurgia revisional. Um erro frequentemente cometido pelo cirurgião não bariátrico na correção de uma complicação de uma cirurgia bariátrica consiste em realizar apenas um procedimento que corrija a complicação, mas não propicie a restrição continuada do peso. Nessas circunstâncias, uma evolução típica a longo prazo é aquela em que o paciente recupera lentamente o peso até seu grau anterior de obesidade, antes do procedimento bariátrico inicial, e, em seguida, procura assistência cirúrgica adicional.

Ao avaliar o paciente para a adequabilidade da operação de revisão, o cirurgião deve determinar se a operação bariátrica inicial está intacta e ainda é anatomicamente apropriada para manter a perda de peso. Quando não, a consideração para a reoperação é apropriada. Contudo, um paciente que falhou em uma operação bariátrica anatomicamente intacta e bem construída, está, em minha opinião, em alto risco para falhar em uma segunda operação, ou na operação bariátrica revisional. Embora pouco tenha sido relatado, não existem dados contradizendo essa lógica. Sabe-se que a incidência de infecção, isquemia de órgãos, deiscência anastomótica, transfusão sanguínea e outras complicações intra-abdominais graves são mais frequentes na operação revisional.

Todas as operações bariátricas possuem alguma incidência de falha. Um valor de aproximadamente 10% é comumente utilizado nos debates que consideram a "taxa de insucesso" das diversas operações bem estabelecidas consideradas efetivas, incluindo todas aquelas descritas neste capítulo. A definição de falha é variada e pode incluir a perda de peso inadequada, a resolução inadequada das comorbidades médicas, o desenvolvimento de efeitos colaterais que influenciam negativamente o estilo de vida e a satisfação, o desenvolvimento de complicações que exigem intervenção clínica ou cirúrgica ou as complicações que requerem alteração ou reversão da operação.

A derivação jejunoileal, uma relíquia histórica, ainda existe em pequeno número de pacientes, que, de maneira apropriada, podem buscar revertê-la para impedir a evolução para cirrose, insuficiência hepática e outras consequências metabólicas graves. Qualquer reversão deve incluir uma nova operação de redução de peso.

A falha BGYR secundária a uma bolsa gástrica dilatada ou a uma gastrojejuno anastomose dilatada tem sido tratada com colocação laparoscópica de uma BGA sendo bem-sucedida em vários centros, incluindo o meu. A falha no BGYR tem sido tratada através da adição de um componente de má absorção ao procedimento original, reanastomosando a extremidade eferente do BGYR a meio caminho para baixo no comprimento intestinal alimentar, diminuindo o trato alimentar pela metade. Embora os pacientes experimentem uma redução do IMC, pode desenvolver-se carência proteica em um número significativo deles. A conversão dos pacientes após falha da gastroplastia aberta ou laparoscópica para BGYR tem demonstrado reduzir o IMC. Outros relatos esporádicos de séries de casos na literatura sugerem que mesmo as reoperações podem, sob circunstâncias adequadas, ser realizadas por laparoscopia e têm resultados relativamente bons, embora não com baixas taxas de complicação como a cirurgia inicial.

Considerações adicionais

Controvérsias em Cirurgia Bariátrica

Flum *et al.*[46] sugeriram que a morbidade e mortalidade após a cirurgia bariátrica na prática de rotina são muito maiores do que relataram os resultados publicados por cirurgiões experientes. Eles acessaram o banco de dados de Medicare para todos os procedimentos cirúrgicos bariátricos de 1997 a 2002 e descobriram que a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 2,0%, superior à taxa relatada em duas meta-análises. Eles encontraram alta mortalidade nos primeiros 30 dias, mas também uma surpreendentemente alta taxa de morte (4,6%) no primeiro ano após a cirurgia. Sua conclusão era que as taxas de mortalidade eram muito maiores na prática real do que as descritas nas revisões retrospectivas de casos ou estudos prospectivos. Nguyen *et al.*[47] mostraram que os hospitais acadêmicos de alto volume cirúrgico tinham taxa de mortalidade, duração da permanência no hospital, taxa de complicação e custo mais baixos. Nos pacientes com mais de 55 anos, a mortalidade era de 3,1% nos hospitais de baixo volume e de 0,9% em centros de alto volume.

Esses relatos de altas morbidade e mortalidade após cirurgia bariátrica e a redução das taxas nos centros de alto volume levaram a uma enxurrada de editoriais e mudanças da política visando reduzir o risco associado à cirurgia bariátrica. Um dos desencadeamentos mais importantes foi a decisão de política médica transmitida pelo CMS para beneficiários em fevereiro de 2006, que é notável pela etapa dramática de necessidade de que a cirurgia seja realizada apenas em centros de excelência, conforme certificado pelo American College of Surgeons ou ASBMS. O requerimento que cirurgiões e hospitais nos quais a cirurgia é realizada passassem por um processo significativo de habilitação, a demonstração de resultados cirúrgicos e demonstração dos processos e preparação das instituições para cuidar das necessidades de pacientes obesos mórbidos foi um evento seminal na prática da cirurgia no país. Estudos recentes do NSQIP[15] demonstraram que as taxas de complicação da cirurgia bariátrica laparoscópica nos Estados Unidos são muito menores do que as relatadas durante a era de 1997 a 2002. Uma combinação de melhores técnicas laparoscópicas, experiência do cirurgião, instituição do conceito do centro de excelência, e melhor preparação do paciente e cuidados pós-operatórios levaram a uma diminuição dramática de morte e complicações pós-operatórias após cirurgia bariátrica.

Procedimentos Bariátricos Investigacionais

Vários procedimentos foram investigados para a cirurgia de perda de peso mas não foram completamente aceitos pela comunidade cirúrgica. Estimulação gástrica foi realizada em vários estudos, mas não mostrou ter qualquer efeito a longo prazo e foi abandonada. Outros têm investigado o bloqueio vagal com eletrodos implantáveis colocados por laparoscopia em torno dos troncos vagais abdominais. Os primeiros estudos clínicos desta técnica são promissores, mas a FDA ainda não lançou o dispositivo para venda nos Estados Unidos. A cirurgia endoscópica sem incisão concentrou-se em pacientes após BGYR com perda de peso inadequada ou ganho de peso significativo e que têm uma gastrojejuno anastomose dilatada. Acredita-se que estes pacientes perdem a restrição por causa da gastrojejuno anastomose dilatada e, assim, comam em excesso. Os cirurgiões têm tentado a injeção endoscópica de agentes esclerosantes para criar uma cicatriz e uma anastomose menor, com efeitos variáveis. Existem vários estudos em andamento para demonstrar e avaliar a eficácia de diversos dispositivos de sutura endoscópica e/ou terapias de injeção destinadas a reduzir o tamanho da anastomose e, assim, impor mais restrições na ingestão alimentar.[48] Eles têm sido realizados com sucesso variável e, em alguns casos, não são pagos pela seguradora, tendo os pacientes que pagar do próprio bolso para o procedimento.

Outro procedimento endoscópico e laparoscópico que tem algum mérito científico é o conceito de que a derivação duodenal melhora o diabetes tipo 2, independentemente da perda de peso, através de um mecanismo mal definido de ação. Rubino *et al.*[38] têm sido os principais defensores da teoria de que a derivação duodenal melhora o controle glicêmico em pacientes diabéticos através da redução do efeito anti-incretina, melhorando assim o diabetes. Como a ação das incretinas no intestino delgado distal é aumentar a secreção de insulina e causar a proliferação de células beta, aumentando a secreção ou o efeito dos incretinas, deve ajudar os pacientes com diabetes.

Cada vez mais, os cirurgiões estão observando os efeitos das operações bariátricas em mais do que a redução física de ingestão calórica ou má absorção. Alteração nas condições comórbidas causadas pelos processos metabólicos pode revelar-se igualmente importante. Por exemplo, as operações bariátricas podem ter componentes metabólicos importantes que alteram a taxa hormonal, citocinas e/ou metabolismo dos pacientes.[18,49]

Revolução Bariátrica e Contrarrevolução

A cirurgia bariátrica ainda pode ser considerada como estando no meio de uma revolução. Em muitos hospitais dos Estados Unidos, os procedimentos cirúrgicos bariátricos são a operação mais comumente realizada no serviço de cirurgia geral.[50] Existem várias razões para isso. O mais importante, que atualmente leva ao rápido aumento na demanda de pacientes para a cirurgia bariátrica, é o uso da via laparoscópica para as operações. Embora a abordagem laparoscópica fosse mais comum na Europa e na Austrália em meados de 1990 com o advento da popularidade da BGA laparoscópica, o uso da abordagem laparoscópica para BGYR nos Estados Unidos realmente começou em 1999. Antes disso, apenas alguns centros médicos estavam oferecendo tal conduta. A BGA laparoscópica não foi realizada nos Estados Unidos até 2001, mas se tornou o procedimento bariátrico mais comumente realizado em alguns centros norte-americanos.

A mídia de massa e a rápida disseminação da informação também constituem um fator importante na revolução bariátrica. Pacientes agora podem acessar muitos sites na Internet para obter informações sobre a cirurgia bariátrica. Os canais de televisão mostram vídeos de operações reais. Grupos de bate-papo na Internet e blogs, onde antigos e futuros pacientes de cirurgia bariátrica discutem, são comuns, e muitos pacientes participam antes e após a cirurgia. Pessoas da mídia e da televisão que se submeteram à operação bariátrica, com resultados excelentes, ficaram muito ansiosas para compartilhar com o público. A combinação de todos esses fatores levou a uma população de pacientes que está mais informada e mais ciente do potencial dessa operação como um tratamento de sua obesidade mórbida.

Por fim, a própria comunidade cirúrgica ajustou sua percepção da cirurgia bariátrica. Atualmente, esta é uma área desejável de especialização para residentes em graduação, os quais apreciam o desafio técnico para a cirurgia laparoscópica avançada combinada às recompensas de realizar uma operação de alteração de vida e, em geral, muito bem-sucedida para seus pacientes.

Conclusão

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida não é mais considerado fora da atuação da cirurgia geral. Agora é um componente da maioria dos programas de treinamento dos residentes de cirurgia e representa, atualmente, a área de crescimento mais rápido da cirurgia geral. A demanda de pacientes para o procedimento aumentou muito, e atualmente, os cirurgiões estão operando por ano apenas 2% dos pacientes elegíveis que se beneficiariam da cirurgia bariátrica. Este capítulo discutiu todos os aspectos da realização da cirurgia bariátrica na prática cirúrgica atual, incluindo os procedimentos atuais mais realizados. O processo de doença da obesidade mórbida é, infelizmente, não completamente entendido, mas aumenta rapidamente sua prevalência. Atualmente, a terapia cirúrgica é o único tratamento eficaz da obesidade mórbida.

Leituras sugeridas

Ashrafian, H., le Roux, C. W. Metabolic surgery and gut hormones—a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav*. 2009; 97:620–631. *Um artigo de revisão excelente das alterações do hormônio intestinal associadas a operações metabólicas conhecidas como cirurgia bariátrica. O artigo também resume os efeitos destes hormônios na regulação do apetite e energia na tentativa de explicar os efeitos diferenciais de procedimentos cirúrgicos bariátricos na perda de peso e comportamento alimentar.*

Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292:1724–1737. *Os autores revisaram a literatura e selecionaram 136 estudos (22.094 pacientes) que eles reviram e submeteram à meta-análise. Cirurgia bariátrica foi encontrada para ser eficaz para perda de peso e resultou em melhora ou cura de graves comorbidades (diabetes, dislipidemia, hipertensão e apneia do sono) na maioria dos pacientes. Esta meta-análise abrangente fornece dados convincentes sobre a eficácia e resultados benéficos da cirurgia bariátrica.*

Christou, N. V., Sampalis, J. S., Liberman, M., et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004; 240:416–423. *Em um estudo comparando controles e indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica no Canadá, foi demonstrado que a cirurgia para perda de peso reduz o risco relativo de mortalidade em 89% (IC 95%, 73% a 96%) cinco anos após a cirurgia. Este é um argumento substancial para a eficácia da cirurgia bariátrica, não só para reduzir o peso, mas também para melhorar ou curar as condições comórbidas, que aumentam a sobrevida.*

Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttorp, M., et al. Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142:547–559. *Os autores avaliaram 147 estudos sobre operação bariátrica para analisar perda de peso, mortalidade e complicações. Descobriram que a derivação gástrica laparoscópica resultou em menos complicações da ferida operatória, hérnias incisionais e complicações respiratórias que a abordagem aberta. Eles concluíram, a partir da análise de perda de peso e resolução das condições comórbidas, que a cirurgia bariátrica era mais eficaz que o tratamento clínico em pacientes com IMC de 40 kg/m^2 ou mais. Esse estudo sustenta que o uso da cirurgia bariátrica é segura e eficaz.*

Nguyen, N. T., Goldman, C., Rosenquist, C. J., et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: A randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg*. 2001; 234:279–289. *O primeiro ensaio clínico randomizado prospectivo comparando derivação gástrica aberta e laparoscópica. Os pacientes foram monitorados por um ano, tempo em que a perda de peso com as duas abordagens era comparável (68% de perda do excesso de peso para o BGYR laparoscópico versus 62% de perda do excesso de peso para o BGYR aberto), mas a abordagem laparoscópica tinha um intervalo mais curto de hospitalização e retorno mais rápido às atividades da vida diária do que o procedimento aberto.*

Rubino, F., Kaplan, L. M., Schauer, P. R., et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010; 251:399–409. *Uma maior compreensão da cirurgia bariátrica concluiu que estas operações fornecem benefícios para pacientes com diabetes tipo 2 além da perda de peso associada à cirurgia. Isto levou à conferência mundial de especialistas que definiu o problema e apresentou recomendações para pesquisas futuras para tratamentos cirúrgicos para diabetes tipo 2.*

Sjostrom, L., Narbro, K., Sjostrom, C. D., et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357:741–752. *Este estudo comparou um grupo de pacientes submetidos à operação bariátrica com um grupo de indivíduos controle e os monitorou por 10,9 anos. Elas tinham uma taxa de acompanhamento sem precedentes de 99,9% de indivíduos no estudo. Uma redução significativa no peso e risco de morte em indivíduos do grupo de perda de peso cirúrgica foi encontrada, em comparação com pacientes controle não submetidos à cirurgia (o risco relativo não ponderado foi 0,76 no grupo cirúrgico [P =.4] em comparação com o grupo controle). Esse é o melhor estudo a longo prazo, indicando que a operação bariátrica resulta em perda de peso mantida, resolução das condições comórbidas e maior sobrevida em comparação com o tratamento clínico-padrão.*

Dixon, J. B., O'Brien, P. E., Playfair, J., et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:316–323.

O'Brien, P. E., Dixon, J. B., Laurie, C., et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:625–633.

O'Brien, P. E., Sawyer, S. M., Laurie, C., et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: A randomized trial. *JAMA*. 2010; 303:519–526. *Esses três estudos por um grupo australiano forneceram evidências da superioridade da cirurgia bariátrica em comparação com o tratamento médico em três cenários diferentes. Um estudo demonstrou que a BGA laparoscópica é superior em adolescentes e outro mostrou que a BGA laparoscópica é superior em pacientes adultos em comparação com a terapia clínica. O estudo de Dixon et al. mostrou uma perda de peso significativamente maior e a resolução do diabetes 2 anos após a cirurgia BGA laparoscópica em comparação com um grupo de pacientes diabéticos que foram tratados clinicamente. Há evidências de que a cirurgia bariátrica proporciona melhor perda de peso e resolução das comorbidades do que terapia em pacientes gravemente obesos.*

Referências bibliográficas

1. Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(Suppl):615S–619S.
2. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295:1549–1555.
3. Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F., et al. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004; 291:1238–1245.
4. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., et al. A common variant in the FTO gene is

associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; 316:889–894.
5. Eric Hu, X., Wos, J. A., Dowty, M. E., et al. Small-molecule melanin- concentrating hormone-1 receptor antagonists require brain penetration for inhibition of food intake and reduction in body weight. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324:206–213.
6. Prentice, A. M., Hennig, B. J., Fulford, A. J. Evolutionary origins of the obesity epidemic: Natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32:1607–1610.
7. Cummings, D. E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*. 2006; 89:71–84.
8. Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346:1623–1630.
9. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, et al. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev (3):CD001871, 2005.
10. O'Brien, P. E., Sawyer, S. M., Laurie, C., et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: A randomized trial. *JAMA*. 2010; 303:519–526.
11. O'Brien, P. E., Dixon, J. B., Laurie, C., et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:625–633.
12. Sjostrom, L., Narbro, K., Sjostrom, C. D., et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357:741–752.
13. Adams, T. D., Gress, R. E., Smith, S. C., et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357:753–761.
14. Rubino, F., Kaplan, L. M., Schauer, P. R., et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010; 251:399–405.
15. Lancaster, R. T., Hutter, M. M. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data. *Surg Endosc*. 2008; 22:2554–2563.
16. Flum, D. R., Belle, S. H., King, W. C., et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:445–454.
17. Clements, R. H., Yellumahanthi, K., Ballem, N., et al. Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolic complications is not mandatory for all laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedures. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:917–921.
18. Ashrafian, H., le Roux, C. W. Metabolic surgery and gut hormones—a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav*. 2009; 97:620–631.
19. Sekhar, N., Torquati, A., Lutfi, R., et al. Endoscopic evaluation of the gastrojejunostomy in laparoscopic gastric bypass. A series of 340 patients without postoperative leak. *Surg Endosc*. 2006; 20:199–201.
20. Cottam, D., Qureshi, F. G., Mattar, S. G., et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc*. 2006; 20:859–863.
21. Armstrong, J., O'Malley, S. P. Outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: A safe and effective procedure? *Int J Surg*. 2010; 8:69–71.
22. Bohdjalian, A., Langer, F. B., Shakeri-Leidenmuhler, S., et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg*. 2010; 20:535–540.
23. Himpens, J., Dapri, G., Cadiere, G. B. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: Results after 1 and 3 years. *Obes Surg*. 2006; 16:1450–1456.
24. Karamanakos, S. N., Vagenas, K., Kalfarentzos, F., et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A prospective, double-blind study. *Ann Surg*. 2008; 247:401–407.
25. Clinical Issues Committee of the American Society for Metabolic, Bariatric, Surgery. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6:1–5.
26. Ren, C. J. Controversies in bariatric surgery: Evidence-based discussions on laparoscopic adjustable gastric banding. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:396–397.

27. Sjostrom, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M., et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351:2683–2693.
28. Christou, N. V., Sampalis, J. S., Liberman, M., et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004; 240:416–423.
29. Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttorp, M., et al. Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142:547–559.
30. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292:1724–1737.
31. Poulose, B. K., Holzman, M. D., Zhu, Y., et al. National variations in morbid obesity and bariatric surgery use. *J Am Coll Surg*. 2005; 201:77–84.
32. Ponce, J., Paynter, S., Fromm, R. Laparoscopic adjustable gastric banding: 1, 014 consecutive cases. *J Am Coll Surg*. 2005; 201:529–535.
33. Dixon, J. B., O'Brien, P. E., Playfair, J., et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:316–323.
34. O'Brien, P. E., Dixon, J. B., Laurie, C., et al. A prospective randomized trial of placement of the laparoscopic adjustable gastric band: comparison of the perigastric and pars flaccida pathways. *Obes Surg*. 2005; 15:820–826.
35. Nguyen, N. T., Goldman, C., Rosenquist, C. J., et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg*. 2001; 234:279–289.
36. Puzziferri, N., Austrheim-Smith, I. T., Wolfe, B. M., et al. Three- year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. *Ann Surg*. 2006; 243:181–188.
37. Torquati, A., Lutfi, R., Abumrad, N., et al. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:1112–1116.
38. Rubino, F., Schauer, P. R., Kaplan, L. M., et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: Clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010; 61:393–411.
39. Kim, S., Richards, W. O. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2010; 251:1049–1055.
40. Madan, A. K., Orth, W., Ternovits, C. A., et al. Metabolic syndrome: Yet another comorbidity gastric bypass helps cure. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2:48–51.
41. Mattar, S. G., Velcu, L. M., Rabinovitz, M., et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg*. 2005; 242:610–617.
42. Prachand, V. N., Davee, R. T., Alverdy, J. C. Duodenal switch provides superior weight loss in the super-obese (BMI > or = 50 kg/m2) compared with gastric bypass. *Ann Surg*. 2006; 244:611–619.
43. Hutter, M. M., Randall, S., Khuri, S. F., et al. Laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity: A multicenter, prospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 2006; 243:657–662.
44. Poulose, B. K., Griffin, M. R., Moore, D. E., et al. Risk factors for post-operative mortality in bariatric surgery. *J Surg Res*. 2005; 127:1–7.
45. Slater, G. H., Ren, C. J., Siegel, N., et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:48–55.
46. Flum, D. R., Salem, L., Elrod, J. A., et al. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *JAMA*. 2005; 294:1903–1908.
47. Nguyen, N. T., Paya, M., Stevens, C. M., et al. The relationship between hospital volume and outcome in bariatric surgery at academic medical centers. *Ann Surg*. 2004; 240:586–593.
48. Herron, D. M., Birkett, D. H., Thompson, C. C., et al. Gastric bypass pouch and stoma reduction using a transoral endoscopic anchor placement system: A feasibility study. *Surg Endosc*. 2008; 22:1093–1099.
49. le Roux, C. W., Aylwin, S. J., Batterham, R. L., et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006; 243:108–114.
50. Nguyen, N. T., Root, J., Zainabadi, K., et al. Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. *Arch Surg*. 2005; 140:1198–1202.

CAPÍTULO 16

Princípios de anestesiologia, tratamento da dor e sedação consciente

Edward R. Sherwood, Courtney G. Williams and Donald S. Prough

PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICO
EQUIPAMENTO DE ANESTESIA
MONITORAÇÃO DO PACIENTE DURANTE E APÓS A ANESTESIA
AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA
SELEÇÃO DE TÉCNICAS E DROGAS ANESTÉSICAS
ABORDAGEM DAS VIAS AÉREAS
ANESTESIA REGIONAL
EDAÇÃO CONSCIENTE
CUIDADOS PÓS-ANESTÉSICOS
TRATAMENTO DA DOR AGUDA
CONCLUSÃO

A história relativamente breve da anestesiologia começou há mais de 150 anos, com a administração da primeira anestesia com éter. Por grande parte de sua história subsequente, o risco de morbidade e mortalidade relacionada à anestesia foi inaceitavelmente alto devido a equipamentos primitivos, drogas propensas a complicações e falta de monitoração adequada. Entretanto, durante as últimas cinco décadas, os rápidos progressos tecnológico e farmacológico resultaram na capacidade de prover anestesia segura para procedimentos cirúrgicos complexos, mesmo em pacientes com graves doenças coexistentes.

Os mais notáveis avanços nos equipamentos foram os aparelhos de anestesia que reduzem a possibilidade de fornecer misturas hipóxicas de gases, os vaporizadores que fornecem doses mais acuradas de agentes inalatórios, e os ventiladores intraoperatórios de anestesia que fornecem suporte ventilatório mais preciso. Os avanços farmacológicos consistiram em drogas de curta ação com poucos efeitos colaterais importantes. Entretanto, os maiores avanços têm sido em dispositivos de monitoração. Estes incluem analisadores da concentração de oxigênio administrado, capnógrafos, oxímetros de pulso e analisadores de gases anestésicos. Embora estes monitores não garantam um resultado bem-sucedido, eles aumentam em muito esta probabilidade. Este capítulo analisará os princípios básicos que definem a prática moderna da Anestesiologia.

Princípios farmacológicos

Inicialmente, em Anestesiologia eram utilizadas drogas únicas, como éter ou clorofórmio, para abolir a consciência, prevenir o movimento durante a operação, assegurar amnésia e proporcionar analgesia. Ao contrário, a prática anestésica atual combina uma série de agentes, frequentemente incluindo técnicas regionais, para atingir um resultado específico. Embora os agentes inalatórios continuem sendo o centro das combinações anestésicas modernas, muitos anestesiologistas iniciam a anestesia com agentes

indutores intravenosos (IV) e, então, mantêm a anestesia com agentes inalatórios, suplementados por opioides intravenosos e relaxantes musculares. Benzodiazepínicos são frequentemente adicionados para obter ansiólise e amnésia.

Agentes Inalatórios

Os anestésicos inalatórios originais – éter, óxido nitroso e clorofórmio – possuíam limitações importantes. O desenvolvimento subsequente de novas drogas tem enfatizado agentes inalatórios que facilitam a rápida indução e despertar, e não são tóxicas; estes incluem o isoflurano, sevoflurano e desflurano. Embora o halotano e enflurano fossem utilizados no passado, o uso de ambos diminuiu drasticamente nos últimos cinco a dez anos. Os aspectos importantes de cada anestésico volátil podem ser resumidos em termos de seus atributos clínicos (Tabela 16-1). Duas das características mais importantes dos anestésicos inalatórios são o coeficiente de solubilidade sangue/gás (S/G) e a concentração alveolar mínima (CAM). O coeficiente de solubilidade S/G é a medida da captação do agente pelo sangue. Em geral, agentes menos solúveis (menores coeficientes de solubilidade S/G), tais como óxido nitroso e desflurano, associam-se a indução e despertar mais rápidos, enquanto a indução e o despertar são mais lentos com agentes com alta solubilidade, como o halotano. A CAM é uma medida da potência e é definida como a concentração necessária de um agente para prevenir o movimento em resposta à incisão da pele em 50% dos pacientes. Agentes que apresentam uma CAM alta são menos potentes. Entre os agentes voláteis, halotano é o mais potente, com uma CAM de 0,75%, enquanto o desflurano tem 6% e é o menos potente dos agentes voláteis com base de hidrocarbonetos. O óxido nitroso tem CAM de 104% ao nível do mar, que significa que o óxido nitroso isoladamente não é adequado para a manutenção da anestesia geral. A pungência de agentes anestésicos também tem implicações práticas. Agentes com baixa pungência, como o halotano e sevoflurano, não causam irritação significativa das vias aéreas quando administrados em concentrações comumente usadas, e são úteis para a indução por inalação. Desflurano é altamente irritante para as vias aéreas e não é útil para indução inalatória na maioria dos casos.

Tabela 16-1

Características Importantes de Agentes Inalatórios

ANESTÉSICO	POTÊNCIA	VELOCIDADE DE INDUÇÃO E DESPERTAR	APTIDÃO PARA INDUÇÃO INALATÓRIA	SENSIBILIZAÇÃO ÀS CATECOLAMINAS	METABOLIZADO (%)
Óxido nitroso	Fraca	Rápida	Insuficiente sozinho	Nenhum	Mínimo
Éter	Potente	Muito lenta	Adequada	Nenhum	10
Halotano	Potente	Média	Adequada	Alta	20+
Enflurano	Potente	Média	Não adequada	Média	<10
Isoflurano	Potente	Média	Não adequada	Mínima	<2
Sevoflurano	Potente	Rápida	Adequada	Mínima	<5
Desflurano	Potente	Rápida	Não adequada	Mínima	0,02

Óxido Nitroso

O óxido nitroso é incapaz de fornecer anestesia adequada a pressão atmosférica, pois sua CAM é de 104% de gás inspirado ao nível do mar. Óxido nitroso influencia minimamente a respiração e a hemodinâmica. Além disso, tem baixa solubilidade no sangue. Portanto é frequentemente combinado a um dos agentes voláteis para permitir uma dose menor do segundo agente, limitando, assim, efeitos colaterais, reduzindo custos e facilitando rápida indução e despertar. O problema mais importante do óxido nitroso é o fato de ele ser 30 vezes mais solúvel que o nitrogênio e se difundir para o interior de espaços fechados mais rápido do que o nitrogênio é capaz de sair. Como o óxido nitroso aumenta o volume ou a pressão destes espaços, seu uso é contraindicado em presença de espaços aéreos fechados, tais como pneumotórax, obstrução intestinal, operação do ouvido médio ou da retina, em que é criada uma bolha de gás intraocular. Uma vez que o óxido nitroso, gradualmente, acumula-se no pneumoperitônio, alguns preferem evitar seu uso durante procedimentos laparoscópicos. Entretanto, expeli-lo periodicamente pode prevenir o seu acúmulo e alguns pesquisadores têm sugerido que o óxido nitroso pode ser melhor que o CO_2 como gás insuflado no pneumoperitônio, em cirurgias laparoscópicas.[1]

Isoflurano

Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 1979, o isoflurano substituiu rapidamente o halotano como o agente inalatório halogenado mais utilizado. A despeito do lançamento recente do sevoflurano e do desflurano, o isoflurano continua popular, pelo menos em parte, devido aos baixos custos de produção. Apresenta diversas vantagens sobre o halotano, incluindo menor redução do débito cardíaco, menor sensibilização aos efeitos arritmogênicos das catecolaminas e mínimos efeitos metabólicos. Entretanto, uma eventual taquicardia induzida pelo isoflurano pode aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. A observação cuidadosa da frequência cardíaca é necessária quando é usado em pacientes com doença coronariana isquêmica (DCI). Em concentrações iguais ou menores que de 1,0 CAM, o isoflurano causa pequeno aumento no fluxo sanguíneo cerebral e na pressão intracraniana (PIC) e deprime a atividade metabólica cerebral em maior grau que o halotano ou o enflurano. Seu odor irritante praticamente impede seu uso para indução inalatória.

Sevoflurano

A solubilidade relativamente baixa do sevoflurano facilita a rápida indução e despertar. O sevoflurano está associado a um despertar mais rápido que o isoflurano, especialmente em procedimentos demorados, embora o despertar um pouco mais rápido não resulte, necessariamente, em alta precoce após cirurgia ambulatorial. Está associado a menor sonolência e náusea pós-operatória na unidade de recuperação pós-anestésica (RPA) e mesmo nas primeiras 24 horas. Diferentemente do isoflurano, o sevoflurano é agradável para inalar, tornando-se adequado para indução inalatória pura em crianças. O sevoflurano é adequado para cirurgia ambulatorial, indução sob máscara em pacientes com via aérea potencialmente difícil e manutenção em pacientes com doenças associadas a broncoespasmo. Quando foram comparados sevoflurano, halotano e isoflurano, todos estes agentes potentes diminuíram a resistência respiratória em pacientes não asmáticos entubados. No entanto, sevoflurano reduz mais a resistência das vias aéreas do que o halotano ou isoflurano.[2]

O sevoflurano sofre considerável transformação metabólica e resulta em aumento da concentração sérica de íon fluoreto e, na presença de cal sodada, produção de um composto A, um metabólito nefrotóxico em animais experimentais. Entretanto, a β-liase, enzima responsável pela formação do composto A,[3] possui de oito a 30 vezes mais atividade em rins de ratos que no tecido renal humano. Portanto, em humanos, a toxicidade do componente A parece ser mais teórica do que clinicamente importante.

Desflurano

O desflurano é rapidamente captado e eliminado. Após anestesias que duram mais de três horas, desflurano foi associado à recuperação mais rápida do que o isoflurano.[4] Seu odor irritante impede a indução inalatória. Além disso, está associado à taquicardia e à hipertensão, se sua concentração for aumentada rapidamente. Quando expostos a cal sodada, anestésicos voláteis são parcialmente convertidos em monóxido de carbono. Desflurano, enflurano e isoflurano produzem mais monóxido de carbono do que o halotano ou sevoflurano. A produção de monóxido de carbono é maior em meios absorventes de CO_2 secos, em cal baritada em comparação à cal sodada, em temperaturas elevadas e em concentrações anestésicas altas.[5] Interromper o fluxo de gases em aparelhos de anestesia, que não estejam em uso, pode reduzir a produção de monóxido de carbono, porque o fluxo contínuo ressecará o meio absorvente de CO_2. Também é prudente lavar com gás fresco todo circuito de um aparelho de anestesia que não tenha sido usado por um ou dois dias para expelir qualquer monóxido de carbono que possa estar presente antes do contato com o paciente.

Agentes Intravenosos

Agentes intravenosos são um componente indispensável da prática anestésica moderna. Eles são usados principalmente para indução da anestesia e como parte de uma combinação de múltiplas drogas para produzir anestesia balanceada.

Agentes Indutores

A indução com tiopental, o agente venoso mais antigo, é rápida e confortável. Embora a droga seja consideravelmente bem tolerada por uma extensa variedade de pacientes, muitas situações clínicas necessitam de cautela (Tabela 16-2). Em pacientes hipovolêmicos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, a vasodilatação induzida pelo tiopental e a depressão cardíaca podem levar à hipotensão grave, a menos que as doses sejam reduzidas. Nesses pacientes, o etomidato ou a cetamina são os agentes de escolha. Embora o tiopental não precipite o broncoespasmo diretamente, ele não diminui a reatividade das vias aéreas em resposta à estimulação intensa produzida pela entubação endotraqueal, diferentemente do propofol ou cetamina, que são alternativas melhores para pacientes com doenças respiratórias.

Tabela 16-2

Características Clínicas de Agentes Indutores Intravenosos

AGENTE DE INDUÇÃO IV	DOSE (mg/kg)	COMENTÁRIOS	EFEITOS COLATERAIS	SITUAÇÕES QUE REQUEREM PRECAUÇÃO	INDICAÇÕES RELATIVAS
Tiopental	2-5	Barato; despertar lento após altas doses	Hipotensão	Hipovolemia; função cardíaca comprometida	Adequado para indução em muitos pacientes
Cetamina	1-2	Efeitos colaterais psicotrópicos controláveis com benzodiazepínicos; bom broncodilatador; analgésico potente em doses menores	Hipertensão; taquicardia	Doença coronariana; hipovolemia grave	Indução de sequência rápida de asmáticos, pacientes em choque (doses reduzidas)
Propofol	1-2	Dor e queimação durante a injeção; bom broncodilatador; associado à baixa incidência de náusea e vômito pós-operatórios	Hipotensão	Doença arterial coronariana; hipovolemia	Indução em pacientes ambulatoriais; indução em asmáticos
Etomidato	0,1-0,3	Estabilidade cardiovascular; queimação durante a injeção; movimentos espontâneos durante a indução	Supressão adrenal (com infusão contínua)	Hipovolemia	Indução de pacientes com disfunção contrátil cardíaca; indução de pacientes em choque (doses reduzidas)
Midazolam	0,15-0,3	Relativamente estável hemodinâmicamente; amnésia potente	Depressão ventilatória sinérgica com opioides	Hipovolemia	Indução de pacientes com disfunção contrátil cardíaca (geralmente em combinação com opioides)

Em doses comumente utilizadas para a indução, o tiopental produz rápido despertar devido à redistribuição do agente a partir do encéfalo para os tecidos periféricos, especialmente gordura. Em doses mais altas ou após a infusão prolongada, há o aumento dos níveis sanguíneos e a ação do tiopental circulante devem ser reduzidas através de metabolismo hepático, limitado a 10%/h. Portanto, a sedação prolongada pode acontecer nessas condições.

A cetamina, que produz um estado dissociativo de anestesia, é o único agente que aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca e diminui a hiperatividade brônquica. Sempre associada a um aumento do tônus simpático, a cetamina causa depressão cardíaca direta, evidente se administrada em pacientes com hiperestimulação simpática prévia, como no choque hemorrágico. Em doses reduzidas (15% a 20% da dose de indução), a cetamina é uma opção apropriada para indução intravenosa de pacientes com hipovolemia grave, nos quais causa diminuição da pressão arterial em menor grau que qualquer outro agente indutor. É um agente adequado para indução intravenosa em pacientes asmáticos porque reduz o tônus broncomotor e diminui a reatividade das vias aéreas associada à entubação endotraqueal. Dentre os agentes indutores venosos, também causa o menor grau de depressão ventilatória e perda do reflexo de proteção das vias aéreas. Entretanto, devido a indução de secreções orofaríngeas copiosas, um agente antissialagogo como atropina ou glicopirrolato é geralmente administrado com cetamina. A cetamina pode ser utilizada como o único anestésico para procedimentos curtos e superficiais, pois produz amnésia profunda e analgesia somática. É menos útil, entretanto, para casos abdominais ou operações delicadas, por não produzir relaxamento muscular, não controlar dor visceral e não impedir completamente o movimento do paciente. Os potentes efeitos analgésicos da cetamina podem ser explorados para analgesia preemptiva. Em pacientes nos quais a cetamina foi continuamente infundida antes da incisão e mantida até o fim da operação, o consumo pós-operatório de morfina foi significativamente menor nos dois primeiros dias de pós-operatório, comparada àqueles nos quais a cetamina não foi administrada.[6]

Em pacientes com doença coronariana, a cetamina é normalmente evitada porque a taquicardia e hipertensão podem causar isquemia miocárdica. Em pacientes com hipertensão intracraniana (HIC) (p. ex., após lesão cerebral traumática), a cetamina pode levar a posterior aumento da pressão intracraniana (PIC), pois ela é o único agente intravenoso que aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. Seu outro efeito

adverso é o delírio ao despertar e sonhos desagradáveis. Em adultos e crianças maiores, benzodiazepínicos suplementares, ou agentes voláteis, são necessários para prevenir tais efeitos.

O propofol, popular como indutor em procedimentos ambulatoriais, é um agente de curta ação associado a um despertar tranquilo e sem náusea. Pequenas doses também têm sido utilizadas para sedação em procedimentos curtos, tais como a realização de bloqueios oculares retrobulbares ou peribulbares. As principais limitações do propofol são a dor à injeção e a redução da pressão arterial. Esta última contraindica seu uso em pacientes hipovolêmicos e sugere muita atenção em coronariopatas graves que toleram pouco a hipotensão.

O propofol também produz excelente broncodilatação. Em pacientes asmáticos, 0% dos que receberam propofol apresentou sibilos nos primeiros dois ou cinco minutos após entubação, *versus* 45% dos que receberam tiobarbiturato e 26% dos que receberam um oxibarbiturato.[7] Em pacientes não asmáticos, três quartos dos quais tabagistas, a resistência da via aérea foi menor após indução com propofol do que com tiopental ou etomidato. Brown e Wagner[8] demonstraram que os efeitos broncodilatadores do propofol e da cetamina se dá pelo bloqueio da broncoconstrição mediada por fibras colinérgicas do vago.

O etomidato é um componente imidazólico que produz mínimas alterações hemodinâmicas. Frequentemente é escolhido como alternativa para indução em pacientes com doença cardiovascular porque mantém a pressão arterial inalterada. Os efeitos adversos mais importantes incluem dor e queimação à injeção, movimentos musculares anormais (mioclonias) com supressão vagal, quando administrado em infusão prolongada para sedação em pacientes graves.

Embora não usado como agente de indução, a dexmedetomidina ganhou mais valor como um agente sedativo em anestesia.[9] Dexmedetomidina é um α_2-agonista adrenérgico seletivo que tem propriedades amnésticas, sedativas e analgésicas. Ela tem valor como sedativo pré-operatório, adjuvante anestésico e sedativo-hipnótico para a sedação em pacientes críticos. Ela causa mínima depressão respiratória, mas pode ter efeitos cardiovasculares significativos, incluindo bradicardia e hipotensão, se administrada muito rapidamente ou em pacientes com hipovolemia significativa.[9]

Opioides

Os opiáceos são usados na maioria dos pacientes submetidos à anestesia geral e são administrados como adjuvantes aos pacientes que recebem anestesia regional ou local. Como componentes em anestesia geral balanceada, os opioides produzem anestesia profunda e depressão cardíaca mínima. Suas desvantagens incluem depressão ventilatória, hipnose e amnésia insatisfatórias.

Diversas razões explicam sua popularidade no manejo anestésico. Primeiro, reduzem a dose de agentes inalatórios. Por exemplo, o fentanil (concentração plasmática de 3 ng/mL) diminui a CAM do sevoflurano em 59% e reduz a CAM acordado (concentração alveolar em que um paciente acordando responde a comandos) em 24%.[10] Em segundo lugar, eles limitam a hipertensão e taquicardia associadas com manipulações, como entubação endotraqueal e incisão cirúrgica. Terceiro, fornecem analgesia que se estende ao período pós-operatório imediato e facilitam o despertar tranquilo da anestesia. Quarto, em doses 10 a 20 vezes superiores à dose analgésica, os opioides agem como anestésicos completos em grande parte dos pacientes, proporcionando não apenas analgesia, mas também hipnose e amnésia. Esta característica tem indicado seu uso em cirurgia cardíaca, às vezes como os únicos agentes anestésicos e, mais frequentemente, como o componente fundamental da anestesia. Por fim, eles atualmente são adicionados a soluções de anestésicos locais em bloqueios peridurais e subaracnóideos para melhorar a qualidade da analgesia.

Morfina, hidromorfona e meperidina, agentes de ação intermediária de custo menor, são menos comumente utilizados para manutenção da anestesia do que para analgesia pós-operatória. Fentanil, o opioide sintético 100 a 150 vezes mais potente que a morfina, é normalmente usado para manutenção da anestesia, em virtude de seu rápido início de ação e curta duração. Opioides sintéticos mais novos, de curta ação, incluindo sufentanil e alfentanil, também são rapidamente metabolizados e excretados. Remifentanil, opioide metabolizado por esterases séricas, é de ação ultracurta. Não se acumula durante infusões prolongadas, sendo, portanto, usado com frequência em anestesia exclusivamente venosa (anestesia venosa total). Também é útil como parte da sequência de indução de anestesia devido ao seu rápido início e curta duração de ação.

Bloqueadores Neuromusculares

Décadas atrás, a anestesia era tipicamente conduzida usando-se um único agente inalatório que produzia todos os componentes da anestesia geral, incluindo qualquer grau de relaxamento muscular que fosse necessário à cirurgia. Entre as desvantagens desta abordagem estava o fato de que a profundidade da anestesia necessária para produzir tal relaxamento muscular era muito maior que a necessária para promover hipnose e amnésia, levando a tempos prolongados de despertar e, possivelmente, alterações hemodinâmicas indesejáveis. A adição dos bloqueadores neuromusculares permitiu administrar apenas o suficiente de agentes inalatórios e intravenosos para atingir hipnose, amnésia e analgesia, ao tempo em que se proporciona condições cirúrgicas satisfatórias.

As duas categorias dos bloqueadores neuromusculares usados na prática clínica são os agentes despolarizantes (não competitivos) e os agentes não despolarizantes (competitivos). Os agentes despolarizantes exercem efeitos agonistas nos receptores colinérgicos da junção neuromuscular, causando, inicialmente, contrações evidentes como fasciculações, seguidas por um intervalo de relaxamento profundo. Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes competem com a acetilcolina pelos receptores, com a magnitude do bloqueio dependente da disponibilidade de acetilcolina e da afinidade do agente pelo receptor.

A succinilcolina, único agente despolarizante ainda em uso clínico, continua a ser útil para entubação endotraqueal devido ao seu rápido início e curta duração de ação. Entretanto, está associado à hipercalemia e hipertermia maligna, em uma pequena proporção de pacientes. Pode ser administrada em uma dose relativamente alta para entubação porque esta é rapidamente metabolizada pela pseudocolinesterase plasmática, exceto nos poucos pacientes com pseudocolinesterase atípica ou ausente. Como a duração de ação é de apenas cinco minutos, um paciente com entubação difícil pode ser ventilado com máscara por um curto período, até que a respiração espontânea reinicie. No entanto, um paciente que não pode ser ventilado com máscara não retomará a respiração espontânea a tempo após dose do succinilcolina para entubação apresentando hipoxemia.[11]

Os efeitos colaterais da succinilcolina incluem bradicardia, especialmente em crianças, e hipercalemia grave, com risco de morte, em pacientes com queimaduras, paraplegia, quadriplegia e trauma grave. Quando combinada a agente volátil, também pode ser implicada na causa de hipertermia maligna, em pacientes suscetíveis. Além disso, é melhor ser evitada em pacientes com história familiar de hipertermia maligna ou naqueles com risco potencial, incluindo pacientes com distrofia muscular. Alguns anestesiologistas evitam a succinilcolina em crianças, especialmente meninos, devido à possibilidade de uma miopatologia não diagnosticada que pode predispor o paciente à hipercalemia grave ou hipertermia maligna. O espasmo do masseter também é uma ocorrência comum que pode pressupor hipertermia maligna em crianças, mas é geralmente benigna. Como a succinilcolina é um agente despolarizante que causa fasciculações musculares visíveis, tem sido implicada como causa de dor muscular pós-operatória, podendo ser reduzida pela administração prévia de um agente não despolarizante, em dose pequena, "pré-curarizante". Em razão desses múltiplos problemas esporádicos, alguns anestesiologistas reservam seu uso apenas para situações nas quais a via aérea necessita ser rapidamente acessada (*i.e.*, indução em sequência rápida). Em outras situações, são preferíveis agentes não despolarizantes, escolhidos com base no modo de excreção e na duração da ação.

Relaxantes não despolarizantes são usados quando a succinilcolina é contraindicada, como uma alternativa a esta droga em pacientes nos quais se antecipa uma entubação traqueal fácil e quando é necessário relaxamento intraoperatório para facilitar o acesso cirúrgico. O conhecimento dos efeitos adversos dos agentes individuais (frequentemente relacionados com vagólise ou liberação de histamina) e as vias de metabolização representam um papel fundamental na seleção do agente específico para casos individuais. As doses necessárias para proporcionar condições operatórias satisfatórias estão resumidas na Tabela 16-3. A dosagem dos agentes não despolarizantes requer conhecimento de suas características importantes. Em primeiro lugar, o uso de bloqueadores neuromusculares impede o movimento em resposta ao estímulo nociceptivo. Então, a paralisia química pode mascarar os sinais de uma anestesia insuficiente (ou sedação ou analgesia em pacientes no pós-operatório). Processos por erro médico referentes a relatos de despertar intraoperatórios durante anestesia geral são duas vezes mais comuns em pacientes que receberam relaxantes musculares.[12] Em segundo lugar, são necessárias doses mais altas para fornecer condições satisfatórias de entubação do que para o relaxamento cirúrgico. Então, se um agente não despolarizante é utilizado apenas após a entubação, doses menores serão necessárias. Em terceiro lugar, outras drogas anestésicas potencializam o relaxamento. Agentes inalatórios potencializam os efeitos de bloqueadores neuromusculares competitivos de maneira dose-dependente. O mais recente agente inalatório desflurano potencializa os efeitos do vecurônio em aproximadamente 20% a mais que o isoflurano.[13] Em quarto lugar, as respostas individuais aos relaxantes musculares variam amplamente,

com muitos pacientes demonstrando tanto acentuado aumento quanto diminuição do bloqueio neuromuscular em comparação com os níveis esperados.

Tabela 16-3

Relações Dose-Resposta de Medicamentos Bloqueadores Neuromusculares não Despolarizantes em Seres Humanos

DROGAS	DURAÇÃO	ED_{50} (mg/kg)	ED_{95} (mg/kg)	DOSE DE ENTUBAÇÃO (mg/kg)
Pancurônio	Longa	0,036 (0,022-0,042)	0,067 (0,059-0,080)	0,08-0,12
Vecurônio	Intermediária	0,027 (0,015-0,031)	0,043 (0,037-0,059)	0,1-0,2
Cisatracúrio	Intermediária	0,026 (0,15-0,31)	0,04 (0,32-0,55)	0,15-0,2
Mivacúrio	Curta	0,039 (0,027-0,052)	0,067 (0,045-0,081)	0,15-0,2
Rocurônio	Intermediária	0,147 (0,069-0,220)	0,305 (0,257-0,521)	0,6-1,0

ED_{50}, Dose efetiva para relaxamento cirúrgico em 50% dos pacientes; *Ed_{95}* Dose efetiva para relocamento cirúrgico em 95% dos pacientes. Valores expressos em media (95% do limite confiança). Doses um pouco maiores são necessárias a entubação traqueal.

Adaptado de Naguib M, Lien CA: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, *et al.* (eds): Miller's anesthesia, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone, pp 481–572.

Em quinto lugar, e mais importante, pode ser difícil detectar bloqueios sutis e estes podem estar associados a problemas pós-operatórios. A importância da paralisia residual leve tem sido quantificada utilizando-se a sequência de quatro estímulos (*train-of-four – TOF*), uma técnica de monitoração semiquantitativa utilizada para acessar a adequação da reversão farmacológica. Um relato de 1997 descreveu os sintomas de voluntários que receberam doses graduais de relaxantes musculares em diversos níveis de TOF.[14] Manter a cabeça sustentada por cinco segundos, um índice clínico comumente utilizado de reversão adequada, foi conseguido em índice de TOF superior a 0,60. No índice de TOF maior que 0,70, todos os indivíduos mantiveram vias aéreas patentes e saturação de oxigênio maior do que 96%. Entretanto, em um estudo de 2003, com índice de TOF menor que 0,90, os voluntários pesquisados apresentaram diplopia e dificuldade de acompanhar objetos em todas as direções. A capacidade de manter firme a mordedura, opondo-se os incisivos, não retornou até que o índice de TOF fosse superior a 0,90. Concluiu-se que o retorno satisfatório da função neuromuscular requer o retorno do índice de TOF maior que 0,90 e, idealmente, 1,0.[15] Em pacientes que receberam os bloqueadores neuromusculares de ação intermediária atracúrio, vecurônio ou rocurônio apenas para entubação endotraqueal, o índice de TOF foi menor que 0,9 em 37% dos pacientes duas horas após a administração do relaxante muscular.[15]

O uso dos agentes bloqueadores neuromusculares, em geral, e agentes não despolarizantes, em particular, necessita de uma estratégia para assegurar o retorno à função muscular adequada na conclusão da anestesia. Muitas das complicações associadas aos bloqueadores neuromusculares são relacionadas à reversão inadequada ao término da cirurgia ou à avaliação inadequada da reversão. Geralmente são revertidos usando-se um anticolinesterásico (neostigmina ou edrofônio) associado à atropina ou glicopirrolato, a fim de impedir seus efeitos muscarínicos. Entretanto, a recuperação depende tanto da intensidade do bloqueio neuromuscular no momento em que se tenta a reversão, quanto dos efeitos do agente de reversão. Ao final da anestesia, o bloqueio neuromuscular profundo pode impedir o antagonismo confiável pelo anticolinesterásico.

Com relaxantes musculares com a ação mais prolongada, como o pancurônio, o bloqueio residual pode complicar a recuperação pós-operatória. Em um estudo clínico, 691 pacientes submetidos a cirurgia abdominal, ginecológica ou ortopédica sob anestesia geral receberam anteriormente pancurônio, vecurônio ou atracúrio. Após a reversão com neostigmine, uma maior proporção (26%) dos pacientes que receberam pancurônio apresentou bloqueio neuromuscular residual (TOF < 0,70) do que os pacientes que receberam vecurônio ou atracúrio (5,3%, somados).[16] Pacientes que receberam pancurônio e apresentaram taxa de TOF menor que 0,70 tiveram alta incidência de atelectasia ou pneumonia na radiografia de tórax pós-operatória (16,9% de 59 pacientes nesta categoria). Não houve nenhuma

associação entre complicações pulmonares pós-operatórias e bloqueio residual com os outros dois relaxantes musculares, com durações intermediárias de ação.

Um fator-chave na determinação de recuperação do bloqueio neuromuscular é a habilidade de metabolizar e excretar as drogas. Em pacientes com doença renal, a meia-vida de rocurônio, vecurônio e pancurônio é prolongada. Em tais pacientes, drogas alternativas incluem atracúrio ou cisatracúrio, que são metabolizados através da degradação plasmática de Hoffman e, portanto, não apresentam meias-vidas prolongadas em pacientes com insuficiência renal.

Equipamento de anestesia

O equipamento de anestesia apresentou evolução rápida nas últimas décadas. A parte central do equipamento para administração de anestesia é o aparelho de anestesia moderno, que funciona principalmente para fornecer oxigênio e gases anestésicos ao paciente. Além disso, aparelhos de anestesia modernos têm sofisticados ventiladores que permitem suporte respiratório eficaz e monitores integrados que medem com precisão a oferta de oxigênio, concentrações de gás inspirado e expirado, pressões nas vias aéreas, ventilação minuto e fluxos de gases frescos. Apesar da melhora do projeto, nos últimos anos, os riscos dos sistemas de distribuição de gás ainda devem ser considerados. A preocupação principal é a administração inadvertida de uma mistura gasosa hipóxica. Resultados anestésicos adversos estão associados a problemas no equipamento de distribuição de gás em 72 de 3.791 relatos no sistema de base de dados da American Society of Anesthesiologists (ASA). Uso indevido de equipamentos ocorreu em 75% dos incidentes, e em 78% dos casos poderiam ter sido identificados com monitoração de oximetria de pulso ou capnografia.[17]

Além do aparelho de anestesia, os outros componentes principais do equipamento de anestesia são os monitores. O uso de monitores para avaliar as mudanças na função respiratória e cardiovascular durante a anestesia e cirurgia foi fundamental para melhorar a segurança como um todo.

Monitoração do paciente durante e após a anestesia

A monitoração é um aspecto crítico do cuidado anestésico. Os componentes essenciais da monitoração incluem observação e vigilância, obtenção de dados através de aparelhos, análise e instituição de medidas de correção, se indicado. O objetivo da monitoração do paciente é propiciar as melhores condições intraoperatórias e detectar anormalidades precocemente para que possam ser instituídas medidas corretivas antes que ocorram lesões sérias e irreversíveis. Embora seja difícil relatar os benefícios de monitores específicos, a redução da morbidade e mortalidade relatadas à anestesia tem acompanhado a instituição de práticas correntes de monitoração.

As indicações, riscos e benefícios associados com o uso de monitoração eletrônica invasiva devem ser avaliados para cada paciente (Quadro 16-1). Essas decisões devem ser guiadas pela condição clínica do paciente, o tipo de intervenção cirúrgica e o risco de complicações associadas à monitoração invasiva. Entretanto, a proliferação de dispositivos de monitoração não diminui a necessidade de parâmetros clínicos, tais como observação, inspeção, ausculta e palpação. A ASA estabeleceu padrões para monitoração anestésica básica[18] que objetivam integrar parâmetros clínicos e monitoração eletrônica para otimizar a segurança do paciente.

Quadro 16-1 Monitores Eletrônicos Utilizados para Anestesia e suas Indicações

Monitores de Rotina

Oximetria de pulso
- Saturação de oxigênio do sangue
- Frequência cardíaca
- Perfusão tecidual (via pletismografia)

Manguito automatizado de pressão arterial
- Pressão arterial

Eletrocardiograma
- Ritmo cardíaco

- Frequência cardíaca
- Monitoramento da isquemia do miocárdio

Capnografia
- Adequação da ventilação
- Colocação intratraqueal de tubo endotraqueal Perfusão pulmonar

Analisador de oxigênio
- Controle da concentração de oxigênio administrada

Monitor da pressão de vias aéreas
- Desconexão do ventilador durante anestesia geral
- Controle da pressão das vias aéreas

Monitoração de temperatura

Monitores Especializados

Monitoração do débito urinário (cateter de Foley)
- Indicador grosseiro do volume intravascular e da perfusão renal

Cateter arterial
- Medição contínua da pressão arterial
- Amostragem de sangue arterial

Cateter venoso central
- Medição contínua da pressão venosa central
- Administração de drogas de ação central
- Administração rápida de fluidos e de sangue

Cateter de artéria pulmonar
- Medição da pressão arterial pulmonar
- Medição da pressão do ventrículo esquerdo
- Medição do débito cardíaco
- Medição da saturação venosa mista de oxigênio

Doppler pré-cordial
- Detecção de embolia aérea

Ecocardiografia transesofágica
- Avaliação do desempenho do miocárdio
- Avaliação da função das valvas cardíacas
- Avaliação do volume intravascular
- Detecção de embolia aérea

Doppler esofágico
- Avaliação do fluxo sanguíneo na aorta descendente
- Avaliação da pré-carga cardíaca

Cateter de medição da termodiluição hasprimonas
- Medição do débito cardíaco
- Medição da pré-carga

Estetoscópio esofágico e pré-cordial
- Ausculta da respiração e dos sons cardíacos

Eletroencefalograma, BIS
Profundidade da anestesia

O nível I afirma que um anestesista qualificado deve estar continuamente presente na sala de operação durante a administração da anestesia. O anestesista deve monitorar continuadamente as condições do paciente e alterar sua conduta baseando-se na resposta do paciente às alterações dinâmicas associadas à anestesia e à cirurgia.

Padrão II determina a avaliação contínua da ventilação, oxigenação, circulação e temperatura durante todos os procedimentos anestésicos. As necessidades específicas incluem o seguinte:

1. Uso de um analisador de oxigênio com um alarme para baixa concentração administrada durante a anestesia.
2. Avaliação quantitativa da oxigenação do sangue por oximetria de pulso.
3. Adequação da ventilação deve ser continuamente verificada por avaliação clínica. É recomendada uma monitoração quantitativa do conteúdo de CO_2 e do volume do gás expirado.

4. Avaliação clínica e detecção de CO_2 no gás expirado para assegurar correto posicionamento do tubo após entubação traqueal. É necessário, durante a ventilação mecânica, o uso contínuo de um dispositivo capaz de detectar a desconexão dos componentes do sistema de ventilação. Este dispositivo deve apresentar um sinal audível.
5. Monitoração eletrocardiográfica contínua (ECG) durante a anestesia, avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca, no mínimo, a cada cinco minutos. Em pacientes sob anestesia geral, a adequação da função circulatória deve ser monitorada continuamente por meios eletrônicos, palpação ou ausculta.
6. Um método de avaliação contínua da temperatura na sala de operação, utilizado durante os períodos de mudança intencional ou inesperada na temperatura do paciente.

Monitoração da Pressão Arterial

Monitoração da pressão arterial é necessária durante a administração em todos os procedimentos anestésicos. Monitoração da pressão arterial não invasiva é apropriada para a maioria dos casos cirúrgicos e salas de operação mais modernas são equipadas com analisadores oscilométricos automatizados de pressão arterial. As indicações para monitoração invasiva da pressão arterial incluem uso intraoperatório de hipotensão induzida, avaliação contínua da pressão arterial em pacientes com lesão orgânica grave ou submetidos a procedimentos cirúrgicos de alto risco, antecipação de amplas oscilações pressóricas perioperatórias, necessidade de gasometrias seriadas ou ainda quando os métodos não invasivos são inadequados, como em pacientes portadores de obesidade mórbida. Vários locais podem ser usados para canulação arterial, cada um com vantagens inerentes e possíveis complicações. A artéria radial é mais frequentemente cateterizada devido à sua localização superficial, relativamente fácil de ser puncionada, e, na maioria dos pacientes, o fluxo colateral adequado da artéria ulnar. Outras alternativas incluem as artérias femoral, braquial, axilar, ulnar, pediosa e tibial posterior. Complicações possíveis da monitoração intra-arterial incluem hematoma, lesão nervosa, embolização arterial, isquemia de membros, infecção e injeção inadvertida de drogas. Cateteres intra-arteriais não devem ser posicionados em extremidades com potencial insuficiência vascular. Entretanto, com seleção adequada de pacientes, a taxa de complicação associada a este procedimento é baixa e os benefícios podem ser importantes.

Eletrocardiograma

A monitoração eletrocardiográfica é padrão durante a anestesia. Fornece prontamente informações sobre arritmias e isquemia cardíaca. A análise do traçado do ECG é um dos pontos fundamentais dos protocolos de ressuscitação cardiopulmonar.

Monitoração Respiratória

A sedação, administração de opioides e indução de anestesia geral ou regional podem deprimir ou abolir a ventilação espontânea, necessitando de suporte ventilatório intraoperatório. Vários métodos estão disponíveis para avaliar a ventilação adequada, entre os quais a avaliação clínica da expansão torácica, ausculta pulmonar e avaliação de obstrução das vias aéreas superiores ou presença de estridor. Os estetoscópios precordiais e esofágicos monitoram continuamente o fluxo aéreo e a presença de sibilos pulmonares. Durante a ventilação mecânica, os monitores de pressão de via aérea e ventilação-minuto alertam o anestesiologista sobre condições como uma desconexão do circuito do ventilador, o posicionamento incorreto do tubo traqueal, a obstrução do circuito ventilatório e alterações na resistência das vias aéreas e/ou na complacência que possam prejudicar a ventilação.

O advento da capnografia (ETCO2) tem melhorado enormemente a monitoração da ventilação e a detecção de entubação esofágica. Em indivíduos normais, a diferença entre ETCO2 e PaCO2 é de 2 a 5 mm Hg. O gradiente entre a ETCO2 e o CO2 arterial reflete a ventilação do espaço morto, que aumenta em casos de diminuição do fluxo pulmonar, tais como embolia pulmonar aérea ou tromboembolismo e diminuição do débito cardíaco. Portanto, a monitoração da ETCO2 também fornece informação importante em relação à perfusão pulmonar.

Monitoração da Oxigenação

A monitoração da FiO2 e oximetria de pulso é padrão durante todas as anestesias gerais. Os equipamentos de anestesia modernos possuem analisadores de oxigênio que detectam a concentração da oferta de oxigênio (FiO2). Este monitor, em combinação com dispositivos de segurança, alarmes para baixa oferta de oxigênio e monitores da taxa de oxigênio, diminui bastante a chance de oferecer uma mistura gasosa

hipóxica durante a anestesia.

Monitoração da Temperatura

A temperatura deve ser monitorada em todos os pacientes submetidos à anestesia geral. O local de medida depende do procedimento cirúrgico e das características físicas dos pacientes. A temperatura esofágica é a mais frequentemente medida durante anestesia geral. Outros locais incluem reto, pele, membrana do tímpano, bexiga, nasofaringe e, em pacientes com cateter de artéria pulmonar ou de Swan-Ganz, a artéria pulmonar. Em razão do potencial de morbidade associado à hipertermia e hipotermia, é importante monitorar a temperatura corporal e instituir medidas para manter a temperatura o mais próximo possível do normal.

Monitoração do Bloqueio Neuromuscular

Devido à variabilidade da sensibilidade do bloqueio neuromuscular entre os pacientes, é essencial monitorar a função neuromuscular em pacientes que receberam relaxantes musculares intermediários ou de longa ação. Os locais mais comuns de monitoração são os músculos ulnar e orbicular do olho. A base da monitoração neuromuscular é a avaliação da atividade muscular após estimulação do nervo proximal (Quadro 16-2). Esta avaliação indica bloqueio do receptor de acetilcolina na junção neuromuscular. O grau de bloqueio neuromuscular é indicado pela resposta evocada diminuída à estimulação elétrica da contração.

Quadro 16-2 Técnicas para Avaliação de Bloqueio Neuromuscular

Taxa de Diminuição do TOF (Train-of-Four), (Sequência de 4 Estímulos ou de Cerrilas 200 µ Segundo ao Longo de 2 Segundos)

Diminui progressivamente com o aumento do bloqueio
- Perda da quarta resposta indica 75% de receptores bloqueados
- Perda da terceira resposta indica 80% de bloqueio
- Perda da segunda resposta indica bloqueio de 90%
- Perda da primeira resposta indica 100% de bloqueio
- Relaxamento clínico requer 75% a 95% de bloqueio

A presença das quatro contrações sem diminuição sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular.

Estimulação em *Doble Bust* (Carga Dupla): Dois Conjuntos Sucessivos de Cargas de 50 Hz (Três Estímulos por Cargas) Separados por 750 µ segundo (Aparecem como Dois Estímulos)

É mais fácil de detectar falência visualmente com esta técnica do que com a sequência de quatro estímulos

Perda da segunda resposta indica 80% de bloqueio do receptor

A presença das contrações sem diminuição sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular

Tetania: 50 ou 100 Hz Estimulações Sustentadas

Duração de contrações sustentadas diminui com aumento do bloqueio

Contração sustentada por 5 segundos sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular

Monitoração do Sistema Nervoso Central

A consciência durante a anestesia é uma complicação incomum, mas bastante desconfortável. Muitos anos de experiência com processamento intraoperatório do sinal de EEG resultaram no desenvolvimento de uma matriz biespectral (BIS), que monitora a consciência durante a anestesia. O monitor é essencialmente um EEG modificado que avalia a onda de atividade cerebral descrita em um intervalo de 0 a 100 correlacionando com o nível de consciência. Um valor de 100 representa despertar completo, e 0, supressão completa da onda de atividade cerebral. Estudos recentes sugerem que o BIS seja um indicador

acurado da profundidade da anestesia.[19] Monitorar a profundidade da anestesia pode otimizar o tempo de despertar e a alta em centros cirúrgicos ambulatoriais. Além disso, alguns relatos indicaram que o BIS com valores inferiores a 40 por mais de cinco minutos durante a anestesia geral pode estar associado a morbidade perioperatória aumentada, incluindo infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral em pacientes de alto risco.[20] Além disso, monitores BIS estão ganhando aceitação como um meio de avaliar a consciência em outros locais como setores de emergência e unidades de terapia intensiva.

Avaliação pré-operatória

A American Society of Anesthesiology (ASA) tem desenvolvido orientações para avaliação pré-anestésica que requerem, além da avaliação das condições clínicas do paciente, que o anestesiologista trace um plano para o cuidado anestésico e que possa discuti-lo com o paciente.[21] The Joint Commission (TJC) declara que todos os pacientes recebendo anestesia devem ser submetidos à avaliação pré-anestésica. Devido à menor percentagem de pacientes admitidos ao hospital na véspera da intervenção cirúrgica, foram criados serviços de avaliação pré-anestésica para facilitar a avaliação prévia. O advento da avaliação pré-operatória facilitou o uso eficiente de recursos da sala de operação. Ferschel *et al*.[22] relataram que a criação de um serviço de avaliação clínica pré-operatória em um hospital universitário reduziu significativamente os adiamentos e suspensões de procedimentos cirúrgicos. Assim sendo, a avaliação pré-operatória deve ser o mais eficiente e completa possível. Na prática moderna, muitos pacientes sem problemas médicos graves programados para procedimentos eletivos de baixo risco podem ser entrevistados por telefone ou teleconferência *on-line* antes da cirurgia e dadas as instruções pré-operatórias.

Um histórico bem dirigido permitirá que o anestesiologista oriente o exame físico e possíveis solicitações de exames laboratoriais. Exames laboratoriais realizados dentro de seis meses da operação provavelmente não precisam ser repetidos, a menos que tenham ocorrido alterações no quadro clínico do paciente. Pacientes saudáveis submetidos a procedimentos eletivos podem não precisar de quaisquer testes laboratoriais pré-operatórios. Na tendência atual de redução de custos, os testes pré-operatórios devem ser mínimos, porém eficientes. O uso de exames pré-operatórios de rotina está associado a custos significativos, tanto financeiramente como em dano potencial. Resultados falso-positivos podem causar atrasos desnecessários na cirurgia e exigir reavaliação, o que vai aumentar os custos e pode levar a prejuízo ou lesões associadas a procedimentos e exames adicionais. Estudos têm mostrado que testes de rotina acrescentam custos, mas têm pouco impacto na assistência ao paciente. No entanto, exames orientados com base nos resultados da história e exame físico podem melhorar significativamente o atendimento geral ao paciente. A investigação de condições associadas ao aumento da morbidade perioperatória é importante para reduzir os riscos associados à anestesia e à operação. Condições subjacentes que devem ser cuidadosamente analisadas incluem a avaliação do volume intravascular, anormalidades das vias aéreas, doenças cardiovascular, pulmonar, renal, hepática e desordens da nutrição, endocrinometabólicas e do SNC. A realização de testes de gravidez pré-operatórios é controversa. A razão de realizar testes de gravidez pré-operatórios é a possibilidade de aborto espontâneo e anomalias congênitas associadas a procedimento anestésico-cirúrgicos. Não há evidência clara que demonstre associação de drogas anestésicas ao desenvolvimento de anomalias fetais em humanos, mas estudos em animais mostraram que alguns anestésicos, como o óxido nitroso, podem causar anomalias de desenvolvimento. Um histórico claro da vida sexual e a documentação do último ciclo menstrual devem ser obtidos da mulher em idade fértil. Em situações ambíguas, um teste de gravidez pré-operatório está indicado.

Exame da Via Aérea

A avaliação das vias aéreas é um passo crucial na elaboração da estratégia em anestesia. Mesmo se é planejada uma anestesia regional, a anestesia geral pode ser preciso e a necessidade urgente de se manter uma via aérea pérvia pode ser real. O objetivo do exame da via aérea é identificar características que possam dificultar a ventilação sob máscara ou a entubação traqueal. Um histórico de doenças ou condições associadas à estenose de vias aéreas ou laringoscopia difícil alertará o anestesiologista sobre as potenciais dificuldades. A revisão de relatos anestésicos prévios pode fornecer informações relativas ao manuseio anterior das vias aéreas. O exame deve ser completado pela inspeção sistemática da abertura da boca, distância tireomentoniana, mobilidade cervical e do tamanho da língua em relação à cavidade oral (Quadro 16-3). O paciente é observado em vistas frontal e perfil, porque muitas anormalidades das vias aéreas,

como retrognatismo, não serão evidentes a partir de uma visão frontal. O tamanho da língua em relação à cavidade oral pode ser graduado segundo a classificação de Mallampati (Fig. 16-1). O exame de Mallampati é realizado com o paciente sentado com a cabeça em uma posição neutra, a boca aberta o máximo possível e a língua projetada ao máximo. O observador vê quais as estruturas orais e faríngeas estão evidentes. Em geral, um paciente no qual a úvula, os pilares palatinos e o palato mole são visíveis (classe I) será fácil de ventilar sob máscara ou entubar. Pacientes com uma via aérea classe IV, apenas o palato duro visível, provavelmente apresentarão dificuldades de entubar ou ventilar. É claro que a classificação de Mallampati é apenas um componente do exame da via aérea e deve ser usado em conjunto com outros aspectos do exame e com o histórico. Outros aspectos físicos indicativos do manuseio fácil de vias aéreas são a abertura da boca adequada, extensão do pescoço e distância tireomentoniana. Em uma meta-análise examinando mais de 50.000 pacientes, Shiga *et al.* [23] relataram que características físicas isoladamente, por si só, têm baixo valor preditivo para identificar dificuldades. No entanto, a presença combinada de dois ou mais aspectos físicos que predizem a via aérea difícil melhora a sensibilidade e especificidade.

Quadro 16-3 Fatores Importantes ao Realizar um Exame das Vias Aéreas

Histórico do Paciente

Histórico anestésico prévio
Histórico médico (p. ex., histórico de uma massa orofaríngea, doença faríngea)
Revisão do prontuário para avaliação prévia da via aérea durante a anestesia anterior

Exame Físico

Abertura da boca (deve ser de 6 a 8 cm [três a quatro dedos])
Mobilidade da coluna cervical
Classificação de Mallampati
Distância tireomentoniana (deve ser de 6 a 8 cm [três a quatro dedos])
Vistas frontal e de perfil
Avaliação de anormalidades de vias aéreas associadas a doenças coexistentes
Presença de pelos faciais

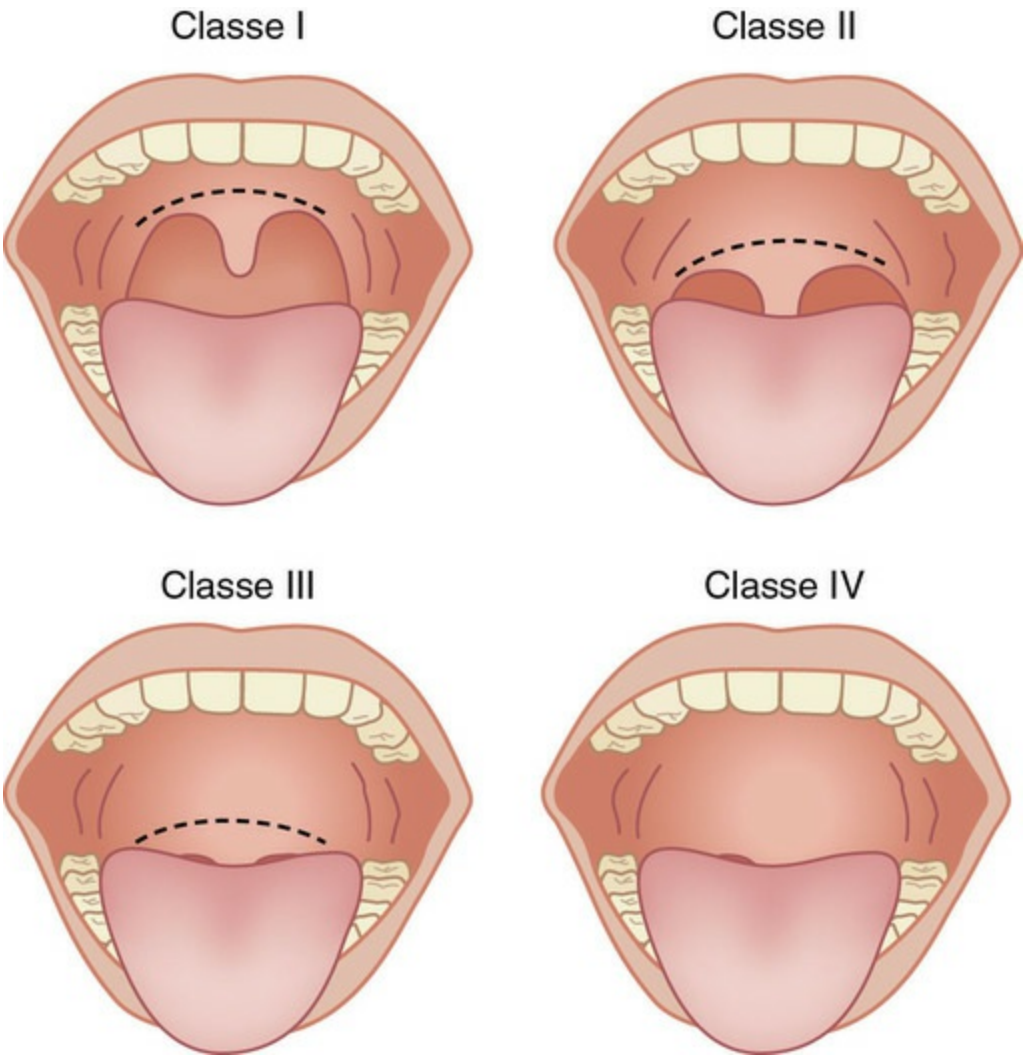


FIGURA 16-1 A classificação de Mallampati relaciona o tamanho da língua e da faringe. O teste é conduzido com o paciente sentado, com a cabeça mantida em posição neutra, a boca bem aberta e a língua projetada ao máximo para fora. A classificação subsequente é designada de acordo com as estruturas da faringe que estejam visíveis: classe I, identificação do palato mole, fauces, úvula, pilares anterior e posterior; classe II, identificação do palato mole, fauces e úvula; classe III, identificação do palato mole e da base da úvula; e classe IV, o palato mole não é visível. (De Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, *et al.*: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. Can Anaesth Soc J 32:429–434, 1985.)

Doenças Cardiovasculares

O risco de isquemia miocárdica, infarto perioperatório e morte cardíaca tem sido uma questão importante por muitas décadas à medida que intervenções cirúrgicas progressivamente mais complexas têm sido oferecidas a pacientes com doenças sistêmicas graves. A incidência de isquemia miocárdica perioperatória depende do tipo do estudo (prospectivo ou retrospectivo), da sensibilidade dos marcadores utilizados e do tipo de procedimento cirúrgico. Com base na revisão da literatura disponível, o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) possuem diretrizes publicadas para a avaliação e tratamento da doença coronariana em pacientes cirúrgicos não cardíacos.[24] Estas diretrizes enfocam o histórico do paciente com coronariopatia, tolerância ao exercício e tipo de cirurgia proposta. Uma história detalhada e exame físico são necessários para avaliar a presença de doença cardiovascular subjacente.

Avaliação do estado funcional e a capacidade de executar tarefas diárias comuns são uma parte crítica da avaliação. Pacientes com condições cardiovasculares importantes necessitam de avaliação e tratamento antes de serem submetidos à cirurgia não cardíaca. São consideradas condições cardíacas importantes:

1. Síndromes coronarianas instáveis
2. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada
3. Arritmias significativas
4. Doença valvar grave

Em 2007, na revisão das diretrizes ACC/AHA, a categoria de risco intermediário usada anteriormente foi substituída por fatores de risco clínicos do índice revisado de risco cardíaco (Revised Cardiac Risk Index), com a exclusão do tipo de cirurgia, que está incluída em outro lugar na abordagem do paciente.[24] Estes fatores de risco clínicos são incorporados à avaliação geral do paciente (Fig. 16-2). Os fatores de risco clínicos que integram o índice revisado de risco cardíaco incluem o seguinte:

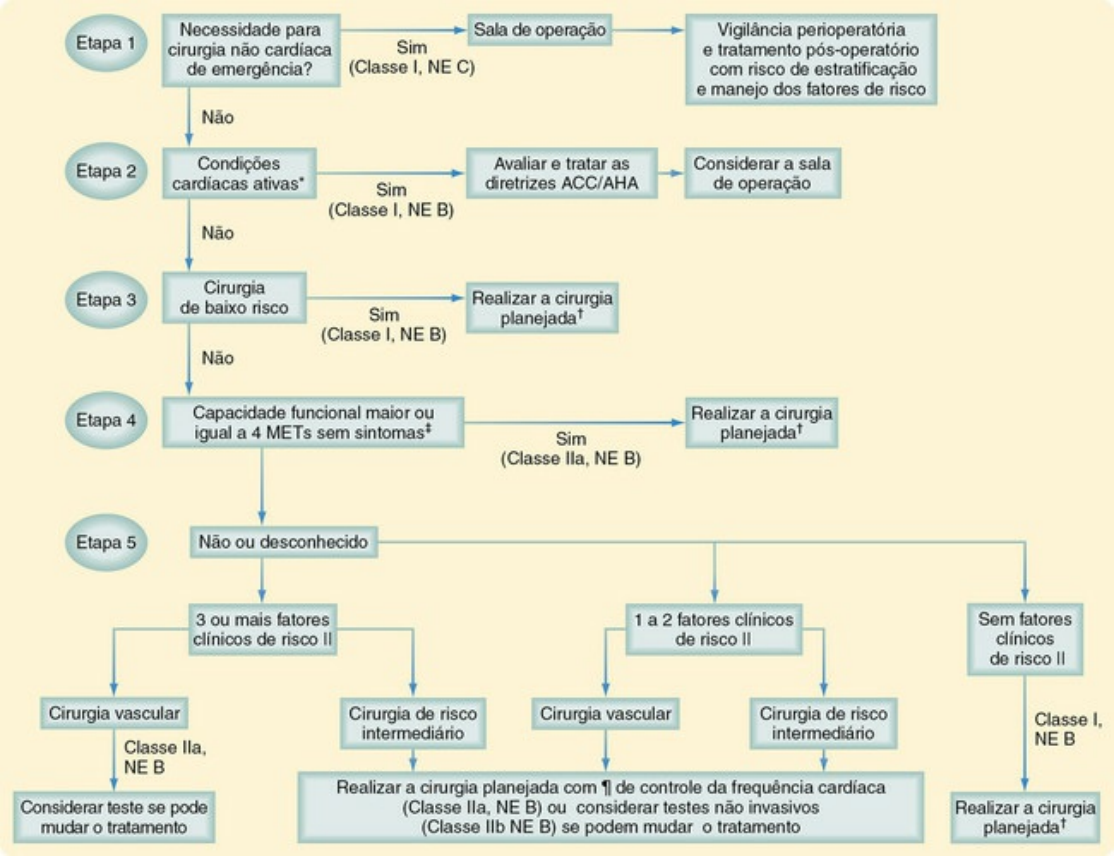


FIGURA 16-2 Algoritmo cardíaco de cuidados e avaliação para cirurgia não cardíaca baseada em condições clínicas ativas, doença cardiovascular conhecida ou risco cardíaco para pacientes com 50 anos de idade ou mais. *Classe I, NE* (nível de evidência) *C* indica benefício muito maior do que o risco com base em opiniões de especialistas ou padrão de cuidado; *Classe I, NE B* indica benefício muito maior do que o risco com base em estudos randomizados únicos e estudos aleatórios ou não; *Classe IIa, NE B* indica benefício maior do que o risco com base em estudos randomizados únicos, estudos aleatórios ou não; *Classe IIb, NE B* indica benefício maior ou igual do que o risco com base em um único estudo randomizado ou não randomizados. (De Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.*: 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. Circulation 120:e169–e276, 2009.)

1. Histórico de doença cardíaca isquêmica
2. Histórico de insuficiência cardíaca prévia compensada
3. Histórico de doença cerebrovascular
4. Diabetes
5. Insuficiência renal

Distinguir síndromes coronarianas instáveis de um histórico de doença cardíaca isquêmica pode ser difícil em algumas situações. Em geral, um histórico de infarto do miocárdio ou ondas Q anormais determinadas por eletrocardiografia é listado como um fator de risco clínico, enquanto um IAM (pelo menos um IM documentado há sete dias ou menos antes do exame) ou IM recente (mais de sete dias, mas um mês ou menos antes do exame), com evidências de risco isquêmico importante pelos sintomas clínicos ou estudos não invasivos, é uma condição cardíaca ativa que requer avaliação adicional. Assim, a separação de IM em intervalos tradicionais de três e seis meses foi alterada. O tratamento atual de IM permite a estratificação de risco durante a convalescença. Se um teste de esforço recente não indica

miocárdio residual em risco, a probabilidade de reinfarto após cirurgia não cardíaca é baixa. Embora não haja nenhum teste clínico adequado para fundamentar recomendações firmes, parece razoável esperar de quatro a seis semanas após o IM para realizar a cirurgia eletiva, considerando que o tratamento médico adequado ou revascularização tenha sido instituído.

Preditores menos importantes são marcadores de doença cardiovascular que não foram comprovados por aumentar o risco perioperatório de modo independente. Estes incluem idade avançada (>70 anos), ECG anormal (hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, anormalidades do intervalo ST-T), ritmo não sinusal e hipertensão sistêmica descontrolada. A presença de um número de preditores menores pode levar a uma suspeita maior de doença coronariana, mas não é incorporada às recomendações para o tratamento.

A Figura 16-2 apresenta um quadro para determinar quais pacientes são candidatos a avaliação cardiológica pré-operatória. O médico deve considerar diversas variáveis que interagem e pesá-las apropriadamente. Desde a publicação das diretrizes de avaliação cardiovascular perioperatória em 2002, vários novos ensaios randomizados e estudos de coorte levaram à modificação do algoritmo original. A seguinte abordagem por etapas é recomendada [24]:

Etapa 1: A urgência da cirurgia não cardíaca deve ser considerada. Em muitos casos, os fatores cirúrgicos específicos do paciente determinam uma estratégia óbvia (p. ex., cirurgia de emergência) que pode não permitir a avaliação cardiológica adicional ou tratamento. Nesses casos, um médico consultor pode funcionar melhor, fornecendo recomendações para vigilância e tratamento clínico perioperatório. A devida estratificação de risco pós-operatório costuma ser adequada para pacientes com risco elevado para eventos coronarianos a longo prazo que nunca apresentaram uma avaliação previamente. Isso, geralmente, é iniciado após o paciente recuperar-se do estresse cirúrgico.

Etapa 2: O paciente tem uma condição cardíaca ativa? Se não, vá para a etapa 3. Em pacientes considerados para cirurgia não cardíaca eletiva, a presença de doença coronariana instável, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmia grave ou doença cardíaca valvular geralmente leva a cancelamento ou adiamento da cirurgia até que o problema cardíaco tenha sido esclarecido e tratado apropriadamente. Exemplos de síndromes coronarianas instáveis incluem IM prévio com evidência de risco isquêmico importante pelos sintomas clínicos ou estudos não invasivos, angina instável ou severa e insuficiência cardíaca recente ou mal controlada mediada por isquemia. Muitos pacientes nessas circunstâncias são encaminhados para a angiografia coronariana para avaliar as opções terapêuticas. Dependendo dos resultados do teste ou intervenções e o risco de retardar a cirurgia, pode ser apropriado realizar a cirurgia planejada com terapia médica maximamente otimizada.

Etapa 3: O paciente será submetido à cirurgia de baixo risco? Muitos procedimentos são associados a uma taxa combinada de morbidade e mortalidade menor que 1%, mesmo em pacientes de alto risco. Além disso, a taxa de mortalidade no dia da cirurgia, para a maioria dos procedimentos cirúrgicos ambulatoriais, é realmente inferior à mortalidade no 30° dia, o que sugere que o risco incremental da cirurgia ambulatorial é desprezível ou pode ser protetor. Portanto, as intervenções baseadas na avaliação cardiovascular em pacientes estáveis raramente resultariam em uma alteração no tratamento, e seria apropriado prosseguir com o procedimento cirúrgico planejado.

Etapa 4: O paciente tem uma capacidade funcional de quatro equivalentes metabólicos (METs) ou mais, sem sintomas? Estado funcional mostrou ser confiável para a previsão no perioperatório de eventos cardíacos e a longo prazo. Em pacientes assintomáticos com boa capacidade funcional, o tratamento será raramente alterado com base nos resultados de qualquer teste cardiovascular adicional. Portanto, é apropriado realizar a cirurgia planejada. Em pacientes com doença cardiovascular conhecida ou com pelo menos um fator de risco clínico, o controle da frequência cardíaca perioperatória com bloqueio beta pode ser adequado.

Se o paciente não teve um teste de esforço recente, o estado funcional geral pode ser estimado pela capacidade de realizar as atividades da vida diária. A capacidade funcional pode ser expressa em METs ou equivalentes metabólicos; o consumo de oxigênio basal ou em repouso de um homem de 70 kg, 40 anos em estado de repouso é 3,5 mL/kg/mim ou 1 MET. Para esse propósito, a capacidade funcional tem sido classificada como excelente (>10 METs), boa (7 a 10 METs), moderada (4 a 6 METs), ruim (<4 METs), ou desconhecida. O grau de METs previsto para determinada atividade é influenciado pela predisposição genética e condicionamento físico. Riscos cardíacos perioperatórios e a longo prazo estão aumentados em pacientes incapazes de atingir uma demanda de 4-METs durante a maioria das atividades diárias comuns. Exemplos de atividades de lazer associadas com menos de 4 METs são dança de salão lenta, golfe com uso de carrinho, tocar um instrumento musical e andar a uma velocidade de aproximadamente 2 a 3 km/h. Atividades que requerem mais de 4 METs incluem

ciclismo, escalar montanhas, patinação no gelo, patins, esqui, praticar tênis em paredão e *jogging* moderado.

Etapa 5: Se o paciente tem a capacidade funcional pobre, é sintomático ou tem a capacidade funcional desconhecida, a presença de fatores de risco clínicos determinará a necessidade de uma avaliação mais aprofundada. Se o paciente não apresentar fatores de risco é apropriado realizar a cirurgia planejada e nenhuma mudança no tratamento é indicada.

Se o paciente tem um ou dois fatores de risco clínicos, é razoável prosseguir com o procedimento planejado e iniciar o controle da frequência cardíaca com bloqueio beta ou considerar exames se estes vão mudar o tratamento. Dois estudos em pacientes de cirurgia vascular com um ou dois fatores de risco clínicos foram incapazes de demonstrar qualquer diferença nos resultados do grupo submetido à cirurgia planejada com acompanhamento médico adequado ou controle estrito da frequência cardiaca, mas há circunstâncias em que o médico pode mudar aspectos terapêuticos com base nos resultados dos exames adicionas.[24]

Em pacientes com três ou mais fatores de risco clínicos, o risco cardíaco associado a cirurgia é considerável. O risco cardíaco associado a cirurgia não cardíaca (Tabela 16-4) está relacionado a dois fatores importantes. Primeiro, o tipo de cirurgia em si pode identificar um paciente com uma maior probabilidade de doença cardíaca subjacente e maior morbimortalidade perioperatória. Talvez o exemplo mais extensamente estudado seja a cirurgia vascular, na qual a doença coronariana subjacente está presente em uma porção substancial de pacientes. Se o paciente está passando por cirurgia vascular, o teste deve ser considerado apenas se vai mudar o tratamento. Outros tipos de cirurgia podem ser associados a risco semelhante à cirurgia vascular, mas não têm sido tão estudados. Para essas, o grau de estresse cardiocirculatório determina o risco da cirurgia. Dependendo do procedimento cirúrgico não cardíaco, pode-se apresentar com profundas alterações na frequência cardíaca, pressão arterial, volume vascular, dor, sangramento, alterações de coagulação, oxigenação, atividade neuro-humoral e outras perturbações. A intensidade desses indutores de estresse coronariano e miocárdico ajuda a determinar a probabilidade de eventos cardíacos perioperatórios. A morbidade perioperatória relacionada aos procedimentos varia de 1% a 5%. Nesses pacientes, que são considerados prontos para cirurgia de risco intermediário, existem dados insuficientes para determinar a melhor estratégia – prosseguir com a cirurgia planejada com controle estreito da frequência cardíaca com bloqueio beta ou realizar outros testes cardiovasculares que podem mudar o tratamento em curso.

Tabela 16-4

Risco Cardíaco* Estratificação para Procedimentos Cirúrgicos não Cardíacos

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	EXEMPLOS DE PROCEDIMENTO
Vascular (risco cardíaco relatado geralmente em mais de 5%)	Cirurgia vascular aórtica e outras de grande parte; cirurgia vascular periférica
Intermediário (risco cardíaco relatado geralmente 1 a 5%)	Cirurgia intraperitoneal e intratorácica; endarterectomia de carótida; cirurgia de cabeça e pescoço; cirurgia ortopédica; cirurgia de próstata
Baixo (risco cardíaco relatado geralmente em menos de 1%)†	Procedimentos endoscópicos; procedimento superficiais; cirurgia de catarata; cirurgia da mama; cirurgia ambulatorial

*Incidência combinada de morte cardíaca e infarto do miocárdico não letal.

†Estes procedimentos geralmente ainda não requerem exames cardiológicos pré-operatórios.

A hipertensão é um distúrbio comum que pode estar associado a um dano orgânico terminal, hipovolemia relativa e, se inadequadamente tratado, à labilidade pressórica intraoperatória. Em pacientes hipertensos, as avaliações da função cardiovascular, neurológica e renal quantificam a extensão do comprometimento orgânico. O regime anti-hipertensivo pré-operatório e seu uso pelo paciente devem ser revisados no pré-operatório. Em geral, as medicações anti-hipertensivas não devem ser suspensas no pré-operatório.

Numerosos investigadores avaliaram a eficácia e segurança de betabloqueadores no tratamento da doença cardiovascular durante o período perioperatório. Estudos atuais sugerem que os betabloqueadores reduzem a isquemia miocárdica perioperatória e podem reduzir o risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular em pacientes de alto risco. No entanto, resultados recentes relatados no estudo POISE mostraram que a administração rotineira de doses mais altas de metoprolol no dia da cirurgia em pacientes

que não receberam previamente terapia com bloqueadores beta e na ausência de titulação da dose, está associada um aumento global na mortalidade relacionada com hipotensão e acidente vascular cerebral.[25] No entanto, os resultados de POISE não abordam a continuação de betabloqueadores em pacientes submetidos à cirurgia que estão recebendo betabloqueadores de acordo com as indicações das diretrizes ACCF/AHA classe I. Atualmente, a ACC Foundation (ACCF)/AHA recomenda a continuação da terapia com bloqueadores beta nesses pacientes. Além disso, a evidência disponível sugere, mas não mostra definitivamente que, quando possível e quando indicado, os betabloqueadores devem ser iniciados dias ou semanas antes da cirurgia eletiva. A dose deve ser titulada no perioperatório para obter controle adequado da frequência cardíaca aumentando a probabilidade de que o paciente tenha o benefício do bloqueio enquanto busca minimizar o risco considerável de hipotensão e bradicardia observada em POISE. Controle da frequência cardíaca titulada com bloqueadores preconizados pela ACCF/AHA deve continuar durante os períodos intraoperatório e pós-operatório. Estas afirmações têm sido sustentadas por um recente estudo prospectivo, que relatou que a administração destes bloqueadores no perioperatório, de acordo com o Protocolo do Risco Cardíaco Perioperatorio (PCRR), foi associada à diminuição da mortalidade de 30 dias a um ano, enquanto a retirada perioperatória destes bloqueadores foi associada ao aumento da mortalidade.[26] Entretanto, a administração de rotina de altas doses de bloqueadores beta na ausência de titulação da dose para pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca não é útil, pode ser prejudicial e não pode ser defendida, de acordo com as recomendações ACCF/AHA.[24]

Profilaxia de Endocardite

Alguns pacientes com doença cardíaca congênita ou valvar apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de endocardite infecciosa (EI). A AHA propôs anteriormente diretrizes que recomendavam a profilaxia antibiótica em pacientes de risco para o desenvolvimento da EI que se submeteram a procedimentos cirúrgicos dentários, urológicos, gastrointestinais ou respiratórios. No entanto, as diretrizes da AHA para profilaxia de endocardite mudaram significativamente em 2007.[27] As novas recomendações são baseadas na pesquisa mais recente, indicando que a chance de desenvolver EI seja mais provável de resultar de bacteremias aleatórias causadas por atividades diárias, como a mastigação e a escovação dentária, e não como resultado de bacteremia por procedimentos dentários e cirúrgicos. Portanto, a profilaxia antibiótica não deve ser recomendada com base unicamente em um risco aumentado de desenvolver EI e devendo ser reservada para pacientes com risco mais elevado (Quadro 16-4). A AHA recomendou que a profilaxia antibiótica pode ser razoável para procedimentos odontológicos que envolvam manipulação de tecido gengival, região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral, e procedimentos do trato respiratório ou que manipulam estruturas infectadas da pele ou musculoesqueléticas em pacientes de alto risco. Profilaxia antibiótica somente para prevenir EI não é recomendada para procedimentos do trato geniturinário (GU) ou gastrointestinal (GI). Para procedimentos e indicações recomendados, amoxicilina oral é a droga de escolha. Rotas e medicamentos alternativos são recomendados para pacientes incapazes de tomar medicações orais ou aqueles com alergia à penicilina (Tabela 16-5).

Quadro 16-4 Condições Cardíacas Associadas com Maior Risco de Resultados Adversos de Endocardite para que a Profilaxia com Procedimentos Dentários seja Razoável

Válvula cardíaca prostética ou material prostético usado para reparo da válvula cardíaca

Endocardite infecciosa prévia

Doença cardiaca congênita*

- Doença cardíaca congênita cianótica não reparada
- Cardiopatia congênita completamente reparada com material protético ou dispositivo, seja implantado por cirurgia ou por intervenção percutânea, durante os primeiros 6 meses após o procedimento†
- Cardiopatia congênita reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local do reparo ou dispositivo protético, que inibem a endotelização

Receptores de transplante cardíaco que desenvolvem valvulopatia cardíaca

Tabela 16-5

Esquemas para um Procedimento Odontológico

		Regime (Única Dose 30 A 60 Minutos antes Do Procedimento)	
SITUAÇÃO	AGENTE	ADULTOS	CRIANÇAS (mg/kg)
Oral	Amoxicilina	2 g	50
Incapaz de receber medicação via oral	Ampicilina *ou* cefazolina ou ceftriaxona	2 g IM ou IV	50 IM ou IV
		1 g IM ou IV	50 IM ou IV
Alérgico a penicilinas ou ampicilina, oral	Cefalexina*† *ou*	2 g	50
	Clindamicina *ou*	600 mg	20
	Azitromicina ou claritromicina	500 mg	15
Alérgico a penicilinas ou ampicilina e incapaz de tomar medicação oral	Cefazolina ou ceftriaxona† *ou*	1 g IM ou IV	50 IM ou IV
	Clindamicina	600 mg IM ou IV	20 IM ou IV

*Ou outra cefalosporina oral de primeira ou segunda geração em dose equivalente adulta ou pediátrica.

†Cefalosporinas não devem ser administradas a pacientes com histórico de anafilaxia, angiodema ou urticária associados à penicilina ou ampicilina.

Doença Pulmonar

Pacientes cirúrgicos frequentemente apresentam doença pulmonar obstrutiva ou restritiva. A anamnese deve enfatizar o estado funcional, tolerância ao exercício, gravidade da doença e as medicações em uso. Uma piora recente dos sintomas deve ser cuidadosamente avaliada. Deve-se realizar um exame físico completo do tórax. Os achados na história e exame físico, tanto quanto uma compreensão do procedimento cirúrgico planejado, devem orientar quanto a exames pré-operatórios apropriados, podendo incluir radiografia do tórax, gasometria arterial e testes de função pulmonar. O objetivo da avaliação pré-operatória é detectar e tratar doença pulmonar reversível, otimizar o tratamento clínico e permitir o planejamento de suporte ventilatório pós-operatório, se indicado.

O risco perioperatório associado à doença pulmonar preexistente tem sido estudado exaustivamente. Qaseem *et al.*,[28] revisando o tópico de avaliação pulmonar pré-operatória, identificaram os principais fatores de risco relacionados ao paciente, fatores relacionados ao motivo cirúrgico e outros fatores relacionados com a operação, tais como a duração, opção por anestesia geral e o uso intraoperatório de pancurônio (Tabela 16-6). Os principais fatores de risco associados ao paciente são: classificação da ASA superior a II, idade acima de 60 anos, dependência funcional e presença da doença pulmonar obstrutiva crônica ou de insuficiência cardíaca congestiva. Uma concentração de albumina sérica menor que 3,5 g/dL também foi um forte preditor de complicações pulmonares. Taxas não ajustadas dessas complicações ficaram em 27% e 7% dos pacientes com concentrações séricas de albumina baixas e normais, respectivamente.[29] O tabagismo ativo é um preditor menor de complicações pulmonares. A presença de obesidade ou de asma de leve a moderada também não foi significativamente associada a complicações pulmonares perioperatórias.

Tabela 16-6

Fatores de Risco Associados com Complicações Pulmonares Pós-operatórias

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO PACIENTE	RISCO RELATIVO ASSOCIADO AO FATOR	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO PROCEDIMENTO	RISCO RELATIVO ASSOCIADO AO FATOR
>60 anos de idade	2,1-3,0	Cirurgia > 3 horas	2,1
Dependência funcional	2,5		
ASA classe > II	4,9	Anestesia geral	1,8
Insuficiência cardíaca congestiva	2,9		
Tabagismo	1,3	Cirurgia de emergência	2,2
Obesidade	1,3		
DPOC	1,8		

Modificado de Qaseem A, Snow V, Fitterman N, *et al.*: Risk assessment for strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiovascular surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575–580, 2006.

Em um estudo de coorte em pacientes diagnosticados como tendo asma e necessitando de subsequente operação na Mayo Clinic (anestesia geral ou regional), o broncoespasmo perioperatório foi documentado em 1,7% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,9% a 3%).[30] Todos os episódios foram tratados com sucesso e não houve relatos de pneumotórax, pneumonia ou morte. O risco foi maior em pacientes idosos, que tinham usado recentemente medicações broncodilatadoras, apresentado sintomas recentes de asma ou que necessitaram recentemente de atendimento médico para broncoespasmo ou hospitalização.[31]

Os demais fatores de risco que predispõem as complicações pulmonares perioperatórias estão relacionados com intervenções cirúrgicas e anestésicas e incluem operação com duração superior a três horas, operação de emergência e o uso de anestesia geral. Os procedimentos que implicam maior risco dessas complicações são operação abdominal, torácica, neurocirurgia, cirurgias de cabeça e pescoço e cardiovascular.

Os testes de função pulmonar permanecem controversos, em parte, devido à variante expectativa quanto à capacidade de os pacientes com doença pulmonar crônica tolerarem operações extensas. Tais testes apresentam valor preditivo variável, não podendo definir um valor mínimo acima do qual o risco para a operação é proibitivo, e não identificam um grupo de alto risco mas sem evidência clínica de doença pulmonar. A gasometria arterial também não pode identificar um grupo para o qual o risco cirúrgico é proibitivo. A espirometria pode ser útil em um paciente que apresente tosse inexplicada, dispneia ou intolerância ao exercício, ou se há uma dúvida em relação à melhora máxima da obstrução ao fluxo aéreo. Warner *et al.*[30] compararam 135 pacientes submetidos à espirometria e à operação abdominal e encontraram critérios objetivos para doença pulmonar obstrutiva crônica (VEF, médio de 0,9 ± 0,2 L) com 135 pacientes classificados por sexo, sítio cirúrgico, histórico de tabagismo e idade. Embora houvesse uma incidência significativamente maior de broncoespasmo, a incidência de entubação orotraqueal prolongada, admissão em unidade de tratamento intensivo por período prolongado ou reinternação não foi diferente. Esses resultados têm sido reiterados na meta-análise realizada por Qaseem *et al.*[28]

Doenças Hepática e Renal

As disfunções hepática e renal alteram o metabolismo e a eliminação de muitos agentes anestésicos, assim como afetam muitas funções sistêmicas. Pacientes com insuficiência hepática ou renal aguda não devem ser submetidos a procedimentos eletivos até que essas condições possam ser adequadamente estabilizadas. A insuficiência renal crônica (IRC) apresenta muitos desafios perioperatórios, incluindo anormalidades acidobásicas, distúrbios eletrolíticos e distúrbios da coagulação. Uma anamnese completa deve incluir a etiologia da insuficiência renal e a presença de complicações sistêmicas relacionadas à IRC e a outras doenças sistêmicas. Também devem ser analisados o débito urinário diário, o tipo e a frequência da diálise e as complicações relacionadas. O exame físico deve focar na identificação de complicações sistêmicas da IRC, incluindo o estado da volemia, coagulopatia, anemia, derrame pericárdico e encefalopatia. A análise laboratorial deve incluir avaliação da anemia, anormalidades eletrolíticas, coagulopatia e doença cardiovascular. A diálise deve ser realizada de 18 a 24 horas antes da operação para evitar alterações de fluidos e eletrólitos que ocorre imediatamente após a mesma.

O paciente com doença hepática crônica propõe muitos desafios perioperatórios. A presença de doença hepática altera o metabolismo das drogas anestésicas, e a hipoalbuminemia aumenta a fração livre de muitas drogas, tornando estes pacientes mais sensíveis aos seus efeitos, tanto de longa quanto de curta ação. Os riscos perioperatórios da anestesia e operação são proporcionais à gravidade da disfunção hepática. A avaliação pré-operatória deve focalizar na síntese hepática e função metabólica, na presença de coagulopatia, encefalopatia e ascite, bem como no estado nutricional do paciente.

Nutrição, Endocrinologia e Metabolismo

O diabetes melito justifica discussão por causa da sua alta prevalência e do seu potencial para comorbidades associadas. A avaliação pré-anestésica deve enfatizar a duração e o tipo do diabetes, bem como o regime de tratamento em uso. É mandatória a revisão do dano orgânico funcional, com ênfase na disfunção autonômica, doença cardiovascular, insuficiência renal, retinopatia e complicações neurológicas. Considera-se que pacientes com diabetes possuam esvaziamento gástrico retardado e apresentem refluxo gastroesofágico. Os níveis perioperatórios de glicose devem estar bem controlados e, apesar disso, a hipoglicemia deve ser prevenida. É difícil definir o controle apropriado da glicemia em pacientes diabéticos. A longo prazo, há uma evidência convincente de uma correlação entre hiperglicemia e as complicações do diabetes. É muito menos claro se a glicemia deve ser controlada rigorosamente durante o estresse cirúrgico agudo. Entretanto, há uma correlação importante entre mortalidade e controle rigoroso da glicose em pacientes graves, incluindo o paciente cirúrgico.[32]

Em pacientes diabéticos operados, vários princípios de conduta geralmente são aceitos.

1. Substituir a insulina de longa duração por uma insulina de curta duração.
2. Administrar uma dose reduzida de insulina na manhã do dia da operação.
3. Uma vez administrada a insulina a um paciente diabético que esteja em dieta oral zero, fornecer glicose junto à hidratação venosa.
4. No paciente diabético tipo 2, as sulfonil-ureias de longa ação, como clorpropamida, devem ser suspensas e substituídas por agentes de curta ação.
5. Metformina sempre deve ser suspensa devido ao risco de acidose láctica perioperatória. Os requisitos da insulina perioperatória variam, dependendo do peso corporal, doença hepática, corticoterapia, infecção e se foi realizada cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea.

Pacientes que receberam glicocorticoides sistêmicos durante o ano anterior à operação podem não responder adequadamente ao trauma cirúrgico. Devido ao possível risco de insuficiência adrenal durante a anestesia, pacientes que receberam glicocorticoides cronicamente em geral necessitam de cobertura perioperatória com glicocorticoides. As recomendações relativas à identificação de pacientes em risco e sobre a dosagem apropriada eram anteriormente empíricas. As novas recomendações são baseadas na dosagem pré- -operatória de glicocorticoide, duração da terapia e o tipo de cirurgia. Para trauma cirúrgico mínimo, recomenda-se o equivalente a 25 mg de hidrocortisona no dia da operação; estresse cirúrgico moderado, 50 a 75 mg por um a dois dias; e, para estresse cirúrgico maior, 100 a 150 mg/dia por dois a três dias.

Jejum Anterior à Operação

A aspiração pulmonar de conteúdo gástrico durante a anestesia é uma complicação incomum, porém grave. Para evitar aspiração, diretrizes de jejum foram desenvolvidas para pacientes agendados para cirurgia e anestesia. Tradicionalmente, as orientações de jejum absoluto após a meia-noite proíbem qualquer ingestão de líquidos e sólidos. Entretanto, a aplicação das mesmas orientações para líquidos (tempo de esvaziamento gástrico: uma a duas horas) e sólidos (tempo de esvaziamento gástrico: seis horas) tem sido questionada. A ASA adotou, em 1998, as recomendações que orientam um período mínimo de jejum de duas horas após a ingestão de líquidos e seis horas para sólidos e líquidos não translúcidos, como leite e suco de laranja. Líquidos translúcidos são aqueles através dos quais podemos enxergar e que não contêm pedaços sólidos ou partículas (Quadro 16-5). O uso rotineiro de pró-cinéticos gastrointestinais, bloqueadores da secreção ácida, antiácidos e antieméticos não é recomendado. Entretanto, muitos pacientes apresentam condições clínicas que causam esvaziamento gástrico retardado. Nesses pacientes, o uso de agentes que otimizam o esvaziamento e neutralizam o ácido gástrico pode ser justificado. Além disso, devem ser instituídas as precauções para diminuir o risco de aspiração durante a anestesia em pacientes submetidos a procedimentos de emergência.

Quadro 16-5 Sumário de Recomendações de Jejum Pré-operatório

Material ingerido (período mínimo de jejum)

Líquidos claros† (2 horas)
Leite materno (4 horas)
Fórmula infantil (6 horas)
Leite não humano (6 horas)
Alimentos sólidos (6 horas)

Adaptado de diretrizes práticas para jejum pré-operatório e o uso de agentes farmacológicos para reduzir o risco de aspiração pulmonar: Aplicação em pacientes saudáveis submetidos a procedimentos eletivos: Um relatório pela American Society of anestesiologista Task Force sobre jejum pré-operatório. Anestesiologia 90:896–905, 1999.

A incidência de aspiração durante a anestesia, relatada em vários estudos, tem variado de 1,4 a 11 por 10.000 procedimentos anestésicos. Observa-se uma alta incidência em operações de emergência e em pacientes com doença subjacente que cause diminuição do esvaziamento gástrico. É interessante notar que alguns relatos sugerem ser a aspiração no mínimo tão comum durante o despertar da anestesia como durante a fase de indução. Dos pacientes com suspeita de aspiração, menos de 50% exibem evidências de lesão pulmonar e aproximadamente um terço dos pacientes requerem entubação pós-operatória e ventilação. Muitos desses pacientes são extubados dentro de seis horas após a operação. Cerca de 10% dos pacientes requerem entubação e ventilação por 24 horas ou mais. Aproximadamente metade desses pacientes que requerem ventilação por 24 horas após a aspiração de conteúdo gástrico evolui para óbito por complicações pulmonares.

Avaliação do Estado Clínico

A ASA desenvolveu uma escala graduada descritiva para categorizar as comorbidades pré-operatórias. A classificação é independente do procedimento cirúrgico e funciona como um método de comunicação padronizado entre os anestesiologistas e outros profissionais de saúde sobre a condição clínica do paciente. Os pacientes são categorizados conforme se segue:

ASA I – Ausência de distúrbio orgânico, fisiológico, bioquímico ou psiquiátrico.
ASA II – Paciente com doença sistêmica leve que não resulta em limitação funcional. Exemplos: hipertensão bem controlada, diabetes melito não complicado.
ASA III – Paciente com doença sistêmica grave que resulta em debilidade funcional. Exemplos são a diabetes melito com complicações vasculares, infarto do miocárdio prévio e hipertensão descontrolada.
ASA IV – Paciente com doença sistêmica grave que ameaça a vida. Exemplos: insuficiência cardíaca congestiva, angina *pectoris* instável.
ASA V – Paciente moribundo sem expectativas de sobreviver com ou sem a operação. Exemplos: aneurisma aórtico roto, hemorragia intracraniana com pressão elevada.
ASA IV – Morte cerebral declarada em um paciente que será submetido à retirada dos órgãos para transplante.
E – Uma operação de urgência é necessária. Exemplo: ASA IE = paciente sadio que será submetido a uma apendicectomia.

Seleção de técnicas e drogas anestésicas

A seleção das técnicas e drogas anestésicas inicia com a avaliação anestésica pré-operatória. O reconhecimento de doenças preexistentes importantes e o uso crônico de medicações sugerem que certas abordagens podem ser preferíveis a outras. As necessidades do procedimento cirúrgico e do cirurgião são então consideradas:

- Qual é o local da operação?

- Como o pacientes será posicionado?
- Qual é a duração esperada da cirurgia?
- É esperado que o paciente retorne para casa após um procedimento ambulatorial ou a internação hospitalar é necessária?
- Finalmente, nesta época de redução de custos, são os custos das novas drogas justificados pelo benefício clínico previsto?

A evidência do aumento crescente na segurança da anestesia é o fato de que múltiplas opções frequentemente podem ser usadas com segurança e eficácia para o mesmo procedimento e para o mesmo paciente.

Após completar a avaliação pré-anestésica, o anestesiologista discute as várias opções relativas ao cuidado anestésico com o paciente. Juntos, às vezes com orientações do cirurgião, o anestesiologista e o paciente escolhem uma técnica anestésica. A evolução contínua das drogas anestésicas, a melhora na acurácia e na aplicabilidade de dispositivos de monitoração, e a melhora paralela no manejo de doenças crônicas têm resultado na capacidade de ajustar a estratégia anestésica de forma individual e personalizada.

Risco da Anestesia

Os pacientes frequentemente desejam informação em relação ao risco à vida ou complicações importantes associadas à anestesia. Entretanto, como a morte perioperatória e as complicações importantes têm-se tornado menos frequentes, o risco em anestesia é difícil de quantificar. O risco de parada cardíaca atribuível à anestesia parece ser menor que 1 em 10.000 casos.[33,34] Schwilk *et al.*[35] prospectivamente estudaram os fatores de risco como preditores de eventos adversos perioperatórios em 26.907 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Catorze variáveis provaram ser fatores de risco independentes, incluindo sexo, idade, estado físico ASA, condição clínica, estado nutricional, doença coronária, doença respiratória, classificação de Mallampati, equilíbrio eletrolítico e acidobásico, estado metabólico, grau de urgência, local da operação, duração da cirurgia e técnica anestésica (menor risco com anestesia regional do que com geral). Utilizando um sistema de pontos, os pacientes podem ser separados em grupos de alto e baixo risco.

O risco associado à anestesia ambulatorial é particularmente importante, visto que vários procedimentos cirúrgicos atualmente são realizados sem internação hospitalar. Para avaliar este risco, 38.598 pacientes submetidos a 45.090 procedimentos cirúrgicos ambulatoriais foram contatados entre 72 horas e 30 dias após a operação (99,94% e 95,9% dos pacientes, respectivamente). Nenhum paciente morreu de complicação clínica dentro de uma semana da cirurgia.[36] A mortalidade total foi 1/11.273 (quatro mortes), e a taxa total de complicação foi de 1/1.366.

Seleção de Técnicas Específicas

O primeiro passo na seleção de uma técnica anestésica específica para um paciente em particular é considerar se o procedimento pode ser realizado apropriadamente utilizando assistência anestésica monitorada, anestesia regional (incluindo bloqueio de membros superiores ou inferiores, bloqueios subaracnóideo e epidural) ou anestesia geral. A assistência anestésica monitorada suplementa a anestesia local realizada pelos cirurgiões. O acompanhamento por anestesiologistas geralmente é solicitado porque o paciente ou o procedimento requer doses maiores de sedativos ou opioides, ou porque o paciente, portador de doença aguda ou crônica, requer monitoração cuidadosa ou suporte respiratório ou hemodinâmico. Anestesia regional (ver adiante) é útil para operações sobre as extremidades superiores e inferiores, pelve e parte inferior do abdome. Outros procedimentos, tais como uma endarterectomia carotídea e craniotomia "com paciente acordado", também podem ser realizados com sucesso sob anestesia regional ou bloqueios locorregionais. Os pacientes que recebem anestesia regional geralmente permanecem acordados e, se necessário, podem receber sedação intravenosa ou analgésicos suplementares. Embora a anestesia regional possa substituir a anestesia geral e intuitivamente pareça segura, seus riscos específicos devem ser considerados. Estes incluem, entre outros, cefaleia pós-punção dural, toxicidade por anestésicos locais e lesão nervosa periférica. Além disso, uma anestesia regional insuficiente pode requerer mudança rápida para sedação mais profunda ou mesmo anestesia geral.

A anestesia geral é um estado reversível de inconsciência. Embora os mecanismos dos anestésicos gerais permaneçam especulativos e controversos, os quatro componentes da anestesia geral (amnésia, analgesia, inibição de reflexos autonômicos e relaxamento da musculatura esquelética) geralmente são alcançados na anestesia moderna por uma combinação de anestésicos intravenosos e analgésicos, anestésicos inalatórios e, frequentemente, relaxantes musculares. Como as drogas que produzem estes

componentes causam tanto alterações desejáveis quanto indesejáveis, os efeitos farmacológicos dos agentes devem ser combinados à fisiopatologia dos problemas clínicos dos pacientes. As maiores alterações adversas associadas às drogas anestésicas são depressão respiratória, depressão cardiovascular e perda da patência e proteção das vias aéreas. Complicações importantes da anestesia geral incluem hipoxemia (com a possibilidade de lesão ao sistema nervoso central), hipotensão, parada cardíaca e aspiração de conteúdo gástrico ácido (podendo levar a lesão pulmonar grave). A lesão dentária é mais frequente, mas não é ameaçadora à vida.

Em relação à combinação de uma técnica em particular a um procedimento cirúrgico específico, outros fatores, incluindo as preferências do paciente, devem ser considerados. Por exemplo, a anestesia regional não deve ser escolhida se um paciente está extremamente ansioso ou não pode se comunicar adequadamente devido a barreira de idioma. A assistência anestésica monitorada pode ser inapropriada se for improvável que o paciente colabore permanecendo deitado tranquilo e imóvel durante uma operação prolongada e delicada. Qualquer procedimento planejado sob anestesia local, regional ou assistência monitorada pode necessitar de conversão para anestesia geral se a escolha inicial provar ser insatisfatória.

Abordagem das vias aéreas

A abordagem da via aérea é talvez o ponto mais crítico da anestesia. Conforme discutido anteriormente neste capítulo, a avaliação pré- operatória focaliza o reconhecimento de pacientes que podem ser difíceis de entubar ou ventilar sob máscara. Conhecimento da habilidade com várias técnicas para o estabelecimento de uma via aérea pérvia constitui o grupo central de habilidades críticas para a prática segura da anestesiologia. Felizmente, a incidência de entubações difíceis é baixa. A laringoscopia direta laboriosa ocorre em 1,5% a 8,5% e a impossibilidade de entubação ocorre em 0,13% a 0,3% dos procedimentos de anestesia geral. Máscara laríngea, Combitube®, estilete luminoso, laringoscópio de Bullard e GlideScope® são aprimoramentos que permitiram entubação e ventilação em muitos pacientes anteriormente impossíveis por laringoscopia convencional. O broncofibroscópio é uma ferramenta adicional para o manuseio da via aérea difícil.

Devido à importância de uma resposta imediata e eficaz à entubação difícil, a ASA desenvolveu diversas orientações para o manuseio da via aérea difícil (Fig. 16-3). Um fator-chave é o exame inicial da via aérea e o reconhecimento de pacientes com vias aéreas potencialmente difíceis. Se o anestesista suspeita que a ventilação sob máscara e a entubação traqueal serão complicadas, recomenda-se que a ventilação espontânea seja preservada. As abordagens a estes pacientes incluem a entubação acordada ou o uso de técnicas anestésicas que preservem a ventilação espontânea. Em alguns casos pode estar indicado o estabelecimento prévio de uma via aérea cirúrgica no paciente acordado sob anestesia local. Entretanto, alguns pacientes se apresentam com uma via aérea difícil inesperada após a anestesia e o relaxamento muscular tem sido induzido. Essa é uma situação de emergência que deve ser resolvida rapidamente para evitar hipoxemia, lesão cerebral ou morte. Uma variedade de adjuntos das vias aéreas estão disponíveis para preservar a ventilação e facilitar a entubação traqueal sob condições de emergência. É claro que, nestas situações, o anestesiologista deve chamar um assistente para otimizar o cuidado ao paciente e considerar o restabelecimento de ventilação espontânea. É essencial ter disponível um meio alternativo para assegurar a via aérea em caso de uma via aérea difícil inesperada.

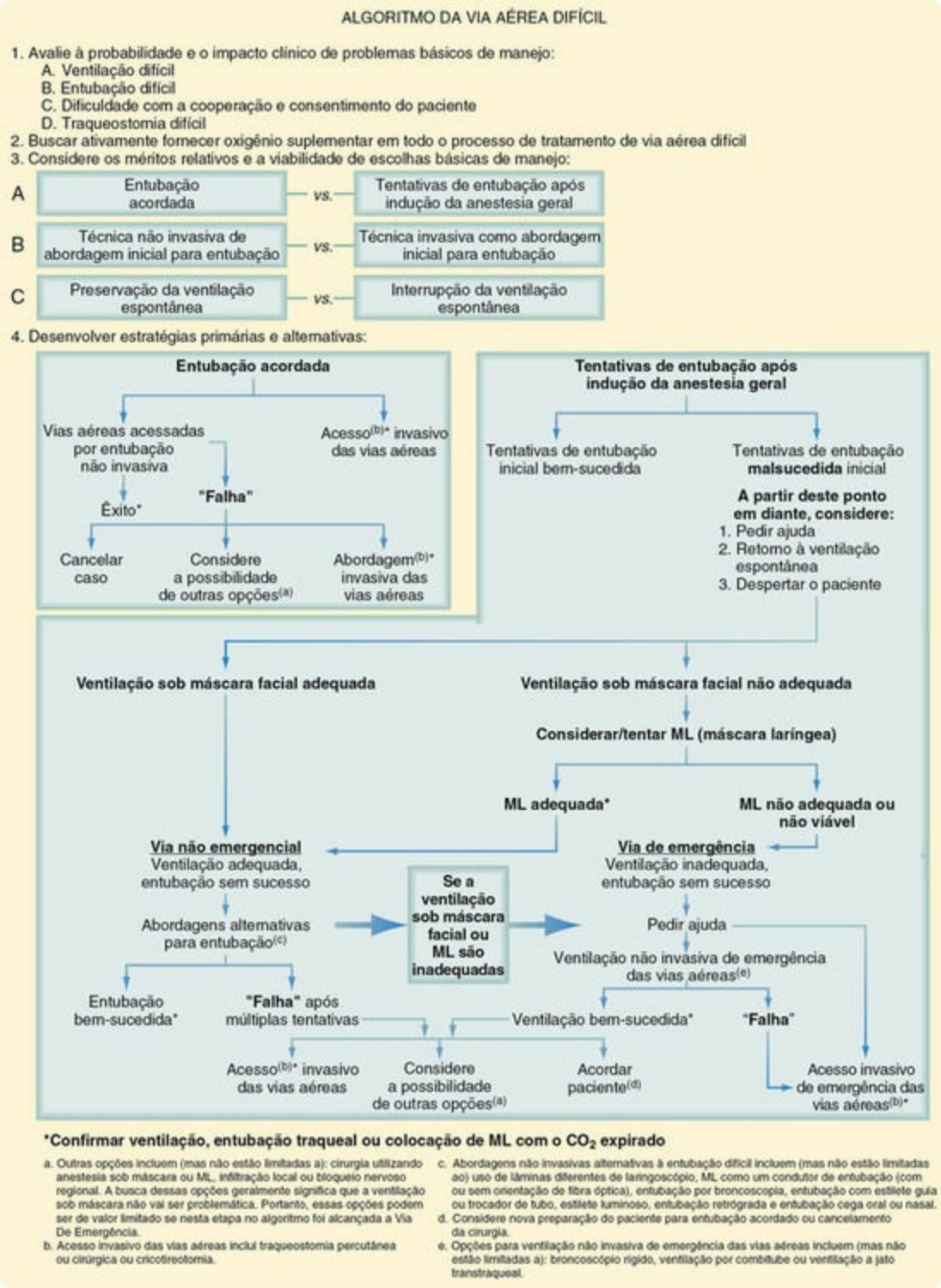


FIGURA 16-3 Algoritmo da via aérea difícil da ASA. A probabilidade e o impacto clínico de problemas básicos de manejo, como dificuldade de entubação, dificuldade de ventilação sob máscara e dificuldade com a cooperação e consentimento do paciente deverão ser avaliados em todos os pacientes para os quais se contempla a abordagem das vias aéreas. O médico deverá considerar os méritos relativos e a viabilidade de escolhas básicas de manejo, incluindo o uso de técnicas de entubação consciente, preservação da ventilação espontânea e o uso de abordagens cirúrgicas para estabelecimento de uma via aérea protegida. (De American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway: Practice guidelines for management

of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269–1277, 2003.)

Anestesia regional

A anestesia regional é uma opção anestésica atrativa para muitos tipos de procedimentos cirúrgicos e pode fornecer excelente controle pós-operatório da dor. Entretanto, como qualquer outra técnica anestésica, seus riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente. Diversas técnicas regionais podem ser utilizadas, incluindo os bloqueios de nervo periférico, espinal e peridural. Cada técnica apresenta benefícios e riscos específicos, o que depende em parte da escolha do agente anestésico local.

Drogas Anestésicas Locais

Os anestésicos locais têm sido parte importante na anestesia intraoperatória desde que foram inicialmente descritos. Duas classes de drogas anestésicas locais em uso corrente são amino ésteres e amino amidas, muitas vezes referidas como ésteres e amidas. O mecanismo de ação dos anestésicos locais é o bloqueio dose-dependente dos fluxos de sódio nas fibras nervosas. Os anestésicos locais diferem em relação às suas características físico-químicas: Destas, as mais importantes são pK_a, ligação a proteínas e grau de hidrofobicidade. O pK_a é o qual metade da droga está na forma básica não ionizada e metade existe na forma catiônica. Em geral, os agentes com um pK_a baixo possuem início mais rápido do que agentes com pK_a alto, embora alguns, como a cloroprocaína, possam ser administrados em concentrações muito mais altas, compensando os efeitos de um pK_a alto. Como todos os agentes anestésicos locais comumente utilizados possuem pK_a relativamente altos, eles são pouco eficazes em meios acidóticos (inflamados), nos quais estão, primariamente, na forma ionizada, que não penetra nas fibras nervosas. Em geral, a maior hidrofobicidade está associada à maior potência, e uma ligação proteica aumentada se correlaciona com longa duração da ação. A velocidade do início, duração da ação e as doses típicas dos agentes utilizados em geral para anestesia regional ou local estão sumarizadas na Tabela 16-7.

Tabela 16-7

Características Importantes dos Anestésicos Locais para Principais Bloqueios

ANESTÉSICOS LOCAIS	AMIDA OU ÉSTER	VELOCIDADE DE INÍCIO (min)	DURAÇÃO DE AÇÃO (min)	DOSE MÁXIMA* (BLOQUEIO AXILAR) (mg/kg)
Lidocaína	Amida	10-20	60-180	5
Mepivacaína	Amida	10-20	60-180	5
Bupivacaína	Amida	15-30	180-360	3
Ropivacaína	Amida	15-30	180-360	3
Cloroprocaína	Éster	10-20	30-50	Normalmente não são utilizados

*Dose máxima sem epinefrina. Doses de lidocaína e mepivacaína podem ser aumentadas para 7 a 8 mg/kg se a epinefrina é adicionada. Doses menores podem ser tóxicas se infiltradas por via subcutânea, como bloqueios de nervos intercostais; doses maiores de lidocaína e mepivacaína podem ser toleradas se administradas por injeção epidural.

Quando utilizado para anestesia regional, a toxicidade depende do local da injeção e da velocidade da absorção. A injeção intravascular inadvertida irá produzir toxicidade com doses muito menores. Os sintomas principais da toxicidade dos anestésicos locais envolvem o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular. Os sinais precoces de uma dose excessiva ou injeção intravascular inadvertida são dormência ou formigamento da língua ou dos lábios, gosto metálico, sensação de cabeça leve, zumbido ou distúrbios visuais. Os sinais de toxicidade podem progredir para fala empastada, desorientação e crises convulsivas. Doses maiores de anestésicos locais podem levar ao colapso cardiovascular.

A melhor profilaxia contra efeitos da toxicidade é a aspiração para detectar a punção vascular inadvertida antes de injetar altas doses de anestésicos locais e o conhecimento da dose máxima segura da droga a ser injetada. Adição de epinefrina, que diminui a absorção, também diminui a possibilidade de uma resposta tóxica secundária à rápida absorção. Os tratamentos primários da toxicidade dos anestésicos

locais são oxigenoterapia e suporte ventilatório. Se uma crise convulsiva não interrompe espontaneamente, um benzodiazepínico (p. ex., midazolam) ou tiopental devem ser administrados. Suporte circulatório pode ser necessário. Estudos recentes mostraram que a administração de emulsão lipídica pode ser eficaz no tratamento da toxicidade aos anestésicos locais.[36a] Entretanto, evidências atuais são baseadas em estudos animais e relatos clínicos restritos. A eficácia clínica desta abordagem precisa ainda ser firmemente estabelecida.

A toxicidade cardiovascular da bupivacaína (uma mistura racêmica dos isômeros *levo* e *dextro*) pode ser particularmente difícil de tratar. Uma abordagem para tentar reduzi-la é produzir uma solução contendo apenas o levoisômero. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, uma infusão intravenosa lenta de levobupivacaína reduz menos o índice sistólico médio, o índice de aceleração e a fração de ejeção do que a bupivacaína racêmica. A ropivacaína, um novo anestésico local tipo amida, foi comparada à bupivacaína e à lidocaína em voluntários recebendo uma infusão intravenosa lenta, até que ocorressem sintomas de comprometimento do sistema nervoso central. Para quantificar os efeitos sistólicos, diastólicos e eletrofisiológicos foram usados ecocardiograma e monitoração eletrocardiográfica contínua. A bupivacaína aumentou a amplitude do complexo QRS durante o ritmo sinusal, comparada aos outros dois tratamentos, e reduziu tanto a função sistólica quanto a diastólica, enquanto a ropivacaína reduziu apenas a função sistólica. As propriedades anestésicas da ropivacaína são semelhantes à bupivacaína e, com base em seu perfil de toxicidade reduzida, é utilizado como uma alternativa à bupivacaína por muitos médicos.

Anestesia Espinal, Subaracnóidea ou Raquianestesia

A anestesia espinal ou bloqueio subaracnoide apresenta várias aplicações para operações urológicas do abdome inferior, perineal e das extremidades inferiores. A anestesia espinal é obtida pela injeção de anestésicos locais, com ou sem opioides, no interior do espaço subaracnoide. Um bloqueio subaracnoide bem-sucedido fornece bloqueios sensitivo e motor excelentes logo abaixo do nível do bloqueio. O bloqueio geralmente apresenta um início rápido e previsível. Vários fatores determinam o nível de bloqueio, a velocidade do início e sua duração.

1. Agente anestésico local. Os anestésicos locais apresentam potência, duração de ação e início da ação variáveis após administração subaracnoide. As doses típicas e a duração de ação são mostrados na Tabela 16-8. Essas propriedades são determinadas pela solubilidade lipídica, ligação a proteínas e o pK_a de cada agente.

Tabela 16-8

Anestésicos Locais Utilizados para Bloqueio Subaracnoide

DROGAS	CONCENTRAÇÃO USUAL (%)	VOLUME USUAL (ml)	DOSE TOTAL (mg)	BARICIDADE	CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE (%)	DURAÇÃO HABITUAL (min)
Lidocaína	1,5, 5,0	1-2	30-100	Hiperbárico	7,5	30-60
Tetracaína	0,25-1,0	1-4	5-20	Hiperbárico	5,0	75-200
	0,25	2-6	5-20	Hipobárica	0	75-200
	1,0	1-2	5-20	Isobárica	0	75-200
Bupivacaína	0,5	2-4	10-20	Isobárica	0	75-200
	0,75	1-3	7,5-22,5	Hiperbárica	8,25	75-200

De Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone, pp 491–522.

2. Volume e dose de anestésico local. O aumento da dose geralmente irá aumentar a extensão da dispersão cefálica e a duração do bloqueio subaracnoide. A injeção rápida de soluções de anestésicos locais ocasiona fluxo turbulento e dispersão imprevisível dentro do espaço liquórico.
3. A posição do paciente e baricidade do anestésico local. As soluções de anestésicos locais podem ser preparadas como soluções hipobáricas, isobáricas e hiperbáricas. O líquido cefaloespinal possui baixa gravidade específica (*i.e.*, apenas pouco maior que a da água). As soluções de anestésicos locais preparadas em água possuem gravidade específica discretamente menor que o líquido cerebroespinal e irão ascender no seu meio. As soluções de anestésicos locais puros são isobáricas e os anestésicos locais misturados à dextrose a 5% são hiperbáricos em relação ao líquido cerebroespinal. A baricidade das soluções de anestésicos locais e a posição do paciente no momento da injeção e até que o anestésico local se ligue firmemente ao tecido do sistema nervoso central determinarão o nível do

bloqueio. Por exemplo, a administração de bupivacaína hiperbárica no nível lombar baixo a um paciente na posição sentada irá resultar em um bloqueio lombossacro intenso. Quanto maior o tempo que o paciente permanecer na posição sentada, menor é a dispersão cefálica do bloqueio.

4. Vasoconstritores. A adição de adrenalina, particularmente a anestésicos locais de curta ação, irá aumentar sua duração.
5. Adição de opioides. A adição de pequenas doses de fentanil (p. ex., 20 µg) ou morfina (p. ex., 0,25 mg) prolongará a duração da analgesia e aumentará a tolerância à dor.
6. Fatores anatômicos e fisiológicos. Um nível de bloqueio espinal maior que o esperado pode resultar de fatores anatômicos, como obesidade, gravidez e aumento da pressão intra-abdominal, operação prévia do canal espinal e curvatura anormal da medula, que diminuem o volume relativo do espaço subaracnoide. Pacientes idosos tendem a ser mais sensíveis à injeção intratecal de anestésicos locais.

A anestesia espinal ou raquianestesia consiste em alternativa à manipulação da via aérea e evita as complicações da entubação traqueal, bem como os efeitos colaterais dos anestésicos gerais: náusea, vômitos, despertar prolongado ou sonolência pós-operatória. Também propicia vantagens para diversos tipos de operação, incluindo procedimentos urológicos endoscópicos, particularmente a ressecção transuretral da próstata, na qual manter o paciente acordado e consciente é indicador valioso para avaliação da hiponatremia ou perfuração da bexiga. Os pacientes idosos, após reparo de fratura do quadril sob raquianestesia, apresentaram menos confusão e delírio pós-operatórios. A administração de opioides intratecais pode fornecer uma analgesia pós-operatória de alta qualidade em pacientes submetidos a procedimentos abdominais, urológicos, ginecológicos e de extremidades inferiores.

Na maioria dos casos, a anestesia espinal é administrada em injeção única. Entretanto, o bloqueio tem duração limitada e não é adequado para procedimentos prolongados. A prática de anestesia espinal contínua utilizando cateteres epidurais de pequeno diâmetro foi abandonada há muito devido às complicações neurológicas associadas à toxicidade do anestésico local. Entretanto, a anestesia espinal contínua com cateteres epidurais de calibre relativamente maior pode fornecer as vantagens de uma ação combinada e habilidade de administrar doses adicionais em pacientes idosos selecionados. Infelizmente, esta técnica possui alta possibilidade de induzir cefaleia pós-punção dural em pacientes mais jovens.

Complicações do bloqueio subaracnoide incluem hipotensão (às vezes refratária), bradicardia, cefaleia pós-punção, neuropatia radicular transitória, dor lombar, retenção urinária, infecção, hematoma epidural e excessiva dispersão cefálica resultando em comprometimento cardiorrespiratório. Lesão neurológica franca, embora descrita com técnicas contínuas utilizando cateteres epidurais, é rara. Hipotensão, ocorrendo como consequência do bloqueio simpático, em geral responde prontamente a infusão rápida de líquidos e pequenas doses de vasopressores, como efedrina. A eficácia da hiper-hidratação prévia como profilaxia contra hipotensão é controversa.

A cefaleia pós-punção dural ocorre em pequena proporção nos bloqueios subaracnoides. Os fatores que aumentam a incidência incluem o sexo feminino, idade jovem e agulhas mais calibrosas. A analgesia epidural parece evitar esta complicação, mas, se a dura-máter é puncionada inadvertidamente, causa uma lesão dural maior. Comparada à anestesia epidural, a raquianestesia possui um início mais rápido, de resultado mais satisfatório e é menos frequentemente associada à dor lombar. A neuropatia radicular transitória, uma condição dolorosa, mas geralmente autolimitada, surgiu recentemente associada ao aumento no uso da lidocaína para bloqueio subaracnoide.

Quando a parada cardíaca resulta de dispersão rostral de um bloqueio subaracnoide ou hipotensão refratária, a ressuscitação cardiopulmonar é notoriamente difícil. Pacientes que apresentam parada cardíaca durante um bloqueio subaracnoide têm pouca chance de sobrevida, possivelmente devido à grave simpatectomia que dificulta a geração de pressão de perfusão coronariana adequada. Doses relativamente maiores de epinefrina podem ser necessárias para alcançar adequada pressão de perfusão durante a ressuscitação cardiopulmonar nesses casos. Contraindicações absolutas à anestesia espinal incluem sepse, bacteremia, infecção no local de punção, hipovolemia grave, coagulopatia, anticoagulação terapêutica, aumento da pressão intracraniana e recusa do paciente.

Anestesia Epidural

O bloqueio epidural, outra forma de bloqueio regional neuroaxial, tem aplicação em grande variedade de procedimentos abdominais, torácicos e da extremidade inferior. Consiste na injeção de anestésicos locais, com ou sem opiáceos, no interior do espaço epidural torácico ou lombar. Geralmente, um cateter é inserido após o espaço epidural ser localizado com uma agulha. A presença do cateter traz diversas vantagens. Em primeiro, o anestésico local pode ser adicionado de forma controlada e, então, o tempo de início do bloqueio pode ser melhor controlado. Em segundo, doses posteriores sequenciais de anestésico

podem ser administradas e a anestesia pode ser mantida durante procedimentos mais longos. Em terceiro, os anestésicos locais ou opiáceos podem ser administrados por vários dias, garantindo a analgesia pós-operatória prolongada.

A anestesia epidural possui vantagens específicas para operação torácica, operação vascular periférica e operação gastrointestinal. Tem sido demonstrado que a anestesia epidural também diminui a perda sanguínea e a trombose venosa profunda durante a artroplastia total do quadril. A analgesia epidural pós-operatória para operação torácica proporciona controle da dor, menor sedação e melhora da função pulmonar, quando comparada a opiáceos parenterais.

Christopherson *et al.*[37] randomizaram 100 pacientes submetidos à operação de reconstrução vascular eletiva sob anestesia epidural, seguida de analgesia epidural pós-operatória; ou anestesia geral, seguida por analgesia venosa controlada pelo paciente (PGA). A anestesia epidural foi associada à menor taxa de reoperação por insuficiência vascular (2 *versus* 11 no grupo da anestesia geral). As outras taxas de morbidade ou mortalidade foram similares. Entretanto, a escolha da anestesia não influencia, aparentemente, na morbidade global em pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica.

O uso de baixas concentrações de anestésicos locais em conjunção com opiáceos epidurais tem sido associado à deambulação precoce e à menor incidência de íleo paralítico após operação abdominal. A anestesia epidural torácica, ao contrário da lombar, parece estar associada à recuperação mais rápida da função gastrointestinal após operação abdominal de grande porte. No entanto, a lidocaína IV também resulta em retorno mais rápido da função intestinal, flatos e peristaltismo. Portanto, lidocaína circulante pode ser responsável por pelo menos alguns dos efeitos da anestesia epidural na função intestinal pós-operatória. Permanece a controvérsia se a analgesia epidural ou subaracnoide é capaz de reduzir a necessidade subsequente de analgésicos após o término do bloqueio (analgesia preventiva ou preemptiva).

As complicações e contraindicações da anestesia epidural são similares àquelas para raquianestesia. Entretanto, uma precaução é indicada em relação à associação com anticoagulação. Devido ao risco de hematoma espinal dorsal, o posicionamento e a remoção de cateteres epidurais em pacientes recebendo anticoagulação oral e parenteral devem ser realizados sob orientação de um anestesiologista. O recente advento da heparina de baixo peso molecular (HBPM) para profilaxia de trombose venosa profunda tem resultado em aumento da incidência de hematomas epidurais associados à remoção ou posicionamento de cateteres epidurais. Embora a HBPM seja eficaz como profilaxia de tromboembolismo venoso, os hematomas epidurais têm ocorrido em associação ao uso perioperatório de HBPM em pacientes sob anestesia neuroaxial. O momento de posicionamento ou remoção do cateter, no caso de uso de HBPM, é crítico para evitar esta complicação rara, mas catastrófica. Embora muitas das diretrizes sejam baseadas em evidências, desde pequenos estudos clínicos e relatos de casos, existe um consenso geral sobre a colocação e a remoção de cateteres epidurais em pacientes recebendo HBPM.[38] Em geral, um cateter epidural não deve ser colocado antes de 24 horas após o tratamento com HBPM, e HBPM não deve ser iniciado antes de seis horas após a colocação de um cateter epidural. Um cateter epidural não deve ser removido antes de 12 horas após a última dose de HBPM, e HBPM não deve ser reiniciada antes de 2 horas após a remoção do cateter. Um alto índice de suspeição de hematoma epidural deve ser levantado em pacientes submetidos a bloqueio do neuroeixo que receberam ou irão receber HBPM. Todas as pessoas envolvidas no cuidado de pacientes recebendo analgesia epidural contínua devem estar atentas aos sinais e sintomas de hematoma epidural, incluindo dor lombar, alterações sensitiva e motora das extremidades inferiores e anormalidades intestinais ou urinárias. Para reduzir o risco, o posicionamento da agulha não deve ocorrer antes de 10 a 12 horas após a última dose, e as doses subsequentes devem ser postergadas por, no mínimo, 2 horas. Os cateteres epidurais devem ser retirados, pelo menos, 10 a 12 horas após a última dose de HBPM.

Outra complicação rara, o abscesso epidural, deve ser considerada em pacientes que desenvolveram dor lombar após injeção epidural; a ressonância nuclear magnética pode trazer o diagnóstico em tais pacientes.

Bloqueio de Nervo Periférico

O bloqueio dos plexos braquial, lombar e nervos periféricos é um método eficaz de prover anestesia para muitos procedimentos cirúrgicos envolvendo as extremidades superiores e inferiores. A vantagem dos bloqueios periféricos é o menor estresse fisiológico, comparado à anestesia espinal ou epidural, evitar a manipulação da via aérea e as complicações potenciais associadas à entubação traqueal, e evitar também os efeitos adversos potenciais associados à anestesia geral. Entretanto, o bloqueio satisfatório de nervo periférico requer um paciente cooperativo, um anestesiologista experiente nas diversas técnicas e um

cirurgião que esteja acostumado a operar pacientes conscientes. Todos os pacientes submetidos a bloqueios de nervo periférico devem receber avaliação pré-operatória completa, assumindo-se que a anestesia geral pode ser utilizada se o bloqueio for insuficiente.

O aperfeiçoamento do material e da metodologia dos bloqueios de nervos periféricos, bem como a disponibilidade de uma grande variedade de anestésicos locais, tem melhorado a eficácia e a segurança desses bloqueios. Além de proporcionar anestesia cirúrgica, tais técnicas, acompanhadas de eventual posicionamento dos cateteres para bloqueio prolongado, proporcionam excelente analgesia em muitos tipos de operação de membros superiores. Uma aplicação adicional desses cateteres é a melhora do fluxo sanguíneo e a perfusão após o reimplante de membros amputados e em pacientes com doença vascular periférica. Cada bloqueio tem seus riscos e benefícios associados. Entretanto, as complicações dos bloqueios de nervo periférico geralmente incluem a toxicidade de anestésicos locais, a lesão nervosa, bloqueios neuroaxiais inadvertidos e a injeção intravascular de anestésicos locais.

Sedação consciente

Quando os anestesiologistas participam da sedação de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, o procedimento é denominado *acompanhamento anestésico monitorado*. Assistência monitorada engloba uma ampla variedade de profundidades de sedação, variando de mínima a breves intervalos de inconsciência completa (p. ex., durante a realização de um bloqueio retrobulbar por um oftalmologista). Quando um profissional não anestesiologista administra a sedação para procedimentos cirúrgicos, este processo geralmente é denominado *sedação consciente*, embora o termo *sedação moderada* seja preferível. A sedação moderada significa que o paciente pode responder adequadamente ao estímulo tátil ou verbal, mantém a via aérea patente, não necessitando de nenhuma intervenção para mantê-la pérvia, possui ventilação espontânea e preserva a função cardiovascular. Há uma margem estreita entre a sedação mínima, que pode ser inadequada para a continuação da operação, e a sedação profunda, que pode resultar em comprometimento da via aérea e depressão respiratória e cardiovascular. Embora relativamente rara nesse cenário, uma análise do resultado de processos jurídicos tem mostrado que a hipoventilação e hipoxemia são as complicações mais comuns.[39] Devido aos riscos associados à sedação moderada, TJC (The Joint Commission)[*] exige que os pacientes sejam tratados com precauções similares àquelas que seriam utilizadas se um anestesiologista fizesse a sedação. Fatores importantes incluem a necessidade de uma avaliação prévia ao procedimento, a presença contínua de um assistente treinado para monitoração que não tenha outras responsabilidades no decorrer do procedimento, disponibilidade imediata de equipamento de via aérea e ressuscitação, monitoração após o procedimento, até que os efeitos da sedação tenham se dissipado, e instruções pós-operatórias específicas por escrito. Médicos não anestesiologistas que realizam procedimentos em pacientes sob sedação consciente podem fazê-lo apenas se apresentarem treinamento adequado e experiência suficiente em procedimentos de ressuscitação.

As drogas utilizadas para a sedação moderada geralmente consistem em opioides, como fentanil ou morfina, frequentemente combinados a um ansiolítico, como midazolam. A titulação desses agentes requer uma estimativa cuidadosa do nível de dor e ansiedade do paciente e as necessidades para o procedimento cirúrgico. Agentes de indução como propofol estão se tornando cada vez mais populares para a indução de sedação moderada fora da sala de operação. Embora geralmente seguros quando usada sob as condições apropriadas, os agentes introduzem um elemento adicional de risco e aumentam a necessidade de precaução devido à progressão potencialmente rápida para sedação profunda ou anestesia geral mesmo. Muitos hospitais agora apresentam políticas e orientações específicas sobre a prática da sedação moderada. Aqueles que utilizam a sedação moderada fora dos hospitais (p. ex., práticas cirúrgicas ambulatoriais) devem ter as mesmas precauções que são praticadas no ambiente hospitalar.

Cuidados pós-anestésicos

A unidade de recuperação pós-anestésica (URPA) é uma área destinada ao cuidado de pacientes em recuperação das consequências fisiológicas e farmacológicas associadas à anestesia e à cirurgia. A URPA deve estar localizada próxima ao bloco cirúrgico. Monitores para a avaliação da ventilação, oxigenação e circulação devem estar disponíveis para todos os pacientes de recuperação. A extensão do monitoramento depende das condições do paciente. A ASA estabeleceu os seguintes padrões para o cuidado pós-anestésico[40] orientando:

1. Todos os pacientes submetidos à anestesia geral, regional ou assistência monitorada receberão

orientação apropriada, como determinado pelo anestesiologista responsável e/ou rotinas e procedimentos aprovados pelo Departamento de Anestesiologia.
2. Um anestesista ciente das condições do paciente irá acompanhá-lo à URPA.
3. Após a chegada à URPA, as condições do paciente deverão ser reavaliadas e relatadas ao profissional responsável por admiti-lo à unidade.
4. As condições do paciente deverão ser avaliadas continuadamente na URPA.
5. Um médico é responsável pela liberação do paciente da URPA.

A recuperação da anestesia geralmente é um evento rotineiro e sem ocorrências especiais. Muitos pacientes permanecem na URPA por 30 a 60 minutos, até que estejam completamente reativos e possam ser removidos para uma área de recuperação secundária (para pacientes ambulatoriais que estejam retornando para casa naquele dia) ou para um leito de internação. Entretanto, vários critérios devem ser avaliados antes que o paciente possa ser liberado com segurança da URPA. Todos os pacientes devem estar acordados e orientados com sinais vitais estáveis. Os pacientes devem estar respirando sem dificuldade, hábeis a proteger sua via aérea e apresentando saturação de oxigênio adequada. Dor, tremores, náusea e vômitos devem estar adequadamente controlados. Pacientes que receberam anestesia regional devem ser observados quanto à resolução do bloqueio. Não deve haver evidência de complicações cirúrgicas, como hemorragia pós-operatória.

Diversos tipos de complicações relatadas à anestesia são comumente encontrados na URPA e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas a fim de prevenir lesões maiores.

Agitação Pós-operatória e Delírio

A dor e a ansiedade são frequentemente manifestadas como agitação pós-operatória. Entretanto, a agitação também pode sinalizar distúrbios fisiológicos importantes, como hipoxemia, hipercapnia, acidose, hipotensão, hipoglicemia, complicações cirúrgicas e reações adversas a drogas. Condições subjacentes sérias devem ser excluídas como causa de agitação antes de tratar os pacientes com analgésicos, sedativos ou contenção física.

Complicações Respiratórias

As complicações respiratórias são as mais importantes na URPA. A obstrução da via aérea é mais comum em decorrência da obstrução da orofaringe pela língua ou pelas partes moles, como consequência dos efeitos residuais dos anestésicos gerais, analgésicos ou relaxantes musculares. Outras causas de obstrução da via aérea incluem laringoespasmo, sangue, vômito ou debris na via aérea, edema de glote, paralisia de pregas vocais e compressão externa por um hematoma, curativo ou colar cervical. O oxigênio deve ser administrado imediatamente, enquanto são tomadas medidas para aliviar a obstrução. Os sinais característicos da obstrução da via aérea são ruídos respiratórios sonoros (estridor) e movimentos paradoxais do tórax à respiração.

Muitas obstruções podem ser aliviadas pela simples extensão cervical e pela simples manobra de tração da mandíbula, com ou sem o uso de uma cânula oral ou nasofaríngea. A aspiração da via aérea também pode ser benéfica e o paciente deve ser examinado quanto à evidência de compressão extrínseca. Em casos de laringoespasmo, deve ser aplicada uma pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), seguida pela administração de 10 a 20 mg de succinilcolina se a CPAP for ineficaz. Os pacientes podem requerer ventilação sob máscara e entubação traqueal se o laringoespasmo não for prontamente resolvido. Em crianças, o edema de glote ou laringoespasmo pós-extubação pode resultar em obstrução da via aérea. Casos leves podem ser tratados com oxigênio umidificado. A obstrução refratária pode requerer a administração de corticosteroides sistêmicos e epinefrina racêmica por nebulização. A reentubação também pode ser necessária.

A hipoxemia é um problema surpreendentemente comum. Em um estudo, a incidência de hipoxemia leve (SpO_2 = 86% a 90%) e a hipoxemia grave ($SpO_2 \leq 85\%$) foi de 7% e 0,7%, respectivamente, na URPA em pacientes submetidos à cirurgia plástica eletiva superficial; 38% e 3%, respectivamente, para pacientes submetidos à operação do abdome superior; 52% e 20%, respectivamente, para pacientes submetidos a procedimento toracoabdominal.[41] A hipoxemia pode resultar da hipoventilação, distúrbio da ventilação-perfusão ou *shunt* intrapulmonar direito-esquerdo. A dificuldade de inspirar profundamente após operação torácica ou abdominal também pode resultar em hipoxemia. Clinicamente, a hipoxemia deve ser suspeitada como um problema subjacente em pacientes exibindo inquietação, taquicardia ou arritmias. Bradicardia, hipotensão e a parada cardíaca são sinais tardios. A hipoxemia na URPA pode ser secundária à atelectasia, que pode responder a estímulo verbal vigoroso para inspirar profundamente e tossir. O

tratamento da hipoxemia requer a administração de oxigênio, assegurando-se adequada ventilação e tratamento das causas subjacentes.

A hipoventilação (sinônimo de hipercapnia) pode resultar de obstrução da via aérea, depressão respiratória central, causada pelos efeitos residuais dos anestésicos, hipotermia, lesão do sistema nervoso central, restrição à ventilação causada por relaxamento muscular residual, distensão abdominal e anormalidades eletrolíticas. Os sinais podem incluir sonolência prolongada, frequência respiratória lenta (ou rápida e curta), obstrução ao fluxo aéreo, respiração superficial, taquicardia e arritmias. A hipoventilação grave pode resultar em hipoxemia, embora o aumento do oxigênio inspirado vá limitar a gravidade da hipoxemia induzida pela hipoventilação. O tratamento tem base na identificação e na correção do problema subjacente. Em todos os casos, a ventilação deve ser uma medida de suporte até que as medidas de correção sejam instituídas. Obnubilação, depressão circulatória e acidose respiratória grave são indicações para entubação traqueal e suporte ventilatório adequado.

Náusea e Vômitos Pós-operatórios

Talvez os problemas mais incômodos para os pacientes e equipe na URPA sejam a náusea e vômito pós-operatório. Uma ampla variedade de agentes têm graus variados de eficácia para prevenção ou tratamento pós-operatório de náusea e vômito (Tabela 16-9). Nenhuma técnica provou ainda ser uniformemente terapêutica e com custo-benefício favorável. O uso de propofol para indução de anestesia também tem demonstrado ser eficaz na redução da incidência de náuseas e vômitos. Uma complicação importante relacionada com a coadministração intravenosa de ondansetron e metoclopramida tem sido a bradiarritmia, incluindo um ritmo de escape juncional lento e bigeminismo ventricular. A FDA divulgou um aviso chamado de caixa-preta sobre o uso de droperidol, no qual o monitoramento eletrocardiográfico adicional é necessário antes e após administração da droga por causa de um suposto aumento de arritmias cardíacas graves causadas pelo prolongamento do intervalo QT. O alerta da FDA gerou controvérsias em função do perfil de segurança satisfatório do droperidol nos últimos 35 anos, e da relativa falta de evidência científica para dar suporte a essa recomendação.[42] Um estudo recente comparando droperidol e soro fisiológico não mostrou efeito significativo no intervalo QT durante ou após a anestesia.[43] Apesar disso, a recomendação da FDA causou redução significativa no uso da droga para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios.

Tabela 16-9

Agentes Antieméticos Comumente Usados

CLASSE DE MEDICAMENTOS	EFEITOS COLATERAIS COMUNS
Antagonistas de Receptores de Dopamina (DA-2)	
Fenotiazinas	
Flufenazina	
Clorpromazina	
Proclorperazina	Sedação
Butirofenonas	Dissociação
Droperidol	Efeitos extrapiramidais
Haloperidol	
Benzamidas substituídas	
Metoclopramida	
Anti-histamínicos (H_1)	
Difenidramina	Sedação
Prometazina	Boca seca
Anticolinérgicos	
Escopolamina	Sedação
Atropina	Boca seca
	Taquicardia
Antagonistas dos Receptores de Serotonina	
Ondansetrona	Dor de cabeça
Dolasetrona	
Esteroides	
Dexametasona	Intolerância à glicose
Metilprednisolona	Cicatrização alterada
Hidrocortisona	Imunossupressão
	Efeitos renais

A abordagem para profilaxia e tratamento da náusea e vômitos pós-operatórios deve ser guiada pela compreensão dos seus mecanismos causadores. As áreas do tronco cerebral, como quimiorreceptores nas zonas de gatilho, que controlam os reflexos de náusea e vômito, contêm receptores de dopamina, acetilcolina, histamina e serotonina. A ligação a estes receptores pode precipitar náusea, vômito ou ambos. As abordagens farmacológicas eficazes para o tratamento de náusea e vômitos pós-operatórios incluem o uso de anticolinérgicos, antagonistas dos receptores da serotonina, antidopaminérgicos e anti-histamínicos (Tabela 16-9). O uso de qualquer agente em particular deve se basear na eficácia, nos efeitos colaterais em potencial e nos custos.

Hipotermia

A hipotermia tem sido extensamente estudada como uma complicação perioperatória. As questões mais importantes relacionadas à hipotermia perioperatória incluem o risco do consumo de oxigênio aumentado no período pós-operatório devido a tremores, alterações no metabolismo de fármacos, efeitos sobre a coagulação sanguínea e a possibilidade da hipotermia aumentar a taxa de infecções cirúrgicas. O aumento

do consumo de oxigênio pode ser um problema, em particular, em pacientes com doença coronariana isquêmica, nos quais os tremores podem levar à isquemia miocárdica. Entretanto, o risco de hipotermia leve não foi bem definido em pacientes previamente hígidos. Apesar disso, o Center for Medicare and Medicaid Services designou normotermia perioperatória como meta para pagamento por desempenho. Isso significa que os médicos e centros hospitalares que relatam atingir normotermia perioperatória (36° C com 30 minutos após a chegada à URPA para procedimentos que durem mais de uma hora) recebem incentivos financeiros.

Anestesia geral tem efeitos profundos sobre os mecanismos de termorregulação e é necessário aquecimento intraoperatório ativo para manter normotermia na maioria das condições. Os aquecedores por fluxo forçado de ar quente ou circulação de água quente são as técnicas mais eficazes para fornecer aquecimento intraoperatório ativo, cada um com vantagens sob condições diferentes. Aquecedores de líquidos IV e dispositivos de aquecimento das vias aéreas também podem ser úteis para minimizar a perda de calor, mas não permitem aquecimento ativo. Devido aos efeitos da anestesia na redistribuição de calor na pele e tecidos periféricos, o aquecimento pré-operatório é necessário para minimizar a hipotermia central em pacientes submetidos a procedimentos que duram menos de uma hora. Na maioria dos casos, o aquecimento profilático diminuirá a incidência de hipotermia pós-operatória e necessidade de intervenção no contexto cirúrgico ambulatorial. No entanto, o tempo de permanência na URPA e a satisfação do paciente não são afetados. O uso de aquecimento profilático está associado com um aumento significativo no custo. Portanto, diretrizes para gestão de temperatura durante procedimentos cirúrgicos ambulatoriais de curta duração ainda precisam ser totalmente implementadas.

Complicações Circulatórias

A hipotensão na URPA geralmente é causada por hipovolemia, disfunção ventricular esquerda ou arritmias. Outras causas incluem anafilaxia, reações transfusionais, tamponamento cardíaco, embolia pulmonar, reações adversas a drogas, insuficiência adrenal e hipoxemia. O tratamento envolve suporte circulatório com fluidos, agentes inotrópicos, posição de Trendelenburg e oxigênio, até que a causa subjacente seja diagnosticada e tratada.

A hipertensão é o achado mais frequente na URPA. As causas mais comuns incluem dor, ansiedade e hipertensão essencial tratada de forma inadequada. A hipoxemia e a hipercapnia devem ser sempre excluídas. Outras causas menos comuns incluem hipoglicemia, reações à droga, doenças como hipertireoidismo, feocromocitoma ou hipertermia maligna e distensão da bexiga. O objetivo fundamental do controle da hipertensão pós-operatória é identificar e corrigir a causa subjacente.

Tratamento da dor aguda

A dor, um dos sintomas mais comuns referidos por pacientes cirúrgicos, tem sido, historicamente, mal avaliada e frequentemente tratada de forma inadequada. Recentemente surgiram importantes melhorias a esse respeito, notadamente o aumento da ênfase no estudo do tratamento da dor nos currículos das escolas médicas, no desenvolvimento de protocolos institucionais e procedimentos para o manejo da dor, desenvolvimento da subespecialidade da clínica de dor, criação de organizações focadas no assunto e aumento de interesse governamental e dos seguros de saúde. Estas mudanças prosseguirão e a equipe médica deve continuar a aumentar seu conhecimento no controle da dor e o compromisso em proporcionar uma analgesia eficaz como um componente-chave do atendimento médico. Pesquisas demonstraram ser necessário um aperfeiçoamento contínuo para alcançar significativa redução da alta incidência de dor aguda pós-operatória.

A dor aguda ocorre com frequência no cenário cirúrgico e do trauma. A experiência da dor pode ser parte do complexo de sintomas que leva o paciente a buscar atendimento médico, ou pode resultar da lesão tecidual ocasionada pela cirurgia ou trauma. A dor *aguda* se refere àquela de duração curta e que deve resolver-se com o reparo dos tecidos lesados ou com a retirada do estímulo doloroso. A dor aguda geralmente desaparece dentro de minutos, horas ou dias. A dor crônica, que pode persistir por anos, é definida como uma dor que persiste por pelo menos um mês além do curso esperado de uma doença aguda ou além de um tempo razoável no qual a lesão deveria estar curada. A resposta ao estresse agudo associada à dor aguda tem um papel útil, embora seu subtratamento possa resultar em alterações fisiopatológicas deletérias. Ao contrário, a dor crônica não tem função útil e é, agora, reconhecida não somente como uma parte de certos processos patológicos, como o câncer, mas frequentemente como uma doença por si só.

Mecanismos de Dor Aguda

A International Association for the Study of Pain (IASP) define dor como "uma desagradável experiência sensorial e emocional associada com dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano."[43a] Esta definição enfatiza não apenas a experiência sensorial, mas também um componente afetivo da dor. A lesão tecidual que leva à queixa de dor resulta em um processo chamado nocicepção, que possui quatro passos: transdução, transmissão, modulação e percepção (Fig. 16-4). Com a transdução, o estímulo nocivo é convertido em um sinal elétrico nas terminações nervosas livres, que também são conhecidas como nociceptores. Os nociceptores estão amplamente distribuídos por todo o corpo, tanto em tecidos viscerais como em tecidos somáticos.

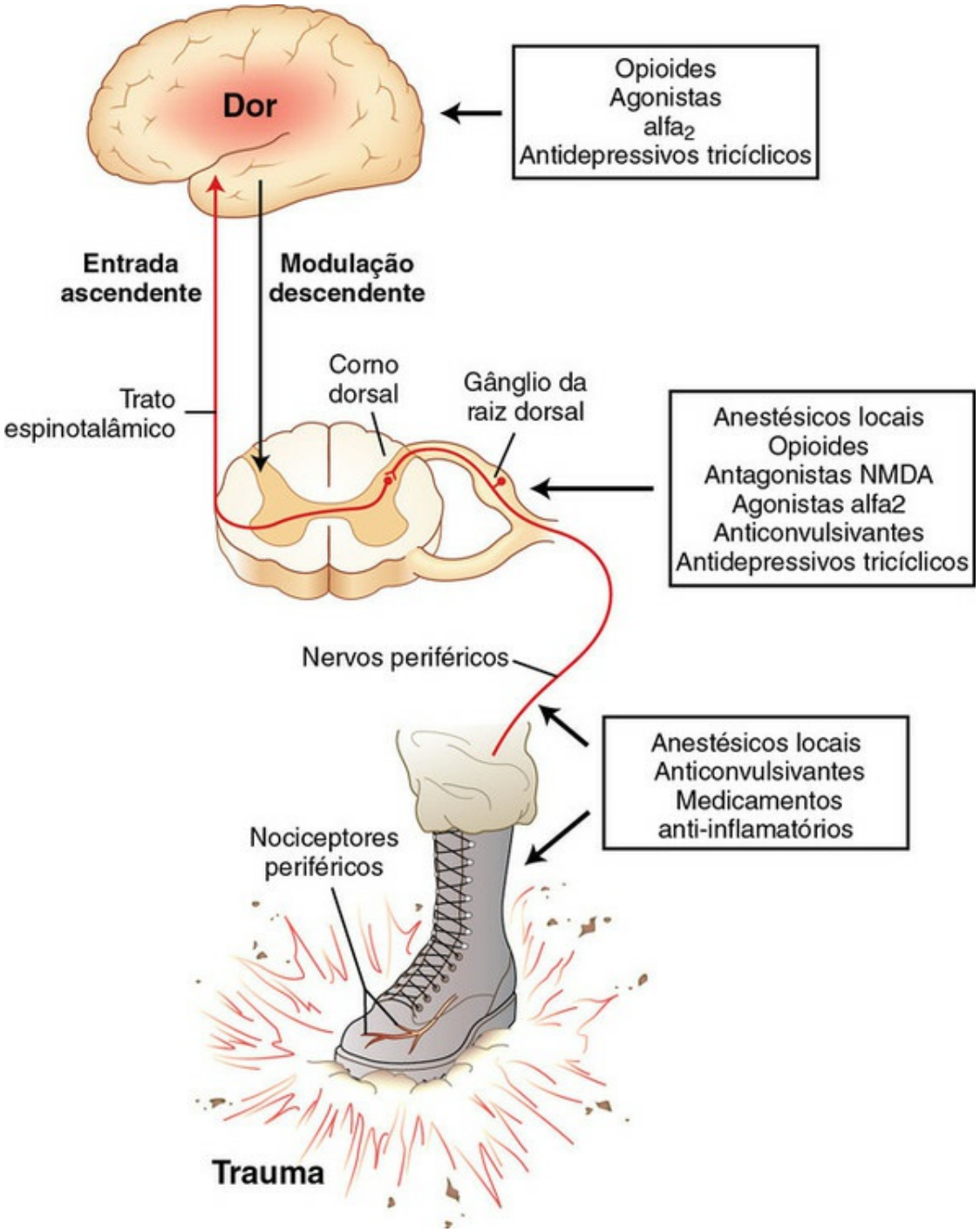


FIGURA 16-4 Diagrama esquemático delineando a via nociceptiva para transmissão de estímulos dolorosos. As intervenções que previnem a transmissão nociceptiva são mostradas nos pontos da via considerados como os locais de ação. (De Buckenmaier CC III, Bleckner LL [eds]: Military advanced regional anesthesia and analgesia handbook, Washington DC, 2008, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center.)

Com a transmissão, o sinal elétrico é enviado nas vias nervosas, em direção ao sistema nervoso central. As vias nervosas incluem aferentes primários sensoriais (primariamente fibras A delta e C) que se projetam para a medula vertebral, vias ascendentes da medula ao tronco cerebral e tálamo (incluindo o trato espinotalâmico) e as vias talamocorticais. A modulação, processo que amplifica ou suprime o sinal doloroso, ocorre, primariamente, no corno dorsal da medula vertebral, em particular na substância

gelatinosa. A percepção, passo final no processo nociceptivo, ocorre quando o sinal da dor alcança o córtex cerebral. Os primeiros três passos na nocicepção são importantes para os aspectos sensoriais e discriminativos da dor. O quarto passo, a percepção, integra as experiências emocional e subjetiva.

Métodos de Analgesia

Uma variedade de agentes, vias de administração e modalidades está disponível para o tratamento eficaz da dor aguda. Os agentes analgésicos incluem opioides, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), acetaminofeno e anestésicos locais. Agentes menos tradicionais que podem ser usados mais frequentemente incluem clonidina, dexmedetomidina, dextrometorfano e gabapentina. As vias de administração incluem as vias oral, parenteral, epidural e intratecal. A via oral é a preferida para administração de analgésicos. Pacientes que referem dor aguda leve a moderada e que podem receber agentes pela via oral podem obter analgesia eficaz. A administração parenteral é preferível em pacientes com dor moderada a grave, que necessitam de controle rápido da dor e que não podem receber agentes através do trato GI. A via intravenosa é preferível às injeções subcutâneas e intramusculares quando a via parenteral está indicada. As injeções intramusculares são dolorosas, resultam em absorção errática e levam a níveis sanguíneos variáveis do agente administrado.

Opioides

Os opioides são analgésicos potentes eficazes, mas frequentemente subutilizados. Através da ligação a receptores no sistema nervoso central, os opioides modulam o processo nociceptivo. Os receptores opioides são μ_1, μ_2, δ, κ, ε, e σ receptores. Os receptores μ_1 estão envolvidas na analgesia supraespinal. Os receptores δ e κ estão envolvidos na analgesia espinal. Os opiáceos podem ser administrados por várias vias, incluindo oral, parenteral, neuroaxial, retal e transdérmica.

Os opioides possuem graus variáveis de potência. Opioides fortes são ideais para dor moderada a grave e para a dor que é constante em frequência. Agentes opioides fracos são adequados para dor leve a moderada que é intermitente. A morfina, protótipo do opioide forte, pode ser utilizada através de uma variedade de vias e técnicas. Outros opioides fortes incluem hidromorfona, fentanil e meperidina. A morfina é metabolizada a morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo, que pode se acumular em pacientes com insuficiência renal. Para dor moderada a grave em pacientes com disfunção renal, fentanil e hidromorfona são agentes mais adequados. Historicamente, meperidina tem sido frequentemente o opioide forte preferido. Esta prática declinou porque é metabolizada à normeperidina, um metabólito tóxico que pode se acumular e causar atividade convulsivante. Pacientes particularmente vulneráveis a esse efeito colateral incluem os idosos desidratados e com disfunção renal. O fentanil está disponível em preparação transdérmica, mas esta via não é recomendada para o tratamento da dor aguda.

Agentes opioides fracos, como hidrocodona e codeína, em geral são combinados com aspirina ou acetaminofeno. O tramadol é um analgésico não opioide, mas possui alguns efeitos semelhantes. É um agente de ação central administrado também por via oral, para dor leve a moderada. Os efeitos colaterais relacionados com os opioides incluem náusea, prurido, sedação, confusão mental, diminuição da motilidade gástrica, retenção urinária e depressão respiratória. A seleção do agente apropriado, a monitoração e o tratamento podem prevenir ou amenizar esses efeitos.

Um impedimento importante ao uso eficaz de agentes opioides por pacientes, médicos e outros profissionais de saúde é o medo da dependência, que acaba por se traduzir em subdosagem, intervalo entre as doses excessivamente amplo, uso de opioides inadequados para dor forte a moderada e subvalorização da dor. Em caso de dor aguda pós-operatória, o uso de opioides não foi considerado como fator de risco desencadeador de dependência. Os principais aspectos a serem compreendidos incluem *tolerância*, *adição* (dependência psicológica) e *dependência física*. A tolerância ocorre quando uma dose de opioide previamente eficaz falha em proporcionar analgesia adequada. A tolerância é um efeito fisiológico normal e não deve ser confundida com adição. A tolerância não se desenvolve apenas para os efeitos analgésicos dos opioides, mas também para os efeitos adversos. O tempo de uso do opioide também contribui para o desenvolvimento de tolerância. Em pacientes tolerantes, uma dose maior é necessária para atingir a mesma analgesia que antes era eficaz. A adição ou dependência psicológica é um transtorno compulsivo manifestado pela preocupação com obtenção e uso inadequado da substância, seu uso continuado a despeito da lesão, diminuição da qualidade de vida e negação. A dependência psicológica não deve ser confundida com a dependência física, que é um processo fisiológico normal. A dependência física se manifesta pela ocorrência de uma síndrome de abstinência quando a droga é subitamente suspensa ou quando é administrado um antagonista. A duração do tratamento com opioide é um fator

contribuinte para o desenvolvimento da dependência física. O uso de opioides a curto prazo, no período pós-operatório, raramente resulta em dependência física. A retirada lenta e gradual dos opioides geralmente previne os sintomas de abstinência.

Drogas Anti-inflamatórias não Esteroidais

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) são componentes importantes da analgesia perioperatória que, quando utilizados como uma parte do regime analgésico, reduzem a dor e podem diminuir o consumo de opioides. Seu mecanismo de ação é através da inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase, resultando na diminuição da produção de prostaglandinas. As prostaglandinas são potentes mediadores da dor, que agem diretamente nos nociceptores e também aumentam a sensibilidade dos mesmos. A inibição da produção de prostaglandinas promove analgesia, mas também pode levar a efeitos adversos, tais como ulceração gástrica, sangramento e lesão renal. Estes efeitos colaterais têm limitado o uso dos AINEs no período perioperatório. Ao contrário da evidência anterior de que as AINEs agiam, principalmente, nos tecidos periféricos, agora há evidência de que também têm ação no sistema nervoso central.

Há uma grande variedade de componentes nesta classe de analgésicos com diferentes estruturas químicas. Muitos destes agentes são para administração oral, que limita seu uso no perioperatório. O cetorolaco está disponível para administração parenteral e tem mostrado ser eficaz para analgesia e seguro nos pacientes adequadamente selecionados. Ele deve ser evitado em pacientes com histórico de gastropatia, disfunção plaquetária ou trombocitopenia, naqueles com histórico de alergia ao agente e em pacientes com disfunção renal ou hipovolemia. Deve ser utilizado com precaução em pacientes idosos. Uma dose de ataque de 30 mg IV, seguida por 15 mg IV a cada seis horas, por um curto período, pode propiciar analgesia eficaz para dor leve a moderada ou pode ser utilizada junto a opioides ou em outras opções analgésicas.

Avanços mais recentes nesta categoria analgésica envolvem a introdução de agentes seletivos em sua inibição dos subtipos da enzima COX. Existem pelo menos dois subtipos desta enzima, a COX-1 (constitutiva) e COX-2 (induzível). Os agentes tradicionais são inibidores não seletivos da COX. Novos agentes (p. ex., celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe) são inibidores seletivos da COX-2. Inibidores da COX-2 parecem oferecer analgesia semelhante causando reduzido risco de sangramento GI, diátese hemorrágica e comprometimento renal.[44] Eles têm sido estudados e utilizados clinicamente no tratamento da dor relacionada com a artrite, mas tornam-se mais frequentemente usados no período perioperatório. Os inibidores da COX-2 atualmente disponíveis são para o uso oral. O parecoxibe está sendo estudado para o uso parenteral. Há indicações que inibidores COX-2 estão associados a uma menor incidência de gastropatia. Preocupações sobre o uso destes AINEs seletivos incluem o risco de eventos cardiovasculares e seus efeitos sobre a cicatrização de ossos. Alguns desses agentes (rofecoxibe, valdecoxibe) foram retirados do mercado devido ao risco de complicações cardiovasculares. A distribuição comercial de valdecoxibe também foi suspensa por causa do risco de reações cutâneas intensas.

Anestésicos Locais para Tratamento da Dor Aguda

Os anestésicos locais agem pelo bloqueio da condução nas fibras nervosas, o segundo passo no processo da nocicepção. Esses agentes são usados para propiciar anestesia regional para intervenções cirúrgicas, mas seus efeitos podem se prolongar durante o período pós-operatório e contribuir para a analgesia preventiva. Os anestésicos locais utilizados em doses menores que as necessárias para anestesia também podem propiciar analgesia por uma variedade de outras técnicas. Estas incluem infiltração local, aplicação tópica, infusão epidural e infusão em nervos periféricos. A infiltração local dos anestésicos locais antes da incisão cirúrgica pode reduzir a sensibilização dos nociceptores, resultando em condução reduzida dos sinais dolorosos para o sistema nervoso central. Isto se manifesta em diminuição da dor pós-operatória e menor necessidade de analgésicos. A infiltração local no fechamento da ferida operatória também pode ser útil. A aplicação tópica de anestésicos locais é obtida usando-se agentes como EMLA (Mistura Estética de Anestesia Local) em creme, que contém prilocaína e lidocaína. Este agente pode ser utilizado para procedimentos superficiais e pode ser aplicado antes da incisão cirúrgica. O posicionamento de cateteres periféricos para infusão de anestésicos locais em plexos nervosos tem-se tornado uma técnica frequentemente utilizada para o tratamento da dor pós-operatória. O desenvolvimento de bombas de infusão descartáveis e leves tem ocasionado o aumento do uso das infusões periféricas no ambiente ambulatorial. A analgesia do nervo periférico por infusão contínua demonstrou fornecer melhor controle da dor pós-operatória, quando comparada à administração de opioides.[45]

Terapia Analgésica Combinada

Pela combinação de agentes de diferentes classes analgésicas pode ser obtida a sinergia, que resulta em potencialização do efeito e reduz a dosagem de cada agente individualmente, com menos e menores efeitos colaterais de cada um. As combinações comuns incluem opioides e AINEs em prevenção regular ou administração epidural de um anestésico local com opioide. A escolha do agente e técnica depende de fatores como o histórico médico do paciente, preferência do paciente, extensão da cirurgia, grau esperado de dor pós-operatória, experiência do médico assistente e ambiente pós-operatório no qual o paciente irá se recuperar. A gabapentina, um anticonvulsivante usado para o tratamento da dor neuropática crônica, demonstrou ser eficaz para a analgesia no período pós-operatório agudo, incluindo melhora no controle da dor e redução dos efeitos colaterais associados aos opioides.[46]

O conceito de analgesia preventiva ou preemptiva está sendo ativamente explorado e usado no período perioperatório. Utilizando uma variedade de agentes e técnicas, o objetivo é influenciar o processo analgésico antes do início do estímulo nociceptivo (p. ex., a incisão cirúrgica). Isto minimiza a sensibilização do sistema nervoso e modula o processo de nocicepção previamente descrito. A analgesia preemptiva eficaz resulta na diminuição da dor pós-operatória, redução das necessidades pós-operatórias de analgésicos e, portanto, diminuição dos seus efeitos adversos, aumento da adesão à reabilitação pós-operatória e incidência menor das síndromes dolorosas crônicas pós-cirúrgicas.

Analgesia Neuroaxial

As vias neuroaxiais de administração incluem as vias epidural e intratecal (subaracnóidea). Estes modos de administração requerem consulta a especialistas de dor aguda, geralmente anestesiologistas que receberam treinamento especializado sobre o uso de vias neuroaxiais para administração de anestesia e analgesia. Os agentes são administrados, quer por injeção simples no espaço epidural ou subaracnoide, quer por injeções intermitentes ou contínuas através de um cateter epidural implantado, quer pela analgesia epidural controlada pelo paciente. Os cateteres subaracnoides raramente são utilizados para dor aguda. Uma consideração importante na seleção de pacientes para analgesia neuroaxial é a ausência de alterações da coagulação, incluindo o uso de anticoagulantes e antiplaquetários. Isto é importante para minimizar o risco de sangramento intraespinal e formação de hematoma dural, que pode levar à lesão neurológica grave. As vias neuroaxiais requerem treinamento da equipe médica e de enfermagem e uso de protocolos e orientações definidos. Em geral, os pacientes podem ser tratados no andar cirúrgico dessas técnicas analgésicas. Entretanto, procedimentos de monitoramento precisam ser estabelecidos para minimizar o desenvolvimento de efeitos colaterais e melhorar a segurança do paciente.

Agentes como opioides e anestésicos locais são administrados através da via neuroaxial para atingir analgesia. Outros agentes que têm sido utilizados por esta via incluem a clonidina, a neostigmina e o acetaminofeno. Os opioides, quando distribuídos por via neuroaxial, proporcionam analgesia pela sua ação nos receptores específicos localizados no corno dorsal da medula espinal. Um determinante importante da ação dos opioides, quando administrados através desta via, é o grau de solubilidade lipídica da droga. A morfina é hidrofílica, o que contribui para o início lento da analgesia, longa duração da ação, analgesia em ampla distribuição de dermátomos e risco de depressão respiratória tardia associada ao uso neuroaxial. O fentanil é lipofílico, o que contribui para o início rápido da analgesia e curta duração da ação, capacidade de proporcionar analgesia segmentar e risco limitado de depressão respiratória. Um opioide hidrofílico como a morfina, quando administrado no espaço epidural ou subaracnoide, permanece no LCR mais do que um opioide lipofílico. A droga pode viajar rostral ao cérebro e influenciando os centros respiratórios horas após a administração inicial.

Anestésicos locais, quando utilizados para analgesia neuroaxial, fornecem analgesia pelo bloqueio da condução nervosa. Para obter analgesia neuroaxial, os anestésicos locais são administrados em doses menores e concentrações mais diluídas do que aquelas necessárias para alcançar anestesia cirúrgica. Este bloqueio sensitivo é suficiente para fornecer analgesia, mas não é suficientemente profundo para interferir na função motora e para mascarar complicações. As concentrações analgésicas dos anestésicos locais também causam menor influência no tônus simpático. A bupivacaína e a ropivacaína são os anestésicos locais mais comuns para analgesia contínua epidural e dos plexos nervosos. Elas afetam as fibras sensoriais mais do que as fibras motoras (bloqueio diferencial) e apresentam uma incidência menor de taquifilaxia (tolerância da ação dos anestésicos locais). A analgesia neuroaxial para dor aguda frequentemente combina opioides a anestésicos locais. Cada agente possui um mecanismo diferente de ação e a combinação destes produz analgesia sinérgica, resultando em redução das doses de cada agente, individualmente, e diminuindo a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais. Uma meta-análise recente

sobre a eficácia da analgesia epidural pós-operatória concluiu que a analgesia epidural, em relação ao agente, localização do cateter, e da avaliação do tipo de dor, propiciou analgesia superior em comparação aos opioides parenterais.[47]

Analgesia Intravenosa Controlada pelo Paciente

A analgesia intravenosa controlada (PCA IV) pelo paciente, modalidade que utiliza a via parenteral, tem se tornado cada vez mais eficaz e popular. Esta modalidade minimiza os passos que envolvem a administração da analgesia e aumenta a autonomia e o controle pelo paciente. Os opioides são agentes de escolha para a PCA IV. Comparando-se o esquema de PCA IV com a administração convencional e intermitente de opioides pela enfermagem, conforme a demanda, os pacientes recebem analgesia imediata, doses menores de opioides em intervalos mais frequentes, mantêm níveis séricos da droga em intervalo analgésico e apresentam menor incidência de efeitos colaterais. Os candidatos à PCA IV são pacientes capazes de entender as etapas básicas envolvidas na administração da droga, aqueles que se dispõem a assumir o controle de sua analgesia e aqueles que são fisicamente capazes de ativar o dispositivo. Estes incluem crianças tão jovens quanto quatro anos de idade e a maioria dos adultos, incluindo pacientes idosos.

Os agentes preferidos para PCA IV são os opioides, sendo geralmente escolhido o sulfato de morfina. Outros opioides frequentemente utilizados para PCA IV incluem hidromorfona, fentanil e meperidina. A PCA IV com metadona também tem sido relatada. As prescrições médicas para o uso de PCA devem especificar a droga, a concentração da solução, a dose inicial, as doses em *bolus*, a taxa de infusão contínua (taxa basal), o intervalo entre as doses e o limite de administração. Estes parâmetros são escolhidos com base na idade do paciente, condição clínica e no nível da dor. O uso rotineiro de uma infusão basal contínua com a PCA IV permanece controverso. Com a infusão contínua basal, a droga é administrada para os pacientes independentemente da demanda, resultando, então, em um potencial aumento na incidência de efeitos adversos, incluindo depressão respiratória. É muito mais seguro restringir o uso de infusões basais a pacientes de grupos específicos, como aqueles com dor grave causada por grandes operações ou trauma extenso e pacientes que desenvolveram tolerância devido ao uso crônico de opioides.

A utilização de protocolos estruturados e orientações deve ser estimulada para facilitar o uso da PCA IV. As equipes médica e de enfermagem devem receber treinamento adequado no manejo de pacientes que utilizam esta modalidade. Há um risco aumentado de complicações, se os funcionários não são treinados para entender o conceito de PCA IV; realizar uma seleção apropriada, educação e avaliação; uso de medicamentos apropriados e seleção de dose; e estabelecer as necessidades de monitoramento apropriadas e protocolos para o tratamento de efeitos colaterais.

Dor Crônica

Em um subgrupo de pacientes, a dor persiste após o período de tempo esperado para a cicatrização apesar da ausência de doença suficiente para justificá-la. A dor que persiste por um mês além do tempo esperado para a recuperação ou da manifestação inicial é considerada evidência de uma síndrome de dor crônica. Tais pacientes com dor persistente frequentemente utilizam palavras como *queimação*, *pontada*, ou tipo *choque* para descrever esta dor, que geralmente é associada a uma síndrome dolorosa neuropática. Estas ocorrem quando há lesão do sistema nervoso (central, periférico ou ambos). Acredita-se que a sensibilização central fundamente o desenvolvimento da dor neuropática. Os exemplos incluem os pacientes com dor persistente após intervenção cirúrgica na cabeça e pescoço, toracotomias, mastectomias, herniorrafias e amputações. Certos fatores que podem aumentar o risco de dor crônica incluem infecção no local cirúrgico, trauma nervoso intraoperatório, diabetes melito e o comprometimento nervoso por câncer. Há alguma evidência de que a analgesia profilática possa ajudar a minimizar a ocorrência dessas síndromes.

É importante para os médicos realizar uma avaliação apropriada da dor durante o período de acompanhamento pós-operatório, pois a dor crônica pode ser difícil de diagnosticar no período pós-operatório precoce. Por exemplo, alguns pacientes após amputação podem considerar estranho continuar a sentir a sensação e a dor na localização de membros amputados e podem ser relutantes em informar isso voluntariamente, pois acreditam que possa sugerir instabilidade psicológica. Em tais circunstâncias, o questionamento apropriado pode induzir a queixa, resultando em avaliação segura e tratamento do paciente. O encaminhamento a um consultor em clínica da dor é apropriado quando é feito o diagnóstico de uma síndrome dolorosa crônica. As modalidades de tratamento incluem o uso de medicações

adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes, bloqueios nervosos, fisioterapia e técnicas psicológicas.

Tipos Específicos de Pacientes com Dor Aguda

Pacientes com História de Dor Crônica

Os pacientes que possuem história de dor crônica podem experimentar dor aguda como resultado de uma operação ou trauma, diferentemente daqueles que não têm história de dor crônica. Sua experiência com a dor é afetada pela experiência prévia com a dor crônica. Alguns desses pacientes podem estar recebendo terapia de longa duração com opioides como parte de seu tratamento, e é provável que manifestem tolerância à terapia com opioides e um limiar menor para dor, resultando em maiores queixas de dor e consequente aumento na demanda por opioides. A analgesia apropriada pode ser alcançada pela obtenção de uma história no pré-operatório, escolhendo técnicas cirúrgicas e anestésicas para minimizar o trauma tecidual e a resposta ao trauma, e o planejamento apropriado da analgesia pós-operatória.

Pacientes com História de Abuso de Drogas

Pacientes com história de abuso de drogas frequentemente são subtratados para suas queixas de dor aguda. O estigma associado ao abuso de substâncias, à incompreensão por parte dos profissionais de saúde e a comportamentos inapropriados contribui para o tratamento inadequado nesta população. A analgesia eficaz pode ser obtida através de orientações estritas, educação dos pacientes, solicitação apropriada a consultores especialistas e uso de outras modalidades como analgesia regional.

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos experimentam a dor pós-operatória e pós-traumática com intensidade similar a dos adultos. Um mito importante que tem sido refutado é acreditar que recém-nascidos, lactentes e crianças não percebem a dor da mesma forma como os adultos. Analgesia eficaz para pacientes pediátricos que sofrem de dor aguda pode ser obtida com instrumentos de avaliação de dor adaptados para essa população e o uso de modalidades e agentes similares àqueles usados para adultos. A determinação das doses em pacientes pediátricos deve ser guiada pelo cálculo baseado no peso. Com neonatos, o padrão é a analgesia controlada pela enfermagem. Crianças mais velhas podem, efetivamente, usar o esquema da analgesia controlada pelo paciente. A anestesia regional tem sido cada vez mais usada em cirurgia pediátrica, com os benefícios da analgesia se prolongando pelo período pós-operatório e reduzindo as necessidades de opioides. A analgesia epidural, geralmente através de um cateter posicionado caudalmente ou pela injeção simples no hiato sacral, pode fornecer analgesia eficaz. O posicionamento de cateteres periféricos para infusão de anestésicos locais também pode ser usado. A anestesia tópica com anestésicos locais, como a aplicação de EMLA (mistura eutética de anestésicos locais), também pode minimizar a dor da punção venosa periférica e procedimentos superficiais.

Pacientes Mais Velhos

O contínuo aumento do número de idosos na população geral resultará em uma percentagem maior de pacientes geriátricos a se apresentarem para intervenção cirúrgica ou tratamento pós-trauma. Estes pacientes requerem adequada avaliação da dor e de seu estado mental e habilidades cognitivas. As modalidades e os agentes utilizados para o tratamento da dor aguda nesta população devem considerar o estado de doença subjacente e a função orgânica diminuída.

Conclusão

A anestesia moderna é segura e eficaz para a maioria dos pacientes, em grande parte devido a avanços importantes nos equipamentos de anestesia, monitoração e drogas. Com uma ampla variedade de técnicas específicas, a técnica anestésica e o regime analgésico, pós-operatório podem ser personalizados para cada paciente, com base nas necessidades do procedimento cirúrgico, nas preferências do paciente e na experiência e conhecimento do anestesiologista.

Leituras sugeridas

Benumof, J. L., Dagg, R., Benumof, R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology*. 1997; 87:979–982. *Utilizando uma combinação de evidências farmacológicas e fisiológicas da literatura, os autores fornecem uma discussão detalhada dos fatores que influenciam a frequência com a qual ocorre hipoxemia significativa em relação à duração da succinilcolina. Isto contribui com um contraponto importante ao falso conceito de que a succinilcolina será metabolizada antes que ocorra o dano induzido pela hipoxemia.*

Debaene, B., Plaud, B., Dilly, M. P., et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98:1042–1048. *Em um estudo de 526 pacientes que receberam uma dose única de vecurônio, rocurônio ou atracúrio, para facilitar a entubação traqueal, sem doses subsequentes, e não foram submetidos à reversão farmacológica do bloqueio, a paralisia residual esteve presente em 45% dos pacientes e 37% após duas horas. Os autores enfatizam a importância da mensuração quantitativa da transmissão neuromuscular.*

Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1839–1847. *Este estudo amplamente divulgado relatou que pacientes não usuários prévios de ß- bloqueadores que receberam tratamento perioperatório com altas doses de metoprolol tiveram uma redução na incidência de isquemia miocárdica perioperatória, mas aumento de hipotensão, acidente vascular cerebral e morte.*

Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:e13–e118. *Nesta revisão extensa, a força-tarefa conjunta do American College of Cardiology e da American Heart Association descreve orientações para avaliação de pacientes com doença cardiovascular programados para cirurgia não cardíaca. Elas analisam a importância da história, achados físicos, testes disponíveis e influência de vários tipos de cirurgia, bem como as recomendações atuais sobre o uso perioperatório de betabloqueadores. Esta é uma atualização valiosa de um consenso que aborda este difícil tópico.*

Qaseem, A., Snow, V., Fitterman, N., et al. Risk assessment for strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiovascular surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144:575–580. *Consenso que revisou o tópico da avaliação pulmonar pré-operatória. Este grupo identificou os fatores de risco relacionados ao paciente, os fatores relacionados com o local cirúrgico e outros fatores relacionados com a intervenção cirúrgica, como duração, escolha da anestesia geral e uso intraoperatório de pancurônio. Principais fatores de risco associados ao paciente foram classificados de ASA superior a 2, idade acima de 60 anos, dependência funcional e presença de DPOC ou insuficiência cardíaca congestiva. Uma concentração de albumina sérica inferior a 3,5 g/dL também foi um forte preditor de complicações pulmonares.*

Sprung, J., Warner, M. E., Contreras, M. G. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery—a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology*. 2003; 99:259–269. *A ocorrência de parada cardíaca em 223 de 518.294 pacientes (4,3 por 10.000)*

submetidos à operação não cardíaca foi avaliada entre 1° de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2000. A frequência de parada cardíaca em pacientes recebendo anestesia geral diminuiu com o tempo (7,8 por 10.000 durante 1990-1992; 3,2 por 10.000 durante 1998-2000). A sobrevida imediata após parada cardíaca foi de 46,6% e a sobrevida no hospital foi de 34,5%. Vinte e quatro pacientes (0,5 por 10.000) apresentaram parada cardíaca relacionada primariamente à anestesia.

Wallace, A. W., Au, S., Cason, B. A. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2010; 113:794–805. *Este estudo analisou retrospectivamente uma grande coorte de pacientes cirúrgicos de 1996 a 2008. Os autores relatam que a retirada perioperatória de betabloqueadores resultou em aumento da morbidade e mortalidade e que o uso de bloqueadores beta no perioperatório e uso geral de betabloqueadores reduz a mortalidade perioperatória.*

White, P. F., Song, D., Abrao, J., et al. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2005; 102:1101–1105. *A FDA divulgou um alerta para o uso de droperidol no tratamento de náusea e vômito pós-operatórios por causa da possibilidade de prolongamento do intervalo QT e do desenvolvimento potencial de arritmias ventriculares. Esse estudo mostrou que o uso de droperidol (0,625-1,25 mg intravenosos) para profilaxia antiemética durante a anestesia geral não estava associado a um aumento estatisticamente significativo no intervalo QTc quando comparado com soro fisiológico.*

Referências bibliográficas

1. Diemunsch, P. A., Van Dorsselaer, T., Torp, K. D., et al. Calibrated pneumoperitoneal venting to prevent N_2O accumulation in the CO_2 pneumoperitoneum during laparoscopy with inhaled anesthesia: an experimental study in pigs. *Anesth Analg*. 2002; 94:1014–1018.
2. Rooke, G. A., Choi, J. H., Bishop, M. J. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1997; 86:1294–1299.
3. Spracklin, D. K., Kharasch, E. D. Evidence for metabolism of fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether (compound A), a sevoflurane degradation product, by cysteine conjugate beta-lyase. *Chem Res Toxicol*. 1996; 9:696–702.
4. Beaussier, M., Deriaz, H., Abdelahim, Z., et al. Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long-lasting anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998; 45:429–434.
5. Fang, Z. X., Eger, E. I., 2nd., Laster, M. J., et al. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg*. 1995; 80:1187–1193.
6. Fu, E. S., Miguel, R., Scharf, J. E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1997; 84:1086–1090.
7. Eames, W. O., Rooke, G. A., Wu, R. S., et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1996; 84:1307–1311.
8. Brown, R. H., Wagner, E. M. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: Propofol versus ketamine. *Anesthesiology*. 1999; 90:822–828.
9. Tan, J. A., Ho, K. M. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: A meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010; 36:926–939.
10. Katoh, T., Ikeda, K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*. 1998; 88:18–24.
11. Benumof, J. L., Dagg, R., Benumof, R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology*. 1997; 87:979–982.
12. Domino, K. B., Posner, K. L., Caplan, R. A., et al. Awareness during anesthesia: A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1999; 90:1053–1061.

13. Wright, P. M., Hart, P., Lau, M., et al. The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*. 1995; 82:404–411.
14. Kopman, A. F., Yee, P. S., Neuman, G. G. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 86:765–771.
15. Debaene, B., Plaud, B., Dilly, M. P., et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98:1042–1048.
16. Berg, H., Roed, J., Viby-Mogensen, J., et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:1095–1103.
17. Caplan, R. A., Vistica, M. F., Posner, K. L., et al. Adverse anesthetic outcomes arising from gas delivery equipment: A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1997; 87:741–748.
18. American Society of Anesthesiologists: Standards guidelines and statements. Standards for basic anesthetic monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 20, 2010 with an effective date of July 1, 2011) (http://www.asahq.org/publicationsAndServices/sgstoc.htm).
19. Kreuer, S., Bruhn, J., Larsen, R., et al. A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: A prediction of clinical end-points of anesthesia. *Anesth Analg*. 2006; 102:1141–1146.
20. Leslie, K., Myles, P. S., Forbes, A., et al. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010; 110:816–822.
21. American Society of Anesthesiologists: Standards, guidelines, and statements. Basic standards of preanesthesia care. (Approved by the ASA House of Delegates Oct 14, 1987 and last affirmed on October 20, 2010) (www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/~/media/For%2520Members/documents/Standards%2520Guidelines%2520Stmts/Preanesthesia%2
22. Ferschl, M. B., Tung, A., Sweitzer, B., et al. Preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. *Anesthesiology*. 2005; 103:855–859.
23. Shiga, T., Wajima, Z., Inoue, T., et al. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology*. 2005; 103:429–437.
24. Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:e13–e118.
25. Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1839–1847.
26. Wallace, A. W., Au, S., Cason, B. A. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2010; 113:794–805.
27. Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116:1736–1754.
28. Qaseem, A., Snow, V., Fitterman, N., et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144:575–580.
29. Smetana, G. W. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med*. 1999; 340:937–944.
30. Warner, D. O., Warner, M. A., Barnes, R. D., et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology*. 1996; 85:460–467.
31. Warner, D. O., Warner, M. A., Offord, K. P., et al. Airway obstruction and perioperative complications in smokers undergoing abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90:372–379.
32. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367.
33. Newland, M. C., Ellis, S. J., Lydiatt, C. A., et al. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: A report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital.

Anesthesiology. 2002; 97:108–115.
34. Sprung, J., Warner, M. E., Contreras, M. G., et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: A study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology*. 2003; 99:259–269.
35. Schwilk, B., Muche, R., Treiber, H., et al. A cross-validated multifactorial index of perioperative risks in adults undergoing anaesthesia for non-cardiac surgery. Analysis of perioperative events in 26907 anaesthetic procedures. *J Clin Monit Comput*. 1998; 14:283–294.
36. Warner, M. A., Shields, S. E., Chute, C. G. Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. *JAMA*. 1993; 270:1437–1441.
36a. Corman, S. L., Skledar, S. J. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic toxicity. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:1873–1877.
37. Christopherson, R., Beattie, C., Frank, S. M., et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993; 79:422–434.
38. Horlocker, T. T., Wedel, D. J., Benzon, H., et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med*. 2003; 28:172–197.
39. Metzner, J., Domino, K. B. Risks of anesthesia or sedation outside the operating room: The role of the anesthesia care provider. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23:523–531.
40. American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology*. 2002; 96:742–752.
41. Xue, F. S., Li, B. W., Zhang, G. S., et al. The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. *Anesth Analg*. 1999; 88:213–219.
42. White, P. F., Abrao, J. Drug-induced prolongation of the QT interval: What's the point? *Anesthesiology*. 2006; 104:386–387.
43. White, P. F., Song, D., Abrao, J., et al. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo- controlled study. *Anesthesiology*. 2005; 102:1101–1105.
43a. IASP Task Force on Taxonomy, Part III. Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H., Bogduk N., eds. *Classification of chronic pain, ed 2*. Seattle: IASP Press; 1994:209–214.
44. Buvanendran, A., Kroin, J. S., Tuman, K. J., et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:2411–2418.
45. Richman, J. M., Liu, S. S., Courpas, G., et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2006; 102:248–257.
46. Turan, A., White, P. F., Karamanlioglu, B., et al. Gabapentin: An alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg*. 2006; 102:175–181.
47. Block, B. M., Liu, S. S., Rowlingson, A. J., et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. *JAMA*. 2003; 290:2455–2463.

---

*Nota da Revisão Científica: The Joint Commission (Comissão Conjunta de Acreditação) é uma organização de acreditação de unidade de saúde baseada nos Estados Unidos. É uma instituição sem fins lucrativos que tem acreditados mais de 19.000 organizações e programas de saúde nos Estados Unidos, onde grande parte dos governos estaduais exige a acreditação da TJC para licenciamento. Realiza auditoriais, cujas conclusões são disponibilizadas em relatório próprio de qualidade da acreditação.

CAPÍTULO 17

Tecnologia emergente em cirurgia: informática, robótica e eletrônica

Gerald M. Fried

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA
TRATAMENTOS QUE UTILIZAM CATETER
TERAPIAS ABLATIVAS GUIADAS POR IMAGEM
CIRURGIA ROBÓTICA MINIMAMENTE INVASIVA
ENDOSCÓPIO FLEXÍVEL COMO UMA PLATAFORMA CIRÚRGICA
SIMULAÇÃO PARA TREINAMENTO CIRÚRGICO E PLANEJAMENTO OPERACIONAL
CONCLUSÃO

Tem havido uma drástica mudança no atendimento cirúrgico ao longo dos últimos 20 anos, com a introdução de miniaturização, digitalização, óptica melhorada, novas técnicas de imaginologia e sistemas de informação informatizados na sala de cirurgia (Fig. 17-1). Considerando que as cirurgias têm tradicionalmente requerido incisões grandes o bastante para possibilitar que o cirurgião introduza as suas mãos no corpo do paciente e para deixar que entre luz suficiente para ver as estruturas a serem operadas, as inovações têm estimulado uma mudança radical na maneira como os procedimentos cirúrgicos são realizados. Muitos procedimentos cirúrgicos tornaram-se guiados por imagem. Isso pode ser feito por meio da manipulação de instrumentos fora do paciente, enquanto os direciona, visualizando pelos monitores de imagens diretas dos tecidos-alvo (p. ex., a cirurgia endoscópica ou laparoscópica) ou em imagens indiretas da região de interesse (p. ex., tratamentos endovasculares que utilizam cateter, ablação de tumores centrada na energia). A cirurgia guiada por imagens tem possibilitado o uso de incisões muito pequenas ou furos para introduzir instrumentos cirúrgicos. Em outros casos, os instrumentos cirúrgicos podem ser passados para o tecido-alvo, através de condutos anatômicos (p. ex., artérias, veias) ou orifícios naturais (p. ex., boca, ânus, vagina, uretra), sem a necessidade de qualquer incisão visível. Outras inovações que minimizam os danos de acesso ao paciente incluem a minilaparoscopia e a cirurgia laparoscópica de incisão única.

FIGURA 17-1 SC integrada. Ela fornece informação digital em diversos monitores controlados pela equipe cirúrgica. O grande painel plano exibe quatro imagens na tela: visualização endoscópica, sinais vitais do paciente, imagem do abdome capturado por uma câmera sob a luz da SC (ou SO) e uma visão do quarto. O monitor central no campo cirúrgico é uma tela sensível ao toque, que permite ao cirurgião controlar o ambiente da sala de operação. A iluminação verde permite que a equipe cirúrgica tenha uma boa visão e faça o seu trabalho, evitando, ao mesmo tempo, o brilho intenso dos monitores cirúrgicos.

Embora o paciente possa se beneficiar substancialmente em termos de dor e das complicações que ocorrem como resultado do acesso ao órgão a ser operado, as técnicas exigem um conjunto de habilidades inteiramente novo para os cirurgiões. O conceito do procedimento pode ser familiar para o cirurgião a partir da experiência cirúrgica aberta, mas as habilidades necessárias para realizar a cirurgia são diferentes e devem ser aprendidas e praticadas para evitar o risco de complicações durante essa fase de aprendizagem ou de transição. Este capítulo irá introduzir os conceitos de técnicas cirúrgicas inovadoras guiadas por imagem, incluindo conceitos de acesso mínimos e robótica, consignar as abordagens para treinar e estabelecer proficiência, além de fornecer algumas ideias sobre o potencial para simulação de treinamento de cirurgiões e planejamento de cirurgia.

Cirurgia minimamente invasiva

O acesso a cavidades internas do corpo, como o tórax, abdome e pelve, requer uma incisão. O tamanho da incisão é determinado pela necessidade de o cirurgião ver e manipular os tecidos-alvo. Se for necessária a ressecção, o tamanho da incisão deve levar em consideração as dimensões dos tecidos a serem removidos. Em alguns casos, o exame histológico completo do tecido removido não é crítico (p. ex., esplenectomia por púrpura trombocitopênica idiopática [PTI], histerectomia por miomas) e o órgão ressecado pode ser fragmentado ou triturado para facilitar a sua remoção por meio de uma pequena incisão. Em outros casos, tais como colectomia para o câncer, é importante examinar os tecidos removidos com precisão para fins de estadiamento e classificação e para garantir que as margens de ressecção estejam livres de doença. Nestes últimos casos, a incisão tem de ser suficiente para evitar comprometer a precisão do exame patológico. A finalidade da cirurgia minimamente invasiva é diminuir o trauma de acesso sem comprometer o objetivo global do procedimento cirúrgico (Fig. 17-2).

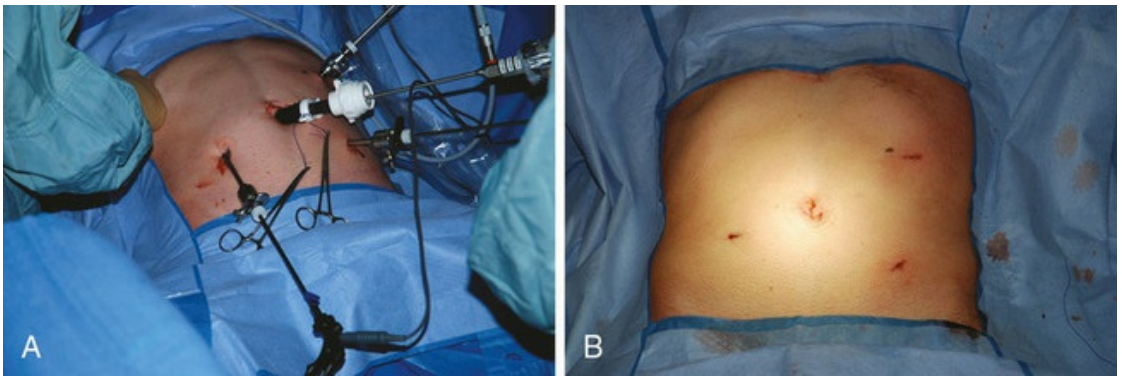


FIGURA 17-2 Campo cirúrgico para a colectomia laparoscópica. **A,** Os instrumentos são passados através dos trocartes na parede abdominal. **B,** As pequenas incisões ao término da cirurgia. A maior incisão no umbigo foi para extrair o espécime.

O custo para o paciente dessa incisão de acesso é multifatorial. Geralmente, as incisões maiores estão associadas a maior dor no pós- operatório, a períodos mais longos de recuperação, a um período de deficiência física, a maior morbidade em casos de infecção da ferida, a um risco maior de hérnias incisionais e a uma taxa maior de obstrução intestinal por brida no futuro. Estima-se que, aproximadamente, de 20% a 30% de laparotomias resultem em hérnias incisionais. Uma vez que o êxito da correção de hérnia incisional é deficiente (cerca de 30% dos reparos falha), uma incisão de laparotomia, grande por si só, pode resultar em até 30% dos pacientes com necessidade de uma segunda operação e outros 9% ou mais precisando de uma terceira para lidar com as complicações de acesso.

A cirurgia videolaparoscópica diminui muito a dor pós-operatória e a morbidade da infecção da ferida, além dos problemas de longo prazo relacionados com hérnias e aderências. No entanto, as incisões menores apresentam alguns desafios reais para o cirurgião ao operar.[1]

A cirurgia laparoscópica envolve a colocação de uma pequena óptica na cavidade do corpo. A óptica ilumina os tecidos-alvo e transmite uma imagem de alta definição, brilhante, ampliada para o cirurgião por meio de um sistema de câmera anexado ou incorporado. A exibição é surpreendente em sua clareza (Fig. 17-3). Ele elimina sombras e proporciona a todos os membros da equipe cirúrgica uma visualização idêntica à da cirurgia. Uma limitação importante da imagem laparoscópica é que ela é geralmente monocular em comparação com a visão binocular em cirurgia aberta, porque as ópticas tradicionais têm um sistema de lente única. Com um sistema óptico monocular, o cirurgião obtém uma visão bidimensional do corpo apresentada num monitor de vídeo. Outras pistas devem ser desenvolvidas para apreciar as posições relativas dos instrumentos e dos tecidos visualizados em três dimensões. Essa é uma habilidade aprendida, e a maioria dos cirurgiões é capaz de ajustar a imagem laparoscópica com um pouco de prática. A plataforma robótica atualmente disponível utiliza a imagem binocular, proporcionando ao cirurgião uma visão verdadeiramente imersiva tridimensional (Fig. 17-4).

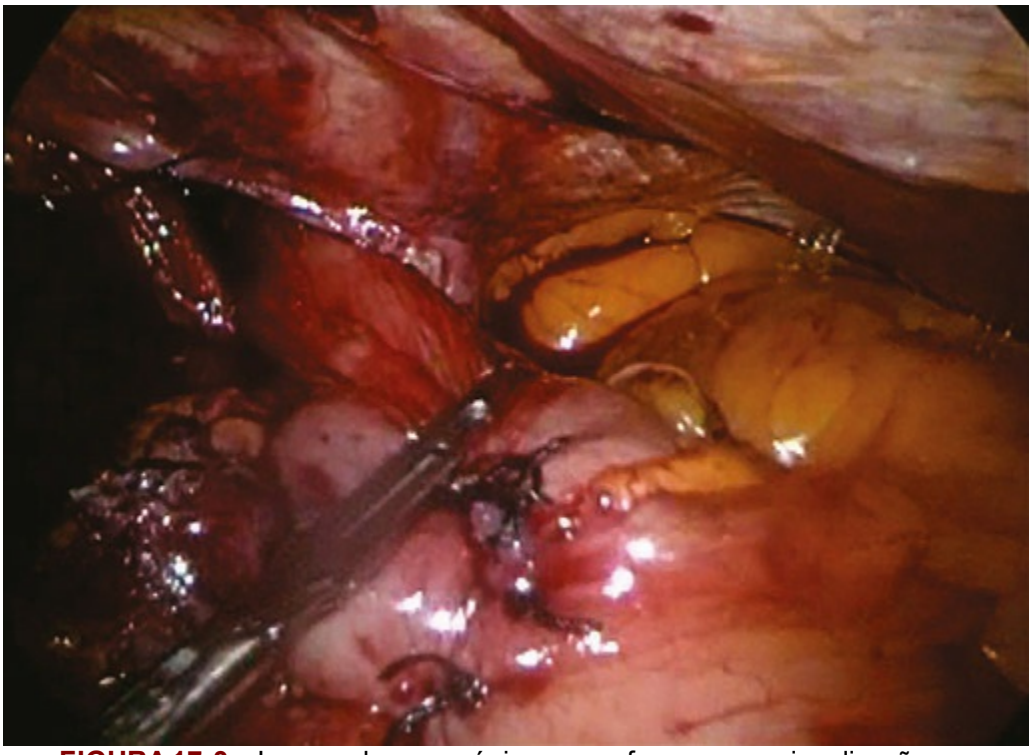


FIGURA 17-3 Imagem laparoscópica, que oferece uma visualização ampliada, de alta resolução e bem-iluminada para toda a equipe cirúrgica.

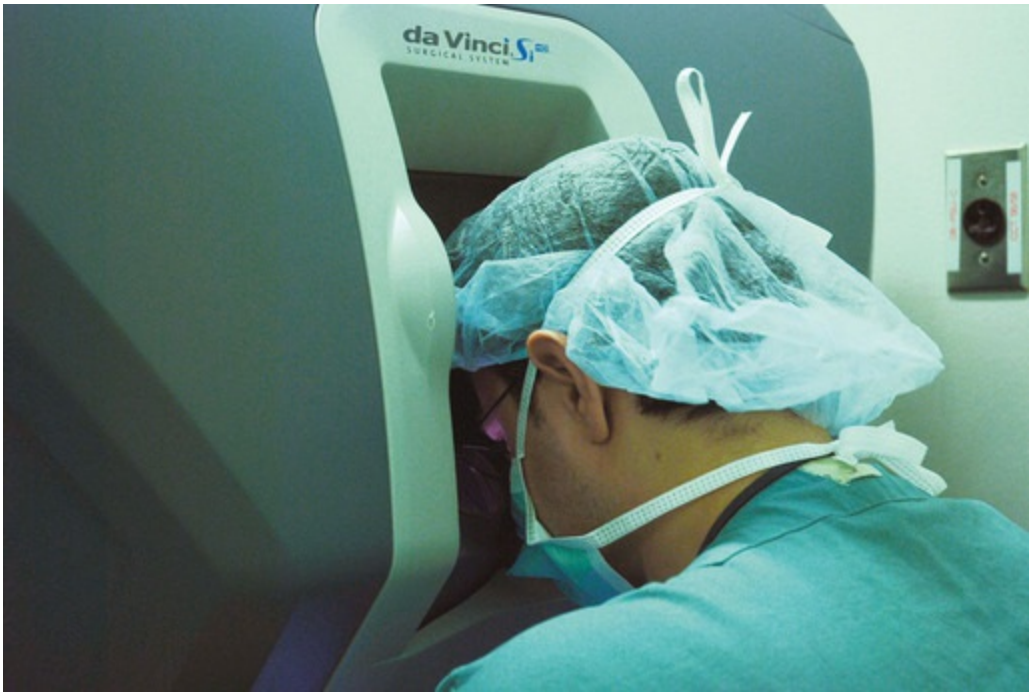


FIGURA 17-4 O cirurgião está trabalhando em um ambiente de visualização imersiva tridimensional enquanto realiza a cirurgia robótica.

A maioria dos sistemas de câmera da óptica pode ser ampliada eletronicamente e ajustada de acordo com a sensibilidade à luz. Esses sistemas também são ideais para gravar imagens estáticas ou vídeos para documentação dos resultados ou para fins de ensino. Essas imagens podem ser anexadas ao prontuário

médico e armazenadas com imagens do sistema de comunicação e arquivamento de imagem radiológica (PACS). Dessa forma, elas estão disponíveis para o radiologista, o patologista e outros consultores para atendimento ao paciente ou iniciativas de melhoria de qualidade. Uma desvantagem da laparoscopia é o campo de visão limitado, o laparoscópio deve ser movido para manter uma imagem ideal. Quanto mais perto a imagem laparoscópica estiver do alvo, melhor será a iluminação, a ampliação e o detalhe da imagem, mas o campo de visão será mais limitado. Uma comunicação constante entre o cirurgião que realiza a operação e o assistente que controla a óptica é essencial para uma cirurgia segura.

As imagens laparoscópicas dão ao cirurgião uma visão da superfície de tecidos. Na cirurgia aberta, o cirurgião pode apalpar e comprimir tecidos para obter um sentido da presença da patologia que se encontra bem na superfície. Como a avaliação manual direta não está disponível durante a laparoscopia, o cirurgião deve adotar outros métodos para avaliar os tecidos abaixo da superfície. Algumas dessas informações podem ser conseguidas antes da cirurgia, avaliando-se o paciente com imagens de secção transversal, tais como ultrassom, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). As imagens de TC digital e de RM podem ser exibidas na sala de cirurgia por meio da utilização de marcadores de superfície para ajudar o cirurgião a consolidar essas conclusões com a visualização da superfície do tecido durante a cirurgia. Uma vantagem do ultrassom (Fig. 17-5) é que ele é fácil de usar e intraoperatoriamente pode ser posicionado para fornecer informação em tempo real do tecido a ser visto pelo laparoscópio. Um cirurgião proficiente em ultrassonografia intraoperatória pode incorporar a superfície e a informação transversal para avaliar os tecidos-alvo com cuidado.

FIGURA 17-5 Ultrassonografia laparoscópica. A combinação de imagens da superfície por laparoscopia e imagem transversal com ultrassonografia é complementar.

Durante uma cirurgia minimamente invasiva o olho do cirurgião está no monitor.[2] Uma oportunidade apresentada pela laparoscopia é a exibição de múltiplas peças de informação na tela. A maioria dos dados exigidos pela equipe cirúrgica está disponível digitalmente e pode ser encaminhada para qualquer dispositivo de exibição. Porque o anestesista adquire importantes dados hemodinâmicos sobre o paciente, essa informação pode ser exibida no monitor do cirurgião. Ao operar um paciente instável, este fornece dados valiosos em tempo real para o cirurgião. Da mesma maneira, o cirurgião pode visualizar informações em tempo real de imagens fornecidas por ultrassom intraoperatório, fluoroscopia ou

endoscopia flexível, ou ainda imagens adquiridas no pré-operatório (p. ex., imagens de TC ou RM), simultaneamente com as imagens de laparoscopia que utilizam exibições "Picture-In-Picture" (PIP, imagem na imagem), tela dividida ou tela dividida em quatro (Fig. 17-6). O cirurgião pode usar técnicas de medicina remota (p. ex., usado para descrever jogos em transmissões esportivas de TV) para se comunicar com o assistente ou indicar conclusões para estudantes (Fig. 17-7).

FIGURA 17-6 Exibição de tela dividida em quatro. O cirurgião pode selecionar até quatro imagens a serem exibidas simultaneamente em um monitor. Esse monitor no posto de enfermagem mostra a imagem endoscópica, imagem de TC pré-operatória, sinais vitais e visão da sala.

FIGURA 17-7 A telestração permite ao cirurgião usar o *touch screen* (tela sensível ao toque) para anotar a imagem com fins de documentação ou ensino.

Videoconferências estão prontamente disponíveis, trazendo patologistas e radiologistas consultores direto para o ambiente da sala de operação. Isso proporciona um contexto útil para a sua interpretação dos resultados. O cirurgião pode ter acesso a um painel inteiro de informações e selecionar os dados relevantes para o Heads-Up-Display (HUD) durante o procedimento. O roteamento de informação digital para exibição (ou exibições) pode ser realizado utilizando os controles de voz ou telas de toque no campo cirúrgico. As imagens na sala de cirurgia também podem ser acessadas remotamente em tempo real com a segurança e os privilégios adequados (Fig. 17-8).

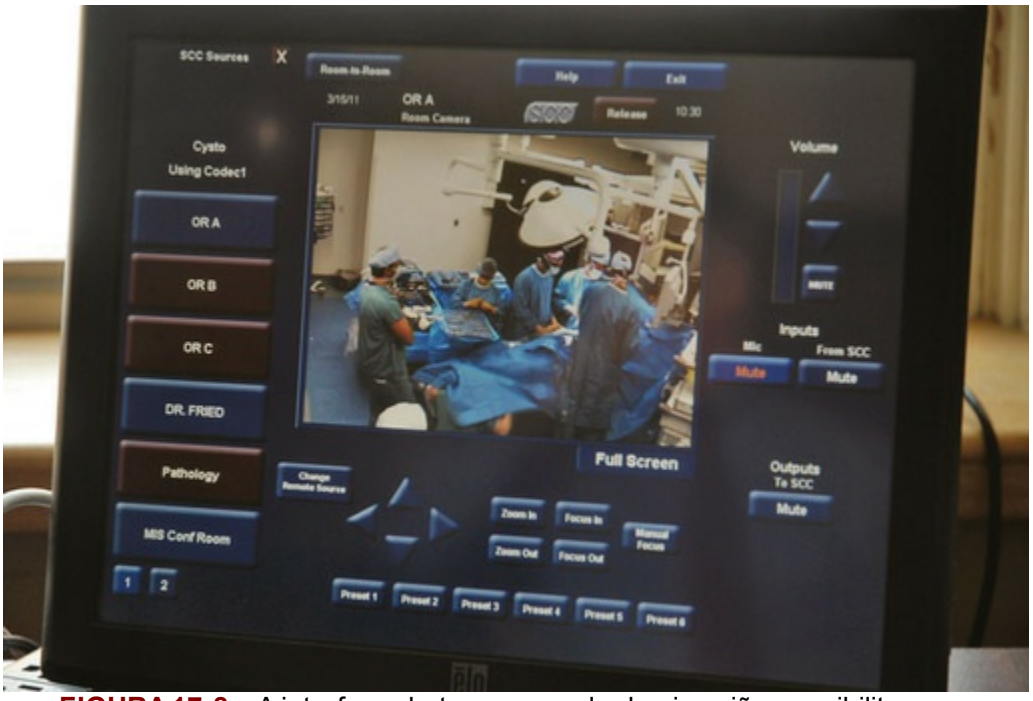


FIGURA 17-8 A interface de toque na sala do cirurgião possibilita que a fonte da imagem seja selecionada e exibida remotamente.

O ambiente da sala de cirurgia foi completamente redesenhado para proporcionar um ambiente ideal para a cirurgia videolaparoscópica.[3] A iluminação ambiente colorida da sala fornece ao cirurgião uma visão livre de brilho e reflexos nos monitores, ao mesmo tempo que também possibilita às outras pessoas na sala de cirurgia ou de operações (SC ou SO) iluminação suficiente para se movimentarem pela sala e realizar seu trabalho com segurança. A equipe cirúrgica tem acesso a múltiplos monitores que exibem imagens cirúrgicas e outras informações digitais. Não é raro ter seis ou sete monitores em uma sequência cirúrgica guiada por imagem. Cada monitor pode ser movido para uma posição de visualização ergonomicamente confortável, e foi demonstrado que a posição do monitor tem um impacto sobre a precisão e a eficácia do procedimento cirúrgico. SO ou SC integradas foram projetadas de modo que todos os dispositivos, iluminação e roteamento de imagem possam ser controlados a partir do campo cirúrgico ou de uma estação de controle. O cirurgião pode ter acesso simultâneo a várias imagens (p. ex., laparoscópio, endoscópio flexível, ultrassonografia, fluoroscopia, imagens de RM e TC pré-operatórias). Ao controlar a interface, qualquer imagem digital ou uma combinação de imagens pode ser roteada para qualquer monitor. Qualquer imagem pode ser gravada para documentar os achados cirúrgicos. As imagens ou videoclipes podem ser anotados por meio de registros verbais ou de descrição textual. Isso fornece uma documentação valiosa dos resultados cirúrgicos para o registro médico. Os *prompts* podem ser incorporados ao sistema para que um lembrete visual ou auditivo possa alertar a equipe cirúrgica quando for a hora da próxima dose de antibióticos.

Apesar das muitas vantagens, a cirurgia guiada por imagem inclui alguns desafios únicos. Ao operar através de uma grande incisão, existem, relativamente, poucas restrições quanto à amplitude de movimento dos instrumentos cirúrgicos. Se um cirurgião quiser mover a ponta do instrumento para cima, poderá mover a mão inteira e instrumento para cima. Na cirurgia laparoscópica, o abdome é insuflado com gás para criar um espaço de trabalho. Geralmente, de 5 a 6 litros de dióxido de carbono são bombeados para dentro da cavidade abdominal, separando as estruturas e permitindo que a lente focalize o tecido-alvo a partir de uma distância adequada. Para evitar a perda desse espaço de trabalho, os instrumentos devem ser passados através dos trocartes ou portas colocadas ao longo da parede abdominal. Essas portas têm vedantes que selam em torno dos instrumentos, mantendo a pressão positiva e o espaço de trabalho. O design dessas portas impõe algumas limitações no desenho do instrumento, tais como a geometria e a curvatura das suas hastes (Fig. 17-9). Os cabos dos instrumentos ficam fora do paciente porque, geralmente, os eixos são longos. A interposição do instrumento laparoscópico entre as mãos do cirurgião e o tecido-alvo amortece a resposta tátil. Os cirurgiões confiam na determinação que fazem da textura e da compressibilidade para avaliar a patologia e as características do tecido. Na cirurgia

laparoscópica, o cirurgião deve aprender a interpretar essas características por meio do instrumento. Na cirurgia laparoscópica robótica, o cirurgião opera um dispositivo em um console fora do paciente, o qual, em seguida, controla instrumentos dentro do paciente. Isso resulta em perda total do sentido do tato para avaliar tecidos. Protótipos de instrumentos estão sendo desenvolvidos para exibir uma reação de força (resistência do tecido), opticamente ou por meio de resposta sonora. Mas eles ainda não foram amplamente incorporados na prática clínica.

FIGURA 17-9 Cirurgião trabalhando através dos trocartes durante a correção de hérnia incisional.

Uma vez que os instrumentos laparoscópicos são colocados através dos trocartes que são fixos na parede abdominal, isso cria um efeito de alavanca ou fulcro. A amplitude de movimento limita-se a seis direções: para cima, para baixo, direita, esquerda, no sentido horário ou no sentido anti-horário de rotação. Como resultado, se o cirurgião desejar desviar a ponta do instrumento para cima, deverá virar a alavanca para baixo. Esse movimento inverso leva algum tempo para se tornar natural. Além disso, dependendo da proporção entre o comprimento total da parte do instrumento que fica no exterior e a que fica no interior do paciente, pode haver ampliação do movimento da ponta do instrumento se comparado com a mão. Trabalhar com instrumentos longos através de um fulcro pode ampliar qualquer tremor existente, o que torna difícil levar a cabo procedimentos que requerem movimentos sutis. Muitos desses desafios e limitações apresentados pela laparoscopia podem ser resolvidos com um melhor treinamento, melhor prática utilizando simuladores e maior desenvolvimento de tecnologias possibilitadoras, como a robótica.

Como os cirurgiões tornaram-se mais capacitados em laparoscopia, a variedade de procedimentos cirúrgicos aos quais técnicas de cirurgia minimamente invasivas têm sido aplicadas continuou a crescer, sustentada pela evidência de eficácia e segurança, demanda do paciente e melhor instrumentação. Contradições relativas continuaram a diminuir. Atualmente, os procedimentos cirúrgicos abdominais mais eficazes estão sendo feitos por laparoscopia.

Além da Cirurgia Laparoscópica

Tendo percebido o enorme benefício para os pacientes de laparoscopia, há um desejo de mais melhoramentos para diminuir a lesão de acesso às cavidades internas do corpo. Várias abordagens têm sido desenvolvidas e estão sendo avaliadas para determinar os potenciais benefícios durante a cirurgia

laparoscópica tradicional. Os objetivos são diminuir a dor pós-operatória, acelerar a recuperação cirúrgica e melhorar o resultado cosmético, mantendo a segurança e eficácia da cirurgia.

Uma abordagem é reduzir mais o diâmetro das ópticas e instrumentos cirúrgicos (minilaparoscopia; Fig. 17-10). Conforme a sensibilidade da luz da câmera e a qualidade da imagem melhoram, imagens de alta qualidade podem ser obtidas por meio de laparoscópios cada vez menores. Enquanto uma óptica de 10 mm de diâmetro já foi necessária para fornecer luz suficiente e qualidade de imagem para realizar a cirurgia, as atuais de 5 mm podem fornecer imagens que são difíceis de distinguir daquelas das ópticas de 10 mm. A redução progressiva de seu diâmetro possibilita ao cirurgião mover a óptica facilmente de porta a porta para proporcionar diferentes visualizações do alvo cirúrgico e diminuir os problemas cosméticos e funcionais relacionados com essas incisões. Na minilaparoscopia, os cirurgiões podem inserir instrumentos que chegam a medir apenas 2 mm na cavidade do corpo através de incisões do tamanho de uma agulha, que quase não deixam cicatrizes. Com exceção da modificação de instrumentos, não existe qualquer diferença na condução da cirurgia nem a formação complementar necessária. A etapa da laparoscopia para a minilaparoscopia é natural. Infelizmente, o tamanho reduzido do acesso ainda restringe o desenho do instrumento. Instrumentos de minilaparoscopia são menos robustos e mais limitados de curvatura do que instrumentos de 5 ou 10 mm.[4]

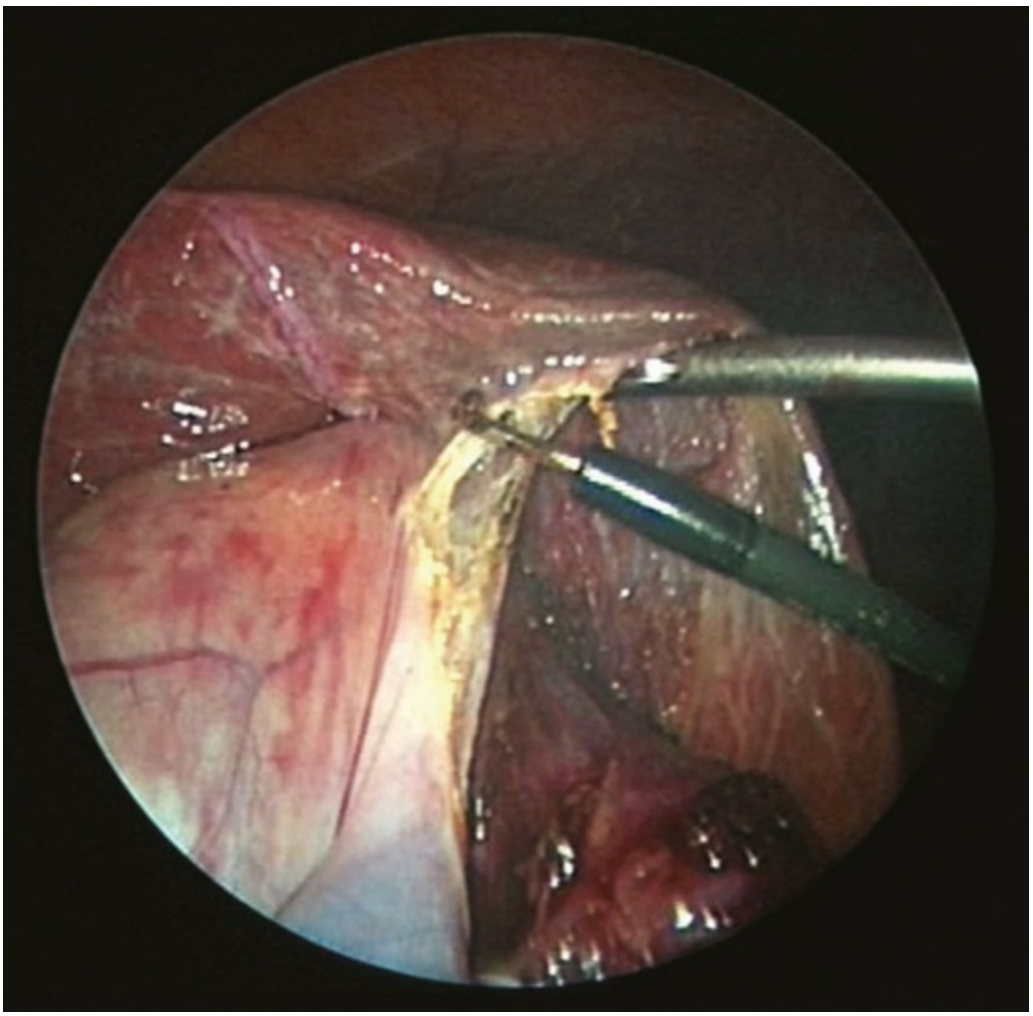


FIGURA 17-10 Colecistectomia laparoscópica usando instrumentos de 3 mm e laparoscópio.

Outra abordagem foi colocar o laparoscópio e todos os instrumentos através de uma única porta (geralmente localizada no umbigo). Essa única incisão tem geralmente cerca de 2 a 3 cm de comprimento e pode ser feita em muitos pacientes de modo que a cicatriz seja quase invisível uma vez curada. Inserir todos os instrumentos através de uma única porta gera desafios adicionais, por causa dos instrumentos,

que colidem uns com os outros, e cria uma visão laparoscópica que é paralela à dos instrumentos, o que impede a percepção de profundidade do cirurgião. Essa questão foi abordada através da concepção de instrumentos e laparoscópios com ponta defletível, com flexibilidade de punho para ajudar cirurgiões a se adequarem a esses novos desafios. Embora haja claramente uma curva de aprendizagem para a aquisição de competências na laparoscopia com incisão única, mesmo para proficientes cirurgiões laparoscópicos, essa curva de aprendizagem pode ser superada em grande medida, pela prática deliberada no ambiente de simulação.[5]

A cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais (NOTES) é uma nova abordagem pela qual o acesso à cavidade abdominal é conseguido sem qualquer incisão na parede abdominal.[6] Essa é verdadeiramente uma cirurgia com menos cicatriz, realizada ao se acessar a cavidade abdominal através de um orifício natural (boca, reto, vagina). Após colocar um endoscópio rígido ou flexível através de um orifício natural, um órgão (estômago, cólon ou vagina) é perfurado intencionalmente e avança-se o endoscópio para dentro da cavidade peritoneal. Uma forma como isso é conseguido é quando é passado um endoscópio flexível através da boca para o estômago e através da parede gástrica para dentro da cavidade abdominal. Avançam-se outros instrumentos cirúrgicos através ou em torno do endoscópio e, em seguida, para fora, por essa abertura, para a cavidade abdominal. Depois de concluído o procedimento, o tecido extirpado é removido pela boca e a gastrotomia é fechada. Como se pode imaginar, essa técnica é repleta de desafios. São necessários instrumentos muito longos que devem ser conduzidos por meio da manipulação da plataforma de visualização (endoscópio) usando elevadores especialmente concebidos, na sua extremidade distal. Isso torna difícil mover os instrumentos sem mover o visor. A plataforma de operação é flexível e é instável para o cirurgião trabalhar. Ela requer também uma perfuração iatrogênica de uma víscera para obter acesso. Qualquer falha em fechar esta abertura pode resultar em peritonite. Embora o acesso através da vagina seja menos arriscado do que pelo estômago ou cólon, seu uso potencial é limitado às mulheres e o risco de dispareunia pós-operatória ainda não foi determinado. Atualmente, estudos prospectivos estão sendo conduzidos para comparar NOTES com a colecistectomia laparoscópica. As técnicas NOTES podem ser mais aplicáveis a outros procedimentos que não sejam a colecistectomia, tais como aqueles que já requerem uma abertura no trato digestório.[7]

Tratamentos que utilizam cateter

A cirurgia vascular evoluiu, tradicionalmente, da substituição ou o contorno de vasos ocluídos ou aneurisma. Os procedimentos endovasculares revolucionaram a cirurgia vascular em muito, da mesma maneira como a laparoscopia afetou a cirurgia geral. A imagem é fornecida por fluoroscopia e a solução de contraste é injetada para delinear a anatomia vascular. Ao acessar o sistema vascular, por punção ou incisão, os instrumentos podem ser introduzidos ao longo do vaso, estreitamentos podem ser dilatados com balões e *stents* endoluminais podem ser inseridos até a posição, guiados por imagens fluoroscópicas em tempo real. Incisões grandes necessárias para o acesso em pacientes com comorbidade grave podem ser totalmente evitadas. Os resultados dos procedimentos endovasculares são excelentes, a recuperação é acelerada e os requisitos para hospitalização prolongada e os cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI) são reduzidos.[8,9]

Na cirurgia cardíaca, abordagens endovasculares transcateter semelhantes foram utilizadas para tratar a doença arterial coronariana, fechar defeitos de septo, dilatar válvulas estenóticas e até mesmo substituir as válvulas cardíacas. A ideia de evitar o estresse e a morbidade de uma incisão maior é particularmente atraente em pacientes com doença grave subjacente. Apesar disso, a eficácia e a durabilidade dessas terapias menos invasivas devem ser comparadas com abordagens cirúrgicas tradicionais.

Terapias ablativas guiadas por imagem

O ultrassom focalizado de alta intensidade (do inglês HIFU) é uma técnica por meio da qual a ultrassonografia ou a ressonância magnética podem ser usadas para direcionar a energia do ultrassom focalizado para tecidos patológicos. A energia acústica absorvida pelo tecido-alvo causa o aquecimento rápido e a destruição do tecido. Atualmente, as aplicações são em sua maioria para a ablação de fibroides (também conhecidos como mioma, leiomioma, leiomiomatoma e fibromioma) uterinos e hiperplasia benigna da próstata. Esse é um exemplo interessante de cirurgia guiada por imagem, sem qualquer incisão. A aplicação de HIFU está crescendo e está sendo avaliada para destruição de doença metastática e

tratamento de arritmias.[10-12]

Uma terapia análoga guiada por imagem é a ablação por radiofrequência (RFA). Usando qualquer uma de uma série de técnicas de imagiologia (p. ex., a laparoscopia, a ultrassonografia, a TC, a RM), a energia de RFA é utilizada para destruir tecidos doentes. Enquanto o HIFU pode ser fornecido por via transcutânea, a RFA requer acesso direto ao tecido-alvo para ter efeito. Tem-se demonstrado que ela é uma modalidade eficaz para o tratamento de tumores do pulmão, fígado, ossos e rins.

Cirurgia robótica minimamente invasiva

O conceito de cirurgia robótica consiste em utilizar as características habilitadoras dos robôs para melhorar os recursos do cirurgião em comparação com o trabalho à mão livre.[13] Diferentemente do uso da robótica na indústria, o robô não trabalha de forma autônoma na maioria das aplicações cirúrgicas, mas atua como uma interface entre o cirurgião e paciente. Nessa relação senhor-escravo, o senhor ou mestre (cirurgião) senta-se diante de um console, em uma posição ergonômica e confortável, e usa os movimentos de ambas as mãos e os pés para controlar o movimento do laparoscópio e os instrumentos (escravos) no paciente. O sistema robótico comercialmente disponível utiliza um laparoscópio exclusivo com dois sistemas ópticos que fornecem visão (tridimensional) binocular. Os instrumentos cirúrgicos são segurados perto da sua extremidade distal, de modo que os movimentos das mãos do cirurgião podem ser reproduzidos pelos instrumentos sem as limitações habituais do efeito do fulcro observado com os instrumentos laparoscópicos tradicionais. Os graus de liberdade do instrumento são aumentados, o que torna mais fácil executar manobras delicadas comparado à cirurgia laparoscópica tradicional. O cirurgião pode trabalhar de dentro da sala de operações ou mesmo remotamente porque não existe contato direto entre o cirurgião que está no console e os instrumentos (Fig. 17-11). Uma das consequências dessa interface é que o cirurgião não tem a percepção tátil de tecidos, mas tem de se adaptar por meio da informação visual.

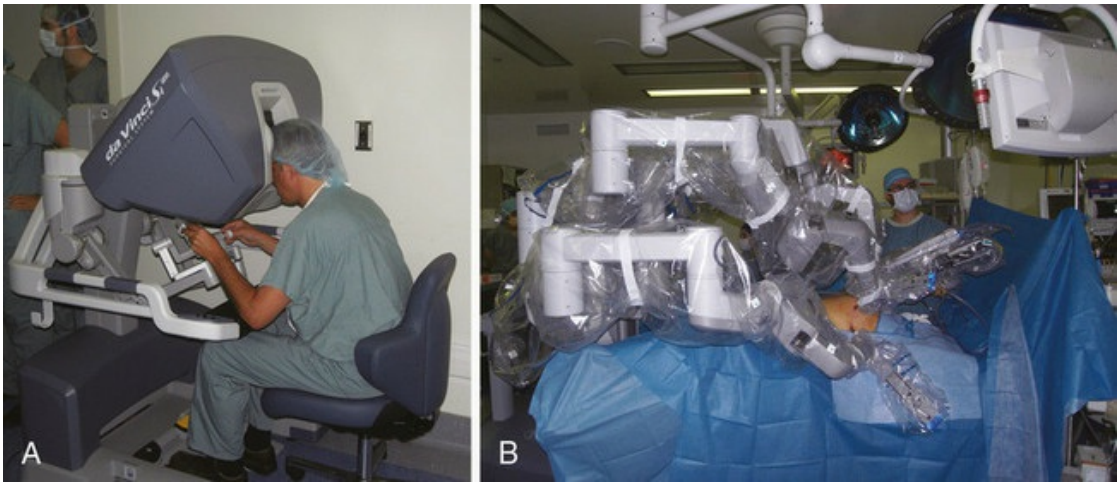


FIGURA 17-11 Cirurgia robótica. **A,** Cirurgião no console usando mãos e pés para controlar os braços robóticos. **B,** Instalação robótica em paciente.

A cirurgia robótica tornou acessível o conceito de telecirurgia. Teoricamente, o cirurgião pode operar pacientes a grande distância.[14] Antes que isso possa ser aplicado na prática, as questões de licenciamento e responsabilidade devem ser abordadas e os retardos latentes entre o movimento do cirurgião e o do instrumento devem ser resolvidos. Quanto maior a distância em que os dados precisam ser transmitidos do console para o paciente, maior será o retardo latente. Os retardos superiores a 250 milissegundos podem ter um impacto significativo na qualidade da cirurgia. As plataformas robóticas cirúrgicas são atraentes para suporte de soldados feridos e de pacientes em ambientes hostis, como missões espaciais, exploração em águas profundas e expedições polares.

A cirurgia robótica oferece outras oportunidades interessantes de aumentar o desempenho cirúrgico. Uma vez que existe uma interface entre o cirurgião e os instrumentos efetores, é possível modular

eletronicamente a relação entre o movimento do cirurgião e o do instrumento. O robô pode ajustar o ganho ou a escala de movimento. Dessa maneira, o cirurgião pode fazer movimentos maiores para simular movimentos muito delicados da extremidade do instrumento. Isso pode ser útil na cirurgia que requer movimentos delicados e precisos, como suturar pequenos vasos juntos. Podem também ser incorporados algoritmos para atenuar tremores utilizando filtros incorporados.

Atualmente, os sistemas robóticos na cirurgia minimamente invasiva são amplamente usados na cirurgia urológica e ginecológica e, em menor escala, na cirurgia cardíaca, otorrinolaringológica, e cirurgia geral.[15-24] As principais desvantagens são os custos, o volume, o tempo de configuração do equipamento e ausência de dados convincentes que mostrem a superioridade das operações robóticas em relação àquelas feitas por cirurgiões laparoscópicos bem-treinados. Recentemente, a cirurgia robótica foi realizada em conjunto com a anestesia robótica (Fig. 17-12). Trata-se de uma plataforma automatizada na qual os agentes anestésicos são controlados com o uso de dispositivos assistidos por computador que calculam a cada momento as doses de anestesia em um sistema de circuito fechado para fornecer a dosagem ideal.[25]

FIGURA 17-12 Nessa operação, a prostatectomia robótica está sendo feita com anestesia controlada roboticamente.

Endoscópio flexível como uma plataforma cirúrgica

O desenvolvimento do endoscópio flexível abriu todo um campo de oportunidades de diagnóstico e terapêutica. Com anestesia tópica ou sedação IV apenas, é fácil passar um endoscópio flexível através da boca ou nariz para o trato gastrointestinal (GI) superior, ou árvore respiratória, ou um colonoscópio através do reto (Fig. 17-13). O endoscópio é avançado ao se desviar a sua ponta com o uso de rodas no punho, guiado pela imagem fornecida pelo *chip* do dispositivo de carga acoplada (CCD), no final do endoscópio e exibida num monitor. Os canais no endoscópio oferecem acesso para instrumentos; além disso, as lentes podem ser irrigadas e o campo aspirado através do endoscópio. Foram desenvolvidos instrumentos para biópsia por punção, agulhas de injeção, agulhas-facas para incisões, alças para remoção de pólipos ou corpos estranhos, balões para alargamento de estenoses e clipes para ocluir sangramento de vasos ou vedar perfurações, *stents* para implantação em estenoses ou perfurações e energia para transferência até o endoscópio na forma de eletrocautério monopolar ou multipolar, *lasers* ou sondas de aquecimento para parar hemorragias ou retirar tumores. O endoscópio flexível pode proporcionar alta definição de imagens do interior do corpo e é uma modalidade importante de diagnóstico. Vem sendo cada

vez utilizado com fins terapêuticos e é uma ferramenta importante para o cirurgião GI e torácico. Como os cirurgiões têm ficado cada vez mais confortáveis com o endoscópio flexível como uma plataforma cirúrgica, eles procuraram alguns desses recursos para utilização em cirurgia laparoscópica. Isso tem levado ao desenvolvimento de laparoscópios com ponta flexível, que podem proporcionar uma visualização eficiente de áreas de difícil acesso no peito, abdome e pelve.

FIGURA 17-13 A endoscopia flexível é uma plataforma para a terapia cirúrgica ou um complemento à cirurgia aberta ou laparoscópica.

Como outras terapias guiadas por imagem, o endoscópio flexível requer que o cirurgião esteja confortável ao operar durante a visualização de um monitor com um sistema óptico monocular e realizar terapias com instrumentos longos interpostos entre as mãos e os tecidos-alvo. Avanços recentes têm combinado a capacidade de imagem excepcional do endoscópio flexível com um transdutor de ultrassom na extremidade distal. As aplicações no trato GI (ultrassonografia endoscópica [EUS ou USE]) e na árvore brônquica (ultrassonografia endobrônquica [EBUS]) aumentam a capacidade do endoscópio de visualizar a espessura completa da parede do órgão para o estadiamento de tumores, linfonodos adjacentes, que podem ser submetidos à biópsia, e estruturas adjacentes (p. ex., a avaliação do ducto biliar comum ou do pâncreas através do duodeno ou estômago durante a USE). Os procedimentos cirúrgicos agora podem ser realizados usando a orientação USE, tais como a drenagem pancreática de pseudocisto para o estômago.

Simulação para treinamento cirúrgico e planejamento operacional

A cirurgia guiada por imagens, se realizada por métodos de laparoscopia, robótica, endoscopia flexível e de transcateter, ou outras técnicas, geralmente requer um ajuste de habilidades técnicas específicas, distintas daquelas exigidas pelos procedimentos cirúrgicos abertos tradicionais. Cada técnica demanda requisitos específicos relativos ao cirurgião, exigindo programas de formação específicos. Não se pode presumir que um cirurgião que é especialista em realizar uma esplenectomia por laparotomia pode facilmente adotar a técnica laparoscópica para essa operação sem treinamento.

Existe um conceito da curva de aprendizagem durante a qual o cirurgião adquire proficiência com uma técnica no decurso da aplicação da técnica na prática cirúrgica. Nunca ficou claro quando a curva de aprendizagem foi concluída. Além disso, a avaliação de uma nova tecnologia ou técnica pode ser influenciada pela avaliação do resultado do processo nas mãos de um cirurgião na curva de aprendizagem.

O resultado medido pode ser mais um reflexo da experiência do cirurgião ou da proficiência na técnica do que no caso do resultado do processo em si.

Aprender uma técnica cirúrgica em um ambiente de simulação tem muitas vantagens práticas. Os objetivos específicos de aprendizagem podem ser definidos e modelados para o aprendizado. Dessa forma, o cirurgião pode praticar repetidamente as habilidades específicas necessárias para fazer a transição. A prática em um simulador concentra a experiência no aluno, e não no paciente. O aprendiz pode ser autorizado a progredir em seu próprio ritmo, ir além do nível do conforto e experimentar diferentes técnicas e abordagens. O cirurgião pode ser autorizado a cometer erros e ser obrigado a corrigi-los. O desempenho pode ser medido de forma padronizada e objetiva e comparado com um padrão de desempenho aceitável (nível de proficiência).[26-28]

Neste capítulo, vamos explorar o papel da educação baseada na simulação para treinar cirurgiões a realizar a cirurgia laparoscópica. Muitos dos princípios aprendidos por meio desse processo podem fornecer paradigmas educacionais para o ensino de outras técnicas cirúrgicas inovadoras.

Treinamento de Simulação para Cirurgia Minimamente Invasiva

O advento da era da laparoscopia, com a mudança para tecnologias cirúrgicas baseadas na imagem, tem exigido cirurgiões do abdome para aprender novas habilidades. Essa não foi uma transição tranquila, como evidenciado pelo aumento em lesões comuns do ducto biliar associadas à introdução da colecistectomia laparoscópica no início de 1990. Os cursos de fim de semana simplesmente não preparam cirurgiões abertos experientes de maneira adequada para ser proficientes no novo ambiente bidimensional, com base na imagem, com a redução da resposta tátil e o aumento da coordenação necessária olho-mão. De forma semelhante, os programas de formação têm se esforçado para melhorar a maneira de preparar os residentes para a cirurgia laparoscópica. Coincidindo com a necessidade de ensinar cirurgia que faz uso da imagem, outros fatores desafiaram o tradicional modelo de aprendizagem do treinamento cirúrgico, incluindo uma atenção maior sobre a segurança do paciente, o que aumenta os custos da sala de operações, bem como as limitações no horário de trabalho dos residentes. Essas necessidades levaram ao desenvolvimento de modelos que possibilitam a aquisição e análise de habilidades laparoscópicas fundamentais fora da sala de cirurgia, por meio da simulação.[29,30] Essa mudança de paradigma de treinamento foi também ocorrendo no caso das habilidades em cirurgias abertas[26,27] e em outras especialidades técnicas, tais como anestesia, semelhantes ao uso de simuladores de voo na indústria da aviação.

A simulação torna possível a aquisição de competências com a prática deliberada, centrada no aluno, em um ambiente seguro, semelhante à prática de um instrumento. Por exemplo, em vez de aprender a dissecar a vesícula biliar a partir do leito hepático durante a colecistectomia laparoscópica na sala de cirurgia, os formandos adquirem as competências psicomotoras fundamentais em um centro de simulação (Fig. 17-14), permitindo-lhes que se concentrem na estratégia e no julgamento operacionais, e na anatomia operatória com o seu supervisor clínico na SC ou SO. Como tal, a simulação é mais bem- vista como um complemento potencialmente importante da experiência clínica, especialmente durante o treinamento inicial para um procedimento ou habilidade particular e, idealmente, dentro de um currículo desenvolvido. Na laparoscopia, as simulações incluem o uso de animais vivos, cadáveres humanos, caixas-pretas (*box trainers*) e simuladores de realidade virtual. As simulações podem ensinar e avaliar habilidades fundamentais (simuladores [treinadores] de tarefas parciais [PTTs]), ou procedimentos inteiros, trabalho em equipe e habilidades profissionais. Contudo, essas tecnologias não existem isoladamente e, além disso, inovações, como a integração de treinadores (simuladores) com agentes para criar híbridos simuladores humanos pode aumentar a eficácia. A simulação é muitas vezes dispendiosa em termos de recursos humanos e tecnológicos. A avaliação objetiva do desempenho é um importante componente de treinamento que utiliza a simulação para definir metas relativas à prática, orientar a remediação e julgar a eficácia dessas novas intervenções educacionais.

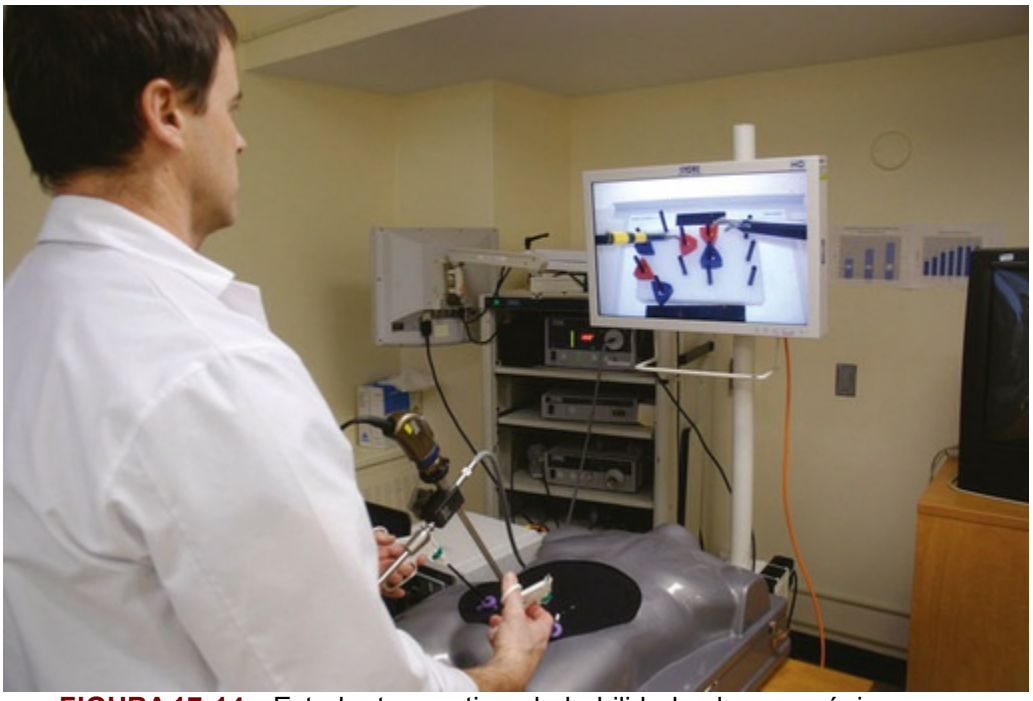


FIGURA 17-14 Estudantes praticando habilidades laparoscópicas fundamentais no centro de simulação.

Nesta seção, será apresentado um panorama do papel da simulação no ensino cirúrgico, focalizando seu papel no treinamento e avaliação para intervenções que fazem uso da imagem e evidência de alto nível que dá suporte à transferência de competências do ambiente simulado para o clínico. Estão disponíveis análises abrangentes sobre esse assunto.[9]

Ensino de Habilidades Fundamentais com Simuladores (Treinadores) de Tarefas Parciais

Simuladores de tarefas parciais são usados para ensinar e avaliar as habilidades de componentes necessários para realizar os procedimentos, mas não modelar operações inteiras. Na cirurgia laparoscópica, esses incluem caixas-pretas *(box trainers)* e sistemas simuladores de realidade virtual, com tarefas que desenvolvem percepção de profundidade, coordenação mão-olho e destreza bimanual. Essas são realizadas com brocas que requerem o uso coordenado de ambas as mãos, num espaço bidimensional e tarefas mais complexas (p. ex., a sutura). O papel principal é o de permitir aos cirurgiões inexperientes adquirir habilidades psicomotoras de base através da prática deliberada fora da SC.

O sistema amplamente disponível de caixa-preta de tarefa parcial é o programa dos Fundamentals of Laparoscopic Surgery (FLS).[30] Os FLS incorporaram a caixa-preta do McGill Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills (MISTELS) para ensinar e certificar competências técnicas fundamentais em laparoscopia. Como outras caixas-pretas, o FLS consiste em uma caixa coberta por uma membrana opaca por meio da qual são colocados trocartes para instrumentos e uma câmera. O estagiário visualiza o interior da caixa em um monitor, modelando a laparoscopia intra-abdominal. São usados instrumentos-padrão laparoscópicos, incluindo pinças curvas, tesouras e direcionadores de agulhas. O FLS atualmente inclui cinco tarefas marcadas para a eficiência e precisão de forma padronizada, com escores de erro aplicáveis para penalizar ações específicas que devem ser desencorajadas. Existem amplas evidências publicadas que apoiam a validade e a fiabilidade dos indicadores de desempenho[29]; o desempenho do FLS correlaciona-se com o desempenho intraoperatório, medido durante a dissecção da vesícula biliar do leito hepático na colecistectomia laparoscópica. Um currículo fundamentado na proficiência foi desenvolvido com base no treinamento em FLS para uma meta de desempenho específica. O treinamento em FLS para proficiência resulta em melhorias mais pronunciadas no desempenho na SC em comparação com a formação clínica-padrão.[31] Em outras palavras, as habilidades psicomotoras fundamentais, adquiridas em um PTT de baixa fidelidade, como a transferência de FLS para o ambiente da

SC. O treinamento que faz uso da simulação é eficiente e efetivo. O programa do FLS estabeleceu padrões mínimos de conhecimento sobre a cirurgia laparoscópica e as competências técnicas que devem ser demonstradas como base para a prática de laparoscopia; a American Board of Surgery exige atualmente certificação em FLS de cirurgiões gerais para se qualificar para o exame de bordo. As habilidades necessárias podem ser desenvolvidas com a prática por meio de simulações simples de caixa-preta ou de sistemas de realidade virtual mais complexos.

Depois de adquirir proficiência usando simulações PTT, essas habilidades podem ser aplicadas para a realização de procedimentos laparoscópicos. Utilizando sistemas de treinamento físico e realidade virtual, procedimentos inteiros podem ser aprendidos e o desempenho avaliado na segurança de um ambiente de simulação. A vantagem dessa abordagem é que o aluno pode adquirir competências rapidamente, explorar diferentes formas de abordagem para realizar uma operação, avaliar a instrumentação e os dispositivos específicos habilitadores e a prática que lida com as complicações que podem ocorrer durante a cirurgia. A simulação é orientada em torno do aluno, enquanto a segurança do paciente é fundamental no ambiente de aprendizagem clínica. Quando o processo evolui (p. ex., da laparoscopia de múltiplas portas à laparoscopia de porta única), o aluno pode atualizar suas habilidades utilizando simulação para diminuir a curva de aprendizado (Fig. 17-15).

FIGURA 17-15 Caixa-preta de tarefa parcial usada para FLS. Isso pode ser facilmente modificado para as habilidades práticas necessárias para laparoscopia com uma única porta.

Escalas de avaliação confiáveis e válidas foram recentemente desenvolvidas para a avaliação do desempenho clínico durante a cirurgia laparoscópica. Essas métricas fornecem avaliação específica do desempenho durante cada fase crítica de uma operação e refletem habilidades específicas fundamentais para o desempenho da operação. Usando essa informação como uma avaliação das necessidades, um currículo específico pode ser desenvolvido para cada aluno individualmente, criando um programa de aprendizagem pessoal altamente eficiente e efetivo.

Tipos de Simulação

Simulação para Procedimentos Endovasculares

Procedimentos endovasculares são ideais para o treinamento de simulação. Uma série de simuladores de alta fidelidade está disponível para aprendizagem desses procedimentos. Monitores de realidade virtual fornecem imagens do problema clínico; além disso, fios, balões e *stents* podem ser implantados para tratar várias patologias em praticamente qualquer local anatômico. Essa é uma plataforma eficaz para o treinamento em procedimentos endovasculares para o cirurgião vascular, o cirurgião cardíaco, o radiologista ou o cardiologista. Um simulador simples pode oferecer oportunidades educacionais para a prática de intervenções nas carótidas, aneurismas cerebrais, artérias coronárias e vasos iliofemorais e para

substituição da válvula aórtica.

Simuladores em Urologia

A urologia é uma especialidade que tem uma longa história de aplicação de terapias guiadas por imagem ou minimamente invasivas. As abordagens transuretrais para a próstata, bexiga e trato urinário estão bem-estabelecidas. Os recentes avanços na ablação de tecidos, tais como o laser de hólmio, permitiram a prostatectomia para doença benigna ser feita com baixa morbidade. Quase todas as doenças de cálculos no trato urinário podem ser tratadas por via endoscópica ou percutânea e/ou litotripsia em ambulatório, sem a necessidade de anestesia geral. Como muitos desses procedimentos exigem habilidades específicas exclusivas para eles, a simulação provou ser uma plataforma útil para desenvolver e praticar essas habilidades. Semelhantes aos procedimentos endovasculares, os sistemas de realidade virtual comercialmente disponíveis são excelentes plataformas para a prática de uma grande variedade de procedimentos urológicos. Os cenários estão disponíveis para desafiar o aluno com casos de níveis de dificuldade variados e, neles, o desempenho pode ser facilmente avaliado.

Simuladores de Endoscopia Gastrointestinal e Respiratória Flexível

Embora o endoscópio flexível seja uma plataforma estimulante para diagnóstico e terapia, ele requer experiência substancial antes que seu uso possa ser totalmente dominado. Uma série de simuladores foi desenvolvida para o ensino de endoscopia GI e respiratória, incluindo procedimentos terapêuticos endoscópicos, USE e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Esses dispositivos vêm com uma variedade de quadros clínicos com diferentes graus de dificuldade e complexidade. O aluno pode se tornar confortável com a interface do endoscópio, praticar a manipulação do endoscópio para navegar pelo canal anatômico apropriado, testar a sua perspicácia diagnóstica e vivenciar várias terapias endoscópicas fornecidas através do endoscópio. Métricas embutidas no simulador possibilitam ao aluno acompanhar o desempenho ao longo do tempo e comparar o desempenho com o de um grupo ou um padrão de proficiência.

Simulação para o Planejamento Cirúrgico

A grande promessa de simulação cirúrgica é o conceito de ensaio cirúrgico pré-operatório com base na anatomia e patologia do paciente específico que está sendo operado. Técnicas de imagem sofisticadas fornecem informações anatômicas e funcionais em um formato digital, para que essa abordagem seja atualmente possível no caso dos procedimentos neurocirúrgicos com um novo simulador cirúrgico. Foram desenvolvidos protótipos de sistemas, em que dados de imagem específicos do paciente podem ser modelados em um modelo de realidade virtual com propriedades hápticas realistas (táteis) e com deformação sob pressão e tração, que mimetizam as características de tecido humano. O cirurgião pode então explorar abordagens diferentes para a realização de um processo complexo e de alto risco cirúrgico. O ambiente virtual possibilita ao cirurgião interagir com a anatomia original do paciente e da patologia. A plataforma computadorizada pode transmitir sensação tátil e simular o sangramento. Isso torna possível a avaliação da integridade da ressecção e ajuda a prever prováveis déficits funcionais, da lesão até o tecido normal. Um protótipo do sistema, desenvolvido pelo National Research Council of Canada, está, atualmente, sendo avaliado para neurocirurgia.[32] A aplicação em neurocirurgia é particularmente atraente, porque o crânio forma uma estrutura rígida para o cérebro, possibilitando uma representação estereotáxica precisa. Na teoria, um procedimento cirúrgico pode ser criado como um filme, com a edição de partes do procedimento que podem ser melhor realizadas, registrando todos os movimentos, e reproduzindo o perfeito funcionamento na SC (ou SO).

Medição do Desempenho Cirúrgico durante a Simulação

O melhor incentivo para melhorar as habilidades técnicas é medi-las. Ter uma medida da habilidade de desempenho possibilita o estabelecimento de normas, a proficiência como um fim, para a formação, a comparação com seus pares e normas objetivas para certificação. Isso só é possível quando o desempenho pode ser avaliado por meio de métricas que passaram nos testes de confiabilidade e validade necessárias para usá-los em um ambiente de alto risco. Os parâmetros medidos devem refletir e prever o desempenho clínico e serem de fácil aplicação, significativos para o aluno e passíveis de generalização no caso dos diferentes ambientes de aprendizagem. O elemento atrativo na medição do desempenho em um

ambiente simulado é que o contexto para o teste pode ser padronizado, não afetado pelas diferenças de pacientes quanto à patologia, anatomia e *habitus* corporal. O nível de dificuldade pode ser alterado. Ao fornecer um ambiente de teste padronizado, as métricas podem ser avaliadas cientificamente.

- *Confiabilidade:* qualquer medida de teste deve ser confiável, inferir que as medições são consistentes entre avaliadores (confiabilidade interexaminadores), quando um indivíduo é avaliado em dias diferentes ou em lugares diferentes (teste-reteste), e que não há consistência interna entre os resultados de itens diferentes no teste, quando eles são usados para gerar uma pontuação total, reflexo do desempenho.
- *Validade:* qualquer teste fornece uma inferência sobre um atributo (p. ex., conhecimento, julgamento, habilidades). A precisão com a qual o teste, realizado num ambiente artificial ou simulado, avalia os atributos ou construções (p. ex., habilidade técnica na sala de cirurgia) é uma medida da validade do teste.

  Para que um teste seja válido, ele deve cumprir várias normas:
  - A validade de face reflete a opinião de especialistas sobre se as métricas utilizadas para avaliação fazem sentido. São elas valores lógicos que refletem a qualidade do desempenho no contexto das habilidades operatórias que são avaliadas?
  - A validade do conteúdo é a medida de quão bem o teste reflete a amplitude do conteúdo que está sendo avaliado. Se um teste de habilidades laparoscópicas mede apenas se um cirurgião consegue mover seu instrumento para tocar um alvo específico, ele não mostraria a validade de um bom conteúdo. Ele não poderia refletir os outros requisitos de destreza bimanual, tais como a capacidade de transferir objetos ao coaptar os instrumentos em um único ponto no espaço.
  - A validade de critério (p. ex., validade preditiva) é um teste em que as medições do teste são comparadas com uma medida da mesma habilidade no ambiente clínico real. Uma vez que as medidas válidas muitas vezes não estão disponíveis para avaliar o desempenho clínico, medidas indiretas são frequentemente utilizadas para testar a validade de construto. Tal evidência seria baseada em uma suposição. Por exemplo, os cirurgiões com maior experiência clínica teriam um melhor desempenho no teste simulado do que aqueles com menos experiência (diferenças de grupo conhecidas), ou que os residentes cirúrgicos com as maiores notas na avaliação durante o treinamento de competências técnicas teriam desempenho melhor do que aqueles que receberam notas na média ou abaixo da média (validade concorrente).

Um resumo do processo utilizado para testar a fiabilidade e a validade do programa FLS pode servir como um exemplo útil da metodologia envolvida no estabelecimento de métricas de simulação úteis,

Conclusão

A cirurgia vem passando por um surto de crescimento rápido à medida que os avanços em tecnologia, digitalização e óptica foram adaptados para a sala de cirurgia. Este é um momento estimulante no campo da cirurgia. A taxa de crescimento e o potencial para a fusão de muitas dessas tecnologias representam uma grande promessa no que se refere à segurança do paciente e ao fornecimento de cuidados cirúrgicos, com os seus valores de um tratamento eficaz e durável, a um custo muito menor para o paciente em termos de dor e sofrimento.

Leituras sugeridas

Bitterman, N. Technologies and solutions for data display in the operating room. *J Clin Monit Comput*. 2006; 20:165–173. *A sala de cirurgia está se tornando um ambiente complexo. Na era digital, as informações podem ser apresentadas ao cirurgião, no ponto de atendimento e apresentadas, em tempo real, para direcionar cuidados cirúrgicos*

Dillon M, Cardwell C, Blair PH, et al. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm, *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD005261, 2007. *O uso de técnicas endovasculares para o tratamento de aneurisma aórtico abdominal foi estudado rigorosamente. Esses ensaios são um exemplo de estudos de alta qualidade de técnicas inovadoras em cirurgia.*

DiRaddo, R., Tomanek, B., Laroche, D., et al. Patient-specific virtual reality systems for brain tumor surgery. *Neuro-Oncology*. 11, 2009. [698-698]. *Essa é uma intrigante descrição do desenvolvimento de uma simulação, com base na imaginologia laboratorial remota, que permite ao cirurgião repassar uma operação por meio da anatomia e patologia do paciente a ser operado.*

Faulkner, H., Regehr, G., Martin, J., et al. Validation of an objective structured assessment of technical skill for surgical residents. *Acad Med*. 1996; 71:1363–1365. *Esse manuscrito descreve a OSATS (avaliação estruturada objetiva de competência técnica) desenvolvida para avaliar a habilidade cirúrgica. O trabalho também traz dados de validação bons como suporte para o seu uso. A OSATS é uma das medidas mais amplamente utilizadas de avaliação do conhecimento técnico.*

Fried, G. M., Feldman, L. S., Vassiliou, M. C., et al. Proving the value of simulation in laparoscopic surgery. *Ann Surg*. 2004; 240:518–525. *Esse documento fornece um excelente resumo do processo de validação da simulação como uma forma útil e eficaz de avaliar a habilidade técnica em cirurgia. Usando o componente de experiência prática do programa FLS como exemplo, os autores descrevem como as métricas foram validadas e como a eficácia educacional foi medida.*

Gurusamy KS, Samraj K, Ramamoorthy R, et al, Miniport versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy, *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006804, 2010. *Uma vez que a laparoscopia tornou-se firmemente arraigada como um meio de fornecer tratamento cirúrgico eficaz com menos lesões de acesso, os esforços para adicionar mais benefícios, utilizando NOTES ou reduzindo o tamanho das incisões feitas na parede abdominal têm aumentado. Essa revisão resume e analisa as evidências atuais no suporte ao uso da laparoscopia tamanho reduzido (minilaparoscopia), em comparação com a laparoscopia tradicional.*

Swanstrom, L. L., Fried, G. M., Hoffman, K. I., et al. Beta test results of a new system assessing competence in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:62–69. *O programa FLS foi desenvolvido para ensinar as competências técnicas, o julgamento e os conhecimentos fundamentais que formam a base para a cirurgia laparoscópica. Hoje, é condição sine qua non, para passar no teste de certificação FLS, ser elegível para a certificação pela American Board of Surgery. Esse artigo descreve a ciência subjacente ao uso desse programa, como uma avaliação de alto risco.*

Tsuda, S., Scott, D., Doyle, J., et al. Surgical skills training and simulation. *Curr Probl Surg*. 2009; 46:271–370. *Essa é uma revisão abrangente e atual da simulação cirúrgica, com uma excelente bibliografia.*

Referências bibliográficas

1. Keus, F., de Jong, J. A., Gooszen, H. G., et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):2006. [CD006231].
2. Bitterman, N. Technologies and solutions for data display in the operating room. *J Clin Monit Comput*. 2006; 20:165–173.
3. Computer-aided surgery. A GPS for the OR. *Health Devices*. 2009; 38:206–218.
4. Gurusamy, K. S., Samraj, K., Ramamoorthy, R., et al. Miniport versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):2010. [CD006804].
5. Edwards, C., Bradshaw, A., Ahearne, P., et al. Single-incision laparoscopic cholecystectomy is feasible: Initial experience with 80 cases. *Surg Endosc*. 2010; 24:2241–2247.
6. Chukwumah, C., Zorron, R., Marks, J. M., et al. Current status of natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES). *Curr Probl Surg*. 2010; 47:630–668.
7. Navarra, G., Curro, G. SILS and NOTES cholecystectomy: A tailored approach. *ANZ J Surg*. 2010; 80:769–770.
8. Dillon, M., Cardwell, C., Blair, P. H., et al. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):2007. [CD005261].
9. Malas, M. B., Freischlag, J. A. Interpretation of the results of OVER in the context of EVAR trial, DREAM, and the EUROSTAR registry. *Semin Vasc Surg*. 2010; 23:165–169.
10. Wikimedia Foundation: Wikipedia: High-intensity focused ultrasound, 2011. (http://en.wikipedia.org/wiki/High-intensity_focused_ultrasound).
11. Coussios, C. C., Farny, C. H., Haar, G. T., et al. Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Int J Hyperthermia*. 2007; 23:105–120.
12. Hwang, J. H., Crum, L. A. Current status of clinical high-intensity focused ultrasound. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009; 2009:130–133.
13. Maeso, S., Reza, M., Mayol, J. A. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2010;

252:254–262.
14. Anvari, M. Remote telepresence surgery: The Canadian experience. *Surg Endosc*. 2007; 21:537–541.
15. Ballantyne, G. H. Telerobotic gastrointestinal surgery: Phase 2— safety and efficacy. *Surg Endosc*. 2007; 21:1054–1062.
16. Braga, L. H., Pace, K., DeMaria, J., et al. Systematic review and meta- analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: Effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol*. 2009; 56:848–857.
17. Davis, J. W., Castle, E. P., Pruthi, R. S., et al. Robot-assisted radical cystectomy: An expert panel review of the current status and future direction. *Urol Oncol*. 2010; 28:480–486.
18. Desai, P. H., Tran, R., Steinwagner, T., et al. Challenges of telerobotics in coronary bypass surgery. *Expert Rev Med Devices*. 2010; 7:165–168.
19. Idrees, K., Bartlett, D. L. Robotic liver surgery. *Surg Clin North Am*. 2010; 90:761–774.
20. Kang, D. C., Hardee, M. J., Fesperman, S. F., et al. Low quality of evidence for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: Results of a systematic review of the published literature. *Eur Urol*. 2010; 57:930–937.
21. Li, M., Mazilu, D., Horvath, K. A. Computer aided minimally invasive cardiac procedures. *Minerva Chir*. 2010; 65:439–450.
22. Lum, M. J., Rosen, J., Lendvay, T. S., et al. TeleRobotic fundamentals of laparoscopic surgery (FLS): Effects of time delay—pilot study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008:5597–5600.
23. Moses, G. R., Doarn, C. R. Barriers to wider adoption of mobile telerobotic surgery: Engineering, clinical and business challenges. *Stud Health Technol Inform*. 2008; 132:308–312.
24. Reza, M., Maeso, S., Blasco, J. A., et al. Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery. *Br J Surg*. 2010; 97:1772–1783.
25. Hemmerling, T. M. Automated anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22:757–763.
26. Faulkner, H., Regehr, G., Martin, J., et al. Validation of an objective structured assessment of technical skill for surgical residents. *Acad Med*. 1996; 71:1363–1365.
27. Grantcharov, T. P., Reznick, R. K. Teaching procedural skills. *BMJ*. 2008; 336:1129–1131.
28. Tsuda, S., Scott, D., Doyle, J., et al. Surgical skills training and simulation. *Curr Probl Surg*. 2009; 46:271–370.
29. Fried, G. M., Feldman, L. S., Vassiliou, M. C., et al. Proving the value of simulation in laparoscopic surgery. *Ann Surg*. 2004; 240:518–525.
30. Swanstrom, L. L., Fried, G. M., Hoffman, K. I., et al. Beta test results of a new system assessing competence in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:62–69.
31. Sroka, G., Feldman, L. S., Vassiliou, M. C., et al. Fundamentals of laparoscopic surgery simulator training to proficiency improves laparoscopic performance in the operating room—a randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2010; 199:115–120.
32. DiRaddo, R., Tomanek, B., Laroche, D., et al. Patient-specific virtual reality systems for brain tumor surgery. *Neuro-Oncology*. 2009; 11:698–1698.

SEÇÃO 3

Trauma e tratamento crucial

OUTLINE

Capítulo 18: Manejo do trauma agudo

Capítulo 19: Parede abdominal difícil

Capítulo 20: Tratamento de emergência dos traumatismos musculoesqueléticos

Capítulo 21: Queimaduras

Capítulo 22: Mordidas e picadas

Capítulo 23: Cuidados intensivos em cirurgia

Capítulo 24: Procedimentos cirúrgicos à beira do leito

Capítulo 25: O papel do cirurgião em incidentes com elevado número de vítimas

CAPÍTULO 18

Manejo do trauma agudo

R. Shayn Martin and J. Wayne Meredith

HISTÓRIA E REVISÃO
SISTEMAS DE TRAUMA
CLASSIFICAÇÃO DO TRAUMA
CUIDADO PRÉ-HOSPITALAR DO TRAUMA
AVALIAÇÃO E MANEJO INICIAIS
MANEJO DAS LESÕES ESPECÍFICAS
REABILITAÇÃO

História e revisão

O tratamento do paciente traumatizado tem sido uma missão predominante do cirurgião desde a origem do cuidado médico. Algumas outras disciplinas cirúrgicas incorporaram uma ampla faixa de habilidades como aquelas necessárias ao cirurgião que trata o trauma severo. O tratamento das lesões precede os relatos da história, com evidência de procedimentos neurocirúrgicos descobertos há aproximadamente 10.000 a.C. Embora a ciência tenha progredido continuamente no aperfeiçoamento do tratamento das lesões, foi durante os períodos de guerra que muitos dos maiores avanços foram alcançados, devido ao elevado número de lesões durante estes períodos, relativamente, curtos. O Quadro 18-1 lista algumas das principais contribuições para o cuidado do trauma que foram desenvolvidas durante o período de guerra. Temas comuns incluem melhoras no manejo do ferimento, reanimação e acesso rápido para o cuidado. Recentemente, a pesquisa sobre o cuidado do trauma no cenário militar tem sido formalizada, o que tem permitido alcance, ainda maior, de avanços.

Quadro 18-1 Avanços e Descobertas no Cuidado ao Trauma durante Guerra

Guerra Franco-Índia (1754–1763)
- Contração da ferida durante a cicatrização
- Cicatrização primária e secundária
- Descrição de tecido de granulação e epitelização

Guerra Revolucionária Americana (1775–1783)
- Terapia exaustiva (sangramento, diarreia, vômito, salivação, sudorese)
- Centralização do atendimento médico
- Fundação da primeira escola médica

Guerra Civil Americana (1861–1865)
- Amputação primária (*versus* secundária)
- Uso de agentes antissépticos tópicos
- Infusão de sangue total

• Desenvolvimento de hospitais especializados (orelha-olho, ortopedia, hérnia)
• Uso de tala com tração para extremidades

Primeira Guerra Mundial (1914–1918)

• Laparotomia para traumatismo penetrante
• Desbridamento da ferida e fechamento tardio
• Uso precoce de cristaloide e plasma
• Primeiro banco de sangue

Segunda Guerra Mundial (1939–1945)

• Amputação em guilhotina e fechamento primário tardio
• Exteriorização de lesões colônicas
• Equipes cirúrgicas móveis
• Disfunção do órgão após identificação da lesão

Guerra da Coreia (1950–1953)

• Cirurgia vascular para salvamento do membro
• Reconhecimento de choque hipovolêmico
• Unidades hospitalares cirúrgicas móveis (unidades MASH)

Guerra do Vietnã (1955–1964)

• Transferência aérea (helicópteros)
• Sulfamylon para cuidado de queimaduras
• Reconhecimento de síndrome da angústia respiratória aguda (pulmão Da Nang)

Guerras do Iraque (2003 até o presente)

• Reanimação para controle de dano
• Sistemas de trauma altamente eficientes
• Ressurgimento do uso do torniquete

A organização do cuidado ao trauma tem, além disso, evoluído no último século como campo amadurecido dentro de uma especialidade cirúrgica distinta. Após a formação do American College of Surgeons (ACS) em 1913, o líder da organização apontou um comitê para realizar um relato sobre manejo de fraturas. Criado em 1922, o Committee on Fractures que evoluiu para tornar-se o Committee on Trauma (COT) em 1949, como tornou-se evidente a necessidade de influenciar formalmente como o cuidado do trauma é providenciado. Começando com a publicação do *Early Care of the Injured*, o COT tem sido instrumental no cuidado avançado do trauma no mundo através de iniciativas como curso de Advanced Trauma Life Support (ATLS), verificação dos centros de trauma e desenvolvimentos de sistemas de trauma que melhoram o acesso ao cuidado. O COT definiu estrutura, processo e desfechos apropriados, como delineado em *Resources for the Optimal Care of the Injuried Patient*, os quais são utilizados exaustivamente pelos centros de trauma ao redor do mundo.[1] O COT também desenvolveu o National Trauma Data Bank (NTDB) que é a maior base de dados existente sobre pacientes traumatizados, no momento com mais de 3 milhões de pacientes de 567 centros de trauma. Exatamente quando o COT foi comissionado pelo ACS em nível nacional, também houve a formação de comitês individuais sobre trauma em nível estadual, que trabalham sob a direção do comitê nacional. Esta estrutura tem provado ser poderosa por permitir vários esforços no avanço do cuidado do paciente traumatizado que ocorre em nível estadual, porque as lideranças de infraestrutura e políticas diferem regionalmente. As atividades dos comitês estaduais, frequentemente, incluem desenvolvimento de sistema de trauma com a criação de documentos para triagem, maximização do uso de recursos pré--hospitalares e hospitalares, iniciativas de prevenção de lesão, manutenção dos registros de trauma de âmbito estadual e avanço na realização dos esforços para melhora. Frequentemente, uma grande parte deste trabalho é submetida a uma busca de mecanismos de financiamentos confiáveis para pagar pela melhora no cuidado ao trauma através do estado. Dentro da infraestrutura do COT nacional, os estados são agrupados em regiões, o que permite o compartilhamento de informação ligada ao sucesso de iniciativas estaduais e da discussão de questões envolvendo os estados fronteiriços.

Muitas outras organizações têm sido formadas, com o objetivo primário de promoção da melhora do cuidado do trauma. A American Association for the Surgery of Trauma (AAST) criada em 1938 é a maior organização dos profissionais do trauma. A AAST conduz uma conferência científica anual em setembro

que permite o compartilhamento da informação e promoção da ciência do manejo do trauma. A AAST tem sido também uma organização líder na criação de novo paradigma de treinamento, chamado cuidado cirúrgico agudo, que inclui educação avançada no trauma, cuidado cirúrgico crítico e cirurgia geral de emergência. Muitos centros estão, agora, proporcionando treinamento em cuidado cirúrgico agudo, com muitos outros profissionais para desenvolver os programas. A Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) e a Western Trauma Association (WTA) também são proeminentes organizações acadêmicas que promovem a troca de avanços científicos no cuidado do trauma. Estes grupos têm comitês de pesquisa ativa multi-institucional e têm sido instrumentais no desenvolvimento dos protocolos práticos de manejo. A prevenção da lesão e o desenvolvimento de sistema de trauma têm avançado enormemente pela American Trauma Society (ATS). A ATS foi fundada em 1968 e tem sido líder em nível nacional por advogar sobre o paciente traumatizado e promover a legislação relacionada com o trauma. Finalmente, o cuidado do paciente traumatizado é um processo multidisciplinar, portanto direcionado a formação de organização em muitos outros campos que tem um papel no cuidado do trauma. A Orthopedic Trauma Association (OTA), American Association of Neurological Surgeons (AANS) e a Society of Trauma Nurses (STN) representam três organizações cujos membros são parte da equipe multidisciplinar dedicada à melhora do cuidado do paciente traumatizado.

Sistemas de trauma

A interestadual 40 percorre 4,103 quilômetros de Wilmington, na costa da Carolina do Norte, para Barstow, Califórnia. Se um acidente automobilístico ocorre ao longo da I-40, a triste realidade é que o desfecho após uma dada severidade do trauma é dependente do local da estrada em que ocorreu o acidente. Este achado sem lógica é reflexo da variabilidade no acesso do paciente ao cuidado que é oferecido por todos os Estados Unidos e o restante do mundo. As regiões que são mais capazes de responder ao trauma têm desenvolvido uma abordagem organizada para fornecer todos os elementos que maximizam o potencial para recuperação significativa, chamado sistema de trauma. Os sistemas de trauma englobam todo o processo do cuidado, começando no momento da lesão, passando pelos acesso do paciente ao atendimento e pelo processo de reabilitação. De maneira simplista, pode-se pensar que o objetivo do sistema de trauma é paciente certo no local certo na hora certa.

Historicamente, a oferta do cuidado do trauma era centrada ao redor dos grandes hospitais acadêmicos que proporcionavam a vasta maioria dos tratamentos do trauma. Os esforços pré-hospitalares eram focados sobre transportar todos os pacientes para o centro de trauma, indiferente à gravidade da lesão. Embora inicialmente acha-se que era benéfico para os pacientes o transporte para o centro de trauma, este tipo exclusivo de sistema faliu por ter que direcionar pacientes que estavam geograficamente distantes do centro de trauma. Adicionalmente, este tipo de sistema não capitaliza os recursos que poderiam ser proporcionados em hospitais sem centros de trauma. A solução foi o desenvolvimento de sistemas exclusivos de trauma, designados por ter que direcionar todos os pacientes traumatizados, independente da severidade do trauma ou da localização geográfica. Inclusive sistemas de trauma capitalizam sobre os recursos de todos os hospitais a partir das instalações para acesso crítico nos níveis amplos I e II dos centros de trauma. Guiado pelos protocolos de triagem pré-desenvolvidos, pacientes traumatizados são transportados para instalações que podem proporcionar o nível de cuidado necessário para tratar as lesões com severidade variada. Em alguns momentos, isto requer a transferência dos pacientes de hospitais menores para maiores ou centros de trauma. O Quadro 18-2 lista os componentes mais comuns de um sistema de trauma inclusivo que deve ser coordenado para maximizar a eficiência de se transportar o paciente traumatizado, para o local que tem o cuidado que ele ou ela mais necessita. Os benefícios desta abordagem incluem o uso eficiente dos recursos disponíveis, a redução do potencial decisivo dos centros de trauma com paciente de mais baixa gravidade e permitindo a mais pacientes receberem o cuidado apropriado dentro de sua própria comunidade. Finalmente, é essencial reconhecer que a legislação reza sobre o grande papel no estabelecimento e manutenção dos sistemas de trauma. Somente através da submissão a um suporte legislativo a abordagem sistematizada do cuidado ao trauma poderá crescer para eliminar a possibilidade de um hiato no acesso do paciente ao cuidado apropriado e de alta qualidade das suas lesões.

Quadro 18-2 Componentes do Sistema de Trauma Abrangente Inclusivo

Esforços para prevenção do trauma

Cuidado pré-hospitalar
Taquipneia
Triagem
Comunicação
Transporte
Unidades de cuidado agudo
Designação e verificação de centros de trauma
Cuidado após fase aguda, reabilitação
Melhora do resultado
Educação e difusão
Legislação

O estabelecimento dos sistemas de trauma é um desenvolvimento relativamente novo, com Illinois e Maryland como um dos primeiros a criarem um sistema para direcionar os traumas no início da década de 1970. O Congresso reconheceu a necessidade de uma abordagem coordenada para o tratamento do trauma e aprovou o Trauma Care Systems Planing and Development Act de 1990, o qual formalmente direciona a necessidade para os sistemas de trauma. O desenvolvimento dos sistemas de trauma foi adicionalmente avançado com a liberação do Model Trauma Care System Plan pelo Health Resources and Services Administration (HRSA).[2] Originalmente liberado em 1992 e, então, revisado em 2006, o inovador título do documento *Model Trauma System Planning and Evaluation* aplicou uma abordagem de saúde pública para o trauma e proporcionou uma valiosa direção para o desenvolvimento e a avaliação dos sistemas de trauma. A abordagem de saúde pública identificou o trauma como uma doença, o impacto que pode ser prevenido ou diminuído pela pronta aplicação dos sistemas estabelecidos que direciona outras questões relacionadas com a saúde, como doenças infecciosas. Finalmente, o American College of Surgeons' COT estabeleceu o Trauma Systems Consultation Program em 1996 para guiar estados e regiões no processo de desenvolvimento de abordagem sistemática ao cuidado do trauma.

O impacto dos sistemas de trauma no cuidado recebido pelas pessoas após trauma tem sido bem estudado e proporcionou suporte para submissão de investimento social nesta abordagem. Em 2000, Nathens *et al*. publicaram sua avaliação de mais de 400,000 pacientes tratados por um período superior a 17 anos.[3] Durante o período do estudo, os sistemas de trauma foram estabelecidos e desenvolvidos em muitas das regiões avaliadas. Após correção para prevenção de todas os traumas identificáveis e melhoras no tratamento, o desenvolvimento de um sistema de trauma por um período de aproximadamente 10 anos resultou em redução de 8% na mortalidade.[3] Muitos outros têm tido resultados deste efeito, demonstrando uma melhora nos desfechos das áreas que estabeleceram uma abordagem sistemática para o manejo do trauma. Mais recentemente, o National Study on Costs and Outcomes of Trauma (NSCOT) foi realizado para avaliar as variações no cuidado ao trauma e desfechos entre centros de trauma e outros serviços. Sustentado pelo National Center for Injury Prevention and Control of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), NSCOT representou um dos maiores estudos epidemiológicos para avaliar cuidado do trauma; incluiu mais de 5.000 pacientes de 69 hospitais. NSCOT estabeleceu que pacientes traumatizados tratados no centro de trauma experiente apresentaram melhores desfechos do que aqueles tratados em outros serviços. Após correção da severidade do trauma, o cuidado no centro de trauma foi associado à redução na mortalidade de 20% na internação e de 25% em um ano.[4]

O desenvolvimento e a manutenção dos sistemas de trauma se beneficiaram com as contribuições de médicos dos mais diferentes tipos que trabalham em locais variando do menor hospital rural ao maior centro médico acadêmico. Mesmo em áreas que não proporcionam cuidado definitivo do trauma, equipes de profissionais de saúde exercem um papel vital através do estabelecimento de planos de triagem e proporcionam a estabilização inicial e transferência do paciente. Os sistemas de trauma altamente funcionais precisam do envolvimento das lideranças locais dos hospitais, governo e agências pré-hospitalares para desenvolver o sistema de trauma regional e trabalhar com os sistemas de trauma do entorno para assegurar cuidado apropriado para pacientes com todos os níveis de severidade das lesões.

Classificação do trauma

Para caracterizar as lesões de forma acurada para as propostas de tratamento clínico, referenciamento e pesquisa, sistemas de classificação da severidade das lesões têm sido desenvolvidos. Estes são,

tipicamente, baseados na anatomia da lesão ou no resultado fisiológico, com vários tipos de sistemas criados e avaliados por mais de 40 anos. Um dos primeiros sistemas de classificação baseado na anatomia era o Abbreviated Injury Scale (AIS), inicialmente publicado em 1971. O AIS caracteriza as lesões utilizando uma taxonomia de seis dígitos que descreve as regiões do corpo, tipo de estrutura anatômica e detalhe anatômico específico da lesão. Como mostrado na Tabela 18-1, o primeiro dígito da classificação de AIS define a região afetada do corpo, permitindo aos clínicos e pesquisadores identificarem a localização das lesões descritas, rapidamente. O AIS também assinala um código de severidade para o trauma como no sétimo dígito, que varia entre 1 (severidade mínima) e 6 (presumivelmente fatal). O AIS foi aprimorado seis vezes desde a publicação original e permanece um dos sistemas de codificação para trauma mais comumente utilizado.

Tabela 18-1

Escala de Trauma Abreviada (ETA) para Regiões do corpo

PRIMEIRO DÍGITO DO ETA	REGIÃO DO CORPO
1	Cabeça
2	Face
3	Pescoço
4	Tórax
5	Abdome
6	Coluna vertebral
7	Extremidade superior
8	Extremidade inferior
9	Inespecífica

Embora o AIS descreva com sucesso lesões individuais, ele falha ao refletir o impacto de múltiplas lesões apresentadas pelo mesmo paciente Em 1974, Baker *et al*.[5] apresentaram o Injury Severity Score (ISS) calculado pelo somatório dos quadrados dos códigos de severidade do AIS para as três regiões do corpo mais severamente lesadas. A lesão de menor gravidade tem sido definida como um ISS menor que 9, enquanto a lesão moderada está entre 9 e 16, a lesão grave está entre 16 e 25 e a de maior gravidade é sugerida por um valor acima de 25. O ISS tem sido utilizado extensivamente desde seu desenvolvimento como um caminho de quantificação da sobrecarga da lesão global apresentada por um determinado paciente. Muitos outros sistemas de codificação de lesão anatômica, desde então, têm sido desenvolvidos, cada um com seus méritos próprios, embora uma discussão abrangente destes exceda o escopo deste capítulo. Um dos mais recentes avanços na codificação de lesão foi o desenvolvimento do Organ Injury Scale (OIS) pela American Association for the Surgery of Trauma (AAST), que tem sido incorporado no mais recente aprimoramento do AIS.[6] O OIS proporciona maiores detalhes anatômicos para órgãos específicos que não eram contemplados no AIS. Ele também tem introduzido o conceito de graus de lesão, que proporciona um caminho-padrão para descrever a gravidade da lesão no órgão e o risco associado de morbidade e mortalidade. Outro atributo da taxonomia do OIS é que a gravidade sugerida pelo grau da lesão tem sido validada utilizando o NTDB.[6]

Apesar dos métodos de classificação anatômica serem mais prontamente utilizados para comparar grupos com lesões semelhantes, sistemas de codificação fisiológica podem ter mais valor clínico em tempo real. Classificações fisiológicas proporcionam uma melhor indicação da condição do paciente traumatizado e podem, portanto, ser utilizadas para tomada de decisão do tratamento ou desenvolvimento do prognóstico. Provavelmente, a mais comumente utilizada é a Escala de Coma de Glasgow (ECG), que reflete o nível de alteração de consciência do paciente. Com classificações variando de 3 a 15, a ECG é composta pela avaliação da abertura dos olhos, resposta verbal e função motora. A ECG e, mais especificamente, a classificação motora isolada podem ser achados para refletir o desfecho do paciente após traumatismo cranioencefálico.[7] Outros exemplos de classificações fisiológicas, comumente, utilizadas são Trauma Score (TS) e Revised Trauma Score (RTS), que são compostas pela ECG também como variáveis fisiológicas, como pressão arterial sistólica, frequência respiratória e tempo de enchimento capilar para quantificar a condição do paciente traumatizado. A ECG e o RTS estão descritos nas Tabelas 18-2 e 18-3. Estas classificações têm sido de valor para propostas de pesquisa e têm sido utilizadas para tomada de decisões na triagem com algum sucesso.

Tabela 18-2

Escala de Coma de Glasgow

PARÂMETRO	CLASSIFICAÇÃO
Abertura dos Olhos	
Espontânea	4
Ao estímulo verbal	3
Ao estímulo álgico	2
Nenhuma	1
Resposta Verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Inapropriada	3
Incompreensível	2
Nenhuma	1
Resposta Motora	
Obedece aos comandos	6
Localiza dor	5
Retirada pela dor	4
Flexão	3
Extensão	2
Nenhuma	1
Classificação Total para Escala de Coma de Glasgow	3–15

Tabela 18-3

Classificação Revisada do Trauma

CLASSIFICAÇÃO DE COMA DE GLASGOW	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (INCURSÕES/MINUTO)	VALOR CODIFICADO
13–15	> 89	10–29	4
9–12	76–89	> 29	3
6–8	50–75	6–9	2
4-5	1–49	1–5	1
3	0	0	0
Classificação Total do Trauma Revisada			0–12

Cuidado pré-hospitalar do trauma

Imediatamente após um paciente ter sofrido um trauma, a fase pré-hospitalar do cuidado começa com o objetivo de remover o paciente para um local mais adequado para proporcionar o manejo definitivo do trauma, o mais rapidamente possível. Devido à natureza tempo-dependente de muitos traumas severos, a equipe pré-hospitalar tem papel integral no desfecho final do paciente traumatizado. A abordagem inicial para o cuidado pré-hospitalar do trauma pode ser resumida em quatro prioridades:

1. Avaliar o cenário.
2. Realizar uma avaliação inicial.

3. Fazer intervenções críticas e decisão da remoção na triagem.
4. Transportar o paciente.

Esta lista de prioridades é intencionalmente breve devido ao desfecho de cada paciente depender, enormemente, do quão rápido o controle da hemorragia for obtido. Por esta razão, somente intervenções críticas devem ser realizadas antes do início da remoção para as instalações onde ocorrerá o cuidado definitivo.

Os profissionais do pré-hospitalar devem iniciar a avaliação do cenário, primeiro para assegurar sua segurança. A permanência no cenário para avaliação deve ser rápida e completada conforme o paciente é abordado. A avaliação inicial consiste em uma abordagem sistemática para identificar as condições de risco de vida imediato, que requerem intervenção urgente. Esta avaliação segue sequencialmente o, bem conhecido, mnemônico ABC, no qual A (vias aéreas - ***a****irway*), B (respiração – ***b****reathing*) e C (circulação – ***c****irculation*). Neste momento, uma via aérea é estabelecida e ventilação assistida é providenciada, se necessária. Imobilização da coluna vertebral é realizada com colar cervical e prancha de imobilização. A avaliação e a sustentação da circulação incluem controle imediato de hemorragia externa e início de reposição volêmica.

O sucesso do manejo pré-hospitalar do trauma depende da realização imediata de triagem e decisão de remoção. Pacientes gravemente traumatizados devem ser imediatamente transportados para um hospital apropriado para o cuidado definitivo utilizando a filosofia "Resgatar e levar"; com todos os cuidados providenciados na via pública. O cuidado pré-hospitalar é valioso e inclui exame da cabeça aos pés, monitoração contínua, colocação subsequente de acesso venoso e controle ambiental, que podem ser providenciados enquanto o paciente é transportado. Apesar da rápida decisão da saída do local do trauma ser, frequentemente, simples, onde ir e como transportar podem ser muito mais desafiadores. Estas decisões devem ser bem-feitas de antemão e, então, implementadas sob a forma de protocolos bem detalhados e convênios que são desenvolvidos durante o empenhado planejamento dos sistemas de trauma. Para guiar este processo, o COT e o CDC têm desenvolvido um Field Triage Decision Scheme, no qual está incluído um documento com o COT aprimorado[1] (Fig. 18-1). A abordagem sistemática para triagem utiliza estados fisiológicos, mecanismos de lesão e identificação de pacientes de alto risco a serem assistidos, para a decisão de que sua imediata transferência para um centro de trauma possa beneficiá-lo. Finalmente, não se pode superenfatizar o valor de rápidas decisões na triagem e no transporte, como a saída do cenário em menos de 10 minutos.

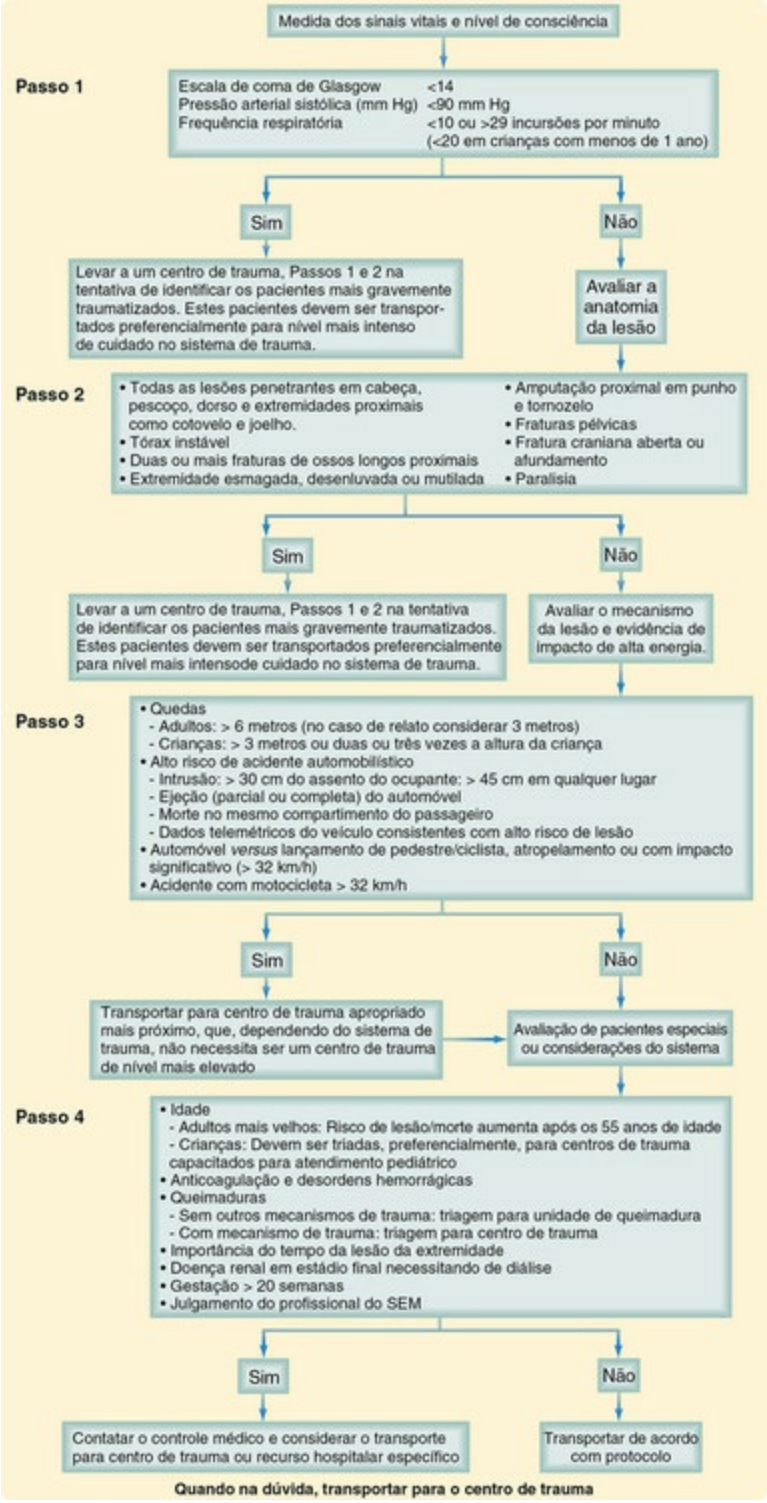


FIGURA 18-1 O esquema para decisão da triagem no campo foi criado para direcionar o desenvolvimento do estado e de protocolos de serviços de emergência médica local (SEM). O esquema utiliza quatro passos para a decisão – fisiológico, anatômico, mecanismos de lesão e considerações especiais – para guiar nas decisões de triagem no local do sistema de trauma. (De Committee on Trauma, American College of Surgeons: Resources for the optimal care of the injured patient, ed 5, Chicago, 2006, American College of Surgeons.)

Um dos objetivos primários do cuidado pré-hospitalar ao trauma é a manutenção de controle da via

aérea do paciente traumatizado. O padrão-ouro para a manutenção das vias aéreas, em pacientes severamente traumatizados, continua sendo a entubação orotraqueal, tipicamente usando uma técnica de sequência rápida com estabilização da coluna. Recentemente, tem existido alguma controvérsia que questiona se o manejo avançado de vias aéreas no atendimento pré-hospitalar é mais prejudicial do que o suporte básico de vias aéreas com um ambu e acessórios. A literatura existente tem sido incapaz de direcionar esta questão adequadamente. Por exemplo, Eckstein *et al.*[8] avaliaram, retrospectivamente, 496 pacientes traumatizados e encontraram que a entubação orotraqueal foi associada a maior mortalidade comparada com o suporte do ambu. Estudos, como este, são limitados pela seleção de vieses e na melhor opção podem sugerir que esta questão deva ser estudada prospectivamente. Isto tem que ser trabalhado especificamente em pacientes com traumatismo cranioencefálico que argumentam em conversa e, portanto, suportam o uso de entubação orotraqueal pré-hospitalar.[9] Finalmente, é de valor ter várias técnicas de resgate e métodos disponíveis, porque muitos têm sido usados para facilitar a entubação ou proporcionar uma ponte para a via aérea definitiva. Dois exemplos que são bem estudados são *bougie* (vela elástica) e aparelhos para canulização cega das vias aéreas.

A reanimação com solução cristaloide isotônica é iniciada na fase pré-hospitalar do cuidado para pacientes em choque. Apesar deste princípio permanecer bem aceito, a necessidade de reposição com fluido intravenoso (IV) em alguns grupos de pacientes tem sido questionada e o conceito de reanimação hipotensiva tem sido introduzido. O racional é que a super-reanimação antes usada no tratamento de sangramento possa potencialmente aumentar o índice de perda de sangue pelas áreas lesadas que pararam de sangrar. Bickell *et al.*[10] realizaram uma pesquisa prospectiva que comparou a administração padronizada de cristaloide com o conceito de retardo da reposição hídrica pré-hospitalar em pacientes com trauma penetrante em torso. O grupo de pacientes que tiveram a reanimação retardada até chegar no hospital teve menor mortalidade do que o grupo da reanimação imediata. Estes resultados são intrigantes, mas o estudo representou uma única coorte de pacientes com trauma penetrante em cenário urbano, com curto tempo de transporte para o cuidado definitivo. Todavia, sugere que a reposição volêmica pré-hospitalar seja judiciosamente administrada para sustentar algum nível mínimo de perfusão a fim de manter a manutenção da hemostasia.

Finalmente, recente experiência militar tem reintroduzido o uso de torniquetes para controle pré-hospitalar de hemorragia de extremidade. Por algum tempo, torniquetes foram raramente utilizados devido ao conceito sobre lesão muscular e nervosa. Avanços recentes no desenvolvimento de aparelhos e promoção de educação têm reduzido o risco associado e têm demonstrado novamente o benefício potencial dos torniquetes em determinadas situações. Vários estudos, na atualidade, têm demonstrado melhores desfechos relacionados com o uso de torniquetes no cenário militar.[11] Muitas equipes pré-hospitalares têm, agora, incluído torniquetes nas listas de equipamentos-padrão, tanto que eles podem ser utilizados quando confrontados com um paciente com lesões devastadoras em extremidades com hemorragia arterial não controlada. Embora, muitos aparelhos comerciais, agora, estejam disponíveis, a Figura 18-2 ilustra um torniquete que pode ser usado em cenário pré-hospitalar.

FIGURA 18-2 Exemplo de torniquete. Torniquetes são agora mais comumente utilizados para prevenir exsanguinação por lesão de extremidade em ambientes pré-hospitalares militares e civis.

Avaliação e manejo iniciais

Desde o início, há mais de 30 anos, o curso de Advanced Trauma Life Support (ATLS) tem apresentado uma abordagem segura para avaliação e manejo iniciais do paciente traumatizado.[12] O ATLS tem sido amplamente adotado como a abordagem-padrão na maioria dos centros de trauma. Todos os médicos que realizam atendimento inicial ao paciente traumatizado devem completar o curso do ATLS para se familiarizar com o conceito de identificação rápida e de condições de risco de vida durante a avaliação inicial do paciente. Adicionalmente, o ATLS ensina três conceitos importantes que aumentam, enormemente, a habilidade de tratar pacientes traumatizados, indiferente do local onde está sendo providenciado o cuidado:

1. Tratar a maior ameaça à vida primeiro.
2. O hiato para o diagnóstico definitivo não deve atrasar a aplicação de um tratamento urgente, quando indicado.
3. No início, a história detalhada não é essencial para começar a avaliação de um paciente com lesões agudas.

A avaliação inicial segue a uma ordem bem-definida que é baseada no risco de morte do paciente. Neste momento, a identificação de condições de risco de vida necessita de intervenção imediata. A avaliação e manejo iniciais, também usam a denominação de *observação primária*, seguindo o mnemônico ABCDE (Fig. 18-3):

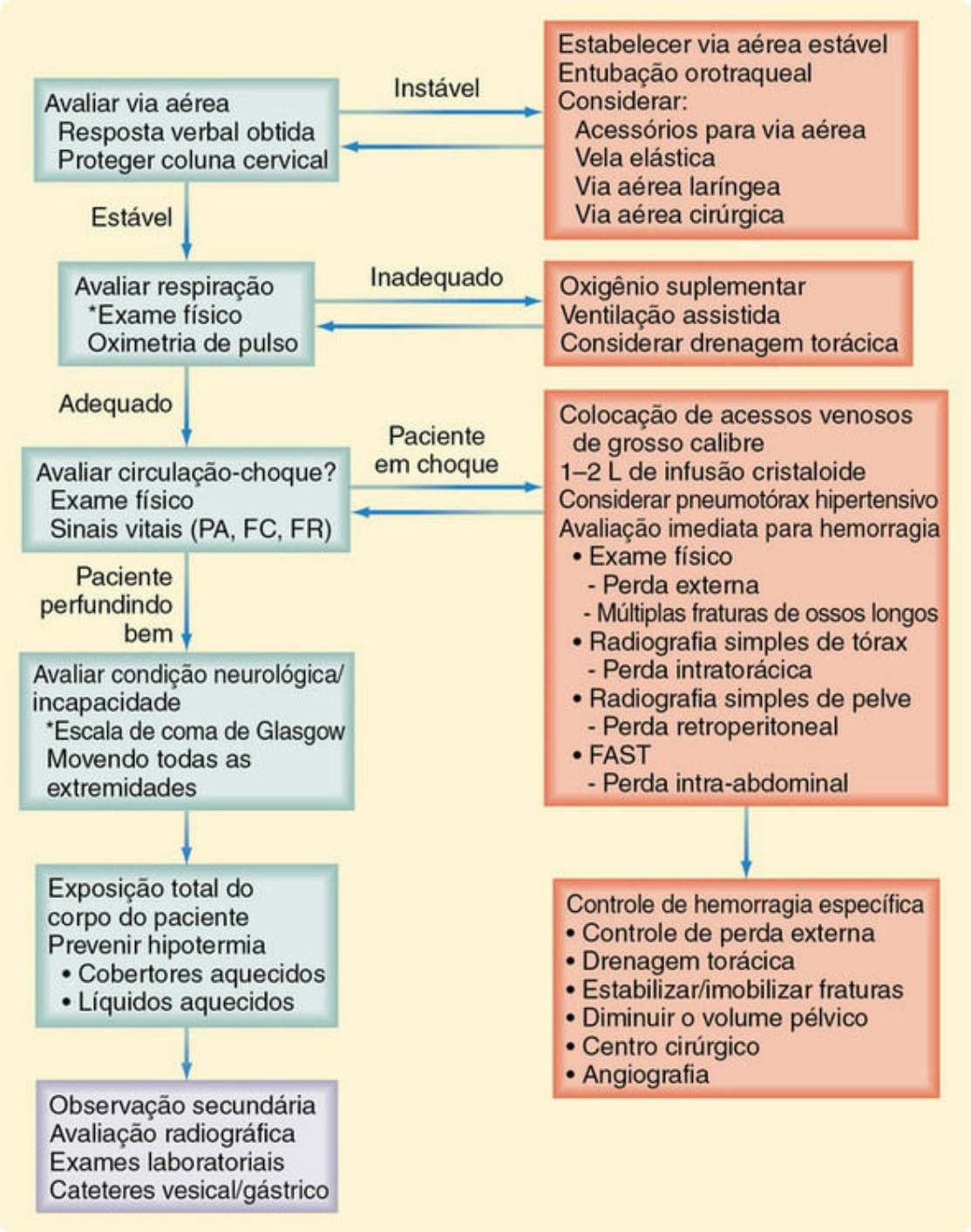


FIGURA 18-3 Algoritmo para avaliação inicial do paciente traumatizado. *PA*, pressão arterial; *FC*, frequência cardíaca; *FR*, frequência respiratória.

A – Vias aéreas e proteção da coluna cervical
B – Respiração
C – Circulação
D – Incapacidade ou estado neurológico
E – Exposição e controle ambiental

Finalmente, a segurança da equipe de saúde é de máxima importância. Portanto, antes do contato com qualquer paciente, é primordial o uso de equipamento de proteção individual, para reduzir o risco de transmissão de doença infecciosa.

Via Aérea

Ao receber um paciente traumatizado no departamento de emergência, o estado das vias aéreas do paciente deve ser imediatamente avaliado. Isto é mais bem realizado pela obtenção de resposta verbal, porque os pacientes que falam são, comumente, capazes de proteger sua via aérea. A incapacidade de falar indica depressão severa do estado mental ou alguma obstrução ao fluxo de ar através da via aérea superior. Nestas situações, entretanto, o paciente está, frequentemente, incapaz de manter uma via aérea adequada, que permita a manutenção de oxigenação e ventilação aceitáveis. Indicadores adicionais do comprometimento da via aérea incluem respiração nasal, trauma facial severo, especificamente com sangue orofaríngeo ou presença de corpo estranho e paciente agitado. Uma determinação da adequação da via aérea deve ser completada dentro de segundos da chegada do paciente, como também a decisão para obter melhor controle da via aérea, se necessário. Mesmo se achar que uma via aérea está segura, a reavaliação frequente por descompensação e o desenvolvimento de comprometimento da mesma é primordial.

Também é importante durante este tempo a proteção da coluna cervical. Deve-se suspeitar de lesão de coluna cervical nos pacientes traumatizados até que uma avaliação meticulosa possa ser completada para eliminar esta possibilidade. A proteção da coluna cervical inclui o uso de colar cervical rígido e a manutenção da técnica de rolamento em bloco para movimentar o paciente como um todo. A proteção da coluna durante o transporte do paciente pode ser aumentada pelo uso de prancha longa, porém os pacientes devem ser removidos destes aparelhos em pouco tempo após a chegada no serviço de emergência para prevenir o desenvolvimento de feridas por pressão, que podem ocorrer dentro de curto período de tempo. Durante a avaliação e a intervenção da via aérea, a porção anterior do colar pode ser removida para facilitar a exposição e a manipulação da mesma, porém a estabilização manual deve ser providenciada pelo assistente durante este período.

Acessórios imediatos das vias aéreas incluem oxigênio suplementar, cânulas nasofaríngea e orofaríngea e ventilação sob ambu. Isto pode ser aplicado rapidamente para dar suporte à insuficiência do paciente, enquanto se prepara para assegurar uma via aérea definitiva. A via aérea de escolha definitiva para a maioria dos pacientes traumatizados é a entubação endotraqueal por via oral usando uma técnica de sequência rápida. Com aplicação de pressão sobre a cricoide, é providenciada uma sedação do paciente e o uso de bloqueador neuromuscular de ação rápida, como succinilcolina, para maximizar o aumento da visualização glótica. São realizadas laringoscopia direta e entubação, com cuidado para evitar a mobilização da coluna cervical. A posição do tubo endotraqueal deve ser confirmada realizando ausculta torácica e abdominal, dosagem de dióxido de carbono expiratório final e, finalmente, uma radiografia de tórax. A presença de pessoal altamente experiente com vias aéreas pode ser extremamente vantajosa e pode ser importante componente do alerta do sistema de trauma.

Vários desenvolvimentos recentes têm ampliado as habilidades dos médicos em relação às vias aéreas, quando desafiados com uma via aérea difícil. O uso da *bougie* (vela elástica) tem mostrado uma melhora na taxa de sucesso da entubação, especialmente na situação de via aérea difícil. Para pacientes traumatizados que não podem ser submetidos à extensão cervical ou que tenham traumatismo nas vias aéreas superiores, há necessidade de pressionar a cricoide, pois a visão normal da glote pode estar obscurecida. Nesta situação, a *bougie* pode ser colocada com uma visão limitada das cordas vocais, resultando em um melhor índice de colocação apropriada do tubo endotraqueal. Outra técnica de resgate que deve ser lembrada nesta situação de incapacitação para entubação bem-sucedida é o uso de aparelhos para canulização cega das vias aéreas. Alguns aparelhos comumente utilizados incluem a máscara laríngea (LMA), tubo esofagotraqueal (Combitube) e tubo laríngeo (King LT-D). Estes são, tipicamente, colocados às cegas e a função se dá, essencialmente, pela oclusão do esôfago e da faringe posterior, permitindo a ventilação assistida, seletivamente, para a traqueia. Têm se achado estes aparelhos de fácil colocação e são ferramentas valiosas nos casos de resgate.[13]

Se uma via aérea difícil necessita que o médico progrida para outra estratégia deve se iniciar os preparativos para uma via aérea cirúrgica. Uma cricotireoidostomia pode ser realizada com equipamento limitado e deve ter início prioritário no colapso cardiovascular. A incapacidade de manter a oxigenação com um ambu, entre as tentativas de entubação, é uma razoável indicação para estabelecimento de via aérea cirúrgica. Para realizar uma cricotireoidostomia (Fig. 18-4), a parte frontal do colar é removida e a estabilização da coluna cervical em linha é mantida. Após a preparação, uma incisão transversa é feita sobre a membrana cricotireoide, que pode ser palpada entre a cartilagem tireoide e o anel cricoide. Dissecando o tecido conjuntivo subjacente a membrana cricotireoide é revelada. A membrana é transversalmente incisada e a cricotireoidostomia é estendida longitudinalmente. Um tubo de traqueostomia ou endotraqueal é, então, avançado através da membrana incisada e na direção da traqueia. Após

insuflação do balão, a posição do tubo é, imediatamente, confirmada com a ausculta pulmonar e a determinação do dióxido de carbono expiratório final. Finalmente, os pacientes com suspeita de ter lesão laríngea podem ter envolvimento de via aérea na proximidade da membrana cricotireóidea e, portanto, pode-se beneficiar com traqueostomia em vez da cricotireoidostomia.

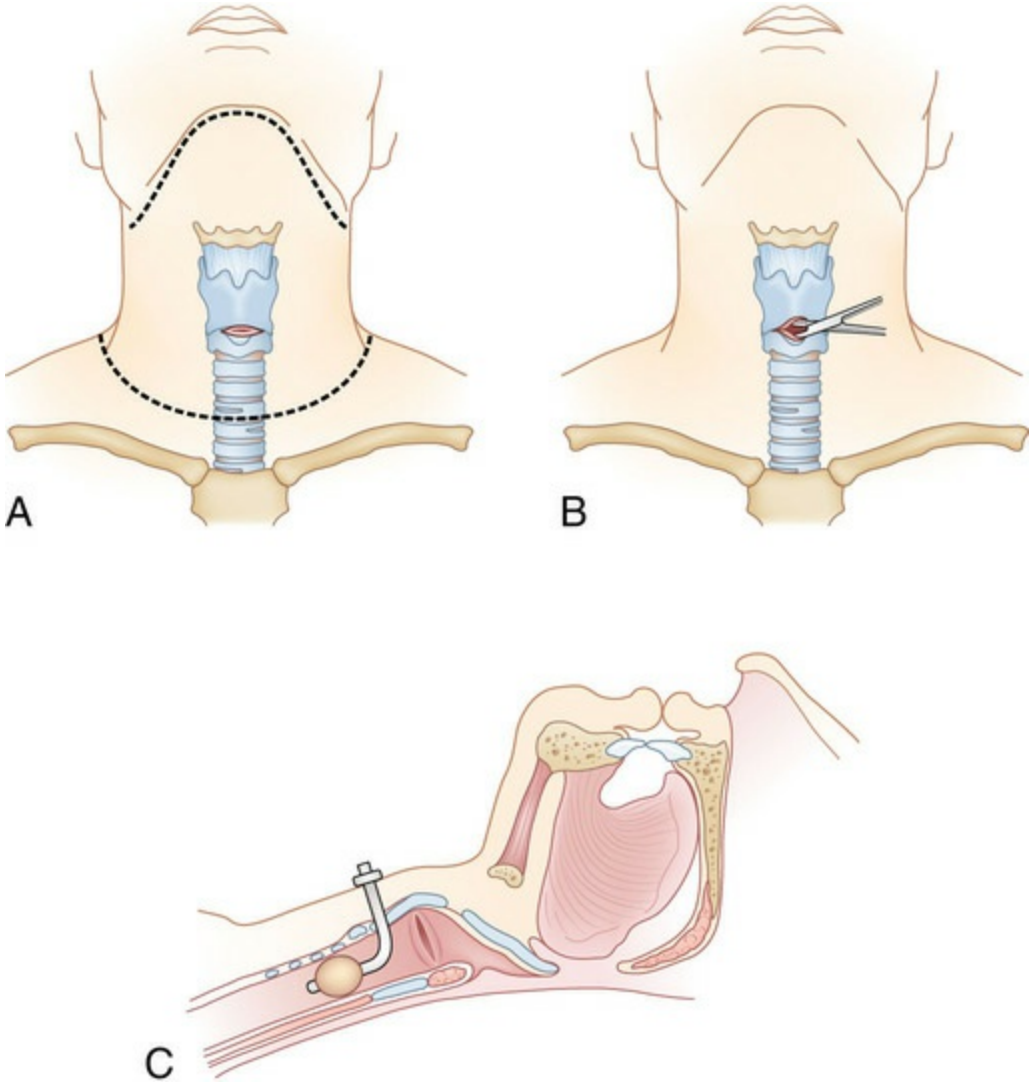


FIGURA 18-4 Técnica de cricotireoidostomia. A membrana cricoide é identificada pela palpação **(A)** e uma incisão transversa é feita sobre a membrana **(B)**. A incisão e a dissecção são continuadas através da membrana cricoide e a cricotireoidostomia é estendida, permitindo a passagem de um tubo traqueal.

Respiração

A respiração é rapidamente avaliada pela visualização e palpação do tórax, ausculta dos ruídos pulmonares e medida da saturação de oxigênio. Esforço respiratório limitado ou dispneia são indicativos da necessidade de estabilização de vias aéreas e suporte ventilatório. A incapacidade para ventilar adequadamente o paciente deve ser secundária a pneumotórax hipertensivo, hemotórax maciço ou tórax instável com contusão pulmonar. O pneumotórax hipertensivo deve ser reconhecido na observação primária e a confirmação radiográfica não é necessária para o tratamento prioritário. Desvio da traqueia na fúrcula esternal, em combinação com ausência ou diminuição unilateral de sons pulmonares e comprometimento cardiopulmonar são achados diagnósticos de pneumotórax hipertensivo. A descompressão torácica deve

ser realizada imediatamente com uma agulha de grosso calibre ou um dreno de toracostomia, dependendo da disponibilidade de equipamento e suprimentos. Hemotórax maciço pode também necessitar de colocação urgente de um dreno de toracostomia e contusão pulmonar grave pode ser somente tratada com ventilação mecânica agressiva, frequentemente, com níveis elevados de pressão expiratória final positiva (PEEP). Na contusão pulmonar grave deve-se evitar desconectar seguidamente o ventilador ou máscara para aspiração, quando a oxigenação só melhorará com PEPP ininterrupto.

Circulação

Após estabilização da respiração, uma avaliação imediata do comprometimento cardiovascular tem ser realizada. Simplesmente, o médico deve determinar se o paciente traumatizado está chocado. O Quadro 18-3 lista os mais comuns indicadores imediatos de choque. É importante reconhecer que o paciente pode estar em choque antes do desenvolvimento de hipotensão, pois este é, um dos últimos achados, antes do colapso cardiovascular completo. A disfunção cardiovascular em pacientes traumatizados é secundária à hemorragia na maioria dos pacientes. Em situações menos comuns, uma lesão medular (choque neurogênico) ou insuficiência cardíaca ou sepse, antes do trauma, podem ser a causa. Ao reconhecer o choque, a reanimação é imediatamente iniciada com infusão de 1 a 2 litros de solução cristaloide aquecida através de cateteres intravenosos periféricos, curtos de diâmetro largo. Uma rápida avaliação para a(s) causa(s) da perda de sangue é, então, completada. É valioso nesta abordagem o reconhecimento das cinco principais localizações de perda sanguínea significativa: tórax, abdome, retroperitônio (frequentemente, uma fratura pélvica), múltiplas fraturas de ossos longos e sangramentos externos. Imediatamente, um rápido exame físico identificará fraturas de ossos longos e causas de hemorragia externa. Uma radiografia de tórax avaliará a perda torácica de sangue e uma radiografia pélvica identificará uma fratura pélvica. A ultrassonografia abdominal focada no trauma (FAST) ou lavagem peritoneal diagnóstica (LPD) para grande volume de sangue podem ser obtidas para avaliar o sangramento intra-abdominal. A ultrassonografia FAST é um exame rapidamente obtido que avalia a presença de líquido dentro do abdome. A ultrassonografia FAST avalia os espaços hepatorrenal, esplenorrenal e pélvico para líquidos, que no caso de trauma mais provavelmente apresentam sangue. Uma ultrassonografia FAST pode ser realizada rapidamente na sala de atendimento de trauma pelo cirurgião, e pode ser rapidamente repetida, se necessário. A Figura 18-5 demonstra sangue no espaço hepatorrenal através da ultrassonografia FAST.

Quadro 18-3 Indicadores de Choque no Paciente Traumatizado

Agitação, confusão
Taquicardia
Taquipneia
Diaforese
Extremidades mosqueadas, frias
Pulsos distais fracos
Pressão de pulso diminuída
Débito urinário diminuído
Hipotensão

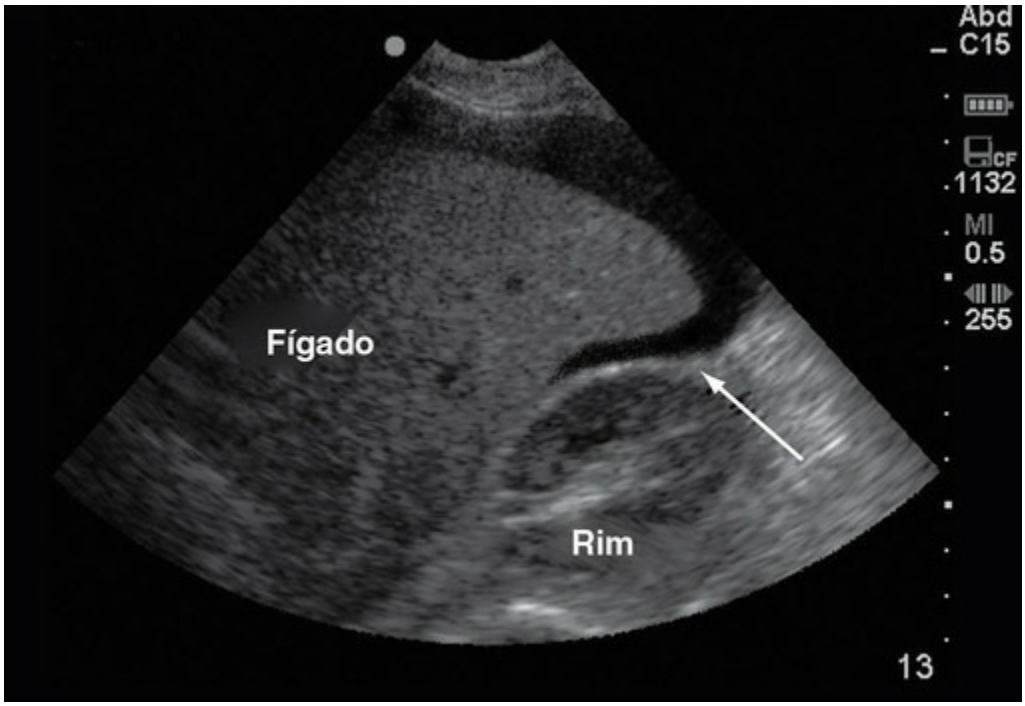


FIGURA 18-5 Ultrassonografia FAST demonstrando líquido no espaço hepatorrenal (espaço de Morrison). A *seta* identifica o líquido (sangue) entre o fígado e o rim direito.

Após a infusão inicial de 1 a 2 litros de cristaloide em *bolus*, os pacientes são reavaliados para resposta à reposição, através da determinação da melhora dos indicadores de choque. Pacientes que respondem favoravelmente podem, então, continuar a ser submetidos a uma avaliação-padrão para identificar suas lesões. É importante diminuir a administração de volume intravenoso para um volume de manutenção, desta forma sinais de perda ativa de sangue não serão mascarados pela infusão contínua de líquidos. Aqueles que não respondem à infusão líquida intravenosa em *bolus* precisam de intervenção imediata baseada na avaliação do sangramento. Hemorragia externa deve ser tratada e fraturas imobilizadas. Um dreno de toracostomia pode ser necessário para perda torácica de sangue, com subsequente toracotomia, se necessária. Sangramento intra-abdominal em paciente hemodinamicamente instável justifica laparotomia de emergência. Finalmente, sangramento proveniente de fraturas pélvicas pode necessitar de enfaixamento seguido por angiografia pélvica com embolização para hemorragia arterial. Enquanto o tratamento da hemorragia estiver acontecendo, o andamento da reposição com produtos sanguíneos deve ser providenciado, concomitante com a estimativa da perda sanguínea.

Incapacidade e Exposição

Uma rápida determinação da função neurológica pode ser obtida pelo cálculo da ECG. Isto refletirá na abertura das pupilas dos olhos do paciente, respostas verbal e motora e, potencialmente, reflete o grau da lesão neurológica. Se possível, isto deve ser avaliado prioritariamente antes da administração de sedativos ou medicações paralisantes. Também, a capacidade para mobilizar as extremidades deve ser determinada, porque isto pode ser indicativo de lesão medular, especialmente, em caso de choque sem uma causa identificada da perda sanguínea. A avaliação descrita durante a observação primária necessita da completa exposição do paciente para assegurar que importantes achados não foram escondidos pela roupa. Apesar disso, a manutenção da temperatura corporal é prioridade máxima. A temperatura corporal central deve ser obtida e documentada. Cobertores aquecidos devem ser aplicados, enquanto o exame não estiver sendo realizado, e a sala para atendimento de trauma deve ser aquecida. Todos os líquidos infundidos no paciente traumatizado devem ser aquecidos e aquecedores para o corpo devem ser considerados, se necessário.

Toracotomia de Reanimação

Raramente, pacientes selecionados que apresentaram parada cardíaca no departamento de emergência puderam ser candidatos à toracotomia de reanimação. Existem quatro objetivos principais de uma

toracotomia: abertura do pericárdio para alívio de tamponamento cardíaco, massagem cardíaca interna, clampeamento da aorta torácica distal e tratamento de sangramento intratorácico. Apesar de potencialmente salvar a vida de alguns pacientes, a toracotomia de reanimação pode ser perigosa para os médicos e dispendiosa. Entretanto, estudos têm tentado identificar grupos de pacientes que têm chance de sobrevida seguida à toracotomia de reanimação para estabelecimento de quando o procedimento é indicado. Pacientes que têm demonstrado mais resultados favoráveis são aqueles com lesões penetrantes de tórax, que estão vivos quando chegam no departamento de emergência. Uma avaliação de todos os estudos aplicáveis produziram um índice de sobrevida de 11,2% após a toracotomia de reanimação para lesão penetrante de tórax.[14] Pacientes com trauma contuso têm resultados uniformemente sombrios e, portanto, não são candidatos, exceto em situações bem selecionadas. Índices de sobrevida de 1,6% foram notados quando estudos apropriados foram compilados, e muitos destes sobreviventes tiveram desfecho neurológico desfavorável.[14] Pacientes com feridas penetrantes por arma branca, demonstraram melhores desfechos do que aqueles com lesões por arma de fogo (PAF), devido a mais elevada incidência de tamponamento cardíaco sem lesão cardíaca importante, que pode ser mais, provavelmente, uma resposta à descompressão pericárdica. Sinais de vida que sugerem resposta potencial à toracotomia de reanimação incluem reatividade pupilar, esforço respiratório espontâneo, pulsos palpáveis, movimento de extremidade e atividade cardíaca elétrica. Para realização de toracotomia de reanimação é mandatório ter suporte cirúrgico, que possa realizar reparo definitivo das lesões torácicas, caso a circulação espontânea tenha sido reabilitada com sucesso.

Observação Secundária

Avaliação da cabeça aos pés é completada em todos os pacientes estáveis após a observação primária. Todas as regiões do corpo são completamente examinadas para identificação de lesões ou a necessidade de avaliação adicional. Neste momento, uma avaliação neurológica mais detalhada pode ser completada e anormalidades da face e pescoço identificadas. Isto inclui superfícies posteriores que são mais difíceis de serem vistas e podem estar obscurecidas pelo colar cervical. O tronco é examinado, especialmente, no que diz respeito à disfunção pulmonar e dor abdominal. Lesões superficiais produzidas pelo cinto de segurança ou outras do pescoço e abdome podem desencadear uma avaliação adicional. A pelve é avaliada para dor, com cuidado para evitar compressão excessiva, pois esta técnica para identificar estabilidade pode interromper a hemostasia. Exame retal com ausência de sangue na luva para avaliar a próstata e sangramento gastrointestinal deve ser incluído. As extremidades são avaliadas para deformidades de abertura e fechamento, e cada articulação deve ser manipulada para identificar as anormalidades. Avaliação cuidadosa da perfusão distal é extremamente importante, especialmente, na presença de uma lesão de extremidade associada. Esta, frequentemente, inclui uma avaliação da qualidade do pulso e comparação da pressão arterial entre as extremidades. O paciente deve ser rolado para avaliar a coluna vertebral para deformidade ou dor e, neste momento, deve ser retirado da prancha de imobilização. Mecanismos penetrantes requerem vigilância meticulosa para todas as lesões penetrantes, especialmente, aquelas que podem ser de difícil identificação, em áreas como: couro cabeludo, boca, axila, períneo e ao longo do dorso. Na identificação destas lesões, o uso de marcadores rádio-opacos pode permitir a localização nos estudos de imagem.

Manejo das lesões específicas

Princípios do Controle de Danos

Historicamente, em muitos centros, os pacientes traumatizados que necessitam de cirurgia imediata, devido a risco de vida, devem ser submetidos à cirurgia até que todas as lesões sejam definitivamente reparadas. Alguns pacientes devem experimentar progressivo transtorno fisiológico durante estes procedimentos, frequentemente, evoluindo com hipotermia, coagulopatia e acidose metabólica, uma combinação que tem sido rotulada como a tríade mortal ou ciclo vicioso de sangramento. Para evitar o óbito, este ciclo deve ser detido pelo rápido tratamento do sangramento e realização de reanimação agressiva. Em 1993, Rotondo *et al*.[15] cunharam o termo *controle de dano* para descrever uma abordagem para tratamento de pacientes que estão progredindo rapidamente na direção da morte, até suas lesões serem definitivamente reparadas. Controle de dano inclui cirurgia imediata para controle de hemorragia e contaminação sem reconstrução definitiva imediata. Todo sangramento cirúrgico é controlado e a colocação de compressas nas regiões intratorácica e intra-abdominal é, frequentemente, necessária para alcançar a hemostasia. Ressecção de víscera oca com descontinuidade temporária do trato gastrointestinal é também, comumente, utilizada. O tórax e o abdome são, então, temporariamente fechados, frequentemente, usando método de fechamento tipo vácuo. O paciente é agressivamente ressuscitado na unidade de tratamento intensivo, com o objetivo de alcançar a função cardiopulmonar adequada e hemostasia metabólica. Na melhora da temperatura corporal, coagulopatia e acidose, reconstrução definitiva das lesões pode ocorrer, seguida pelo fechamento torácico e abdominal, quando viável. Inicialmente, o conceito de controle de dano foi usado para lesões abdominais severas, mas os princípios têm sido aplicados para lesões do tórax, pelve e extremidades. Usando uma abordagem similar, alguns têm ainda advogado sobre o controle de dano ortopédico, que é baseado na teoria de que a rápida estabilização da fratura pode reduzir a resposta inflamatória à lesão e resultar em menos sequela a longo prazo.

Recentemente, métodos tradicionais de reanimação imediatamente após o trauma têm sido questionados. Originada da experiência militar, uma abordagem agora chamada de controle de dano evoluiu, com promessa de resultados precoces. No controle de dano, a reposição da perda sanguínea é obtida com uma distribuição mais equivalente de todos os componentes sanguíneos. A experiência militar descobriu que a reanimação com quantidades iguais de hemoconcentrado, plasma, plaquetas e crioprecipitados, resulta em prevenção de coagulopatia severa, que era associada a menos desarranjo fisiológico após lesão grave.[16] Apesar de muitos estudos terem mostrado melhores desfechos com esta abordagem, outros têm questionado a validade destes achados quando aplicados a pacientes civis. Todavia, muitos centros de trauma têm implantado esta abordagem. Pesquisas prospectivas são imensamente necessárias para avaliar definitivamente esta prática.

Lesões Cerebrais

Os traumatismos cranioencefálicos (TCE) permanecem como uma das maiores causas de morte e incapacidade, apesar das melhoras significativas no cuidado destes traumas nas últimas décadas. Lesões cerebrais são comuns com uma substancial porcentagem resultando em morte ou incapacidade permanente. Comumente, o desfecho de um paciente politraumatizado é ditado pelo impacto das lesões cerebrais. De acordo com dados a partir do CDC, 1,4 milhão de lesões cerebrais são assistidas a cada ano, com 1,1 milhão avaliado nos departamentos de emergência do Estados Unidos.[17] Quedas são a causa mais comum de lesões cerebrais, sendo aqueles nos extremos da idade os mais vulneráveis a estes mecanismos. O índice de mortalidade para os 235.000 pacientes com TCE que necessitam de hospitalização é de 21,3%, e o número de pessoas que apresenta incapacidade permanente relacionada com o TCE excede 80.000 a cada ano.

Mecanismo e Fisiopatologia

As lesões cerebrais resultam de transmissão direta de energia para o crânio e o tecido cerebral subjacente, assim como o dano resultante do movimento do cérebro dentro da caixa craniana rígida. A compressão do tecido cerebral também pode resultar de ruptura de vasos sanguíneos intracranianos, que causa acúmulo de sangue. Lesões cerebrais secundárias podem ocorrer em seguidas à agressão inicial, como resultado da isquemia e compressão pelo edema tissular adjacente. Devido à rigidez da calota craniana, o volume dentro

do crânio permanece constante. A doutrina Monro-Kellie estabelece que qualquer aumento no volume do conteúdo intracraniano resulta na elevação da pressão intracraniana com uma diminuição associada no volume de outros tecidos, como o parênquima e o líquido cefalorraquidiano. A Figura 18-6 representa a relação entre volume e pressão intracranianas, o que explica porque lesões que causam aumento de sangue e edema intracranianos, podem ter um efeito prejudicial sobre o tecido cerebral circunjacente. Os hematomas epidurais (Fig. 18-7) resultam, tipicamente, de fratura lateral do crânio causando sangramento a partir da artéria meníngea média ou um vaso próximo. O quadro clínico clássico cursa com uma breve perda da consciência seguida por um intervalo de lucidez, durante o tempo no qual o hematoma se expande. Finalmente, os sintomas de novo se desenvolvem e podem ser profundos, caso não haja intervenção. Quando identificados e tratados precocemente, os pacientes com hematoma epidural podem ter desfecho favorável, porque o hematoma em si não está, usualmente, associado a lesão do parênquima cerebral subjacente. Isto é diferente para os hematomas subdurais, que comumente estão associados a lesão severa do tecido cerebral subjacente (Fig. 18-8). Acredita-se que os hematomas subdurais são resultantes da ruptura de veias que comunicam o córtex cerebral e a dura-máter. O hematoma pode ser compressivo, mas são, frequentemente, a contusão cerebral subjacente e a lesão axonal que ditam o desfecho após estas lesões. Hemorragia subaracnóidea após TCE é comum e por si tem pouco efeito deletério. A presença de sangue no espaço subaracnóideo, provavelmente, é um reflexo da presença do TCE, que deve ter pronta vigilância. As contusões parenquimais do tecido cerebral resultante de um golpe direto no crânio ou de movimento do cérebro dentro da caixa craniana rígida, resultam em lesão no lado oposto, também descrita como lesão contra golpe. Tipicamente, o sangue e o hematoma associado a estas contusões não são excessivamente grandes, porém o edema que se desenvolve ao longo dos dias subsequentes pode ser profundo e a principal causa de lesão cerebral secundária. Finalmente, a lesão axonal difusa descreve um fenômeno de ruptura do axônio do corpo neuronal, secundária a forças rotatórias severas, que criam um efeito de cisalhamento. Frequentemente, a magnitude deste tipo de lesão não pode ser apreciada nos exames de imagem e a gravidade final é determinada clinicamente durante as semanas que se seguem. A lesão axonal difusa pode ser sugerida por exame de imagem pela presença de hemorragias puntiformes espalhadas pelo parênquima e, algumas vezes, pela perda da diferenciação entre substância branca e cinzenta.

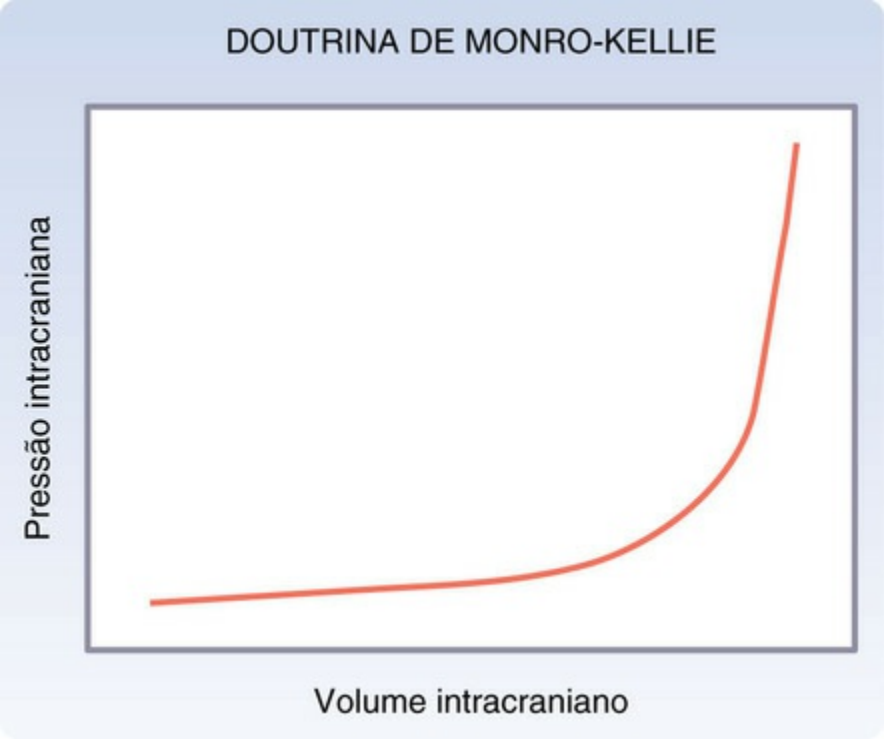


FIGURA 18-6 A doutrina Monro-Kellie descreve o aumento na pressão intracraniana conforme o volume aumenta secundário à hemorragia ou edema. Esta relação de pressão e volume é um resultado da abóbada craniana rígida, que apresenta um volume fixo.

FIGURA 18-7 TC de crânio demonstrando um hematoma epidural. O sangue aparece como líquido de alta densidade (*branco*) identificado na região parietal direita. Notar a mudança de posição da linha média.

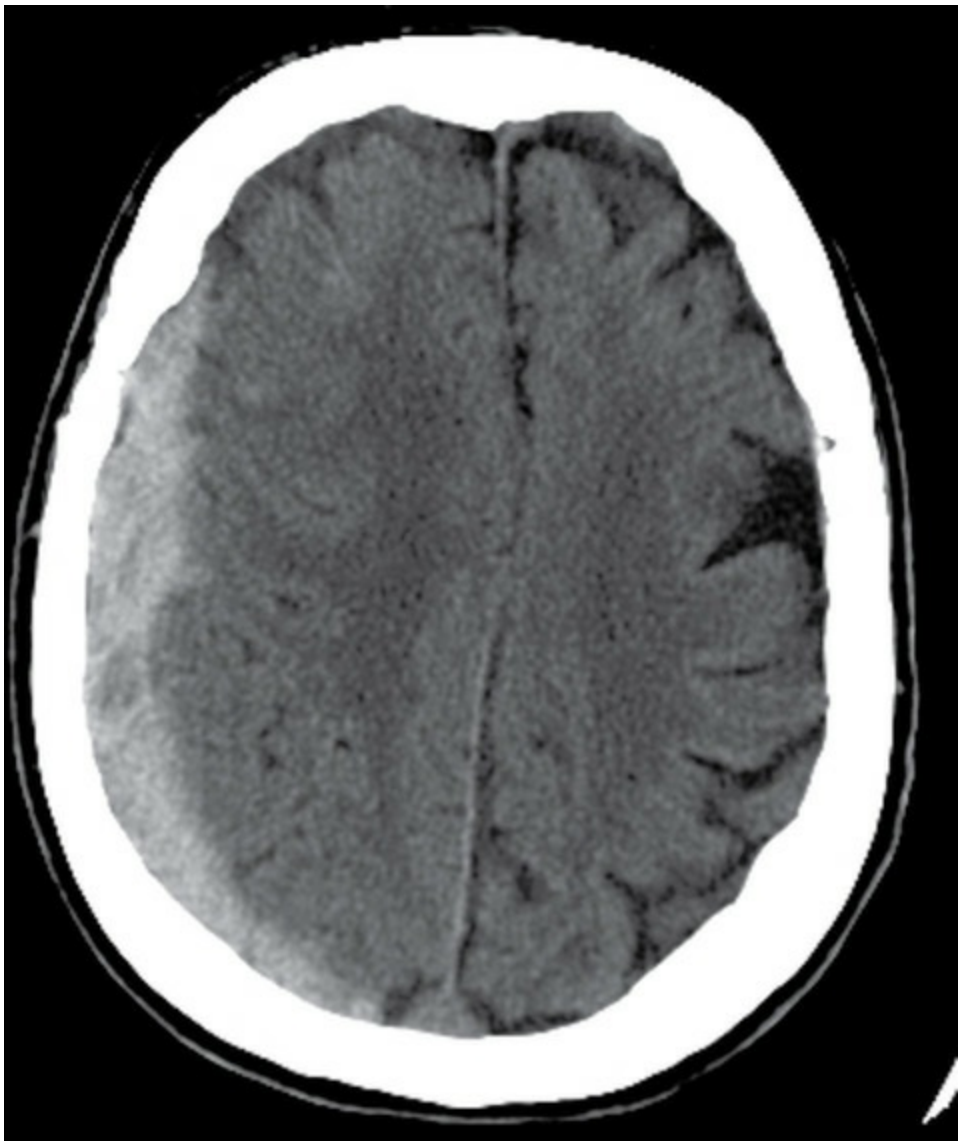


FIGURA 18-8 TC de crânio demonstrando um hematoma subdural. O sangue aparece como líquido de alta densidade (*branco*) identificado na região parietal posterior. Notar como o sangue segue o contorno do cérebro subjacente.

Manejo Imediato

A prevenção de lesão cerebral secundária é de elevadíssima prioridade, tão logo um paciente com TCE seja encontrado. Dada nossas atuais capacidades, pouco pode ser feito para reverter os efeitos do processo de lesão cerebral primária, mas a intervenção pode ser proporcionada para prevenir o insulto secundário. No nível mais básico, isto inclui se assegurar de que o cérebro traumatizado receba fluxo sanguíneo adequado para suprir a quantidade necessária de oxigênio. Portanto, a ênfase deve ser colocada sobre a manutenção do ABC em todas as fases pré-hospitalar e hospitalar do cuidado. Isto inclui reconhecimento precoce do TCE grave, com imediato estabelecimento de via aérea aceitável e início de suporte ventilatório fisiológico. Controle de hemorragia e ressuscitação devem ser iniciados para prevenir hipoperfusão, que pode ser altamente destrutiva para o cérebro lesionado. A determinação de ECG pode ser valiosa para comparar a condição neurológica do paciente em toda continuidade do cuidado. Os pacientes sabidamente usuários de terapia antitrombótica necessitam, urgentemente, reverter os efeitos anticoagulantes, que podem piorar a hemorragia intracraniana. Devido à natureza tempo-dependente de certas lesões cerebrais, a diminuição do tempo entre o trauma e a sala cirúrgica pode salvar a vida de alguns pacientes. Portanto, hospitais sem suporte de neurocirurgia devem rapidamente avaliar se eles têm capacidade para cuidar de um paciente

com suspeita de TCE e, então, fazer os arranjos apropriados para transferência. Isto deve ser uma grande prioridade e não deve ser atrasado para obter exames que não terão impacto imediato sobre o cuidado do paciente.

Avaliação

A avaliação de TCE começa durante a observação primária, quando uma breve avaliação da função neurológica é realizada. Tipicamente, isto inclui determinação da ECG, com ênfase na elucidação da melhor função motora, pois isto pode ser o principal preditivo da função neurológica. A incapacidade de seguir os comandos é um valioso indicador de lesão cerebral severa. Uma avaliação da característica das pupilas é também incluída, pois isto pode ser indicativo de compressão progressiva dentro do crânio, que é impingida sobre os pares cranianos. Se possível, um exame neurológico deve ser realizado antes da sedação ou uso de agentes paralisantes tais como aqueles usados para entubação.

Apesar do manejo de via aérea comprometida e do choque serem a maior prioridade, pacientes com TCE se beneficiam com exames de imagem do crânio precocemente realizados, após a estabilização. A tomografia computadorizada (TC) do crânio sem contraste intravenoso é o estudo diagnóstico mais importante durante a avaliação inicial do TCE, porque proporciona uma elevada sensibilidade para determinação da doença intracraniana aguda. Quando uma TC de crânio é revista, sangramento agudo aparece como líquido de alta densidade que pode adicionalmente ser caracterizado pela localização dentro do crânio. A contusão intraparenquimatosa, assim como edema com efeito de massa, também podem ser identificados pela TC de crânio. A craniotomia de emergência, devido à presença de determinados hematomas na TC, pode ser necessária. É importante realizar exame de imagem tão logo a estabilidade esteja assegurada, em todos os pacientes com suspeita de TCE. A imagem do crânio pela ressonância magnética (RM) pode ser capaz de proporcionar melhores detalhes anatômicos, especialmente, no caso de isquemias, porém não tem papel na avaliação inicial do paciente com traumatismo craniano.

Tratamento

A TC precoce de crânio identificará os pacientes que podem-se beneficiar com procedimento cirúrgico. O atendimento neurocirúrgico deve ser obtido precocemente para permitir rápida transferência para o centro cirúrgico, quando necessária. Achados na TC de crânio que podem ajudar na cirurgia de urgência incluem hematomas epidural e subdural, especialmente no caso de efeito de massa associado. Fraturas do crânio com depressão óssea severa podem também se beneficiar com cirurgia precoce para tratamento da hemorragia e para elevar o osso deprimido. Hematomas epidural e subdural são tratados com craniotomia, seguida pela evacuação de hematoma e parada do sangramento intracraniano. Por causa da lesão parenquimatosa subjacente, frequentemente, pode haver desenvolvimento de edema significativo após a evacuação do hematoma. Após a cirurgia, os pacientes, usualmente, necessitarão ser submetidos à vigilância da função neurológica e tratamento da hipertensão intracraniana. Ocasionalmente, pacientes com hipertensão intracraniana refratária a todas as intervenções não cirúrgicas são considerados para craniotomia descompressiva, que inclui remoção de uma porção do crânio e pode incluir ressecção parenquimatosa nos casos severos.

A maioria dos pacientes com hemorragia intracraniana necessita de monitoração efetiva da função neurológica e dos sinais vitais, que é, usualmente, mais bem realizada no nível mais especializado do local do cuidado, como unidade de tratamento intensivo. Protocolos publicados pela Brain Trauma Foundation proporcionam uma excelente avaliação da literatura e representam a mais completa recomendação baseada em evidências disponíveis.[18] Lesões cerebrais secundárias devem ser prevenidas pela manutenção adequada da função cardiovascular e pulmonar. Vários pacientes com TCE necessitam de aferição da pressão intracraniana (PIC) para orientação do tratamento, que busca a redução do edema cerebral associado. A pressão de perfusão cerebral (PPC), que é a diferença entra a pressão arterial média e a PIC, também é, frequentemente, usada para orientar o tratamento do TCE grave. Apesar de haver preferência entre os médicos pela PIC ou pela PPC para orientar o tratamento, foi determinado que não existe superioridade de uma sobre a outra. Foi reconhecido que um tratamento superagressivo da PPC pode ser deletério. A Figura 18-9 demonstra uma abordagem para o tratamento do paciente com TCE grave.

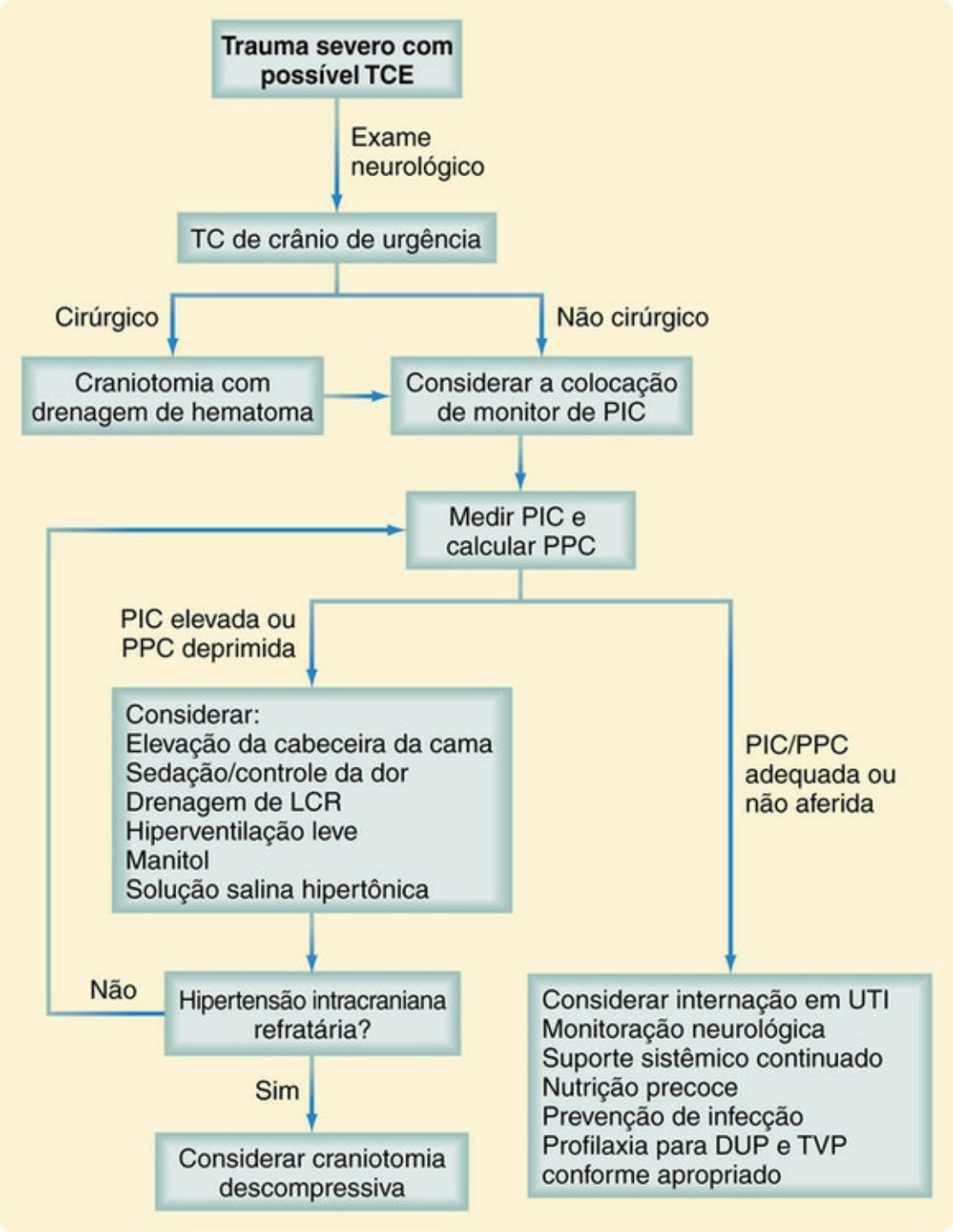


FIGURA 18-9 Algoritmo para tratamento de traumatismo cranioencefálico. *LCR*, líquido cefalorraquidiano, *TVP*, trombose venosa profunda; *DUP*, doença ulcerosa péptica.

Para tratar elevações na PIC, várias intervenções têm sido sugeridas. A realização de uma ventriculostomia permite ambos, a medida da PIC e a drenagem de líquido cefalorraquidiano, que pode auxiliar com hipertensão intracraniana. A elevação da cabeceira da cama é uma técnica simples que pode proporcionar redução com gravidade assistida na PIC, mas requer estabilidade suficiente da coluna toracolombar. Pacientes ventilados se beneficiam de leve hiperventilação, com o objetivo da manutenção da P_{CO_2} entre 30 e 35 mm Hg, pois a utilização de hiperventilação mais profunda tem sido vista como deletéria. A hipoventilação deve ser evitada. A sedação auxilia a redução da PIC e é uma valiosa ferramenta, embora a depressão profunda deva ser minimamente, alcançada para assegurar um exame neurológico

produtivo. As terapias hiperosmolar com manitol ou, mais recentemente, com solução salina hipertônica que, frequentemente, são úteis por funcionarem na redução do edema cerebral. A administração destes agentes necessita de monitoração da osmolaridade sérica para prevenir desequilíbrio eletrolítico grave. Ocasionalmente, paralisia e coma induzido por barbitúricos são implementados, porém devem ser utilizados somente em casos refratários a outras intervenções. Finalmente, está bem estabelecida que a administração de corticosteroides não tem papel no tratamento do TCE.

Traumas da Coluna Vertebral e Medula Espinal

Os traumatismos raquimedulares (TRM) têm efeitos profundos imediatos e, a longo prazo, nos pacientes, frequentemente resultando em anos de incapacidade. Exceto para lesões na coluna cervical alta, a mortalidade diretamente relacionada com o TRM é baixa, apesar da morbidade associada ser substancial e irreversível. Muitos pacientes que apresentam TRM são jovens e, portanto, experimentam muitos anos de incapacidade. No NTDB, aproximadamente, 1% de pacientes com trauma contuso e penetrante apresentam TRM com uma mortalidade associada de 13,3% e 15,1%, respectivamente. Acidentes automobilísticos (AAM) permanecem como a principal causa de TRM, enquanto as lesões penetrantes, feridas por projétil de arma de fogo causam a vasta maioria. As fraturas de coluna vertebral sem TRM são 10 vezes mais comuns do que o TRM isolado. De novo, a causa mais comum das fraturas de coluna vertebral são os AAM, estando presentes em 11,8% de todos os pacientes com traumas contusos no NTDB e estão associados a um índice de mortalidade de 6,3%. Aproximadamente um terço destas fraturas envolve a coluna cervical.

As lesões da medula espinal podem ocorrer após mecanismos contusos ou penetrantes. Trauma contuso na coluna pode resultar em lesão medular através de colisão direta ou manipulação indireta. Fraturas e desarticulações podem reduzir o tamanho do canal medular e causar dano tecidual direto ou lesão secundária através de isquemia, sangramento ou edema. A medula espinal pode também sofrer lesão através de mecanismos que desviam ou causam rotação severa da medula, causando dano neuronal. Mecanismos penetrantes laceram diretamente o tecido medular ou causam lesão adjacente e dano indireto. Ocasionalmente, a lesão na medula espinal pode ocorrer sem anormalidade da coluna vertebral identificada no exame de imagem. O fenômeno conhecido como lesão da medula espinal sem anormalidade radiográfica (LMSA) pode ser extremamente frustrante, pois a falta de lesão óssea pode resultar na perda de oportunidades para prevenção de lesões neurológicas. Fraturas da coluna vertebral podem ocorrer após quase qualquer tipo de força física. Mecanismos comuns incluem flexão e extensão, especialmente, da coluna cervical, como também forças compressivas que, comumente, afetam a coluna lombar. Uma fratura de Chance é um padrão bem descrito com ruptura transversa através de todos os elementos vertebrais que ocorrem mais comumente durante um AAM. Durante um acidente frontal em alta velocidade, um ocupante utilizando cinto de segurança acima da crista ilíaca experimenta flexão e tração da coluna lombar, resultando neste padrão de fratura (Fig. 18-10).

FIGURA 18-10 Imagem de TC mostrando fratura de Chance em vértebra lombar, vista sagital. Notar o envolvimento de todos os elementos posteriores na fratura (*seta*).

Manejo Imediato

O manejo das lesões envolvendo a coluna começa, imediatamente, na chegada da equipe pré-hospitalar. A imobilização da coluna com um colar cervical e uma prancha longa deve ser realizada imediatamente, e deve incluir assistência manual para todos os pacientes transferidos. Todos os pacientes com traumas contusos e, aqueles selecionados, com traumas penetrantes são assumidos como tendo lesão da coluna até uma avaliação apropriada poder excluir o diagnóstico. Manejo de via aérea com suporte ventilatório pode ser necessário no caso de lesões na coluna cervical alta. Lesões na coluna, superior a C5, podem ter variáveis graus de depressão respiratória devido à paresia dos nervos frênicos. Pacientes com choque neurogênico, causado por perda no tônus simpático, necessitam de expansão volêmica intravascular e, ao mesmo tempo, início precoce de vasopressores no curso do tratamento. Tipicamente, isto é indicado pela presença de hipotensão no paciente com extremidades bem perfundidas e aquecidas, que também demonstram diminuição da função motora. Finalmente, dependendo da preferência do neurocirurgião, a terapia com corticosteroides pode ser iniciada durante o período atendimento inicial no departamento de emergência, embora esta prática permaneça extremamente controversa.

Avaliação

Durante a avaliação primária, uma observação da movimentação de extremidade pode avaliar, grosseiramente, para pesquisa de TRM. Uma avaliação mais abrangente deve ocorrer durante a observação secundária, com uma detalhada determinação da função neurológica, obtida naqueles pacientes que demonstram algum déficit. O nível de perda sensorial deve ser determinado, como também os grupos

musculares que exibem fraqueza ou paralisia. Esta informação pode servir para auxiliar na identificação da localização da lesão, porém também rastreia a progressão de sintomas, que pode afetar as decisões terapêuticas. Os TRM são considerados completos se todas as funções neurológicas abaixo de um nível espinal específico estão ausentes ou incompletas, se existe função motora ou sensitiva identificada abaixo deste nível. A consulta do neurocirurgião deve ser realizada precocemente, assim como ele deve estar ativamente envolvido nesta avaliação. O exame pode também revelar dor sobre a vértebra lesada ou a presença de deformidade consistente com ruptura da coluna vertebral. Pacientes que não têm achados ao exame físico, não demonstram diminuição do nível de consciência e não têm lesões com desvio podem-se submeter à liberação da coluna somente pelos achados clínicos.

A avaliação adicional da coluna envolve, tipicamente, TC dos corpos vertebrais cervicais, torácicos e lombares. Apesar das radiografias convencionais da coluna serem aceitáveis, as imagens de alta qualidade e rápida disponibilidade associadas a TC têm feito desta modalidade a escolha na maioria dos serviços de emergência. A visualização da junção cervicotorácica nas radiografias convencionais pode ser extremamente desafiadora, especialmente, em pacientes grandes e pode, frequentemente, necessitar da repetição dos exames. Por esta razão, muitos têm trocado para TC da coluna cervical durante a realização do exame de imagem inicial do paciente. A TC também proporciona a possibilidade de reconstrução de imagens em planos coronal e sagital para obtenção de melhor visualização anatômica. Os TRM são menos bem delineados na TC do que as lesões ósseas, porém são suspeitados pela presença de comprometimento do canal medular e edema do tecido mole adjacente ao cordão medular. A Figura 18-11 demonstra uma grave fratura da coluna cervical com subluxação e desarticulação anterior.

FIGURA 18-11 Fratura de coluna cervical com severa subluxação anterior e comprometimento da medula espinal. A *seta* identifica o estreitamento severo do canal espinal.

As colunas, torácica e lombar, são mais apropriadas para exame de imagem com radiografia convencional do que a cervical. A identificação do alinhamento dos corpos vertebrais, como também, a avaliação da altura vertebral são as principais características a serem analisadas na radiografia convencional. Muitos centros obtêm TCs do tórax, abdome e pelve durante a avaliação radiográfica para lesões do tronco. Estas imagens podem ser reformatadas para focar na coluna, torácica e lombar, nos planos sagital e coronal. O detalhe anatômico proporcionado por estas imagens é excelente e tem demonstrado ser mais sensível para lesão óssea do que radiografias convencionais, porque estes exames não necessitam de imagem adicional e proporcionam visualização superior. Muitos centros têm atualmente abandonado as radiografias convencionais em troca da TC reformatada para coluna torácica e lombar. A presença de uma lesão significativa identificada na imagem reformatada pode necessitar de um estudo minucioso para formulação de um plano operativo melhor. Apesar de a TC ser um exame de escolha para avaliação das estruturas ósseas, a avaliação do cordão medular, frequentemente, necessita de RM para visualizar melhor o tecido mole lesado. A obtenção destas imagens, especialmente no caso agudo, deve ser cuidadosamente considerada em relação ao nível global de estabilidade do paciente.

Tratamento

Como notado, a coluna necessita de proteção com imobilização estrita durante toda a avaliação, até que as lesões possam ser descartadas. Tipicamente, isto inclui a utilização de colar rígido e manutenção da

técnica de rolamento em bloco, quando for necessária a movimentação. Apesar da prancha longa para coluna ser, geralmente, utilizada durante o transporte de ambulância dos pacientes, é importante remover tão logo possível para prevenir o desenvolvimento de feridas por pressão, que podem desenvolver-se rapidamente, quando um paciente está deitado sobre o aparelho rígido. Ao reconhecer a presença de TRM, a consulta com um neurocirurgião dever ser realizada prontamente. Em hospitais que não possuem serviços de neurocirurgia disponíveis, os arranjos para transferência do paciente devem ser iniciados imediatamente. Estudos adicionais e intervenções devem ocorrer somente se os resultados tiverem um impacto imediato sobre o cuidado proporcionado. Por exemplo, imagem para identificar uma fratura de vértebra associada não terá efeito sobre o cuidado se o cirurgião de coluna vertebral não estiver disponível e, portanto, a transferência não deve ser atrasada. Os TRMs com choque neurogênico ocorrem, mais comumente, com lesões cervicais, e necessitam de reanimação, devido à perda de tônus simpático. O choque neurogênico, frequentemente, responde à expansão de volume com solução cristaloide, porém, ocasionalmente, precisa de agentes vasopressores, como dopamina e epinefrina. A hipotensão deve ser evitada, porque pode contribuir para isquemia do cordão e progressão do TRM. O valor da administração de corticosteroide tem sido exaustivamente estudado, porém permanece controverso. Várias grandes pesquisas randomizadas demonstraram pequenas melhoras na recuperação após administração de metilprednisolona, especialmente, quando iniciada precocemente após a lesão.[19] Outros investigadores não foram capazes de reproduzir estes resultados e encontraram uma incidência aumentada de complicações relacionadas com o esteroide, no tratamento com metilprednisolona. Entretanto, muitos autores classificaram que os esteroides permanecem como uma opção que deve ser considerada após consulta com o cirurgião de coluna. Quando administrada, a metilprednisolona é prescrita em *bolus* de 30 mg/kg seguida por infusão de 5,4 mg/kg/h por 23 horas, se o *bolus* foi dado nas primeiras três horas da ocorrência da lesão. A duração da infusão é estendida por 48 horas, se o *bolus* foi administrado entre três e oito horas após a lesão, enquanto os TRMs que ocorreram há mais de oito horas não devem ser tratados.

As lesões cervicais, fratura-desarticulação, podem-se beneficiar da aplicação de tração no departamento de emergência para restaurar o alinhamento da coluna vertebral. Baseados no padrão de lesão e nas lesões associadas, alguns TRMs se beneficiam precocemente com descompressão cirúrgica para reduzir o efeito da colisão sobre a medula, conforme determinado pelo cirurgião de coluna. Outras lesões podem necessitar de fixação devido à instabilidade de forma semieletiva após as necessidades de cuidado imediato do paciente serem determinadas. As fraturas sem instabilidade podem necessitar somente de imobilização com um colar rígido ou órtese por período de tempo de algumas semanas. A Tabela 18-4 lista as fraturas de coluna vertebral, comumente, encontradas com as opções de tratamento. É importante que muitos pacientes com TRM ou lesão de coluna vertebral significativa sejam monitorados de perto para alterações no exame neurológico que precisem de intervenção urgente.

Tabela 18-4

Fraturas da Coluna Vertebral

FRATURA	DESCRIÇÃO	TRATAMENTO TÍPICO
Fratura de C1 de Jeferson	Ruptura do anel de C1 em múltiplos locais; explosão do anel	Ligamento transverso estável: Colar rígido Ligamento transverso instável: Tração ou cirurgia
Fraturas odontoides	Tipo I: Dente do áxis Tipo II: Através da base Tipo III: Envolve o corpo de C2	Tipo I: Colar rígido Tipo II: Colete ortopédico ou cirurgia Tipo III: Colete ortopédico
Fratura de C2 de Hangman	Pedículos bilaterais de C2 com espondilolistese	Colete ortopédico ou cirurgia, se o descolamento for grave
Fraturas de corpos vertebrais cervicais	Compressão ou rompimento do corpo vertebral, com ou sem retropulsão no canal	Perda leve da altura: Colar rígido Envolvimento de múltiplas vértebras ou presença de retropulsão no canal: Estabilização cirúrgica
Fraturas de corpos vertebrais torácicos	Compressão ou rompimento do corpo vertebral, com ou sem retropulsão no canal	Somente coluna anterior: OTLS Colunas anterior e posterior: Estabilização cirúrgica
Fraturas de corpos vertebrais lombares	Compressão ou rompimento do corpo vertebral, com ou sem retropulsão no canal	Somente coluna anterior: OTLS Colunas anterior e posterior: Estabilização cirúrgica
Fratura de Chance	Avulsão dos elementos posteriores da vértebra lombar, vista com uso de cinto de segurança	Estabilização cirúrgica

OTLS: Órtese toracolombossacral.

Lesões da Região Maxilofacial

As lesões faciais são comuns, porém, raramente, causam risco de vida. A principal preocupação durante a avaliação inicial e o manejo do trauma facial é a manutenção da via aérea e sangramento. As lesões de face foram identificadas em 24,8% dos casos do NTDB, com uma mortalidade associada de 4,7%. É provável que a maioria significativa destas mortes seja causada pelos TCEs associados, pois sua presença simultânea é elevada. As lesões faciais podem resultar de impacto direto durante um mecanismo de contusão, como um AVM ou queda. As fraturas dos ossos da face e lesões do tecido mole predominam. Fraturas Lefort representam um padrão específico de lesão óssea facial que consiste de três variações na ruptura da hemiface, a partir dos ossos faciais do entorno. Apesar de sua descrição frequente, as fraturas de Lefort são raramente identificadas. Mecanismos penetrantes, como feridas por projétil de arma de fogo ou arma branca, são comuns e podem resultar em grandes lesões dos tecidos moles, especialmente, com a passagem de um projétil através da face. As lesões faciais também podem resultar na interrupção da função sensitiva, quando associadas a envolvimento dos olhos, nariz, orelhas e boca.

Manejo Imediato

O estabelecimento de uma via aérea segura é a maior preocupação com os traumas faciais, especialmente aqueles com envolvimento de partes moles, da parte mais inferior da face, e de ossos. É prioridade a entubação precoce, pois o desenvolvimento de edema poder pôr em risco a vida. Assegurar via aérea pode ser complicado pela distorção da anatomia e pela pressão do sangue e debris nos lábios e faringe posterior. A utilização de múltiplas opções de vias aéreas, incluindo a abordagem cirúrgica, pode ser necessária. O controle do sangramento é também de grande importância, devido à extensa vascularização da face. A hemorragia pode ser de partes moles ou das bordas expostas dos ossos e deve ser, inicialmente, tratada com compressão direta e reanimação. A ligadura de vasos rompidos identificados ou rápido fechamento das feridas com sutura ou grampos pode ser altamente efetiva. Frequentemente, o sangramento de face é exacerbado por hipotermia e coagulopatia que devem ser, agressivamente, prevenidas ou tratadas.

Avaliação

A maioria dos traumas de face é evidente ao exame físico. As lesões de partes moles podem ser caracterizadas e o envolvimento dos órgãos faciais avaliados. Os olhos devem ser examinados para alterações na acuidade visual e presença de diplopia. A condição do globo ocular e da órbita ao redor necessita de avaliação cuidadosa para ruptura ou compressão dos músculos extraoculares, que necessitam de tratamento urgente. A lesão das orelhas externas e do nariz também é identificada pelo exame físico. A estabilidade da hemiface e da mandíbula deve ser avaliada, como também a condição e a própria oclusão dentária e a crista alveolar. As deformidades da região frontal e das bochechas indicam fraturas subjacentes dos ossos, frontal e maxilar, respectivamente. Se possível, a função do nervo facial deve ser avaliada através do teste dos grupos musculares da face.

A TC realizada com cortes finos proporciona excelente visualização dos ossos faciais e é a modalidade mais comumente utilizada para avaliação da face. A reconstrução, coronal e sagital, assim como tridimensional, pode ajudar na avaliação global dos ossos e das partes moles profundas. Para lesão externa grave na face deve ser realizada, prontamente, uma TC facial. Pacientes que foram submetidos à TC da cabeça puderam ter os ossos faciais avaliados para fraturas óbvias ou presença de líquido nos seios paranasais, que sugerem a necessidade de TC facial. Pacientes criticamente traumatizados podem ter lesão facial sugerida pelo exame físico após as lesões graves terem sido manejadas, neste momento a avaliação com TC facial pode ser realizada.

Tratamento

Os pacientes com lesões graves das partes moles e fraturas da face frequentemente se beneficiam com a assistência de especialistas em cirurgia bucomaxilofacial para acompanhar seu tratamento. Conforme notado, o manejo da via aérea e do sangramento é a principal prioridade. A hemorragia, frequentemente, responde à compressão direta ou sutura da ferida, embora, em casos graves a angiografia com embolização de vasos sanguíneos da face com sangramento possa ser necessária. As lacerações podem, frequentemente, ser fechadas, utilizando anestesia local, com suturas profundas com fios absorvíveis seguida pelo fechamento da epiderme com fio 5-0 ou 6-0 com pontos seguidos ou em chuleio. Antes do fechamento, as feridas devem ser desbridadas para remover todas as bordas de pele denteadas e inviáveis, assim como lavadas com solução estéril. O fechamento de lacerações dos lábios, nariz, orelha e órbita

necessita de consideração especial para facilitar a melhor cicatrização da ferida.

As fraturas faciais quase nunca necessitam ser tratadas agudamente. As fraturas ósseas faciais gravemente deprimidas são a exceção, pois estas podem envolver o tecido cerebral subjacente e necessitam de redução urgente. As grandes lesões faciais podem necessitar de múltiplas lavagens, porém a reconstrução formal ainda é, usualmente, atrasada. A maioria das fraturas maxilofaciais é intencionalmente reparada de maneira retardada, para permitir a redução do edema associado que se desenvolve quase uniformemente. As grandes feridas abertas e as fraturas envolvendo os seios paranasais ou o trato aerodigestório necessitam de antibióticos imediatamente após a admissão, porém extrapolar este curso deve ser evitado. A maioria das fraturas é beneficiada com a redução aberta e fixação interna, tipicamente, utilizando parafusos e placas. O objetivo da reconstrução é restaurar a melhor função e a estética. As fraturas orbitais com lesões do músculo reto necessitam de reconstrução para preservar os movimentos oculares normais. As fraturas mandibulares são, comumente, encontradas e podem ser caracterizadas pela localização anatômica da fratura. Minimamente, as fraturas desviadas podem ser tratadas com fixação mandibulomaxilar utilizando fios ou placas, embora um revestimento possa ser necessário para fraturas com desalinhamento significativo.

Lesões no Pescoço

O pescoço pode ser uma das regiões mais devastadas no caso de lesão grave, provavelmente por causa da presença de múltiplas estruturas vitais muito próximas uma das outras. Todavia, assim como outras áreas do corpo, as lesões localizadas no pescoço podem ser manejadas pela implementação de uma abordagem organizada. Apesar de somente 1% de todas as lesões do NTDB envolver o pescoço, o índice de mortalidade associado é o mais alto de todas regiões, alcançando 9,7%. Mecanismos penetrantes são os mais comuns, com feridas por projétil de arma de fogo ou arma branca que são as principais causas de lesões do pescoço. As lesões perfurantes podem resultar em laceração direta das estruturas vasculares e aerodigestórias, resultando em sangramento substancial ou contaminação, respectivamente. As lesões contusas do pescoço podem causar compressão, com fratura da laringe ou traqueia. As lesões contusas de faringe ou esôfago são extremamente raras, porém podem resultar em solução de continuidade com as partes moles adjacentes com sepse se não forem adequadamente diagnosticadas e tratadas. As lesões contusas cerebrovasculares (LCCV) envolvendo as artérias carótidas, comumente resultam de compressão pelo cinto de segurança, as artérias vertebrais são vulneráveis a mecanismos de flexão e extensão severos. A gravidade das lesões varia de ruptura da íntima, com ou sem trombose, a lesão de todas as camadas com formação de pseudoaneurisma. Uma das maiores preocupações após LCCV é o acidente vascular cerebral secundário ao desenvolvimento de tromboembolismo após ruptura da parede do vaso.

Manejo Imediato

Muito do temor relacionado com lesões do pescoço é a urgência, comumente, relacionada com o manejo inicial. A maior preocupação primária é o estabelecimento de uma via aérea segura, especialmente devido à rapidez com que a deterioração possa ocorrer, no caso de lesão do pescoço. A via aérea comprometida pode ocorrer secundariamente à lesão direta da laringe ou traqueia, como também pelo sangue ou debris dentro da via aérea superior. A expansão de hematomas no pescoço pode, rapidamente, comprimir a via aérea superior, levando à parada da adequada ventilação. A presença de um hematoma expandido no pescoço implica entubação imediata por pessoal experiente, antes que ocorra obstrução completa da via aérea. Deve-se ter cuidado especial ao manejar a via aérea no caso de suspeita de lesão laringotraqueal. Pacientes que estão com suas próprias vias aéreas preservadas, devem se submeter a um protocolo que possa incluir entubação ou traqueostomia sem sedação no centro cirúrgico. A tentativa de entubação pode piorar um caso tênue e não deve ser realizada sem um plano de apoio, ao menos em uma situação de emergência. A via aérea cirúrgica de escolha em caso de lesão de via aérea superior é traqueostomia, pois a lesão da laringe pode tornar a cricotireoidostomia ineficaz.

A hemorragia é a outra grande preocupação no período imediatamente após as lesões no pescoço. A maioria dos sangramentos pode ser controlada com pressão direta, pelo menos durante o transporte para o centro cirúrgico e o início da exploração do pescoço. A hemorragia através de uma ferida penetrante deve ser imediatamente tratada com compressão digital da ferida, até que a exposição cirúrgica seja alcançada. A reanimação com componentes sanguíneos deve ser iniciada no caso de sangramento substancial do pescoço, pois grande quantidade de sangue pode ser perdida rapidamente. É de grande importância que os pacientes com suspeita de lesão vascular sejam rapidamente transferidos para o centro cirúrgico com o

objetivo de tratar cirurgicamente a causa do sangramento.

Avaliação

Os pacientes instáveis devem ser levados imediatamente ao centro cirúrgico e, portanto, ser submetidos à avaliação completa do pescoço sob visualização direta. Aqueles que estão estáveis no atendimento inicial necessitam de avaliação adicional para lesões suspeitas. No caso de trauma penetrante, a avaliação e o manejo do pescoço dependem, caracteristicamente, da localização anatômica da lesão. Pelos motivos descritos, o pescoço deve ser dividido em três zonas (Fig. 18-12). A zona 1 se estende do anel torácico superior à cartilagem cricoide e contém grandes estruturas vasculares, como também traqueia e esôfago. A zona II é limitada inferiormente pela cartilagem cricoide e superiormente pelo ângulo da mandíbula. A principal zona acessível cirurgicamente é a zona II e contém as artérias carótidas e vertebrais, veias jugulares e estruturas do trato aerodigestório. A zona III inclui o pescoço entre o ângulo da mandíbula e a base do crânio. Esta zona inclui estruturas vasculares que são difíceis para serem expostas cirurgicamente. Tradicionalmente, nas lesões da zona II é mandatória a exploração cirúrgica, enquanto as zonas I e III são avaliadas com imagens diagnósticas para determinar a presença da lesão. Desde que seja reconhecido que somente os pacientes com evidências de sangramento ativo ou uma lesão óbvia do trato aerodigestório necessite de exploração mandatória do pescoço. Outros, indiferente à localização da lesão, podem ser avaliados com exames diagnósticos.[20]

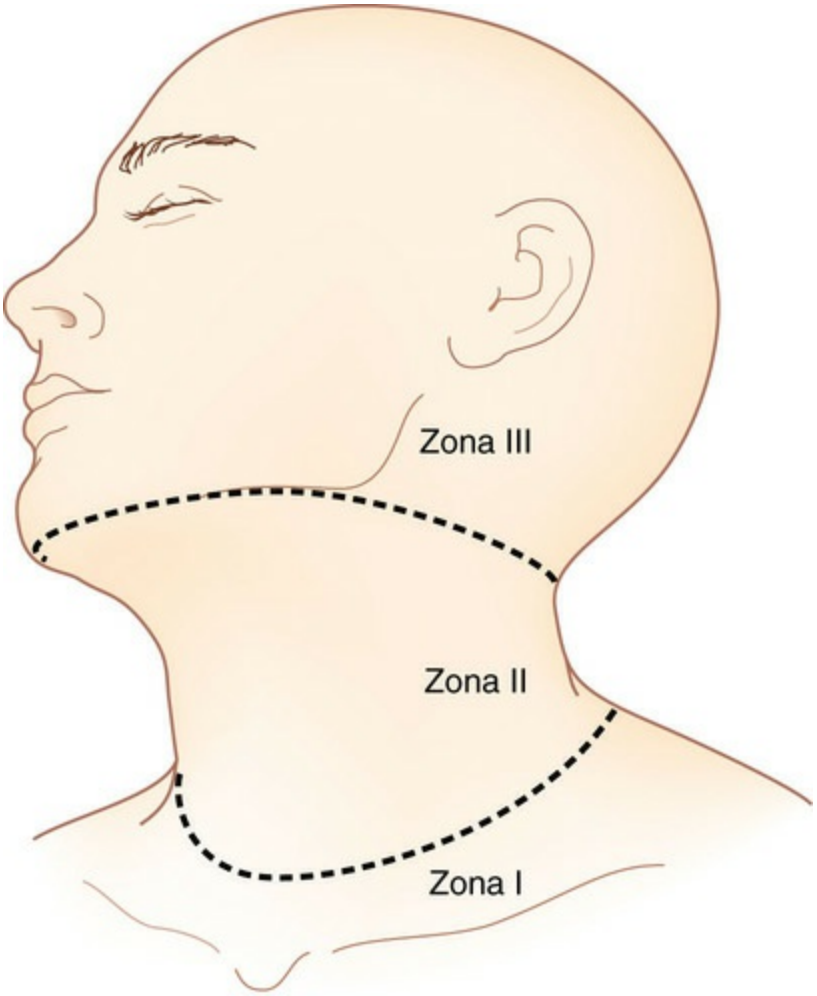


FIGURA 18-12 Zonas do pescoço. Zona 1 se estende do anel torácico superior até cartilagem cricoide. Zona 2 está entre a cartilagem cricoide e o ângulo da mandíbula. Zona 3 se estende do ângulo da mandíbula até a base do crânio.

Nos pacientes submetidos à avaliação de trauma penetrante, uma análise da vascularização é necessária. Frequentemente, isto pode ser alcançado com angiotomografia, que pode delinear a anatomia vascular do pescoço com grande acurácia. A angiotomografia pode ser realizada rapidamente no departamento de emergência e é efetiva na revelação de lesões vasculares no pescoço. Adicionalmente, o trajeto do objeto perfurante pode ser, frequentemente, identificado pelos *scanners* de última geração, que permitem avaliação seletiva de outras estruturas do pescoço. A angiotomografia pode ser limitada pela presença de fragmentos metálicos de projétil, que resulta em artefatos na imagem. Nesta situação, ou quando é necessária avaliação adicional, a subtração angiográfica digital-padrão pode ser valiosa. A ultrassonografia com dúplex também é uma opção para avaliação das artérias carótidas e vertebrais após trauma perfurante do pescoço.

A avaliação para LCCV evoluiu substancialmente na última década. Embora inicialmente se pensasse que era extremamente rara, o surgimento de critérios de triagem de alto risco e a melhora na tecnologia de imagem levaram a um aumento significativo no diagnóstico de LCCV. Em 1999, Biffl *et al*. publicaram o estabelecimento de critérios que identificam acuradamente um grupo de pacientes de alto risco para LCCV.[21] A angiografia com subtração digital das artérias carótidas e vertebrais era, portanto, mais prontamente realizada para estes pacientes de alto risco, resultando na identificação de LCCV em mais de 30% desta coorte. Este trabalho levou ao estabelecimento dos critérios de Denver que sugerem quais pacientes necessitam de avaliação para LCCV. O Quadro 18-4 lista os achados mais comumente usados para a avaliação adicional.[21] Apesar de originalmente estas lesões serem todas identificadas utilizando angiografia-padrão, avanços recentes na angiotomografia alteraram o número destas lesões diagnosticadas. Parece que a habilidade do radiologista é de grande importância, porém a angiotomografia tem demonstrado sensibilidade e especificidade comparáveis à angiografia-padrão.[22] Outros estudos têm questionado a utilidade da angiotomografia nesta situação, mencionando uma significativa pior habilidade para detectar estas lesões. Todavia, com as melhores logísticas para obtenção de TC e o mais favorável perfil de risco associado, a maioria dos centros, agora, depende fortemente de imagens de TC para avaliação de LCCV.

Quadro 18-4 Indicadores do Alto Risco para Lesão Cerebrovascular Contusa

Sinais e Sintomas

Hematoma no pescoço em expansão
Hemorragia arterial do pescoço, nariz, boca
Déficit neurológico focal
Ruído cervical (paciente com menos de 50 anos de idade)
Acidente vascular cerebral na TC ou RM
Déficit neurológico inexplicado pelos achados na TC

Fatores de Risco

Fratura grave de hemiface, Lefort II ou III
Fratura basilar do crânio envolvendo canal carotídeo
Lesão axonal difusa e ECG ≤ 6
Fratura de coluna cervical significativa ou lesão ligamentar
Lesão de tecido conjuntivo significativa na parte anterior do pescoço (p. ex., marca do cinto de segurança)
Quase estrangulamento com anoxia

As lesões de pescoço também necessitam de uma avaliação do trato aerodigestório. Isto pode ser alcançado pela realização de broncoscopia para avaliar a traqueia. A avaliação da laringe pode ser desafiadora e é mais bem realizada com laringoscopia. Finalmente, o esôfago requer avaliação, que é mais bem-feita pela realização de esofagografia com contraste e esofagoscopia. Separadamente, estes dois exames podem não diagnosticar 20% das lesões esofagianas, porém juntos quase todas as lesões serão identificadas. No momento, muitas lesões graves não são seguramente avaliadas com exame com contraste e, portanto, precisam de uma avaliação endoscópica. Frequentemente, a informação obtida a partir de uma TC de pescoço permitirá ao médico realizar estes exames diagnósticos seletivamente, quando não houve, claramente, o envolvimento de uma determinada estrutura.

Tratamento

Choque, sangramento ativo, expansão de hematoma no pescoço e/ou lesões óbvias do trato aerodigestório requerem exploração imediata do pescoço. A exploração do pescoço é mais comumente realizada utilizando uma incisão ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo no lado da lesão. Ocasionalmente, uma incisão em colar é mais versátil, especialmente, se ambos os lados do pescoço necessitarem de exploração. O platisma é dividido e a borda anterior do músculo esternocleidomastóideo é identificado e dissecado a partir do tecido subjacente. A veia jugular interna é a próxima estrutura identificada e exposta. A veia jugular interna é, comumente, lesada e necessita de reparo direto ou ligadura, se o fechamento não for possível. Ao longo da borda anterior da veia jugular interna, a veia facial é identificada e exposta. A ligadura da veia facial permitirá que as estruturas profundas do pescoço sejam abordadas. Com a veia jugular interna rebatida lateralmente, a bainha da carótida é exposta. Se necessário, o controle proximal e distal da carótida é obtido e a artéria é exposta. Deve se ter cuidado para evitar lesão do nervo vago adjacente e do nervo hipoglosso, que cruza a carótida interna superiormente. As lesões da artéria carótida necessitam de reparo com fechamento simples ou anastomose terminoterminal. Frequentemente, a reconstrução da carótida com enxerto sintético ou veia autóloga é necessária. Em casos de controle de dano, a artéria carótida pode ser ligada, se não houver outra opção.

Para explorar traqueia ou esôfago, a artéria carótida é rebatida lateralmente, e a dissecção é continuada medialmente. Esta exploração pode ser enormemente auxiliada pela colocação de um cateter nasogástrico, que permitirá a palpação do esôfago. As lesões do esôfago devem ser desbridadas para expor totalmente a perfuração. O fechamento pode ser com uma ou duas camadas, e a drenagem meticulosa é importante. Cobrir o reparo do esôfago com músculo viável pode ser altamente benéfico, especialmente no caso de reparo adjacente traqueal ou vascular. No caso de perda tecidual maciça ou apresentação retardada, uma derivação esofagiana com a realização de esofagostomia pode ser necessária. Lacerações traqueais simples podem ser primariamente fechadas com fio de sutura absorvível, se a lesão for pequena e a aproximação for livre de tensão. Os defeitos maiores necessitam de ressecção e reanastomose, apesar de algumas lesões traqueais anteriores serem passíveis de realização de traqueostomia através da lesão. Após maturação do pertuito da traqueostomia, o tubo pode ser removido e o fechamento, usualmente, ocorre espontaneamente.

O tratamento de LCCV tem evoluído significativamente na última década. Seguindo o aumento no reconhecimento destas lesões, foi determinado que anticoagulação e terapia antiplaquetária reduziram substancialmente o risco de acidente vascular encefálico. Tipicamente, pacientes que são identificados como de alto risco são submetidos à angiotomografia ou angiografia com subtração digital após admissão para avaliar LCCV. Muitos pacientes têm contraindicação para anticoagulação e terapia antiplaquetária imediatas, porém o tratamento deve ser iniciado tão logo seja seguro, devido a uma significativa porcentagem de acidentes vasculares encefálicos ocorrer dias ou semanas após o trauma. Uma abordagem para o diagnóstico e tratamento da LCCV foi recentemente publicada pela Western Trauma Association (Fig. 18-13).[23] O tratamento sugerido inclui início de anticoagulação com heparina com o objetivo de alcançar um tempo de tromboplastina parcial entre 40 e 50 segundos. A terapia antiplaquetária é outra opção para aqueles que não podem receber anticoagulação plena. Após sete dias, a angiotomografia deve ser repetida, e aqueles pacientes que apresentarem cicatrização completa não necessitarão continuar o tratamento. Os demais necessitam permanecer com o tratamento por três meses, acompanhados por avaliação seriada. Os pacientes com pseudoaneurisma podem-se beneficiar com colocação de *stent* ou embolização para lesões nas artérias vertebrais através de procedimento endovascular.

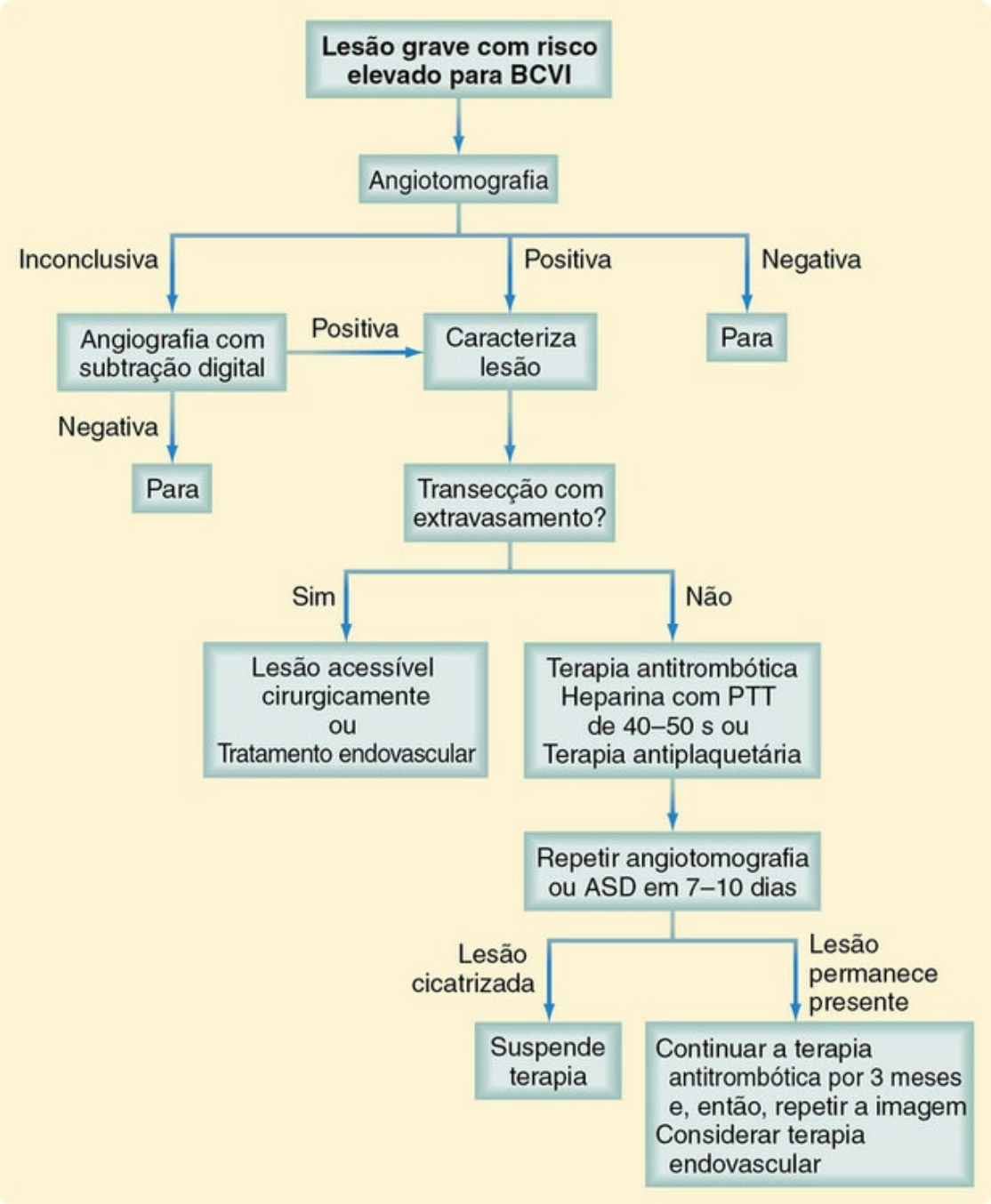


FIGURA 18-13 Algoritmo para tratamento de lesão cerebrovascular contusa. *ASD*, angiografia de subtração digital. (Adaptado de Biffl WL, Cothren CC, Moore EE, et al: Western Trauma Association critical decisions in trauma: Sreening for and treatment of blunt cerebrovascular injuries. J Trauma 67: 1150–1153, 2009.)

Lesões no Tórax

As lesões torácicas são comuns, com mais de um em cinco pacientes traumatizados apresentando envolvimento torácico. Dado que o tórax contém as principais estruturas cardiovasculares, estas lesões têm elevado potencial de gravidade. No NTDB, as lesões torácicas estão presentes em 13,8% de todos os pacientes com trauma contuso e 12,2 % de todos os pacientes com trauma penetrante, associados a um índice global de mortalidade de 8,4%.[24] Entre os pacientes que sofreram trauma torácico contuso, a mortalidade é significativamente maior, variando de 9,5% a 47,5%, de acordo com a gravidade da lesão.

Apesar da severidade destas lesões, a maioria pode ser tratada efetivamente pelas manobras básicas que podem ser providenciadas no departamento de emergência. AVMs são as causas mais comuns de lesões torácicas contusas, seguidas por quedas, com lesões resultantes de transmissão direta da energia sobre a parede torácica e estruturas subjacentes. A compressão direta, como também os mecanismos físicos de desaceleração e rotação, contribuem para a incidência de lesão torácica. O tamanho e a localização do tórax o tornam vulnerável aos mecanismos de perfuração, como feridas por projétil de arma de fogo e arma branca. As estruturas pulmonares e mediastinais estão suscetíveis a lacerações e perfurações, quando expostas ao trauma penetrante.

Manejo Imediato

Muitas lesões torácicas necessitam de intervenção imediata durante a avaliação primária para dar suporte à função cardiopulmonar. Como notado anteriormente, o estabelecimento de via aérea segura e assistência ventilatória devem ocorrer imediatamente nos pacientes com comprometimento respiratório. A má complacência ventilatória com diminuição dos sons respiratórios pode indicar pneumotórax hipertensivo, com necessidade de colocação urgente de dreno de tórax. O sangramento externo deve ser controlado com compressão direta, enquanto a reanimação com solução cristaloide e hemoderivados está sendo iniciada. A instabilidade hemodinâmica pode indicar pneumotórax hipertensivo necessitando de descompressão, a hipovolemia requer o controle da hemorragia e reanimação, ou insuficiência cardíaca secundária a tamponamento cardíaco, contusão cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou embolia aérea das artérias coronarianas. A avaliação para as causas de sangramento deve começar e a busca de líquido pericárdico através ultrassonagrafia com janela pericárdica, especialmente no caso de trauma penetrante. Baseadas nestas intervenções iniciais, as decisões com relação ao tratamento subsequente, como cirurgia imediata, podem ser determinadas. Parada cardíaca, especialmente nos casos de mecanismos penetrantes, necessita de toracotomia de reanimação (ver anteriormente). Uma abordagem para avaliação inicial e tratamento de lesões torácicas penetrantes está apresentada na Figura 18-14.

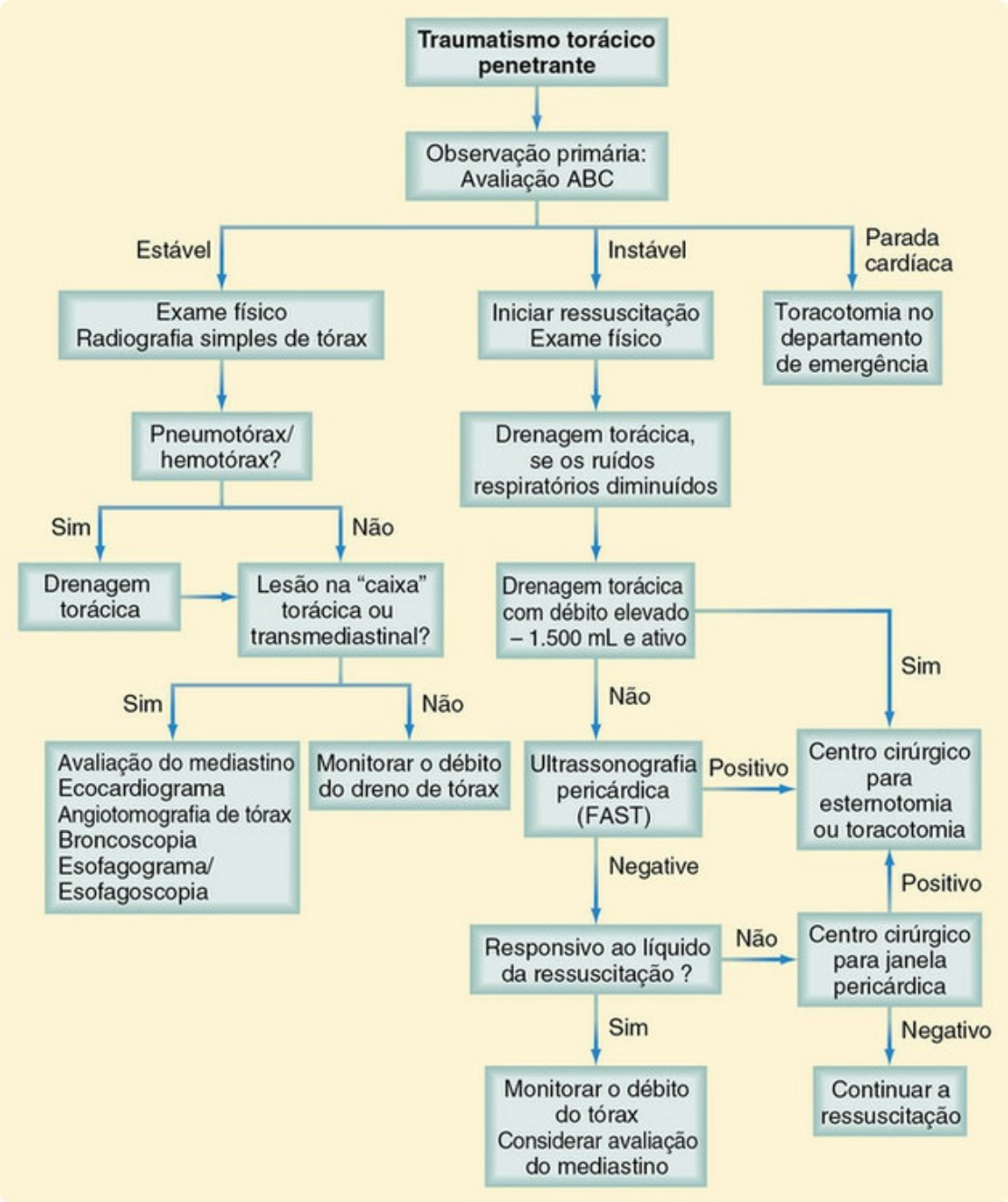


FIGURA 18-14 Algoritmo para tratamento de traumatismos torácicos penetrantes.

Avaliação

As principais lesões torácicas podem ser identificadas com exame físico e radiografia de tórax. O exame físico revelará as lesões superficiais, incluindo defeitos da parede torácica e feridas penetrantes. O esforço respiratório global e a movimentação da parede torácica podem revelar lesões nas costelas e esterno à inspeção. Desvio da traqueia na fúrcula esternal pode traduzir tensão intratorácica no lado oposto da traqueia. Distensão das veias do pescoço pode indicar insuficiência cardíaca, que requer avaliação adicional. Todos os pacientes, significativamente traumatizados, devem ser submetidos à radiografia de tórax, devido ao risco de lesões torácicas. Este exame pode ser obtido imediatamente no local onde ocorreu o trauma, com os resultados rapidamente revelados. A radiografia de tórax facilmente identifica a presença de pneumotórax ou hemotórax, como também fraturas de costelas e esterno. A aparência do mediastino pode sugerir lesão da aorta torácica. A ultrassonagrafia do pericárdio é um componente do

exame FAST, que pode revelar sangue no pericárdio. Nos últimos anos, a angiotomografia torácica tem emergido como uma valiosa ferramenta na avaliação do trauma torácico contuso. A TC proporciona a visualização da parede torácica e dos hemitórax, permitindo a determinação de fraturas de costelas, pneumotórax e hemotórax, e contusão pulmonar. Tem sido de grande valor a capacidade de avaliar trauma na aorta torácica, que, historicamente, necessitava da angiografia quando havia sugestão de lesão pela radiografia de tórax. A angiotomografia de tórax é capaz de identificar a transecção da parede da aorta, como também lesões de menor gravidade que envolvam somente a camada íntima da aorta. Muitos cirurgiões de tórax evoluíram sua técnica e têm optado pela intervenção cirúrgica baseados somente na TC de tórax, sem uma angiografia. Algumas lesões continuam necessitando de angiografia torácica para melhor caracterização anatômica, que não é determinada pela imagem da TC.

As lesões penetrantes do tórax que cruzam o mediastino ou próximas do coração e de estruturas mediastinais necessitam de meticulosa avaliação. As feridas penetrantes em uma área definida superiormente pela fúrcula esternal, inferiormente pela margem costal e, lateralmente pelos mamilos, estão no grupo de lesões que merecem avaliação adicional. Esta inclui uma análise das estruturas cardiovasculares e aerodigestórias do mediastino. Há necessidade de realização imediata de uma ultrassonografia para avaliar derrame pericárdico. Se existir comunicação entre o pericárdio e um dos hemitórax, a ultrassonografia pode produzir resultados falso-negativos. Avaliação adicional tem, historicamente, incluído angiograma do tórax, que, atualmente, tem sido substituído por angiotomografia na maioria das situações. O coração e os grandes vasos são avaliados para lesão, embora isso possa ser impedido pela presença de fragmentos de projéteis retidos, que causam artefatos na TC. A angiografia pode ser valiosa nesta situação de trauma. Dependendo da trajetória do objeto perfurante, a traqueia e as vias aéreas proximais podem precisar de avaliação com broncoscopia. Se houver suspeita de lesão, o esôfago deve ser avaliado com a combinação de esofagoscopia e esofagografia com contraste. Isoladamente, estes exames têm um índice aproximado de falso-negativos de 20%, enquanto combinados têm sensibilidade de quase 100%. Frequentemente, a TC torácica identificará, acuradamente, a trajetória da ferida e, então, guiará para orientação de avaliação adicional.

Tratamento

Mais de 85% de todas as lesões torácicas podem ser tratadas somente com um dreno de tórax. Na maioria dos casos, a colocação de um dreno torácico é urgente, mas pode ser realizada de forma controlada, o que inclui preparação estéril e excelente técnica cirúrgica. Isto é de grande importância, dada a morbidade associada a empiema, que pode resultar da colocação inapropriada do dreno de tórax. O tórax deve ser preparado apropriadamente utilizando mais do que um esguicho de iodo povidine (Betadine®) como também ampla colocação de campos para manter a esterilidade do campo cirúrgico e do dreno, que será colocado. A incisão da pele deve ser no nível do mamilo, estando, portanto, superior o suficiente para evitar o alcance do diafragma, mesmo em sua posição mais elevada. Um túnel é criado em direção superior e o tórax é penetrado, de forma romba, em um espaço intercostal acima da incisão. O pulmão é sentido e tocado para confirmar a penetração na cavidade torácica e para avaliar as aderências intratorácicas. Um dreno largo o suficiente para drenar o sangue (tipicamente de 32 a 36 Fr) é, então, avançado através da incisão superiormente e posteriormente ao pulmão. Os drenos torácicos que são colocados exclusivamente para pneumotórax podem ser posicionados no hemitórax anterior. Uma manobra valiosa é girar o dreno para confirmar se ele não está dobrado, o que pode resultar em uma drenagem insuficiente. A toracostomia é, então, conectada em um aparelho para drenagem subaquática que proporciona sucção de 20 cm H_2O.

Os drenos de toracostomia que drenam grandes volumes de sangue logo após sua colocação ou demonstram débito contínuo podem indicar sangramento intratorácico ativo, o que necessita de toracotomia. Tipicamente, a toracotomia imediata é indicada para mais de 1.500 mL de sangue drenado logo após a inserção do dreno torácico ou mais de 300 mL/h em três horas. Apesar, destes valores poderem ser evidentemente associados a sangramento intratorácico, a decisão para operar deve ser cuidadosamente considerada, especialmente, em relação ao débito imediato. Ocasionalmente, os drenos torácicos que inicialmente drenam 1.500 mL, mas têm um baixo débito no caso de estabilidade hemodinâmica, indicam que o sangramento é de uma laceração pulmonar, que cessa com a reexpansão pulmonar e pode não necessitar ou se beneficiar com toracotomia. Outras indicações para imediata toracotomia incluem: vazamento maciço de ar associado a pneumotórax ou drenagem de conteúdo esofágico ou gástrico pelo dreno torácico. A escolha da abordagem torácica depende das estruturas presumivelmente lesadas. O acesso aos pulmões, à vascularização pulmonar e ao hemidiafragma é através

de uma toracotomia posterolateral, que é mais bem realizada através do quinto espaço intercostal, com ou sem remoção da quinta costela. À direita, esta incisão também expõe as partes proximal e média do esôfago, como também traqueia e brônquios fonte bilateralmente. À esquerda, a toracotomia é valiosa para abordagem do esôfago distal, o pulmão esquerdo, o ventrículo esquerdo, a aorta descendente e a artéria subclávia esquerda. Uma esternotomia mediana pode ser uma abordagem altamente versátil, permitindo a exposição do coração direito, aorta ascendente, o arco da aortae a vascularização pulmonar.

Lesões da Parede Torácica e Espaço Pleural

As fraturas de costela são as lesões torácicas mais comuns devido a trauma contuso, com quase 80% dos pacientes com lesões torácicas apresentando uma ou mais fraturas. A parede do tórax está comumente envolvida durante mecanismos perfurantes, presente em 25% dos casos de trauma torácico penetrante. O índice de mortalidade associada a lesões em parede torácica devido a trauma contuso é de aproximadamente 10%; excedendo a 20% para as lesões penetrantes. As fraturas de costela, tipicamente, ocorrem secundárias à compressão da caixa torácica na direção anteroposterior ou lateral, que frequentemente dita a localização da ruptura cortical ao longo da costela. Os volantes e os cintos de segurança são, comumente, identificados como a estrutura causadora, que resulta em uma fratura. Na maioria das formas graves, grandes quantidades de energia transferidas para a parede torácica podem resultar na criação de um segmento instável, definido como duas ou mais costelas adjacentes que têm fraturas em duas ou mais localizações. Isto resulta em uma separação do segmento da parede torácica. Embora os mecanismos pulmonares possam ser interrompidos no caso de um segmento instável, o maior insulto fisiológico é causado pela contusão pulmonar subjacente que ocorre quase invariavelmente. Um pneumotórax ocorre com compressão da parede que rasga a superfície do pulmão através de um mecanismo tipo explosão ou via laceração, a partir da costela fraturada, causando acúmulo de ar no espaço pleural. Similarmente, sangramento a partir de parede torácica lesada ou pulmão lacerado pode resultar em um hemotórax, conforme o sangue se acumula no espaço pleural.

Durante as avaliações primária e secundária, as lesões da parede torácica são, comumente, reconhecidas. A dor e as alterações na movimentação da parede torácica são sugestivas. Alguns pacientes necessitam de intervenção imediata, porém a maioria será submetida, subsequentemente, a uma avaliação adicional. Lesões envolvendo a parede torácica ou espaço pleural podem, frequentemente, ser identificadas nas radiografias de tórax. A Figura 18-15 demonstra um grande pneumotórax à esquerda na radiografia de tórax. A TC de tórax é uma parte comum da avaliação para lesões torácicas em muitos centros. A TC identifica fraturas de costela e esterno, como também ar e sangue na pleura, com grande grau de sensibilidade. Em alguns momentos, um pneumotórax chamado oculto que não foi identificado na radiografia de tórax pode ser visualizado pela TC, especialmente, quando ocupa somente o hemitórax anterior. A Figura 18-16 demonstra segmento instável na TC de tórax com reconstrução tridimensional.

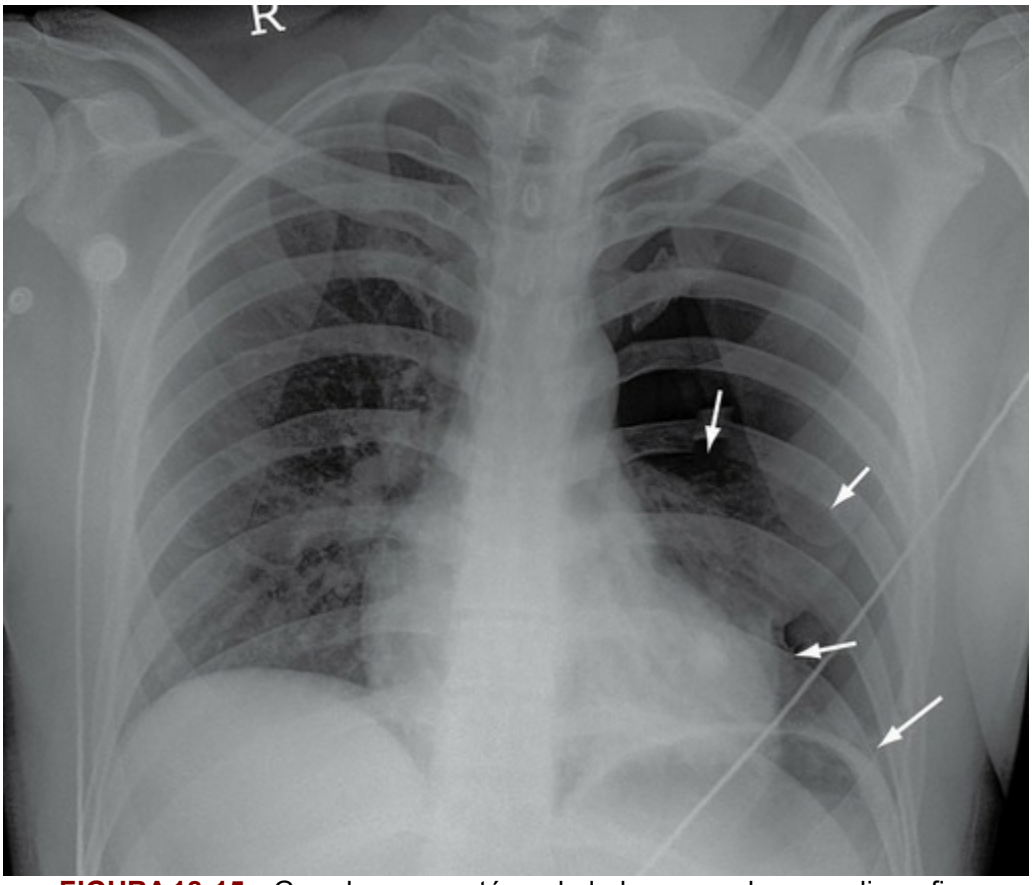


FIGURA 18-15 Grande pneumotórax do lado esquerdo em radiografia simples de tórax. *Setas* identificam a borda lateral do pulmão colapsado.

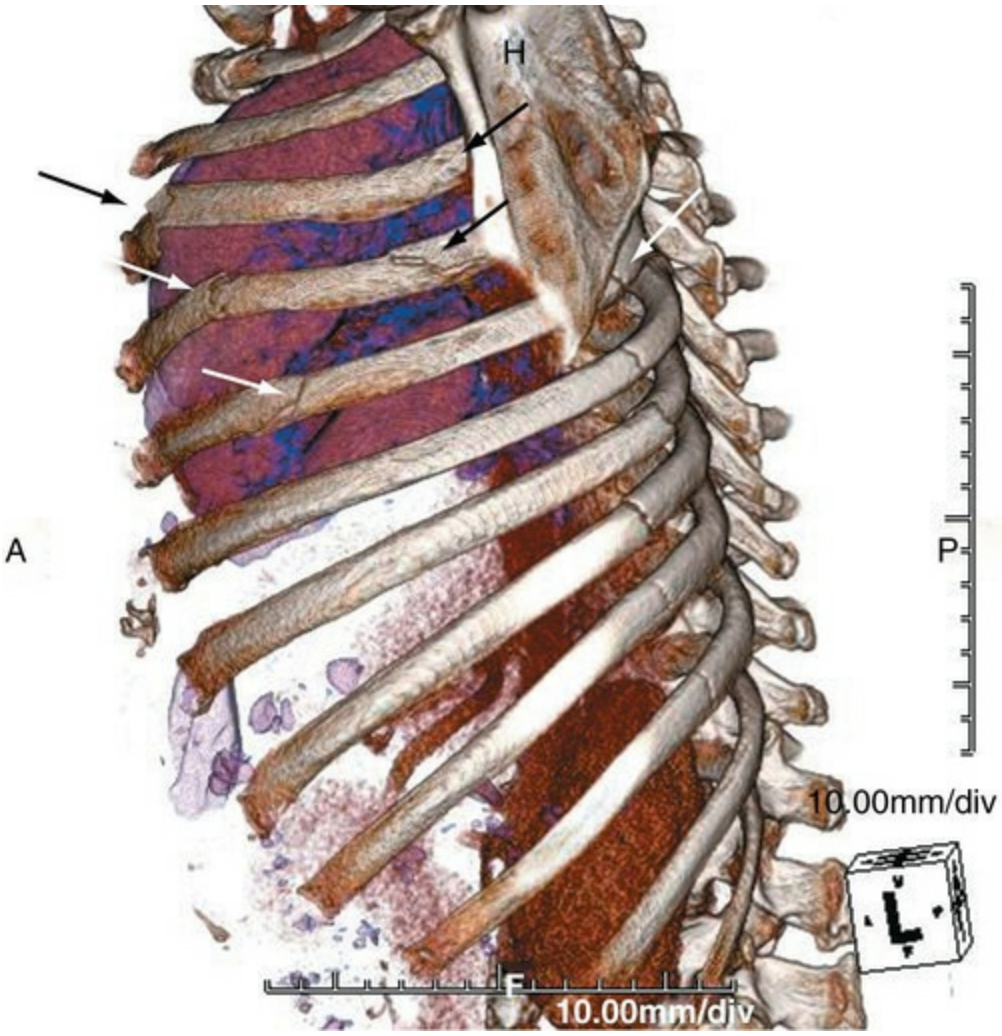


FIGURA 18-16 Múltiplas fraturas de costela com segmento instável na reconstrução tridimensional na TC. *Setas* identificam as múltiplas fraturas de costelas adjacentes. Notar a contusão pulmonar subjacente, que aparece na cor azul.

Um pneumotórax ou hemotórax maciço na radiografia de tórax necessita de colocação de um dreno de tórax. O dreno torácico para drenagem deve continuar até que o vazamento de ar pulmonar esteja resolvido e a drenagem não seja excessiva. Os hemotórax devem ser drenados se houver suspeita de quantidade de sangue no espaço pleural que possa resultar em encarceramento do pulmão, conforme o hematoma amadurece. Ocasionalmente, hemotórax que não se resolvem após inserção do dreno torácico se beneficiam com drenagem toracoscópica e colocação de dreno. Pacientes que apresentam um pneumotórax oculto identificado pela TC de tórax e não tendo comprometimento respiratório pode ser manejado com observação e a repetição da radiografia de tórax no dia seguinte. Aumento do pneumotórax na imagem sequencial necessita de um dreno torácico. Pacientes que apresentam um grande aumento do ar subcutâneo sem pneumotórax significativo devem ser acompanhados de perto, com baixa chance de necessidade de colocação de um dreno de tórax, porque o vazamento de ar pulmonar pode ainda estar presente.

As fraturas de costela podem variar enormemente quanto à gravidade, dependendo do número e das características do paciente. A dor associada pode ser severa e uma grande preocupação é o desenvolvimento de infecções respiratórias. A analgesia agressiva deve ser providenciada para permitir a adequada toalete brônquica e promover conforto. A adequada analgesia pode ser alcançada com narcóticos intravenosos nos casos leves, porém, nos casos mais graves, os pacientes se beneficiam enormemente com a utilização de analgesia peridural. A analgesia peridural após lesões da parede torácica tem sido associada a alguns dias de ventilador, encurtando os dias de permanência na unidade de tratamento intensivo e menos dias de internação. Adicionalmente, Bulger *et al.*[25] demonstraram diminuição de

infecções pulmonares e duração diminuída da ventilação mecânica com a utilização de analgesia peridural em pacientes com três ou mais fraturas de costelas. As drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs) também são benéficas em conjunto com os narcóticos. A toalete pulmonar agressiva, incluindo respiração profunda, tosse frequente e espirometria incentivada, deve ser fortemente encorajada. A fisioterapia pulmonar e os exercícios de pressão expiratória positiva também podem ajudar. Lesões graves da parede torácica com insuficiência pulmonar podem necessitar de ventilação mecânica. Tem sido renovado o interesse na fixação cirúrgica das fraturas de costela, embora as melhores indicações para a realização destes procedimentos e seus benefícios associados permaneçam incompletamente definidos. As fraturas esternais são tratadas similarmente às fraturas de costela, necessitando de analgesia e toalete pulmonar. Ocasionalmente, as fraturas esternais resultam no desenvolvimento de um hematoma mediastinal. Apesar de não necessitar, tipicamente, de tratamento específico, a presença de sangramento ativo devido à artéria mamária interna adjacente pode necessitar de angioembolização ou ligadura aberta no caso de instabilidade hemodinâmica.

Lesões Pulmonares

Os pulmões são suscetíveis a lesões durante mecanismos contusos e penetrantes. Apesar de resultados acima de 15% dos casos em algumas séries, a contusão pulmonar após trauma contuso está presente em 5,5% dos pacientes no NTDB. Entre pacientes com trauma torácico contuso, a contusão pulmonar é comum, sendo identificada em 40% dos casos. A mortalidade pode ser importante, variando de 10% a 25% e a insuficiência respiratória com síndrome de angústia respiratória aguda, como também pneumonia, são frequentemente encontradas. A contusão pulmonar resulta da energia transferida através da parede torácica para o parênquima pulmonar, gerando dano tecidual, como também hemorragia nos espaços alveolar e intersticial. O resultado é o desenvolvimento de *shunt* fisiológico com hipoxemia. Estas lesões também estão associadas a uma profunda resposta inflamatória, que pode levar à insuficiência respiratória adicional e inflamação sistêmica. Frequentemente, a contusão pulmonar é identificada na presença de segmento instável e é a principal causa de morbidade e mortalidade associadas. Os mecanismos penetrantes podem resultar em contusão pulmonar ou laceração do parênquima pulmonar. Em uma grande pesquisa multicêntrica, 24% dos pacientes com trauma torácico apresentam mecanismo penetrante, dos quais 2,8% necessitam de uma toracotomia urgente para tratamento da hemorragia pulmonar.[26]

As lesões pulmonares podem ser identificadas primeiro no exame ou através da drenagem de grande volume de sangue ou ar pelo dreno da toracostomia. As radiografias de tórax obtidas logo após a chegada do paciente podem demonstrar pneumotórax ou hemotórax indicativos de uma lesão pulmonar subjacente. As contusões pulmonares podem estar presentes na radiografia de tórax inicial, mas, tipicamente, necessitam de tempo para tornarem-se evidentes na radiografia simples. As contusões pulmonares identificadas precocemente na radiografia de tórax são frequentemente graves e rapidamente progridem com insuficiência respiratória. A contusão pulmonar é precocemente identificada na TC de tórax, entretanto algumas vezes pode ser desafiadora a diferenciação entre contusão e atelectasia. Uma regra básica é que a atelectasia não cruza as fissuras pulmonares, enquanto as contusões não são limitadas pelos segmentos ventilatórios. Também, a densidade mais elevada do tecido pulmonar na vizinhança da lesão da parede torácica, especialmente, quando não é área ventilatório-dependente, é altamente sugestiva de contusão pulmonar. A Figura 18-17 demonstra uma contusão pulmonar na TC de tórax.

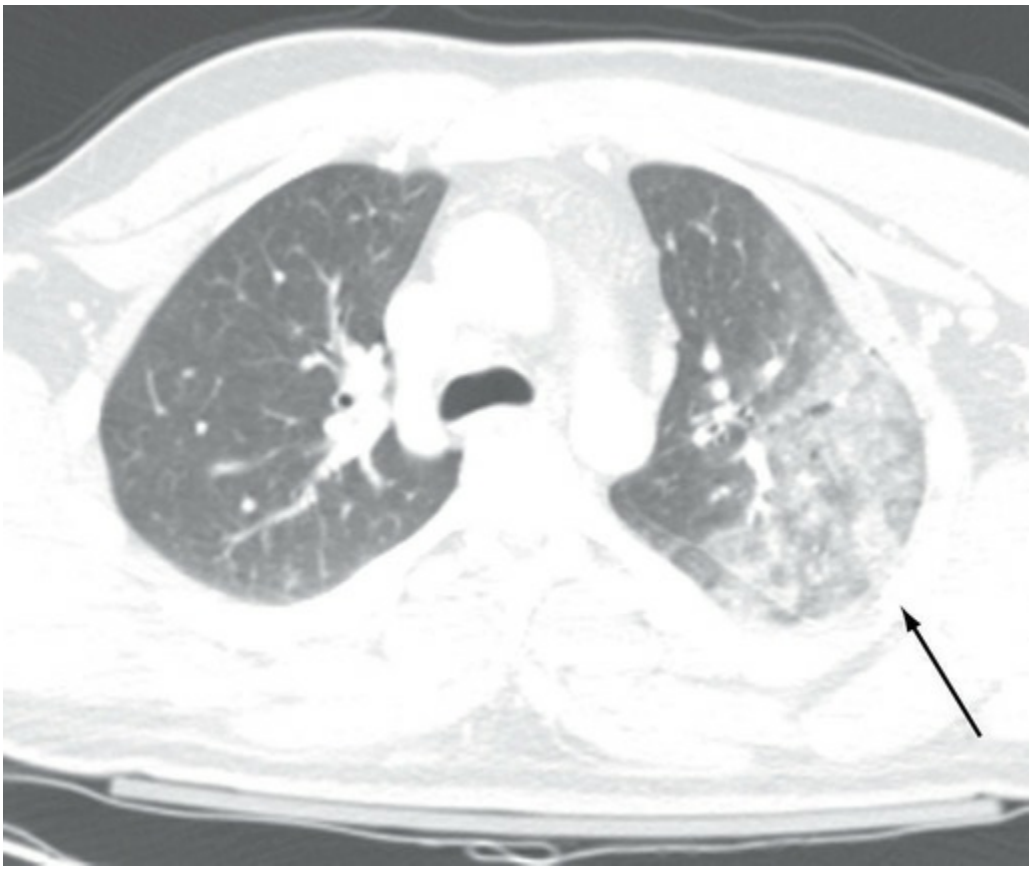


FIGURA 18-17 Contusão pulmonar esquerda na TC torácica. A *seta* identifica o pulmão contuso, que aparece como tecido de maior densidade devido ao espaço aéreo com hemorragia e edema associado.

O dreno torácico para drenagem de grandes quantidades de sangue ou ar pode necessitar de toracotomia. Os protocolos clássicos têm sido descritos anteriormente e o cirurgião deve ter determinada a relação da probabilidade da hemorragia ativa, que deve se beneficiar pelo tratamento cirúrgico. Na maioria dos casos, somente o dreno torácico com expansão pulmonar trata adequadamente o sangramento pulmonar de baixa pressão e pequenos vazamentos aéreos. A perda de sangue ativa indica uma causa de alta pressão mais central, que necessita prontamente de toracotomia. Os vasos sanguíneos dentro do parênquima pulmonar devem ser identificados e controlados com ligaduras. Os trajetos dos projéteis podem ser abertos pela passagem do grampeador linear cortante através da ferida e realizando uma toracotomia que expõe os vasos lesados, de modo que eles possam ser controlados. Ocasionalmente, a ressecção pulmonar é necessária em padrões anatômicos ou não anatômicos para manejar os segmentos maiores de tecido pulmonar lesado. No caso de controle de dano, o sangramento cirúrgico pode ser controlado com suturas ou grampeamento, seguido de tamponamento torácico com compressas e fechamento temporário com compressa e curativo com aspiração. Ao contrário do tamponamento abdominal, as compressas devem ocupar espaço mínimo e ser colocadas para permitir a máxima expansão pulmonar.

O tratamento da contusão pulmonar é basicamente de suporte. Os pacientes devem ser monitorados para as indicações de descompensação respiratória como hipoxemia, aumento do trabalho respiratório e agitação, com entubação mandatória e ventilação mecânica. O suporte à função pulmonar é mantido até que o insulto fisiológico relacionado com a contusão seja resolvido. Os esforços para prevenir pneumonia associada a ventilador são valiosos, devido ao risco significativamente aumentado. A entubação deve ser guiada pela observação da função respiratória do paciente e não deve ser realizada simplesmente profilaticamente, devido ao reconhecimento de contusão pulmonar. Similarmente, a presença de uma contusão pulmonar ou tórax instável não necessita de colocação mandatória de dreno torácico, na ausência de pneumotórax ou hemotórax. Os pacientes com contusão pulmonar não devem ser tratados com restrição volêmica, que é um erro conceitual comum.[27] A reanimação apropriada para manter a

perfusão de todo o corpo aceitável dever ser proporcionada de acordo com a gravidade dos pacientes traumatizados. A expansão volêmica excessiva deve ser evitada e pode se beneficiar com a colocação de um cateter na artéria pulmonar para guiar a administração de líquido, especialmente quando o suporte ventilatório for necessário. A toalete pulmonar agressiva pode ser benéfica, como também o controle adequado da dor, quando lesões de parede torácica concomitantes estão presentes.

Lesões Cardíacas

Por razões óbvias, as lesões cardíacas representam alguns dos problemas mais graves apresentados pelo paciente após trauma penetrante e contuso. A lesão penetrante do coração ocorre em 2% dos pacientes com trauma penetrante no NTDB e 16% no caso do trauma torácico penetrante isolado. Estes números, provavelmente, subestimam a verdadeira incidência das lesões cardíacas penetrantes, pois muitas delas são imediatamente letais e os pacientes não chegam ao hospital. Para aqueles que sobrevivem à chegada ao departamento de emergência, o índice de mortalidade é de 62%.

As lesões cardíacas penetrantes serão, frequentemente, evidentes no exame inicial. Um significativo número de pacientes apresentará, nos extremos, tamponamento cardíaco ou sangramento dentro dos hemitórax. O diagnóstico pode, portanto, ser realizado durante a toracotomia de reanimação em pacientes agonizantes. Em outros, indicadores de tamponamento cardíaco podem estar presentes, incluindo hipotensão com veias do pescoço distendidas e sons cardíacos abafados, apesar de sua presença ser altamente variável. A ultrassonografia é uma ferramenta valiosa para avaliar rapidamente o pericárdio para presença de líquido e deve ser realizada em todos os pacientes com instabilidade hemodinâmica. Uma janela pericárdica subxifóidea permanece como de grande valor significativo na avaliação de lesão cardíaca e deve ser utilizada nos casos em que a ultrassonografia não está disponível ou os resultados são inconclusivos. Uma janela pericárdica permite a visualização direta do espaço pericárdico e pode ser rapidamente estendida para realizar uma esternotomia mediana no caso de uma lesão identificada.

As lesões cardíacas que resultam em colapso cardiovascular são abordadas com uma toracotomia anterolateral esquerda no departamento de emergência. As lesões que são identificadas e permitem o transporte para centro cirúrgico são mais bem expostas através de esternotomia mediana. As lesões atriais podem ser parcialmente clampeadas com um *clamp* Satinsky e, então, fechadas com pontos contínuos ou simples com fio do tipo monofilamentar inabsorvível. As lesões ventriculares podem ser mais desafiadoras e, usualmente, estão associadas a sangramento significativo. A laceração pode ser fechada manualmente, enquanto o defeito é fechado com suturas horizontais, tipo colchoeiro, que são reforçadas com ataduras. Para ganhar controle temporário, uma opção é fechar a laceração utilizando grampos de pele; isto permite a reanimação e transporte para o centro cirúrgico. Outra opção é a passagem de um cateter de Foley através da ferida, seguida da insuflação do balão e manutenção do cateter sob tensão contra a parede cardíaca, para ocluir a abertura da lesão até que o fechamento definitivo possa ser feito.

O trauma cardíaco contuso resulta em contusão cardíaca ou anormalidades estruturais mais severas, como defeito de septo ou insuficiência valvar, menos frequentemente sendo identificadas em somente 3,8% dos casos de trauma torácico contuso. A maioria destes resulta em uma contusão do miocárdio que leva a arritmias e que são, frequentemente, autolimitadas. Em raros casos, a lesão cardíaca contusa resulta em insuficiência cardíaca com choque cardiogênico.

O diagnóstico de contusão cardíaca tem sido estudado exaustivamente, porém permanece controverso. Apesar de vários exames laboratoriais e radiográficos terem sido associados a contusão cardíaca, em termos práticos somente a presença de sequela clínica é que precisa ser considerada. A presença de uma arritmia no eletrocardiograma (ECG), mais comumente taquiarritmias, ou choque cardiogênico é a sequela clínica pertinente que necessita de intervenção e, portanto, é diagnóstica por si. Os achados clínicos da contusão cardíaca que estão ausentes na admissão são altamente improváveis de se desenvolverem e, na sua ausência continuada, não existe a necessidade de avaliação adicional. Os níveis positivos de enzimas cardíacas ou de exames radiográficos não têm impacto sobre a terapia, que é ditada pelos achados clínicos e eletrocardiográficos. A presença de instabilidade hemodinâmica com evidência de insuficiência cardíaca necessita da pronta realização de um ecocardiograma para avaliar a parede cardíaca e a movimentação do septo, como também a função valvar, as quais, em raras situações, podem ser lesadas durante trauma torácico contuso.

As lesões cardíacas contusas necessitam de ECG no momento da avaliação inicial. Os pacientes com leves alterações eletrocardiográficas que não precisam de tratamento devem ser monitorados por 12 horas com telemetria. Não há necessidade de intervenção adicional, se a telemetria não revelar arritmias e o ECG de acompanhamento estiver normal. Aqueles com alterações eletrocardiográficas mais graves ou arritmias na admissão necessitam de telemetria por 24 a 48 horas e início de terapêutica específica para

anormalidade elétrica. A maioria dos pacientes que apresenta arritmia na avaliação inicial não necessita de tratamento médico e reverte a arritmia rapidamente durante o curso da avaliação. A insuficiência cardíaca pode necessitar de tratamento com agentes inotrópicos e redução da sobrecarga do ventrículo direito, devido ao frequente envolvimento do coração direito. Os pacientes que apresentam anormalidades estruturais no ecocardiograma podem precisar de cirurgia de urgência para reparar as lesões cardíacas.

Lesões da Aorta Torácica

As lesões da aorta torácica também são muito graves, porém, felizmente, incomuns. Somente 0,3% dos pacientes vítimas de trauma contuso no NTDB apresentam uma lesão aórtica, apesar do índice de mortalidade associado exceder 47%. Como as lesões cardíacas, estas, provavelmente, têm sua verdadeira incidência subestimada, pois a transecção da aorta é uma causa comum de morte imediata dos pacientes com trauma contuso, que nem chegaram ao departamento de emergência. Em 3,8% dos casos, a aorta é envolvida no trauma torácico penetrante; quase a totalidade destas lesões é fatal (mortalidade = 86,1%). As causas das lesões aórticas contusas são, tradicionalmente, constatadas como resultado de desaceleração rápida, que rasga a parede da aorta próxima ao ligamento arterioso, onde é fixada ao tórax. Os mecanismos laterais também podem contribuir, durante os quais o arco aórtico atua como uma alavanca e causa torção que ocorre no istmo aórtico. O resultado destes mecanismos pode variar de corte na íntima da aorta até transecção de todas as camadas da parede. Somente pacientes que experimentam contenção da ruptura pelo tecido mediastinal do entorno chegam ao hospital.

A lesão aórtica penetrante pode ser descoberta no momento da toracotomia ou esternotomia, frequentemente no caso do paciente *in extremis*. O trauma contuso aórtico pode ser suspeitado pela radiografia de tórax, que demonstra achados como alargamento do mediastino, tampão apical, perda do botão aórtico ou desvio do brônquio esquerdo principal. Devido a um elevado índice de lesões perdidas pela radiografia, a maioria dos pacientes envolvidos nos mecanismos de lesões de grande energia é submetida à angiotomografia helicoidal do tórax para avaliar lesão aórtica. As lesões da aorta torácica podem ser identificadas na TC, como ruptura da íntima ou presença de pseudoaneurisma com hematoma mediastinal, que aparece conforme o contraste sai do lúmen da aorta. Usualmente, este exame isoladamente é suficiente para planejar o reparo cirúrgico, apesar de a angiografia ser necessária em alguns casos, frequentemente, a critério do cirurgião torácico. Um pseudoaneurisma formado a partir de transecção aórtica é visto na TC de tórax na Fig. 18-18.

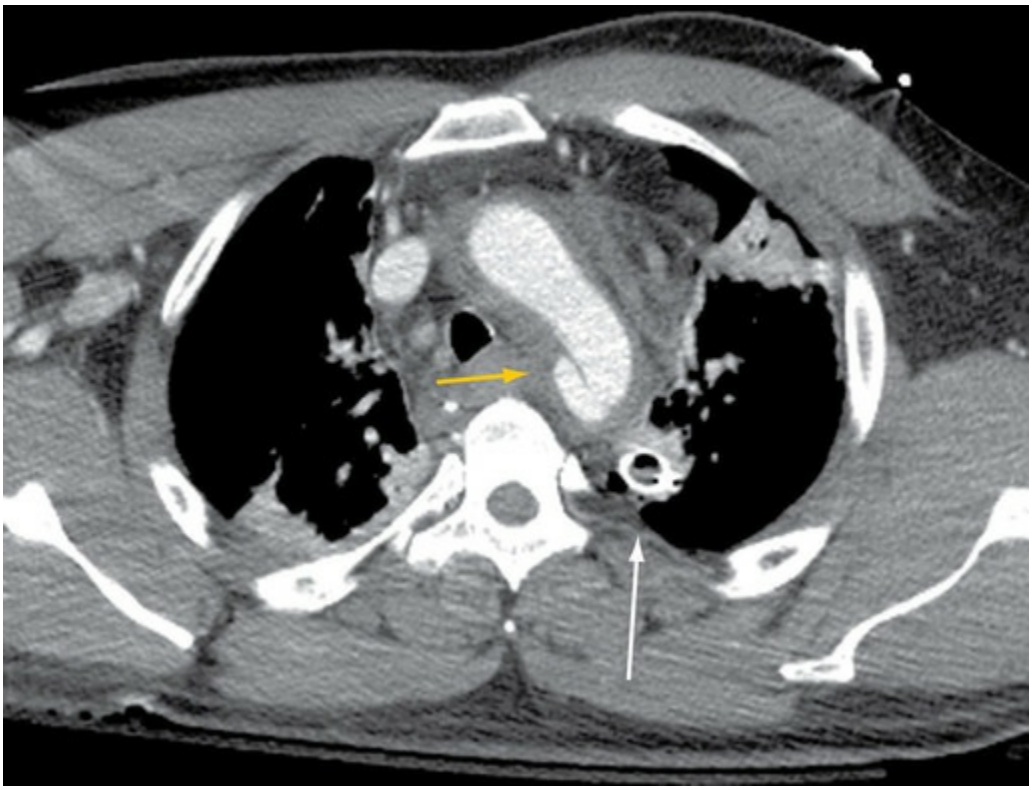


FIGURA 18-18 Transecção de aorta com pseudoaneurisma e hematoma associado na TC torácica. Esta lesão ocorreu em localização típica, distal à artéria subclávia esquerda no istmo aórtico. A *seta amarela* identifica o pseudoaneurisma; a *seta branca* identifica um tubo de toracostomia no lado esquerdo.

Os pacientes que apresentam ruptura contusa da aorta torácica que é contida necessitarão de reparo cirúrgico. A história natural destas lesões é de expansão lenta, que, finalmente, culmina com ruptura livre da aorta. Tem sido reconhecido que isto é, usualmente, um retardo nesta progressão, o que permite que outros assuntos mais urgentes, como hemorragia aguda, sejam avaliados. Neste meio tempo, a terapia medicamentosa com beta-antagonistas auxilia no controle do estresse sob a parede aórtica e é absolutamente essencial e deve ser instituída precocemente. O tratamento com cirurgia aberta para reparo da aorta é realizado através de toracotomia esquerda. As pequenas lesões penetrantes da aorta podem ser fechadas, primariamente, se forem expostas antes da exsanguinação. As lesões penetrantes maiores e a transecção contusa necessitam de colocação de enxerto protético em segmento da aorta. Isto é mais comumente realizado acompanhado de *bypass* cardiopulmonar, com *bypass* pleno através de abordagem femoro-femoral ou com uma bomba centrífuga e *bypass* do coração esquerdo. A utilização de *bypass* cardiopulmonar tem sido associada a uma incidência diminuída de paraplegia, que pode ser resultante da parada de fluxo sanguíneo aórtico durante o clampeamento e a técnica de sutura. O controle aórtico proximal e distal, como também o controle da artéria subclávia esquerda, são alcançados e substituem o segmento lesionado. Isto, ocasionalmente, requer o reimplante da artéria subclávia esquerda, dependendo da extensão proximal da lesão.

Mais recentemente, o uso de enxertos *stents* endovasculares para reparo da lesão da aorta torácica,tem sido um assunto de grande interesse. Isto é, particularmente interessante para aqueles pacientes com elevado risco cirúrgico e com anatomia vascular favorável, porém exame adicional é necessário para estabelecer o papel desta modalidade, de maneira confiável. Em muitos centros, esta abordagem tornou-se a principal no tratamento destas lesões. As vantagens descritas associadas ao reparo endovascular da lesão aórtica incluem uma redução na incidência de paraplegia e uma potencial melhora na mortalidade. Apesar de raro, pacientes com somente lesão da íntima podem ser candidatos a tratamento não cirúrgico, porque muitas destas lesões cicatrizam sem intervenção. Os pacientes devem ser tratados com betabloqueador e submetidos a exames de imagem seriados para assegurar a ausência de expansão e, por fim, a resolução da lesão.

Lesões Traqueobrônquicas

As lesões da árvore traqueobrônquica são incomuns, porém estão associadas a significativas morbidade e mortalidade. No NTDB, existe um total de somente 275 lesões traqueobrônquicas, representando 0,02% de todos os pacientes traumatizados por mecanismo contuso e 0,05% de todos os pacientes traumatizados por mecanismo penetrante. Baseado na literatura científica, Kiser *et al.*[28] relataram 265 lesões traqueobrônquicas contusas em um período de 123 anos, das quais 59% foram causadas por AVM. A mortalidade devido a estas lesões desde 1970 foi de somente 9%, porém acredita-se que muitos pacientes com estas lesões morrem antes da chegada da equipe pré-hospitalar. Aproximadamente, 50% destas lesões envolvem o brônquio direito principal até 2 cm da carina. Acredita-se que estas lesões resultam da aplicação de grande quantidade de energia sobre o tórax anterior, o que empurra os pulmões lateralmente e avulsiona os brônquios fixados na carina. Outro mecanismo proposto é ruptura causada pela rápida compressão dos pulmões e vias aéreas contra a glote fechada, que perfura a traqueia ao longo da porção membranosa. As lesões penetrantes, principalmente secundárias a feridas por projétil de arma de fogo, podem também resultar em lesões da árvore traqueobrônquica.

A identificação de lesões traqueobrônquicas depende muitas vezes da localização da ruptura da via aérea. O paciente, ao exame físico, pode apresentar significativa presença de ar subcutâneo. As lesões que envolvem a traqueia torácica e os brônquios proximais podem resultar em volumoso pneumomediastino, identificado pela radiografia ou TC de tórax. As lesões de vias aéreas mais distais causarão, tipicamente, pneumotórax que necessita de colocação de dreno de tórax. Um vazamento contínuo de ar com pneumotórax persistente é altamente sugestivo de lesão de brônquio ou grande bronquíolo. O diagnóstico é feito com broncoscopia, que é realizada mais comumente com broncoscópio flexível, porque o uso de broncoscópio rígido exige extensão do pescoço, que, normalmente, não é possível antes da exclusão de lesão da coluna cervical. O broncoscópio permite a identificação de lesão e uma detalhada caracterização, como a localização e a gravidade da ruptura.

O manejo inicial das lesões traqueobrônquicas inclui o cuidadoso manejo da via aérea. Durante qualquer tipo de garantia da permeabilidade da via aérea é vital que se evite alguma ruptura adicional, que pode ser auxiliada com o uso do broncoscópico, devido à visualização direta. As lesões que ocupam menos de um terço da circunferência luminal podem ser consideradas de tratamento não cirúrgico, se o pneumotórax e o vazamento de ar que estavam presentes foram resolvidos após colocação de dreno de tórax e ocorreu expansão completa dos pulmões. O tratamento inclui antibióticos, oxigênio umedecido, aspiração cuidadosa e observação atenta para assegurar o não desenvolvimento de sequela infecciosa. O tratamento cirúrgico da traqueia, vias aéreas do lado direito e parte proximal do brônquio principal esquerdo é mais bem abordado através de toracotomia posterolateral direita. As lesões distais do lado esquerdo são reparadas através de toracotomia à esquerda. Um retalho de músculo intercostal vascularizado deve ser mobilizado e mantido sobre o tórax aberto, pois a colocação de retrator previnirá o dano potencial deste tecido de cobertura. Os reparos incluem desbridamentos de tecido desvitalizado ou ressecção segmentar com fechamento, usando fios absorvíveis. O reparo, portanto, se beneficia com a cobertura com tecido pediculado, como um retalho de músculo intercostal previamente preservado. Os pacientes que necessitam de ventilação podem se beneficiar com a passagem de tubo endotraqueal distal ao reparo para protegê-lo. Outras opções incluem ventilação pulmonar de modo duplo e suporte de vida extracorpóreo durante o período do pós-operatório imediato.

Lesões Esofagianas

As lesões do esôfago torácico ocorrem, predominantemente, após trauma penetrante, mas permanecem incomuns independentemente da causa. Somente 2% de todos os pacientes no NTDB com trauma torácico penetrante apresentam uma lesão no esôfago. A maioria delas é causada pelas feridas por projétil de arma de fogo, seguida pelas feridas com arma branca em menos de 20% dos casos. A mortalidade associada a estas lesões é significativa (39%), devido à natural gravidade da perfuração esofagiana e porque as estruturas vitais adjacentes podem também ser lesadas junto com o esôfago. A lesão esofagiana contusa é excepcionalmente incomum, identificada somente em 0,0,2% dos pacientes com trauma contuso no NTDB. Destes pacientes, 25% morrem devido à energia significativa necessária para romper o esôfago torácico. Acredita-se que a lesão contusa do esôfago seja causada pela rápida elevação na pressão intraluminal durante a compressão do tórax ou abdome. Um impacto sobre o andar superior do abdome pode comprimir o estômago distendido, levando à transmissão de ar e líquido para o esôfago e resultando em perfuração da parede, usualmente no segmento distal.

As lesões penetrantes de esôfago podem ser suspeitadas pela trajetória do projétil de arma de fogo ou de arma branca. Os traumas nas vizinhanças do mediastino necessitam ser considerados para possível lesão

esofagiana. O esôfago é mais bem avaliado através da combinação de esofagografia com contraste e esofagoscopia. A combinação destas duas modalidades resulta em uma sensibilidade de quase 100% para lesão esofagiana. Os achados incluem extravasamento de contraste a partir da luz esofagiana ou ruptura da mucosa visualizada pelo endoscópio. Estes exames também devem ser utilizados para determinar a localização da lesão ao longo do esôfago, para auxiliar no planejamento cirúrgico. Os pacientes com trauma contuso podem apresentar pneumomediastino volumoso, que inicia uma pesquisa adicional com esofagografia e esofagoscopia. A TC de tórax pode revelar ar adjacente ao esôfago, mas fora do lúmen, como também ao redor do tecido conjuntivo inflamado. Neste momento, o defeito pode ser visualizado pela TC. As lesões esofagianas na junção gastroesofagiana podem resultar em abdome sensível e doloroso.

A rápida identificação e o tratamento das lesões esofagianas são fundamentais, pois atrasos são associados à piora dos desfechos. A avaliação clínica e os exames revelam uma lesão esofagiana que deve ser imediatamente reparada cirurgicamente. Parte superior e média do esôfago são mais bem avaliadas por meio de toracotomia posterolateral direita através do quarto e quinto espaços intercostais, enquanto a parte inferior do esôfago é exposta a partir do lado esquerdo através do sexto ou sétimo espaços intercostais. Os exames com contraste que demonstram lesão intra-abdominal ajudam na decisão da laparotomia para reparar o esôfago por abordagem abdominal. De novo, a manutenção de retalho de músculo intercostal vascularizado é de grande valor para recobrir o reparo. A lesão deve ser inteiramente exposta, o que, usualmente, necessita da abertura da camada muscular superiormente e inferiormente para revelar a extensão do dano na mucosa, que é comumente maior do que a ruptura muscular. O esôfago é, portanto, fechado em uma ou duas camadas, frequentemente, utilizando fio absorvível seguido de sutura muscular contínua utilizando fio inabsorvível. O reparo é coberto por retalho de músculo ou outro tecido adjacente para proporcionar proteção, dando elevado índice de vazamento e formação de fístula. Os reparos do esôfago na junção gastroesofagiana podem ser recobertos por fundoplicatura com tecido gástrico. Os drenos de tórax e mediastino devem ser colocados na vizinhança do reparo para o controle de qualquer vazamento que possa se desenvolver. Uma gastrostomia e jejunostomia para dieta são frequentemente convenientes para permitir a descompressão gástrica e o suporte nutricional precoce. As lesões esofagianas que são identificadas tardiamente podem não permitir o reparo primário, devido à inflamação maciça que pode se desenvolver. Em algumas situações, a esofagectomia é a única opção que permite recuperação do insulto inflamatório associado seguido de planejamento de reconstrução eletiva, quando possível.

Lesões Diafragmáticas

As lesões do diafragma podem ser um desafio diagnóstico. Elas são, frequentemente, diagnosticadas pela primeira vez no momento da laparotomia, por lesão penetrante ou, tardiamente, no acompanhamento do trauma contuso. Aproximadamente 3% dos pacientes com trauma no tronco têm uma lesão diafragmática identificada, com mais ou menos dois terços delas secundárias a traumas penetrantes. No NTDB, 26,6% das lesões torácicas penetrantes incluem uma lesão diafragmática, que está associada a 22,5% de mortalidade. Isto é secundário a lesões envolvendo órgãos vitais adjacentes, pois as lesões diafragmáticas em si são, usualmente, uma ameaça limitada à vida. As lesões diafragmáticas contusas ocorrem em somente 1,8 % dos traumas contusos torácicos e acredita-se que são resultado de um rápido aumento da pressão intra-abdominal durante um impacto anterior que causa uma explosão do tecido diafragmático. As lesões são mais comumente reconhecidas no lado esquerdo, com somente 25% ocorrendo adjacentes ao fígado ou na porção central do diafragma. Existe significativa mortalidade associada, aproximadamente 29%, devido à elevada energia necessária para criar uma ruptura diafragmática contusa. A morbidade relacionada com as lesões diafragmáticas é ocasionalmente identificada após meses ou anos, caso a perfuração inicialmente não tenha sido reconhecida e reparada. A história natural destas lesões inclui alargamento progressivo com herniação de víscera abdominal para o tórax, que é a anormalidade comumente identificada na avaliação radiográfica.

O diagnóstico requer um elevado índice de suspeita quando confrontado com os ainda mais sutis indicadores do trauma do diafragma. Frequentemente, lesões diafragmáticas contusas são descobertas na exploração cirúrgica do tórax ou do abdome. A identificação da trajetória da lesão permitirá, usualmente, o reconhecimento do defeito do diafragma. Os traumas contusos podem ser mais intratáveis. A radiografia de tórax pode identificar lesões do diafragma pela demonstração da presença de víscera abdominal, mais comumente estômago, dentro da cavidade torácica, apesar deste achado poder estar ausente em um significativo número de lesões. A Figura 18-19 ilustra uma lesão diafragmática à esquerda em uma radiografia de tórax. A passagem de um cateter nasogástrico pode auxiliar, se o cateter for identificado abaixo do hemitórax esquerdo; a administração de contraste gástrico pode ajudar na detecção. A TC de

tórax e de abdome pode demonstrar a presença de víscera abdominal no tórax ou uma anormalidade do próprio diafragma, como descontinuidade, espessamento ou elevação. No momento, a reconstrução tridimensional da TC desenvolvida a partir das mais novas gerações de tomógrafos pode demonstrar o defeito diafragmático com elevada sensibilidade. Dado o desafio do diagnóstico, a exploração cirúrgica pode ser necessária quando a imagem for sugestiva. Em pacientes que não têm outra indicação para laparotomia, a videotoracoscopia assistida ou laparoscopia cuidadosa, para evitar pneumotórax hipertensivo, pode visualizar o diafragma de forma menos invasiva.

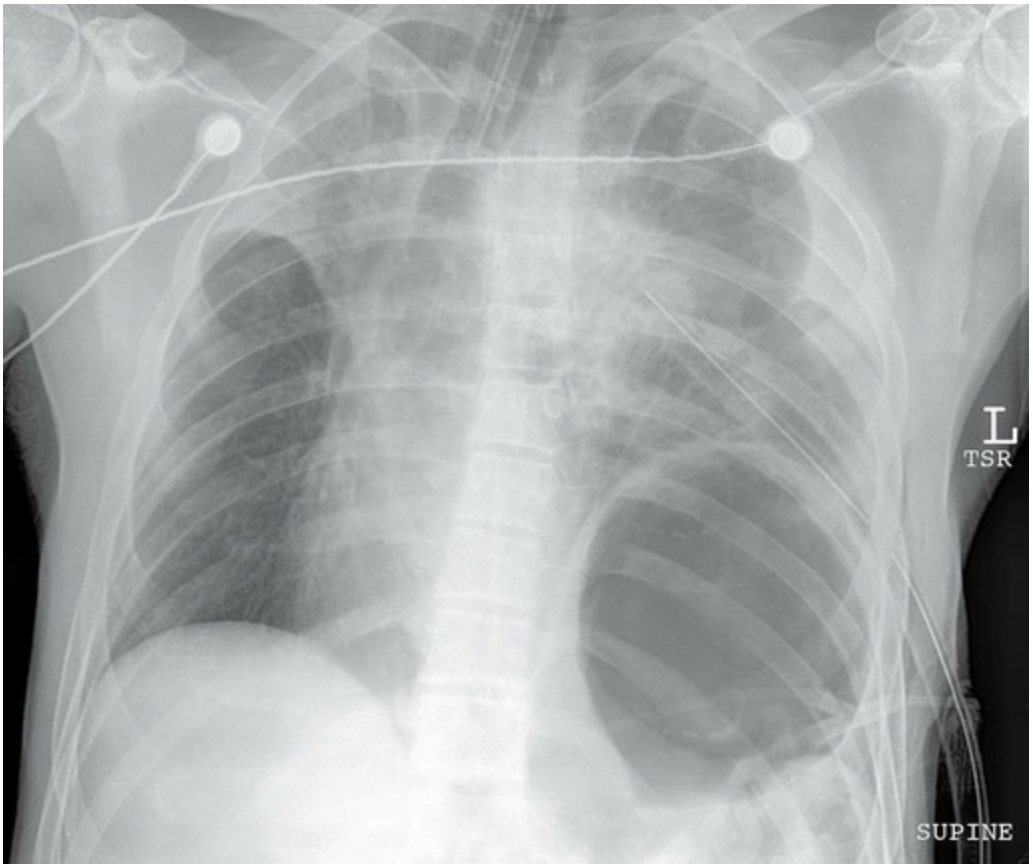


FIGURA 18-19 Lesão diafragmática no lado esquerdo na radiografia simples de tórax. O estômago cheio de ar pode ser visualizado no tórax esquerdo; isto foi causado pela herniação através de grande laceração diafragmática.

O reparo das lesões diafragmáticas inclui desbridamento do tecido não viável e fechamento do defeito. Tipicamente, o diafragma exibe suficiente redundância para fechar todos os defeitos primariamente, exceto os maiores. O fechamento é comumente realizado com um fio inabsorvível em uma camada única, incorporando grande espessura de tecido diafragmático saudável. A hemostasia nesta camada é importante, porque os ramos da artéria frênica podem ser expostos nas bordas da lesão. Quando o reparo envolve principalmente músculo, suturas horizontais tipo colchoeiro podem reforçar a sutura linear. Largas áreas de tecido perdido são raras na ruptura traumática, porém, quando presentes, podem necessitar de reconstrução com uma prótese. Materiais sintéticos não absorvíveis são razoáveis nos campos não contaminados, embora não devam ser colocados quando o trato gastrointestinal for lesado. Quando o diafragma for traumaticamente descolado a partir da periferia; pode ser reinserido na parede torácica um a dois espaços intercostais acima.

Lesões Abdominais

As lesões abdominais são frequentemente encontradas no manejo do paciente traumatizado. De todos os pacientes no NTDB de 2009, 13% apresentaram lesões abdominais associadas a mortalidade global de

7,7%.[24] Durante a avaliação do paciente traumatizado, o abdome é de alta prioridade, devido à importância vital de órgãos e estruturas abdominais. O trauma contuso resulta na laceração de órgãos maciços, usualmente causando sangramento, que na forma mais severa se manifesta como choque hemorrágico ou perfuração de víscera do trato gastrointestinal. O trauma penetrante do abdome pode resultar em laceração de órgãos maciços e perfuração de órgãos ocos, que devem ser descobertas e reparadas no momento da laparotomia.

Manejo Imediato

O manejo imediato das lesões abdominais consiste na reanimação e avaliação (ver anteriormente). Os pacientes em choque necessitam do início da reanimação com soluções cristaloides e hemoderivados, como também a rápida avaliação da causa do sangramento. Corpos estranhos retidos que transfixaram a parede abdominal devem ser mantidos durante a avaliação inicial, e o abdome deve ser protegido de movimentos excessivos. Estes devem, portanto, ser removidos somente após a definição do planejamento definitivo, que quase sempre inclui procedimento cirúrgico abdominal.

Avaliação do Trauma Abdominal Contuso

Os pacientes que apresentam mecanismos de trauma contuso *versus* penetrante, frequentemente necessitam de abordagens variadas para avaliação. Os pacientes com trauma contuso que estão instáveis e têm líquido intra-abdominal identificado no FAST, precisam de laparotomia de emergência para tratamento do sangramento.[29] Os cirurgiões podem, rapidamente, tornar-se habilitados na realização do exame FAST e devem estar ativamente envolvidos na obtenção e interpretação do exame. Se o FAST não está disponível, a aspiração de 10 mL ou mais de sangue no lavado peritoneal também sugere a causa da hemorragia intra-abdominal, necessitando de cirurgia de emergência. Adicionalmente, pacientes com peritonite necessitam de exploração abdominal para avaliar a lesão da víscera oca. Outros pacientes serão submetidos à investigação adicional do abdome para avaliação da lesão intra-abdominal. A Figura 18-20 apresenta uma abordagem para avaliar o paciente com trauma contuso com possível lesão abdominal.

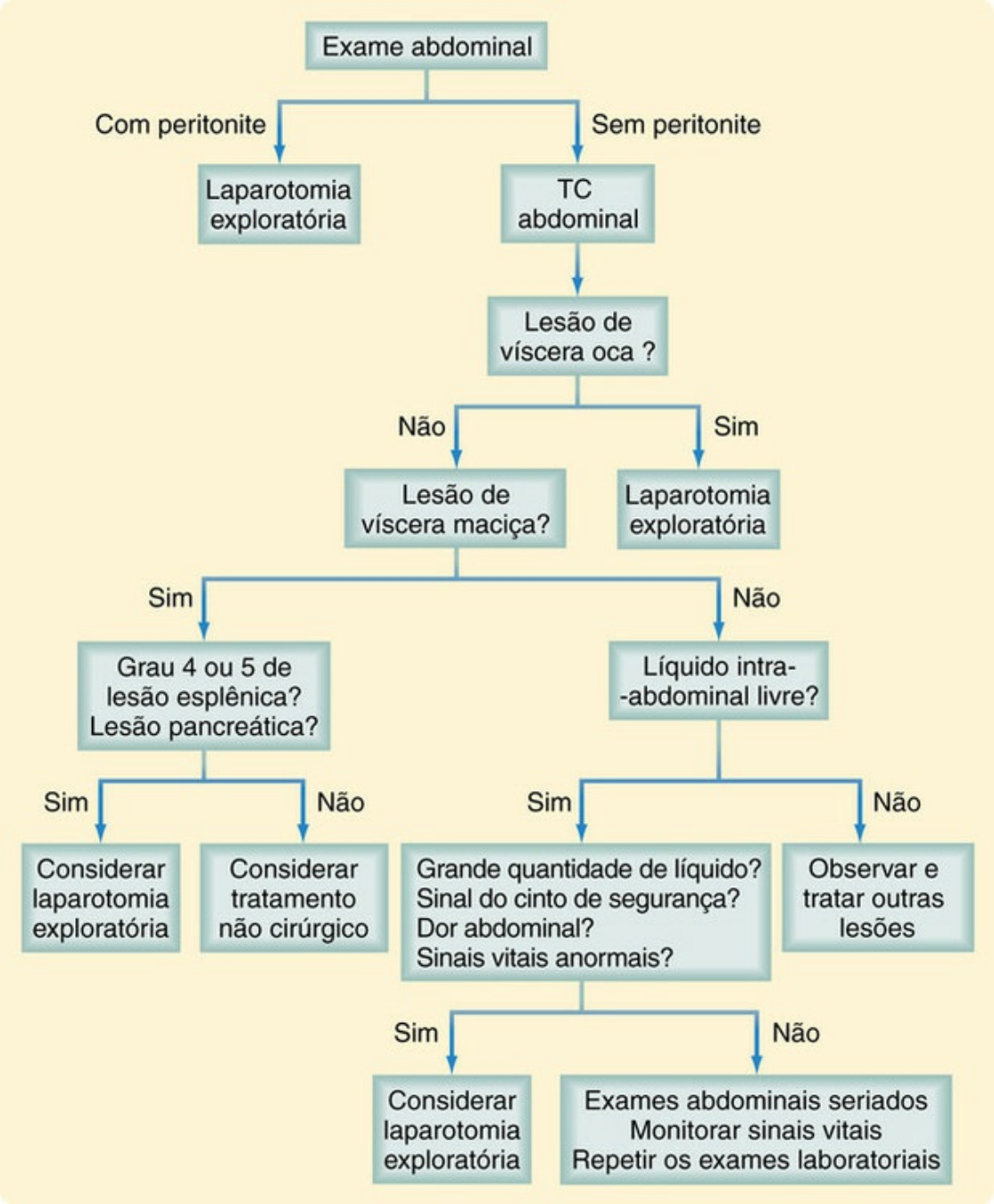


FIGURA 18-20 Algoritmo para avaliação e tratamento de traumatismo abdominal contuso.

A TC de abdome tem se tornado o principal exame de imagem para o paciente estável com trauma contuso e tem levado para emergência o tratamento não cirúrgico de lesões de muitos órgãos maciços. A TC de abdome é tipicamente realizada com contraste intravenoso programado para captura da fase venosa portal, que demonstra melhor a vascularização e perfusão visceral dos órgãos abdominais maciços. A TC proporciona excelente visualização dos órgãos sólidos, permitindo a caracterização da gravidade da lesão (grau do trauma) e o reconhecimento de sangramento ativo, que aparece como extravasamento de contraste. Os achados de imagem auxiliam nas decisões do tratamento, respeitando a necessidade de terapia cirúrgica, não cirúrgica ou angiográfica. As estruturas retroperitoneais também são bem avaliadas na TC, identificando lesões que são de difícil avaliação com FAST ou lavado peritoneal. O lavado peritoneal demonstrando mais que 100.000 células/mm^3 de hemácias é indicativo de lesão intra-abdominal e, historicamente, mandatório de laparotomia. O elevado índice de laparotomia não terapêutica que está associado a esta prática levou a princípios conservadores, comumente utilizados hoje devido a uma grande

porcentagem de estruturas abdominais que sangraram, mas tinham parado de sangrar no momento da exploração cirúrgica abdominal. A frequente falta de sangramento na laparotomia sugere que a condição fisiológica do paciente era mais importante do que a presença de sangue intra-abdominal, quando foram tomadas as decisões de tratamento.

A TC de abdome é menos sensível para detecção de lesão de víscera oca, apesar desta ter melhorado sua tecnologia de imagem tendo progredido dos tomógrafos mais antigos com quatro e 16 canais para as máquinas mais modernas com 64 e 128 canais. A lesão de víscera oca é sugerida pelo reconhecimento do espessamento da parede intestinal, inflamação ao redor do tecido adiposo vista como fibrila ou presença de líquido livre intraperitoneal. A administração de contraste oral não é necessária e pode aumentar o risco de vômito com aspiração.[30] É fundamental que a presença de líquido livre intraperitoneal detectada no exame de imagem seja cuidadosamente avaliada como elevado índice de suspeita de lesão intestinal. Frequentemente, uma combinação destes achados radiográficos com sinais e sintomas clínicos, como marca do cinto de segurança no abdome ou dor ao exame, é sugestiva e pode necessitar de exploração. Um cenário de desafio é a identificação de líquido intra-abdominal no exame de imagem sem a presença de lesão de órgão maciço para explicá-la. Em uma porcentagem significativa de casos, este líquido representa sangue de laceração mesentérica que não está mais sangrando, porém é dificílimo ter certeza de que uma lesão intestinal possa estar presente. A quantidade de líquido identificada pode ser útil, com o líquido localizado em mais de um quadrante abdominal sendo sugestivo de lesão intestinal que necessita de laparotomia. Em muitos casos, os pacientes podem proporcionar um exame abdominal adequado para acompanhar os sintomas indicativos de lesão de víscera oca. Em pacientes, cujo nível de consciência ou lesões concomitantes comprometem o exame abdominal, o lavado peritoneal pode proporcionar informação valiosa. Os achados na análise do líquido da lavagem peritoneal, incluindo mais de 500 células/mm^3 de leucócitos, amilase, bilirrubinas ou partícula de matéria têm sido vistos como indicativos de lesão de víscera oca.

Avaliação de Trauma Abdominal Penetrante

O trauma abdominal penetrante é tipicamente avaliado diferentemente dos mecanismos contusos. Devido ao elevado índice de lesão intra-abdominal, pacientes apresentando feridas por arma de fogo na parede anterior do abdome são com frequência rapidamente transferidos para o centro cirúrgico para laparotomia. Dependendo da localização da ferida penetrante, o tórax pode necessitar de avaliação para lesões mediastinais, pleurais ou pulmonares. Pode ser valioso esperar para determinar a trajetória dos projéteis, enquanto ocorre a preparação para cirurgia, pois isto pode ajudar no direcionamento da exploração. As feridas penetrantes de pele devem ser identificadas com marcadores rádio-opacos e radiografias obtidas para determinar a localização e a relação com a posição do projétil. Os projéteis e as feridas de pele devem ter o mesmo número, ou uma procura mais intensa de lesões é necessária. Esta avaliação deve ser breve e não retardar a cirurgia, especialmente no paciente instável hemodinamicamente.

As feridas abdominais por arma branca podem ser tratadas algumas vezes diferenciadamente, a Figura 18-21 apresenta uma abordagem que foi recentemente desenvolvida após uma pesquisa multicêntrica apoiada pelo Western Trauma Association.[31] Os pacientes com instabilidade hemodinâmica, peritonite ou evisceração necessitam de imediata laparotomia com reparo das lesões. Outros podem ter a ferida penetrante explorada localmente para determinar se a fáscia abdominal anterior ou posterior foi violada. Aqueles sem penetração fascial podem receber alta. No caso de exploração local positiva ou duvidosa da ferida, os pacientes devem ser monitorados com exames abdominais seriados e determinação dos níveis de hemoglobina a cada oito horas. Durante esta avaliação, o desenvolvimento de peritonite, instabilidade hemodinâmica, diminuição significativa dos níveis de hemoglobina ou desenvolvimento de leucocitose devem desencadear uma avaliação adicional, usualmente com laparotomia. Os pacientes sem alteração clínica após 24 horas podem ter dieta instituída e receber alta. O princípio importante determinado pelo grupo foi que muitas feridas por arma branca não são suficientes para resultar em lesão intra-abdominal que requer reparo, mesmo no caso de violação peritoneal. Esta abordagem requer a presença de infraestrutura que permita vigilância de perto destes pacientes, apesar disto não ser possível em todos os hospitais. Outros acreditam que a penetração da fáscia abdominal obriga a exploração para identificar qualquer possível lesão, o que resultará em um índice mais elevado de laparotomia não terapêutica.

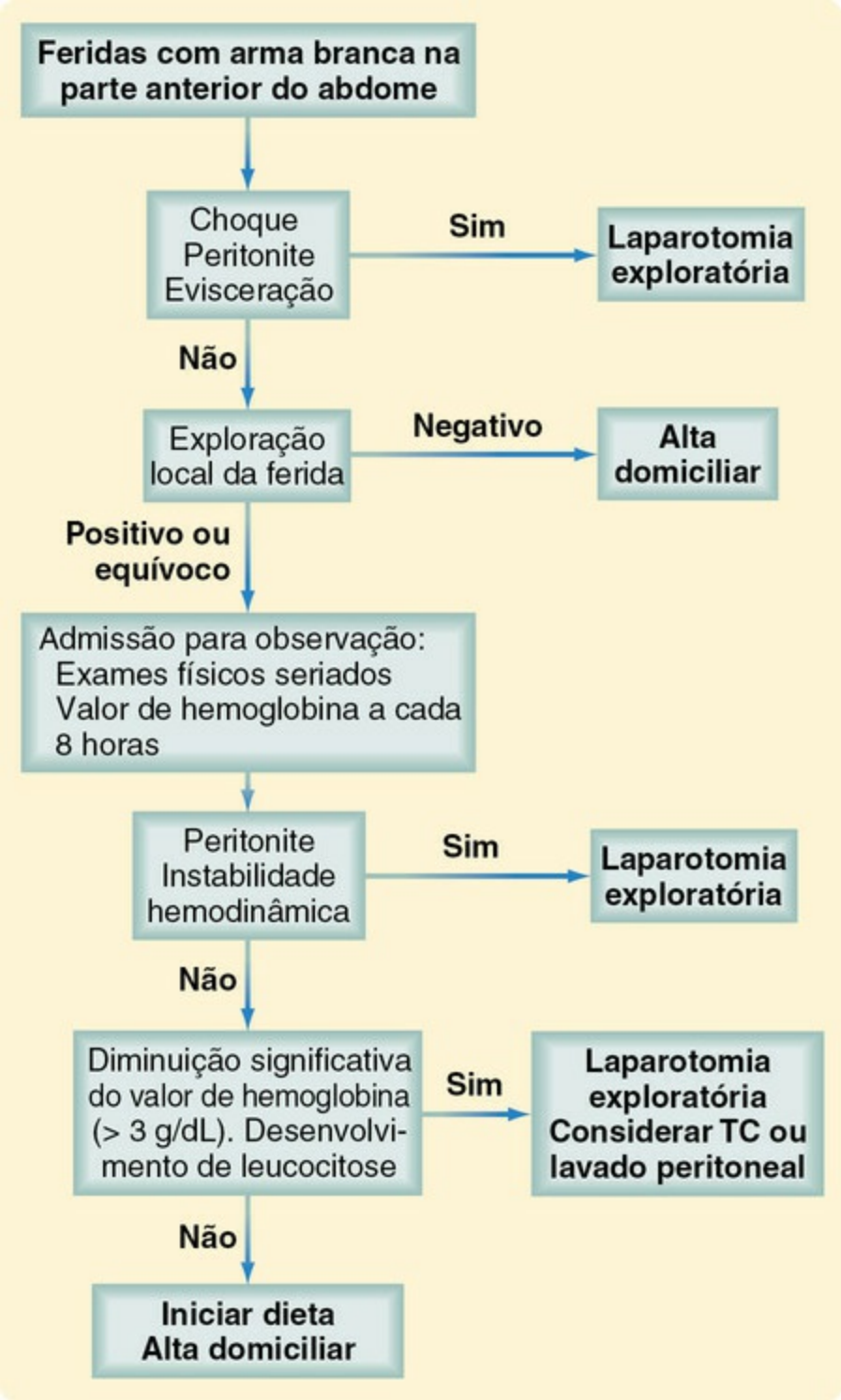


FIGURA 18-21 Algoritmo para avaliação e tratamento de feridas com arma branca na parte anterior do abdome. (Adaptado de Biffl WL, Kaups KL, Cothren CC, et al: Management of patients with anterior abdominal stab wounds: A Western Trauma Association multicenter trial. J Trauma 66: 1294–1301, 2009.)

Uma ferramenta adicional que tem sido utilizada mais recentemente é a laparoscopia, principalmente para estabelecer ou excluir a presença de penetração peritoneal. Permanece relativamente bem aceito que a laparoscopia muitas vezes não é suficiente para explorar o abdome inteiro, porém pode ser utilizada para identificar a violação do peritônio parietal, tendo, portanto, que indicar laparotomia para identificar as

lesões. Os pacientes sem penetração peritoneal podem receber alta após recuperação da anestesia na ausência de outra lesão ou doença.

As feridas penetrantes de ambos os mecanismos, de baixa e elevada energia, que ocorrem posteriormente à linha axilar média através do dorso podem-se beneficiar com a imagem tridimensional com TC. Os pacientes com sintomas abdominais e um trajeto que, claramente, penetra no abdome necessitam de exploração abdominal. Por outro lado, a espessura e a densidade do retroperitônio, frequentemente resultantes de lesões penetrantes, não atingem estruturas importantes, e não necessitam de intervenção cirúrgica. A TC pode frequentemente determinar o trajeto da lesão penetrante pelo alinhamento dos marcadores externos com projéteis internos e bolhas de ar dentro dos tecidos. O estabelecimento do trajeto da lesão frequentemente permite que decisões sejam tomadas em relação à avaliação observacional adicional ou ao tratamento necessário para a lesão. A informação obtida da observação das lesões de coluna vertebral, medula espinal, pelve e vascular dentro do retroperitônio podem também ser obtidas pela TC. O trajeto das lesões identificadas pela TC que estão dentro da proximidade dos órgãos intra-abdominais, tipicamente necessitam de exploração abdominal. Uma limitação desta abordagem é a presença de artefato radiográfico causado pelos projéteis retidos, que pode obscurecer os achados da TC.

Tratamento

Os pacientes que requerem laparotomia devem ser submetidos à exploração sistemática para que todas as áreas sejam avaliadas e não ocorra perda da detecção de lesões. Como notado anteriormente, esta abordagem pode requerer uma abreviação no caso de deterioração da condição fisiológica. Como técnica-padrão, o abdome é aberto do processo xifoide até a sínfise pubiana para proporcionar a adequada exposição de todas as estruturas abdominais. O ligamento falciforme é dividido, separando o fígado a partir da parede abdominal, para melhorar a retração e tamponamento peri-hepático. Usando um afastador manual, o sangue é rapidamente evacuado dos quatro quadrantes do abdome e compressas são colocadas para proporcionar a hemostasia temporária. No entanto, muitos cirurgiões preferem colocar um afastador fixo para proporcionar a exposição necessária. As compressas são removidas para avaliar estruturas sangrantes e realizar a hemostasia, ou as compressas são recolocadas no caso de controle de dano. O trato gastrointestinal inteiro é cuidadosamente avaliado, da junção gastroesofagiana até o reto na reflexão peritoneal. Isto inclui entrar no omento menor para avaliar a parede posterior do estômago e o pâncreas. As áreas manchadas com sangue que dizem respeito à lesão devem ser exploradas, adicionalmente, com cuidadosa dissecção. O tratamento necessário de lesões específicas é detalhado posteriormente. O desenvolvimento de comprometimento fisiológico deve ser prontamente reconhecido; isto requer diálogo com os anestesistas durante as cirurgias. Neste caso, a cirurgia deve ser abreviada atendendo somente os objetivos de controle da hemorragia e contaminação com fechamento abdominal temporário. Por outro lado, a fáscia abdominal pode ser fechada em uma camada única e a ferida subcutânea avaliada, conforme ditado pelo nível da contaminação intra-abdominal.

Lesões Esplênicas

O baço é o órgão intra-abdominal mais comumente lesado no NTDB, com 3,2% de todos os pacientes traumatizados e 50,7% dos pacientes com trauma abdominal contuso demonstrando lesões esplênicas. Isto é similar à grande série multicêntrica que inclui dados de 1993 a 1997, na qual 2,6% dos pacientes traumatizados apresentaram trauma esplênico.[32] A habilidade para tratar lesões esplênicas é necessária para qualquer um que definitivamente trate pacientes com trauma abdominal contuso. Uma mortalidade significativa de 10,8% está associada a trauma esplênico contuso nos centros que contribuem para o NTDB. Muitas destas mortes são causadas pelas lesões associadas e retardos pré-hospitalares; é esperado que alguns pacientes devam sucumbir pela lesão que pode ser rapidamente avaliada. A fisiopatologia da lesão esplênica contusa pode incluir a compressão direta do órgão no quadrante superior esquerdo do abdome ou um mecanismo de desaceleração que rompe a cápsula ou parênquima esplênicos, principalmente nas áreas fixadas ou presas ao retroperitônio. Um hematoma subcapsular do baço é demonstrado na Figura 18-22 no momento da esplenectomia. O sangramento proveniente da ruptura esplênica pode estar presente no momento da apresentação ou, frequentemente, já terá parado. Esta parada do sangramento permite que muitas destas lesões sejam tratadas sem esplenectomia, embora o reinício de sangramento devido ao trauma esplênico possa ser retardado. Isto é óbvio no que diz respeito aos pacientes submetidos a tratamento não cirúrgico e muitos estudos têm sido aplicados para identificação de qual população de pacientes tem maior risco de hemorragia tardia. O índice de sangramento tardio foi determinado como 10,6% em uma grande série, apesar deste índice variar enormemente com o grau da

lesão esplênica.[32] O trauma esplênico penetrante é menos comum, porém ainda está presente em 14,5% de todos os traumas abdominais penetrantes no NTDB. Isto é algumas vezes mais elevado do que o relatado em grandes séries de Grady Memorial e Bem Taub General Hospitals, durante as décadas de 1980 e 1990, nos quais 9,2% e 7,6%, respectivamente, dos traumas abdominais penetrantes envolveram o baço.[33]

FIGURA 18-22 Lesão esplênica com hematoma subcapsular. Apesar de uma única laceração capsular de 1 cm, esta lesão apresentava hemorragia ativa.

A identificação de lesões esplênicas pode ocorrer durante a laparotomia em pacientes instáveis e que foram levados emergencialmente para o centro cirúrgico. Como notado, os pacientes instáveis com líquido intra-abdominal no FAST necessitam de exploração o baço comumente sendo o órgão intra-abdominal sangrante. Nos pacientes estáveis, a TC abdominal realizada com contraste intravenoso é o principal exame para realização do diagnóstico e da caracterização das lesões esplênicas. As imagens são tipicamente obtidas com o contraste na fase venosa portal para contrastar o parênquima esplênico ao máximo, enquanto ainda é capaz de se visualizar a vascularização. As lesões esplênicas aparecem como rupturas no parênquima normal, frequentemente com hematoma ao redor e sangue livre intra-abdominal. Ocasionalmente, o extravasamento ativo de contraste, identificado como uma mancha de alta densidade, pode ser identificado contido dentro de um pseudoaneurisma ou como sangramento no espaço peritoneal. A Figura 18-23 ilustra uma lesão esplênica com extravasamento ativo na TC abdominal. Outros achados podem incluir um hematoma, confinado no espaço subescapular, ou mesmo completa desvascularização do órgão causada pela lesão dos vasos hilares. A Tabela 18-5 demonstra o AAST Organ Injury Scaling System, sistema de graduação das lesões esplênicas pelas características anatômicas. A classificação da lesão esplênica repousa na descrição das características parenquimatosas ou subescapulares e a presença de envolvimento vascular.

Tabela 18-5

American Association for the Surgery of Trauma: Escala de Lesão Esplênica

GRAU DE LESÃO	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Laceração subcapsular < 10% de área de superfície
	Laceração	Laceração capsular < 1 cm de profundidade parenquimatosa
II	Hematoma	Laceração subcapsular, 10%–50% de área de superfície; intraparenquimatosa < 5 cm de diâmetro
	Laceração	Laceração capsular, 1–3 cm de profundidade parenquimatosa, que não envolve os vasos trabeculares
III	Hematoma	Laceração subcapsular > 50% de área de superfície ou em expansão; ruptura subcapsular ou hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso ≥ 5 cm de diâmetro ou em expansão
	Laceração	> 3 cm de profundidade parenquimatosa ou envolvimento dos vasos trabeculares
IV	Laceração	Laceração envolvendo vasos segmentares ou hilares produzindo importante desvascularização (> 25% do baço)
V	Hematoma	Baço completamente destruído
	Laceração	Lesão vascular hilar que desvasculariza o baço

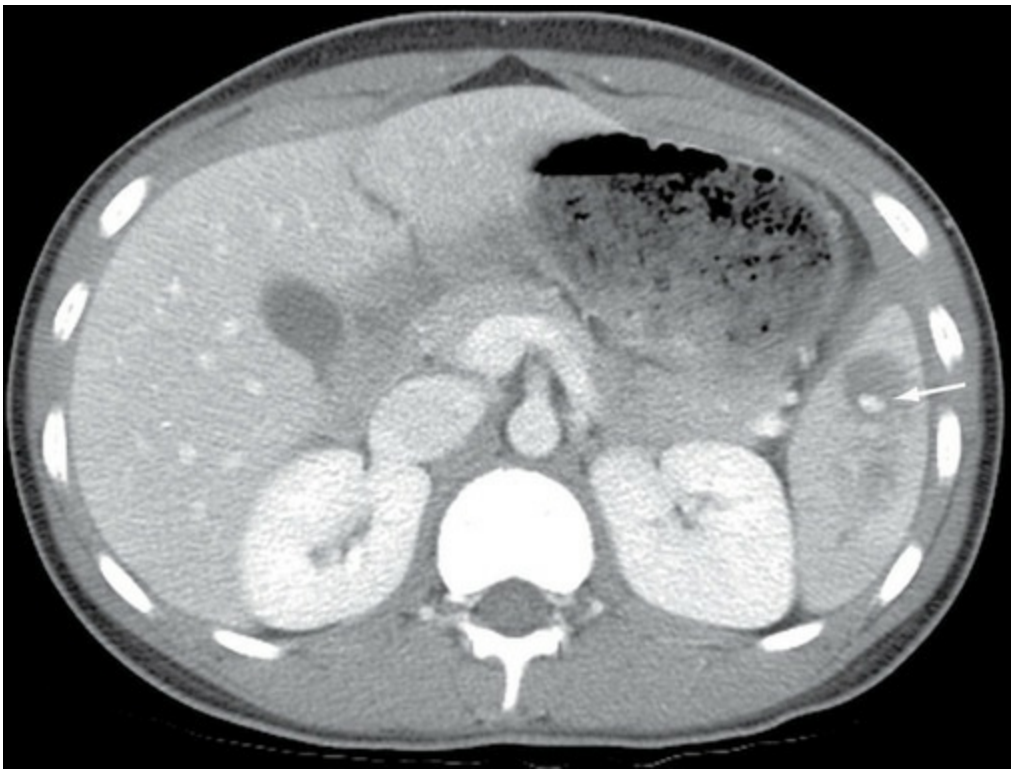


FIGURA 18-23 Grau 3 de laceração esplênica na TC abdominal. Notar o foco de extravasamento ativo de contraste dentro do parênquima esplênico lesado (*seta*).

O avanço mais recente no manejo da lesão esplênica tem sido a utilização de angiografia para avaliação adicional e, no momento, para o tratamento destas lesões. Usualmente, esta modalidade tem sido utilizada para lesões que demonstram extravasamento ativo pela TC, apesar de que uma bem definida indicação para estes exames ainda tenha que ser elucidada. Alguns centros têm um mais baixo limiar para angiografia e a utilizam no caso de lesões de elevada gravidade, devido ao mais alto risco de sangramento tardio durante o tratamento não cirúrgico. A angiografia pode identificar locais específicos de sangramento do parênquima esplênico e vasos trabeculares e segmentares subjacentes; entretanto, não pode caracterizar a lesão esplênica parenquimatosa, mas pode ser complementar à TC. O maior benefício da angiografia é o potencial de obstruir locais de sangramento por via endovascular utilizando a angioembolização. Os pacientes que são candidatos ao tratamento não cirúrgico da lesão esplênica, mas

demonstram uma mancha pela TC, indicando extravasamento ativo, podem-se beneficiar pela angiografia com embolização para eliminar o pseudoaneurisma esplênico. Existe evidência sugestiva de que esta intervenção possa aumentar o índice de lesões esplênicas que podem ser seguramente tratadas não cirurgicamente.[34] Entretanto, somente os pacientes que não estão em choque e demonstraram estabilidade hemodinâmica foram considerados para avaliação angiográfica e possível tratamento angioembólico.

Com a seleção apropriada, muitos pacientes com trauma esplênico contuso podem ser tratados sem esplenectomia. O valor da seleção cuidadosa do paciente para tratamento não cirúrgico não pode ser subestimado. Não deve passar despercebido que o tratamento definitivo para sangramento esplênico existe na esplenectomia, a qual não apresenta obviamente perfil de grande risco, especialmente, em comparação com as implicações adversas da hemorragia. Portanto, o paciente sem sangramento não deve ser submetido à esplenectomia ou reparo esplênico, especialmente, devendo inovar com procedimento não cirúrgico. Todavia, existem muitos pacientes que, na apresentação, não têm mais sangramento proveniente de lesão esplênica e se beneficiam ao evitar uma cirurgia desnecessária. Felizmente, baseado na fisiologia do paciente é usualmente possível elucidar aqueles que têm uma lesão esplênica hemostática e são candidatos apropriados ao tratamento não cirúrgico. Outro ponto importante é que o tratamento não cirúrgico não significa falta de intervenção ou cuidado proporcionado. O tratamento não cirúrgico da lesão esplênica realizado apropriadamente, é muito mais trabalhoso do que o tratamento cirúrgico e necessita de maiores recursos em um período de tempo mais longo. Tendo a infraestrutura no local, é mandatória a vigilância, que necessita de manejo da lesão esplênica sem cirurgia. Para ser um candidato ao tratamento não cirúrgico, não pode ter indicação fisiológica de sangramento ativo. Portanto, a estabilidade hemodinâmica é um pré-requisito e deve sempre estar presente sem suporte volêmico intravascular. A estabilidade hemodinâmica é indicada pela pressão arterial sistêmica normal e ausência de taquicardia, ausência de sinais físicos que indiquem choque e ausência de acidose metabólica. O valor inicial da hemoglobina pode não ser reflexo da atual perda sanguínea, desde que ocorra equilíbrio intravascular. Pacientes que apresentaram instabilidade hemodinâmica transitória e que responderam à infusão cristaloide podem ser considerados, porém deve ser mantido um mais baixo limiar para cirurgia.

Apesar das condições fisiológicas do paciente serem o fator mais importante quando se considera o tratamento não cirúrgico, existem outros fatores que podem ter impacto sobre esta decisão. Existem algumas controvérsias sobre se os pacientes mais idosos têm risco mais elevado de não responderem ao tratamento não cirúrgico. Dois estudos retrospectivos compararam os índices de insucesso entre grupos com mais e com menos de 55 anos de idade e chegaram a conclusões opostas.[35,36] O maior destes estudos demonstrou um índice significativamente maior (19% *versus* 10%) de fracasso do tratamento não cirúrgico em pacientes com mais de 55 anos de idade.[36] Apesar disto, mais de 80% dos pacientes mais velhos que foram submetidos ao tratamento não cirúrgico foram bem-sucedidos, reforçando que a idade isoladamente não é uma contraindicação para tratamento sem cirurgia, porém estes pacientes necessitam de um maior grau de exames minuciosos. Outra consideração que pode afetar a tomada de decisão é a lesão esplênica identificada por exame de imagem no momento da admissão. Não existem dados prospectivos que proporcionem protocolos, e isto criou um grande leque de controvérsias. Um estudo retrospectivo multi-institucional conduzido pela EAST identificou índices de fracasso de 33,3% no grau IV e 75% no grau V das lesões, com 8% de insucesso ocorrendo mais de nove dias após o trauma.[32] Outro estudo multicêntrico teve poucos destes graus elevados de lesão, porém todos os tratamentos não cirúrgicos falharam.[37] Estes dados resultaram em conclusões variáveis. Alguns acreditam que o índice mais elevado de fracasso após lesões esplênicas de elevado grau é inaceitavelmente alto, especialmente dado que quase um em dez ocorrem após alta hospitalar, e que a esplenectomia não acarretou em morbidade marcadamente elevada. Outros pensam que um número significativo possa ainda ser tratado não cirurgicamente, apesar do mais elevado índice de insucesso. O resultado é que esta decisão permanece como preferência pessoal e é, frequentemente, guiada pela intuição do cirurgião. Nossa preferência é reservar o tratamento não cirúrgico para as lesões de grau I e II, como também para as lesões isoladas de grau III.

O tratamento cirúrgico do trauma esplênico pode ocorrer no caso de instabilidade na admissão, quando a exata localização do sangramento não é conhecida ou após o fracasso da abordagem não cirúrgica, quando há suspeita do baço ser o culpado ainda no pré-operatório. Nestes casos, a melhor abordagem é através de uma incisão na linha mediana com tamponamento nos quatro quadrantes, quando a instabilidade estiver presente. Um afastador fixo facilita a exposição do quadrante superior esquerdo. A esplenectomia começa com a divisão do peritônio lateralmente, que é facilitada pela retração posteromedialmente do baço para expor estes ligamentos. A dissecção começa no ligamento esplenocólico pela divisão do peritônio na

linha branca de Toldt e, então, continua superiormente até os vasos gástricos curtos serem encontrados. Após o peritônio ser rebatido para baixo, um plano contuso é criado posterior ao baço em direção medial, estendendo-se para trás da cauda do pâncreas. Esta manobra mobiliza o baço inteiro e a parte distal do pâncreas, o que permite a visualização do baço para ser liberado dentro da ferida. Os vasos gástricos curtos são, portanto, identificados e ligados com o cuidado de evitar lesão da grande curvatura do estômago. Todos que permanecem são os vasos hilares que são clampeados e ligados com o cuidado de não envolver a cauda do pâncreas nesta divisão. Drenos não devem ser colocados a menos que tenha existido a possibilidade de lesão da cauda do pâncreas. As vacinas pós-esplenectomia devem ser providenciadas para segura proteção contra bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae.* Existem várias opções de salvamento do baço, embora estejam se tornando menos comumente utilizadas durante a laparotomia e devem ser avaliadas baseadas na presença ou ausência de sangramento ativo. No caso de controle de dano, a lesão esplênica pode ser tamponada, mais comumente a esplenectomia é realizada devido à rapidez na qual o baço pode ser retirado e definitivamente tratado.

Lesões Hepáticas

A lesão hepática é extremamente comum após trauma abdominal contuso, sendo a segunda em incidência, só perdendo para a lesão esplênica. De maneira geral, as lesões hepáticas ocorrem em 2,9% de todos os pacientes incluídos no NTDB, com 39,8% daqueles com trauma abdominal contuso apresentando lesão hepática. A mortalidade associada a estas lesões contusas foi de 14,9%. Richardson *et al.*[38] relataram nos seus 25 anos de experiência com trauma hepático, durante os quais a incidência de grandes lesões hepáticas permaneceu estável, uma variação de 12% a 15%. Os mecanismos de trauma hepático contuso incluem compressão com dano direto do parênquima e forças de cisalhamento, com laceração do tecido hepático, ruptura vascular e conexões ligamentares. O fígado é parcialmente protegido pela caixa torácica, apesar das costelas rígidas proporcionarem pequeno suporte durante os mecanismos de alta energia. A lesão hepática secundária a trauma hepático penetrante é também comum, dado o considerável volume ocupado no abdome pelo fígado. Nicholas *et al.*[33] descreveram a presença de lesão hepática em 34,4% dos casos de trauma abdominal penetrante, que foi similar ao grupo de comparação que demonstrou uma incidência de 29,3%. No NTDB, o fígado é o órgão abdominal mais comumente lesado após trauma penetrante, presente em 42,3% dos casos. Uma mortalidade associada de 19,1% demonstra o perigo destas lesões. Os mecanismos penetrantes podem causar graus variáveis de destruição tecidual, dependendo da energia associada do projétil. Adicionalmente, lesões penetrantes podem causar morbidade significativamente elevada quando as estruturas da árvore biliar e vascular estão envolvidas.

Conforme acontece com as lesões esplênicas, as lesões hepáticas são frequentemente as primeiras diagnosticadas ao se explorar o abdome de um paciente instável, submetido à cirurgia devido ao achado de líquido livre no exame FAST. Os pacientes estáveis com suspeita de trauma hepático devem ser submetidos à TC abdominal com contraste intravenoso. As modalidades atuais de TC são excelentes em proporcionar detalhes anatômicos significativos que permitam elevada acurácia na caracterização das lesões. Os achados na TC associados a lesão hepática incluem ruptura do parênquima hepático com sangramento ou hematoma peri-hepático, como também hemoperitônio. Ocasionalmente, o extravasamento de contraste visualizado como mancha de alta densidade é identificado como indicador da presença de pseudoaneurisma ou sangramento ativo externo à cápsula hepática. A Figura 18-24 demonstra uma TC com extravasamento de contraste e laceração hepática grau III. Achados na TC podem ser utilizados para caracterizar a lesão de acordo com AAST Organ Injury Scale para lesões hepáticas. A graduação da lesão hepática envolve a extensão do envolvimento do parênquima e a presença de lesão vascular (Tabela 18-6).

Tabela 18-6

American Association for the Surgery of Trauma: Escala de Lesão Hepática

GRAU DE LESÃO	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Laceração subcapsular < 10% de área de superfície
	Laceração	Laceração capsular < 1 cm de profundidade parenquimatosa
II	Hematoma	Laceração subcapsular, 10% a 50% de área de superfície; intraparenquimatosa < 10 cm de diâmetro
	Laceração	Laceração capsular, 1–3 cm de profundidade parenquimatosa, < 10 cm de comprimento
III	Hematoma	Laceração subcapsular > 50% de área de superfície de ruptura subcapsular ou hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso > 10 cm de diâmetro ou em expansão
	Laceração	> 3 cm de profundidade parenquimatosa
IV	Laceração	Ruptura parenquimatosa envolvendo 25%–75% do lobo hepático ou de um a três segmentos de Couinaud
V	Laceração	Ruptura parenquimatosa envolvendo > 75% do lobo hepático ou mais que um segmento de Couinaud em um único lobo
	Vascular	Lesões venosas justa-hepáticas (p. ex., veia cava retro-hepática, veias hepáticas principais centrais)
VI	Vascular	Avulsão hepática

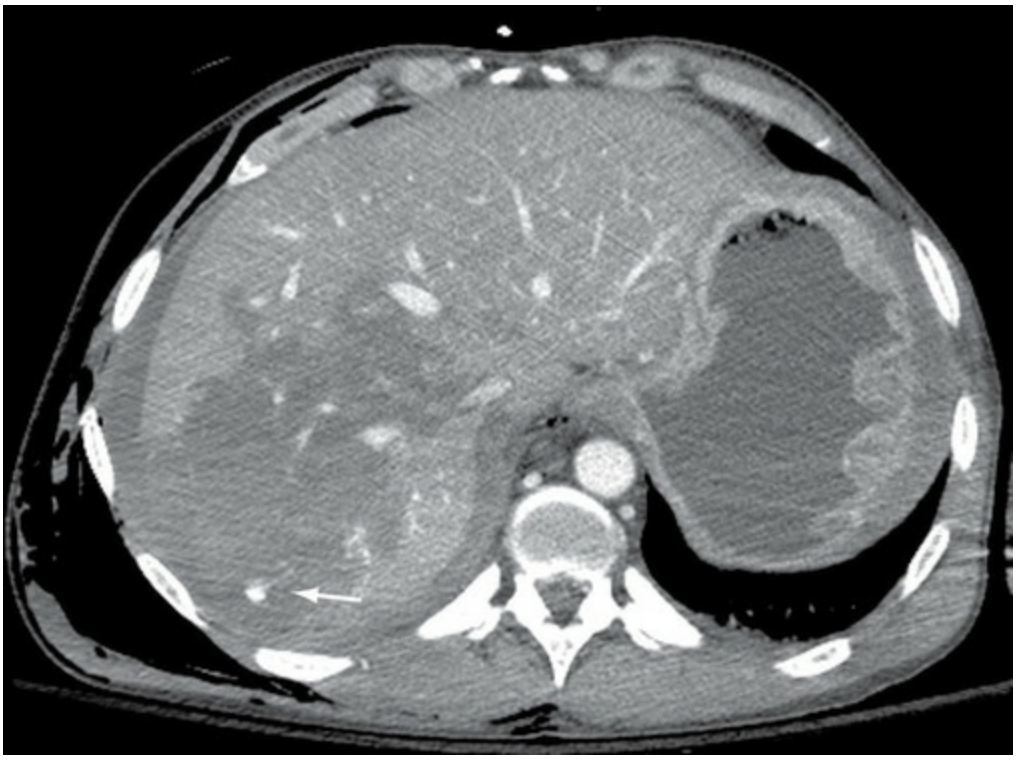


FIGURA 18-24 Grau 4 de laceração hepática envolvendo o lobo hepático direito na TC abdominal. Notar o foco de extravasamento ativo de contraste dentro do parênquima hepático lesado na periferia do trauma (*seta*).

Os pacientes que estão instáveis durante a avaliação no departamento de emergência e apresentam líquido na cavidade intra-abdominal necessitam imediatamente de laparotomia. Apesar de toda evolução no manejo das lesões hepáticas, não deve passar despercebido que os pacientes instáveis necessitam de cirurgia para tratamento do sangramento. Os pacientes que estão estáveis se beneficiam de abordagem mais conservadora. Assim como as lesões esplênicas, a maioria das lesões hepáticas não tem mais sangramento no momento da avaliação, o que é, usualmente, refletido pela condição fisiológica do paciente. As lesões que param de sangrar se beneficiam pouco com intervenção cirúrgica, porém é de elevada importância a atenta observação para indicadores de novo sangramento ou complicações

associadas. Esta abordagem tem sido mostrada por alcançar excelentes resultados em múltiplas séries, com sucesso no tratamento não cirúrgico em 85% a 97% dos casos.[39,40] Apesar de evitar a cirurgia desnecessária em um número significativo de pacientes, a aplicação de uma abordagem não cirúrgica para pacientes selecionados tem atualmente resultado em diminuição da mortalidade devido a lesões hepáticas, apesar do aumento na taxa global da gravidade das lesões nas últimas três décadas.[38] Para qualificar a tentativa do tratamento não cirúrgico, os pacientes devem demonstrar evidências de que o sangramento hepático parou. Isto é caracteristicamente indicado pela ausência de taquicardia, hipotensão, acidose metabólica e sinais físicos de choque, certificando-se de que o paciente não está recebendo reanimação volêmica, o que pode mascarar o comprometimento cardiovascular. Até mais do que nos casos de lesões esplênicas, a estabilidade fisiológica é o principal preditivo do sucesso do tratamento não cirúrgico do trauma hepático. Isto é verdadeiro, independentemente da gravidade da lesão; mesmo as lesões hepáticas de elevada gravidade devem ser consideradas para tratamento não cirúrgico no período enquanto o paciente permanecer hemodinamicamente estável, sem evidência de sangramento.[40]

Distintamente das lesões esplênicas, a intervenção cirúrgica do trauma hepático é menos definitiva e pode ser desafiadora. Entretanto, o declínio hemodinâmico requer cirurgia, porém a lenta diminuição dos níveis séricos de hemoglobina pode não refletir a hemorragia hepática. Como muitas lesões hepáticas estão associadas a algum grau de hemoperitônio, é possível que a lesão de víscera oca possa estar presente, porém pode passar despercebida caso o líquido intra-abdominal seja atribuído somente à lesão hepática. Entretanto, os exames abdominais seriados para detectar a evidência de lesão intestinal são parte importante do tratamento não cirúrgico de muitos órgãos abdominais sólidos.

Em alguns casos, a TC revela uma lesão hepática que demonstra o extravasamento de contraste intravenoso devido à ruptura de estrutura vascular. Isto aparece como mancha de contraste de alta densidade, frequentemente dentro do parênquima hepático que parece lesado. No caso de estabilidade hemodinâmica, este extravasamento, usualmente, é contido dentro de um pseudoaneurisma. A história natural do pseudoaneurisma hepático não é exatamente conhecida, porém acredita-se que ele possa estar associados a um risco aumentado de sangramento tardio, especialmente quando causado por ramos arteriais hepáticos. O avanço mais recente no tratamento de pseudoaneurismas hepáticos é a utilização de angiografia hepática, com embolização de vasos sanguíneos que apresentaram extravasamento. Mesmo com o sucesso da embolização, os pacientes necessitam de vigilância-padrão, que é necessária para todas as lesões hepáticas não tratadas cirurgicamente. Quando selecionada apropriadamente, a utilização de angioembolização pode melhorar o índice de sucesso do tratamento não cirúrgico pela redução do número de conversões em cirurgias.[41,42] Isto também pode ser permitido por muitas lesões de alta gravidade que, historicamente, tinham necessidade de cirurgia e foram tratadas sem o procedimento cirúrgico.

A evolução das abordagens não cirúrgicas para o trauma hepático necessita de avanços na avaliação e no tratamento das complicações que aumentaram. Adicionalmente ao ressangramento tardio é incluído vazamento biliar com formação de biloma, hemobilia e desenvolvimento de abscessos hepáticos. Frequentemente existem suspeitas de desenvolvimento de sintomas abdominais, com ou sem evidência de infecção ou inflamação sistêmica. A TC ou, no momento, a ultrassonografia identificará a patologia relacionada com a lesão hepática. A drenagem percutânea guiada por TC ou ultrassonografia é usualmente um sucesso no tratamento do abscesso ou biloma. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com colocação de *stent* é ocasionalmente necessária para descomprimir a árvore biliar e promover cicatrização do vazamento biliar. Algumas vezes, a laparoscopia ou laparotomia é necessária para tratar ascite biliar que não possa ser tratada com drenagem percutânea.

O tratamento cirúrgico começa da mesma maneira como nas outras lesões abdominais. Uma laparotomia mediana é a abordagem mais versátil para tratamento de qualquer lesão hepática que possa ser encontrada. O ligamento falciforme é dividido e compressas peri-hepáticas são colocadas para tratar temporariamente o sangramento proveniente do fígado. Um afastador fixo é colocado para expor as estruturas do quadrante superior direito. Com tamponamento peri-hepático e compressão manual, o sangramento pode ser temporariamente controlado, e a reanimação, providenciada. Com a estabilização do paciente, as compressas são removidas, e as lacerações, hepáticas avaliadas. As lesões leves com pequeno ou sem sangramento podem ser tratadas com compressão adicional, agentes hemostáticos tópicos ou hepatorrafia. A apresentação destas lesões pode, algumas vezes, ser facilitada pela mobilização dos lobos hepáticos direito e esquerdo através da divisão do ligamento triangular. Isto permitirá que as lesões sejam mais bem expostas para as intervenções, porém pode também permitir melhor tamponamento pela otimização da compressão anteroposterior. Ocasionalmente, entretanto, os riscos de mobilização devem ser cuidadosamente considerados em caso de existência da possibilidade das aderências dos ligamentos do

fígado estarem proporcionando um tamponamento salvador do sangramento retro-hepático. Esta combinação de técnicas superficiais tratará de forma bem-sucedida a maioria das lesões hepáticas encontradas.

No caso de sangramento mais grave, a manobra de Pringle é uma valiosa coadjuvante. O ligamento hepatoduodenal é circundado por um *vessel loop* ou clampeamento vascular para ocluir o fluxo sanguíneo hepático da artéria hepática e veia porta. Esta manobra auxilia a distinguir entre sangramento hepático venoso, que persiste a partir da veia porta, e o sangramento arterial hepático que diminui, permitindo a identificação das fontes da hemorragia. A laceração hepática pode, então, ser explorada e qualquer sangramento venoso ativo pode ser controlado com ligadura por sutura. Grosseiramente, o parênquima hepático desvitalizado deve ser desbridado, quando acessível, e drenos devem ser colocados quando as lesões parecem ter risco para vazamento biliar. Quando possível, um pedículo vascularizado do omento pode ser colocado dentro da lesão hepática para reduzir o sangramento parenquimatoso e promover a cicatrização da laceração.

As lesões hepáticas na vizinhança da veia cava retro-hepática que não têm sangramento ativo podem-se beneficiar mais com o tamponamento isoladamente, sem a exploração cirúrgica. Existem muitas técnicas heroicas mostradas na literatura que descrevem métodos de reparação das lesões da veia cava retro-hepática, porém é provável que a abordagem com maior probabilidade de sucesso seja a manutenção do tamponamento corporal natural desta região com pressão mais baixa, quando possível. Um *shunt* atriocaval (*shunt* Shrock) é um método que exige o isolamento da veia cava retro-hepática pela colocação de um *shunt* intracaval entre o átrio direito e a veia cava infra-hepática. O isolamento do fígado com um *shunt* atriocaval com a adição da manobra de Pringle permite o reparo da veia cava ou das veias hepáticas sem perda de sangue associada. As técnicas para controle de dano são, frequentemente, de grande valor, pois muitos pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica para as lesões hepáticas já têm sua fisiologia deteriorada. Esta abordagem inclui controle do sangramento cirúrgico seguido pelo tamponamento peri-hepático agressivo e fechamento abdominal temporário. É infrutífero deixar o sangramento abdominal e acreditar que somente o tamponamento proporcionará controle. Similarmente, é inútil continuar a tentativa cirúrgica com suturas para controle difuso de sangramento hepático por coagulopatia. Os pacientes são, portanto, ressuscitados na unidade de tratamento intensivo para resolver hipotermia, coagulopatia e acidose, quando o abdome do paciente é reexplorado e ocorre a remoção das compressas. A angiografia com embolização após controle de dano pode proporcionar assistência adicional com tratamento do sangramento dos ramos da artéria hepática, apesar da mortalidade nesta coorte de pacientes permanecer elevada.[41]

Lesões Gástricas

As lesões gástricas ocorrem mais comumente após trauma abdominal penetrante, com o estômago sendo o órgão lesado em aproximadamente 17% dos casos identificados em duas séries separadas de grandes centros urbano de trauma.[33] Isto é similar para os dados contemporâneos obtidos do NTDB, no qual 18,1% dos traumas abdominais penetrantes que envolvem o estômago estão associados a uma mortalidade de 19,7%. As lesões penetrantes são frequentemente perfurações de todas a parede resultando em extravasamento do conteúdo gástrico. Inversamente, as lesões gástricas contusas são raras, ocorrendo em 0,05% de todos os pacientes com trauma contuso e 4,3% dos pacientes com lesão contusa de víscera oca.[43] Estas lesões estão associadas a uma significativa mortalidade, alcançando 28,2% em uma pesquisa multi-institucional EAST. Nestas séries, a lesão gástrica era associada independentemente a morte quando avaliada pela regressão analítica (risco relativo [RR], 2,8; 95% de intervalo de confiança [IC], 1,8 a 4,4).[43] As lesões gástricas contusas são igualmente raras no NTDB e estão associadas a um índice de mortalidade de 28,3%. O mecanismo proposto da ruptura gástrica contusa é aumento agudo da pressão intraluminal por forças externas que resultam em ruptura da parede gástrica. Devido à natureza da elevada energia deste mecanismo, lesões associadas são comuns e, frequentemente, incluem fígado, baço, pâncreas e intestino delgado. A mortalidade é frequentemente atribuída a estas lesões associadas.

As lesões gástricas comumente são identificadas ao exame físico, pela presença de peritonite. Algumas lesões gástricas são identificadas pela TC ou lavagem peritoneal, porém o valor destas modalidades é limitado. A avaliação das lesões gástricas não segue a abordagem útil para outras vísceras abdominais ocas (ver anteriormente).

O reparo das lesões gástricas é baseado na gravidade e na localização da lesão. Os grandes hematomas intramurais devem ser evacuados para assegurar a ausência de perfuração, seguido pelo controle do sangramento e fechamento das camadas serosa e muscular com fio inabsorvível. As perfurações de toda

parede devem ser desbridadas para remover o tecido gástrico não viável e, então, fechadas com uma ou duas camadas. A perfuração é, geralmente, fechada com fio absorvível, seguida pela inversão da linha de sutura com pontos seromusculares inabsorvíveis. Devido ao tamanho e à redundância do estômago, isto pode também ser reparado com aparelho do tipo grampeador. As perfurações que envolvem a junção gastroesofagiana, pequena curvatura, fundo e parede posterior podem ser mais desafiadoras para abordagem e reparo, e necessitam de melhor exposição do abdome superior. Raramente, as lesões destrutivas do estômago envolvendo grandes porções da parede gástrica necessitam de gastrectomia parcial ou total. As opções de reconstrução incluem gastroenterostomia a Billroth I ou II ou criação de uma esofagojejunostomia em Y de Roux.

Lesões Duodenais

As lesões duodenais são raras após trauma abdominal penetrante e contuso, porém seu diagnóstico e tratamento podem ser desafiadores. A maioria é causada pelos mecanismos penetrantes, ocorrendo em 6,7% dos casos abdominais penetrantes, com a maioria sendo resultado de feridas por projétil de arma de fogo. A mortalidade associada é significativa, 22,1% no NTDB. Somente 0,1% dos pacientes com trauma contuso apresentam uma lesão duodenal. Naqueles que se apresentam com lesão contusa de víscera oca, 12% estão localizadas no duodeno.[43] A mortalidade após lesão duodenal contusa varia de 11,4% a 14,8%. As lesões contusas são, presumivelmente, causadas por golpe no epigástrio por objeto estreito, resultando em contusão da parede ou explosão secundária à elevação aguda da pressão intraluminal. A descrição clássica é o abdome sendo golpeado pelo volante ou, em crianças, pelo guidom da bicicleta.

Apesar das lesões duodenais após trauma penetrante serem encontradas na laparotomia, sua identificação após mecanismo contuso pode ser desafiadora e, portanto, necessita de um elevado índice de suspeita para evitar lesões não diagnosticadas. Devido à localização retroperitoneal de uma parte significativa do duodeno, os achados ao exame físico podem ser limitados. As perfurações de toda parede duodenal podem não demonstrar sinais peritoneais, a menos que a perfuração envolva um segmento intraperitoneal. O principal exame para avaliação da lesão duodenal tornou-se a TC abdominal, com um baixo limiar para exploração cirúrgica. Os achados na TC que refletem a possível lesão duodenal incluem espessamento da parede duodenal, ar ou líquido fora do lúmen intestinal e extravasamento de contraste, se for administrado oralmente. Alguns autores advogam a administração de contraste oral, embora outros achem que isto não é necessário, devido à capacidade dos atuais exames de imagem.[30] As lesões de baixo grau que resultam em hematoma duodenal podem ser identificadas pela TC, embora também seja importante avaliar o pâncreas, por causa do elevado índice de lesão concomitante. Qualquer indicação de perfuração duodenal ao exame físico ou por imagem deve ser prontamente explorada cirurgicamente. No momento, os achados são sutis, porém o baixo limiar de exploração deve ser mantido, devido ao potencial para interpretações falso-negativas da TC. Os estudos do trato gastrointestinal superior com contraste, lavagem peritoneal e exames de laboratório como dosagem sérica de amilase, tem um papel muito limitado na avaliação das lesões duodenais.

O tratamento das lesões duodenais depende da gravidade e da localização da lesão. Os hematomas da parede duodenal, tipicamente, não necessitam de tratamento, a menos que sejam grandes e resultem em obstrução da saída gástrica. O tratamento dos hematomas obstrutivos consiste em descompressão gástrica e início de nutrição parenteral total, com reavaliação do esvaziamento gástrico com exame contrastado após cinco a sete dias. Se após duas semanas de repouso do trato gastrointestinal a obstrução persistir, a exploração é autorizada para avaliar a perfuração, estenose ou lesão pancreática associada. Os hematomas duodenais identificados no momento da laparotomia por outra indicação necessitam de cuidadosa avaliação para perfuração. Frequentemente, eles descomprimem durante a mobilização duodenal, embora intencionalmente a abertura da serosa para drenar um hematoma incidentalmente identificado deve, geralmente, ser evitada na ausência de lesão de toda espessura da parede.

A maioria das lesões de toda a espessura da parede duodenal pode ser reparada, utilizando principalmente, uma abordagem de camada simples ou dupla, dependendo da quantidade de tecido disponível. A mobilização adequada do duodeno com uma manobra ampla de Kocher é necessária para proporcionar a exposição e assegurar um reparo livre de tensão. A transecção duodenal pode ser tratada com anastomose primária, quando a ampola não estiver envolvida e o segmento for curto. A destruição duodenal com segmentos maiores pode necessitar de reconstrução mais complexa, frequentemente, utilizando *bypass* ao redor do duodeno lesado. Qualquer reparo pode ser protegido do conteúdo entérico pela realização de exclusão pilórica e criação de gastroenterostomia. No caso de controle de dano, a utilização de tubo de duodenostomia ou ressecção levando à descontinuidade do trato gastrointestinal é altamente efetiva para controle temporário de contaminação.

Lesões Pancreáticas

Devido a sua localização adjacente, as lesões do duodeno são frequentemente associadas a lesões pancreáticas. Os mecanismos, contuso e penetrante, são raros, ocorrendo em somente 0,09% dos pacientes no NTDB. Daqueles que apresentam lesões penetrantes no abdome, o pâncreas está envolvido em 6,6% dos casos. Apesar da pouca frequência destas lesões, elas permanecem como um sério problema, resultando em índices de mortalidade de 23,4% e 30,2% para os mecanismos contusos e penetrantes, respectivamente. Estes elevados índices de mortalidade podem, frequentemente, ser atribuídos aos atrasos no diagnóstico e tratamento. Por causa da natureza cáustica das enzimas pancreáticas, o atraso no tratamento das lesões pancreáticas resulta em inflamação sistêmica maciça, com subsequente desfecho reservado. As lesões pancreáticas podem resultar de penetração direta do órgão ou através de transmissão de força de energia da contusão para o retroperitônio. Um mecanismo mais comumente identificado envolve o esmagamento do corpo do pâncreas entre estruturas rígidas como volante ou cinto de segurança e coluna vertebral. Isto pode causar lesão da glândula, variando de contusão leve a transecção completa com ruptura ductal.

O diagnóstico das lesões pancreáticas pode ser extremamente desafiador e não existe uma única modalidade de exame de imagem que seja determinada como altamente efetiva. Assim como o duodeno, a localização retroperitoneal do pâncreas faz o exame físico pouco útil para o diagnóstico. O exame de imagem abdominal com TC realçada com contraste intravenoso pode indicar a lesão pancreática, porém a sensibilidade é limitada para lesão parenquimatosa e ruptura do ducto pancreático, como identificado recentemente em uma grande pesquisa multicêntrica.[44] Dependendo da geração do tomógrafo utilizado, a sensibilidade para detecção de lesão parenquimatosa e ductal não ultrapassa 60%. Peitzman *et al*.[45] avaliaram prospectivamente a utilidade da TC e encontraram algumas vezes uma melhor sensibilidade, aproximadamente 80%, provavelmente refletindo as variações na interpretação radiológica entre os centros. Todavia, somente a TC pode não ser satisfatória para descartar a lesão pancreática, e um elevado índice de suspeita deve ser mantido. Os achados na TC que sugerem lesão pancreática incluem má perfusão do parênquima pancreático indicando ruptura, líquido ao redor ou hematoma e filamentos no tecido conjuntivo adjacente. A Figura 18-25 demonstra uma lesão no colo do pâncreas na TC abdominal.

FIGURA 18-25 Lesão pancreática na TC abdominal. A lesão envolve o colo pancreático e aparece com um segmento de 2 cm de tecido pancreático não perfundido, com edema ao redor (*seta*).

Dadas as limitações do exame de imagem no trauma pancreático, a detecção de lesões pode necessitar do uso de outras modalidades. Apesar de estas lesões serem raras, existe grande valor na minimização do tempo para o diagnóstico, porque qualquer atraso pode estar associado a piores desfechos. Os pacientes que não respondem apropriadamente às lesões conhecidas necessitam de avaliação adicional para possíveis lesões ainda não diagnosticadas. Neste caso, exames de TC repetidos podem sugerir uma lesão pancreática que precisa de tempo para desenvolver uma inflamação pancreática evidente radiologicamente. Apesar de não ser uma ferramenta de triagem preditiva, os níveis elevados de amilase sérica podem refletir o trauma pancreático, quando obtidos mais de três horas após a admissão. Os níveis séricos de amilase podem ser sensíveis, porém se conhece pouco em relação a sua especificidade; portanto, o uso deste indicador é limitado e não deve ser rotineiro. A imagem dos ductos pancreáticos com CPRE e colangiopancreatografia ressonância pode ser útil, especialmente para aqueles pacientes que têm suspeita de lesão pancreática, porém faltam exames para subsidiar. Estas modalidades continuam a ser avaliadas, porém elas podem, ocasionalmente, ser úteis ao planejamento terapêutico e à determinação da abordagem cirúrgica.

A linha principal da terapêutica das lesões pancreáticas é cirúrgica. A total exposição da glândula para avaliação completa do pâncreas é necessária para excluir lesão ou selecionar o tratamento adequado. Esta exposição inclui mobilização da flexura hepática do cólon e divisão do ligamento gastrocólico para retrair o cólon transverso e mesocólon, inferiormente. Uma ampla manobra de Kocher mobilizará a cabeça do pâncreas e facilitará a avaliação. A avaliação da lesão inclui determinação do grau de envolvimento do parênquima, localização da lesão no pâncreas e presença de envolvimento do ducto pancreático. O tratamento da lesão pancreática com envolvimento do ducto depende da localização da lesão. A lesão, à esquerda dos vasos mesentéricos superiores, é tratada com pancreatectomia distal. O coto proximal pode ser tratado pela ligadura do ducto individualmente e suturando o parênquima ou utilizando um aparelho tipo grampeador. A cobertura do coto com omento pode ser vantajosa e um dreno de sucção fechado pode ser colocado. O tratamento das lesões do sistema ductal na cabeça do pâncreas pode ser mais desafiador. Embora alguns advoguem pela ressecção neste caso, a morbidade associada pode ser elevada, frequentemente, necessitando de uma abordagem mais conservadora. O tratamento destas lesões somente com drenagem frequentemente desvia com sucesso o vazamento do líquido pancreático externamente, criando uma fístula controle, que, frequentemente, fecha espontaneamente. Esta cicatrização também

pode ser promovida com descompressão biliar através de colocação de *stent* via PCRE. A destruição maciça da cabeça pancreática com parênquima desvitalizado ou lesões pancreáticas e duodenais associadas pode requerer uma pancreatoduodenectomia (cirurgia de Whipple). Isto pode ser extremamente desafiador neste caso e está associado a elevado índice de complicação pós-operatória. A realização de uma cirurgia de Whipple no caso de trauma necessita de paciente estável ou o procedimento cirúrgico deve ser abreviado, com reconstrução tardia, após melhora da condição fisiológica. O controle de dano para lesão pancreática inclui controle da hemorragia, drenagem externa e fechamento abdominal temporário com planos para reexploração.

A drenagem externa adequada é um importante princípio no tratamento da maioria das lesões pancreáticas. A derivação do vazamento das enzimas pancreáticas é necessária para prevenir os efeitos desvantajosos do acúmulo descontrolado de líquido digestivo altamente cáustico, que provocará uma resposta inflamatória maciça e progressiva insuficiência do órgão. As lesões pancreáticas que não envolvem o ducto pancreático, incluindo hematomas, contusões parenquimatosas e lacerações da cápsula ou parênquima superficial devem ser tratadas somente com drenagem externa. A drenagem externa deve ser com sistema fechado de sucção, porque estes estão associados a um índice reduzido de desenvolvimento de abscesso.[46] O acesso distal para alimentação deve ser considerado baseado no quadro clínico global. A Figura 18-26 mostra uma abordagem para tratamento cirúrgico de lesões pancreáticas.

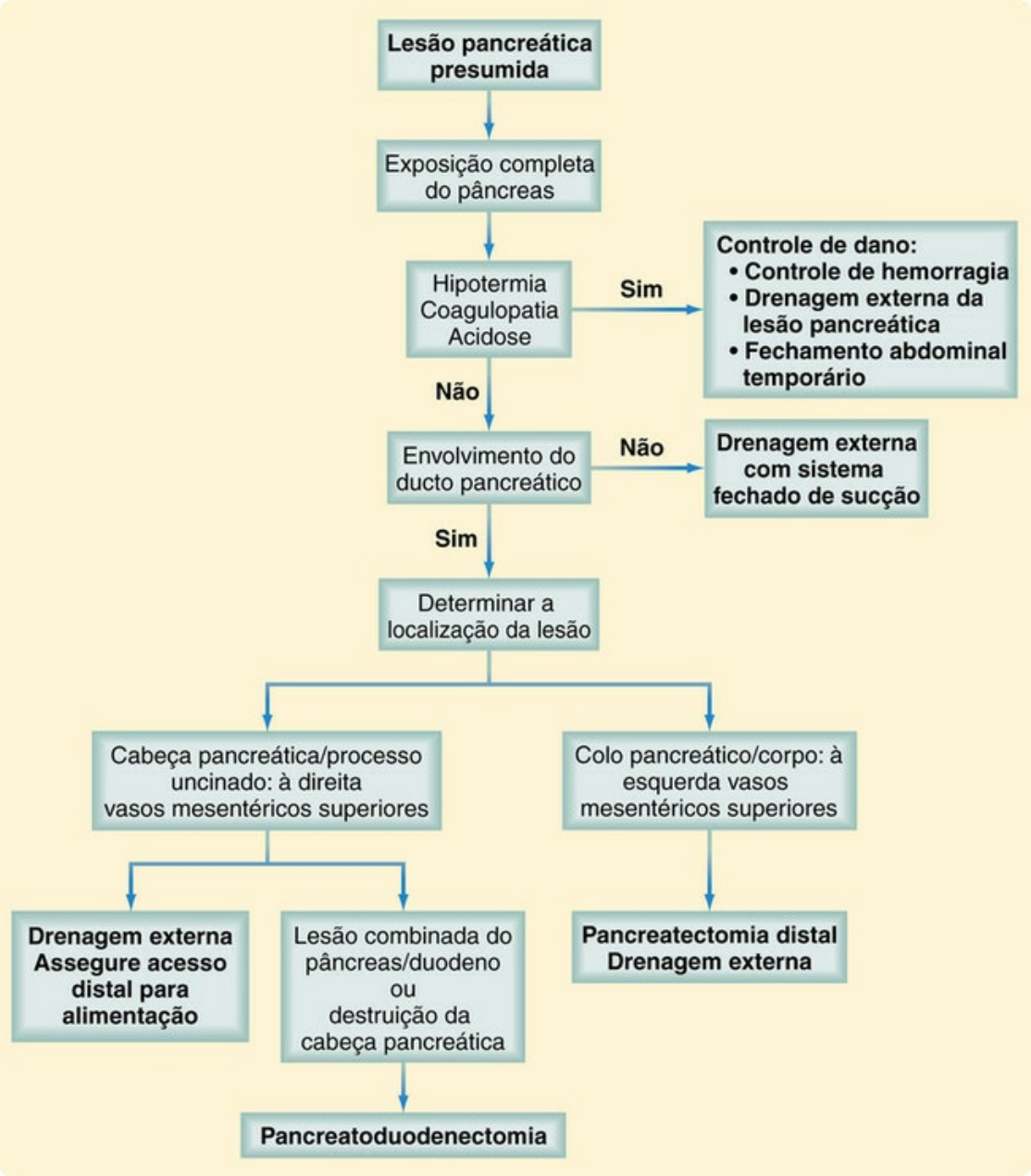


FIGURA 18-26 Algoritmo para tratamento cirúrgico de lesão pancreática.

Lesões de Intestino Delgado

Dependendo das séries revisadas, o intestino delgado é um dos órgãos mais frequentemente lesados após trauma abdominal penetrante, provavelmente secundário ao grande percentual de ocupação no abdome. Apesar da incidência de lesão do intestino delgado após trauma abdominal penetrante ter sido descrita como mais de 60%, estas lesões são menos comuns no NTDB, identificado em 21,8% dos casos. Os índices de mortalidade variam de 10% a 25% com a principal causa associada a lesões vasculares. As lesões penetrantes podem variar de mínimas perfurações a grandes lesões destrutivas que devastam segmentos circunferenciais de intestino delgado. Pequenas lesões contusas no intestino delgado são menos comuns, estão presentes em 2,7% de todas as lesões abdominais contusas no NTDB, apesar destas lesões estarem associadas a um índice significativo de mortalidade de 16,3%. Os mecanismos contusos de lesão do intestino delgado incluem tipos de padrão esmagamento, ruptura e cisalhamento. O intestino delgado pode ser esmagado entre o volante ou cinto de segurança e uma estrutura rígida, como coluna vertebral, resultando em lesão tecidual direta. Forças similares podem resultar em lesão tipo ruptura, durante a qual a

pressão intraluminal rapidamente aumenta, causando uma explosão ao longo da borda antimesentérica. Finalmente, os mecanismos de desaceleração podem resultar em cisalhamento da serosa e muscular em um segmento de intestino delgado. As lesões mesentéricas podem causar desvascularizações de seções do intestino delgado sem lesão tecidual direta.

As lesões do intestino delgado são, frequentemente, identificadas no momento da laparotomia. Por outro lado, a avaliação pode ser desafiadora e é similar à abordagem de outra víscera oca abdominal. A utilização de exames de imagem e outras modalidades foram descritas anteriormente.

O reparo das lesões do intestino delgado depende da extensão da destruição da parede intestinal em relação à circunferência luminal. As lacerações serosas podem ser reforçadas com sutura contínua com fio inabsorvível, que imbrica a lesão. As pequenas perfurações que podem ser fechadas sem comprometimento do lúmen intestinal podem ser desbridadas e reparadas com uma ou duas camadas. Isto pode ser realizado seguramente para múltiplas perfurações, assim como o fechamento não resultará em obstrução ao conteúdo entérico, apesar de muitos escolherem ressecção, quando várias lesões estão próximas. As lesões que ocupam mais de 50% da circunferência do lúmen intestinal devem ser encaminhadas para ressecção e anastomose. Isto não tem demonstrado diferença entre anastomoses grampeadas e realizadas manualmente nas ressecções intestinais. A seleção da técnica de anastomose deve ser baseada na experiência do cirurgião, com a utilização do método de maior conforto. As anastomoses manuais são, frequentemente, construídas em duas camadas, porém o método com camada únicas é igualmente eficaz. No controle de dano a abordagem das lesões de intestino delgado inclui rápido fechamento das perfurações para controle de contaminação e/ou grampeamento com ressecção de segmentos lesados. Os pacientes em choque podem-se beneficiar com ressecção sem anastomose imediata, devido aos retardos relatados e um risco mais elevado de deiscência anastomótica. O abdome é temporariamente fechado, e o paciente é reanimado para reparo das desordens fisiológicas. A continuidade intestinal pode, então, ser restabelecida ao retornar ao centro cirúrgico, em seguida à reanimação.

Lesões de Cólon

Similarmente a outras vísceras ocas, as lesões de cólon e reto ocorrem mais comumente após trauma abdominal penetrante e, raramente, após mecanismos contusos. O cólon é um dos órgãos mais frequentemente envolvidos após trauma abdominal penetrante, ocorrendo em 36% a 40% dos pacientes em uma série de 250 casos.[33] Esta incidência é similar aos dados obtidos no NTDB, no qual 34,3% de todos os casos de trauma abdominal penetrante envolveram o cólon ou o reto. A mortalidade associada a lesões de cólon e reto é inferior a todas às vísceras abdominais. As lesões penetrantes podem variar de acordo com o grau de destruição da parede colônica, dependendo do nível de energia associado ao mecanismo. As lesões penetrantes podem também ser obscurecidas pela localização retroperitoneal de alguns segmentos do cólon. A lesão contusa de cólon ou reto está envolvida em menos de 1% de todos os pacientes com trauma contuso, porém naqueles pacientes com lesão contusa de víscera oca, o cólon ou reto estão envolvidos em 30,2% dos casos.[43] A mortalidade após lesão contusa de cólon ou reto é igual a 16,3%, com muitas destas causadas pelas lesões associadas. As lesões do cólon podem resultar de mecanismos biomecânicos similares àqueles que ocorrem no intestino delgado. A parede colônica pode ser esmagada pelas forças físicas ou ruptura, quando o impacto resulta em uma rápida elevação da pressão intraluminal. Dependendo do segmento colônico envolvido, esta perfuração pode ocorrer no retroperitônio. O cólon também é vulnerável a forças de cisalhamento, que podem causar uma separação da serosa ou muscular sobre um longo segmento. A Figura 18-27 demonstra um segmento de cólon que foi lesado secundariamente a um mecanismo tipo cisalhamento. A lesão do reto pode também ocorrer quando graves fraturas pélvicas resultam em laceração pelas pontas afiadas dos fragmentos ósseos.

FIGURA 18-27 Lesão contusa do cólon do lado esquerdo no momento da laparotomia. O mecanismo do trauma resultou em uma lesão tipo desserosante que envolveu um segmento do cólon de vários centímetros.

Assim como outros órgãos ocos lesados, as lesões colônicas podem ser principalmente identificadas na laparotomia, e são resolvidas imediatamente devido à instabilidade hemodinâmica ou mecanismo penetrante apropriado. Por outro lado, a avaliação deve ser feita como descrita anteriormente para outras vísceras abdominais ocas. Cuidado deve ser tomado ao avaliar segmentos do cólon que estão retroperitoneais em relação à localização adequada.

A identificação de sangue no exame de toque retal ou uma trajetória penetrante que sugere envolvimento retal necessita de avaliação adicional. A colonossigmoidoscopia rígida pode visualizar o reto e o cólon sigmoide distal para auxiliar na determinação da presença ou ausência de lesão retal. Isto pode ser realizado prioritariamente na laparotomia em pacientes estáveis hemodinamicamente para auxiliar no planejamento da abordagem cirúrgica. A endoscopia pode revelar claramente uma lesão no reto ou somente demonstrar hematoma na parede retal ou uma grande quantidade de sangue na ampola retal. Quando possível, determine o tamanho da lesão e a localização na parede retal que pode ser valioso para o planejamento do tratamento necessário. As lesões retais superiores, especialmente aquelas sobre as superfícies, anterior ou lateral, podem ser identificadas durante o exame da pelve na laparotomia.

O reparo cirúrgico das lesões do cólon depende da gravidade da lesão na parede colônica e das condições gerais do paciente. Historicamente, acredita-se que todas as lesões colônicas necessitam de ressecção com a criação de uma colostomia, devido ao elevado risco de deiscência anastomótica. Uma substancial quantidade de trabalho tem sido dedicada a determinar se uma derivação proximal é necessária para tratar a perfuração colônica. Várias pesquisas randomizadas prospectivas concluíram que o reparo primário ou ressecção com anastomose primária é segura em pacientes selecionados, resultando em um índice de vazamento que não foi significativamente maior do que a derivação colônica.[47,48] Portanto, lesões que envolvem menos de 50% da circunferência da parede colônica podem ser reparadas com uma ou duas camadas de sutura, e tenha certeza de imbricar a borda da mucosa. Usualmente, o comprometimento da luz colônica não é tão comum como no intestino delgado. As lesões colônicas destrutivas que envolvem mais de 50% da parede colônica devem ser ressecadas; muitas podem, então, ser anastomosadas imediatamente. As lesões proximais à artéria cólica média são tratadas com uma hemicolectomia direita com criação de ileocolostomia, porque isto pode ser visto como com anastomose durável. As lesões distais necessitam de ressecção de segmento com anastomose do tipo colocolostomia.

No caso de choque, a anastomose imediata pode ser associada a um elevado índice inaceitável de vazamento e deve ser cuidadosamente considerada.

Existem outras duas opções no caso de instabilidade hemodinâmica para tratar as lesões colônicas. Primeira, o segmento lesado pode ser ressecado e criada uma colostomia derivativa. A segunda opção é ressecar o segmento lesado do cólon e deixar a descontinuidade do trato gastrointestinal até o paciente ter sido adequadamente reanimado. Ao retornar ao centro cirúrgico, a anastomose primária tardia ou a criação de colostomia pode ser completada. Os índices de vazamento após anastomose primária tardia têm sido equivalentes aos da anastomose realizada imediatamente no caso de estabilidade hemodinâmica.[49] Outros conceitos que podem sugerir colostomia, em vez de reparo primário ou anastomose, incluem lesões significativas associadas, doenças subjacentes e reconhecimento tardio da lesão com o desenvolvimento de inflamação peritoneal grave.

As lesões retais que resultam de perfuração apresentam risco significativo de desenvolvimento de sepse pélvica e, portanto, necessitam de tratamento cirúrgico. A principal linha de tratamento para lesões retais são derivação e drenagem pré-sacral até que a cicatrização ocorra, em cujo momento a colostomia é revertida. Isto pode ser alcançado com uma colostomia final ou uma configuração em alça, até que a derivação completa seja alcançada. Historicamente, a drenagem do espaço pré-sacral tem isso considerada como uma parte importante do tratamento das perfurações retais, conforme dados gerados no cenário militar. Mais recentemente, alguns reagem a esta conduta, concluindo que a drenagem pré-sacral é um componente desnecessário, especialmente no caso de baixa energia, traumas retais penetrantes de origem não militar.[50] Sem estudos definitivos, uma das abordagens é drenar as lesões que ocorrem posteriormente ou lateralmente, no terço inferior do reto, porque este tem, provavelmente, penetrado no espaço pré-sacral e maior risco de desenvolvimento de formação de abscesso. Outras lesões do reto extraperitoneal podem ser tratadas somente com derivação. As lesões retais destrutivas que envolvem mais de 50% da circunferência da parede retal podem necessitar de ressecção do reto acima da lesão com a criação de uma colostomia terminal.

Lesões de Grandes Vasos Abdominais

Os grandes vasos do abdome estão localizados no retroperitônio e mesentério abdominal. As lesões dos vasos podem ser desafiadoras para tratamento devido à quantidade de sangue perdido que pode estar presente quando estas estruturas são lesadas. Apesar destas lesões frequentemente ocorrerem após trauma contuso, a exploração desta região é mais comumente necessária durante lesão penetrante. Frequentemente, hematoma no retroperitônio é secundário a fratura pélvica, devido à hemorragia dos vasos pélvicos que podem dissecar superiormente através do tecido ao redor. As lesões abdominais vasculares são adicionalmente apresentadas em outro ponto deste livro (Seção 12, “Cirurgia Vascular”), portanto, somente os conceitos relacionados com a avaliação inicial e o tratamento serão apresentados aqui.

As lesões vasculares no abdome são frequentemente reconhecidas no momento da laparotomia, no caso de trauma abdominal penetrante. Geralmente, estas lesões estão associadas a significativa perda de sangue e instabilidade hemodinâmica. A exploração das lesões penetrantes em retroperitônio resulta em diagnóstico definitivo. As lesões penetrantes no dorso frequentemente se beneficiam com as imagens tridimensionais, pois a maioria não entra na cavidade peritoneal. A TC atualmente pode identificar com frequência a trajetória da lesão e, portanto, sugere a possível lesão de estruturas adjacente. Após o trauma contuso, as lesões abdominais vasculares com hematoma associado são frequentemente identificadas através do realce do contraste da TC. Ocasionalmente, o trauma contuso do retroperitônio com lesão vascular é identificado durante a realização da laparotomia de urgência, apesar da identificação adicional de lesão específica depender da localização do hematoma.

Usualmente, as lesões penetrantes do retroperitônio identificadas durante a laparotomia necessitam de exploração. As lesões abdominais vasculares são detalhadas na seção sobre cirurgia vascular deste livro, porém um conhecimento da abordagem básica para exposição destas estruturas é importante. Os hematomas na vizinhança do hilo renal direito ou nos vasos infrarrenais se beneficiam com mobilização visceral medial direita, chamada de manobra de Cattel-Brasch. Uma manobra de Kocher ampla é realizada, e a dissecção peritoneal continua inferiormente para mobilizar o cólon direito. A dissecção é contínua ao redor do ceco e, então, superiormente, para a raiz mesentérica, permitindo que todas as vísceras abdominais sejam retraídas para esquerda, expondo assim as estruturas vasculares medianas. Os princípios básicos do reparo vascular são importantes, incluindo controle proximal e distal dos vasos lesados, quando possível. As lesões do hilo renal esquerdo ou dos vasos suprarrenais podem ser expostas realizando mobilização visceral medial esquerda (manobra de Mattox). Isto é realizado pela divisão do

peritônio lateral esquerdo da parte de cima do baço para a distal do cólon esquerdo. O plano posterior para o mesentério colônico e pâncreas é dissecado, e as vísceras abdominais deslocadas para direita, a fim de expor a vasculatura retroperitoneal superior.

As lesões vasculares abdominais contusas que não apresentam sangramento ativo podem necessitar de cirurgia para reparo ou, mais recentemente, pode ser considerada a terapia endovascular. Quando confrontado com hematoma retroperitoneal durante laparotomia para trauma contuso, a localização do hematoma sugere o tratamento apropriado. A Figura 18-28 mostra três zonas usadas para classificar estes hematomas. Os hematomas da zona 1 necessitam de exploração, porque estes frequentemente envolvem aorta, vasos viscerais proximais ou veia cava inferior. A exceção pode ser o hematoma negro abaixo do fígado que sugere lesão da veia cava retro-hepática. Estas lesões são mais bem manejadas, não expondo as de baixa pressão que estão contidas ou pelo tamponamento delicado ao redor da área; as técnicas heroicas de tratamento podem ser extremamente desafiadoras. Um hematoma na região da zona 2 deve somente ser explorado, se parecer que está expansão e houver continuidade da perda sanguínea. Finalmente, um hematoma na zona 3 é usualmente secundário a sangramento de fratura pélvica e não deve ser explorado, a menos que hemorragia exsanguinante esteja presente.

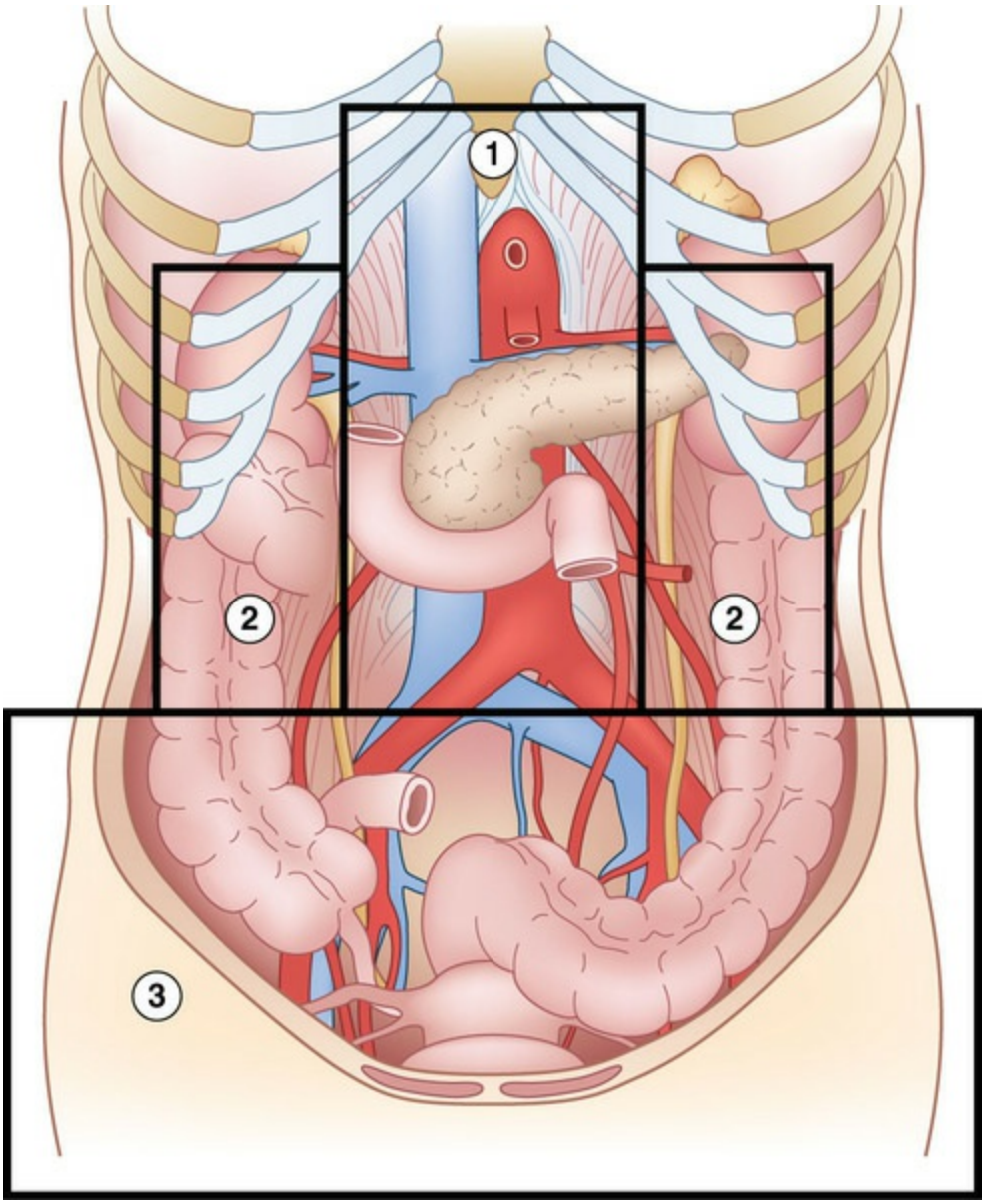


FIGURA 18-28 Zonas do retroperitônio visualizadas no momento da laparotomia. Zona 1 inclui as estruturas vasculares centrais, como aorta e veia cava. Zona 2 inclui rins e glândulas adrenais adjacentes; zona 3 descreve o retroperitônio associado à vascularização pélvica.

Lesões Geniturinárias

Os órgãos geniturinários incluem rins, ureteres, bexiga e uretra, todos contidos no retroperitônio. A lesão destas estruturas resulta em sangramento ou extravasamento de urina. Os mecanismos contusos podem resultar em laceração renal e ruptura da bexiga, que podem ocorrer intraperitonealmente ou extraperitonealmente. Comumente, as lesões vesicais estão associadas a fraturas pélvicas, quando energia significativa é transmitida para a bexiga repleta de urina, resultando em ruptura da parede. Todas as estruturas geniturinárias são vulneráveis aos mecanismos penetrantes, muitos dos quais causam extravasamento de urina.

A avaliação e o tratamento das lesões geniturinárias são descritas em outro ponto deste livro (Cap. 73) e, portanto, serão somente delineados brevemente. A presença de hematúria maciça ou microscópica é a mais valiosa triagem para lesões de órgãos geniturinários e deve ter avaliação adicional imediata. A imagem de TC realçada com contraste intravenoso frequentemente identifica as lesões dos órgãos geniturinários. O trauma renal, como também das glândulas adrenais, é facilmente identificado na TC, e a imagem também permite uma avaliação do extravasamento de urina a partir do sistema coletor. A lesão da bexiga pode ser

avaliada pela realização de cistograma, que atualmente é mais facilmente obtido com a TC. Em homens, especificamente, o sangue no meato uretral e anormalidade prostática ao toque retal são sugestivos de lesão uretral e necessitam de avaliação. Esta é mais bem alcançada através da realização de uretrografia retrógrada, especialmente antes da colocação de cateter vesical. As lesões geniturinárias penetrantes podem ser identificadas no momento da laparotomia ou sugeridas pelo exame de imagem. As lesões penetrantes do dorso se beneficiam com TC, que pode caracterizar o trajeto da lesão e delinear os órgãos adjacentes.

Durante a laparotomia para trauma penetrante, as lesões do rim devem ser exploradas para assegurar a hemostasia, mas também para avaliação do vazamento urinário. A obtenção do controle proximal no hilo renal é ideal e deve ser realizada quando possível. Muitas lesões renais já pararam de sangrar no momento da exploração, enquanto outras respondem favoravelmente a técnicas simples. As lesões renais devastadoras, especialmente no caso de choque com sangramento, podem requerer nefrectomia após avaliação do rim contralateral. As lesões ureterais necessitam de reparo, para o qual existem muitas técnicas descritas, variando de reparo primário à nefrectomia. As lesões vesicais intraperitoneais podem ser reparadas em duas camadas com fio absorvível e a bexiga drenada com um cateter de Foley ou cistostomia suprapúbica. As rupturas vesicais extraperitoneais necessitam somente de drenagem com cateter, com cistograma de acompanhamento para confirmar a cicatrização.

A lesão contusa retroperitoneal é mais comumente identificada por exame de imagem e pode ser tratada não cirurgicamente na maioria dos casos. A hemorragia proveniente dos rins e das glândulas adrenais é comumente autolimitada e não necessita de intervenção cirúrgica. O tratamento não cirúrgico precisa de estabilidade clínica, que indica a ausência de perda sanguínea. A deterioração demanda laparotomia para controlar o sangramento. Os pacientes com estabilidade hemodinâmica, mas com pseudoaneurisma devido à laceração renal, visto no exame de imagem, podem-se beneficiar com angioembolização. O hematoma renal após trauma contuso identificado na laparotomia para outras lesões só deve ser explorado se parecer que o hematoma está se expandindo, pois isto, provavelmente, indica hemorragia ativa.

Lesões da Pelve e Extremidades Inferiores

As lesões ortopédicas da pelve e das extremidades são extremamente comuns e são descritas em profundidade em outro local deste livro. Uma abordagem para o tratamento relatada na cirurgia geral ou de trauma é apresentada aqui. As lesões ortopédicas constituem o maior número de casos no NTDB de 2009, com 27,5% de pacientes tendo trauma de extremidade superior e 35,1% com trauma de extremidade inferior. Felizmente, a mortalidade é baixa para cada grupo, abaixo de 4%, porém a morbidade, a longo prazo, pode ser elevada. As fraturas pélvicas isoladamente foram vistas em 6,4% dos casos e têm uma mortalidade substancialmente maior, aproximadamente 9%. Uma variedade de mecanismos físicos é responsável pelas lesões ortopédicas, com AVM e quedas sendo as causas mais comuns.

As fraturas expostas são, frequentemente, fáceis de serem identificadas ao exame físico inicial, assim como aquelas com severa deformidade. A radiografia simples permanece altamente efetiva para diagnóstico, porém a TC tem obtido um papel mais importante, especialmente com fraturas de padrões complexos. As fraturas pélvicas são tipicamente identificadas na radiografia pélvica inicial e, então, mais bem caracterizadas se uma TC abdominal ou pélvica for obtida. Apesar da TC demonstrar a lesão óssea acuradamente, também pode identificar um hematoma associado e a presença ou ausência de extravasamento ativo de contraste, que parece como material de alta densidade frequentemente dentro do hematoma. O exame da extremidade deve incluir uma avaliação vascular e de síndrome compartimental. A evidência de insuficiência vascular ou sangramento pode necessitar de angiografia para localizar e caracterizar a lesão. O papel da angiotomografia das extremidades precisa ser elucidado.

O diagnóstico e o tratamento de hemorragia proveniente de fraturas pélvicas representam um único desafio que necessita de uma abordagem padronizada, envolvendo algumas disciplinas. A Figura 18-29 apresenta uma abordagem destas lesões. Os pacientes instáveis devem realizar, rapidamente, uma radiografia pélvica com análise e interpretação para fratura pélvica. Um ponto importante é que, apesar de alguns padrões de fraturas pélvicas serem mais propensos a sangrar, qualquer fratura é capaz de proporcionar hemorragia e deve ser observada no paciente instável. As fraturas pélvicas que demonstram um aumento no volume pélvico devem ser comprimidas com uma faixa pélvica ou um lençol enrolado ao redor do quadril para reduzir o espaço disponível para formação de hematoma. Isto tratará frequentemente o sangramento venoso. A instabilidade sugere uma causa arterial, que deve ser localizada com angiografia e embolização se estes recursos estiverem disponíveis. A embolização também pode ser autorizada naqueles pacientes com extravasamento ativo de contraste identificado pela TC pélvica. Alguns trabalhos recentes sugerem que o tamponamento da pelve pode ser uma alternativa à embolização, especialmente

quando a terapia endovascular não está disponível imediatamente. A estabilização do anel pélvico com fixação externa é, então, realizada para manter a redução do volume pélvico e do sangramento venoso.

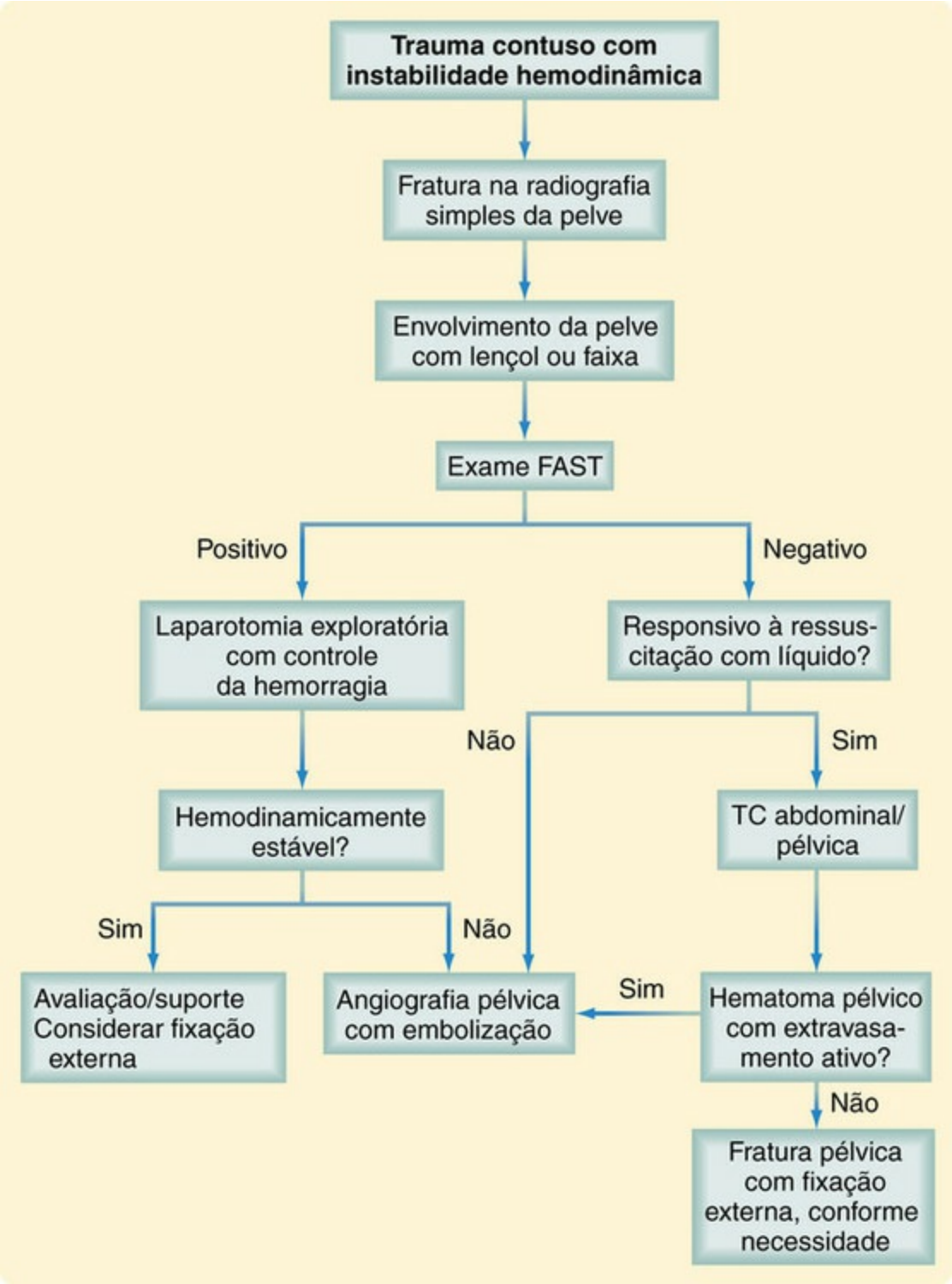


FIGURA 18-29 Algoritmo para avaliação e tratamento de fraturas pélvicas com hemorragia associada.

Reabilitação

Apesar de o tratamento agudo das lesões ter o maior papel na redução de mortalidade, é o processo de reabilitação que funciona para reduzir a morbidade da lesão. O processo de reabilitação pode ser substancialmente mais longo do que a fase de cuidado hospitalar, e é indispensável na restauração da funcionalidade e permite que os pacientes retornem à vida produtiva após lesão grave. Maior ênfase é colocada nas fatalidades relacionadas com trauma, mas existiram mais de 30 milhões de lesões não fatais em 2008, muitas das quais graves e necessitando de alguma forma de reabilitação.

O processo de reabilitação começa o mais cedo possível, após as necessidades agudas do paciente terem sido supridas. A equipe médica hospitalar e os terapeutas ocupacionais, frequentemente, iniciam o processo inicial da terapia e avaliam os recursos que podem ser necessários quando o paciente recebe alta hospitalar. Com estas recomendações disponíveis, os responsáveis pelo paciente e as assistentes sociais podem começar o processo de identificação dos recursos disponíveis para o paciente hospitalizado ou ambulatorial, para assisti-lo com a melhor reabilitação para as necessidades individuais. Os sistemas mais robustos têm entrada regular para a equipe de reabilitação auxiliar na expedição de guias de referência e transferência para locais adequados. Muitos pacientes se beneficiam com a reabilitação genérica, porém alguns grupos de pacientes têm necessidades especiais, como um centro de reabilitação focado na recuperação de lesões causadas por traumatismos cranioencefálico e raquimedular. Estes dois grupos de pacientes têm necessidades específicas e são mais bem acompanhados em centros especializados. Os hospitais comprometidos com o cuidado dos pacientes traumatizados devem assegurar as prioridade adequadas, reforçando o processo de reabilitação, porque está claro que é um dos aspectos mais importantes para a recuperação a longo prazo do paciente.

Leituras sugeridas

American College of Surgeons: Advanced trauma life support for doctors, ed 8. Chicago: American College og Surgeons; 2008. *A primeira edição, há mais de 25 anos, do curso ATLS revolucionou a abordagem inicial dos pacientes traumatizados. A oitava edição contém a mesma abordagem sistemática que tem sido ensinada desde o início do curso, como também maior ênfase no suporte subjacente da literatura. Esta edição é a primeira a ser editada como livro-texto, em vez de manual de curso, contendo significativos textos, tabelas e figuras, revisados.*

Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):S1–S106. *Estes protocolos representam a compilação mais abrangente de toda a literatura relacionada com traumatismo cranioencefálico. São organizados protocolos baseados em evidências devido à força dos estudos associados. Este documento foi revisado três vezes e, portanto, inclui os protocolos publicados mais atualizados. A aplicação destes protocolos tem sido associada aos melhores desfechos após traumatismo cranioencefálico.*

Committee on Trauma American College of Surgeons: Resources for the optimal care of the injured patient, ed 5, Chicago, 2006, American College of Surgeons. *Este documento delineia os componentes necessários para o tratamento ideal dos pacientes traumatizados em um centro de trauma. Conhecido como Green Book, este recurso foi desenvolvido pelo Committee on Trauma e é, frequentemente, atualizado para permanecer atual. Os requisitos para se transformar em centro de trauma e, portanto, manter a verificação estão contidos neste documento.*

Feliciano, D. V., Mattox, K. L., Moore, E. E. *Trauma*, ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008. *Este livro é o recurso mais abrangente com informações específicas sobre traumatismo. Os capítulos incorporam toda a literatura recente e proporcionam uma excelente demonstração de todas as lesões apresentadas pelo paciente traumatizado. O texto é frequentemente revisado, e os capítulos são escritos por líderes mundiais em cada assunto específico.*

MacKenzie, E. J., Rivara, F. P., Jurkovich, G. J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 2006; 354:366–378. *O National Study on Costs and Outcomes of Trauma (NSCOT), um grande projeto multicêntrico sustentado por Centers for Disease Control and Prevention, foi iniciado para definir as variações no cuidado às lesões e desfechos entre centros de trauma e os demais centros. O projeto incluiu mais de 5.000 pacientes de 69 hospitais, cruzando 12 estados. Este estudo demonstrou o benefício do cuidado proporcionado em centro de trauma versus unidade sem centro de trauma. Após a correção para a gravidade da lesão, o cuidado no centro de trauma foi associado a uma redução da mortalidade intra-hospitalar (7,6% versus 9,5%, risco relativo, 0,80; intervalo de confiança de 95% de 0,66 para 0,98), como também mortalidade em um ano (10,4% versus 13.8%, risco relativo, 0,75; intervalo de confiança de 95% de 0,60 para 0,95).*

Nathens, A. B., Jurkovich, G. J., Cummings, P., et al. The effect of organized systems of trauma care on motor vehicle crash mortality. *JAMA*. 2000; 283:1990–1994. *Este estudo demonstrou o benefício do estabelecimento de um método sistemático para o manejo do trauma do momento da lesão até o processo de reabilitação. Durante um período de 17 anos, mais de 400.000 fatalidades relacionadas com veículos através dos Estados Unidos foram avaliadas para estabelecer o socorro no sistema de trauma. O estudo identificou benefício na mortalidade de 8% a partir do desenvolvimento do sistema de trauma.*

National Research Council: Accidental death and disability: The neglected disease of modern society. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1966. *Esta publicação referência revelou o caminho-padrão que os cuidados médicos no trauma e em outras emergências deve providenciar nos Estados Unidos. Este documento causou o desenvolvimento e a melhora dos sistemas médicos de emergência. Considerado como white paper [1] do cuidado de emergência, proporciona perspectiva valiosa em relação ao amadurecimento dos modernos serviços médicos de emergência.*

Rotondo, M. F., Schwab, C. W., McGonigal, M. D., et al. "Damage control": An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993; 35:375–383. *Este artigo foi o primeiro a apresentar o conceito de controle de dano, que tornou-se o padrão de cuidado nos múltiplos traumatismos graves. Até o desenvolvimento desta abordagem os cirurgiões usavam a abreviação da cirurgia abdominal para prevenir o ciclo mortal de piora da hipotermia, coagulopatia e acidose. Baseado no sucesso desta metodologia, outras áreas do tratamento do trauma, como ortopedia e ressuscitação, têm desenvolvido abordagens similares.*

U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration: Trauma-EMS systems program. Model trauma systems planning and evaluation. 2006. (www.nedhhs.gov/dhsr/EMS/trauma/pdf/hrsatraumamodel.pdf). *Em resposta a estudos que demonstraram uma pobreza de sistemas de trauma nos Estados Unidos, o Health Resources and Services Administration compilou este documento que delineia como os sistemas para tratamento de traumatismos são desenvolvidos e avaliados. Enfatiza o valor da abordagem da saúde pública para o cuidado do trauma. É também valioso para fundos governamentais de seguro para desenvolvimento de centros de trauma.*

Referências bibliográficas

1. *Committee on Trauma, American College of Surgeons: Resources for the optimal care of the injured patient*, ed 5. Chicago: American College of Surgeons; 2006.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration:

Trauma–EMS systems program. Model trauma systems planning and evaluation. 2006. (www.ncdhhs.gov/dhsr/EMS/trauma/pdf/hrsatraumamodel.pdf).
3. Nathens, A. B., Jurkovich, G. J., Cummings, P., et al. The effect of organized systems of trauma care on motor vehicle crash mortality. *JAMA*. 2000; 283:1990–1994.
4. MacKenzie, E. J., Rivara, F. P., Jurkovich, G. J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 2006; 354:366–378.
5. Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., et al. The injury severity score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974; 14:187–196.
6. Tinkoff, G., Esposito, T., Reed, J., et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: Spleen, liver, and kidney, validation based on the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg*. 2008; 207:646–655.
7. Healey, C., Osler, T. M., Rogers, F. B., et al. Improving the Glasgow coma scale: Motor score alone is a better predictor. *J Trauma*. 2003; 54:671–680.
8. Eckstein, M., Chan, L., Schneir, A., et al. Effect of prehospital advanced life support on outcomes of major trauma patients. *J Trauma*. 2000; 48:643–648.
9. Winchell, R. J., Hoyt, D. B. Endotracheal intubation in the field improves survival in patients with severe head injury. *Arch Surg*. 1997; 132:592–597.
10. Bickell, W. H., Wall, M. J., Jr., Pepe, P. E., et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Eng J Med*. 1994; 331:1105–1109.
11. Kragh, J. F., Jr., Walters, T. J., Baer, D. G., et al. Survival with emergency tourniquet use to stop bleeding in major limb trauma. *Ann Surg*. 2009; 249:1–7.
12. *American College of Surgeons: Advanced trauma life support for doctors*, ed 8. Chicago: American College of Surgeons; 2008.
13. Parmet, J. L., Colonna-Romano, P., Horrow, J. C., et al. The laryngeal mask airway reliably provides rescue ventilation in cases of unanticipated difficult tracheal intubation along with difficult mask ventilation. *Anesth Analg*. 1998; 87:661–665.
14. Asensio, J. A., Wall, M., Minei, J., et al. Working Group, Ad Hoc Subcommittee on Outcomes, American College of Surgeons Committee on Trauma: Practice management guidelines for emergency department thoracotomy. *J Am Coll Surg*. 2001; 193:303–309.
15. Rotondo, M. F., Schwab, C. W., McGonigal, M. D., et al. "Damage control": An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993; 35:375–383.
16. Fox, C. J., Gillespie, D. L., Cox, E. D. The effectiveness of a damage control resuscitation strategy for vascular injury in a combat support hospital: Results of a case control study. *J Trauma*. 2008; 64:S99–S107.
17. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE: Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths, Atlanta, 2004, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.
18. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):S1–S106.
19. Bracken, M. B., Holford, T. R. Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: Estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III. *J Neurosurg*. 2002; 96:259–266.
20. Golueke, P. J., Goldstein, A. S., Sclafani, S. J., et al. Routine versus selective exploration of penetrating neck injuries: A randomized prospective study. *J Trauma*. 1984; 24:1010–1014.
21. Biffl, W. L., Moore, E. E., Offner, P. J., et al. Optimizing screening for blunt cerebrovascular injuries. *Am J Surg*. 1999; 178:517–522.
22. Eastman, A. L., Chason, D. P., Perez, C. L., et al. Computed tomographic angiography for the diagnosis of blunt cervical vascular injury: Is it ready for prime time? *J Trauma*. 2006; 60:925–929.
23. Biffl, W. L., Cothren, C. C., Moore, E. E., et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: Screening for and treatment of blunt cerebrovascular injuries. *J Trauma*. 2009; 67:1150–1153.
24. Committee on Trauma, American College of Surgeons: National Trauma Data Bank annual report 2009, Chicago, 2009, American College of Surgeons.
25. Bulger, E. M., Edwards, T., Klotz, P., et al. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. *Surgery*. 2004; 136:426–430.
26. Karmy-Jones, R., Jurkovich, G. J., Shatz, D. V., et al. Management of traumatic lung injury: A

Western Trauma Association multicenter review. *J Trauma*. 2001; 51:1049–1053.
27. Richardson, J. D., Franz, J. L. Pulmonary contusion and hemorrhage—crystalloid versus colloid replacement. *J Surg Res*. 1974; 16:330–336.
28. Kiser, A. C., O'Brien, S. M., Detterbeck, F. C. Blunt tracheobronchial injuries: Treatment and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:2059–2065.
29. McKenney, M., Lentz, K., Nunez, D., et al. Can ultrasound replace diagnostic peritoneal lavage in the assessment of blunt trauma? *J Trauma*. 1994; 37:439–441.
30. Holmes, J. F., Offerman, S. R., Chang, C. H., et al. Performance of helical computed tomography without oral contrast for the detection of GI injuries. *Ann Emerg Med*. 2004; 43:120–128.
31. Biffl, W. L., Kaups, K. L., Cothren, C. C., et al. Management of patients with anterior abdominal stab wounds: A Western Trauma Association multicenter trial. *J Trauma*. 2009; 66:1294–1301.
32. Peitzman, A. B., Heil, B., Rivera, L., et al. Blunt splenic injury in adults: Multi-institutional study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2000; 49:177–189.
33. Nicholas, J. M., Parker Rix, E., Easley, K. A., et al. Changing patterns in the management of penetrating abdominal trauma: The more things change, the more they stay the same. *J Trauma*. 2003; 55:1095–1110.
34. Haan, J. M., Bochicchio, G. V., Kramer, N., et al. Nonoperative management of blunt splenic injury: A 5-year experience. *J Trauma*. 2005; 58:492–498.
35. Cocanour, C. S., Moore, F. A., Ware, D. N., et al. Age should not be a consideration for nonoperative management of blunt splenic injury. *J Trauma*. 2000; 48:606–612.
36. Harbrecht, B. G., Peitzman, A. B., Rivera, L., et al. Contribution of age and gender to outcome of blunt splenic injury in adults: Multicenter study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2001; 51:887–895.
37. Cogbill, T. H., Moore, E. E., Jurkovich, G. J., et al. Nonoperative management of blunt splenic trauma: A multicenter experience. *J Trauma*. 1989; 29:1312–1317.
38. Richardson, J. D., Franklin, G. A., Lukan, J. K., et al. Evolution in the management of hepatic trauma: A 25-year perspective. *Ann Surg*. 2000; 232:324–330.
39. Meredith, J. W., Young, J. S., Bowling, J., et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma: The exception or the rule. *J Trauma*. 1994; 36:529–535.
40. Croce, M. A., Fabian, T. C., Menke, P. G., et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. The results of a prospective trial. *Ann Surg*. 1995; 221:744–753.
41. Duane, T. M., Como, J. J., Bochicchio, G. V., et al. Reevaluating the management and outcomes of severe blunt liver injury. *J Trauma*. 2004; 57:494–500.
42. Asensio, J. A., Roldàn, G., Petrone, P., et al. Operative management and outcomes in 103 AAST-OIS grades IV and V complex hepatic injuries: Trauma surgeons still need to operate, but angioembolization helps. *J Trauma*. 2003; 54:647–654.
43. Watts, D. D., Fakry, S. M. EAST Multi-Institutional Hollow Viscus Injury Research Group: Incidence of hollow viscus injury in blunt trauma: An analysis from 276,557 trauma admissions from the EAST multi-institutional trial. *J Trauma*. 2003; 54:289–294.
44. Phelan, H. A., Velmahos, G. C., Jurkovich, G. J., et al. An evaluation of multidetector computed tomography in detecting pancreatic injury: results of a multicenter AAST study. *J Trauma*. 2009; 66:641–647.
45. Peitzman, A. B., Makaroun, M. S., Slasky, B. S., et al. Prospective study of computed tomography in the initial management of blunt abdominal trauma. *J Trauma*. 1986; 26:585–592.
46. Fabian, T. C., Kudsk, K. A., Croce, M. A., et al. Superiority of closed suction drainage for pancreatic trauma. A randomized, prospective study. *Ann Surg*. 1990; 211:724–728.
47. Stone, H. H., Fabian, T. C. Management of perforating colon trauma: Randomization between primary closure and exteriorization. *Ann Surg*. 1979; 190:430–436.
48. Demetriades, D., Murray, J. A., Chan, L., et al. Penetrating colon injuries requiring resection: Diversion or primary anastomosis? An AAST prospective multicenter study. *J Trauma*. 2001; 50:765–775.
49. Miller, P. R., Chang, M. C., Hoth, J. J., et al. Colonic resection in the setting of damage control laparotomy: Is delayed anastomosis safe? *Am Surg*. 2007; 73:606–610.
50. Gonzalez, R. P., Falimirski, M. E., Holevar, M. R. The role of presacral drainage in the management of penetrating rectal injuries. *J Trauma*. 1998; 45:656–661.

[1]NT: ”White paper” ou relatório branco é um documento oficial publicado por um governo ou uma organização internacional, a fim de servir de informe ou guia sobre algum problema e como enfrentá-lo.

CAPÍTULO 19

Parede abdominal difícil

Jose J. Diaz, William D. Dutton and Richard S. Miller

APRESENTAÇÃO AGUDA
FECHAMENTO ABDOMINAL TEMPORÁRIO
FECHAMENTO ABDOMINAL OU HÉRNIA VENTRAL PROGRAMADA?
CORREÇÃO DE HÉRNIA VENTRAL ELETIVA PROGRAMADA
RESUMO

Apresentação aguda

Definições e Tratamento

A etapa final de uma laparotomia é o fechamento fascial abdominal. Normalmente, a fáscia e a pele são fechadas em primeiro lugar. No entanto, como a medicina avançou, os cirurgiões tiveram que tratar os pacientes mais doentes com uma carga maior de comorbidade avançada. No quadro do trauma, o sucesso clínico do tratamento não cirúrgico de lesões de órgãos sólidos reduziu o número total de casos passíveis de operação. No entanto, os pacientes com trauma que necessitam de cirurgia estão, muitas vezes, em seus limites fisiológicos. As técnicas de controle de danos se tornaram coadjuvantes essenciais no trauma, em geral, e na cirurgia vascular.

Stone e Lucas *et al.*[1,2], na década de 1980, e Rotondo e Morris[3,4] *et al.*, nos anos 1990, definiram as principais metas da cirurgia de controle de danos em pacientes com trauma, as quais incluíam as três fases iniciais que hoje conhecemos. Fabian *et al.*[5] descreveram as cinco fases da cirurgia de controle de danos, da operação inicial à restauração da integridade da parede abdominal:

Fase 1: Laparotomia de emergência com controle da hemorragia e contaminação, colocação de compressas cirúrgicas ("*abdominal packing*") para tratamento de sangramento clínico e o fechamento rápido da ferida abdominal

Fase 2: Reanimação ou ressuscitação: Correção de pontos críticos de reanimação — hipotermia coagulopatia e acidose

Fase 3: Reexploração, reparo abdominal por etapas e fechamento primário retardado fascial[4]

Fase 4: Hérnia ventral programada

Fase 5: Reconstrução da parede abdominal (Fig. 19-1)

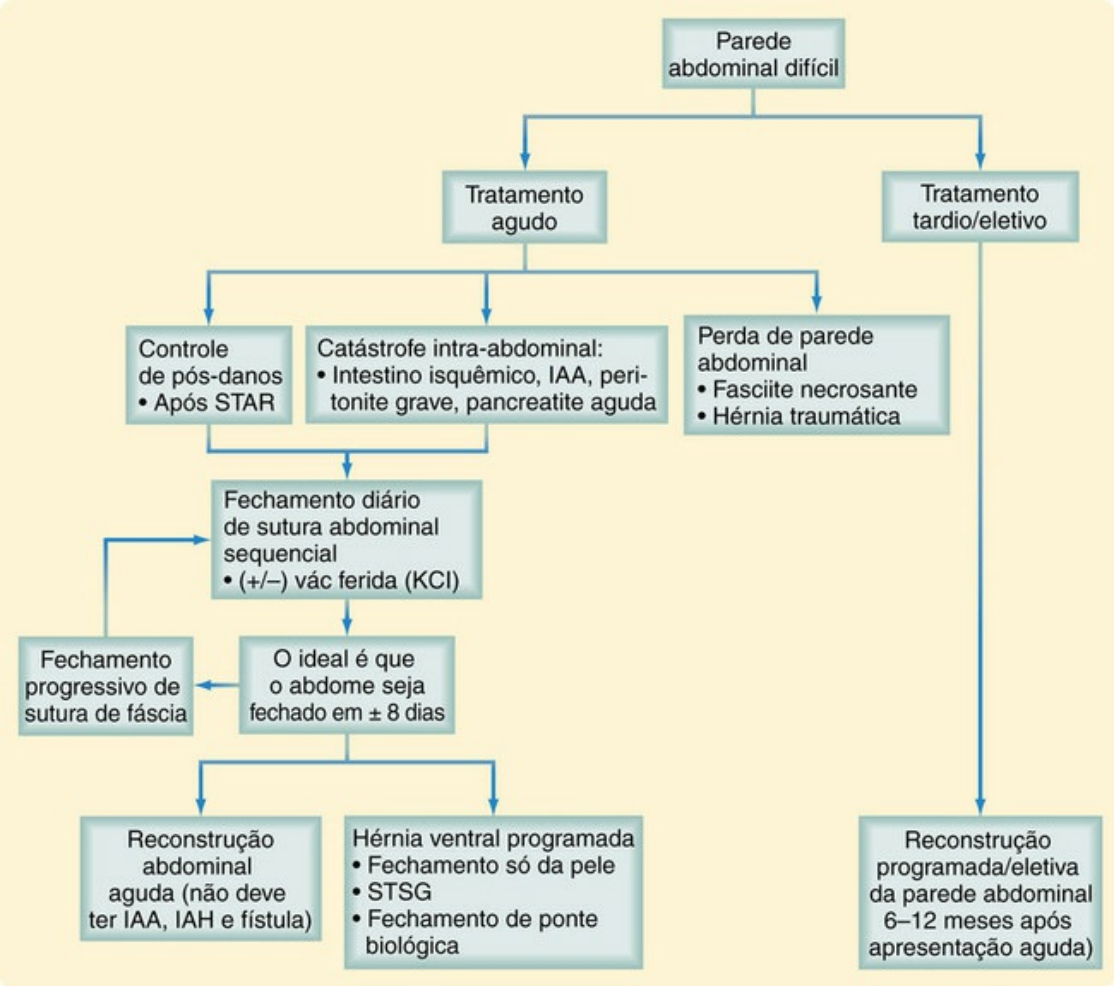


FIGURA 19-1 Diagrama de fluxo da parede abdominal difícil.

Durante a fase 3, a fáscia abdominal fica fechada mais de 65% do tempo. Todas as lesões intra-abdominais são reparadas, a peritonite é controlada, e outros estados patológicos são corrigidos. Entretanto, ainda pode haver edema visceral não resolvido e/ou perda de domicílio com retração da parede abdominal. Esse é o quadro mais comum que dá origem à parede abdominal difícil. O objetivo do fechamento primário retardado fascial é fechar a fáscia em um período de oito dias. As complicações aumentam exponencialmente após esse ponto, inclusive com abscesso intra-abdominal e formação de fístulas intestinais, que podem aumentar de 25% a 45%.[6] Contudo, o risco de desenvolver hipertensão intra-abdominal ou síndrome compartimental abdominal, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, falta de controle do foco e/ou abscesso intra-abdominal ou fístula intestinal pode ser razão suficiente para retardar o fechamento primário da fáscia abdominal (Quadro 19-1).

Quadro 19-1 Principais Fatores Causadores que Levam à Abertura do Abdome

- Síndrome compartimental abdominal
- Trauma — controle de danos
- Pancreatite aguda
- Cirurgia geral de emergência ou sepse abdominal
- Emergências vasculares

Hipertensão Intra-abdominal ou Síndrome Compartimental

Abdominal como Fator Complicador da Parede Abdominal Difícil

Uma vez que a reexploração e a reconstrução abdominal por etapas tenham sido concluídas, o próximo objetivo é fechar o abdome com o mínimo de estresse fisiológico. A hipertensão intra-abdominal é conhecida por causar isquemia na parede abdominal e nas vísceras, que pode evoluir para síndrome de compartimento abdominal, com disfunção de órgãos. Em 2004, o World Congress of Abdominal Compartment Syndrome (Congresso Mundial de Síndrome Compartimental Abdominal) reuniu-se para desenvolver conceitos de consenso para hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal.[7,8] Essas definições consensuais são usadas para definir a hipertensão intra-abdominal e a síndrome compartimental abdominal primária, secundária e recorrente. Os conceitos do World Congress of Abdominal Compartment Syndrome ajudaram a definir melhor os processos patológicos de hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal (Quadros 19-2 e 19-3). A síndrome compartimental abdominal não é necessariamente um processo de estádio final, mas um *continuum* de doença, o que pode ser passível de tratamento médico em um estádio inicial. A hipertensão intra-abdominal de grau III (pressão intra-abdominal >20 mm Hg) deve ser monitorada com o acompanhamento da pressão intravesicular. Nesse ponto, devem ser instituídas terapias médicas: posição supina, ressuscitação cristaloide criteriosa e drenagem de acúmulo de líquido intra-abdominal.[9] Se elas falharem em melhorar a hipertensão intra-abdominal ou se houver o desenvolvimento de disfunção de órgãos, deve-se levar seriamente em conta a laparotomia descompressiva. Outras terapias para diminuir a hipertensão intra-abdominal podem incluir bloqueio neuromuscular, aumento da sedação, diurese, evacuação de conteúdo intraluminal e hemodiálise ou hemofiltração.

Quadro 19-2 Conceitos do Congresso Mundial de Síndrome Compartimental Abdominal: Hipertensão Intra-abdominal e Síndrome de Compartimento Abdominal

Pressão intra-abdominal normal é de aproximadamente 5-7 mm Hg em adultos criticamente doentes.

A hipertensão intra-abdominal é definida por meio de uma levação patológica sustentada ou repetida na pressão intra-abdominal ≥12 mm Hg.

A hipertensão intra-abdominal é classificada (em graus) como segue (em mm Hg):

- Grau I: Pressão intra-abdominal, 12-15
- Grau II: Pressão intra-abdominal, 16-20
- Grau III: Pressão intra-abdominal, 21-25
- Grau IV: Pressão intra-abdominal, >25

A síndrome compartimental abdominal é definida como uma pressão intra-abdominal sustentada >20 mm Hg (com ou sem pressão de perfusão abdominal <60 mm Hg) associada à disfunção ou falência de novo órgão.

Quadro 19-3 Tipos de Síndrome Compartimental Abdominal

- A síndrome compartimental abdominal primária é uma condição associada a lesão ou doença na região abdominopélvica, que frequentemente requer intervenção precoce radiológica cirúrgica ou intervencionista.
- A síndrome de compartimento abdominal secundário refere-se a condições que não são originárias da região abdominopélvica.
- A síndrome compartimental abdominal recorrente refere-se à condição na qual essa síndrome volta a se desenvolver após tratamento cirúrgico ou médico anterior da doença em sua forma primária ou secundária.

A descompressão abdominal reduz a hipertensão intra-abdominal, o que resulta em melhora na complacência pulmonar dinâmica.[10] Pressões da bexiga superiores a 25 mm Hg têm sido sugeridas para indicar síndrome compartimental abdominal.[11] Utilizando-se a definição de síndrome compartimental abdominal — desenvolvimento de comprometimento respiratório significativo, incluindo a pressão

inspiratória elevada (≈35 cm H_2O), disfunção renal (urina <30 mL/h), instabilidade hemodinâmica, que necessita de catecolaminas, e um abdome rígido ou tenso —, verificou-se que, nesses pacientes, a descompressão abdominal de emergência resulta em um aumento significativo do índice cardíaco, do volume corrente e da produção de urina, com uma redução na pressão da bexiga, na frequência cardíaca, na pressão venosa central, na pressão de oclusão da artéria pulmonar, na pressão de pico das vias aéreas, na pressão parcial de dióxido de carbono arterial e no nível de lactato. A descompressão abdominal pode também ser benéfica no contexto do aumento da pressão intracraniana.

A síndrome compartimental abdominal secundária pode ocorrer após o sangramento de uma lesão de extremidade e/ou quando reposição volêmica maciça for necessária. A síndrome compartimental abdominal recorrente ocorre após o controle de danos em um paciente com abdome aberto com hemorragia em curso ou reposição volêmica maciça. Em todos os contextos, a pressão intra-abdominal deverá ser monitorada.[12,13]

Catástrofe Abdominal como Fator Complicador da Parede Abdominal Difícil

A perda de tecido da parede abdominal possui um problema exclusivamente difícil. Lesões por explosão, corte e traumáticas penetrantes e infecções necrosantes do tecido mole e do tecido cutâneo podem resultar em perda significativa de tecido. A perda de tecido da parede abdominal vai exigir um criativo fechamento abdominal temporário, com o objetivo de manter a integridade do intestino. Nesses quadros clínicos, um reparo definitivo do defeito na parede abdominal pode exigir o uso de tecido autólogo ou malha sintética ou biológica. Em casos graves, o reparo primário agudo da hérnia ventral não é recomendado devido à elevada incidência de contaminação gastrointestinal, resolução do controle da origem da infecção e risco contínuo de infecção da ferida. Nesses casos, a malha sintética é contraindicada devido ao risco elevado de infecção da malha.[14]

Outras Condições Complicadoras da Parede Abdominal Difícil

Depois que o abdome tiver sido aberto, as aderências se desenvolverão, e as vísceras tornar-se-ão encapsuladas. Isso torna a reexploração do intestino para reparo de fístula ou de obstruções do intestino quase impossível sem causar mais lesões. O desenvolvimento de fístula intestinal irá comumente ocorrer no local de uma anastomose, mas pode acontecer em intestino delgado sem lesão prévia.[6,15]

Após qualquer laparotomia traumática ou de emergência, em que ocorreu lesão hemorrágica ou gastrointestinal, o risco de um abscesso intra-abdominal pode ser tão elevado quanto 25% a 35%.[6] A maioria dos abscessos intra-abdominais pode ser drenado por via percutânea, mas ainda pode necessitar de drenagem aberta. No contexto do abscesso intra-abdominal, fístula enteroatmosférica, perda de tecido, perda de domicílio abdominal e edema visceral maciço, o caminho mais seguro em um abdome aberto é o de prosseguir com uma hérnia ventral programada.

Fechamento abdominal temporário

Técnicas

O desenvolvimento da técnica do abdome aberto tem levantado uma nova questão: como fechar temporariamente o abdome de uma forma que seja fácil de aplicar, livre de tensão, atraumática e mais acessível e que permita uma elevada taxa de fechamento fascial primário retardado. As opções para o fechamento abdominal temporário podem ser amplamente classificadas como dinâmicas (garantia de um dispositivo com as bordas fasciais de aproximação em série para alcançar o fechamento primário retardado fascial) ou livres de tensão (cobertura visceral abdominal atraumática). Técnicas atuais e históricas são apresentadas na Tabela 19-1. As técnicas de fechamento fascial primário retardado mais amplamente usadas atualmente nos Estados Unidos são a rebarba artificial, o curativo a vácuo e um dispositivo de curativo a vácuo disponível comercialmente.

Tabela 19-1

Técnicas Correntes e Históricas* para Fechamento Abdominal Temporário

TÉCNICA	DESCRIÇÃO	MECANISMO
Fechamento assistido a vácuo (FAV)	Uma folha de plástico perfurada cobre as vísceras e uma compressa são colocadas entre as extremidades fasciais. A ferida é coberta por um selo hermético, o qual é atravessado por um dreno de sucção ligado a uma bomba de aspiração e um sistema de coleta de fluidos.	A pressão (ativa e ajustável) negativa fornecida pela bomba mantém constante a tensão nas extremidades da fáscia, enquanto recolhe o excesso de líquido abdominal e ajuda a resolver (curar) o edema.
Curativo a vácuo	Uma folha de plástico perfurada cobre as vísceras, toalhas cirúrgicas úmidas são colocadas na ferida, e um dreno cirúrgico é colocado sobre as compressas. Um selo hermético cobre a ferida e uma pressão negativa é aplicada através do dreno.	A pressão negativa mantém a tensão constante sobre as arestas da fáscia e o excesso de líquido é recolhido.
Rebarba artificial (adesivo de Wittmann)	Duas folhas de Velcro® opostas (ganchos e laços, uma em cada lado) são suturadas nas bordas fasciais. As folhas de Velcro® se ligam no meio.	Essa técnica permite o acesso fácil e a reaproximação gradual das bordas fasciais.
Suturas de retenção dinâmica	As vísceras são cobertas com uma folha (p. ex., ISODrape, Microtek [Microban], Huntersville, NC). Suturas horizontais são colocadas ao longo de um cateter de grande diâmetro e ao longo de toda a parede abdominal em ambos os lados.	As suturas mantêm a tensão sobre a fáscia e podem ser apertadas para permitir a reaproximação por etapas das extremidades da fáscia. Isso pode ser combinado com um sistema a vácuo.
Silo plástico (bolsa de Bogotá)	Uma bolsa de cassete de filme de raios X estéril ou saco de irrigação urológica de 3 litros é suturado entre as bordas da fáscia ou a pele e aberto no meio.	Essa é uma técnica simples que permite fácil acesso. O tamanho da bolsa pode ser reduzido até, aproximadamente, os limites fasciais.
Malha, folha	Uma malha ou folha absorvível ou não absorvível é suturada entre as bordas fasciais. Alguns exemplos são malha Al Dexon, Marlex ou Vicryl. Alguns exemplos de folhas são Silastic ou folhas de silicone.	A malha ou a folha, pode ter o tamanho reduzido de modo a possibilitar a reaproximação. Malhas não reabsorvíveis podem ser removidas ou deixadas no local no fim do período de abertura abdominal.
Compressa com medicação estéril*	O defeito da fáscia é coberto apenas por curativo-padrão de ferida.	Essa técnica é simples, mas não previne contra a retração da fáscia.
Aproximação das margens da pele	A pele é fechada ao longo do defeito fascial com grampos de toalha (bacaus) ou uma sutura contínua.	Pele proporciona uma cobertura natural para as vísceras, mas os grampos de toalha prejudicam o exame radiológico e não impedem a retração fascial.
Zíper*	Malha ou folha com um zíper esterilizado é suturada entre as arestas fasciais.	Essa técnica é comparável à malha/folha e permite um acesso fácil.

*Indica uma técnica histórica.

A rebarba artificial consiste em duas folhas de material de gancho e rebarba, semelhante ao Velcro®, que é costurado às bordas da fáscia depois que um tecido cirúrgico de plástico é colocado sobre as vísceras. O gancho e a rebarba são, então, sobrepostos com tensão limitada para proporcionar um fechamento abdominal temporário e seguro. A gaze é usada para envolver o tecido subcutâneo.[16] Afastar o material semelhante ao velcro permite facilmente a reexploração do abdome. Após a conclusão das operações subsequentes, o curativo pode ser apertado para manter a tensão fascial. Apertar firmemente repetidas vezes possibilita uma aproximação sequencial da fáscia até que possa ser fechada sem tensão indevida. Em 2009, Van Hensbroek *et al.*[17] sugeriram que rebarbas artificiais, em conjunto com suturas de retenção dinâmicas, combinadas a um dispositivo de curativo a vácuo disponível comercialmente, têm mais êxito no que se refere às taxas de fechamento fascial.

Em 1995, Brock *et al.*[18] foram os que primeiro descreveram o curativo a vácuo, que é um fechamento abdominal temporário com três camadas. Uma compressa fenestrada de polivinil é estendida sobre as vísceras expostas e colocada sob as bordas fasciais. Uma compressa cirúrgica é colocada sob a fáscia, seguida de dois drenos de silicone, que são colocados na parte superior da compressa. Um adesivo, de poliéster impregnado de iodóforo, é colocado sobre a pele, lateralmente às linhas axilares anteriores, para fechar a ferida. Os drenos cirúrgicos são conectados à sucção da parede, criando um penso de pressão negativa. O fechamento temporário abdominal de curativo a vácuo de pressão negativa obteve grande aceitação, porque pode ser aplicado rapidamente, é barato e atraumático e permite o controle de fluidos abdominais. É custo-efetivo, aproximadamente 50 USD/aplicação.[17] Na maioria da população com esse trauma, o fechamento fascial primário retardado foi possível na segunda laparotomia. Embora o fechamento fascial primário retardado seja menos comum na população cirúrgica menos urgente, foram

demonstradas taxas de fechamento fascial combinadas tão altas quanto 68%.[19] As taxas de fístula e hemorragia não são tão diferentes de outros tipos de fechamento abdominal temporário (FAT), sendo relatadas taxas de 3% a 5%.[19,20]

Está disponível uma versão comercial do curativo a vácuo. Os resultados foram semelhantes ao fechamento fascial primário, e as taxas de complicação são comparáveis às do curativo a vácuo. Uma modificação da técnica, que incorpora o fechamento fascial em série em conjunto com um curativo a vácuo comercial, apresentou taxas de fechamento fascial primário retardado de 90%. Essa técnica se estende para além da referência de oito dias, com taxas baixas de complicação em algumas séries.[19,21] Um estudo recente sugeriu que o curativo a vácuo e a rebarba artificial estão associados a taxas mais elevadas de fechamento, assim como a menores índices de mortalidade.[17]

Rapidez na Avaliação do Fechamento Abdominal

Os pacientes estarão preparados para voltar para a reconstrução de lesões internas[22] a partir do momento em que tenham sido adequadamente reanimados.[4] O objetivo da reanimação é a correção de hipotermia, coagulopatia e acidose. Para o paciente com trauma, isso poderá ser normalmente realizado no prazo de 36 horas. Avanços clínicos recentes nos cuidados para com o paciente crítico e com trauma reduziram o tempo de reanimação adequada. Os protocolos de exsanguinação de transfusão [23,24] têm minimizado o uso de fluidos cristaloides em excesso.[25] O tecido desvitalizado lesionado é ressecado, e as lesões gastrointestinais podem ser anastomosadas com segurança, o que reduz a necessidade de enterostomias. No entanto, para os pacientes de alto risco (p. ex., aqueles com sepse relacionada com a perfuração gastrointestinal, sangramento pós-operatório grave, hipotensão intraoperatória), a enterostomia continua a ser a abordagem mais conservadora.[26]

Separar por etapas a reconstrução abdominal atende a três funções principais: redução de contaminação e controle da sepse intra-abdominal, desbridamento de tecido desvitalizado ou contaminado e reconstrução. Essas técnicas demonstraram melhorar resultados em pacientes com trauma, gravemente feridos.[27] A relaparotomia com lavagem abdominal regularmente programada tem sido utilizada como um meio eficaz de tratar o paciente com sepse intra-abdominal grave. Tem sido bem tolerada, com poucas complicações gastrointestinais e menor índice de mortalidade.[28,29] O uso dessa técnica, na pancreatite necrosante grave, em geral tem correlação com taxas de mortalidade melhoradas, embora tenha havido resultados variados em casos menos graves.[14-16]

O controle do foco continua a ser prioridade na maioria dos pacientes tratados com abdome aberto. Parâmetros clínicos, como os valores de disfunção renal, o sistema de pontuação de mortalidade estimada (APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – Avaliação da Fisiologia Aguda e da Saúde Crônica) e o escore de disfunção de múltiplos órgãos podem ser preditivos de sepse intra-abdominal contínua[30,31] e podem ser usados como indicações para uma relaparotomia.[22,28] Pacientes que toleram o fechamento fascial tinham escores significativamente menores do que aqueles com sepse contínua.

É importante avaliar a pressão da bexiga antes do fechamento do abdome.[32] Hipertensão intra-abdominal sustentada (15 a 20 mm Hg) e um aumento do pico de pressão de 10 cm H_2O durante as tentativas de fechamento fascial são sinais de alerta de tensão elevada da fáscia, com potencial para comprometimento vascular das vísceras e da parede abdominal. O fechamento da fáscia em uma data posterior, ou uma hérnia ventral programada, pode ser prudente para esse subgrupo de pacientes críticos com um abdome aberto.[7,9]

Fechamento abdominal ou hérnia ventral programada?

Após a cirurgia de controle de danos, os pacientes podem, normalmente, deixar a sala de cirurgia com um abdome aberto. Vários passos fundamentais são aconselháveis na reexploração:

1. Coloque o acesso de alimentação nasoenteral depois do ligamento de Treitz.
2. Preserve o omento viável, o que irá ajudar a proteger o intestino.[33]
3. Coloque ostomias lateralmente ao reto abdominal para preservar a fáscia do músculo reto para posterior

fechamento.

4. Deixe a fáscia aberta se houver um aumento acima de 10cm H_2O das pressões de pico das vias aéreas durante tentativa de fechamento fascial.[34]

A taxa de complicação de um abdome aberto pode chegar a 50%, com três quadros clínicos: (1) tentativas de fechamento da fáscia principalmente sob muita tensão; (2) espera de formação de tecido de granulação; (3) uso de material sintético para o fechamento da ponte.[35] A complicação mais grave e de trabalho intensivo relacionada com o abdome aberto é o desenvolvimento de uma fístula enteroatmosférica. Esta é definida como uma fístula intestinal com a mucosa do intestino no nível de uma ferida abdominal aberta. Ela pode ocorrer em um sítio anastomótico ou no intestino lesionado; mesmo um intestino exposto sem lesões pode-se tornar traumatizado a ponto de desenvolver uma fístula na ausência de qualquer cobertura de tecido mole sobreposto.[34] Uma vez formada uma fístula, a víscera adjacente deve ser protegida, e o efluente, controlado.

Várias técnicas inovadoras para ferida de fístula enteroatmosférica foram descritas utilizando material estoma e sistemas de vácuo disponíveis comercialmente.[36-39] Não é aconselhável reparar esse tipo de fístula aguda no campo cirúrgico inflamado e em um paciente desnutrido. Uma hérnia ventral programada com controle do efluente é normalmente a opção mais segura. Não é recomendável a entubação da fístula no meio de um bloco fixo visceral. O reparo eletivo da fístula deve ser adiado por vários meses, quando a fístula poderá ser ressecada em conjunto com a reconstrução tardia da parede abdominal. O fechamento de uma fístula enteroatmosférica e/ou estoma na presença de um defeito amplo da parede abdominal é um problema desafiador e está associado a uma taxa elevada de complicação. Vários autores sugerem que esse subgrupo de pacientes pode ser controlado em unidades especializadas com conhecimento adicional de reconstrução complexa.[36,40]

Se a fáscia não puder ser estimada dentro das primeiras 36 a 48 horas, o fechamento parcial sequencial dinâmico é uma opção. Suturas absorvíveis interrompidas são colocadas nas partes superior e inferior da ferida abdominal, o que pode ajudar a manter o domínio abdominal. Além disso, a alimentação entérica precoce (menos de quatro dias) tem sido associada ao fechamento bem-sucedido da fáscia abdominal e diminuição da formação de fístula.[34] Se a fáscia não puder ser fechada sobretudo por volta do oitavo dia, devem ser consideradas as decisões sobre a cobertura visceral abdominal. Isso pode ser conseguido com duas alternativas: fechamento de pele apenas ou a aplicação de um enxerto de pele. Antes de colocar um enxerto de pele, o defeito fascial deve ser fechado com uma malha absorvível ou biológica. Um leito de granulação irá desenvolver aquilo que pode aceitar um enxerto de pele.

A criação de grandes retalhos de pele apenas para fechar a pele ou realizar a separação do componente agudo, para um reparo definitivo do defeito da parede abdominal, não é recomendável. Esses pacientes apresentam um edema significativo do tecido mole, podem ter complicações infecciosas não resolvidas e, habitualmente, estão gravemente desnutridos. A tentativa de um fechamento definitivo precoce pode levar a maiores complicações da ferida, inclusive infecção da mesma, necrose dos retalhos de pele e perda de opções de tecido para reparo definitivo da hérnia.

O uso de material da malha sintética não absorvível em uma ferida abdominal aberta não é recomendado por causa da frequência elevada de infecções da malha, da formação de fibrose e fístula. Recentemente, malhas biológicas da matriz dérmica foram desenvolvidas comercialmente a partir de fontes humanas ou animais. A principal utilização é para reparo cirúrgico de defeitos complexos da parede abdominal. Apesar de significativamente mais caras do que a malha sintética absorvível, há vantagens teóricas para a utilização das malhas biológicas em relação a outras técnicas para colmatar uma lacuna fascial durante a fase inicial do abdome aberto. Estas incluem a prevenção da desidratação (dessecação) e da formação de fístula intestinal, proporcionando uma melhor integridade da parede abdominal, acelerando a angiogênese e a cicatrização da ferida, criando uma barreira biológica contra a invasão bacteriana e permitindo um acesso mais fácil à cavidade peritoneal para uma tentativa posterior de reconstrução da parede abdominal.[41,42]

No quadro agudo, um reparo da ponte fascial com uma malha biológica irá normalmente resultar em formação de protuberância e flacidez do reparo, o que é definido como uma recorrência do defeito da fáscia. Vários autores demonstraram o desenvolvimento de uma protuberância e recidiva da hérnia.[43,44] No entanto, essa técnica pode reduzir a incidência de uma fístula enteroatmosférica. Se a pele não puder ser fechada por uma malha biológica, será essencial mantê-la úmida para promover a formação de granulação do tecido e evitar a dessecação. Curativos antimicrobianos tópicos de prata são eficazes na redução da carga microbiana e podem melhorar a aceitação de um enxerto de pele de espessura

parcial.[43,44]

Correção de hérnia ventral eletiva programada

Reconstrução Dinâmica da Parede Abdominal

Uma vez que o paciente tenha se recuperado de todas as lesões e a desnutrição for corrigida, poderá ser feita uma reconstrução definitiva da parede abdominal. O tecido autólogo é a escolha ideal para reparar esse tipo de defeito da fáscia, especialmente em um quadro no qual tenha sido realizado um procedimento no intestino. A tomografia computadorizada pré-operatória é fundamental para se obter uma imagem completa da parede abdominal e da anatomia intra-abdominal e determinar quais componentes do tecido estão em falta ou inadequados e que podem ser usados para a reconstrução. O principal objetivo para esse procedimento é reaproximar a fáscia do reto abdominal e criar uma parede abdominal funcional e dinâmica. Isso é agora realizado com a utilização da técnica de Ramirez para a separação de retalhos miocutâneos, permitindo que o músculo reto seja mobilizado medialmente enquanto libera o músculo oblíquo externo, o que irá limitar a mobilização. Essa técnica pode fechar defeitos de até 10 cm na parte superior do abdome, 20 cm na parte média do abdome e de 6 a 8 cm no baixo ventre. Diversas modificações ocorridas na técnica de separação de componentes foram descritas.[5]

Separação de Componente

A separação de componente é, classicamente, descrita como separação de partes da parede abdominal anterior. Isso é conseguido com a divisão do reto, a separação do músculo e da bainha anterior do reto da aponeurose posterior, além de mobilização completa, terminando com três linhas de sutura. Uma única incisão relaxante, lateral, anterior ao músculo oblíquo externo, pode ser acrescentada para se obter a mobilização adicional. A modificação do livro aberto inclui a rotação da fáscia do músculo reto anterior ou posterior para aumentar a distância percorrida na parte média do abdome.

O procedimento é geralmente dividido nas seguintes etapas essenciais:

1. O enxerto de pele é removido sobre as vísceras abdominais.
2. A víscera é liberada da parede abdominal para permitir que esta seja mobilizada medialmente. Isso pode incluir enterólise extensa e/ou reversão de ostomia cutânea.
3. Os retalhos de pele são criados para expor o reto e a junção externa oblíqua.
4. Incisões relaxantes são feitas na porção oblíqua externa, desde a espinha ilíaca superior anterior à porção acima da margem costal (Fig. 19-2).

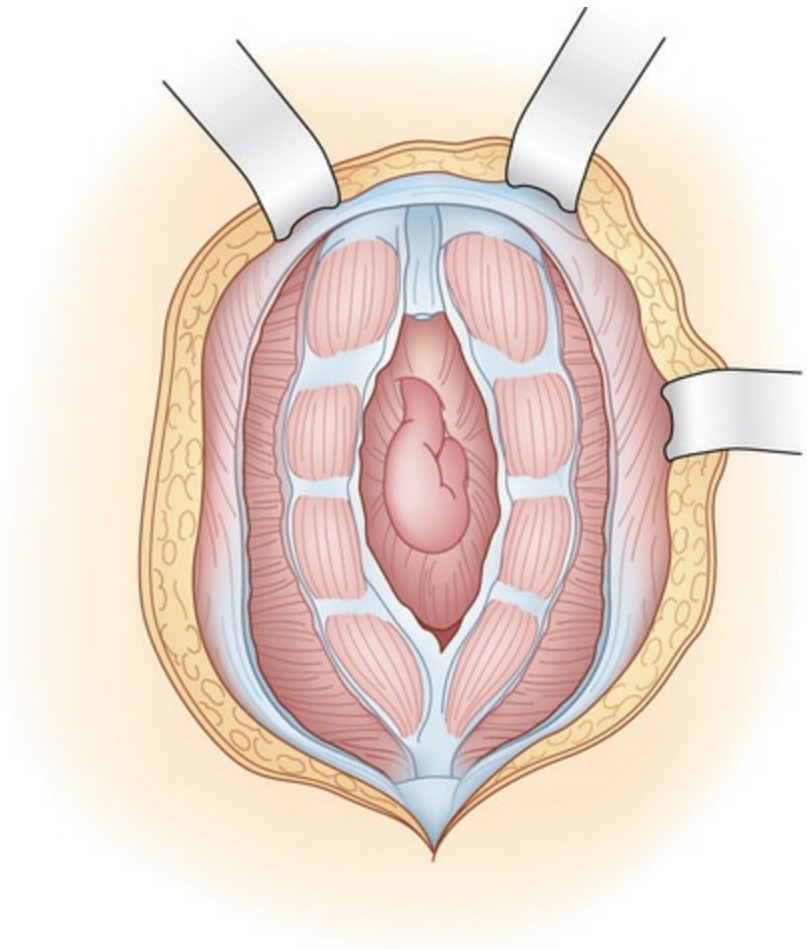


FIGURA 19-2 Separação de componente, incisão relaxante do músculo oblíquo externo.

5. O reto é fechado na linha mediana.
6. A malha biológica pode ser usada como uma camada subjacente (Fig. 19-3) e/ou implante (Fig. 19-4) para reforçar o reparo.

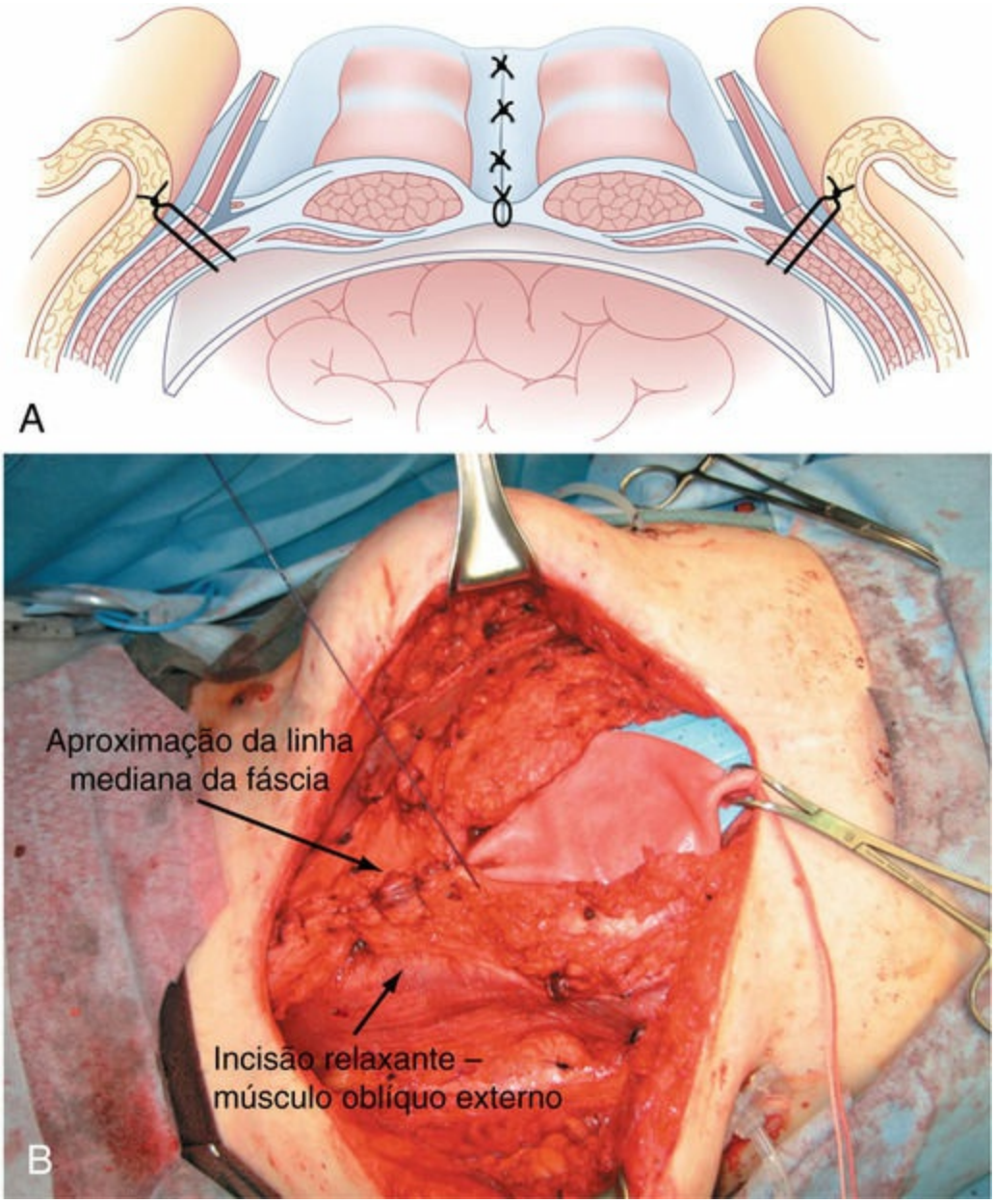


FIGURA 19-3 Separação de componente com técnica de camada subjacente **(A)** e camada subjacente com malha biológica **(B)**.

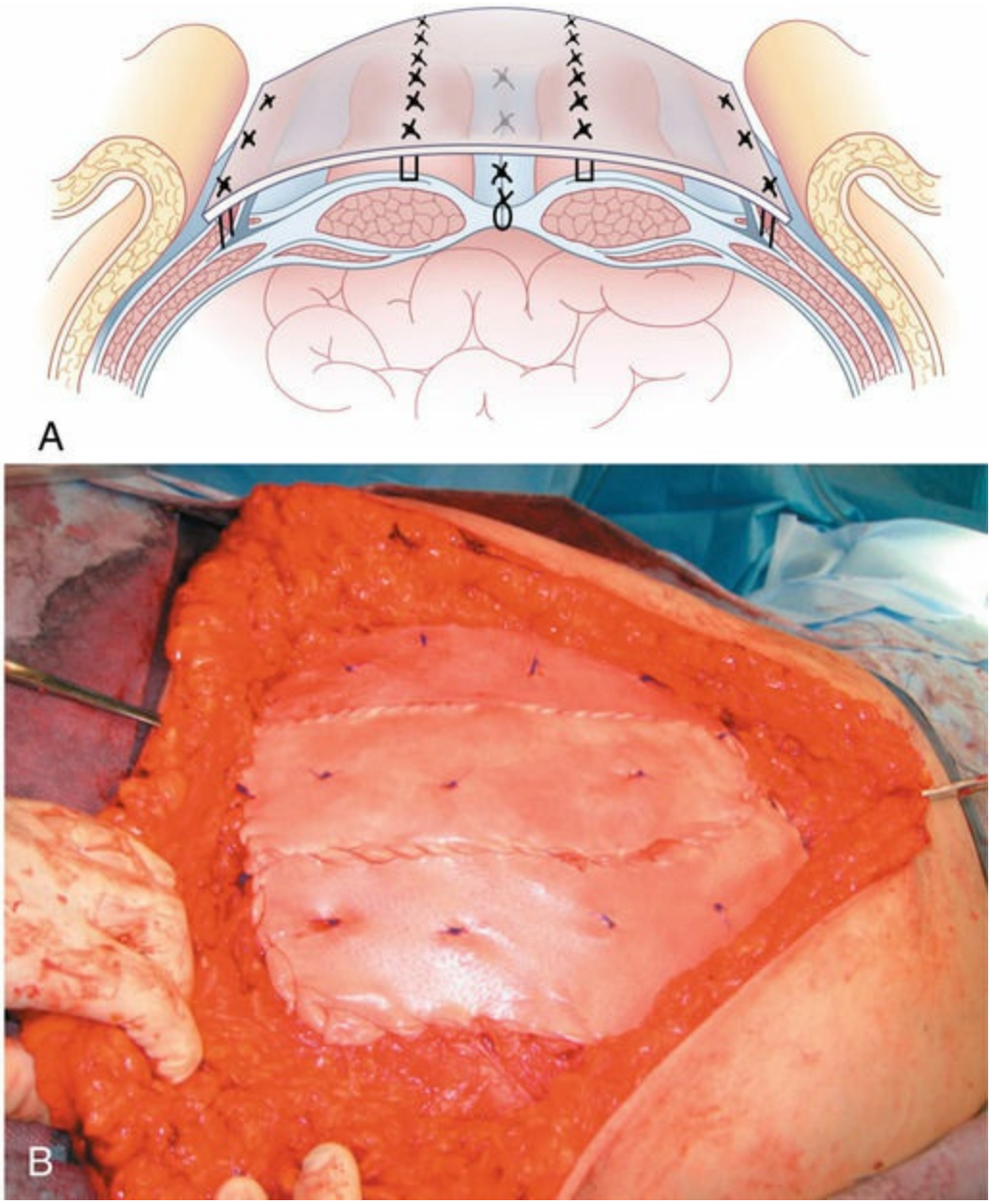


FIGURA 19-4 Separação de componente com técnica de implante **(A)** e implante com malha biológica **(B)**.

A taxa de recorrência de hérnia de apenas um reparo de separação de componente é de 22% a 32%. O reforço desse fechamento utilizando-se material de malha biológica tem reduzido as taxas de recidiva de hérnia. É importante conseguir uma ampla camada subjacente da matriz biológica, pelo menos de 3 a 5 cm, lateralmente à extremidade da fáscia do reto. Essa ampla camada subjacente é realizada simultaneamente ao fechamento primário fascial, prendendo uma porção da linha mediana do material biológico com uma grande sutura absorvível, de modo que entra em contato direto com a superfície inferior do reparo fascial primário.[46,47]

Uma camada sobreposta de material biológico também pode ser feita (técnica de sanduíche), para reforçar a fraqueza da parede abdominal lateral, criada pela separação do componente. Um estudo usando essa reconstrução de camadas múltiplas da parede abdominal não encontrou taxas de recorrência em 16 meses de acompanhamento, com o mínimo de complicações.[48] O uso de múltiplos drenos de sucção fechados sob os retalhos de pele é necessário durante essas reconstruções complexas para reduzir a formação de seroma.[48]

O reparo Rives-Stoppa é outra opção para a hérnia ventral complicada em um campo cirúrgico limpo

estéril.[49] Essa técnica usa malha de prótese em um plano desenvolvido entre a fáscia do reto posterior e o músculo do reto. Uma camada subjacente de pelo menos 5 a 10 cm a partir da extremidade lateral do defeito da hérnia e margem lateral da prótese é necessária para um suporte adequado. Esse procedimento pode ser feito de forma extraperitoneal, evitando o contato da malha da prótese com as vísceras.

Resumo

Na maior parte das laparotomias de controle de danos para trauma, cirurgia vascular e/ou cirurgia geral de emergência, pode ser realizado fechamento fascial primário em 60% a 90% dos casos. Os pacientes cujo abdome não pode ser fechado compõem a categoria daqueles com uma parede abdominal difícil. O que pode, então, dar origem à hérnia ventral complexa. As causas de dificuldade da parede abdominal compartilham características em comum: perda do domicílio abdominal, risco de desenvolvimento de hipertensão intra-abdominal e/ou síndrome compartimental abdominal, desenvolvimento de fístula ou abscesso intra-abdominal, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e um risco acima de 50% de formação de hérnia. Quando a cobertura temporária do abdome for necessária, a técnica deverá ser fácil de aplicar, sem tensão, atraumática e de baixo custo, além de permitir uma elevada taxa de fechamento primário retardado fascial.

De acordo com a normalização da fisiologia, a reexploração e um reparo por etapas podem ser executados. Não é aconselhável tentar o fechamento primário tardio fascial se houver tensão indevida sobre a fáscia ou a pressão inspiratória de pico registrar uma subida para além de 10 cm H_2O. No entanto, a incapacidade para fechar o abdome aberto por oito dias está associada a um aumento significativo de complicações, incluindo fístulas enteroatmosféricas. Por essa razão, alguns cirurgiões têm colmatado defeitos da parede abdominal com malha biológica para proteger a víscera abdominal. Contudo, esse reparo deve ser considerado como uma medida atenuante, porque a maioria dos reparos de ponte irá desenvolver saliência e/ou relaxamento dentro de um ano do fechamento. O reparo tardio da hérnia ventral, que utiliza a separação de componente, reforçado com malha biológica, tem produzido excelentes resultados e é indicado no fechamento da parede abdominal complicada.

Leituras sugeridas

Barker, D. E., Green, J. M., Maxwell, R. A., et al. Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:784–792. *Esse estudo descreve 717 fechamentos com curativos a vácuo que foram realizados em 258 pacientes cirúrgicos. Complicações abdominais estão descritas detalhadamente.*

Boele van Hensbroek, P., Wind, J., Dijkgraaf, M. G., et al. Temporary closure of the open abdomen: A systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. *World J Surg*. 2009; 33:199–207. *Esse estudo foi concebido para rever a literatura de forma sistemática, a fim de avaliar qual a técnica FAT está associada à taxa mais alta de fechamento primário tardio fascial (FF). As técnicas descritas foram o fechamento a vácuo assistido, curativo a vácuo, rebarba artificial, malha ou folha, zíper, silo, fechamento da pele, suturas de retenção dinâmicas e compressa com medicação estéril.*

Connolly, P. T., Teubner, A., Lees, N. P., et al. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg*. 2008; 247:440–444. *Essa é uma discussão sobre os fatores que influenciam o resultado de técnicas cirúrgicas para fechar fístulas enterocutâneas dentro do abdome aberto. A reconstrução simultânea do trato intestinal e da parede abdominal permanece relacionada com a alta taxa de complicações, que justificam o acompanhamento desses pacientes em unidades especializadas.*

Diaz, J. J., Jr., Conquest, A. M., Ferzoco, S. J., et al. Multi-institutional experience using human acellular dermal matrix for ventral hernia repair in a compromised surgical field. *Arch Surg*. 2009; 144:209–215. *Quatro centros médicos avaliam a adequação da matriz dérmica acelular humana para correção complexa de hérnia ventral (CVHR). A taxa de recorrência de hérnia com matriz dérmica acelular em um campo cirúrgico comprometido é inferior à observada no reparo primário, oferecendo alternativas cirúrgicas adicionais e melhoradas para CVHR nesse grupo de pacientes. Estoma ou fístula no momento da CVHR continuam a estar associadas a complicações significativas.*

de Vries Reilingh, T. S., van Goor, H., Rosman, C., et al. Components separation technique" for the repair of large abdominal wall hernias. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:32–37. *Esse estudo avalia o uso da técnica*

de separação de componente como método de reconstrução da parede abdominal. Uma especial atenção é dada à reconstrução de hérnias grandes da parede abdominal, especialmente em condições de contaminação, nas quais o uso de material de prótese é contraindicado.

Fabian, T. C., Croce, M. A., Pritchard, F. E., et al. Planned ventral hernia. *Staged management for acute abdominal wall defects. Ann Surg*. 1994; 219:643–650. *Uma análise do esquema de tratamento por etapas para o controle inicial e definitivo de defeitos agudos da parede abdominal. Ela descreve um esquema de quatro estádios para tratar defeitos da parede abdominal aguda: estádio I — inserção de prótese; estádio II — de duas a três semanas após a inserção de prótese e granulação da ferida, remoção de prótese; estádio III — de dois a três dias depois, hérnia ventral programada (enxerto de pele de espessura parcial ou enxerto de pele de espessura total e de gordura subcutânea); estádio IV - de seis a 12 meses depois, reconstrução definitiva. De forma retrospectiva, foram avaliados casos para os benefícios e riscos das técnicas utilizadas.*

Miller, R. S., Morris, J. A., Jr., Diaz, J. J., et al. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma*. 2005; 59:1365–1371. *Esse estudo avaliou um grande número de abdomes com controle de danos. A morbidade está associada ao tempo e ao método de fechamento da ferida e do volume de transfusão, mas é independente da gravidade da lesão. Os melhores resultados com fechamento fascial primário retardado antes de oito dias.*

Morris, J. A., Jr., Eddy, V. A., Blinman, T. A., et al. The staged celiotomy for trauma. Issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg*. 1993; 217:576–584. *Esse artigo descreve as decisões e os eventos clínicos importantes em torno da porção de reconstrução/descompactação da celiotomia por etapas para trauma. Os autores analisaram registros médicos para identificar e caracterizar indicações e tempo de reconstrução, critérios para retorno de emergência à sala de operações, complicações após a reconstrução e síndrome compartimental abdominal (SCA).*

Ramirez, O. M., Ruas, E., Dellon, A. L. Components separation" method for closure of abdominal-wall defects: An anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 1990; 86:519–526. *Esse estudo sugere que grandes defeitos da parede abdominal podem ser corrigidos com a transferência funcional de componentes da parede abdominal sem a necessidade da transposição distante de retalhos musculares livres. Isso demonstrou que o músculo oblíquo externo pode ser separado do músculo oblíquo interno em um plano relativamente avascular. O músculo do reto, com a sua fáscia de reto sobreposta, pode ser elevado a partir da aponeurose posterior. O retalho composto do músculo do reto, com o seu músculo abdominal oblíquo interno anexo transverso, pode ser avançado em 10 cm ao redor da cintura.*

Schecter, W. P., Hirshberg, A., Chang, D. S., et al. Enteric fistulas: Principles of management. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:484–491. *O objetivo dessa análise é apresentar os princípios atuais no tratamento de fístulas entéricas. Os princípios de tratamento tradicionais são avaliados para aperfeiçoar o tratamento e melhor entender a fisiologia e a história natural de fístulas entéricas.*

Stone, H. H., Strom, P. R., Mullins, R. J. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Annals of Surgery*. 1983; 197:532–535. *Essa é uma descrição clássica da técnica de laparotomia abreviada, curativo-abdominal e correção de coagulopatia em 31 pacientes com um nível aceitável de sobrevivência em situações anteriormente não recuperáveis.*

Referências bibliográficas

1. Lucas, C. E., Ledgerwood, A. M. Prospective evaluation of hemostatic techniques for liver injuries. *J Trauma*. 1976; 16:442–451.
2. Stone, H. H., Strom, P. R., Mullins, R. J. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surg*. 1983; 197:532–535.
3. Rotondo, M. F., Schwab, C. W., McGonigal, M. D., et al. "Damage control": An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993; 35:375–382.
4. Morris, J. A., Jr., Eddy, V. A., Blinman, T. A., et al. The staged celiotomy for trauma. Issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg*. 1993; 217:576–584.
5. Fabian, T. C., Croce, M. A., Pritchard, F. E., et al. Planned ventral hernia. Staged management for acute abdominal wall defects. *Ann Surg*. 1994; 219:643–650.
6. Miller, R. S., Morris, J. A., Jr., Diaz, J. J., et al. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma*. 2005; 59:1365–1371.
7. Malbrain, M. L., Cheatham, M. L., Kirkpatrick, A., et al. Results from the International

Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. *Definitions Intens Care Med*. 2006; 32:1722–1732.
8. Cheatham, M. L., Malbrain, M. L., Kirkpatrick, A., et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. *Recommendations. Intensive Care Med*. 2007; 33:951–962.
9. Cheatham, M. L. Nonoperative management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *World J Surg*. 2009; 33:1116–1122.
10. Sugrue, M., Jones, F., Janjua, K. J., et al. Temporary abdominal closure: A prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Trauma*. 1998; 45:914–921.
11. Ertel, W., Oberholzer, A., Platz, A., et al. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after "damage-control" laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Crit Care Med*. 2000; 28:1747–1753.
12. Balogh, Z., McKinley, B. A., Holcomb, J. B., et al. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma*. 2003; 54:848–859.
13. Gracias, V. H., Braslow, B., Johnson, J., et al. Abdominal compartment syndrome in the open abdomen. *Arch Surg*. 2002; 137:1298–1300.
14. Mayberry, J. C., Burgess, E. A., Goldman, R. K., et al. Enterocutaneous fistula and ventral hernia after absorbable mesh prosthesis closure for trauma: The plain truth. *J Trauma*. 2004; 57:157–162.
15. Diaz, J. J., Jr., Mejia, V., Subhawong, A. P., et al. Protocol for bedside laparotomy in trauma and emergency general surgery: A low return to the operating room. *Am Surg*. 2005; 71:986–991.
16. Wittmann, D. H., Aprahamian, C., Bergstein, J. M., et al. A burr-like device to facilitate temporary abdominal closure in planned multiple laparotomies. *Eur J Surg*. 1993; 159:75–79.
17. Boele van Hensbroek, P., Wind, J., Dijkgraaf, M. G., et al. Temporary closure of the open abdomen: A systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. *World J Surg*. 2009; 33:199–207.
18. Brock, W. B., Barker, D. E., Burns, R. P. Temporary closure of open abdominal wounds: The vacuum pack. *Am Surg*. 1995; 61:30–35.
19. Barker, D. E., Green, J. M., Maxwell, R. A., et al. Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:784–792.
20. Navsaria, P. H., Bunting, M., Omoshoro-Jones, J., et al. Temporary closure of open abdominal wounds by the modified sandwich-vacuum pack technique. *Br J Surg*. 2003; 90:718–722.
21. Cipolla, J., Stawicki, S. P., Hoff, W. S., et al. A proposed algorithm for managing the open abdomen. *Am Surg*. 2005; 71:202–207.
22. Holzheimer, R. G., Gathof, B. Re-operation for complicated secondary peritonitis—how to identify patients at risk for persistent sepsis. *Eur J Med Res*. 2003; 8:125–134.
23. Cotton, B. A., Gunter, O. L., Isbell, J., et al. Damage control hematology: The impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*. 2008; 64:1177–1182.
24. Duchesne, J. C., Hunt, J. P., Wahl, G., et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: Were we wrong for the last 60 years? *J Trauma*. 2008; 65:272–276.
25. Cotton, B. A., Au, B. K., Nunez, T. C., et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*. 2009; 66:41–48.
26. Weinberg, J. A., Griffin, R. L., Vandromme, M. J., et al. Management of colon wounds in the setting of damage control laparotomy: A cautionary tale. *J Trauma*. 2009; 67:929–935.
27. Hirshberg, A., Wall, M. J., Jr., Mattox, K. L. Planned reoperation for trauma: A two-year experience with 124 consecutive patients. *J Trauma*. 1994; 37:365–369.
28. Stawicki, S. P., Brooks, A., Bilski, T., et al. The concept of damage control: Extending the paradigm to emergency general surgery. *Injury*. 2008; 39:93–101.
29. Wittmann, D. H., Aprahamian, C., Bergstein, J. M. Etappenlavage: Advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg*. 1990; 14:218–226.
30. Marshall, J. C. SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock*. 2000; 14:586–589.
31. Goris, R. J. Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med*. 1990; 16(Suppl 3):S192–S196.

32. Malbrain, M. L., De laet, I. E., De Waele, J. J. IAH/ACS: The rationale for surveillance. *World J Surg*. 2009; 33:1110–1115.
33. Brandt, C. P., McHenry, C. R., Jacobs, D. G., et al. Polypropylene mesh closure after emergency laparotomy: Morbidity and outcome. *Surgery*. 1995; 118:736–740.
34. Miller, R. S., Morris, J. A., Jr. *Current therapy of trauma and surgical critical care*. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2008.
35. Miller, R. S., Norris, P. R., Jenkins, J. M., et al. Systems initiatives reduce health care-associated infections: A study of 22,928 device days in a single trauma unit. *J Trauma*. 2010; 68:23–31.
36. Schecter, W. P., Hirshberg, A., Chang, D. S., et al. Enteric fistulas: Principles of management. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:484–491.
37. Fischer, P. E., Fabian, T. C., Magnotti, L. J., et al. A ten-year review of enterocutaneous fistulas after laparotomy for trauma. *J Trauma*. 2009; 67:924–928.
38. Scaff, D. W., Brooks, A. J., Bilski, T., et al. A technique for the management of the open abdomen in the presence of a fistula. *Injury Extra*. 2007; 38:43–48.
39. Woodfield, J. C., Parry, B. R., Bissett, I. P., et al. Experience with the use of vacuum dressings in the management of acute enterocutaneous fistulas. *ANZ J Surg*. 2006; 76:1085–1087.
40. Connolly, P. T., Teubner, A., Lees, N. P., et al. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg*. 2008; 247:440–444.
41. Diaz, J. J., Jr., Conquest, A. M., Ferzoco, S. J., et al. Multi-institutional experience using human acellular dermal matrix for ventral hernia repair in a compromised surgical field. *Arch Surg*. 2009; 144:209–215.
42. Lee, E. I., Chike-Obi, C. J., Gonzalez, P., et al. Abdominal wall repair using human acellular dermal matrix: A follow-up study. *Am J Surg*. 2009; 198:650–657.
43. Bluebond-Langner, R., Keifa, E. S., Mithani, S., et al. Recurrent abdominal laxity following interpositional human acellular dermal matrix. *Ann Plast Surg*. 2008; 60:76–80.
44. de Moya, M. A., Dunham, M., Inaba, K., et al. Long-term outcome of acellular dermal matrix when used for large traumatic open abdomen. *J Trauma*. 2008; 65:349–353.
45. Ramirez, O. M., Ruas, E., Dellon, A. L. “Components separation” method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 1990; 86:519–526.
46. de Vries Reilingh, T. S., van Goor, H., Rosman, C., et al. “Components separation technique” for the repair of large abdominal wall hernias. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:32–37.
47. de Vries Reilingh, T. S., van Goor, H., Charbon, J. A., et al. Repair of giant midline abdominal wall hernias: “Components separation technique” versus prosthetic repair : Interim analysis of a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2007; 31:756–763.
48. Kolker, A. R., Brown, D. J. Redstone JS, et al: Multilayer reconstruction of abdominal wall defects with acellular dermal allograft (AlloDerm) and component separation. *Ann Plast Surg*. 2005; 55:36–41.
49. Williams, R. F., Martin, D. F., Mulrooney, M. T., et al. Intraperitoneal modification of the Rives-Stoppa repair for large incisional hernias. *Hernia*. 2008; 12:141–145.

CAPÍTULO 20

Tratamento de emergência dos traumatismos musculoesqueléticos

Silas T. Marshall and Bruce D. Browner

EPIDEMIOLOGIA DOS TRAUMATISMOS ORTOPÉDICOS
TERMINOLOGIA
PRINCÍPIOS DA FIXAÇÃO
AVALIAÇÃO DO PACIENTE
MANEJO INICIAL
EMERGÊNCIAS ORTOPÉDICAS
FRATURAS COMUNS DE OSSOS LONGOS
DESAFIOS E COMPLICAÇÕES
MOBILIZAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA
RESUMO

Epidemiologia dos traumatismos ortopédicos

Os acidentes continuam sendo uma causa proeminente de morte e incapacidade em todo o mundo. O trauma é a principal etiologia do óbito que ocorre nas primeiras cinco décadas de vida. Em todos os grupos etários, os acidentes são a quinta causa de morte nos Estados Unidos. Em geral, a quantidade de energia absorvida pelo paciente politraumatizado corresponde à extensão das lesões musculoesqueléticas. Devido à elevada energia frequentemente envolvida, são comuns fraturas e lesões de partes moles. Campbell *et al*. encontraram 49% de incidência de lesão musculoesquelética entre 5.900 pacientes traumatizados vistos em um centro de trauma de 2004 a 2006.[1] Quando a incapacidade associada às lesões musculoesqueléticas é tabulada, os custos subsequentes são assombrosos; milhares de bilhões de dólares são consumidos, anualmente, pelas despesas médicas, perda da produtividade e dano à propriedade.

Nos níveis nacional e global, melhoras substanciais no transporte seguro e na chegada do cuidado médico têm ajudado a alcançar este crescimento pandêmico. As leis que tornaram obrigatório o uso de cinto de segurança e capacete, a fiscalização mais intensa das leis de direção e uso de álcool, as determinações para melhoria dos equipamentos de segurança dos automóveis, o rápido atendimento pelas equipes de emergência médica e o estabelecimento de centros de trauma têm diminuído o número de fatalidades nos locais dos acidentes. Mais vítimas, atualmente, têm maior probabilidade de sobreviver aos acidentes do que no passado, por isso os profissionais de saúde tiveram um novo desafio: o tratamento de fraturas e de lesões de partes moles mais complexas. Estas realidades demandam que as equipes de trauma estejam atentas à frequência e às consequências das lesões musculoesqueléticas em todos os pacientes vítimas de trauma. É essencial a apreciação das características específicas das lesões musculoesqueléticas nos pacientes vítimas de traumatismos cranianos, torácico ou intra-abdominal. Neste caminho uma abordagem coesa e integrada para diagnóstico e tratamento das lesões musculoesqueléticas deve ser utilizada no cuidado dos pacientes politraumatizados.

Terminologia

A comunicação entre os especialistas colaboradores é primordial para o cuidado do paciente. Os achados no exame dos pacientes nos departamentos de trauma e emergência necessitam ser relatados precisamente para as consultas com os especialistas. Esta tarefa é particularmente desafiadora devido à variedade de padrões de fraturas associadas a lesões de partes moles em localizações anatômicas diversas, encontradas nos pacientes ortopédicos. Embora muitas lesões sejam conhecidas por epônimos na comunidade ortopédica, as suas caracterizações, aceitas universalmente, são baseadas nos princípios anatômicos e mecânicos básicos.

Tipos de Fraturas

Uma fratura é uma ruptura da arquitetura normal do osso. As fraturas podem ser agudas, subagudas ou crônicas. As fraturas agudas têm bordas dos fragmentos bem definidas e afiadas. As fraturas subagudas têm sinais de cicatrização presentes na radiografia. As bordas tornam-se contusas e bem menos definidas, conforme a evolução da reabsorção e da nova formação óssea. As fraturas crônicas têm aparência arredondada e esclerótica, após reabsorção e remodelamento do osso ter ocorrido nas extremidades das fraturas (Fig. 20-1). Esta distinção pode usualmente ser feita no exame clínico. As fraturas crônicas são frequentemente denominadas de *consolidadas tardias* ou *sem consolidação*. Uma consolidação tardia é definida como uma fratura que levou mais tempo para mostrar progressão da cicatrização do que a expectativa. O tempo esperado para cicatrização varia dependendo da idade do paciente e da localização da fratura. Por exemplo, os ossos longos em adultos, tipicamente, levam de seis a oito semanas para alcançar a união óssea completa, embora as fraturas pediátricas e as fraturas metafisárias levem menos tempo. Uma não consolidação é uma fratura que perdeu o potencial para progredir com a cicatrização. Geralmente, a não consolidação de um osso longo é uma fratura que não mostrou evidência de cicatrização em um período de mais de quatro a seis meses.[2] Os traumas crônicos repetidos podem também causar rupturas microscópicas, quando o osso é estressado acima do seu ponto de falência. Estas lesões são chamadas de *fraturas por estresse* e são consideradas lesões por uso excessivo.

FIGURA 20-1 **A,** Fratura aguda. Notar a forma bem definida das bordas. **B,** Má consolidação; atraso de seis meses, a linha de fratura ainda está claramente visível, as bordas desta fratura são contusas, e as bordas do osso, escleróticas. Clinicamente, ainda houve movimentação do local da fratura. O paciente tem significativa dor crônica.

Devido à plasticidade aumentada, a um periósteo mais substancial e à presença de placas de crescimento, os ossos das crianças têm maior risco para diferentes tipos de fraturas (Fig. 20-2). A deformidade plástica em um osso longo de um paciente pediátrico é uma alteração do osso sem ruptura real da cortical. O diagnóstico da deformidade frequentemente necessita de radiografia da extremidade contralateral para confirmar a assimetria. As cargas axiais dos ossos longos em crianças podem entortar a cortical óssea sem uma linha visível de fratura, chamada apropriadamente de *fratura em fivela*. As rupturas incompletas da cortical que acontecem no adulto, são chamadas de *fraturas em galho verde* nas crianças ou *violações* em adultos. Uma fratura em galho verde consiste em uma ruptura cortical em um lado do osso, com uma fratura em fivela ou deformidade plástica no lado oposto. A camada periósteа densa em crianças, caso ela permaneça intacta, pode contribuir para estabilidade em muitas destas fraturas. Uma fratura através da placa cartilaginosa de crescimento (fise) é outro tipo único de fratura em criança. Uma fratura fisária pura pode não ser aparente radiograficamente. Estas fraturas são diagnosticadas clinicamente pela presença de dor acima da placa de crescimento.

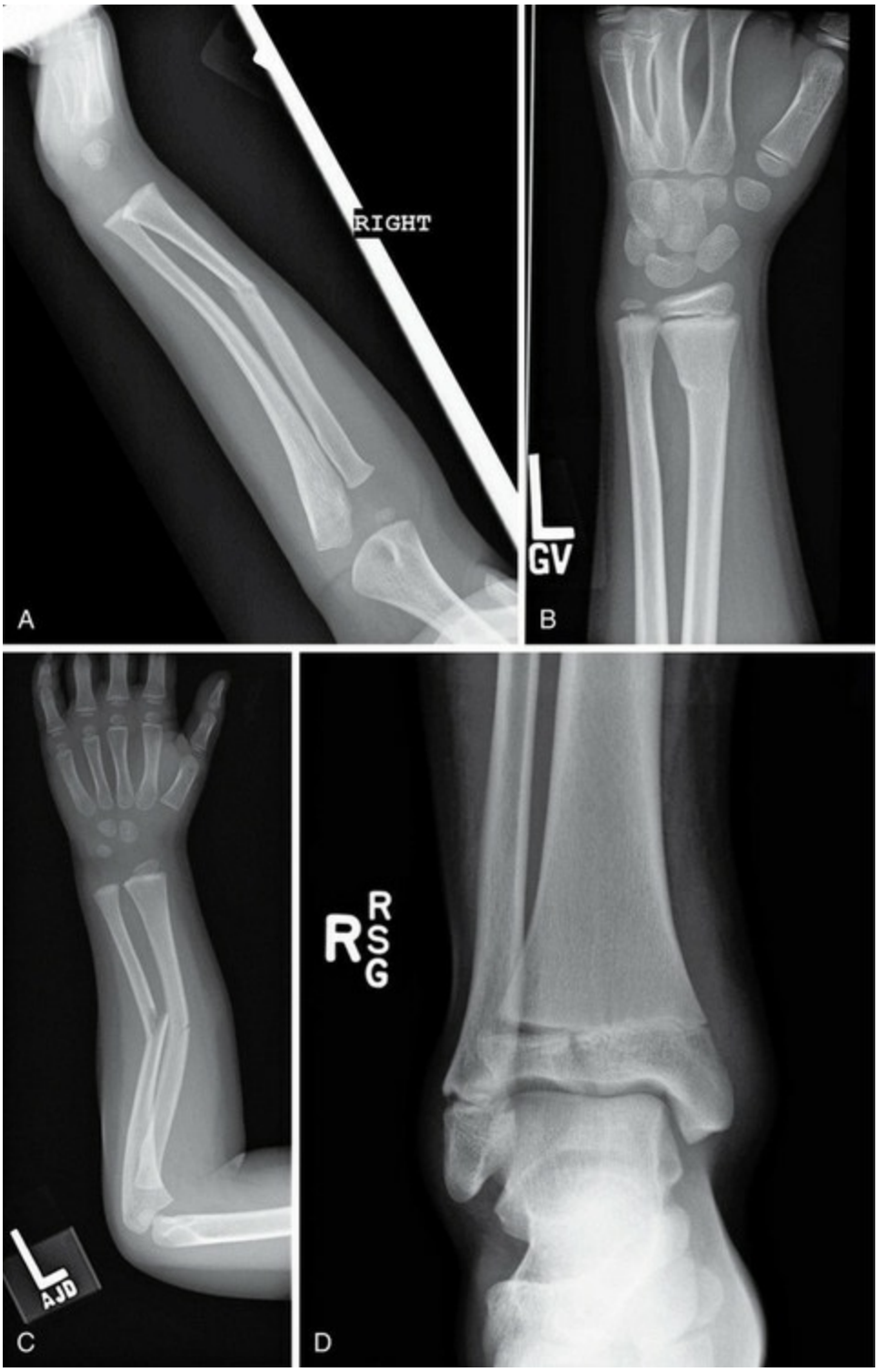


FIGURA 20-2 **A,** Deformidade plástica. Notar a curvatura da ulna. **B,** Fratura em fivela. A córtex do rádio distal é deformada, porém está intacta. **C,** Fratura em galho verde; ruptura das corticais radiais, sem ruptura das corticais da ulna na fratura de ambos os ossos do antebraço. **D,** Fratura fisária. Notar o espaço da fise tibial lateral.

Quando um osso apresenta fratura em uma área enfraquecida devido a uma doença preexistente, esta é chamada de *fratura patológica*. Tumores ósseos primários, lesões metastáticas, infecção, doença metabólica e lesão em um local com cicatriz de uma fratura óssea podem causar fraqueza no osso. Apesar de não serem comumente consideradas desta forma, as fraturas em ossos osteoporóticos são

tecnicamente patológicas. Entretanto, o termo *fratura por insuficiência* ou *fragilidade* é mais frequentemente utilizado para descrever estas lesões. As fraturas por fragilidade, normalmente, resultam de acidentes com baixa energia, como queda da própria altura, o que a distingue de uma fratura aguda em osso saudável. As fraturas de quadril, as fraturas dos corpos vertebrais por compressão e as fratura radiais distais em idosos são exemplos comuns.

Uma fratura é considerada exposta quando uma ferida sobrejacente produz comunicação entre o local da fratura e o ambiente externo. Estas fraturas podem variar de um pequeno orifício de dentro para fora na pele a lesões severas por esmagamento. Os padrões de fratura com elevada energia indicam que as partes moles, como também os ossos, absorveram muita força. Apesar da laceração de pele ser o componente mais óbvio, a energia da fratura, o grau de contaminação e a lesão de partes moles devem ser quantificados quando da graduação da gravidade da lesão. A classificação final das fraturas expostas pode não ser consumada até que todos os tecidos necróticos ou contaminados sejam removidos. A contaminação do osso pode levar ao desenvolvimento de osteomielite e todas as suas consequências catastróficas e, portanto, necessita de tratamento de emergência.

Uma fratura intra-articular se estende para dentro da articulação. Quando existe um dano cartilaginoso significativo, alterações degenerativas tardias podem acontecer. Estas lesões são normalmente causadas por uma carga compressiva ou axial através da articulação. Fraturas intra-articulares desviadas necessitam de redução anatômica urgente e fixação rígida para minimizar o risco de artrite pós-traumática. A redução anatômica pode ser alcançada diretamente com uma artrotomia ou por procedimento artroscópico. Também pode ser alcançada indiretamente quando guiada por fluoroscopia.

As fraturas de ossos longos são caracterizadas pelas localizações anatômicas da fratura no osso propriamente dito (Fig. 20-3). A epífise inclui a área entre a fise, ou cicatriz fisária, e a superfície articular. A metáfise é localizada entre a epífise e o corpo e inclui a placa de crescimento. A diáfise compreende o corpo do osso entre as metáfises proximal e distal. A diáfise é constituída principalmente por osso denso cortical, que é menos vascularizado do que o osso esponjoso da metáfise. A diferença na vascularização afeta a razão na qual o osso cicatriza. As fraturas podem ser descritas de acordo com a localização dentro destas três secções ou de acordo com a localização no osso – proximal, medial e distal. Em adição, as fraturas na diáfise são usualmente divididas em terços (*i.e.*, terços proximal, medial e distal). Distalmente, o fêmur e o úmero se alargam para formar suas superfícies articulares. Estes alargamentos são denominados de *epicôndilo*, e as fraturas nestas áreas são referidas como supracondilar ou intracondilar. As superfícies articulares distais aos epicôndilos são conhecidas como côndilos. As fraturas intracondilares são intra-articulares e podem estender-se proximalmente. Tais distinções são importantes, porque estas lesões apresentam difíceis desafios para o tratamento.

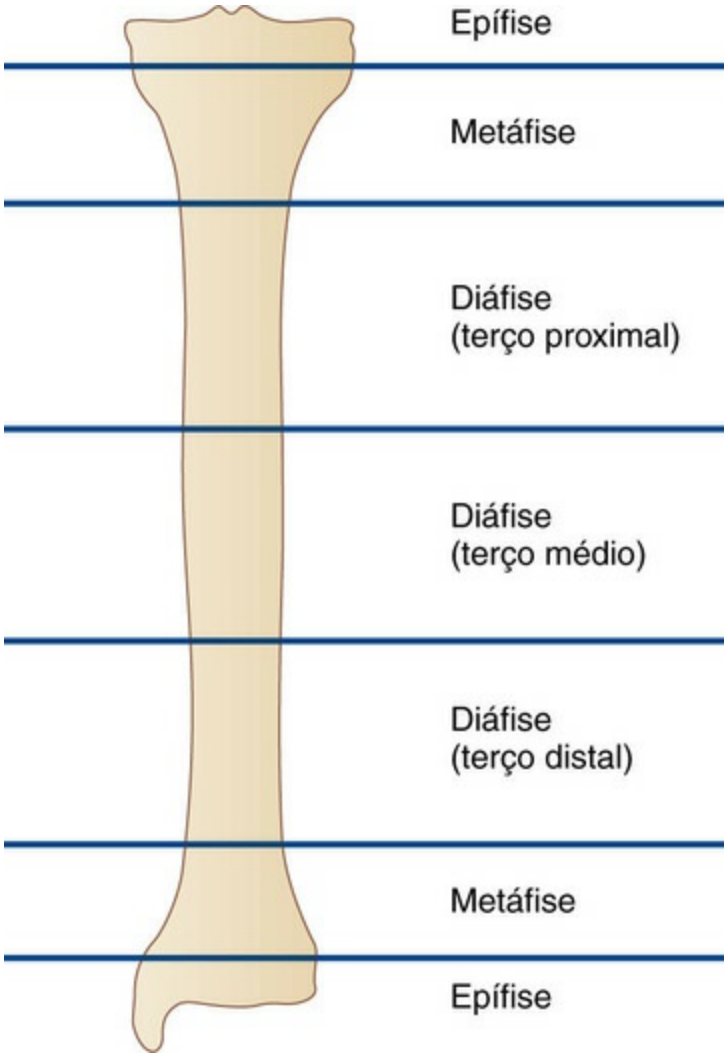


FIGURA 20-3 Regiões anatômicas da tíbia.

Uma fratura pode ser descrita pelo padrão da ruptura cortical (Fig. 20-4). A orientação da linha primária da fratura pode ser transversa, oblíqua ou espiral. As fraturas, transversa e oblíqua, ocorrem quando uma inclinação foi aplicada. As fraturas oblíquas podem, adicionalmente, ser caracterizadas como oblíqua longa ou curta. As fraturas espirais geralmente resultam de uma força rotacional sobre o eixo longo do osso. A cominução é a presença de múltiplos fragmentos no local de uma fratura individual e, usualmente, indica um trauma de energia mais elevada ou osso enfraquecido nos pacientes idosos. Um fragmento em borboleta é uma área de cominução em uma única fratura de padrão simples descrito anteriormente. As fraturas segmentares são fraturas que ocorrem em múltiplos níveis no mesmo osso.

FIGURA 20-4 Padrões de fratura do fêmur. **A,** Transversa. **B,** Oblíqua. **C,** Espiral. **D,** Fragmento em borboleta (*seta*). **E,** Cominutiva. **F,** Segmentar.

O desvio, se presente, é descrito por uma combinação de princípios. Estas deformidades podem ocorrer em qualquer plano. Quando vistas em radiografias simples, todas as lesões poderão ser avaliadas como desvio coronal puro ou sagital. Entretanto, é importante ressaltar que o verdadeiro desvio usualmente ocorre em um plano intermediário. Translação, angulação, rotação e encurtamento são todos componentes da fratura desviada. A translação é a relação entre o fragmento proximal e distal da fratura. É descrito em termos de percentual de sobreposição. Uma fratura com translação de 100% em qualquer plano está completamente desviada. A angulação é simplesmente o ângulo criado pelos fragmentos da fratura desviada. É descrita pela direção do ápice formado pelos fragmentos da fratura (*i.e.*, lateroapical a 20 graus). O componente final é a rotação. Para descrever exatamente a rotação, deve ser solicitada uma radiografia do comprimento total do segmento do membro envolvido, incluindo as articulações acima e abaixo. Alternativamente, uma deformidade rotacional pode ser avaliada clinicamente pela comparação do membro traumatizado com o contralateral.

Uma vez que uma fratura tenha sido identificada, deve ser descrita de forma consistente e sistemática. Todas as descrições começam com a determinação de fratura exposta ou fechada. A quantidade de tecido mole envolvido é descrita. A fratura fechada é determinada se após avaliação cuidadosa não existir

identificação de comunicação entre a fratura e o meio externo. A presença de uma fratura intra-articular é, então, comunicada. O osso traumatizado e o seu respectivo lado, em relação ao corpo, são os próximos itens a serem mencionados. A seguir é indicada uma descrição do padrão da lesão, seguida pela sua localização no osso. O desvio dos fragmentos da fratura é relatado. Finalmente, é importante indicar quaisquer lesões não ortopédicas associadas, que possam alterar o tempo e o tipo do tratamento ortopédico inicial. A aderência a este esquema permite completo entendimento da fratura.

Outras Lesões

As lesões ligamentares são, comumente, encontradas em associação com lesões traumáticas dos ossos e articulações. Quando um ligamento está lesado, porém ainda apresenta continuidade, é denominado *entorse*. As entorses podem variar em gravidade: de lesões menores à instabilidade significativa da articulação. As lesões ligamentares grau I são causadas por distensão de um ligamento ou de um complexo ligamentar. Elas não resultam normalmente em instabilidade. Uma simples entorse do tornozelo é um exemplo típico deste tipo de lesão. As rupturas parciais dos ligamentos podem resultar em instabilidade menor e são consideradas lesões de grau II. As rupturas completas ou lesões de grau III levam a uma instabilidade significativa da articulação associada. As fraturas por avulsão na inserção das estruturas ligamentares também se enquadram nesta categoria. As lesões ligamentares não podem ser desprezadas, porque elas podem produzir significativa instabilidade articular e pôr em risco o tecido mole e as estruturas neurovasculares vizinhas. Este detalhe é crítico para a avaliação das lesões musculoesqueléticas. Um exame neurovascular completo deve ser realizado quando existir suspeita de instabilidade articular. Apesar de muitas lesões ligamentares não necessitarem de tratamento ortopédico urgente, a estabilização ou a imobilização da articulação com tala ou órtese é, usualmente, aconselhável.

Uma distensão é uma lesão do músculo ou tendão. Estas lesões ocorrem mais comumente por uso excessivo. Uma carga adicional sobre uma estrutura enfraquecida pode provocar estas lesões e levar à ruptura do músculo ou tendão. Repouso, gelo, compressão e elevação são as principais formas de tratamento para uma distensão. Quando acontece ruptura é necessário um tratamento ortopédico urgente, apesar de muitos tendões rompidos poderem ser tratados clinicamente. A posição adequada da articulação é importante para assegurar que o tendão cicatrize em uma posição funcional. Se um procedimento cirúrgico for indicado, deve acontecer urgentemente. A cicatrização do trato tendinoso e a contratura muscular complicam significativamente o procedimento cirúrgico.

A lesão articular sem fratura é comum nas lesões com carga axial. As contusões articulares ou ósseas geralmente cicatrizam com um período de repouso e com restrição de sustentação de peso, porém podem levar a alterações degenerativas tardias na articulação. Um defeito osteocondral (DOC) mais significativo pode ocorrer quando uma parte da cartilagem articular é separada da superfície articular vizinha, ao longo do osso subcondral adjacente. Pequenas lesões DOC podem ser assintomáticas; entretanto, muitas dessas lesões levam à dor crônica e degeneração articular. Em alguns casos, o fragmento osteocondral é largo o suficiente para ser visto na radiografia simples. Nestes casos, é importante imobilizar a articulação para minimizar o dano articular devido a fragmento ósseo flutuante. Outras articulações comumente lesadas são os discos intervertebrais da coluna. Estes discos são compostos por núcleo pulposo viscoelástico rodeado por tecido denso e fibroso. Com uma carga axial suficiente, o núcleo pulposo pode herniar através do anel, resultando em uma herniação do disco. Este disco protuberante pode comprimir as raízes nervosas, causando dor radicular e lombar. As herniações dos discos raramente necessitam de intervenção cirúrgica e frequentemente se resolvem com um tratamento fisioterápico. Muito raramente, o disco severamente protuberante na coluna lombar pode causar significativa compressão sobre a cauda equina, resultando na síndrome da cauda equina. Esta é uma emergência cirúrgica e será discutida com mais detalhe posteriormente neste capítulo.

Princípios da fixação

Fixação Externa

A fixação externa proporciona estabilização de um segmento do membro lesado através da utilização de pinos ou fios introduzidos no osso. Estes pinos são, portanto, conectados as hastes ou a anéis via presilhas. Com exceção dos pinos ou fios, o equipamento rígido é externo ao corpo, conforme o próprio nome já diz. Os desenhos mais novos são mais complexos, porém de mais fácil aplicação e mais estáveis dos que os desenhos anteriores. A adição de modularidade auxiliou no seu uso e levou a equipamentos mais adaptáveis e ajustáveis.

A fixação externa é utilizada para o tratamento das fraturas expostas, das fraturas em pacientes instáveis que não podem tolerar tempo significativo de anestesia ou perda de sangue, das fraturas complexas, nas quais a redução aberta e fixação interna (RAIF) não são autorizadas e das fraturas com lesões vasculares associadas que necessitam de estabilização e reparo vascular urgente. Os aparelhos de fixação externa especializada são também utilizados na reconstrução cirúrgica do membro. Em fraturas com lesões de partes moles, a colocação de pinos inseridos por via percutânea minimiza também o dano do tecido mole e evita a área de contaminação, o que ajuda a diminuir a incidência de infecção e consolidação tardia. Os fixadores externos podem ser utilizados para estabilização temporária ou tratamento definitivo em casos selecionados. Em fraturas complexas ao redor das articulações, a fixação com placas ou parafusos implantados pode não proporcionar a estabilidade adequada. Além disso, o dano causado as partes moles sobrejacente provoca exposição cirúrgica perigosa. Nestes casos, um fixador externo com os pinos colocados a uma distância da fratura e das lesões das partes moles, pode proporcionar a estabilidade óssea necessária para cicatrização da fratura.

Os aparelhos externos são construídos a partir de três componentes, pinos, conectores e hastes ou anéis (Fig. 20-5). Os pinos são rosqueados ou lisos e variam em comprimento e diâmetro. Eles servem para conectar o osso ao restante do aparelho. A colocação do pino é escolhida para estabilizar melhor a fratura, enquanto não compromete a viabilidade dos fragmentos. Os pinos nunca devem ser colocados através de uma pele comprometida ou infectada. Uma variedade de diferentes presilhas serve como conectores dos pinos de segurança nas hastes que formam os aparelhos externos. A maioria das articulações universais permite múltiplos graus de liberdade. As presilhas conectoras são colocadas no ponto em que elas encaixam os pinos nas hastes. Eles podem ser combinados com anéis ou hastes articuladas e permitem trocas infinitas dos equipamentos. As hastes estabilizadoras são quase universalmente radiotransparentes para permitir o exame radiográfico após a aplicação. As hastes rosqueadas, trilhos de transporte ósseo, equipamentos de alongamento motorizados e suportes dinâmicos representam uma pequena mostra dos tipos de hastes que podem ser utilizados para alcançar os resultados específicos.

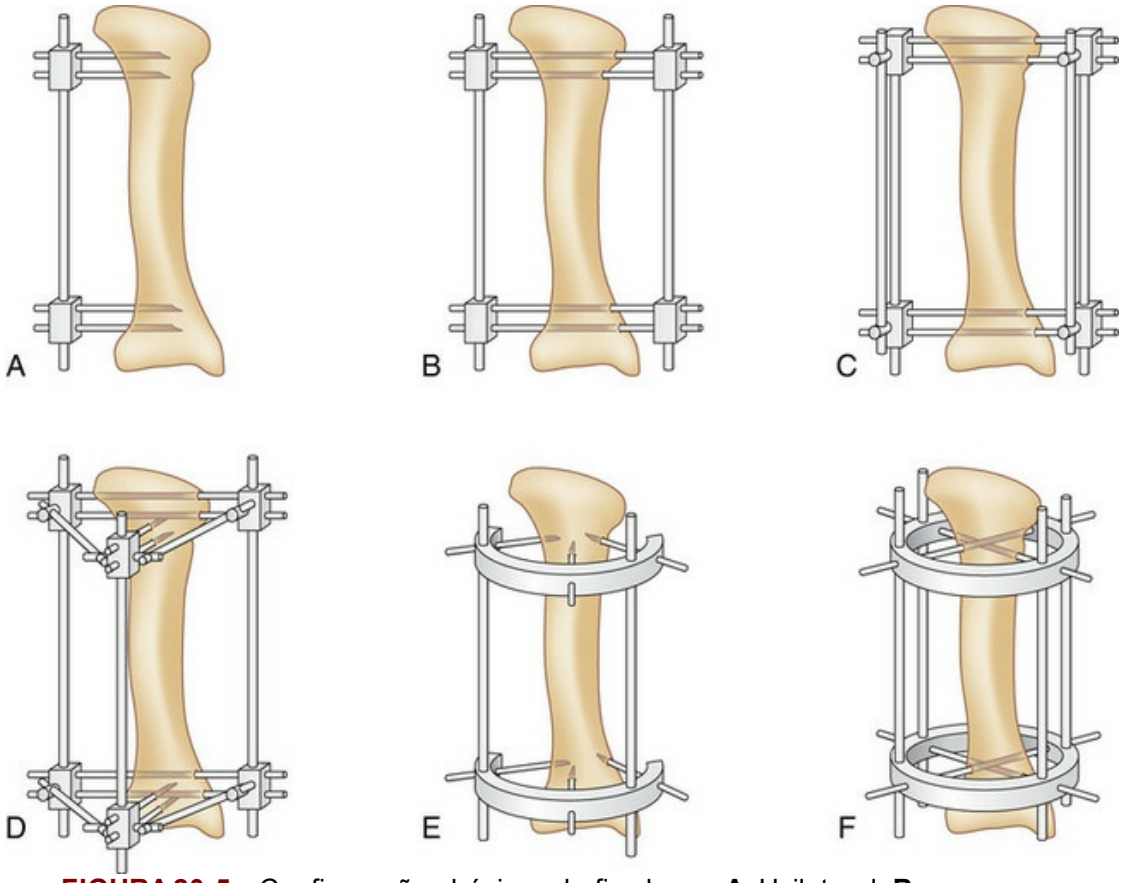


FIGURA 20-5 Configurações básicas de fixadores. **A,** Unilateral. **B,** Bilateral. **C,** Multiplanar (quadrilateral). **D,** Multiplanar (configuração em delta). **E,** Fixador hibrido. **F,** Fixador em anel. (De Green AS: Principles and complications of external fixation. In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma: Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

Existe um número de fatores que afeta a rigidez do equipamento de fixação. A rigidez do material do pino (usualmente aço inoxidável) e o material da barra de conexão (titânio, aço inoxidável, fibra de carbono) como também o diâmetro dos pinos e das barras contribuem para a rigidez do aparelho. Entretanto, a perda da rigidez vista com materiais flexíveis tais como fibra de carbono ou pinos com diâmetros menores pode facilmente ser superada pelo aparelho com a configuração escolhida. Um aumento da rigidez é conseguido utilizando uma maior quantidade de pinos e aumentando o espaçamento entre eles (distância entre os pinos), diminuindo a distância entre a barra e o osso, aumentando o número de barras e usando aparelhos multiplanares.

Uma vez aplicados, os fixadores externos necessitam de cuidado regular e de monitoração. O cuidado com o pino começa imediatamente e consiste em limpeza com solução fisiológica normal ou solução de peróxido a 50%. A drenagem a partir do local de inserção do pino deve ser abordada com cuidado local, antibióticos, remoção e troca dos pinos ou uma combinação dessas medidas. Os pinos são checados regularmente para assegurar que eles não estejam frouxos. Dependendo do padrão da fratura, do fixador e dos objetivos do tratamento, a condição de sustentação de carga deve ser ajustada.

Fixação Interna

A redução aberta e fixação interna implicam que uma incisão seja feita próxima ao local da lesão para facilitar a redução da fratura sob visão direta (redução aberta) e estabilização rígida com placas, parafusos, fios, hastes ou combinações destas (fixação interna). Esta técnica permite a redução anatômica e a criação de aparelhos com variáveis níveis de estabilidade. Os diferentes tipos de implantes podem ser utilizados para alcançar estes resultados.

Pinos e Parafusos

Pinos e parafusos são os implantes mais simples. Eles podem ser introduzidos em uma variedade de áreas e são, frequentemente, colocados por via percutânea através de um orifício na pele. Fios de Kirschner podem ser utilizados temporariamente e frequentemente são utilizados para estabilização de pequenos fragmentos. Eles podem também ser provisoriamente utilizados para manter a redução da fratura, enquanto a fixação mais estável é aplicada. Parafusos podem ser utilizados para compressão interfragmentar quando colocados com técnica de compressão (Fig. 20-6). Esta técnica envolve o uso de um orifício deslizante em um fragmento, o que permite ao parafuso comprimir um fragmento contra o outro. A Figura 20-6*B* mostra uma posição do parafuso. Sem um orifício deslizante um parafuso completamente rosqueado capturará ambos os fragmentos sem compressão do fragmento distal contra o proximal contendo, portanto, a posição dos fragmentos.

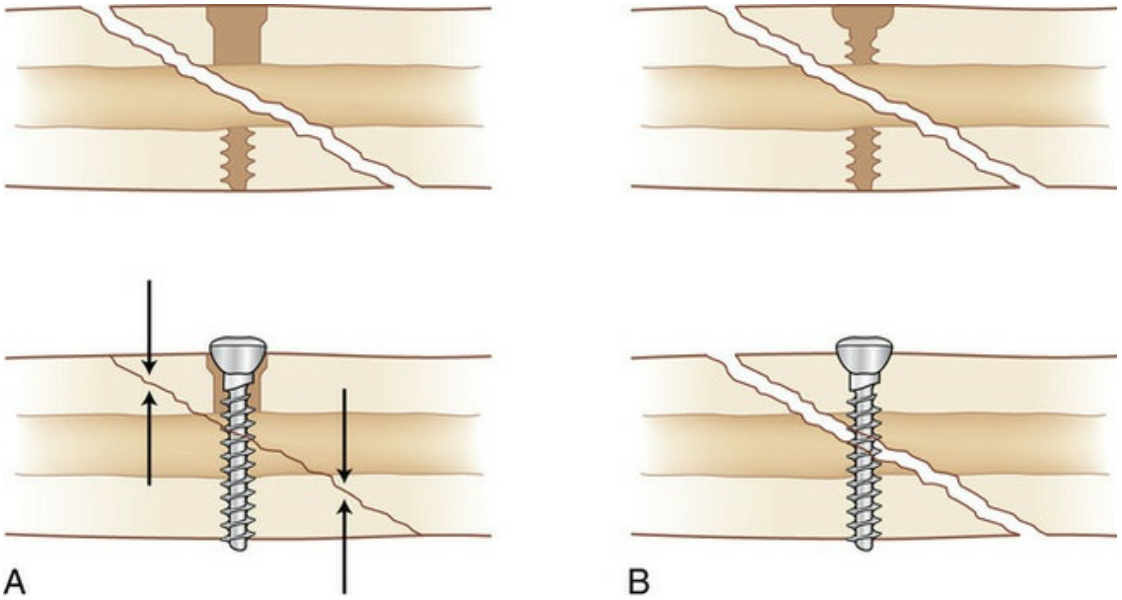


FIGURA 20-6 Aplicação de parafusos de compressão. **A,** Uma perfuração maior na córtex proximal produz um orifício deslizante que permite ao parafuso cortical agir com um parafuso de compressão, comprimindo a córtex mais distal contra a mais proximal. **B,** Na ausência de um orifício deslizante, um parafuso cortical inserido através do local da fratura manterá o espaço entre as extremidades fraturadas. (De Mazzocca AD, DeAngelis JD, Caputo AE, et al [Eds]: Principles of internal fixation In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

Placas

As placas são utilizadas frequentemente para a fixação interna de fraturas. Elas permitem a mesma distribuição de força através do seu comprimento e podem servir para várias funções biomecânicas. As propriedades biomecânicas de uma placa dependem do material utilizado, usualmente titânio ou aço inoxidável, dimensões da placa (espessura, largura e comprimento) e a técnica com a qual é aplicada (Fig. 20-7).

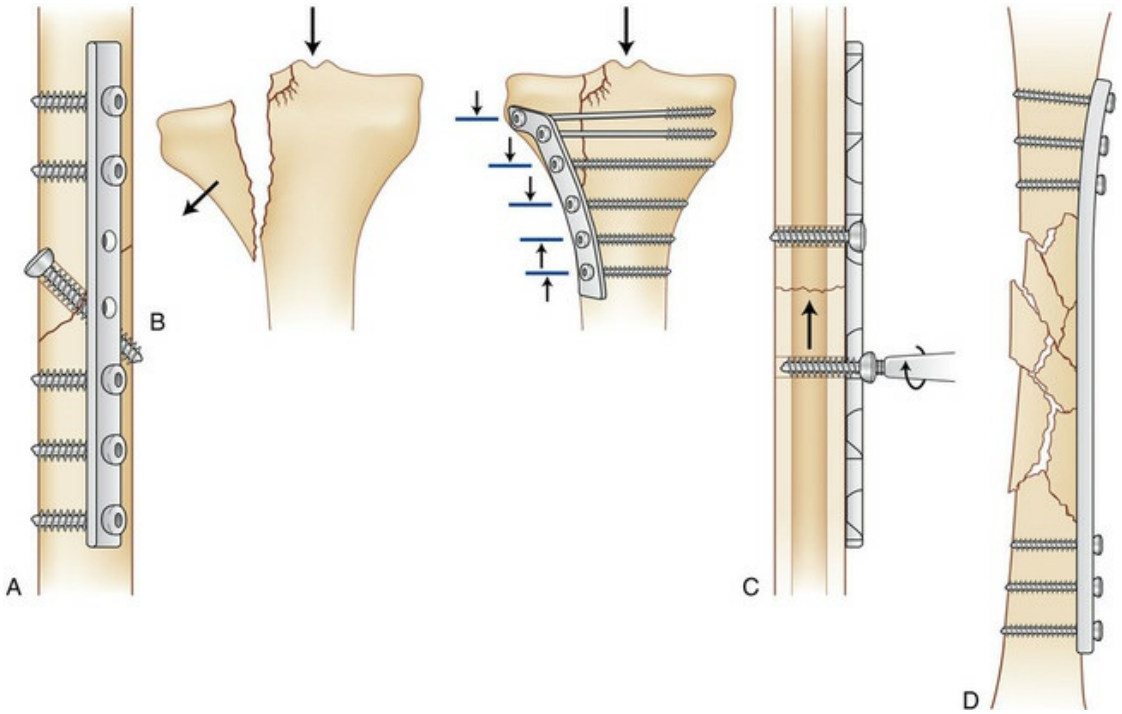


FIGURA 20-7 **A,** Fixação com parafuso interfragmentar com uma placa neutralizadora efetivamente resistente à carga externa. **B,** Placa contraforte suportando a cortical subjacente, efetivamente resistindo ao desvio que de outra forma poderia resultar em deformidade angular da articulação. A placa atua como um contraforte ou parede de contenção. **C,** No modo compressão, o parafuso é inserido 1,0 mm, excêntrico à posição final no orifício sobre o lado afastado do local da fratura. Quando o parafuso é apertado, sua cabeça desliza para baixo pelo plano inclinado, unindo os círculos excêntricos e causando um movimento horizontal da placa. Isto resulta em compressão da fratura. **D,** A placa em ponte mantém comprimento e o alinhamento fixando o osso afastado da cominução e preservando o suprimento sanguíneo crítico nesta área pela diminuição da dissecção cirúrgica. (De Mazzocca AD, DeAngelis JD, Caputo AE, et al [Eds]: Principles of internal fixation In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

Uma placa de neutralização é utilizada para proteger outra forma de fixação de força excessiva. Frequentemente utilizada em combinação com um parafuso de compressão, estas placas ajudam na estabilidade pela prevenção de torção e inclinação. A adição de uma placa de neutralização permite mobilização mais precoce do que a possível com uma fixação menos estável.

As placas em contraforte são utilizadas para neutralizar as forças que ocorrem com a carga axial. As fraturas oblíquas e longitudinais próximas às articulações tendem a se deslocar ao longo a linha da fratura, quando sujeitas a cargas axiais. As placas colocadas de uma maneira longitudinal podem formar uma trava com a córtex intacta, o que previne o deslocamento axial. Algumas placas são especialmente desenhadas para sustentação; entretanto, qualquer placa pode ser aplicada em um modo contraforte.

As placas de compressão são utilizadas para aumentar a estabilidade da fixação, quando os dois principais fragmentos da fratura puderem ficar em contato. Esta técnica permite compressão direta das extremidades da fratura. As placas de compressão têm orifícios ovais para os parafusos e bordas oblíquas, que permitem a colocação excêntrica dos parafusos. Quando um parafuso é colocado excentricamente, a placa (e o fragmento do osso fixado nela) é empurrada em direção à fratura. À medida que o parafuso é apertado na placa ocorre a compressão da fratura. Adicionalmente, a compressão pode também ser alcançada pela inclinação excessiva da placa ou pela introdução de aparelho de tensionamento.

As fraturas altamente cominutivas e segmentares podem não permitir uma redução anatômica e direta

de todos os fragmentos. Nestas situações, uma placa em ponte pode ser utilizada para estabilizar firmemente um osso longo. Os fragmentos proximal e distal são rigidamente fixados um no outro com uma placa, enquanto o local da fratura é contornado. Este conceito tem sido popularizado, porque permite menos dissecção no local da fratura, o que pode desvitalizar os fragmentos cominutivos e segmentares.

As placas especiais têm sido designadas para determinados padrões de fratura e localizações anatômicas. As placas lâminas, os parafusos condilares dinâmicos e as placas para reconstrução pélvica são exemplos destas placas especializadas.

Bandas de Tensão

Quando as forças através de um local de fratura tendem a deslocar as partes fraturadas sob tensão, a técnica de banda de tensão pode ser aplicada para converter as forças tênseis deslocadoras de um lado da fratura em uma força compressiva através da área inteira de contato (Fig. 20-8). Tradicionalmente, fios ou cabos são utilizados para criar bandas de tensão. Entretanto, fios inabsorvíveis e placas também podem ser utilizados. As bandas de tensão são mais frequentemente usadas para fraturas do olécrano, onde a tração do tríceps tende a desviar o fragmento proximal e as fraturas de patela, onde a tração do quadríceps tende a desviar o polo superior. Elas são também comumente usadas para trocanter maior do fêmur, tuberosidade maior do úmero e maléolo medial.

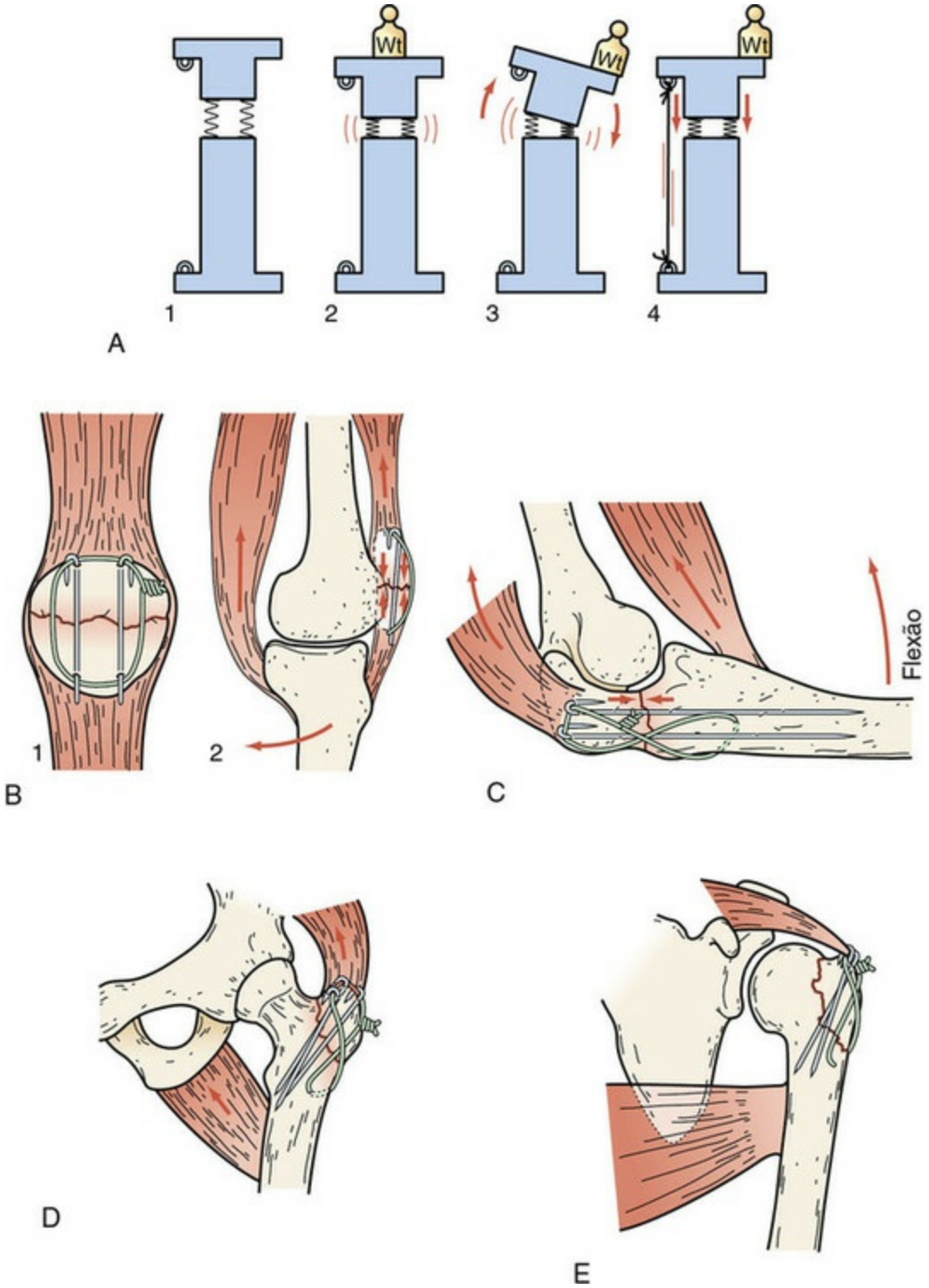


FIGURA 20-8 Princípios das bandas de tensão. **A,** (1) Uma viga em I interrompida e conectada por duas molas. (2) A viga em I é carregada com um peso (P) colocado sobre o eixo central da mesma; havendo uma compressão uniforme de ambas as molas. (3) Quando a viga em I é carregada excentricamente, colocando-se um peso afastado do eixo central, a mola do mesmo lado é comprimida, enquanto a do lado oposto é tensionada e, então, se estica. (4) Se uma banda de tensão é aplicada antes da colocação da carga excêntrica, ela resiste à tensão, o que de outra maneira esticaria a mola oposta, desta forma causando uma compressão uniforme de ambas as molas. **B,** O princípio da banda de tensão aplicado à fixação de uma fratura transversa de patela. (1) A

visão anteroposterior mostra a colocação de fios de Kirschner paralelos e de bandas de tensão anteriores. (2) A visão lateral demonstra trações antagônicas do tendão e do quadríceps, causando um movimento de inclinação da patela sobre a tróclea femoral. Uma banda de tensão anterior transforma esta carga excêntrica em compressão no local da fratura. **C,** O princípio da banda de tensão aplicado à fixação de fratura da ulna. A tração antagônica do tríceps e do braquial causa um momento de inclinação da ulna sobre a tróclea umeral. A banda de tensão dorsal transforma esta carga excêntrica em compressão no local da fratura. **D,** O princípio da banda de tensão aplicado à fixação de fratura do trocanter maior. Com o quadril como um sustentáculo, as forças antagônicas dos adutores e abdutores causam um momento de inclinação no fêmur. A banda de tensão lateral transforma esta carga excêntrica em compressão no local da fratura no trocanter maior. **E,** O princípio da banda de tensão aplicado à fixação de fratura da tuberosidade maior do úmero. Utilizando a glenoide como um sustentáculo, as forças antagônicas do peitoral maior e do supraespinal causam um momento de inclinação no úmero. A banda de tensão lateral transforma esta carga excêntrica em compressão no local da fratura. (De Mazzocca AD, DeAngelis JD, Caputo AE, et al [Eds]: Principles of internal fixation In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

Hastes Intramedulares

Em contraste com os fios, placas e parafusos, as hastes intramedulares (HI) são colocadas no canal medular dos ossos longos. Elas são utilizadas para imobilizar ou unir uma fratura para controlar as forças axiais, de inclinação e rotacionais. As hastes intramedulares também permitem a fixação de uma fratura através de uma incisão distante do local da fratura. Nesta via, o suprimento sanguíneo periosteal no local da fratura não é perturbado. As hastes são feitas de vários materiais e podem ser canuladas, lisas ou sólidas (Fig. 20-9). Quando os parafusos transversos são colocados através das extremidades, proximal e distal, da haste, a haste é dita como sendo bloqueada. As hastes bloqueadas controlam melhor a rotação e mantêm o comprimento do osso na presença de cominução ou perda óssea. Os orifícios de bloqueio nas hastes podem ser redondos ou ovais. Usando uma haste com orifício oval ou deixando uma haste desbloqueada em uma das extremidades, permite-se que o fragmento ósseo deslize axialmente ao longo da haste e produza compressão do local da fratura. Hastes bloqueadas desta maneira são dinamicamente fechadas. Quando os parafusos são inseridos através de orifícios redondos em ambas as extremidades da haste, não é permitida a mobilização dentro da estrutura, eles estão estaticamente bloqueados (Fig. 20-10).

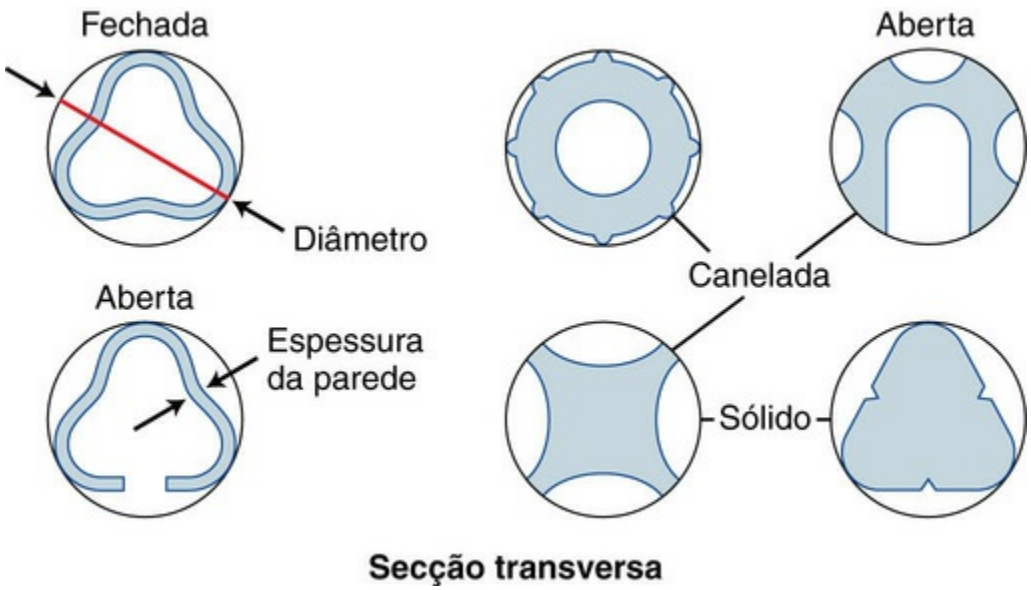


FIGURA 20-9 Características geométricas de uma haste intramedular que influencia sua performance. Notar os desenhos, folha de trevo, canelado, sólido e aberta. Todas estas têm o mesmo diâmetro, porém paredes com espessuras diferentes. (De Mazzocca AD, DeAngelis JD, Caputo AE, et al [Eds]: Principles of internal fixation In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

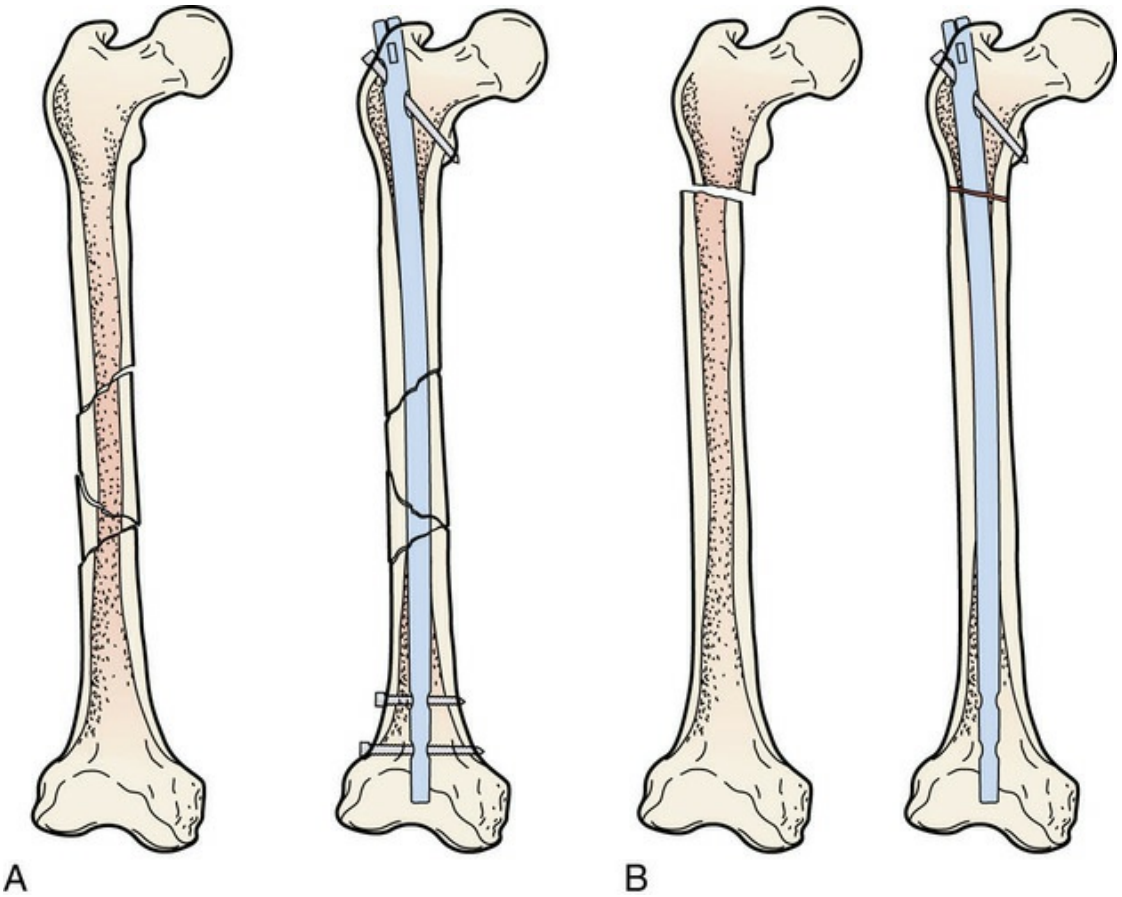


FIGURA 20-10 **A,** Haste intramedular estática bloqueada fixada em ambos fragmentos, proximal e distal. **B,** Haste intramedular dinâmica bloqueada fixada nos fragmentos, proximal (como mostrado) ou distal, porém não ambos.

As hastes intramedulares podem ser introduzidas em direção proximal-distal ou distal-proximal e são denominadas *anterógrada e retrógrada*, respectivamente. As hastes podem ser inseridas com ou sem preparação do canal por fresagem. A fresagem envolve a passagem de uma grande broca dentro do canal medular, para remover o osso esponjoso e efetivamente ampliar o canal. Este aumento da largura permite a inserção de uma haste com diâmetro mais largo para aumentar a resistência e rigidez do equipamento. Ao mesmo tempo, a fresagem provoca a "morcelização" do osso esponjoso e da cortical óssea no canal e deposita este enxerto ósseo autógeno excepcional no local da fratura. Entretanto, a fresagem leva ao aumento da pressão no canal medular, aumentando a temperatura na cortical óssea e embolização dos conteúdos medulares no sistema vascular. Em pacientes com severo distúrbio da função pulmonar ou instabilidade hemodinâmica, a embolização não é bem tolerada.

As hastes não fresadas são inseridas sem a fresagem e a destruição do suprimento sanguíneo cortical do sistema medular é amplamente evitada. Nas fraturas nas quais existe um largo grau de perda de tecido mole ou descolamento periósteo, uma haste não fresada geralmente é utilizada.

Avaliação do paciente

História

A obtenção de uma história detalhada do paciente com lesões esqueléticas é essencial para um diagnóstico acurado e tratamento. Este pode ser um desafio em pacientes politraumatizados ou idosos no cenário do trauma; entretanto, é importante obter o máximo possível de informação com relação ao mecanismo da lesão. Frequentemente, os pacientes traumatizados são incapazes de fornecer histórias acuradas devido à inconsciência, intoxicação, demência ou delírio. Nestes casos, os mecanismos de lesão e a história do paciente devem ser obtidos com membros da família, membros da equipe de resgate ou outras testemunhas do acidente. As descrições da cena do acidente podem ser úteis, devido a padrões

comuns de lesão gerados por mecanismos específicos (Tabela 20-1).

Tabela 20-1

Padrões Comuns e Lesões Associadas

Padrão ou mecanismo da lesão	Lesões associadas
Queda de altura	Fratura de calcâneo Fratura do platô tibial Fratura em torno do quadril (fêmur proximal, acetábulo) Fratura vertebral por compressão axial
Queda com a mão esticada	Fratura distal do rádio Luxação posterior do cotovelo Pediátrico Fratura de ambos os ossos do antebraço Fratura supracondilar do úmero
Ejeção de um veículo	Traumatismo craniano fechado Fraturas de coluna
Acidente automobilístico com colisão lateral	Fratura pélvica tipo compressão lateral Traumatismo craniano fechado Traumatismo torácico
Acidente automobilístico com colisão frontal	Lesão de víscera abdominal Fratura pélvica em livro aberto Sangramento retroperitoneal Lesões causadas pela intrusão do piso do veículo Fratura de calcâneo Fratura de platô tibial Luxação posterior do quadril
Luxação posterior do joelho	Lesão da artéria poplítea
Fratura supracondilar do úmero	Lesão da artéria braquial Lesão nervosa (mediano e radial)
Luxação anterior do ombro	Lesão do nervo axilar
Luxação posterior do quadril	Lesão do nervo ciático (ramo fibular)

Uma história geral que inclui informação demográfica, história clínica e cirúrgica pregressas e história social deve ser pesquisada. O conhecimento de alergias, uso de medicamentos e tempo desde a última ingestão oral é útil para guiar o tratamento. A informação sobre a posição do membro antes e depois do trauma, como também a direção da força deformante, pode ajudar a predizer as possíveis lesões. A deambulação antes da lesão ajuda a determinar, com objetivos realísticos, a provável recuperação funcional. Quaisquer sintomas neurológicos transitórios, como perda da consciência, tonteira, parestesia e espasmo devem ser documentados. A perda do controle esfincteriano fecal e vesical em pacientes com lombalgia ou dor no pescoço deve ser anotada. O tempo decorrido desde a lesão torna-se uma informação crítica em paciente com lesão vascular, feridas abertas ou luxações.

Avaliação na Sala de Trauma

O exame do paciente politraumatizado deve primeiramente seguir os protocolos do *advanced trauma life support* (ATLS) de forma sistemática e deve ser acompanhado pelo tratamento apropriado. O conceito de salvar a vida antes do membro exige que o ABC (vias aéreas [***a****irway*], respiração [***b****reathing*] e circulação [*circulation*]) seja realizado antes de avaliar as possíveis lesões ortopédicas. Até prova em contrário, os pacientes hemodinamicamente instáveis são considerados como apresentando choque hemorrágico. A procura de uma hemorragia oculta é obrigatória e deve incluir cavidade pleural, abdome, retroperitônio e pelve. Uma radiografia simples de tórax pode revelar um hemotórax rapidamente. Se necessário, a drenagem torácica deve ser realizada. A presença de instabilidade pélvica traduz a necessidade de uma rápida fixação externa. Existe um debate sobre se a radiografia simples de pelve em incidência anteroposterior (AP), que tem sido tradicionalmente considerada como parte das séries radiográficas-padrão para o trauma, é justificada devido ao surgimento de novos métodos de imagem, como as tomografias computadorizadas (TC) ultrarrápidas. Os dados recentes mostraram que em um paciente acordado e estável, que não apresenta evidência de lesão pélvica no exame físico, o uso de rotina deste exame pode não ter um bom custo-benefício.[3] Entretanto, em paciente com sinais de lesões pélvicas ao exame físico, hemodinamicamente instável ou obnubilado, a radiografia pélvica é essencial para identificar

a lesão instável que necessita de intervenção imediata na sala do trauma.[4] Em adição, a radiografia pélvica é necessária para o planejamento pré-operatório nas fraturas cirúrgicas e como comparação radiográfica para o acompanhamento da cicatrização da fratura ao longo do tempo. Uma ultrassonografia FAST (***f***ocused ***a***ssessment with ***s***onography in ***t***rauma – avaliação focada com sonografia no trauma) tem-se mostrado uma técnica rápida e efetiva para avaliação de líquido livre na cavidade abdominal.[5] Os exames positivos têm mostrado ser um forte preditivo de necessidade para laparotomia em pacientes traumatizados hipotensos. Entretanto, Gaarder *et al.*[6] encontraram que mesmo em mãos de radiologistas experientes, a ultrassonografia FAST é uma técnica relativamente não confiável para detecção de sangramento intra-abdominal em paciente hemodinamicamente instável. Cha *et al.*[7] concordaram com esta conclusão e sugeriram que o lavado peritoneal diagnóstico e/ou TC do tórax, abdome e pelve devam ser consideradas em pacientes hemodinamicamente instáveis com suspeita de lesões intra-abdominais.

O estado neurológico do paciente é anotado na admissão, e a classificação pela Escala de Glasgow é calculada. Pacientes com suspeita de traumatismo craniano necessitam ser submetidos, o mais breve possível, a uma TC. As lesões vasculares periféricas e musculoesqueléticas são a próxima prioridade, seguidas das lesões maxilofaciais.

Apesar da prévia concepção de que o direcionamento das fraturas expostas para o centro cirúrgico em até seis horas do trauma pode não mais ser sustentada como verdadeira, elas ainda necessitam de cuidado cirúrgico relativamente urgente. É imperativo para prevenção de infecção futura o manejo na sala de trauma da emergência, incluindo administração de antibióticos apropriados, profilaxia do tétano, desbridamento grosseiro, lavagem copiosa, imobilização com tala e curativo da ferida. As compressas estéreis colocadas na sala do trauma necessitam ser mantidas até que o paciente chegue no centro cirúrgico. Esta prática tem reduzido os índices de infecção quando comparada com troca dos curativos das feridas periodicamente na área do trauma.

Em seu artigo de referência, Bone *et al.*[8] mostraram que a estabilização urgente da fratura (dentro das primeiras 24 horas) *versus* a estabilização tardia dos pacientes politraumatizados reduz a incidência de síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e falência de múltipos órgãos. Além do mais, com adequada estabilização da fratura, o paciente pode ser mobilizado, evitando tempo maior para a sua recuperação. Entretanto, mais recentemente, Morshed *et al.*[9] mostraram que a fixação de emergência – dentro de 12 horas – de fraturas da diáfise femoral no politraumatizado leva a uma taxa de mortalidade aumentada. Eles sugerem que este achado é provavelmente causado devido ao tempo inadequado para reanimação dos pacientes submetidos à cirurgia nas primeiras 12 horas após o trauma. Em lesões isoladas ou menos severas, uma vez que o paciente esteja devidamente estabilizado, o tempo de reparo é menos significativo. O atraso da cirurgia permite a resolução do edema de partes moles que pode comprometer o fechamento destes tecidos.

As fraturas pélvicas instáveis são abordadas no exame primário devido à possibilidade de exsanguinação. As lesões vertebrais traumáticas com comprometimento neurológico associado também merecem atenção imediata. Exceções à parte, o exame e o manejo das extremidades são destinados à observação secundária após a via aérea ter sido controlada e a estabilidade hemodinâmica obtida. Em uma abordagem realizada por uma equipe, estes exames e os tratamentos necessários são realizados simultaneamente. Uma advertência a este protocolo é o paciente consciente que é capaz de seguir os comandos, mas necessita de entubação para proteger suas vias aéreas. Neste caso, um exame neurológico superficial das extremidades deve ser realizado antes da sedação ou entubação. A documentação da função motora e sensitiva das extremidades superior e inferior é uma informação valiosa e somente leva alguns segundos para ser realizada. Durante a fase de reanimação e a permanência no hospital, a reavaliação sob a forma de exame terciário assegurará que nenhuma lesão não seja reconhecida.

A evidência de fratura pélvica é analisada precocemente na avaliação inicial. As contusões maciças no flanco e glúteo com grande edema são indicativas de sangramento significativo. A lesão de Morel-Lavallée é uma lesão equimótica sobre o trocanter maior que representa o desenluvamento subcutâneo. Esta lesão está frequentemente associada a fraturas acetabulares. O sangue no meato uretral significa lesão no trato geniturinário e pode ser um sinal de uma fratura pélvica subjacente. A palpação da sínfise púbica e das articulações sacroilíacas pode ajudar a determinar a presença de ruptura destas articulações. Um cuidadoso movimento tipo balanço e uma compressão lateral através das cristas ilíacas anteriores podem proporcionar pistas úteis sobre a estabilidade do anel pélvico. Qualquer abertura ou movimento da bacia significa instabilidade e pode representar uma causa de hemorragia. Os toques, retal e vaginal, são realizados, podendo notar a presença grosseira de sangue, lacerações, fragmentos ósseos, hematomas ou massas. Feridas e fragmentos ósseos palpáveis encontrados nestes exames são diagnósticos de fratura

pélvica aberta, que tem prognóstico reservado. O toque retal pode também revelar uma glândula prostática elevada que é outra indicação de lesão do trato geniturinário.

A equipe de trauma deve sempre seguir os passos para proteger o paciente de lesão da medula espinal por autolesão ou iatrogenia. Portanto, as precauções completas para a coluna devem ser observadas até a confirmação de que a coluna vertebral do paciente está intacta, tanto pelo exame físico e achados clínicos quanto pela confirmação radiológica, quando justificada. Inicialmente deve-se colocar no paciente um colar cervical rígido que estabiliza a coluna cervical. Manter o paciente em posição plana supina em todos os momentos protege os segmentos torácico, lombar e sacral da coluna vertebral. Se o paciente for movido, uma técnica de rolamento deve ser utilizada. Neste momento, o paciente deve estar fisicamente contido para prevenir uma potencial lesão autoinfligida pelos movimentos da cabeça ou extremidade inferior, que podem conferir movimentos rotacional, translacional ou de inclinação da coluna vertebral. Deve-se ter cuidado especial com pacientes agitados ou aqueles com estado mental alterado que podem ter perda da capacidade de autoproteção de lesões adicionais. No exame do dorso, os examinadores podem notar a presença de deformidade, edema ou equimose. Dor à palpação da coluna vertebral é registrada para cada nível que o paciente refira dor. A distinção é feita determinando se a dor é na linha média ou paravertebral. A sensação perianal e o tônus do esfíncter retal devem ser avaliados ao testar a função da raiz do nervo sacral. Os reflexos tendinosos profundos e patológicos, como reflexo bulbocavernoso e Babinski devem ser testados.

As radiografias simples da coluna cervical, incluindo as incidências, anteroposterior, lateral e odontoide, com boca aberta foram previamente consideradas como parte das séries-padrão de radiografias no trauma. Recentemente, entretanto, Mathen *et al*. mostraram que as radiografias simples-padrão falharam em mostrar 55,5% das fraturas clinicamente relevantes identificadas pela TC *multislice* e associadas a dados clinicamente relevantes.[10] Similarmente, a TC da coluna torácica, lombar e sacral é mais rápida e acurada do que a radiografia na identificação de lesão traumática. Na maioria dos pacientes submetidos a TC do tórax, abdome e pelve, a reformatação dos dados obtidos nas reconstruções da coluna ajuda na sua avaliação e não expõe o doente a nova radiação. Com este dado, as radiografias simples não são mais indicadas.

O exame das extremidades em um paciente com lesões isoladas ou politraumatizado segue um padrão simples, sistemático e reprodutível. Mesmo quando uma lesão isolada de extremidade é a razão primária para avaliação, o esqueleto inteiro deve ser examinado. O examinador não deve desviar a atenção da sua atividade por lesões óbvias ou severas. Deformidade, edema, equimose, crepitação e dor com a movimentação do membro são sinais cardinais de uma fratura aguda. Cada segmento de membro necessita ser examinado para lacerações e sinais de trauma descritos anteriormente. Todas as articulações devem ser examinadas com movimentação passiva, no mínimo. A mobilização ativa é testada, quando possível. As efusões articulares são evidência de patologia intra-articular (p. ex., dano ligamentar ou cartilaginoso ou uma fratura intra-articular). As articulações são, portanto, manualmente abordadas para avaliar a integridade das estruturas ligamentares. O exame neurovascular é realizado e documentado. Os pulsos são registrados e comparados com os da extremidade oposta não envolvida, quando possível. Os sinais ao Doppler são obtidos quando os pulsos estão impalpáveis ou muito fracos. A medida do índice tornozelo-braço (ITB) é importante, quando houver suspeita de lesão vascular. As funções, motora e sensitiva, devem ser documentadas para os dermátomos da extremidade como também do tronco em um paciente com dor na coluna torácica. Para evitar complicações de uma síndrome compartimental não diagnosticada, a palpação dos compartimentos envolvidos é realizada. Quaisquer compartimentos firmes ou tensos são checados para pressão aumentada se o tempo e a condição do paciente permitirem. As fasciotomias são realizadas com urgência, se as pressões estiverem elevadas. O alinhamento grosseiro e a imobilização intermediária das fraturas de ossos longos são alcançados antes do transporte do paciente para a sala de trauma. Isto ajuda a prevenir dano adicional dos tecidos moles subjacentes, reduzir o desconforto do paciente, facilitar o transporte e a prevenir embolização dos conteúdos intramedulares.[11] As talas com tração ou tração esquelética são aplicadas, quando indicadas.

Diagnóstico por Imagem

O exame radiográfico é utilizado para complementar e melhorar a informação recolhida durante a observação primária, história e exame físico. Em um paciente politraumatizado, o protocolo ATLS solicita radiografias em incidência lateral da coluna cervical e anteroposterior da pelve e tórax. Entretanto, como notado anteriormente para um paciente estável, consciente sem achados ao exame físico de trauma pélvico, a radiografia de pelve pode ser substituída por TC pélvica. As radiografias de coluna cervical

devem ser substituídas por uma TC de coluna cervical (se disponível). A avaliação secundária, então, determina quais extremidades necessitam ser radiografadas. Quando lesões de ossos longos são radiografadas, é importante verificar a integridade de segmentos adjacentes dos membros. Portanto, as articulações acima e abaixo do nível da lesão são sempre incluídas nas radiografias. Eles são radiografados separadamente se o filme não for grande suficiente para acomodar toda a estrutura óssea a ser estudada. Similarmente, quando se suspeita de uma patologia articular, os ossos longos abaixo e acima são também radiografados. Esta prática auxilia a identificar as lesões comumente associadas aos segmentos adjacentes do membro que do contrário podem não ser diagnosticadas.

Como o osso é uma estrutura tridimensional, uma única radiografia bidimensional pode não descrever a fratura. Para entender a posição e a direção dos fragmentos da fratura, incidências ortogonais (imagens feitas a 90 graus uma em relação a outra) devem ser obtidas. Um osso pode parecer minimamente desviado em um plano, porém em outra incidência pode estar significativamente desviado (Fig. 20-11). Todas as extremidades com deformidade necessitam ser colocadas na posição anatômica antes da confecção das radiografias para ajudar a diminuir a confusão, quando a fratura for descrita. Quando finos detalhes são necessários para avaliar melhor um padrão de fratura ou confirmar os achados de uma radiografia equivocada, a TC deve ser solicitada. A ressonância nuclear magnética (RM) tem-se tornado uma modalidade de imagem particularmente útil. É utilizada para avaliar partes moles, fraturas agudas, fraturas por estresse, lesões da medula espinal e patologia intra-articular. A utilização da RM no trauma se expandiu muito, e ela é particularmente útil na avaliação das lesões da medula espinal em todos os seus segmentos. Mais frequentemente, a RM é utilizada no caso de paciente ambulatorial para avaliar as lesões de partes moles e patológicas. A RM é, atualmente, comumente utilizada para o diagnóstico das fraturas agudas quando as radiografias simples são negativas.

FIGURA 20-11 **A,** Radiografia em visão anteroposterior do punho mostrando ruptura da fise distal do rádio, mas com alinhamento adequado. **B,** Visão lateral mostrando separação completa da fise, com desvio dorsal de 50% e angulação significativa.

Apesar das incidências, anteroposterior e lateral serem, geralmente, adequadas para a maioria das fraturas dos ossos longos, existe um número de estruturas ósseas que necessita de radiografias específicas ou, rotineiramente, precisam de exames mais especializados, tais como TC ou RM.

Ombro

As incidências anteroposterior e lateral do ombro devem ser realizadas em relação à escápula, devido à orientação da articulação. A incidência lateral mais útil é uma radiografia axilar. O tubo é angulado cranialmente, com a placa sobre o lado superior do ombro abduzido. Esta incidência é frequentemente difícil de ser obtida, devido à dor ou instabilidade da extremidade proximal do úmero. A incidência de Velpeau é uma incidência axilar modificada, que proporciona imagens equivalentes ortogonalmente. Enquanto estiver utilizando uma tipoia, o paciente inclina-se 30 graus para trás sobre o filme na mesa. O tubo do raios x é colocado acima do ombro e o feixe é projetado verticalmente para baixo através do ombro no filme (Fig. 20-12). Isto torna possível que a radiografia seja feita com o ombro aduzido em uma tipoia, permitindo a aquisição de imagens axilares sem a dor da abdução do ombro.

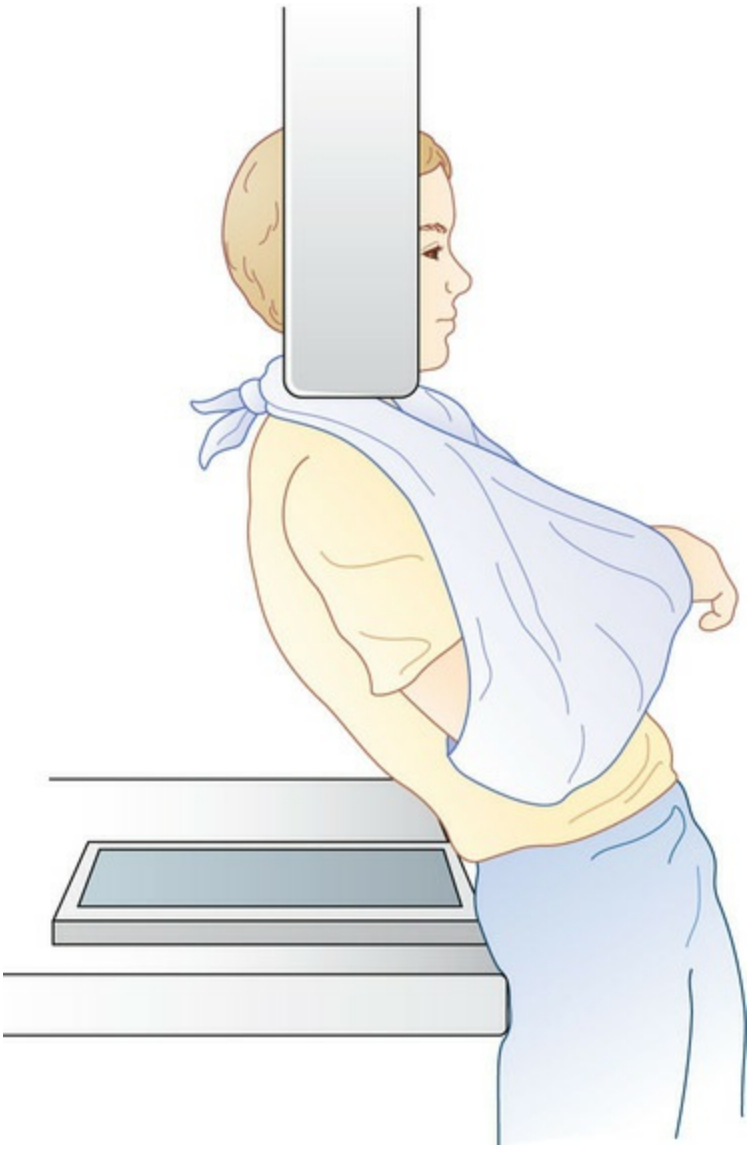


FIGURA 20-12 Incidência axilar modificada, Velpeau ou Bloom-Obata. (De Green A, Norris TR: Proximal humeral fractures and glenohumeral dislocations. In Browner, BD, Levine AM, Jupiter JB, et al [Eds]: Skeletal trauma: Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB Saunders.)

Cotovelo

As incidências anteroposterior e lateral do cotovelo proporcionam visualização da maioria da anatomia óssea. As oblíquas interna e externa estão incluídas em uma série completa de cotovelo e permitem melhor visualização dos epicôndilos medial e lateral. Uma incidência lateral pode perceber o sinal do coxim gorduroso ou sinal da vela para evidência de uma fratura oculta. O sinal da vela pode ser notado quando a hemartrose consequente de uma fratura intra-articular força os coxins gordurosos, anterior e posterior, para fora da fossa coronoide e olecraniana, respectivamente. Na radiografia, os coxins gordurosos visualizados parecem uma vela (Fig. 20-13). Apesar de o coxim gorduroso anterior ser visualizado em um cotovelo normal, a presença do sinal do coxim gorduroso posterior é fortemente sugestiva de fratura oculta e, se clinicamente apropriada, justifica uma TC.

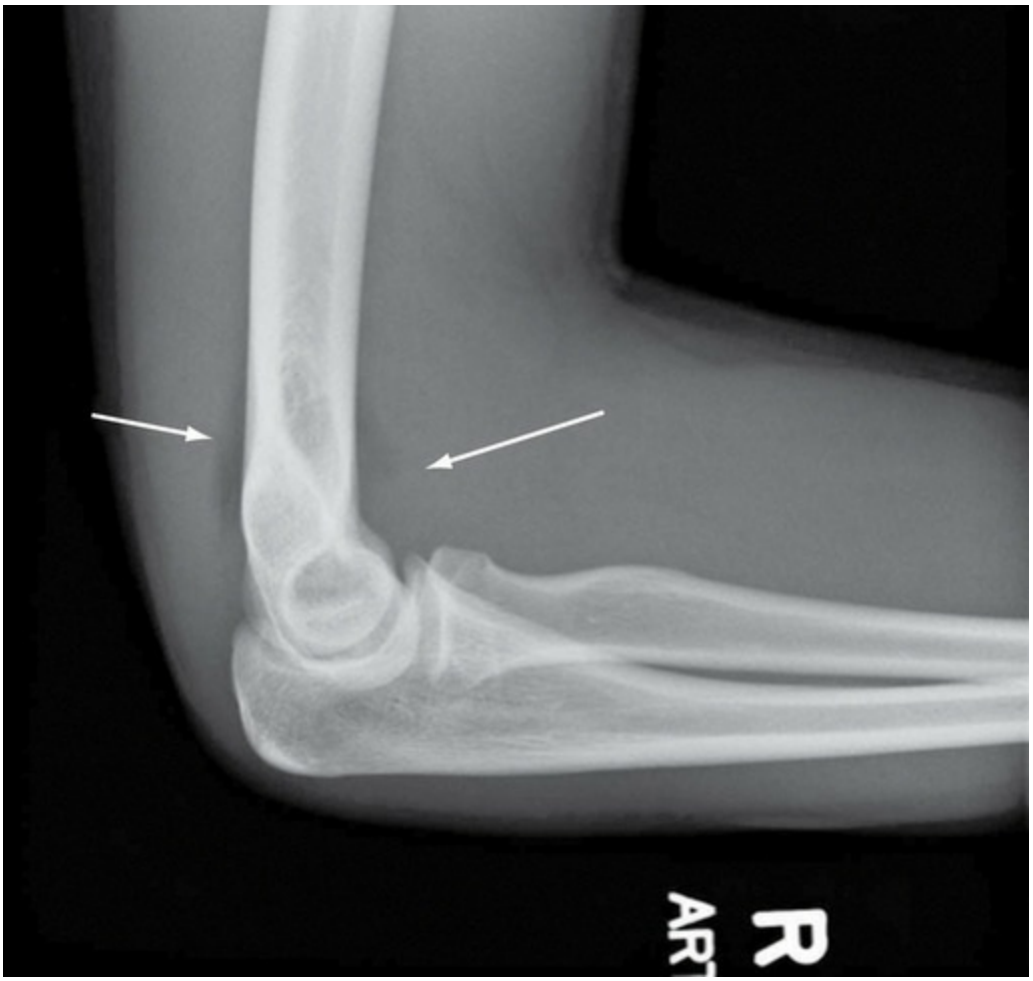


FIGURA 20-13 Coxim gorduroso positivo ou sinal da vela em um paciente com uma fratura do colo radial sem desvio. Notar as áreas, anterior e posterior, de radiotransparência (*setas*) representando os coxins gordurosos extrusados.

Pelve e Acetábulo

A radiografia-padrão anteroposterior da pelve proporciona um panorama geral da integridade estrutural dos quadris e do anel pélvico. Se a patologia pélvica é observada nesta radiografia ou suspeitada pelo exame físico, incidências adicionais são necessárias. A incidência de Judet ou as incidências oblíquas a 45 graus da pelve são utilizadas para avaliar os acetábulos (Fig. 20-14). Devido à orientação espacial dos acetábulos, estas incidências representam projeções ortogonais quando o tubo de radiação é projetado na direção ou para fora do lado afetado. Similarmente, incidências de entrada e saída da pelve permitem uma avaliação mais próxima das articulações sacroilíacas e do sacro, como também a identificação da ruptura anteroposterior no anel pélvico. A incidência de entrada é feita como o feixe angulado em 60 graus caudalmente, portanto, o feixe fica perpendicularmente à borda pélvica. A asa do sacro, desvio das articulações sacroilíacas e o desvio da sínfise púbica no plano anteroposterior são facilmente vistos. A incidência de saída é uma incidência oblíqua a 30 graus com o tubo angulado cranialmente. O sacro é radiografado na fossa e o forame neural é facilmente avaliado. Se não for prontamente obtida como parte da investigação do trauma, uma TC pélvica deve ser solicitada para avaliar as fraturas dos acetábulos e do sacro. Isto permite uma avaliação detalhada para quantificação do envolvimento articular, do desvio e da presença de fragmentos ósseos dentro da articulação. Também proporciona informação a respeito do desvio sacral ou envolvimento do forame neural. Finalmente, permite a avaliação de hematoma intrapélvico. A RM tem pequeno papel na lesão traumática aguda do anel pélvico; entretanto, esta é a modalidade de imagem escolhida para casos com suspeita de osteomielite e abscesso pélvico.

FIGURA 20-14 Radiografias pélvicas nas incidências anteroposterior e de Judet mostram, claramente, as paredes anterior e posterior e as colunas de ambos acetábulos. **A,** A visão anteroposterior mostra fraturas bilaterais dos ramos púbicos, superior e inferior, como também fratura acetabular. **B,** Incidência oblíqua do obturador direito mostra ruptura da coluna anterior e da parede posterior do acetábulo direito. **C,** Incidência oblíqua direita do ilíaco mostra ruptura da coluna posterior e da parede anterior do acetábulo direito.

Quadril

As séries para quadril consistem de radiografias em incidências, anteroposterior e *cross-table* lateral. Em um paciente adulto com dor aguda na virilha e instabilidade para sustentação de carga, uma fratura oculta do quadril deve ser descartada com uma RM ou cintilografia óssea. Em pacientes idosos com fraturas pélvicas osteopênicas ocultas, a cintilografia óssea apesar de acurada não é confiável nas 48 horas que seguem ao trauma. A RM tem mostrado ser tão acurada quanto a cintilografia óssea no diagnóstico de fraturas agudas. Adicionalmente, a sensibilidade e especificidade da RM são as mesmas, tanto nas 24 horas após a admissão quanto tardiamente. O diagnóstico mais precoce pode levar a um período mais curto de internação hospitalar e, portanto, em teoria, compensa o custo adicional da RM. Em pacientes com fratura da diáfise do fêmur, a incidência de fratura do colo femoral ipsilateral é acima de 9%. Um protocolo de incidências do quadril em rotação interna anteroposterior, como também cortes finos na TC (cortes com 2 mm) através do colo femoral no departamento de emergência (DE), tem mostrado diminuição na incidência de falha do diagnóstico desta modalidade de lesão.[12]

Joelho

As radiografias simples nas incidências anteroposterior, lateral, oblíquas interna e externa permitem a visualização da maioria das anormalidades ósseas traumáticas do joelho. Se possível, as radiografias em pé são úteis para avaliação do alinhamento do joelho e da limitação do espaço articular. A radiografia lateral pode mostrar efusão, fratura patelar, fratura do platô posterior da tíbia ou lesão do tubérculo tibial. Se existir qualquer dúvida em relação ao grau de envolvimento articular, desvio ou afundamento, uma TC deve ser solicitada (Fig. 20-15). Apesar de uma RM poder ser útil no caso agudo, a avaliação de transtorno ligamentar não é urgente e pode ser realizada ambulatorialmente. No caso de luxação do joelho, a lesão vascular pode ser presumida até que se prove o contrário. Medidas seriadas do ITB são úteis para monitorar o comprometimento vascular, porém imagens vasculares obtidas com angiotomografia computadorizada (ATC) ou angiorressonância (ARM) devem ser fortemente consideradas no caso de luxação aguda do joelho.

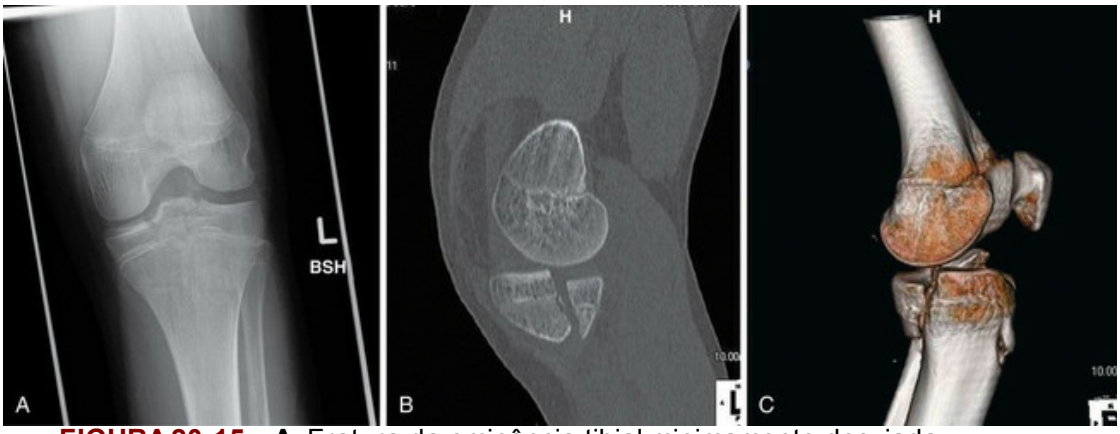


FIGURA 20-15 **A,** Fratura da eminência tibial minimamente desviada. **B,** Tomografia computadorizada do joelho mostra um afastamento do platô tibial medial posterior. **C,** Reconstrução tridimensional.

Tornozelo

No tornozelo é importante confirmar a manutenção do encaixe dos ossos que compõem essa articulação. A estabilidade do encaixe depende do suporte ósseo e ligamentar. Com radiografias nas incidências anteroposterior, mortise e lateral, as rupturas na anatomia óssea podem ser visualizadas diretamente. Apesar de as estruturas ligamentares não poderem ser visualizadas diretamente, a suposição sobre sua continuidade pode ser realizada pela avaliação dos espaços entre os ossos. Os três parâmetros principais comumente utilizados são sobreposição tíbia-fíbula, espaço evidente entre tíbia e fíbula e espaço medial evidente (Fig. 20-16). Todos os três parâmetros devem ser medidos na radiografia em incidência anteroposterior. O espaço medial evidente é a distância entre a borda medial do tálus e borda lateral do maléolo medial. O valor normal é menos de 4 mm. O espaço evidente entre tíbia e fíbula é a distância entre a borda medial da fíbula e o assoalho da incisura fibular. O valor normal é menos de 5 mm. A sobreposição tíbia-fíbula é a quantidade da porção lateral da tíbia sobre a porção medial da fíbula. O valor normal é de mais de 10 mm. No tornozelo de um adulto, existe algum grau de sobreposição tíbia-fíbula em todas as incidências. Ambos, espaço evidente entre tíbia e fíbula e sobreposição tíbia-fíbula, são medidos a 10 mm proximalmente ao *plafond* tibial. Excluindo uma lesão contusa direta, uma fratura maleolar medial isolada sustentada é excepcionalmente rara. As principais lesões do tornozelo são causadas por um movimento de torção. A energia que entra através do maléolo medial deve sair em algum ponto lateral do tornozelo. Isto pode resultar em uma laceração do ligamento colateral lateral (rara), fratura maleolar lateral ou fratura da fíbula mais proximal. Em alguns casos, a energia passa através da sindesmose e sai na fíbula proximal. Isto é conhecido como fratura de Maisonneuve. A ruptura resulta em um encaixe instável do tornozelo, que influencia o plano terapêutico. Devido a isto, qualquer fratura isolada do maléolo medial deve sempre ser analisada considerando todo o comprimento da tíbia e fíbula em radiografias nas incidências, anteroposterior e lateral. No caso de uma fratura intra-articular da superfície da tíbia responsável pela sustentação da carga (fratura em pilão), uma TC pode ser útil para avaliar a superfície articular.

FIGURA 20-16 Radiografia na incidência anteroposterior do tornozelo mostrando espaço evidente medial **(A),** espaço evidente tíbia-fíbula (**B**) e sobreposição tíbia-fíbula **(C).**

Pé

Quando se suspeita de uma lesão no pé, a investigação deve iniciar com uma série padrão de radiografias nas incidências anteroposterior, lateral e oblíqua. Entretanto, devido à complexa estrutura tridimensional do pé, estas séries padronizadas de radiografias podem não ser adequadas para visualizar determinados ossos. No caso de uma fratura do calcâneo, a incidência axial de Harris deve ser adicionada para avaliar o alinhamento varo-valgo da tuberosidade, como também rachaduras sagitais no osso. O ângulo de Bohler – um ângulo formado pela bissecção de uma linha traçada da superfície superior da tuberosidade do calcâneo a superfície superior da faceta posterior e uma linha traçada da ponta do processo anterior à superfície superior da faceta posterior – deve ser avaliado na incidência lateral (Fig. 20-17). Um ângulo de Bohler normal está entre 20 e 40 graus. Uma diminuição neste ângulo usualmente indica fratura com afundamento da faceta posterior. Quando em dúvida, radiografias do pé ileso devem ser obtidas para comparação. Para fraturas do tálus, as radiografias em incidência lateral e anteroposterior devem ser avaliadas quanto à congruência articular nas articulações tibiotalar, subtalar e talonavicular. Existem incidências especializadas para osso (p. ex., incidência de Canale para o colo talar e de Broden para avaliação da articulação subtalar); entretanto, estas incidências são dependentes do técnico em radiologia. Em muitos casos, se uma fratura é vista nas incidências lateral e anteroposterior, uma TC é uma possibilidade mais rápida e com melhor custo efetivo para avaliar o padrão do desvio. Se as radiografias estão negativas ou equivocadas e o paciente tem evidência de fratura – equimose, dor desproporcional aos achados radiográficos, edema significativo das partes moles – então, uma TC deve ser solicitada. Todas as fraturas intra-articulares do talo e calcâneo, mesmo aquelas com desvios mínimos, justificam a solicitação de uma TC para definir melhor a extensão do desvio articular e o padrão da fratura. Exceto em caso de suspeita de osteomielite, a RM do pé é de pouca utilidade no cenário de emergência.

FIGURA 20-17 Radiografia em incidência lateral do pé mostrando ângulo de Bohler (BA).

Coluna

Em pacientes com dor aguda na coluna, as radiografias nas incidências, lateral e anteroposterior podem ser úteis para visualizar fraturas, espondilolisteses, mau alinhamento ou anomalias congênitas. As incidências oblíquas são algumas vezes necessárias para avaliar, mais completamente, a anatomia óssea da coluna. A Figura 20-18 mostra o desenho do chamado cão Scotty. Cada parte do corpo do "cachorro" representa uma porção da anatomia do corpo vertebral. A ligação óssea entre as facetas superior e inferior, as partes interarticulares, é visualizada como o pescoço do cachorro. Uma "coleira" ao redor do pescoço do cachorro representa a ruptura da ligação óssea, fratura ou espondilose, que podem representar uma lesão instável. Em muitos casos de pacientes com lesão traumática, que se apresentam com queixa de lombalgia, achados radiográficos suspeitos nas radiografias simples, lombalgia desproporcional aos achados radiográficos ou déficit neurológico, imagens adicionais são necessárias. A TC é útil para definir a anatomia óssea. Se houver suspeita de lesão ligamentar ou comprometimento ósseo, a RM deve ser realizada. Naqueles pacientes em que a RM está contraindicada, uma cintilografia óssea pode ser considerada, se houver suspeita de fratura oculta, e a tomomielografia computadorizada pode ser utilizada para avaliar o comprometimento do canal espinal ou do forame intervertebral.

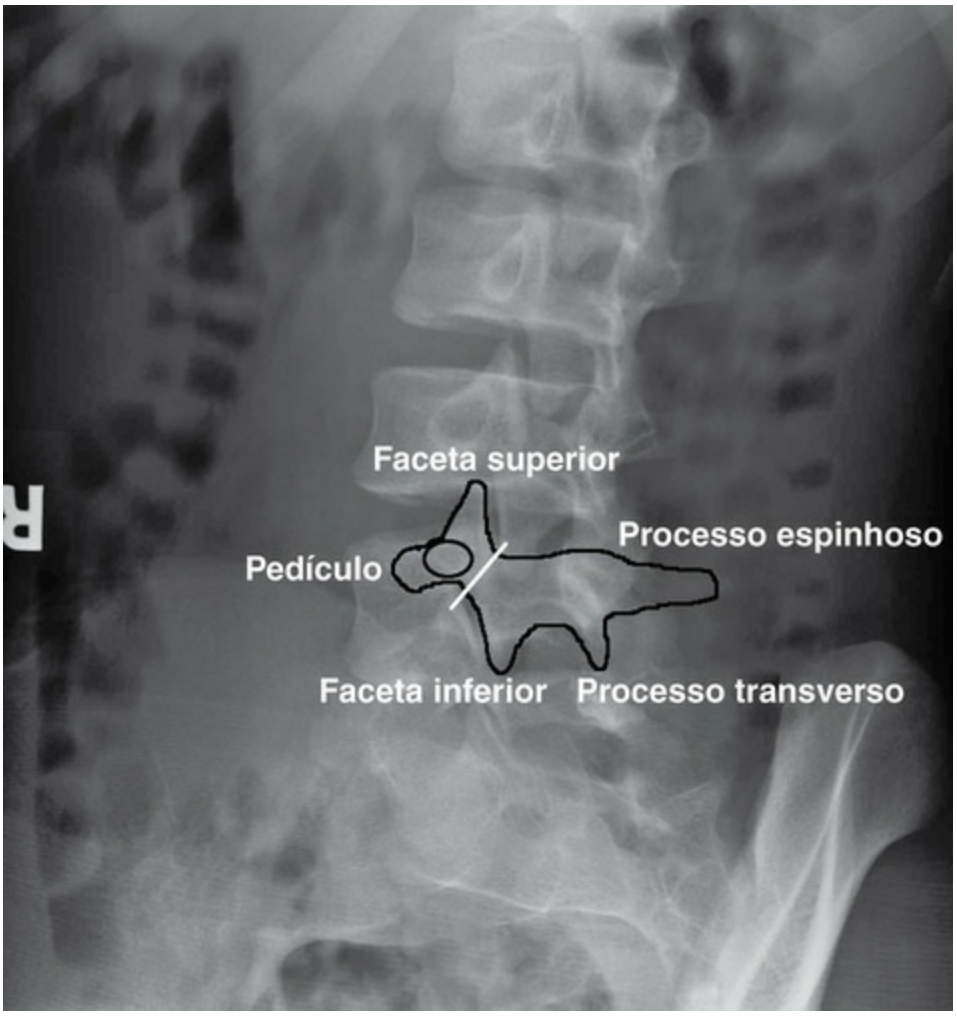


FIGURA 20-18 Radiografia em incidência oblíqua da coluna lombar com o cão Scotty delineado. Pata traseira, processo transverso; orelha, faceta articular superior; olho, pedículo; pata dianteira, faceta articular inferior; cauda, processo espinhoso (*linha branca* [coleira] representa uma fratura).

Fraturas Intra-articulares

O objetivo da avaliação radiográfica das fraturas intra-articulares é a quantificação da incongruência articular e o grau de mau alinhamento. As incidências ortogonais da articulação e dos ossos longos adjacentes são obtidas. Radiografias feitas paralelas à superfície articular demonstram melhor qualquer descenso que possa estar presente. Nas fraturas intra-articulares complexas, uma TC é usualmente necessária para entender a posição e o desvio de todos os fragmentos articulares. A TC proporciona detalhes finos, ajuda a localizar pequenos fragmentos na articulação e pode, adicionalmente, descrever a extensão das linhas de fratura intra-articular. Entretanto, ela não deve ser utilizada para substituir as radiografias simples. As radiografias simples são mais adequadas e têm maior acurácia para descrever características globais da fratura e o alinhamento do membro.

Radiografias sob Estresse

As radiografias sob estresse são feitas quando existe suspeita de lesões ligamentares ou da placa de crescimento após exame clínico, porém sem evidência nas radiografias simples. Fendas da articulação ou na fise, enquanto é exercido estresse sobre a estrutura em questão são diagnósticas (Fig. 20-19). As lesões ligamentares da coluna cervical são frequentemente diagnosticadas desta forma, com radiografias em flexão-extensão ativa. A flexão-extensão passiva não deve ser tentada.

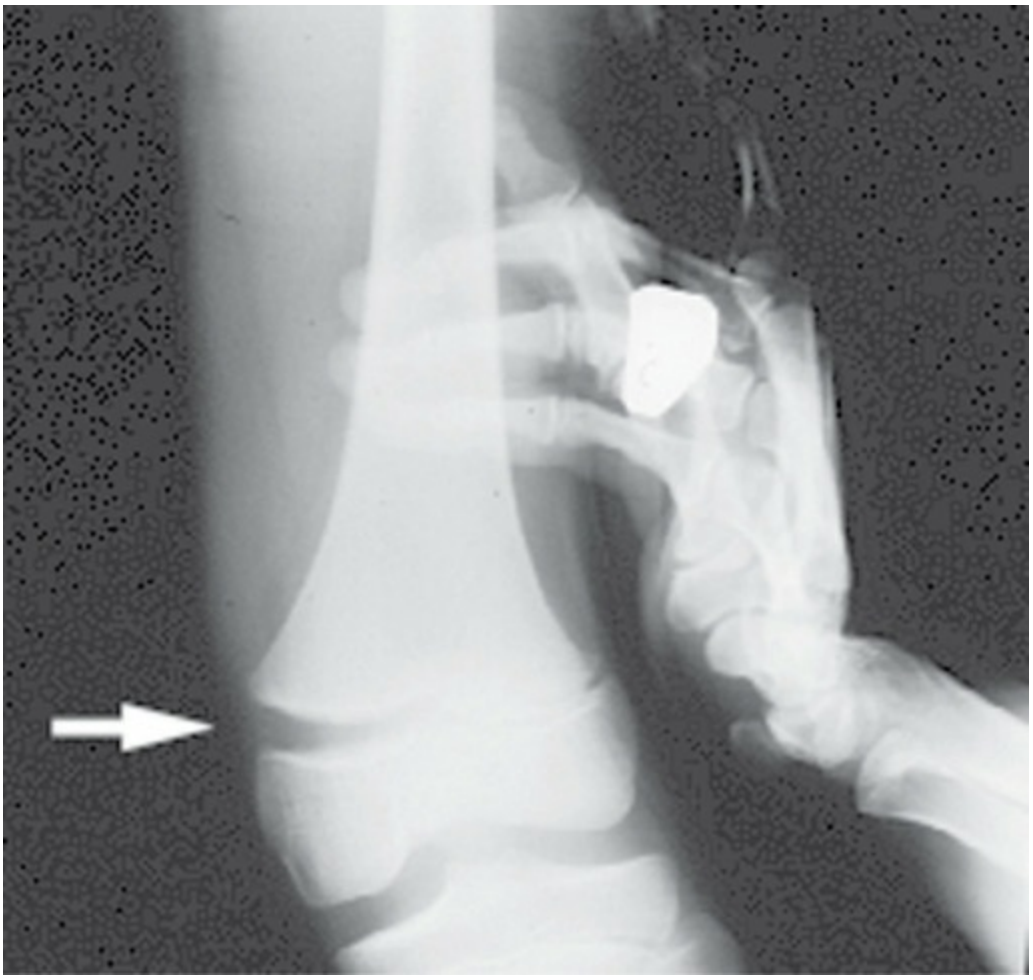


FIGURA 20-19 Uma radiografia sob estresse de uma lesão fisária do fêmur distal. Uma radiografia em incidência anteroposterior com estresse valgo aplicado revela ruptura fisária instável.

Lesões Vasculares

A angiografia é outra importante modalidade utilizada para a avaliação de lesões de extremidade e pélvica. É indicada quando sinais de isquemia distal são notados na extremidade. Também deve ser considerada para um paciente com fraturas pélvicas que esteja hemodinamicamente instável. As luxações de joelho são preocupantes devido à elevada incidência de lesões vasculares associadas. Há relatos de mais de 30% de incidência de lesão da artéria poplítea em paciente com luxação traumática do joelho.[11] As recomendações atuais para avaliação da perna seguida de lesão no joelho inclui exames vasculares seriados (utilizando palpação dos pulsos e ITB), seguidos de arteriografia seletiva de pacientes com achados anormais ao exame.[13]

Manejo inicial

O cuidado com as lesões musculoesqueléticas começa no local do acidente. A extensão da fratura e o manejo da ferida diferem com o nível do treinamento e experiência dos primeiros atendentes – leigos, policiais e pessoal médico de emergência. Portanto, é essencial para iniciar o tratamento médico a realização de avaliação completa e o manejo inicial, incluindo colocação de tala e cuidado da ferida.

Manejo da Ferida

Após exame físico completo, o tratamento é iniciado imediatamente. Todas as compressas que cobrem as

feridas e as talas sem tração que são colocadas na cena do acidente devem ser removidas por um único examinador para avaliar o grau de deformidade e as lesões de partes moles. A contaminação superficial por poeira, cascalho e graxa é removida. Utilizando técnica estéril, as feridas devem ser lavadas com solução fisiológica estéril e realizado desbridamento mecânico. Se um atraso significativo é esperado entre a admissão e a lavagem cirúrgica e desbridamento ou se existe significativa contaminação grosseira, a lavagem em jato na sala de emergência deve ser considerada. Compressas embebidas com solução fisiológica estéril ou povidine são, então, aplicadas. Após compressas estéreis serem colocadas sobre a ferida na sala de emergência, elas devem permanecer no local até o momento da lavagem cirúrgica e desbridamento. As feridas manejadas sem cuidado na sala de emergência têm mostrado aumento do índice de infecção tardia em uma razão de 300% a 400%.[14] Concomitantemente é realizada a profilaxia contra tétano e a administração de antibiótico de amplo espectro por via intravenosa. A imobilização é, então, feita da mesma maneira como para uma lesão fechada. O sangramento externo nas extremidades é controlado pela pressão manual direta.

Redução e Imobilização

Todas as fraturas desviadas e luxações são gentilmente reduzidas para restabelecer o alinhamento provisório do membro. Se as condições do paciente permitirem, reduções precisas são realizadas, e as extremidades recebem talas para manter a fratura reduzida. Com o tempo, a dificuldade da redução aumenta devido ao edema e espasmo muscular. Portanto, é necessário tentar a redução o mais rapidamente possível, com o relaxamento máximo do paciente. Frequentemente, analgésicos narcóticos e sedativos são necessários, particularmente nos casos de luxações de grandes articulações. O espasmo muscular pode obstruir uma redução atraumática destas lesões. Se uma articulação ainda está luxada após adequada sedação e relaxamento, a anestesia geral pode ser necessária.

As manobras de redução seguem os mesmos princípios para todos os tipos de fraturas e luxações. Primeiro, uma tração em linha é aplicada no membro. Se o tecido mole que envolve os fragmentos da fraturas estiver intacto, somente a tração em linha pode produzir alinhamento satisfatório via ligamentotaxia. Na maioria dos casos, a deformidade deve ser recriada e exagerada para desenganchar as extremidades fraturadas. Enquanto ainda mantém a tração, o mecanismo de lesão é revertido, e a fratura, reduzida. O estado neurovascular é documentado antes e após qualquer manobra de redução ou colocação de tala. Uma vez que a redução foi satisfatória ou alinhamento foi alcançado, eles devem ser mantidos pela imobilização através de aparelho gessado, tala ou tração contínua. As articulações acima e abaixo da fratura devem ser incluídas para prevenir desvios. As radiografias após redução são necessárias para confirmar o alinhamento e a rotação. As fraturas sem desvio são tratadas de forma semelhante às com desvio, entretanto sem redução. A maioria das fraturas sem desvio não necessita de tratamento cirúrgico. Talas são colocadas inicialmente e, então, trocadas por aparelhos gessados circunferenciais após o edema ter cedido.

As lesões ligamentares também podem necessitar de imobilização. A articulação é completamente avaliada conforme descrito anteriormente, e é também realizado um exame neurovascular no membro. Frequentemente, ocorrem dor, efusões ou hemartroses; isto representa patologia intra-articular. Aspiração terapêutica de uma hemartrose traumática não é recomendada, pois isto pode levar à infecção iatrogênica. Em adição, liberação da pressão da coleção pode precipitar mais sangramento. O membro é, então, imobilizado e reavaliado após a diminuição da dor aguda e do edema.

O razoável é realizar a imobilização em três tempos. O primeiro consiste na colocação de tala, associada a aparelhos de tração ou compressão o que reduz o sangramento pela redução do volume dos compartimentos musculares. O segundo em evitar a lesão adicional das partes moles e proporcionar a chance de converter uma fratura fechada em aberta por fragmentos ósseos pontiagudos quando a fratura é reduzida. E o terceiro na imobilização da fratura para reduzir o desconforto do paciente e facilitar o transporte e a avaliação radiográfica do mesmo. Todas as fraturas e luxações recebem tala ou são imobilizadas na sala de emergência. Usualmente, as talas são confeccionadas em gesso ou fibra de vidro. Diferentes técnicas para colocação de tala são utilizadas para imobilizar cada tipo de fratura. Uma tala ulnar ou volar é utilizada para fraturas da mão. Uma tala "*sugar tong*" (Fig. 20-20*A* a *D*) é utilizada para fraturas de punho e antebraço. Esta tala previne a flexão e extensão do punho e cotovelo, como também pronação e supinação do antebraço. Uma tala no cotovelo posterior é aplicada para fraturas ou luxações desta articulação. Para fraturas da diáfise umeral, um alinhamento ou tala posterior é usado. Quando existe a presença de edema mínimo com a fratura da diáfise umeral, uma órtese funcional para fratura pode ser aplicada na sala de emergência. Uma tala do pé até o joelho que consiste em uma placa posterior e um componente em U ou em forma de estribo (Figs. 20-20 *E* a *H*) é utilizada para patologia do tornozelo e do

pé. Com a adição de placas laterais cruzando o tornozelo, esta tala pode ser estendida para as fraturas tibiais ou luxações do tornozelo (Fig. 20-20*I* e *J*). As talas podem ser seguras com uma malha tubular, ataduras elásticas ou bandagens de gaze garantindo que estejam presas de uma forma não constritiva.

FIGURA 20-20 Aplicação de uma imobilização "*sugar tong*" **(A-D),** imobilização do pé até o joelho **(E-H)** e imobilização da raiz da coxa até o pé **(I-J). A,** São utilizadas tiras nos dedos para aplicar tração gravitacional. **B, C,** A tala bem acolchoada (gesso ou fibra de vidro) é medida e aplicada ao membro. A imobilização deve estender-se do sulco palmar distal na região volar **(B)** às articulações metacarpofalangianas (MCF) dorsalmente. Isto permite o movimento das articulações MCF. **D,** A atadura compressiva é aplicada e fixada com esparadrapo. **E,** A tração gravitacional é aplicada pendurando-se o membro pelos artelhos em uma posição que forma o número 4 em relação à cama. Isto possui duas funções. Primeira, a flexão do joelho relaxa a tração do músculo gastrocnêmio através do tornozelo; segunda, a inversão produzida por esta posição ajuda a manter o comprimento da fíbula e a redução do maléolo medial. Tanto a placa posterior quanto o U ou o componente em estribo (gesso ou fibra de vidro) são medidos. **F,** O membro é protegido com uma órtese macia (algodão circunferencial de Robert Jones). **G,** A imobilização posterior acompanhada por talas em estribo é aplicada e mantida em posição pelo gesso. **H,** A atadura compressiva é aplicada e fixada com esparadrapo. Quando possível, o joelho é fletido e o tornozelo é colocado em posição neutra para prevenir uma contratura em pé equino. **I,** A imobilização do pé até o joelho pode ser estender do pé até a raiz da coxa, protegendo o restante do membro com um curativo macio e aplicando-se placas laterais e mediais superpostas à tala do pé até o joelho e se estendendo à coxa proximal. **J,** Novamente a atadura compressiva é aplicada e fixada com esparadrapo.

O papel do aparelho gessado circunferencial no caso agudo é questionável. Como o edema na

extremidade traumatizada aumenta em 48 a 72 horas, um aparelho gessado circular pode também ser constritivo e levar a necrose por pressão ou síndrome compartimental. Em casos seletos, nos quais o aparelho gessado será o tratamento definitivo (fraturas pediátricas ou fraturas selecionadas sem desvio em adultos), o aparelho circunferencial pode ser aplicado e, então, cortado longitudinalmente sobre os dois lados para permitir a expansão do edema sem uso de talas. Esta técnica é chamada gesso bivalvar; que mantém uma redução mais efetiva do que a tala aberta, e ainda permite edema das partes moles, sem causar síndrome de compartimento.

Tração

A tração é utilizada para imobilizar fraturas ou luxações desviadas pelas forças musculares que não podem ser adequadamente controladas com talas simples. As indicações mais comuns são lesões em cisalhamento vertical da pelve, luxações de quadril, fraturas acetabulares e fraturas do fêmur proximal ou de sua diáfise. A tração pode ser aplicada através da pele utilizando uma bota de tração de Buck ou através do osso usando uma tração transesquelética com o pino colocado através do osso distal à fratura (Fig. 20-21). A tração de mais de 3 kg através da pele por qualquer período de tempo causa dano na mesma. Portanto, a tração da pele somente é praticada para fraturas geriátricas de quadril e lesões pediátricas necessitando de força de distração limitada. A tala para tração de Hare aplica uma força de distração através de uma tala tipo estribo no tornozelo e pode proporcionar imobilização efetiva para as fraturas diafisárias do fêmur (Fig. 20-22). Ela pode ser aplicada no local do acidente e ajuda a facilitar o transporte e a mobilização, porém deve ser usada temporariamente devido ao risco de lesão da pele pela tala tipo estribo.

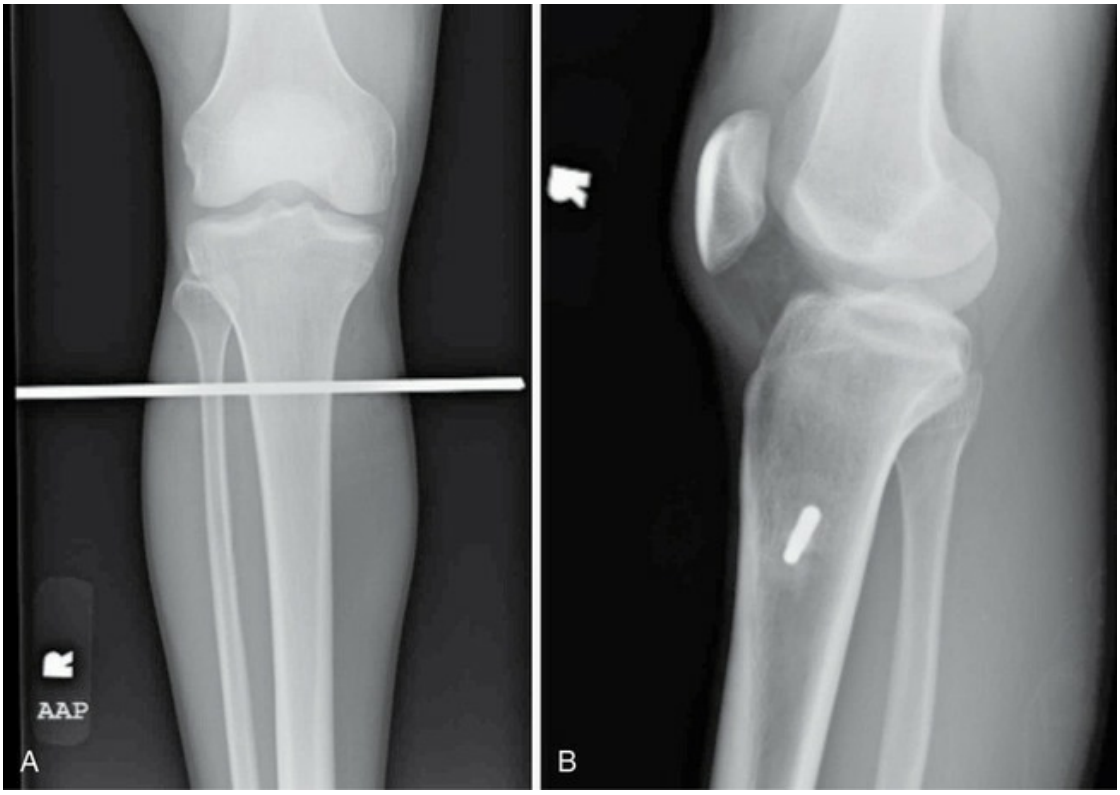


FIGURA 20-21 **A, B,** Pino de tração da tíbia proximal.

FIGURA 20-22 Tala com tração de Hare colocada na cena do acidente para estabilizar uma fratura diafisária femoral.

A tração transesquelética pode ser mantida por maior período de tempo com mais peso do que o permitido para a tração de pele. Mais de 10% do peso do corpo pode ser aplicado no pino de tração de extremidade inferior. As estruturas neurovasculares devem ser evitadas durante a colocação dos pinos. Como regra, os pinos devem ser colocados no lado da extremidade contendo a estrutura sabidamente sob risco. Isto permite controle maior de onde os pinos entram em relação a estas estruturas. No fêmur distal, o pino deve ser passado da posição medial para lateral evitando o hiato adutor que contém a artéria e o nervo femoral. O pino deve ser colocado paralelo à articulação do joelho no nível do polo superior da patela e em um ponto mediano do osso, visto na incidência lateral da radiografia simples. Na tíbia proximal, o pino deve ser passado da posição lateral para medial evitando o nervo fibular comum, que passa ao redor da cabeça fibular. A colocação ideal do pino é paralela à articulação, aproximadamente 2 cm distal e 2 cm posterior ao topo do tubérculo tibial. No calcâneo, o pino deve ser passado da posição medial para lateral para evitar o feixe neurovascular que passa ao redor do maléolo medial. O pino deve ser colocado na tuberosidade, paralelo à articulação do tornozelo, tão distal posteriormente e inferiormente quanto possível, ainda passando através do osso saudável. Uma vez tenham sido colocados os pinos, a pele é checada e se houver tensão esta é aliviada com incisões, se for necessário. As feridas são cobertas com curativo com povidine. As infecções nos trajetos dos pinos são complicações comuns e podem levar à osteomielite nos piores casos. Por esta razão os locais com pinos são limpos com uma solução de peróxido de hidrogênio a 50% e compressas estéreis são trocadas pelo menos duas vezes ao dia.

Priorização do Cuidado Cirúrgico

Após a observação secundária ser concluída e os estudos diagnósticos necessários obtidos, o paciente politraumatizado pode ser removido para o centro cirúrgico. Como as decisões cirúrgicas são tomadas embasadas nas condições do paciente, o cirurgião de trauma atua como um coordenador do cuidado e prioriza todos os procedimentos cirúrgicos, após consultar anestesiologista, neurocirurgião e traumato-ortopedista. Os procedimentos críticos são os primeiros e cada intervenção adicional é revista de acordo com o estado de evolução do paciente. As hemorragias intra-abdominal, intrapélvica, torácica, retroperitoneal e intracraniana são as prioridades cirúrgicas imediatas. Estas lesões incluem hemorragia aguda visceral, lesões da aorta e cava, dos grandes vasos cardíacos e pulmonares, lesões com efeito de massa intracraniana, fraturas com afundamento craniano e fraturas pélvicas com instabilidade associada.

Em adição à hemorragia, é indicada cirurgia imediata para a prevenção de infecções, local e sistêmica, pelas feridas abertas ou desvitalizadas e salvamento do membro.

A estabilização das fraturas expostas graves e diafisárias do fêmur pode ser realizada simultaneamente ou após estabilização hemodinâmica do paciente cirúrgico. As lesões vasculares que colocam o membro em risco são tratadas como emergência, pois a limitação do tempo de isquemia quente em seis horas é essencial para uma ótima recuperação.[15] Decisões a respeito da viabilidade do membro, síndrome compartimental e necessidade de amputação de uma extremidade esmagada são determinadas em consenso com todos os serviços envolvidos. Consideração deve ser dada para capsulotomia de emergência e redução aberta e fixação interna de fraturas da cabeça do fêmur, como também redução de luxações posteriores do quadril, para prevenção de necrose avascular. O cuidado definitivo das fraturas complexas de extremidade superior ou fraturas intra-articulares é determinado de acordo com as condições do paciente. Lesões de coluna vertebral, acetabular e de extremidade superior são as próximas a serem manipuladas. O reparo cirúrgico das lesões maxilofaciais pode, usualmente, ser atrasado em alguns dias, dependendo do estado do paciente.

Emergências ortopédicas

Fraturas Expostas

Até recentemente, as fraturas expostas eram consideradas emergências cirúrgicas. A regra das seis horas ditava que as fraturas expostas necessitavam de cuidado cirúrgico imediato, dentro das primeiras seis horas após o trauma. Acreditava-se que se ultrapassasse a janela de seis horas haveria um aumento significativo no risco de desenvolvimento de infecção profunda nesta população de pacientes. Um número de estudos nos últimos 10 anos mostrou que existe pequena correlação entre o índice de infecção e o momento da realização da cirurgia.[16,17] Estes estudos mostraram que não há diferença na taxa de infecção nos pacientes que tiveram as lesões tratadas nas primeiras seis horas e naqueles que foram submetidos ao tratamento em 12 ou até mesmo em 24 horas. Estes achados são importantes, porque permitem uma reanimação mais completa do paciente e falam contra a necessidade da realização de cirurgia longa por um cirurgião cansado ou uma equipe que pode estar menos confortável com casos ortopédicos. A crença atual é que as fraturas expostas justificam tratamento de emergência (profilaxia com antibioticoterapia e contra tétano, lavagem e desbridamento) seguido por um desbridamento cirúrgico de urgência em 12 a 24 horas, pois as complicações, a longo prazo, de infecção e não consolidação podem pôr o membro do paciente em risco e podem, devido a sepse, pôr em risco a vida do paciente. A dificuldade com o tratamento da fratura exposta tem sido reconhecida há séculos. A amputação foi o carro chefe do tratamento até a metade do século XVIII, quando as técnicas antissépticas foram implantadas. A antissepsia combinada com desbridamento de todo o tecido contaminado e desvitalizado proporcionaram a primeira redução na mortalidade relacionada com fratura exposta. Os avanços contemporâneos na profilaxia antibiótica, no desbridamento agressivo, no manejo da ferida aberta, nas técnicas de retalhos musculares rodados, na transferência de tecido livre e nos enxertos ósseos têm aumentado dramaticamente nossa capacidade de tratar as fraturas expostas graves, resultantes de traumas com elevado impacto de energia.

Classificação

A fratura é considerada exposta quando se comunica com o meio externo. Apesar da laceração ou avulsão da pele serem componentes óbvios, a área inteira da lesão deve ser completamente avaliada no momento da intervenção cirúrgica para assinalar o grau exato de gravidade (Fig. 20-23). Gustilo e Anderson elaboraram as classificações mais comumente citadas das fraturas com lesões de partes moles.[18] Eles dividiram as fraturas em três graus baseados na extensão de pele aberta, grau de cominução, lesão de partes moles e contaminação (Tabela 20-2). As fraturas grau III são adicionalmente divididas em três subtipos, dependendo do grau de perda de tecido mole e presença ou ausência de lesão vascular. Este esquema de classificação representa um *continuum*. As divisões marcantes entre os grupos são difíceis de serem discernidas, particularmente entre os graus intermediários; portanto, ocorre alguma divergência entre os observadores.

Tabela 20-2

Classificação de Gustillo-Anderson para Fraturas Abertas

TIPO DE FRATURA	DESCRIÇÃO	ANTIBIÓTICOS
I	Lesão de pele aberta < 1 cm, limpa; mais provavelmente uma lesão de dentro para fora; mínima contusão muscular; fratura oblíqua ou transversa simples	Cefalosporina de primeira geração
II	Laceração > 1 cm com extenso dano de partes moles, retalhos ou avulsão; esmagamento mínimo ou moderado; fratura oblíqua curta ou transversa simples com mínima cominução	Cefalosporina de primeira geração +/- aminoglicosídeo
III	Extenso dano de partes moles, incluindo músculo, pele e estruturas neurovasculares; frequentemente uma lesão de alta velocidade com um severo componente de esmagamento (lesões com contaminação por esterco)	Cefalosporina de primeira geração + aminoglicosídeo + penicilina G
IIIA	Laceração extensa, cobertura adequada do osso; fratura segmentar; lesões por arma de fogo	
IIIB	Extenso dano de partes moles com deslocamento periosteal e exposição óssea necessitando de cobertura do tecido mole; usualmente, associado a contaminação maciça	
IIIC	Qualquer fratura aberta com lesão vascular necessitando de reparo	

De GustilloR, Mendonza R, Williams DN: Problems in the management of type (severe) open fractures. J Trauma 24: 742-746, 1984.

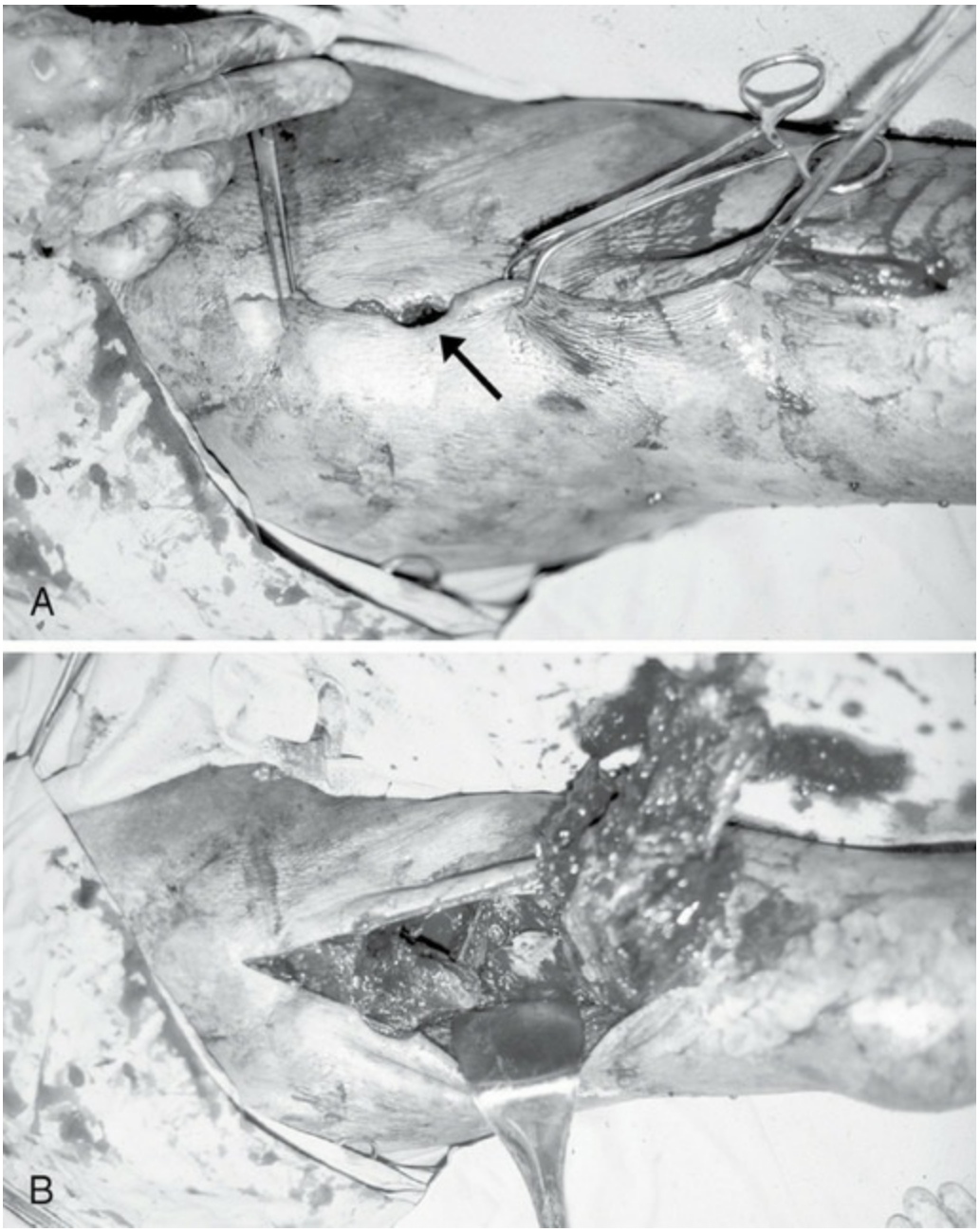


FIGURA 20-23 Desbridamento de uma ferida aberta. **A,** A pequena ferida original da pele (*seta*) é mostrada no centro de uma incisão cirúrgica. **B,** A extensão completa do tecido mole subjacente lesado não pode ser avaliada até a exploração ser realizada.

A classificação de Gustilo-Anderson proporcionou informações úteis em relação ao prognóstico e tratamento da extremidade lesada. As taxas de infecção tendem a aumentar do grau I para o III. As taxas de infecção variam de 0% a 2% para as fraturas de grau I, de 2% a 10% para as fraturas de grau II e de 10% a 50% para as fraturas de grau III, com fraturas de grau IIIc apresentando as maiores taxas de infecção.[19] O valor preditivo de culturas antes do desbridamento é baixo, portanto a recomendação é tratar uma contaminação bacteriana presumida pelos protocolos-padrão, em vez de tentar identificar potenciais patógenos. Independente do grau da fratura, antibióticos e profilaxia contra o tétano são administrados na sala de trauma para quaisquer fraturas expostas. Em todas as fraturas expostas e em fraturas fechadas com lesões de partes moles prefere-se uma cefalosporina de primeira geração. Vários autores recomendam a associação de um aminoglicosídeo para fraturas de grau II e III. Para qualquer fratura com suspeita de contaminação por terra (lesões infectadas por fezes de animais) altas doses de penicilina são adicionadas ao esquema para cobrir *Clostridium* spp. (Tabela 20-2). As recomendações

atuais para a duração da antibioticoterapia incluem, inicialmente, 48 a 72 horas e outras 48 a 72 horas de tratamento após cada ida ao centro cirúrgico para desbridamento ou fechamento.

Comparativamente, a destruição de tecidos moles em uma lesão fechada pode ser pior do que aquela em traumas abertos. Tscherne e Gotzen classificaram as fraturas fechadas criando um espectro similar ao que foi reconhecido nas fraturas expostas (Tabela 20-3).[14] Apesar deste sistema não ter sido criticamente validado com medidas de desfecho, ele proporcionou uma maneira de medir a significância das lesões associadas de partes moles. Quando estes tecidos tornam-se necróticos ou se uma abordagem cirúrgica é realizada através deles, os índices de infecção podem aumentar potencialmente.

Tabela 20-3

Classificação de Tscherne para Fraturas com Lesões de Tecidos Moles

TIPO DE FRATURA	DESCRIÇÃO
0	Dano mínimo das partes moles; violência indireta; padrão da fratura simples (p. ex., fratura em torção da tíbia em esquiadores)
I	Abrasão superficial ou contusão, causada pela pressão interna; padrão da fratura de leve a moderadamente severa (p. ex., fratura em pronação com luxação da articulação do tornozelo com lesão de tecido mole sobre o maléolo medial)
II	Abrasão profunda contaminada associada a contusão localizada de pele ou músculo; síndrome compartimental iminente; padrão da fratura severa (p. ex., fratura segmentar da tíbia causada por para-choque)
III	Contusão extensa da pele ou lesão em esmagamento; dano do músculo subjacente pode ser grave; avulsão subcutânea; síndrome compartimental descompensada; importante lesão vascular associada; padrão da fratura cominutiva ou grave

De Tscherne H, Oestern H: Die Klassifizierung des Weitchteilschadens bei offenen und geschlossenen Frakturen. Unfallheikunde 85: 111-115, 1982.

Manejo Inicial

A lavagem precoce e o desbridamento são os carros chefe do tratamento. Uma vez o paciente esteja no centro cirúrgico, as compressas podem ser removidas, com todos os debris soltos. O desbridamento necessita de meticulosa remoção e ressecção de todo os corpos estranhos e do material não viável da ferida. O objetivo é a redução da contagem bacteriana deixando somente tecido viável. A ferida é agressivamente explorada, pois a zona de lesão é sempre maior do que a inicialmente evidente. Áreas em que a extensão da lesão é comumente subestimada incluem coxa e região posterior da perna pelo considerável volume muscular. Os compartimentos fasciais não são completamente descomprimidos pelas fraturas expostas e, portanto, fasciotomias são liberalmente realizadas durante o desbridamento, para prevenir a síndrome compartimental. A lavagem com quantidade copiosa de solução fisiológica estéril é, então, realizada. Muitos aditivos, incluindo antibióticos, antissépticos e surfactantes são estudados como um esforço para aumentar a eficácia da lavagem das feridas. Destes três, somente o surfactante mostrou ser promissor na redução do índice de infecção. Entretanto, estudos adicionais são necessários antes das soluções com surfactantes serem recomendadas para uso de rotina. A repetição do desbridamento é realizada após 48 a 72 horas, pois o tecido pode delimitar a necrose. As incisões cirúrgicas são utilizadas para alargar a ferida visando à exploração e são fechadas primariamente. A ferida original criada pelo trauma é usualmente mantida aberta. As compressas embebidas com solução fisiológica são aplicadas e trocadas uma a duas vezes ao dia. Ao contrário das compressas colocadas temporariamente para o transporte do departamento de emergência, as compressas para tratamento definitivo das feridas não devem ser molhadas com povidine, pois causam destruição tecidual.

O planejamento para cobertura da ferida começa com o desbridamento inicial. A consulta precoce com cirurgião plástico pode ser útil. Se for necessária cobertura com enxerto ou retalho de músculo, deve ser realizada nas primeiras 72 horas antes da colonização secundária e do desenvolvimento de fibrose na ferida. O desejo de evitar infecção hospitalar tem promovido uma tendência para cobertura imediata das feridas de fraturas expostas. Se não existir uma grande quantidade de tecido mole e ósseo presente após o desbridamento, a aplicação de antibiótico local pode ser benéfica, enquanto se aguarda a cobertura definitiva das partes moles. Com o uso de curativos com pérolas de antibiótico (colares de polimetilmetacrilato impregnados de antibiótico sob uma compressa cirúrgica impermeável), níveis elevados de antibióticos locais podem ser liberados sem os efeitos tóxicos que a mesma dose sistêmica poderia causar no paciente.

Salvamento do Membro *Versus* Amputação Primária

A escolha entre amputação primária e salvamento de uma extremidade severamente lesada por si só já é uma dificuldade. O sucesso do salvamento do membro depende de um número de fatores, incluindo o estado vascular, a extensão da lesão de partes moles, o grau de cominução, a perda óssea e a função neurológica. Concomitante a estes fatores locais, o sucesso final depende de elementos sistêmicos e psicológicos. Os pacientes com nutrição inadequada, lesões multissistêmicas ou psicoses e naqueles incapazes de cooperar com um longo processo reconstrutivo podem não ser candidatos para o salvamento do membro. Vários sistemas de classificação têm sido elaborados para ajudar a avaliar objetivamente a necessidade de amputação primária. Estes sistemas foram desenvolvidos retrospectivamente baseados nas lesões envolvendo a parte mais inferior da perna. Extremidades superiores severamente lesadas têm um impacto oposto maior sobre o estado funcional global do paciente e, portanto, as indicações de amputação de extremidade superior são, significativamente, mais limitadas.

As indicações absolutas para amputação primária são uma completa ruptura anatômica do nervo tibial em adulto e isquemia quente por mais de seis horas. As indicações relativas são politraumatismo associado, trauma grave do pé ipsilateral e a antecipação de período prolongado para conseguir a cobertura do tecido mole e reconstrução óssea. Se encontrarmos uma indicação absoluta ou duas de três indicações relativas, a amputação está indicada. Apesar de alguns estudos serem realizados para validar este esquema, estes protocolos têm sido adotados amplamente e são considerados o modelo-padrão.

A classificação de gravidade de extremidade esmagada (MESS) é o sistema de classificação mais amplamente validado. É o produto de uma revisão retrospectiva de 25 prontuários de pacientes com fraturas abertas graves de extremidades inferiores (Tabela 20-4).[15] Os investigadores mostraram que o salvamento do membro foi correlacionado com o estado vascular, a idade do paciente, a duração da isquemia e a energia recebida. Uma classificação de 7 ou mais foi consistentemente preditiva de necessidade de amputação, enquanto todos os membros com classificação inicial igual ou menor que 6 permaneceram viáveis ao longo prazo. Este sistema foi validado prospectivamente e estudos subsequentes têm sustentado quase uniformemente a especificidade da MESS na avaliação de um membro inferior severamente lesado. Outros estudos têm confirmado a elevada especificidade (*i.e.*, a confiabilidade de que uma baixa classificação é preditiva de salvamento do membro); entretanto, estes estudos também têm mostrado uma taxa baixa de sensibilidade da MESS (*i.e.*, uma classificação elevada não é necessariamente preditiva de amputação).[20] Outros sistemas de classificação têm mostrado ser igualmente fracos preditores da necessidade de amputação.

Tabela 20-4

Classificação da Gravidade de Extremidade Esmagada (MESS)

COMPONENTE	PONTOS
Lesão Esquelética e de Tecido Mole	
Baixa energia (perfuração, fratura simples, ferida por arma de fogo)	1
Energia média (fraturas abertas ou múltiplas, luxação)	2
Alta energia (ferida à queima-roupa por arma de fogo ou por arma de fogo militar; lesão por esmagamento)	3
Muito alta energia (semelhante ao supracitado somado à contaminação grosseira, avulsão de tecido mole)	4
Isquemia de Membro (Dobrar se > 6 Horas)	
Pulso reduzido ou ausente, mas perfusão normal	1
Ausência de pulso, parestesia, enchimento capilar diminuído	2
Membro frio, paralisado, anestesiado e com dormência	3
Choque	
Pressão sanguínea sistólica sempre > 90 mm Hg	0
Hipotensão transitória	1
Hipotensão persistente	2
Idade (Anos)	
< 30	0
30-50	1
> 50	2

De Johansen K, Daines M, Howey T, et al: Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. J Trauma 30: 568-573, 1990.

Alguns estudos têm comparado o desfecho funcional da amputação acima do joelho (AAJ) com aqueles pacientes que tiveram os membros salvos. Uma metanálise de estudos comparando os dois, mostrou que o resultado funcional acima de sete anos da data do acidente não foi diferente entre os dois grupos de pacientes.[21] Ambos os grupos tiveram o mesmo período de permanência inicial no hospital, porém os pacientes que foram submetidos ao salvamento do membro tiveram maior período de reabilitação, um maior número de cirurgias adicionais, uma maior probabilidade de reinternação e, provavelmente, custo total mais elevado. Em contraste, entretanto, o grupo com AAJ necessitou de múltiplas próteses e modificações das mesmas ao longo da vida que está associado a custos significativos. Índices de retorno ao trabalho e incapacidade relatados pelo próprio paciente foram iguais entre os grupos. Psicologicamente, muitos pacientes preferem o salvamento do membro inicialmente; entretanto, todos os pacientes que vivenciaram o não salvamento do membro afirmaram que eles teriam escolhido a amputação primária se lhes dessem esta chance novamente. Este estudo evidenciou a importância de evitar uma tentativa de salvamento do membro que irá falhar e enfatizou a necessidade de melhores sistemas de classificação para determinar o sucesso do salvamento.

Quando um paciente se apresenta com extremidade gravemente esmagada, é importante documentar acuradamente todos os fatores pertinentes locais e sistêmicos. A MESS deve ser calculada para cada paciente, mas deve ser utilizada com cuidado como um protocolo suplementar aos achados clínicos. Quando possível, fotografias deverão ser realizadas e adicionadas aos registros médicos permanentes. A amputação primária deve ser realizada quando as lesões incluem lesão completa dos nervos ciático e tibial em adulto ou lesões ósseas ou arteriais irreparáveis. Quando as indicações não são absolutas, é essencial que vários cirurgiões avaliem o paciente, independentemente, e documentem suas opiniões nos registros médicos.

Estabilização Esquelética

A estabilização esquelética tem demonstrado ser crucial para a cicatrização do tecido mole. Quando comparado com aparelhos e talas, a fixação interna ou externa permite maior acesso para o cuidado das feridas e é mais efetiva em controlar a dor durante a mobilização. No nível celular, a resposta inflamatória é encurtada e a disseminação bacteriana diminuída. A decisão para usar um modo de fixação em detrimento de outro é dependente do padrão da fratura, grau de contaminação e preferência do cirurgião.

Um dos métodos de fixação mais amplamente aceito tem sido o de fixação externa. Em pacientes instáveis ou com feridas grosseiramente contaminadas, a fixação externa-padrão ou anelada pode ser utilizada para estabilização temporária ou definitiva. A fixação externa minimiza a dissecção e evita a inserção de grandes implantes metálicos. É facilmente removível, trocada e ajustada e pode ser combinada com outros meios de fixação. Entretanto, fixadores externos não estão livres de problemas. Apesar da osteomielite no trajeto dos pinos ter se tornado rara, devido às alterações no desenho e nas técnicas de inserção dos pinos, a infecção superficial com drenagem ocorre em aproximadamente 30% de todos os pacientes. Desbridamento adicional e curativo podem ser incômodos, por causa do tamanho e da localização. Na tíbia, por exemplo a inserção do pino através da borda subcutânea anteromedial reduz o risco de infecção no trajeto do pino, porém, frequentemente, resulta em acesso obstruído para cirurgia plástica e reconstrutora. Em outros casos, padrões mais extensos de fratura podem necessitar de fixadores mais complexos que limitam o acesso adicional. Apesar de ser efetiva na estabilização esquelética durante a reconstrução de partes moles, a fixação externa não é ideal para alcançar a consolidação da fratura. Cirurgia adicional, incluindo enxerto ósseo ou conversão para fixação interna é, frequentemente, necessária.

Por estas razões, as hastes intramedulares parecem ser uma opção atrativa. O cuidado definitivo da fratura pode, usualmente, ser conseguido em uma única cirurgia. Sem um equipamento volumoso exposto, a mobilização e o cuidado diário das feridas são facilitados. Entretanto, várias séries iniciais foram relacionadas com uma incidência inaceitavelmente elevada de infecção, quando hastes intramedulares fresadas foram utilizadas em fraturas tibiais abertas tipo III.[22] Originalmente, acreditava-se que o índice elevado de infecção fosse causado por destruição do fluxo sanguíneo da cortical pela fresagem. A lesão em si causa deslocamento periosteal e perda significativa de tecido mole. A perda do suprimento sanguíneo medular potencializa a possibilidade adicional de fraqueza óssea para cicatrização e resistência à infecção. Entretanto, estudos em animais mostraram que o suprimento sanguíneo endosteal se reconstitui em um curto período de tempo.[22a] A prévia fresagem do canal intramedular para inserção de haste permite a colocação de uma haste com diâmetro maior que força a medula óssea entre as extremidades ósseas fraturadas, o que facilita a cicatrização. Em uma metanálise subsequente sobre o tratamento de fraturas tibiais abertas, Bhandari *et al.*[22] mostraram o risco reduzido de reoperações, má consolidação e infecção quando se compara a haste intramedular não fresada com fixação externa; eles também não mostraram diferença no índice de infecção entre hastes fresadas e não fresadas. Apesar de ainda existir controvérsia a respeito de haste fresada *versus* não fresada, o consenso geral é que em paciente estável, a haste intramedular é a fixação de escolha para fraturas tibiais abertas. Elevados índices de infecção têm sido mostrados quando ocorre retardo na realização da conversão de fixação externa para haste intramedular; entretanto, o índice de infecção é significativamente reduzido quando a conversão ocorre em duas semanas. As fraturas periarticulares e as fraturas da extremidade superior devem ser tratadas com placa de fixação, se as condições do paciente permitirem.

Síndrome Compartimental Aguda

A síndrome do compartimento pode ocorrer em qualquer espaço fascial fechado. Usualmente, isto ocorre em um espaço miofascial secundário ao trauma. As causas da síndrome compartimental são numerosas e incluem, porém não se limitam a, fraturas expostas e fechadas, lesão arterial, feridas por arma de fogo, mordidas de cobra, extravasamento de sangue nos locais de acesso venoso e arterial, lesão dos membros por esmagamento, curativos compressivos, queimaduras e aparelhos gessados apertados. O diagnóstico e tratamento rápidos da síndrome compartimental são primordiais para alcançar um desfecho clínico com sucesso. Esta secção está direcionada à patogênese, diagnóstico e tratamento da síndrome compartimental aguda, especificamente no antebraço e na parte inferior da perna.

O reconhecimento precoce da síndrome compartimental é crítico em um paciente traumatizado para evitar a disfunção do membro, sua amputação e mesmo a morte. Volkmann foi o primeiro a descrever a sequela de contratura pós-isquêmica há mais de um século. Ele atribuiu a contratura permanente do músculo ao trauma, edema e enfaixamento apertado. Conforme as complicações tardias da síndrome compartimental das extremidades superior e inferior foram elucidadas, a importância do seu

reconhecimento precoce e da fasciotomia tornaram-se fundamentais. A falência no diagnóstico e no tratamento desta complicação resultou em numerosos casos de morbidade preveníveis, raros casos de mortalidade e muitos casos de litígio, frequentemente resultando em acordos a favor do querelante.

Patogênese

A síndrome compartimental ocorre secundariamente ao aumento da pressão no espaço fascial. A causa mais importante de síndrome compartimental em um paciente ortopédico é o edema muscular decorrente do trauma direto na extremidade ou da reperfusão após lesão vascular. Este edema causa um aumento na pressão compartimental, o que impede o fluxo venoso na extremidade afetada. A congestão pelo refluxo amplia o ciclo de pressão aumentada e isquemia muscular. No caso de um paciente com trauma ortopédico e fratura de osso longo, o sangramento da fratura produz um hematoma que ocupa espaço e exacerba a situação. Na redução da fratura, a pressão compartimental aumenta secundariamente à diminuição do volume compartimental. Aparelhos gessados compressivos ou bandagens reduzem a capacidade do compartimento se expandir.

Existe controvérsia a respeito do nível da pressão compartimental, no qual a intervenção é necessária. Mubarak e Hargens[23] determinaram que uma pressão tecidual absoluta de 30 mm Hg é um valor crítico, no qual a fasciotomia deve ser realizada. Eles concluíram que devido à pressão capilar normal ser 30 mm Hg, uma pressão mais elevada resulta em necrose do tecido. Entretanto, estudos mais recentes mostraram que a pressão absoluta pode ser menos importante do que a pressão em relação à pressão diastólica (ΔP). Whitesides e Heckman[24] recomendaram a fasciotomia quando a ΔP intracompartimental se aproxima de 20 mm Hg, na presença de aumento documentado da pressão tecidual, lesão tecidual significativa ou uma história de seis horas de tempo total de isquemia de uma extremidade. McQueen e Court-Brown[25] mostraram que em pacientes que tiveram uma diferença sustentada na pressão intracompartimental de 30 mm Hg ou mais em relação à pressão diastólica, não existia dano muscular residual no acompanhamento. Eles recomendaram esta ΔP como uma indicação para fasciotomia. As recomendações atuais variam, porém muitos autores concordam que a ΔP de 30 mm Hg ou menos é uma indicação absoluta para liberação do compartimento.[26]

Apesar de existir controvérsia no que diz respeito à realização de fasciotomia, há pequeno debate em relação ao efeito prolongado da isquemia sobre o músculo esquelético e tecido nervoso. Investigadores determinaram que nervos periféricos e músculos podem sobreviver por mais de quatro horas sob condições isquêmicas sem dano irreversível. Um tempo de isquemia de seis horas resulta em um retorno variável à função normal do tecido muscular e nervoso e um tempo total de isquemia maior que oito horas leva à lesão muscular e nervosa irreversível.[24]

Diagnóstico

O diagnóstico de síndrome compartimental aguda necessita de um elevado grau de suspeita, um conhecimento completo do mecanismo de lesão e exames físicos seriados cuidadosos (Fig. 20-24). Tscherne e Gotzen[14] afirmaram que a lesão de tecido mole inicial mais severa aumentará a probabilidade de complicações do tecido mole, incluindo o desenvolvimento de síndrome compartimental. O diagnóstico de síndrome compartimental se baseia no entendimento de padrões de lesão de alto risco, queixas subjetivas dos pacientes e apreciação de achados clínicos e físicos precoces e tardios.

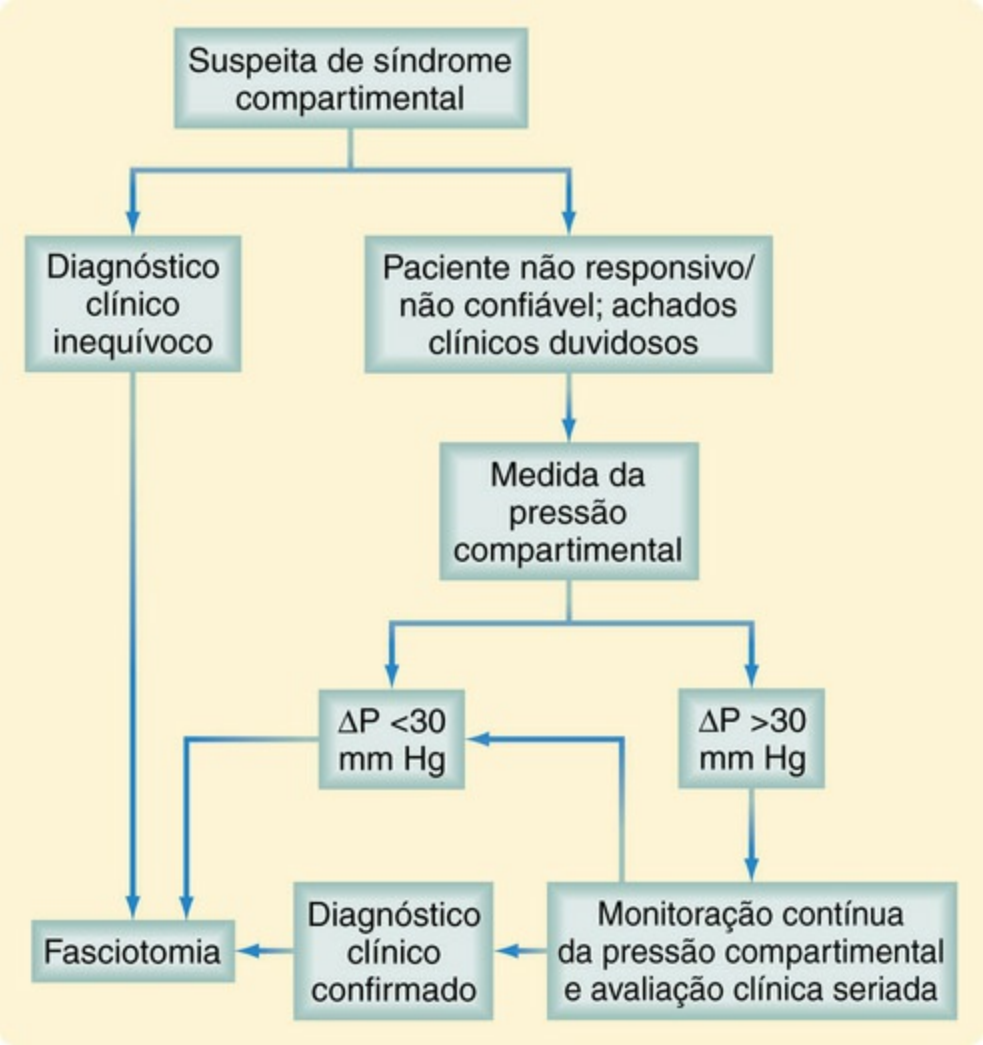


FIGURA 20-24 Algoritmo para o manejo de um paciente com suspeita de síndrome compartimental.

A presença de pulsos distais e a ausência de palidez não podem excluir o diagnóstico de síndrome compartimental, porque a perfusão tecidual em um compartimento é dependente dos gradientes de perfusão capilar e arterial. A paralisia e a parestesia não são confiáveis, pois estudos mostraram que nervos periféricos podem conduzir impulsos após uma hora ou mais do tempo total de isquemia. A isquemia muscular causa dor, portanto a queixa de dor desproporcional à lesão é um dos sintomas mais confiáveis para o diagnóstico de síndrome compartimental aguda. Solicitações não comuns para uso frequente de analgésicos narcóticos podem ser reflexo de dor isquêmica. A extensão passiva de músculo isquêmico do compartimento em questão causa dor cruciante e é o achado clínico mais sensível no desenvolvimento de síndrome compartimental. A palpação clínica do compartimento em questão quando comparada com o membro contralateral é útil para avaliação do compartimento sob risco. Qualquer evidência de tensão aumentada ou aumento do compartimento torna a suspeita clínica mais evidente. Entretanto, este sinal diagnóstico só deve ser utilizado em combinação com outros sinais e sintomas, pois a capacidade para detectar o aumento na pressão compartimental manualmente não é totalmente confiável.[27]

Apesar da dor desproporcional à lesão ser um achado clínico cardinal de uma síndrome compartimental iminente, deve ser enfatizado que esta dor diminuirá conforme isquemia progredir. Os achados clínicos podem ser obscurecidos em pacientes medicados com narcóticos, portanto a administração dos mesmos deve ser monitorada cuidadosamente. Hipotensão sistêmica, lesão vascular, compressão externa ao membro, coagulopatia e trombose venosa profunda (TVP) predispõem os pacientes vítimas de trauma a desenvolvimento de síndrome compartimental.

Medidas da Pressão Tecidual

Um exame físico que não deixa dúvidas é indicador de fasciotomia; entretanto, se o exame estiver equivocado ou se o paciente não for cooperativo, estiver intoxicado, entubado ou debilitado neurologicamente, o diagnóstico de síndrome compartimental pode depender mais das medidas de pressões do compartimento. Muitos métodos têm sido descritos para avaliação das pressões compartimentais. As duas técnicas mais comuns incluem cateter pavio e agulha com orifício lateral. O cateter pavio tem a vantagem da monitoração contínua da pressão pelo uso de uma técnica contínua com infusão de baixo volume. Isto pode ser utilizado com um aparelho de permanência para registro das pressões compartimentais em múltiplos pontos. O método mais comum de medida é o Stryker Intra-Compartmental Pressure Monitor System (STIC; Stryker, Mahwah, NJ), que usa a técnica da agulha com orifício lateral (Fig. 20-25). Este aparelho eletrônico portátil é facilmente calibrado e utilizado. As pressões são obtidas pela inserção da agulha dentro de cada compartimento e a infusão de pouco volume de líquido ocorre até a pressão de equilíbrio ser alcançada. É geralmente utilizada para fazer medidas em um ponto e em um determinado momento. Não é um aparelho de permanência.

FIGURA 20-25 Cateter Stryker STIC.

No lugar de métodos invasivos de medida da pressão compartimental, os aparelhos de fibra óptica estão disponíveis, nos quais a espectroscopia próxima à onda infravermelha é utilizada para medir a perfusão tecidual em função da saturação da hemoglobina. Estes aparelhos permitem monitoração transcutânea contínua e tornaram-se mais amplamente disponíveis. Pelo uso de comprimento de onda absortiva da oxi-hemoglobina venosa muscular, a espectroscopia próxima à onda infravermelha pode ser utilizada para avaliar a viabilidade de um compartimento sob risco. A aplicação aumentada desta tecnologia no diagnóstico de síndrome compartimental crônica proporcionou o uso mais rotineiro dessa técnica nos casos de síndrome compartimental aguda e subaguda.

Tratamento Cirúrgico

As duas incisões de abordagem para fasciotomia (Fig. 20-26) da parte inferior da perna são procedimentos confiáveis e simples, dado que a anatomia é bem conhecida (Tabela 20-5). Esta abordagem envolve a realização de uma incisão anterolateral sobre os compartimentos anterior e lateral, e uma incisão medial logo posterior à superfície medial da tíbia. A incisão anterolateral é centrada no meio do caminho entre a diáfise da fíbula e a tíbia. Uma vez que a fáscia tenha sido identificada, uma pequena incisão transversa é feita para identificar os compartimentos, anterior e lateral, como também o nervo fibular superficial que trafega no compartimento lateral. É importante liberar o compartimento inteiro, incluindo as superfícies mais proximal e distal. A incisão posteromedial é utilizada para descomprimir os compartimentos posteriores, superficial e profundo. A incisão de aproximadamente 2 cm é feita posteriormente à diáfise da tíbia. Deve-se tomar cuidado para preservar a veia safena e o nervo safeno. Uma vez que a fáscia tenha sido identificada, uma incisão transversa é feita para delinear os compartimentos, superficial e profundo. O compartimento posterior superficial é liberado primeiro,

proximalmente e distalmente ao maléolo medial. De maneira similar, o compartimento profundo é liberado. Para descomprimir o compartimento profundo completamente, o músculo sóleo deve ser rebatido para baixo e para fora do lado medial da tíbia.

Tabela 20-5

Conteúdos dos Compartimentos Fasciais na Perna

COMPARTIMENTO	MÚSCULOS	VASOS	NERVOS
Anterior	Tibial anterior Extensor longo do hálux Extensor longo dos dedos	Tibial anterior	Fibular profundo
Posterior profundo	Tibial posterior Flexor longo do hálux Flexor longo dos dedos	Tibial posterior	Tibial Fibular
Posterior superficial	Gastrocnêmio Sóleo Plantar		
Lateral			Fibular superficial

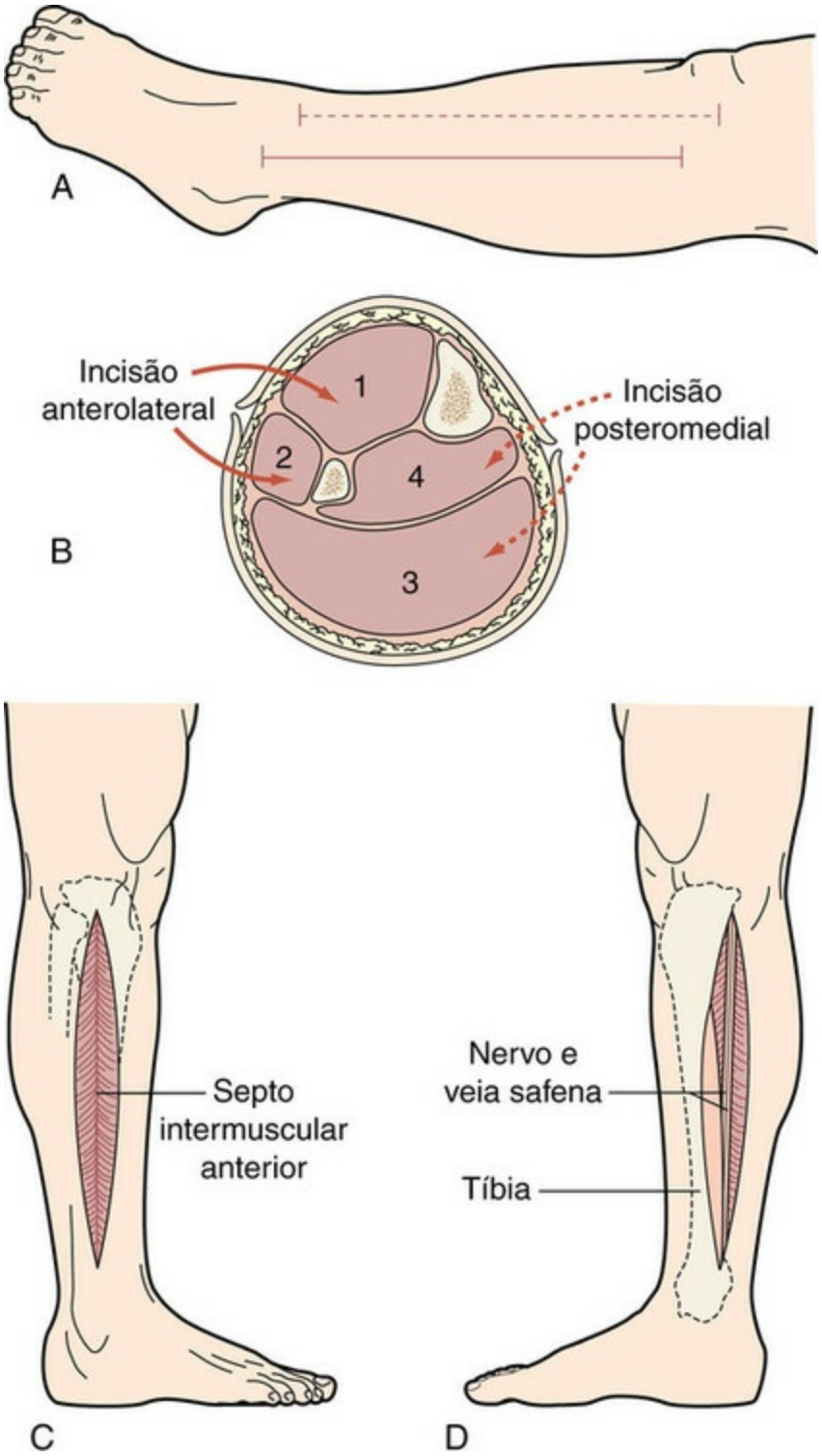


FIGURA 20-26 **A,** Uma técnica de dupla incisão para realização de fasciotomia de todos os quatro compartimentos da extremidade inferior. **B,** Secção transversa da extremidade inferior mostrando as posições das incisões, anterolateral e posteromedial, que permitem o acesso aos compartimentos, anterior e lateral (*1* e *2*) e compartimentos posteriores, superficial e profundo (*3* e *4*).

As incisões na pele não devem ser fechadas primariamente em seguida à fasciotomia (apesar do fechamento de uma incisão ser apropriado, se for possível ficar livre de tensão). Mesmo a fáscia tendo sido liberada, o fechamento da pele pode levar a um aumento perigoso nas pressões musculares. O

fechamento secundário pode ser tentado, quando o edema do membro estiver reduzido (três a cinco dias). O manejo prévio da ferida para fechamento consiste em troca das compressas secas ou colocação de curativos com pressão negativa. Os curativos com pressão negativa ajudam a reduzir o edema e podem ajudar a aproximar as bordas de pele sem tensão. O fechamento da pele da fasciotomia também pode ser facilitado com *vessel loops* laçados através de grampos colocados ao longo das bordas de pele. Os *vessel loops* podem ser apertados diariamente à beira do leito, conforme diminui o edema das partes moles, o que pode eliminar a necessidade de enxerto de pele. Se um fechamento livre de tensão não for possível, o músculo exposto pode ser coberto com um enxerto de espessura total de pele.

Ruptura do Anel Pélvico

A ruptura do anel pélvico é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes politraumatizados. As fatalidades resultam de hemorragia retroperitoneal descontrolada e outras lesões associadas. As incapacidades, a longo prazo, como lombalgia, discrepância no tamanho da perna, dispareunia, dificuldade durante a gestação e parto e impotência são causadas por ruptura anatômica do anel pélvico. As fraturas pélvicas podem ser particularmente letais quando ocorrem concomitantemente com lesões significativas de outros sistemas orgânicos importantes.[28] Devido à grande força necessária para ruptura do anel pélvico em pacientes jovens, não é surpreendente que mais de 80% destes pacientes tenham lesões musculoesqueléticas associadas. Os índices de mortalidade em pacientes com lesões de anel pélvico de elevado impacto de energia são aproximadamente de 15% a 25%. A mortalidade aumenta quase 13 vezes quando o paciente está hipotenso. Quando combinado com lesão abdominal ou craniana que necessite de intervenção cirúrgica, a mortalidade aumenta para 50%. Quando ambos procedimentos são necessários, a mortalidade se aproxima de 90%.[11]

Classificação

A ruptura do anel pélvico pode ser amplamente classificada em dois grupos maiores, estável e instável. A pelve estável é definida como aquela que pode resistir a forças fisiológicas normais sem a presença de desvio. Esta estabilidade depende da integridade das estruturas óssea e ligamentar (Fig. 20-27). A instabilidade pode ser dividida em componentes rotacional e vertical (Fig. 20-28). As lesões estáveis incluem fraturas não desviadas do anel pélvico e fraturas resultantes com menos de 2,5 cm de desvio das estruturas anteriores, do ramo púbico ou da sínfise púbica. A instabilidade rotacional é caracterizada pelo alargamento da sínfise púbica ou fraturas do ramo púbico com desvio de acima de 2,5 cm. A translação superior da hemipelve através de fraturas do sacro e ílio e ruptura vertical da articulação sacroilíaca em mais de 1 cm constituem instabilidade vertical. Estudos seriados revelaram que somente a divisão dos ligamentos sinfisários leva a diástase anterior de 2,5 cm ou menos e manutenção da estabilidade.[29] Secção adicional do ligamento sacroilíaco anterior e ligamentos sacroespinhoso e sacrotuberal (assoalho pélvico) confere instabilidade rotacional. A instabilidade vertical ocorre somente após os ligamentos sacroilíacos posteriores serem seccionados. Fraturas dos processos transversos da vértebra L5 devem aumentar a suspeita de instabilidade pélvica secundária à ruptura do ligamento iliolombar. As fraturas com desvio (p. ex., fraturas do ramo púbico inferior e superior, fratura do sacro ou asa do ilíaco) podem resultar em padrões de instabilidade similares. Desvio anterior significativo pode ser seguido por ruptura posterior, pois a pelve é uma estrutura anelar verdadeira. As rupturas do anel pélvico são, usualmente, uma combinação de lesões ósseas e ligamentares.

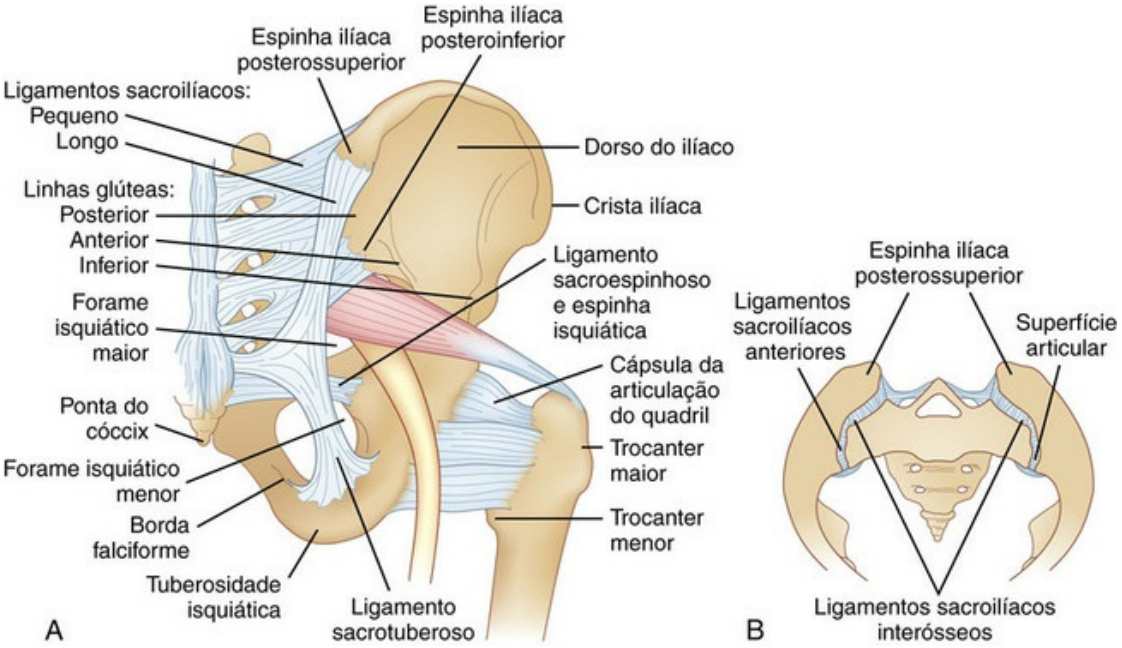


FIGURA 20-27 Complexos ligamentares da pelve. **A,** Posteriormente, os principais ligamentos observados na região da articulação sacroilíaca são ambos os ligamentos sacroilíacos posteriores: longo e curto. Os ligamentos longos se misturam com os ligamentos sacroespinhoso e sacrotuberosos. **B,** Na secção transversa, a orientação dos fortes ligamentos sacroilíacos interósseos posteriores é observada. (De Stover MD, Mayo KA, Kellam JF: Pelvic ring disruptions. In Browner, mBD, Levine AM, Jupiter, JB, et al [eds]: Skeletal trauma: Basic, science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB, Saunders.)

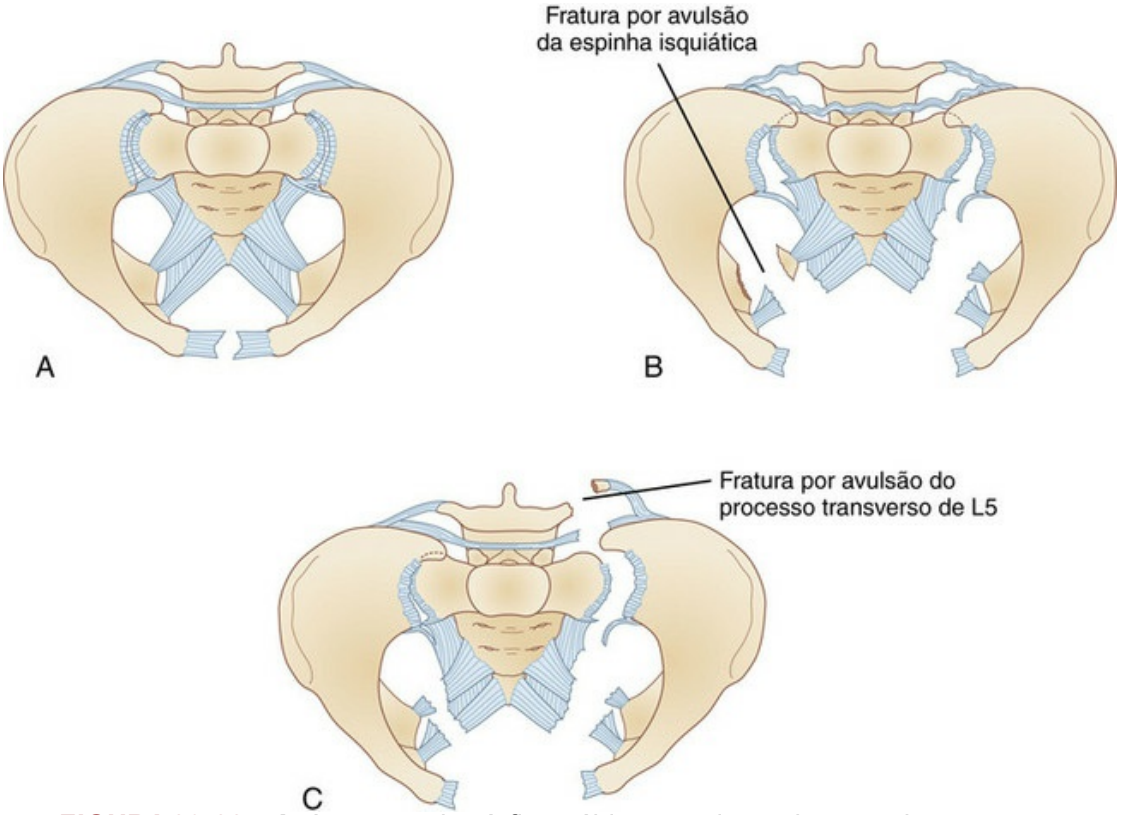


FIGURA 20-28 **A,** A ruptura da sínfise púbica permite a abertura da pelve em aproximadamente 2,5 cm sem dano de qualquer estrutura ligamentar posterior. **B,** Divisão dos ligamentos sacroilíacos anteriores e sacroespinhoso, tanto pela divisão direta de suas fibras (*à direita*) ou pela avulsão da ponta da espinha isquiática (*à esquerda*), permite a pelve rodar externamente até as espinhas ilíacas superoposteriores sobre o sacro. Notar, entretanto, que as estruturas ligamentares posteriores (p. ex., ligamentos sacroilíaco posterior e iliolombar) permanecem intactas. Portanto, ausência de desvio no plano vertical é possível. **C,** Divisão dos ligamentos posteriores – que é o sacroilíaco posterior, como também o iliolombar, causa instabilidade completa da hemipelve. Notar que o desvio global é agora possível. (De Stover MD, Mayo KA, Kellam JF: Pelvic ring disruptions. In Browner, mBD, Levine AM, Jupiter, JB, et al [eds]: Skeletal trauma: Basic, science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB, Saunders.)

O reconhecimento precoce de anel pélvico instável é essencial, pois a instabilidade pélvica está associada a hemorragia potencialmente fatal. Adicionalmente, estas lesões precisam de intervenção para restabelecer a anatomia do anel pélvico e minimizar a incapacidade tardia. A determinação da estabilidade da hemipelve lesada deve ser estabelecida através da combinação de exame físico e revisão dos exames de imagem. Um defeito anterior pode, algumas vezes, ser detectado pela palpação da sínfise pubiana. A instabilidade rotacional pode ser apreciada com compressão lateral da pelve através das espinhas ilíacas anteriores. Como a manipulação repetida pode provocar lesão iatrogênica, tais manobras devem ser feitas apenas uma só vez. A instabilidade vertical pode ser apreciada com radiografias com forças balanceadas. Estas são obtidas pela realização de duas radiografias pélvicas separadas em incidência anteroposterior, uma com visão da tração mais inferior da extremidade e outra com carga axial aplicada na perna do lado afetado. Em 90% dos casos, o exame físico e a radiografia pélvica anteroposterior são suficientes para avaliar a estabilidade e guiar o tratamento inicial. As lesões anteriores são facilmente identificadas nesta projeção e a maioria das lesões posteriores instáveis pode também ser analisada.

Os sistemas detalhados de classificação têm sido desenvolvidos com base na direção da força, estabilidade da pelve, localização da fratura ou se a lesão é aberta ou fechada. A classificação de Young e

Burgess caracteriza as fraturas do anel pélvico baseadas no mecanismo da lesão (Fig. 20-29).[11] Os padrões de fratura são divididos em três tipos (A, B, C), dependendo da direção da força deformante. O tipo A resulta de uma força de compressão lateral (CL), o tipo B de uma força de compressão anteroposterior (CAP) e o tipo C de uma força de cisalhamento vertical (CV). As fraturas do tipo A e B são, adicionalmente, subdivididas em padrões do tipo I, II e III, dependendo da quantidade de ruptura ligamentar ou óssea. Em ambos os casos, as fraturas tipo I são estáveis, tipo II são rotacionalmente instáveis e tipo III são rotacionalmente e verticalmente instáveis. As lesões tipo CAP têm o maior risco de hemorragia retroperitoneal. A CAP III, também conhecida como uma pelve em livro aberto, aumenta significativamente o volume da pelve, permitindo perda sanguínea maciça em um curto período de tempo (Fig. 20-30). As lesões das vísceras intrapélvicas também são mais comuns com os padrões anteroposteriores. A mortalidade nas lesões tipo compressão anteroposterior é relatada como a combinação de sangramento retroperitoneal e lesões viscerais. Os tipos de fratura por compressão lateral e cisalhamento vertical estão associados a lesões intra-abdominais e cranianas. Apesar da hemorragia intrapélvica ocorrer em paciente com fraturas tipo CL, a causa mais comum de morte no paciente com este padrão de lesão é o traumatismo craniano fechado associado.[11]

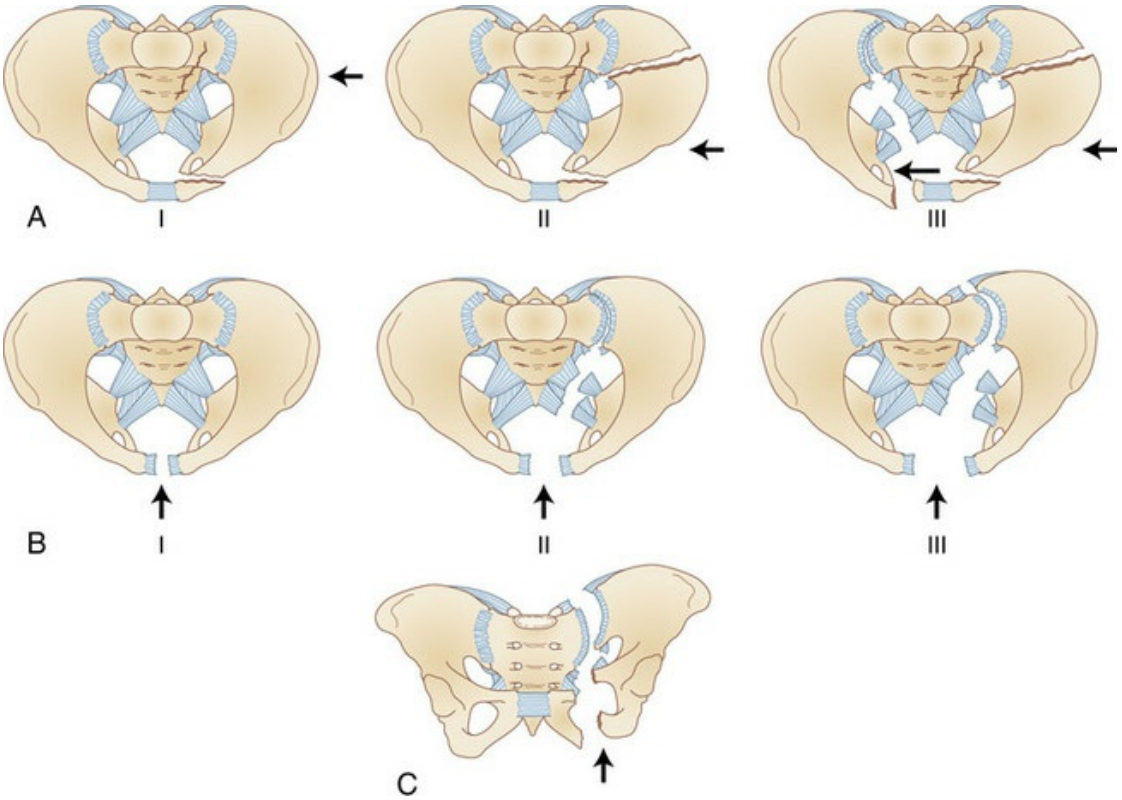


FIGURA 20-29 Classificação de Young e Burgess. **A,** Força de compressão lateral. Tipo I, uma força dirigida posteriormente causando lesão sacral em esmagamento e fraturas do ramo púbico horizontal ipsilateralmente. Esta lesão é estável. Tipo II, uma força dirigida mais anteriormente causando fraturas horizontais do ramo púbico com uma lesão sacral anterior em esmagamento e com ruptura das articulações sacroilíacas posteriores ou fraturas através da asa do ilíaco. Esta lesão é ipsilateral. Tipo III, uma força dirigida anteriormente que é continuada e leva à fratura ipsilateral tipo I ou II com um componente de rotação externa para o lado contralateral; a articulação sacroilíaca é aberta posteriormente e os ligamentos sacrotuberal e espinhoso não são rompidos. **B,** Fraturas em compressão anteroposterior. Tipo I, uma força dirigida anteroposteriormente abrindo a pelve, porém com as estruturas ligamentares posteriores intactas. Esta lesão é estável. Tipo II, continuação de uma fratura Tipo I com ruptura do ligamento sacroespinhoso e potencialmente do sacrotuberal e uma abertura da articulação sacroilíaca anterior. Esta fratura é rotacionalmente instável. Tipo III, um padrão completamente instável ou com instabilidade vertical com ruptura completa de todas as estruturas ligamentares de sustentação. **C,** Uma força dirigida verticalmente nos ângulos direitos para estruturas de suporte da pelve levando a fraturas verticais nos ramos e ruptura de todas as estruturas ligamentares. Esta lesão é equivalente a uma Tipo III anteroposterior ou uma fratura completamente instável e instável rotacionalmente. (Adaptado de Young JWR, Burgess AR: Radiologic management of pelvic ring fractures, Baltimore, 1987, Urban and Schwarzenberg.)

FIGURA 20-30 Radiografia pélvica anteroposterior, a chamada pelve em livro aberto. Ruptura completa das estruturas ligamentares, anterior e posterior, leva esta pelve à instabilidade rotacional e vertical.

Hemorragia na Fratura Pélvica

Na maioria das fraturas pélvicas, a hemorragia resulta de ruptura do plexo pélvico venoso posterior e sangramento de osso esponjoso. O sangramento pélvico de origem arterial ocorre em menos de 10% dos casos.[30] A maioria dos sangramentos resultante da fratura pélvica é originária de lesão do plexo venoso pré-sacral (Fig. 20-31). O tratamento inicial da hemorragia deve estar focado no controle do sangramento venoso através de redução e estabilização do anel pélvico. A redução leva a uma diminuição no volume pélvico e tamponamento dos vasos sangrantes devido a compressão do hematoma pélvico. A estabilização mantém a redução e evita a movimentação da hemipelve, reduzindo, desta forma, a dor e limitando a ruptura do hematoma tamponado. Como a redução e a estabilização isoladas usualmente controlam o sangramento venoso, os pacientes que não respondem a estas manobras têm, provavelmente, sangramento de origem arterial.

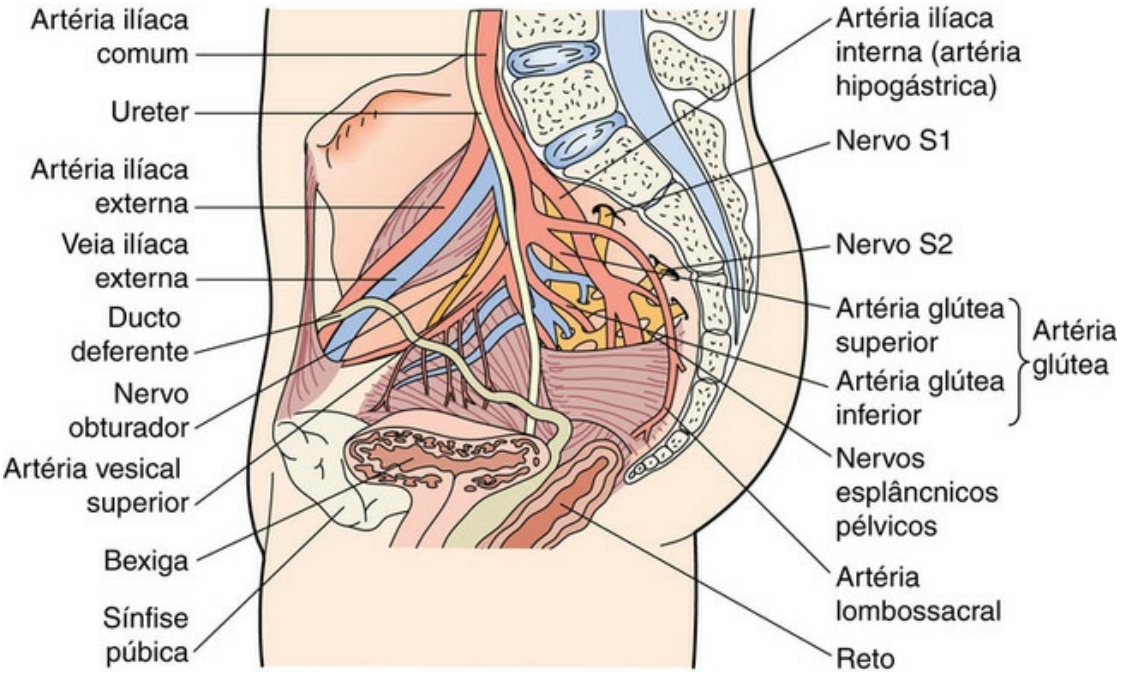


FIGURA 20-31 Borda interna da pelve mostrando os grandes vasos e o plexo lombossacral, como também o assoalho pélvico, bexiga e reto. A coluna anterior consiste nos dois terços anteriores do corpo vertebral e ligamento longitudinal anterior. A coluna média inclui o terço posterior do corpo vertebral e o ligamento longitudinal posterior (LLP). A coluna posterior inclui todas estruturas ósseas e ligamentares posteriores ao LLP. (De Stover MD, Mayo KA, Kellam JF: Pelvic ring disruptions. In Browner, mBD, Levine AM, Jupiter, JB, et al [eds]: Skeletal trauma: Basic, science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB, Saunders.)

Estabilização

A redução e a estabilização da pelve podem ser alcançadas por vários tipos de mecanismos. Quando a equipe de socorristas detecta rupturas instáveis do anel pélvico no exame físico, ela pode iniciar o tratamento pelo enfaixamento da pelve com um lençol enrolado ou aplicando vestimentas pneumáticas antichoque (PASG). Elas são semelhante às talas de ar aplicadas nas extremidades, e funcionam pela compressão da pelve. Se aplicada no local do exame, a PASG não deve ser desinsuflada até o paciente ter sido reanimado na sala de trauma. Uma PASG tem a vantagem do uso fácil, aplicação na cena do acidente e ser reutilizável. Entretanto, bloqueia o acesso ao paciente e restringe a excursão do diafragma e tem sido relacionada com síndromes compartimentais no glúteo e na coxa, desenvolvidas após o seu uso por período prolongado em pacientes hipotensos. Devido a isto, o uso da faixa pélvica tornou-se mais comum. A faixa pode ser aplicada de maneira rápida e fácil. Ela efetivamente reduz volume pélvico, o que pode ajudar no controle do sangramento venoso.[31] Entretanto, deve-se tomar cuidado ao utilizar estes aparelhos, porque podem exercer pressões perigosamente elevadas no nível do trocanter maior e da asa do ilíaco, levando a lesões por pressão se permanecerem por muito tempo.[32] Em adição, nos casos de fraturas tipo compressão lateral, faixas ou lençóis podem reduzir excessivamente a fratura, colocando os órgãos intrapélvicos em risco.[31]

Historicamente, o método-padrão para controle do sangramento pélvico tem sido a aplicação de um aparelho para fixação externa anterior. Quando aplicado apropriadamente, um fixador externo pélvico anterior pode proporcionar estabilidade da pelve e do hematoma, enquanto permite o acesso ao abdome para procedimentos cirúrgicos. Apesar destes aparelhos poderem ser aplicados na sala de emergência, a colocação é frequentemente postergada até o paciente chegar no centro cirúrgico. Neste casos, a pelve pode permanecer desviada por muitas horas, sem controle do sangramento venoso.

Se um fixador externo não puder ser colocado rapidamente, outro método de estabilização provisória

deve ser utilizado. Aparelhos denominados de *clamp* em C pélvico (*C clamp*) têm sido desenvolvidos e podem ser aplicados rapidamente para reduzir e estabilizar provisoriamente a pelve na sala de emergência. Seu desenho permite a compressão da pelve através de pinos aplicados por via percutânea na superfície externa do ilíaco e permite fácil acesso ao abdome ou as extremidades (Fig. 20-32). O *C-clamp* pode permanecer no lugar durante a fase de reanimação e, então, ser trocado por métodos definitivos de estabilização, quando apropriado. Deve ser tomado muito cuidado na aplicação do *C clamp*, porque sérias complicações resultam da colocação indevida dos pinos ou do uso inapropriado.

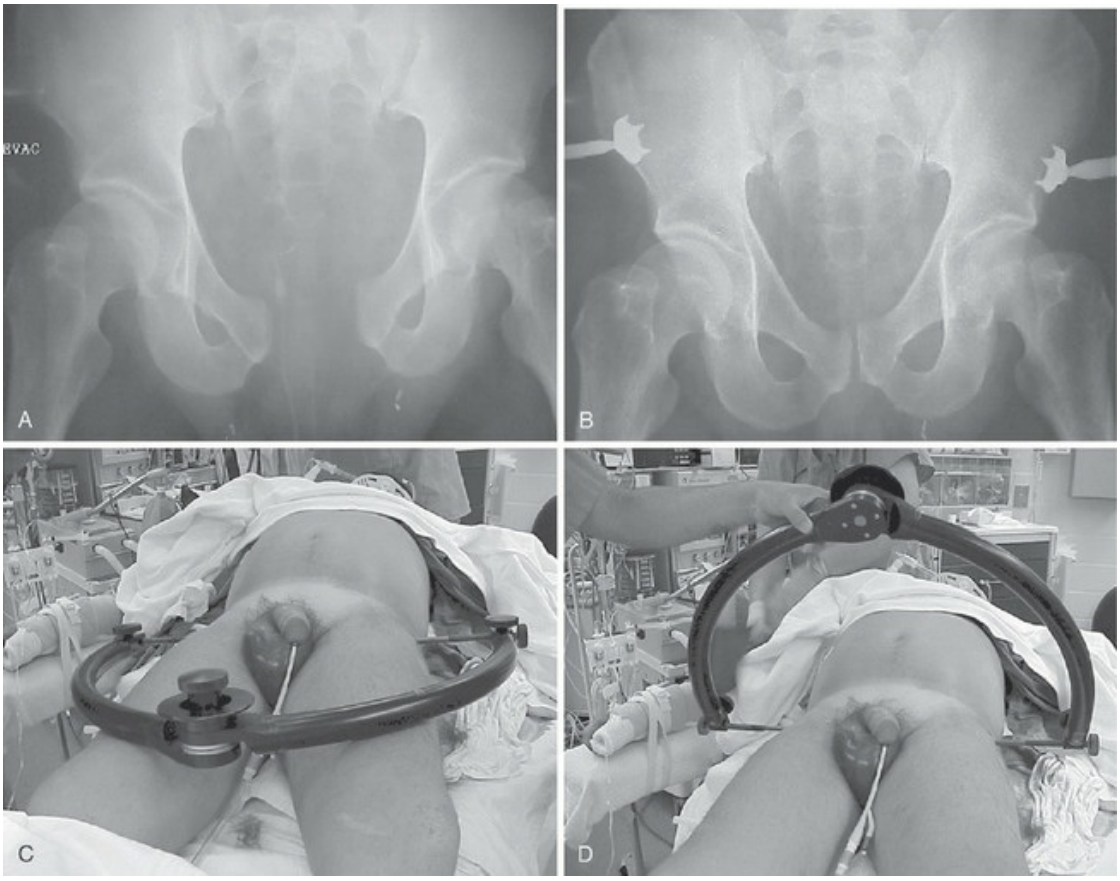


FIGURA 20-32 Ruptura do anel pélvico com hemorragia maciça. **A,** Radiografia em incidência anteroposterior da pelve mostrando ruptura da sínfise púbica e da articulação sacroilíaca. **B,** Visão anteroposterior da pelve após redução pela aplicação de um estabilizador pélvico. **C, D,** Paciente com estabilizador pélvico na posição-padrão e elevada para permitir o acesso ao períneo e permitir a flexão dos quadris para alterar a posição de litotomia.

O papel da angiografia no diagnóstico e tratamento da hemorragia pélvica permanece controverso. A incidência de hemorragia arterial passível de embolização é de aproximadamente 10%. Nestes casos, a arteriografia com embolização pode salvar a vida. Apesar da angiografia com embolização precoce ter mostrado correlação com os melhores desfechos dos pacientes, os procedimentos podem ser tecnicamente difíceis, consumirem tempo e não estão livres de complicações. O uso deve ser reservado para casos nos quais todos os outros métodos para controle de hemorragia tenham sido exaustivamente esgotados. A determinação de que a angiografia e a embolização beneficiarão o paciente é um desafio. Preditivamente, o padrão de fratura mais instável tem o maior risco de lesão arterial. Em um estudo de 603 pacientes com fraturas pélvicas causadas por trauma contuso, Salim e *et al.*[33] mostraram que a ruptura da articulação sacroilíaca, o gênero feminino e a duração da hipotensão são todos preditivos de uma angiografia positiva. A colocação de compressas na pelve tem sido utilizada como uma opção para cessar o sangramento pélvico. Mais recentemente, uma forma modificada de colocação de compressa na pelve e

no retroperitônio mostrou ser tão efetiva quanto a embolização no controle de hemorragia intrapélvica decorrente das fraturas pélvicas.[34] Muitos protocolos e algoritmos têm sido propostos para o tratamento da fratura pélvica com instabilidade hemodinâmica.[30,35] Um algoritmo modificado, baseado na totalidade dos dados atuais disponíveis na literatura, está apresentado na Figura 20-33.

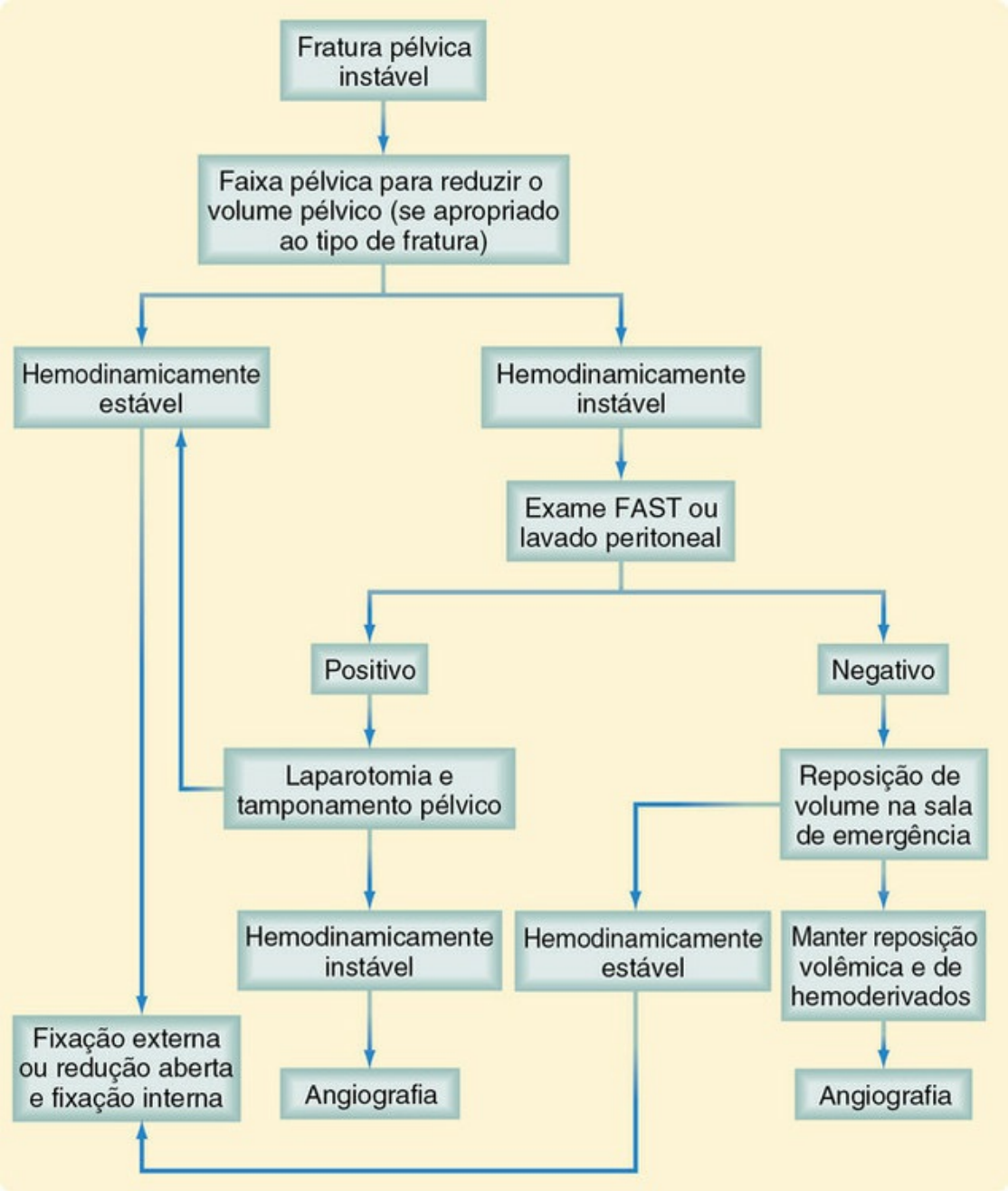


FIGURA 20-33 Algoritmo para tratamento de paciente com fratura pélvica instável. (Dados do Hak DJ, Smith WR, Suzuki T: Management of hemorrhage in life-threatening pelvic fracture. J Am Acad Orthop Surg 17:447-457, 2009; Browner BD, DeAngelis JD: Emergency care of musculoskeletal injuries. In Townawnd C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K [eds]: Sabiston textbook of surgery, ed 18, Philadelphia, 2008, Saunders Elsevier; and Totterman A, Dormagen JB, Madsen JE, et al: A protocol for angiographic embolization in exsanguinating pelvic trauma: A report on 31 patients. Acta Orthop 77; 462-468, 2006.)

Tratamento

O tratamento inicial de um paciente com lesão do anel pélvico foi discutido anteriormente. O cuidado definitivo da ruptura do anel pélvico, a longo prazo, é dependente do padrão da lesão e da sua gravidade. Padrões de fratura estável usualmente necessitam somente de restrição de sustentação de carga.

Frequentemente, um fixador externo pode proporcionar estabilização de lesões instáveis, se aplicado efetivamente e com a redução mantida. Nos casos onde o fixador pode obstruir o acesso ao abdome ou ter sido usado um *C clamp* a redução aberta e fixação interna ou a redução fechada e fixação percutânea podem estar indicadas. Quando a instabilidade rotacional ou vertical está presente, a pelve anterior e posterior devem ser estabilizadas. Anteriormente, a sínfise é frequentemente fixada com uma placa e parafusos. Posteriormente, existem mais opções. As fraturas da articulação sacroilíaca e sacral podem ser fixadas com placas, barras ou parafusos canulados inseridos por via percutânea (Fig. 20-34). Quando somente está presente a instabilidade rotacional, os ligamentos posteriores estão usualmente rompidos parcialmente. Após a pelve anterior estar fixada, a estabilidade do anel pélvico deve ser reexaminada. Frequentemente, a fixação posterior não é necessária.

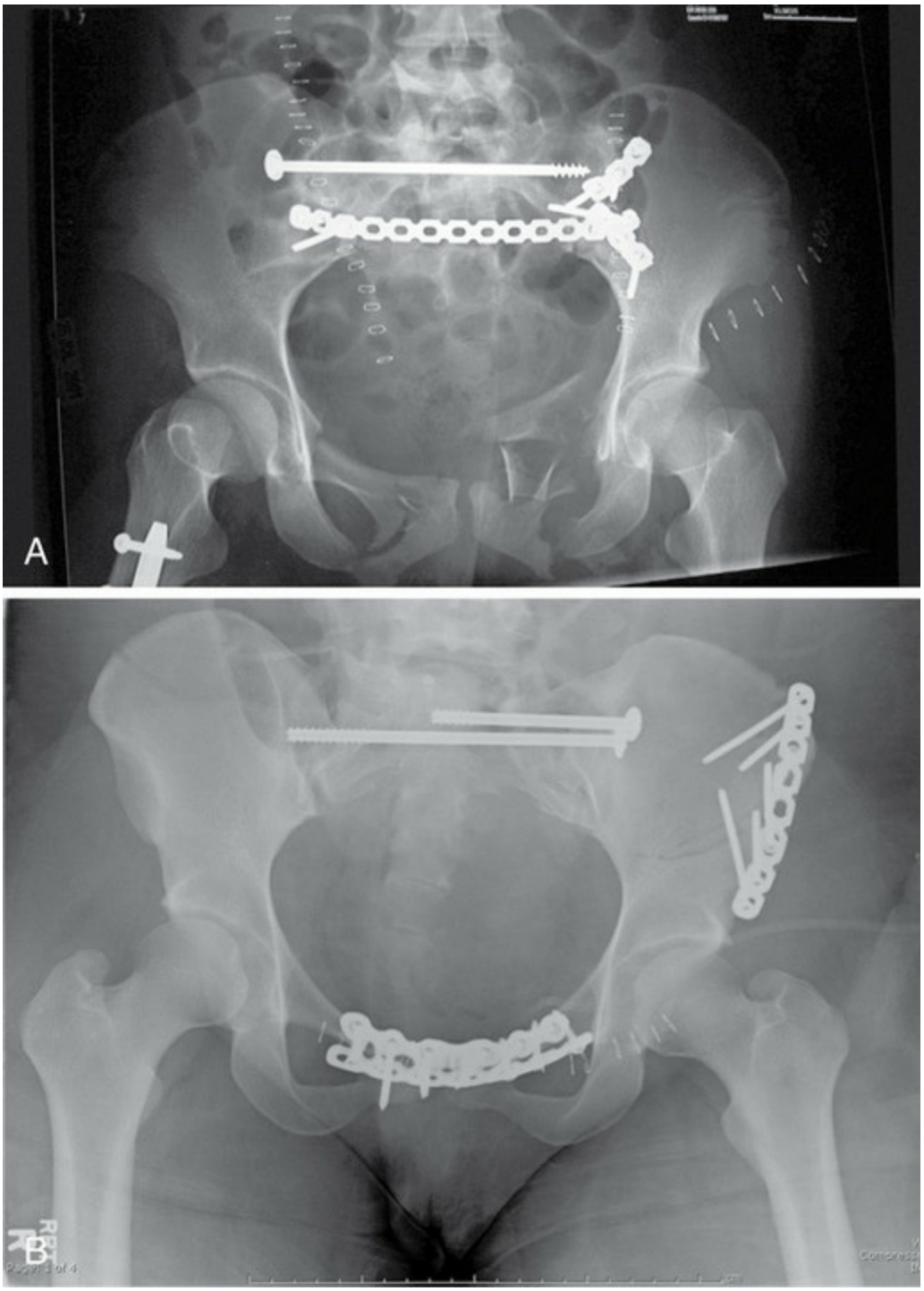


FIGURA 20-34 Fixação de fraturas pélvicas instáveis. **A,** Um parafuso transilíaco, uma placa transilíaca e duas placas sacroilíacas à esquerda são utilizadas para estabilizar os elementos posteriores nesta fratura. **B,** Um parafuso transilíaco e um parafuso sacroilíaco são utilizados para estabilizar os elementos posteriores desta fratura. As placas foram usadas para estabilizar a sínfise púbica. Uma placa na crista ilíaca foi usada para fixar a fratura da asa esquerda do ilíaco.

Lesões da Coluna

As lesões da coluna cervical (coluna-C) podem ocorrer por vários mecanismos, que podem ser divididos em três categorias principais. A primeira envolve o trauma direto sobre o pescoço. O segundo mecanismo

envolve movimento da cabeça em relação ao esqueleto axial. Esta lesão pode ocorrer pelo traumatismo direto na cabeça ou movimento continuado da cabeça em relação ao corpo imóvel (efeito chicote), como frequentemente ocorre em traumas contusos, como acidente automobilístico, quando o corpo está parado (principalmente na colisão traseira). Nessa situação, na tentativa de fixar a cabeça contra o movimento, a coluna cervical suporta uma grande flexão ou torção, o que resulta em lesões, respectivamente de flexão-extensão ou rotacional. Um terceiro mecanismo de lesão da coluna cervical envolve uma carga axial diretamente impactada sobre o crânio, o que provoca forças de compressão axial através das vértebras cervicais. Isto pode resultar em uma fratura por compressão axial e potencial lesão da medula espinal. Este padrão de lesão é mais comumente visto na coluna lombar. Um algoritmo para diagnóstico de lesões da coluna C está apresentado na Figura 20-35.

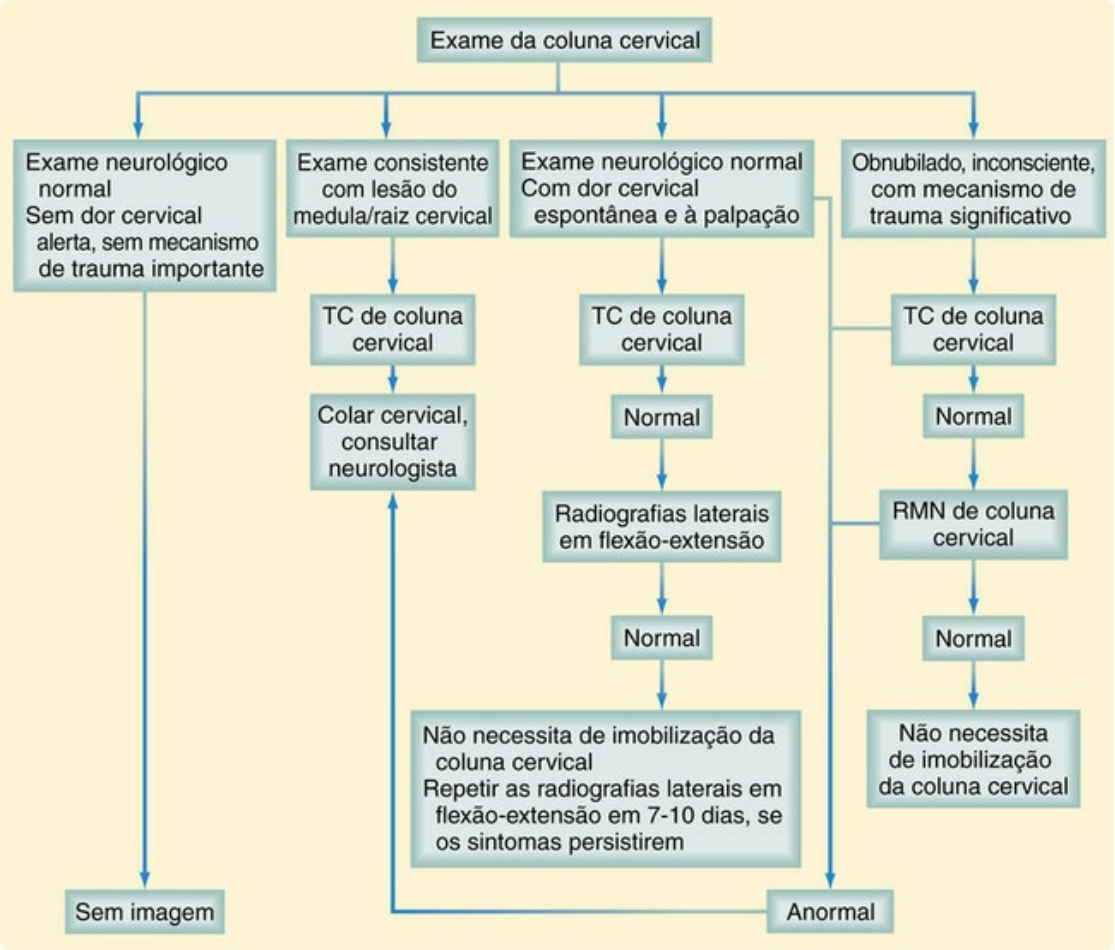


FIGURA 20-35 Algoritmo para diagnóstico por imagem de lesão da coluna cervical. (Adaptado de Lee Y, Templin C, Eismont F, et al: Thoracic and upper lumbar spine injuries. In Browner, mBD, Levine AM, Jupiter, JB, et al [eds]: Skeletal trauma: Basic, science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB, Saunders.)

A medula espinal é dividida em três colunas (Fig. 20-36). A coluna anterior consiste de dois terços anteriores do corpo vertebral como também do ligamento longitudinal anterior. A coluna média inclui o terço posterior do corpo vertebral e do ligamento longitudinal posterior (LLP). A coluna posterior inclui estruturas ósseas e ligamentares posteriores ao LLP. Em geral, a lesão em uma coluna resulta em uma lesão estável. A lesão de duas ou três colunas resulta em um segmento instável. A instabilidade da coluna coloca a medula espinal em risco. As fraturas por compressão axial, por definição, envolvem trauma nas colunas, anterior e média. Estas fraturas são diferenciadas das fraturas por compressão, que envolvem a coluna anterior e estão, raramente, associadas a lesão da medula espinal. As fraturas por compressão axial comumente ocorrem após queda de uma altura, na qual uma carga axial é transmitida ao esqueleto axial

superior quando os pés tocam o chão primeiro. Este mecanismo resulta em um padrão comum de fraturas, incluindo fratura do calcâneo, do platô tibial, do fêmur proximal e fratura por compressão axial da coluna lombar (Tabela 20-1). Dependendo do padrão da fratura, o tratamento das lesões da coluna pode variar de observação à colocação de órtese, fixação cirúrgica ou fixação com halo externo. Entretanto, o tratamento de todas as lesões começa com imobilização estrita e cuidados com a medula espinal.

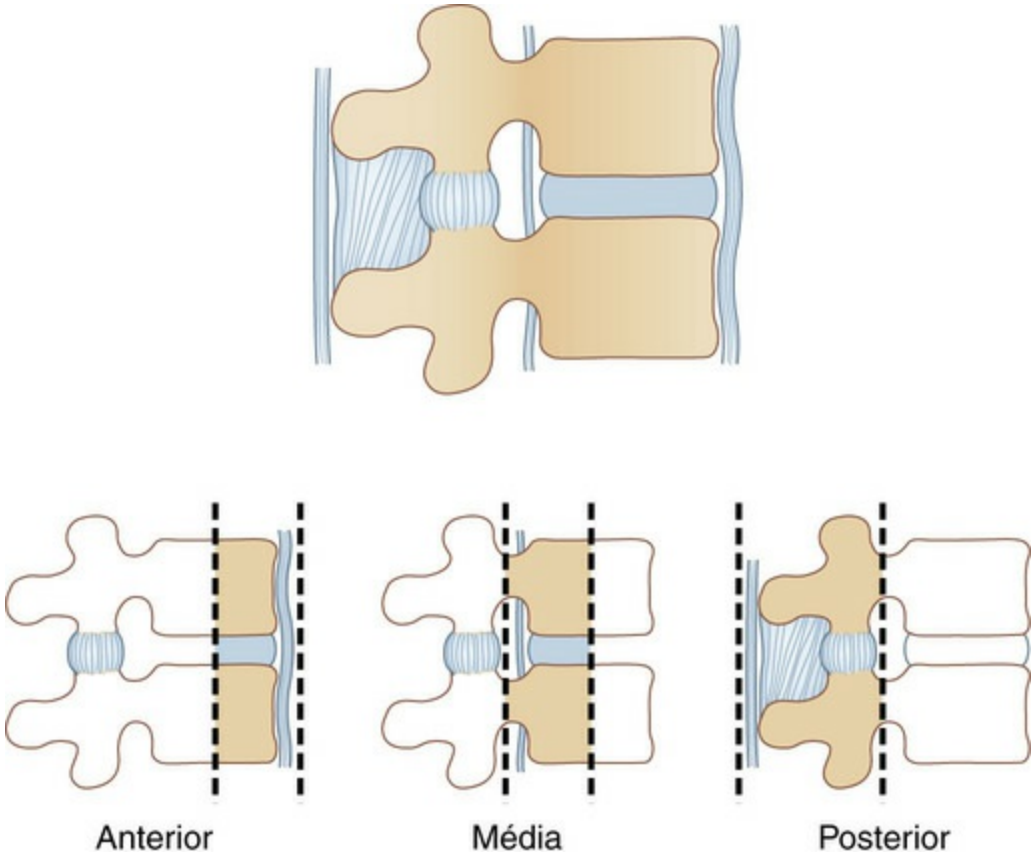


FIGURA 20-36 Modelo de três colunas vertebrais de Denis. A coluna anterior consiste em dois terços anteriores do corpo vertebral e ligamento longitudinal anterior. A coluna média inclui o terço posterior do corpo vertebral e o LLP. A coluna posterior inclui todas estruturas ósseas e ligamentares posteriores ao LLP. (De Lee Y, Templin C, Eismont F, et al: Thoracic and upper lumbar spine injuries. In Browner, BD, Levine AM, Jupiter, JB, et al [eds]: Skeletal trauma: Basic, science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia, 2008, WB, Saunders.)

As fraturas por compressão axial apresentam vários níveis de deformidade óssea. A gravidade da instabilidade e do comprometimento neurológico é relatada pelo grau de deformidade óssea. As três medidas radiográficas utilizadas para determinar a severidade da lesão são perda da altura do corpo vertebral, cifose focal e retropulsão de fragmentos ósseos no canal (Fig. 20-37). Em geral, as indicações para descompressão cirúrgica e estabilização de fratura por compressão axial da coluna lombar incluem retropulsão de mais de 50% do canal medular, 50% da perda de altura do corpo vertebral e 25 graus de cifose focal.[2] A retropulsão e a cifose focal podem levar a comprometimento agudo do canal medular e da medula ou compressão da cauda equina. A compressão aguda medula espinal pode levar ao choque medular. Para o diagnóstico de choque medular, o reflexo bulbocavernoso é testado puxando o cateter de Foley e observando uma contração anal. A ausência do reflexo indica choque medular, se a lesão estiver acima da coluna lombar. Como o choque medular se resolve, usualmente em torno de 48 horas, este reflexo habitualmente retorna após esse período. O exame neste ponto proporcionará uma indicação mais

acurada dos déficits neurológicos. A função sacral preservada (sensação perianal intacta, tônus retal ou flexão do hálux) é representada pela continuidade parcial da substância branca dos tratos longos.

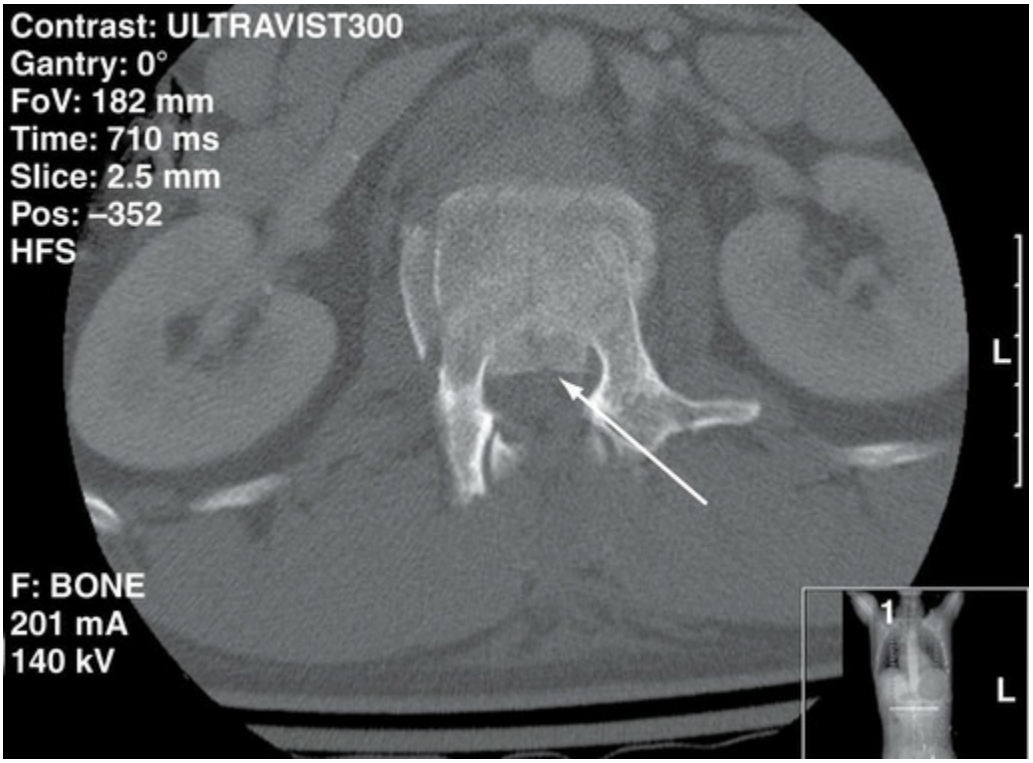


FIGURA 20-37 Fratura por compressão axial no nível lombar mostrando 50% de retropulsão dos fragmentos ósseos dentro do canal.

O choque medular não ocorre com fraturas por compressão axial da coluna lombar, porque a medula espinal termina na junção L1-L2. Na fratura por compressão axial no nível da coluna lombar, a ausência de um reflexo bulbocavernoso indica síndrome de cauda equina, que é uma emergência cirúrgica. A síndrome da cauda equina pode também ser causada por outras lesões que ocupam espaço no canal medular lombossacral, tais como herniação aguda do disco intervertebral, tumor, hematoma ou abscesso epidural. Os sintomas clássicos de síndrome da cauda equina incluem vários graus de lombalgia, disfunção vesical (caracterizada inicialmente pela retenção urinária, seguida posteriormente por incontinência), anestesia em sela, parestesia de extremidade inferior e/ou fraqueza e redução do tônus retal (um achado tardio). Se houver suspeita de síndrome da cauda equina, uma RM deve ser solicitada imediatamente para observação do comprometimento do canal. Se não houver disponibilidade ou se o paciente não puder ser submetido à RM, uma mielotomografia deve ser realizada. Quando um diagnóstico de síndrome da cauda equina é confirmado, a exploração cirúrgica e a descompressão devem ser realizadas em 24 a 48 horas.[36]

Luxações

A luxação de qualquer articulação é considerada uma emergência ortopédica. A luxação prolongada pode levar a morte da célula cartilaginosa, artrite pós-traumática, anquilose e necrose avascular. As luxações das grandes articulações (p. ex., ombro, cotovelo, quadril, joelho ou tornozelo) são particularmente preocupantes, devido ao elevado risco de lesão neurovascular. Estas lesões, que ocorrem mais provavelmente em pacientes jovens ativos, podem ter consequências devastadoras.

Avaliação do Paciente

A maioria das luxações tem achados físicos característicos. Após uma luxação, os músculos ao redor da articulação tipicamente tornam-se espasmódicos, por isso existe limitação de movimentação e o membro assume uma posição característica. Em luxações posteriores do quadril, a coxa é fletida e rodada

internamente. O membro afetado está, frequentemente, encurtado e não pode ser estendido passivamente. Uma luxação anterior do ombro causa uma rotação externa e posição aduzida do braço. A luxação do cotovelo e do joelho (mais comumente posterior) resulta em uma extremidade travada em extensão (Fig. 20-38). Como em todas as lesões de extremidade, um exame neurovascular meticuloso deve ser realizado e documentado antes e após a manipulação.

FIGURA 20-38 Luxação posterior do cotovelo caracteristicamente bloqueada em extensão.

As luxações de quadril e joelho necessitam de discussão especial devido às consequências extremas da falta do seu reconhecimento e da sua abordagem no tempo correto. No caso de uma luxação de quadril o tratamento tardio pode resultar em lesão de nervo ciático, morte de célula cartilaginosa e necrose avascular. Destas complicações, a necrose avascular é a mais devastadora, devido a sua propensão em causar lesão da cabeça do fêmur e subsequente desenvolvimento de doença articular degenerativa. Este problema pode levar à necessidade de colocação de prótese total de quadril ou artrodese do quadril em paciente jovem. A necrose avascular, usualmente, se desenvolve progressivamente, e é tempo dependente. Na posição de luxação, a tensão dos vasos sanguíneos capsulares restringe o fluxo sanguíneo para a cabeça do fêmur. Se o quadril permanece luxado por 24 horas, a necrose avascular desenvolver-se-á em 100% dos casos. Apesar do dano irreversível ao suprimento sanguíneo poder ocorrer no momento da lesão, acredita-se que, geralmente, a redução em seis horas possa diminuir a incidência das alterações

isquêmicas.

As luxações de joelho, devido à proximidade dos vasos poplíteos, são a causa mais comum de lesão arterial secundária. A pronta redução destas lesões é mandatória e deve ser seguida pela reavaliação da irrigação sanguínea do membro. Alguns autores sugerem que qualquer paciente com luxação aguda do joelho deva ser submetido à angiografia. Entretanto, este exame é um procedimento caro, com complicações potenciais. Portanto, existe uma tendência de indicar a angiografia seletiva. Dados recentes mostraram que exames vasculares seriados acima de 24 a 48 horas podem detectar clinicamente a lesão vascular relevante.[37] Muitos sugerem que a arteriografia deva ser realizada somente nos casos de resultado alterado do exame clínico, incluindo diminuição dos pulsos pediosos, da cor ou da temperatura, de um hematoma em expansão sobre o joelho e de uma história de exame anormal antes da admissão na sala de emergência.[13,37] O ITB pode ser incluído como parte da avaliação vascular. Recentemente, Seamon *et al.*[38] compararam o uso de angio-TC *versus* angiografia convencional em pacientes com lesões atraumáticas de extremidade e um ITB anormal. Eles encontraram que a angio-TC tem 100% de especificidade e sensibilidade para detecção de lesão vascular clinicamente relevante, sugerindo que pode ser mais rápida, com melhor custo-benefício e menos invasiva para avaliação da árvore vascular posteriormente a luxações traumáticas do joelho.

Tratamento

A redução das luxações, frequentemente, necessita de sedação intravenosa para reduzir o espasmo muscular na articulação. Em geral, a técnica própria de redução de qualquer luxação inclui a recriação da lesão, uma tração suave e a reversão da lesão. Por exemplo, em uma luxação posterior do quadril, a posição do quadril no momento da luxação é mais provavelmente fletida e rodada internamente. Quando o quadril luxa, a cabeça do fêmur, usualmente, engancha sobre a parede posterior do acetábulo, o que inibe a redução. Para reduzir a articulação, esta deve primeiro estar fletida e rodada internamente, desenganchando da parede posterior. Depois a tração auxiliará ao empurrar a cabeça para trás do acetábulo. Finalmente, a extensão e a rotação externa assegurarão que a articulação permaneça reduzida. É importante usar tração suave constante em vez de puxar com força, o que permite relaxamento do músculo espasmódico e melhora o conforto do paciente. Se uma articulação não puder ser reduzida por métodos fechados com sedação adequada, a anestesia geral é requerida. A tentativa para reduzir a luxação, no centro cirúrgico, deve ser realizada com equipe e instrumentos disponíveis para uma redução aberta, caso a tentativa de redução fechada falhe.

Lesões Vasculares

Incidência

Apesar do índice de lesões vasculares associadas a trauma contuso e penetrante de extremidade ser relativamente baixo, a morbidade e a perda do membro associadas a estas lesões são significativas. A isquemia distal é a manifestação mais frequente de lesão vascular e hemorragia externa é menos comum. As lesões ortopédicas mais frequentemente associadas a insultos vasculares incluem luxações posteriores do joelho, fraturas supracondilares de úmero, luxações de cotovelo e fraturas pélvicas instáveis. Outras fraturas que estão menos frequentemente associadas a lesão vascular, incluem fraturas supracondilares do fêmur, fraturas do platô tibial e fraturas de tíbia-fíbula combinadas.

Apesar das lesões de extremidades superiores totalizarem quase 30% de todas as lesões vasculares periféricas, os traumas das extremidades inferiores têm prognóstico mais reservado e são, potencialmente, mais sérios. Em particular, a região poplítea é a mais propensa à isquemia por várias razões. Existe circulação colateral abundante ao redor do joelho, porém estes vasos são frágeis e facilmente lesados pelo trauma direto ou edema adjacente. A artéria poplítea começa no hiato adutor, que a prende à fáscia muscular e restringe seu movimento. Os músculos sóleos também dificultam a mobilidade da artéria poplítea, e, portanto, propiciam a sua lesão no caso de luxação do joelho. No caso de trombose de artéria poplítea, a carência de colaterais de alto fluxo pode levar à trombose do vaso terminal *in situ*, secundária ao baixo fluxo. A patência destes vasos é crítica para o salvamento do membro. As lesões de artéria femoral superficial, raramente, resultam em amputação devido à rica circulação colateral com a artéria femoral profunda. Apesar de raramente lesada, a lesão da artéria femoral profunda pode ser clinicamente silenciosa e o diagnóstico deve ser feito por angiografia.

Tratamento

Ótimos resultados no tratamento combinado de lesões vasculares e ortopédicas dependem de um elevado índice de suspeita e rápida intervenção. Um exame vascular completo é realizado na sala do trauma, e todos os pulsos das extremidades inferior e superior são avaliados. A cor, a temperatura e a presença de dor ou paresia são notados. A pressão sistólica no braço e no tornozelo é registrada, e o ITB calculado pela pressão no tornozelo dividida pela pressão braquial. Na ausência de doença vascular periférica crônica, o índice deve estar acima de 0,90. Usualmente, os ITBs e pulsos são simétricos bilateralmente. Sopros audíveis sobre os vasos sanguíneos das áreas afetadas podem significar lesão vascular por fistula traumática. Um edema anormal pode indicar lesão ou ruptura de vasos profundos. Qualquer déficit de pulso ou ITB menor que 0,90 indica arteriografia. Isquemia severa ou prolongada obriga a exploração cirúrgica imediata. A arteriografia intraoperatória pode ser útil no planejamento da reconstrução vascular, se uma lesão vascular estiver presente sem isquemia crítica. Na presença de lesões suspeitas a exploração arterial direta é justificada.

O estadiamento da estabilização esquelética e do reparo vascular deve ser individualizado. Durante o tratamento de uma fratura com lesão vascular associada, a ordem entre a fixação da fratura e o reparo da lesão vascular é controversa. Se o vaso for reparado primeiro, o reparo pode ser tracionado ou mesmo lesado quando os ossos são esticados além do seu comprimento. Se o osso for fixado primeiramente, a extremidade pode sofrer os efeitos de isquemia prolongada. Geralmente, a reconstrução vascular precede a fixação da fratura, para restabelecer a perfusão do membro. A ruptura do reparo vascular após a fixação ortopédica é rara, uma vez que o reparo é realizado como o comprimento do osso reparado. Se houver um encurtamento significativo da fratura, a colocação de um fixador externo temporário ou um distrator femoral é uma maneira rápida e efetiva de se obter o comprimento adequado do membro durante o reparo vascular. Os membros contra e ipsilateral são preparados amplamente para permitir o acesso aos vasos distais e à veia safena contralateral. A fasciotomia é realizada antes do reparo vascular se houver suspeita da síndrome do compartimento. Nas luxações do joelho, é possível liberar os compartimentos da parte inferior da perna devido à chance de lesão de reperfusão e do desenvolvimento de síndrome compartimental. O controle proximal e distal deve ser obtido antes da exploração de um hematoma. A artéria e a veia são inspecionadas cuidadosamente e a lesão é acessada.

Em fraturas instáveis o uso de *shunts* intraoperatórios permite a estabilização da fratura antes do reparo vascular definitivo. Estudos têm demonstrado que esta técnica é efetiva na restauração da perfusão do membro, com taxas relativamente baixas de complicações.[39] Os *shunts* de endarterectomia carotídea-padrão são geralmente utilizados nestes casos. A trombectomia proximal e distal é realizada antes da colocação dos *shunts* temporários ou do reparo vascular definitivo. Frequentemente, é necessária a ressecção da artéria para se obter margens aceitáveis. Nessa situação deve-se utilizar um enxerto de veia safena, e, caso não seja possível, um reparo primário sem tensão. Uma arteriografia ao término do procedimento é rotineiramente realizada, pois o salvamento do membro depende da perviedade arterial. Todas as lesões de veias de grande calibre são reparadas para aumentar a taxa de perviedade do reparo arterial e prevenir as sequelas da congestão venosa crônica.

Fraturas comuns de ossos longos

Fraturas do Fêmur

Epidemiologia e Significância

As fraturas de fêmur ocorrem na taxa de 1/10.000 pessoas/ano. Fratura diafisária do fêmur fechada é considerada uma importante lesão quando calculada a classificação da gravidade da lesão (CGL). Portanto, se a fratura de fêmur está associada a outra importante lesão em qualquer outro sistema orgânico qualifica o paciente como politraumatizado. Com exceção das fraturas patológicas ou por osteoporose em pacientes idosos, estas fraturas são resultado de um trauma de alto impacto energético. Frequentemente, estas lesões levam a sangramento significativo. Devido à geometria da coxa, várias unidades de sangue podem ser perdidas dentro dos tecidos, com pequena evidência de sangramento externo. A transfusão com concentrado de hemácias é, frequentemente, necessária. Em adição às preocupações com o sangramento, a equipe de tratamento deve ter fortes suspeitas de fraturas concomitantes de colo do fêmur em todos os pacientes nos quais a diáfise estiver fraturada. Como observado, a incidência da concomitância dessas fraturas é de quase 10%, quando uma delas estiver presente.

Manejo Inicial

Todas as fraturas de fêmur devem ser imobilizadas antes de o paciente ser transportado da cena do acidente. Sem imobilização, as fraturas desviadas da diáfise do fêmur podem causar aumento do edema, sangramento e dano adicional às partes moles adjacentes. A falta de imobilização da fratura também resulta em aumento da embolização gordurosa e contribui para desenvolvimento de SARA. A imobilização adequada começa com tração em linha, o que diminui o diâmetro do compartimento da coxa, reduzindo seu volume. As partes moles estão, então, sob tensão e podem tamponar o sangramento no local da fratura. Como observado, anteriormente, a tração em linha no local do acidente pode ser conseguida com uma tala de tração Hare (Fig. 20-22).[12] Para pacientes com risco de vida, somente uma tala posterior é suficiente até que a tração formal ou imobilização possa ser realizada. Se o tempo permitir, um pino de tração pode ser colocado através da tíbia proximal para providenciar uma tração transesquelética e permitir o acesso ao fêmur distal (Fig. 20-21). Mais de 10% do peso corporal do paciente podem ser aplicados na tração transesquelética, quando colocada apropriadamente.

Estabilização Definitiva

O tempo da fixação definitiva das fraturas diafisárias femorais é controverso. Até o final do século XX, a fixação tardia das fraturas femorais, algumas vezes mais de duas semanas após o momento do trauma, era o padrão. Entretanto, no início dos anos de 1990, graças em grande parte ao trabalho de Bone *et al.*,[8] houve uma mudança de paradigma sobre a fixação precoce destas fraturas. Esta pesquisa randomizada prospectiva de 178 pacientes com fraturas femorais mostrou uma taxa diminuída de SARA, embolia gordurosa e pneumonia, como também tempo mais curto de internação, diminuição dos dias na unidade de tratamento intensivo (UTI) e diminuição do custo da hospitalização dos pacientes com fraturas do fêmur que foram fixadas nas primeiras 24 horas do trauma, em oposição àquelas que foram fixadas após 48 horas. A fixação imediata leva à mobilização precoce, prevenção de TVP e úlceras de decúbito, cuidado de enfermagem mais fácil e diminuição da necessidade de analgesia. Adicionalmente, a magnitude da gordura embolizada é também reduzida.[8] Todos juntos, estes fatores podem melhorar significativamente o estado pulmonar e diminuir a incidência de SARA. Este benefício aumenta conforme o CGL aumenta. Em paciente com trauma severo (CGL > 40), a fixação tardia das fraturas diafisárias do fêmur leva a um aumento de cinco vezes na incidência de SARA.

Estudos mais recentes, sugeriram que a fixação definitiva imediata em paciente politraumatizado pode não permitir o tempo adequado para reanimação levando a índices mais elevados de mortalidade. Em uma análise retrospectiva de 3.069 pacientes com trauma multissistêmico que foram submetidos à fixação interna de fratura diafisária do fêmur, Morshed *et al.*[9] encontraram um significativo aumento no índice de mortalidade nos pacientes que foram submetidos à fixação nas primeiras 12 horas quando comparados com aqueles submetidos ao procedimento em 12 a 24 horas, entre 48 e 120 horas e mais de 120 horas do momento do acidente. Este aumento da mortalidade foi atribuído ao chamado fenômeno de segunda injúria.[40] O trauma inicial leva a uma resposta inflamatória. O trauma da cirurgia aumenta esta resposta, aumentando os níveis de citocinas pró-inflamatórias, que têm sido implicadas no desenvolvimento de SARA. O artigo de Morshed sugeriu que pacientes com trauma abdominal grave mostraram maior benefício com a fixação tardia; entretanto, as atuais recomendações para essa abordagem também incluem hipotermia, coagulopatia, pressão intracraniana excessiva e grande *shunt* pulmonar.[41] Estes achados em estudos sobre fraturas femorais têm aumentado a sustentação da fixação imediata de todas fraturas de ossos longos, porém estudos definitivos ainda não foram desenvolvidos.

A fixação das fraturas diafisárias do fêmur tornou-se bastante uniforme. O tratamento de escolha para fraturas fechadas e expostas tipo I a IIIA é fechado, com hastes intramedulares bloqueadas. Em contraste com os métodos de redução aberta, a colocação de hastes intramedulares por método fechado reduz sangramento e ruptura de partes moles no local da fratura. Estas técnicas minimamente invasivas reduzem o estresse perioperatório e diminuem a incidência de infecção e não consolidação. O tratamento de fraturas diafisárias femorais abertas tipo IIIB e IIIC é usualmente estadiado, com lavagem, desbridamento e fixação externa imediata seguidos por hastes intramedulares ou placas, quando existe tecido mole suficiente para cobrir o osso.

Fraturas Diafisárias da Tíbia

Epidemiologia e Significância

Quase 26 fraturas de tíbia ocorrem em 100.000 pessoas/ano. A incidência aumentou para aproximadamente 500.000 casos nos Estados Unidos, anualmente. As fraturas da diáfise da tíbia ocorrem por mecanismos diretos e indiretos. Os mecanismos comuns são lesões causadas por para-choques, feridas por arma de fogo e lesões por torção ou inclinação com as regiões plantares dos pés firmemente mantidas no solo. Devido à anatomia do suprimento sanguíneo na parte inferior da perna e a elevada energia envolvida nestas lesões, o tratamento de fraturas tibiais diafisárias pode apresentar muitas dificuldades. Complicações adicionais preocupam. Aproximadamente 24% de todas as fraturas tibiais diafisárias são expostas.[11]

Suprimento Sanguíneo

As fraturas tibiais diafisárias tendem a cicatrizar lentamente como resultado do seu tênue suprimento sanguíneo e da quantidade limitada de tecido mole que a envolve. Uma única artéria nutriente que se ramifica a partir da artéria tibial posterior atende à diáfise inteira. Ela entra no canal medular e o atravessa proximalmente e distalmente para anastomosar com os vasos endosteais metafisários. Apesar de existir alguma contribuição dos ramos penetrantes das artérias periosteais que suprem o terço externo da cortical, uma fratura diafisária pode facilmente comprometer o suprimento sanguíneo arterial. Concomitante, o desenluvamento dos tecidos moles pode levar a um segmento inteiro de tíbia desvascularizado. Este ambiente frágil predispõe a uma cicatrização deteriorada e nas fraturas expostas à osteomielite.

Lesões Associadas de Tecidos Moles

Além de lesões na pele e músculos sobrejacentes, as fraturas tibiais diafisárias frequentemente têm outras lesões associadas de partes moles. Lesões ligamentares causando instabilidade do joelho não são incomuns e são, geralmente, identificadas posteriormente como causa da morbidade continuada. A incidência de síndrome compartimental nas fraturas tibiais diafisárias é de 9%, assim a monitoração efetiva dos sintomas dos pacientes e, se necessário, das pressões compartimentais, é importante.

A lesão neurovascular sempre deve ser suspeitada e um exame cuidadoso sempre deve ser realizado. Os pulsos, tibial posterior e pedioso, devem ser palpados, e a perfusão tissular, avaliada. Se houver suspeita de lesão, um Doppler deverá ser utilizado para complementar a avaliação do fluxo sanguíneo arterial. ITBs devem ser calculados.

O exame neurológico inclui avaliação dos cinco nervos principais que atravessam a perna distalmente (Tabela 20-6). O nervo fibular profundo, que atravessa o compartimento anterior, pode ser avaliado ao testar a sensibilidade dorsal e a dorsiflexão do hálux. O teste de sensibilidade ao longo do dorso do pé e força de eversão pode avaliar o nervo fibular superficial, que trafega no compartimento lateral. O nervo tibial passa no compartimento posterior profundo e proporciona sensibilidade na região plantar e função motora do pé e do flexor plantar do hálux. Os nervos sural e safeno atravessam superficialmente para os compartimentos musculares. Ambos são nervos exclusivamente sensitivos. O nervo sural supre a sensibilidade da face lateral do calcanhar e o nervo safeno supre a sensibilidade do maléolo medial.

Tabela 20-6

Nervos para o Pé

NERVO	SENSITIVO	MOTOR
Fibular profundo	Parte dorsal do hálux	Dorsiflexão do hálux (extensor longo do hálux)
Fibular superficial	Dorso do pé	Eversão (fibular)
Tibial	Superfície plantar do pé	Flexão plantar do hálux (flexor longo do hálux)
Sural	Calcanhar lateral	Nenhum
Safeno	Maléolo medial	Nenhum

Manejo e Tratamento

O manejo e o tratamento das fraturas tibiais diafisárias têm evoluído ao longo dos anos. Uma fratura fechada com desvio mínimo pode ser tratada pela imobilização com aparelho gessado e órtese funcional.

Entretanto, quase todas as fraturas moderadas e graves se beneficiam com a estabilização cirúrgica. A colocação de hastes intramedulares fresadas é a técnica de escolha, quando apropriada.

A fixação de placa caiu em desuso para as fraturas diafisárias devido ao elevado risco de complicações na cicatrização da ferida. Entretanto, permanece como uma opção viável para tratamento de fraturas diafisárias que se estendem proximalmente ou distalmente para dentro da metáfise, que é menos acessível para estabilização intramedular. As técnicas mais recentes para colocação percutânea de placas têm melhorado os resultados da fixação com placa pela limitação da dissecção cirúrgica na zona da lesão. Quando as condições do paciente ou do tecido mole sobre a perna determinam a impossibilidade de fixação interna definitiva, a fixação externa continua sendo uma possível opção temporária para o tratamento das fraturas tibiais diafisárias. Apesar de ser geralmente reservado para estabilização temporária, com uma boa redução, um fixador externo pode ser utilizado como fixação definitiva. Para fraturas complexas, um fixador externo anelado é um poderoso instrumento para correção de uma deformidade significativa ou defeitos ósseos.

Fraturas Diafisárias do Úmero

Epidemiologia e Significância

As fraturas umerais diafisárias representam 3% a 5% de todas as fraturas nos adultos. Existe uma distribuição bimodal de incidência, com um pequeno pico na terceira década para homens jovens e um pico maior na sétima década para mulheres. Em pacientes mais jovens, a lesão é o resultado de um trauma de elevado impacto de energia, enquanto em pacientes mais velhos estas fraturas tendem a ser resultado de osteoporose. A maioria das fraturas umerais diafisárias pode ser tratada clinicamente. Estudos têm mostrado mais de 95% de consolidação nas fraturas tratadas sem cirurgia.[42] Além disso, a mobilidade das articulações do ombro e cotovelo tolerará mais de 15 graus de má rotação, 20 graus de deformidade flexão-extensão, 30 graus de deformidade varo-valgo e 3 cm de encurtamento, sem comprometimento significativo na função ou aparência.

Um exame neurovascular completo é imperativo para pacientes com fraturas do úmero. Existe uma incidência de mais de 18% de lesão do nervo radial nas fraturas umerais diafisárias. Com fraturas espirais do terço distal (fratura chamada de fratura de Holstein-Lewis), a incidência é mais elevada devido ao arriscado curso do nervo radial, distalmente ao sulco espiral (Fig. 20-39). Na cena do acidente, as fraturas umerais diafisárias do lado direito podem ser preditivas de lesão concomitante do fígado e outros órgãos intra-abdominais.

FIGURA 20-39 Fratura de Holstein-Lewis do corpo do úmero. Este paciente tinha sinais de lesão do nervo radial na admissão. No momento da cirurgia, o nervo foi encontrado intacto, mas interposto entre dois fragmentos da fratura. A função radial completa retornou em seis meses.

Tratamento

Várias opções não cirúrgicas existem para o tratamento das fraturas umerais diafisárias – aparelho gessado pendente, talas para alinhamento, tipoia, enfaixamento e órtese funcional são todos ainda utilizados no tratamento destas fraturas. Tipicamente, a tala para alinhamento é aplicada no caso agudo e, subsequentemente, trocada por uma órtese funcional para fratura após ter passado o período doloroso inicial da fratura (três a sete dias). Permite-se, então, que os pacientes façam, livremente, flexão-extensão do cotovelo e abdução do braço em 60 graus. A gravidade serve para corrigir o alinhamento e puxar os ossos para seu comprimento. A mobilização é encorajada para estimular a cicatrização da fratura, pois a compressão hidráulica criada pela contração muscular auxilia a consolidação da fratura.[42]

Em determinadas circunstâncias, a intervenção cirúrgica é indicada. Os pacientes com falência na redução fechada, as fraturas intra-articulares, fraturas de antebraço e cotovelo ipsilateral (cotovelo flutuante), fraturas segmentares, fraturas expostas, e os pacientes politraumatizados se beneficiam com tratamento cirúrgico. Obesidade mórbida é uma indicação relativa para tratamento cirúrgico destas fraturas. A obesidade reduz a efetividade da órtese funcional para fratura e a posição de repouso relativamente abduzida do braço, em um paciente obeso, leva a uma incidência elevada de má consolidação em varo. Dos pacientes com paralisia do nervo radial, 70% a 90% são neuropraxia que é recuperada espontaneamente em torno de três a seis meses. A intervenção cirúrgica em pacientes com paralisia do

nervo radial após fraturas umerais diafisárias é controversa. Um algoritmo para tratamento deste problema é apresentado na Figura 20-40. As opções cirúrgicas incluem fixação com hastes intramedulares, placa e parafusos e fixação externa.

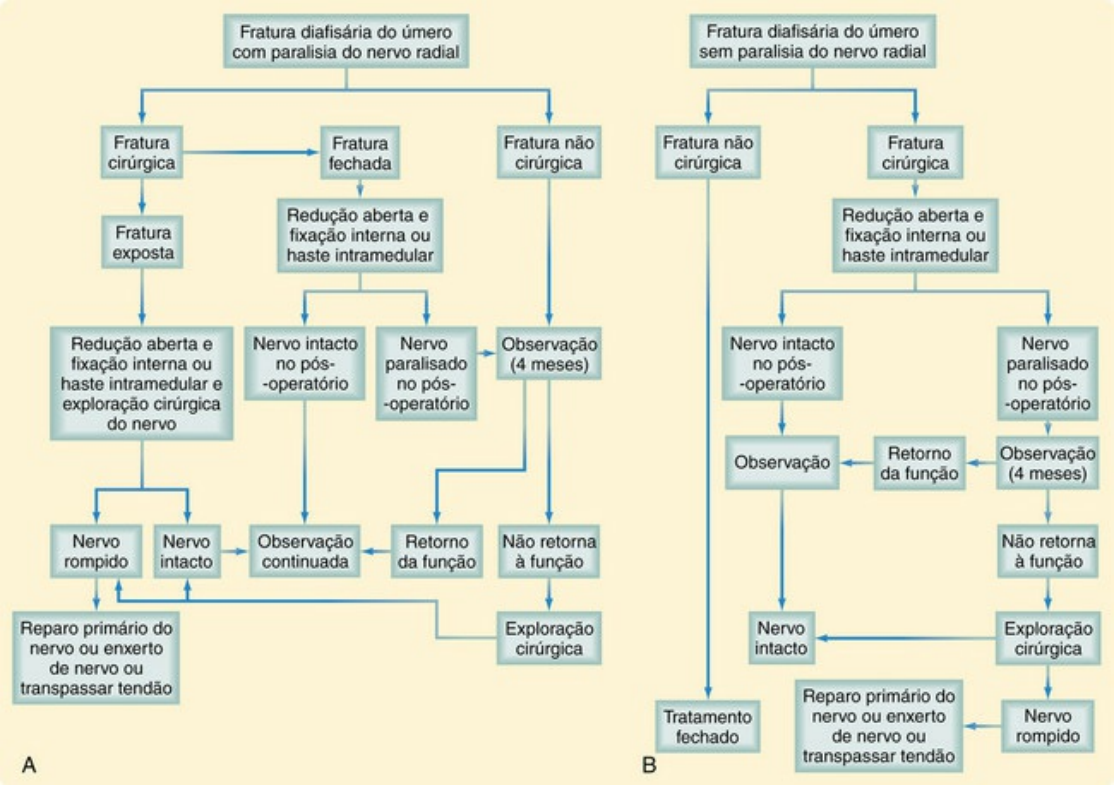


FIGURA 20-40 Algoritmo para manejo de paciente apresentando fratura umeral diafisária com **(A)** e sem **(B)** paralisia do nervo radial.

Desafios e complicações

Lesões não Diagnosticadas

As lesões musculoesqueléticas não diagnosticadas são responsáveis por uma grande proporção de atraso do tratamento nos primeiros dias do cuidado do paciente criticamente traumatizado. A reavaliação clínica dos pacientes traumatizados nas primeiras 24 horas reduziu a incidência de lesões não diagnosticadas em quase 40%. Os pacientes precisam ser reexaminados na medida em que eles recuperem a consciência e assumam suas atividades. As avaliações repetidas devem ser rotineiramente realizadas em todos os pacientes, especialmente os instáveis e com déficit neurológico. A avaliação terciária do trauma inclui exame completo e revisão dos resultados laboratoriais e radiográficos das primeiras 24 horas após o trauma. Os padrões específicos de lesões devem ser atentamente revisados, especialmente em pacientes com múltiplas fraturas e incapacidade severa. O trauma externo de partes moles pode ser indicativo de uma lesão subjacente mais grave. O trauma de coluna cervical não diagnosticado ocorre em 5% de todas as lesões de coluna e pode, potencialmente, levar à paralisia e morte.[43] Séries radiológicas podem facilitar o aumento do reconhecimento de lesões ocultas.

Uso de Drogas e Álcool

A incidência do uso de drogas e álcool nos pacientes com lesões musculoesqueléticas tem sido observada em mais de 50% das vítimas. Quase 25% de todos os pacientes têm teste positivo para duas ou mais drogas.[44] O uso de drogas e álcool resulta em lesões ortopédicas mais severas e as lesões mais frequentes necessitam de tempo de hospitalização mais prolongado. As complicações associadas incluem aquelas

relacionadas com o uso de cocaína, como febre, hipertensão, isquemia miocárdica aguda, arritmias e acidente vascular cerebral. A cocaína também pode facilitar o surgimento de arritmias cardíacas, quando combinada com halotano, óxido nitroso e/ou quetamina. Adicionalmente, o uso de drogas e álcool pode afetar adversamente a administração prévia de medicamentos. A profilaxia para *delirium tremens* em pacientes no pós-operatório deve ser realizada, quando indicada. A consulta ambulatorial para desintoxicação deve ser obtida antes da alta hospitalar.

Complicações Tromboembólicas

Quando comparados com pacientes com lesões isoladas, os pacientes politraumatizados têm incidência mais elevada de complicações tromboembólicas, incluindo TVP e embolia pulmonar (EP) (Fig. 20-41). No estudo de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes traumatizados, Geerts *et al.*[45] mostraram uma incidência global de 58%, com uma incidência de 18% de coágulos proximais. A incidência de embolia pulmonar nos pacientes com grandes traumatismos varia de 2% a 22% e é a terceira causa que leva à morte nesses pacientes.[46] Em relação aos pacientes politraumatizados, os pacientes submetidos à neurocirurgia eletiva, ortopédicas e oncológicas também têm risco aumentado de TEV. Nos pacientes politraumatizados com fraturas de ossos longos, pélvicas, lesões da medula espinal, nos submetidos a procedimentos cirúrgicos e em idosos o risco de TEV é maior. As formas mais comuns de profilaxia farmacológica incluem heparina não fracionada dose ajustável, heparina de baixo peso molecular (HBPM), varfarina e aspirina. Além dessas medicações, pode-se utilizar também para cirurgia do quadril e artroplastia a hirudina, como um inibidor seletivo de trombina e fondaparinux, um inibidor do fator Xa. Outras formas de profilaxia incluem aparelhos mecânicos, como bombas de pé e bombas de compressão sequencial de panturrilha e aparelhos de barreira, como filtros de veia cava inferior (VCI).

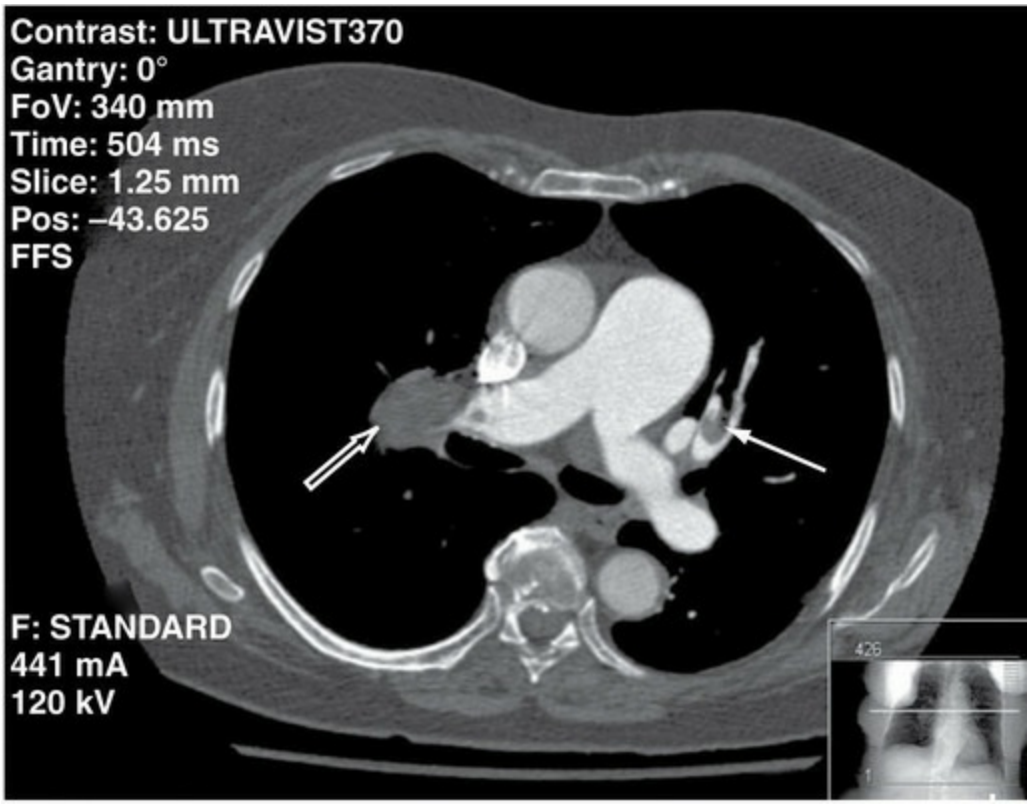


FIGURA 20-41 Angiotomografia mostrando uma grande EP ocluindo completamente a artéria pulmonar (*cabeça sólida da seta*) e uma EP menor ocluindo um dos ramos segmentares da artéria pulmonar esquerda (*cabeça aberta da seta*).

Em geral, concorda-se que a profilaxia é crítica para o paciente com trauma de risco elevado. Duas

questões controversas na prevenção de TEV em um paciente traumatizado são, atualmente, debatidas. A primeira é o papel da vigilância venosa. Alguns médicos recomendam a vigilância com eco color Doppler de rotina para detectar eventos tromboembólicos, devido à incidência de TVP proximal relatada em alguns estudos ser mais elevada do que anteriormente se pensava. A literatura mais recente, entretanto, sugere que isto não é necessário e a triagem de rotina só deve ser realizada para pacientes que tenham elevado risco para TEV (p. ex., na presença de uma lesão de medula espinal, fraturas de extremidades inferiores ou pélvica ou traumatismo craniano importante) e que não receberam tromboprofilaxia adequada.[46] A segunda questão é a profilaxia adequada. A heparina dose ajustável e HBPM são as formas de profilaxia mais utilizadas atualmente. Entretanto, em um estudo randomizado comparando dose baixa de heparina não fracionada com HBPM, Geerts *et al*.[45] documentaram uma incidência global de 44% de TVP em pacientes traumatizados recebendo baixa dose de heparina não fracionada *versus* 31% naqueles que receberam enoxaparina. Houve um leve aumento no sangramento de grande monta no grupo tratado com enoxaparina; entretanto, nenhum dos pacientes teve o nível de hemoglobina reduzido em mais de 2 g/dL.

Na edição mais recente das recomendações baseadas em evidência para a prevenção de TEV, o American College of Chest Surgeons (ACCS) recomendou a profilaxia de rotina com HBPM, enquanto o paciente estiver hospitalizado. Recomenda-se alta com prescrição de HBPM ou varfarina (com o objetivo do RNI ser de 2,0 a 3,0), para pacientes com mobilidade prejudicada ou que serão internados em instituição para reabilitação. Em pacientes com contraindicação para anticoagulação, eles recomendam o uso intermitente de aparelhos de compressão pneumática. Estes aparelhos liberam uma sequência de compressões rítmicas para a panturrilha e/ou coxa e podem ajudar a reduzir o índice de TVP em pacientes traumatizados. Em pacientes com fraturas ou feridas na extremidade inferior, as bombas dos pés devem ser utilizadas. Finalmente, o ACSS não recomenda o uso de rotina de filtros de veia cava para pacientes com elevado risco de TEV. Devido às potenciais complicações da colocação de filtro, incluindo migração do filtro, sangramento durante ou após a colocação ou trombose do filtro, estes aparelhos devem ser reservados para pacientes com sabida TVP proximal, com cirurgia de grande porte iminente e absoluta contraindicação para anticoagulação química. Nestes casos, eles recomendam o início de anticoagulação terapêutica assim que a contraindicação se resolver.[46] É necessária pesquisa adicional na área para determinar a eficiência e segurança de alguns dos mais novos agentes anticoagulantes para pacientes traumatizados com lesões ortopédicas.

Insuficiência Pulmonar: Síndrome de Embolia Gordurosa e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

A síndrome da embolia gordurosa (SEG) é uma condição caracterizada por angústia respiratória, estado mental alterado e petéquias na pele. Foi descrita pela primeira vez em adultos em 1862, ocorre em pacientes politraumatizados, especialmente naqueles com lesões ortopédicas. Os sinais clínicos são evidentes em horas a dias após um traumatismo envolvendo ossos longos ou fraturas pélvicas. Apesar da embolia gordurosa poder ocorrer em mais de 95% de pacientes traumatizados, a incidência de SEG varia de 1% a 19%.[47] Em pacientes com fraturas isoladas dos ossos longos, a incidência está entre 2% e 5%. Em paciente politraumatizado com fraturas de osso longo ou pélvica, a incidência de SEG é tão alta quanto 19%. Acredita-se que a gordura da medula óssea do local da fratura entre na circulação pulmonar, onde provocará ativação da cascata da coagulação, disfunção plaquetária, liberação de substâncias vasoativas e citocinas inflamatórias e, subsequente, infiltração neutrofílica.[48] O tratamento da SEG é principalmente de suporte, porém em uma metanálise recente de Bederman *et al*.[49] mostrou-se que o uso de corticoesteroides em pacientes com múltiplas fraturas de ossos longos reduz a taxa de SEG em 78%, sem aumento significativo do risco de complicações relacionadas com o tratamento das fraturas. Antes dos adventos das modernas UTIs as taxas de mortalidade em pacientes com SEG era maior que 20%. Apesar desta taxa ter caído devido aos tratamentos de suporte e de reanimação mais modernos (7% a 10%) a mortalidade por SEG ainda causa uma significativa preocupação.[47]

A SEG pode representar um subgrupo de SARA. A SARA é um estado de insuficiência pulmonar definido como uma razão da Pa_{O_2}/Fi_{O_2} menor que 200, independente do nível de pressão expiratória positiva (PEEP), uma pressão de fechamento da artéria pulmonar de 18 mm Hg ou menos ou infiltrados difusos bilaterais nas radiografias de tórax na ausência de insuficiência cardíaca congestiva.[50] A fixação precoce das fraturas tem demonstrado redução na incidência de SEG e SARA nos pacientes traumatizados; entretanto, tem ocorrido algum debate se o método de fixação afeta a incidência de SEG.

Teoricamente, as hastes intramedulares causam uma carga embólica aumentada, o que pode levar a uma incidência aumentada de SEG, mas estudos clínicos e experimentais têm sugerido que a presença de lesão torácica e não o método de fixação da fratura é responsável pela SARA.[41] Portanto, em pacientes com lesão torácica aguda e fraturas de ossos longos, concomitantes, pode ser interessante retardar a fixação definitiva da fratura até que o seu quadro pulmonar esteja estabilizado.

Mobilização pós-operatória

Os benefícios da fixação precoce e a mobilização dos pacientes politraumatizados têm sido discutidos. Entretanto, a distinção entre mobilização e sustentação de carga é essencial. Mobilização é a transferência do paciente da posição supina, tanto ativamente quanto com a ajuda das enfermeiras e/ou fisioterapeutas. Isto inclui que o paciente seja virado pela enfermeira, sente na cama ou seja transferido para uma cadeira. Todos os pacientes devem ser mobilizados no primeiro ou segundo dia de pós-operatório, se suas condições gerais permitirem. A mobilização ajuda a prevenir o desenvolvimento de complicações pulmonares e sépticas.

A sustentação de carga, em contraste, é a transmissão de uma carga através da extremidade. Para um paciente ter permissão para sustentação de carga sobre a extremidade lesada, as três condições que seguem devem ser encontradas:

1. Deve-se ter contato osso com osso no local da fratura como demonstrado intraoperatoriamente ou nas radiografias pós-redução. Sem contato das extremidades da fratura, os aparelhos de fixação deverão ser submetidos a todo o estresse aplicado à extremidade, que, frequentemente, resultará em falência da fixação.
2. Fixação estável da fratura deve ser alcançada. Por definição, a fixação estável não tem ruptura quando é submetida a cargas fisiológicas normais. A fixação estável é dependente de um número de fatores. A fixação pode ser menos ideal em pacientes com osso osteopênico ou fraturas severamente cominutivas. Quando as cargas excessivas são antecipadas, como com pacientes fortes ou obesos, a fixação típica pode não ser adequada.
3. O paciente deve ser capaz de estar em conformidade com o estado de sustentação da carga. Frequentemente, a confiabilidade do paciente é uma consideração significativa na determinação do estado de sustentação de carga. Circunstâncias sociais, psicológicas ou emocionais podem afetar a capacidade do paciente para a conformidade com as restrições da sustentação de carga.

A não ser que todos os três critérios sejam conseguidos, a fixação necessitará ser protegida com estado de sustentação de carga restrito. A sustentação de carga parcial com muletas permite que o paciente coloque o pé do lado da extremidade afetada no chão, sem qualquer carga do peso do corpo. Isto é frequentemente permitido em pacientes com lesões ao redor do quadril e permite a extensão do quadril e do joelho e dorsiflexão do tornozelo. Esta posição natural relaxa a musculatura do quadril e minimiza forças articulares reativas. Deambulação com muleta sem colocação do pé no chão (sem sustentação de carga [SSC]) leva a um aumento significativo da força através da articulação do quadril, devido à contração dos músculos sobre o quadril. A sustentação com uso de muletas e carga sobre os pododáctilos é um termo frequentemente usado como sinônimo, mas é considerado de uso infeliz da terminologia. Muitos pacientes tentam andar, enquanto tocam somente o hálux da extremidade afetada no chão. Nesta posição, o quadril e o joelho são fletidos, e o tornozelo é colocado em posição equina. Quando este estado é mantido por qualquer período de tempo significativo, as contraturas do quadril, joelho e tornozelo são comuns. Por esta razão, o uso desta terminologia é desencorajado.

A sustentação de carga parcial (SCP) é definida em termos de percentual do peso do corpo aplicado em uma extremidade lesada. É gradualmente aumentada conforme as fraturas ganham a estabilidade através da cicatrização. Com o uso de uma escala, o paciente pode aprender como ele sente as diferentes quantidades do peso do corpo. Quando uma fratura e o paciente estão estáveis o suficiente para resistir a cargas normais, a sustentação da carga conforme é tolerada (SCCT) é instituída. Acredita-se que os pacientes confiáveis limitam sua própria sustentação de carga de acordo com a dor.

Mesmo quando a sustentação de carga não é permitida, a mobilização das articulações afetadas e adjacentes é, tipicamente, realizada em alguns dias. Após o tratamento cirúrgico, as articulações são, caracteristicamente, imobilizadas brevemente e, então, é permitida uma faixa de movimentação ativa ou passiva na cama, se a sustentação da carga não for prudente. A mobilização precoce da articulação diminui a probabilidade de fibrose e, portanto, aumenta a mobilidade precoce. Adicionalmente, o movimento da articulação é necessário para a boa saúde da cartilagem articular. A cartilagem é nutrida pelo líquido sinovial mais eficientemente quando a articulação está em movimento. A mobilização precoce da

articulação tornou-se um princípio básico do cuidado ortopédico e levou à diminuição da morbidade associada a lesões musculoesqueléticas.

Resumo

No cenário do trauma agudo, a preservação da vida do paciente torna-se prioridade sobre a preservação de um membro. Entretanto, as lesões das extremidades e do esqueleto axial podem pôr a vida em risco em raras circunstâncias (p. ex., hemorragia secundária à lesão vascular devido a fraturas pélvicas ou de ossos longos). Isto deve ser reconhecido precocemente e tratado apropriadamente. Uma vez que o período crítico tenha passado, as lesões musculoesqueléticas são a principal causa de morbidade pós-traumática, como demonstrado pelo aumento dos custos de saúde, perda de dias de trabalho, incapacidade física, angústia emocional e diminuição da qualidade de vida. Por conseguinte, é essencial que um exame musculoesquelético, detalhado e completo, da extremidade e do esqueleto axial seja realizado em todos os pacientes. As lesões devem ser identificadas precocemente e a equipe de traumato-ortopedia, no momento da sua consulta, necessita ser notificada sobre as especificidades destas lesões no tempo correto. É essencial que a equipe do trauma tenha um elevado índice de suspeita para emergências ortopédicas em todos os pacientes que foram vítimas de traumatismo de elevado impacto de energia. Além disso, o paciente não deve ser transportado da sala de trauma, a menos que sejam necessárias intervenções para salvar a vida, até que a equipe de ortopedia tenha avaliado e estabelecido a conduta a ser adotada na extremidade para protegê-la contra lesão adicional e morbidade. Finalmente, o tratamento apropriado das lesões musculoesqueléticas é um trabalho multidisciplinar. Com cooperação e colaboração de todas as equipes – cirurgia geral, cirurgia vascular, neurocirurgia, cirurgia plástica, medicina interna e fisioterapia – seremos capazes de assegurar o melhor desfecho possível para nossos pacientes.

Leituras sugeridas

Bone, L. B., Johnson, K. D., Weigelt, J., et al. early versus delayed stabilization of femoral shaft fractures: A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71:336–341. *Este clássico artigo uniformizou o tratamento de pacientes politraumatizados. Foi o primeiro estudo prospectivo que claramente definiu os benefícios da estabilização precoce das fraturas diafisárias do fêmur.*

Browner B.D., Levine A.M., Jupiter J.B., et al, eds. Skeletal trauma: Basic science, management and reconstruction, ed 4, Philadelphia: WB Saunders, 2008. *Este é um dos primeiros textos mais completos sobre as lesões musculoesqueléticas traumáticas. Este segundo volume está agora na quarta edição. É um texto clara e visualmente atraente. Os autores do capítulo são a elite da cirurgia ortopédica no mundo. É uma excelente referência para qualquer médico que trata de um paciente politraumatizado.*

Egol, K. A., Koval, K. J., Zuckerma, J. D. *Handbook of fractures*, ed 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilmkins; 2010. *Este livro de bolso de tamanho conveniente é referência para médicos que tratam de lesões musculoesqueléticas em ambiente de emergência. Este é um guia completo, porém conciso. Discute epidemiologia, anatomia, mecanismo da lesão, evolução clínica, avaliação radiológica, classificação, tratamento e manejo das complicações da maioria das lesões musculoesqueléticas agudas.*

Gustillo, R., Anderson, J. Prevention of infection in the treatment of 1025 open fractures of long bonés: Retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58:453–458. *Este clássico artigo definiu a classificação e os protocolos de tratamentos propostos para pacientes com fraturas expostas. Ele inclui mais de 300 casos revisados retrospectivamente e outros 600 casos prospectivos, aos quais a nova classificação foi aplicada.*

Lieberman, J. AAOS comprehensive orthopaedic review, Rosemont, III. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2009. *Este texto é uma revisão completa de todas as subespecialidades ortopédicas, é formatado em tópicos e tem layout bem organizado, fornecendo referências convenientes em uma multiplicidade de tópicos. É uma excelente referência para o tratamento dos pacientes ortopédicos.*

Tscherne, H., Gotzen, L. *Fractures with soft tissue injuries*. Berlinm: springer-Verlag; 1984. *Este livro sobre fratura é completo no que diz respeito a fraturas expostas e fechadas com lesões de partes moles. Cobre todas as classificações, manejo imediato, cuidado da fratura e da ferida destes traumas. Utiliza uma abordagem em equipe para tratamento destas lesões complicadas.*

Referências bibliográficas

1. Campbell, B. T., Saleheen, H., Borrup, K., et al. Epidemiology of trauma at a level 1 trauma center. *Conn Med*. 2009; 73(7):389–394.
2. Lieberman, J. AAOS comprehensive orthopaedic review, Rosemont, Ill. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2009.
3. Kessel, B., Sevi, R., Jeroukhimov, I., et al. Is routine portable pelvic X-ray in stable multiple trauma patients always justified in a high technology era? *Injury*. 2007; 38:559–563.
4. Fu, C. Y., Wu, S. C., Chen, R. J., et al. Evaluation of pelvic fracture stability and the need for angioembolization: Pelvic instabilities on plain film have an increased probability of requiring angioembolization. *Am J Emerg Med*. 2009; 27:792–796.
5. Deunk, J., Brink, M., Dekker, H. M., et al. Predictors for the selection of patients for abdominal CT after blunt trauma: A proposal for a diagnostic algorithm. *Ann Surg*. 2010; 251:512–520.
6. Gaarder, C., Kroepelien, C. F., Loekke, R., et al. Ultrasound performed by radiologists—confirming the truth about FAST in trauma. *J Trauma*. 2009; 67:323–327.
7. Cha, J. Y., Kashuk, J. L., Sarin, E. L., et al. Diagnostic peritoneal lavage remains a valuable adjunct to modern imaging techniques. *J Trauma*. 2009; 67:330–334.
8. Bone, L. B., Johnson, K. D., Weigelt, J., et al. Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71:336–340.
9. Morshed, S., Miclau, T., 3rd., Bembom, O., et al. Delayed internal fixation of femoral shaft fracture reduces mortality among patients with multisystem trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91:3–13.
10. Mathen, R., Inaba, K., Munera, F., et al. Prospective evaluation of multislice computed tomography versus plain radiographic cervical spine clearance in trauma patients. *J Trauma*. 2007; 62:1427–1431.
11. Browner B.D., Levine A.M., Jupiter J.B., et al, eds. Skeletal trauma: Basic science, management, and reconstruction, ed 4, Philadelphia: WB Saunders, 2008.
12. Tornetta, P., 3rd., Kain, M. S., Creevy, W. R. Diagnosis of femoral neck fractures in patients with a femoral shaft fracture. Improvement with a standard protocol. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:39–43.
13. Levy, B. A., Fanelli, G. C., Whelan, D. B., et al. Controversies in the treatment of knee dislocations and multiligament reconstruction. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17:197–206.
14. Tscherne, H., Gotzen, L. *Fractures with soft tissue injuries*. Berlin: Springer-Verlag; 1984.
15. Johansen, K., Daines, M., Howey, T., et al. Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. *J Trauma*. 1990; 30:568–572.
16. Pollak, A. N., Jones, A. L., Castillo, R. C., et al. The relationship between time to surgical débridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:7–15.
17. Ashford, R. U., Mehta, J. A., Cripps, R. Delayed presentation is no barrier to satisfactory outcome in the management of open tibial fractures. *Injury*. 2004; 35:411–416.
18. Gustilo, R. B., Anderson, J. T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: Retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58:453–458.
19. Zalavras, C. G., Marcus, R. E., Levin, L. S., et al. Management of open fractures and subsequent complications. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:884–895.
20. Ly, T. V., Travison, T. G., Castillo, R. C., et al. Ability of lower-extremity injury severity scores to predict functional outcome after limb salvage. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:1738–1743.
21. Busse, J. W., Jacobs, C. L., Swiontkowski, M. F., et al. Complex limb salvage or early amputation for severe lower-limb injury: A meta-analysis of observational studies. *J Orthop Trauma*. 2007; 21:70–76.
22. Bhandari, M., Guyatt, G. H., Swiontkowski, M. F., et al. Treatment of open fractures of the shaft of the tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; 83:62–68.

22a. Rudloff, M. I., Smith, W. R. Intramedullary reaming of the femur: current concepts concerning reaming. *J Orthop Trauma*. 2009; 23:S12–S17.

23. Mubarak, S., Hargens, A. *Compartment syndromes and Volkmann's contracture*. Philadelphia: WB Saunders; 1981.
24. Whitesides, T. E., Heckman, M. M. Acute compartment syndrome: Update on diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1996; 4:209–218.

25. McQueen, M. M., Court-Brown, C. M. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78:99–104.
26. Olson, S. A., Glasgow, R. R. Acute compartment syndrome in lower extremity musculoskeletal trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005; 13:436–444.
27. Shuler, F. D., Dietz, M. J. Physicians' ability to manually detect isolated elevations in leg intracompartmental pressure. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:361–367.
28. Lunsjo, K., Tadros, A., Hauggaard, A., et al. Associated injuries and not fracture instability predict mortality in pelvic fractures: A prospective study of 100 patients. *J Trauma*. 2007; 62:687–691.
29. Tile, M. Pelvic ring fractures: should they be fixed? *J Bone Joint Surg Br*. 1988; 70:1–12.
30. Hak, D. J., Smith, W. R., Suzuki, T. Management of hemorrhage in life-threatening pelvic fracture. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17:447–457.
31. Krieg, J. C., Mohr, M., Ellis, T. J., et al. Emergent stabilization of pelvic ring injuries by controlled circumferential compression: A clinical trial. *J Trauma*. 2005; 59:659–664.
32. Jowett, A. J., Bowyer, G. W. Pressure characteristics of pelvic binders. *Injury*. 2007; 38:118–121.
33. Salim, A., Teixeira, P. G., DuBose, J., et al. Predictors of positive angiography in pelvic fractures: A prospective study. *J Am Coll Surg*. 2008; 207:656–662.
34. Osborn, P. M., Smith, W. R., Moore, E. E., et al. Direct retroperitoneal pelvic packing versus pelvic angiography: A comparison of two management protocols for haemodynamically unstable pelvic fractures. *Injury*. 2009; 40:54–60.
35. Croce, M. A., Magnotti, L. J., Savage, S. A., et al. Emergent pelvic fixation in patients with exsanguinating pelvic fractures. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:935–939.
36. Spector, L. R., Madigan, L., Rhyne, A., et al. Cauda equina syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008; 16:471–479.
37. Hollis JD, Daley BJ. 10-year review of knee dislocations: Is arteriography always necessary? J Trauma 59672-675; discussion 675-676, 2005.
38. Seamon, M. J., Smoger, D., Torres, D. M., et al. A prospective validation of a current practice: The detection of extremity vascular injury with CT angiography. *J Trauma*. 2009; 67:238–243.
39. Subramanian, A., Vercruysse, G., Dente, C., et al. A decade's experience with temporary intravascular shunts at a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2008; 65:316–324.
40. Morley, J. R., Smith, R. M., Pape, H. C., et al. Stimulation of the local femoral inflammatory response to fracture and intramedullary reaming: A preliminary study of the source of the second hit phenomenon. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90:393–399.
41. Pape, H. C., Tornetta, P., 3rd., Tarkin, I., et al. Timing of fracture fixation in multitrauma patients: the role of early total care and damage control surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17:541–549.
42. Sarmiento, A., Zagorski, J. B., Zych, G. A., et al. Functional bracing for the treatment of fractures of the humeral diaphysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82:478–486.
43. Platzer, P., Hauswirth, N., Jaindl, M., et al. Delayed or missed diagnosis of cervical spine injuries. *J Trauma*. 2006; 61:150–155.
44. Levy, R. S., Hebert, C. K., Munn, B. G., et al. Drug and alcohol use in orthopedic trauma patients: A prospective study. *J Orthop Trauma*. 1996; 10:21–27.
45. Geerts, W. H., Code, K. I., Jay, R. M., et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994; 331:1601–1606.
46. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:381S–453S.
47. Talbot, M., Schemitsch, E. H. Fat embolism syndrome: History, definition, epidemiology. *Injury 37(Suppl*. 2006; 4:S3–7.
48. Blankstein, M., Byrick, R. J., Nakane, M., et al. Amplified inflammatory response to sequential hemorrhage, resuscitation, and pulmonary fat embolism: An animal study. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:149–161.
49. Bederman, S. S., Bhandari, M., McKee, M. D., et al. Do corticosteroids reduce the risk of fat embolism syndrome in patients with long-bone fractures? A meta-analysis. *Can J Surg*. 2009; 52:386–393.
50. Irwin, R., Rippe, J. Manual of intensive care medicine, ed 5, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010.

CAPÍTULO 21

Queimaduras

Marc Jeschke, Felicia N. Williams, Gerd G. Gauglitz and David N. Herndon

CAUSAS
FISIOPATOLOGIA DAS QUEIMADURAS
TRATAMENTO
CUIDADOS COM AS FERIDAS
ATENUAÇÃO DA RESPOSTA HIPERMETABÓLICA
CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS: QUEIMADURAS ELÉTRICAS E QUÍMICAS
RESULTADOS
UNIDADES PARA TRATAMENTO DE QUEIMADOS
RESUMO

Mais de 500.000 lesões por queimaduras ocorrem anualmente nos Estados Unidos.[1] Embora a maioria destas lesões sejam menores, aproximadamente 40.000 a 60.000 pacientes com queimaduras exigem internação em um hospital ou centro especializado em grandes queimados para o tratamento apropriado. As consequências devastadoras das queimaduras foram reconhecidas pela comunidade médica e quantidades significativas de recursos e pesquisas têm melhorado estas estatísticas deprimentes.[2] Centros especializados em queimaduras (Quadro 21-1) e os avanços nas estratégias de tratamento, com base em uma melhor compreensão da reposição volêmica, melhor cobertura das feridas, controle de infecções, melhora no tratamento das lesões por inalação e melhor suporte à resposta hipermetabólica ao trauma aperfeiçoaram o resultado clínico dessa população singular de pacientes.[3] Entretanto, as queimaduras graves permanecem devastadoras, afetando quase todos os sistemas orgânicos e levando à morbidade e mortalidade significativas.[4,5]

Quadro 21-1 Organização e Funcionários do Centro Especializado em Queimaduras

Cirurgiões com experiência no tratamento de queimaduras (diretor do centro e cirurgiões capacitados)
Enfermagem especializada
Fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais
Assistentes sociais
Nutricionistas
Farmacêuticos
Fisioterapeutas respiratórios
Psiquiatras e psicólogos
Protéticos

Causas

Não há nenhum trauma maior do que uma grande queimadura, que pode ser classificada de acordo com suas diferentes causas e profundidades (Quadro 21-2). De todos os casos, quase 4.000 pessoas morrem das complicações relacionadas com lesões térmicas.[6] Como em todas as mortes relacionadas com trauma, os óbitos por queimaduras geralmente ocorrem imediatamente após a lesão ou semanas mais tarde em consequência de falência múltipla de órgãos. De todas as queimaduras, 66% ocorrem em casa e os óbitos são predominantes nos extremos de idade, crianças e idosos. As causas mais comuns são as chamas e escaldaduras.[7] As escaldaduras são mais comuns em vítimas de até cinco anos de idade. Uma porcentagem significativa das queimaduras em crianças é causada por abuso infantil. Existem vários fatores de risco vinculados às queimaduras — especificamente idade, localização, demografia e baixo nível econômico.[8] Esses fatores de risco reforçam o fato de que a maioria das lesões e mortes por queimaduras são evitáveis e exigem estratégias de intervenção e prevenção. Em geral, nenhum grupo está imune à dívida da saúde pública provocada por queimaduras.

Quadro 21-2 Classificações das Queimaduras

Causas

Chama / fogo – lesão pelo ar oxidado superaquecido
Escaldadura – lesão pelo contato com líquidos quentes
Contato – lesão pelo contato com materiais sólidos quentes ou frios
Químicas – contato com agentes químicos nocivos
Eletricidade – condução de corrente elétrica através dos tecidos

Profundidades

Primeiro grau – lesão localizada na epiderme
Segundo grau superficial – lesão à epiderme e derme superficial
Segundo grau profundo – lesão através da epiderme até a derme profunda
Terceiro grau – lesão de espessura total através da epiderme e da derme até a gordura subcutânea
Quarto grau – lesão através da pele e gordura subcutânea até o osso ou músculo subjacente

Localização desempenha um papel importante no risco e tratamento da queimadura. Os recursos disponíveis em uma determinada comunidade influenciam a morbidade e mortalidade. Falta de recursos adequados afeta a educação, a reabilitação e as taxas de sobrevida de vítimas de queimaduras. Alguém com queimaduras graves em um ambiente rico em recursos pode receber cuidados em poucos minutos, enquanto um indivíduo queimado em um ambiente mais pobre pode sofrer por um longo período de espera para atendimento. O tratamento ideal das queimaduras requer a colaboração de cirurgiões, anestesistas, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas, terapeutas de reabilitação e assistentes sociais apenas para acomodar as necessidades básicas de um sobrevivente de grande queimadura.[9] Qualquer atraso para obter esses recursos retarda a reanimação volêmica e, assim, contribui para aumentar o risco de mortalidade.[10] Para aqueles que têm acesso a atendimento adequado, sobreviver a uma grande queimadura é a regra, não mais a exceção. A taxa de sobrevida para todas as queimaduras é de 94,6%, mas para populações em risco, em comunidades onde faltam recursos médicos, legais e de saúde pública, sobreviver pode ser quase impossível.[7]

Fisiopatologia das queimaduras

Alterações Locais

Localmente, a lesão térmica causa necrose coagulativa da epiderme e dos tecidos subjacentes, com a profundidade da lesão dependendo da temperatura à qual a pele foi exposta, do calor específico do agente causal e da duração da exposição. As queimaduras são classificadas em cinco categorias diferentes de causa e de profundidade da lesão. As causas incluem lesão por chama (fogo), líquidos quentes (escaldadura), contato com objetos quentes ou frios, exposição química e/ou condução de eletricidade

(Quadro 21-2). As três primeiras induzem o dano celular pela transferência de energia, que leva à necrose de coagulação. Queimaduras químicas e queimaduras elétricas causam lesão direta às membranas celulares, além da transferência de calor, e podem causar uma necrose coagulativa ou coliquativa (liquefativa).

A pele, que é o maior órgão do corpo humano, fornece uma forte barreira à transferência de energia para os tecidos mais profundos, confinando, assim, grande parte da lesão nesta camada. Uma vez removido o foco desencadeador da queimadura, no entanto, a resposta dos tecidos locais pode levar à lesão nas camadas mais profundas. A área de lesão cutânea ou superficial foi dividida em três zonas – zona de coagulação, zona de estase e zona de hiperemia (Fig. 21-1). A área necrótica da queimadura onde as células foram destruídas é denominada *zona de coagulação*. Esse tecido é danificado irreversivelmente no momento em que ocorre a lesão. A área imediatamente adjacente à zona necrótica tem um grau de lesão moderado, com perfusão tissular reduzida. Essa área é chamada de *zona de estase* e, dependendo das condições da ferida, pode sobreviver ou evoluir para necrose coagulativa. A zona de estase está associada a dano vascular com extravasamento de fluidos. O tromboxano A2, um vasoconstritor potente, está presente em altas concentrações nas feridas de queimaduras, e a aplicação local de inibidores melhora o fluxo sanguíneo e diminui a zona de estase. Antioxidantes, antagonistas da bradicinina e pressões subatmosféricas na ferida também melhoram o fluxo sanguíneo e afetam a profundidade da lesão. Interações endoteliais locais com neutrófilos medeiam algumas das respostas inflamatórias locais associadas à zona de estase. Tratamento direcionado para o controle da inflamação local, imediatamente após a queimadura pode preservar a zona de estase, o que foi indicado por estudos que demonstram o bloqueio da aderência leucocitária com anti-CD18 ou com moléculas de adesão anti-intercelular; anticorpos monoclonais melhoram a perfusão tecidual e a sobrevida tissular em modelos animais. A última área é denominada *zona de hiperemia*, caracterizada pela vasodilatação em razão da inflamação circunjacente à queimadura. Essa região contém o tecido claramente viável do qual se inicia o processo de cicatrização e, geralmente, não tem risco de necrose adicional.

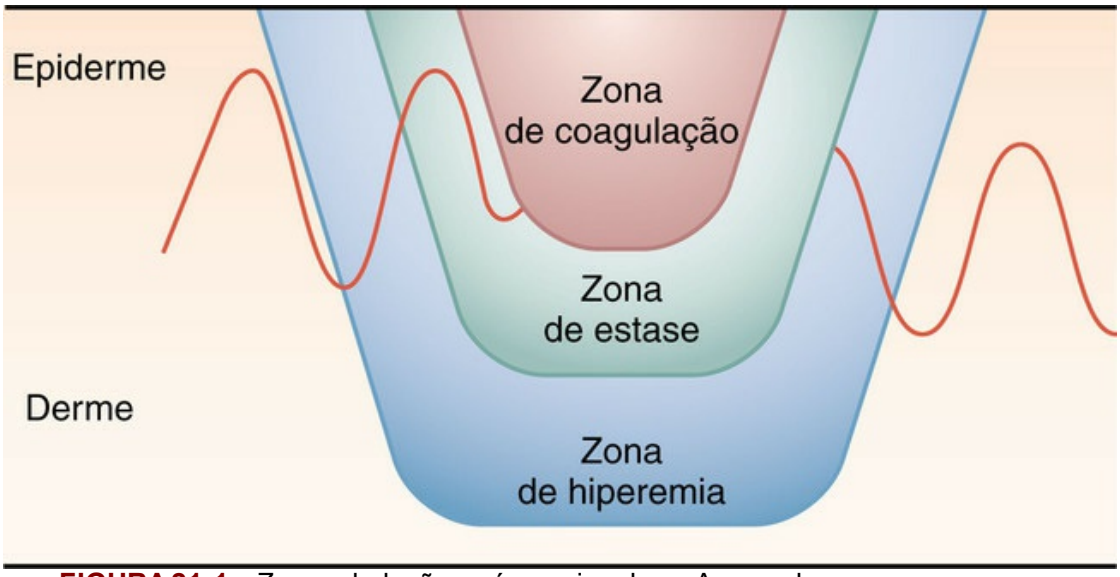


FIGURA 21-1 Zonas de lesão após queimadura. A zona de coagulação é a porção irreversivelmente danificada. As zonas de estase e hiperemia são definidas em resposta à lesão.

Profundidade da Queimadura

A profundidade da queimadura varia, dependendo do grau de lesão tecidual. A profundidade da queimadura é classificada em grau de lesão na epiderme, derme, tecido adiposo subcutâneo e estruturas subjacentes (Fig. 21-2). Queimaduras de primeiro grau são, por definição, lesões confinadas à epiderme. Queimaduras de primeiro grau são dolorosas, eritematosas e empalidecem ao toque, com uma barreira epidérmica intacta. Exemplos incluem queimaduras solares ou uma pequena escaldadura de um acidente na cozinha. Estas queimaduras não resultam em cicatrizes, e o tratamento visa ao conforto com o uso tópico de

pomadas emolientes, com ou sem aloé, e anti-inflamatórios orais não esteroides (AINEs).

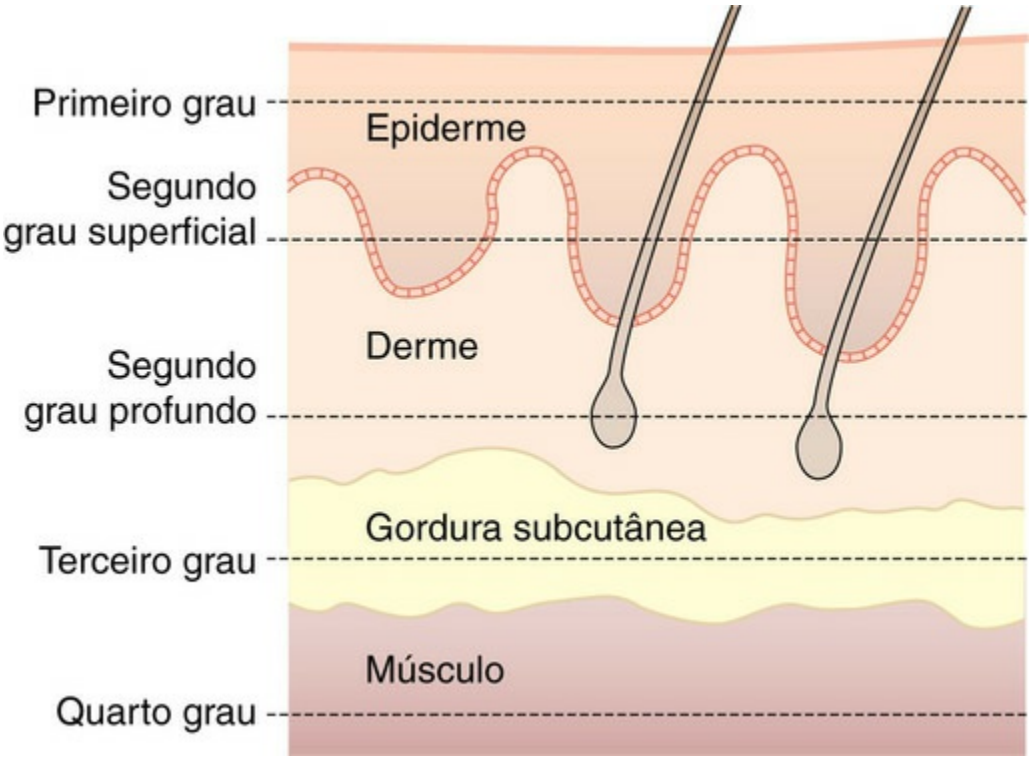


FIGURA 21-2 Profundidades da queimadura. As queimaduras de primeiro grau estão confinadas à epiderme. As de segundo grau se estendem a derme (queimadura dérmica). As de terceiro grau são de "espessura total" através da epiderme e derme. As queimaduras de quarto grau incluem lesões de tecidos subjacentes, como músculos, tendões e osso.

Queimaduras de segundo grau são divididas em dois tipos, superficiais e profundas. Todas as queimaduras de segundo grau têm algum grau de dano dérmico, por definição, e a divisão é baseada na profundidade da lesão na derme. Queimaduras dérmicas superficiais são eritematosas, dolorosas, empalidecem ao toque e frequentemente formam bolhas. Exemplos incluem escaldaduras por água de banheira superaquecida e queimaduras por curtas exposições ao fogo. Essas feridas reepitelizam espontaneamente por estruturas epidérmicas retidas nas cristas dermoepidérmicas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas em uma a duas semanas. Após a cicatrização, essas queimaduras podem ter leve descoloração cutânea a longo prazo. Queimaduras dérmicas profundas na derme reticular mostram-se mais pálidas e mosqueadas, não empalidecem mais ao toque, mas permanecem dolorosas aos estímulos táteis. Essas queimaduras cicatrizam em duas a cinco semanas por reepitelização a partir de ceratinócitos dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas, muitas vezes formando cicatrizes graves devido à perda da derme.

Queimaduras de terceiro grau são de espessura total através da derme e epiderme e se caracterizam por uma escara dura, semelhante ao couro, indolor e preta, branca ou cor de cereja. Nenhum apêndice dérmico ou epidérmico resta; desta forma, essas queimaduras devem reepitelizar-se a partir das bordas cutâneas. Queimaduras dérmicas profundas e de espessura total requerem enxertos de pele do paciente para cicatrizarem em tempo hábil.

Queimaduras de quarto grau envolvem outros órgãos abaixo da pele, como músculos, ossos e cérebro.

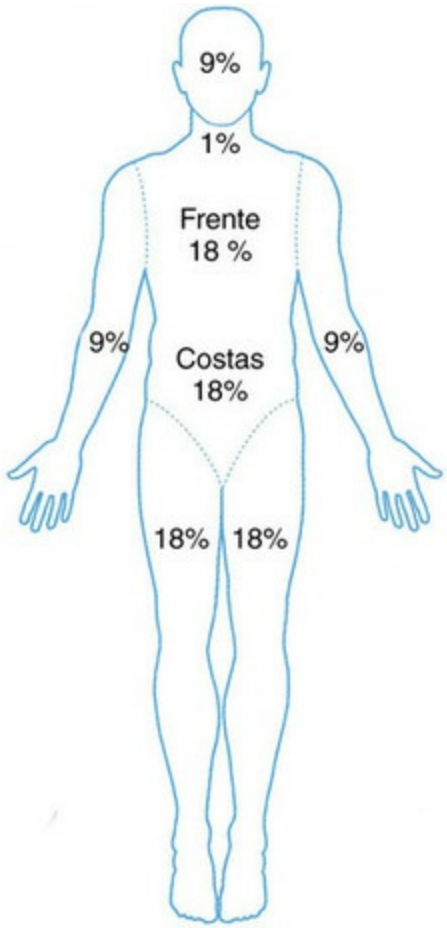
Atualmente, a profundidade da queimadura é avaliada com maior exatidão pelo julgamento de profissionais experientes. A determinação precisa da profundidade é fundamental para a cicatrização o, pois as feridas que vão cicatrizar com tratamento local são tratadas diferentemente daquelas que requerem intervenção cirúrgica. O exame completo da área queimada pelos médicos responsáveis constitui o padrão-ouro usado para direcionar decisões terapêuticas posteriores. Novas tecnologias, como a

dopplerfluxometria a *laser* multissensível, trazem a promessa de determinar, de forma quantitativa, a profundidade da queimadura. Vários estudos têm afirmado a superioridade desta nova tecnologia sobre o julgamento clínico na determinação das feridas que necessitam de enxerto de pele, o que pode levar a uma mudança na padronização dos cuidados no futuro.

Tamanho da Queimadura

A determinação do tamanho da queimadura estima a extensão da lesão. O tamanho da queimadura é geralmente avaliado pela regra dos noves (Fig. 21-3). Em adultos, cada membro superior e a cabeça correspondem a 9% da área de superfície corporal total (ASCT), extremidades inferiores e troncos anterior e posterior correspondem a 18% cada e o períneo e genitália são considerados 1% da ASCT. Outro método de estimar queimaduras menores é igualar a mão aberta do paciente (incluindo-se aí a palma e os dedos estendidos) a aproximadamente 1% da ASCT e, então, transpor essa medida visualmente à ferida para determinar seu tamanho. Este método é crucial na avaliação de queimaduras de distribuição mista.

Corpo Adulto	% da ASCT
Parte do corpo	BSA
Membro superior	9%
Cabeça	9%
Pescoço	1%
Membro inferior	18%
Parte anterior do tronco	18%
Parte posterior do tronco	18%



Corpo de criança	% da ASCT
Parte do corpo	BSA
Membro superior	9%
Cabeça e pescoço	18%
Membro inferior	14%
Parte anterior do tronco	18%
Parte posterior do tronco	18%

FIGURA 21-3 Estimativa do tamanho da queimadura usando a regra dos noves. (De American Burn Association: Advanced burn life support providers manual, Chicago, 2005, American Burn Association.)

As crianças têm comparativamente uma maior área da superfície corpórea na cabeça e no pescoço, que é compensada por uma superfície relativamente menor nas extremidades inferiores. As crianças têm 21% da ASCT no somatório da cabeça e pescoço e 13% em cada perna, que se aproximam gradualmente das proporções adultas com o aumentar da idade. A fórmula de Berkow é utilizada para determinar com precisão o tamanho das queimaduras em crianças (Tabela 21-1).

Tabela 21-1

Fórmula de Berkow para Estimar o Tamanho da Queimadura (%) com Base na Área da Queimadura na Parte do Corpo Isolada*

	Idade (anos)					
PARTE DO CORPO	0-1	1-4	5-9	10-14	15-18	ADULTO
Cabeça	19	17	13	11	9	7
Pescoço	2	2	2	2	2	2
Parte anterior do tronco	13	13	13	13	13	13
Parte posterior do tronco	13	13	13	13	13	13
Nádega direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Nádega esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Genitália	1	1	1	1	1	1
Braço direito	4	4	4	4	4	4
Braço esquerdo	4	4	4	4	4	4
Antebraço direito	3	3	3	3	3	3
Antebraço esquerdo	3	3	3	3	3	3
Mão direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Mão esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Coxa direita	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Coxa esquerda	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Perna direita	5	5	5,5	6	6,5	7
Perna esquerda	5	5	5,5	6	6,5	7
Pé direito	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Pé esquerdo	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

*As estimativas são feitas, registradas e então somadas para obter uma estimativa precisa da área de superfície corporal queimada.

Alterações Sistêmicas

Queimaduras graves que cobrem mais de 40% da ASCT tipicamente são seguidas por um período de estresse, inflamação e hipermetabolismo, caracterizados por uma resposta circulatória hiperdinâmica com aumento da temperatura corporal, glicólise, proteólise, lipólise e ciclo de substrato (ou "fútil") (Fig. 21-4). Essas respostas estão presentes em todos os pacientes com trauma submetidos à cirurgia e em pacientes criticamente doentes, mas gravidade, duração e magnitude dessas respostas são únicas nos pacientes com queimaduras.[4]

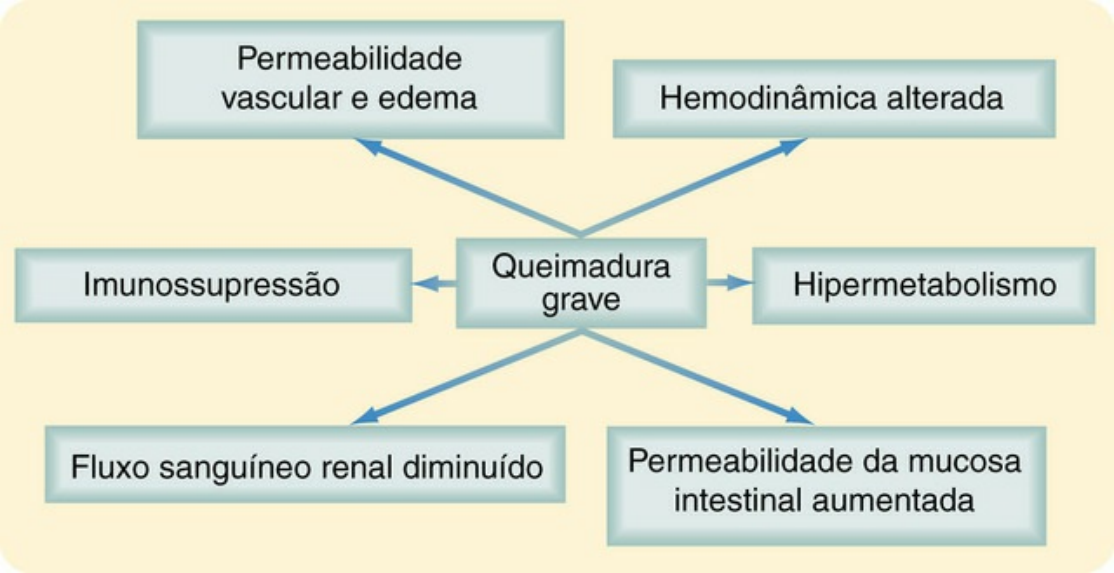


FIGURA 21-4 Efeitos sistêmicos de uma queimadura grave.

Resposta Hipermetabólica à Lesão por Queimadura

Acredita-se que os acentuados e sustentados aumentos na secreção de catecolaminas, glicocorticoides, glucagon e dopamina iniciam a cascata de eventos que levam à resposta hipermetabólica aguda, com seu consequente estado catabólico.[11] A causa dessa resposta complexa não é bem compreendida. No entanto, interleucina-1 (IL-1) e IL-6, fator de ativação plaquetária, fator de necrose tumoral (TNF), endotoxinas, complexos de adesão de neutrófilos, radicais livres, óxido nítrico, coagulação e cascata do complemento foram também implicados na regulação desta resposta metabólica à queimadura.[12] Uma vez que estas cascatas são iniciadas, seus mediadores e subprodutos parecem estimular a taxa metabólica aumentada e persistente associada ao metabolismo alterado de glicose visto após a queimadura grave.

Os fenômenos metabólicos pós-queimaduras iniciam-se prontamente, sugerindo dois padrões distintos de regulação metabólica após a lesão. A primeira fase ocorre nas primeiras 48 horas de lesão e tem sido chamada de fase *ebb* (ou de choque), caracterizada por diminuição do débito cardíaco, do consumo de oxigênio e da taxa metabólica, bem como diminuição da tolerância à glicose associada a hiperglicemia. Estas variáveis metabólicas aumentam gradualmente dentro dos cinco primeiros dias pós-lesão até atingirem um platô e passam a se chamar fase *flow* (ou de fluxo), caracteristicamente associada à circulação hiperdinâmica e ao estado hipermetabólico.[11,13] Descobriu-se que a liberação de insulina durante este período é o dobro da de grupos controle, em resposta à uma dose de glicose, e os níveis de glicose no plasma são marcadamente acentuados, indicando o desenvolvimento de uma resistência à insulina.[14] Atualmente acredita-se que essas alterações metabólicas desaparecem logo após o fechamento completo da ferida. Descobrimos que a resposta hipermetabólica à queimadura pode durar mais de 12 meses após o evento inicial; em nossos estudos recentes,[15] observamos que alterações hipermetabólicas sustentadas pós-queimadura, demonstradas por elevações persistentes de cortisol urinário total, elevações de citocinas séricas, de catecolaminas e das necessidades energéticas basais foram acompanhadas de intolerância à glicose e resistência à insulina que persistiram por até três anos após a queimadura.

Ocorre uma elevação de dez a 50 vezes dos níveis plasmáticos de catecolaminas e corticosteroides nas grandes queimaduras, que persistem por até três anos pós-lesão.[4,13,15] Os níveis de citocinas atingem um pico imediatamente após a queimadura, aproximando-se dos níveis normais apenas um mês depois. Proteínas de fase aguda e proteínas constitutivas começam a se alterar cinco a sete dias após a queimadura e permanecem anormais durante toda a internação hospitalar aguda. Os níveis séricos de fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1 ou *insulin-like growth factor 1*), proteína ligadora 3 do IGF (IGFBP-3 ou *insulin-like growth factor binding protein 3*), paratormônio e os níveis de osteocalcina reduzem dez vezes imediatamente após a queimadura e permanecem significativamente diminuídos até seis meses em comparação com níveis normais. Níveis de hormônio de crescimento e hormônio sexual diminuem após a queimadura em aproximadamente três semanas (Fig. 21-5).

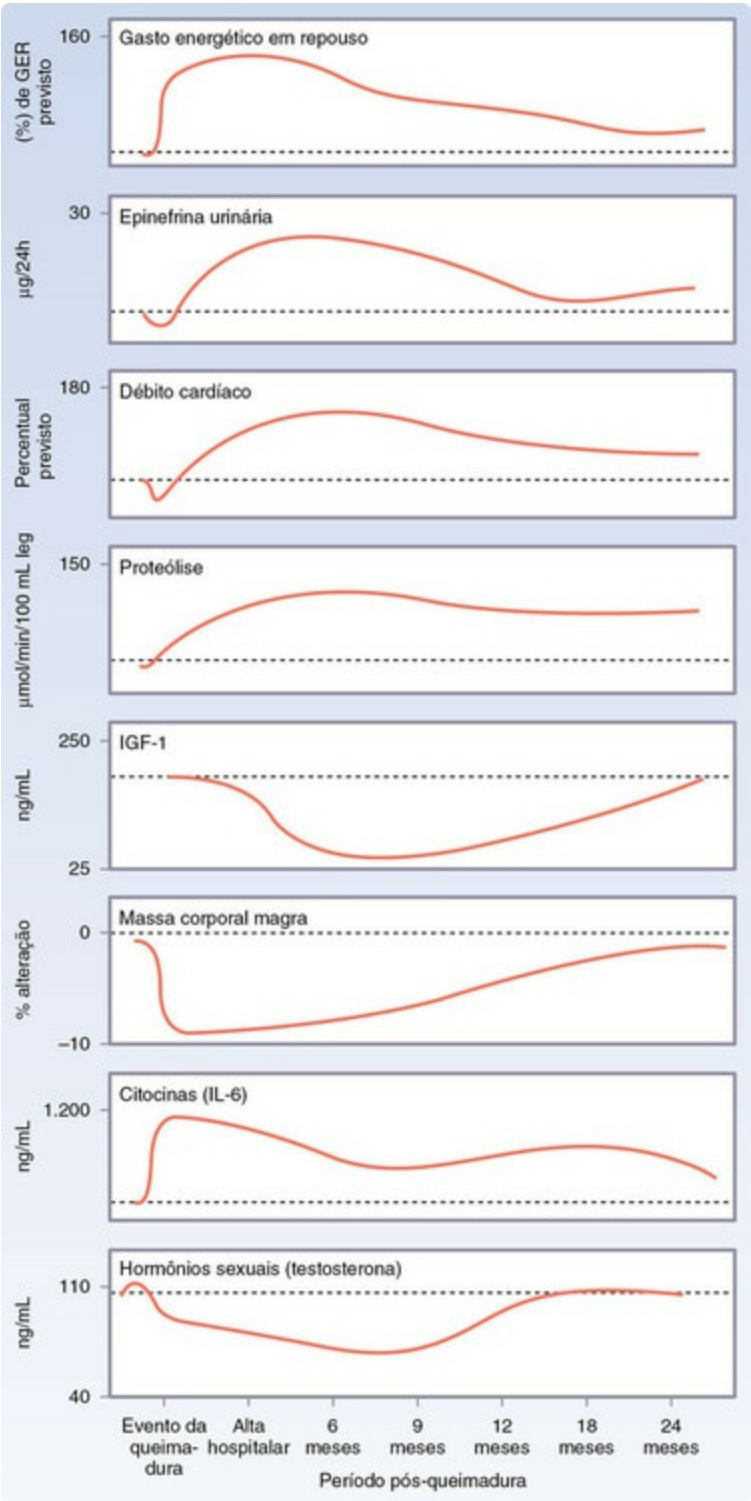


FIGURA 21-5 Alterações fisiológicas e metabólicas após queimadura grave. Isso demonstra alterações no gasto energético em repouso (GER), hormônios do estresse, função cardíaca, hormônios sexuais, citocinas e alterações na composição corporal. Linhas curvas, médias para pacientes com queimaduras; linhas tracejadas, valores de pacientes normais não queimados. (Dados de Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Para pacientes gravemente queimados, a taxa metabólica de repouso em uma temperatura térmica neutra (30 °C) excede 140% do normal no momento da internação, reduz a 130%, uma vez que as feridas estejam completamente cicatrizadas e, então, a 120% aos seis meses e a 110% aos 12 meses após a queimadura.[13] Aumentos no catabolismo resultam em perda de proteína corporal total, defesa imunológica diminuída e cicatrização diminuída.[4]

Imediatamente após a queimadura, os pacientes têm baixo débito cardíaco característico de choque inicial. Entretanto, três a quatro dias após a queimadura, o débito cardíaco é 1,5 vez superior ao de um voluntário saudável não queimado.[13] Frequências cardíacas de pacientes pediátricos queimados chegam a ser 1,6 vez maior que a de voluntários saudáveis, não queimados.[11] Após a queimadura os pacientes têm aumento do trabalho cardíaco.[4] O consumo miocárdico de oxigênio ultrapassa o de maratonistas e é mantido até o período de reabilitação.

Há hepatomegalia marcante após a lesão. O fígado aumenta seu tamanho 225% do normal em torno da segunda semana após a queimadura e permanece aumentado 200% do normal na alta hospitalar.[13]

Após a queimadura, a proteína muscular é degradada muito mais rápido do que é sintetizada.[16] Esse balanço proteico negativo causa perda de massa corporal magra e desgaste muscular severo, levando à diminuição da força e à incapacidade de reabilitação total. Reduções significativas da massa corporal magra relacionadas com a doença crônica ou hipermetabolismo podem ter consequências desastrosas. Uma perda de 10% da massa corporal magra está associada à disfunção imune. Uma perda de 20% da massa corporal magra se correlaciona com menor capacidade de cicatrização de feridas. Uma perda de 30% da massa corporal magra leva a um aumento do risco para pneumonias e úlceras de pressão. Uma perda de 40% da massa corporal magra pode levar à morte. Pacientes gravemente queimados não complicados podem perder até 25% da massa corporal total após a queimadura aguda.[13] Degradação proteica persiste até quase um ano após queimaduras graves, resultando em significativo balanço nitrogenado negativo, tanto por medidas *whole-body* (de corpo inteiro) quanto por medidas *cross-leg* (nos membros inferiores) (Fig. 21-6).[4] Catabolismo de proteína tem uma correlação positiva com o aumento nas taxas metabólicas. Pacientes gravemente queimados têm uma perda diária de nitrogênio de 20 a 25 g/m^2 de pele queimada.[4] A este ritmo, uma caquexia letal pode ser alcançada em menos de um mês. Perda de proteína em pacientes pediátricos queimados leva a retardo de crescimento significativo por até 24 meses após a queimadura.[15]

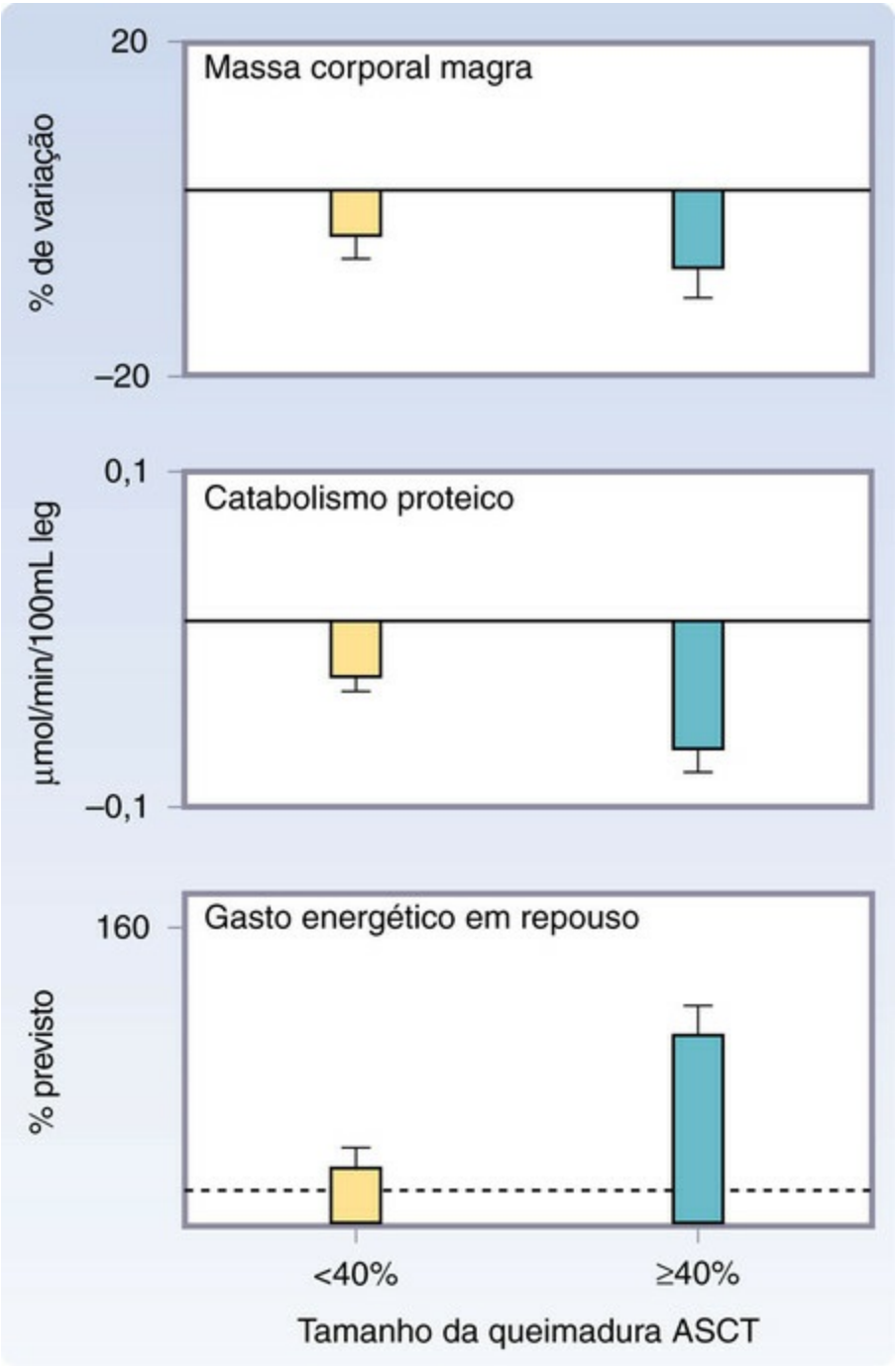


FIGURA 21-6 Efeito do tamanho da queimadura na massa corporal, GER e degradação proteica. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas por estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring-D_5]. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média). *Barras amarelas*, pacientes com queimaduras < 40% ASCT; *barras azuis*, pacientes com queimaduras > 40% ASCT; *linhas tracejadas* valores de pacientes normais não queimados. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Elevados níveis circulantes de catecolaminas, glucagon e cortisol após grave lesão térmica estimulam a liberação de ácidos graxos e glicerol pelas gorduras, produção de glicose pelo fígado e degradação

muscular em aminoácidos (Fig. 21-7).[4,11] Especificamente, os ciclos de glicólise-gliconeogênese estão aumentados em 250% durante a resposta hipermetabólica após a queimadura, juntamente com os ciclos de triglicerídeos-ácidos graxos que aumentam 450%. Essas mudanças levam à hiperglicemia e à resistência insulínica pós-receptor, conforme demonstrado por níveis elevados de insulina e glicemia de jejum e reduções significativas na depuração de glicose. Enquanto a liberação de glicose para os tecidos periféricos é aumentada em até três vezes, a oxidação da glicose é restrita. Produção aumentada de glicose é direcionada, em parte, às feridas da queimadura para apoiar o metabolismo anaeróbico relativamente ineficiente de fibroblastos e células endoteliais e inflamatórias. O produto final da oxidação anaeróbica da glicose, o lactato, é reciclado no fígado para produzir mais glicose através de vias gliconeogênicas. Os níveis séricos de glicose e insulina aumentam após a queimadura e permanecem significativamente aumentados durante a permanência hospitalar aguda. Resistência à insulina aparece durante a primeira semana após a queimadura e persiste mesmo após a alta, por até três anos após a queimadura.[13,15]

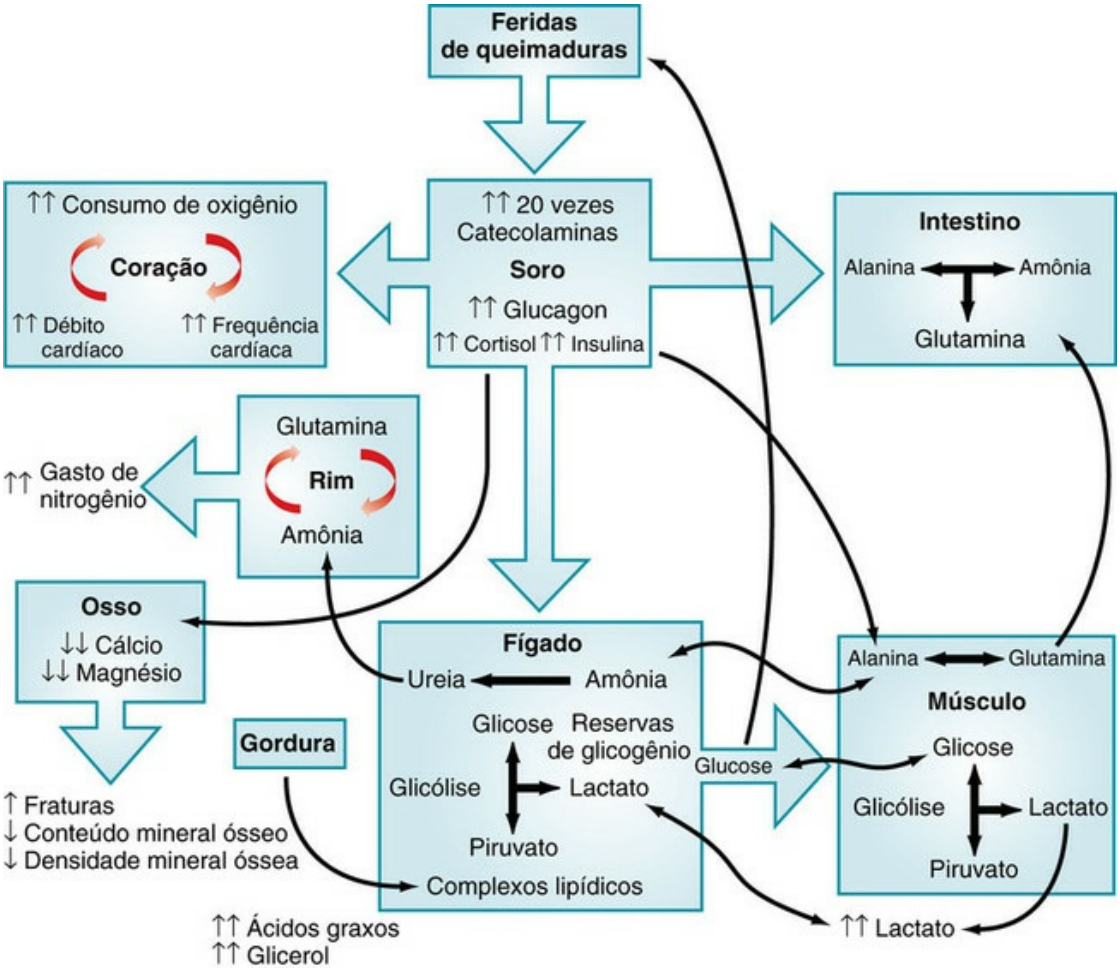


FIGURA 21-7 Efeitos da disfunção metabólica pós-queimadura. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Pacientes sépticos têm um aumento profundo nas taxas metabólicas e catabolismo proteico, até 40% mais em comparação com aqueles com queimaduras de tamanho semelhante, que não desenvolvem sepse.[17,18] Um círculo vicioso se desenvolve, porque os pacientes com catabolismo aumentado são mais suscetíveis à sepse causada por alterações na função imune e resposta imune. O surgimento de organismos resistentes a múltiplas drogas levou a aumentos na sepse, catabolismo e mortalidade (Fig. 21-8). Modulação da resposta hipermetabólica e hipercatabólica, prevenindo assim lesões secundárias, é fundamental para a recuperação de pacientes gravemente queimados.

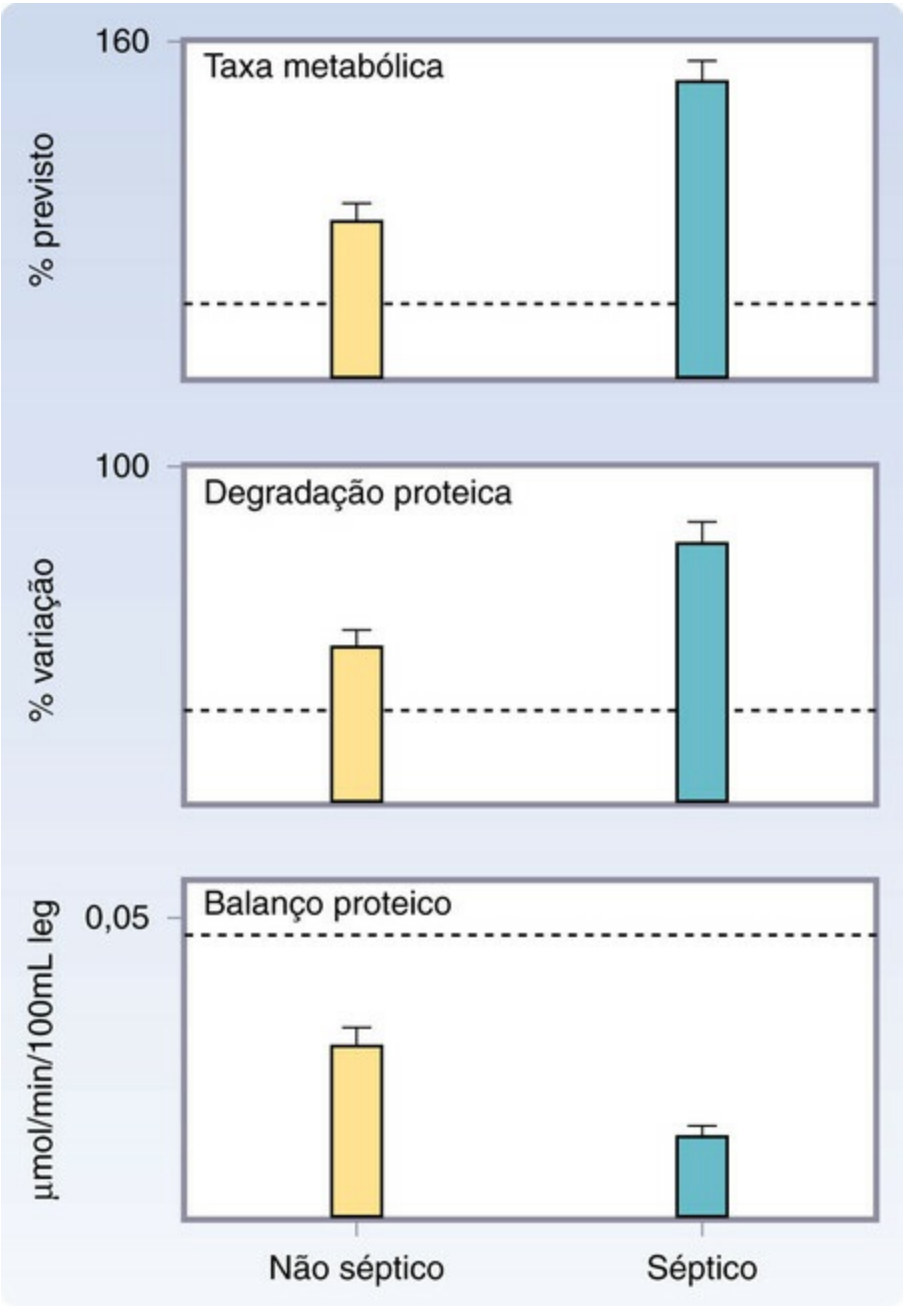


FIGURA 21-8 Efeito da sepse no GER, catabolismo proteico e fração sintética da taxa de síntese proteica muscular em comparação com queimaduras de tamanho semelhante. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas pelos estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring D-$_5$]. Gráficos são médias ± EPM. *Barras amarelas*, Pacientes não sépticos com queimaduras ≥ 40% ASCT; *barras azuis*, pacientes sépticos com queimaduras ≥ 40% ASCT; *linhas tracejadas* valores de pacientes normais, não queimados. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Inflamação e Edema

Grandes queimaduras estão associadas a uma liberação maciça de mediadores inflamatórios, tanto na ferida como em outros tecidos. Esses mediadores produzem vasoconstrição e vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e edema local e em órgãos distantes. O edema generalizado surge em resposta às mudanças nas forças de Starling na pele queimada e não queimada. Inicialmente, a pressão hidrostática intersticial na pele queimada diminui, e há um aumento associado na pressão intersticial da pele saudável. À medida que a pressão oncótica do plasma diminui e a pressão oncótica intersticial aumenta, devido ao aumento da permeabilidade capilar induzida pela perda proteica, o edema se forma nos tecidos queimados e não queimados. O edema é maior nos tecidos queimados em consequência das menores pressões intersticiais.

Muitos mediadores foram propostos para explicar as alterações na permeabilidade após queimaduras, incluindo histamina, bradicinina, aminas vasoativas, prostaglandinas, leucotrienos, complemento ativado e catecolaminas. Mastócitos na pele queimada liberam histamina em grandes quantidades imediatamente após a lesão, o que provoca uma resposta característica nas vênulas, aumentando a formação de espaços nas junções intercelulares. O uso de anti-histamínicos no tratamento do edema das queimaduras, contudo, teve sucesso limitado. Além disso, a agregação plaquetária libera serotonina, que tem um papel importante na formação do edema. Esse agente atua diretamente aumentando a resistência vascular pulmonar e agrava indiretamente os efeitos vasoconstritores de diversas aminas vasoativas. O bloqueio da serotonina melhora o índice cardíaco, reduz a pressão arterial pulmonar e diminui o consumo de oxigênio após a queimadura. Quando o antisserotoninérgico metisergida foi administrado em animais após escaldaduras, a formação de edema nas áreas com lesões reduziu-se como resultado de efeitos locais.

Outro mediador que desempenha um papel nas mudanças de permeabilidade e nos deslocamentos dos fluidos é o tromboxano A2; seus níveis aumentam drasticamente no plasma e nas feridas de pacientes queimados. Este vasoconstritor potente leva à vasoconstrição e agregação plaquetária na ferida, contribuindo para a expansão da zona de estase. Ele também causou vasoconstrição mesentérica proeminente e redução do fluxo sanguíneo enteral em modelos animais, o que comprometeu a integridade da mucosa e diminuiu a função imunológica intestinal.

Efeitos no Sistema Cardiovascular

Alterações microvasculares induzem alterações cardiopulmonares caracterizadas pela perda de volume plasmático, aumento da resistência vascular periférica e subsequente redução do débito cardíaco imediatamente após a lesão. O débito cardíaco permanece deprimido devido à redução do volume sanguíneo e ao aumento da viscosidade sanguínea, bem como à diminuição da contratilidade cardíaca. A disfunção ventricular, neste período, é atribuída a um fator circulante depressor do miocárdio presente no fluido linfático, apesar de o fator específico nunca ter sido isolado. Pacientes com queimaduras de mais de 40% da ASCT demonstram um aumento do débito cardíaco, que diminui significativamente ao longo do tempo. Isto é acompanhado por um aumento na frequência cardíaca. Pacientes pediátricos gravemente queimados têm taquicardia acentuada, 160% a 170% do estimado, que permanece acentuada na alta da unidade de terapia intensiva (UTI) em (≈150%). O débito cardíaco no momento da internação é de 150% e permanece elevado na alta hospitalar(≈130% do estimado). Há alguma evidência de que a frequência cardíaca permanece elevada até dois anos após a queimadura.[13] O aumento do estresse cardíaco após a queimadura está associado à depressão miocárdica, como demonstrado em vários estudos.[19] A hipótese de que o estresse cardíaco e a disfunção miocárdica podem ser um dos principais contribuintes para a mortalidade em grandes queimaduras foi confirmada em um estudo retrospectivo de autópsia, indicando a necessidade de terapia para melhorar a função e o estresse cardíaco.[20]

Efeitos no Sistema Renal

O débito cardíaco e o volume sanguíneo diminuídos resultam na redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Outros hormônios de fase aguda e mediadores como a angiotensina, aldosterona e vasopressina reduzem ainda mais o fluxo sanguíneo renal imediatamente após o trauma. Esses efeitos resultam em oligúria que, caso não revertida, levará à necrose tubular aguda e insuficiência renal. Vinte anos atrás, a insuficiência renal aguda em pacientes queimados era quase sempre fatal. Hoje, entretanto, novas técnicas de diálise têm se tornado amplamente usadas para manter os rins durante a recuperação. Os últimos trabalhos indicam uma taxa de mortalidade de 88% para adultos gravemente queimados e uma taxa de mortalidade de 56% para crianças gravemente queimadas, nos quais a insuficiência renal se desenvolve no período pós-queimadura. Reanimação volêmica precoce diminui os

riscos de insuficiência renal e melhora as taxas de morbidade e mortalidade associadas.[10]

Efeitos no Trato Digestório

A resposta gastrointestinal à queimadura destaca-se pela atrofia mucosa, alterações na absorção digestiva e aumento da permeabilidade intestinal. A atrofia da mucosa do intestino delgado ocorre dentro de 12 horas após o trauma, em proporção ao tamanho da queimadura, e relaciona-se com o aumento da morte epitelial por apoptose. O citoesqueleto da borda em escova sofre mudanças atróficas associadas à vesiculação das microvilosidades e ao desalinho da rede terminal de filamentos de actina. Esses achados são mais pronunciados 18 horas após o trauma, sugerindo que mudanças no citoesqueleto, como as associadas à morte celular por apoptose, são processos envolvidos na mucosa intestinal alterada. A queimadura também causa uma menor absorção de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, além de uma redução na atividade da lipase da borda em escova. Essas alterações atingem seu auge nas primeiras horas após a queimadura e voltam ao normal em 48 a 72 horas após o trauma, um período que corresponde à atrofia mucosa.

A permeabilidade intestinal às macromoléculas, normalmente repelidas pela barreira mucosa intacta, aumenta após a queimadura. A permeabilidade intestinal ao polietilenoglicol 3350, à lactulose e ao manitol aumenta após o trauma, correlacionando-se com a extensão da queimadura. A permeabilidade intestinal aumenta ainda mais quando as queimaduras infeccionam. Um estudo utilizando dextranos fluorescentes demonstrou que moléculas maiores aparentemente atravessavam a mucosa entre as células, enquanto as moléculas menores atravessavam a mucosa através das células epiteliais, presumivelmente por pinocitose e vesiculação. O aumento da permeabilidade mucosa também corresponde aos aumentos na apoptose do epitélio intestinal.

Alterações no fluxo sanguíneo intestinal se relacionam com as alterações em sua permeabilidade. Mostrou-se que o fluxo sanguíneo intestinal diminui em animais, uma alteração associada ao aumento da permeabilidade intestinal cinco horas após a queimadura. Esse efeito foi abolido em 24 horas. Demonstrou- se que a hipotensão sistólica ocorre nas primeiras horas após queimaduras em animais com uma lesão de espessura total de 40% da ASCT. Esses animais mostraram uma correlação inversa entre o fluxo sanguíneo e a permeabilidade à *Candida* spp.

Efeitos no Sistema Imune

As queimaduras causam uma depressão global na função imunológica, mostrada pela sobrevida prolongada dos aloenxertos cutâneos nas queimaduras. Os pacientes queimados têm, então, alto risco de contrair diversas complicações infecciosas, incluindo infecção bacteriana da queimadura, pneumonia e infecções fúngicas e virais. Essas suscetibilidades e condições baseiam-se na depressão da função celular em todas as partes do sistema imunológico, incluindo ativação e atividade dos neutrófilos, macrófagos, linfócitos T e linfócitos B. Nas queimaduras de mais de 20% ASCT, o comprometimento imune é proporcional ao tamanho da queimadura.

A produção de macrófagos reduz-se após a queimadura, o que se relaciona com a elaboração espontânea de reguladores negativos do crescimento mieloide. Esse efeito é aumentado pela presença de endotoxina e pode ser parcialmente revertido pelo tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês, *granulocyte colony-stimulating factor*) ou pela inibição da prostaglandina E2. Foi demonstrado que níveis de G-CSF, na verdade, aumentam após queimaduras graves. Entretanto, a expressão dos receptores de G-CSF na medula óssea está diminuída, o que pode explicar em parte a imunodeficiência observada nas queimaduras. A contagem total de neutrófilos é inicialmente aumentada após a queimadura, fenômeno relacionado com a redução da morte celular por apoptose. Contudo, os neutrófilos presentes são disfuncionais em termos de diapedese, quimiotaxia e fagocitose. Esses efeitos são explicados, em parte, por uma deficiência na expressão de CD11b/CD18 após o estímulo inflamatório, pela redução do metabolismo oxidativo associada à deficiência na atividade de p47-phox e pelo funcionamento defeituoso da actina relacionado com as respostas de motilidade dos neutrófilos. Após 48 a 72 horas, diminui a contagem de neutrófilos e, de maneira semelhante, a contagem de macrófagos também diminui.

A função das células T auxiliares ou células T *helper* (Th cell, do inglês, *helper T cell*) está deprimida após uma queimadura grave e está associada à polarização que vai da resposta Th1, baseada em citocinas IL-2 e interferon-γ (IFN-γ), para a resposta Th2. A resposta Th2 caracteriza-se pela produção de IL-4 e IL-10. A resposta Th1 é importante na imunidade celular, enquanto a resposta Th2 tem sua importância na resposta à infecção mediada por anticorpos. À medida que essa polarização aumenta, também se eleva a taxa de mortalidade. A administração de anticorpos contra IL-10 e hormônio do crescimento reverteu

parcialmente essa resposta e melhorou a taxa de mortalidade após queimaduras em animais. As queimaduras também afetam a atividade dos linfócitos T citotóxicos em função do tamanho da queimadura, aumentando, assim, o risco de infecção, particularmente por fungos e vírus. O desbridamento precoce das áreas com queimaduras melhora a atividade das células T citotóxicas.

Tratamento

Tratamento Básico

Tratamento Pré-hospitalar

Antes de serem submetidos a qualquer tratamento específico, os pacientes queimados devem ser removidos do cenário do trauma, e o processo lesivo, interrompido. Lesão por inalação sempre deve ser suspeitada e oxigênio a 100% deve ser administrado por máscara. Enquanto se remove o paciente do local do trauma, deve-se ter cuidado para que o socorrista não se torne outra vítima. Todos os profissionais de saúde e cuidadores devem estar cientes de que eles podem se ferir pelo contato com o paciente ou roupas do paciente. Precauções universais, incluindo o uso de luvas, aventais, máscara e óculos de proteção, devem ser tomadas quando há probabilidade de contato com sangue ou fluidos corporais. Deve-se apagar o fogo das roupas em combustão e removê-las o mais cedo possível para prevenir lesões adicionais. Todos os anéis, relógios, joias e cintos devem ser removidos, pois eles retêm calor e podem produzir um efeito torniquete. Água à temperatura ambiente pode ser vertida no ferimento dentro de 15 minutos da lesão para diminuir a profundidade do ferimento, mas quaisquer medidas subsequentes para refrescar o ferimento devem ser evitadas de modo a prevenir a hipotermia durante as manobras de reanimação.

Avaliação Inicial

Como qualquer paciente traumatizado, o paciente queimado deve ser abordado inicialmente com uma avaliação primária e secundária. Na avaliação primária, condições que ameaçam imediatamente a vida são rapidamente identificadas e tratadas. Na avaliação secundária, procede-se a uma avaliação mais completa da cabeça aos pés.

A exposição a gases aquecidos e à fumaça resulta em danos ao trato respiratório superior. Lesão direta às vias aéreas resulta em edema, que, em combinação com o edema generalizado associado à queimadura grave, pode obstruir as vias aéreas. Deve-se suspeitar de lesão às vias aéreas nos casos de queimaduras faciais, vibrissas chamuscadas, escarros carbonáceos e taquipneia. Obstrução das vias aéreas superiores pode-se desenvolver rapidamente, e o estado respiratório deve ser monitorado continuamente para avaliar a necessidade de controle das vias aéreas e suporte ventilatório. A rouquidão progressiva é um sinal de obstrução iminente das vias aéreas, e a entubação endotraqueal deve ser instituída precocemente antes que o edema distorça a anatomia das vias aéreas superiores. Isto é especialmente importante em pacientes com queimaduras extensas, que podem parecer respirar sem problemas durante o processo inicial de reanimação volêmica, até que vários litros de fluidos tenham sido administrados para manter a homeostase, resultando em edema importante das vias aéreas.

O tórax deve ser exposto para avaliar a respiração; apenas a patência das vias aéreas não garante a ventilação adequada. A expansão torácica e o murmúrio vesicular simétrico com o retorno de CO_2 do tubo endotraqueal garantem trocas gasosas adequadas.

A pressão arterial pode ser difícil de ser obtida em pacientes queimados com extremidades edemaciadas ou queimadas. A frequência cardíaca pode ser usada como uma medida indireta da circulação; todavia, a maioria dos pacientes queimados permanece taquicárdica, mesmo com uma reanimação volêmica adequada. Durante a avaliação primária de pacientes queimados, a presença dos pulsos periféricos, à palpação ou ao Doppler pode ser adequada para determinar a perfusão sanguínea até que modalidades de monitoração mais eficazes, como medidas de pressão arterial e débito urinário, possam ser estabelecidas.

Nos pacientes que estiveram em uma explosão ou em um acidente de desaceleração, existe a possibilidade de lesão da medula espinal. Estabilização adequada da coluna cervical, com o uso de colar ou qualquer outro meio disponível, deve ser instituída para manter a cabeça imobilizada até que o paciente possa ser mais bem avaliado.

Cuidados Iniciais com a Ferida

Os cuidados pré-hospitalares com a área queimada são básicos e simples, porque requerem apenas

proteção contra o ambiente com a aplicação de um curativo limpo e seco ou de um lençol para cobrir a parte envolvida. Curativos úmidos não devem ser usados. O paciente deve ser envolvido com um cobertor para minimizar a perda de calor e controlar a temperatura durante o transporte. O primeiro passo na diminuição da dor é cobrir o ferimento para evitar o contato com as terminações nervosas expostas. Injeções intramusculares ou subcutâneas de narcóticos contra a dor nunca devem ser utilizadas, pois a absorção das drogas está reduzida devido à vasoconstrição periférica. Isso pode-se tornar um problema posteriormente, quando o paciente for reanimado e a vasodilatação aumentar a absorção do narcótico depositado, resultando em apneia. Pequenas doses de morfina intravenosa (IV) podem ser administradas após a avaliação completa do paciente por um médico experiente que possa garantir a segurança do uso deste medicamento.

Apesar da abordagem pré-hospitalar ser simples, frequentemente é difícil de ser executada, principalmente em populações de risco. Um estudo recente na Nova Zelândia[21] mostrou que os primeiros socorros a queimados são inadequados em 60% dos pacientes entrevistados. Este estudo também mostrou que os primeiros socorros inadequados são claramente associados a resultados piores. Foi sugerido que programas educacionais específicos visando às populações de risco podem melhorar esses resultados.

Transporte

O transporte rápido e sem controle da vítima de queimadura não é uma prioridade, exceto quando coexistem outras condições que ameacem a vida. Na maioria dos incidentes envolvendo grandes queimados, o transporte terrestre das vítimas ao hospital de destino é apropriado. O transporte por helicóptero é de grande utilidade quando a distância entre o acidente e o hospital é de 50 a 240 quilômetros. Para distâncias superiores a 240 quilômetros, o transporte por aeronaves de asa fixa é mais apropriado. Seja qual for o meio de transporte, ele deve ter tamanho adequado e equipamento de emergência disponível, além de pessoal treinado a bordo, como enfermeiros, médicos, paramédicos e/ou fisioterapeutas respiratórios que estejam familiarizados com pacientes politraumatizados.

Reanimação

Reanimação volêmica adequada do paciente de queimadura depende do estabelecimento e da manutenção de acesso venoso confiável. Atrasos para iniciar a reanimação volêmica de pacientes com queimadura resultam em piores resultados e devem ser minimizados. O acesso venoso é mais bem obtido com punção venosa periférica através de pele não queimada e usando cateteres curtos; entretanto, a punção de veia através de pele queimada pode ser utilizada e é preferível à não punção de acesso intravenoso. As veias superficiais estão frequentemente trombosadas em lesões de espessura total da pele e, dessa forma, não são apropriadas à punção. Dissecações de veia safena são úteis em casos de difícil acesso e são preferencialmente usadas em detrimento das punções de acessos centrais devido a menores taxas de complicação. Em crianças com menos de seis anos, médicos experientes podem utilizar o acesso intraósseo na tíbia proximal até que um acesso venoso possa ser puncionado. Solução de Ringer lactato sem glicose é o fluido de escolha, exceto em crianças com menos de dois anos, que devem receber Ringer lactato com glicose a 5%. A taxa inicial para infusão horária de fluidos pode ser rapidamente estimada multiplicando-se a ASCT queimada pelo peso do paciente em quilogramas e dividindo por oito. A taxa de infusão para um homem de 80 kg com uma queimadura de 40% da ASCT pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$80\,\text{kg} \times 40\,\%\ \text{ASCT queimada} / 8 = 400\,\text{mL} / \text{h}$$

Essa taxa deve ser continuada até que seja realizado um cálculo formal das necessidades volêmicas para a reanimação.

Muitas fórmulas foram desenvolvidas para determinar a quantidade adequada de fluidos a ser administrada a um paciente queimado, todas provenientes de estudos experimentais da fisiopatologia do choque secundário à queimadura. Esses estudos experimentais estabeleceram as bases para os protocolos modernos de reanimação volêmica. Foi demonstrado que o fluido do edema nas feridas por queimaduras é isotônico e contém a mesma quantidade de proteínas plasmáticas, e que a maior perda de fluidos é para o

interstício.[22] Foram usados vários volumes de fluido intravascular para determinar a quantidade ideal em termos de débito cardíaco e volume extracelular em um modelo canino queimando; isso foi aplicado para o contexto clínico pela fórmula de Parkland (Tabela 21-2). As alterações do volume plasmático não eram relacionadas com o tipo de fluido de reanimação nas primeiras 24 horas, mas, depois disso, soluções coloidais poderiam aumentar o volume plasmático pela quantidade infundida. A partir destes achados, concluiu-se que os coloides não devem ser utilizados nas primeiras 24 horas, até que a permeabilidade capilar esteja próxima ao normal. Outros argumentaram que a permeabilidade capilar é, de certa forma, restaurada mais cedo após a queimadura (seis a oito horas) e, assim, os coloides poderiam ser utilizados mais precocemente.

Tabela 21-2

Fórmulas de Reanimação Volêmica*

	Volume		
FÓRMULA	CRISTALOIDE	COLOIDE	ÁGUA LIVRE
Parkland	4 mL/kg/% da ASCT queimada	Nenhum	Nenhum
Brooke	1,5 mL/kg/% da ASCT queimada	0,5 mL/kg/% da ASCT queimada	2,0 litros
Galveston (pediátrica)	5.000 mL/m² de área queimada + 1.500 mL/m² de área total	Nenhum	Nenhum

A resposta à reanimação volêmica deve ser continuamente monitorada e ajustes na taxa de administração de fluidos devem ser feitos em conformidade.

*Essas diretrizes são usadas para o manejo inicial de fluidos após a queimadura.

Simultaneamente, pesquisadores mostraram os efeitos hemodinâmicos da reanimação volêmica nas queimaduras, o que culminou na fórmula de Brooke (Tabela 21-2). Verificou-se que a reanimação volêmica causa um decréscimo obrigatório de 20% no fluido extracelular e no volume plasmático que termina após 24 horas. Nas 24 horas seguintes, o volume plasmático retorna ao normal com a administração de coloides. O débito cardíaco é baixo no primeiro dia mesmo após reanimação volêmica adequada, mas subsequentemente aumenta para níveis acima do normal enquanto a fase *flow* do hipermetabolismo é estabelecida. A partir destes estudos, verificou-se que grande parte das necessidades volêmicas é causada pelo aumento da permeabilidade capilar que permite a passagem de grandes moléculas para o espaço intersticial aumentando a pressão coloide osmótica extravascular. O volume intravascular segue o gradiente para os tecidos, tanto na zona queimada quanto nos tecidos sadios. Aproximadamente 50% das necessidades de reposição volêmica são sequestradas em tecidos sadios nos pacientes com 50% de ASCT queimada.

Soluções salinas hipertônicas têm vantagens teóricas na reanimação volêmica dos queimados. Essas soluções reduzem os volumes de fluidos a serem administrados, diminuem o edema e aumentam o fluxo linfático, provavelmente pela transferência de volume do espaço intracelular para o interstício. Ao se fazer uso destas soluções, a hipernatremia deve ser evitada, recomendando-se que a concentração sérica de sódio não ultrapasse 160 mEq/dL. No entanto, deve ser notado que para pacientes com mais de 20% da ASCT queimada randomizados para receber solução salina hipertônica ou solução de Ringer lactato, a reanimação não mostra diferenças significativas na demanda de volume ou nas alterações percentuais de ganho de peso. Outros pesquisadores encontraram um aumento nas taxas de insuficiência renal com o uso das soluções hipertônicas o que tem fomentado a necessidade de novos estudos nesta área. Alguns centros de tratamento de queimados usam com sucesso uma solução hipertônica modificada com uma ampola de bicarbonato de sódio (50 mEq) diluída em 1L de solução de Ringer lactato. Pesquisas adicionais devem ser feitas para determinar a melhor fórmula capaz de reduzir a formação de edema e manter a função celular adequada.

A maioria dos centros de tratamento de queimados utiliza algo semelhante à fórmula de Parkland ou Brooke, que exige administração de quantidades variáveis de cristaloides e coloides nas primeiras 24 horas. Os fluidos geralmente são mudados nas 24 horas seguintes, para permitir um aumento no uso de coloides. Essas são diretrizes para guiar a reanimação segundo a quantidade de fluido necessária para manter uma perfusão adequada. Estudos têm mostrado que a fórmula de Parkland frequentemente subestima o volume de cristaloides recebidos nas primeiras 24 horas após queimaduras graves, um fenômeno chamado *fluid*

creep. Nenhuma causa única foi identificada claramente. O uso mais liberal de analgésico opioide e de ventilação por pressão positiva têm sido sugeridos.[23] A reposição volêmica exagerada não é inócua; o aumento da pressão compartimental nas extremidades, abdome e, mais recentemente, na órbita[24] tem sugerido a necessidade de monitoração e possíveis descompartimentações para evitar aumento da morbidade e mortalidade. O compartimento abdominal é clinicamente monitorado através do cateter de Foley. Quando a pressão aumenta para 30 mm Hg ou mais, escarotomia abdominal completa deve ser feita e o uso de medicação anestésica para bloqueio neuromuscular potente deve ser considerado. Caso o aumento da pressão abdominal persista (>30 mm Hg), uma melhor abordagem seria a realização de uma laparotomia descompressiva. Entretanto, pacientes que requerem este procedimento têm taxas de mortalidade de 60% a quase 100%, dependendo do estudo. Portanto, a monitoração da reanimação é crucial para assegurar um resultado aceitável. Isso é facilmente feito em pacientes queimados com função renal normal, mensurando o volume de débito urinário, que deve ser 0,5 mL/kg/h em adultos e 1,0 mL/kg/h em crianças. Alterações nas taxas de infusão venosa de fluidos devem ser feitas a cada hora, determinadas pela resposta do paciente ao volume de fluido administrado. As fórmulas exatas são mostradas na Tabela 21-2.

Para crianças queimadas, são comumente utilizadas fórmulas que são modificadas para contabilizar as alterações nas proporções de peso por área de superfície corporal. Essas mudanças são necessárias, porque uma criança com uma queimadura comparável com a de um adulto requer maior quantidade de fluido para reposição volêmica por quilograma. A fórmula de Galveston usa 5.000 mL/ASCT queimada (em m^2) + 2.000 mL/m^2 total para manutenção nas primeiras 24 horas. Essa fórmula considera tanto as necessidades de manutenção quanto a maior necessidade de aporte volêmico de uma criança queimada. Todas as fórmulas listadas na Tabela 21-2 calculam o volume que deve ser administrado nas primeiras 24 horas, sendo que a metade deste volume deve ser administrada nas primeiras oito horas.

O uso de albumina durante a reanimação intravenosa tem sido debatido. Em uma metanálise de 31 ensaios clínicos, foi mostrado que o risco de morte é maior em pacientes com queimaduras recebendo albumina em comparação com aqueles recebendo cristaloide, com um risco relativo de morte de 2,40 (95% intervalo de confiança [IC], 1,11 - 5,19). Outra metanálise considerando todos os pacientes criticamente doentes refutou este achado, mostrando nenhuma diferença no risco relativo entre grupos tratados com albumina e com cristaloide. Como a qualidade dos ensaios clínicos melhorou, os riscos relativos foram reduzidos. Evidências adicionais sugeriram que a suplementação de albumina, mesmo após a reanimação, não afeta a distribuição de fluidos entre os compartimentos intracelulares e extracelulares. O que podemos concluir desses ensaios clínicos e metanálises é que a albumina utilizada durante a reanimação é, na melhor das hipóteses, igual ao cristaloide e, na pior das hipóteses, prejudicial para os pacientes queimados. Assim, não recomendamos o uso de albumina durante a reanimação volêmica.

Para combater qualquer regurgitação devido a um íleo paralítico, uma sonda nasogástrica deve ser inserida em todos os pacientes com grandes queimaduras para descomprimir o estômago. Isto é especialmente importante para os pacientes transportados em aeronaves em altas altitudes. Além disso, todos os pacientes não devem receber nada por via oral até que a transferência se complete. A descompressão gástrica geralmente se faz necessária, porque o paciente apreensivo vai engolir quantidades consideráveis de ar e distenderá o estômago. Além disso, uma sonda de Dobhoff deve ser colocada no duodeno proximal (em sua primeira porção) para alimentar o paciente gravemente queimado continuamente.

Recomendações para a profilaxia do tétano baseiam-se no estado da ferida e no histórico de imunizações do paciente. Todos os pacientes com queimaduras de mais de 10% da ASCT devem receber 0,5 mL de toxoide tetânico. Se a imunização prévia é inexistente ou incerta, ou a última dose de reforço foi há mais de 10 anos, 250 U de imunoglobulina antitetânica também deve ser administrada.

Escarotomias

Quando queimaduras profundas de segundo e terceiro graus envolvem a circunferência de uma extremidade, a circulação periférica para o membro pode ser comprometida. O desenvolvimento de edema generalizado abaixo de uma escara não complacente impede a drenagem venosa e, eventualmente, afeta a irrigação arterial aos leitos distais. Isso pode ser reconhecido por insensibilidade e parestesia no membro e hiperestesia nos dígitos. O Doppler pode avaliar o fluxo arterial das artérias digitais e dos arcos palmoplantares das extremidades afetadas. O enchimento capilar também pode ser observado. As extremidades sob risco são identificadas no exame clínico ou por medição de pressões teciduais maiores que 40 mm Hg. Essas extremidades requerem escarotomias, que são liberações da escara da queimadura,

realizadas no leito, através de incisão lateral e medial da extremidade afetada usando uma lâmina de bisturi ou um eletrocautério. Toda a escara constritiva deve ser incisada longitudinalmente para aliviar o obstáculo ao fluxo sanguíneo completamente (Fig. 21-9). As incisões são realizadas nas eminências tenar e hipotenar e ao longo das faces dorsolaterais dos dígitos para abrir a mão completamente, se ela estiver envolvida. Caso seja óbvio que a ferida exigirá excisão e enxerto devido à sua profundidade, as escarotomias são mais seguras para restaurar a perfusão para os tecidos não queimados subjacentes até que a excisão formal seja feita. Se o comprometimento vascular for prolongado, a reperfusão após uma escarotomia poderá causar hiperemia reativa e desenvolvimento de edema muscular adicional, tornando necessária a observação contínua das extremidades afetadas. A fasciotomia pode ser necessária caso haja aumento das pressões compartimentais musculares. As complicações mais comuns associadas a estes procedimentos são a perda sanguínea e a liberação de metabólitos anaeróbicos, causando hipotensão transitória. Se a perfusão distal não melhorar com essas medidas, hipotensão central devido a hipovolemia deve ser suspeitada e tratada.

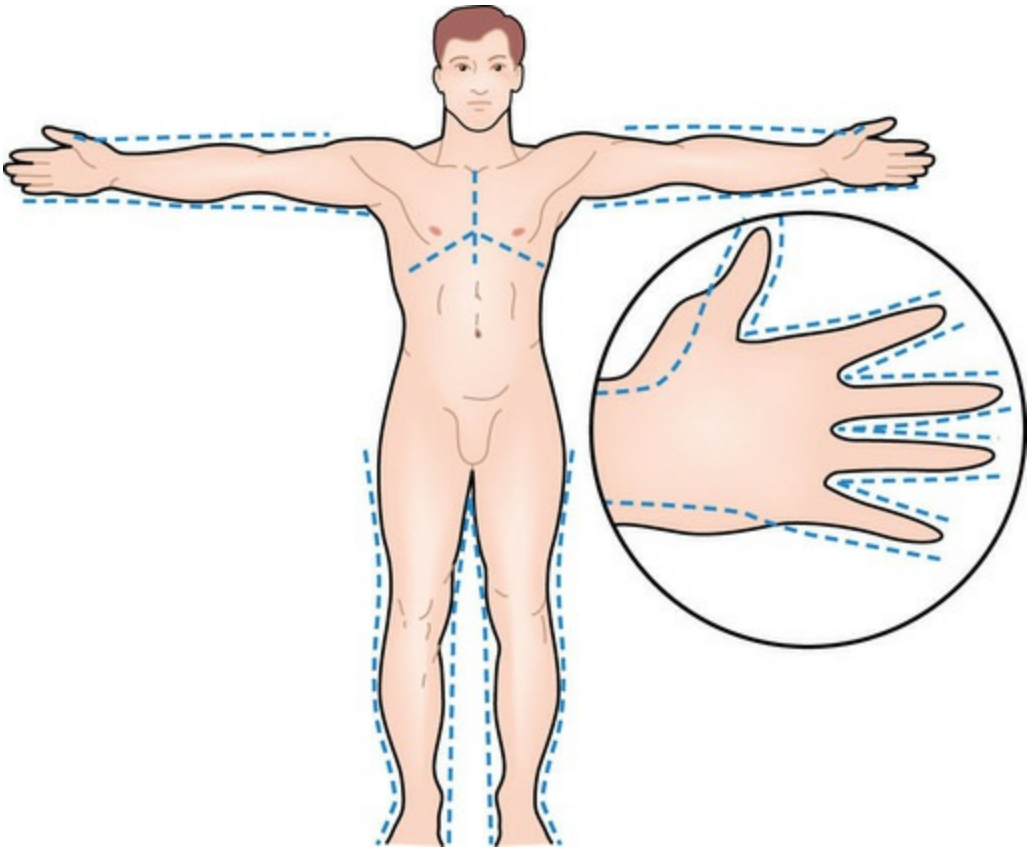


FIGURA 21-9 Escarotomias recomendadas. Nos membros que necessitam de escarotomias, as incisões são realizadas nas faces medial e lateral da extremidade, através da escara. No caso da mão, as incisões são realizadas nas faces medial e lateral dos dígitos e no dorso da mão.

Uma escara constritiva no tronco pode causar um fenômeno similar, com a exceção de que o efeito é reduzir a ventilação pela limitação da expansão torácica. Qualquer redução da ventilação de um paciente queimado deve levar à inspeção do tórax e a escarotomias apropriadas para aliviar a constrição e permitir volumes correntes adequados. Essa necessidade torna-se evidente em um paciente em ventilação mecânica controlada a volume cuja pressão inspiratória de pico aumenta.

Tratamento Específico

Lesão por Inalação

Embora a mortalidade advinda de grandes queimaduras tenha diminuído significativamente durante os últimos 20 anos, lesão por inalação ainda constitui uma das lesões concomitantes mais críticas. Aproximadamente 80% das mortes relacionadas com incêndios resultam não de queimaduras, mas da inalação de produtos tóxicos da combustão e a lesão por inalação tem permanecido associada a uma taxa de mortalidade global de 25% a 50% quando os pacientes necessitam de suporte ventilatório por mais de uma semana.[10,25] Diagnóstico precoce de lesão broncopulmonar, portanto, é fundamental para a sobrevivência e é principalmente conduzido clinicamente, com base no histórico de queimaduras em ambientes fechados, queimaduras faciais e debris carbonáceos na boca, faringe ou escarro. Experiência baseada em evidências sobre o diagnóstico de lesão por inalação, no entanto, é rara. Radiografia de tórax é rotineiramente normal até que complicações, como infecções, se desenvolvam. O método diagnóstico-padrão deve ser broncoscopia das vias aéreas superiores de todo paciente queimado. Endorf e Gamelli[26] estabeleceram um sistema de graduação da lesão por inalação (0, 1, 2, 3, 4) derivado de achados na broncoscopia inicial e baseado nos critérios da Abbreviated Injury Scale (AIS). Achados broncoscópicos compatíveis com lesão por inalação incluem edema das vias aéreas, inflamação, necrose da mucosa, presença de fuligem e carbonização das vias aéreas, descamação de tecido e material carbonáceo nas vias aéreas. O tratamento da lesão por inalação deve começar imediatamente com a administração de oxigênio a 100% através de máscara facial ou cateter nasal. A manutenção das vias aéreas é imperativa. Como observado, se houver evidência inicial de edema das vias aéreas superiores, a entubação precoce é necessária porque o edema das vias aéreas superiores normalmente aumenta dentro de nove a 12 horas. Entubação profilática sem as indicações apropriadas, no entanto, não deve ser realizada.

Avanços na tecnologia dos ventiladores e no tratamento da lesão por inalação resultaram em redução nas taxas de mortalidade. Ventilação mecânica com um volume corrente menor do que os tradicionalmente usados resultou em diminuição da mortalidade e aumentou o número de dias sem uso de ventilador. Além disso, a ventilação de alta frequência diminuiu a mortalidade de 41% para 29%. O tratamento da lesão por inalação consiste em suporte ventilatório, toalete pulmonar agressiva (Tabela 21-3), remoção broncoscópica de rolhas de secreção e terapia de nebulização. A terapia de nebulização pode consistir de heparina, alfa miméticos ou polimixina B e é aplicada de duas a seis vezes ao dia. Ventilação controlada por pressão com hipercapnia permissiva é uma estratégia útil no tratamento desses pacientes, e níveis de $PaCO_2$ de até 60 mm Hg podem ser bem tolerados se forem atingidos gradualmente. Antibióticos profiláticos não são indicados, mas são imperativos com infecções pulmonares documentadas. Diagnóstico clínico de pneumonia inclui dois dos seguintes.[17]

Tabela 21-3

Tratamentos com Nebulização nas Lesões por Inalação de Fumaça

TRATAMENTO	TEMPO, DOSE, MÉTODO
Broncodilatadores (p. ex., Albuterol®)	q2h (a cada duas horas)
Nebulização com heparina	5.000 a 10.000 U com 3 mL de soro fisiológico 0,9% q4h (a cada quatro horas)
Nebulização com acetilcisteína	Solução 20%, 3 mL q4h (a cada quatro horas)
Solução salina hipertônica	Induz tosse efetiva
Epinefrina racêmica	Reduz o edema da mucosa

- Radiografia de tórax revelando um novo e persistente infiltrado, consolidação ou cavitação
- Sepse (conforme definido na Tabela 21-4)

Tabela 21-4

Indicações Clínicas para Entubação

CRITÉRIOS	VALOR
PaO_2 (mm Hg)	<60
$PaCO_2$ (mm Hg)	>50 (aguda)
Proporção PaO_2/FIO_2	<200
Insuficiência respiratória, ventilação	Iminente
Edema das vias aéreas superiores	Grave

- Mudança recente no escarro ou purulência no escarro, bem como a cultura quantitativa

O diagnóstico clínico pode ser feito após utilizar dados microbiológicos de acordo com a American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns.[17] Escolhas empíricas para o tratamento de pneumonia, antes de resultados de cultura, devem incluir cobertura contra *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e organismos Gram-negativos, como *Pseudomonas* e *Klebsiella* spp.[27]

Cuidados com as feridas

Após a via aérea ter sido avaliada e quando a reanimação volêmica estiver em andamento, as atenções devem se voltar às feridas com queimaduras. O tratamento depende das características e dos tamanhos das feridas. Todos os tratamentos são direcionados à cicatrização rápida e indolor. A terapia atual dirigida especificamente à queimadura pode ser dividida em três estádios – avaliação, tratamento e reabilitação. Uma vez avaliadas extensão e profundidade das feridas e que os ferimentos tenham sido completamente limpos e desbridados, começa a fase de tratamento. Cada ferida deve ser coberta com um curativo adequado que satisfaça diversas funções. Em primeiro lugar, ele deve proteger o epitélio danificado, minimizar a colonização bacteriana e fúngica, e providenciar imobilização para manter a posição funcional adequada. Em segundo lugar, o curativo deve ser oclusivo para minimizar as perdas de calor por evaporação e a agressão pelo frio. Terceiro, o curativo deve prover conforto à ferida dolorosa.

A escolha do curativo baseia-se nas características da ferida (Tabela 21-5). Queimaduras de primeiro grau são de menor importância, com perda mínima da função de barreira da pele. Essas lesões não requerem curativos e são tratadas com pomadas tópicas para diminuir a dor e manter a pele úmida. AINEs sistêmicos administrados via oral ajudam no controle da dor. Os ferimentos de segundo grau podem ser tratados com trocas diárias de curativo com antibióticos tópicos, compressas ou gazes de algodão e ataduras elásticas. Alternativamente, as feridas podem ser tratadas com um revestimento temporário sintético, ou biológico, para cobrir o ferimento. Feridas de segundo grau profundas e de terceiro grau exigem excisão cirúrgica e enxerto de pele quando as queimaduras apresentam tamanhos consideráveis; a escolha do curativo inicial deve visar à contenção da proliferação bacteriana e promover oclusão até que a cirurgia seja realizada.

Tabela 21-5

Curativos de Queimaduras

CURATIVOS	VANTAGENS E DESVANTAGENS
Pomadas Antibióticas	
Sulfadiazina de prata (Silvadene®)	Antibiótico de amplo espectro; indolor e fácil de usar; não penetra a escara; pode deixar tatuagens negras do íons prata; inibição leve de epitelização
Acetato de mafenida (Sulfamylon®)	Antibiótico de amplo espectro; penetra a escara; pode causar dor na pele; aplicação ampla pode causar acidose metabólica; inibição leve de epitelização
Bacitracina	Facilidade de aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não tão amplo como o dos agentes acima
Neomicina	Facilidade de aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não é tão amplo
Polimixina B	Facilidade de aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não é tão amplo
Nistatina (Mycostatin®)	Eficaz na inibição do crescimento da maioria dos fungos; não pode ser usada em combinação com acetato de mafenida
Mupirocina (Bactroban®)	Cobertura estafilocócica mais eficaz; não inibe a epitelização; caro
Soluções Antibióticas	
Nitrato de prata a 0,5 %	Eficaz contra todos os micro-organismos; mancha as áreas tratadas; retira sódio de feridas; pode causar meta-hemoglobinemia
Acetato de mafenida a 5%	Ampla cobertura antibacteriana; sem cobertura fúngica; aplicação dolorosa na ferida; aplicação ampla associada à acidose metabólica
Hipoclorito de sódio a 0,025% (solução de Dakin)	Eficaz contra quase todos os micro-organismos, particularmente Gram-positivos; inibe levemente a epitelização
Ácido acético a 0,25%	Eficaz contra a maioria dos organismos, particularmente Gram-negativos; inibe levemente a epitelização
Coberturas Sintéticas	
OpSite®	Fornece uma barreira de umidade; barato; diminuição da dor na ferida; uso complicado pelo acúmulo de transudato e exsudato, exigindo a remoção; sem propriedades antimicrobianas
Biobrane®	Fornece uma barreira para a ferida; associada a diminuição da dor; uso complicado pelo acúmulo de exsudato, trazendo risco de infecção invasiva da queimadura; sem propriedades antimicrobianas
Transcyte®	Fornece uma barreira para a ferida; diminuição da dor; cicatrização acelerada; uso complicado pelo acúmulo de exsudato; sem propriedades antimicrobianas
Integra®	Proporciona o fechamento completo da ferida e deixa um equivalente dérmico; é trocado esporadicamente; sem propriedades antimicrobianas
Coberturas Biológicas	
Xenoenxertos (pele de porco)	Fecha completamente a ferida; fornece alguns benefícios imunológicos; deve ser removido ou pelo menos não ser impedido de se soltar
Aloenxertos (homoenxertos, pele de cadáver)	Fornece todas as funções normais da pele; pode deixar um equivalente dérmico; epitélio deve ser removido ou pelo menos não ser impedido de se soltar

Antibióticos

O uso oportuno e eficaz de antibióticos revolucionou o tratamento das queimaduras, reduzindo as infecções invasivas das feridas. A queimadura não tratada se torna rapidamente colonizada por bactérias e fungos, devido à perda dos mecanismos de barreira da pele. À medida que os micro-organismos proliferam a quantidades elevadas na ferida ($>10^5$ organismos/g de tecido), eles podem penetrar nos tecidos viáveis. Os organismos invadem, então, os vasos sanguíneos, causando uma infecção sistêmica que, frequentemente, leva o paciente ao óbito. Essa realidade tornou-se incomum na maioria dos centros de tratamento de queimados, devido ao uso eficaz de antibióticos e técnicas de cuidados com as feridas. Os antibióticos usados podem ser divididos entre os administrados topicamente e os administrados sistemicamente.

Antibióticos Tópicos

Antibióticos tópicos disponíveis podem ser divididos em duas classes, pomadas e soluções. As pomadas geralmente são aplicadas diretamente na ferida que, por sua vez, é coberta com curativo; as soluções normalmente são vertidas sobre o curativo que cobre a ferida. Cada uma destas classes de antibióticos tem vantagens e desvantagens. As soluções podem ser aplicadas uma ou duas vezes ao dia, mas podem perder sua eficácia entre as trocas de curativos. Trocas frequentes de curativos podem resultar em tensão de cisalhamento local, com perda de enxertos ou de células subjacentes em processo de cicatrização. As soluções permanecem eficazes porque podem ser adicionadas sem a remoção do curativo; a pele subjacente, contudo, pode se tornar macerada.

Antibióticos em forma de pomada incluem o acetato de mafenida a 11% (Sulfamylon®), sulfadiazina de prata a 1% (Silvadene®), polimixina B, neomicina, bacitracina, mupirocina e agente antifúngico nistatina.

Nenhum agente é completamente eficaz, e cada um tem suas vantagens e desvantagens. A sulfadiazina de prata é a pomada mais comumente utilizada. Ela tem um amplo espectro de atividade, pois seus componentes sulfa e prata cobrem Gram-positivos, a maioria dos Gram-negativos e alguns fungos. Algumas espécies de *Pseudomonas* possuem resistência mediada por plasmídeos. A sulfadiazina de prata é relativamente indolor à aplicação, possui uma alta aceitação pelo paciente e é de fácil utilização. Ocasionalmente, os pacientes reclamam de uma sensação de queimação após a sua aplicação e, em alguns casos, uma leucopenia transitória se desenvolve dentro de três a cinco dias com seu uso contínuo. Essa leucopenia geralmente é benigna e resolve-se com ou sem a suspensão do tratamento.

O acetato de mafenida é outro agente tópico com um amplo espectro de atividade devido ao seu componente sulfa. É particularmente útil contra espécies resistentes de *Pseudomonas* e *Enterococcus*. Ele também pode penetrar nas escaras, ao contrário da sulfadiazina de prata. Suas desvantagens incluem a aplicação dolorosa na pele, como ocorre nas queimaduras de segundo grau. Ele também pode causar uma erupção cutânea alérgica e tem características de inibição da anidrase carbônica que pode resultar em acidose metabólica quando aplicado em superfícies amplas. Portanto, sulfato de mafenida é tipicamente reservado para pequenas lesões de espessura total da pele.

Pomadas antibióticas baseadas em petrolato (vaselina) com polimixina B, neomicina e bacitracina são límpidas à aplicação, indolores e permitem a observação fácil da ferida. Esses agentes são frequentemente utilizados para o tratamento de queimaduras faciais, áreas com enxertos de pele, áreas doadoras em cicatrização e pequenas lesões de espessura parcial. A pomada de mupirocina em base de petrolato é relativamente nova e tem melhor atividade contra bactérias Gram-positivas, particularmente MRSA e algumas bactérias Gram-negativas. Nistatina em forma de pomada ou pó pode ser aplicada aos ferimentos para controlar o crescimento fúngico. As pomadas contendo nistatina podem ser combinadas com outros agentes tópicos para diminuir a colonização tanto de bactérias como de fungos. A exceção é a combinação de nistatina e acetato de mafenida, pois um inativa o outro.

Os agentes disponíveis para aplicação em soluções incluem o nitrato de prata a 0,5%, o hipoclorito de sódio a 0,025% (solução de Dakin), ácido acético a 0,25%, e acetato de mafenida a 5%. O nitrato de prata tem a vantagem de ser indolor à aplicação e ter eficácia antimicrobiana completa. As desvantagens incluem a pigmentação de superfícies de cinza ou preto, quando a solução seca. Isso pode tornar-se problemático para determinar a profundidade da lesão durante excisões cirúrgicas e para manter o paciente e os arredores limpos da pigmentação preta. A solução também é hipotônica, e o uso contínuo pode causar sequestro eletrolítico, com meta-hemoglobinemia como outra rara complicação. Está disponível um novo curativo comercial contendo íons de prata biologicamente potentes (Acticoat®) que são ativados na presença de umidade. Esse novo curativo promete ter a eficácia do nitrato de prata sem os problemas das soluções de nitrato de prata.

Solução de Dakin é eficaz contra a maioria dos micro-organismos; entretanto, ela também tem efeitos citotóxicos nas células em cicatrização das feridas dos pacientes. Baixas concentrações de hipoclorito de sódio (0,025%) têm menos efeitos citotóxicos, enquanto mantêm a maioria dos efeitos antimicrobianos. O íon hipoclorito é inativado pelo contato com proteínas; logo, a solução deve ser trocada continuamente. O mesmo é verdadeiro para as soluções com ácido acético, que podem ser mais efetivas contra *Pseudomonas* spp. Soluções de acetato de mafenida têm as mesmas características das pomadas de acetato de mafenida, exceto o fato de se apresentarem na forma líquida.

Antibióticos Sistêmicos

O uso de antibióticos sistêmicos pré-operatórios, intraoperatórios e pós-operatórios também tem seu papel na redução da sepse pela queimadura até que ela cicatrize. Organismos comuns que devem ser levados em consideração na escolha do regime antibiótico para tratamento sistêmico incluem *S. aureus* e *Pseudomonas* spp., que são prevalentes nas queimaduras.

Excisão Cirúrgica das Feridas de Queimadura

Métodos para tratamento das feridas de queimadura mudaram e são semelhantes para adultos e crianças. Excisão tangencial precoce cada vez mais agressiva dos tecidos queimados e fechamento precoce da ferida, principalmente com enxertos de pele, levaram à melhora significativa das taxas de mortalidade e custos substancialmente menores nesta população específica. Além disso, o fechamento precoce das feridas tem sido associado a menores índices de cicatrizações hipertróficas, contraturas articulares e rigidez, promovendo uma reabilitação mais rápida. Técnicas de excisão de feridas de queimadura evoluíram substancialmente na última década. Em geral, a maioria das áreas são excisadas com uma faca

de enxerto de pele de mão ou com um dermátomo elétrico. Excisões delicadas com bisturi ou eletrocautério são reservadas para áreas de importância funcional e estética, como as mãos e a face. Em feridas de espessura parcial, é feita uma tentativa para preservar a derme viável, enquanto em lesões de espessura total, todo o tecido necrótico e infectado deve ser removido, deixando um leito de ferida viável da fáscia, gordura ou músculo. As seguintes técnicas são geralmente usadas.

Excisão Tangencial

Esta técnica, primeiramente descrita por Janzekovic na década de 1970, requer desbridamento com repetidas raspagens das queimaduras dérmicas profundas de espessura parcial usando facas de Braithwaite, Watson, Goulian ou dermátomo, a uma profundidade de 0,1 a 0,3 mm até que seja atingido um leito viável dérmico. Isso é caracterizado clinicamente por sangramentos pontuais do leito da ferida cutânea.

Excisão Total

Uma faca de mão como a de Watson ou um dermátomo elétrico é calibrado de 0,4 a 0,8 mm e várias passadas para desbridar excisando a ferida de espessura total são feitas. A excisão é auxiliada pela tração da escara excisada que atravessa a faca ou dermátomo. Excisão adequada é clinicamente caracterizada por um sangramento do leito viável da ferida, que é geralmente constituído de gordura.

Excisão Fascial

Esta técnica é reservada para queimaduras se estendendo através da gordura e músculos, em que o paciente se apresenta tardiamente com grandes feridas infectadas e infecções fúngicas invasivas ameaçadoras à vida. Ela envolve a excisão cirúrgica de toda a espessura do tegumento, incluindo o tecido adiposo subcutâneo até a fáscia, usando uma faca Goulian com uma lâmina nº 11. Infelizmente, a excisão fascial é mutilante e deixa um defeito permanente no contorno corporal, que é quase impossível reconstruir. Vasos linfáticos podem ser excisados com esta técnica; pode-se desenvolver linfedema periférico.

A maioria dos pacientes pode ser tratada com excisões em camadas, que otimizam o resultado estético e funcional final. Estimativas publicadas da quantidade de sangramento associado a estas excisões variam de 3,5% a 5% do volume sanguíneo para cada 1% da superfície corporal excisada. O controle da perda sanguínea é um dos principais determinantes para o resultado.[28] Portanto, várias técnicas devem ser utilizadas para controlar a perda de sangue. A aplicação local de fibrina ou trombina *spray*, aplicação tópica de epinefrina, 1/10.000 a 1/20.000, uso de placas almofadadas laboratorialmente embebidas em epinefrina (1/40.000), e eletrocauterização imediata dos vasos sanguíneos podem controlar a perda de sangue.[29] O uso de um torniquete esterilizado também pode limitar a perda de sangue. Finalmente, infiltração prévia das áreas a serem excisadas com solução salina com epinefrina pode ser feita no tronco, dorso e extremidades, mas não nos dedos.

Cobertura das Feridas de Queimaduras

Após a excisão cirúrgica da ferida de queimadura é vital obter o fechamento da ferida. Vários substratos biológicos e sintéticos têm sido usados para substituir a pele lesada após a queimadura. Autoenxertos de pele não lesionada continuam sendo o principal tratamento para muitos pacientes. Em decorrência de poder ser difícil o fechamento da ferida usando um autoenxerto quando as queimaduras de espessura total excedem 40% da ASCT, aloenxertos (pele de cadáver) frequentemente servem como substitutos de pele para pacientes gravemente queimados (Fig. 21-10). Embora essa abordagem seja ainda comumente usada em centros de queimados em todo o mundo, carrega riscos consideráveis, incluindo antigenicidade, infecção cruzada e disponibilidade limitada. Xenoenxertos têm sido usados por centenas de anos como substitutos temporários para perda de pele. Embora esses enxertos forneçam uma matriz dérmica biologicamente ativa, disparidades imunológicas não permitem a pega do enxerto e predeterminam sua rejeição com o tempo.

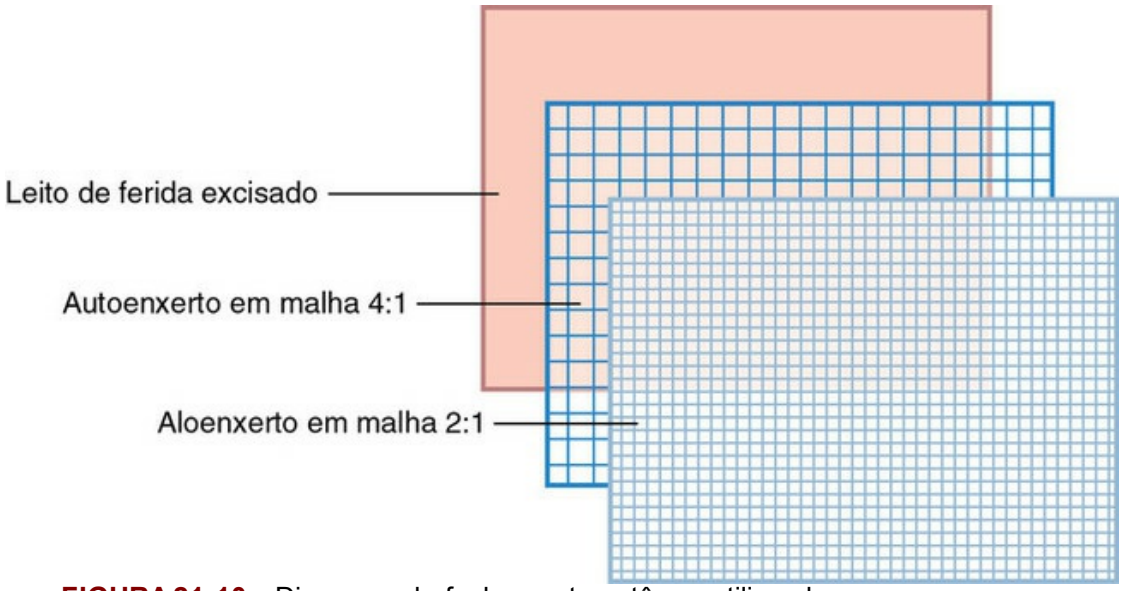


FIGURA 21-10 Diagrama do fechamento cutâneo utilizando autoenxertos em malha expandidos. Um autoenxerto em malha expandido é posicionado em um leito de ferida viável recém-excisado. As feridas abertas remanescentes entre as frestas do autoenxerto são fechadas com uma camada sobrejacente de aloenxerto, que pode, também, ser em malha a fim de permitir a drenagem de transudato, exsudato e hematoma.

Entretanto, xenoenxertos e aloenxertos são apenas medidas temporárias de cobertura de feridas de queimaduras. Fechamento verdadeiro somente pode ser obtido com autoenxertos ou isoenxertos vivos. Culturas de células epiteliais autólogas a partir de uma biópsia de pele de espessura total estão disponíveis há quase duas décadas. Esses autoenxertos epiteliais cultivados (AECs) demonstraram reduzir a mortalidade em pacientes queimados maciçamente em um estudo prospectivo controlado. Em nossa instituição, descobrimos que AECs usados em combinação com autoenxertos em malha expandidos e uma sobreposição com aloenxertos em uma população de pacientes pediátricos com queimaduras de 90% ou mais da ASCT estão associados a melhores resultados estéticos. No entanto, o uso disseminado de autoenxertos cultivados tem sido prejudicado principalmente por maus resultados clínicos a longo prazo, custos exorbitantes, além de fragilidade e dificuldade no manuseio dos enxertos; esses problemas foram bem documentados por diferentes centros de tratamento de queimaduras profundas, mesmo quando as células foram aplicadas em leitos de feridas apropriadamente preparados. Alternativamente, análogos dérmicos se tornaram disponíveis para uso clínico nos últimos anos. Integra®, uma matriz dérmica artificial (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ) foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso em queimaduras que ameacem a vida. Ela tem sido usada com sucesso para o fechamento imediato e tardio de queimaduras de espessura total, levando a uma redução no tempo de permanência hospitalar, resultados cosméticos favoráveis e melhores resultados funcionais em um estudo clínico prospectivo e controlado. Nosso grupo recentemente conduziu um estudo clínico randomizado utilizando Integra® no tratamento de queimaduras graves de espessura total em uma população pediátrica com 50% ou mais da ASCT queimada, comparando-o com uma técnica-padrão de autoenxerto-aloenxerto e concluiu que o Integra® associa-se a uma disfunção hepática atenuada, a um melhor gasto energético de repouso e melhor resultado estético após a queimadura.[30] AlloDerm®, um aloenxerto dérmico humano acelular, tem sido defendido para o tratamento de queimaduras agudas. Pequenas séries clínicas e relatos de casos têm sugerido que o AlloDerm® pode ser útil no tratamento de queimaduras agudas. A tecnologia de engenharia de tecidos está avançando rapidamente. Construções fetais têm sido estudadas com sucesso por Hohlfeld *et al.;*[31] os substitutos de pele bilaminares de Supp e Boyce (substitutos de pele cultivada, do inglês, *cultured skin substitute* – CSS)[32] estão em uso clínico e são promissores.[29] Avanços na tecnologia de cultura de células-tronco podem representar outra abordagem terapêutica promissora para fornecer restauração estética para pacientes com queimaduras.

Falência Múltipla dos Órgãos

Regimes de reanimação volêmica precoce e agressiva aumentaram, acentuadamente, as taxas de sobrevida. Com o advento da reanimação volêmica vigorosa, o choque irreversível das queimaduras foi substituído pela sepse e subsequente falência múltipla dos órgãos como causa principal de óbitos associados às queimaduras. Em nossa população pediátrica com queimaduras superiores a 80% da ASCT, a sepse definida por bacteremia se desenvolveu em 17,5% das crianças.[10] A taxa de mortalidade em todo o grupo foi de 33%, sendo a maioria das mortes atribuída à falência múltipla dos órgãos. Alguns dos pacientes que faleceram apresentavam bacteremia e sepse, mas a maioria não. Esses achados revelam que o desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos é frequentemente associado à sepse, mas a infecção não é necessária, de forma alguma, para seu desenvolvimento. O que realmente faz-se necessário é um foco inflamatório, o qual, em queimaduras graves, é encontrado na lesão cutânea maciça que requer a inflamação para cicatrizar. Foi postulado que a progressão para a falência múltipla dos órgãos existe em continuidade com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Quase todos os pacientes com queimaduras satisfazem os critérios para a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, conforme definido pela Consensus Conference of the American College of Chest Physicians.[17] Portanto, não é surpreendente que a falência múltipla de órgãos seja comum em pacientes queimados.

Fatores Causais e Fisiopatologia

A progressão da síndrome da resposta inflamatória sistêmica à falência múltipla dos órgãos não é bem explicada, embora alguns dos mecanismos responsáveis sejam reconhecidos. A maioria deles é encontrada em pacientes com inflamação advinda de focos infecciosos. No paciente queimado, essas origens infecciosas advêm mais provavelmente de infecção invasiva da queimadura ou de infecções pulmonares (p. ex., pneumonia). À medida que micro-organismos proliferam desordenadamente, endotoxinas são liberadas das paredes celulares de bactérias Gram- negativas, e exotoxinas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A liberação dessas toxinas leva ao início de uma cascata de mediadores inflamatórios que podem resultar, caso não detectados, em lesões de órgãos e progressão para a falência dos órgãos. Ocasionalmente, a falência da barreira intestinal com a penetração de micro-organismos na circulação sistêmica pode provocar uma reação similar. Todavia, esse fenômeno foi apenas demonstrado em modelos animais, devendo ser avaliado se realmente constitui uma causa de doença em seres humanos.

A inflamação pela presença de tecido necrótico e ferimentos abertos pode estimular uma resposta inflamatória mediada similar àquela observada com endotoxinas. O mecanismo pelo qual isso ocorre, no entanto, não é bem compreendido. Não obstante, sabe-se que uma cascata de eventos sistêmicos é colocada em movimento por organismos invasivos ou feridas abertas, o que inicia a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e pode evoluir para falência múltipla dos órgãos. As evidências de estudos com animais e ensaios clínicos sugerem que esses eventos convergem para uma via comum, a qual resulta na ativação de diversas cascatas de reações. Esses mediadores circulantes podem, caso secretados em quantidades excessivas, danificar órgãos distantes do seu local de origem. Entre esses mediadores estão endotoxinas, metabólitos do ácido araquidônico, citocinas, neutrófilos e suas moléculas de adesão, óxido nítrico, componentes do sistema complemento e radicais livres de oxigênio.

Prevenção

Em razão de diferentes sistemas de cascata estarem envolvidos na patogênese da falência múltipla dos órgãos induzida por queimadura, é impossível ainda identificar um mediador único que inicia o evento. Assim, devido ao fato de os mecanismos de progressão das cascatas não serem bem definidos, a prevenção é a melhor solução. As recomendações atuais abrangem impedir o desenvolvimento de disfunção de órgãos e fornecer suporte ideal para evitar condições que promovam o início do processo.

A grande redução da mortalidade de pacientes com grandes queimaduras foi observada com o desbridamento precoce e uma abordagem cirúrgica agressiva dos ferimentos profundos. A remoção precoce de tecidos desvitalizados previne infecções da ferida e reduz a inflamação associada à ferida. Além disso, ela elimina pequenos focos colonizados, os quais frequentemente constituem fontes de bacteremia transitória. Essas bacteremias transitórias durante manipulações cirúrgicas podem ativar as células imunológicas a reagir de forma exagerada a agressões subsequentes, levando à inflamação de todo o corpo e a danos em órgãos a distância. Recomendamos a excisão precoce de ferimentos nitidamente de espessura total da pele dentro de 48 horas após a lesão, ou tão cedo quanto possível.

A lesão oxidativa pela reperfusão após estados de baixo fluxo torna imperativa a reanimação volêmica

precoce e agressiva. Isso é particularmente importante durante as fases iniciais do tratamento e nas excisões cirúrgicas com suas perdas sanguíneas associadas. Além disso, o volume de fluido pode não ser tão importante quanto o momento no qual ele é administrado. Em um estudo com crianças com queimaduras superiores a 80% da ASCT, evidenciou-se que um dos fatores mais importantes para a sobrevida foi o tempo necessário para iniciar a reanimação volêmica intravenosa, independentemente do volume administrado inicialmente.

O tratamento antimicrobiano tópico e sistêmico tem reduzido significativamente a incidência de sepse por invasão das feridas queimadas. Antibióticos perioperatórios claramente beneficiam pacientes com mais de 30% da ASCT queimada. A vigilância e a troca programada de dispositivos intravasculares minimizam a incidência de sepse relacionada com os cateteres. Recomendamos trocas de cateteres de longa permanência a cada cinco dias. A primeira troca pode ser feita com um fio-guia usando-se a técnica estéril de Seldinger no mesmo sítio, mas a segunda troca demanda encontrar um novo sítio de punção. Esse protocolo deve ser seguido enquanto os acessos venosos forem necessários. Quando possível, as veias periféricas devem ser utilizadas para canulação, mesmo que através de tecido queimado. A veia safena, entretanto, deve ser evitada devido ao alto risco de tromboflebite.

O diagnóstico de pneumonia, que contribui significativamente para o óbito em pacientes queimados, deve ser antecipado através de vigilância ativa e o tratamento instituído agressivamente. Todo o empenho deve estar voltado para retirar os pacientes o mais cedo possível do ventilador, a fim de reduzir o risco de pneumonia nosocomial associada ao ventilador. Além disso, a deambulação precoce representa um meio eficiente de prevenir complicações respiratórias. Com analgesia adequada, até mesmo pacientes em suporte ventilatório contínuo podem estar fora do leito e em uma cadeira.

As fontes mais comuns de sepse são as feridas e/ou as árvores traqueobrônquicas; os esforços para identificar os agentes causadores devem ser concentrados nestes sítios. Outra fonte potencial, entretanto, é o trato gastrointestinal, que corresponde a um reservatório bacteriano natural. A desnutrição e a hipovolemia desviam o fluxo sanguíneo do leito esplâncnico e promovem atrofia mucosa e falência da barreira intestinal. A nutrição enteral precoce reduz a morbidade séptica e evita a falência da barreira intestinal. Em nossa instituição, os pacientes são alimentados imediatamente através de uma sonda nasogástrica. Alimentação enteral precoce é tolerada em pacientes queimados, preserva a integridade da mucosa e pode reduzir a magnitude da resposta hipermetabólica ao trauma da queimadura. O suporte intestinal é mantido simultaneamente à monitoração hemodinâmica cautelosa.

Falência de Órgãos

Mesmo com melhores esforços para a prevenção, a presença da síndrome inflamatória sistêmica, que é onipresente em pacientes queimados, pode progredir para falência de órgãos. Verificou-se que cerca de 28% dos pacientes com mais de 30% da ASCT queimada desenvolverão grave disfunção de múltiplos órgãos, dos quais 14% também desenvolverão sepse grave e choque séptico. Isso geralmente começa a se desenvolver no sistema renal ou pulmonar e pode progredir para o fígado, intestino, sistema hematológico e sistema nervoso central. Embora o desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos não prediga a mortalidade, um estudo recente mostrou uma prevalência de falência múltipla dos órgãos acima de 50% entre os que não sobrevivem às queimaduras.[18]

Insuficiência Renal

Com o advento da reanimação volêmica precoce agressiva, a incidência de insuficiência renal coincidente às fases iniciais de recuperação reduziu significativamente em grandes queimados. Entretanto, ainda existe um segundo período de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal, dois a 14 dias após a reanimação volêmica inicial. A insuficiência renal caracteriza-se pela redução no débito urinário; sobrecarga volêmica; anormalidades eletrolíticas, incluindo acidose metabólica e hipercalemia; desenvolvimento de azotemia e aumento dos níveis séricos de creatinina. O tratamento é voltado à prevenção das complicações associadas a essas condições.

Débito urinário de mais de 1 mL/kg/h é uma medida adequada da perfusão renal na ausência de doença renal subjacente. A redução do volume hídrico administrado pode aliviar a sobrecarga volêmica em pacientes queimados. Esses apresentam aumento das perdas insensíveis pelas queimaduras, que podem ser calculadas, grosso modo, pela fórmula 1.500 mL/m^2 ASCT + 3.750 mL/m^2 ASCT queimada. Perdas adicionais acumulam-se nos leitos com controle de pressão do colchão a ar (1 litro/dia em adultos). A redução dos volumes infundidos por via venosa e enteral para valores inferiores aos das perdas insensíveis estimadas suaviza os problemas de sobrecarga volêmica. Anormalidades eletrolíticas podem ser

minimizadas por diminuição da administração de potássio na alimentação enteral e dando soluções orais de bicarbonato. Quase invariavelmente, os pacientes gravemente queimados necessitam de potássio exógeno por causa da resposta de aumento da aldosterona que resulta em perda de potássio.

Se os problemas listados sobrepujarem as medidas conservadoras usadas, pode ser necessária alguma forma de diálise. As indicações para diálise compreendem sobrecarga volêmica ou anormalidades eletrolíticas não controladas por outros tratamentos. Diálise peritoneal é eficaz para pacientes pediátricos queimados para remover volume e corrigir anormalidades eletrolíticas. Em adultos, a hemofiltração é uma abordagem eficaz. Hemodiálise venovenosa contínua, às vezes, é indicada por causa dos deslocamentos de fluidos que ocorrem. Todas as técnicas de hemodiálise devem ser feitas em conjunção com nefrologistas experientes nessas técnicas.

Após o início da diálise, a função renal pode retornar, especialmente em pacientes pediátricos e adultos que mantêm algum débito urinário. Desta forma, aqueles que necessitam tratamento podem não requerer diálise indefinidamente. Tem sido observado clinicamente que qualquer diurese existente se reduzirá, uma vez que se inicie a diálise, mas poderá retornar em várias semanas a meses, à medida que o processo agudo de cicatrização das feridas de queimadura se aproxime do final.

Insuficiência Pulmonar

Muitos pacientes queimados requerem ventilação mecânica para proteger as vias aéreas nas fases iniciais da lesão. Recomendamos que esses pacientes sejam extubados o mais cedo possível após o risco ter-se reduzido. Uma tentativa de extubação é frequentemente justificável nos primeiros dias após o trauma, e a reentubação, nesse cenário, não representa um fracasso. Para realizar essa técnica com segurança, entretanto, é necessário o envolvimento de especialistas treinados na obtenção de vias aéreas. O objetivo da extubação o mais cedo possível é permitir que os pacientes limpem suas próprias vias aéreas, pois eles podem realizar sua própria toalete pulmonar melhor do que através de tubos endotraqueais ou traqueostomias. O primeiro sinal de insuficiência pulmonar iminente é um declínio na oxigenação. Isto é melhor observado com oximetria contínua e uma diminuição da saturação de oxigênio abaixo de 92% é indicativa de insuficiência pulmonar. Aumento das concentrações de oxigênio inspirado é necessário e, quando a ventilação começa a ficar insuficiente, o que é indicado pelo aumento da frequência respiratória e hipercarbia, a entubação é necessária.

Determinou-se que a traqueostomia precoce (dentro da primeira semana) pode ser indicada naqueles com queimaduras importantes, que provavelmente necessitarão de ventilação mecânica a longo prazo. Em um estudo, verificou-se que em crianças gravemente queimadas submetidas a traqueostomia precoce, a pressão inspiratória máxima era mais baixa após a traqueostomia, com maiores volumes ventilatórios e complacência pulmonar e maior relação PaO_2/FiO_2. Nenhum caso de infecções do local de traqueostomia ou estenose traqueal foi identificado em 28 pacientes estudados. Outro estudo randomizado comparando grandes queimados submetidos à traqueostomia precoce com os que não a realizaram evidenciou melhoras similares na oxigenação; todavia, nenhuma diferença significativa foi encontrada nas medidas de resultados clínicos, como período de ventilação mecânica, duração da internação hospitalar, incidência de pneumonia ou sobrevida. Na verdade, 26% dos pacientes não submetidos à traqueostomia foram extubados com sucesso dentro de duas semanas de internação, sugerindo que eles realmente não necessitariam de traqueostomia. Parece que embora a traqueostomia possa ser necessária para alguns pacientes gravemente queimados em suporte ventilatório, as vantagens da traqueostomia precoce não sobrepujam as desvantagens. Mais estudos de outros centros podem mudar, no futuro, essa conclusão.

Insuficiência Hepática

O desenvolvimento de insuficiência hepática em pacientes queimados é um problema desafiador, sem muitas soluções. O fígado sintetiza proteínas circulantes, desintoxica o plasma, produz bile e fornece suporte imunológico. Após queimadura grave, o fígado aumenta de tamanho para mais de 200% do normal.[13] Quando a insuficiência hepática começa a se instalar, as concentrações de proteínas da cascata da coagulação diminuem para níveis críticos, e o paciente desenvolve coagulopatia. Toxinas não são eliminadas da circulação sanguínea e aumentam as concentrações de bilirrubina. A insuficiência hepática completa não é compatível com a vida, mas é comum um certo grau de insuficiência hepática com declínio de suas funções. O empenho em prevenir a insuficiência hepática representa o único método de tratamento eficaz.

Com o desenvolvimento das coagulopatias, o tratamento deve ser direcionado à reposição dos fatores II, VII, IX e X até a recuperação hepática. A reposição de albumina pode ser necessária também. Atenção

às causas obstrutivas de hiperbilirrubinemia, como colecistite acalculosa, que deve ser considerada. Tratamento inicial desta condição deve ser a drenagem da vesícula biliar, que pode ser feita por via percutânea.

Insuficiência Hematológica

Pacientes queimados podem evoluir com coagulopatias através de dois mecanismos, depleção e comprometimento da síntese de fatores da coagulação ou trombocitopenia. A depleção dos fatores da caogulação ocorre através da coagulação intravascular disseminada associada à sepse. Esse processo também é comum com traumatismo craniano concomitante. Com a quebra da barreira hematoencefálica, os lipídios cerebrais são expostos ao plasma, o que ativa a cascata de coagulação. A penetrância variável deste problema resulta em graus diferentes de coagulopatia. O tratamento da coagulação intravascular disseminada deve incluir a infusão de plasma fresco congelado e crioprecipitado para manter os níveis plasmáticos dos fatores de coagulação. Para a coagulação intravascular disseminada induzida pela lesão cerebral, o acompanhamento da concentração de fibrinogênio e a repleção de seus níveis com crioprecipitado são os indicadores mais específicos. Comprometimento da síntese de fatores da coagulação na insuficiência hepática é tratado como observado anteriormente.

Trombocitopenia é comum em queimaduras graves devido a depleção que ocorre durante as excisões cirúrgicas de feridas de queimadura. A contagem de plaquetas inferior a 50.000/µL é comum e não requer tratamento. Apenas quando o sangramento é difuso e observado a partir de acessos intravenosos deve-se considerar a administração de plaquetas exógenas.

Paradoxalmente, observou-se que grandes queimados também estão sob risco de complicações trombóticas e tromboembólicas, provavelmente relacionadas com a imobilização. Verificou-se que as complicações da trombose venosa profunda foram associadas ao aumento da idade, peso e ASCT queimada. Esses dados indicam que a profilaxia de trombose venosa profunda seria prudente para pacientes adultos na ausência de complicações hemorrágicas.

Falência do Sistema Nervoso Central

A obnubilação é um dos marcadores da sepse, e os pacientes queimados não são a exceção. O surgimento de alterações no estado mental em um grande queimado não atribuídas a sedativos deve motivar a busca de um foco séptico. O tratamento é de suporte.

Atenuação da resposta hipermetabólica

Modalidades não Farmacológicas

Suporte Nutricional

A resposta ao trauma, conhecida como hipermetabolismo, ocorre após queimaduras graves. O aumento no consumo de oxigênio, na taxa metabólica, excreção de nitrogênio urinário, lipólise e perda ponderal é diretamente proporcional ao tamanho da queimadura. Essa resposta pode ser tão alta como 200% da taxa metabólica basal, retornando ao normal somente com o fechamento completo das lesões por queimaduras. Uma vez que a taxa metabólica é tão alta, as necessidades energéticas são imensas. Essas necessidades são supridas pela mobilização dos depósitos de carboidratos, gorduras e proteínas. Em razão da demanda ser prolongada, essas reservas de energia são rapidamente esgotadas, levando à perda de tecido muscular e desnutrição. Essa desnutrição se associa à disfunção de vários órgãos, à cicatrização anormal e lentificada, à imunodeficiência e às alterações do transporte ativo das membranas citoplasmáticas. Desnutrição nas queimaduras pode ser subvertida até certo ponto pelo fornecimento de suporte nutricional exógeno adequado. Os objetivos do suporte nutricional são manter e melhorar a função orgânica e evitar a desnutrição proteico-calórica.

Diversas fórmulas são utilizadas para calcular as necessidades calóricas em pacientes queimados. Uma fórmula multiplica a taxa metabólica basal, determinada pela fórmula de Harris-Benedict, por 2, em queimaduras de 40% da ASCT, assumindo aumento de 100% no gasto energético total. Quando o gasto energético total foi medido pelo método de água duplamente marcada, gastos reais foram considerados como sendo 1,33 vez o previsto gasto energético basal para pacientes pediátricos com queimaduras de mais de 40% da ASCT. Para atender as necessidades mínimas de todos os pacientes neste estudo, seria necessário 1,55 vez o gasto energético basal previsto; entretanto, dar cargas calóricas superiores a isso provavelmente leva ao acúmulo de gordura sem afetar o ganho de massa magra. Isto se correlaciona com

uma medida 1,4 vez a taxa metabólica basal calculada por calorimetria indireta. Portanto, o cálculo de duas vezes o gasto energético basal previsto pode ser muito alto.

Outros cálculos comumente utilizados incluem a fórmula de Curreri, que exige 25 kcal/kg/dia mais 40 kcal/% ASCT queimada/dia. Esta fórmula contempla as necessidades de manutenção mais as necessidades calóricas adicionais relacionadas com as queimaduras. Ela foi desenvolvida a partir da regressão de dados do balanço nitrogenado em adultos gravemente queimados. Em crianças, fórmulas baseadas na superfície corporal são mais apropriadas, devido à maior superfície corporal por quilograma de peso. Nós recomendamos que a fórmula usada deva depender da idade da criança (Tabela 21-6). Estas fórmulas foram determinadas para manter o peso corporal em crianças gravemente queimadas; elas mudam com a idade, com base nas alterações da área de superfície corporal que ocorrem com o crescimento.

Tabela 21-6

Fórmulas para Prever as Necessidades Calóricas em Crianças Gravemente Queimadas

FAIXA ETÁRIA	NECESSIDADE PARA MANUTENÇÃO	NECESSIDADES PARA AS FERIDAS DE QUEIMADURAS
Lactentes (0-12 meses)	2.100 kcal/% ASCT queimada/24h	1.000 kcal/% ASCT queimada/24h
Crianças (1-12 anos)	1.800 kcal/% ASCT queimada/24h	1.300 kcal/% ASCT queimada/24h
Adolescentes (12-18 anos)	1.500 kcal/% ASCT queimada/24h	1.500 kcal/% ASCT queimada/24h

A composição do suplemento nutricional também é importante. A composição dietética ideal contém 1 a 2 g/kg/dia de proteína, que fornece uma relação caloria/nitrogênio de cerca de 100:1 com as ingestões calóricas sugeridas anteriormente. Essa quantidade de proteína provê as necessidades sintéticas do paciente, poupando, assim, em algum grau, o tecido muscular da proteólise. As calorias não proteicas podem ser fornecidas tanto como carboidratos quanto como gorduras. Os carboidratos têm a vantagem de estimular a produção de insulina endógena, o que pode ter efeitos benéficos nos músculos e nas queimaduras, funcionando como um hormônio anabólico. Além disso, demonstrou-se que quase toda a gordura transportada em lipoproteínas de muito baixa densidade após queimaduras graves é derivada da lipólise periférica e não da síntese de novos de ácidos graxos no fígado a partir de carboidratos da dieta. Como os transportadores de gorduras estão acentuadamente reduzidos, sugerimos uma dieta com baixo teor de gordura, porque gordura adicional para fornecer calorias que não são provenientes de carboidratos traz pouco suporte.

A dieta pode ser administrada em duas formas, tanto por via enteral através de cateteres enterais, ou por via parenteral através de cateteres intravenosos. Nutrição parenteral pode ser administrada em soluções isotônicas através de cateteres periféricos ou soluções hipertônicas através de cateteres centrais. Em geral, as necessidades calóricas de pacientes queimados impedem o uso de nutrição parenteral periférica. A nutrição parenteral total administrada por via central em pacientes queimados tem sido associada a um aumento das complicações e da taxa de mortalidade, em comparação com a nutrição enteral. A nutrição parenteral total é reservada apenas para aqueles pacientes que não podem tolerar a nutrição enteral. A nutrição enteral tem sido associada a algumas complicações, que incluem complicações mecânicas, intolerância e diarreia.

Interesse no tratamento nutricional adjunto com agentes anabólicos tem recebido atenção como um meio para diminuir as perdas de massa corporal magra após lesão grave. Agentes usados incluem o hormônio de crescimento, IGF, insulina, oxandrolona, testosterona e propranolol. Cada um desses agentes tem ações diferentes para estimular a síntese proteica através de um aumento na eficiência da síntese proteica. Simplificando, os aminoácidos livres disponíveis no citoplasma pelo estímulo à degradação proteica com lesão grave ou doença são preferencialmente desviados para a síntese de proteína em vez de serem exportados para fora da célula. Alguns desses agentes, como a insulina e a oxandrolona, têm demonstrado eficácia não apenas em melhorar a cinética proteica, mas também em aumentar a massa magra após queimaduras graves. Pesquisas adicionais poderão revelar se essas medidas bioquímicas e fisiológicas vão resultar em melhora funcional.

Suporte Ambiental

Pacientes com queimaduras podem perder até 4.000 mL/m^2 de queimadura/dia de água corporal por evaporação nas feridas de queimaduras extensas ainda não cicatrizadas. Alteração do estado fisiológico resultante da resposta hipermetabólica tenta gerar, pelo menos parcialmente, energia suficiente para

compensar as perdas de calor associadas a essa perda de água inevitável. O corpo tenta aumentar a temperatura da pele e central 2 °C a mais do que o normal. Aumentando a temperatura ambiente de 25 °C para 33 °C é possível diminuir a magnitude dessa resposta obrigatória de gasto energético em repouso (GER) de 2,0 para 1,4 unidades em pacientes com queimaduras superiores a 40% da ASCT (Fig. 21-11).[11] Essa modulação ambiental simples é uma importante meta primária de tratamento que frequentemente não é realizada.

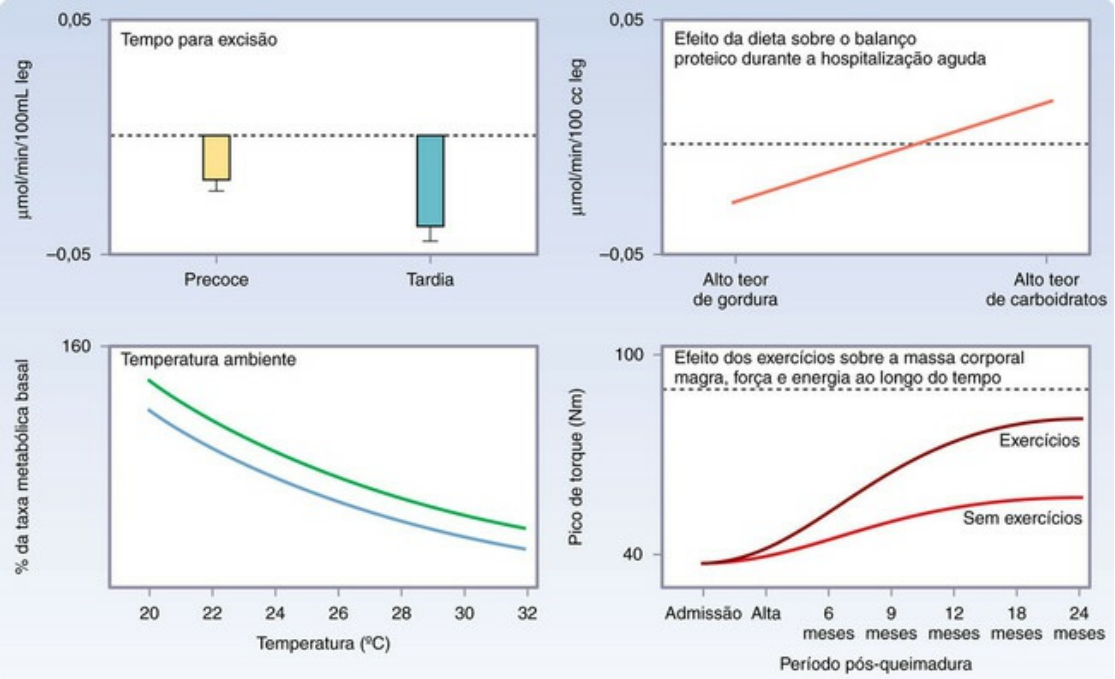


FIGURA 21-11 Modulações não farmacológicas da resposta hipermetabólica após queimaduras. Isso demonstra o efeito da excisão cirúrgica e enxertia precoce das feridas por queimaduras, da termorregulação ambiental, da dieta rica em carboidratos e dos exercícios sobre os desarranjos fisiológicos causados pelas queimaduras. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média). *Barra amarela*, Pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que tiveram a excisão cirúrgica precoce das escaras de queimaduras; *barra azul*, pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que tiveram excisão cirúrgica tardia das escaras de queimaduras; *linhas sólidas*, médias para pacientes com queimaduras; *linhas tracejadas*, valores de pacientes normais não queimados. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Exercícios e Medidas Auxiliares

Um programa de fisioterapia equilibrado é essencial para restaurar variáveis metabólicas e prevenir a contratura das feridas de queimaduras. Exercícios progressivos de resistência em pacientes convalescentes com queimaduras podem manter e melhorar a massa corporal, aumentar incorporação de aminoácidos nas proteínas musculares e aumentar a força muscular e a capacidade de andar distâncias em aproximadamente 50%. Foi demonstrado que exercícios de resistência podem ser seguramente realizados em pacientes pediátricos queimados sem causar hipertermia relacionada com o exercício devido à incapacidade de dissipar o calor gerado. Embora as lesões iniciais de queimaduras e as complicações relacionadas com a sepse sejam os principais determinantes da extensão da resposta metabólica nas vítimas de queimaduras, atividades obrigatórias, dores causadas pelos ferimentos e dores procedurais,

além de ansiedade também aumentam a taxa metabólica. Suporte máximo e criterioso com narcóticos, sedação adequada e psicoterapia de apoio são obrigatórios para minimizar seus efeitos.

Modalidades Farmacológicas

Hormônio de Crescimento Recombinante Humano

A administração intramuscular de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) em doses de 0,2 mg/kg como uma injeção diária durante o tratamento agudo das queimaduras favoravelmente pode influenciar a resposta de fase aguda hepática, o aumento das concentrações séricas de seu mediador secundário, IGF-1, melhora a cinética proteica muscular, mantém o crescimento muscular, diminui o tempo de recuperação das áreas doadoras de enxertos em 1,5 dia, melhora o GER e diminui o débito cardíaco.[33] Esses efeitos benéficos de rhGH são mediados pelo IGF1-1 e pacientes que recebem este tratamento demonstram um aumento de 100% nos níveis de IGF-1 e IGFBP-3 em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, em um estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com 247 pacientes e 285 pacientes criticamente doentes não queimados, Branski *et al.*[33] descobriram que altas doses de rhGH (0,10 ± 0,02 mg/kg de peso corporal) foram associadas a aumento da morbidade e mortalidade. Outros descobriram que o tratamento com hormônio do crescimento está associado a hiperglicemia e resistência à insulina. Entretanto, nem a curto nem a longo prazo a administração de rhGH foi associada a aumento da mortalidade em crianças gravemente queimadas.

Fator de Crescimento Insulina-Símile

Devido ao fato do IGF-1 mediar os efeitos do hormônio do crescimento (GH), a infusão de doses equimolares de IGF-1 recombinante humano e IGFBP-3 aos pacientes queimados demonstrou melhorar efetivamente o metabolismo das proteínas em pacientes adultos e pediátricos em catabolismo, com significativamente menos hipoglicemia em relação ao uso de rhGH isoladamente. IGF-1 atenua o catabolismo muscular e melhora a integridade da mucosa intestinal em crianças com queimaduras graves. A função imune é efetivamente melhorada pela atenuação da resposta hepática de fase aguda tipo 1 e 2, pelo aumento das concentrações séricas de proteínas constitutivas e pela modulação vulnerável do uso hipercatabólico das proteínas corporais.[11] No entanto, um estudo de Langouche e van den Berghe[34] indicou que o uso de IGF-1 isoladamente não é eficaz para pacientes criticamente doentes sem queimaduras.

Oxandrolona

Tratamento com agentes anabólicos, como a oxandrolona, um análogo da testosterona que possui apenas 5% dos efeitos androgênicos virilizantes da testosterona, reduz o catabolismo proteico muscular por meio do aumento da eficiência da síntese proteica, reduz a perda de peso e melhora a cicatrização das áreas doadoras de enxertos de pele. Em um estudo prospectivo randomizado, Wolf *et. al.*[35] demonstraram que a administração de 10 mg de oxandrolona a cada 12 horas diminui a permanência hospitalar. Em um grande estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado unicêntrico, oxandrolona administrada na dose de 0,1 mg/kg a cada 12 horas encurtou o tempo de permanência hospitalar aguda, manteve a massa corporal magra e melhorou a composição corporal e a síntese proteica hepática (Fig. 21-12).[36] Os efeitos foram independentes da idade. Tratamento a longo prazo com este anabolizante por via oral durante a reabilitação no contexto ambulatorial é considerado mais favorável que o uso de agentes anabólicos parenterais em pacientes pediátricos. A oxandrolona diminui com sucesso os efeitos do hipermetabolismo tecidual associado à queimadura e aumenta significativamente a massa corporal ao longo do tempo, aumenta a massa corporal magra seis, nove e 12 meses após a queimadura e aumenta também o conteúdo mineral ósseo por 12 meses após a lesão em comparação com controles não queimados.[37] Pacientes tratados com oxandrolona apresentam poucas complicações em relação àqueles tratados com rhGH. Entretanto, deve-se observar que, embora os agentes anabólicos possam aumentar a massa magra, exercícios são essenciais ao desenvolvimento de força e resistência.

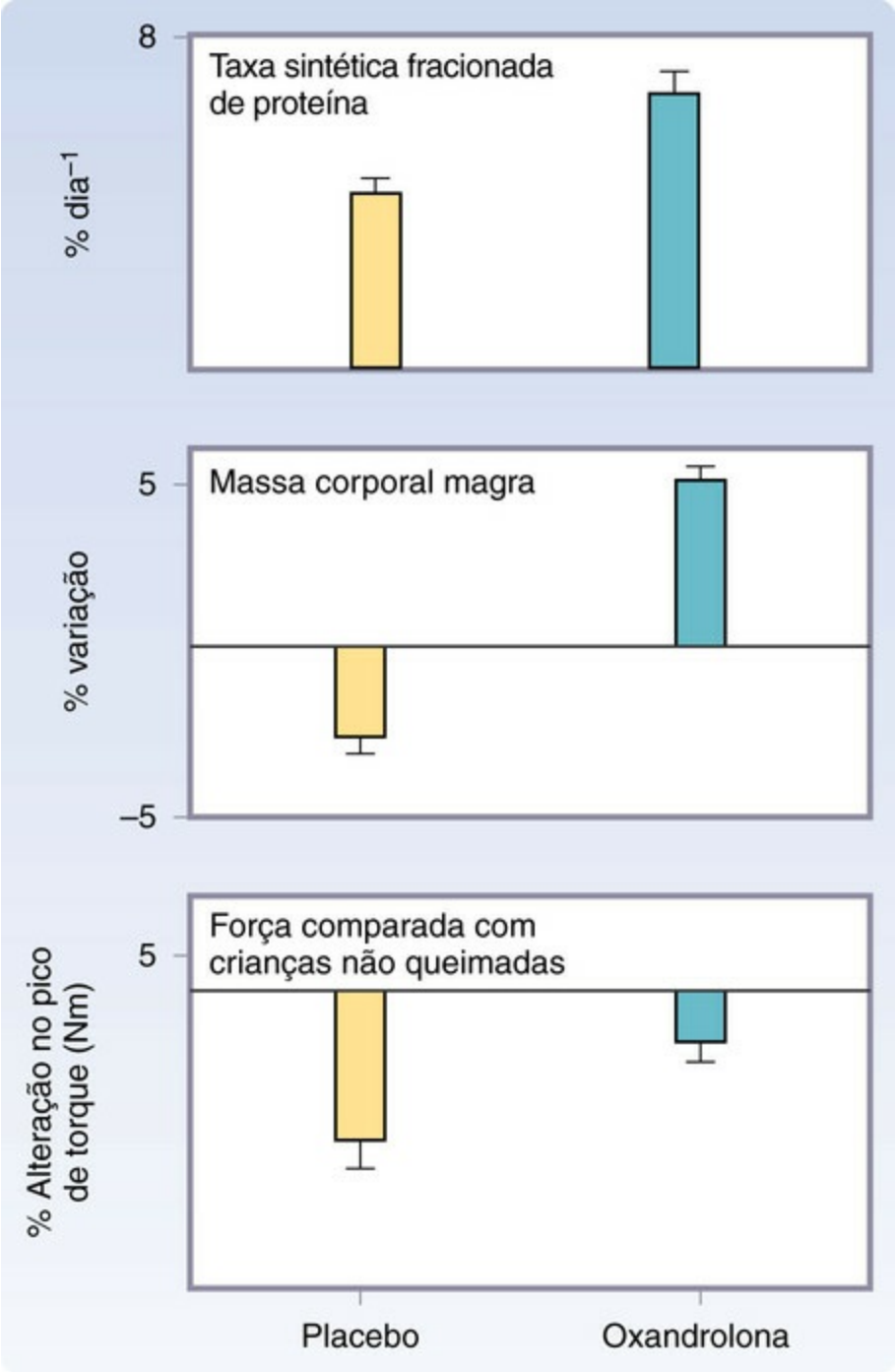


FIGURA 21-12 Efeitos do tratamento com oxandrolona sobre a taxa sintética fracionada de síntese proteica muscular, massa corporal magra e força. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas por estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring-D_5]. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média). *Barras amarelas*, Pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que não receberam agentes anabólicos; *barras azuis*, pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT randomizados para receber oxandrolona. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Propranolol

O β-bloqueio adrenérgico com propranolol representa, provavelmente, a terapia anticatabólica mais eficaz para o tratamento de queimaduras. O uso de propranolol durante os cuidados iniciais a pacientes queimados, com doses tituladas para reduzir a frequência cardíaca em 15 a 20%, foi relacionado com a diminuição do trabalho cardíaco[11] (Fig. 21-13). Ele também reduz a infiltração gordurosa do fígado, que normalmente ocorre nesses pacientes como resultado do aumento da lipólise periférica e da alteração do manejo de substratos. A redução da gordura hepática resulta da diminuição da lipólise periférica e da diminuição de liberação e absorção de palmitato pelo fígado, produzindo fígados menores, que, adversamente e de forma menos frequente, afetam a função diafragmática. Estudos de isótopos estáveis e de composição corporal seriada têm demonstrado que a administração de propranolol reduz a perda de massa muscular esquelética e aumenta a massa corporal magra após as queimaduras.[11] O mecanismo de ação do propranolol é ainda incerto; no entanto, seu efeito parece ser causado pelo aumento da síntese proteica na presença de degradação proteica persistente e lipólise periférica reduzida.[38] Estudos atualmente em andamento[39] sugerem que a administração de propranolol, 4 mg/kg de peso corporal/24h, também diminui acentuadamente a quantidade de insulina necessária para reduzir os níveis de glicose elevados após a queimadura. Propranolol, assim, pode constituir uma abordagem promissora para superar a resistência à insulina nos pacientes queimados.

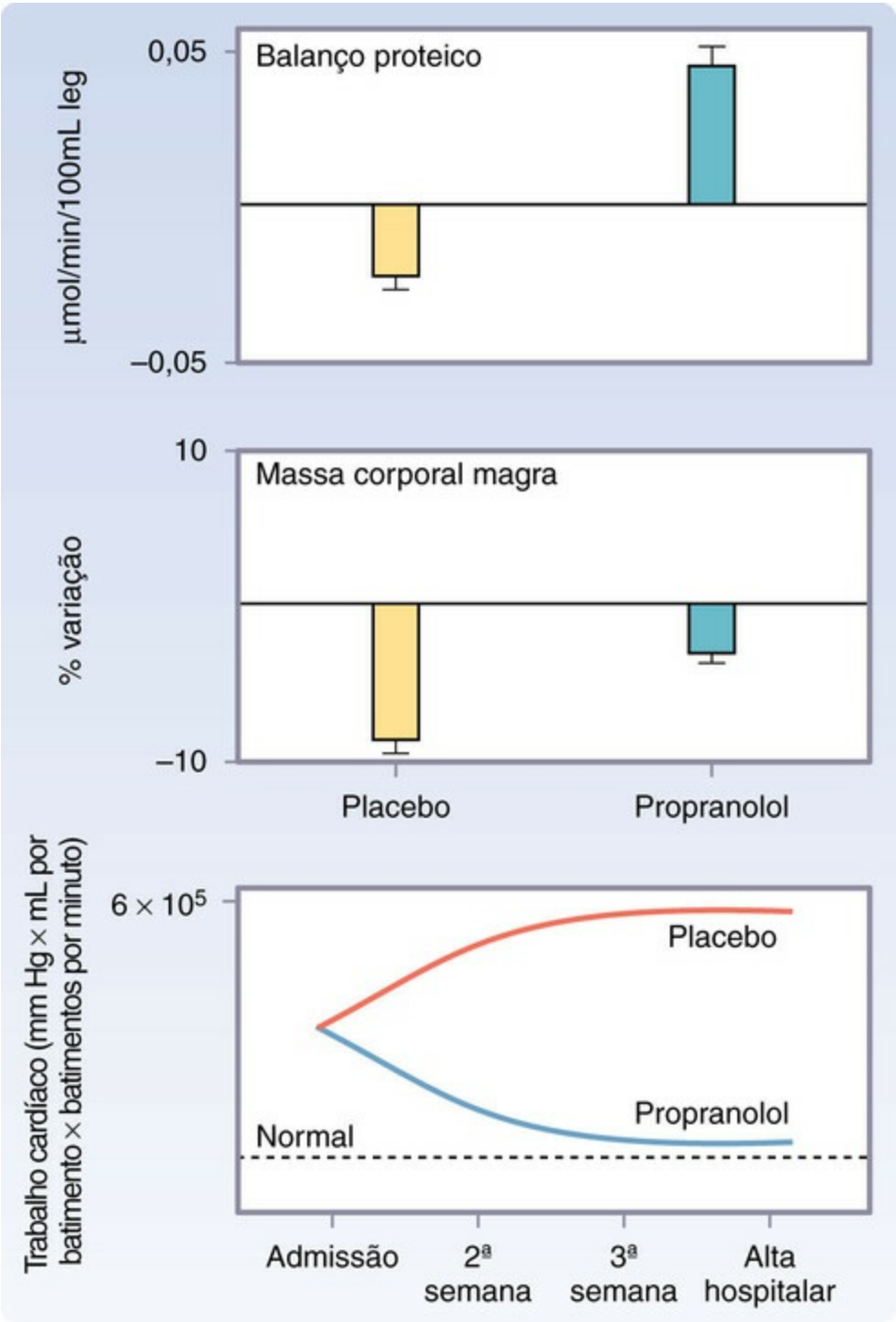


FIGURA 21-13 Efeito do tratamento com propranolol sobre a taxa sintética fracionada de síntese proteica muscular, massa corporal magra e trabalho cardíaco. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas por estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring-D_5]. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média). *Barras amarelas*, Pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que não receberam agentes anabólicos; *barras azuis*, pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT randomizados para receber propranolol; *linhas tracejadas*, valores de pacientes normais não queimados. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs.

J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Atenuação da Hiperglicemia após a Queimadura

Insulina

A insulina provavelmente representa um dos agentes terapêuticos mais extensamente estudados e aplicações terapêuticas novas estão constantemente sendo encontradas. Além de sua capacidade de diminuir os níveis de glicemia ao mediar a captação periférica de glicose pelos músculos esqueléticos e tecido adiposo e ao suprimir a gliconeogênese hepática, a insulina é conhecida por aumentar a replicação do DNA e aumentar a síntese de proteínas através do controle da captação de aminoácidos, aumento na síntese de ácidos graxos e diminuição da proteinólise.[12] A última faz com que a insulina seja particularmente atraente para o tratamento da hiperglicemia em pacientes gravemente queimados porque a insulina administrada durante a hospitalização aguda tem se mostrado capaz de melhorar a síntese de proteína muscular, de acelerar o tempo de cicatrização das áreas doadoras de enxertos de pele e de atenuar a perda de massa magra e a resposta de fase aguda (Fig. 21-14). Além de suas ações anabólicas, a insulina demonstrou exercer efeitos anti-inflamatórios totalmente inesperados, potencialmente capazes de neutralizar as ações pró-inflamatórias da glicose.[40,41] Estes resultados sugerem um benefício duplo da administração de insulina — redução dos efeitos pró-inflamatórios da glicose por restauração da euglicemia e um efeito anti-inflamatório proposto, adicional, mediado pela insulina.[42]

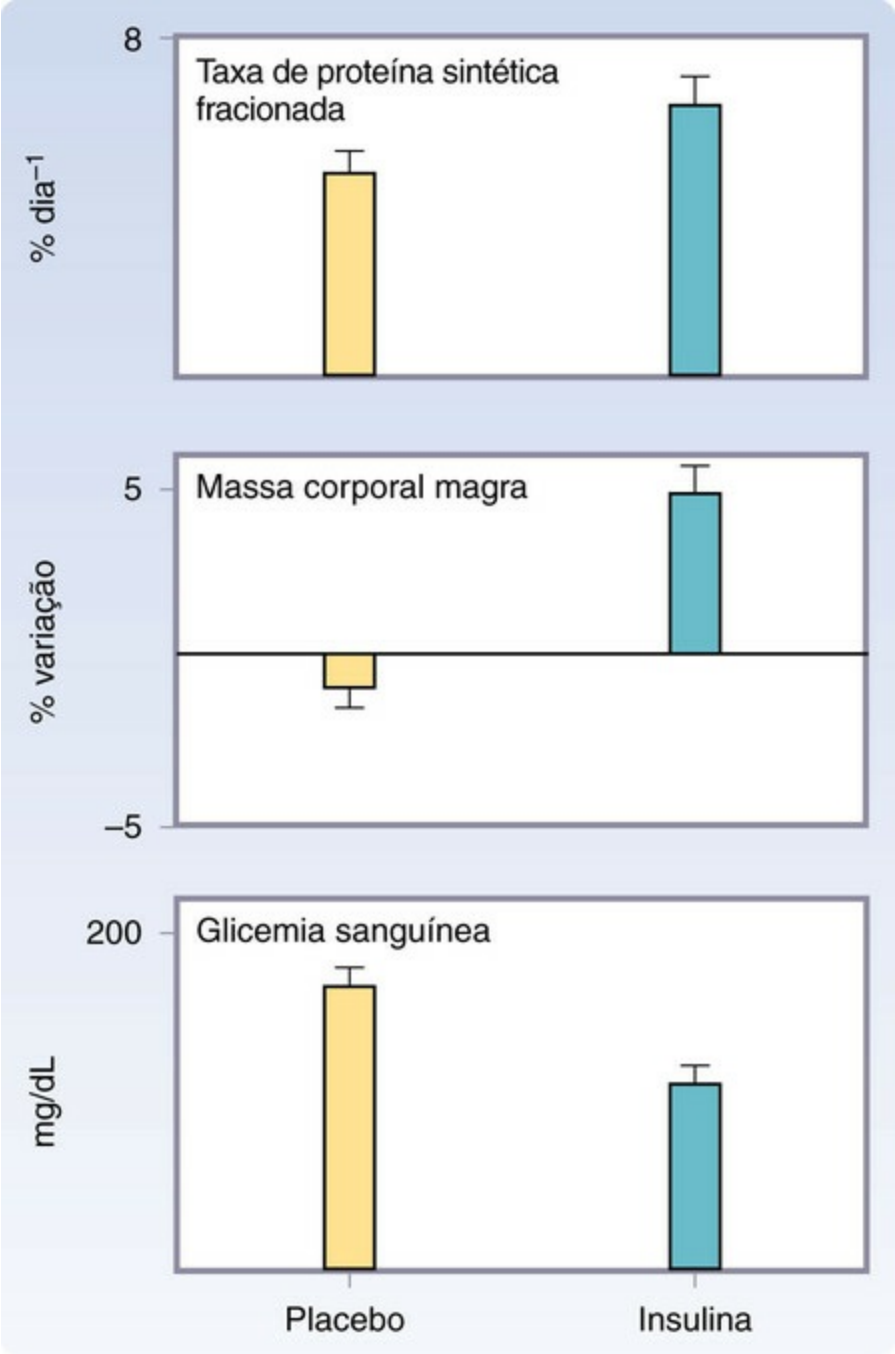


FIGURA 21-14 Efeito da terapia com insulina sobre a taxa sintética fracionada de síntese proteica muscular, massa corporal magra e glicemia média. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas por estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring-D_5]. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média) *Barras amarelas*, Pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que não receberam agentes anabólicos ou insulina; *barras azuis*, pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT randomizados para receber insulina. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208: 489-502, 2009.)

Insulina administrada para manter a glicose em níveis abaixo de 110 mg/dL reduz a mortalidade, a incidência de infecções, sepse e falência múltipla dos órgãos associada à sepse em pacientes cirúrgicos

críticos. Descobriu-se também sua ação em reduzir significativamente a lesão renal recém-adquirida, acelerando o desmame da ventilação mecânica e acelerando a alta da UTI e do hospital.[43] Quando administrada durante a fase aguda, ela não apenas melhora os resultados durante a internação hospitalar, mas também melhora a reabilitação a longo prazo e reinserção social de pacientes criticamente doentes por um período de um ano, indicando a vantagem da terapia com insulina.[44,45] Entretanto, como para obter os melhores resultados clínicos é necessário controle rigoroso da glicemia para manter a euglicemia, um diálogo surgiu entre aqueles que acreditam que o controle rigoroso da glicemia é benéfico para o paciente e aqueles que temem que altas doses de insulina podem levar ao aumento dos riscos para eventos hipoglicêmicos e suas consequências associadas nesses pacientes. Um recente estudo multicêntrico na Europa (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis [VISEP]) investigou os efeitos da administração de insulina na morbidade e mortalidade em pacientes com infecções graves e sepse.[46] Verificou-se que a administração de insulina não afeta a mortalidade, mas a taxa de hipoglicemia grave é quatro vezes maior em pacientes que recebem terapia insulínica intensiva quando comparados com o grupo de terapia convencional. Outro grande estudo multicêntrico examinou o uso do clampe euglicêmico e hiperinsulinêmico contínuo durante toda a permanência na UTI e encontrou um aumento dramático nos episódios de hipoglicemias graves.[47] Portanto, a faixa de glicose-alvo ideal ainda não foi encontrada, e vários grupos atualmente conduzem ensaios clínicos para definir os níveis de glicose ideais para o tratamento de pacientes internados em UTIs e pacientes queimados. Atualmente, a recomendação da Surviving Sepsis Campaign é manter os níveis de glicose abaixo de 150 mg/dL.[48] Entretanto, manter o clampe euglicêmico e hiperinsulinêmico contínuo nos pacientes com queimaduras é particularmente difícil, porque esses pacientes estão sendo continuamente alimentados com grandes cargas calóricas através de cateteres enterais na tentativa de manter a euglicemia. Pacientes queimados requerem cirurgias semanais e trocas diárias de curativos, fazendo com que a nutrição enteral ocasionalmente deva ser interrompida, o que pode levar à interrupção da motilidade gastrointestinal e ao aumento do risco de hipoglicemia.[4]

Metformina

Metformina (Glucophage®), uma biguanida, pode ser usada como um meio alternativo para corrigir hiperglicemia em pacientes gravemente feridos. Pela inibição da gliconeogênese e aumento da sensibilidade periférica à insulina, a metformina contrapõe diretamente os dois processos metabólicos principais que sustentam a hiperglicemia induzida após grandes ferimentos. Além disso, a metformina tem sido raramente associada a eventos hipoglicêmicos, assim, possivelmente, eliminando a preocupação associada à necessidade de uso de insulina exógena. Em um pequeno estudo randomizado por Gore *et al.*, a metformina reduziu a concentração plasmática de glicose, diminuiu a produção endógena de glicose e acelerou a depuração de glicose em pacientes gravemente queimados. Um estudo de acompanhamento dos efeitos da metformina na síntese de proteína muscular confirmou essas observações e demonstrou aumento da taxa sintética fracionada de proteínas musculares e melhora no balanço proteico muscular em pacientes tratados com metformina.[49] Análoga à insulina, a metformina pode, portanto, ter eficácia em pacientes críticos tanto como hipoglicemiante quanto como agente anabólico para proteínas musculares. Apesar de suas vantagens e potenciais usos terapêuticos, o tratamento com metformina ou outras biguanidas tem sido associado à acidose láctica. Para evitar a acidose láctica associada à metformina, o uso deste medicamento é contraindicado em certas doenças ou enfermidades nas quais existe uma potencial dificuldade para eliminação de lactato (insuficiência hepática ou renal) ou hipóxia tecidual; ela deve ser usada com precaução em pacientes com queimaduras subagudas.

Novas Opções Terapêuticas

Outros estudos em andamento para diminuir a hiperglicemia após a queimadura incluem o uso de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), agonistas dos receptores gama ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR -γ) (p. ex., pioglitazona, tioglitazona) e uma combinação de várias drogas antidiabéticas. Os agonistas dos PPAR-γ, como os fenofibratos, têm aumentado a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes. Em um recente estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado randomizado, Cree *et al.*[50] descobriram que o tratamento com fenofibratos diminui significativamente os níveis plasmáticos de glicose e as concentrações plasmáticas de glicose, devido ao fato de aumentarem a sensibilidade à insulina e a aumentarem a oxidação da glicose mitocondrial. Os fenofibratos também

levaram a um aumento significativo da fosforilação da tirosina dos receptores de insulina (IR) e do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) no tecido muscular após o clampe euglicêmico e hiperinsulinêmico, quando comparados com pacientes tratados com placebo, indicando uma melhor sinalização dos IR.

Considerações especiais: queimaduras elétricas e químicas

Queimaduras Elétricas

Tratamento Inicial

De todos os pacientes internados com queimaduras, 3% a 5% possuem queimaduras pelo contato com eletricidade. A lesão elétrica é diferente das outras queimaduras, na medida em que as áreas visíveis de necrose tissular representam apenas uma pequena porção do tecido destruído. A corrente elétrica penetra em uma parte do corpo, como os dedos ou a mão, e progride através dos tecidos com a menor resistência à corrente elétrica, geralmente os nervos, vasos sanguíneos e músculos. A pele tem uma resistência relativamente alta à corrente elétrica e é, desta forma, predominantemente poupada. A corrente, então, deixa o corpo através de uma área aterrada, tipicamente o pé. O calor gerado pela transferência de corrente elétrica e pela passagem da própria corrente danifica os tecidos. Durante essa troca, o músculo é o principal tecido através do qual a corrente flui, e, desta forma, sofre a maioria das lesões. A maior parte da musculatura está em estreita proximidade com os ossos. Os vasos sanguíneos, que transmitem grande parte da eletricidade, inicialmente permanecem patentes, mas podem progredir para trombose progressiva, à medida que as células morrem ou se reparam, resultando, desta forma, em perda tissular adicional por isquemia.

As lesões dividem-se nas de alta voltagem e nas de baixa voltagem. A lesão de baixa voltagem é similar às queimaduras térmicas, sem transmissão de energia aos tecidos profundos; as zonas de lesão da superfície se estendem para o interior do tecido. A maioria das correntes domiciliares (110 a 220V) produz esse tipo de lesão, que causa apenas danos locais. A pior destas lesões é a que envolve os cantos da boca (comissuras orais), e ocorre quando crianças mordem fios elétricos domiciliares.

A síndrome da lesão de alta voltagem consiste em graus variáveis de queimaduras cutâneas nos sítios de entrada e saída, combinados com a destruição oculta de tecidos profundos. Frequentemente, esses pacientes também apresentam queimaduras térmicas cutâneas associadas à ignição de roupas pela descarga de corrente elétrica. A avaliação inicial consiste em reanimação cardiopulmonar, caso tenha ocorrido fibrilação ventricular. Desta forma, se os achados eletrocardiográficos iniciais estiverem alterados, ou se houver um histórico de parada cardíaca associada à lesão, a monitoração cardíaca contínua é necessária, juntamente com o tratamento farmacológico para quaisquer arritmias. Os distúrbios mais graves ocorrem nas primeiras 24 horas após a lesão. Se os pacientes com lesões elétricas não apresentarem arritmias cardíacas no eletrocardiograma inicial ou histórico recente de parada cardíaca, não é necessária monitoração adicional.

Os pacientes com lesões elétricas estão sob risco de outras lesões, como serem lançados a distância pelo choque elétrico, ou caírem de alturas consideráveis, após desligarem-se da corrente elétrica. Além disso, as contrações musculares tetânicas violentas resultantes das correntes alternadas podem causar uma variedade de fraturas e luxações. Esses pacientes devem ser avaliados da mesma maneira como qualquer outro paciente com trauma contuso.

O ponto principal na abordagem dos pacientes com lesões elétricas é o tratamento dos ferimentos. As lesões mais importantes localizam-se nos tecidos profundos, e o desenvolvimento subsequente de edema pode causar comprometimento vascular a qualquer região distal à lesão. A avaliação deve incluir a circulação dos leitos vasculares distais, pois podem ser necessárias escarotomias e fasciotomias imediatas. Se o compartimento muscular se encontrar excessivamente danificado e necrótico, de forma que a perspectiva de preservação de sua função seja mínima, a amputação precoce poderá ser necessária. Defendemos a exploração precoce dos leitos musculares afetados e desbridamento dos tecidos desvitalizados, prestando-se atenção aos planos periostais profundos, pois esta é a área com mais tecido muscular. As fasciotomias devem ser amplas e podem exigir descompressões nervosas, como a liberação do túnel do carpo e do canal de Guyon. Tecidos com viabilidade questionável devem ser deixados no lugar, com uma reexploração planejada em 48 horas. Muitas reexplorações podem ser necessárias até que os ferimentos tenham sido completamente desbridados. O dano elétrico aos vasos pode ser tardio, e a extensão da necrose pode aumentar após o desbridamento inicial. Após a remoção dos tecidos

desvitalizados, o fechamento dos ferimentos torna-se a prioridade. Apesar de os enxertos cutâneos serem suficientes para o fechamento da maioria dos ferimentos, os retalhos podem representar uma alternativa melhor, especialmente se houver ossos e tendões expostos. Mesmo ossos e tendões expostos e superficialmente infectados podem ser preservados com a cobertura adequada usando tecidos vascularizados. É fundamental o envolvimento precoce de cirurgiões plásticos treinados nos diversos métodos de cobertura de feridas.

O dano muscular resulta na liberação de hemocromatinas (mioglobina), as quais são filtradas nos glomérulos e podem resultar em nefropatia obstrutiva. Desta forma, a hidratação vigorosa e infusão de bicarbonato de sódio intravenoso (infusão contínua a 5%) e manitol (25 g a cada seis horas para adultos) são indicadas para solubilizar as hemocromatinas e manter o débito urinário, nos casos em que forem encontradas quantidades significativas de hemocromatinas no soro. Esses pacientes também requerem reposição de volumes intravenosos adicionais além das quantidades previstas baseadas na área da queimadura, porque a maior parte das lesões é profunda e não pode ser avaliada pelo exame físico convencional. Nesta situação, a diurese deve ser mantida a 2 mL/kg/h.

Efeitos Tardios

Podem ocorrer déficits neurológicos. Avaliações neurológicas seriadas devem ser realizadas como parte do exame de rotina para detectar qualquer neuropatologia precoce ou tardia. Efeitos no sistema nervoso central, como encefalopatia cortical, hemiplegia, afasia e disfunção do tronco cerebral têm sido relatados até nove meses após a lesão; lesões nervosas periféricas tardias, caracterizadas por desmielinização com vacuolização e gliose reativa, também foram observadas. Outro efeito devastador a longo prazo é o desenvolvimento de catarata, que pode surgir vários anos depois. Essas complicações podem ocorrer em até 30% dos pacientes com lesões significativas por alta voltagem, e os pacientes devem estar cientes destas possibilidades, mesmo com o melhor tratamento.

Queimaduras Químicas

A maioria das queimaduras químicas são acidentais e causadas por manuseio incorreto de produtos de limpeza domésticos, apesar de algumas das apresentações mais dramáticas envolverem exposições industriais. Queimaduras térmicas são causadas em geral por exposições de curta duração ao calor, mas lesões químicas podem ser causadas por exposições de maior duração aos agentes químicos, até mesmo horas, na ausência de tratamento adequado. O grau de lesão tecidual, bem como o nível de toxicidade, é determinado pela natureza química do agente, sua concentração e duração do contato cutâneo. Os agentes químicos causam lesão pela destruição proteica, com desnaturação, oxidação, formação de ésteres proteicos e/ou desidratação do tecido. Nos Estados Unidos, a composição da maioria dos agentes químicos domésticos e industriais pode ser obtida pelo Poison Control Center da região, o qual pode auxiliar no tratamento.

A precocidade do tratamento é essencial nas queimaduras químicas. Para todos os produtos químicos, lavagem com quantidades abundantes de água limpa devem ser realizadas imediatamente após a remoção de todas as roupas. Pós secos devem ser escovados e retirados das áreas afetadas anteriormente à lavagem. A lavagem precoce dilui o agente químico que está em contato com a pele, e a prontidão do tratamento aumenta sua eficiência. Muitos litros de água podem ser necessários. Por exemplo, 10mL de ácido sulfúrico a 98% dissolvidos em 12L de água diminuem o seu pH para 5,0, uma faixa que ainda pode causar lesão. Quando a composição química é conhecida (ácido ou base), a monitoração do pH da solução resultante da lavagem fornece uma boa indicação da eficiência da lavagem e do momento de finalizá-la. Uma boa regra geral é lavar com 15 a 20L, ou mais, de água da torneira para lesões químicas significativas. O local de lavagem deve ser mantido drenado para remover o efluente inicial, mais concentrado. Deve-se tomar cuidado com a drenagem para evitar a exposição das áreas não lesionadas com a solução inicial.

Todos os pacientes devem ser monitorados de acordo com a gravidade de suas lesões. Eles podem ter distúrbios metabólicos, geralmente por distúrbios do pH, devido à exposição a ácidos ou cáusticos fortes. Se houver dispneia aparente, oxigenoterapia e ventilação mecânica devem ser instituídas. A reanimação volêmica deve ser guiada pela ASCT envolvida (fórmulas de queimaduras); entretanto, a necessidade hídrica total pode ser bastante diferente dos volumes calculados. Algumas dessas lesões podem ser mais superficiais do que aparentam, particularmente no caso das lesões por ácidos, e necessitam de menos volume de reanimação. Lesões secundárias às bases, entretanto, podem penetrar além do que é aparente no exame e necessitam de maior volume de água. Assim, pacientes com lesões químicas devem ser

observados atentamente para sinais de perfusão adequada, tais como débito urinário. Todos os pacientes com lesões químicas significativas devem ser monitorados com cateteres urinários de demora para medir com precisão o débito urinário.

O desbridamento cirúrgico, quando indicado, deve ser feito tão logo o paciente esteja estável e reanimado (Fig. 21-15). Após a lavagem e o desbridamento adequados, as queimaduras são cobertas com agentes antimicrobianos ou substitutos cutâneos. Uma vez que as feridas tenham se estabilizado com o tratamento indicado, elas são tratadas como qualquer outra perda de tecido mole. A confecção de enxertos ou retalhos cutâneos é realizada de acordo com a necessidade.

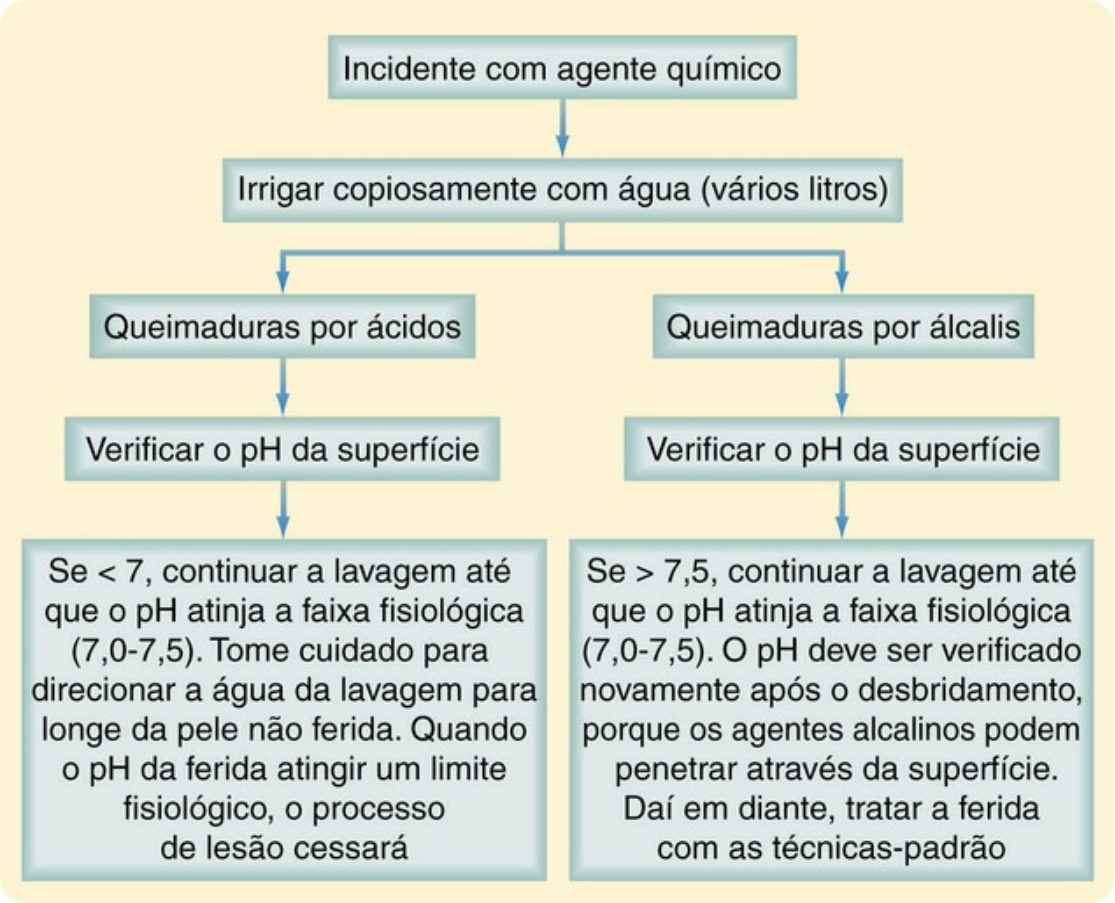


FIGURA 21-15 Algoritmo mostrando o tratamento de queimaduras por ácidos e álcalis.

Álcalis

Álcalis, como cal, hidróxido de potássio, alvejantes e hidróxido de sódio, estão entre os agentes mais habitualmente envolvidos em lesões químicas. Lesão acidental frequentemente ocorre em lactentes e crianças pequenas que exploram os armários onde os produtos de limpeza são armazenados. Existem três fatores envolvidos no mecanismo de queimaduras por álcalis: (1) saponificação da gordura provoca a perda do isolamento do calor formado na reação química com o tecido; (2) extração maciça de água das células causa danos devido à natureza higroscópica dos álcalis; e (3) álcalis dissolvem e unem-se às proteínas tissulares para formar proteinatos alcalinos, que são solúveis e contêm íons hidroxila. Esses íons induzem reações químicas adicionais, penetrando mais profundamente nos tecidos. O tratamento envolve a remoção imediata do agente causador, com a lavagem utilizando grandes volumes de líquido, geralmente água. As tentativas de neutralizar os agentes alcalinos com ácidos fracos não são recomendadas, porque o calor liberado pelas reações de neutralização induzem lesões adicionais. Bases fortes devem ser tratadas com lavagem e deve também ser considerada a necessidade de desbridamento cirúrgico das feridas. A remoção tangencial das áreas afetadas é realizada até que os tecidos removidos apresentem pH normal.

Queimaduras por cimento e cal virgem (óxido de cálcio) têm natureza alcalina, são comuns e geralmente estão relacionadas com o trabalho. A substância crítica responsável pela lesão cutânea é o íon hidroxila. Frequentemente, o agente esteve em contato com a pele por períodos prolongados, como embaixo das botas de alguém que trabalha com cal e que procura tratamento horas após a exposição, ou após a cal penetrar em suas vestes e, ao combinar-se com o suor, induzir uma reação exotérmica. O tratamento consiste na remoção de todas as roupas e na lavagem da área afetada com água e sabão até retirar toda a cal e o efluente alcançar um pH inferior a 8. As lesões tendem a ser profundas conforme o tempo de exposição, podendo requerer excisão cirúrgica e enxertia de pele.

Ácidos

As lesões por ácidos são tratadas inicialmente como qualquer outra lesão química, com remoção de todos os agentes químicos, despindo-se a área afetada e a irrigando copiosamente. Ácidos induzem a degradação proteica por hidrólise, o que resulta em uma escara dura que não penetra profundamente como aquela causada por álcalis. Esses agentes também induzem lesão térmica pela geração de calor ao entrarem em contato com a pele, causando mais lesões nos tecidos moles. Alguns ácidos têm efeitos adicionais, discutidos aqui.

As lesões por ácido fórmico são relativamente raras, geralmente envolvendo um ácido orgânico utilizado como removedor industrial ou como conservante de forragens. Anormalidades eletrolíticas são motivo de grande preocupação em pacientes que sofreram lesões extensas com ácido fórmico, sendo comuns acidose metabólica, insuficiência renal, hemólise intravascular e complicações pulmonares (síndrome da angústia respiratória aguda). Acidemia detectada por acidose metabólica na gasometria arterial deve ser corrigida com bicarbonato de sódio IV. A hemodiálise pode ser necessária se houver ocorrido absorção extensa de ácido fórmico. O uso de manitol como diurético osmótico é efetivo caso ocorra hemólise grave após lesões profundas. Um ferimento por ácido fórmico tem, tipicamente, uma aparência esverdeada, podendo ser mais profundo do que aparenta inicialmente; assim, neste caso, a excisão cirúrgica representa a melhor opção terapêutica.

O ácido fluorídrico (HF) também chamado de ácido hidrofluórico anidro é uma substância tóxica utilizada amplamente em ambientes industriais e domésticos, sendo o mais forte dos ácidos inorgânicos conhecidos. O tratamento dessas queimaduras difere de outras queimaduras por ácidos em geral. O ácido fluorídrico produz desidratação e corrosão tissular com íons hidrogênio livres. Além disso, os íons fluoreto se combinam a cátions bivalentes, como cálcio e magnésio, para formar sais insolúveis. A absorção sistêmica do íons fluoreto pode, então, induzir a quelação intravascular de cálcio e hipocalcemia, causando arritmias que podem ameaçar a vida. Além da lavagem inicial copiosa com água limpa, a área queimada deve ser tratada imediatamente com grandes quantidades de gel de gluconato de cálcio a 2%. Por exemplo, 3,0 g de gluconato de cálcio a 2,5% são misturados com 150 g de lubrificante solúvel em água e aplicados às feridas cinco vezes em sequência, até quatro vezes ao dia. Esses ferimentos, em geral, são extremamente dolorosos, devido à quelação de cálcio e à liberação de potássio. Esse achado pode ser utilizado para determinar a eficiência do tratamento. O gel deve ser trocado em intervalos de 15 minutos, até que a dor diminua, uma indicação de remoção dos íons fluoreto ativos. Caso o alívio da dor seja incompleto após várias aplicações, ou se houver recorrência dos sintomas, podem ser necessárias infiltrações intradérmicas de gluconato de cálcio a 10% (0,5 mL/cm^2 de área afetada), injeções intra-arteriais de gluconato de cálcio na extremidade afetada, ou ambos, para aliviar os sintomas. Se a queimadura não for tratada desta forma, pode ocorrer descalcificação do osso subjacente à lesão e aumento da extensão da lesão às partes moles.

Todos os pacientes com queimaduras por ácido fluorídrico devem ser internados para monitoração cardíaca, com atenção particular ao prolongamento do intervalo QT. Para tratar a hipocalcemia, um total de duas a três ampolas de gluconato de cálcio a 10% deve ser adicionado a um litro do fluido usado para a reanimação e os eletrólitos séricos devem ser monitorados de perto. Quaisquer alterações eletrocardiográficas exigem uma resposta rápida pela equipe de tratamento com a administração de cloreto de cálcio IV para manter a função cardíaca. Vários gramas de cálcio podem ser necessários para interromper o processo de queimadura com ácido fluorídrico. Prontidão no tratamento da queimadura com ácido fluorídrico é a chave para o sucesso.

Hidrocarbonetos

As propriedades de solvente orgânico dos hidrocarbonetos promovem a dissolução das membranas citoplasmáticas e necrose cutânea. Os sintomas incluem eritema e formação de vesículas. As queimaduras

são tipicamente superficiais e cicatrizam espontaneamente. Caso haja absorção sistêmica, a toxicidade pode produzir depressão respiratória e lesão hepática eventual que se supõe estarem associadas aos benzenos. A ignição dos hidrocarbonetos na pele causa queimaduras de espessura total profundas.

Resultados

Muitos dos tratamentos para queimaduras estão voltados para maximizar os resultados funcionais, psicológicos e laborais, que apenas agora têm sido sistematicamente estudados. Autores estão agora relatando novos métodos para avaliar os resultados através de Burn-Specific Health Scales (escalas de saúde específicas para queimaduras). Foi constatado que pacientes adultos gravemente queimados se ajustaram relativamente bem, embora alguns tenham desenvolvido distúrbios psicológicos clinicamente significativos, como somatização e ansiedade fóbica. Crianças com queimaduras graves foram diagnosticadas com problemas de somatização similares e distúrbios do sono, mas em geral eram bem ajustadas. O tempo de afastamento do trabalho em pacientes adultos foi associado ao aumento percentual da ASCT queimada, com o histórico psiquiátrico, e com a presença de queimaduras nos membros. Em geral, queimaduras graves podem levar a distúrbios significativos na saúde psiquiátrica e a maus resultados, mas estes efeitos podem ser superados.

Unidades para tratamento de queimados

Os avanços no tratamento das queimaduras têm sua origem em unidades especializadas voltadas especificamente ao tratamento de pacientes queimados. Essas unidades dispõem de profissionais experientes e recursos para maximizar os resultados após estas lesões devastadoras. Devido aos recursos especializados, pacientes queimados são mais bem tratados nesses locais. Pacientes com os seguintes critérios devem ser encaminhados aos centros com unidades específicas para tratamento de queimados:

1. Queimadura de espessura parcial de mais de 10% da ASCT.
2. Queimaduras envolvendo a face, mãos, pés, genitália, períneo ou pele sobrejacente às articulações principais.
3. Qualquer queimadura de espessura total.
4. Queimaduras elétricas, incluindo lesões por raios.
5. Queimaduras químicas.
6. Lesões por inalação.
7. Queimaduras em pacientes com comorbidades prévias que possam complicar o tratamento, prolongar a recuperação ou afetar os resultados clínicos.
8. Qualquer paciente com queimaduras e trauma concomitante (p. ex., fraturas), no qual as queimaduras representem o risco imediato mais importante de morbidade e mortalidade. Nos casos em que o trauma representar as lesões de maior risco imediato, o paciente pode ser estabilizado, inicialmente, em um centro de trauma antes de ser transferido a um centro de tratamento de queimados. O julgamento clínico é necessário nestes casos e deve ser feito em conjunção com os planos de controle médico regionais e protocolos de triagem.
9. Crianças queimadas atendidas em hospitais sem pessoal e/ou equipamentos pediátricos adequados.
). Queimaduras em pacientes que necessitarão de intervenções sociais e emocionais especiais, ou de reabilitação por longo prazo.

Atendimento especializado para pacientes gravemente queimados em centros de queimados contribuiu para melhorias significativas na morbidade e mortalidade. A dose letal mediana (DL_{50}) para todas as queimaduras é 70% da ASCT queimada, significando que queimaduras de 70% da ASCT têm atualmente uma taxa de mortalidade de 50% para todas as idades[7]; 20 anos atrás, o LD_{50} era de 50% da ASCT queimada.

Resumo

O tratamento das queimaduras é complexo. As lesões de menor importância podem ser tratadas na comunidade por médicos com conhecimentos adequados. Lesões moderadas e graves, contudo, exigem tratamento em instituições especializadas, com recursos para maximizar os resultados clínicos desses eventos, frequentemente devastadores.

Novos conceitos e técnicas têm sido propostos e melhoraram significativamente nos últimos 30 anos,

resultando em um declínio considerável nas mortes relacionadas com as queimaduras e as internações hospitalares nos Estados Unidos. A excisão cirúrgica e o fechamento precoce das feridas de queimaduras provavelmente têm sido o maior avanço no tratamento de pacientes com graves lesões térmicas durante os últimos 20 anos, levando à gastos energéticos em repouso substancialmente reduzidos e subsequente melhora das taxas de mortalidade nesta população. A pronta instituição da reanimação volêmica adequada mantém a perfusão tecidual e evita a falência de órgãos. Sepse é controlada com sucesso por excisão precoce das feridas de queimaduras e cobertura adequada com antibióticos tópicos. Pacientes que sofrem de lesão por inalação prolongada requerem reanimação volêmica adicional, oxigênio umidificado e, ocasionalmente, suporte ventilatório. Nutrição enteral é iniciada precocemente para controlar úlceras por estresse, manter a integridade da mucosa intestinal e fornecer combustível para o estado hipermetabólico resultante. Abordagens terapêuticas para superar esse hipermetabolismo persistente e a hiperglicemia associada permanecem desafiadoras. Atualmente, o bloqueio β-adrenérgico com propranolol provavelmente representa a terapia anticatabólica mais eficaz para o tratamento de queimaduras. Outras estratégias farmacológicas que tiveram sucesso para atenuar a resposta hipermetabólica devido às queimaduras incluem GH, IGF e oxandrolona (Fig. 21-16). Manter os níveis de glicemia abaixo de 110 mg/dL usando terapia insulínica intensiva demonstrou reduzir a morbidade a mortalidade em pacientes criticamente doentes. No entanto, eventos hipoglicêmicos associados levaram a investigação de outras estratégias, incluindo o uso de metformina e de agonistas do PPAR-γ como os fenofibratos.

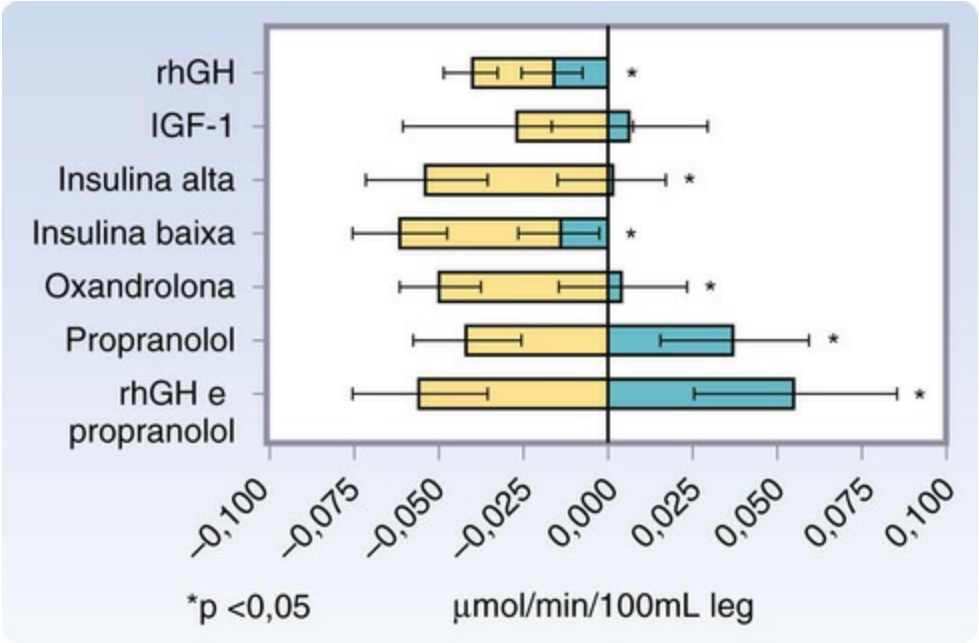


FIGURA 21-16 Eficácia relativa dos diferentes agentes anabólicos para melhorar a síntese de proteínas musculares em comparação com tratamento sem esses agentes. Alterações no balanço proteico de síntese proteica muscular e degradação induzida pelo trauma da queimadura foram medidas por estudos de isótopos estáveis usando infusão de fenilalanina [ring-D_5], publicados anteriormente. *p < 0,05. Gráficos são médias ± EPM (erro-padrão da média). *Barras amarelas* representam pacientes com queimaduras ≥ 40% da ASCT que não receberam agentes anabólicos. *Barras azuis* representam pacientes com queimaduras ≥ 40% ASCT que foram randomizados para receber drogas. (De Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al: Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg 208:489-502, 2009.)

Estudos adicionais são necessários para apontar os principais determinantes das mortes, das complicações das lesões por inalação e das pneumonias, bem como para melhorar a dor e a formação de cicatrizes, que são as sequelas persistentes das lesões térmicas. Melhor compreensão dos mecanismos

básicos subjacentes às alterações metabólicas após as queimaduras pode levar ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas. A centralização dos cuidados em unidades para tratamentos de queimados e abordagens por equipes multidisciplinares irão avançar e ampliar as estratégias terapêuticas atuais, melhorando o prognóstico para essa população singular de pacientes.

Leituras sugeridas

Baxter, C. R. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. *Clin Plast Surg*. 1974; 1:693–703. *Este artigo define o desenvolvimento e o uso da fórmula de Parkland para a reanimação de pacientes queimados.*

Bull, J. P., Squire, J. R. A study of mortality in a burns unit; standards for the evaluation of alternative methods of treatment. *Ann Surg*. 1949; 130:160–173. *Este artigo, considerado um marco de referência, foi um dos primeiros a descrever a incidência de mortalidade causada por queimaduras.*

Herndon, D. N., Hart, D. W., Wolf, S. E., et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001; 345:1223–1229. *Este ensaio clínico de referência mostra que a eficácia do propranolol, um antagonista não seletivo dos receptores β, atenua a resposta hipermetabólica severa e o catabolismo musculoproteico após queimaduras graves.*

Herndon, D. N., Tompkins, R. G. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004; 363:1895–1902. *Esta revisão é um dos principais artigos a destacar diversos métodos para atenuar a resposta hipermetabólica e descrever alterações fisiológicas e metabólicas após as queimaduras.*

Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., Finnerty, C. C., et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008; 248:387–401. *Este ensaio clínico revolucionário delineia a complexidade da resposta hipermetabólica e hipercatabólica à queimadura grave.*

Williams, F. N., Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., et al. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:489–502. *Esta revisão destaca os moduladores farmacológicos e não farmacológicos mais significativos da resposta hipermetabólica após as queimaduras que mostraram melhora na morbidade e mortalidade.*

Wolf, S. E., Rose, J. K., Desai, M. H., et al. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with> or = 80% TBSA burns (> or = 70% full-thickness). *Ann Surg*. 1997; 225:554–565. *O tratamento de pacientes pediátricos severamente queimados e os principais determinantes da mortalidade são descritos neste artigo. Uma fórmula também foi criada para prever quem vai sobreviver ou sucumbir às suas lesões.*

Referências bibliográficas

1. American Burn Association/American College of Surgeons. Guidelines for the operation of burn centers. *J Burn Care Res*. 2007; 28:134–141.
2. Wolf, S. E. Critical Care in the severely burned: organ support and management of complications. In: Herndon D.N., ed. *Total burn care*. ed 3. London: Saunders Elsevier; 2007:454–476.
3. Herndon, D. N. *Total burn care*, ed 3. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
4. Herndon, D. N., Tompkins, R. G. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004; 363:1895–1902.
5. Bull, J. P., Squire, J. R. A study of mortality in a burns unit; standards for the evaluation of alternative methods of treatment. *Ann Surg*. 1949; 130:160–173.
6. Flynn JD. Children playing with fire, National Fire Protection Association, 2009. (http://www.nfpa.org/assets/files/PDF/Analysis ChildrenPlaying.pdf).
7. American Burn Association. National Burn Repository: Report of data from 1999-2008, 2009 (http://www.ameriburn.org/ 2009NBRAnnualReport.pdf? PHPSESSID=12571a86a2cf103467eced2e6e290504). 7a-e.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Fire deaths and injuries: Fact sheet, 2009. (http://www.cdc.gov/HomeandRecreational Safety/Fire-Prevention/fires-factsheet.html).
9. Herndon, D. N., Blakeney, P. E. Teamwork for total burn care: Achievements, directions, and hopes. In: Herndon D.N., ed. *Total burn care*. ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 2007:9–13.
10. Wolf, S. E., Rose, J. K., Desai, M. H., et al. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full-thickness). *Ann Surg*.

1997; 225:554–565.
11. Williams, F. N., Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., et al. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:489–502.
12. Gauglitz, G. G., Herndon, D. N., Jeschke, M. G. Insulin resistance postburn: Underlying mechanisms and current therapeutic strategies. *J Burn Care Res*. 2008; 29:683–694.
13. Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., Finnerty, C. C., et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008; 248:387–401.
14. Cree, M. G., Aarsland, A., Herndon, D. N., et al. Role of fat metabolism in burn trauma-induced skeletal muscle insulin resistance. *Crit Care Med*. 2007; 35:S476–483.
15. Gauglitz, G. G., Herndon, D. N., Kulp, G. A., et al. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1656–1664.
16. Herndon, D. N., Hart, D. W., Wolf, S. E., et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001; 345:1223–1229.
17. Greenhalgh, D. G., Saffle, J. R., Holmes, J. H.T, et al. American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group: American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res*. 2007; 28:776–790.
18. Williams, F. N., Herndon, D. N., Hawkins, H. K., et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care*. 2009; 13:R183.
19. Willis, M. S., Carlson, D. L., Dimaio, J. M., et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates late cardiac dysfunction after burn injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288:H795–H804.
20. Pereira, C., Murphy, K., Herndon, D. Outcome measures in burn care. *Is mortality dead? Burns*. 2004; 30:761–771.
21. Sagraves, S. G., Phade, S. V., Spain, T., et al. A collaborative systems approach to rural burn care. *J Burn Care Res*. 2007; 28:111–114.
22. Baxter, C. R. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. *Clin Plast Surg*. 1974; 1:693–703.
23. Sullivan, S. R., Friedrich, J. B., Engrav, L. H., et al. “Opioid creep” is real and may be the cause of “fluid creep”. *Burns*. 2004; 30:583–590.
24. Sullivan, S. R., Ahmadi, A. J., Singh, C. N., et al. Elevated orbital pressure: Another untoward effect of massive resuscitation after burn injury. *J Trauma*. 2006; 60:72–76.
25. Finnerty, C. C., Herndon, D. N., Jeschke, M. G. Inhalation injury in severely burned children does not augment the systemic inflammatory response. *Crit Care*. 2007; 11:R22.
26. Endorf, F. W., Gamelli, R. L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res*. 2007; 28:80–83.
27. Nugent, N., Herndon, D. N. Diagnosis and treatment of inhalation injury. In: Herndon D.N., ed. *Total burn care*. ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 2007:262–272.
28. Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., Finnerty, C. C., et al. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med*. 2007; 35:579–583.
29. Muller, M., Gahankari, D., Herndon, D. N. Operative wound management. In: Herndon D.N., ed. *Total burn care*. ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 2007:177–195.
30. Branski, L. K., Herndon, D. N., Pereira, C., et al. Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: A randomized pediatric clinical trial. *Crit Care Med*. 2007; 35:2615–2623.
31. Hohlfeld, J., de Buys Roessingh, A., Hirt-Burri, N., et al. Tissue- engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet*. 2005; 366:840–842.
32. Supp, D. M., Boyce, S. T. Engineered skin substitutes: Practices and potentials. *Clin Dermatol*. 2005; 23:403–412.
33. Branski, L. K., Herndon, D. N., Barrow, R. E., et al. Randomized controlled trial to determine the efficacy of long-term growth hormone treatment in severely burned children. *Ann Surg*. 2009; 250:514–523.
34. Langouche, L., Van den Berghe, G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin*. 2006; 22:119–129.
35. Wolf, S. E., Edelman, L. S., Kemalyan, N., et al. Effects of oxandrolone on outcome measures in the severely burned: A multicenter prospective randomized double-blind trial. *J Burn Care Res*. 2006; 27:131–139.
36. Jeschke, M. G., Finnerty, C. C., Suman, O. E., et al. The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn.

Ann Surg. 2007; 246:351–360.
37. Murphy, K. D., Thomas, S., Mlcak, R. P., et al. Effects of long-term oxandrolone administration in severely burned children. *Surgery*. 2004; 136:219–224.
38. Pereira, C. T., Jeschke, M. G., Herndon, D. N. Beta-blockade in burns. *Novartis Found Symp*. 2007; 280:238–251.
39. Advanced Burn Life Support Providers Manual data.
40. Jeschke, M. G., Klein, D., Bolder, U., et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology*. 2004; 145:4084–4093.
41. Jeschke, M. G., Klein, D., Herndon, D. N. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*. 2004; 239:553–560.
42. Dandona, P., Chaudhuri, A., Mohanty, P., et al. Anti-inflammatory effects of insulin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:511–517.
43. Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354:449–461.
44. Ellger, B., Debaveye, Y., Vanhorebeek, I., et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006; 55:1096–1105.
45. Ingels, C., Debaveye, Y., Milants, I., et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: Impact on 4-years' survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J*. 2006; 27:2716–2724.
46. Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358:125–139.
47. Langouche, L., Vanhorebeek, I., Van den Berghe, G. Therapy insight: The effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3:270–278.
48. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36:296–327.
49. Gore, D. C., Herndon, D. N., Wolfe, R. R. Comparison of peripheral metabolic effects of insulin and metformin following severe burn injury. *J Trauma*. 2005; 59:316–323.
50. Cree, M. G., Zwetsloot, J. J., Herndon, D. N., et al. Insulin sensitivity and mitochondrial function are improved in children with burn injury during a randomized controlled trial of fenofibrate. *Ann Surg*. 2007; 245:214–221.

CAPÍTULO 22

Mordidas e picadas

Robert L. Norris, Paul S. Auerbach, Elaine E. Nelson and Ronald M. Stewart

MORDIDAS DE COBRA
MORDIDAS DE MAMÍFEROS
MORDIDAS E PICADAS DE ARTRÓPODES
MORDIDAS E PICADAS DE ANIMAIS MARINHOS

Mordidas de cobra

Epidemiologia

Há uma estimativa de que 50.000 a 100.000 indivíduos em todo o mundo morrem anualmente de mordidas de serpentes venenosas. Aqueles com maior risco incluem agricultores e caçadores que vivem em países tropicais.[1] Nos Estados Unidos ocorre aproximadamente 8.000 picadas por cobras venenosas a cada ano,[2] com aproximadamente seis mortes. As espécies venenosas nativas dos Estados Unidos podem ser encontradas em todos os estados exceto Alasca, Maine e Havaí. A vítima típica é o homem jovem com uma mordida em uma extremidade. As mordidas nos membros inferiores tendem a ocorrer quando a vítima caminha próximo a uma cobra, enquanto o ato de manusear a serpente propositadamente tem mais probabilidade de permitir a mordida em uma extremidade superior. Aqueles que propositadamente manipulam cobras são frequentemente mordidos. As cobras são poiquilotérmicas, o que justifica a incidência maior de ataques durante os meses mais quentes.

Espécies

Nos Estados Unidos, as cobras da subfamília *Crotalinae,* serpentes venenosas (*pit vipers*) com fosseta loreal, que incluem a cascavel (Fig. 22-1), a cabeça de cobre e a trigonocéfalo d'água ou *A. piscivorus*, respondem por 99% dos ferimentos clinicamente significativos. Somente 1% dessas mordidas é atribuível à outra família de cobras venenosas nesse país, as *Elapidae* (cobras-corais).

FIGURA 22-1 Uma típica cobra norte-americana, a cascavel-ocidental, *Crotalus atrox*. (Cortesia de Michael Cardwell.)

Várias características distinguem as serpentes venenosas das cobras não venenosas. As primeiras tendem a exibir cabeças relativamente triangulares, pupilas elípticas (em fenda), fossetas loreais sensíveis ao calor, presas anteriores grandes e retráteis, e uma única fileira de anéis córneos (escamas modificadas) subcaudais. As cobras não venenosas apresentam, com frequência, cabeça mais arredondada, pupilas circulares, não possuem presas, e a fileira de escamas subcaudais é dupla (Fig. 22-2). As cobras-corais exibem um padrão de faixas em vermelho, preto e amarelo. Nos Estados Unidos, o alinhamento de faixas vermelhas próximo a faixas amarelas proporciona a diferenciação confiável entre uma cobra-coral e uma imitação não venenosa. A velha rima popular, "Vermelho com amarelo perto, fique esperto. "Vermelho com preto ligado, pode ficar sossegado" pode exagerar o problema, mas é uma maneira conveniente para lembrar a aparência fenotípica de cobras-corais na América do Norte. Naquele país, encontramos três espécies de cobra-coral — as serpentes da região leste e do Texas (*Micrurus fulvius* e *Micrurus tener*, respectivamente) e a cobra-coral do Arizona (*Micruroides euryxanthus)*

FIGURA 22-2 Comparação de víboras e cobras não venenosas. O chocalho (*D, painel superior*) refere-se somente à cobra cascavel. (De Sullivan JB, Wingert WA, Norris RL: North American venomous reptile bites. In Auerbach PS [ed]: Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Enviromental Emergencies, ed. 3, St Louis, Mosby-Year Book, 1995, p 684.)

Toxicologia

Os venenos de cobra são complexos, possuindo muitos peptídeos e enzimas. Os primeiros podem danificar o endotélio vascular, aumentando a permeabilidade e levando ao edema e choque hipovolêmico. As enzimas incluem: proteases e L-aminoácido oxidase, que causam necrose nos tecidos; hialuronidase, que facilita a disseminação do veneno nos tecidos; e fosfolipase A2, que danifica os eritrócitos e as células dos músculos. Outras enzimas incluem endonucleases, fosfatase alcalina, fosfatase ácida e colinesterase.[3] Além de causarem lesões locais, esses componentes também exercem efeitos deletérios sobre os sistemas cardiovascular, pulmonar, renal e neurológico. Outros componentes do veneno afetam profundamente a coagulação, fibrinólise, função plaquetária e integridade vascular, produzindo às vezes sequelas hemorrágicas ou trombóticas.[4]

Apresentação Clínica

Locais

Cerca de 20% das picadas de cobras crotalídeas não apresentam injeção de veneno ("picadas secas").[5] Os únicos achados nesses casos são os ferimentos penetrantes, ou lacerações e dor mínima. O envenenamento verdadeiro produz dor em queimação em poucos minutos, seguida de edema e eritema. O edema progride nas horas seguintes, com o provável aparecimento de equimoses e bolhas hemorrágicas (Fig. 22.3). Envolvimento do sistema linfático é comum e indicado por linfangite e linfadenopatia. Com um tratamento demorado ou inadequado, pode ocorrer necrose tecidual grave.

FIGURA 22-3 Um caso de envenenamento por uma cascavel-ocidental (*Crotalus atrox*) 4 dias após a picada. Note o edema de partes moles e as vesículas hemorrágicas e preenchidas por soro. (Cortesia de Dr. David Hardy.)

Sistêmica

Os pacientes se queixam de fraqueza, náuseas, vômitos, parestesias periorais, gosto metálico e espasmos musculares, embora estas queixas sistêmicas sejam incomuns.[6] Perda capilar difusa leva a choque, hipotensão e, eventualmente, edema pulmonar. Em vítimas de mordidas graves, pode ocorrer um quadro de coagulopatia de consumo em cerca de uma hora.[4] Esses pacientes podem sangrar espontaneamente, a partir de praticamente qualquer local anatômico, embora o sangramento clinicamente significativo seja incomum, mesmo diante de testes de coagulação notadamente anormais. É possível a ocorrência de insuficiência renal aguda resultante da ação das nefrotoxinas, de colapso circulatório, de mioglobinúria e de coagulopatia de consumo. As anormalidades laboratoriais podem incluir hipofibrinogenemia, trombocitopenia, tempos prolongados de protrombina e de tromboplastina parcial, aumento de produtos da degradação de fibrinas, níveis elevados de creatinina e de creatina fosfoquinase, proteinúria, hematúria e anemia ou hemoconcentração.[4,6]

Ao contrário do veneno das cobras crotalídeas, que tende a afetar sistemas de múltiplos órgãos, o veneno da cobra-coral é basicamente neurotóxico. A lesão local, em geral, é mínima ou inexistente. Sinais sistêmicos de mordidas de cobra-coral, incluindo a disfunção dos nervos cranianos e perda de reflexos tendinosos profundos, podem progredir para depressão respiratória e paralisia em um período de várias horas. Diferenças na terapia tornam importante distinguir entre uma cobra-coral e viperídeos.

Tratamento

Tratamento de Campo

"Não prejudique" os primeiros socorros é a base da terapia inicial, que consistem de evacuação rápida e direcionamento para tratamento definitivo e imobilização. Retirar a cobra da vítima e colocá-la em repouso são os primeiros passos. A ferida é limpa e o local imobilizado aproximadamente no nível do coração, se possível. Crioterapia, sucção, torniquetes e terapia de choque elétrico são prejudiciais e ineficazes. Portanto, essas medidas não são recomendadas. Nos Estados Unidos, a maioria das mordidas de cobras crotalídeas ameaça mais os tecidos locais que a vida da vítima, e o uso de qualquer método que possa confinar o veneno da serpente no local da mordida não constitui uma boa recomendação. A técnica de

imobilização de pressão australiana, na qual toda a extremidade mordida é enrolada confortavelmente com uma bandagem, começando no local da picada e imobilizada, tem mostrado significante limitação da disseminação sistêmica de vários venenos de cobra em pequenos estudos. Esta técnica é o tratamento de escolha no campo para uma mordida não necrosante, como de uma cobra-coral,[7] mas pode piorar a necrose local após a picada de uma serpente. As medidas de campo, contudo, não devem adiar o transporte da vítima para o hospital mais próximo e apropriadamente equipado para tratar mordidas de cobras venenosas. Pelo menos experimentalmente, o antiveneno (antídoto) reduz a perda de tecidos moles e melhora a função,[8] e sua ação é, provavelmente, dependente do tempo. Em envenenamentos graves, a demora na administração do antídoto leva à maior lesão tecidual.

Tratamento Hospitalar

Qualquer cobra trazida com a vítima para identificação deverá ser tratada com muito cuidado. Mesmo cobras mortas e com cabeças decepadas podem ainda ter um reflexo de mordida por até uma hora. A manipulação desses animais por pessoal de saúde não treinado, mesmo quando o animal está morto, não é recomendada.

É importante que se tenha uma história rápida e detalhada do acidente, tipo de cobra, tratamento realizado no campo e se a vítima já utilizou anteriormente o antídoto. A avaliação física deverá dar ênfase aos sinais vitais, à situação cardiopulmonar, ao exame neurológico e à aparência e ao tamanho do ferimento. A extremidade mordida deverá ser marcada em dois ou três locais, de modo que as circunferências possam ser medidas a cada 15 minutos, para avaliar a progressão dos achados locais. Essas medições deverão prosseguir até que o edema tenha sido nitidamente estabilizado.

Análises de laboratório necessárias incluem hemograma completo, provas de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, razão normalizada internacional (RNI), produtos de degradação da fibrina, nível de fibrinogênio), níveis sanguíneos de eletrólitos, ureia, nitrogênio, creatinina e creatina fosfoquinase e urinálise. Não há necessidade de estudos laboratoriais para os casos de mordida de cobra-coral. Uma radiografia de tórax e eletrocardiograma são obtidos em pacientes idosos e qualquer pessoa com sintomas sistêmicos.

Se o paciente se apresentar completamente assintomático seis horas após a mordida de serpentes venenosas ou 24 horas depois de mordida de cobra-coral, e se todos os resultados de laboratório apresentarem níveis normais, a ocorrência de envenenamento será muito pouco provável, e recomenda-se a alta. Todos os pacientes envenenados devem permanecer em observação por, pelo menos, 24 horas.

Terapia com Antídoto

A decisão sobre a quantidade do antídoto a administrar a uma vítima de mordida de cobra venenosa exige julgamento clínico e é prudente ter uma avaliação de um médico experiente ou um toxicologista. O médico encarregado deve pesar rapidamente os benefícios potenciais da administração de um soro heterólogo à vítima, visando suspender a progressão do envenenamento, em relação aos riscos inerentes da administração desse produto — reação anafilactoide ou doença do soro. Além disso, uma vez que o envenenamento pelo veneno de cobra é um processo dinâmico, a decisão a favor ou contra o uso do antídoto deve ser reavaliada à medida que, com o tempo, a síndrome mostre sua gravidade. Atualmente, a prática comum é a de se administrar o antídoto a qualquer paciente com evidência de envenenamento por veneno de cobra e com progressão nítida da gravidade do quadro após a chegada ao hospital. Ele deve ser administrado sem demora a qualquer paciente com envenenamento nitidamente grave (p. ex., edema grave, hipotensão, angústia respiratória).

O antídoto polivalente de Wyeth (Crotalidae) não é mais fabricado. Em 2000, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou um segundo antídoto de cobras crotalídeas para uso nos Estados Unidos, CroFab (Protherics, Brentwood, TN). Esse produto, produzido em ovinos e modificado pela tecnologia Fab, parece ser mais eficaz e seguro de usar do que o antídoto polivalente anterior.[9-11] Nenhum teste cutâneo é recomendado e não é necessário nenhum pré-tratamento para reduzir o risco de reação adversa aguda ao produto com CroFab.

Como o antídoto funciona para neutralizar os antígenos do veneno, sua dose baseia-se na quantidade de veneno injetado, não no tamanho do paciente. Na prática clínica, é impossível determinar a exata quantidade de veneno injetado; portanto, a administração do antídoto requer experiência significativa e julgamento clínico. Para envenenamentos principais, são administrados seis frascos de CroFab por via intravenosa (IV) em 250 mL de diluente durante um período de aproximadamente uma hora. Se após a dose inicial, a gravidade do envenenamento ainda progredir durante a hora seguinte, um adicional de

quatro a seis frascos são administrados. Essa sequência deverá ser repetida quantas vezes forem necessárias até que a vítima seja estabilizada. Após essa estabilização, e para prevenir a recorrência dos efeitos do veneno, deve-se administrar uma dose de repetição de CroFab representada por dois frascos IV a cada 6 horas, perfazendo um total de três doses adicionais.[10] Esse mesmo regime é usado para crianças, e a gestação não representa contraindicação para a terapia com antídotos. Apesar de caro, a pós-comercialização da experiência de CroFab tem sido favorável. Reações alérgicas e efeitos colaterais têm sido muito menores do que com o antídoto polivalente anterior.[12]

Um antídoto separado, da North American Coral Snake Antivenin, também foi produzido pela Pfizer (antigamente Wyeth-Ayerst) e está disponível para o leste e mordidas de cobra-coral do Texas, mas este produto também, atualmente, não está sendo fabricado. Não existe nenhuma alternativa U.S. para esse antídoto. Recomendamos entrar em contato com seu centro de controle de envenenamento de cobra-coral. A administração é semelhante à do CroFab, exceto se a terapia tiver sido iniciada em todos os casos com identificação positiva de ocorrência de mordida de cobra-coral — mesmo na ausência de sintomas locais ou sistêmicos —, pois a manifestação desses sintomas pode levar horas. Uma vez estabelecido o envenenamento, será difícil reverter o processo, mesmo com o uso do antídoto. Não existe antídoto produzido para tratar mordidas de cobra-coral de Sonora, mas não existem fatalidades relatadas por mordidas deste pequeno animal. Qualquer antídoto para mordida de cobra disponível atualmente contém algum risco de reação anafilactoide aguda e doença do soro protelada. Consentimento informado deve ser obtido para o seu uso sempre que possível. O tratamento de anafilaxia com adrenalina e controle das vias aéreas, obrigatoriamente, deve estar imediatamente disponível durante a sua administração. Os pacientes devem ser avisados sobre os sintomas da doença do soro antes da alta hospitalar. Geralmente, a doença do soro é facilmente tratada com esteroides e anti-histamínicos.

Os centros de controle de envenenamento e os zoológicos nos Estados Unidos podem fornecer informações importantes quanto ao tratamento da mordida ocasional de cobra exótica, notadamente para o pessoal que cuida de animais ou um aficionado em particular. A University of National Poison Center Network (800-222-1222) é uma fonte útil de informações para médicos que precisem de ajuda no tratamento de mordidas de serpentes venenosas. Dada a escassez de alguns produtos de antídoto, os contatos de centro de controle de veneno são particularmente importantes.

Cuidado da Ferida e Hemoderivados

O local da mordida deverá ser lavado com água e sabão, e a extremidade imobilizada e mantida elevada. É indicado o cuidado prudente e cauteloso com a ferida. O desbridamento cirúrgico raramente é indicado e nunca deve ser realizado precocemente, pois o tecido danificado pode ser salvo pela administração de soro antiofídico.[8] Toxoide tetânico e imunoglobulina tetânica são administrados conforme necessário de acordo com a história de imunização do paciente. Antibióticos profiláticos estão reservados para os casos nos quais os primeiros cuidados foram mal-orientados, incluindo incisões no local da mordida e sucção oral. De outra forma, os antibióticos são necessários somente nas raras feridas que desenvolvem infecção secundária.[13,14]

Os derivados sanguíneos são necessários somente na presença de sangramento clinicamente significativo, que é raro, e que não seja revertido com o antídoto. Os pacientes nessas condições (p. ex., com sangramento gastrointestinal, intracraniano ou hemoptise) podem precisar de transfusão de concentrado de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado ou crioprecipitado, dependendo do quadro e dos resultados de hemogramas seriados e estudos de coagulação. No entanto, o antídoto deve ser iniciado antes que esses agentes de segunda linha sejam infundidos.[13] Pacientes que desenvolveram coagulopatia após uma mordida de serpentes durante o período de internação hospitalar devem ser avisados de que anormalidades na coagulação podem recorrer por até duas semanas depois da picada, mesmo após terapia com antídoto e fatores da coagulação. Eles precisam ser aconselhados a procurar por sinais de sangramento e a evitar qualquer operação eletiva ou atividades, com um alto risco inerente de lesão durante este período.

Fasciotomia

A grande maioria das picadas de cobra resulta em deposição subcutânea de veneno. No entanto, o veneno depositado por cobras maiores no interior dos compartimentos musculares pode resultar em aumento das pressões nesses compartimentos. A deposição subfascial de veneno é mais provável em áreas com menos tecido subcutâneo (por exemplo, dedos, pés, face anterior da perna). O trabalho de diferenciação clínica entre uma síndrome de compartimento verdadeira e uma extremidade tipicamente edemaciada e dolorida,

observada em casos de envenenamento subcutâneo, é difícil e pode exigir a medição das pressões dos compartimentos musculares. Os procedimentos de fasciotomia deverão ser considerados somente se houver documentação de pressões superiores a 30 a 40 mm Hg, mesmo após tratamento com antídoto e elevação da extremidade (Fig. 22-4). Não há nenhuma necessidade de fasciotomia de rotina ou profilática em mordidas de serpentes venenosas.[15] Evidências preliminares animais sugeriram que a fasciotomia pode, realmente, aumentar a gravidade da mionecrose local na síndrome compartimental induzida pelo veneno de cobra.[16] Quando uma fasciotomia é necessária para o tratamento da síndrome compartimental, o antídoto deve ser administrado agressivamente e não deve haver desbridamento do tecido danificado, pois esse tecido pode ser viável após terapia de antídoto.[8] O tratamento da ferida utilizando terapia por pressão negativa seria uma escolha lógica no cuidado pós-operatório do paciente após a realização da fasciotomia para envenenamento intramuscular.

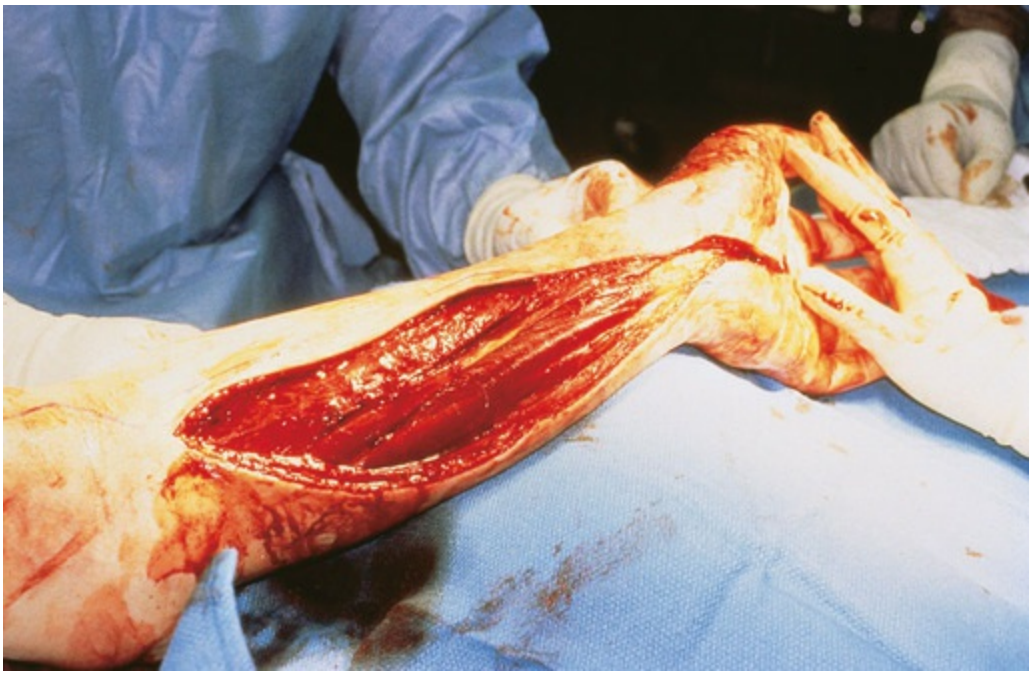


FIGURA 22-4 Fasciotomia do compartimento do antebraço em uma vítima de mordida grave de cascavel na mão. Pressão intracompartimental foi documentada e se encontrava excessivamente alta, apesar da elevação do membro e de grandes doses de antídoto. (Cortesia de Dr. Robert Norris.)

Mordidas de mamíferos

Epidemiologia

A incidência real de lesões por mordidas de mamíferos é desconhecida, pois a maioria dos pacientes com ferimentos menores raramente busca cuidados médicos. Embora a morte resultante de mordidas de animais não seja comum nos Estados Unidos, milhares de pessoas morrem anualmente, em todo o mundo, principalmente em decorrência de ataques de animais de grande porte, como leões e tigres. Os cães são responsáveis por 80% a 90% dos casos de mordidas de animais naquele país, seguidos por gatos e pelo homem. Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência anual de 4,7 milhões de casos de mordidas de cães, com cerca de 1% de atendimento em pronto-socorro.[17] A maioria dessas mordidas são de animais domésticos ou de um cão da vizinhança. Pit bulls e Rottweilers são os responsáveis pela maioria das mordidas fatais nos Estados Unidos.[18] Mordidas de animais ocorrem mais frequentemente nas extremidades dos adultos e na cabeça, face e pescoço das crianças. Mais de 60% dos casos informados de mordidas ocorrem em crianças, especialmente meninos entre cinco e nove anos de idade.

Tratamento

Avaliação

Os seres humanos atacados por animais estão em risco de sofrer trauma contuso e penetrante. Os animais produzem lesões contusas ao atacarem com a cabeça ou com as patas, ao morderem com mandíbulas poderosas e ao esmagarem a vítima com seu peso corporal. Dentes e garras podem perfurar cavidades corporais, incluindo o crânio, e amputar membros do corpo. Os pacientes com lesões graves deverão ser tratados como vítimas de trauma de grande porte, com atenção especial ao tratamento do ferimento. Os testes laboratoriais úteis incluem hematócrito, quando a perda de sangue for preocupante, e culturas na presença de infecção. São necessárias radiografias para diagnóstico de possíveis fraturas, penetração articular, infecções graves e presença de corpos estranhos, como dentes. A situação do paciente em termos de imunização contra tétano deverá ser atualizada, se necessário.

Cuidados com o Ferimento

O tratamento local do ferimento evita a infecção e melhora os resultados funcionais e estéticos. A limpeza precoce da ferida representa a conduta mais importante para prevenir a infecção e a raiva. A pele intacta ao redor de ferimentos sujos pode ser escovada com uma esponja e solução de iodopovidine a 1% ou solução de gluconato de clorexidina 4%. Como alternativa, pode-se usar solução de iodopovidine a 1% no ferimento, desde que ele seja posteriormente irrigado com soro fisiológico ou água. Não se recomenda a escovação da própria superfície da ferida, pois esse procedimento pode aumentar os danos aos tecidos e a infecção. Ferimentos sujos ou contendo tecido desvitalizado deverão ser suavemente lavados com gaze ou esponja porosa e desbridados.[17]

As opções para reparo do ferimento incluem o fechamento primário, o fechamento primário retardado e o fechamento secundário. O método apropriado será determinado pela localização anatômica da mordida, sua origem e tipo de lesão. Fechamento primário é apropriado para a cabeça e feridas no pescoço que são inicialmente observadas dentro de 24 horas da mordida e para os quais os resultados estéticos são importantes e as taxas de infecção são baixas.[17,19,20] Fechamento primário também pode ser usado para feridas de baixo risco para braços, pernas e tronco se vistas dentro de seis a 12 horas da mordida. Mordidas humanas graves e lesões por avulsão da face que necessitam de retalhos têm sido reparadas com sucesso por fechamento primário; entretanto, essa técnica permanece controversa. As feridas propensas ao desenvolvimento de infecção (Quadro 22-1), tais como aquelas vistas inicialmente mais de 24 horas após a mordida (ou mais de seis horas se estiver envolvida cartilagem do ouvido ou nariz), são cobertas com curativos úmidos e o fechamento primário retardado pode ser realizado após três a cinco dias. Feridas puntiformes têm uma maior incidência de infecção e não devem ser suturadas. Irrigação profunda das feridas puntiformes pequenas e excisão alargada não provaram ser benéficas. Feridas puntiformes maiores, entretanto, geralmente se beneficiam com irrigação e desbridamento.[21] A cicatrização por segunda intenção geralmente produz cicatrizes não aceitáveis em áreas estéticas. O médico deve estar alerta para o fato de que mordidas de cachorros podem causar extensas lesões devido aos grandes dentes caninos. Estas feridas requerem intervenção cirúrgica sob anestesia geral ou regional.

Quadro 22-1 Fatores de Risco para Infecção em Vítimas de Mordida de Mamíferos

Alto Risco

- Localização
  - Mão, punho ou pé
  - Escalpe ou face em crianças (alto risco de perfuração craniana)
  - Sobre uma grande articulação (possível perfuração)
  - Mordida atravessando completamente a bochecha
- Tipo de ferida
  - Puntiforme (dificuldade para lavar)
  - Esmagamento de tecidos, não sendo possível o desbridamento
  - Mordida sobre estruturas vitais (artéria, nervo, articulação)

- Paciente
  - Maior que 50 anos de idade
  - Asplênico
  - Alcoólico crônico
  - Sistema imunológico alterado
  - Diabético
  - Insuficiência vascular periférica
  - Terapia crônica com corticosteroide
  - Articulação ou válvula cardíaca doente ou com prótese
- Espécies
  - Gato doméstico
  - Gato grande (perfuração profunda)
  - Humanos (mordida em mão)
  - Primatas
  - Porcos

Baixo Risco

- Localização
  - Face, escalpe ou boca
  - Tipo de ferida
- Grande, lacerações limpas que podem ser cuidadosamente lavadas

---

Adaptado de Keogh S, Callaham ML: Bites and Injuries inflicted by domestic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness medicine: Management of wilderness and environmental emergencies, ed 4, St Louis, 2001, CV Mosby, pgs 961–978.

Mordidas nas mãos ou nos pés apresentam maior risco de infecção e deverão ser, no início, deixadas abertas.[17] O objetivo principal do reparo de ferimentos por mordida nas mãos é o de maximizar o resultado funcional. Aproximadamente um terço das mordidas na mão são infectadas, mesmo com tratamento adequado.[21] A cicatrização por segunda intenção é recomendada para a maioria das lacerações de mão. Após exploração completa, irrigação e desbridamento, a mão é imobilizada, envolvida em um curativo volumoso e elevada.

Quando uma pessoa é agredida com um soco na boca, os dentes da vítima podem causar ferimento associado a uma taxa elevada de morbidade denominada lesão de punho fechado. Independente da história obtida, todas as lesões no dorso das articulações metacarpofalangianas deverão ser tratadas como lesões de punho fechado. Estas lesões aparentemente sem importância frequentemente resultam em lesões graves ao tendão extensor ou da cápsula articular e possuem uma contaminação bacteriana oral significativa. O tendão extensor se retrai quando a mão abre, portanto, a avaliação deve ser realizada com a mão em ambas as posições, aberta e fechada. As lesões menores deverão ser irrigadas, desbridadas e mantidas abertas. Lesões potencialmente mais profundas e mordidas infectadas exigem exploração e desbridamento na sala de operação, além da administração de antibióticos intravenosos.[22]

Todas as lesões por mordida devem ser reavaliadas em um ou dois dias para excluir a possibilidade de infecção secundária.

Microbiologia

Dada a grande variedade e a concentração de bactérias na boca, não é surpreendente que a infecção da ferida seja a principal complicação das mordidas. Três a 18% de mordidas de cão e aproximadamente 50% das mordidas de gato tornando-se infectadas. Feridas infectadas contêm bactérias aeróbicas e anaeróbicas e produzem uma média de cinco germes isolados/cultura (Quadro 22-2). Embora muitas feridas sejam infectadas por anaeróbios, *Staphylococcus* e *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp. são os patógenos bacterianos mais comuns, encontrados em 50% das mordidas de cão e 75% das mordidas de gato.

Mordidas humanas são frequentemente contaminadas com *Eikenella corrodens* além dos micro-organismos encontrados após mordidas de cão e gato.[22,23]

Quadro 22-2 Bactérias Comuns Encontradas em Bocas de Animais

Acinetobacter spp.
Actinobacillus spp.
Aeromonas hydrophila
Bacillus spp.
Bacteroides spp.
Bordetella spp.
Brucella canis
Capnocytophaga canimorsus
Clostridium perfrigens
Corynebacterium spp.
Eikenella corrodens
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Eubacterium spp.
Fusobacterium spp.
Haemophilus aphrophilus
Haemophilus haemolyticus
Klebsiella spp.
Leptotrichia buccalis
Micrococcus spp.
Moraxella spp.
Neisseria spp.
Pasteurella aerogenes
Pasteurella canis
Pasteurella dagmatis
Pasteurella multocida
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.
Proteus mirabilis
Pseudomonas spp.
Serratia marcescens
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus spp.
Veillonella parvula

Adaptado de Keogh S, Callaham ML: Bites and Injuries inflicted by domestic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness medicine: Management of wilderness and environmental emergencies, ed 4, St Louis, 2001, CV Mosby, pgs 961–978.

Doenças sistêmicas tais como raiva, doença da arranhadura do gato, varíola bovina, tularemia, leptospirose e brucelose podem ser adquiridas por mordidas animais. Mordidas humanas podem transmitir hepatites B e C, tuberculose, sífilis e vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV).[20] Embora a transmissão do HIV por mordida humana seja rara, a soroconversão é possível quando a pessoa com uma ferida aberta, tanto por uma mordida quanto por uma lesão preexistente, é exposta à saliva contendo sangue HIV-positivo.[24] Nesse cenário, é realizado o teste de base e seis meses pós-exposição, e o tratamento profilático com medicamentos anti-HIV deve ser considerado.

Antibióticos

Embora os dados sejam limitados, antibióticos preventivos são recomendados para pacientes com mordida de alto risco.[17,21] A escolha antibiótica inicial e via são baseadas no tipo de animal, gravidade e localização da mordida. Mordidas de gatos geralmente provocam ferimentos penetrantes que exigem antibióticos. Pacientes com mordidas de baixo risco provocadas por cães e por humanos não se beneficiam dos antibióticos profiláticos, a menos que haja envolvimento das mãos ou dos pés.[23] Pacientes observados 24 horas após uma mordida sem sinais de infecção geralmente não necessitam de antibióticos profiláticos. A cultura de rotina de ferimentos não infectados não demonstrou utilidade e deverá ser reservada a ferimentos infectados.

A seleção antibiótica inicial necessita de cobertura para espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus*, anaeróbios, espécies *Pasteurella* spp. para mordidas de cão e gato, e *E. corrodens* para mordidas humanas. A amoxicilina-clavulanato é um antibiótico de primeira linha aceitável para a maioria das mordidas. Alternativas incluem cefalosporinas de segunda geração, como cefoxitina, ou a combinação de penicilina e uma cefalosporina de primeira geração. Pacientes alérgicos à penicilina podem receber clindamicina combinada com ciprofloxacina (ou em combinação com sulfametoxazol-trimetoprim, no caso de uma paciente grávida ou uma criança).[17, 20] Moxifloxacina também tem sido sugerida como monoterapia. Infecções que se desenvolvem dentro de 24 horas da mordida geralmente são causadas por *Pasteurella* spp. e são tratadas com antibióticos com cobertura apropriada. Pacientes com infecções graves requerem internação hospitalar e antibióticos parenterais como ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, ticarcilina-clavulanato ou clindamicina combinada com uma fluoroquinolona ou sulfametoxazol-trimetoprim.

Raiva

Anualmente, milhares de pessoas morrem de raiva em todo o mundo, sendo a mordida e arranhadura canina as principais causas.[25] Nos Estados Unidos, a raiva é essencialmente encontrada em animais selvagens, sendo o guaxinim a fonte primária, seguido por gambás, morcegos e raposas.[26] Gatos e cães são responsáveis por menos de 5% dos casos desde o estabelecimento de programas de controle da raiva. Embora o número de animais infectados nos Estados Unidos continue a aumentar, com um total aproximado de 8.000/ano, as taxas de infecção humana permanecem constantes em um a três casos anualmente. Morcegos têm sido a principal fonte de raiva humana relatada no país durante os últimos 20 anos, embora uma história de contato com morcego esteja ausente na maioria das vítimas.

A raiva é causada por um rabdovírus encontrado na saliva dos animais e transmitido por mordidas ou arranhaduras. Os pacientes com a doença desenvolvem encefalite aguda que leva, quase invariavelmente, à morte. A doença se manifesta, inicialmente, com uma fase prodômica de queixas inespecíficas e parestesias, prurido ou queimação no local da mordida. Os sintomas locais podem se espalhar e envolver toda a extremidade atingida.[27] A doença, então, progride para uma fase neurológica aguda que, em geral, assume uma de duas formas: a forma encefalítica mais comum, ou furiosa, que se caracteriza por febre e hiperatividade e pode ser provocada por estímulos internos ou externos tais como sede, medo, luminosidade ou ruído. Seguem-se níveis flutuantes de consciência, aerofobia ou hidrofobia, espasmo inspiratório e anormalidades do sistema nervoso autônomo. A forma paralítica da raiva manifesta-se com febre, fraqueza progressiva, perda de reflexos dos tendões profundos e incontinência urinária. Ambas as formas evoluem para paralisia, coma, colapso circulatório e morte.

Os cuidados adequados com o ferimento e a profilaxia pós-exposição podem prevenir o desenvolvimento da raiva. Os ferimentos deverão ser lavados com água e sabão e irrigados com uma substância antiviral, como a solução de iodopovidine. Se houver suspeita considerável de mordedura raivosa, deve-se deixar o ferimento aberto. A decisão de administrar profilaxia para a raiva após uma mordida ou arranhadura de um animal depende da espécie que atacou a vítima e da natureza do evento. Diretrizes para a administração de profilaxia da raiva podem ser obtidas em agências de saúde pública local ou no Advisory Committee on Immunization Practices. Pesquisas indicam que a profilaxia de raiva não está sendo administrada de acordo com as diretrizes, o que resulta em tratamento caro ou em subtratamento potencialmente ameaçador à vida.

Mundialmente, cerca de 1 milhão de pessoas recebem profilaxia para raiva a cada ano, 40.000 nos Estados Unidos.[25] Ataques não provocados são mais característicos de ocorrer em animais com raiva. Todos os carnívoros selvagens deverão ser considerados raivosos, mas pássaros e répteis não contraem

ou transmitem a doença. Em casos de picadas de animais domésticos, roedores e lagomorfos (coelho e lebre), o departamento de saúde local precisa ser consultado antes de iniciar a profilaxia antirrábica. Uma mordida de um animal doméstico aparentemente sadio não necessita de profilaxia se o animal puder ser observado por dez dias.

Profilaxia antirrábica envolve a imunização passiva e ativa. A primeira é representada pela administração de 20 UI/kg de peso corporal da imunoglobulina (Ig) da raiva. A maior quantidade da dose deverá ser infiltrada no ferimento e ao redor dele tanto quanto possível. O restante poderá ser administrado por via intramuscular em um local anatômico distante da região de administração da vacina. Para pacientes imunocomprometidos, saudáveis, uma imunização ativa consiste em administrar 1 mL de vacina de células diploides humanas, vacina purificada de célula de embrião de galinha ou vacina antirrábica absorvida por via intramuscular no deltoide em adultos e para a face anterolateral da coxa em crianças nos dias 0, 3, 7 e 14. Para pacientes imunocomprometidos recomenda-se um esquema de cinco doses nos dias 0, 3, 7, 14 e 28. Pacientes com imunização pré-exposição não necessitam de imunização passiva e necessidade de imunização ativa apenas nos dias 0 e 3.[27]

Mordidas e picadas de artrópodes

Embora as mordidas de mamíferos e répteis inflijam lesões mais graves e sejam geralmente mais drásticas em suas apresentações, muito mais pessoas nos Estados Unidos evoluem para óbito por picadas de insetos, mais frequentemente causado por anafilaxia. Além disso, ainda mais pessoas contraem doenças infecciosas relacionadas ao vetor das picadas de insetos.

Aranha Viúva-negra

As aranhas viúvas (gênero *Latrodectus*) são encontradas em todo o mundo. Pelo menos uma das cinco espécies habita todas as áreas dos Estados Unidos, exceto o Alasca. A mais conhecida é a viúva-negra (*Latrodectus mactans*). A fêmea tem pernas que atingem de 1 a 4 cm e um corpo negro brilhante com um sinal vermelho no ventre frequentemente em forma de ampulheta (Fig. 22-5). As variações de coloração ocorrem entre as outras espécies, com algumas se apresentando nas cores marrom ou vermelha, e outras sem a mancha ventral. A aranha viúva-negra fêmea não é agressiva e morde a vítima em defesa própria. Os machos são pequenos demais para picar através da pele humana.

FIGURA 22-5 Aranha viúva-negra fêmea (*Latrodectus mactans*) com a característica mancha em ampulheta. (Cortesia de Dr. Paul Auerbach.)

Toxicologia

As aranhas viúvas produzem um veneno neurotóxico com efeitos locais mínimos. O principal componente é a α-latrotoxina, que atua nos terminais pré-sinápticos elevando a liberação de neurotransmissores. O quadro clínico posterior resulta de estimulação excessiva da junção neuromuscular, assim como dos sistemas simpático e parassimpático.

Apresentação Clínica

A picada, propriamente dita, pode ser indolor ou sentida como uma "picada de agulha". Achados locais são mínimos. O paciente pode ter queixas sistêmicas e sem história de uma picada de aranha, dificultando assim o diagnóstico. Sintomas neuromusculares podem ocorrer 30 minutos após a picada e incluem dor intensa e espasmos dos grandes grupos musculares. As cãibras e a rigidez abdominal poderão imitar um abdome cirúrgico, mas não existem sinais de irritação peritoneal. Dispneia pode resultar do retesamento na parede muscular do tórax. Estimulação autônoma produz hipertensão, sudorese e taquicardia. Outros sintomas incluem espasmos musculares, náuseas e vômitos, cefaleia, parestesias, fadiga e salivação. Sintomas apresentam pico tipicamente por várias horas e desaparecem em um a dois dias. Dores leves e sintomas inespecíficos, principalmente neurológicos, podem persistir durante várias semanas. A morte decorrente de picada da aranha viúva-negra não é comum.

Tratamento

As picadas leves são tratadas com cuidados locais ao ferimento — lavagem, aplicação intermitente de gelo e administração da profilaxia contra o tétano, conforme necessário. A possibilidade de sintomas graves tardios torna prudente um período de observação de várias horas. A melhor terapia para envenenamento grave ainda gera controvérsias. Gluconato de cálcio IV, previamente recomendado como uma substância de primeira linha para aliviar os espasmos musculares após mordidas de viúva, não tem nenhuma eficácia significativa. Narcóticos e benzodiazepínicos são os agentes mais eficazes para aliviar a dor muscular.

Nos Estados Unidos, está disponível o antídoto derivado do soro do cavalo (Black Widow Spider Antivenin, Merck & Co., Inc., West Point, Pa). Entretanto, em virtude do risco potencial de causar reações anafilactoides e doença do soro, esse antídoto deverá ser reservado para casos graves. Antídoto é recomendado para mulheres grávidas, crianças com menos de 16 anos, indivíduos com mais de 60 anos e pacientes com envenenamento grave e hipertensão não controlada ou angústia respiratória. Teste cutâneo para possível alergia ao antídoto é recomendado pelo fabricante e descrito na bula, embora a confiabilidade destes testes seja baixa. Os pacientes que devem receber o antídoto podem ser pré-tratados com anti-histamínicos para reduzir a probabilidade ou a gravidade de uma reação sistêmica ao soro. A dose inicial recomendada é de um frasco intravenoso ou intramuscular, repetida se necessário (embora seja extremamente rara a exigência de mais de dois frascos). Estudos têm demonstrado que o antídoto pode diminuir a permanência hospitalar do paciente. A alta ocorre mais cedo, várias horas após a sua administração. Um antídoto de alta qualidade também está disponível na Austrália para picadas de *Latrodectus*. Parece que qualquer antídoto para picada da aranha viúva-negra é eficaz, independentemente da espécie.[28]

Aranhas Marrons

O envenenamento pelas aranhas marrons do gênero *Loxosceles* é denominado *aracnidismo necrótico* ou *loxoscelismo*. Esses artrópodes habitam, principalmente, as Américas do Norte e do Sul, África e Europa. Várias espécies de *Loxosceles* são encontradas em todo o território dos Estados Unidos, principalmente na região Centro-Oeste. Nesse país, as picadas mais significativas são provocadas pela espécie *Loxosceles reclusa* — a aranha marrom reclusa. As aranhas marrons se apresentam com várias sombras em cinza-amarronzado e uma mancha característica marrom escura em forma de violino no cefalotórax — daí o nome de aranha violino (Fig. 22-6). Embora a maioria das aranhas possua quatro pares de olhos, as aranhas marrons só possuem três pares. Tanto o macho como a fêmea podem picar a vítima, principalmente quando ameaçados.

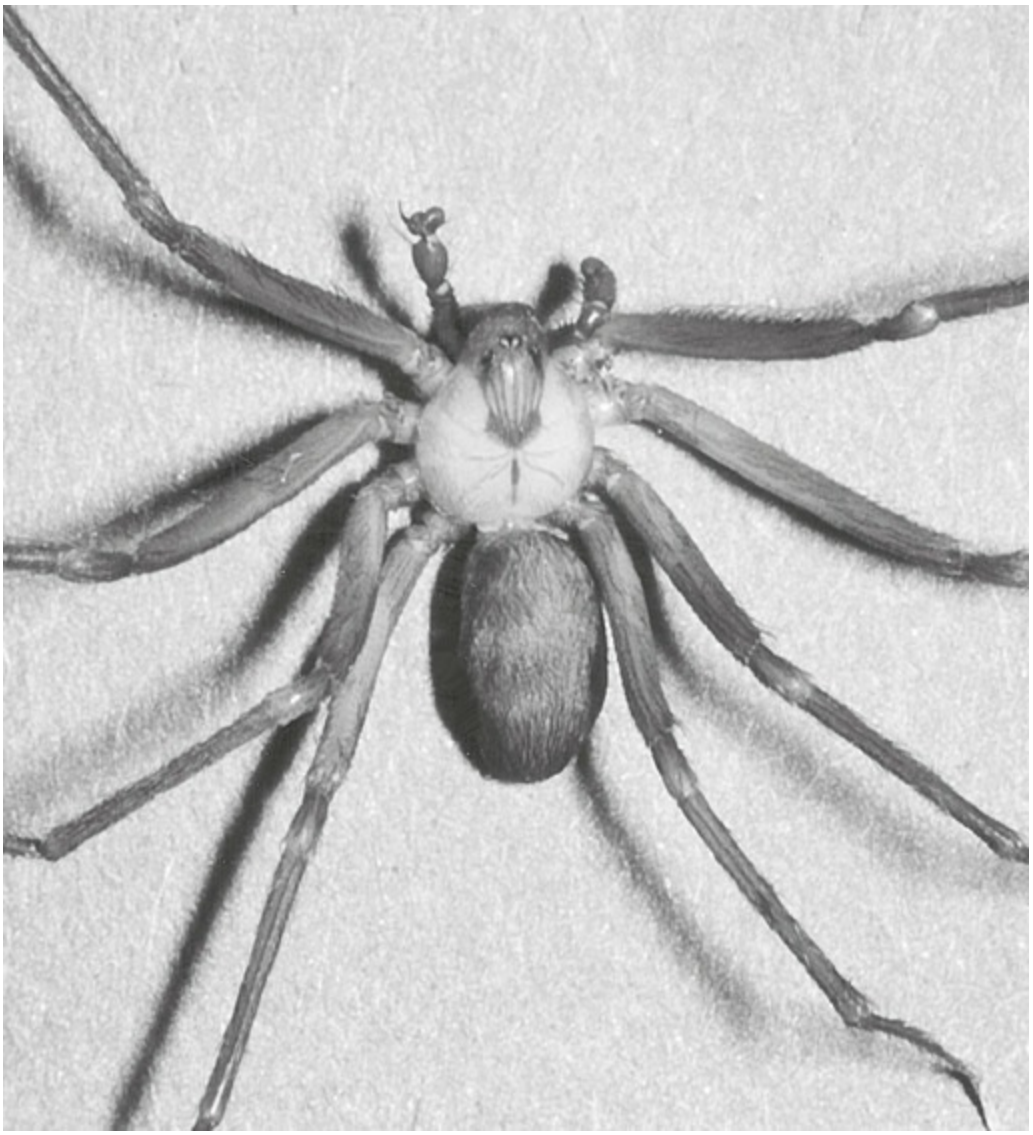


FIGURA 22-6 Aranha marrom reclusa (*Loxosceles reclusa*) com a mancha característica marrom-escura em forma de violino no cefalotórax. (Cortesia de Dr. Sherman Minton.)

Toxicologia

Apesar de isolar várias enzimas no veneno, o principal fator tóxico é esfingomielinase D, que causa necrose da pele e hemólise. Ela é uma fosfolipase que interage com as membranas celulares de eritrócitos, plaquetas e células endoteliais e causa hemólise, coagulação e agregação plaquetária. As respostas do hospedeiro têm algum significado na determinação da gravidade do envenenamento, pois é necessária a atividade de leucócitos polimorfonucleares e do complemento para que o veneno exerça seu efeito máximo.

Apresentação Clínica

Os achados locais junto à picada variam de irritação leve à necrose grave com ulceração.[29] Frequentemente, o paciente não tem noção da picada ou pode ter sentido uma picada muito leve. A visualização da aranha ou sua captura pela vítima é muito rara. Isto faz com que o diagnóstico seja um desafio devido ao fato que lesões cutâneas similares podem representar picada por outro artrópode, infecção cutânea (incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), herpes-zoster, manifestação dermatológica de doença sistêmica, ou outras causas de dermatite e vasculite.[30] Várias horas após a

picada da *Loxosceles*, alguns pacientes irão desenvolver isquemia tecidual local resultando em dor, prurido, edema e eritema. No local da picada pode surgir uma bolha. Em casos mais graves, a área central do ferimento se torna púrpura, como resultado da trombose microvascular. A vasoconstrição periférica também pode criar uma borda pálida ao redor da região central da necrose. Nos dias que se seguem, a área necrótica em expansão forma uma escara. A escara separa e deixa uma úlcera que geralmente cicatriza em um período de semanas a meses, mas ocasionalmente, enxerto de pele é necessário. A necrose é mais grave em áreas com gordura, tais como abdome e coxas.

Características sistêmicas podem incluir cefaleia, náuseas e vômitos, febre, mal-estar, artralgias e erupção maculopapular. Achados adicionais podem incluir trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, coma e, possivelmente, morte. Insuficiência renal pode resultar de hemólise intravascular.

Pacientes com lesões sugestivas de picadas de aranha marrom devem ser avaliados quanto à presença de envolvimento sistêmico (loxoscelismo viscerocutâneo ou sistêmico), especialmente se a vítima manifestar queixas de natureza sistêmica. Os testes laboratoriais apropriados incluem hemograma completo (com contagem de plaquetas) e teste rápido (com o paciente no leito) de urina para pesquisa de sangue. Se qualquer um desses testes apresentar anormalidades, procede-se a estudos de eletrólitos, de função hepática e de coagulação, embora não existam estudos verdadeiramente diagnósticos disponíveis. O loxoscelismo sistêmico é mais comum em crianças e pode ocorrer com achados locais mínimos.

Tratamento

O tratamento recomendado ainda gera controvérsias. O local da picada deverá ser imobilizado, elevado e tratado com compressas frias. A crioterapia inibe a atividade do veneno e reduz a inflamação e a necrose. Aplicação de calor, ao contrário, estimula o desenvolvimento tecidual de dano e úlcera. Embora controverso, um antibiótico profilático lipofílico como eritromicina ou cefalexina pode ser administrado em doses-padrão por alguns dias. Caso necessário, a vacinação para tétano é atualizada. As picadas de aranha marrom nas quais a necrose não se desenvolver dentro de 72 horas geralmente cicatrizarão de maneira satisfatória e não exigirão qualquer terapia complementar. Não existe antídoto comercialmente disponível nos Estados Unidos.

Algumas pesquisas têm sugerido que as lesões mais graves podem se beneficiar de dapsona se administrada com os primeiros dias após a picada, mesmo que a substância não seja aprovada para esta indicação.[31] Dapsona pode reduzir a inflamação local e necrose por inibição da função dos neutrófilos. A dose recomendada de adulto é de 100 mg/dia. Essa substância pode provocar meta-hemoglobinemia, sendo contraindicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Assim, deve-se verificar o nível dessa enzima no início da terapia, suspendendo-se a dapsona se houver confirmação dessa deficiência. A dapsona não tem seu uso aprovado em crianças.

Deve-se evitar a intervenção cirúrgica precoce que não seja o desbridamento simples e conservador de tecidos obviamente necróticos. É difícil ou impossível prever com certeza a extensão da necrose eventual e cirurgia precoce é passível de ser superagressiva e desnecessariamente desfigurante. Pioderma gangrenoso, manifestado como úlceras que não cicatrizam e insuficiência de enxertos cutâneos, ocorre mais frequentemente em pacientes submetidos a excisão precoce e desbridamento, possivelmente como resultado da rápida disseminação do veneno.[28] Após uma a duas semanas, quando são definidas as margens da escara, o desbridamento pode ser realizado quando necessário. Em casos graves, a excisão ampla e a enxertia de pele de espessura parcial serão necessárias enquanto se mantém a terapia com dapsona.

A eficácia do uso de terapia com oxigênio hiperbárico para picadas de *Loxosceles* permanece controversa.[32] A administração de esteroides por qualquer via nunca foi provada ser benéfica na limitação da dermonecrose. Um curso curto (poucos dias) de esteroides orais pode ajudar a estabilizar as membranas das hemácias e reduzir a hemólise nos casos de loxoscelismo sistêmico.

Os pacientes com lesões necróticas em expansão rápida, ou com um cenário clínico a sugerir um quadro de loxoscelismo sistêmico, deverão ser internados para observação e tratamento mais adequados. Diagnósticos alternativos que podem causar necrose tecidual em expansão rápida também devem ser considerados nesta situação, incluindo infecção grave dos tecidos moles. Aqueles com lesões menos graves podem ser acompanhados como pacientes ambulatoriais, com verificações frequentes dos ferimentos. As consultas durante as primeiras 72 horas deverão incluir uma reavaliação quanto a qualquer evidência de comprometimento sistêmico com base nos sintomas, sinais e, possivelmente, uma pesquisa de sangue na urina à beira do leito.

Escorpiões

Envenenamentos graves por escorpiões ocorrem em todo o mundo, causados pela espécie pertencente à família Buthidae. Nesse grupo, o escorpião negro (*Centruroides exilicauda*) é a única espécie potencialmente perigosa nos Estados Unidos. Esse artrópode pode ser encontrado em todo o Arizona e, às vezes, em áreas imediatamente próximas dos estados vizinhos. Ele é um artrópode amarelo ao marrom semelhante a um caranguejo e com até 5 cm de comprimento. Aproximadamente 15.000 picadas de escorpião foram relatadas em 2004 nos Estados Unidos, e isso é, provavelmente, um valor subestimado do número total de picadas. Escorpiões tendem a ser noturnos e picam quando ameaçados.

Toxicologia

Venenos de escorpião neurotóxicos, tais como os produzidos pelo escorpião negro, contêm múltiplas proteínas de baixo peso molecular, mas têm pequena atividade enzimática. As neurotoxinas têm como alvo os tecidos excitáveis e trabalham primariamente nos canais de íon, particularmente canais de sódio e potássio. Elas causam liberação maciça de múltiplos neurotransmissores ao longo do sistema nervoso autônomo e medula adrenal.[33] Quase todos os sistemas de órgãos podem ser afetados, tanto diretamente pelos efeitos da toxina quanto pela grande quantidade de neurotransmissores autônomos liberados. Em razão de sua velocidade de absorção sistêmica, esses venenos de escorpião neurotóxicos podem causar toxicidade sistêmica rápida e potencialmente fatal.

Apresentação Clínica

Nos Estados Unidos, a maioria das picadas de escorpião resulta em dor aguda de curta duração, com sensação de queimação e irritação local moderada e leve edema. Picadas do escorpião negro tipicamente produzem parestesia local e dor em queimação. As manifestações sistêmicas podem incluir hiperatividade neuromuscular e dos nervos cranianos, e angústia respiratória.[34] Também podem se desenvolver sinais de estimulação adrenérgica, acompanhados por náusea e vômitos. As crianças menores estão na maior faixa de risco de picadas graves do escorpião negro. Pode ocorrer morte após a picada de escorpião negro, mas é rara.

Tratamento

Todos os pacientes deverão receber profilaxia contra o tétano, se indicada, aplicação de compressas frias no local da picada e analgésicos para alívio da dor. As vítimas do escorpião negro que manifestarem sinais de envenenamento sistêmico exigirão cuidados de suporte, com acompanhamento do quadro cardiovascular e respiratório em uma unidade de terapia intensiva. Embora, no passado, houvesse um antídoto para o veneno desse artrópode, sua produção foi descontinuada recentemente. O produto era derivado da cabra, com riscos resultantes de sequelas alérgicas, faltava aprovação da FDA e estava disponível para uso apenas no Arizona. Seu uso era altamente controverso. Existe, no México, um antídoto produzido para escorpiões relacionados naquele país que talvez possa encontrar aplicação futura nos Estados Unidos.

Carrapatos

Várias doenças potencialmente graves resultam das picadas do carrapato, incluindo febre maculosa das Montanhas Rochosas, erliquiose, tularemia, babesiose, febre do carrapato do Colorado, febre recorrente e doença de Lyme. Remoção oportuna e adequada dos carrapatos é importante para prevenir a doença. As medidas popularmente difundidas para remoção do carrapato, como aplicação de calor local, gasolina, infusões metiladas e esmalte de unhas são ineficazes. A remoção apropriada deve ser feita retirando-se o carrapato com um instrumento, o mais próximo possível da superfície da pele e aplicando-se tração axial suave e gradual, sem torcer. Os dispositivos comerciais para essa finalidade são superiores às pinças padronizadas para remoção.[35] Um método alternativo de remoção inclui amarrar um fio de material de sutura em um nó simples ao redor do corpo do carrapato. O laço é deslizado para baixo o mais próximo possível da superfície da pele do paciente. O nó é então apertado e o carrapato é puxado para trás e para fora, sobre sua cabeça em uma ação cambalhota. Esmagamento do carrapato é evitado porque secreções potencialmente infecciosas podem ser espremidas na ferida. Após a extração do acarídeo, o ferimento deverá ser lavado com álcool ou iodopovidine. Qualquer parte retida da boca do carrapato é removida com

a ponta de uma agulha. Caso o carrapato tenha se incrustado por menos de 24 horas, o risco de transmissão de infecção será muito pequeno. A imunização contra o tétano deverá estar atualizada. Às vezes, algumas semanas após o incidente, uma lesão granulomatosa, exigindo injeção de esteroides ou excisão cirúrgica, pode se desenvolver no local da picada.[36] Os pacientes que apresentarem erupção cutânea local ou sintomas sistêmicos dentro de quatro semanas após a exposição a áreas infestadas de carrapatos (mesmo na ausência de uma picada conhecida) deverão ser avaliados quanto a complicações infecciosas, como a doença de Lyme, consequência mais comum originária de um vetor nos Estados Unidos.

A doença de Lyme é causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e pode se manifestar em qualquer um de três estádios — localização precoce (estádio 1), disseminação precoce (estádio 2) ou disseminação tardia/persistente (estádio 3). Achados do estágio 1 da infecção limitada incluem uma erupção em pelo menos 80% dos pacientes que se desenvolve após um período de incubação de aproximadamente três a 30 dias.[37,38] A erupção cutânea, denominada *eritema migrans*, é tipicamente uma lesão eritematosa redonda ou oval que começa no local da picada e se expande de maneira relativamente rápida, até 1 cm/dia, para um tamanho médio de 15 cm de diâmetro.[39] Conforme a erupção se expande, pode haver evidências de clareamento central e, menos comumente, vesícula central ou escara necrótica. A erupção pode ser acompanhada de fadiga, mialgias, cefaleia, febre, náusea, vômito, linfadenopatia regional, dor de garganta, fotofobia, anorexia e artralgias. Sem tratamento, a erupção desaparece em aproximadamente quatro semanas. Se não tratada, a infecção pode se disseminar e, entre 30 e 120 dias depois, múltiplas lesões de eritema migrans (geralmente menores do que a lesão primária) e anormalidades neurológicas, cardíacas ou articulares podem se desenvolver. A neuroborreliose ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes não tratados e é caracterizada por achados centrais ou periféricos como meningite linfocítica, encefalite sutil, neurite craniana (especialmente paralisia do nervo facial, que pode ser unilateral ou bilateral), ataxia cerebelar e neuropatias motoras.[40] Achados cardíacos ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes não tratados e geralmente se manifestam como bloqueio atrioventricular ou miocardite. Artrite oligoarticular é um achado comum na doença de Lyme disseminada precoce e ocorre em aproximadamente 60% das vítimas não tratadas. Existe uma propensão especial para grandes articulações como o joelho, que ficam recorrente e intermitentemente edemaciadas e dolorosas. Achados da doença de Lyme disseminada precoce acabam por desaparecer com ou sem tratamento. Ao longo do tempo, até um ano após a picada do carrapato inicial, a doença de Lyme pode progredir para sua forma crônica, manifestada por artrite crônica, sinovite crônica, distúrbios neurocognitivos, fadiga crônica ou qualquer combinação desses achados.

O diagnóstico da doença de Lyme se baseia, principalmente, na presença de um eczema clássico em um paciente com história clínica de possível exposição a carrapatos em uma área endêmica ou na presença de um ou mais achados de infecção disseminada (comprometimento do sistema nervoso, do sistema cardiovascular ou das articulações) e na sorologia positiva. O teste sorológico é feito em duas fases. O primeiro teste para realizar é um ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos IgM e IgG para *B. burgdorferi*. Se este teste é reativo ou indeterminado, ele deve ser confirmado com um segundo teste, um Western Blot. Se o paciente está doente por mais de um mês, somente é realizado o ensaio da IgG pela razão de que neste estádio um nível de anticorpo IgM positivo isolado é provavelmente um achado falso-positivo. Pacientes de áreas altamente endêmicas com achados clássicos do estádio 1 da doença (incluindo eritema migrans) podem ser tratados sem confirmação sorológica porque os testes tendem a ser falsamente negativos neste estádio inicial.[41]

Na ausência de comprometimento neurológico, o tratamento de primeira linha para a doença de Lyme precoce ou disseminada é a administração de doxiciclina oral durante 14 a 21 dias. A substância de segunda linha para aplicação em crianças de até oito anos de idade e em gestantes é a amoxicilina. Uma terceira escolha igualmente eficaz é a acetil cefuroxima. Cada um desses agentes orais fornece uma cura em mais de 90% dos pacientes.[38] Se o paciente tem qualquer evidência de neuroborreliose, o tratamento consiste de ceftriaxona IV diariamente por 14 a 28 dias. Da mesma forma, pacientes com manifestações cardíacas são tratados por via IV pelo menos em parte de seu curso e sofrem monitoração cardíaca se bloqueio nodal atrioventricular for significativo (isto é, intervalo PR > 0,3 segundo). Antibióticos orais de 30 a 60 dias ou terapia IV por 30 dias é geralmente eficaz para artrite de Lyme, embora aproximadamente 10% dos pacientes terão queixas articulares persistentes após o tratamento.[39] Artrite persistente nos pacientes não responsivos após terapia antibiótica pode ser de origem autoimune devido a erradicação do espiroqueta.[42] O tratamento de artrite persistente após terapia antibiótica consiste em agentes anti-

inflamatórios ou sinovectomia artroscópica.

Há controvérsias quanto à adoção do tratamento profilático em uma vítima de picada de carrapato para prevenção da doença de Lyme. Alguns autores condenam essa abordagem, dado o baixo risco (cerca de ~ 1,4%) de transmissão após a picada, mesmo em uma área endêmica.[39] A pesquisa tem mostrado, porém, que uma única dose de doxiciclina, 200 mg via oral, administrada dentro de 72 horas após uma picada de carrapato, pode reduzir ainda mais esse risco já pequeno de transmissão da doença.[38,43] Uma nova vacina contra a doença de Lyme foi retirada do mercado devido a reações adversas. A melhor prevenção para doenças transmitidas por carrapatos, como a doença de Lyme, é o uso de repelentes de insetos e o exame frequente do corpo à procura de carrapatos enquanto estiver viajando por seu *habitat*.

Himenópteros

A maioria dos envenenamentos por artrópodes é causada por espécies pertencentes à ordem Hymenoptera, que inclui abelhas, vespas, vespas amarelas (Estados Unidos), marimbondos e formigas dotadas de ferrões. Nos Estados Unidos, a classe dos himenópteros é responsável pela maior parte da mortalidade humana, mais do que mordidas de cobra e mordidas de mamíferos combinadas. Os himenópteros alados estão localizados em todo o território dos Estados Unidos, enquanto as chamadas formigas-de-fogo estão, atualmente, confinadas às regiões sudeste e sudoeste do país. As abelhas domésticas africanizadas, cuja característica é o ataque em massa, migraram recentemente para a região sul dos Estados Unidos.

Toxicologia

Os himenópteros picam o homem defensivamente, especialmente se forem perturbados em seus ninhos. Os ferrões da maioria desses artrópodes estão ligados a sacos de veneno localizados no abdome e podem ser usados repetidamente. Algumas abelhas, porém, possuem ferrões em forma de farpas, tornando-as capazes de apenas uma única ferroada. Esse tipo de ferrão é muito difícil de ser retirado pela vítima. O veneno dos himenópteros contém compostos vasoativos como histamina e serotonina, responsáveis pela reação e dor no local da picada. Esses compostos também contêm peptídeos, como a melitina, e enzimas (basicamente fosfolipase e hialuronidase), que são altamente alergênicas e provocam, em algumas vítimas, uma resposta mediada por IgE.[44] O veneno da formiga-de-fogo consiste principalmente em alcaloides não alergênicos que liberam histamina e causam necrose local leve. As proteínas alergênicas representam apenas 0,1% do veneno dessa formiga.

Reações Clínicas

A picada de um himenóptero em um indivíduo não alérgico produz dor imediata, seguida de uma reação de placa e eritema. Caracteristicamente, as formigas-de-fogo produzem múltiplas pústulas originárias de picadas repetidas no mesmo local. As picadas múltiplas dos himenópteros podem produzir reação tóxica caracterizada por vômitos, diarreia, edema generalizado, colapso cardiovascular e hemólise, formando um quadro difícil de ser diferenciado de uma reação anafilática aguda.

Reações locais exageradas e de grande porte se desenvolvem em cerca de 17% dos indivíduos envenenados,[44] manifestadas como áreas eritematosas, edematosas, doloridas e pruriginosas com mais de 10 cm de diâmetro, que podem persistir por períodos de dois a cinco dias. A fisiopatologia exata dessas reações permanece desconhecida, embora elas possam ser, em parte, mediadas por IgE.[45] Os pacientes portadores desse tipo de reação estão em risco de episódios similares em futuras picadas, mas não parecem estar em risco aumentado de reações alérgicas sistêmicas.

A anafilaxia por picada de abelha desenvolve-se em 0,3% a 3% da população geral, causando cerca de 40 casos fatais relatados anualmente nos Estados Unidos.[44] As fatalidades ocorrem mais frequentemente em adultos, normalmente dentro de uma hora após a picada. Os sintomas manifestam-se em alguns minutos, variando desde urticária leve e angioedema a parada respiratória secundária ao edema das vias aéreas e broncoespasmo até colapso cardiovascular. Um teste cutâneo positivo mediado por IgE para extrato de himenópteros ajuda a prognosticar uma reação alérgica à picada.

Reações incomuns às picadas de Hymenoptera incluem as alérgicas de início tardio (>5 horas após a picada), doença do soro, doença renal, distúrbios neurológicos, como síndrome de Guillain-Barré e vasculite. Acredita-se que a causa dessas reações seja imunomediada.

Tratamento

Se o ferrão foi deixado para trás pela abelha agressora, ele deve ser removido o mais rápido possível para prevenir injeção continuada de veneno.[46] O lugar da picada é limpo e resfriado localmente. Lidocaína local ou injetável pode ajudar a diminuir a dor da picada. Anti-histamínicos orais ou tópicos podem aliviar o prurido. Bolhas e pústulas (tipicamente estéreis) da picada de formiga-de-fogo são deixadas intactas. Caso necessário, a vacinação para tétano é atualizada.

O tratamento de um envenenamento local exagerado inclui a terapia já mencionada de elevação da extremidade e administração de analgésicos. Consumo de prednisona oral por cinco dias (1 mg/kg/dia) também é recomendado.[44] Reações locais isoladas, típicas ou exageradas, não exigem nem epinefrina nem encaminhamento à imunoterapia.

Anafilaxia leve pode ser tratada com 0,01 mg/kg (até 0,5 mg) de solução 1:1.000 (1 mg/mL ou 0,1%) de epinefrina intramuscular (injetar na face anterolateral da coxa) e anti-histamínico oral ou parenteral. Os casos mais graves também deverão ser tratados com esteroides e podem exigir o uso de oxigênio, entubação endotraqueal, infusão intravenosa de epinefrina, broncodilatadores, fluidos IV ou vasopressores. Esses pacientes deverão ser observados por aproximadamente 24 horas em ambiente monitorado, para qualquer recorrência de sintomas graves.

A imunoterapia contra veneno evita efetivamente a anafilaxia recorrente de picadas subsequentes em certos pacientes com testes cutâneos positivos.[47] Todas as pessoas com manifestações alérgicas graves e sistêmicas prévias às picadas de himenópteros ou nas quais se desenvolva a doença do soro deverão ser encaminhadas para uma possível imunoterapia. Esse encaminhamento também é recomendado para adultos portadores de reações cutâneas puramente sistêmicas, como placas de urticária difusas. Crianças que apresentam apenas manifestações cutâneas parecem ter um risco relativamente baixo de anafilaxia mais grave após picadas subsequentes e não precisam de encaminhamento. Pacientes com história de reações sistêmicas resultantes de himenópteros precisam levar epinefrina injetável em todos os momentos; eles também precisam portar a identificação de sua condição médica.

Mordidas e picadas de animais marinhos

De todos os seres vivos, 80% residem debaixo da água. Animais marinhos perigosos são encontrados pelo homem, principalmente em mares temperados ou tropicais. O aumento da exposição à vida marinha, por meio de recreação, pesquisa e da indústria leva o homem a encontros frequentes com organismos aquáticos. As lesões geralmente ocorrem por meio de mordidas, picadas ou ferroadas e, menos frequentemente, por choque elétrico de animais como a arraia-torpedo.

Avaliação Inicial

Lesões de organismos marinhos podem variar de reações cutâneas por irritação local leve ao colapso sistêmico de grande trauma ou envenenamento grave. Vários aspectos peculiares ao trauma marinho tornam o tratamento desses pacientes desafiador. A imersão em água fria predispõe os pacientes à hipotermia e ao quase afogamento. A ascensão rápida após um encontro com um organismo marinho pode provocar tanto embolismo aéreo quanto a doença da descompressão em um mergulhador. Reação anafilática ao veneno complica ainda mais um envenenamento. Complicações tardias incluem infecções características causadas por uma ampla variedade de micro-organismos aquáticos, assim como fenômenos imunomediados.

Microbiologia

A maioria dos germes isolados em mordidas por animais marinhos é composta de bastonetes Gram-negativos,[48] e a espécie *Vibrio* causa a principal preocupação, especialmente no hospedeiro imunocomprometido. Na água fresca, a espécie *Aeromonas* spp. pode representar patógenos particularmente agressivos. As espécies *Staphylococcus* e *Streptococcus* também são frequentemente cultivadas das infecções. Quando as culturas forem colhidas de infecções adquiridas na água, o laboratório deverá ser informado, de modo a providenciar meios e condições de cultura apropriados.

Tratamento Geral

O tratamento inicial está focado nas vias aéreas, respiração e circulação. Deve-se prever a anafilaxia e tratar a vítima adequadamente. Pacientes com lesões contusas extensas e penetrantes deverão ser tratados como vítimas de grande trauma. Aqueles que foram envenenados deverão receber intervenção específica direcionada a combater a toxina (discutida em separado, de acordo com o animal marinho) em complementação aos cuidados gerais de suporte. Antídoto poderá ser administrado, se disponível. A imunização antitetânica deve ser atualizada após uma mordida, corte ou picada. A identificação de corpos estranhos e fraturas deverá ser feita por meio de radiografias. A ressonância magnética é mais útil que a ultrassonografia na identificação de pequenos fragmentos de espinhos.

A seleção de antibióticos está condicionada à bacteriologia marinha. As cefalosporinas de terceira geração fornecem cobertura adequada para micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos encontrados nas águas dos oceanos, incluindo a espécie *Vibrio*.[48] Ciprofloxacina, cefoperazona, gentamicina e trimetoprim-sulfametoxazol são antibióticos aceitáveis. Norfloxacina pode ser menos eficaz contra certos *Vibrio* spp. Outras quinolonas (p. ex., ofloxacina, enoxacina, pefloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, moxifloxacina) não foram extensivamente testadas contra *Vibrio* spp.; elas podem ser alternativas úteis, mas aguardam avaliação definitiva. Regimes ambulatoriais incluem a ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol ou doxiciclina. Pacientes com grandes abrasões, lacerações, ferimentos penetrantes ou lesões nas mãos, bem como pacientes imunocomprometidos, devem receber antibióticos profiláticos. Os ferimentos infectados deverão ser submetidos à cultura. Se uma ferida, comumente na mão, após uma pequena ferroada ou picada, se apresentar erisipeloide, existe forte suspeita de infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*. O antibiótico inicial adequado com base no diagnóstico presuntivo seria penicilina, cefalexina ou ciprofloxacina.

Cuidados com o Ferimento

O ferimento requer cuidados meticulosos para prevenir a infecção e otimizar o resultado estético e funcional.[49] As feridas deverão ser irrigadas com soro fisiológico. O desbridamento de tecido desvitalizado pode reduzir a infecção e promover a cicatrização. Ferimentos de grande porte deverão ser explorados na sala de operação. A decisão de fechar um ferimento deve considerar, principalmente, o resultado estético e o risco de infecção. Os ferimentos deverão ser fechados parcialmente para possibilitar a drenagem. O fechamento primário deverá ser evitado no caso de ferimentos distais das extremidades (mãos e pés), picada, ferroadas e lesões por esmagamento. Para feridas por tubarão, os cuidados pós-operatórios podem ser prolongados e complicados por insuficiência renal atribuída a hipovolemia e choque, transfusão sanguínea volumosa, mioglobinúria e administração de antibióticos nefrotóxicos. A reabilitação pode incluir a criação de dispositivos protéticos.

Antídoto

Existem antídotos disponíveis para vários tipos de envenenamento, incluindo aqueles provocados pela água-viva com o corpo meio quadrado, conhecida como *box jellyfish*, pela cobra-do-mar e pelo peixe pedra.[50] Pacientes manifestando reações graves a esses envenenamentos podem se beneficiar do antídoto. Testes cutâneos para determinar quais pacientes seriam beneficiados com um pré-tratamento com difenidramina ou epinefrina podem ser realizados antes da administração do antídoto, mas não representam um prognóstico absoluto para reações graves. O antídoto derivado de ovinos (Commonwealth Serum Laboratories, King of Prussia, Pa) para o tratamento do envenenamento grave causado pela água-viva *Chironex fleckeri* (*box jellyfish*) já foi utilizado, por via intramuscular, pela equipe de resgate na cena do acidente por muitos anos sem qualquer informação de reações adversas graves. A doença do soro é uma complicação da terapia com antídotos e pode ser tratada com corticosteroides. Os centros regionais de controle de venenos ou os aquários marinhos de grande porte podem, às vezes, auxiliar na localização de antídotos.

Lesões de Animais Aquáticos não Venenosos

Tubarões

Aproximadamente 50 a 100 ataques de tubarão são relatados anualmente. No entanto, esses ataques causam menos de 10 mortes/ano.[49,51] O tubarão-tigre, o tubarão-branco, o tubarão-cinzento-dos-recifes e o tubarão-cabeça-chata são responsáveis pela maioria dos ataques. A maioria dos incidentes ocorrem na

superfície de águas rasas a 30,5 m da costa.[40] Tubarões localizam a presa pela detecção de movimento, campos elétricos e sons e pela detecção de fluidos corporais através do olfato e paladar. A maioria dos tubarões mordem a vítima uma vez e então partem. A maioria das lesões ocorre nas extremidades inferiores.

Mandíbulas poderosas e dentes afiados produzem lesões por esmagamento e laceração. Já o choque hipovolêmico e o quase afogamento são consequências de um ataque que coloca em risco a vida da vítima.[49] Outras complicações incluem danos neurovasculares e às partes moles, fraturas e infecção.[51] A maioria dos ferimentos exige exploração e reparo na sala de operação (veja a seção sobre cuidados com o ferimento). Radiografias podem revelar um ou mais dentes de tubarão na ferida. Às vezes, uma "trombada" com um tubarão pode produzir abrasões, que deverão ser tratadas como queimaduras de segundo grau.

Moreias Pintadas

As moreias são abundantes em fundos de mares selvagens, habitando pequenas grutas ou fendas. Esses habitantes marinhos atacam defensivamente, causando vários ferimentos penetrantes pequenos e, raramente, lacerações em forma de fenda. A mão é o local mais frequente de mordidas. Às vezes, a moreia permanece anexada à vítima, sendo necessário decapitar o animal para liberá-lo. Os ferimentos penetrantes e as mordidas nas mãos, causados por todos os animais, incluindo as moreias, são considerados como de alto risco para o desenvolvimento de infecção e não deverão ser fechados primariamente, se houver possibilidade de sutura primária tardia.

Jacarés e Crocodilos

Os crocodilos podem atingir mais de seis metros de comprimento e se locomovem a velocidade de 35 km/hora, na água e em terra firme. Como os tubarões, os jacarés e os crocodilos atacam principalmente em águas rasas. Esses animais podem produzir lesões graves ao agarrarem as vítimas com suas mandíbulas poderosas e as arrastarem para dentro da água, onde eles rolam enquanto esmagam suas presas. Os ferimentos resultantes de ataques de jacarés e crocodilos deverão ser tratados como mordidas de tubarão.

Diversos

Entre os outros animais marinhos não venenosos e capazes de atacar o homem estão a barracuda, a garoupa gigante, o leão-marinho, o camarão estalo, o cangulo, o peixe-agulha e a piranha de água doce. Com exceção do peixe-agulha, que espeta o homem com seu focinho alongado, os demais mordem. As barracudas são atraídas por objetos brilhantes e já morderam pernas enfeitadas com joias refletoras balançando na água.

Envenenamento por Animais Invertebrados

Celenterados

O gênero Coelenterata consiste em hidrozoários, que incluem corais de fogo, hidras e a água-viva conhecida como caravela portuguesa (*portuguese man-of-war*); cifozoários, como as águas-vivas e as urtigas marinhas; e antozoários, abrangendo as anêmonas-do-mar. Os celenterados carregam células urticantes denominadas nematócitos, as quais, por sua vez, carregam os nematocistos.[52]

Envenenamentos leves — tipicamente causados pelos corais de fogo, hidras e anêmonas — produzem irritação cutânea.[50] A vítima percebe queimação imediata, seguida de prurido, parestesias e dor latejante com irradiação proximal. Edema e eritema se desenvolvem na área envolvida, seguidos por bolhas e petéquias. Isso pode evoluir para ulceração e infecção local.

Envenenamento grave é causado por anêmonas, urtigas marinhas e águas-vivas.[50] Pacientes apresentam sintomas sistêmicos, além de manifestações locais. Uma reação anafilática ao veneno pode contribuir para a fisiopatologia do envenenamento. Febre, náusea, vômitos e mal-estar podem se desenvolver, e qualquer sistema orgânico pode ser envolvido. Os casos fatais são atribuídos à hipotensão e à parada cardiorrespiratória. Um dos organismos marinhos mais venenosos, encontrado principalmente ao largo da costa do norte da Austrália, é a água-viva conhecida como *box jellyfish* ou *C. fleckeri*. Nos Estados Unidos, a caravela portuguesa (*Physalia physalis*), a água-viva (*Chiropsalmus quadrigatus*) e o

cifozoário *Cyanea capillata* são organismos substancialmente urticantes.

A terapia consiste na desintoxicação dos nematocistos e no suporte sistêmico. Uma solução de ácido acético (vinagre) diluído a 5% pode tornar a toxina inativa e deverá ser aplicada durante 30 minutos ou até o alívio da dor.[50] Esse procedimento é fundamental na lesão provocada pela *box jellyfish*. Se um desintoxicante não está disponível, a ferida pode ser enxaguada com água do mar e suavemente enxugada.[50] Água fresca e fricção vigorosa podem causar liberação de nematocistos. Para picadas de *box jellyfish*, as autoridades australianas recomendavam previamente a técnica de imobilização de pressão. Isso não é recomendado. Em vez disso, o membro atingido é mantido o mais imóvel possível e a vítima é imediatamente levada para um ambiente no qual antídotos e suporte avançado de vida estão disponíveis.

Para descontaminar picadas de outros tipos de água-viva, deve-se aplicar álcool isopropil somente se o vinagre não fizer efeito. O bicarbonato de sódio pode ser mais eficaz que o ácido acético para inativar a toxina das urtigas marinhas que habitam a baía de Chesapeake, na costa leste dos Estados Unidos.[50] Não se deve aplicar bicarbonato de sódio após o vinagre sem uma lavagem com soro fisiológico abundante ou água entre uma aplicação e outra, para evitar uma reação exotérmica. A papaína em pó ou solúvel (amaciante de carne) pode ser mais eficaz do que os outros medicamentos para tratamento da dermatite marinha (com frequência denominada erroneamente "piolho-do-mar"), causada por águas-vivas de dedal (*thimble jellyfish*) ou por larvas de certas anêmonas marinhas. Lima fresca ou suco de limão, amônia doméstica, óleo de oliva ou açúcar podem ser efetivos, dependendo da espécie da criatura que ocasionou a lesão.

Após o tratamento da superfície da pele, os nematocistos remanescentes devem ser removidos. Pode-se aplicar, com uma lâmina, creme de barbear ou uma pasta de farinha sobre a área. O local afetado deverá ser novamente irrigado, envolvido em um curativo e elevado. Os profissionais da saúde deverão usar luvas para autoproteção. Crioterapia, anestésicos locais, anti-histamínicos e esteroides podem aliviar a dor após a inativação da toxina. Normalmente, a profilaxia com antibióticos não é necessária. Os banhistas deverão ser aconselhados a usar *Safe Sea*, um bloqueador solar de segurança contra águas-vivas (Nidaria Technology Ltd., Jordan Valley, Israel) como medida preventiva antes de entrarem no mar.

Esponjas

O contato com esponjas marinhas provoca o desenvolvimento de duas síndromes.[50] A primeira é uma dermatite de contato semelhante à alergia a plantas, caracterizada por prurido e queimação algumas horas após o contato. Esse quadro pode progredir para edema das partes moles, desenvolvimento de vesículas e edema nas articulações. Se a área envolvida for extensa, a síndrome poderá causar toxicidade sistêmica com febre, náusea e cãibras musculares. A segunda síndrome é representada por uma dermatite irritativa após a penetração de pequenas espículas na pele. Na verdade, a doença do apanhador de esponjas não é causada pelas esponjas, mas sim por anêmonas que colonizam essas esponjas.

O tratamento consiste na lavagem da área afetada e secagem suave. Deve-se aplicar sobre a lesão uma solução de ácido acético (vinagre) diluído a 5% durante 30 minutos, três vezes ao dia,[50] e as espículas remanescentes deverão ser removidas com fita adesiva. Após a descontaminação, pode-se também aplicar na pele um creme à base de esteroides. Às vezes, faz-se necessária a administração de um glicocorticoide sistêmico e de um anti-histamínico.

Equinodermos

O gênero *Echinodermata* abrange as estrelas-do-mar, os ouriços marinhos e o pepino-do-mar. As estrelas-do-mar e os pepinos-do-mar produzem um veneno que pode provocar dermatite de contato.[52] Estes últimos, às vezes, alimentam-se de celenterados e produzem nematocistos; por isso, a terapia para celenterados também deverá ser considerada. Ouriços marinhos são cobertos com espinhos venenosos capazes de causar reações locais e sistêmicas semelhantes àquelas provocadas pelos celenterados. Primeiros socorros consistem em embeber o ferimento em água quente, mas tolerável. Os espinhos remanescentes poderão ser identificados por meio de radiografias das partes moles ou de imagens por ressonância magnética. A descoloração púrpura da pele no local dos ferimentos penetrantes pode ser sinal superficial de onde foi extraído um espinho de ouriço. Essa pigmentação temporária desaparece em 48 horas, o que, em geral, significa ausência de qualquer corpo estranho ainda remanescente. Um espinho deverá ser removido somente se estiver facilmente acessível ou junto de uma articulação ou de uma estrutura neurovascular. O edema fusiforme de reação dos dedos atribuído a um espinho localizado

próximo ao osso do metacarpo ou à bainha do tendão flexor pode ser aliviado com a administração de uma dose elevada de glicocorticoide durante um curso oral de 14 dias. Espinhos retidos podem causar a formação de granulomas que são passíveis de excisão ou injeção intralesional com hexacetonido de triancinolona, 5 mg/mL.

Moluscos

Os polvos e os caramujos cones são as principais espécies venenosas do gênero Mollusca. Caramujos mais prejudiciais são encontrados no Pacífico e no Oceano Índico. Envenenamento ocorre com um ferrão destacável injetado na vítima via uma probóscide.[50,52] Polvos de anéis azuis podem morder e injetar tetrodotoxina, um agente paralisante. Ambas as espécies podem provocar sintomas locais, como queimação e parestesias. As manifestações sistêmicas são principalmente nervosas e incluem disfunção bulbar e paralisia muscular sistêmica. O cuidado com o local da mordida é mais bem obtido com pressão e imobilização para conter o veneno e deve ser realizado com emprego de envoltório circunferencial de 15 cm de largura sobre compressas de gaze ou tecido que são colocados diretamente sobre a ferida. O curativo é aplicado na pressão venolinfática com preservação dos pulsos arteriais distais. Uma vez que a vítima tenha sido transportada para ambiente hospitalar, a bandagem pode ser liberada. As complicações sistêmicas só dispõem de um tratamento de suporte.

Vermes Anelídeos (Poliquetas)

Os vermes anelídeos (poliquetas) carregam fileiras de espinhos flexíveis, facilmente destacáveis e semelhantes à fibra de vidro, capazes de causar picadas dolorosas e dermatite irritante. A inflamação pode persistir por mais de uma semana. Cerdas visíveis são removidas com pinça e fita adesiva ou com um *peeling* facial comercial. Alternativamente, uma fina camada de cola de borracha pode ser utilizada para capturar os espinhos e então retirá-los. Vinagre doméstico, álcool isopropílico, ou amônia doméstica diluída podem conceder um alívio adicional. Inflamação local é tratada com glicocorticoide tópico ou sistêmico.

Envenenamento por Vertebrados

Arraias Lixa

As arraias são habitantes do fundo do mar e variam em tamanho, de alguns centímetros até 3,5 m de comprimento (da ponta até a cauda). O veneno é armazenado em apêndices em formato de chicotes. Arraias reagem defensivamente, empurrando seus espinhos em uma vítima, causando ferimentos penetrantes e lacerações. O local mais comum de lesão é a parte inferior da perna e parte superior do pé. Lesão local pode ser grave, com penetração ocasional das cavidades corporais. Isso é agravado pelas propriedades vasoconstritoras do veneno que produzem ferimentos de aparência cianótica. Em geral, o veneno é mionecrótico. As queixas sistêmicas incluem fraqueza, náusea, diarreia, cefaleia e cãibras musculares. O veneno pode causar vasoconstrição, arritmias cardíacas, parada respiratória e convulsões.[53]

A ferida é irrigada e então embebida em água quente (até 45 °C) por 1 hora.[53] Desbridamento, exploração e remoção dos espinhos são realizados durante ou após o banho de água quente. Crioterapia de imersão é prejudicial. A ferida não é fechada primariamente. As lacerações deverão cicatrizar por segunda intenção ou, então, serem reparadas por fechamento tardio. Deverá ser realizado um curativo e o membro atingido deverá ficar elevado. A dor é aliviada localmente ou sistemicamente. A radiografia é realizada para localizar quaisquer espinhos remanescentes. Infecção aguda por patógenos agressivas é antecipada.[50] Em caso de uma ferida drenada não cicatrizada, a retenção de um corpo estranho é suspeita.

Peixes Diversos

Entre os outros peixes espinhosos que podem produzir lesões similares àquelas provocadas pelas arraias-lixa estão o peixe-leão, o peixe-escorpião, o peixe-pedra, o peixe-gato-do-canal e o peixe-aranha. Cada um deles pode produzir envenenamento, ferimentos penetrantes e lacerações por meio de espinhos transmissores de veneno. As manifestações clínicas e a terapia são semelhantes àquelas relacionadas às arraias-lixa. No caso do peixe-leão, às vezes se observa a formação de vesículas. Um antídoto derivado de equinos (Commonwealth Serum Laboratories) está disponível para administração em caso de

envenenamento significativo devido ao peixe-pedra.

Cobras-do-Mar

Serpentes marinhas da família Hydrophiidae parecem semelhantes às cobras terrestres. Elas habitam os Oceanos Pacífico e Índico. O veneno produz sinais e sintomas neurológicos, com possibilidade de morte resultante de paralisia e parada respiratória. Manifestações locais podem ser mínimas ou ausentes. A terapia é semelhante àquela para mordidas de cobra-coral (Elapidae). Recomenda-se a técnica de imobilização de pressão no campo. O antídoto polivalente contra o veneno da cobra-do-mar deverá ser administrado caso se desenvolva qualquer sinal de envenenamento.[53] A dose inicial é uma ampola, repetida conforme necessário. Recomenda-se consulta com um médico experiente, toxicologista ou centro de controle de veneno.

Leituras sugeridas

Auerbach P.S., ed. Wilderness medicine, ed 3, St Louis: CV Mosby, 2007. *Este livro-texto é uma revisão detalhada da medicina inóspita. Mordidas e picadas por muitos organismos são discutidas em detalhe por especialistas de cada área. Muitos estudos pertinentes são revisados.*

Freeman, T. M. Clinical practice. Hypersensivity to Hymenoptera stings. *N Engl J Med*. 2004; 351:1978–1984. *As reações à picada de himenópteros são bem organizadas nesta monografia prática. A história natural da alergia a picadas de inseto é revista e considerações terapêuticas são discutidas.*

Gold, B. S., Dart, R. C., Barish, R. A. Bites os venomous snakes. *N Engl J Med*. 2002; 347:347–356. *Este artigo é uma revisão breve e prática do envenenamento por veneno de cobra nos Estados Unidos. O uso apropriado no novo antídoto norte-americano é bem resumido.*

Isbister, G. K., Graudins, A., White, J., Warrell, D. Antivenom treatement in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; 41:291–300. *Este exemplar é uma excelente revisão do uso de antídotos em mordidas de aranha em todo o mundo.*

Mebs, D. *Venomous and poisonous animals*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2002. *Este livro é uma coleção admiravelmente ilustrada de informações fascinantes e detalhadas sobre venenos e peçonhas no reino animal, incluindo animais marinhos e terrestres.*

Steere, A. C. Medical progress: Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:115–125. *Esse manuscrito constitui uma revisão completa do conhecimento atual da borreliose de Lyme, delineando claramente o diagnóstico e o tratamento dessa doença.*

Swanson, D. L., Vetter, R. S. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med*. 2005; 352:700–707. *Este artigo é uma excelente revisão sobre aracnidismo necrótico, incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica.*

Williamson J.A., Ferrari P.J., Burnett J.W., eds. Venemous and poisonous marine animals. Sydney, Australia: University of New South Wales Press, 1996. *Este livro constitui uma boa referência, com discussão completa sobre todos os animais marinhos tóxicos, comuns e incomuns.*

Referências bibliográficas

1. Warrell, D. A., Fenner, P. J. Venomous bites and stings. *Br Med Bull*. 1993; 49:423–439.

2. Parrish, H. M. Incidence of treated snakebites in the United States. *Public Health Rep*. 1966; 81:269–276.
3. Ownby, C. L. Pathology of rattlesnake envenomation. In: Tu A.T., ed. *Rattlesnake venoms*. New York: Marcel Dekker; 1982:164–169.
4. Hutton, R. A., Warrell, D. A. Action of snake venom components on the haemostatic system. *Blood Rev*. 1993; 7:176–189.
5. Russell, F. E., Carlson, R. W., Wainschel, J., et al. Snake venom poisoning in the United States. Experiences with 550 cases. *JAMA*. 1975; 233:341–344.
6. Wingert, W. A., Chan, L. Rattlesnake bites in southern California and rationale for recommended treatment. *West J Med*. 1988; 148:37–44.
7. German, B. T., Hack, J. B., Brewer, K., et al. Pressure-immobilization bandages delay toxicity in a porcine model of eastern coral snake (Micrurus fulvius fulvius) envenomation. *Ann Emerg Med*. 2005; 45:603–608.
8. Stewart, R. M., Page, C. P., Schwesinger, W. H., et al. Antivenin and fasciotomy/debridement in the treatment of the severe rattlesnake bite. *Am J Surg*. 1989; 158:543–547.
9. Consroe, P., Egen, N. B., Russell, F. E., et al. Comparison of a new ovine antigen binding fragment (Fab) antivenin for United States Crotalidae with the commercial antivenin for protection against venom-induced lethality in mice. *Am J Trop Med Hyg*. 1995; 53:507–510.
10. Dart, R. C., Seifert, S. A., Carroll, L., et al. Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. *Ann Emerg Med*. 1997; 30:33–39.
11. Gold, B. S., Dart, R. C., Barish, R. A. Bites of venomous snakes. *N Engl J Med*. 2002; 347:347–356.
12. Corneille, M. G., Larson, S., Stewart, R. M., et al. A large single-center experience with treatment of patients with crotalid envenomations: Outcomes with and evolution of antivenin therapy. *Am J Surg*. 2006; 192:848–852.
13. Clark, R. F., Selden, B. S., Furbee, B. The incidence of wound infection following crotalid envenomation. *J Emerg Med*. 1993; 11:583–586.
14. Kerrigan, K. R., Mertz, B. L., Nelson, S. J., et al. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: Prospective, controlled trial. *World J Surg*. 1997; 21:369–372. [discussion 372-363].
15. Bogdan, G. M., Dart, R. C., Falbo, S. C., et al. Recurrent coagulopathy after antivenom treatment of crotalid snakebite. *South Med J*. 2000; 93:562–566.
16. Garfin, S. R., Castilonia, R. R., Mubarak, S. J., et al. Role of surgical decompression in treatment of rattlesnake bites. *Surg Forum*. 1979; 30:502–504.
17. Tanen, D. A., Danish, D. C., Grice, G. A., et al. Fasciotomy worsens the amount of myonecrosis in a porcine model of crotaline envenomation. *Ann Emerg Med*. 2004; 44:99–104.
18. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Nonfatal dog bite-related injuries treated in hospital emergency departments—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003; 52:605–610.
19. Chen, E., Hornig, S., Shepherd, S. M., et al. Primary closure of mammalian bites. *Acad Emerg Med*. 2000; 7:157–161.
20. Stefanopoulos, P. K., Tarantzopoulou, A. D. Facial bite wounds: Management update. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34:464–472.
21. Callaham, M. Prophylactic antibiotics in common dog bite wounds: A controlled study. *Ann Emerg Med*. 1980; 9:410–414.
22. Perron, A. D., Miller, M. D., Brady, W. J. Orthopedic pitfalls in the ED: Fight bite. *Am J Emerg Med*. 2002; 20:114–117.
23. Broder, J., Jerrard, D., Olshaker, J., et al. Low risk of infection in selected human bites treated without antibiotics. *Am J Emerg Med*. 2004; 22:10–13.
24. Vidmar, L., Poljak, M., Tomazic, J., et al. Transmission of HIV-1 by human bite. *Lancet*. 1996; 347:1762.
25. World Health Organization: Rabies surveillance and control: The world survey of rabies. No. 35 for the year 1999, 2002 (http://www.who.int/rabies/resources/wsr1999/en).
26. Krebs, J. W., Wheeling, J. T., Childs, J. E. Rabies surveillance in the United States during 2002. *J Am Vet Med Assoc*. 2003; 223:1736–1748.
27. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. Morbidity and

Mortality Weekly Report. 59:RR-2. March 19, 2010.
28. Isbister, G. K., Graudins, A., White, J., et al. Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; 41:291–300.
29. Sams, H. H., Dunnick, C. A., Smith, M. L., et al. Necrotic arachnidism. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:561–573.
30. Swanson, D. L., Vetter, R. S. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med*. 2005; 352:700–707.
31. King, L. E., Jr., Rees, R. S. Dapsone treatment of a brown recluse bite. *JAMA*. 1983; 250:648.
32. Tutrone, W. D., Green, K. M., Norris, T., et al. Brown recluse spider envenomation: Dermatologic application of hyperbaric oxygen therapy. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4:424–428.
33. LoVecchio, F., McBride, C. Scorpion envenomations in young children in central Arizona. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; 41:937–940.
34. Gateau, T., Bloom, M., Clark, R. Response to specific Centruroides sculpturatus antivenom in 151 cases of scorpion stings. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994; 32:165–171.
35. Stewart, R. L., Burgdorfer, W., Needham, G. R. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med*. 1998; 9:137–142.
36. Metry, D. W., Hebert, A. A. Insect and arachnid stings, bites, infestations, and repellents. *Pediatr Ann*. 2000; 29:39–48.
37. Montiel, N. J., Baumgarten, J. M., Sinha, A. A. Lyme disease—part II: Clinical features and treatment. *Cutis*. 2002; 69:443–448.
38. Steere, A. C. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:115–125.
39. Shapiro, E. D., Gerber, M. A. Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:533–542.
40. Steere, A. C. A 58-year-old man with a diagnosis of chronic lyme disease. *JAMA*. 2002; 288:1002–1010.
41. DePietropaolo, D. L., Powers, J. H., Gill, J. M., et al. Diagnosis of lyme disease. *Am Fam Physician*. 2005; 72:297–304.
42. Dinser, R., Jendro, M. C., Schnarr, S., et al. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: What is the evidence? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:519–523.
43. Nadelman, R. B., Nowakowski, J., Fish, D., et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001; 345:79–84.
44. Wright, D. N., Lockey, R. F. Local reactions to stinging insects (Hymenoptera). *Allergy Proc*. 1990; 11:23–28.
45. Reisman, R. E. Insect stings. *N Engl J Med*. 1994; 331:523–527.
46. Visscher, P. K., Vetter, R. S., Camazine, S. Removing bee stings. *Lancet*. 1996; 348:301–302.
47. Freeman, T. M. Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N. Engl J Med*. 2004; 351:1978–1984.
48. Williamson J.A., Fenner P.J., Burnett J.W., eds. Venomous and poisonous marine animals. Sydney: University of New South Wales Press, 1996.
49. Howard, R. J., Burgess, G. H. Surgical hazards posed by marine and freshwater animals in Florida. *Am J Surg*. 1993; 166:563–567.
50. Barber, G. R., Swygert, J. S. Necrotizing fasciitis due to Photobacterium damsela in a man lashed by a stingray. *N Engl J Med*. 2000; 342:824.
51. Guidera, K. J., Ogden, J. A., Highhouse, K., et al. Shark attack. *J Orthop Trauma*. 1991; 5:204–208.
52. McGoldrick, J., Marx, J. A. Marine envenomations. Part 2: Invertebrates. *J Emerg Med*. 1992; 10:71–77.
53. McGoldrick, J., Marx, J. A. Marine envenomations: Part 1: Vertebrates. *J Emerg Med*. 1991; 9:497–502.

CAPÍTULO 23

Cuidados intensivos em cirurgia

Charles A. Adams, JR., Andrew Stephen and William G. Cioffi

SISTEMA NERVOSO CENTRAL
SISTEMA CARDIOVASCULAR
SISTEMA RESPIRATÓRIO
SISTEMA GASTROINTESTINAL
LESÃO RENAL AGUDA
DISFUNÇÃO HEPÁTICA
SISTEMA ENDÓCRINO
SISTEMA HEMATOLÓGICO
SEPSE E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS
CONCLUSÃO

O objetivo do tratamento cirúrgico, eletivo ou de urgência, é permitir que os pacientes retornem ao seu estado pré-operatório de saúde e estado funcional. Entretanto, alguns pacientes têm diagnósticos cirúrgicos ou lesões tão graves, que poderiam até mesmo não sobreviver ou sofreriam morbidade a longo prazo sem suporte especializado. Esses pacientes necessitam de cuidado cirúrgico intensivo multissistêmico oferecido por equipe de saúde treinada e especializada, em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Embora muitas UTIs sejam unidades fechadas ou estruturadas para que as decisões terapêuticas sejam tomadas exclusivamente pela equipe de cuidados intensivos, é importante que os cirurgiões sempre estejam atualizados e familiarizados com as novidades dessa área, tendo em vista sua constante revisão e atualização. Assim, os cirurgiões constituem parte fundamental da equipe de cuidados de saúde ao paciente, especialmente nos sistemas ou instituições em que os cuidados intensivos são oferecido por especialistas não cirurgiões. Neste capítulo, será abordado o vasto tópico de cuidados cirúrgicos intensivos específicos para cada sistema, destacando conceitos e progressos recentes.

Sistema nervoso central

Disfunção Neurológica

O sistema nervoso central (SNC) é o sistema de órgãos mais complexo e especializado no organismo e, como tal, é vulnerável a perturbações por uma gama de condições e fatores. A etiologia da alteração de consciência é tão ampla, que um sensório perturbado é a regra na UTI, em vez de a exceção. A lista de causas que alteram a consciência inclui tanto fatores endógenos como exógenos. Algumas causas endógenas incluem sepse, infecções do SNC, encefalopatia hipóxico-isquêmica, tumores, trauma, desequilíbrio eletrolítico e condições metabólicas; por sua vez, as causas exógenas podem incluir medicamentos, fatores ambientais e toxinas. Alterações inexplicáveis no nível de consciência de um paciente devem ser rigorosamente avaliadas. Nessa situação, a psicose de UTI deve ser considerada estritamente um diagnóstico de exclusão.[1] O termo *estado mental alterado* é inespecífico, e definições

detalhadas sobre estupor e coma foram oferecidas por Plum e Posner quase 30 anos atrás, aplicando-se até hoje. O termo *confusão* refere-se ao estado confusional, com dificuldade de obedecer a comandos, memória perturbada, sonolência e agitação noturna; enquanto o *delírio ("delirium")* é "um estado mental anormal caracterizado por desorientação, medo, irritabilidade, prejuízo na percepção de estímulos sensoriais e, frequentemente, alucinações visuais".

A presença de delírio pode ter consequências de longo alcance e está associada a tempo de hospitalização e mortalidade aumentados.[2] O estado mental obtuso é definido como um embotamento associado a respostas psicológicas tardias ao estímulo. Estupor é descrito como "uma condição de sono profundo ou estado de não responsividade, em que o paciente somente pode ser acordado por estímulo vigoroso e repetido". Coma é "um estado de falta de compreensão psicológica no qual o indivíduo permanece deitado com os olhos fechados, desacordado e não mostra nenhuma resposta psicologicamente compreensiva a estímulo externo ou necessidades internas". Um estado vegetativo é um estado desperto, mas com aparente ausência completa da função cognitiva. Morte na presença da função cardiopulmonar (morte cerebral) refere-se à ausência de função do cérebro e do tronco cerebral. Existem critérios específicos para o diagnóstico da morte cerebral, dentre os quais a ausência de função cerebral é o decisivo. A ausência de função cortical deve ser acompanhada da perda dos reflexos pupilar à luz e à estimulação corneana, perda dos reflexos vestíbulo-ocular e orofaríngeo e apneia na presença de estimulação adequada ($PaCO_2$ >60 mm Hg por 30 segundos). Habitualmente, dois exames clínicos devem ser documentados, separados por um intervalo de tempo definido (p. ex., seis horas) e confirmados por dois médicos independentes; no entanto, não há nenhuma definição nacionalmente aceita referente à morte cerebral. É importante que exista uma razão ou desequilíbrio fisiológico suficiente para causar a morte e nenhuma condição agravante ou reversível (p. ex., administração recente de agentes sedativos ou anestésicos, hipotermia, hipoglicemia ou hiperglicemia, hiponatremia ou hipernatremia graves, ou outros transtornos metabólicos significativos) que possam interferir na determinação de morte encefálica. Se complicações impedem a conclusão do exame clínico, testes adicionais são necessários, incluindo testes provocativos (p. ex., teste da apneia). Eletroencefalografia, cintilografia cerebral, ultrassonografia cerebral com Doppler e arteriografia cerebral com documentação de fluxo cortical ausente são todos muito úteis na definição de morte cerebral, mas este diagnóstico deve estar institucionalmente de acordo com os critérios determinados por cada governo de estado.

Quando há uma alteração no estado neurológico do paciente, uma avaliação deve ser feita cuidadosa e rapidamente, com o tratamento inicial e as medidas corretivas instituídas simultaneamente para minimizar o dano irreversível ao SNC. O nível de consciência do paciente pode ser descrito como alerta, responsivo a estímulos verbais, responsivo a estímulos dolorosos, ou não responsivo. A perda aguda da consciência (segundos a minutos) pode sugerir um acidente vascular encefálico ou trauma cranioencefálico. Uma evolução subaguda (muitos minutos a horas) pode sugerir intoxicação, infecção, ou distúrbio metabólico, enquanto um transtorno mais prolongado pode sugerir um tumor do SNC. O exame pupilar pode ser particularmente informativo. Dano no mesencéfalo afeta o sistema reticular ativador ascendente (e, assim, a consciência) e também a reatividade pupilar, enquanto os transtornos metabólicos podem produzir coma, mas preservam intacto o reflexo à luz. Pupilas mióticas e reativas são características de intoxicação por droga (em particular, opioides) e doença metabólica, enquanto pupilas midriáticas e não reativas podem estar associadas a drogas anticolinérgicas, agentes sedativos (glutetimida), anóxia ou hipertensão intracraniana. Uma pupila fixa dilatada unilateralmente sugere disfunção do terceiro nervo craniano ipsilateral ou hérnia de úncus. Na ausência de movimentação ocular voluntária e intencional, movimentos espontâneos incoordenados do olho implicam controle cortical intacto do tronco cerebral. Se nenhum movimento espontâneo do olho é encontrado, o reflexo oculocefálico (manobra dos olhos de boneca) deve ser testado após exclusão de uma lesão cervical raquimedular. O reflexo é testado pela virada rápida da cabeça da linha média para um dos lados. Movimento ocular conjugado contralateral com os olhos fixos em um ponto do espaço sugere que o tronco cerebral esteja intacto. A cabeça depois é virada no sentido oposto para avaliar simetria. A falha neste reflexo em qualquer direção implica disfunção do tronco cerebral. Se esta manobra não puder ser realizada, é possível avaliar o reflexo vestíbulo-ocular, que é testado pela elevação da cabeça a 30 graus e instilação rápida de 50 mL de água gelada no canal auditivo externo, o que resulta no movimento lento do olho em direção ao lado estimulado. Em um cérebro intacto, os campos corticais oculares frontais tentam compensar este estímulo produzindo rápidas ataxias oculares para longe do estímulo (nistagmo). Ao contrário, se existir dano cortical, os olhos manterão desvio fixo, o que implica lesão hemisférica no lado para o qual o olho é desviado. A avaliação da função motora ajuda a identificar o local e a gravidade das disfunções. Na Escala de Coma de Glasgow, o componente motor é o maior fator preditivo após um trauma cranioencefálico. A assimetria da função motora sugere lesão

cerebral focal contralateral ao déficit. As posturas de decorticação (flexão dos braços e extensão das pernas) e de decerebração (extensão de braços e pernas) são sinais de mau prognóstico.

Apesar de ser importante que os médicos coordenadores de equipe e os residentes da área cirúrgica tornem-se confortáveis e capacitados no exame neurológico de pacientes em estado crítico e ventilação mecânica, é extremamente benéfico quando os enfermeiros conseguem fornecer avaliações objetivas frequentes, transmitindo alterações significativas para a equipe cirúrgica, especialmente a respeito dos estados de delírio ou confusão. Enfermeiros de UTI geralmente cuidam de um número limitado de pacientes simultaneamente e, assim, são capazes de realizar estas avaliações periodicamente. O Método de Avaliação de Confusão para identificar delírio em UTI (MAC-UTI) é uma ferramenta de avaliação rápida e objetiva para determinar a presença de delírio, podendo ser seriado com relativa facilidade.[2] O MAC-UTI é simples e aborda se há início agudo ou flutuação da alteração do estado mental ou delírio, desatenção geral, pensamento desorganizado ou alteração do nível de consciência. O tempo médio necessário para cada avaliação por MAC-UTI é menos de um minuto, e pode ser realizado por qualquer profissional de saúde treinado (p. ex., médico, enfermeiro, fisioterapeuta respiratório); a precisão e a acurácia do método foram validadas em estudos de coorte prospectivos em contraposição às avaliações convencionais de especialistas em delírio que utilizam critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. A importância de uma ferramenta como MAC-UTI está na capacidade de identificar o delírio rapidamente, com precisão e facilidade, para que a terapia medicamentosa apropriada possa ser instituída.

Exames laboratoriais também podem ajudar a identificar distúrbios metabólicos, tais como hipotireoidismo, desequilíbrios eletrolíticos, infecções e ingestão de substâncias tóxicas. O exame toxicológico da urina é mandatório, porque a intoxicação por drogas é a principal causa do coma de etiologia desconhecida. A gasometria arterial deve ser realizado para descartar hipóxia, hipercapnia ou acidose como causas de um estado mental alterado. A tomografia computadorizada (TC) está indicada em qualquer paciente em coma ou com achado neurológico focal e em pacientes com baixo nível de consciência que impossibilite o exame físico adequado. A punção lombar deve ser realizada em qualquer paciente cuja causa do coma ainda seja desconhecida, bem como na suspeita de meningite, encefalite, ou hemorragia subaracnoide oculta. Na deterioração clínica após trauma cranioencefálico ou no pós-operatório de neurocirurgia, a ausência de nova lesão estrutural (*i.e.*, na avaliação por TC) associada a sinais de infecção (p. ex., febre, leucocitose), pode significar infecção do SNC, estando justificada a punção lombar.

O tratamento inicial começa assegurando a permeabilidade das vias aéreas, a respiração e a circulação adequadas (o "ABC", do inglês, ***a**irway, **b**reathing and **c**irculation*, como ensinado no Advance Trauma Life Support, o ATLS). Pacientes comatosos são entubados para a proteção das vias aéreas; no entanto, a estabilidade da coluna cervical deve ser assegurada em pacientes traumatizados. Na suspeita de aumento da pressão intracraniana (PIC), lidocaína (1,5 mg/kg) ou tiopental (3-5 mg/kg) deve ser administrada para diminuir uma elevação súbita da PIC associada à entubação. Hipotensão deve ser corrigida rápida e agressivamente com fluidos e/ou vasopressores para manter uma pressão de perfusão cerebral (PPC) adequada de pelo menos 55 a 60 mm Hg. A PPC é calculada como a diferença entre a pressão arterial média do paciente (PAM) e pressão intracraniana (PPC = PAM − PIC). Uma dose de 50 mL de glicose a 50% deve ser administrada imediatamente para qualquer paciente em coma de causa desconhecida. Tal medida não produzirá nenhum efeito prejudicial em qualquer caso de coma, exceto na encefalopatia de Wernicke (ver adiante) e corrigirá o problema de base se o quadro for secundário à hipoglicemia. Mesmo em pacientes com coma hiperglicêmico, um aumento marginal na concentração de glicose não afetará adversamente o paciente; no entanto, qualquer período significativo de hipoglicemia acentuada pode resultar em danos neurológicos irreversíveis. Em pacientes alcoolizados ou outros com má nutrição geral, a tiamina (1 mg/kg) deve ser administrada antes da glicose. Isso pode evitar a encefalopatia de Wernicke aguda (confusão, ataxia, oftalmoplegia) e a necrose de substância cinzenta da linha média a ela associada.

A superdosagem de narcóticos é uma causa comum de coma, caracterizada por respirações superficiais, pupilas mióticas pouco reativas e hipotensão. O naloxone (Narcan®; 0,4-2 mg) é um antagonista opioide administrado a pacientes com suspeita de coma induzido por essa classe de fármacos. O flumazenil (0,2 mg) pode ser administrado em casos suspeitos de intoxicação por benzodiazepínicos; no entanto, é necessário cuidado nos pacientes em uso crônico de benzodiazepínicos ou suspeitos de ingestão concomitante de outras substâncias, pois outros agentes podem rebaixar o limiar epileptogênico e levar à convulsão grave após a administração de flumazenil. O carvão ativado (25-50 mg) deve ser dado no caso de ingestão da maioria das drogas e toxinas, mas sua eficácia diminui à medida que o intervalo entre a ingestão e a administração aumenta. A antibioticoterapia empírica direcionada ao patógeno suspeito epidemiologicamente associado é justificada se houver suspeita de meningite bacteriana.

Se o aumento da PIC é assumido como a causa do coma, o tratamento deve ser iniciado imediatamente pela elevação da cabeceira da cama a 30-45 graus. A hiperventilação é eficaz em baixar a PIC, mas a hiperventilação extrema ou prolongada pode levar a vasoconstrição cerebral e isquemia regional prejudicial. Além disso, é provável que o efeito vasoconstritor da hiperventilação para reduzir a PIC seja perdido dentro de 24 horas, pois a circulação cerebral sofre normalização reflexa com a nova $PaCO_2$ reduzida. Assim, uma meta de $PaCO_2$ de 35 a 40 mm Hg é considerada ideal, e o benefício de níveis mais baixos de $PaCO_2$ é improvável. O edema cerebral vasogênico leva ao aumento da PIC pela doutrina de Monro-Kellie, que afirma que a pressão no interior do crânio deve aumentar se qualquer componente intracraniano (*i.e.*, sangue, cérebro ou líquido cefalorraquidiano) aumentar, porque o estojo ósseo craniano é uma estrutura rígida não expansiva. Consequentemente, o diurético osmótico manitol (0,5-1 g/kg) deve ser administrado e pode ser repetido a cada quatro a seis horas desde que o nível de sódio sérico e a osmolaridade permaneçam menores que 155 e 320 mmol/litro. No entanto, o manitol deve ser evitado em situações em que seu efeito diurético possa comprometer a hemodinâmica, ao diminuir a PAM e, por sua vez, a PPC do paciente. A solução salina hipertônica a 3% e, mais recentemente, a solução salina a 23,4 % também mostraram ser terapias eficazes e seguras para tratar a hipertensão intracraniana através de mecanismos osmóticos sem comprometer a PAM, como os diuréticos tendem a fazer. Atualmente, a maioria dos estudos comparando a solução salina hipertônica ao manitol é retrospectiva; assim, novos estudos prospectivos randomizados são necessários. Outros fatores envolvidos no controle da PIC incluem a sedação adequada e a supressão da febre e de convulsões. Se o paciente tem hipertensão intracraniana refratária, terapias de segunda linha são utilizadas, como a drenagem por ventriculostomia, bloqueio neuromuscular, coma barbitúrico, vasopressores, para aumentar a PPC, e craniectomia descompressiva.

A crise convulsiva é frequentemente o primeiro sinal de uma complicação do SNC. Pelo fato de a maioria das convulsões terminar rapidamente, a intervenção inicial mais importante é proteger o paciente de lesões, principalmente a via aérea e prevenindo a autolesão. A causa das convulsões deve ser investigada e tratada. A TC ou a ressonância magnética (RM) do cérebro são indicadas para as convulsões de início recente, e eletroencefalogramas devem ser obtidos para excluir o estado epilético em pacientes que apresentam convulsões recorrentes ou persistentes, ou que não acordam após a crise convulsiva. O estado epilético é tratado com benzodiazepínicos como lorazepam (0,1 mg/kg), seguido por fenitoína (1 g). Se este regime não for bem-sucedido em interromper a crise convulsiva, terapias de segunda linha são administradas, como altas doses de benzodiazepínicos, barbitúricos ou propofol. As principais complicações sistêmicas de convulsões são rabdomiólise, hipertermia e edema cerebral.

Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular

Dor e ansiedade são comuns em pacientes de UTI. A dor pode ser decorrente do estado de doença subjacente, trauma, procedimentos invasivos ou feridas cirúrgicas. A dor é exacerbada por intervenções de enfermagem, monitoração invasiva, dispositivos terapêuticos, imobilidade e ventilação mecânica. A dor não aliviada pode provocar uma resposta de estresse simpático, como também pode contribuir para agitação e estresse metabólico. Infelizmente, a gravidade da dor é frequentemente subestimada em UTIs e, em consequência, tratada inadequadamente. Um objetivo universal para os médicos é assegurar um ótimo nível de conforto e segurança para todos os pacientes.

Avaliação e Controle da Dor

A percepção da dor é influenciada por experiências prévias, expectativas negativas e capacidade cognitiva do paciente. O paciente e a família necessitam ser informados do potencial para a dor e das estratégias para comunicá-la. O relato do próprio paciente é o padrão-ouro para a avaliação da dor e adequação da analgesia. As ferramentas para a avaliação da dor, como a escala visual analógica ou escala de estimativa numérica, são muito úteis. Em pacientes não comunicativos são necessários indicadores comportamentais (p. ex., movimentos, expressões faciais, postura) e fisiológicos (p. ex., frequência cardíaca [FC], pressão arterial, frequência respiratória). É fundamental que os coordenadores de equipe cirúrgica e médicos residentes se comuniquem de forma eficaz com os enfermeiros da UTI, porque as avaliações frequentes de dor por estes praticadas parecem, de fato, levar à administração precoce e no tempo devido de medicamentos para dor. Protocolos de enfermagem para avaliação da dor e tratamento orientado mostraram reduzir dias de ventilação e tempo de internação na UTI, enquanto, ao mesmo tempo, permitiram aos pacientes um bom alívio para a dor.[3] O principal conceito dos protocolos de enfermagem na UTI é que eles não apenas permitem, mas incentivam a equipe de enfermagem ao uso e aprimoramento

de suas habilidades de avaliação clínica, especialmente úteis devido à sua interação quase contínua com os pacientes.

Os opioides são o esteio do controle da dor na UTI. Intervenções não farmacológicas, como fornecimento de ambiente confortável, atenção ao posicionamento e ao arranjo de tubos e drenos e impedimento de barulho desnecessário, são usadas como adjuntos do controle da dor. Os opioides são particularmente úteis na UTI, porque têm um rápido início de ação, são facilmente titulados, não provocam o acúmulo de droga parental ou de metabólitos ativos, e são relativamente baratos. Os opioides mais comumente prescritos são morfina, fentanil e hidromorfona. O fentanil tem um início rápido de ação e uma meia-vida curta e não gera metabólitos ativos. É ideal para uso em pacientes hemodinamicamente instáveis, porque não causa liberação de histamina e a resultante vasodilatação, a qual pode piorar a hipotensão. Infusões contínuas de fentanil podem estar associadas ao seu acúmulo nos tecidos lipídicos resultando, assim, em efeito prolongado, e altas doses têm sido associadas a síndromes de rigidez muscular. A morfina tem um início de ação mais lento e meia-vida mais longa e pode não ser adequada a pacientes hemodinamicamente instáveis por causa do seu potencial para causar liberação de histamina e hipotensão. Este efeito histaminérgico é também responsável pela propensão da morfina em causar prurido. Um metabólito ativo da morfina, morfina-6-glicoronídeo, pode-se acumular em pacientes com insuficiência renal e levar a efeitos sedativos prolongados indesejáveis. A morfina também causa espasmo do esfíncter de Oddi, o que pode ser prejudicial em pacientes com doença do trato biliar ou pancreatite. A hidromorfona tem uma meia-vida semelhante à da morfina, mas não gera metabólitos ativos e não causa liberação de histamina. É usada, tipicamente, quando doses altas de morfina ou de fentanil são ineficazes ou em pacientes nos quais um grande volume de fluido é indesejável. Até certo ponto, todos os analgésicos opioides estão associados a graus variáveis de depressão respiratória, hipotensão e íleo adinâmico.

Evitar a dor é mais eficiente do que tratar a dor estabelecida. Consequentemente, doses contínuas ou intermitentemente programadas são preferíveis à administração do tipo “se necessário” (SN), porque pacientes de UTI são frequentemente incapazes de expressar ou comunicar sua necessidade de medicação para dor. A analgesia controlada pelo paciente (ACP) via bombas de infusão especializadas oferece um controle melhor da dor, mas requer que os pacientes sejam participantes ativos dos seus cuidados, o que nem sempre é possível nas UTIs. A ACP pode diminuir o consumo de opioides, a sedação excessiva e outros efeitos adversos, enquanto fornece um bom controle da dor. Para evitar absorção errática, os analgésicos são dados intravenosamente (IV) a pacientes criticamente doentes. As alternativas aos opioides incluem drogas como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O cetorolaco é o protótipo IV dos AINEs e é um agente analgésico eficaz usado sozinho ou em combinação com os opioides. É eliminado principalmente pela excreção renal, o que o torna relativamente contraindicado em pacientes com insuficiência renal; tem sido, também, associado a complicações hemorrágicas, de modo que seu uso em pacientes recém-operados deve ser considerado cuidadosamente.

A anestesia peridural é obtida pela administração de drogas via cateter colocado no espaço extradural ou peridural. Muitos benefícios da anestesia peridural foram relatados, incluindo melhor supressão do estresse cirúrgico e dor, redução nos níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios, efeitos hemodinâmicos minimizados, circulação periférica melhorada e redução da perda de sangue. Uma metanálise recente com 58 ensaios clínicos de cirurgia abdominal e torácica em quase 6.000 pacientes também demonstrou que a analgesia peridural com opioide está associada a uma diminuição do risco de pneumonia pós-operatória quando comparada com esquemas de opioides sistêmicos; também foram relatadas menor necessidade de ventilação mecânica prolongada e reentubação, juntamente com melhor oxigenação.[4] Anestesia peridural controlada pelo paciente também é possível e combina muitos dos benefícios da ACP e da anestesia peridural.

Sedação

A incapacidade de comunicação, o barulho e a luz constantes, a perturbação dos ciclos sono-vigília e a imobilidade contribuem para a ansiedade aumentada em pacientes de UTI, que pode estar, também, agravada pela ventilação mecânica. A sedação é necessária para aliviar a ansiedade e fornecer conforto e prevenir que o paciente remova os acessos vasculares, cateteres e outros equipamentos necessários. Uma meta de sedação predeterminada precisa ser estabelecida, e o nível de sedação é documentado objetivamente de acordo com uma escala de sedação como a Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS; Tabela 23-1). A RASS é de aplicação simples e rápida e detecta alterações na sedação de pacientes em UTI por diversos dias,facilitando a administração apropriada de medicamentos sedativos e analgésicos. Os protocolos de enfermagem descritos anteriormente para tratar a dor e administrar analgésicos também

se aplicam à sedação. Grande parte da literatura recente sobre os protocolos de dor e sedação se superpõem e também estimulam que os enfermeiros os implementem para avaliar e gerenciar ativamente as necessidades de sedação dos seus pacientes, depois de apropriadamente treinados e orientados sobre seu uso.[5]

Tabela 23-1

Escala de Agitação e Sedação de Richmond

PONTUAÇÃO	TERMO	DESCRIÇÃO
+4	Combativo	Excessivamente combativo ou violento; perigo imediato para a equipe
+3	Muito agitado	Empurra/remove tubos ou cateteres; tem comportamento agressivo contra a equipe
+2	Agitado	Movimento não intencional frequente; assincronia paciente-ventilador
+1	Inquieto	Ansioso ou apreensivo, mas com movimentos não agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
-1	Sonolento	Não completamente alerta, mas sustenta-se com olhos abertos (> 10 s) com resposta à voz
-2	Sedação leve	Brevemente acordado (< 10 s) com resposta à voz
-3	Sedação moderada	Qualquer movimento (mas sem contato ocular) à voz
-4	Profunda sedação	Nenhuma resposta à voz, mas qualquer movimento a estímulo físico
-5	Desacordado	Nenhuma resposta à voz ou estímulo físico

Adaptado de Ely EW, Truman B, Shintani A, *et al.*: Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). JAMA 289:2983–2991, 2003.

O nível ideal de sedação depende da situação clínica, mas um paciente calmo e facilmente estimulado é geralmente considerado como sendo apropriadamente sedado. Os benzodiazepínicos apresentam efeitos sedativos e hipnóticos, e alguns possuem efeitos amnésicos anterógrados parciais. Eles podem potencializar os opioides e moderar a resposta da dor quando usados em combinação; no entanto, são livres de qualquer propriedade analgésica. Diazepam, lorazepam e midazolam são os agentes mais frequentemente usados na UTI. O diazepam apresenta um curto início de ação e uma meia-vida curta, mas seu metabólito de longa ação pode acumular-se após administrações repetitivas. O lorazepam tem um início de ação lento e uma meia-vida intermediária, o que o torna mais útil para sedação por período médio a longo. O lorazepam pode acumular-se em pacientes idosos com disfunção hepática e renal e resultar em sedação prolongada. O midazolam é uma droga de rápido início de ação e curta duração, com propriedades amnésicas, podendo ser utilizado em dose isolada ou de forma intermitente; assim, é o agente de escolha para pacientes agudamente agitados. Sedação prolongada com midazolam resulta em seu acúmulo e em efeitos e metabolização erráticos.

O propofol é um agente anestésico geral com significativas propriedades sedativas e hipnóticas, mas nenhum efeito analgésico. O propofol tem uma ação de início rápido e de duração ultracurta. Seu veículo fosfolipídico pode causar hipertrigliceridemia e pancreatite, bem como dor à injeção. O propofol é mais frequentemente utilizado para a sedação de pacientes neurocirúrgicos, porque permite um despertar rápido para a avaliação neurológica e pode diminuir o metabolismo cerebral e reduzir a PIC. As principais desvantagens do uso prolongado são seu alto custo e a hipotensão relacionada com a dose.

A Figura 23-1 é um algoritmo para a administração da analgesia e sedação na UTI. É importante ficar atento à pouco compreendida síndrome de infusão de propofol, que se manifesta como rabdomiólise, acidose láctica e colapso circulatório. Postula-se que a probabilidade de desenvolver a síndrome de infusão do propofol é aumentada se o paciente estiver recebendo vasopressores concomitantes ou esteroides. O mecanismo dessa síndrome provavelmente está na diminuição do metabolismo dos ácidos graxos juntamente com danos à mitocôndria, resultando em disfunção dos miócitos cardíacos e periféricos.

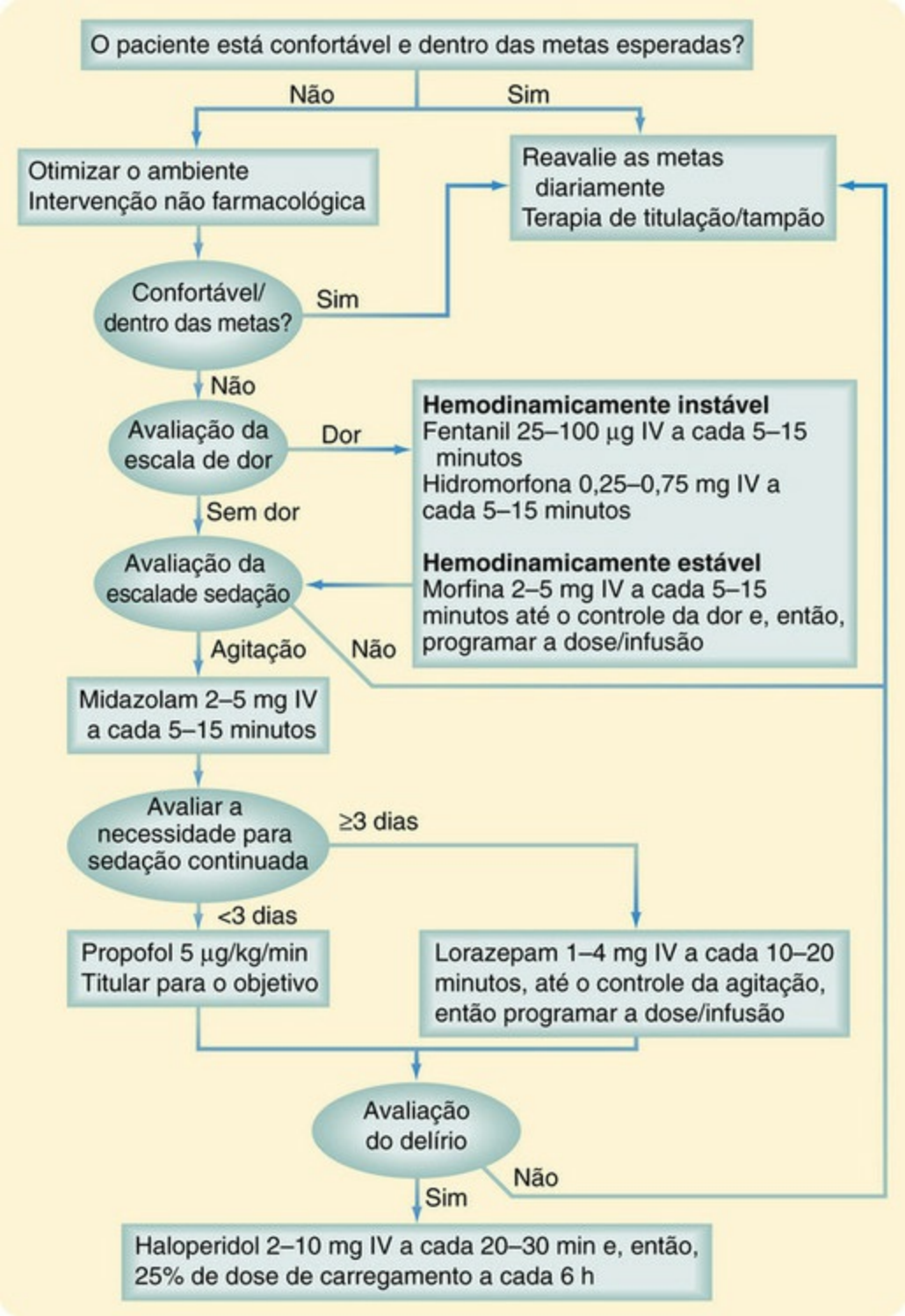


FIGURA 23-1 Algoritmo para analgesia e sedação em UTI. (Adaptado de Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, *et al.*: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30:119–141, 2002.)

A dexmedetomidina, um agonista dos receptores α_2- adrenérgicos, tem sido usada cada vez mais, especialmente em pacientes entubados, porque tem demonstrado diminuir a quantidade de analgésicos narcóticos e sedativos requeridos, enquanto também fornece uma redução benéfica na demanda de oxigênio pelo miocárdico. Sua principal vantagem sobre outros agentes é que ela provoca sedação adequada sem limitar significativamente o comando respiratório (*drive*) do paciente, podendo ser usada

com maior facilidade e resultar na extubação.[6] O propofol e os benzodiazepínicos são difíceis de terem suas doses ajustadas ao efeito desejado. Normalmente, quando eles são interrompidos em antecipação à extubação, os pacientes ficam agitados ao ponto de exigir reaplicação, o que pode retardar a extubação e desmame ventilatório. Recentemente, dados randomizados mostraram diminuição do período de ventilação mecânica e do tempo de internação em UTI em pacientes recebendo infusão de dexmedetomidina para desmame da ventilação mecânica. As desvantagens mais significativas do uso de dexmedetomidina são seu potencial para a causar hipotensão e seu custo, pois pode ser quase 10 vezes mais cara do que o midazolam ou propofol.

Bloqueio Neuromuscular

O relaxamento do músculo esquelético pode ser desejado para minimizar o consumo de O_2 ou facilitar a sincronia paciente-ventilador, particularmente quando usados modos não convencionais de ventilação, como ventilação de relação inversa inspiração:expiração (I:E) ou em posição prona. Existem duas categorias principais de bloqueadores neuromusculares (BNMs). Os BNMs despolarizantes mimetizam a acetilcolina (ACo) por se ligarem aos receptores de ACo na placa motora terminal e causar a despolarização do músculo, o que é percebido clinicamente como fasciculação do músculo. A succinilcolina é o único BNM disponível para uso. É caracterizada por início de ação rápido e meia-vida curta. É mais comumente usada como o paralisante de escolha para entubação de sequência rápida e pode ser útil para procedimentos invasivos curtos. A succinilcolina é degradada pela pseudocolinesterase do plasma e tem uma meia-vida muito curta, mas em pacientes com deficiência desta enzima, podem ocorrer efeitos prolongados. Os efeitos colaterais da succinilcolina incluem dor muscular, rabdomiólise, hipertensão ocular, hipertermia maligna e hipercalemia. Pacientes com lesão medular, grandes queimaduras, doença do neurônio motor inferior e superior, insuficiência renal ou imobilidade prolongada estão particularmente em risco para hipercalemia e consequentes disritmias cardíacas.

Os BNMs não despolarizantes ligam-se aos receptores para ACo, mas não os ativam, bloqueando, assim, o receptor e inibindo sua função. Existem dois tipos de BNMs não despolarizantes: esteroides e não esteroides. Os compostos aminoesteroides incluem agentes como rocurônio, vecurônio e pancurônio. O rocurônio tem um início de ação rápido e uma duração intermediária, o que o torna útil para procedimentos curtos, bem como para o relaxamento prolongado. O vecurônio é um agente de duração intermediária, alcançando o bloqueio neuromuscular entre um a dois minutos durante cerca de 30 minutos, podendo também ser utilizado em infusão contínua. Pacientes com disfunção renal ou hepática podem exibir resposta prolongada, porque o vecurônio é eliminado tanto pelo rim quanto pelo fígado. O pancurônio é de longa duração (até 90 minutos), havendo contraindicação relativa para pacientes com doença arterial coronariana, pois seu efeito vagolítico causa taquicardia pronunciada. Como o vecurônio, o pancurônio é eliminado pelo rim e fígado e requer ajustes de doses na presença de disfunção renal ou hepática. Os BNMs não despolarizantes não esteroidais (compostos de benzilisoquinolinas) incluem atracúrio, cisatracúrio, tubocurarina e mivacúrio. Destes, o atracúrio e o cisatracúrio são os dois agentes mais comumente utilizados em UTI. O atracúrio é de duração intermediária, com efeitos cardiovasculares mínimos, mas tem a tendência de provocar liberação de histamina. Por ser metabolizado através de hidrólise via estearases plasmáticas e sofrer degradação espontânea, é mais usado em pacientes com disfunção hepática e renal. Um metabólito do atracúrio pode precipitar crise convulsiva se usado em doses extremamente elevadas. O cisatracúrio é um isômero do atracúrio, com menor tendência de induzir a liberação de histamina. Como com o atracúrio, a eliminação é pela hidrólise via estearases e eliminação de Hoffman. A Figura 23-2 fornece um algoritmo para o bloqueio neuromuscular na UTI.

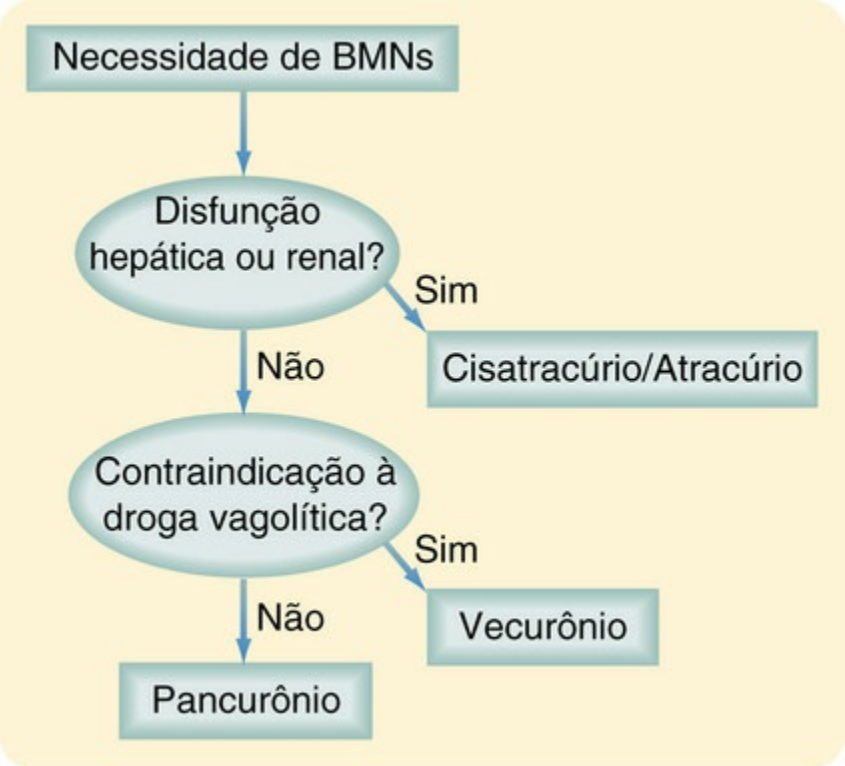


FIGURA 23-2 Algoritmo para BNM na UTI. (Adaptado de Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, *et al.*: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med 30:141–156, 2002.)

A monitoração do bloqueio neuromuscular é testada pela sequência de quatro estímulos (SQE), e uma ou duas contrações musculares são consideradas a profundidade ideal. É importante relembrar que, em pacientes paralisados, a avaliação da adequação da analgesia e sedação é extremamente difícil, e os pacientes devem ser medicados de forma presuntiva. A monitoração do índice biespectral é uma forma de eletroencefalomiografia que ajuda a determinar o nível de consciência em um paciente paralisado de modo que o nível de sedação possa ser otimizado. BNMs esteroides estão associados à recuperação prolongada da paralisia, e síndromes de miopatia de doença crítica foram relatadas em pacientes que receberam BNMs e corticosteroides. Nesse sentido, embora aparentemente não relacionada a agentes BNM específicos, a exposição prolongada a esses fármacos parece ser o principal fator de risco. Consequentemente, à semelhança de regimes de sedação contínua, pacientes em vigência de BNMs contínuos devem ter as medicações retiradas diariamente para permitir alguma atividade muscular e a reavaliação da necessidade de BNMs, salvo contraindicação.

Sistema cardiovascular

Monitoração Hemodinâmica

Cateteres Arteriais

A colocação de um cateter arterial está indicada quando estão sendo administradas drogas vasoativas, quando a monitoração contínua da pressão arterial sistêmica é exigida ou quando é necessária a monitoração de gases arteriais com frequência. As principais complicações associadas aos cateteres arteriais são infecções, trombose arterial e lesões isquêmicas. Uma concepção equivocada difundida é que o risco de infecção associada aos cateteres arteriais é muito menor do que ao cateter venoso central, mas revisões recentes em numerosas UTIs não encontraram nenhuma diferença significativa nas taxas de colonização e infecção das linhas arteriais e cateteres venosos centrais.[7] Cateteres arteriais devem ser colocados sob condições estéreis. A trombose com isquemia distal pode ser minimizada pela colocação do cateter em artérias com boa circulação colateral. Assim, as artérias radial ou dorsal do pé são preferidas às

artérias femoral ou braquial. O teste de Allen é realizado antes da colocação do cateter na artéria radial para documentar o adequado fluxo colateral pela artéria ulnar. Linhas arteriais ulnares nunca são aceitáveis, porque a maioria das mãos é dominantemente perfundida por esta artéria. Parece que a obtenção de linhas arteriais difíceis pode ser facilitada pelo uso de ultrassom, provavelmente resultando em menos tentativas. A preocupação com a melhor prática médica dita que, em um paciente de UTI, a necessidade de dispositivos médicos invasivos, incluindo linhas arteriais, seja avaliada diariamente e que todos os dispositivos sejam removidos do paciente assim que possível, para minimizar as infecções nosocomiais.[8]

Fatores que contribuem para a diferença entre as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) reais e aferidas incluem a rigidez e resistência do cateter, o sistema de medida, abalos intraluminais do cateter e a distância a partir do coração. Assim, a pressão arterial média (PAM) é a medida mais precisa obtida e pode ser determinada pelo uso da fórmula:

$$PAM = PAD + 1/3\,(PAS - PAD)$$

Cateteres Venosos Centrais

A colocação de um cateter venoso central pode ser indicada para o acesso venoso de longo prazo, administração de nutrição parenteral ou agentes quimioterápicos, ou medida da pressão venosa central (PVC). As complicações mais comuns associadas à inserção de cateteres venosos centrais incluem disritmias, pneumotórax (até 5% após colocação na veia subclávia), punção arterial com lesão intimal resultante, formação de pseudoaneurisma, hemorragia, formação de fístula arteriovenosa, embolia gasosa, migração intraluminal do cateter e até mesmo a morte. Essas complicações representam erros técnicos, que enfatizam a importância do conhecimento de anatomia e técnicas próprias de inserção. Além disso, infecções de corrente sanguínea relacionada ao cateter são uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes de UTI que pode ser diminuída por aderência às precauções de barreira completas, preparação da pele com clorexidina alcoólica no momento da inserção e remoção de cateteres assim que possível.[8]

Medidas da PVC podem ser úteis na avaliação da função das câmaras cardíacas direitas, mas é importante lembrar que a função do lado direito do coração é uma estimativa não confiável da função do lado esquerdo em pacientes criticamente doentes. Embora a PVC seja amplamente considerada um bom indicador da volemia do paciente, ela demonstrou ser relativamente imprecisa em diversos grupos de pacientes. Em pacientes ventilados mecanicamente, as pressões intracardíacas aumentam durante a fase inspiratória, mas o final da expiração é o momento em que a menor pressão (mais fidedigna) é registrada. Inversamente, durante a respiração espontânea, a pressão intracardíaca cai à medida que a pressão intratorácica negativa é gerada; assim, a pressão expiratória final é tipicamente a pressão mais alta gravada. As medidas são feitas no final da expiração, porque esta é relativamente independente do estado ventilatório. Se mais informação for desejada ou se o estado clínico do paciente ou resposta à terapia parecerem impróprios, um cateter arterial pulmonar (CAP) pode ser útil (ver adiante).

Cateteres Arteriais Pulmonares

Os CAPs permitem a medida direta da PVC, pressão atrial direita, pressão arterial pulmonar, pressão diastólica final ventricular direita, pressão de oclusão ("em cunha") da artéria pulmonar (POAP) e saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), bem como um cálculo indireto da pressão de enchimento do lado esquerdo do coração e débito cardíaco. A inserção de um CAP é recomendada para qualquer paciente com disfunção cardiopulmonar grave e é mais útil em guiar a terapia (pela monitoração repetida dos parâmetros hemodinâmicos) do que em fazer um diagnóstico primário. Fornece informação sobre o estado do volume e desempenho cardíaco e ajuda a determinar a necessidade de volume, suporte inotrópico e drogas vasoativas. As complicações relacionadas com a colocação de CAP incluem aquelas associadas à colocação do cateter venoso central, além de arritmias, defeitos de condução, infarto pulmonar, ruptura da artéria pulmonar, dano valvar e nó ou aprisionamento intraluminal do cateter. A ruptura da artéria pulmonar, provavelmente a complicação mais temida, ocorre como resultado do posicionamento muito distal do cateter, rápida insuflação do balão ou na presença de vasos pulmonares

não flexíveis (*i.e.*, hipertensão pulmonar). A lidocaína profilática pode ajudar a prevenir disritmias em pacientes com miocárdio irritável. As tentativas de colocação de um CAP resultando em uma posição errada em um paciente com bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His podem ser particularmente perigosas, porque o cateter pode interferir com a condução no ramo direito e resultar em um bloqueio cardíaco completo. Isto é particularmente problemático em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo de início recente, que é amplamente considerada contraindicação para uma CAP.

A colocação de um CAP conta com a correta interpretação do traçado da pressão a partir do transdutor na extremidade distal do cateter. O cateter deve ser inserido de 15 a 20 cm, e o balão é insuflado. A passagem no ventrículo direito é usualmente óbvia, porque é acompanhada por amplos movimentos no traçado da pressão. À medida que o cateter é avançado, a saída na artéria pulmonar é anunciada por uma pressão diastólica mais alta com ondas de pressão gradualmente decrescentes durante a diástole e uma incisura dicrótica óbvia. Uma forma de onda amortecida geralmente sinaliza a posição "em cunha". O balão deve ser desinsuflado, e o cateter deve ser progressivamente recuado para alcançar uma inserção mínima para adquirir um traçado em cunha típico com reinsuflação. Há variabilidade significativa no quanto o cateter é inserido para atingir a posição em cunha, geralmente de 50 a 75 cm. Uma radiografia de tórax é usada para confirmar a posição do cateter no tronco da artéria pulmonar e procurar complicações do acesso venoso central se o CAP foi inserido através de uma bainha introdutória recém-colocada.

Também há novas abordagens não invasivas para monitoração hemodinâmica, incluindo análise do débito cardíaco pelo contorno de pulso, curva de diluição do lítio e termodiluição transpulmonar por cateteres periféricos, embora nenhum estudo até o momento demonstre resultados superiores com essas novas tecnologias em comparação com o CAP. Apesar dos primeiros estudos que mostraram promessa usando a técnica de termodiluição transpulmonar para estimar o volume sanguíneo intratorácico, pressões de enchimento cardíaco e pré-carga, um estudo multinacional mais recente, amplo, prospectivo e multicêntrico não mostrou qualquer benefício clínico em comparação com a CAP.[9] Mesmo que haja escassez de resultados que suportem o uso destas novas tecnologias em pacientes criticamente doentes, vale ainda buscar dados prospectivos randomizados porque espera-se que elas sirvam para o intensivista como opções não invasivas adicionais para monitoração hemodinâmica e cuidado do paciente.

O Doppler esofágico, uma técnica introduzida há mais de 30 anos, pode medir a velocidade do fluxo sanguíneo na aorta descendente continuamente para determinar o débito cardíaco e o volume de ejeção ventricular esquerda. Enquanto a cateterização da artéria pulmonar se baseia em medidas de pressão que podem ser afetadas por uma série de influências neurais, hormonais e princípios de termodiluição, o sistema Doppler esofágico mede diretamente a velocidade de fluxo; por isso, é um indicador potencialmente mais direto do desempenho cardíaco.[10] A medida do Doppler esofágico do volume sistólico de ejeção ventricular esquerda é semelhante à técnica de ecocardiografia transesofágica; estudos têm mostrado que a colocação do cateter e sonda é relativamente fácil e pode produzir rapidamente dados que podem instantânea e continuamente informar o débito cardíaco. Quando comparado com a termodiluição, foram encontradas medidas em boa correlação com as do CAP, e variações hemodinâmicas de certos pacientes em particular produziram alterações similares no débito cardíaco em ambos os métodos de monitoração.[10] Desvantagens e inconveniências significativas da monitoração com Doppler esofágico incluem seu caráter invasivo, sua necessidade quase universal de ventilação mecânica e sedação profunda, e frequente necessidade de reposicionamento. Além disso, o ângulo entre o transdutor e o fluxo sanguíneo fatalmente permanece em posição constante na dependência de muitas variáveis –, por exemplo, que o esôfago esteja exatamente paralelo à aorta descendente; que o fluxo sanguíneo permaneça relativamente constante em sua distribuição entre aorta descendente, artéria braquiocefálica e circulação coronária; e que a velocidade de fluxo seja bastante uniforme entre o sangue que flui nas zonas intraluminais central e periférica da aorta descendente.

A pletismografia de impedância é outra técnica que está evoluindo em aplicação prática e clínica. Essa técnica se baseia em alterações significativas na impedância da cavidade torácica que ocorrem durante todo o ciclo cardíaco e alterações da condutividade pulmonar com diferentes graus de volume sanguíneo ou edema presente. Potenciais de superfícies entre dois eletrodos através do tórax são medidos frequentemente para estimar o volume sistólico, o débito cardíaco e a quantidade de água do pulmão. Sua acurácia e utilidade clínica no tratamento de pacientes hemodinamicamente anormais estão ainda sob investigação. A técnica é inteiramente não invasiva e pode, ainda, ser usada em contexto ambulatorial.

Disfunção Cardiovascular

Choque

O choque é simplesmente definido como uma perfusão que é inadequada para satisfazer as necessidades metabólicas do organismo. O tratamento do paciente em choque é focado no seguinte: (1) identificar a presença do choque; (2) procurar e tratar imediatamente as condições que ameaçam à vida; e (3) tratar o choque com base na fisiopatologia subjacente (Cap. 5).

O choque é comumente manifestado como hipotensão, mas é importante reconhecer que pode ocorrer em pacientes com pressão sanguínea normal. Outros sinais de choque podem incluir taquicardia, bradicardia, taquipneia, alterações do estado mental, hipoperfusão cutânea (pele fria, reenchimento capilar lento), oligúria, isquemia miocárdica, hipoxemia e acidose metabólica. Uma vez que o choque é identificado, o primeiro passo é descobrir e corrigir qualquer anormalidade que ameace a vida. Isso pode incluir obstrução de via aérea, ventilação inadequada, compressão do coração ou grandes vasos, arritmias, hemorragia ou anafilaxia. A avaliação rápida de ABCs pode ajudar a direcionar as intervenções diretas para salvar a vida, como entubação endotraqueal/ventilação mecânica, drenagem torácica ou toracocentese, pericardiocentese, reposição volêmica ou transfusão, administração de drogas antiarrítmicas ou vasoativas.

Após ajustar fatores que determinam ameaça imediata à vida, é importante identificar e tratar a causa subjacente do choque. O choque pode ser amplamente classificado em cinco categorias: hipovolêmico, compressivo cardíaco (obstrutivo), neurogênico, séptico e cardiogênico. O choque hipovolêmico pode ser devido a perdas de fluidos para o terceiro espaço, perdas gastrointestinais, perdas imperceptíveis ou hemorragia. O choque hipovolêmico secundário à perda aguda de sangue é tipicamente chamado de *choque hemorrágico*. Um *bolus* de cristaloide (solução isotônica salina) (20 mL/kg) é administrado imediatamente e repetido, se necessário. Além de seu benefício terapêutico, a resposta ao fluido pode ajudar a confirmar a suspeita de hipovolemia. Fluidos contendo glicose são evitados, porque podem estimular a diurese osmótica. Se há suspeita de hemorragia e a resposta hemodinâmica ao cristaloide não é satisfatória, a transfusão de sangue é iniciada sem demora, e a pesquisa da fonte da hemorragia é empreendida rigidamente. A rapidez da reanimação é avaliada de acordo com a condição clínica do paciente; restauração da pressão arterial normal, frequência cardíaca (FC), cor da pele, atividade mental e débito urinário podem significar uma reversão da hipoperfusão. A necessidade de continuar a reanimação pode ser estimada por medidas adicionais (ver adiante, Objetivos da Reanimação). Na presença de choque hemorrágico ou sangramento contínuo, é prudente restaurar a hemoglobina (Hb) para próximo dos níveis normais na fase aguda.

O choque obstrutivo dos vasos grandes/cardíacos pode ser devido a pneumotórax hipertensivo ou hemotórax maciço (o que pode impedir o retorno venoso pelo desvio do mediastino e pela angulação da veia cava) ou a tamponamento pericárdico (o que impede o enchimento diastólico cardíaco). A drenagem torácica tubular alivia a alteração mediastinal associada ao pneumotórax hipertensivo ou hemotórax, e pode fornecer o controle definitivo do problema. O tamponamento pericárdico pode ser devido ao sangue, fluido transudativo ou ar no saco pericárdico. Um paciente instável hemodinamicamente com tamponamento pericárdico deve ser submetido a uma descompressão imediata através de toracotomia ou de pericardiocentesese. Esta última pode ser guiada por ultrassom, e o cateter deve ser deixado no local com uma válvula para permitir a drenagem intermitente enquanto se transporta o paciente para o controle cirúrgico definitivo (via toracotomia ou janela pericárdica). Por outro lado, uma aparente estabilidade hemodinâmica deve ser interpretada com cautela, porque uma isquemia subendocárdica progressiva pode comprometer a recuperação a longo prazo. Dessa maneira, a confirmação do tamponamento pericárdico requer ação (reposição volêmica e descompressão) sem demora. O choque neurogênico é visto, tipicamente, no trauma medular e resulta na perda do tônus vasomotor. O tratamento é a administração adequada de fluidos e uso de vasopressores α-adrenérgicos, quando necessário. Nessa situação, outras causas de choque, como hemorragia, devem ser agressivamente procuradas, porque, na fase aguda, o choque neurogênico é considerado um diagnóstico de exclusão.

O choque séptico representa colapso cardiovascular associado a um processo infeccioso e é o estágio final na evolução da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) para a sepse e choque séptico. O tratamento do choque séptico envolve o tratamento do processo infeccioso subjacente (controle da fonte), administração de antibióticos apropriados (ver adiante, Sepse) e restauração volêmica. O choque cardiogênico refere-se à falência primária da bomba cardíaca e está associado à elevada pressão cardíaca de enchimento e débito cardíaco diminuído. Embora a administração de líquidos seja um componente-chave no tratamento do choque, independentemente da causa, cada tipo de choque requer intervenções adicionais; assim, a rápida identificação da causa do choque é fundamental para um bom resultado.

Suporte Circulatório

Para reverter o choque, deve-se assegurar a adequada perfusão dos tecidos. Os fatores que determinam a perfusão são o conteúdo arterial de O_2 (CaO_2), a função da bomba cardíaca e o tônus circulatório. Assim, o transporte de O_2 aos tecidos (DO_2) é o produto de CaO_2 (mL O_2/100 mL de sangue) e débito cardíaco (DC; L/min). A DO_2 geralmente é indexada à área da superfície corporal, de modo que o índice cardíaco (IC) é usado no cálculo, e o resultado é relatado em mL O_2/min/m^2:

$$Do_2 = Cao_2 \times IC \times 10$$

O Cao_2 consiste no O_2 carreado pela Hb somado ao dissolvido no sangue:

$$CaO_2 = [Hb \times SaO_2 \times 1,39] + [0,003 \times PaO_2]$$

Onde Hb é a concentração de hemoglobina em g/dL, Sao_2 é a saturação arterial de O_2 (%), e Pao_2 é a pressão parcial de O_2 (mm Hg) no sangue arterial. Geralmente, a fração de O_2 que está dissolvida no sangue é mínima; uma circunstância excepcional é um paciente com Hb criticamente baixa (p. ex., uma Testemunha de Jeová que é profundamente anêmica) ou um paciente tratado em uma câmara hiperbárica, em que a Pao_2 pode ser diversas vezes maior que o normal. Para otimizar o Do_2 para os tecidos, tenta-se maximizar a Sao_2 e fornecer uma concentração normal de Hb. As diretrizes usuais de transfusão (ver adiante) não se aplicam a um paciente em choque. Uma vez que o Cao_2 é maximizado, o DC deve ser ajustado. O DC é igual ao volume de ejeção ventricular esquerdo multiplicado pela FC, sendo influenciado pelo ritmo cardíaco, pela contratilidade, bem como pela resistência vascular. A forma de aumentar o DC começa em assegurar FC e ritmo que garantam boa perfusão, além de uma boa contratilidade do coração.

Arritmias

As arritmias são comuns na UTI, e a correta interpretação do ritmo é a chave para o tratamento apropriado. Em um paciente com parada cardiorrespiratória, é muito útil diagnosticar o ritmo com desfibrilador equipado com pás de desfibrilação. O algoritmo mais recente da American Heart Association reforça a necessidade de reanimação cardiopulmonar (RCP) quase contínua e apresenta diretrizes para RCP, incluindo suporte cardíaco avançado de vida; ele é atualizado aproximadamente cada cinco anos (Quadro 23-1). Para a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, é empreendida a desfibrilação com 360 J (monofásica) ou 120 a 200 J (bifásica), mas deve não ser repetida ou acumulada sem retomar outro ciclo de RCP, porque isso interrompe as compressões torácicas e diminui a pressão de perfusão coronariana. Se o tipo de fase do desfibrilador é desconhecido, deve-se selecionar 200 J; desfibriladores externos automáticos administrarão uma dose elétrica pré-programada. Se a desfibrilação não for bem-sucedida, a RCP deve continuar e devem ser observadas as seguintes etapas:

Quadro 23-1 Diretrizes para o Controle da Parada Cardiopulmonar

Fibrilação Ventricular e Taquicardia Ventricular sem Pulso

Dar um choque (monofásico, 360 J; bifásico, 100 a 200 J)
RCP; contrachoques adicionais, se obtido ritmo chocável
Adrenalina, 1 mg IV, repetir a cada 3 a 5 minutos ou vasopressina, 40 unidades IV (pode ser dada para substituir a primeira ou a segunda dose de adrenalina)
Considerar amiodarona (300 mg IV), lidocaína (1-1,5 mg/kg), magnésio (1-2 g IV)

Se não houver ritmo chocável, reverter para algoritmo de assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AESP)

Atividade Elétrica sem Pulso/Assistolia

Verificar com derivação de rotação
Adrenalina, 1 mg IV, repetir a cada 3 a 5 minutos, ou vasopressina, 40 unidades IV (pode ser dada para substituir a primeira ou segunda dose de adrenalina)
Considerar atropina (1 mg IV a cada 3-5 minutos, até 3 doses)
Se ritmo chocável, reverter para o algoritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular

---

Adaptado de ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Care, Part 7.2: Management of Cardiac Arrest. Circulation 112(Suppl):IV1–IV59, 2005.

1. Infundir adrenalina (1 mg IV), ou vasopressina (40 U IV).
2. A adrenalina pode ser reaplicada a cada três a cinco minutos, mas não deve ser administrada durante os primeiros 10 minutos após um *bolus* de vasopressina (dada tipicamente em uma única dose).
3. A RCP deve continuar através desse processo e choques adicionais devem ser dados após cada cinco ciclos de RCP se um ritmo potencialmente passível de desfibrilação está presente.

Nunca é demais lembrar que manter compressões torácicas adequadas, com mínima interrupção e desfibrilação precoce, são os componentes mais importantes de RCP.

A assistolia deve ser verificada em todas as derivações, e a RCP de alta qualidade é iniciada. A adrenalina (1 mg IV) ou uma dose única de vasopressina (40 U IV) é dada. A atropina (1 mg IV) também é dada e repetida a cada cinco minutos até um total de três doses. O contrachoque é dado somente se há suspeita de fibrilação ventricular fina. Na parada cardíaca em assistolia não há lugar para os antiarrítmicos ou desfibrilação (Quadro 23-1).

Pacientes sem parada cardíaca são tratados diferentemente. Pacientes instáveis com bradicardia (FC < 60 batimentos/min) são prontamente tratados com marca-passo transcutâneo. Atropina (1 mg) e adrenalina (2 a 10 µg/min) podem ser úteis se o marca-passo não estiver prontamente disponível. Quando se avalia qualquer paciente com uma arritmia cardíaca, um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e um traçado de D2 longo devem ser obtidos. Se o complexo QRS for alargado e rápido, são indicadas a cardioversão e amiodarona, porque a arritmia é, provavelmente, de origem ventricular. Se o QRS for estreito e o paciente estiver instável hemodinamicamente, a cardioversão sincronizada é justificada. O diagnóstico diferencial inclui taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia atrial multifocal e taquicardia inespecífica, todos necessitando de tratamentos diferentes. Uma discussão detalhada sobre o tratamento dessas anormalidades do ritmo cardíaco está fora do escopo deste capítulo, e a avaliação de especialistas se faz necessária.

A taquicardia sinusal é a taquicardia mais comum na UTI e não é uma arritmia por si, mas pode ser esperada em resposta a febre, dor, estímulo simpático, hipertensão, sepse ou inflamação. A terapia é direcionada para a causa subjacente. Se há dúvida sobre alargamento do complexo QRS, pode ser administrada adenosina (6 mg, repetidos uma vez), o que tipicamente facilitará a identificação do ritmo. Se a velocidade não baixar, o quadro é tratado como uma taquicardia de complexo QRS alargado; se baixar, ela é tratada como uma taquicardia de complexo QRS estreito.

A arritmia sustentada mais comum é a fibrilação atrial, que tem uma prevalência de 5% em pessoas com mais de 65 anos. Numerosos estressores no período perioperatório podem desencadear um novo surto de fibrilação atrial ou perda de controle da frequência em um paciente com fibrilação atrial crônica. A cardioversão é realizada para instabilidade hemodinâmica; se não, o controle da frequência é tentado enquanto a causa de base (p. ex., isquemia miocárdica, sobrecarga de fluidos, desequilíbrio eletrolítico, hipoxemia, acidose, embolismo pulmonar [EP]) é identificada e tratada. Amiodarona IV, bloqueadores de canais de cálcio ou betabloqueadores são geralmente eficazes na reversão rápida para o ritmo sinusal; a digoxina leva várias horas para o efeito máximo. Há também um número de novos medicamentos que podem ser usados para a reversão da fibrilação atrial ao ritmo sinusal, notadamente o agente antiarrítmico de classe III dofetilida. Entretanto, complicações potenciais relacionadas, como *torsades de pointes* e a necessidade de dosagem adequada à função renal, limitam sua utilidade e fazem com que o controle da FC, o uso de betabloqueadores e de bloqueadores dos canais de cálcio sejam o tratamento clínico preferido para fibrilação atrial.[11] Em pacientes que apresentaram fibrilação atrial por menos de 48 horas,

ou que já estão recebendo varfarina, anticoagulação não é necessária. No entanto, se a hora precisa do início não é conhecida, provavelmente é mais seguro administrar anticoagulantes antes da cardioversão ou realizar cardioversão guiada por ecocardiografia transesofágica. Vários estudos randomizados avaliaram o controle da FC e a reversão do ritmo em pacientes com fibrilação atrial. A reversão pode ser prejudicial em algumas populações de pacientes devido à toxicidade dos medicamentos antiarrítmicos, mas pode fornecer algum benefício em termos de melhora da qualidade de vida e função ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca.

Disfunção do Bombeamento

Em pacientes com choque cardiogênico ou inflamatório, a função de bombeamento cardíaco pode ser perturbada por causa de depressores do miocárdio ou isquemia. As manifestações clínicas da insuficiência cardíaca podem incluir edema pulmonar (insuficiência cardíaca esquerda), edema periférico e veias do pescoço distendidas (insuficiência cardíaca direita) ou ambos. Uma vez que o CaO_2 tendo sido maximizado e um ritmo de perfusão tendo sido assegurado, o próximo passo é otimizar o DC. Os principais determinantes do DC são a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade. No mínimo, a monitoração de PVC é instituída, e se a PVC e a PAM forem baixas, deve ser realizada a reposição de volume. Se a PVC é alta e a PAM é baixa, no entanto, um CAP deve ser inserido para monitoração da POAP e do DC. Se a POAP e o DC forem altos, o paciente pode ter recebido excesso de fluidos; os líquidos devem ser diminuídos ou interrompidos, e o uso de diuréticos é considerado em casos graves. Baixos POAP e DC podem estar associados a choque inflamatório, anafilaxia e disfunção hepática ou autonômica. Se a POAP e o DC estão baixos, deve ser administrado *bolus* de cristaloide para aumentar a POAP em 3 a 5 mm Hg e o DC deve ser novamente medido; se, com isso, houver melhora, repetir até o paciente estabilizar. Se a POAP é alta e o DC é baixo, tanto um agente inotrópico como um redutor de pós-carga estão justificados. Se o paciente estiver normotenso, um redutor de pós-carga pode ser útil. Nitroglicerina e nitroprussiato de sódio são mais frequentemente usados, mas os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou a hidralazina também pode ser considerados. O nitroprussiato (0,5 µg/kg/min) é vantajoso devido a seu rápido início de ação, rápida reversibilidade e rara intolerância ou taquifilaxia. Um subproduto é o cianeto, que é convertido a tiocianato e excretado pelos rins. O aumento progressivo da SvO_2 mista sinaliza toxicidade pelo cianeto; o tratamento se dá pela administração de nitrito de sódio a 3% (10 mL) seguido por azul de metileno (1 mg/kg). Níveis de tiocianato maiores que 10 mg/dL podem demandar hemodiálise. Nitroglicerina (5 µg/min, titulada até 300 µg/min) é uma boa escolha para pacientes com pré e pós-carga elevadas e, especialmente, os que apresentarem edema pulmonar.

Os pacientes hipotensos podem requerer medicação para aumentar a contratilidade cardíaca, a vasoconstrição arterial sistêmica, ou ambas. Vários agentes podem ser usados, cada um com um perfil específico de atividade sobre os receptores adrenérgicos (Tabela 23-2). Os receptores α_1-adrenérgicos têm um efeito primário sobre a vasoconstrição arterial sistêmica e efeitos menores sobre as artérias pulmonares e veias sistêmicas. Os receptores β_1-adrenérgicos agem principalmente sobre o coração, aumentando FC, a contratilidade e a condução atrioventricular. Os receptores β_2-adrenérgicos aumentam FC e contratilidade, mas também são vasodilatadores para a vasculatura sistêmica e pulmonar. Os receptores dopaminérgicos modulam a vasodilatação arterial e, em grau menor, a contratilidade cardíaca, mas os efeitos da dopamina são imprevisíveis, e os efeitos colaterais podem ser substanciais, de modo que há pouco entusiasmo para seu uso em UTI.

Tabela 23-2

Efeitos de Agentes Vasoativos Selecionados

Atividade do receptor					Resposta hemodinâmica			
DROGAS	Dosagem (μg/kg/min)	α	β_1	β_2	FC	PAM	DC	RVS
Dopamina	3-5 5-20	– ++	++ ++	– –	↑ ↑↑	↑ ↑↑	↑ ↑	→ ↑↑
Dobutamina	2-20	–	++	+	↑↑	↑	↑	↓
Noradrenalina	1-20 μg/min	++	+	–	↑	↑↑	↑	↑↑
Fenilefrina	10-100 μg/min	++	–	–	→	↑↑	↓	↑↑
Adrenalina	0,005-0,02 0,01-0,1	– ++	++ ++	++ +	↑↑ ↑↑	↑ ↑↑	↑ ↑	↓ ↑↑
Isoproterenol	0,03-0,15	–	++	+	↑↑	→	↑	↓
Amiodarona	5-10				→	→	↑↑	↓
Milrinona	0,3-1,5				→	→	↑↑	↓

RVS, Resistência vascular sistêmica.

Três das medicações mais comumente usadas para pacientes hipotensos são adrenalina, noradrenalina e fenilefrina. No passado, a dopamina foi amplamente utilizada, mas, como observado, o interesse em seu uso foi abandonado na UTI. A adrenalina é um potente agonista α- e β-adrenérgico, aumentando a contratilidade miocárdica, bem como a vasoconstrição. Por aumentar o consumo miocárdico de O_2 e ser arritmogênica, sua utilidade na UTI é limitada a pacientes com hipotensão profunda, especialmente aqueles com bradicardia concomitante. O principal efeito da noradrenalina é o aumento da PAM pelo aumento da resistência vascular sistêmica via receptor α-adrenérgico. A noradrenalina pode apresentar efeitos deletérios sobre o DC em estados pós-carga elevada, como no choque cardiogênico; no entanto, por aumentar a FC e a contratilidade miocárdica via estímulo β-adrenérgico, é particularmente útil em pacientes com disfunção miocárdica e vasodilatação periférica. A fenilefrina é um agonista α-adrenérgico puro e, como tal, pode ser útil para aumentar a PAS através de sua ação vasoconstritora sobre a vasculatura sem agir sobre o coração. Ela é comumente usada pelos anestesiologistas e pode ser particularmente útil em reverter a vasodilatação causada pela anestesia peridural ou por trauma medular, mas está associada à diminuição do efeito quando em doses repetidas, o que limita sua eficácia.

A vasopressina é comumente utilizada por médicos intensivistas; apesar de não ser uma droga adrenérgica, funciona através da ativação de um receptor acoplado à proteína G e, portanto, pode ser útil para pacientes refratários às catecolaminas. Sua principal função no organismo parece ser a regulação do equilíbrio hídrico, mas no choque é um potente vasopressor, independentemente do nível de vasopressina endógena circulante. No choque séptico, é administrada tipicamente em doses de até 0,04 U/min, o que reproduz os níveis fisiológicos e evita alguns dos efeitos adversos associados a doses mais altas, como a isquemia miocárdica ou esplâncnica. Uma das principais vantagens de vasopressina no choque séptico é continuar a ter efeito no caso de acidose metabólica grave, enquanto agentes adrenérgicos tipicamente têm eficácia reduzida em estados semelhantes. Apesar disso, a vasopressina não foi superior à noradrenalina em relação à mortalidade de 28 dias em um amplo estudo randomizado multicêntrico com pacientes em sepse grave ou choque séptico.[12] Além disso, como um potente vasoconstritor periférico, nos estados de choque, pode haver piora da isquemia renal e esplâncnica, de forma mais pronunciada do que agentes adrenérgicos como noradrenalina, que determina alguns efeitos inotrópicos e cronotrópicos.

Em pacientes com PAM adequada, mas que precisam aumentar a contratilidade miocárdica, drogas inotrópicas são indicadas. Geralmente, essas drogas têm efeito vasodilatador, portanto, é importante assegurar pré-carga adequada antes da infusão. A dobutamina (5 a 15 μg/kg/min) pode ser eficaz, mas aumenta a demanda miocárdica de oxigênio e pode ser arritmogênica. O isoproterenol é um potente agonista β-adrenérgico sintético que não é mais usado na prática clínica devido ao efeito arritmogênico associado. Os inibidores de fosfodiesterase amrinona e milrinona parecem agir inibindo a quebra do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Eles aumentam o DC e reduzem a pré e a pós-carga; a

amrinona pode causar vasodilatação profunda, e a administração a longo prazo está associada à trombocitopenia e a efeitos adversos gastrointestinais. A milrinona é um inotrópico mais potente com poucos efeitos colaterais, mas também está associada à vasodilatação e arritmias. Causa vasodilatação na circulação pulmonar e, portanto, pode ser útil no tratamento de disfunção miocárdica na presença de hipertensão pulmonar. Ao reduzir o estresse da parede do coração, os inibidores da fosfodiesterase parecem ser capazes de aumentar sua contratilidade sem afetar a demanda de oxigênio miocárdica, isto é, neutralizam a necessidade aumentada de oxigênio miocárdica necessária para a melhora da contratilidade (Tabela 23-2).

Reanimação

Fluidos

A reposição de fluidos é a manobra inicial sempre que um estado de choque é reconhecido. Cristaloide é tipicamente administrado para expandir o volume intravascular, mas apenas cerca de um terço do líquido permanecerá neste espaço. Além disso, em muitos estados de choque, pode haver disfunção celular, resultando em perda da integridade capilar e extravasamento maciço de fluidos, causando edema tissular disseminado. Por várias décadas, se manteve um debate sobre as vantagens e desvantagens da reposição de cristaloides *versus* coloides. Embora os coloides promovam expansão mais eficaz do volume do que soluções cristaloides, devido à sua capacidade de permanecer no espaço vascular, ensaios clínicos prospectivos randomizados (ECRs) demonstraram que a sobrevida não é melhor, mas possivelmente pior quando a albumina é dada em vez de cristaloide.[13] Este argumento tem sido contraposto por metanálises que mostram que a administração de albumina reduz a morbidade em pacientes hospitalizados com doença aguda[14] e pode ter efeitos benéficos em uma ampla variedade de situações clínicas. Independentemente do resultado deste debate, parece que muitos mais estudos serão necessários antes que seja alcançada uma conclusão definitiva. No entanto, no caso de choque hemorrágico grave, é certo que reflexões sobre os critérios usuais de indicação de transfusão e o debate coloide-cristaloide não se aplicam, e a Hb deve ser restaurada para níveis próximos do normal.

Também tem havido algum entusiasmo recente para o uso de análogos sintéticos de coloides – especificamente, soluções de hidroxietilamido – para estados de choque séptico, hipovolêmico ou hemorrágico; acredita-se que uma porcentagem muito maior da solução sintética permaneceria no espaço intravascular, comparado com os cristaloides. Nenhum estudo clínico demonstrou qualquer benefício no uso destas soluções em pacientes criticamente doentes ou cirúrgicos; investigações sobre metas da reanimação por fluidos descobriram que o volume das soluções de amido necessário para atingir os desfechos pretendidos excede em muito a quantidade esperada, em comparação à quantidade de cristaloides dada.[17] Na verdade, volumes quase iguais das soluções de amido sintético e cristaloide foram dados para alcançar os objetivos da reanimação. Existem também sérios efeitos deletérios potenciais das soluções de amido sintético, incluindo a coagulopatia, com diminuição dos níveis de fator VIII, fator de von Willebrand e disfunção plaquetária, além de nefrotoxicidade e prurido. Outros estudos também mostraram uma maior necessidade de terapia de substituição renal (TRR) em pacientes com sepse que receberam soluções de amido sintético. Novas soluções de hidroxietilamido (HES) de diferentes composições (p. ex., HES 130/0,4) não comprovaram ainda seu menor potencial para comprometimento da hemostasia ou insuficiência renal. Relatos recentes sobre essas soluções sintéticas têm questionado a segurança de seu uso em pacientes cirúrgicos críticos; assim, é provavelmente prudente evitar o uso desses agentes nesse momento.[15]

Objetivos da Reanimação

Embora a reanimação por fluidos possa normalizar muitos parâmetros clínicos tais como a FC, pressão sanguínea, coloração da pele, sensório e débito urinário, ela não assegura que a falta de O_2 tenha sido contornada. Assim, deve haver uma medida objetiva de sucesso da reanimação que vá de encontro às necessidades metabólicas dos tecidos. No início da década de 1990, Bishop *et al.*[16] identificaram valores para IC (4,5 L/min/m^2), Do_2 (600 mL O_2/min/m^2), e consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$; 170 mL O_2/min/m^2) acima dos quais pode-se predizer a sobrevida em pacientes criticamente doentes. ECRs subsequentes testando estes objetivos de reanimação ofereceram resultados mistos. Kern e Shoemaker[17] revisaram dados publicados e sugeriram que se a otimização hemodinâmica em subgrupos com mortalidade esperada

de 20% ou mais ocorrer antes do desenvolvimento de insuficiência de órgãos e na presença do aumento adequado de Do_2, a sobrevida será melhorada. É difícil provar definitivamente que a ressuscitação volêmica precoce e agressiva beneficia pacientes criticamente doentes, mas é importante aumentar o Do_2 sempre que possível, pois esta é a base de uma reanimação fundada em objetivos.[18] Deve ser reconhecido, entretanto, que nem todos os pacientes respondem da mesma forma. Por exemplo, Moore *et al.*[19] relataram que 38% de pacientes gravemente doentes foram incapazes de atingir um $\dot{V}O_2$ de 150 mL O_2/min/m^2, apesar de um Do_2 supranormal. Este grupo parecia ter metabolismo aeróbico defeituoso, o que levava à alta incidência de falência de múltiplos órgãos (FMO). Assim, a reanimação de rotina para alvos supranormais pode ser desnecessária e imprópria quando o choque é prontamente revertido, infrutífera quando o paciente não responde, e até mesmo prejudicial quando resulta em síndrome compartimental do abdome (SCA).

Recentemente, houve indagações sobre os prejuízos potenciais e benefícios das estratégias de administração de líquidos conservadora e supranormal. Essas perguntas baseiam-se principalmente sobre o mecanismo teórico de ressuscitação hídrica exagerada, causando aumento das pressões de enchimento cardíacas, com consequente edema pulmonar e redução das trocas gasosas. Análise preliminar do Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT), de 2006, mostrou que os pacientes cirúrgicos tratados com estratégia de hidratação conservadora objetivando menores PVC, POAP e débito urinário do que aqueles tratados com uma estratégia liberal passam significativamente menos dias em ventilação mecânica, sem qualquer aumento na mortalidade ou insuficiência renal.[20] Novos estudos justificam-se para continuar a avaliar os benefícios potenciais destas estratégias conservadoras de administração de fluidos em uma ampla gama de pacientes cirúrgicos.

Parâmetros alternativos que podem servir como objetivos de reanimação incluem saturação venosa mista de oxigênio (Svo_2), medida do dióxido de carbono ao final da expiração ($ETco_2$), pH gástrico intramucoso (pHi), déficit de base e lactato arterial. A Svo_2 é um indicador de extração de O_2 pelos tecidos e é usada para calcular o $\dot{V}O_2$. A monitoração contínua da SvO_2 pode fornecer dicas precoces sobre perfusão inadequada (p. ex., hemorragia, isquemia miocárdica ou choque) antes que a mesma se torne completamente manifesta, mas medidas intermitentes não são tão úteis. Felizmente, a monitoração contínua de Svo_2 via CAP está prontamente disponível e oferece informações valiosas sobre o estado hemodinâmico do paciente, desde que o médico compreenda as limitações deste parâmetro. Além do mais, enquanto um valor baixo pode ser útil em justificar pronta ação clínica, uma Svo_2 normal ou alta pode ser enganosa. Por exemplo, na sepse grave e no choque pré-terminal, pode haver um *shunt* intenso, com pouco O_2 sendo entregue aos leitos teciduais ou disfunção mitocondrial, o que impede a captação de oxigênio, resultando em uma alta Svo_2. A avaliação dos níveis séricos de lactato ou déficit de base, em conjunto com a medida de Svo_2, pode ser particularmente útil neste contexto e fornecer mais informações do que qualquer parâmetro isolado. Em geral, excesso de confiança em qualquer parâmetro isolado não é uma atitude sábia e pode resultar em intervenções terapêuticas inapropriadas e perigosas. Um exemplo clássico é a administração vigorosa de líquidos para corrigir acidose láctica tipo B, em que a perfusão tecidual está preservada e a acidose é, na verdade, causada por fatores como metformina, agentes antivirais, ou mesmo intoxicação alcoólica aguda; tal medida pode ocasionar desnecessariamente insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar.

A $ETco_2$ reflete o Co_2 alveolar. O DC diminuído ou espaço morto pulmonar aumentado podem diminuir a $ETco_2$ e aumentar a diferença da $ETco_2$ arterial, o que é associado à não sobrevida. A circulação esplâncnica é a primeira a ser comprometida no choque e a última a ser restabelecida. A tonometria gástrica mede o pHi no estômago, o qual reflete fortemente isquemia tecidual mesentérica. Um nível de pHi maior ou igual a 7,3 é comparável a Do_2 e $\dot{V}O_2$ acima do normal (600 e 150 mL/min/m^2, respectivamente) como meta de reanimação. Os principais impedimentos ao amplo uso de tonometria gástrica são as limitações tecnológicas, custo e inconveniência.

Diversas investigações têm medido os níveis de O_2 e Co_2 transcutâneos, bem como a oxi-hemoglobina do músculo esquelético. Os primeiros resultados, encorajadores, foram relatados em um contexto militar. Usando monitores de oxigênio tecidual aplicados no leito de músculos tenares com o objetivo de orientar a reanimação no trauma, houve correlação com achados clínicos de choque hemorrágico em pequenas séries de casos. Essa tecnologia promete um dispositivo útil para orientar e monitorar reanimações

maciças; entretanto, sua utilidade para outras formas de reanimação de choque permanece desconhecida.[2] Níveis de lactato arterial e déficit de base são medidas de perfusão tecidual global e podem ser particularmente úteis em predizer qual paciente apresentará um evento adverso, pois o tempo para sua normalização correlaciona-se fortemente com morbidade e mortalidade.[21] Além da importância prognóstica, esses parâmetros permitem quantificar o grau do transtorno fisiológico e servem como alvos para continuação da reanimação, embora, aparentemente, os níveis de lactato possam oferecer uma melhor confiabilidade preditiva em comparação com o déficit de base.

A Surviving Sepsis Campaign, um esforço internacional de múltiplas organizações para reduzir a mortalidade associada à sepse, é conhecida por elaborar um painel conciso de princípios de reanimação que fomentam a preocupação em perseguir os objetivos fisiológicos como alvos precoces.[22] Esta campanha baseada em evidências começou em 2002 e foi atualizada em 2004 e 2008, com o objetivo de melhorar a gestão de pacientes com sepse grave e choque séptico. Elementos das diretrizes foram "agrupados" em dois eixos, com objetivos distintos: (1) um grupo de reanimação, que define metas de atendimento, dados a serem levantados e tarefas a serem realizadas dentro de seis horas da apresentação do paciente séptico; e (2) um segundo grupo de tratamento, menos voltado para coleta de dados e mais dedicado ao verdadeiro tratamento dos transtornos fisiológicos decorrentes da sepse. O grupo de reanimação orienta reposição volêmica precoce e suporte vasopressor com base na presença de hipotensão e/ou nível elevado de lactato, tendo como alvo uma PAM maior que 65 mm Hg. Se este objetivo não for atingido, deve-se objetivar uma PVC de 8 mm Hg ou superior ou uma saturação de oxigênio venosa central de 70% ou mais. Na fase seguinte, administração de corticosteroides para choque séptico, consideração de proteína C ativada, controle glicêmico e manutenção da pressão de platô ventilatório em nível baixo são buscados.[22] Para todos os pacientes sépticos, deve-se enfatizar que a identificação da causa da sepse é crucial para que a erradicação ou controle da fonte possam ser realizados; sem isso, os elementos do grupo de reanimação têm pouca chance de redução da mortalidade séptica.

Adotando os princípios de tratamento anteriores, a campanha recrutou mais de 250 centros hospitalares e recentemente relatou um declínio constante na mortalidade hospitalar de mais de 15.000 pacientes sépticos. Esta é a maior avaliação prospectiva de pacientes com sepse grave já realizada.[22] Curiosamente, quanto mais os hospitais usaram essas diretrizes, melhor foi o benefício na sobrevida, e a observância às recomendações correlacionaram-se com redução nas mortes por sepse. Embora a campanha tenha sido bem-sucedida na redução da mortalidade relacionada com a sepse, este sucesso pode ser mais dependente da organização da abordagem de cuidado de pacientes sépticos, do que das recomendações propriamente ditas, pois alguns elementos são ou foram controversos ou, ainda, mostraram-se, ao final, ineficazes no tratamento de sepse. Com poucas exceções, todos os ensaios clínicos prospectivos que mostraram vantagem na sobrevida, aderiram aos princípios da estratégia do Do_2 acima do valor normal – restauração do volume com ou sem transfusão mais suporte inotrópico conforme necessário para atender uma meta predeterminada. O algoritmo ideal para fluidos e inotrópicos permanece indeterminado, mas está claro que é desejável haver uma meta definida. Nesse sentido, é mais apropriado selecionar um desfecho que confirme a resposta à reanimação do que um desfecho que simplesmente ateste o ato da reanimação.

Suporte Cardíaco Perioperatório

Avaliação do Risco Cardíaco

Complicações cardiovasculares são frequentes após cirurgia não cardíaca. Estima-se que 50.000 pacientes terão um infarto do miocárdio perioperatório e um milhão de pacientes terão uma complicação cardíaca anualmente.[23] Conforme a população envelhece, complicações cardíacas continuam a aumentar, exigindo maior vigilância em avaliar e minimizar o risco cardíaco. No contexto de uma emergência cirúrgica aguda, a avaliação do risco pré-operatório é limitada aos sinais vitais, estimativa da volemia e ECG. Não existe oportunidade para avaliações adicionais de risco ou redução do risco. No entanto, em circunstâncias menos urgentes, a avaliação procede de acordo com a presença de fatores de risco (Tabela 23-3). Se o paciente não tem nenhum fator de risco, não são necessários testes nem tratamentos posteriores. Um ou dois fatores de risco não demandam necessariamente testes adicionais, mas, na presença de um histórico médico passado consistente com doença arterial coronariana, é prudente que se façam testes não invasivos. Três ou mais fatores de risco demandam testes não invasivos;[23] no entanto, o teste não invasivo ideal é discutível. O ECG de esforço geralmente é recomendado como teste inicial, mas não é apropriado para pacientes que têm o ECG não interpretável ou para aqueles incapazes de se

exercitar. Em tais casos, um teste de imagem como o de cintilografia com tálio dipiridamol, que simula exercício, é necessário. Adicionalmente, a imagem para avaliar a viabilidade do miocárdio está indicada em pacientes com função miocárdica reduzida ou revascularização prévia para avaliação do miocárdio viável. A escolha do exame de imagem (cintilografia miocárdica com radionuclídeo ou ecocardiografia) depende da expertise local. Um resultado anormal de teste não invasivo demanda cateterização cardíaca com arteriografia coronária. Investigações recentes mostram que pacientes com doença arterial coronariana multivascular ou do tronco principal esquerdo têm menor mortalidade e necessidade menos frequente de repetir a terapia de revascularização quando essa é realiza cirurgicamente (*bypass* da artéria coronária), do que com angioplastia percutânea ou colocação de *stent*; a doença coronariana em um único vaso, por sua vez, pode ser tratada por angioplastia coronariana.[24] Por fim, a revascularização deve ser limitada aos pacientes com uma clara necessidade, independente da necessidade de cirurgia não cardíaca.

Tabela 23-3

Fatores de Risco Cardíaco Perioperatório para Complicações em Pacientes Submetidos à Cirurgia não Cardíaca

FATOR DE RISCO	ODDS RATIO
Diabetes melito	3,0 (1,3-7,1)
Insuficiência renal	3,0 (1,4-6,8)
Cirurgia de alto risco	2,8 (1,6-4,9)
Cardiopatia isquêmica	2,4 (1,3-4,2)
Insuficiência cardíaca congestiva	1,9 (1,1-3,5)
Mau estado funcional	1,8 (0,9-3,5)

Pacientes que não são encaminhados para revascularização, mas que apresentam fatores de risco cardíaco, devem receber tratamento clínico com o objetivo de minimizar o risco cardíaco perioperatório. Vários ensaios clínicos não provaram um benefício na monitoração perioperatória com uma CAP, mas betabloqueadores devem ser administrados a todos os pacientes em risco de eventos cardíacos que estão programados para se submeter a cirurgia.[25] Se possível, o uso de betabloqueadores deve ser instituído bem antes da operação, com estudos apoiando melhores resultados (p. ex., morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal) quando agentes de curta duração como bisoprolol ou metoprolol são iniciados pelo menos um mês antes do tratamento operatório, visando a uma FC em repouso de 50 a 70 batimentos/min. Inibidores da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) redutase (estatinas), com sua capacidade conhecida para estabilizar a placa coronariana, também mostraram potencial para melhorar os resultados perioperatórios em pacientes com fatores de risco cardíaco. A quantidade de dados prospectivos para apoiar seu uso perioperatório é limitada, mas parece que os benefícios da estabilização da placa provavelmente superam significativamente os riscos de miopatia induzida por estatina ou rabdomiólise.

Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser encontrada no período perioperatório, particularmente durante operação de emergência em pacientes com comorbidades clinicamente significativas. O choque é controlado da forma previamente abordada. Os episódios menos graves podem ser caracterizados por taquicardia, baixo DC e edema pulmonar (se a insuficiência for do lado esquerdo) ou periférico (se a insuficiência for do lado direito). A causa mais comum de insuficiência cardíaca nas UTIs cirúrgicas é a isquemia miocárdica, embora o quadro atual também possa representar descompensação de uma insuficiência cardíaca crônica. Desta maneira, a anamnese e o exame físico devem ser complementados com ECG e análise de enzimas cardíacas. Radiografias de tórax podem ser úteis para identificar doença pulmonar; a monitoração invasiva com um CAP permite a determinação das pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo, DC e resistência vascular sistêmica e pulmonar, o que ajuda a distinguir edema pulmonar cardiogênico de não cardiogênico. Como a CAP é menos útil em diferenciar disfunção sistólica de diastólica do que a ecocardiografia, esta pode ser uma ferramenta mais útil em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. A ecocardiografia fornece informação sobre o tamanho das câmaras, função valvar e ventricular e medidas indiretas da pressão, e também identifica problemas extracardíacos, como o derrame pericárdico. Diuréticos e vasodilatadores são esteio do tratamento da insuficiência cardíaca. Os diuréticos melhoram a

congestão pulmonar e reduzem o volume diastólico final ventricular, melhorando assim o $\dot{V}O_2$ miocárdico. Os diuréticos de alça são a classe de escolha na fase aguda devido à sua eficácia reconhecida, início de ação rápido e potência.

Os vasodilatadores, incluindo IECAs, hidralazina e nitratos, também são usados. Os IECAs evitam a formação de angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulante para a secreção de aldosterona. Além de diminuição da pós-carga, eles aumentam o volume de ejeção ventricular esquerda e, assim, geralmente são preferidos, particularmente em pacientes com a fração de ejeção ventricular esquerda deprimida (< 40%). Eles fornecem melhora sintomática, bem como maior sobrevida a longo prazo. A hidralazina e a nitroglicerina são agentes de segunda linha para pacientes que não toleram IECA. Digoxina, um glicosídeo cardíaco, tem um papel limitado no tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Em pacientes com insuficiência diastólica, inotrópicos podem exacerbar a insuficiência, e o tratamento com agentes redutores da tensão da parede miocárdica pode ser necessário. Betabloqueadores ajudam a atenuar a hiperatividade simpática associada à insuficiência cardíaca e diminuir o $\dot{V}O_2$ miocárdio; entretanto, a monitoração cuidadosa é necessária mesmo na vigência de pequenas doses, devido aos efeitos inotrópico e cronotrópico negativos dessas drogas.

Medidas mecânicas, incluindo balão intra-aórtico e dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE), podem ser necessárias como uma ponte para o transplante cardíaco ou para pacientes com choque cardiogênico após *bypass*. Nos Estados Unidos, embora haja grandes limitações no número de doadores de coração, o número de pacientes candidatos a transplante cardíaco causado por insuficiência cardíaca inevitavelmente vai aumentar, visto que há mais de cinco milhões de pessoas com insuficiência cardíaca congestiva clinicamente significativa. Nas últimas duas décadas, o número de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico anualmente quadruplicou. Dispositivos de assistência ventricular e seu papel como ponte para o transplante tornaram-se cada vez mais importantes e têm demonstrado sucesso por até 70% do tempo em pacientes com menos de 60 anos. Os dispositivos mais comumente usados são o DAVE e DAB (dispositivo de assistência biventricular); Estas não são apenas úteis como uma ponte para o transplante, mas também para pacientes idosos tratarem a insuficiência cardíaca avançada, enquanto se recuperam da doença crítica relacionada com a insuficiência de sistemas de órgãos.

A contrapulsação por bomba de balão intra-aórtico é, no momento, o método de assistência mecânica mais comumente utilizado para pacientes com choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio e é uma recomendação classe I da American Heart Association/American College of Cardiology neste contexto.[26] O objetivo inicial, no choque cardiogênico, é o manejo por meio farmacológico, mas se isso não for bem-sucedido, a decisão de colocar e usar uma bomba de balão intra-aórtico deve ser tomada em tempo hábil, porque atrasos em sua colocação estão associados a resultados piores. Infelizmente, existem poucos dados neste momento para mostrar que a terapia com bomba de balão intra-aórtico fornece benefícios clínicos significativos em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM) ou em pacientes IAM após a colocação de *stent* ou angioplastia percutânea. Um estudo mais aprofundado neste grupo é justificado.

Sistema respiratório

Insuficiência Respiratória

A insuficiência respiratória aguda, comum em UTIs cirúrgicas, pode ser decorrente de baixa oxigenação sem hipercapnia (insuficiência respiratória hipoxêmica ou tipo I) ou hipóxia com retenção de CO_2 (insuficiência respiratória hipercápnica ou tipo II). As causas da insuficiência respiratória são numerosas e podem incluir doenças neuromusculares ou cardiopulmonares preexistentes que comprometem a mecânica da respiração, as trocas de gases ou o comando ("*drive*") ventilatório. Outros fatores também podem afetar pacientes pós-cirúrgicos ou criticamente doentes: a mecânica respiratória pode estar comprometida pelo processo da doença aguda, intervenção cirúrgica ou dor; a troca de gases pode ser afetada adversamente por alterações de fluidos, lesão pulmonar direta ou inflamação sistêmica, como resultante da Lesão Pulmonar Aguda (LPA); o comando (*"drive*") ventilatório e a proteção das vias aéreas podem ser deprimidos por analgésicos ou sedativos. Para minimizar a morbidade e a mortalidade associadas, o reconhecimento da insuficiência respiratória aguda é de vital importância, assim como a identificação da causa e o início do tratamento.

Os sintomas e sinais da insuficiência respiratória aguda incluem respiração ofegante, ansiedade, estado mental alterado, cianose, uso dos músculos acessórios da respiração, estridor, taquipneia, taquicardia e hipóxia. A avaliação inicial inclui uma rápida análise para assegurar a permeabilidade das vias aéreas e a ventilação. O estridor implica obstrução iminente das vias aéreas e é uma emergência. Os sinais vitais, incluindo a oximetria de pulso, devem ser avaliados, e suplemento de O_2, fornecido imediatamente, enquanto outras causas de insuficiência são procuradas. Os raios X do tórax e a gasometria arterial são mandatórios; outros exames, como ECG, broncoscopia, cintilografia respiratória ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) e/ou TC de tórax devem ser considerados com base no cenário clínico. Existem várias opções para o fornecimento de O_2 suplementar, incluindo cateter nasal, máscara facial convencional ou tipo tenda, sistemas não invasivos de ventilação com pressão positiva e entubação endotraqueal com ventilação mecânica. A escolha é ditada pelas condições e necessidades de ventilação do paciente. As indicações para entubação e ventilação mecânica podem ser memorizadas pela mnemônica SOAP: ***S***ecreções excessivas que requerem limpeza da árvore respiratória; déficit de ***O***xigenação requerendo ventilação com pressão positiva; obstrução da via ***A***érea ou inabilidade de protegê-la; comprometimento da função ***P***ulmonar (*i.e.*, incapacidade para gerar o esforço respiratório adequado ou para atender as necessidades mínimas de ventilação).

A quantidade de O_2 a ser oferecida deve ser a mínima suficiente para fornecer adequada Cao_2 no sangue. Como discutido anteriormente, isto está diretamente relacionado com as concentrações de Hb e Sao_2. Consequentemente, na presença de choque, atenção deve ser dada à restauração de Hb a nível próximo do normal em pacientes com insuficiência respiratória aguda. A oximetria de pulso e análise da gasometria arterial fornecerão informação sobre Sao_2 e Pao_2, respectivamente. Embora relacionadas, Pao_2 e Sao_2 têm uma relação complexa, como indicado pela curva de dissociação de Hb-o_2 (Fig. 23-3). Em baixos níveis de pressão de O_2 (ponto A a ponto B), aumentos na Pao_2 se traduzem em pequenos aumentos na percentagem de O_2 ligado à Hb; contudo, nos níveis intermediários de pressão de O_2 (ponto B a ponto C), a relação entre Pao_2 e a ligação Hb-o_2 é quase linear, com aumentos na Pao_2 resultando em aumentos significativos na Sao_2. Esta relação não é linear na presença de níveis elevados de pressão de O_2 (ponto C a ponto D), de modo que aumentos continuados na Pao_2 resultam em aumento muito discreto na Sao_2. A meta na insuficiência respiratória aguda é alcançar uma Pao_2 que esteja no platô superior da curva.

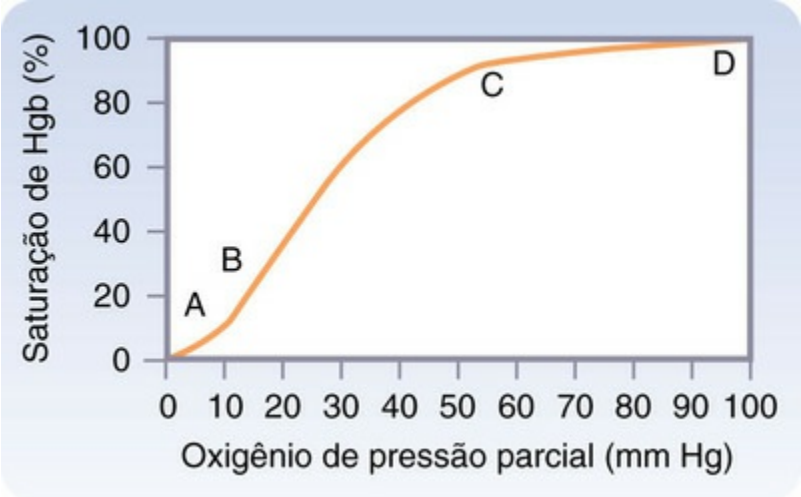


FIGURA 23-3 Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina (Hgb). Uma curva sigmoidal mostra a carga máxima de oxigênio no pulmão, e a descarga de O_2 na periferia que ocorre sobre uma taxa muito estreita de PAO_2.

A hipoxemia é afetada pela inspiração de O_2, ventilação, desvio ("*shunt*") e relação V/Q. A relação $\dot{V}/\dot{Q}$ representa o equilíbrio entre ventilação e perfusão no microambiente alveolar. Essa relação pode, a qualquer momento, variar de um *shunt* completo (espaço perfundido, mas não ventilado) para o espaço morto (espaço ventilado, mas não perfundido). O colapso alveolar (p. ex., atelectasia, sangramento alveolar com fluidos ou debris proteicos) resulta em *shunt*. Nesta situação, o sangue que perfunde o alvéolo retorna ao átrio esquerdo com baixa Cao_2 – essencialmente a mesma do sangue venoso misto. No caso do espaço morto, a ventilação ocorre nas vias aérea de condução, onde a perfusão é limitada e não ocorre essencialmente nenhuma troca de gases. Em última análise, a Pao_2 representa a soma total da troca de gases (Fig. 23-4). Os defeitos podem ser quantificados como gradiente alvéolo-arterial de ($AaDo_2$):

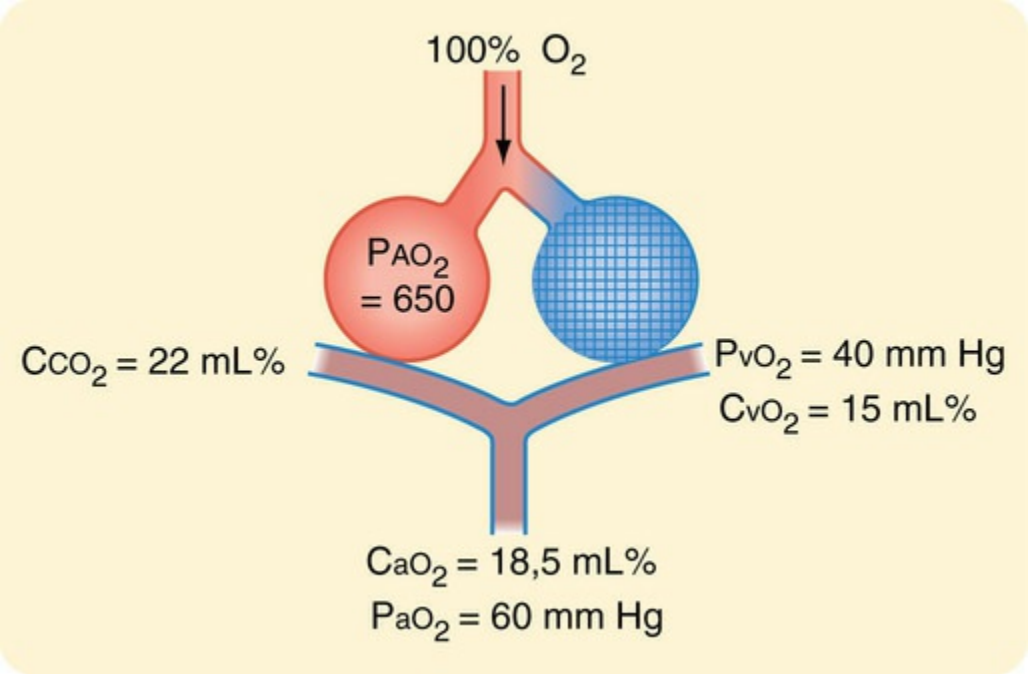


FIGURA 23-4 Modelo da teoria dos dois alvéolos da função pulmonar. Na presença de colapso alveolar ou inundação alveolar (*área hachurada*), o sangue venoso não oxigenado à direita é permitido a passar ao alvéolo sem nenhuma transferência de oxigênio, para uma PaO_2 de 40 mm Hg e teor de oxigênio de 15 mL%. Apesar de um alvéolo normal à esquerda e teor de oxigênio normal após passar pelo alvéolo (teor de O_2, 22 mL%), a mistura do fluxo de sangue da direita e da esquerda dá à pressão sanguínea sistêmica uma PaO_2 de 60 mm Hg e um baixo teor de O_2 de 18,5 mL%. (De Hall JB, Wood LD: Acute hypoxemic respiratory failure. In Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH [eds]: Principles of critical care, New York, 1992, McGraw-Hill.)

$$AaDo_2 = P_{AO_2} - Pao_2$$

onde

$$P_{AO_2} = [F_{IO_2} \times (P_{ATM} - P_{H_2O})] - PA_{CO_2}$$

Patm é a pressão atmosférica (760 mm Hg ao nível do mar e 627 mm Hg a 1.610 m de altura); Ph_2O é a pressão de vapor d'água (40 mm Hg); e $PaCO_2$, é a pressão alveolar do CO_2, que pode ser calculada dividindo-se $PaCO_2$ pelo quociente respiratório (normalmente = 0,8). Assim, por exemplo, para um indivíduo respirando em ar ambiente ao nível do mar e tendo uma $PaCO_2$ de 40 mm Hg:

$$P_{AO_2} = [0,21 \times (760 - 47)] - (40 / 0,8) = (0,21 \times 713) - 50$$
$$= 150 - 50 = 100 \text{ mm Hg}$$

A 1.610 m, a PAO_2 é 72 mm Hg, e ao nível do mar, ao respirar O_2 a 100%, a PAO_2 é 663 mm Hg. Subtrair PaO_2 da PAO_2 quantifica $AaDO_2$. Em indivíduos saudáveis, a ventilação e a perfusão são bem combinadas e a $AaDO_2$ é baixa (10-25 mm Hg), porque reflete somente a ventilação do espaço morto nas vias aéreas de condução e discreto *shunt* nos vasos brônquicos e nas veias cardíacas mínimas (de Tebésio). $AaDO_2$ elevada sugere prejuízo na troca de gases. Causas não pulmonares de *shunt* da direita para esquerda incluem defeitos do septo atrial, malformações arteriovenosas pulmonares, sepse grave e cirrose. Existem várias causas pulmonares de disfunção pulmonar, incluindo aspiração, atelectasia, pneumonia, contusão pulmonar, embolia pulmonar, edema pulmonar, LPA e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

A aspiração é um problema comum em UTI e pode levar à pneumonite química, pneumonia associada à ventilação mecânica e SARA. A aspiração é causada por deficiências na competência laríngea e/ou fechamento da glote, ou por refluxo gástrico secundário a íleo adinâmico ou obstrução pilórica. Ela é potencializada pela instalação de sondas que rompem os mecanismos protetores normais. Se o evento de aspiração é significativo, as manifestações iniciais são decorrentes dos efeitos mecânicos de obstrução das vias aéreas. Pacientes com sensório diminuído estão em risco particular e não irão tossir para expelir o aspirado, resultando, deste modo, em efeitos mais graves. Logo em seguida, a lesão química se torna evidente, e tomam lugar a broncoconstrição e o sequestro de fluidos nos alvéolos. Segue-se uma resposta inflamatória com liberação de mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos e das plaquetas e extravasamento de fluido rico em proteína para dentro do alvéolo. A função pulmonar piora progressivamente ao longo destas fases, e a hipoxemia resultante pode ser grave. Devido à imunossupressão e ao comprometimento das defesas das vias aéreas, a pneumonia bacteriana é o principal risco durante a evolução clínica. O tratamento da aspiração consiste em limpeza mecânica das vias aéreas, com remoção de debris, além de descompressão gástrica para evitar eventos futuros, e cuidados respiratórios de suporte (p. ex., broncodilatadores, broncoscopia e ventilação mecânica) quando necessários. Não há nenhum papel para corticosteroides ou antibióticos profiláticos, pois servem somente para selecionar a resistência bacteriana; no entanto, os clínicos devem permanecer vigilantes para o diagnóstico de uma pneumonia legítima.

A atelectasia é vista mais frequentemente em pacientes pós-cirúrgicos ou imobilizados. O colapso alveolar leva ao *shunt* com resultante hipoxemia. Achados adicionais estão relacionadas com o grau de atelectasia e incluem murmúrios ventilatórios diminuídos e volumes pulmonares reduzidos, hemidiafragma elevado, ou consolidação na radiografia de tórax. A febre associada pode ser significativa, mas geralmente diminui com reexpansão; no entanto, o alvéolo colapsado é propenso à colonização bacteriana, que pode levar ao desenvolvimento de pneumonia. O tratamento é direcionado à reexpansão do alvéolo colapsado; assim, a manutenção da competência das vias aéreas e limpeza pulmonar são de importância primordial. O controle da dor é fundamental para equilibrar a dor induzida por imobilização com a sedação ou hipoventilação.

A pneumonia é comum na UTI, particularmente em pacientes ventilados mecanicamente e naqueles com lesão pulmonar direta. As manifestações clínicas envolvem febre, leucocitose, hipóxia, infiltrado radiográfico característico e escarro purulento, com número elevado de bactérias e neutrófilos. Suporte respiratório, limpeza da árvore respiratória e antibióticos são o fundamento do tratamento; no entanto, medidas preventivas como elevação da cabeceira do leito, boa higiene oral, interrupção diária da sedação e prevenção de aspiração são extremamente importantes. O diagnóstico e o controle da pneumonia são discutidos no Cap. 12. A contusão pulmonar está associada ao trauma da parede torácica, de forma que a disfunção pulmonar é derivada não somente do desequilíbrio da mecânica respiratória por hipoventilação secundária à dor, mas também da lesão direta do tecido pulmonar; neste contexto, a hemorragia alveolar e o sequestro de fluidos superam de forma esmagadora os mecanismos alveolares protetores inatos. O trauma da parede torácica prejudica muito a respiração profunda e a tosse, comprometendo a limpeza pulmonar, o que predispõe o paciente à atelectasia e pneumonia. Os achados iniciais variam amplamente, e a condição piora tipicamente durante as 24 a 48 horas subsequentes, com a evolução da resposta inflamatória e desvios de fluidos, que resultam na progressão da lesão na área pulmonar afetada. O tratamento é de suporte e consiste em suporte respiratório e limpeza pulmonar, mas a contusão permanece um terreno fértil para o desenvolvimento de pneumonia (Cap. 58).

O edema pulmonar é um evento potencialmente catastrófico que é inicialmente manifestado por

hipoxemia. Os sinais clínicos incluem dispneia, taquipneia, hipoxemia, roncos/estertores bilaterais e escarro espumoso. Os pacientes podem apresentar sinais de hipervolemia com insuficiência cardíaca congestiva, veias do pescoço distendidas e edema periférico. Os achados radiográficos incluem a inversão do fluxo sanguíneo ("cefalização"), acúmulo de leucócitos perivasculares, uma silhueta cardíaca alargada e derrame pleural. A etiologia pode incluir a sobrecarga de volume, bem como a insuficiência cardíaca esquerda. Em pacientes com disfunção renal ou cardiopulmonar, a monitoração hemodinâmica invasiva pode ser indicada para esclarecer o diagnóstico e otimizar a terapia. A hipoxemia e a hipercapnia são tratadas clinicamente e, quando necessário, é fornecido suporte inotrópico. Diuréticos e nitratos podem ser administrados para diminuir a pré-carga, enquanto hidralazina, nitroprussiato ou IECA podem ser usados para reduzir a pós-carga. A ventilação não invasiva, por sua vez, pode permitir tempo para que diuréticos ou outras medidas tornem-se eficazes, mas o limiar para entubação deve permanecer baixo.

Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

LPA e SARA são síndromes clínicas de disfunção pulmonar que podem resultar de várias condições infecciosas, inflamatórias, de dano tecidual ou choque celular. Os critérios para o diagnóstico da SARA incluem início agudo, infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax, ausência de edema pulmonar cardiogênico (*i.e.*, POAP < 18 mm Hg) e hipoxemia (razão $Pao_2/Fio_2 \leq 200$).[27] Na mesma sequência, a lesão pulmonar aguda é uma forma mais branda, com uma razão Pao_2/Fio_2 de 201 a 300.

A mortalidade associada à SARA é de aproximadamente 50%, com a maioria das mortes atribuídas à FMO. A patogênese da SARA progride através de três estádios. O primeiro estádio, que coincide com o início agudo da insuficiência respiratória, é conhecido como fase exsudativa. O rompimento do epitélio alveolar resulta no fluxo de líquido de edema rico em proteína e leucócitos para o interior do alvéolo. A destruição dos pneumócitos tipo II rompe o transporte normal de fluido alveolar e a produção de surfactante, contribuindo desta maneira para inundação e colapso alveolares. Os macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias que atraem e ativam os neutrófilos, os quais provocam o dano tissular. Alguns pacientes apresentam uma evolução não complicada, com resolução desse processo, enquanto outros progridem para a fase fibroproliferativa, em que as células mesenquimais preenchem o espaço alveolar e iniciam a fibrose, acumulando colágeno e fibronectina no pulmão. No estádio final, ou fase de resolução, o edema alveolar é resolvido à medida que os pneumócitos tipo II voltam a preencher o epitélio, a proteína é degradada, e ocorre um remodelamento gradual do tecido de granulação e da fibrose.

O tratamento da SARA é primeiramente de suporte, e qualquer causa de base deve ser identificada e tratada. Devem ser fornecidas oxigenação e ventilação adequadas, as quais invariavelmente requerem entubação e ventilação mecânica. Suporte nutricional deve ser administrado, assim como, precocemente, medidas profiláticas apropriadas contra gastrite de estresse e tromboembolismo venoso. Diversas medidas coadjuvantes têm sido estudadas para o tratamento da SARA. Estudos clínicos preliminares sugerem que o controle de fluidos visando reduzir as pressões de enchimento pode diminuir o edema pulmonar e melhorar as trocas gasosas; no entanto, os dados disponíveis são limitados. Com as estratégias que têm sido utilizadas (mantendo POAP < 8), há risco objetivo de prejuízo na perfusão de órgãos não pulmonares.[20,28] Da mesma forma, objetivando uma estratégia conservadora de manejo de líquidos, alguns têm usado e defendido diuréticos de alça para alcançar pressões de enchimento inferiores, porém pacientes com LPA e SARA geralmente têm também pneumonia ou outros estados infecciosos associados à labilidade hemodinâmica que impedem o uso de diuréticos. A terapia de reposição de surfactante tem sido bem-sucedida em neonatos, mas não foram provados benefícios em adultos com SARA, nem com óxido nítrico ou outros vasodilatadores, apesar de estudos anteriores terem se mostrado promissores. Em nenhum momento se considerou que os corticosteroides fossem benéficos quando administrados precocemente na SARA; no entanto, à medida que fisiopatogenia se tornou mais bem compreendida, essas drogas passaram a ser aplicadas na última fase da SARA, a fibroproliferativa, e os resultados preliminares foram encorajadores, mas estudos posteriores mostraram que pode haver aumento na mortalidade. Consequentemente, o papel dos corticosteroides no tratamento da SARA permanece incerto, devendo ser usados com cuidado, porque predispõem o paciente a um maior risco de infecção. Há também evidências recentes de que alimentações enterais ricas em óleo de peixe, especificamente ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e arginina, proporcionam benefício clínico. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 têm mostrado melhorar oxigenação e reduzir mortalidade, complicações gerais e tempo de internação na UTI.[29]

Vários métodos têm sido usados para ventilar pacientes com SARA, incluindo os meios convencionais, como ventilação controlada por pressão, ventilação controlada por volume, ventilação de relação inversa

inspiração:expiração (I:E), e alguns dos chamados modos de resgate, como ventilação de alta frequência em jato, ventilação intrapulmonar percussiva, ventilação oscilatória de alta frequência, oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) e remoção extracorpórea de dióxido de carbono. Aparentemente, uma estratégia de ventilação pulmonar protetora usando um volume de ar corrente (VAC) de 6 mL/kg está associada à redução da mortalidade, conforme evidenciado pela rede de estudos em SARA do National Institutes of Health's.[30] Neste ensaio clínico prospectivo randomizado multicêntrico, os pacientes foram randomizados para VAC de 12 mL/kg *versus* 6 mL/kg, as pressões de platô foram mantidas em menos de 50 e menos de 30 cm H_2O, respectivamente, nos grupos de estratégia protetora pulmonar e tradicional, e acidose respiratória foi tratada por hiperventilação ou por administração de bicarbonato. Após o registro de 861 pacientes, o estudo foi interrompido porque a análise mostrou que a mortalidade no hospital foi reduzida de 40% para 31%[30] no grupo de VAC menor. Os resultados desse estudo diferem de outros anteriores (ensaios menores), mas consolidaram resultados que já haviam sido observados em estudos de acompanhamento; portanto, esta abordagem ganhou ampla aceitação como estratégia ventilatória de escolha para o tratamento da SARA.

A ventilação percussiva de alta frequência (VPAF) e ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) são mais comumente utilizadas e têm sido referidas como modos de resgate ou salvamento de SARA.[31] Seu uso foi amplamente limitado a pacientes que permaneceram hipoxêmicos sobre os modos mais convencionais, como ventilação controlada por pressão ou volume. As fases exsudativas e fibroproliferativa da SARA causam uma acentuada redução na complacência pulmonar e altos picos de pressão das vias aéreas geradas pelos modos convencionais podem resultar em significativo barotrauma. VPAF e VOAF criam pressões de pico muito inferiores, mas mantêm ou aumentam ligeiramente a pressão média das vias aéreas em comparação com os modos convencionais, que é um mecanismo pelo qual se obtém melhora da oxigenação. Outros mecanismos hipotéticos de melhora da oxigenação por VPAF incluem alterações nos padrões de fluxo (volume, fluxo convectivo) e da difusão molecular; no entanto, está além do escopo deste capítulo avançar em mais detalhes. Há uma quantidade significativa de literatura mostrando melhores resultados com VPAF para lesão por inalação, mas a investigação sobre seus benefícios para lesões por trauma não térmico ou pacientes cirúrgicos com SARA está evoluindo. Alguns dados retrospectivos mostram que VPAF melhora a oxigenação em SARA enquanto a pressão média das vias aéreas não é alterada,[31] portanto, são necessárias pesquisas adicionais. No entanto, VPAF e VOAF agora são considerados como métodos de resgate reservados a pacientes com SARA em que há dificuldade na oxigenação. A ventilação de liberação de pressão das vias aéreas (conhecida pela sigla inglesa *"APRV"*, *airway pressure release ventilation*) é outro modo potencialmente útil de ventilação para pacientes com LPA e SARA. A APRV mantém uma maior pressão média das vias aéreas, evitando as maiores pressões de pico de modos convencionais de ventilação; ela pode melhorar a oxigenação e possivelmente reduzir o barotrauma.[32] O recrutamento alveolar mais consistente pode também melhorar a relação ventilação-perfusão e melhorar a troca gasosa total. Além disso, os pacientes podem ter respiração espontânea com APRV, o que poder determinar maior conforto e diminuição do uso de sedação. Atualmente, no entanto, não há evidência mostrando melhores resultados clínicos com APRV, embora se verifique que é um método de ventilação que pode ser usado com segurança nesses pacientes.

A posição prona tem sido proposta como uma maneira de melhorar a oxigenação, por aumentar o volume expiratório final, melhorar a combinação $\dot{V}/\dot{Q}\pi$ e alterar a mecânica da parede torácica. Em um estudo clínico prospectivo randomizado multicêntrico realizado há mais de 10 anos, o decúbito ventral melhorou a oxigenação, mas não a sobrevida em um subgrupo de pacientes com hipoxemia grave; entretanto, isto foi observado antes dos estudos em SARA introduzirem estratégias de proteção pulmonar, como ventilação de baixo VAC. A partir de então, estudos randomizados ainda não encontraram um benefício em sobrevida na estratégia de posição prona, que continuou mostrando aumento nas taxas de complicações, mais notavelmente na necessidade aumentada de sedação, uso de bloqueio neuromuscular, instabilidade hemodinâmica e deslocamento de dispositivos dos pacientes. O cuidado com o paciente em posição prona é trabalhoso e deve ser dada atenção meticulosa para minimizar complicações, como úlcera de pressão e extubação acidental.

A pressão expiratória final positiva (PEEP) pode melhorar a oxigenação pelo recrutamento dos alvéolos colapsados e aumento da capacidade residual funcional. A ventilação convencional geralmente requer a PEEP mínima necessária para fornecer oxigenação aceitável. No entanto, no controle da SARA o aumento da PEEP pode ser benéfico para melhorar a oxigenação, assim como para proteger o pulmão ao diminuir os eventos contrários de recrutamento/colapso do alvéolo, reduzindo a reabertura cíclica e o estiramento

durante a respiração mecânica. O nível ótimo de PEEP pode ser determinado pelo aumento progressivo da PEEP visando à maximização da relação Pao_2/FIo_2; no entanto, pode ser contestado que esta prática ignora a mecânica do pulmão. Uma curva volume-pressão do pulmão pode ser gerada para um dado paciente, e o ponto de inflexão mais baixo (PFLEX), identificado. Alternativamente, a PEEP pode ser titulada para a compliância máxima, que pode ser mais fácil de medir à beira do leito. Evidências disponíveis parecem apoiar o conceito de que níveis mais altos de PEEP em pacientes com SARA podem limitar o trauma de estiramento do tecido pulmonar e podem ter efeitos benéficos no resultado.[27]

Suporte Ventilatório

Suporte Ventilatório não Invasivo

Muitos pacientes requerem mais suporte do que dispositivos passivos de entrega de oxigênio podem oferecer. Várias intervenções ventilatórias não invasivas podem melhorar oxigenação e a ventilação e, possivelmente, evitar a necessidade de entubação endotraqueal e ventilação mecânica. Respirar em pressão positiva intermitente auxilia na limpeza de secreções, mas é um trabalho intensivo e, por não ser continuamente aplicado, não recruta permanentemente os espaços de ar. A pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) aplicada por uma máscara firmemente adaptada pode manter e restaurar a capacidade residual funcional e, dessa maneira, fornecer um efeito salutar temporário na oxigenação à medida que a causa fundamental da hipóxia é tratada. Essa intervenção não tem nenhum efeito na ventilação e requer um tubo nasogástrico por causa da aerofagia associada. Além disso, a diminuição do nível de consciência é uma contraindicação relativa para o uso da máscara porque o paciente pode vomitar e não ser capaz de remover a máscara, firmemente adaptada, o que resulta em aspiração. Pressão positiva das vias aéreas em dois níveis (BiPAP) também envolve o uso de uma máscara adaptada firmemente, mas requer o ventilador para dar uma pressão alta nas vias aéreas durante a respiração espontânea iniciada pelo paciente e uma pressão de base mais baixa durante a expiração (como a PEEP). Isto pode fornecer assistência suficiente para evitar a fadiga e protelar a entubação endotraqueal. Como a CPAP, a BiPAP é considerada uma terapia de curta duração que permite a identificação e o tratamento da desordem basal. Para os pacientes mantidos em CPAP e BiPAP, a monitoração continuada é necessária, porque sua condição pode-se deteriorar a qualquer momento. Uma observação deve ser feita sobre o uso de ventilação não invasiva para tratar a insuficiência respiratória pós-extubação, face à possível associação com mortalidade mais elevada do que com a terapia-padrão.[33]

Ventilação Mecânica

Como observado, existem quatro indicações primárias para entubação endotraqueal e ventilação mecânica, como determinado anteriormente pela mnemônica SOAP. A primeira variável a ser ajustada é o gatilho, que é a variável que irá iniciar a inspiração. O gatilho pode ser um intervalo de tempo ou um nível mínimo (limiar) de fluxo aéreo. A segunda variável a ajustar é um limite inspiratório, o qual pode ser um volume, uma pressão ou uma taxa máxima de fluxo de ar. A terceira variável a ajustar é o ciclo, que pode ser um volume, pressão ou tempo. Com base nestas variáveis, o ventilador dispensará três tipos de respiração: mandatória, assistida, ou espontânea. Na ventilação mandatória, a máquina dispara, limita e produz o ciclo ventilatório. A respiração assistida é disparada pelo paciente, mas o limite e o ciclo são dados pelo ventilador. Na respiração espontânea, o disparo, o limite o ciclo são dados pelo paciente.

Ventilação Ciclada a Volume

Este tipo de ventilação libera um VAC pré-ajustado a cada respiração. As vantagens incluem a liberação de um volume-minuto pequeno e a facilidade do uso. Sua principal desvantagem é o potencial para aumento de pressão nas vias aéreas e barotrauma. Os diferentes modos da ventilação ciclada a volume incluem a ventilação mandatória controlada ("CMV"), ventilação assistida/controlada (A/C) e ventilação mandatória intermitente ("IMV"). Com a CMV, o paciente recebe um número ajustado de respirações de volume fixo, mas é incapaz de aumentar a frequência respiratória pelo disparo de respirações adicionais. A CMV é tipicamente usada na sala de operações, sob anestesia geral. A A/C difere da CMV pelo fato de que o paciente é capaz de disparar respirações adicionais. Cada respiração disparada será uma respiração completamente ciclada pela máquina. A A/C é usada quando é requerido suporte ventilatório completo, mas não é adequada para pacientes agitados, pois pode ocorrer taquipneia e alcalose respiratória grave. A IMV permite a respiração espontânea. Ela libera ventilações intermitentes de volume fixo e permite que o

paciente respire espontaneamente entre as respirações mecânicas. A IMV sincronizada ("SIMV") permite que a ventilação mecânica seja disparada pelo esforço respiratório do próprio paciente e evita o acúmulo exagerado de respirações. A variação dos graus de suporte de pressão pode ser adicionada às respirações espontâneas para dar assistência ao paciente. A SIMV é um modo útil para o desmame do ventilador e para situações de assincronia paciente-ventilador. Em geral, a ventilação ciclada a volume é a mais desconfortável para o paciente e pode resultar em importante assincronia paciente-ventilador, com necessidade de sedativos em quantidade significativa.

Ventilação Ciclada à Pressão

A ventilação controlada à pressão é destinada a proteger o pulmão da sobredistensão alveolar e dano epitelial. Uma pressão ajustada aplicada ao circuito ventilatório durante cada respiração permite que os pulmões se expandam com base na complacência torácica. As principais vantagens são a média e o pico mais baixos de pressão das vias aérea e um padrão de fluxo exponencial desacelerado que tende a ser mais confortável para o paciente. A principal desvantagem é a ventilação-minuto flutuante face à variação da complacência pulmonar. Respirações cicladas à pressão podem ser liberadas de uma maneira análoga às respirações cicladas a volume em modo A/C ou SIMV. A ventilação com pressão de suporte ("PSV") é um modo ventilatório espontâneo. Uma força inspiratória negativa criada pelo paciente irá disparar o ventilador para aplicar uma certa pressão ao circuito do ventilador. A PSV é o modo mais confortável de ventilação, porque o paciente é capaz de controlar todos os elementos de inspiração e expiração; por conseguinte, a PSV se tornou o modo de escolha para o desmame de pacientes da ventilação mecânica. A principal desvantagem é que a ventilação-minuto não pode ser assegurada e pode ocorrer hipoventilação e apneia, de modo que os pacientes devem ter um controle respiratório intacto ("*drive*") e ser cuidadosamente monitorados.

Pacientes Difíceis de Ventilar

Pacientes com doença pulmonar grave podem representar um desafio para oxigenação ou ventilação. Nos modos de ventilação ciclada a volume, as pressões das vias aéreas podem aumentar; nos modos ciclados à pressão, o VAC liberado pode diminuir. Os objetivos são a manutenção da pressão das vias aéreas menor que 35 a 40 cm H_2O e $Sao_2 \geq 90\%$. Recomendações definitivas para estratégias ventilatórias ideais não são disponíveis, mas certas manobras podem ser tentadas. Posição prona, óxido nítrico e hipercapnia permissiva foram discutidos anteriormente. A ventilação de relação inversa inspiração:expiração (I:E) envolve prolongar o tempo inspiratório para acima de 50% do ciclo respiratório, o que aumenta a pressão média das vias aéreas e restabelece os espaços de ar por uma "auto-PEEP", bastante semelhante à PEEP aplicada em outras situações. A ventilação de relação inversa I:E deve ser usada com cuidado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) conhecida e asma, devido à propensão para o aprisionamento de ar. Esse fenômeno deve ser considerado em um paciente, sempre que um volume-minuto aumentado provocar um aumento de PCO_2. Em casos graves, pode ser necessário o uso de drogas paralisantes, que relaxam a musculatura da parede torácica e permitem a sincronização do ventilador com o paciente, enquanto diminuem VO_2 e a produção de CO_2. A insuflação traqueal de oxigênio poder fornecer 2 a 10 L/min de O_2 a 100% a 1 cm da carina. Isto diminui a $PaCO_2$ por lavar o espaço morto anatômico proximal e pode ser útil quando a hipercapnia permissiva está sendo usada para atenuar a acidose respiratória.

A traqueostomia pode ser necessária para facilitar o desmame e a descontinuação da ventilação mecânica em alguns pacientes, porque pode diminuir a ventilação do espaço morto, o trabalho respiratório e melhorar o conforto do paciente, diminuindo a necessidade de sedação e melhorando a higienização pulmonar e a depuração de secreções. O momento da traqueostomia na insuficiência respiratória é um assunto controverso. Estudos mais antigos sugeriram que o procedimento fosse realizado em pacientes com permanência de ventilação mecânica por mais de 14 a 20 dias; no entanto, dados mais recentes mostraram redução no tempo de internação em UTI e na duração da ventilação mecânica, sem aumento nas taxas de complicação, quando a traqueostomia foi realizada dentro de sete dias da ocorrência de insuficiência respiratória.[34] Isto é reforçado por estudos mostrando os mesmos benefícios em uma população mista de pacientes cirúrgicos, clínicos e traumatizados que foram submetidos à traqueostomia dentro de três dias do início da ventilação mecânica. A traqueostomia percutânea é uma modalidade atraente porque é mais conveniente do que a traqueostomia tradicional feita na sala de operação e pode estar associada à redução de custos, complicações no transporte, atrasos e hemorragia e infecção pós-

operatória do que as técnicas abertas.

A ECMO e a remoção de CO_2 podem oferecer proteção pulmonar suficiente para salvar pacientes criticamente doentes, mas são limitadas pela necessidade de pessoal especializado e pela pouca disponibilidade. Seu uso se enquadra apropriadamente no resgate de pacientes com insuficiência respiratória grave que não respondem a outras modalidades de suporte ventilatório avançado, na esperança de que os pulmões recuperem-se, evitando ainda mais a exposição aos aspectos potencialmente prejudiciais da ventilação mecânica.[35] A pandemia de influenza (H1N1) levou à investigação de ECMO como um meio para tratar pacientes que sofreram de SARA associada à H1N1.[35] Embora os resultados iniciais em termos de sobrevida e recuperação da função pulmonar sejam promissores, existem apenas dados observacionais neste momento, e deve ser lembrado que investigações anteriores em ECMO para SARA falharam em mostrar qualquer benefício na sobrevida. A exceção é um estudo aleatório recente (CESAR 2009), no Reino Unido, com 180 pacientes com insuficiência respiratória aguda grave; foi observado algum benefício de sobrevida sem incapacidade significativa em pacientes tratados com ECMO quando comparada com a ventilação convencional.[36,37]

Desmame da Ventilação Mecânica

Pacientes que são entubados por insuficiência respiratória requerem usualmente um período de desmame da ventilação mecânica, durante o qual recuperam a força e provam sua habilidade para oxigenar-se. Quando se considera a liberação de um paciente de um ventilador, é importante primeiro assegurar que o problema fundamental que levou à entubação tenha sido corrigido e que o paciente esteja estável. Então, pode-se fazer a mesma avaliação através de SOAP utilizada na determinação da necessidade para entubação:

1. As ***s***ecreções são tão abundantes que o paciente não possa lidar com elas?
2. O paciente está ***o***xigenando adequadamente (*i.e.,* razão $PaO_2/FIO_2 > 200$; o que requer uma $FIO_2 \leq$ 0,40-0,50 e PEEP < 5-8 cm H_2O)?
3. As vias ***a***éreas podem ser protegidas pelo paciente?
4. A função ***p***ulmonar é adequada?

O ideal é que o paciente seja avaliado enquanto respira espontaneamente, e um número de parâmetros pode ser obtido para avaliar a função pulmonar. São indicadores úteis a força inspiratória negativa (> –20 a 30 cm H_2O), ventilação-minuto (< 10-15 L/min), VAC (> 5 mL/kg) e a frequência respiratória (< 30 movimentos/min). Talvez o teste isolado mais confiável seja a razão frequência respiratória/VAC, conhecido como índice de Tobin ou Rapid Shallow Breathing Index (Índice de Respiração Superficial).[37] Um valor maior que 105 prediz falha da extubação com uma probabilidade de 95%, enquanto um valor menor que 80 prediz sucesso em 95% dos pacientes. Existem quatro métodos principais de desmame do paciente do ventilador mecânico. Múltiplas avaliações através do tubo T ("Ayre") podem ser realizadas diariamente, extubando-se o paciente uma vez que o paciente tolere várias horas. Este método é trabalhoso, intensivo e pode inconvenientemente causar estresse no paciente, particularmente se entubado com tubo endotraqueal de pequeno diâmetro. Um único teste ao dia com tubo T pode ser realizado, com extubação, caso bem-sucedido. Se o teste não for bem-sucedido, o paciente deve descansar por 24 horas, repetindo-se a tentativa no dia seguinte. As interrupções de ventilação artificial com VAI e VSP são populares, sem uma vantagem comprovada de uma sobre a outra. O que se sabe com clareza, no entanto, é que experimentações de respiração espontânea encurtam o tempo de desmame, portanto a interrupção diária da sedação e a respiração espontânea são obrigatórias.

Antes da extubação, o clínico deve sistematicamente rever a condição geral do paciente pela avaliação SOAP e considerar outros fatores além da mecânica respiratória. O edema das vias aéreas superiores e a obstrução necessitam ser descartados por teste de permeabilidade de vias aéreas. Um método inequívoco e objetivo é fazer com que o paciente tussa ao redor do tubo endotraqueal com o balonete desinsuflado e um dedo fechando a luz do tubo; entretanto, deve-se tomar cuidado para prevenir a aspiração de secreções coletadas acima do balão antes de desinsuflá-lo. O prontuário e o registro de anestesia devem ser revisados para averiguar se a entubação inicial ocorreu sem problemas, caso o paciente precise ser reentubado. Os pacientes entubados após múltiplas tentativas, com o auxílio de broncoscopia ou por entubação retrógrada devem preferencialmente ser extubados sob circunstâncias controladas, e não no meio da noite. Finalmente, os fatores que determinam maior necessidade de ventilação, como desequilíbrio acidobásico, insuficiência renal ou hepática, febre alta, sepse e ansiedade ou agitação pronunciadas, devem ser corrigidos se possível. Pacientes de difícil sedação e os que alternam entre agitação e sedação

profunda podem-se beneficiar do α_2-agonista dexmedetomidina, o qual exerce somente efeitos mínimos sobre a estabilidade hemodinâmica ou "*drive*" respiratório.[6]

Sistema gastrointestinal

Gastrite de Estresse

Lesões mucosas relacionadas com o estresse são o resultado da ação de ácido gástrico na mucosa gástrica comprometida (*i.e.*, pouco perfundidas e/ou imunologicamente incompetente). É relatado que estas lesões se desenvolvem em 25% a 100% dos pacientes de UTI em 24 a 48 horas da admissão, com um sangramento clinicamente significativo sendo manifestado em somente 5% a 10% dos pacientes. Com base nesses dados, a profilaxia da úlcera por estresse rotineira é adotada na maioria da UTIs; contudo, provavelmente, não é necessária em todo paciente de UTI. A evolução dos cuidados nas UTIs tem fornecido suportes nutricionais e de reanimação melhores e mais precocemente, o que resulta em melhores perfusão e integridade de mucosa. Os fatores de risco para gastrite por estresse incluem ventilação mecânica acima de 48 horas, coagulopatia, grandes queimaduras e trauma cranioencefálico. Pacientes com fatores de risco recebem profilaxia até atingirem aporte dietético enteral ou gástrico em quantidade acima de 50% das metas de ingesta calórica. A nutrição por via gástrica é um dos meios mais eficazes de prevenir a gastrite por estresse. Os agentes profiláticos incluem antiácidos, sucralfato, antagonistas de receptores de histamina-2 (H_2) e inibidores de bomba de prótons (IBP), estes últimos se tornando a base da terapia devido à sua longa duração de ação e eficácia. Os antiácidos parecem não ser eficazes em pacientes de UTI e não são considerados agentes de primeira linha. O sucralfato é um polímero de sacarose que é ativado em ambiente ácido; ele se liga à mucosa gástrica exposta e às áreas de úlcera formando uma barreira protetora. Estimula a síntese de prostraglandina local e é administrado via oral ou por sonda nasogástrica. Ensaios clínicos sugerem menor risco para a pneumonia nosocomial com sucralfato do que com antagonistas de receptores H_2, devido à preservação de um pH gástrico ácido, que é associado à menor proliferação bacteriana. A principal desvantagem do sucralfato é sua interferência com a absorção de outros medicamentos, como antibióticos, varfarina, e fenitoína. Os antagonistas de receptores H_2 apresentam potentes propriedades ácido-redutoras. Seus inconvenientes incluem o desenvolvimento de taquifilaxia e o aumento da colonização bacteriana gástrica, o que leva ao desenvolvimento de pneumonia. Um grande ECR prospectivo multicêntrico comparando o uso de sucralfato com ranitidina em pacientes de UTI com fatores de risco verificou que os antagonistas de receptores H_2 foram superiores ao sucralfato na prevenção de sangramento clinicamente importante, enquanto a taxa de pneumonia associada à ventilação mecânica foi semelhante entre os grupos. Embora os IBPs pareçam superiores aos antagonistas de receptores de H_2 no tratamento da úlcera péptica, ensaios clínicos demonstraram ausência de superioridade na prevenção de gastrite por estresse.[38] Além do mais, foi verificada associação entre o uso de IBPs e colite por *Clostridium difficile* adquirido na comunidade.

Descontaminação Digestiva Seletiva

A descontaminação digestiva seletiva (DDS) é uma estratégia que objetiva diminuir a carga microbiana no intestino com base no conceito de que as bactérias do intestino translocam-se para a circulação sistêmica e incitam uma resposta inflamatória que leva à FMO (ver adiante).[39] Embora o fenômeno de translocação microbiana tenha sido documentado em animais e sugerido em alguns estudos humanos, não existe evidência convincente de que ele seja responsável por resultados clínicos adversos. Em contrapartida, existe evidência de que mediadores inflamatórios podem atravessar o intestino em momentos de estresse, ajudados pela hipoperfusão do órgão, pela perda da integridade da mucosa e por imunoglobulinas e enterócitos. A DDS visa à redução da carga de patógenos Gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos no intestino. Uma formulação típica inclui a combinação de uma pasta de polimixina, tobramicina e anfotericina (ou colistina) aplicada à mucosa oral, uma mistura administrada ao estômago e uma cefalosporina de terceira geração administrada IV. Outra estratégia é a descontaminação oral seletiva (DOS), na qual uma pasta fluida semelhante é criada e aplicada na mucosa oral, sem complementos IV. Estudos em uma população mista de pacientes criticamente doentes demonstraram benefício sutil na redução de mortalidade com DDS e DOS em comparação com regime de tratamento-padrão. Estratégias Howver, DDS e DOS são controversas, e outros estudos produziram resultados mistos, como marcadas taxas de complicações infecciosas nosocomiais e de sítio cirúrgico. Apesar disso, pesquisas em

andamento sugerem que DDS pode ser benéfica, particularmente em pacientes de UTI cirúrgica.

Síndrome Compartimental Abdominal

O abdome é um espaço fechado envolto pela fáscia relativamente jnexpansível da musculatura abdominal e, como tal, é suscetível à síndrome compartimental análoga àquela vista nos membros inferiores. A síndrome compartimental abdominal (SCA) é fundamentalmente definida como uma pressão intra-abdominal (PIA) aumentada associada a consequências fisiológicas adversas.[40] A SCA é comumente descrita em pacientes com hemorragia pélvica ou abdominal maciça, frequentemente após a laparotomia para controle de danos (do inglês, "*damage control operation*") em pacientes traumatizados, mas pode ser encontrada em vários cenários clínicos. Escara circunferencial de queimadura, redução de uma grande hérnia ventral, ou o uso de calças militares antichoque podem aumentar significativamente a PIA. A distensão de alças secundária à suboclusão ou obstrução total do intestino, ascite, ou pneumoperitônio podem provocar SCA. Pancreatite ou dissecção cirúrgica pode resultar em edema retroperitoneal pronunciado. Edema intestinal pode resultar da exteriorização prolongada de alças durante a operação, o que estira e contrai as veias mesentéricas e linfáticos, mas também pode estar relacionado com isquemia ou reperfusão do intestino, agravada pela reanimação com grande volume de solução cristaloide. A designação "SCA secundária" refere-se à SCA na ausência de doença pélvica ou abdominal e é inteiramente causada por edema e ascite após choque e reanimação agressiva. Neste caso, particularmente em pacientes não traumatizados, pode representar um estado de choque irreversível, com perda da integridade capilar.

Os sistemas orgânicos que parecem ser mais afetados pela SCA são o cardiovascular, o pulmonar e o renal. Os efeitos cardiovasculares da PIA aumentada incluem DC diminuído como resultado da redução do retorno venoso. Assegurar a euvolemia é a peça-chave para o controle da SCA e pode contribuir para retardar as disfunções enquanto a descompressão é programada. A PIA aumentada diminui a movimentação diafragmática e a complacência pulmonar e cria um aumento de pressão nas vias aéreas com diminuição do VAC e acidose respiratória. A insuficiência renal com oligúria (que progride para anúria) devido à SCA parece ser decorrente da compressão parenquimatosa direta e do desvio do fluxo ("*shunt*") plasmático renal. O fluxo de sangue esplâncnico também é afetado, com subsequente necrose intestinal, disfunção hepática e deiscência de anastomoses digestivas. A hipertensão intracraniana também é agravada pela SCA. A laparotomia descompressiva pode reverter imediatamente estas alterações, enquanto a SCA não tratada leva à falência de órgãos letal, com indicadores de mortalidade que superam 50%.[40]

O reconhecimento da SCA não é difícil quando esse diagnóstico é considerado. Indivíduos em maior risco incluem pacientes gravemente doentes que requerem tamponamento abdominal com compressas durante laparotomia para controle de danos, laparotomias sequencialmente programadas e, particularmente, aqueles com coagulopatia secundária à hipotermia ou cirrose. É prudente rastrear pacientes em alto risco para SCA, particularmente aqueles reanimados agressivamente, que requerem vasopressores e recebem grandes volumes de soluções cristaloides ou hemoderivados. Os achados de abdome hiperdistendido, oligúria progressiva apesar de adequado DC, ou hipóxia com aumento de pressão das vias aéreas são suficientes para justificar descompressão abdominal. Achados físicos isolados podem não ser precisos em pacientes criticamente doentes. Nessa situação, a pressão vesical pode ser medida para se verificar a presença de PIA elevada e correlacioná-la com os parâmetros fisiológicos. Assim, a aferição da pressão vesical é o meio objetivo de confirmação da SCA. O nível de PIA no qual ocorre a SCA é paciente-específico e, assim, diagnóstico e tratamento são fundamentados na resposta fisiológica do paciente frente ao aumento da PIA. Uma correlação grosseira pode ser feita entre o nível de elevação da PIA e a necessidade de descompressão (Tabela 23-4). Embora alterações significativas na fisiologia possam ser demonstradas em pacientes com PIA entre 10 e 15 mm Hg (grau I), é duvidoso que a descompressão abdominal seja necessária neste nível. Com PIA entre 15 e 25 mm Hg (grau II), a necessidade de tratamento é baseada nas condições clínicas do paciente; na ausência de oligúria, hipóxia ou aumento significativo de pressão das vias aéreas, é difícil justificar a descompressão abdominal.

Tabela 23-4

Sistema de Gradação da Síndrome Compartimental Abdominal

GRAU	PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL (mm Hg)	TRATAMENTO
I	10-14	Ressuscitação normovolêmica
II	15-24	Ressuscitação hipovolêmica
III	25-35	Descompressão
IV	>35	Reexploração emergencial

A monitoração contínua está indicada, porque os sinais e sintomas da hipertensão intra-abdominal progridem insidiosamente. A maioria dos pacientes com PIA entre 25 e 35 mm Hg (grau III) requer descompressão. Todos os pacientes com PIA maior que 35 mm Hg (grau IV) necessitam de descompressão imediata, porque este grupo de pacientes pode evoluir para parada cardíaca a qualquer momento. A drenagem percutânea do líquido de ascite pode constituir uma manobra paliativa, mas a descompressão cirúrgica é usualmente necessária. No momento da descompressão, o fechamento abdominal deve garantir uma acomodação adequada das vísceras abdominais. Dos vários curativos descritos, o mais eficaz parece ser baseado em algum tipo de vácuo, tanto os comercialmente disponíveis como os domésticos, de modo que o edema do intestino e a retração lateral da fáscia sejam minimizados e o fluido peritoneal controlado.[41]

Todo esforço possível deve ser feito com racionalidade para alcançar o fechamento abdominal definitivo em alguns dias, porque as forças de retração muscular lateral da parede abdominal podem tornar o fechamento primário difícil. Se o abdome não puder ser fechado, telas absorvíveis ou biológicas e enxertos cutâneos devem ser usados para minimizar o risco de fístulas intestinais. Interessantemente, curativos de ferida vácuo-assistidos podem facilitar o fechamento abdominal definitivo precocemente, bem como o fechamento tardio muitas semanas após a operação inicial.[42] O cuidado do paciente com abdome aberto é uma área em evolução da cirurgia, e os esforços devem se concentrar em evitar a formação de fístulas intestinais, otimizar o estado nutricional, tratar infecções e falência de órgãos e realizar o fechamento fascial assim que possível.

Suporte Nutricional

A resposta neuroendócrina à doença crítica e ao trauma inclui a liberação de hormônios de estresse (p. ex., adrenalina, glucagon e cortisol) e mediadores inflamatórios que culminam em um estado hipercatabólico (Cap. 4). Substratos nutrientes endógenos são mobilizados, com depleção de glicose e depósitos de gordura e quebra da massa muscular magra. Em seguida, os depósitos viscerais de proteína são consumidos e seguem-se disfunção multiorgânica e imunológica. Atualmente, somos incapazes de modular significativamente a resposta inflamatória sistêmica na doença crítica, e a estratégia terapêutica preferida, que é a regra, é administrar substrato exógeno na forma de "terapia nutricional" (o termo preferido da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition).[43] A terapia nutricional deve ser considerada nas seguintes situações: (1) o paciente esteve sem nutrição por cinco a sete dias; (2) a expectativa de duração da doença é maior do que 10 dias; ou (3) o paciente estava desnutrido previamente à situação aguda. Uma perda de peso de 15% a 20%, não intencional, sugere desnutrição moderada, enquanto perda maior que 20% implica desnutrição calórica grave. Os níveis de proteína séricas, como albumina ou transferrina, podem ser medidos, mas são afetados por doença grave e estado inflamatório e, portanto, são considerados marcadores altamente inconclusivos do estado nutricional. Decidindo-se pelo suporte nutricional, o próximo passo é determinar as necessidades nutricionais do paciente. Uma regra prática, "de bolso", baseia-se no peso, de forma que, para a maioria dos pacientes, 25 a 30 kcal/kg/dia geralmente são adequadas. Um valor mais preciso para o gasto de energia basal (GEB, em kcal/dia) pode ser estimado pela equação de Harris-Benedict.

Para homens:

$$GEB = 66 + (13,7 \times peso) + (5 \times altura) - (6,8 \times idade)$$

Para mulheres:

$$GEB = 665 + (9,6 \times peso) + (1,8 \times altura) - (4,7 \times idade)$$

onde o peso é medido em quilogramas, a altura, em centímetros, e a idade, em anos. O GEB estimado é, então, multiplicado por um "fator de estresse" que varia de 1,25 a 1,75, dependendo da gravidade da doença ou trauma. Em pacientes estáveis que se encontram em ventilação mecânica, nos quais hiper ou hipoalimentação são particularmente prejudiciais, e cujo gasto de energia pode diferir significativamente dos valores esperados, ou que não estão respondendo como esperado aos regimes calculados, a calorimetria indireta pode ser usada para calcular o gasto energético médio (GEM, também em kcal/dia):

$$GEM = [(3,9 \times V_{O_2}) + 1,1 + V_{CO_2}] \times 1,44 - (2,8 \times N_{UU})$$

onde V_{O_2} e a produção de CO_2 (V_{CO_2}) refletem um período de 30 minutos. A razão preferida de calorias não proteicas para gramas de nitrogênio varia com o nível de estresse. Em pacientes com estresse leve, uma razão de 200:1 a 300:1 está apropriada, mas deve ser reduzida para 150:1 na vigência de estresse moderado e para 100:1 ou menos no estresse grave. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a restrição de proteína pode ser necessária. Um método alternativo da determinação das necessidades proteicas é baseado no peso e no estresse: 1,5 para estresse leve; 2,0 para moderado; e 2,5 g de proteína/kg para estresse grave.

Finalmente, a medida do nitrogênio ureico urinário (N_{UU}) pode ajudar a determinar as necessidades proteicas, porque, à medida que o catabolismo relacionado com o estresse aumenta, a excreção de nitrogênio (e N_{UU}) também aumenta. O N_{UU} representa 90% do nitrogênio excretado. O cálculo das perdas proteicas (g/dia) pode ser baseado no N_{UU} de 24 horas:

$$\text{Perda proteica} = [N_{UU} + (4\text{ g perda insensível} + \text{perda de nitrogênio não ureico})]$$

O objetivo do suporte nutricional é fornecer um balanço nitrogenado positivo de 3 a 5 g/dia e, eventualmente, proteína adicional deve ser adicionada além dos valores calculados. Para calcular as necessidades proteicas, as necessidades de nitrogênio são multiplicadas por 6,25. Pacientes devem ser avaliados seriadamente para assegurar o aporte adequado de proteínas, pois fórmulas enterais convencionais tendem a ter relação de calorias não proteicas para calorias proteicas elevada, diferentemente do ideal necessário para o fornecimento de energia em um paciente pós-operatório ou traumatizado.[43]

A rota e o método ideais para o suporte nutricional permanecem altamente controversos. Em geral, um paciente com o trato gastrointestinal funcionante é alimentado enteralmente; o objetivo deve ser iniciar a alimentação assim que o paciente esteja hemodinamicamente normal, porque os efeitos promotores e imunomoduladores da alimentação costumam ocorrer nas primeiras 24 a 72 horas após a cirurgia ou o trauma. A alimentação enteral preserva a integridade da mucosa do intestino, a função de barreira, a produção de IgA e a microbiota normal, o que pode explicar a redução das complicações sépticas e a maior sobrevida observada em pacientes com trauma grave, pancreatite aguda, doença inflamatória intestinal e transplante de fígado alimentados enteralmente. Além disso, a segurança e a viabilidade da alimentação enteral pós-operatória precoce estão comprovadas. Evitar a nutrição parenteral e o acesso venoso central requerido resulta em taxas significativamente mais baixas de bacteremia e sepse associada ao cateter. Ainda, a nutrição enteral está associada a menores taxas de pneumonia, tem custo menor, provavelmente resulta em perfil glicêmico mais estável e está mais associada ao retorno da cognição em pacientes com trauma cranioencefálico quando comparada com a nutrição parenteral. Por outro lado, existem alguns dados conflitantes e ausência de superioridade clara da nutrição enteral sobre a nutrição parenteral. A terapia nutricional parenteral pode assegurar provisão adequada de nutrientes e deve ser usada quando a alimentação enteral não é tolerada, quando paradas frequentes ocorrem devido à necessidade de procedimentos ou reoperação, na presença de intestino curto ou fístulas gastrointestinais proximais ou de alto débito. Em pacientes criticamente doentes, acredita-se que a alimentação pós-pilórica seja mais segura; entretanto, nenhuma diferença significativa foi demonstrada nas taxas de aspiração ou pneumonia associada à ventilação entre as técnicas de alimentação gástrica e pós-pilórica. Alimentação pós-pilórica pode ser usada como alternativa para pacientes intolerantes à alimentação gástrica que têm volume residual gástrico permanentemente alto ou no risco inaceitavelmente alto de aspiração. Independentemente da rota de nutrição enteral usada, protocolar a alimentação por sonda (prevendo velocidade de infusão inicial e progressão, avaliação de tolerância ao volume residual) envolvendo enfermeiros de UTI resulta em taxas mais altas de sucesso na oferta calórica.

Dietas imunomoduladoras fornecem nutrientes específicos (glutamina, arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega-3) que exercem efeitos imunomodulatórios favoráveis. A glutamina é um combustível oxidativo para os enterócitos e outras células de replicação rápida e é um aminoácido essencial. A arginina promove a função normal das células T, ajuda na cicatrização de feridas, e é necessária para o metabolismo da amônia. Os nucleotídeos aumentam a replicação das células que se dividem rapidamente, bem como promovem a resposta imunológica. Os ácidos graxos ômega-3 competem com os ácidos graxos ômega-6 (especialmente, o ácido araquidônico) no metabolismo da ciclo-oxigenase, resultando, assim, na produção de prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5. Estes eicosanoides são menos inflamatórios e imunossupressores do que as prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4 produzidos pelo ácido araquidônico. A adição de glutamina às fórmulas enterais deve ser considerada em pacientes queimados e traumatizados, porque há alguns dados (limitados) mostrando diminuição do tempo de internação hospitalar e na UTI; entretanto, é necessário um estudo mais aprofundado e os custos da adição de glutamina a fórmulas enterais não são pequenos. Embora vários ensaios clínicos tenham sugerido benefícios significativos com estas dietas, a literatura permanece conflitante e inexiste benefício relacionado à mortalidade[44]; assim, pacientes que não satisfazem os critérios para fórmulas imunomoduladoras devem receber fórmulas enterais convencionais.

Lesão renal aguda

A lesão renal aguda (LRA, anteriormente conhecida como insuficiência renal aguda [IRA]) é um problema mortal, com taxas de mortalidade excedendo 30% e aumentando para mais que o dobro nos casos de diálise. LRA, um termo cunhado pela Acute Dialysis Quality Initiative, é agora o termo preferido para descrever uma recém-descoberta diminuição da função renal, cujo método mais sensível para detecção mostrou ser o emprego dos critérios RIFLE (***r**isk, **i**njury, **f**ailure, **l**oss, **e**nd-stage renal disease* [ESRD]; risco, lesão, falência, perda, doença renal terminal [DRT]) (Quadro 23-2).[45] Seu início é anunciado por oligúria (<0,5 mL/kg/h ou <400 mL/24 h) ou aumento da creatinina sérica, que deve suscitar a busca de sua causa (pré-renal, renal parenquimatosa ou pós-renal). O primeiro passo é o exame físico para procurar sinais de hipovolemia, insuficiência cardíaca, choque, obstrução, SCA ou *rash* cutâneo. A causa mais comum da oligúria em pacientes cirúrgicos é a hipovolemia. Um cateter de Foley deve ser inserido para excluir obstrução do esvaziamento vesical e monitorar atentamente o débito urinário. A seguir um *bolus* de fluidos (500 a 1.000 mL ou 10% do volume de sangue circulante) deve ser administrado, exceto em pacientes suspeitos de insuficiência cardíaca, nos quais a medida de PVC ou POAP é mais útil para

direcionar a terapia. Se o paciente não responde à administração de fluidos, uma avaliação mais ampla deve ser realizada, e a monitoração hemodinâmica invasiva é necessária para medir as pressões de enchimento e avaliar a função cardíaca. O nível de sódio na urina ($_{Na}U$) pode ser útil para distinguir a LRA parenquimatosa da pré-renal, pois um nível de $_{Na}U$ menor que 20 mEq/L é consistente com causa pré-renal, e maior que 40 mEq/L, com causa renal parenquimatosa. Pela medição de sódio e dos níveis de creatinina no plasma e urina, a fração de excreção de sódio (FE_{Na}) pode ser calculada como uma porcentagem:

Quadro 23-2 Critérios RIFLE

*R*isk (Risco): ↑ nível de creatinina × 1,5 *ou* ↓ TFG > 25% *ou* UO < 0,5 mL/kg/h a cada 6 h
*I*njury (Lesão): ↑ nível de creatinina × 2 *ou* ↓ TFG > 50% *ou* UO < 0,5 mL/kg/h a cada 12 h
*F*ailure (Falência): ↑ nível de creatinina × 3 *ou* ↓ TFG > 75% *ou* UO < 0,3 mL/kg/h a cada 24 h *ou* anúria a cada 12 h
*L*oss (Perda): LRA persistente: perda completa da função renal > 4 semanas
*E*SRD: Doença renal em fase terminal > 3 meses
TFG, Taxa de filtração glomerular; *UO*, débito urinário.

$$FE_{Na} = [\,(_{Na}U \times Cr_p) / (Na_p \times Ur_U)] \times 100$$

FE_{Na} menor que 1% indica causa pré-renal para LRA, enquanto FE_{Na} maior que 3% sugere problema parenquimatoso renal ou pós-renal. A lista de medicamentos do paciente deve ser revisada para avaliar nefrotoxicidade, e ultrassonografia renal pode ser empregada para identificar doença pós-renal. O exame comum de urina também pode fornecer indícios para a causa fundamental: alta densidade da urina e baixo pH são consistentes com IRA pré-renal; cilindros são indicativos de disfunção parenquimatosa renal; hemoglobinúria é consistente com reação à transfusão, vasculite ou rabdomiólise; mioglobinúria é sugestiva de rabdomiólise. Eosinofilia está associada à nefrite intersticial. Essas investigações laboratoriais são menos úteis em pacientes idosos, naqueles com disfunção renal crônica, ou em pacientes que receberam diuréticos ou agentes osmóticos nas 24 horas anteriores.

O tratamento da LRA pré-renal é o aumento da perfusão renal através da restauração do volume de suporte inotrópico, quando necessário. Infelizmente, a vasoconstrição renal pode ser um efeito colateral indesejável de agentes inotrópicos. No passado, a dopamina em baixa dose (0,3-3 μg/kg/min) foi empregada no tratamento da LRA para dilatar a vasculatura renal e estimular a diurese; no entanto, faltam evidências para suportar este tratamento. Drogas nefrotóxicas, incluindo agentes de contraste, devem ser evitadas, e drogas excretadas pelo rim necessitam de ajuste de dose. A depuração de creatinina endógena (D_{CE}, mL/min) pode ser usada para o ajuste da dose do medicamento:

$$D_{CE} = (Ur_U \times V) / Pr_p$$

onde Cr_U é a concentração de creatinina na urina (mg/dL), V é o volume de urina (mL/min), e Cr_P é a concentração de creatinina no plasma (mg/dL). Uma coleta de 24 horas é mais precisa, mas uma amostra de quatro horas pode ser utilizada. Um cálculo de aproximação imediato pode ser feito pelo uso da fórmula de Cockcroft-Gault:

$$D_{CE} = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso}] / (Pr_p \times 72)$$

onde o peso é medido em quilogramas. Nas mulheres, o valor é multiplicado por 0,85. A D_{CE} normal é 95 mL/min na mulher e 120 mL/min no homem. Nos casos de rabdomiólise e reações de transfusão, a depuração da mioglobina ou hemoglobina circulante pode ser atingida forçando-se a diurese (> 100 mL/h) com cristaloide e diuréticos osmóticos; no entanto, o sucesso desta técnica é variável. As lesões obstrutivas devem ser tratadas, as condições comórbidas, ajustadas, e o suporte nutricional, fornecido. Embora a conversão de LRA oligúrica para não oligúrica possa facilitar o controle do volume, não há evidência suficiente de que isto melhore os resultados. O uso de diurético na LRA permanece controverso, com alguns ensaios clínicos conflitantes sugerindo maior risco de não recuperação da função renal e mortalidade.

A terapia de substituição renal (TSR) pode ser indicada para sobrecarga de fluidos sintomática, desordens eletrolíticas ou acidobásicas graves, sepse ou complicações urêmicas como encefalopatia ou pericardite. Não há, no entanto, critério específico para o início da TSR, e a decisão é baseada na avaliação clínica. Existem várias opções para TSR, incluindo técnicas intermitentes, como diálise peritoneal ou hemodiálise. A diálise peritoneal é apropriada para pacientes com insuficiência renal crônica que não apresentam peritonite ou que não tenham sido recentemente submetidos à cirurgia abdominal, mas tem aplicações limitadas em UTI. A hemodiálise fornece a remoção eficiente de fluidos, solutos e algumas toxinas, mas pode estar associada à instabilidade hemodinâmica devido ao alto fluxo requerido e é relativamente um recurso complexo, com logística peculiar. As técnicas de TSR contínuas oferecem a vantagem de estabilidade hemodinâmica e menos utilização de recursos, mas requerem alguma anticoagulação e não há prova de superioridade para melhorar o resultado em relação à hemodiálise, exceto em alguns ensaios clínicos limitados. A TSR tem mostrado remover citocinas e mediadores inflamatórios do sangue de pacientes sépticos sem ter impacto significativo na sobrevida. A hemofiltração contínua pode ser usada para remover fluidos e solutos em pacientes que sofrem somente de sobrecarga de fluidos, mas a hemodiálise venosa contínua é comumente o método mais usado na UTI. Ela envolve o uso de um cateter venoso central de duplo lúmen, e o sangue é bombeado através de um filtro contra o fluxo de diálise antes de retornar ao paciente. Inicialmente, houve grande entusiasmo pelo aumento da velocidade de fluxo nas TSR contínuas, levando a melhores resultados clínicos, mas estudos randomizados recentes não demonstraram redução na mortalidade, tempo de internação ou duração de ventilação mecânica com essa terapia de maior intensidade e fluxo na UTI.[46] A hemodiafiltração arteriovenosa contínua é semelhante, mas requer um dispositivo arterial de grande calibre e nível de pressão arterial adequado para permitir o processo, o que a fez cair em desuso.

Dadas as significativas morbidade e mortalidade associadas à LRA, a estratégia ideal é a prevenção. Isto envolve vigiar o balanço hídrico e perfusão, administrar doses apropriadas de medicamentos e evitar drogas nefrotóxicas. Agentes de contraste radiográficos causam 10% a 15% de LRA no ambiente hospitalar. A hidratação e o uso de agentes de contraste não iônicos podem ajudar a reduzir esta ocorrência. A hidratação com uso de bicarbonato de sódio antes do emprego de meios de contraste tem mostrado ser eficaz em prevenir a LRA em pacientes com insuficiência renal preexistente.

Disfunção hepática

A doença hepática é suspeitada em pacientes com história de abuso de álcool ou drogas IV, transfusão de sangue ou presença de tatuagens. O estigma físico da doença hepática inclui icterícia, ascite, desnutrição, encefalopatia, ginecomastia, atrofia testicular, desgaste muscular, angiomas vasculares, eritema palmar, *fector* hepático e cabeça de medusa. Os achados laboratoriais revelam bilirrubina elevada, tempo de protrombina prolongado, hipoalbuminemia e níveis aumentados ou normais de transaminases, dependendo do estádio de insuficiência hepática. A insuficiência hepática secundária se manifesta por icterícia colestática, atividade sintética aumentada e, em pacientes criticamente doentes, pode-se desenvolver estado mental alterado. O tratamento é direcionado à condição fundamental, mas a falha em corrigir este problema frequentemente resulta em FMO e morte. A insuficiência hepática primária pode representar uma exacerbação de doença crônica do fígado ou um problema agudo causado por doença viral, drogas ou outras toxinas. No caso de falência hepática aguda, tanto a causa quanto as complicações extra-hepáticas (p. ex., anormalidades nos fluidos, eletrólitos e coagulação, disfunção renal, pulmonar ou imunológica) são tratadas com medicamentos. O edema cerebral está presente em 80% dos pacientes que morrem de falência hepática fulminante; sendo assim, o controle agressivo, incluindo a monitoração precoce da PIC, é crítico. O transplante ortotópico do fígado pode salvar a vida, mas deve ser considerado antes que o

dano cerebral irreversível ou FMO ocorram.

Os pacientes com exacerbação de doença hepática crônica usualmente têm complicações que demandam tratamento. A hemorragia varicosa é a manifestação mais dramática e apresenta alta mortalidade (Cap. 54). Os pacientes com ascite e descompensação fisiológica aguda são submetidos à parencentese diagnóstica, e a contagem celular é usada para excluir peritonite bacteriana. Uma contagem de leucócitos maior que 500/mm^3 sugere peritonite bacteriana. A peritonite bacteriana primária ocorre em 20% dos pacientes cirróticos com ascite. Ela é tipicamente monomicrobiana (pneumococo) e é tratada exclusivamente por antibioticoterapia, mas se associa à mortalidade de 50% em um ano. A peritonite polimicrobiana é indicativa de abscesso intra-abdominal ou perfuração de víscera. Pacientes que mostram sinais de hipertensão intra-abdominal secundária à ascite tensa podem requerer paracentese de grande volume para aliviar os sintomas. O controle clínico da ascite inclui restrição de sódio (1-2 g/dia), de água e diurese. A espironolactona é preferida porque inibe a reabsorção de sódio, mas pode ser necessário o uso de furosemida, adicionalmente. A paracentese de grande volume é geralmente bem tolerada, mas administração de albumina (7-9 g/L) deve ser considerada antecipadamente, podendo diminuir a insuficiência renal e encefalopatia. O controle da encefalopatia hepática começa com a reversão de quaisquer fatores precipitantes, como remoção de drogas com efeitos no SNC, tratamento de infecções e correção das anormalidade de fluidos/eletrólitos. A formação e eliminação de amônia são manejadas pela administração de neomicina e lactulose, respectivamente.

A síndrome hepatorrenal é um problema renal funcional observado em pacientes em estádio final de doença hepática; é decorrente de uma combinação de vasodilatação sistêmica, hipovolemia relativa e atividade aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona. É marcada por azotemia, oligúria, sódio urinário extremamente baixo (<10 mEq/litro) e alta osmolalidade urinária. O prognóstico é sombrio, mas vasoconstritores sistêmicos como vasopressina, terlipressina ou ornipressina mostram resultados promissores, enquanto o octreotide já provou ser amplamente ineficaz.[47] Os cuidados são principalmente de suporte, e o transplante ortópico de fígado pode curar. Suporte nutricional deve limitar as proteínas a 1 a 1,2 g/kg/dia e fornecer 25 a 35 kcal/kg/dia, com 30% a 40% das calorias não proteicas sendo na forma de gordura.

Sistema endócrino

Insuficiência Adrenal

O eixo adrenal-hipofisário-hipotalâmico (EAHH) é ativado pelo estresse fisiológico, e, em consequência, há aumento proporcional no hormônio liberador de corticotrofina, hormônio adrenocorticotrófico e cortisol (Cap. 41). O estresse pode precipitar a insuficiência adrenal, com consequências potencialmente devastadoras. Pacientes com insuficiência adrenal potencial podem ser identificados por uma história de administração crônica ou recente de esteroide ou achados clínicos consistentes com hipercortisolismo/síndrome de Cushing (p. ex., hipertensão, diabetes, obesidade do tronco, hirsutismo, bossa cervical) ou insuficiência adrenal primária/doença de Addison (p. ex., paciente magro, hiperpigmentado, com queixas constitucionais). Nessa situação, os esteroides são administrados de acordo com a anamnese e o grau de estresse esperado para a cirurgia. Pacientes em terapia de longo prazo com corticosteroides devem ser mantidos no perioperatório e pós-operatório com doses equivalentes a sua dose total diária de corticosteroide exógeno. Geralmente, não requerem administração de esteroides em dose de estresse verdadeiro, mas, em casos de hipotensão refratária a volume, deve haver um baixo limiar para administração de dose de estresse. Pacientes cirúrgicos ou traumatizados que foram mantidos com doses de reposição fisiológica para insuficiência adrenal ou que tenham disfunção do EAHH são provavelmente incapazes de produzir uma resposta adequada de cortisol; eles precisam o equivalente a 50 mg de hidrocortisona no dia da cirurgia para uma operação menor e então a dose de manutenção diária deve ser continuada. Para cirurgia de grande porte, esses pacientes devem receber de 75 a 150 mg de hidrocortisona no intraoperatório; as doses devem ser continuadas três vezes ao dia por 48 a 72 horas.[48] Os riscos e as complicações do uso de corticosteroides em doses de estresse envolvem hiperglicemia e um grau indefinido de imunossupressão; acredita-se que os benefícios do tratamento de pacientes superam os riscos na maioria dos casos.

Uma crise adrenal aguda (adissoniana) pode ser difícil de diagnosticar na UTI e é manifestada por hipotensão inexplicável, febre, dor abdominal ou fraqueza. Se há suspeita de crise adrenal, administra-se hidrocortisona ou dexametasona enquanto se espera os dados laboratoriais (p. ex., hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia, azotemia, cortisol < 20 µg/dL). A dexametasona não interfere na análise de

cortisol no soro, mas a hidrocortisona interfere. Se há presença de insuficiência adrenal, a hidrocortisona é continuada administrando-se 200 a 300 mg/dia em doses divididas. Insuficiência adrenal relativa se tornou um problema emergente nas UTIs e é manifestada como hipotensão refratária a volume e/ou vasopressores. Se há preocupação com insuficiência adrenal, o nível de cortisol sérico randômico (basal) deve ser medido, porque há uma perda da variação diurna da secreção de cortisol na doença crítica. No passado, teste de estimulação com hormônio tireoestimulante (TSH, 250 µg) era recomendado, mas é controverso e pode ser omitido. Nível de cortisol randômico basal superior a 34 µg/dL sugere função adrenal normal, e testes adicionais não são necessários, porém nível abaixo de 15 µg/dL é consistente com hipoadrenalismo, e corticosteroides devem ser administrados. Para níveis de cortisol entre 15 e 34 µg/dL, a resposta ao estímulo com TSH pode definir insuficiência adrenal; incapacidade de elevar o nível de cortisol pelo menos 9 µg/dL acima do valor basal é consistente com hipoadrenalismo. Isso deveria levar à corticoterapia, mas, como observado, essa prática não vem sendo recomendada. Ensaio clínico controlado e randomizado em pacientes com choque séptico demonstrou que a terapia de reposição de hidrocortisona facilitou o desmame de vasopressor e foi associada à menor mortalidade em pacientes com insuficiência adrenal relativa.[49]

O agente hipnossedativo etomidato é frequentemente usado para facilitar a entubação e pode causar insuficiência adrenal pronunciada até 48 a 72 horas após sua administração. Etomidato inibe a conversão de 11β-desoxicortisol em cortisol e limita a síntese de esteroides em geral. Os registros de prescrições sempre devem ser revisados para determinar se este agente foi administrado e doses "de estresse" de corticosteroides devem ser indicadas imediatamente se houver suspeita de insuficiência adrenal induzida por etomidato.

Distúrbios da Glicose

A cetoacidose diabética (CAD) é observada tipicamente em pacientes com diabetes melito tipo 1 por não aderência à insulinoterapia ou por estresse ou doença agudos. Os pacientes habitualmente apresentam sintomas como náusea, dor abdominal, sede excessiva ou fadiga; no entanto, instabilidade hemodinâmica e alteração do nível de consciência podem ocorrer. Um achado clássico é a respiração de Kussmaul (respirações profundas e rápidas) associada a hálito cetônico ou frutado. Achados laboratoriais incluem hiperglicemia, acidose metabólica com ânion *gap* elevado e cetose. A hipercalemia é comum, apesar do déficit de potássio corporal total. A mortalidade por CAD pode se aproximar de 10% a 15%, e o tratamento agressivo é fundamental. Solução salina normal é infundida para repor o volume intravascular, juntamente com insulina regular (um *bolus* de 0,1 a 0,2 U/kg, seguido de 0,1 U/kg/h) e monitoração frequente da glicose. Quando a glicose sérica cai abaixo de 250 mg/dL, glicose deve ser adicionada à reposição volêmica. A infusão de insulina deve ser titulada e continuada até que a cetoacidose seja resolvida. Hipocalemia e hipofosfatemia comumente ocorrem durante o tratamento e devem ser corrigidas agressivamente.

A síndrome da desidratação hiperosmolar não cetótica (HONC) é mais comum em pacientes que apresentam insulina suficiente para prevenir a cetoacidose, mas não a hiperglicemia. Seus fatores precipitantes e manifestações clínicas são semelhantes àqueles da CAD, mas alterações do estado mental são mais comuns e pronunciadas. A hiperglicemia da HONC é mais extrema, geralmente excedendo 800 mg/dL; no entanto, a cetoacidose está ausente. A diurese osmótica leva a desidratação e hipernatremia, mas o nível de sódio pode ser irreal devido à pseudo-hiponatremia hiperglicêmica. O déficit de água livre pode ser calculado com base no nível de sódio sérico corrigido (adicione 1,6 mmol/L para cada elevação de 100 mg/dL na glicemia):

$$\text{Déficit de água livre} = 0,6 \times \text{peso} \times [1 - (140 / \text{Na sérico})]$$

onde o peso é em quilogramas, e o déficit de água livre, em litros. O tratamento da HONC é semelhante ao da CAD, com a diferença de que a ressuscitação volêmica necessita ser mais agressiva.

A hiperglicemia na ausência de um diagnóstico de diabetes melito é muito comum em pacientes graves. O fenômeno da hiperglicemia associada ao estresse parece estar relacionado com a resistência à insulina que decorre da liberação de hormônios contrarreguladores (p. ex., glucagon, adrenalina, noradrenalina, glicocorticoides, hormônio do crescimento) e citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral, interleucina [IL]-1 e IL-6). Pode estar presente à admissão na UTI e, tipicamente, se resolve à medida que a doença que determina catabolismo é controlada; no entanto, desequilíbrio metabólico progressivo e hiperglicemia prolongada podem ocorrer em alguns pacientes, particularmente naqueles com infecção não tratada ou inflamação ativa. Consequências da hiperglicemia prolongada giram em torno de complicações infecciosas em pacientes graves cirúrgicos e traumatizados. Por outro lado, um ECR prospectivo demonstrou melhora na sobrevida associada à insulinoterapia intensiva (manutenção da glicemia entre 80 e 110 mg/dL, em comparação com 180 a 200 mg/dL).[41] Apesar disso, esses achados são confrontados por vários ECRs prospectivos que não reproduziram o resultado. Recentemente, uma metanálise comparando os resultados em pacientes tratados com alvo glicêmico de 81 e 108 mg/dL (esquema intensivo) *versus* glicemia abaixo de 180 mg/dL (esquema convencional) mostrou aumento da mortalidade e significativamente mais episódios de hipoglicemia grave (glicose <40 mg/dL) no grupo de tratamento intensivo da glicemia.[50] Episódios de hipoglicemia grave têm sido reconhecidamente associados à mortalidade por causas cardiovasculares e podem ser particularmente prejudiciais em pacientes com trauma cranioencefálico. Assim, no momento, o alvo para controle da glicemia é 150 mg/dL, valor que se mostrou, nos últimos 20 anos, associado a menos complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos.

Sistema hematológico

Tromboembolismo Venoso

Trombose Venosa Profunda

Pacientes de UTI manifestam tipicamente todos os três componentes da tríade de Virchow que contribuem para o risco de trombose venosa – estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. Rastreamento por ultrassonografia e venografia em UTIs clínicas e do trauma apontou incidência de trombose venosa profunda (TVP) de 30% a 40% dos pacientes; nesses pacientes, quando a TVP se estende até a coxa, EP ocorrerá em 40% a 50%. A taxa de mortalidade de uma EP não tratada é de 25%. Assim, é prudente, para toda instituição, ter uma estratégia formal de prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) e EP. Fatores de alto risco que justificam profilaxia incluem os seguintes: cirurgia gerais de grande porte (operações torácicas ou abdominais sob anestesia geral, durando ≥30 minutos), procedimentos neurocirúrgicos, cirurgia de *bypass* da artéria coronária, cirurgia para neoplasias malignas ginecológicas, operações urológicas de grande porte, trauma múltiplo, fratura de quadril, lesão medular, cirurgia ou quimioterapia para neoplasia maligna, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência respiratória.

Existem fatores de risco adicionais que não são suficientes para justificar profilaxia, mas podem, em combinação, autorizar ou alterar a profilaxia: TEV prévio, idade acima de 40 anos, obesidade, presença recente de cateter venoso central, imobilidade prolongada, terapia de reposição hormonal, síndrome do anticorpo antifosfolipídio e fatores de risco hereditários. Como os pacientes de UTI geralmente têm pelo menos um fator de risco, profilaxia da TVP deve ser considerada de rotina. Entretanto, esses pacientes também têm fatores de risco para complicações hemorrágicas devido à coagulopatia, trombocitopenia ou disfunção plaquetária, o que demanda decisão cuidadosa. Em todos os pacientes devem ser aplicados dispositivos de compressão pneumática intermitente. Se não houver nenhuma contraindicação, anticoagulantes orais, baixa dose de heparina não fracionada (HNF), dose ajustada de heparina ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) devem ser administradas. HBPM tem provado ser superior à HNF para pacientes traumatizados e submetidos artroplastia com prótese, mas há evidência crescente de que a dose-padrão de HBPM pode resultar em concentrações inadequadas de antifator X (Xa) em pacientes de UTI.[51] Fondaparinux sódico, um pentassacarídeo sintético que inibe o fator Xa, parece promissor em operações ortopédicas e, possivelmente, como uma terapia para trombocitopenia induzida por heparina (ver adiante). O uso de filtros profiláticos para veia cava inferior é controverso. Em geral, seu uso deve ser limitado a pacientes de alto risco que têm contraindicações para anticoagulação ou aqueles com EP recorrente; no entanto, o advento de filtros removíveis provavelmente reduziu o limiar para sua colocação. Esta modalidade permanece relativamente nova e evidências para orientar seu uso ainda estão sendo desenvolvidas.

Os sinais clínicos e sintomas de TVP (p. ex., dor nas pernas, inchaço, rubor, febre) não são confiáveis na UTI e a maioria dos pacientes com TVP comprovada por ultrassom não terá queixas subjetivas ou achados físicos. Venografia já foi considerada o padrão-ouro para diagnóstico, mas é invasiva, requer uma carga de contraste e está rapidamente se tornando um teste do passado, já que há perda progressiva de familiaridade e expertise dos profissionais com o exame. Imagens por TC ou RM são caras e requerem a mobilização do paciente, mas podem ter um papel na detecção de trombose venosa pélvica não identificada com facilidade pela ultrassonografia. Por outro lado, ultrassonografia com Doppler é não invasiva, portátil e tem sensibilidade e especificidade de mais de 95%, tornando-se uma ferramenta de triagem excelente; no entanto, sua utilidade para a detecção de coágulo proximal é limitada. A literatura apoia a dosagem de D-dímero, destacando seu alto valor preditivo negativo, mas o D-dímero é insuficiente para excluir a TVP em pacientes cuja avaliação pré-teste demonstra moderada a alta probabilidade clínica. No entanto, a combinação de nível normal de D-dímero e baixa probabilidade pré-teste é, provavelmente, adequada para descartar a TEV.

O tratamento da TVP é tipicamente com HNF IV, mas a HBPM tem sido preferida por causa sua resposta mais consistente e previsível, dose favorável e eficácia equivalente, com menos complicações de sangramento. O entusiasmo prévio para o uso de HNF, que se baseava na menor necessidade de monitoração dos níveis anti-XA, pode estar diminuindo porque estudos recentes mostraram que os pacientes frequentemente recebem subdose, mesmo no caso de anticoagulação profilática.[51] Atenção deve ser dada ao potencial para bioacumulação por causa de sua depuração renal exclusiva, especialmente em pacientes com DCE inferior a 30 mL/min. Também, como observado, monitoração dos níveis de Xa é provavelmente justificada em pacientes criticamente doentes e obesos mórbidos. HBPM também permite a opção de tratamento a longo prazo, evitando a necessidade de varfarina, com a diferença de que a terapia com HBPM se dá via injeção e não oral. Tratamento de TEV é geralmente de três a 12 meses, com a duração dependendo em grande parte da probabilidade de um paciente recorrer, *versus* o risco de um evento hemorrágico – com maior risco de recorrência nos primeiros três meses e em pacientes com malignidade ou doença cardiovascular. A terapia trombolítica é considerada para a trombose do sistema ileofemoral que ameaça um membro, mas, por outro lado, oferece pouco benefício adicional para compensar seu risco de sangramento. A TVP de extremidade superior é tratada tão agressivamente como a TVP de extremidade inferior, porque a taxa de EP excede 10%.

Embolia Pulmonar

A EP é um problema comum e provavelmente subdiagnosticado no ambiente de UTI, porque suas manifestações clínicas são inespecíficas (p. ex., taquipneia, hipoxemia, taquiarritmias) e associadas a muitas outras condições em pacientes de UTI. Felizmente, a maioria das EPs é clinicamente insignificante, mas a hipotensão pode observada na EP moderada. Se a EP é clinicamente suspeitada e a situação clínica permite, a HNF é administrada empiricamente enquanto se busca o diagnóstico. Trombólise sistêmica deve ser considerada em casos moderados a graves, quando estão presentes grave sobrecarga cardíaca direita ou instabilidade hemodinâmica. Se a suspeita clínica de EP é baixa, um exame não invasivo como dosagem de D-dímero ou ultrassonografia com Doppler pode ser usado, e um nível normal de D-dímero nesse cenário pode evitar a necessidade de testes adicionais. Se a EP é moderada a grave, é necessário um teste mais definitivo. A angiografia pulmonar é considerada o padrão-ouro, mas é invasiva e requer recursos radiológicos intervencionistas. Cintilografia ventilação-perfusão, anteriormente o teste de primeira linha, apenas é valiosa se for negativa ou se há uma alta probabilidade. A angiografia pulmonar por TC espiral é bastante acurada para diagnosticar a EP e pode demonstrar doença associada/adicional. A EP catastrófica, como vista com um êmbolo grande em forma de sela, pode causar morte súbita. Ressuscitação cardiopulmonar imediata é necessária, com grandes doses de heparina ou trombolíticos. O procedimento de Trendelenburg, a trombectomia cirúrgica da artéria pulmonar, é uma opção, mas é raramente indicado e infrequentemente bem-sucedido.

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Até 15% dos pacientes que recebem heparina experimentam trombocitopenia aguda que se resolve espontaneamente e apresenta sequela clínica limitada. É causada por acúmulo de plaquetas ou sequestro transitório de plaquetas e é denominada *TIH tipo I*. A TIH tipo II é devida a anticorpos antiplaquetas associados à heparina (fator 4 das plaquetas, FP4), que se desenvolvem em 1% a 3% de pacientes que tomam HNF e 0,1% dos pacientes que tomam HBPM. A TIH tipo II leva à ativação de plaquetas e agregação, resultando em um fenômeno grave de TEV, que tipicamente ocorre oito dias (média) após o

início da administração de heparina, exceto se o paciente foi previamente sensibilizado. O diagnóstico de TIH deve ser suspeitado se o paciente desenvolver resistência à anticoagulação, eventos tromboembólicos, uma queda na contagem de plaquetas de mais de 50% ou uma contagem absoluta abaixo de 100.000/mm^3. Se há suspeita de TIH, todas as formas de heparina devem ser interrompidas e o paciente testado para FP4. Se não houver anticorpos, a heparina pode ser reiniciada; entretanto, se anticorpos anti-FP4 forem encontrados, a heparina deve ser descontinuada e anticoagulantes alternativos são necessários. Pacientes com FP4 que necessitam de profilaxia de TEV são geralmente tratados com inibidores diretos da trombina como lepirudina, argatroban, bivalirudina ou danaparoide, que se ligam à trombina e bloqueiam sua atividade, ou inibidores do fator Xa como fundaparinux, idraparinux e razaxaban. Desses agentes, lepirudina, argatroban e danaparoide são atualmente aprovados para uso pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana para esta indicação. Anticorpos anti-FP4 tendem a desaparecer ao longo de semanas a meses, de forma que os pacientes podem futuramente receber heparina se um novo teste for negativo O papel da anticoagulação a longo prazo com varfarina permanece obscuro, mas ela é geralmente usada.

Transfusões de Sangue

A anemia é um problema amplamente presente em pacientes graves por causa de trauma, cirurgia, exames diagnósticos e eritropoiese diminuída, resultando em transfusões sanguíneas frequentes. Um grande estudo de coorte retrospectivo recente relatou que 67% dos pacientes foram transfundidos durante sua internação hospitalar, com taxas mais altas de transfusão associadas com maior tempo de internação e ventilação mecânica prolongada na UTI.[52] Ensaios clínicos têm indicado que Hb tende a atingir um nível estacionário de aproximadamente 8,5 g/dL em pacientes de UTI e que anemia moderada (Hb 7 a 10 g/dL) é bem tolerada em indivíduos saudáveis, mas alguns pacientes de UTI com demanda metabólica excessiva podem não tolerar a resultante diminuição no transporte de oxigênio aos tecidos.[44] Terapia transfusional não é isenta de risco, porque o sangue é alterado durante o armazenamento; transfusão pode precipitar distúrbios acidobásicos e eletrolíticos, coagulopatia e diminuição da capacidade de entrega de oxigênio. A despeito da segurança melhorada do estoque sanguíneo atual, existe ainda potencial para infecções virais, incompatibilidades que geram reações hemolíticas, anafilaxia e reações febris. As transfusões de sangue têm propriedades imunomoduladoras significativas e podem melhorar a sobrevida de transplantes renais, mas estão também associadas a uma recorrência aumentada de câncer e infecções pós-operatórias. Há também crescentes evidências em um número de estudos de coorte prospectivos de que a transfusão de sangue está associada a um risco aumentado de LPA e SARA. LPA foi observada prospectivamente em 8% dos pacientes submetidos à transfusão de qualquer hemoderivado. Estas investigações também relataram uma relação dose-resposta entre o número de transfusões e a incidência de SARA.[53] Há também uma associação entre o aumento do tempo de armazenamento de hemoderivados e a ativação de neutrófilos do destinatário, outro mecanismo possível para lesão pulmonar relacionada com a transfusão. Finalmente, a transfusão de sangue também foi identificada como um forte preditor independente de FMO pós-traumática e demonstrou estar associada a marcado aumento nas taxas de mortalidade, permanência hospitalar e custos. Assim, a transfusão está sendo constantemente revisada, enquanto nossa compreensão sobre a relação risco-benefício de transfundir de sangue continua a evoluir.

Um ECR prospectivo multicêntrico examinou os efeitos de uma estratégia restritiva de transfusão, transfundindo quando Hb em nível inferior a 7 g/dL objetivando Hb de 7 a 9 g/dL, em comparação com uma estratégia liberal (visando a um nível de Hb de 10 a 12 g/dL).[44] A mortalidade hospitalar foi menor no grupo de estratégia restritiva. Neste mesmo grupo, a mortalidade em 30 dias foi mais baixa nos indivíduos que estavam menos doentes agudamente (escore da Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE, na sigla em inglês] ≤ 20) e mais jovens (< 55 anos), mas não naqueles com doença cardíaca clinicamente significativa. Com base na literatura corrente, um conjunto racional de diretrizes para transfusão pode ser elaborado (Quadro 23-3).

Quadro 23-3 Diretrizes para Transfusão

Concentrado de Hemácias

Hemoglobina < 7 g/dL
Perda aguda de volume sanguíneo > 15%

Declínio na pressão sanguínea > 20% ou pressão sanguínea < 100 mm Hg devido à perda de sangue
Hemoglobina < 10 g/dL acompanhada por sintomas (dor torácica, dispneia, fadiga, tonteira, hipotensão ortostática) ou na presença de doença cardíaca significativa
Hemoglobina < 11 g/dL para pacientes em risco para FMO

Plasma Fresco Congelado

Tempo de protrombina > 17 segundos
Deficiência de fator de coagulação (< 25% do valor normal)
Transfusão maciça (1 U/5 U de hemácias) ou clinicamente sangrando
Lesão cerebral traumática grave

Plaquetas

Contagem de plaquetas < 10.000/µL
Contagem de plaquetas < 10.000/µL a 20.000/µL com sangramento
Contagem de plaquetas < 50.0000/µL agudamente após trauma grave
Tempo de sangramento > 15 minutos

Crioprecipitado

Fibrinogênio < 100 mg/dL
Hemofilia A, doença de von Willebrand
Lesão cerebral traumática grave

Considerando os efeitos prejudiciais da diminuição de transporte de oxigênio aos tecidos e transfusão de sangue, alternativas à transfusão estão sendo investigadas. Na sala de operação, alternativas práticas incluem utilização de sangue autólogo coletado por doação pré-operatória, hemodiluição normovolêmica, hipotensão induzida para reduzir a perda sanguínea e sistemas de salvamento de glóbulos vermelhos (RBC). Entretanto, essas possibilidades não são praticáveis na UTI. A autotransfusão envolve recuperação e readministração de sangue acumulado em cavidades do corpo, feridas e drenos. O sangue é coletado em um reservatório contendo um anticoagulante e reinfundido após lavagem e/ou filtragem. Virtualmente não existe risco de transmissão de doença infecciosa, e as reações de transfusão são essencialmente eliminadas. Por outro lado, o sangue recuperado de cavidades do corpo é desfibrinado e esgotado de fatores de coagulação, portanto, coagulopatia dilucional pode resultar de autotransfusão. Pelo fato de o sangue ter sido parcialmente coagulado com lise subsequente, a transfusão desses produtos de fibrinólise pode ativar o sistema de coagulação do paciente e resultar em coagulação intravascular disseminada. Existe também um risco de contaminação do sangue acumulado, particularmente durante cirurgia gastrointestinal ou trauma. A incapacidade de predizer quem vai se beneficiar e os esforços demandados limitam o custo-benefício e praticidade da autotransfusão.

A anemia de doença crítica está associada ao aumento da concentração de eritropoetina circulante em resposta a estímulos fisiológicos. Apesar de algum otimismo de dados prospectivos randomizados na década de 1990, mostrando que a administração programada de eritropoetina humana recombinante reduz a necessidade de transfusão de sangue, esse achado foi recentemente contestado em um grande estudo prospectivo multicêntrico.[54] O mesmo grupo que inicialmente havia associado o uso programado de eritropoetina à redução da necessidade de transfusão não conseguiu reproduzir esse achado em uma investigação multicêntrica, atribuindo isso à utilização de nível mais baixo de hemoglobina como gatilho para transfusão. Demonstrou-se uma associação entre administração programada de eritropoetina e diminuição da mortalidade no subgrupo de pacientes vítimas de trauma internados por mais de 48 horas, achado que também esteve presente em seus estudos anteriores; possíveis mecanismos benéficos da eritropoetina além da hematopoiese incluem potencial de atividade antiapoptótica e propriedades ligadas às citocinas.[54]

Substitutos Sanguíneos

Os hemoderivados requerem tipagem e provas cruzadas, têm um tempo de estocagem limitado e não estão imediatamente disponíveis em todas as ocasiões ou necessidades clínicas. Consequentemente, substitutos de Hb com propriedades de carreamento de O_2 e de expansão volêmica sem efeitos adversos ou riscos têm sido objeto de investigação ativa (Quadro 23-4). Nas últimas três décadas, duas estratégias de

substitutos sanguíneos foram desenvolvidas e testadas clinicamente, as emulsões de perfluorocarbono (PFC) e as soluções de Hb. Os PFCs têm uma solubilidade para O_2 que é 10 a 20 vezes maior que a do sangue, mas não têm nenhuma afinidade especial para O_2 e, assim, sua eficácia se dá pela manutenção de uma alta PaO_2. Eles não oferecem o mínimo benefício quando comparados com soluções cristaloides e têm sido associados à toxicidade inaceitável.

Quadro 23-4 O Substituto Sanguíneo Ideal

- Carreamento e entrega fisiológica de O_2
- Capacidade de expansão volêmica
- Disponibilidade imediata
- Compatibilidade universal
- Sem efeitos fisiológicos adversos
- Livre de transmissão de doença
- Capacidade de estocagem a longo prazo

O tetrâmero de Hb, o ingrediente ativo da hemácia, é durável e transporta independentemente o O_2 para fora da membrana celular. Infelizmente, Hb tetramérica não modificada é imprópria para uso clínico, porque se dissocia em heterodímeros e extravasa, disseminando óxido nítrico e resultando adversamente em vasoconstrição, hipertensão e toxicidade significativa. Hb tetramérica não modificada é, além do mais, prejudicada por sua pressão de meia saturação (P50) de O_2 reduzida e osmolalidade relativamente alta. A modificação da Hb tem, então, pelo menos quatro objetivos principais: (1) minimizar a toxicidade; (2) prolongar a retenção intravascular; (3) diminuir a afinidade pelo O_2; e (4) reduzir a pressão oncótica. Pelo menos quatro substitutos de hemácias baseados na Hb foram investigados em estudos clínicos. As diferenças principais nas soluções de Hb estão na fonte de obtenção e nos aspectos técnicos de polimerização. Diaspirina em ligação cruzada com Hb derivada de sangue humano expirado, tem sido uma das soluções mais amplamente estudadas, mas a experiência clínica tem sido decepcionante. Um ECR multicêntrico em pacientes com choque hemorrágico observou mortalidade mais alta no grupo de estudo (46%) do que no grupo controle, em que a ressuscitação era realizada com salina (17%). A causa da mortalidade excessiva não foi reconhecida, mas em teoria, postula-se que tenha sido pelo efeito negativo sobre o óxido nítrico. Outro produto, a α-rafinose polimerizada à Hb, foi mostrado em ECR fase II como potencialmente eficaz na redução da necessidade de transfusões em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio; no entanto, este composto foi igualmente prejudicial por seu efeito pressórico. Um composto de glutaraldeído polimerizado à Hb bovina tem uma afinidade reduzida por O_2 que promove a dispersão do O_2 nos tecidos. Em ensaios clínicos, este produto mostrou reduzir a necessidade de transfusão, mas ao custo de resistência vascular sistêmica aumentada e meta-hemoglobinemia. Finalmente, a solução de hemoglobina livre de estroma baseada em Hb humana ligada ao glutaraldeído piridoxilado polimerizado (Poly SFH-P, PolyHeme, Northfield Laboratories, Chicago) tem uma P-50 razoavelmente normal e passa por processo de purificação em que virtualmente todo tetrâmero não reagente é removido. Estudos clínicos demonstraram a segurança e a função fisiológica do PolyHeme, bem como sua capacidade de diminuir as transfusões de sangue alogênico. Mostrou ser mais valioso em situações nas quais concentrado de hemácias ou sangue total alogênicos não estavam disponíveis, notadamente em pacientes traumatizados em choque que não estavam nas imediações de um centro de trauma. Diferentemente das outras soluções descritas, não há nenhuma evidência de que o PolyHeme aumente a resistência vascular sistêmica ou pulmonar porque a resposta hiperinflamatória relacionada com a transfusão parece ser diminuída pelo composto.

Princípios de ressuscitação hemostática também têm sido investigados recentemente, especialmente em pacientes traumatizados que sofreram graus significativos de perda sanguínea.[55] Com a atual larga experiência em trauma civil e militar, tem havido interesse crescente pela coagulopatia significativa associada à perda sanguínea maciça, ao consumo de fatores de coagulação e à diluição desses fatores por uso de alto volume de cristaloides e transfusões de concentrado de hemácias. Princípios da ressuscitação hemostática envolvem a administração de proporções mais equilibradas de PFC e hemácias, diferentemente do previamente realizado para reposição dos fatores de coagulação perdidos e diluídos em pacientes que sofreram perda significativa de sangue através de lesões ou cirurgias. Dados retrospectivos

recentes mostraram diminuição significativa de mortalidade e tempo de permanência em UTI do trauma quando foi administrada uma proporção de hemácias e PFC de 1:1 a pacientes com coagulopatia induzida por trauma, quando comparados com uma proporção de hemácias e PFC de 1:4.[55] Da mesma forma, o uso precoce e agressivo de PFC e plaquetas parece indicado em todos os pacientes com hemorragia que necessitam administração de hemoderivados.

Sepse e falência de múltiplos órgãos

Sepse

Os primeiros relatos da síndrome da FMO, nos anos 1970, ligaram a síndrome à sepse. Na década seguinte, tornou-se mais claro que as manifestações sistêmicas da sepse por Gram-negativos poderiam resultar de um estímulo não infeccioso. Para esclarecer a terminologia nessa área, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine publicaram uma descrição de consenso e definição de SRIS (Quadro 23-5). Essas definições são importantes para que os médicos possam se comunicar efetivamente, transmitindo o verdadeiro sentido da doença do paciente, bem como para identificar aqueles que possam ser candidatos a terapias adjuvantes.

Quadro 23-5 Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepse: Definições

SRIS

Dois ou mais dos seguintes parâmetros:

- Temperatura > 38 °C ou < 35 °C
- Frequência cardíaca > 90 batimentos/min
- Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou $Paco_2$ < 32 mm Hg
- Leucócitos > 12.000 ou < 4.000/mm^3

Sepse

SRIS + infecção documentada

Sepse Grave

Sepse + disfunção de órgão ou hipoperfusão (acidose láctica, oligúria, estado mental alterado)

Choque Séptico

Sepse + disfunção de órgão + hipotensão (PAS < 90 mm Hg *ou* PAS > 90 mm Hg com vasopressores)

Um estudo epidemiológico baseado no banco de dados de alta hospitalar de sete estados, representando 25% da população dos Estados Unidos naquela época, determinou que a sepse grave afeta 751.000 pacientes anualmente (2,3/100 altas hospitalares), com 29% de mortalidade.[18] Com o envelhecimento da população dos Estados Unidos, é previsto que a incidência de sepse aumentará grosseiramente 1,5% por ano. Nem toda infecção, no entanto, causa sepse. A ocorrência de sepse depende de uma combinação de fatores de virulência bacteriana (p. ex., propriedades de aderência, resistência à fagocitose ou a antibióticos, endotoxina das bactérias Gram-negativas, exotoxinas das bactérias Gram-positivas) e fatores do hospedeiro (p. ex., estado imune e resposta imune, função da barreira epitelial, gênero, fatores genéticos).

A estratégia fundamental no controle de pacientes sépticos envolve uso de fluidos de ressuscitação e tratamento da infecção de base – ou controle da fonte – contemplando a administração dos antibióticos apropriados. A terapia antibiótica empírica apropriada para a sepse grave inclui carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira ou quarta geração com cobertura adicional para anaeróbicos ou penicilinas antipseudomonas. Agentes com atividade contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina são usados se existir uma preocupação racional com a presença deste micro-organismo (p. ex., infecções nosocomiais, indivíduos institucionalizados cronicamente em unidades de saúde). O controle da fonte

significa drenagem de abscessos, desbridamento de tecido desvitalizado, remoção de corpos estranhos infectados e controle definitivo da fonte (p. ex., apendicectomia, colecistectomia). A ressuscitação de pacientes deve seguir os princípios anteriormente mencionados. Os benefícios da terapia precoce guiada por metas (do inglês "*early goal directed therapy*", EGDT), visando à PVC de 8 a 12 mm Hg, PAM de 65 a 90 mm Hg e saturação venosa central de oxigênio (SVO_2) de 70% ou mais, foram demonstrados em um estudos clínicos prospectivos.[56] Neste estudo, a mortalidade intra-hospitalar foi reduzida em todos os pacientes, incluindo o subgrupo com sepse grave e choque séptico.

No choque séptico, há um fenômeno de distribuição anormal do débito cardíaco por vasodilatação, podendo o DC estar normal ou aumentado. O choque séptico é frequentemente refratário a catecolaminas, o que pode ser uma manifestação de deficiência de vasopressina. Assim, há um papel para administração de vasopressina em pacientes com choque séptico, especialmente naqueles pacientes com choque séptico refratário à catecolamina, situação em que infusão de vasopressina pode resultar em um aumento imediato e sustentado na PAM. O aumento do reconhecimento da insuficiência adrenal em pacientes críticos levou ao ressurgimento da terapia com glicocorticoide para sepse e cuidado intensivo em geral, como observado. No estudo seminal de esteroides no choque séptico, os esteroides mostraram reverter o choque, reduzir a necessidade de vasopressor, moderar os escores de disfunção de órgãos e melhorar a sobrevida.[49]

Outras medidas terapêuticas mostraram-se promissoras em estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos menores, mas ECR multicêntricos maiores não demonstraram benefícios na sobrevida. Os agentes usados incluem ibuprofeno, prostaglandina E1, pentoxifilina, *N*-acetilcisteína, selênio, antitrombina III, imunoglobulinas IV, hemofiltração, inibidor da via do fator tecidual recombinante, fator de necrose tumoral (TNF)-p-55, proteína de fusão de receptor e anticorpos para TNF-α e endotoxina. Somente a proteína C humana ativada recombinante (PCA) demonstrou melhorar a sobrevida em pacientes com sepse grave. A PCA é uma proteína endógena que promove a fibrinólise e inibe a trombose e a inflamação e é um modulador importante da coagulação e inflamação associadas à sepse grave. Em um ECR multicêntrico envolvendo 1.690 pacientes com sepse grave, a PCA reduziu a mortalidade de 31% para 25%.[57] O único efeito adverso significativo foi um aumento nas complicações hemorrágicas no grupo tratado com PCA (3,5% *versus* 2,0%,$P = 0,06$).

Embora novas terapias potencialmente benéficas para sepse tenham começado a surgir, também há mais estudos procurando biomarcadores mais sensíveis e específicos para sepse. Outro aspecto dessa investigação é avaliar se o biomarcador encontrado pode-se manifestar precocemente no desenvolvimento da sepse e orientar a duração da antibioticoterapia, prognóstico e tratamento. Infelizmente, muitas vezes é difícil, na UTI, a distinção entre estados inflamatórios e infecciosos, pois meios tradicionais, como contagem de leucócitos, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e presença de febre, podem não ser confiáveis, especialmente em pacientes com internação prolongada. A procalcitonina tem sido estudada como um meio para separar a sepse de outras causas não infecciosas de SRIS; houve alguns dados inicialmente promissores de estudos pequenos e de centro único mostrando uma sensibilidade maior da procalcitonina, em comparação com a contagem de leucócitos e PCR, para detectar a infecção quando os níveis de procalcitonina foram acompanhados diariamente, mesmo em situações em que a mudança de nível foi sutil. Há também maior abertura para o uso de procalcitonina como marcador a longo prazo em pacientes criticamente doentes, porque a PCR e leucócitos tendem a se tornar marcadores ainda menos precisos para estes pacientes. Todo este entusiasmo esbarra no custo e impraticabilidade clínica de determinar níveis diários de procalcitonina, de forma que estudos subsequentes provavelmente enfocarão o benefício do acompanhamento menos frequente dos níveis de procalcitonina.

Falência de Múltiplos Órgãos

A FMO tem sido chamada uma síndrome do progresso cirúrgico porque sua emergência foi o resultado de avanços no tratamento do choque circulatório, falência renal e insuficiência respiratória. A descrição da FMO como uma entidade distinta data dos anos 1970, quando alguns grupos relataram a falência progressiva dos sistemas orgânicos dentro de um padrão sequencial. A mortalidade associada à FMO varia de 40% a 100% e está diretamente relacionada com o número de sistemas orgânicos atingidos e a duração. Entretanto, nem a incidência nem a mortalidade da síndrome melhoraram significativamente nos anos recentes, e esta permanece uma causa principal de morte na UTI.

Inicialmente, os relatos de FMO implicavam a infecção como o fator etiológico primário, mas estudos subsequentes enfatizaram que infecções clinicamente evidentes não eram um requisito para FMO.

Aproximadamente um terço dos pacientes que morrem de FMO terá cultura de sangue positiva sem uma fonte identificável. Acredita-se agora que a FMO representa o resultado final de uma resposta neuroendócrina, imune e inflamatória generalizada excessiva. A cascata pode ser precipitada por uma ampla variedade de agressões, amplamente classificadas como lesão tecidual, choque celular, inflamação e infecção. Evidências crescentes suportam o conceito de que múltiplas agressões são provavelmente responsáveis pela FMO.

Em um modelo de dois eventos de FMO (Fig. 23-5), o hospedeiro experimenta agressões sequenciais tais que a resposta inflamatória sistêmica subsequente excede a resposta típica iniciada por cada agressão independente. A agressão inicial provoca a resposta inflamatória, e o paciente entra em estado de hiperinflamação sistêmica (*i.e.*, SRIS). Se a lesão ou a resposta inflamatória são exageradas ou perpetuadas, o paciente entra em um estado de hiperinflamação sistêmica maligna (SRIS grave), que pode evoluir para FMO franca, independente de outros fatores. O cenário mais comum envolve disfunções sequenciais múltiplas. Uma segunda agressão durante um período vulnerável amplia a SRIS para produzir a FMO. A progressão parece ser dependente do tipo de agressão, com um padrão bimodal do desenvolvimento da FMO. A FMO precoce (que ocorre dentro de 72 horas da agressão inicial) parece ser precipitada pelo choque celular. Ao contrário, a FMO tardia (tipicamente seis a oito dias após o evento) é caracteristicamente relacionada com infecção. Embora a agressão inicial determine a suscetibilidade do paciente, até o presente existe pouca evidência direta de que algum tipo específico de agressão seja mais provável do que outro para levar à FMO. Parece que o principal fator de risco é a disfunção da resposta inflamatória/imune (Fig. 23-6). A amplitude da resposta inflamatória sistêmica precoce está relacionada com a agressão inicial. Mecanismos de retroalimentação negativa contrarregulam esta resposta em uma tentativa de limitar a inflamação autodestrutiva. Esta síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (do inglês, "*compensatory anti-inflammatory response syndrome*", CARS) pode resultar em imunossupressão retardada e suscetibilidade aumentada à infecção. Nesse paradigma, uma segunda ocorrência, tanto durante a hiperinflamação precoce quanto durante a imunossupressão retardada, terá o mesmo efeito "em rede" a deterioração para FMO.

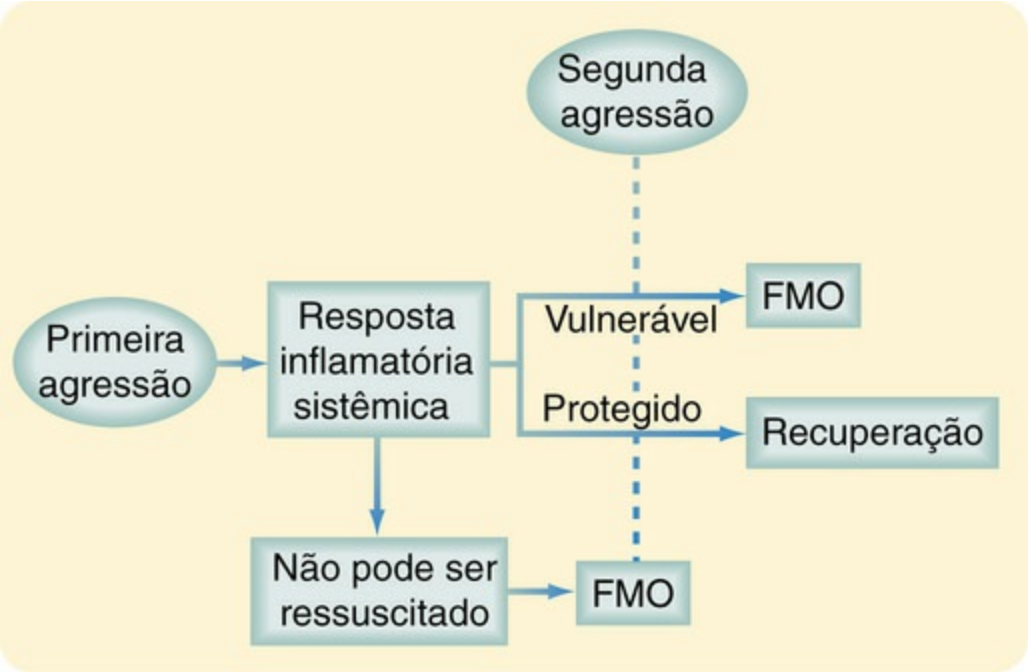


FIGURA 23-5 O modelo de dois eventos de FMO. Uma agressão inicial resulta em hiperinflamação sistêmica. Se o insulto ou resposta inflamatória é exagerado ou perpetuado, pode desenvolver a FMO franca. Mais comumente, o hospedeiro resiste a agressões sequenciais múltiplas. Uma segunda agressão durante um período vulnerável amplifica a resposta inflamatória sistêmica e pode produzir a FMO.

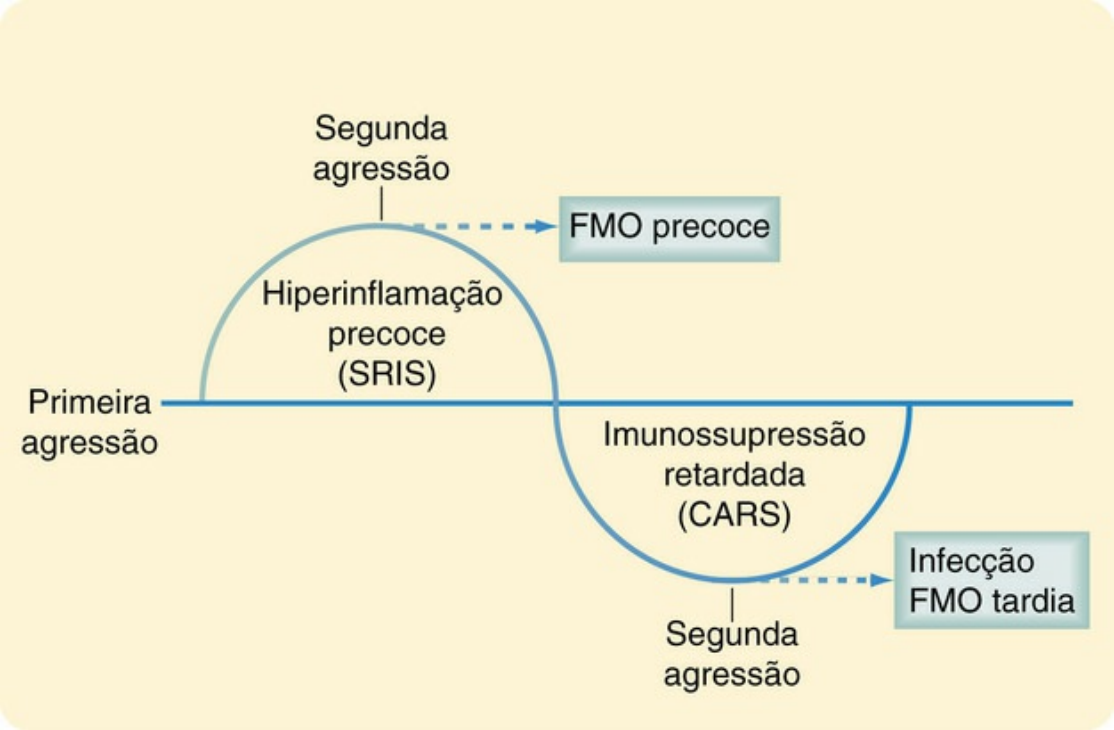


FIGURA 23-6 Uma resposta disfuncional inflamatória ou imunológica leva à falência de múltiplos órgãos (FMO). A amplitude da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) inicial está relacionada com a agressão inicial. Uma reposta anti-inflamatória compensatória (CARS) pode resultar em imunossupressão retardada. Agressões sequenciais sobrepostas tanto no estado hiperinflamatório como no estado imunossuprimido podem resultar em FMO.

Apesar de 30 anos de pesquisa de ciência básica e clínica e estudos de muitos antimediadores que falharam, as taxas de mortalidade para pacientes em FMO permanecem amplamente inalteradas. Esse fato, juntamente com a nossa inabilidade de modificar significativamente a síndrome, aponta para importância prioritária de adotar estratégias para prevenir o desenvolvimento de FMO. A prevenção da chamada segunda ocorrência pode ser realizada em três áreas distintas: ressuscitação, intervenções cirúrgicas e cuidados intensivos. As metas da ressuscitação, tais como depuração do lactato e déficit de base, representam o reembolso da privação de oxigênio e podem minimizar a lesão celular resultante do choque. Até mesmo a escolha do fluido de reanimação é importante. A solução salina hipertônica parece ter propriedades imunomoduladoras favoráveis, enquanto a transfusão de sangue estocado pode servir como um segundo insulto.

Em um dos artigos seminais que descrevem a FMO,[58] mais da metade dos casos foram devidos a um erro intraoperatório ou erro perioperatório. Técnicas cirúrgicas meticulosas nas quais o trauma tecidual é minimizado, prevenção de hematomas e perdas sanguíneas que requeiram transfusão, desbridamento adequado de tecido necrótico, terapia antibiótica no tempo e forma corretos, e aceitação do conceito de operação de controle de danos, são todos meios pelos quais o controle operatório pode diminuir a incidência de FMO. A prevenção e o pronto tratamento da SCA são cruciais, pois esta representa uma das únicas formas reversíveis de FMO. Finalmente, a manutenção de um alto índice de suspeita para lesões despercebidas e catástrofes intra-abdominais no período pós-operatório e a disposição permanente para explorar abdomes hostis são meios adicionais de diminuição do risco de FMO.

Conclusão

O objetivo deste capítulo foi dar uma visão breve, mas focada, dos cuidados intensivos cirúrgicos para que os profissionais da saúde possam continuar a ser eficazes para os seus pacientes. Parte desta eficácia vem do emprego de estratégias de tratamento que mostraram ter um impacto real na morbidade e mortalidade, como ventilação pulmonar protetora, nutrição precoce e adequada, práticas restritivas de

transfusão de sangue, profilaxia contra TVP e gastrite de estresse e controle da fonte em pacientes sépticos. Esta lista não se esgota com esses itens, de forma alguma, mas é parte da estratégia para minimizar o desenvolvimento de complicações e reduzir o potencial para FMO.

Leituras sugeridas

Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fluodrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–871. *Artigo-chave que mostra uma redução na mortalidade com a terapia de reposição fisiológica de corticosteroide em pacientes em choque séptico e insuficiência adrenal relativa.*

Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709. *Primeiro artigo que trata dos benefícios da proteína C ativada recombinante em pacientes com sepse grave.*

Davis, J. W., Kaups, K. L., Parks, S. N. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma*. 1998; 44:114–118. *Referência clássica que mostra o poder preditivo do clearance da acidose em sobreviventes e não sobreviventes de grandes traumas.*

Dunkelgrun, M., Boersma, E., Schouten, O., et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: A randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009; 249:921–926. *Ensaio clínico randomizado recente que descreve o papel do bloqueio α-adrenérgico como um meio para redução de eventos cardíacos em pacientes de risco intermediário que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, ao diminuir a demanda miocárdica. Esse estudo também mostrou tendências para melhores resultados em pacientes que usaram o inibidor da HMG CoA redutase fluvastatina.*

Fry, D. E., Pearlstein, L., Fulton, R. L., et al. Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. *Arch Surg*. 1980; 115:136–140. *Primeiro artigo a citar infecção como causa primária de falência de múltiplos órgãos, observando mais de 500 pacientes cirúrgicos de emergência. Descreve a falência múltipla de órgãos como o desfecho que resulta em mortalidade por infecção não tratada ou não controlada.*

Merten, G. J., Burgess, W. P., Gray, L. V., et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:2328–2334. *Ensaio clínico prospectivo documentando infusões de bicarbonato como um meio de minimizar nefropatias por contraste em pacientes com insuficiência renal preexistente.*

Tobin, M. J. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001; 344:1986–1996. *Revisão clássica de estratégias ventilatórias e desmame da ventilação mecânica.*

Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367. *Artigo seminal listando os efeitos benéficos de manter o nível de glicemia do paciente menor que 110 mg/dL na UTI. Vários;1; ECRs subsequentes falharam em reproduzir os resultados deste estudo; assim, este artigo serve como lembrete e advertência aos perigos de se basear em um único estudo para estabelecer a prática clínica.*

Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301–1308. *Artigo seminal que estabelece o benefício de ventilação protetora pulmonar em pacientes com SARA.*

Vincent, J. L. Vasopressin in hypotensive and shock states. *Crit Care Clin*. 2006; 22:187–197. *Uma revisão de dados clínicos e de ciência básica que examina o efeito da terapia com vasopressina no choque hemorrágico e séptico, enfatizando que a vasopressina mostrou efeitos positivos sobre a pressão arterial e débito urinário, mas que o benefício na mortalidade ainda precisa ser provado.*

Referências bibliográficas

1. Stevens, R. D., Bhardwaj, A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med*. 2006; 34:31–41.
2. Guenther, U., Popp, J., Koecher, L., et al. Validity and reliability of the CAM-ICU flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*. 2010; 25:144–151.
3. Arias-Rivera, S., Sanchez-Sanchez Mdel, M., Santos-Diaz, R., et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med*. 2008; 36:2054–2060.

4. Popping, D. M., Elia, N., Marret, E., et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis. *Arch Surg*. 2008; 143:990–999.
5. Tonnelier, J. M., Prat, G., Le Gal, G., et al. Impact of a nurses' protocol-directed weaning procedure on outcomes in patients undergoing mechanical ventilation for longer than 48 hours: A prospective cohort study with a matched historical control group. *Crit Care*. 2005; 9:R83–R89.
6. MacLaren, R., Forrest, L. K., Kiser, T. H. Adjunctive dexmedetomidine therapy in the intensive care unit: A retrospective assessment of impact on sedative and analgesic requirements, levels of sedation and analgesia, and ventilatory and hemodynamic parameters. *Pharmacotherapy*. 2007; 27:351–359.
7. Lucet, J. C., Bouadma, L., Zahar, J. R., et al. Infectious risk associated with arterial catheters compared with central venous catheters. *Crit Care Med*. 2010; 38:1030–1035.
8. Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355:2725–2732.
9. Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: A prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2006; 10:R174.
10. Cholley, B. P., Singer, M. Esophageal Doppler: Noninvasive cardiac output monitor. *Echocardiography*. 2003; 20:763–769.
11. Roukoz, H., Saliba, W. Dofetilide: A new class III antiarrhythmic agent. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007; 5:9–19.
12. Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:877–887.
13. Roberts, I., Alderson, P., Bunn, F., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):2004. [CD000567].
14. Vincent, J. L., Navickis, R. J., Wilkes, M. M. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*. 2004; 32:2029–2038.
15. Hartog, C., Reinhart, K. CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35:1337–1342.
16. Bishop, M. H., Shoemaker, W. C., Appel, P. L., et al. Relationship between supranormal circulatory values, time delays, and outcome in severely traumatized patients. *Crit Care Med*. 1993; 21:56–63.
17. Kern, J. W., Shoemaker, W. C. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002; 30:1686–1692.
18. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310.
19. Moore, F. A., Haenel, J. B., Moore, E. E., et al. Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. *J Trauma*. 1992; 33:58–65.
20. Wiedemann, H. P. A perspective on the fluids and catheters treatment trial (FACTT). Fluid restriction is superior in acute lung injury and ARDS. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:42–48.
21. Davis, J. W., Kaups, K. L., Parks, S. N. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma*. 1998; 44:114–118.
22. Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38:367–374.
23. Fleisher, L. A., Eagle, K. A. Clinical practice. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345:1677–1682.
24. Hannan, E. L., Wu, C., Walford, G., et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 358:331–341.
25. Dunkelgrun, M., Boersma, E., Schouten, O., et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: A randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009; 249:921–926.
26. Prondzinsky, R., Lemm, H., Swyter, M., et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2010; 38:152–160.

27. Villar, J., Kacmarek, R. M., Perez-Mendez, L., et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006; 34:1311–1318.
28. Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–2575.
29. Singer, P., Shapiro, H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12:123–128.
30. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301–1308.
31. Eastman, A., Holland, D., Higgins, J., et al. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in trauma patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective review. *Am J Surg*. 2006; 192:191–195.
32. Myers, T. R., MacIntyre, N. R. Respiratory controversies in the critical care setting. Does airway pressure release ventilation offer important new advantages in mechanical ventilator support? *Respir Care*. 2007; 52:452–458. [discussion 458-460].
33. Esteban, A., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004; 350:2452–2460.
34. Zagli, G., Linden, M., Spina, R., et al. Early tracheostomy in intensive care unit: A retrospective study of 506 cases of video-guided Ciaglia Blue Rhino tracheostomies. *J Trauma*. 2010; 68:367–372.
35. Davies, A., Jones, D., Bailey, M., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009; 302:1888–1895.
36. Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1351–1363.
37. Tobin, M. J. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001; 344:1986–1996.
38. Leontiadis, G. I., Sharma, V. K., Howden, C. W. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):2006. [CD002094].
39. Deitch, E. A., Xu, D., Kaise, V. L. Role of the gut in the development of injury- and shock-induced SIRS and MODS: The gut-lymph hypothesis; a review. *Front Biosci*. 2006; 11:520–528.
40. Burch, J. M., Moore, E. E., Moore, F. A., et al. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am*. 1996; 76:833–842.
41. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367.
42. Miller, R. S., Morris, J. A., Jr., Diaz, J. J., Jr., et al. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma*. 2005; 59:1365–1371.
43. McClave, S. A., Martindale, R. G., Vanek, V. W., et al. A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:277–316.
44. Hebert, P. C., Wells, G., Blajchman, M. A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:409–417.
45. Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009; 35:1692–1702.
46. Bellomo, R., Cass, A., Cole, L., et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361:1627–1638.
47. Pomier-Layrargues, G., Paquin, S. C., Hassoun, Z., et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003; 38:238–243.
48. Marik, P. E., Varon, J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: A systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2008; 143:1222–1226.
49. Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–871.
50. Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., et al. Intensive versus conventional glucose control in

critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283–1297.
51. Malinoski, D., Jafari, F., Ewing, T., et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma*. 2010; 68:874–880.
52. Zilberberg, M. D., Stern, L. S., Wiederkehr, D. P., et al. Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: A retrospective cohort study. *Crit Care*. 2008; 12:R60.
53. Gajic, O., Rana, R., Winters, J. L., et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:886–891.
54. Corwin, H. L., Gettinger, A., Fabian, T. C., et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007; 357:965–976.
55. Duchesne, J. C., Islam, T. M., Stuke, L., et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma*. 2009; 67:33–37.
56. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368–1377.
57. Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709.
58. Eiseman, B., Beart, R., Norton, L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*. 1977; 144:323–326.

CAPÍTULO 24

Procedimentos cirúrgicos à beira do leito

Oliver L. Gunter, Jose J. Diaz and Addison K. May

JUSTIFICATIVA PARA PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS À BEIRA DO LEITO
LEVANDO A SALA DE CIRURGIA PARA A UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
PRÁTICAS DE SEGURANÇA
SELEÇÃO DE PACIENTES
PROCEDIMENTOS À BEIRA DO LEITO

Muitos fatores influenciam para o aumento da frequência e da adequação de procedimentos cirúrgicos executados à beira do leito na unidade de terapia intensiva (UTI) nos pacientes cirúrgicos críticos. Estes incluem os seguintes: aumento da gravidade da doença em pacientes cirúrgicos críticos; aceitação das estratégias de tratamento de controle estadiado e de danos para dor abdominal grave, dos tecidos moles e patologia ortopédica; avanços nas técnicas endoscópicas e percutâneas; competição crescente para o espaço da sala de cirurgia (SC); dificuldade de transporte de pacientes gravemente doentes e custo dos procedimentos cirúrgicos repetitivos. Para procedimentos abdominais, em particular, a introdução de uma abordagem aberta para o controle das catástrofes abdominais e síndrome compartimental abdominal levou à necessidade de procedimentos abdominais frequentes e repetitivos, capazes de serem executados com segurança e eficiência no leito do paciente. Além disso, a aceitação por muitos cirurgiões da utilidade da traqueostomia precoce com a introdução da traqueostomia percutânea e acesso a alimentação guiado por endoscopia resultou em aumento do número de procedimentos realizados no leito de UTI, que anteriormente eram realizados na sala de cirurgia (SC). Como exemplo, durante o período de nove anos, entre julho de 2001 e dezembro de 2009, nossa Divisão de Traumatologia e Terapia Cirúrgica Intensiva realizou mais de 13.000 procedimentos cirúrgicos à beira do leito, incluindo mais de 2.800 traqueostomias, 1.240 gastrostomias ou tubos de gastrojejunostomia, 4.000 broncoscopias e 900 laparotomias. Nossa taxa mensal de laparotomia à beira do leito aumentou de 1,9/mês durante 1996-2000 para 8,7/mês durante 2001-2009. Durante esses dois períodos de tempo, as indicações para laparotomia mudaram significativamente de emergência para indicações semieletivas e eletivas de lavagem ou fechamento — 27% das laparotomias foram realizadas para indicações eletivas e semieletivas durante o período anterior de tempo, que aumentou para 75% no período posterior.[1,2]

A dificuldade em documentar a segurança e o custo-benefício das técnicas cirúrgicas à beira do leito é representada pela extensão dos procedimentos, pela diversidade dos grupos de pacientes e pela variedade das indicações. Para os procedimentos mais comuns, dados suficientes apoiam a segurança e efetividade. Relatos iniciais de análise combinada de procedimentos comuns à beira do leito, incluindo a traqueostomia percutânea por dilatação (TPD), colocação de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), colocação de um filtro de veia cava inferior (FVC) e laparotomias, demonstraram resultados com índices de complicação similares aos realizados em sala de cirurgia (SC), com significativa redução de custos.[3-5] Além disso, outros relatos examinando TPD, GEP e laparotomia à beira do leito individualmente também mostraram que esses procedimentos são mais seguros e favoráveis do que aqueles realizados em SC.[1,2,6-9] Procedimentos à beira do leito evitam o risco e dificuldades provocados pelo transporte necessário do paciente para procedimentos realizados em SC. Apesar do progresso na segurança do transporte de pacientes em condições críticas e de alto risco, podem ocorrer reações adversas graves e até

mesmo óbitos.[10] Existe um pequeno grupo de pacientes que não pode ser removido por causa da intensidade da disfunção pulmonar ou da rapidez com que o processo subjacente precisa ser tratado. Nesses casos, os procedimentos à beira do leito, executados rapidamente, podem salvar vidas. Embora os procedimentos cirúrgicos à beira do leito possam ser realizados com segurança, com taxas de complicação semelhantes às taxas da sala de cirurgia, exige-se que os casos sejam adequadamente selecionados e que práticas de segurança adequadas sejam consistentemente implementadas. A UTI representa um ambiente complexo no qual se realizam procedimentos e processos complexos. O reconhecimento do potencial de erro e eventos adversos neste tipo de local é importante. Com base na experiência de práticas de segurança industrial e de outras organizações, a prevenção de erro e eventos adversos exige padronização dos processos e eliminação de variabilidade.[11] Protocolos e práticas de segurança especificamente para procedimentos cirúrgicos à beira do leito devem garantir que esses procedimentos sejam realizados com segurança, com baixas taxas de infecção e garantia de conforto e anestesia. Neste capítulo, discutiremos a justificativa para procedimentos cirúrgicos à beira do leito e o processo de trazer da SC para a UTI:

- Métodos e práticas sistemáticas de segurança para garantir o desempenho seguro de procedimentos à beira do leito
- Seleção de pacientes para procedimentos cirúrgicos à beira do leito
- Considerações específicas para procedimentos comuns à beira do leito
  - Laparotomia à beira do leito
  - Traqueostomia percutânea
  - Tubos de alimentação endoscópicos percutâneos
  - Broncoscopia

Justificativa para procedimentos cirúrgicos à beira do leito

A maioria dos procedimentos cirúrgicos são realizados na SC. A centralização de recursos, incluindo pessoal de anestesia e equipamentos, equipamento cirúrgico, radiologia, enfermagem especializada e equipe de apoio processual, condições de segurança e princípios tornam a sala cirúrgica moderna ideal para a maioria das operações (Fig. 24-1). O número de salas cirúrgicas frequentemente não consegue atender as demandas de cirurgia e requer recursos significativos para expandir.

FIGURA 24-1 Recursos disponíveis na sala de cirurgia.

O transporte de um paciente criticamente doente de uma UTI para SC necessita de muitos profissionais, incluindo enfermagem, transporte, cuidados respiratórios e a equipe de anestesia. Além disso, a alteração do local e do pessoal que cuida do paciente necessita de comunicação detalhada para uma transferência e representa uma fonte potencial de erro médico. Assim, o transporte de um paciente de UTI para SC é um consumo potencial de recursos e deve ser avaliado da mesma maneira como outros tratamentos, pela análise de risco *versus* benefício. À medida que a complexidade e a gravidade da doença do paciente com cuidados intensivos aumenta, a sua imobilidade também o faz.

Levando a sala de cirurgia para a unidade de terapia intensiva

Ao criar e aplicar um sistema bem construído, os principais benefícios da SC podem ser reproduzidos à beira do leito (Fig. 24-2). Como visto na figura, existem vários fatores necessários para criar e manter um sistema bem-sucedido para a realização de procedimentos à beira do leito. Diretrizes de tratamento podem incluir procedimentos cirúrgicos padronizados, listas de verificação pré-procedimento, incluindo procedimentos de tempo-limite e protocolos de sedação. Equipe de apoio para procedimento específico não só diminui a variabilidade na forma como um procedimento individual é realizado, mas também desempenha um papel importante na orientação de conformidade, que são fatores significativos na redução de erro. Acesso adequado a suprimentos pode exigir o armazenamento temporário de equipamento na própria UTI, com mecanismos de reposição padronizados, agilizando a cadeia de abastecimento. Finalmente, uma atitude facilitadora entre a equipe é vital para o sucesso desse sistema.

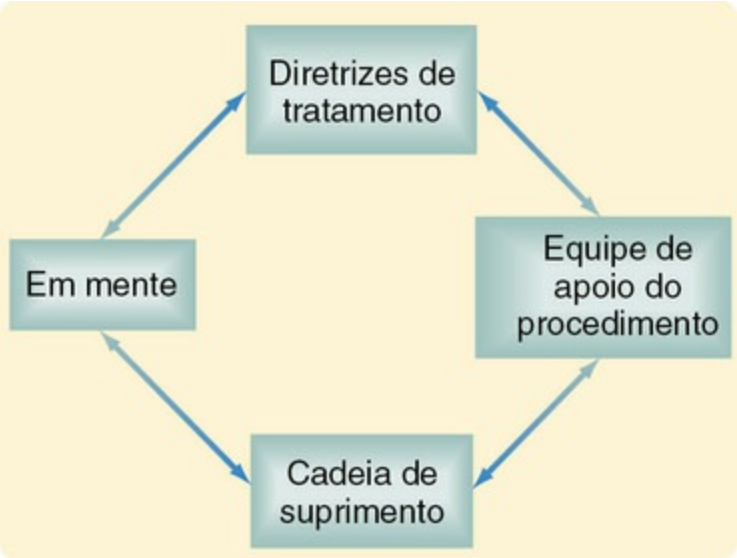


FIGURA 24-2 Fundamentos vitais para o sucesso dos procedimentos cirúrgicos à beira do leito.

Práticas de segurança

Para garantir a segurança dos procedimentos cirúrgicos realizados no leito, medidas sistemáticas devem ser realizadas para assegurar a seleção apropriada dos pacientes e a experiência adequada do pessoal de suporte, reduzir a variabilidade dos procedimentos e evitar erros de comunicação. O programa "Cirurgia Segura Salva Vidas" implementado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tem sido associado a uma redução global significativa na mortalidade e morbidade perioperatória.[12] Objetivos descritos para procedimentos realizados em SC também se aplicam aos feitos à beira do leito. Estes são os dez objetivos de segurança descritos nas diretrizes da OMS[13]:

1. A equipe irá operar o paciente correto no local correto.
2. A equipe utilizará métodos conhecidos para prevenir problemas na administração de anestésicos, protegendo o paciente da dor.
3. A equipe reconhecerá e efetivamente irá se preparar para perda de via aérea ou disfunção respiratória fatal.
4. A equipe reconhecerá e efetivamente irá se preparar para o risco de grande perda sanguínea.
5. A equipe evitará a indução de uma reação alérgica ou adversa de fármacos para os quais o paciente se sabe alérgico.
6. A equipe utilizará consistentemente métodos conhecidos para minimizar o risco de infecção do sítio cirúrgico.

7. A equipe impedirá a retenção inadvertida de instrumentos e compressas em feridas cirúrgicas.
8. A equipe protegerá e identificará com precisão todas as amostras cirúrgicas.
9. A equipe irá efetivamente comunicar e trocar informações importantes para a realização segura da operação.
). Hospitais e sistemas de saúde pública irão estabelecer a vigilância de rotina de resultados, volume e capacidade cirúrgica.

O uso de profissionais treinados especificamente para apoiar procedimentos operatórios à beira do leito na UTI facilita bastante a redução na variabilidade, a conformidade com procedimentos cirúrgicos padronizados, redução dos erros de comunicação e a manutenção dos conjuntos de habilidades apropriadas. Dependendo do volume de procedimentos a ser apoiado, pode existir um profissional ou uma equipe que será utilizada para apoiar os procedimentos à beira do leito em diversos serviços em algumas UTIs. A limitação do procedimento de apoio a um pequeno número de indivíduos possibilita maior grau de especialização e tem sido, em nossa experiência, extremamente valiosa para manter a segurança. Isto é particularmente verdadeiro com o manuseio das vias aéreas e do tubo endotraqueal durante traqueostomias percutâneas. Além disso, esses profissionais exigem o desenvolvimento e monitoramento de práticas de segurança e asseguram a sua aplicação em todos os procedimentos.

As diretrizes de gestão, protocolos e métodos cirúrgicos padronizados devem ser definidos antes da execução de rotina dos procedimentos cirúrgicos à beira do leito. Devem estar de acordo com aquelas desenvolvidas para SC e ser facilmente acessíveis e monitoradas. Em decorrência de variações na equipe específica e no padrão de práticas em várias UTIs, nossos protocolos são adaptados a cada local, com o intuito de assegurar a aplicação apropriada dos procedimentos cirúrgicos à beira do leito. Esses documentos devem abordar questões como a seleção de casos apropriados, pessoal obrigatório, equipamentos, medicamentos e monitoramento. O Quadro 24-1[2] apresenta um exemplo de protocolo para cirurgias à beira do leito. Durante os procedimentos, todos os pacientes são rotineiramente monitorados por meio de cálculo da pressão arterial, eletrocardiograma, oximetria de pulso e ventilação. É indispensável que a equipe adequada esteja presente, para, assim, tornar possível a execução do procedimento, o controle da sedação/anestesia, a administração de medicamentos, a manipulação da ventilação, caso necessário, e a documentação. O número real de indivíduos necessários varia, dependendo do procedimento e experiência da equipe cirúrgica. Tanto a analgesia quanto a sedação devem ser garantidas com medicamentos apropriados e sob a orientação da equipe de cuidados intensivos. Além disso, as diretrizes e os protocolos devem incluir normas para a preparação adequada, equipamentos e contabilidade dos instrumentos.

Quadro 24-1 Protocolo de Cirurgia à Beira do Leito

Indicações

Laparotomia descompressiva para síndrome compartimental abdominal

Laparotomia exploratória para hemorragia intra-abdominal após controle de danos e tamponamento

Reexploração de um abdome previamente aberto para dermonecrose

Laparotomia exploratória para descartar sepse intra-abdominal em um paciente com necessidade de ventilação que proíbe o transporte seguro para OR

Protocolo

Cirurgião e assistente da UTI estarão presentes durante todo o procedimento cirúrgico.

O consentimento informado deverá ser obtido (sempre que possível).

A lista de verificação de pré-procedimento deverá ser revisada pela enfermeira responsável. Enfermeira e um terapeuta respiratório irão monitorar o paciente e registrar o procedimento (folha de sedação consciente)

Indicações para transferir para OR (nível 1):

- Sangramento cirúrgico
- Necrose intestinal
- Necessidade de abertura de outra cavidade no corpo
- Preferência do cirurgião

Para laparotomias:

- Um perímetro estéril deverá ser definido no quarto do paciente. Todos os indivíduos deverão usar

máscara e gorro cirúrgico
- Os assistentes da UTI supervisionarão o manejo anestésico do paciente
- Anestesia geral — narcóticos, benzodiazepinas, propofol, paralisantes e controle de ventilação
- A lavagem das mãos é executada pela equipe cirúrgica
- Os antibióticos pré-operatórios são indicados somente diante da necessidade de abertura de nova ferida cirúrgica (p.ex., cefazolina, [Ancef®], 1-2 g IV)
- Será usada uma preparação abdominal de iodopovine /clorexidina
- Um sistema Bovie-padrão deverá ser elaborado (quando indicado)
- Instalação de tubos de aspiração de parede
- Irrigação morna de 4 litros com solução salina normal
- Uma bandeja-padrão de laparotomia no leito deverá ser instalada com suturas em campo estéril

---

Adaptado de Vanderbilt University Medical Center, Divisão de Traumatologia e Cuidados Cirúrgicos Intensivos: Protocolos de cirurgia geral de emergência: http://www.mc.vanderbilt.edu/surgery/trauma/Protocols/EGSProtocolo de cirurgia à beira do leito, 2005 (http://www.mc.vanderbilt.edu/surgery/trauma/Protocols/EGSBedsideSurgery.pdf).

O uso de pré-procedimento de tempo-limite e de listas de verificação de procedimento ajuda na implementação de práticas de segurança adequadas. Essas ferramentas limitam os erros de comunicação e facilitam a conformidade com os procedimentos cirúrgicos-padrão e podem ser usadas para auxiliar na documentação e controle de conformidade. Novamente, essas ferramentas devem ser consistentes com as práticas utilizadas na SC para reduzir a variabilidade, quando apropriado. A Figura 24-3 fornece um exemplo de uma lista de verificação de procedimentos. De preferência, essas ferramentas podem ser combinadas com formas necessárias para a documentação e informações podem ser capturadas para análise de qualidade e desempenho.

Lista de verificação de tempo-limite em procedimento SICU		
Preencha este formulário (a) imediatamente antes do início do procedimento e (b) no local onde o procedimento deve ser realizado		
Nome do paciente: _____ Número do registro médico: _____		
Tipo de procedimento: ☐ Não emergente planejada ☐ Não emergente não planejada ☐ Emergente		
VERIFICAÇÃO		
1. Procedimento invasivo a ser realizado:		
	Circule uma	
2. H&P concluída se o paciente foi internado dentro das últimas 24 horas	Sim	Não
3. Consentimento obtido?/(Verificado por Leito RN e Procedimento RN)	Sim	Não
4. Corrigir a identidade do paciente? ☐ Banda de braço ☐ MRN ☐ Consentimento Se o procedimento é emergente, leito RN, procedimento RN e médico que realiza o procedimento necessário devem verificar a identificação do paciente e este formulário inicial.	Sim	Não
5. Acordo sobre o procedimento (p/b médico realização procedimento e procedimento RN)	Sim	Não
6. Lado/local correto, verificado e marcado? ☐ NA ☐ Direito ☐ Esquerdo ☐ Local: (Verificado e marcado por médico que realiza o procedimento e o Procedimento RN)	Sim	Não
7. Equipamento correto disponível? (Verificado pelo médico que realiza o procedimento e o Procedimento RN)	Sim	Não
8. Recursos necessários disponíveis? (Verificado pelo médico que realiza o procedimento e o Procedimento RN)	Sim	Não
9. Pronto para o procedimento de instalação? (Verificado pelo Procedimento RN)	Sim	Não
9. Pronto dar continuidade no procedimento? (Verificado pelo Procedimento RN)	Sim	Não
TEMPO-LIMITE: Todos os indivíduos que executam e auxiliam no procedimento devem rever a lista de verificação e assinar abaixo.		
Médico que realiza o procedimento:		
Nome do Procedimento RN:		
Nome do RN à beira do leito:		
Outros:	Outros:	Outros:
Chamada de equipe "TIME-OUT": (Título e assinatura)		

FIGURA 24-3 Lista de verificação de tempo-limite e procedimento em UTI cirúrgica.

Garantir um alto grau de segurança dos procedimentos cirúrgicos à beira do leito e o fornecimento de suas documentações, quando necessário, exige mecanismos para monitorar a realização do procedimento, controle de conformidade e revisão de evento adverso, relatar e estar no lugar. Esses mecanismos devem ser aplicados localmente, com a finalidade de facilitar o desempenho correto e sem variações e a interface com princípios e iniciativas de segurança hospitalares. Desenvolvimento de processos para mapear fluxogramas e diagramas facilita a integração da unidade específica, departamental, em todos os processos do hospital e ajuda a delinear as linhas de comunicação e autoridade.

Seleção de pacientes

Como observado, procedimentos cirúrgicos à beira do leito podem ser realizados com um risco semelhante de complicações como quando realizado em SC, com baixo custo e sem riscos de transporte, se apropriadamente selecionados.[1-3,5,8-10] No entanto, não há nenhum estudo randomizado e poucas revisões retrospectivas que avaliaram a segurança dos procedimentos cirúrgicos à beira do leito ou que tenham ajudado a delinear a população de pacientes e procedimentos cirúrgicos apropriados. A segurança e eficácia dos procedimentos à beira do leito irão variar, dependendo da experiência local e aplicação de práticas de segurança. Com o aumento de experiência, será possível ampliar a frequência de procedimentos à beira do leito.

A decisão de realizar um procedimento cirúrgico à beira do leito deve considerar o equilíbrio entre a dificuldade e o risco de transporte, a complexidade da operação, a capacidade de obter espaço oportuno e de segurança na SC, facilidade e redução de custos. A maioria dos procedimentos cirúrgicos deve ser realizada na SC e, em geral, as indicações para procedimentos cirúrgicos à beira do leito dividem-se em duas categorias: (1) o paciente é muito instável para o transporte para a sala de cirurgia e o procedimento é necessário, com a finalidade de salvar sua vida; ou (2) o procedimento é bastante modesto, o suficiente para que as dificuldades de transporte, programação e custo de SC pareçam injustificados.[14] Fatores que favorecem a realização de procedimentos em SC geralmente incluem procedimentos complexos, sangramento de risco de grandes estruturas vasculares, necessidade de inserção de próteses, significativas necessidades de iluminação e procedimentos demorados. Procedimentos realizados à beira do leito comumente incluem traqueostomia percutânea e aberta, gastrostomia endoscópica percutânea ou colocação de tubo de gastrojejunostomia, broncoscopia, desbridamento de tecidos moles, laparotomia descompressiva para hipertensão abdominal, lavagem e remoção de empacotamentos após uma laparotomia de controle de danos, colocação de filtros de veia cava inferior e procedimentos ortopédicos de controle de danos. Ocasionalmente, os pacientes muito graves podem receber tratamento temporário com a realização de um procedimento cirúrgico à beira do leito, com subsequente efetivação da cirurgia definitiva em SC.

Procedimentos à beira do leito

Laparotomia

Laparotomia à beira do leito foi, inicialmente, um procedimento de último recurso em pacientes graves demais para serem removidos para a SC, como uma tentativa heroica para identificar doenças intra-abdominais reversíveis, em casos em que o paciente estava perto da morte.[2] No entanto, o reconhecimento da síndrome compartimental abdominal (SCA) como complicação frequente da reanimação de pacientes graves e aceitação da abordagem de controle de danos para o tratamento de pacientes instáveis hemodinamicamente, com patologia intra-abdominal, resultou em um aumento drástico na aplicação de laparotomia à beira do leito em ambientes mais controlados.[1,14-16] Tanto o controle de danos e o tratamento da SCA utilizam uma abordagem de abdome aberto, no qual a fáscia permanece aberta e exige o uso de várias técnicas de fechamento temporário. As indicações para a laparotomia à beira do leito podem ser classificadas como emergenciais ou semieletivas. Indicações de emergência comuns incluem as seguintes: (1) laparotomia descompressiva para síndrome compartimental abdominal; (2) controle e tamponamento para sangramento recorrente após uma laparotomia de controle de danos anterior; e (3) suspeita de infecção intra-abdominal em pacientes gravemente doentes para serem transportados para a sala de cirurgia. As indicações semieletivas comuns incluem as seguintes: (1) remoção de compressas após laparotomia de controle de danos; (2) irrigação e desbridamento do abdome aberto; (3) controle da sepse causada por doenças intra-abdominais; e (4) tratamento de defeitos abdominais traumáticos.

A indicação mais comum de emergência para uma laparotomia à beira do leito é a descompressão da hipertensão abdominal. Reconhecimento e compreensão da fisiopatologia da pressão intra-abdominal aumentada, levando à disfunção do sistema de órgãos, denominada *síndrome compartimental abdominal*, tem aumentado significativamente após Kron *et al.* descreverem a medição da pressão intra-abdominal como uma indicação para uma reexploração abdominal.[15,17-19] A SCA pode ser classificada como primária, causada por processos intra-abdominais, ou secundária, causada por edema intestinal ou líquido intra-abdominal secundário ao tratamento e reanimação de doença extra-abdominal. O aumento da pressão

intra-abdominal leva a variações na pressão de perfusão abdominal, bem como à diminuição do retorno venoso e da complacência pulmonar. Essas alterações podem, por sua vez, provocar insuficiência cardíaca, falência respiratória e oligúria. Aumentos significativos na pressão abdominal podem resultar em hipoperfusão orgânica e isquemia, ainda que, no momento dessas complicações, a pressão possa variar, dependendo da pressão arterial média. Sistemas de graduação para a hipertensão abdominal foram propostos, com graus III (21 a 25 mm Hg) e IV (>25 mm Hg) considerados significativamente elevados[20.] A conduta na SCA pode envolver apenas medidas para garantir a pressão de perfusão abdominal adequada a pressões inferiores; entretanto, com o aumento da pressão intra-abdominal, a descompressão abdominal por laparotomia está indicada. O tratamento apropriado requer o reconhecimento do desenvolvimento da síndrome. Assim, o monitoramento de rotina da pressão da bexiga é essencial naqueles que necessitam de reanimação significativa após procedimentos abdominais e pacientes sendo reanimados com choque significativo (déficit de base >10 mmol/litro) que recebem seis litros ou mais de cristaloide ou 6 U ou mais das hemácias (PRBCs) em um período de seis horas.[15]

A aceitação do controle de danos, uma laparotomia abreviada para salvar pacientes que perderam muito sangue, levou a uma maior aplicação de laparotomia à beira do leito para controle do sangramento no interior do abdome, antes da correção da fisiologia sistêmica do paciente e para a remoção de compressas abdominais, irrigação e desbridamento.[21] Laparotomia à beira do leito é comum na maioria dos centros de trauma nível I, em que o controle de danos e o fechamento abdominal temporário para o paciente *in extremis* são frequentemente utilizados. Vários métodos de fechamento abdominal temporário já foram descritos e continuam sendo aperfeiçoados. Preferimos o uso de sistemas de pressão negativa e a experiência com a aplicação destes sistemas é necessária para o tratamento do paciente.

A abordagem abdominal aberta também se aplica a casos de cirurgia geral, mais frequentemente para o tratamento de pancreatite necrosante, infecção necrosante de partes moles da parede abdominal, peritonite difusa em pacientes de alto risco cujo controle do foco foi insuficiente e isquemia do mesentério.[2,14] São utilizadas técnicas de controle de danos com reconstrução gastrointestinal estadiada, lavagem abdominal seriado para controle da origem e fechamento lento da parede abdominal no tratamento dos pacientes com patologias complexas. Os estudos clínicos controlados desses métodos são limitados, e as indicações e os ambientes nos quais a abordagem abdominal aberta é mais apropriada ainda não foram completamente determinados.

Traqueostomia

Tanto a traqueostomia aberta quanto a TPD podem ser executadas com segurança à beira do leito, na UTI.[8,9,22,23] A facilidade e a conveniência da traqueostomia à beira do leito e sua indicação precoce em pacientes cirúrgicos em condições críticas provavelmente levaram ao aumento significativo em sua execução. As indicações para traqueostomia em pacientes cirúrgicos incluem:

- Presença de condições patológicas que indiquem entubação mecânica prolongada, incapacidade de proteger as vias aéreas ou ambos.
- Edema das vias aéreas e via aérea de alto risco após trauma e cirurgia maxilofacial.
- Alto risco para abordagem de via aérea em razão de imobilização cervical para fixação da fratura.
- Necessidade de via aérea cirúrgica em razão da impossibilidade de entubar o paciente.

Nem todas essas indicações são simples em sua identificação e a tomada de decisão clínica continua difícil. Entretanto, a mortalidade perioperatória relacionada ao TPD em estudos randomizados parece ser inferior a 0,2%.[6,8,9,22,24] Neste contexto, a traqueostomia deve ser considerada para pacientes que estão em alto risco de perda das vias aéreas. O tempo para a indicação da traqueostomia permanece controverso em pacientes com ventilação mecânica prolongada. Alguns estudos apoiam a traqueostomia precoce (até sete dias) *versus* traqueostomia lenta (após sete dias), com estadias mais curtas na UTI e menos ventilação mecânica, mas sem diferença na mortalidade em populações de pacientes traumatizados e não traumatizados.[25] No entanto, um estudo randomizado de pacientes internados em UTI demonstrou uma redução significativa na mortalidade (32% *versus* 62%), pneumonia (5% *versus* 25%) e extubação acidental (0% contra 6 %) quando a traqueostomia precoce (48 horas) foi comparada com a traqueostomia tardia (14 a 16 dias) para pacientes previstos a exigir 14 dias de ventilação mecânica.[26] O grupo precoce também diminuiu significativamente os dias de permanência e ventilador na UTI.

Traqueostomia percutânea tornou-se o procedimento de escolha para a traqueostomia eletiva em pacientes adultos em estado grave. Ciaglia *et al.*[27] descreveram primeiramente a TPD eletiva em 1985 e,

desde então, foram feitas várias modificações na técnica. Ao comparar a TPD com a traqueostomia cirúrgica-padrão realizada em SC, a TPD demonstra diminuição da infecção na ferida, do sangramento clinicamente relevante e da mortalidade.[8,22] Traqueostomia percutânea também demonstrou ser mais econômica em pacientes gravemente doentes na UTI.[6,9,23] Complicações a longo prazo não foram adequadamente estudadas em ensaios clínicos randomizados para extrair conclusões.

O kit de traqueostomia percutânea comercial mais utilizado é o Ciaglia Blue Rhino (Cook Critical Care, Bloomington, Ind), que é prático, seguro e de fácil manuseio.[28] As complicações perioperatórias em relação a este procedimento são as seguintes:

- Sangramento peritraqueostomal secundário à lesão de veias jugulares anteriores ou do istmo da tireoide
- Lesão da traqueia e/ou esôfago por laceração através da parede posterior da traqueia
- Posicionamento extraluminal com a criação de falso trajeto durante a inserção do tubo de traqueostomia
- Perda das vias aéreas

As principais complicações perioperatórias podem ser minimizadas com a utilização das medidas de segurança descritas anteriormente. Profissionais especificamente treinados no manuseio de vias aéreas são particularmente úteis na limitação de percalços. Também, uma das duas técnicas deve ser usada para assegurar o posicionamento apropriado do tubo de traqueostomia e minimizar o risco de perda da via aérea por extubação indevida[29] durante o procedimento com orientação broncoscópica ou uma técnica semiaberta com dissecção romba à traqueia anterior.[30,31] Entretanto, a orientação broncoscópica não elimina graves lesões traqueais e o envolvimento de pessoal experiente é importante para prevenir essas complicações. Traqueostomias TPD podem ser realizadas com segurança em pacientes obesos mórbidos, embora deva-se tomar cuidado ao selecionar o tamanho e comprimento do tubo de traqueostomia.[32] Em razão de não haver estudos que descrevem adequadamente os métodos de como selecionar o comprimento adequado do tubo de traqueostomia, rotineiramente deve-se colocar tubos de traqueostomia com extensão proximal no lugar de tubos de comprimento-padrão em pacientes com índice de massa corporal (IMC) maior que 35 ou em pacientes com grave anasarca.

A incidência, a longo prazo, da estenose traqueal grave após a traqueostomia percutânea é baixa, com relatos tão baixos quanto 6%,[33,34] e isso geralmente ocorre precocemente na posição subglótica. A estenose traqueal subclínica é encontrada em 40% dos pacientes.[35]

Gastrostomia Endoscópica Percutânea

Gauderer *et al.* primeiramente descreveram a GEP em 1980 com acesso ao estômago para alimentação enteral, utilizando uma técnica de tração.[36] Existem várias outras técnicas descritas desde então. O princípio da aproximação sem sutura do estômago até a parede abdominal anterior possibilitou que a técnica de tração se tornasse o método mais popularmente utilizado. As outras duas técnicas mais comuns são as de empurrar (*push*) e introduzir (*introducer*), ambas exigindo o uso de suturas de fixação (*stay suture*) para aproximar o estômago da parede abdominal anterior. Tubos de gastrojejunostomia percutânea (GJEP) mais recentes combinam as portas gástrica e jejunal para permitir a descompressão proximal.

Indicações primárias aceitas para GEP ou GJEP incluem a incapacidade de deglutir, alto risco de aspiração, trauma facial grave e possibilidade de ventilação mecânica por mais de quatro semanas.[7,37] Outras indicações incluem acesso nutricional para pacientes debilitados e dementes que sofrem de desnutrição grave. A GEP já foi associada à redução no custo geral da hospitalização.[38]

Existem vários tubos de gastrostomia e de gastrojejunostomia disponíveis. A maioria permite acesso simples de gastrostomia com ou sem válvula. Alguns estão alinhados com a pele e necessitam apenas de um tubo para ser fixado durante a alimentação. Para pacientes criticamente enfermos, com aumento do risco de aspiração, tubos de jejunostomia transgástrica endoscópica percutânea múltiplos estão disponíveis. Estas sondas possibilitam a drenagem do estômago ao jejuno proximal. Uma terceira luz conecta-se a um balão que mantém a posição das parede gástricas e abdominal.[39] Embora a alimentação possa ser iniciada no mesmo dia em que a GEP é colocada, a maioria dos pacientes criticamente doentes não recebe alimentação nas primeiras 24 horas.[40] Existem inúmeras contraindicações para a colocação de GEP, incluindo as seguintes:

- Acesso endoscópico impossível
- Coagulopatia grave
- Obstrução da saída gástrica

- Sobrevida <4 semanas
- Incapacidade de aproximar a parede gástrica da parede abdominal

Existem poucas contraindicações relativas, como a incapacidade de transiluminar através da parede abdominal anterior, varizes gástricas e câncer gástrico difuso. Inflamação ou infecção da parede anterior deve ser tratada antes do procedimento. Ascite pode ser drenada antes do procedimento e não é uma contraindicação absoluta.[41] Tubos de GEP podem ser colocados na presença de uma derivação ventriculoperitoneal ou cateter de diálise; no entanto, a colocação deve ser separada por uma a duas semanas ou mais.[42,43] Histórico de uma laparotomia anterior ou recente não é uma contraindicação para a GEP; entretanto, um recuo discreto do estômago à palpação da parede abdominal anterior e transiluminação adequada devem ser assegurados.[44]

Acredita-se que a GEP seja um procedimento seguro, se realizado no laboratório gastrointestinal, na sala cirúrgica ou à beira do leito na UTI. No entanto, em razão da GEP ser frequentemente realizada em pacientes criticamente enfermos ou debilitados, complicações estão associadas a uma mortalidade maior do que seria esperado para a maioria dos procedimentos eletivos.[29] Ar livre intraperitoneal após GEP é comum e pode persistir por até quatro semanas.[45] Infecção da parede abdominal pode ocorrer como complicação precoce da GEP. Uma incisão cutânea ampla que impede a criação de um espaço fechado ao redor do tubo de alimentação e profilaxia com antibióticos demonstraram diminuir a incidência de infecções no local da GEP.[46,47] O deslocamento do tubo da GEP a partir do estômago pode ocorrer e ser fatal. Isso pode ocorrer agudamente através da aplicação de tração do tubo de gastrostomia, puxando-o, parcialmente ou completamente, através da parede abdominal. Por outro lado, o tubo pode necrosar através da parede do estômago se o flange da GEP ou o balão aplicar muita pressão sobre a parede gástrica. Se esta complicação ocorrer antes do desenvolvimento da fibrose durante os primeiros dez a 14 dias, ela deverá ser considerada uma emergência cirúrgica, pois o conteúdo gástrico poderá vazar para a cavidade abdominal. Fechamento cirúrgico da gastrostomia é necessário. Para minimizar o risco desta complicação, métodos que impedem o movimento inadvertido de sonda de gastrostomia devem ser usados e meticulosamente seguidos. Estes incluem garantir adequada fixação do tubo na parede abdominal externa, verificação de rotina e gravar a posição do tubo de gastrostomia após o procedimento imediato na superfície da pele e aplicação de agentes de ligação ou outros dispositivos que limitam a aplicação inadvertida de tração do tubo.

Broncoscopia

Broncoscopia com fibra óptica no paciente cirúrgico pode ser indicada como método diagnóstico ou terapêutico. Como indicação terapêutica, a broncoscopia pode ser usada para inserir um tubo endotraqueal, remover corpos estranhos e tampões inadvertidamente aspirados, reversão de atelectasia em pacientes com ventilação mecânica, aspiração de secreções espessas.[48]

Broncoscopia diagnóstica é mais comumente utilizada na obtenção de amostras pulmonares para diagnóstico e tratamento da pneumonia.[49] Já foi demonstrado que as culturas quantitativas obtidas por broncoscopia por fibra óptica descartam o diagnóstico de pneumonia em aproximadamente 50% dos pacientes com sinais clínicos presentes, assim como reduzem o uso inadequado de antibióticos e os índices de mortalidade quando comparadas às técnicas não quantitativas. Padronização de técnicas de cultura deve ser realizada.[50]

Os riscos associados à broncoscopia são mais relacionados à necessidade de sedação consciente e aos medicamentos necessários, se realizada em um paciente não entubado. Isso poderia resultar em depressão do estado mental, progredindo para hipoventilação, vulnerabilidade das vias aéreas e risco de aspiração. Os riscos relacionados com o procedimento incluem pneumotórax, hipóxia, hiper-reatividade das vias aéreas, hemorragia pulmonar e hipotensão ou hipertensão sistêmica.

Leituras sugeridas

Byhahn, C., Wilke, H. J., Halbig, S., et al. Percutaneous tracheostomy: Ciaglia blue rhino versus the basic Ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. *Anesth Analg*. 2000; 91:882–886. *Primeiro artigo que descreve a técnica mais comum aplicada atualmente para a traqueostomia percutânea por dilatação.*

Delaney, A., Bagshaw, S. M., Nalos, M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical

tracheostomy in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006; 10:R55. *Esta meta-análise recente de PDT versus traqueostomia cirúrgica aberta padronizada apoia os benefícios da PDT.*

Diaz, J. J., Jr., Mejia, V., Subhawong, A. P., et al. Protocol for bedside laparotomy in trauma and emergency general surgery: A low return to the operating room. *Am Surg*. 2005; 71:986–991. *Primeiro artigo que examina os resultados da laparotomia à beira do leito com protocolo para indicações e suporte.*

Fagon, J. Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: Fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27:34–44. *Revisão que abrange indicações, benefícios e desempenho da broncoscopia para o diagnóstico da pneumonia.*

Griffiths, J., Barber, V. S., Morgan, L., Young, J. D. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005; 330:1243. *Meta-análise de estudos que avaliam o melhor momento da traqueostomia. A traqueostomia precoce foi definida como aquela inferior a sete dias.*

Meduri, G. U., Chastre, J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992; 102:557S–564S. *Revisão extensa das técnicas e limitações da cultura quantitativa no diagnóstico de pneumonia.*

Moore, A. F., Hargest, R., Martin, M., Delicata, R. J. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg*. 2004; 91:1102–1110. *Revisão da fisiopatologia e do tratamento da síndrome compartimental abdominal.*

Rumbak, M. J., Newton, M., Truncale, T., et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med*. 2004; 32:1689–1694. *Artigo que examina os benefícios da traqueostomia após 48 horas versus 14 dias. Esse estudo demonstrou redução significativa nos índices de complicação e mortalidade quando a técnica é executada precocemente.*

Shapiro, M. B., Jenkins, D. H., Schwab, C. W., Rotondo, M. F. Damage control: Collective review. *J Trauma*. 2000; 49:969–978. *Revisão que abrange história, indicações e desempenho da laparotomia de controle de danos.*

Van Natta, T. L., Morris, J. A., Jr., Eddy, V. A., et al. Elective bedside surgery in critically injured patients is safe and cost-effective. *Ann Surg*. 1998; 227:618–624. *Primeiro relatório a respeito da segurança e eficácia de procedimentos cirúrgicos à beira do leito.*

Referências bibliográficas

1. Diaz, J. J., Jr., Mauer, A., May, A. K., et al. Bedside laparotomy for trauma: Are there risks? *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5:15–20.
2. Diaz, J. J., Jr., Mejia, V., Subhawong, A. P., et al. Protocol for bedside laparotomy in trauma and emergency general surgery: A low return to the operating room. *Am Surg*. 2005; 71:986–991.
3. Porter, J. M., Ivatury, R. R., Kavarana, M., et al. The surgical intensive care unit as a cost-efficient substitute for an operating room at a Level I trauma center. *Am Surg*. 1999; 65:328–330.
4. Porter, J. M., Ivatury, R. R. Preferred route of tracheostomy—percutaneous versus open at the bedside: A randomized, prospective study in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 1999; 65:142–146.
5. Van Natta, T. L., Morris, J. A., Jr., Eddy, V. A., et al. Elective bedside surgery in critically injured patients is safe and cost-effective. *Ann Surg*. 1998; 227:618–624.
6. Bowen, C. P., Whitney, L. R., Truwit, J. D., et al. Comparison of safety and cost of percutaneous versus surgical tracheostomy. *Am Surg*. 2001; 67:54–60.
7. Carrillo, E. H., Heniford, B. T., Osborne, D. L., et al. Bedside percutaneous endoscopic gastrostomy. A safe alternative for early nutritional support in critically ill trauma patients. *Surg Endosc*. 1997; 11:1068–1071.
8. Freeman, B. D., Isabella, K., Lin, N., et al. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest*. 2000; 118:1412–1418.
9. Freeman, B. D., Isabella, K., Cobb, J. P., et al. A prospective, randomized study comparing percutaneous with surgical tracheostomy in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001; 29:926–930.
10. Beckmann, U., Gillies, D. M., Berenholtz, S. M., et al. Incidents relating to the intra-hospital

transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med*. 2004; 30:1579–1585.
11. Pronovost, P. J., Thompson, D. A. Reducing defects in the use of interventions. *Intensive Care Med*. 2004; 30:1505–1507.
12. Haynes, A. B., Weiser, T. G., Berry, W. R., et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009; 360:491–499.
13. World Health Organization. Safe surgery saves lives: The Second Global Patient Safety Challenge, 2009.(http://www.who.int/ patientsafety/safesurgery/en).
14. Mayberry, J. C. Bedside open abdominal surgery. Utility and wound management. *Crit Care Clin*. 2000; 16:151–172.
15. Biffl, W. L., Moore, E. E., Burch, J. M., et al. Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event. *Am J Surg*. 2001; 182:645–648.
16. Miller, R. S., Morris, J. A., Jr., Diaz, J. J., Jr., et al. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma*. 2005; 59:1365–1371.
17. Kirkpatrick, A. W., Balogh, Z., Ball, C. G., et al. The secondary abdominal compartment syndrome: Iatrogenic or unavoidable? *J Am Coll Surg*. 2006; 202:668–679.
18. Leppaniemi, A., Kemppainen, E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:349–352.
19. Moore, A. F., Hargest, R., Martin, M., et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg*. 2004; 91:1102–1110.
20. Sugrue, M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:333–338.
21. Shapiro, M. B., Jenkins, D. H., Schwab, C. W., et al. Damage control: Collective review. *J Trauma*. 2000; 49:969–978.
22. Delaney, A., Bagshaw, S. M., Nalos, M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006; 10:R55.
23. Heikkinen, M., Aarnio, P., Hannukainen, J. Percutaneous dilational tracheostomy or conventional surgical tracheostomy? *Crit Care Med*. 2000; 28:1399–1402.
24. Griffiths, J., Barber, V. S., Morgan, L., et al. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005; 330:1–5.
25. Arabi, Y., Haddad, S., Shirawi, N., et al. Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: A cohort study and literature review. *Crit Care*. 2004; 8:R347–R352.
26. Rumbak, M. J., Newton, M., Truncale, T., et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med*. 2004; 32:1689–1694.
27. Ciaglia, P., Firsching, R., Syniec, C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*. 1985; 87:715–719.
28. Byhahn, C., Wilke, H. J., Halbig, S., et al. Percutaneous tracheostomy: Ciaglia blue rhino versus the basic ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. *Anesth Analg*. 2000; 91:882–886.
29. Lockett, M. A., Templeton, M. L., Byrne, T. K., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy complications in a tertiary-care center. *Am Surg*. 2002; 68:117–120.
30. Paran, H., Butnaru, G., Hass, I., et al. Evaluation of a modified percutaneous tracheostomy technique without bronchoscopic guidance. *Chest*. 2004; 126:868–871.
31. Polderman, K. H., Spijkstra, J. J., de Bree, R., et al. Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: Optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. *Chest*. 2003; 123:1595–1602.
32. Heyrosa, M. G., Melniczek, D. M., Rovito, P., et al. Percutaneous tracheostomy: A safe procedure in the morbidly obese. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:618–622.
33. Fikkers, B. G., Briede, I. S., Verwiel, J. M., et al. Percutaneous tracheostomy with the Blue Rhino trademark technique: Presentation of 100 consecutive patients. *Anaesthesia*. 2002; 57:1094–1097.
34. Norwood, S., Vallina, V. L., Short, K., et al. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg*. 2000; 232:233–241.
35. Walz, M. K., Peitgen, K., Thurauf, N., et al. Percutaneous dilatational tracheostomy—early results and long-term outcome of 326 critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1998; 24:685–690.
36. Gauderer, M. W., Ponsky, J. L., Izant, R. J., Jr. Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous

endoscopic technique. *J Pediatr Surg*. 1980; 15:872–875.
37. Adams, G. F., Guest, D. P., Ciraulo, D. L., et al. Maximizing tolerance of enteral nutrition in severely injured trauma patients: A comparison of enteral feedings by means of percutaneous endoscopic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. *J Trauma*. 2000; 48:459–464.
38. Harbrecht, B. G., Moraca, R. J., Saul, M., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy reduces total hospital costs in head-injured patients. *Am J Surg*. 1998; 176:311–314.
39. Shang, E., Kahler, G., Meier-Hellmann, A., et al. Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal dissociation in critical care patients. *Intensive Care Med*. 1999; 25:162–165.
40. Stein, J., Schulte-Bockholt, A., Sabin, M., et al. A randomized prospective trial of immediate vs. next-day feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28:1656–1660.
41. Wejda, B. U., Deppe, H., Huchzermeyer, H., et al. PEG placement in patients with ascites: A new approach. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61:178–180.
42. Schulman, A. S., Sawyer, R. G. The safety of percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with existing ventriculoperitoneal shunts. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29:442–444.
43. Taylor, A. L., Carroll, T. A., Jakubowski, J., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with ventriculoperitoneal shunts. *Br J Surg*. 2001; 88:724–727.
44. Eleftheriadis, E., Kotzampassi, K. Percutaneous endoscopic gastrostomy after abdominal surgery. *Surg Endosc*. 2001; 15:213–216.
45. Dulabon, G. R., Abrams, J. E., Rutherford, E. J. The incidence and significance of free air after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am Surg*. 2002; 68:590–593.
46. Ahmad, I., Mouncher, A., Abdoolah, A., et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy—a prospective, randomised, double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:209–215.
47. Sharma, V. K., Howden, C. W. Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3133–3136.
48. Labbe, A., Meyer, F., Albertini, M. Bronchoscopy in intensive care units. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5(Suppl A):S15–19.
49. Fagon, J. Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: Fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27:34–44.
50. Meduri, G. U., Chastre, J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992; 102:557S–564S.

CAPÍTULO 25

O papel do cirurgião em incidentes com elevado número de vítimas

Asher Hirshberg and Michael Stein

PRINCIPAIS CONCEITOS

ELEVADO NÚMERO DE VÍTIMAS E SISTEMAS DE TRAUMA MODERNOS

ASPECTOS CLÍNICOS DA PREPARAÇÃO HOSPITALAR PARA ATENDIMENTO A DESASTRES

O PAPEL DO CIRURGIÃO EM DESASTRES NATURAIS

TRAUMA POR EXPLOSÕES: PADRÕES CLÍNICOS E IMPLICAÇÕES NO SISTEMA

CONCLUSÃO

Na última década, houve uma onda de interesse entre os cirurgiões quanto às consequências médicas dos incidentes com elevado número de vítimas e desastres com vítimas civis. Os atos terroristas de 11/9 atraíram a atenção para a onda de terrorismo urbano que está varrendo o mundo, causando dezenas de milhares de mortes a cada ano e desafiando os sistemas de emergência e trauma, de Nova York a Bali e de Madri a Mumbai. Ao mesmo tempo, uma série de grandes desastres naturais, como o Tsunami de 2004 no Sudeste da Ásia, que tirou cerca de 250 mil vidas em 10 países, e o furacão Katrina, que devastou Nova Orleans em agosto de 2005, contribuiu para atrair a atenção pública para as consequências médicas de catástrofes naturais. À medida que este capítulo ia sendo escrito, as terríveis consequências do terremoto no Haiti, em janeiro de 2010, estavam se tornando claras, e os desafios sem par enfrentados pelas equipes médicas apoiadas por estratégias apropriadas e outros trabalhadores humanitários ocupavam o centro das atenções da mídia.

Até pouco tempo atrás, a resposta médica para desastres e incidentes com elevado número de vítimas não fazia parte do tradicional corpo de conhecimento dos cirurgiões. No entanto, à medida que o número crescente de cirurgiões se defronta com catástrofes, no tratamento de vítimas de atentados urbanos, tiroteio em escolas, acidentes de trem ou desastres naturais, o interesse sobre o assunto aumenta.

Apesar desse crescente interesse, muitos cirurgiões permanecem inseguros quanto ao seu papel em incidentes com número elevado de vítimas, porque pensam em desastres como estratégia e não como desafios clínicos. A opinião prevalente tem sido sempre que o atendimento ao trauma em caso de desastres é semelhante ao da prática diária normal. Esse é um equívoco perigoso. Um incidente com elevado número de vítimas é um desafio único para o cirurgião e os sistemas de trauma, porque o grande número de vítimas afeta o modo como os pacientes são tratados individualmente dentro e fora do hospital. Além disso, o terrorismo urbano e as catástrofes naturais confrontam os cirurgiões com padrões de lesões incomuns e problemas clínicos únicos, não vistos em sua prática diária. O preparo para esses desafios requer, portanto, não apenas treinamento e planejamento especiais, como também, e mais significativamente, uma nova maneira de pensar sobre o atendimento ao trauma. O objetivo deste capítulo é oferecer um panorama conciso da resposta médica aos desastres e incidentes com elevado número de vítimas a partir da perspectiva do cirurgião que atua em um hospital que integra um moderno sistema de trauma.

Principais conceitos

Classificação de Desastres e Implicações no Atendimento ao Trauma

Em um incidente com elevado número de vítimas (MCI, do inglês, *mass casualty incident*), o sistema médico vê-se, subitamente, confrontado com um grande número de vítimas que precisam de cuidados em curto período de tempo. Esse aumento inesperado gera discrepância entre o número de pacientes e os recursos disponíveis para tratá-los. Um MCI pode ser classificado de acordo com a causa (natureza *versus* homem), duração, local e muitas outras características, mas não existe uma classificação única universalmente aceita dos desastres. A partir da perspectiva clínica de cuidados médicos, é importante distinguir entre três tipos de cenários de desastre e compreender as implicações para o atendimento ao trauma (Tabela 25-1).[1,2]

Tabela 25-1

Classificação de Desastres e Implicações para o Atendimento ao Trauma

TIPO DE DESASTRE	NÚMERO TOTAL DE VÍTIMAS	IMPLICAÇÕES PARA O ATENDIMENTO AO TRAUMA
Múltiplas vítimas	Abaixo da capacidade da UE	Os padrões de atendimento são mantidos para todas as vítimas graves.
Número elevado de vítimas	Acima da capacidade da UE	O atendimento a alguns casos graves está atrasado ou abaixo do ideal.
Catástrofe de grandes proporções	UE e hospital sobrecarregados	A maioria dos pacientes gravemente feridos morre ou sobrevive sem qualquer cuidado médico.

Incidentes com Múltiplas Vítimas

Estes eventos podem envolver um grande número de vítimas, elas podem ser tratadas de maneira eficaz usando-se recursos hospitalares locais e regionais. Em outras palavras, as vítimas que chegam forçam os recursos hospitalares além do seu habitual, mas sem esgotá-los.

Incidentes com Elevado Número de Vítimas

Estes envolvem centenas de vítimas que chegam a uma única instituição. Apesar de uma resposta efetiva a catástrofes, esse número ultrapassa a capacidade da unidade de emergência (UE) e do hospital. Como resultado, alguns pacientes gravemente feridos não receberão o nível de cuidados de que necessitam, e outros irão sofrer atrasos significativos. Portanto, o termo *elevado número de vítimas* implica certo grau de falta de atendimento ideal ao trauma para todas as vítimas graves.

Desastres ou Catástrofes de Grandes Proporções Médicas

Estes normalmente resultam em milhares de vítimas e destruição de sistemas organizados de suporte da comunidade. Nesse cenário, os recursos para o tratamento de vítimas gravemente feridas foram, em grande parte, destruídos. Equipes médicas externas apoiadas por pacotes de estratégia apropriados podem fazer a diferença no tratamento de sobreviventes gravemente feridos, embora geralmente a ajuda chegue tarde e lide principalmente com complicações com atraso no seu atendimento.

Neste capítulo, (MCI) é descrito como evento em larga escala. Outros eventos como acidentes com maior número de vítimas, quando citados, serão comentados especificamente.

A magnitude de um MCI está inversamente relacionada com sua frequência (Fig. 25-1). A esmagadora maioria dos cirurgiões praticantes não encontrará catástrofe de grandes proporções médicas em suas comunidades, enquanto a maioria dos hospitais ocasionalmente enfrenta incidentes limitados com múltiplas vítimas. De fato, noites movimentadas de sexta-feira, uma única equipe de trauma de plantão lidando com um grupo de pacientes gravemente feridos, que chegam ao mesmo tempo, esta é uma situação que ocorre frequentemente em cada centro urbano de atenção ao trauma. Isto representa a extremidade inferior de um espectro de magnitudes, com um forte terremoto ou um Tsunami devastador no outro extremo. O triste paradoxo da prevenção de catástrofes é que a maior parte do tempo e do esforço é gasta na preparação e no treinamento para os cenários apocalípticos maiores e menos prováveis, em vez de melhorar a resposta a ameaças limitadas, mas mais realistas.

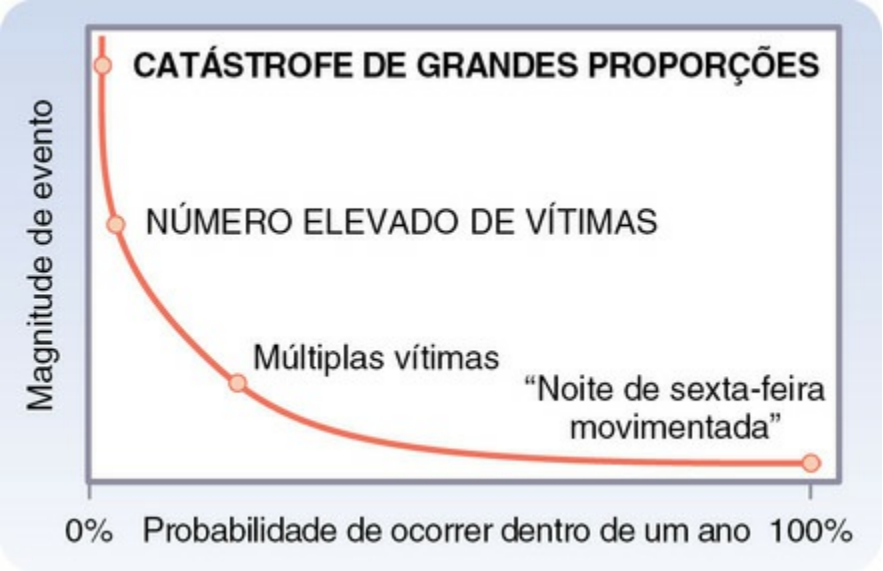


FIGURA 25-1 Representação gráfica da relação inversa entre a magnitude dos cenários de desastres e sua frequência. Embora a maioria dos cirurgiões não vá encontrar uma catástrofe natural de grandes proporções em suas carreiras, noites de sexta-feira movimentadas são uma característica normal na maioria dos centros de trauma urbanos.

Distribuição de Acordo com a Gravidade da Lesão

Uma característica-chave de todo MCI é a distribuição de acordo com a gravidade dos casos. Independentemente da causa ou da magnitude do MCI, apenas cerca de 10% a 15% dos sobreviventes que são encaminhados a um hospital estarão gravemente feridos; deles, cerca de um terço terá lesões urgentes que colocam a vida em risco (Fig. 25-2). Muitos outros apresentam trauma menor ou lesões não urgentes.[3] Por exemplo, durante os atentados no metrô de Londres, em julho de 2005, o Royal London Hospital recebeu 194 vítimas em três horas, mas apenas 27 (14%) estavam gravemente feridas. Dessas, somente oito vítimas (4% do total) estavam criticamente feridas.[4] Embora a taxa de mortalidade no local dependa da causa do MCI e seja muito alta quando estiver envolvido colapso estrutural, a distribuição da gravidade da lesão é uma característica constante do MCI. Isso significa que, mesmo que o número total de vítimas seja elevado, a grande maioria não exigirá um elevado nível de atendimento ao trauma e, portanto, não é urgente. Essas considerações constituem as razões para programar uma resposta médica eficaz.

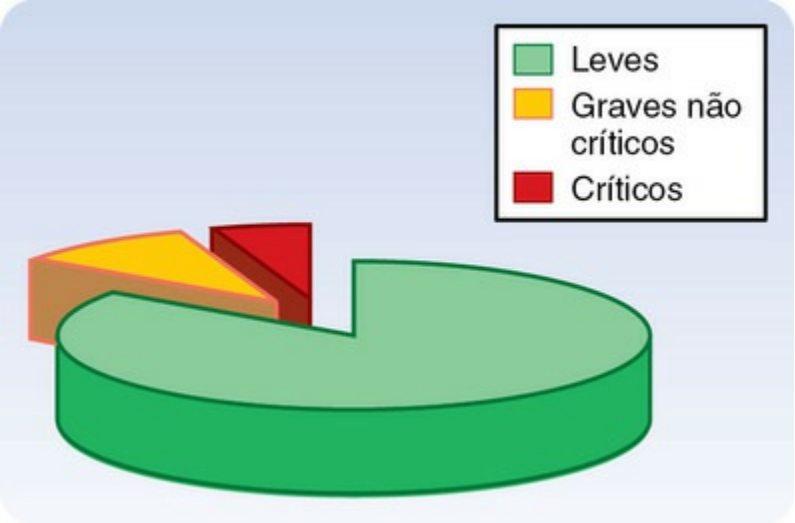


FIGURA 25-2 Distribuição genérica de acordo com a gravidade da lesão em cenários de desastre. De todos os sobreviventes que chegam ao hospital, a esmagadora maioria (85%) terá apenas ferimentos leves. Dos gravemente feridos (ISS > 9), somente um terço, ou 1 em 20 entradas, estará com ferimentos críticos que colocam a vida em risco. Essa distribuição de acordo com a gravidade do ferimento constitui a base do planejamento da resposta hospitalar a catástrofes.

Elevado número de vítimas e sistemas de trauma modernos

Objetivo das Respostas Hospitalares em Desastres

Um princípio bem conhecido de resposta médica em desastres é fazer o melhor para o maior número de vítimas, mas é crucial compreender as implicações clínicas específicas desse princípio para atendimento ao trauma.

Levando em conta a distribuição da gravidade da lesão, um MCI é "uma agulha em um palheiro", situação em que um pequeno grupo de pacientes gravemente feridos, que necessitam de tratamento de trauma imediato de alto nível, está incluído em um grupo muito maior de vítimas com ferimentos leves, que podem tolerar atrasos e mesmo cuidados abaixo do ideal, sem afetar negativamente seu resultado.[1] A meta final de toda a resposta hospitalar em catástrofes é, portanto, prover esse pequeno grupo de pacientes gravemente feridos com um nível de cuidado que se aproxima da assistência prestada a pacientes feridos de modo semelhante em um dia normal de trabalho. Essa meta nunca foi formalmente debatida pelo American College of Surgeons[2] ou por qualquer outra organização profissional, mas sempre foi implicitamente compreendida por cirurgiões e profissionais especializados em tratamento de trauma e é, certamente, uma expectativa do público. Em um incidente com múltiplas vítimas, essa meta pode ser alcançada pela triagem eficaz e atendimento ao trauma tratado como prioridade. Em um incidente com elevado número de vítimas, ela ainda pode ser alcançada com o desvio de ativos e recursos do trauma dos menos graves para os gravemente feridos – porém com algum custo. Ao contrário do que popularmente se acredita, as vítimas cujo tratamento é retardado e está comprometido em uma situação com elevado número de vítimas, não são os pacientes levemente feridos, mas os gravemente feridos com lesões não fatais.

A Linha de Serviço de Trauma em Desastres

Existe uma dissociação estranha entre os grandes avanços na assistência ao trauma nos últimos 30 anos e o atual planejamento para prevenção contra desastres. O National Response Framework (NRF) dos Estados Unidos, que estabelece os princípios orientadores para todos os níveis de uma resposta nacional unificada em desastres, não reconhece a existência de sistemas de trauma nos Estados Unidos. Além

disso, a maior parte dos planos de atendimentos hospitalares (incluindo os centros de trauma de nível 1) não se refere especificamente ao sistema ou serviço de trauma do hospital, mesmo que qualquer resposta efetiva a catástrofes deva necessariamente contar com eles. Simplificando, nos Estados Unidos, os hospitais com departamentos e unidades de trauma do século XXI têm planos para casos de catástrofes que ainda se baseiam em conceitos de atendimento ao trauma da década de 1970.

Cada centro de trauma moderno estabelece e mantém uma área de trauma dedicada a pacientes gravemente feridos durante operações normais diárias (Fig. 25-3). Essa linha de serviço inclui equipes, recursos e unidades (p. ex., boxes de reanimação e salas de cirurgia), todos prontamente disponíveis para o tratamento de pacientes gravemente feridos. A linha de serviço dos centros de trauma de um hospital fornece os recursos para o melhor atendimento de pacientes individualmente, mas possui capacidade limitada para tratar simultaneamente vários pacientes gravemente feridos. O objetivo de uma resposta efetiva a desastres é, portanto, preservar o atendimento qualificado em face de um número excepcionalmente elevado de vítimas. A partir da perspectiva de atendimento ao trauma, o sucesso em lidar com um MCI não é racionalizar o fluxo de 40 ou 60 vítimas através da UE, mas sim preservar a capacidade de oferecer atendimento ideal ao trauma para três ou quatro vítimas gravemente feridas (mas recuperáveis).[5]

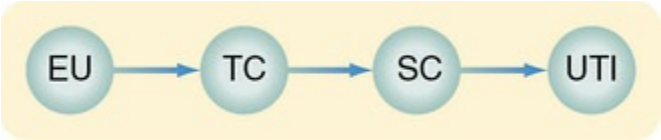


FIGURA 25-3 Representação esquemática da linha de serviço de trauma de um hospital. A linha de serviço consiste em unidades, ativos e recursos nos quais os profissionais que prestam atendimento ao trauma tratam pacientes gravemente feridos. O fluxo típico de um paciente gravemente ferido é da baia de reanimação do trauma da UE para a sala de imaginologia, normalmente a de TC, depois para a SC e, finalmente, para o leito cirúrgico da UTI. Preservar essa linha de serviço em face de um grande afluxo de feridos graves é o verdadeiro objetivo da resposta hospitalar a desastres.

Número de Vítimas e Capacidade de Intervenção Rápida

Muitos administradores hospitalares têm uma visão exagerada da capacidade de suas instituições, porque o planejamento de desastres do hospital é geralmente baseado na quantidade de macas e leitos hospitalares da UE, e não na frequência de vítimas que são tratadas (ou processadas) pelo sistema de trauma do hospital. Na realidade, à medida que os MCI se multiplicam e progressivamente chegam mais vítimas, torna-se cada vez mais difícil encontrar um box de reanimação disponível e dispor nele recursos humanos com equipes de trauma experimentes.[1]

A partir da perspectiva de atendimento ao trauma, a frequência de chegada de vítimas graves corresponde a uma medida mais significativa do peso exercido sobre um sistema de trauma do que o número total de vítimas. O número de vítimas corresponde à frequência da chegada de vítimas graves por hora, sendo que um aumento desse número leva, eventualmente, à degradação do atendimento ao trauma, na medida em que pacientes gravemente feridos disputam os recursos limitados. Uma linha de serviço de trauma intacta fornece a cada vítima grave uma estrutura qualificada de atendimento, box de reanimação e outros recursos, como leitos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sala de cirurgia (SC) e equipamento de tomografia computadorizada (TC) disponíveis. O ponto para além do qual esse nível de atenção não pode ser mantido para recém-chegados representa o aumento da capacidade da linha do serviço de trauma do hospital.[6] A capacidade de intervenção rápida é, portanto, uma medida dinâmica da capacidade de processamento da linha do serviço de trauma, e não pode ser obtida a partir de cálculos estáticos de macas e equipes da UE. Utilizando uma definição similar, a capacidade de intervenção é uma ação que deve ocorrer em cada parte específica da unidade de Trauma do hospital.

Um aumento do número de vítimas afeta negativamente a qualidade do atendimento ao trauma para os gravemente feridos, pois muitas vítimas disputam os mesmos recursos limitados. A análise, usando um

modelo computacional[6] descreve essa relação como uma curva de formato sigmoide (Fig. 25-4). A porção superior plana da curva representa uma linha intacta do serviço de trauma, onde o nível de atendimento para vítimas graves se aproxima do cuidado prestado a um único paciente em um dia normal de trabalho. Esse é um incidente com elevado número de vítimas. A parte acentuada representa uma linha de serviço de trauma gradualmente falha, que corresponde a um quadro com um número elevado de vítimas. A porção inferior plana representa uma linha de serviço falha (ou inexistente) sobrecarregada com uma catástrofe de grandes proporções médicas.

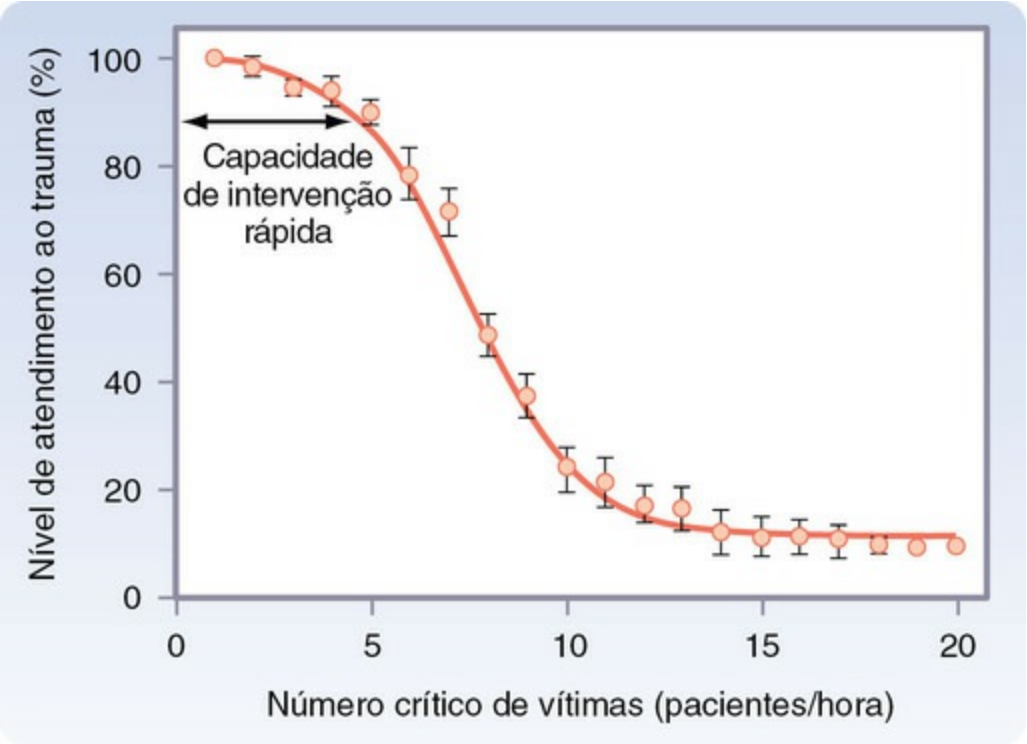


FIGURA 25-4 Representação gráfica dos resultados de uma simulação de computador sobre o fluxo de vítimas de atentado a bomba urbano, por meio da linha de serviço de trauma do Hospital Geral de Ben Taub, um centro de trauma de nível 1 em Houston, Texas. O modelo prevê uma relação de formato sigmoide entre o número de vítimas e o nível global de atendimento a trauma. O nível de atendimento de um único paciente em um dia normal de trabalho é definido como sendo de 100%. A *porção superior plana* da curva corresponde a um incidente com múltiplas vítimas, a porção *acentuada* representa uma situação com elevado número de vítimas, e a *porção inferior plana* representa um desastre de grandes proporções médicas. A capacidade de intervenção rápida da linha de serviço de trauma do hospital é o número máximo de vítimas críticas que pode ser tratado sem uma queda drástica no nível de cuidados. Essa simulação baseia-se nos perfis clínicos de vítimas tratadas no Rabin Medical Center, em Petach Tikva, Israel. (De Hirshberg A, Scott BG, Granchi T, et al: How does casualty load affect trauma care in urban bombing incidents? A quantitative analysis. J Trauma 58:686-693, 2005.)

A capacidade de intervenção rápida da linha do serviço de trauma é o ponto além do qual o nível de atendimento começa a cair. Uma resposta eficaz em desastres desloca a curva para a direita, o que aumenta a capacidade de intervenção rápida e resulta em uma degradação mais progressiva do nível de cuidados. Uma estimativa empírica[7] coloca a capacidade de intervenção rápida em um paciente gravemente ferido por hora para cada 100 leitos hospitalares, proporcionando um critério prático que pode

ser usado no planejamento de desastres.

Elevado Número de Vítimas e Sistemas de Trauma Modernos

A esmagadora maioria dos atentados terroristas urbanos é de um incidente com múltiplas vítimas que não ultrapassam a capacidade de intervenção rápida dos hospitais. No entanto, durante a última década, os grupos terroristas fizeram várias tentativas para aumentar a magnitude desses MCI por meio de várias bombas simultâneas coordenadas. Os dois melhores exemplos registrados foram os atentados a bomba em trens em Madri (março de 2004)[8] e no metrô de Londres (julho de 2005).[4] Contudo, esses incidentes demonstraram claramente que os modernos serviços médicos de emergência (SME) e sistemas de trauma em grandes áreas metropolitanas servem como mecanismos que atenuam o impacto clínico de um evento de grande escala, com a distribuição de vítimas entre os hospitais. Com 2.253 vítimas em Madri e mais de 700 em Londres, a rápida dispersão das vítimas entre vários hospitais resultou no fato de que cada hospital participante enfrentou apenas um incidente com múltiplas vítimas, tendo um grande número de pacientes críticos. Esse mecanismo de amortecimento intenso esteve, no entanto, ausente no atentado com bomba à Embaixada dos Estados Unidos em Nairóbi, no Quênia, em 1998, onde mais de 4.000 vítimas encheu o Hospital Nacional Kenyatta.[9] Esse MCI inadequadamente documentado é o único incidente urbano com um número elevado de vítimas verdadeiramente esmagador na história recente. Esse é um ponto fundamental que novamente enfatiza a excelência: nenhum hospital em área metropolitana que possua um sistema SME em funcionamento foi alguma vez testado efetivamente por um MCI.

Uma das maiores dificuldades em tentar aprender lições úteis de incidentes passados é a escassez de dados clínicos. A maioria dos relatos publicados fornece apenas estatísticas globais, como o número total de vítimas e a mortalidade entre os gravemente feridos (mortalidade crítica), com poucos detalhes clínicos sobre o atendimento ao trauma de pacientes individuais. Dificuldades e problemas no atendimento ao trauma devem ser inferidos entre as linhas, como um número alarmante de laparotomias negativas, que estão ocultas nos dados dos principais relatórios dos atentados de Madri e Londres. Curiosamente, em todo o corpo da literatura médica sobre catástrofes, não consta nenhum hospital que houvesse alguma vez relatado casos de morbidade e mortalidade evitáveis. Tendo em vista o elevado perfil público e o impacto emocional de tais incidentes, relatos clínicos detalhados factuais sobre o atendimento ao trauma em MCI não são prováveis de ser publicados.

As chaves para uma resposta médica eficaz a qualquer MCI são sistemas sólidos de trauma com centros em bom funcionamento. Infelizmente, os centros de trauma dos Estados Unidos estão atualmente no meio de uma grande crise. O público e os seus representantes eleitos simplesmente não associam o bem-estar destes centros com a resposta médica em desastres. Assim, enquanto a rede nacional em funcionamento está sendo corroída pela falta de apoio público, enormes recursos são alocados para hospitais que preparam para os chamados cenários “todo-risco”, que se tornaram uma das principais prioridades, apesar da sua probabilidade extremamente pequena. Claramente, o público não percebe esse perigoso paradoxo. Sem uma rede nacional forte de centros de trauma, nenhuma resposta efetiva a desastres será possível em cenários apocalípticos ou simplesmente em MCI com civis.

Assistência Médica no Local

A maioria dos MCI em ambiente urbano segue uma cronologia típica que pode ser dividida em quatro fases distintas (Tabela 25-2).[10] A fase inicial caótica começa imediatamente após o evento deflagrador. Sem qualquer esforço médico organizado, muitas vítimas secundárias e aquelas com reação de estresse agudo correm do local e vão para os hospitais mais próximos. A fase de esforço organizado começa quando uma equipe de socorristas, fornecendo atendimento pré-hospitalar, assume o comando no local e inicia um esforço médico sistemático, ao mesmo tempo que garante a segurança das equipes médicas. O aspecto mais importante dessa fase é a triagem de campo efetiva, que possibilita o transporte, com base na prioridade, de feridos para os hospitais. Esta etapa é seguida pela fase de remoção e limpeza do local, cuja duração depende das circunstâncias específicas do incidente (i.e., magnitude, colapso estrutural, ou necessidade de liberação prolongada). Ela termina quando a última vítima viva é retirada do local. A fase final é um período pouco definido, quando as vítimas secundárias, que inicialmente saíram correndo do local, decidem procurar atendimento médico, muitas vezes depois de serem persuadidas pela família e pelos amigos.

Tabela 25-2

Cronologia Típica de Incidente Urbano com Elevado Número de Vítimas

FASE NO LOCAL	CARACTERÍSTICAS	IMPLICAÇÕES PARA A UE
Caótica	Nenhum atendimento médico organizado; vítimas levemente feridas são encaminhadas para o hospital mais próximo	Primeira onda: uns poucos feridos a pé
Esforço organizado Limpeza do local	O ponto-chave é uma triagem eficaz; transporte de vítimas com base na prioridade. Vítimas restantes transportadas	Segunda onda: principal grupo de vítimas
Tardia	Casos leves esporádicos	Terceira onda: onda tardia de vítimas com ferimentos leves

Da perspectiva do hospital, essa cronologia se traduz em um padrão característico de chegada da vítima que consiste em três "ondas" (Tabela 25-2). A primeira onda consiste em um pequeno grupo de vítimas com ferimentos leves que chegam ao hospital por conta própria. Depois de um intervalo variável, o principal grupo de vítimas começa a chegar ao local, apresentando uma grande variedade de severidades da lesão. Finalmente, um pequeno fluxo de chegadas tardias, com ferimentos leves ou reação de estresse agudo, continua durante muitas horas.[10]

Como o tempo de uma lesão ao tratamento definitivo é um fator determinante de mortalidade, a abordagem dominante de equipes de atendimento pré-hospitalar em um ambiente urbano é "pegar e correr." (do inglês scoop and run) A ênfase está na triagem e no transporte rápido; intervenções são em grande parte restritas ao tratamento das vias aéreas e controle da hemorragia externa. No entanto, em um MCI rural ou remoto, o transporte pode apresentar um afunilamento por causa de recursos limitados ou longas distâncias e pode determinar alguma forma de atendimento ao trauma no local.

Esquemas de triagem de campo são baseados em uma avaliação rápida dos parâmetros clínicos e fisiológicos. Até recentemente, o algoritmo dominante nos Estados Unidos era "START" (sigla em inglês para ***s**imple **t**riage **a**nd **r**apid **t**reatment* – triagem simples e tratamento rápido), que classifica as vítimas em quatro categorias: imediata, retardada, secundária (mínima) e falecida.[11] A crítica ao START, que resulta em excesso de triagem, levou à recente introdução do esquema de triagem SALT (sigla em inglês para ***s**ort, **a**ssess, **l**ife-saving interventions, **t**reatment and/or transport* – classificação, avaliação, intervenções vitais, tratamento e/ou transporte), que combina avaliação global das vítimas (p. ex., caminhando *versus* postura imóvel) com uma avaliação mais detalhada, ainda que breve, dos sinais vitais.[12] SALT foi aprovado pelo American College of Surgeons e outras organizações profissionais que lidam com triagem de um número elevado de vítimas. Embora seja promovida como um esquema de triagem universal para MCI, sua utilidade principal é no local e não na triagem hospitalar à porta da UE.

Aspectos clínicos da preparação hospitalar para atendimento a desastres

Resposta Hospitalar em Desastres

O objetivo final do plano de emergência hospitalar é aumentar rapidamente a capacidade de intervenção rápida da linha de serviço de trauma com seus elementos de suporte, como banco de sangue e laboratório de emergência. Um Centro de Operações de Emergência (COE) coordena o esforço institucional.

Cada departamento ou instalação no sistema de resposta hospitalar ativa um protocolo de desastres específico, concebido para aumentar a capacidade de processamento (ou capacidade de intervenção rápida) rapidamente, para acomodar um grande afluxo repentino de vítimas. O princípio subjacente desses protocolos é a suspensão das atividades diárias normais, enquanto são mobilizados reforços da equipe rapidamente.

A ativação total do plano de desastres completo de um hospital de grande porte leva tempo, atrapalha as atividades diárias normais, é cara e geralmente é, também, desnecessária, porque a esmagadora maioria dos MCI que qualquer hospital irá provavelmente enfrentar corresponde a eventos limitados. Faz sentido, portanto, basear o plano de atendimento a desastres em uma resposta hierárquica.[13] O plano para um MCI limitado está centrado, principalmente, na UE e depende da equipe e dos recursos internos. Um plano

para MCI em larga escala recruta equipe de reforço e instalações adicionais fora da UE. Embora essa abordagem hierárquica ainda não seja uma parte formal do planejamento de desastres do hospital nos Estados Unidos, faz sentido clínico e administrativo e é implicitamente adotada por um número crescente de instituições.

Do ponto de vista do atendimento ao trauma, a resposta hospitalar compreende duas fases distintas.[10] Durante a fase inicial, o incidente ainda está se desenvolvendo, as vítimas estão chegando, e seu número final é desconhecido. Portanto, a consideração principal é preservar a linha de serviço para a próxima chegada crítica. A fase definitiva começa quando as vítimas não estão mais chegando, o número de acidentados em geral é conhecido e o pacote de resposta hospitalar tiver sido totalmente implantado. O enfoque clínico muda para prestação de cuidados definitivos a todas as vítimas de modo gradual, baseada na prioridade.

Preparando-se para Receber Vítimas

A pessoa autorizada a iniciar a resposta a hospitalar em desastres pode ser o administrador do hospital ou um responsável local pelas decisões na UE (p. ex., a enfermeira responsável ou o médico atendente na emergência). A primeira abordagem reflete uma mentalidade de comando em uma hierarquia descendente e tem um preço conveniente, especialmente fora do horário normal de trabalho. A última está em conformidade com uma abordagem flexível de capacitação de responsáveis locais para tomar decisões, facilitando uma resposta rápida.

O lapso de tempo característico entre a notificação para esperar as vítimas darem entrada no hospital e a chegada real da primeira onda é uma janela de oportunidades para iniciar os primeiros passos da resposta institucional. As ações tomadas durante essa breve janela têm um efeito profundo sobre a resposta subsequente. Em nenhum outro lugar essa janela é mais crucial do que na UE, onde um plano de evacuação rápida é ativado para liberar macas e espaço físico para um grande número de vítimas a serem recebidas.[14] Com base em sua condição médica, os pacientes da UE podem ser dispensados, admitidos nos diversos locais de internação ou transferidos para um local predeterminado dentro do hospital. Outras prioridades são posicionar um funcionário da triagem fora (não dentro) da UE e improvisar boxes de atendimento adicionais próximo à área de reanimação. A cadeia de comando na UE deve ser clara para todos,toda a equipe deve ser informada e funções específicas devem ser atribuídas a cada membro. Por exemplo, na área de reanimação, os membros da equipe são designados para grupos específicos e a eles é dito explicitamente quem cuidará dos primeiros, segundos e subsequentes casos críticos. Carrinhos de emergência contendo suprimentos médicos adicionais são implantados em áreas predeterminadas.

Comando de Incidentes e Tomada de Decisões Clínicas

A preparação hospitalar para atendimento a desastres baseia-se, tradicionalmente, em uma hierarquia organizacional descendente, decorrente da estrutura de comando de incidentes desenvolvida na década de 1970 para agilizar o tratamento em grande escala.[3] No entanto, a implementação dessas estruturas organizacionais descendentes durante um incidente real é problemática, porque a maioria dos MCI é breve e de âmbito limitado. A dinâmica rápida de um MCI urbano ultrapassa de longe a implantação da estrutura descendente de comando hospitalar, de maneira que, no momento em que o hospital tiver um centro de comando de incidentes instalado e funcionando, o incidente será mais longo. Mais importante ainda, a árvore hierárquica descendente significa que, quando surge um problema, ele deve ser comunicado ao funcionário imediatamente superior hierarquicamente, na expectativa de uma solução que, inevitavelmente, será retardada. Em um incidente real, responsáveis no local resolvem com frequência problemas por meio de uma comunicação horizontal entre si.

As deficiências na rígida estrutura de comando descendente eram claramente óbvias na resposta ao furacão Katrina em 2005[15] e ficaram em nítido contraste com muitos dos pequenos êxitos liderados por engenhosos responsáveis locais que colaboraram com os colegas em suas redes profissionais ou organizacionais. É cada vez mais evidente que uma resposta eficaz a desastres em qualquer nível deva ser baseada em tais redes de colaboração, e não em rígidas cadeias de comando descendente.[16]

Poucos administradores hospitalares percebem que as forças motrizes que impulsionam a resposta hospitalar em desastres são decisões clínicas feitas diante do leito. O movimento de vítimas graves entre as unidades é essencialmente o fluxo entre pontos decisórios, porque nenhuma vítima entra ou sai de uma unidade, a menos que uma decisão clínica tenha sido feita. Em uma estrutura de comando tradicional descendente, as decisões executivas são tomadas no alto da hierarquia e aplicadas pelos escalões

inferiores. Em um hospital que enfrenta um MCI, a situação é inversa, porque as decisões cruciais são tomadas diante do leito, e o papel dos escalões superiores organizacionais consiste em dar suporte e facilitar a aplicação dessas decisões clínicas.[14]

A resposta eficaz de todas as unidades na linha de serviço a um número subitamente grande de vítimas depende sempre de um pequeno grupo de responsáveis locais, cujas decisões clínicas orientam todo o esforço. Na UE, estes são o cirurgião responsável, o médico do atendimento de emergência, a enfermeira encarregada e o funcionário responsável pela triagem. Esses responsáveis pela tomada de decisões compreendem o alcance das metas do plano do hospital e devem ter poderes para solucionar problemas de modo independente, em vez de simplesmente relatá-los. Eles devem ser treinados para improvisar e se comunicar horizontalmente com outros responsáveis no local. Tais arquiteturas da rede de colaboração proporcionam flexibilidade, adaptabilidade e velocidade e são flexíveis quando partes do sistema falham de maneira inesperada.

Os cirurgiões também devem estar cientes de uma mudança fundamental no processo de tomada de decisões médicas durante um MCI. Na prática clínica diária, líderes de equipes de trauma gozam de plena autonomia em suas decisões clínicas em relação às prioridades de tratamento e à utilização de recursos e instalações. Em um MCI, um grande número de pacientes gravemente feridos compete por esses mesmos recursos e instalações. As principais decisões clínicas devem ser tomadas pelo cirurgião responsável, que deve visualizar o "quadro como um todo" da situação institucional, sabendo controlar a autonomia de certo líder de equipe.[17] Por exemplo, a decisão de encaminhar um paciente com uma lesão penetrante abdominal e hemorragia intra-abdominal para a sala de cirurgia não é automática nem pode ser tomada pelo chefe da equipe de trauma individualmente, pois depende de outras vítimas e da situação na salas de operações. O cirurgião responsável não é apenas um coordenador ou supervisor; na realidade, ele toma as principais decisões clínicas sobre cada paciente.

Triagem Hospitalar

A triagem é o elemento central da resposta hospitalar em desastres com implicações muito além da porta da UE.[18] Há uma grande discrepância entre a teoria da triagem e a dura realidade de classificação das vítimas que chegam ao ambulatório. A maioria dos planos de atendimento exige um cirurgião de trauma experiente para ficar na entrada da UE e classificar a chegada das vítimas com base em uma breve avaliação de parâmetros fisiológicos (p. ex., pulso periférico palpável ou dificuldade respiratória). Os esquemas populares dividem as vítimas em cinco categorias: atendimento imediato (lesões que colocam a vida em risco), retardado (lesões graves que podem esperar por atendimento definitivo), mínimo (feridos a pé), mortos e com conduta expectante (sem esperança; Tabela 25-3).

Tabela 25-3

Categorias de Triagem Hospitalar Tradicional e Realista

Modo de Triagem		
CATEGORIAS TRADICIONAIS	ETAPA ÚNICA	SEQUENCIAL
Imediata Na expectativa Morte	Grave (para a sala de choque)	Críticos (para a sala de choque)
Retardada Mínima	Todas as outras (para a UE)	Retardada (para a UE) Mínima (tratados fora da UE)

A experiência em MCI reais mostrou que a triagem no ambulatório não pode ser baseada em parâmetros fisiológicos, simplesmente porque a triagem tem tempo apenas para um olhar rápido superficial em cada grupo que chega. A decisão de triagem deve, portanto, contar com uma impressão global da condição clínica do paciente.[19] Além disso, é muitas vezes impossível distinguir vítimas que precisam de atendimento imediato das que podem ter o atendimento retardado, com base nesse olhar rápido e superficial. Além disso, declarar a morte no ambulatório sem um exame completo e monitor cardíaco também é uma expectativa irreal. O maior problema está na categoria "sem esperança" (ou expectante),

pois tais determinações dependem muitas vezes dos recursos disponíveis; a mesma vítima crítica pode ser considerada recuperável, se o número de vítimas for pequeno (ou se o paciente for de um grupo que chegou anteriormente), ou sem esperança, quando a UE está sobrecarregada.[1] Por todas essas razões, uma triagem realista no ambulatório deve ser vista como um teste de triagem para vítimas graves que precisam de acesso imediato à linha de serviço de trauma do hospital.

A qualidade de triagem tem tradicionalmente sido expressa em termos de supertriagem e subtriagem.[19] A primeira consiste no encaminhamento equivocado de vítimas não graves para a área de reanimação, enquanto a segunda consiste no encaminhamento equivocado de vítimas graves para uma maca regular da UE. A supertriagem é um problema do sistema, pois esses pacientes disputam com vítimas graves. A subtriagem, por outro lado, é um erro médico que pode afetar a morbidade e mortalidade evitáveis. Foi sugerido, recentemente, que a triagem do hospital deve ser vista como qualquer teste de rastreio de diagnóstico, que utiliza taxas de sensibilidade e especificidade que não correspondem diretamente à supertriagem e à subtriagem como medidas de precisão da triagem.[20]

O principal objetivo de uma triagem eficaz é facilitar um melhor uso dos recursos limitados da instituição. O principal recurso de que um paciente gravemente ferido necessita é a atenção particular de uma equipe de trauma. O custo de uma triagem imprecisa pode ser quantificado em termos de sobrecarga de trabalho da equipe de trauma. Um modelo computacional publicado recentemente mostrou que o aumento da precisão da triagem reduz essa carga de trabalho.[20]

É importante ressaltar que a triagem não termina no ambulatório. Ela é, na realidade, um processo contínuo pelo qual cada vítima é, sequencial e repetidamente, avaliada à medida que ela evolui ao longo da linha de serviço. Cada reavaliação aumenta a precisão de todo o processo e aumenta a probabilidade de que o paciente será triado corretamente e que os recursos necessários serão disponibilizados para o melhor resultado clínico possível.

Implicações Clínicas de Modos de Triagem

Do ponto de vista da linha de serviço de trauma do hospital, existem dois modos realistas de triagem no ambulatório (Tabela 25-3). A triagem em uma única etapa é o modo simples de decisão binária em que as vítimas são classificadas em graves (o que corresponde aproximadamente a um Índice de Gravidade da lesão [IGL] acima de 9, ou 15% das vítimas) e todas as outras. As primeiras são designadas para uma equipe de trauma na área de reanimação e o restante é tratado na área de espera da UE. A triagem sequencial (em duas etapas) classifica ainda as vítimas nas seguintes categorias: críticas (ou atendimento imediato; IGL > 15) ou urgentes (ou atendimento retardado; IGL = 9 a 15). As primeiras (cerca de 5% das vítimas) são designadas para uma equipe de trauma completa em uma área de reanimação para tratar as lesões que colocam a vida em risco, merecendo atendimento imediato, enquanto as últimas correspondem a várias vítimas tratadas por uma equipe na área de espera. Nesta modalidade, as vítimas leves (feridos a pé) são encaminhadas para uma área designada fora da UE.

A triagem sequencial pode ser realizada por dois funcionários de triagem trabalhando em sequência (um no ambulatório, o outro no interior da UE) ou por um único funcionário a tomar duas decisões de triagem em sequência rápida. A primeira decisão separa as vítimas leves, que vão para uma área designada fora da UE, das gravemente feridas, que entram na UE. A segunda decisão determina quais vítimas receberão uma equipe de trauma com dedicação total a elas.

A triagem em uma única etapa funciona bem em incidentes restritos com múltiplas vítimas, nos quais o número total de vítimas esperadas é inferior ao número de leitos da UE. A triagem sequencial é necessária apenas em incidentes em larga escala, que excedem essa capacidade. É importante ressaltar que a triagem sequencial não é simplesmente um esquema de triagem refinado com uma categoria adicional, mas sim uma mudança qualitativa drástica no atendimento ao trauma. Nessa modalidade, cerca de dois em cada três pacientes gravemente feridos receberão um nível inferior de atenção ao trauma do que receberiam em um dia normal de trabalho. A decisão de usar triagem sequencial é, portanto, a decisão de liderança médica mais importante durante as fases iniciais de um MCI.

Qualquer resposta a desastres ou catástrofes implica um compromisso necessário para fazer o melhor para o maior número de vítimas. No entanto, como mostra a triagem sequencial, é no tratamento de vítimas urgentes com lesões graves (mas que não com risco de morte imediata) que esse compromisso é mais evidente. Embora intuitivamente se suponha que esse nível inferior de cuidados não afetará diretamente o resultado, esse ponto crucial nunca foi abordado em relatórios publicados sobre MCI passados.

Atendimento ao Trauma na Fase Inicial

Durante a fase inicial de um MCI (Quadro 25-1), o hospital opera duas linhas de serviço paralelas (mas separadas) para vítimas que dão entrada.[14] A primeira é uma linha de alta prioridade, sem filas nem atrasos. Ela é reservada para vítimas graves e inclui o pessoal e os recursos que tratam pacientes gravemente feridos durante as operações normais diárias, da área de reanimação na UE até a Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica (UTIC; Fig. 25-3). Essa linha de serviço é composta pelos profissionais experientes que prestam atendimento ao trauma e que lidam com pacientes gravemente feridos diariamente.

Quadro 25-1 Metas e Princípios de Atenção ao Trauma na Fase Inicial

Metas

Atendimento ideal ao trauma em casos críticos
Cuidados mínimos aceitáveis para todos os outros

Princípios

Duas linhas de serviço paralelas, mas separadas
Conservação de ativos e recursos da trauma
Centralizando a decisão clínica
Perda da continuidade de atendimento

A segunda linha de serviço é designada para os levemente feridos, que precisam, em sua maioria, de tratamento de lesões triviais e dos quais se exclui trauma significativo oculto. Aqui, o papel dos profissionais que prestam atendimento ao trauma é o de supervisionar e orientar a equipe hospitalar que não presta esse tipo de atendimento, mas que é chamada para ajudar na UE.

É interessante notar que o papel do cirurgião e o do(a) enfermeiro(a) treinados em trauma, em MCI, nunca foram formalmente definidos em diretrizes publicadas, e estão notoriamente ausentes de modelos de planos de atendimento a desastres. Dependendo da estrutura e do tamanho do serviço de trauma em uma determinada instituição, cirurgiões e enfermeiros com experiência em trauma podem ser designados para realizar a triagem, ficar responsável pela área de reanimação ou ter controle médico de outras partes do pacote de resposta hospitalar. O princípio subjacente é que os cirurgiões e enfermeiros devem estar posicionados onde podem ter maior impacto sobre o resultado clínico geral. Seus papéis devem ser definidos com antecedência e incorporados no plano institucional para desastres. O ideal é que sejam cirurgiões e enfermeiros com formação e experiência em trauma.

Vítimas críticas que entram na linha de atendimento são tratadas de maneira semelhante à do atendimento diário, com ênfase na conveniência, nos períodos de alta rotatividade e com o uso de equipes menores de trauma. A diferença crucial é que todas as grandes decisões clínicas são encaminhadas para o cirurgião responsável, que percorre a área de reanimação e atua como coordenador e responsável pelas decisões clínicas finais.[17] Os controles clínico e administrativo são mantidos por meio da avaliação frequente de todas as vítimas da UE por parte do cirurgião responsável, do(a) enfermeiro(a)-chefe e do médico em atendimento na UE. O produto dessa avaliação é uma relação de vítimas, seus diagnósticos e sua disposição (ou plano). Conhecer o número total de vítimas e as suas lesões e disposições, bem como a situação em cada ponto do atendimento, permite ao cirurgião responsável analisar as prioridades clínicas contra os recursos disponíveis e determinar uma solução viável para cada caso crítico.

O princípio orientador para o atendimento de vítimas não críticas na fase inicial é o atendimento mínimo aceitável, o que significa atendimento empírico ao trauma ao longo da linha de primeiros socorros no local.[21] O objetivo é ganhar tempo, economizar recursos e retardar o atendimento definitivo, enquanto a linha de serviço de trauma é liberada. Esse conceito de atendimento mínimo aceitável se baseia na experiência com vítimas civis de guerra, em que cerca de dois terços das vítimas sobrevivem por uma semana após a lesão, sem qualquer assistência médica, e o tratamento não operatório faz com que se ganhe tempo e sobrevida.[22] Assim, a suspeita clínica de fratura de ossos longos é tratada com imobilização e analgesia empíricas, e o paciente é rapidamente internado em leito no chão sem exame de

imagem. O trauma abdominal penetrante com sinais peritoneais, mas sem comprometimento hemodinâmico, é tratado com soro intravenoso, antibióticos, aspiração nasogástrica, analgesia e admissão em um leito no chão, até a fase de tratamento definitivo. Uma das características dessa filosofia de contemporização consiste em limitar o acesso ao exame de TC apenas a pacientes para os quais esta definição é absolutamente essencial ou potencialmente salva a vida (p. ex., um ferimento na cabeça, com sinais de laterização ou um nível de deterioração da consciência).

Outro diferencial do atendimento ao trauma em desastres é a descontinuidade do atendimento, uma vez que, na maioria dos eventos concretos, reais, as equipes são designadas para pontos de serviço e não para pacientes críticos individualmente. Assim, uma vítima grave pode ser reanimada na sala de choque por uma equipe, os exames de imagem, revisados por uma segunda equipe, e a operação, realizada por uma terceira. Poucos planos de atendimento a desastres abordam atualmente essa questão crucial e incorporam soluções (p. ex., os que tratam o caso) a fim de mitigar potenciais efeitos adversos dessa perda de continuidade de cuidados médicos.[23]

Embora a TC classicamente afunile o fluxo de vítimas ao longo da linha de serviço, essa não é uma grande preocupação, porque só muito poucas vítimas requerem cirurgia de emergência na fase inicial.[21,24] Mesmo MCI de grandes proporções, como os atentados terroristas simultâneos em Madri (2004) e Londres (2005), permitiram uma janela de tempo de mais de uma hora entre a ativação da resposta em desastres e o primeiro procedimento operatório.

Ao contrário da situação na sala de cirurgia (SC), a disponibilidade de leitos na UTI é fonte de grande preocupação. Isto é especialmente verdadeiro em atentados a bomba urbanos, nos quais cerca de uma em cada quatro vítimas admitidas no hospital terá um leito para cuidados intensivos. Essa alta demanda surge diante de uma grave escassez de leitos na UTI cirúrgica, na maioria dos centros de trauma.[25] Isso é geralmente realizado mediante a transferência de pacientes sem ventilação mecânica para leitos no chão ou usando unidades não cirúrgicas de cuidados intensivos do hospital. A unidade de cuidados pós-anestésicos é muitas vezes a primeira a ser usada para acomodar um fluxo excessivo de pacientes com ventilação mecânica. Os pacientes gravemente feridos não operados, que vieram de um atentado a bomba urbano, irão precisar de um leito na UTIC (Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica) cerca de quatro a cinco horas após a entrada no hospital, e as vítimas operadas levarão ainda mais tempo.[4] Esses longos intervalos permitem ao hospital preparar leitos, transferir pacientes e mobilizar reforços da equipe para conseguir um aumento substancial da capacidade de tratamento intensivo.

Fase de Tratamento Definitivo

Durante essa fase, as vítimas não estão mais chegando, o seu número final é conhecido e a resposta hospitalar em desastres está totalmente implantada. Agora, é possível fazer um balanço e prosseguir com o atendimento definitivo a todas as vítimas internadas.[10,21,25]

A ferramenta central nessa fase é uma série de aspectos detalhados, feitos pelos membros do serviço de trauma, de todas as vítimas internadas, fazendo-se um plano de tratamento minucioso e baseado na prioridade, para cada uma delas. Os resultados desses processos são listas de pacientes classificados de acordo com a prioridade, que necessitam de exames de imagem, consultas, procedimentos cirúrgicos e transferência para outras instituições. Em outras palavras, o cuidado mínimo aceitável da fase inicial agora se transforma em atendimento definitivo com base na prioridade, no qual os problemas clínicos mais urgentes são tratados em primeiro lugar.

A fase de tratamento definitivo consome tempo e recursos consideráveis;[26] por isso, mesmo incidentes limitados a múltiplas vítimas podem interromper as atividades diárias normais da linha de serviço de trauma e unidades relacionadas, por um período de 24 a 48 horas, depois que as últimas vítimas tiverem chegado. O retorno às atividades diárias normais é, portanto, gradual, e a linha do tempo difere entre as unidades. A UE pode voltar ao normal de maneira relativamente rápida, mas a unidade de terapia intensiva (UTI) requer muitas vezes suporte e pessoal adicional por vários dias. A experiência de Israel com atentados a bomba urbanos inclui descrições úteis da UTI geral lidando com incidentes que envolvem várias vítimas, a importância do planejamento para aliviar o trabalho do pessoal em intervalos regulares, bem como o uso de reforços das equipes, estudantes de enfermagem e voluntários.[25,27]

Durante a fase de atendimento definitivo, deve-se considerar a necessidade de distribuição secundária de vítimas, por meio da transferência de algumas delas para outras instituições. A transferência inter-hospitalar de pacientes queimados para centros de queimados é um exemplo evidente. Essas transferências são mais problemáticas quando a indicação é, na maior parte das vezes, uma estratégia, como o desejo de

reduzir o tempo de espera em operações não urgentes (p. ex., a fixação interna de fraturas de ossos longos). Questões financeiras e administrativas, bem como considerações de prestígio institucional, muitas vezes criam barreiras para a transferência inter-hospitalar, em detrimento dos pacientes.

Um atentado a bomba urbano é um exemplo de MCI de pequenas proporções, no qual o principal grupo de vítimas chega dentro de aproximadamente duas horas após a explosão. Quando está envolvido um colapso estrutural, as atividades de limpeza do local e a liberação prolongada ampliam a fase inicial, mas ainda existe uma distinção clara entre as fases de atendimento inicial e definitivo. No entanto, em alguns tipos de MCI, como desastres naturais ou atenção ao trauma na população civil, em zonas de conflito, um fluxo contínuo de vítimas dificulta a distinção entre as fases e representa um desafio permanente para a linha de serviço do hospital e suas redes de fornecimento logístico. A resposta hospitalar em desastres deve, portanto, incluir planos para um MCI em evolução desse tipo, no qual a manutenção de capacidades e a preservação de recursos ao longo do tempo tornam-se questões centrais. O racionamento estrito do pessoal que trabalha durante horas, a manutenção de uma cadeia de fornecimento de itens essenciais, como produtos derivados do sangue, e a preparação para a necessidade de dispor da equipe hospitalar, para ficar de plantão por muitos dias, são todos elementos de um plano desse tipo para um MCI em evolução.

Uma etapa final crucial antes de retomar as operações diárias normais é um esclarecimento formal. Essa atividade ocorre logo que possível, após o incidente. O ideal é que todo o pessoal (hospitalar e pré-hospitalar) que tomou parte no esforço participe. O esclarecimento deve ser cuidadosamente estruturado para cobrir todas as áreas da atividade clínica e administrativa, permitindo a entrada livre de qualquer participante que deseje expor sua opinião. O objetivo é aprender lições e identificar barreiras para a resposta hospitalar que, mais tarde, possa ser incorporada ao plano de atendimento de desastres.

O papel do cirurgião em desastres naturais

A debandada da ajuda médica durante as primeiras semanas após o terremoto do Haiti, em janeiro de 2010, demonstrou como alguns cirurgiões pouco sabem a respeito do seu papel em desastres naturais, assim como muitos voluntários com boas intenções acorreram para o país atingido com equipes improvisadas, apenas para descobrir o quanto podem alcançar apenas algumas poucas boas intenções e habilidades cirúrgicas.

Existem diferenças fundamentais entre a resposta médica a um MCI urbano e a organização de auxílio médico para uma catástrofe natural de grandes proporções. No primeiro caso, um sistema de trauma em funcionamento lida com um número extraordinariamente grande de vítimas por um breve período (de horas a vários dias). No último, o evento catastrófico compromete ou destrói os sistemas de infraestrutura e de suporte à comunidade (incluindo os sistemas de atendimento ao trauma e à saúde) na área do desastre. Os ativos e os recursos médicos externos devem, portanto, ser importados para a área do desastre para reforçar, dar suporte ou substituir ativos locais comprometidos ao longo de um período de várias semanas, meses e às vezes anos.[28]

A vulnerabilidade da população atingida por uma catástrofe natural de grandes proporções é determinada principalmente pelo seu nível de pobreza, pois os países pobres têm menos infraestrutura e, portanto, são mais devastados, além de lidar com a escassez de recursos. Assim, o terremoto de 2010 no Haiti, com cerca de 230.000 mortos, contrasta drasticamente com o de 1989, próximo a São Francisco, nos Estados Unidos, pois, ainda que de magnitude semelhante, resultou em apenas 63 mortes.

Padrões de Lesão em Desastres Naturais

É importante conhecer os padrões de lesões típicas observadas em vários tipos de desastres naturais.[29] Em um grande terremoto, os mecanismos mais importantes de ferimento são escombros em queda e aprisionamento sob edifícios desmoronados. A busca imediata e os esforços de resgate de sobreviventes nas imediações de suas casas salvam mais vidas do que os esforços de resgate organizado (mas retardado) de agências externas. Durante as primeiras horas após um terremoto, os sobreviventes apresentam uma grande variedade de lesões de extremidades e viscerais; mais tarde, porém, os padrões vigentes são lesões de extremidades e uma alta incidência de lesões por esmagamento. Apenas uma pequena fração do número total de vítimas é retirada viva após 48 horas sob os escombros, ou seja, aproximadamente 300 pacientes no terremoto do Haiti em janeiro de 2010, que matou 250.000 pessoas. A remoção atrasada traduz-se em uma alta incidência de síndrome do esmagamento e insuficiência renal aguda, como observado depois do terramoto Marmara, na Turquia, em 1999.[30,31]

O tsunami de 2004 no Sudeste Asiático resultou no dobro de mortos do que em sobreviventes feridos, nos quais os padrões de lesões dominantes foram fraturas de extremidades e ferimentos nos tecidos moles.[32] Em uma erupção vulcânica, as lesões são causadas por queda de rochas, exposição a cinzas (um potente irritante respiratório) e lesão por inalação de gases vulcânicos. A principal causa de morte é asfixia. Conhecer os padrões de lesões característicos para cada tipo de desastre natural é um pré-requisito óbvio para o planejamento de esforços de socorro médico.

Iniciando os Esforços de Socorro Médico

Ao contrário da noção popular da corrida de voluntários médicos heroicos para o resgate, existe uma metodologia formal para iniciar uma resposta médica a um desastre natural. O primeiro passo crucial é uma avaliação rápida das necessidades, uma tarefa formal que é realizada tão logo quanto possível, após a catástrofe.[28,33] A equipe de Avaliação e Coordenação de Catástrofes da Organização das Nações Unidas (UNDAC), geralmente composta de dois a seis especialistas, viaja rapidamente para a área do desastre a fim de avaliar as necessidades imediatas e de informá-las à comunidade internacional. A avaliação rápida das necessidades, em estreita colaboração com as autoridades e unidades locais, define não só a extensão dos danos à infraestrutura e aos recursos médicos locais, como também estima o número de vítimas, os tipos de lesões e as prioridades fundamentais para assistência em desastres. As necessidades médicas são frequentemente atribuídas como uma prioridade menor em relação às essenciais, como água, comida e abrigo. Sem uma avaliação das necessidades por um especialista e posterior planejamento cuidadoso da missão adequada ao perfil específico da catástrofe, os esforços não serão efetivos. Iniciativas improvisadas de pessoas entusiásticas são passíveis de acabar como parte do problema e não parte da solução.

Atendimento ao Trauma em Área de Catástrofe

A resposta médica a uma catástrofe natural de grandes proporções consiste em duas fases distintas.[28] Durante a fase imediata, os primeiros dias e semanas após a catástrofe, o principal objetivo é fornecer tratamento de trauma para os feridos. Na fase tardia, nos meses subsequentes, ou mesmo anos, o foco é o apoio à reconstrução de instalações e serviços médicos locais na área do desastre.

Durante a fase imediata, no momento em que a ajuda médica externa, com capacidade cirúrgica, chega, as vítimas com graves lesões viscerais ou já foram tratadas, ou não sobreviveram. Portanto, o foco clínico desloca-se para o tratamento de lesões das extremidades e dos tecidos moles, que podem ser negligenciadas ou estar infectadas, e para complicações específicas, como a insuficiência renal da síndrome do esmagamento. Outro componente importante do trabalho de equipes médicas externas é fornecer soluções para emergências cirúrgicas em andamento, na população afetada. Na falta de unidades cirúrgicas na área do desastre, mesmo emergências simples, diretas, sem traumatismos, como uma hérnia encarcerada ou uma condição obstétrica, que exige operação cesariana de urgência, podem levar a uma mortalidade evitável.

Na fase imediata, o tratamento cirúrgico de lesões das extremidades segue os princípios bem estabelecidos de tratamento de ferimentos de guerra. O foco está em procedimentos simples e diretos e não em reconstruções complexas, que não são opção viável. Os compartimentos musculares devem ser descomprimidos livremente, e o tecido inviável ou fortemente contaminado no início deve ser extirpado, enquanto são preservados cuidadosamente a pele intacta e o tecido viável. As feridas são deixadas abertas para o fechamento primário retardado ou nova excisão, se necessário. As extremidades não recuperáveis ou mutiladas devem ser submetidas à amputação inicial, com o coto deixado aberto para fechamento primário retardado.[28]

A composição e as habilidades cirúrgicas de uma equipe implantada em uma área de catástrofe devem ser cuidadosamente consideradas em vista das necessidades clínicas em campo. Uma equipe típica consiste em cirurgiões de trauma e extremidades com experiência em trauma. Mais importante do que competências específicas é a capacidade de trabalhar em ambiente austero dentro de um espírito de colaboração com equipes médicas externas locais e outras. Aqui, novamente, a equipe profissional treinada com experiência em socorro a catástrofes, apoiada por um forte pacote logístico, de segurança e comunicações, tem muito mais chance de prestar assistência médica efetiva do que uma equipe *ad hoc* de voluntários entusiasmados. Tal esforço depende do planejamento orientado pelos dados, com base em uma avaliação rápida competente das necessidades, com duração e alcance limitados, como também metas realistas bem definidas.

Trauma por explosões: padrões clínicos e implicações no sistema

Incidentes com atentado a bomba resultam em padrões desafiadores e graves de lesões incomuns, em que até um terço de vítimas admitidas no hospital tem um IGL superior a 15, uma taxa três vezes maior que a observada em uma prática típica de trauma na população civil. O número total de vítimas e a taxa de mortalidade imediata no local são determinados pelo tamanho da carga explosiva, falha estrutural do edifício e detonação interna, o que resulta em uma onda de choque muito ampliada. Atentados suicidas são armas particularmente devastadoras de terror urbano, porque visam especificamente aos locais lotados internos ou grandes ajuntamentos em espaço aberto para maximizar o efeito da explosão.[21]

O trauma por explosão é visto pelos cirurgiões de trauma como uma lesão multidimensional, porque, muitas vezes, combina os mecanismos de explosão, trauma penetrante, contundente e de queimadura numa mesma vítima. Os resultados são padrões de lesões de maiores gravidade e complexidade e maior sobrecarga na linha de serviço de trauma do hospital. A classificação de lesões por explosão é fornecida na Tabela 25-4.

Tabela 25-4

Classificação de Trauma por Explosão

TIPO DE LESÃO POR EXPLOSÃO	MECANISMO
Primário	Ferimento de vísceras cheias de ar como resultado direto da onda de choque
Secundário	Trauma penetrante causado por fragmentos de bomba e outros projéteis com velocidade e massa variadas
Terciário	Vítimas impelidas pelo sopro da explosão, resultando em padrões normais de trauma contuso
Quaternário	Queimaduras, esmagamento e todos os outros mecanismos de trauma que não estão incluídos acima

Lesão por Explosão Primária

O sinal clínico mais comum de lesão por explosão é a perfuração do tímpano. Essas perfurações geralmente curam-se espontaneamente, mas podem resultar em vários graus de perda auditiva em até 25% dos pacientes. A perfuração do tímpano é um indicador útil da proximidade do paciente do local de detonação, mas não é um indicador confiável de lesão pulmonar.[34] Todas as vítimas que chegam devem ser examinadas para ruptura de membrana timpânica na UE; aquelas com perfuração devem ser submetidas a uma avaliação audiométrica para a perda auditiva em 24 horas, independentemente de sintomas. Embora seja habitual, por outro lado, internar os pacientes assintomáticos com perfuração do tímpano, para observação durante a noite devido à proximidade do local de detonação e a preocupações quanto ao início insidioso de uma lesão pulmonar pela explosão, essa prática não é baseada em evidências.

A onda de choque a partir da detonação interrompe a interface alveolocapilar do pulmão, o que resulta em um espectro de lesão pulmonar por explosão que varia, em termos de gravidade, da contusão pulmonar leve com hemorragia intra-alveolar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com evolução grave e rápida.[35] A lesão pulmonar por explosão é rara, ocorrendo em apenas 5% a 8% de vítimas vivas em atentados a bomba urbanos, mas o seu grau de gravidade é fator determinante de mortalidade entre os sobreviventes iniciais. Uma explosão também pode causar barotrauma (pneumotórax e fístula broncoalveolar), embolia aérea e danos na mucosa das vias aéreas superiores.

Uma lesão pulmonar leve por explosão apresenta infiltrados localizados na radiografia do tórax. É tratada como uma contusão pulmonar leve e tem um bom desfecho. Os pacientes com lesão pulmonar grave normalmente apresentam hipóxia com piora rápida, desenvolvem infiltrados difusos bilaterais e requerem suporte respiratório agressivo precoce ao longo das linhas de tratamento de SDRA. O pneumotórax deve ser ativamente procurado e imediatamente descomprimido nesses pacientes. A mortalidade é superior a 60% nesses casos graves.[36]

Lesões pulmonares por explosão no cenário de um atentado a bomba urbano representa uma sobrecarga excepcional na UTI cirúrgica.[25,27] A linha de serviço de trauma encontra vários pacientes com hipóxia grave, que pioram rapidamente e que chegam com pouco intervalo de tempo entre um e outro. Cada um desses pacientes requer entubação traqueal de emergência na área de reanimação e posterior suporte de ventilação mecânica avançado e, às vezes, monitoração hemodinâmica invasiva, em

uma UTI. Esse cenário de pesadelo estratégico é quase único em incidentes envolvendo atentados a bomba urbanos e se traduz em um grande desafio médico, organizacional e pessoal.[14] A presença de lesões correlatas (p. ex., queimaduras ou trauma visceral penetrante) aumenta a complexidade de uma situação já difícil. Esses pacientes necessitam, não apenas de um leito na UTI, como também, e mais importante ainda, da atenção pessoal e indivisível de uma equipe de profissionais experientes no atendimento crítico.

O trauma intestinal por explosão varia, em termos de gravidade, da hemorragia subserosa à perfuração da espessura total.[37] A lesão intestinal por explosão clinicamente significativa é rara em atentados urbanos, ocorrendo em menos de 2% das vítimas vivas, mas é a forma mais comum de trauma em uma explosão de imersão a partir de uma explosão subaquática. A armadilha clínica com essas lesões é uma apresentação tardia, com algumas vítimas desenvolvendo sinais peritoneais 48 horas ou mais após a explosão. A lesão pode afetar qualquer parte do intestino, mas tem sido descrita uma propensão para o íleo terminal.[38] Um dilema comum intraoperatório é quando e quanto retirar de um segmento de intestino contundido, mas não perfurado. A preocupação é que um intestino traumatizado pode, eventualmente, evoluir para uma perfuração retardada. Essa decisão é uma questão de julgamento operatório.

Lesão por Explosão Secundária

O trauma penetrante a partir de fragmentos do invólucro de bomba ou de projéteis de metal adicionados a um dispositivo explosivo improvisado (DEI) pode causar uma grande variedade de ferimentos, que variam de lacerações superficiais da pele a feridas letais na víscera. Do ponto de vista da linha de serviço hospitalar, a principal consideração é a necessidade de imaginologia extensa para localizar fragmentos penetrantes e definir as suas trajetórias, pois um exame físico não é um bom indicador da profundidade de penetração. O método mais conveniente é usar uma tomografia computadorizada helicoidal para localizar projéteis múltiplos rapidamente e delinear suas trajetórias.[39] No entanto, isso faz do aparelho de TC um afunilamento do fluxo de pacientes[24] e requer o estabelecimento de prioridades e o racionamento do acesso ao escâner durante a fase inicial da resposta hospitalar.

O trauma penetrante por múltiplos projéteis pode resultar em profundas feridas dos tecidos moles, que sangram abundantemente. Como essas feridas estão geralmente localizadas na parte posterior do tronco e nas extremidades, a perda de sangue associada é muitas vezes subestimada. Em pacientes que são levados para a sala de operações para uma cirurgia de emergência (p. ex., para laparotomia), é aconselhável, portanto, fazer a manobra de rolamento do paciente e rapidamente envolver as feridas com gaze antes do procedimento cirúrgico principal.[40]

Considerando que os princípios de tratamento clássicos para feridas traumáticas requerem desbridamento de cada ferida e a remoção de corpos estranhos embutidos, esses muitas vezes não são uma opção realista em vítimas com múltiplos (às vezes dezenas de) ferimentos assintomáticos penetrantes. Esses múltiplos desbridamentos consomem o tempo e os recursos da sala de cirurgia e acabam causando mais danos ao tecido do que a lesão original. Uma abordagem comum é visar apenas projéteis sintomáticos ou infectados e aqueles em locais problemáticos (p. ex., intra-articulares).

Lesões por Explosão Terciárias e Quaternárias

Quando as vítimas são impulsionadas contra objetos fixos pela explosão, os resultados são padrões estruturais de trauma contundente. No entanto, essas lesões por explosão terciárias são normalmente combinadas com outros tipos de trauma provocado pela explosão. Isso complica o quadro clínico e apresenta dilemas incomuns em termos de prioridades de tratamento e alocação de recursos.[21]

O trauma por explosão quaternário refere-se principalmente a queimaduras e lesões por esmagamento.[35] Queimaduras superficiais por fogo, geralmente envolvendo grandes áreas do corpo, são causadas pela explosão em si, e são indicadores de proximidade com a explosão. Elas são comuns entre vítimas encontradas mortas no local e também têm mostrado ser preditoras de lesão pulmonar pela explosão.[41] A ignição de materiais e roupas inflamáveis provoca queimaduras profundas de extensão variável, por vezes em conjunto com lesão por inalação. Um grande número de vítimas com queimaduras, muitas delas conduzidas inicialmente aos hospitais que não têm um setor dedicado a queimados, constitui um encargo extraordinário para sistemas regionais de queimaduras que geralmente têm uma capacidade limitada de intervenção rápida, mesmo durante as operações normais diárias. A distribuição secundária

desses pacientes para outros centros de queimados, fora das imediações do local do atentado, muitas vezes geograficamente distantes, é uma característica fundamental de MCI envolvendo um grande número de vítimas queimadas, como o atentado a bomba na boate de Bali, na Indonésia, em 2002.[42]

Conclusão

A mensagem central deste capítulo é que, em meio às sirenes das ambulâncias, as imagens terríveis na televisão, à atividade frenética de equipes médicas e à comoção do público, os cirurgiões não devem esquecer a sua missão principal em catástrofes. Essa missão fundamental é preservar a linha de serviço de trauma do hospital e manter o foco na prestação de atendimento ideal ao trauma para a próxima vítima crítica. Contrariamente à tendência entre os administradores hospitalares e planejadores de atendimento em desastres de se preparar para grandes pesadelos, que provavelmente os cirurgiões nunca encontrem em suas carreiras, a ênfase deve ser na preparação para MCI realistas, que afetam cada instituição ao longo do tempo.

Os cirurgiões devem se lembrar de que o objetivo final de todo plano de atendimento a desastres é oferecer a um pequeno grupo de vítimas criticamente feridas um nível de atenção ao trauma comparável com os cuidados prestados a pacientes feridos de maneira semelhante à de um dia normal de trabalho. Muitos pacientes levemente feridos fazem barulho, são as vítimas que são vistas e ouvidas no noticiário da noite. O papel do cirurgião é concentrar-se nas poucas vítimas que estão em silêncio, aquelas cuja luta pela sobrevivência se desenrola longe das câmeras, na sala de choque, na sala de operação e na UTI. Por mais estranho que possa parecer, são esses poucos pacientes gravemente feridos, que são o cerne de todo o esforço.

Leituras sugeridas

Aylwin, C. J., Konig, T. C., Brennan, N. W., et al. Reduction in critical mortality in urban mass casualty incidents: Analysis of triage, surge, and resource use after the London bombings on July 7, 2005. *Lancet*. 2006; 368:2219–2225. *Esse relato delineia um quadro detalhado sobre a resposta hospitalar aos atentados a bomba no metrô de Londres, incluindo cronologias individuais para as vítimas graves. Embora ele mostre como um centro moderno de trauma lida com um evento em larga escala, ele não fornece detalhes sobre a morbidade e a mortalidade.*

Cushman, J. G., Pachter, H. L., Beaton, H. L. Two New York City hospitals' surgical response to the September 11, 2001 terrorist attack in New York City. *J Trauma*. 2003; 54:147–154. *Um relato clássico sobre a principal resposta hospitalar à destruição do World Trade Center em 11/9, com uma discussão sobre o plano nivelado de resposta hospitalar.*

Frykberg, E. R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: how can we cope? *J Trauma*. 2002; 53:201–212. *Esse é o primeiro panorama sobre a resposta médica ao terrorismo urbano que enfatiza o papel de uma triagem eficaz e procura pela resposta médica em termos quantitativos.*

Hirshberg, A., Scott, B. G., Granchi, T., et al. How does casualty load affect trauma care in urban bombing incidents? A quantitative analysis. *J Trauma*. 2005; 58:686–693. *Foi usado um modelo computacional para simular a resposta de um importante centro de trauma dos Estados Unidos a um atentado urbano a bomba usando perfis de vítimas de um hospital israelita. O modelo prevê a agora clássica relação em formato sigmoide entre o nível de atendimento ao trauma e o aumento do número de vítimas e define a capacidade de intervenção rápida da linha de serviço de trauma do hospital.*

Welling, D. R., Ryan, J. M., Burris, D. G., et al. Seven sins of humanitarian medicine. *World J Surg*. 2010; 34:466–470. *Uma leitura obrigatória para qualquer cirurgião que contempla a participação em um esforço humanitário em situações de catástrofe. Esse editorial explica como boas intenções podem acabar causando mais danos do que benefícios.*

Referências bibliográficas

1. Hirshberg, A., Holcomb, J. B., Mattox, K. L. Hospital trauma care in multiple-casualty incidents: A critical view. *Ann Emerg Med*. 2001; 37:647–652.
2. Committee on Trauma. *American College of Surgeons: Disaster planning and management. In Committee on Trauma*. American College of Surgeons: American College of Surgeons: Resources

for optimal care of the injured patient, Chicago; 2006. [125-131].
3. O'Neill, P. A. The ABC's of disaster response. *Scand J Surg*. 2005; 94:259–266.
4. Aylwin, C. J., Konig, T. C., Brennan, N. W., et al. Reduction in critical mortality in urban mass casualty incidents: Analysis of triage, surge, and resource use after the London bombings on July 7, 2005. *Lancet*. 2006; 368:2219–2225.
5. Hirshberg, A. Multiple casualty incidents: Lessons from the front line. *Ann Surg*. 2004; 239:322–324.
6. Hirshberg, A., Scott, B. G., Granchi, T., et al. How does casualty load affect trauma care in urban bombing incidents? A quantitative analysis. *J Trauma*. 2005; 58:686–693.
7. De Boer, J. Order in chaos: modelling medical management in disasters. *Eur J Emerg Med*. 1999; 6:141–148.
8. Gutierrez de Ceballos, J. P., Turegano Fuentes, F., Perez Diaz, D., et al. Casualties treated at the closest hospital in the Madrid, March 11, terrorist bombings. *Crit Care Med*. 2005; 33:S107–S112.
9. Macintyre, A. G., Weir, S., Barbera, J. A. The international search and rescue response to the U.S. Embassy bombing in Kenya: The medical team experience. *Prehosp Disaster Med*. 1999; 14:215–221.
10. Stein, M., Hirshberg, A. Medical consequences of terrorism; 79. The conventional weapon threat, Surg Clin North Am, 1999. [1537-1552].
11. Kahn, C. A., Schultz, C. H., Miller, K. T., et al. Does START triage work? An outcomes assessment after a disaster. *Ann Emerg Med*. 2009; 54:424–430. [430 e421].
12. mass casualty triage, S. A.L. T. Concept endorsed by the American College of Emergency Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Trauma Society, National Association of EMS Physicians, National Disaster Life Support Education Consortium, and State and Territorial Injury Prevention Directors Association. *Disaster Med Public Health Prep*. 2008; 2:245–246.
13. Cushman, J. G., Pachter, H. L., Beaton, H. L. Two New York City hospitals' surgical response to the September 11, 2001 terrorist attack in New York City. *J Trauma*. 2003; 54:147–154.
14. Hirshberg, A., Stein, M. Trauma care in mass casualty incidents. In Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, editors: Trauma, ed 6, New York: McGraw Hill, 2008.
15. McSwain, N., Jr. Disaster preparedness perspective from 90.05.32w, 29.57.18n. *Crit Care*. 2006; 10:108.
16. Mattox, K. L. Hurricanes Katrina and Rita: Role of individuals and collaborative networks in mobilizing/coordinating societal and professional resources for major disasters. *Crit Care*. 2006; 10:205.
17. Almogy, G., Belzberg, H., Mintz, Y., et al. Suicide bombing attacks: Update and modifications to the protocol. *Ann Surg*. 2004; 239:295–303.
18. Frykberg, E. R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: How can we cope? *J Trauma*. 2002; 53:201–212.
19. Frykberg, E. R. Triage: Principles and practice. *Scand J Surg*. 2005; 94:272–278.
20. Hirshberg, A., Frykberg, E. F., Mattox, K. L., Stein, M. Triage and trauma workload in mass casualty: A computer model. *J Trauma*. 2010; 69:1074–1081.
21. Stein, M. Urban bombing: A trauma surgeon's perspective. *Scand J Surg*. 2005; 94:286–292.
22. Coupland, R. M. Epidemiological approach to surgical management of the casualties of war. *BMJ*. 1994; 308:1693–1697.
23. Einav, S., Schecter, W. P., Matot, I., et al. Case managers in mass casualty incidents. *Ann Surg*. 2009; 249:496–501.
24. Hirshberg, A., Stein, M., Walden, R. Surgical resource utilization in urban terrorist bombing: A computer simulation. *J Trauma*. 1999; 47:545–550.
25. Shamir, M. Y., Rivkind, A., Weissman, C., et al. Conventional terrorist bomb incidents and the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:580–584.
26. Einav, S., Aharonson-Daniel, L., Weissman, C., et al. In-hospital resource utilization during multiple casualty incidents. *Ann Surg*. 2006; 243:533–540.
27. Aschkenasy-Steuer, G., Shamir, M., Rivkind, A., et al. Clinical review: The Israeli experience: Conventional terrorism and critical care. *Crit Care*. 2005; 9:490–499.
28. Ryan, J. M. Natural disasters: the surgeon's role. *Scand J Surg*. 2005; 94:311–318.
29. Redmond, A. D. Natural disasters. *BMJ*. 2005; 330:1259–1261.
30. Erek, E., Sever, M. S., Serdengecti, K., et al. An overview of morbidity and mortality in patients

with acute renal failure due to crush syndrome: The Marmara earthquake experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:33–40.
31. Sever, M. S., Erek, E., Vanholder, R., et al. Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: Factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol*. 2004; 61:413–421.
32. Dries, D., Perry, J. F., Jr. Tsunami disaster: A report from the front. *Crit Care Med*. 2005; 33:1178–1179.
33. Redmond, A. D. Needs assessment of humanitarian crises. *BMJ*. 2005; 330:1320–1322.
34. Leibovici, D., Gofrit, O. N., Shapira, S. C. Eardrum perforation in explosion survivors: Is it a marker of pulmonary blast injury? *Ann Emerg Med*. 1999; 34:168–172.
35. Born, C. T. Blast trauma: The fourth weapon of mass destruction. *Scand J Surg*. 2005; 94:279–285.
36. Pizov, R., Oppenheim-Eden, A., Matot, I., et al. Blast lung injury from an explosion on a civilian bus. *Chest*. 1999; 115:165–172.
37. Cripps, N. P., Cooper, G. J. Risk of late perforation in intestinal contusions caused by explosive blast. *Br J Surg*. 1997; 84:1298–1303.
38. Paran, H., Neufeld, D., Shwartz, I., et al. Perforation of the terminal ileum induced by blast injury: Delayed diagnosis or delayed perforation? *J Trauma*. 1996; 40:472–475.
39. Sosna, J., Sella, T., Shaham, D., et al. Facing the new threats of terrorism: radiologists' perspectives based on experience in Israel. *Radiology*. 2005; 237:28–36.
40. Bala, M., Rivkind, A. I., Zamir, G., et al. Abdominal trauma after terrorist bombing attacks exhibits a unique pattern of injury. *Ann Surg*. 2008; 248:303–309.
41. Almogy, G., Luria, T., Richter, E., et al. Can external signs of trauma guide management? Lessons learned from suicide bombing attacks in Israel. *Arch Surg*. 2005; 140:390–393.
42. Fisher, D., Burrow, J. The Bali bombings of 12 October, 2002 Lessons in disaster management for physicians. *Intern Med J*. 2003; 33:125–126.

SEÇÃO 4

Transplante e imunologia

OUTLINE

Capítulo 26: Imunobiologia e imunossupressão do transplante

Capítulo 27: Transplante de fígado

Capítulo 28: Transplante de rins e pâncreas

Capítulo 29: Transplante de intestino delgado

CAPÍTULO 26

Imunobiologia e imunossupressão do transplante

Andrew B. Adams, Allan D. Kirk and Christian P. Larsen

A RESPOSTA IMUNOLÓGICA
REJEIÇÃO
IMUNOSSUPRESSÃO
TOLERÂNCIA
XENOTRANSPLANTE
NOVAS ÁREAS DE TRANSPLANTE
CONCLUSÃO

O transplante revolucionou o tratamento da insuficiência orgânica terminal. Hoje em dia, são realizados mais de 25.000 transplantes anualmente e mais de 100.000 pacientes estão aguardando em lista de espera. O conceito de transplante de tecido certamente não é novo. Já em 800 a.C., foram realizados enxertos de pele na Índia para ocultar uma amputação do nariz, uma punição para o adultério. A história também está repleta de lendas e mitos que falam sobre o reimplante ou substituição de membros e órgãos. Uma das primeiras referências específicas à substituição de órgão sólido como solução terapêutica ocorreu quando Tua-Ho, da China, substituiu os órgãos doentes por órgãos saudáveis em aproximadamente 200 d.C. Um mito mais bem conhecido sobre o início dos transplantes origina-se do milagre Cosme e Damião (irmãos e, consequentemente, santos patronos dos médicos e cirurgiões), no qual substituíram, com sucesso, a perna gangrenosa do diácono romano Justiniano por uma perna de um etíope que havia acabado de falecer (Fig. 26-1). Entretanto, o transplante de órgãos se tornou tecnicamente viável após o cirurgião francês Alexis Carrel desenvolver um método de anastomose vascular no final do século XIX, quando os transplantes passaram a ser computados (Fig. 26-2). Ele recebeu o prêmio Nobel da Medicina em 1912 "em reconhecimento pelo trabalho na sutura vascular e transplante de vasos sanguíneos e órgãos". Após determinar o componente técnico, Carrel notou que havia duas questões que precisavam ser resolvidas "com relação ao transplante de tecidos e órgãos... a cirúrgica e a biológica". Ele resolveu um aspecto, o cirúrgico, mas também entendeu que "somente através de um estudo mais fundamental sobre as relações biológicas que existem entre os tecidos vivos"[1] seria possível resolver o problema mais difícil da biologia. Passaram quarenta anos antes que outro grupo de eventuais ganhadores do prêmio Nobel, incluindo Peter Medawar, começasse a definir o processo onde um indivíduo rejeita o tecido de outro (Fig. 26-3).[2] Pouco tempo depois, Joseph Murray, prêmio Nobel de 1990, realizou o primeiro transplante renal bem-sucedido entre gêmeos idênticos em 1954 (Fig. 26-4).[3] Neste mesmo momento, Gertrude Elion, que trabalhava como assistente de George Hitchings no Wellcome Research Laboratories, desenvolveu vários novos compostos imunossupressores, incluindo 6-MP e azatioprina. Murray e Roy Calne subsequentemente introduziram esses agentes na prática clínica, permitindo o sucesso do transplante não idêntico. Posteriormente, Elion e Hitchings compartilharam o prêmio Nobel em 1988 pelo trabalho sobre "os princípios importantes de desenvolvimento de medicamentos". A consequente descoberta de agentes potentes para suprimir a resposta de rejeição levou ao sucesso da sobrevida do aloenxerto que presenciamos hoje. É esta colaboração entre cientistas e cirurgiões que direcionou nosso entendimento sobre o sistema imunológico, já que este se relaciona com o transplante. Neste capítulo, forneceremos um

manual sobre a rejeição no contexto de resposta imunológica mais ampla, revisando os agentes específicos que foram usados para suprimir a resposta de rejeição, e daremos uma visão geral do futuro do campo da imunologia e resposta imunológica.

FIGURA 26-1 Pintura de Cosme e Damião (século XV), santos patronos dos médicos e cirurgiões. A lenda do Milagre da Perna Negra retrata a remoção da perna doente do romano Justiniano e sua substituição pela perna de um homem etíope recém-falecido. (Cortesia da Wellcome Library, Londres.)

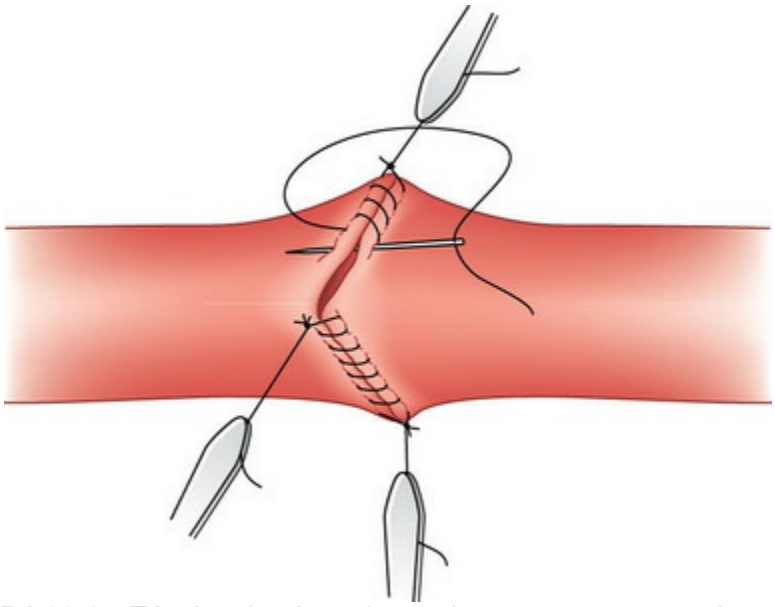


FIGURA 26-2 Técnica de triangulação da anastomose vascular, por Alexis Carrel. (De Edwards WS, Edwards PD: Alexis Carrel: Visionary surgeon, Springfield, Ill, 1974, Charles C Thomas, pp 64–83.)

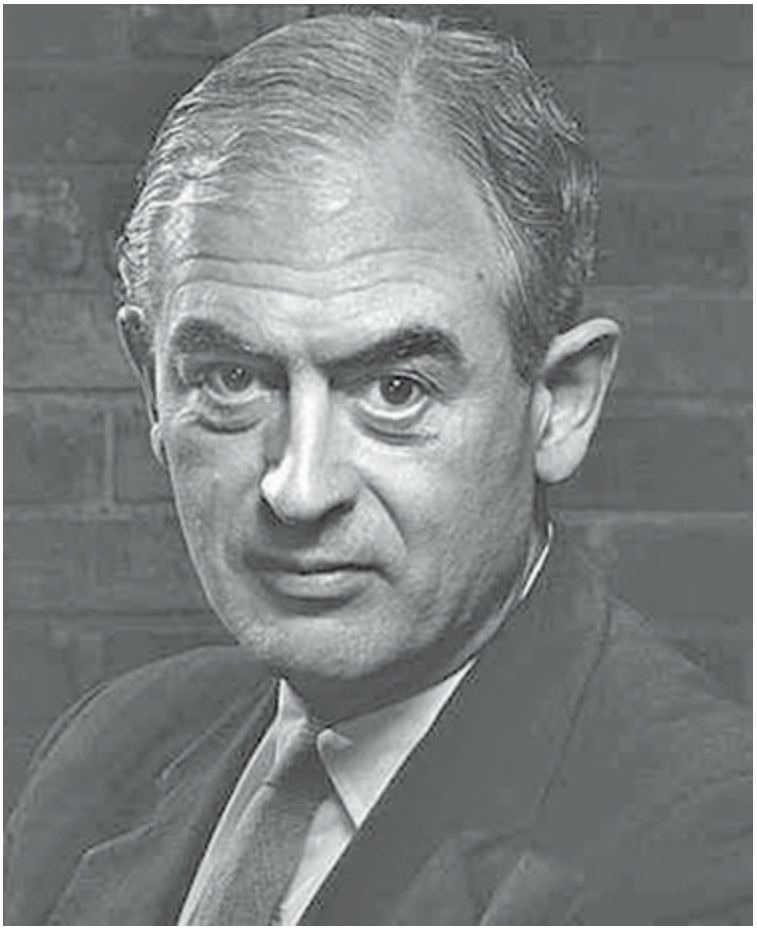


FIGURA 26-3 Sir Peter Medawar. (Cortesia da Bern Schwartz Collection, National Portrait Gallery, Londres.)

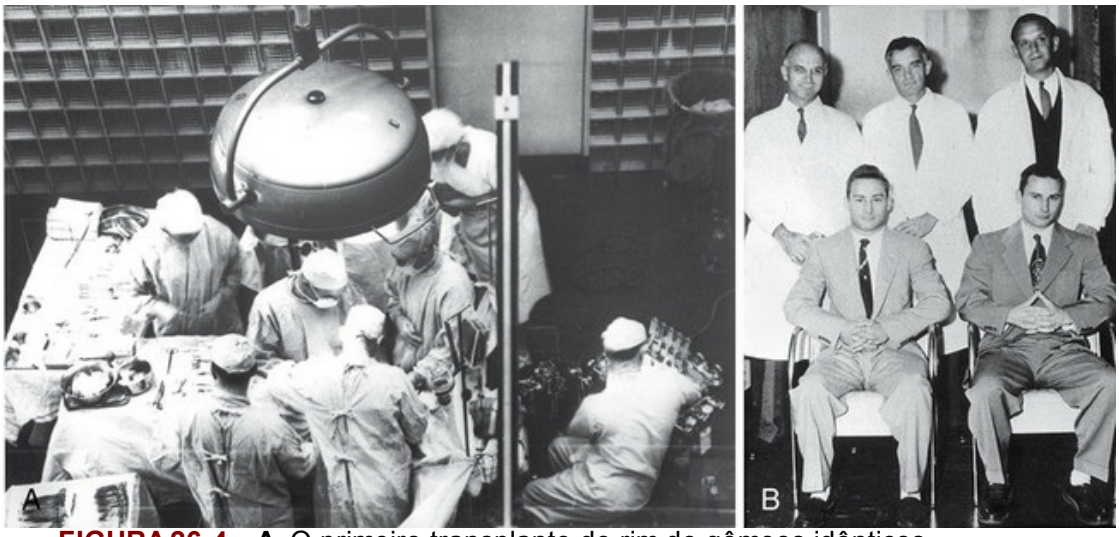


FIGURA 26-4 **A**, O primeiro transplante de rim de gêmeos idênticos realizado em 23 de dezembro de 1954. **B**, Os gêmeos Herrick (*sentados*) com a equipe do transplante. (Cortesia da Harvard Medical Library, Francis A. Countway Library of Medicine, Center for the History of Medicine, Boston, EUA.)

A resposta imunológica

O processo de rejeição não se desenvolveu como resposta para prevenir os desenvolvimentos relativamente recentes no transplante, mas faz parte de um sistema que se desenvolveu há milhares de anos para oferecer proteção contra a invasão de patógenos e impedir a doença subsequente. Para entender o processo de rejeição e, em especial, apreciar as consequências da supressão farmacológica da rejeição, é necessário ter um entendimento geral da resposta imunológica em seu funcionamento num quadro fisiológico.

O sistema imunológico foi desenvolvido para incluir duas divisões complementares para responder à doença, os sistemas imunológicos inato e adquirido. De forma geral, o sistema imunológico inato reconhece as características gerais que vieram a representar, através da pressão seletiva, os desafios patológicos universais de nossas espécies (como isquemia, necrose, trauma, determinadas superfícies celulares não humanas).[4] Reciprocamente, o braço adquirido reconhece os aspectos estruturais específicos das substâncias estranhas, geralmente peptídeos ou carboidratos, reconhecidos pelos receptores gerados aleatoriamente e selecionados para evitar o autorreconhecimento. Embora os dois sistemas sejam diferentes quanto às responsabilidades específicas, eles atuam em conjunto para influenciar um ao outro para atingir uma resposta geral ideal.

Imunidade Adquirida

A característica distintiva do sistema imunológico adquirido é o reconhecimento específico e a disposição de elementos estranhos, bem como a capacidade de se recordar de desafios anteriores e responder de forma adequada. Os receptores extremamente específicos (ver adiante) se desenvolveram para diferenciar o tecido normal do estranho através de ligações de antígenos. O termo *antígeno* é usado para descrever uma molécula que pode ser reconhecida pelo sistema imunológico adquirido. Epitopo é a parte do antígeno, geralmente um carboidrato ou peptídeo, que atua como local de ligação para o receptor do sistema imunológico e é a unidade básica do reconhecimento do antígeno. Assim, pode haver um ou muitos epitopos em um determinado antígeno. A resposta adquirida é dividida em dois braços distintos, celular e humoral. As células efetoras predominantes em cada braço são as células T e B, respectivamente. De forma análoga, os dois tipos principais de receptores que o sistema imunológico usa para reconhecer qualquer epitopo são os receptores da célula T (TCR) e os receptores da célula B, ou anticorpos. No geral, linfócitos T ou B individuais expressam receptores idênticos, sendo que cada um deles se liga a um único epitopo. Este mecanismo estabelece a especificidade da resposta imunológica adquirida. O encontro antigênico altera o sistema imunológico de modo que os desafios futuros com o mesmo antígeno

provoquem uma resposta mais rápida e vigorosa, fenômeno conhecido como memória imunológica. Há grandes diferenças na forma com a qual cada divisão da resposta imunológica adquirida identifica um antígeno. O receptor da célula B ou anticorpo consegue identificar seu epitopo diretamente sem preparo do antígeno, tanto em um patógeno invasor quanto como molécula livre no meio extracelular. Contudo, as células T apenas reconhecem o epitopo específico após esse ter sido processado e ligado a um conjunto de proteínas, exclusivo de cada indivíduo, que é responsável pela apresentação do antígeno. Este conjunto de proteínas, crucial para a apresentação do antígeno, é denominado *proteínas de histocompatibilidade* e, como o próprio nome sugere, foi definido através de estudos que analisaram o transplante de tecidos. O mecanismo de resposta imunológica no transplante de tecidos é único e será discutido na sua própria seção.

Principal Localização da Histocompatibilidade: Antígenos de Transplante

O complexo principal de histocompatibilidade (CHM) refere-se ao aglomerado de genes polimórficos altamente conservados no sexto cromossomo humano. Muito do que sabemos sobre os detalhes da resposta imunológica partiu dos estudos iniciais que definiam a imunogenética do CHM. Os estudos começaram nos camundongos, nos quais o complexo do gene do CHM, chamado *H-2*, foi descrito por Gorer e Snell como um local genético que segregou com a sobrevida do tumor transplantado. Estudos sorológicos subsequentes identificaram um local genético semelhante em seres humanos, chamado HLA (antígeno leucocitário humano). Os produtos destes genes são expressos em uma grande variedade de tipos de células e desempenham um papel importante na resposta imunológica. Também são os antígenos responsáveis principalmente pela rejeição do transplante em humanos e as implicações clínicas serão discutidas mais adiante.

As moléculas do CHM desempenham um papel importante nos sistemas imunológicos inato e adquirido. Contudo, o papel predominante encontra-se na apresentação do antígeno dentro da resposta adquirida. Conforme observado, o TCR não reconhece o antígeno específico diretamente. Em vez disso, ele se liga ao antígeno processado que está ligado às proteínas da superfície celular. É a molécula do CHM que liga o antígeno do peptídeo e interage com o TCR, processo denominado apresentação do antígeno. Assim, todas as células T ficam restritas a um CHM para a resposta. Existem duas classes de moléculas CHM, classe I e classe II. No geral, as células T $CD8^+$ se ligam ao antígeno no CHM classe I e as células T $CD4^+$ se ligam ao antígeno no CHM classe II.

Complexo da Histocompatibilidade Humana

Os antígenos responsáveis principalmente pela rejeição do aloenxerto humano são os codificados pela região HLA do cromossomo 6 (Fig. 26-5). As proteínas polimórficas codificadas por este local incluem moléculas classe I (HLA-A, -B e -C) e moléculas classe II (HLA-DR, -DP e -DQ). Existem genes classe I adicionais com polimorfismo limitado (E, F, G, H e J), mas não são usados atualmente na tipagem tecidual para o transplante e não foram considerados aqui. Existem também os genes classe III, mas não são proteínas da superfície celular envolvidas na apresentação do antígeno diretamente, porém incluem moléculas pertinentes à resposta imunológica por vários mecanismos — fator de necrose tumoral α (TNF-α) e TNF-β, componentes da cascata do complemento, fator de transcrição nuclear β e HSP 70. Outros genes conservados no HLA incluem os genes necessários para a apresentação classe I e classe II dos peptídeos, como as proteínas transportadoras de peptídeos TAP-1 e TAP-2 e proteases proteossômicas LMP-2 e LMP-7.[5] Embora outros genes polimórficos, denominados antígenos de histocompatibilidade secundária, existam no genoma fora do local HLA, eles desempenham um papel muito mais limitado na rejeição do transplante e não serão abordados aqui. Contudo, é importante salientar que mesmo os indivíduos idênticos quanto ao HLA estão sujeitos à rejeição com base nestas diferenças secundárias. Os antígenos dos grupos sanguíneos do sistema ABO também devem ser considerados antígenos de transplante e sua biologia é crítica para a rejeição humoral.

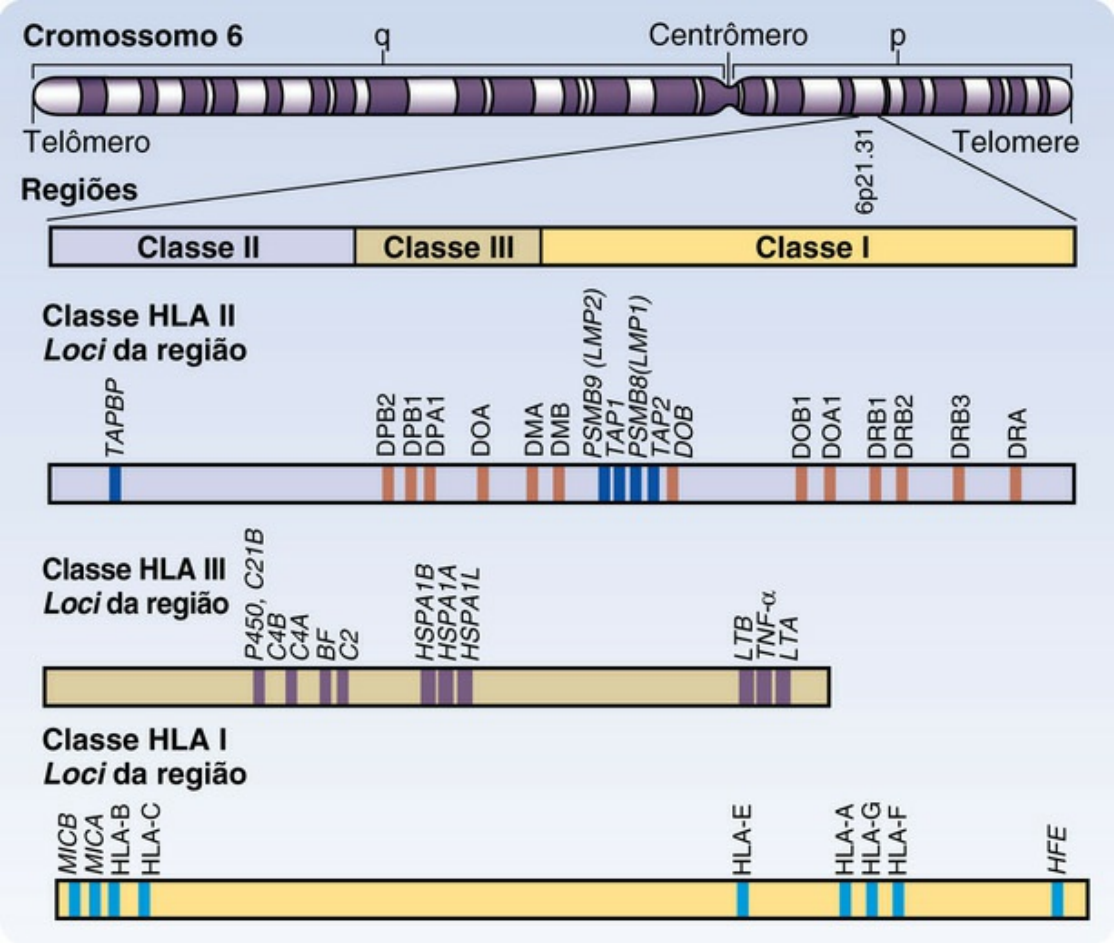


FIGURA 26-5 Localização e organização do complexo HLA do cromossomo humano 6. O complexo é convencionalmente dividido em três regiões: I, II e III. Os genes da classe III não são relacionados com os das classes I e II, seja estrutural ou funcionalmente. (Adaptado de Klein J, Sato A: The HLA system—first of two parts. N Engl J Med 343:702-709, 2000.)

Embora sejam inicialmente identificadas como antígenos de transplante, as moléculas CHM classe I e classe II desempenham papel essencial em todas as respostas imunológicas, não apenas nas relacionadas com o tecido transplantado. As moléculas de HLA de classe I estão presentes em todas as células nucleadas. Em contrapartida, as moléculas classe II são encontradas quase que exclusivamente nas células associadas ao sistema imunológico (p. ex., macrófagos, células dendríticas, células B, células T ativadas), mas podem ser reguladas e aparecer em outras células parenquimais no quadro da liberação de citocina provocado por uma resposta imunológica ou lesão.

A importância dos produtos do gene CHM para o transplante origina-se do polimorfismo. Diferente da maioria dos genes, que são idênticos em determinadas espécies, os produtos do gene polimórfico diferem em detalhes, embora ainda possuam a mesma estrutura básica. Desta forma, as proteínas CHM polimórficas de um indivíduo são aloantígenos estranhos para outro indivíduo. A recombinação dentro do HLA é incomum, ocorrendo em aproximadamente 1% das moléculas. Consequentemente, o tipo do HLA da prole é previsível. A unidade de hereditariedade é o haplótipo, que é formado por um cromossomo 6 e, assim, uma cópia de cada *locus* classe I e classe II (HLA-A, -B, -C, -DR, -DP e -DQ). Desta forma, os pareamentos doador-receptor que são correspondentes em todos os *loci* do HLA são denominados aloenxertos HLA idênticos e os que são correspondentes em metade dos *loci* do HLA são denominados haploidênticos. Observe que os aloenxertos HLA idênticos ainda diferem geneticamente em outros locais genéticos e são distintos dos isoenxertos. Os isoenxertos são órgãos transplantados entre gêmeos idênticos, imunologicamente indistinguíveis e, assim, não sofrem rejeição. A genética do HLA é extremamente importante para entender o transplante de parente vivo (LRD). A criança herda um haplótipo de cada um dos pais e, portanto, a chance de os irmãos serem HLA idênticos é de 25%. Irmãos

haploidênticos são observados em 50% das vezes e irmãos totalmente não idênticos ou HLA diferentes em 25% das vezes. Os pais biológicos são haploidênticos com os filhos, a menos que tenha ocorrido algum evento recombinante raro. O grau de correspondência HLA também pode melhorar se os pais forem homozigotos quanto a determinado alelo, dando, assim, o mesmo alelo para todos os filhos. De forma análoga, se os pais compartilham o mesmo alelo, a probabilidade de este alelo ser herdado aumenta em 50%. Isto é ainda mais importante no campo do transplante de medula óssea, no qual o risco de citotoxicidade mediada pelo doador e doença enxerto *versus* hospedeiro resultante se torna um assunto mais relevante.

As moléculas classe I são codificadas por um único gene polimórfico que é combinado com a proteína não polimórfica microglobulina-β_2 (β_2M; cromossomo 15) para expressão. O polimorfismo das moléculas classe I é extremo, com 30 a 50 alelos/*locus*. As moléculas classe II são formadas por duas cadeias, α e β, e os indivíduos diferem não apenas nos alelos representados em cada *locus*, mas também na quantidade de *loci* presentes na região do HLA classe II. O polimorfismo da classe II é, então, aumentado por combinações de cadeias α e β, bem como por um conjunto híbrido de cadeias de um *locus* classe II para outro. Conforme a sequência do HLA varia, a capacidade de vários peptídeos se unirem à molécula e estarem presentes para o reconhecimento da célula T muda. Teleologicamente, esta grande diversidade é considerada como algo que melhora a probabilidade de determinado peptídeo patogênico se encaixar no local de ligação destas moléculas que apresentam antígenos e, assim, impedir um único agente viral de não ser detectado pelas células T de toda uma população.[6]

Complexo de Histocompatibilidade Principal de Classe I

A estrutura tridimensional das moléculas classe I (HLA-A, -B e -C) foi inicialmente elucidada em 1987.[7] A molécula classe I é composta por uma glicoproteína transmembrana 44-kDa (cadeia α) em um complexo não covalente com um polipeptídeo não polimórfico 12-kDa chamado β_2-M. A cadeia α tem três domínios, α-1, α-2 e α-3. A característica estrutural crítica das moléculas classe I é a presença de um sulco formado por duas hélices α montadas em lâminas β-pregueadas nos domínios α-1 e α-2 (Fig. 26-6). Neste sulco, um peptídeo formado por nove aminoácidos a partir de fragmentos de proteínas que estão sendo sintetizadas no retículo endoplasmático da célula, é montado para ser apresentado às células T. Quase todo o polimorfismo de sequência significativa de classe I encontra-se na região do sulco de ligação peptídica e em áreas de contato direto das células T. A montagem da classe I depende da associação da cadeia α com β_2-M e peptídeo nativo dentro do sulco. As moléculas incompletas não são expressas. No geral, todos os peptídeos feitos por uma célula são candidatos à apresentação, embora as alterações na sequência desta região favoreçam determinadas sequências mais do que outras. O domínio semelhante a imunoglobulina α-3, que é o domínio próximo da membrana e que interage com a molécula CD8 na célula T, demonstra polimorfismo limitado e é conservado para preservar as interações com as células T $CD8^+$.

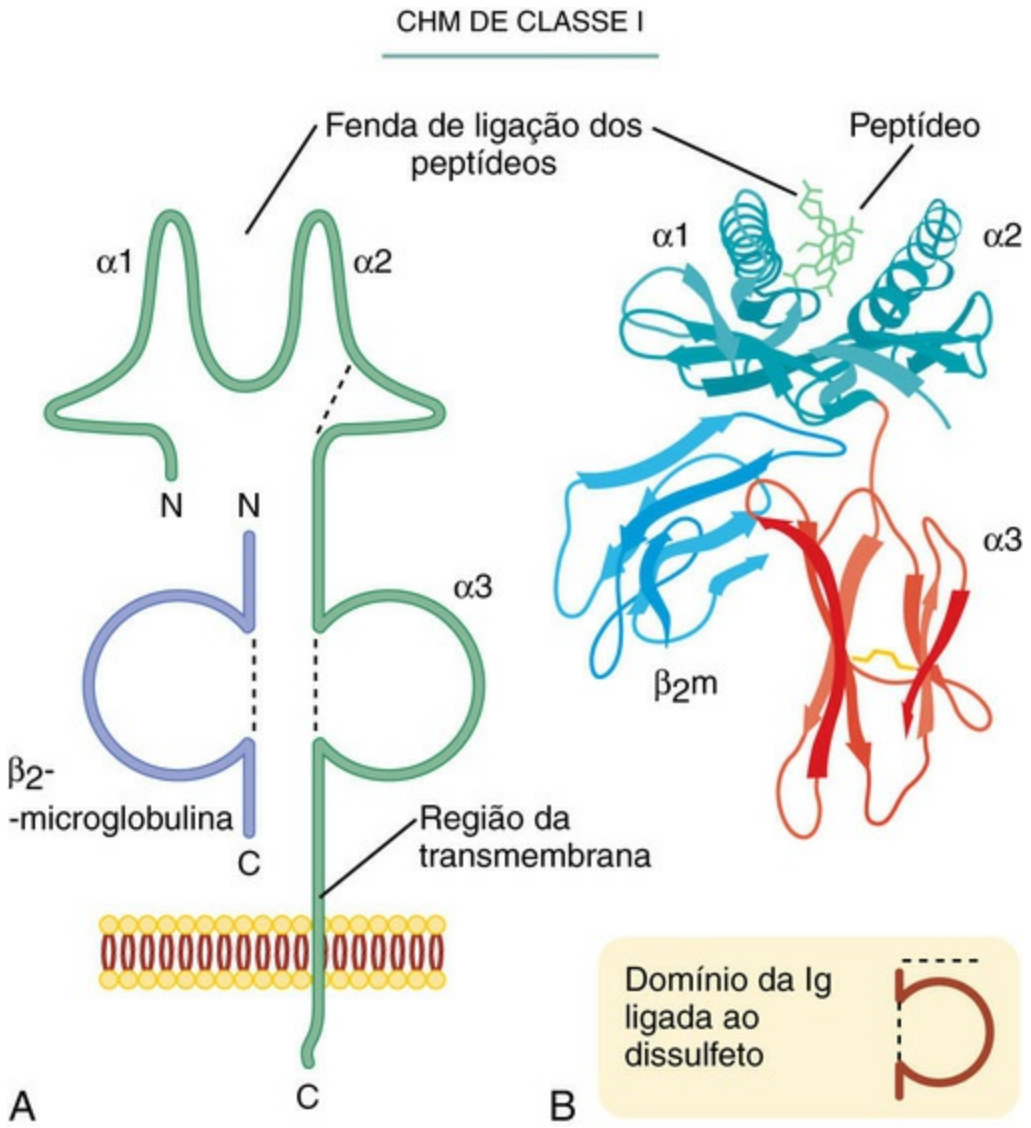


FIGURA 26-6 Estrutura da molécula de CHM da classe I. As moléculas de classe I são constituídas de uma cadeia α polimórfica não covalentemente ligada à β_2-microglobulina não polimórfica (β_2M). **A**, Diagrama esquemático. **B**, Diagrama em faixas mostrando a estrutura extracelular de uma molécula de classe I com um peptídeo ligado. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

A apresentação classe I humana ocorre em todas as células nucleadas e a expressão pode ser aumentada por determinadas citocinas, permitindo, assim, que o sistema imunológico inspecione e aprove a síntese de proteínas atual. Interferons (IFN-α, IFN-β e IFN-γ) induzem o aumento na expressão de moléculas classe I em determinada célula ao aumentar os níveis da expressão do gene. A ativação da célula T ocorre quando determinada célula T encontra uma molécula CHM classe I transportando um peptídeo de uma proteína estranha apresentada no devido contexto (p. ex., proteína viral é processada em uma célula infectada e os fragmentos peptídicos são apresentados em moléculas classe I para reconhecimento por célula T). A tão conhecida apresentação cruzada também pode ocorrer, na qual determinadas células apresentadoras de antígenos (APCs) – a saber, um subconjunto de células dendríticas – têm a capacidade de absorver e processar antígeno exógeno e apresentá-lo nas moléculas classe I para as células T $CD8^+$.[8] No caso de transplantes, esta ativação só não é possível quando um peptídeo estranho é identificado após o CHM doador ter sido processado e apresentado para os APCs receptores, mas ocorre mais comumente quando a célula T interage diretamente com o CHM classe I estranho, a tão chamada alorresposta direta.

CHM de Classe II

As moléculas classe II são produtos dos genes HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. As características estruturais das moléculas classe II são muito semelhantes às das moléculas classe I.

A estrutura tridimensional das moléculas classe II foi inferida pela homologia da sequência com a classe I em 1988 e, eventualmente, apresentada por raios X em 1993 (Fig. 26-7).[9] As moléculas classe II contêm duas cadeias polimórficas, uma de aproximadamente 32 kDa e a outra de aproximadamente 30 kDa. A região de ligação peptídica é composta pelos domínios α-1 e β-1. O domínio semelhante à imunoglobulina é composto por segmentos α-2 e β-2. Semelhante ao domínio α-3 parecido com imunoglobulina classe I, há um polimorfismo limitado nestes segmentos e o domínio β-2, em especial, está envolvido na ligação da molécula CD4, ajudando a restringir as interações classe II nas células T $CD4^+$. O conjunto da molécula classe II necessita da associação de ambas as cadeias α e β em combinação com uma proteína temporária chamada cadeia invariante.[10] Esta terceira proteína cobre o sulco de ligação peptídica até que a molécula classe II esteja fora do retículo endoplasmático e seja sequestrada em um endossomo. As proteínas que são endocitadas por uma célula fagocítica são degradadas ao mesmo tempo em que a cadeia invariante é removida, permitindo que peptídeos de fontes externas se associem com as moléculas de classe II. Desta forma, o sistema imunológico adquirido pode inspecionar e aprovar as proteínas que estão presentes na circulação ou que foram liberadas de células ou patógenos estranhos através de um processo fagocítico. Assim, as moléculas classe II, ao contrário das moléculas classe I, são confinadas às células relacionadas com a resposta imunológica, principalmente APCs (p. ex., macrófagos, células dendríticas, células B e monócitos). A expressão da classe II também pode ser induzida em outras células, incluindo células endoteliais sob condições adequadas. Após ligar-se às moléculas classe II, as células T $CD4^+$ participam de uma ativação mediada por APC de células T $CD8^+$ e células B produtoras de anticorpos. No caso de órgãos transplantados, a lesão isquêmica no momento do transplante acentua o potencial de ativação da célula T pela regulação das moléculas classe I e classe II localmente no receptor. O trauma da cirurgia e isquemia também regula as moléculas classe II em todas as células de um aloenxerto, tornando o CHM estranho mais abundante. As células T $CD4^+$ hospedeiras podem, então, reconhecer o CHM doador diretamente (alorresposta direta) ou após processamento do antígeno (alorresposta indireta) e, então, proceder para participar da rejeição.

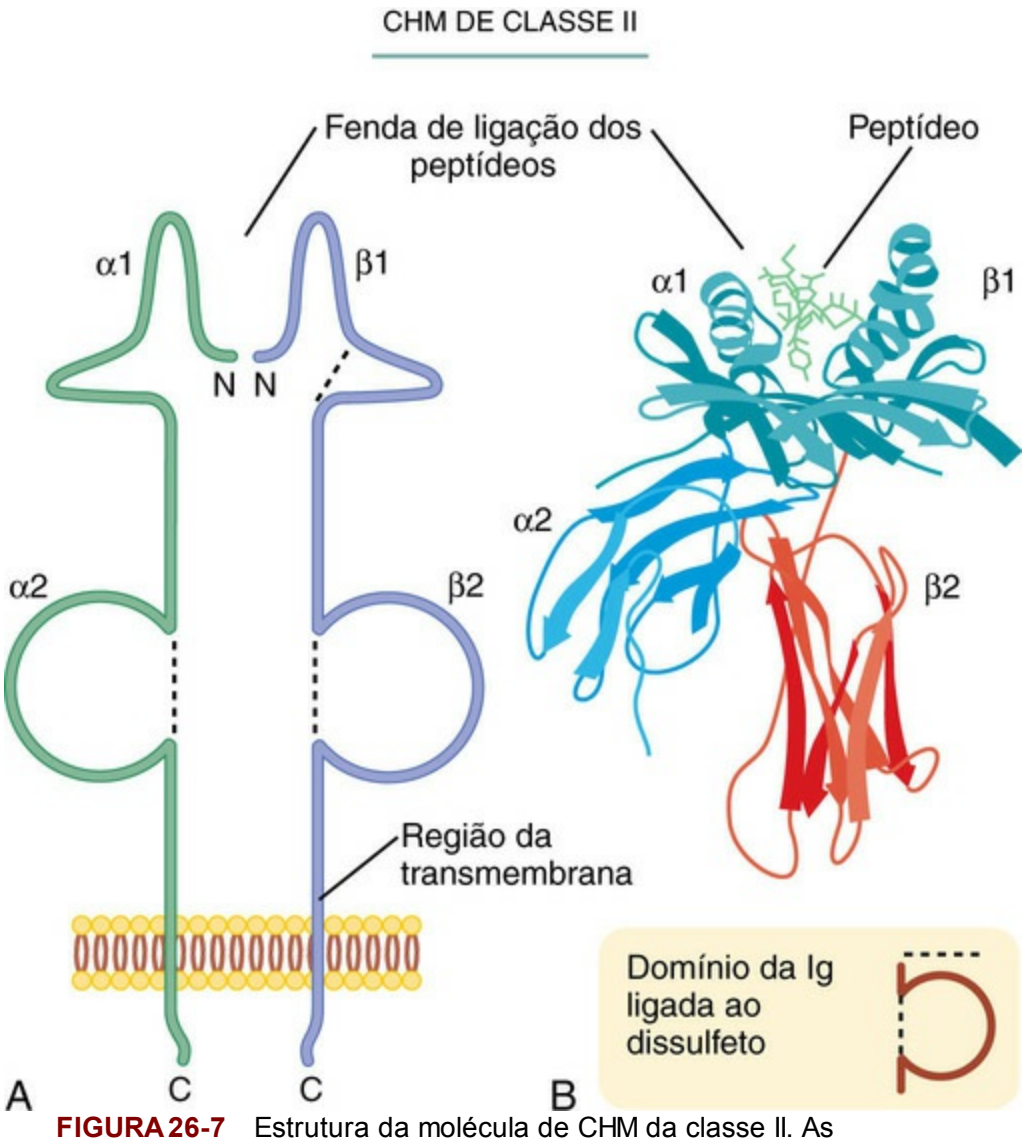


FIGURA 26-7 Estrutura da molécula de CHM da classe II. As moléculas de classe II são constituídas de uma cadeia α polimórfica não covalentemente ligada a uma cadeia β polimórfica. **A**, Diagrama esquemático. **B**, Diagrama em faixas mostrando a estrutura extracelular de uma molécula de classe II com um peptídeo ligado. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Tipagem do HLA: Implicações para o Transplante

Pelos motivos que já foram discutidos, os transplantes muito parecidos têm menor probabilidade de serem reconhecidos e rejeitados do que enxertos similares com múltiplos alelos de CHM diferentes. A correspondência do HLA tem influência direta sobre o prolongamento da sobrevida do enxerto. Os seres humanos têm dois alelos HLA-A, -B e -DR diferentes – um de cada pai, seis no total. Embora claramente importante, os *loci* HLA-C, -DP e -DQ são administrativamente dispensados na alocação geral do órgão. Embora os regimes imunossupressores atuais neguem grande parte do impacto da correspondência, houve vários estudos que apresentaram as melhoras na sobrevida do aloenxerto renal quando os seis alelos principais fossem equiparados entre doador e receptor, a tão conhecida correspondência de seis antígenos (Fig. 26-8). Historicamente, a correspondência CHM foi definida usando dois ensaios celulares, o ensaio linfocitotóxico e a reação linfocítica mista (MLC). Ambos os ensaios definem epitopos CHM, mas não definem, de forma abrangente, todo o antígeno ou a disparidade genética exata envolvida. Atualmente, existem técnicas para genotipar de forma precisa e através de técnicas moleculares que distinguem a

sequência de nucleotídeos do CHM de um indivíduo.

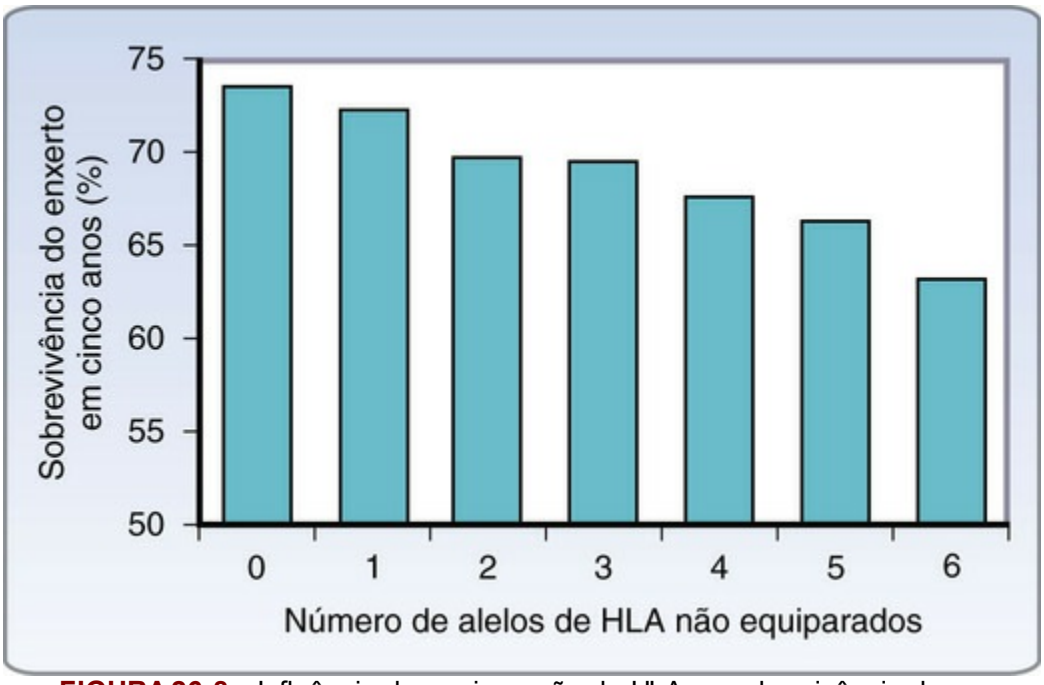


FIGURA 26-8 Influência da equiparação do HLA na sobrevivência do aloenxerto renal. A equiparação dos alelos de HLA entre doador e receptor melhora significativamente a sobrevivência do aloenxerto renal. Os dados mostrados se referem aos aloenxertos renais de doador falecido estratificados pelo número de alelos de HLA equiparados. (Dados do U.S. Organ Procurement and Transplant Network and the Scientific Registry of Transplant Patients: 2008 OPTN/SRTP annual report: Transplant data 1998–2007 [http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008].)

O MLC é realizado pelas células T receptoras incubadas com as células doadoras irradiadas na presença de ^{3}H-timidina. O tratamento de irradiação garante que o ensaio meça apenas a proliferação das células T receptoras. Se as células diferem no *locus* CHM classe II, as células T $CD4^{+}$ receptoras produzem interleucina-2 (IL-2), que estimula a proliferação. As células proliferantes incorporam o nucleotídeo rotulado no novo DNA recém-produzido, que pode ser detectado e quantificado. O polimorfismo classe II pode ser detectado por este ensaio, mas leva vários dias para que um ensaio seja concluído. Assim, o uso de MLC como um futuro ensaio de tipagem é limitado aos LRDs. Os alelos CHM específicos não são identificados com este ensaio por si só. Em vez disso, eles são inferidos a partir de uma série de reações. Embora este ensaio tenha sido extremamente valioso historicamente, hoje em dia tem sido suplantado por técnicas moleculares mais modernas. O ensaio de linfocitotoxicidade envolve a retirada de soro dos indivíduos com anticorpos anti-CHM de especificidade conhecida e misturando-o com linfócitos do indivíduo em questão. O complemento exógeno é acrescentado, bem como o corante vital que não é absorvido pelas células intactas. Se o anticorpo se liga ao CHM, ele ativa o complemento e causa o rompimento da membrana celular, fazendo com que a célula absorva o corante vital. O exame microscópico das células consegue, então, determinar se o antígeno CHM está presente nas células. Isso também foi suplantado por métodos mais modernos de detecção de anticorpo CHM-específico.

A sequência de *loci* HLA classe I e classe II permitiu que várias técnicas baseadas na genética fossem utilizadas para os testes de histocompatibilidade. Esses métodos incluem o polimorfismo de fragmento de restrição (RFLP), hibridização de oligonucleotídeo e amplificação específica do polimorfismo usando a reação em cadeia de polimerase e *primers* específicos da sequência (PCR-SSP). Destes métodos, a técnica PCR-SSP é mais comumente utilizada para a tipagem classe II. As técnicas sorológicas ainda são o método predominante de tipagem classe I devido à complexidade do polimorfismo de sequência da classe

I. É importante notar que os polimorfismos de sequência que não alteram a interface TCR-CHM provavelmente não afetam a sobrevida do aloenxerto. Assim, a precisão melhorada da tipagem molecular pode fornecer mais informações do que as consideradas relevantes na prática clínica corrente.

Componentes Celulares do Sistema Imunológico Adquirido

Os principais componentes celulares do sistema imunológico, células T, células B e células apresentadoras de antígeno, são hematopoieticamente derivados e surgem de uma célula-tronco progenitora comum. O desenvolvimento do sistema linfoide começa com células-tronco pluripotentes no fígado e medula óssea do feto. À medida que o feto amadurece, a medula óssea se torna o principal local de linfopoiese. As células B receberam este nome por causa do órgão linfoide primário que produz células B nos pássaros, a bolsa de Fabrício. Nos seres humanos e na maioria dos outros mamíferos, as células B precursoras permanecem na medula óssea conforme amadurecem e se desenvolvem. Embora as células T precursoras também se originem na medula óssea, logo elas migram para o timo, principal local de maturação da célula T, onde se tornam "educadas" e adquirem os receptores celulares específicos e a capacidade de gerar a função efetora. Os linfócitos maduros são, então, liberados dos órgãos linfoides primários, a medula óssea e timo, para popular os órgãos linfoides secundários, incluindo linfonodos, baço e estômago, bem como tecidos periféricos. Todas estas células possuem um papel único em estabelecer a resposta imunológica. A rede altamente coordenada é, em parte, regulada através do uso de citocinas (Tabela 26-1).

Tabela 26-1
Resumo das Citocinas

CITOCINA	FONTE	PRINCIPAIS ALVOS CELULARES E EFEITOS BIOLÓGICOS
IL-1	Macrófagos, células endoteliais e algumas células epiteliais	Célula endotelial: Ativação (inflamação, coagulação) Hipotálamo; febre Fígado: Síntese das proteínas de fase aguda
IL-2	Células T	Células T: Proliferação, ↑ síntese de citocinas, sobrevivência, potencialização da apoptose mediada pelo Fas, promoção do desenvolvimento regulador da célula T Células NK: Proliferação, ativação Células B: Proliferação, síntese do anticorpo (*in vitro*)
IL-3	Células T	Células progenitoras hematopoiéticas imaturas: Estimulam a diferenciação em linhagem mieloide, proliferação das células da linhagem mieloide
IL-4	Células CD4+ T (Th2), mastócitos	Células B: Troca do isótipo para o IgE Células T: Diferenciação de Th2, proliferação Macrófagos: Inibem a ativação mediada pelo IFN-γ Mastócitos: Estimulam a proliferação
IL-5	Células CD4+ T (Th2)	Eosinófilos: Ativação, ↑ produção Células B: Proliferação, produção de IgA
IL-6	Macrófagos, células endoteliais, células T	Fígado: ↑ síntese das proteínas da fase aguda Células B: Proliferação das células produtoras de anticorpos
IL-7	Fibroblastos, células do estroma da medula óssea	Células progenitoras hematopoiéticas imaturas: Estimulam a diferenciação na linhagem linfoide Células T e B: Importantes para a sobrevivência durante o desenvolvimento e também para a memória da célula T
TNF	Macrófagos, células T	Células endoteliais: Ativação (inflamação, coagulação) Neutrófilos: Ativação Hipotálamo: Febre Fígado: ↑ síntese das proteínas da fase aguda Músculo, gordura: Catabolismo (caquexia) Muitos tipos de células: apoptose
IFN-γ	Células T (Th1, células CD8+ T), células NK	Macrófagos: Ativação (funções microbicidas elevadas) Células B: Troca de isótipo para as subclasses de IgG, que facilitam a fixação do complemento e a opsonização Células T: Diferenciação do Th1 Várias células: ↑ expressão do CHM de classe I e classe II, ↑ processamento do antígeno e apresentação para as células de T
IFNs de tipo I (IFN-α, IFN-β)	Macrófagos, IFN-α; fibroblastos, IFN-β	Todas as células: Estimulam a atividade antiviral, incluindo ↑ expressão do CHM da classe 1 Células NK: Ativação
TGF-β	Células T, macrófagos e outros tipos de célula	Células T: Inibem a proliferação e as funções efetoras Células B: Inibem a proliferação, ↑ produção de IgA Macrófagos: Inibem a ativação, estimulam os fatores angiogênicos

		Fibroblastos: Síntese de colágeno elevada
Linfotoxina (LT)	Células T	Organogênese linfoide Neutrófilos: Aumento no recrutamento e ativação
IL-8	Linfócitos, monócitos	Estimulam a atividade dos granulócitos, atividade quimiotática
IL-9	Células Th2 ativadas, linfócitos	Estimulam a proliferação das células T, mastócitos
IL-10	Macrófagos, células T (principalmente as células T reguladoras)	Macrófagos, células dendríticas: Inibem a produção de IL-12, estimulam a expressão das moléculas coestimuladoras e CHM da classe II
IL-11	Células do estroma da medula óssea	Megacariócitos: Trombopoiese Fígado: Induz as proteínas da fase aguda Células B: Estimulam a produção de anticorpos dependentes das células T Células T: Podem desviar na direção do fenótipo de Th2
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Células T: Diferenciação de Th1 Células NK e T: Síntese de IFN-γ, atividade citotóxica elevada
IL-13	Células CD4+ T (Th2), células NKT, mastócitos	Células B: Troca de isótipo para IgE Células epiteliais: Aumento na produção de muco Fibroblastos e macrófagos: Síntese de colágeno elevada
IL-14	Células T, alguns tumores da célula B	Células B: Aumento na proliferação de células B ativadas, estimulam a produção de imunoglobulina
IL-15	Macrófagos, outros	Células NK: Proliferação Células T: Proliferação (células CD8+ T de memória)
IL-17	Células T	Células endoteliais: Aumento na produção de quimiocina Macrófagos: Aumento na quimiocina, produção de citocinas Células epiteliais: Produção de GM-CSF e G-CSF
IL-18	Macrófagos	Células NK e T: Síntese de IFN-γ
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Células T: Manutenção da células T produtoras de IL-17
IL-27	Macrófagos, células dendríticas	Células T: Inibem a produção das células IL-17/Th17, promovem a diferenciação de Th1 Células NK: Síntese de IFN-γ

G-CSF, Fator estimulante da colônia de granulócitos. *GM-CSF,* Fator estimulante da colônia de granulócitos-macrófagos.

Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.

As células B e T são componentes integrais de uma resposta altamente específica que devem ser preparadas para reconhecer uma variedade aparentemente infinita de patógenos. Isso é feito através de um método único que permite a geração aleatória de especificidade receptora quase ilimitada, controlando o produto final ao eliminar ou suprimir aqueles que podem reagir contra si mesmos e provocar uma resposta autoimune. Existem diferenças fundamentais na forma pela qual as células T e B reconhecem o antígeno. As células B são estruturadas para responder ao antígeno inteiro e, em resposta, sintetizam e secretam anticorpos que podem interagir com antígenos em locais distantes. Por outro lado, as células T são responsáveis pela imunidade mediada por células e, quando necessário, devem interagir com as células periféricas para neutralizar e eliminar os antígenos estranhos. A partir do sangue periférico, as células T entram nos linfonodos ou baço através de regiões altamente especializadas nas vênulas pós-capilares. No órgão linfoide secundário, as células T interagem com APCs específicos, onde recebem os sinais adequados que, quando em efeito, as licenciam para a função efetora. Depois, elas saem do tecido linfoide através de vasos linfáticos eferentes e, eventualmente, passando no ducto torácico e retornando para a corrente sanguínea. A partir dali, elas podem retornar para o local da resposta imunológica, onde encontram o antígeno específico e executam as funções predefinidas.

Linfócitos T

Receptor de Células T

Houve um progresso considerável na definição dos mecanismos de maturação da célula T e desenvolvimento de TCR funcional. A formação de TCR é fundamental para entender sua função.[11] Quando as células T precursoras migram do fígado fetal e medula óssea para o timo, elas ainda precisam obter TCR especializado ou moléculas acessórias. Ao chegar no timo, as células T passam por uma notável reorganização do DNA, que codifica as várias cadeias do TCR (α, β, γ e δ; Fig. 26-9). A ordem da reorganização genética recapitula a evolução do TCR. As células T primeiramente tentam recombinar os genes TCR γ e δ e, então, se a recombinação não for bem-sucedida na produção de um receptor

devidamente formado, recorre-se aos mais diversificados genes TCR α e β. A configuração γδ é tipicamente malsucedida e, assim, a maioria das células T são células T αβ. As células T que expressam o TCR γδ possuem funções mais primitivas, incluindo o reconhecimento de proteínas de choque térmico e atividade semelhante as células *natural killer* (NK), bem como reconhecimento do CHM, enquanto as células T αβ são mais limitadas ao reconhecimento do complexo CHM com peptídeo processado.

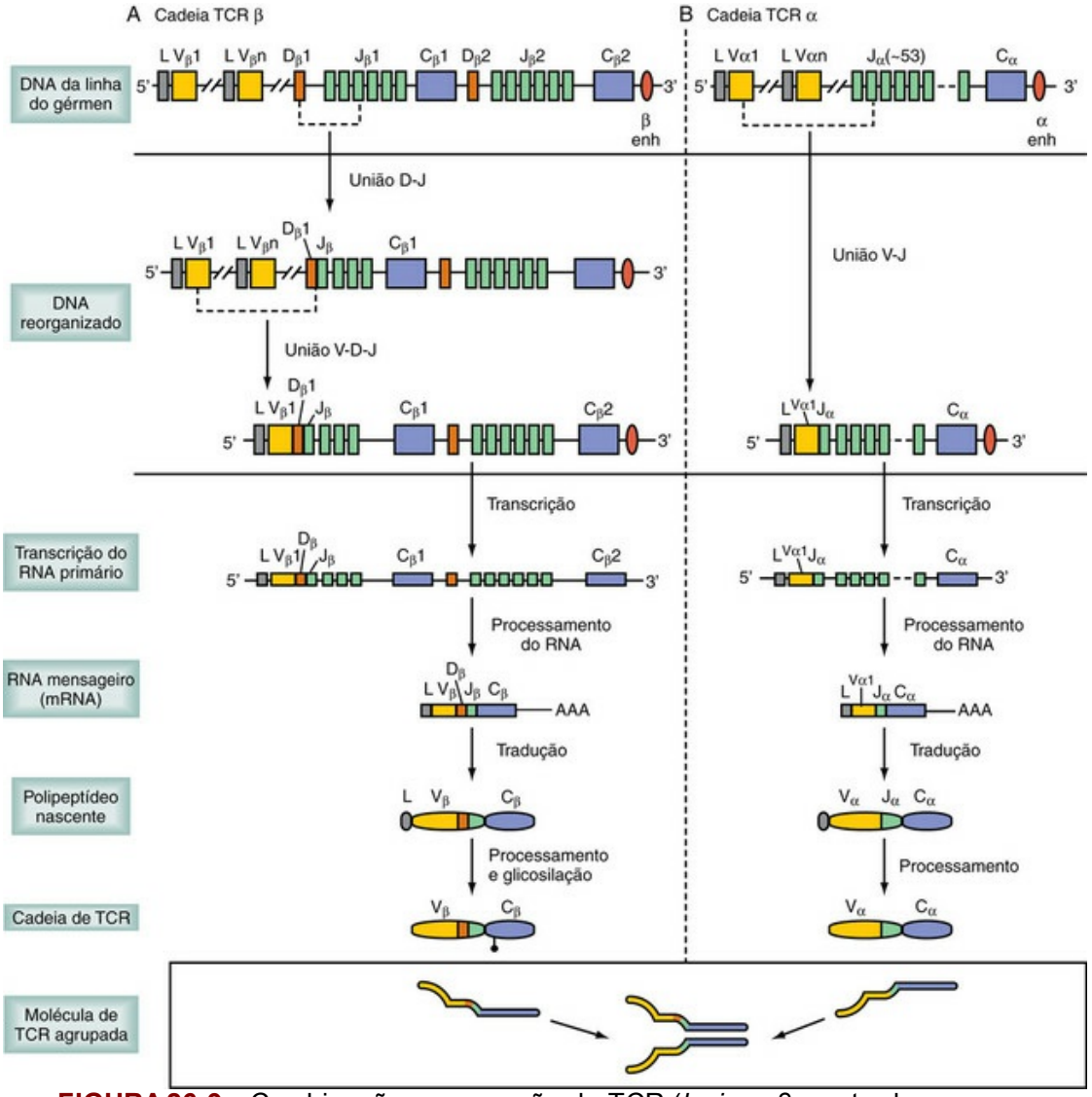


FIGURA 26-9 Combinação e expressão do TCR (*loci* α e β mostrados aqui). Existe uma reorganização genética elaborada que leva à formação de um repertório diversificado de receptores da célula T. O DNA genômico é dividido sob a orientação de enzimas específicas ativas durante o desenvolvimento da célula T no timo. Segmentos aleatórios de regiões conhecidas como variável (V), união (J), diversidade (D) e constante (C) são reunidos para formar um único gene responsável por uma única cadeia de TCR. Os *loci* γ e δ se recombinam primeiramente e, se houver sucesso, o TCR γδ é formado. Se não houver sucesso, as regiões α e β se recombinam para formar um TCR αβ. Aproximadamente 95% das células T progridem para expressar um TCR αβ. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Independente dos genes utilizados, as células individuais recombinam para expressar um TCR com apenas uma especificidade única. As reorganizações ocorrem aleatoriamente, resultando em uma população de células T capaz de ligar 10^9 especificidades diferentes, essencialmente todas as combinações de CHM e peptídeos. Como resultado, a frequência de células T virgens disponíveis para responder a qualquer patógeno é relativamente pequena, entre 1 em 200.000 a 500.000. Essas células T em desenvolvimento também expressam as CD4 e CD8, moléculas acessórias, que fortalecem a ligação TCR-CHM. Essas moléculas acessórias aumentam o repertório de ligação da população para incluir moléculas CHM classe I e classe II. Se o processo de maturação da célula T terminasse neste estádio, haveria um grupo de células T que conseguiriam reconhecer complexos de CHM associados a peptídeos do próprio organismo, resultando em uma resposta autoimune global descontrolada. Para evitar a liberação de células T autorreativas, as células em desenvolvimento passam por um processo seguido da recombinação, conhecido como seleção tímica (Fig. 26-10).[12] Inicialmente, as células interagem com o epitélio tímico cortical que expressa CHM, e que produz hormônios (timopoietina e timosina), bem como citocinas (p. ex., IL-7), que são críticos para o desenvolvimento da célula T. Se a ligação não ocorrer com o auto-CHM, essas células tornam-se inúteis ao indivíduo – pois elas não podem ligar as células para avaliar a infecção viral – e passam por uma autodestruição programada via apoptose, um processo chamado seleção positiva (Fig. 26-11). As células que sobrevivem à seleção positiva se dirigem à medula tímica e, normalmente, perdem CD4 ou CD8. Se ocorrer a ligação com o próprio CHM na medula com uma afinidade inaceitavelmente elevada, haverá novamente a morte programada. Este processo é chamado de seleção negativa. A exata natureza deste limiar de afinidade permanece uma questão de investigação intensa e envolve a interação com células hematopoiéticas que residem no timo. As únicas células liberadas na periferia são aquelas que conseguem se ligar ao próprio CHM e evitar a ativação. Enquanto as células T estão restritas à ligação com complexos peptídeo-próprio-CHM sem ativação, o processo de seleção não considera o CHM estranho. Assim, aleatoriamente, algumas células com afinidade adequada para o próprio CHM sobrevivem e têm afinidade inadequadamente alta com as moléculas CHM de outros indivíduos. No caso dos transplantes, essas células T receptoras são capazes de reconhecer os complexos CHM ligados a peptídeo do doador, pois há um número suficiente de motivos conservados compartilhados entre o doador e as moléculas próprio CHM. Contudo, como o CHM doador não foi apresentado durante o processo de educação tímica, a ligação do CHM doador por uma célula T alorreativa leva à ativação, causando a rejeição. A frequência de precursores ou a quantidade de células T alorreativas é muito maior do que 1 em 200.000 a 500.000 células T disponíveis para reagir em determinado antígeno. Como as células T são selecionadas para se ligarem ao CHM do próprio indivíduo, a frequência específica de CHM semelhante (ou seja, alorreativo) está entre 1% e 10% de todas as células T.

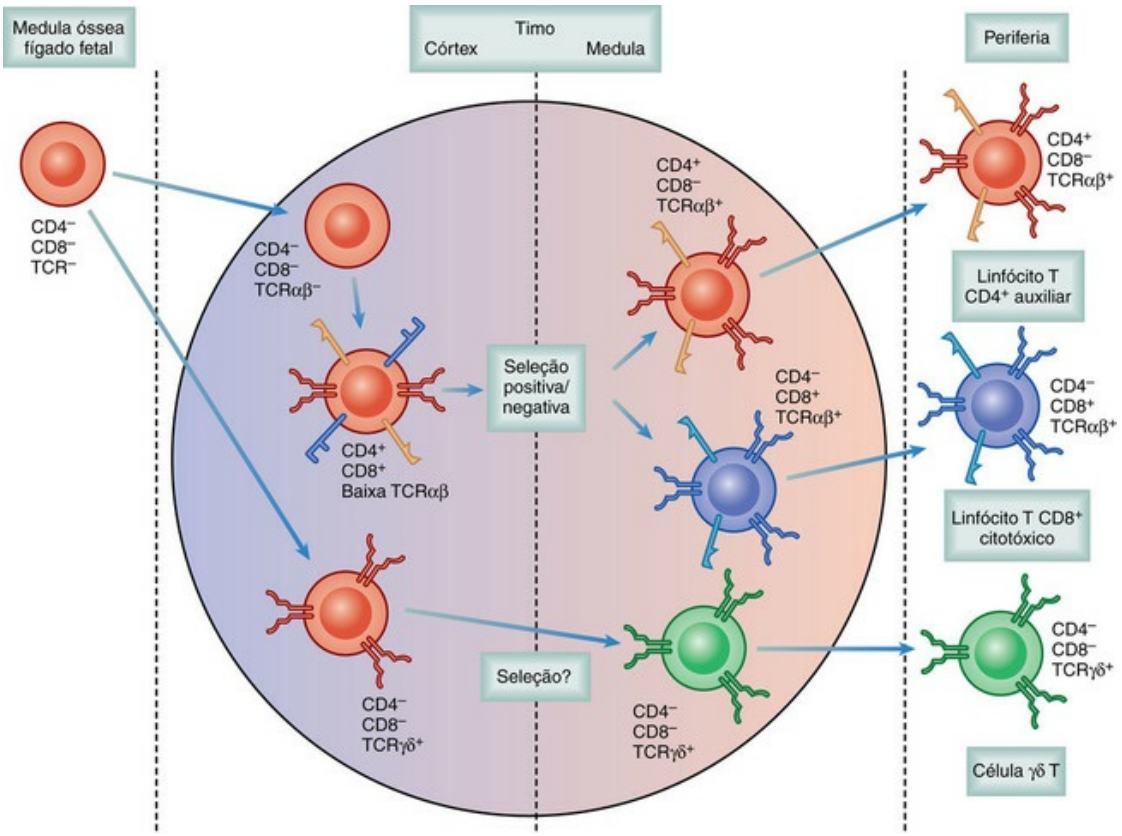


FIGURA 26-10 Amadurecimento da célula T. Inicialmente, os precursores da célula T chegam ao córtex tímico sem CD4, CD8 ou um TCR e são denominados duplo-negativos. Os genes responsáveis pela expressão das cadeias TCR passam subsequentemente por uma série de eventos de recombinação, resultando na expressão do TCR γδ ou, mais comumente (>90%), um TCR αβ na superfície da célula. As células γδ T passam por um processo de seleção distinto que é independente da restrição do CHM. As células αβ T adquirem a expressão de CD4 e CD8 e são então denominadas duplo-positivas. Em seguida, continuam para o processo da seleção positiva e negativa e, por fim, expressam apenas CD4 ou CD8, dependendo da classe de CHM a que se restringem. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

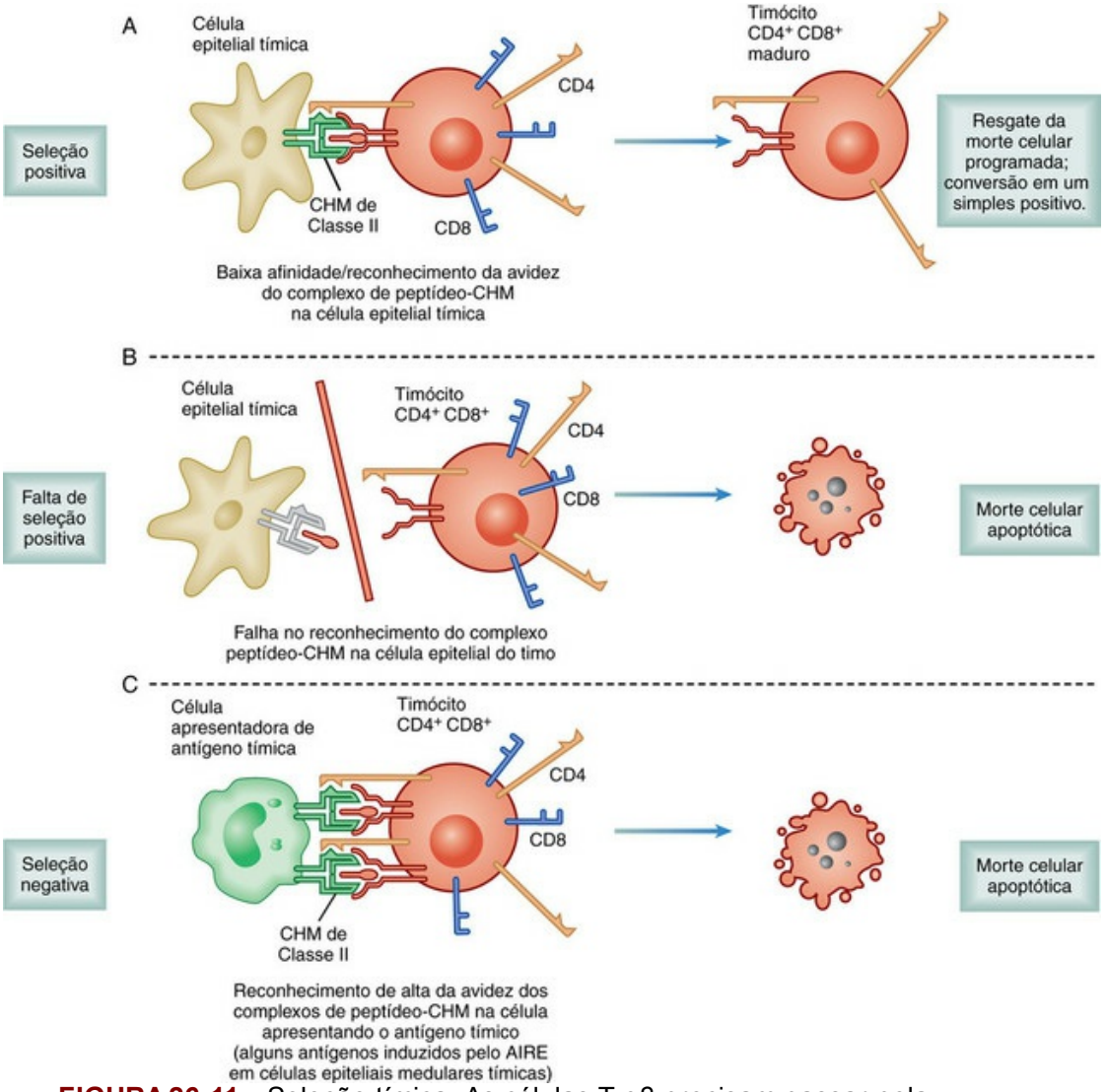


FIGURA 26-11 Seleção tímica. As células T αβ precisam passar pela seleção positiva e negativa dentro do timo para se tornarem uma célula T funcional. **A**, **B**, Seleção positiva. **A**, Timócitos duplo-positivos são necessários para interagir com os complexos de auto-CHM-peptídeos endógenos expressados principalmente nas células epiteliais tímicas para receber os sinais de sobrevivência. **B**, Timócitos cujo TCR não reconhece o auto-CHM não recebem os sinais de sobrevivência essenciais e são excluídos do repertório pela morte celular programada. Esse processo garante que todas as células T maduras sejam restringidas ao auto-CHM. **C**, Seleção negativa. As células T que são positivamente selecionadas migram através da medula tímica e passam pela seleção negativa. A seleção negativa é o processo pelo qual as células T autorreativas são eliminadas. Se os timócitos se ligarem com alta avidez (*i.e.*, fortemente) aos complexos de auto-CHM-peptídeos nas células dendríticas tímicas derivadas da medula óssea, eles recebem sinais que promovem a apoptose. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Além da seleção tímica, agora está claro que existem mecanismos para a modificação periférica do repertório de células T. Muitos desses mecanismos estão presentes para a remoção de células T após a resposta imunológica e regulação negativa dos clones ativados. CD95, uma molécula conhecida como Fas, é um membro da superfamília de receptores TNF e é expressada nas células T ativadas. Em condições

adequadas, a ligação desta molécula ao seu ligante, CD178, promove a morte celular programada de uma coorte de células T ativadas. Este método depende da ligação TCR e do estado de ativação da célula T. Complementando este método delecional ao repertório de controle do TCR há mecanismos não delecionais que tornam-se seletivamente clones específicos de células T anérgicos. Além de sinalizar através do complexo TCR, as células T necessitam de sinais coestimulatórios adicionais (ver adiante). A ligação do TCR leva à ativação da célula T apenas se os sinais coestimulatórios estiverem presentes, geralmente entregues através de APCs. Na ausência de coestimulação, a célula permanece incapaz de proceder com a ativação e, em alguns casos, torna-se refratária à ativação, mesmo com os sinais adequados. Desta forma, a ligação TCR que ocorre na ausência de antígeno adequado ou inflamação ativa resulta em aborto da ativação e previne a autorreatividade.

Ativação da Célula T

A ativação da célula T é uma série sofisticada de eventos que apenas recentemente tornou-se melhor descrita. Conforme observado, o TCR, diferente do anticorpo, apenas reorganiza seu ligante no contexto do CHM. Ao exigir que as células T respondam apenas ao antígeno encontrado quando o mesmo está fisicamente embebido nas células, o sistema evita a ativação constante por moléculas solúveis.

As células T conseguem, então, reconhecer e destruir células que estejam fabricando os produtos peptídicos de mutação ou infecção viral. Como a quantidade de antígenos potenciais é elevada e a probabilidade é de que autoantígenos sejam pouco diferentes de antígenos estranhos, a natureza da ligação TCR se desenvolveu de modo que uma única interação com uma molécula CHM não é suficiente para provocar a ativação. Na verdade, a célula T precisa registrar um sinal de aproximadamente 8.000 interações TCR-ligante com o mesmo antígeno antes de um limiar de ativação ser observado.[13] Cada evento resulta na internalização do TCR. Como as células T em repouso apresentam baixa densidade TCR, é necessária a ligação sequencial e internalização por algumas horas. Os encontros temporários não são suficientes. Este limiar é reduzido consideravelmente por sinais de coestimulação adequados (ver adiante).

Conforme discutido na seção anterior, a maioria dos TCRs são heterodímeros compostos por duas cadeias polipeptídicas transmembrana, α e β. O αβ-TCR está associado de forma não covalente com várias outras proteínas sinalizadoras transmembrana, incluindo CD3 (composta por três cadeias separadas, γ, δ e ε) e moléculas da cadeia ζ, bem como a própria molécula acessória da célula T. Trata-se tanto da CD4 quanto da CD8, que se associam à molécula CHM respectiva. Juntas, essas proteínas são conhecidas como complexo TCR. Quando o TCR se liga à molécula CHM e a configuração adequada das moléculas acessórias estabiliza sua ligação, inicia-se o sinal por meio de proteína intracitoplasmática tirosina-quinase (PTKs). Essas PTKs incluem p56lck (na CD4 ou CD8), p59Fyn e ZAP70. As duas últimas estão associadas a CD3. Os sinais de ligação repetidos combinados com a coestimulação adequada eventualmente ativam a fosfoquinase C-gama (PLC-γ1), que, em troca, hidrolisa o bifosfato de fosfatilinositol da membrana lipídica (PIP2), e, assim, libera trifosfato inositol (IP3) e diacil glicerol (DAG). O IP3 se liga ao retículo endoplasmático, provocando a liberação de cálcio que inclui calmodulina, para se ligar e ativar a calcineurina. A calcineurina desfosforila o fator de transcrição de citocina crítico, fator nuclear de células T ativadas (NFAT), incitando-o com o fator nuclear do fator de transcrição κB (NF-κB) a iniciar a transcrição das citocinas, incluindo IL-2 e sua receptora (Fig. 26-12). As células T em repouso expressam apenas níveis baixos de receptor IL-2 (IL-2R; CD25), mas, com a ativação, a expressão da IL-2R aumenta. À medida que a célula T ativada começa a produzir IL-2 secundariamente aos eventos desencadeados pela ativação TCR, a citocina começa a funcionar de forma autócrina e parácrina, potencializando a ativação DAG da proteína quinase C (PKC). PKC é importante para a ativação de muitos passos regulatórios de genes, críticos para a divisão celular. Contudo, este efeito é restrito apenas às células T que passaram pela ativação após encontrar o antígeno específico, ocasionando a expressão da IL-2R. Desta forma, o processo limita a proliferação e expansão apenas aos clones específicos do antígeno ofensor. Conforme o estímulo do antígeno é removido, a densidade da IL-2R diminui e o complexo TCR é reexpresso na superfície celular. Há uma sistema de feedback negativo entre o TCR e a IL-2R, resultando em um sistema eficiente e altamente regulado que é reativo apenas na presença do antígeno e deixa de funcionar assim que o antígeno é removido. Muitos dos passos de ativação da célula T foram orientados para o desenvolvimento de agentes imunossupressores. Isto será discutido em maiores detalhes mais adiante.

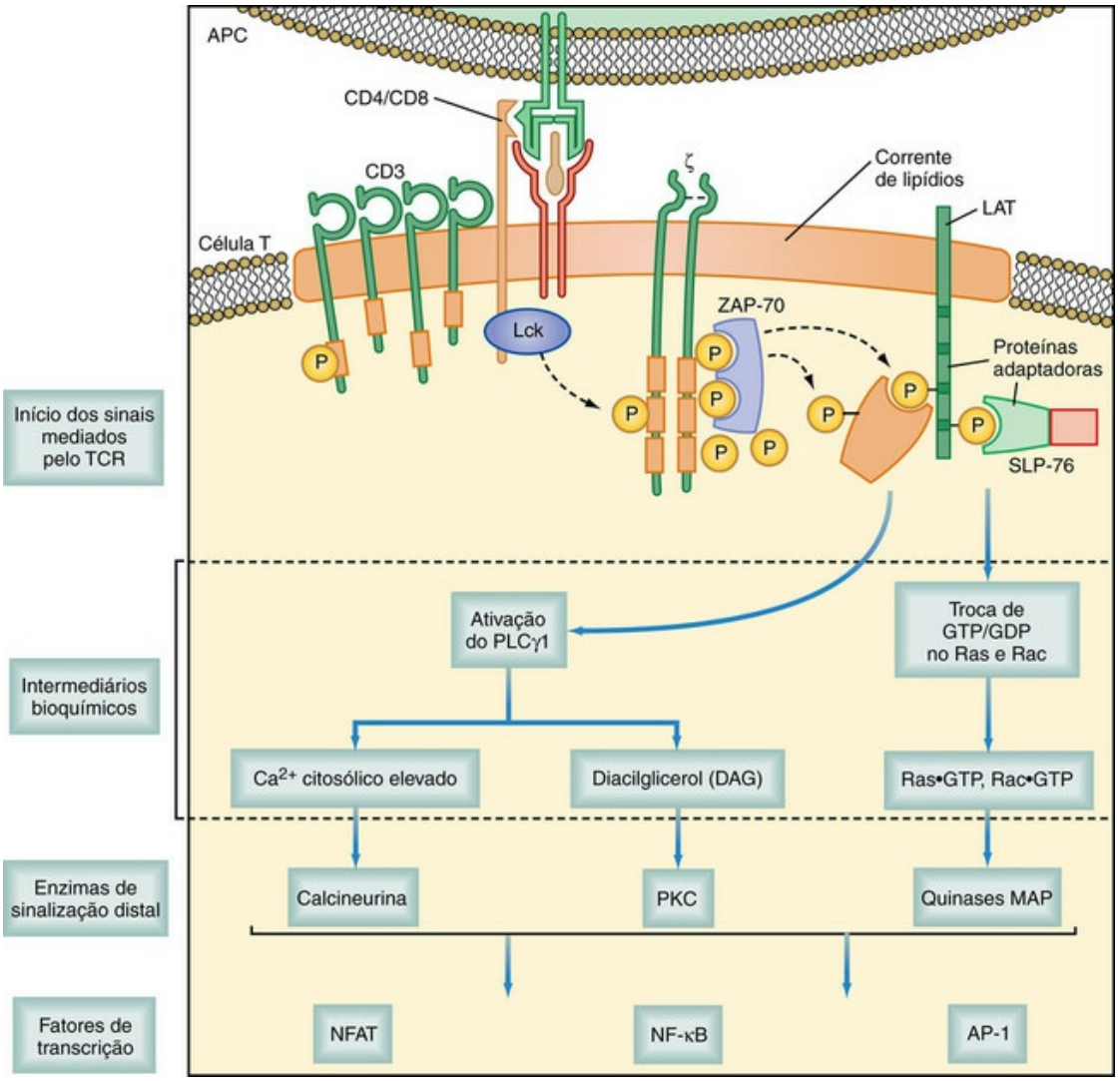


FIGURA 26-12 Ativação da célula T. No reconhecimento do antígeno, ocorre um agrupamento dos complexos de TCR e correceptores, que inicia uma cascata de eventos de sinalização dentro da célula T. As tirosina quinases associadas aos correceptores (p. ex., Lck) fosforilam o CD3 e a cadeia ζ. A quinase de proteína de associação com a cadeia ζ (Zap-70) associa-se subsequentemente a essas regiões e torna-se ativada. A Zap-70 fosforila várias proteínas adaptadoras e correceptoras, ativando por fim numerosas enzimas celulares, incluindo calcineurina, PKC e várias quinases MAP. Em seguida, essas enzimas ativam os fatores de transcrição que promovem a expressão de vários genes envolvidos na proliferação das respostas da célula T. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Coestimulação

Conforme observado, o reconhecimento do completo CHM-peptídeo antigênico via ligação TCR geralmente não é suficiente para, sozinho, gerar uma resposta em uma célula T virgem. Sinais adicionais, através das vias coestimulatórias, são essenciais para a ativação adequada das células T.[14,15] Na verdade, a recepção do sinal do complexo TCR, geralmente chamado de sinal 1, na ausência de coestimulação, ou sinal 2, não só deixa de atingir ativação, como também leva a um estado de inação ou anergia (Fig. 26-13). Agora, uma célula T anérgica é incapaz de responder, mesmo que receba os estímulos adequados.[16] Esta característica do sistema imunológico é considerada um dos principais mecanismos na tolerância de

autoantígenos na periferia, crucial para a prevenção da autoimunidade. Pesquisadores exploraram esta descoberta usando anticorpos ou proteínas de fusão receptoras projetadas para bloquear as interações entre as principais moléculas coestimulatórias no momento da exposição ao antígeno. A maioria das pesquisas atuais focou nas interações de duas vias coestimulatórias, a via CD28-B7 (membros da superfamília semelhante a imunoglobulina) e via CD40-CD154 (membro da superfamília de fator de necrose tumoral [TNF]–TNFR). Entretanto, houve muitos pareamentos adicionais nestas mesmas famílias e outros que foram descobertos como tendo papéis distintos na função de coestimulação (Tabela 26-2).

Tabela 26-2

Moléculas Coestimuladoras

RECEPTOR	DISTRIBUIÇÃO	LIGANTE	DISTRIBUIÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS E FUNÇÕES
CD28	Células T	CD80/CD86	APCs ativados	Diminui o limiar para a ativação da célula T, promove a sobrevivência, ↑ fatores antiapoptóticos, promove o fenótipo do Th1
CD40	Células dendríticas, Células B, macrófagos, células endoteliais	CD154	Células T, plaquetas solúveis	Induz a expressão de CD80-CD86 nos APCs
CD27	Células T e NK Células B	CD70	Epitélio do timo, células B e T ativadas, células dendríticas maduras	Aumenta a proliferação ou sobrevivência da célula T, atua após o CD28 para sustentar a sobrevivência das células T efetoras, influencia mais as respostas secundárias que as primárias, promove a diferenciação das célula B e a formação da memória
CD30	Células T e B ativadas	CD153	Células B, células T ativadas	Mantém a sobrevivência das células T preparadas e de memória, promove Th2 > Th1
CD95 (Fas)	Células T e B APCs, células do estroma	CD178 (FasL)	Células T, APCs, células do estroma	Envolvidas na homeostasia da célula T periférica via fratricídio, pode entregar o sinal coestimulador
CD134 (OX-40)	Células T ativadas $CD4^+ > CD8^+$	CD252 (OX-40L)	Células T ativadas, células dendríticas maduras, células B ativadas	Importante para a expansão da célula $CD4^+$ T, sobrevivência, ↑ fatores antiapoptóticos, funciona depois de CD28 para sustentar a sobrevivência da célula $CD4^+$ T, aprimora a produção de citocinas, aumenta da função da célula $CD4^+$ T efetora e de memória, promove Th2 > Th1
CD137 (4-1BB)	Células T ativadas $CD8^+ > CD4^+$, Monócitos, células dendríticas foliculares Células NK	4-1BBL	Células dendríticas maduras, células B ativadas, macrófagos ativados	Sustenta, e não inicia, as respostas das células $CD8^+$ T, funciona depois de CD28 para sustentar a sobrevivência da célula T, importante na imunidade antiviral, promove a função efetora de $CD8^+$ e a sobrevivência da célula
CD152 (CTLA-4)	Células T ativadas	CD80/CD86	APCs ativados	Afinidade mais alta por CD80-CD86 que CD28, inibe a resposta da célula T
HVEM	Células T, monócitos, células dendríticas imaturas	CD258 (LIGHT)	Linfócitos ativados, células dendríticas imaturas, células NK	Aumenta as respostas da célula T, $CD8^+ > CD4^+$, promove o amadurecimento das células dendríticas
		CD272 (BTLA)	Células T ativadas, Células B, células dendríticas	Coestimulador negativo, inibe a produção de IL-2, BTLA permanece expressado em Th1, mas não em Th2
		CD160	Células NK, células $CD8^+$ T citolíticas, células γδ T	Regulador negativo da ativação da célula $CD4^+$ T, inibe a proliferação e produção de citocinas
CD265 (RANK)	Células dendríticas	CD254 (TRANCE)	Células T ativadas $CD4^+ > CD8^+$	Melhora a sobrevivência das células dendríticas, faz a regulação ascendente de Bcl-xl, (?) enfatiza a produção de IFN-γ
CD279 (PD-1)	Células T	CD274 (PD-L1)	Células T e B APCs, algumas células do parênquima	Inibe a ativação, proliferação e aquisição da função das células efetoras Th1 > Th2
		CD273 (PD-L2)	Células dendríticas, macrófagos	Inibe a ativação, proliferação e aquisição da função das células efetoras, Th2 > Th1
CD278 (ICOS)	Células T ativadas, células T da memória	CD275 (ICOSL)	Células dendríticas, Células B, macrófagos	Promove a sobrevivência e a expansão das células T efetoras, (?) promove as respostas de Th2
GITR	Treg, células $CD8^+$ T, células B, macrófagos	GITR L	Células B, dendríticas, endoteliais e macrófagos	Marcador para Treg, permite a proliferação de Tregs Promove a proliferação da célula T e a produção de citocinas, regulador negativo para a função de NK

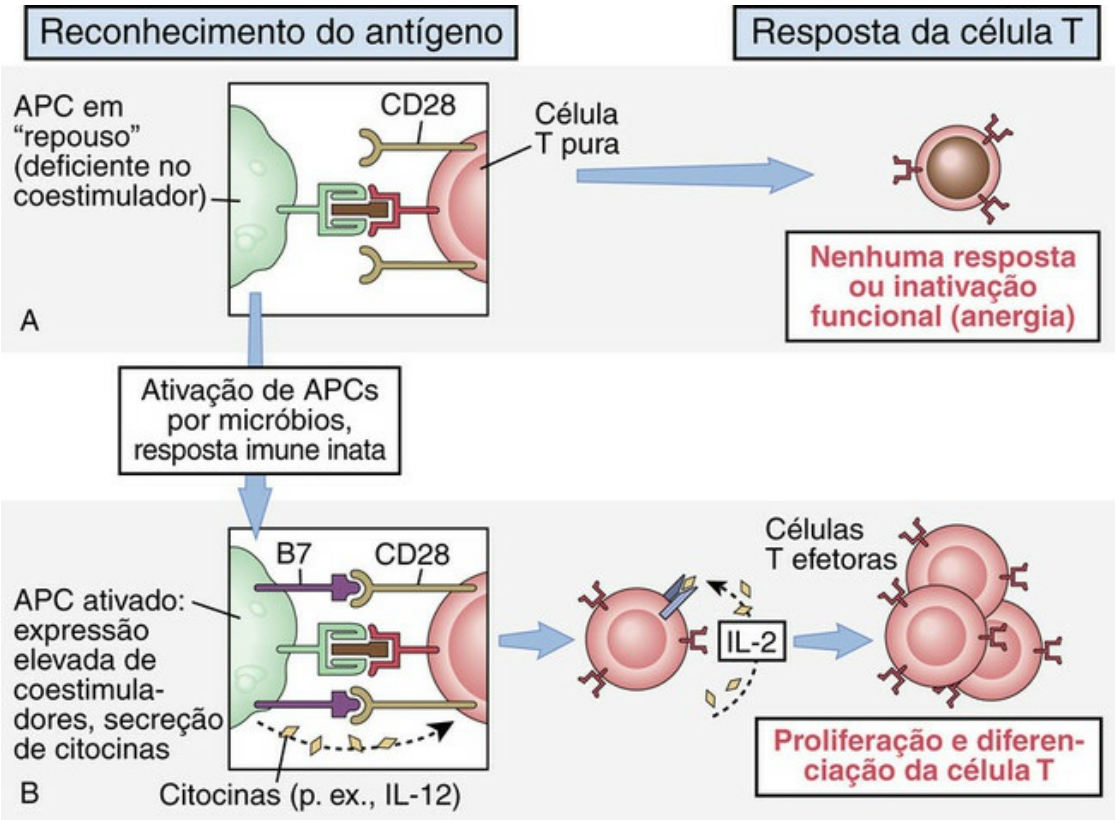


FIGURA 26-13 Coestimulação da célula T. As células T puras requerem múltiplos sinais para a ativação eficiente. **A**, O sinal 1 ocorre quando o TCR reconhece sua combinação CHM-peptídeo putativa. Na ausência de qualquer sinal adicional, existe uma resposta abortada, ou anergia, um estado em que a célula não está mais disponível para a estimulação. **B**, Sinalização do TCR em combinação com os sinais recebidos através das moléculas coestimuladoras, sinal 2, promovem a ativação e a função efetivas da célula T. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

CD28, presente nas células T, e as moléculas B7, CD80 e CD86 nos APCs, estão dentre as primeiras moléculas coestimulatórias a serem descritas. A ligação da CD28 é necessária para a produção ideal de IL-2 e pode ocasionar a produção de citocinas adicionais, como IL-4 e IL-8, e quimiocinas, como RANTES, além de proteger as células T da apoptose induzida pela ativação através da regulação de fatores antiapoptóticos, como Bcl-x. CD28 é expressada constitutivamente na maioria das células T, enquanto a expressão de CD80 e CD86 é amplamente restrita aos APCs profissionais (p. ex., células dendríticas, monócitos, macrófagos). A cinética da expressão CD80-CD86 é complexa, mas aumenta tipicamente com a indução da resposta imunológica. Outro ligante do CD80 e CD86 é CTLA-4 (CD152). Esta molécula é regulada e expressada na superfície de células T após a ativação e se liga aos receptores B7 com afinidade 10 a 20 vezes maior do que CD28. CTLA-4 apresentou efeito regulatório negativo sobre a ativação e proliferação da célula T, uma observação sustentada pelo fato de que os camundongos com deficiência de CTLA-4 desenvolveram distúrbio linfoproliferativo. O potencial terapêutico de bloqueio da coestimulação foi primeiramente visível através do uso de uma proteína de fusão composta por uma parte extracelular da molécula CTLA-4 e uma parte da molécula da imunoglobulina (Ig) humana. Este composto liga o CD80 e CD86 e previne a coestimulação via CD28. Vários estudos clínicos sobre autoimunidade mostraram a eficácia da CTLA4-Ig (abatacepte). Mais recentemente, uma versão de segunda geração, com maior afinidade, LEA29Y (belatacepte), foi testada em estudos de transplantes renais, com sucesso como substituição para inibidores de calcineurina.

Intimamente relacionada com a via CD28-B7 está a via CD40-CD154 (CD40L). Foram observadas evidências para o papel crucial da CD40-CD154 na resposta imunológica após a observação de que a síndrome hiper-IgM resulta de um defeito mutacional na codificação do gene da CD154. Além dos

defeitos na geração de respostas de anticorpos dependentes da célula T, os pacientes com a síndrome hiper-IgM também apresentam defeitos nas respostas imunológicas mediadas pelas células T. CD40 é uma molécula da superfície celular expressada no endotélio, células B, células dendríticas e outros APCs. Seu ligante, CD154, é encontrado principalmente nas células T ativadas. A regulação da CD154 após sinalização TCR permite que os sinais sejam enviados para o APC via CD40. É um sinal crítico para a ativação e proliferação da célula B. A ligação da CD40 é necessária para que os APCS estimulem a resposta citotóxica da célula T. Isto causa a liberação de citocinas de ativação, principalmente IL-12, e regulação das moléculas B7. Também faz com que as funções dos APCs sejam iniciadas, incluindo a síntese de óxido nítrico e fagocitose. Curiosamente, a CD154 também é liberada na forma solúvel pelas plaquetas ativadas. Assim, os locais de trauma que atraem as plaquetas ativadas simultaneamente recrutam o ligante necessário para ativar APCs teciduais, fornecendo uma ligação entre a imunidade inata e adquirida. Os preparos do anticorpo para a CD154 foram bem promissores nos modelos experimentais, mas os estudos clínicos foram interrompidos devido à preocupação com complicações trombóticas inesperadas. Ainda há esperança de que os anticorpos anti-CD154 que ligam epitopos ou anticorpos distintos direcionados para a CD40 possam contornar esta questão.

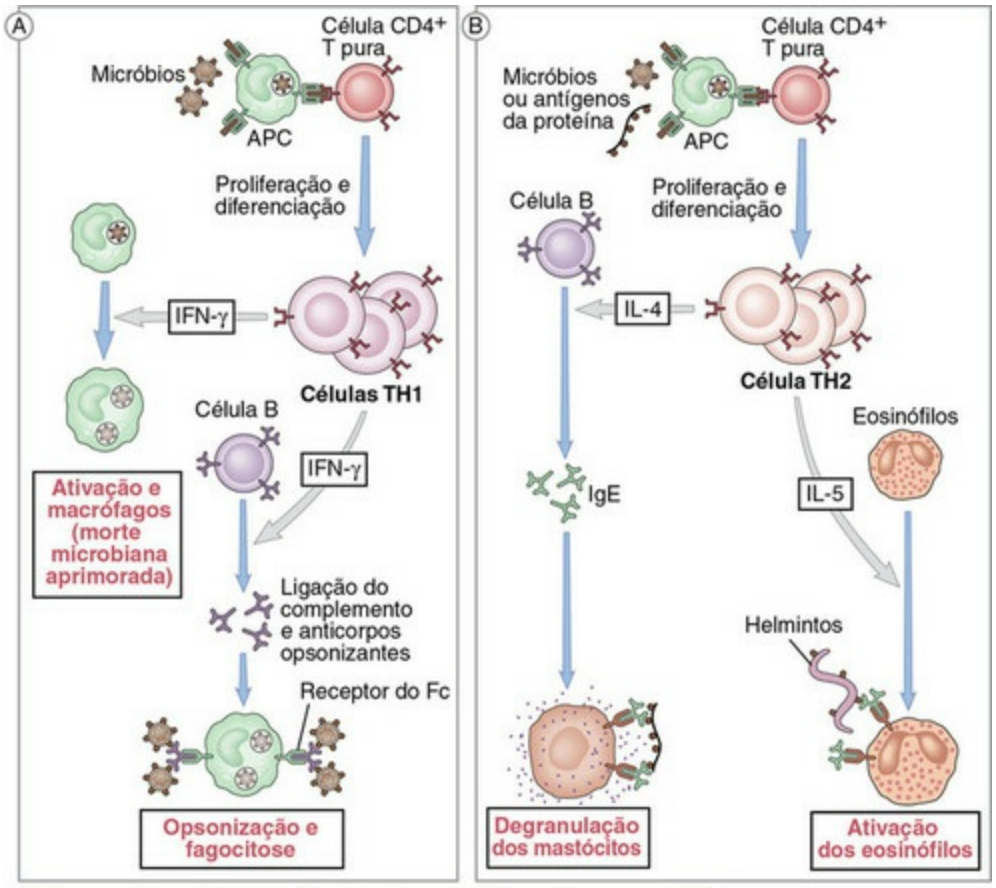
Desde as pesquisas iniciais, outros pareamentos de moléculas foram caracterizados e apresentados como atividade coestimulatória. CD278 (coestimulador induzível, ICOS) é um membro da superfamília CD28 expressado nas células T ativadas e seu ligante, CD275 (ICOSL ou B7-H2) é expressado nos APCs. Diferentemente da CD28, ICOS não está presente nas células T virgens. Mas, em vez disso, a expressão é regulada após a ativação das células T e persiste nas células T de memória. Vários estudos demonstraram o papel único do ICOS na geração de respostas de células T tipo 2 (Th2) auxiliares. O homólogo da CTLA-4 também foi identificado, PD-1 (CD279), e seu ligante, PD-L1 (CD274) e PD-L2 (CD273; ambos membros da família B7) mostraram o envolvimento na regulação negativa da resposta imunológica. Vários membros da superfamília TNF-TNFR desempenham papéis importantes da coestimulação de células T, incluindo CD134-CD252 (OX40-OX40L), CD137-CD137L (41BB-41BBL), CD27-CD70, CD95-CD178 (Fas-FasL), CD30-CD153 e RANK-TRANCE. Além disso, muitas outras moléculas de adesão (p. ex., molécula de adesão intercelular [ICAM], selectinas, integrinas) controlam o movimento das células imunológicas através do corpo, monitorando o trânsito para áreas específicas de inflamação e fortalecendo a interação da ligação TCR-CHM de forma não específica. Elas diferem das moléculas de coestimulação no sentido de que aumentam a interação da célula T com seu antígeno sem influenciar a qualidade da resposta TCR. Quase todos são regulados pelas citocinas liberadas durante a ativação endotelial e da célula T.

Funções Efetoras da Célula T

Conforme observado, durante a educação tímica, a maioria das células T expressa inicialmente ambas as moléculas CD4 e CD8, mas as células T subsequentemente se tornam $CD4^+$ ou $CD8^+$, dependendo de a qual classe CHM elas se restringem. Desta forma, essas moléculas acessórias governam que tipo de CHM e, consequentemente, quais tipos de células de célula T podem interagir e avaliar. Como há praticamente uma expressão ubíqua de CHM classe I, todos os tipos de células foram estudados. Essas moléculas classe I exibem os peptídeos que são gerados dentro da célula (p. ex., peptídeos dos processos celulares normais ou de replicação viral interna). As células T responsáveis por inspecionar todas as células expressam a molécula acessória CD8, que, em troca, se liga a classe e estabiliza, de forma específica, uma interação TCR com um antígeno apresentador de classe I. Assim, as células T $CD8^+$ avaliam a maioria dos tipos de células e medeiam a destruição de células alteradas. De forma adequada, elas foram nomeadas *células T citotóxicas.*

Os APCs são o tipo celular predominante que expressam classe II, além das moléculas CHM classe I. As moléculas classe II exibem peptídeos que foram amostrados de espaços extracelulares circundantes através da fagocitose e, desta forma, geralmente representam a apresentação de um antígeno recém-adquirido. As células que iniciam uma resposta imunológica precisam ter acesso a este recém-processado antígeno. CD4 se liga ao CHM II e estabiliza a interação de TCR com complexo peptídeo-classe II. Desta forma, sob condições fisiológicas, as células T $CD4^+$ são primeiramente alertadas de uma invasão do corpo por APCs derivados hematopoieticamente e que apresentam o antígeno recém-adquirido na forma de peptídeo processado em uma molécula de classe II. Como consequência da restrição CHM, essas subpopulações de células T possuem várias funções diferentes. As células T $CD4^+$ contribuem tipicamente com a resposta em um papel de revisão ou tradutor, enquanto as células T $CD8^+$ têm probabilidade muito maior de desempenhar um papel na eliminação celular via funções citotóxicas.

Após a ativação as células T $CD4^+$ inicialmente desempenham uma papel crítico na expansão da resposta imunológica. Depois de encontrar um APC que expressa o pareamento peptídeo-CHM II antigênico específico, a célula T $CD4^+$ consegue, então, chamar de volta ou permitir a ativação da célula T $CD8^+$. Este processo é realizado através da expressão de moléculas coestimulatórias específicas e a liberação de certas citocinas. Este famoso licenciamento das células T $CD8^+$ para funções citotóxicas é um passo principal dentro da resposta imunológica. Isto descreve parcialmente como as células T $CD4^+$ se transformam em células auxiliares. Mais recentemente, houve elucidações sobre a diferenciação celular em subconjuntos Th específicos bem-definidos. Duas populações distintas de Th foram descritas, baseadas no padrão de síntese de citocina – as células Th1 induzem uma resposta mediada pela célula, enquanto as células Th2 promovem uma resposta humoral (Fig. 26-14). Estas duas populações distintas diferem no padrão de síntese de citocinas.



C Propriedade	Subconjunto TH1	Subconjunto TH2
Citocinas produzidas		
IFN-γ, IL-2, TNF	+++	-
IL-4, IL-5, IL-13	-	+++
IL-10	+/-	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Expressão do receptor de citocina		
IL-12R β cadeiaT	++	-
IL-18R	++	-
Expressão do receptor de quimiocina		
CCR3, CCR4	+/-	++
CXCR3, CCR5	++	+/-
Ligantes para a selectina E- e P-	++	+/-
Isótipos de anticorpo estimulados	IgG2a (camundongo)	IgE; IgG1 (camundongo)/ IgG4 (seres humanos)
Ativação dos macrófagos	+++	-

FIGURA 26-14 Subconjuntos de células T auxiliares. As células CD4$^+$ T puras podem-se diferenciar em linhagens distintas, como células Th1 e Th2. **A**, As células Th1 produzem IFN-γ, que ativa os macrófagos para matar os micróbios intracelulares. **B**, As células Th2 produzem citocinas (p. ex., IL-4, IL-5), que estimulam a produção de IgE e ativam os eosinófilos em resposta à infecção parasítica. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

As principais citocinas que guiam a resposta Th1 são interferon-γ (IFN-γ) e fator de necrose tumoral

(TNF). O papel predominante do IFN-γ é melhorar a função e atividade dos macrófagos, além de promover a imunidade mediada por células. Depois, os macrófagos ativados procedem para ingerir e matar os micróbios invasores e, neste mesmo tempo, o sistema imunológico é direcionado para produzir anticorpos que promovem opsonização e, assim, melhoram o processo geral. Em contrapartida, a diferenciação humoral resulta na liberação de IL-4 e IL-5, que, por sua vez, inibem a ativação de macrófagos e promovem a produção de IgE e a ativação dos eosinófilos. Uma característica importante destas células Th $CD4^+$ é a capacidade de um subconjunto regular a atividade do outro. Assim, os primeiros passos da diferenciação dependem, e muito, do meio imunológico circundante, que, por sua vez, influencia o caráter da resposta imunológica.

Outro subconjunto de células T $CD4^+$ que desempenha um papel crítico na capacidade do sistema imunológico de preparar a resposta é a população de células T reguladoras (Treg). Elas podem regular a resposta imunológica ao atuar nas células efetoras ou APCs. Essas células não só têm a capacidade de suprimir as citocinas, moléculas de adesão e sinais coestimulatórios, como também focam esta resposta pela expressão de integrinas, que permitem às Treg chegarem ao local de envolvimento imunológico. A população de Treg mais amplamente estudada é a de células T $CD4^+$ que expressam CD25 (a cadeia α de alta afinidade do receptor IL-2).[17] Essas células T $CD4^+$ $CD25^+$ foram alvos de várias tentativas de alterar a função imunológica. Outras moléculas consideradas únicas às populações regulatórias incluem o gene familiar TNFR induzido por glicocorticoide (GITR) e *forkhead box* P3 (FoxP3). Atualmente, está claro que as Tregs desempenham um papel crucial no controle diário da ativação imunológica. A ausência destas células provocou síndromes autoimunes linfoproliferativas letais em vários modelos animais.

Diferentemente das células T $CD4^+$, a função das células T $CD8^+$ é principalmente a eliminação de células infectadas ou defeituosas. Conforme observado, o licenciamento ocorre através de interações APC e, consequentemente, a morte das células ocorre por um mecanismo secretor dependente de Ca^{2+} ou mecanismo independente de Ca^{2+} que necessita de contato celular direto. No mecanismo dependente de Ca^{2+}, o aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} após a ativação desencadeia a exocitose de grânulos citolíticos. Estes grânulos contêm uma proteína lítica, chamada perforina, e proteases serinas, chamadas granzimas. A polimerização da perforina forma defeitos na membrana das células-alvo, permitindo que a atividade da granzima faça a lise celular. Na ausência de Ca^{2+}, as células T conseguem induzir a apoptose de uma célula-alvo através de um mecanismo dependente de Fas. Isto ocorre quando CD95 (Fas) superficial é ligado por seu ligante, CD178 (FasL). As células T citotóxicas regulam CD178 durante a ativação, que, em troca, liga CD95 nas células-alvo e provoca a morte celular programada.

Células B

O órgão linfoide primário responsável pela diferenciação da célula B é a medula óssea. Semelhante a todas as outras células no sistema imunológico, as células B são derivadas de células-tronco de medula óssea pluripotente. IL-7, produzida pelas células estromais da medula óssea, é um fator de crescimento das células pré-B. IL-4, IL-5 e IL-6 são citocinas que estimulam a maturação e a proliferação de células B ativadas maduras. A principal função das células B é produzir anticorpos contra antígenos estranhos – isto é, a resposta imune humoral – e estarem envolvidas na apresentação do antígeno. O desenvolvimento da célula B ocorre em diversos estádios, com cada estádio representando uma mudança no conteúdo genômico nos *loci* do anticorpo. Durante o processo de diferenciação, há uma série elegante de rearranjos nucleotídeos que resulta em uma gama quase ilimitada de especificidades, permitindo um repertório de reconhecimento diverso.

Receptor e Anticorpo da Célula B

Como a célula T e seu receptor, cada célula B tem um receptor exclusivo ligado à membrana por meio do qual ela reconhece o antígeno específico. No caso da célula B, essa molécula imunoglobulina também pode ser produzida de uma forma secretada que pode interagir com o ambiente extracelular longe da sua origem celular. Somente um anticorpo específico do antígeno é produzido por cada célula B madura.

Cada anticorpo é composto por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Cinco *loci* diferentes de cadeia pesada (μ, γ, α, ε e δ) são encontrados no cromossomo 14 e dois *loci* de cadeia leve (κ e λ) estão localizados no cromossomo 2. Cada cadeia é composta por regiões V, D e/ou J, e C, que são unidas aleatoriamente pelo complexo RAG-1 e RAG-2 para formar um receptor de antígeno funcional. A imunoglobulina tem uma estrutura básica de quatro cadeias, duas das quais são cadeias pesadas idênticas e duas que são cadeias leves idênticas (Fig. 26-15). Ambas as cadeias, pesada e leve, têm uma região

constante, bem como uma região de ligação ao antígeno variável. O local ligado por antígeno é composto por regiões variáveis de cadeia pesada e leve. A habilidade do anticorpo em neutralizar os micróbios é inteiramente uma função dessa região de ligação ao antígeno.

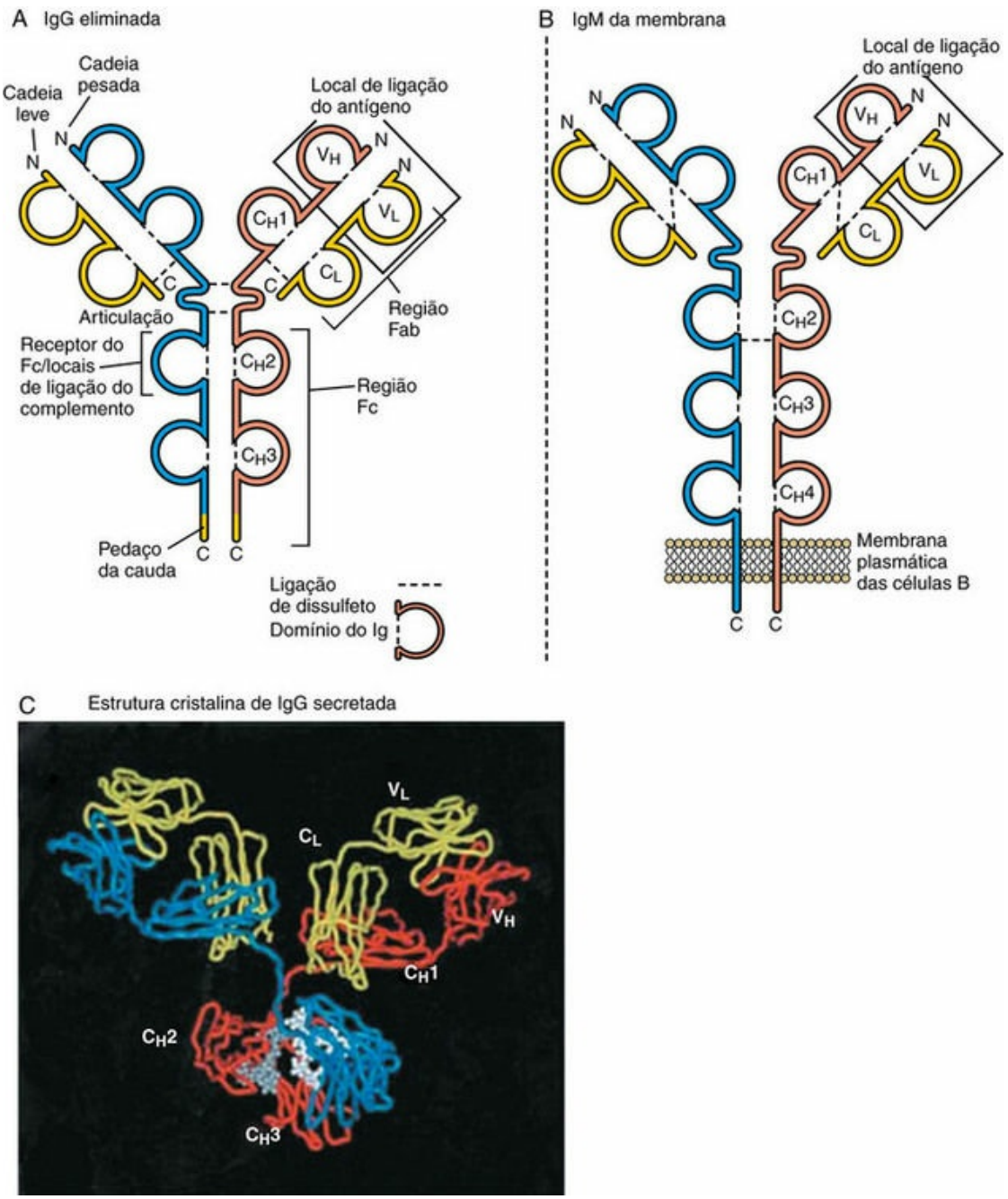


FIGURA 26-15 Estrutura da imunoglobulina. **A**, Representação da molécula de IgG eliminada. As regiões de ligação do antígeno são formadas pelas regiões variáveis de cadeias leves (V_L) e pesadas (V_H). A região constante da cadeia pesada (C_H) é responsável pelo receptor Fc e os locais de ligação do complemento. **B**, Diagrama esquemático da IgM ligada à membrana. A forma de membrana do anticorpo tem as partes citoplasmática e da transmembrana do terminal C que ancoram a molécula à membrana do plasma. **C**, Cristalografia de raios X como representação da molécula de IgG. As cadeias pesadas são coloridas em azul e vermelho, as leves em verde e os carboidratos em cinza. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Em humanos, há nove subclasses diferentes de imunoglobulina ou isótipos – IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e IgE. O uso da cadeia pesada define o subtipo de qualquer anticorpo. Enquanto

as regiões variáveis estão envolvidas na ligação ao antígeno, as regiões constantes também possuem funcionalidade. A região do fragmento cristalizável, ou região Fc, está na parte da cauda, composta por duas regiões constantes de cadeia pesada. Ela interage com os receptores Fc nas células fagocíticas do sistema imunológico inato para facilitar a opsonização e a destruição frequente do antígeno ao qual o anticorpo é ligado, bem como para facilitar o processamento de peptídeo antigênico. A porção Fc de IgM e algumas classes de IgG também servem para ativar o complemento. Funções efetoras imunológicas distintas são atribuídas para cada isótipo. Os anticorpos IgM e IgG agem em um papel fundamental na resposta imunológica intravascular ou endógena. O IgA é especialmente responsável pela imunidade da mucosa e fica confinado nos tratos gastrointestinal e respiratório. As células B em repouso que ainda não foram expostas ao antígeno expressam IgD e IgM em suas superfícies celulares. Acompanhando a interação com o antígeno, o primeiro isótipo produzido é o IgM, que é bastante eficiente na ligação do complemento para facilitar a fagocitose ou a lise celular. A ativação ou diferenciação posterior da célula B ocorre após as interações com as células T $CD4^+$. As células B passam pela comutação do isótipo, que resulta em uma redução no título IgM, com uma elevação concomitante no título IgG. Diferente do TCR, os *loci* IG sofrem alteração contínua após o estímulo da célula B para melhorar a afinidade e a funcionalidade do anticorpo secretado. Uma célula B sensibilizada pode sofrer uma mutação futura dentro das regiões variáveis que levam à afinidade elevada do anticorpo, denominada *hipermutação somática.* Essas células B são mantidas para proporcionar a capacidade de gerar uma resposta mais forte caso o antígeno seja reencontrado (Fig. 26-16).

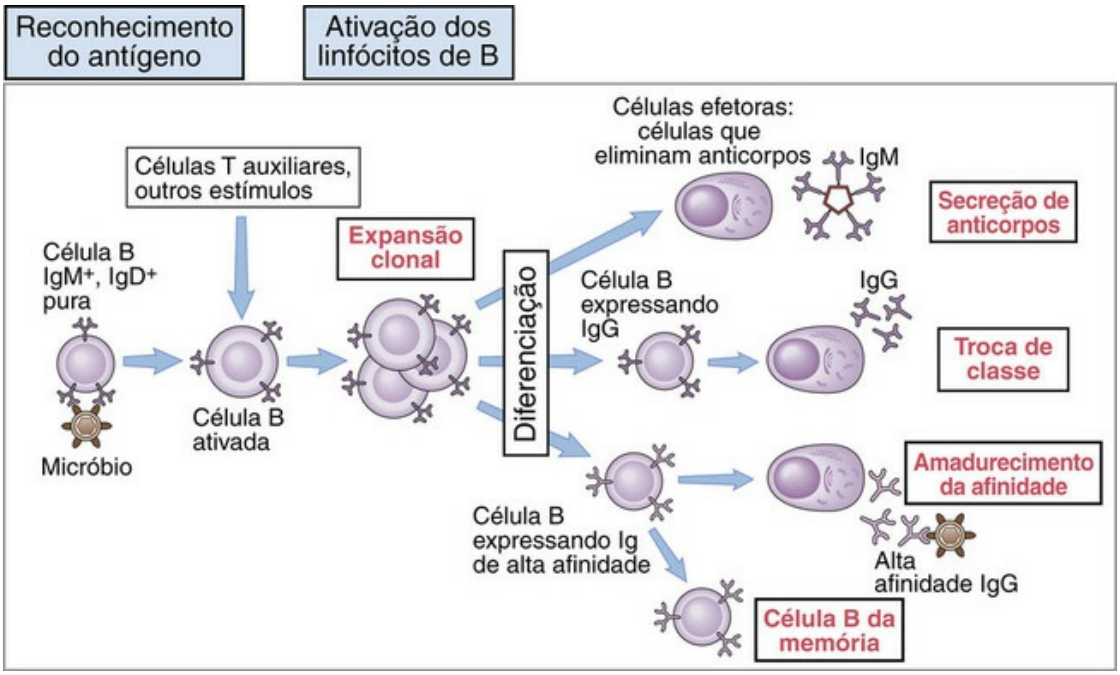


FIGURA 26-16 Diferenciação da célula B. As células B puras reconhecem o seu antígeno específico à medida que ele se liga ao anticorpo ligado à superfície. Sob a influência das células T auxiliares, sinais coestimuladores e outros estímulos, as células B tornam-se ativadas e se expandem clonalmente, produzindo muitas células B da mesma especificidade. Elas também se diferenciam nas células que eliminam o anticorpo, as células plasmáticas. Algumas das células T ativadas passam pela troca de classe da cadeia pesada e o amadurecimento da afinidade. Por fim, um pequeno subconjunto transforma-se nas células de memória de vida longa, preparadas para futuras respostas. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Ativação da Célula B

Quando o antígeno está ligado por dois anticorpos de superfície (ou uma forma multimérica do anticorpo), os anticorpos são reunidos na superfície celular em um processo conhecido como ligação cruzada. Esse é o evento que estimula a ativação, proliferação e diferenciação da célula B em uma célula plasmática (célula produtora de anticorpos). Como a célula T, o limiar para a ativação da célula B é alto. Isso pode ser reduzido em 100 vezes pelos sinais de coestimulação recebidos pelo complexo transmembrana CD19-CD21. As células B também podem internalizar a ligação dos antígenos aos anticorpos de superfície e processá-los para apresentação às células T participando, assim, da apresentação de antígenos. Como observado, as células B podem fornecer e receber certos sinais coestimuladores. Por exemplo, as células B expressam CD40 e, quando são ligadas a CD154 expressado nas células T ativadas, o resultado é a regulação positiva das moléculas B7 sobre a célula B e a distribuição de sinais coestimuladores importante às células T.

As células plasmáticas (células B ativadas) são distinguidas histologicamente pelo seu aparelho de Golgi hiperatrofiado. Elas secretam grandes quantidades de anticorpos monoclonais (de especificidade única). Além de ser secretado após a exposição a um antígeno, o anticorpo pode ser apresentado como parte de um repertório natural em circulação para resposta inicial aos patógenos comuns. A exposição ao antígeno geralmente leva à maturação da afinidade da célula B e comutação do isótipo, e produz anticorpos IgG de alta afinidade. Contudo, os anticorpos que ocorrem naturalmente geralmente são os anticorpos IgM, com baixa afinidade e supõe-se que eles respondam a uma gama ampla de epitopos carboidratos encontrados em muitos patógenos bacterianos comuns. O anticorpo natural é responsável pelas respostas antígenas do grupo sanguíneo ABO e rejeição de xenoenxerto discordante (ver adiante, “Xenotransplante”).

Imunidade Inata

Supõe-se que o sistema imunológico inato seja um vestígio de uma resposta evolutivamente distante aos patógenos estranhos. Ao contrário do sistema imunológico adquirido, que usa um inumerável conjunto de especificidades para identificar qualquer antígeno possível, o sistema inato usa um número selecionado de receptores de proteína para identificar motivos específicos consistentes com os tecidos estrangeiros, alterados ou danificados. Esses receptores podem existir nas células, como macrófagos, neutrófilos e células NK, ou livres na circulação, como é o caso do complemento. Embora eles não possam exibir a especificidade do TCR ou do anticorpo, eles são amplamente reativos contra os componentes comuns dos organismos patogênicos – por exemplo, lipossacarídeos nos organismos Gram-positivos ou outros glicoconjugados. Dessa forma, os receptores da imunidade inata são os mesmos de um indivíduo para outro dentro de uma espécie e, no geral, não desempenham um papel no reconhecimento direto de um órgão transplantado. No entanto, eles exercem seus efeitos indiretamente por meio da identificação do tecido lesionado (p. ex., quando um órgão isquêmico lesionado é movido de um indivíduo para outro).

Uma vez ativado, o sistema inato desempenha duas funções vitais. Ele inicia vias citolíticas para destruição do organismo ofensor, especialmente pela cascata do complemento (Fig. 26-17). Além disso, o sistema inato pode transmitir o encontro para o sistema imunológico adquirido para uma resposta mais específica por meio de bioprodutos da ativação do complemento através da ativação das APCs. Os macrófagos e as células dendríticas abrangem não apenas organismos estranhos ligados pelo complemento, mas também podem distinguir os patógenos, porque eles podem ser identificados por meio dos receptores para os carboidratos externos (p. ex., receptores de manose). Recentemente, uma família de proteínas evolutivamente conservada conhecida como receptores do tipo Toll (TLRs) foi descrita por desempenhar um papel importante como moléculas de ativação para as APCs inatas. Elas são ligadas aos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), motivos comuns aos organismos patogênicos. Alguns exemplos dos ligantes TLR incluem lipossacarídeo (LPS), flagelina (da flagela bacteriana), RNA viral de fita dupla, ilhas CpG não metiladas de DNA bacteriano e viral, zimosan (β-glicano encontrado em fungos) e inúmeras proteínas de choque de calor (HSPs).

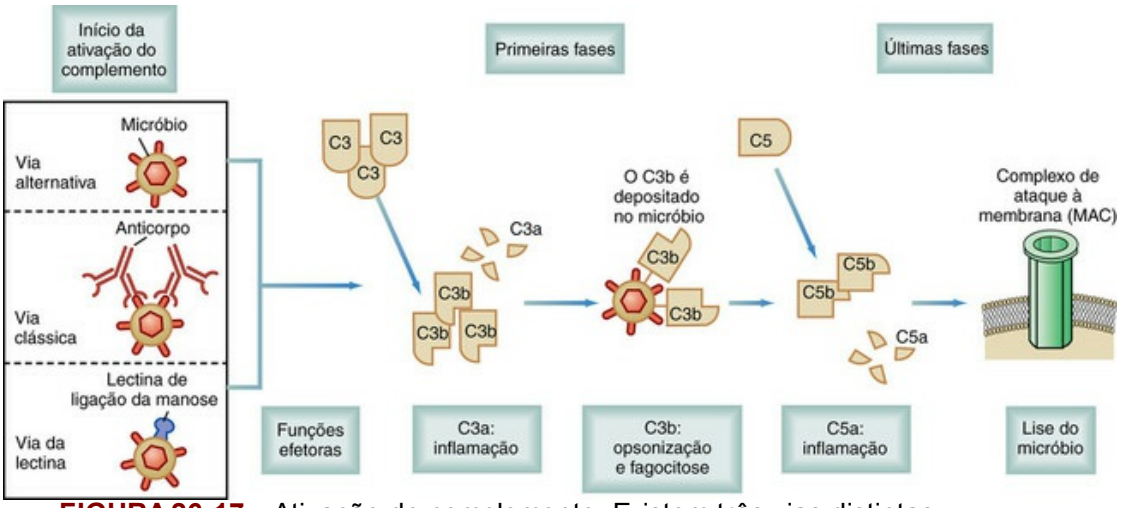


FIGURA 26-17 Ativação do complemento. Existem três vias distintas que levam à ativação do complemento. Todas elas geram a produção de C3b, que inicia as últimas fases da ativação do complemento. O C3b liga-se ao micróbio e promove opsonização e fagocitose. O C5a estimula a resposta inflamatória local e catalisa a formação do complexo do ataque à membrana (MAC), que resulta na ruptura da membrana da célula microbiana e na morte por lise. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Monócitos

Os fagócitos mononucleares também são derivados da medula óssea e inicialmente surgem como monócitos no sangue periférico. No âmbito de certos sinais inflamatórios, eles se abrigam nos locais de lesão ou inflamação, onde amadurecem e tornam-se macrófagos. Sua função é adquirir, processar e apresentar os antígenos, bem como servir como células efetoras em certas situações. Uma vez ativados, eles elaboram várias citocinas que regulam a resposta imunológica local. Eles desempenham um papel significativo ao facilitar a resposta adquirida da célula T por meio da apresentação celular e suas citocinas induzem a disfunção do tecido substancial nos locais da inflamação. Assim, seu recrutamento aos locais da ativação da célula T, como na rejeição do transplante, agrava a disfunção despertada pelos mecanismos citotóxicos diretos da célula T.

Células Dendríticas

As células dendríticas são macrófagos especializados que são conhecidas como APCs profissionais. Elas são as células mais potentes que apresentam antígenos e são distribuídas por todos os tecidos linfoides e não linfoides do corpo. As células dendríticas imaturas podem ser encontradas ao longo da mucosa intestinal, na pele e em outros locais de entrada de antígenos. Uma vez encontrado o antígeno nos locais da lesão, elas passam por um processo de maturação, incluindo a regulação positiva das moléculas CHM de classe I e classe II, bem como de diversas moléculas coestimuladoras. Elas também começam a migrar para o tecido linfoide periférico (*i.e.*, linfonodos) onde podem interagir com as células T específicas dos antígenos e potencializar sua ativação. A célula dendrítica está envolvida no licenciamento das células T $CD8^+$ para função citotóxica, estimula a expansão clônica da célula T e sinaliza a diferenciação Th para uma resposta Th1 ou Th2. Também há subgrupos de células dendríticas que têm funções distintas na indução e regulação da resposta celular. Por exemplo, as células dendríticas mieloides (DC1) são mais imunogênicas, ao passo que as células dendríticas plasmacitoides (pDCs) são mais tolerogênicas e podem funcionar para suprimir a resposta imunológica.

Células NK (*Natural Killer*)

As células NK são grandes linfócitos granulares com função citolítica que constituem um componente

essencial da imunidade inata. Elas foram inicialmente descobertas durante estudos concentrados na imunologia tumoral. Havia um pequeno subgrupo de linfócitos que exibia a capacidade de causar a lise das células tumorais na ausência de sensibilização anterior, descrita como naturalmente reativa. Essas chamadas células *natural killer* exibiram uma atividade citolítica rápida e existiram em um estado relativamente maduro (*i.e.*, morfologia característica dos linfócitos citotóxicos ativados – tamanho grande, atividade da síntese proteica alta, com retículo plasmático abundante e atividade de eliminação rápida). Outros estudos indicaram que as células NK lisam os alvos que não têm expressão da própria CHM classe I, denominada *hipótese do missing self,* uma situação que poderia surgir por causa da infecção viral com supressão das próprias moléculas de classe I, ou em tumores sob forte pressão de seleção das células T. Desde aqueles primeiros estudos, descobriu-se que as células NK expressam os receptores inibidores da superfície celular, que incluem os receptores inibidores eliminadores (KIRs). Essas moléculas funcionam para distribuir sinais inibidores quando se ligam às moléculas classe I CHM evitando, assim, a citólise mediada pela NK nas células hospedeiras que já foram saudáveis. As células NK produzem diversas citocinas, incluindo IFN-γ; elas podem funcionar para ativar os macrófagos que, por sua vez, eliminam as células hospedeiras infectadas por micróbios intracelulares. Como os macrófagos, as células NK expressam os receptores Fc da superfície celular que ligam o anticorpo e participam da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC). As células NK desempenham um papel importante na resposta imunológica após o transplante da medula óssea e do xenotransplante. Seu papel no transplante de órgão sólido não é tão bem-definido.

Citocinas

Os receptores da superfície celular fornecem uma interface pela qual as células adjacentes podem transferir os sinais vitais para a resposta imunológica. Apesar desse contato entre células ser um componente essencial da comunicação celular, os mediadores solúveis também são bastante usados para realizar tarefas similares. Esses polipeptídeos, chamados de *citocinas,* são essenciais para o desenvolvimento e a função dos processos imunológicos inatos e adquiridos. As ações de citocinas, também conhecidas como interleucinas (Tabela 26-1), podem ser autócrinas (sobre a mesma célula) ou parácrina (sobre células adjacentes), porém normalmente não são endócrinas. Elas são liberadas por inúmeros tipos celulares e podem funcionar para ativar, suprimir ou até mesmo multiplicar a resposta das células adjacentes. Como observado, elas são particularmente fundamentais para as interações entre as células T e as APCs. A citocina prototípica da ativação da célula T é IL-2. Uma vez que uma determina célula T encontra seu antígeno específico no âmbito da coestimulação apropriada, ela subsequentemente irá produzir e liberar IL-2 e outras citocinas que influenciarão qualquer célula próxima. Os subgrupos celulares Th são diferenciados com base no padrão da expressão de citocinas. As células Th1, que medeiam as respostas citotóxicas, como a hipersensibilidade de tipo retardado, expressam IL-2, IL-12, IL-15 e IFN-γ, ao passo que as células Th2 suportam o desenvolvimento das respostas humorais ou eosinofílicas e, consequentemente, expressam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Os receptores de citocina agora são conhecidos por funcionar por meio das proteínas de transdução do sinal da Janus quinase (JAK). Eles transmitem os sinais para os transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STAT), proteínas de ligação do DNA que se deslocam para o núcleo para influenciar a transcrição genética. Como ocorre com a maior parte da resposta imunológica, esse caminho é bem-regulado. Por exemplo, os supressores das proteínas sinalizadoras de citocina (SOCS) agem em um circuito negativo de retroalimentação para inibir a fosforilação STAT ao ligar e inibir as JAKs ou competir com as STATs pelos locais de ligação da fosfotirosina nos receptores de citocina. Há uma evidência emergente para o envolvimento das proteínas SOCS na doença humana, que eleva a possibilidade de que as estratégias terapêuticas fundamentadas na manipulação da atividade SOCS podem ter um benefício clínico. Além das citocinas, há hospedeiros de outro solúvel, os mediadores de moléculas pequenas que são liberados durante uma resposta imunológica ou com outros tipos de inflamação. Essa função aumenta o fluxo sanguíneo para a área e melhora a exposição da área para os linfócitos e o sistema imunológico inato.

Imunologia do Transplante

O estudo da imunologia do transplante moderno é tradicionalmente atribuído aos experimentos de Sir Peter Medawar, alimentado por tentativas de usar o transplante de pele como tratamento para aviadores queimados durante a Segunda Guerra Mundial. Enquanto monitorava as vítimas com enxertos de pele autólogos (singênicos) e homólogos (alogênicos), ele observou que todos os enxertos alogênicos não somente falharam imediatamente em todos os casos, como também os enxertos secundários do mesmo

doador foram rejeitados ainda mais dramaticamente, sugerindo envolvimento imunológico. Ele seguiu essa hipótese com experimentos extensos em coelhos, onde confirmou sua observação anterior e observou a presença de um infiltrado pesado de linfócito no enxerto rejeitado. Foi Mitchison, trabalhando no início dos anos 1950, que definitivamente identificou um papel para os linfócitos na rejeição do tecido estranho. Os estudos seguintes sobre imunologia tumoral, bem como o trabalho de Snell usando cepas de camundongos geneticamente idênticos, identificaram a base genética para a rejeição do enxerto como a CHM, conhecida nos humanos como HLA e nos camundongos como H-2 *locus*. Essa série de experimentos, por um período curto de muitos anos, demonstrou que a rejeição do tecido transplantado é um processo imunológico, implicou os linfócitos como as principais células efetoras e identificou a CHM como fonte principal de antígenos na resposta de rejeição. Esses estudos fundamentais serviram como base para a transição do transplante do ambiente experimental para o clínico.

Embora a capacidade técnica para o transplante de pele e outros órgãos tenha ficado disponível por algum tempo, a forte rejeição de aloenxertos evitou a disseminação de seu uso por muitos anos. Somente depois de 1954, após os estudos essenciais de Medawar terem sido publicados, é que o primeiro transplante bem-sucedido de órgão foi realizado. Apesar da reivindicação de Medawar de que a força biológica responsável por rejeição seria "inibir para sempre o transplante de um indivíduo para outro", Joseph Murray, um cientista cirurgião, perseverou em sua busca de tornar o transplante clínico uma realidade. Naquela época, havia provas sugerindo que a barreira imunológica em geral estava ausente em gêmeos idênticos e, coincidentemente, Murray estava aperfeiçoando uma técnica cirúrgica para transplante de rim em cães. Em 1954, a oportunidade veio para testar a hipótese. Richard Herrick, que tinha uma lesão incurável no rim, foi o primeiro candidato e seu irmão gêmeo idêntico, Ronald, estava querendo doar um rim para o transplante de seu irmão. Usando a técnica que tinha aperfeiçoado no modelo canino, Murray realizou o primeiro transplante de rim bem-sucedido entre gêmeos idênticos em dezembro de 1954 (Fig. 26-4).[3] A operação correu sem complicações e o rim funcionou bem, sem a necessidade de terapia imunossupressora. Apesar desse marco no avanço do transplante, uma grande maioria de indivíduos precisando de um transplante não eram gêmeos idênticos, e o foco da área foi direcionado apropriadamente para o desenvolvimento de métodos para controlar a resposta de rejeição.

Durante as décadas de 1950 e 1960, foram feitas muitas descobertas de extrema importância para os futuros sucessos no transplante. Seguindo a descrição de Gorer e Snell sobre o sistema CHM de murino, Jean Dausset descreveu o equivalente em humanos pelo uso de anticorpos desenvolvidos contra HLA. Isso levou ao primeiro sistema de tipagem com base sorológica para os antígenos do transplante humano. Snell e Dausset dividiram o prêmio Nobel em Medicina em 1980 por suas observações.

No final dos anos 1960, Terasaki relatou a significância do anticorpo pré-formado direcionado contra as moléculas CHM do doador e seu impacto na sobrevida do enxerto renal. Ele desenvolveu o teste de citotoxicidade microlinfocítica, permitindo a detecção pré-transplante do anticorpo antidoador derivado do receptor. Isso formou a base do ensaio de compatibilidade cruzada usado hoje em dia para triar os possíveis emparelhamentos doador-receptor. Essas técnicas, junto ao desenvolvimento de novos compostos imunossupressores, incluindo a 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina, levaram ao primeiro transplante de rim bem-sucedido entre parentes que não eram gêmeos idênticos, e também ao primeiro transplante bem-sucedido usando um rim de um doador falecido.

Embora as primeiras tentativas de imunossupressão tenham permitido uma sobrevida estendida do aloenxerto em pacientes selecionados, tanto a reprodutibilidade quando a durabilidade dos resultados estavam longe de ser adequadas. Nos anos 1970, os investigadores procuraram novos tratamentos para melhorar a taxa de sucesso para o transplante; essas modalidades incluíram drenagem do ducto torácico e o uso do soro antilinfocitário. Apesar desses esforços, os resultados para transplante renal permaneceram ruins, com os melhores centros alcançando taxas de sobrevida de um ano para 70% dos enxertos renais de vivos e 50% para os transplantes renais de doadores falecidos. Então, a chance de uma descoberta de um agente promissor a partir de um isolado fúngico mudou completamente a perspectiva para o transplante renal e de outros tipos. Borel identificou o metabólito ativo, a ciclosporina A (ciclosporina), que mostrou inibição *in vitro* seletiva de culturas de linfócitos, porem nenhum efeito mielotóxico significativo (ver adiante para mais detalhes). Resultados promissores em cães levaram a ensaios clínicos em humanos, e a era moderna do transplante havia começado.

A introdução de ciclosporina foi essencial na melhora mais drástica na área do transplante. As taxas de sobrevida do transplante de fígado e de coração dobraram e a imunossupressão melhorada encorajou as equipes de transplante ao redor do mundo a começarem um uso investigativo mais amplo, transplantando pulmão, intestino delgado e pâncreas. Agora, com o uso de ciclosporina e dos agentes mais novos, a taxa de sobrevida de um ano excedeu 90% para quase todos os órgãos, exceto o intestino delgado.

Independente da descoberta e da introdução clínica de imunossupressores cada vez mais potentes, a área de transplante tem muitos aspectos que precisam ser melhorados. Os efeitos colaterais relacionados com o medicamento e o problema intratável de rejeição crônica ainda assolam os médicos. O foco da pesquisa atual é o desenvolvimento de uma estratégia clinicamente aplicável para promover a tolerância ao transplante eliminando, assim, as armadilhas e as limitações da terapia imunossupressora atual.

Rejeição

Há três definições clássicas de rejeição que são fundamentadas não apenas no mediador predominante, como também no tempo do processo (Fig. 26-18).

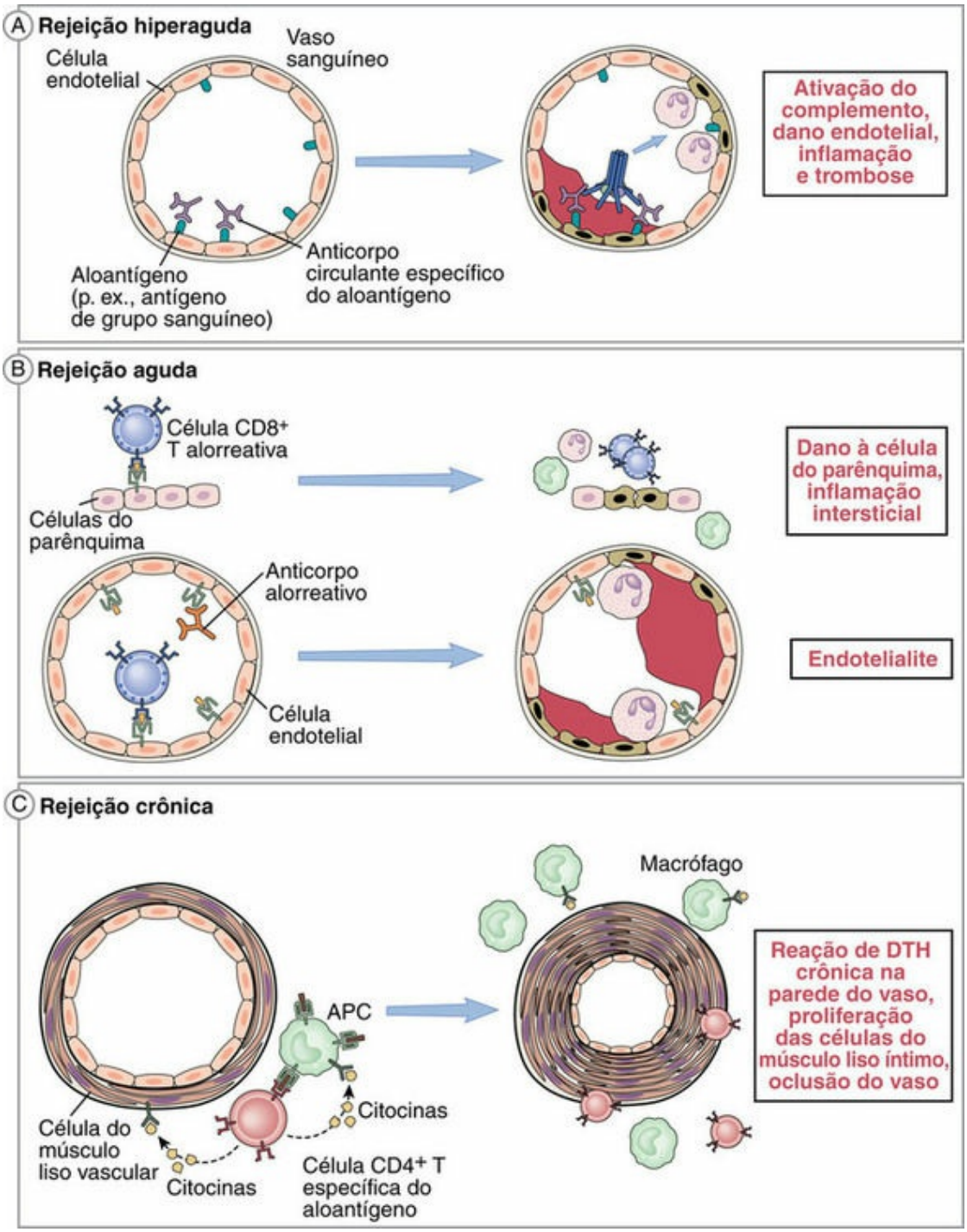


FIGURA 26-18 Mecanismos de rejeição. **A**, A rejeição hiperaguda ocorre quando os anticorpos pré-formados reagem com os antígenos do doador no endotélio vascular do enxerto. A ativação subsequente do complemento desencadeia a trombose intravascular rápida e a necrose do enxerto. **B**, A rejeição aguda é mediada predominantemente pelo infiltrado das células T alorreativas, que atacam as células do doador no parênquima do órgão e ocasionalmente os vasos/endotélio do doador; isso é denominado rejeição vascular aguda. Os anticorpos alorreativos também se desenvolvem e contribuem para a rejeição aguda, mediada pelos anticorpos ou componentes humorais. **C**, A rejeição crônica é caracterizada pela arteriosclerose e fibrose do enxerto. Mecanismos imunes e não imunes mediados são responsáveis pela proliferação anormal de células dentro da íntima e do meio dos vasos do enxerto, provocando em um dado momento a oclusão luminal. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

1. A rejeição hiperaguda ocorre de minutos a dias após o transplante e é mediada principalmente pelo anticorpo pré-formado.
2. A rejeição aguda é um processo mediado pelas células T, apesar de estar frequentemente acompanhada por uma resposta adquirida do anticorpo, e geralmente ocorre dentro das primeiras semanas aos primeiros meses do transplante, mas pode ocorrer em qualquer momento.
3. A rejeição crônica é a causa mais comum de perda do aloenxerto a longo prazo e é um processo fibrótico indolente que ocorre por meses ou anos. Supõe-se que seja secundária aos processos das células T e B, mas é difícil de separar completamente dos mecanismos não imunes da lesão crônica do órgão (p. ex., toxicidade do medicamento, doenças comórbidas cardiovasculares).

Rejeição Hiperaguda

Embora seja essencialmente intratável, a rejeição hiperaguda é quase universalmente evitável com o uso adequado do ensaio de ligação cruzada linfocitotóxico ou outros meios de detectar os anticorpos específicos do doador antes do transplante. Essa forma de rejeição ocorre quando os anticorpos específicos do doador estão presentes no sistema do receptor antes do transplante. Esses anticorpos podem ser o resultado de processos naturais, como a formação de anticorpos nos antígenos do grupo sanguíneo ou o produto da exposição prévia aos antígenos com especificidades semelhantes o suficiente como aquelas expressas pelo doador em que a reatividade cruzada pode ocorrer. No último caso, a sensibilização prévia normalmente é resultado de um transplante, transfusão ou gestação anterior, mas também pode ser o resultado de exposição prévia ao antígeno ambiental. Como esperado, a rejeição hiperaguda pode ocorrer nos primeiros minutos ou nas primeiras horas após a reperfusão do enxerto. Os anticorpos ligam-se ao tecido do doador, iniciam a lise mediada pelo complemento, a ativação da célula endotelial, resultando em um estado pró-coagulante e na trombose imediata do enxerto (Fig. 26-19).

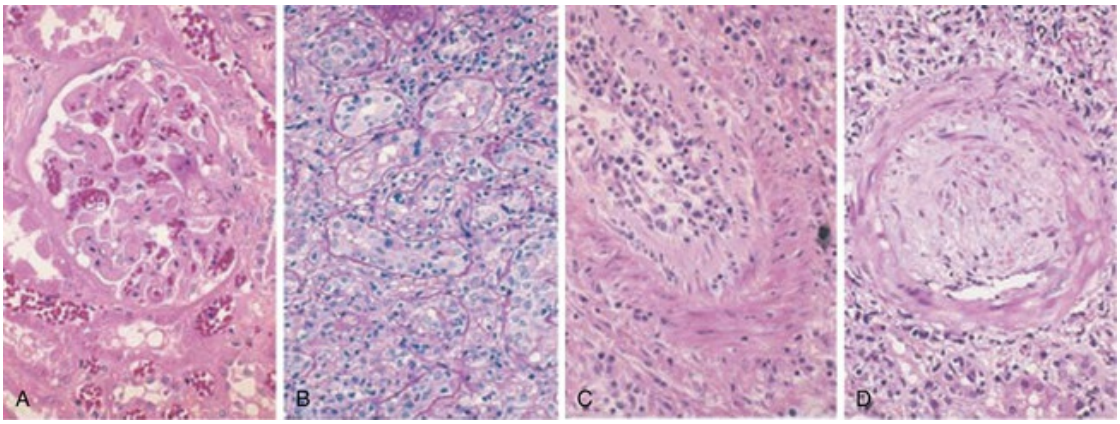


FIGURA 26-19 Histologia da rejeição. **A**, Rejeição hiperaguda do aloenxerto de rim, com dano endotelial característico, trombos e infiltrados de neutrófilos iniciais. **B**, Rejeição aguda do rim, com células inflamatórias dentro do tecido conjuntivo ao redor dos túbulos e entre as células epiteliais tubulares. **C**, Rejeição aguda de um aloenxerto do rim, com uma reação inflamatória dentro do vaso do enxerto, resultando na ruptura endotelial. **D**, Rejeição crônica em um rim transplantado com arteriosclerose do enxerto. O lúmen vascular foi substituído por células do músculo liso e uma resposta fibrótica. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

Similar ao ensaio de linfotoxicidade – que é usado para a tipagem de CHM classe I – descrito anteriormente, o ensaio de compatibilidade cruzada é realizado por células do doador misturadas com o soro do receptor e adição do complemento, se necessário. A lise das células do doador indica que os anticorpos direcionados para o doador estão presentes no soro do receptor; isso é chamado de compatibilidade cruzada positiva. Dessa forma, um ensaio de compatibilidade cruzada negativa com compatibilidade ABO adequada irá evitar de maneira eficiente a rejeição hiperaguda em 99,5% dos transplantes. As técnicas de compatibilidade cruzada mais recentes tornaram-se cada vez mais sofisticadas, incluindo aquelas direcionadas para os anticorpos de classe I e II, além das técnicas de fluxo citométrico e os ensaios de triagem à base de grânulos para excluir os anticorpos não HLA. Como o estado de sensibilidade de um determinado paciente pode mudar ao longo do tempo, uma técnica mais comum para fazer a triagem do estado de sensibilização de um paciente é triar o soro de um possível receptor em um painel de células aleatórias do doador representando o possível grupo de doadores regionais. Conhecido como ensaio do anticorpo reativo ao painel (PRA), os resultados são expressos como uma porcentagem do painel na célula selecionada aleatoriamente que lisa quando o soro receptor é adicionado. Assim, um paciente não sensibilizado receberia uma pontuação de 0% e um paciente altamente sensibilizado pode ter um PRA acima de 100%. Esses testes de triagem agora podem ser realizados sem a necessidade de células por meio do uso de grânulos de poliestireno revestidos com antígenos de HLA. Nessa situação, o laboratório detecta todos os anticorpos anti-HLA e calcula um PRA com base na frequência esperada dos tipos de HLA no grupo de doadores. Agora há protocolos clínicos para tentar a dessensibilização que usam plasmaférese e/ou imunoglobulina intravenosa (IVIg) para reduzir os níveis de anticorpos circulantes.[18] Um método mais promissor é evitar a compatibilidade cruzada positiva dos pares doador-receptor com a troca emparelhada do doador.

Rejeição Aguda

Dos três tipos de rejeição, somente a rejeição aguda pode ser revertida com sucesso uma vez estabelecida. As células T constituem o elemento central responsável pela rejeição aguda, muitas vezes chamada de *rejeição mediada pela célula T* (TCMR). Também há uma forma de rejeição aguda que é particularmente agressiva e envolve invasão vascular pelas células T, chamada de *rejeição vascular aguda.* Por fim, uma forma mais reconhecida recentemente de rejeição aguda mediada pelo sistema imunológico humoral, chamada de *rejeição mediada pelo anticorpo* (ABMR), será discutida em breve. Com o advento da imunossupressão mais eficaz, a perda de aloenxerto a partir da rejeição celular aguda tornou-se cada vez

mais rara. A rejeição aguda pode ocorrer em qualquer momento após os primeiros dias pós-operatórios, o tempo necessário para montar uma resposta imunológica adquirida, e ocorre com mais frequência nos primeiros seis meses após o transplante. Sem a imunossupressão adequada, a resposta celular progredirá por dias até algumas semanas, destruindo, por fim, o aloenxerto. Como observado, há dois caminhos principais pelos quais a rejeição pode ocorrer: a alorresposta direta e a alorresposta indireta (Fig. 26-20). Em qualquer um dos casos, as células T específicas encontram seu antígeno adequado, peptídeos processados de CHM do doador apresentados em molécula própria de CHM-CHM ou por meio do reconhecimento direto do CHM do doador, e passam por ativação e promovem respostas similares. A frequência de precursores de células T específicos para o alorreconhecimento direto ou indireto difere. O alorreconhecimento indireto é semelhante para qualquer patógeno. A proteína de CHM do doador é processada e apresentada no próprio CHM. O número de células T específicas para esse antígeno é de aproximadamente 1 em 200.000 a 500.000. O alorreconhecimento direto, no entanto, tem uma frequência bem mais alta de precursores. Essas células T reconhecem o CHM do doador diretamente sem processamento (Fig. 26-21). Dado que essas células T são selecionadas para reconhecer as moléculas de CHM próprio e que há similaridades entre o doador e o receptor CHM, não é surpresa que um número substancial de células T seja alorreativo. Algumas estimativas sugeriram que aproximadamente de 1% a 10% de todas as células T são diretamente alorreativas. Essa frequência alta de precursores possivelmente supera muitos dos processos reguladores existentes com o objetivo de controlar o número muito pequeno de células envolvidas nas respostas imunes fisiológicas. Uma vez ativadas, essas células T alorreativas movem-se para destruir o enxerto. Subsequentemente, há uma infiltração massiva de células T e monócitos no aloenxerto, resultando na destruição do órgão por meio da citólise direta e um ambiente inflamatório geral que leva à disfunção parenquimatosa generalizada e à lesão endotelial, resultando em trombose (Fig. 26-19).

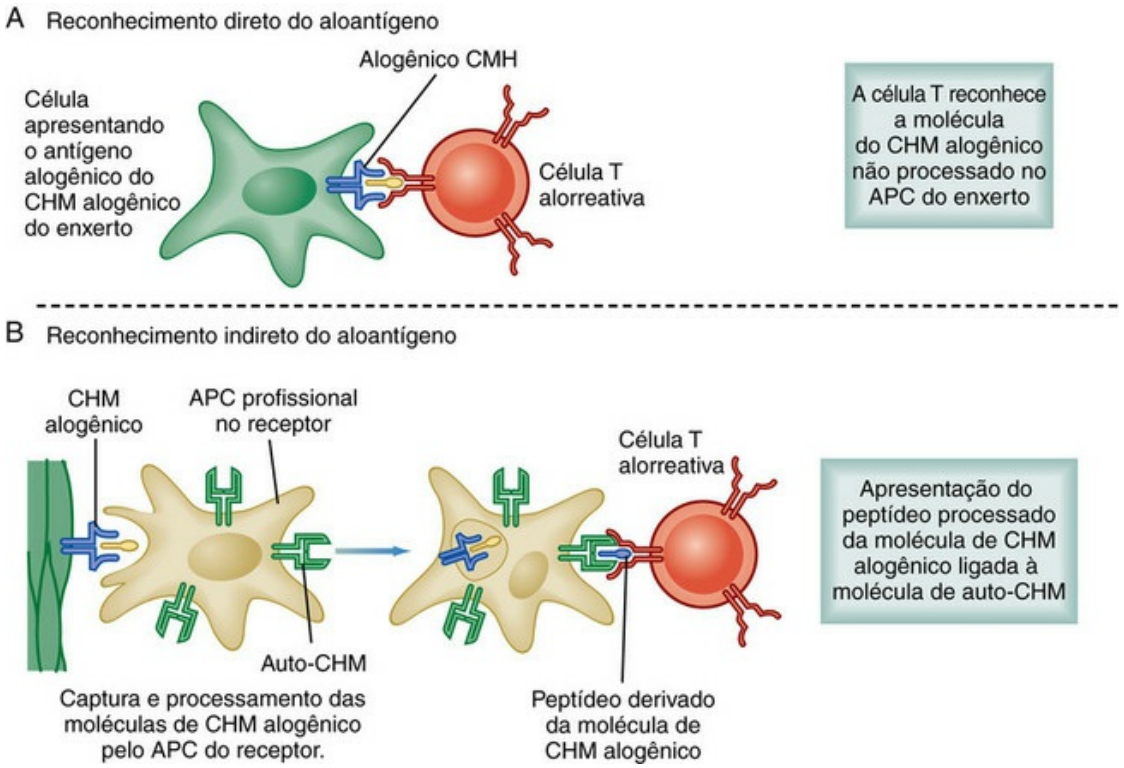


FIGURA 26-20 Alorreconhecimento direto *versus* indireto. **A**, O alorreconhecimento direto ocorre quando as células T do receptor ligam-se diretamente às moléculas de CHM do doador nas células do enxerto. **B**, O alorreconhecimento indireto resulta quando as células que apresentam o antígeno do receptor capturam o CHM do doador e processam o aloantígeno. Os alopeptídeos são, então, apresentados nas moléculas de (auto)-CHM do receptor de maneira padrão, para a células T alorreativas. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

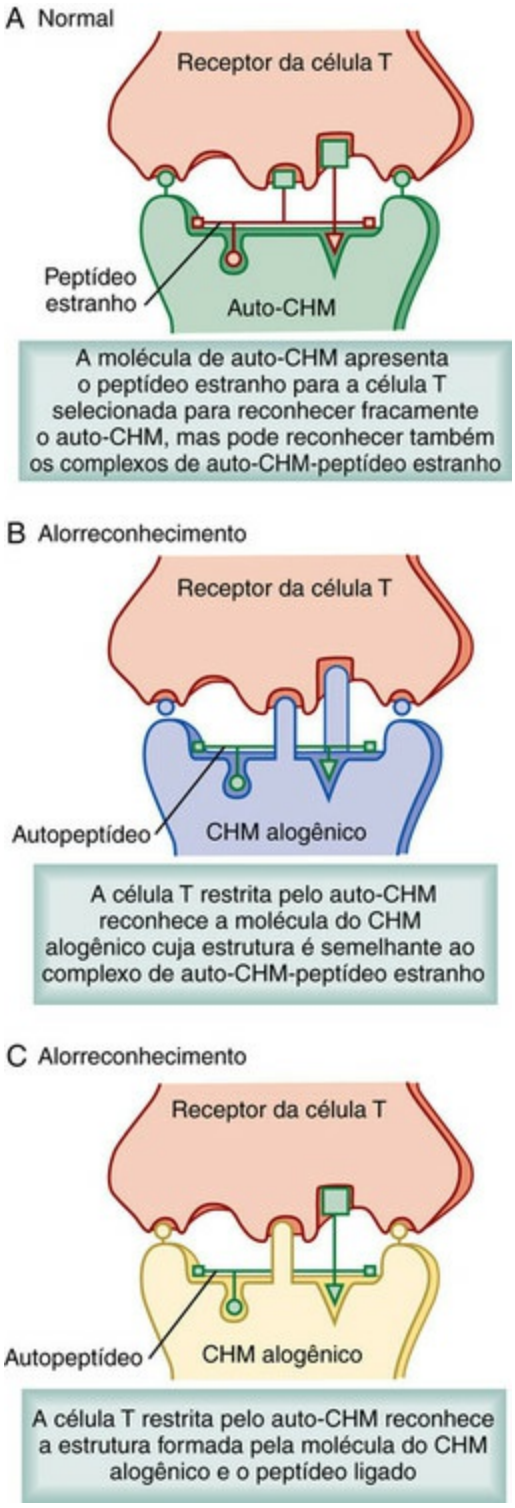


FIGURA 26-21 Base molecular para o alorreconhecimento direto. As células T do receptor podem reconhecer as moléculas de CHM do doador diretamente por causa das semelhanças entre os alelos de CHM, mas tornam-se ativadas porque apenas as células T fortemente relativas ao auto-CHM foram excluídas no timo através da seleção negativa. **A**, Normalmente, as células T encontram o auto-CHM que formou um complexo com o peptídeo estranho e se tornam ativadas na situação apropriada. **B**, As células T podem encontrar o auto-CHM que formou um complexo com o peptídeo endógeno e reagir erroneamente, porque a estrutura da própria molécula do CHM estranho é semelhante à do auto-CHM ligado ao peptídeo estranho. **C**, Como alternativa, a

combinação do autopeptídeo com o CHM alogênico pode promover a ativação. (Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.)

A massa de agentes imunossupressores atuais é direcionada às próprias células T, à interrupção dos caminhos essenciais para sua ativação ou às funções efetoras. Em um esforço para evitar a rejeição celular aguda, a terapia de indução pode ser usada durante os estádios iniciais de pós-transplante. Esses agentes serão discutidos na próxima seção, mas, muitas vezes, são as terapias anticorpos que servirão para esgotar ou inativar as células T globalmente durante o período pós-operatório imediato, quando a lesão de reperfusão é mais provável de promover o reconhecimento imunológico. Os regimes imunossupressores são muitas vezes programados inicialmente em favor de um regime intenso no período pós-operatório e, em seguida, tamponando para os níveis inferiores, menos tóxicos, ao longo do tempo.

Os tratamentos específicos da célula T levam à prevenção da rejeição aguda em aproximadamente 70% dos transplantes e, quando isso ocorre, normalmente pode ser revertido. Semelhante à rejeição hiperaguda resultante das respostas do anticorpo pré-formado, a pré-sensibilização da célula T resultará em uma forma acelerada de rejeição celular mediada pelas células T de memória. Geralmente ocorre nos primeiros dois a três dias após o transplante e é acompanhada por uma resposta humoral significativa.

O equivalente humoral à rejeição celular aguda é ABMR. Isso ocorre quando os anticorpos ofensores específicos para o aloantígeno existem na circulação em níveis indetectáveis pelo ensaio de compatibilidade cruzada, ou os clones de célula B capazes de produzir anticorpos específicos do doador são ativados e estimulados para produzir aloanticorpos de novo. O cenário anterior é comumente visto em pacientes com PRA alta que diminui ao longo do tempo. O transplante leva à nova estimulação das células B de memória responsáveis pelos anticorpos específicos do doador. O resultado é a função inicial de enxerto normal, seguida pela deterioração rápida nos primeiros dias pós-operatórios. A implantação de um regime imunossupressor mais agressivo, incluindo doses mais altas de esteroides combinadas com esgotamento de anticorpos não específicos por meio de plasmaférese ou IVIg (imunoglobulina não específica) é ocasionalmente bem-sucedida em reverter a ABMR.

O reconhecimento imediato da rejeição aguda é essencial para garantir a sobrevida prolongada do enxerto. A rejeição não tratada leva à expansão da resposta imunológica para envolver os caminhos múltiplos, alguns dos quais são menos sensíveis às terapias específicas da célula T. Além disso, o dano ao aloenxerto, especialmente para rim, pâncreas e coração, geralmente é acompanhado por uma perda permanente da função que é proporcional à grandeza do envolvimento. Os episódios de rejeição mais agudos são inicialmente assintomáticos até que os efeitos secundários da disfunção orgânica ocorram. Neste momento, o processo de rejeição chegou a um ponto que costuma ser mais difícil de reverter. Consequentemente, a monitoração da rejeição aguda é inicialmente intenso, sobretudo durante o primeiro ano após o transplante. No geral, qualquer disfunção inexplicada do enxerto deve levar à biópsia e à avaliação para a infiltração linfocítica, deposição do anticorpo, e/ou necrose parenquimatosa característica da rejeição aguda.

Rejeição Crônica

Embora os mecanismos da rejeição aguda e hiperaguda tenham sido bem descritos, a rejeição crônica permanece mal compreendida. A rejeição crônica verdadeira é um processo imune derivado da TCMR ou ABMR repetida ou indolente, mas o fenótipo clínico da fibrose crônica do enxerto e a deterioração são muitas vezes secundárias à combinação dos efeitos imunes e não imunes. Adequadamente, o termo *rejeição crônica* foi substituído por termos mais descritivos: *fibrose intersticial e atrofia tubular* (IF-TA) ou *nefropatia crônica do aloenxerto* para o rim, *vasculopatia coronária crônica* para o coração, *síndrome ductopênica* para o fígado e *bronquiolite obliterante* para os pulmões.[19] O processo é insidioso, ocorrendo normalmente por um período de anos, mas pode ser acelerado e ocorrer dentro do primeiro ano. Independente do órgão envolvido, é caracterizado pela reposição parenquimatosa por tecido fibroso com um infiltrado linfocítico relativamente escasso, porém pode conter macrófagos ou células dendríticas (Fig. 26-19). Os órgãos com epitélio mostram um desaparecimento das células epiteliais, bem como a destruição endotelial. Os eventos que acabam desencadeando essa resposta certamente estão relacionados com o próprio transplante, incluindo, mas não limitado, a resposta ao aloantígeno e a lesão de reperfusão por isquemia associada à transferência real do próprio órgão. Esses eventos estabelecem um estádio para expressão de diversos fatores solúveis, incluindo o fator de crescimento transformante-β (TGF-β), levando ao remodelamento do parênquima e sucedendo a reposição fibrosa. Os insultos inflamatórios

crônicos também podem evocar um processo de desdiferenciação epitelial a mesenquimal, levando à regressão das células epiteliais para fibrócitos. Até o momento, esses processos permanecem essencialmente intratáveis uma vez identificados, mas há diversos fatores que foram descobertos que predispõem o desenvolvimento da rejeição crônica. Os mais importantes desses são os episódios de rejeição aguda anterior. Assim, quanto mais o controle imunológico eficaz for exercido para limitar os episódios de rejeição aguda nos estádios iniciais de pós-transplante, menos possivelmente a rejeição crônica ocorrerá.

Imunossupressão

As terapias imunossupressoras atuais nos transplantes alcançam excelentes resultados, sobretudo em termos das taxas de sobrevida a curto prazo do paciente e do aloenxerto. Apesar do imenso progresso ao longo dos últimos 50 anos, todos os agentes designados para evitar a rejeição permanecem não específicos à resposta aloimune. Dada a redundância do sistema imunológico, os receptores quase sempre precisam de inúmeros agentes para controlar a resposta imunológica normal de maneira adequada. Além disso, nenhuma dessas terapias inibe especificamente a resposta ao aloenxerto; em vez disso, a maioria dos imunossupressores visam à resposta imunológica no geral. Em outras palavras, todos os medicamentos que previnem a rejeição o fazem no custo de evitar a reposta normal do hospedeiro às infecções bacterianas e virais, bem como à vigilância tumoral. Embora algumas dessas terapias mais recentes sejam mais precisas em seus mecanismos, muitas visam não apenas aos mediadores da resposta imunológica, mas também a qualquer célula que esteja passando por processos de maturação ou divisão. Consequentemente, há muitos efeitos colaterais não imunes associados à terapia imunossupressora que podem contribuir direta ou indiretamente para a disfunção do enxerto. Da mesma forma, os custos sociais não são triviais, considerando que os receptores de transplantes podem precisar tomar diversos medicamentos por dia, tendo um custo anual de aproximadamente $10.000 a $15.000.

Como observado, o período mais crítico para a imunoproteção é o dos primeiros dias a meses depois do transplante. O enxerto é fresco e há um estado elevado de inflamação secundária devido à lesão inevitável do enxerto secundária à isquemia ou reperfusão, bem como a transferência física do órgão em si. Além disso, esse é o período de exposição inicial do antígeno, que irá desempenhar um grande papel no estabelecimento de um estado duradouro de não responsividade imunológica. Por essa razão, a imunossupressão é extremamente intensa no início do período pós-operatório e normalmente é tamponada em seguida. Esse condicionamento inicial do sistema imunológico do receptor é conhecido como imunossupressão de indução. Ela normalmente envolve deleção, ou pelo menos uma diminuição agressiva da resposta da célula T e, consequentemente, só é tolerada por um curto período de tempo sem consequências letais. Após esse período inicial, os agentes usados para evitar a rejeição aguda para o restante de vida do paciente são chamados de imunossupressores de manutenção. Como observado, esses medicamentos ainda trazem consigo muitos efeitos colaterais imunes e não imunes que também podem vir a contribuir para a insuficiência do enxerto a longo prazo. Os imunossupressores utilizados para reverter um episódio de rejeição aguda são chamados de agentes de resgate. Eles geralmente são os mesmos que aqueles usados para a terapia de indução. Os mecanismos de ação de diversos imunossupressores são descritos aqui e detalhados na Tabela 26-3.

Tabela 26-3

Resumo dos Fármacos Imunossupressores

FÁRMACO	DESCRIÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO	TOXICIDADE NÃO IMUNE E COMENTÁRIOS
Prednisona	Corticosteroide	Liga o receptor nuclear e enfatiza a transcrição de IκB, que inibe NF-κB e ativação da célula T	Diabetes, ganho de peso, distúrbios psicológicos, osteoporose, úlcera, cicatrização de ferimentos, supressão adrenal
Ciclosporina	Peptídeo cíclico do 11-aminoácido do *Tolypocladium inflatum*	Liga-se à ciclofilina; o complexo inibe a fosfatase de calcineurina e a ativação da célula T	Nefrotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão, neurotoxicidade, hiperplasia gengival, alterações da pele, hirsutismo, diabetes pós-transplante, hiperlipidemia
Tacrolimo (Prograf)	Antibiótico macrolídio do *Streptomyces tsukubaensis*	Liga-se ao FKBP12; o complexo inibe a fosfatase de calcineurina e a ativação da célula T	Efeitos semelhantes ao da ciclosporina, mas incidência inferior de hipertensão, hiperlipidemia, alterações na pele, hirsutismo e hiperplasia gengival, porém incidência mais alta de diabetes pós-transplante e neurotoxicidade
Sirolimo (rapamicina)	Antibiótico macrolídio trieno do *Streptomyces hygroscopicus*, da ilha da Páscoa (Rapa Nui)	Liga-se ao FKBP12; o complexo inibe o alvo da rapamicina e a proliferação da célula T dependente da IL-2	Hiperlipidemia, aumento na toxicidade dos inibidores de calcineurina, trombocitopenia, atraso na cicatrização de ferimentos e na função do enxerto, úlceras bucais, pneumonite, doença pulmonar intersticial
Everolimo	Derivado do sirolimo, mecanismo e toxicidades semelhantes		
Micofenolato mofetil (Cellcept)	Ácido micofenólico do *Penicillium stoloniferum*	Inibe a síntese dos nucleotídeos de guanosina monofosfato; bloqueia a síntese de purina impedindo a proliferação das células T e B	Sintomas gastrointestinais (principalmente, diarreia), neutropenia, anemia branda
Azatioprina (Imuran)	Pró-fármaco que passa pelo metabolismo hepático para formar a 6-mercaptopurina	Converte a 6-mercaptopurina em 6-tioinosina-5′-monofosfato, que é convertido em nucleotídeos de tioguanina para interferir na síntese de purina e DNA	Leucopenia, depressão da medula óssea, toxicidade do fígado (incomum)
Globulina antitimócitos	IgG policlonal de coelhos ou cavalos imunizado com timócitos humanos	Bloqueia as proteínas da membrana da célula T (p. ex., CD2, CD3, CD45), causando função alterada, lise e esgotamento prolongado da célula T	Síndrome de liberação da citocina, trombocitopenia, leucopenia e doença do soro
Muromonab-CD3 (OKT3)	Anticorpo monoclonal de murino anti-CD3	Liga o CD3 associado ao TCR, levando à ativação inicial e liberação de citocinas, seguido pelo bloqueio da função, lise e esgotamento da célula T	Síndrome grave de liberação da citocina, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, alterações no sistema nervoso central
Basiliximab	Anticorpo monoclonal quimérico anti-CD25	Liga-se à cadeia de alta afinidade do IL-2R (CD25) nas células T ativadas, causando esgotamento e impedindo a ativação mediada pelo IL-2	Reação de hipersensibilidade, incomum
Daclizumab	Anticorpo monoclonal humanizado anti-CD25	Semelhante ao basiliximab	Reação de hipersensibilidade, incomum
Rituximab	Anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20	Liga-se ao CD20 nas células B e causa esgotamento	Infusão ou reações de hipersensibilidade, incomum
Alentuzumab	Anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52	Liga-se ao CD52 expressado na maioria das células T e B, monócitos, macrófagos, células NK, causando lise e esgotamento prolongado	Síndrome branda de liberação de citocinas, neutropenia, anemia, trombocitopenia autoimune, doença da tireoide
FTY720	Derivado da miriocina semelhante à esfingosina, do fungo *Isaria sinclairii*	Funciona como antagonista para os receptores de esfingosina-1-fosfato nos linfócitos, promovendo a hospedagem nos tecidos linfoides e impedindo o egresso, causando linfopenia	Bradicardia reversível de primeira dose, potencializada pelos anestésicos gerais e betabloqueadores, náusea, vômito, diarreia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas
Belatacept (LEA29Y)	Homólogo de alta afinidade do CTLA-4 Ig	Liga-se ao CD80-CD86 e impede a coestimulação via CD28	Testes clínicos – os resultados preliminares sugerem a eficácia igual à do CsA, com taxa de filtragem glomerular aprimorada

Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders-Elsevier.

Corticosteroides

Os esteroides, especialmente os glicocorticoides, continuam sendo um dos medicamentos mais usados para prevenir a rejeição. Eles são quase exclusivamente usados em combinação com outros agentes, com os quais parecem agir sinergisticamente para melhorar a sobrevida do enxerto. Eles também podem ser usados em doses mais altas como terapia de resgate para episódios de rejeição aguda. Embora os esteroides tenham propriedades imunossupressoras, eles podem contribuir significativamente para a morbidade do transplante por causa de seus efeitos sobre a cicatrização do ferimento e propensão para causar diabetes, hipertensão e osteoporose. Mais recentemente, em função dos efeitos colaterais, tem havido uma ênfase na minimização do desenvolvimento de esteroides ou nos protocolos poupadores de esteroides.

Embora o prêmio Nobel pelo trabalho sobre os hormônios do córtex adrenal tenha sido ganho há 50 anos, o mecanismo do efeito imunossupressor dos glicocorticoides foi apenas elucidado.[20] Como os outros hormônios esteroides, os glicocorticoides ligam-se a um receptor intracelular após passar pelo

citoplasma através de mecanismos não específicos. O complexo esteroide do receptor entra no núcleo, onde age como um fator de transcrição. Um dos genes com regulação positiva mais importantes é o gene IκB. Essa proteína liga-se à e inibe a função do NF-κB, um ativador-chave das citosinas pró-inflamatórias e um importante fator de transcrição envolvido na ativação da célula T. Por meio desse mecanismo, os esteroides também agem para diminuir a transcrição de IL-1 e TNF-α por APCs e para prevenir a regulação positiva da expressão de CHM. A fosfolipase A2, e consequentemente toda a cascata de ácido araquidônico, também é inibida. Eles diminuem a resposta leucocitária a diversas quimiocinas e quimiotactinas; ao inibir os vasodilatadores como a histamina e a prostaciclina, eles consequentemente amortecem a resposta inflamatória em geral. Essa ampla resposta anti-inflamatória rapidamente suaviza o ambiente do intraenxerto e, assim, melhora substancialmente a função do enxerto, bem antes das células ofensoras terem realmente deixado o enxerto. A fórmula glicocorticoide oral mais usada é a prednisona; seu equivalente IV é a metilprednisolona.

Agentes Antiproliferativos

Azatioprina

A análoga de purina, azatioprina, foi primeiro descrita nos anos 1960 e continuou como um marco da imunossupressão pelos próximos 30 anos.[21] Ainda é usada hoje em dia no transplante de órgãos e para o tratamento de algumas doenças autoimunes. Semelhante aos outros agentes antiproliferativos, é um análogo nucleotídeo que visa às células que estão passando por uma rápida divisão; no caso de uma resposta imunológica, seu objetivo é limitar a expansão clonal das células T e B. A azatioprina passa por uma conversão hepática para diversos metabólitos, incluindo o 6-MP e o 6-tioinosina-5'-monofosfato. Esses derivados inibem a síntese de DNA ao alquilar os precursores do DNA e interferir nos mecanismos de reparo do DNA. Além disso, eles inibem a conversão enzimática de inosina monofosfato (IMP) para adenosina monofosfato (AMP) e guanosina monofosfato (GMP), esgotando efetivamente a célula da adenosina. Os efeitos de azatioprina são relativamente não específicos e, como outros agentes antiproliferativos, ela age sobre todos rapidamente dividindo as células que exigem síntese nucleotídea. Por consequência, suas toxicidades predominantes são vistas na medula óssea, na mucosa intestinal e no fígado. É usada, principalmente, como agente de manutenção em combinação com outros medicamentos, como o corticosteroide e o inibidor de calcineurina.

Micofenolato Mofetil

O micofenolato mofetil (MMF) é um agente imunossupressor com um mecanismo de ação semelhante ao da azatioprina; é derivado do fungo *Penicillium stoloniferum.* Uma vez ingerido, é metabolizado no fígado para a porção ativa pelo ácido micofenólico. O composto ativo inibe a IMP desidrogenase, a enzima que controla a taxa da síntese de GMP no caminho de novo da síntese de purina, uma etapa essencial na síntese de RNA e DNA. No entanto, a presença de uma via de resgate para a produção de GMP na maioria das células é importante, exceto os linfócitos (produção de GMP diretamente catalisada pela transferase hipoxantina-guanina fosforibosil da guanosina). Assim, a MMF explora uma diferença crítica entre os linfócitos e outros tecidos do corpo, resultando em efeitos imunossupressores relativamente específicos aos linfócitos. A MMF bloqueia a resposta proliferativa das células T e B, inibe a formação de anticorpos e evita a expansão clonal das células T citotóxicas.

Houve inúmeros ensaios clínicos para avaliar a MMF. Mais especificamente, a MMF mostrou diminuir a taxa de rejeição comprovada por biópsia e a necessidade de terapia de resgate em comparação com a azatioprina.[22] De maneira apropriada, a MMF substituiu a azatioprina na maioria dos protocolos imunossupressores como o terceiro agente no regime-padrão de três medicamentos, apesar de evidência recente ter sugerido que sua diferença terapêutica é menos pronunciada quando usada com regimes imunossupressores mais modernos. Também tem sido utilizada em combinação com um inibidor de calcineurina ou sirolimo por muitos centros nos protocolos poupadores de esteroides. Contudo a MMF não é suficientemente eficaz para uso sem esteroides ou inibidores de calcineurina. Os principais efeitos colaterais clínicos incluem leucopenia e diarreia.

Inibidores da Calcineurina

Ciclosporina

Jean-Francois Borel tem o crédito de ter descoberto a ciclosporina A (CsA; ciclosporina) em 1972

enquanto trabalhava como microbiólogo no Sandoz Laboratories (atual Novartis). Aparentemente, ele estava de férias na Noruega e coletou amostras de solo para analisar, em busca de novos antibióticos. Embora as amostras não tenham mostrado qualquer atividade antimicrobiana significativa, elas mostraram potentes características imunossupressoras. Estudos adicionais mostraram que o componente ativo é um peptídeo cíclico e não ribossômico de 11 aminoácidos produzidos pelo fungo *Tolypocladium inflatum.*[23] O mecanismo de ação da CsA é mediado principalmente pela sua capacidade de ligação à proteína citoplasmática ciclofilina. O complexo da CsA-ciclofilina se liga ao complexo da calcineurina-calmodulina dentro do citoplasma e bloqueia a fosforilação dependente do cálcio e a ativação do fator nuclear das células T ativadas (NFAT), um fator de transcrição crítico envolvido na ativação da célula T, incluindo a regulação ascendente do transcrito IL-2 (Fig. 26-22). O resultado é o bloqueio da produção de IL-2. Portanto, a CsA é usada como agente de manutenção, bloqueando o início de uma resposta imune, mas é ineficaz como agente de resgate uma vez que o IL-2 já foi produzido. Além disso, a CsA age para aumentar a transcrição de TGF-β, uma citocina envolvida nos processos normais que limitam a resposta imune inibindo a ativação da célula T, reduzindo o fluxo sanguíneo regional e estimulando a modelagem do tecido e o reparo de ferimentos. Como discutiremos adiante, a toxicidade e os efeitos colaterais da CsA podem, em grande parte, ser relacionados com os efeitos de TGF-β.

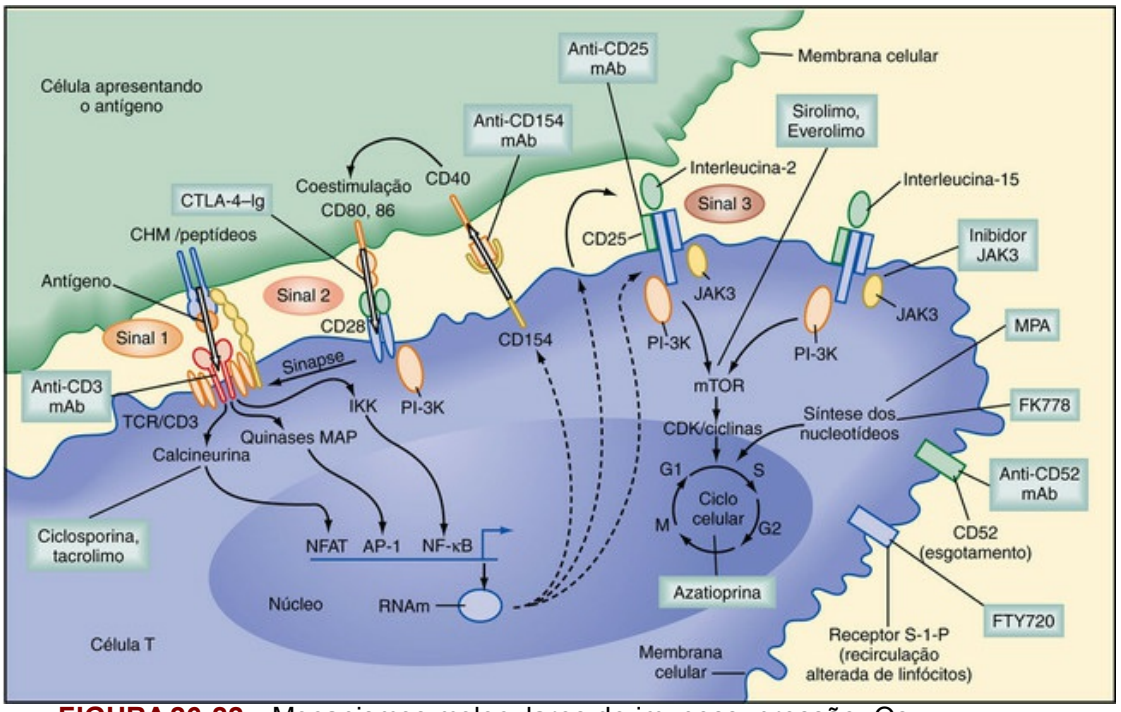


FIGURA 26-22 Mecanismos moleculares de imunossupressão. Os imunossupressores podem ser moléculas pequenas, anticorpos ou proteínas de fusão que bloqueiam diversas vias críticas para a ativação da célula T. A ligação ao TCR facilita a atividade da quinase pelo CD3 e os correceptores (CD4 ou CD8). As moléculas coestimuladoras CD28, CD154 e outras determinam a potência relativa desses sinais. A transdução do sinal de TCR prossegue através da via dependente da calcineurina, resultando na desfosforilação do NFAT, que subsequentemente entra no núcleo e age em harmonia com o NF-κB para facilitar a expressão do gene da citocina. A IL-2 funciona de maneira autócrina, ligando-se à IL-2R uma vez que a cadeia de alta afinidade (CD25) é expressada, para promover a divisão celular. A ciclosporina e o tacrolimo bloqueiam a transdução do sinal de TCR inibindo a calcineurina. O sirolimo e o everolimo têm como alvo o mTOR para bloquear efetivamente a sinalização da IL-2R. A azatioprina e o MMF-MPA interrompem o ciclo celular interferindo no metabolismo do ácido nucleico. Os anticorpos monoclonais (p. ex., OKT3, anti-IL-2R, alemtuzumab [Campath], anti-CD154) ou proteínas de fusão (p. ex., CTLA4-Ig, belatacept) funcionam para esgotar as células T ou interromper as principais interações da superfície necessárias para a função da célula T. (De Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 351:2715-2729, 2004.)

A CsA tem uma solubilidade ruim na água e, consequentemente, deve ser administrada como suspensão ou emulsão. Isso se torna uma preocupação específica no transplante de fígado, porque a absorção oral da CsA é dependente do fluxo da bile; felizmente, isso foi controlado pelo desenvolvimento de uma forma de microemulsão que é menos dependente da bile. A CsA é metabolizada pelas enzimas P-450 do citocromo hepático e os níveis sanguíneos, portanto, são influenciados pelos agentes que afetam o sistema P-450. Os inibidores do P-450, que incluem cetoconazol, eritromicina, bloqueadores do canal de cálcio e suco de toranja, resultam em níveis mais altos de CsA, enquanto seus indutores, incluindo rifampina, fenobarbital e fenitoína, resultam em níveis inferiores de CsA.

A descoberta das CsA e seu desenvolvimento subsequente como imunossupressor contribuíram imensamente para o avanço do transplante de órgãos. Ela foi aprovada para uso clínico em 1983 e depois levou a um aprimoramento substancial no resultado do transplante de rim de doadores falecidos, permitindo a prática disseminada do transplante de coração e fígado. Embora sua atividade

imunossupressora potente tenha sido bem-vinda, suas toxicidades presentes eram menos que ideais. Conforme observado, a CsA induz a expressão de TGF-β e grande parte de sua toxicidade pode ser ligada ao aumento na atividade de TGF-β. Um dos efeitos colaterais mais importantes da CsA é a toxicidade renal. A CsA tem um efeito vasoconstritor significativo nas arteríolas renais proximais, causando uma diminuição de 30% no fluxo sanguíneo renal. Sua ação é provavelmente mediada pelo aumento nos níveis de TGF- β, que atuam para aumentar a transcrição de endotelina, um potente vasoconstritor, ativando a via renina-angiotensina e resultando na hipertensão.[24] Os efeitos de remodelagem do TGF-β também induzem a deposição de fibrina, que alguns acreditam cumprir uma função na fibrose normalmente observada durante a nefropatia crônica do aloenxerto. Além disso, a CsA frequentemente causa efeitos colaterais neurológicos que consistem em tremores, parestesia, cefaleia, depressão, confusão, sonolência e, raramente, convulsões. A hipertricose (aumento no crescimento dos pelos) é outro efeito colateral frequente, ocorrendo principalmente na face, braços e dorso em até 50% dos pacientes. A hiperplasia gengival também pode ocorrer e a CsA pode promover a transformação maligna de alguns tipos de células. O uso das CsA em combinação com os corticosteroides permitiu uma diminuição da dose de CsA, resultando em toxicidade reduzida, particularmente a nefrotoxicidade.

Tacrolimo

O tacrolimo foi isolado de amostras de solo japonês em 1984 como parte de um esforço para descobrir novos imunossupressores. Um macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*, o tacrolimo foi considerado detentor de potentes propriedades imunossupressoras.[25] Semelhante à CsA, ele bloqueia os efeitos do NFAT, impede a transcrição de citocinas e interrompe a ativação da célula T.[26] O alvo intracelular é uma proteína imunofilina distinta da ciclofilina, conhecida como proteína da ligação de FK (FK-BP). Foi considerado que o tacrolimo *in vitro* é 100 vezes mais potente para bloquear a produção de IL-2 e IFN-γ que a CsA. Como a CsA, o tacrolimo também aumenta a transcrição de TGF-β, levando aos efeitos benéficos e tóxicos desta citocina. O perfil de efeitos colaterais do tacrolimo é semelhante ao da CsA no que se refere à toxicidade renal, mas os efeitos colaterais cosméticos, como o crescimento anormal dos pelos e a hiperplasia gengival, são substancialmente reduzidos quando comparados com os da CsA. A neurotoxicidade, incluindo tremores e alterações no status mental, é mais pronunciada com o tacrolimo, assim como seu efeito diabetogênico. Foi mostrado que o tacrolimo é extremamente eficiente para o transplante de fígado e ele se tornou o fármaco de escolha na maioria das clínicas.

Preparos para o Esgotamento de Linfócitos

A maioria dos regimes de indução atuais envolve o uso de algum preparo de anticorpos antilinfócitos. Seu mecanismo de ação provavelmente não é entendido na íntegra, mas envolve certa combinação entre o esgotamento e/ou a inativação seletivo ou não seletivo. Eles causam uma profunda imunossupressão, colocando o receptor em risco elevado de infecções oportunistas ou linfoma, e, como consequência, geralmente são limitados ao uso de curto prazo durante dias ou semanas.

Globulina Antilinfócitos

Esses preparos são produzidos pela imunização de outra espécie como um inóculo de linfócitos humanos, seguido pela coleta de soro e a purificação da fração de gamaglobulina. O resultado é um preparo de anticorpo policlonal que contém anticorpos direcionados a uma série de antígenos ou linfócitos. Mais recentemente, os preparos usaram timócitos humanos como o imunogênio. Os dois preparos mais comumente usados são a globulina antitimócitos de coelho (RATG) e de cavalo (ATGAM). O RATG parece mais eficiente que o ATGAM para reduzir a incidência de episódios de rejeição aguda e, consequentemente, é o preparo preferencial na maioria das clínicas de transplante dos Estados Unidos.[27] O preparo policlonal consiste em centenas de anticorpos que revestem dezenas de epitopos acima da superfície da célula T. O resultado é a eliminação da célula T através da lise mediada pelo complemento e a opsonização. Além dos mecanismos simples de esgotamento, o antissoro também interfere na sinalização eficiente do TCR e pode promover uma ligação cruzada inadequada das moléculas da superfície da célula-chave, incluindo receptores coestimuladores e de adesão, resultando na falta de resposta ou anergia.[28]

Esses preparos são usados como agentes de indução e tratamento de resgate para os episódios de rejeição aguda. Mais comumente, o RATG é usado como parte de um protocolo de indução multifármacos que inclui um inibidor da calcineurina e um antiproliferativo como o MMF e a prednisona. Uma estratégia

frequente no transplante renal é o uso sequencial do RATG seguido por um inibidor da calcineurina para evitar os efeitos nefrotóxicos do inibidor da calcineurina no período pós-transplante inicial, e maximizar os efeitos do RATG esgotando ou desativando a maioria das células T no momento crítico da introdução do enxerto. Mais recentemente, o RATG tem sido usado como componente-chave de novos regimes para minimização dos esteroides ou sem o inibidor da calcineurina.[29,30]

Muitos dos efeitos colaterais associados à administração de RATG são relacionados com sua composição policlonal. Surpreendentemente, apenas uma pequena fração das especificidades conhecidas é realmente direcionada para epitopos definidos da célula T. Um efeito colateral importante é a trombocitopenia profunda secundária a anticorpos específicos da plaqueta, dentro do preparo policlonal. Além do esgotamento da célula T, a leucopenia e a anemia podem ocorrer. A imunossupressão excessiva também é uma questão; dado que esses preparos são extremamente eficientes no esgotamento da célula T, existe um aumento na reativação viral e nas infecções virais primárias, incluindo por citomegalovírus (CMV) e os vírus Epstein-Barr (EBV), herpes simples (HSV) e varicela-zóster (VZV). O efeito nas células T específicas do EBV também predispõe os pacientes tratados a uma incidência mais alta de malignidades linfoides associadas ao EBV. Em geral, no entanto, o fármaco é bemtolerado pela maioria dos receptores de transplantes. Os sintomas mais comuns são resultantes da liberação transitória de citocinas após a ligação dos anticorpos. Os calafrios e a febre ocorrem em até 20% dos pacientes, mas essa síndrome de liberação da citocina geralmente é tratada com antipiréticos e anti-histamínicos. Além disso, a resposta é frequentemente moderada nos pacientes que recebem corticosteroides como parte do regime de indução.

Muromonab-CD3

O muromonab-CD3 (OKT3), um anticorpo monoclonal da murino direcionado contra a cadeia humana de CD3 ε (um componente do complexo de sinalização do TCR; Fig. 26-12) foi aprovado pela FDA dos Estados Unidos em 1986. Este foi o primeiro preparo de anticorpo monoclonal disponível no mercado para o uso em transplante de órgãos. Semelhante aos preparos policlonais, existem diversos mecanismos de ação propostos para o OKT3. Na ligação com o CD3, o OKT3 desencadeia a internalização do complexo de TCR, impedindo o reconhecimento do antígeno e a subsequente transdução do sinal. Ele também rotula as células para eliminação através da opsonização e da fagocitose. A dosagem adequada é normalmente monitorada pela citometria de fluxo e a coloração das células $CD3^+$ T nas amostras de sangue do receptor; o esgotamento para menos de 10% da base de referência é considerado uma resposta adequada. É interessante observar que vários dias depois da administração do OKT3 as células T reaparecem, conforme detectado pelas células $CD4^+$ ou $CD8^+$ no sangue periférico; no entanto, essas células não possuem expressão de TCR e são incapazes de gerar uma resposta específica do antígeno. O OKT3 não apenas funciona para comprometer a ativação da célula T pura, mas também é eficiente durante os episódios de rejeição aguda, interferindo na função das células T específicas do antígeno preparadas. Foi mostrado que o OKT3 é superior ao tratamento convencional com esteroides para reverter a rejeição e, consequentemente, melhora a sobrevida do aloenxerto.[31]

Infelizmente, uma vez que o OKT3 é um anticorpo de camundongo, ele pode suscitar uma resposta imune por si só, e o receptor gera anticorpos antimurino direcionados contra as regiões estruturais do anticorpo ou ao local real da ligação. A presença dos anticorpos antimurino limita o efeito desejado e, em um dado momento, impedirá o uso adicional do OKT3. Além disso, a síndrome de liberação da citocina associada à administração de OKT3 pode ser vigorosa, resultando em hipotensão, edema pulmonar e depressão do miocárdio. Uma dose alta de um esteroide é frequentemente administrada por via IV como pré-medicação antes das primeiras administrações de OKT3, na tentativa de minimizar as reações adversas. A dosagem subsequente é menos provável de resultar em sintomas porque a maioria das células-alvo disponíveis para a degranulação foram removidas da periferia. Devido à essa resposta vigorosa e sua imunogenicidade, o OKT3 foi recentemente (2009) retirado de produção e geralmente não está disponível. Existem anticorpos monoclonais mais novos, quiméricos ou humanizados, com mecanismo de ação e especificidade semelhantes aos do OKT3; eles incluem otelixizumab, teplizumab e visilizumab. Atualmente, eles estão sendo investigados para o tratamento de condições autoimunes como doença de Crohn, colite ulcerativa e diabetes do tipo 1.

Anticorpos do Receptor da Anti-Interleucina 2

Como discutido anteriormente, a citocina IL-2 cumpre uma função crítica na ativação e função da célula T. Após o reconhecimento do antígeno e a transdução do sinal através do complexo TCR, a expressão do

IL-2 e seu receptor sofrem uma acentuada regulação ascendente. O receptor consiste em três cadeias, α (CD25), β (CD122), e a cadeia γ do receptor da citocina comum (CD132). Essas cadeias se associam de uma maneira não covalente para formar o complexo do receptor do IL-2. A cadeia α, CD25, é uma proteína de transmembrana do tipo I responsável pela ligação de alta afinidade com o IL-2 nas células T ativadas; ela é crítica para a expansão clonal da célula T (Fig. 26-22). Dada a sua importância na resposta celular, dois anticorpos monoclonais foram desenvolvidos e agora estão aprovados para uso no transplante: daclizumab e basiliximab.[32,33] Ambos diferem em sua composição, porque o daclizumab é humanizado e o basiliximab é um anticorpo quimérico camundongo-humano. Ambos são direcionados contra o CD25 e funcionam para bloquear a ligação do IL-2. Uma vez que o CD25 é preferencialmente expresso nas células T recentemente ativadas, os anticorpos são semisseletivos em seus efeitos, supostamente afetando apenas as células T específicas do aloenxerto que foram ativadas no momento da implantação do enxerto. Uma vez que a resposta da célula T está bemencaminhada, as células T efetoras são menos dependentes da expressão do CD25 e esses anticorpos são menos efetivos. Portanto, os dois anticorpos anti-CD25 são usados apenas durante a fase de indução. Assim como a globulina antitimócito (ATG), foi mostrado que eles impedem ou reduzem a frequência da rejeição aguda quando usados em combinação com o regime-padrão de três fármacos. Recentemente, têm sido usados como parte de regimes para reduzir ou eliminar os inibidores da calcineurina ou dentro dos protocolos de minimização do esteroide. Os dois anticorpos são bemtolerados clinicamente porque não causam os mesmos efeitos colaterais que aqueles observados no OKT3 ou até mesmo na ATG, como a síndrome de liberação da citocina. Diferente do OKT3, o daclizumab e o basiliximab são produtos da engenharia genética, nos quais os componentes estruturais do anticorpo de camundongo foram substituídos pela IgG humana; portanto, são menos prováveis de invocar uma resposta do anticorpo neutralizante sozinhos.

Outras Terapias de Imunoglobulina

Rituximab

O rituximab é um anticorpo quimérico CD20 anti-humano de murino, inicialmente desenvolvido para o tratamento do linfoma de células B e desde então é usado no tratamento do distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT). O CD20 é uma proteína de superfície celular expresso em todas as células B maduras, mas não nas células do plasma. O rituximab liga-se ao CD20 e facilita o ADCC e a citotoxicidade dependente do complemento das células B, além de promover a morte celular programada. Mais recentemente, o rituximab tem sido usado em uma ampla variedade de distúrbios autoimunes. Ele também é usado como componente em algumas estratégias de pesquisa projetadas como terapia de indução em receptores de transplantes altamente sensibilizados que fazem transplante de rim e até mesmo nos emparelhamentos com ABO incompatível. O CD20 não é expresso nas células plasmáticas produtoras de anticorpo. Portanto, sua função para limitar formas agressivas de rejeição pode se relacionar com a função das células B na apresentação do antígeno.

Alentuzumab

Semelhante ao rituximab, o alentuzumab foi originalmente desenvolvido no campo da oncologia para o tratamento de linfoma. Ele é um anticorpo humanizado contra o CD52 humano, uma proteína da superfície celular expressa nos linfócitos e monócitos mais maduros, mas não em seus precursores de célula-tronco. Ele tem sido usado não apenas nos pacientes com linfoma, mas também em doenças autoimunes como a esclerose múltipla e a artrite reumatoide. A administração do alentuzumab é extremamente eficiente para reduzir o número de células T, tanto no sangue periférico quanto nos órgãos linfoides secundários. Além disso, ele esgota, em menor extensão, as células B e monócitos. Diferente de outras estratégias, esse esgotamento pode durar semanas ou meses após a dosagem. Estudos de pesquisas sobre transplantes usando o alentuzumab como agente de indução permitiram a minimização da imunossupressão, particularmente quando combinado com o inibidor da calcineurina.[34,35] Seu uso ideal no transplante ainda não foi estabelecido.

Imunoglobulina Intravenosa

A IVIg é constituída de frações de plasma agrupadas de milhares de doadores e, essencialmente, contém uma amostra representativa de todos os anticorpos encontrados nessa população. Ela é frequentemente empregada no tratamento de várias doenças autoimunes, como a púrpura trombocitopênica idiopática

(PTI), síndrome de Guillain-Barré e miastenia gravis, e também nos pacientes com imunodeficiências graves que apresentam níveis baixos ou ausentes de anticorpos. A IVIg também é usada nos transplantes de órgãos, especificamente para o tratamento da rejeição humoral ou antes do transplante em um receptor altamente sensibilizado, na tentativa de reduzir o PRA e o potencial de correspondência cruzada positiva. Mais recentemente, ela tem sido usada como parte dos protocolos com ABO incompatível. Provavelmente, a IVIg funciona através de vários mecanismos para alterar a resposta imune, incluindo a neutralização dos autoanticorpos e aloanticorpos circulantes através de anticorpos anti-idiotípicos e a regeneração descendente seletiva da produção de anticorpos através de mecanismos mediados pelo Fc.[36]

Agentes Imunossupressores mais Novos

Alvo dos Inibidores da Rapamicina no Mamífero

A rapamicina (sirolimo) foi isolada em uma amostra de solo tirada da ilha de Páscoa, ou Rapa Nui, uma ilha da Polinésia – por isso o nome rapamicina. Ela é um macrolídeo derivado da bactéria *Streptomyces hygroscopicus,* com potentes propriedades imunossupressoras. O everolimo é um derivado da rapamicina que possui propriedades semelhantes. Ambos possuem estruturas semelhantes ao tacrolimo e ligam-se ao mesmo alvo intracelular, o FK-BP, mas nenhum dos agentes afeta a atividade da calcineurina e, consequentemente, não inibe a expressão do NFAT ou IL-2. Em vez disso, o complexo do sirolimo-FK-BP inibe o mamífero alvo da rapamicina (mTOR), especialmente o complexo 1 do mTOR 1 (Fig. 26-22). O mTOR também é chamado de FRAP (proteína associada ao FK-BP-rapamicina) ou RAFT (rapamicina e alvo do FK-BP). O RAFT-1 é uma quinase crítica envolvida na via de sinalização do receptor de IL-2. O resultado é inibição da atividade da quinase p70 S6, uma enzima essencial para a fosforilação do ribossomo e a interrupção da progressão do ciclo celular.[37] Outros receptores também são afetados, incluindo os do IL-4, IL-6 e do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

O sirolimo e o everolimo são potentes inibidores da rejeição nos modelos experimentais. O sirolimo e o tacrolimo podem agir de maneira sinergística para comprometer a rejeição, mas a combinação resulta em uma toxicidade intolerável, principalmente a nefrotoxicidade mediada pelo inibidor da calcineurina. Com frequência, o sirolimo é usado como alternativa aos inibidores da calcineurina em um regime multifármacos ou combinado com outros agentes, permitindo uma redução na dose e minimizando os efeitos colaterais, incluindo os específicos do esteroide e a nefrotoxicidade mediada pelo inibidor da calcineurina. Além das propriedades imunossupressoras, os inibidores do mTOR também mostraram promissores efeitos antitumores. Por exemplo, foi mostrado que o sirolimo promove a morte celular programada nos linfomas da célula B, e o everolimo mostrou uma atividade contra o EBV. Portanto, os dois agentes podem cumprir uma função importante na prevenção da DLPT. O sirolimo e o everolimo também têm sido usados no desenvolvimento de sondas coronarianas para eluição do fármaco e para limitar o índice de reestenose interna da sonda, por causa das propriedades antiproliferativas. Existe uma incidência elevada de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia com os dois agentes, que frequentemente requerem tratamento com agentes para diminuir o colesterol ou a descontinuação do fármaco. As úlceras bucais, as complicações da cicatrização do ferimento (particularmente a incidência elevada de linfoceles) e os níveis elevados de proteinúria e trombocitopenia continuam sendo problemas frequentes e limitam a aplicação universal.

Beletacept

A coestimulação é um componente crítico da ativação de células T puras e foi amplamente estudada como um alvo potencial da manipulação no transplante de órgãos. Uma das vias mais importantes é a interação entre CD28 e CD80-CD86. Conforme descrito anteriormente, a sinalização através do CD28 permite uma produção efetiva de IL-2 e promove a sobrevivência das células através da regulação ascendente das moléculas antiapoptóticas. O CD152 (CTLA-4) é outra molécula de superfície da célula expressa nas células T ativadas, que é mais eficiente na ligação do CD80 e CD86 que do CD28. Uma vez ativadas, as células T começam a expressar o CD152, que interage com o CD80 e o CD86 com uma afinidade mais alta e bloqueia efetivamente a ligação do CD28. Em seguida, o CD152 emite um sinal inibidor para célula T como parte do mecanismo de regulação descendente para a resposta imune. A proteína de fusão consistindo no componente extracelular do CD152 e a cadeia pesada da IgG1 humana foi desenvolvida para bloquear as interações entre CD28–CD80-CD86 e, consequentemente, compromete a estimulação e a ativação da célula T (Fig. 26-22). O CTLA4-Ig (abatacept) é usado clinicamente para várias doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide e psoríase.[38,39] Esforços adicionais para melhorar a eficácia do

CTLA4-Ig resultaram em uma nova forma mutante, o LEA29Y (belatacept). O LEA29Y é uma molécula de segunda geração do CTLA4-Ig que difere em dois resíduos de aminoácido dentro do domínio da ligação, resultando no aumento da afinidade com CD80 e CD86. O aprimoramento resultante na afinidade da ligação levou a propriedades imunossupressoras mais potentes *in vitro* e *in vivo*.[40] Desde então, o belatacept tem sido usado em estudos pré-clínicos com primatas não humanos e em testes clínicos de fase III do transplante renal humano. Ele mostrou uma eficácia equivalente à da ciclosporina nos receptores de transplante renal tratados com MMF e esteroides e parece promover uma função renal superior como um regime livre do inibidor da calcineurina.[41] Uma desvantagem em potencial é que deve ser administrado por via parenteral. Em vez de alguns comprimidos por dia, o paciente deve ir até uma clínica ou um centro de infusão em intervalos de algumas semanas, para o seu tratamento de manutenção. Essa exigência de receber o fármaco em um ambiente clínico pode melhorar a aderência à droga.

Fingolimod

O fingolimod (FTY720) tem um mecanismo de ação único que resulta no sequestro dos linfócitos nos linfonodos, impedindo assim que eles participem da rejeição do aloenxerto ou da autoimunidade. Ele é derivado do fungo *Isaria sinclairii* e é um análogo da esfingosina. O FTY720 requer a fosforilação pela quinase 2 da esfingosina para tornar-se ativo e depois disso liga-se ao receptor do esfingosina-1-fosfato, especificamente o S1PR1 (Fig. 26-22). A ligação do S1PR1 pelo FTY70-P resulta na internalização aberrante do receptor. A falta do receptor na superfície da célula priva os linfócitos dos sinais necessários para o egresso dos órgãos linfoides secundários e, funcionalmente, os aprisiona dentro dos linfonodos. Infelizmente, apesar dos dados experimentais promissores, o FTY720 não mostrou um aumento na eficácia da prevenção da rejeição do aloenxerto renal em dois estudos de fase III de grande porte. Um efeito colateral comum foi a bradicardia autolimitada, documentada nos primeiros testes de segurança. Os testes de fase III, no entanto, revelaram uma diminuição surpreendente na função renal no braço de tratamento do FTY720. Além disso, houve um número preocupante de pacientes que desenvolveram edema macular. Uma vez que não houve um benefício documentado da eficácia e efeitos colaterais novos e inesperados apareceram, os testes clínicos foram interrompidos para o transplante renal. Os testes continuaram para condições autoimunes como a esclerose múltipla. Um teste clínico recente de fase III sugeriu que o FTY720 é superior ao IFN-α1a no tratamento da esclerose múltipla.[42]

Deoxispergualin

O deoxispergualin (DSG; gusperimus) é um derivado do antibiótico antitumor espergualin, que foi isolado do *Bacillus laterosporus* em 1981. Foi observado que o DSG tem propriedades antiproliferativas e imunossupressoras. Embora o mecanismo de ação do DSG não seja completamente entendido, existem evidências de que ele medeia seu efeito predominantemente através da modulação do APC. Ele impede a translocação nuclear do NF-κB, reportadamente através de sua interação com os chaperonas intracelulares Hsp70 e Hsp90.[43] Conforme observado anteriormente, o NF-κB é um fator de transcrição crítico exigido por diversos tipos celulares para uma resposta imune ideal, particularmente a ativação e a sobrevivência da célula T. Semelhante ao efeito dos glicocorticoides, existe uma transcrição reduzida do IL-1 e do TNF-α pelos APCs, redução na expressão do CHM e coestimulação reduzida. O DSG prolongou efetivamente a sobrevivência do aloenxerto em vários modelos experimentais. Um efeito decepcionante é que os estudos clínicos iniciais não foram promissores; por enquanto, o DSG provavelmente terá uma função secundária no campo do transplante.[35]

Complicações da Imunossupressão

O desenvolvimento de agentes imunossupressores foi um passo importante no avanço do campo do transplante, mas esses mesmos agentes também são responsáveis por grande parte da morbidade associada ao transplante de órgãos. Todos os imunossupressores atuais funcionam em maior ou menor extensão de uma forma inespecífica – isto é, uma imunossupressão global e não específica do doador ou do enxerto. A consequência é a ocasional supressão excessiva do sistema imune, resultando em complicações infecciosas, principalmente virais, e um risco elevado de malignidade. Além disso, muitos desses agentes modificam a função das proteínas e vias exigidas para a função celular normal e, consequentemente, sua inibição resulta em efeitos colaterais e não imunes indesejáveis, incluindo o dano direto ao órgão.

Risco de Infecção

Existe um delicado equilíbrio entre a imunossupressão suficiente para impedir a rejeição e a preservação da resposta do hospedeiro aos antígenos e patógenos não associados ao transplante. A introdução do tecido de um indivíduo para outro sempre permite o potencial de transferência de um novo organismo. Atualmente, uma ampla bateria de testes é realizada no doador e no receptor antes do transplante. Esses exames diminuíram amplamente a exposição em potencial do receptor, mas nenhum teste é perfeito e pode ser limitado pela tecnologia disponível e o intervalo entre o explante e o implante. Algumas infecções ainda podem ser transferidas despercebidamente por vários motivos, incluindo a infecção precoce e a falta de soropositividade. As infecções podem ser derivadas do doador, como um órgão CMV-positivo colocado em um receptor CMV-negativo, ou podem surgir de vírus menos comumente transferidos, resultando em infecções primárias pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), da hepatite C ou B (HCV ou HBV), tuberculose, *Trypanosoma cruzi,* do oeste do Nilo, da coriomeningite linfocítica ou da raiva.[44]

A ameaça não vem apenas da exposição aos novos patógenos; o mais importante é que vem daqueles aos quais o receptor provavelmente já foi exposto e hospeda em estado dormente. Normalmente, esses patógenos são controlados após a infecção inicial e permanecem quiescentes. Depois que o sistema imune se torna impotente pela supressão farmacológica, esses patógenos podem ser reativados e tornam-se descontrolados rapidamente. As infecções derivadas do receptor são mais comuns depois do transplante do que as derivadas do doador. Um exemplo comum é a reativação do CMV. A maioria das pessoas já foi exposta ao CMV em algum momento de sua vida. No transplante e no tratamento imunossupressor de indução, a reativação do CMV pode ocorrer, resultando em pneumonia, hepatite, pancreatite ou colite. O CMV também foi implicado nas lesões do receptor de transplante de coração com rejeição crônica, destacando a interação entre a resposta imune e as infecções virais crônicas ou a informação que elas podem induzir. Outras infecções derivadas do receptor incluem tuberculose, certos parasitas (p. ex., *Strongyloides stercoralis*, *T. cruzi*), vírus (p. ex., CMV, EBV, HSV, VZV, HBV, HCV e HIV) e fungos endêmicos (p. ex., *Pneumocystis jiroveci, Histoplasma capsulatam, Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*).

Felizmente, os padrões de infecções oportunistas após o transplante foram alterados pelo uso da profilaxia antimicrobiana rotineira. O risco de reativação é mais alto aproximadamente seis a 12 semanas depois do transplante e novamente depois de períodos de imunossupressão elevada para episódios de rejeição aguda. Os programas de transplante utilizam vários regimes profiláticos, dependendo dos órgãos transplantados. Muitos regimes incluem a vacina de pneumococos, a vacina contra hepatite B, trimetoprima-sulfametoxazol para pneumonia por *Pneumocystis* e infecções do trato urinário, ganciclovir ou valganciclovir para CMV e trocisco clotrimazol ou nistatina para infecções orais e esofagianas por fungos. À medida que as estratégias imunossupressoras evoluíram, causando aumentos na sobrevida do paciente e do enxerto, os patógenos específicos e o padrão da infecção também evoluíram. Por exemplo, recentemente foi reconhecido que os poliomavírus BK e JC cumprem uma função mais importante no transplante do que previamente era entendido. A infecção por BK foi encontrada em associação com a nefropatia progressiva e a obstrução ureteral, e o vírus JC foi associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva. A detecção do DNA viral com BK no sangue e na urina tem sido útil para monitorar a resposta ao tratamento, que inclui minimizar a imunossupressão e o tratamento com terapias alternativas.

Risco de Malignidade

O sistema imune não apenas cumpre uma função crítica para defender o hospedeiro contra o ataque de patógenos, mas também na supervisão e na detecção do câncer, principalmente aqueles motivados pela infecção viral. A consequência é um aumento de quase 10 vezes nos índices de malignidade. Os cânceres de pele, principalmente das células escamosas, são as condições malignas mais comuns no receptor de transplantes e representam morbidade e mortalidade substanciais.[45] Como esperado, os tumores com mediação viral tendem a ocorrer mais frequentemente nos receptores de transplantes. Por exemplo, o papilomavírus humano é associado ao câncer do colo do útero, HBV e HCV com o carcinoma hepatocelular e o vírus do herpes humano 8 com o sarcoma de Kaposi. Em particular, o EBV pode ser associado ao desenvolvimento de DLPT, um termo amplo usado para descrever os linfomas associados ao EBV que ocorrem em receptores de transplantes. O DLPT pode ser assintomático ou envolver um risco de vida; portanto, o tratamento varia desde a redução simples ou remoção da imunossupressão até regimes vigorosos de quimioterapia. Mais recentemente, os pacientes têm sido tratados com agentes antivirais voltados ao EBV ou até mesmo a quimioterapia, incluindo tratamento com anticorpos contra as células do tumor, como o rituximab.

Efeitos Colaterais não Imunes

Embora os imunossupressores atuais tenham se tornado cada vez mais específicos, geralmente ainda são direcionados para as vias que cumprem uma função importante em sistemas diferentes da imunidade. Portanto, a inibição de uma via em nome da imunossupressão também pode levar a consequências não intencionais, se o alvo for crítico para outros processos. Por exemplo, os inibidores da calcineurina são potentes supressores da ativação da célula T, mas sua atividade não apenas diminui a transcrição do IL-2, mas também aumenta a expressão do TGF-β. Os níveis elevados de TGF-β resultam em um aumento na expressão da endotelina e acabam levando à hipertensão. Além disso, o TGF-β pode cumprir uma função crítica no desenvolvimento da nefropatia crônica do aloenxerto, previamente considerada mediada pelo sistema imune, mas agora provavelmente secundária, pelo menos parcialmente, a efeitos colaterais não imunes decorrentes do uso do inibidor da calcineurina.

A evidência histológica da nefrotoxicidade associada ao inibidor da calcineurina é basicamente universal nos transplantes renais em 10 anos. Além disso, esses efeitos prejudiciais não são limitados apenas aos receptores do transplante renal. A incidência de insuficiência renal crônica nos receptores de transplantes não renais é surpreendente, 16,5%.[46] O diabetes pós-transplante de novo início também é um problema importante, principalmente naqueles que recebem tacrolimo ou esteroides. A incidência do diabetes melito de novo início relacionado com os imunossupressores se aproxima de 30% nos primeiros dois anos após o transplante renal, conferindo um risco de morte significativamente mais alto. Além da insuficiência renal, hipertensão e diabetes, a terapia imunossupressora também pode levar a hiperlipidemia, anemia e doença cardiovascular acelerada, que é uma causa importante de morte nos sobreviventes de transplante de longo prazo. Portanto, parece que os mesmos reagentes que promoveram uma nova era de sucesso no transplante de órgãos se provaram grandes colaboradores para a perda do órgão transplantado e/ou do óbito do receptor. Claramente, existe uma necessidade clínica urgente de desenvolver novos agentes imunossupressores que sejam mais específicos, embora menos tóxicos, e de criar estratégias para induzir a tolerância imune para que a imunossupressão de longo prazo possa, em algum momento, ser totalmente eliminada.

Tolerância

A tolerância imunológica já foi considerada o santo graal da biologia do transplante. A autotolerância (discutida anteriormente) envolve a regulação da resposta imune para impedir efeitos indesejados nos tecidos ou proteínas do hospedeiro. Isso é estabelecido e mantido através de mecanismos centrais (*i.e.*, seleção e exclusão pelo timo) e periféricos. A capacidade de desativar a resposta do hospedeiro seletivamente apenas na direção dos antígenos do doador transplantado, enquanto se mantém a imunocompetência, seria altamente desejável. Isso evitaria a necessidade da imunossupressão vitalícia, com suas toxicidades associadas, e eliminaria a rejeição crônica – a principal causa do insucesso final do enxerto.

Já se passaram mais de 50 anos desde os primeiros relatórios da tolerância adquirida. A descoberta da tolerância ao transplante neonatal é creditada a Ray Owen, um geneticista que estudou a herança dos antígenos dos glóbulos vermelhos no gado. Em 1945, ele relatou que os gêmeos dizigóticos apresentavam misturas entre as próprias células e as do seu parceiro gêmeo. Observações anteriores mostraram que os gêmeos dizigóticos bovinos desenvolvem uma fusão de suas placentas durante a vida embrionária. Isso resulta em uma circulação intrauterina comum e na passagem livre dos hormônios sexuais, explicando o fenômeno do gado freemartin. Owen também reconheceu que a circulação comum permite a troca de células hematopoiéticas durante a vida embrionária e o estabelecimento de um estado quimérico. É interessante notar que esses novilhos não desenvolvem isoanticorpos ao seu gêmeo, sugerindo um estado de tolerância imunológica.

Peter Medawar reconheceu a importância da observação de Owen e previu que uma troca de enxerto de pele entre os novilhos dizigóticos poderia verificar a hipótese da tolerância. Junto com seu colega de pós-doutorado Rupert Billingham, ele realizou uma série de experimentos com enxertos, que forneceram um suporte direto ao conceito da tolerância ao transplante adquirida neonatalmente. Experimentos subsequentes de Billingham, Leslie Brent e Medawar mostraram que a tolerância ao transplante adquirida no período neonatal poderia ser adquirida em camundongos pela inoculação de embriões ou a injeção IV de células alogênicas em camundongos recém-nascidos. Medawar ganhou o prêmio Nobel de Medicina em 1960 pela descoberta da tolerância imunológica adquirida.

Assim como existem vários métodos para promover a autotolerância em qualquer indivíduo, muitas

estratégias foram propostas para induzir a tolerância ao transplante, explorando esses caminhos. Isso inclui a exclusão clonal ou a eliminação, a inativação funcional-anergia clonal e a regulação ou supressão das células reativas do doador. Existem raros relatos de casos nos quais os pacientes descontinuaram a imunossupressão por vários motivos e não apresentaram rejeição. Os estudos em andamento nessa pequena população de pacientes procuraram determinar quais mecanismos são responsáveis pela manutenção do enxerto na ausência da imunossupressão. Existem numerosos relatórios de tolerância em modelos experimentais, mas a maioria deles não foram substanciados quando convertidos em modelos animais superiores, como primatas não humanos. Embora existam vários caminhos emocionantes de pesquisa e até mesmo testes clínicos em seres humanos, atualmente não existe um regime comprovado para induzir a tolerância ao transplante que seja amplamente aplicável. Aqui, são discutidas algumas estratégias de interesse particular, em investigação no momento.[47]

Ablação da Célula T

A maioria dos regimes imunossupressores atualmente usados envolve o uso da terapia de indução. Muitos dependem de alguma forma de preparação antilinfócitos, geralmente RATG, para eliminar ou desativar as células do receptor no momento do transplante. Eles são usados logo no início do período pós-transplante, que corresponde ao momento em que a isquemia e a reperfusão do enxerto, acompanhadas pelo trauma cirúrgico, aumentam significativamente o reconhecimento imune. Esses preparos removem as células T da circulação com sucesso por vários dias, e as que continuam presentes permanecem anérgicas por algum tempo. O uso desses agentes reduziu significativamente o índice de rejeição aguda e permitiu a minimização da imunossupressão em vários protocolos diferentes. Até mesmo os agentes mais eficientes no esgotamento foram testados em modelos primatas não humanos, na tentativa de zerar o repertório da célula T e induzir a tolerância ao aloenxerto. Uma imunotoxina específica da célula T foi desenvolvida, resultando no esgotamento quase completo de todas as células T do receptor. A reconstituição não ocorre por aproximadamente um mês. Neste modelo, aproximadamente 50% dos animais desenvolveram tolerância após o esgotamento das células de pré-transplante. Não houve rejeição, e o repertório emergente de células T exibiu a hiporresponsividade específica ao doador, que preservou as respostas a terceiros.

Com base nesses estudos, alguns grupos fizeram testes clínicos usando o esgotamento inicial da célula T do receptor. Vários estudos usaram o alentuzumab para induzir o esgotamento profundo da célula T. Apesar de adquirir um esgotamento equivalente ao obtido com o uso da imunotoxina anti-CD3 com respeito à cinética, magnitude e eficácia nos tecidos linfoides secundários, o tratamento com o alentuzumab sozinho ou em combinação com o deoxispergualin não é suficiente para induzir a tolerância em humanos adultos.[35] O insucesso dessas abordagens centradas na célula T sugere que outros componentes do sistema imune, como as células B ou NK ou monócitos, podem precisar ser usados como alvos especificamente para adquirir a tolerância. Embora o esgotamento não tenha sido capaz de estabelecer a tolerância, ele permitiu minimizar a imunossupressão para a monoterapia com um único agente em alguns casos e provavelmente facilita outras abordagens pró-tolerantes.

Bloqueio de Coestimulação

Como observado anteriormente, a ativação da célula T requer não apenas a interação entre o complexo de TCR e o peptídeo ligado ao CHM, mas também sinais coestimuladores suficientes para promover uma resposta bem-sucedida. A ligação do TCR na ausência de uma estimulação apropriada resulta na inativação ou anergia da célula T. Supostamente, isso é usado como um mecanismo da tolerância periférica para controlar qualquer célula T aberrante e autorreativa que tenha escapado do processo de seleção tímica. Os pesquisadores testaram explorá-lo através do desenvolvimento de anticorpos ou proteínas de fusão projetados para bloquear essas interações coestimuladoras. A interrupção dos trajetos coestimuladores no momento do transplante, portanto, pode inativar ou anergizar seletivamente apenas as células específicas do antígeno do doador, deixando as células não reativas intactas. A imunidade preexistente e as respostas inatas não devem ser afetadas por essa abordagem. Em alguns modelos de animais para o transplante, foi provado que este é o caso, principalmente no bloqueio simultâneo das vias CD28 e CD40. Em roedores e primatas, essa abordagem resultou na sobrevida prolongada de aloenxertos cardíacos e renais, sem a necessidade de qualquer imunossupressão subsequente e sem efeitos colaterais infecciosos ou malignos. A extrapolação desses resultados para a prática clínica também foi decepcionante até o momento. No único teste de intolerância humana ao bloqueio de coestimulação, o hu5C8, um anticorpo monoclonal anti-CD154 humanizado, demonstrou eficácia limitada e foi associado a uma toxicidade tromboembólica em potencial. Conforme observado, os agentes recém-desenvolvidos que bloqueiam a via CD28 estão sendo

testados no momento como agentes de manutenção, podendo abrir caminho para seu uso em futuros testes da tolerância.

Quimerismo Misto

O quimerismo hematopoiético misto é associado a uma forma particularmente robusta de tolerância específica do doador. Essa abordagem envolve mecanismos centrais e periféricos para indução e manutenção da tolerância. O quimerismo misto se refere a um receptor que possui células hematopoiéticas derivadas de si mesmo e do doador, após o transplante de medula óssea. Semelhante ao processo fisiológico normal, os elementos da medula do doador migram para o timo e participam da seleção tímica, resultando no esgotamento central de células T potencialmente reativas ao doador. Supostamente, ocorrem eventos semelhantes dentro da medula óssea para a seleção da célula B. O compartimento periférico pode ser farmacologicamente excluído de uma maneira inespecífica no momento do transplante ou, como alternativa, o antígeno do doador entregue no momento da infusão da medula óssea envolve as células reativas do doador na ausência da coestimulação apropriada. Isso origina o esgotamento periférico, anergia ou regulação, resultando na falta de reação específica do doador.

Em seres humanos, o sucesso no transplante de medula óssea permite aceitar aloenxertos de órgãos subsequentes do mesmo doador, na ausência de imunossupressão. Os regimes convencionais de transplante de medula óssea, no entanto, são tipicamente mieloablativos por natureza e as toxicidades associadas são muito grandes para usar como parte do estudo da tolerância do órgão sólido. Os novos avanços nas técnicas não mieloablativas com menos toxicidade levaram à aplicação clínica e testes de estratégias baseadas no quimerismo misto. Um teste inicial para estudar a eficácia da estratégia do quimerismo misto para induzir a tolerância foi realizado em pacientes altamente selecionados que sofriam de insuficiência renal terminal de e mieloma múltiplo. Esses pacientes receberam simultaneamente a medula óssea e o rim de um irmão com um HLA idêntico. O regime levou ao quimerismo em todos os seis pacientes; quatro apresentaram quimerismo transitório e os outros dois progrediram para quimeras completas. Esses pacientes continuaram operacionalmente tolerantes sem qualquer imunossupressão depois do acompanhamento relatado de até sete anos. Recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores relatou um protocolo semelhante em pares de doador/receptor parentes, vivos e haploidênticos, que resultou no sucesso da indução do quimerismo transitório e da tolerância. Nenhum desses pacientes tinha indicações concomitantes do transplante de medula óssea como mieloma múltiplo, como ocorreu no primeiro teste. Um aloenxerto foi perdido devido a uma rejeição humoral irreversível, mas é interessante notar que os outros quatro receptores mantiveram a função estável do aloenxerto renal por até cinco anos após a retirada completa dos fármacos imunossupressores. O regime de condicionamento exigido resultou no esgotamento profundo das células T, B e NK e em uma substancial mielossupressão, levando à leucopenia grave e síndrome do vazamento capilar. Também é interessante notar que o fenômeno biológico que inspirou o protocolo, o quimerismo misto, não foi obtido em nenhum paciente, sugerindo que o efeito predominante é o da indução intensiva. Embora ainda exista uma necessidade significativa de se desenvolver regimes para induzir a tolerância ao transplante, esse esforço deverá ser equiparado aos resultados excepcionais do paciente e do aloenxerto, atualmente disponíveis nas terapias imunossupressoras.

Xenotransplante

O problema mais complexo no transplante clínico é o déficit de órgãos disponíveis. Mais de 100.000 pessoas estão listadas atualmente e aguardando o transplante de um órgão. Muitas outras poderiam beneficiar-se pelo transplante, mas dado o déficit de órgãos, elas não são atualmente consideradas. Os pacientes colocados na lista de transplante frequentemente esperam pelo órgão por um longo período, durante o qual seu status clínico pode piorar, diminuindo sua capacidade de suportar a cirurgia. Uma fonte alternativa de órgãos pode ser outra espécie, no processo conhecido como xenotransplante. Além de aumentar o suprimento de órgãos disponíveis, o xenotransplante também oferece alguns dos benefícios observados com os doadores vivos, como a redução no tempo de lesão isquêmica e a otimização do status de saúde do receptor. Existe o potencial de novas desvantagens no xenotransplante, como a transmissão viral zoonótica. Os xenoenxertos podem ser concordantes e discordantes, dependendo da proximidade da espécie específica em evolução com os seres humanos. Essa proximidade influencia nitidamente a resposta imune, e as implicações serão discutidas aqui.

Xenoenxertos Concordantes

Os xenoenxertos concordantes são transplantes entre espécies estreitamente relacionadas; para os seres humanos, isso inclui os macacos e primatas do Velho Mundo. O elemento crítico que define um animal como concordante é o conjunto de antígenos de carboidrato na superfície da célula. Da mesma forma que os seres humanos, as espécies concordantes não têm galactosil transferase e, como resultado, seus carboidratos são os antígenos do grupo sanguíneo típico que não possuem o dissacarídeo N-ligado galactose-α-1,3-galactose (α-Gal). Portanto, os anticorpos naturais presentes na circulação dos possíveis receptores humanos podem ser previstos por uma tipagem simples do grupo sanguíneo, evitando, assim, o problema da rejeição hiperaguda. Embora a rejeição hiperaguda não seja uma ameaça, os mecanismos típicos da rejeição do enxerto permanecem, incluindo rejeição celular e vascular aguda e, supostamente, rejeição crônica. É surpreendente notar que a maioria dos elementos moleculares críticos responsáveis pela apresentação do antígeno e a rejeição mediada pela célula T são evolucionariamente conservados nos mamíferos. Isto é, as moléculas de CHM, proteínas de adesão e moléculas coestimuladoras são semelhantes entre as diferentes espécies e adequadas para a função imune. Consequentemente, os xenoenxertos concordantes passam pela rejeição celular e humoral de uma maneira semelhante a um CHM totalmente não equiparado, na ausência da imunossupressão.

Vários modelos experimentais do transplante do xenoenxerto concordante, bem como iniciativas ocasionais na área clínica, demonstraram claramente que o xenotransplante concordante é viável. O caso mais famoso ocorreu quase 25 anos atrás, quando os médicos transplantaram o coração de um babuíno em um lactente nascido com síndrome do coração hipoplástico. A criança sobreviveu por 20 dias depois do transplante, antes de sucumbir à rejeição mediada principalmente por elementos humorais.[48] Esse avanço no território do xenotransplante clínico destacou as questões éticas associadas ao transplante entre primatas e seres humanos. A aplicação disseminada de xenoenxertos concordantes esgotaria rapidamente o suprimento de primatas não humanos, principalmente quando um índice de perda extrapolada de aloenxertos mal equiparados é levado em consideração. Além disso, existe uma significativa preocupação com a transferência zoonótica de doenças – em particular, a transmissão retroviral – que colocaria o paciente e o público em um risco indevido. Dados esses fatores, não é provável que o xenotransplante concordante tenha uma aplicação disseminada.

Xenoenxertos Discordantes

Conforme observado, a concordância do transplante entre as espécies é determinada predominantemente com base na expressão da enzima galactosil transferase. Ela é responsável pela expressão diferencial das metades dos carboidratos na superfície celular de espécies discordantes, principalmente a expressão de α-Gal. Considerando receptor humano, os doadores do xenoenxerto discordantes incluiriam macacos do Novo Mundo e outros mamíferos, mas, por questões fisiológicas (p. ex., tamanho do órgão, disponibilidade), os porcos seriam os doadores animais preferenciais. Quando os órgãos de espécies discordantes são transplantados para seres humanos, eles passam rapidamente por uma rejeição hiperaguda. O mecanismo primário baseia-se na presença de anticorpos de IgM pré-formados contra as metades do carboidrato na superfície celular, particularmente o α-Gal. Esses anticorpos chamados de naturais são semelhantes aos anticorpos que definem os antígenos do grupo sanguíneo. No transplante, eles se ligam às células endoteliais no órgão doador e, em uníssono com o complemento, precipitam uma reação irreversível de dano celular, trombose e insucesso imediato do enxerto. Como no xenoenxerto concordante, as demais respostas imunes adquiridas e inatas também podem cumprir um papel importante no processo de rejeição.

Apesar da resposta imune agressiva provocada pelo transplante dos xenoenxertos discordantes, há ainda entusiasmo e pesquisa visando estabelecer uma fonte xenogênica de órgãos doadores. Vários grupos desenvolveram porcos transgênicos que expressam proteínas reguladoras do complemento humano como CD59, CD55 (DAF, fator de aceleração da deterioração) e a proteína do cofator da membrana. Outros grupos desenvolveram animais desprovidos da α-1,3-galactosiltransferase, o que eliminaria a expressão de α-Gal, removendo o principal alvo da ativação do complemento. Babuínos com corações transplantados de porcos transgênicos DAF tiveram uma sobrevida prolongada quando comparados com os porcos doadores de controle. Com tratamentos adicionais, incluindo a imunossupressão convencional, o anticorpo monoclonal anti-C5, o fator do veneno de serpentes e uso do receptor do complemento solúvel do tipo 1, a rejeição hiperaguda pode ser impedida, e a sobrevida pode ser prolongada de minutos para semanas. Embora existam barreiras significativas antes da aplicação clínica, a engenharia genética pode permitir o suprimento infinito de órgãos feitos sob encomenda.

Novas áreas de transplante

Transplante de Células das Ilhotas

O conceito do transplante de células das ilhotas para tratar o diabetes não é novo, mas a reversão confiável do diabetes após o transplante das ilhotas é uma conquista relativamente recente. As técnicas de isolamento de ilhotas foram refinadas na maior parte na segunda metade do século XX. A aplicação clínica desta técnica, no entanto, foi amplamente comprometida pela falta de técnicas de isolamento e regimes imunossupressores eficientes, que incluíram fármacos diabetogênicos como os esteroides, que acabaram promovendo o diabetes e provocaram resultados ruins (≈10% dos receptores se tornaram independentes da insulina depois do transplante). No ano 2000, um grupo de Edmonton, Alberta, Canadá, demonstrou uma independência bem-sucedida e coerente da insulina após o transplante das ilhotas. A principal mudança foi o desenvolvimento de um protocolo imunossupressor isento de esteroides, que incluiu tacrolimo de baixa dose, sirolimo e daclizumab.

O relatório gerou um incrível entusiasmo dentro da comunidade do diabetes, mas tal otimismo inicial foi desde então temperado por resultados de longo prazo menos promissores. Em um estudo multicêntrico subsequente, menos da metade dos 36 pacientes adquiriu a independência de insulina um ano após o transplante, e aqueles que a adquiriram inicialmente a perderam com o passar do tempo. Além das questões da eficácia de longo prazo, o transplante das ilhotas é associado a custos substanciais e existem questões sobre sua segurança e utilidade. Apesar desses problemas, o campo do transplante de ilhotas é extremamente promissor, incluindo a pesquisa focada na expansão das ilhotas *ex vivo*, como o uso das células-tronco, protocolos imunossupressores mais novos e eficientes, porém menos tóxicos, regimes de tolerância e xenotransplante.

Transplante de Tecido Composto

Esse transplante envolve a transferência de alguns tipos de tecido dentro de um enxerto, incluindo pele, gordura, músculo, nervos, vasos sanguíneos, tendão e osso. Anualmente, existem milhões de pacientes com membros perdidos ou lesões extensivas do tecido mole que poderiam beneficiar-se com a reconstrução usando a transferência de tecido composto. Vários dos casos foram destacados na mídia nos últimos anos e o debate ético sobre um transplante que não tem como fim salvar a vidas gerou uma ampla discussão. O primeiro transplante de mão bem-sucedido foi realizado em Lyon, na França, em 1988. Desde então, um total de 40 mãos foi transplantado em 32 pacientes no mundo todo. Muitos recuperaram níveis excelentes de função, incluindo a capacidade de amarrar sapatos, discar em um celular, girar uma maçaneta e arremessar uma bola, além da sensibilidade ao frio e ao calor. Infelizmente, em alguns pacientes a amputação da mão transplantada foi necessária depois da rejeição descontrolada, na maioria dos casos atribuída à não aderência. Logo depois dos primeiros relatos de transplante da mão, houve numerosas descrições de outros aloenxertos bem-sucedidos de tecido composto, incluindo laringe, traqueia[49] e, mais recentemente, o rosto.[50]

O primeiro aloenxerto composto bem-sucedido para o rosto foi relatado por alguns cirurgiões na França em 2005. Pouco tempo depois, em 2008, o primeiro transplante de rosto humano quase total nos Estados Unidos foi realizado em um paciente com um trauma grave no rosto central após um ferimento à bala. Em comparação com suas condições antes do transplante, após a cirurgia ela pôde respirar pelo nariz, sentir odores e sabores, falar de maneira inteligível, comer alimentos sólidos e beber em um copo (Fig. 26-23).[50] Diferente do transplante tradicional de órgãos sólidos, muitos casos de transplante de tecido composto provocam dilemas éticos, econômicos e clínicos. Alguns argumentam que sujeitar o receptor aos riscos da cirurgia e da imunossupressão vitalícia para um transplante que não irá salvar a vida pode não ser apropriado. Todavia, esses transplantes podem transformar totalmente a vida de um paciente gravemente incapacitado ou desfigurado, melhorando a forma e a função. Com o advento de imunossupressores cada vez menos tóxicos e as possíveis estratégias de tolerância, o transplante do tecido composto se tornará uma parte cada vez mais importante do tratamento clínico-padrão.

FIGURA 26-23 Transplante do rosto humano. **A**, Varredura por TC do receptor antes e três meses depois do transplante quase total do rosto. **B**, Perfis do receptor antes e seis meses depois da reconstrução. (De Siemionow M, Papay F, Alam D, *et al.*: Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. Lancet 374:203–209, 2009.)

Conclusão

Mais de 50 anos se passaram desde o primeiro transplante de órgão sólido bem-sucedido. Hoje, a cada ano milhares de pacientes com doença de fase final fazem um transplante que salva sua vida. O conceito de substituir um órgão doente por outro saudável é simples, embora os detalhes do controle da resposta de rejeição possam se tornar complexos. Normalmente, o sistema imune gera uma resposta altamente organizada, porém regulada, quando desafiado. Muitos dos principais detalhes da resposta imune normal foram descritos por pesquisadores que estavam examinando os mecanismos da rejeição do aloenxerto. Na verdade, muitos cirurgiões ganharam o prêmio Nobel de Medicina pelas suas contribuições significativas para o campo.

Embora a taxa de sobrevivência do aloenxerto a curto prazo tenha melhorado estavelmente, ainda existem muitos problemas que poderiam ser melhorados. A disponibilidade de órgãos de doadores adequados continua sendo o problema mais urgente, impedindo que a maioria dos receptores em potencial faça um transplante de conservação da vida. Continuam os progressos no xenotransplante e na engenharia de tecidos; isso pode fornecer um suprimento ilimitado de órgãos transplantáveis seguros. Conforme observado, existem desvantagens significativas na terapia imunossupressora não seletiva, incluindo um risco elevado de infecções e malignidades, restrições econômicas e efeitos de longo prazo (p. ex., insuficiência renal, diabetes, hiperlipidemia, doença cardiovascular). Os agentes imunossupressores-alvo continuam sendo desenvolvidos e testados. Por fim, o objetivo seria uma imunossupressão isenta de riscos e específica do doador. O desenvolvimento de um regime seguro e amplamente aplicável que produza uma tolerância confiável ao transplante eliminaria muitos dos problemas atualmente associados ao transplante de órgãos. O surgimento e o desenvolvimento do transplante de órgãos são milagres médicos do último século. Os desafios continuam, mas os cirurgiões e os cientistas do transplante indubitavelmente estão à frente da descoberta e da inovação enquanto avançamos.

Leituras sugeridas

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S. *Cellular and molecular immunology*, ed 6. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. *Texto conciso e bem desenvolvido sobre imunologia.*

Brent, L. *A history of transplantation immunology*. San Diego: Academic Press; 1997. *Uma perspectiva histórica interessante sobre o desenvolvimento da imunologia no transplante.*

Fishman, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357:2601–2614. *Revisão inteligente sobre a infecção no transplante.*

Halloran, P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004; 351:2715–2729. *Excelente revisão sobre o transplante clínico e a imunossupressão.*

Kirk, A. D. Induction immunosuppression. *Transplantation*. 2006; 82:593–602. *Revisão da imunossupressão de indução, incluindo uma análise sobre importantes testes clínicos.*

Newell, K. A., Larsen, C. P., Kirk, A. D. Transplant tolerance: Converging on a moving target. *Transplantation*. 2006; 81:1–6. *Revisão dos conceitos atuais sobre a tolerância ao transplante.*

Referências bibliográficas

1. Carrel, A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA*. 1983; 250:944–953.
2. Billingham, R. E., Brent, L., Medawar, P. B. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953; 172:603–606.
3. Murray, J. E., Lang, S., Miller, B. F. Observations on the natural history of renal homotransplants in dogs. *Surg Forum*. 1955; 5:241–244.
4. Dempsey, P. W., Allison, M. E., Akkaraju, S., et al. C3d of complement as a molecular adjuvant: Bridging innate and acquired immunity. *Science*. 1996; 271:348–350.
5. Campbell, R. D., Trowsdale, J. Map of the human MHC. *Immunol Today*. 1993; 14:349–352.
6. Parham, P., Ohta, T. Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. *Science*. 1996; 272:67–74.
7. Bjorkman, P. J., Saper, M. A., Samraoui, B., et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 1987; 329:506–512.
8. Bevan, M. J. Cross-priming. *Nat Immunol*. 2006; 7:363–365.
9. Brown, J. H., Jardetzky, T. S., Gorga, J. C., et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature*. 1993; 364:33–39.

10. Teyton, L., O'Sullivan, D., Dickson, P. W., et al. Invariant chain distinguishes between the exogenous and endogenous antigen presentation pathways. *Nature*. 1990; 348:39–44.
11. Davis, M. M., Bjorkman, P. J. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature*. 1988; 334:395–402.
12. Kappler, J. W., Roehm, N., Marrack, P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell*. 1987; 49:273–280.
13. Viola, A., Lanzavecchia, A. T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds. *Science*. 1996; 273:104–106.
14. Chambers, C. A., Allison, J. P. Co-stimulation in T cell responses. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9:396–404.
15. Larsen, C. P., Pearson, T. C. The CD40 pathway in allograft rejection, acceptance, and tolerance. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9:641–647.
16. Schwartz, R. H. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science*. 1990; 248:1349–1356.
17. Wood, K. J., Sakaguchi, S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:199–210.
18. Gloor, J. M., DeGoey, S. R., Pineda, A. A., et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3:1017–1023.
19. Gourishankar, S., Halloran, P. F. Late deterioration of organ transplants: A problem in injury and homeostasis. *Curr Opin Immunol*. 2002; 14:576–583.
20. Rhen, T., Cidlowski, J. A. Antiinflammatory action of glucocor ticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353:1711–1723.
21. Calne, R. Y., Murray, J. E. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322. *Surg Forum*. 1961; 12:118–120.
22. Sollinger, H. W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995; 60:225–232.
23. Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U., et al. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976; 6:468–475.
24. Kirk, A. D., Jacobson, L. M., Heisey, D. M., et al. Posttransplant diastolic hypertension: associations with intragraft transforming growth factor-beta, endothelin, and renin transcription. *Transplantation*. 1997; 64:1716–1720.
25. Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S., et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987; 40:1256–1265.
26. Fruman, D. A., Klee, C. B., Bierer, B. E., et al. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:3686–3690.
27. Hardinger, K. L., Rhee, S., Buchanan, P., et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008; 86:947–952.
28. Merion, R. M., Howell, T., Bromberg, J. S. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*. 1998; 65:1481–1489.
29. Swanson, S. J., Hale, D. A., Mannon, R. B., et al. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet*. 2002; 360:1662–1664.
30. Matas, A. J., Kandaswamy, R., Gillingham, K. J., et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression—a 5-year experience. *Am J Transplant*. 2005; 5:2473–2478.
31. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med*. 1985; 313:337–342.
32. Vincenti, F., Kirkman, R., Light, S., et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338:161–165.
33. Nashan, B., Moore, R., Amlot, P., et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*. 1997; 350:1193–1198.
34. Calne, R., Friend, P., Moffatt, S., et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet*. 1998; 351:1701–1702.
35. Kirk, A. D., Hale, D. A., Mannon, R. B., et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H).

Transplantation. 2003; 76:120–129.
36. Samuelsson, A., Towers, T. L., Ravetch, J. V. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001; 291:484–486.
37. Kuo, C. J., Chung, J., Fiorentino, D. F., et al. Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature*. 1992; 358:70–73.
38. Kremer, J. M., Westhovens, R., Leon, M., et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*. 2003; 349:1907–1915.
39. Abrams, J. R., Lebwohl, M. G., Guzzo, C. A., et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest*. 1999; 103:1243–1252.
40. Larsen, C. P., Pearson, T. C., Adams, A. B., et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005; 5:443–453.
41. Vincenti, F., Larsen, C., Durrbach, A., et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2005; 353:770–781.
42. Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:402–415.
43. Nadler, S. G., Tepper, M. A., Schacter, B., et al. Interaction of the immunosuppressant deoxyspergualin with a member of the Hsp70 family of heat shock proteins. *Science*. 1992; 258:484–486.
44. Fishman, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357:2601–2614.
45. Euvrard, S., Kanitakis, J., Claudy, A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003; 348:1681–1691.
46. Ojo, A. O., Held, P. J., Port, F. K., et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003; 349:931–940.
47. Newell, K. A., Larsen, C. P., Kirk, A. D. Transplant tolerance: Converging on a moving target. *Transplantation*. 2006; 81:1–6.
48. Bailey, L. L., Nehlsen-Cannarella, S. L., Concepcion, W., et al. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*. 1985; 254:3321–3329.
49. Delaere, P., Vranckx, J., Verleden, G., et al. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362:138–145.
50. Siemionow, M., Papay, F., Alam, D., et al. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet*. 2009; 374:203–209.

CAPÍTULO 27

Transplante de fígado

Nancy L. Ascher

HISTÓRIA
INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES
TRANSPLANTE DE FÍGADO DE UM DOADOR VIVO
ASPECTOS TÉCNICOS
COMPLICAÇÕES INICIAIS
DOADORES COM CRITÉRIOS ESTENDIDOS
AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS ANORMAIS DE TESTES DA FUNÇÃO HEPÁTICA
IMUNOSSUPRESSÃO APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO
RETRANSPLANTE E DOENÇA RECORRENTE
TRANSPLANTE DE FÍGADO NO CARCINOMA HEPATOCELULAR
FUNÇÃO DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEPÁTICAS NA SUBSTITUIÇÃO DO FÍGADO

História

A capacidade de substituir o fígado humano com sucesso reflete a rica história do transplante, que foi muito além da troca de pele e de tecido com o desenvolvimento das técnicas vasculares. A sutura de vasos sanguíneos, descrita por Alexis Carrel no início do século XX, possibilitou aos pesquisadores a implantação de órgãos inteiros pela primeira vez. Esse desenvolvimento preparou o cenário para a implantação de órgãos em seres humanos.

O rim foi o primeiro órgão cujo transplante foi tentado. A falta de diálise gerou a necessidade e a produção de urina era um marcador imediatamente visível do sucesso do transplante. Com os avanços foi iniciado o trabalho para outros órgãos sólidos, mas os aspectos técnicos eram mais difíceis que no transplante de rim. O progresso inicial do transplante de rim foi relacionado à facilidade da técnica cirúrgica, em comparação com outros órgãos e relacionadas às questões imunológicas com progresso evolutivo até o desenvolvimento do agente imunossupressor azatioprina. O primeiro transplante bem-sucedido de um rim humano ocorreu em 1954.[1] Neste procedimento inédito não houve a necessidade de imunossupressão porque foi um transplante de um doador vivo, trocado entre gêmeos idênticos; este caso foi a prova de conceito de que o transplante de um órgão sólido poderia ser realizado com sucesso. O campo do transplante de rim também foi motivado pelo governo americano, que autorizou o suporte ao paciente com doença renal em estágio final, promovendo avanços no transplante de rim e na hemodiálise. O desenvolvimento paralelo do conceito da morte cerebral[2] resultou em uma possível fonte de órgãos de doadores para o campo do transplante, que estava em desenvolvimento.

O primeiro transplante de um fígado humano foi realizado em 1963 pelo Dr. Thomas Starzl. O paciente sofria de atresia biliar, tinha coagulopatia e não sobreviveu à cirurgia.[3] Tentativas adicionais em Berlim, Boston e Paris também não tiveram sucesso. Sucessos iniciais subsequentes no transplante ortotópico de

fígado ocorreram em pacientes com câncer hepático. Esses pacientes apresentavam menos hipertensão portal e a cirurgia era relativamente simples, mas não houve sobreviventes de longo prazo por causa da doença recorrente, problemas técnicos e falta de imunossupressão adequada.

No começo dos anos 1980, o transplante de fígado nos Estados Unidos era limitado a alguns programas; os resultados iniciais foram ruins, com sobrevivência inferior a 30% em um ano. Um grande avanço ocorreu com a introdução clínica da ciclosporina para a imunossupressão no transplante de órgãos sólidos.[4] Seu uso em receptores de transplante de fígado permitiu grandes desenvolvimentos neste campo.

Com o aumento do sucesso no transplante de fígado, mais clínicas iniciaram programas e um número crescente de pacientes obteve as vantagens desse tratamento. Na tentativa de fornecer o transplante em tempo hábil para os pacientes mais necessitados, foram desenvolvidos esquemas de distribuição e a alocação dos pacientes na lista de espera tornou-se baseada no binômio necessidade/ gravidade, e não no tempo de permanência na lista (ver adiante "Déficit de Órgãos, Modelo para a Doença Hepática de Estágio Final e Distribuição de Fígados").

A crescente disparidade entre fígados de doadores disponíveis com morte cerebral e os possíveis receptores levou a alguns avanços para aumentar o *pool* de doadores. Isso inclui o transplante de fígado dividido (*split liver*), de fígados de doadores vivos e uso de doadores após a parada cardíaca. Esses tópicos serão discutidos em detalhes em itens posteriores.

Indicações e contraindicações

Indicações

À medida que o resultado do transplante de fígado melhorou, as indicações se expandiram para incluir qualquer paciente com risco de vida devido à insuficiência hepática crônica, doença hepática crônica com descompensação aguda, insuficiência hepática aguda e deficiência de enzimas (Tabela 27-1). O transplante de fígado também é indicado, em grau limitado, para os pacientes com tumores primários do fígado.

Tabela 27-1

Indicações para o Transplante de Fígado

ADULTOS		CRIANÇAS	
Cirrose não colestática	65	Atresia biliar	58
Hepatite viral B e C		Erros inatos do metabolismo	11
Alcoólico*		Colestático	9
Criptogênico		Colangite esclerosante primária	
Colestático	14	Síndrome de Alagille	
Cirrose biliar primária		Autoimune	4
Colangite esclerosante primária		Hepatite viral	2
Autoimune	5	Diversos	16
Neoplasma maligno	2		
Diversos	14		

*A maioria dos pacientes alcoólicos também apresenta o vírus da hepatite C.

O primeiro problema da candidatura para o transplante é se um determinado paciente poderia ser beneficiado com a substituição do fígado. O segundo é se o paciente pode suportar o desafio de uma cirurgia de transplante de fígado. O comprometimento da função cardíaca ou pulmonar pode proibir o paciente como candidato. Em alguns casos, a insuficiência de um sistema de órgãos adicional pode determinar a necessidade de transplantes combinados. Embora os transplantes de rim-fígado sejam relativamente comuns, os de coração-fígado e pulmão-fígado são raros.[5]

Independentemente da causa específica da doença hepática, pacientes com doença hepática crônica em

deterioração tendem a apresentar sinais e sintomas comuns. Isso inclui coagulopatia, trombocitopenia, perda de massa muscular com desnutrição, ginecomastia, ascites, varizes, encefalopatia e insuficiência renal. Essas perturbações fisiológicas podem causar complicações que envolvem risco de vida; os pacientes com ascites são suscetíveis à peritonite bacteriana espontânea ou ao desenvolvimento de uma fístula peritoneal-pleural. O sangramento gastrointestinal é uma possível complicação das varizes esofagianas e gástricas.

Uma exacerbação aguda da doença hepática crônica pode ser desencadeada por sepse, sangramento gastrointestinal ou insuficiência renal progressiva. Alguns quadros, como a doença de Wilson ou a hepatite autoimune, podem apresentar uma descompensação aguda sem um diagnóstico prévio de doença hepática.

Muitas proteínas essenciais se originam no fígado. Os erros inatos do metabolismo refletem a falha na produção de enzimas cruciais no fígado. O transplante de fígado cura a doença, substituindo as células hepáticas que apresentam vias metabólicas competentes, sendo recomendado para as doenças em que não existe comprometimento do sistema nervoso central.

Insuficiência Hepática Fulminante

Este quadro se refere ao início agudo da insuficiência hepática, com a ausência de uma doença hepática prévia. A entidade é definida como a presença de encefalopatia dentro de oito semanas da icterícia.

Além da encefalopatia, a doença é caracterizada por icterícia, coagulopatia, acidose metabólica e insuficiência renal. A encefalopatia pode progredir para o coma. Uma vez que o paciente atinge a encefalopatia do estágio 4, o índice do sucesso do tratamento sem transplante varia de 5 a 20%, dependendo da causa.[6] A sua causa mais comum nos Estados Unidos e Inglaterra é a *overdose* de acetaminofeno acidental ou intencional. Na Ásia, a hepatite aguda por infecção viral por hepatite B é a causa mais comum.[8] Em um número significativo de casos, a causa específica é desconhecida. A *overdose* de acetaminofeno possui um prognóstico relativamente bom sem transplante se as funções metabólicas relacionadas ao fígado forem mantidas.

Os segredos do sucesso do transplante de fígado na insuficiência hepática fulminante são reconhecimento precoce e listagem para o transplante, tratamento do edema cerebral, prevenção de infecção e transplante em tempo hábil. A morte cerebral decorrente do edema cerebral é uma causa comum de morte nesses pacientes. Dependendo da causa do potencial de regeneração do fígado, o dispositivo de assistência hepática ou transplante de hepatócitos pode ser uma alternativa ao transplante de fígado, mas essas modalidades são experimentais no momento.

Hepatite C e Transplante de Fígado

A infecção crônica por hepatite C é a indicação mais comum para transplantes no mundo ocidental. Nos Estados Unidos, estima-se que cinco milhões de indivíduos estejam infectados com hepatite C. Em aproximadamente 20% desses pacientes, um estado de lesão crônica se desenvolve no fígado, com a progressão para cirrose e insuficiência hepática. A hepatite C pode ser subdividida em cinco grupos ou sorotipos. O sorotipo mais comum nos Estados Unidos é o genótipo 1. O tipo 1 responde menos à medicação antiviral que o genótipo 2 ou 3.

A infecção por hepatite C recorre após o transplante porque o vírus reside em outros tecidos além do fígado. A agressividade da hepatite C recorrente depois do transplante de fígado não pode ser prevista; os fatores de risco incluem idade do doador, tratamento para a rejeição aguda e nível de viremia da hepatite C no momento do transplante.[9] Outro fator que prevê a severidade da reinfecção é o tratamento para a rejeição após o transplante (com esteroides adicionais ou preparações antilinfócitos).[10] O transplante do fígado de um doador com mais de 40 anos é associado a um risco mais alto de cirrose recorrente do que quando o doador é mais jovem. O tratamento da hepatite C com interferon e ribavirina é eficiente em aproximadamente 50% dos pacientes antes do transplante e em 30 a 40% no pós-transplante.[11] Foi sugerido que o tratamento pré-transplante dos pacientes para os quais um doador vivo foi identificado pode ser acompanhado pelo transplante planejado como tratamento de resgate. O sucesso do tratamento pré-transplante da hepatite C depende do nível de viremia do receptor. As limitações do tratamento com interferon e ribavirina são a supressão da medula óssea e a resposta inflamatória sistêmica associada à sua administração. Nos pacientes com cirrose, o sequestro esplênico de plaquetas e neutrófilos limita a terapia pré-operatória com interferon e ribavirina.

A infecção crônica por hepatite C também é um fator de risco importante para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Foi estimado que o aumento atual na incidência de CHC reflete a epidemia

de hepatite C nos Estados Unidos dos anos 1960 até os 1970.[12]

Hepatite B

A infecção crônica por hepatite B é a causa mais comum de doença hepática crônica nas regiões endêmicas da Ásia e África, e a causa mais comum da morte decorrente da hepatite no mundo todo.[13]

A vacina contra a hepatite B é eficiente para induzir a formação de anticorpos que protegerão contra a exposição à hepatite B. À medida que o uso da vacina contra hepatite B se dissemina pelo mundo, podemos esperar uma diminuição geral da incidência de infecção por hepatite B com o passar do tempo.

No passado, a hepatite B era um problema significativo após o transplante, com a rápida reinfecção do enxerto. A terapia efetiva com agentes antivirais e a globulina hiperimune erradicou amplamente a recorrência da doença após o transplante.

Cirrose Biliar Primária

Esta é uma forma de doença hepática colestática autoimune, com lesão inflamatória nos canais biliares. É uma causa crônica da insuficiência hepática e caracterizada por marcadores autoimunes e alguma resposta aos imunossupressores.[14] Essa doença é mais comum nas mulheres. A doença pode recorrer anos depois do transplante, mas sua recorrência é improvável de progredir para a necessidade de retransplante.

Colangite Esclerosante Primária

Esta é uma doença autoimune mais frequente nos homens. Ela progride com o passar dos anos para um quadro colestático associado à cicatrização dos canais biliares intra e extra-hepáticos. A doença é associada à colite ulcerativa em aproximadamente 90% dos pacientes. Em um número pequeno de pacientes (< 10%), o processo é associado ao colangiocarcinoma.[15] O envolvimento do canal biliar na colangite esclerosante primária determina o uso da coledocojejunostomia nos pacientes submetidos ao transplante de fígado. A colangite esclerosante primária também pode recorrer depois do transplante, embora sua recorrência seja rara.

Doença Hepática Alcoólica

O abuso crônico do álcool pode causar a cirrotização do fígado, levando à cirrose com descompensação clínica. Os pacientes que param de usar álcool podem impedir a progressão da doença. A doença hepática alcoólica pode ser vista em associação com outros insultos crônicos ao fígado, como a hepatite C crônica e, neste cenário, é mais provável de progredir para a descompensação. A maioria dos centros de transplante exige abstinência do álcool após o transplante e por um período (normalmente seis meses) antes do procedimento, para o paciente demonstrar que entende que o álcool contribui para a doença e está comprometido com a abstinência.

Esteato-hepatite Não Alcoólica

Esse quadro[16] reflete uma epidemia iminente de doença hepática, associada à epidemia de obesidade e síndrome metabólica nos Estados Unidos. A infiltração de gordura no fígado, com inflamação e subsequente lesão e fibrose, são as características histológicas. A síndrome metabólica associada e o diabetes determinam a avaliação das artérias coronárias desses receptores em potencial. A esteato-hepatite não alcoólica pode recorrer após o transplante.

Atresia Biliar

Esta é a indicação mais comum de transplante de fígado no paciente pediátrico. A incidência é de um em 40.000 nascidos vivos e é uma grande preocupação no lactente com icterícia persistente após o nascimento. Seu diagnóstico é firmado com a biópsia do fígado e o achado de um canal biliar extra-hepático ausente no momento da laparotomia. Sua causa não está clara.

Os lactentes afetados são tratados com a hepaticojejunostomia (procedimento de Kasai). O sucesso do procedimento é determinado pelo cirurgião logo após o nascimento e o tamanho dos canais biliares na placa de canais biliares. A colangite pós-Kasai pode acelerar a necessidade de transplante. Uma indicação precoce do transplante em crianças é a ausência de crescimento. A intervenção com o transplante nessa

fase pode permitir a recuperação do crescimento. No transplante, o procedimento em Y de Roux é exigido para a drenagem biliar.

Contraindicações

Os pacientes com doença hepática são amplamente avaliados para determinar sua candidatura para o transplante. As funções cardíaca, pulmonar e renal são avaliadas. Os pacientes também são examinados por um assistente social ou outro profissional de saúde mental, para a avaliação psicossocial. Cada paciente é avaliado individualmente para determinar a relação risco-benefício. Geralmente existem contraindicações relativas e absolutas aceitas ao transplante. Em geral, elas refletem a expectativa de um resultado ruim.

As infecções sistêmicas são consideradas contraindicações ao transplante e as infecções bacterianas e fúngicas descontroladas são contraindicações absolutas. As infecções no fígado, como a colangite, podem ser uma exceção a esta regra. A infecção por HIV é considerada uma contraindicação por alguns grupos, mas vários estudos mostraram resultados comparáveis com os de pacientes de controle equivalentes, se o vírus for controlado.[17]

A insuficiência de outro órgão pode ser uma contraindicação ao transplante se esse órgão não puder ser substituído ou se não houver expectativa de recuperação. O transplante de rim acompanha o transplante de fígado em 5% dos casos. Ocasionalmente, o transplante de fígado-coração é realizado para doenças como amiloidose; o transplante combinado de fígado-pulmão para doenças como a fibrose cística foi realizado em circunstâncias raras.[5]

Pacientes com doença hepática crônica podem desenvolver manifestações pulmonares. A hipertensão portopulmonar é considerada uma contraindicação quando as pressões da artéria pulmonar persistem acima de 50 mm Hg na presença de uma resistência vascular pulmonar elevada.[18] A síndrome hepatopulmonar torna-se uma contraindicação ao transplante quando o PaO_2 não mostra um aprimoramento acentuado com a administração de 100% de oxigênio.[19]

A incapacidade de manter o órgão transplantado adequadamente, por causa do abuso continuado de drogas ou álcool ou da falta de compromisso com os imunossupressores, é considerada uma contraindicação ao transplante. O compromisso continuado com os imunossupressores é difícil de avaliar antes do transplante; em algumas séries, a falta de aderência foi relatada como sendo de até 35%.[20]

As considerações anatômicas podem ser contraindicações relativas ao transplante de fígado. A presença da trombose venosa portal pode ser superada pela remoção da trombose ou do enxerto de ponte para a veia mesentérica superior. Com a trombose completa do sistema portal, o influxo portal da veia cava infra-hepática foi usado, embora o uso desse procedimento seja raro e a morbidez seja alta.

O CHC metastático é considerado uma contraindicação absoluta ao transplante, devido ao resultado ruim da doença metastática. O risco de doença metastática após o transplante de fígado depende do tamanho e do número de CHC(s) no fígado. Os critérios de Milão para o transplante de fígado no CHC (nódulo único < 5 cm ou menos de três nódulos, o maior deles sendo < 3 cm) são usados para prever o risco de doença recorrente após o transplante. Os pacientes que cumprem esses critérios terão um risco de recorrência abaixo de 20%, e nos outros esse índice é de aproximadamente 60%.[21] Os critérios de Milão são atualmente usados para definir candidatos aceitáveis para o transplante nos Estados Unidos; os pacientes que os cumprem recebem uma prioridade extra para o transplante. Existe uma polêmica sobre o transplante para pacientes fora dos critérios de Milão e existe um interesse em encontrar outros métodos para identificar os pacientes que tenham baixo risco de recorrência após o transplante. No futuro, os biomarcadores moleculares podem se provar confiáveis para selecionar os pacientes que se beneficiarão com o transplante.

Déficit de Órgãos, Modelo para a Doença Hepática de Estágio Final e Distribuição de Fígados

A decisão se um paciente é ou não candidato a um transplante, e qual prioridade ele recebe, deve ser determinada em parte pelo déficit relativo de doadores falecidos. Apesar dos substanciais esforços do governo e da comunidade, as necessidades dos 15.000 pacientes que aguardam o transplante nos Estados Unidos não são cumpridas pelos 5.000 doadores existentes, aproximadamente.[22]

Com o reconhecimento dos resultados melhores do transplante de fígado na década de 1980, os programas de transplante proliferaram. Os fígados foram alocados aos programas e equipes e não aos

pacientes; os centros de transplante selecionam o receptor mais adequado para um determinado doador. Devido ao conceito de que os órgãos devem ser alocados aos pacientes e não aos centros transplantadores, as listas de pacientes foram criadas e classificadas de acordo com o tempo de espera na lista e dos órgãos oferecidos.

O atual sistema de distribuição de fígados nos Estados Unidos depende primeiro do nível da organização de aquisição local de órgãos, em seguida das 11 regiões da United Network for Organ Sharing (UNOS) e, por último, compartilhados em base nacional. A prioridade do paciente na lista de espera é baseada em seu status médico determinado pelo modelo de pontuação da doença hepática de estágio final (MELD), que reflete a probabilidade de morte dentro de três meses. Essa pontuação atribui pontos que refletem a severidade da doença hepática. Ela é baseada em uma fórmula que considera os níveis de bilirrubina e creatinina e o índice internacional normalizado (INR).[23]

Modelo da Fórmula da Doença Hepática em Estágio Final

$$\text{Contagem MELD} = (0.957 \times \log_e \text{creatinina}[\text{mg / dL}]) + (0.378 \times \log_e \text{bilirrubina}[\text{mg / dL}]) + (1,120 \times \log_e \text{INR}) + 0.643$$

Os componentes da pontuação MELD foram escolhidos porque representam critérios objetivos, que podem ser revisados e verificados em comparação com os ascites e a encefalopatia, que eram usados previamente (como parte da pontuação Child-Pugh), que são subjetivos e não podem ser verificados imediatamente. O uso da pontuação MELD para determinar a distribuição de fígados levou a uma redução significativa no índice de morte dos possíveis receptores na lista de espera, porque permite que os fígados sejam encaminhados aos pacientes mais graves. Pacientes com uma pontuação MELD alta no momento do transplante apresentam uma sobrevida ligeiramente pior após o transplante (Tabela 27-2).

Tabela 27-2

Concordância com a Mortalidade de Três Meses

PONTUAÇÃO	CONCORDÂNCIA (%)	INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (%)
MELD	0,88	0,85, 0,90
Childs-Turcote- Pugh (CTP)	0,79	0,75, 0,83

Para os pacientes com pontuação MELD baixa (menos de 15), o risco de morte durante a espera pelo transplante é menor que o risco de morte após o transplante.[24] Portanto, o atual sistema de alocação não incentiva o transplante para pacientes com pontuações MELD inferiores a 15, alocando o fígado a todos os pacientes com pontuação mais alta na região antes de permitir o uso local em pacientes com pontuações abaixo de 15. Esses dois últimos conceitos, de que os pacientes mais doentes têm um risco maior de resultado pior após o transplante de fígado, e que os pacientes relativamente saudáveis, cujos resultados são piores com o transplante do que se permanecessem na lista de espera, sugerem que os resultados antes e depois do transplante devem ser considerados na alocação de fígados. Atualmente, o uso da pontuação MELD só pondera os resultados pré-transplante, e a morte na lista de espera foi reduzida desde o início do uso do MELD. Foi proposto que a pontuação MELD seja substituída, como meio de distribuir os órgãos, por um sistema que determine o possível benefício de sobrevivência após o transplante, ou uma combinação do benefício da sobrevivência antes e depois do transplante, para pacientes com doença hepática crônica.[25]

Para alguns pacientes, o risco de morte ou desistência da lista pode não ser refletido nos valores de laboratório da pontuação MELD. Por exemplo, os pacientes com CHC se beneficiam com o transplante, mesmo quando os resultados do teste de laboratório são normais. Para permitir o transplante, uma exceção é aberta e pontos MELD adicionais são atribuídos a esses pacientes.[26] Essa abordagem é usada para o transplante antes que o tumor se torne tão grande que o paciente saia dos limites dos critérios para o transplante de fígado. Ela também é usada para doenças como a amiloidose.

Os doadores pediátricos são distribuídos para pacientes pediátricos, preferencialmente. A pontuação

usada nos pacientes pediátricos é denominada pontuação da doença hepática em estágio final pediátrica (PELD).[27]

Os pacientes com insuficiência hepática aguda (como a fulminante) recebem a maior prioridade (status 1) para os órgãos doados, a fim de evitar o desenvolvimento de edema cerebral e outros resultados fatais. O status 1 excede a pontuação MELD no processo de alocação de órgãos.

Transplante de fígado de doadores vivos

Independentemente do esquema de distribuição usado para transplantes de doadores falecidos, a necessidade dos possíveis receptores excede o suprimento de órgãos. Como consequência dessa disparidade, algumas alternativas foram usadas para aumentar o suprimento, incluindo o transplante de fígado de doadores vivos. A base dessa abordagem inclui o trabalho de Otte *et al.*,[28] que equipararam fígados adultos para usar em pacientes pediátricos, além da observação de que o fígado pode se regenerar depois de uma ressecção hepática significativa para o câncer.

Subsequentemente, Millis *et al.*[29] da University of Chicago levantaram atentamente as questões médicas e éticas dos pacientes pediátricos que faleciam enquanto aguardavam o transplante de fígado, como base para desenvolvimento de um programa de transplante de doadores vivos. Esse programa produziu uma excelente sobrevida do paciente, reduziu amplamente a morte na lista de espera para essa população e abriu caminho para o desenvolvimento de transplante de fígados de doadores adultos para pacientes adultos. O desenvolvimento foi ainda mais promovido na Ásia pela ausência da legislação sobre a morte cerebral e a relutância cultural e religiosa para aceitar esse conceito.

A longa história do transplante de rim de doadores vivos promoveu uma estrutura cultural, ética e médica para basear o de fígado, mas as questões referentes a este último são mais complexas. Estudos de longo prazo sobre doadores de transplante de rim mostrou uma baixa mortalidade operatória e a mesma morbidez de longo prazo, sem uma incidência mais alta da necessidade de diálise com o passar do tempo.[30] Até o momento, não existem avaliações de longo prazo dos doadores vivos, mas há uma preocupação sobre o curso de longo prazo em termos da reserva hepática e problemas relacionados à via biliar.

Rapidamente, tornou-se claro que a mortalidade operatória para o transplante de fígado de doadores vivos era significativa, com a morte precoce por embolia pulmonar naqueles que doavam o segmento lateral do fígado, e a morte altamente publicada de um doador do lobo direito nos Estados Unidos em 2002. Mortes subsequentes em todo o mundo enfatizaram a preocupação com os riscos do procedimento. As estimativas atuais são de que o risco de morte devido à doação do fígado é de um em 500 a 1.000, e do rim é de um em 3.000.[31]

O equilíbrio entre o volume hepático adequado para o receptor e o risco para o doador enfatiza os desafios para o progresso neste campo. Outro fator importante é que a necessidade percebida do transplante de fígado de um doador vivo varia nos Estados Unidos, porque existem diferenças regionais na disponibilidade dos órgãos.[22] Nos Estados Unidos, esse tipo de transplante para pacientes adultos diminuiu significativamente depois da instituição do sistema MELD e permaneceu baixo, constituindo menos de 5% dos transplantes de fígado realizados.[22] Na Ásia, sem a alternativa do transplante de um doador falecido, um número crescente de transplantes de doadores vivos é realizado, sem expandir as indicações para o receptor, e os centros transplantadores têm experiência em um vasto número de transplantes de fígado de doadores vivos.[32]

Alguns grupos estão repensando o uso de enxertos do lobo direito, principalmente por causa da preocupação com a segurança do doador. As dificuldades fisiológicas para o doador do lobo esquerdo parecem menores; não houve relatórios de um doador do lobo esquerdo que precisasse de um transplante de fígado após a doação, em comparação com o lobo direito, para o qual a necessidade de um transplante emergente foi relatada.[31] A reserva em usar um pedaço menor do fígado na doação do lobo esquerdo é que o alto fluxo portal gerado pelo baço alargado, e outras manifestações vasculares da hipertensão portal, resultam em lesões no enxerto por causa da hiperperfusão e do dano endotelial. Foi estimado que o peso do enxerto deve ser maior que 0,8% do peso corporal do receptor, para impedir a lesão por hiperperfusão. Os enxertos menores do lobo esquerdo (geralmente, 30 a 40% da massa hepática total) podem ser protegidos do dano diminuindo o fluxo sanguíneo da veia portal através da realização *shunts* vasculares, da ligação da artéria esplênica ou da realização da esplenectomia. Outra estratégia tem sido usar dois doadores do lobo esquerdo para um único recebedor, a fim de tentar minimizar o risco ao doador usando o lobo de

dois doadores, enquanto a massa hepática é maximizada no receptor.[33] O risco potencial para os dois doadores é a principal preocupação dessa abordagem. No entanto, resultados excelentes foram relatados, com baixa morbidez do doador vivo.

Entre os doadores vivos de fígado, 30 a 40% sofrem uma ou mais complicações pós-operatórias;[34] a maioria inclui embolia pulmonar, trombose da veia portal, lesão do canal biliar e insuficiência hepática secundária a uma ressecção que é muito ampla.

O resultado do potencial de morte entre os doadores vivos de fígado levou a um processo mais claramente delineado para o consentimento informado na comunidade de transplantes, ao uso de um advogado do doador para garantir que sua segurança seja prioritária, e a uma separação clara entre as equipes do doador e do receptor, para garantir que o doador seja tratado sem motivos externos (o que poderia ocorrer se a mesma equipe cuidasse de ambos). O acompanhamento de longo prazo será necessário para determinar se as sequelas de longo prazo para os doadores de fígado são tão benignas quanto para os doadores de rim.

A aplicação recente de técnicas laparoscópicas e para a lobectomia hepática direita de doadores vivos teve um impacto semelhante ao da nefrectomia laparoscópica do doador, em um número crescente de doadores vivos de fígado. Essa técnica, que usa a incisão da linha média na porta manual, exige uma aplicação mais ampla para a percepção de seu impacto em potencial.[35]

Parece haver uma curva de aprendizado no transplante de fígado de doadores vivos. Centros com ampla experiência observam índices reduzidos de complicação, comparados com centros inexperientes. Além disso, grupos com ampla experiência na Ásia apresentam registros excelentes de baixas complicações em seus procedimentos com doadores vivos.

Os resultados para o receptores de doadores vivos de fígado são melhores que os de pacientes que esperam e recebem transplantes de doadores falecidos.[36] Essas diferenças são explicadas principalmente pela oportunidade de realizar um transplante de fígado de um doador vivo quando o receptor está com uma saúde relativamente boa, em vez de depender do sistema MELD, que distribui fígados de doadores falecidos para os hospedeiros mais gravemente doentes. O controle das condições do receptor e a comparação entre receptores de doadores vivos e falecidos também favorecem os resultados nos receptores de enxertos vivos; isso pode refletir os mesmos fatores que operam no transplante de rim de doadores vivos: o uso de um órgão livre de insultos de preservação, ausência dos efeitos negativos de morte cerebral ou viabilidade do órgão e a vantagem imunológica de um enxerto de doador vivo (frequentemente, relacionada a aspectos imunológicos). Nos primeiros dias da doação de fígados vivos de adultos para adultos, os receptores com altas pontuações MELD apresentavam resultados ruins e muitos centros limitavam o transplante com enxertos parciais aos receptores com essa pontuação abaixo de 25. Recentemente, excelentes resultados foram relatados em pacientes com MELD alta que receberam fígados de doadores vivos.[37] Provavelmente, isso resultará no aumento do transplante de fígado de doadores vivos nesse grupo de pacientes.

O receptor no transplante de um doador vivo, no entanto, sofre complicações elevadas devido à anastomose da via biliar, uma vez que a ramificação, e não tronco, da via biliar, é usada no transplante de um doador vivo (diferentemente do doador falecido). O índice de complicações biliares é aproximadamente duas vezes mais alto com os doadores vivos.

Aspectos técnicos do transplante de fígado

Diferentemente do transplante de rim (colocado em posição heterotópica na fossa ilíaca), o fígado é colocado de maneira ortotópica: na sua posição nativa dentro do abdome. Esse procedimento envolve a remoção do fígado do receptor e sua substituição por um enxerto total ou parcial. A Figura 27-1 demonstra um transplante ortotópico de fígado concluído.

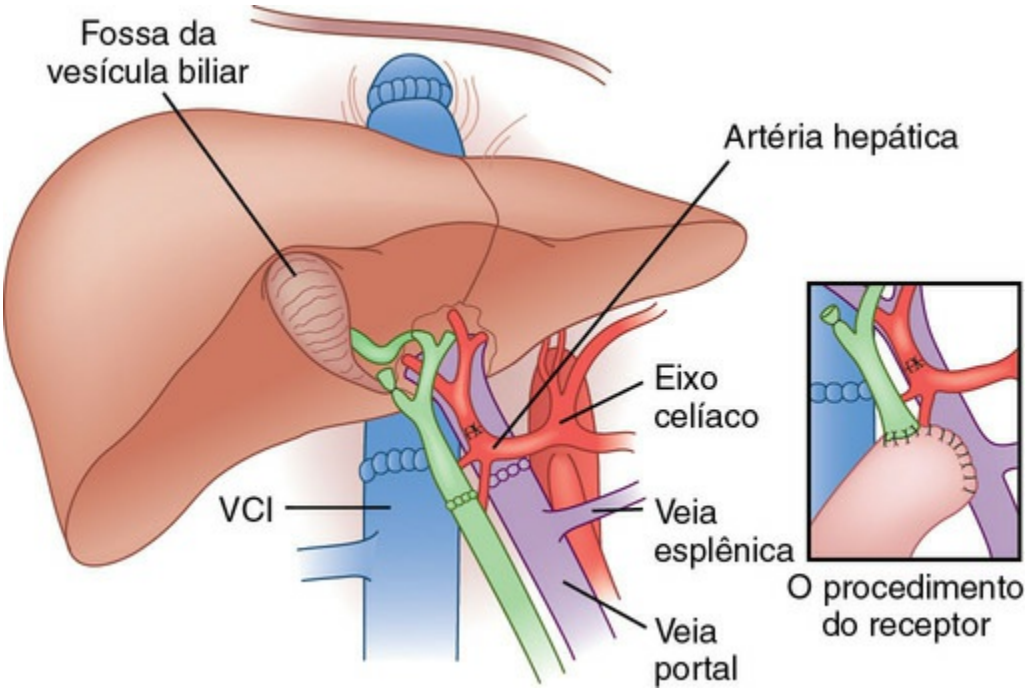


FIGURA 27-1 Transplante ortotópico do fígado. *Esquerda*, Uma anastomose de coledococoledocostomia (canal a canal). *Janela*, Uma coledocojejunostomia.

A remoção do fígado do hospedeiro é frequentemente difícil, por causa da hipertensão portal e da coagulopatia que frequentemente acompanham a doença hepática crônica. Após a mobilização do fígado, a via biliar é dividida e grampos vasculares são colocados na veia cava supra-hepática, veia cava infra-hepática, veia portal e artéria hepática. A fase anepática da cirurgia se relaciona ao período durante o qual o novo fígado é suturado e o paciente está sem fígado. Uma alternativa à técnica de implantação convencional, na qual a veia cava supra-hepática, veia cava infra-hepática, veia portal e artéria hepática são suturadas em sequência, é a técnica de *piggyback*. Essa técnica deixa a veia cava intacta e envolve uma anastomose entre a veia cava supra-hepática do doador e a confluência de duas ou três veias hepáticas, dependendo da anatomia específica. Nessa técnica, a veia cava infra-hepática do doador é suturada por cima. O método de *piggyback* pode encurtar a fase anepática e tem o potencial de uma estabilidade cardiovascular melhor, porque deixa o fluxo da veia cava intacto durante essa fase.

Alguns centros transplantadores usam o *bypass* venovenoso, no qual o circuito de perfusão do desvio é colocado na veia portal e na veia cava inferior (infra-hepática) do hospedeiro e retornado à circulação venosa central para manter a estabilidade vascular durante a fase anepática. As clínicas que não usam a técnica de *bypass* dependem mais do suporte anestésico da pressão arterial, através da administração do volume e de fármacos vasoativos.

A técnica de *piggyback* é necessária para os pacientes que recebem o fígado de um doador vivo ou o transplante de fígado dividido, quando a veia cava do doador não está disponível. No caso de um enxerto do lobo direito (segmentos 5 a 8), a drenagem venosa é a veia hepática direita; o influxo é a artéria hepática direita e a veia portal direita.

A fase anepática termina com a reperfusão do enxerto, com o influxo da veia portal e o refluxo através da veia cava. Subsequentemente, o influxo arterial é restabelecido e a drenagem biliar é realizada através de uma coledococoledocostomia ou coledocojejunostomia (normalmente no caso da atresia biliar ou da colangite esclerosante, nas quais o canal do hospedeiro é inadequado), quando apropriado.

Transplante de Fígado com Fígado Bipartido (*Split Liver*)

A identificação de unidades separadas dentro do fígado com suprimento sanguíneo, drenagem venosa e drenagem biliar únicos, possibilita o uso de um único fígado de doador falecido aplicado para dois recebedores. A Figura 27-2 demonstra os segmentos do fígado (1 a 8) que podem ser definidos pelo influxo venoso e arterial separados, e fluxo venoso e drenagem biliar.

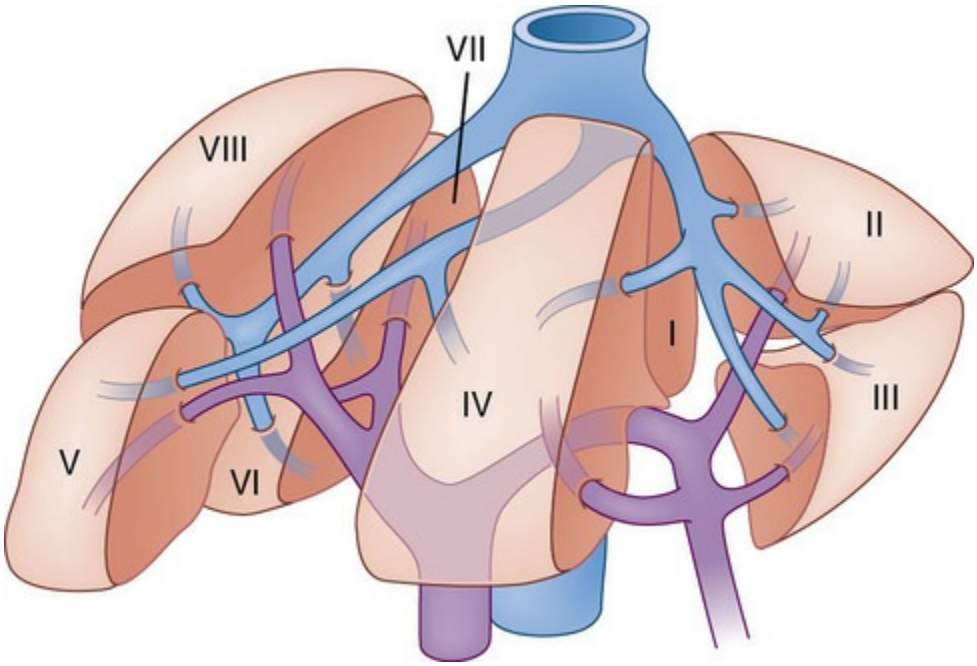


FIGURA 27-2 Segmentos anatômicos do fígado.

Normalmente, a divisão é feita entre uma criança (que recebe os segmentos 2 e 3 ou 2, 3 e 4) e um adulto (que recebe os segmentos 1, 4, 5, 6, 7 e 8 ou 1, 5, 6, 7 e 8). O enxerto do lado direito comumente inclui a veia cava do doador e a artéria hepática direita; o enxerto pediátrico é baseado no tronco celíaco que supre a artéria hepática esquerda, veia portal esquerda e veia hepática esquerda.

A divisão do fígado de um doador falecido para usar em dois pacientes adultos é infrequente. A massa inadequada do lobo esquerdo pode ser um problema.

Operação do Doador Vivo

Hepatectomia do Segmento 2-3

A Figura 27-3 retrata a linha da ressecção para a hepatectomia do segmento 2-3 (linha A) no cenário da operação do fígado de um doador vivo de adulto para criança, ou para uma divisão cadavérica para um adulto e uma criança (linha A).

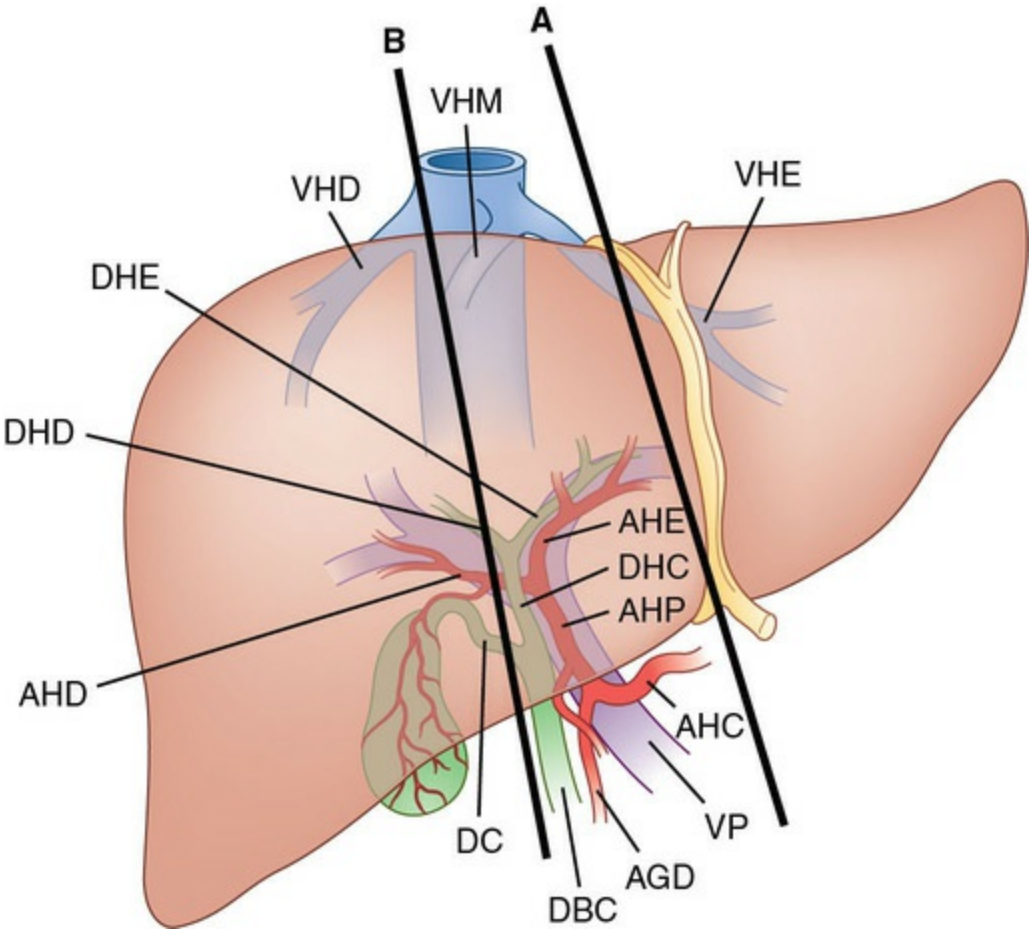


FIGURA 27-3 Planos de dissecção para a hepatectomia 2-3 (*linha A*) e para a divisão do lobo direito-esquerdo (*linha B*). (VHM = Veia Hepática Média; VHD = Veia Hepática Direita; DHE = Ducto Hepático Esquerdo; DHD = Ducto Hepático Direito; AHD = Artéria Hepática Direita; DC = Ducto Cístico; DBC = Ducto Biliar Comum; AGD = Artéria Gastroduodenal; VP = Veia Porta; AHC = Artéria Hepática Comum; AHP = Artéria Hepática Própria; DHC = Ducto Hepático Comum; AHE = Artéria Hepática Esquerda; VHE = Veia Hepática Esquerda.)

O uso dos segmentos 2 e 3 é mais apropriado para lactentes e crianças pequenas (até cinco anos de idade). A operação pode ser realizada através de uma incisão na linha média. O ligamento redondo é dividido, retraído e mobilizado. O ligamento triangular esquerdo é retirado. A artéria hepática esquerda e a veia portal esquerda são individualizadas. Numerosas ramificações da veia portal esquerda para os segmentos 1 e 4 são ligadas e divididas. A veia hepática esquerda é individualizada. Uma linha de ressecção é desenhada desde a borda direita da veia hepática esquerda, atravessando aproximadamente 1 cm à direita do ligamento falciforme até a placa do canal biliar, acomodada superiormente acima da veia portal esquerda enquanto entra no segmento 2-3. O parênquima hepático é cuidadosamente seccionado com o grampeamento ou a ligadura dos vasos e canais biliares de maior calibre. O plano à direita do falciforme é normalmente usado porque geralmente produz um único canal biliar 2-3 para a reimplantação. Após a dissecção do parênquima medialmente, o segmento 2-3 é elevado superiormente e sofre uma dissecção para se separar do segmento 1. Isso resulta em um segmento 2-3 isolado com a artéria hepática esquerda, veia portal esquerda e veia hepática esquerda, junto com o canal do segmento 2-3. O segmento 2-3 é irrigado através da veia portal esquerda e da artéria hepática esquerda.

Dissecção do Lobo Direito para o Transplante de Fígado de Doadores Vivos

O lobo direito (segmentos 5 a 8) é comumente usado para o transplante de fígado de doadores vivos de

adulto para adulto. O lobo direito representa 60 a 80% da massa hepática. Uma incisão subcostal bilateral é realizada, ou a incisão na linha média é feita se a divisão laparoscópica dos ligamentos coronarianos for usada. Uma colecistectomia é realizada. A artéria hepática direita e a veia portal direita são isoladas e temporariamente ocluídas para estabelecer a linha de demarcação, que é usada para projetar o plano da ressecção (Fig 27-4; Fig. 27-3, linha B de ressecção). Essa linha normalmente percorre a borda direita da fossa da vesícula biliar até o aspecto medial da veia hepática direita. O lobo direito é mobilizado pela divisão dos ligamentos triangulares direitos e pelas ligaduras realizadas das veias perfurantes entre o lobo direito e a veia cava infra-hepática. A veia hepática direita e as veias hepáticas direitas acessórias (> 5 mm) são isoladas. O canal hepático direito é individualizado; ele pode ser dividido antes ou depois da dissecção do parênquima.

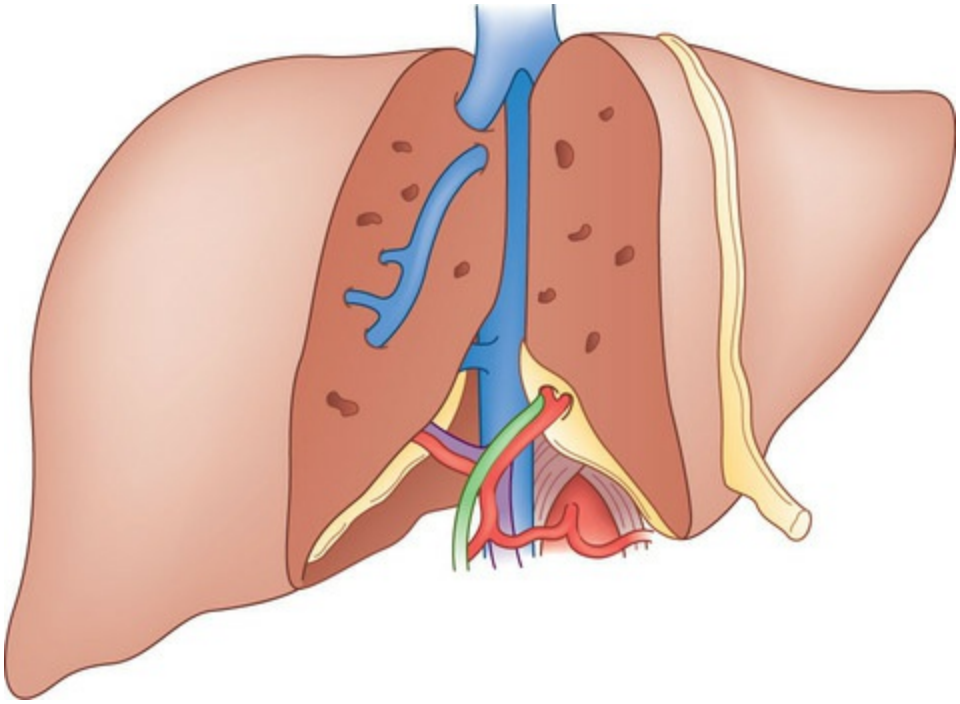


FIGURA 27-4 Plano de dissecção para o transplante direito e/ou esquerdo de fígado de doadores vivos e o transplante de fígado dividido.

Várias técnicas podem ser usadas para dividir o parênquima; a preferida é a dissecção com o aspirador cirúrgico ultrassônico Cavitro® (CUSA; Cooper Medical, Santa Clara, Califórnia), que permite a identificação dos vasos e canais biliares para ligaduras dos mesmos. As ramificações venosas dos segmentos 5 e 8 podem ser preservadas para a reimplantação; há uma controvérsia sobre se isso é ou não necessário para impedir a obstrução do efluxo venoso e a congestão do enxerto. Assim que a dissecção do parênquima foi concluída e o canal biliar direito seccionado, grampos vasculares são colocados na artéria hepática direita, veia portal direita e veia hepática direita para a ressecção do lobo direito.

Dissecção do Lobo Esquerdo para o Transplante de Fígado de Doadores Vivos

O enxerto do lobo esquerdo é baseado nos segmentos 2, 3, 4 e 5, com influxo da artéria hepática esquerda e veia portal esquerda e efluxo das veias hepáticas média e esquerda, que frequentemente possuem um tronco confluente na veia cava (Fig. 27-3, linha B de ressecção). A operação inclui a dissecção do parênquima ao longo da linha de Cantlie, a mesma linha que na lobectomia hepática direita. Pode ser necessário usar as veias hepáticas média e esquerda separadamente ou como um único tronco, dependendo do nível de confluência desses vasos. A dissecção do parênquima é feita da mesma maneira que na lobectomia hepática direita, com o cuidado de grampear ou suturar os vasos mais calibrosos e os canais biliares.

Implantação de um Enxerto de Fígado Parcial

A técnica de *piggyback* é a base da implantação de um enxerto de fígado dividido, ou de um enxerto de um doador vivo. Se o fígado dividido vier intacto com a veia cava, um procedimento de transplante convencional pode ser feito.

A técnica de *piggyback* envolve a ligadura e divisão das veias perfurantes do lobo direito do fígado do hospedeiro até a veia cava. As veias hepáticas direitas acessórias também são sacrificadas. A anastomose venosa é normalmente criada entre a veia hepática do enxerto e uma ampla cavotomia, normalmente usando um dos orifícios da veia hepática do receptor. Dependendo de o enxerto do doador ocorrer no lobo direito ou esquerdo, as ramificações da artéria hepática direita ou esquerda do receptor podem ser usadas para o influxo. Da mesma forma, o influxo pode vir da ramificação da veia portal direita ou esquerda. Se o enxerto do lobo esquerdo for usado e um desvio da veia cava portal for planejado para descomprimir o sistema portal e evitar a hiperperfusão portal, a ramificação da veia portal direita pode ser usada para criar o desvio até a veia cava, e a ramificação da veia portal esquerda usada para o influxo da ramificação da veia portal do doador. A drenagem biliar é adquirida através de uma anastomose ducto-ducto biliar ou em Y de Roux para o canal biliar do doador, dependendo dos tamanhos do canal. É necessário cuidado para evitar tensão nessa anastomose.

Complicações iniciais do transplante de fígado

Os primeiros sinais de que um fígado recém-implantado está funcionando são melhora da acidose metabólica, a normalização dos parâmetros de coagulação e a produção de bile; esses sinais podem se tornar aparentes dentro de alguns minutos após a reperfusão. A disfunção primária refere-se uma condição em que o fígado transplantado não funciona. Ela é rara (< 2%) e fatal sem o retransplante. A ultrassonografia com Doppler pode ser útil para eliminar a trombose vascular como a causa. A trombose da artéria hepática ocorre em 2 a 4% dos procedimentos de transplantes adultos,[38] mas possui uma incidência três a quatro vezes mais alta em crianças. Embora a trombectomia inicial da artéria hepática possa impedir o retransplante em alguns pacientes, ele é necessário para a maioria. A trombose venosa portal pode ser despercebida, mas se apresenta com sangramento gastrointestinal ou coagulopatia e exige terapia para a hipertensão portal persistente devido à trombose. Outras complicações incluem sangramento, produção inadequada de fatores de coagulação (função inicial ruim) e reposição inadequada dos fatores no momento do transplante (p. ex., plaquetas ou plasma ambos em tempo excessivo em congelamento). A necessidade de reoperação em um determinado paciente é determinada por estabilidade cardiovascular, função hepática, presença da síndrome do compartimento abdominal (que pode se manifestar por insuficiência renal aguda ou progressiva) e o total dos produtos sanguíneos usados. A estenose ou fístula do canal biliar é uma complicação que pode ser observada logo depois do transplante, ou mais tardiamente. A sua causa provavelmente reflete o suprimento sanguíneo comprometido do canal biliar do doador e/ou receptor. A primeira linha de terapia para uma estenose anastomótica é a dilatação e a colocação de prótese através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP), ou através de uma via trans-hepática percutânea. As estenoses que persistem ou recorrem depois da dilatação ou colocação da prótese são tratadas cirurgicamente, com conversão em uma coledocojejunostomia.

Resultado

O progresso nos aspectos técnicos e imunológicos do transplante de fígado levou a uma excelente sobrevivência do enxerto e do paciente, com índices de sobrevivência de um e cinco anos de 88 e 75%, respectivamente.[22] Os resultados dependem da doença específica para a qual o transplante é realizado.

Doadores de critérios estendidos

Embora o transplante de fígado seja bem-sucedido usando doadores vivos e falecidos, é cada vez mais difícil encontrar um doador falecido perfeito. O doador ideal (jovem e completamente saudável nos outros aspectos) é cada vez mais raro, porque a causa de morte da maioria dos doadores mudou do trauma para os acidentes cerebrovasculares. Usando os dados do UNOS, Feng *et al.*[39] definiram os fatores que aumentam o risco de insucesso após o transplante vivo, em uma fórmula chamada de índice de risco do doador. Os fatores que contribuem para o risco de usar fígados de uma doação após a morte cerebral incluem idade avançada do doador, infiltração de gordura e uso de fígados divididos desses doadores. As

questões de risco do doador devem ser consideradas no contexto do receptor em que o órgão é usado. O uso de um doador mais idoso é particularmente perigoso no receptor positivo para o vírus da hepatite C (HCV). O risco para o receptor é o desenvolvimento mais rápido de cirrose após o transplante. Esse risco é aparente com doadores acima de 40 anos e torna-se mais pronunciado acima dos 60 anos. Muitos programas de transplante equilibram o risco de morte do receptor com base na pontuação MELD com o risco de cirrose recorrente nos pacientes positivos para o HCV.

Outra fonte de doador, cujo uso aumentou significativamente nos últimos cinco anos, é o doador após a parada cardíaca. Esses são doadores que não cumprem os critérios de morte cerebral e tornam-se doadores depois de removidos do suporte à vida e da cessação da função cardíaca. A maioria das clínicas usa o intervalo de 30 minutos desde o momento da remoção do suporte à vida até a perfusão do órgão, como critério para aceitar esses doadores. Mesmo com esses critérios, os receptores de fígados de doadores de parada cardíaca têm mortalidade elevada e morbidez significativa, principalmente por causa de complicações do canal biliar.[40] No entanto, o risco elevado do uso de qualquer doador deve ser examinado no contexto do possível benefício para um determinado receptor. Os receptores com pontuação MELD alta e elevada probabilidade de morte sem transplante mostram um benefício de sobrevivência com o uso de doadores de alto risco após a morte cerebral, e também dos fígados doados após parada cardíaca.

Avaliação de resultados anormais do teste de função hepática

Resultados anormais não diferenciam o problema específico que pode estar presente no fígado; oclusão vascular, estenose do canal biliar, lesão de preservação, hepatite recorrente e rejeição podem se apresentar com anormalidades inespecíficas. O tempo após o transplante pode ser uma dica importante sobre a causa das anormalidades do laboratório. A lesão de preservação pode ser esperada logo após o transplante (dentro da primeira semana) quando a hepatite recorrente e a rejeição são improváveis. A inespecificidade dos testes da função hepática e a sobreposição do momento das complicações determinam uma abordagem organizada ao paciente com distúrbios nos resultados dos testes de laboratório. O uso da ultrassonografia é recomendado para avaliar o fluxo da artéria hepática e da veia portal, e o calibre do canal biliar. Se o ultrassom revelar o influxo intacto e a dilatação ausente do canal biliar, uma biópsia hepática percutânea é realizada e usada para firmar o diagnóstico de rejeição aguda, hepatite recorrente ou lesão de preservação. A obstrução biliar pode ser manifestada pela proliferação do canal biliar ou pericolangite na biópsia, mas o diagnóstico se baseia na colangiografia realizada através do ERCP, na colangiografia trans-hepática ou pela colangiorressonância. O tratamento com a prótese e/ou dilatação pode ser realizado ao mesmo tempo que o diagnóstico é firmado. A lesão de preservação é manifestada pela vacuolização dos hepatócitos ao redor da veia central; nenhum tratamento é necessário porque o processo é autolimitado e reversível. Um padrão isquêmico na biópsia com redução dos hepatócitos ou necrose, combinado com um ultrassom normal, pode indicar a necessidade da angiografia hepática para avaliar a possibilidade da estenose da artéria hepática ou da síndrome do ligamento arqueado mediano. A estenose da artéria hepática pode ser tratada com a dilatação de balão ou a aplicação de prótese, com ou sem anticoagulação.

A rejeição do fígado é diagnosticada pela presença de um infiltrado inflamatório, lesão do canal biliar e lesão endotelial, conhecida como endotelite. O infiltrado portal é normalmente uma mistura de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Primeiro, a rejeição é geralmente tratada com um aumento nos esteroides ou alteração na terapia imunossupressora. Nos pacientes com hepatite C subjacente, o aumento nos esteroides é evitado em favor do aumento na imunossupressão, para evitar a replicação viral acentuada induzida pelos esteroides. Normalmente, a imunossupressão elevada se dá à custa de um aumento na dose de tacrolimo ou micofenolato.

A hepatite recorrente geralmente ocorre depois das complicações observadas, mas pode aparecer algumas semanas depois do transplante. Pode ser difícil diferenciar a hepatite C recorrente da rejeição usando a biópsia do fígado. O período de apresentação depois do transplante pode ser uma dica importante para decidir se é uma rejeição ou a hepatite C recorrente; esta última normalmente ocorre mais de seis semanas depois do transplante, enquanto a primeira ocorre antes. A hepatite C recorrente pode ser tratada com uma combinação entre interferon e ribavirina.

A oclusão da artéria hepática é uma indicação para o retransplante se ocorrer no período pós-operatório imediato. Ela é associada à dilatação sacular progressiva da árvore biliar, secundária à necrose e ao

desenvolvimento de abscessos hepáticos. Se a artéria hepática ocluir lentamente com o passar do tempo, artérias colaterais podem se desenvolver e não ser necessário o retransplante.

Imunossupressão após o transplante de fígado

O fígado foi mencionado como um órgão privilegiado porque, em geral, a necessidade de imunossupressão diminui com o passar do tempo e, diferentemente da situação no transplante de rim e coração, a rejeição crônica é incomum.

O tratamento convencional de imunossupressão após o transplante do fígado é o uso combinado do inibidor da calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina), esteroides (metilprednisolona) e um agente antiproliferativo (p. ex., micofenolato de mofetila). Os inibidores da calcineurina são usados em 95% dos centros de transplante, apesar da nefrotoxicidade conhecida. Esses agentes também são associados a hipertensão, diabetes e efeitos neurológicos, incluindo convulsões.[41] As principais vantagens dos derivados de micofenolato são a ausência de toxicidade renal, embora sua toxicidade inclua a irritação gastrointestinal[42] e a supressão da medula óssea. Os protocolos sem esteroides podem ser úteis para evitar exacerbação de diabetes melito, infecção por citomegalovírus (CMV), elevação dos níveis de colesterol e, nos pacientes de HCV, recorrência da hepatite por HCV.[43]

O sirolimo (rapamicina) é um alvo mamífero do inibidor da rapamicina (mTOR) que diminui efetivamente a produção de interleucina-2 (IL-2) através de um mecanismo distinto dos inibidores da calcineurina. O seu efeito antineoplásico o torna atraente para o uso nos pacientes com CHC como indicação para o transplante.[44] Uma vez que o sirolimo inibe a cicatrização de ferimentos, alguns grupos evitam seu uso no período pós-operatório imediato. A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos tem um aviso de tarja preta sobre o uso precoce do sirolimo, porque ele tem sido associado à trombose da artéria hepática.

Retransplante e doença recorrente

A rejeição, embora frequente logo no início depois do transplante, raramente é uma causa de insucesso do enxerto. Isto está em contradição com outros tipos de transplantes de órgãos sólidos, em que a rejeição crônica é uma causa comum da necessidade de retransplante. A doença recorrente é mais frequentemente a causa do insucesso do enxerto nos pacientes com infecção por hepatite C crônica, e, raramente, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, esteato-hepatite não alcoólica e doença hepática autoimune. A doença hepática alcoólica pode recorrer se o paciente voltar a usar álcool, o que ocorre em até 30% dos casos. O CHC também pode recorrer, mas sua recorrência raramente causa o insucesso do enxerto e nem sempre é limitada apenas ao enxerto.

Transplante de fígado no carcinoma hepatocelular

Existe uma considerável controvérsia quanto à melhor opção para os pacientes com CHC, se é o transplante ou a ressecção do fígado. Nos primórdios do transplante de fígado, alguns procedimentos foram realizados em pacientes com câncer. O sucesso pós-operatório imediato provavelmente refletia uma doença hepática menos grave e a hipertensão portal ausente. Embora a operação e o curso inicial pós-transplante possam ser julgados como sucessos nesses pacientes, eles sucumbiram com o câncer recorrente. Como consequência, o transplante de fígado para o CHC não foi realizado em grande escala por muitos anos. Mazzaferro *et al.*[21] definiram claramente os pacientes com CHC prováveis de apresentar uma sobrevivência comparável a outras indicações para o transplante. Esse grupo definiu os critérios de Milão, que selecionava candidatos com bons resultados de curto e longo prazo e um baixo índice de recorrência do tumor. Esses critérios determinam que o transplante seja limitado aos pacientes com um único tumor menor que 5 cm ou no máximo três tumores, o maior deles tendo menos de 3 cm. Esses critérios foram aplicados no mundo todo e adaptados pela agência central que distribui os fígados nos Estados Unidos (UNOS) para promover a base de argumentos adicionais para modificar a pontuação MELD. Os critérios de Milão, baseados na patologia do órgão explantado, foram desafiados porque as imagens pré-operatórias podem ser imprecisas em até 30% dos pacientes, podendo traçar uma estimativa acima ou abaixo do número e do tamanho do câncer. Além disso, os critérios foram desafiados como sendo muito restritivos, por alguns grupos que demonstraram uma excelente sobrevivência de curto e

longo prazo; eles expandiram os critérios para incluir tumores solitários maiores e/ou um aumento no número de tumores.[45,46]

Comumente, o CHC se desenvolve em segundo plano na cirrose do fígado. No cenário da cirrose, a questão da reserva hepática e o potencial de descompensação limitam a adequação da ressecção como abordagem de primeira linha aos pacientes com cirrose e CHC. A outra limitação da ressecção como tratamento definitivo para o CHC é o potencial de recorrência no fígado remanescente. Uma vez que o CHC ocorre em segundo plano na doença hepática crônica, sua ocorrência reflete o efeito de campo e, portanto, o potencial de evolução para o CHC em outras partes do fígado.

Os dados de pacientes acompanhados após a ressecção ou ablação por radiofrequência demonstraram que 40 a 50% dos pacientes terão recorrência em três anos.[47] Embora os resultados da ressecção tenha melhorado significativamente nos últimos 20 anos, com a sobrevivência de um ano correspondendo aos resultados do transplante, na ressecção a sobrevivência de cinco anos isenta de doença é muito mais baixa que no transplante, ao tratar tumores do mesmo tamanho.[48]

A principal limitação do uso do transplante como tratamento para o CHC é o número limitado de doadores. A disparidade entre o número de possíveis doadores falecidos e os pacientes listados para o transplante é significativa; o CHC é uma indicação crescente para o transplante, sendo responsável por 25% dos transplantes realizados em 2008.[22] O uso de doadores vivos ou doadores falecidos com critérios estendidos ainda não atende à necessidade contínua. O uso do transplante em um paciente com CHC remove, do *pool* de doadores, um órgão que salvaria a vida de um paciente que pode não ter uma terapia alternativa, como a ressecção. Espera-se que uma seleção melhor de pacientes, usando biomarcadores do tumor ou do fígado remanescente, possa prever os pacientes em risco mais alto de recorrência após a ressecção e direcioná-los ao transplante; os demais, com baixo risco de recorrência, fariam a ressecção.

Foi sugerido que a ressecção do fígado seja usada como terapia de primeira linha para o CHC, com o transplante de salvamento se e quando o câncer recorrer.[49] Poderíamos considerar este um biomarcador de "pacientes desfavoráveis", usando a biologia do fígado remanescente com o tempo para delinear os pacientes em risco de recorrência. Essa abordagem evitaria o transplante e a imunossupressão desnecessários nos pacientes em que o tumor não recorre. No entanto, isso é comprometido pelo fato de que muitos pacientes recorrem fora dos critérios de transplante, com diversos tumores intra-hepáticos, e que o transplante após a ressecção pode ser mais difícil.

A recorrência após a ressecção pode ser mais agressiva e provavelmente fora dos critérios do transplante, por causa do tumor extenso dentro do fígado ou como resultado de doença metastática. Os dados da literatura sobre esse assunto são conflitantes.[50,51]

Função do transplante de células hepáticas na substituição do fígado

A substituição do fígado envolve um procedimento cirúrgico significativo, com aspectos técnicos e imunológicos complexos. Portanto, a noção de usar células em vez do órgão inteiro é uma alternativa atraente.

O uso do transplante de hepatócitos faz mais sentido lógico para substituir as enzimas ausentes, em que apenas um pequeno número de células seria necessário para corrigir as deficiências. Os exemplos incluem defeitos no ciclo da ureia como a deficiência de ornitina transcarbamilase e o defeito na conjugação da bilirrubina, a síndrome de Crigler-Najjar. Os modelos de animais demonstraram a possibilidade de uma correção pelo menos temporária das enzimas usando o transplante de hepatócitos.[52]

Os hepatócitos também poderiam ser usados na insuficiência hepática fulminante, na qual a estrutura hepática é deixada intacta, e alguns relatórios de casos sugeriram sua utilidade.[52] O transplante de hepatócitos também tem sido usado na doença hepática crônica, mas os resultados não foram convincentes.[52] Quando a doença hepática avançada é associada à hipertensão portal, não é provável que eles tenham benefícios.

A função em potencial do uso dos hepatócitos ou células-tronco do hospedeiro se expandiu com a reintrodução dessas células e é a esperança para o futuro. Essa abordagem pode evitar a necessidade da substituição do fígado e também tornar óbvia a necessidade da imunossupressão.[53]

Leituras sugeridas

Baker, T. B., Jay, C. L., Ladner, D. P., et al. Laparoscopy-assisted and open living donor right hepatectomy: A comparative study of outcomes. *Surgery*. 2009; 146:817–823. *O uso da cirurgia minimamente invasiva (MIS) para o transplante de rim de doador vivo aumentou significativamente o pool de doadores. Este artigo relata os resultados da aplicação do MIS para o transplante de fígado de doadores vivos.*

Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006; 6:783–790. *É reconhecido que o resultado após o transplante de fígado deve levar em consideração as condições de comorbidades no receptor. Este artigo mostra os fatores do doador que também influenciam a sobrevivência após o transplante.*

Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33:464–470. *Este artigo descreve o sistema de pontuação atualmente usado para distribuir fígados nos Estados Unidos. Ele também prevê a chance de morte sem a substituição do fígado.*

Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693–699. *Este conhecido artigo demonstra pela primeira vez que os pacientes com CHC pequeno submetidos ao transplante de fígado apresentam resultados comparáveis aos de pacientes com outros diagnósticos.*

Pillai, A. A., Levitsky, J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:4225–4233. *Este artigo fornece uma visão geral ampla dos fármacos usados para a imunossupressão no transplante de fígado.*

Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Biggins, S. W., et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009; 9:970–981. *Como evitar a morte antes do transplante e o benefício de sobrevivência após o transplante são combinados para determinar uma nova distribuição em potencial de fígados para transplante.*

Yao, F. Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Beyond the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008; 8:1982–1989. *Os resultados após o transplante de fígado usando os critérios de Milão representam resultados excelentes, mas excluem um grande número de pacientes. A expansão dos critérios atende mais pacientes sem sacrificar o resultado.*

Referências bibliográficas

1. Murray, G., Holden, R. Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases. *Am J Surg*. 1954; 87:508–515.
2. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968; 205:337–340.
3. Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider, L., et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968; 168:392–415.
4. Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U., et al. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976; 6:468–475.
5. Kotru, A., Sheperd, R., Nadler, M., et al. Combined lung and liver transplantation: The United States experience. author reply 145. *Transplantation*. 2006; 82:144–145.
6. Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schiodt, F. V., et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002; 137:947–954.
7. Marudanayagam, R., Shanmugam, V., Gunson, B., et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*. 2009; 11:429–434.
8. Lee, W. M. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008; 28:142–152.
9. Roche, B., Samuel, D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat*. 2007; 14(Suppl 1):89–96.
10. Everson, G. T. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002; 8:S19–S27.
11. Berenguer, M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*. 2008; 49:274–287.
12. El-Serag, H. B., Mason, A. C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999; 340:745–750.

13. Beasley, R. P. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61:1942–1956.
14. Liermann Garcia, R. F., Evangelista Garcia, C., McMaster, P., et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: Retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*. 2001; 33:22–27.
15. Gow, P. J., Chapman, R. W. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 2000; 20:97–103.
16. Younossi, Z. M. Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28:2–12.
17. Tan-Tam, C. C., Frassetto, L. A., Stock, P. G. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2009; 11:190–204.
18. Saner, F. H., Nadalin, S., Pavlakovic, G., et al. Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. *Transplantation*. 2006; 82:887–891.
19. Martinez-Palli, G., Taura, P., Balust, J., et al. Liver transplantation in high-risk patients: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplant Proc*. 2005; 37:3861–3864.
20. Dew, M. A., DiMartini, A. F., De Vito Dabbs, A., et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007; 83:858–873.
21. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693–699.
22. Health Resources, Services Administration, U.S. Department of Health & Human Services: Organ Procurement and Transplantation Network, 2011.(http://optn.transplant.hrsa.gov).
23. Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33:464–470.
24. Martin, A. P., Bartels, M., Hauss, J., et al. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc*. 2007; 39:3169–3174.
25. Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Biggins, S. W., et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009; 9:970–981.
26. Ioannou, G. N., Perkins, J. D., Carithers, R. L., Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*. 2008; 134:1342–1351.
27. Barshes, N. R., Lee, T. C., Udell, I. W., et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006; 12:475–480.
28. Otte, J. B., de Ville de Goyet, J., Alberti, D., et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery*. 1990; 107:605–612.
29. Millis, J. M., Cronin, D. C., Brady, L. M., et al. Primary living-donor liver transplantation at the University of Chicago: Technical aspects of the first 104 recipients. *Ann Surg*. 2000; 232:104–111.
30. Segev, D. L., Muzaale, A. D., Caffo, B. S., et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010; 303:959–966.
31. Trotter, J. F., Adam, R., Lo, C. M., et al. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12:1485–1488.
32. Hwang, S., Lee, S. G., Lee, Y. J., et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: How to make living donations safe. *Liver Transpl*. 2006; 12:920–927.
33. Song, G. W., Lee, S. G., Hwang, S., et al. Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. *Liver Transpl*. 2010; 16:491–498.
34. Ghobrial, R. M., Freise, C. E., Trotter, J. F., et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008; 135:468–476.
35. Baker, T. B., Jay, C. L., Ladner, D. P., et al. Laparoscopy-assisted and open living donor right hepatectomy: a comparative study of outcomes. *Surgery*. 2009; 146:817–823.
36. Berg, C. L., Gillespie, B. W., Merion, R. M., et al. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007; 133:1806–1813.
37. Selzner, M., Kashfi, A., Cattral, M. S., et al. Live donor liver transplantation in high MELD score recipients. *Ann Surg*. 2010; 251:153–157.
38. Stewart, Z. A., Locke, J. E., Segev, D. L., et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery

thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl*. 2009; 15:1688–1695.
39. Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006; 6:783–790.
40. Skaro, A. I., Jay, C. L., Baker, T. B., et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: The untold story. discussion 552-543. *Surgery*. 2009; 146:543–552.
41. Pillai, A. A., Levitsky, J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:4225–4233.
42. Sollinger, H. W. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant*. 2004; 18:485–492.
43. Sgourakis, G., Radtke, A., Fouzas, I., et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: A meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int*. 2009; 22:892–905.
44. Watson, C. J., Friend, P. J., Jamieson, N. V., et al. Sirolimus: A potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation*. 1999; 67:505–509.
45. Yao, F. Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Beyond the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008; 8:1982–1989.
46. Marsh, J. W., Schmidt, C. The Milan criteria: No room on the metro for the king? *Liver Transpl*. 2010; 16:252–255.
47. Ng, K. K., Poon, R. T., Lo, C. M., et al. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:183–191.
48. Morris-Stiff, G., Gomez, D., de Liguori Carino, N., et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: Is the jury still out? *Surg Oncol*. 2009; 18:298–321.
49. Poon, R. T., Fan, S. T., Lo, C. M., et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002; 235:373–382.
50. Hu, R. H., Ho, M. C., Wu, Y. M., et al. Feasibility of salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant*. 2005; 19:175–180.
51. Cucchetti, A., Vitale, A., Gaudio, M. D., et al. Harm and benefits of primary liver resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*. 2010; 10:619–627.
52. Fitzpatrick, E., Mitry, R. R., Dhawan, A. Human hepatocyte transplantation: State of the art. *J Intern Med*. 2009; 266:339–357.
53. Locke, J. E., Shamblott, M. J., Cameron, A. M. Stem cells and the liver: Clinical applications in transplantation. *Adv Surg*. 2009; 43:35–51.

CAPÍTULO 28

Transplante de rins e pâncreas

Yolanda Becker

PERSPECTIVA HISTÓRICA
TRANSPLANTE DE RINS
TRANSPLANTE DE PÂNCREAS
TRANSPLANTE DE ILHOTAS

Perspectiva histórica

O interesse em transplante de órgãos em humanos remonta ao início de 1900. Floresco descreveu a anastomose do enxerto renal para a fossa ilíaca em 1905. Em 1906, Jaboulay tentou utilizar um rim de porco para a cura de um paciente com nefrite aguda. Ele anastomosou o xenoenxerto renal para as artérias braquiais do paciente e a urina foi observada durante uma hora pós-reperfusão. Alexis Carrel estava desenvolvendo técnicas de triangulação de anastomoses vasculares através da realização de transplantes de órgãos diversos em animais e recebeu o prêmio Nobel em 1912. No entanto, a função do órgão foi mínima e futuras tentativas de transplante de órgãos foram abandonadas. No entanto, no início de 1950, Medawar *et al*. descreveram a prevenção da rejeição em ratos e o transplante de órgãos em humanos foi tentado novamente. O primeiro transplante renal com sucesso foi realizado por Murray em 1954 entre gêmeos idênticos. Outros marcos importantes no transplante incluíram a descoberta da ciclosporina e outros medicamentos imunossupressores eficazes, a descrição dos antígenos de histocompatibilidade e o aperfeiçoamento de soluções de preservação (Tabela 28-1).

Tabela 28-1

Marcos Importantes na História do Transplante

ANO	MARCO
1954	O Dr. Joseph Murray realiza o primeiro transplante renal com sucesso entre gêmeos idênticos.
1966	Kelly e Lillihei realizam o primeiro transplante de pâncreas.
1967	O primeiro transplante simultâneo de rins e pâncreas.
1970s	Borel, Stahelin, Calne e White iniciam ensaios de utilização de ciclosporina no transplante.
1980s	Belzer e Southard desenvolvem a Solução (Viaspan®) da Universidade de Wisconsin.
1990	Dr. Murray recebe o prêmio Nobel em Medicina.
1990	Scharp e Lacy relatam o primeiro transplante de ilhota clínica humana com sucesso.

A história da descoberta do diabetes e insulina é fascinante e bem-documentada. O transplante de pâncreas também se desenvolveu como uma forma durável para proporcionar insulina constante para o diabético do tipo 1. O primeiro transplante de pâncreas em um animal foi realizado por Hedon, em 1913, que tentou a colocação de um enxerto de pâncreas no pescoço de cães pancreatectomizados. O primeiro êxito de transplante de pâncreas humano foi feito por William Kelly e Richard Lillehei na Universidade de Minnesota. Eles transplantaram um enxerto de pâncreas segmentar ligado por ducto simultaneamente com um enxerto de rim do mesmo doador falecido. O pâncreas foi colocado na fossa ilíaca esquerda, mas, infelizmente, teve de ser removido no sétimo dia pós-operatório. A gestão das secreções exócrinas do

pâncreas ficou problemática com muitas revisões ao longo dos anos usando uma técnica de botão duodenal do doador, drenagem vesical, ablação do ducto através de injeção e finalmente drenagem entérica. Este capítulo descreve os aspectos do transplante de rins e pâncreas. Inicialmente é considerada a seleção de pacientes para transplante com um rim ou pâncreas. A captação de órgãos, a preservação, a técnica de transplante e os resultados do transplante de rim e pâncreas são discutidos de forma independente.

Transplante de rins

Indicações

O transplante renal oferece aos pacientes melhores resultados em longo prazo do que a diálise. A qualidade de vida é melhorada e a sobrevivência está projetada para ter dez anos a mais do que se o paciente permanece em diálise.[1] Durante a última década, a lista de espera por rins cresceu e quantidade de candidatos que morrem enquanto esperam dobrou. Isso reflete uma mudança na demografia na lista de espera dos receptores, com pacientes listados em idades mais avançadas e um número crescente de pacientes fisicamente inativos na lista de espera.[2]

As causas mais comuns da doença renal têm evoluído ao longo dos últimos dez anos. Em geral, a percentagem de doentes com diabetes e hipertensão como a causa da falha aumentou de 24 para 28% e a percentagem de doença glomerular diminuiu de 42 para 21%.[2] Além disso, a incidência de doença renal crônica também tem aumentado rapidamente, de 209 mil pacientes em 1991 para 472 mil em 2004. Coresh *et al*.[3] notaram que a maior prevalência de diabetes, hipertensão e índice de massa corporal (IMC) explica esta tendência. Da mesma forma, a lista de espera para transplante de rim continua a crescer a cada ano. Potenciais receptores também são mais velhos do que em décadas passadas, com a faixa etária de 50 a 64 anos sendo a de maior aumento (Fig. 28-1). Esta mudança na demografia certamente apresentou desafios na preparação dos pacientes para transplante e imunossupressão. Estima-se também que em 2015, a incidência anual da doença renal em estádio final será de 136.000 pacientes/ano e a prevalência será de 712.000 pacientes/ano.

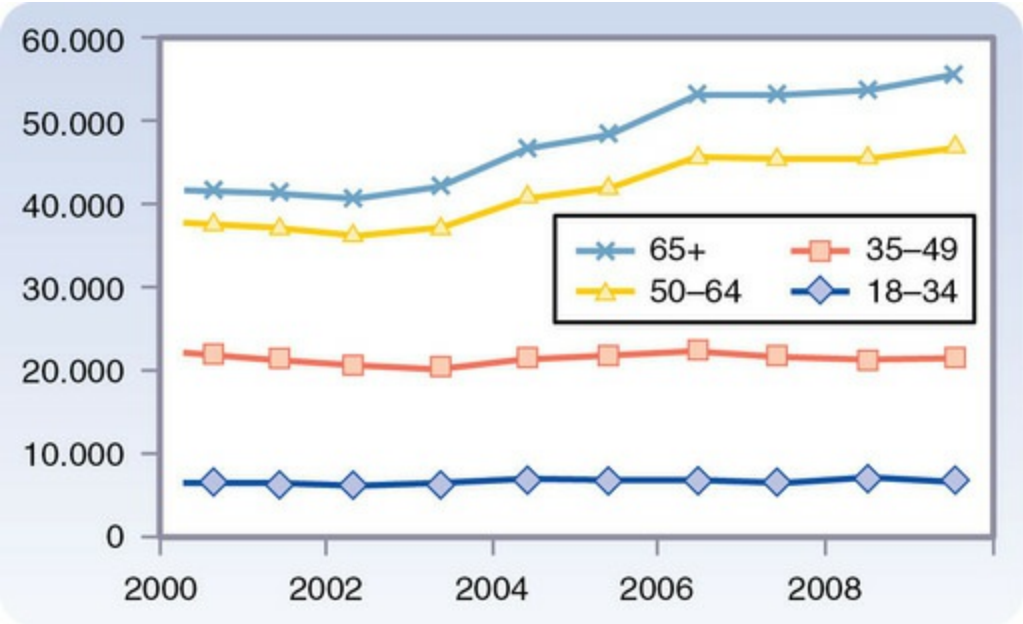


FIGURA 28-1 Adições à lista de espera por idade da UNOS-OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) (OPTN/UNOS Ethics Committee Report: Waiting list patient characteristics at end of year; kidney waiting list; active waitlist patients, 1999 to 2008 [http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/501a_age_ki.htm]).

Seleção de Pacientes

A avaliação dos pacientes como candidatos adequados para transplante pode ser um processo árduo. Pacientes em estádio final da doença renal têm comorbidades significativas e estas devem ser levadas em conta na avaliação para o transplante. Orientações para a avaliação dos pacientes foram estabelecidas.[4] Deve ser dada ênfase na determinação da causa inicial da doença renal, de modo que podem ser dadas expectativas razoáveis para a sobrevivência do paciente transplantado. Uma associação gradual tem sido relatada entre a taxa reduzida de filtração glomerular (TFG) e risco de morte e eventos cardiovasculares.[5] As taxas de mortalidade são mais de 20%/ano com diálise. O acompanhamento em longo prazo de pacientes renais transplantados tem mostrado uma clara vantagem de sobrevivência sobre permanecer em diálise.[6] Estudos também têm demonstrado melhorias significativas nas medidas de qualidade de vida.[7]

O primeiro passo no processo de avaliação é o encaminhamento para um centro de transplante. Muitos fatores podem afetar a capacidade do paciente de ser avaliado. Furth *et al.*[8] mostraram que nível socioeconômico e nível educacional mais baixos e sexo feminino resultam em menos encaminhamentos. Há a preocupação de que a distância geográfica para um centro de transplante possa influenciar negativamente o acesso aos cuidados. No entanto, um estudo de populações rurais mostrou que residência remota ou rural não está associada a um tempo mais longo na lista de espera.

Os receptores devem ser cuidadosamente avaliados para o risco cirúrgico, bem como sua capacidade de tolerar imunossupressão em longo prazo. Com melhorias na gestão perioperatória, as indicações de transplante de rim aumentaram. As contraindicações absolutas e relativas para o transplante são mostradas no Quadro 28-1. A infecção pelo HIV foi uma contraindicação para transplante, mas pacientes selecionados têm bons resultados com o transplante como uma modalidade de tratamento para nefropatia associada ao HIV.[9] Segundo as orientações da National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI), pacientes com uma TFG de 30 mL/min/1,72 m^2 ou menos, e/ou doença renal crônica (DRC), estádio 3 ou 4, devem ser encaminhados para um nefrologista (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm). Pacientes com TFG abaixo de 20 devem ser avaliados como possíveis receptores de transplante de rim, se eles não possuírem contraindicação absoluta.

Quadro 28-1 Contraindicações para Transplante Renal

Absoluta

Malignidade ativa
Infecção ativa
Doença vascular periférica irreconstruível
Doença cardíaca ou pulmonar grave
Abuso de droga IV ativa

Relativa

Expectativa de vida
História de não adesão ao regime de medicação
História de abandono de diálise
Barreiras financeiras
Problemas psiquiátricos
Doença renal com alta taxa de recorrência

As causas mais comuns de falha renal que conduzem à necessidade de terapia de substituição incluem hipertensão, diabetes, doença glomerular, doença intersticial, doença cística e nefropatia crônica do aloenxerto, com subsequente falha de um rim transplantado. A doença renal pode reaparecer no enxerto com frequência variável. Algumas doenças podem levar à falha de transplante com incapacidade de retransplante, como glomerulonefrite esclerosante focal agressiva. As principais doenças renais comuns e sua probabilidade de recorrência são listadas em Tabela 28-2.[10-15]

Tabela 28-2

Principais Doenças Renais e as Taxas de Recorrência

DOENÇA	TAXA DE RECORRÊNCIA (%)	PERDA DE ENXERTO (%)
Diabetes	100	Baixa até 10 anos após o transplante
Glomeruloesclerose segmentar focal	20–30, primeiro transplante; 80, segundo transplante	40–50
Glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) tipo 1	20–30	20–60
MPGN tipo 2	50–100	10
Nefropatia IgA	40–50	30
Nefropatia membranosa	40	Até 50
Síndrome urêmica hemolítica	30	20–30
Lúpus sistêmico	30	Raro
Doença do rim policístico	0	0

A triagem de potenciais receptores deve começar com uma história detalhada, com especial atenção para a causa original da doença. Observou-se que o período de tempo em diálise é um fator de risco independente para resultados piores.[16] A história clínica deve incluir a exposição a doenças infecciosas (especialmente tuberculose, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e hepatite), bem como doenças malignas. Fatores de risco cardíacos devem ser avaliados. Uma história familiar de doença renal ou outras doenças sistêmicas deve ser documentada. Exames de rastreio de rotina como Papanicolau, mamografia, colonoscopia, profilaxia dental e densitometria óssea devem ser realizados como recomendado por diretrizes clínicas. Níveis de antígeno prostático específico devem ser verificados em homens com mais de 50 anos. Além disso, o paciente deve ser questionado sobre eventos trombóticos, tais como aborto, eventos de acesso múltiplo de diálise, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, de modo que um perfil de hipercoagulabilidade possa ser obtido. A capacidade do paciente para tolerar a imunossupressão deve ser avaliada. Isto não só envolve a consideração das condições médicas, mas também a capacidade de cumprir um regime médico complexo e a capacidade financeira para obter os medicamentos.

Como se observa, pacientes com doença renal em estádio final estão em maior risco para a doença cardiovascular.[5] Assim, uma avaliação cardíaca pré-operatória cuidadosa deve ser concluída. No entanto, há pouco consenso sobre o algoritmo de rastreamento ideal. Os pacientes devem obter um eletrocardiograma (ECG) basal, reconhecendo que cerca de 75% terão evidência de hipertrofia ventricular esquerda. O perfil do paciente de risco deve ser avaliado para ver se todos os fatores de risco podem ser modificados (p. ex., dieta, controle de peso). Pacientes de baixo risco incluem aqueles que têm boa capacidade funcional e sem doença cardíaca previamente identificada. Estes são tipicamente os pacientes com doença renal isolada, tais como nefropatia da imunoglobulina A (IgA) ou doença renal policística, e com pouca comorbidade. Pacientes em risco moderado devem ser submetidos a testes de estresse. É importante assegurar que o estresse seja efetivo e diagnóstico e um ritmo cardíaco razoável seja obtido. Pacientes em risco moderado incluem aqueles sem sintomas cardíacos, mas que têm histórico de diabetes, antes de doença cardíaca, ou dois ou mais fatores de risco para doença coronariana (p. ex., tabagismo, história familiar importante, hiperlipidemia, hipercolesterolemia). Pacientes de alto risco incluem aqueles com um resultado positivo do teste não invasivo, diabetes de longa data ou uma história de insuficiência cardíaca congestiva grave. Esses pacientes necessitam de cateterismo cardíaco antes de serem aceitos para a lista de transplante. A revascularização cardíaca deve ocorrer antes do transplante. Se ao longo da vida o paciente requer clopidogrel (Plavix®), haverá um aumento do risco de hemorragia.[17] Por diretrizes federais os pacientes são obrigados a ser reavaliados anualmente. Em qualquer reavaliação, o estado cardíaco do paciente deve ser revisado e atualizado.

Um exame físico completo deve ser concluído. Pacientes renais estão em maior risco de eventos cerebrovasculares[18]; portanto, se sopros carotídeos são descobertos, os pacientes devem ser rastreados para estenose carotídea significativa. A fibrilação atrial também pode ser descoberta no exame físico. As artérias tibial anterior, femoral e tibial posterior devem ser palpadas e quaisquer sopros documentados. Se os pulsos são anormais, ou o paciente foi submetido à amputação anterior por doença vascular, TC de abdome e pelve sem contraste devem ser obtidos para avaliar o nível de doença vascular periférica. O influxo ilíaco pode ser significativamente comprometido, o que iria impedir o paciente de ter um bom

resultado. Se o influxo está comprometido, então se pode considerar se uma revascularização está garantida antes ou no momento do transplante.[19]

Os órgãos renais podem ser obtidos a partir de doadores vivos ou falecidos. A demanda por transplante de rim e órgãos competentes aumentou continuamente dado o aumento da carga de doença renal terminal. Apesar de os números de doadores vivos aparentados (DVA) e doadores vivos não aparentado (DVNA) terem aumentado nos últimos anos, ampliar o conjunto de doadores falecidos é crucial. Em 2003, o National Organ Breakthrough Collaborative foi lançado. A intenção deste esforço nacional foi aumentar a taxa de conversão (número de famílias que consentem a doação de doadores potenciais apropriados) para 75%. Uma atualização em 2005 procurou aumentar os doadores de órgãos, incrementando assim a média de transplantados/doadores de órgãos para 3,75.[20] Os doadores de rins falecidos são colocados em três grandes categorias: doador por critérios de extensão (DCE), doador por critérios-padrão (DCP) e doador após a morte cardíaca (DMC). Como parte do esforço para aumentar o número de órgãos renais potenciais, a ênfase foi colocada nos rins de DCE e DMC. No passado, estes órgãos de doadores tinham uma elevada taxa de descarte e não houve políticas de DMC uniformes em todo o país. Os rins de DCE são obtidos de doadores com mais de 60 anos ou a partir de doadores com idades entre 50 a 59 anos com pelo menos dois dos seguintes critérios: acidente vascular cerebral como causa da morte, creatinina terminal maior que 1,5 mg/dL ou uma história de hipertensão. Rins de doadores que atendem aos critérios de DCE têm um risco relativo de 1,7 de perda do transplante quando comparado com rins de outros doadores.[21] No entanto, os receptores de rins de DCE têm claramente um benefício de sobrevida quando comparados com os restantes na lista de espera.[22]

Em relação à doação após a morte cardíaca, a equipe de cuidados de saúde determina que é pouco provável que o paciente tenha uma recuperação razoável e que o paciente seja mantido em ventilação mecânica. Se a família está interessada em doação de órgãos, é feito um pedido para considerar a doação após a morte cardíaca. Se a família consente, o ventilador é desconectado na sala de cirurgia ou unidade de cuidados intensivos. Se o coração parar dentro de um período de tempo designado, que depende do órgão a ser obtido, a equipe espera alguns minutos para assegurar a parada cardíaca. O paciente é, então, declarado morto pela equipe de cuidados de saúde (não um membro da equipe de captação do órgão) e os órgãos são colhidos em bloco.

Seleção de Doador Vivo

A primeira doação de rim *inter vivos* feita com sucesso foi realizada em 1954. Desde aquela época, os dados continuam a mostrar que a doação de rim vivo fornece o melhor transplante e os melhores resultados de sobrevivência dos pacientes.[23] Os doadores podem ou não estar geneticamente relacionados ao seu receptor. Em alguns casos, os doadores vivos são anônimos. Há agora relatos de cadeias extensas de doadores altruístas. Nestes casos, um par doador-receptor inicial não pode avançar com o transplante geralmente por causa da incompatibilidade ABO ou sensibilidade do receptor. A troca recíproca com outro par incompatível permite um transplante dominó, com trocas múltiplas com até dez cadeias de transplante de rim relatadas.[24] A sobrevivência de cinco anos de um transplante de rim não relacionado é a mesma que a de um doador relacionado. É interessante notar que os resultados de um doador completamente incompatível e aquele que é haploidêntico também são semelhantes. A premissa subjacente da doação em vida é que o doador não irá sofrer quaisquer consequências médicas da doação e tem risco cirúrgico mínimo.

Critérios de elegibilidade atualmente aceitos incluem o seguinte: idade, 18 a 70 anos, IMC menor que 35, que não tenha infecção ativa ou câncer, e função renal adequada. A compatibilidade ABO é também uma consideração. No entanto, os receptores podem sofrer protocolos de dessensibilização e o transplante pode ser realizado através de barreiras ABO. O doador deve ser informado nestas circunstâncias de um aumento do risco de rejeição do rim pelo receptor. Há alguma variação individual entre os centros de transplantes sobre a TFG aceitável ou valores de IMC. Contraindicações relativas incluem cálculos renais, intolerância à glicose, com uma história familiar de diabetes tipo 2, TFG de 70 a 80, hipertensão arterial e IMC maior que 35. Contraindicações absolutas são listadas no Quadro 28-2. Para a seleção, todos os doadores devem ter uma história detalhada e um exame físico completo. Potenciais doadores devem ser questionados sobre o uso de medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), além de questões sobre quaisquer doenças médicas. Potenciais doadores devem estar cientes da necessidade de se ausentar do trabalho por um período de tempo e sua vontade de doar livre de coerção deve ser esclarecida. ECG e radiografia de tórax devem ser obtidos. Trabalho de laboratório de rotina deve incluir exame de urina,

hemograma completo (CBC), testes de função hepática, determinação do nível de creatinina (Cr), com taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), perfil lipídico, nível de microalbumina e teste de tolerância à glicose oral. Antígeno prostático específico (APE) deve ser obtido em homens. Mamografias e Papanicolau devem ser obtidos em mulheres em idade apropriada. A avaliação radiográfica da anatomia das artérias renais, veias e sistema de coleta deve ser realizada e através de tomografia computadorizada (TC), angiografia, ressonância magnética (IRM) ou arteriografia, com base na experiência local. Além disso, todos os doadores devem ser avaliados por um advogado do doador independente (ADI). O ADI não é influenciado por uma relação com o receptor pretendido ou o centro de transplante. O par doador e receptor deve também aderir a National Organ Transplant Act of 1984 (Lei Nacional de Transplantes de Órgãos de 1984), que afirma que "É ilegal qualquer pessoa conscientemente adquirir, receber ou transferir qualquer órgão humano a título oneroso para uso em transplantes humanos." Muitos centros de transplante pedem aos doadores em potencial para passar por uma avaliação psicológica ou psiquiátrica.

Quadro 28-2 Contraindicações à Doação de Rim *Inter Vivos*

IMC > 40
Diabetes
Malignidade ativa
HIV-positivo
GFR < 70
Albuminúria significativa
Hipertensão exigindo múltiplos medicamentos
Rim pélvico ou em ferradura
Prejuízo psíquico significativo
Nefrolitíase com uma grande chance de recorrência (cistina, estruvita)

Potenciais doadores devem ser informados que o risco de mortalidade perioperatória, independentemente da técnica cirúrgica, é de aproximadamente 0,03%.[23] Matas *et al.* [25] examinaram 234 programas de transplante de rins listados na United Network for Organ Sharing (UNOS) e descobriram que a reoperação é necessária em 0,4% dos pacientes submetidos à nefrectomia aberta, 1,0% na nefrectomia laparoscópica assistida e 0,9% em nefrectomia laparoscópica total.

A nefrectomia do doador pode ser realizada através de técnicas abertas ou laparoscópica. A técnica aberta é realizada por meio de uma incisão no flanco. Atualmente, mais de 50% dos procedimentos de nefrectomia em doadores nos Estados Unidos são realizados por laparoscopia. Existem variações na técnica de nefrectomia de doador laparoscópica. Alguns centros utilizam uma abordagem assistida pela mão enquanto outros executam o procedimento laparoscópico inteiramente e fazem uma incisão Pfannenstiel para retirar o rim. Alguns centros realizam uma nefrectomia no doador por incisão única e dissecam o hilo renal usando instrumentos colocados através de uma GelPort®, que é basicamente o local de retirada do rim. Se anatomia inesperada ou hemorragia são encontradas, é importante converter para as técnicas abertas prontamente para evitar quaisquer complicações para o doador ou cirurgia prolongada.

Técnica de Cirurgia Laparoscópica

O rim direito ou esquerdo pode ser colhido por laparoscopia. A anatomia renal esquerda é geralmente preferida porque a veia renal é mais longa. Muitos estudos têm demonstrado que o rim direito pode ser obtido de forma segura.[23] Uma dissecção do rim esquerdo é descrita aqui, porque é mais comumente feita. Um trocarte de 5 mm é colocado no quadrante inferior esquerdo e uma agulha de Veress é utilizada para insuflar o abdome até uma pressão de 10 a 15 mm Hg. Um trocarte de 12 mm é colocado no umbigo. Dois outros trocartes de 5 mm são colocados, um no rebordo costal esquerdo e o último na linha axilar média para afastar o rim.

O cólon esquerdo e a flexura esplênica são descolados da linha de Toldt com o bisturi harmônico. O ureter e o complexo da veia gonadal são identificados na cavidade pélvica e isolados a partir do tecido circundante. A veia renal é identificada seguindo a veia gonadal até o seu ponto de entrada. A artéria é identificada e o tecido linfático sobrejacente da artéria e da veia é dividido utilizando o bisturi harmônico.

A glândula adrenal é visualizada no polo superior do rim e dividida a partir desse local. A veia adrenal é dissecada livre de tecido circundante e seccionado. O rim é afastado medialmente e os anexos posteriores

e laterais fora da fáscia de Gerota são divididos com o bisturi harmônico. Uma incisão Pfannenstiel é feita aproximadamente três dedos acima do púbis. Os músculos retoabdominais são divididos na linha média e uma sutura Vicryl® 0 em bolsa é feita no peritônio. Electrocauterização é usada para entrar no peritônio e uma bolsa Endo Catch® é introduzida para a recuperação do rim. O ureter e a veia gonadal são seccionados com o grampeador linear endo GIA® carga branca na cavidade pélvica. A artéria é isolada e dividida com um grampeador de corte linear endo GIA® carga branca. A veia também é dividida utilizando o grampeador endo GIA®. O rim é colocado na bolsa Endo Catch, trazido para fora através da incisão Pfannenstiel e dado para o cirurgião do receptor para a lavagem.

Técnica Cirúrgica Aberta

O paciente é colocado na posição de decúbito lateral. Uma incisão subcostal é feita a partir da ponta da 12ª costela anterior, estendendo-se aproximadamente de 10 a 12 cm. O grande dorsal e o serrátil posterior são divididos. Os músculos oblíquos externos e internos são divididos, a partir da borda posterior. O espaço retroperitoneal é exposto e a fáscia de Gerota é identificada. A 12ª costela pode precisar ser retirada para permitir uma melhor exposição. No entanto, isto irá aumentar o risco de um pneumotórax pós-operatório (0,09%).[25] A fáscia de Gerota é então incisada. O ureter é identificado e dissecado até os vasos ilíacos, altura em que é cortado e dividido, preservando um comprimento adequado para o transplante subsequente. O tecido que recobre a artéria e veia renal é identificado e dividido. Neste ponto, o rim é isolado no seu pedículo vascular. Quando o grupo do receptor está pronto, uma pinça de ângulo reto é colocada na artéria renal e a artéria é dividida. Uma braçadeira Satinsky é colocada em torno da veia cava inferior para uma nefrectomia direita ou na veia renal para a nefrectomia esquerda. A veia renal é dividida e o rim é dado para a equipe do receptor. O coto da artéria renal é então ligado por sutura. O coto da veia renal é suturado com Prolene® 5-0 por chuleio.

Cuidados no Pós-operatório e Acompanhamento

No pós-operatório, o paciente deve ser mantido bem hidratado e deve-se prestar cuidadosa atenção na diurese. A dieta pode ser evoluída rapidamente em casos abertos ou laparoscópicos. As complicações mais comuns incluem retenção urinária e íleo. Outras complicações menos comuns incluem sangramento, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, rabdomiólise, e lesão no intestino, bexiga ou baço. Os pacientes que se submetem à nefrectomia doadora laparoscópica tendem a ter menor tempo de internação (dois a quatro dias) em comparação com pacientes que tenham sido submetidos à nefrectomia aberta (três a sete dias).[23]

As consequências em longo prazo da doação de rim foram cuidadosamente analisadas. No entanto, um registro de doadores de longo prazo ainda não foi criado. A sobrevivência e o desenvolvimento da doença renal em estádio final não parecem ser afetados pela doação em vida. Em um estudo de 3.698 doadores de rim de 1963 a 2007 em um único centro, demonstrou que a doença renal terminal (DRT), se desenvolveu em 180 casos/milhão de pessoas/ano em doadores, em comparação com 268 casos/milhão de pessoas ano na população em geral.[26] Os escores de saúde física e mental na população estudada foram significativamente melhores do que os da população geral dos Estados Unidos. Em resumo, a doação em vida é um procedimento seguro, que não prejudica a saúde futura das pessoas cuidadosamente selecionadas. Doadores vivos de rins desfrutam de uma excelente qualidade de vida e o índice de alteração na taxa de filtração glomerular não ultrapassou o da população em geral.

Doadores Falecidos

Como observado anteriormente, os órgãos são adquiridos a partir de doadores por critérios-padrão ou por critérios de extensão. A aquisição ocorre após a declaração da morte, ou morte cerebral (Quadro 28-3) ou morte cardíaca. A Universidade de Wisconsin criou uma ferramenta para determinar a probabilidade de progressão para a morte cardíaca a fim de permitir que os centros informem melhor as famílias (Fig. 28-2).[27] Um exame neurológico completo deve ser feito primeiro quando o paciente tem uma temperatura central acima de 32° C e não há evidências de intoxicação por drogas, envenenamento ou agentes bloqueadores neuromusculares. Pode não haver outras condições médicas que poderiam confundir a avaliação clínica, tais como distúrbios eletrolíticos graves, ácido-base, ou endócrinos ou hipotensão. Um

exame neurológico clínico completo inclui documentação de coma, ausência de reflexos do tronco cerebral e apneia. O teste confirmatório é também preenchido, tal como descrito em Quadro 28-3.

Quadro 28-3 Critérios de Teste Confirmatórios para Determinação de Morte Cerebral

Angiografia Cerebral

O meio de contraste deve ser injetado sob alta pressão na circulação anterior e posterior.

Nenhum enchimento intracerebral deve ser detectado ao nível da entrada da artéria carótida ou vertebral no crânio.

A circulação carótida externa deve estar patente.

O enchimento do seio longitudinal superior pode ser retardado.

Eletroencefalografia

Um mínimo de oito eletrodos no couro cabeludo deve ser usado.

A impedância intereletrodos deve situar-se entre 100 e 10.000 Ω.

A integridade de todo o sistema de gravação deve ser testada.

A distância entre os eletrodos deve ser de pelo menos 10 cm.

A sensibilidade deve ser aumentada para, pelo menos, 2 μV por 30 min com a inclusão de calibrações apropriadas.

O ajuste do filtro de alta frequência não deve ser definido abaixo de 30 Hz e o ajuste de baixa frequência não deve estar acima de 1 Hz.

A eletroencefalografia deve demonstrar uma falta de reatividade a estímulos somatossensoriais ou audiovisuais intensos.

Ultrassonografia de Doppler Transcraniano

Deve haver insonação bilateral. A sonda deve ser colocada no osso temporal acima do arco zigomático ou artérias vertebrobasilares através da janela suboccipital transcraniana.

As alterações devem incluir a falta de fluxo diastólico ou reverberante e documentação de picos sistólicos pequenos em sístole precoce. O achado de uma completa ausência de fluxo pode não ser confiável por causa das janelas transtemporais inadequadas para insonação.

Cintilografia Cerebral (Tc-99m Exametazima)

O isótopo deve ser injetado dentro de 30 min após sua reconstituição.

Uma imagem estática de contagens de 500.000 deve ser obtida em vários pontos de tempo – imediatamente, entre 30 e 60 min mais tarde, e em duas horas.

Uma injeção IV correta pode ser confirmada com imagens adicionais demonstrando captação hepática (opcional).

De Wijdicks EF: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215–1221, 2001.

FERRAMENTA PARA ESCORE DMC

Pontos	Expiração em <60 minutos	Expiração em <120 minutos
7–11	4–24%	10–40%
12–17	34–87%	51–91%
18–23	92–98%	94–98%

FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DO DMC DA UW

Critérios	Pontos Atribuídos	Pontuação
Respirações Espontâneas após 10 min.	–	
Taxa >12	1	
Taxa <12	3	
TV > 200 cc	1	
TV <200 cc	3	
NIF >20	1	
NIF <20	3	
Sem Respirações Espontâneas	9	
IMC		
<25	1	
25–29	2	
>30	3	
Vasopressores		
Sem Vasopressores	1	
Único Vasopressor	2	
Múltiplos Vasopressores	3	
Idade do Paciente		
0–30	1	
31–50	2	
51+	3	
Entubação		
Tubo endotraqueal	3	
Traqueostomia	1	
Oxigenação após 10 minutos		
O_2 *Sat.* >90%	1	
O_2 *Sat.* 80–89%	2	
O_2 *Sat.* <79%	3	
Pontuação Final		
Data de Extubação Tempo de Extubação		
Data de Expiração Tempo de Expiração		
Tempo Total		

FIGURA 28-2 Ferramenta para prever a progressão para morte cardíaca (Adapted from Lewis J, Peltier J, Nelson H, *et al.*: Development of the University of Wisconsin Donation After Cardiac Death Evaluation Tool. Prog Transplant 13:265-273, 2003.)

Uma história médica cuidadosa e social é obtida a partir do prontuário médico e da família. Potenciais doadores são excluídos se há infecção ativa ou malignidade. A função renal e a produção de urina são avaliadas. Se um doador tem comportamento de alto risco, como definido pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para a transmissão do HIV, o doador pode precisar ser excluído da consideração (Quadro 28-4). No manejo de um doador, é importante controlar cuidadosamente a produção de urina. Vasopressina pode precisar ser dada se desenvolver diabetes insípido. Muitos especialistas em aquisição de órgãos administram a terapia hormonal para estabilizar o doador após a liberação de

catecolaminas, que é comum em morte cerebral aguda.[28] Essa liberação de catecolaminas pode resultar numa diminuição significativa do hormônio da tireoide, cortisol e níveis de insulina.

Quadro 28-4 Doador de Alto Risco*: Comportamento e História Critérios de Exclusão

- Homens que tiveram relações sexuais com outro homem nos últimos cinco anos
- Pessoas que relatam a injeção de drogas não médicas IV, IM, ou subsequentes nos últimos cinco anos
- Pessoas com hemofilia ou distúrbios da coagulação relacionados que receberam concentrados do fator de coagulação de derivado humano
- Homens e mulheres que se envolveram em sexo em troca de dinheiro ou drogas nos últimos cinco anos
- Pessoas que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses com qualquer pessoa descrita nos itens 1 a 4 acima, ou com uma pessoa conhecida ou suspeita de infecção pelo HIV
- As pessoas que tenham sido expostas nos últimos 12 meses para conhecidos ou suspeitos de sangue infectado pelo HIV
- Reclusos de sistemas correcionais

*Por transmissão de HIV, de acordo com os Centers for Disease Control and Prevention.

Captação do Rim e Preparação

O retroperitônio é totalmente exposto. Os ureteres são identificados e divididos tão próximos da bexiga quanto possível. Quando da captação do rim direito, é importante preservar o manguito da veia cava de modo que a veia renal possa ser aumentada, se necessário, para facilitar a operação do receptor.

Na mesa auxiliar, a fáscia de Gerota é removida. A artéria e veia renal são identificadas. O ureter é identificado e o tecido periuretérico é preservado, bem como o tecido ao longo do polo inferior do rim, para evitar a isquemia do ureter. Se alguma das artérias do polo inferior renal é identificada, estas devem ser reconstruídas para garantir o fornecimento de sangue adequado para o ureter.

Conservação e Armazenamento

Uma vez que os rins são obtidos, devem ser transportados para os centros de transplante respectivos pela organização de captação de órgãos (OCO). Durante este tempo, os rins experimentam alterações devido à isquemia fria. O objetivo da preservação é estender o período de viabilidade do órgão. A função tardia do implante (DGF) aumenta significativamente em 24 horas. Diversas soluções de preservação têm sido desenvolvidas ao longo dos anos. A solução de armazenamento predominante utilizada nos Estados Unidos é Viaspan® (DuPont Pharma, Dublin). A composição de Viaspan® é mostrada na Tabela 28-3.

Tabela 28-3

Composição de Solução de Preservação Viaspan

SOLUÇÃO (VIASPAN®) DA UNIVERSIDADE DE WISCONSIN (UW)	CONCENTRAÇÃO
Ácido lactobiônico	100 mmol/litro
KOH (5 M)	20 mL
NaOH (5 M)	5 mL
Adenosina	5 mmol/litro
Alopurinol	3 mmol/litro
KH_2PO_4	25 mmol/litro
HES	5 g%
Glutationa	3 mmol/litro
Rafinose	30 mmol/litro
$MgSO_4$	5 mmol/litro
Insulina	40 U/litro
Dexametasona	8 mg/litro
Bactrim	2 mL/litro

Os rins podem ser armazenados numa solução estática fria. No entanto, há evidências crescentes de apoio à utilização de perfusão por máquina pulsátil na preservação dos rins. Utilizando esta tecnologia, o fluxo é mantido por todo o rim e a vasoconstrição pode ser minimizada. Um estudo recente de Moers *et al.* [29] demonstrou que a perfusão por máquina diminui significativamente o risco de DGF e o nível do creatinina do receptor é significativamente inferior nas primeiras duas semanas após o transplante. É interessante notar que não houve diferença observada quando uma análise de subgrupos de rins de DMC, DCE e DCP foi concluída. No entanto, se DGF se desenvolveu, a duração foi de três dias a menos em rins com perfusão por máquina (10 *versus* 13 dias; $P = 0{,}04$).

Operação do Receptor

O rim é normalmente colocado numa posição retroperitoneal no receptor. A veia renal do doador é anastomosada à veia ilíaca comum e a artéria do doador é anastomosada à artéria ilíaca externa ou comum do receptor. Deve-se notar que, se o receptor tem doença aterosclerótica ilíaca significativa a montante, isto pode afetar os resultados de transplantes. O ureter é então espatulado e uma anastomose terminolateral é concluída com a mucosa da bexiga. Um *stent* ureteral é colocado, o qual é, então, removido quatro a seis semanas no pós-operatório.

Complicações Cirúrgicas Pós-operatórias

A taxa global de complicações técnicas no transplante de rim é baixa (5 a 10%). A maioria das complicações se apresenta como uma súbita diminuição da produção de urina. No entanto, alguns receptores apresentam FGD, assim a produção de urina não é um marcador fiável de uma complicação cirúrgica. O monitoramento diário de creatinina sérica e os níveis de hemoglobina são cruciais nos primeiros dias após o transplante renal. Outros parâmetros como β_2-microglobulina (β_2M) também podem ser úteis para diferenciar a rejeição inicial de uma complicação cirúrgica. As complicações cirúrgicas mais comuns são descritas aqui.

Hemorragia

Se o transplante de rim foi colocado no espaço retroperitoneal e nenhuma janela foi criada para a cavidade peritoneal, a hemorragia será limitada. Os pacientes comumente irão apresentar-se com início agudo de dor lombar e pode haver uma massa palpável no local da incisão. Uma diminuição aguda do nível de hematócrito ou hemoglobina pode também ser vista. Devido à compressão do parênquima renal, os pacientes se apresentam, por vezes, com hipertensão, em vez de hipotensão esperada. Muitos pacientes estão em betabloqueadores, então a taquicardia também não é um sinal de confiança. O paciente deve ser examinado e uma alta suspeita clínica deve ser mantida. Os fatores de risco incluem obesidade,

antiagregantes plaquetários e anticoagulação.[30] Um ultrassom pode ser útil se o tempo permitir. Muitas vezes, o local do sangramento não pode ser identificado e a evacuação de um grande hematoma é concluída. O rim deve ser biopsiado porque a rejeição hiperaguda pode levar ao inchaço do rim e à ruptura do parênquima como causa do sangramento (Fig. 28-3).

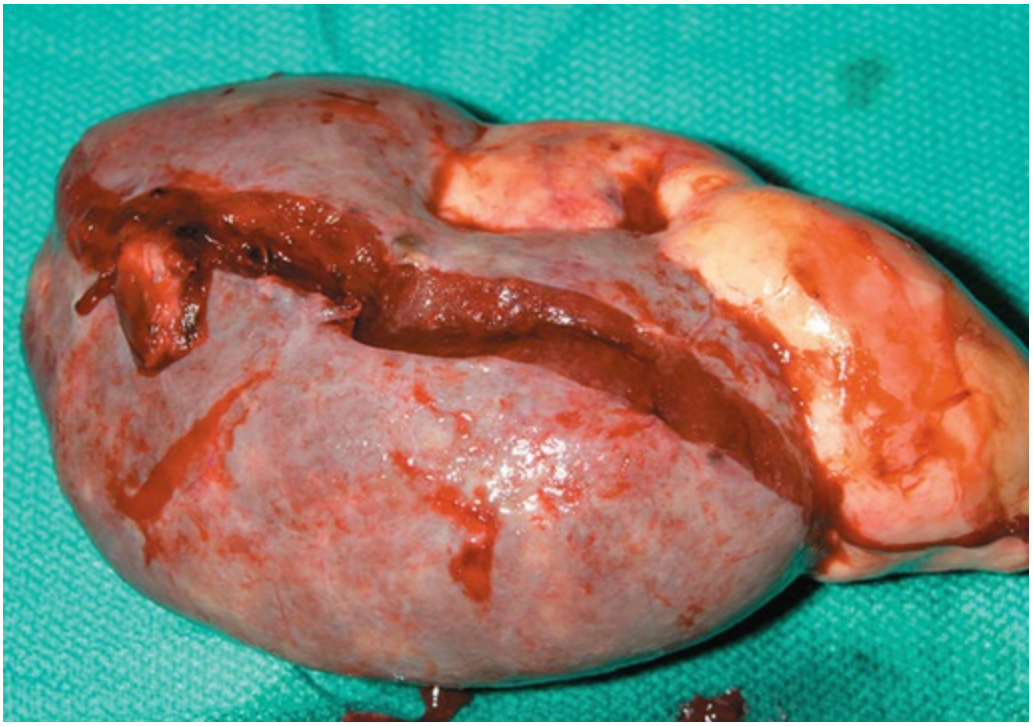


FIGURA 28-3 Rejeição aguda do parênquima renal, causando ruptura e hemorragia.

Trombose Venosa

A trombose venosa ocorre em 0,5 a 4% dos casos e geralmente se apresenta dentro da primeira semana após a cirurgia.[31] O paciente pode desenvolver hematúria súbita ou diminuição na produção de urina. O ultrassom confirma o diagnóstico. A veia renal transplantada pode ser dobrada no momento do procedimento original devido à compressão na posição retroperitoneal ou, possivelmente, por compressão externa de uma linfocele ou hematoma. Pacientes em diálise também têm uma alta incidência de estados de hipercoagulabilidade. A propedêutica pré-operatória de hipercoagulabilidade deve ser realizada se o paciente relata tromboses de diálise de acesso múltiplo, especialmente de fístulas nativas, uma história de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, ou uma alta incidência de abortos. Geralmente o enxerto é incapaz de ser recuperado. Existem relatos de casos de salvamento se o paciente pode ser levado para a sala de operações (SO) dentro de uma hora após o diagnóstico.[32] No entanto, isso é raro e geralmente uma nefrectomia do transplante é necessária.

Trombose Arterial

Esta é uma complicação rara, ocorrendo em menos de 1% dos casos. O paciente pode ter suspensão brusca da produção de urina, ou a falha dos níveis β_2M que diminui após o transplante pode anunciar o problema. O ultrassom é diagnóstico. Se houver anatomia normal e uma única artéria renal, a possibilidade de salvamento é mínima. O rim não vai tolerar isquemia quente e uma nefrectomia do enxerto se justifica. Em casos raros, se uma artéria segmentar ou ramo do polo superior é afetado, a massa renal remanescente pode ser capaz de sustentar o doente durante um período de tempo. No entanto, se uma artéria do polo inferior está com trombose, o ureter torna-se isquêmico e um vazamento de urina pode se desenvolver a partir de necrose do ureter.

Estenose Arterial

Estenose da artéria renal é uma complicação tardia. A incidência varia de 1 a 23%. Os pacientes geralmente apresentam um aumento assintomático no nível de creatinina. Alguns podem ter edema dos membros inferiores bilaterais e a hipertensão piora. Ressonância magnética ou angio-TC (ATC) podem ser realizadas para confirmar o diagnóstico. Os pacientes podem ter doença ilíaca a montante, que vai imitar o transplante de estenose da artéria renal, porque o transplante é ainda isquêmico. Várias modalidades podem ser usadas para tratar a estenose. Se a artéria ilíaca nativa está doente, a angioplastia por balão pode ter êxito. A Figura 28-4 demonstra doença aterosclerótica arterial ilíaca nativa. Neste caso, a artéria renal foi anastomosada para a artéria hipogástrica do receptor na operação inicial por causa da doença aterosclerótica nativa. A angioplastia com balão da estenose da artéria renal do transplante tem taxas de sucesso que variam de 20 a 80%. Outra alternativa é usar uma artéria ilíaca de doador falecido com ABO-compatível como um enxerto de derivação da artéria ilíaca nativa para um ponto além da estenose da artéria renal.[33]

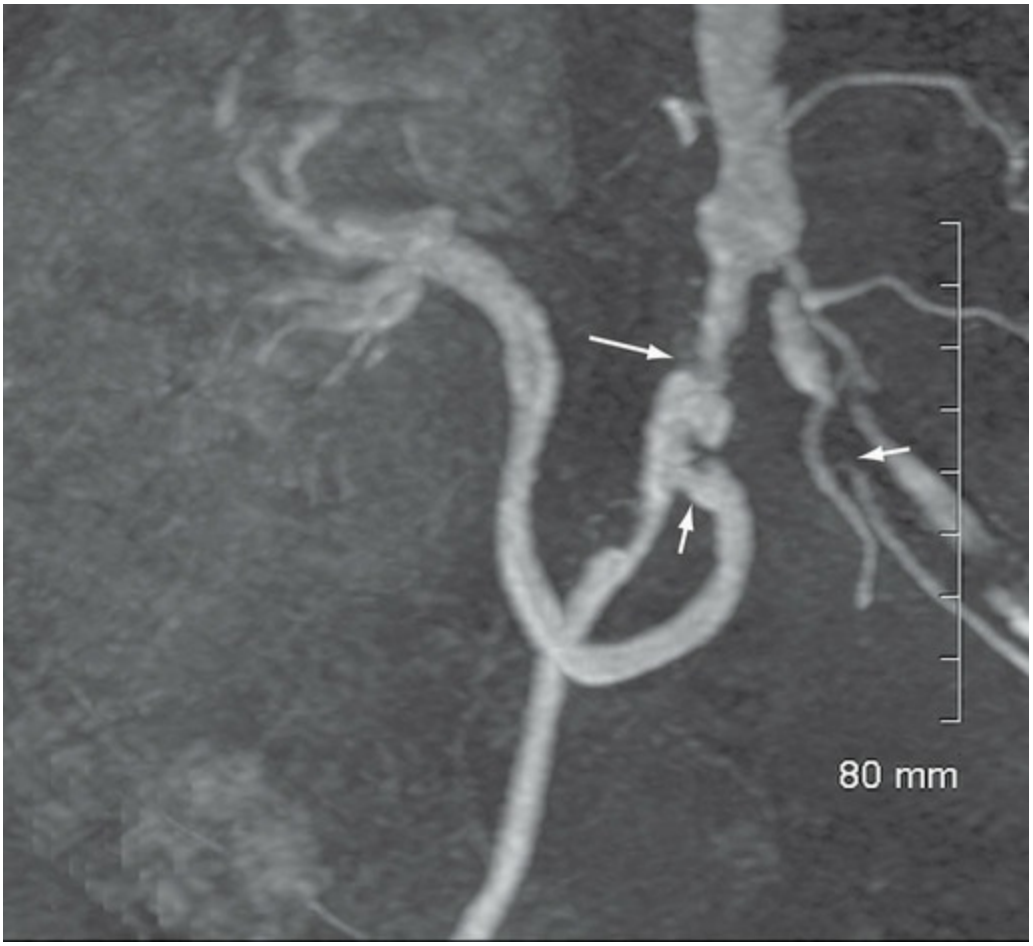


FIGURA 28-4 Angiografia demonstrando doença ilíaca nativa limitando influxo arterial para o rim transplantado.

Complicações Urológicas

O fornecimento de sangue para o ureter vem de uma série de fontes, incluindo a artéria gonadal, artérias vesiculares superiores e inferior e artérias ilíacas comuns e hipogástrica. Durante a extração do rim do doador, é importante evitar ferir o tecido periuretérico no triângulo de ouro – uma área anatômica definida pela artéria renal, polo inferior do rim e ureter. Aproximadamente 15 a 20% dos doadores têm uma artéria do polo inferior renal que é a maior fonte de influxo arterial para o ureter. Complicações do ureter incluem fístula, obstrução e/ou estenose. A estenose pode ocorrer cedo ou mais tarde e acontece em 2 a 15% dos

receptores.[34] No início do curso do transplante, a estenose pode ser causada por compressão extrínseca de uma linfocele ou isquemia aguda. O vírus polioma BK é uma das causas de estenoses múltiplas tardias. Os pacientes geralmente apresentam um aumento assintomático no nível de creatinina. Se uma fístula está presente, os pacientes podem relatar dor pélvica significativa. Se o diagnóstico é obstrução ou estenose, um ultrassom irá demonstrar hidronefrose (Fig. 28-5) e também pode revelar uma linfocele obstruindo o ureter. A obstrução aguda pode ser aliviada através da colocação de um tubo de nefrostomia percutâneo. Um estudo mais definitivo pode, então, ser realizado para demonstrar a localização exata da obstrução (Fig. 28-6). Uma obstrução distal muito curta ou estenose pode ser reparada pelo reimplante do ureter. Uma estenose longa ou estenose muito proximal terá de ser reparada pela execução de uma ureteropielostomia e usando o ureter nativo. É muito importante determinar se o paciente tem um ureter nativo normal antes dessa reconstrução.

FIGURA 28-5 Ultrassom demonstrando hidronefrose.

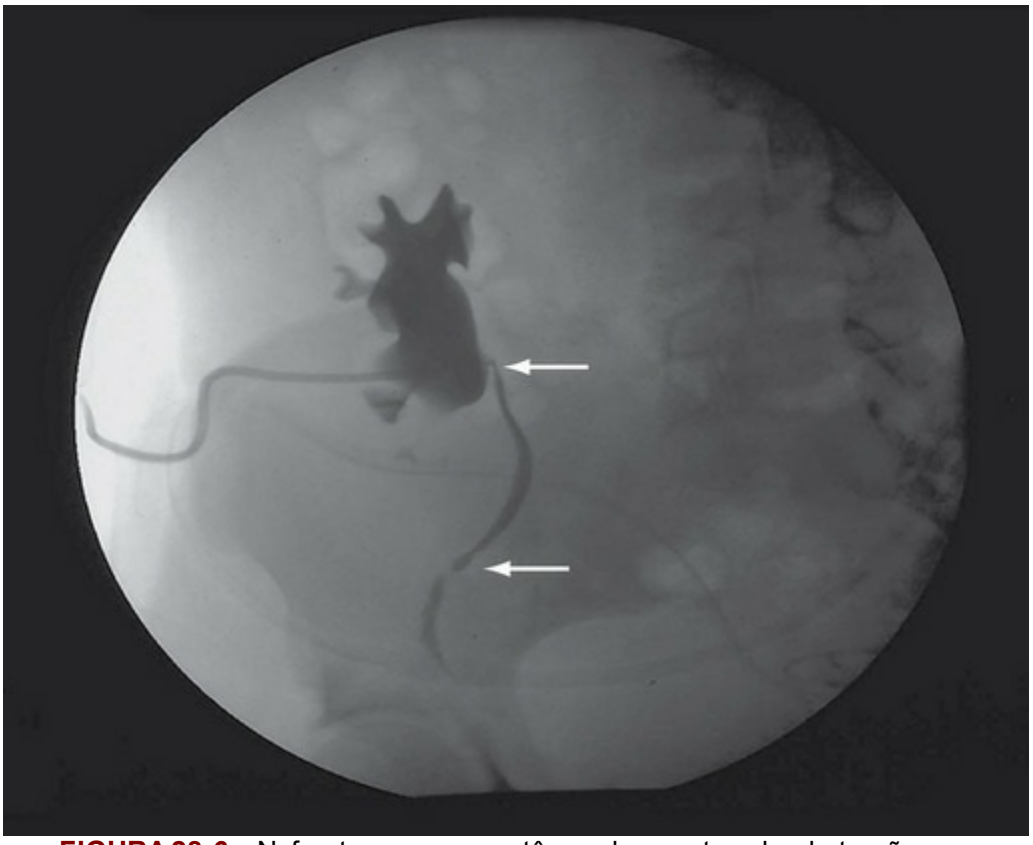


FIGURA 28-6 Nefrostograma percutâneo demonstrando obstrução.

Fístula urinária também pode se desenvolver. Isso ocorre em 1% dos casos totais, mas responde por 25% de todas as complicações urológicas.[34] Os pacientes apresentam dor e edema no local do transplante, geralmente na primeira semana após o transplante. O nível de creatinina é também elevado. O diagnóstico pode ser feito por aspiração do fluido perirrenal e a verificação do nível de creatinina. Um exame de medicina nuclear também pode ser realizado. Imagens retardadas irão revelar o vazamento de urina quando o contraste é visto fora da bexiga. A colocação de um cateter duplo J no momento do transplante pode reduzir o risco desta complicação. A perda do enxerto é rara com complicações urológicas.

Linfocele

Durante a operação de rotina do receptor, os vasos linfáticos que cobrem os vasos ilíacos são divididos. Cerca de 1 a 18% dos receptores podem desenvolver uma linfocele quando esses vasos linfáticos vazam.[30] Uma ligadura cuidadosa no momento do transplante pode ajudar a diminuir a incidência desta complicação, mas não elimina completamente o risco. Muitas linfoceles são assintomáticas. No entanto, alguns pacientes podem apresentar-se com uma perna edemaciada e aumento dos níveis de creatinina por causa da compressão da veia ilíaca ou ureter transplantado. TC é diagnóstica (Fig. 28-7). O tratamento de linfoceles sintomáticas é cirúrgico, com uma comunicação peritoneal que é estabelecida por uma técnica aberta ou laparoscópica. A punção percutânea tem resultados pobres com uma alta taxa de recorrência e também corre o risco de infectar a coleta de líquido. Um grande estudo de um único centro na Universidade da Califórnia em San Francisco comparou as duas técnicas.[35] A taxa de recorrência após tratamento cirúrgico foi de 6,7% no total, independentemente da técnica. Com a técnica aberta, uma grande janela peritoneal pode ser criada. No entanto, as técnicas laparoscópicas têm sido bem-sucedidas, com menos dor pós-operatória e uma ligeira diminuição no tempo de internação hospitalar. Cuidados devem ser tomados para não ferir o ureter transplantado ao criar uma janela usando a técnica. Houve um aumento do risco deste ferimento com métodos laparoscópicos. O fluido da linfocele deve ser enviado para a determinação do nível de creatinina no momento da cirurgia, para garantir que não há nenhuma fuga de urina oculta.

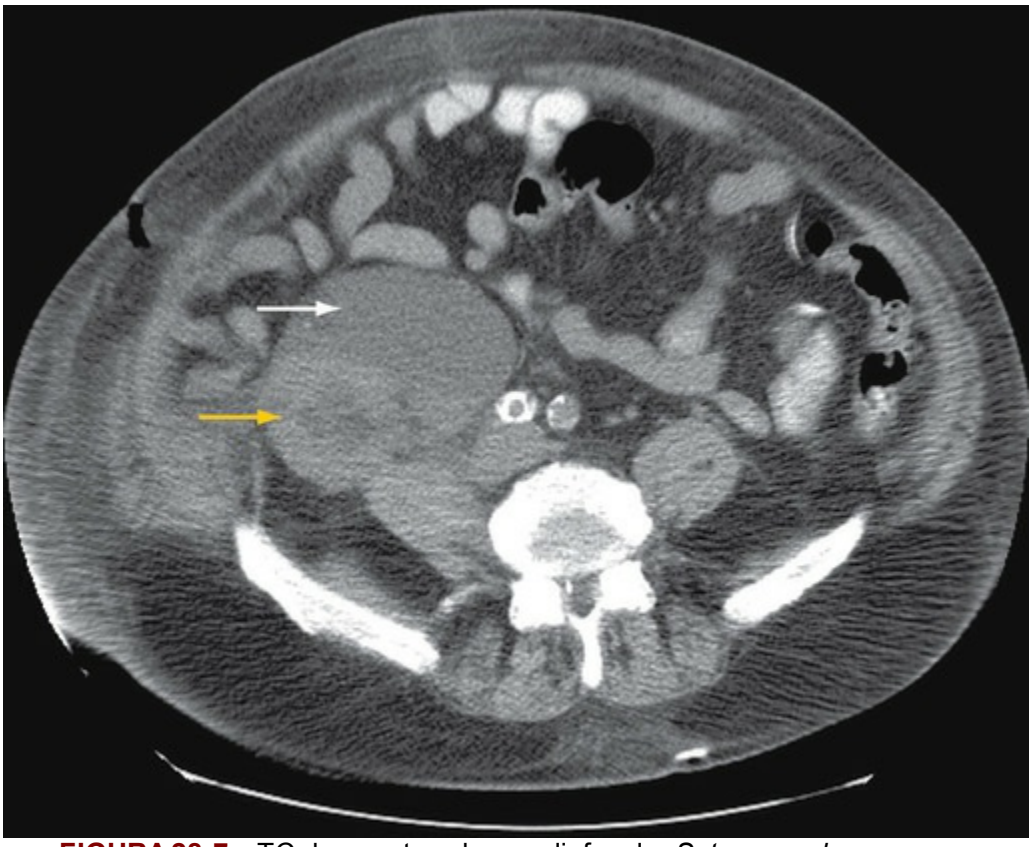


FIGURA 28-7 TC demonstrando uma linfocele. *Seta amarela*, Transplante de rim; *seta branca,* linfocele.

Infecções

Complicações infecciosas após o transplante são comuns, principalmente por causa do uso de terapia imunossupressora. Até 80% dos receptores enfrentam uma infecção do trato urinário. Existe uma possibilidade de 1 a 10% de infecções de feridas imediatamente após a cirurgia. Como esperado, o diabetes, a obesidade e a utilização de esteroides aumentam o risco. As infecções virais são também comuns nos primeiros três meses após o transplante, porque isso acontece quando o paciente está em níveis mais elevados de imunossupressão de manutenção e os efeitos da terapia de indução são mais pronunciados. Infecções virais comuns incluem o citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (VEB) e poliomavírus BK. Por esta razão, muitos centros de transplantes irão tratar pacientes na fase de pós-transplante inicial com antivirais, incluindo o ganciclovir, aciclovir e valganciclovir. Outra infecção oportunista comum é a *Pneumocystis jiroveci*, e sulfametoxazol-trimetoprim (Bactrim®) ou pentamidina é usado como profilaxia.

Resultados

O transplante oferece aos pacientes uma melhor qualidade de vida, quando comparado com diálise. Também é uma forma eficaz de terapia de substituição renal associada à sobrevivência melhorada, especialmente se o paciente pode ser transplantado antes do início da sessão de diálise.[16] Como observado por Womer e Kaplan,[20] o número de rins de doadores falecidos aumentou durante a última década. A doação em vida tem se mantido relativamente estável. Sobrevida do paciente é excelente em um ano, com receptores DVA tendo uma taxa de sobrevivência de 98% e os receptores dos rins de doadores falecidos com uma taxa de sobrevivência de 95%. Em cinco anos, os receptores de rins DVA ou DVNA têm uma taxa de sobrevivência de 90%, o que excede o de receptores não DCE, cuja taxa de sobrevivência é de 83%. Receptores de rins DCE têm uma taxa de sobrevivência de 69% em cinco anos. Esses números podem ser afetados pela seleção dos receptores. Sobrevivência do transplante é mostrada na Tabela 28-4. A causa mais comum de perda de enxerto é a fibrose intersticial progressiva que acaba

por levar à insuficiência renal.

Tabela 28-4

Sobrevivência do Enxerto Renal (Anos)

Sobrevivência (%)			
DOADOR	1	5	10
Doador falecido, não DCE	91,7	70,4	43,7
DCE	84,8	54,8	26,3
Doador vivo	95,7	80,8	57,9

Retirado de U.S. Department of health and Human Services: OPTN/SRTR annual report, 2009 (http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/default.htm).

Transplante de pâncreas

O diabetes é uma grande preocupação da saúde nos Estados Unidos e é a única causa principal de doença renal terminal. A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira. Em 1999, as diretrizes clínicas da American Diabetes Association defendiam o transplante de pâncreas de todo o órgão como uma opção viável de tratamento para a diabetes tipo 1. As diretrizes afirmam que "o transplante de pâncreas deve ser considerado uma alternativa terapêutica aceitável para a terapia com insulina contínua em pacientes diabéticos com doença renal terminal, iminente ou estabelecida que tiveram ou planejam se submeter a transplante de rim, porque a adição bem-sucedida de um pâncreas não compromete a sobrevida do paciente, pode melhorar a sobrevivência do rim e irá restaurar glicemia a normal" (www.guideline.gov). No International Pancreas Transplant Registry de 2004, mais de 23.000 transplantes de pâncreas foram realizados em todo o mundo. O transplante de pâncreas com sucesso pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com diabetes do tipo 1, eliminando a necessidade de uma monitoração frequente da glicose e diminuindo a necessidade de um controle rigoroso da dieta alimentar. Além disso, os pacientes e suas famílias já não precisam monitorar eventos hipoglicêmicos que ameaçam a vida.

A história do transplante de pâncreas tem sido marcada pelas limitações de complicações cirúrgicas e de rejeição. No início da era dos transplantes de pâncreas, 25% dos enxertos foram perdidos por causa de problemas técnicos. Com melhorias na técnica e imunossupressão, um ano de sobrevida do paciente de transplante de pâncreas sozinho e transplante de rim e pâncreas simultâneo (RPS) é mais de 95% no relatório atual do Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) e a sobrevida de um ano para o enxerto de pâncreas é de 86% para transplante de rim-pâncreas nacionalmente.[36] Pacientes que se submetem ao transplante RPS têm melhor função do enxerto renal quando comparados com pacientes que receberam apenas um rim, sem aumento de complicações cirúrgicas.[37]

Seleção de Pacientes

Pacientes que necessitam de transplante de pâncreas normalmente são diabéticos tipo 1 com uma clara deficiência de peptídeo C. Dado que a terapia de insulina pode reduzir as complicações da hiperglicemia, os pacientes que são aceitos como receptores de transplante devem equilibrar os efeitos da imunossupressão ao longo da vida e risco cirúrgico potencial com a oportunidade de melhorar sua qualidade de vida e, talvez, diminuir a progressão das complicações microvasculares. Os pacientes podem sofrer transplante de RPS, apenas transplante de pâncreas (ATP), ou transplante de pâncreas após transplante renal a partir de um doador diferente (pâncreas após rim [PAR]). Para os pacientes que escolhem ATP, deve haver uma documentação clara de importantes eventos hipoglicêmicos, bem como a função renal estável. Como os pacientes que necessitam de tratamento com inibidores da calcineurina após ATP, uma TFG superior a 70 a 80 e inferior a 1 g de proteinúria é necessária no nosso programa. Além disso, esses pacientes devem ser informados de que a ATP tem se mostrado como sendo um fator de risco independente para a insuficiência renal.[38] Nos candidatos a PAR, uma TFG superior a 50 é necessária para manter a função renal, com um aumento temporário em imunossupressão. Os pacientes

com o mínimo de complicações secundárias são os melhores candidatos para o transplante de pâncreas. No entanto, demonstrou-se que muitas das complicações secundárias do diabetes são melhoradas por um estado euglicêmico constante.[39]

O diabetes é importante fator de risco para a aterosclerose; uma triagem cuidadosa para a doença cardíaca e doença vascular periférica é necessária. A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os diabéticos tipo 1. A avaliação da função cardíaca de um candidato a transplante pancreático é controversa. Bates *et al.* [40] mostraram que estudos não invasivos nesta população de pacientes são notoriamente pouco confiáveis. Embora as preocupações sobre a preservação da função renal sejam importantes, corrigir lesões cardíacas pré-transplante é fundamental para um bom resultado. Dado o impacto da doença na população, o cateterismo cardíaco é recomendado para avaliação. Um exame físico cuidadoso, com especial atenção para a pediosa periférica e pulsos tibiais posteriores e presença de sopro carotídeo, pode ajudar a determinar se mais estudos de triagem são necessários.

Há relatos de casos de pacientes com diabetes tipo 2 que foram submetidos a transplante pancreático com resultados bem-sucedidos. Em um estudo da Universidade de Minnesota, 17 pacientes foram submetidos a transplante RPS, PAR ou ATP para diabetes tipo 2. A idade média de início de diabetes era de 35,7 e o IMC no momento do transplante era de 27. Nesta coorte, houve uma morte precoce. Quatro pacientes morreram, com uma média de 2,2 anos a partir do momento do transplante ao óbito. Três desses pacientes eram independentes de insulina no momento da morte e 11 dos 12 pacientes restantes permaneceram livres de insulina.[41] Em pacientes selecionados, o transplante de pâncreas pode ser um tratamento razoável para diabetes resistente à insulina.

Doador de Pâncreas

Não existem critérios químicos claros para a avaliação de um doador de pâncreas. A avaliação clínica deve ser feita no momento da captação para determinar a qualidade do pâncreas. O pâncreas ideal não é nem gordo nem edematoso (Fig. 28-8). O transplante de pâncreas pode ser seguramente obtido de doadores após a morte cardíaca, com resultados semelhantes à doação após a morte cerebral. No DMC (doador após morte cardíaca), recomendo tempo de isquemia quente de menos de 45 minutos.[39] O tempo ideal é de 10 a 45 minutos. Por causa do aumento do risco de trombose do enxerto, vazamentos e diminuição de sobrevivência, cuidado deve ser tomado quando se utiliza órgãos de doadores mais velhos.[40] Doadores pediátricos podem ser usados com segurança. Num estudo realizado na Universidade de Wisconsin, havia 142 doadores de pâncreas com idade inferior a 18 anos. O peso médio do doador era de 24,5 ± 5 kg. O resultado global nos doadores pediátricos é comparado com o de doadores adultos na Tabela 28-5. O limite inferior de idade no presente estudo era de três anos de idade e o limite inferior de peso era 25 kg.[42]

Tabela 28-5

Resultados do Enxerto de Pâncreas

Idade (anos)		
RESULTADO	<18 (*N* = 63)	>18 (*N* = 237)
TFG	65,6 ± 16	58,3 ± 17*
5-anos Glc	85,3 ± 13	95,2 ± 29*
5-anos HbA1C	5,47 ± 0,98	5,86 ± 3,5†
5-anos rim	85,0%	83,2%
5-anos pâncreas	85,3%	79,8%

TGF, taxa de filtração glomerular; *Glc*, glicose; *HbA1C*, hemoglobina A1C.

*$P \leq 0{,}002$.

†$P = 0{,}013$.

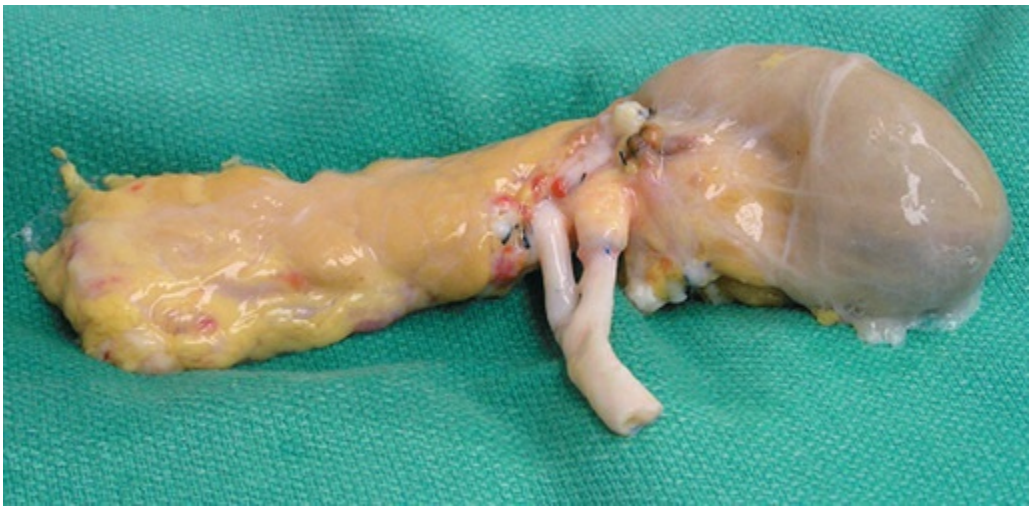


FIGURA 28-8 Fotografia do pâncreas ideal para o transplante.

Captação do Pâncreas, Preparação e Transplante

Durante a captação, uma manipulação mínima do pâncreas é o ideal. Uma incisão mediana generosa é feita e uma esternotomia mediana é realizada. É mais comum obter o fígado e pâncreas em bloco e, em seguida, separar os órgãos no gelo para minimizar o tempo de isquemia quente. O cólon direito e esquerdo são mobilizados e uma manobra de Kocher é realizada para liberar o duodeno e a cabeça do pâncreas. O ligamento gastro-hepático é cuidadosamente inspecionado para identificar uma artéria hepática esquerda substituída. O ligamento gastro-hepático é dividido, bem como o omento, ao longo da grande curvatura do estômago. O pâncreas é visualizado e inspecionado para fibrose ou massas. Os anexos do baço são liberados e a cauda do pâncreas é mobilizada de seus anexos, tendo o cuidado de ficar longe do parênquima pancreático. A artéria gástrica esquerda é ligada e dividida. O pâncreas é mobilizado no nível da veia cava. O mesentério do intestino é ligado e dividido. Nosso centro prefere ligaduras de seda, em vez de ligaduras grampeadas, para garantir que os vasos mesentéricos pequenos não retraiam e causem um hematoma significativo na cabeça do transplante de pâncreas na reperfusão. O estômago é dividido no nível do piloro usando um grampeador TA e o intestino delgado é dividido utilizando um GIA 55 ou grampeador 75 imediatamente distal ao ligamento de Treitz. A raiz da artéria mesentérica superior (AMS) é identificada. A aorta é pinçada cruzada e dois litros de solução (Viaspan®) da Universidade de Wisconsin (UW) são liberados nos órgãos. O bloco do pâncreas e fígado é removido.

Na mesa auxiliar, a AMS é identificada e os cuidados são tomados para preservar a artéria hepática direita substituída, se houver. A artéria esplênica é identificada e um pequeno Prolene® 6-0 é utilizado para marcar a artéria esplênica, uma vez que entra no corpo do pâncreas. A artéria esplênica é então dividida. A divisão da veia porta deve ser feita com cuidado para garantir o comprimento adequado para receptores de transplantes de fígado e pâncreas. Pelo menos 1 cm de veia porta deve ser preservado para a anastomose do pâncreas. A extensão da veia porta para o transplante de pâncreas resulta em um risco inaceitável de trombose por transplante.

Uma vez que o pâncreas e o fígado são separados, o pâncreas é banhado em solução de UW e a preparação é feita na mesa auxiliar. O baço é removido a partir da cauda do pâncreas. A sonda é colocada na artéria esplênica e AMS para verificar a permeabilidade. O segmento duodenal é preparado. O segmento é grampeado com um grampeador GIA® 55 bem distal ao piloro, tendo o cuidado de preservar a drenagem do ducto pancreático. O excesso de intestino delgado distal é também encurtado utilizando um grampeador GIA®. Ambas as linhas de grampos são sobrecosturadas usando seda 3-0 de forma Lembert. A veia porta é dissecada. Geralmente, há um pequeno ramo venoso peripancreático que pode ser facilmente ligado e dividido alongando, assim, a veia porta. A artéria esplênica e AMS são claramente identificadas. O excesso de tecido plexo celíaco entre as artérias é cuidadosamente ligado e dividido. Extremo cuidado deve ser tomado para evitar lesões no pâncreas neste momento. Várias suturas de seda em forma de oito são colocadas nesta área para prevenir o sangramento após a reperfusão. A reconstrução vascular é então completada. A artéria ilíaca é usada como um enxerto Y e uma anastomose terminoterminal das artérias ilíacas internas e externa para a artéria esplênica do pâncreas e AMS,

respectivamente, é completada usando suturas com Prolene® 6-0 de forma de chuleio.

O receptor é então preparado. Uma incisão é feita na linha mediana e as artérias ilíacas são expostas. O pâncreas transplantado é geralmente colocado no lado direito para evitar alongamento indevido da anastomose venosa. Para a drenagem venosa sistêmica, a veia porta é anastomosada à veia cava distal de forma terminolateral. O enxerto de artéria ilíaca é suturado à artéria ilíaca comum do receptor. Para a drenagem portal, a veia porta do doador é anastomosada à veia mesentérica, proximal superior do receptor. Um caminho é criado no mesentério do intestino delgado, de modo que o enxerto arterial Y possa ser anastomosado à artéria ilíaca, geralmente à direita. Os grampos vasculares são então removidos. A remoção sequencial lenta dos grampos é essencial para evitar a formação de hematoma. O grampo venoso é lentamente removido e o sangramento venoso é controlado. O grampo arterial distal é removido e a hemorragia controlada. O grampo proximal arterial é removido. Para a drenagem de secreções exócrinas entéricas, a anastomose do intestino é então completada do coto do transplante duodenal de lado a lado ao jejuno médio do receptor. Se necessário, uma drenagem em Y de Roux pode também ser realizada, para evitar a tensão sobre o coto duodenal do transplante. Prefiro uma anastomose de camada dupla costurada à mão porque anastomoses mecânicas estão associadas a um risco aumentado de hemorragia. As secreções exócrinas também podem ser drenadas para a bexiga. Uma cistostomia de 4-5 cm é feita sobre o domo anterior da bexiga. Uma anastomose de duas camadas é completada, com uma camada exterior de suturas não absorvíveis 3-0 ou 4-0 e a camada interna criada utilizando suturas absorvíveis 4-0 a 5-0.

Após a conclusão da anastomose de drenagem exócrina, outra inspeção cuidadosa do enxerto deve ser realizada para identificar qualquer hemorragia retardada que pode ter se desenvolvido após o aquecimento do transplante.

Técnicas de Drenagem: Secreções Endócrinas e Exócrinas

Drenagem da Bexiga ou Drenagem Entérica

Gerenciar as secreções exócrinas do transplante de pâncreas continua a ser um desafio. Muitas técnicas têm sido utilizadas ao longo dos anos, incluindo a exclusão de ducto por meio de injeção, ligadura de ductos, e ainda drenagem aberta para a cavidade peritoneal. No passado, pensava-se que o coto duodenal era uma causa para a rejeição e o tamanho era minimizado por meio de uma técnica de botão ou o coto era completamente eliminado e uma anastomose de ducto direta era concluída. No entanto, todas essas técnicas eram complicadas por significativas taxas de fístula. O coto duodenal é deixado intacto e anastomosado à bexiga ou intestino (ver anteriormente).

A drenagem da bexiga oferece as vantagens de diminuir o risco de contaminação do conteúdo entérico da enterotomia nativa e permite um controle de amilase urinária como uma ferramenta de diagnóstico precoce para determinar a disfunção do transplante ou rejeição. No entanto, a acidose metabólica significativa pode se desenvolver, bem como complicações do trato urinário. Existe uma alta incidência de infecções do trato urinário, disúria, uretrite e ruptura uretral.[39] Fugas podem ocorrer no curso pós-operatório e os pacientes podem apresentar desconforto abdominal, ou pode haver uma elevação assintomática no nível de amilase ou lipase. Fístulas urinárias anastomóticas podem ser diagnosticadas com uma TC contrastada da bexiga com imagens tardias. Se a TC não mostra uma quantidade significativa de fluido intra-abdominal, um cateter de Foley pode ser colocado por sete a dez dias. Na minha experiência, um nível de amilase normal com normoglicemia representa resolução clínica do vazamento e mais estudos de imagens não são necessários. No entanto, se uma grande quantidade de líquido é vista, o paciente irá requerer pronta laparotomia com a consideração de pancreatectomia do transplante se houver comprometimento significativo do coto duodenal.

Evidência de melhores resultados surgiu após a conversão da drenagem da bexiga para drenagem entérica em um subconjunto de pacientes.[43] Dados os bons resultados em pacientes que foram submetidos à conversão da drenagem da bexiga para drenagem entérica e o fato de que a drenagem entérica é mais fisiológica, o interesse na drenagem entérica foi renovado no início de 2000. Estudos de acompanhamento demonstraram que a drenagem entérica não está associada a aumentos significativos de infecção e, por meio desta técnica, as complicações da drenagem da bexiga podem ser evitadas. Atualmente, a grande maioria dos transplantes de pâncreas é realizada com drenagem entérica das secreções exócrinas, com apenas 20% dos programas relatando a utilização da drenagem da bexiga para o banco de dados do International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA).

Drenagem Sistêmica *Versus* Drenagem Portal

A hiperinsulinemia foi observada em receptores de transplante de pâncreas que têm a drenagem sistêmica, provavelmente por causa da perda do efeito de primeira passagem da degradação hepática. Stratta *et al*.[44] começaram a defender a drenagem portal, que foi proposta para ser mais fisiológica e não resultaria em um estado pró-aterosclerótico causado por hiperinsulinemia. Em estudos de longo prazo comparando a drenagem sistêmica e a drenagem portal, não houve clara vantagem vista na drenagem portal. Embora exista preocupação teórica sobre a aterosclerose, não há vantagens metabólicas definitivas da drenagem portal que fossem comprovadas. Em uma revisão abrangente, Young observou que, atualmente, não há provas incontestáveis de que a hiperinsulinemia sistêmica é pró-aterosclerótica, enquanto recentes estudos metabólicos sobre a drenagem sistêmica e drenagem portal têm mostrado que não há nenhum benefício para a drenagem portal.[44a] Neste ponto, a escolha da drenagem sistêmica ou drenagem portal encontra-se com o cirurgião.

Complicações Cirúrgicas

Fístula

A fístula da anastomose entérica foi o calcanhar de Aquiles das primeiras tentativas de transplante de pâncreas. A incidência varia de 2 a 10%.[45] Fístula entérica se apresenta com sinais e sintomas semelhantes aos da perfuração intestinal, incluindo a dor abdominal, náuseas e vômitos, febre e taquicardia. Os pacientes podem ter leucocitose elevada, mas isto é muitas vezes não específico, porque os doentes estão recebendo esteroides. Os níveis de amilase nem sempre são afetados. No entanto, os níveis de creatinina sérica são muitas vezes elevados e podem sinalizar infecção em curso. É importante notar que, como uma consequência da imunossupressão, receptores de transplantes podem não apresentar sinais evidentes de infecção ou de vazamento, e um alto índice de suspeita é crítico para diagnóstico e tratamento oportunos. A suspeita clínica pode ser suficiente para a indicação de reoperação, mas radiografias podem frequentemente proporcionar evidências confirmatórias em casos duvidosos. O exame de imagem mais útil nesse cenário é a TC com contraste oral. Achados incluem fluido intraperitoneal livre ou loculado, ar extraluminal e extravasamento de contraste.[46]

A fístula entérica quase sempre requer reoperação. Fístulas iniciais são na maioria das vezes de anastomose e o tratamento depende do volume da fístula e da condição do duodeno do doador. Uma simples sutura pode ser suficiente para pequenos volumes. Se parte do duodeno é comprometida, essa porção pode ser retirada e o duodeno restante encurtado. Se a anastomose original foi realizada de uma forma laterolateral, uma alça em Y de Roux pode ser criada para desviar o fluxo intestinal para longe do transplante. No caso de volume significativo com sepse ou peritonite avançada, ou na configuração de tecido desvitalizado, a pancreatectomia do enxerto é o processo de escolha.

A maioria das fístulas ocorre nas primeiras semanas pós-transplante. No entanto, há um subconjunto de pacientes que experimentam fístulas no final de seu curso de transplante. Os fatores predisponentes incluem rejeição comprovada por biópsia, infecção por CMV, trauma abdominal fechado e uropatia obstrutiva. Em uma série de pacientes com drenagem vesical, nove de 25 casos de fístulas foram resolvidos só com o tratamento de cateter Foley. No restante, a reparação por sutura direta ou conversão para a drenagem entérica foi bem-sucedida.[47] Na minha experiência, quando fístulas de anastomose da bexiga ocorrem após dez anos, o coto duodenal pode ser de paredes finas e a conversão está associada a um maior volume da fístula anastomótica da anastomose entérica recém-criada.[39] Assim, recomendo que a conversão entérica em transplante de mais de dez anos seja criada com uma anastomose em Y de Roux para desviar o fluxo intestinal. Também coloco drenos perianastomóticos no momento da conversão.

Complicações Vasculares

Trombose

A trombose do enxerto representa a causa não imunológica mais comum de falha do transplante de pâncreas.[49] Uma análise dos dados UNOS, de junho de 2004, demonstrou taxas de perda do enxerto causada por trombose que variam de 2,7% no transplante RPS com drenagem de bexiga para 8% em transplante ATP com drenagem entérica. A escolha de drenagem exócrina afetou as taxas de trombose do enxerto só no transplante RPS (2,7% para bexiga drenada *versus* 5,4% para entérico drenado). Embora as taxas de trombose melhorassem consideravelmente quando comparadas com épocas anteriores de análise,

a trombose continua a ser a causa mais comum da perda do enxerto tecnicamente precoce.

Um número de fatores de risco foi identificado para trombose do enxerto. No doador, idade avançada, causa cerebrovascular de morte, instabilidade hemodinâmica e reanimação maciça conferem um alto risco. Utilizar um enxerto de interposição venosa para estender a veia porta pode também aumentar o risco de trombose.[39] Elementos do receptor provavelmente também desempenham um papel na trombose do enxerto. Coagulopatia relacionada com uremia pode conferir proteção contra trombose em receptores de RPSs, enquanto o estado diabético é conhecido por estar associado à hipercoagulabilidade. Na Universidade de Wisconsin, usa-se rotineiramente heparina IV intraoperatória para transplante PAR e ATP, mas não para RPS.

A maioria das tromboses do enxerto ocorre cedo após o transplante e são suspeitas na configuração de sensibilidade do enxerto, hiperglicemia, elevação da amilase sérica e dos níveis de lipase, ou diminuição dos níveis de amilase na urina para transplantes de pâncreas com drenagem de bexiga. Pacientes com trombose arterial podem ter um aumento agudo dos níveis de glicose sem dor porque o enxerto não está edemaciado após trombose arterial. Trombose do enxerto leva a um declínio rápido do estado clínico do paciente, com desenvolvimento de hipotensão e taquicardia logo após a elevação do nível de glicose. Laparotomia exploradora emergencial com pancreatectomia do enxerto é muitas vezes necessária. No caso de trombose arterial parcial, o enxerto pode eventualmente ser recuperado com uma combinação de trombólise farmacológica ou mecânica e/ou ressecção. A aparência do enxerto na reexploração é crítica. Geralmente é óbvia a existência de pâncreas viável suficiente para salvar.

Ultrassom do transplante de pâncreas é o teste diagnóstico inicial de escolha. Imagem Doppler de fluxo pode fornecer uma visão global da vascularização do parênquima e sinais de fluxo devem ser identificados nos sistemas arterial e venoso. Limitações da ultrassonografia incluem a dependência do operador e a interferência de estruturas vizinhas e intestinais sobrejacentes.

A trombólise percutânea ou trombectomia pode ser benéfica em pacientes selecionados, especialmente aqueles com trombose venosa parcial.[45]

Sangramento

Hemorragia imediata pós-transplante pode ocorrer a partir de parênquima pancreático, especialmente perto das artérias AMS ou do baço. O paciente apresenta-se com hipotensão, taquicardia e distensão abdominal. É a minha prática colocar várias suturas de fio de seda superficiais de figura de oito no tecido peripancreático situado entre a AMS e artérias esplênicas para evitar sangramento nesta difícil área de abordagem.

Sangramento gastrointestinal (GI) tardio também pode ocorrer a partir da anastomose intestinal. Isso geralmente se apresenta a partir do sexto ao décimo dia de pós-operatório e é autolimitado. Os pacientes apresentam uma queda brusca no nível de hemoglobina e são geralmente hemodinamicamente estáveis. É importante corrigir qualquer coagulopatia que pode ser preexistente. Doses únicas de vasopressina, 0,3 µg/kg, bem como iniciação de uma infusão de octreotide, 25 µg/h, também são úteis na limitação da perda de sangue. Endoscopia ou estudos radiográficos geralmente não são diagnósticos neste caso. No entanto, se o paciente se tornar instável hemodinamicamente, outro diagnóstico, tais como úlcera do duodeno, deve ser considerado.

Sangramento GI tardio pode acontecer como resultado da infecção por CMV, úlceras do duodeno do coto duodenal por isquemia, ou rejeição. Fístulas arterioentéricas podem se desenvolver e causar hemorragia gastrointestinal maciça.[48]

Outras Considerações

Infecções, obstrução intestinal e pancreatite também podem ocorrer após o transplante. Geralmente, estas não necessitam de terapia cirúrgica aberta, mas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da disfunção do transplante.

Infecção

Após o transplante de pâncreas, a infecção pode desenvolver-se em espaços de feridas superficiais ou profundas. O uso adequado de antibióticos perioperatórios pode limitar essa complicação. Receptores de transplante de pâncreas devem ser tratados com uma cobertura de 48 horas de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos.

Infecção do sítio cirúrgico, mais comumente por organismos Gram-positivos, pode ocorrer em até

50% dos pacientes.[45] Infecções de feridas superficiais são geralmente tratadas com cuidados locais e antibióticos adicionais. As infecções de espaço profundo, ou intra-abdominal, são menos comuns, mas carregam uma morbidade significativamente maior. Sinais e sintomas de infecção intra-abdominal são semelhantes àqueles de vazamento entérico. Ultrassom e tomografia computadorizada são os principais pilares do diagnóstico.

O paciente estável com um abscesso localizado geralmente pode ser tratado com drenagem de abscesso percutânea. Pacientes com infecção generalizada ou instabilidade hemodinâmica devem ser reexplorados. As culturas devem ser obtidas enfocando a terapia antimicrobiana. Infecção intra-abdominal, especialmente quando em estreita proximidade com a anastomose vascular, pode predispor para a formação de pseudoaneurismas. Sangramento intra-abdominal inexplicável em um paciente com uma história de abscesso abdominal deve levantar a possibilidade de um pseudoaneurisma anastomótico.

Pancreatite

Pancreatite do enxerto é comum após o transplante, ocorrendo em até 35% dos pacientes.[45] A pancreatite precoce está provavelmente relacionada à lesão de reperfusão para o enxerto. O diagnóstico é feito no contexto de dor abdominal e hiperamilasemia. É importante descartar a possibilidade de rejeição aguda, embora a dor abdominal seja menos provável com a rejeição. TC do enxerto revela um órgão hipervascular inchado, muitas vezes com uma quantidade significativa de fluido circundante. Meu tratamento da pancreatite do enxerto inclui fluidoterapia agressiva, retenção de nutrição entérica, com a instituição da nutrição parentérica total (NPT), conforme necessário, tratamento da infecção sobreposta ou em simultâneo, e gestão de suporte. A maioria dos casos de pancreatite são autolimitados.

Obstrução Intestinal

Dissecção intra-abdominal significativa é necessária no transplante de pâncreas. Em contraste com o transplante de rim retroperitoneal sozinho, a natureza intraperitoneal da operação do pâncreas aumenta o risco de complicações intestinais. Obstrução do intestino delgado pode ser causada por aderências pós-cirúrgicas ou formação de hérnia interna.

Os pacientes geralmente apresentam-se com náuseas, vômitos, obstipação e dor abdominal. Radiografias demonstram níveis de fluido de ar e a TC confirma o diagnóstico. No paciente estável, ressuscitação e descompressão nasogástrica podem ser suficientes. Pacientes instáveis ou com peritonite devem ser explorados na sala de cirurgia.

Resultados

O número total de transplantes de pâncreas realizados nos Estados Unidos de 1966 a 2008 informou ao International Pancreas Transplant Registry (IPTR)-UNOS que o registro foi de 22.618.[36,45] O transplante de pâncreas é um tratamento seguro e confiável para o diabetes tipo 1. Normoglicemia é restaurada e pacientes demonstram níveis normais de hemoglobina (Hg) A1C. É importante ressaltar que os pacientes não sofrem de lipotimias por hipoglicemia. Os primeiros esforços no transplante de pâncreas foram impedidos por complicações cirúrgicas e dificuldade no diagnóstico e tratamento de rejeição. No entanto, com melhorias na técnica cirúrgica, terapia imunossupressora e tipagem de tecido, os resultados melhoraram significativamente desde 2000 a 2010. Sobrevivência do enxerto é comparável à de outros transplantes com uma taxa de sobrevivência do paciente de um ano de mais de 95% e a sobrevivência de três anos de mais de 90%.[49] A sobrevivência do paciente em um, dez e 20 anos, é de 97, 80 e 58%, respectivamente, com a sobrevivência do enxerto de pâncreas de 88, 63 e 36% ao longo do mesmo período de tempo. Taxas de rejeição aguda caíram para abaixo de 10% na era atual de imunossupressão com prednisona, micofenolato de mofetil e tacrolimo.[39] Uma consideração importante para o transplante de pâncreas é o potencial para a prevenção das complicações secundárias do diabetes. No entanto, não há ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia do transplante de pâncreas para controle glicêmico rígido com terapêutica de insulina. Tornou-se cada vez mais evidente que os benefícios podem não ser vistos até cinco a dez anos após o transplante.[50] Neuropatia periférica melhora após um ano, como mostrado pelo aumento da velocidade de condução nervosa. Além disso, numa comparação de neuropatia em pacientes com dez anos de pós-transplante, aqueles com enxertos pancreáticos funcionando tinham amplitudes de ação do nervo estável, ao passo que os pacientes com enxertos que falharam mostraram um declínio constante.[51] Tem havido debate sobre o efeito de normoglicemia consistente na retinopatia

diabética. O grau de doença pré-transplante pode afetar a resposta. Aqueles com doença grave pré-transplante ainda podem progredir para a cegueira. No entanto, em estudos de acompanhamento de longo prazo, descobriu-se que a retinopatia estabilizou e melhorou a microcirculação conjuntival em pacientes submetidos a transplante bem-sucedido.[52]

A principal causa de morte em receptores de transplantes de pâncreas é a doença cardiovascular. A triagem pré-operatória cuidadosa é necessária nesses pacientes para tratar qualquer doença cardíaca silenciosa antes do transplante. Sollinger *et al*.[39] descobriram que 72% dos pacientes pré-transplante foram rastreados com angiografia coronariana de 2005 a 2007. Além de normalização dos níveis de HgA1C e níveis normais de glicose em jejum, os pacientes gozam de liberdade de eventos hipoglicêmicos, o que melhora significativamente a qualidade de vida para os pacientes e suas famílias.

Transplante de ilhotas

Existe interesse renovado em transplante de ilhotas desde o relatório de Shapiro *et al*. [53] de sete pacientes que estavam sem insulina um ano após transplante de ilhotas em um protocolo sem esteroides de imunossupressão. A vantagem da utilização de ilhotas é a prevenção de um procedimento cirúrgico intra-abdominal complexo. Em pacientes com doença vascular periférica grave, a injeção de ilhotas pode oferecer a sua única esperança de se tornar livre de insulina. O transplante de ilhotas apenas também elimina a necessidade de gerir as complicações secundárias para as secreções exócrinas no pâncreas. O paciente e o médico devem considerar o equilíbrio entre as complicações secundárias do diabetes e os efeitos colaterais da imunossupressão. As tentativas iniciais de transplante de ilhotas no início de 1970 falharam, principalmente por causa de dificuldades na obtenção de células suficientes.

Técnicas de Isolamento

Os órgãos do pâncreas que não devem ser utilizados para o transplante de órgãos total são alocados para uso no isolamento de ilhotas experimental. Esses órgãos tendem a ser de doadores mais gordos ou com a anatomia vascular complexa e, ocasionalmente, a partir de vítimas de traumas, que tenham sido submetidos à esplenectomia quando a cauda do pâncreas estava comprometida. O órgão é obtido de forma-padrão. A colagenase é infundida para separar as ilhotas e a preparação é purificada utilizando centrifugação em gradiente de densidade. Técnicas especiais para transporte são utilizadas, incluindo a técnica de duas camadas em que o pâncreas está ensanduichado entre uma camada de Viaspan® (solução de UW) e perfluorodecalina infundida com oxigênio.[51] Muitos locais diferentes para implante foram testados em modelos experimentais. Descobriu-se que a infusão para dentro da veia porta é a mais fiável em ensaios clínicos humanos. A pressão porta é cuidadosamente monitorada durante a infusão e muitos centros usam infusões de heparina concomitantes para prevenir a trombose da veia porta.

Resultados

O entusiasmo inicial sobre o protocolo de Edmonton se desvaneceu um pouco ao longo dos anos seguintes. Em estudos recentes, os pacientes que receberam transplantes de células ilhotas tinham uma aceleração da nefropatia, provavelmente por causa do efeito colateral de imunossupressão.[50] Infelizmente, todos os imunossupressores vulgarmente utilizados também têm efeitos negativos sobre as ilhotas, incluindo a diminuição da transcrição do gene de insulina, diminuição da síntese de insulina *in vivo* e *in vitro*, e diminuição da estabilidade do RNA mensageiro de insulina. Não há ensaio para prever a qualidade da ilhota de forma fiável. Também não há maneira fiável para o diagnóstico de rejeição até que hiperglicemia ocorra e, nesse ponto, o aloenxerto da ilhota é normalmente perdido. Desde o transplante original de sucesso em 1990, cerca de 1.500 transplantes foram relatados à Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). Um total de 325 receptores foi transplantado, com 649 preparações a partir de 712 doadores.[51] Fica claro que múltiplas injeções são necessárias para se obter, pelo menos, 6.000 equivalentes de células de ilhota/kg de peso corporal. Os dados da CITR demonstraram que 70% dos pacientes são insulino-independentes, após um ano, mas isto não é durável, pois apenas 35% eram euglicêmicos em três anos. No entanto, muitos pacientes mantêm alguma função do enxerto, apesar da necessidade de insulina. Esses pacientes tiveram uma diminuição na frequência de eventos hipoglicêmicos.

Existe otimismo vigiado sobre o futuro do transplante de ilhotas. É claro que a restauração da euglicemia, mesmo por um curto período, e a prevenção de eventos hipoglicêmicos são importantes. Com

melhorias na obtenção e técnicas de isolamento, bem como refinamentos em combinações imunossupressoras, ainda pode haver um lugar para o transplante da ilhota clínica.

Leituras sugeridas

Ibrahim, H. N., Foley, R., Tan, L., et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009; 360:459–469. *Esta é a revisão mais abrangente dos resultados após a doação de rim. É crucial analisar os dados neste trabalho com potenciais receptores para completar o consentimento informado.*

Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(Suppl 3):S1–S155. *Este artigo deve ser revisto para recomendações mais atuais para o cuidado de pacientes transplantados.*

Leichtman, A. B., Cohen, D., Keith, D., et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: The HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant*. 2008; 8:946–957. *Este artigo descreve sucintamente os desafios da oferta de órgãos e analisa as propostas para aumentar a doação de órgãos. Os dados demográficos da lista de espera dos receptores também são analisados.*

Lipshutz, G. S., Wilkinson, A. H. Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36:1015–1038. *Uma análise detalhada dos princípios básicos do transplante de pâncreas, assim como complicações cirúrgicas e médicas.*

Moers, C., Smits, J. M., Maathuis, M. H., et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009; 360:7–19. *Um artigo histórico discutindo os diferentes métodos ou preservação de órgãos e uma grande revisão retrospectiva com importantes ramificações clínicas.*

Shapiro, A. M., Lakey, J. R., Ryan, E. A., et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343:230–238. *Um artigo clássico que lançou um revigoramento da área de transplante de ilhotas de pâncreas.*

Referências bibliográficas

1. Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999; 341:1725–1730.
2. Leichtman, A. B., Cohen, D., Keith, D., et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: The HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant*. 2008; 8:946–957.
3. Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298:2038–2047.
4. Kidney, Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(Suppl 3):S1–S155.
5. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351:1296–1305.
6. Meier-Kriesche, H. U., Ojo, A. O., Port, F. K., et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: Trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:1293–1296.
7. Muehrer, R. J., Becker, B. N. Life after transplantation: New transitions in quality of life and psychological distress. *Semin Dial*. 2005; 18:124–131.
8. Furth, S. L., Hwang, W., Neu, A. M., et al. Effects of patient compliance, parental education and race on nephrologists' recommendations for kidney transplantation in children. *Am J Transplant*. 2003; 3:28–34.
9. Frassetto, L. A., Tan-Tam, C., Stock, P. G. Renal transplantation in patients with HIV. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:582–589.
10. Artero, M., Biava, C., Amend, W., et al. Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med*. 1992; 92:375–383.
11. Cochat, P., Fargue, S., Mestrallet, G., et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation.

Pediatr Nephrol. 2009; 24:2097–2108.
12. Chadban, S. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:394–402.
13. Dabade, T. S., Grande, J. P., Norby, S. M., et al. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: N surveillance biopsy study. *Am J Transplant*. 2008; 8:1318–1322.
14. Loirat, C., Fremeaux-Bacchi, V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008; 12:619–629.
15. Goral, S., Ynares, C., Shappell, S. B., et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: It is not rare. *Transplantation*. 2003; 75:651–656.
16. Abecassis, M., Bartlett, S. T., Collins, A. J., et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:471–480.
17. Chan, K. E., Lazarus, J. M., Thadhani, R., et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:872–881.
18. Seliger, S. L., Gillen, D. L., Longstreth, W. T., Jr., et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003; 64:603–609.
19. Brekke, I. B., Lien, B., Sodal, G., et al. Aortoiliac reconstruction in preparation for renal transplantation. *Transpl Int*. 1993; 64:161–163.
20. Womer, K. L., Kaplan, B. Recent developments in kidney transplantation—a critical assessment. *Am J Transplant*. 2009; 9:1265–1271.
21. Sung, R. S., Christensen, L. L., Leichtman, A. B., et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: Impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*. 2008; 8:783–792.
22. Ojo, A. O., Hanson, J. A., Meier-Kriesche, H., et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:589–597.
23. Davis, C. L., Delmonico, F. L. Living-donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:2098–2110.
24. Rees, M. A., Kopke, J. E., Pelletier, R. P., et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med*. 2009; 360:1096–1101.
25. Matas, A. J., Bartlett, S. T., Leichtman, A. B., et al. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*. 2003; 3:830–834.
26. Ibrahim, H. N., Foley, R., Tan, L., et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009; 360:459–469.
27. Lewis, J., Peltier, J., Nelson, H., et al. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool. *Prog Transplant*. 2003; 13:265–273.
28. Wijdicks, E. F. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*. 2001; 344:1215–1221.
29. Moers, C., Smits, J. M., Maathuis, M. H., et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009; 360:7–19.
30. Humar, A., Matas, A. J. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial*. 2005; 18:505–510.
31. Sadej, P., Feld, R. I., Frank, A. Transplant renal vein thrombosis: Role of preoperative and intraoperative Doppler sonography. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54:1167–1170.
32. Fathi, T., Samhan, M., Gawish, A., et al. Renal allograft venous thrombosis is salvageable. *Transplant Proc*. 2007; 39:1120–1121.
33. Shames, B. D., Odorico, J. S., D'Alessandro, A. M., et al. Surgical repair of transplant renal artery stenosis with preserved cadaveric iliac artery grafts. *Ann Surg*. 2003; 237:116–122.
34. Dinckan, A., Tekin, A., Turkyilmaz, S., et al. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. *Transpl Int*. 2007; 20:702–707.
35. Fuller, T. F., Kang, S. M., Hirose, R., et al. Management of lymphoceles after renal transplantation: Laparoscopic versus open drainage. *J Urol*. 2003; 169:2022–2025.
36. Chronic Disease Research Group of the Minneapolis Medical Research Foundation: Scientific registry of transplant recipients, 2011.(http://www.srtr.org).
37. Gutierrez, P., Marrero, D., Hernandez, D., et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: A matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1451–1455.
38. Scalea, J. R., Butler, C. C., Munivenkatappa, R. B., et al. Pancreas transplant alone as an

independent risk factor for the development of renal failure: A retrospective study. *Transplantation*. 2008; 86:1789–1794.
39. Sollinger, H. W., Odorico, J. S., Becker, Y. T., et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg*. 2009; 250:618–630.
40. Bates, J. R., Sawada, S. G., Segar, D. S., et al. Evaluation using dobutamine stress echocardiography in patients with insulin-dependent diabetes mellitus before kidney and/or pancreas transplantation. *Am J Cardiol*. 1996; 77:175–179.
41. Nath, D. S., Gruessner, A. C., Kandaswamy, R., et al. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant*. 2005; 19:792–797.
42. Fernandez, L. A., Turgeon, N. A., Odorico, J. S., et al. Superior long-term results of simultaneous pancreas-kidney transplantation from pediatric donors. *Am J Transplant*. 2004; 4:2093–2101.
43. van de Linde, P., van der Boog, P. J., Baranski, A. G., et al. Pancreas transplantation: Advantages of both enteric and bladder drainage combined in a two-step approach. *Clin Transplant*. 2006; 20:253–257.
44. Stratta, R. J., Gaber, A. O., Shokouh-Amiri, M. H., et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery*. 2000; 127:217–226.
44a. Young, C. J. Are there still roles for exocrine bladder drainage and portal venous drainage for pancreatic allografts? *Curr Opin in Org Trans*. 2009; 14(1):90–94.
45. Goodman, J., Becker, Y. T. Pancreas surgical complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009; 14:85–89.
46. Lall, C. G., Sandrasegaran, K., Maglinte, D. T., et al. Bowel complications seen on CT after pancreas transplantation with enteric drainage. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187:1288–1295.
47. Nath, D. S., Gruessner, A., Kandaswamy, R., et al. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients—clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant*. 2005; 19:220–224.
48. Troppmann, C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:112–118.
49. Gruessner, A. C., Sutherland, D. E., Gruessner, R. W. Pancreas transplantation in the United States: A review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:93–101.
50. Morath, C., Schmied, B., Mehrabi, A., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin Transplant*. 2009; 23(Suppl 21):115–120.
51. Sutherland, D. E., Gruessner, R. W., Dunn, D. L., et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001; 233:463–501.
52. Shipman, K. E., Patel, C. K. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3:531–535.
53. Shapiro, A. M., Lakey, J. R., Ryan, E. A., et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343:230–238.

CAPÍTULO 29

Transplante de intestino delgado

Abigail E. Martin and Debra L. Sudan

HISTÓRIA
TERAPIAS PARA A SÍNDROME DO INTESTINO CURTO
INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE INTESTINAL
AVALIAÇÃO
CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS
IMUNOSSUPRESSÃO
MONITORAMENTO E REJEIÇÃO
COMPLICAÇÕES
RESULTADOS
CONCLUSÕES

História

Patologias que levam a uma incapacidade de sustentar-se através de nutrição enteral normal continuam a ser um desafio terapêutico para pacientes e médicos. Os termos *síndrome do intestino curto* e *síndrome do cólon curto* são muitas vezes utilizados para descrever os pacientes que são dependentes da nutrição parenteral total (NPT) devido a uma perda significativa de comprimento do cólon a partir de uma variedade de causas, variando de malformações congênitas à lesão traumática e causa isquêmica. Antes da disponibilidade da NPT, a síndrome do intestino curto era quase sempre fatal, e, mesmo com as terapias atuais, o comprimento do intestino remanescente extremamente curto, inferior a 50 cm de jejuno-íleo em adultos, está associado a uma mortalidade de 43% em cinco anos.[1] No entanto, o termo *síndrome do intestino curto* inclui um subconjunto de pacientes que podem ter um comprimento intestinal normal ou quase normal. Doenças inflamatórias, tais como a doença de Crohn, distúrbios de motilidade como a pseudo-obstrução intestinal, e as doenças dos enterócitos como a displasia epitelial intestinal possuem a mesma consequência devastadora de ser incapaz de suportar-se nutricionalmente por via entérica. Por esta razão o termo, *falência intestinal* é um termo mais preciso e totalmente inclusivo ao descrever os pacientes que são incapazes de tolerar dietas enterais.

O trabalho experimental de Dudrick *et al.*[2] em laboratório mostrando que os filhotes poderiam alcançar padrões de crescimento próximos do normal enquanto sustentados exclusivamente via hiperalimentação por via enteral foi um dos avanços médicos mais significativos do século. O uso por longo prazo da NPT aumentou a sobrevida do paciente, mas também introduziu um novo conjunto de problemas, incluindo infecções potencialmente fatais e dificuldades técnicas para manter o acesso. Quanto mais pacientes foram sustentados por períodos mais longos com a NPT, a colestase que leva à insuficiência hepática cada vez mais foi reconhecida como uma complicação potencialmente fatal.[3] Até recentemente, o transplante ou morte parecia ser inevitável, uma vez que um paciente desenvolvia doença hepática parenteral associada à nutrição (DHPAN). No entanto, uma nova formulação de lipídio experimental à base de óleo de peixes foi relatada para prevenir ou mesmo inverter a colestase induzida por NPT,[4] e pode ser o

próximo avanço importante neste campo.

Os primeiros modelos experimentais de transplante intestinal estavam sendo desenvolvidos muito antes do advento da NPT, mas foram condenados ao fracasso devido a uma falta de compreensão da imunologia. A primeira investigação do transplante intestinal como nova terapia para a insuficiência intestinal é atribuída a Alexis Carrel, em 1905.[5] Cerca de 50 anos depois, em 1959, após o primeiro transplante renal bem-sucedido, em Boston, Lillehei *et al.*[6] na Universidade de Minnesota publicaram o seu trabalho de sucesso de transplante de intestinos usando um modelo canino. Starzl *et al.*[7] em Pittsburgh relataram transplantar um conjunto de órgãos, incluindo o intestino, em cães em 1960. O primeiro transplante intestinal humano publicado foi realizado por Lillehei *et al.*[8], em 1967, mas o paciente, infelizmente, não sobreviveu por causa de complicações tromboembólicas. Ao longo dos anos seguintes, houve várias outras tentativas sem sucesso em humanos,[9] principalmente por causa da impossibilidade de controlar a rejeição, o que resulta em quadro infeccioso fatal. Apesar do aparente sucesso do suporte nutricional parenteral, houve diminuição do entusiasmo para novos ensaios clínicos do transplante intestinal.

O advento da imunossupressão por ciclosporina no início de 1980 coincidiu com descrições de complicações potencialmente fatais associadas à NPT de longo prazo e levou a um interesse renovado na área de transplante intestinal. Cohen *et al.*[10] em Toronto relataram o primeiro transplante intestinal isolado usando ciclosporina em 1985, mas, infelizmente, o receptor de 26 anos morreu no nono dia pós-operatório. Ao longo dos cinco anos seguintes, vários procedimentos de transplantes intestinais bem-sucedidos foram realizados por Deltz,[11] Starzl[12] *et al.* resultando na sobrevida do paciente variando de seis meses a mais de 20 anos.[13] No início de 1990, melhorias substanciais no controle de rejeição acompanharam a introdução de imunossupressão por tacrolimos e centros individuais foram capazes de demonstrar sucessos consistentes.[14,15] Nos Estados Unidos, mais de 1.800 transplantes intestinais foram realizados até o final de 2009, com base em dados da Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) (http://optn.transplant.hrsa.gov).

Terapias para a síndrome do intestino curto

Embora a cirurgia não seja o foco deste capítulo, várias novas abordagens cirúrgicas foram desenvolvidas com o objetivo de maximizar a função do intestino remanescente na síndrome do intestino curto. Essas terapias cirúrgicas têm um papel importante na história do tratamento da insuficiência intestinal e, portanto, são brevemente mencionadas aqui. Já em 1950, a criação cirúrgica de segmentos de alças antiperistálticas do intestino foi proposta numa tentativa para retardar o tempo de trânsito em pacientes com comprimento intestinal limitado.[16] Subsequentemente foi reconhecido que a resposta adaptativa normal para a síndrome do intestino curto é desenvolver a dilatação gradual do segmento remanescente, mas isto pode levar à dismotilidade substancial e proliferação bacteriana. Com o tempo, essa prática foi abandonada por causa da dismotilidade resultante e crescimento bacteriano nessas alças antiperistálticas. O afilamento desses segmentos intestinais dilatados por excisão de uma porção do intestino ao longo da borda antimesentérica para produzir um diâmetro mais normal pôde então melhorar o movimento para frente do quimo, evitando assim a necessidade de uma ressecção do segmento e perda adicional de comprimento.[17] Em 1980, Bianchi[18] descreve uma nova alternativa à ressecção e ao afilamento simples que consiste em separar alças longitudinalmente do intestino distendido, de modo que dois circuitos de menor diâmetro nos intestinos são criados e reanastomosados de modo isoperistáltico. O intestino resultante é o dobro do comprimento, mas com apenas metade do diâmetro original (Fig. 29-1). Devido aos desafios técnicos envolvidos, quando a imunossupressão mais eficiente se tornou disponível, a atenção foi em grande parte reorientada para o transplante intestinal.

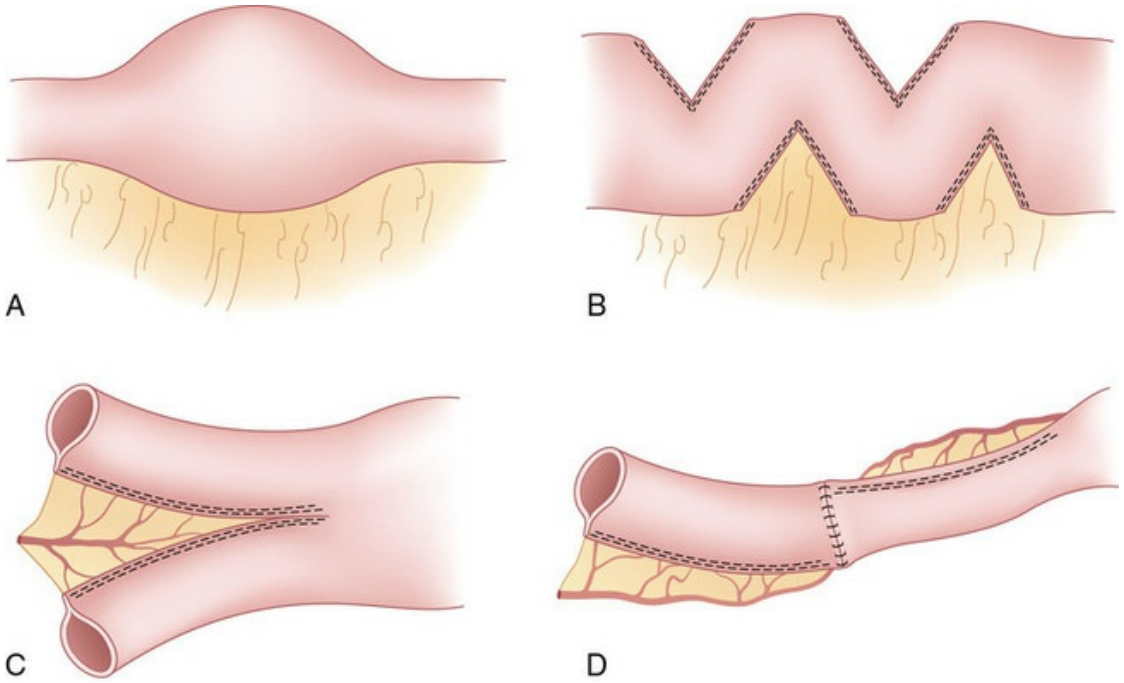


FIGURA 29-1 **A,** Intestino distendido. **B,** Enteroplastia gradual transversal, mostrando as linhas alternadas de grampos, reduzindo assim o diâmetro enquanto aumenta o comprimento. **C,** Enteroplastia de Bianchi, parte 1. Esta é uma divisão longitudinal de uma alça de intestino distendido, de modo que das duas folhas do mesentério cada uma fornece um dos segmentos divididos. **D,** Enteroplastia de Bianchi, parte 2. Os segmentos divididos são anastomosados para criar uma alça do intestino que é duas vezes o comprimento da alça original, mas com apenas metade do diâmetro original.

Kim *et al.*[19] em Boston desenvolveram uma alternativa tecnicamente mais simples para o afilamento e alongamento longitudinal chamada enteroplastia de série transversal (STEP). Esta técnica é executada por disparos com grampeadores alternados descontínuos de direções opostas ao longo das alças distendidas de intestino em zigue zague, o que resulta em uma diminuição do diâmetro do intestino final que permite uma maior mobilidade normal e absorção (Fig. 29-1). Um International STEP Data Registry foi criado para permitir a avaliação de acompanhamento em longo prazo da eficácia e segurança do procedimento STEP; a publicação mais recente descreveu os resultados nos primeiros 38 pacientes submetidos ao procedimento em 19 centros.[20] Outra grande série de um centro único descreveu 21 pacientes adicionais, o que, juntamente com o registro, demonstrou que a aplicação do STEP em pacientes cuidadosamente selecionados com insuficiência intestinal pode evitar a necessidade de transplante em 50 a 60% dos casos.[21] Além disso, em contraste com o alongamento de Bianchi, o STEP pode ser aplicado como um processo secundário de alongamento após o primário de Bianchi ou STEP, com taxas de sucesso semelhantes às observadas após o alongamento inicial.[22] Evidentemente, faz-se obrigatória uma abordagem multidisciplinar, com experiência em gestão da NPT e procedimentos cirúrgicos alternativos antes de indicar o transplante intestinal.

Indicações para transplante intestinal

As causas subjacentes da falência intestinal em pacientes pediátricos encaminhados para transplante intestinal são mais propensas a resultar da perda de comprimento causada por doenças congênitas, quando comparados com pacientes adultos (Tabela 29-1). O Intestinal Transplant Registry (ITR) relatou os três de estados de doença mais comuns subjacentes que levam ao transplante em crianças como gastrósquise (21%), volvo (17%) e enterocolite necrosante (12%).[23] Em contraste, as indicações mais comuns para o transplante intestinal em adultos são isquemia (23%), doença de Crohn (14%) e trauma (10%). Embora as

indicações mais comuns se enquadrem na categoria da síndrome do intestino curto, crianças e adultos podem sofrer de doenças que causem alterações da motilidade ou má absorção, resultando em insuficiência da função intestinal. Para os pacientes com a síndrome do intestino curto, o comprimento remanescente do intestino e a presença ou ausência de uma válvula ileocecal foram identificados como fatores preditivos quanto a se a possibilidade da reabilitação será bem-sucedida.[24]

Tabela 29-1

Indicações Subjacentes para Transplante Intestinal

PEDIÁTRICO	INCIDÊNCIA (%)	ADULTO	INCIDÊNCIA (%)
Gastrósquise	21	Isquemia	23
Volvo	17	Doença de Crohn	14
Enterocolite necrosante	12	Trauma	10
Pseudo-obstrução	9	Tumores desmoides	9
Atresia intestinal	8	Distúrbios de motilidade	8
Retransplante	8	Volvo	7
Doença de Hirschsprung	7	Intestino curto, outro	7
Doença de inclusão de microvilos	6	Retransplante	6
Má absorção, outras	4	Diversos	5
Intestino curto, outro	4	Outros tumores	4
Outros	4	Síndrome de Gardner	3
Motilidade	2		
Tumor	1		

De Intestinal Transplant Association (ITA): Intestine transplant registry: 25 years of follow-up results (http://intestinaltransplantassociation.com).

A dependência da nutrição parenteral isolada, no entanto, não é considerada como uma indicação para o transplante intestinal. Para serem considerados para transplante intestinal, os pacientes devem ser dependentes da NPT e experimentarem complicações potencialmente fatais de hiperalimentação. Já em 2000, o Center for Medicare and Medicaid Services reconheceu as seguintes indicações para o transplante de intestino, com ou sem outros órgãos, como o padrão de atendimento para pacientes com insuficiência intestinal irreversível: (1) insuficiência hepática manifesta ou iminente causada por DHPAN; (2) tromboses múltiplas de veias centrais que limitam o acesso venoso central; (3) mais de dois episódios de infecção relacionada ao cateter requerendo hospitalização em qualquer ano; (4) um único episódio de infecção linear fúngica; e/ou (5) desidratação grave frequente, apesar da suplementação IV de fluido e NPT. Infecções crônicas lineares, infecções fúngicas especialmente lineares, podem ser difíceis de eliminar e podem levar à oclusão venosa, perda de pontos de acesso disponíveis ou mesmo à morte. A trombose também pode ocorrer fora do ambiente de infecção, resultando na perda de potenciais locais de acesso venoso central. Além disso, aproximadamente 50% de todos os pacientes em NPT desenvolvem DHPAN,[25] portanto, necessitando potencialmente de transplante de fígado em complemento do transplante intestinal.

Em 2001, a American Society of Transplantation emitiu um parecer sobre indicações para transplante intestinal pediátrico. Além dos critérios observados, também propuseram que o transplante intestinal seja considerado para pacientes com insuficiência intestinal que quase sempre resulta em morte prematura, apesar de nutrição ideal, e para pacientes com alta morbidade, baixa qualidade de vida, ou distúrbios eletrolíticos que não podem ser tratados com sucesso em nível ambulatorial.[26] Apesar de estabelecer estes critérios, uma década atrás, muitas indicações para o transplante intestinal continuam a ocorrer no final do curso clínico do paciente. Atualmente, 75% dos pacientes em lista de espera para transplante de intestino também exigem um fígado, colocando mais pressão sobre a oferta de órgãos já limitada.[27]

Avaliação

Avaliação do Receptor

Após o encaminhamento para um centro de transplante intestinal, o paciente é submetido à avaliação para determinar a extensão de complicações de insuficiência intestinal e do grau de comorbidades. Detalhes históricos e registros hospitalares anteriores referentes a procedimentos cirúrgicos realizados, tentativas anteriores de reabilitação intestinal e tentativas de alimentação enteral são examinadas detalhadamente. Os exames de diagnóstico realizados durante a avaliação estão listados na Tabela 29-2. Uma vez que um paciente é considerado um candidato adequado, é colocado na lista de espera dentro de sua região da United Network for Organ Sharing (UNOS). Centros de transplante podem indicar o peso e a idade para os quais eles se consideram potenciais doadores, e a cada paciente é atribuído um nível de *status* de acordo o seu acesso venoso disponível. Receptores de nível 1 são aqueles que não têm mais acesso venoso adequado central através da veia jugular, subclávia ou femoral, e todos os outros são classificados como candidatos do nível 2. Potenciais receptores que também necessitam de um fígado, além do intestino, são colocados na lista de espera de fígado de acordo com a sua pontuação modelo da doença hepática em estádio final (MELD) ou doença hepática pediátrica em estádio final (PELD) (política OPTN 3.11 sobre alocação de órgãos intestinais).

Tabela 29-2

Alguns Estudos de Diagnóstico para Avaliação de Pré-transplante

ESTUDOS DE DIAGNÓSTICO	EXEMPLOS
Avaliação de laboratório	Química do soro, testes de função hepática, hemograma completo, protrombina relação tempo-normalizada internacional (PT-INR), tempo de tromboplastina parcial (PTT), contagem de plaquetas, albumina, pré-albumina
Sorologias para doenças infecciosas	CMV, EBV, painel de hepatite, HIV
Endoscopia	Série gastrointestinal superior (UGI), colonoscopia com biópsia
Patologia	Biópsia do fígado percutânea
Avaliação radiográfica	Gastrointestinal superior com acompanhamento do intestino delgado, TC de abdome e pelve, Doppler ou venografia por ressonância magnética

Avaliação do Doador

Potenciais doadores falecidos de intestino (com morte encefálica) são compatíveis com receptores com o tamanho apropriado e tipo sanguíneo compatível de acordo com as políticas UNOS – primeiro localmente, depois em nível regional e, finalmente, em nível nacional. Quando os centros estão avaliando um potencial doador, deve-se considerar patologia intestinal existente ou história cirúrgica passada, como a ressecção extensa ou reconstrução em Y de Roux. Os doadores podem ser considerados inadequados baseado em sorologias de vírus de Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV), o que poderia levar à doença linfoproliferativa pós-transplante e enterite grave nos receptores, respectivamente. Outra consideração é o tamanho do doador em relação ao receptor, por causa da perda significativa de domínio abdominal após ressecção extensa que pode não permitir acomodação de órgãos de doadores de maiores dimensões ou mesmo de tamanho correspondente. Nestes casos, um doador ideal deve ter um peso de 50 a 75% do peso do receptor. Além disso, longos períodos de isquemia fria do enxerto intestinal podem conduzir à perda da integridade da mucosa e translocação bacteriana ou perfuração intestinal no órgão do doador. Portanto, deve-se considerar qualquer fator que poderia potencialmente aumentar o tempo de isquemia fria, como a cirurgia abdominal prévia no doador e o tempo de viagem entre os centros médicos do receptor e doador. Estreita comunicação deve ocorrer entre as equipes de doadores e receptores para aperfeiçoar o tempo. Tal como acontece com todos os órgãos de cadáveres, a avaliação final ocorre durante a operação de coleta, durante a qual o intestino é estreitamente inspecionado quanto a defeitos anatômicos ou de perfusão que podem impedir o seu uso. No geral, o intestino é recuperado de potenciais doadores com menos frequência do que qualquer outro órgão sólido, mas as taxas de recuperação vêm aumentando ao longo do tempo.[28]

Considerações anatômicas

Os transplantes intestinais isolados incluem todo o jejuno e o íleo e seu mesentério associado. A utilização de intestino isolado é limitada a pacientes que não têm ou têm DHPAN reversível apesar da falência intestinal e dependência de NPT. Infelizmente, devido à frequência da doença hepática em estádio final em receptores potenciais, a maioria requer um transplante combinado do intestino com o fígado. A nomenclatura dos enxertos que incluem outros órgãos com o intestino tem sido complicada pela utilização inconsistente de termos entre vários centros. Por exemplo, um enxerto de fígado-intestino, pode referir-se a enxertos intestinais e de fígado individuais a partir do mesmo doador, mas com cada um implantado separadamente. Isto requer a reconstrução da drenagem biliar e anastomoses vasculares complexas. Mais comumente um enxerto de fígado-intestino, ou multivisceral, inclui a cabeça ou todo o pâncreas, com o receptor mantendo ou não o seu pâncreas nativo, por causa do fornecimento de sangue comum do duodeno e do pâncreas com os enxertos de fígado e intestino. Outros usam o termo *multivisceral* ou *transplantes multiviscerais modificados* apenas quando o estômago, cólon e/ou baço são incluídos como parte do enxerto. Uma abordagem mais viável e talvez mais simples seria simplesmente nomear os órgãos incluídos no enxerto.

Decisões de quais órgãos devem ser incluídos são feitas com base no processo da doença subjacente do receptor e variam ligeiramente, com base na experiência do centro individual. Alguns centros têm incluído estômago no enxerto para os receptores que sofrem de gastroparesia no pré-operatório, com bons resultados funcionais, enquanto outros centros têm relatado que o estômago transplantado também pode sofrer de gastroparesia.[29] Historicamente, o cólon direito e o transversal, que recebem o seu fornecimento arterial a partir da artéria mesentérica superior, foram incluídos como parte do transplante intestinal. O cólon foi colocado ortotopicamente e anastomosado ao cólon receptor ou trazido como uma colostomia final. Uma série inicial de Pittsburgh descreveu aumento do risco de perda do enxerto[14] e a prática foi amplamente abandonada. Relatórios recentes contestam esta conclusão e alguns centros incluem agora o cólon rotineiramente.[30]

Técnica Cirúrgica

Transplante Intestinal Isolado

Em doadores adultos e pediátricos mais velhos sem aberrações significativas na anatomia, o intestino isolado pode ser obtido de forma segura ao mesmo tempo que permite a utilização do fígado e pâncreas do mesmo doador.[31] Durante a operação de um doador para o enxerto intestinal isolado, o jejuno é dividido no ligamento de Treitz e o íleo na sua extremidade. Depois de uma dissecção cuidadosa do mesentério dos órgãos retroperitoneais e cólon e a lavagem sistêmica com solução de conservação, a artéria mesentérica superior (AMS) e veia mesentérica superior (VMS) são divididas pela raiz mesentérica bem distal aos vasos cólicos médios. No doador neonatal, ou outras situações em que o pâncreas isolado não é colocado separadamente para transplante, a AMS é dividida no nível da aorta e a veia porta é dividida na borda superior do pâncreas para fornecer vasos mais longos para o aloenxerto intestinal. Artérias carótidas ou ilíaca e veias ilíacas ou jugulares também são obtidas a partir do doador falecido para permitir a reconstrução vascular. Durante a operação do receptor, o influxo arterial é estabelecido por anastomose direta da AMS do doador para a aorta infrarrenal do receptor ou por interposição de um enxerto arterial do doador. Fluxo venoso do aloenxerto é fornecido por anastomose da VMS do doador para a veia porta do receptor ou veia cava inferior, com ou sem interposição de um enxerto venoso do doador. A continuidade do intestino é estabelecida proximal e distalmente usando técnicas-padrão para anastomoses entéricas. Finalmente, uma ileostomia distal é criada para permitir a monitoração de rotina do enxerto (Fig. 29-2).

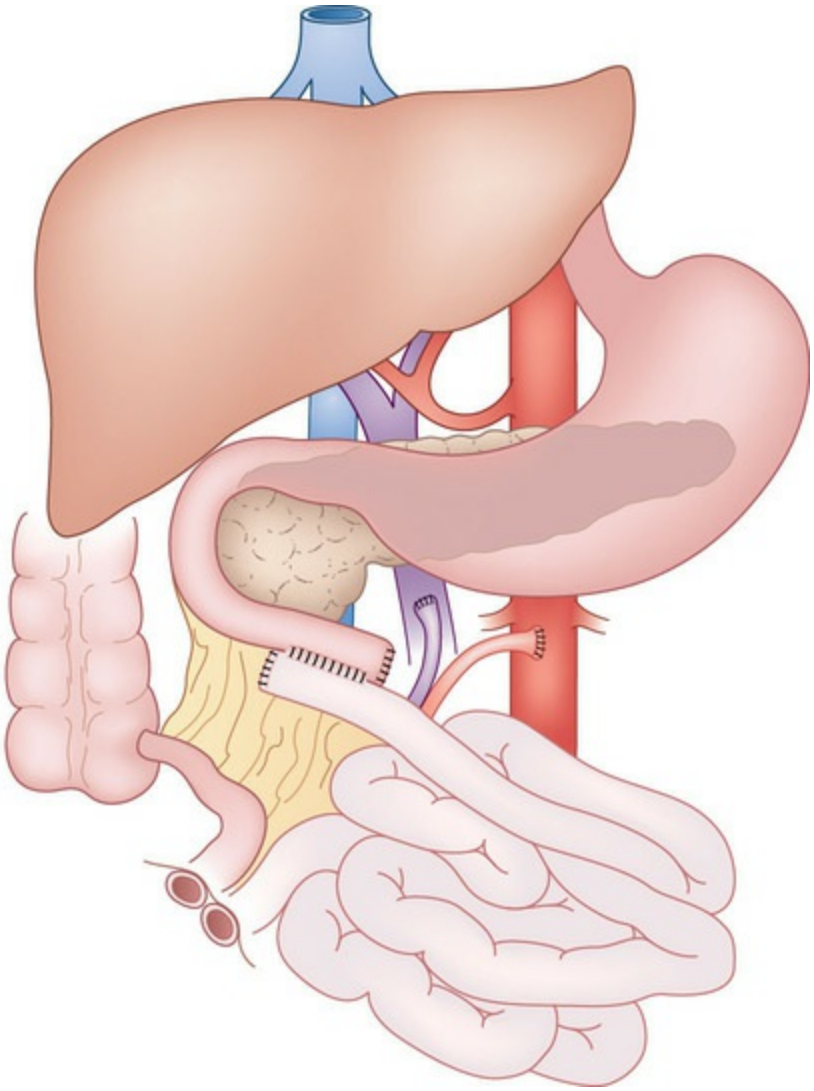


FIGURA 29-2 Transplante intestinal isolado. O fluxo arterial é estabelecido através de anastomose com a aorta infrarrenal. A veia mesentérica superior do doador é anastomosada à veia porta nativa. O jejuno proximal do enxerto é anastomosado ao duodeno do receptor e o íleo distal é trazido para fora como uma ileostomia.

Transplante de Fígado-Intestino-Pâncreas

Durante a obtenção de um transplante combinado de fígado, intestino, pâncreas, duodeno, baço e intestino delgado são geralmente obtidos em bloco, evitando, assim, qualquer dissecção hilar. As artérias celíaca e AMS são deixadas em um manguito aórtico ou um conduto da aorta do doador. O baço é removido durante a preparação da mesa auxiliar na maioria dos programas. Durante a operação do receptor, o fígado é excisado, juntamente com a maior parte do remanescente do intestino delgado, para dar espaço para o aloenxerto intestinal. Por vezes, duodeno, pâncreas, baço e uma porção do estômago do receptor podem também ser extirpados por causa da fístula anterior ou lesão durante o explante hepático, ou para proporcionar espaço para os órgãos de doadores na cavidade abdominal do receptor. Usando a aorta torácica do doador como um canal, o tronco celíaco do doador e AMS são anastomosados à aorta supracelíaca ou infrarrenal.[32] A anastomose da veia cava inferior supra-hepática de forma sobreposta da cava do enxerto, permite a drenagem venosa de todos os órgãos transplantados porque o sistema portal do doador permanece intacto. Quando o intestino anterior do receptor é mantido, um procedimento de derivação porto-cava ou esplenorrenal deve ser realizado para permitir a drenagem venosa do estômago, pâncreas, baço e duodeno nativo para evitar a formação de varizes esofágicas de obstrução do fluxo

venoso. Como no transplante de intestino isolado, a continuidade do intestino é restabelecida através anastomoses do intestino proximal e distal-padrão e uma ileostomia é formada para permitir a monitoração do enxerto (Fig. 29-3).

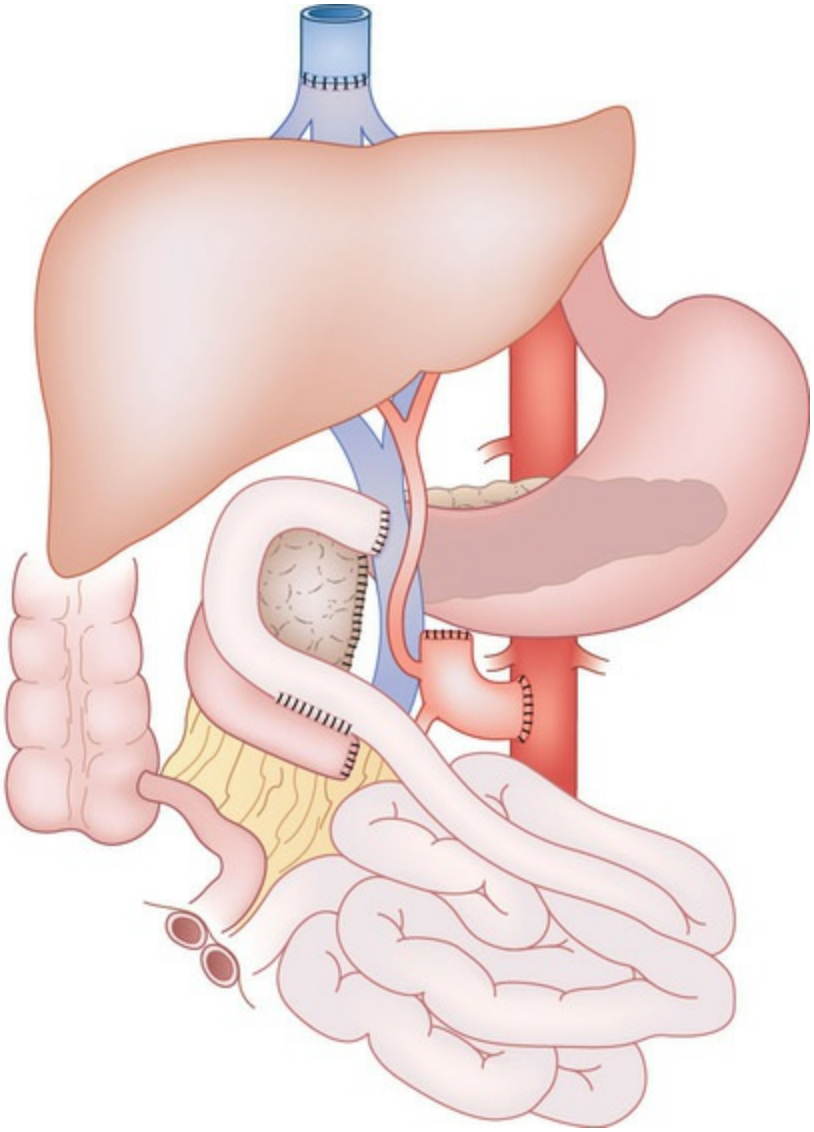


FIGURA 29-3 Transplante de fígado-intestino-pâncreas. O celíaco do doador e artérias mesentéricas superiores são deixados em um canal aórtico, o qual é anastomosado à aorta do receptor. Fluxo venoso é através da anastomose entre as veias hepáticas do doador veia cava inferior supra-hepática do receptor (VCI). O duodeno do doador e cabeça do pâncreas (mostrado) ou o pâncreas inteiro do doador são deixados intactos para preservar o ducto biliar comum do doador. O jejuno do doador é anastomosado ao estômago nativo, o duodeno (como mostrado), ou jejuno proximal, dependendo da anatomia nativa remanescente.

Imunossupressão

A imunogenicidade aumentada do intestino muitas vezes requer regimes imunossupressores mais potentes que são normalmente utilizados com outros órgãos sólidos. A maioria dos centros usa a imunossupressão

de indução intraoperatória com um anticorpo monoclonal (p. ex., alemtuzumab [Campath®], basiliximab [Simulect®], daclizumab [Zenapax®]) ou preparação de anticorpo policlonal (p. ex., Thymoglobulin®). A terapia de indução tem sido associada a uma diminuição substancial da incidência de rejeição precoce, mas nenhum agente único provou ser superior. O tacrolimos (FK-506, Prograf®) constitui a base para a maioria dos esquemas de imunoterapia de manutenção, com o uso da ciclosporina (Sandimmune®) limitado a pacientes incapazes de tolerar os vários efeitos colaterais do tacrolimos. Uso de micofenolato mofetil (CellCept®) varia entre centros por causa de seus efeitos colaterais gastrointestinais. Os esteroides são também amplamente utilizados, embora alguns centros tenham evitado o uso de rotina em uma tentativa de minimizar a imunossupressão de manutenção e diminuir as complicações infecciosas.[33] O sirolimos (Rapamune®) tem uma tarja preta para uso no primeiro mês após o transplante de fígado, mas alguns centros relataram a diminuição das taxas de rejeição em aloenxertos intestinais, com ou sem o fígado, quando o sirolimos é utilizado em associação com um inibidor da calcineurina.[34] Similares à escolha do agente de indução, nenhum regime de manutenção específico provou ser superior a outro, e os centros continuam a utilizar esquemas baseados na experiência, preferência do médico e necessidades individuais do paciente.

Monitoramento e rejeição

Historicamente, a rejeição foi observada frequentemente nos receptores de transplante do intestino, com uma série que relata uma incidência de 100%.[35] Mais recentemente, alguns centros relataram uma diminuição na incidência de rejeição associada à melhora da sobrevida do paciente.[33,36] A rejeição celular aguda geralmente ocorre durante o primeiro ano pós-transplante, mas pode ocorrer em qualquer tempo. Os sinais clínicos mais frequentes e sintomas de rejeição podem mimetizar os de gastroenterite viral, incluindo febre inexplicável, dor abdominal e/ou cólicas, e diarreia. A rejeição permanece intimamente associada a taxas de falência do enxerto e mortalidade.[33] Ao contrário do transplante hepático ou renal, não existe nenhum marcador seroquímico conveniente para monitorar a função intestinal. A calprotectina de fezes e níveis de citrulina no soro têm sido propostos como potenciais marcadores da função intestinal, mas nenhum deles é amplamente usado no momento.[37] Ileoscopias fornecem um método de visualização da mucosa e obtenção de tecido para exame patológico. Ileoscopia de rotina e biópsia normalmente começam entre os dias cinco e sete de pós-operatório. A maioria dos centros repetirá a ileoscopia uma ou duas vezes por semana durante o primeiro mês, com a diminuição da frequência à medida o tempo de transplante tenha decorrido e na ausência de problemas significativos.[38]

Histopatologicamente, a rejeição celular aguda é caracterizada por uma resposta inflamatória que é localizada na lâmina própria e de criptas. Nas formas leves, a mucosa permanece intacta, mas há aumento do número de corpos apoptóticos vistos nas criptas. A rejeição celular aguda moderada mostra inflamação marcadamente aumentada no interior da lâmina e um aumento em corpos apoptóticos nas criptas. O dano de criptas é tão marcado na rejeição aguda grave que a arquitetura intestinal é perdida e ulcerações das mucosas estão presentes. Embora o mecanismo seja atualmente pouco claro, o fígado parece ter um efeito protetor na rejeição do intestino, com alguns centros relatando uma maior incidência ou severidade da rejeição celular aguda em transplantes intestinais isolados quando comparados com os transplantes intestinais em combinação com o fígado.[39]

Uma vez que a rejeição foi estabelecida, o tratamento normalmente consiste em grandes doses de esteroides e assegura que os medicamentos imunossupressores de manutenção estejam em níveis-alvo. Repetir a ileoscopia e biópsia irá avaliar a resolução da rejeição. Casos resistentes podem ser tratados com imunossupressão mais intensa, incluindo infliximab (um anticorpo monoclonal – contra o fator de necrose tumoral-α [TNF-α]; Remicade®) ou timoglobulina (globulina antitimocitária do coelho), com ou sem imunossupressores de manutenção adicionais (p. ex., sirolimos, micofenolato de mofetila). Durante o tratamento de rejeição, a combinação do aumento da imunossupressão e o comprometimento potencial da barreira mucosal do intestino podem conduzir a infecções secundárias. Em virtude desses fatos, um elevado índice de suspeita de infecção deve ser mantido.[39]

A rejeição crônica em aloenxertos intestinais que levam à perda do enxerto pode causar retransplante em até 13% dos receptores.[38,40] A maioria dos pacientes apresenta múltiplos episódios de rejeição celular

aguda antes de um diagnóstico de rejeição crônica. Clinicamente, esses pacientes podem ter diarreia crônica, apesar do tratamento adequado da sua rejeição aguda ou podem desenvolver sintomas de obstrução por cicatrizes do enxerto. Na ileoscopia, o intestino pode ter uma aparência variável, a mucosa pode parecer normal, ser substituída por tecido de granulação ou revelar a presença de úlceras e fibrose. Semelhante a outros órgãos sólidos, uma arteriopatia obliterante é uma característica importante, embora isso possa não ser observado nas biópsias da mucosa da ileoscopia e biópsia de espessura total pode ser necessária para um diagnóstico definitivo. Comparáveis à rejeição celular aguda, as taxas de rejeição crônica parecem ser maiores para os transplantes intestinais isolados do que para os intestinos transplantados com outros órgãos.[27] Em casos graves, uma enterectomia do enxerto pode ser realizada para reduzir os sintomas antes do retransplante. No entanto, em pacientes que receberam fígado e intestino, isto nem sempre é possível, porque a remoção do intestino pode afetar adversamente o fluxo portal para o fígado.

Complicações

Apesar dos avanços no transplante intestinal, ele se mantém como uma operação com elevada morbidade, e as taxas de complicação relatadas se aproximam de 50%.[38] A hemorragia pós-operatória pode ser causada por coagulopatia do receptor, amplificada pela dissecção extensa geralmente necessária, como resultado de múltiplas aderências de cirurgias anteriores. As complicações biliares podem ser evitadas em grande parte em transplantes fígado-intestino, incluindo duodeno e pâncreas, evitando assim qualquer dissecção hilar, mas ainda pode ser um fator presente em procedimentos em que a anastomose do ducto biliar é requerida ou devido a injúrias de preservação causadas por isquemia fria prolongada. Complicações vasculares são raras, mas tromboses dos condutos de influxo arterial ou efluxo venoso podem levar a uma deterioração repentina no paciente e à perda do enxerto. Outras complicações técnicas, como fístulas anastomóticas intestinais e complicações de feridas, podem ser catastróficas, mas são abordadas no receptor do enxerto intestinal usando princípios cirúrgicos-padrão.

A infecção é um risco sério em curto e longo prazo e pode levar à significativa morbidade e mortalidade. As infecções bacterianas são predominantes, com uma série retrospectiva relatando uma incidência de 94% de infecção bacteriana após transplante intestinal.[41] Vários fatores pré-operatórios e intraoperatórios contribuem para uma elevada taxa de infecção bacteriana, incluindo tempo operatório prolongado, doença hepática preexistente, infecções preexistentes, necessidade uniforme para acesso venoso central crônico e múltiplas transfusões de sangue. Lesão por isquemia-reperfusão também pode levar à perda da barreira mucosa intestinal e translocação bacteriana no período pós-operatório imediato. A rejeição leva a uma deficiência semelhante da barreira da mucosa intestinal, mas no final do curso pós-operatório. As infecções bacterianas podem se manifestar como infecção intra-abdominal, infecções relacionadas a cateteres, pneumonia, ou infecções de feridas, com infecções de cateter central sendo mais comuns.[42] Organismos incluem a flora intestinal típica, tais como *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter*, e enterococos e, comumente, infecções polimicrobianas. Atenção especial deve ser dada a infecções fúngicas; a maioria dos centros usa antifúngicos como parte de seus antibióticos perioperatórios de rotina.

As infecções virais são também comuns em pacientes que receberam transplantes intestinais, com aproximadamente dois terços dos pacientes desenvolvendo-as.[41] CMV é um patógeno comum pós-transplante intestinal, que frequentemente atinge o aloenxerto. A incidência varia de 25% em receptores de intestino isolado para 40% em receptores que recebem múltiplos órgãos.[41] A apresentação de infecção por CMV varia de febre, aumento do débito de estoma ou fezes, cólicas e dor abdominal para ulceração intestinal, sangramento, perfuração ou isquemia franca. Uma vez que estes sintomas podem mimetizar os de rejeição, a biópsia do aloenxerto pode ser necessária para diferenciar os dois. A presença de corpos de inclusão de CMV em lâminas (com coloração de hematoxilina e eosina [H & E]) confirma o diagnóstico de enterite por CMV, e os resultados questionáveis podem ser confirmados com colorações de imuno-histoquímica específicas para o vírus CMV. Felizmente, com o adequado tratamento antimicrobiano, tipicamente o ganciclovir (Cytovene®) e/ou imunoglobulina de CMV (CytoGam®) e redução da imunossupressão, a perda do enxerto pode ser evitada na maioria dos casos. Devido ao potencial para a sepse grave ou morte por infecções primárias de CMV, alguns centros evitam o transplante de intestino de um doador CMV positivo para um receptor CMV negativo.

O EBV (vírus Epstein-Barr) também apresenta um desafio único para receptores de transplante

intestinal por causa das taxas mais altas de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), quando comparado com outros receptores de transplantes de órgãos sólidos. Em receptores de transplantes intestinais, a incidência relatada de DLPT é de 10 a 20%[43] em comparação com receptores de rins (1 a 2%), receptores de fígado (2 a 3%) e receptores de coração (3 a 5%). DLPT tem uma apresentação variável, que vai desde a linfadenopatia a massas sólidas em locais extranodais, tais como o intestino transplantado ou no interior do pulmão, fígado ou no sistema nervoso central. DLPT associada a EBV se apresenta geralmente durante o primeiro ano após o transplante do intestino e, por isso, alguns centros utilizam um programa de rastreio de rotina utilizando um ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativo de EBV do soro nos primeiros seis a 12 meses. Os fatores de risco para o desenvolvimento de DLPT incluem um doador EBV positivo para um receptor EBV negativo e a utilização de muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®) como um agente de resgate.[43] Nenhum agente ou protocolo de manutenção específico tem sido exclusivamente implicado como um fator de risco. Os pacientes pediátricos também são mais propensos a desenvolver DLPT, com 15,3% dos receptores pediátricos desenvolvendo DLPT comparado com apenas 5% dos receptores adultos.[23] Apesar de a tomografia computadorizada (TC) ser frequentemente utilizada na avaliação de DLPT quando há suspeita clínica, o diagnóstico requer confirmação por biópsia do tecido afetado. A redução da imunoterapia é a primeira linha de tratamento, mas os casos mais resistentes podem exigir antivirais, quimioterapia e/ou anti- CD20 (p. ex., anticorpos monoclonais, Rituximab®) que têm por alvo as células B infectadas com EBV. Apesar desses tratamentos, DLPT associada a EBV tem uma taxa de mortalidade de 25 a 60%.[44]

A doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) ocorre quando células linfoides do doador começam a atacar os tecidos receptores, mais notavelmente as células epiteliais na pele e no intestino. Por causa da grande quantidade de tecido linfoide presente no intestino, a previsão era de que um receptor de intestino poderia estar em maior risco de DEVH, mas, surpreendentemente, tem sido relativamente incomum.[35,45] A incidência varia de 0 a 14% e é mais frequentemente associada a pacientes com imunodeficiência combinada grave concomitante.[35,46] Aumentar a imunossupressão, principalmente através do aumento ou adição de esteroides ou globulina antitimócita, tem sido a base do tratamento, mas o resultado varia de acordo com a gravidade; em muitos casos, isso é fatal.

Resultados

Sobrevida do Paciente e Enxerto

Desde os primeiros casos, as taxas de sobrevida para enxertos e pacientes têm melhorado regularmente. Em 1997, a sobrevida ajustada do enxerto de um ano para todos os pacientes de transplante intestinal foi de apenas 55,6%, mas melhorou para 69,6% em 2006.[47] No mesmo período, a sobrevida ajustada do paciente de um ano apresentou melhora de 60,4% em 1997 a 78,4% em 2006.[47] Houve diferenças iniciais observadas em termos de sobrevida do paciente e do enxerto entre os receptores de transplantes intestinais isolados e transplantes intestinais que incluíram o fígado (Tabela 29-3). Os resultados dos transplantes de fígado de doador falecido estão incluídos na tabela para comparação. A razão mais comum para a morte após o transplante intestinal é a infecção. A sepse respondeu por 46% das mortes de pacientes no ITR, seguida de rejeição (11%) insuficiência respiratória (6,6%), DLPT (6,1%) e complicações técnicas (6,1%).[23]

Tabela 29-3

Sobrevida do Enxerto e Paciente (%)*

TRANSPLANTE	SOBREVIDA	1 ANO (2005-2006)†	3 ANOS (2003-2006)†	5 ANOS (2001-2006)†	10 ANOS (1996-2006)†
Intestino	Sobrevivência do enxerto	68,3	57,4	36,3	25,2
	Sobrevivência do paciente	81,4	70,6	56,2	46,4
Fígado-intestino	Sobrevivência do enxerto intestinal	73,1	59,7	50,6	35,8
	Sobrevivência do enxerto intestinal	73,1	60,0	51,1	36,3
	Sobrevivência do paciente	73,4	60,6	54,8	38,1
Fígado (doador falecido)	Sobrevivência do enxerto	82,4	73,4	67,6	53,4
	Sobrevivência do paciente	87,1	78,7	73,3	59,5

*Para transplantes do intestino, intestino-fígado e fígado em 1, 3, 5 e 10 anos pós-transplante.

†Anos em parênteses representam anos de tratamento.

Dados de U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: 2008 OPTN/SRTR annual report: Transplant data 1999-2007 (http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008).

Em geral, a função do enxerto após o transplante é boa em sobreviventes. De acordo com o relatório de 2003 do ITR, dos 406 pacientes que sobreviveram por mais de seis meses após o transplante, 81% eram completamente retirados da NPT. Outros 3,9% exigiam apenas a suplementação de volume IV e 6,4% exigiam suplementação NPT parcial para nutrição enteral.[40] De acordo com o mesmo banco de dados ocorreu perda do enxerto em 160 de 989 pacientes (16,2%).[40] A razão mais comum para a perda do enxerto foi a rejeição, ocorrendo em 56,3% dos pacientes, seguido de complicações vasculares (20,6%), outros motivos (13,1%), sepse (8,8%) e linfoma (1,2%). Quando divididos em população pediátrica em relação aos adultos, crianças menores de 18 anos eram mais propensas a perder seus enxertos como resultado da rejeição (62,4% *versus* 47,8%) e linfoma (2,2% *versus* 0%) do que os adultos.[23]

Custos e Qualidade de Vida

As estimativas do custo anual para a NPT em casa variam de $ 75.000 a $150.000, excluindo o custo das internações por complicações de NPT como sepse por cateter ou disfunção.[48] Apesar do alto custo inicial do procedimento de transplante de intestino e de internação, quando os custos médios de medicamentos imunossupressores e internações subsequentes são considerados, o transplante se torna rentável quando comparado com NPT domiciliar, normalmente entre um e três anos após o transplante.[48] Além da avaliação de custo-efetividade, estudos têm tentado analisar possíveis melhorias na qualidade de vida após o transplante intestinal, mas estes são limitados. O ITR relatou que dos pacientes que sobrevivem mais de seis meses pós-transplante, 85% relataram uma pontuação de Karnofsky superior a 90%, o que implica uma qualidade de vida de boa a excelente, com sintomas mínimos.[23] DiMartini *et al.*[49] têm relatado que os pacientes percebem uma qualidade de vida igual, ou melhor, após o transplante, em comparação com o restante em NPT domiciliar. Estudos em receptores intestinais pediátricos são mais difíceis de realizar por causa da pouca idade da maioria dos receptores com falência intestinal e da falta de ferramentas adequadas e confiáveis para avaliar este grupo etário. Sudan *et al.*[50] relataram que os pais de receptores de intestino percebem uma qualidade de vida um pouco pior do que os próprios pacientes, mas o índice da qualidade de vida das crianças é semelhante ao das crianças normais da mesma idade. Estudos de longo prazo de desenvolvimento cognitivo e de habilidades motoras de receptores intestinais pediátricos não existem até o momento.

Conclusões

O campo do transplante intestinal se expandiu consideravelmente ao longo das últimas décadas. O uso generalizado de NPT domiciliar tem permitido uma vida mais longa para muitos pacientes, mas também levou ao desenvolvimento de DHANP (doença hepática associada à nutrição parenteral) e complicações

relacionadas ao cateter em um subgrupo de pacientes para os quais o transplante intestinal pode ser a melhor esperança de sobrevivência. Desde 2000, o transplante intestinal não é mais considerado experimental, a melhoria na morbidade e mortalidade levou à aceitação do transplante intestinal como um tratamento-padrão para insuficiência intestinal. Os desafios atuais no campo incluem o seguinte:

1. A necessidade de estudos multi-institucionais para identificar
   - Os pacientes no momento mais cedo possível do seu processo de doença que inevitavelmente irão necessitar do transplante
   - Fatores associados ao momento mais eficaz de realizar o transplante intestinal
   - A indução mais eficaz e as estratégias de imunossupressão de manutenção
   - Biomarcadores que possam substituir ileoscopia e biópsia para monitoramento de rotina do enxerto intestinal
2. A falta de nomenclatura consistente para os aspectos técnicos dos vários procedimentos
3. A falta de indicações claras e os riscos de inclusão ou exclusão de outros órgãos (p. ex., estômago, baço, cólon)

Além disso, apenas um número limitado de centros estabeleceu experiência em transplante intestinal em todo o mundo, levando ao acesso diferenciado da gestão multidisciplinar de falência intestinal com base na localização e extensas exigências regulatórias, o que torna difícil desenvolver novos programas. Estes desafios são equilibrados por esforços continuados em educação generalizada sobre a disponibilidade e os resultados do transplante intestinal e os esforços diligentes dos pioneiros para expandir descobertas clínicas e científicas na área.

Leituras sugeridas

Bianchi, A. Intestinal loop lengthening—a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*. 1980; 15:145–151. *Primeira descrição do Dr. Bianchi de seu novo procedimento de alongamento do intestino.*

Deltz, E., Schroeder, P., Gebhardt, H., et al. Successful clinical small bowel transplantation—report of a case. *Clinical Transplantation*. 1988; 3:89–91. *Um relato de caso do que é considerado o primeiro sucesso de transplante de intestino delgado.*

Dudrick, S. J., Rhoads, J. E., Vars, H. M. Growth of puppies receiving all nutritional requirements by vein. *Fortschr Parenteral Ernahrung*. 1967; 2:16–18. *Este é trabalho um marcante do Dr. Dudrick, no qual ele demonstrou a sobrevivência de filhotes de cachorro usando apenas hiperalimentação.*

Fryer, J. Intestinal transplantation: Current status. *Gastroenterol Clin N Am*. 2007; 36:145–159. *Uma revisão do transplante intestinal e suas práticas atuais.*

Grant, D., Abu-Elmagd, K., Reyes, J., et al. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241:607–613. *Este é um resumo dos dados do banco de dados do Intestinal Transplant Registry que inclui estatísticas compiladas a partir de receptores de transplante intestinal em centros de transplante de 21 países.*

Kaufman, S., Atkinson, J., Bianchi, A., et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5:80–87. *Uma revisão completa de indicações geralmente aceitas para o transplante intestinal.*

Kim, H., Fauza, D., Garza, J., et al. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:425–429. *Uma descrição do procedimento de STEP, que é um procedimento de alongamento do intestino alternativo para a operação de Bianchi.*

Starzl, T. E., Rowe, M. I., Todo, S., et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989; 261:1449–1457. *Este artigo descreve duas crianças que receberam transplante multivisceral, uma das quais é considerada o primeiro caso bem-sucedido de transplante de fígado-intestino.*

Referências bibliográficas

1. Howard, L., Heaphey, L., Fleming, C. R., et al. Four years of North American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991; 15:384–393.
2. Dudrick, S. J., Rhoads, J. E., Vars, H. M. Growth of puppies receiving all nutritional requirements by vein. *Fortschr Parenteral Ernahrung*. 1967; 2:16–18.
3. Touloukian, R. J., Downing, S. E. Cholestasis associated with long-term parenteral

hyperalimentation. *Arch Surg*. 1973; 106:58–62.
4. Gura, K., Duggan, C., Collier, S., et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. *Pediatrics*. 2006; 118:e197–201.
5. Carrell, A. Landmark article, Nov 14, 1908 Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA*. 1905; 250:944–953.
6. Lillehei, R., Goott, B., Miller, F. The physiological reponse of the small bowel of the dog to ischemia, including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement of survival. *Ann Surg*. 1959; 150:543–560.
7. Starzl, T., Kaupp, H. J. Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs. *Surg Forum*. 1960; 11:28–30.
8. Lillehei, R., Idezuke, Y., Feemster, J., et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: Experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967; 62:721–741.
9. Alican, F., Hardy, J., Cayirli, M., et al. Intestinal transplantation: Laboratory experience and report of a clinical case. *Am J Surg*. 1971; 121:150–159.
10. Cohen, Z., Silverman, R., Wassef, R., et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. *Transplantation*. 1986; 42:613–621.
11. Deltz, E., Schroeder, P., Gebhardt, H., et al. Successful clinical small bowel transplantation—report of a case. *Clinical Transplantation*. 1988; 3:89–91.
12. Starzl, T., Rowe, M., Todo, S., et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989; 261:1449–1457.
13. Margreiter, R. The history of intestinal transplantation. *Transplant Rev*. 1997; 11:9–21.
14. Todo, S., Reyes, J., Furukawa, H., et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg*. 1995; 222:270–280.
15. Langnas, A., Shaw, B. J., Antonson, D., et al. Preliminary experience with intestinal transplantation in infants and children. *Pediatrics*. 1996; 97:443–448.
16. Hammer, J., Seay, P., Johnston, R., et al. The effect of antiperistaltic bowel segments on intestinal emptying time. *Arch Surg*. 1959; 79:537–541.
17. Thompson, J. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. *Surgery*. 2004; 135:465–470.
18. Bianchi, A. Intestinal loop lengthening—a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*. 1980; 15:145–151.
19. Kim, H., Fauza, D., Garza, J., et al. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:425–429.
20. Modi, B., Javid, P., Jaksic, T., et al. First report of the international serial transverse enteroplasty data registry: indications, efficacy, and complications. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:365–371.
21. Sudan, D., Thompson, J., Botha, J., et al. Comparison of lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2007; 246:593–601.
22. Andres, A., Thompson, J., Grant, W., et al. Repeat surgical bowel lengthening with the STEP procedure. *Transplantation*. 2008; 85:1294–1299.
23. Intestinal Transplant Association (ITA): Intestine transplant registry: 25 years of follow-up results. (http://intestinaltransplantassociation.com).
24. Carbonnel, F., Cosnes, J., Chrvret, S., et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive samll bowel resection. *J Parenter Enteral Nutr*. 1996; 20:275–280.
25. Fishbein, T., Matsumoto, C. Intestinal replacement therapy: timing and indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program. *Gastroenterology*. 2006; 130:S147–S151.
26. Kaufman, S., Atkinson, J., Bianchi, A., et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5:80–87.
27. Fryer, J. The current status of intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 13:266–272.
28. Tuttle-Newhall, J., Krishnan, S., Levy, M., et al. Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007. *Am J Transplant*. 2009; 9:879–893.
29. Loinaz, C., Mittal, N., Kato, T., et al. Multivisceral transplantation for pediatric intestinal pseudo-obstruction: Single center's experience of 16 cases. *Transplant Proc*. 2004; 36:312–313.
30. Kato, T., Selvaggi, G., Gaynor, J., et al. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation*. 2008; 86:293–297.
31. Abu-Elmagd, K., Fung, J., Bueno, J., et al. Logistics and technique for procurement of intestinal,

pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg*. 2000; 232:680–687.
32. Sudan, D., Iyer, K., Deroover, A., et al. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation*. 2002; 72:1846–1848.
33. Abu-Elmagd, K., Costa, G., Bond, G., et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transplant Int*. 2009; 22:96–109.
34. Lauro, A., Dazzi, A., Ercolani, G., et al. Rejection episodes and 3-year graft survival under sirolimus and tacrolimus treatment after adult intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39:1629–1631.
35. Sudan, D., Kaufman, S., Shaw, B., et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:1506–1515.
36. Sudan, D., Shinnakotla, S., Horslen, S., et al. Basiliximab decreases the incidence of acute rejection after intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34:940–941.
37. Avitzur, Y., Grant, D. Intestine transplantation in children: Update 2010. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57:415–431.
38. DeLegge, M., Alsolaiman, M., Barbour, E., et al. Short bowel syndrome: Parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci*. 2006; 52:876–892.
39. Fryer, J. Intestinal transplantation: Current status. *Gastroenterol Clin N Am*. 2007; 36:145–159.
40. Grant, D., Abu-Elmagd, K., Reyes, J., et al. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241:607–613.
41. Guaraldi, G., Cocchi, S., Codeluppi, M., et al. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation*. 2005; 80:1742–1748.
42. Oltean, M., Herlenius, G., Gabel, M., et al. Infectious complications after multivisceral transplantation in adults. *Transplant Proc*. 2006; 38:2683–2685.
43. Quintini, C., Kato, T., Gaynor, J., et al. Analysis of risk factors for the devlopment of post-transplant lymphoproliferative disorder among 119 children who received primary intestinal transplants at a single center. *Transplant Proc*. 2006; 38:1755–1758.
44. Abu-Elmagd, K., Mazariegos, G., Costa, G., et al. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: improved outcomes with new outlooks. *Transplantation*. 2009; 88:926–934.
45. Mazariegos, G., Abu-Elmagd, K., Jaffe, R., et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4:1459–1465.
46. Gilroy, R., Coccia, P., Talmadge, J., et al. Donor immune reconstitution after liver-small bowel transplantation for multiple intestinal atresia with immunodeficiency. *Blood*. 2004; 103:1171–1174.
47. U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: 2008 OPTN/SRTR annual report: Transplant data 1999-2007 (http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008).
48. Sudan, D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2006; 130:S162–S168.
49. DiMartini, A., Rovera, G., Graham, T., et al. Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22:357–362.
50. Sudan, D., Horslen, S., Botha, J., et al. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: The perception of pediatric recipients and their parents. *Am J Transplant*. 2004; 4:407–413.

SEÇÃO 5

Oncologia cirúrgica

OUTLINE

Capítulo 30: Biologia do tumor e marcadores tumorais

Capítulo 31: Imunologia e imunoterapia tumoral

Capítulo 32: Melanoma e malignidade cutânea

Capítulo 33: Sarcomas de partes moles

Capítulo 34: Tumores ósseos

CAPÍTULO 30

Biologia do tumor e marcadores tumorais

Marcus C.B. Tan, Peter S. Goedegebuure and Timothy J. Eberlein

EPIDEMIOLOGIA
BIOLOGIA TUMORAL
CARCINOGÊNESE
MARCADORES TUMORAIS

Neoplasia (literalmente significa "novo crescimento") é a proliferação descontrolada de células degeneradas. O termo *tumor*, que era originalmente usado para descrever a tumefação causada pela inflamação, é hoje utilizado de forma intercambiável com neoplasia. Transformação é o processo de múltiplas etapas pelas quais as células normais adquirem características malignas. Cada etapa reflete uma alteração genética que confere uma vantagem de crescimento sobre as células normais. Existem várias alterações essenciais na fisiologia da célula que coletivamente capacitam o crescimento maligno;[1,2] autossuficiência nos sinais de crescimento, evasão de morte celular programada (apoptose), evasão de detecção imunológica e destruição, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão tecidual e metástases. Essas características são partilhadas pela maioria, se não por todos os tumores humanos.

Epidemiologia

Incidência é o número de novos casos em um período de tempo específico, geralmente expressa como casos/100.000 pessoas/ano. Prevalência é o número de pacientes com a doença na população. O risco de uma pessoa desenvolver ou morrer de câncer geralmente é expresso em termos de risco (risco ao longo de toda a vida) ou, quando descrevendo a relação de fatores de risco específicos com um câncer particular, o risco relativo (comparando àqueles com uma determinada exposição ou traço para aqueles que não).

Estima-se que cerca de 1,5 milhão de novos casos de câncer sejam diagnosticados em 2010 nos Estados Unidos, além de mais de um milhão de novos casos de câncer de pele, tipo carcinomas basocelular e células escamosas (Fig. 30-1). Nos homens, os cânceres mais comuns são cânceres de próstata, pulmão, colorretal e bexiga (Tabela 30-1). Em mulheres, os mais comuns são de mama, pulmão, colorretal e uterino (cervical e endometrial).

Tabela 30-1

Dez Principais Tipos de Câncer de Homens e Mulheres de acordo com a Incidência e Mortalidade*

Homens		Mulheres	
TIPO DE CÂNCER	INCIDÊNCIA (%)	TIPO DE CÂNCER	INCIDÊNCIA (%)
Novos Casos Estimados			
Próstata	25	Mama	27
Pulmão e brônquios	15	Pulmão e brônquios	14
Colorretal	10	Colorretal	10
Bexiga	7	Corpo uterino	6
Melanoma	5	Linfoma não Hodgkin (LNH)	4
Linfoma não Hodgkin (LNH)	5	Melanoma	4
Rim e pelve renal	5	Tireoide	4
Faringe e cavidade oral	3	Ovário	3
Leucemias	3	Rim e pelve renal	3
Pâncreas	3	Pâncreas	3
Todos os outros locais	19	Todos os outros locais	22
Estimativa de Mortes			
Pulmão e brônquios	30	Pulmão e brônquios	26
Colorretal	9	Mama	15
Próstata	9	Colorretal	9
Pâncreas	6	Pâncreas	6
Leucemias	4	Ovário	5
Fígado e ductos biliares intra-hepáticos	4	Linfoma não Hodgkin (LNH)	4
Esôfago	4	Leucemia	3
Linfomas não Hodgkin (LNH)	3	Corpo uterino	3
Bexiga	3	Fígado e ductos intra-hepáticos	2
Rim e pelve renal	3	Cérebro e outros do sistema nervoso	2
Todos os outros locais	25	Todos os outros locais	25

*Excluindo os cânceres de pele basocelular e escamoso e carcinoma *in situ*, exceto bexiga.

Adaptado de Jemal A, R Siegel, Ward E, *et al.*: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249, 2009.

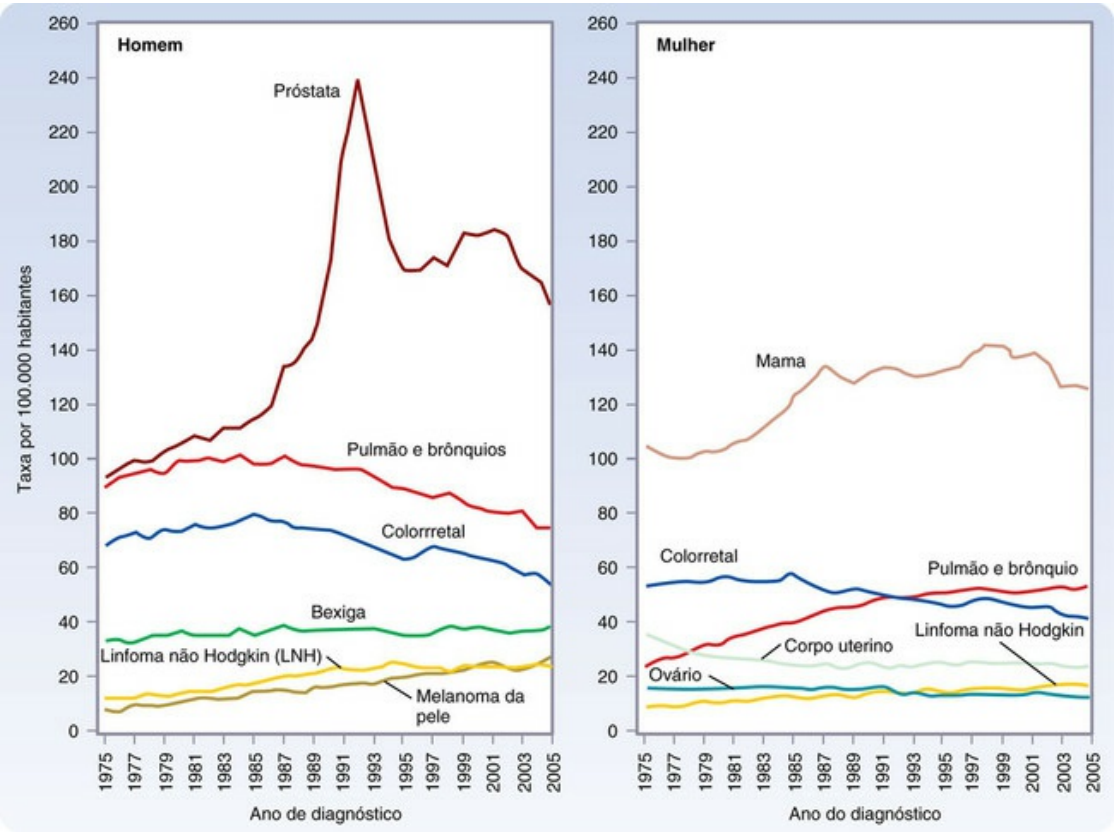


FIGURA 30-1 Taxas anuais de incidência de câncer ajustadas por idade para homens e mulheres para cânceres selecionados nos Estados Unidos, 1975-2005. (De Jemal A, R Siegel, Ward E, *et al.*: Cancer statistics, 2009. CA J Clin 59:225–249, 2009.)

O câncer é a segunda causa mais comum de morte nos Estados Unidos e responde por uma em cada quatro mortes (Fig. 30-2). Em 2010, mais de um milhão de americanos irão morrer de câncer.

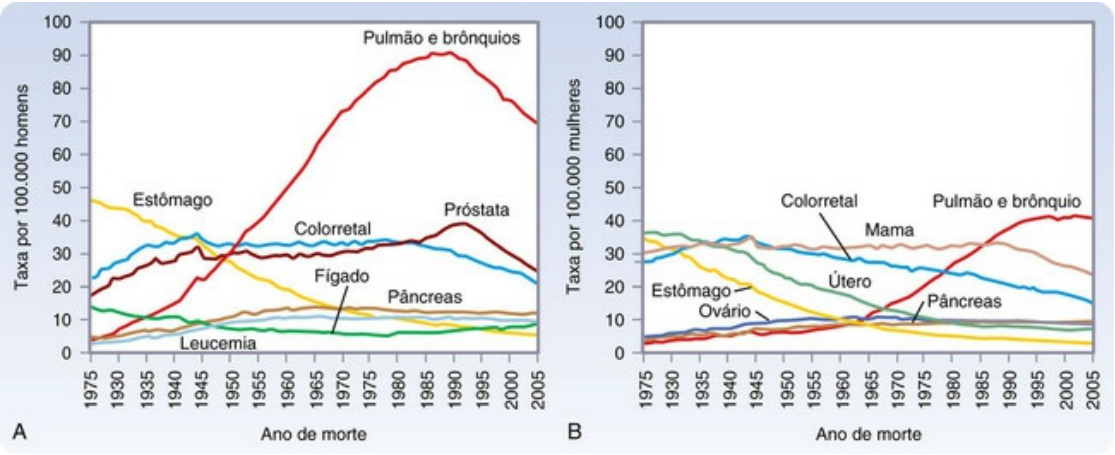


FIGURA 30-2 Taxas anuais de mortalidade de câncer ajustadas por idade para homens e mulheres com cânceres selecionados nos Estados Unidos, 1930-2005. (De Jemal A, R Siegel, Ward E, *et al.*: Cancer statistics, 2009. CA J Clin 59:225–249, 2009.)

Custo Global do Câncer

No mundo todo, o câncer é responsável por uma em cada oito mortes. A distribuição e os tipos de câncer que ocorrem continuam a mudar, sendo afetados principalmente pelos seguintes aspectos: (1) o crescimento e o envelhecimento da população; (2) aumento crescente de fatores de risco modificáveis (p. ex., tabagismo, dieta ocidental, inatividade física) em países em desenvolvimento; e (3) a diminuição relativamente mais lenta em cânceres relacionados à infecção.[3] Em 2020, 70% todas as mortes relacionadas ao câncer serão em países em desenvolvimento, nas quais as taxas de sobrevida (20 a 30%) serão apenas metade nos países desenvolvidos.[4] Na verdade, 80 a 90% das pessoas com diagnóstico de câncer nos países em desenvolvimento apresentam a doença em estádio avançado. Portanto, pode ser observado que a maioria das mortes por câncer ocorrem nos países menos preparados para lidar com esta doença.

Envelhecimento e Câncer

O câncer afeta principalmente pessoas com mais de 65 anos. Nos Estados Unidos, esta faixa etária compreende 56% dos pacientes com câncer recém-diagnosticados e 71% de todas as mortes por câncer.[5] A idade média de morte por cânceres comuns a homens e mulheres (incluindo pulmão, colorretal, pâncreas, estômago e bexiga) varia de 71 a 77 anos. O número de pessoas nesse grupo etário dobrará para 70 milhões (ou um em cada cinco pessoas) nos próximos 25 anos, impulsionada pela coorte Baby Boomers nascida entre 1946 e 1964. Esta é uma tendência reconhecida em todo o mundo desenvolvido.

Com uma população que envelhece cada vez mais, a incidência de câncer se elevará, aumentando assim o custo global da doença para a sociedade. Além disso, o tratamento do câncer será cada vez mais complexo. As razões para isso incluem pessoas idosas tendo mais comorbidades e maior grau de comprometimento da reserva fisiológica, dificuldade em ter acesso ao tratamento e ausência de assistência social.

O tratamento do câncer em idosos é pouco estudado e se tem mostrado que a população idosa está sub-representada nos ensaios clínicos.[6-8] Tem-se relatado pouco uso da terapia adjuvante, tanto quimioterapia quanto radioterapia, na população idosa. O'Connell *et al.*[9] estudaram o banco de dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) (1988-1997) e descobriram que, embora os pacientes idosos com câncer colorretal e de mama tivessem taxas excelentes de tratamento cirúrgico específico, as taxas eram variáveis para muitos outros tipos de cânceres, inclusive câncer de pulmão, esôfago, estômago, fígado e pâncreas. A razão mais comum era intervenção cirúrgica inadequada. Nitidamente, o cirurgião precisa avaliar cuidadosamente o risco cirúrgico do paciente, a extensão e morbidade do procedimento, além de dar maior importância à qualidade de vida e ao estado funcional e de considerar a morbidade e mortalidade pós-operatória e a sobrevida em longo prazo.

Obesidade e Câncer

A prevalência de sobrepeso (índice de massa corporal [IMC], 25 a 30) e obesidade (IMC $\geq$ 30) na maioria dos países desenvolvidos e em áreas urbanas de muitos países menos desenvolvidos tem aumentado acentuadamente nos últimos 25 anos. Nos Estados Unidos, aproximadamente um terço da população é agora classificada como obesa. Embora a obesidade tenha sido reconhecida há muito tempo como uma importante causa de diabetes e doença cardiovascular, a relação entre obesidade e câncer recebeu menos atenção. Estudos epidemiológicos indicam que a obesidade contribui para a maior incidência ou morte de cânceres do cólon, mama (em mulheres pós-menopausa), endométrio, rim (carcinoma de células renais), esôfago (adenocarcinoma), estômago (cárdia), pâncreas, vesícula biliar e fígado (carcinoma hepatocelular [CHC]. Tem-se calculado que de 15 a 20% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos podem ser atribuídas ao sobrepeso e à obesidade.[10]

Os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco de câncer parecem envolver os efeitos metabólicos e endócrinos da obesidade pelas alterações nos níveis de hormônios esteroides e peptídeo. Por exemplo, maiores quantidades de tecido adiposo levam a níveis circulantes aumentados de ácidos graxos livres. Este, por sua vez, provoca o fígado, o músculo e outros tecidos para aumentar o uso de gorduras para produção de energia, reduzindo, assim, a necessidade de captação e metabolismo de glicose e, eventualmente levando à hiperglicemia. Essa resistência funcional à insulina força um aumento na secreção pancreática de insulina. A evidência epidemiológica e experimental sugere que a hiperinsulinemia crônica aumenta o risco de câncer do cólon e do endométrio e, provavelmente, de outros tumores também (p. ex., do pâncreas e do rim).

Os níveis circulantes de estrogênios são fortemente relacionados à obesidade. Para cânceres de mama (em mulheres pós-menopausa) e do endométrio, os efeitos do sobrepeso e da obesidade sobre o risco de câncer são amplamente mediados pelos níveis aumentados de estrogênio. Para pacientes com câncer de mama, a obesidade tem sido associada à sobrevida menor e a uma maior probabilidade de recidiva, um efeito que persistiu após ajuste para estádio e grau do tumor, status do receptor de hormônio e terapia adjuvante.

Biologia tumoral

Muito se aprendeu sobre o processo e as várias etapas da tumorigênese. Um exemplo bem-documentado de desenvolvimento de tumor é apresentado na Tabela 30-2. A transformação de melanócitos em melanoma maligno pode ser dividida histopatologicamente e identificável clinicamente em cinco etapas principais. As alterações genéticas sucessivas conferem uma vantagem de crescimento, levando à conversão progressiva das células normais em células cancerosas. Esse processo está associado a várias alterações distintas na fisiologia celular (Fig. 30-3),[1,2] cada um deles é discutido em detalhes aqui.

Tabela 30-2

Passos do Melanócito para o Melanoma Metastático

ETAPA*	CARACTERÍSTICAS
1	Nevo melanocítico comum
2	Nevo displásico
3	Fase de crescimento radial do melanoma
4	Fase de crescimento vertical do melanoma
5	Melanoma metastático

*Nevos congênitos sem atipia citológica (passo 1) e comum adquirida podem progredir para nevos displásicos com características histológicas e citológicas clara atípicas (passo 2). A maioria dessas lesões é estável, mas alguns podem evoluir para um melanoma maligno que tende a crescer para fora ao longo do raio da placa (passo 3). Dentro da placa, desenvolve-se um nódulo de rápido crescimento células que se expandem em uma direção vertical, invadindo a derme e elevação da epiderme (passo 4). Finalmente, o tumor se metastatiza (passo 5).

Adaptado de Clark WH Jr, Elder DE, Guerry Dt, *et al.*: A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and odular melanoma. Hum Pathol 15:1147 – 1165, 1984.

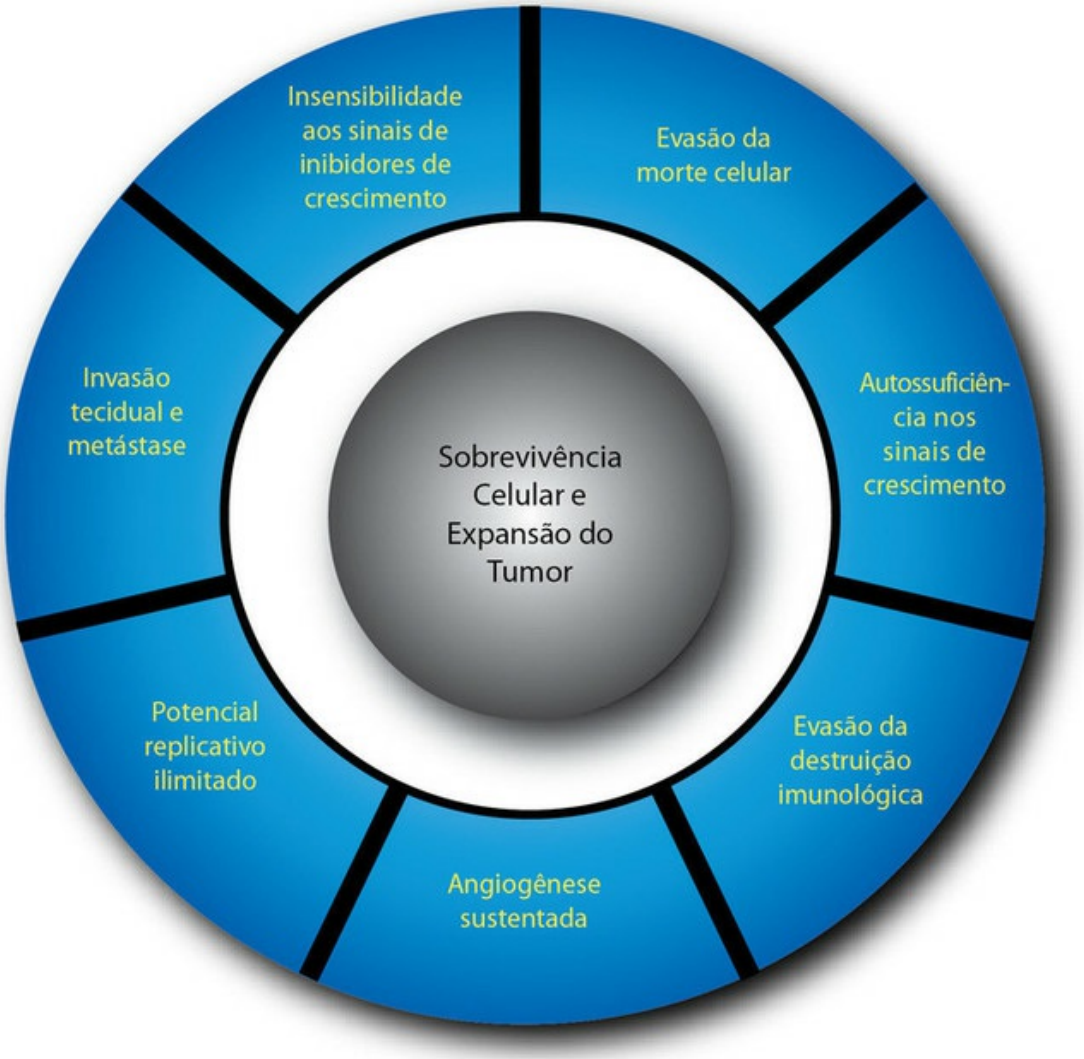


FIGURA 30-3 Alterações na fisiologia celular associada à conversão progressiva das células normais em células tumorais. Os traços indicados são comuns para a grande maioria dos cânceres humanos, conferindo juntos expansão das células de sobrevivência e/ou tumor. (Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 100:57-70, 2000.)

Autossuficiência nos Sinais de Crescimento

As células nos tecidos normais são amplamente instruídas a crescer por células vizinhas (sinais parácrinos) ou via sinais sistêmicos (endócrinos). Da mesma forma, a sinalização de crescimento célula a célula também ocorre na maioria dos tumores. O ambiente da célula tumoral imediata (o estroma) contém células não malignas residentes, como células parenquimais, células epiteliais, fibroblastos e células endoteliais. Além disso, a maioria dos tumores caracteriza-se por células imunológicas infiltrantes como linfócitos, células polimorfonucleares e macrófagos. Em alguns tumores, essas células de cooperação podem eventualmente transformar-se, coevoluindo com as células tumorais para sustentar o crescimento da última. Por fim, as membranas basais formam a matriz extracelular (MEC) que proporcionam uma estrutura para a proliferação de fibroblastos e células endoteliais. Juntos, as células tumorais e o estroma produzem fatores (fatores autócrinos e parácrinos) que na célula circunscrita, na matriz circunscrita ou na forma solúvel, direta ou indiretamente influenciam o desenvolvimento do tumor. Os fatores autócrinos secretados pelas células tumorais promovem o crescimento das células tumorais, mas também podem estimular as células vizinhas. Além disso, as células tumorais secretam fatores parácrinos que atuam sobre células hospedeiras ou na MEC para gerar um microambiente de apoio. Por exemplo, o fator β do β-

transformador do crescimento (TGF-β) pode induzir angiogênese, produção de moléculas de MEC e produção de outras citocinas pelos fibroblastos e células endoteliais. Para simplesmente definir, o crescimento do tumor é dependente da resposta das células tumorais aos fatores parácrinos e autócrinos Figura 30-4, como fatores de angiogênese, fatores de crescimento, quimiocinas (moléculas de sinalização de polipeptídeo originalmente caracterizadas por sua capacidade de induzir a quimiotaxia), citocinas, hormônios, enzimas e fatores citolíticos, que podem promover ou reduzir o crescimento do tumor (Tabela 30-3).

Tabela 30-3

Células e Fatores Solúveis que Afetam o Desenvolvimento do Tumor*

CÉLULAS	FATORES SOLÚVEIS
Estroma	
Células parenquimatosas Células endoteliais Fibroblastos Mastócitos Matriz extracelular Queratinócitos	Fatores de crescimento, inibidores de crescimento, fatores nutricionais, hormônios, enzimas degradativas, citocinas, fatores de angiogênese
Infiltrado	
Linfócitos T Linfócitos B Células *natural killer* Células T exterminadoras naturais Macrófagos, monócitos Células dendríticas Células polimorfonucleares Plaquetas	Citocinas, quimiocinas, fatores citolíticos, fatores de angiogênese, fatores de crescimento (inibição), enzimas degradativas, fatores citostáticos, anticorpos
Tumor	
	Quimiocinas, citocinas, fatores de angiogênese, enzimas degradativas, fatores de crescimento (inibidor)

*A lista das células e fatores solúveis não deve ser completa, mas para ilustrar a complexidade dos fatores que afetam o desenvolvimento do tumor.

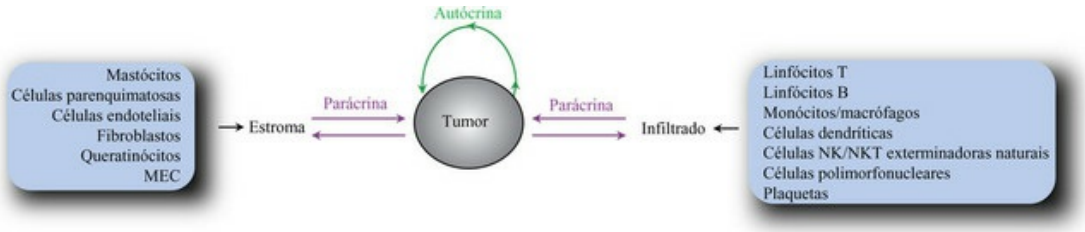


FIGURA 30-4 Mecanismos de crescimento parácrino e autócrino. Fatores das células do estroma e parácrinas secretores infiltrados que afetam o desenvolvimento do tumor. Além disso, as células tumorais secretam autócrina, bem como fatores parácrinos, que, por sua vez, agem nas células do estroma e células infiltrantes.

Durante a evolução de um tumor, sua sensibilidade aos sinais de crescimento se altera. Os mecanismos parácrinos de crescimento são dominantes durante o desenvolvimento inicial de um tumor. Os tumores tornam-se resistentes aos inibidores parácrinos de crescimento e ganham sensibilidade aos promotores parácrinos de crescimento. Entretanto, os mecanismos autócrinos de crescimento tornam-se mais proeminentes conforme os tumores se desenvolvem mais. A observação de que em tumores em estádio avançado as metástases tendem a se disseminar mais aleatoriamente pelo corpo sugere que os mecanismos autócrinos de crescimento sejam mais dominantes que os mecanismos parácrinos de crescimento. Cânceres de mama avançados, por exemplo, perdem a sensibilidade ao hormônio. Sempre é possível para um tumor crescer totalmente de forma autônoma (estado ácrino) e ser independente de fatores de crescimento e inibidores (Fig. 30-5).

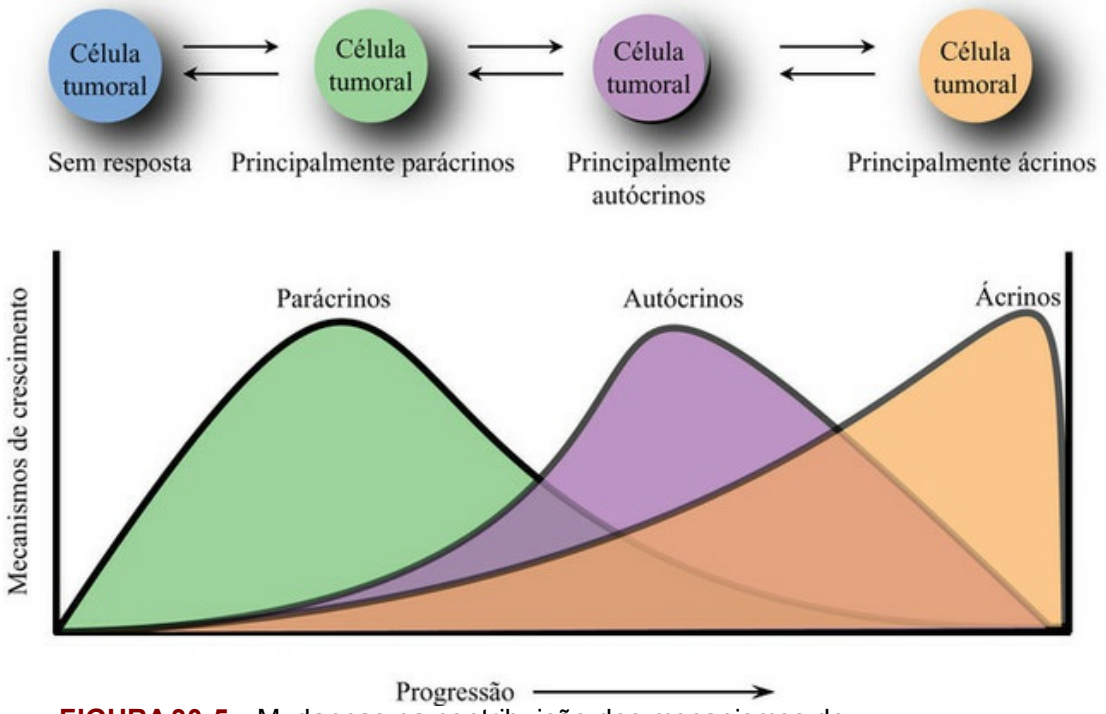


FIGURA 30-5 Mudanças na contribuição dos mecanismos de crescimento para o desenvolvimento tumoral. Durante a progressão do tumor, a contribuição dos mecanismos parácrinos de crescimento diminui e o tumor se torna mais dependente de mecanismos autócrinos de crescimento. Em fases posteriores, o tumor pode até se tornar independente dos mecanismos de crescimento (estado ácrino).

Para atingir autossuficiência de crescimento, as vias sinalizadoras de crescimento são alteradas. Esse processo envolve a alteração dos sinais de crescimento extracelular, os transdutores transmembranas desses sinais ou as vias sinalizadoras intracelulares que traduzem esses sinais em ação. Os receptores do fator de crescimento são superexpressos em muitos cânceres. A superexpressão do receptor pode capacitar a célula cancerosa a responder a baixos níveis do fator de crescimento que normalmente não deflagrariam em proliferação. Por exemplo, o receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE) e o receptor Her2/neu são superexpressos na mama e em outros cânceres epiteliais. Além disso, a superexpressão macroscópica dos receptores do fator de crescimento pode provocar sinalização independente do fator de crescimento. O último também pode ser atingido por alteração estrutural dos receptores, como versões truncadas do RFCE que têm grande escassez de seus domínios citoplásmicos e são constitutivamente ativados.

As células cancerosas também podem modular seu ambiente do estroma, incluindo MEC, pela secreção de fatores como fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF), fator de crescimento derivado de plaquetas e TGF-β. Componentes da MEC, como colágenos, fibronectinas, lamininas e vitronectinas, podem se ligar a dois ou mais receptores e também podem ligar outras moléculas da MEC. A interação matriz molécula-receptor induz os sinais que influenciam o comportamento celular, inclusive a entrada no ciclo celular ativo. As células cancerosas podem desviar os tipos de receptores da MEC (p. ex., integrinas e proteoglicanos de sulfato de heparina) que expressam e favorecem alguns que transmitem os sinais de pró-crescimento.

O terceiro e o mais complexo mecanismo para a aquisição de autossuficiência nos sinais de crescimento deriva de alterações nas vias sinalizadoras intracelulares. Muitos oncogenes, tais como mutações ativadoras no *KRAS*, simulam a sinalização de crescimento normal e induzem sinais mitogênicos sem estimulação proveniente de reguladores a montante.

Insensibilidade para Sinais Anticrescimento

A divisão celular é um processo ordenado e fortemente regulado envolvendo sinais estimulantes e inibitórios. Assim, além de adquirir sinais estimulantes de crescimento, as células tumorais necessitam

sobrepor/neutralizar os sinais inibitórios de crescimento. Tais sinais incluem inibidores solúveis de crescimento e inibidores imobilizados incorporados na MEC e nas superfícies das células vizinhas. Semelhante a muitos dos sinais estimulantes, os sinais inibitórios do crescimento são transduzidos por receptores transmembrana acoplados a vias sinalizadoras intracelulares que atingem os genes que regulam o ciclo celular. O ciclo celular pode ser dividido em uma interfase e uma fase mitótica (M) (Fig. 30-6).[11] A interfase é subdividida adicionalmente em duas fases de intervalo (G_1 e G_2), separadas por uma fase de síntese de DNA (fase S). As duas fases de intervalo envolvem eventos reguladores essenciais que preparam a célula para replicação de DNA e mitose.

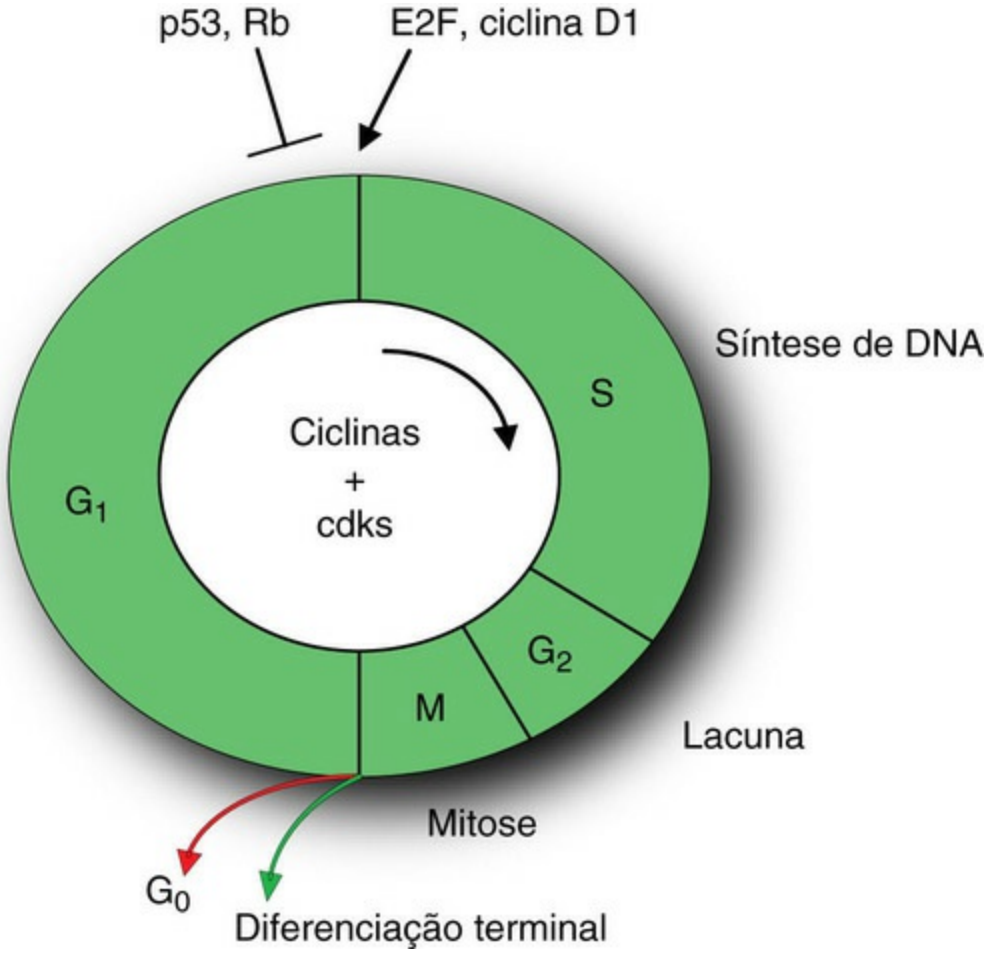


FIGURA 30-6 Esquema geral do ciclo celular. A divisão celular é regulada por proteínas ciclinas e CDKs. Após a mitose, uma célula pode diferenciar terminalmente, entrar em um estado quiescente ou reentrar no ciclo celular. Um ponto crítico do controle do ciclo celular é a transição de G_1 a S. Após passar esse ponto de verificação, a célula é comprometida para a divisão. Genes supressores tumorais, como o retinoblastoma (*Rb*) e bloqueio do gene *p53* G_1 a transição S, enquanto oncogenes como *ciclina D1* e *E2F* promovem a transição.

Centrais à progressão do ciclo celular estão as quinases dependentes de ciclina (CDKs) que se ligam às proteínas de ciclina. Essas proteínas são reguladas por numerosas outras proteínas, inclusive supressores tumorais e oncogenes que induzem sinais estimulantes ou inibitórios. Sinais anticrescimento podem bloquear a divisão celular por dois mecanismos distintos. As células podem ser forçadas a sair do ciclo celular para um estado quiescente (G_0) (Fig. 30-6).

Alternativamente, as células podem ser induzidas a entrar em um estado pós-mitótico, em geral associado à diferenciação terminal. Muitas das vias sinalizadoras que permitem que a célula normal

responda aos sinais de anticrescimento são associadas ao bloqueio do ciclo celular, especificamente a componentes que governam o ponto de restrição na fase G_1 do ciclo celular. O ponto de restrição marca o ponto entre a passagem precoce e tardia da fase G_1 que representa um compromisso irreversível para submeter uma divisão celular. As células monitoram seu ambiente externo durante esse período e, com base nos sinais enviados, decidem se proliferam, são quiescentes ou entram em um estado pós-mitótico. No nível molecular, muitos e talvez todos os sinais antiproliferativos envolvem a proteína retinoblastoma (pRb) e seus dois membros da família p107 e p130.[11] pRb é um regulador-chave negativo no ponto de restrição. Nas células quiescentes, a pRb é hipofosforilada e bloqueia a divisão celular por fatores de ligação de transcrição E2F que controlam a expressão de muitos genes essenciais para a progressão da G_1 para a fase S (Fig. 30-6). Por outro lado, os sinais estimulatórios do crescimento induzem a fosforilação de pRb que não se liga a fatores E2F e é considerada funcionalmente inativa. Da mesma forma, o rompimento da via da pRb libera E2Fs e, assim, permite a proliferação celular, tornando as células insensíveis aos fatores de anticrescimento que normalmente operam ao longo dessa via para bloquear o avanço pela fase G_1 do ciclo celular. Por exemplo, TGF-β previne a fosforilação de pRb que inativa pRb e bloqueia, portanto, o avanço pelo G_1. Em alguns tumores, como os cânceres de mama, cólon, fígado e pancreático, a resposta de TGF-β é perdida por infrarregulação dos receptores TGF-β ou pela expressão de mutante, receptores disfuncionais. Em outros cânceres, como do cólon, pulmão e fígado, a proteína Smad4 citoplásmica, que transduz os sinais provenientes de receptores TGF-β ativados por ligante para alvos a jusante, pode ser eliminada por mutação de seu gene de codificação. Por sua vez, nos carcinomas de colo de útero induzidos pelo papilomavírus humano (HPV), a oncoproteína viral E7 liga-se a pRb e induz, portanto, dissociação de E2F e transcrição subsequente dos genes necessários para a progressão do ciclo celular. Além disso, as células cancerosas também podem desligar a expressão de integrinas e outras moléculas de adesão celular (CAM) que enviam sinais anticrescimento. Em resumo, as vias sinalizadoras anticrescimento que convergem em Rb e o ciclo celular são rompidas na maioria dos cânceres.

Os complexos ciclina-CDK, essenciais para a progressão do ciclo celular, são regulados por duas famílias de inibidores de ciclina-CDK nas células normais. Entretanto, nas células tumorais, essas proteínas reguladoras, como o membro p16 da família INK4, são frequentemente deletadas, permitindo assim que as células tumorais desviem a suspensão do ciclo celular.

Além de evitar os sinais anticrescimento, as células tumorais podem também evitar diferenciação terminal, tais como a expressão excessiva de oncogene *c-myc*, que codifica um fator de transcrição que regula a expressão de ciclinas e CDKs ou pelo aumento de membro de famílias ID (***i***nibidor de ligação de ***D***NA e diferenciação). Da mesma forma, durante a carcinogênese do tumor de cólon, a inativação da APC/β -catenina serve para bloquear a saída de enterócitos nas criptas colônicas para um estado pós-mitótico diferenciado.

Inibição de Morte Celular

O crescimento dos tumores é determinado pela capacidade das células tumorais para proliferação, ressaltada pela morte celular. A maioria, se não todos os tipos de tumores, caracteriza-se por defeitos na morte celular que sinalizam vias e são resistentes à morte celular. A morte celular nos tumores é causada principalmente por morte celular programada, ou apoptose, que é a forma mais comum e bem-definida de morte celular.[12] A apoptose é um programa de suicídio fisiológico da célula, essencial para o desenvolvimento embriônico, funcionamento do sistema imune e manutenção da homeostase do tecido. A apoptose se caracteriza por rompimento de membranas e degradação cromossômica em questão de horas. A apoptose geral via de sinalização envolve a liberação de citocromo c da mitocôndria que ativa várias caspases (uma família de pelo menos dez proteases) em sequência (Fig. 30-7).

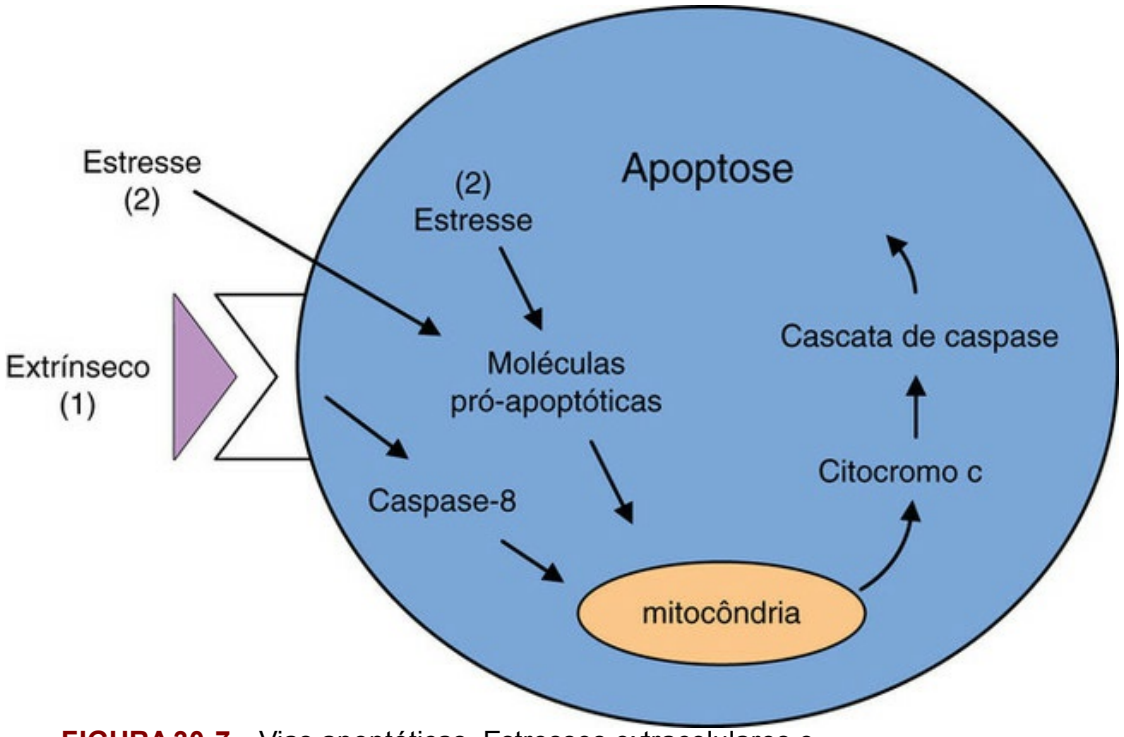


FIGURA 30-7 Vias apoptóticas. Estresses extracelulares e intracelulares podem induzir a apoptose em células tumorais. Desencadeamento extracelular pode ocorrer pelo receptor-dependente (1) ou pela via independente do receptor (2). Ambas as vias induzem a liberação de citocromo c da mitocôndria, que desencadeia a ativação de várias caspases em sequência, levando à apoptose.

A ativação de cascatas de caspase ocasiona a fragmentação do DNA e leva à apoptose. A indução de apoptose é receptor–dependente de morte (via extrínseca) ou receptor–independente de morte (via intrínseca). As duas melhores compreensões das vias receptoras de morte incluem o receptor Fas e receptor de morte (DR)-5 que ligam o ligante Fas extracelular e TRAIL, respectivamente. A ligação dos ligantes deflagra a ativação da caspase 8 e promove a cascata de ativação pró-caspase, levando à liberação do citocromo c da mitocôndria e por fim à apoptose. A via intrínseca é deflagrada por vários estresses extracelulares e intracelulares, como retirada do fator de crescimento, hipóxia, dano ao DNA e indução de oncogene. Vias independentes de receptor envolvem a translocação de moléculas pró-apoptóticas do citoplasma para a mitocôndria, causando dano mitocondrial e liberação de citocromo c. O citocromo c é diretamente envolvido na ativação da caspase 9, que ativa a caspase 3, que então leva à apoptose.

O conceito de que apoptose forma uma restrição ao câncer foi apresentado primeiro em 1972, quando a apoptose maciça foi observada nas células preenchendo os tumores de rápido crescimento e dependentes de hormônio após a retirada do hormônio.[13] A descoberta do oncogene *bcl-2* como tendo atividades antiapoptóticas levou à investigação de apoptose no câncer no nível molecular.[14] O Bcl-2 promove a formação de linfomas de células b pela translocação cromossômica ligando o gene *bcl-2* para um *locus* de imunoglobulina, que resulta na ativação constitutiva de *bcl-2*, sobrevivência dos linfócitos condução. A pesquisa adicional demonstrou que a alteração de componentes do mecanismo apoptótico permite que a célula resista aos sinais de morte e, assim, proporciona uma vantagem de crescimento seletivo. Por exemplo, a inativação funcional do gene supressor de tumor p53 é observada em mais de 50% das neoplasias. O p53 é um regulador-chave de apoptose por perceber a lesão do DNA que não pode ser reparada e, subsequentemente, ativando a via apoptótica. Outras anormalidades como hipóxia e superexpressão de oncogene são também canalizadas em parte pela via p53 para o mecanismo apoptótico e falham em provocar apoptose quando a função de p53 é perdida. Além disso, alterações nas vias de sobrevivência da célula podem suprimir ou alterar a apoptose. Por exemplo, a via AKT quinase PI3, que transmite sinais antiapoptóticos de sobrevivência, provavelmente está envolvida na inibição da apoptose em muitos tumores. Esta via de sinalização pode ser ativada por fatores extracelulares, como fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), IGF-2, ou interleucina-3 (IL-3), sinais intracelulares de Ras,

ou perda do supressor tumoral pTEN negativamente que regula a via da PI3 quinase–AKT. Um exemplo final é a descoberta de um receptor chamariz não sinalizante para ligante Fas em uma alta fração de linhas celulares de carcinoma de pulmão e cólon. A expressão desse receptor chamariz enfraquece o sinal de morte mediado pela Fas.

Tipos não apoptóticos de morte celular incluem necrose, autofagia e catástrofe mitótica. A necrose é normalmente induzida por condições fisiopatológicas como infecção, inflamação ou isquemia. A necrose caracteriza-se por destruição celular desregulada. A autofagia, por sua vez, caracteriza-se por proteólise de proteínas de vida longa e componentes de organelas nos lisossomos.[15] As células que se submetem à autofagia excessiva se submetem à apoptose. A autofagia é deflagrada por retirada de fator de crescimento, hipóxia, dano ao DNA e diferenciação e desencadeadores do desenvolvimento.[12] Finalmente, a mitose aberrante causada por insuficiência do ponto de verificação G_2 para bloquear a mitose quando o DNA é danificado, pode levar à morte celular, conhecida como catástrofe mitótica. As vias sinalizadoras envolvidas nesses tipos de morte celular não apoptótica são bem menos definidas se comparadas àquelas que regulam a apoptose, mas é claro que os defeitos nas vias de morte celular não apoptótica têm sido vinculados ao câncer. Por exemplo, a amplificação do oncogene MDM2, que regula negativamente a expressão de p53, resulta em expressão inadequada de p53 e, portanto, perda da função de supressor de tumor. Outro exemplo é deleção do gene de regulação de autofagia *becklin-1* em uma alta percentagem de cânceres de ovário, mama e próstata. Além de morte celular, as células podem se submeter à interrupção permanente de crescimento, denominada senescência (processo de envelhecimento celular), quando falha o reparo do DNA lesionado. As células senescentes perdem sua clonogenicidade, mas defeitos no programa senescente contribuem para o desenvolvimento do tumor.

Potencial Ilimitado de Replicação

O rompimento adquirido de sinalização de célula para célula por si mesmo não assegura o crescimento tumoral. Isso se deve ao declínio programado intrínseco no potencial de replicação que limita a multiplicação das células somáticas normais. Esse programa precisa ser rompido para um clone de células para se desenvolver em um tumor macroscópico. As células normais têm um potencial replicativo finito. Uma vez que uma população celular progrediu através de certo número de duplicações, elas cessam um processo chamado *senescência*.

Com exceção das células-tronco, linfócitos ativados e células germinativas, as células normais têm potencial replicativo limitado. As células-tronco dão origem a células progenitoras, que podem evoluir por certo número de duplicações com um aumento no grau de diferenciação. Células totalmente diferenciadas não têm potencial replicativo. O número de duplicações é controlado pelos telômeros, as extremidades dos cromossomos que são compostas de vários milhares de repetições de um curto elemento de sequência-6 bp.[16] Os telômeros previnem fusão cromossômica de ponta a ponta. Entretanto, cada replicação de DNA associa-se à perda de 50 a 100 pares de base do DNA telomérico das extremidades de cada cromossomo. Esse encurtamento progressivo dos telômeros por meio de ciclos sucessivos de replicação acaba causando a perda da capacidade de proteger as extremidades do DNA cromossômico. Quando o comprimento crítico é transposto, as extremidades cromossômicas desprotegidas participam de fusões cromossômicas completas, produzindo uma desordenação do cariótipo que quase inevitavelmente resulta na morte da célula afetada. O desgaste telomérico é compensado pela telomerase da enzima, que alonga o DNA telomérico. A atividade da telomerase é alta durante o desenvolvimento embrionário e em certas populações de células, como células-tronco adultas. Entretanto, muitos tumores são caracterizados por elevada atividade de telomerase. Por sua vez, os telômeros são mantidos pela troca intercromossômica com base em recombinação da informação de sequência. Assim, mantendo o comprimento do telômero acima de um limiar crítico, as células tumorais têm ilimitado potencial proliferativo e são consideradas imortais.

Recentemente, a evidência foi obtida para a existência de células-tronco ou células iniciadoras de câncer que dão origem a células progenitoras específicas de tecido e células neoplásicas fenotipicamente diversas com potencial replicativo limitado.[17] Ao contrário das células de tecido que atingiram a maturidade e terminalmente diferenciadas, as células com capacidade de autorrenovação viveriam com tempo suficiente para o acúmulo gradual de mutações genéticas ao longo do tempo. Pequenas populações de células-tronco de um suposto câncer foram identificadas em muitos cânceres comuns, com base na sua capacidade de se replicar, enquanto a maioria das células neoplásicas não têm ou têm capacidade limitada de proliferação. A origem mais provável de células-tronco é normal em células-tronco adultas que substituem células maduras de curta duração em tecidos como pele, intestino e sangue. Quando as células-tronco normais se

dividem, uma das células-filha herda capacidades de célula-tronco, enquanto a outra célula é lançada ao longo da via de diferenciação. Nas células-tronco do câncer, os genes que regulam a autorrenovação, como *Bmi-1*, são superexpressos, suprimindo, assim, a via de ausência de diferenciação.

Angiogênese Mantida

Com base na observação de que muitos indivíduos que morrem de causas não relacionadas ao câncer têm tumores *in situ* no momento da autópsia, os médicos e cientistas concluíram que esses tumores microscópicos estavam em estado latente. Isso ocorre porque o organismo bloqueia o tumor de utilizar o próprio sangue para produzir células tumorais com oxigênio e nutrientes necessários. O crescimento de novos vasos sanguíneos, ou angiogênese, é um processo altamente regulado para assegurar suprimento a todas as células no interior de um órgão. Curiosamente, os tumores microscópicos não têm a capacidade de induzir angiogênese, e apenas uma estimativa de um em 600 adquire atividade angiogênica. A pesquisa pioneira de Judah Folkman demonstrou que inibidores de angiogênese endógenos de ocorrência natural evitam o crescimento e a disseminação dos tumores.[18] Os inibidores da angiogênese mantêm os tumores sob controle contrabalançando os sinais angiogênicos. Esses sinais são mediados por fatores solúveis e seus receptores nas células endoteliais, bem como por integrinas e moléculas de adesão mediando as interações matriz-célula e célula-célula. Atividade angiogênica é induzida por fatores de crescimento como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos básico e ácido (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas. Cada um se liga a receptores de transmembrana tirosina quinase exibidos principalmente pelas células endoteliais conectadas a vias sinalizadoras intracelulares. Os inibidores da angiogênese estão associados a tecidos específicos ou que circulam no sangue. O primeiro inibidor, o interferon-α (IFN-α), foi relatado em 1980, e desde então 26 inibidores endógenos adicionais foram identificados. Estes incluem trombospondina, tumstatina, canstatina, endostatina e angiostatina.

A evidência para a importância da indução e da manutenção da angiogênese em tumores é esmagadora. Por exemplo, a troca de tumores humanos dormentes em tumores de rápido crescimento em camundongos imunocomprometidos está associada a uma assinatura gene angiogênese. A maior parte das descrições diz respeito aos resultados de estudos clínicos com o anticorpo anti-VEGF, bevacizumab (Avastin®), o primeiro inibidor da angiogênese aprovado pela FDA americana para o tratamento do câncer de cólon. O bevacizumab prolonga significativamente a sobrevida dos pacientes com câncer metastático. Da mesma forma, a versão de interferência dominante do receptor 2 do VEGF demonstrou diminuição da neovascularização e o crescimento de tumores subcutâneos em ratos.

A capacidade de induzir e manter angiogênese parece ser adquirida em uma etapa(s) distinta durante o desenvolvimento do tumor via um desvio para o fenótipo angiogênico.[18,19] Os tumores parecem ativar o desvio angiogênico trocando o equilíbrio entre estímulo angiogênico total e inibição angiogênica total.[20] Isso ocorre na maioria dos casos quando os estimuladores da angiogênese dominam os inibidores da angiogênese. Em alguns tumores essas alterações podem ser vinculadas. É provável que tal rompimento no equilíbrio angiogênico esteja sob controle da constituição genética da célula tumoral individual e de seu microambiente. Os indutores e inibidores da angiogênese podem ser geneticamente controlados por genes supressores como *p53*, enquanto os oncogenes como *ras* podem diminuir a regulação da transcrição de inibidores endógenos ou ativar indutores. Por exemplo, a ativação bcl2 leva à expressão significativamente maior de VEGF e angiogênese. Outra dimensão de regulação é através de proteases, que podem controlar a biodisponibilidade de ativadores e inibidores angiogênicos. Assim, uma variedade de proteases pode liberar bFGF armazenado na MEC, enquanto a plasmina, um componente pró-angiogênico do sistema de coagulação, pode dividir-se em uma forma de inibidor da angiogênese denominada angiostatina. Outro inibidor da angiogênese, a endostatina, é um fragmento interno do colágeno XVIII da membrana basal. Finalmente, a hipóxia e outros estressores metabólicos, estresse mecânico de células em proliferação ou respostas a estádios inflamatórios podem desencadear angiogênese. A expressão coordenada de moléculas sinalizadoras pró-angiogênica e antiangiogênica e sua modulação por proteólise parecem refletir a complexa regulação homeostática da angiogênese do tecido normal e integridade vascular. Diferentes tipos de tumores usam estratégias moleculares distintas para ativar o desvio angiogênico.

O principal na formação de novos vasos sanguíneos são células endoteliais pela produção ou a expressão dos fatores promotores da angiogênese. Esses fatores incluem citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, VEGF e fatores de crescimento hematopoiéticos, como fatores estimuladores de colônias que recrutam e ativam as células progenitoras derivadas da medula óssea. Entre células progenitoras estão os precursores mieloides que promovem ainda mais as respostas pró-inflamatórias do tumor e contribuem

ativamente para a angiogênese produzindo matriz metaloprotease-9 (MMP-9), um regulador crítico de angiogênese tumoral pela liberação induzida de VEGF. Montagem dos vasos sanguíneos com tumor adotivo de precursores endoteliais derivados da medula óssea.

Invasão Tecidual e Metástase

Os tumores em progressão dão origem a metástases que são a causa de 90% das mortes por câncer. A formação de metástases é caracterizada por liberação de algumas células neoplásicas do tumor primário e a disseminação na corrente sanguínea ou linfática (intravasão). O processo recíproco ocorre em outros locais no corpo (extravasão). Tanto a intravasão quanto a extravasão são caracterizadas por alterações na MEC e suas interações com células tumorais. As interações célula-célula e célula-matriz são mediadas por moléculas de adesão celular (CAMs), principalmente por membros das famílias de imunoglobulina e caderina dependente de cálcio,[21] receptor hialurônico CD44, selectinas e integrinas,[22] que ligam células aos substratos da MEC. Estudos recentes têm mostrado que as moléculas que medeiam adesão também são capazes de transdução de sinal. Assim, alterações na expressão de moléculas de adesão alterarão as vias sinalizadoras e, por sua vez, moléculas sinalizadoras podem afetar, diretamente, a função das moléculas de adesão.

A caderina (E) epitelial é a caderina protótipo responsável pela polaridade celular e organização do epitélio. A função da E-caderina é perdida em muitos tumores epiteliais durante a progressão para malignidade do tumor e pode de fato ser um pré-requisito para invasão celular do tumor e formação de metástases. Nas células normais, os domínios extracelulares da E-caderina sobre células opostas unem e formam as junções célula-célula (Fig. 30-8). O complexo de adesão celular citoplasmática está ligado ao citoesqueleto de actina pelas cateninas (α, β, γ). Os mecanismos, inclusive inativação mutacional dos genes da E-caderina ou β-catenina, repressão transcricional ou proteases do domínio extracelular da caderina, induzem perda da função da E-caderina.[21] Isso impede que as cateninas se liguem e leva a seu acúmulo no citoplasma. A inativação de catenina β e γ continuadas é dependente da presença do gene supressor tumoral *APC* e uma via de sinalização Wnt inativa (Fig. 30-8). Entretanto, quando a função APC é perdida, como é o caso em muitos cânceres de cólon ou em caso de ativação de Wnt, a β-catenina não é degradada, mas em vez disso se transloca para o núcleo; aqui a transcrição é ativada de genes envolvidos na proliferação e tumor de progressão da célula, como *c-myc, ciclina D1, CD44* e outros.

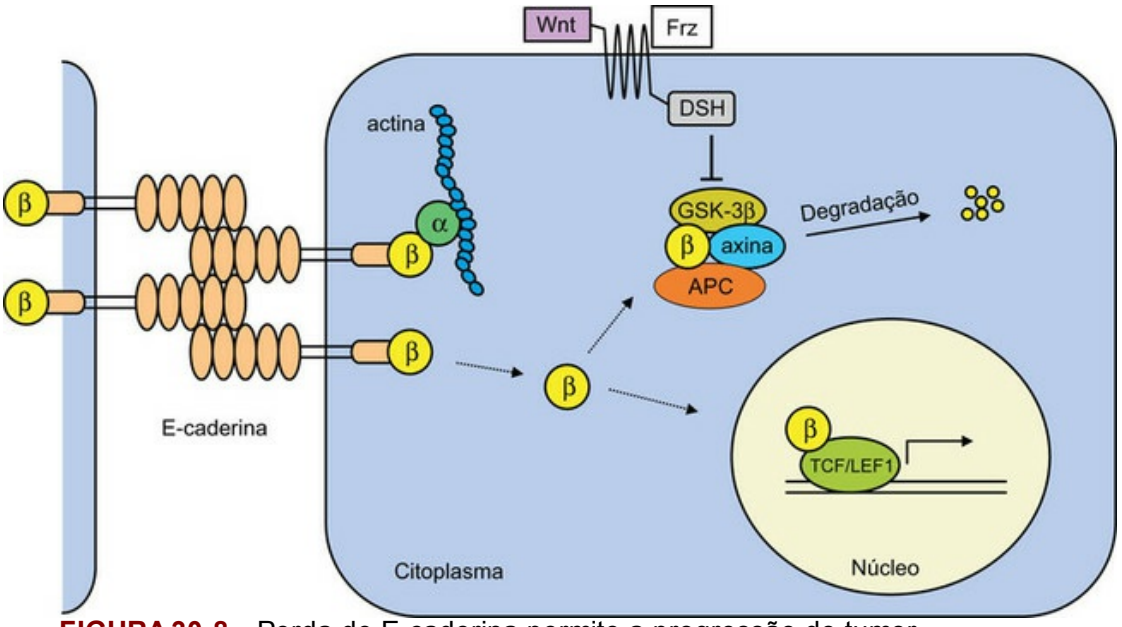


FIGURA 30-8 Perda de E-caderina permite a progressão do tumor. Perda funcional da E-caderina para isolar β-catenina leva ao acúmulo de β-catenina no citoplasma. Da mesma forma, a sinalizadora Wnt inativa GSK-3β que leva à estabilização da β-catenina em vez de sua degradação. Também, a perda da função APC pode resultar em acúmulo de β-catenina no citoplasma. Isso leva à translocação de β-catenina para o núcleo, onde se liga o fator de transcrição específica da célula T/fator 1 de facilitador linfoide (TCF/LEF-1), induzindo um programa genético que leva à progressão tumoral. *α*, α-Catenina; *APC*, polipose adenomatosa coli; *β*, β-catenina; *Frz*, crespos (receptor transmembrana para fatores de crescimento de Wnt); *DSH*, desordenado; *GSK-3β*, quinase de síntese de glicogênio 3β.

Alterações na expressão de CAM na superfamília da imunoglobulina também parecem ter papel crítico nos processos de invasão e metástase.[2,21] A CAM neuronal (N-CAM), por exemplo, submete um desvio na expressão de uma isoforma altamente adesiva a formas pouco adesivas (ou mesmo repulsivas) no tumor de Wilms, neuroblastoma e câncer pulmonar de pequenas células. No câncer pancreático invasivo e nos cânceres colorretais, a expressão geral de N-CAM é reduzida.

Selectinas são uma família de moléculas transmembranas consistindo em E-, L-(leucócitos) e P (plaquetas)-selectina, que normalmente medeiam interações de célula sanguínea-endotelial. No entanto, as alterações do nível de expressão de selectinas e/ou seus ligantes, como o ligante de selectina E e L, o CD44, têm sido associadas ao aumento de invasividade e baixa sobrevida em diversas malignidades (p. ex., câncer de mama, câncer colorretal).

Alterações na expressão de integrina também são evidentes nas células invasivas e metastáticas. Para células invasoras e metastáticas serem bem-sucedidas, elas precisam se adaptar às mudanças de microambientes teciduais. Isso é feito pela mudança no espectro da integrina α e β exibidas nas células da superfície pelas células migratórias. O grande domínio extracelular das integrinas pode se ligar às moléculas da MEC como colágenos, laminina, fibronectina, ligantes associados à fisiologia vascular da coagulação, tais como trombospondina e fator X, ou com outras CAMs. Cada molécula de integrina consiste em uma subunidade α e subunidade β, mas uma determinada subunidade β pode dimerizar com várias subunidades α diferentes. Essas permutas novas resultam em diferentes subtipos de integrina – agora, 24 combinações foram descritas – tendo por preferências substratos distintos. Além disso, integrinas podem exibir diferentes especificidades quando expressas em diferentes tipos de células. Assim, as células carcinomatosas facilitam a invasão mudando a expressão de integrinas daquelas que favorecem a MEC presente no epitélio normal para outras integrinas que preferencialmente ligam os componentes estromais degradados produzidos por proteases extracelulares.[2] Por exemplo, a expressão de $\alpha_4\beta_1$, que liga a fibronectina, correlaciona-se com a progressão de melanoma. As alterações são compreendidas

incompletamente em função do grande número distinto de genes de integrina, do grande número de receptores heterodiméricos resultantes da expressão combinatória de várias subunidades de receptor α e β aumentando a evidência de sinais complexos emitidos pelos domínios citoplásmicos desses receptores. As alterações na expressão da integrina também podem ser essenciais para expansão do compartimento da célula-tronco tumoral por inibição da diferenciação ou apoptose.[23]

O segundo parâmetro geral de capacidade invasiva e metastática envolve proteases extracelulares que regulam a renovação da MEC. Tornou-se claro que a progressão do tumor pode envolver maior expressão de proteases, expressão reduzida de inibidores da protease e formas de zimogênio inativas de proteases convertidas em enzimas ativas. A expressão da tenascina protease, que neutraliza a adesão à fibronectina, é dez vezes maior no carcinoma de mama invasivo, em comparação com o tecido da mama normal. As MMPs são superexpressas no melanoma, carcinomas de mama invasivo e pele de células escamosas invasivo. As proteases que degradam a matriz são caracteristicamente associadas à superfície da célula por síntese com um domínio transmembrana, por ligação aos receptores de protease específicos ou por associação de integrinas. Imagina-se que a diminuição de proteases ativas na superfície da célula pode facilitar a invasão pelas células neoplásicas no estroma próximo pelas paredes dos vasos sanguíneos e pelas camadas celulares epiteliais normais. No entanto, é difícil atribuir indubitavelmente as funções de proteases particulares somente a essa capacidade, dado seus papéis evidentes em outras capacidades, incluindo angiogênese e sinalizador de crescimento que, por sua vez, contribuem direta ou indiretamente para a capacidade invasiva ou metastática. Complexidade adicional deriva dos múltiplos tipos de células envolvidos na expressão e exibição da protease, incluindo células estromais e inflamatórias.

A ativação de proteases extracelulares e especificidades de ligação alteradas das caderinas, CAMs, selectinas e integrinas são claramente centrais à aquisição de invasividade e potencial metastático. A diversidade clonal e genética dos tumores permite adesão e desligamento da mesma matriz. Algumas células tumorais em um tumor primário podem ter o genótipo e fenótipo corretos para permitir tanto o desligamento do tecido circundante quanto a entrada no sangue ou vasos linfáticos. Da mesma forma, o extravasamento pode ser mediado por poucas células tumorais que expressam os receptores exigidos por determinadas moléculas da MEC. Em geral, as mutações que conferem escape dos mecanismos de controle homeostático no hospedeiro ou que dão à célula tumoral uma vantagem de crescimento sobre outras são favoravelmente selecionadas. Assim, os clones de tumor que melhor complementam o ambiente com expressão de receptores particulares da MEC podem se desenvolver porque isso proporciona uma vantagem sobre outros clones. Entretanto, as vias reguladoras e os mecanismos moleculares que governam essas alterações são incompletamente entendidos e parecem diferir de um ambiente tecidual para outro.

Crescimento em Locais Preferidos

A invasão e a disseminação metastática das células tumorais não parecem ser um processo aleatório. Paget observou, em 1889, que o carcinoma de mama em geral dava metástases para o fígado, pulmões, osso, suprarrenal ou cérebro. Ele criou a hipótese que as células tumorais (a "semente") cresceriam apenas em ambientes seletivos (o "solo") onde as condições mantivessem o crescimento do tumor, a denominada hipótese da semente e solo. Desde então, estudos adicionais confirmaram isso. Por exemplo, o melanoma maligno dissemina metástases cerebral, mas o melanoma maligno ocular frequentemente metastatisa para o fígado. O câncer de próstata ocasiona metástase óssea e o carcinoma do cólon causa no fígado.

Embora a disseminação metastática seja determinada em parte por padrões de circulação, a retenção de células tumorais disseminadas em órgãos distantes sugere a existência de interações moleculares específicas. A análise molecular forneceu várias teorias para explicar o crescimento preferencial das células tumorais. Uma teoria, a teoria do fator de crescimento, propõe que as células tumorais no sangue ou linfáticas invadem órgãos com uma frequência similar, mas apenas aquelas que têm fatores de crescimento favoráveis se multiplicam. As transferrinas, por exemplo, são ferroproteínas transferidoras de ferro exigidas para o crescimento da célula com propriedades mitogênicas adicionais, além de sua função de transporte de ferro. As concentrações aumentadas de transferrina são encontradas no pulmão, osso e cérebro, e são associadas a níveis elevados de receptores de transferrina nas células tumorais que provocam metástase.

A segunda teoria, a teoria da adesão, propõe que as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos em certos órgãos expressam moléculas de adesão que se ligam às células tumorais e permitem extravasamento. A terceira teoria é que as quimiocinas secretadas pelo órgão-alvo podem entrar na circulação e atrair seletivamente as células tumorais que expressam os receptores para as quimiocinas. A evidência para a importância das quimiocinas na progressão do tumor foi obtida para células de câncer de

mama com metástase preferencialmente na medula óssea, fígado, linfonodos e pulmão.[24] Nesses órgãos foram encontrados CXCL12, que é o ligante para o receptor de quimiocina, CXCR4, enriquecido em células de câncer de mama em comparação com as células epiteliais da mama normal. Um fenômeno semelhante foi observado nas células do melanoma que expressam níveis elevados de receptores CXCR4, CCR7 e CCR10 em comparação com melanócitos normais. Linfonodos, pulmão, fígado, medula óssea e pele expressam altos níveis de ligantes para esses receptores e são os locais preferidos para disseminação metastática dos melanomas. Como as quimiocinas são conhecidas agora por afetar a angiogênese e a expressão de citocinas, moléculas de adesão e proteases, além de induzirem migração, parece que elas e seus receptores têm papel essencial no crescimento bem-sucedido dos tumores em locais preferenciais.

A análise detalhada dos tumores primários indicou que as funções do gene mediando as atividades metastáticas estão presentes na fase inicial da doença. Essas funções resultam de alterações genéticas ou epigenéticas. Os genes podem ser agrupados em classes e iniciar a metástase em genes que controlam a mobilização de invasão, angiogênese, genes de circulação e de medula óssea. Da mesma forma, os genes de progressão da metástase controlam o extravasamento, a sobrevida e o reinício, ao passo que os genes de virulência da metástase regulam a colonização de órgão específicos. Essas propriedades intrínsecas do tumor, bem como sua origem celular, determinam a especificidade de órgãos e a evolução temporal da formação de metástases.

Central aos mecanismos que ditam predisposição metastática estão as células progenitoras derivadas da medula óssea expressando o receptor 1 de VEGF (VEGFR1) e VLA-4, que são estimuladas pelo tumor primário para estabelecer nichos pré-metastáticos antes da chegada das células tumorais metastáticas.[25] Os fatores humorais secretados pelo tumor induzem a expressão de fibronectina (um ligante de VLA-4) nos fibroblastos e células do tipo fibroblasto em órgãos distantes e específicos. Simultaneamente, as células VEGFR1^{+}, VLA-4^{+} deixam a medula óssea e migram para o nicho pré-metastático, onde formam aglomerados celulares que permitem o desenvolvimento de metástases.

Imunovigilância e Imunoedição

Imunovigilância

No início de 1900, Paul Ehrlich propôs que a frequência das transformações cancerosas seria muito alta se não fosse o sistema de defesa do hospedeiro. Esse conceito foi mais tarde substanciado nas décadas de 1950 e 1960, e o termo *imunovigilância* foi introduzido por Burnet em 1970. Burnet criou a hipótese de que o desenvolvimento da imunidade mediada por linfócito T durante a evolução era específico para a eliminação das células transformadas. Propôs, também, que existe vigilância contínua do corpo para células transformadas, daí o termo *imunovigilância*. Durante os anos subsequentes, os experimentos em camundongos imunossuprimidos e imunodeficientes demonstraram que a imunidade mediada pela célula T proporciona proteção contra tumores induzidos por vírus. No entanto, nenhuma evidência conclusiva foi obtida para a imunovigilância do câncer. Descobertas mais recentes tornaram claro que os estudos iniciais foram realizados em ratos considerados incorretamente como imunocompetentes. Quando testada em camundongos verdadeiramente imunoincompetentes, a evidência para vigilância imunológica de câncer foi obtida; o camundongo imunodeficiente era significativamente mais suscetível à formação de tumores quimicamente induzidos e tumores espontâneos do que camundongos imunocompetentes.[1] Isso sugere que o sistema imune não manipulado é capaz de reconhecer e eliminar tumores primários.

A imunovigilância do câncer existe em seres humanos? A avaliação de estudos no longo prazo em pacientes de transplante que eram imunossuprimidos e em indivíduos com imunodeficiências mostrou maior incidência de tumores induzidos por vírus como o linfoma não Hodgkin, sarcoma de Kaposi e carcinomas das regiões geniturinária e anogenital. Entretanto, eles também mostraram uma incidência mais alta de tumores sem etiologia viral aparente, como melanoma maligno, câncer pulmonar, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer renal. Mais conclusivas foram as observações provenientes de pacientes com degenerações neurológicas paraneoplásicas (PNDs).[26] Esses pacientes desenvolvem a doença neurológica autoimune em regiões distintas do sistema nervoso mediada por anticorpos e células T citotóxicas contra antígenos neuronais. O exame clínico revela malignidades sistêmicas, geralmente o câncer de mama ou adenocarcinoma ovariano ou câncer pulmonar de pequenas células, que são geralmente pequenos, mostram pequena disseminação e são sensíveis ao tratamento. De maneira importante, a presença de células T antineuronais e anticorpos em todos os pacientes com DNP estudados está associada à evidência clínica e patológica de supressão do crescimento do tumor. Alguns pacientes de câncer armam uma resposta imune PND, mas não contraem doença neurológica. Esses pacientes têm

tumores menores e sobrevivem mais tempo do que aqueles sem tais respostas imunes. Finalmente, os estudos extensos no infiltrado imune em cânceres humanos primários têm estabelecido que a presença de células T de memória, particularmente células auxiliares T subtipo 1 células T citotóxicas são fatores prognósticos de sobrevida total livre de doença em todos os estádios da doença clínica.[27] Os dados dos estudos com camundongos e humanos combinados sugerem que a imunovigilância do câncer existe e é mediada por células do sistema imune e fatores solúveis. Embora o sistema imune possa eliminar a maioria das células transformadas, algumas células controlam para escapar e podem se desenvolver em tumores.

Imunoedição

A pressão contínua do sistema imune em um hospedeiro imunocompetente determina em maior grau se e como os tumores evoluem, um processo denominado *imunoedição* (Fig. 30-9).[1] Nesse processo o sistema imune desempenha um papel duplo nas interações entre tumor e o hospedeiro. O sistema imune elimina, de modo eficaz, células tumorais imunogênicas. Ao mesmo tempo, no entanto, o sistema imune falha em eliminar células tumorais com imunogenicidade reduzida, selecionando dessa forma variantes de tumor que têm adquirido mecanismos de evasão imunológica. Ao longo do tempo, essa seleção leva ao crescimento de células tumorais que falham em induzir uma resposta imune efetiva. Como tal, as interações entre um sistema imune intacto e células tumorais evoluem em três fases – fase de eliminação, fase de equilíbrio e escape. O reconhecimento e a eliminação das células transformadas são um esforço concentrado entre a imunidade inata e adaptativa, representando os dois braços do sistema imune. A ruptura local dos tecidos, que ocorre como resultado da expansão das células transformadas, é associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como IFNs, IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral **α** (TNF-**α**) que desencadeiam a imunidade inata.

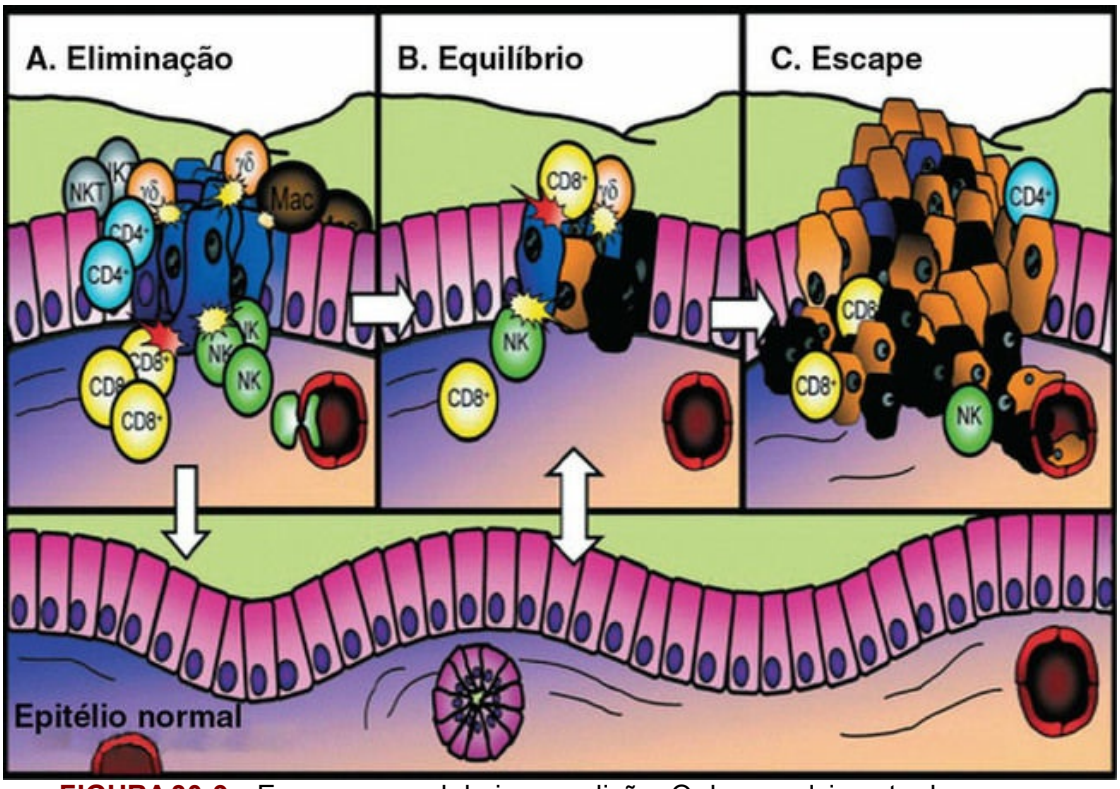


FIGURA 30-9 Esquema geral de imunoedição. O desenvolvimento de tumores interrompe as estruturas teciduais locais, as citocinas pró-inflamatórias são liberadas e, juntamente com as quimiocinas secretadas, atraem células inatas do sistema imune, como macrófagos, células NK, células NKT e células γδ. As células imunes inatas podem reconhecer e lisam células tumorais diretamente, mas também podem induzir uma resposta imune adaptativa mediada por linfócitos T e B. Embora a maioria das células tumorais seja eliminada (fase de eliminação, A), as variantes das células tumorais podem sobreviver e se expandir. No entanto, o sistema imune ativado mantém o tumor sob controle, eliminando as células tumorais suficientemente imunogênicas (fase de equilíbrio, B). A pressão imunológica pode causar a seleção para variantes de células tumorais com imunogenicidade reduzida que são capazes de escapar do reconhecimento imunológico (fase de escape, C). Essas variantes podem se expandir em um ambiente imunologicamente intacto. (De Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD: The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol 22:329–360, 2004.)

O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa contra as células transformadas (e micro-organismos). O resultado mais importante desses eventos iniciais é a produção de IFN-γ pelas células imunes inatas ativadas. O IFN-γ tem efeitos antitumor diretos e favorece adicionalmente a lise das células tumorais por células imunes inatas. A disponibilidade resultante de antígeno do tumor deflagra uma resposta imune adaptativa. A chave nesse processo é a captação de antígeno de tumor pelas células apresentadoras de antígeno, sobretudo células dendríticas. As células dendríticas migram para linfonodos que drenam o tumor e estimulam os linfócitos T e B. O desenvolvimento da imunidade adaptativa representa a segunda linha de defesa contra tumores e, juntamente com a imunidade inata, poderia eliminar completamente o tumor. Entretanto, a eliminação nem sempre ocorre e pode levar ao que é denominado fase de equilíbrio. Esta fase caracteriza-se por um equilíbrio entre o crescimento tumoral e a eliminação do tumor, como o nome sugere. A imunidade antitumor leva à destruição das células neoplásicas imunogênicas, enquanto células tumorais com reduzida imunidade passam despercebidas.

Ao longo do tempo, a instabilidade genética e a heterogeneidade das células neoplásicas podem dar origem a variantes de tumor mais capazes de suportar a pressão imunológica. A contribuição para a falha

do sistema imune são os mecanismos supressores imunológicos induzidos pelo tumor. Uma vez atingido esse ponto, referido como fase de escape, o sistema imune não pode mais conter o tumor, e o tumor cresce progressivamente. Nos últimos 15 anos, diversos mecanismos pelos quais os tumores escaparam pelo sistema imune foram identificados. Esses mecanismos incluem fatores relacionados ao hospedeiro, fatores relacionados ao tumor ou uma combinação de ambos. Entre os fatores relacionados ao hospedeiro estão a imunossupressão relacionada ao tratamento, imunodeficiência adquirida ou herdada e envelhecimento. A lista de mecanismos de escape relacionados ao tumor inclui perda de alelos dos complexos de histocompatibilidade principal (MHC), processamento reduzido e/ou apresentação de antígenos, diminuição da expressão de moléculas coestimulatórias necessárias para reconhecimento pelas células T, secreção de fatores imunossupressores (TGF-β, IL-10), estimulação de células supressoras e mecanismos que induzem ativamente tolerância ou apoptose em células imunológicas ativadas.

Carcinogênese

Genética do Câncer

Como dito no início deste capítulo, a transformação maligna é o processo pela qual uma população clonal de células adquire alterações que conferem uma vantagem de crescimento sobre as células normais. Muitas dessas alterações ocorrem no nível genético, envolvendo ganho de função pelos oncogenes ou perda de função pelos genes supressores de tumor. Um modelo multietapa de tumorigênese colorretal foi descrito (Fig. 30-10). A designação como um oncogene ou gene supressor de tumor relaciona-se com a direcionalidade de efeito, sem implicações sobre detalhe molecular. O nome original que veio a ser conhecido como genes supressores de tumor era, na verdade, antioncogenes.

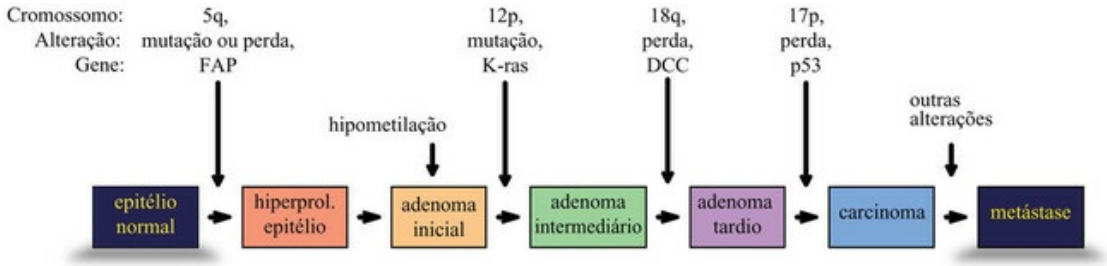


FIGURA 30-10 Modelo genético para tumorigênese colorretal. A tumorigênese segue por uma série de alterações genéticas envolvendo oncogenes (*ras*) e genes supressores de tumor (especialmente aquelas em cromossomos 5q, 12p, 17p e 18q). Em geral, os três estádios de adenomas representam tumores de tamanho aumentado, displasia e o conteúdo das vilosidades. Em pacientes com FAP, uma mutação no cromossomo 5q (gene *APC*) é herdada. Essa alteração pode ser responsável pelo epitélio hipoproliferativo presente nestes pacientes. A hipometilação está presente em adenomas muito pequenos em pacientes com ou sem polipose, e essa alteração pode levar à aneuploidia, resultando em perda de alelos do gene supressor. A mutação genética RAS parece ocorrer em uma célula de um adenoma pequeno preexistente e, pela expansão clonal, produz um tumor maior e mais displásico. As deleções alélicas do cromossomo 17p e 18q geralmente ocorrem em um estádio posterior da tumorigênese que elimina o cromossomo 5q ou mutações de gene *RAS*. No entanto, a ordem dessas alterações não é invariável e o acúmulo dessas alterações, em vez da sua ordem em relação ao outro, parece mais importante. Os tumores continuam a progredir uma vez que os carcinomas se formaram e a perda acumulada de genes supressores nos cromossomos adicionais se correlaciona com a capacidade dos carcinomas de evoluírem com metástases e causar a morte. (De Fearon ER: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61:759–767, 1990.)

As mutações genéticas herdadas de um parente e apresentadas em todas as células do corpo são denominadas mutações da linhagem germinativa (ou constitucional); em contrapartida, mutações somáticas são adquiridas durante o tempo de vida de um indivíduo e não podem ser passadas para os descendentes. As mutações somáticas, que respondem pela maioria das mutações no câncer, podem ser causadas por exposição a carcinógenos na forma de radiação, produtos químicos ou inflamação crônica (ver posteriormente).

Um tumor que surge em um indivíduo pode ser classificado como hereditário ou esporádico. Nos casos hereditários, uma mutação da linhagem germinativa é responsável pela predisposição à neoplasia. O caso-índice é o indivíduo que é primeiramente diagnosticado como portador da síndrome, mesmo se gerações anteriores são reconhecidas como também portando a síndrome. Se o paciente com um tumor não tiver uma predisposição herdada e as mutações genéticas do tumor forem todas somáticas, o tumor é classificado como esporádico. Em algumas síndromes de câncer hereditárias, a mutação da linhagem germinativa causa uma tendência para que a célula acumule mutações somáticas.

Embora as síndromes de câncer hereditárias sejam raras, seu estudo proporcionou inferências poderosas nas formas mais comuns de câncer (Tabela 30-4). Mutações-chave da linhagem germinativa em cânceres hereditários em geral são as mesmas que mutações somáticas presentes em cânceres esporádicos. *p53* é o gene que mais sofre mutação no câncer humano e, se herdado em uma forma mutante, causa síndrome de Li-Fraumeni. A polipose adenomatosa familiar (FAP) é causada por uma mutação de linhagem germinativa no gene do gene polipose adenomatoso (*APC*). Mais de 80% dos cânceres colorretais esporádicos também têm uma mutação somática desse mesmo gene. Da mesma forma, uma mutação no proto-oncogene RET é responsável pela predisposição em desenvolver a forma familiar de câncer medular de tireoide (CMT). As mutações somáticas de *RET* são encontradas em cerca de 50% dos CMT esporádicos.

Tabela 30-4

Síndromes de Câncer Familiar

SÍNDROME	GENES	LOCAIS	LOCAIS DE CÂNCER E CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS
Câncer colorretal hereditário sem polipose	*hMLH1; hMSH2; hMSH6; hPMS1; hPMS2*	3p21; 2p 22-21; 2p16 2q31.1; 7p22.2	Câncer colorretal, câncer de endométrio, carcinoma de células transicionais do ureter e pelve renal, carcinomas do estômago, intestino delgado, pâncreas e ovário
Câncer gástrico difuso hereditário	*CDH1*	16q22	Câncer gástrico
Carcinoma basocelular nevoide	*PTC*	9q22.3	Carcinoma basocelular
Carcinoma de células renais papilífero hereditário	*MET*	7q31	Câncer de células renais
Doença de Cowden	*PTEN*	10q23.3	Câncer de mama, endométrio e da tireoide
Esclerose tuberosa	*TSC1; TSC2*	9q34; 16p13	Hamartomas múltiplos, carcinoma de células renais, astrocitoma
Feocromocitoma e paraganglioma hereditário	*SDHB; SDHC; SDHD*	1p36.1-p35; 1q21; 11q23	Paraganglioma, feocromocitoma
Mama, síndrome do ovário	*BRCA1*	17q21	Cânceres de mama, ovário, cólon, próstata
	BRCA2	13q12.3	Cânceres de mama, ovário, cólon, próstata, vesícula e árvore biliar, pâncreas, estômago; melanoma
Melanoma familiar	*P16; CDK4*	9 p 21; 12q14	Melanoma, câncer pancreático, nevos displásicos, atípicas
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1)	*MEN1*	11q13	Tumores de células das ilhotas pancreáticas, hiperplasia da paratireoide, adenomas da hipófise
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2)	*RET*	10q11.2	Câncer medular de tireoide, feocromocitoma, hiperplasia da paratireoide
Neurofibromatose tipo 1	*NF1*	17q11	Neurofibromas, neurofibrossarcoma, leucemia mieloide aguda, tumores cerebrais
Neurofibromatose tipo 2	*NF2*	22q12	Neuromas acústicos, meningiomas, gliomas, ependimomas
Polipose adenomatosa associada a MYH	*MYH*	1p34.3-p32.1	Câncer colorretal, mama, estômago
Polipose adenomatosa familiar (FAP)	*APC*	17q21	Carcinoma colorretal, neoplasias gástricas e duodenais, meduloblastomas, osteomas
Polipose juvenil	*BMPRIA SMAD4/DPC4*	10q21-q22 18q21.1	Pólipos juvenis do trato gastrointestinal, doenças malignas gastrointestinais
Retinoblastoma	*RB*	13q14	Retinoblastoma, sarcomas, melanoma, tumores malignos do cérebro e meninges
Síndrome de Li-Fraumeni	*p53*	17p13	Câncer de mama, sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical, tumor de Wilms, tumor filoide (mama), câncer pancreático, leucemia, neuroblastoma
	hCHK2	22q12.1	
Síndrome de Peutz-Jeghers	*STK11*	19p13.3	Carcinomas gastrointestinais, câncer de mama, câncer de testículo, câncer pancreático, pigmentação benigna da pele e mucosa
Síndrome de von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25	Carcinoma de células renais, hemangioblastomas da retina e sistema nervoso central, feocromocitoma
Tumor de Wilms	*WT*	11p13	Tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias, retardo mental

De Marsh D, Zori R: Genetic insights into familial cancers — update and recent discoveries. Cancer Lett 181:125–164, 2002.

A predisposição nas síndromes de câncer familiar em geral é herdada de modo autossômico dominante. Exceções incluem ataxia-telangiectasia e xerodermia pigmentosa, que são transmitidas de modo autossômico recessivo. Nem todas as mutações genéticas herdadas têm penetrância completa. Há penetrância quase completa do câncer colorretal na FAP e de câncer medular de tireoide na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2). Em contrapartida, a penetrância é menos de 50% para feocromocitoma na neurofibromatose. A penetrância também pode variar consideravelmente para diferentes características da mesma síndrome. Entretanto, os fatores que determinam a penetrância ainda são amplamente desconhecidos.

Existem várias características de cânceres hereditários que distinguem fenotipicamente as contrapartes esporádicas. O formador tende a causar o desenvolvimento de câncer multifocal e bilateral em uma idade precoce, enquanto posteriormente o câncer ocorre depois e é unilateral. Os cânceres hereditários exibirão grupos do mesmo tipo de câncer em parentes e podem ser associados a outras condições como retardo mental e lesões patognomônicas de pele.

Síndromes de Câncer Familiar

Retinoblastoma

O retinoblastoma é um tumor que se origina na retina de crianças, que mantém um lugar importante na história da genética do câncer porque o gene causador, *RB1*, foi o primeiro gene supressor de tumor a ser clonado. A maioria dos casos é detectada por volta dos sete anos de idade, mas doença bilateral ocorre mais cedo, em geral no primeiro ano de vida. Está associada a malignidades extraoculares, inclusive sarcomas, melanomas e tumores do sistema nervoso central. As formas esporádicas e hereditárias distintas de retinoblastoma têm sido muito reconhecidas com predisposição conferida por uma mutação da linha germinativa em aproximadamente 40% dos casos. Knudson raciocinou que a mutação da linhagem germinativa é necessária, mas não por si mesma suficiente para tumorigênese porque algumas crianças com um parente afetado não desenvolvem um tumor mas gera mais tarde uma criança afetada, indicando assim que eles são portadores da mutação da linhagem germinativa. As crianças mais afetadas pela bilateralidade têm história familiar da doença. Ainda mais, há a hipótese que retinoblastoma hereditário exige duas mutações, uma das quais é a linhagem germinativa e a outra somática. Em crianças com doença unilateral e nenhuma história familiar, ambas as mutações são somáticas. As formas de tumor hereditárias e não hereditárias requerem o mesmo número de eventos, a hipótese dos dois (Fig. 30-11). O produto da proteína RB1 é um regulador-chave do ciclo celular, e sua perda resulta em falha dos retinoblastos para diferenciação adequada.

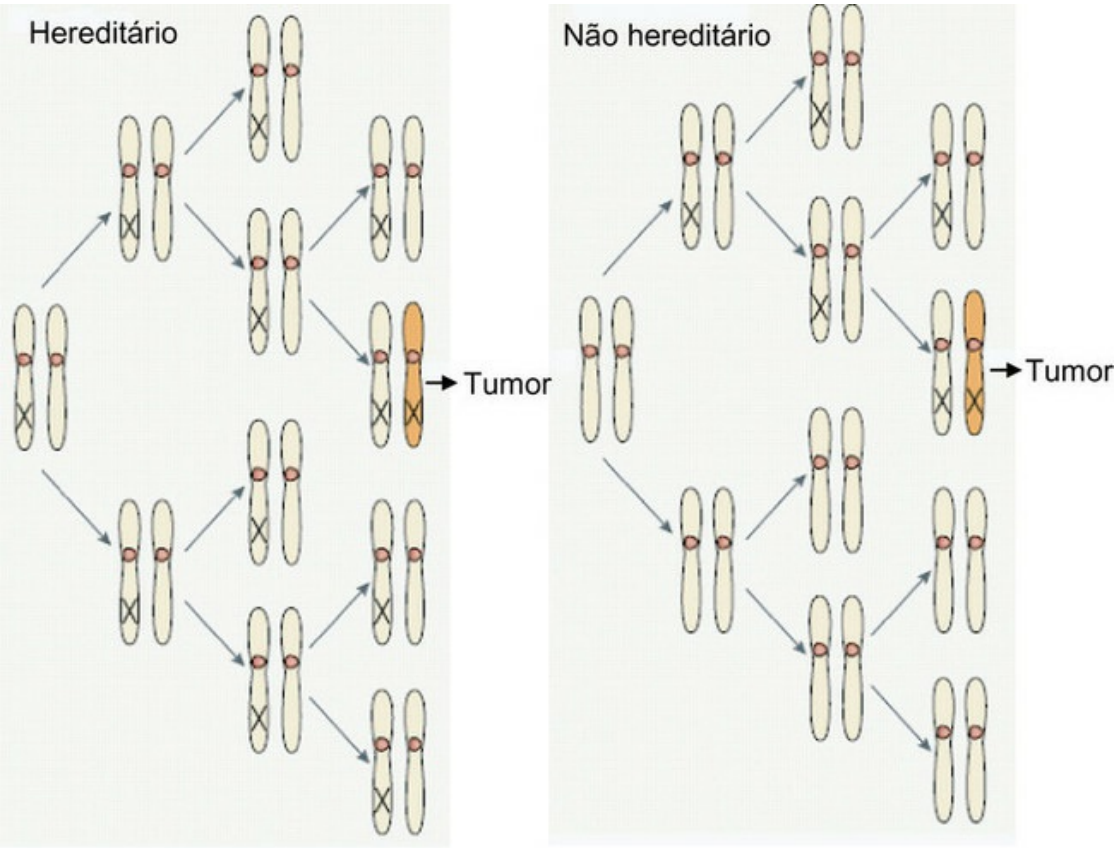


FIGURA 30-11 Dois exemplos de sucessos genéticos no câncer. No retinoblastoma hereditário, todos os retinoblastos são heterozigotos para o alelo mutante (X); todos eles já sofreram um impacto. Em contraste, o clone pré-neoplásico no retinoblastoma não hereditário deve adquirir essa mutação antes de sustentar o segundo evento à transformação maligna completa. (Adaptado de Knudson AG: Two genetic hits [more or less] to cancer. Nat Rev Cancer 1:157–162, 2001.)

Síndrome de Li-Fraumeni

Em 1969, Li e Fraumeni relataram uma nova síndrome familiar envolvendo sarcomas de tecidos moles e ósseo, cânceres de mama (a malignidade mais comum nessa síndrome), tumores cerebrais, leucemias, carcinomas adrenocorticais e outros cânceres. A síndrome que agora leva seu nome foi definida como (1) um caso diagnosticado com sarcoma antes dos 45 anos, com (2) um parente de primeiro grau com qualquer câncer diagnosticado antes dos 45 anos de idade, e (3) um parente adicional de primeiro ou segundo grau com um sarcoma em qualquer idade ou com qualquer câncer com menos de 45 anos de idade. Cinquenta por cento dos parentes de Li-Fraumeni têm mutações no gene *TP53*, que produz a proteína p53. A herança é de uma maneira autossômica dominante. A penetração é de 50% aos 40 anos e 90% aos 60 anos. Os pacientes exibem aumento da sensibilidade à radiação; o campo irradiado é suscetível ao desenvolvimento de novos tumores. Para famílias que carecem de mutações da linhagem germinativa *TP53*, um número de genes candidatos foi proposto, incluindo as quinases de ponto de verificação do ciclo celular *CHK1* e *CHK2*, que fosforilam p53 diretamente. É provável que outros genes causadores desempenhem funções supressoras tumorais semelhantes a p53 ou sejam envolvidos na regulação de p53.

Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)

A FAP responde por 1% do total de casos de câncer colorretal. É uma condição autossômica dominante causada pela mutação no gene *APC* localizado no cromossomo 5q21. A penetrância é extremamente elevada, com mais de 90% dos indivíduos afetados desenvolvendo o câncer colorretal. É caracterizada clinicamente pelo desenvolvimento de 300 ou 400 para mais de 1.000 pólipos adenomatosos que acometem o cólon. As primeiras famílias acometidas pela FAP foram descritas em 1925 pelo cirurgião Lockhart-Mummery. O fenótipo em geral emerge durante a segunda e terceira décadas de vida. Os pólipos são macroscópica e microscopicamente indistinguíveis dos pólipos adenomatosos esporádicos; cada pólipo individual não tem uma maior propensão a sofrer degeneração maligna do que um pólipo esporádico. Em vez disso, é o grande número de pólipos que faz com que o risco de malignidade seja alto. Os indivíduos sem tratamento geralmente desenvolvem câncer colorretal com 35 a 40 anos de idade, em torno de 30 anos antes da média de idade para câncer colorretal esporádico. As manifestações extracolônicas de FAP incluem pólipos do aparelho gastrointestinal alto, tumores desmoides (15%) e câncer de tireoide (1 a 2%; em geral papilar). Os pólipos do estômago e do duodeno estão presentes em mais de 90% dos pacientes por volta de 70 anos de idade, com dois terços dos pólipos duodenais localizados na região periampular. Também, o adenocarcinoma duodenal é a terceira causa principal de morte na FAP, após carcinoma colorretal metastático e tumores desmoides. Os tumores desmoides são fibromatoses localmente invasivas que ocorrem no abdome ou na parede abdominal. Pacientes com FAP têm um risco relativo de desenvolver um tumor desmoide 850 vezes maior do que da população geral.

O gene *APC* foi localizado primeiramente em 1987 e, então, clonado em 1991, após análises de mutação de parentes com FAP. Ele codifica uma proteína de 300-kDa, expressa em vários tipos celulares, cuja principal função é como uma proteína de arcabouço, que afetam a migração e adesão celular. Ele é parte de uma proteína complexa, modulada pela via de sinalização de Wnt, que regula a fosforilação e a degradação de β-catenina. Quando *APC* é mutado, β-catenina não é fosforilada e se acumula no citoplasma, onde se liga à família Tcf de fatores de transcrição, alterando a expressão de diversos genes envolvidos na proliferação celular, migração, diferenciação e apoptose. Há relatos de mais de 700 mutações causadoras de doença no gene *APC*. A mais comum envolve uma mutação por deslocamento do quadro de leitura (68%), mutação sem sentido (30%) ou grande deleção (2%). A maioria dessas mutações localiza-se no que é referido como *região de grupo de mutação*, na extremidade 5' do éxon 15.

A localização da mutação tem um papel na determinação do fenótipo. As mutações entre 976 e 1.067 são associadas a um risco de três a quatro vezes maior de desenvolver adenomas duodenais. A hipertrofia congênita do epitélio de pigmento da retina (CHRPE) associa-se às mutações entre os códons 463 e 1.387. A síndrome de Gardner associa-se a mutações entre os códons 1.403 e 1.578[28] e, além de câncer colorretal, caracteriza-se por osteomas da mandíbula ou crânio, cistos epidérmicos e múltiplos tumores de pele e de tecido mole, em especial desmoides e tumores da tireoide. A FAP atenuada é uma variante fenótipa distinta de FAP em que (1) os indivíduos afetados têm menos de 100 adenomas, (2) os pólipos são mais proximalmente distribuídos no cólon e (3) o surgimento do câncer colorretal é cerca de 15 anos mais tarde do que em pacientes com FAP. As mutações responsáveis por essa variante ocorrem no extremo proximal ou porções distais do gene *APC*.

A polipose associada a *MYH* (MAP) é uma síndrome recentemente descrita causada por mutações no

gene homólogo MutY humano (*MYH*). É responsável por cerca de um terço dos pacientes que têm polipose atenuada, mas que o teste deu negativo para mutações de *APC*. Ao contrário da FAP, MAP é herdada de forma autossômica recessiva. Fenotipicamente, o câncer colorretal associado à MAP é indistinguível da FAP atenuada, embora apresente-se mais tarde, por volta dos 50 anos. Os pólipos são distribuídos por todo o cólon, mas existem dados conflitantes sobre predominância do tumor à direita e à esquerda. As manifestações extracolônicas incluem o câncer de mama (18%) e pólipos do aparelho gastrointestinal alto (um terço).[29] O gene *MYH* codifica uma glicosilase DNA envolvida na excisão de base via de reparo, importante na prevenção de mutações causadas por danos oxidativos. Mutações em *Y165C* e *G382D* são responsáveis por mais de 80% de todas as mutações descobertas daí em diante. A penetrância é estimada em 50%. Homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações germinativas do gene *MYH* têm um risco 93 maior de câncer colorretal.[30] Mutação leva à instabilidade cromossômica, na qual há uma taxa acelerada de desagregação cromossômica durante a divisão celular. Isso leva à aneuploidia, que tem sido reconhecida como uma alteração genética precoce na forma de carcinogênese, tanto de tumores FAP como MAP. As mutações de rolamento de pólipos *MYH* têm duas vezes a incidência global de aneuploidia em comparação com aqueles pacientes com FAP. A evidência sugere que portadores de alelos mutados têm pouca probabilidade de ter mais de 50% de risco aumentado de câncer colorretal.

Câncer Colorretal sem Polipose Hereditário (HNPCC)

Também conhecida como síndrome de Lynch, o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) é responsável por 2% de todos os cânceres colorretais. É uma condição autossômica dominante causada por mutações em genes de reparo de incompatibilidade do DNA. Quando originalmente descritos por Lynch, os parentes foram subclassificados em tipos I e II com base em somente se câncer colorretal se desenvolvia, (tipo I) ou se cânceres extracolônicos estavam presentes (tipo II). A penetrância é alta. O amplo fenótipo do HNPCC tem predominância de localização à direita dos cânceres colônicos (70% proximal à flexura esplênica) que aparece em uma idade precoce (média de idade ao diagnóstico, 45 anos), com maior probabilidade de cânceres sincrônicos e metacrônicos. As malignidades extracolônicas ocorrem especialmente no endométrio e no ovário. Embora a incidência real de pólipos adenomatosos seja a mesma para aqueles que desenvolvem câncer colorretal esporádico, uma vez que um tumor se desenvolve, há um aumento da taxa de progressão do tumor (carcinogênese acelerada). Isso ocorre porque a taxa de mutação genética em tumores HNPCC é duas a três vezes maior do que nas células normais. Um adenoma colônico pode evoluir para carcinoma em dois a três anos, ao contrário dos oito a dez anos típicos dos casos esporádicos.

As mutações nos genes de reparo de incompatibilidade do DNA causam instabilidade microssatélite. Microssatélites são regiões genômicas nas quais sequências curtas de DNA são repetidas. Durante replicação dessas sequências, o deslizamento do complexo de polimerase do DNA pode ocorrer, resultando na formação de filamentos de filhas que contêm muitas ou muito poucas cópias dessas sequências. As mutações podem ocorrer quando esses microssatélites são alinhados incorretamente. As mutações então persistem quando as proteínas de reparo da incompatibilidade do DNA falham em corrigir os erros. Isso causa a inativação de genes supressores de tumor, como *TGF-β RII, IGFRII* e *BAX*. Mutações em um número de genes de reparo de incompatibilidade do DNA têm sido identificadas em pacientes com HNPCC. Mutações em *MSH2* e *MLH1* respondem por cerca de dois terços dos casos. As mutações *MSH6* são responsáveis por um adicional de 10% dos casos. Outros genes de reparo de incompatibilidade nos quais as mutações levam a HNPCC incluem *PMS1* e *PMS2*. Deve-se observar que 15% dos cânceres colorretais esporádicos têm instabilidade microssatélite, mas isso ocorre por meio do silenciamento de metilação do gene *hMLH1*, diferente da mutação, como no HNPCC.

BRCA1 e *BRCA2*

Cerca de 5 a 10% de todos os cânceres de mama são hereditários e atribuíveis a mutações em genes de suscetibilidade de penetrância alta. No entanto, apenas dois deles foram identificados, *BRCA1* e *BRCA2*. Em famílias de alto risco, 25% têm mutações em qualquer um desses genes. Embora o risco estimado para câncer de mama seja de 80% em uma mulher de 70 anos com uma mutação germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2*, as mutações diferentes variam em seu risco de malignidade.

Os portadores estão sob o risco de outros cânceres, especialmente o de ovário. O risco de câncer de ovário em uma paciente portadora de *BRCA1* ou *BRCA2* é de 60 e de 27%, respectivamente. Cerca de 5% de todos os cânceres de ovário são atribuídos a mutações da linhagem germinativa de *BRCA1*. O risco de câncer de ovário em pacientes com mutações em *BRCA2* é menor, aproximadamente 15 a 20%. Os

portadores do sexo masculino estão sob grande risco de câncer de próstata. A mutação em *BRCA2* também está associada a um risco aumentado de melanoma e câncer de pâncreas, estômago, vesícula biliar e ducto biliar.

O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17. É um grande gene de 100.000 ácidos nucleicos e mais de 250 mutações diferentes foram relatadas. O número simples de mutações torna muito difícil a tarefa de identificar a mutação específica em um novo parente. O gene *BRCA2* é um gene ainda maior que o *BRCA1* e cerca de 100 mutações foram relatadas. Como para *BRCA1*, a ampla maioria das alterações são as mutações do deslocamento do quadro de leitura ou sem sentido que produzem uma proteína truncada. Tanto *BRCA1* quanto *BRCA2* são genes de supressão de tumor; eles são não funcionais nas células malignas como resultado de uma mutação germinativa combinada seguida por inativação do segundo alelo no tumor (a hipótese de dois golpes de Knudson). Esses genes têm papéis-chave no reparo da lesão do DNA, regulação da expressão do gene e controle do ciclo celular.

Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN)

Tipo 1

MEN1 é uma condição autossômica dominante caracterizada fenotipicamente por tumores da glândula paratireoide (levando ao hiperparatireoidismo), células das ilhotas pancreáticas e hipófise. Os indivíduos afetados também podem desenvolver lipomas, adenomas adrenais e da glândula tireoide, angiofibromas cutâneos e tumores carcinoides.

Mutações no gene supressor tumoral, chamado *MEN1*, localizado no cromossomo 11q13, são responsáveis por essa síndrome; 80% das mutações identificadas resultam na perda da função do produto gênico chamado menin. O menin é uma proteína de 67-kDa encontrada predominantemente no núcleo. Liga-se com uma variedade de proteínas ativas na regulação da transcrição, reparo do DNA e organização do citoesqueleto. Nenhuma dessas vias de menin foi considerada fundamental na tumorigênese de *MEN1*, embora um número de candidatos como JunD tenha sido proposto.

Tipo 2

Todos os indivíduos com MEN2 desenvolvem CMT, subclassificado em tipos A e B. MEN2A é caracterizada por feocromocitoma (50%) e hiperparatireoidismo (25%). Além da CTM e feocromocitoma, MEN2B caracteriza-se por neuromas mucosos na língua, nos lábios e nas áreas subconjuntivais, na ganglioneuromatose intestinal e um formato corporal marfanoide. A maioria dos casos de MEN2B é o resultado de novas mutações *RET* espontâneas.

Ambos os tipos são causados por mutações germinativas no proto-oncogene *RET* (***re***arranjado durante ***t***ransfecção) localizado no cromossomo 10q11. Ele codifica um receptor tirosina quinase transmembrana, que é expresso em uma ampla variedade de células neuroendócrinas e neurais, incluindo tireoide C, medula adrenal e células ganglionares autonômicas. Uma vez mutado, o receptor ativa constitutivamente várias vias sinalizadoras, inclusive as vias p38-MAPK e JNK.

Síndrome de von Hippel-Lindau

Síndrome de von Hippel-Lindau é uma rara síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de tumores altamente vascularizados em vários órgãos. Esses tumores incluem hemangioblastomas da retina e sistema nervoso central, cistos renais que se desenvolvem em câncer renal de células claras e feocromocitomas. É causado por mutações no gene *VHL*. A penetrância é de 90% por volta dos 65 anos; a idade média de diagnóstico é 26 anos. Desde a descoberta do papel do gene *VHL* nessa síndrome, as mutações desse mesmo gene foram encontradas em carcinomas de células renais de células claras mais esporádicas. Essa perda de função do *VHL* é um evento fundamental durante carcinogênese de célula renal e é apoiada por experimentos na qual a introdução do *VHL* do tipo desordenado nas linhagens de célula de câncer renal deficientes em *VHL* resulta em supressão do crescimento do tumor.

O produto da proteína do gene *VHL*, pVHL, funciona como um supressor de tumor e é parte do mecanismo de resposta celular à hipóxia. Sob condições de baixa tensão de oxigênio celular, o fator induzível pela hipóxia (HIF)-1 e HIF-2 regulam os genes envolvidos no metabolismo, angiogênese, eritropoese e proliferação celular. pVHL atinge a subunidade α de HIF para proteólise dependente de oxigênio. Portanto, falta de pVHL resulta na persistência do HIF complexo, com aumento da atividade transcricional HIF e regulação dos genes-alvo HIF, incluindo *VEGF*, *GLUT-1* e o gene da eritropoetina

(*Epo*), independente dos níveis de oxigênio celular. pVHL também tem papéis na estabilidade da matriz extracelular de renovação e microtúbulos.

Epigenética do Câncer

A herança epigenética é definida como informação celular, outra que não a sequência de nucleotídeo, que é herdada durante a divisão celular. Existem três formas principais inter-relacionadas — metilação de DNA, impressão genômica e modificação de histonas. Esses modelos epigenéticos controlam a expressão do gene e podem ser transmitidos para células-filhas independentemente da sequência do DNA.

Um dos tipos de alterações epigenéticas mais bem estudados é a metilação da citosina nos dinucleotídeos CpG. Ilhas de CpG (CGIs) estão estiradas aproximadamente 1-kb do DNA contendo grupos de dinucleotídeos CpG que são geralmente não metilados nas células normais e são, com frequência, localizados próximo das terminações 5' dos genes. A metilação de promotores de CGIs está associada a uma estrutura de cromatina fechada e silenciamento transcricional do gene associado. Mostrou- se que isso é um evento comum na carcinogênese. Os genes supressores tumorais como *CDKN2A, RB, VHL* e *BRCA1* são inativados por hipermetilação de seus promotores CGIs.

Por sua vez, genes que são hipometilados, levando a maior transcrição, têm sido identificados. Por exemplo, a desmetilação do promotor CpG tem resultado em superexpressão de ciclina D2 e maspin no câncer gástrico.[31] A hipometilação do DNA também tem sido associada à instabilidade genômica. A perda da metilação é particularmente grave nas sequências satélite pericentroméricas, e cânceres do ovário e mama com frequência contêm translocações cromossômicas desequilibradas com ponto de ruptura nas regiões pericentroméricas dos cromossomos 1 e 16. A desmetilação dessas sequências satélites pode predispor a sua ruptura e recombinação.

A impressão genômica refere-se ao condicionamento dos genomas maternos e paternos durante gametogênese de modo que um alelo parental específico seja mais abundantemente (ou exclusivamente) expresso na prole. No tumor de Wilms, a perda de impressão leva à expressão bialélica patológica de *IGF2*. Isso parece ocorrer em combinação com hipermetilação de regiões do gene *H19* reciprocamente impresso. Esses dois fenômenos são as primeiras alterações genéticas detectáveis nesse câncer e sugerem, fortemente, um papel de guardião para alterações epignéticas no câncer.

A metilação de CGI está associada a uma estrutura de cromatina condensada, que bloqueia o acesso dos fatores de transcrição para locais promotores de DNA, levando ao silenciamento transcricional. A modificação de histonas, como por acetilação, metilação ou fosforilação, é importante na compactação da estrutura de cromatina. Estudos de câncer colorretal sugeriram que a combinação de hipermetilação do DNA, junto com modificações das histonas, desempenha um papel crítico na manutenção de silenciamento de genes.[32] Esta é uma nova área de pesquisa.

Carcinógeno

Qualquer agente que pode contribuir para a formação do tumor é denominado carcinógeno, e ele pode ser químico, físico ou biológico. A International Agency for Research on Cancer (IARC) mantém um registro de carcinógenos humanos disponíveis na Internet (www.iarc.fr). Os componentes são categorizados em cinco grupos com base em estudos epidemiológicos, modelos animais e testes de mutagênese em curto prazo. O grupo 1 contém os que são considerados carcinógenos humanos provados. No grupo 2A os agentes são provavelmente carcinógenos humanos; existe pouca evidência de carcinogenicidade em seres humanos, mas evidência suficiente para provar carcinogenicidade em animais de experimento. O grupo 2B inclui agentes que são, possivelmente, carcinogênicos para seres humanos, mas há evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos e menos do que evidências suficientes de carcinogenicidade em animais de experimento. Há evidência inadequada de carcinogenicidade em seres humanos ou animais experimentais para agentes incluídos no grupo 3. Agentes do grupo 4 são provavelmente não carcinogênicos para seres humanos.

Agentes Químicos

Os agentes químicos que iniciam a carcinogênese são muito diversos em estrutura e função e incluem tanto produtos naturais como sintéticos (Tabelas 30-5 e 30-6). Eles estão em uma de duas categorias: (1) compostos de atuação direta, que não exigem transformação química para sua carcinogenicidade e (2) compostos de atuação indireta, ou pró-carcinógenos, que exigem conversão metabólica *in vivo* para seus efeitos carcinogênicos. Todos esses compostos, ou seus metabólitos ativos na última categoria,

compartilham a propriedade essencial de serem eletrófilos altamente reativos (tendo átomos deficientes de elétron) que podem reagir com locais nucleofílicos (rico em elétron) na célula. Essas reações são não enzimáticas e resultam na formação de produtos covalentes entre os carcinógenos químicos e, quase sempre, DNA.

Tabela 30-5

International Agency for Research on Cancer: Alguns Carcinógenos Químicos do Grupo 1

CARCINÓGENO QUÍMICO	MEIO DE EXPOSIÇÃO	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Aflatoxinas	Ingestão de milho contaminado e amendoins cultivados em climas quentes e úmidos	Carcinoma hepatocelular
Arsênico	Ingestão; também a inalação por trabalhadores de fundição de minérios	Câncer de pele
Asbesto	Inalação	Mesotelioma, câncer de pulmão
Benzeno	Inalação, especialmente em indústrias relacionadas à gasolina ou na produção de outras substâncias químicas do benzeno	Leucemias
Benzidina	Inalação por trabalhadores na indústria de corante	Câncer da bexiga
Berílio	Inalação por trabalhadores na refinação do metal e produção de berílio contendo produtos; também as aeronaves, aeroespaciais, eletrônicos e indústrias nucleares	Câncer de pulmão
Cádmio	Inalação por trabalhadores na produção de cádmio e refinação, fabricação de bateria de níquel cádmio, outras indústrias relacionadas ao cádmio	Câncer de pulmão
Compostos de cromo	Inalação durante a cromagem, produção de cromato, soldagem	Câncer de pulmão
Óxido de etileno	Inalação durante a produção de vários produtos químicos industriais (p. ex., etilenoglicol)	Leucemia, linfoma
Níquel	Inalação, ingestão ou contato de pele por níquel ou fábricas de produção de liga de níquel, soldagem ou operações de galvanoplastia	Câncer de pulmão, câncer nasal
Radônio	Inalação em minas subterrâneas	Câncer de pulmão
Cloreto de vinil	Inalação durante a produção de cloreto de polivinil (PVC)	Tumores de angiossarcoma hepático, CHC, cerebral, câncer de pulmão, neoplasias hematopoiéticas
Coaltar	Inalação, absorção transcutânea em uma variedade de ambientes industriais	Câncer de pele, câncer de testículo
Fumaça de tabaco	Inalação	Câncer de pulmão, câncer oral, câncer de faringe, câncer de laringe, câncer esofágico

Adaptado de International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2011 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php).

Tabela 30-6

International Agency for Research on Cancer: Alguns Carcinógenos Farmacêuticos do Grupo 1

CARCINÓGENOS FARMACÊUTICOS	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Azatioprina	Linfoma não Hodgkin, câncer de pele (células escamosas), CHC, colangiocarcinoma
Ciclofosfamida	Câncer da bexiga, leucemia
Clorambucil	Leucemia
Tamoxifeno	Câncer de endométrio
Estrogênios (PCO, THR)	Câncer de mama e endométrio

Terapia de reposição hormonal (*THR*); Pílula contraceptiva oral (*PCO*).

Adaptado de International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2011 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php).

A grande maioria dos carcinógenos químicos exige ativação metabólica para seus efeitos

carcinogênicos. A via metabólica que produz o metabólito ativo pode ser apenas uma de um número de vias metabólicas para degradação do composto parente. Assim, a potência carcinogênica do carcinógeno é determinada não só pela reatividade do(s) derivado(s) eletrofílico(s), mas também pelo equilíbrio entre a ativação metabólica e as reações de inativação. A maioria dos carcinógenos conhecidos é metabolizada pelo citocromo P-450 dependente de mono-oxigenases. Como essas enzimas são essenciais para a ativação de pró-carcinógenos, a suscetibilidade individual à carcinogênese é regulada, em parte, por polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas. Por exemplo, um produto do gene P-450, *CYP1A1*, metaboliza os hidrocarbonos aromáticos policíclicos como benzo(a)pirena. Aproximadamente 10% dos brancos têm uma forma altamente induzível desta enzima que está associada a um risco aumentado de câncer de pulmão em fumantes. Tabagistas leves com o genótipo suscetível de *CYP1Q1* têm um risco sete vezes maior de desenvolver câncer de pulmão em comparação aos fumantes sem o genótipo permissivo. Idade, gênero e estado nutricional também têm um efeito no metabolismo dos carcinógenos e, assim, sua probabilidade de induzir malignidade.

O DNA é o primeiro alvo dos carcinógenos químicos. A capacidade desses compostos de induzir mutações é denominada *potencial mutagênico*. O teste de Ames é o método mais comum para avaliação do potencial mutagênico e mede a capacidade de um produto químico induzir mutações na bactéria *Salmonella typhimurium*. A pontuação positiva da maioria dos carcinógenos químicos é conhecida no teste Ames, por isso é um teste de triagem útil. Entretanto, nem todos os compostos com potencial mutagênico *in vitro* também têm efeitos *in vivo*. Embora não haja nenhuma mutação exclusiva para todos os carcinógenos químicos, os compostos individuais foram encontrados para induzir alterações características no DNA. Por exemplo, a aflatoxina B1 induz uma transconversão G:C → T:A no códon 249 do gene *TP53* (mutação de *p53* 249ser). Indivíduos de áreas em que há um alto nível de exposição à aflatoxina B1 desenvolvem carcinoma hepatocelular (CHC) com essa mutação característica. Essa mutação é uma ocorrência incomum no CHC causado por outros agentes, como o vírus da hepatite B.

A carcinogenicidade de alguns produtos químicos aumenta pela administração subsequente de outros agentes denominados promotores, que são por si mesmos não tumorigênicos. Estes incluem ésteres de forbol, hormônios e fenóis. Sua característica fundamental é uma capacidade de induzir proliferação celular. A promoção pode envolver vários compostos agindo como promotores, que agem sobre vias reguladoras diferentes. O resultado final é a expansão clonal das células iniciadas.

Carcinógenos de Radiação

As duas formas mais importantes de radiação causando alteração maligna em seres humanos são a radiação ultravioleta (UV) e a radiação ionizante (IR). Embora a IR seja descrita como causa de uma variedade de cânceres, a radiação UV é implicada como causa principal dos cânceres de pele. Existe tipicamente um período longo de latência entre a exposição à radiação e o desenvolvimento clínico de câncer.

A radiação UV é um fator de risco conhecido para carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basais e possivelmente melanoma maligno. O grau de risco depende do tipo de raios UV, da intensidade da exposição e da quantidade de melanina presente na pele. A porção UV do espectro eletromagnético pode ser dividida em três faixas de comprimento de onda — UVA (320 a 400 nm), UVB (280 a 320 nm) e UVC (200 a 280 nm). Desses, UVB é o mais importante. UVC, também um potente mutagênio, é filtrado pela camada de ozônio do planeta. A carcinogenicidade do UVB é causada por sua formação de dímeros de pirimidina no DNA. Essa lesão pode ser reparada pela via de reparo de excisão de nucleotídeo (NER). Esse é um processo multietapa envolvendo reconhecimento dos filamentos de DNA lesionados, incisão e remoção e síntese de uma mancha contendo a sequência correta de nucleotídeo, que é, então, aderida à estrutura do DNA. Com exposição excessiva ao sol, postula-se que a capacidade dessa via é dominada e alguma lesão do DNA permanece sem reparo. A xerodermia pigmentosa, uma família de distúrbios autossômicos recessivos caracterizada por extrema fotossensibilidade e um risco aumentado de 2.000 vezes de câncer de pele, é causada por mutações nos genes envolvidos no por reparo excisão nucleotídeo. Mutações nos genes *ras* e *p53* ocorrem precocemente nos cânceres de pele, principalmente em sequências de dipirimidina.

A IR inclui eletromagnética (raios X, raios gama) e formas de partículas (partículas alfa, partículas beta, prótons, nêutrons). Radiação ionizante é um carcinógeno e agente terapêutico – exposição de baixa dose pode aumentar o risco de um indivíduo de desenvolver câncer, mas quando administrado em doses elevadas, pode retardar ou impedir o crescimento tumoral. IR tem muitos efeitos sobre os tecidos, afetando as células e seu microambiente, levando a uma ativação rápida, global e persistente do microambiente. Inflamação leva à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e/ou espécies reativas

de nitrogênio (RNS) por macrófagos teciduais ou neutrófilos. A exposição subletal, em longo prazo, a esses produtos inflamatórios pode causar instabilidade genômica nas células parenquimatosas, acabando por levar a anormalidades cromossômicas, mutações de gene, ou ambos. Além disso, tem se tornado aparente que o estroma irradiado tem um fenótipo ativado persistente. Mostrou-se que o estroma irradiado contribui para a seleção e proliferação de clones malignos em modelos animais.

Sobreviventes das bombas atômicas lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki em 1945 desenvolveram leucemia após um período de latência médio de sete anos, mas também sofreram maior incidência de tumores de órgãos sólidos (p. ex., mama, cólon, tireoide e pulmão). A irradiação de cabeça e pescoço na infância tem sido associada a uma alta incidência de câncer de tireoide na vida adulta.

Existe uma vulnerabilidade definida de diferentes tecidos à carcinogênese induzida por radiação. Mais vulneráveis são as células hematopoiéticas, causando leucemias (exceto leucemia linfocítica crônica), seguida pela glândula tireoide. Na categoria intermediária estão mama, pulmão e glândulas salivares. Pele, osso e trato gastrointestinal são relativamente radiorresistentes.

Carcinógenos Infecciosos

Uma das primeiras observações de que o câncer pode ser causado por agentes transmissíveis foi feita por Peyton Rous, em 1911, quando demonstrou que extratos livres de células provenientes de sarcomas em galinhas podiam transmitir sarcomas a outros animais injetados com esses extratos. Isso foi subsequentemente descoberto para representar transmissão viral de câncer pelo vírus do sarcoma de Rous.

Agentes infecciosos (Tabela 30-7) podem causar maior risco de malignidade por vários mecanismos, inclusive transformação direta, expressão de oncogenes que interferem nos pontos de checagem do ciclo celular ou reparo do DNA, expressão de citocinas ou outros fatores de crescimento e alteração do sistema imune.

Tabela 30-7

International Agency for Research on Cancer: Carcinógenos Infecciosos Selecionados do Grupo 1

CARCINÓGENOS INFECCIOSOS	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Helicobacter pylori	Adenocarcinoma gástrico
Hepatite B	Carcinoma hepatocelular
Hepatite C	Carcinoma hepatocelular
Opisthorchis viverrini	Colangiocarcinoma, CHC
Papilomavírus humano tipos 16 e 18	Câncer do colo de útero e câncer anal
Schistosoma haematobium	Câncer da bexiga
Vírus da imunodeficiência humana tipo 1	Sarcoma de Kaposi
Vírus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, linfoma relacionado à imunossupressão, carcinoma de nasofaringe
Vírus linfotrófico de células T humano tipo I (HTLV-1)	Leucemia de células T adultas

Adaptado de International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2011 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php).

Carcinogênese Viral

Cerca de 15% de todos os tumores em seres humanos no mundo todo são causados por vírus. Esse número reflete predominantemente dois processos malignos, câncer cervical causado por HPV e CHC, causado pelo vírus da hepatite B (VHB, vírus de DNA) e HCV.

Princípios de Carcinogênese Viral

Tumores humanos por vírus exibem mecanismos diferentes de transformação celular e caem em categorias de atuação direta e indireta (Quadro 30-1). Os vírus de atuação direta portam um ou mais oncogenes, enquanto agentes de atuação indireta não parecem possuir um oncogene. Ambos os tipos

estabelecem infecções persistentes em longo prazo em seus tipos de células-alvo.

Quadro 30-1 Princípios de Carcinogênese Viral

- Vírus podem causar neoplasia em animais e humanos.
- Vírus do tumor estabelecem frequentemente infecções persistentes em hospedeiros naturais.
- Infecções virais são mais comuns do que a formação de tumor relacionada ao vírus.
- Período latente prolongado geralmente decorre entre infecção viral inicial e aparecimento de tumor.
- Fatores do hospedeiro são determinantes importantes da tumorigênese induzida pelo vírus.
- Vírus podem ser agentes cancerígenos de atuação direta ou indireta.
- Vírus raramente são carcinógenos completos.
- As cepas virais podem diferir em potencial oncogênico.
- Vírus oncogênicos modulam vias de controle de crescimento nas células.
- Em tumores afetados pela carcinogênese viral, os marcadores virais são geralmente presentes nas células neoplásicas.
- Um vírus pode estar associado a mais de um tipo de neoplasia.

Adaptado de Butel JS: Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis 21:405 – 426, 2000.

Pequenos Vírus de Tumor de DNA

Por causa de seu limitado conteúdo genético, pequenos vírus de tumor de DNA (p. ex., HPV) são dependentes do mecanismo da célula hospedeira para replicar o genoma viral. Proteínas não estruturais codificadas por vírus estimulam células em repouso a entrarem na fase S para proporcionar às enzimas o ambiente condutor para replicação do DNA viral. Em função dessa capacidade de usurpar o controle do ciclo celular, tais proteínas são também responsáveis pela transformação da célula. A ligação de oncoproteínas virais às proteínas p53 e pRb celulares supressoras de tumor é fundamental para os efeitos dos pequenos vírus do tumor do DNA nas células hospedeiras. Por exemplo, a oncoproteína E6 do HPV forma um complexo com p53, orientando-as para degradação mediada por ubiquitina.

Vírus da Hepatite B

O desenvolvimento do CHC após infecção por HBV provavelmente envolve uma combinação de mecanismos indiretos e diretos (Fig. 30-12). A lesão crônica do fígado secundária à infecção viral persistente leva a necrose, inflamação e regeneração do hepatócito. A indução constitutiva da progressão da célula do fígado para o ciclo celular domina os mecanismos de reparo do DNA na presença de eventos mutacionais. Isso pode induzir mutações fixas do DNA e rearranjos cromossômicos, que são determinantes importantes de transformação celular; simultaneamente, a fibrose rompe a estrutura lobular normal e modifica as interações célula-célula e célula-interações das matrizes extracelulares, com perda adicional do controle sobre o crescimento celular. A integração do DNA do HBV no genoma hospedeiro ocorre em 90% dos CHC relacionados ao HBV e tem sido postulada como um evento inicial na infecção viral crônica. Até agora, nenhum gene específico foi identificado para ser alvo preferencial para a inserção de HBV. No entanto, a inserção em si pode induzir a instabilidade genômica geral. A desregulação de genes celulares que controlam a imortalização (*hTERT*), proliferação (*MAPK1*, A ciclina) e viabilidade (proteína 1 associada ao receptor TNF) foi observada.[33] As proteínas da superfície celular VHB têm sido mostradas para aumentar a proliferação dos hepatócitos e podem contribuir para a carcinogênese acumulando no retículo endoplasmático (RE), induzindo estresse do RE. A proteína X do HBV (HBx) também pode atuar como uma oncoproteína viral potencial. É um potente ativador transcricional, agindo em vários promotores virais e celulares. Ele influencia as vias de transdução de sinal no citoplasma e mitocôndrias. HBx também se liga a p53 e inibe vários processos críticos mediados por p53, incluindo ligação específica da sequência de DNA, transativação transcricional e apoptose.

FIGURA 30-12 Mecanismos de carcinogênese hepática induzida por vírus. (Adaptado de Fung J, Lai CL, Yuen MF: Hepatitis B and C virus – related carcinogenesis. Clin Microbiol Infect 15:964–970, 2009.)

Vírus de RNA: Vírus Linfotrófico das Células T humanas Tipo 1 e Vírus da Hepatite C

Após a infecção viral, o genoma viral RNA de fita simples é transcrito para uma cópia de DNA de fita dupla, que é então integrada ao DNA cromossômico da célula. A infecção retroviral é permanente. Os retrovírus oncogênicos transportam oncogenes derivados de genes celulares que na maior parte das vezes estão envolvidos em sinalização mitogênica e controle de crescimento. Exemplos de tais proto-oncogenes são proteína quinases, proteínas G, fatores de crescimento e fatores de transcrição. Por outro lado, os retrovírus que não possuem oncogenes podem causar tumores durante a integração no genoma celular. Se isso ocorrer próximo a proto-oncogenes celulares normais, o promotor forte e sequências de ampliação do pró-vírus (que permite replicação viral) também afetarão a expressão dos proto-oncogenes. Esse mecanismo é denominado *mutagênese insercional pró-viral*.

Vírus da Hepatite C

Ao contrário dos retrovírus, o HCV (um flavivírus RNA) parece não realizar a integração de seu DNA no genoma celular.[34] O mecanismo predominante de HCV no desenvolvimento do CHC parece ser indireto – ou seja, pela indução de lesão hepatocelular crônica, combinada com inflamação e regeneração celular do fígado. Várias proteínas do HCV têm sido implicadas em sua atividade carcinogênica.[35] Tanto a proteína central do HCV quanto a proteína NS3 modulam a expressão do inibidor p21WAF1 dependente de ciclina e afetam a atividade de p53. A proteína E2 interage com CD82, inibindo as células T e natural killer (NK). A proteína NS5A atua como um fator de transcrição e interage com vias sinalizadoras celulares e várias quinases reguladoras do ciclo celular para bloquear a resposta celular apoptótica à infecção persistente por HCV.

Helicobacter pylori

A infecção por *H. pylori* é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer gástrico. Ela foi a primeira bactéria vinculada a câncer humano e foi classificada como um carcinógeno do grupo 1 pela IARC em 1996. Os mecanismos pelos quais *H. pylori* causa câncer ainda são amplamente desconhecidos, mas acredita-se que envolvam características tanto do hospedeiro quanto bacterianas. A resposta inflamatória crônica à infecção provocada pelo *H. pylori* é considerada um importante mecanismo pela qual a infecção pode eventualmente levar à neoplasia. No entanto, não se sabe como e por que a infecção e inflamação selecionam determinados indivíduos, mas não outros, para estar na cascata neoplásica. O microambiente gástrico, como secreção ácida, pode desempenhar um papel-chave. Il-1β é um potente

inibidor da secreção ácida. Os polimorfismos do gene que codifica essa citocina e também o gene que codifica o gene antagonista do receptor IL-1β, partem do mesmo grupo de gene, e têm sido associados a maior risco de câncer gástrico.

A infecção com cepas de *H. pylori* que transportam o gene do antígeno A associado à citotoxina (*cagA*) associa-se ao carcinoma gástrico. O produto do gene *cagA*, CagA, é liberado para as células epiteliais gástricas pelo sistema bacteriano de secreção tipo IV, em essência, uma seringa molecular. Uma vez intracelular, CagA é tirosina-fosforilada pelas quinases da família SRC e pode especificamente ligar e ativar a oncoproteína celular SHP2. Assim, pode-se ver que a desregulação de CagA de SHP2 mimetiza uma situação onde SHP2 adquire uma mutação de ganho de função. Acredita-se que CagA seja importante durante as fases iniciais de carcinogênese gástrica, em particular da progressão de gastrite superficial à gastrite atrófica para metaplasia intestinal. Entretanto, a presença isolada de CagA não é suficiente para a transformação de células epiteliais gástricas para um fenótipo maligno.

Inflamação Crônica

A inflamação crônica na ausência de infecção tem sido há muito tempo relacionada ao desenvolvimento de câncer. Exemplos incluem o desenvolvimento de carcinoma de célula escamosa da pele em áreas de ulceração crônica (úlcera de Marjolin) e o alto risco de câncer colorretal em pacientes com colite ulcerativa. No entanto, as alterações exatas que ocorrem durante a inflamação crônica que levam à transformação maligna começaram a ser esclarecidas. Por exemplo, no câncer colorretal associado à colite ulcerativa, um mecanismo duplo tem sido proposto. A ulceração do epitélio expõe camadas celulares subjacentes aos conteúdos do lúmen intestinal. A flora intestinal desencadeia a via do fator nuclear κB (NF -κB) nos macrófagos, fazendo com que eles liberem agentes pró-inflamatórios como prostaglandinas, quimiocinas e interleucinas que indiretamente promovem a sobrevivência de transformados em células epiteliais.

Marcadores tumorais

Os marcadores tumorais são indicadores de alterações celulares, bioquímicas, moleculares ou genéticas em que se pode reconhecer a neoplasia. Essas são as medidas substitutas da biologia do câncer, proporcionando a inferência para o comportamento clínico do tumor. Isso é particularmente útil quando o câncer não é detectável clinicamente. A informação fornecida pode contribuir para o seguinte:

- Diagnóstico, distinguir doença benigna de maligna
- Correlacionam-se com a quantidade de tumor presente (dimensão)
- Permitir classificação de subtipo para pacientes em estádio mais acuradamente
- Ser prognóstica, tanto pela presença quanto pela ausência do marcador ou por sua concentração
- Guia para escolha da terapia
- Predizer a resposta à terapia

O marcador ideal tem três características importantes: primeiro, o marcador deve ser expresso exclusivamente pelo tumor específico. Em segundo lugar, a coleta da amostra para o ensaio do marcador tumoral deve ser fácil. Terceiro, o próprio ensaio deve ser reproduzível, rápido e a custo baixo. Atualmente, não existe nenhum marcador que preencha todos esses critérios para qualquer câncer, nem existe qualquer câncer no qual existam biomarcadores que descrevam completamente seu comportamento.

Os marcadores tumorais caem em três amplas categorias — proteínas, mutações genéticas e alterações epigenéticas (Quadro 30-2). Todas as três podem ser encontradas no próprio tecido do tumor. Os marcadores tumorais encontrados nos líquidos corporais, particularmente sangue e urina, têm maior potencial de aplicação clínica devido à facilidade de acesso a esses líquidos para análise e porque amostras repetidas permitem monitoramento *in vivo* do processo neoplásico – por exemplo, para progressão ou recidiva da doença, metástase e resposta à terapia.

Quadro 30-2 Marcadores Tumorais com Potencial Não Proteico

Marcadores com base em RNA

Transcritos próprios ou subexpresso

RNAs reguladores (p. ex., micro-RNAs)

Marcadores com base em DNA

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)
Translocações cromossômicas — *bcr-abl* (Filadélfia)
Alterações no número de cópias de DNA
Instabilidade de microssatélite
Alterações epigenéticas (p. ex., metilação do promotor diferencial)

De Ludwig JA, Weinstein JN: Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nat Rev Cancer 5:845 – 856, 2005.

Em vez de fornecer uma revisão exaustiva de todos os marcadores tumorais, esta seção destaca as principais categorias e a evidência do seu uso clínico.

Marcadores Tumorais de Proteína

As proteínas são o primeiro tipo identificado e, portanto, são considerados marcadores tumorais clássicos. Entretanto, apesar de décadas de pesquisa, poucas estão em uso clínico. As rotineiramente usadas frequentemente são limitadas por baixas sensibilidade e especificidade. Seus níveis de soro ou plasma geralmente se correlacionam com carga tumoral, pois elas são vertidas das neoplasias em expansão.

Antígeno Carcinoembrionário (CEA)

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é provavelmente o marcador tumoral mais estudado e seu uso clínico principal é para pacientes com câncer colorretal. É uma proteína oncofetal que está normalmente presente durante a vida fetal, mas pode ser vista em baixa concentração em adultos saudáveis. Estruturalmente, é uma glicoproteína com peso molecular de 200 kdA e é um componente do glicocálice, localizado no lado luminal da membrana das células intestinais epiteliais normais. O CEA é membro de uma grande família de proteínas relacionadas à superfamília do gene da imunoglobulina. A própria molécula é secretada na circulação e também é encontrada nas secreções mucosas do estômago, intestino delgado e árvore biliar. Embora sua função exata seja desconhecida, tem-se mostrado que o CEA está envolvido na adesão celular e é capaz de inibir a apoptose induzida por perda de ancoragem à MEC.

Exame

Kits de imunoensaio permitem que se determinem os níveis séricos de CEA acuradamente, com reprodutibilidade, e são relativamente baratos. Níveis séricos normais são inferiores a 2,5 ng/mL, limítrofes de 2,5 a 5,0 ng/mL e elevados se maiores que 5,0 ng/mL. Níveis limítrofes ocorrem com distúrbios benignos como doença inflamatória intestinal (DII), pancreatite, cirrose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e o tabagismo também pode aumentar o CEA; o limite superior do normal em fumantes deve ser considerado como sendo de 5 ng/mL.

Rastreamento

O CEA não é útil como teste de rastreamento devido à sua baixa sensibilidade na doença em estádio inicial. Níveis elevados de CEA ocorrem em apenas 5 a 40% dos pacientes com doença localizada.

Prognóstico

Níveis elevados de CEA refletem a carga do tumor presente. O grau de elevação do CEA se correlaciona com estádio avançado da doença e, portanto, os níveis de CEA têm valor prognóstico. O CEA sérico pré-operatório é um preditor independente de sobrevida – quanto mais alto o nível sérico pré-operatório, pior o prognóstico. Esse efeito persiste mesmo após os pacientes serem estratificados para ressecabilidade e extensão da invasão local do tumor. A sobrevida de cinco anos é significativamente pior em pacientes com elevados níveis de CEA pré-operatório em comparação com aqueles com um nível CEA pré-operatório normal. Além disso, uma sobrevida de cinco anos é mais alta em pacientes cujo nível de CEA pré-operatório normalizou no período pós-operatório. Por fim, os pacientes com níveis de CEA pré-operatórios elevados têm maiores taxas de recidiva do que aqueles com níveis normais de CEA.

Monitoração

A aplicação mais comum do CEA é monitorar pacientes para doença recidivada. O CEA é mais sensível para metástases hepáticas ou retroperitoneais e relativamente insensível para envolvimento local, pulmonar ou peritoneal. Aproximadamente 75% dos pacientes com CCR recidivado têm nível de CEA sérico elevado antes de desenvolver sintomas. Entretanto, o padrão ou magnitude da elevação nos níveis de CEA não tem valor na diferenciação entre recidiva local e doença disseminada. No entanto, como as elevações dos níveis de CEA podem ser transitórias, as medidas repetidas devem ser realizadas como confirmação da tendência. Uma tendência crescente confirmada no nível de CEA justifica uma avaliação para recidiva da doença.

Como o CEA reflete o volume e a extensão da doença, ele é útil no monitoramento da resposta à quimioterapia em pacientes com câncer metastático. Um nível elevado de CEA é um fator independente associado a uma sobrevida curta e progressão da doença em vigência de quimioterapia com 5-fluorouracil em pacientes com câncer colorretal metastático. Pacientes com câncer avançado cujos níveis de CEA diminuem durante a quimioterapia sobrevivem significativamente mais do que aqueles cujos níveis de CEA não mudam ou aumentam.

α-Fetoproteína

α-Fetoproteína (AFP) é usada na detecção e no tratamento do CHC. É um antígeno oncofetal que consiste em um polipeptídeo de cadeia única com peso molecular de 700 kDa. Os níveis são elevados no feto, caem para níveis baixos após o nascimento e são elevados durante a gravidez. É sintetizada por hepatócitos e tecidos gastrointestinais endodermicamente derivados.

Exame

AFP é medida usando *kits* de imunoensaio, um ensaio de imunoabsorção ligado a enzima (ELISA) ou radioimunoensaio (RIA). O limite superior do normal para uma adulta saudável não grávida é menor que 25 ng/mL. Não existem níveis detectáveis de AFP em 10 a 20% dos carcinomas hepatocelulares. Os níveis também são elevados no câncer do testículo não seminomatoso, para o qual é um marcador tumoral valioso (ver adiante). As elevações significativas (>5 ng/mL) de AFP sérica níveis são observadas em 20% dos pacientes com câncer gástrico ou pancreático e 5% dos pacientes com colorretal ou câncer de pulmão. Níveis elevados também são observados na hepatite, DII e cirrose.

Rastreamento

A AFP tem uma sensibilidade estimada de 25 a 75%, especificidade de 76 a 94% e valor preditivo positivo (VPP) de 9 a 50%. No entanto, observa-se que a sensibilidade e especificidade variam com o valor de corte escolhido. Se definir a 20 ng/mL, a sensibilidade e especificidade são de 30 e 87%, respectivamente; mas se subir para 100 e 400 ng/mL, a sensibilidade e especificidade variam de 72 a 56% e 70 a 94%, respectivamente.

A combinação de AFP e ultrassom melhora a eficácia do rastreamento. Um estudo de vigilância com 1.125 pacientes com VHC relatou uma sensibilidade de 100% com uma combinação de AFP e ultrassom em comparação com uma sensibilidade de 75% para AFP isolada e 87% para ultrassom apenas.[36] A análise de custo-efetividade calcula os custos de cada ano de vida adicional ganhado em termos de qualidade-anos de vida ajustados (QALYs). Um QALY de menos de 50.000 dólares é considerado custo-eficaz. Nos Estados Unidos, os estudos têm sugerido que a vigilância de pacientes com cirrose relacionada ao HCV com uma combinação de AFP e uma modalidade de imagem (ultrassom ou TC) seria ganhar QALY a um custo aceitável. [37-39]

Prognóstico

A concentração de AFP reflete o tamanho do tumor, com níveis superiores a 400 ng/mL associados a tumores maiores. Como resultado, tem-se mostrado que a AFP se correlaciona com estádio e prognóstico. A taxa de aumento, expressa como tempo de duplicação da AFP, também tem sido associada a prognósticos piores.

Monitoração

O nível de AFP mostrou diminuição após ressecção ou ablação. Após a ressecção completa, os níveis de AFP devem diminuir e permanecer inferiores a 10 ng/mL. Shirabe *et al.*[40] descobriram que em pacientes

com CHC cujos níveis pré-operatórios de AFP foram maiores do que 100 ng/mL e nos quais a AFP pós-operatória não caía abaixo de 20 ng/mL, a recidiva precoce no primeiro ano do pós-operatório deve ser fortemente suspeitada. Em pacientes cujos níveis de AFP normalizam no período pós-operatório, uma elevação subsequente na AFP no curso de medidas séricas seriadas revelou ser o melhor indicador de doença recidivada. Foi a primeira anormalidade medida em 34% desses pacientes. Entretanto, em alguns pacientes que tinham níveis séricos elevados de AFP com seu CHC primário, os níveis pós-operatórios de AFP foram duvidosos na detecção de recidiva. Cinco (12%) pacientes não tiveram níveis séricos elevados, apesar da presença de doença recidivante.

O crescimento do tumor após o tratamento com quimioembolização não coincide com o aumento da taxa do nível de AFP ou o tamanho do tumor. Os níveis de AFP em geral diminuem em resposta à quimioterapia eficaz. O monitoramento do nível de AFP, portanto, evita o uso prolongado de quimioterapia ineficaz e potencialmente tóxica.

Antígeno 19.9 do Carboidrato

O antígeno 19.9 (CA 19.9) do carboidrato é amplamente usado como marcador sérico de câncer do pâncreas, mas seu uso é limitado ao monitoramento da resposta à terapia, não como um marcador no diagnóstico. É uma glicoproteína do tipo mucina expressa na superfície das células do câncer pancreático e foi inicialmente detectada por anticorpos monoclonais surgidos contra linhagens de células de câncer colônico em um modelo de rato. O epítopo do CA 19.9 normalmente está presente na árvore biliar. A doença do trato biliar, tanto aguda como crônica, pode elevar os níveis séricos de CA 19.9.

Exame

O marcador CA 19.9 é detectado usando um imunoensaio, com o limite superior do normal para um adulto saudável, sendo 37 U/mL. A sensibilidade do CA 19.9 no diagnóstico de câncer pancreático varia de 67 a 92%, com especificidade variando de 68 a 92%. A utilidade do CA 19.9 como marcador no diagnóstico é limitada de várias formas. Primeiramente, pacientes com um Lewis negativo (Le^a), um antígeno de grupo sanguíneo, não podem sintetizar CA 19.9; portanto este não deve ser usado como um marcador sorológico nestes indivíduos, que compõem cerca de 10% da população. Segundo, os pacientes com doença do trato biliar benigna podem ter níveis de até 400 U/mL, com 87% tendo concentrações mais altas do que 70 U/mL. Números significativos de pacientes com pancreatite, aguda ou crônica, também têm níveis elevados. Terceiro, além de no câncer pancreático, os níveis de CA 19.9 também estão elevados em pacientes com outros cânceres, incluindo aqueles da árvore biliar (95%), estômago (5%), cólon (15%), fígado (CHC, 7%) e pulmão (13%). Por último, os níveis de CA 19.9 adicionam poucas informações clinicamente úteis para a determinação dos níveis do CEA.

Rastreamento

O CA 19.9 não é útil como uma modalidade de triagem devido à sua baixa sensibilidade na doença em estádio inicial. Com níveis aumentados de CA 19.9, o diagnóstico de câncer pancreático torna-se mais acurado. Quando um nível de corte de 100 U/mL é usado, vários estudos demonstraram que embora a sensibilidade varie de 60 a 84%, a especificidade para câncer de pâncreas é de pelo menos 95%. Níveis acima de 1.000 U/mL são sempre diagnósticos de câncer pancreático. Por causa de sua frequente elevação na doença do trato biliar benigna, CA 19.9 não é útil para distinguir estenoses de ductos biliares distais benignos de malignos.

Prognóstico

Em pacientes com câncer pancreático que têm CA 19.9 detectável no soro, o nível tem-se correlacionado com o tamanho e a extensão do tumor. Por exemplo, níveis mais altos de CA 19.9 correlacionam-se tipicamente com estádio mais avançado do tumor, e mais de 95% dos pacientes com doença irressecável têm níveis acima de 1.000 U/mL. Dos pacientes que se submetem a ressecção curativa, aqueles cujos níveis de CA 19.9 retornaram ao normal tiveram sobrevida maior do que aqueles cujos níveis diminuíram mas nunca normalizaram.

Monitoração

A medida seriada do CA 19.9 é usada para monitorar a resposta à terapia. Uma elevação no nível do CA 19.9 após ressecção curativa tem mostrado preceder os sintomas clínicos ou evidências no TC de recidiva de dois a nove meses. Em pacientes com doença irressecável ou metastática, em uso de quimioterapia, a

manutenção dos níveis elevados de CA 19.9 reflete insucesso do tratamento. Entretanto, em ambos os quadros, a ausência de terapias alternativas eficazes limita a utilidade da monitoração seriada do CA 19.9.

Antígeno Prostático Específico (PSA)

O antígeno prostático específico (PSA) é uma protease serina formada no epitélio prostático e secretada nos ductos prostáticos. Sua função é digerir o gel que é formado no líquido seminal após ejaculação. Sob circunstâncias normais, apenas pequenas quantidades de PSA extravasam para a circulação. Com aumento da glândula (p. ex., nos pacientes com hiperplasia prostática benigna [HPB]) ou distorção de sua arquitetura, os níveis séricos de PSA aumentam. Assim, o PSA é considerado um tecido específico, em vez de um marcador específico do câncer da próstata; pacientes que foram submetidos a prostatectomia radical curativa e mulheres, não tem PSA detectável.

Exame

O PSA é detectado através de imunoensaio. Além de HPB, outras situações nas quais os níveis séricos PSA podem estar elevados incluem prostatite e alguma manipulação da próstata (massagem, biópsia ou exame retal digital). Estudos iniciais estabelecem o limite superior normal para o PSA em 4 ng/mL, com níveis superiores a 10 ng/mL suspeitos de malignidade e níveis de 4 a 10 ng/mL sendo indeterminados. Desde então, descobriu-se que o limite superior de variação do normal do PSA aumenta com a idade. O limite é de 2,5 ng/mL para aqueles com idade entre 40 e 49 anos; 3,5 ng/mL para aqueles com 50 a 59; 4,5 ng/mL para os 60 a 69; e 6,5 ng/mL para os 70 ou mais. A taxa de aumento de PSA em um homem normal de 60 anos é 0,04 ng/mL/ano.

A expressão do PSA em relação a volume prostático e tempo também ajuda a diferenciar o câncer de condições benignas quando o nível PSA é inferior a 10 ng/mL, porém acima do limite superior do normal para a idade do paciente. A densidade do PSA é definida como a razão do PSA para o volume prostático, conforme medida por ultrassom transretal ou imagem de ressonância magnética. As densidades mais altas de PSA são mais sugestivas de malignidade em comparação com HPB porque a quantidade de PSA liberada por grama do câncer de próstata é significativamente maior do que a liberada do tecido prostático normal.

A relação do PSA total livre também revelou melhorar a especificidade do diagnóstico do câncer de próstata na variação de PSA de 4 a 10 ng/mL. A inclinação do PSA (também conhecida como velocidade do PSA) é a taxa de alteração na concentração de PSA ao longo do tempo. Para indivíduos com níveis iniciais abaixo de 4,0 ng/mL, uma inclinação PSA acima de 0,75 ng/mL/ano é considerada significativa; para pacientes cujo nível basal é maior que 4,0 ng/mL, uma inclinação superior a 0,4 ng/mL é considerada significativa.

Rastreamento

O PSA é amplamente usado como ferramenta de rastreamento para câncer de próstata porque permite a detecção precoce e o diagnóstico dessa doença. No entanto, seu uso tem sido questionado pelos resultados de dois estudos recentes.[41] O European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) randomizou 162.387 homens para rastreamento com PSA ou ausência de triagem. Com um acompanhamento médio de nove anos, houve 214 mortes por câncer de próstata no grupo de triagem e 326 no grupo de controle, resultando em uma relação de taxa ajustada para morte de 0,8 para o grupo de rastreamento. Em outras palavras, para evitar uma morte por câncer de próstata, mais de 1.400 homens precisam ser avaliados e 48 pacientes tratados. No Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary Cancer (PLCO), foram randomizados 76.693 homens; com uma média de sete anos de acompanhamento, a mortalidade entre os grupos de rastreamento e de controle não foi diferida (razão da taxa de morte, 1,1). Esses dados têm adicionado às preocupações relacionadas ao excesso de diagnósticos e tratamento desta doença, efeitos relacionados à qualidade de vida do paciente. Os estudos de necropsia descobriram que o câncer de próstata pode ser encontrado em 55% dos homens na quinta década de vida e em 64% na sétima década, indicando, assim, que uma proporção significativa desses cânceres não é letal. Apenas um em oito cânceres detectados por rastreamento tem probabilidade de evoluir para o óbito se deixado sem tratamento.

Monitoração da Resposta à Terapia

Após ressecção cirúrgica, o nível do PSA deve normalizar após duas a três semanas. Pacientes cujo nível PSA permaneceu elevado por seis meses após a prostatectomia radical provavelmente desenvolveram

recidiva da doença. Em contrapartida, leva três a cinco meses para o nível de PSA se normalizar após radioterapia. Entretanto, a falha do nível de PSA em normalizar após radioterapia também prediz persistência da neoplasia. Um aumento no nível PSA sérico geralmente é o primeiro sinal de recidiva ou progressão metastática. Em pacientes com doença avançada, os níveis de PSA também são usados para monitorar a resposta à terapia sistêmica.

Antígeno 125 do Carboidrato (CA 125)

O antígeno 125 do carboidrato (CA 125) é um epítopo de carboidrato em um antígeno de carcinoma de glicoproteína. Está presente no feto e é derivado do epitélio celômico, incluindo peritônio, pleura, pericárdio e âmnio. Em adultos saudáveis, o CA 125 tem sido detectado por imuno-histoquímica no epitélio da tuba uterina, endométrio e endocérvice. Entretanto, nem o epitélio adulto nem o fetal expressam CA 125.

Exame

Os níveis de CA 125 são medidos através de imunoensaio, com o limite superior do normal estabelecido em 35 U/mL. Níveis elevados são detectados em 80% das pacientes com câncer ovariano. Nas pacientes com massas ovarianas, um nível elevado de CA 125 tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de aproximadamente 90% para malignidade. Ele também é detectável em uma alta percentagem de pacientes com câncer da tuba uterina, endométrio e cérvice, bem como em processos malignos não ginecológicos do pâncreas, cólon, pulmão e fígado. Condições benignas em que o nível CA 125 esteja elevado incluem endometriose, adenomiose, miomas uterinos, doença inflamatória pélvica, cirrose e ascite. Como para CA 19.9 em pacientes com câncer pancreático, o marcador tumoral é um adjunto ao diagnóstico, em vez de ser diagnóstico por si mesmo.

Rastreamento

Isoladamente, CA 125 não é útil como ferramenta diagnóstica para câncer de ovário devido a sua baixa especificidade. Entretanto, o United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening avaliou a efetividade do CA 125 em mulheres pós-menopausa. Nesse estudo, as mulheres classificadas como de alto risco de acordo com seus níveis de CA 125 são adicionalmente rastreadas com ultrassom transvaginal. Os resultados finais deste estudo são esperados em 2014.

Prognóstico

Os pacientes com níveis elevados de CA 125 no momento do diagnóstico têm pior prognóstico em comparação aos pacientes com níveis normais. Níveis absolutos de CA 125 não se correlacionam claramente com o estádio do tumor, embora com estádio avançado uma percentagem maior de pacientes tem elevados níveis de CA 125 – 50% de pacientes em estádio I, 70% dos pacientes em estádio II, 90% do estádio III e 98% dos pacientes em estádio IV.

Monitoração da Resposta à Terapia

O CA 125 tem valor no monitoramento do curso da doença. A resposta parcial ou completa à terapia associa-se à redução nos níveis de CA 125 em mais de 95% dos pacientes. Níveis aumentados de CA 125 correlacionam-se com recidiva da doença e precedem a evidência clínica ou por imagem de recidiva por uma média de três meses. Quando níveis crescentes de CA 125 são usados como uma indicação cirúrgica (segundo tempo de laparotomia), a recidiva é encontrada em aproximadamente 90% dos pacientes.

Os níveis de CA 125 no líquido peritoneal podem ser mais sensíveis que os níveis séricos. Assim, em pacientes cujo nível sérico de CA 125 normaliza durante a terapia, os níveis de CA 125 do líquido peritoneal podem ter melhor capacidade de distinguir pacientes com doença residual do que daqueles sem a doença. O limite superior do normal para CA 125 do líquido peritoneal é 200 U/mL.

α-Fetoproteína e Gonadotrofina Coriônica Humana em Tumores de Células Germinativas Testiculares

Os cânceres testiculares não seminomatosos compreendem vários tipos histológicos diferentes, incluindo carcinoma embrionário, sinciciotrofoblastos (coriocarcinoma), tumores do saco vitelino e teratomas. A expressão do marcador pode ser prevista com base no tipo histológico predominante. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é detectada em mais de 90% dos coriocarcinomas, enquanto a AFP é expressa

por 90 a 95% dos tumores do saco vitelino, 20% dos teratomas e 10% dos carcinomas embrionários.

Diagnóstico

Dos pacientes com tumores de células germinativas testiculares seminomatosos, cerca de 50% terão elevados níveis séricos de hCG e 60% de AFP, enquanto qualquer marcador é elevado em 90% dos casos. A determinação de ambos os níveis de marcador é importante, porque quase 50% desses tumores secreta apenas uma dessas substâncias. Além da alta taxa de positividade do marcador, houve poucos casos de níveis séricos falsamente elevados de hCG e AFP em pacientes sem câncer testicular. A presença de um tumor de testículo em combinação com um nível elevado de AFP ou HCG é sugestiva para câncer, sem ser diagnóstica. Níveis elevados desses marcadores em um homem com menos de 40 anos sem sinais de um tumor de testículo podem indicar câncer de célula germinativa extratesticular.

Prognóstico

Uma concentração absoluta de AFP maior que 500 ng/mL ou nível de hCG acima de 1.000 ng/mL prediz um prognóstico ruim. Esses marcadores tumorais são úteis para identificar biologicamente categorias distintas de tumores morfologicamente semelhantes. Em um estudo com níveis de pré-tratamento de AFP e hCG, 92% dos pacientes com níveis normais de ambos os marcadores atingiram remissão completa em comparação com 26% daqueles com elevados níveis de AFP, 46% com elevados níveis de hCG somente e 35% com elevações de ambos. Da mesma forma, quando comparando grupos de pacientes com cargas de doença semelhantes, aqueles com níveis elevados de marcador têm pior prognóstico comparado àqueles com níveis normais de marcador.[42]

Monitoração

Na maioria dos pacientes com tumores de células germinativas não seminomatosas, os níveis do marcador tumoral correlacionam-se com a resposta à quimioterapia. A taxa de declínio de marcador (meia-vida), calculada por determinações semanais após o início da quimioterapia, pode ser usada para identificar precocemente os pacientes que respondem mal à quimioterapia. Meias-vidas mais longas do que 3,5 dias para hCG ou mais de sete dias para AFP é sugerida para os pacientes que necessitam de terapia agressiva, como altas doses de quimioterapia em combinação com transplante de células-tronco. Entretanto, existe uma percentagem significativa de pacientes cujos níveis dos marcadores tumorais caem apesar da falha de seus tumores em regredir com a terapia.

Após completar a terapia primária, concentrações aumentadas do marcador, mesmo na ausência de outras características de recidiva, podem levar à quimioterapia de resgate. Portanto, é importante excluir resultados falso-positivos. O nível de hCG deve ser medido na urina, na qual a concentração deve ser semelhante ao do soro. Em contraste, substâncias que interferem não são excretadas na urina. Quimioterapia intensiva pode induzir hipogonadismo com níveis associados de hCG de até 5 a 10 UI/litro. Ela pode ser diferenciada de recidiva pela medição do hormônio luteinizante (LH) e níveis de hormônio folículo estimulante (FSH); como o estado pós-menopausa em mulheres, os níveis acima de 30 a 50 UI/litro indicam que o hCG é derivado da hipófise.

Marcadores com Base no DNA

Mutações específicas nos oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de incompatibilidade podem funcionar como biomarcadores. Essas mutações podem ser da linhagem germinativa, como o proto-oncogene *RET* da MEN2 e o gene *APC* da PAF, ou mutações somáticas, como a ocorrência de mutações de *p53* em uma ampla variedade de tumores. Anormalidades cromossômicas, tais como a translocação 9:22 que cria o oncogene *bcr-abl*, também são úteis como biomarcadores. Polimorfismos específicos de nucleotídeo único têm sido identificados em associação com maior risco de cânceres específicos, e tem-se mostrado que a avaliação do haplótipo prediz a suscetibilidade a vários cânceres, inclusive câncer de próstata, mama, pulmão e cólon.

Os marcadores com base em DNA estão começando a ter uma profunda influência na prática clínica. Por exemplo, o estado de amplificação de HER-2/neu está, agora, sendo rotineiramente utilizado para guiar o tratamento com trastuzumabe em pacientes com câncer de mama. Em abril de 2009, a American Society of Clinical Oncology emitiu um parecer clínico provisório (PCO)[43], abordando a utilidade do teste de mutação de gene *KRAS* em pacientes com carcinoma colorretal metastático para predizer a resposta à terapia com anticorpo monoclonal (MoAb) anti-EGFR com cetuximab ou panitumumab. O resumo dos

resultados de cinco estudos randomizados e dos outros cinco estudos de braço único recomendou que todos os pacientes com carcinoma colorretal metastático, que são candidatos à terapia com anticorpo anti-EGFR tenham seu tumor testado para a mutação *KRAS*. Se for detectada a mutação *KRAS* no códon 12 ou 13, esses pacientes não devem receber terapia com anticorpo anti-EGFR como parte de seu tratamento. Isso representa o primeiro passo importante para o tratamento individualizado para pacientes com câncer colorretal metastático.

De maneira semelhante, as mutações somáticas EGFR descobertas representam um importante mecanismo de resistência aos inibidores da tirosina quinase (TKIs) no câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC). As deleções no éxon 19 e L858R estão associadas com a resposta de NSCLC à monoterapia gefitinibe ou erlotinibe, enquanto as mutações no éxon 20 (particularmente a mutação de ponto T790M) conferem resistência ao erlotinibe e gefitinibe.[44] Como resultado, análise de mutação do *EGFR* está sendo usada para identificar pacientes que são suscetíveis a responder à monoterapia com TKIs.

Alterações Epigenéticas

Os testes para as mudanças epigenéticas ainda estão em etapa inicial e não foram clinicamente pesquisados. Entretanto, têm grande potencial por várias razões. Primeiro, ensaios com DNA para metilação aberrante são mais fáceis e mais sensíveis do que aqueles para mutações de ponto. Segundo, os padrões de metilação do DNA específicos para câncer podem ser detectados em DNA livre derivado de tumor na corrente sanguínea e em células de tumor epitelial espalhadas no seu lúmen. Essa facilidade de acesso ao meio de amostra pode facilitar os esforços na detecção e monitoração do câncer. Terceiro, os perfis de metilação do DNA são mais química e biologicamente estáveis que o RNA ou a maioria das proteínas. Assim, eles podem ser detectados mais confiavelmente em diversos líquidos biológicos. Os estudos de metilação de biomarcadores têm sido realizados em uma variedade de cânceres, inclusive de mama, esôfago, gástrico, colorretal e de próstata. As fontes do DNA têm incluído plasma, soro, urina, escarro e saliva. Várias observações gerais foram feitas. As fontes de líquido biológico marcadas de DNA, como urina para câncer de bexiga, tendem a dar sensibilidades clínicas mais altas que a análise do plasma ou do soro. Em contrapartida, a especificidade da detecção de plasma ou soro de marcadores específicos de tumor foi descoberta como altíssima – aproximadamente 100%. Ensaios de metilação do DNA combinados podem complementar os métodos de rastreamento existentes com alta sensibilidade, mas baixa especificidade, como o PSA no câncer de próstata. Uso de painéis de alvo de metilação nesses estudos melhorou a sensibilidade clínica do ensaio.

Aplicações Potenciais

Detecção Precoce

Embora o silenciamento epigenético anormal de genes possa ocorrer em qualquer momento durante a carcinogênese, ele parece ocorrer com mais frequência cedo no processo de transformação. Focos de criptas aberrantes, que contêm células epiteliais colônicas hiperplásicas pré-neoplásicas, foram encontrados para conter a metilação anormal nas regiões promotoras de genes envolvidos na ativação anormal da via de sinalização Wnt.[45] A detecção de padrões de metilação anormal nas células histologicamente normais pode emergir como marcadores úteis para avaliação do risco de câncer.

Predizer a Resposta à Terapia

A metilação de genes específicos pode ser associada ao comportamento biológico do tumor. Vários estudos relataram associações entre marcadores de metilação do DNA e resposta à quimioterapia. O trabalho mais extenso foi feito na hipermetilação CpG do gene metiltransferase (MGMT) do DNA O6-metilguanina, que parece conferir sensibilidade a vários agentes quimioterapêuticos alquilantes. A metilação de MGMT foi associada à sobrevida prolongada nos pacientes com glioma tratados com carmustina e em pacientes com linfoma de célula B difuso tratados com ciclofosfamida como parte de esquemas multidrogas.[46] Widschwendter *et al.*[47] estudaram a correlação entre perfis de metilação e estado do receptor de hormônio no câncer de mama. Em particular, descobriram que a metilação do gene *ESR1* e do gene *PGR* era o melhor preditor de estado do receptor de progesterona e estrogênio, respectivamente. Além disso, a metilação de *ESR1* realizava o estado do receptor de hormônio como um preditor de resposta clínica nos pacientes tratados com tamoxifeno. Os marcadores de metilação individuais, como o

promotor E-caderina, também são ligados a metástases do câncer de mama.

Prognóstico

A metilação anormal de combinações de genes tem sido associada a resultado ruim.

Por outro lado, observa-se que a perda de metilação está sendo cada vez mais reconhecida como um importante evento na carcinogênese.[31] Ilhas CpG hipometiladas têm sido associadas à ativação de genes próximos. Por exemplo, a hipometilação do promotor para o antígeno CAGE do câncer de testículo se correlaciona com a expressão aumentada do gene; ela é encontrada em lesões pré-malignas do estômago.[48] Exemplos semelhantes de promotores demetilados, ativando seus genes adjacentes foram encontrados em uma série de outros cânceres, incluindo os do cólon, pâncreas, fígado, endométrio, pulmão e colo de útero. Em um estudo da carcinogênese ovariana,[49] a hipometilação do centrômero e DNA de satélite justacentromérico foi encontrada aumentada em tumores de estádio avançado ou de alto grau, e essa forte hipometilação era um marcador independente de prognóstico reservado. Além disso, a hipometilação de amplo genoma também foi detectada em células neoplásicas e pode contribuir para a instabilidade genômica.[45]

Perfis de metilação do DNA, examinando a hipermetilação e hipometilação, podem fornecer mais conhecimentos sobre comportamento tumoral do que qualquer perfil sozinho.

Marcadores com Base em RNA

Os marcadores com base em RNA foram identificados no contexto de expressão global de mRNA por tecnologias de altos instrumentos analíticos. Estes microarranjos (*chips* de DNA) permitem a expressão de 30.000 a 40.000 genes humanos ser medida em uma única experiência. Então, a modelagem estatística permite a seleção de grupos de genes, impressões digitais, que melhor distinguem a situação da doença.

Sparano e Paik[50] descreveram um algoritmo para predizer a probabilidade de recidiva a distância em pacientes com câncer de mama com linfonodo negativo tratado com tamoxifeno, com base na expressão dos 21 genes no tecido tumoral. Este ensaio multigênico, conhecido como Oncotype DX, inclui 16 genes associados ao tumor e cinco genes de referência, e o resultado é expresso como uma Escore de Recidiva (ER). Os altos níveis de expressão de genes favoráveis resultam em uma ER menor, enquanto altos níveis de expressão de genes desfavoráveis resultam em uma ER maior. Os estudos de validação têm demonstrado que esse ensaio é mais preciso em predizer resultados clínicos em ER-positivo, pacientes de câncer de mama com linfonodo negativo tratadas com tamoxifeno, que em casos com características clinicopatológicas tradicionais. Vários estudos verificaram que o uso desse teste alterou a escolha do tratamento em aproximadamente 25% dos pacientes. Em um esforço maior para integrar o teste genético e os testes clínicos, o Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx), ou TAILORx, usará este ensaio do gene 21 para atribuir o tratamento em pacientes que têm uma baixa ER (terapia hormonal isolada) ou alta ER (terapia químio-hormonal), com aqueles que têm uma ER de médio porte sendo aleatoriamente determinado para terapia químio-hormonal (braço de tratamento-padrão) ou terapia hormonal isolada (braço experimental). É esperado a conclusão do estudo até o fim de 2009.

O ensaio MammaPrint é outro ensaio multigênico, utilizando 70 genes, projetados para individualizar o tratamento para pacientes com receptor de estrógeno positivo ou negativo, câncer de mama com linfonodo negativo. Sua precisão para selecionar pacientes de câncer de mama em estádios iniciais que são altamente suscetíveis a desenvolver metástases a distância e, portanto, podem se beneficiar mais da quimioterapia adjuvante, está sendo testada prospectivamente em ensaio clínico MINDACT ((Microarray In Node-Negative Disease May Avoid ChemoTherapy).[51]

Perfil Proteômico

A proteômica é o estudo de todas as proteínas expressas pelo genoma. Basicamente, as mutações genéticas são manifestadas no nível da proteína e envolvem desordem na função da proteína e comunicação nas células doentes e em seu microambiente. A execução do processo de doença ocorre pela função alterada da proteína. Acredita-se que os biomarcadores tumorais de proteína sejam proteínas de baixa abundância (concentrações na variação nanomolar) que são cultivadas das células tumorais ou a partir da interface tumor-hospedeiro na circulação. A detecção e medida dessas proteínas proporcionam informação sobre o comportamento clínico do tumor. O perfil proteômico usando tecnologias de espectometria de massa gera complexas impressões digitais dos picos de íon correspondentes a

concentrações de proteína, que podem estar correlacionadas com os estados da doença. Vários estudos, utilizando amostras de sangue (plasma ou soro), urina e suco pancreático, têm demonstrado a praticabilidade dessa tecnologia para descoberta de biomarcadores e para a detecção precoce de cânceres de ovário, mama, próstata e pancreático. A identificação de assinaturas reproduzíveis de proteína de doenças específicas tem o potencial de atingir sensibilidade e especificidade diagnósticas muito mais altas que possivelmente com os biomarcadores atualmente disponíveis. O perfil proteômico carece de uma metodologia padronizada e demanda tempo e trabalho intenso. Entretanto, essas tecnologias ainda não estão prontas para uso clínico rotineiro. Seu papel principal é na descoberta de biomarcadores de proteína. Os biomarcadores candidatos descobertos por esse processo podem ser validados com técnicas imunométricas-padrão após o desenvolvimento de anticorpos específicos.

Nitidamente, o futuro é bastante promissor para o maior uso de biomarcadores no tratamento clínico dos pacientes com câncer (Tabela 30-8). Espera-se que combinações de marcadores tumorais e de diferentes tipos sejam desenvolvidas e sejam incorporadas aos critérios formais da terapia oncológica. Também existirá delineamento adicional do papel dos marcadores tumorais na predição da resposta à terapia biológica e de outros tipos.

Tabela 30-8

Biomarcadores e Terapias Direcionadas Biologicamente

CÂNCER	BIOMARCADOR	TERAPIA
Mama	Receptor de estrógeno, receptor de progesterona	Tamoxifeno, inibidores de aromatase
Linfoma	CD20	Rituximabe
Leucemia mieloide crônica (LMC)	*BCR-abl*	Imatinib
Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	*c-kit*	Imatinib
Câncer de pulmão de células não pequenas	Mutação *EGFR*	Gefitinibe
Mama	*HER2/neu*	Trastuzumab

Expressão de biomarcador está sendo cada vez mais utilizada, independentemente de critérios formais de estádio, para decidir quais pacientes recebem terapias biologicamente direcionadas.

De Ludwig JA, Weinstein JN: Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nat Rev Cancer 5:845 – 856, 2005.

Leituras sugeridas

Allegra, C. J., Jessup, J. M., Somerfield, M. R., et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2091–2096. *Este artigo resume o papel e a lógica para os testes de mutação KRAS para determinar o tratamento em pacientes com câncer colorretal metastático.*

Almog, N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. *Cancer Letters*. 2010; 294:139–146. *Uma revisão das evidências científicas que os tumores adquirem a capacidade de induzir a angiogênese.*

Clark, W. H., Jr., Elder, D. E., Guerry, D. T., et al. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*. 1984; 15:1147–1165. *Este artigo resume as observações de progressão do tumor e define a série de lesões proliferativas que constituem a progressão da neoplasia melanocítica para melanoma maligno. Com base em suas observações, os autores fornecem um paradigma para o desenvolvimento de neoplasia em geral e fornecem uma lista de seis etapas lesionadas.*

Dunn, G. P., Old, L. J., Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21:137–148. *Este artigo revisa a evidência para a vigilância imunológica de câncer.*

Fearon, E. R., Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61:759–767. *O primeiro modelo genético tumorigênese envolvendo uma série de mutações genéticas, incluindo a ativação mutacional de oncogenes e inativação de genes supressores de tumor.*

Feinberg, A. P., Tycko, B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:143–153. *Excelente revisão do desenvolvimento e o progresso do campo emergente da epigenética do câncer, com uma discussão de hipometilação, hipermetilação, perda de impressão e modificação da cromatina.*

Hanahan, D., Weinberg, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100:57–70. *Os autores fornecem uma visão geral abrangente das características fisiológicas e moleculares comuns de câncer.*

Knudson, A. G. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1:157–162. *Este artigo fornece uma perspectiva sobre o número de mutações genéticas que levam ao câncer usando o retinoblastoma como modelo.*

Korsmeyer, S. J. Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel proto-oncogenes. *Annu Rev Immunol*. 1992; 10:785–807. *Revisão de translocações cromossômicas nos tumores linfoides que levaram à descoberta de novos proto-oncogenes, incluindo a família de oncogenes que regulam a morte celular programada e o primeiro membro familiar descoberto bcl-2.*

Sparano, J. A., Paik, S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:721–728. *Este artigo revisa o uso do ensaio Oncotype DX na tomada de decisão clínica para pacientes com câncer de mama e linfonodo negativo, tratadas com tamoxifeno.*

Referências bibliográficas

1. Dunn, G. P., Old, L. J., Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21:137–148.
2. Hanahan, D., Weinberg, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100:57–70.
3. Thun, M. J., DeLancey, J. O., Center, M. M., et al. The global burden of cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010; 31:100–110.
4. Sener, S. F., Grey, N. The global burden of cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 92:1–3.
5. Yancik, R. Population aging and cancer: A cross-national concern. *Cancer J*. 2005; 11:437–441.
6. Hutchins, L. F., Unger, J. M., Crowley, J. J., et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med*. 1999; 341:2061–2067.
7. Lewis, J. H., Kilgore, M. L., Goldman, D. P., et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1383–1389.
8. Trimble, E. L., Carter, C. L., Cain, D., et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer*. 1994; 74:2208–2214.
9. O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Ko, C. Y. Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:962–969.
10. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1625–1638.
11. Burkhart, D. L., Sage, J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:671–682.
12. Okada, H., Mak, T. W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:592–603.
13. Kerr, J. F., Wyllie, A. H., Currie, A. R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26:239–257.
14. Korsmeyer, S. J. Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel proto-oncogenes. *Annu Rev Immunol*. 1992; 10:785–807.
15. Kelekar, A. Autophagy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1066:259–271.
16. Shin, J. S., Hong, A., Solomon, M. J., et al. The role of telomeres and telomerase in the pathology of human cancer and aging. *Pathology*. 2006; 38:103–113.
17. Zhou, B. B., Zhang, H., Damelin, M., et al. Tumour-initiating cells: Challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8:806–823.
18. Folkman, J. Angiogenesis. *Annu Rev Med*. 2006; 57:1–18.
19. Naumov, G. N., Folkman, J., Straume, O. Tumor dormancy due to failure of angiogenesis: Role of the microenvironment. *Clin Exp Metastasis*. 2009; 26:51–60.
20. Hanahan, D., Folkman, J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996; 86:353–364.
21. Cavallaro, U., Christofori, G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:118–132.

22. Makrilia, N., Kollias, A., Manolopoulos, L., et al. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest*. 2009; 27:1023–1037.
23. Janes, S. M., Watt, F. M. New roles for integrins in squamous-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6:175–183.
24. Zlotnik, A. Chemokines and cancer. *Int J Cancer*. 2006; 119:2026–2029.
25. Kaplan, R. N., Riba, R. D., Zacharoulis, S., et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005; 438:820–827.
26. Roberts, W. K., Deluca, I. J., Thomas, A., et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *J Clin Invest*. 2009; 119:2042–2051.
27. Pages, F., Galon, J., Dieu-Nosjean, M. C., et al. Immune infiltration in human tumors: A prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010; 29:1093–1102.
28. Fearon, E. R. Human cancer syndromes: Clues to the origin and nature of cancer. *Science*. 1997; 278:1043–1050.
29. Nielsen, M., Franken, P. F., Reinards, T. H., et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH-associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005; 42:e54.
30. Galiatsatos, P., Foulkes, W. D. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:385–398.
31. Feinberg, A. P., Tycko, B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:143–153.
32. Kondo, Y., Shen, L., Issa, J. P. Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Mol Cell Biol*. 2003; 23:206–215.
33. Chemin, I., Zoulim, F. Hepatitis B virus–induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2009; 286:52–59.
34. Butel, J. S. Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000; 21:405–426.
35. Anzola, M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat*. 2004; 11:383–393.
36. Izzo, F., Cremona, F., Ruffolo, F., et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg*. 1998; 227:513–518.
37. Arguedas, M. R., Chen, V. K., Eloubeidi, M. A., et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:679–690.
38. Lin, O. S., Keeffe, E. B., Sanders, G. D., et al. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:1159–1172.
39. Saab, S., Ly, D., Nieto, J., et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: A decision analytic model. *Liver Transpl*. 2003; 9:672–681.
40. Shirabe, K., Takenaka, K., Gion, T., et al. Significance of alpha-fetoprotein levels for detection of early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Surg Oncol*. 1997; 64:143–146.
41. Eckersberger, E., Finkelstein, J., Sadri, H., et al. Screening for prostate cancer: A review of the ERSPC and PLCO trials. *Rev Urol*. 2009; 11:127–133.
42. Birch, R., Williams, S., Cone, A., et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1986; 4:400–407.
43. Allegra, C. J., Jessup, J. M., Somerfield, M. R., et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2091–2096.
44. Linardou, H., Dahabreh, I. J., Bafaloukos, D., et al. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6:352–366.
45. Baylin, S. B., Ohm, J. E. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer*. 2006; 6:107–116.
46. Laird, P. W. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:253–266.
47. Widschwendter, M., Siegmund, K. D., Muller, H. M., et al. Association of breast cancer DNA methylation profiles with hormone receptor status and response to tamoxifen. *Cancer Res*. 2004; 64:3807–3813.
48. Cho, B., Lee, H., Jeong, S., et al. Promoter hypomethylation of a novel cancer/testis antigen gene CAGE is correlated with its aberrant expression and is seen in premalignant stage of gastric

carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 307:52–63.
49. Widschwendter, M., Jiang, G., Woods, C., et al. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. *Cancer Res*. 2004; 64:4472–4480.
50. Sparano, J. A., Paik, S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:721–728.
51. Mook, S., Van't Veer, L. J., Rutgers, E. J., et al. Individualization of therapy using Mammaprint: From development to the MINDACT Trial. *Cancer Genomics Proteomics*. 2007; 4:147–155.

CAPÍTULO 31

Imunologia e imunoterapia tumoral

James S. Economou, James C. Yang and James S. Tomlinson

VISÃO GLOBAL SOBRE IMUNOLOGIA TUMORAL
ESTRATÉGIAS PARA IMUNOTERAPIA TUMORAL CLÍNICA
CONCLUSÃO

O sistema imunológico é a nossa defesa mais poderosa contra doenças infecciosas[1] e o mediador de rejeições em transplantes. Em um pequeno subgrupo de pacientes, modernas terapias imunobaseadas também podem ter efeitos de rejeição dramática e durável do melanoma metastático volumoso e do câncer de células renais. Isto atesta a capacidade adaptativa e talvez inata do sistema imunológico, de reconhecer e destruir malignidades. Estas respostas completas, mas poucas, são duráveis, e os pacientes raramente têm recaídas, o que é ainda mais notável. Talvez a observação mais importante, a qual tem sido confirmada repetidamente ao longo das últimas duas décadas, é que o sistema imunológico humano reconhece autoantígenos expressos no contexto do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompability complex*) na superfície da célula. Quase metade do repertório de células T humanas reconhece – estas células T autorreativas e geralmente de baixa afinidade escaparam da eliminação do timo – o que confirma a realidade de que as respostas imunes antitumorais são frequentemente autoimunes na natureza. O sistema imunológico desenvolveu mecanismos de tolerância imunológica, que permitem a discriminação entre o eu e o não eu. Por conseguinte, existe uma grande variedade de potenciais alvos imunológicos para tumores sólidos e hematopoiéticos, os quais incluem mutações normais autoproteicas e específicas de tumores, contra os quais as células T humanas podem ser ativadas, aumentadas em número, e tornar-se especificamente citotóxicas. Os avanços científicos baseados no genoma têm fornecido moléculas imunomoduladoras recombinantes também.[2] Assim há amplo potencial na imunoterapia do câncer humano, se nós pudermos entender todas as regras biológicas.

Visão global sobre imunologia tumoral

Linfócitos T e Células Assassinas Naturais (*Natural Killer*)

Células progenitoras derivadas da medula óssea entram no timo, a partir do qual as células T, eventualmente, emergem. No timo, um enorme repertório de receptores de células T é gerado aleatoriamente por recombinações e mutações nas cadeias α e β do receptor de célula T (TCR, do inglês, *T cell receptor*). Progenitoras com TCR de alta afinidade para autoantígenos sofrem exclusão (seleção negativa). Algumas daquelas com baixa afinidade para o autoantígenos sobrevivem e são positivamente selecionadas, de modo que um percentual significativo de células T autorreativas emerge do timo. Apenas um percentual muito pequeno das células entrando e proliferando dentro do timo sobrevive a esse processo de educação. Vários tipos de células T emergem para dentro do contorno exterior. As células T $CD8^+$ reconhecem antígenos no contexto de moléculas do MHC de classe I, expressam αβ de TCR, têm atividade citotóxica e produzem citoquinas. As células T $CD4^+$ reconhecem antígenos no contexto de moléculas do MHC classe II. Existem vários subconjuntos de células T de $CD4^+$ (Fig. 31-1). Entre os mais reconhecidos estão as células Th1 (células T *helper* tipo 1) que secretam interleucina-2 (IL-2), fator de necrose tumoral α (TNF-α) e interferon-γ (IFN-γ), e as células Th2, que produzem IL-4, IL-5, IL-6,

IL-10 e IL-13. As células Th1 promovem citotoxicidade e inflamação, enquanto as células Th2 auxiliam na estimulação das células B para produzir anticorpos. As células T *helper* irão favorecer uma resposta imune Th1 (mediada por células) ou Th2 (humoral), mas um subconjunto de células reguladoras (células Treg) desempenha um papel crítico no amortecimento da autoimunidade. Estas Treg constituem entre 5% e 10% de células $CD4^+$ e expressam o fator de transcrição Foxp3. A mutação do gene Foxp3 em seres humanos e ratos leva a doenças autoimunes em múltiplos órgãos. Um quarto tipo do subtipo de células T é a assim chamada célula Th17, que preferencialmente produz IL-17, IL-21 e IL-22 e é importante na patogênese de doenças autoimunes.

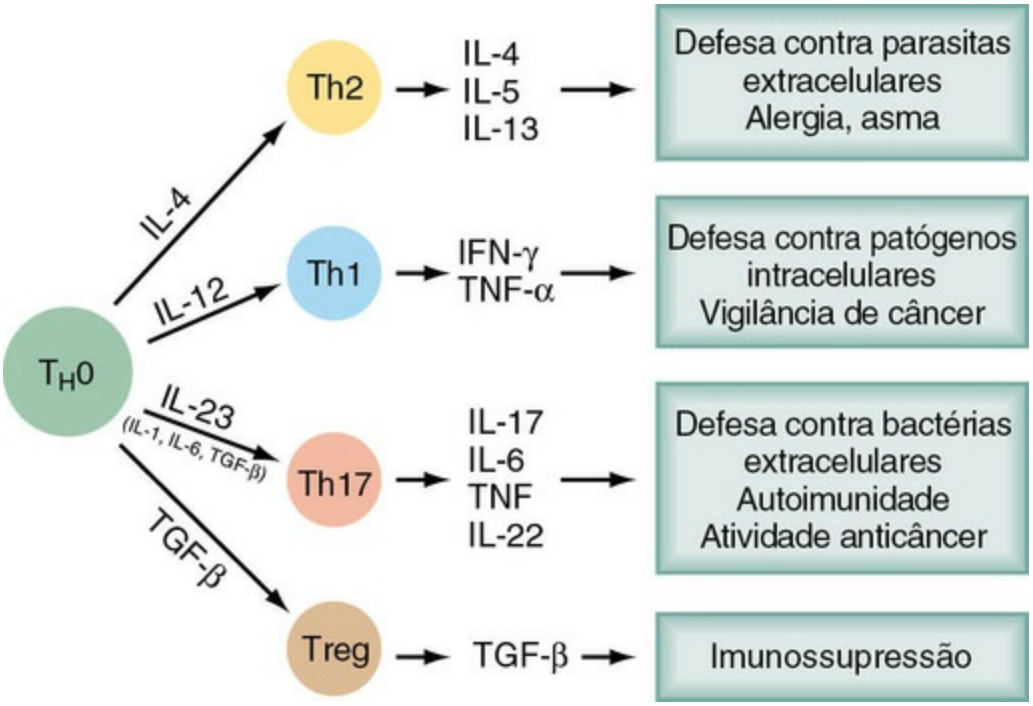


FIGURA 31-1 Subconjuntos de células T $CD4^+$ e suas propriedades.

As células T $CD4^+$ também desempenham um papel importante na iniciação e manutenção das respostas de células T $CD8^+$.[3] Elas podem fazê-lo através de uma variedade de mecanismos. Células T $CD4^+$ podem interagir com células dendríticas (DC, do inglês, *dendritic cells*), células específicas apresentadoras de antígeno, através de uma interação entre o receptor CD40 e o seu ligante, CD40L. Esta ativação, ou licenciamento, de DC permite que estas células apresentadoras de antígeno promovam a diferenciação de células T $CD8^+$ e estabeleça uma resposta durável de células T de memória. As células T $CD4^+$ também produzem IL-2 e IFN-γ, que poderiam potencialmente suportar a função CD8. Assim, a importância das células T $CD4^+$ na formação de uma resposta antitumoral produtiva tem sido incorporada em muitas estratégias de imunoterapia de tumores.

Outro subconjunto de células T (γδ) representa uma população minoritária (1% a 10%) de células T $CD3^+$ que é ainda mais enriquecida em epitélio da mucosa, que expressa TCR que reconhecem antígenos bacterianos e virais. As células T assassinas naturais (NKT, do inglês, *natural killer T*) expressam marcadores fenotípicos de células T e NK e expressam uma família específica de TCR que reconhece antígenos glicolipídeos apresentados por moléculas CD1d. Pensa-se que estas células NK ajudam a iniciar respostas de células T através da produção de grandes quantidades de citocinas IFN-γ e IL-4.

Glossário de Termos

1MT – 1-metiltriptofano
ADCC – citotoxicidade celular dependente de anticorpos
BCG – bacilo de Calmette-Guérin

CAR – receptor antigênico quimérico
CCL – cc quimiocina
CCR – cc receptor de quimiocina
CDC – citotoxicidade dependente de complemento
CDR – região determinante de complementaridade
CEA – antígeno carcinoembriogênico
cGy – centigray
COX-2 – ciclo-oxigenase-2
CpG – dinucleotídeos CG não metilados
CTL – linfócitos T citotóxicos
CTLA-4 – antígeno T citotóxico linfócito-associado-4
DC – células dendríticas
EGFR – fator de crescimento de receptor epidérmico
FDA – Food and Drug Administration (FDA)
Foxp3 – forkhead box P3
GM-CSF – fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos
HAMA – anticorpo humano antimurino
HIV – vírus da imunodeficiência humana
HLA – antígeno leucocitário humano
hTERT – telomerase da transcriptase humana reversa
IDO – indoleamina 2,3-dioxigenase
IFN – interferon
Ig – imunoglobulina
IL – interleucina
LAK – célula assassina ativada por linfocina
LNH – linfoma não Hodgkin
mAb – anticorpo monoclonal
MDSC – células supressoras derivadas da medula
MHC – complexo principal de histocompatibilidade
NK – assassina natural (*natural killer*)
PARP – poli (ADP-ribose) polimerase
PD-1 – morte programada-1
PD-L1 – receptor ligante-1 de morte programada
PGE2 – prostaglandina E2
PRR – receptor padrão de reconhecimento
PSA – antígeno prostático específico
PSMA – antígeno de membrana específico de próstata
RAIT – radioimunoterapia
RCC – câncer de célula renal
SEREX – clonagem expressiva sorológica
SOCS – supressor de sinalização de citocina
TCR – receptor de células T
TGF-β – fator de transformação de crescimento β
Th – célula T auxiliar
TLR – Receptor *toll-like*
TNF – fator de necrose tumoral
TRAIL – TNF-ligante relacionado com a indução de apoptose
Célula Treg – célula T reguladora
VEGF – fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR – receptor de fator de crescimento endotelial vascular

As células T maduras têm um amplo repertório de TCR αβ, com uma especificidade diversificada do antígeno. Este repertório diversificado de TCR é gerado durante a diferenciação de células T por um processo de rearranjo do gene de variável (V), combinando-se (J), e os segmentos de diversidade (D) do gene. As TCR são compostas de cadeias α e β; estima-se que os eventos de recombinação poderiam potencialmente produzir um repertório superior a 10^{12} TCR únicas. Estas TCR reconhecem antígenos no contexto de proteínas do MHC encontradas sobre a superfície das células. As proteínas dentro da célula

são digeridas no complexo proteassoma em fragmentos peptídicos curtos (oito a 12 resíduos aminoácidos), que são transportados para a superfície celular ligados à ranhura de moléculas de classe MHC; a sequência peptídica específica apresentada é determinada pelo alelo MHC (em seres humanos, também chamado HLA [antígeno de leucócitos humanos]). Estes peptídeos restritos de classe I são reconhecidos por células T $CD8^+$ T. Isto proporciona ao sistema imunológico um sistema de vigilância contínua para agentes patogênicos intracelulares, como vírus, de modo que as células infectadas podem ser rapidamente reconhecidas e mortas. A ativação de células T requer o acoplamento do complexo peptídeo-MHC correto pelo TCR (o chamado sinal 1) e os sinais coestimuladores adicionais (sinal 2). As células profissionais apresentadoras de antígenos (DC) fornecem a molécula B7 (seja CD80 ou CD86), a qual engata o receptor de CD28 na célula T, um requisito para a ativação das células T. As células T então regulam para cima outro receptor, o antígeno citotóxico T linfócito-associado 4 (CTLA-4), que também se liga ao B7, mas com uma maior afinidade do que o CD28. O engajamento do CTLA-4 induz um sinal inibidor que regula para baixo a ativação da célula T. Este é um mecanismo natural imunomodulador para amortecer respostas imunes. Os anticorpos monoclonais que se ligam a CTLA-4 podem bloquear esta interação e inibir a sinalização negativa reguladora. Estudos em seres humanos demonstraram que o bloqueio do CTLA-4 pode quebrar tolerância periférica para autoantígenos e induzir respostas autoimunes antitumorais e autodestrutivas. Outros exemplos de potenciais interações de sinalização entre DC e células T são mostrados na Figura 31-2 (ver adiante).

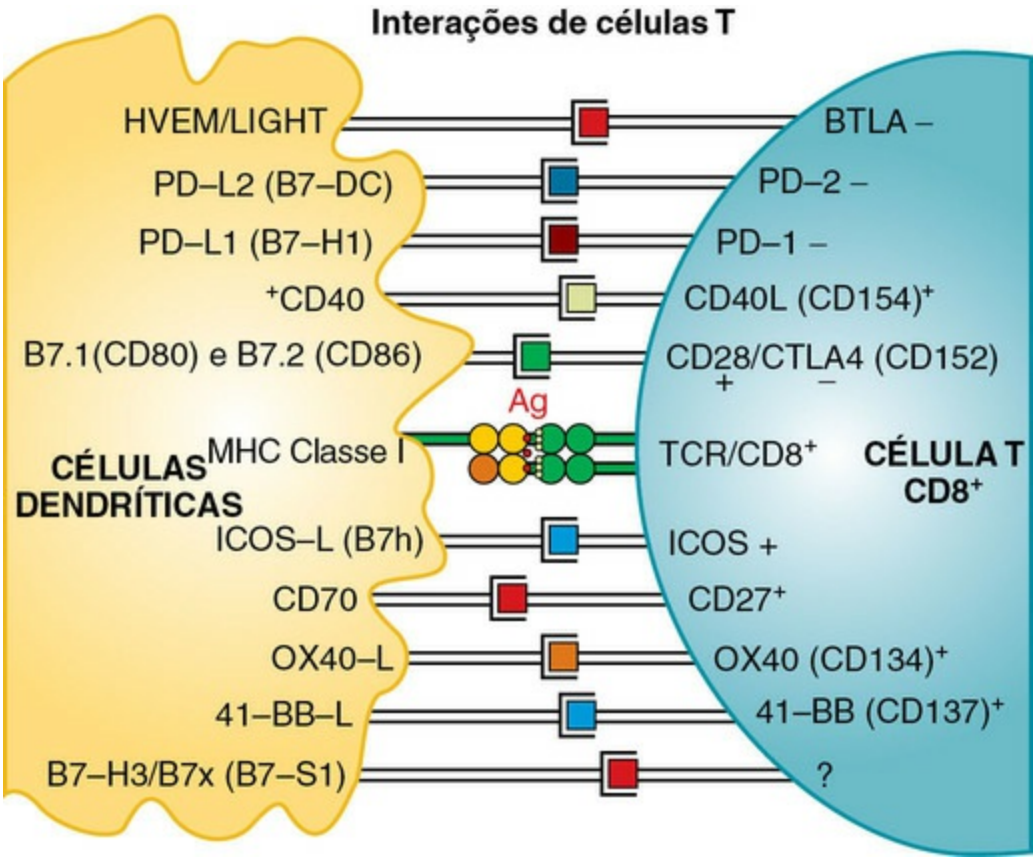


FIGURA 31-2 Interações potenciais de ligantes-receptores entre células dendríticas e células T

Embora muita ênfase na imunidade antitumoral tenha sido focada em respostas adaptativas (linfócitos T e anticorpos), as células efetoras do sistema imune inato, especificamente células NK, podem agir sozinhas ou em conjunto com a imunidade adaptativa.[2,4] As células NK são as células imunes inatas, porque elas podem reconhecer e matar células-alvo sem precisar de sensibilização prévia. Essas células contêm receptores de superfície de ativação e de inibição de células e, quando seus receptores ativadores são engajados sem ligadura concomitante de seus receptores inibitórios, podem matar alvos diretamente. As células NK têm sido tradicionalmente vistas como fornecedoras de uma primeira linha de defesa,

atacando células viralmente infectadas. As células NK podem também interagir com o sistema imune adaptativo. Elas são capazes de modular a função de células específicas apresentadoras de antígeno (p. ex., DC), promover a geração de respostas Th1 e, potencialmente, amortecer a imunopatologia autoimune. Porque os seus receptores inibitórios acoplam moléculas de MHC, as células NK reconhecem especificamente células que tenham perdido moléculas de MHC de classe I; isto pode ocorrer durante infecções virais ou transformações malignas. As células NK são fortemente ativadas por citocinas exógenas, como a interleucina-2 (IL-2) e são então denominadas *células assassinas linfocina-ativadas* (células LAK, do inglês, *lymphokine-activated killer cells*). As células LAK têm melhorado muito a citotoxicidade por uma maior variação de células-alvo.

As vias citotóxicas iniciadas através da ativação de CTL (linfócitos T citotóxicos) e células NK são a exocitose de grânulos, libertando perforina e granzimas membrano-destrutivas, e as vias de receptor de morte mediadas por TNF-α, TRAIL, e FasL ligando seus receptores cognatos na superfície da célula-alvo (Fig. 31-3).[5] Estes receptores ativam a cascata da caspase que envolve o autoprocessador caspase-8, a ativação da caspase-3, a clivagem de substratos de morte (p. ex., poli [ADP-ribose] polimerase, PARP), com subsequente indução de apoptose. Outro mecanismo de indução de apoptose, que é mais típico para alguns fármacos quimioterapêuticos, utiliza uma via mitocondrial envolvendo a permeabilização da membrana mitocondrial e colapso mitocondrial. A integridade mitocondrial é preservada por um equilíbrio entre membros antiapoptóticos (p. ex., Bcl-2, Bcl-xL, Bfl-1/A1, Mcl-1) e proapoptóticos Bcl-2 da família (p. ex., Bax, Bid, Bad, Bik, Bcl-xS). A desestabilização mitocondrial irá facilitar a liberação citosólica de moléculas apoptogênicas, que aceleram a ativação da caspase-9 e por sua vez ativam a caspase-3, levando à apoptose. A expressão dos produtos deste gene é altamente regulada pela atividade de vias de sinalização de sobrevivência (fator nuclear κB [NF-κB], AKT/PI3K, ERK1/2, p38, e JNK).

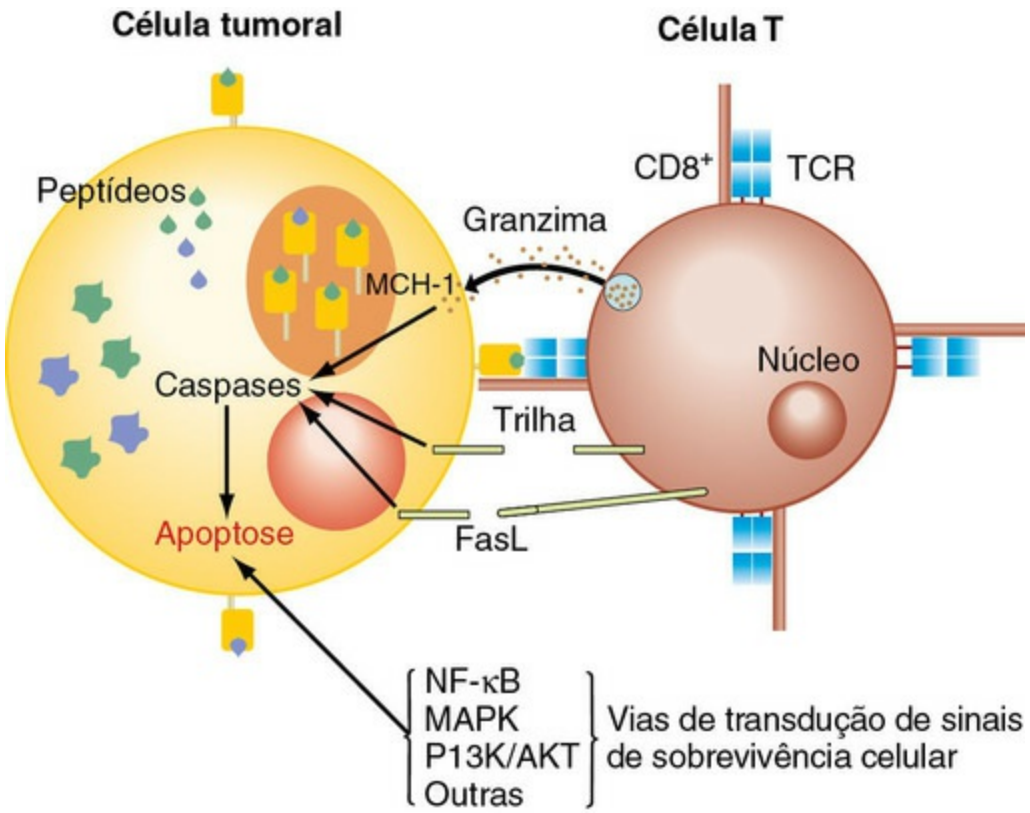


FIGURA 31-3 Mecanismos de eliminação de células-alvo por linfócitos citotóxicos.

Células Apresentadoras de Antígenos

As DC são células profissionais apresentadoras de antígeno e têm como função recolher, processar e

apresentar antígenos ao sistema imunológico,[6] e são essenciais durante a ativação inicial de células T de repouso. Existem diferentes subtipos de DC, com funções específicas que dependem de sua localização anatômica. As DC são encontradas em tecidos linfoides, na pele, e sobre as superfícies mucosas de muitos órgãos. As DC no trato gastrointestinal podem fagocitar bactérias no lúmen intestinal e iniciar respostas secretórias de imunoglobulina A (IgA). No pulmão, as DC ajudam a manter a tolerância a alérgenos inalados. No sangue periférico, as precursoras de DC podem migrar para pontos de inflamação e dar início a respostas imunes inatas. A função da DC é poderosamente modulada por uma variedade de receptores, incluindo receptores Toll-*like* (TLR) e receptores de superfície de lectina tipo C. DC em diferentes estádios de diferenciação variam em sua capacidade de migrar, recolher antígenos por fagocitose e, efetivamente, estimular células T. As DC imaturas patrulham seu ambiente, fazendo a amostragem por pinocitose e endocitose mediada pelo receptor. Os antígenos extracelulares são retomados em endossomas, que se fundem com lisossomas contendo protease.

Dentro destes compartimentos, os antígenos são clivados em peptídeos, que podem ligar-se a moléculas de MHC de classe II e ser entregues à superfície da célula. As proteínas no compartimento citoplasmático de células apresentadoras de antígeno são degradadas pelo proteassoma e ativamente transportadas para o retículo endoplasmático, onde são carregadas para moléculas do MHC de classe I e entregues à superfície da célula. Alguns antígenos exógenos ou ambientais também podem encontrar seu caminho para a via de apresentação do antígeno do MHC de classe I; isso é chamado de *apresentação cruzada* e é um importante mecanismo para a geração de respostas $CD8^+$ de células T restritas de classe I (Fig. 31-4). As DC podem adquirir antígenos na periferia e migrar para os gânglios linfáticos, onde interagem com as células T e apresentam antígenos. As DC são originadas a partir de células estaminais pluripotentes de medula óssea, entram no sangue, e se concentram em quase todos os tecidos e órgãos linfoides. Há um número de diferentes subconjuntos de DC, incluindo DC mieloides (estas incluem DC encontradas em profundos tecidos epiteliais e células de Langerhans presentes na epiderme) e DC plasmocitoides, que são uma importante fonte de IFN tipo I.

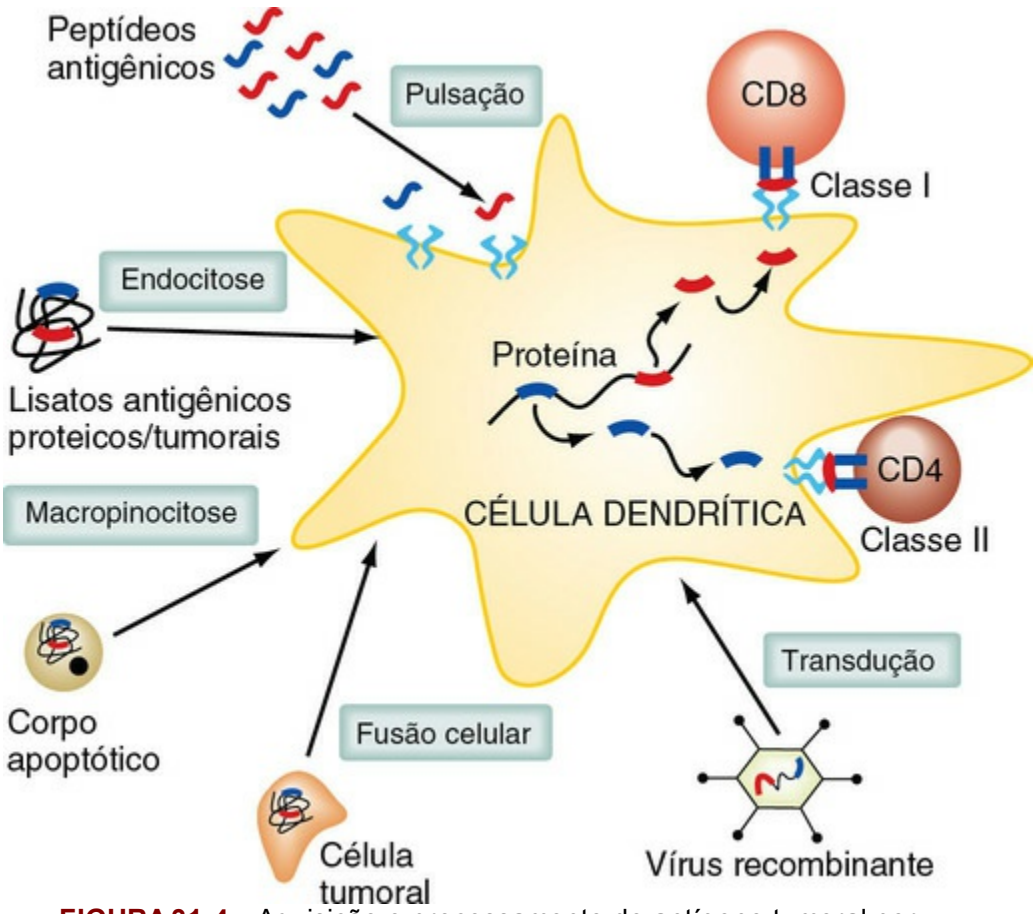


FIGURA 31-4 Aquisição e processamento de antígeno tumoral por células dendríticas.

As DC possuem receptores de superfície celular denominados *receptores de reconhecimento de padrões* (PRR, do inglês, *pattern recognition receptors*) que filtram o ambiente buscando agentes patogênicos. A família TLR é a mais bem caracterizada; pode reconhecer produtos bacterianos (p. ex., lipopolissacarídeo [LPS], flagelina), produtos virais, como *cadeia dupla* RNA, e motivos específicos de DNA ricos em CpG, mais comuns em genomas microbianos. Esses sinais, juntamente com várias citocinas pró-inflamatórias, podem proporcionar um sinal de perigo para DC que estabelece o contexto em que ales veem e apresentam antígenos. A sinalização de TLR impulsiona DC imaturas para um fenótipo mais maduro, com expressão muito mais elevada de MHC, moléculas coestimulatórias, e citocinas derivadas de DC, como a IL-12. As DC imaturas são migratórias e altamente eficientes na captura de antígeno, enquanto as DC maduras são menos móveis, mas mais eficientes em processar e apresentar antígeno em um contexto imunoestimulante.

Um diversificado conjunto de moléculas governa a migração de DC para e a partir da periferia e para os nódulos linfáticos. O mais proeminente entre estes sinais inclui uma variedade de quimiocinas e seus receptores (p. ex., CCR7, CCL19, CCL21). Os sinais que induzem a maturação de DC imaturas incluem o ligante CD40 entregue por células T, bem como sinais por células NK, uma variedade de citoquinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1, TNF, IL-6) e ligação de TLR e lectinas de tipo C. O contexto da apresentação do antígeno e o fenótipo de maturação de DC irão determinar e moldar o tipo de resposta de células T. As DC imaturas têm o potencial para serem tolerogênicas, talvez porque apresentem antígenos sem um segundo sinal apropriado coestimulante. As DC maduras ativadas têm maior potência na ativação e expansão de células T reativas a antígenos. Esta é uma visão simplista do papel central do complexo subconjunto de diversas DC no que diz respeito à realização de respostas antitumorais adaptativas e inatas.

Anticorpo

A superfície das células e os antígenos circulantes podem ser reconhecidos por Ig (moléculas de anticorpos). As Ig servem como receptores membrano-associados na superfície de células B, que podem

então ser segregados como moléculas solúveis à medida que estas células se diferenciam em células plasmáticas. Existem cinco classes distintas de moléculas de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Existem vários isotipos de IgG e IgA. A estrutura básica de moléculas de anticorpos inclui duas cadeias leves idênticas e duas cadeias polipeptídicas idênticas pesadas ligadas por pontes de dissulfureto intercadeia. As várias regiões dentro das cadeias pesadas e leves criam uma região chamada hipervariável, responsável pela ligação de antígeno. A ligação de anticorpos ao antígeno é reversível e de variável avidez. A porção terminal C de certas classes de anticorpos pode ligar-se a receptores de Fc, que são expressos entre uma gama de células mononucleares. A ligação do anticorpo ao antígeno e o acoplamento de uma dessas células podem desencadear a fagocitose ou a citoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células (ADCC, do inglês, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

O sistema de complemento é composto de uma série de proteínas do plasma, muitas das quais existindo como proenzimas que requerem clivagem para a ativação. Os anticorpos IgG e IgM ligados à superfície podem ativar o complemento pela assim chamada via clássica, um subproduto do que é o conjunto de proteínas de complemento que efetuam a formação de poros transmembranas em células-alvo. Os subprodutos de complemento podem também promover a quimiotaxia de células mononucleares que liberam citocinas. Assim, a ativação de complementos pode não somente matar alvos, mas pode rotulá-los como patógenos para eliminação. A via alternativa permite a ativação de complementos sem anticorpos.

Antígenos Tumorais

Uma compreensão molecular do reconhecimento de tumores foi alcançada apenas recentemente. O primeiro antígeno molecularmente definido e reconhecido por uma célula T tumor-reativa só foi descoberto em 1991.[7] Este avanço inicialmente exigiu uma elucidação da biologia do processamento e apresentação de antígenos e sua interação com moléculas de MHC, que ocorreu no final dos anos 1980. Estas descobertas mostraram que, quando os antígenos foram apresentados pelas moléculas de MHC de classe I, os mesmos eram amplamente derivados de proteínas intrínsecas citoplasmáticas. Estas foram degradadas (predominantemente no proteassoma) a peptídeos aminoácidos específicos 8 a 12, os quais foram ativamente transportados para o retículo endoplasmático, onde foram carregados em moléculas nascentes de MHC de classe I, que se ligam especificamente ao sulco de um antigênio de um alelo específico apresentando MHC. Estes complexos peptídeo-MHC são então exportados para a superfície celular e são as entidades reais que envolvem um TCR específico. Antígenos apresentados por moléculas de MHC de classe II são muitas vezes proteínas ambientais recolhidas por células profissionais apresentadoras de antigênio (DC) por endocitose; estes endossomas se fundem com lisossomas, que medeiam a degradação das proteínas exógenas em curtos fragmentos de aminoácidos que são carregados para moléculas de classe II e novamente exibidos na superfície da célula como complexos peptídeo-MHC. Não se pode discernir a partir da sua sequência ou estrutura se um TCR específico reconhece um antígeno restrito de classe I ou classe II. As células T maduras também expressam o correceptor CD8 ou CD4 e estes se ligam a porções invariantes sobre todas as moléculas de MHC de classe I ou classe II, respectivamente. Esta ligação adicional aumenta a afinidade da interação de células T com a célula de apresentação de antígenos. Portanto, as células T que expressam CD4 tipicamente reconhecem antígenos apresentados por moléculas de MHC de classe II e as células T $CD8^+$ geralmente reconhecem antígenos apresentados por classe I.

As células cancerosas podem superexpressar ou expressar anormalmente uma variedade de autoantígenos, incluindo alguns com mutações em sequência. Devido à habilidade do repertório humano de células T no sentido de se reconhecer, a maioria destas serve como alvos para vacinas contra o câncer. As características de um antígeno ideal de câncer incluem a imunogenicidade, com a elicitação de respostas de célula T e/ou anticorpos. Um produto do gene associado ao processo neoplásico (p. ex., um oncogene) e com um elevado grau de especificidade e nível de expressão também pode servir como um bom candidato antígeno. Acredita-se que vacinas contra o câncer idealmente projetadas, usando e incorporando tais antígenos tumorais, levariam a maior probabilidade de eficácia terapêutica.

Uma análise detalhada de antígenos cancerosos humanos identificou 46 que são imunogênicos em ensaios clínicos, com 20 tendo eficácia terapêutica sugestiva.[8] Exemplos de classes gerais de antígenos tumorais incluem os seguintes: (1) MAGE-1, - 2, e -3, BAGE, e RAGE, que são antígenos não mutados expressos em uma variedade de células tumorais; (2) antígenos tumorais específicos de linhagem, como os antígenos de linhagem melanoma-melanócito MART-1/Melan-A (MART-1), proteína gp100, proteína mda 7, tirosinase e proteína relacionada com a tirosinase (TRP-1 e -2) e antígenos da próstata – antígenos específicos da membrana da próstata (PSMA) e antígeno específico da próstata (PSA); (3) epítopos

derivados de genes mutados em células tumorais e/ou genes expressos em diferentes níveis de tumor em comparação com células normais, como *ras* mutados, rearranjo *bcr/abl*, e *p53*; (4) epítopos derivados de processos oncovirais, tais como o papilomavírus humano (HPV), e as proteínas E6 e E7; e (5) proteínas não mutadas com uma expressão tumor-seletiva, incluindo o antígeno carcinoembrionário (CEA), o PSA, Her2/neu, e a fetoproteína α, entre uma lista que cresce rapidamente. Embora o sistema imune esteja sendo amplamente exposto a alguns destes na vida fetal ou mais tarde, as respostas podem ainda ser geradas para estas proteínas quando adequadamente apresentadas ao sistema imunológico (Quadro 31-1).

Quadro 31-1 Antígenos Tumorais Reconhecidos por Células T

- Antígenos de diferenciação de tecidos: Proteínas especializadas com um papel funcional no tecido de origem do tumor.
  - Proteínas de melanoma e melanócitos envolvidas na produção de pigmentos (p. ex., tirosinase, gp100 e MART-1)
- Antígenos de tumor do testículo: A família das proteínas expressa por tumores e tecidos germinativos, mas não por outros tecidos normais
  - Alguns identificados por antígenos de clones usando células T nativas com reatividade tumoral
  - Outros encontrados por clonagem de expressão serológica (SEREX), utilizando IgG de alta afinidade no soro de alguns pacientes com câncer (levando à descoberta de epítopos de célula T nestas proteínas)
  - Exemplos são a família MAGE de proteínas e NY-ESO-1
- Proteínas superexpressadas após a transformação: Muitas vezes contribuem para a transformação ou crescimento maligno, mas também são proteínas normais com funções convencionais
  - Exemplos – molécula normal p53 (superexpressada quando um alelo mutante está presente), erbB-2, e hTERT (de telomerase)
- Mutações específicas de tumores
  - A mutação ocorre em proteínas normais dentro de um peptídeo naturalmente processado e apresentado a partir dessa proteína
  - Mutações que contribuem para a transformação ou o crescimento de tumores mais significativo (evasão imune pela perda de mutação menos provável)
  - Exemplos são CDK4, β-catenina, HLA-A*1101 (todos em melanomas)

A recente identificação dos alvos moleculares específicos sobre as células tumorais que provocam respostas imunes abriu as portas para novas abordagens para o antigo conceito de se vacinar pacientes contra o câncer. O conceito é gerar novas células T ou respostas de anticorpos a estes alvos definidos que induzem a regressão ou a rejeição de tumores que expressam antígenos. Alguns pesquisadores têm tentado focar em epítopos conhecidos sobre antígenos comprovados (encontrados através da clonagem do antígeno reconhecido por um clone de célula T empiricamente adquirido e reativo a tumores), enquanto outros têm explorado a geração de células T contra antígenos candidatos escolhidos não comprovados por um padrão favorável de expressão diferencial em tumores e tecidos normais. Proeminentes entre os primeiros estão as proteínas de via de pigmento em melanomas e a família de antígenos de câncer testicular. Conforme observado, as TCR acoplam peptídeos pequenos, clivados e processados a moléculas de MHC específicas. A partir das milhares de potenciais proteínas antigênicas e milhões de possíveis fragmentos de aminoácidos dentro destas proteínas, apenas uns poucos escolhidos são realmente liberados enzimaticamente, transportados para o compartimento de carga de MHC correto dentro da célula, e com êxito ligados com uma boa afinidade a uma molécula de MHC para serem exportados e exibidos na superfície da célula. Dar início a uma descoberta de antígenos e a uma seleção com uma célula T reativa a tumores assegura que há um bem-sucedido epítopo processado e apresentado envolvido, mas não pode assegurar que o antígeno a partir do qual é derivado será bem expresso em tumores, mas não em tecidos normais. Por outro lado, selecionar um antígeno tumoral como candidato ideal com base em dados de expressão conhecidos não garante que a proteína irá conter um epítopo peptídico que será processado e apresentado e ser imunogênico.

Microambiente Tumoral Imunossupressor

Há provas abundantes de que as células cancerosas adquiriram uma matriz de mecanismos de defesa para impedir a destruição pelo sistema imunológico.[9] Estes estão resumidos no Quadro 31-2. A maioria dos cânceres humanos apresenta epítopos peptídicos no contexto de moléculas de MHC que podem ser reconhecidos por células T reativas a antígenos, mas as células tumorais em si não apresentam antígenos em um contexto imunoestimulante. O repertório humano de células T que reconhece autoantígenos tumorais tem, geralmente, TCR de baixa afinidade e exigem sinalização adicional através de moléculas coestimulatórias, como B7-1/B7-2 (CD80-CD86) para ativação e expansão ideais das células T. Sem estes outros sinais, as células T podem-se tornar anérgicas. As células tumorais podem também regular negativamente a expressão de antígenos por uma variedade de mecanismos, como o silenciamento epigenético, a perda de expressão de MHC e a perda de função do maquinário intracelular, que processa e transporta peptídeos à superfície da célula. Estas variantes de perda de antígenos e falta de sinalização de coestimulação impõem limitações sobre células tumorais, iniciando, de forma autônoma, respostas imunes antitumorais.

Quadro 31-2 Mecanismos de Defesa de Células Cancerosas

- Células T reguladoras (Treg): População de células T $CD4^+$- $CD25^+$, que inibem a função das células T e a proliferação das mesmas
  - Em ratos, a exclusão destas células pode induzir a autoimunidade
  - Mostraram afetar a rejeição tumoral por células T em ratos de forma adversa
  - Provas circunstanciais para um papel em humanos
- CTLA-4 (CD152): Receptor inibitório induzido pela ativação das células T que se liga aos ligantes CD80 e CD86
  - Bloqueios podem induzir a regressão de tumores em alguns pacientes
- PD-1 (CD279; morte programada-1): Um outro receptor inibitório nas células T, prevalente em linfócitos no microambiente tumoral
  - Ligações ao ligante PD-L1 (CD274); também presentes em alguns tumores humanos
- SOCS (supressores de sinalização de citocina): Família de proteínas que liga e inibe quinases na via de JAK/STAT por meio da qual um certo número de citocinas sinaliza
- Células supressoras mieloide: Células de linhagem mieloide que inibem células T
  - Inibem por uma variedade de possíveis mecanismos, incluindo efeitos sobre DC e modulação da arginina e metabolismo do óxido nítrico
  - Acumulam-se no estado de porte de tumor
- TGF-β: Citocina multifuncional e complexa com muitos efeitos sobre a resposta imune, alguns dos quais são inibidores

O sistema imunológico tem também uma sinalização negativamente regulatória, complexa e geralmente afinada de modo que as respostas imunes possam ser adequadamente moduladas.[10] Desativar uma resposta aguda imune após uma a duas semanas pode ser apropriado para uma infecção viral, mas pode ser um impedimento para a rejeição de uma grande massa de tecido maligno. Muitos processos autoimunes e rejeição de transplantes, que podem servir à moldagem de rejeição de tumores, são eventos crônicos em curso, e a imunoterapia de tumor irá exigir a neutralização dos mecanismos normais de proteção que impedem essas ocorrências.

Além da sinalização CTLA-4 (ver anteriormente), a sinalização negativa também pode ser transduzida através do receptor 1 de morte programada (PD-1). As DC expressam o ligante receptor de morte programada (PD-L1 ou B7-H1); sua expressão através de DC pode distorcer células T em direção a um fenótipo de não resposta. As DC encontradas dentro do microambiente do tumor têm mostrado expressar elevados níveis de PD-L1, os quais contribuem para a diminuição da função das células T no microambiente do tumor. Algumas células tumorais em si podem apresentar este ligante inibitório, e a expressão de DP-L1 pelo câncer renal está associada a um pior resultado clínico. O bloqueio dessa interação PD-L1-PD-1 utilizando receptores ou anticorpos de engodo é eficaz na melhoria de terapias imunes em modelos animais e está atualmente em fase de testes clínicos.

Uma pequena subpopulação de células T $CD4^+$ (5% a 10%) expressa de maneira constitutiva a cadeia α do receptor IL-2, CD25; a maioria destas células também expressa um fator de transcrição Foxp3 (um membro da família hélice *forkhead-winged*), GITR (receptor de fator de necrose tumoral induzido por

glicocorticoides), bem como CTLA-4. Estas células, Tregs, produzem citocinas imunossupressoras como IL-10 e TGF-β e podem também inibir mecanismos dependentes de contato através de células. Ratos ou pacientes com uma mutação genética no Foxp3 não têm essas células Treg e desenvolvem uma doença autoimune fulminante e fatal. Dados murinos têm claramente demonstrado que as células Treg são responsáveis pela supressão do repertório de células T autorreativas, e as manifestações clínicas da perda genética de Foxp3 sugerem que isto pode também ser verdadeiro em humanos. As Treg humanas são enriquecidas em amostras de tumor e em linfonodos drenantes de muitos tumores sólidos e existem novas evidências apoiando um papel dominante na supressão de respostas autoimunes reativas antitumorais. A função moderadora da célula poderia favorecer potencialmente as respostas imunes antitumorais. A utilização de estratégias de sequestro linfocitário antes da terapia celular adotiva, o que claramente aumenta a biologia antitumoral de células T adotivamente transferidas, pode ser causada, em parte, pela depleção de células Treg hospedeiras residentes.

As células supressoras derivadas da medula óssea (MDSC, do inglês, *myeloid-derived suppressor cells*) e os macrófagos associados a tumores são encontrados em números crescentes na medula óssea, no sangue e nos órgãos linfoides dos ratos portadores de tumor. Estas MDSC incluem granulócitos e precursores mielomonocíticos imaturos. Elas claramente suprimem a função das células T através de uma variedade de mecanismos. Embora não tão bem estudada em tumores sólidos humanos, as MDSC foram isoladas e têm um fenótipo imunossupressor.

Tumores em si e, às vezes, estroma tumoral podem produzir substâncias imunossupressoras; um fator proeminente é o fator transformador de crescimento-β (TGF- β). O TGF- β inibe diretamente a ativação das células T citotóxicas, a produção de citocinas, as respostas de células T auxiliares, e a ativação das DC e pode promover a diferenciação de células Treg. A inibição do TGF- β pode ter um efeito saudável sobre a imunidade antitumoral. As células T que se tornaram insensíveis à sinalização do TGF- β utilizando um receptor negativo dominante melhoraram a função *in vivo*. Os anticorpos neutralizantes, os pequenos inibidores de moléculas e as células T de engenharia estão atualmente em estudo em ensaios clínicos. O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) é importante na angiogênese, mas também pode inibir a função da DC. Assim, a terapia anti-VEGF também poderia funcionar através de um mecanismo imune. Uma isoforma da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é sobre-expressa em muitos tumores e catalisa a síntese de prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 geralmente tem um impacto adverso sobre o sistema imune, particularmente sobre a DC e a função das células T. Os ensaios clínicos que combinam inibidores seletivos de COX-2 com vacinas antitumorais são suportados por estudos pré--clínicos e estão sendo submetidos a testes clínicos.

O metabolismo de aminoácidos pode afetar profundamente a função das células imunes; dois aminoácidos-chave a este respeito são arginina e triptofano. Indoleamina 2, 3-dioxigenase (IDO) metaboliza o aminoácido essencial L-triptofano e a arginina metaboliza arginase. Os níveis elevados de enzima estão associados à inibição funcional de células T e de outras populações celulares, como DC. A superexpressão da IDO foi observada em uma variedade de cânceres humanos e pode ser um fator independente de prognóstico desfavorável. A IDO pode também ser induzida em DC e macrófagos no microambiente do tumor por células Treg. Um pequeno inibidor específico de moléculas de IDO, 1-metil-triptofano (1MT), e um inibidor semelhante para arginase, N-metilarginina, estão sendo estudados pré-clinicamente e clinicamente.

Modelos Animais de Imunoterapia Tumoral

Os modelos realistas murinos de imunologia de tumores exigem a criação de linhagens de camundongos isogênicos em que mais de 20 gerações de irmãos ou pais-filhos resultem de acasalamentos em um genoma estável, em que cada lugar é homozigótico. Tumores completamente autólogos dessas cepas tiveram de ser estabelecidos para garantirem que a rejeição do tumor não foi causada por alorrejeição. Mesmo agora, a lenta derivação mutacional em linhagens murinas ou linhas tumorais extensamente passadas podem corromper a biologia da rejeição imunológica de tumores; diligentes esforços são necessários para garantir a integridade e a proveniência dos ratos e os tumores utilizados. Na década de 1950, estas cepas de ratos permitiram que Prehn e Main[11] usassem sarcomas cancerígenos singênicos induzidos; eles mostraram que antígenos específicos originais e partilhados de tumor em experiências de transplante existem em experiências de desafio de imunização.

A modelagem precisa de rejeições imunes de tumores é crítica. A grande maioria dos dados iniciais de rejeição de tumores foi gerada utilizando-se modelos de prevenção de tumores ou tratamento de micrometástases muito precoces dentro de poucos dias após a inoculação do tumor, quando ainda não há invasão, estroma, ou angiogênese. Em alguns casos, essencialmente ensaio de lise do tumor *in vivo* foi

realizado, com células de tumor e células imunes reativas ao tumor misturadas e coinjetadas, avaliando-se um subsequente crescimento tumoral. Agora é evidente que muitos mecanismos imunes que podem matar células tumorais circulantes ou prevenir a implantação e invasão não irão induzir a regressão de um tumor vascularizado estabelecido. Um exemplo notável é a utilização de células assassinas ativadas por linfocina (células LAK; células NK ativadas *in vitro* com os níveis elevados de interleucina-2), que demonstraram lise ativa de tumores humanos e murinos *in vitro*. Por transferência adotiva em ratos, elas são altamente eficazes de um a três dias após a inoculação do tumor IV, mas completamente ineficazes quatro dias após a injeção do tumor. Subsequentes ensaios clínicos com números elevados de células LAK geradas *in vitro* confirmaram que elas não contribuem para a rejeição de tumores em pacientes. No entanto, em contraste, os modelos tumorais murinos ativados que transferem as células T reativas podem causar a regressão de tumores tão grandes quanto 1 cm de diâmetro, e a mesma abordagem tem sido altamente eficaz em estudos clínicos precoces.

Estratégias para imunoterapia clínica de tumores

A avaliação de terapias tumorais imunes atualmente não possui critérios de resposta e biomarcadores precisos que descrevam adequadamente os eventos biológicos antitumorais que ocorrem.[12] Os pontos críticos que foram bem estabelecidos para quimioterapias citotóxicas são vistos como inadequados. Por exemplo, alguns pacientes com doença progressiva, aparentemente submetidos ao bloqueio de CTLA-4, ainda experimentam a sobrevida em longo prazo. Da mesma maneira, alguns pacientes que obtêm uma resposta completa ou parcial pelos critérios comuns podem exigir muitos meses para evoluir. Além disso, os terminais imunológicos comumente utilizados e substitutos da imunoterapia, que geralmente envolvem amostragem de série e ensaios de reatividade imunológica da função periférica das células T no sangue ou medição de respostas de anticorpos, são geralmente considerados inadequados para refletir os eventos que ocorrem no microambiente tumoral. Os investigadores que estudam imunoterapias de câncer estão continuamente refinando biomarcadores para predizerem a capacidade de resposta imune, definirem mecanismos subjacentes, e preverem o benefício clínico.

As respostas autoimunes são caracterizadas por um fenômeno conhecido como epítopo ou propagação determinante. Os clones autorreativos condutores de células T atacam tecidos normais, os quais liberam seus conteúdos intracelulares e são levados e apresentados por células profissionais apresentadoras de antígenos (DC). Em um ambiente pró-inflamatório, isto promove a acumulação progressiva de células efetoras que reconhecem epítopos antigênicos em diferentes partes do antígeno original instigante de proteína e outras proteínas expressas por essa célula. Este fenômeno de propagação determinante intramolecular e intermolecular tem sido observado em vários ensaios clínicos de imunoterapia em pacientes que obtiveram uma resposta clínica completa. Ainda não está claro se a propagação de epítopo é causalmente importante para a rejeição do tumor ou se é um simples reflexo de um paciente particularmente imunocompetente ou de um tumor inatamente imunogênico. No entanto, estas observações sugerem que uma ampla resposta oligoclonal de células T pode ser vantajosa por um número de razões, incluindo a redução do risco de variantes de perda de antígenos em uma população tumoral heterogênea.

Terapia de Citocinas

O sistema imune celular frequentemente se comunica entre suas células componentes, ou exerce as suas funções efetoras através de proteínas secretadas que se ligam a receptores específicos, os quais, em seguida, ativam ou inibem outras populações de células. Estas proteínas secretadas são chamadas de citocinas e, na maioria das vezes, agem de forma parácrina, exercendo sua ação sobre células em seu ambiente local. Assim, a família das interleucinas, que inclui atualmente 35 membros, foi originalmente considerada como sendo utilizada para a comunicação entre leucócitos, e os interferons foram inicialmente considerados como visando às células infectadas com vírus e interrompendo a replicação. Agora está claro que esses conceitos iniciais foram excessivamente simplistas e limitados, e o verdadeiro alcance das interações para as citocinas é multiforme. Na área clínica, várias citocinas têm se mostrado como sendo de uso, mas são muitas vezes administradas em doses farmacológicas como agentes sistêmicos.

O primeiro agente a ser utilizado como agente terapêutico foi o IFN-α. Atualmente, existem mais de 12 espécies de interferons, agrupados em IFN-α, IFN-β, e IFN-γ; e estes são diferentes em relação a quais células os produzem e a quais receptores eles se conectam. Por outro lado, todos os agentes IFN-α possuem atividades semelhantes e também são um pouco semelhantes ao IFN-β, de modo que estes são

coletivamente considerados como os interferons tipo I. Existe apenas uma espécie de IFN-γ, que é feita apenas por células T, interferon de tipo II, e considera-se como tendo um papel *in vivo* na imunoterapia e na rejeição de tumores. A primeira fonte de IFN-α para uso clínico foi de leucócitos estimulados derivados de bancos de sangue a partir dos quais uma preparação mista de IFN-α foi purificada. Isto foi inicialmente utilizado em tentativas de se tratar doenças virais, mas logo foi aplicado em pacientes com câncer. A primeira evidência de atividade anticâncer foi observada em pacientes com câncer renal e leucemia mieloide crônica (LMC). Subsequentemente, foi observada atividade contra a leucemia de células pilosas e sarcoma de Kaposi associado ao HIV. As taxas de resposta objetivas observadas com câncer renal avançado foram de aproximadamente 10% e as respostas completas foram raras. Estas descobertas serviram principalmente para mostrar que a terapia de citocina pode ser ativa contra o câncer, mas o IFN para todas essas doenças tem sido amplamente substituído por outras abordagens mais eficazes.

A IL-2 foi a primeira citocina a demonstrar resultados curativos consistentemente a partir da imunoterapia em pacientes com câncer amplamente metastático. O advento da produção de proteína a partir de tecnologia recombinante de DNA tem proporcionado os meios para testar grandes quantidades desta citocina dada sistemicamente. A toxicidade multiorgânica é observada com a administração de doses elevadas, incluindo hipotensão, permeabilidade capilar, insuficiência hepática e renal transitória, e alterações do estado mental, que são em muitos aspectos reminiscentes de eventos na sepse. A toxicidade é gerenciada por limitações criteriosas sobre a dosagem de IL-2, gerenciamento de fluido, e cuidados de suporte, porque essas toxicidades são quase sempre autolimitantes e totalmente reversíveis. Em mãos experientes, a mortalidade relacionada com o tratamento de dose elevada de IL-2 deve ser não mais do que 1%, com alguns investigadores descrevendo mais de 800 cursos consecutivos dados, sem mortes.[13] Os estudos iniciais do IL-2 incluíram tumores de diferentes tipos histológicos, mas logo se tornou evidente que os dois tipos de câncer mais consistentemente responsivos foram o melanoma e o câncer de células renais (CCR). Para pacientes com doenças metastáticas, as taxas de resposta objetiva (parcial e total) para melanoma e carcinoma de células renais foram de aproximadamente 15% e 20%, respectivamente.[14,15] A frequência de resposta não foi notável, mas tornou-se claro que alguns destes pacientes (4% a 7%) obteriam a regressão completa da doença generalizada que tem provado ser durável mais de 20 anos mais tarde (Fig. 31-5).[16,17] A capacidade de cura de tumores sólidos amplamente metastáticos com qualquer tratamento sistêmico é rara, com algumas exceções. No entanto, para pacientes com carcinoma de células renais e melanoma, aqueles que alcançaram uma resposta completa raramente recaíram (Fig. 31-6). Apesar de muita investigação, existem alguns preditores de pacientes que responderão à IL-2. Para pacientes com câncer metastático de células renais claras, dois estudos randomizados têm sugerido que doses elevadas de IL-2 produzem taxas de resposta mais elevadas (21% a 23% de respostas parciais e completas, com tratamentos de doses elevadas contra 10% a 13%, com regimes de dose mais baixa) e respostas mais duráveis do que regimes de doses baixas, mas eram de fraca potência para avaliar as diferenças na sobrevida global.[18]

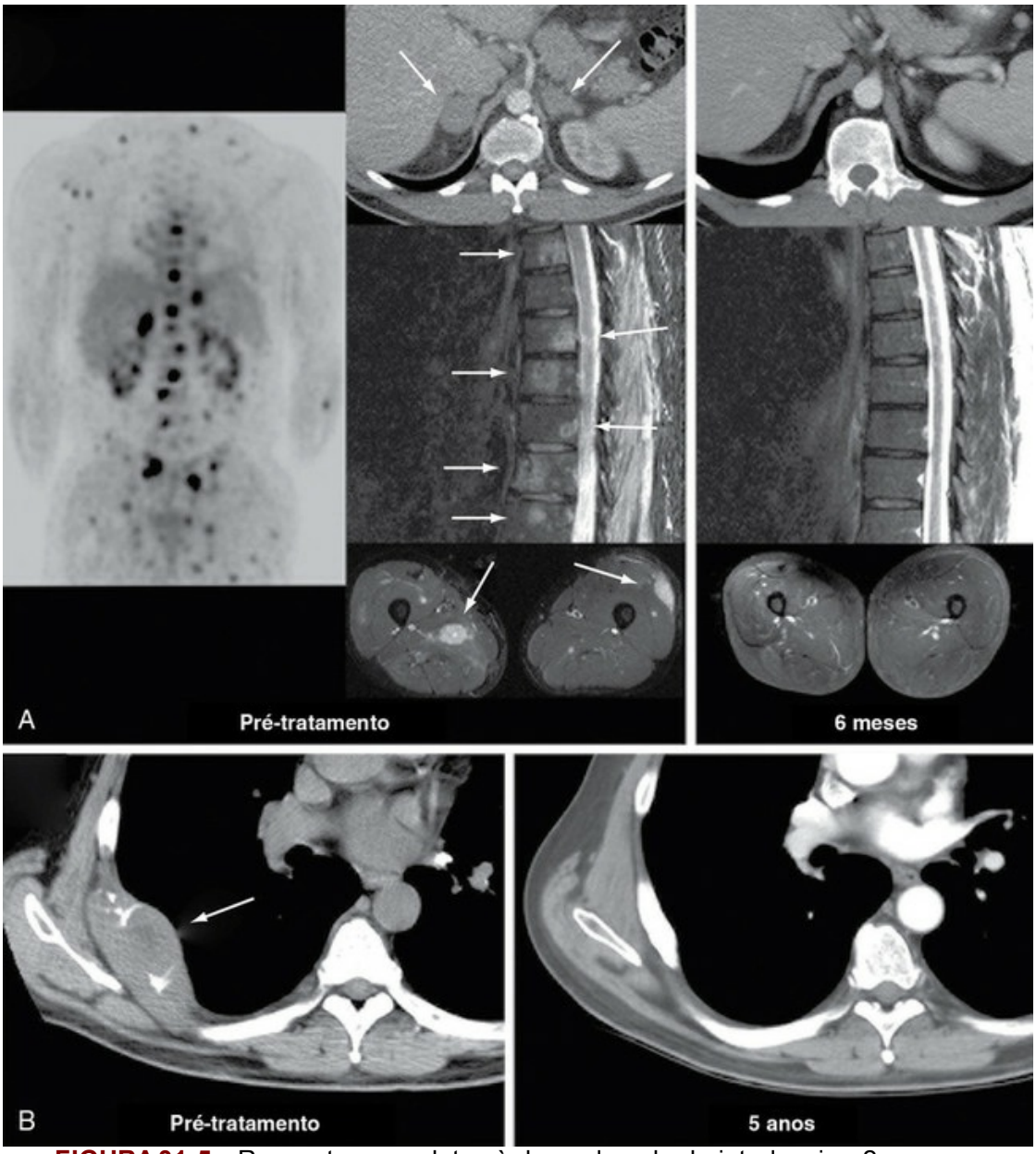


FIGURA 31-5 Respostas completas à dose elevada de interleucina-2. **A,** Paciente com melanoma metastático difuso por tomografia computadorizada (TC) *(à esquerda)* e PET *scan*, que recebeu terapia de altas doses de IL-2 e teve regressão completa de toda a doença mensurável, que estava ainda em curso dois anos mais tarde. **B,** Paciente com múltiplas metástases ósseas de RCC, com uma resposta completa sustentada cinco anos mais tarde.

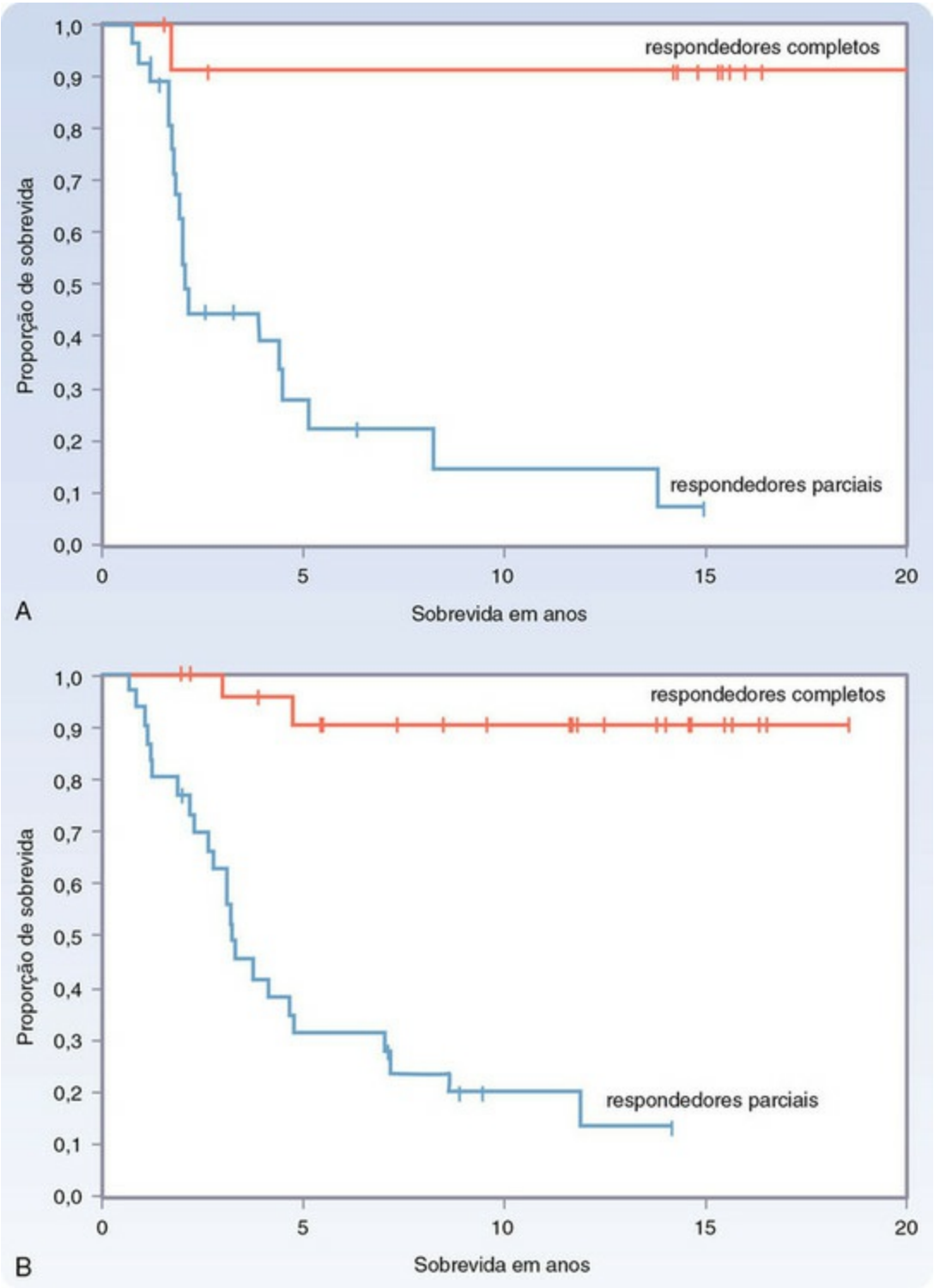


FIGURA 31-6 Sobrevida global com acompanhamento de longo prazo de pacientes com melanoma metastático **(A)** e câncer renal **(B)** respondendo à IL-2. Respostas completas a doses elevadas de interleucina-2 nestas duas malignidades são muito duráveis, ao passo que os pacientes que respondem parcialmente geralmente recaem, embora muitos experimentem benefícios substanciais.

Tem havido muitas tentativas para combinar citocinas com outros agentes biológicos ou quimioterapêuticos para melhorar a eficácia. Um uso comum é a quimioterapia específica para melanoma seguida pela IL-2, geralmente denominada *bioquimioterapia.* Utilizando combinações de cisplatina,

vimblastina e dacarbazina (DTIC), com IL-2 e IFN-α, os investigadores relataram dados iniciais de fase II que sugerem uma taxa de resposta aumentada para IL-2 ou de quimioterapia apenas, em pacientes com melanoma metastático. Subsequentes ensaios aleatórios contra a IL-2 isoladadamente ou apenas quimioterapia têm variado sobre se as taxas de resposta são aumentadas com bioquimioterapia, mas, em geral, não conseguiram mostrar qualquer vantagem de sobrevida e demonstraram toxicidade aumentada a partir da combinação. As combinações de IL-2 e IFN tinham um histórico semelhante, com aumento de toxicidade e respostas possivelmente aumentadas em ensaios clínicos de fase II, mas sem a confirmação de sinergia com estes dois agentes em estudos aleatórios posteriores.

O uso de terapias biológicas na fixação adjuvante após a resseção completa de melanomas regionais locais de alto risco permanece controverso. O U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de altas doses de IFN-α (1 mês de terapia de dose máxima IV seguida por 11 meses de tratamento com uma dose mais baixa de SC) após a ressecção de um melanoma de nódulo positivo, com base em um estudo prospectivo, randomizado, mostrando um atraso no tempo para a progressão e sobrevida global melhorada limítrofe. No segmento subsequente, o benefício de sobrevida no estudo original não era mais significativo e um maior estudo randomizado mostrou um atraso de tempo para a progressão, sem benefícios de sobrevida.[19] Tentativas de fraca potência no sentido de demonstrar um benefício da administração adjuvante de IL-2 para melanomas de alto risco nunca sugeriram um benefício. Isto pode não surpreender, porque um medicamento que consegue regressões drásticas em uma pequena minoria de pacientes em metástase pode exigir estudos enormes para se avaliá-lo apropriadamente na configuração adjuvante.

Várias outras citocinas são altamente promissoras. A IL-15 é um fator de crescimento de célula T, mas também inibe a morte de células T induzidas por antígenos, em contraste com a IL-2. É feita por DC e macrófagos e é necessária para a manutenção de células $CD8^+$ de memória e o desenvolvimento de células NK. A IL-15 poderia ser potencialmente utilizada como adjuvante para vacinas e para dar apoio à terapia adotiva de células T. A IL-7 é outro fator de crescimento de células T; células T que se expandem em um ambiente linfopênico exigem IL-7 para expansão homeostática. Exige-se a IL--7 para o desenvolvimento de células T e a mesma causa aumentos no corpo total de $CD4^+$ e nas células T $CD8^+$ quando administrada em humanos. A IL-7 poderia ser potencialmente utilizada como adjuvante para vacinas e para dar apoio à terapia adotiva de células T. Flt ligante 3 (Flt3L) é um fator de crescimento hematopoiético, que induz a expansão e a diferenciação de progenitores de DC. A administração de Flt3L para humanos aumenta o número de DC no sangue periférico, gânglios linfáticos e mesmo os tumores. O Flt3L pode potencialmente ser usado em combinação com vacinas, terapia celular adotiva, e mobilização de DC. A IL-12 promove a liberação de citocinas, em particular a IFN-γ, a partir de células T e células NK, e induz a polarização de TH1. Como uma droga *stand-alone*, a IL-12 tem uma toxicidade significativa e uma atividade antitumoral apenas modesta, mas pode revelar-se uma vacina adjuvante eficaz ou potencilizadora de transferência de células T.

Vacinas

A apresentação bem-sucedida de um epítopo peptídeo sobre uma molécula de MHC não resulta automaticamente em uma resposta rápida de células T. Para dar início a uma boa resposta de células T, um antígeno deve ser apresentado ao sistema imune juntamente com moléculas coestimuladoras adequadas (sinal 2, onde o complexo peptídeo-MHC é sinal 1) ou as mesmas podem-se tornar anérgicas em vez de reativas. O receptor CD28 geralmente serva a esta função correceptora, embora existam outros mecanismos. Outro princípio importante é que mesmo autoproteínas não mutadas e bem apresentadas são imunógenos fracos por causa da presença de tolerância central. Trata-se de um mecanismo de proteção, em que as respostas imunes a estas proteínas são atenuadas por deleção dos mais ávidos clones de células T autorreativas no timo durante o desenvolvimento de células T, presumivelmente para evitar a autoimunidade. Assim, as proteínas de maior utilidade em abordagens vacinais gerais (antígenos partilhados, não mutados, associados a tumores), podem ser os mais fracos imunógenos, porque as células T de alta avidez contra estas proteínas celulares normais foram eliminadas no timo.

As estratégias iniciais de vacinas de câncer usaram vacinas autólogas ou alogeneicas baseadas em células. Estes esforços foram baseados na ciência gerada no início dos anos 1950 utilizando modelos tumorais murinos induzidos por carcinógenos. Vacinas de células integrais contêm diversos antígenos, os quais poderiam ser apresentados de forma cruzada por células hospedeiras apresentadoras de antígenos (DC), cuja função poderia ser adicionalmente reforçada com um adjuvante. As formulações de vacinas geralmente incorporavam agentes adjuvantes não específicos ativadores imunes. Os adjuvantes mais

antigos incluem a vacina BCG de alúmen e de tuberculose (Bacilo Calmette-Guérin). Outros adjuvantes, como imiquimods ou CG dinucleótidos não metilados (CpG ODN) ativam receptores padrão de reconhecimento, como TLR, encontrados em células profissionais apresentadoras de antígenos (DC). Outro efeito destes adjuvantes foi a liberação prolongada de antígeno a partir de um depósito de tecidos para proporcionar uma fonte crônica de estimulação imunológica. Os resultados dos testes dessas vacinas de células tumorais integrais têm sido decepcionantes. O maior estudo até a presente data envolveu uma vacina contra o câncer alogênico usando três linhas de células de melanoma (Canvaxin) em pacientes com melanomas em estádio III ou em estádio IV. Mais de 1.000 pacientes foram randomizados para receberem células alogeneicas de melanoma incorporadas na BCG ou a BCG isolada após a cirurgia. O estudo foi encerrado prematuramente; não só não houve melhora na sobrevida, mas pareceu haver uma desvantagem de sobrevida fronteiriça no braço experimental de vacina do melanoma.

Uma modificação das vacinas de células tumorais integrais é a utilização de células tumorais geneticamente modificadas para produzir citocinas, com o objetivo de melhorar drasticamente a imunogenicidade. A utilização de vetores virais para introduzir um fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF; ou talvez de outras citocinas, como IL-7 ou IL-12) em células tumorais proporciona uma vacina de células tumorais que atrai células profissionais apresentadoras de antígenos ao local de injeção da vacina. Essas DC recrutadas melhoraram a absorção de antígenos com apresentação cruzada para ambas as células, T e B. As vacinas tumorais GM-CSF autólogas e alogênicas modificadas têm sido estudadas e verificou-se que são seguras e eficazes em elicitar respostas de células T e de anticorpos para definir antígenos tumorais. No entanto, uma melhora na sobrevida em doenças metastáticas, em comparação com ou em adição à terapia padrão, não foi observada em ensaios clínicos randomizados recém-realizados.

A identificação de antígenos de rejeição de tumor permitiu o mapeamento de epítopos para determinar sequências de peptídeos específicos apresentados por moléculas de MHC de classe I e de classe II para células T $CD8^+$ e $CD4^+$, respectivamente. Apresentar estes peptídeos individuais ao sistema imunológico incorporado com DC preparadas *ex vivo* em adjuvantes ou pulsadas representa o refinamento seguinte em estratégias de vacina. A estratégia anterior, utilizando adjuvantes, requer que estes peptídeos encontrem o seu caminho para células apresentadoras de antígeno *in vivo*, em que elas podem ser apresentadas num contexto imunoestimulador. Um número de ensaios clínicos, primeiramente em pacientes com melanoma, mas também com câncer de mama, cólon, pulmão ou hepatocelular, mostrou que estas vacinas baseadas em peptídeos podem expandir as células T tumorais reativas a epítopos peptídeos antígenos e produzir respostas clínicas ocasionais.

Uma vez que o evento proximal na indução de uma resposta imune adaptativa antitumoral é a apresentação de antígenos através de DC, tem havido uma considerável atividade de ensaios clínicos utilizando populações de DC geradas *ex vivo* carregadas com antígenos tumorais e, em seguida, administradas como uma vacina baseada em células. A estratégia mais comum tem sido a de carregar os antígenos peptídicos de tumor na superfície das DC usando concentrações elevadas de peptídeos para deslocar peptídeo endógeno em moléculas de MHC de superfície DC. Estas DC são geradas a partir de seres humanos por meio da recuperação de células mononucleares sanguíneas periféricas e diferenciando-as em cultura de células usando GM-CSF e IL-4. Depois de uma semana de cultura, estes precursores monócitos diferenciam-se em DC imaturas, que têm uma elevada capacidade para absorver antígeno. Estas DC podem ainda ser diferenciadas utilizando-se sinais de maturação adicionais, como endotoxinas, CD40L ou TNF-α, em que elas têm propriedades imunoestimulantes muito mais elevadas. Muitos estudos clínicos foram conduzidos com DC carregadas com peptídeos, tanto imaturos quanto maduros, e demonstraram de forma consistentemente a expansão de células T reativas a antígeno com uma baixa, porém reprodutível, taxa de resposta.

Outras estratégias para a entrega de antígenos tumorais para populações de DC foram estudadas experimentalmente e em ambientes de testes clínicos.[20] Estas incluem fornecer às DC proteínas integrais, células tumorais apoptóticas ou vetores de DNA ou baseados em RNA que codificam antígenos associados a tumores (Fig. 31-4). Embora todas estas abordagens tenham o potencial de permitir que as DC sejam processadas e apresentem um número de epítopos antigênicos ao sistema imunológico no contexto da classe I e da classe II com melhorada imunogenicidade, as melhoras na baixa taxa de resposta clínica de linha de base (5% a 7%) não foram observadas.

O câncer de próstata não foi visualizado historicamente como um tumor imunologicamente responsivo. Vários ensaios de fase III de imunoterapia têm sido realizados em pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração, utilizando uma vacina autóloga baseada em monócitos carregada com uma proteína prostática ácida de fusão fosfatase-GM-CSF. Esta vacina baseada em células pareceu

melhorar a sobrevida mediana para um nível de significância estatística e, sem dúvida, renovar o interesse em abordagens vacinais clínicas baseadas em DC.

As vacinas baseadas em DNA representam outra forma de estimular respostas imunes em pacientes.[21] O método mais simples é a injeção direta de DNA de plasmídeo com uma sequência de promotor-potenciador dando a expressão do antígeno tumoral. A injeção IM de DNA de plasmídeo resulta em seu ser absorvida por miócitos. Em animais, o DNA de plasmídeo mostrou residir epissomicamente por longos períodos e expressar baixos níveis de proteína do antígeno tumoral. O dano tecidual local cria sinais de perigo, que atraem células específicas apresentadoras de antígenos. Estas ocupam o antígeno do tumor sendo expresso, o qual é então processado e apresentado de forma cruzada ao sistema imune. A fraca imunidade de autoantígenos pode ser aumentada consideravelmente, com a incorporação de certas citocinas ou genes de quimiocinas cuja produção parácrina atrai um maior número de células apresentadoras de antígenos e prevê a sua maturação adicional.

No entanto, as vacinas de DNA mais eficazes que têm sido estudadas clinicamente envolvem a incorporação dos genes que codificam antígenos associados a tumores em vetores virais recombinantes. A utilização de poxvírus recombinantes, como vacínia e vetores adenovirais gera níveis significativamente mais elevados de expressão do transgene, criando um ambiente pró-inflamatório mais robusto, resultando em níveis mais elevados de ativação de células T reativas ao antígeno. Estes dois vírus podem ser prejudicados pela imunidade preexistente ao vetor viral por causa da exposição remota, outros, então, estudos têm utilizado poxvírus aviários normalmente não visto antes e que não são competentes em replicação em humanos. Ainda, qualquer vetor não imunogênico pode ser utilizado repetidamente, de modo que estratégias de vacinação *prime-boost*, incorporando *priming* de plasmídeo ou DC para gerar populações iniciais de células T específicas e depois alternar para um impulso recombinante viral, podem provar ser mais eficazes.

Idealmente, o antígeno deve ser entregue a células dendríticas de uma forma específica, o que pode ser realizado com os anticorpos (que visam receptores específicos DC) ou vetores virais recombinantes (que alteraram o tropismo conseguido por pseudotipagem de seus envelopes). Estas vacinas de DNA específicas de DC *in vivo* podem incluir mais do que um antígeno de tumor e genes potencialmente pró-inflamatórios ou coestimuladores em sua carga útil. As vacinas de DNA contra o câncer que podem ser diretamente administradas a seres humanos têm a vantagem óbvia de estar fora dos reagentes de prateleira, os quais eliminam a etapa de trabalho intensivo de manipulação de células *ex vivo*.

A aplicação vigorosa de vacinação contra antígenos associados ao câncer tem levado a um discreto sucesso na regressão de câncer. Dezenas de abordagens vacinais contra dezenas de antígenos-alvo em centenas de ensaios clínicos têm sido amplamente malsucedidas contra doenças metastáticas mensuráveis. Muitos ensaios relataram raras respostas anedóticas, principalmente em pacientes com melanomas confinados a pele e sítios nodais, que parecem ser um pouco mais propícios à imunoterapia em geral. Uma revisão de mais de 1.200 pacientes vacinados contra câncer relatou uma taxa de resposta global objetiva de 3,6%.[22] Em muitos casos, as análises destes ensaios mostraram que há poucas evidências para a geração de números significativos de novas células T reativas a tumores. Mesmo em casos em que grandes populações de células T reativas a antígenos foram geradas por vigorosos esquemas de vacinação em pacientes sem recorrência documentada, os pacientes continuam a recair com tumores que continuaram a expressar antígeno e a molécula de MHC adequada. Esta vasta experiência clínica reforça a visão de que um melhor entendimento da biologia básica imune é necessário para superar estas limitações de terapias vacinais contra o câncer.

Estratégias Imunomoduladoras

Experiências clínicas recentes validaram que alguns tumores sobrevivem à rejeição imunológica por causa de fatores celulares imunossupressores. Dados murinos demonstraram que uma grande variedade de mecanismos existe para suprimir ou reduzir respostas imunológicas de forma apropriada para evitar a toxicidade (p. ex., autoimunidade) ou conservar recursos imunológicos. Estes incluem a necessidade de que dois sinais iniciem respostas imunes com mais êxito, a existência de células Treg e uma série de receptores inibitórios sobre células T que são induzidos por estímulos crônicos ou máximos. Ratos com nocautes genéticos para muitos desses caminhos mostram autoimunidades fatais ou debilitantes ou linfoproliferação. Foi também recentemente mostrado que, dentro do microambiente do tumor, com os seus estímulos antigênicos crônicos, muitos destes mecanismos estão ativos.

No entanto, os primeiros dados convincentes de que tais fatores têm importância clínica só foram obtidos em 2003, quando um anticorpo de bloqueio para o receptor inibitório CTLA-4 foi primeiramente

dado a pacientes com melanoma metastático. Este receptor liga-se aos mesmos ligantes (B7), como um receptor positivo de coestimulação de células T, o CD28, ainda que sua função seja a de inibir as respostas das células T (Fig. 31-7). A expressão de CTLA-4 é induzida em resposta à estimulação bem-sucedida de células T, e ratos congenitamente deficientes de CTLA-4 morrem de linfocitose esmagadora. Em uma proporção de pacientes com melanoma, o anticorpo de bloqueio CTLA-4 induziu a regressão tumoral objetiva, com alguns pacientes obtendo respostas completas, agora mantidas para além de cinco anos (Figs. 31-8 e 31-9). Um subconjunto de pacientes que receberam o anticorpo de bloqueio CTLA-4 desenvolveu eventos autoimunes adversos, incluindo colite, dermatite e endocrinopatias, e houve uma associação entre o desenvolvimento destes eventos adversos e a probabilidade de uma resposta tumoral objetiva. Em 139 pacientes com melanoma que receberam o anticorpo CTLA-4, a maioria em combinação com uma vacinação de peptídeo, a taxa global de resposta (respostas parciais e respostas completas [PR + CR]) foi de 17%; houve uma taxa de resposta de 28% entre os 50 pacientes que passaram por um evento adverso grave de grau 3 ou 4, incluindo todos os entrevistados completos, contra uma taxa de resposta de 2% em 53 pacientes que não tinham nenhum evento adverso imunorrelacionado.[23] Em um pequeno ensaio de fase II, as respostas foram também observadas em pacientes com câncer renal, mas consistentes regressões de tumor objetivas ainda não foram documentadas para outros tipos de tumores. Por conseguinte, em cânceres com imunogenicidade comprovada, a inibição imunológica mediada por CTLA-4 parece ser um mecanismo de prevenção da rejeição do tumor em alguns pacientes. Com a riqueza de novos mecanismos de inibição supostos como sendo capazes de limitar a imunidade antitumoral, este campo parece pronto para o progresso, particularmente usando combinações de agentes para superar vias redundantes tolerogênicas.

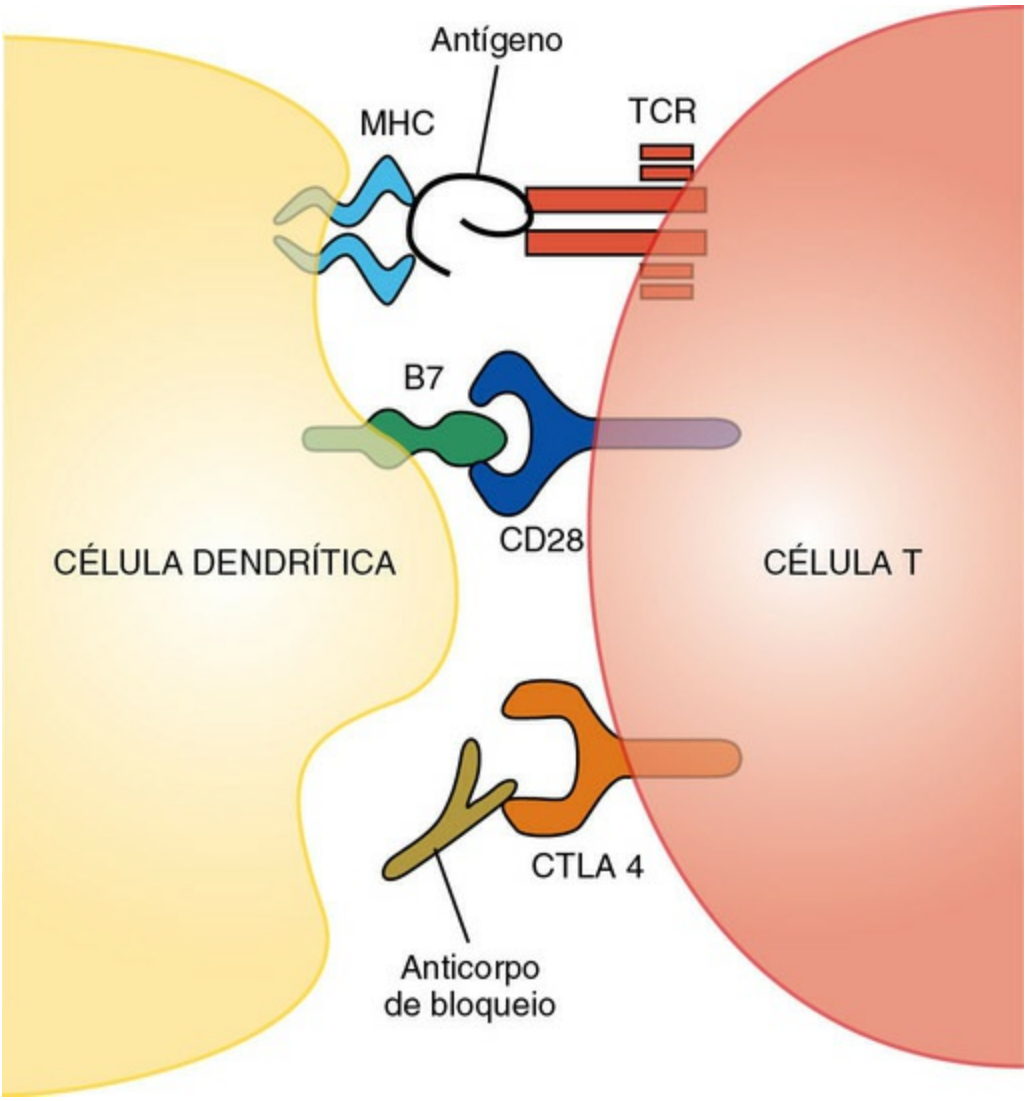


FIGURA 31-7 Interrupção da sinalização sub-regulatória de CTLA-4 pelo anticorpo CTLA-4 de bloqueio.

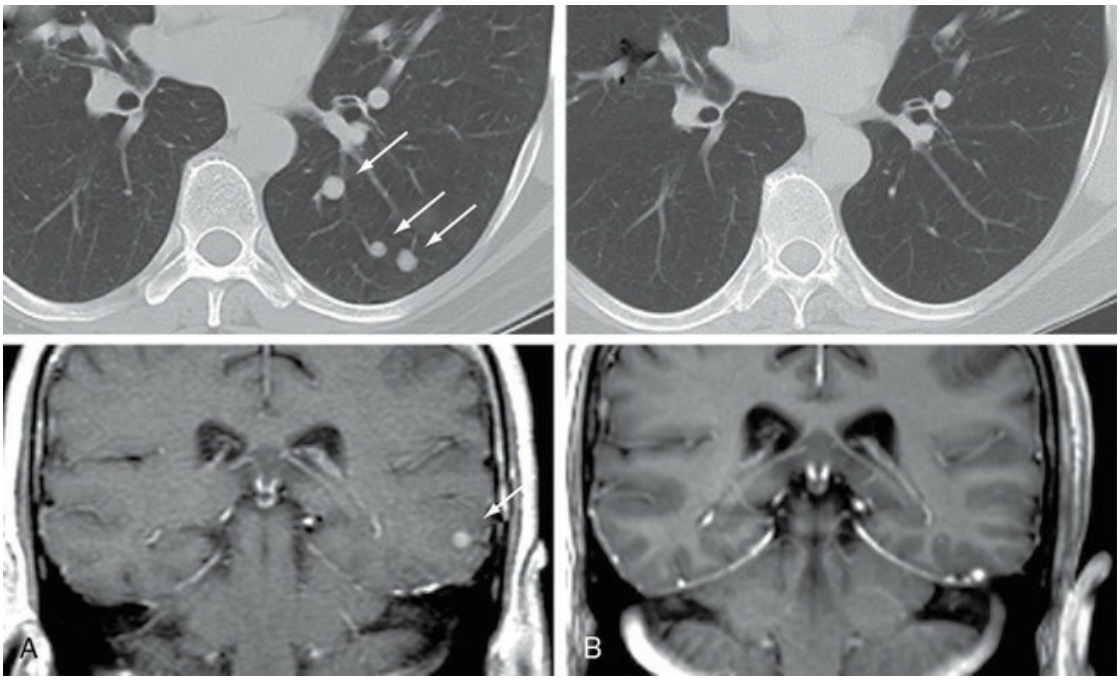


FIGURA 31-8 Regressão de metástases de pulmão e cerebrais de melanoma em um paciente tratado com ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4) **A,** Paciente com metástases de pulmão, subcutânea e cerebrais recebeu ipilimumab e mostrou progressão do tumor em seis semanas. **B,** Ele então desenvolveu um hipopituitarismo imunomediado e teve uma regressão completa de toda a doença, que ainda estava em curso sete anos mais tarde.

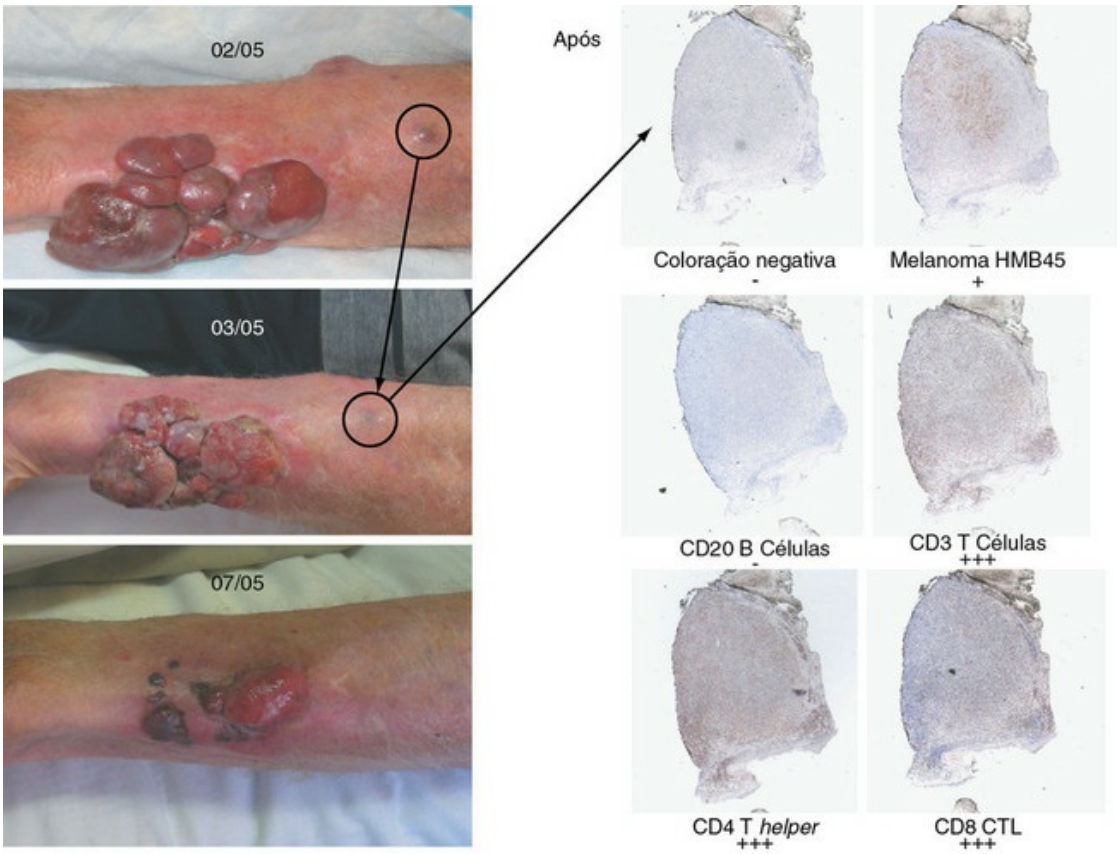


FIGURA 31-9 Regressão parcial de melanoma metastático induzido por bloqueio de CTLA-4 acompanhado por densa infiltração de células efetoras imunes. (Adaptada de Ribas A, Comin-Anduix B, Economou JS, et al: Intratumoral immune cell infiltrates, FoxP3, and indoleamine 2,3-dioxygenase in patients with melanoma undergoing CTLA4 blockade. Clin Cancer Res 15:390–399, 2009.)

A modulação imune também pode ser manipulada de forma positiva pela estimulação de correceptores, o que aumenta a imunidade. A 4-1BB (CD137) é uma proteína do tipo receptor expressa em células T $CD4^+$ e $CD8^+$ após a ativação; a reticulação de 4-1BB com um ligante ou um anticorpo proporciona um sinal coestimulatório para a célula T. Estudos pré-clínicos animais têm demonstrado uma rejeição tumoral melhorada em modelos tumorais estabelecidos. Esta estratégia para imunomodulação utilizando um anticorpo humano monoclonal anti-CD137 agonista está sendo submetida a ensaios em seres humanos. Outro ensaio clínico inicial utilizando um anticorpo agonista para o CD40, um receptor de ativação em DC, mostrou objetivas regressões tumorais, novamente todas em pacientes com melanoma. Combinar tais estratégias de ativação com o bloqueio dos receptores inibitórios e talvez adicionar vacinas pode ser necessário para se obter regressões clínicas mais consistentes.

Terapia Adotiva de Célula T

Modelos murinos têm indicado que os principais efetores de rejeição de tumor são linfócitos T, de modo que subsequentes investigações em pacientes focaram na identificação de populações de linfócitos T reativas a tumores a partir de pacientes com cânceres sensíveis a IL-2. Mais uma vez, a tendência inexplicada para o melanoma humano no sentido de estimular respostas de células T conduziu a progressos iniciais. O conceito fundamental foi isolar, expandir e readministrar células T reativas a tumores, como os meios necessários para superar a fraca indução de tais células *in vivo* através de vacinação. Em pacientes com melanoma, observou-se que as lesões metastáticas foram frequentemente melhoradas com tais células T reativas a tumores; as mesmas podem ser ativadas e expandidas *in vitro*, simplesmente pela adição de IL-2 ao meio de cultura. Dois terços das lesões ressecadas continham linfócitos tumorais infiltrantes (TIL, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*), que podiam ser expandidos em culturas de células T, limparam todas as células tumorais cocultivadas, e mostraram

reconhecimento de melanomas tumorais autólogos ou alogênicos compartilhando a molécula apresentadora de MHC apropriada (Fig. 31-10). TIL, uma fonte rica de células T policlonais reativas a tumores, não só permitiu a descoberta de numerosos antígenos em melanomas humanos, mas pode ser utilizado diretamente para a transferência adotiva de populações de células T autólogas para terapia. A tentativa inicial de uma abordagem deste tipo usou um grande número de células cultivadas *in vitro* (uma média de 2×10^{11} células foram dadas) e uma IL-2 concomitante de elevada dose sistêmica foi administrada para suportar a sobrevivência de TIL e função *in vivo*.[24] Alguns pacientes também receberam uma única dose preparatória de ciclofosfamida com base em dados empíricos murinos. Uma taxa global objetiva de resposta de 33% foi vista, e não foi influenciada pela falha anterior da IL-2. No entanto, a grande deficiência deste estudo foi que a maioria das respostas foi de curta duração (média de sete meses).

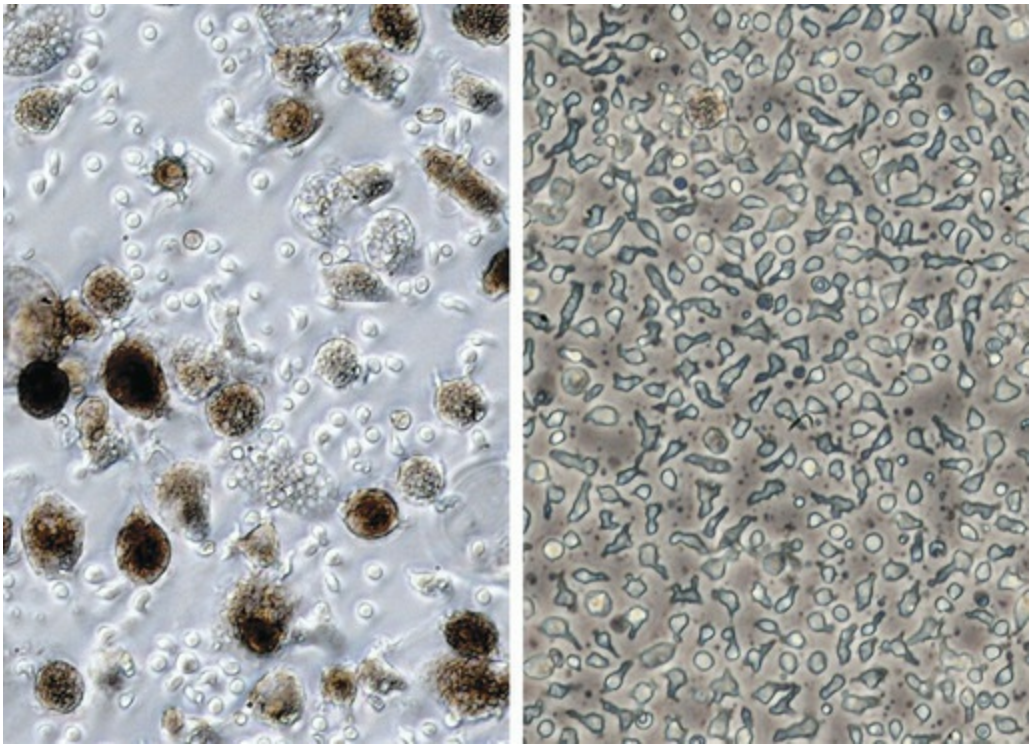


FIGURA 31-10 Consequência natural do TIL de melanoma metastático ressecado em cultura com IL-2. Fotomicrografia de melanoma fresco após a dispersão enzimática *(à esquerda)*, mostrando células tumorais e pequenos linfócitos infiltrantes. Após várias semanas de cultura em IL-2, há um crescimento de células T e lise de todas as células tumorais *(à direita),* com a maioria das culturas, então, demonstrando reconhecimento imunológico de células tumorais HLA-apropriadas no ensaio *in vitro*.

O primeiro protocolo de administração de células geneticamente modificadas para pacientes foi utilizado para rastrear TIL após a administração utilizando um gene marcador e mostrou que quase todos os TIL infundidos haviam desaparecido da circulação dentro de alguns dias.[25,26] O próximo avanço foi a descoberta de que o sequestro linfocitário do recipiente antes de transferência adotiva poderia melhorar a sobrevivência dos linfócitos e melhorar a persistência de células T. Modelos murinos sugerem que isto poderia ser causado pelo seguinte: (1) remoção das células Treg supressoras; (2) estimulação de fatores de crescimento de células T em resposta à depleção linfocitária (proliferação homeostática); (3) redução da concorrência para estas citocinas homeostáticas; e (4) aumento de fatores imunoestimulantes microbianos, tais como LPS. Em protocolos clínicos, um regime de alotransplante não mieloablativo de intensidade reduzida foi usado, composto por doses elevadas de ciclofosfamida e fludarabina. Quando a

contagem periférica de leucócitos foi essencialmente zero, uma mediana de 5×10^{10} TIL foi dada, novamente seguida de suporte IL-2 sistêmico. Em 43 pacientes com melanoma metastático, uma taxa de resposta de 49% foi observada, e os resultados atualizados têm demonstrado uma duração mediana de resposta de 13 meses; 14% das respostas foram sustentadas em quatro anos.[27] Dois subsequentes cortes de 25 pacientes cada adicionaram 200 ou 1.200 cGy de irradiação corporal total (com suporte autólogo de células estaminais) para o regime de infusão preparativa antes de TIL e as taxas de resposta objetivas de 52% e 72% foram observadas[28] (Figs. 31-11 e 31-12). Nestes 93 pacientes no total, dos quais 86% tiveram envolvimento tumor metastático visceral e 84% tinham IL-2 anterior, a sobrevida atuarial estimada em três anos foi de 34%, com 22% de todos os pacientes que obtiveram regressões completas (Fig. 31-13). Outro relatório da transferência de um clone de células T $CD4^+$, gerado *in vitro* a partir de sangue periférico e reativo com o antígeno de tumor testicular NY-ESO-1, a um paciente com melanoma, descreveu uma resposta completa de mais de dois anos de duração, documentando que outras populações de células T também podem ter eficácia na transferência adotiva.

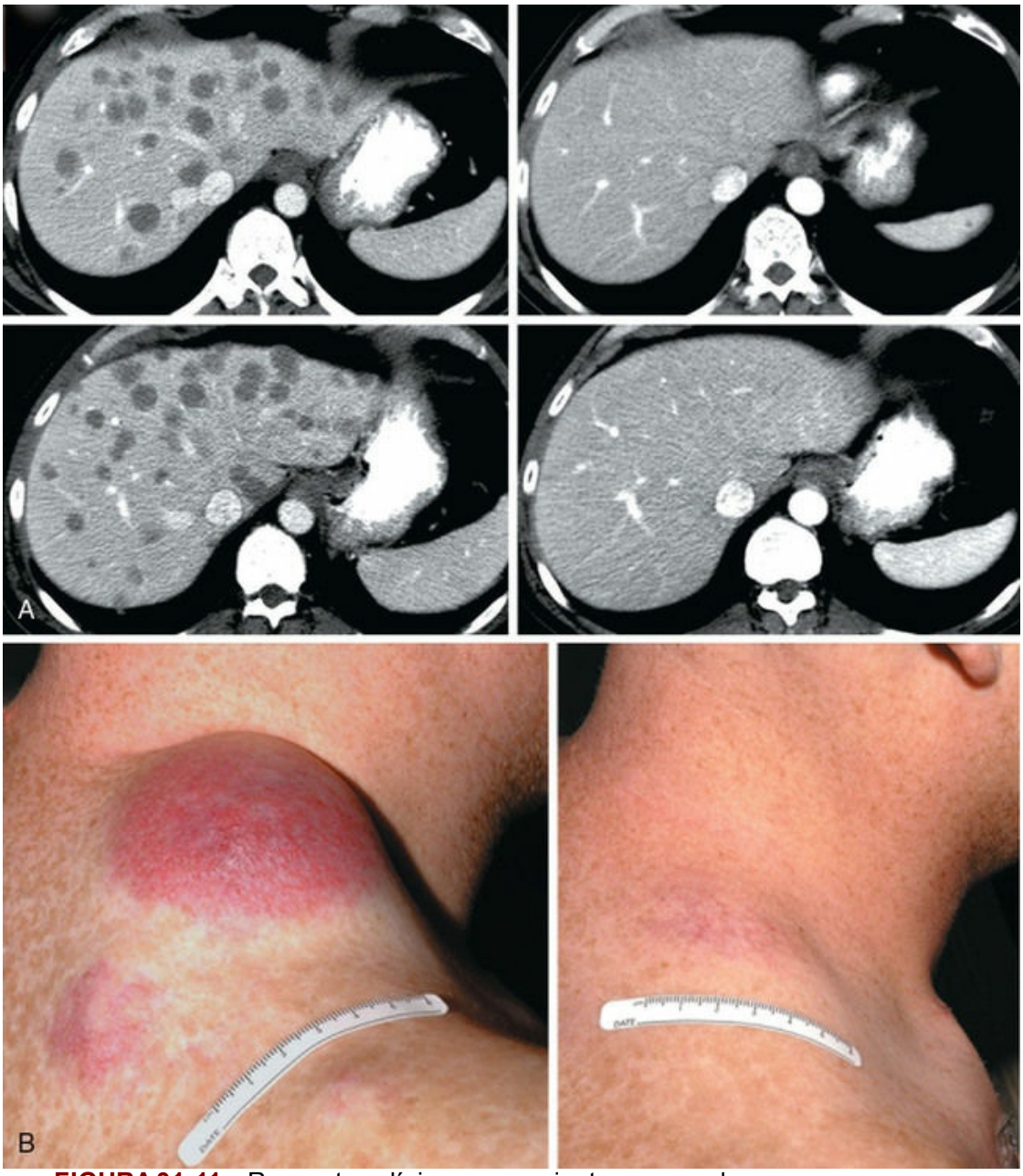


FIGURA 31-11 Respostas clínicas em pacientes com melanoma metastático para a transferência adotiva de TIL *in vitro* expandidos com IL-2 sistêmica, após depleção linfocitária preparativa. As respostas podem ser duráveis e velozes. **A,** Paciente com doença hepática extensa permanece livre da doença ao longo de cinco anos após uma transferência de células T. **B,** Outro paciente apresentou rápida regressão da doença volumosa subcutânea apenas 12 dias após a transferência de células, sustentando uma resposta completa, atualmente em quatro anos.

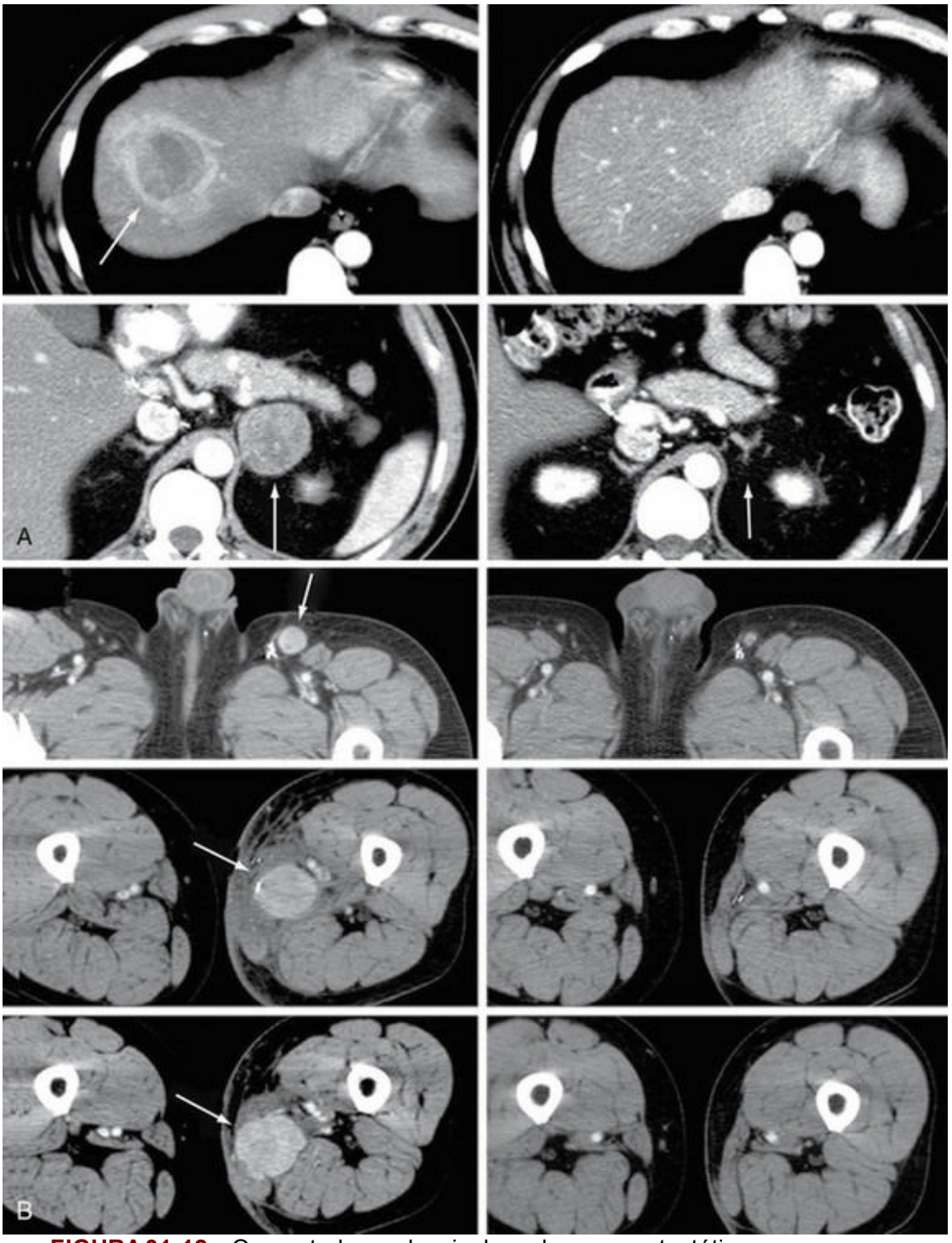


FIGURA 31-12 Quase todos os locais de melanoma metastático podem responder a transferências de células adotivas. Simples transferências adotivas em dois pacientes com metástases no fígado e adrenal **(A)** e metástases nodais e intramusculares **(B)** resultaram em contínuas regressões completas em 38 e 33 meses, respectivamente.

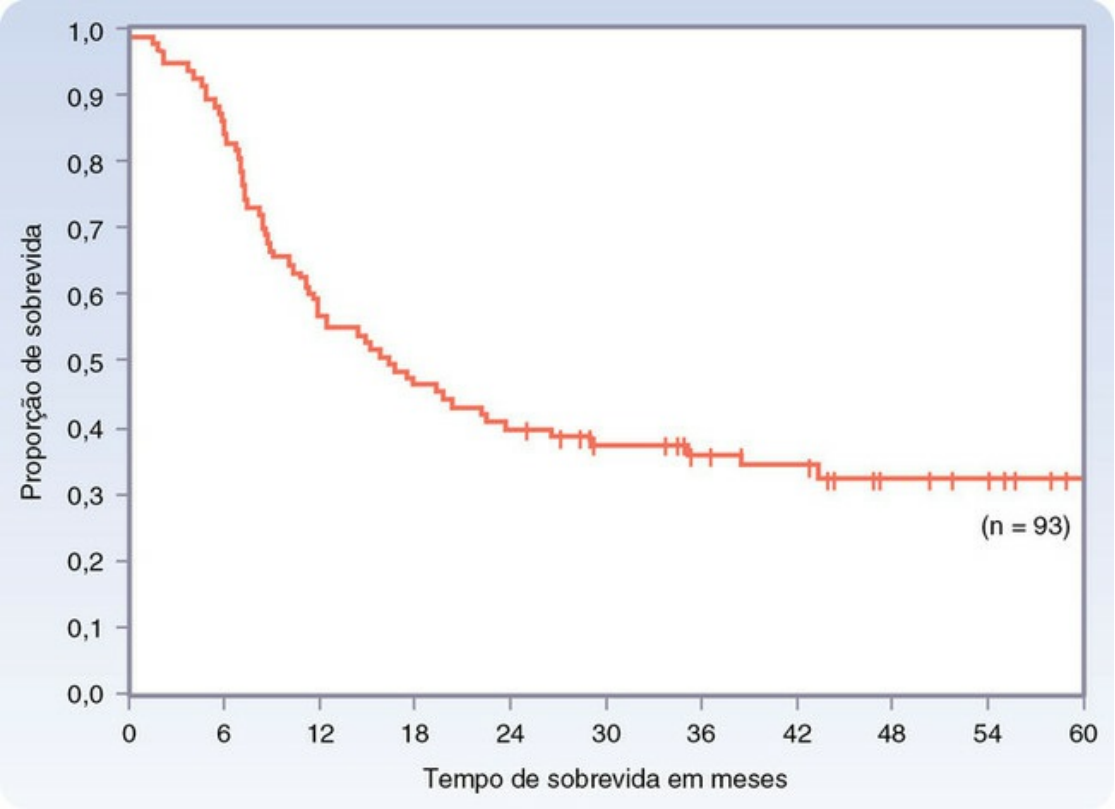


FIGURA 31-13 A sobrevida global de 93 pacientes com melanoma metastático (86% com metástases viscerais) tendo recebido TIL e IL-2 após depleção linfocitária preparativa. A sobrevida atuarial em três e cinco anos é de 36% e 32%, respectivamente.

Esforços contínuos na transferência adotiva de células T incluem a engenharia genética de células T para expressar alta afinidade de TCR específicos para antígenos tumorais definidos.[29] Isto pode ser conseguido utilizando-se vetores retrovirais que codificam as cadeias α e β de TCR, ou simples receptores quiméricos (CAR). Ensaios clínicos preliminares (Fig. 31-14) demonstraram que as regressões objetivas tumorais podem ser obtidas com essas células T manipuladas geneticamente.[30,31]

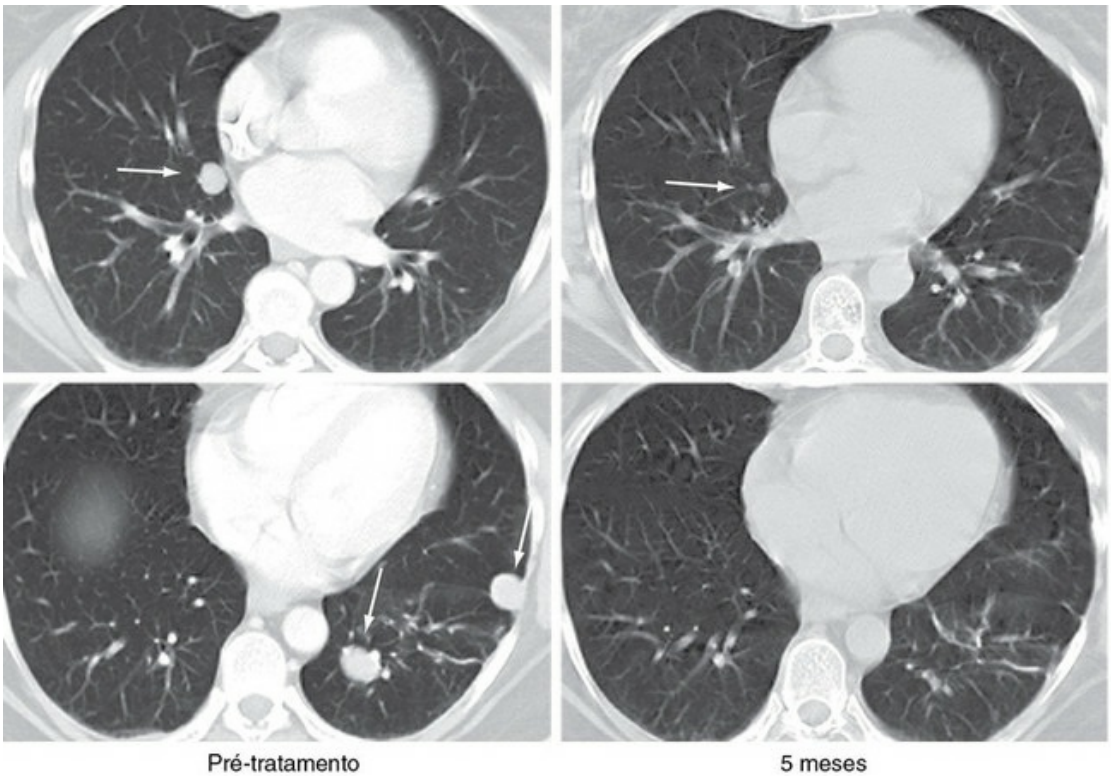


FIGURA 31-14 Paciente com melanoma metastático respondendo à imunoterapia adotiva de célula T de engenharia de TCR do antígeno de melanoma MART.

Terapia de Anticorpo Monoclonal

O conceito de o sistema imunológico proporcionar uma terapia direcionada para o tratamento de doenças tem as suas origens em experiências realizadas em 1890 por von Behring e Kitasato. Eles determinaram que a imunidade a doenças infecciosas poderia ser transferida de um rato para o outro por meio de uma transfusão de soro; eles criaram o termo *soroterapia passiva.* A primeira aplicação de soroterapia passiva no tratamento do câncer foi realizada em 1895, por Hericourt e Richet quando imunizaram cães com sarcoma humano e transferiram o soro para pacientes em uma tentativa de imunizar o câncer. Depois de quase 100 anos desde o primeiro ensaio de imunoterapia de câncer, o FDA aprovou o primeiro anticorpo monoclonal (mAb) para ser utilizado no tratamento de câncer. Hoje, os mAb terapêuticos são considerados como sendo a mais rápida classe crescente de novos agentes terapêuticos. Embora muitos tivessem previsto o potencial terapêutico dos mAb ao longo do século passado, isso não aconteceu até que a tecnologia de hibridoma de ratos fosse desenvolvida por Kohler e Milstein em 1975, quando a capacidade de produção de mAb dirigidos contra um antígeno-alvo específico se tornou uma realidade.[32,33]

Infelizmente, mAb criados a partir da tecnologia de hibridoma de ratos foram específicos, mas limitados em seu potencial terapêutico secundário a razões xenogênicas. Primeiramente, eles são reconhecidos pelo sistema imunológico como estranhos e estimulam a produção de anticorpos humanos antirratos, geralmente denominados de resposta HAMA (do inglês, ***h**uman **a**nti-**m**ouse **a**ntibodies*). Esta resposta imunogênica geralmente limita os mAb a uma única dose. Em segundo lugar, os mAb murinos são incapazes de ativar outras funções efetoras (p. ex., o complemento, as células NK, fagócitos) do sistema imune humano. Finalmente, os mAb murinos sofrem de uma meia-vida de soro muito reduzida, quando comparados com anticorpos humanos, o que resulta na diminuição do tempo de exposição ao antígeno-alvo. Para ultrapassar muitas destas limitações, técnicas de engenharia molecular foram desenvolvidas para gerar anticorpos em que as sequências de murinos foram parcial ou totalmente substituídas por sequências de proteínas humanas. Um mAb quimérico refere-se a um anticorpo murino, em que as regiões variáveis responsáveis pela especificidade do antígeno permanecem murinas e a região constante (Fc) é substituída por sequências humanas. Um mAb humanizado refere-se a um mAb criado

enxertando-se regiões murinas determinantes de complementaridade (CDR, do inglês, *complementariry-determining regions*) numa região variável humana mAb. Mais recentemente, anticorpos totalmente humanos foram produzidos por hibridomas humanos e camundongos transgênicos expressam genes da imunoglobulina humana.[34] Além disso, os fragmentos modificados de mAb foram desenvolvidos e caracterizados e têm propriedades farmacocinéticas únicas e terapêuticas (Fig. 31-15).[35,36]

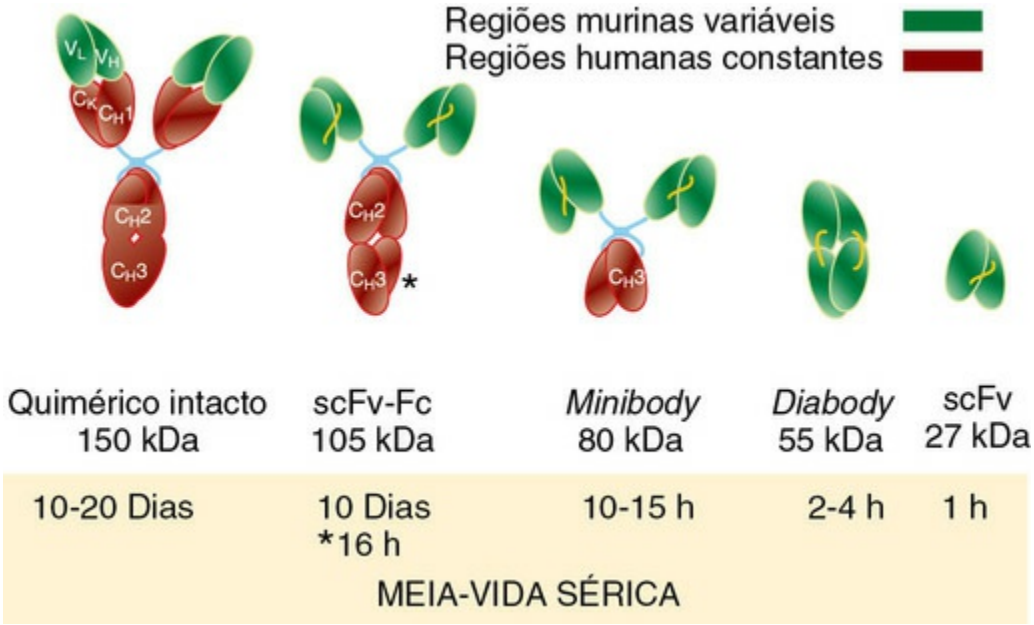


FIGURA 31-15 mAb quimérico e fragmentos de Ab de engenharia. Um mAb quimérico intacto é retratado, mostrando os domínios retidos murinos *(verde)* e domínios humanos *(roxo).* Os fragmentos de engenharia de anticorpos são retratados à direita do anticorpo quimérico intacto. Estes fragmentos estão listados em tamanho decrescente da direita para a esquerda, com suas meia-vidas séricas correspondentes. Observe que o fragmento de 105 kDa (scFv-Fc) normalmente tem uma meia-vida de 10 dias. No entanto, quando um ponto de mutação é introduzido *(estrela vermelha),* o fragmento tem uma meia-vida de 16 horas, comparável com o fragmento *minibody* de 80 kDa, muito menor. Este é o resultado de uma mutação pontual introduzida na região conectora do FcRn no domínio do C_{H3}, o que diminui a afinidade de fragmentos para o FcRn, resultando em uma grande diminuição de meia-vida sérica.

Os mAbs são responsáveis por aproximadamente 25% de novas drogas biotécnicas (de engenharia genética) em desenvolvimento. Até a presente data, o FDA aprovou mais de 21 fragmentos de mAb para o tratamento de várias doenças, como câncer, doenças autoimunes e rejeição de transplante, com muitos outros ensaios clínicos mais atualmente (Tabela 31-1). O U.S. Adopted Name Council, em colaboração com o World Health Organization (WHO) International Nonproprietary Names Committee, estabeleceu diretrizes para a nomeação de novos mAB. Cada nome contém quatro sílabas, com cada sílaba proporcionando informações. A primeira sílaba é um prefixo único; a segunda sílaba descreve a indicação. Por exemplo, todos os mAb que pretendiam tratar tumores terão a segunda sílaba de -tu- para *tu*mor. A terceira sílaba identifica a fonte do anticorpo (murino, -o-; quimérico, -xi-; humano, -u-). A última sílaba é sempre -mab, identificando o agente terapêutico como um anticorpo monoclonal.

Tabela 31-1

Terapia Baseada em Anticorpos Monoclonais Aprovados pelo FDA

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	DESCRIÇÃO	ANO DE APROVAÇÃO DO FDA
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	mAb murino usado para exaurir células T para tratar rejeições de transplante	1986
Abciximab	ReoPRo	mAb Quimérico interagindo com ant-GPIIB/II para inibir a agregação plaquetária	1994
Imciromab pentetate	Myoscint	Fragmento Fab murino contra miosina; este fragmento de mAb é conjugado com o ácido dietilenotriamina pentacético e um radionuclídeo, índio-111, que é utilizado em exame de imagem nuclear do músculo cardíaco danificado	1996
Arcitumomab	CEA-Scan	Fragmento mAb murino (Fab) visando CEA expresso em células tumorais e conjugado com radionuclídeo (tecnécio-99) utilizou imagens fornucleares de células de câncer colorretal	1996
Rituximabe	Rituxan	mAb quimérico contra CD20 expresso em células de linfoma não Hodgkin	1997
Daclizumab	Zenapax	mAb humanizado visando anti-CD25	1997
Basiliximab	Sumlect	mAb quimérico visando anti-CD25	1998
Palivizumab	Synagis	mAb humanizado visando RSV	1998
Infliximabe	Remicade	mAb quimérico visando TNF-α	1998
Trastuzumab	Herceptin	mAb humanizado visando HER2/neu	1998
Gemtuzumab-ozgamicin	Mylotarg	mAb humanizado visando CD33 em células tumorais com alvo conjugado imunotoxina	2000
Alemtuzumab	Campath-1H	mAb humanizado visando CD52 de células tumorais	2001
Ibritumomab-tiuxetan	Zevalin	mAb murino visando CD20 com radionuclídeo conjugado (Írrio-90)	2002
Adalimumabe	Humira	mAb humano visando TNF-α no tratamento de doenças autoimunes	2002
Omalizumab	Xolair	mAb humanizado visando IgE no tratamento de asma alérgica	2003
Tositumomab–iodine-131	Bexxar	Anti-CD20 mAb murino visando anticorpos IgG2a conjugados com radionuclídeo (iodo-131) utilizados para o tratamento de linfoma não Hodgkin	2003
Efalizumab	Raptiva	mAb humanizado visando CD11a no tratamento de psoríase moderada a severa (Imunosupressor)	2003
Cetuximab	Erbitux	mAb quimérico visando o EGFR expresso em células tumorais	2004
Ez2 BEVA cizu mab	Avastin	mAb humanizado visando VEGF para diminuir sinais angiogênicos em tumores	2004
Natalizumab	Tysabri	MAb humanizado visando a segmentação da integrina α4 no tratamento da esclerose múltipla e doença de Crohn	2004
Ranibizumab	Lucentis	mAb humanizado visando VEGF-α no tratamento de degeneração macular relacionada com a idade	2006
Panitumumab	Vectibix	mAb humano visando o EGFR expresso em células tumorais	2006
Eculizumab	Soliris	MAb humanizado visando a proteína C5 complementar no tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna	2007
Ustekinumab	Slellara	mAb humana visando as citocinas IL-12 e IL-23 no tratamento da psoríase em placas	2009
Ofatumumab	Arzerra	mAb humano visando CD20 e utilizado no tratamento de leucemia linfocítica crônica e linfomas foliculares	2009
Tocilizumab	Actemra	mAb humanizado visando o receptor IL-6 utilizado no tratamento de artrite reumatoide (AR)	2010

Para destacar o potencial clínico e os desafios à terapêutica do mAb, o restante desta seção descreverá a terapia mAb, uma vez que se refere ao câncer.[37,38] O mecanismo de ação usado por mAb na luta contra o câncer pode ser dividido em dois tipos. Os primeiros resultam da ligação física do mAb ao antígeno tumoral específico. Muitos alvos antigênicos são receptores de superfície celular ligados a vias de sinalização, que são importantes na progressão do câncer. O melhor exemplo desta situação é o trastuzumab (Herceptin), que bloqueia a sinalização através de um receptor do fator de crescimento superexpresso (Her2/neu) em um subconjunto de câncer de mama. Em segundo lugar, e talvez mais importante, um mAb dirigido contra um antígeno tumoral pode ativar o próprio sistema imunológico do paciente para atacar o tecido do tumor. Este mecanismo é mediado por interações da região Fc de anticorpos e células efetoras do sistema imunológico que suportam o receptor Fcγ, como células assassinas naturais, fagócitos e neutrófilos. A ativação destes fagócitos profissionais leva à destruição de células tumorais e é chamado de ADCC.[39] Além disso, o domínio de Fc do anticorpo pode ativar o sistema complementar por meio de interações com proteínas de ativação de complemento (C1q), resultando na formação do complexo de ataque à membrana, o que provoca a lise das células. Isto é considerado como sendo uma citotoxicidade dependente de complemento (CDC). Além disso, há evidências crescentes de que os mAb são suscetíveis de reforçar a apresentação tumoral de antígenos (TA) por células profissionais apresentadoras de antígeno, como as DC, que podem levar à indução de respostas citotóxicas específicas de células T e resultar em imunidade duradoura. A amplificação da

resposta imunitária a outros antígenos tumorais pode também ocorrer, pois é provável, após ADCC ou CDC, que muitos peptídeos tumorais tenham a oportunidade de se submeter à apresentação profissional de antígeno, com o potencial de também incitar uma resposta citotóxica de células T.[40,41]

Fatores que Governam o Potencial Terapêutico de Anticorpos Monoclonais

A IgG endógena tem uma meia-vida de aproximadamente três semanas. Esta persistência relativamente longa do soro é um resultado de sua interação com o FcRn (receptor neonatal ou Brambell) em células endoteliais. A maior parte das proteínas do soro é mais pinocitada, seguida de acidificação progressiva do endossomo, o qual, eventualmente, se funde com um lisossomo e resulta na destruição de proteínas aprisionadas. A IgG, no entanto, liga-se ao FcRn da membrana endossomal sob condições ácidas e é assim protegida da degradação lisossomal; ela se move de volta para o soro e é liberada do FcRn sob um pH fisiológico (7,4). A mutagênese específica do local identificou os resíduos de aminoácidos específicos responsáveis pela interação Fc-FcRn, que leva à longa meia-vida no soro de anticorpos de IgG. Assim, através da introdução de alterações específicas de aminoácidos dentro da região Fc de um anticorpo de engenharia, podem-se ajustar às propriedades farmacocinéticas para que se adaptem à indicação clínica ou terapêutica.[42] Por exemplo, substituindo-se um aminoácido (H310A), a meia-vida sérica de um fragmento de mAb quimérico de engenharia foi reduzida em 90%, de 10 dias para 16 horas. Podem-se imaginar aplicações terapêuticas em que a mais curta meia-vida sérica seria beneficiada, como um mAb conjugado com toxina ou radionuclídeo em que uma depuração rápida iria servir para reduzir a exposição dos tecidos normais do corpo à toxina.

Os anticorpos monoclonais do subtipo IgG são proteínas grandes (150 kDa). O seu tamanho relativamente grande pode limitar a sua capacidade de penetrar tecidos para se ligar ao antígeno do tumor alvo. Estima-se que a distância média intervascular em tumores seja de aproximadamente 40 a 100 µM. Obviamente, em áreas hipóxicas de um tumor, esta distância provavelmente seja aumentada. Portanto, uma molécula menor será capaz de difundir-se ou penetrar mais profundamente e mais rapidamente. Da mesma forma, moléculas pequenas possuem diferentes mecanismos de liberação. É geralmente aceitável que as moléculas menores de 80 kDa estão abaixo do limiar renal e são capazes de serem eliminadas exclusivamente por via renal. Para este fim, os engenheiros de proteínas têm sido capazes de criar fragmentos de anticorpos muito pequenos e que retêm a especificidade de ligação ao antígeno, mas não mais retêm a capacidade de ligar-se a FcRn. A menor destas entidades é a cadeia única Fv, com um peso molecular de 27 kDa. Muitos destes fragmentos, com meias-vidas ultracurtas, estão sendo testados em modelos de rato quanto à sua capacidade para atingir tumores para exames de imagem, diagnósticos e transporte potencial de moléculas tóxicas maiores e agentes quimioterapêuticos para o tumor.

Em comparação com a quimioterapia tradicional, o perfil de efeitos colaterais da imunoterapia não conjugada de mAb é bastante leve. A maior parte da toxicidade está relacionada com reações de hipersensibilidade causadas pelas sequências proteicas de origem nos ratos. Embora as reações de infusão fatal sejam raras, as mesmas foram relatadas. Estas reações geralmente ocorrem durante ou imediatamente após a primeira dose de mAb. Outros efeitos colaterais podem ocorrer como resultado da ligação do mAb ao seu Ag cognato. Por exemplo, cetuximab, um mAb quimérico que liga o receptor do fator de crescimento epidérmico, está associado a erupções cutâneas secundárias ao bloqueio da sinalização epidérmica do receptor de fator de crescimento. Além disso, bevacizumab (Avastin), um mAb que se liga a VEGF, está associado a eventos hemorrágicos e trombóticos associados à diminuição de sinalização através do receptor de VEGF (VEGFR).

Anticorpos não Conjugados

Como observado, o tratamento de doenças com mAb não conjugados se tornou popular nos anos 1980, depois que os mAb murinos se tornaram disponíveis secundamente à tecnologia de hibridoma. Estes mAb terapêuticos iniciais sofriam de pouca eficácia clínica e imunogenicidade secundária ao HAMA, provocando a cessação da maioria dos estudos clínicos de mAb. Não foi até o desenvolvimento de mAb quiméricos, humanizados, e totalmente humanos e terapêuticos que a eficácia clínica foi testemunhada rotineiramente em estudos mAb. Embora muitos mAb terapêuticos começassem como mAb murinos, muito dos anticorpos murinos foi substituído por sequências de proteína de IgG humana. Por exemplo, uma molécula IgG quimérica é aproximadamente 75% humana e 25% murina. Um mAb murino humanizado é aproximadamente 95% humano, com somente as CDR da região variável permanecem

murinas.

O rituximab é um excelente exemplo de desenvolvimento de um mAb clinicamente eficaz contra um câncer após a transição para a forma quimérica do anticorpo a partir do murino parental do mAb. O rituximab, mas não seu murino parental mAb, tem demonstrado citotoxicidade em sistemas experimentais. O rutiximab é um mAb quimérico dirigido contra um antígeno da superfície celular encontrado em células B maduras de linfoma não Hodgkin (LNH), e foi o primeiro mAb a ser aprovado pelo FDA, em 1997, para uso no tratamento de uma doença maligna humana. Inicialmente, o rituximab foi usado como um agente único de terapia para linfomas de células B de repetição ou de baixo grau refratário e demonstrouuma taxa global de resposta de 48% e uma taxa de resposta completa de 10%.[43] Pensa-se que a atividade citotóxica do rituximab é uma combinação de CDC e ADCC; isto esclarece a inatividade do progenitor murino mAb, que não possui a região Fc humana para interagir com a proteína de complemento sérico (C1q) e o receptor Fcγ dos fagócitos profissionais para induzir o ADCC. Provas em apoio do ADCC como o mecanismo de ação foram a constatação de que os polimorfismos receptores de Fcγ preveem taxas de resposta em pacientes com linfoma folicular tratados com rituximabe. Com altas taxas de resposta e toxicidade limitada no cenário do LNH recorrente ou refratário, foram realizados estudos para investigar o rituximab como uma terapia de primeira linha. Inicialmente, o rituximab pareceu aumentar a sensibilidade de linhas de células resistentes à quimioterapia, o que deu origem a um ensaio de rituximab adicionado à primeira linha de tratamento de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP). A adição de rituximab a CHOP, comumente referida como R-CHOP, resultou numa taxa global de resposta de 95%, incluindo uma taxa de resposta completa de 55%. O acompanhamento de longo prazo revelou uma sobrevida estatisticamente melhorada sem diferenças significativas na toxicidade.

O trastuzumab é um anticorpo humanizado derivado de um mAb murino dirigido contra HER-2/neu. Este receptor tirosina quinase é um membro da família do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), o qual se notou ser superexpresso por causa da amplificação do gene de aproximadamente 25% dos cânceres da mama. Assim, a estratégia foi realizada para atingir este receptor de superfície da célula superexpressa associado a uma biologia mais agressiva na tentativa de romper a sinalização mitogênica promotora de câncer, através do bloqueio de anticorpos deste receptor. Os ensaios iniciais de fase II, realizados no ambiente de cânceres da mama metastáticos HER-2/neu-positivos, demonstraram modestas taxas de resposta objetiva de 12% para 16%. Dada a evidência de atividade para um único agente, outros ensaios foram realizados com trastuzumab em combinação com regimes padrão de quimioterapia, o que demonstrou uma duplicação das taxas de resposta (25% a 57%) em comparação com a quimioterapia isoladamente. Além disso, no enquadramento adjuvante, o trastuzumab foi associado a uma redução de 50% em taxas de recorrência de um ano em ensaios de fase III.[44,45] O mecanismo de ação responsável pelas taxas de resposta de trastuzumab no tratamento de câncer de mama ainda não foi completamente elucidado. Apesar de alguns estudos terem fornecido provas de que a interrupção da sinalização intracelular de HER2/neu desempenha um papel importante na sua atividade antitumoral, outros consideram que o ADCC é um componente importante da atividade antitumoral de trastuzumab. Cardiomiopatia é o principal efeito colateral da terapia de trastuzumab, especialmente quando combinada com taxanos e antraciclinas.

O cetuximab (Erbitux) também tem como alvo uma tirosina quinase receptora, a EGFR. Este mAb quimérico liga-se ao receptor de uma maneira não ativadora com uma afinidade muito mais elevada do que os ligantes naturais. Isso causa um bloqueio do receptor e a eventual internalização do receptor, levando a uma diminuição global na sinalização do receptor. O cetuximab foi aprovado para uso no tratamento de câncer colorretal em 2004, com base em um ensaio que comparou o cetuximab com o cetuximab mais irinotecano em pacientes com doença metastática. A adição de cetuximab ao irinotecano demonstrou atividade superior. Curiosamente, o cetuximab demonstrou taxas de resposta moderadas em pacientes previamente quimiorresistentes e pareceu ser sinérgico quando combinado com quimioterapia.[46] Recentemente, o cetuximab foi aprovado para utilização em cânceres de células escamosas de cabeça e pescoço, em combinação com radioterapia.[47] A adição de cetuximab à radioterapia diminuiu a recorrência regional local em 32% e melhorou significativamente a sobrevida global. A toxicidade associada à terapia de cetuximab é uma erupção cutânea acneiforme. Há evidências de que a severidade da erupção cutânea está associada a uma atividade antitumor melhorada. Além disso, alguns oncologistas estão propondo que a dosagem deveria ser escalonada até que se forme uma erupção.

Bevacizumab (Avastin) é um mAb humanizado que tem como alvo o VEGF, o ligante solúvel do VEGFR expresso nas células endoteliais. Considera-se que a sinalização através do VEGFR desempenhe um papel importante no desenvolvimento de novos vasos ou angiogênese. Muitos tumores são conhecidos

por estarem associados ao aumento da produção de VEGF, conduzindo a um aumento da angiogênese tumoral, que se pensa ter um papel importante na progressão e na metástase do câncer. O bevacizumab foi aprovado para utilização no tratamento do câncer colorretal metastático.[48] Atualmente é combinado com fluorouracil e oxaliplatina ou irinotecano como terapia de primeira linha para o câncer colorretal metastático. Um mecanismo de ação proposto é, na verdade, normalizar a vascularização do tumor, o que ajuda na entrega de quimioterapia citotóxica. Além disso, o bevacizumab foi aprovado pelo FDA para uso em alguns pacientes com outros tipos de câncer, como RCC (combinado com IFN-α), câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama e glioblastoma. As toxicidades associadas relatadas são cicatrização retardada de feridas e eventos hemorrágicos. É habitual atrasar procedimentos eletivos cirúrgicos até seis semanas após a última dose de bevacizumab.

Imunoconjugados

Os anticorpos conjugados com os radionuclídeos estavam entre os primeiros imunoconjugados. A radiação de feixe externo fornece radiação de alta dose focada, administrada ao longo de várias semanas, para o tratamento de áreas locais de doença. A ***ra***dio***i***muno***t***erapia (RAIT), como a fornecida por um imunoconjugado, poderia ser entregue IV como uma terapia sistêmica para o tratamento de tumores em todo o corpo. Outra diferença importante entre a radiação com feixe externo é que a fonte de energia de radiação é entregue no local do tumor; assim, o tumor é continuamente exposto à radiação. Os radionuclídeos podem ser categorizados em relação às características da energia emitida em decaimento nuclear. Alguns radionuclídeos são considerados emissores beta de alta energia (ítrio-90 e rênio-188) e o comprimento do percurso de radiação citotóxica pode penetrar um tumor até uma distância de 1 cm. Este comprimento de caminho relativamente longo de radiação citotóxica pode superar algumas das limitações de radioimunoconjugados, tais como a fraca penetração tumoral ou a expressão do antígeno heterogêneo, conseguindo um efeito espectador grande. Radionuclídeos como lutécio-177 e iodo-131 são considerados emissores beta de energia média, cuja energia pode percorrer cerca de 1 mm. Se for considerado que o diâmetro de uma célula é de aproximadamente 10 µm, então o efeito espectador deve abranger aproximadamente 100 células em todas as direções. Pode-se imaginar que o transporte de emissores beta de energia média por radioimunoconjugados poderia ser utilizado no tratamento de doenças micrometastáticas. Usar estes radionuclídeos pode limitar a dose de radiação para o tecido normal que circunda os depósitos de tumor de pequenas dimensões.

Dois radioimunoconjugados anti-CD-20 IgG são atualmente aprovados pelo FDA para o tratamento de LNH. O ibritumomab (Zevalin) é conjugado a ítrio-90 e o tositumomab (Bexxar) é conjugado a iodo-131. Interessantemente, ambos são mAb murinos, ainda que a temida resposta HAMA raramente ocorra. Considera-se que a falta desta resposta imunogênica seja relacionada com a destruição da população de células B CD20-positivas, o que iria provocar a resposta HAMA. Ambos estes rádios imunoconjugados estão associados a elevadas taxas de resposta. Pacientes tratados com tositumomab tiveram uma taxa de resposta global de 67 e pacientes com doenças volumosas também demonstraram uma resposta clínica significativa. Além disso, em uma comparação cabeça a cabeça de tositumomab conjugado a I-131 *versus* o anticorpo não conjugado, a adição dos radionuclídeos melhorou as taxas globais de resposta, e as taxas de resposta completas foram triplicadas.[49] Além disso, estas respostas completas provaram ser duráveis quando comparadas com respostas obtidas por rituximab, um mAb não conjugado anti-CD20. A toxicidade principal associada a RAIT é a exposição da medula óssea altamente sensível à radioatividade, resultando em mielossupressão limitante da dose.

Conclusão

Trabalhos futuros na imunoterapia de tumores humanos terão de definir e, em seguida, abordar os mecanismos subjacentes que limitam uma resposta antitumoral produtiva (Fig. 31-16). Estes incluem estratégias para otimizar a entrega de antígenos tumorais definidos para células profissionais apresentadoras de antígeno, como DC, e em um contexto imunoestimulador para iniciar uma robusta resposta de células T $CD8^+$ e $CD4^+$. O fornecimento de precursores adequados, por meio da engenharia genética de células T ou células-tronco hematopoiéticas, pode também ser necessário. A ativação e a expansão de células T podem ser promovidas *in vivo* por meio de uma variedade de estratégias que incluem o bloqueio da sinalização reguladora negativa e o fornecimento de citocinas. À medida que as células T efetoras reativas a antígenos entram em um tumor, encontram um microambiente imunossupressor hostil. Os alvos de células tumorais também frequentemente adquiriram vias de

sobrevivência constitutivamente ativas. No entanto, existem estratégias promissoras a serem desenvolvidas para tratar de cada uma dessas etapas limitantes, como evidenciado pela melhora progressiva na imunoterapia tumoral clínica provocada pela nossa melhor compreensão da ciência básica subjacente.

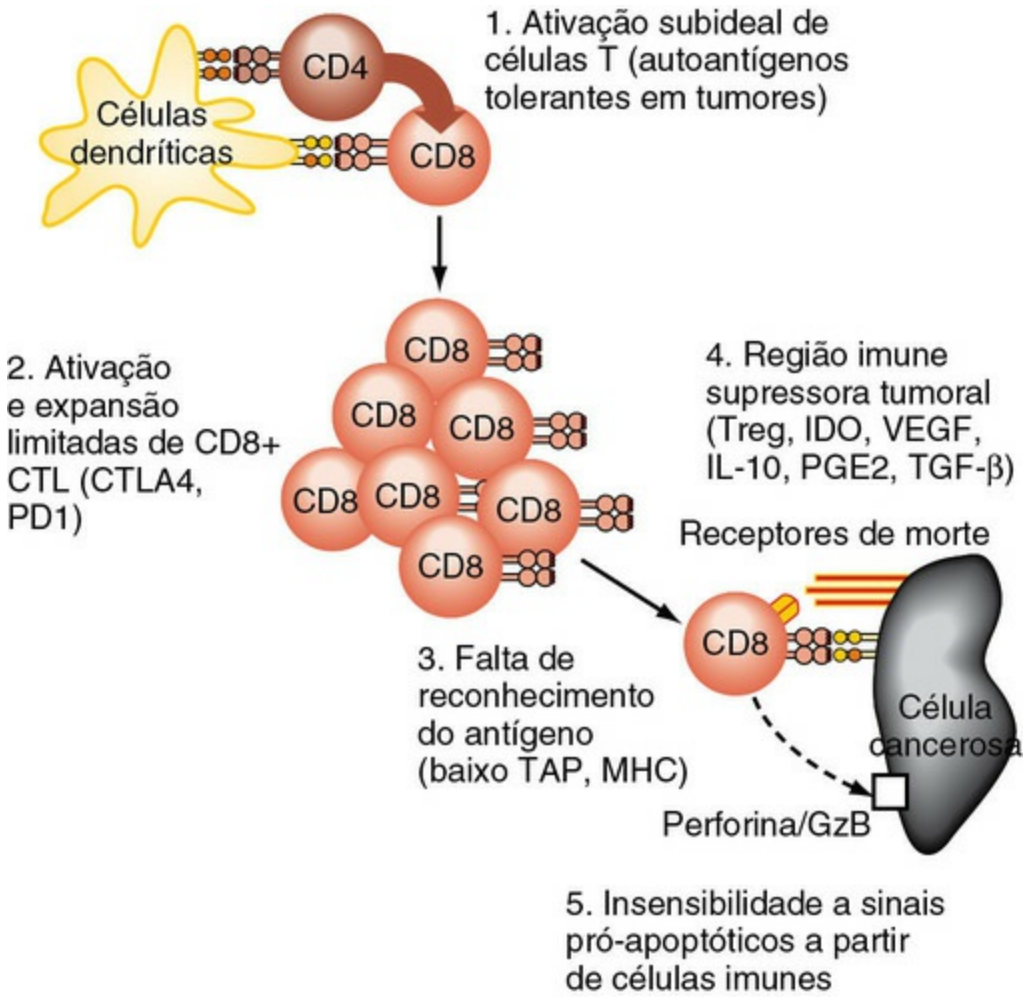


FIGURA 31-16 Etapas exigidas para se conseguir uma reação antitumoral imune produtiva.

Leituras sugeridas

Cheever, M. A. Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers. *Immunol Rev*. 2008; 222:357–368. *Uma visão feral das estratégias mais promissoras para melhorar a imunidade anitumor.*

Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Yang, J. C., et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2346–2357. *Um estudo de fase II que mostra a eficácia da transferência adotiva de células T reativas a melanoma a um paciente depois de depleção linfocitrária preparativa. A taxa de resposta de 51% e o alcance de respostas completas duráveis em alguns pacientes ilustram o potencial desta abordagem à imunoterapia.*

Jakobovits, A., Amado, R. G., Yang, X., et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2007; 25:1134–1143. *Uma das desvantagens principais para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e eficácia terapêutica é devido à imunogenicidade de sequências de proteína murina. Esta revisão resume o desenvolvimento potente de um camundongo transgênico (XenoMouse), no qual os genes de produção de anticorpos do*

rato foram substituídos por loci de imunoglobina humana de cadeias pesada e leve. Panitumumab foi o primeiro mAb totalmente humano desenvolvido por imunização do XenoMouse contra uma linha celular de câncer que superexpressa o EGFR.

Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Yang, J. C., et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg*. 1989; 210:474–484. *Uma ampla experiência na utilização de IL-2 para tratar melanoma e câncer renal, documentando a sua capacidade para provocar regressões e algumas curas aparentes de doenças metastáticas.*

van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254:1643–1647. *Uma descrição inovadora da primeira caracterização molecular de um antígeno associado ao tumor reconhecido por uma célula T. Esta foi uma realização impressionante, vindo tão rapidamente após o primeiro entendimento de como os antígenos são processados, apresentados pelo MHC, e reconhecidos por células T. Ele provou ser o antígeno MAGE-1 em um melanoma, apresentado por HLA-A1.*

Referências bibliográficas

1. Loose, D., Van de Wiele, C. The immune system and cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009; 24:369–376.
2. Cheever, M. A. Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers. *Immunol Rev*. 2008; 222:357–368.
3. Zhang, S., Zhang, H., Zhao, J. The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 384:405–408.
4. Topham, N. J., Hewitt, E. W. Natural killer cell cytotoxicity. *How do they pull the trigger? Immunology*. 2009; 128:7–15.
5. Chavez-Galan, L., Arenas-Del Angel, M. C., Zenteno, E., et al. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol*. 2009; 6:15–25.
6. Ferrantini, M., Capone, I., Belardelli, F. Dendritic cells and cytokines in immune rejection of cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008; 19:93–107.
7. van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254:1643–1647.
8. Cheever, M. A., Allison, J. P., Ferris, A. S., et al. The prioritization of cancer antigens: A National Cancer Institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:5323–5337.
9. Pittet, M. J. Behavior of immune players in the tumor microenvironment. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21:53–59.
10. Peggs, K. S., Quezada, S. A., Allison, J. P. Cancer immunotherapy: Co-stimulatory agonists and co-inhibitory antagonists. *Clin Exp Immunol*. 2009; 157:9–19.
11. Prehn, R. T., Main, J. M. Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J Natl Cancer Inst*. 1957; 18:769–778.
12. Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:7412–7420.
13. Kammula, U. S., White, D. E., Rosenberg, S. A. Trends in the safety of high-dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer*. 1998; 83:797–805.
14. Smith, F. O., Downey, S. G., Klapper, J. A., et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:5610–5618.
15. Klapper, J. A., Downey, S. G., Smith, F. O., et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008; 113:293–301.
16. Rosenberg, S. A., Yang, J. C., White, D. E., et al. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: Identification of the antigens mediating response. *Ann Surg*. 1998; 228:307–319.
17. Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Yang, J. C., et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg*. 1989; 210:474–484. [discussion 484-475].
18. Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3127–3132.

19. Kirkwood, J. M., Ibrahim, J. G., Sondak, V. K., et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000; 18:2444–2458.
20. Smits, E. L., Anguille, S., Cools, N., et al. Dendritic cell-based cancer gene therapy. *Hum Gene Ther*. 2009; 20:1106–1118.
21. Draper, S. J., Heeney, J. L. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:62–73.
22. Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Restifo, N. P. Cancer immunotherapy: Moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004; 10:909–915.
23. Downey, S. G., Klapper, J. A., Smith, F. O., et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:6681–6688.
24. Rosenberg, S. A., Yannelli, J. R., Yang, J. C., et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86:1159–1166.
25. Rosenberg, S. A., Aebersold, P., Cornetta, K., et al. Gene transfer into humans—immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med*. 1990; 323:570–578.
26. Dubinett, S. M., Patrone, L., Huang, M., et al. Interleukin-2-responsive wound-infiltrating lymphocytes in surgical adjuvant cancer immunotherapy. *Immunol Invest*. 1993; 22:13–23.
27. Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Yang, J. C., et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2346–2357.
28. Dudley, M. E., Yang, J. C., Sherry, R., et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: Evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5233–5239.
29. June, C. H., Blazar, B. R., Riley, J. L. Engineering lymphocyte subsets: Tools, trials and tribulations. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:704–716.
30. Johnson, L. A., Morgan, R. A., Dudley, M. E., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114:535–546.
31. Morgan, R. A., Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006; 314:126–129.
32. Kohler, G., Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256:495–497.
33. Jakobovits, A., Amado, R. G., Yang, X., et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2007; 25:1134–1143.
34. Lonberg, N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005; 23:1117–1125.
35. Beckman, R. A., Weiner, L. M., Davis, H. M. Antibody constructs in cancer therapy: Protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer*. 2007; 109:170–179.
36. Wu, A. M., Senter, P. D. Arming antibodies: Prospects and challenges for immunoconjugates. *Nat Biotechnol*. 2005; 23:1137–1146.
37. Griggs, J., Zinkewich-Peotti, K. The state of the art: Immune-mediated mechanisms of monoclonal antibodies in cancer therapy. *Br J Cancer*. 2009; 101:1807–1812.
38. Campoli, M., Ferris, R., Ferrone, S., et al. Immunotherapy of malignant disease with tumor antigen-specific monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:11–20.
39. Steplewski, Z., Lubeck, M. D., Koprowski, H. Human macrophages armed with murine immunoglobulin G2a antibodies to tumors destroy human cancer cells. *Science*. 1983; 221:865–867.
40. Weiner, L. M., Dhodapkar, M. V., Ferrone, S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet*. 2009; 373:1033–1040.
41. Selenko, N., Majdic, O., Jager, U., et al. Cross-priming of cytotoxic T cells promoted by apoptosis-inducing tumor cell reactive antibodies? *J Clin Immunol*. 2002; 22:124–130.
42. Olafsen, T., Kenanova, V. E., Wu, A. M. Tunable pharmacokinetics: modifying the in vivo half-life of antibodies by directed mutagenesis of the Fc fragment. *Nat Protoc*. 2006; 1:2048–2060.
43. McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A. J., Link, B. K., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2825–2833.

44. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1659–1672.
45. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1673–1684.
46. Jonker, D. J., O'Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357:2040–2048.
47. Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354:567–578.
48. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2335–2342.
49. Davis, T. A., Kaminski, M. S., Leonard, J. P., et al. The radioisotope contributes significantly to the activity of radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:7792–7798.

CAPÍTULO 32

Melanoma e malignidade cutânea

Kelly M. Mcmasters and Marshall M. Urist

MELANOMA CUTÂNEO

NEOPLASIAS MALIGNAS CUTÂNEAS: CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO MELANOMA

Melanoma cutâneo

Em 1787, Hunter publicou um dos primeiros relatos de um paciente com melanoma. Laennec, que descobriu as metástases viscerais de melanoma a distância, descreveu o melanoma como câncer "noire" ou câncer negro em 1806, e posteriormente denominou a doença de melanose, em 1812.[1]

Epidemiologia e Causas

O câncer de pele é o tipo mais comum de câncer, respondendo por pelo menos metade de todas as neoplasias malignas. O melanoma é um câncer dos melanócitos, células originadas na crista neural que migram durante o desenvolvimento fetal para vários órgãos e tecidos, mas predominantemente para a pele. Os melanócitos na pele posicionam-se ao longo da membrana basal, na junção dermoepidérmica.

O melanoma é, atualmente, o quinto câncer mais comum em homens e o sexto mais comum em mulheres nos Estados Unidos. Embora o melanoma represente menos de 5% dos casos de câncer de pele, causa a maioria das mortes por câncer dessa topografia.[2] Entre os países desenvolvidos, a incidência é maior na Austrália e menor no Japão (Fig. 32-1).[3] A American Cancer Society estima que aproximadamente 70.230 novos casos de melanomas tenham sido diagnosticados nos Estados Unidos em 2010. A incidência do melanoma aumentou acentuadamente nas últimas décadas (Fig. 32-2).[4] Durante a década de 1970, sua incidência aumentou a uma taxa de cerca de 6% ao ano. Felizmente, esse aumento foi reduzido para menos de 3% ao ano durante as décadas de 1980 e 1990 e, desde 2000, tem-se mantido relativamente estável. Estima-se que em 2010 tenham ocorrido 8.790 mortes por melanoma nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade encontra-se estável desde 1990, embora continue aumentando gradualmente para homens com 65 anos ou mais (Fig. 32-3).

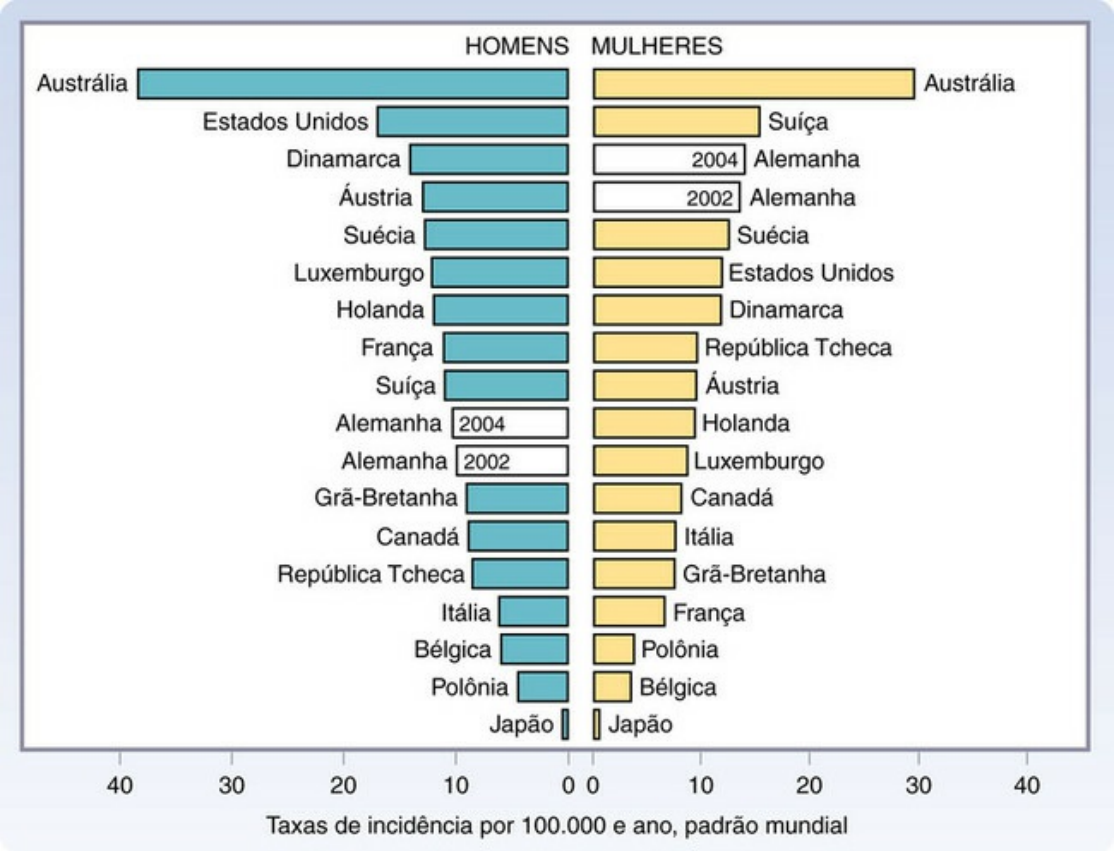


FIGURA 32-1 Taxas de incidência padronizadas por idade (população-padrão mundial) de 17 países do mundo para o ano 2002. (De Garbe C, Ulrike L: Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 27:3–9, 2009.)

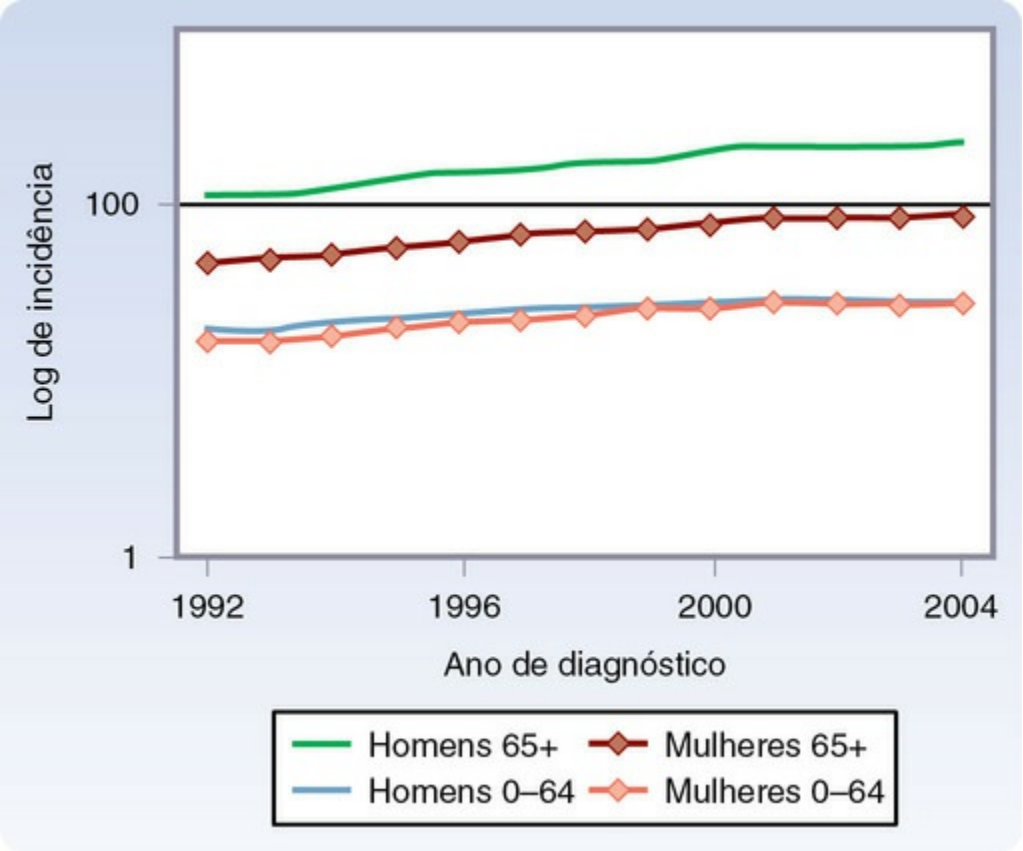


FIGURA 32-2 Incidência ajustada por idade de melanoma maligno/100.000 de acordo com idade e sexo, 1992-2004. O eixo y é uma escala logarítmica. (De Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, et al: Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol 129: 1666-1674, 2009.)

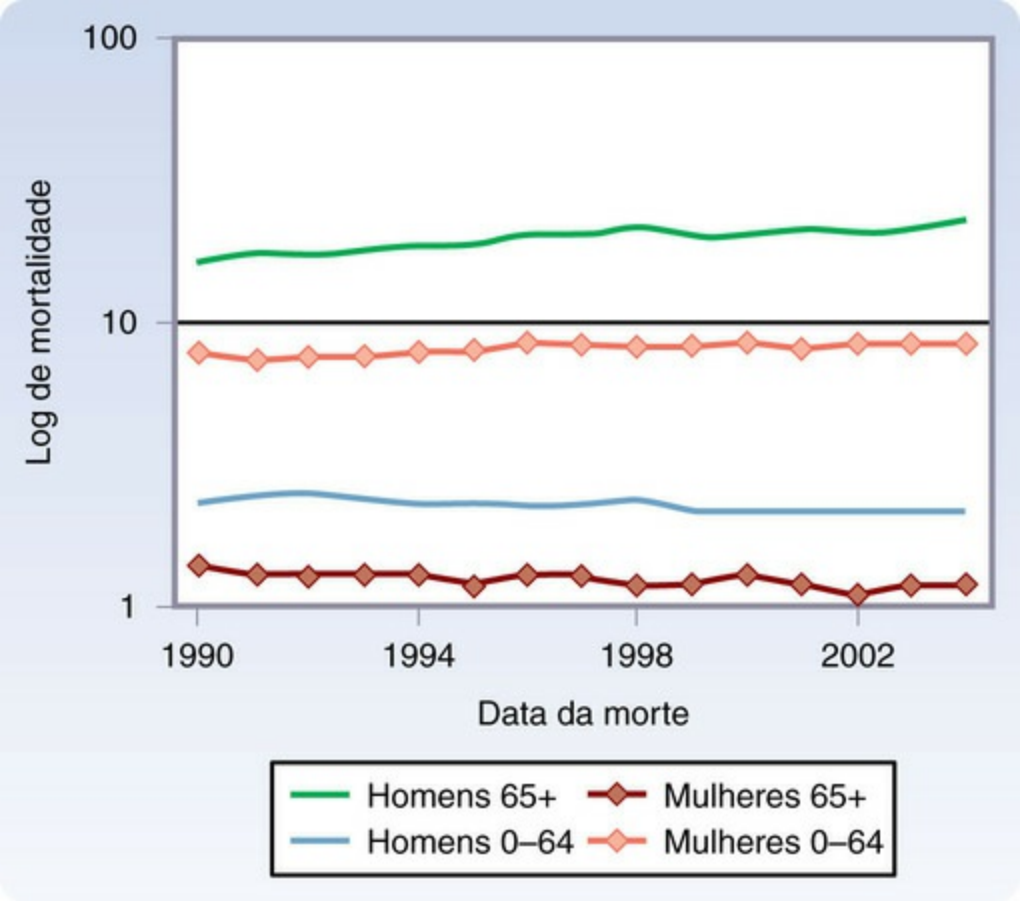


FIGURA 32-3 Taxas de mortalidade ajustadas por idade de acordo com a idade e sexo, 1990-2004 melanoma/100.000. (De Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, et al: Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol 129:1666–1674, 2009.)

O melanoma cutâneo é predominantemente uma doença de caucasianos. O grau de pigmentação da pele é um fator de proteção relativo contra melanoma cutâneo. Os fatores de risco para melanoma incluem o tipo de pele de alto risco (p. ex., aqueles com olhos azuis, cabelos loiros ou ruivos, pele clara), reação à exposição ao sol (p. ex., sardas, incapacidade de bronzeamento, propensão a queimadura solar), um histórico de várias queimaduras solares com bolhas, exposição intensa intermitente ao sol, condição socioeconômica elevada, história familiar de melanoma, grande número de nevos, nevos congênitos gigantes, presença de nevos displásicos, imunossupressão, história anterior de melanoma ou outros cânceres de pele e xeroderma pigmentoso. A incidência média anual ajustada por idade/100.000 pessoas é 18,4 para brancos em comparação com 2,3 para hispânicos, 1,6 para asiáticos, 1,0 para americanos nativos e 0,8 para afro-americanos. O melanoma é discretamente mais comum em homens que em mulheres.[5,6]

O melanoma afeta os pacientes em todas as fases da vida. Embora a idade média dos pacientes com melanoma seja cerca de 50 anos, ele ocorre em uma distribuição etária ampla. A incidência é maior em pacientes mais velhos, mas ele é um dos cânceres mais comuns em adultos jovens e adolescentes. Devido à idade mediana relativamente baixa dos pacientes com melanoma, este tumor está entre os piores cânceres em termos de anos de vida perdidos por doenças malignas.

As causas do melanoma não estão completamente definidas, mas está claro que a exposição à radiação ultravioleta (UV) é um fator causal de importância fundamental. Os comprimentos de onda UV são classificados como UVA ou UVB; O UVA possui o comprimento da onda mais longo 320 a 400 n, e o do UVB varia de 290 a 320 nm. O UVA, o comprimento de onda UV predominante em câmaras e lâmpadas de bronzeamento, penetra mais profundamente na pele do que o UVB. Embora a radiação UVA seja há muito tempo conhecida por desempenhar o papel principal no envelhecimento e enrugamento da pele, evidências crescentes implicam a radiação UVA na causa de cânceres de pele não melanoma, e também dos melanomas. Em centros de melanoma em todo o país, adolescentes e adultos jovens são frequentemente

descobertos com melanoma, predominantemente em mulheres jovens, que quase em sua totalidade são usuárias de câmaras de bronzeamento. A exposição à radiação UV do sol é o fator principal de risco, especialmente entre aqueles com pele clara, que são mais suscetíveis a queimaduras solares. Em comparação com os cânceres cutâneos não melanoma, que parecem estar mais relacionados com a exposição crônica repetida ao sol, o melanoma pode estar mais relacionado com o sol intermitente ou a exposição à radiação UV. O UVB lesa as camadas mais superficiais da epiderme e é a principal causa de queimadura solar, e há tempos tem sido implicada no desenvolvimento de melanoma.[7]

Lesões Precursoras

Embora os melanomas frequentemente surjam de novo, podem-se desenvolver a partir de lesões precursoras, como nevos displásicos e nevos congênitos. Em geral, um nevo displásico é uma lesão de pele pigmentada macular (plana) de 6 a 15 mm com margens indistintas e cor variável, embora a distinção clínica entre um nevo com ou sem displasia seja frequentemente difícil. Os nevos displásicos são geralmente descritos como tendo displasia leve, moderada ou grave. Aqueles com displasia moderada ou grave devem ser excisados com margens negativas; a excisão local ampla (ELA) é desnecessária. Aqueles nevos com displasia leve geralmente não precisam de excisão com margens negativas e podem ser observados.

O risco daqueles com nevos congênitos é proporcional ao tamanho e número de nevos. Nevos congênitos pequenos representam baixo risco e, portanto, são acompanhados, a menos que haja a mudança na aparência. Nevos congênitos gigantes (>20 cm de diâmetro) são raros (1 em 20.000 recém-nascidos), mas trazem um risco cumulativo aumentado para o desenvolvimento de melanoma maligno de até 10%. Sempre que possível a excisão completa deve ser considerada (Fig. 32-4). No mínimo, esses pacientes devem ser submetidos a avaliação dermatológica regular.[8]

FIGURA 32-4 Nevo congênito gigante do tronco com um melanoma (*seta*) na porção cranial do dorso.

O nevo de Spitz (melanoma juvenil, melanoma de células fusiformes, melanoma de células epitelioides) é uma lesão cutânea benigna de crescimento rápido, rósea ou acastanhada, que surge mais frequentemente em crianças, embora lesões cutâneas em adultos também possam ter aspectos "spitzoides". Pode ser difícil diferenciar histologicamente o nevo de Spitz do melanoma. Recomenda-se a consulta com um especialista em dermatopatologia, embora mesmo os melhores patologistas possam ter dificuldade para determinar o potencial de malignidade dos tumores "spitzoides". Apesar de a excisão completa com margens negativas ser adequada para um nevo de Spitz inequívoco, muitas vezes o diagnóstico não é tão claro. Se houver dúvida quanto à possibilidade de a lesão ser melanoma, deve ser realizada uma ressecção ampla, com margem de segurança apropriada à sua suspeita. A biópsia do linfonodo (LS) sentinela tem sido proposta como uma forma de esclarecer o potencial de malignidade em casos indeterminados, embora isto seja controverso.[9]

Melanoma Familiar

Uma base hereditária foi estabelecida para uma minoria de pacientes com melanoma. Com nomenclatura variável, a *síndrome do nevo displásico, síndrome do novo-melanoma múltiplo familiar atípico* (FAMMM) e a *síndrome do nevo B-K*, entre outras, incluem pacientes com melanoma em um ou mais parentes de

primeiro ou segundo grau e um grande número de nevos melanocíticos (geralmente 50 a 100 ou mais), alguns dos quais são clínica e histologicamente atípicos ou displásicos. Também pode haver um histórico familiar de outras neoplasias malignas, especialmente o câncer pancreático. Esses pacientes requerem avaliação dermatológica detalhada diversas vezes ao ano, com biópsias periódicas das lesões mais suspeitas. As mutações no gene *CDKN2A* na região 9p21 foram demonstradas em parentes com melanoma familiar. O gene *CDKN2A* é complexo e codifica *p16* e *p14ARF*, ambas agindo na supressão da proliferação celular. As mutações na quinase dependente de ciclina 4 (CDK4) e inibidor de quinase dependente de ciclina (CDKN2A) 2A também têm sido implicadas.[5,10]

Prevenção

A exposição exagerada à radiação UV sob a forma de bronzeamento ao sol ou em câmaras de bronzeamento artificial é intencional e perfeitamente evitável. As recomendações para reduzir a exposição à radiação UV incluem evitar essas atividades, o uso de roupas protetoras e de filtros solares. Embora a maioria dos especialistas acredite que o uso de filtros solares reduzirá o risco de melanoma, este tópico é controverso, pois alguns sugeriram que filtros solares podem fornecer uma falsa sensação de segurança, fazendo com que indivíduos de risco tenham uma exposição mais prolongada ao sol. Contudo, uma metanaálise de 18 estudos[11] não encontrou evidências de que o uso de filtros solares aumente a incidência do melanoma.[5] A avaliação dermatológica regular dos pacientes com lesões cutâneas pigmentadas suspeitas é recomendável.

Diagnóstico

O melanoma apresenta-se mais comumente como uma lesão de pele pigmentada irregular que cresceu ou sofreu alterações ao longo do tempo. Os melanomas *de novo* surgem mais frequentemente, mas também podem-se originar a partir de um nevo congênito ou adquirido. A distinção entre um nevo benigno e um melanoma inicial pode ser difícil mesmo para médicos experientes. As lesões pigmentadas benignas são tão prevalentes que é difícil detectar um melanoma inicial entre as muitas lesões benignas. A mais comum das lesões cutâneas pigmentadas é a ceratose seborreica, conhecida como cracas da vida por causa da propensão de os pacientes as adquirirem com o envelhecimento (Fig. 32-5). Estas lesões são geralmente elevadas, descamativas, céreas e com aparência “solta” que as fazem parecer como se pudessem ser raspadas com as unhas; essa aparência característica já é diagnóstica e essas lesões não precisam ser removidas. Entretanto, mesmo dermatologistas bastante experientes já foram enganados pelo que parecia ser uma ceratose seborreica irritada, mas na realidade tratava-se de um melanoma.

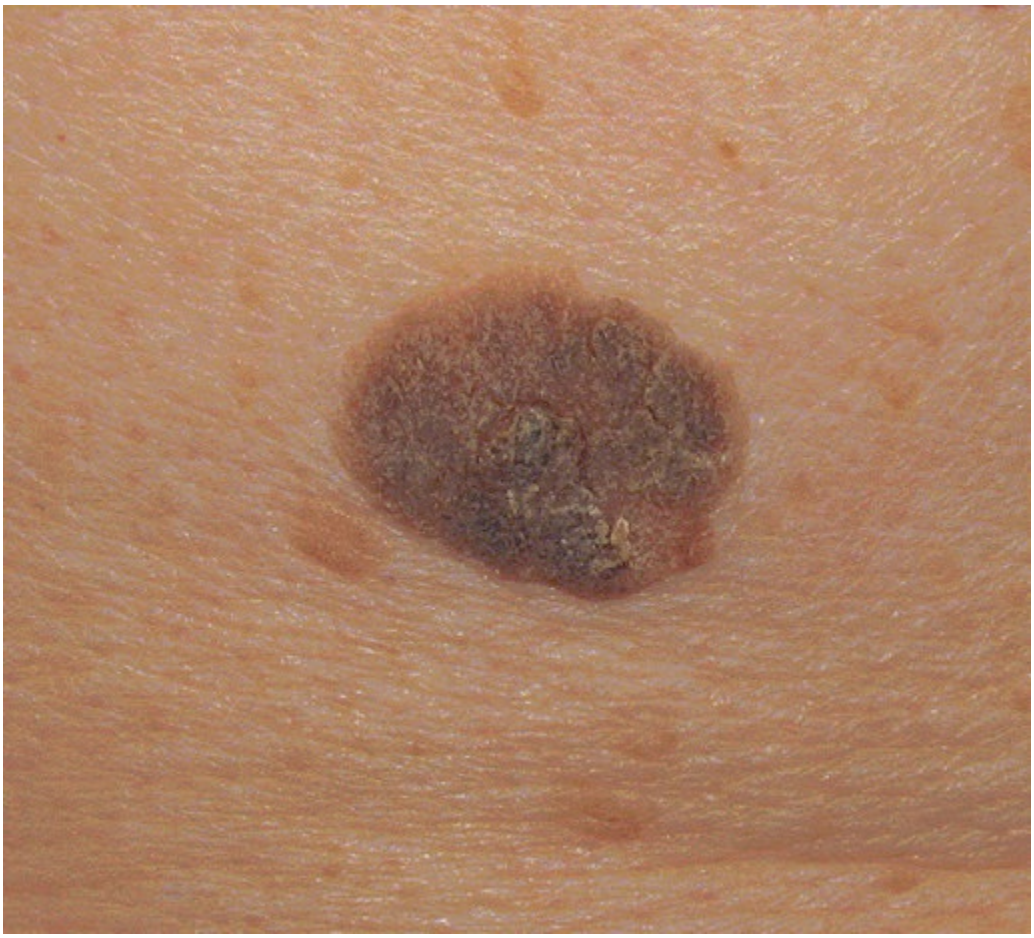


FIGURA 32-5 Ceratose seborreica.

As ferramentas especializadas, como a dermatoscopia, surgiram para ajudar a distinguir as lesões cutâneas benignas das malignas, mas a esmagadora maioria dos melanomas é diagnosticada pela história e pelo exame físico. A história deve incluir informações quanto aos fatores de risco descritos anteriormente, bem como qualquer alteração em lesões cutâneas, incluindo prurido e sangramento. O exame físico requer apenas o mais simples dos peparos: o paciente deve-se despir. Embora seja amplamente reconhecido que o exame cutâneo deva fazer parte do exame físico rotineiro por médicos generalistas e outros, ele é raramente realizado. Uma avaliação completa da pele pode ser feita em apenas um minuto, e mesmo não sendo um exame dermatológico detalhado, o médico que dedica tempo à sua realização pode salvar muitas vidas através da detecção precoce de melanomas.

O ABCDE do melanoma é utilizado para orientar a decisão de realizar uma biópsia — ***a***ssimetria de ***b***ordas, ***c***or de tonalidade variáveis, ***d***iâmetro superior a 6 mm e ***e***volução, ou alterações com o passar do tempo. Entretanto, muitos melanomas não seguem essas regras. Os melanomas amelanóticos não são pigmentados e podem se apresentar como uma lesão elevada rosa ou cor da pele. É necessário um alto índice de suspeição clínica e deve ser dada especial atenção a qualquer história de mudança na lesão. Se um paciente se apresenta com uma lesão de pele que mudou de tamanho, cor ou forma, com prurido ou sangramento, deve ser realizada uma biópsia. Manter esse paciente em observação significa que a lesão será ignorada. Deve haver um limiar baixo para a realização de biópsia. Felizmente, os melanomas localmente avançados são raros hoje em dia, dado o aumento do nível de alerta quanto à doença (Fig. 32-6).

FIGURA 32-6 Melanomas localmente avançados.

Biópsia

Os médicos generalistas, bem como dermatologistas e cirurgiões, devem ser treinados para realizar biópsias de pele. Existem três tipos básicos de biópsia cutâneas – excisional, incisional (incluindo biópsia por punch) e biópsia por retalho em fatias. O método mais apropriado e prudente de diagnosticar e remover completamente uma lesão cutânea pigmentada, na maioria dos casos, é uma biópsia excisional. A maioria dos pacientes que apresentam uma lesão pigmentada preocupante deseja que ela seja completamente removida em qualquer caso, mesmo sendo benigna. Sob anestesia local, é realizada uma excisão com margem estreita, incluindo a gordura subcutânea para obter uma amostra de toda a espessura, e a ferida é suturada. Deve-se prestar atenção para a orientação da excisão, porque uma excisão fusiforme deve ser orientada de forma a preparar a possibilidade de a lesão ser um melanoma e poder exigir ELA. Especificamente, nas extremidades é melhor a orientação longitudinal e, em outras áreas, deve-se utilizar uma orientação que permita o fechamento com menos tensão e melhor resultado estético caso a excisão ampla seja necessária. Portanto, a biópsia excisional é melhor para a maioria das pequenas lesões pigmentadas.

Para lesões maiores, pode ser apropriado primeiramente para obter um diagnóstico tecidual antes de realizar a excisão completa; Isso é feito pela biópsia incisional de espessura total. A maneira mais simples de realizar uma biópsia incisional é o uso de uma biópsia com punch. Uma biópsia com punch é realizada usando um instrumento descartável que remove um cilindro da pele e tecido subcutâneo (2 a 8 mm de diâmetro) simplesmente girando o instrumento através da pele anestesiada, e fechamento do orifício com uma ou duas suturas simples (Fig. 32-7). Essas biópsias devem ser feitas usando punch de no mínimo 4 mm, pois um punch de 2 mm, muitas vezes, não fornece tecido adequado para avaliação patológica. A biópsia por punch deve ser realizada nas áreas mais espessas da lesão, e as biópsias por punch múltiplas podem ser realizadas para obter amostras de lesões maiores. As biópsias *em shaving* são realizadas frequentemente por dermatologistas e são apropriadas para muitas lesões cutâneas não pigmentadas. Esta é uma boa maneira de diagnosticar o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular. Uma biópsia *em shaving* é realizada elevando-se a lesão de pele com uma pinça, ou inserindo uma agulha pequena abaixo da lesão, seguida de corte superficial da lesão, paralelo à pele, utilizando bisturi ou lâmina de barbear. A hemostasia é feita com agentes tópicos, como cloreto de amônio ou pelo eletrocautério. O paciente então trata da área com pomada tópica antibiótica, e a cicatrização se faz por segunda intenção. A biópsia por saucerização é um método popular por ser de realização simples, rápida e não exigir suturas.

No entanto, esse tipo de abordagem deve ser desencorajado em casos de lesões pigmentadas, porque se for diagnosticado um melanoma, corta a lesão de modo transversal, não permitindo uma avaliação precisa da espessura do tumor, já que a base da lesão é cauterizada. Portanto, a biópsia em *shaving* não deve ser usada quando há suspeita de melanoma. Para contornar este problema, frequentemente os dermatologistas realizam uma biópsia em *shaving* profunda ou saucerização, que remove completamente a lesão até a gordura subcutânea caso haja qualquer suspeita de melanoma. Nas mãos de médicos experientes, isso pode ser uma técnica eficaz de biópsia. Todas as lesões pigmentadas devem ser enviadas para avaliação patológica.[12] A ablação de lesões cutâneas pigmentadas utilizando a crioterapia, curetagem ou lasers deve ser especificamente desencorajada; existem muitos exemplos de atrasos desastrosos no diagnóstico como resultado de tais práticas.

FIGURA 32-7 Instrumento descartável utilizado para a biópsia por punch.

Patologia

Durante os últimos anos, houve um aumento drástico no diagnóstico de lesões duvidosas cujo comportamento biológico não pode ser previsto com certeza absoluta. Há um espectro que vai de displasia leve a displasia grave, proliferação melanocítica atípica, melanoma *in situ* até melanoma invasivo inicial. Parte do aumento na incidência de melanoma quase certamente resulta de um baixo limiar de parte dos patologistas para diagnosticar tais lesões duvidosas como melanoma devido às possíveis consequências de um diagnóstico errado. Agora é comum um laudo histopatológico conter uma longa descrição que essencialmente afirma que a lesão pode ser qualquer coisa desde um nevo altamente displásico a um melanoma invasivo inicial. Nesses casos, a decisão prudente é tratar tais lesões como um melanoma invasivo inicial através de uma excisão local ampla com uma margem de 1 cm. O melanoma *in situ* é considerado uma lesão precursora pré-maligna que tem uma probabilidade significativa de progressão para

o melanoma invasivo. Por não penetrarem além da membrana basal, não têm acesso aos vasos sanguíneos e linfáticos e geralmente não possuem potencial metastático.

Histologicamente, o melanoma cutâneo maligno é classificado em quatro tipos principais com base no padrão de crescimento e localização. Estas formas são melanoma lentigo maligno, melanoma de disseminação superficial, melanoma lentiginoso acral e melanoma nodular. Os melanomas surgem como proliferações de melanócitos na camada basal da pele. À medida que se multiplicam, essas células se expandem radialmente na epiderme e na camada dérmica superficial, denominada *fase de crescimento radial*. Com o tempo, o crescimento começa em uma direção vertical à medida que a lesão de pele pode-se tornar palpável, na chamada fase de crescimento vertical. Os melanomas nodulares são uma exceção a esse padrão, nos quais a fase de crescimento vertical está presente precocemente no desenvolvimento do tumor. A fase de crescimento vertical permite a invasão das camadas mais profundas da pele, onde o tumor pode atingir o potencial metastático com invasão de vasos sanguíneos e linfáticos.[13]

O subtipo histológico de melanoma não é, em geral, um fator importante no prognóstico; a espessura do tumor, a ulceração e outros fatores determinam o prognóstico. Entretanto, alguns subtipos histológicos são mais suscetíveis de serem detectados em um estádio mais avançado. O melanoma lentigo maligno ocorre mais comumente na face de indivíduos idosos com pele danificada pelo sol e se apresenta como uma lesão plana, escura, de pigmentação variável, com bordas irregulares e uma história de crescimento lento (Fig. 32-8). O melanoma lentigo maligno pode-se tornar grande antes do diagnóstico, porque a progressão lenta pode fazê-lo escapar da observação do paciente. Em geral, o prognóstico do melanoma maligno lentigo é melhor do que o dos outros tipos histopatológicos devido à natureza frequentemente superficial desses tumores. Entretanto, os melanomas lentigo maligno podem levar a problemas desafiadores de tratamento por causa da propensão em se desenvolver em áreas esteticamente problemáticas (p. ex., face) e pelo fato de a lesão poder estender-se histologicamente além das bordas clinicamente aparentes da lesão pigmentada. Assim, obter margens negativas pode ser difícil. Antes de iniciarmos complexos retalhos cutâneos para fechamento, é prudente ter certeza de que as margens de ressecção estão livres de tumor. Pode ser necessário retardar o fechamento até que o laudo histopatológico final indique margens negativas de excisão.

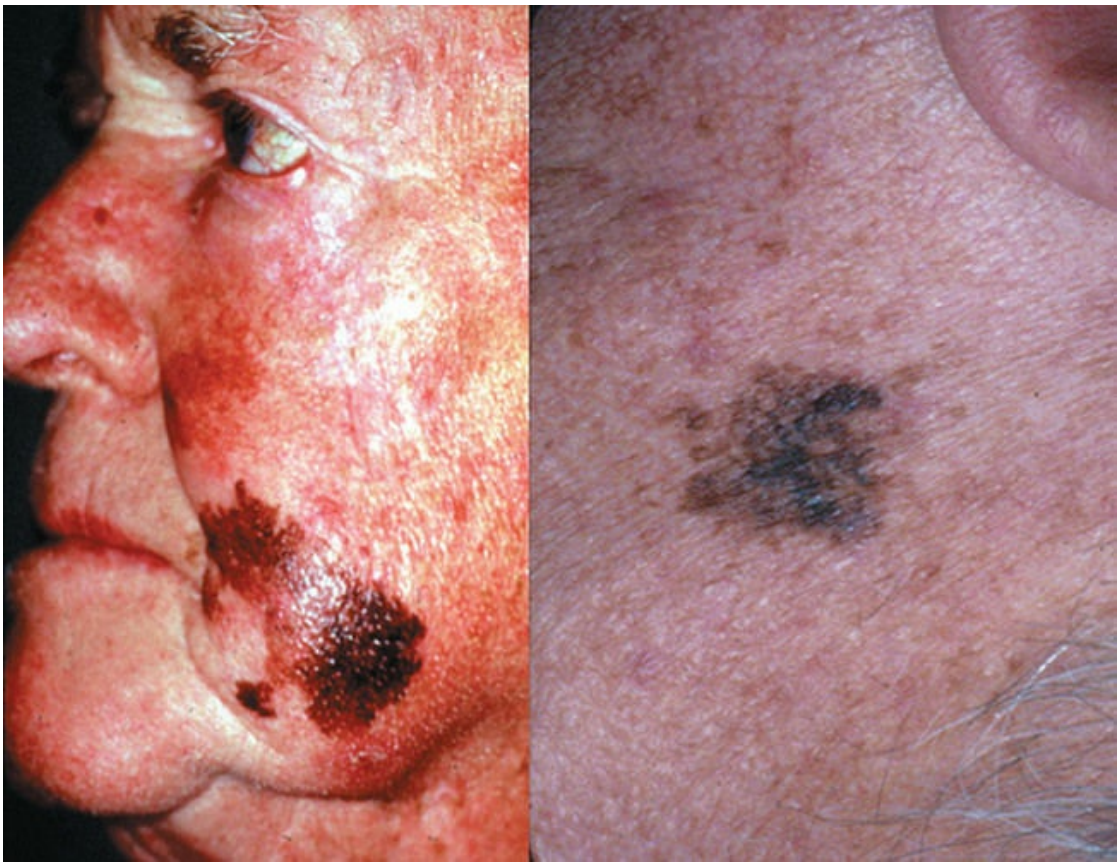


FIGURA 32-8 Melanomas lentigo maligno.

O tipo histológico mais comum é o melanoma de disseminação superficial (Fig. 32-9). Ele não está necessariamente associado à pele exposta ao sol. Como o nome sugere, melanoma de disseminação superficial aparece inicialmente como uma lesão pigmentada plana que cresce radialmente. Se deixado progredir, esses melanomas desenvolvem uma fase de crescimento vertical e penetram mais profundamente na pele.

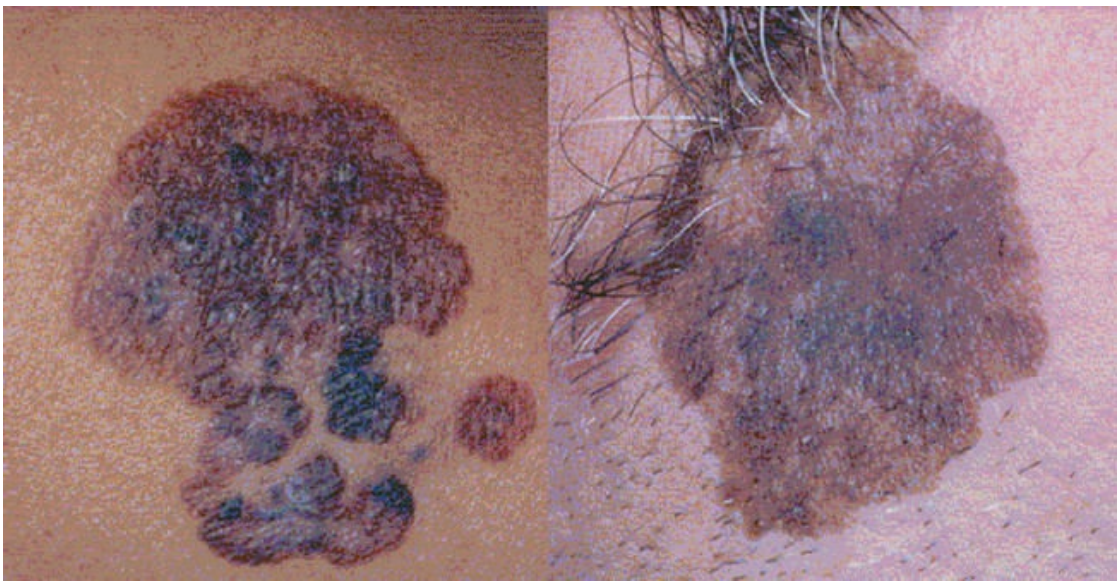


FIGURA 32-9 Melanoma de disseminação superficial.

O melanoma lentiginoso acral (MLA) é classificado por seu local anatômico de origem. Esses tumores

se desenvolvem nas áreas subungueais, sob as unhas das mãos e dos pés e nas palmas das mãos e plantas dos pés (Fig. 32-10). Este é o tipo mais comum do melanoma em pacientes negros. A aparência histológica dos MLAs é similar à dos melanomas originados nas mucosas. O diagnóstico geralmente é feito em estádio avançado, que contribui para o mau prognóstico desses tumores, em geral. Os melanomas lentiginosos acrais subungueais são frequentemente confundidos com hematomas subungueais, levando a um retardo no diagnóstico. Uma característica importante para diferenciar um melanoma subungueal e um hematoma subungueal é que neste último o pigmento deve migrar distalmente com o crescimento da unha. A biópsia de melanomas subungueais pode ser feita realizando um bloqueio digital com anestesia local e retirando a unha ou realizar uma biópsia com punch através da própria unha.

FIGURA 32-10 Melanoma lentiginoso acral.

Os melanomas nodulares são lesões papulares elevadas que desenvolvem um padrão de crescimento vertical precocemente em seu curso (Fig. 32-11). Esses melanomas frequentemente têm um prognóstico ruim por causa da maior espessura média do tumor e ulceração frequente.

FIGURA 32-11 Melanoma nodular.

O melanoma desmoplásico é um tipo específico de melanoma amelanótico, que comumente se origina na cabeça e no pescoço. Os melanomas desmoplásicos frequentemente apresentam neurotropismo e têm uma maior propensão para recidiva local, com um menor risco de metástase linfonodal.

Fatores Prognósticos

A maioria dos pacientes com melanoma recém-diagnosticado é ansiosa e preocupada com a possibilidade de morrerem em decorrência da doença. No entanto, deve ser reconhecido que aproximadamente 87% dos pacientes com melanoma são curados, em grande parte devido à detecção precoce. Por isso, é fundamental estratificar o risco e predizer o prognóstico para orientar as decisões de tratamento apropriado.

Em 1969, o Dr. Wallace Clark criou uma classificação do melanoma com base no nível de invasão de camadas anatômicas da pele. Este esquema de classificação, desde então conhecido como nível de invasão Clark, correlacionava-se com sobrevida (Fig. 32-12).[14] Os tumores classificados como nível de Clark I correspondem ao melanoma *in situ* e estão limitados à epiderme; essas lesões, portanto, não possuem potencial metastático. Os melanomas do nível II Clark se estendem até a derme papilar, o nível III ocupa a derme papilar, o nível IV atinge a derme reticular e o nível V se estende até a gordura subcutânea. Em 1970, o Dr. Alexander Breslow descreveu um sistema mais simples com base na medição da espessura vertical do melanoma em milímetros, conhecido atualmente como espessura de Breslow.[15] À medida que a espessura do melanoma aumenta, o prognóstico piora.

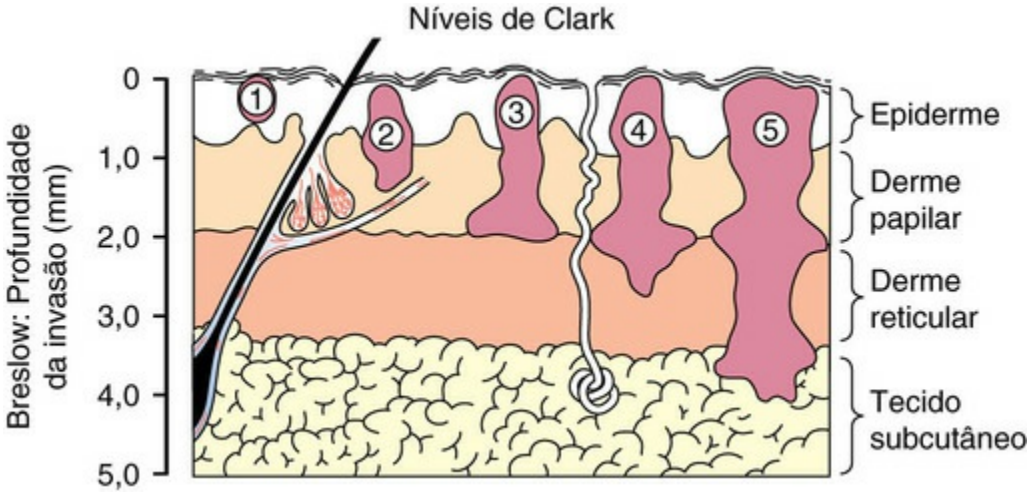


FIGURA 32-12 Nível da invasão Clark.

Os melanomas são geralmente considerados como finos (espessura de Breslow < 1 mm), espessura intermediária (>1 a 4 mm) e espesso (>4 mm). Ao longo do tempo, a espessura de Breslow substituiu progressivamente o nível de Clark, pois ele tem demonstrado ser um método mais preciso de prognóstico. O nível de Clark continua a ser descrito rotineiramente, embora seja um fator prognóstico fraco. Não é raro que pacientes e médicos assistentes confundam o significado dos níveis de Clark com o estadiamento do melanoma Obviamente, há uma grande diferença entre um melanoma nível IV de Clark, que pode ter um prognóstico muito bom, e o estádio IV do melanoma, que indica doença metastática a distância.

O status dos linfonodos regionais é o mais importante fator prognóstico isolado para prever a sobrevida. A metástase para linfonodos regionais aumenta substancialmente as chances de mortalidade pelo melanoma. Outros importantes fatores prognósticos são, em ordem de importância, espessura de Breslow, ulceração, idade, localização anatômica do tumor primário e sexo. O índice mitótico é um fator de prognóstico recentemente validado que também pode ser importante, especialmente em pacientes com melanomas finos. A ulceração emergiu como um forte preditor de prognóstico. A ulceração é definida patologicamente como ausência de epitélio intacto recobrindo o melanoma. Pacientes com melanomas ulcerados têm um prognóstico pior do que aqueles com melanomas não ulcerados, mesmo entre aqueles com metástases para linfonodos regionais. Não se sabe bem por que pacientes com melanomas ulcerados têm pior prognóstico, mas a ulceração parece ser um marcador fenotípico de biologia tumoral pior e maior propensão para a invasão e metástase. Os pacientes mais velhos têm um risco maior de mortalidade por melanoma que pacientes mais jovens, apesar de pacientes mais jovens serem mais propensos a ter metástase nodal. Os pacientes com melanomas axiais (tronco, cabeça e pescoço) têm um prognóstico pior do que aqueles com tumores nas extremidades. A regressão não demonstrou ser um importante fator preditivo de metástase linfonodal ou sobrevida. As mulheres têm um prognóstico melhor do que os homens, por razões que não são claras.[16]

Em um esforço contínuo, o Comitê para Estadiamento de Melanoma da American Joint Committee on Cancer (AJCC), liderada pelo Dr. Charles Balch, analisou os dados multi-institucionais da América do Norte, Europa e Austrália, sobre um sistema de estadiamento com base em evidências a ser desenvolvido que prediz o prognóstico com precisão extrema.

Estadiamento

O estadiamento do melanoma cutâneo usa o sistema de classificação tumor-linfonodo-metástase (TNM), conforme definido pela AJCC (Tabelas 32-1 e 32-2). A versão 2009 (sétima) do sistema de estadiamento tem como base a análise de um banco de dados com mais de 30.000 pacientes.[17] Os fatores prognósticos importantes no sistema de estadiamento incluem espessura de Breslow, ulceração, status nodal e presença de outras manifestações de disseminação linfática (p. ex., lesões satélites, doença em trânsito), bem como a presença de doença metastática a distância. A principal alteração em relação à versão anterior (sexta) é que agora é usado um índice mitótico de uma mitose/mm^2, em vez do nível de Clark, para diferenciar os tumores T1a dos T1b já que o índice mitótico é um preditor de prognóstico mais poderoso (Tabela 32-3). Esse sistema fornece excelente discriminação de sobrevida em vários estádios da doença (Fig. 32-13).

Com base no trabalho de Balch, os colaboradores do Comitê de Estadiamento da AJCC desenvolveram uma ferramenta on-line para a avaliação do prognóstico com base nas características individuais do paciente (www.melanomaprognosis.org).

Tabela 32-1

Categorias de Estadiamento TNM para Melanoma Cutâneo

CLASSIFICAÇÃO T	ESPESSURA	ESTADO DE ULCERAÇÃO E MITOSES
T1	≤ 1,0 mm	a: Sem ulceração e mitose <1 mm2
		b: Com ulceração ou mitoses ≥ 1/mm2
T2	1,01-2,0 mm	a: Sem ulceração
		b: Com ulceração
T3	2,01-4,0 mm	r: Sem ulceração
		b: Com ulceração
T4	>4,0 mm	r: Sem ulceração
		b: Com ulceração

CLASSIFICAÇÃO N	N ° DOS LINFONODOS METASTÁTICOS	MASSA METASTÁTICA LINFONODAL
N1	Um nó	a: Micrometástase*
		b: Macrometástase†
N2	Dois ou três linfonodos	r: Micrometástase* b: Macrometástase† c: Atendido em trânsito/satélite(s) sem linfonodos metastáticos
N3	Quatro ou mais linfonodos metastáticos, ou linfonodos emaranhados ou satélite metástases em trânsito, com um ou mais linfonodos metastáticos	

CLASSIFICAÇÃO M	LOCAL	NÍVEIS DE DHL
M1a	Distância da pele, subcutâneo ou encontros nodais	Normal
M1b	Metástases pulmonares	Normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais	Normal
	Qualquer metástase a distância	Elevada

*Micrometástases são diagnosticados após biópsia de linfonodo sentinela e linfadenectomia complementar (se realizada).

†As macrometástases são definidas como metástase nodal clinicamente detectável, confirmado por linfadenectomia terapêutica ou quando as metástases nodais exibem extensão extracapsular macroscópica.

De Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27:6199–6206, 2009.

Tabela 32-2

Agrupamentos de Estádios para Melanoma Cutâneo

Estadiamento Clínico*				O Estadiamento Patológico†			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1A	N0	M0	IA	T1A	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2B	N0	M0	IIA	T2B	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	Qualquer N	M0	IIIA	T1– 4a	N1a	M0
					T1–4a	N2a	M0
				IIIB	T1–4b	N1a	M0
					T1–4b	N2a	M0
					T1– 4a	N1b	M0
					T1–4a	N2b	M0
					T1 –4a	N2c	M0
				IIIC	T1– 4b	N1b	M0
					T1– 4b	N2b	M0
					T1– 4b	N2c	M0
					Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M	IV	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M

*O estadiamento clínico inclui o microestadiamento do melanoma primário e a pesquisa clínica e/ou radiológica para metástases. Por convenção, ele deve ser utilizado após a excisão completa do melanoma primário, com avaliação clínica de metástases regionais e a distância.

†O estadiamento patológico inclui o microestadiamento do melanoma primário e informações histopatológicas sobre os linfonodos regionais após linfadenectomia completa ou parcial. Os pacientes no estádio 0 ou estádio IA são exceção, pois não necessitam de avaliação histopatológica de seus linfonodos.

De Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27:6199–6206, 200.

Tabela 32-3

Análise de Regressão de Cox Multivariada dos Fatores Patológicos por Categoria T para Melanomas em Estádio I e II*

CATEGORIA T	ESPESSURA DE BRESLOW	ULCERAÇÃO	TAXA MITÓTICA	NÍVEL DE CLARK
T1	12,8 (P = 0,0003)	3,8 (P = 0,05)	20,8 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,17)
T2	4,9 (P = 0,03)	16,2 (P < 0,0001)	15,9 (P < 0,0001)	0,2 (P = 0,65)
T3	4,1 (P = 0,04)	15,4 (P < 0,0001)	12,2 (P = 0,0005)	1,4 (P = 0,24)
T4	0,2 (P = 0,69)	14,2 (P = 0,0002)	9,1 (P = 0,003)	2,7 (P = 0,10)

*Com os dados disponíveis de índice mitótico. Quando a taxa mitótica é considerada no modelo multivariado, o nível de Clark não é um fator importante para predizer a sobrevida global. Os dados são valores de qui-quadrado e P.

De Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27:6199–6206, 2009.

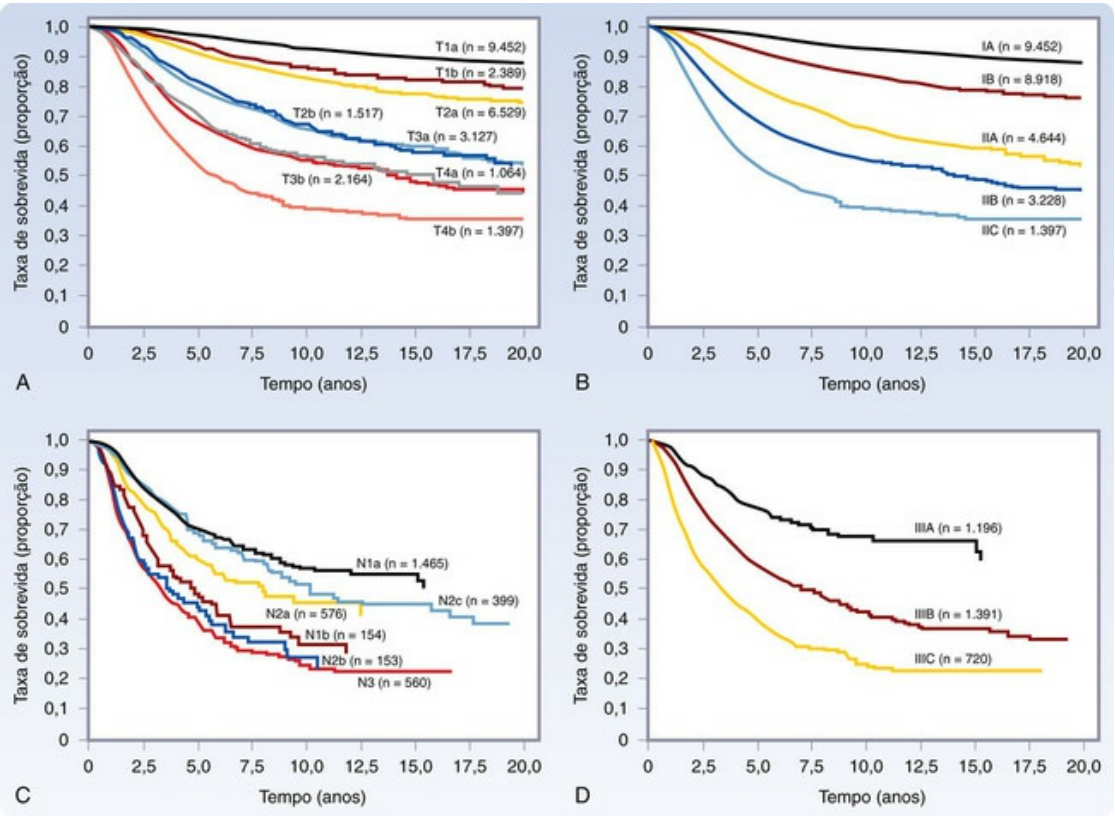


FIGURA 32-13 Curvas de sobrevida do Banco de Dados de Estadiamento de Melanoma AJCC comparando as diferentes categorias de T **(A)** e agrupamentos de estádios para estádios I e II **(B)** do melanoma. Nos pacientes estadiados como III, são mostradas as curvas comparando as diferentes categorias de N **(C)** e os vários estádios **(D).** (De Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27:6199-6206, 2009.)

Avaliação Inicial

A maioria dos pacientes com melanoma que procura a avaliação cirúrgica já chega com diagnóstico. Os pontos fundamentais na abordagem inicial do paciente com melanoma incluem anamnese detalhada e exame físico completo. A anamnese deve investigar fatores relacionados com o melanoma primário (p. ex., duração, alteração ao longo do tempo, sintomas como prurido e sangramento) e outros fatores, como exposição ao sol, uso de câmaras de bronzeamento artificial, imunossupressão, história prévia de câncer e história familiar. O melanoma pode estar localizado ou pode metastatizar regionalmente ou a distância. A metástase regional se refere à disseminação linfática do tumor para os linfonodos regionais, aqueles na via de drenagem linfática imediata ao local do tumor primário. O melanoma em trânsito é uma forma de metástase linfática regional em que o tumor cresce no interior dos canais linfáticos regionais e se manifesta como nódulos cutâneos ou subcutâneos que surgem entre o local do tumor primário e os linfonodos regionais (Fig. 32-14). As metástases a distância se referem à disseminação hematogênica do melanoma para órgãos distantes. Embora seja incomum no momento do diagnóstico inicial, também é importante pesquisar sintomas de doença metastática, como massas tumorais, sintomas neurológicos ou dores de cabeça, anorexia, perda de peso, dor óssea ou sintomas respiratórios. Um exame físico detalhado deve incluir especificamente um exame dermatológico completo, com inspeção e palpação da pele para detectar outras lesões cutâneas suspeitas e também diagnosticar doença em trânsito. Deve-se palpar os linfonodos cervicais, axilares e inguinais bem como os linfonodos epitrocleares ou linfonodos poplíteos, nos casos de melanomas dos membros superiores distais ou inferiores, respectivamente. Quando presentes, todos os sinais e sintomas de metástases requerem avaliação radiológica adicional.

FIGURA 32-14 Melanoma em trânsito.

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN), um consórcio de oncologistas de centros de câncer designados pelo Instituto Nacional do Câncer, fornece diretrizes para tratamento do câncer, com base em consenso. Essas diretrizes para o tratamento do melanoma primário estão disponíveis on-line (www.nccn.org).

Avaliação da Extensão de Doença

Os pacientes nos estádios clínicos 0 e I não necessitam de exames adicionais. Os pacientes em estádio II podem passar por uma radiografia de tórax, embora seja considerada opcional. Antigamente, os testes de função hepática, como os níveis de desidrogenase lática (LDH) eram habitualmente realizados; no entanto, não há nenhuma evidência de que os exames de sangue sejam úteis na detecção de doença metastática e não precisam ser realizados para pacientes com melanoma clinicamente localizado.

Há controvérsias quanto à extensão da avaliação imaginológica apropriada para pacientes com melanoma. Para a maioria dos pacientes em estádios I e II, os estudos de imagem são desnecessários, embora a investigação imaginológica possa ser apropriada em pacientes com tumores primários espessos (estádio IIC). É controverso o papel dos exames por imagem em pacientes no estádio III com doença detectada por biópsia do linfonodo sentinela. Por ser extremamente baixa a probabilidade de detecção de achados realmente positivos em exames como a tomografia por emissão pósitrons (PET) e tomografia computadorizada (TC) em pacientes com metástase nodal microscópica (há um perigo real de resultados falso-positivos) esses exames de imagem devem ser solicitados e interpretados com cautela. Os pacientes com metástase nodal clinicamente detectável devem ser submetidos a estudos de imagem para avaliar a presença de doença metastática a distância, porque a distinção entre estádios III e IV da doença é importante na escolha da terapêutica mais adequada. Além disso, para pacientes com melanoma no estádio IV, a avaliação por imagem é necessária para determinar a extensão da doença e se a ressecção foi apropriada. Nesses casos, geralmente são recomendados PET, TC e ressonância magnética (RM) do cérebro.[18]

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

Excisão Local Ampliada

A operação para ressecar o melanoma primário é conhecida como ELA. As margens apropriadas para excisão foram por muito tempo um tema controverso. Em 1857, Norris sugeriu o WLE para melanoma primário para prevenir a recidiva local e defendeu uma margem de segurança de 5 cm, uma recomendação que seria seguida por mais de um século.[19] Até a 1960, todos os melanomas eram tidos como tumores agressivos, sendo frequentemente tratados com excisão com extensas margens de segurança. As diretrizes atuais para uso da ELA são dadas na Tabela 32-4.

Tabela 32-4

Margens Recomendadas de Excisão Local Ampla (WLE)

ESPESSURA (mm)	MARGEM WLE (cm)*
In situ	0,5
<1	1
1-2	1-2†
>2-4	2
>4	2‡

*Margens menores podem estar justificadas em casos específicos para alcançar melhor resultado funcional ou estético.

†Uma margem de 1 cm pode estar associada a um risco ligeiramente maior de recidiva local nesta categoria de espessura de Breslow.

‡Não há evidências demonstrando que margens >2 cm sejam benéficas; no entanto, a margens maiores podem ser consideradas em melanomas avançadas quando o risco de recorrência é alto.

De Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27:6199–6206, 2009.

O melanoma *in situ* é, em geral, tratado adequadamente através da excisão com margem de 0,5 cm. Essa conduta não é baseada em estudos randomizados, e sim na experiência clínica com a doença. No entanto, já que há uma variabilidade interobservador significativa entre os patologistas no seu diagnóstico,[20] e que que um melanoma invasivo precoce pode ser diagnosticado após uma ELA se toda a lesão não tiver sido removida durante a biópsia inicial, geralmente é recomendável realizar uma ELA com margem de segurança de 1 cm para o melanoma *in situ* que ocorra nas áreas anatômicas que permitam tal margem, com síntese primária realizada com facilidade (p. ex., tronco).

Foram realizados vários estudos randomizados para avaliar a amplitude da margem de segurança para os melanomas de espessura intermediária.[21,22] O primeiro deles, conduzido pela Organização Mundial da Saúde, analisou 612 pacientes com melanomas com até 2 mm de espessura randomizados em ELA com margem de segurança de 1 cm e ELA com margem de 3 cm usando uma margem de 1 ou 3 cm. A recidiva local como um local de primeira falha terapêutica foi observada em quatro pacientes, todos com melanomas maiores que 1 a 2 mm de espessura que estavam no grupo de margem de 1 cm; no entanto, isso não significativamente afetou a sobrevida global. O Intergroup Melanoma Trial randomizou 462 pacientes com melanomas do tronco e extremidades proximais entre 1 mm e 4 mm espessura de Breslow para serem tratados com ELA com uma margem de 2 cm ou 4 cm. Após um seguimento mediano de 10 anos, a incidência de recorrência local foi a mesma para pacientes submetidos à excisão com margem de 2 cm ou 4 cm (2,1% *versus* 2,6%, respectivamente); não houve nenhuma diferença significativa na sobrevida global. Os fatores associados significativamente à recorrência foram a ulceração, a espessura e a localização anatômica do melanoma primário; os melanomas da cabeça e pescoço apresentaram maior risco de recidiva local. O Estudo Sueco de Melanoma e o Estudo Francês de Melanoma compararam ELA com margem de segurança de 2 cm *versus* 5 cm em pacientes com melanomas com espessura de Breslow inferior a 2 mm. Nenhum dos estudos mostrou uma vantagem para uma excisão com margem de 5 cm em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença ou recidiva local. O Estudo Britânico Colaborativo estudou 900 pacientes com melanomas com 2 mm de espessura ou mais, randomizando-os em excisão com margem de 1 cm *versus* excisão com margem de 3 cm; não foram autorizadas a linfadenectomia eletiva e a biópsia do linfonodo sentinela. Não houve diferenças significativas na sobrevida global, sobrevida livre de doença ou recidiva local e em trânsito. Entretanto, houve um aumento levemente significativo na recidiva locorregional no grupo submetido a ELA com margem da segurança de 1 cm quando foram analisadas conjuntamemte as recidivas local, em trânsito, e em linfonodos regionais. Portanto, para pacientes com melanomas de espessura igual ou superior a 2 mm, uma margem de 1 cm é considerada inadequada.

Juntos, esses estudos sugerem que uma margem de 1 cm é suficiente para os melanomas de espessura

até 1 mm. Para melanomas de 1 a 2 mm de espessura, uma margem de 1 cm pode ser aceitável, mas provavelmente uma margem de 2 cm reduz o pequeno risco de recorrência local e é preferível quando possível. Para pacientes com melanomas com mais de 2 mm de espessura, uma margem de 2 cm é apropriada. Não existem dados para concluir que uma margem de 3 cm seja melhor do que uma margem de 2 cm. As margens adequadas de excisão para melanomas espessos (>4 mm de espessura) não foram estudadas no contexto de ensaios clínicos randomizados; no entanto, a análise retrospectiva sugeriu que não há nenhuma vantagem para margens com mais de 2 cm. No entanto, pode ser apropriado realizar a excisão com margem mais ampla para melanomas localmente avançados, quando o risco de recorrência é alto.[21,22]

A ELA pode ser realizada sob anestesia local, na maioria dos casos, embora a anestesia geral seja preferível em pacientes submetidos a biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia concomitante. As margens adequadas de excisão são medidas a partir da borda da lesão ou da cicatriz de biópsia prévia. Geralmente, isso representa uma incisão fusiforme que engloba as margens de excisão para permitir o fechamento primário (Fig. 32-15). A ELA é realizada para remover a pele e tecido subcutâneo subjacente à fáscia muscular. A excisão da fáscia não é necessária na maioria dos casos, mas pode ser realizada nos pacientes com tumores primários espessos. A peça é enviada para exame anatomopatológico em parafina; a análise de congelação das margens não é realizada. Na maioria dos casos, a incisão é fechada pela mobilização da pele sem a necessidade de manipulação complexa dos tecidos ou enxerto de pele. Os retalhos ou enxertos cutâneos complexos são raramente necessários, exceto para os melanomas de cabeça e pescoço e extremidades distais (Fig. 32-16). Nos tumores originados nas proximidades de estruturas como nariz, olho e orelha pode ser necessário comprometer as margens convencionais, para evitar as deformidades ou deficiências. Os melanomas subungueais são tratados com amputação da parte distal do dedo para proporcionar uma margem de 1 cm do tumor. Para os dedos, as amputações de raio são desnecessárias, já que o melanoma comumente envolve apenas a falange distal. Geralmente, a amputação na articulação interfalângica distal é suficiente. Em todos os casos, a ressecção deve resultar em margens histologicamente negativas. Deve-se observar que as margens recomendadas de excisão são as margens mensuradas clinicamente; é desnecessário remover novamente o melanoma se o laudo histopatológico final indicar que a distância medida do melanoma à borda da pele excisada é inferior à margem recomendada, a menos que a margem esteja comprometida ou quase comprometida pelo tumor.

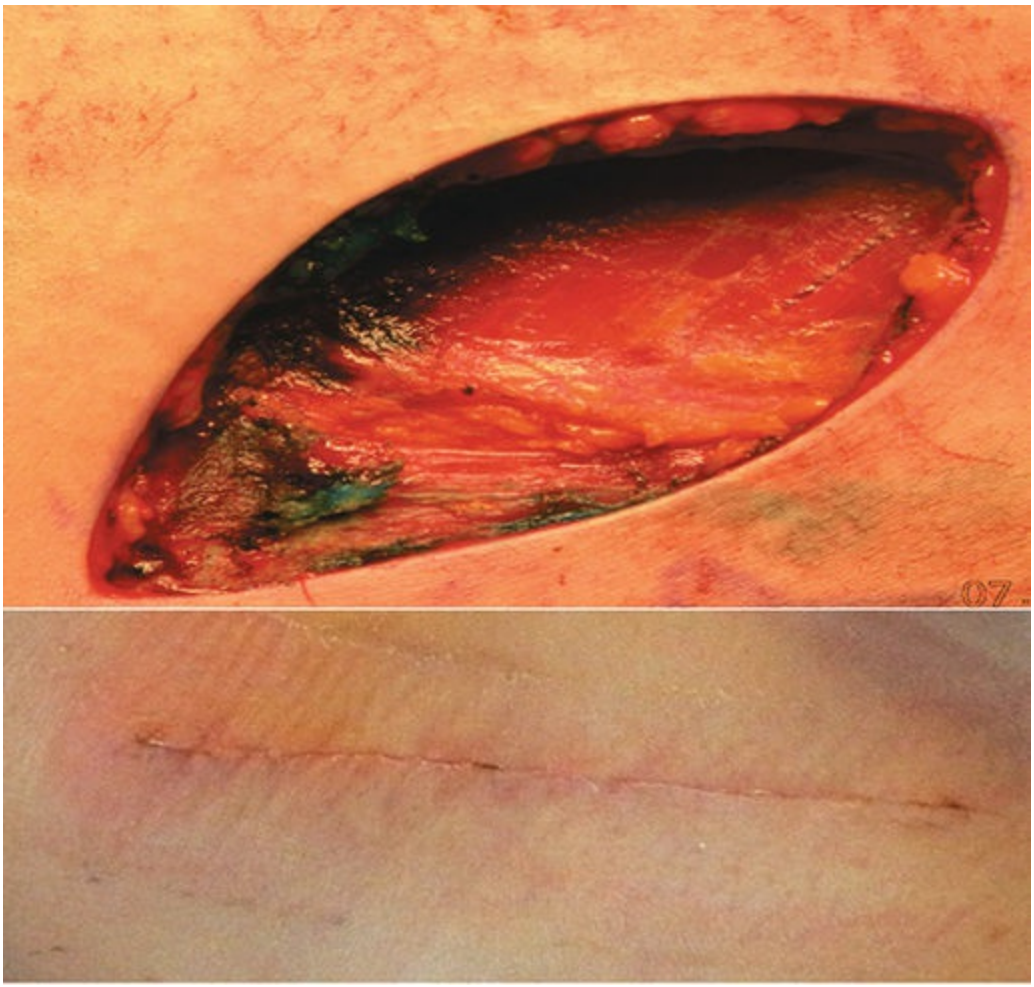


FIGURA 32-15 Incisão fusiforme e fechamento.

FIGURA 32-16 Fechamento desnecessariamente complexo.

A cirurgia micrográfica de Mohs implica a excisão tangencial sequencial de cânceres de pele com avaliação histopatológica imediata da margem cirúrgica. Ela é usada mais frequentemente para os cânceres de pele, como carcinomas espinocelulares e carcinomas basocelulares, com bons resultados. A cirurgia de Mohs é usada em alguns centros para melanoma *in situ*, especialmente na face, para minimizar o defeito cosmético com a certeza de margens cirúrgicas livres de neoplasia. Embora tenha havido vários relatos uni-institucionais, indicando que a cirurgia de Mohs resulta em taxas baixos índices de recidiva local para melanoma *in situ*, ela permanece controversa. A cirurgia de Mohs para melanoma invasivo deve ser desencorajada, porque não há nenhum estudo prospectivo randomizado para compará-la à ELA convencional.[22]

Tratamento dos Linfonodos Regionais

É importante compreender a terminologia adequada sobre as operações realizadas para linfonodos regionais. A linfadenectomia é descrita como eletiva se realizada em pacientes sem evidência clínica de metástase nodal – ou seja, aqueles sem linfonodos palpáveis ou estudos de imagem que surgiram doença nodal regional. A linfadenectomia terapêutica é aquela realizada para doença palpável ou clinicamente evidente. A linfadenectomia completa é a operação realizada após o achado de metástase linfonodal por biópsia de linfonodo sentinela

Linfadenectomia Eletiva

Em 1892, Herbert Snow relatou a propensão para o melanoma metastatizar para linfonodos regionais e defendeu que o tratamento do melanoma com intenção curativa deveria incluir a linfadenectomia eletiva.[1] O manuscrito de Snow provocou a controvérsia sobre a dissecção linfonodal eletiva que durou um século.

Conforme descrito por Snow, o melanoma comumentemente dá metástases inicialmente para linfonodos regionais. Na verdade, os pacientes raramente desenvolvem metástases a distância sem antes desenvolverem metástases nodais. A maioria dos portadores de melanoma se apresenta sem evidência clínica de metástase nodal, embora aproximadamente 20% dos pacientes com melanomas com até 1 mm de espessura desenvolverão doença nodal palpável caso não sejam tratados. A lógica para a linfadenectomia eletiva originou-se do conceito de que metástases dos linfonodos regionais também podem originar metástases distantes, e que quanto maior a quantidade de tumor presente nos linfonodos regionais, maior a chance de metástases a distância. Acreditava-se que remoção precoce de metástases nodais microscópicas melhoraria a sobrevida. Este argumento foi reforçado pelo fato de que permanece verdadeiro hoje: alguns pacientes com metástases para linfonodos são curados pela linfadenectomia regional, e a probabilidade de cura é proporcional ao volume de doença nos linfonodos. Estudos retrospectivos têm fornecido suporte a esse conceito.

Esta controvérsia levou a vários estudos prospectivos randomizados, sem que nenhum tenha demonstrado um benefício em termos de sobrevida global para a linfadenectomia eletiva.[22,23] No Estudo Intergrupo de Melanoma, 740 pacientes com melanoma de 1 a 4 mm de espessura foram randomizadas para da linfadenectomia eletiva ou observação nodal. Embora não haja nenhuma diferença de sobrevida entre os grupos globais, a análise do subgrupo sugeriu que alguns pacientes podem se beneficiar da linfadenectomia eletiva, especificamente pacientes com menos de 60 anos, aqueles com melanomas sem ulceração, com espessura de Breslow de 1 a 2 mm e aqueles com melanomas de extremidades. Em 1998, um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) avaliou 240 pacientes com melanomas do tronco com espessura maior ou igual a 1,5 mm randomizados para linfadenectomia eletiva ou observação nodal e não encontrou nenhuma vantagem de sobrevida para a para linfadenectomia eletiva. No entanto, a análise de subgrupos revelou uma melhora significativa na sobrevida em cinco anos quando pacientes com metástases nodais ocultas detectadas na linfadenectomia eletiva foram comparados com aqueles do braço observação. Esses pacientes desenvolveram metástase linfonodal e submeteram-se a linfadenectomia terapêutica (48% *versus* 27%, respectivamente; $P = 0,04$). Isso forneceu algum suporte ao conceito de que a remoção precoce de metástases nodais é mais eficaz do que esperar que os pacientes desenvolvam grandes linfonodos palpáveis. Dois outros estudos falharam em demonstrar um benefício de sobrevida para a linfadenectomia eletiva.

O problema com a linfadenectomia eletiva é que apenas cerca de 20% dos pacientes com melanomas com espessura maior ou igual a 1 mm têm metástases nodais no momento da apresentação. Portanto, 80% dos pacientes (aqueles sem metástases linfonodais) possivelmente não se beneficiam da linfadenectomia. Em razão de a morbidade da dissecção de linfonodo poder ser substancial, incluindo complicações da ferida, dor crônica e linfedema, havia pouco entusiasmo para a linfadenectomia eletiva na ausência de um benefício demonstrável em termos de sobrevida. Toda a controvérsia com relação à linfadenectomia eletiva, no entanto, desapareceu com o advento da biópsia do linfonodo sentinela.

Biópsia do Linfonodo Sentinela

Em 1977, Robinson *et al.*[24] publicaram um estudo sobre o uso de linfocintilografia cutânea para identificar os linfonodos que drenam os melanomas do tronco com padrões de drenagem ambíguos. Em razão de os melanomas do tronco potencialmente poderem drenar para os linfonodos cervicais, axilares ou inguinais, a decisão sobre as quais as cadeias nodais devem ser submetidas à linfadenectomia eletiva foi feita com base nos clássicos estudos anatômicos de Sappey (realizados no século XIX). A linfocintilografia consiste no uso de um agente radioativo injetado na pele que circunda o melanoma. As partículas de marcador radioativo são captadas pelos canais linfáticos e capturadas nos linfonodos de drenagem. Embora agora pareça óbvio que o(s) primeiro(s) linfonodo(s) da cadeia a receber(em) o marcador radioisótopo também deva(m) ser o(s) primeiro(s) a receber(em) as células tumorais metastáticas, o conceito de um linfonodo sentinela não foi verdadeiramente aceito até o trabalho pioneiro do Dr. Donald Morton. Um linfonodo sentinela (LS) é representado pelo(s) primeiro(s) linfonodo(s) a receber a drenagem linfática oriunda do tumor primário. Em 1992, Morton *et al.*[25] publicaram o primeiro relato de biópsia de LS de melanoma e descobriu que o LS determina com precisão a presença ou ausência de metástase-nodal microscópica.

Desde então, milhares de artigos foram publicados para validar a hipótese do LS em inúmeras doenças malignas, e a biópsia do SLN tornou-se um procedimento padrão no estadiamento dos linfonodos regionais nos casos de melanoma e câncer de mama.[26] Um estudo de referência realizado por Gershenwald *et al.*[27] no M.D. Anderson Cancer Center demonstrou que a biópsia de linfonodo sentinela é

o mais importante fator preditivo isolado para o prognóstico em pacientes com melanoma sem evidência clínica de metástase nodal. Devido ao fato de a biópsia do linfonodo sentinela ser um procedimento minimamente invasivo que geralmente consiste na remoção de um ou dois linfonodos, ele está menos associado a acomplicações do que linfadenectomia completa.[28]

Indicações

A biópsia do LS é um procedimento de estadiamento para determinar o status nodal em pacientes com melanoma. Embora a biópsia de linfonodo sentinela seja um procedimento minimamente invasivo, ele não é inócuo e certamente não é barato. Como outros exames para estadiamento (p. ex., PET, CT), ela deve não ser excessivamente indicada em pacientes de baixo risco. Devido ao risco significativo de metástase nodal, há consenso de que a biópsia do LS é apropriada para pacientes com melanomas de espessura intermediária (Breslow de 1 a 4 mm). Os pacientes com melanomas finos (<1 mm espessura) têm um baixo risco global de metástase linfonodal (<5%), mas este subgrupo representa cerca de 65% de todos os pacientes com melanoma; portanto, um número substancial de pacientes com linfonodos positivos pode deixar de ser diagnosticado se a biópsia de linfonodo sentinela nunca for realizada. Uma análise detalhada da literatura identificou a ulceração e o índice mitótico como fatores importantes a serem considerados na decisão de realizar a biópsia de LS em pacientes com melanomas finos.[29] Embora a ulceração raramente esteja presente em pacientes com melanomas finos (4% a 9%) e haja poucos dados disponíveis para determinar o impacto da ulceração sobre o risco de metástase nodal nesta população, o poderoso peso prognóstico global da ulceração sugere que a biópsia de linfonodo sentinela deve ser considerada em todos os melanomas ulcerados, independentemente da espessura. Um índice mitótico maior ou igual a $1/mm^2$ mostrou ser um importante preditor de metástase nodal em pacientes com melanoma fino. Convenientemente, a ulceração e o índice mitótico são, agora, utilizadas na edição mais recente do sistema de estadiamento do melanoma pelo AJCC para diferenciar os melanomas T1a dos T1b.[17] Portanto, a biópsia de LS também está indicada nos melanomas T1b. O nível de Breslow também deve ser considerada nos casos de melanomas finos. A incidência de metástase para o LS entre pacientes com melanomas com até 0,75 mm de espessura foi 2,7% e 6,2% para aqueles com melanomas com espessura entre 0,75 e 1 mm. A indicação de biópsia de LS nos pacientes com melanomas de 0,75 a 1,0 mm de espessura que devam ser submetidos à biópsia SLN é controversa, e o grupo de alto risco pode ser mais bem discriminado considerando ulceração e o índice mitótico. Fatores não confirmados universalmente como causadores de aumento do risco para metástase nodal incluem idade, sexo, regressão, nível de Clark, fase de crescimento vertical e infiltração linfocítica do tumor. Kesmodel *et al.*[30] utilizaram **o** índice mitótico do tumor para criar uma árvore de classificação de risco para pacientes com melanomas finos, com fase de crescimento vertical (Fig. 32-17). Esse modelo fornece uma estrutura útil para considerar o risco de metástase nodal.

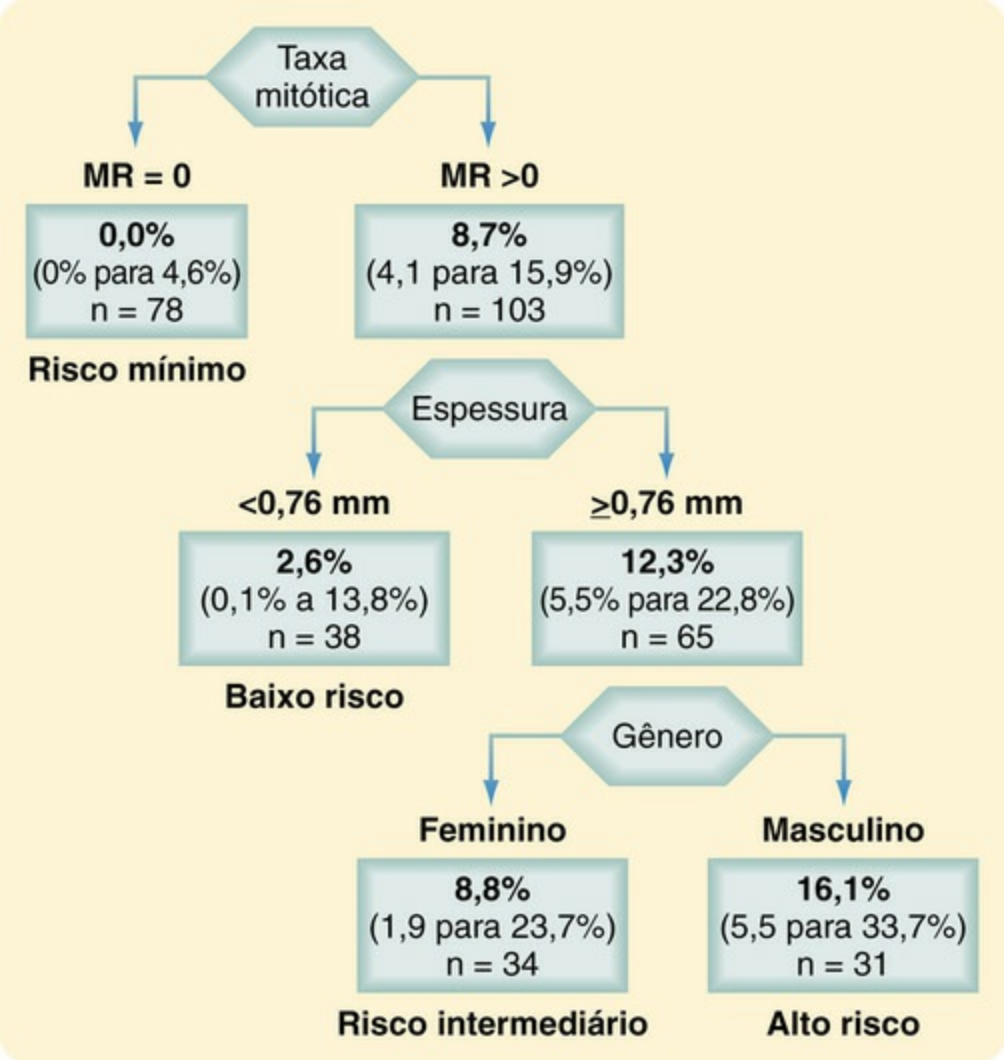


FIGURA 32-17 Árvores de classificação de risco para pacientes com melanomas de fase de crescimento vertical fina. (De Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al: Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. Ann Surg Oncol 12:449–458, 2005.)

O papel da biópsia de LS para pacientes com melanomas espessos (>4 mm) também tem sido questionado. Pacientes com melanomas espessos apresentam alto risco de metástases sistêmicas. Isso levou ao dogma de que a biópsia do LS ou a linfadenectomia não traria benefícios aos pacientes com melanoma espesso No entanto, vários estudos mostraram que pacientes com melanoma espesso com biópsia de LS negativa têm um prognóstico melhor do que aqueles com tumor com biópsia de LS positiva. Devido ao fato de haver um risco contínuo que não termina ao chegar na espessura de 4 mm de espessura de Breslow e ao fato de alguns pacientes com melanoma espesso com metástases nodais poderem ser curados pela ressecção de metástases linfonodais, a biópsia do LS deve ser realizada nesta população.[31]

Embora o benefício ainda não tenha sido provado, há também relatos intrigantes de biópsia SLN em pacientes com melanoma recidivado.

Detalhes Técnicos

Os detalhes técnicos da biópsia de LS bem executada merecem atenção. Inicialmente, todos os pacientes devem ser submetidos à linfocintilografia pré-operatória, de preferência realizada no mesmo dia da realização da ELA e da biópsia de LS. O coloide de enxofre tecnécio 99 (0,5 mCi) deve ser injetado na derme, levantando uma estria, em quatro locais ao redor do local de biópsia ou do melanoma. É importante injetar o radioisótopo na pele, aproximadamente a 0,5 cm de distância da borda do melanoma

ou da cicatriz de biópsia, não no melanoma ou na cicatriz da biópsia. Um erro comum é injetar o marcador radioativo muito profundamente no tecido subcutâneo, que irá resultar em falha na detecção de um linfonodo sentinela. Se os linfonodos sentinelas não forem identificados após a injeção inicial, a injeção deve ser repetida com a técnica apropriada por um médico experiente. Em quase todos os casos, isso irá resultar na identificação de linfonodos sentinelas. O exame é feito numa gama-câmara, com imagens dinâmicas e estáticas que permitem a identificação dos canais linfáticos e linfonodos sentinelas (Fig. 32-18). Embora os padrões de drenagem linfática possam ser previstas, geralmente, pelos estudos anatômicos de Sappey, a linfocintilografia identifica frequentemente os linfonodos em locais que não podem ser antecipados. Isso vale principalmente para melanomas localizados em áreas de drenagem linfática ambígua, como o tronco, cabeça ou pescoço, onde as previsões anatômicas de disseminação nodal são confiáveis. Nesses casos, é possível identificar o linfonodo sentinela em mais de uma cadeia nodal. Além disso, não é incomum identificar o linfonodo sentinela fora das cadeias nodais tradicionais cervicais, axilares e inguinais. Os chamados linfonodos de intervalo, intercalados ou em trânsito podem ser encontrados em áreas subcutâneas ou entre grupos musculares. Nos melanomas distais das extremidades superiores ou inferiores, é importante avaliar a presença de linfonodos sentinelas epitrocleares e poplíteos, respectivamente (Fig. 32-19). Esses linfonodos de intervalo têm o mesmo risco de hospedarem as células de melanoma que os linfonodos sentinelas em cadeias linfáticas tradicionais; Assim, recomenda-se que eles sejam removidos no momento da biópsia do linfonodo sentinela.[32] Além disso, em 85% das vezes o linfonodo de intervalo é o único linfonodo positivo, mesmo naqueles pacientes com outro LS identificado em cadeia tradicionais. Portanto, todos os linfonodos sentinelas identificados pela linfocintilografia pré-operatória devem ser removidos.

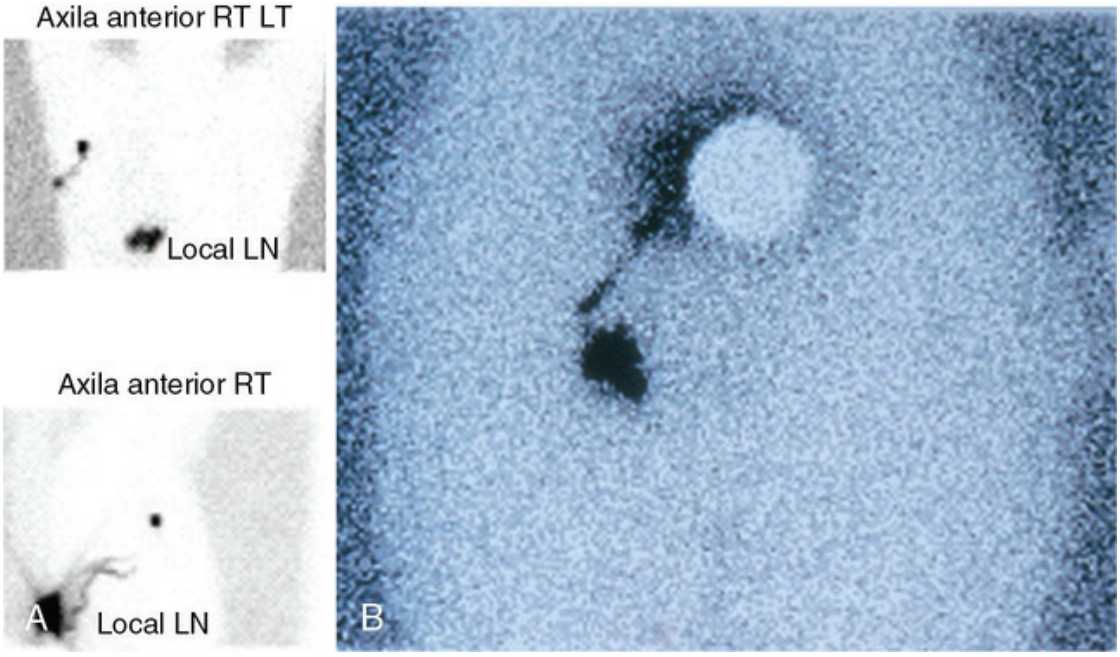


FIGURA 32-18 Linfocintilografia é usada para determinar a localização dos linfonodos sentinelas. **A,** Melanoma do dorso com canais linfáticos levando a axila. **B,** Melanoma periumbilical com drenagem direcionada à virilha esquerda.

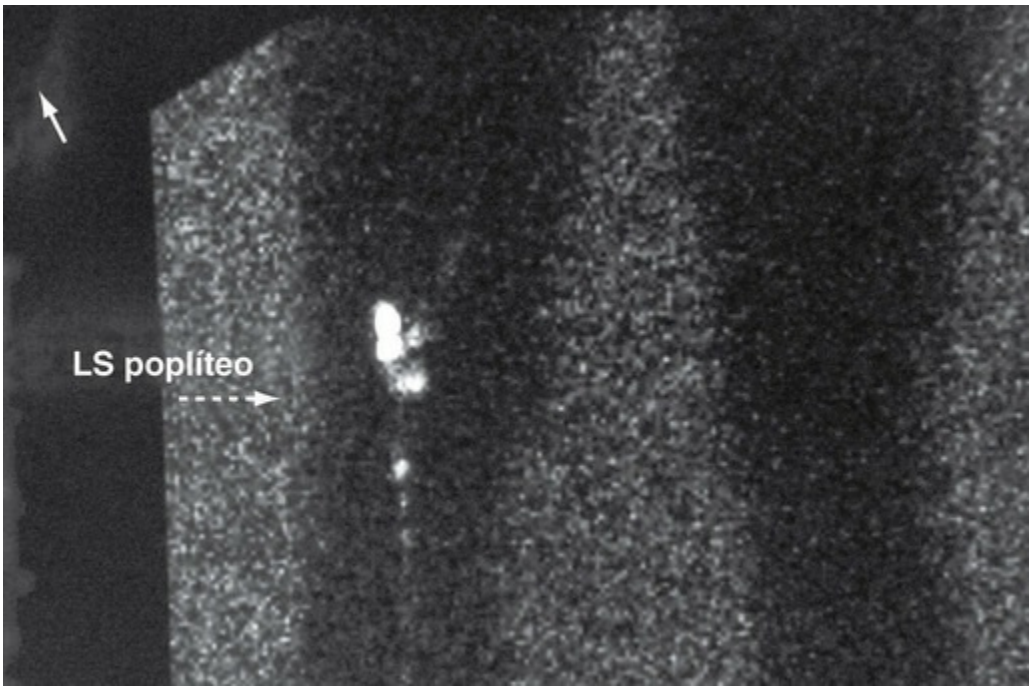


FIGURA 32-19 Linfocintilografia do LS poplíteo.

Na cirurgia, que é geralmente realizada sob anestesia geral, injeta-se um corante azul vital (p. ex., azul isosulfano) na derme ao redor do local do melanoma da mesma forma que na injeção do marcador radioativo (Fig. 32-20). Essa técnica de mapeamento linfático combinado permite a identificação dos linfonodos sentinelas em 99% dos pacientes.[33] Devido ao corante azul não se fixar aos linfonodos sentinelas por muito tempo, a injeção deve ser feita imediatamente antes da operação. Usa-se de 1 a 5 mL do corante, dependendo do tamanho do melanoma. Já que o corante azul fica impregnado na pele por muitos meses após a injeção, é melhor injetá-lo em locais que serão ressecados na ELA planejada. Uma gama-sonda (probe) manual é usada para identificar a localização do(s) LS, e dissecção é realizada para identificar os canais linfáticos azuis drenando para um linfonodo radioativo e azul, que é removido (Fig. 32-21). Um linfonodo sentinela, em termos práticos, é definido como o(s) linfonodo(s) mais radioativo(s) na cadeia nodal, qualquer linfonodo azul, que indica uma via de drenagem linfática direta do tumor primário, qualquer linfonodo que tenha uma contagem radioativa de pelo menos 10% do linfonodo mais radioativo naquela bacia, ou qualquer suspeito de comprometimento neoplásico à palpação. Seguindo essas diretrizes estaremos reduzindo a taxa de falso-negativos da biópsia de LS linfonodo sentinela.[34] O número médio de linfonodos sentinelas identificados é de dois por cadeia nodal. Apesar de à linfocintilografia poderem ser vistos em uma cadeia nodal vários linfonodos marcados, muitos deles representam linfonodos de segundo escalão que são mais suscetíveis de ser visualizados; muitas vezes há uma fraca correlação entre o número de linfonodos visualizado na linfocintilografia e o número de LS identificados. O(s) LS deve(m) ser enviado(s) para exame histopatológico em parafina com análise imuno-histoquímica para marcadores de melanoma (p. ex., S-100, HMB-45); o exame de congelação deve ser evitado, pois mesmo patologistas experientes ainda têm dificuldade para diagnosticar melanoma micrometastático em cortes congelados de LS.

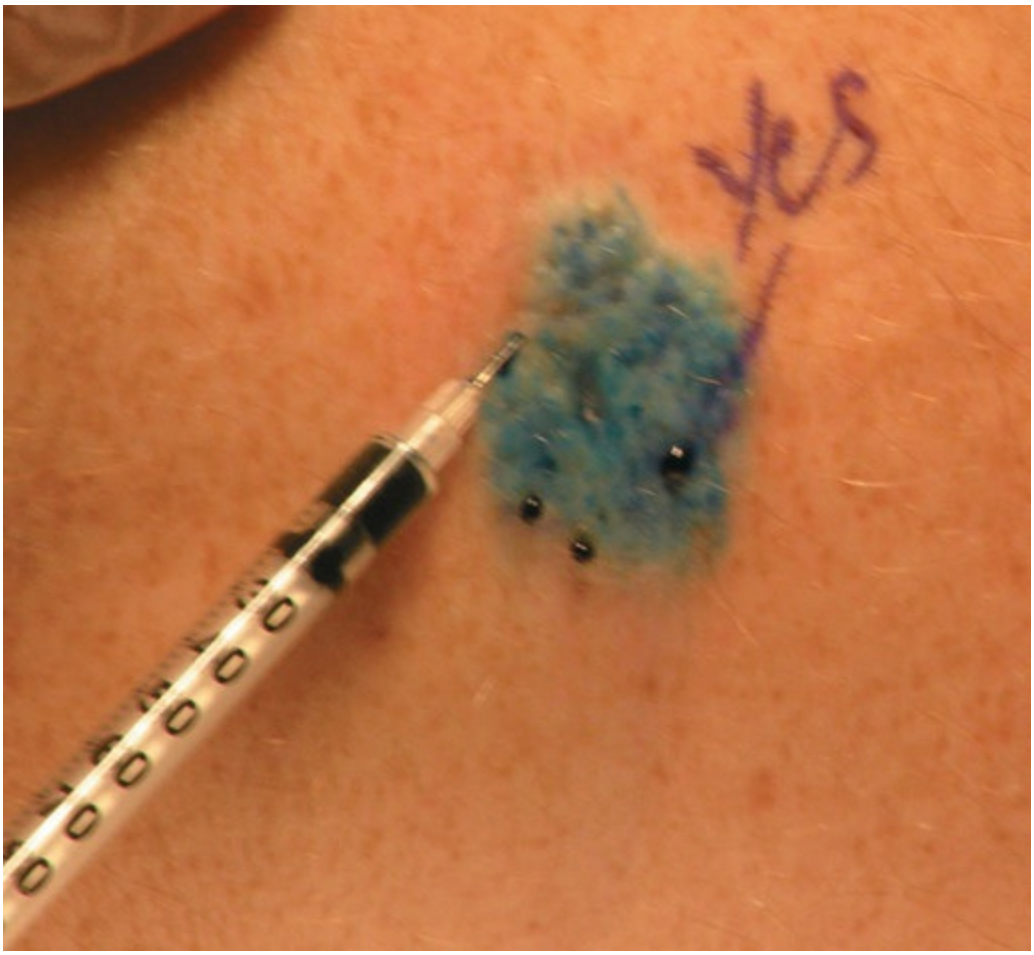


FIGURA 32-20 Corante azul vital (p. ex., azul isosulfan) injetado na derme ao redor do melanoma.

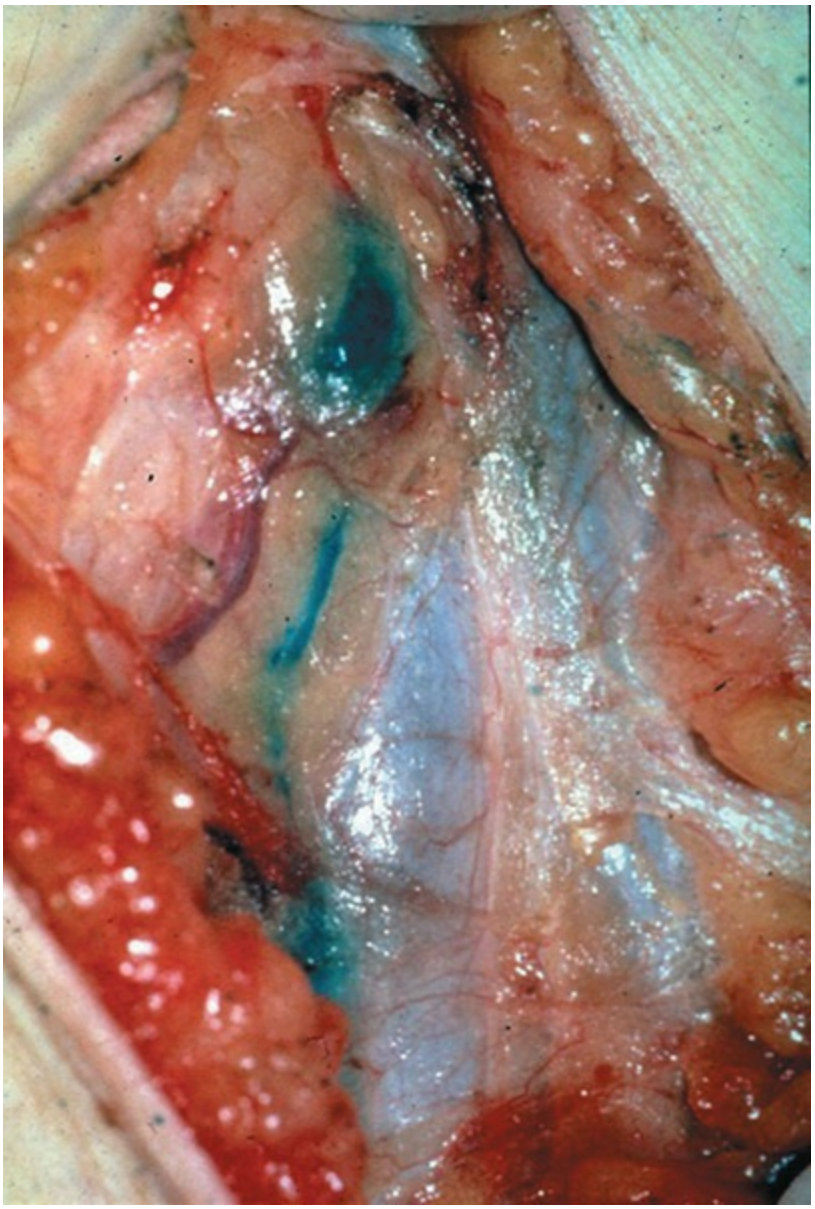


FIGURA 32-21 Dissecção mostrando canais linfáticos azuis entrando num linfonodo azul radioativo.

A biópsia de LS é mais difícil na cabeça e pescoço do que em outras regiões, provavelmente por causa da rica rede de drenagem linfática neste local. Da mesma forma, a taxa de falso-negativo para biópsia de LS é geralmente mais alta para os melanomas nesses locais.[35] O conhecimento preciso da anatomia nessa região é essencial para evitar lesão neurológica inadvertida. O LS parotídeo pode ser identificado e retirado, geralmente sem a necessidade de parotidectomia superficial. No entanto, se houver risco local de lesão do nervo facial, a parotidectomia superficial pode ser uma opção mais segura. Os LS cervicais são encontrados frequentemente adjacentes ao nervo espinal acessório, que deve ser visualizado e preservado.

Estudo Multicêntrico de Linfadenectomia Seletiva

Em 1994 foi iniciado pelo Dr. Morton o primeiro estudo multicêntrico de linfadenectomia seletiva (MSLT-I). Neste estudo, 1.347 pacientes com melanomas de 1,2 a 3,5 mm de largura foram randomizados para receber ELA isolada ou ELA com linfonodo sentinela para determinar se a biópsia do linfonodo sentinela, seguida de linfadenectomia naqueles com LS metastático, melhorava a sobrevida livre de doença e global em comparação com a observação nodal.[36] A taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos para o grupo de linfonodo sentinela foi significativamente melhor (78,3%) comparado com o grupo de

observação nodal (78,3% *versus* 73,1%, respectivamente; P = 0,009); no entanto, as taxas de sobrevida em cinco anos específicos para melanoma foram semelhantes (87,1 *versus* 86,6, respectivamente). Em uma análise de subgrupo considerando apenas os pacientes com metástase nodal, houve uma diferença significativa na sobrevida em cinco anos, 72,3% *versus* 52,4% (P = 0,004) comparando-os com metástases em linfonodos sentinelas e aqueles que desenvolveram a doença nodal palpável no grupo de observação, respectivamente. Alguns sugeriram que o linfonodo sentinela poderia detectar pequenas micrometástases nodais sem importância clínica, mas o fato de o mesmo número de pacientes em cada grupo (16%) apresentar metástase nodal sugere que os depósitos de tumor microscópico encontrados na biópsia do linfonodo sentinela provavelmente tornar-se-iam clinicamente evidentes se não ressecados.

Linfadenectomia

Linfadenectomia Complementar

Os pacientes com metástases em linfonodo sentinela devem ser submetidos à linfadenectomia complementar. Alguns têm questionado a necessidade desse procedimento em pacientes com LS metastático, porque geralmente não são encontradas outras metástases que não as presentes no LS. Em dois grandes estudos prospectivos randomizados, MSLT-I e o estudo de Melanona de Sunbelt, a taxa de positividade para tumor em linfonodos não sentinelas entre os pacientes submetidos a linfadenectomia por ter o linfonodo sentinela positivo para tumor foi de 16%.[36,37] Em um estudo retrospectivo multi-institucional conduzido por Wong *et al.*[38] em 134 pacientes com metástase para linfonodos sentinelas que não foram submetidos à linfadenectomia, a recidiva em linfonodo regional foi um componente da primeira recidiva em 15% dos pacientes. Portanto, se a linfadenectomia não for realizada, o risco de recorrência nodal pode ser estimado em pelo menos 15%. Vários estudos tentaram identificar os subgrupos de pacientes com linfonodos sentinela positivos e que tenham baixo risco de metástases para linfonodos não sentinelas. Embora o volume tumoral dentro do LS pareça afetar o risco de metástases para linfonodos não sentinelas, atualmente não há consenso sobre em que pacientes podemos omitir a linfadenectomia com segurança.[39] Se um paciente tem LS identificados em mais de uma cadeia nodal (p. ex., axila e virilha) e se confirma LS metastático em apenas uma delas, a infadenectomia deve ser realizada apenas na cadeia comprometida.

A linfadenectomia tem dois objetivos – cura e controle regional. O controle regional da doença é um importante objetivo do tratamento, pois alguns pacientes podem desenvolver metástases linfonodais irressecáveis que causam dor e sofrimento. No MSLT-I, a taxa de recidiva em linfonodo regional após a linfadenectomia complementar foi de 4,2%[36] e no Estudo de Melanoma de Sunbelt foi de 4,9%. Portanto, embora ainda não esteja claro se a linfadenectomia complementar cura mais pacientes ou melhora a sobrevida global, ela parece fornecer um excelente controle da doença regional. Até que os resultados de TLMS-II estejam disponíveis, recomenda-se que os pacientes com doença metastática em LS sejam submetidos a linfadenectomia complementar.

Linfadenectomia Terapêutica

Os pacientes suspeitos de metástases nodais à palpação ou aos exames de imagem devem ser submetidos, na maioria dos casos, a confirmação através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Em alguns casos, os linfonodos palpáveis podem ser benignos; a linfadenectomia deve ser evitada em pacientes com linfadenopatia benigna. Se necessário, o diagnóstico pode ser confirmado por uma biópsia excisional. Após a investigação imaginológica para avaliar a presença de doença metastática a distância (RM cerebral e/ou PET-TC são apropriadas), a linfadenectomia terapêutica trará sobrevida prolongada e cura potencial a um número significativo de pacientes. O prognóstico depende da extensão da doença nodal. O número de linfonodos comprometidos parece ter maior significado prognóstico do que o seu tamanho, mas há uma clara variação de prognóstico, dependendo se comprometimento nodal é macro ou microscópico. A sobrevida de pacientes com melanoma em estádio III submetidos a linfadenectomiavaria de aproximadamente 25% a 75%, dependendo do volume de tumor no linfonodo.[16,36]

Extensão

Devido à falta de agentes de terapia adjuvante efetiva, a linfadenectomia deve ser a mais completa possível. Há uma diferença acentuada, por exemplo, da linfadenectomia axilar realizada para câncer de mama em comparação com a feita em pacientes com melanoma melanoma. No câncer de mama, realiza-

se a linfadenectomia ds níveis I ou II para obter informações importantes de estadiamento, mas a recidiva regional é rara, pois a terapia hormonal, a quimioterapia e a radioterapia são eficazes. Para pacientes com melanoma, deve-se realizar a linfadenectomia dos níveis I, II ou III, que reduzirá a probabilidade de recidiva nodal. Os linfonodos do nível II estão em um coxim adiposo que se estende cranialmente à veia axilar. A sabedoria corrente no tratamento do câncer de mama é não estender a dissecção dos linfonodos cranialmente à veia axilar e não realizar a linfadenectomia do nível III devido ao suposto aumento do risco de linfedema. Entretanto, a incapacidade de ressecar totalmente esses linfonodos de nível II e III não é uma causa rara de recidiva nodal pós linfadenectomia axilar em pacientes com melanoma. Portanto, deve-se retirar todo o tecido fibroadiposo que circunda a veia axilar, os feixes vásculo-nervosos peitorais mediais, tóraco-dorsal e torácico longo. Caso seja necessário remover massas nodais volumosas em níveis II e II, o músculo peitoral menor pode ser seccionado junto à sua inserção no processo coracoide; raramente, há necessidade de seccionar o músculo peitoral maior. Se um tumor envolver a veia axilar, esta pode ser ligada e seccionada, muitas vezes com menos consequência em termos de edema que se poderia supor.

A dissecção dos linfonodos inguinais inclui linfonodos inguinais superficiais (femorais) e linfonodos profundos ou pélvicos (ilíacos internos, ilíacos externos e obturadores). Na maioria dos casos de melanoma de membros inferiores com linfonodo sentinela inguinal metastático, a linfadenectomia inguinal superficial é suficiente. Alguns cirurgiões preferem associar uma linfadenectomia profunda em pacientes com tumores primários nas nádegas ou tronco que metastatizam para linfonodo sentinela inguinal superficial. Na maioria dos pacientes com doença nodal palpável, os linfonodos profundos, deve ser ressecado. A metástase para linfonodo do Cloquet, o linfonodo femoral mais proximal que fica abaixo do ligamento inguinal medial à veia femoral comum, tem sido usada por alguns para determinar a necessidade de linfadenectomia pélvica. Nos pacientes com metástases inguinais recomenda-se o acompanhamento com exames de imagens, pois a recorrência linfonodal pélvica é difícil de detectar à palpação até que seja volumosa e extensa. Isso indica que o controle regional está perdido, e os pacientes podem sofrer as consequências.

Uma linfadenectomia cervical funcional, poupando a veia jugular interna e o nervo espinhal acessório, geralmente é suficiente. A necessidade de parotidectomia superficial pode ser guiada pela linfocintilografia e pelos resultados dos LS A linfadenectomia epitroclear ou poplítea raramente é necessária, e exige extrema atenção à anatomia particular nestas regiões (Fig. 32-22).[40,41]

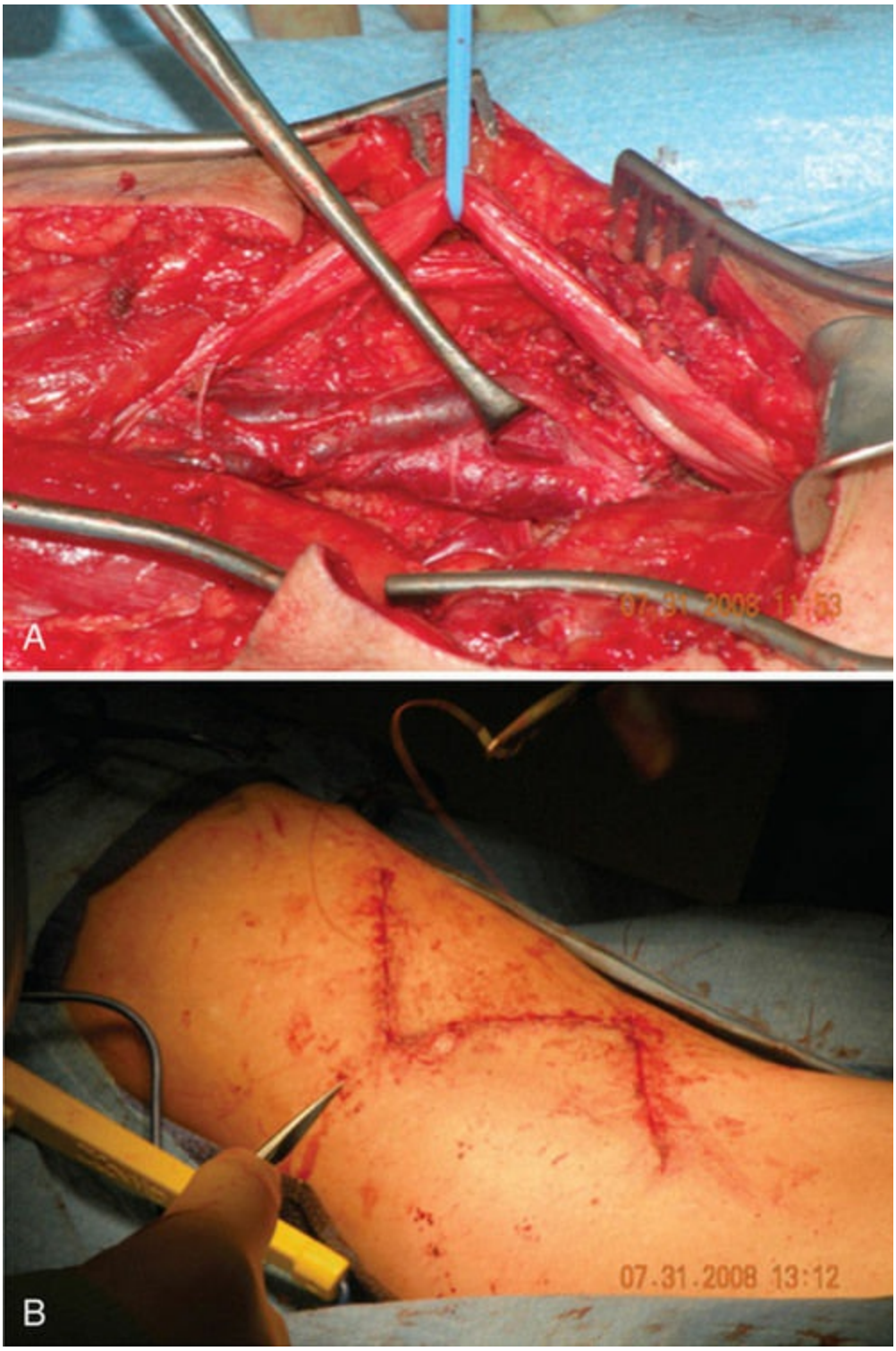


FIGURA 32-22 **A,** linfadenectomia poplítea. **B,** Síntese da linfadenectomia poplítea.

Terapia Adjuvante

Terapia Sistêmica

A única terapia adjuvante aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) é o interferon alfa-2b em altas doses. O interferon alfa-2b é administrado em uma dose próxima à máxima tolerada, com um mês de terapia IV, seguida de 11 meses de injeções subcutâneas três vezes por semana. O interferon em

altas doses tem efeitos colaterais importantes, incluindo sintomas gripais, fadiga, mal-estar, anorexia, transtornos neuropsiquiátricos e potencial para hepatotoxicidade. O benefício do interferon alfa-2b foi avaliado em quatro estudos prospectivos randomizados.[42] O primeiro ensaio, conduzido pela Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) em conjunto com outros grupos cooperativos, foi o E-1684, iniciado em 1984, que mostrou benefícios em termos de sobrevida livre de doença e de sobrevida global nos pacientes tratados com interferon. A maioria dos pacientes com melanoma de alto risco incluídos neste estudo tinha doença nodal palpável (estádio III). Contudo, um segundo estudo em escala maior, o E1690, mostrou uma discreta melhora na sobrevida livre de doença, sem que houvesse diferenças na sobrevida global. Um terceiro estudo, o E1694, randomizou pacientes usando interferon de alta dose *versus* uma vacina de gangliosídeos (GM2). Este estudo foi interrompido precocemente devido à clara superioridade de interferon sobre a vacina em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global, o que foi inicialmente interpretado mais como uma evidência de um efeito benéfico de interferon do que um efeito deletério da vacina. No entanto, um estudo prospectivo randomizado com essa vacina GM2, conduzido pelo European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), demonstrou um efeito nocivo importante desta vacina em comparação com o grupo placebo. Isso lança dúvidas significativas sobre a interpretação dos resultados do estudo de E1694. O ensaio EORTC 18991 randomizou pacientes em cinco anos de IFN-a2b peguilado (PEG-IFN) *versus* observação. Neste ensaio, o esquema de dose de IFN-PEG era comparável ao do regime de interferon em alta dose. Esse estudo demonstrou melhora na sobrevida livre de doença, sem que houvesse benefício em termos de intervalo livre de doença à distancia ou sobrevida global. Por fim, o Estudo de Melanoma de Sunbelt randomizou pacientes com apenas um linfonodo sentinela positivo (todos submetidos a linfadenectomia complementar) em observação *versus* interferon alfa-2b em alta dose. Embora de capacidade limitada para detectar pequenas diferenças na sobrevida livre de doença ou sobrevida global, este estudo não mostrou tendências ou diferenças significativas que sugerissem benefícios no uso do interferon de alta dose nesta população. A taxa sobrevida em cinco anos nos pacientes com linfonodo sentinela positivo (sem interferon) no Estudo de Melanoma de Sunbelt e no TLMS-I foi de 67% e 72%, respectivamente, indicando que os pacientes com metástases nodais clinicamente ocultas têm um risco de mortalidade intermediário, e não alto.

O interferon em doses intermediárias foi avaliado em pacientes com estádio IIB ou III da doença no ensaio 18952 do EORTC demonstrando melhora na sobrevida livre de doença, mas nenhuma melhora no intervalo livre de doença ou na sobrevida global nos pacientes que receberam interferon. Sete estudos clínicos avaliaram o interferon em baixa dose: quatro demonstraram uma melhora na sobrevida livre de doença, mas apenas uma demonstrou melhora na sobrevida global.[42]

Juntos, os resultados desses estudos sugerem que terapia adjuvante com interferon pode prolongar o tempo até a recidiva, mas é improvável que cure mais pacientes. Doses menores podem fornecer a mesma melhora de sobrevida livre de doença que altas doses de interferon. Dado o custo e a toxicidade do interferon alfa-2b em alta dose, o uso na adjuvância tornou-se controverso, não sendo usado em muitos centros ao redor do mundo. No entanto, é a única opção terapêutica aprovada atualmente pelo FDA fora de ensaios clínicos. Vários estudos clínicos investigaram outras terapias adjuvantes, incluindo vacinas de melanoma. Os resultados até o momento não identificaram novos agentes adjuvantes eficazes, e alguns parecem ser claramente nocivos. A realização de ensaios clínicos com novos agentes deve ser incentivada para que seja possível identificar terapias mais eficazes e menos tóxicas. Conduta expectante após a linfadenectomia complementar em pacientes com LS positivo também é uma opção razoável.

Radioterapia

A radioterapia adjuvante para o melanoma não é rotineiramente utilizada porque o melanoma é geralmente considerado relativamente resistente à irradiação. Entretanto, a radioterapia é usada em muitos centros numa tentativa de melhorar o controle da doença locorregional, especialmente em melanomas de alto risco de cabeça e pescoço, no qual o risco de recidiva local e doença em trânsito é maior que em outros locais. Dados retrospectivos têm sugerido também que pode haver um benefício da radioterapia para o controle da doença regional em pacientes com múltiplos linfonodos comprometidos ou com extensão extracapsular após dissecção dos linfonodos. Um estudo australiano prospectivo recente[43] randomizou 217 pacientes com um risco significativo de recorrência local após linfadenectomia em radioterapia adjuvante *versus* observação. Os fatores de risco incluíram o número de linfonodos positivos (pelo menos na região parotídea, duas no pescoço e axila e três na região inguinal), o tamanho do linfonodo (30 mm ou maiores na região parotídea, pescoço e axila; 40 mm ou maiores na região inguinal), ou extensão extracapsular do tumor. Com um acompanhamento mediano de 27 meses, houve uma melhora significativa na recidiva

regional no grupo irradiado em comparação com o braço da observação (19% *versus* 31%, respectivamente), embora não tenha havido diferença na sobrevida global. Este é o primeiro ensaio randomizado prospectivo para demonstrar benefício da radioterapia adjuvante em pacientes com metástase nodal. Há necessidade de estudos adicionais para definir os subgrupos de pacientes que podem se beneficiar da radioterapia.

Acompanhamento após o Tratamento do Melanoma

Não há consenso sobre a melhor maneira de monitorar pacientes quanto à recidiva do melanoma após o tratamento. No entanto, alguns princípios gerais devem ser considerados. Todos os pacientes portadores de melanoma apresentam um risco de 8% em toda sua vida de apresentar um segundo melanoma primário, bem como um risco aumentado de outros cânceres de pele. Portanto, todos os pacientes com melanoma devem realizar pelo menos um exame dermatológico completo anual por toda a vida. Em geral, a maior parte das recidivas é detectada pelo paciente, poucos pela história e exame físico de rotina e ainda menos ainda por exames de imagem ou laboratoriais de rotina. A maioria das recidivas (75%) é detectada nos primeiros três anos após o tratamento do melanoma primário, embora seja possível detectar doença metastática décadas depois. Há pouca evidência de que a detecção precoce de doença metastática distinta altere o resultado do paciente. Portanto, a estratégia de acompanhamento deve ser adaptada ao risco individual do paciente para desenvolver metástases. Pacientes nos estádios 0, I e IIA apresentam baixo risco de recorrência e devem ser acompanhados pelo histórico e exame físico pelo menos a cada seis meses nos três primeiros anos e no mínimo anualmente, depois disso. Embora os testes laboratoriais como os níveis de hematócrito e de desidrogenase lática (LDH) e radiografia de tórax de rotina sejam usados em alguns centros, não há nenhuma evidência de que estes testes sejam úteis na detecção precoce de doença metastática; estes testes não são necessários. É essencial uma anamnese cuidadosa para pesquisar sintomas como novas lesões cutâneas ou subcutâneas, massas nodais, dor, cefaleias, alterações neurológicas, perda de peso e sintomas gastrointestinais e pulmonares. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas e sinais comuns da recidiva, para que possam relatar alterações importantes que possam acontecer nos períodos interconsultas. O exame físico deve incluir uma inspeção e palpação completas da pele para detectar recidiva nodal regional ou em trânsito. Nos portadores de melanoma nos estádios IIB, IIC e III, um esquema de acompanhamento razoável seria história e exame físico a cada três ou quatro meses nos primeiros três anos, a cada seis meses nos próximos dois anos e depois anualmente. O uso de testes laboratoriais e exames de imagem como a PET-TC, RM ou TC é controverso, mas, para pacientes com estádio IIB, IIC e III do melanoma, não é razoável. Os pacientes com melanoma em estádio IV terão avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas regulares para monitorizar a resposta ao tratamento.[18]

Tratamento da Doença Metastática ou Recorrente

Recorrência Local

A recidiva local é definida como um tumor que aparece na pele ou em tecidos subcutâneos a 2 cm da cicatriz da ELA ou do enxerto de pele pós-ELA. O risco de recidiva aumenta com a espessura do tumor e são descritos como sendo de 0,2%, 2%, 6% e 13% para os melanomas com até 0,75 mm, com 0,75 mm a 1,5 mm, com 1,5 mm a 4 mm e de espessura maior que 4 mm, respectivamente. A recorrência local reflete um comportamento biológico agressivo do melanoma e prenuncia um mau prognóstico; a sobrevida a longo prazo é inferior a 20% em pacientes com recidiva local. O tratamento da recidiva local é a ressecção cirúrgica, com margens histologicamente negativas. Embora as orientações da ELA para tumores primários não se apliquem às recidivas locais, é prudente tentar por uma margem mínima de 1 cm em torno de recidiva e mesmo para ressecar toda a cicatriz da cirurgia anterior. A biópsia de LS na recidiva local pode detectar metástases para linfonodos regionais, mas seu valor nesta situação ainda não está claro.

Doença em Trânsito

A recorrência em trânsito representa a doença endolinfática que se manifesta como nódulos tumorais cutâneos ou subcutâneos entre o local primário do tumor e as cadeias nodais regionais. As lesões em trânsito podem ser palpáveis, e não visíveis e frequentemente não são pigmentadas; elas podem ser rosa ou cor de pele. Esses pacientes devem ter uma avaliação por imagem para detectar doença metastática a distância, embora muitos pacientes com doença em trânsito possam viver por muitos anos sem

desenvolver metástases além das locorregionais. A doença em trânsito limitada é tratada adequadamente pela ressecção. Assim como na recidiva local, a biópsia SLN é de valor incerto, mas pode ser considerada. Embora a recorrência da doença em trânsito após a ressecção seja a regra em vez de exceção, muitos pacientes com doença limitada em trânsito podem ser conduzidos durante anos com excisão sequencial das lesões em trânsito e com boa qualidade de vida. A radioterapia para a doença em trânsito é geralmente inútil e pode ser prejudicial. A injeção local de doença em trânsito refratária com agentes como bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG), interferon e interleucina 2 pode, em alguns casos, resultar em resposta completa. As terapias à laser e outras terapias ablativas podem ser consideradas. Entretanto, as evidências para embasar tais tratamentos são, em sua maioria, anedóticas.

A doença em trânsito mais extensa ou recorrente, quando restrita à extremidade superior ou inferior, pode ser tratada pela perfusão hipertérmica isolada de membro (HILP) com mostarda L-fenilalanina (melfalano). Creech *et al.* foram os primeiros a realizar a HILP na Universidade de Tulane na década de 1950. O conceito é que limitando-se a toxicidade sistêmica, pode-se atingir maiores doses quimioterápicas regionalmente. A HILP é realizada através do cateterismo da artéria e veia principais do membro com perfusão hipertérmica (40° a 42 °C) usando um oxigenador de bomba após o isolamento da extremidade proximal com torniquete. Vários estudos uni-institucionais demonstraram taxas de resposta global de aproximadamente 80%, com respostas completas de 40% a 60%.[44] Infelizmente, as respostas completas podem ser de curta duração, porque muitos pacientes apresentarão recidiva em aproximadamente um ano. Contudo, uma resposta completa parece predizer um melhor prognóstico. Em um estudo por Kroon e Thompson[45] na unidade de Melanoma de Sydney, a taxa de sobrevida em cinco anos sem resposta ou com resposta parcial e respondedores parciais foi de 7%, enquanto a taxa de sobrevida em 10 anos nos que apresentaram resposta completa foi de 49%. A HILP obteve o controle a longo prazo da doença em trânsito em 57% dos casos de resposta completa.

Podem ser realizadas perfusões repetidas em pacientes que recidivam, mas só devem ser tentadas em pacientes que respondem bem à perfusão inicial. A toxicidade do HILP pode ser substancial, incluindo a síndrome compartimental, neuropatia, reação cutânea, formação de bolhas e linfedema; em 1% a 3% dos pacientes a toxicidade resulta em amputação. Thompson *et al.*[46] têm também foram os primeiros a usar a infusão isolada de membro (ILI), um método menos invasivo de quimioterapia regional, onde são colocados cateteres percutâneos na principal artéria e veia do membro, em lugar do acesso cirúrgico a céu aberto, seguido de isolamento com torniquete pneumático (Fig. 32-23). A perfusão com ILI é realizada pela circulação manual usando uma seringa. ILI exige, portanto, menos recursos que a HILP, pois não exige um oxigenador de bomba e uma equipe de perfusão; ele parece estar associado às taxas de resposta quase comparáveis ao da HILP. Entretanto, a toxicidade do membro é não inferior com HILP (Fig. 32-24). ILI é especialmente interessante para o tratamento de pacientes com doença em trânsito que não necessitam de linfadenectomia regional ou que passaram por HILP prévia.

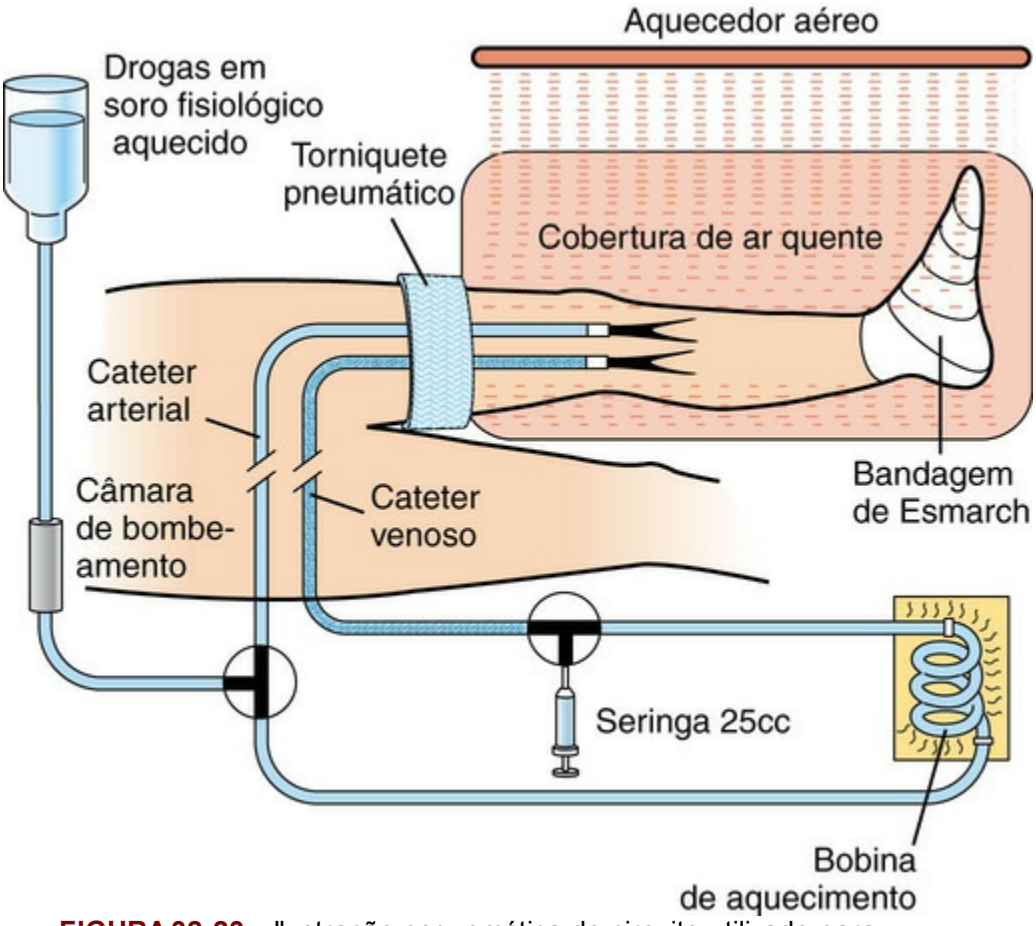


FIGURA 32-23 Ilustração esquemática do circuito utilizado para infusão isolada de membro inferior. (De Kroon HM, Thompson JF: Isolated limb infusion: A review. J Surg Oncol 100:169–177, 2009.)

FIGURA 32-24 **A,** Melanoma em trânsito recidivado. **B,** Eritema em trânsito recidivado após perfusão hipertérmica isolada de membro (HILP). **C,** Bolha em trânsito recidivadas na perna após HILP.

Com base nos resultados encorajadores utilizando a HILP terapêutica, foi idealizado um estudo randomizado para testar o valor da perfusão em pacientes com melanoma de alto risco (>1,5 mm de espessura).[46] Mais de 800 pacientes participaram deste estudo comparando ELA à ELA com HILP. Após mais de um acompanhamento mediano de seis anos, não houve nenhuma melhora na sobrevida global, embora o número de metástases em trânsito foi tenha sido reduzido de 6,6% para 3,3%. Portanto, o HILP é recomendado apenas para pacientes com metástases em trânsito já estabelecidas.

Alguns estudos não randomizados sugeriram que a adição de fator de necrose tumoral-α (TNF-α) ao melfalan pode melhorar a resposta à HILP. Um estudo realizado pelo American College of Surgeons

Oncology Group (ACOSOG) randomizou 124 pacientes com melanoma em trânsito de extremidades para receber o melfalan isoladamente ou melfalan e TNF-α. O estudo não revelou nenhum benefício para a adição de TNF-α ao melfalan na HILP. Três meses após o tratamento, as taxas de resposta global eram 64% *versus* 69% e taxas de resposta completas de 25 *versus* 26% nos grupos tratados com melfalan *versus* melfalan e TNF-α, respectivamente. A toxicidade do membro foi maior no grupo tratado com TNF-α. Portanto, este estudo não encontrou nenhum benefício para a inclusão de TNF-α.[46]

A amputação para a recidiva regional extensa raramente é indicada. Os pacientes apresentam um alto risco de ter outras metástases a distância e, por conseguinte, a ressecção não oferece sobrevida livre de doença a longo prazo.

Recidiva em Linfonodo Regional

A recidiva em linfonodo regional é tratada por linfadenectomia (ver anteriormente, "Dissecção dos Linfonodos Terapêuticos"); deve-se considerar a quimioterapia e radioterapia com base na extensão da doença. A doença nodal regional avançada pode representar uma séria ameaça à perda do controle regional (Fig. 32-25). Essas metástases linfonodais podem invadir e englobar estruturas neurovasculares e podendo ulcerar, causando dor, sangramento, infecção e redução da qualidade de vida.

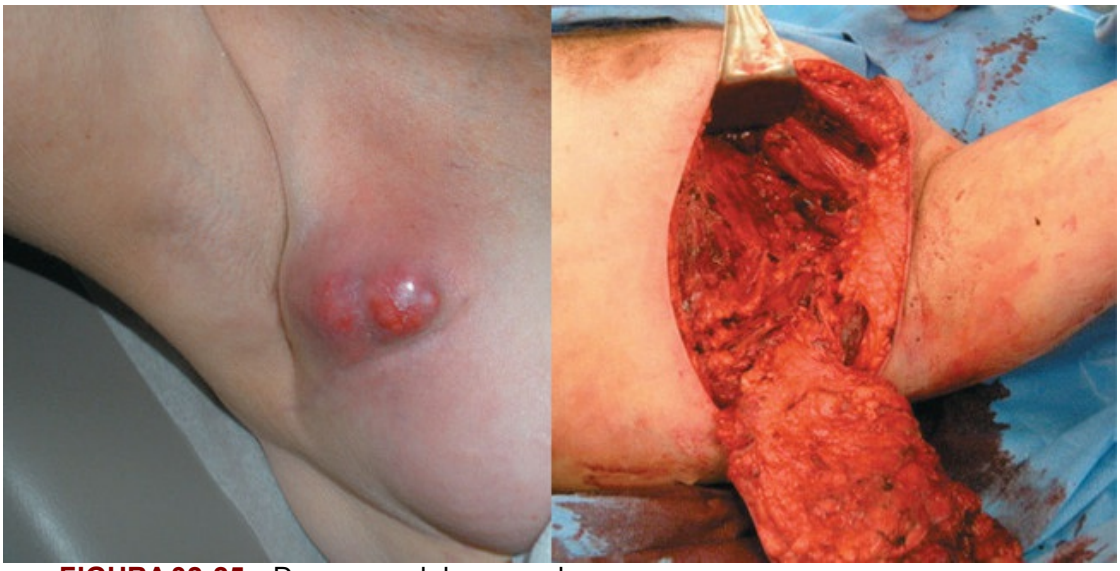


FIGURA 32-25 Doença nodal avançada.

Metástases a Distância

Os locais mais comuns de metástases a distância iniciais são cérebro, pulmão, fígado e, menos comumente, pele, linfonodos distantes, ossos e trato gastrointestinal. A sobrevida mediana dos pacientes com melanoma em estádio IV é de aproximadamente sete meses. A maioria dos pacientes desenvolverá múltiplos locais de metástase a distância não passíveis de ressecção. No entanto, a ressecção deve ser considerada, quando possível, nos pacientes com melanoma de estádio IV, incluindo metástases cerebrais. Vários estudos têm documentado taxas de sobrevida em cinco anos de 20% a 40% após ressecção em pacientes com metástases distantes selecionados. Devido a essas taxas de sobrevivência serem semelhantes às dos pacientes submetidos à linfadenectomia terapêutica para doença nodal palpável, a ressecção deve ser considerada como terapia de primeira linha sempre que puder ser alcançada exérese adequada de toda a doença. Na verdade, o melhor tratamento para melanoma em qualquer estádio é a ressecção completa de todos os locais da doença. Nunca se deve negligenciar a oportunidade de tornar um paciente de melanoma cirurgicamente livre do câncer; alguns pacientes em cada estádio atingirão sobrevida a longo prazo.[47]

Os pacientes com doença metastática irressecável devem ser considerados para a terapia sistêmica ou cuidados paliativos. O melanoma é geralmente resistente aos agentes quimioterápicos convencionais. Dois agentes são aprovados pela FDA melanoma estádio IV, dacarbazina (DTIC) e altas doses de interleucina-2

(IL-2). O DTIC resulta em taxas de resposta de aproximadamente 15, mas não há estudos que demonstrem aumento de sobrevida com o DTIC. A combinação da quimioterapia citotóxica não demonstrou ser superior à terapia com agente único. IL-2 em alta dose está associada a toxicidade significativa; é administrada em um ambiente de unidade de cuidados intensivos e resulta em taxas de resposta completa de aproximadamente 6%. Entretanto, as taxas de resposta completa podem ser duráveis e alguns pacientes estarão presumivelmente curados. A combinação de bioquimioterapia que geralmente combina três agentes quimioterápicos (cisplatina, vimblastina e dacarbazina) com interferon e IL-2 está associada a toxicidade importante, mas pode resultar em taxas de resposta global de até 50% e resposta completa de até 15%. No entanto, a bioquimioterapia não demonstrou melhorar a sobrevida global em ensaios clínicos randomizados.[48]

A radioterapia pode proporcionar paliação eficaz nas metástases ósseas de sistema nervoso central. A radioterapia estereotáxica beneficia alguns pacientes com metástases cerebrais. Em geral, no entanto, a radioterapia oferece pouco benefício para o melanoma metastático em outros locais.

Situações Especiais e Melanoma não Cutâneo

Melanoma Primário Desconhecido

Em alguns casos, o melanoma é detectado nos linfonodos ou em outros órgãos sem evidência de um melanoma primário; o melanoma primário desconhecido é mais comum em linfonodos. Isso ocorre em menos de 2% de todos os casos de melanoma e em menos de 5% de todos os pacientes com melanoma metastático. Nesses casos, deve-se procurar por um melanoma primário. Alguns acreditam que o melanoma pode surgir, algumas vezes, primariamente em células névicas benignas encontradas nos linfonodos; Isso poderia explicar alguns casos de melanoma nodal quando o não melanoma primário nunca é encontrado. Entretanto, sabe-se que, em raras vezes, o melanoma pode sofrer regressão espontânea, presumivelmente como resultado de uma resposta imune ao tumor primário. Portanto, deve-se procurar uma história de lesão pigmentada que desapareceu, ou evidência clínica de vitiligo. Com frequência os pacientes fornecerão uma história de lesões cutâneas anteriores que foram excisadas, cauterizadas ou tratadas com lasers. Deve-se realizar a revisão de lâminas de toda lesão cutênea ressecada. Um exame dermatológico completo deve ser realizado, incluindo o couro cabeludo, o canal auditivo externo, os leitos ungueais, a genitália externa e a área perianal. Os melanomas de mucosa podem ser procurados por exame e avaliação endoscópica da cavidade oral e nasofaringe, bem como o ânus e o reto. As mulheres devem ser submetidas a um exame ginecológico completo. O exame oftalmológico deve ser realizado para avaliar melanomas oculares.

No caso de uma metástase em linfonodo, realiza-se linfadenectomia terapêutica com a suposição de que ela representa a doença em estádio III e não no estádio IV. O prognóstico dos pacientes com melanomas primários desconhecidos com metástase nodal à apresentação não é pior e talvez seja melhor que aqueles com melanomas primários conhecidos de estádio semelhante.

Melanoma durante a Gravidez

O melanoma que se apresenta durante a gravidez impõe questões clínicas difíceis. É possível que a taxa de crescimento do tumor seja afetada por alterações hormonais durante a gravidez. O prognóstico para pacientes tratados durante a gravidez não é diferente de pacientes não grávidas de um estádio semelhante. A biópsia de LS pode ser considerada com cautela. Embora haja preocupação óbvia com a exposição à radiação, os dados de pacientes com câncer de mama têm indicado que há pouco risco para o feto advindo da linfocintilografia. Por causa do risco desconhecido para o feto causado pela injeção de corante azul isosulfan, bem como um risco em aproximadamente 1 em 10.000 de reação anafilática, o corante azul vital provavelmente não deva ser usado durante a gravidez. É melhor evitar a anestesia geral durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma abordagem cautelosa para melanomas intermediários ou espessos durante a gravidez é realizar a ELA com uma margem de 1 cm sob anestesia local, aguardar o parto, e então realizar uma excisão de 1 cm de margem adicional com biópsia de linfonodo sentinela. Não há nenhum benefício terapêutico para a interrupção precoce da gravidez.

Melanomas não Cutâneos

Na embriogênese, os melanócitos originam-se na área da crista neural e migram para muitos locais além da pele. Menos de 10% dos melanomas surgem nessas áreas, que incluem o olho, as mucosas e outros locais primários desconhecidos.

O melanoma ocular é a neoplasia maligna mais comum originada no olho. No olho, os melanócitos são encontrados na retina e no trato uveal (íris, corpo ciliar e coroide). As opções para o tratamento são fotocoagulação, ressecção parcial, radiação ou enucleação. Embora os melanomas oculares e cutâneos tenham diversos aspectos histológicos comuns, sua evolução clínica é bastante distinta. O melanoma ocular raramente metastatiza para linfonodos, pois o trato uveal não possui vasos linfáticos. Os melanomas oculares têm um padrão peculiar de metástase – quase sempre, e muitas vezes exclusivamente, para o fígado. A ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de melanoma ocular raramente é possível. Embora a TC, às vezes, possa sugerir metástase hepática isolada do melanoma ocular, essa modalidade de imagem pode subestimar muito o volume de doença. A RM do fígado é um teste mais sensível, que muitas vezes demonstrará centenas de pequenas metástases. Não há nenhum tratamento eficaz aceito para o melanoma ocular metastático para o fígado.

Os locais de origem mais comuns para os melanomas originados nas mucosas são a cabeça e o pescoço (cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e seios paranasais), o canal anal, o reto e a genitália feminina. Em comparação com os melanomas originados na pele, os melanomas de mucosa são mais avançados e têm um prognóstico uniformemente ruim. Estes tumores devem ser excisados até as margens negativas. As ressecções locais extensas não afetam a sobrevida, embora possa melhorar o controle locorregional. Nos melanomas anorretais, a ressecção abdominoperineal pode reduzir a incidência de recidiva locorregional, mas não melhora a sobrevida. Em geral, a linfadenectomia não está indicada a menos que o paciente tenha a linfadenopatia clinicamente evidente. A biópsia de LS está sendo investigada para pacientes com melanoma vulvar e anal, embora o benefício não esteja claro. O prognóstico global para pacientes com melanomas de mucosa é uniformemente ruim, com sobrevida em cinco anos inferior a 10%.

Neoplasias malignas cutâneas: câncer de pele do tipo não melanoma

Carcinoma de Células Escamosas e Carcinoma Basocelular

O Carcinoma de Células Escamosas (CEC) e o Carcinoma Basocelular (CBC) são os tipos mais comuns de neoplasias malignas no mundo. Como no melanoma, a incidência desses cânceres vem aumentando a cada ano. As previsões atuais são de que um em cada cinco norte-americanos desenvolverá essa doença durante sua vida. Felizmente, as taxas de mortalidade por câncer de pele não melanoma (NMSC) estão em declínio, e isso é atribuído à detecção precoce e tratamento eficaz. Pacientes que desenvolvem qualquer tipo de câncer de pele devem submeter-se a acompanhamento periódico a longo prazo. Depois do diagnóstico inicial de CBC ou CEC, o risco para desenvolver um câncer de pele adicional é estimado como sendo de 35%, em três anos, e 50%, em cinco anos. Além disso, existe risco de desenvolver outras neoplasias malignas comuns, como o câncer de pulmão.

Carcinoma de Células Escamosas

Segundo algumas estimativas, mais de um milhão de pessoas desenvolvem NMSC anualmente; contudo, as estatísticas exatas são problemáticas para uma doença que frequentemente é tratada sem um diagnóstico histológico. Embora o CBC seja o tipo mais comum do NMSC, o CEC apresenta uma taxa de mortalidade mais elevada. Como é verídico em outros tipos de câncer de pele, a incidência do SCC está aumentando. Há um risco desproporcionalmente crescente para as mulheres em comparação com os homens.[49]

As causas do SCC incluem: luz solar, fenótipo suscetível e imunidade comprometida, além das condições ambientais e doenças. Acredita-se que a luz solar seja o principal fator etiológico, porque muitos CECs ocorrem nas superfícies da cabeça e do pescoço expostas ao sol. Em indivíduos suscetíveis (pele clara, cabelos louros, olhos azuis), a exposição crescente ao sol comporta um risco crescente para desenvolver o SCC. Os indivíduos com compleição escura exibem um risco menor, mesmo com exposição prolongada ao sol. De modo específico, acredita-se que o UVB seja a forma de radiação UV causadora dessa doença. Grande parte da evidência para a radiação UV advém de estudos populacionais na Austrália, onde os indivíduos de origem céltica mudaram-se para uma área geográfica na qual estavam sujeitos a maior exposição solar. O padrão do câncer de pele que aparece nessa população indicou que a exposição à radiação UV precocemente na vida foi um fator de risco importante, pois os indivíduos que se mudaram para a Austrália depois da adolescência exibiam menor incidência de câncer de pele do que

aqueles que se mudaram na infância. O risco do câncer de pele aumenta com a exposição ocupacional, ou recreacional, ao sol, com o aumento da idade e a proximidade com o Equador. A quantidade de exposição ao sol também é proporcional à incidência de alterações cutâneas precursoras para o CEC – especialmente nevos, atrofia e ceratose actínica.

Postulou-se que a radiação UV afeta a pele de duas maneiras que resultam em uma incidência aumentada de CEC. No primeiro há um efeito carcinogênico direto sobre os queratinócitos em divisão frequente na camada basal da epiderme. As mutações não reparadas resultam em promoção e crescimento tumoral. O segundo mecanismo relaciona-se com a depressão da vigilância imune cutânea que, por sua vez, inibe a rejeição tumoral. O gene supressor tumoral *p53* está mutado em mais de 90% dos CECs.

A exposição ocupacional e ambiental ao arsênico, aos hidrocarbonetos orgânicos, à radiação ionizante e à fumaça do cigarro foram associados, sem exceção, ao risco aumentado para os CECs. Alterações genéticas, incluindo o xeroderma pigmentoso e o albinismo, também estão associados ao risco aumentado de muitos tipos de câncer de pele. As condições crônicas da pele, como cicatrizes de queimaduras (úlcera de Marjolin), sinus de drenagem, infecções e úlceras podem anteceder o desenvolvimento dos CECs. As feridas previamente cicatrizadas que se abrem ou as feridas crônicas que não cicatrizam devem ser biopsiadas na busca de um CEC.

A imunidade prejudicada, principalmente a imunidade celular, é uma causa bem estabelecida de CECs da pele. Verificou-se que a maior população de pacientes cronicamente imunossuprimidos eram aqueles submetidos a transplante de órgãos (Fig. 32-26).[51] Os medicamentos imunossupressores, como azatioprina, ciclosporina e prednisona têm sido associados a um aumento de mais de 50% no risco de CEC. A intensidade da imunossupressão e a duração da terapia estão associados ao risco de desenvolvimento de neoplasias malignas. Após 10 anos de imunossupressão, 10% dos pacientes desenvolvem tumores malignos, e este número aumenta para 40% após 20 anos. As condições associadas à diminuição adquirida da imunidade celular, incluindo linfomas, leucemias e doenças autoimunes aumentam o risco para CECs. O papilomavírus humano, uma infecção associada à imunossupressão, é tido como um fator etiológico dos CECs.

FIGURA 32-26 Múltiplos carcinomas de células escamosas na extremidade superior de um paciente 11 anos após transplante renal.

A maioria dos CECs começa com uma proliferação de células de queratina na camada basal da epiderme, que aparece como áreas avermelhadas, ou róseas, clinicamente denominadas *ceratose actínica* (ceratose solar).[52] Os sintomas locais podem aumentar e diminuir durante muitos meses. As lesões são descamativas, com superfície desigual e base eritematosa. As lesões individuais são geralmente menores que 1 cm de diâmetro e aparecem na pele cronicamente danificada pelo sol. O diagnóstico é clínico e histológico, pois as ceratoses actínicas apresentam muitos aspectos microscópicos comum com o CEC *in situ*. O risco global da transformação maligna em SCC invasivo é baixo e estima-se que esteja na faixa de 1 em 1.000 lesões por ano. Quando na área avermelhada começa a se desenvolver um espessamento semelhantes a placas, denomina-se doença de Bowen, que assemelha-se histologicamente ao CEC *in situ* e pode variar de pequenas lesões (<1 cm) para grandes áreas, especialmente na região anoglútea.

Os CECs invasivos são lesões descamativas palpáveis que se tornam centralmente ulceradas e apresentam bordas elevadas (Fig. 32-27). Eles podem ser confundidos com o ceratoacantoma, uma lesão benigna que também pode se espessar e ulcerar. A biópsia pode ser necessária para diferenciar entre essas duas condições.

FIGURA 32-27 Carcinoma de células escamosas, que se manifesta como áreas de pele espessada, hiperemiada e descamativa.

A maioria dos CECs pode ser tratada localmente com excelentes resultados (ver adiante, "Opções de Tratamento para Carcinoma Escamosa e Basocelular"). A recidiva está associada ao tamanho do tumor, ao grau de diferenciação, à profundidade da invasão, ao comprometimento perineural, ao estado imune do paciente e ao local anatômico. A recidiva local está associada a um maior risco de metástases regionais e a distância. O primeiro local de metástases, geralmente, são os linfonodos regionais.

Carcinoma Basocelular

Em contraste com os SCCs e as ceratoses actínicas, não existe lesão cutânea precursora para os CBCs. Essas lesões podem ter uma aparência que varia de nódulos na pele até uma grande úlcera que não cicatriza, com drenagem e formação de crosta. Em comparação com os SCCs, eles apresentam uma baixa velocidade de crescimento, que pode levar ao retardo no diagnóstico.[53]

Os CBCs crescem em padrões distintos descritos como nodular, pigmentado, cístico e superficial. O padrão de crescimento nodular caracteriza-se por uma lesão elevada e bem definida, com um aspecto céreo (Fig. 32-28). A medida que a lesão cresce, desenvolve nódulos opalescentes peroláceos ao longo de suas bordas. Um sinal clássico é uma depressão central com umbilicação. Vasos sanguíneos distintos podem ser vistos (telangiectasia) na superfície da massa tumoral. Embora muitos CBCs tenham coloração rósea ou da pele, também podem exibir matizes com pigmentação marrom ou preta mimetizando um nevo benigno, ou melanoma. Os CBCs císticos são menos comuns, mas possuem uma aparência característica. Sua superfície é transparente e pode parecer azulada ou acinzentada, sendo confundido com um nevo azul. Os CBCs superficiais (20%) são mais maculares que outros padrões de crescimento e podem estender-se sobre a superfície da pele em um padrão multicêntrico. O centro pode ulcerar e as margens podem se tornar mal definidas. Essas lesões podem parecer muito com psoríase, estria ou eczema. Elas também podem ser pequenas lesões múltiplas, róseas ou avermelhadas e discretamente elevadas que salpicam a pele. Esse padrão de crescimento mais agressivo associa-se à extensão bem além das lesões visíveis na superfície cutânea, e pode penetrar profundamente na subderme subjacente. As variedades com cicatrizes brancas com neste padrão de crescimento são chamadas de *CBC tipo morfeia* (Fig. 32-29).

FIGURA 32-28 Carcinoma basocelular nodular.

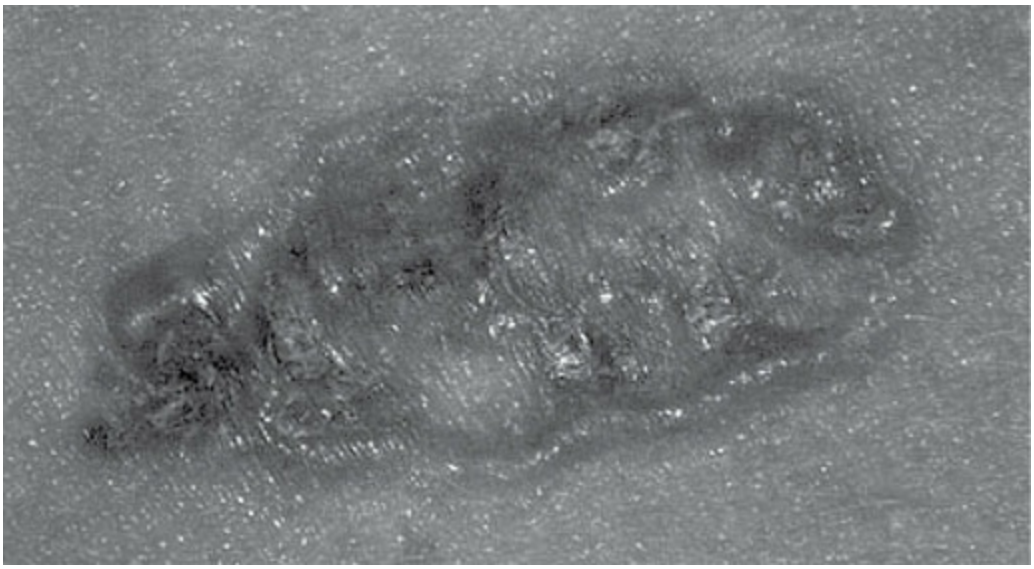


FIGURA 32-29 Carcinoma basocelular crescendo no padrão tipo morfeia.

Em geral, os BCCs infiltram-se localmente, mas é raro darem metástases. Estas estão associadas à idade avançada do paciente e a grandes lesões negligenciadas. O local primário com frequência já foi ressecado várias vezes, antes que apareçam metástases. O tempo de sobrevida mediano para os pacientes com doença metastática é menor que um ano.

Opções de Tratamento para o Carcinoma Basocelular e de Células Escamosas

O NMSC é estadiado usando critérios diferentes do melanoma. O estádio T é determinado pelo maior diâmetro da lesão na superfície da pele e pela invasão das estruturas extradérmicas.[54] O prognóstico global favorável e o fato de que muitos pacientes desenvolvem mais de um câncer de pele tornam este sistema de estadiamento menos útil no planejamento do tratamento em comparação com o sistema de

estadiamento de melanoma.

As ceratoses actínicas e as lesões precursoras do CEC são geralmente tratadas com crioterapia; no entanto, há outras opções terapêuticas, como o 5-fluorouracil tópico, eletrodissecção e curetagem, laser de CO_2, dermoabrasão e a descamação química. A biópsia do local está indicada quando a ceratose actínica está elevada ou se recidiva depois da terapia tópica.

Como existem várias técnicas disponíveis, a estratégia para o tratamento cirúrgico dos CECs e CBCs começa com uma avaliação para os fatores de alto risco (Tabela 32-5). A análise inclui tamanho, localização, primário *versus* recorrente, histologia e fatores individuais do paciente. Todas as opções apropriadas devem ser apresentadas antes da recomendação específica. As técnicas de ressecção cirúrgica incluem a avaliação histopatológica das margens da ressecção. Em contraste, as terapias de campo tratam uma área generalizada, mas não definem o status das margens. Essas abordagens incluem radioterapia, criocirurgia, curetagem e eletrodissecção.

Tabela 32-5

Prostanoides: Fatores de Risco para Recidiva Local com Base nas Características do Tumor Primário

FATOR	RISCO BAIXO	ALTA
Localização		
Tronco e extremidades	<20 mm	320 mm
Testa e pescoço	<10 mm	310 mm
Parte central da face	<6 mm	36 mm
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Incidência	Primária	Recorrente
Imunossupressão	Negativa	Positiva
Radioterapia prévia, inflamação crônica	Negativa	Positiva
Taxa de crescimento rápido	Negativa	Positiva
Sintomas neurológicos	Negativo	Positivo
Diferenciação	Bem	Moderada ou mal
Invasão perineural/vascular	Negativa	Positivo

Adaptado com permissão do NCCN (NCCN Guidelines®) para NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Basal and Squamous Cell Skin Cancers v.1.2012. Todos os direitos reservados. As diretrizes e ilustrações da NCCNTM não podem ser reproduzidas em qualquer forma para qualquer finalidade sem a permissão por escrito expressa do NCCN. Para visualizar a versão mais recente e completa das diretrizes NCCN, vá para NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, GUIDELINES® e todos os outros conteúdos de NCCN são marcas registradas pertencentes à National Comprehensive Cancer Network, Inc.

A excisão cirúrgica padrão é o tratamento preferido para a maioria dos CECS e CBCs. Esse procedimento é realizado geralmente sob anestesia local. As distâncias para margem de ressecção não são tão bem definidas como no tratamento do melanoma. Uma margem aceitável mínima é aquela que se mostra histologicamente livre do carcinoma, o que comumente envolve uma área de 3 a 4 mm de pele com aspecto normal. O risco de recidiva local é menor quando são obtidas margens mais amplas, principalmente na presença dos padrões histológicos micronodular, infiltrativo e tipo morfeia. Com o emprego desses métodos, a taxa de cura local é maior que 90%. Uma conduta cirúrgica alternativa é o uso da excisão micrográfica de Mohs (MME), que tem uma alta taxa de controle tumoral local com o emprego de cortes de congelação horizontais. A elevada taxa de sucesso da MME é atribuída ao exame de maior proporção da margem de excisão, além do mapeamento da localização exata das margens comprometidas. As excisões nas áreas positivas continuam até que sejam obtidas margens livres. A MME é ideal sob condições de alto risco e em áreas anatômicas onde é importante preservar o máximo de tecido possível, como ao redor de olhos, nariz, boca e orelha.[55]

Embora as técnicas de terapia de campo (p. ex., crioterapia, fluorouracil tópico, eletrodissecção) não

definam histologicamente as margens de tratamento, elas ainda podem ser efetivas no controle tumoral local. A crioterapia adapta-se melhor em pequenas lesões superficiais e pode-se esperar que obtenha taxas de controle locais superiores a 90%. As áreas tratadas podem cicatrizar lentamente, por segunda intenção e deixar cicatrizes esbranquiçadas.

A radioterapia é altamente eficaz no tratamento do CBC e do CEC, principalmente por preservar amplas áreas de pele na região de cabeça e pescoço. A radiação também é útil no tratamento de áreas com alto risco de recidiva após a excisão cirúrgica ampla.

Tumores Malignos Cutâneos Incomuns

Entre as centenas de tipos específicos de afecções e tumores da pele, destacam-se quatro tipos raros de neoplasias malignas cutâneas, das quais o cirurgião deve ter compreensão e estar preparado para o tratamento. O angiossarcoma cutâneo é um sarcoma de partes moles, raro e agressivo, derivado do endotélio de vasos sanguíneos ou linfáticos. Ele é encontrado com maior frequência na face e no couro cabeludo de homens brancos idosos. O angiossarcoma também foi observado como uma consequência do linfedema crônico, após linfadenectomia axilar para o câncer de mama (síndrome de Stewart-Treves). O angiossarcoma também pode se originar em tecidos irradiados, após intervalos de 10 a 20 anos. O achado típico é uma mácula ou pápula plana, indolor, frequentemente pruriginosa, de coloração avermelhada, azulada ou purpúrea, que forma uma massa e ulcera se deixada progredir. Histologicamente, estas são lesões de alto grau e, com frequência, multifocais, com áreas salteadas de pele com aspecto normal. Comparados com outros sarcomas, existe uma alta incidência de metástases para linfonodos (~15%). O tratamento consiste na ressecção com margens histologicamente negativas e radioterapia no campo envolvido. A linfadenectomia está indicada quando a adenopatia aparece antes que as metástases a distância sejam identificadas. Não há consenso a respeito do papel da quimioterapia adjuvante. A taxa de sobrevida em cinco anos é menor que 40%.

O dermatofibrossarcoma *protuberans* é um sarcoma de baixo grau que se origina dos fibroblastos dérmicos. As lesões aparecem como nódulos lisos na pele ou imediatamente abaixo dela (tronco, 40%; cabeça-pescoço, 40%) em pacientes adultos de meia-idade. Devido ao seu crescimento lento, frequentemente as lesões têm 1 a 2 cm no momento do diagnóstico. O aspecto externo dão uma falsa ideia do real comportamento, porque as células tumorais, frequentemente, invadem as partes moles subjacentes, levando por isso à excisão incompleta e à recidiva local. O tratamento consiste na ELA com margem de segurança de 3 cm. São necessárias a orientação da amostra e o exame histopatológico das margens. As metástases a distância são infrequentes e precedidas por duas ou mais recidivas locais. A radioterapia tem sido utilizada com eficácia depois da ressecção das recidivas.

A doença de Paget extramamária (EMPD) é uma forma rara de adenocarcinoma originado nas glândulas apócrinas da pele, mais amiúde na área perianal, vulva e bolsa escrotal. O aspecto clínico é o de uma placa eritematosa, mas também pode ser esbranquiçado ou despigmentado com crostas e descamação. O tamanho é variável, desde menos de 1 cm até toda uma área na região anogenital. Como a EMPD pode compartilhar muitas características clínicas em comum com eczema, infecções bacterianas e fúngicas e dermatite inespecífica, o diagnóstico é frequentemente feito por biópsia de lesões que não respondem às terapias habituais. Na maioria dos casos, a EMPD é confinada à epiderme e é bem controlada com excisão. Quando ocorre invasão das estruturas mais profundas, a doença fica cada vez mais difícil de controlar e a taxa de mortalidade aumenta para aproximadamente 50%. Como a EMPD também está associada a risco aumentado de neoplasias malignas internas simultâneas nos tratos genitourinário e gastrointestinal (~40%), uma pesquisa diagnóstica completa deve incluir a avaliação dessas localizações. O tratamento habitual é a ressecção cirúrgica que se estende até a obtenção de margens histologicamente livres, o que pode exigir várias cirurgias, já que as alterações histológicas são melhor vistas no exame em parafina. Os pacientes requerem rigoroso acompanhamento clínico, porque as recidivas locais são comuns.[47] Tem sido descrito que a radioterapia reduz as recidivas locais depois da excisão.

O sarcoma de Kaposi, uma neoplasia de partes moles de baixo grau, origina-se das células endoteliais de vasos linfáticos na pele. A incidência está aumentando, porque, com maior frequência, ele é observado nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outros estados de imunossupressão, como o transplante de órgãos. Nos pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), o herpes-vírus humano 8 (HHV-8) foi identificado como o agente causal do sarcoma de Kaposi. Também existe uma variante clássica, observada nos membros inferiores de homens idosos de descendência do leste europeu e do Mediterrâneo. O quadro clínico é variável, começando como equimoses purpúreas a acastanhadas, assintomáticas, progredindo para manchas, placas ou nódulos em ambos os membros inferiores. Os sintomas locais aparecem tardiamente, à medida que os tumores se tornam avançados. Em

pacientes com AIDS, as alterações cutâneas respondem melhor à terapia antirretroviral agressiva. As lesões cutâneas sintomáticas podem ser tratadas com radioterapia, injeção intralesional de agentes quimioterápicos, crioterapia ou excisão.

O carcinoma de células de Merkel, derivado das células neuroendócrinas, é histologicamente indistinguível do carcinoma de células pequenas que se origina no pulmão ou em qualquer outro local. A investigação diagnóstica inicial deve incluir radiografia de tórax para excluir um tumor pulmonar primário. Independentemente do local de origem, o carcinoma de pequenas células é um tumor altamente maligno, com propensão a se disseminar local e regionalmente para os linfonodos e locais distantes. Na pele ele se apresenta como um nódulo vermelho-azulado de crescimento rápido, localizado mais frequentemente na área da cabeça e do pescoço de indivíduos idosos. O diagnóstico é confirmado pela biópsia, e o tratamento primário é a ELA (2 a 3 cm) com confirmação histológica de margens negativas. A biópsia de LS tem sido utilizada com sucesso para identificar os pacientes com metástases linfáticas regionais ocultas (10% a 30%); entretanto, não há evidência de que os pacientes se beneficiem, exceto pelo controle tumoral regional melhorado. Os pacientes com biópsia do LS negativa tem sobrevida significativamente melhor do que pacientes com biópsia positiva.[48] Demonstrou-se que a radioterapia do campo comprometido reduz a taxa de recidiva local, e alguns relatos sugeriram benefício em termos de sobrevida; no entanto, todos os estudos são muito pequenos e não controlados para gerar conclusões definitivas.[56] Embora as metástases possam responder à quimioterapia, há pouca evidência para suportar a terapia sistêmica adjuvante. No geral, o prognóstico é ruim, com taxas de mortalidade variáveis de 55% a 79%.[57]

Várias outras lesões e condições estão associadas a malignidade, mas estão além do escopo deste capítulo. No entanto, os princípios importantes no tratamento dessas entidades são os mesmos que aqueles revistos anteriormente:

1. Os médicos devem indicar precocemente a biópsia de lesões cutâneas novas ou mutáveis.
2. O diagnóstico é feito por biópsia e análise histológica.
3. Quando apropriada, a excisão cirúrgica deve ser realizada com margens negativas histologicamente definidas.
4. O tratamento adicional e os esquemas de acompanhamento serão determinados pelo diagnóstico específico.

Leituras Sugeridas

Andtbacka, R. H., Gershenwald, J. E. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:308–317. *Este artigo fornece um excelente resumo e análise dos dados sobre o uso de biópsia de linfonodo sentinela nos pacientes com melanomas finos.*

Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199–6206. *O sistema de estadiamento de melanoma proposto mais recentemente é descrito em detalhes com base na análise de dados extensa do comitê de estadiamento AJCC.*

Balch, C. M., Soong, S. J., Gerschenwald, J. E., et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3622–3634. *Este artigo fornece uma extensa análise dos fatores prognósticos no melanoma, que formaram a base para a revisão do sistema de estadiamento.*

Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970; 172:902–908. *A descrição original do estadiamento de Breslow para melanoma.*

Clark, W. H., Jr., From, L., Bernadino, E. A., et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969; 29:705–727. *Descrição original de Clark para o estadiamento do melanoma.*

Coit, D. G., Andtbacka, R., Bichakjian, C. K., et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:250–275. *Fornece as diretrizes atuais NCCN para avaliação e tratamento do melanoma.*

Eggermont, A. M., Testori, A., Marsden, J., et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol*. 2009; 20:vi30–vi34. *A utilidade, ou futilidade, de terapia sistêmica é revista e discutida.*

Garbe, C., Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics Dermatol*. 2009; 27:3–9. *Este artigo fornece um excelente resumo atualizado de epidemiologia do melanoma em todo o mundo.*

Kroon, H. M., Thompson, J. F. Isolated limb infusion: A review. *J Surg Oncol*. 2009; 100:169–177. *O uso*

de perfusão hipertérmica isolada do membro é analisado e discutido em detalhes.

Landry, C. S., McMasters, K. M., Scoggins, C. R. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol*. 2007; 96:316–621. *A história e a evolução do tratamento dos linfonodos regionais para pacientes com melanoma são revistos.*

McMasters, K. M., Reintgen, D. S., Ross, M. I., et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol*. 2001; 19:2851–2855. *Uma discussão completa sobre a lógica para a biópsia do linfonodo sentinela no melanoma é fornecida.*

Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127:392–399. *Esta é a descrição original de biópsia de linfonodo sentinela de melanoma.*

Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1307–1317. *Os resultados do clássico TLMS-I são apresentados para analisar os benefícios da biópsia de linfonodo sentinela.*

Ollila, D. W. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol*. 2006; 7:919–924. *O papel da ressecção cirúrgica de metástases a distância tem sido controverso. Este artigo apresenta a evidência para apoiar a ressecção cirúrgica em pacientes com melanoma em estádio IV.*

Santillan, A. A., Cherpelis, B. S., Glass, L. F., et al. Management of familial melanoma and nonmelanoma skin cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009; 18:73–98. *A genética molecular e o progresso na compreensão melanoma familiar e síndromes de câncer de pele é revista em detalhes.*

Wargo, J. A., Tanabe, K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23:565–581. *Esta é uma excelente revisão dos princípios cirúrgicos e o tratamento adequado para pacientes com melanoma.*

Referências bibliográficas

1. Neuhaus, S. J., Clark, M. A., Thomas, J. M. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): The original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:875–878.
2. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225–249.
3. Garbe, C., Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics Dermatol*. 2009; 27:3–9.
4. Linos, E., Swetter, S. M., Cockburn, M. G., et al. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1666–1674.
5. Thompson, J. F., Scolyer, R. A., Kefford, R. F. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. *Lancet*. 2009; 374:362–365.
6. Cormier, J. N., Xing, Y., Ding, M., et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1907–1914.
7. von Thaler, A. K., Kamenisch, Y., Berneburg, M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol*. 2010; 19:81–88.
8. Arneja, J. S., Gosain, A. K. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:26e–40e.
9. Kamino, H. Spitzoid melanoma. *Clin Dermatol*. 2009; 27:545–555.
10. Santillan, A. A., Cherpelis, B. S., Glass, L. F., et al. Management of familial melanoma and nonmelanoma skin cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009; 18:73–98.
11. Dennis, L. K., Beane Freeman, L. E., VanBeek, M. J. Sunscreen use and the risk for melanoma: A quantitative review. *Ann Intern Med*. 2003; 139:966–978.
12. Tran, K. T., Wright, N. A., Cockerell, C. J. Biopsy of the pigmented lesion—when and how. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:852–871.
13. Piris, A., Mihm, M. C., Jr. Progress in melanoma histopathology and diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23:467–480.
14. Clark, W. H., Jr., From, L., Bernadino, E. A., et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969; 29:705–727.
15. Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970; 172:902–908.
16. Balch, C. M., Soong, S.-J., Gerschenwald, J. E., et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging

system. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3622–3634.
17. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199–6206.
18. Coit, D. G., Andtbacka, R., Bichakjian, C. K., et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:250–275.
19. Norris W: Eight cases of melanosis with pathological and therapeutic remarks on that disease, London, 1857, Longman, Brown, Green, Longman, and Robertsss.
20. Santillan, A. A., Messina, J. L., Marzban, S. S., et al. Pathology review of thin melanoma and melanoma in situ in a multidisciplinary melanoma clinic: Impact on treatment decisions. *J Clin Oncol*. 2010; 28:481–486.
21. Sladden, M. J., Balch, C., Barzilai, D. A., et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7:CD004835.
22. Wargo, J. A., Tanabe, K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23:565–581.
23. Landry, C. S., McMasters, K. M., Scoggins, C. R. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol*. 2007; 96:316–321.
24. Robinson, D. S., Sample, W. F., Fee, H. J., et al. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum*. 1977; 28:147–148.
25. Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127:392–399.
26. McMasters, K. M., Reintgen, D. S., Ross, M. I., et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol*. 2001; 19:2851–2855.
27. Gershenwald, J. E., Thompson, W., Mansfield, P. F., et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999; 17:976–983.
28. Wrightson, W. R., Wong, S. L., Edwards, M. J., et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:676–680.
29. Andtbacka, R. H., Gershenwald, J. E. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:308–317.
30. Kesmodel, S. B., Karakousis, G. C., Botbyl, J. D., et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:449–458.
31. Gajdos, C., Griffith, K. A., Wong, S. L., et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer*. 2009; 115:5752–5760.
32. McMasters, K. M., Chao, C., Wong, S. L., et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg*. 2002; 137:543–547.
33. Gershenwald, J. E., Tseng, C. H., Thompson, W., et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*. 1998; 124:203–210.
34. McMasters, K. M., Reintgen, D. S., Ross, M. I., et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:192–197.
35. Chao, C., Wong, S. L., Edwards, M. J., et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:21–26.
36. Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1307–1317.
37. McMasters, K. M., Ross, M. I., Reintgen, D. S., et al. Final results of the Sunbelt Melanoma Trial. *J Clin Oncol*. 26(Suppl), 2008. [abstr 9003].
38. Wong, S. L., Morton, D. L., Thompson, J. F., et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: A multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:809–816.
39. Cadili, A., McKinnon, G., Wright, F., et al. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol*. 2010; 101:191–194.
40. Sholar, A., Martin, R. C., 2nd., McMasters, K. M. Popliteal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:189–193.
41. Tanabe, K. K. Lymphatic mapping and epitrochlear lymph node dissection for melanoma. *Surgery*. 1997; 121:102–104.
42. Eggermont, A. M., Testori, A., Marsden, J., et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol*. 2009; 20(Suppl 6):vi30–vi34.

43. Burmeister, B., Henderson, M., Thompson, J., et al. Adjuvant radiotherapy improves regional (lymph node field) control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (TROG 02 01/ANZMTG 01. 02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75:S2.
44. Kroon, B. B., Noorda, E. M., Vrouenraets, B. C., et al. Isolated limb perfusion for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008; 17:785–794.
45. Sanki, A., Kam, P. C., Thompson, J. F. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: A reflection of tumor biology. *Ann Surg*. 2007; 245:591–596.
46. Kroon, H. M., Thompson, J. F. Isolated limb infusion: A review. *J Surg Oncol*. 2009; 100:169–177.
47. Ollila, D. W. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol*. 2006; 7:919–924.
48. Atkins, M. B., Hsu, J., Lee, S., et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5748–5754.
49. Hussain, S. K., Sundquist, J., Hemminki, K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:1323–1328.
50. Brash, D. E. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol*. 2006; 154(Suppl 1):8–10.
51. Ulrich, C., Kanitakis, J., Stockfleth, E., et al. Skin cancer in organ transplantation recipients—where do we stand? *Am J Transpl*. 2008; 8:2192–2198.
52. Fu, W., Cockerell, C. J. The actinic (solar) keratosis. *Arch Dermatol*. 2003; 139:66–70.
53. Rubin, A. I., Chen, E. H., Ratner, D. Current concepts: Basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005; 353:2262–2269.
54. Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., et al. *AJCC cancer staging manual*, ed 6. New York: Springer-Verlag; 2002.
55. Kuijpers, D. I., Thissen, M. R., Neumann, M. H. Basal cell carcinoma: Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3:247–259.
56. Eng, T. Y., Boersma, M. G., Fuller, C. D., et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30:624–636.
57. Zhan, F. Q., Packianathan, V. S., Zeitouni, N. C. Merkel cell carcinoma: A review of current advances. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:333–339.

CAPÍTULO 33

Sarcomas de partes moles

Samuel Singer

CAUSAS, IDADE E DISTRIBUIÇÃO

GENÉTICA MOLECULAR

AVALIAÇÃO

FATORES DE CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E PROGNÓSTICOS PARA O RESULTADO

ESTADIAMENTO

TRATAMENTO

RESUMO

Os sarcomas de partes moles são neoplasias raras e incomuns, respondendo por aproximadamente 1% dos tumores malignos humanos em adultos e 15% das malignidades pediátricas. Os sarcomas afetam mais de 10.600 pacientes/ano nos Estados Unidos e aproximadamente 4.000 pacientes morrem anualmente de formas inoperáveis de sarcoma de partes moles.[1] Os sarcomas continuam a atrair interesse biológico, clínico e importância desproporcional à sua frequência clínica por causa de sua genética molecular muitas vezes claramente definida e da grande expansão da informação citogenética e genética molecular que foi descoberta nos últimos 10 anos. Os sarcomas de tecidos moles podem-se desenvolver em qualquer local anatômico e essa característica, juntamente com seus mais de 50 tipos histológicos e subtipos, continua a representar um desafio no diagnóstico e tratamento. Nossa compreensão da história natural de histologia específica e dos fatores clinicopatológicos mais importantes que predizem os resultados e a resposta à terapia tem melhorado a nossa capacidade de escolher um plano de tratamento ideal para o paciente diagnosticado com sarcoma de partes moles. A maioria dos tipos de sarcoma permanece resistente à quimioterapia convencional, o que significa que aproximadamente 40% dos pacientes recentemente diagnosticados eventualmente morrerão da doença. Portanto, existe uma necessidade urgente de novas terapias direcionadas para as aberrações genéticas subjacentes conduzindo à sarcomagênese. Este capítulo focaliza biologia, epidemiologia, genética molecular, histopatologia, características clínicas e tratamento dos sarcomas de tecidos moles em adultos (mais de 16 anos).

Causas, idade e distribuição

Embora os sarcomas de tecidos moles possam ocorrer em qualquer local anatômico, 45% ocorrem na extremidade, mais comumente na coxa, seguidos em ordem de frequência por visceral (20%), retroperitoneal (15%), no tronco ou torácica (10%) e em outros locais (10%). Os sarcomas de tecidos moles se tornam mais comuns com a idade, com os sarcomas associados à translocação, surgindo em média a partir dos 30 anos na década de 1930 e os tipos de sarcoma complexo ocorrendo entre 50 e 60 anos de idade.

Acredita-se que a maioria dos casos de sarcoma de partes moles é esporádica e sua causa é desconhecida. Em casos raros, fatores genéticose ambientais, radioterapia prévia, infecções virais e imunodeficiência têm sido associados ao desenvolvimento do sarcoma. Além disso, tem sido relatado o desenvolvimento de sarcomas em tecido cicatricial, locais de fraturas ou regiões anatômicas associadas ao

trauma de tecidos moles anteriores. As síndromes genéticas, como neurofibromatose, polipose adenomatosa familiar e síndrome de Li-Fraumeni mostraram ser associadas ao desenvolvimento do sarcoma de partes moles. Os tumores desmoides ocorrem em pacientes com polipose adenomatosa familiar, um distúrbio causado pela mutação do gene *adenomatous poliposys coli* (APC) da linhagem germinativa. Os tumores malignos da bainha do nervo periférico se desenvolvem em uma bainha de nervo benigno em aproximadamente 2% dos pacientes com neurofibromatose. A síndrome de Li-Fraumeni é um fenótipo de câncer familiar raro, altamente penetrante, geralmente associado a mutações germinativas no gene supressor tumoral *p53*.[2] Dos pacientes com esta síndrome, 80% desenvolvem câncer por volta dos 45 anos, sendo que sarcomas de tecidos moles ou ósseos de histologia diversa surgem como principal tumor em 36% dos pacientes. As mutações hereditárias do gene do retinoblastoma (*RB1*) estão associadas a um risco aumentado de sarcoma ósseo e de partes moles. Por exemplo, os pacientes com mutações *RB1* apresentam, ao longo de 50 anos, uma incidência cumulativa de 36% de desenvolvimento de sarcoma de tecido previamente irradiado.[3] Grande parte do risco excessivo de câncer em sobreviventes de retinoblastoma hereditário pode ser prevenida pela limitação da exposição a agentes que causem dano ao DNA, como a radioterapia, tabaco e luz ultravioleta (UV),[4] enfatizando a importância de evitar o uso de radiação em pacientes com sarcomas e mutação conhecida de linhagem germinativa em *RB1*.

O sarcoma de tecidos moles (STM) é um dos tipos mais comuns de tumores associados à radiação na população geral.[5] Apesar de uma clara relação dose-resposta para malignidades associadas à radiação não ser estabelecida, geralmente se aceita que os carcinomas surgem em tecidos expostos a doses mais baixas, enquanto os sarcomas são induzidos em tecidos intensamente irradiados (a maioria dos pacientes recebeu 50 Gy ou mais) ou próximo aos campos de radiação. O intervalo médio entre a exposição à radiação e o desenvolvimento do sarcoma é de 10 anos (variando de 1,3 a 74 anos), e isso varia com o tipo histológico, com latência mais curta observada no lipossarcoma (mediana de 4,3 anos; variação, 3 a 17 anos) e o mais longo no leiomiossarcoma (mediana de 23,5 anos; variando de 7,0 a 74,0 anos).[6] Os sarcomas associados à radiação estão relacionados com sobrevida inferior em comparação com o sarcoma de partes moles esporádico, mesmo quando se ajusta para fatores prognósticos conhecidos como tipo histológico, tamanho, idade, *status* da margem e local.[6]

Vários estudos relataram um aumento na incidência de sarcoma de tecidos moles após exposição ocupacional a um nível relativamente alto de herbicidas fenoxiacéticos, clorofenóis e dioxinas. Entretanto, os estudos de caso-controle mais recentes não confirmaram essa associação e não mostraram nenhuma correlação positiva entre a concentração de dioxina e o risco de sarcoma de partes moles. Na verdade, o risco de sarcoma foi maior entre aqueles que têm o nível mais baixo de dioxina.[7,8]

Genética molecular

O conhecimento das alterações genômicas no sarcoma de partes moles é limitado apenas às alterações mais recorrentes. Essas alterações dividem os sarcomas em dois grupos principais. O primeiro grupo consiste em tipos de sarcoma com cariótipo simples, próximo à célula diploide, que apresenta poucos rearranjos cromossômicos, mas têm alterações patognomônicas, como as translocações em lipossarcoma mixoide de célula redonda (MCR) [t(12;16)(q13;p11), t(12;22)(q13;q12)] e sarcomas sinoviais (SS) [t(X;18)(p11;q11)], as mutações *APC/β-catenina* nos tumores desmoides e mutações ativadoras em *KIT* ou *PDGFRA* nos tumores estromais gastrointestinais (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*).[9-11] A descoberta dessas últimas mutações levou à implantação clínica do imatinib para o tratamento do GIST,[12] fornecendo um modelo para terapias dirigidas ao genótipo em subtipos de sarcoma molecularmente definidos. Por outro lado, o segundo grupo consiste em sarcomas com cariótipos complexos, incluindo lipossarcomas diferenciados e pleomórficos, leiomiossarcomas, histiocitoma fibroso maligno pleomórfico e mixofibrossarcomas. Os sarcomas neste grupo não têm mutações características conhecidas ou genes de fusão, embora as anormalidades sejam frequentemente observadas no Rb, p53 e vias de sinalização do fator de crescimento específico. Assim, um subgrupo significativo de sarcoma de partes moles é caracterizado por aberrações cromossômicas recorrentes e específicas que podem ter utilidade diagnóstica e, ocasionalmente, prognóstica (Tabela 33-1). As translocações de gene de fusão incluem 13 fusões de genes diferentes, envolvendo o gene *EWS* ou membros da família *EWS* (*TLS, TAF2N*) encontrada em cinco sarcomas diferentes e outros 11 tipos de fusões em oito outros tipos de sarcoma.

Tabela 33-1

Anormalidades Citogenéticas e Moleculares nos Sarcomas

TIPO HISTOLÓGICO	EVENTO CITOGENÉTICO	REARRANJO DO GENE OU ANORMALIDADE MOLECULAR	FREQUÊNCIA (%)	DIAGNÓSTICO
Sarcoma sinovial	t(X;18)(P11;Q11)		>90	Sim
		Fusão *SYT-SSX1*	66	Sim
		Fusão *SYT-SSX2*	33	Sim
		Fusão *SYT-SSX4*	<1	Sim
Mixoide, lipossarcoma de célula redonda	t(12;16)(Q13;P11)	Fusão *TLS-CHOP*	>90	Sim
	t(12;22)(Q13;q12)	Fusão *EWS-CHOP*	<5	Sim
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)	Fusão *EWS-FLI1*	>80	Sim
	t(21;22)(q22;q12)	Fusão *EWS-ERG*	10-15	Sim
	t(7;22)(P22;q12)	Fusão *EWS-ETV1*	<2	Sim
	t(17;22)(Q12;q12)	Fusão *EWS-E1AF*	<2	Sim
	t(2;22)(Q33;q12)	Fusão EWS-FEV	<2	Sim
	inv(22)(q12q12)	Fusão *EWS-ZSG*	<2	Sim
Rabdomiossarcoma alveolar	t(2;13)(Q35;Q14)	Fusão *PAX3-FKHR*	>75	Sim
	t(1;13)(P36;Q14)	Fusão *PAX7-FKHR*	10-20	Sim
Rabdomiossarcoma embrionário	Trissomias 2q, 8 e 20	LOH em 15 p 11	>75	Sim
			>75	Sim
Condrossarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12)	Fusão EWS-NR4A3	>75	Sim
	t(9;17)(q22;Q11)	Fusão TAF2N-NR4A3	<10	Sim
	t(9;15)(q22;q21)	Fusão TCF12-NR4A3	<10	Sim
Tumor do estroma endometrial	t(7;17)(P15;q21)	JAZF1-JJAZ1	30	Sim
Dermatofibrossarcoma protuberante	Anéis derivados de t(17;22)	Fusão COL1A1-PDGFB1	>75	Sim
	t(17;22)(q22;Q13.1)	Fusão *COL1A1-PDGFB1*	10	Sim
Tumor de pequenas células redondas desmoplásticas	t(11;22)(P13;q12)	Fusão *EWS-WT1*	>75	Sim
Sarcoma de células claras	t(12;22)(Q13;q12)	Fusão *EWS-ATF1*	>75	Sim
Fibrossarcoma infantil	t(12;15)(P13;q25)	Fusão ETV6-NTRK3	>75	Sim
Sarcoma alveolar de partes moles	t(X;17)(P11;q25)	Fusão ASPL-TFE3	>90	Sim
Tumor miofibroblástico inflamatório	Rearranjo de 23 p 2	Genes de fusão *ALK*	50	Sim
Tumor estromal gastrointestinal	Monossomias do 14 e do 22	*KIT* ou mutação *PDGFRA*	>75	Sim
	Deleção de 1 p		>25	Não
			>90	Sim
Fibromatose desmoide	Trissomias do 8 e do 20	Inativação de *APC* por mutação/deleção	30	Sim
	Deleção de 5q	Mutações de *β-catenina*	10	Sim
			85	Sim
Lipossarcoma bem diferenciado ou desdiferenciado	Anéis 12q e marcadores gigantes	Amplificação de *MDM2* e de *CDK4*	>85	Sim
Leiomiossarcoma	Complexo*	Mutações pontuais, deleções de *RB1*	>90	Não
	Deleção de 1 p		>50	Não
			?	Não
Lipossarcoma pleomórfico	Complexo*		>90	Não
Histiocitoma fibroso maligno pleomórfico e mixofibrossarcoma	Complexo*		>90	Não
Tumor maligno da bainha do nervo periférico	Complexo*	Mutação, perda ou deleção de *NF-1*	90	Não
			>50	Não

*Cariótipos complexos contendo múltiplas aberrações cromossômicas numéricas e estruturais.

Se a citogenética convencional não estiver disponível, as técnicas de genética molecular (p. ex., transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase e hibridização fluorescente *in situ*) são úteis como adjuntos diagnósticos. Além disso, a busca por alterações moleculares dos genes nos locais das alterações cromossômicas levou à identificação de novos genes e à caracterização dos mecanismos de desregulação. Os genes supressores tumorais estudados nos sarcomas são *p53, RB1* e *NF1*. A inativação de ambos está envolvida na gênese tumoral de diversos sarcomas. Os principais mecanismos de inativação da via do *p53* nos sarcomas incluem as mutações puntiformes do *p53,* a deleção homozigótica do *CDKN2A,* que codifica o p14ARF e o p16, e a amplificação do *MDM2*. Nos sarcomas com translocações recíprocas específicas, a alteração da via p53 é um evento raro mas, quando presente, é um fator prognóstico forte, associado à sobrevida significativamente diminuída no sarcoma sinovial,[13] lipossarcoma mixoide[14] e sarcoma de Ewing–tumor neuroectodérmico periférico (PNET, do inglês, *peripheral neuroectodermal tumor*). [15] A menor sobrevida e a fraca resposta à quimioterapia no sarcoma de Ewing–PNET foram

associadas à deleção do *CDKN2A*, representando um tipo de alteração da via p53 através de perda do p14ARF[15] do produto alternativo *CDKN2A*. Por outro lado, nos sarcomas com alterações genéticas inespecíficas e cariótipos complexos, alteração da via *p53* é mais comum e tem valor prognóstico mais fraco, muitas vezes necessitando de um grande número de pacientes para alcançar significância estatística, conforme demonstrado em diversos estudos de sarcoma de tecido mole adulto misto. Sua elevada prevalência nessa classe de sarcomas pode contribuir para a capacidade limitada em definir subgrupos de prognósticos clínicos distintos.

Além de servir como marcadores diagnósticos específicos e poderosos, os genes de fusão resultam das proteínas quiméricas de codificação de translocações que são determinantes importantes da biologia do tumor, atuando como fatores de transcrição anormal que alteram a transcrição de um número de genes adjacentes e vias. As estruturas dessas proteínas quiméricas desempenham um papel proeminente na patogênese do sarcoma; isso foi exibido com o impacto da variabilidade citogenética relativamente menor, como resultado da interrupção molecular variante, no fenótipo do tumor e comportamento clínico. [16,17] Embora o significado diagnóstico de aberrações genômicas no sarcoma seja conhecido há mais de 20 anos, estas mesmas aberrações só se tornaram úteis recentemente como alvos terapêuticos. Por exemplo, a identificação de gene de fusão *COL1A1-PDGFB1* conduzindo à expressão constitutiva do fator de crescimento derivado de plaquetas (e seu receptor, presumivelmente por meio de uma alça autócrina ou parácrina) em dermatofibrossarcoma *protuberans* (DFSP) abriu caminho para terapia de alvo com imatinib em pacientes com doença avançada.[18,19] A recente descoberta de que o angiossarcoma mostra a regulação distinta de tirosina quinase de um receptor vascular específico, incluindo TIE1, KDR, SNRK, TEK e FLT1, pelo perfil de expressão, e que 10% dos pacientes portam as mutações *KDR* com evidência para a ativação da quinase dependente de ligante fornecem uma base para tratar pacientes de angiossarcoma com inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR, do inglês, *vascular endothelial growth factor receptor*).[20] Em um estudo multicêntrico de fase II do teste de sorafenib, as pequenas moléculas B-raf e o inibidor VEGFR, em uma coorte de pacientes com sarcoma metastático ou recorrente, apenas os pacientes com angiossarcoma mostraram uma resposta significativa à terapia, com cinco de 37 pacientes (14%), tendo uma resposta parcial.[21]

Avaliação

Avaliação Clínica e Diagnóstico

Os tumores benignos de tecidos moles superam os sarcomas em pelo menos de 100 a 1, com a maioria das lesões benignas localizada superficialmente à fáscia. A lesão benigna mais frequente é um lipoma, que frequentemente não é tratado. Uma vez que a biópsia excisional frequentemente pode causar dificuldades com tratamento adicional do paciente, geralmente é recomendado obter uma biópsia antes do tratamento definitivo para todas as massas de tecidos moles maiores que 5 cm, a menos que seja um lipoma subcutâneo óbvio e para todas as massas subfasciais ou profundas, quase independentemente do tamanho.

Os pacientes geralmente apresentam uma massa indolor com nenhum impacto funcional, embora a dor seja percebida na apresentação em até 33% dos pacientes. O atraso no diagnóstico é comum, com o diagnóstico diferencial mais comum para lesões das extremidades e tronco sendo um hematoma ou músculo tracionado. O exame físico deve incluir avaliação do tamanho da massa, sua profundidade em relação à fáscia superficial e sua relação com estruturas neurovasculares e ósseas. Geralmente, em um adulto, qualquer massa de tecido mole que é sintomática ou ampliada, qualquer massa superficial maior que 5 cm, e todas as massas profundas, independentemente do tamanho, devem ser amostradas. A técnica de biópsia é importante. Para a maioria das massas de tecidos moles, uma biópsia incisional ou biópsia com agulha grossa é geralmente preferida. Idealmente, o procedimento diagnóstico inicial deve ser realizado no centro em que o paciente irá ser tratado. Isso facilita o posicionamento apropriado do sítio de biópsia (ou incisão) e evita as complicações e dificuldades diagnósticas que podem surgir caso as amostras sejam manuseadas de modo inadequado. O acesso ideal às massas nos membros é feito, em geral, por meio de uma incisão longitudinal, possibilitando que todo o trajeto da biópsia seja excisado no momento da ressecção definitiva. A incisão deve ser centralizada sobre a massa na sua localização mais superficial. Nenhum retalho tecidual deve ser levantado, e a hemostasia meticulosa deve ser assegurada para evitar a disseminação celular pelo hematoma. A biópsia excisional é recomendada apenas para pequenos tumores cutâneos ou subcutâneos, geralmente menores que 5 cm, na qual uma ampla reexcisão (se necessário) é geralmente simples. A biópsia por aspiração com agulha fina desempenha papel limitado

no diagnóstico de tumores de partes moles nos membros, porém pode ser valiosa na documentação da recidiva. Uma análise de 164 massas de tecidos moles para o valor da biópsia com agulha grossa sugeriu que 83% das amostras obtidas na biópsia inicial são adequadas para o diagnóstico. Dentre as amostras de biópsia adequadas, 95% correlacionaram-se com o diagnóstico da ressecção final para a malignidade; 88% com o grau histológico; e 75% com o subtipo histológico, respectivamente. A biópsia com agulha grossa pode então ser defendida como a primeira etapa no armamentário diagnóstico. A alta precisão diagnóstica, facilidade de desempenho, baixo custo e a baixa taxa de complicação tornam esta técnica atrativa. Se o tecido for inadequado ou houver qualquer dúvida, a repetição da biópsia sob orientação de imagem ou uma biópsia incisional linearmente é, então, indicada. O grau e o tipo histológico do tumor são corretamente identificados na maioria dos pacientes e podem ser usados para definir o plano de tratamento ideal e a extensão da cirurgia necessária para a terapia definitiva.

Os pacientes com sarcomas intra-abdominais ou retroperitoneais frequentemente experimentam desconforto abdominal inespecífico e sintomas gastrointestinais antes do diagnóstico. Em geral, já há suspeita quando é encontrada massa de partes moles em um estudo por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome. A biópsia por aspiração com agulha fina e a biópsia com agulha grossa orientada por TC possuem determinadas limitações na avaliação diagnóstica rotineira desses pacientes. A biópsia com agulha grossa guiada por TC é indicada se o linfoma abdominal, o tumor de células germinativas ou carcinoma for fortemente suspeito como parte do diagnóstico diferencial. A biópsia percutânea pré-operatória também é indicada para pacientes que apresentam metástases distantes ou doença local avançada que, na imagem abdominal ou pélvica, parece ser cirurgicamente difícil de remover completamente sem morbidade substancial. Na maioria dos casos, a laparotomia exploradora deve ser realizada, e o diagnóstico é feito na operação, a menos que o tumor seja nitidamente irressecável, ou que o paciente se submeta ao tratamento investigacional pré-operatório.

Avaliação da Extensão da Doença

Todos os casos requerem história e exame físico completos. O exame de RM geralmente é o procedimento de imagem preferido para massas de partes moles de extremidade. A RM aumenta o contraste entre o tumor e as estruturas adjacentes e proporciona excelente definição tridimensional dos planos fasciais. Além disso, ajuda a guiar biópsias, planejar a operação, avaliar a resposta à terapia e a necessidade de novos testes e o acompanhamento a longo prazo para recidiva local. A RM define com precisão o tamanho, a multiplicidade e a localização do tumor, mas apenas raramente pode predizer o diagnóstico histológico e comportamento biológico confiável. A TC é uma modalidade predominantemente anatômica. Ela é limitada na diferenciação das diferenças sutis de partes moles. Portanto, a TC desempenha principalmente um papel complementar à RM na avaliação da extensão do tumor. A RM, com sua resolução de contraste de tecidos moles superiores, é a modalidade dominante para a avaliação de sarcomas nas extremidades. A TC é útil para avaliação da matriz do tumor, especialmente para a avaliação de envolvimento cortical sutil e pequenas calcificações. A RM é limitada na detecção de pequenas calcificações no interior de uma massa porque o cálcio distorce o campo magnético. A TC também pode ser útil em pacientes em que a RM é contraindicada ou não pode ser tolerada.

Uma vez que diagnóstico e grau sejam conhecidos, a avaliação pode ser realizada para os locais de metástase potencial. As metástases para linfonodos ocorrem em menos de 3% dos sarcomas de tecidos moles em adultos. Para lesões nos membros, o pulmão é o principal local para metástases; para lesões viscerais e alguns tipos histológicos de sarcoma retroperitoneal, o fígado é o principal local. Assim, pacientes com lesões de baixo grau nos membros requerem radiografia do tórax e a maioria com lesões de alto grau requer uma TC do tórax. A TC é a modalidade mais comumente utilizada para avaliar as metástases pulmonares. No entanto, ela é mais cara do que as radiografias, proporciona uma maior dose de radiação e pode dar resultados falso-positivos por causa de pequenos nódulos pulmonares indeterminados. Um estudo correlacionou a toracotomia com TC e descobriu que apenas 60% dos nódulos menores que 6 mm eram malignos.[22] Não está claro se há uma melhor modalidade de imagem para avaliar metástases menores que 1 cm. Os pacientes com lesões retroperitoneais e viscerais devem ter seu fígado visualizado como parte da TC abdominal inicial ou RM. Novas técnicas, como a tomografia com emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose (FDG-PET), estão sendo usadas para avaliar metástases a distância, e quando combinadas com TC e imagem convencional, podem melhorar a precisão diagnóstica de estadiamento pré-operatório. Entretanto, o superestadiamento continua sendo um problema em 12% dos pacientes, e a PET-TC permanece limitada para avaliar as metástases pulmonares menores que 1 cm.[23] FDG-PET não possui especificidade em sua capacidade para ajudar a distinguir entre as

neoplasias de baixo grau e entidades benignas. Uma preocupação adicional é que vários tipos de sarcoma de alto grau, como lipossarcoma de células redondas e muitos sarcomas de baixo grau, não são confiáveis para mostrar a captação para FDG, limitando ainda mais o seu uso rotineiro para estadiamento de pacientes com sarcoma.

Avaliação Patológica

Há mais de 50 tipos histológicos de sarcoma de partes moles, muitos dos quais estão associados a características clínicas, terapêuticas ou prognósticas distintas. Descrições detalhadas da classificação e orientações histopatológicas para o relato histológico do sarcoma de partes moles foram publicadas em outros lugares.[24] Para resumir, os mais comumente encontrados são lipossarcoma, leiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno pleomórfico (pMFH), GIST, desmoides, mixofibrossarcoma e sarcoma sinovial (Fig. 33-1). A histopatologia é dependente do local anatômico. Os subtipos mais comuns nas extremidades são lipossarcoma, pMFH, mixofibrossarcoma e sarcoma sinovial; em locais retroperitoneais e intra-abdominais, o lipossarcoma e o leiomiossarcoma são os histiotipos mais comuns, enquanto na localização visceral, tumores estromais gastrointestinais, leiomiossarcoma e desmoides são encontrados quase exclusivamente (Fig. 33-2). O lipossarcoma é também classificado em três grupos biológicos que englobam cinco subtipos histológicos, com base em características morfológicas estritas e aberrações citogenéticas – bem diferenciado, desdiferenciado, mixoide, de células redondas e pleomórfico.[24] Os subtipos bem diferenciados e desdiferenciados são responsáveis por 42% e 21% dos lipossarcomas, respectivamente, e são mais comumente encontrados na região retroperitoneal; o mixoide, o de célula redonda e subtipos pleomórficos, em 25% e 8% dos lipossarcomas, respectivamente, e geralmente estão localizados na extremidade (Fig. 33-3).

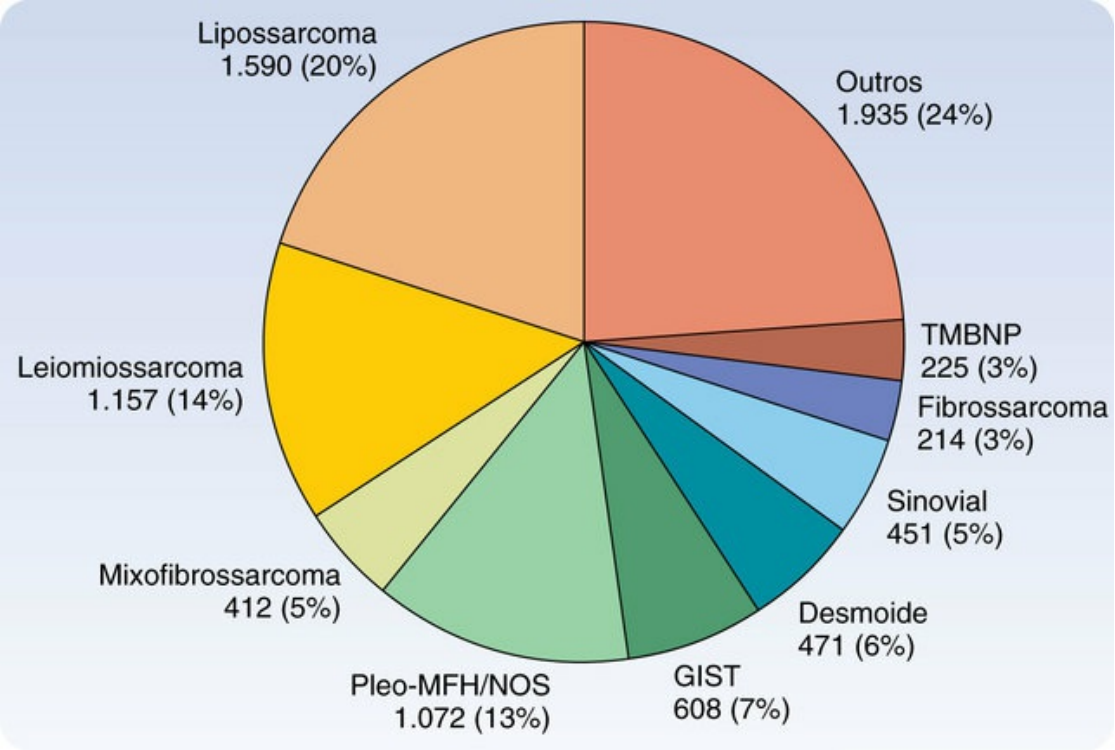


FIGURA 33-1 Distribuição de histologia de 8.135 pacientes com sarcoma de partes moles tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de 1 de julho de 1982 até 30 de junho de 2009. Esses dados incluem tumores nos membros, no tronco, viscerais e retroperitoneais. *GIST*, Tumor estromal gastrointestinal; *MFH*, Histiocitoma fibroso maligno; *TMBNP*, tumor maligno da bainha do nervo periférico.

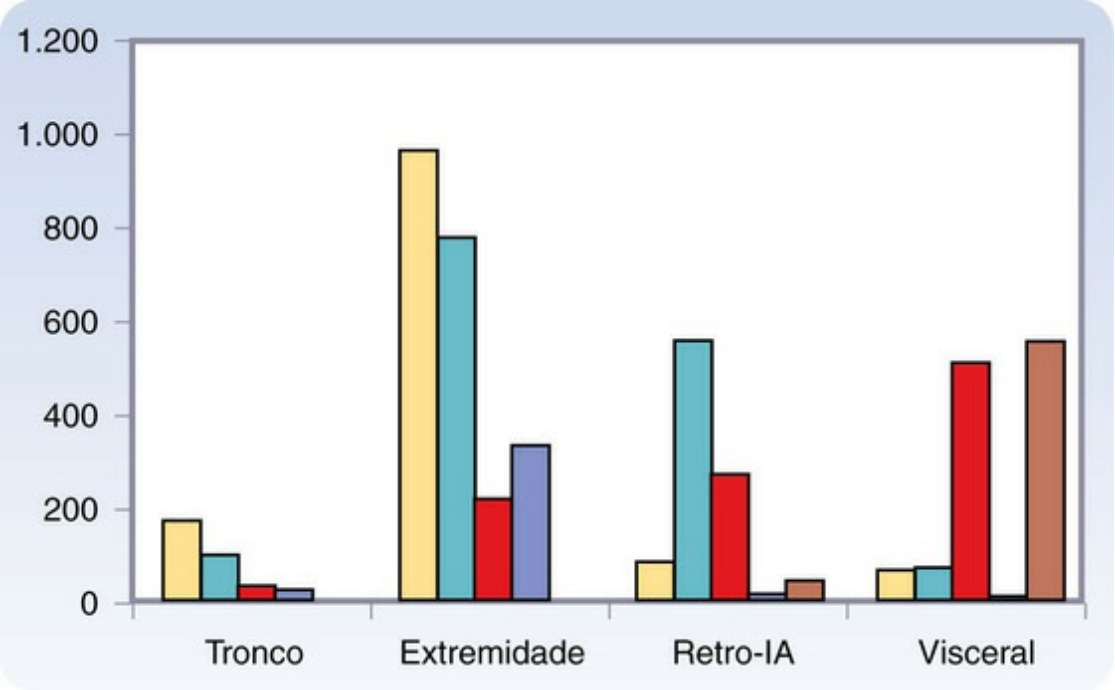


FIGURA 33-2 Distribuição histológica específica de acordo com a localização para 4.841 pacientes com sarcoma de partes moles tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de 1 de julho de 1982 até 30 de junho de 2009. *Amarelo*, MFH pleomórfico/sarcoma NOS; *verde*, lipossarcoma; *vermelho*, leiomiossarcoma; *azul*, sarcoma sinovial; *marrom*, GIST.

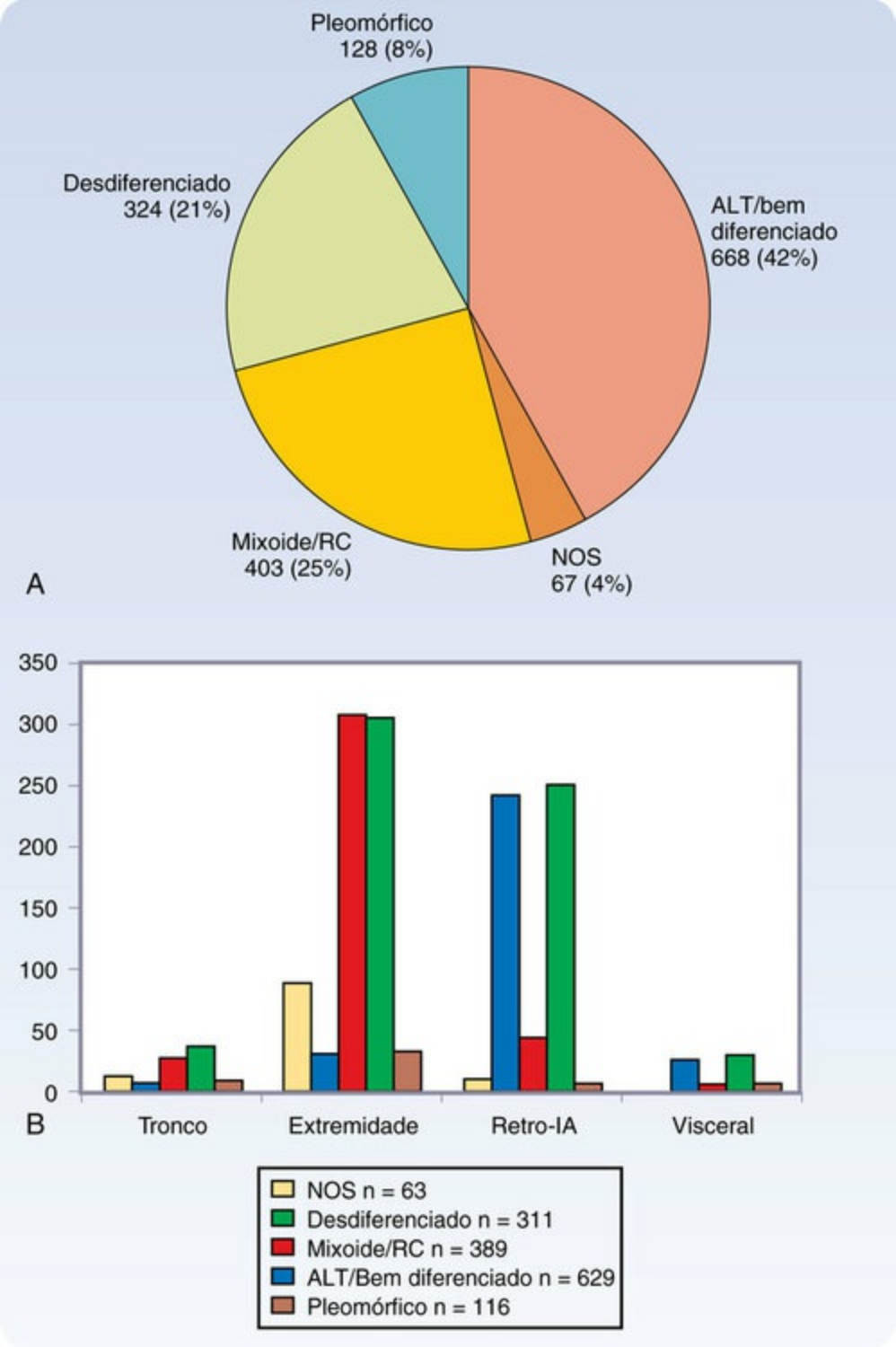


FIGURA 33-3 Pacientes com lipossarcoma tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de 1 de julho de 1982 até 30 de junho de 2009. **A,** Distribuição por subtipo histológico de 1.508 pacientes com lipossarcoma. Esses dados incluem tumores nos membros, no tronco, viscerais e retroperitoneais. **B,** Distribuição do subtipo histológico específico por local para 1.508 pacientes com lipossarcoma.

A idade também é um fator importante na histopatologia, com os sarcomas associados à translocação muitas vezes apresentando-se em uma idade de cerca de duas décadas mais cedo do que os tipos de sarcoma mais complexos. Na infância, o rabdomiossarcoma embrionário é o mais comum, o sarcoma

sinovial tem um pico de incidência entre indivíduos de 20 a 30 anos, lipossarcomas mixoide e de células redondas têm um pico de incidência entre os indivíduos com 30 anos de idade, e mixofibrossarcoma, leiomiossarcoma, pMFH e lipossarcoma bem diferenciado ou desdiferenciado são os tipos predominantes na população idosa, com um pico de incidência entre aqueles na faixa dos anos 50 a 60 (Fig. 33-4). A designação histiocitoma fibroso maligno (MFH, do inglês, *malignant fibrous histiocytoma*) encontra-se em processo de reavaliação, de modo que muitos desses tumores vêm sendo reclassificados como miofibrossarcoma, sarcoma pleomórfico ou lipossarcoma desdiferenciado.

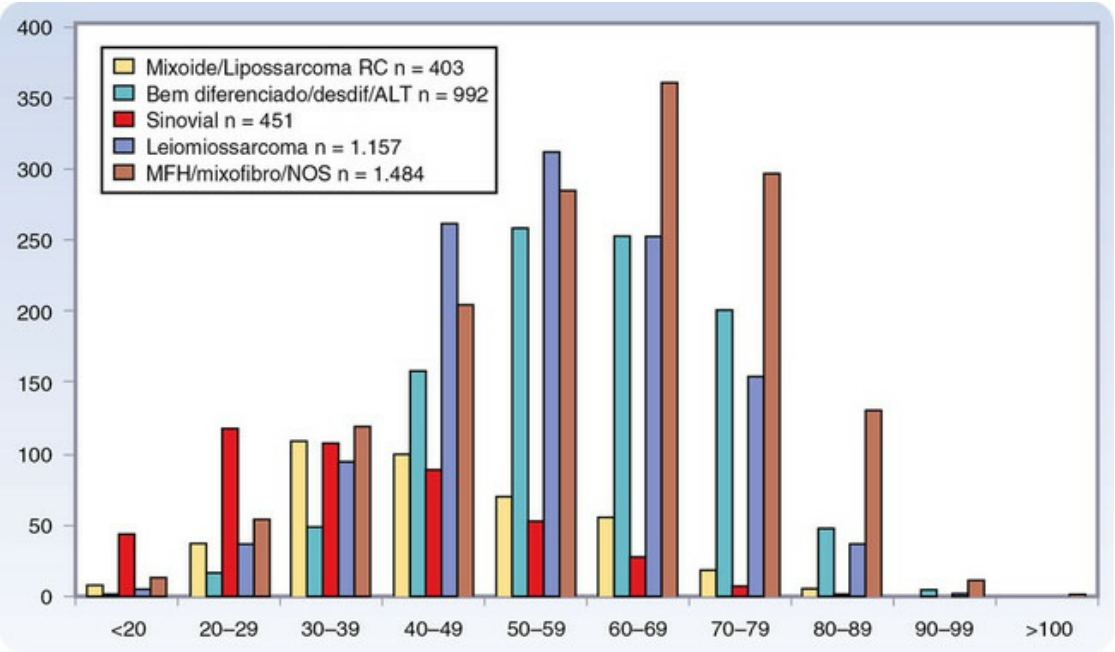


FIGURA 33-4 Distribuição por idade na apresentação e no diagnóstico para pacientes com sarcoma sinovial (*n* = 451), lipossarcoma de célula redonda mixoide (*n* = 403), leiomiossarcoma (*n* = 1.157), lipossarcoma bem diferenciado ou desdiferenciado (*n* = 992) e histiocitoma fibroso maligno pleomórfico ou mixofibrossarcoma (*n* = 1.484)vistos no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de 1 de julho de 1982 até 30 de junho de 2009.

Como nenhum dos sistemas de graduação existentes é ideal e aplicável a todos os tipos de tumor, o tipo histológico do sarcoma e o subtipo lipossarcoma são geralmente determinantes importantes no prognóstico e nos preditores de padrões de comportamento distintos. O comportamento biológico é atualmente mais bem previsto com base no tipo histológico, grau histológico, tamanho do tumor e profundidade. Embora muitas séries publicadas combinem todos os tipos histológicos de sarcoma, o significado dessa subtipagem é exemplificado pelo lipossarcoma, no qual os cinco subgrupos (bem diferenciados, desdiferenciação, mixoide, de células redondas e pleomórficos) apresentam biologia, padrões de comportamento e resposta à quimioterapia totalmente diferentes.[24-27] Uma clara demonstração adicional é a importância da diferenciação miogênica em sarcomas pleomórficos, que está associada a um risco substancialmente maior de metástase.[28] Em um nomograma pós-operatório com base em um banco de dados de 2.136 pacientes adultos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), foi descoberto que o tipo histológico é um dos mais importantes preditores de mortalidade específica do sarcoma, com tumores malignos da bainha do nervo periférico apresentando o maior risco de mortalidade.[29] Um nomograma com base no lipossarcoma mais recente ainda destaca a importância do subtipo histológico na avaliação da sobrevida específica de doença para o paciente individual.[30]

Fatores de classificação histológica e prognósticos para o resultado

O tipo histológico do sarcoma nem sempre fornece informações suficientes para prever o resultado clínico e, portanto, pode ser inadequado para informar completamente as decisões terapêuticas. A graduação, com base em apenas parâmetros histológicos, avalia o grau de malignidade e a probabilidade de metástase a distância. Vários sistemas de classificação com base em vários parâmetros histológicos foram publicados e provaram ter correlação com o prognóstico. Os dois parâmetros mais importantes parecem ser o índice mitótico e a extensão da necrose tumoral. Em geral, os dois sistemas de graduação mais amplamente utilizados são o sistema do National Cancer Institute (NCI) desenvolvido por Costa *et al.* e o sistema FNCLCC desenvolvido pelo grupo de sarcoma do French Federation of Cancer Centers. Ambos são sistemas de três camadas (alta, intermediária e baixa). Um estudo comparativo desses sistemas de três camadas mostrou uma capacidade ligeiramente aumentada do sistema FNCLCC para prever o desenvolvimento de metástases a distância e mortalidade de tumor em comparação com o sistema do NCI.[31] No entanto, os estudos avaliando a reprodutibilidade do interobservador do sistema FNCLCC mostraram uma concordância de 60% a 75% para o grau do tumor e um acordo de 61% a 75% para o tipo histológico.[32] Este alto nível de desacordo (25% a 40%), mesmo entre os patologistas especialistas em sarcoma, enfatiza a importância de revisão por pares histológicos e a necessidade de desenvolver sistemas mais objetivos para grau e classificação de sarcoma. Na verdade, nem o sistema FNCLCC nem o sistema NCI foram formalmente aprovados pela Organização Mundial da Saúde[24] ou pela Associação de Diretores de Anatomia e Patologia Cirúrgica.

MSKCC tem um interesse de longa duração e experiência no estadiamento e prognóstico de sarcoma de partes moles e desenvolveu um sistema de estadiamento que é altamente preditivo de recidiva sistêmica com base na profundidade, no grau e no tamanho do tumor. No sistema MSKCC, o grau é classificado como alto ou baixo com base no grau de diferenciação do tumor, celularidade, necrose e atividade mitótica. O uso de critérios rigorosos resultou em uma excelente correlação com resultados clínicos em muitos tipos histológicos (p. ex., lipossarcoma, mixofibrossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico [TMBNP]) entre os pacientes em nosso banco de dados prospectivos de sarcoma. Além disso, este sistema evita o dilema de tratamento de um grau intermediário, que na maioria das instituições seria aglomerado com e tratado como um sarcoma de alto grau. Eu reconheço que em certas situações (aproximadamente 5% a 10% dos casos), pode ser difícil a distinção entre tumores de baixo e alto grau, e, portanto, um grau intermediário seria o mais adequado. Esses casos difíceis podem ser graduados mais apropriadamente utilizando-se uma amostragem sistemática por exames. Com um sistema de três camadas, um subgrupo maior de tumores cairá na categoria intermediária, que pode resultar em potencial sobretratamento de pacientes cujos tumores grau 2 podem ser tratados como tumores de alto grau.

Os pesquisadores do MSKCC desenvolveram um nomograma que acrescenta valor prognóstico do tamanho, grau (baixo *versus* alto) e profundidade do tumor, com a adição de idade, local e histopatologia para aprimorar as previsões adicionais de probabilidade de sobrevida específica de sarcoma.[29] Apesar de haver uso disseminado de alguma forma de sistema no diagnóstico e tratamento dos sarcomas, há também acordo que atualmente nenhum sistema de graduação funciona bem para todos os tipos de sarcoma. Por uma série de razões, certos tipos histológicos de sarcoma não se prestam bem à graduação. Para resolver algumas destas questões, o meu grupo desenvolveu recentemente nomogramas específicos de histologia para lipossarcoma,[30] sarcoma sinovial,[33] e GIST[34] que enfatizam a importância de avaliar os parâmetros clínicos e histológicos para melhorar a precisão do prognóstico para o paciente individual. As limitações dos sistemas de graduação presentes enfatizam a necessidade de desenvolver biomarcadores moleculares ou genéticos específicos de histologia que possam ser combinados com variáveis clinicopatológicas convencionais para melhorar a avaliação objetiva e precisa do prognóstico do sarcoma para o paciente individual. Isso permitiria que o médico assistente elaborasse uma estratégia de tratamento adaptada ao risco de um paciente apresentar recaída e potencial para um curso clínico agressivo.

Estadiamento

Os sistemas atuais de estadiamento têm como base as informações histológicas e clínicas. O principal sistema de estadiamento usado para sarcoma de tecidos moles foi desenvolvido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e parece ser clinicamente útil e de valor prognóstico. Este sistema TNM

incorpora o tipo histológico, o grau histológico, o tamanho do tumor, a profundidade, o envolvimento linfonodal regional e metástases a distância. Acomoda duas, três e quatro camadas de sistemas de graduação. O sistema de grau do sarcoma de tecido mole 2010 AJCC (Tabela 33-2) incorpora quatro mudanças principais em comparação com o sistema de grau anterior AJCC 2002 :[35]

Tabela 33-2

Sistema de Estadiamento para Sarcoma de Tecido Mole do American Joint Committee on Cancer 2010

GRAU HISTOLÓGICO (G)	CARACTERÍSTICAS
GX	Grau não pode ser avaliado
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4 (???)	

TUMOR PRIMÁRIO (T)	CARACTERÍSTICAS
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 5 cm em sua maior dimensão*
T1a	Tumor superficial
T1b	Tumor profundo
T2	Tumor >5 cm em sua maior dimensão*
T2a	Tumor superficial
T2b	Tumor profundo

LINFONODOS REGIONAIS (N)	CARACTERÍSTICAS
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
N1+	Metástase em linfonodo regional
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância presentes

Estádio Anatômico e Grupos Prognósticos				
	Grupo Prognóstico			
ESTÁDIO	T	N	M	G
IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

*Tumor superficial está localizado exclusivamente acima da fáscia superficial sem invasão da fáscia; tumor profundo está localizado exclusivamente abaixo da fáscia superficial, superficial à fáscia com invasão da ou pela fáscia, ou ambos superficiais ainda abaixo da fáscia.

†Presença de linfonodos positivos (N1) em tumores M0 é considerada estádio III.

De Edge S, Byrd D, Compton C et al. (eds): AJCC Cancer Staging Manual, ed 7, Nova York, 2010, Springer.

1. Agora exclui os seguintes tipos histológicos: GIST, fibromatose (tumor desmoide), sarcoma de Kaposi e fibrossarcoma infantil.
2. Angiossarcoma, sarcoma de Ewing extraesquelético e dermatofibrossarcoma protuberante foram adicionados à lista de tipos histológicos.
3. A doença N1 foi classificada como estádio III em vez de estádio IV.
4. A graduação foi reformatada de quatro graus, para um sistema de três graus.

O grau histológico é um dos parâmetros mais importantes do sistema de estadiamento e requer uma amostra adequada de biópsia para melhor avaliação do grau. A caracterização inequívoca de grau é difícil em lesões grandes, especialmente nos tumores que podem chegar a 2 a 3 kg ou em tumores como lipossarcoma de célula redonda mixoide, em que apenas a presença de um componente de célula redonda maior ou igual a 5% prevê um comportamento clínico mais agressivo associado a um risco de 50% de metástases a distância. Por outro lado, as lesões muito pequenas, de alto grau, menores que 5 cm de diâmetro máximo têm o risco limitado de doença metastática se forem tratadas apropriadamente no primeiro encontro.

O sistema de estadiamento continua em evolução e ainda não consegue responder adequadamente aos sarcomas localizados no retroperitônio. A análise dos sarcomas de tecidos moles de extremidade primária observados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1 de julho de 1982 a 30 de junho de 2009 sugere que a probabilidade de metástase por estádio é mais bem diferenciada no novo sistema de grau 2010 AJCC (Tabela 33-3). A Figura 33-5 mostra a excelente discriminação por estádio para distante sobrevida livre de recidiva usando o sistema AJCC 2010. É importante salientar que os sistemas de estadiamento (1) aplicam-se ao risco de metástase, à sobrevida específica de doenças ou sobrevida global e (2) estão confinados quase exclusivamente a lesões nas extremidades. Ainda não há sistema de estadiamento adequado para lesões intra-abdominais ou retroperitoneais.

Tabela 33-3

Sarcoma de Tecidos Moles Primários nos Membros: Metástases a Distância pelo American Joint Committee on Cancer Stage*

ESTÁDIO	N° TOTAL DOS PACIENTES	METÁSTASES A DISTÂNCIA (%)
Sistema de Estadiamento (1997)		
1A	136	2 (1%)
1B	28	3 (11%)
2A	224	28 (13%)
2B	362	72 (20%)
2C	33	13 (40%)
3A	302	105 (35%)
3B	325	156 (48%)
Sistema de Estadiamento (2002)		
1	388	33 (9%)
2	395	85 (22%)
3	627	261 (42%)
Sistema de Estadiamento (2010)*		
1	739	49 (7%)
2	507	99 (20%)
3	1.022	467 (46%)

*Exclui desmoides e dermatofibrossarcoma protuberante.

Do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1 de julho de 1982 a 30 de junho de 2009.

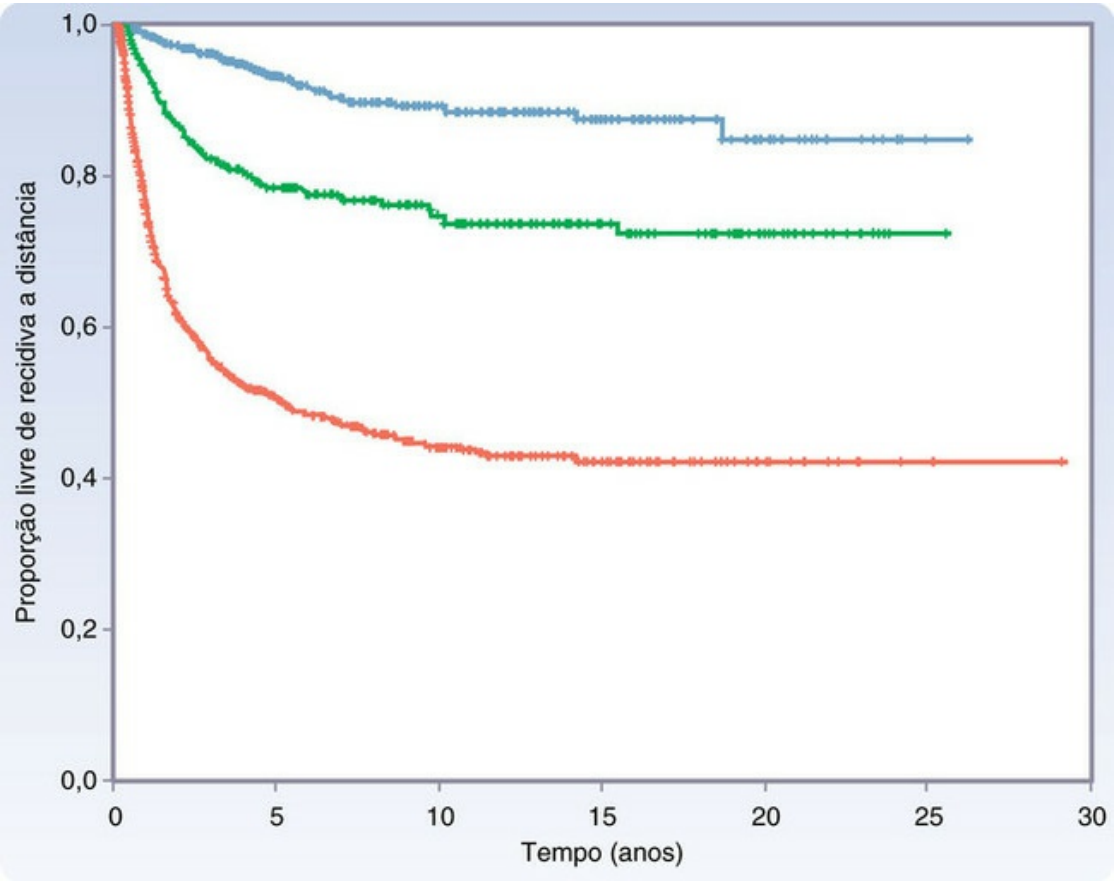


FIGURA 33-5 Sobrevida livre de recidiva a distância para os pacientes com sarcoma de partes moles primários nos membros (*n* = 2.263) por estádio do AJCC 2010 vistos no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de 1 de julho de 1982 a 30 de junho de 2009 (exclui desmoides e dermatofibrossarcoma protuberante).

Tratamento

Sarcomas de Extremidades e Superficiais do Tronco

Embora a cirurgia permaneça como a principal modalidade terapêutica para o sarcoma de partes moles, a amplitude da intervenção, juntamente com a combinação ideal de rádio e quimioterapia, ainda é controversa. As variáveis de prognóstico clínicos importantes e patológicos devem ser utilizadas pelo cirurgião para elaborar o plano terapêutico mais eficaz para cada caso, individualmente, com base nos padrões determinados de extensão de certos tipos histológicos de sarcoma: a intenção é minimizar a recidiva local, maximizar a função e melhorar a sobrevida total. Os algoritmos para o tratamento dos sarcomas de partes moles são mostrados na Figura 33-6. A excisão cirúrgica permanece como a modalidade dominante da terapia curativa. Sempre que possível, devem ser realizados os procedimentos poupadores de membro e função. Como todo o tumor é removido, os procedimentos menos radicais não foram demonstrados para recidiva local ou resultado adverso.[36] O objetivo cirúrgico deve ser a remoção completa do tumor, com margens negativas e preservação máxima da função. Além disso, quando possível, os tumores devem ser excisados com 1 a 2 cm de tecido normal por causa da propensão para disseminação local despercebida. Por outro lado, o sacrifício deliberado das principais estruturas neurovasculares pode geralmente ser evitado, desde que o cirurgião conceda atenção rigorosa à dissecção e à preservação de barreiras fasciais intactas.

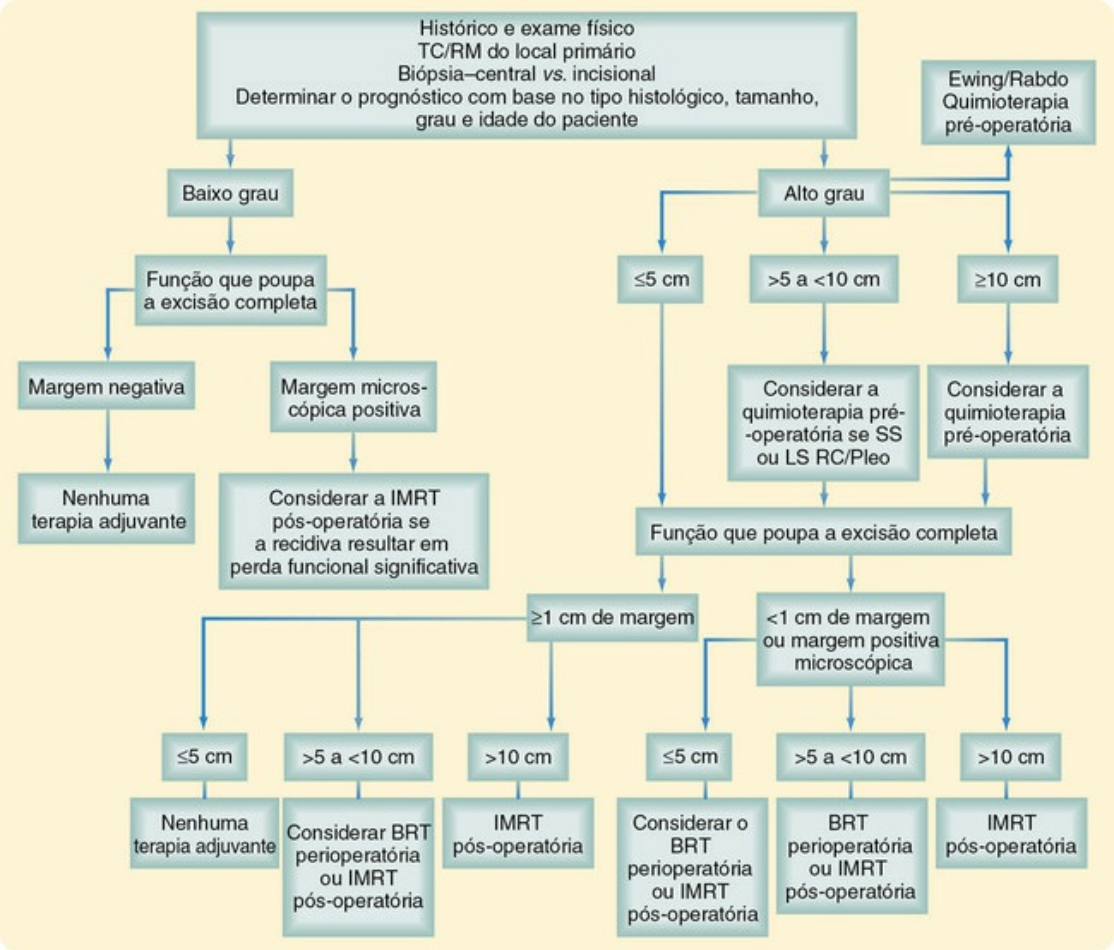


FIGURA 33-6 Algoritmo para o tratamento do sarcoma de partes moles primário (sem metástase) de extremidade ou tronco usando uma fatores biológicos (p. ex., tamanho e grau do tumor). *BRT*, Braquiterapia; *EBRT*, radioterapia com feixe externo; *RC/Pleo LS*, lipossarcoma de célula redonda pleomórfica.

A ressecção do osso é raramente necessária, dada a baixa incidência de invasão óssea direta para o sarcoma de partes moles. Para os sarcomas que se aproximam intimamente do osso, o periósteo, se removido intacto, serve como margem fascial suficiente. A extensão da ressecção é muitas vezes determinada pelo tipo histológico. Por exemplo, os tipos histológicos como mixofibrossarcoma (antigamente denominado MFH mixoide), um tumor que predomina nas extremidades de pacientes mais velhos, muitas vezes são multifocais e podem-se disseminar a distâncias consideráveis ao longo dos planos fasciais. Assim, o plano cirúrgico deve ser concebido para abranger todas as regiões suspeitas de realce na RM e estas áreas devem ser excisadas com extensas margens laterais de (2 a 3 cm) e margens de 1 a 2 cm de tecido mole profundo se isso pode ser realizado com mínima perda funcional. A ressecção mais extensa é, sem dúvida, a amputação. Isso raramente é indicado no sarcoma de tecidos moles, porque, no momento, as operações poupadoras são possíveis em 95% dos pacientes. A experiência dos últimos 27 anos no MSKCC aponta que o índice de 50% de amputação no final da década de 1960 reduziu-se, hoje, para menos de 5%. A amputação deve ser reservada principalmente para pacientes com tumores que não podem ser completamente ressecados por outros meios, que são sem evidência de doença metastática e que têm a propensão para a boa reabilitação funcional a longo prazo. Geralmente, são pacientes com tumores grandes e de baixo grau que causam deformidade funcional e estética que pode ser livrada de sintomas e doença por meio da amputação.

A eficácia da radioterapia adjuvante para melhorar o controle local é claramente demonstrada, não apenas pelos dados retrospectivos,[37] mas também por dois estudos prospectivos e randomizados que compararam a operação isolada com cirurgia e radioterapia.[38,39] Isso inclui o uso de braquiterapia para lesões de alto grau ou radioterapia com feixe externo para lesões grandes (>5 cm) de alto ou baixo grau.

Para sarcomas de alto grau subcutâneos ou intramusculares menores que 5 cm ou qualquer sarcoma de baixo grau, a cirurgia isolada deve ser considerada se a excisão ampla adequada com uma boa bainha de 1 cm de gordura e músculo puder ser alcançada. Para certos tipos histológicos de baixo grau, as margens de 1 cm não são necessárias para o controle local excelente. No caso de lipomas atípicos ou lipossarcoma bem diferenciado das extremidades, apenas a excisão completa, com uma margem mínima circundante é necessária, porque a maioria desses pacientes não irá recorrer após uma excisão com margem positiva limitada ou microscópica, já que a excisão é completa. Assim, a radioterapia raramente é indicada para este tipo histológico a menos que haja um componente significativo esclerosante combinado com uma margem positiva microscópica.[26] Para a maioria dos tipos de sarcoma de alto grau profundo e maiores que 5 cm, se a margem de excisão é estreita, particularmente com envolvimento extramuscular, ou se uma recidiva local resultaria no sacrifício de um feixe neurovascular pincipal ou amputação, então a radioterapia adjuvante deve ser adicionada à ressecção cirúrgica para reduzir a probabilidade de falha local.[39] Independentemente do grau, a irradiação pós-operatória é provavelmente usada mais do que o estritamente necessário. Vários estudos mostraram que um subgrupo significativo de sarcomas subcutâneos e intramusculares pode ser tratado por excisão ampla sozinha, com uma taxa de recidiva local de apenas 8% a 20%.[40-42]

A relevância da quimioterapia dependerá do tipo histológico do sarcoma. A quimioterapia neoadjuvante quase sempre é indicada para o tratamento de sarcoma de Ewing–PNET e rabdomiossarcoma, por causa do alto risco de metástase microscópica no momento do diagnóstico e a alta taxa de resposta com essa terapia. O potencial de cura desses tipos de tumor de célula redonda azul, pequena e sensível à quimioterapia é inversamente proporcional ao volume e à disseminação da doença no momento do diagnóstico inicial. Para pacientes com outros tipos histológicos de sarcoma de alto grau, o papel da quimioterapia permanece controverso. Isso ocorre porque, dada a raridade destes tumores, os testes randomizados têm populações de pacientes relativamente pequenas com tipos histológicos ou subtipos de grupos heterogêneos. Quatorze ensaios randomizados de fase III examinaram a eficácia da quimioterapia adjuvante pós-operatória *versus* nenhum tratamento para aumentar a sobrevida em pacientes com sarcoma de tecido mole de alto risco e doença localizada. A maioria desses estudos foi realizada entre 1977 e 2000, e todos utilizaram combinações de antraciclinas com dacarbazina ou ifosfamida ou doxorrubicina como agente único.[43,44] Na maioria dos estudos, um menor risco de recidiva local foi observado em pacientes que recebem quimioterapia adjuvante. Alguns estudos demonstraram menor risco de progressão metastática, mas apenas alguns relataram períodos maiores de sobrevida.

Uma metanálise de todos os estudos publicados confirmou um risco significativamente menor de recaída, local ou metastática, mas com apenas 4% (insignificantes) de menor risco de morte.[43] Um estudo mais recente do Grupo Italiano de Sarcoma mostrou uma duração significativamente maior de sobrevida geral para pacientes com sarcoma de alto risco de extremidades que recebem quimioterapia adjuvante com ifosfamida,[44] mas o benefício de sobrevida global não foi mantido com acompanhamento adicional. Assim, em uma população não selecionada de pacientes com sarcoma de alto grau de partes moles, a quimioterapia adjuvante não demonstrou sua capacidade de melhorar a sobrevida global ou sobrevida livre de recidiva e raramente é indicada, exceto em um ensaio clínico. Atualmente, há uma necessidade urgente de selecionar pacientes com tipos de sarcoma mais suscetíveis de serem beneficiados a partir da quimioterapia e testar este subgrupo de pacientes prospectivamente com um braço de controle. O uso pré-operatório de combinação de quimioterapia neoadjuvante (geralmente com doxorrubicina [Adriamicina] e ifosfamida) para sarcoma de tecidos moles em adultos tem várias vantagens potenciais, particularmente para o tratamento de tumores localmente avançados:

1. Pode ser realizado para facilitar a operação subsequente.
2. Permite tratar a doença micrometastática antes que ela adquira resistência.
3. Mantém a vascularização intacta para a aplicação mais bem-sucedida dos fármacos.
4. Possibilita a avaliação da resposta terapêutica ou a resistência ao tratamento empregado.

Uma análise retrospectiva de pacientes com sarcoma de extremidade de alto grau de bancos de dados prospectivamente adquiridos de pacientes do MSKCC e do Dana Farber Cancer Institute (DFCI) foi usada para determinar o impacto da quimioterapia neoadjuvante no resultado.[45] Um modelo de Cox estratificado de riscos proporcionais foi utilizado para comparar a sobrevida específica da doença de 74 pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e cirurgia com 282 pacientes tratados apenas com a cirurgia e para contabilizar as diferenças nos fatores prognósticos conhecidos (p. ex., tamanho, histologia, idade). A quimioterapia neoadjuvante foi associada a uma melhora geral na sobrevida específica da doença para a coorte completa dos pacientes; essa melhora parecia ser conduzida pelo benefício da quimioterapia

neoadjuvante em pacientes com sarcomas nas extremidades maiores que 10 cm. Neste grupo de alto risco, houve uma melhora de 21% na sobrevida específica da doença em três anos. Por outro lado, nenhuma associação foi observada entre melhora na sobrevida específica da doença em pacientes com sarcomas nas extremidades entre 5 e 10 cm. Também houve uma tendência de melhora na sobrevida livre de recidiva em pacientes com tumores maiores que 10 cm tratados com quimioterapia neoadjuvante. A quimioterapia à base de doxorrubicina e ifosfamida parece estar associada à melhora na sobrevida específica de doença em pacientes com extremidade grande, alto grau de lipossarcoma[25] e, mais recentemente, sarcoma sinovial.[46] Juntos, esses resultados sugerem que a quimioterapia neoadjuvante pode ser justificada para pacientes de alto risco cuidadosamente selecionados com grandes tumores de alto grau.

Sarcomas Retroperitoneais e Viscerais

A maioria dos pacientes apresenta uma massa abdominal assintomática, embora, ocasionalmente, a dor esteja presente. Sintomas menos comuns incluem sangramento gastrointestinal, obstrução incompleta e sintomas neurológicos relacionados com invasão retroperitoneal ou pressão em estruturas neurovasculares. A perda de peso é incomum, de modo que costuma ser normal o diagnostico incidental. Casos importantes de diagnóstico diferencial, particularmente na juventude, abrangem a presença de tumor de células germinativas, linfoma ou tumor retroperitoneal primário oriundos da glândula adrenal. Muitas lesões irão evoluir, no entanto, para tumores de origem mesenquimal, tanto benignos como malignos. A TC continua a ser a principal modalidade para avaliação dos sarcomas retroperitoneais e viscerais. Ambos contabilizam, juntos, 35% de todos os sarcomas. Os tipos histológicos mais comuns no retroperitônio são lipossarcoma, leiomiossarcoma e TMBNP. Em localização visceral, o GIST, o leiomiossarcoma e o desmoide são os tipos histológicos mais comuns (Fig. 33-2) Aproximadamente 55% dos lipossarcomas retroperitoneais serão bem diferenciados e de baixo grau, com aproximadamente 40% dos pacientes evidenciando alto grau na apresentação primária.

Para lesões retroperitoneais e viscerais, a cirurgia permanece a modalidade terapêutica dominante,[27,47] com os fatores prognósticos mais importantes para a sobrevida no sarcoma retroperitoneal sendo a totalidade da ressecção, o subtipo histológico e o grau. Embora a ressecção dos órgãos adjacentes seja comum,[27] a prova de que a ressecção mais extensa dos órgãos adjacentes tem um impacto na sobrevida a longo prazo que parece ser limitada. Apesar da conduta cirúrgica agressiva, o controle local ainda constitui um problema importante, e os tumores multifocais e irressecáveis recidivam em muitos pacientes, principalmente naqueles com lipossarcoma. O papel da radioterapia para sarcoma retroperitoneal não está bem definido e precisa de investigação adicional. Em teoria, a irradiação pré-operatória ou pós-operatória para esse local é desejável, mas, na realidade, muitas vezes não é possível liberar a radioterapia em dose plena (60 a 66 Gy) para áreas de risco, porque a dose é limitada por grande volume de tratamento necessário e sensibilidade dos tecidos normais adjacentes, como intestino, rim, fígado e medula espinal.

A braquiterapia e a radioterapia intraoperatória podem ser empregadas, no momento da ressecção cirúrgica, para tratar uma área localizada com risco elevado de doença residual micro ou macroscópica, quando a excisão cirúrgica adicional não for possível. Entretanto, deve-se tomar cuidado para evitar morbidade e mortalidade excessivas que poderiam resultar da braquiterapia agressiva, especialmente quando combinada com a radioterapia com feixe externo. Portanto, a abordagem de radiação ideal é aquela que possa escalar a dose de radiação pré-operatória. Com a radiação convencional, é impossível escalonar a radioterapia pré-operatória além de 5.040 cGy sem adquirir toxicidade excessiva. No entanto, com a abordagem de radioterapia modulada com intensidade pré-operatória com dose moderada (IMRT, do inglês, *intensity-modulated radiation therapy*), obtém-se a dose escalonada nas áreas de maior risco. Todo o volume tumoral receberá 5.040 cGy, respeitando-se a tolerância; ao mesmo tempo, as estruturas posteriores, onde não há intestino, receberão 6.000 cGy. Ainda permanece por ser determinado se a IMRT pré-operatória melhora o controle local, e portanto a sobrevida, comparada com a ressecção isolada em pacientes com sarcoma retroperitoneal primário.

Os tipos histológicos prevalentes em locais retroperitoneais e viscerais (p. ex., lipossarcoma bem diferenciado ou desdiferenciação, leiomiossarcoma, TMBNP, GIST) tipicamente têm taxas muito baixas de resposta à quimioterapia citotóxica tradicional. Assim, a quimioterapia tradicional raramente é indicada para sarcomas retroperitoneais e viscerais operáveis. Dadas as limitações e toxicidades associadas à quimioterapia citotóxica, a ênfase atual desenvolve novas drogas-alvo racionais dirigidas contra, por exemplo, a tirosina quinase de receptor KIT ou PDGFRA, que é ativado em muitos GIST. Os GIST são neoplasias mesenquimais mostrando a diferenciação para células intersticiais de Cajal e são tipicamente

caracterizados pela expressão da tirosina quinase de receptor KIT (CD117). Os estudos estabeleceram que as mutações ativadoras do *KIT* ou *PDGFRA* estão presentes em até 92% dos GIST e provavelmente desempenham um papel fundamental no desenvolvimento destes tumores.[9,10] Juntamente com atividade mitótica, subtipo histológico e tamanho, o tipo e a localização da mutação *KIT* são prognósticos de sobrevida em pacientes com GIST.[48]

O imatinib é um inibidor competitivo das tirosinas quinases BCR-ABL, KIT e PDGFR. Em estudos pré-clínicos, imatinib foi ativo contra isoformas mutantes de KIT comumente encontradas no GIST.[11] Um estudo de fase II demonstrou taxas de resposta substanciais e benefícios clínicos do imatinib em pacientes com GIST avançado e metastático,[12] um grupo tipicamente com alta resistência à quimioterapia convencional baseada em doxorrubicina-ifosfamida. Um total de 147 pacientes foi designado aleatoriamente para receber 400 mg ou 600 mg de imatinib diariamente. No geral, 79 pacientes (53,7%) tiveram uma resposta parcial e 41 (27,9%) apresentavam doença estável. Nenhum paciente apresentou resposta completa ao tratamento. A resistência inicial ao imatinib foi observada em 20 pacientes (13,6%). A terapia foi bem tolerada, embora tenham-se tornado comuns edemas de intensidade leve a moderada, diarreia e fadiga. A hemorragia gastrointestinal ou intra-abdominal ocorreu em aproximadamente 5% dos pacientes. Não foram demonstradas diferenças significativas nos efeitos tóxicos ou nas respostas entre as duas doses. Assim, a inibição da via de transdução de sinal KIT com benefícios de inibidores tirosina quinase beneficiou mais de 80% dos pacientes com GIST avançado. Estudos têm demonstrado consistentemente que os pacientes com GIST portadores das mutações de éxon 11 KIT alcançam as melhores respostas à terapia com imatinib e sobrevida livre de progressão e média geral maior em comparação com outras mutações GIST. Por exemplo, a presença de mutações de ativação no éxon 9 KIT é um fator prognóstico adverso para a resposta ao imatinib, aumentando o risco relativo de progressão em 171% e o risco relativo de morte em 190%, comparada com as mutações do éxon 11 em uma análise dos 377 GIST de pacientes em um estudo de fase III.[49] Em pacientes com mutações do éxon 9 KIT, o tratamento com dose maior de imatinib (800 mg/dia) resultou em uma média significativamente superior de sobrevida livre de progressão em relação ao tratamento com imatinib 400 mg/dia, com uma redução de 61% no risco relativo de progressão.[49] Esses resultados apoiam a noção de que pacientes com mutações do éxon 9 KIT podem obter benefício particular de altas doses de imatinib em comparação com os pacientes com outras mutações, e destacam a importância dos testes mutacionais para pacientes com GIST, antes do início da terapia com inibidores da tirosina quinase.

O papel da terapia com imatinib em cenários adjuvantes para o tratamento do GIST foi avaliado em um estudo multicêntrico controlado por placebo, duplo-cego e randomizado em fase III.[50] Os pacientes elegíveis tiveram ressecção macroscópica de um GIST primário, que era de pelo menos 3 cm e positivo para a proteína KIT por imuno-histoquímica. Os pacientes foram randomizados para imatinib 400 mg (n = 359) ou para placebo (n = 354) diariamente durante um ano após a ressecção cirúrgica. Com um acompanhamento médio de pacientes sobreviventes de 19,7 meses, a sobrevida livre de recidiva estimada após um ano foi de 98% (95% índice de confiança [CI], 96-100) no grupo do imatinib *versus* 83% (IC 95%, 78-88) no grupo do placebo. Neste momento, não há diferença na sobrevida global. Um tempo maior de acompanhamento do paciente é necessário para estabelecer se o imatinib adjuvante aumenta a taxa de cura da cirurgia isoladamente para GIST primário localizado. Resistência adquirida é um evento frequente em pacientes com GIST metastático que inicialmente respondem ao imatinib. A progressão do GIST ocorre em uma média de 18 a 24 meses,[51] geralmente a partir do desenvolvimento de uma mutação secundária no gene KIT.[52]. Uma vez que a progressão clínica se desenvolve, as doses elevadas de imatinib ou sunitinib (um inibidor de tirosina quinase multialvo) pode restaurar a resposta GIST em alguns pacientes, pelo menos temporariamente.[53]

Dados os problemas com o desenvolvimento de resistência adquirida no contexto de doença avançada, permanece por ser determinado se o tratamento precoce com terapia com imatinib no cenário adjuvante também levará ao desenvolvimento de clones resistentes ou virá para completar a erradicação de doença microscópica subclínica. Assim, o papel do imatinib adjuvante para o tratamento do GIST primário localizado e a duração ideal do tratamento permanecem um assunto de debate. Até que haja dados adicionais de acompanhamento é prudente sugerir que a terapia adjuvante com imatinib só deva ser administrada em ensaios clínicos.

Tratamento da Doença Recorrente

Apesar do tratamento poupador de multimodalidade ideal para sarcoma de partes moles das extremidades, um número significativo de pacientes desenvolverá metástase a distância. Para lesões nos membros, o sítio mais comum de metástase é o pulmão. É o único local de recidiva em aproximadamente metade dos pacientes. As metástases extrapulmonares são relativamente incomuns e, em geral, ocorrem como manifestação tardia da doença amplamente disseminada. Os pacientes cujos tumores primários são controlados, ou controláveis, que não exibem doença extratorácica, que são clinicamente adequados para a toracotomia e nos quais a ressecção completa de todas as doenças pulmonares parece possível, devem submeter-se à toracotomia, com a intenção de ressecar toda a doença. Os pacientes com metástases pulmonares irressecáveis ou sarcoma metastático extrapulmonar em mais de um único sítio exibem prognóstico uniformemente ruim e são mais bem tratados com quimioterapia sistêmica. O papel da quimioterapia no sarcoma avançado é controverso e, atualmente, o tratamento do sarcoma metastático representa a terapia paliativa, mas não curativa.

Os medicamentos atuais ativos que possuem índices de resposta significativos incluem doxorrubicina, ifosfamida e dacarbazina, mas nenhum teve um impacto importante sobre a sobrevida a longo prazo. A combinação de mesna, ifosfamida, doxorrubicina e dacarbazina (MAID) mostrou uma taxa de resposta de 47% e uma taxa de resposta completa de 10%. Estudos clínicos prospectivos randomizados em regimes de combinação de quimioterapia como MAID e outras combinações de ifosfamida–doxorrubicina com suporte de citocina mostraram estatisticamente melhores taxas de resposta antitumoral. No entanto, estas não se traduzem em progresso na sobrevida e ocorrem à custa de toxicidade aumentada e redução na qualidade de vida. Em uma análise de 1.897 pacientes com sarcomas de tecidos moles primários nos membros, metástases a distância isoladas no pulmão desenvolveram-se em 508 pacientes (27%) e 138 (7%) receberam metastasectomia pulmonar.[54] A sobrevida específica pós-metástase de cinco anos para pacientes submetidos à ressecção pulmonar para sarcoma de partes moles metastática da extremidade era de 29% em comparação com os 6% para os pacientes com doença clinicamente irressecável tratados apenas com quimioterapia. No grupo submetido à metastasectomia pulmonar, a quimioterapia pré-operatória não teve nenhum impacto sobre a sobrevida específica da doença ou sobrevida livre de progressão dos pacientes submetidos à ressecção pulmonar para o sarcoma de partes moles em extremidade metastática em comparação com os pacientes tratados só com metastasectomia. Os fatores independentes na análise multivariada que foram estatisticamente associados à sobrevida específica da doença prolongada e pós-metástase foram metastasectomia pulmonar completa (P = 0,026; taxa de risco [*Hazard ratio*] = 0,52) e intervalo livre de doença por mais de um ano (P = 0,014; HR = 0,53). Portanto, a ressecção pulmonar isolada, sem quimioterapia convencional, deve ser considerada uma abordagem com base em evidências e válida para pacientes com sarcoma metastático nas extremidades.

Apesar das melhoras nas técnicas de imagem e cirúrgicas e o uso de terapia multimodal, a recidiva local permanece um problema significativo para os pacientes com sarcoma de partes moles nas extremidades. A taxa de recidiva local após o tratamento do sarcoma primário nos membros varia de 6% a 20% em séries publicadas. [37,40] A recidiva local em uma extremidade primária geralmente se apresenta como uma massa nodular ou uma série de nódulos que se originam na cicatriz cirúrgica. O tratamento destas recidivas locais pode ser desafiador, pois pode ser difícil planejar um plano cirúrgico que abranja todo o leito tumoral previamente ressecado e manter uma função suficiente. Em geral, aproximadamente 80% dos pacientes com recidiva local podem ser eficazmente tratados com cirurgia poupadora. Em uma análise de 1.421 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para sarcoma primário de membros no MSKCC entre 1982 e 2002, um total de 179 (13%) desenvolveu subsequentemente recidivas locais e isoladas e foi submetido à ressecção cirúrgica completa.[55] O intervalo médio para recidiva inicial foi de 16 meses; 65% desenvolveram recidiva local após dois anos e 90% aos quatro anos. Os fatores prognósticos independentes de sobrevida específica da doença após a recidiva local foram grau histológico alto, tamanho grande, recidiva local do tumor e curto intervalo local livre de recidiva. Pacientes que desenvolveram recidiva local maior que 5 cm em menos de 16 meses apresentaram uma sobrevida específica da doença de quatro anos de 18%, em comparação com 81% para os pacientes que desenvolveram a recidiva local menor que 5 cm em mais de 16 meses. Um paciente que apresente uma grande recidiva local que se desenvolve em um curto intervalo deve ser considerado como tendo um tumor biologicamente agressivo, com uma alta mortalidade específica do tumor. Estes pacientes de alto risco, dependendo de seu tipo histológico, podem ser excelentes candidatos para terapia neoadjuvante sistêmica.

A recidiva local após ressecção completa do lipossarcoma retroperitoneal primária é comum, com 50% de bem diferenciados e 80% dos tumores recorrentes em até cinco anos.[27] As recidivas retroperitoneais

são frequentemente detectadas na triagem de rotina com imagens ou os pacientes podem apresentar dor ou sintomas inespecíficos. Após uma investigação para determinar a extensão da doença, os pacientes com recidiva local isolada devem ser cuidadosamente avaliados para rerressecção.

A quimioterapia atual é ineficaz para a maioria dos pacientes e a toxicidade limita a dosagem adequada por radioterapia, então a ressecção cirúrgica continua sendo a modalidade de tratamento mais eficaz. A decisão mais difícil no lipossarcoma retroperitoneal é selecionar os pacientes mais suscetíveis de se beneficiar da reoperação e o momento da reoperação; um período de monitoração alerta costuma ser apropriado. Uma análise recente de 105 pacientes que tiveram pelo menos uma recidiva local após a ressecção completa de um lipossarcoma retroperitoneal primário no MSKCC foi realizada para apontar os fatores que determinam a sobrevida e poderiam ajudar na seleção de pacientes mais suscetíveis ao benefício da cirurgia. [56] Desses 105 pacientes, 61 passaram por ressecção completa na primeira recidiva local. O tamanho de recidiva local, a variante e o grau histológico primário, e a velocidade de crescimento de recidiva local foram descobertos como preditores independentes de sobrevida específica da doença. Apesar do tratamento cirúrgico agressivo, os pacientes com uma taxa de crescimento de recidiva local de mais de 1 cm/mês foram associados a resultados adversos, semelhantes aos de pacientes não tratados com ressecção. Apenas os pacientes com taxas de crescimento de recidiva local menor que 0,9 cm/mês foram associados a melhor sobrevida após a ressecção agressiva de recidiva local.

Com base nesses resultados, para pacientes que apresentam crescimento e recidiva locais assintomáticos e taxas superiores ou iguais a 1 cm/mês, eu agora recomendo o tratamento com quimioterapia sistêmica ou novos testes de terapia direcionada. A cirurgia é considerada apenas para este subgrupo se os pacientes desenvolvem sintomas que não respondem ao tratamento médico, como obstrução ou sangramento. Para pacientes com taxas de crescimento de recidiva local menor que 1 cm/mês, a cirurgia imediata é recomendada para todos os pacientes sintomáticos e assintomáticos cuja recidiva local incide sobre as estruturas críticas, particularmente se um crescimento adicional resultar na necessidade de sacrificar órgãos críticos ou de o tumor ter uma aparência sólida na TC (suspeita de desdiferenciação). Muitos pacientes assintomáticos com uma recidiva local parecendo bem diferenciada que está bem longe de estruturas críticas podem ser seguramente seguidos por qualquer terapia e monitorados para determinar se ela se desenvolve em outros locais da doença antes da recomendação da ressecção cirúrgica. Tal abordagem pode estender o intervalo entre as ressecções cirúrgicas e transmite ao cirurgião mais confiança de que todos os locais conhecidos da doença estão sendo englobados com o procedimento planejado.

Resumo

Os sarcomas de tecidos moles são relativamente raros, com uma incidência anual de aproximadamente 10.600 casos nos Estados Unidos. A terapia primária baseia-se na ressecção cirúrgica com margem adequada de tecido normal. Em pacientes de alto risco, o controle local progride com a radioterapia pós-operatória. Os índices de recidiva locais variam, dependendo do sítio anatômico. Nas lesões da extremidade, 15% dos pacientes desenvolverão a doença localmente recorrente, com uma média de intervalo livre de doença de 18 meses. Os resultados do tratamento para a recidiva localizada nos membros podem aproximar-se daqueles para a doença primária. As metástases pulmonares isoladas podem ser ressecadas, com taxas de sobrevida em cinco anos de 30% após a ressecção completa. A quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante não provou resultar em maior tempo de sobrevida após ressecção adequada do sarcoma primário. Nos pacientes com sarcomas retroperitoneais e viscerais, a ressecção completa se mantém como o fator dominante no resultado. Oposto ao ocorrido nas extremidades, a recidiva nesse local constitui causa comum de morte. Os pacientes com metástases pulmonares irressecáveis ou sarcoma metastático extrapulmonar apresentam prognóstico uniformemente ruim e são mais bem tratados com quimioterapia sistêmica. Há uma necessidade urgente de se desenvolver novas terapias direcionadas que sejam específicas para tipos histológicos e moleculares para mais de 4.000 pacientes que morrem anualmente de formas inoperáveis de sarcoma de partes moles.

Leituras sugeridas

Baldini, E. H., Goldberg, J., Jenner, C., et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol*. 1999; 17:3252–3259.

Pisters, P. W., Pollock, R. E., Lewis, V. O., et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann*

Surg. 2007; 246:675–681. *Estes estudos sugerem que pode haver um subgrupo de pacientes selecionados com sarcoma de partes moles nos quais a cirurgia conservadora da função realizada cuidadosamente pode servir como terapia definitiva e nos quais a radioterapia adjuvante pode não ser necessária.*

Brennan, M. F., Lewis, J. J. *Diagnosis and management of soft tissue sarcoma*. London: Martin Dunitz; 2002.

Brennan, M. F., Singer, S., Maki, R. G., O'Sullivan, B. Sarcomas of the soft tissues and bone. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1584.

Singer, S., Demetri, G. D., Baldini, E. H., Fletcher, C. D.M. Management of soft-tissue sarcomas: An overview and update. *Lancet Oncol*. 2000; 1:75–85. *Estas revisões resumem o assunto em uma única monografia ou texto.*

Antonescu, C. R., Besmer, P., Guo, T., et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:4182–4190.

Dematteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1097–1104.

Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347:472–480.

Heinrich, M. C., Corless, C. L., Demetri, G. D., et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4342–4349.

Singer, S., Rubin, B. P., Lux, M. L., et al. Prognostic value of *KIT* mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3898–3905. *Estes estudos demonstram a importância da ativaçãode KIT e PDGFRA e das mutações na patogênese do GIST e a justificativa para aplicação de inibidores de KIT tirosina quinase para terapia-alvo do GIST. A importância do tipo de mutação KIT para predizer a resposta ao imatinib e o desenvolvimento de mutações secundárias como um mecanismo de resistência adquirida ao imatinibe é descrita nas referências Antonescu e Heinrich. Os resultados iniciais de um estudo randomizado de fase III com uso de imatinib adjuvante após ressecção de tumor GIST primário localizado são apresentados na referência Dematteo.*

Park, J. O., Qin, L. X., Prete, F. P., et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: The one centimeter per month rule. *Ann Surg*. 2009; 250:977–982.

Singer, S., Antonescu, C. R., Riedel, E., et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003; 238:358–370. *Estes estudos proporcionam uma descrição extensa de fatores de evolução e prognóstico para pacientes com lipossarcomas retroperitoneais primários e recorrentes localmente.*

Pisters, P., Leung, D., Woodruff, J., et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1996; 14:1679–1689. *Este relatório fornece dados sobre fatores prognósticos para sarcoma de partes moles das extremidades de uma grande série de instituição única.*

Pisters, P. W., Harrison, L. B., Leung, D. H., et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14:859–868.

Yang, J. C., Chang, A. E., Baker, A. R., et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998; 16:197–203. *Estes estudos confirmam o benefício da radioterapia adjuvante em pacientes com sarcoma local de extremidade completamente ressecado.*

Referências bibliográficas

1. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. Cancer statistics. *2009. CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225–249.
2. Malkin, D., Li, F. P., Strong, L. C., et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250:1233–1238.
3. Kleinerman, R. A., Tucker, M. A., Tarone, R. E., et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2272–

2279.
4. Fletcher, O., Easton, D., Anderson, K., et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:357–363.
5. Kirova, Y. M., Gambotti, L., De Rycke, Y., et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: A large-scale, single-institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:359–363.
6. Gladdy RA, Qin L, Moraco N, et al. Do radiation associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? J Clin Oncol. In Press.
7. Tuomisto, J., Pekkanen, J., Kiviranta, H., et al. *Dioxin cancer risk—example of hormesis? Dose Response*. 2006; 3:332–341.
8. Tuomisto, J. T., Pekkanen, J., Kiviranta, H., et al. Soft-tissue sarcoma and dioxin: A case-control study. *Int J Cancer*. 2004; 108:893–900.
9. Heinrich, M. C., Corless, C. L., Duensing, A., et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003; 299:708–710.
10. Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279:577–580.
11. Tuveson, D. A., Willis, N. A., Jacks, T., et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: Biological and clinical implications. *Oncogene*. 2001; 20:5054–5058.
12. Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347:472–480.
13. Antonescu, C. R., Leung, D. H., Dudas, M., et al. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma: A multifactorial study with prognostic implications. *Am J Pathol*. 2000; 156:977–983.
14. Perrone, F., Tamborini, E., Suardi, S., et al. Re: Oda et al. Frequent alteration of p16INK4a/p14ARF and p53 pathways in the round cell component of myxoid/round cell liposarcoma: p53 gene alterations and reduced p14ARF expression both correlate with poor prognosis. *J Pathol*. 2005; 207:410–421.
15. Huang, H. Y., Illei, P. B., Zhao, Z., et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: A highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol*. 2005; 23:548–558.
16. Ladanyi, M., Antonescu, C. R., Leung, D. H., et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res*. 2002; 62:135–140.
17. Sorensen, P. H., Lynch, J. C., Qualman, S. J., et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2672–2679.
18. Maki, R. G., Awan, R. A., Dixon, R. H., et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer*. 2002; 100:623–626.
19. McArthur, G. A., Demetri, G. D., van Oosterom, A., et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005; 23:866–873.
20. Antonescu, C. R., Yoshida, A., Guo, T., et al. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2009; 69:7175–7179.
21. Maki, R. G., D'Adamo, D. R., Keohan, M. L. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3133–3140.
22. Margaritora, S., Porziella, V., D'Andrilli, A., et al. Pulmonary metastases: Can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21:1111–1114.
23. Tateishi, U., Yamaguchi, U., Seki, K., et al. Bone and soft-tissue sarcoma: Preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology*. 2007; 245:839–847.
24. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In: Fletcher C., Unni K., Mertens F., eds. *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2002:427.
25. Eilber, F. C., Eilber, F. R., Eckardt, J., et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg*. 2004; 240:686–695.
26. Kooby, D. A., Antonescu, C. R., Brennan, M. F., et al. Atypical lipomatous tumor/well-

differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: Importance of histological subtype with treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:78–84.
27. Singer, S., Antonescu, C. R., Riedel, E., et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003; 238:358–370.
28. Massi, D., Beltrami, G., Capanna, R., et al. Histopathological re-classification of extremity pleomorphic soft tissue sarcoma has clinical relevance. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:1131–1136.
29. Kattan, M., Leung, D., Brennan, M. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncology*. 2002; 20:791–796.
30. Dalal, K. M., Kattan, M. W., Antonescu, C. R., et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006; 244:381–391.
31. Guillou, L., Coindre, J., Bonichon, F., et al. Comparative Study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997; 15:350–362.
32. Alvegard, T. A., Berg, N. O. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1845–1851.
33. Canter, R. J., Qin, L. X., Maki, R. G., et al. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:8191–8197.
34. Gold, J. S., Gonen, M., Gutierrez, A., et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10:1045–1052.
35. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al, eds. AJCC cancer staging manual, ed 7, New York: Springer, 2009.
36. Rosenberg, S. A., Tepper, J., Glatstein, E., et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982; 196:305–315.
37. Alektiar, K. M., Brennan, M. F., Healey, J. H., et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3440–3444.
38. Pisters, P. W., Harrison, L. B., Leung, D. H., et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14:859–868.
39. Yang, J. C., Chang, A. E., Baker, A. R., et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998; 16:197–203.
40. Alektiar, K. M., Leung, D., Zelefsky, M. J., et al. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol*. 2002; 20:1643–1650.
41. Baldini, E. H., Goldberg, J., Jenner, C., et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol*. 1999; 17:3252–3259.
42. Pisters, P. W., Pollock, R. E., Lewis, V. O., et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2007; 246:675–681.
43. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997; 350:1647–1654.
44. Frustaci, S., Gherlinzoni, F., De Paoli, A., et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1238–1247.
45. Grobmyer, S. R., Maki, R. G., Demetri, G. D., et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004; 15:1667–1672.
46. Eilber, F. C., Brennan, M. F., Eilber, F. R., et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg*. 2007; 246:105–113.
47. Dematteo, R. P., Gold, J. S., Saran, L., et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008; 112:608–615.
48. Singer, S., Rubin, B. P., Lux, M. L., et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3898–3905.

49. Debiec-Rychter, M., Sciot, R., Le Cesne, A., et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42:1093–1103.
50. Dematteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1097–1104.
51. Blanke, C. D., Rankin, C., Demetri, G. D., et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase. *J Clin Oncol*. 2008; 26:626–632. [S0033.].
52. Antonescu, C. R., Besmer, P., Guo, T., et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:4182–4190.
53. Demetri, G. D., van Oosterom, A. T., Garrett, C. R., et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:1329–1338.
54. Canter, R. J., Qin, L. X., Downey, R. J., et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: A retrospective analysis. *Cancer*. 2007; 110:2050–2060.
55. Eilber, F. C., Brennan, M. F., Riedel, E., et al. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:228–236.
56. Park, J. O., Qin, L. X., Prete, F. P., et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: The one centimeter per month rule. *Ann Surg*. 2009; 250:977–982.

CAPÍTULO 34

Tumores ósseos

Herbert S. Schwartz and Ginger E. Holt

RESSECÇÃO ONCOLÓGICA
RECONSTRUÇÃO ESQUELÉTICA
GENÉTICA
TUMORES ÓSSEOS BENIGNOS
SARCOMAS ESQUELÉTICOS
METÁSTASE ESQUELÉTICA
CONSIDERAÇÕES FUTURAS

A oncologia ortopédica é uma disciplina cirúrgica complexa que envolve o cuidado e o acompanhamento de pacientes com neoplasias primárias e secundárias do sistema musculoesquelético. As neoplasias podem ser benignas ou malignas. O presente capítulo aborda apenas os tumores ósseos.

O tratamento dos tumores ósseos é mais difícil do que o das neoplasias em outros locais anatômicos, em decorrência da necessidade de estabilização esquelética. A ressecção oncológica adequada deve seguir-se à reconstrução esquelética e restauração da função. Nas lesões benignas, a reconstrução pode ser facilitada pela propriedade única de regeneração do osso, mesmo em adultos. Contrariamente, nas lesões malignas não se deve utilizar essa propriedade regenerativa, e uma reconstrução não convencional é necessária. Cuidados devem ser tomados, desde a biópsia até o tratamento definitivo. Uma biópsia óssea inadequada pode resultar em fratura. A biópsia óssea pode ser extensa e requerer preenchimento com cimento juntamente com a fixação interna, para evitar uma fratura iatrogênica.

Uma adequada biópsia óssea constitui habilidade cognitiva complexa. Trajetos da biópsia por agulha fina, grossa ou aberta podem conter células malignas. Portanto, a ressecção cirúrgica definitiva do tumor requer a sua ressecção em monobloco com o trajeto e a cicatriz da biópsia, isto é, de toda a possível contaminação tumoral iatrogênica. Isso demanda extensa exposição com amplos retalhos e mobilização das estruturas neurovasculares. Locais inapropriados de biópsia ou de punção por agulha podem dificultar a realização da incisão cirúrgica definitiva ou requerer múltiplas incisões, pondo em risco, assim, a preservação do membro. As estruturas principais podem ser contaminadas pelo trajeto da biópsia. Tem sido conclusivamente mostrado por diversos estudos que cirurgiões que não observam os princípios oncológicos da ressecção musculoesquelética têm três a quatro vezes mais taxas de complicações devido ao mau posicionamento do local da biópsia.[1-3] Infelizmente, isso resulta em cirurgia de revisão desnecessária e complexa e, em alguns casos, em amputação em vez de preservação do membro.

O estadiamento dos sarcomas esqueléticos é simples e permanece praticamente inalterado desde a descrição original elaborada por Enneking *et al.*[4] O número um em algarismo romano (I) refere-se a um sarcoma esquelético de baixo grau, segundo a interpretação do patologista. O algarismo romano II significa alto grau. O algarismo romano III significa metástase, regional ou distante. A letra A diz respeito à localização tumoral intracompartimental, ao passo que a letra B refere-se ao crescimento extracompartimental do sarcoma esquelético primário. Um tumor ósseo que se origina no fêmur e invade a musculatura do quadríceps é extracompartimental, porque seu crescimento ocorreu além do compartimento original e dentro de outro. As fraturas patológicas devem ser consideradas tumores extracompartimentais. O sistema de Enneking tem cinco estádios, IA, IB, IIA, IIB e III. Os tumores no

estádio IIB são de alto risco. O estádio III representa metástase de qualquer tipo. O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer não é universalmente adotado para os sarcomas esqueléticos.

O tratamento do tumor ósseo pode ser mais bem resumido por três fatores. O primeiro é a adequação da ressecção oncológica. O segundo refere-se ao tipo e à extensão da reconstrução esquelética. O terceiro é o resultado funcional antecipado pelo tipo específico de reconstrução esquelética. Todos os três fatores devem ser considerados e discutidos com o paciente e seus cuidadores, a fim de que se decida a estratégia mais apropriada. Neste contexto, a ressecção com margens cirúrgicas negativas nem sempre é o objetivo a ser perseguido, e a ressecção cirúrgica paliativa deve ser considerada.

Ressecção oncológica

Existem quatro tipos de ressecção cirúrgica, e cada um deles é definido por sua margem. A margem representa o plano de dissecção cirúrgica em relação à pseudocápsula e ao próprio tumor. As ressecções intralesionais são exemplificadas pela curetagem. Aqui, o plano de dissecção cirúrgica é o próprio tumor, deixando potencial tumor residual. Ressecções marginais geram um plano de dissecção na periferia do tumor através de sua pseudocápsula (p. ex., dissecção subperiosteal de ossos longos). Teoricamente, tumor microscópico pode ser deixado para trás. As margens cirúrgicas amplas têm plano de dissecção desenvolvido por fora do tumor, portanto, em tecido não tumoral. Estas margens podem ser de 1 cm de tecido normal ou distarem 1 mm do tumor. Na teoria, apenas as células malignas de tumores satélites podem permanecer após a ressecção. Com margens de ressecção radical, todo o compartimento onde reside o tumor é ressecado. Por exemplo, para um tumor originário na extremidade distal do fêmur, a ressecção só poderia ser considerada radical caso o fêmur inteiro fosse removido da articulação do quadril até a articulação do joelho. As taxas de recorrência local são inversamente proporcionais a quão radical é o procedimento cirúrgico. Na ressecção com preservação do membro é comum se obter margem mais radical do que com a amputação. Por exemplo, a ressecção que preserva o membro para um sarcoma femoral distal pode resultar em margem cirúrgica mais ampla, poupando os vasos poplíteos e grande parte do mecanismo extensor e a musculatura da panturrilha. Ao contrário, a amputação para esse mesmo sarcoma pode obter apenas uma margem intralesional de ressecção.

Reconstrução esquelética

O esqueleto é um órgão dinâmico que recebe 20% do débito cardíaco e pode muitas vezes regenerar-se por si só. A preparação cuidadosa do leito de ressecção otimiza as chances de regeneração esquelética. A regeneração óssea em crianças ocorre em uma taxa mais alta do que em adultos. Pequenos defeitos ósseos de aproximadamente 5 cm ou menores costumam ser enxertados com osso autógeno obtido a partir da crista ilíaca, osso aloenxertado a partir de bancos de ossos ou uma combinação. Atualmente, os fatores de crescimento como as proteínas morfogenéticas ósseas 2 (BMP2) e 7 (BMP7) vêm sendo utilizados para potencializar a osteoindução. A matriz óssea desmineralizada é um derivado comercial alogênico que retém os constituintes proteicos não celulares do osso normal e pode facilitar a osteogênese.

Defeitos ósseos maiores requerem estratégias de reconstrução mais complexas. Se uma articulação estiver próxima, a reconstrução implica, com frequência, o uso de uma artroplastia ou artrodese. Estas duas opções demandam, em geral, a aplicação de um espaçador metálico ou de enxerto ósseo estrutural. Ocasionalmente, um autoenxerto vascularizado, como uma fíbula, pode ser utilizado sozinho ou em conjunto com a reconstrução esquelética. Um defeito segmentar intercalado envolve o corpo de um osso longo e não requer a reconstrução da articulação. Nesses casos, os aloenxertos ósseos estruturais e espaçadores metálicos são utilizados juntamente com fixação interna, como hastes intramedulares ou placas e parafusos.

Função

O resultado funcional a longo prazo após a reconstrução óssea relaciona-se diretamente com a durabilidade do implante. As próteses metálicas proporcionam boa função imediata, mas sofrem desgaste de metal após milhões de ciclos repetitivos de carga e eventualmente ocorrem disfunções a longo prazo. Em contrapartida, os autoenxertos ou aloenxertos ósseos fornecem estabilidade parcial a curto prazo (sustentação do peso), mas têm como vantagem, a longo prazo, a osteogênese permanente em concomitância com a revascularização, tornando o osso viável e intacto. As necessidades de sustentação

do peso das extremidades inferiores distinguem-se daquelas das funções de não sustentação do peso e de alta demanda das extremidades superiores. Assim, o esqueleto axial apresenta uma variedade de funções de alta demanda e de sustentação de carga. A reconstrução esquelética em crianças requer o cálculo de crescimento dos membros. Quanto mais complicada a reconstrução, mais elevado torna-se o índice de infecção. As infecções das endopróteses metálicas ou dos enxertos estruturais grandes geralmente podem ser devastadoras e resultar em amputação. Pacientes com câncer terminal que requerem reconstrução esquelética têm necessidades funcionais diferentes e uso funcional imediato com demandas pouco significativas a longo prazo.

Genética

As alterações no DNA decorrentes de mutação germinativa, exposição carcinogênica, erro de replicação esporádica ou de autorreparação, mutações somáticas, rearranjos cromossômicos, amplificação, deleção ou alteração na expressão genômica podem ser oncogênicas. As células neoplásicas que adquirem tais mudanças genéticas podem dar início a um processo de várias etapas que lhes confere vantagem potencial de crescimento. Outra mudança genética leva a mais mutações e à criação de clones de células que, por sua vez, adquirem características malignas.

Os tumores ósseos benignos e malignos possuem um conjunto de alterações de DNA que se caracterizam pela ausência ou presença de genes supressores, oncogenes, translocações e perdas ou ganhos de cromossomos. A Tabela 34-1 apresenta as alterações genéticas para determinados tipos de tumores ósseos[5]; essa tabela pretende ser um resumo e não uma lista completa.

Tabela 34-1

Alterações Genéticas para Alguns Tumores Ósseos

Neoplasia			Alterações de DNA			
TUMOR ÓSSEO	GENE SUPRESSOR	ONCOGENE	TRANSLOCAÇÕES	PERDA DE CROMOSSOMO	GANHO DE CROMOSSOMO	ALTERAÇÃO DAS PROTEÍNAS
Osteossarcoma	*RB, p53, INK4A, INK2A*	*CDK4, FOS, cMYC, MDM2, MET*		6q, 13q, 15q, 17p, 18q	1q, 5p, 6p, 7q, 8q, 12q, 17p, 19q, 7p, 12q, 21q	
Sarcoma de Ewing	*KCMF1*	CD99	t(11;22)(q24;q12) EWS-FLI1 t(21;22)(q22;q12) ERG EWS			
Condrossarcoma				1p, 5q, 6p, 9p, 14q, 22q	7p, 12q, 21q	
Osteocondroma	*EXT1, EXT2*					
Encondroma					12q	IHH-PTHrP (eixo de proteína hormônio-relacionada da paratireoide do porco--espinho indiano)
Cisto ósseo aneurismático			t(16;17)(q22;p13) *CHD11-USP6*			
Displasia fibrosa		*GNAS1*		20q		GS
Tumor de células gigantes		*TPX2*	Fusões teloméricas		20q	RANKL

Em contrapartida, as metástases ósseas (p. ex., carcinomas) alteram o microambiente ósseo normal para criar a destruição óssea osteolítica, enquanto promovem o crescimento e a disseminação das células cancerígenas.[6,7] As moléculas de adesão celular são usadas para ligações célula-célula e célula-matriz. A falta de regulação das metaloproteinases rompe o frágil equilíbrio da homeostasia da matriz, aumentando a atividade proteolítica. A degradação da matriz extracelular leva à invasão de células cancerígenas. Os estimuladores da angiogênese, como o fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de fibroblasto e o fator transformador de crescimento-β são utilizados pelas células cancerígenas para promover seu próprio crescimento. A proteína relacionada com o hormônio paratireoidiano é liberada por determinadas células tumorais e age sobre os mesmos receptores dos hormônios paratireoidianos, com o intuito de promover a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A osteoclastogênese também é promovida pela interleucina-6, pela interleucina-8 e pelo RANKL (ativador do receptor do fator nuclear

κB). Há complexa interação entre muitos receptores celulares, citocinas, fatores de crescimento e proteases no microambiente ósseo metastático.

Tumores ósseos benignos

Incidência

A incidência de tumores ósseos benignos excede em muito a de sarcomas ósseos. Em nossa experiência clínica, existem pelo menos cinco tumores ósseos benignos para cada tumor ósseo maligno primário. Unni e Inwards[8] observaram que cerca de 54% dos tumores ósseos benignos são condrogênicos. Osteocondroma e encondroma são os tumores benignos mais comuns. Ambos podem ser poliostóticos. Os osteocondromas constituem neoplasias da superfície do osso, ao passo que os encondromas localizam-se no interior deste. Desconhece-se a prevalência correta desses tumores, uma vez que muitos deles não são detectados e reportados.

Visão Geral

Os tumores ósseos benignos ocorrem mais frequentemente na população infantil do que em adultos. As fraturas representam, em geral, sua forma inicial de expressão. A fratura patológica pode ocorrer durante uma corrida ou outras atividades, e a dor constitui o sintoma inicial. Em geral, os tumores ósseos benignos são detectados na população infantil ou adulta como descoberta incidental radiológica. Um paciente com tendinite no manguito rotador pode se queixar de dor no ombro, e o estudo radiológico identifica a anormalidade incidental na metáfise umeral proximal, que, por si só, é assintomática. Os tumores ósseos benignos evoluem à medida que a criança cresce e geralmente cessam quando ela atinge a maturidade esquelética. Em crianças e adultos, as indicações cirúrgicas incluem deformidade (angular ou desigualdade no comprimento dos membros), dor, fratura patológica e transformação maligna.

Oncologia Cirúrgica

A maioria dos tumores ósseos benignos pode ser ressecada, de modo seguro, com margem intralesional de ressecção. Esses procedimentos geralmente consistem em curetagem. O objetivo é uma taxa de recorrência local entre 10% e 20%. No paciente esqueleticamente imaturo, lesão fisária deve ser evitada.

A reconstrução de tumores ósseos benignos após a curetagem geralmente é realizada com a combinação de enxerto ósseo e estabilização de fraturas iminentes ou completadas. Na enxertia óssea, pode-se utilizar tanto osso autógeno quanto alogênico. Muitas preparações para aloenxertos são comercialmente disponíveis, incluindo a matriz óssea desmineralizada oriunda de banco de ossos aprovado pela American Association of Tissue Banks.[9] A curetagem adequada requer uma janela óssea grande para acessar a cavidade intraóssea, que, no entanto, compromete seriamente a integridade biomecânica do osso e requer estabilização cirúrgica. Esta última pode ser feita de maneira extracorpórea, como a feita com molde (gesso) ou tala. A estabilização óssea interna pode ser realizada por intermédio da combinação de hastes, placas, pinos ou parafusos. O objetivo é permitir a osteogênese, preservar o crescimento esquelético e ganhar força em semanas.

Função

O resultado funcional após ressecção intralesional, fixação e enxerto ósseo, especialmente em crianças, é excelente. As diferenças no comprimento dos membros, principalmente o excesso de crescimento, pode ocorrer quando o procedimento é realizado em uma criança jovem. Quanto mais jovem a criança, mais conservadoras são as técnicas de fixação interna. O molde (gesso) é o método de escolha, levando-se em conta que a rigidez das articulações raramente constitui um problema na população infantil.

Exemplos

Encondroma

O encondroma (Fig. 34-1) é uma proliferação benigna da cartilagem hialina geralmente encontrada em ossos longos, podendo ocorrer, inclusive, no esqueleto axial. O depósito ou as ilhas de cartilagem retêm as características condroides e continuam a crescer até a maturidade esquelética, quando começam a sofrer calcificação. Sua atividade fisiológica a longo prazo é atestada por ativa captação em exames

cintilográficos ósseos realizados décadas após. O encondroma inicia-se, em geral, na metáfise e estende-se no interior da diáfise. Raramente ocorre dentro da epífise de ossos longos. As síndromes poliostóticas podem manifestar-se, na maioria das vezes, com predominância unilateral. A doença de Ollier é o epônimo relacionado com múltiplos encondromas esqueléticos. A síndrome de Maffucci corresponde à doença de Ollier associada a hemangiomas subcutâneos múltiplos. Na população infantil, o objetivo do acompanhamento é manter o osso simétrico, reto, forte e com comprimento adequado. Após a maturidade esquelética, a transformação maligna é rara. No entanto, quanto maior o volume tumoral, mais elevado o índice de transformação maligna tardia. Portanto, os pacientes com doença de Ollier geralmente apresentam incidência mais alta de formação de condrossarcoma do que os indivíduos com doença solitária. Tumores localizados na pelve, coluna e escápula têm piores prognósticos. Curiosamente, os indivíduos com síndrome de Maffucci apresentam incidência elevada de condrossarcoma; no entanto, esse grupo específico de pacientes sucumbe, com frequência, diante do desenvolvimento de carcinomas ocultos.[10]

FIGURA 34-1 Radiografia simples de encondroma da extremidade distal do fêmur, projeção lateral. Observe calcificações grosseiras da matriz condroide benigna.

O tratamento de encondromas é conservador, e a avaliação radiológica seriada está indicada. Quando necessários, embora raramente, curetagem intralesional e enxerto ósseo determinam excelentes resultados. Os encondromas são particularmente comuns nos pequenos ossos das mãos e dos pés. A interpretação

histopatológica dos tumores benignos cartilaginosos é difícil e depende dos achados clínicos e da aparência radiológica do tumor. Raramente as anormalidades citogenéticas são identificadas nos encondromas. As anomalias em 12q13-15 parecem comuns nos tumores cartilaginosos malignos e benignos.[5]

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa (Fig. 34-2) não é uma neoplasia verdadeira, mas representa alterações displásicas na proliferação fibro-óssea do osso. Pode ser monostótica ou poliostótica. Decorre, aparentemente, da mutação pós-fertilização do gene que codifica a subunidade α-ativadora da proteína G (ligante da guanina nucleotídeo) que participa da atividade da trifosfatase de guanosina. A mutação ocorre no cromossomo 20, na localização 20q13.2. Aparentemente, é um ponto de mutação no aminoácido arginina 201 que leva à ativação constitutiva da formação do monofosfato de adenosina cíclico.[11,12] A displasia fibrosa pode ser monostótica, poliostótica ou associada à síndrome endócrina de McCune-Albright. Esta ocorre com mais frequência em mulheres e caracteriza-se pela tríade de displasia fibrosa poliostótica predominante em um lado, puberdade precoce (pode-se manifestar como sangramento vaginal nos primeiros meses de vida) e grandes máculas, frequentemente na pele que recobre o osso envolvido. O tratamento é semelhante ao de outros tumores ósseos benignos, mas é importante ter em mente que a completa ressecção do tumor é desnecessária. O osso é biomecanicamente fraco e, portanto, o tratamento requer a estabilização estrutural. Raramente ocorre transformação sarcomatosa tardia. A incidência de displasia fibrosa é similar àquela de tumor de células gigantes.

FIGURA 34-2 Displasia fibrosa mostrada na radiografia anteroposterior (AP) do quadril direito. Observe a matriz parcialmente ossificada do tumor com perda de trabécula óssea normal.

Tumor de Células Gigantes

O tumor de células gigantes (Fig. 34-3) representa aproximadamente 20% dos tumores ósseos benignos. É o mais agressivo tumor benigno e opõe-se à verdadeira definição de câncer benigno, porque pode ocorrer metástase pulmonar em aproximadamente 1% a 2% dos tumores de células gigantes.[13] Nesses casos, a metástase pulmonar não atende aos critérios histopatológicos de malignidade e sua aparência é idêntica à do tumor ósseo benigno do esqueleto. As taxas de sobrevida são aproximadamente 80% com tratamento agressivo. As taxas de recorrência local após o tratamento do tumor de células gigantes são de até 40%, mas podem ser reduzidas à metade com o tratamento cirúrgico agressivo, em geral com o uso de adjuvantes locais,[14] como broca de turbina de alta velocidade, cimento ósseo de polimetilmetacrilato, nitrogênio líquido, fenol e *laser* de feixe de argônio. Tipicamente, esse tumor se desenvolve na epífise de ossos longos, embora possa ocorrer nos ossos planos da pelve, na faixa etária de 20 a 40 anos de idade, manifestando-se como fratura patológica intra-articular. Seu manejo inclui estudo radiográfico pulmonar, tratamento local agressivo com ampla exposição cirúrgica e da cavidade óssea, assim como ressecção local agressiva intralesional, com ou sem terapia adjuvante. Reconstrução requer estabilização, e enxerto ósseo isolado é frequentemente inadequado. O cimento oferece estabilidade imediata, mas se relaciona com o risco potencial de posterior desenvolvimento de artrite na articulação adjacente.

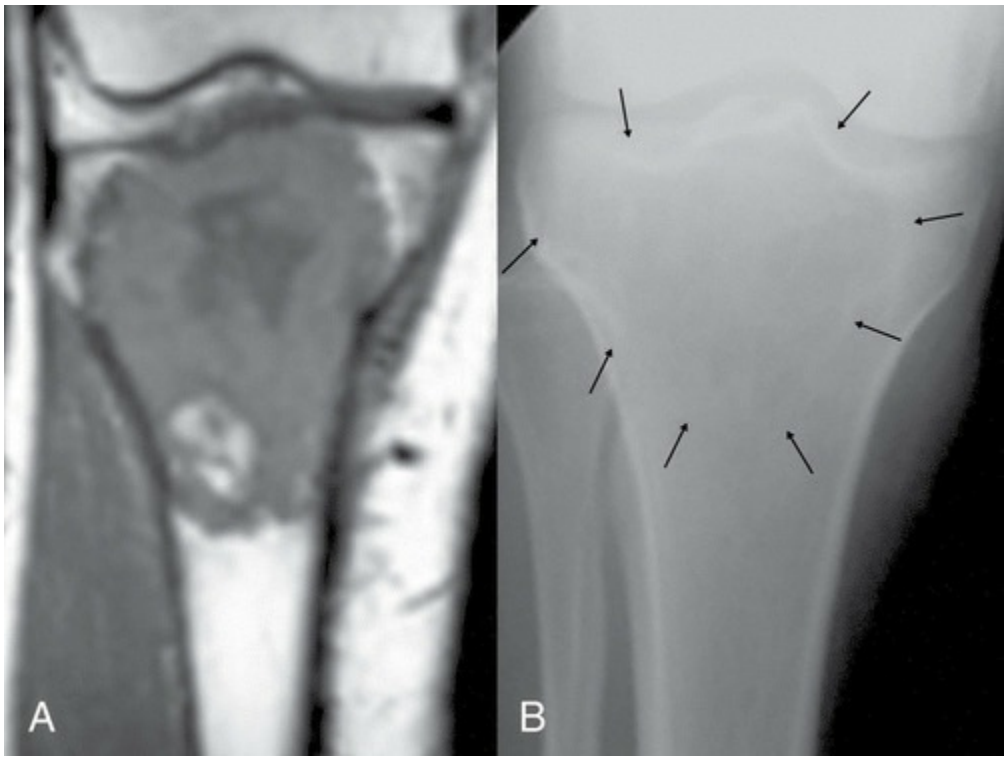


FIGURA 34-3 Tumor de células gigantes do osso envolvendo a tíbia proximal, visto em imagem de ressonância magnética (RM) **(A)** e indicado por *setas* em uma radiografia simples **(B)**.

O tumor se estende comumente para o osso subcondral, abaixo da cartilagem articular. O espectro de comportamento biológico desse tumor não é bem entendido. A citogenética do tumor de células gigantes é fascinante e não desmente seu verdadeiro potencial biológico. A presença de translocações cromossômicas telômero a telômero (associações teloméricas) em tumor de células gigantes constitui um fenômeno citogenético raramente registrado em neoplasmas humanos.[15] O tumor de células gigantes apresenta, também, habilidade singular para crescer em vários microambientes e, portanto, representa um grande desafio para o cirurgião, visto que a disseminação local iatrogênica e a metástase são surpreendentes ocorrências comuns.

Os pacientes requerem acompanhamento a longo prazo, porque as recorrências podem ocorrer vários anos após a intervenção cirúrgica. Os tumores de células gigantes na coluna, no sacro e na pelve representam desafios cirúrgicos significativos. Embolização pré-operatória é frequentemente necessária, porque a hemorragia tumoral intraoperatória é significativa. O tratamento por radioterapia pode desempenhar papel importante nos tumores primários de células gigantes do esqueleto axial ou na recidiva refratária em um osso longo. Há fortes evidências, no entanto, de que a irradiação de tumores de células gigantes aumenta a chance de transformação maligna para um sarcoma de células gigantes décadas depois.[16] Novas opções de tratamento sistêmico incluem um anticorpo monoclonal humano para RANKL que demonstrou taxas de resposta positiva significativas ao tratar doença irressecável.[17]

Sarcomas esqueléticos

Incidência

Aproximadamente 2.300 sarcomas esqueléticos são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos.[18] Essa incidência traduz em aproximadamente um novo caso/100.000 habitantes/ano. O osteossarcoma é a neoplasia óssea maligna primária mais comum, representando um terço dos casos e, em geral, afetando os adolescentes. O condrossarcoma responde por 25% dos sarcomas esqueléticos, seguido pelo sarcoma de Ewing, com 16%. A incidência de sarcomas esqueléticos é praticamente similar em populações pediátricas e adultas.

Visão Geral

A necessidade de reconstrução esquelética complexa, utilizando-se, com frequência, grandes endopróteses metálicas, aloenxertos estruturais ou ambos, inaugurou a era da quimioterapia neoadjuvante e preservação de membros (Fig. 34-4). Muitos sarcomas esqueléticos são sensíveis à quimioterapia. Na década de 1970, administrava-se quimioterapia com dose intensa em muitos adolescentes com osteossarcoma das extremidades não metastático após a realização de biópsia.[19] Enquanto as endopróteses customizadas eram fabricadas, o tratamento prosseguia com a quimioterapia citotóxica sistêmica. Após vários meses, removia-se o tumor cirurgicamente e executava-se o implante para preservar o membro. Examinava-se, em seguida, o tumor ósseo ressecado quanto ao grau de necrose induzido pela quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante.

FIGURA 34-4 Ressecção com preservação do membro e reconstrução com enxerto na tíbia e artroplastia protética de joelho. **A,** Projeção anteroposterior. **B,** Projeção lateral. As setas indicam os tendões patelares suturados do hospedeiro e o aloenxerto.

Oncologia Cirúrgica

Para o tratamento de sarcomas esqueléticos, dá-se preferência à ressecção com amplas margens cirúrgicas. Para muitos desses sarcomas, a ressecção é realizada após a quimioterapia neoadjuvante. A quimioterapia facilita a preservação do membro ao permitir dissecção mais fácil e mobilização das estruturas neurovasculares críticas. O objetivo cirúrgico é a taxa de recorrência local abaixo de 7%. Estudos recentes de Simon,[20] Link[21] *e seus et al.* documentaram taxas de recorrência local e sobrevida

equivalentes para a preservação do membro e para a amputação no osteossarcoma femoral distal. Os índices de cura correspondem a aproximadamente 67% para sarcomas das extremidades, ao passo que os tumores axiais na pelve ou coluna apresentam prognóstico pior (33%) para o mesmo tipo de tumor.[22,23]

Reconstrução de grandes defeitos esqueléticos requer o uso de endopróteses metálicas, aloenxertos estruturais ou combinações chamadas compósitos aloenxerto-prótese. Estratégias de reconstrução são mais complicadas na população pediátrica, porque o crescimento futuro deve ser previsto e contabilizado.

Função

Já foi demonstrado que a preservação do membro é mais custo-efetiva a longo prazo do que a amputação imediata na população adolescente.[24] A sobrevida do implante é complicada, a curto prazo, por infecção (aloenxertos), e a longo prazo, por afrouxamento asséptico (metal).[25] As taxas de sobrevida com 10 anos de implante de próteses metálicas variam de 50% a 80% na tíbia proximal, no fêmur distal e no fêmur proximal.[26] A cicatrização de feridas, principalmente durante a quimioterapia, aumenta com a utilização de retalhos locais viáveis. Isso constitui uma verdade principalmente na região do joelho, onde os retalhos musculares de gastrocnêmio são necessários para cobrir as próteses e restaurar a função do mecanismo extensor.

Exemplos

Osteossarcoma (Sarcoma Osteogênico)

O osteossarcoma, ou sarcoma osteogênico (Fig. 34-5), é definido como um tumor maligno que produz osteoide neoplásico. Cartilagem neoplásica ou tecido fibroso pode estar presente. Existem muitos tipos de osteossarcoma; eles variam de acordo com a localização (intraósseo, de superfície ou extraesquelético), grau ou causa. Os osteossarcomas espontâneos são mais comuns, porém muitos osteossarcomas ocorrem nas síndromes genéticas de Li-Fraumeni, retinoblastoma hereditário, e em cenários de pós-radiação.[27-29] Existe uma idade bimodal de ocorrência do tumor. Os osteossarcomas convencionais ocorrem nas primeiras duas décadas de vida, enquanto os sarcomas secundários ou após tratamento (transformação maligna) surgem muito mais tarde. Sarcomas esqueléticos pós-radiação da parede torácica tornaram-se mais comuns com a popularidade ganha com a quadrantectomia ou lumpectomia e radioterapia para tratamento do carcinoma mamário.[30]

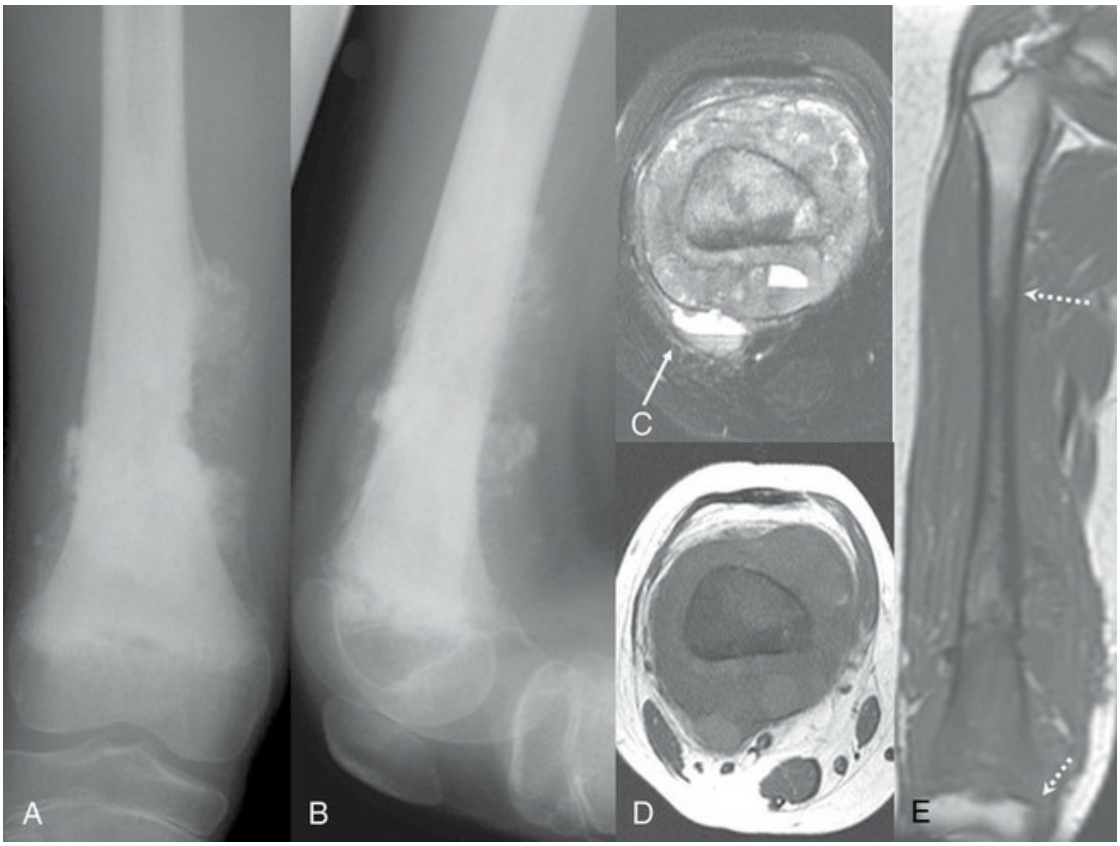


FIGURA 34-5 Osteossarcoma. Radiografias simples em AP **(A)** e lateral **(B)** mostram formação óssea intramedular e extramedular maligna. Imagens de RM ponderadas em T2 **(C)** e ponderadas em T1 **(D)** demonstram uma volumosa massa circunferencial de partes moles, com extensão para o compartimento posterior (**C,** *seta*). **E,** RM coronal mostra um tumor que se estende a partir do fêmur diafisário para a fise distal (*seta*).

A sobrevida é mais bem predita pelo grau de necrose induzida por quimioterapia.[31] Osteossarcoma de extremidade não metastático com mais de 90% de necrose induzida por quimioterapia tem uma taxa de sobrevida de 80% em cinco anos; osteossarcoma pélvico com menos de 90% de necrose induzida por quimioterapia resulta em taxa de sobrevida de aproximadamente 30%.[22,23]

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing (Fig. 34-6) e os tumores neuroectodérmicos primitivos são tumores malignos ósseos de pequenas células azuis (aparência microscópica), que citogeneticamente representam a mesma entidade. Eles compartilham uma translocação comum, t(11;22) (q24;q12), em 85% dos casos. A clonagem molecular da translocação revela a fusão entre a extremidade 5' do gene *EWS* do cromossomo 22q12 e a extremidade 3' do gene *FLI1* 11q24.[32-34] Esse tumor é extremamente sensível à quimioterapia e à radioterapia. Porém, nenhuma dessas modalidade isolada ou em combinação é suficiente para maximizar o índice de cura. A melhor opção terapêutica é a ressecção cirúrgica combinada com quimioterapia. As opções de reconstrução são semelhantes às aplicadas a outros sarcomas esqueléticos.

FIGURA 34-6 Sarcoma de Ewing. **A,** Radiografia simples em AP da pelve. Observe as alterações destrutivas e permeativas na pelve esquerda (ilíaco). **B,** Imagem de RM axial ponderada em T2 demonstrando tumor branco infiltrando o ilíaco esquerdo e invadindo a musculatura como uma massa extraóssea de partes moles.

Condrossarcoma

O condrossarcoma (Fig. 34-7) é uma neoplasia esquelética maligna que produz cartilagem hialina. Existem vários subtipos patológicos cujas células neoplásicas produzem matrizes incomuns. A histopatologia isolada não prevê o comportamento biológico. Mas, uma combinação de histopatologia, idade, localização e aparência radiográfica constitui a melhor previsão da agressividade tumoral. Um tumor de cartilagem de baixo grau da falange pode apresentar aparência microscópica similar à de um condrossarcoma pélvico. É extremamente rara a morte por um tumor da cartilagem da falange; entretanto, o controle local é notoriamente difícil de conseguir em condrossarcoma pélvico, e taxas de cura a longo prazo requerem ressecção extensa. Os condrossarcomas secundários ocorrem após a transformação maligna de um tumor benigno de cartilagem, como encondroma ou osteocondroma.[35] Existem cada vez mais evidências de que as vias de sinalização condrócita da placa de crescimento são repetidas na neoplasia da cartilagem (eixo de proteína hormônio-relacionada da paratireoide do porco-espinho indiano).

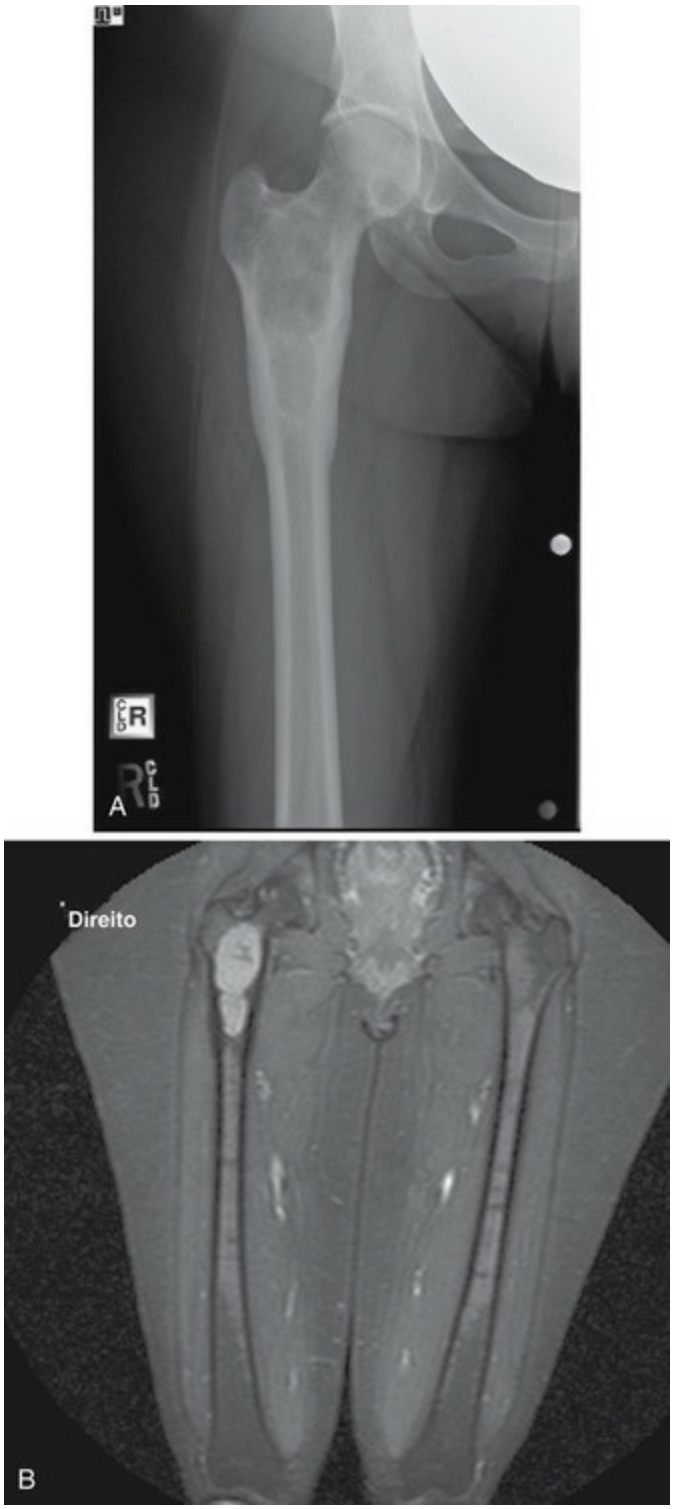


FIGURA 34-7 Condrossarcoma. **A,** Radiografia simples em AP do fêmur proximal direito mostrando a expansão do osso por matriz condroide maligna pouco mineralizada. **B,** RM coronal demonstrando a extensão do tumor para o espaço intramedular.

Metástase esquelética

Incidência

As metástases esqueléticas são cerca de 500 vezes mais comuns do que os sarcomas esqueléticos.[18] Nos Estados Unidos, cerca de 1,2 milhão de novos casos de carcinoma é diagnosticado a cada ano. São mais comuns nos cânceres de próstata, tireoide, mama, pulmão e rim.

Visão Geral

A metástase esquelética atinge mais os adultos do que as crianças. A prevalência de indivíduos com metástase esquelética continua a aumentar, à medida que as terapias de câncer evoluem. As fraturas patológicas e as fraturas patológicas iminentes constituem problemas frequentes para o oncologista ortopédico. Os procedimentos para obter o diagnóstico de um carcinoma esquelético metastático de origem primária desconhecida consistem em varredura tomográfica computadorizada do tórax, do abdome e da pelve, cintilografia óssea, eletroforese das proteínas séricas e dosagem sérica do antígeno específico prostático.[36] É indispensável a realização de um exame físico da mama e da próstata. A terapia com bisfosfonato diminui a reabsorção osteoclástica do osso e preserva a integridade biomecânica do esqueleto.

Oncologia Cirúrgica

A ressecção intralesional após a confirmação diagnóstica por biópsia minimiza a chance de recorrência local. Objetivos do tratamento incluem a profilaxia de fratura com hastes intramedulares bloqueadas, placas e cimento em todo o osso ou uma combinação destes. A terapia com radioterapia pós-cirúrgica deve incluir no campo todo o osso, de articulação a articulação. É desejável taxa de recorrência local abaixo de 15%. Pode-se indicar tratamento mais agressivo para as metástases isoladas de carcinoma de células renais ou melanoma, se forem claramente isoladas e ocorrerem após longo intervalo (vários anos) após o aparecimento do tumor primário. Nesses casos, as curas não são raras.

Os objetivos da reconstrução óssea consistem em escolher implante durável o suficiente para a sobrevida do paciente. Não se pode ter a expectativa da cicatrização do osso após ressecção tumoral e radioquimioterapia. Portanto, o cimento e o metal devem ser utilizados para preservar a integridade biomecânica, principalmente das articulações sustentadoras de peso (Fig. 34-8) e da coluna.

FIGURA 34-8 Carcinoma metastático para o acetábulo esquerdo. Após a ressecção, a reconstrução foi realizada com cimento, parafusos e artroplastia total do quadril.

Várias técnicas cirúrgicas são utilizadas para reconstruir um segmento de esqueleto com carcinoma metastático. Alguns exemplos que requerem técnicas diferentes incluem um osso longo sustentador de peso, como o fêmur, um osso longo não sustentador de peso, como o úmero, e um osso chato, como o da pelve (veja as ilustrações). É preferível o tratamento cirúrgico agressivo da metástase espinal isolada pré- -mielopática, combinada à radioterapia, em vez da radiação apenas.[37]

Função

O alívio paliativo da dor e a maximização da função constituem as metas da intervenção cirúrgica. A ideia é manter o paciente sem dor, móvel e independente. Os bisfosfonatos diminuem, de modo significativo, a função osteoclástica e, consequentemente, a reabsorção óssea. Tornaram-se ferramenta importante na prevenção de fraturas patológicas em pacientes com doença metastática e função preservada.

Considerações futuras

Os avanços no tratamento das neoplasias esqueléticas irão demandar conhecimento melhor das causas moleculares da doença. Os implantes irão evoluir, embora os materiais e os princípios biomecânicos já tenham atingido um platô em seu desenvolvimento. Em contrapartida, o conhecimento das causas genéticas dos sarcomas e do microambiente que os cerca está aumentando rapidamente. A identificação de biomarcadores de sarcoma esquelético de comportamento biológico de alto risco permitirá estratificar os pacientes pelo potencial metastático no início do tratamento do câncer. O exame do microambiente do osso auxiliará na identificação de gatilhos moleculares que induzem a lise da matriz e a invasão endotelial. As terapias-alvo que diminuem o crescimento e o potencial invasivo dos cânceres constituem uma esperança de sobrevida prolongada através de novos paradigmas de tratamento.

Leituras sugeridas

Aurias, A., Rimbaut, C., Buffe, D., et al. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 1983; 309:496–497. *Este estudo incluiu investigações citogenéticas de sarcoma de Ewing,*

identificando a translocação cromossômica 11;22.

Enneking, W. F., Spanier, S. S., Goodman, M. A. A system for the staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; 153:106–120. *Este sistema de estadiamento cirúrgico para sarcomas musculoesqueléticos estratifica os tumores ósseos e de partes moles pelo grau de agressividade biológica, localização anatômica e presença de metástases. Consiste em três estádios: I, baixo grau; II, alto grau; e III, presença de metástases. Esses estádios são subdivididos conforme a lesão é anatomicamente confinada dentro de um compartimento ou além de um compartimento mal definido de planos fasciais e espaços. Provou ser o sistema mais correlativo para prognosticar a evolução dos sarcomas.*

Link, M. P., Goorin, A. M., Miser, A. W., et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986; 314:1600–1606. *Este estudo concluiu que a história natural do osteossarcoma da extremidade tem permanecido estável ao longo de 20 anos, e que a quimioterapia adjuvante aumenta as chances de sobrevida livre de recaída dos pacientes com osteossarcoma de alto grau.*

Mankin, H. J., Mankin, C. J., Simon, M. A. The methods of biopsy revisited. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:656–663. *Esta investigação mostrou índices significativos de erro de diagnóstico e técnica, que resultou em complicações e também afetou adversamente o cuidado de pacientes com tumores musculoesqueléticos. Esses dados diferem quando a biópsia foi realizada em um centro de tratamento em vez de uma instituição solicitante. Com base nestas observações, foi concluído que o procedimento deve ser feito em um centro de tratamento em vez de em uma instituição solicitante, sempre que possível.*

Rosen, G., Marcove, R. C., Caparros, B., et al. Primary osteogenic sarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*. 1979; 42:2163–2177. *Esse foi o primeiro uso relatado de quimioterapia neoadjuvante no tratamento de tumores malignos. Pacientes com sarcomas primários osteogênicos (31 pacientes) foram tratados com quimioterapia pré-operatória seguida de ressecção do tumor. O exame histológico do tumor primário removido revelou graus variáveis de destruição do tumor, de pouquíssimo efeito a nenhuma evidência de tumor viável, atribuível ao efeito da quimioterapia.*

Rougraff, B. T., Kneisl, J. S., Simon, M. A. Skeletal metastasis of unknown origin: A prospective study of a diagnosis strategy. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75:1276–1281. *Em 85% dos pacientes, o local primário de origem da metástase foi identificado por TC do tórax, abdome e pelve. Esta estratégia diagnóstica foi simples e altamente bem-sucedida para a identificação do local do tumor maligno oculto antes da biópsia em pacientes que apresentavam metástases esqueléticas de origem desconhecida. Em um paciente que apresenta uma lesão esquelética com suspeita de uma lesão metastática de tumor primário desconhecido, a TC é a modalidade diagnóstica recomendada para identificar a lesão primária.*

Simon, M. A., Aschliman, M. A., Thomas, N., et al. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68:1331–1337. *Este estudo comparou três grupos de pacientes que tiveram um procedimento de preservação do membro, amputação acima do joelho ou desarticulação do quadril para osteossarcoma do fêmur distal. O uso de um procedimento de preservação do membro para osteossarcoma da extremidade distal do fêmur não diminui o intervalo livre de doença nem compromete a sobrevida a longo prazo.*

Referências bibliográficas

1. Mankin, H. J., Mankin, C. J., Simon, M. A. The methods of biopsy revisited. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:656–663.
2. Randall, R. L., Bruckner, J. D., Papenhausen, M. D., et al. Errors in diagnosis and margin determination of soft tissue sarcoma initially treated at non-tertiary centers. *Orthopedics*. 2004; 27:209–212.
3. Trovik, C. K. Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2001; 300:1–31.
4. Enneking, W. F., Spanier, S. S., Goodman, M. A. A system for the staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; 153:106–120.
5. Sandberg, A. A., Bridge, J. A. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Osteosarcomas and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003; 145:1–30.
6. Roodman, G. D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004; 350:1655–1664.

7. Kang, Y., Siegel, P. M., Shu, W., et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*. 2003; 3:537–549.
8. Unni, K. K., Inwards, C. Y. *Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 11,087 cases*, ed 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Joyce, M. J. Safety and FDA regulations for musculoskeletal allografts. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 435:22–30.
10. Altay, M., Bayrakci, K., Yildiz, Y., et al. Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: Report of 32 patients. *J Orthop Sci*. 2007; 12:415–423.
11. Ding, C., Deng, Z., Levine, M. A. A highly sensitive PCR method detects activating mutations of the GNAS1 gene in peripheral blood cells of patients with McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(Suppl 1):S417–S422.
12. Weinstein, L. S., Shenker, A., Gejman, P. V., et al. Activating mutations of the stimulating G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 325:1688–1695.
13. Dominkus, M., Ruggieri, P., Bertoni, F., et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours—14 cases from a single institution. *Int Orthop*. 2006; 30:499–504.
14. Turcotte, R. E., Wunder, J. S., Isler, M. H., et al. Giant cell tumor of long bone: A Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 397:248–258.
15. Schwartz, H. S., Jenkins, R. B., Dahl, R. J., et al. Cytogenetic analyses on giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1989; 240:250–260.
16. Rock, M. G., Sim, F. H., Unni, K. K. Secondary malignant giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68:1073–1079.
17. Thomas, D. M., Skubitz, K. M. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21:338–344.
18. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225–249.
19. Rosen, G., Marcove, R. C., Caparros, B., et al. Primary osteogenic sarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*. 1979; 42:2163–2177.
20. Simon, M. A., Aschliman, M. A., Thomas, N., et al. Limb salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68:1331–1337.
21. Link, M. P., Goorin, A. M., Miser, A. W., et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986; 314:1600–1606.
22. Pakos, E. E., Nearchou, A. D., Grimer, R. J., et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration. *Eur J Cancer*. 2009; 45:2367–2375.
23. Goorin, A. M., Schwartzentruber, D. J., Devidas, M., et al. Presurgical chemotherapy combined with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group POG 8651. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1574–1580.
24. Grimer, R. J., Carter, S. R., Pynsent, P. B. The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumors. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79:558–561.
25. Mankin, H. J., Hornicek, F. J., Raskin, K. A. Infection in massive bone allografts. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 432:210–216.
26. Jeys, L. M., Kulkarni, A., Grimer, R. J., et al. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:1265–1271.
27. Li, F. P., Fraumeni, J. F., Mulvihill, J. J., et al. A cancer family syndrome in 24 kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48:5358–5362.
28. Draper, G. J., Sanders, B. M., Kingston, J. E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer*. 1986; 53:661–671.
29. Yap, J., Chuba, P. J., Thomas, R., et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52:1231–1237.
30. Holt, G. E., Thomson, A. B., Griffin, A. M., et al. Multifocality and post-radiation sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 450:67–75.
31. Picci, P., Bacci, G., Campanacci, M., et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer*. 1985; 56:1515–1521.
32. Aurias, A., Rimbaut, C., Buffe, D., et al. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 1983; 309:496–497.
33. deAlava, E., Gerald, W. L. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol*. 2000; 18:204–213.

34. Hu-Lieskovan, S., Zhang, J., Wu, L., et al. EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. *Cancer Res.* 2005; 65:4633–4644.
35. Bovee, J. V.M. G., Cleton-Jansen, A., Taminiau, A. H.M., et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet*. 2005; 6:599–607.
36. Rougraff, B. T., Kneisl, J. S., Simon, M. A. Skeletal metastasis of unknown origin: A prospective study of a diagnosis strategy. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75:1276–1281.
37. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomized trial. *Lancet*. 2005; 366:643–648.

SEÇÃO 6

Cabeça e pescoço

OUTLINE

Capítulo 35: Cabeça e pescoço

CAPÍTULO 35

Cabeça e pescoço

Robert R. Lorenz, Marion E. Couch and Brian B. Burkey

HISTOLOGIA NORMAL
EPIDEMIOLOGIA
CARCINOGÊNESE
ESTADIAMENTO
AVALIAÇÃO CLÍNICA
LOCAIS ANATÔMICOS
TRAQUEOTOMIA
PARALISIA DAS CORDAS VOCAIS
RECONSTRUÇÃO

Histologia normal

A histologia normal do trato aerodigestivo superior varia em cada local. Uma revisão completa de glândulas tireoide e paratireoide está além do escopo deste capítulo. O vestíbulo nasal é considerado uma estrutura cutânea, sendo revestido por epitélio escamoso queratinizante. O límen nasal ou junção mucocutânea é onde o epitélio muda para um tipo colunar (respiratório) pseudoestratificado ciliado que reveste as cavidades nasais. A exceção é o epitélio olfatório no teto da cavidade nasal, composto por células neurais olfatórias em forma de fuso, bipolares, com células de sustentação em torno. Os seios paranasais também são revestidos por epitélio respiratório, que tende a ser mais fino e menos vascularizado do que o da cavidade nasal. O revestimento da rinofaringe varia de epitélio escamoso a respiratório de maneira inconsistente. A adenoide é composta por tecido linfoide contendo centros germinativos não encapsulados ou sinusoides. A cavidade oral é revestida por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado com glândulas salivares menores em toda a submucosa e dentro do tecido muscular da língua. Embora a orofaringe seja revestida por epitélio escamoso, o anel de Waldeyer é formado por tecidos linfoides das amídalas palatinas, adenoides, amídalas linguais e os linfáticos adjacentes da submucosa. As amídalas contêm centros germinativos não encapsulados ou sinusoides, mas, diferentemente das adenoides, as amídalas têm criptas revestidas por epitélio escamoso estratificado.

A hipofaringe é revestida por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado. As glândulas seromucosas são encontradas em toda a submucosa da hipofaringe, nos dois terços inferiores da epiglote e no espaço entre as cordas vocais verdadeiras e falsas, conhecido como ventrículo. Um epitélio escamoso estratificado não queratinizado reveste a epiglote e a corda vocal verdadeira. Um epitélio respiratório ciliado pseudoestratificado reveste a prega vocal falsa, o ventrículo e a subglote. As cartilagens tireoide, cricoide e aritenoide são compostas por cartilagem hialina, ao passo que a epiglote e as cartilagens cuneiforme e corniculada são compostas por cartilagem do tipo elástico. O ouvido externo é uma estrutura cutânea revestida por epitélio escamoso queratinizado e associado aos anexos da pele. O terço externo do conduto auditivo externo é peculiar, pois contém glândulas apócrinas modificadas que produzem cerume. A orelha média é revestida por epitélio respiratório.

Numerosas alterações não cancerosas do epitélio escamoso podem ser vistas no trato aerodigestivo

superior. As leucoplasias, que são lesões brancas da mucosa, e as eritroplasias, lesões vermelhas na mucosa, são descrições clínicas e não devem ser usadas como termos para diagnóstico (Fig. 35-1). Eritroplasia indica, mais frequentemente, uma lesão maligna subjacente. Hiperplasia refere-se a um espessamento do epitélio, secundariamente a um aumento no número total de células. Paraqueratose é a presença anormal de núcleos nas camadas de queratina, enquanto disqueratose se refere a qualquer queratinização anormal das células epiteliais, sendo encontrada em lesões displásicas. Coilocitose é um termo descritivo para vacuolização de células escamosas, sendo sugestiva de infecção viral, especialmente pelo papilomavírus humano (HPV).

FIGURA 35-1 Lesão leucoplásica na língua móvel esquerda. Na biópsia, esta lesão foi determinada como hiperqueratose sem câncer invasivo.

Epidemiologia

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) divide os sítios/locais primários do câncer da região da cabeça e do pescoço em seis grupos principais: lábio e cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais, glândulas salivares maiores e glândula tireoide.[1] Dos locais originados do trato aerodigestivo, o câncer de laringe permanece a causa mais comum de morte (Tabela 35-1), enquanto o câncer da faringe emergiu como exibindo a maior incidência durante os últimos anos. Embora claramente continue a haver uma predominância masculina nas doenças malignas do trato aerodigestivo, a proporção masculina/feminina tem diminuído continuamente devido a uma associação direta entre tabagismo como causador e aumento da incidência de tabagismo em mulheres. O uso abusivo do tabaco aumenta a chance do desenvolvimento de câncer laríngeo em 15 vezes, enquanto o uso abusivo do álcool aumenta em duas vezes. O uso abusivo combinado de álcool e tabaco não é aditivo em termos de relação de diferença, mas é multiplicativo. Estudos mais recentes têm sugerido que a epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço está mudando para refletir uma mudança na causa.[2] Nos Estados Unidos, durante o período de 1973 a 2003, a taxa local de incidência de câncer local causalmente relacionado à infecção pelo HPV aumentou significativamente (base da língua, e amídala), enquanto reduções significativas na incidência foram observadas para os cânceres orais não causalmente relacionados ao

HPV. Além disso, os cânceres associados ao HPV tendem a ser mais jovens em idade por 3 a 5 anos e foram menos propensos a serem associados ao uso de álcool ou tabaco. No mundo inteiro, as taxas de incidência em homens ultrapassou 30 por 100.000 habitantes em áreas da França, Hong Kong, Índia, Espanha, Itália e Brasil, bem como em negros nos Estados Unidos, com aumentos dramáticos no câncer oral sendo observados na Europa Central e Oriental, mais notavelmente na Hungria, Polônia, Eslováquia e Romênia.[3] As taxas mais altas entre as mulheres são maiores que 10 por 100.000 habitantes e são encontradas na Índia, onde a mastigação de tabaco e rolos de betel é comum. Embora as taxas agregadas estejam lentamente declinando em áreas selecionadas, como Índia, Hong Kong, Brasil e entre brancos dos Estados Unidos, as taxas estão aumentando na maioria das outras regiões do mundo. Além do consumo de álcool e tabaco como fatores causadores, outros fatores de risco incluem as infecções pelo HPV e pelo vírus Epstein-Barr, a síndrome de Plummer-Vinson, os polimorfismos metabólicos, a desnutrição e a exposição profissional a agentes mutagênicos. De acordo com o National Cancer Database, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o tumor mais comum na cabeça e no pescoço (88,9%), o adenocarcinoma é o mais comum das principais glândulas salivares (56,4%), o CCE é o mais comum do trato sinonasal (43,6%) e o linfoma é o mais comum dos locais classificados como outros (82,5%).[4]

Tabela 35-1

Câncer de Cabeça e Pescoço, Estatísticas de 2009: Trato Aerodigestivo Superior

	Incidência Estimada			Mortes Estimadas		
LOCAL	AMBOS OS SEXOS	HOMEM	MULHER	AMBOS OS SEXOS	HOMEM	MULHER
Língua	10.530	7.470	3.060	1.910	1.240	670
Boca	10.750	6.450	4.300	1.810	1.110	700
Faringe	12.610	10,020	2.590	2.230	1.640	590
Outra cavidade oral	1.830	1.300	530	1.650	1.250	400
Laringe	12.290	9.920	2.370	3.660	2.900	760

De Jemal A, R Siegel, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249, 2009.

Carcinogênese

Infecção por HPV é agora reconhecida como um agente causador de carcinoma da orofaringe. Com base na causa molecular, CCE de cabeça e pescoço (CCECP) HPV-positivos ou HPV-negativos (podem ser considerados como dois tumores diferentes.[5] Linhagens de HPV de alto risco (subtipos 16 e 18) suprimem a apoptose e ativam o crescimento celular quando as proteínas E6 e E7 do HPV rompem os reguladores do ciclo celular e as vias de reparo do DNA. A transformação maligna começa com a inativação do gene de supressão de tumor pelo E6, enquanto E7 inativa a proteína supressora de tumor retinoblastoma (Rb). E6 visa à ligase da ubiquitina-proteína celular E6-AP, que então visa p53 para ubiquitinação e degradação; isso resulta em crescimento celular desregulado. E7 associa-se com Rb e p21 bloqueando a interação de Rb com E2F, que inicia a proliferação descontrolada das células.[5] Vírus como o HPV podem alterar os processos celulares, mas muitas vezes o desenvolvimento de carcinoma é o resultado de um acúmulo gradual de alterações genéticas.[6] Tabaco, um fator de risco bem conhecido, foi um dos primeiros carcinógenos com as mutações de p53. Um tabaco carcinógeno, benzo [α] epóxido diol pireno, induz dano genético formando covalentemente ligações de adutos de DNA por todo o genoma, incluindo p53. O dano induzido por benzo [α] epóxido diol pireno e outros carcinógenos é reparado com sistema de reparo de excisão do nucleotídeo. Vários estudos têm demonstrado que as variações na sequência em genes de reparo de excisão de nucleotídeos contribuem para suscetibilidade ao CCECP.[7]

Muitos anos após Slaughter ter proposto a teoria do campo de cancerização, Califano *et al* descreveram a base molecular para alterações histopatológicas no CCECP.[8] Amostras da mucosa displásica e lesões hiperplásicas benignas exibiram perda da heterozigosidade em *loci* específicos (21p9, 3p21, 13p17). Em

particular, perda da heterozigosidade em 21p9 ou 21p3 é um dos primeiros eventos detectáveis levando à displasia neste modelo de progressão tumoral. A partir da displasia, alteração genética adicional em 11q, 13q e 14q resulta em carcinoma *in situ*. Acredita-se que a alta taxa de recorrência de CCECP resulte de epitélio de células escamosas histopatologicamente benignas abrigando uma população clonal com alterações genéticas.[8] Estudos usando análise de microssatélites e inativação do cromossomo X têm verificado que tumores metacrônicos e sincrônicos de locais anatômicos distintos na cabeça e pescoço frequentemente originam-se de um clone comum. Essa evidência confirma que mucosa geneticamente alterada é difícil de curar no paciente portador de CCECP porque está no caminho para a tumorigênese, como previsto por esse modelo. Na verdade, os pacientes portadores de CCECP têm uma incidência anual de 3% a 7% das lesões secundárias no trato aerodigestivo superior, esôfago ou pulmão. Uma segunda lesão primária sincrônica é definida como tumor detectado em até 6 meses depois do tumor inicial. A ocorrência de uma segunda lesão primária mais de 6 meses depois da lesão inicial é denominada metacrônica. Um segundo primário irá se desenvolver no trato aerodigestivo de 14% dos pacientes com CCECP ao longo de sua vida, com mais de metade destas lesões ocorrendo nos primeiros 2 anos do tumor inicial.

Há também evidências que sugerem que alterações na programação de células, incluindo células-tronco, também podem estar envolvidas na gênese tumoral no CCECP devido à transição epitelial-mesenquimal.[9] Anormalidades nas caderinas, junções de oclusão e desmossomos levam a uma diminuição na adesão célula-célula e perda da polaridade, aumentando a mobilidade destas células. As células epiteliais desmontam suas estruturas juncionais, sofrem remodelação da matriz extracelular e começam a expressar as proteínas de origem mesenquimal, tornando-se migratórias. Quando o processo de transição epitelial-mesenquimal se torna patológico, os *checkpoints* reguladores são deficientes. Assim, no processo carcinogênico, transição epitelial-mesenquimal pode causar alterações que contribuem para a invasão tumoral e metástase, possibilitando a disseminação de células de câncer.[9]

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, sigla em inglês) está fortemente implicado na progressão do tumor no CCECP. A família ErbB é composta de quatro tirosina-quinases relacionadas estruturalmente. EGFR mRNA e proteína são preferencialmente expressos no CCECP em comparação com os tecidos normais circundantes, sugerindo um papel importante na carcinogênese. EGFR é superexpresso em até 80% a 100% dos tumores CCECP, com estágio avançado e carcinomas pouco diferenciados mais frequentemente demonstrando superexpressão.[10] A mutação mais comum, *EGFRvIII*, ocorre em até 40% dos CCECP. Este receptor mutante é encontrado apenas em células cancerígenas e tem uma deleção no quadro de éxons 2 a 7, que resulta em um receptor constitutivamente ativo. O fato de que *EGFRvIII* não é encontrado em tecidos normais faz isso um alvo atraente para terapia. As duas classes de terapias são anticorpos monoclonais para as subunidades do receptor EGFR e pequenas moléculas EGFR inibidores da tirosina-quinase (TKI). Quando os ligantes se unem a receptores ErbB, um dímero se forma e o receptor intracelular de resíduos de tirosina então sofre autofosforilação dependente de ATP. Uma vez fosforilado, o receptor tem o potencial para desencadear muitas vias intracelulares a jusante diferentes. Os tradutores de sinais Janus-quinase e ativadores da transcrição (JAK–STAT), juntamente com as vias fosfolipase Cγ–proteína quinase C (PLCγ–PKC), são ativados em associação com a fosforilação do EGFR.

Um alvo potencial emergente para tratamento do câncer com base molecular é o receptor de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R) e seus ligantes, fator de crescimento da insulina-1 (IGF-1) e fator de crescimento da insulina-2 (IGF-2).[11] Com a ativação do receptor, sinalizações a jusante de eventos incluem fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1), ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e estimulação da via de fosfatidilinositol quinase-3 (PI3K). Essa ativação da Ras -MAPK-ERK e das vias PI3K-Akt é semelhante à sinalização vista com autofosforilação do EGFR.

Com o advento de técnicas de detecção molecular cada vez mais sofisticadas, como *microarrays* de DNA, um grande número de marcadores genéticos pode agora ser testado com maior facilidade. Como marcadores moleculares únicos, os mais estudados até o momento não conseguiram demonstrar suficiente potencial preditivo em termos de incidência ou prognóstico do CCECP. No entanto, apesar de marcadores únicos não virem a ter bastante aplicabilidade clínica, painéis de marcadores moleculares diferentes podem oferecer valor diagnóstico e prognóstico mais promissor.

Estadiamento

O estadiamento do câncer de cabeça e pescoço segue a classificação TNM estabelecida pelo AJCC.[2] A classificação T refere-se à extensão do tumor primário e é específica para cada um dos seis locais de origem, com subclassificações em cada local. A classificação N refere-se ao padrão de propagação linfática nos linfonodos do pescoço e é a mesma para a maioria dos sítios na cabeça e no pescoço, exceto na nasofaringe e na tireoide (Tabela 35-2). Na 7ª edição do AJCC *Cancer Staging Manual* (Manual de Estadiamento do Câncer),[1] um descritor foi acrescentado como ECS+ ou ECS −, dependendo da presença ou ausência de disseminação extracapsular da metástase para linfonodo (ECS). O estadiamento clínico do pescoço baseia-se primariamente em palpação, embora estudos radiográficos, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), tenham demonstrado ser precisos para detectar linfonodos positivos. Se os critérios da TC de linfonodos com necrose central ou tamanho maior do que 1,0 cm são usados para determinar positividade, somente 7% dos linfonodos patologicamente positivos seriam detectados, e estes linfonodos menores são encontrados mais frequentemente em pescoços com doença mais extensa. Doença metastática é descrita simplesmente como Mx (não pode ser avaliada), M0 (sem metástases distantes) ou M1 (metástases presentes). Os locais mais comuns de propagação a distância são os pulmões e os ossos, enquanto ocorrem metástases hepáticas e cerebrais menos frequentemente. O risco de metástases a distância está mais relacionado com o estadiamento ganglionar do que com o tamanho do tumor primário.

Tabela 35-2

Estadiamento Metastático dos Linfonodos Regionais (N)

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
N1*	Metástase em um único linfonodo ipsolateral, ≤3 cm em sua maior dimensão
N2*	Metástase em um único linfonodo ipsolateral, >3 cm, mas não >6 cm em sua maior dimensão ou em múltiplos linfonodos ipsolaterais, nenhum >6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos contralaterais ou bilaterais, nenhum >6 cm em sua maior dimensão
N2a*	Metástase em um único linfonodo ipsolateral >3 cm, mas não >6 cm em sua maior dimensão
N2b*	Metástases em múltiplos linfonodos ipsolaterais, nenhum >6 cm em sua maior dimensão
N2c*	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum >6 cm em sua maior dimensão
N3*	Metástase em um linfonodo >6 cm em sua maior dimensão

*A designação de U ou Lpode ser usada para qualquer estágio N para indicar metástase acima da borda inferior da cricoide (U) ou abaixo da borda inferior da cricoide (L). Da mesma forma, a disseminação extracapsular clínica ou radiológica (ECS) deve ser registrada como E − ou E +, e ECS histopatológica deve ser designada como En (nenhuma), Em (microscópica), ou Eg (bruta).

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC cancer staging manual, ed. 7, Nova York, 2010, Springer-Verlag.

Depois da ressecção completa da doença primária e ganglionar, pode ser relatado o estadiamento patológico. Isto é designado por um "p" precedente, como em pTNM. Ao ser medido o espécime de exame patológico da mucosa, deve ser lembrado que o tamanho do tumor pode diminuir até 30% depois da ressecção. Embora o estadiamento T clínico seja a preocupação primária, o estadiamento N patológico possibilita a detecção de doença microscópica oculta e é útil para determinar o prognóstico. Sistemas de estadiamento específicos são discutidos de acordo com o sítio primário. A principal alteração na edição 2010 do sistema de estadiamento para os sítios de CCECP do AJCC, além da ECS + ou −, é a adição de uma classificação separada para melanoma da mucosa da cabeça e pescoço, um tumor muito raro.[1]

Avaliação clínica

Avaliação

O tratamento apropriado de CCECP exige cuidadosa avaliação e estadiamento preciso, clínica e

radiograficamente. Pacientes com CCECP são inicialmente avaliados de maneira semelhante, independentemente do sítio do tumor. A história clínica deve enfocar sintomatologia do tumor, inclusive duração dos sintomas, detecção de massas, localização da dor e presença de dor referida. Presta-se atenção especial a hipoestesia, paresia de nervos cranianos, disfagia, odinofagia, disfonia, distúrbio de articulação, comprometimento das vias aéreas, trismo, obstrução nasal, epistaxe ou hemoptise. O uso de álcool e tabaco deve ser pesquisado. O exame clínico inclui visualização rinofaríngea e laríngea, seja com um espelho ou por endoscopia com fibra óptica. O examinador deve estar especialmente vigilante para a ocorrência de segundos tumores primários. TC e RM da cabeça e pescoço com contraste podem ser realizadas para avaliação tumoral e detecção de linfadenopatia oculta. As imagens por TC são melhores para avaliar destruição óssea, enquanto a RM pode determinar envolvimento de partes moles e é excelente para avaliar tumores na parótida e do espaço parafaríngeo. A radiografia do tórax ou a TC do tórax são feitas para descartar lesões pulmonares sincrônicas. Marcadores tumorais sanguíneos, como a fosfatase alcalina e o cálcio, podem ser solicitados, mas este não é o padrão.

A laringoscopia direta e o exame sob anestesia são comumente realizados como parte da avaliação do CCECP. Estes procedimentos possibilitam que o médico avalie tumores sem desconforto para o paciente e com paralisia muscular, bem como avalie a orofaringe, a hipofaringe e a laringe, além da obtenção de biópsias. A confirmação patológica de câncer é obrigatória antes do início do tratamento. Broncoscopia e esofagoscopia concomitantes têm sido recomendadas para detecção de segundos tumores primários sincrônicos do trato aerodigestivo que ocorrem em 4% a 8% dos pacientes que têm uma doença maligna de cabeça e pescoço. Com uma radiografia de tórax ou tomografia computadorizada normal, a broncoscopia apresenta baixo rendimento para descoberta de segundos primários da árvore brônquica. Um esofagograma com bário pode ser usado para substituir a esofagoscopia em pacientes com baixo risco de desenvolvimento de tumores esofágicos.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A ^{18}F-fluorodesoxiglicose é um análogo da glicose que é preferencialmente absorvido por células neoplásicas e pode ser detectado por tomografia por emissão de pósitrons (PET). O papel da PET tem sido investigado na avaliação inicial dos pacientes com CCECP.[12] A PET é mais sensível do que a TC para identificar a lesão primária, mas não consegue detectar tumores primários desconhecidos com mais de 50% sensibilidade. Mais de um terço dos pacientes tem mudança de seu escore TNM com base nos achados da PET, e 14% dos pacientes são classificados em um estádio diferente quando ela é acrescentada à pesquisa diagnóstica. A PET avalia metástases cervicais com sensibilidade igual à da TC, mas com menos resultados falso- positivos. A PET é capaz de detectar uma porcentagem mais alta de metástases pulmonares do que a radiografia de tórax, a broncoscopia ou a TC, mas a especificidade varia de 50% a 80% e ainda há dúvida sobre como tratar um paciente com PET positiva e uma investigação pulmonar negativa de maneira geral. Em aproximadamente 10% dos pacientes, um câncer primário sincrônico é detectado em vários locais, incluindo estômago, pâncreas, cólon e tireoide. Pacientes com tumores que demonstrem alta captação na PET têm pior prognóstico que os pacientes com tumores menos ávidos e também têm menos resposta à radioterapia. O papel exato da PET na avaliação inicial do CCECP ainda está em investigação, e seu uso está se tornando mais rotineiro mas ainda não faz parte do padrão atual de tratamento.

Propagação Linfática

As cadeias ganglionares linfáticas cervicais contêm entre 50 e 70 linfonodos por lado e dividem-se em sete níveis (Figs. 35-2 e 35-3).

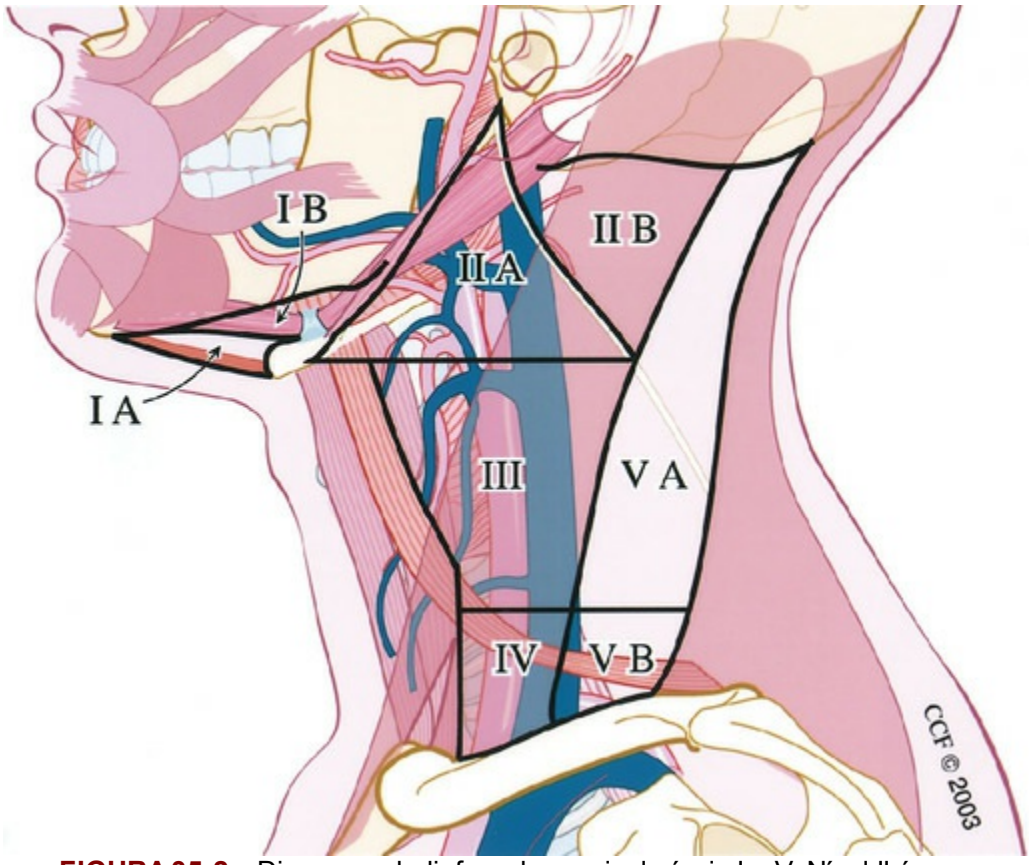


FIGURA 35-2 Diagrama de linfonodo cervical níveis I a V. Nível II é dividido em regiões a e b pelo nervo acessório espinal. (Cortesia de Cleveland Clinic Foundation, 2003.)

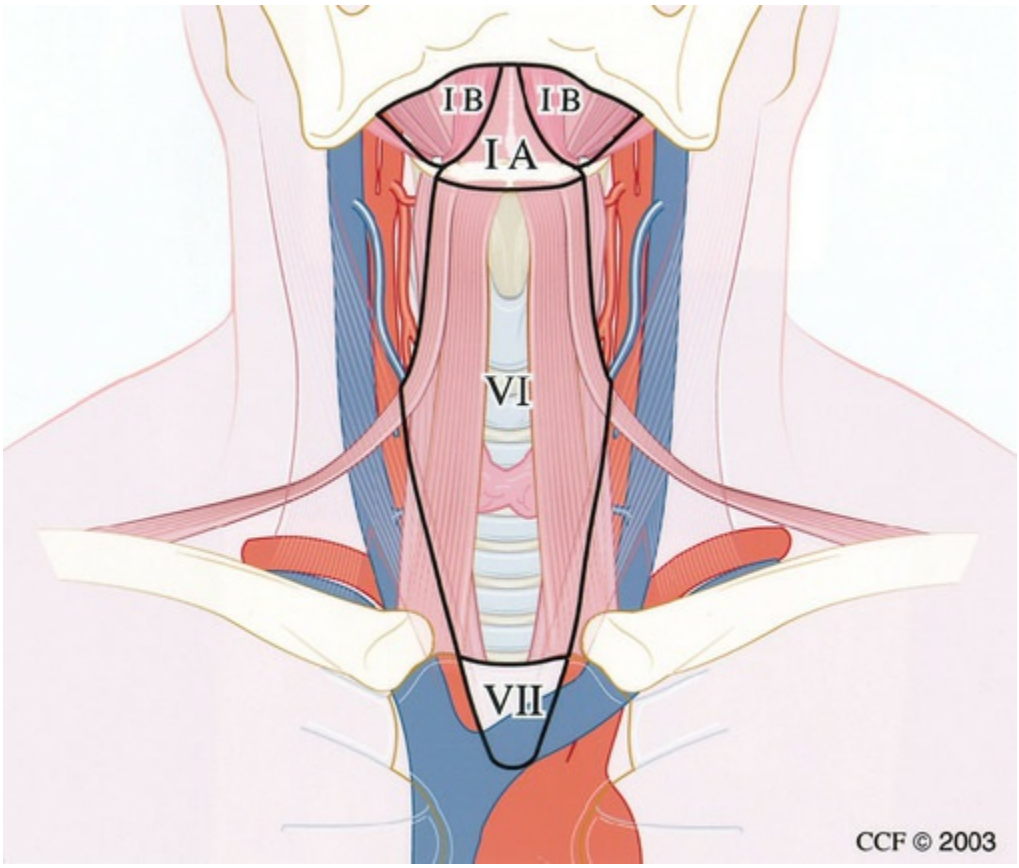


FIGURA 35-3 Diagrama de linfonodo anterior níveis I, VI e VII. Embora a grande área, mais linfonodos nível VI estão confinados à região paratraqueal. (Cortesia de Cleveland Clinic Foundation, 2003.)

1. O nível I está subdividido:
   - Nível IA, limitado pelo ventre anterior do músculo digástrico, pelo osso hioide e pela linha média.
   - Nível IB, limitado pelos ventres anterior e posterior do músculo digástrico e a borda inferior da mandíbula. O nível IB contém a glândula submandibular.
2. O nível II é limitado superiormente pela base do crânio, anteriormente pelo músculo estilo-hióideo, inferiormente por um plano horizontal que se estende posteriormente a partir do osso hióide, e posteriormente pela borda posterior do músculo esternocleidomastóideo. O nível II ainda se subdivide:
   - Nível IIA, que é anterior ao nervo acessório espinal.
   - Nível IIB ou triângulo submuscular, que é posterior ao nervo.
3. O nível III começa na borda inferior do nível II e é limitado anteriormente pelos músculos pré-laríngeos, a borda posterior do músculo esternocleidomastóideo posteriormente, e por um plano horizontal que se estende posteriormente a partir da borda inferior da cartilagem cricoide.
4. O nível IV começa na borda inferior do nível III e é limitado anteriormente por músculos pré-laríngeos, posteriormente pela borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e inferiormente pela clavícula.
5. Nível V é posterior à borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, anterior ao músculo trapézio, superior à clavícula e inferior à base do crânio.
6. O nível VI é limitado pelo osso hioide superiormente, pelas artérias carótidas comuns lateralmente e pelo esterno inferiormente. Embora o nível VI tenha área grande, os poucos linfonodos que contém estão principalmente nas regiões paratraqueais, perto da glândula tireoide.
7. O nível VII (mediastino superior) situa-se entre as artérias carótidas comuns e é superior ao arco aórtico e inferior à borda superior do esterno.

Os padrões de drenagem linfática em geral ocorrem em direção superior para inferior e seguem padrões previsíveis, com base no local primário. Os tumores primários do lábio e da cavidade oral, comumente, metastatizam-se para os linfonodos nos níveis I, II e III, embora possam ocorrer metástases de pele para níveis mais baixos. O lábio superior metastatiza primariamente para o mesmo lado, enquanto o lábio inferior tem drenagem ipsolateral e contralateral. Os tumores da orofaringe, da hipofaringe e da laringe

metastatizam-se mais comumente para os níveis II, III e IV. Os tumores da rinofaringe propagam-se para os linfonodos retro e parafaríngeos, bem como para os níveis II a V. Outros locais que metastatizam para os linfonodos da retrofaringe são o palato mole, a orofaringe posterior e lateral e a hipofaringe. Os tumores da subglote, da tireoide, da hipofaringe e do esôfago cervical propagam-se para os níveis VI e VII. Além do lábio inferior, a supraglote, o palato mole e a base da língua têm altas incidências de metástases bilaterais.

Opções Terapêuticas

As opções terapêuticas para pacientes com diagnóstico de CCECP incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou tratamento combinado. Em geral, a doença inicial (estádio I ou II) é tratada com cirurgia ou radioterapia. A doença avançada (estádio III ou IV) é mais bem tratada com uma combinação de cirurgia e radioterapia, ou de quimioterapia e radioterapia, ou com as três modalidades, dependendo do local do primário. Como a cirurgia foi a primeira opção terapêutica disponível para os médicos, tem o registro mais longo das três opções e estabeleceu o cirurgião de cabeça e pescoço como o líder da equipe de tratamento para CCECP. A radiação com fótons é superior à cirurgia na erradicação de doença microscópica, sendo considerada excelente alternativa à cirurgia para lesões de estádio inicial. Os tumores primários da amídala, da base da língua e da rinofaringe são especialmente responsivos à radiação com fótons. A radiação com nêutrons e prótons é usada com menos frequência na cabeça e no pescoço, embora haja experiências cada vez mais frequentes em doenças malignas das glândulas salivares e em cânceres da base do crânio, respectivamente. Os elétrons não são comumente usados na cabeça e no pescoço para tumores não cutâneos. Com o advento da radioterapia com intensidade de feixes modulados, que é capaz de reduzir a dosagem de fótons aos tecidos normais circundantes através de planejamento tridimensional por computador, o dogma de que os pacientes não possam receber mais que 7.200 rads no tecido da cabeça e do pescoço está sendo questionado. O hiperfracionamento é a prática de administrar radiação mais de uma vez ao dia, e resultados da European Organization for Research and Treatement of Cancer determinaram que o hiperfracionamento para CCECP produz maior controle locorregional do que esquemas convencionais de uma vez por dia.[13] A radioterapia não é tão eficaz no tratamento de tumores ou neoplasias de grande volume, neoplasias de baixo grau de malignidade e/ou tumores próximos à mandíbula por causa do risco de osteorradionecrose. A perda da função salivar com a radiação da cavidade oral e da orofaringe pode ser muito incapacitante para os pacientes, e seu impacto não deve ser minimizado no processo de tomada de decisão.

Um marco nas avaliações da quimioterapia de CCECP foi o ensaio sobre a laringe *Veterans Affairs*, publicado em 1991.[14] Embora a quimioterapia isolada não seja curativa em CCECP, seu papel como sensibilizador à radiação foi estabelecido neste estudo. Dois terços dos pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia foram capazes de manter sua laringe, e a sobrevida foi igual à de pacientes tratados com laringectomia e radiação. As recorrências depois da radiação têm demonstrado ser multifocais no leito do tumor original, e o cirurgião deve estar familiarizado com a localização e os volumes do tumor original, para realizar o resgate cirúrgico. A quimioterapia comumente é usada no tratamento de CCECP incurável, como na doença irressecável e metastática, e pode ter excelente controle de sintomas nestes pacientes.

Dados de dois ensaios independentes em larga escala examinaram o benefício do acréscimo de quimioterapia à irradiação pós-operatória do CECCP.[15,16] Tanto a European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial quanto o Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup trataram pacientes de alto risco em estádio avançado com cisplatina juntamente com radioterapia pós-operatória e compararam os resultados com os de pacientes que se submeteram à irradiação pós-operatória isoladamente. No Radiation Therapy Oncology Group, a taxa de controle locorregional em 2 anos foi de 82% para o grupo recebendo quimiorradiação *versus* 72% para o grupo de radioterapia isolada. A sobrevida livre de doença foi significativamente maior nos pacientes com quimiorradiação, embora a sobrevida global não fosse significativamente diferente entre os grupos. Não surpreendeu que toxicidade e morbidade mais significativas fossem observadas no grupo de tratamento combinado, e novos indicadores prognósticos adicionais são necessários com relação aos pacientes que têm alto risco de recidiva para prever em que grupos se justifica esta terapia adjuvante mais intensa.

O pescoço deve ser tratado quando houver gânglios clinicamente positivos ou se o risco de doença oculta for maior do que 20%, com base na localização e no estádio da lesão primária. A decisão de realizar um esvaziamento cervical ou de irradiar o pescoço está relacionada com o tratamento da lesão primária. Se o tumor primário estiver sendo tratado com radiação e o pescoço for N0 (sem doença clinicamente detectável) ou N1, os linfonodos geralmente são tratados com radiação. Para lesões primárias tratadas

cirurgicamente, doença N0 ou N1 no pescoço também pode ser tratada cirurgicamente. Fatores de pior prognóstico como extravasamento capsular do tumor, invasão perineural, invasão vascular, fixação a estruturas adjacentes e múltiplos linfonodos positivos são indicadores de radiação complementar pós-operatória. Para doença cervical N2 ou N3, realiza- se uma dissecção cervical com radioterapia pós-operatória complementar. Quando os protocolos do tratamento com quimiorradioterapia são usados na lesão primária e houver uma resposta completa no tumor primário e no pescoço N2 ou N3, uma dissecção cervical planejada 8 semanas depois da quimioterapia conterá o câncer em até um terço dos pacientes. Se a massa cervical persistir, a porcentagem de doença residual aumentará para dois terços. Quando os pacientes se apresentam com doença cervical avançada, envolvendo a artéria carótida ou a musculatura cervical profunda, pode-se indicar a radiação ou quimioterapia no pré-operatório, com expectativa de reduzir o tamanho do tumor e torná-lo ressecável. A TC notoriamente traz uma taxa alta de falso-positivos para determinar envolvimento da artéria carótida. Quando é necessária a ressecção da carótida, a morbidade associada é alta (17% de lesão do sistema nervoso), com uma taxa de sobrevida em 2 anos de 22%, e a decisão de ressecar deve ser cuidadosamente pesada.

O esvaziamento cervical radical (ECR) foi atribuído a Crile, em 1906, e foi considerado o padrão-ouro para a remoção de metástases linfonodais (Fig. 35-4). Mediante uma subsequente leitura minuciosa das anotações cirúrgicas de Crile, verificou-se que ele tinha começado a modificar sua técnica cirúrgica para remover somente regiões selecionadas do pescoço, dependendo do local do tumor primário. Hoje, esta se tornou a prática cirúrgica comum no CCECP. Todas as modificações da dissecção cervical estão descritas com relação ao ECR padrão, que remove os níveis ganglionares I a V, o músculo esternocleidomastóideo, a veia jugular interna, o XI nervo craniano, o plexo cervical e a glândula submandibular. A preservação do músculo esternocleidomastóideo, da veia jugular interna ou do XI nervo craniano em qualquer combinação é denominada esvaziamento cervical radical modificado (ECRM), e as estruturas preservadas são especificadas para nomenclatura. Uma dissecção cervical modificada também pode ser denominada dissecção cervical de Bocca, em homenagem ao cirurgião que demonstrou que não apenas o ECRM é igualmente eficaz no controle de doença cervical com relação ao ECR quando são preservadas as estruturas não envolvidas diretamente com o tumor, mas que os resultados funcionais dos pacientes depois de ECRM são superiores aos do ECR. Embora a ressecção do músculo esternocleidomastóideo, ou de uma veia jugular interna, seja relativamente sem morbidade, a perda do XI nervo craniano deixa o músculo trapézio desnervado, o que pode causar um ombro congelado e doloroso crônico.

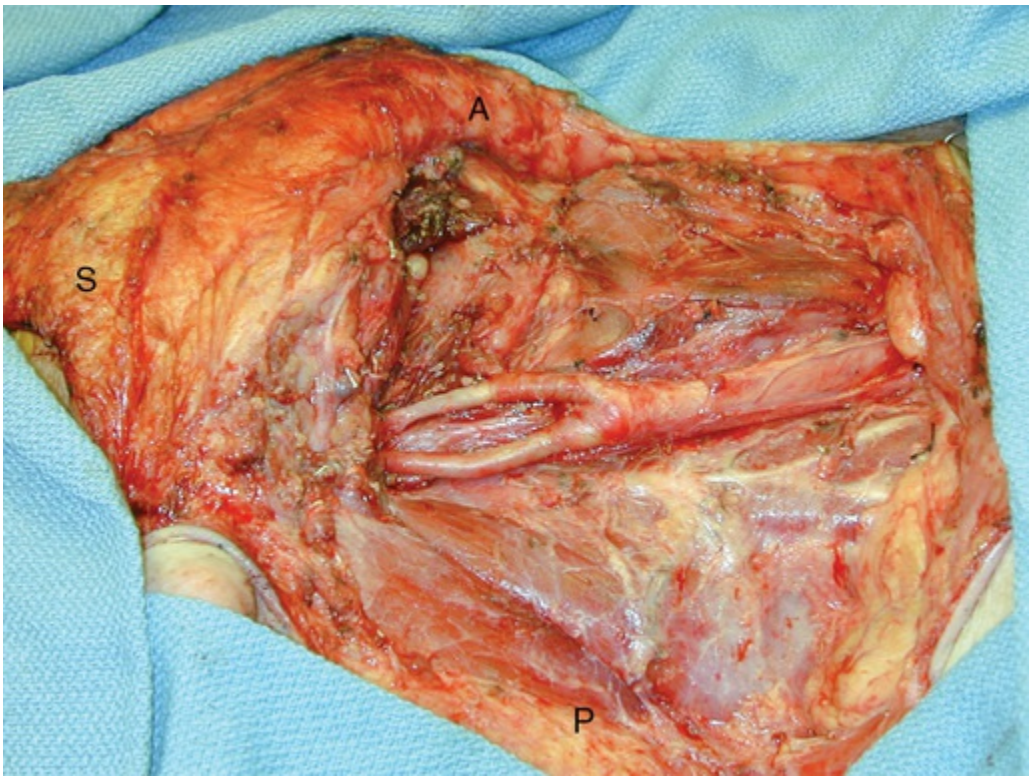


FIGURA 35-4 Aparência adequada do pescoço direito após um esvaziamento cervical radical. Além de todo o tecido linfático, as três estruturas da veia jugular interna, músculo esternocleidomastóideo e nervo acessório espinal foram ressecadas. *A*, Anterior; *P*, posterior; *S*, superior.

Tanto ECR quanto ECRM podem ser realizados para remoção de doença ganglionar detectável. A preservação de qualquer dos níveis I a V durante dissecção cervical é denominada esvaziamento cervical seletivo (ECS) e baseia-se no conhecimento dos padrões de propagação para regiões cervicais. O ECS é realizado em pescoço clinicamente negativo (N0), com preservação de grupos ganglionares de pacientes que tenham uma chance inferior a 20% de estar envolvidos com doença metastática cervical. O controle regional demonstrou ser tão eficaz depois da dissecação seletiva do cervical como após o ECRM em pacientes com pescoço clinicamente negativo. Estudos recentes avaliando o tratamento do pescoço N0 têm investigado o uso de linfonodo sentinela, que tenta predizer o estado da doença do pescoço com base no primeiro escalão de linfonodos que drenam o tumor.[19] Embora a biópsia do linfonodo sentinela tenha sido amplamente utilizada com melanoma, seu uso no CCECP surgiu mais gradualmente. Os resultados iniciais usando azul de isossulfano apenas sugeriram que esta técnica não consegue identificar consistentemente o linfonodo sentinela no CCECP. Resultados mais recentes usando uma *gamma probe* têm sido mais animadores, embora o linfonodo isolado deva ser seccionado passo a passo em uma espessura de 150 mm e ser examinado por meio de processamento permanente. As recomendações atuais são que a técnica deve ser restrita a cânceres em estádio precoce (T1 ou T2) da boca e orofaringe, com pescoço clinicamente N0; isso continua a ser uma ferramenta em investigação à espera de validação por grandes ensaios clínicos randomizados.

Locais anatômicos

Lábio

Anatomicamente, o lábio é considerado uma sub-região da cavidade oral. O lábio começa na junção do vermelhão com a pele e é composto pela superfície do vermelhão, que se refere à mucosa que entra em contato com o lábio oposto. Divide-se em lábio superior, lábio inferior e comissuras orais. A maioria dos cânceres do lábio ocorre no lábio inferior (90% a 95%) e, menos frequentemente, no lábio superior (2% a 7%) e nas comissuras (1%). O grupo mais comum a desenvolver câncer do lábio são homens brancos

com 50 a 80 anos de idade. A exposição ao sol e o fumo de cachimbo se associam ao câncer do lábio. Embora o CCE seja o câncer labial mais comum (90%), o câncer mais comum no lábio superior é o carcinoma basocelular da pele. Outros cânceres do lábio incluem variantes do CCE (p. ex., carcinoma de células fusiformes e carcinoma de células escamosas adenoide), bem como melanoma mucoso e cânceres das glândulas salivares menores.

A apresentação clínica mais comum do câncer do lábio é uma lesão ulcerada no vermelhão ou na superfície da pele. É necessária palpação para determinar a extensão da lesão na submucosa e a possível fixação ao osso subjacente. A sensibilidade no mento deve ser testada para determinar o envolvimento do nervo mentoniano. Os indicadores de mau prognóstico incluem envolvimento de nervo, fixação à maxila ou mandíbula, câncer originado no lábio superior ou na comissura, doença ganglionar positiva e idade abaixo de 40 anos quando estabelecido o diagnóstico. As cadeias ganglionares mais comumente envolvidas são as submentonianas e submandibulares. A profundidade de invasão tumoral de 4 mm mostrou ser um ponto de corte acima do qual a incidência de doença ganglionar cervical aumenta significativamente.[20]

Semelhante ao restante da cavidade oral, o estadiamento do câncer de lábio é baseado no tamanho na avaliação inicial. Doença em estádio inicial pode ser tratada com cirurgia ou radiação com igual sucesso. Cirurgia local (excisão local ampla) com controle de margens negativas de pelo menos 3 mm é o tratamento preferido, com esvaziamento cervical supraomo-hioide para tumores com pescoço clinicamente negativo mas invasão primária mais profunda ou tamanho maior que 3 cm. Esvaziamento cervical com radioterapia pós-operatória para pacientes com doença cervical clinicamente evidente tem taxas de controle regionais aceitáveis de 91% no pescoço.[21] Taxa de cura global de 5 anos cai de 90% para 50% na presença de metástases cervicais. A radiação pós-operatória também está indicada na doença primária em estádio avançado, nos tumores com invasão perineural, ou margens exíguas ou positivas no momento da ressecção.

Os objetivos da reconstrução labial incluem recriar a competência oral, razões estéticas e a manutenção da função dinâmica, enquanto se permite acesso adequado para higiene oral. Felizmente, o cirurgião é capaz de remover até metade do lábio e ainda fechar o defeito primariamente, em particular no lábio inferior, que contém mais excesso de tecido do que o superior. A incisão em cunha no lábio inferior não deve ser levada abaixo da prega mentoniana, a menos que o tumor obrigue sua excisão. Deve-se ter cuidado na aproximação da linha branca a cada lado do defeito na borda do vermelhão, porque o olho é atraído por qualquer falta de correspondência que exista nesta localização estética crítica.

Os defeitos que comprometem metade a dois terços do lábio exigem ampliação. Os retalhos de Estlander e Abbé são retalhos de lábio com base nas artérias sublabial ou labial superior. O de Estlander é usado quando o defeito envolve a comissura, enquanto o retalho de Abbé é usado para defeitos mais medianos e exige secção do pedículo num segundo tempo (Fig. 35-5). O retalho de Karapandzik consiste em incisões periorais com rotação circular dos retalhos cutâneos, enquanto se mantém a inervação da musculatura orbicular oral. Este procedimento em um tempo é usado para defeitos envolvendo mais de dois terços do lábio. Microstomia é uma complicação em potencial destes tipos de reconstruções com retalhos, podendo não ser possível o uso de próteses dentárias. Para defeitos acima de dois terços, também podem ser usados os tipos de reparos de Webster, Gilles ou Bernard.

FIGURA 35-5 **A**, Carcinoma espinocelular ressecado do lábio inferior, deixando aproximadamente 25% do tecido normal. **B**, Retalho de Abbé usa tecido do lábio superior pediculado na artéria labial. **C**, Antes da divisão do retalho após 6 semanas de cicatrização. **D,** Aparência após a secção do pedículo.

Cavidade Oral

Como a cavidade oral começa na junção pele-vermelhão, os lábios são considerados parte da cavidade oral para finalidade de estadiamento. Outros sublocais na cavidade oral incluem a mucosa bucal, cristas alveolares superior e inferior, trígono retromolar, assoalho da boca, palato duro e língua oral. A língua é dividida em língua oral (dois terços do volume da língua), anterior às papilas circunvaladas, e a base da língua, que não é considerada parte da cavidade oral, mas, em vez disso, orofaringe. O estadiamento da cavidade oral baseia-se no tamanho: T1, 0 a 2 cm; T2, 2 a 4 cm; T3, 4 a 6 cm; e T4, tumores maiores que 6 cm ou estruturas adjacentes invasoras, incluindo osso (osso cortical da mandíbula ou maxila, erosão não superficial ou alvéolos dos dentes), musculatura profunda da língua ou pele facial. O CCE é responsável por 90% dos tumores localizados nesses locais, com predominância no sexo masculino na quinta e sexta décadas da vida. Há uma estreita associação a uso abusivo de álcool e tabaco.

Língua Oral

A língua oral começa na junção entre a língua e o assoalho da boca e estende-se posteriormente às papilas circunvaladas. Os tumores apresentam-se como massas exofíticas, ulcerativas ou submucosas que podem associar-se a dor ou irritação com a mastigação. Os tumores benignos tendem a ser submucosos e incluem leiomiomas, neurofibromas e tumores de células granulares. Embora os tumores de células granulares possam originar-se na laringe, ocorrem mais frequentemente na língua e podem ser confundidos com CCE devido à hiperplasia pseudoepiteliomatosa sobrejacente. A excisão completa é curativa, mas as bordas histológicas são notórias por se estenderem além da doença macroscópica, tornando obrigatórias as margens intraoperatórias negativas.

O CCE é o tipo mais comum de malignidade, mas leiomiossarcomas e rabdomiossarcomas são também

encontrados (raramente). Os tumores neurotrópicos podem envolver o nervo lingual ou o hipoglosso, portanto deve ser pesquisado desvio da língua ou perda de sensibilidade. O tratamento do câncer da língua oral é primariamente cirúrgico, com excisão local ampla e controle de margens negativas. O desenvolvimento de metástases cervicais está relacionado com a profundidade de invasão, a propagação perineural, o estádio T avançado e a diferenciação tumoral. Infiltração profunda de mais de 4 a 5 mm na musculatura da língua aumenta a incidência de metástases cervicais ocultas. As metástases da língua anterior propagam-se, mais frequentemente, para as regiões submentoniana e submandibular. Tumores localizados mais posteriormente com frequência metastatizam-se para os níveis II e III. As indicações para radioterapia pós-operatória incluem evidências de propagação perineural ou angiolinfática, ou doença ganglionar positiva.

Os tumores pequenos podem ser removidos com ampla excisão local e fechamento primário, ou fechamento por segunda intenção. A excisão de tumores maiores exige glossectomias parciais ou hemiglossectomias. A extirpação pode resultar em disfunção significativa em termos de falta de articulação e disfagia por incapacidade de contato com o palato, de sensibilidade do conteúdo oral ou de manipulação da língua contra o alvéolo ou os lábios. Os esforços reconstrutivos devem enfocar a manutenção da mobilidade da língua sem excesso de volume. Enxertos cutâneos com espessura parcial, fechamento primário ou fechamento por segunda intenção em defeitos maiores da língua costumam resultar em língua presa. Retalhos fasciocutâneos finos e flexíveis (p. ex., o retalho livre radial no antebraço) constituem a técnica reconstrutiva preferida para tais defeitos. Uma prótese para aumento do palato pode auxiliar na manutenção do contato palatal, importante na fala e na propulsão posterior dos bolos alimentares.

Assoalho da Boca

O assoalho da boca estende-se da superfície interna da mandíbula medialmente à superfície ventral da língua e do frênulo anterior posteriormente aos pilares tonsilares anteriores. A mucosa do assoalho da boca contém aberturas da glândula sublingual e da glândula submandibular (através dos ductos de Wharton). O assoalho muscular é composto pelos músculos genioglosso, miloióideo e hioglosso, estando o nervo lingual localizado imediatamente na submucosa.

A palpação bimanual pode, muitas vezes, determinar a fixação dos tumores do assoalho da boca à mandíbula. A TC demonstra a profundidade da invasão óssea mandibular, e o alargamento do forame neural craniano, como o forame oval, sugere propagação intracraniana neurotrópica nos tumores avançados. É de máxima importância determinar a invasão mandibular no planejamento pré-operatório (Fig. 35-6). A invasão da musculatura da língua necessita de glossectomia parcial concomitantemente com a remoção da lesão do assoalho da boca.

FIGURA 35-6 Homem de 62 anos de idade com carcinoma de células escamosas do assoalho da boca invadindo a mandíbula anterior.

O tratamento das lesões no assoalho da boca é primariamente cirúrgico, fazendo-se necessária a excisão da língua ou da mandíbula envolvida para obter margens negativas. A remoção do osso com partes moles na continuidade comumente é denominada ressecção comando ou composta. Pode ocorrer envolvimento do pescoço por extensão tumoral direta através da musculatura do assoalho da boca ou através de propagação linfática. A lesão primária e o espécime cervical devem ser retirados em continuidade tal que os canais linfáticos acompanhantes sejam ressecados. A radioterapia complementar tem indicações semelhantes às do câncer da língua oral. O objetivo primário da reconstrução é a separação da cavidade oral do pescoço, pela criação de um fechamento oral impermeável à água. Isso previne a formação de fístula salivar orocutânea. Os objetivos secundários são manter a mobilidade da língua, criar um sulco lingual-alveolar e manter a continuidade da mandíbula. Os retalhos locais para reconstrução das partes moles incluem retalhos pediculados miocutâneos do platisma e submentonianos. Defeitos maiores, incluindo ressecção mandibular, exigem reconstrução ampla, realizada mais frequentemente com retalhos livres.

Reborda Alveolar

A reborda alveolar e a gengiva que o acompanha constituem as superfícies dentárias da maxila e da mandíbula, e estendem-se do sulco gengivobucal lateralmente ao assoalho da boca e palato duro medialmente. Posteriormente, o alvéolo estende-se ao arco pterigopalatino e ao ramo ascendente da mandíbula (também denominado trígono retromolar). Devido à fixação firme entre a mucosa e o osso subjacente, o tratamento do CCE gengival costuma envolver o tratamento da maxila ou da mandíbula. Dos carcinomas gengivais, 70% ocorrem na gengiva inferior. O periósteo da mandíbula é uma forte barreira tumoral, e os tumores que se encostam ao osso podem, muitas vezes, ser ressecados apenas juntamente com o periósteo adjacente. Os tumores aderentes ao periósteo devem passar por excisão com mandibulectomia marginal, que envolve ressecção das partes superior ou cortical interna da mandíbula, preservando a continuidade do arco mandibular. Até os tumores superficiais que invadem a mandíbula superficialmente podem ser ressecados com a mandibulectomia marginal, embora isso não seja oncologicamente recomendável, se o tumor for recorrência após radiação. A mandibulectomia segmentar ou seccional engloba excisão da espessura completa da mandíbula, interrompendo assim a continuidade mandibular, e está indicada quando houver invasão óssea macroscópica pelo tumor. A radioterapia primária para tumores mandibulares não é uma opção viável para tratamento, pela alta probabilidade de

osteorradionecrose e resposta insatisfatória do osso envolvido no tratamento com radioterapia.

Gengiva

A gengiva estende-se da superfície interna das superfícies opostas dos lábios às cristas alveolares e à rafe pterigomandibular. O câncer de gengiva é incomum, representando 5% dos carcinomas da cavidade oral. Tabagismo, uso de álcool, líquen plano, trauma dentário, inalação de rapé e mastigação de tabaco são agentes etiológicos associados ao câncer de gengiva. Aproximadamente 65% dos pacientes com câncer bucal apresentam extensão além da mucosa da bochecha. A drenagem linfática destina-se aos linfonodos submandibulares; entretanto, os tumores da parte posterior da gengiva podem estender-se para nível II, inicialmente. Cânceres de estádio I, historicamente, eram tratados com cirurgia e não recebiam dissecção cervical eletiva, devido à taxa baixa de metástases ocultas. Estudos mais recentes têm sugerido taxas altas de recorrência local para lesões tratadas apenas com cirurgia, e a radiação complementar tem sido sugerida até para lesões com estádio inicial.[22] A invasão profunda exige excisão da pele da face, necessitando de revestimento interno e externo, geralmente por um retalho livre fasciocutâneo.

Palato

O palato duro é definido como a área medial às cristas alveolares maxilares, que se estendem posteriormente à borda do osso palatino. Lesões inflamatórias crônicas, como lesões virais, herpes-zóster e penfigoide, podem simular neoplasias, estando indicada a biópsia para lesões persistentes. A sialometaplasia necrosante é um processo benigno autolimitado das glândulas salivares menores, que tem predileção pelo palato e pode mimetizar um câncer. O sítio intraoral mais comum para sarcoma de Kaposi é o palato em pacientes imunossuprimidos. Os toros palatinos são exostoses benignas do palato duro na linha média e podem exigir intervenção cirúrgica se interferirem com o uso de próteses dentárias.

Tumores das glândulas salivares menores, juntamente com o CCE, compõem a maioria dos tumores do palato duro. O carcinoma adenoide cístico, o carcinoma mucoepidermoide, o adenocarcinoma e o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau são doenças malignas comuns com origem nas glândulas salivares, que tendem a surgir na junção dos palatos duro e mole. As doenças malignas do palato duro são tratadas com excisão local em casos iniciais, mas a maioria frequentemente requer ressecção de osso, devido à aderência da mucosa ao palato. As maxilectomias inferiores, subtotais ou totais estão indicadas para tumores progressivamente destrutivos que se estendam ao antro maxilar. A radioterapia complementar é indicada para lesões avançadas. A reconstrução pode ser efetuada com retalho das partes moles para pequenos defeitos, obturação com prótese dentária para defeitos com palato duro restante, ou transferência de tecido livre ósseo para ressecções palatais extensas.

Orofaringe

As bordas da orofaringe incluem as papilas circunvaladas anteriormente, plano da superfície superior do palato mole superiormente, plano do osso hioide inferiormente, constritores faríngeos lateral e posteriormente, e a face medial da mandíbula lateralmente. A orofaringe inclui a base da língua, a superfície inferior do palato mole e úvula, pilares anterior e posterior, sulcos glossotonsilares, amídalas faríngeas e paredes faríngeas laterais e posteriores. Semelhantemente à cavidade oral, o estadiamento T na orofaringe depende do tamanho. Os tumores T4 podem estender-se da orofaringe posteriormente para o espaço parafaríngeo, inferiormente à laringe, ou lateralmente a mandíbula.

Entre os tumores da orofaringe, 90% são carcinomas espinocelulares. Outros tumores incluem linfoma das tonsilas ou da base da língua, ou neoplasias das glândulas salivares que se originam de glândulas salivares menores no palato mole ou na base da língua. Os sintomas de apresentação incluem irritação da garganta, sangramento, disfagia e odinofagia, otalgia referida e alterações da voz, incluindo uma qualidade abafada ou voz tipo “batata quente”. Trismo sugere o envolvimento da musculatura pterigoide. Estudos por imagens devem enfocar a invasão através dos constritores faríngeos, envolvimento ósseo das placas pterigoides ou mandíbula, invasão do espaço parafaríngeo ou da artéria carótida, envolvimento da fáscia pré-vertebral e extensão à laringe. As metástases para linfonodos, em geral, ocorrem na cadeia jugular superior (níveis II-IV), embora possam ocorrer metástases saltadas para níveis mais baixos e que se propagam ao nível V, mais comuns com tumores da orofaringe do que da cavidade oral. As metástases bilaterais são mais comuns com as lesões da base da língua e do palato mole, especialmente com lesões da linha média.

O tratamento do CCE orofaríngeo concentra-se, cada vez mais, na terapia da conservação com

quimioterapia e radioterapia. Muitos tumores da orofaringe são pouco diferenciados e respondem bem à radiação. A quimioterapia tem sido usada como sensibilizador à radiação em uma série de estudos e a taxa de controle local obtida foi de 90%, mesmo na doença de estádio IV, embora a sobrevida global não tenha melhorado sobre a terapia mais tradicional com cirurgia e radioterapia.[23] Um estudo recente da causa dos cânceres de amídalas e da base da língua sugeriu que quando a doença está associada à infecção por HPV, o prognóstico é significativamente melhor sobre os tumores não HPV. Em um estudo de fase II de terapia experimental em pacientes com câncer de orofaringe e laringe (ECOG 2399), pacientes com tumores HPV-positivos tinham uma redução de 73% no risco de progressão e uma redução de 64% no risco de morte em comparação com HPV-negativos.[24] Este estudo foi o primeiro a demonstrar que o estado do tumor de HPV é um forte e marcador prognóstico favorável em populações de pacientes uniformes com protocolos de tratamento similares. Muitos médicos aconselham que o estádio do tumor HPV deve ser incorporado como um fator de estratificação em pacientes com câncer de orofaringe, embora basear protocolos de tratamento sobre o estado do HPV ainda precise ser definitivamente investigado.

A cirurgia é necessária para a doença primária que envolve a mandíbula, para doença recorrente ressecável, e tem um papel em tumores superficiais muito precoces que não justificam um curso completo de radioterapia. A operação extensa da base da língua altera a capacidade de deglutição do paciente. A reconstrução da língua com preservação da laringe exige técnicas cirúrgicas que mantenham a mobilidade da língua e suspendam a laringe e a neolíngua para impedir aspiração.

A ressecção ou contratura depois da radioterapia do palato mole pode resultar em insuficiência velofaríngea, que se manifesta clinicamente como regurgitação nasal de líquidos e sólidos e fala hipernasal. O aumento do palato mole pode ser realizado cirurgicamente ou com obturação palatal. Embora um obturador palatal exija limpeza e não seja permanente, os pacientes podem removê-lo para dormir. Com o aumento cirúrgico do palato, o equilíbrio entre reduzir a insuficiência velofaríngea e causar apneia obstrutiva do sono é difícil de atingir. Para pacientes com ressecção da base da língua, um obturador palatal direcionado inferiormente auxilia na obtenção do contato na base da língua, que é necessário para a projeção de alimento para trás durante as fases oral e faríngea da deglutição.

Hipofaringe

A hipofaringe é a parte da faringe que se estende inferiormente do plano horizontal do topo do osso hioide a um plano horizontal que se estende posteriormente a partir da borda da cartilagem cricoide. A hipofaringe inclui ambos os seios piriformes, paredes lateral e posterior, e região pós-cricoide. A área pós-cricoide estende-se inferiormente a partir das duas cartilagens aritenoides à borda inferior da cartilagem cricoide, assim ligando os seios piriformes e formando a parede hipofaríngea anterior. Os seios piriformes são espaços em potencial e em forma de pirâmide invertida, mediais à lâmina da tireoide, que começam nas pregas faringoepiglóticas e estendem-se ao esôfago cervical na borda inferior da cartilagem cricoide.

O câncer hipofaríngeo é mais comum nos homens com 55 a 70 anos de idade e com história de uso abusivo de álcool e tabagismo. A exceção está na área pós-cricoide, na qual os cânceres são mais comuns em mulheres. Isto se relaciona diretamente com a síndrome de Plummer-Vinson, uma combinação de disfagia, membranas hipofaríngea e esofágica, perda de peso e anemia ferropriva, geralmente em mulheres de meia-idade. Os pacientes que deixam de passar por tratamento, que consiste em dilatação, reposição de ferro e terapia com vitaminas, podem desenvolver carcinoma pós-cricoide imediatamente proximal à membrana.

Os tumores hipofaríngeos apresentam-se como irritação crônica da garganta, disfagia, otalgia referida e uma sensação de corpo estranho na orofaringe. Deve-se manter um alto índice de suspeita, pois sintomas semelhantes podem ser vistos na doença do refluxo gastroesofágico mais comum. Na doença avançada, os pacientes podem desenvolver disfonia por envolvimento direto da aritenoide, do nervo laríngeo recorrente ou do espaço paraglótico. A riqueza de linfáticos que drenam a região hipofaríngea contribui para o fato de 70% dos pacientes com câncer hipofaríngeo apresentarem linfadenopatia palpável. Os pacientes com câncer hipofaríngeo têm a taxa mais alta de tumores sincrônicos e a taxa mais alta de desenvolvimento de segundos CCECP primários entre todos os locais na cabeça e no pescoço. Estadiamento do câncer hipofaríngeo é baseado no número de regiões anatômicas envolvidas ou no tamanho do tumor.

O exame físico para lesões hipofaríngeas inclui endoscopia com fibra óptica. Pedir ao paciente para assoprar contra os lábios fechados e pinçar o nariz fechado inflará os espaços em potencial dos seios piriformes e auxiliará na visualização do tumor. A palpação da laringe pode demonstrar perda da crepitação laríngea. Laringe fixa sugere extensão posterior para a fáscia pré-vertebral e irressecabilidade. O

esofagograma com bário pode demonstrar anormalidades da mucosa associadas a um tumor exofítico e é útil para determinar a extensão do envolvimento do esôfago cervical. Auxilia, também, em determinar a presença e a quantidade de aspiração presente. A TC determina a presença de invasão da cartilagem tireoide, extensão direta ao pescoço e linfadenopatia patológica. A biópsia da hipofaringe geralmente exige laringoscopia direta sob anestesia geral.

A área mais comum para propagação linfática é a dos linfonodos jugulares superiores, mesmo para tumores inferiores. Outras regiões incluem os linfonodos paratraqueais e retrofaríngeos. A presença de metástases cervicais contralaterais ou de envolvimento nível V é um indicador de prognóstico grave. O tratamento do câncer hipofaríngeo produz maus resultados, em comparação com outros locais da cabeça e pescoço, presumivelmente pela apresentação tardia da doença. Para lesões mais iniciais, confinadas à parede medial do piriforme ou parede faríngea posterior, a radiação ou a quimiorradioterapia são eficazes como modalidades primárias de tratamento. Quase nunca é possível uma faringectomia parcial poupando a laringe. Pequenos tumores da parede piriforme medial ou da prega faringoepiglótica podem ser passíveis de operação conservadora, mas não devem envolver o ápice piriforme, e o paciente precisa ter pregas vocais móveis e reserva pulmonar adequada.

Os tratamentos mais comuns para câncer hipofaríngeo são laringofaringectomia e dissecção cervical bilateral, incluindo os compartimentos paratraqueais, com radioterapia complementar. Ensaios com quimioterapia neoadjuvante, seguidos por quimioterapia e radioterapia concomitantes, mostraram-se promissores na preservação de órgãos no câncer hipofaríngeo.[25] A taxa de preservação laríngea estimada de 5 anos é de 35%, e a quimioterapia de indução parece diminuir a taxa de mortes por metástases a distância.

Após laringectomia total e faringectomia parcial, pode ser possível o fechamento primário se permanecerem, pelo menos, 4 cm de mucosa faríngea viável. O fechamento primário utilizando menos de 4 cm, em geral, leva à estenose e à incapacidade de deglutir com eficácia. Retalho cutâneo pediculado, como um retalho miocutâneo do músculo grande peitoral, pode ser usado para aumentar qualquer mucosa restante nesses casos. Quando tiver sido realizada laringofaringectomia total com esofagectomia, poderá ser usada uma reconstrução utilizando o estômago (*gastric pull-up*). Mais recentemente, a reconstrução com retalho livre usando retalhos entéricos ou retalhos cutâneos em tubo, como os retalhos radiais do antebraço ou da parte anterolateral da coxa, tem sido usada para reconstruir o defeito da faringectomia total.

Laringe

Os limites tridimensionais da laringe são complexos, sendo necessárias definições exatas antes da compreensão das doenças que afetam este órgão. A borda anterior da laringe é composta pela superfície lingual da epiglote, membrana tireo-hióidea, comissura anterior e parede anterior da subglote, que consiste em cartilagem tireoide, membrana cricotireóidea e arco anterior da cartilagem cricoide. Os limites posterior e lateral da laringe são as aritenoides e a região interaritenoide, as pregas ariepiglóticas, e a parede posterior da subglote, que é composta pela mucosa que cobre a cartilagem cricoide. Os limites superiores são a extremidade e as bordas laterais da epiglote. O limite inferior é composto pelo plano que passa através da borda inferior da cartilagem cricóidea.

Para fins de estadiamento, a laringe é dividida em três regiões – supraglote, glote e subglote. A supraglote é composta da epiglote, superfícies laríngeas das pregas ariepiglóticas, aritenoides e pregas vocais falsas. Além destes sublocais supraglóticos, a epiglote divide-se em epiglote supra-hióidea e infra-hióidea para um total de cinco sublocais supraglóticos. O limite inferior da supraglote é um plano horizontal através dos ventrículos, que é o recesso lateral entre as pregas vocais verdadeiras e as falsas. Esse plano também constitui a borda superior da glote; ela é composta pelas superfícies superiores e inferiores das pregas vocais verdadeiras, estende-se inferiormente a partir das pregas vocais verdadeiras e é de 1 cm de espessura. Estão incluídas também, na glote, as comissuras anterior e posterior. A subglote estende-se da borda inferior da glote à margem inferior da cartilagem cricoide.

A inervação da laringe inclui o nervo laríngeo superior, que inerva os músculos cricotireóideo e constritor inferior, e contém fibras sensitivas aferentes da mucosa das pregas vocais falsas e dos seios piriformes. O nervo laríngeo recorrente faz a inervação motora de todos os músculos intrínsecos da laringe e a sensibilidade da mucosa das pregas vocais verdadeiras, região subglótica e da mucosa esofágica adjacente. As funções normais da laringe são proporcionar patência das vias respiratórias, proteger a árvore traqueobrônquica de aspiração, fornecer resistência para Valsalva e a tosse, e possibilitar a fonação. Os tumores que envolvem a laringe comprometem essas funções em grau variável, dependendo da localização, do tamanho e da profundidade da invasão.

Os tumores glóticos costumam apresentar-se com disfonia precoce, já que a borda vibratória da prega vocal verdadeira é responsável pela qualidade de voz e sensível até às pequenas lesões. Ocorrem sinais de comprometimento das vias aéreas mais tarde na progressão da doença, quando um volume maior do tumor obstrui a abertura glótica. O comprometimento do movimento da prega vocal pode causar disfonia, aspiração, comprometimento da tosse ou sintomas obstrutivos. O comprometimento do movimento é causado pelo volume do tumor, invasão direta do músculo tirearitenóideo, invasão da articulação cricoaritenoide ou invasão do nervo recorrente. Ocorre hemoptise com lesões hemorrágicas.

Em comparação com os tumores glóticos, as lesões supraglóticas são relativamente indolentes, apresentando-se em um estádio mais avançado da doença (Fig. 35-7). Os pacientes costumam queixar-se de irritação na garganta ou odinofagia. A otalgia referida é causada pelo nervo de Arnold, o ramo vagal que inerva parte da sensibilidade do ouvido. Tumores volumosos da epiglote costumam apresentar-se com uma qualidade de voz tipo batata quente ou abafada devido ao comprometimento das vias aéreas. A disfagia pode causar perda de peso e desnutrição. Os tumores subglóticos são raros e costumam associar-se à obstrução das vias respiratórias, à imobilidade das pregas vocais ou à dor.

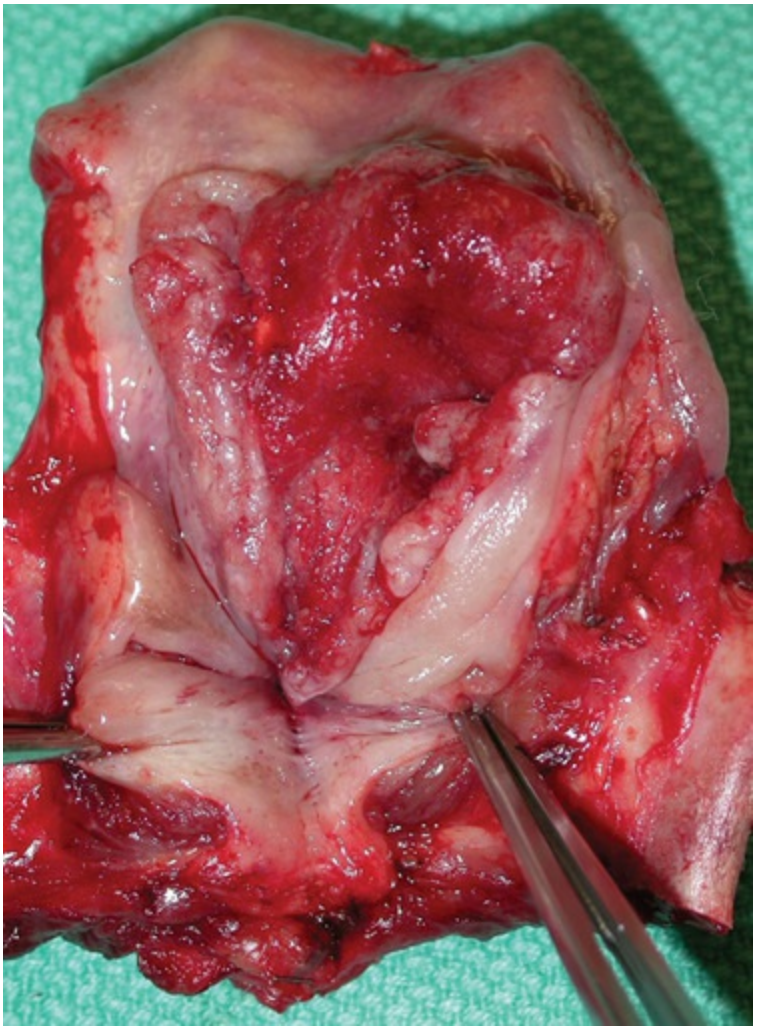


FIGURA 35-7 Espécime patológico de uma laringectomia supracricoide para carcinoma de células escamosas. O tumor envolve quase toda superfície laríngea da epiglote, bem como a comissura anterior das pregas vocais verdadeiras. Ambas as pregas vocais foram ressecadas de volta para os processos vocais das aritenoides, que são preservados para continuar fonação e proteger as vias aéreas da aspiração.

Os epitélios respiratório e escamoso da laringe são mais frequentemente a etiologia das neoplasias

laríngeas, tanto as benignas quanto as malignas. A papilomatose laríngea é um crescimento exofítico benigno do epitélio escamoso, com tendência para recorrer apesar de excisão cirúrgica. Tem distribuição bimodal, denominada tipo juvenil e tipo adulto. Os tumores de células granulares também são benignos, mas podem ser confundidos com CCE devido a uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa característica que ocorre sobre esta lesão subepitelial. Lesões benignas menos frequentes incluem os condromas e os rabdomiomas. Lesões não neoplásicas da laringe incluem nódulos e pólipos das pregas vocais, úlceras de contato, estenose subglótica, amiloidose e sarcoidose. Finalmente, com a exposição a carcinógenos (tabaco), o epitélio da laringe pode sofrer uma série de alterações pré-cancerosas clinicamente denominadas leucoplasia (qualquer lesão branca da mucosa) ou eritroplasia (lesão vermelha), que consiste em hiperplasia, metaplasia ou graus variáveis de displasia.

A lesão maligna mais comum da laringe é o CCE, muitas vezes classificado como CCE *in situ*, CCE microinvasivo ou CCE invasivo. O carcinoma de células fusiformes e o carcinoma basaloide de células escamosas são raros e representam variantes mais agressivas de CCE. O carcinoma verrucoso é uma variante do CCE bem diferenciada que é localmente destrutiva, mas não metastatiza e normalmente responde à excisão cirúrgica completa. Os componentes não epiteliais da laringe também podem sofrer transformação maligna, levando a tumores de origem salivar, como o adenocarcinoma, o carcinoma adenoide cístico e o carcinoma mucoepidermoide. Outros tumores incluem carcinoma neuroendócrino, carcinoma adenoescamoso, condrossarcoma, sarcoma sinovial e metástases a distância de outros órgãos.

O sistema de estadiamento para cânceres laríngeos baseia-se no envolvimento do sublocal e da mobilidade das pregas vocais. O exame clínico inclui laringoscopia flexível para avaliar a localização e o comprometimento funcional. A laringoscopia estroboscópica pode detectar comprometimento sutil das ondas de mucosa da corda vocal verdadeira, sugerindo penetração significativa do tumor. A laringoscopia direta sob anestesia possibilita o exame de todos os sublocais da laringe, com a capacidade de fazer biópsia. Locais específicos que são importantes para examinar nos tumores supraglóticos incluem o ventrículo, a comissura anterior, a valécula, a base da língua, o seio piriforme e o espaço pré-epiglótico. Áreas-chave de envolvimento glótico incluem a prega vocal falsa, ventrículo, a comissura anterior, aritenoides, subglote e comissura posterior ou mucosa pós-cricoide. Sob anestesia geral, a fixação da prega vocal é diferenciada da fixação da aritenoide por palpação da parte do processo vocal da aritenoide.

A TC é realizada rotineiramente para lesões laríngeas e imagens regiões pré-epiglóticas e paraglóticas e extensão do envolvimento da cartilagem, bem como para determinar a extensão direta para as estruturas profundas do pescoço. Para as barreiras naturais e vias de disseminação direta, veja o trabalho de referência histopatológica de Kirchner.[26] A TC deve ser realizada com agentes de contraste e cortes fino (1,5 mm) através da laringe. Metástases para linfonodos também são identificadas pela TC. A drenagem linfática da laringe difere as regiões supraglótica e glóticas. Os cânceres escamocelulares (CEC) supraglóticos metastatizam cedo, apresentando-se em até 50% das lesões com linfonodos positivos. São comuns as metástases ganglionares contralaterais e bilaterais das lesões supraglóticas devido ao desenvolvimento embrionário da supraglote como estrutura da linha média. A drenagem linfática sai ao longo do trajeto do pedículo neurovascular laríngeo superior, que penetra na membrana tireo-hióidea para drenar para os linfonodos subdigástrico e jugular superior (níveis II e III). A drenagem linfática dos tumores nas áreas glótica e subglótica sai através do ligamento cricotireóideo e drena para o linfonodo pré-laríngeo (delfian), os linfonodos paratraqueais e os linfonodos cervicais profundos na região da artéria tireóidea inferior. Os tumores confinados à glote apenas raramente se apresentam com doença regional (4%), e os linfonodos positivos, quando presentes, geralmente são ipsolaterais.

A tomada de decisão sobre o tratamento de câncer laríngeo é guiada pela localização do tumor e características da sua agressividade, bem como pela constituição global e estilo de vida do paciente. Fatores de mau prognóstico incluem tamanho, metástase ganglionar, invasão perineural e propagação extracapsular. As lesões epidermoides de baixo grau na laringe, como a displasia e o carcinoma *in situ*, podem ser tratadas com excisão local, como excisão microscópica da mucosa. A descortificação concomitante da mucosa de ambas as pregas vocais perto da comissura anterior pode levar à formação de uma membrana anterior que reduz a qualidade de voz e é uma complicação difícil de corrigir. O tratamento bem-sucedido das lesões com baixo grau inclui seguimento seriado com laringoscopia em consultório ou cirúrgica para o controle, bem como abandono do tabagismo. Para doença invasiva, existem múltiplas opções de tratamento, incluindo operação de conservação e operação agressiva, radioterapia e quimiorradioterapia. Em geral, a conservação da laringe na doença em estádio inicial é importante e pode ser efetuada com cirurgia de preservação da laringe ou com radiação. A doença em estádio mais avançado e ainda confinada à laringe é tratada mais comumente com quimiorradioterapia com laringectomia total usada para salvamento.

A cirurgia com preservação laríngea inclui operação endoscópica com ressecção com bisturi frio ou a *laser* e operação aberta com preservação de certa porção da laringe para manter a capacidade de vocalizar. A microcirurgia transoral a *laser*, promovida por Steiner *et al*[27] na Alemanha, tem sido usada para tratar não só todos os estádios do câncer laríngeo, mas também tumores orofaríngeos e hipofaríngeos. Desafiando o dogma de que a ressecção não em bloco promove recidiva locorregional, esses autores demonstraram sobrevida comparável do câncer ao mesmo tempo que a morbidade perioperatória foi reduzida. Nos cânceres supraglóticos, esse grupo relatou taxas de controle em 5 anos de 100% para T1 e de 89% para T2, com excelentes resultados funcionais, inclusive aspiração mínima e períodos curtos de recuperação.[27]

Nos tumores glóticos recidivantes após falha da radioterapia, a microcirurgia transoral a *laser* demonstrou uma taxa de sobrevida global em 3 anos de 74%, comparável à da laringectomia total.[28] Embora a microcirurgia a *laser* exija experiência técnica significativa, a aceitação desta técnica oncológica vem aumentando e mudando a abordagem dos processos malignos do trato aerodigestivo superior.

A operação laríngea aberta de conservação inclui a manutenção de um conduto para o fluxo de ar através do remanescente da laringe para permitir a capacidade de vocalizar sem aspiração. Ao decidir se um paciente é candidato à operação de preservação da laringe, fatores como função pulmonar e condição cardiovascular devem ser examinados, já que esses pacientes muitas vezes terão de tolerar certo grau de aspiração ou de comprometimento das vias aéreas.

Os testes de função pulmonar, como a espirometria e a gasometria arterial, são feitos no pré-operatório. Um excelente teste funcional é pedir ao paciente para subir dois lances de escada sucessivamente sem ficar com dispneia. O menos invasivo dos procedimentos abertos é a cordectomia aberta, indicada para pequenas lesões na parte média da corda, com relatos de taxas de controle em 5 anos de 100% e de 97% para lesões T1 e T2, respectivamente.[29] A reconstrução é realizada com um retalho de corda vocal falsa. Para lesões envolvendo a comissura anterior e com menos de 10 mm de extensão inferior, pode ser realizada uma laringectomia parcial frontal anterior.

As opções de operação conservadora para tumores mais extensos incluem laringectomia parcial vertical, laringectomia supracricoide e laringectomia supraglótica. Para lesões glóticas T1 ou T2, está indicada uma laringectomia parcial vertical com reconstrução com abaixamento da corda vocal falsa ou retalho muscular local, uma vez que a cartilagem não esteja envolvida. Para lesões T3 não envolvendo o espaço pré-epiglótico ou as cartilagens aritenoides, é possível uma laringectomia supracricoide com crico-hioidopexia ou crico-hioidoepiglotopexia (Fig. 35-8). O controle excelente da doença foi obtido com esta técnica, em grande parte, devido à remoção do espaço paraglótico e da cartilagem tireoide. Naudo et al mostraram que a remoção das sondas de alimentação e a respiração sem traqueotomia podem ser obtidas em 98% dos pacientes.[30] A laringectomia supraglótica padrão preserva as cordas vocais verdadeiras, ambas as aritenoides, a base da língua e o osso hioide (Fig. 35-9). Como há numerosas extensões desta operação que ressecam mais que as estruturas padrão, as taxas de cura são difíceis de comparar, mas, em geral, as taxas de controle local de T1 e T2 estão na faixa de 85% a 100%, com diminuição do controle para lesões em estádio mais alto.

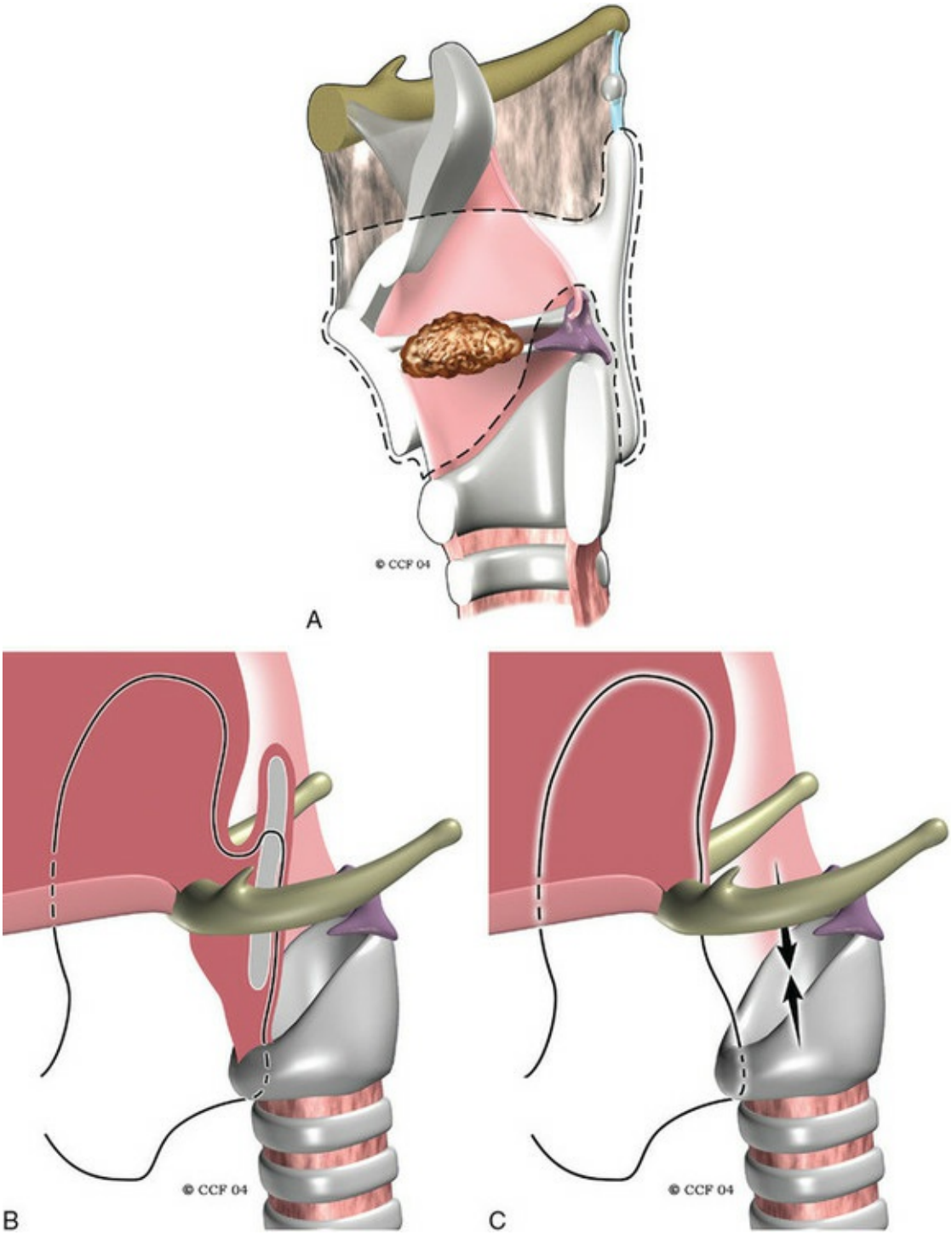


FIGURA 35-8 **A**, Lesão da glote julgada removível por laringectomia supracricoide. A *linha tracejada* demonstra a ressecção da prega vocal verdadeira para as cartilagens aritenoides, incluindo toda a cartilagem laríngea e espaços paraglótico lateralmente. **B**, Reconstrução por crico-hioidopexia, com a cartilagem cricoide suturada diretamente no remanescente da epiglote e osso hióide, ou crico-hioidopexia (**C**), com a cricoide suturada ao osso hioide e diretamente na base da língua. (Cortesia de Cleveland Clinic Foundation, 2004.)

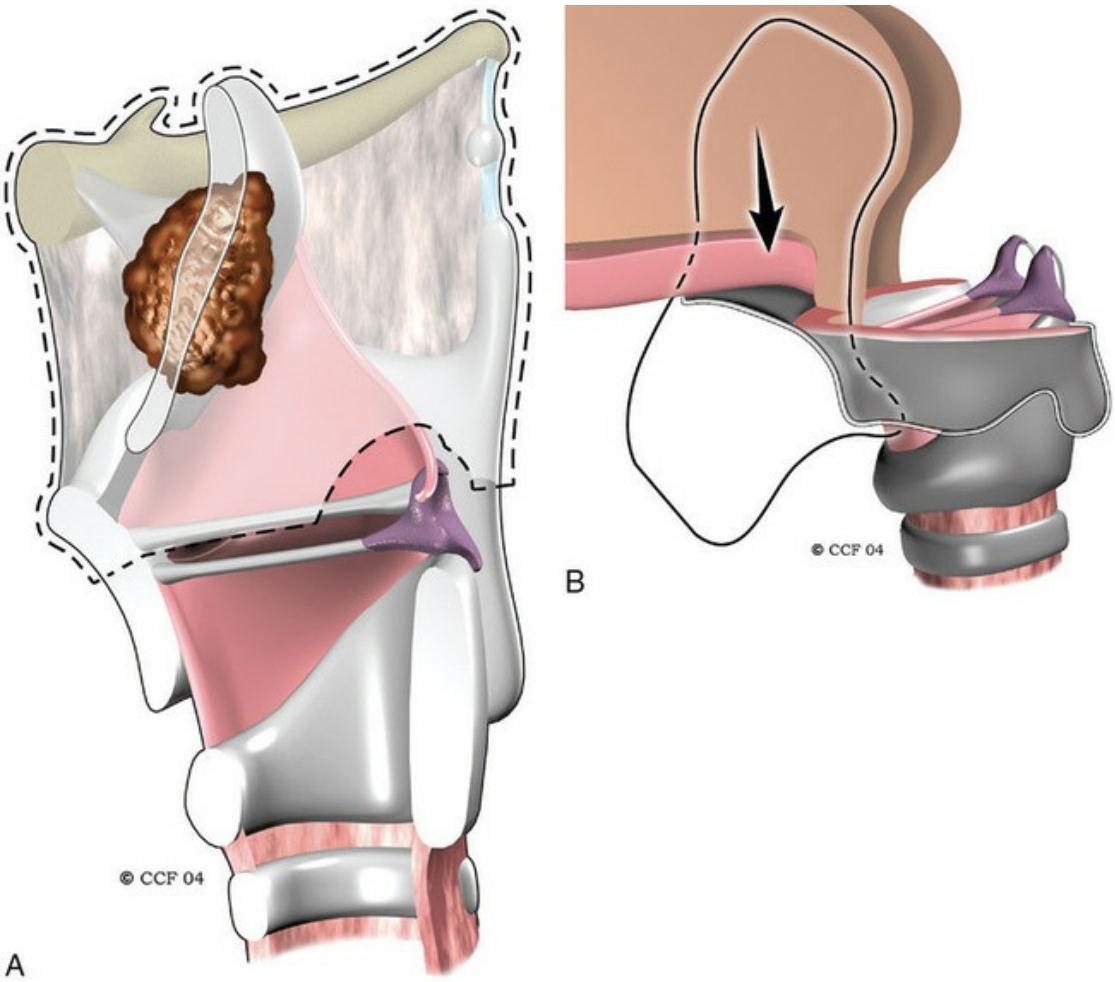


FIGURA 35-9 **A**, Lesão supraglótica, ressecável por laringectomia supraglótica. São mostradas as bordas de ressecção (*linha tracejada*), incluindo pregas vocais falsas, osso hioide e espaço pré-epiglótico **B**, Reconstrução do segmento inferior restante da cartilagem tireoide suturado à base da língua. (Cortesia de Cleveland Clinic Foundation, 2004.)

Se a decisão for por terapia não cirúrgica, o paciente precisa ser capaz de completar todo o período de radioterapia, que geralmente inclui 5 a 7 semanas de sessões diárias. A radiação prévia é uma contraindicação para mais radiação. Finalmente, o paciente precisa conseguir fazer acompanhamento clínico rotineiramente nos anos seguintes, pois as recidivas podem ser indolentes e difíceis de detectar.

Para quimioterapia neoadjuvante ou concomitante, o paciente deve ter saúde geral suficiente para suportar os agentes quimioterápicos. Para cânceres laríngeos em estádio inicial (T1 ou T2), a radiação possibilita excelente controle da doença, com qualidade de voz pós-terapia boa a excelente. Para usuários profissionais da voz com lesões iniciais, a irradiação é geralmente a escolha da terapia.

A combinação de quimioterapia e radioterapia para doença em estádio avançado (estádios III e IV) foi trazida, pela primeira vez, à corrente principal de tratamento com o ensaio sobre laringe do Veterans Affairs em 1991.[14] A quimioterapia de indução seguida por radioterapia demonstrou ter igual sobrevida em 2 anos à laringectomia total com radioterapia pós-operatória, sendo possível preservar a laringe em 64% dos pacientes. Mais recentemente, ensaios com quimioterapia e radioterapia concomitantes demonstraram um controle local ainda melhor para cânceres laríngeos avançados. Fixação da corda vocal pré-tratamento não impede o tratamento conservador não cirúrgico, mas a imobilidade final persistente é um sinal de mau prognóstico, e intervenção cirúrgica precoce deve ser considerada.[31]

Para pacientes cuja doença se estenda fora da laringe ou que tenham falhado na terapia conservadora (embora alguns insucessos ainda possam ser passíveis de operação conservadora) ou que, de outro modo, não sejam candidatos às estratégias de preservação de órgãos, a laringectomia total ainda é comumente

realizada. Isso envolve um traqueostoma permanente e a perda da voz, com permanente separação entre os tratos respiratório superior e digestivo.

Os pacientes podem apresentar um período de depressão ou retraimento social depois de afônicos. A reabilitação da fala e da deglutição tornou-se parte integral do tratamento do câncer laríngeo e deve começar no pré-operatório. As opções de reabilitação da fala incluem fala com uma eletrolaringe, voz esofágica e punção traqueoesofágica. A eletrolaringe é considerada o mais fácil dos três métodos para uso e compreende um gerador de onda de som vibratória que geralmente é colocado diretamente na área submandibular ou na bochecha. O paciente articula silenciosamente as palavras para produzir uma fala monotônica e com som eletrônico. Para se tornar compreensível, pode ser necessário muito tempo e muita paciência.

A voz esofágica é produzida pelo paciente deglutindo ar para o esôfago e expulsando o ar de volta através da faringe, que vibra quando o ar passa. A capacidade de dominar a voz esofágica precisa de um paciente motivado para ser capaz de controlar a liberação de ar através do esfíncter esofágico superior, o que ocorre em apenas 20% dos laringectomizados.

Finalmente, a punção traqueoesofágica é um conduto criado cirurgicamente entre o estoma traqueal e a faringe, sendo feita no momento da laringectomia ou secundariamente. Nesse conduto, coloca-se uma válvula unidirecional que permite a passagem de ar posteriormente da traqueia para a faringe, mas impede que alimento e líquido entrem anteriormente nas vias aéreas. Por oclusão da abertura estromal com o polegar durante a expiração, o paciente pode deixar sair ar para a faringe, que vibra e permite uma clareza de fala notável. Os pacientes que são bons candidatos para punção traqueoesofágica têm uma taxa de sucesso de 80% de alcançar uma fala fluente.

A reabilitação da deglutição é o segundo papel do fonoaudiólogo em reabilitar o paciente com câncer de laringe, seja ele tratado cirurgicamente ou não. Os pacientes com laringectomia parcial podem ter comprometimento do movimento e da sensibilidade da faringe, movimentação comprometida da prega vocal, diminuição da elevação laríngea e diminuição da pressão subglótica com pouca tosse, todos contribuindo para possível aspiração.

Manobras de deglutição especialmente elaboradas e treinamento com referência à consistência dos alimentos são oferecidos pelo fonoaudiólogo para manter a dieta oral, embora alguns pacientes possam precisar de alimentação gástrica ou de conversão para laringectomia total se a aspiração persistir. Até mesmo os pacientes laringectomizados têm dificuldade em reaprender o ato da deglutição. Radioterapia e quimioterapia, embora preservadoras de órgãos, causam fibrose, diminuição da sensibilidade e do movimento e diminuição da lubrificação, o que tem impacto negativo sobre a deglutição. Além disso, devido à mucosa ulcerada circunferencial exposta na faringe que ocorre com a quimiorradioterapia, os pacientes podem desenvolver estenose faríngea durante a fase de recuperação, demandando dilatação e até de operação de aumento faríngeo com tecido saudável não irradiado. Desse modo, o fonoaudiólogo e o cirurgião precisam trabalhar em equipe para reabilitar o paciente com câncer de laringe.

Cavidade Nasal e Seios Paranasais

A cavidade nasal consiste em narinas, vestíbulo, septo, parede nasal lateral e teto. Os seios paranasais incluem os seios frontais, maxilares, etmoidais e esfenoidais. A parede nasal lateral inclui os cornetos inferior, médio, superior e, ocasionalmente, o supremo, os quais são altamente vasculares, bem como o complexo osteomeatal e o ducto e orifícios nasolacrimais. Os seios frontais são duas cavidades aéreas assimétricas no osso frontal que drenam para a cavidade nasal através dos recessos frontais. Os seios etmoidais constituem um labirinto ósseo complexo diretamente abaixo da fossa craniana anterior. A lâmina papirácea é a parede lateral fina como um papel no seio etmoidal que constitui a parede medial da órbita. O etmoidal anterior drena para o meato médio (inferior ao corneto médio), enquanto o etmoidal posterior drena através do recesso esfenoetmoidal. O seio esfenoidal situa-se na parte média do osso esfenoide e também drena através do recesso esfenoetmoidal. As estruturas vitais de nervos ópticos, artérias carótidas e seios cavernosos estão contidas nas paredes laterais do seio esfenoidal, enquanto a sela túrcica e o quiasma óptico se situam superiormente, dentro do teto. Os seios maxilares drenam para o meato médio e são limitados, posteriormente, pela fossa pterigopalatina e fossa infratemporal.

Os tumores da cavidade nasal e dos seios paranasais tendem a ser diagnosticados em um estádio tardio, já que seus sintomas de apresentação costumam ser atribuídos a etiologias mais comuns. Os sintomas incluem epistaxe, congestão nasal, cefaleia e dor na face. O envolvimento orbitário produz proptose, dor orbitária, diplopia, epífora e até perda visual. O envolvimento nervoso é anunciado pela hipoestesia na distribuição do nervo infraorbitário. Vários tumores benignos ocorrem na região nasal. O papiloma sinonasal (ou papiloma de Schnider) é classificado em três grupos:

1. Papilomas septais (50%) se originam do septo. Eles são exofíticos e não associados à degeneração maligna.
2. Papiloma invertido (47%).
3. Papiloma de células cilíndricas (3%) originando-se na parede nasal lateral ou dos seios paranasais e associando-se à degeneração maligna (10% a 15%), geralmente em CEC.

Embora se tenha acreditado que necessitassem de extirpação radical, papilomas sinonasais necessitam apenas de excisão cirúrgica local com margens negativas.

Outras lesões nasais benignas incluem hemangioma, histiocitoma fibroso benigno, fibromatose, leiomioma, ameloblastoma, mixoma, hemangiopericitoma (lesão benigna agressiva com tendência para metastatizar), fibromixoma, e lesões fibro-ósseas e ósseas, como displasia fibrosa, fibroma ossificante e osteoma. Os tecidos intracranianos podem estender-se à área nasal e apresentam-se como encefaloceles, meningoceles e tumores hipofisários. TC e RM demonstram a ligação intracraniana, e biópsia sem imagens prévias não está justificada, devido ao risco de vazamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou de sangramento incontrolável de tumores vasculares.

Neoplasias do trato sinonasal representam apenas 1% de todos os cânceres ou 3% das neoplasias do trato respiratório superior e têm uma relação homem-mulher de 2 : 1. Porque o epitélio respiratório pode se diferenciar em histologia escamosa ou glandular, CCE e adenocarcinoma representam dois dos cânceres sinonasais mais comuns.[4] O carcinoma sinonasal está relacionado à exposição ao níquel, Thorotrast (usado como um agente de contraste radiográfico nos Estados Unidos em cerca de 1930-1950) e pó de madeira macia. A exposição crônica à madeira de lei ou a artigos de couro associa-se a adenocarcinoma do trato sinonasal. Outras doenças malignas incluem neuroblastoma olfatório, histiocitoma fibroso maligno, reticulose maligna da linha média (também conhecida como granuloma letal da linha média ou reticulose polimórfica), osteossarcoma, condrossarcoma, melanoma da mucosa, linfoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, angiossarcoma, teratocarcinoma e metástases de outros sistemas orgânicos, especialmente carcinoma de células renais.

Desde a publicação do manual de estadiamento AJCC 2002, cavidade nasal e seios etmoidais foram considerados como locais primários separados, além do seio maxilar.[1] O sistema de estadiamento é apenas para malignidades carcinomatosas e incluem os seios frontais ou esfenoidais como locais em separado por causa da raridade dos tumores originados nesses locais. O estadiamento, em parte, depende da propagação local do tumor. A linha de Ohngren estende-se do canto medial ao ângulo mandibular. Os tumores maxilares superiores à linha de Ohngren têm pior prognóstico, em comparação com os inferiores à linha, devido à proximidade da órbita e da cavidade craniana. A propagação local dos tumores pode ocorrer ao longo de nervos, vasos ou diretamente através do osso. Tumores avançados dos seios maxilares comumente envolvem as fossas pterigopalatina e infratemporal. O alargamento do forame redondo (V2) ou do forame oval (V3) em imagens sugere propagação neural com envolvimento intracraniano (Fig. 35-10). Como se acredita que os neuroblastomas olfatórios se originam do neuroepitélio olfatório, esses tumores comumente envolvem a placa cribiforme e propagam-se intracranialmente em direção aos lobos frontais. Os tumores esfenoidais podem incluir extensão a seios cavernosos, artérias carótidas, nervos ópticos ou o ramo oftálmico ou maxilar dos nervos trigêmeos. As metástases para linfonodos são, em geral, incomuns (15%), e a dissecção cervical eletiva ou a radiação de um pescoço clinicamente negativo não estão justificadas. Os grupos ganglionares envolvidos incluem os retrofaríngeos, parafaríngeos, submentonianos e jugulodigástricos superiores.

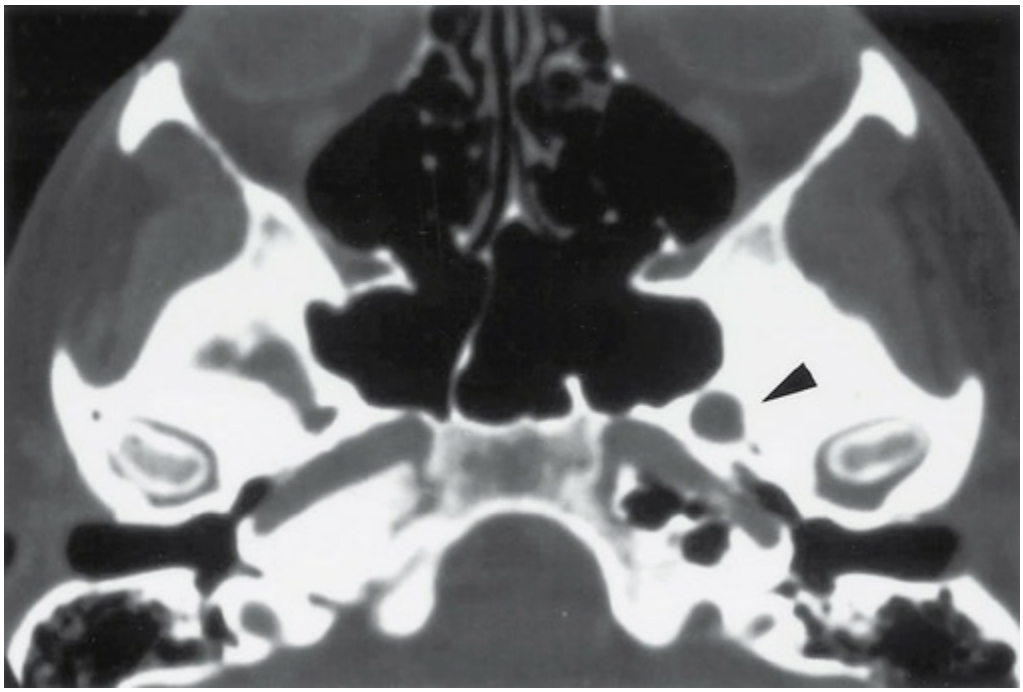


FIGURA 35-10 Tomografia computadorizada de uma mulher de 38 anos com carcinoma adenoide cístico demonstrando disseminação perineural ao longo de V3 e alargamento do forame oval (*cabeça de seta*). (Cortesia do Dr. J. Netterville.)

O tratamento padrão para cânceres sinonasais consiste na ressecção cirúrgica, com radiação ou quimiorradioterapia pós-operatória para lesões de alto grau ou doença local avançada. Como estes cânceres podem envolver a dentição, a órbita ou o cérebro, o tratamento exige uma equipe multidisciplinar, incluindo cirurgião de cabeça e pescoço, neurocirurgião, oftalmologista, protético dentário, cirurgião oral e cirurgião reconstrutivo. Depois da investigação pré-operatória por imagens, endoscopia e biópsia, são formulados o mapa do tumor e o plano operatório. Tumores vasculares são embolizados por um radiologista intervencionista, preferivelmente a 24 horas da intervenção cirúrgica. Os pacientes com tumores que precisam de exploração da base do crânio podem necessitar de drenagem lombar para descomprimir a dura do crânio e reduzir o risco de vazamento pós-operatório do LCR. O uso profilático de rotina de traqueotomias para cirurgia craniofacial tendo em vista a redução do risco de pneumocefalia pós-operatória é controverso.

Os tumores com baixo grau limitados à parede nasal lateral, aos seios etmoidais ou ao septo estão sendo, cada vez mais, removidos com técnicas endoscópicas. A incisão para rinotomia lateral é o acesso aberto clássico para maxilectomia medial, que engloba a remoção da parede nasal lateral. Se o tumor envolver a parte inferior da maxila, realiza-se maxilectomia inferior, incluindo o palato duro e as paredes medial, lateral e posterior do seio maxilar. Para tumores no seio maxilar mais superiores, realiza-se maxilectomia total, incluindo o teto. Se o osso do assoalho da órbita estiver envolvido, está indicada a remoção com reconstrução pós-operatória. Se o periósteo orbitário estiver envolvido por tumor, ele poderá ser ressecado com preservação orbitária, embora o envolvimento mais extenso de gordura ou músculo necessite de exenteração orbitária (Fig. 35-11).[32]

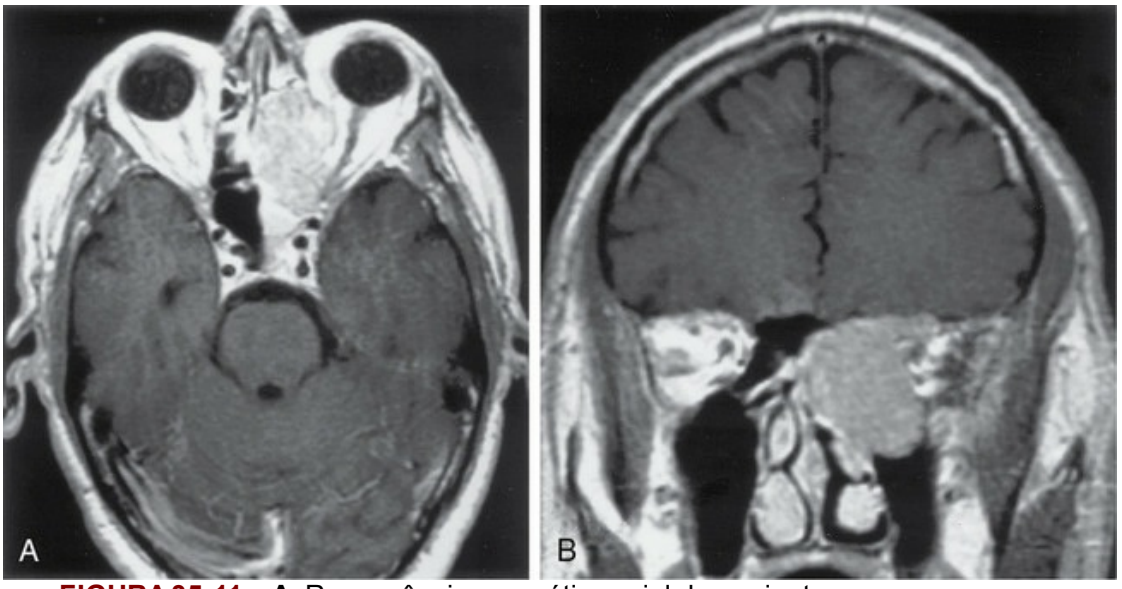


FIGURA 35-11 **A,** Ressonância magnética axial de paciente com carcinoma adenoescamoso etmoidal envolvendo a gordura orbital. Exenteração orbital foi necessária. **B,** RM coronal do mesmo paciente demonstra a extensão do tumor para o assoalho da fossa craniana anterior. (Cortesia do Dr. J. Netterville.)

Se o assoalho craniano anterior estiver envolvido com o tumor, como frequentemente ocorre nos neuroblastomas olfatórios, está indicada uma ressecção craniofacial. Esta combina acesso de craniotomia com acesso transfacial. A ruptura cirúrgica da região cribiforme causa anosmia pós-operatória. A reconstrução da fossa craniana anterior requer separação da calota craniana da cavidade nasal com retalho pericraniano, retalho de fáscia temporoparietal, enxerto livre de fáscia *lata* ou, quando tiver sido realizada ressecção extensa, retalho livre microvascular. As lesões não ressecáveis incluem aquelas com envolvimento do cérebro, encaixotamento da artéria carótida ou envolvimento bilateral do nervo óptico.

A radioterapia e a quimioterapia para doenças malignas sinonasais estão sendo usadas com frequência cada vez maior. O carcinoma sinonasal indiferenciado, o rabdomiossarcoma, e a reticulocitose da linha média constituem exemplos de cânceres agressivos nos quais a quimioterapia neoadjuvante e a radioterapia desempenham um papel integral. Combinar quimioterapia com radiação e cirurgia para o tratamento de CCE sinonasal avançado tem encontrado um sucesso variável.

Rinofaringe

A rinofaringe começa na coana nasal posterior e termina no plano horizontal, entre a borda posterior do palato duro e a parede faríngea posterior. A rinofaringe inclui a abóbada, as paredes laterais que contêm os orifícios da tuba auditiva e as fossetas de Rosenmüller, sendo o teto composto pelo rostro do esfenoide, e a parede posterior, pelo *clivus*. Tumores malignos e benignos da rinofaringe geralmente estão relacionados com a histologia normal, que inclui epitélio escamoso e respiratório, tecidos linfoides das adenoides, e tecidos mais profundos, incluindo fáscia, cartilagem, osso e músculo. Os tumores benignos da rinofaringe são raros e incluem pólipos fibromixomatosos, papilomas, teratomas e fibromas pediculados. O angiofibroma, um tumor benigno que afeta jovens do sexo masculino, é o tumor benigno mais comum da rinofaringe. Os cistos da bolsa de Rathke originam-se alto na rinofaringe na junção esfenoide-vômer. O cisto origina-se de um remanescente do ectoderma que, normalmente, invagina-se para formar a hipófise anterior e pode infectar-se posteriormente. A bursa de Thornwaldt está localizada mais inferiormente e origina-se de um remanescente da notocorda caudal, que pode conter um material gelatinoso. Pode, ainda, infectar-se mais tarde, e a marsupialização geralmente é tudo de que se precisa para tratar a bursa de Thornwaldt e os cistos da bolsa de Rathke. Craniofaringiomas, meningiomas extracranianos, encefaloceles, hemangiomas, paragangliomas, cordomas (que podem causar extensa destruição) e pólipos antrocoanais também podem ser vistos na rinofaringe.

A apresentação clínica dos tumores rinofaríngeos inclui sintomas de obstrução nasal, otite serosa com derrame e perda auditiva de condução associada, epistaxe e drenagem nasal. Sintomas como massa

cervical, cefaleia, otalgia, trismo e envolvimento de nervos cranianos sugerem malignidade. O exame da rinofaringe era historicamente realizado com o espelho e melhorou muito com o uso de rinofaringoscópios rígidos ou flexíveis no consultório. A TC é excelente para determinar destruição óssea e alargamento dos forames. A RM examina o envolvimento de partes moles e a extensão intracraniana, bem como o envolvimento de nervos, do seio cavernoso e da carótida.

Os angiofibromas são lesões vasculares encontradas exclusivamente no sexo masculino, geralmente apresentando-se durante a puberdade, sendo comumente denominados angiofibromas rinofaríngeos juvenis. Embora sejam tumores benignos, os angiofibromas costumam causar erosão do osso e disfunção estrutural e funcional significativa, bem como sangramento. Os achados de TC de massa rinofaríngea, abaulamento anterior da parede posterior do antro, erosão do osso esfenoide, erosão do palato duro, erosão da parede medial do seio maxilar e deslocamento do septo nasal em um adolescente do sexo masculino são altamente sugestivos de angiofibromas (Fig. 35-12). A operação depois de embolização representa a modalidade primária de tratamento, e compreender a localização de origem é fundamental para a extirpação completa do tumor. Os tumores originam-se na parede posterolateral do teto da cavidade nasal, no forame esfenopalatino. Quer realizada endoscopicamente ou através de um acesso aberto, como a rinotomia lateral ou a operação de Caldwell-Luc, a remoção completa de todo o tumor e do osso na região esfenopalatina é crucial para diminuir a possibilidade de recorrência. A radiação é empregada com sucesso como tratamento desses tumores, mas, dada a baixa idade de apresentação e os riscos tardios associados à exposição à radiação, geralmente fica reservada para angiofibromas não ressecáveis e recorrências.

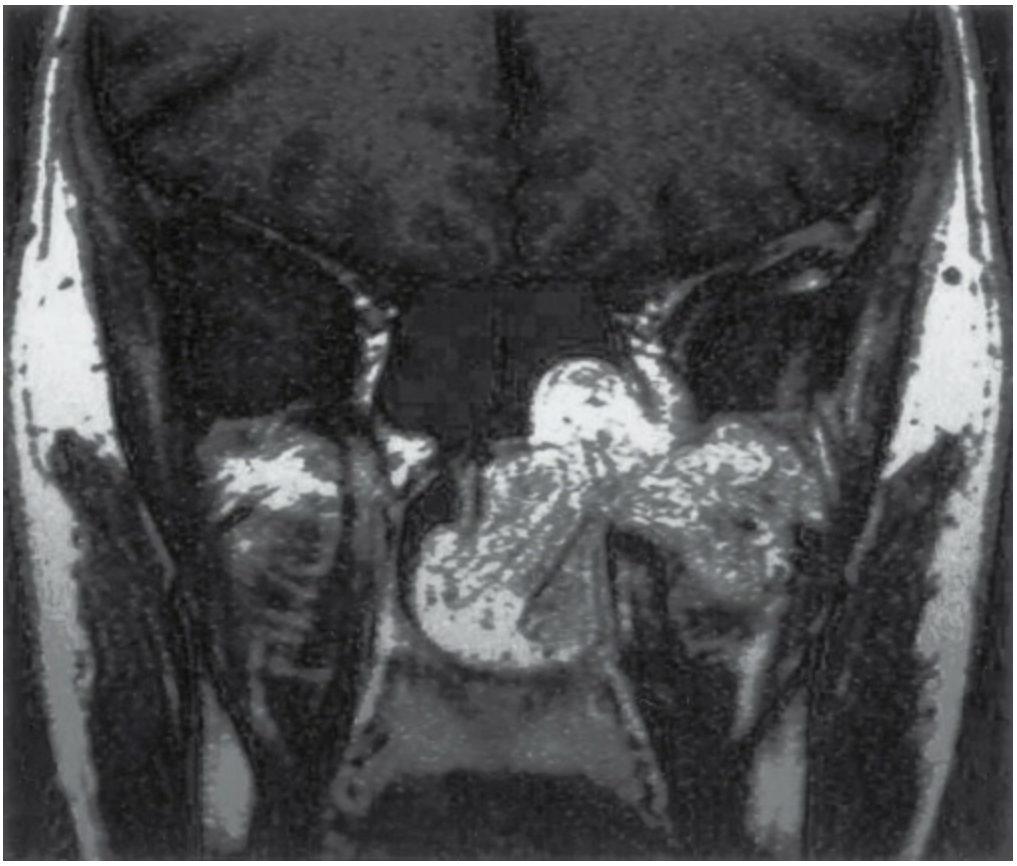


FIGURA 35-12 RM de um menino de 16 anos de idade com um angiofibroma juvenil esquerdo. O tumor surgiu na região pterigomaxilar e estendeu-se para dentro da nasofaringe e da fossa infratemporal. (Cortesia do Dr. J. Netterville.)

Possíveis cânceres incluem carcinoma rinofaríngeo, adenocarcinoma papilar rinofaríngeo de baixo grau, linfoma, rabdomiossarcoma, schwannoma maligno, lipossarcoma e cordomas agressivos. O sistema de estadiamento dos tumores malignos da rinofaringe destina-se somente a tumores epiteliais e baseia-se

no confinamento à rinofaringe ou na propagação às estruturas ao redor. Embora o carcinoma de nasofaringe seja responsável por apenas 0,25% de todos os cânceres na América do Norte, ele representa aproximadamente 18% de todos os cânceres na China.[33] Há uma forte correlação com o vírus Epstein-Barr, que tem sido demonstrada em todos os subtipos histológicos de carcinoma de nasofaringe. A Organização Mundial de Saúde tem dividido carcinoma nasofaríngeo em três variantes histológicas – queratinizante (25%), não queratinizante (15%) e indiferenciado (60%) – embora classificações mais recentes combinem tumores queratinizantes e indiferenciados.[33] O sinal inicial mais comum é a metástase de linfonodos do pescoço, especialmente no triângulo cervical posterior, e linfonodos positivos posicionados inferiormente predizem resultados desfavoráveis. O tratamento baseia-se em radioterapia do local primário e do pescoço, bilateralmente. Com o acréscimo da cisplatina e do 5-fluorouracil, a taxa de metástases a distância diminui e a sobrevida livre de doença e total aumenta.[34] A radiação intracavitária é usada para dar um reforço ao local primário de tumores avançados e em casos de reirradiação. A operação fica reservada para doença cervical persistente ou em casos selecionados de recorrências locais. É peculiar que o risco de recorrência do carcinoma não queratinizante e indiferenciado pareça ser crônico e não se nivele em 5 anos, como ocorre com a maioria dos cânceres. O rabdomiossarcoma é o mais comum dos sarcomas de partes moles na população pediátrica, sendo o sarcoma de ocorrência mais comum na cabeça e no pescoço. Excluindo a órbita, o local mais comum na cabeça e no pescoço é a rinofaringe. O tratamento baseia-se em terapia que consiste em cirurgia paliativa e radioterapia, além de poliquimioterapia.

Embora a operação da rinofaringe seja usada primariamente para patologias benignas, uma série de abordagens foi descrita, tanto endoscópicas quanto abertas, para a região circundante da base do crânio. O desenvolvimento recente de ressecção de tumor da base do crânio endoscópica tem ganhado popularidade significativamente, embora os limites da técnica ainda precisem ser definidos claramente.[35] Técnicas endoscópicas não somente evitam incisões faciais, mas também permitem estadas hospitalares mais curtas. O tumor mais comumente descrito removido através de técnicas transnasais é o papiloma invertido, retirado em pedaços. Há, também, relatos bem-sucedidos da remoção endoscópica de mucoceles. Várias abordagens cirúrgicas abertas têm sido descritas para obter acesso à parte central da base do crânio. Para tumores da rinofaringe, a abordagem transpalatina oferece excelente visualização. O acesso transfacial da rinotomia lateral com maxilectomias mediais uni ou bilaterais, apesar da incisão facial, oferece maior exposição lateral. O procedimento de *degloving* facial médio permite excelente exposição da maxila, dos seios paranasais e da rinofaringe bilateralmente sem incisões faciais. A parede posterior do seio maxilar pode ser removida, permitindo o acesso à fossa pterigomaxilar e à fossa infratemporal mais profunda. Para doença localizada mais lateralmente, os acessos transmastóideo, transcoclear e translabiríntico descritos por Fisch são empregados isoladamente ou combinados com acessos mais anteriores. Acessos mais extensos incluem a separação facial lateral e a flutuação mandibular, as vias frontorbital ou frontorbital zigomática, a zona de flutuação maxilar, e, para a doença da rinofaringe alta, o acesso subfrontal propicia excelente exposição medial (Fig. 35-13).

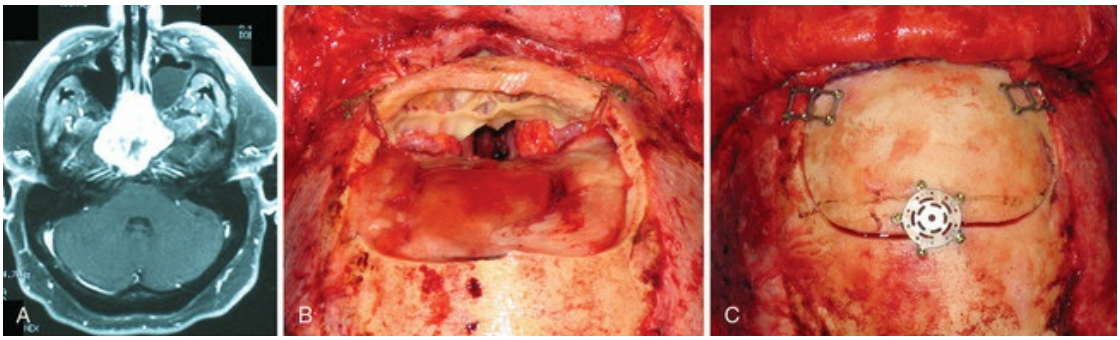


FIGURA 35-13 **A,** RM de um homem de 42 anos de idade com um sarcoma fibromixoide na linha média. **B,** Incisão bicoronal com uma barra subfrontal combinada e craniotomia, permitindo acesso total à base do crânio anterior central. **C,** Substituição do osso craniano juntamente com um retalho pericraniano retirado da superfície profunda do retalho bicoronal para reconstrução da base do crânio.

Cirurgia da Hipófise

Embora a neurocirurgia compreenda a disciplina responsável pelo tratamento abrangente da doença da hipófise, uma colaboração entre otorrinolaringologistas com habilidades em cirurgia endoscópica dos seios e neurocirurgiões resultou no desenvolvimento da cirurgia da hipófise minimamente invasiva.[35] A abordagem endoscópica transnasal transesfenoidal proporciona excelente visualização do campo operatório e evita incisões intraorais e nasais anteriores, tamponamento nasal e complicações pós-operatórias, como desvio septal e anestesia do lábio. Tempo de internação hospitalar, uso de drenos lombares e a necessidade de tamponamento nasal demonstraram ser significativamente reduzidos com a cirurgia da hipófise minimamente invasiva em comparação com abordagens abertas tradicionais. A reconstrução da sela pelo reparo endoscópico minimamente invasivo tem demonstrado que a função esfenoidal normal pode ser mantida enquanto se obtêm excelentes resultados em termos de uma baixa incidência de vazamento do LCR e e de morbidade no local da colheita (Fig. 35-14).[36]

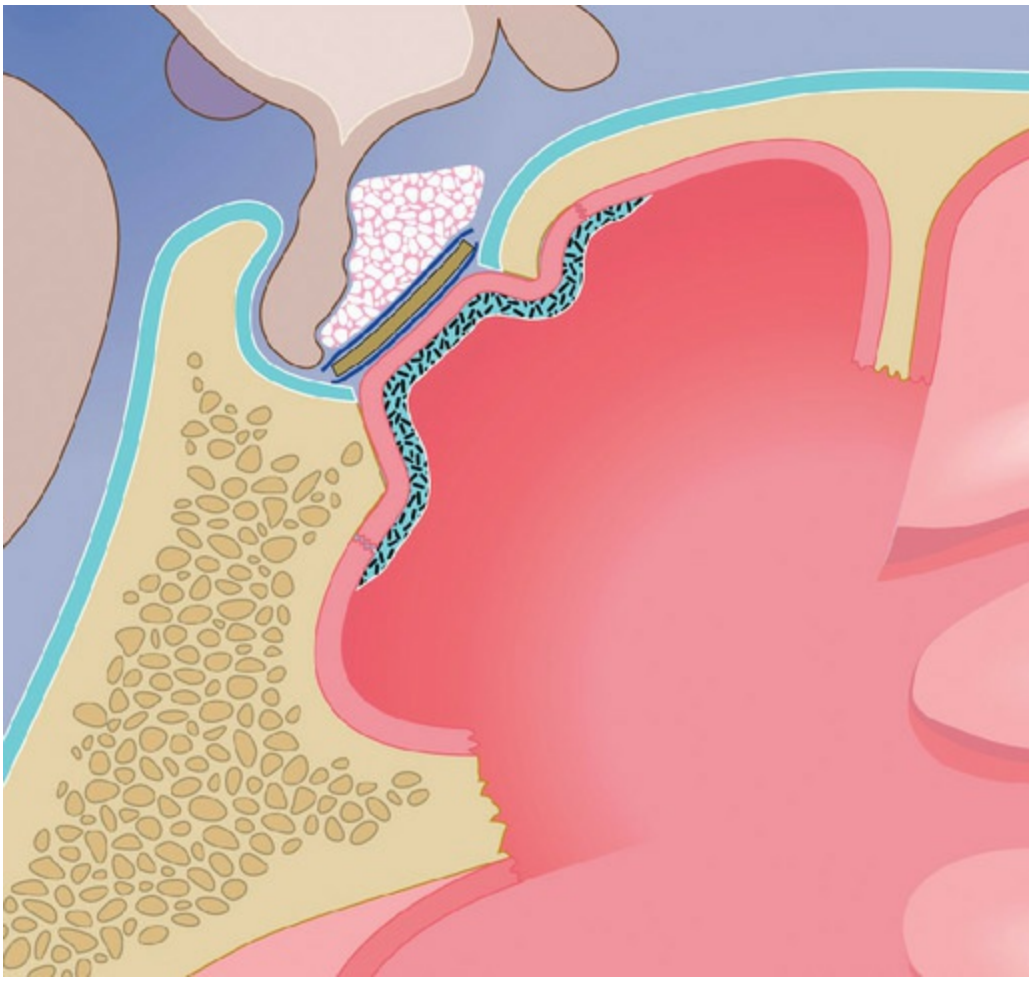


FIGURA 35-14 Após abrir endoscopicamente o seio esfenoidal na técnica minimamente invasiva hipofisectomia e ressecar o tumor hipofisário, reconstrução selar é realizada em camadas. O defeito selar é parcialmente preenchido com Gelfoam ou gordura, seguido por camadas da derme humana acelular, cartilagem, derme humana acelular, mucosa e cola de fibrina. (De Lorenz RR, Dean RL, Chuang J, Citardi MJ: Endoscopic reconstruction of anterior and middle cranial fossa defects using acellular dermal allograft.. Laryngoscipe 113:496–501, 2003.)

Ouvido e Osso Temporal

Com referência a tumores do ouvido, as estruturas comumente envolvidas incluem o ouvido externo, o ouvido médio e o ouvido interno. O ouvido externo consiste no pavilhão auricular ou pina e no canal auditivo externo para a membrana timpânica. O ouvido médio contém propriamente a cavidade timpânica, ossículos, tuba auditiva, recesso epitimpânico e cavidade mastoide. Os limites do ouvido médio incluem a membrana timpânica e a parte escamosa do temporal lateralmente, osso temporal petroso medialmente, tegumento do tímpano ou teto superiormente, canal carotídeo anteriormente, mastoide posteriormente e assoalho do osso timpânico inferiormente. O ouvido interno está contido na parte petrosa do osso temporal e consiste no labirinto membranoso e ósseo e no canal auditivo interno.

A avaliação de neoplasias do ouvido e do osso temporal exige exame físico apropriado e testes audiológicos e vestibulares, bem como avaliação radiológica. Achados de perda auditiva, vertigem, disfunção da tuba auditiva com otite média serosa, déficits de nervos cranianos, tinido pulsátil, drenagem e dor surda profunda costumam associar-se a tumores e devem ser minuciosamente avaliados. A TC desempenha um papel relevante na avaliação do osso temporal, devido à anatomia complexa contida dentro dos confins ósseos. A RM com gadolínio é complementar e usada para definir a anatomia das partes

moles (Fig. 35-15).

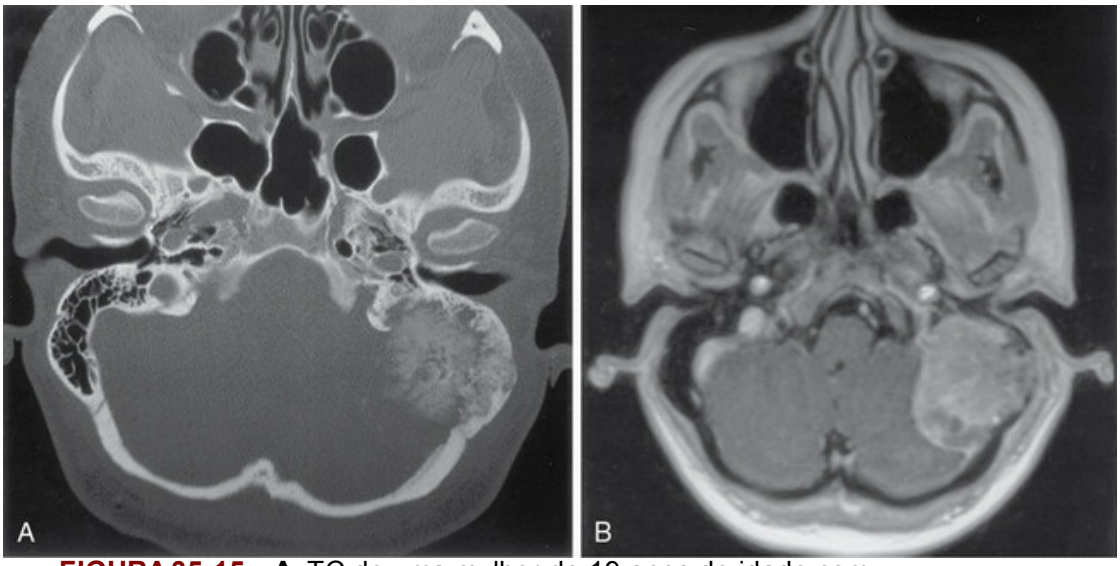


FIGURA 35-15 **A,** TC de uma mulher de 19 anos de idade com osteossarcoma do osso temporal esquerdo e destruição óssea da mastoide. **B,** RM é útil para determinar a extensão do tumor e a falta de invasão cerebral. (Cortesia do Dr. J. Netterville.)

Neoplasias do pavilhão auricular estão mais frequentemente relacionadas com a exposição ao sol e incluem CCE e carcinomas basocelulares. O ceratoacantoma é um tumor benigno caracterizado por crescimento rápido e involução espontânea que pode ser confundido com um CCE. No canal auditivo externo, podem surgir adenocarcinomas das glândulas ceruminais, carcinoma adenoide cístico e fibroxantomas atípicos. No interior do osso temporal, as neoplasias benignas incluem adenomas, paragangliomas (na membrana timpânica e no bulbo jugular), neuroma do acústico e meningioma. O CCE é o câncer mais comum no osso temporal, havendo também adenocarcinoma com origem no ouvido médio ou no saco endolinfático. Na população pediátrica, predominam os sarcomas de partes moles, como os rabdomiossarcomas. As metástases são uma causa menos aceita de tumores do osso petroso.

As doenças malignas do pavilhão auricular são tratadas semelhantemente aos cânceres de pele em outra parte da face. A microcirurgia de Mohs com um controle das margens por corte de congelação minimiza a quantidade de tecido normal ressecado com a malignidade cutânea. O envolvimento de cartilagem subjacente leva ao crescimento mais disseminado, requerendo auriculectomia parcial ou total. Se a extensão da doença for grande, poderá estar indicada uma ressecção do osso temporal lateral, na tentativa de preservação do nervo facial e da orelha interna. Quando o nervo facial ou a glândula parótida estiverem envolvidos, realiza-se uma ressecção lateral do osso temporal com parotidectomia. A radioterapia pode ser usada incomumente para tratamento primário ou, mais comumente, para o tratamento complementar, no caso de propagação perineural ou em tumores pouco diferenciados.

O tratamento de tumores envolvendo o ouvido médio e o canal ósseo consiste na ressecção em bloco daquelas estruturas com risco de envolvimento. Raramente, quando os tumores envolvem apenas o canal externo e sem destruição óssea, poderá, então, ser realizada uma ressecção em manga. Uma ressecção lateral do osso temporal remove o canal ósseo e o cartilaginoso, a membrana timpânica e os ossículos. Uma ressecção subtotal do osso temporal envolve remoção do canal auricular, da orelha média, do osso petroso, da articulação temporomandibular e do nervo facial. O envolvimento do ápice petroso precisa de ressecção total do osso temporal com remoção da artéria carótida. O CCE, no interior do ápice petroso, é considerado incurável, embora o carcinoma adenoide cístico e os sarcomas seletos com grau baixo possam ser removidos com uma ressecção total do osso temporal. Os objetivos da reconstrução das falhas do osso temporal são a proteção de vazamentos de LCR e a cobertura de estruturas vitais e do osso restante para preparar para radioterapia pós-operatória. Técnicas de reabilitação do nervo facial são realizadas abaixo na seção das glândulas salivares. A prótese auricular fornece reabilitação aceitável quando foi realizada uma retirada total dos aurículos.

Neoplasias das Glândulas Salivares

As glândulas salivares maiores incluem as glândulas parótidas, glândulas submandibulares e as glândulas sublinguais. Há, também, aproximadamente 750 glândulas salivares menores espalhadas por toda a submucosa da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, espaço parafaríngeo e rinofaringe. As neoplasias das glândulas salivares são raras, constituindo 3% a 4% das neoplasias da cabeça e do pescoço. A maioria das neoplasias origina-se na parótida (70%), enquanto os tumores da glândula submandibular (22%) e da glândula sublingual e das glândulas salivares menores (8%) são menos comuns. A proporção de tumores malignos para benignos varia também por local – glândula parótida, 80% são benignos e 20% são malignos; glândula submandibular e glândula sublingual, 50% são benignos e 50% são malignos; e glândulas salivares menores, 25% são benignos e 75% são malignos.

A glândula parótida é a maior glândula salivar, dividindo-se em lobo superficial e lobo profundo pelo nervo facial. Nas imagens, os lobos podem ser diferenciados pela veia retromandibular, comumente encontrada na divisão dos lobos. Os tumores do lobo profundo situam-se no espaço parafaríngeo. O ducto de Stensen tem aproximadamente 5 cm de comprimento e penetra o coxim gorduroso bucal para abrir-se na cavidade oral oposta ao segundo molar superior. As glândulas submandibulares associam-se estreitamente ao nervo lingual no triângulo submandibular e desembocam, através do ducto de Wharton, na papila imediatamente lateral ao freio lingual. A glândula sublingual situa-se na tábua interna da mandíbula e secreta através de minúsculas aberturas (ductos de Rivinus) diretamente no assoalho da boca ou através de vários ductos que se unem para formar o ducto sublingual comum (de Bartholin), que, então, funde-se com o ducto de Wharton.

Inúmeras doenças não neoplásicas comumente afetam as glândulas salivares. Sialadenite é uma inflamação aguda, subaguda ou crônica de uma glândula salivar. A sialadenite aguda comumente afeta as glândulas parótida e submandibular e pode ser causada por infecção bacteriana (mais frequentemente *Staphylococcus aureus*) ou viral (caxumba). A sialadenite crônica decorre de inflamação granulomatosa das glândulas, comumente associada à sarcoidose, actinomicose, tuberculose ou doença da arranhadura de gato. A sialolitíase é o acúmulo de calcificações obstrutivas no sistema glandular ductal, mais comum na glândula submandibular (90%) que na parótida (10%). Quando os cálculos se tornam obstrutivos, a estase da saliva pode causar infecção, criando uma glândula dolorosa e agudamente edemaciada. As lesões linfoepiteliais benignas são aumentos de volume glandulares não neoplásicos associados a doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren.

As neoplasias das glândulas salivares apresentam-se mais frequentemente como massas de crescimento lento e circunscritas. Sintomas como dor, crescimento rápido, fraqueza nervosa e parestesias, além de sinais de linfadenopatia cervical e fixação à pele ou aos músculos subjacentes, sugerem doença maligna. Quando o sintoma de apresentação é a paralisia facial unilateral, esta pode ser erroneamente diagnosticada como paralisia de Bell, cabendo ressaltar que todos os pacientes com paralisia de Bell mostrarão certa melhora do movimento facial em 6 meses depois do início da fraqueza. O trismo associa-se ao envolvimento da musculatura pterigoide por câncer no lobo profundo da parótida. A palpação bimanual de massas submandibulares auxilia a determinar se há fixação às estruturas em volta. TC e RM das malignidades salivares tendem a mostrar bordas tumorais irregulares e obliteração dos planos gordurosos no espaço parafaríngeo em cânceres profundos nos lobos da parótida. A precisão da citologia por punção aspirativa nas glândulas salivares já foi bem estabelecida. Sensibilidade, especificidade e precisão de aspirados da glândula parótida em uma série foram de 92%, 100% e 98%, respectivamente.[37] A excisão da glândula é usada para confirmar o diagnóstico definitivo.

Tumores benignos das glândulas salivares incluem adenomas pleomórficos, vários adenomas monomórficos (p. ex., tumor de Warthin, oncocitomas, adenomas de células basais, adenomas canaliculares e mioepiteliomas), vários papilomas ductais e hemangiomas capilares. Os adenomas pleomórficos são responsáveis por 40% a 70% de todos os tumores das glândulas salivares, mais comumente ocorrendo na cauda da parótida. Como todos os tumores benignos da parótida, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica com uma margem de tecido normal (p. ex., parotidectomia superficial). Na parótida, se isso for possível sem remoção completa do lobo afetado, o aspecto pós-operatório estético será superior ao de pacientes nos quais é removido um lobo completo. Deve-se evitar ressecção sem margens de adenomas pleomórficos porque esse procedimento está relacionado com aumento das taxas de recorrência.[38] O nervo facial não deve ser sacrificado na remoção de uma lesão benigna (Fig. 35-16). O tumor de Warthin, ou cistadenoma papilífero linfomatoso, é o segundo tumor benigno mais comum da parótida e ocorre mais frequentemente em homens brancos e mais idosos. Devido ao conteúdo mitocondrial alto nos oncócitos, o tumor de Warthin rico em oncócitos e os oncocitomas incorporarão

tecnécio-99m e terão aspecto de manchas quentes na cintilografia. Se a punção aspirativa sugerir um tumor de Warthin de crescimento lento com técnicas confirmatórias pelo tecnécio em um paciente com contraindicações para intervenção cirúrgica, o tumor poderá ser acompanhado de perto, porque não tem potencial maligno.

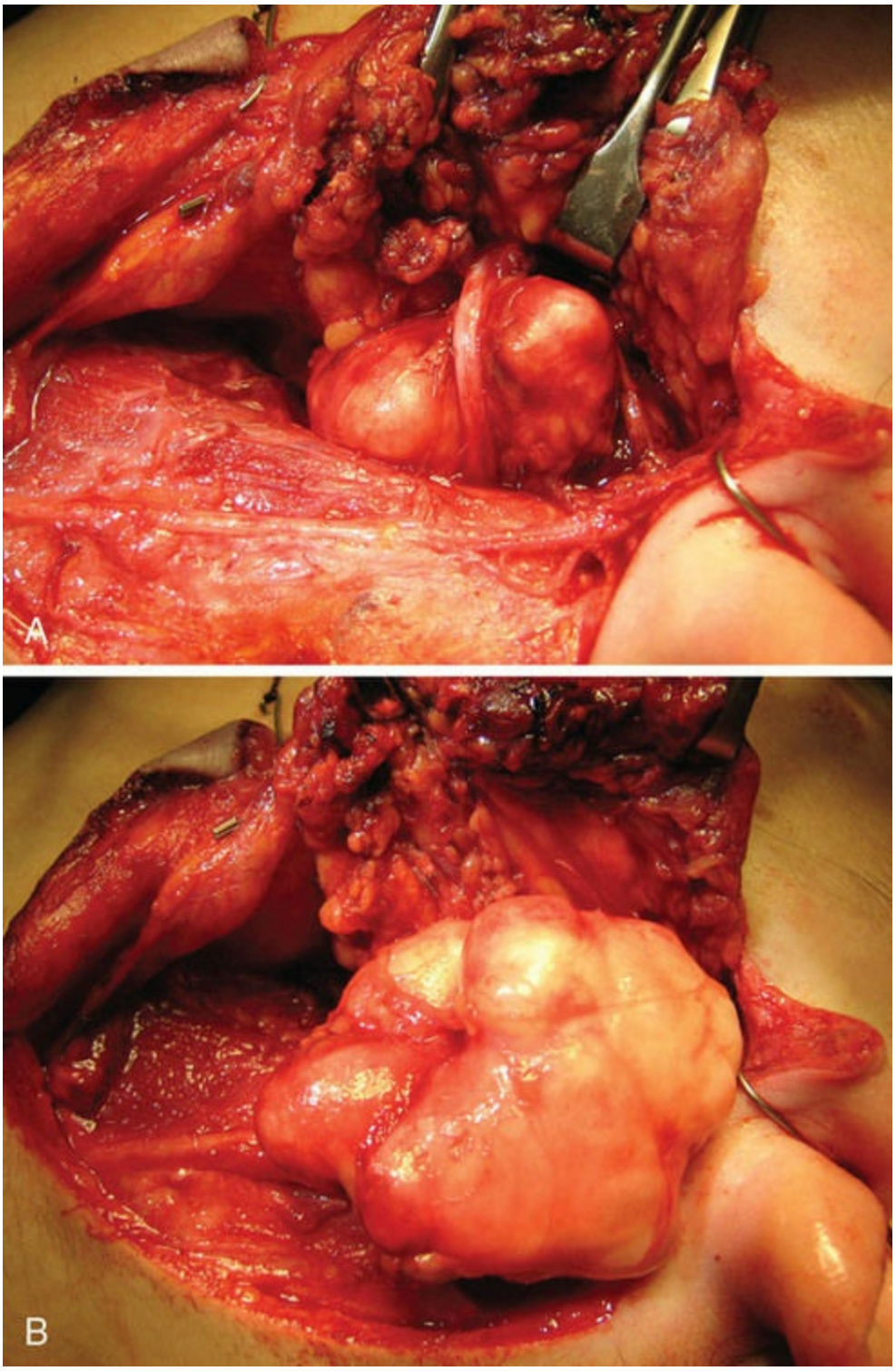


FIGURA 35-16 **A,** Mulher de 32 anos com adenoma pleomórfico profundo da parótida. O nervo facial é deslocado lateralmente. **B,** Uma vez que a massa é separada do espaço pré-estiloide, é entregue ao redor do nervo facial, esvaziando o espaço parafaríngeo comprimido e evitando lesão do nervo facial.

Tumores salivares malignos são estadiados de acordo com o tamanho; T1 é menor que 2 cm, T2 tem de 2 a 4 cm, T3 é maior que 4 cm (ou qualquer tumor com extensão extraparenquimatosa macroscópica) e T4 envolve invasão de tecidos vizinhos. Os tumores salivares malignos estão relacionados no Quadro 35-1. O carcinoma mucoepidermoide é o tumor maligno mais comum da glândula parótida e pode ser

dividido em tumores com baixo e alto grau. As lesões com alto grau têm propensão para metástases regionais e a distância e taxas de sobrevida correspondentes menores que os carcinomas mucoepidermoides com baixo grau. O carcinoma adenoide cístico constitui 10% de todas as neoplasias salivares, dois terços ocorrendo nas glândulas salivares menores. Os tipos histológicos de carcinoma adenoide cístico são tubulares, cribiformes e sólidos, relacionados do melhor para o pior prognóstico. Um padrão de crescimento indolente e uma propensão inexorável para invasão perineural caracterizam o carcinoma adenoide cístico. A propagação linfática regional é incomum, embora ocorram metástases a distância nos primeiros 5 anos depois do diagnóstico, podendo permanecer assintomáticas por décadas. Os tumores mistos malignos incluem cânceres originados em adenomas pleomórficos, denominados *carcinoma ex adenoma pleomórfico*, e tumores mistos malignos *de novo*. O risco de transformação maligna dos adenomas pleomórficos benignos é de 1,5% nos primeiros 5 anos, mas aumenta para 9,5% se o tumor benigno estiver presente há mais de 15 anos.[39] A maior parte dos linfomas de glândulas salivares é da variedade não Hodgkin (85%). O risco de linfoma maligno em pacientes com síndrome de Sjögren é 44 vezes mais alto do que na população normal. Tumores metastáticos são mais frequentemente de carcinomas cutâneos e melanomas do couro cabeludo, área temporal e orelha. Os tumores metastáticos a distância são raros, mas podem originar-se de pulmão, rins e mama.

Quadro 35-1 Tumores das Glândulas Salivares Maiores e Menores

Benignos

Adenoma pleomórfico
Tumor de Warthin
Hemangioma capilar
Oncocitoma
Adenoma de células basais
Adenoma canalicular
Mioepitelioma
Sialadenoma papilífero
Papiloma intraductal
Papiloma invertido ductal

Malignos

Carcinoma de células acínicas
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenoide cístico
Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Adenocarcinoma de células basais
Carcinoma sebáceo
Cistadenocarcinoma papilar
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma oncocítico
Carcinoma de ducto salivar
Adenocarcinoma
Carcinoma mioepitelial
Tumor maligno misto
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de pequenas células
Linfoma
Carcinoma metastático
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

O tratamento dos tumores malignos das glândulas salivares é a excisão cirúrgica em bloco. A radioterapia é administrada no pós-operatório para tumores com alto grau, demonstrando doença

extraglandular, invasão perineural, invasão direta dos tecidos circunjacentes, ou metástases regionais. Para tumores confinados ao lobo superficial da glândula parótida, pode ser realizada uma lobectomia lateral com preservação do nervo facial. O tumor macroscópico não deve ser deixado *in situ,* mas, se o nervo facial pode ser preservado por descolamento do tumor do nervo, o nervo deve ser preservado e radioterapia deve ser utilizada para doença residual microscópica. Para cânceres do lobo profundo, realiza-se uma parotidectomia total. São realizadas dissecções cervicais eletivas para tumores de alto grau, como o carcinoma mucoepidermoide de alto grau. Para o envolvimento macroscópico do nervo facial, realiza-se dissecção do osso temporal, e o nervo é sacrificado proximalmente para se obter margem negativa. Quando o nervo facial é removido, pode ser realizada a reabilitação com enxerto de nervo simultâneo, na esperança de produzir tono muscular facial. Embora o objetivo primário da reabilitação do nervo facial seja a proteção da córnea da exposição crônica, outras preocupações incluem competência oral, manutenção da válvula nasal e razões estéticas. Pesos de ouro para a pálpebra superior, tarsorrafias laterais, tipoias faciais estáticas e procedimentos de reinervação tardia também são usados para a reabilitação facial. Os cânceres da glândula submandibular e das glândulas salivares menores são tratados de maneira semelhante aos cânceres da parótida, através de ressecção em bloco. Doenças malignas das glândulas submandibulares são removidas com um conteúdo nível I e uma dissecção cervical radical modificada. O envolvimento macroscópico dos nervos hipoglosso ou lingual exige sacrifício e obtenção de margem negativa, seguindo os nervos em direção à base do crânio. O carcinoma adenoide cístico é altamente neurotrópico, e o tratamento compreende remoção do tumor macroscópico e radioterapia no caso de suspeita de doença microscópica na periferia do tumor.

Pescoço e Primário Desconhecido

A investigação de massa no pescoço é diferente em crianças do que em adultos devido a causas diferentes. As massas cervicais são comuns em crianças e, mais frequentemente, representam processos inflamatórios ou anomalias congênitas. Das massas cervicais pediátricas persistentes, 2% a 15% das removidas são malignas. A avaliação pediátrica exige minucioso exame de cabeça e pescoço, incluindo endoscopia da rinofaringe e da laringe. A etiologia mais comum da adenopatia cervical são as infecções virais do trato respiratório superior. A linfadenopatia associada geralmente desaparece em 2 semanas, embora a linfadenopatia da mononucleose possa persistir por 4 a 6 semanas. A localização da massa, bem como seu caráter, é frequentemente diagnóstica. A linfadenopatia não causada por infecções virais pode representar um processo infeccioso menos comum. Uma linfonodopatia cervical bacteriana é causada, com mais frequência, pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A ou pelo estafilococo *aureus.* A escrófula é a adenite cervical por tuberculose, sendo relativamente incomum em países industrializados, embora micobactérias atípicas também possam causar linfonodopatia cervical. Deve-se suspeitar da doença da arranhadura do gato se houver uma história de contato com gatos, e realizar o teste por anticorpos por imunofluorescência indireta para *Bartonella henselae.* Massas na linha média incluem cistos do ducto tireoglosso, aumento de linfonodos, cistos dermoides, hemangiomas ou lobos piramidais da tireoide. Massas não linfoides anteriores ao músculo esternocleidomastóideo geralmente são cistos branquiais. Massa de pequena consistência e compressível no triângulo posterior pode representar um linfangioma (ou higroma cístico), que geralmente se apresenta antes dos 2 anos de idade. Os teratomas cervicais estão presentes ao nascimento e podem envolver compressão das vias aéreas ou do esôfago. As doenças malignas mais comumente encontradas em massas cervicais pediátricas incluem sarcomas, linfomas e carcinoma metastático da tireoide.

No adulto, as massas cervicais estão mais frequentemente associadas a doenças malignas do que nas crianças. Deve-se enfatizar que persistentes massas maiores que 2 cm representam câncer em 80% dos casos. Além do exame de cabeça e pescoço, a TC auxilia na avaliação não apenas de massas, mas de primários em potencial. É realizada punção aspirativa com agulha fina (agulha de calibre <22) como uma das etapas iniciais na investigação de massas cervicais, com uma precisão total de 95% para massas cervicais benignas e de 87% para massas malignas (Fig. 35-17).[40] Como nas crianças, a localização das massas sustenta a probabilidade do diagnóstico: massas na linha média podem representar cistos do ducto tireoglosso, tumores dermoides, gânglios delfianos, massas tireóideas, lipomas ou cistos sebáceos. Os cistos do ducto tireoglosso representam o trato vestigial de descida que a tireoide seguiu do forame cego à localização normal abaixo da cricoide. O cisto pode aumentar de volume mais tardiamente, concomitantemente com uma infecção do trato respiratório. A excisão cirúrgica deve incluir a parte central do osso hioide (procedimento de Sistrunk) ou a recorrência é mais provável.

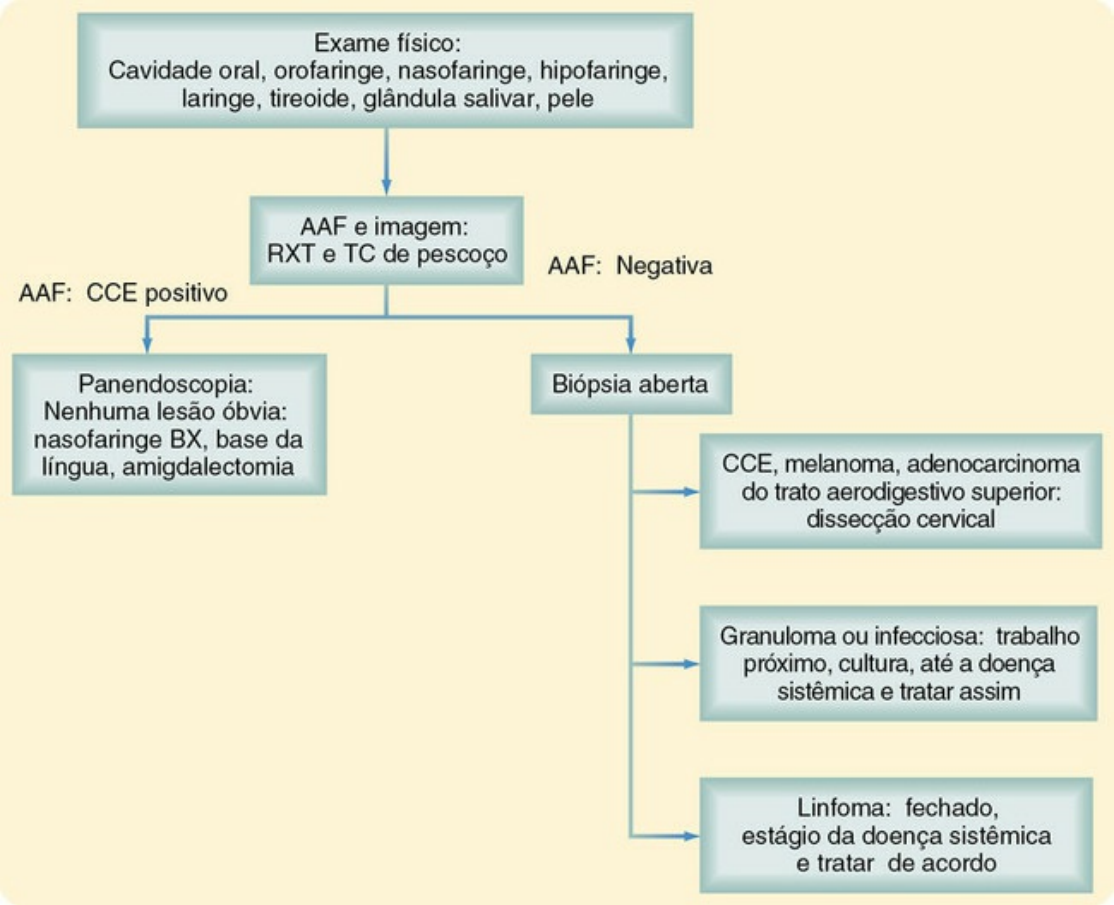


FIGURA 35-17 Investigação de uma massa cervical unilateral assintomática em adultos. *RXT,* Radiografia de tórax; AAF, aspiração com agulha fina.

Massas cervicais laterais persistentes em adultos podem representar aumento de volume benigno ou maligno de linfonodos, neuromas ou neurofibromas, tumores dos corpos carotídeos, cistos branquiais, lipomas, cistos sebáceos, cistos das paratireoides, ou tumor primário de partes moles. O aumento no volume de linfonodos pode ser secundário a uma infecção de etiologia semelhante à da população pediátrica, bem como linfoma, metástases regionais de CCE, de melanomas, de carcinomas da tireoide ou de tumores das glândulas salivares, ou metástases a distância. Mais comumente, a linfonodopatia em um adulto é indicativa de CCECP metastático, sendo o linfoma menos provável. O CCE metastático procede mais comumente da rinofaringe, orofaringe ou hipofaringe, e sua presença é indicativa de mau prognóstico. Em todos os casos de metástases para o pescoço, a linfonodectomia como tratamento é valiosa somente nos casos de CCE, de tumores das glândulas salivares, de melanoma e de carcinoma da tireoide. De outro modo, a remoção dos linfonodos metastáticos está indicada apenas para o diagnóstico, podendo ser iniciado o tratamento sistêmico. Em casos de aumento dos linfonodos múltiplos, um diagnóstico de infecção pelo HIV, toxoplasmose e infecção fúngica deve ser investigado.

Menos frequentemente, ocorrem, de fato, massas cervicais benignas em adultos. O aparelho da fenda branquial que persiste depois do nascimento pode dar origem a muitas massas cervicais. Os cistos do primeiro arco branquial apresentam-se nas áreas pré-auricular ou submandibular e associam-se estreitamente ao canal auditivo externo e à parótida, podendo exigir dissecção do nervo facial durante a excisão. Os cistos e fístulas do segundo e terceiro arcos branquiais apresentam-se anteriormente ao músculo esternocleidomastóideo e costumam tornar-se sintomáticos após infecções do trato respiratório superior. Embora a segunda fenda branquial se comunique com a fossa tonsilar ipsolateral, a terceira se comunica com o seio piriforme. A remoção do cisto e do trajeto necessita de dissecção ao longo do trajeto embrionário de descida. Os remanescentes da segunda fenda branquial têm um trajeto entre as artérias carótidas interna e externa. Os tratos da terceira fenda branquial têm trajeto posterior a ambos os ramos da artéria carótida. Ocasionalmente, pode ser encontrado um carcinoma no interior do cisto. Continua a controvérsia sobre o carcinoma representar metástase cística da base da língua ou da tonsila, ou se câncer

pode ocorrer *de novo* num cisto branquial.[41]

Os tumores dos corpos carotídeos ou quimiodectomas são mais apropriadamente denominados paragangliomas e originam-se nos paragânglios branquioméricos no corpo carotídeo. Os tumores geralmente são benignos, unifocais e não hereditários, apresentando-se como massa indolor na bifurcação da carótida e com um sinal de lira característico na arteriografia da carótida (Fig. 35-18). Devido à sua natureza altamente vascular, a biópsia está contraindicada. Embolização pré-operatória é realizada para tumores maiores que 3 cm. A sequela mais comum da ressecção é a lesão de nervos cranianos, mais comumente do nervo laríngeo superior, mas também do nervo vago ou nervo hipoglosso com grandes tumores.[42] Tumores maiores que 5 cm estão associados a uma necessidade de reposição concomitante da artéria carótida. O termo *síndrome de primeira mordida* foi cunhado para descrever o fenômeno de dor com o início da mastigação; acredita-se ser causada pela remoção dos nervos simpáticos em torno da bifurcação carotídea e reinervação das parótidas por fibras parassimpáticas. A excisão de tumores bilaterais nos corpos carotídeos pode levar à insuficiência dos barorreceptores, com amplas flutuações da pressão arterial.

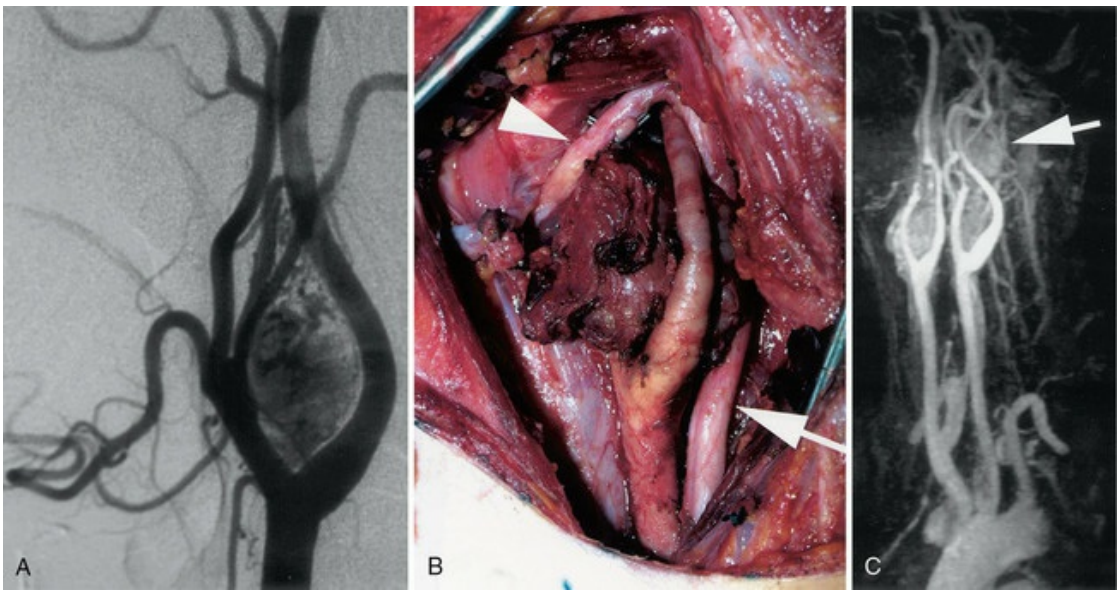


FIGURA 35-18 **A,** Sinal de lira característico sobre um arteriograma de um paraganglioma do corpo carotídeo demonstrando a deformação das artérias carótidas internas e externas. **B,** O tumor se localiza entre as artérias, superficiais do nervo vago (*seta*) e profunda do nervo hipoglosso (*cabeça de seta*). **C,** Angiografia com RM de um paciente diferente demonstrando tumores bilaterais nos corpos carotídeos além de um paraganglioma vagal esquerdo, mais superior e separado (*seta*). (Cortesia do Dr. J. Netterville.)

Tumores do espaço parafaríngeo são distinguidos por sua localização; eles são pré-estiloide, geralmente de origem nas glândulas salivares, ou pós-estiloide, geralmente de origem vascular ou neurogênica. Os sintomas de apresentação podem ser massa na parte superior do pescoço, aumento da parótida ou da fossa tonsilar, trismo, disfagia, síndrome de Horner, ou comprometimento de nervos cranianos. Os tumores incluem paraganglioma, neoplasias de glândulas salivares, schwannoma ou neurilemoma, lipoma, sarcomas, ou linfadenopatia. O acesso a estes tumores é realizado mais comumente por via transcervical, tendo-se cuidado para preservar estruturas não envolvidas, como a artéria carótida e os grandes nervos cranianos (Fig. 35-19). Uma abordagem por mandibulectomia raramente é necessária.

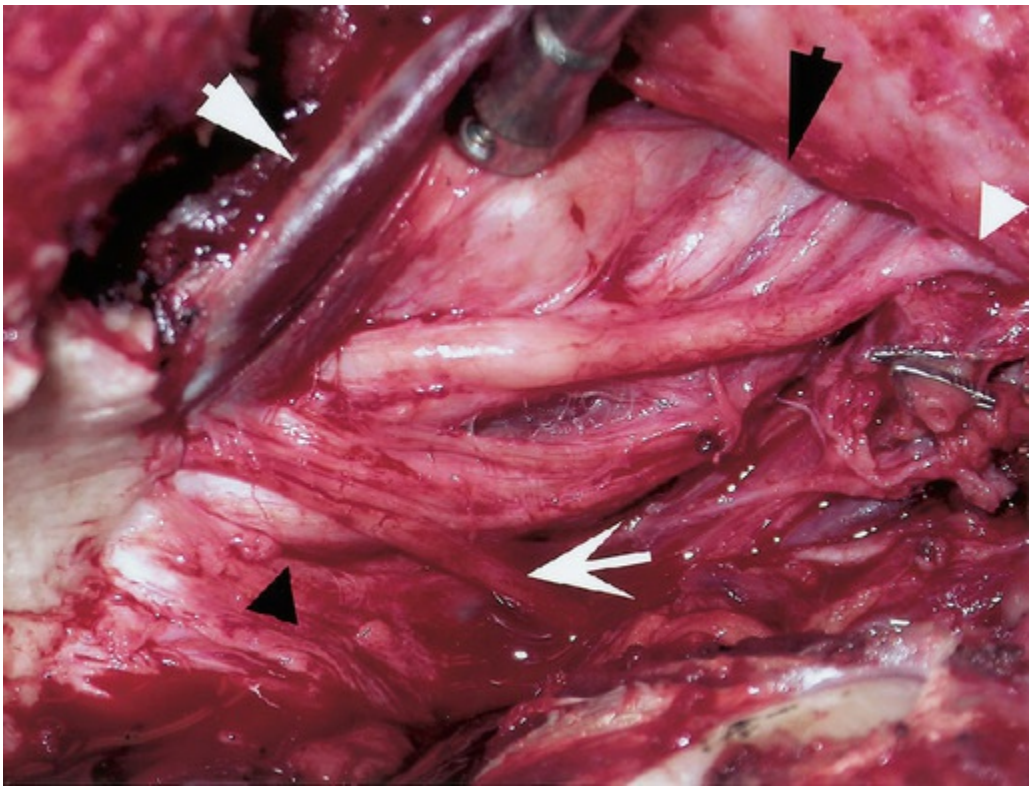


FIGURA 35-19 Espaço pós-estiloide esquerdo após a remoção de um tumor do espaço parafaríngeo e ressecção óssea temporal lateral. A carótida é vista anteriormente (*cabeça de seta preta*) onde ela entra na base do crânio, enquanto a veia jugular interna (*seta branca grande*) é retraída posteriormente. O nervo vago (*cabeça de seta preta grande*) está intimamente relacionado com o nervo hipoglosso (*cabeça de seta branca pequena*), e a separação dos dois nervos nesse nível leva à paralisia das cordas vocais. O nervo glossofaríngeo é visto anteriormente (*seta branca grande*).

Traqueotomia

Traqueotomia é usada para pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada para reduzir o risco de dano à laringe, auxiliar na ventilação e higiene pulmonar e melhorar o conforto do paciente e os cuidados orais. Não há regra fixa quanto ao tempo pelo qual possa ser deixada uma cânula endotraqueal. Alguns laringologistas recomendam a conversão para traqueotomia depois de 3 dias de entubação, embora a maioria considere 2 a 3 semanas como limite. Outras razões comuns para realizar traqueotomia incluem aspiração crônica, obstrução aguda das vias aéreas secundária a trauma facial ou laríngeo, ou infecções profundas dos espaços cervicais ou no perioperatório durante a ablação radical de câncer.

O termo *traqueotomia* implica formação de uma abertura que se fechará espontaneamente, uma vez retirado o tubo. Este fechamento por segunda intenção geralmente ocorre entre 5 e 7 dias, e o processo de cicatrização não deve ser acelerado por fechamento da pele com suturas devido ao risco de se formar um abscesso nesta ferida altamente contaminada. O termo *traqueostomia* implica formação de uma abertura permanente que fica aberta após a remoção do tubo. O cirurgião pode fazer uma traqueostomia por sutura de um retalho de anel traqueal à pele no momento da operação. Embora este retalho permita a substituição mais segura do tubo traqueal, caso seja acidentalmente descanulado, uma vez formada a junção mucocutânea, será necessário um procedimento cirúrgico usando retalhos de rotação de pele para fechar a traqueostomia. Uma traqueostomia permanente deve ser considerada para pacientes com obstrução incorrigível das vias aéreas, aspiração crônica, apneia obstrutiva do sono e ventilação mecânica prolongada.

A avaliação pré-operatória deve incluir história de traqueotomia ou cirurgia cervical prévia, doença

laríngea, problemas de sangramento, ou lesões da coluna cervical. As complicações perioperatórias da traqueotomia incluem sangramento, aspiração, pneumotórax e pneumomediastino, lesão do nervo laríngeo recorrente, e hipoxia. Os problemas em longo prazo incluem formação de tecido de granulação na pele e na traqueia, colapso da cartilagem traqueal e obstrução das vias aéreas, além de fístulas arteriais traqueoinominadas e traqueoesofágicas.

Embora a técnica tradicional aberta da traqueotomia ainda seja usada e preferida, a traqueotomia percutânea está sendo realizada mais frequentemente. Há relatos de aumento e diminuição das taxas de complicação com a técnica percutânea, em comparação com a técnica aberta.[43,44] Embora se possa suspeitar de que o trauma da dilatação dos anéis traqueais na técnica percutânea possa relacionar-se a um aumento substancial da estenose traqueal a longo prazo, nem sempre parece ser este o caso, e as traqueostomias percutâneas tornaram-se comuns em muitas unidades de terapia intensiva em pacientes com anatomia favorável e ambientes clínicos de suporte.

Paralisia das cordas vocais

Mais apropriadamente denominada *imobilidade das pregas vocais*, a perda de função das cordas vocais continua uma ocorrência comum. O nervo laríngeo recorrente inerva toda a musculatura laríngea, exceto o músculo cricotireóideo, que é inervado pelo nervo laríngeo superior. A paralisia dos músculos laríngeos pode ocorrer a partir de uma lesão do sistema nervoso central ou, mais comumente, por comprometimento de nervo periférico (90%). Uma vez que o nervo vago sai do forame jugular, o nervo laríngeo superior divide-se superiormente no espaço parafaríngeo e passa profundamente à artéria carótida. No lado esquerdo, o nervo laríngeo recorrente separa-se do nervo vago no tórax e passa em torno do arco aórtico ao nível do ducto arterioso, correndo superiormente ao sulco traqueoesofágico até a articulação cricotireóidea. Provavelmente devido ao trajeto mais longo do nervo recorrente esquerdo, a paralisia da corda vocal esquerda é mais comum que a da direita. O nervo recorrente direito separa-se do vago, passando em torno da artéria subclávia direita e voltando à laringe (Fig. 35-20). Um nervo laríngeo recorrente não recorrente constitui um achado raro (0,5% a 1,0%) no lado direito; quando presente, o nervo se separa do vago antes de descer para o tórax e passa diretamente à laringe e se associa a uma artéria subclávia direita retroesofágica. Os acessos à coluna cervical, em geral, devem ser realizados a partir da esquerda para reduzir a lesão por tração do nervo recorrente, já que os acessos pelo lado direito se associam a uma taxa mais alta de lesões do nervo laríngeo.[45]

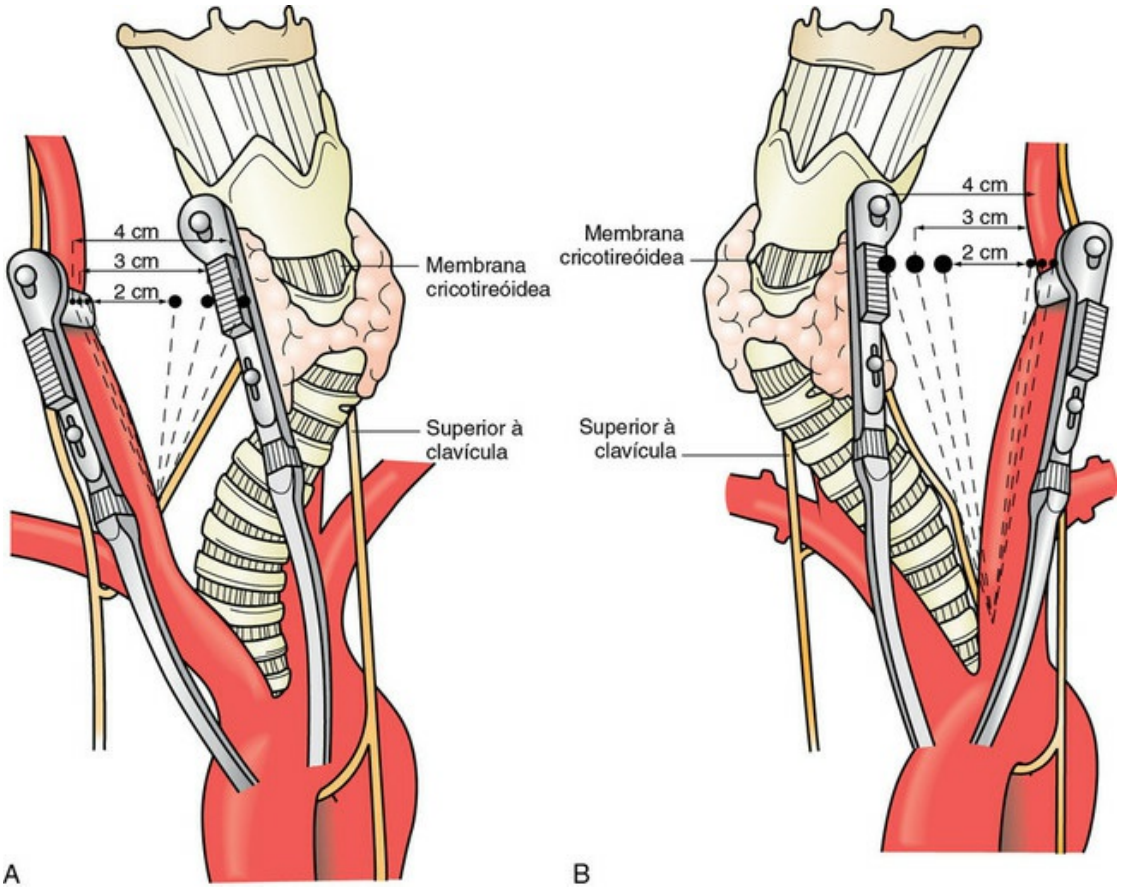


FIGURA 35-20 Anatomia dos nervos laríngeos recorrentes direito (**A**) e esquerdo (**B**). O curso mais diagonal do lado direito predispõe os pacientes a lesão por tração durante a operação no pescoço cervical anterior. (De Netterville JL, Koriwchak MJ, Winkle M, et al: Vocal fold paralysis following the anterior approach to the cervical spine. Ann Otol Rhinol Laryngol 105:85–91, 1996.)

A disfunção do nervo laríngeo superior ocorre mais comumente depois da tireoidectomia, quando o nervo está mais próximo do pedículo vascular superior da tireoide, e pode deixar o paciente com dificuldade para obter precisão nos tons da voz, mais comumente notada nos que usam a voz de maneira profissional. A lesão do nervo laríngeo recorrente resulta em paresia ou paralisia da prega vocal. Os pacientes com imobilidade unilateral da corda vocal podem apresentar-se com disfonia, tosse ineficaz, disfagia, aspiração ou comprometimento das vias aéreas ou podem ser completamente assintomáticos devido à sua capacidade de compensar. O diagnóstico definitivo é feito através de laringoscopia, e a paresia sutil pode requerer exame estroboscópico. Causas de paralisia incluem trauma cirúrgico (geralmente tireoidectomia), neoplasias da tireoide, mediastino, esôfago ou laringe, compressão mediastinal, neuropatia viral, doença vascular do colágeno, sarcoidose, neuropatia diabética e outros fatores relatados. A etiologia continua desconhecida em 20% dos pacientes. Como atualmente não é possível recriar a abdução e a adução da corda vocal, o objetivo do tratamento engloba criar medialização suficiente da corda vocal envolvida para possibilitar vocalização e tosse eficientes, bem como reduzir a disfonia e a aspiração. Medialização pode ser efetuada com infiltração intracordal de várias substâncias, inclusive gordura, Gelfoam e preparações cadavéricas de colágeno humano. Devido ao risco da formação de granuloma, raramente hoje aplica-se a injeção de Teflon. A tireoplastia com medialização, com ou sem adução concomitante da aritenoide, consiste numa janela criada cirurgicamente na cartilagem tireóidea, com inserção de Silastic®, hidroxiapatita, ou Gore-Tex®, revelando excelentes resultados. Reinervação laríngea através de uma anastomose em alça cervical-nervo laríngeo recorrente proporciona medialização com tônus para a corda, mas leva vários meses para se tornar eficaz.[46] Paralisia bilateral das cordas vocais é um cenário incomum, manifestado por cordas vocais perto da posição média. Os pacientes mantêm uma voz forte, já que as cordas vocais continuam a vibrar, mas podem sofrer de obstrução e

estridor das vias aéreas que coloquem a vida em risco, podendo demandar reentubação ou traqueotomia imediatas.

Reconstrução

Talvez a área da cirurgia de cabeça e pescoço que tenha passado pelo maior avanço nos últimos 25 anos seja a reconstrução, abastecida, em grande parte, pelo advento dos retalhos livres microvasculares. Hoje, quase não há defeito que não possa ser reparado, e isto propicia ao cirurgião ablativo mais liberdade de ação para obter margens livres de tumor. A cabeça e o pescoço são peculiares em suas forma e função intrincadas, sendo necessária uma reconstrução cuidadosa para levar o paciente de volta à sua condição pré-mórbida. O foco é geralmente na fala, deglutição e estética ao se considerar objetivos de reabilitação. A deglutição pode ser comprometida pela ressecção de tecidos locais da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e esôfago cervical. A perda de inervação, sensitiva ou motora, localmente ou na base do crânio, pode comprometer gravemente a deglutição. A radiação leva à fibrose de tecidos locais, bem como à perda da saliva e do paladar, e pode causar estenose anos após o término do tratamento. A reabilitação da fala já foi discutida anteriormente (ver "Laringe"). Devido à proximidade e à complexidade das vias aéreas e do trato digestório, tais como cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, a capacidade de manter as duas funções está estreitamente relacionada. Muitas vezes, ocorre aspiração quando o processo de deglutição é impedido. Embora um tubo de traqueotomia ajude a proteger um pouco as vias aéreas da aspiração e permita aumento da aspiração pulmonar, também prende a laringe à pele e costuma exacerbar a disfagia. Uma vez ocorrida a disfunção, o médico depara-se com o desafio de manter o equilíbrio entre vias aéreas, fala e deglutição, ocasionalmente tendo que comprometer uma função para melhorar outra. Na via aérea superior intensamente disfuncional, às vezes faz-se necessário sacrificar uma função e realizar uma laringectomia ou inserir uma sonda gástrica permanente.

As deformidades estéticas são as mais óbvias na área da cabeça e do pescoço. Déficits funcionais não somente ocorrem na fala e na deglutição, mas também afetam a função palpebral, a competência oral e a manutenção de uma via aérea nasal e oral. Os princípios gerais incluem reconstruir a estrutura óssea subjacente, substituir a pele por pele de qualidade correspondente, minimizar a visibilidade das cicatrizes e as retrações, e reconstruir em zonas das unidades faciais. A pele deve ter cor, espessura e unidades portadoras de pelos correspondentes, onde possível. As unidades faciais estéticas incluem a fronte, os olhos e a área periorbitária, a parte média da face, o nariz (que, em si, contém várias subunidades), e os lábios e mento. Existe um espectro de opções de reconstrução, com o fechamento por segunda intenção e o fechamento primário em uma extremidade, e reconstrução extensa, como os retalhos livres microvasculares, na outra. A opção selecionada depende da localização e da gravidade do defeito, da saúde geral do paciente, dos locais doadores existentes para retalhos, do estado do tecido adjacente ao defeito (irradiado, infectado, previamente operado) e da funcionalidade da área a ser reconstruída. Não somente o cirurgião reconstrutivo deve escolher qual opção é melhor para um dado defeito, mas as opções secundárias e terciárias devem ser planejadas, em caso de fracasso do retalho ou de doença recorrente.

O fechamento por segunda intenção é opção excelente em vários cenários clínicos. As falhas de mucosa com camada subjacente de músculo ou osso vascularizado que não irão contrair-se até o ponto de impedir a função podem ser deixadas para cicatrizar por segunda intenção. Os exemplos incluem defeitos de tonsilectomia, ressecções da língua e alguns defeitos da mucosa da laringe. Provavelmente, o fechamento primário é a opção mais comumente usada para fechamento de defeito cutâneo. Devem ser feitas tentativas para manter as incisões dentro de linhas de tensão de pele relaxadas. Essas linhas são causadas por inserção muscular na pele e se formam quando há movimento mimético. As incisões paralelas às linhas de tensão da pele relaxada não somente respeitam as unidades estéticas da face, mas também têm a menor quantidade de tensão ao longo de si, o que diminui a cicatriz. Pode ser usada uma Z-plastia para reorientar uma linha de fechamento desfavorável para uma linha de tensão da pele relaxada.

Enxertos de pele geralmente são usados na cavidade oral, orelha ou defeitos de maxilectomia e para cobertura de locais doadores, como radial do antebraço e retalhos livres fibulares e retalho deltopeitoral. Os enxertos cutâneos são completamente dependentes de nutrição do tecido sobre o qual são colocados e podem evoluir bem sobre músculo, pericôndrio e periósteo. Não ficam bem sobre osso ou cartilagem nem sobre tecido que tenha sido irradiado ou infectado, ou que seja hipovascular. Enxertos de pele de espessura parcial contêm a epiderme e uma porção da derme e são colhidos com um dermátomo com aproximadamente 0,012 a 0,018 polegada de espessura. Enxertos mais finos exigem menos nutrientes para permanecer viáveis, mas também irão contrair-se mais quando integrados. Os enxertos podem ser enredados para possibilitar cobertura de uma superfície maior, mas estes, em geral, ficam restritos ao

couro cabeludo ou à colocação sobre músculo devido a um resultado menos estético. Um suporte não aderente impregnado com antibiótico comumente é usado para manter a estabilidade entre o enxerto com espessura parcial e o leito receptor, por 5 dias, para permitir a transmissão de nutrientes e o crescimento de capilares no interior, enquanto ocorre a integração. Os locais doadores incluem as partes anterior e lateral das coxas e a região glútea.

Os enxertos de pele com espessura total se caracterizam por uma correspondência de cor, uma textura e um contorno melhores e menos contratura, porém com menores taxas de sucesso em comparação com os enxertos de espessura parcial. Os locais doadores comumente usados incluem a pele pós-auricular, da pálpebra superior e da fossa supraclavicular. Os enxertos compostos são ocasionalmente necessários para reconstrução de cartilagem e pele da asa nasal, podendo ser colhidos da concavidade da concha sem afetar significativamente o aspecto da pina. A derme acelular cadavérica humana preparada por remoção das células imunogênicas, deixando intacta a matriz de colágeno, tem adquirido recentemente mais popularidade como substituta para enxerto de pele e evita a necessidade de um local doador.

Retalhos locais da pele têm correspondência tecidual excelente devido à sua proximidade com o defeito. Desenhos comumente usados incluem retalhos de avanço, rotação, transposição, romboide e bilobado. Semelhantemente ao fechamento primário, os retalhos locais devem ter um desenho para ser incorporado nas linhas de tensão da pele. Embora os retalhos locais dependam do plexo capilar subdérmico, retalhos regionais têm uma irrigação axial. Este pedículo vascular é necessário para a viabilidade do retalho, porque abarca distâncias maiores e está contido na fáscia subcutânea ou em um músculo subjacente, como em um retalho miocutâneo. O retalho deltopeitoral, ou retalho Bakamjian, foi um dos primeiros retalhos regionais, tendo sido usado extensamente na reconstrução de cabeça e pescoço. Com base nos ramos perfurantes intercostais da artéria mamária interna, o retalho tem base medial e é desenhado sobre as regiões superiores do peitoral e do deltoide. Devido à flexibilidade da pele transferida, pode oscilar para cima para defeitos da pele ou reconstrução faríngea.

Talvez o avanço mais significativo na reconstrução na cabeça e pescoço tenha sido a introdução do retalho miocutâneo peitoral, em 1978. Com base no ramo peitoral da artéria toracoacromial, a artéria penetra o músculo peitoral a partir da superfície profunda. Um retalho de pele desenhado sobre o músculo, ou simplesmente o próprio músculo, pode ser transferido para reconstruir defeitos até a rinofaringe. Historicamente, o músculo peitoral era um túnel sob a pele interposta para preservar o retalho deltopeitoral ipsolateral no caso em que era necessário para a futura cobertura. A ressecção de ramos do nervo peitoral assegura atrofia do músculo e reduz o volume sobre a clavícula. Além da reconstrução de defeitos da mucosa com pele vascularizada, a cobertura de uma artéria carótida exposta é uma conduta excelente para o retalho miógeno. O músculo trapézio oferece múltiplos retalhos de partes moles que podem ser rodados para defeitos na cabeça e no pescoço. O retalho do trapézio inferior miocutâneo, com base na artéria escapular dorsal, já foi referido como escolha excelente para defeitos laterais do osso temporal. Finalmente, os retalhos submentonianos e do platisma baseiam-se na artéria facial e oferecem cobertura do retalho local excelente para defeitos orais e orofaríngeos.

Um retalho livre engloba a remoção de tecido misto de um local distante, juntamente com a irrigação sanguínea e implantação da vasculatura no campo reconstrutivo. Embora a primeira transferência humana bem-sucedida de retalho livre fosse um retalho de interposição de jejuno, em 1959, a era moderna de reconstrução com anastomose vascular surgiu a partir da década de 1970, com progressos na instrumentação e na técnica. Hoje, a seleção de locais doadores possibilita o benefício de escolher entre locais com pedículos vasculares longos e de grande calibre que sejam anatomicamente consistentes. Além da vasculatura favorável, os locais doadores ótimos possibilitam um acesso simultâneo de duas equipes para ablação e confecção, a possibilidade de um retalho discreto, a transferência mista de estoque de osso capaz de aceitar implantes osteointegrados, a transferência de mucosa secretora ou a combinação dessas opções. A seleção dos pacientes para reconstrução com retalhos livres é de fundamental importância. Idade avançada não é contraindicação para reconstrução microvascular, embora radiação prévia do leito receptor, contração de tecidos em casos de reconstrução secundária ou falha prévia de retalhos livres devam levantar preocupações para o cirurgião reconstrutivo (geralmente cirurgião plástico especializado). A perda completa de uma transferência de tecido livre deve ocorrer em não mais que 5% dos casos.

O antebraço radial emergiu como cavalo de carga dos retalhos livres de partes moles para reconstrução na cabeça e no pescoço. Sendo um retalho fasciocutâneo com boas capacidades, o retalho do antebraço radial baseia-se na artéria radial e em suas veias comitantes e/ou na veia cefálica para drenagem. As variações do retalho incluem colheita parcial do osso rádio ou do tendão palmar longo para reconstrução óssea ou suspensória, respectivamente. A principal vantagem do retalho do antebraço radial é a magreza e a flexibilidade da pele colhida, que o torna ideal não somente para defeitos cutâneos externos, mas também para reconstrução do assoalho da boca ou língua (Fig. 35-21), palato mole e parede orofaríngea, e faringe,

e para a reconstrução da base do crânio. Embora o local doador seja esteticamente mais óbvio do que outros locais doadores, é mínima a morbidade em longo prazo da colheita. Outros retalhos de partes moles incluem o retalho lateral do braço, anterolateral e lateral da coxa, retalho do grande dorsal e retalho do reto abdominal. O retalho lateral do braço é alternativa excelente para o antebraço radial quando o paciente exibe uma irrigação por artéria radial dominante para a mão, o que é contraindicação para o local do antebraço. O retalho do braço lateral baseia-se nos ramos posteriores dos vasos colaterais radiais. Oferece volume discretamente maior do que o retalho do antebraço radial, mas é, até certo ponto, comprometido por vasos de calibre menor. A experiência com os retalhos da coxa tem mostrado excelentes resultados com reconstrução em tubo da faringe. Os retalhos do grande dorsal e do reto abdominal podem ser transferidos como retalhos musculares ou miocutâneos. Embora a correspondência de pele não seja ideal, estes retalhos se adaptam melhor a grandes defeitos, inclusive para reparo na base do crânio ou defeitos de maxilectomia com exenteração orbitária (Fig. 35-22). O uso do reto abdominal pode levar à complicação de formação de hérnia no pós-operatório.

FIGURA 35-21 **A**, Colheita de um retalho livre radial do antebraço fasciocutâneo com base na artéria radial. **B,** Hemiglossectomia direita para carcinoma de células escamosas da língua direita móvel reconstruída com um retalho do antebraço radial. **C,** Resultado pós-operatório 1 ano mais tarde, demonstrando excelentes mobilidade e contorno e língua.

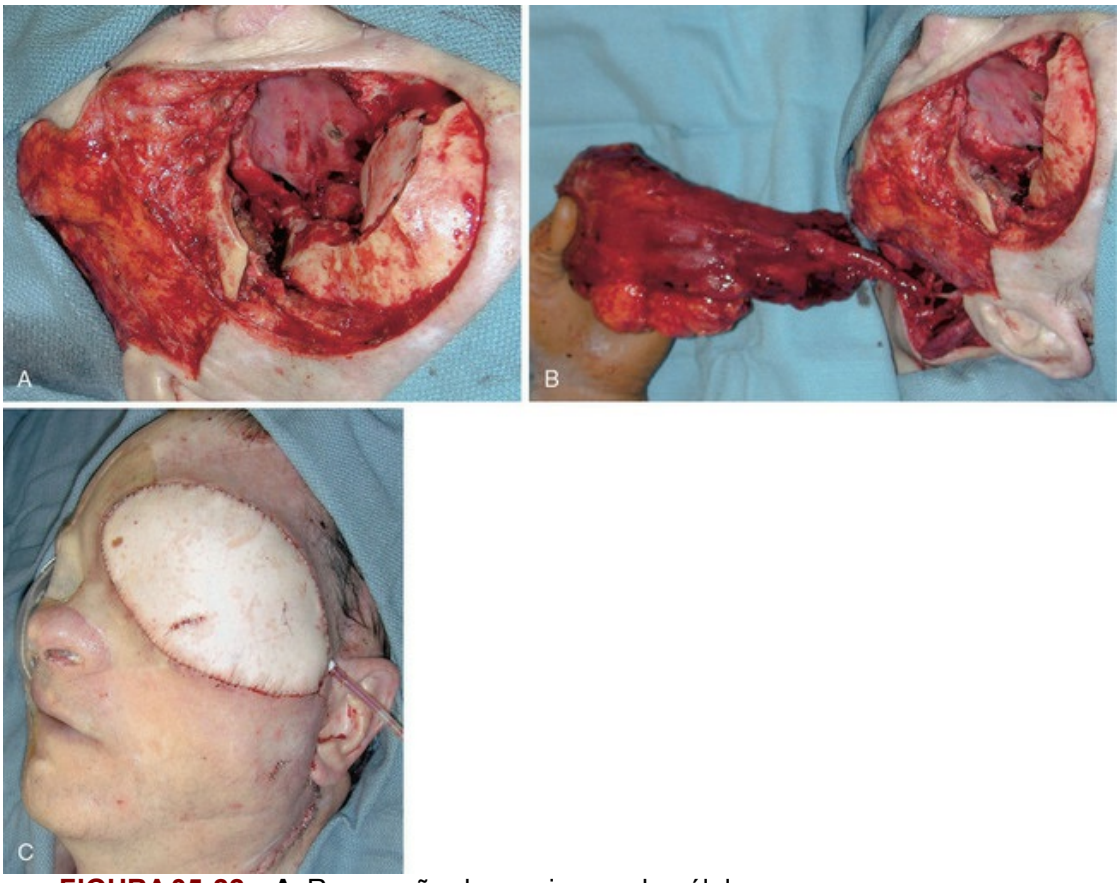


FIGURA 35-22 **A**, Ressecção de carcinoma de células escamosas cutâneo recorrente invadindo a órbita esquerda, seios paranasais e dura do lobo frontal. **B,** Um retalho livre miocutâneo do reto abdominal foi revascularizado com técnicas microvasculares em vasos do receptor do pescoço, com a inserção de retalho no lugar (**C**) para reconstrução cutânea e da base do crânio.

Os retalhos entéricos incluem o gastro-omental e o jejunal. As desvantagens destes locais doadores incluem a necessidade de laparotomia, que pode impossibilitar um acesso por duas equipes. Além disso, o tempo de isquemia permitido é o mais curto com os retalhos entéricos devido à oxigenação tecidual e à demanda de nutrientes. Diferentemente de outros locais doadores, o pedículo desses retalhos não pode ser seccionado até mesmo anos depois da intervenção cirúrgica, já que os tecidos do retalho não incorporam irrigação do leito tecidual circunjacente. As principais vantagens dos retalhos entéricos são sua flexibilidade e capacidade de continuar a secretar muco. No paciente irradiado e que sofre de xerostomia, a reconstrução entérica de tumores orais ou orofaríngeos recorrentes propicia a oportunidade de melhorar significativamente a qualidade de vida. O omento do retalho gastro-omental pode ser colocado em dobras no pescoço para proporcionar contorno e volume a um pescoço que tenha sido previamente dissecado.

Os retalhos livres ósseos mais comumente usados incluem a fíbula, a escápula e a crista ilíaca. O retalho livre fibular baseia-se na artéria e veia fibulares, e a irrigação para o pé deve ser investigada antes de colher esse retalho.[47] Até 25 cm de fíbula podem ser colhidos para reconstrução mandibular ou maxilar com uma colheita óssea ou osteocutânea e morbidade mínima no local doador (Fig. 35-23). O estoque de osso da fíbula é suficiente para permitir implantação osteointegrada para dentição ou âncoras de próteses. O retalho livre osteocutâneo da crista ilíaca permite um estoque ósseo ainda maior e já naturalmente é moldado na forma de um ângulo mandibular. Como o retalho do reto abdominal, a crista ilíaca tem desvantagens devido ao seu potencial para causar hérnias pós-operatórias e por possuir um pedículo vascular relativamente curto. Embora o retalho livre escapular tenha o menor estoque ósseo dos três retalhos ósseos, oferece a vantagem de reconstrução muscular, cutânea e óssea simultânea com base em pedículos separados, o que permite enorme versatilidade de orientação do retalho. O megarretalho inclui a borda lateral da escápula, com base na artéria angular ou ramo periosteal da artéria escapular circunflexa, o retalho cutâneo escapular ou paraescapular, com base nos ramos cutâneos da artéria

escapular circunflexa, e os músculos grande dorsal e serrátil anterior, irrigados pela artéria toracodorsal. Todos os ramos arteriais levam à artéria subescapular, onde se ramifica a partir da artéria axilar, e a revascularização de todos os segmentos pode ser efetuada com uma única anastomose arterial.

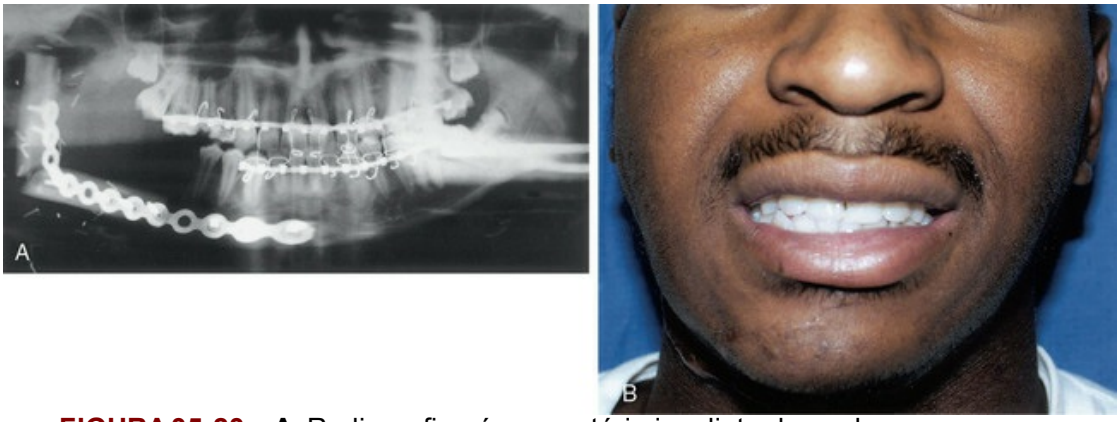


FIGURA 35-23 **A,** Radiografia pós-operatória imediata de um homem de 35 anos após a ressecção de um osteossarcoma do ramo mandibular e reconstrução com retalho livre fibular ossocutâneo. **B,** Em 6 meses no pós-operatório, a oclusão dentária do paciente foi preservada, juntamente com contorno facial excelente.

Talvez a reconstrução mais moderna de cabeça e pescoço resida na possibilidade de substituir tecido removido por tecido idêntico de doador cadavérico. Em 1998, foi realizado o primeiro transplante laríngeo humano bem-sucedido com reconstrução microvascular (Fig. 35-24).[48] Não foi transplantada apenas a laringe, mas também faringe, tireoide, paratireoides e traqueia. Desde o transplante laríngeo inicial, transplantes adicionais da laringe e traqueia foram realizados com sucesso, mas até que os medicamentos imunossupressores não tóxicos e proteção contra a promoção de recorrência tumoral tenham sido desenvolvidos, transplante de órgãos não vitais é improvável de se tornar comum.

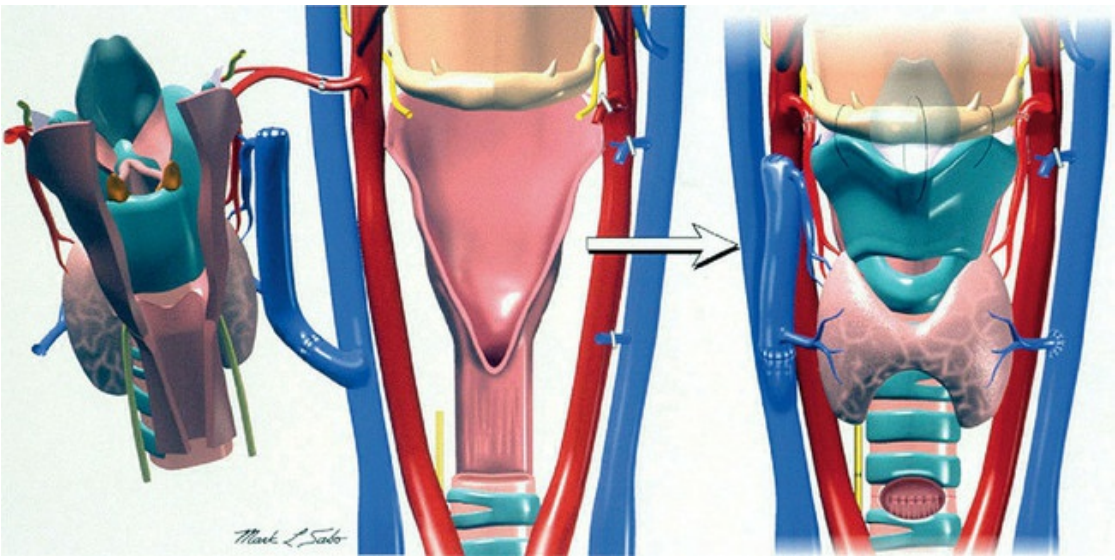


FIGURA 35-24 Esquema do primeiro transplante laríngeo bem-sucedido, realizado em 1998. Não só foi transplantada da laringe, mas a tireoide, paratireoides, faringe e cinco anéis da traqueia acompanharam o órgão vascularizado e inervado. (De Strome M, Stein J, Esclamado R, et al: Laryngeal transplantation and 48-month follow-up. N Engl J Med 344:580580-1679, 2001.)

Leituras sugeridas

Bocca, E. Pignataro: A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967; 76:975–987. *Um artigo demonstrando igual controle da doença metastática no pescoço com esvaziamento cervical radical e esvaziamento cervical radical modificado, evitando a morbidade da remoção desnecessária de estruturas do pescoço.*

Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:261–269. *Um recente estudo de fase II que sugere que quando CCECP está associado à infecção por HPV, o prognóstico é significativamente melhor sobre os tumores não HPV. Este estudo foi o primeiro a demonstrar que o status de HPV de tumor é um marcador prognóstico favorável em populações de pacientes uniformes com protocolos de tratamento similar. Muitos médicos aconselham que status de HPV de tumor deve ser incorporado como um fator de estratificação em pacientes com câncer de orofaringe, embora basear protocolos de tratamento sobre o estado HPV ainda precisa ser definitivamente investigado.*

Naudo, P., Laccourreye, O., Weinstein, G., et al. Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118:124–129. *Esse artigo descreve os resultados funcionais provenientes da laringectomia supracricoide em termos de fala e deglutição ao obter excelente controle local da doença.*

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324:1685–1690. *Este estudo aleatório multicêntrico demonstra sucesso igual entre quimiorradioterapia e cirurgia com irradiação para carcinoma laríngeo, permitindo que os pacientes que responderam ao tratamento de conservação mantenham sua laringe.*

Referências bibliográficas

1. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al, eds. AJCC cancer staging manual, ed. 7, New York: Springer-Verlag, 2010.
2. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Anderson, W. F., et al. Incidence trends for human papillomavirus–related and unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin*

Oncol. 2008; 26:612–619.
3. Johnson, N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*. 2001; 65:328–339.
4. Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., et al. The National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009; 31:748–758.
5. Gillison, M. L. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*. 2007; 29:779–792.
6. Stadler, M., Patel, M., Couch, M., et al. Molecular biology of head and neck cancer. *Hemat Oncol Clin N Am*. 2008; 22:1099–1124.
7. Li, C., Hu, Z., Lu, J., et al. Genetic polymorphisms in DNA base-excision repair genes ADPRT, XRCC1, and APE1 and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2007; 110:867–875.
8. Califano, J., van der Riet, P., Westra, W., et al. Genetic progression model for head and neck cancer: Implications for field cancerization. *Cancer Res*. 1996; 56:2488–2492.
9. Hugo, H., Ackland, M. L., Blick, T., et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol*. 2007; 213:374–383.
10. Kalyankrishna, S., Grandis, J. R. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2666–2672.
11. Pollak, M. N., Schernhammer, E. S., Hankinson, S. E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:505–518.
12. Kutler, D. I., Wong, R. J., Kraus, D. H. Functional imaging in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005; 7:137–144.
13. Bourhis, J., Wibault, P., Lusinchi, A., et al. Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Curr Opin Oncol*. 1997; 9:262–266.
14. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324:1685–1690.
15. Bernier, J., Domenge, C., Ozashin, M., et al. Postoperative irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:1945–1952.
16. Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004; 350:1937–1944.
17. Roy, S., Tibesar, R. J., Daly, K., et al. Role of planned neck dissection for advanced metastatic disease in tongue base or tonsil squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head Neck*. 2002; 24:474–481.
18. Bocca, E., Pignataro, O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967; 76:975–987.
19. Kuriakose, M. A., Trivedi, N. P. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17:100–110.
20. O'Brien, C. J., Lauer, C. S., Fredricks, S., et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer—but what thickness? *Head Neck*. 2003; 25:937–945.
21. Gooris, P. J., Vermey, A., de Visscher, J. G., et al. Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck*. 2002; 24:678–683.
22. Strome, S. E., To, W., Strawderman, M., et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120:375–379.
23. Adelstein, D. J., Saxton, J. P., Rybicki, L. A., et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: Mature results from a single institution. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1064–1071.
24. Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., et al. Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:261–269.
25. Lefebvre, J. L., Chevalier, D., Luboinski, B., et al, Larynx preservation in piriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890–899
26. Kirchner, J. A. *Vocal fold histopathology: A symposium*. San Diego, Calif: College-Hill Press; 1986.
27. Ambrosch, P., Kron, M., Steiner, W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998; 107:680–688.

28. Steiner, W., Vogt, P., Ambrosch, P., Kron, M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2004; 26:477–484.
29. Muscatello, L., Laccourreye, O., Biacabe, B., et al. Laryngofissure and cordectomy for glottic carcinoma limited to the mid third of the mobile true vocal cord. *Laryngoscope*. 1997; 107:1507–1510.
30. Naudo, P., Laccourreye, O., Weinstein, G., et al. Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118:124–129.
31. Solares, C. A., Wood, B., Rodriguez, C. P., et al. Does vocal cord fixation preclude nonsurgical management of laryngeal cancer? *Laryngoscope*. 2009; 119:1130–1134.
32. Imola, M. J., Schramm, V. L. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy. *Laryngoscope*. 2002; 112:1357–1365.
33. Vasef, M. A., Ferlito, A., Weiss, L. M. Clinicopathological consultation: Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997; 106:348–356.
34. Al-Sarraf, M., LeBlanc, M., Giri, P. B., et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1310–1317.
35. Jia, W. H., Huang, Q. H., Liao, J., et al. Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20-25 year period (1978/1983-2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China. *BMC Cancer*. 2006; 6:178.
36. Lorenz, R. R., Dean, R. L., Chuang, J., Citardi, M. J. Endoscopic reconstruction of anterior and middle cranial fossa defects using acellular dermal allograft. *Laryngoscope*. 2003; 113:496–501.
37. Stewart, C. J., MacKenzie, K., McGarry, G. W., et al. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: A review of 341 cases. *Diagn Cytopathol*. 2000; 22:139–146.
38. Witt, R. L. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*. 2002; 112:2141–2154.
39. Seifert, G. Histopathology of malignant salivary gland tumours. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992; 28B:49–52.
40. Amedee, R. G., Dhurandhar, N. R. Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope*. 2001; 111:1551–1557.
41. Zimmermann, C. E., von Domarus, H., Moubayed, P. Carcinoma in situ in a lateral cervical cyst. *Head Neck*. 2002; 24:965–969.
42. Cohen, S. M., Burkey, B. B., Netterville, J. L. Surgical management of parapharyngeal space masses. *Head Neck*. 2005; 27:669–675.
43. van Heurn, L. W., Goei, R., de Ploeg, I., et al. Late complications of percutaneous dilatational tracheotomy. *Chest*. 1996; 110:1572–1576.
44. Kost, K. M. Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: A prospective evaluation of 500 consecutive cases. *Laryngoscope*. 2005; 115:1–30.
45. Netterville, J. L., Koriwchak, M. J., Winkle, M., et al. Vocal fold paralysis following the anterior approach to the cervical spine. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996; 105:85–91.
46. Lorenz, R. R., Teker, A. M., Strome, M., et al. Ansa cervicalis-to-recurrent laryngeal nerve anastomosis for unilateral vocal fold paralysis: A single institutional experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; 117:40–45.
47. Lorenz, R. R., Esclamado, R. Preoperative magnetic resonance angiography in fibular free flap reconstruction of head and neck defects. *Head Neck*. 2001; 23:844–850.
48. Strome, M., Stein, J., Esclamado, R., et al. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med*. 2001; 344:1676–1679.

SEÇÃO 7

Mama

OUTLINE

Capítulo 36: Doenças da mama

Capítulo 37: Reconstrução da mama

CAPÍTULO 36

Doenças da mama

Kelly K. Hunt, Marjorie C. Green and Thomas A. Buchholz

ANATOMIA
ANATOMIA MICROSCÓPICA
DESENVOLVIMENTO E FISIOLOGIA DA MAMA
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA MAMÁRIA
EXAMES DE IMAGEM DA MAMA
IDENTIFICAÇÃO E ABORDAGEM DE PACIENTES DE ALTO RISCO
TUMORES BENIGNOS E DOENÇAS RELACIONADAS COM A MAMA
EPIDEMIOLOGIA E PATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA
ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA
TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA O CÂNCER DE MAMA
TRATAMENTO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CARCINOMA INTRADUCTAL)
RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA
TERAPIA SISTÊMICA PARA CÂNCER DE MAMA
TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E INFLAMATÓRIO
TRATAMENTO DE CONDIÇÕES ESPECIAIS
INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Anatomia

A mama se encontra entre a camada de tecido adiposo subcutâneo e a fáscia peitoral superficial (Fig. 36-1). O parênquima mamário é composto de lobos que, por sua vez, são compostos de múltiplos lóbulos. Existem faixas fibrosas que fornecem um suporte estrutural e se inserem perpendicularmente na derme, chamadas de *ligamentos suspensores de Cooper*. Entre a mama e o músculo peitoral maior encontra-se o espaço retromamário, que é uma fina camada de tecido areolar frouxo que contém canais linfáticos e pequenos vasos.

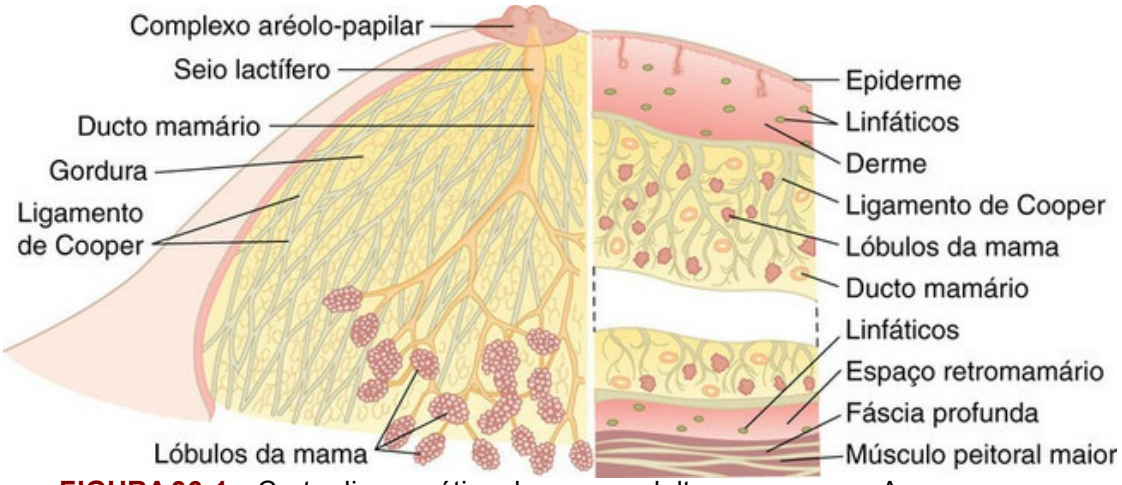


FIGURA 36-1 Corte diagramático da mama adulta em repouso. A mama se encontra envolvida em tecido adiposo entre a pele sobrejacente e o músculo peitoral maior. Tanto a pele quanto o espaço retromamário sob a mama são ricos em vasos linfáticos. Os ligamentos de Cooper, ligamentos suspensores da mama, fundem-se à fáscia superficial sobrejacente logo abaixo da derme, coalescem com a fáscia interlobular no parênquima mamário e, então, unem-se à fáscia profunda da mama sobre o músculo peitoral. O sistema ductal na mama é configurado como uma árvore invertida, com ductos maiores sob a papila e ductos sucessivamente menores na periferia. Após inúmeras gerações de ramificações, pequenos ductos na periferia adentram o lóbulo mamário, que é a unidade glandular formadora de leite pela mama.

Localizado profundamente ao músculo peitoral maior, o músculo peitoral menor está envelopado pela fáscia clavipeitoral, que o envolve e estende-se lateralmente para se fundir com a fáscia axilar. Os linfonodos axilares, agrupados conforme mostrado na Figura 36-2, são encontrados dentro do tecido gorduroso areolar frouxo da axila; o número de linfonodos é variável, dependendo do tamanho do paciente. O número de linfonodos recuperados do exame patológico dos espécimes de mastectomia radical tipo Halsted é aproximadamente de 50 linfonodos.

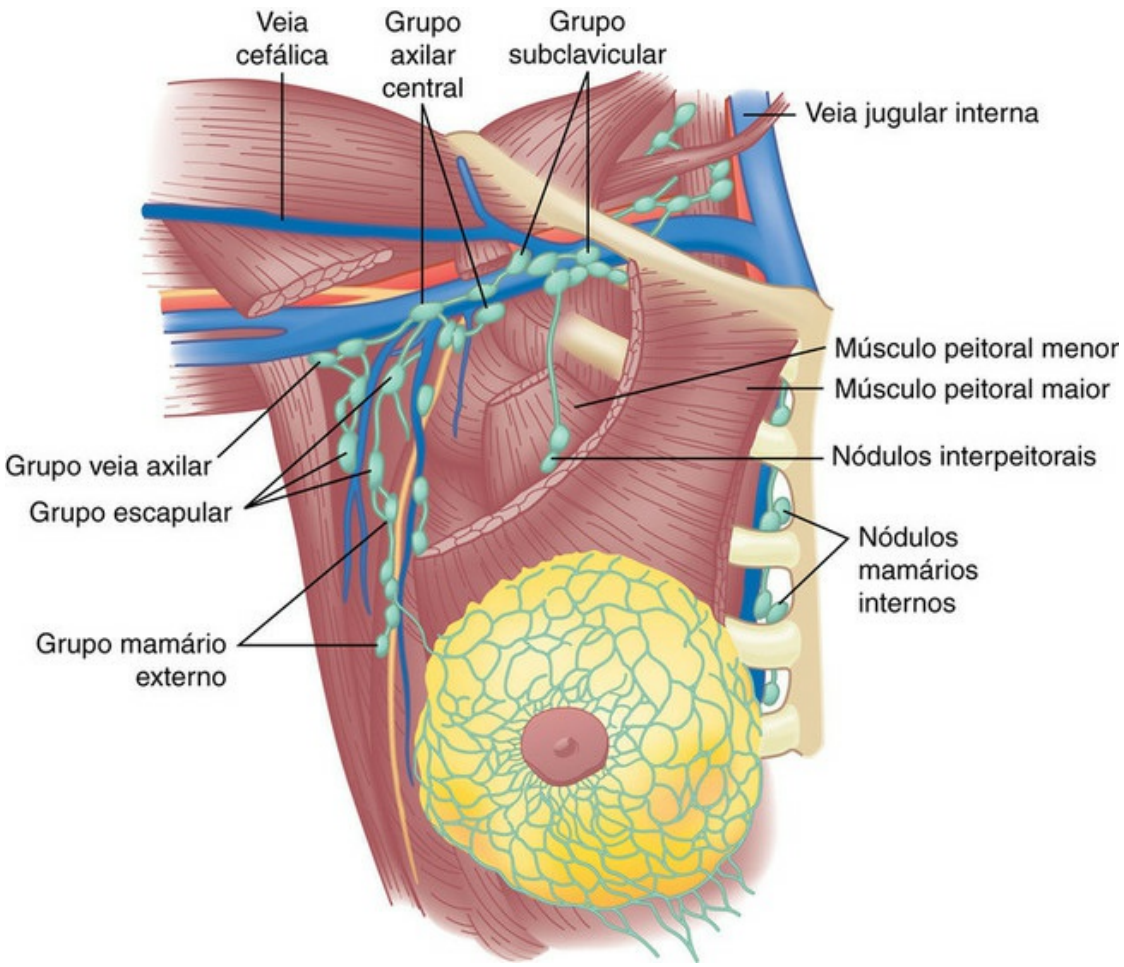


FIGURA 36-2 Conteúdo da axila. Este diagrama apresenta cinco grupos contíguos e nomeados de linfonodos em toda a axila. A dissecção axilar completa feita na mastectomia radical histórica remove todos esses linfonodos. Entretanto, note que os linfonodos subclaviculares na axila estão em continuidade com os nódulos supraclaviculares no pescoço e os linfonodos entre os músculos peitorais maior e menor, denominados *linfonodos interpeitorais,* neste diagrama (e também conhecidos como *linfonodos de Rotter)*. O linfonodo sentinela é funcionalmente o primeiro nódulo na cadeia axilar e anatômica e geralmente é encontrado no grupo mamário externo. (De Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the breast, Ed 3, Philadelphia, 1988, Wb Saunders, p. 19.)

Os linfonodos axilares são geralmente descritos como três níveis anatômicos definidos por sua relação com o músculo peitoral menor. Os linfonodos do nível I são aqueles posicionados lateralmente à borda lateral do músculo peitoral menor. Os linfonodos do nível II estão localizados posteriormente ao músculo peitoral menor. Os de nível II incluem linfonodos subclaviculares mediais ao músculo peitoral menor. Os linfonodos de nível III são mais fáceis de visualizar e remover quando o músculo peitoral menor é dividido. O ápice da axila é definido pelo ligamento costoclavicular (ligamento de Halsted), ponto onde a veia axilar penetra no tórax e se torna a veia subclávia. Os linfonodos localizados no espaço entre os músculos peitoral maior e menor são conhecidos como *grupo interpeitoral*, ou *linfonodos de Rotter*, como descrito por Grossman e Rotter. A menos que este grupo seja especificamente exposto, ele não é englobado nos procedimentos cirúrgicos em que se preservam os músculos peitorais.

A drenagem linfática é abundante no parênquima mamário e na derme sobrejacente. Canais linfáticos especializados acumulam-se sob o mamilo (também chamado de papila) e a aréola, formando o plexo de Sappey, que recebe o nome do anatomista que o descreveu, em 1885. A linfa flui da pele para o plexo retroareolar e deste para linfáticos interlobulares do parênquima mamário. A avaliação do fluxo linfático é

importante para realizar a cirurgia bem-sucedida do linfonodo sentinela (ver adiante). Do fluxo linfático da mama, 75% são direcionados para os linfonodos axilares. Uma quantidade menor passa através dos músculos peitorais para grupamentos linfonodais mais mediais, conforme indicado na Figura 36-2. A drenagem linfática também ocorre pelo linfonodos mamários internos como drenagem predominante em até 5% dos pacientes e como uma via secundária em combinação com a drenagem axilar em aproximadamente 20%. A principal via de metástase de câncer de mama é pelos canais linfáticos; na disseminação regional do câncer é importante compreender para fornecer o controle locorregional ideal da doença.

Correndo junto à parede torácica no lado medial da axila está o nervo torácico longo, ou nervo respiratório externo de Bell, que inerva o músculo serrátil anterior. Este músculo é importante na fixação da escápula à parede torácica durante adução do ombro e extensão do braço, e sua ressecção pode resultar na deformidade em escápula alada. Por essa razão, o nervo torácico longo é preservado durante a cirurgia axilar. O segundo nervo principal encontrado durante a dissecção axilar é o nervo toracodorsal que inerva o músculo grande dorsal. Este nervo emerge do ramo posterior do plexo braquial e penetra o espaço axilar abaixo da veia axilar, junto à entrada do nervo torácico longo. Ele, então, cruza a axila para a superfície medial do músculo grande dorsal. O nervo toracodorsal e os vasos são preservados durante a dissecção dos linfonodos axilares. O nervo peitoral medial inerva o músculo peitoral maior e encontra-se dentro de um feixe neurovascular que envolve a borda lateral do músculo peitoral menor. A exposição deste feixe neurovascular é um bom ponto de referência, indicando a posição da veia axilar imediatamente acima e profundamente (superior e posterior) ao feixe. Este feixe neurovascular deve ser preservado durante a dissecção axilar padrão.

Os grandes nervos intercostais braquiais sensitivos ou nervos braquiais cutâneos atravessam a axila e fornecem sensibilidade a face interna da porção superior do braço e à pele da parede torácica, ao longo da borda posterior da axila. A divisão destes nervos resulta em anestesia cutânea nestas áreas e deve ser explicado aos pacientes antes da dissecção axilar. A desnervação das áreas supridas por estes nervos sensitivos pode causar síndromes dolorosas crônicas e desconfortáveis em uma pequena porcentagem de pacientes. A preservação do nervo localizado mais superiormente mantém a sensibilidade da face posterior da parte superior do braço intacta, sem comprometer a dissecção axilar na maioria dos pacientes.

Anatomia microscópica

A mama adulta é composta basicamente por três tipos principais de tecidos: (1) epitélio glandular, (2) estroma fibroso e estruturas de sustentação e (3) tecido adiposo. Os linfócitos e macrófagos também são encontrados no interior da mama. Em adolescentes, os tecidos predominantes são epitélio e estroma. Em mulheres na pós-menopausa, as estruturas glandulares involuem e são amplamente substituídas por tecido adiposo. Os ligamentos de Cooper fornecem estrutura e forma à mama, cursando da pele sobrejacente à fáscia profunda subjacente. Por serem ancorados na pele, a infiltração destes ligamentos por carcinoma comumente produz fixação que pode causar retração ou deformidades sutis sobre a superfície lisa da mama.

O componente glandular da mama é composto por um sistema ramificado de ductos, grosseiramente organizado em um padrão radial, que se espalha para fora e para baixo desde o complexo aréolo-papilar (Fig. 36-1). É possível canulizar ductos individuais e visualizar os ductos lactíferos com soluções de contraste. A Figura 36-3 demonstra a arborização dos ductos ramificados, que terminam nos lóbulos terminais. O contraste opacifica apenas um único sistema ductal e não entra nos ramos adjacentes e entrelaçados das árvores ductais funcionalmente independentes. Cada ducto principal tem uma porção dilatada (seio lactífero) abaixo do complexo aréolo-papilar. Esses ductos convergem através de um orifício constrito para a ampola papilar.

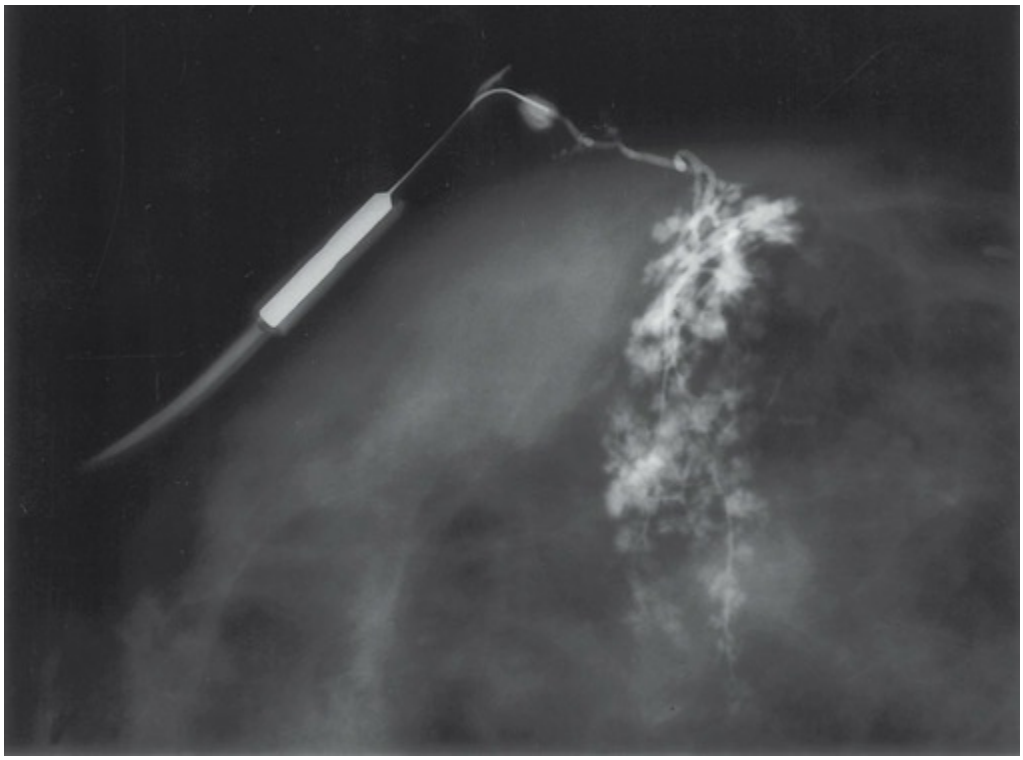


FIGURA 36-3 Injeção de contraste dentro de um sistema ductal único (ductografia). Ocasionalmente usada para avaliar cirurgicamente descarga papilar significativa, a ductografia é realizada pela introdução de uma cânula no orifício de um ducto individual e injeção do material de contraste. Esta ductografia opacifica toda a árvore ductal desde os ductos retroareolares até os lóbulos no final da árvore. Esta figura também demonstra a independência funcional de cada sistema ductal; não existe comunicação cruzada entre os sistemas independentes.

Cada um dos ductos maiores tem gerações progressivas de ramificação e finalmente termina em dúctulos terminais ou ácinos (Fig. 36-4). Estes constituem as glândulas produtoras de leite da mama lactante e, juntamente aos seus pequenos ductos ou dúctulos eferentes, são conhecidos como *unidades lobulares* ou *lóbulos*. Como ilustrado na Figura 36-4, os dúctulos terminais são envoltos por um tecido conjuntivo frouxo especializado que contém capilares, linfócitos e outras células mononucleares migratórias. Este estroma intralobular é claramente distinto do estroma interlobular celular mais denso e menos celular e do tecido adiposo no interior da mama.

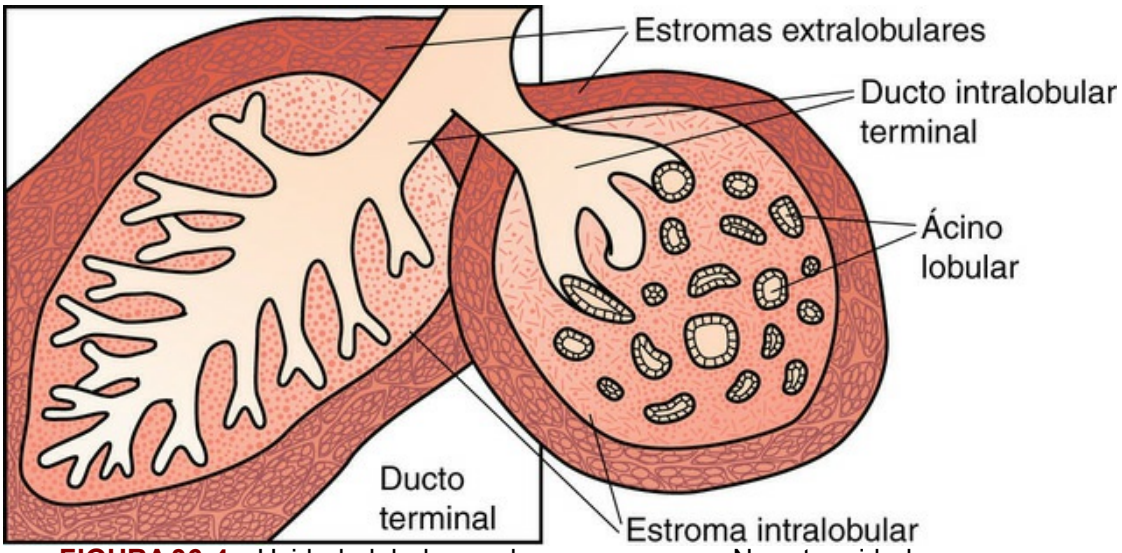


FIGURA 36-4 Unidade lobular madura em repouso. Na extremidade distal do sistema ductal está o lóbulo, que é formado por múltiplas ramificações no final dos ductos terminais, cada um terminando em um saco cego ou ácino, e é envolvido por estroma especializado. O lóbulo é uma estrutura tridimensional, mas é visto em duas dimensões nos cortes histológicos, como mostrado na porção *inferior direita*. O dúctulo intralobular terminal e os ácinos estão envoltos em tecido conjuntivo frouxo contendo um modesto número de linfócitos e de células plasmáticas. O lóbulo é distinto do estroma interlobular denso que contém grandes ductos mamários, vasos sanguíneos e gordura.

Todo o sistema ductal é revestido por células epiteliais, que são circundadas por células mioepiteliais especializadas que têm propriedades contráteis e servem para impelir o leite produzido em lóbulos em direção à papila. Externamente às camadas epiteliais e mioepiteliais, os ductos da mama são cercados por uma membrana basal contínua contendo laminina, colágeno do tipo IV e proteoglicanos. A membrana basal tem extrema importância na diferenciação do carcinoma *in situ* do câncer de mama invasivo. A continuidade desta camada é mantida no carcinoma ductal *in situ* (CDIS), também denominado *câncer de mama não invasivo* (ver adiante, "Patologia"). O câncer de mama invasivo é definido pela penetração da membrana basal por células malignas que invadem o estroma.

Desenvolvimento e fisiologia da mama

Desenvolvimento e Fisiologia Normais

Antes da puberdade, a mama é composta principalmente por estroma fibroso denso e ductos esparsos revestidos por epitélio. Nos Estados Unidos, a puberdade, avaliada pela idade de desenvolvimento da mama e de surgimento de pelos púbicos, inicia-se entre os nove e os 12 anos de idade, enquanto a menarca (início do ciclo menstrual) ocorre entre os 12 e 13 anos. Estes eventos são iniciados por pulsos noturnos de baixa amplitude de gonadotropina, que levam ao aumento da concentração sérica de estradiol. Na mama, esta maturação dependente do hormônio (telarca) acarreta aumento da deposição de gordura, formação de novos ductos pela ramificação e alongamento, e os primeiros sinais de surgimento de unidades lobulares. Este processo de crescimento e divisão celular é controlado por estrogênio, progesterona, hormônios adrenais e hipofisários, efeitos tróficos da insulina e do hormônio tireoidiano. Há evidências da importância de uma rede de fatores de crescimento locais. A regulagem exata destes eventos e o desenvolvimento coordenado de ambos os botões mamários podem variar em cada indivíduo. O termo *ginecomastia pré-puberal* refere-se ao aumento de volume e projeção simétricos dos botões mamários em uma menina antes da idade média de 12 anos e sem estar acompanhados de outras modificações próprias da puberdade. Este processo, que pode ser unilateral, não deve ser confundido com crescimento neoplásico nem deve ser submetido à biópsia.[1]

A mama madura pós-puberal ou em repouso contém gordura, estroma, ductos lactíferos e unidades

lobulares. Durante as fases do ciclo menstrual ou em resposta a hormônios exógenos, o epitélio mamário e o estroma lobular são submetidos a estímulos cíclicos. Aparentemente, o processo proeminente é hipertrofia e alteração da morfologia mais do que hiperplasia. Na fase lútea tardia (pré-menstrual), há acúmulo de fluidos e edema intralobular. Este acúmulo de edema pode produzir dor e ingurgitamento da mama.

Essas alterações fisiológicas podem levar à nodularidade aumentada e podem ser confundidas com um tumor maligno. Massas pouco definidas em mulheres na pré-menopausa geralmente são observadas no curso do ciclo menstrual antes da intervenção. Durante a gravidez, há diminuição do estroma fibroso e a formação de novos ácinos ou unidades lobulares denominada *adenose da gestação*. Após o parto, há uma perda súbita de hormônios placentários, que, combinada com o nível continuamente elevado de prolactina, é o principal gatilho para a lactação. A expulsão efetiva do leite encontra-se sob controle hormonal e é causada por contração das células mioepiteliais que envolvem os ductos e os dúctulos terminais. Não há evidências de que estas células mioepiteliais sejam inervadas; sua contração parece ocorrer em resposta ao peptídeo hipofisário ocitocina. A estimulação do mamilo parece ser o sinal fisiológico não apenas para a secreção contínua de prolactina pela hipófise, como também para liberação aguda de ocitocina. Quando cessa a amamentação, há uma queda do nível de prolactina e nenhum estímulo para liberação de ocitocina. A mama retorna, então, a um estado de repouso e às mudanças cíclicas induzidas quando a menstruação recomeça.

A menopausa é definida pela cessação do fluxo menstrual por pelo menos um ano. Nos Estados Unidos, ocorre geralmente entre 40 e 55 anos, com uma idade mediana de 51 anos. A menopausa pode ser acompanhada por sintomas como distúrbios vasomotores (ondas de calor), secura vaginal, infecções do trato urinário e comprometimento cognitivo (possivelmente secundário à interrupção do sono por ondas de calor). Na mama, a menopausa resulta em involução e decréscimo generalizado dos elementos epiteliais da mama em repouso. Estas modificações incluem aumento da deposição de gordura, diminuição de tecido conjuntivo e desaparecimento de unidades lobulares. A persistência de lóbulos, hiperplasia do epitélio ductal e, até mesmo, formação de cistos pode ocorrer sob a influência de hormônios ovarianos exógenos, geralmente sob a forma de terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH). Os médicos devem perguntar sobre o histórico menstrual, o início da menstruação e a interrupção da menstruação nas mulheres na pós-menopausa e registrar o uso de TRH. O TRH pode levar ao aumento da densidade mamária, que pode diminuir a sensibilidade da mamografia.

Alterações Fibrocísticas e Dor Mamária

A condição anteriormente referida como *doença fibrocística* representa um espectro de achados clínicos, mamográficos e histológicos e é comum durante as quarta e quinta décadas de vida, geralmente durando até a menopausa. Uma resposta exagerada do epitélio e estroma mamário a uma variedade de hormônios e fatores de crescimento circulantes e produzidos localmente é frequentemente caracterizada por constelação de mastalgia, hiperestesia e nodularidade. Sintomaticamente, a condição se apresenta como mastalgia cíclica pré-menstrual, com dor e hiperestesia à palpação. Isso pode ser preocupante para muitas mulheres; no entanto, a dor na mama não é normalmente um sintoma de câncer de mama. Haagensen[1] registrou cuidadosamente os sintomas de mulheres com carcinoma de mama e encontrou dor como sintoma espontâneo em 5,4% das pacientes. Em mulheres com mastalgia e nódulo palpável associado, a presença do nódulo é o foco de avaliação e tratamento. A influência hormonal ovariana normal sobre os elementos glandulares da mama frequentemente produz mastalgia cíclica, geralmente dor no período menstrual. Mastalgia não cíclica é normalmente idiopática e difícil de tratar. Mulheres de 30 anos e mais velhas com mastalgia não cíclica devem realizar as imagens de mama com mamografia, além de um exame físico. Se o exame revelar um nódulo, isso deve ser o foco da avaliação subsequente. Ocasionalmente, um cisto simples pode causar mastalgia não cíclica, e a aspiração do cisto geralmente resolverá a dor. A maioria das pacientes com cistos simples não exige qualquer outra avaliação, a menos que seja um cisto complexo com componentes sólidos intracísticos.

Pacientes com alterações fibrocísticas têm achados clínicos da mama que variam de leves alterações na textura a tecido mamário duro, denso, com nódulos palpáveis. O aparecimento de grandes cistos palpáveis completa o quadro. Mamograficamente, as alterações fibrocísticas são geralmente vistas como tecido denso difuso ou radiologicamente focal. À ultrassonografia, existem cistos em até um terço das mulheres entre 35 e 50 anos de idade, sendo a maioria não palpável. Entretanto, cistos palpáveis ou múltiplos pequenos cistos são típicos da doença fibrocística. Cistos, com ou sem alteração fibrocística, são incomuns em mulheres após 60 anos e antes dos 30 anos.

Histologicamente, além dos macro e microcistos, elementos sólidos identificados incluem adenose,

esclerose, metaplasia apócrina, fibrose estromal e metaplasia e hiperplasia epiteliais. Dependendo da presença de hiperplasia epitelial, a alteração fibrocística é considerada como não proliferativa, proliferativa sem atipia ou proliferativa com atipia. Todas estas três modificações podem ocorrer isoladamente ou em combinação e em graus variáveis e, na ausência de atipias epiteliais, elas representam um espectro histológico da mama feminina normal. No entanto, a hiperplasia epitelial atípica (hiperplasia ductal atípica [HDA]) é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama. As proliferações atípicas de células epiteliais ductais conferem o risco aumentado de câncer de mama; no entanto, as alterações fibrocísticas por si sós não são um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

Desenvolvimento e Fisiologia Anormais

Ausência de Tecido Mamário ou Tecido Mamário Acessório

A ausência do tecido mamário (amastia) e ausência da papila (atelia) são anormalidades raras. O desenvolvimento rudimentar unilateral da mama é muito mais frequente, assim como a hipertrofia de uma das mamas na adolescência, com hipodesenvolvimento da outra. Em contraste, tecido mamário acessório (polimastia) e papilas acessórias (politelia) são bastante comuns. As papilas supranumerárias normalmente são rudimentares e ocorrem ao longo da "linha láctea" desde a axila até o púbis, tanto em homens quanto em mulheres. Elas podem ser confundidas com um pequeno nevo; entretanto, mamilos acessórios são geralmente removidos apenas por razões estéticas. Politelia verdadeira refere-se a mais de uma papila servindo a uma mama, o que é raro. A mama acessória é geralmente localizada acima da mama, na axila. Uma papila rudimentar pode estar presente e a lactação é possível com o desenvolvimento mais completo. O tecido mamário acessório pode-se apresentar como uma tumoração que aumenta de volume na axila durante a gestação e persiste como excesso de tecido após a lactação completa. O tecido mamário acessório pode ser removido cirurgicamente se for muito volumoso, esteticamente desfigurante, ou para prevenir seu aumento durante a gravidez.

Ginecomastia

A hipertrofia do tecido mamário no homem é uma entidade clínica comum para a qual frequentemente não se identifica uma causa. A hipertrofia puberal se manifesta em meninos a partir dos 13 anos e em jovens adultos; já a hipertrofia senil é diagnosticada em homens acima dos 50 anos. A ginecomastia em meninos adolescentes é frequente e pode ser tanto bilateral quanto unilateral. Exceto se for unilateral ou dolorosa, pode passar despercebida e regredir na vida adulta. A hipertrofia puberal é geralmente tratada com observação, sem intervenção cirúrgica. A excisão cirúrgica pode ser discutida se o aumento de volume é unilateral, se não regride ou é esteticamente inaceitável. A hipertrofia em homens de mais idade também é comum. Normalmente é unilateral, ainda que a mama contralateral possa aumentar com o tempo. Algumas medicações comumente usadas, como digoxina, tiazidas, estrógenos, fenotiazinas e teofilina, podem exacerbar a ginecomastia senescente. Além disso, a ginecomastia pode ser uma manifestação sistêmica de cirrose hepática, falência renal ou desnutrição. Em ambas as idades, o nódulo é de textura lisa, de consistência firme e simetricamente distribuído sob a aréola. É frequentemente doloroso, o que muitas vezes é a razão para procurar assistência médica. A ginecomastia puberal e senescente pode ser tratada de maneira conservadora e pode ser completamente caracterizada com ultrassonografia. Pode raramente haver confusão com câncer de mama masculino. O carcinoma não é normalmente dolorido, é assimetricamente localizado abaixo ou lateralmente à aréola e pode ser fixado à derme sobrejacente ou à fáscia profunda. Um nódulo dominante, suspeito de ser carcinoma, deve ser examinado por biópsia com agulha grossa. A mamografia e o ultrassom também podem ser ferramentas úteis para discriminar entre a ginecomastia e uma suspeita de neoplasia da mama em homens mais velhos.

Descarga Papilar

O aparecimento de descarga pela papila em uma mulher não lactante é uma condição relativamente comum e é raramente associada a carcinoma subjacente. Em uma revisão de 270 biópsias retroareolares por descarga proveniente de ducto único e sem nódulo associado, foi encontrado carcinoma em apenas 16 pacientes (5,9%). Nesses casos, o líquido era hemorrágico ou fortemente positivo para hemoglobina oculta. Em outra série com 249 pacientes foi encontrada lesão maligna em 10 (4%). Em oito desses pacientes, uma lesão de nódulo foi identificada além da descarga. Entretanto, na ausência de nódulo palpável ou mamografia suspeita, este sintoma geralmente não é associado a câncer.

É importante estabelecer se a descarga ocorre em uma ou nas duas mamas, se vem através de um ou

múltiplos orifícios ductais e se é macroscopicamente hemática ou se contém hemoglobina. A descarga leitosa em ambas as mamas é denominada *galactorreia*. Na ausência de lactação presente ou recente, a galactorreia pode estar associada à produção aumentada de prolactina. O teste por radioimunoensaio para dosar prolactina sérica é diagnóstico. Entretanto, a galactorreia verdadeira é rara e diagnosticada apenas quando a descarga é leitosa (contém lactose, gordura e proteínas específicas do leite). A descarga unilateral proveniente de um único orifício ductal é com frequência tratada cirurgicamente quando há uma quantidade significativa de secreção (Fig. 36-5). Todavia, a causa subjacente é raramente uma lesão maligna da mama.

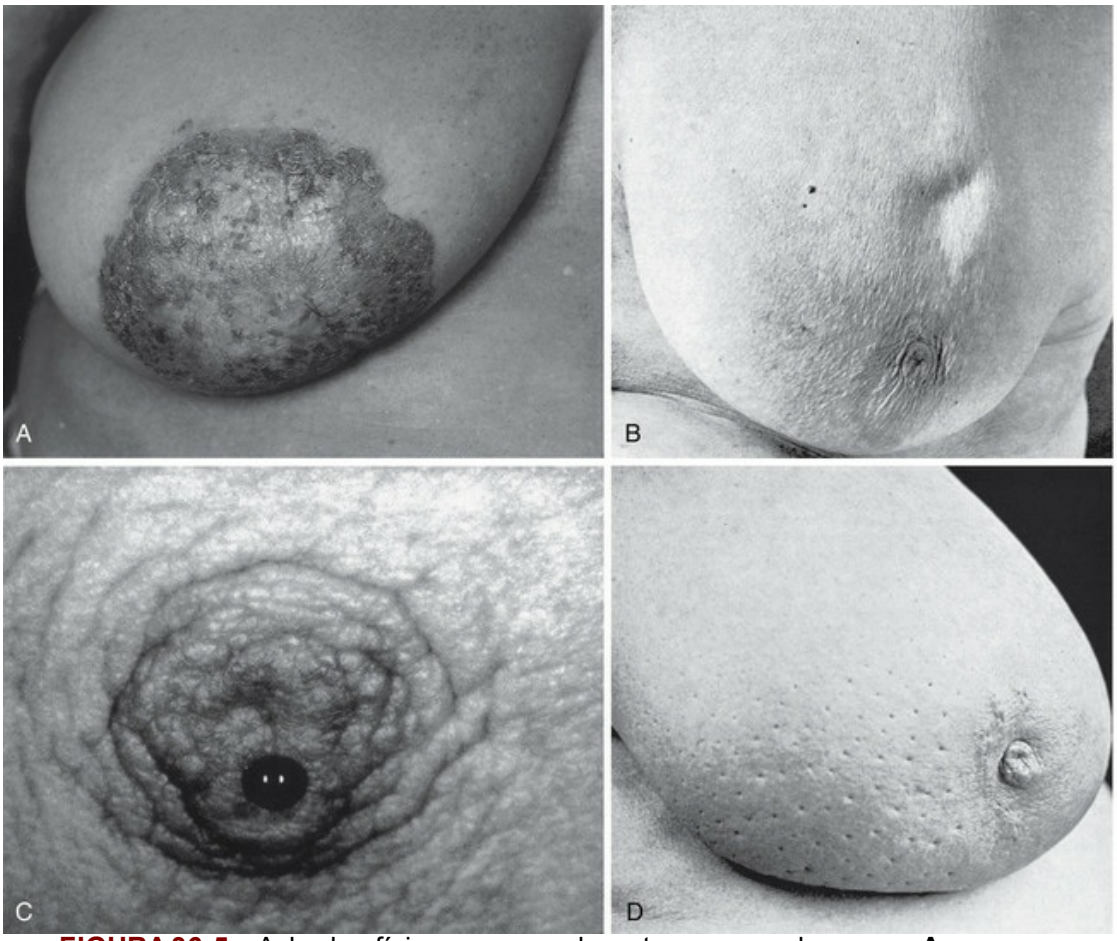


FIGURA 36-5 Achados físicos comuns durante o exame de mama. **A,** Doença de Paget do mamilo. Células malignas ductais invadem a epiderme sem atravessar a membrana basal do ducto retroareolar ou epiderme. A doença aparece como um *rash* psoriático que começa no mamilo e espalha-se pela aréola e pela pele da mama. **B,** Retração da pele. A tração do ligamento de Cooper por um tumor distorce a superfície da mama produzindo uma retração mais bem observada com iluminação indireta durante a abdução dos braços para cima. **C,** Descarga papilar. A descarga de múltiplos ductos ou descarga bilateral é um achado comum em mamas sadias. Neste caso, a descarga se origina de orifício de um único ducto e pode significar doença subjacente no ducto responsável pela descarga. Os sintomas desta paciente originaram-se de um papiloma. **D,** *Peau d'orange* (pele em casca de laranja) ou edema da pele da mama. Este achado pode ser causado pela dependência da mama, por bloqueio linfático (da intervenção cirúrgica ou radiação) ou por mastite. O caso mais temido é o carcinoma inflamatório, no qual células malignas obstruem os linfáticos da derme – a marca patológica da doença.

A causa mais comum de descarga papilar espontânea proveniente de ducto único é papiloma intraductal solitário em um dos grandes ductos retroareolares diretamente abaixo do mamilo. A ectasia ductal retroareolar, que produz inflamação e dilatação de grandes ductos coletores abaixo do mamilo, é um achado frequente que geralmente produz descarga de múltiplos ductos. Câncer é causa muito incomum de descarga na ausência de outros sinais. Em suma, a descarga papilar bilateral e proveniente de múltiplos ductos normalmente não representa um problema cirúrgico. A secreção sanguinolenta proveniente de ducto único geralmente requer a excisão cirúrgica para estabelecer o diagnóstico e controlar a descarga. Um diagnóstico de papiloma intraductal é encontrado na maioria dos casos.

Galactocele

Uma galactocele é um cisto repleto de leite, arredondado, de limites bem definidos, e bastante móvel à palpação da mama. Geralmente, ocorre após cessar o aleitamento ou quando a frequência das mamadas diminui consideravelmente. Haagensen[1] relatou que galactoceles podem ocorrer até seis a 10 meses após o término do aleitamento materno. A patogênese da galactocele não é conhecida, mas se imagina que o espessamento do leite nos ductos seja o responsável. O nódulo geralmente é localizado na porção central da mama ou abaixo da papila. A aspiração por agulha gera um material espesso e cremoso que pode ser verde-escuro ou marrom. Ainda que pareça purulento, o líquido é estéril. O tratamento consiste em aspiração através de agulha. A retirada de secreção leitosa espessa confirma o diagnóstico: a operação é reservada para cistos que não podem ser aspirados ou que apresentam infecção.

Diagnóstico de doença mamária

História da Paciente

É importante para o examinador determinar a idade da paciente e obter um histórico reprodutivo, incluindo a idade da menarca, idade da menopausa e histórico de gestações, incluindo a idade na primeira gestação. O histórico anterior de biópsias de mama deve ser obtido, incluindo os achados patológicos, especialmente de doença mamária proliferativa. Se a paciente teve uma histerectomia, é importante determinar se os ovários foram removidos. Em mulheres na pré-menopausa, um histórico recente de gravidez e lactação deve ser observado. No histórico deve incluir uso de TRH ou hormônios utilizados para contracepção. O histórico familiar deve detalhar qualquer câncer de mama ou de ovário e o estado de menopausa de parentes afetados.

Com relação à queixa específica da mama, o questionamento deve incluir o histórico de nódulos, mastalgia, descarga papilar e alterações de pele. Se houver um nódulo, deve-se inquirir sobre quanto tempo está presente e se é alterado com o ciclo menstrual. Se um diagnóstico de câncer for suspeitado, perguntar sobre os sintomas constitucionais, dor óssea, perda de peso, alterações respiratórias e indicações clínicas similares pode direcionar às investigações que podem revelar evidência de doença metastática.

Exame Físico

O exame começa com a paciente sentada com as costas eretas com cuidadosa inspeção visual à procura de nódulos, assimetrias e alterações da pele. As papilas são inspecionadas e comparadas quanto à presença de retração, inversão papilar ou escoriação da epiderme superficial, como vistas com doença de Paget (Fig. 36-5*A*). O uso de iluminação indireta pode desmascarar as retrações sutis da pele ou do mamilo causadas pela reação a um carcinoma que mantém os ligamentos de Cooper sob tensão (Fig. 36-5*B*). Manobras simples como estirar os braços acima da cabeça ou tensionar os músculos peitorais podem acentuar assimetrias e retrações. Quando investigadas cuidadosamente, as retrações cutâneas e papilares são sinais bastante sensíveis e específicos de um carcinoma subjacente.

O edema de pele produz um sinal clínico conhecido como *casca de laranja* (Fig. 36-5*D*). Quando combinados com sensibilidade, calor e inchaço da mama, esses sinais e sintomas são a marca registrada de carcinoma inflamatório e podem ser confundidos com mastite aguda. As alterações inflamatórias e o edema são causados por obstrução dos vasos linfáticos dérmicos por êmbolos de células carcinomatosas. Ocasionalmente, um tumor volumoso pode produzir obstrução de grandes vasos linfáticos, resultando em edema da pele sobrejacente. Isso não é tipicamente o caso com carcinoma inflamatório, em que geralmente não há nódulo distinto palpável mas alterações difusas por todo o parênquima mamário. Em 40 pacientes com carcinoma inflamatório descrito por Haagensen,[1] o eritema e o edema de pele estavam presentes em todos os casos, um nódulo palpável ou induração localizada foram observados em 19 pacientes e nenhum tumor localizado estava presente em 21 pacientes.

O envolvimento da papila e da aréola pode ocorrer com carcinoma da mama, especialmente quando o tumor primário está localizado na posição retroareolar. O comprometimento direto pode resultar em retração da papila. O achatamento ou inversão da papila podem ser causados por fibrose em algumas condições benignas, especialmente ectasia ductal retroareolar. Nestes casos, o achado é frequentemente bilateral, e a anamnese confirma a presença da condição há vários anos. A retração unilateral ou aquela que se desenvolve ao longo de semanas ou meses é mais sugestiva de carcinoma. Os tumores centralmente localizados que passam despercebidos por um longo período podem invadir diretamente e ulcerar a pele da

aréola ou mamilo. Tumores periféricos podem distorcer a simetria normal dos mamilos por tração dos ligamentos de Cooper.

Uma condição do mamilo comumente associada a um câncer de mama subjacente é a doença de Paget. Primeiramente descrita por *Sir* James Paget em 1874, a doença de Paget tem alterações histologicamente distintas dentro da derme da papila. Muitas vezes há um carcinoma intraductal subjacente nos grandes seios logo abaixo da papila (Fig. 36-5*A*). As células carcinomatosas invadem a junção epidermoepitelial e penetram a camada epidérmica da papila. Clinicamente, isso produz uma dermatite que pode parecer eczematoide e úmida ou seca e psoriática. Ela começa na papila, embora possa se espalhar para a pele da aréola. Muitas condições benignas da pele, como eczema, frequentemente começam na aréola, enquanto a doença de Paget origina-se na papila e secundariamente abrange a aréola.

A palpação do tecido mamário e linfonodos regionais segue a inspeção visual. Enquanto a paciente está ainda na posição sentada, o examinador sustenta seu braço e palpa cada axila para detectar a presença de linfonodos axilares aumentados. As fossas supraclavicular e infraclavicular são igualmente palpadas à procura de linfonodos aumentados. A palpação da mama é sempre realizada com a paciente deitada em decúbito dorsal sobre uma superfície sólida, com os braços estendidos acima da cabeça. A palpação da mama, enquanto a paciente está sentada, muitas vezes é imprecisa, porque o tecido mamário sobreposto pode parecer um nódulo, ou um nódulo pode passar despercebido dentro do tecido mamário. A mama é mais bem examinada com compressão do tecido em direção à parede torácica, palpando cada quadrante e o tecido sob o complexo aréolo-papilar. Os nódulos palpáveis são caracterizados de acordo com seu tamanho, forma, consistência e localização e se estão fixos à pele ou musculatura subjacente. Tumores benignos, como fibroadenomas e cistos, são menos duros que o carcinoma; em geral, estas condições benignas são distintas, bem circunscritas e móveis. O carcinoma geralmente é duro e menos circunscrito, e sua movimentação gera o arrastamento de tecido adjacente. Os cistos e as alterações fibrocísticas podem ser dolorosos com a palpação da mama; no entanto, a sensibilidade raramente é um sinal útil de diagnóstico. Os nódulos mais palpáveis são descobertos pelas pacientes durante autoexame casual ou intencional.

Biópsia

Biópsia Aspirativa com Agulha Fina

A biópsia por aspiração com agulha fina (PAAF) é uma ferramenta comum utilizada no diagnóstico de nódulos de mama. Pode ser realizada com uma agulha de 22 French, uma seringa de tamanho apropriado e um pedaço de algodão embebido em álcool. O aspirado deve ser apropriadamente preparado em uma lâmina para que o exame citológico seja clinicamente útil. A principal utilidade da biópsia com agulha fina é a diferenciação de lesões sólidas e císticas, mas pode ser realizada sempre que um novo nódulo, dominante e inexplicável é encontrado na mama. A realização rotineira da PAAF para distinguir os sólidos de nódulos císticos da mama tem sido amplamente substituída por ultrassonografia. Com um nódulo mamograficamente identificado ou um nódulo palpável, a ultrassonografia pode rapidamente discriminar nódulos sólidos de císticos, o que muitas vezes pode evitar a necessidade de aspiração. O líquido de um cisto é, geralmente, turvo e verde-escuro ou âmbar, e pode ser desprezado se o nódulo desaparecer por completo e o líquido não for hemático. Se a PAAF de um cisto suspeito não revelar fluido cístico, o próximo passo a considerar é uma biópsia com agulha grossa, geralmente com orientação mamográfica ou ultrassonográfica. Se a aspiração do cisto revela líquido tingido de sangue ou líquido é produzido mas o nódulo não desaparece completamente, deve-se considerar a pneumocistografia ou biópsia com agulha grossa guiada por imagem. Não é incomum que cistos acumulem líquido após a aspiração inicial. Se o cisto é demonstrado como um simples cisto na imagem da mama, nenhuma intervenção adicional é necessária. Se o cisto é classificado como um cisto complexo, as imagens e as avaliações adicionais devem ser consideradas para excluir carcinoma subjacente.

Se o nódulo é sólido e a situação clínica é compatível com carcinoma, é realizada a citologia do material aspirado. A agulha é repetidamente inserida na lesão, mantendo-se pressão negativa constante na seringa. A sucção é liberada, e a agulha é retirada. O líquido escasso e o material celular dentro da agulha são colocados em solução fisiológica tamponada ou fixados imediatamente em lâminas com álcool etílico a 95%. Como a avaliação citológica não discriminará entre os cânceres de mama não invasivo e invasivo, a maioria dos médicos recomenda a biópsia com agulha grossa para o diagnóstico histológico definitivo antes da intervenção cirúrgica. Um resultado positivo na biópsia com agulha fina permite ao cirurgião começar a discussão franca com a paciente; no entanto, os planos definitivos para o tratamento devem ter como base o diagnóstico histológico de uma biópsia com agulha grossa.

Biópsia com Agulha Grossa (*Core Biopsy*)

A biópsia com agulha grossa, também chamada de *core biopsy*, é o método de escolha para anormalidades de mama não palpáveis, detectadas por imagem de amostra. Essa técnica também é preferida para o diagnóstico de lesões palpáveis. A biópsia com agulha grossa pode ser realizada sob direcionamento com mamografia (estereotáxica), ultrassonografia ou ressonância magnética (RM). As lesões de nódulos visualizadas na ultrassonografia podem ser amostradas sob orientação ultrassonográfica; as calcificações e as densidades que são mais bem vistas na mamografia são biopsiadas por estereotaxia. Na biópsia estereotáxica com agulha grossa, a mama é comprimida, comumente com a paciente em decúbito dorsal na mesa de biópsia estereotáxica. Um braço robótico e um aparelho de biópsia são posicionados por triangulação de imagens mamográficas. Após a anestesia local ser injetada, uma incisão de 3 mm é realizada na pele e uma biópsia com agulha de grossa de 11 French é introduzida na lesão para obter tecido para análise com auxílio de vácuo. Existem padrões para o número apropriado de amostras enucleadas ser obtido com base no tipo de anormalidade sendo amostrada, e um clipe deve ser colocado para marcar o local da lesão, particularmente para lesões pequenas que podem ser difíceis de serem encontradas após amostragem extensa. As amostras devem ser colocadas em uma placa de Petri e radiografadas para confirmar que a lesão foi adequadamente biopsiada. Uma abordagem semelhante é utilizada para biópsia de lesões guiada por RM e ultrassonografia.

A radiografia dos espécimes excisados é realizada para confirmar que a lesão foi amostrada para direcionar a avaliação patológica do tecido. Uma mamografia pós-biópsia confirma que um defeito foi criado dentro da lesão-alvo e que o clipe de marcação está na posição correta. Um fio de localização e a excisão cirúrgica são necessários se a lesão não for adequadamente biopsiada pela abordagem da agulha grossa ou se há discordância entre a imagem de anormalidade e os achados patológicos.

Interpretação dos Resultados da Biópsia com Agulha Grossa

O tamanho limitado das amostras obtidas com a técnica de biópsia com agulha grossa necessita de uma interpretação apropriada dos resultados patológicos obtidos. A maioria das pacientes submetidos à biópsia com agulha grossa terá achados benignos e pode retornar à triagem de rotina, sem nenhuma outra intervenção necessária. Se uma malignidade for detectada, o subtipo histológico, o grau e o estado do receptor devem ser determinados de uma amostra de biópsia com agulha grossa. A paciente pode proceder ao tratamento definitivo do câncer se for um câncer de mama em estádio inicial. Pacientes com câncer de mama localmente avançado ou inflamatório devem ser tratadas com quimioterapia sistêmica antes da intervenção cirúrgica. Dependendo do tamanho da anormalidade de imagem, aproximadamente 10% a 20% das pacientes com diagnóstico de CDIS na biópsia descobrirão ter algum carcinoma invasivo na operação definitiva.

O diagnóstico de lesões de mama utilizando um procedimento minimamente invasivo, como a biópsia com agulha grossa, é a abordagem preferida. O uso de biópsia excisional de mama como um procedimento diagnóstico aumenta os custos e resulta em atrasos para cirurgia definitiva para pacientes com câncer.[2] Menos de 10% das pacientes submetidas à biópsia terão resultados inconclusivos e necessitarão de biópsia cirúrgica para o diagnóstico definitivo. Os resultados de biópsia discordantes da lesão-alvo (p. ex., um nódulo espiculado na imagem e tecido mamário normal na biópsia) necessitam de excisão cirúrgica. Quando HDA é encontrada na biópsia com agulha grossa, a excisão cirúrgica mostrará CDIS ou carcinoma invasivo em pelo menos 20% dos casos em razão da dificuldade em diferenciar HDA e CDIS em uma amostra pequena de tecido. Um achado de fibroadenoma celular na biópsia com agulha grossa necessita excisão para afastar tumor filoide.

Exames de imagem da mama

Os exames de imagem da mama são usados para detectar anormalidades pequenas e não palpáveis, para avaliar achados clínicos, e para guiar procedimentos diagnósticos. A mamografia é a primeira modalidade de imagem para o rastreamento da mulher assintomática. Durante a mamografia, a mama é comprimida entre as duas placas Plexiglas para reduzir a espessura de tecido por onde passará a radiação, separando estruturas adjacentes e aumentando a resolução. Duas incidências de cada mama são obtidas na mamografia, oblíqua mediolateral e craniocaudal. Uma mamografia diagnóstica é indicada para avaliação adicional de anormalidades identificadas em uma mamografia de triagem ou de achados clínicos ou sintomas. As incidências de ampliação são obtidas para avaliar calcificações, e as incidências de compressão são usadas para fornecer detalhes adicionais quando houver suspeita de uma lesão de nódulo.

A sensibilidade mamográfica é limitada pela densidade da mama, com até 10% a 15% dos cânceres de mama clinicamente evidentes não apresentando nenhuma anormalidade mamográfica. A mamografia digital adquire imagens digitais e as armazena eletronicamente, permitindo manipulação e realce de imagens para facilitar a interpretação. A mamografia digital parece ser superior à mamografia com filme por detectar câncer em mulheres mais jovens e naquelas com mamas mais densas. A mamografia em mulheres com menos de 30 anos de idade, cujo tecido mamário é denso devido ao estroma e ao epitélio, pode produzir imagens sem muita definição. À medida que as mulheres envelhecem, o tecido mamário involui e é substituído por tecido adiposo. Na mamografia, a gordura absorve relativamente pouca radiação e proporciona um fundo de contraste que favorece a detecção de pequenas lesões. O diagnóstico assistido por computador (DAC) demonstrou aumentar a sensibilidade e a especificidade da mamografia e ultrassom comparado com a revisão do radiologista isoladamente.

Mamografia de Rastreamento

A mamografia de rastreamento é realizada na tentativa de detectar o câncer de mama que não é clinicamente evidente. Essa abordagem presume que o câncer de mama diagnosticado pelo rastreamento será menor, terá um melhor prognóstico e necessitará de um tratamento menos agressivo que os cânceres diagnosticados pela palpação. Esses benefícios potenciais do rastreamento foram pesados contra o custo do rastreamento e o número de estudos falso-positivos que acarretam mais trabalho, biópsia e ansiedade para as pacientes.

Oito ensaios randomizados prospectivos da mamografia de triagem foram realizados, com quase 500.000 mulheres participantes. O impacto do rastreamento mamográfico na mortalidade por câncer de mama foi avaliado por faixa etária em intervalos específicos pela U.S. Preventive Services Task Force, e o mais recente relatório resultou em uma mudança nas recomendações para triagem de câncer de mama. Com base na revisão de oito ensaios em mulheres de 39 a 49 anos, a mamografia de triagem reduziu o risco câncer de mama em 15% (risco relativo [RR], 0,85; intervalo de credibilidade [CrI], 0,75 a 0,96). Nos seis ensaios que incluíam mulheres com idades entre 50 a 59 anos, houve uma redução no risco de 14% (RR, 0,86; CrI, 0,75 a 0,99). Houve dois ensaios que incluía mulheres com idade entre 60 a 69 anos e, nesta faixa etária, houve uma redução no risco de 32% (RR, 0,68; CrI, 0,54 a 0,87). Houve apenas um ensaio que incluiu mulheres com mais de 70 anos e concluiu-se que havia dados insuficientes para recomendar a triagem de rotina nesse grupo etário. Com base nesses resultados, o mais recente relatório do U.S. Preventive Services Task Force recomenda a mamografia de triagem bienal para mulheres com idades entre 50 e 74 anos e recomenda contra a triagem para aquelas com 40 a 49 anos de idade e mulheres com mais de 75 anos de idade.[2] As recomendações têm como base a redução de risco, número de mulheres necessário convidadas para triagem para evitar uma morte de câncer de mama, e potencial para danos de testes adicionais e biópsias (Tabela 36-1).

Tabela 36-1

Efeito sobre a Mortalidade por Câncer de Mama e Mamografias Falso-positivas por Faixa Etária em Estudos de Triagem do Câncer de Mama

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	Nº DE ENSAIOS	MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA, RR (IRC 95%)	Nº NECESSÁRIO PARA CONVIDAR PARA TRIAGEM PARA EVITAR UM ÓBITO POR CÂNCER DE MAMA (IRC 95%)	MAMOGRAFIAS FALSO-POSITIVAS /TRIAGEM*
39-49	8	0,85 (0,75-0,96)	1.904 (929-6.378)	97,8
50-59	6	0,86 (0,75-0,99)	1.339 (322-7.455)	86,6
60-69	2	0,68 (0,54-0,87)	377 (230-1.050)	79,0
70-74	1	1,12 (0,73-1,72)	Não disponível	68,8

*Por 1.000 testados.

Adaptada de Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al; U.S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 151:727, 2009.

Atualmente, a American Cancer Society continua recomendando a mamografia de triagem anual para mulheres com mais de 40 anos e sugere que esta prática deva continuar enquanto a mulher está com boa saúde. Mulheres mais jovens com histórico familiar significativo, fatores de risco histológicos ou história

de câncer de mama prévio também podem-se beneficiar de triagem por RM. Embora nenhum dos ensaios randomizados tenha estudado mulheres acima de 74 anos, o risco de câncer de mama aumenta com a idade avançada, e a sensibilidade e especificidade da mamografia são maiores em mulheres mais velhas, nas quais o tecido mamário foi normalmente substituído por gordura. É razoável continuar mamografia de triagem em mulheres mais velhas que estão com em boa saúde geral que seriam consideradas candidatas apropriadas à cirurgia.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é útil para determinar se uma lesão detectada por mamografia é sólida ou cística. A ultrassonografia pode ser útil para lesões distintas na paciente com mamas densas. Entretanto, ela não foi identificada como uma ferramenta de triagem útil, porque é altamente dependente do operador realizando a triagem à mão livre e há uma falta de protocolos de triagem padronizados. O American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) realizou um ensaio (ACRIN 6666) em mulheres de alto risco, cujas mamografia e ultrassonografia foram realizadas em ordem randomizada para comparar sensibilidade, especificidade e rendimento diagnóstico de ultrassonografia e a mamografia em comparação com a mamografia isoladamente.[3] Os investigadores descobriram que a combinação de ultrassonografia e mamografia permitiu um maior rendimento diagnóstico de 4,2 cânceres/1.000 mulheres. Entretanto, o uso da ultrassonografia resultou em mais eventos de falso-positivos e mais retornos e biópsias necessários. Não há dados disponíveis mostrando que o uso da ultrassonografia de triagem pode reduzir a mortalidade causada por câncer de mama.

Ressonância Magnética

A RM está sendo cada vez mais usada para a avaliação de anomalias mamárias. É útil para identificar o tumor primário da mama em pacientes que apresentam metástases em linfonodos axilares sem evidência mamográfica de um tumor primário da mama (primário desconhecido). A RM também pode ser útil para avaliar a extensão do tumor primário, particularmente em mulheres jovens com mama densa e para avaliar câncer lobular invasivo. Alguns cirurgiões irão utilizar a RM no pré-operatório para determinar a elegibilidade para conservação da mama; no entanto, não há nenhuma evidência de nível 1 para apoiar seu uso rotineiro para esse propósito. A RM mostrou utilidade como uma ferramenta de triagem em pacientes com mutações no gene *BRCA* conhecidas e para a detecção de cânceres de mama contralateral em mulheres diagnosticadas com um câncer unilateral na mamografia. A sensibilidade da RM para câncer invasivo é maior que 90%, mas é de apenas 60% ou menos para CDIS. A especificidade da RM ainda é baixa, com semelhanças significativas na aparência de lesões benignas e malignas. Uma metanálise de 22 estudos relatando a detecção do câncer de mama contralateral por RM revelou uma taxa média de detecção de câncer incremental de 4,1% e um valor preditivo positivo (VPP) de 47,9%. Essa alta taxa de detecção pode ser parcialmente o resultado de viés de seleção; no entanto, é significativamente preocupante que mais de 50% das anormalidades detectadas na RM sejam falso-positivas, resultando na necessidade de estudos adicionais por imagens e biópsias. A eficácia comparativa de RM no ensaio do câncer de mama (COMICE) foi um ensaio multicêntrico que recrutou 1.623 mulheres com idade mínima de 18 anos com recente diagnóstico de câncer de mama para avaliar a eficácia clínica da RM contrastada.[4] As pacientes forma submetidas a exames clínico e radiológico padrão e, em seguida, foram randomizadas para serem submetidas a RM ou não. O ponto final primário foram as taxas de reexcisão ou necessidade de mastectomia em até seis meses. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa nas taxas de reoperação entre pacientes que se submeteram ou não a RM. Digna de nota, a taxa de detecção de câncer de mama contralateral no ensaio COMICE foi de 1,6% significativamente menor do que relatada em outros ensaios. Este ensaio foi criticado, porque a biópsia guiada por RM não estava disponível em todos os centros para avaliar os achados suspeitos identificados na RM. Isso levou a um número de mastectomias sem verificação patológica da doença adicional, o que teria descartado a conservação da mama.

Alterações Mamográficas não Palpáveis

As alterações mamográficas que não podem ser detectadas no exame físico incluem microcalcificações agrupadas e áreas de densidade anormal (p. ex., nódulos, distorções arquiteturais e assimetrias) que não são percebidas ao exame físico (Fig. 36-6). A classificação BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) é usada para determinar o grau de suspeição de malignidade para alterações na mamografia

(Tabela 36-2). Para evitar biópsias desnecessárias em achados mamográficos de baixa suspeição, lesões provavelmente benignas são classificadas como BI-RADS 3 e são monitoradas em curtos intervalos com mamografia por um período de dois anos. A biópsia é feita apenas nos casos de progressão durante o acompanhamento.

Tabela 36-2

Sistema de Dados e Relatório de Imagem de Mama (BI-RADS): Categoria de Avaliação Final

CATEGORIA	DEFINIÇÃO
0	Avaliação incompleta – necessita de avaliação adicional de imagem ou mamografias anteriores para comparação
1	Negativo – nada para comentar; geralmente recomenda a triagem anual
2	Achado benigno – geralmente recomenda a triagem anual
3	Achado provavelmente benigno (<2% de malignidade) – sugerido acompanhamento inicial de curto intervalo
4	Anormalidade suspeita (2%-95% de malignidade) – biópsia deve ser considerada
5	Altamente sugestivo de malignidade (>95% de malignidade) – devem ser tomadas medidas adequadas
6	Biópsia conhecida – comprovada a malignidade

Adaptada de Liberman L, Abramson AF, Squires FB, et al: The breast imaging reporting and data system: Positive predictive values of mammographic feature and final assessment categories. AJR Am J Roentgenol 171:35, 1998; and Liberman L, Menell JH: Breast imaging reporting and data systems (BI-RADS). Radiol Clin North Am 40:409, 2002.

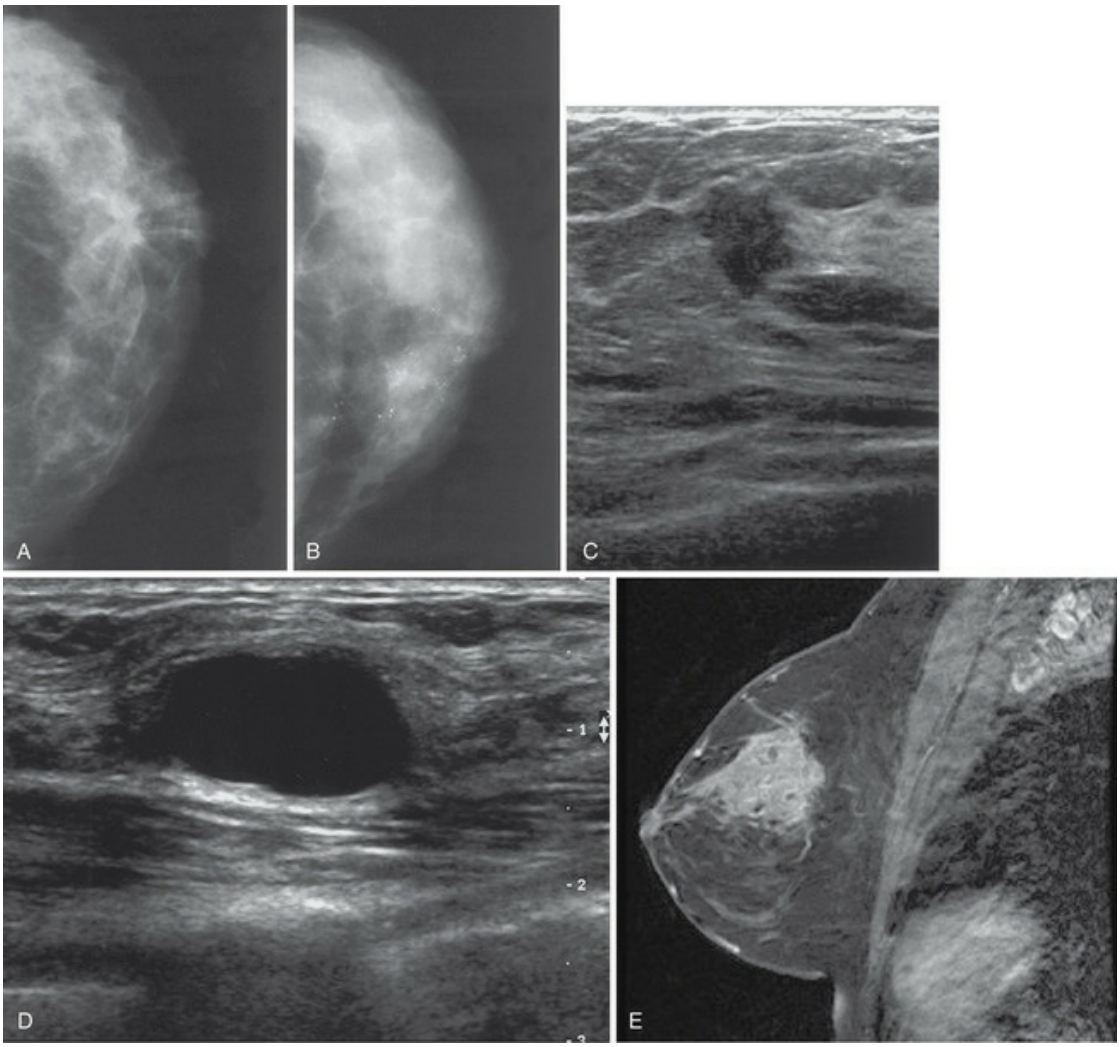


FIGURA 36-6 Mamografia, ultrassonografia e achados de RM no câncer de mama. **A,** Nódulo espiculado na mama. A combinação da densidade com bordas espiculadas e distorção da arquitetura da mama adjacente sugere malignidade. **B,** Calcificações agrupadas. Calcificações finas, pleomórficas e lineares agrupadas sugerem o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*. **C,** Imagem de câncer de mama no ultrassom. O nódulo é sólido, contém ecos internos e apresenta bordas irregulares. A maioria das lesões malignas é mais alta do que larga. **D,** Imagem de um cisto simples no ultrassom. Pelo ultrassom, o cisto apresenta bordas lisas, existindo uma rarefação de ecos internos e um aumento na transmissão de ecos posteriores. **E,** RM de mama mostrando captação de gadolínio por um câncer de mama. A captação de gadolínio rápida e intensa reflete o aumento na vascularização do tumor. O contorno e o tamanho da lesão também podem ser observados pela RM.

Biópsia diagnóstica de uma lesão mamográfica impalpável deve ser realizada por biópsia com agulha grossa guiada por imagem. Como 75% a 80% das pacientes nas quais a biópsia é recomendada terão lesões benignas, o procedimento menos invasivo e de menor custo é preferível sempre que possível.

Excisão Cirúrgica Localizada por Fio

Lesões mamárias palpáveis devem ser avaliadas com biópsia com agulha grossa guiada por imagem, conforme apropriado, com base no tipo de anormalidade. Se o diagnóstico não é concordante com os achados de imagem ou HDA em um campo de microcalcificações que podem representar o CDIS, a

maioria das pacientes deve proceder à biópsia excisional para o diagnóstico definitivo. Para garantir que a anormalidade é excisada completamente, um fio de localização é colocado adjacente à lesão sob orientação mamográfica ou ultrassonográfica. O fio é colocado através de uma agulha introdutória e possui um gancho que a ancora dentro do parênquima mamário no local preciso ou próximo à anormalidade para segurá-lo em posição após o introdutor ser retirado. Imagens com o fio posicionado são disponibilizadas na sala de operação para guiar o cirurgião. É geralmente recomendado que a incisão cirúrgica seja localizada diretamente sobre a lesão que é marcada pelo gancho do fio de localização, e não onde o fio entra na pele. Dependendo do tamanho da mama e do comprimento do fio localização, o gancho pode estar a uma longa distância do local de entrada da pele. Colocação da incisão cirúrgica sobre o local do gancho do fio minimizará a quantidade de tecido mamário normal excisado durante o procedimento de biópsia. Dependendo do tamanho da lesão e da suspeita de malignidade, é geralmente aconselhável recortar uma margem de tecido normal ao redor da lesão para garantir a completa remoção com margem negativa. Após a excisão, a amostra é enviada para radiografia de amostra para confirmar que a lesão foi excisada. Pacientes que têm um diagnóstico de achados benignos na excisão devem sofrer uma nova mamografia basal quatro a seis meses após o procedimento cirúrgico.

Identificação e abordagem de pacientes de alto risco

Identificação de Pacientes de Alto Risco

Fatores de Risco para Câncer de Mama

A identificação dos fatores associados à maior incidência de desenvolvimento de câncer de mama é importante na triagem de saúde geral para mulheres (Quadro 36-1). Fatores de risco para câncer de mama podem ser divididos em sete categorias — idade, histórico familiar de câncer de mama, fatores hormonais, doença mamária proliferativa, irradiação da mama ou da parede torácica em uma idade precoce, história pessoal de neoplasia maligna e fatores de estilo de vida.

Quadro 36-1 Fatores de Risco para Câncer de Mama

Fatores de Risco que não Podem Ser Modificados

Aumento da idade
Sexo feminino
Fatores menstruais
Idade precoce da menarca (início da menstruação antes dos 12 anos de idade)
Idade na menopausa (início além dos 55 anos de idade)
Nuliparidade
Histórico familiar de câncer de mama
Predisposição genética (portadores de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*)
Histórico pessoal de câncer de mama
Raça, etnia (mulheres brancas têm maior risco em comparação com as outras)
Histórico de exposição à radiação

Fatores de Risco que Poderiam ser Modificados

Fatores reprodutivos
Idade ao primeiro parto vivo (gravidez completa depois dos 30 anos)
Paridade
Ausência de aleitamento materno
Obesidade
Consumo de álcool
Tabagismo
Uso de terapia de reposição hormonal
Diminuição da atividade física
Mudar de trabalho (turnos noturnos)

Fatores de Risco Histológicos

Doença proliferativa da mama

HDA
HLA
CLIS

Idade e Sexo

Idade é provavelmente o mais importante fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama. A incidência de câncer de mama ajustada por idade continua a aumentar com o avanço da idade da população feminina. Câncer de mama é raro em pessoas com menos de 20 anos, e casos nestas mulheres constituem menos de 2% do total. Daí em diante, a incidência aumenta para 1 em 233 dos 30 a 39 anos de idade, 1 em 69 dos 40 a 49 anos de idade, 1 em 42 dos 50 a 59 anos de idade, 1 em 29 dos 60 a 69 anos de idade e 1 em 8 aos 80 anos de idade. Alternativamente dito, mulheres agora têm um risco médio de 12,2% de serem diagnosticadas com câncer de mama em algum momento de suas vidas. Sexo também é um fator de risco importante, porque a maioria dos cânceres de mama ocorre em mulheres. Cânceres de mama ocorrem em homens, no entanto, embora representem menos de 1% da incidência em mulheres, com 1.970 casos de câncer de mama invasivo tendo sido antecipados em 2010 (de uma carga total de 209.060 casos estimados). Nódulos na mama masculina são mais suscetíveis de serem benignos e o resultado de ginecomastia (ver anteriormente) ou outros tumores benignos.

História Pessoal de Câncer de Mama

Uma história de câncer em uma das mamas aumenta a probabilidade de um segundo tumor primário na mama contralateral. A magnitude do risco depende da idade no diagnóstico do primeiro câncer primário, do estado do receptor de estrogênio do câncer de mama inicial e do uso de terapia hormonal e quimioterapia sistêmica adjuvante. Em termos absolutos, o risco real varia de 0,5% a 1%/ano em pacientes mais jovens a 0,2% em pacientes idosos.[1,5]

Fatores de Risco Histológicos

Anormalidades histológicas diagnosticadas por biópsias de mama compreendem uma importante categoria de fatores de risco para câncer de mama. O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é uma condição relativamente incomum observada predominantemente em mulheres jovens, na pré-menopausa. Ela é geralmente um achado incidental em biópsia por outra condição e não se apresenta como um nódulo palpável ou microcalcificações suspeitas em mamografia. Haagensen[1] relatou que foi encontrado CLIS em 3,6% de mais de 5.000 biópsias realizadas por doença benigna. Na sua revisão de 297 pacientes com CLIS tratados com biópsia e observação cuidadosa, foi determinado que a probabilidade atuarial de desenvolver câncer ao final de 35 anos era de 21,4%. Quando comparada com os dados do Registro de Tumor em Connecticut, uma razão de risco (proporção de casos observados para casos esperados) de 7:1 foi calculada. Significativamente, 40% dos carcinomas que subsequentemente se desenvolveram eram lesões puramente *in situ*, os cânceres invasivos que surgiram foram predominantemente ductais e não lobulares na histologia e 50% dos carcinomas ocorreram na mama contralateral. Assim, o CLIS não é um câncer de mama, porém, mais precisamente, um marcador histológico para suscetibilidade aumentada para câncer de mama, estimada longitudinalmente em menos de 1% ao ano.

Uma abordagem conservadora é favorecida na maioria dos pacientes com diagnóstico de CLIS. As três opções que podem ser discutidas com o paciente são observação, quimioprevenção com tamoxifeno ou raloxifeno e mastectomia bilateral. CLIS predispõe ao carcinoma subsequente e o risco é igual para ambas as mamas e por toda a vida. Um curso de cinco anos de tamoxifeno proporciona uma redução de 56% no risco de câncer de mama.[6] Para aqueles que optam por operação em detrimento à observação, a mastectomia total bilateral é o procedimento de escolha.

As doenças benignas produzem um espectro de alterações histológicas e são amplamente divididas entre lesões histológicas que apresentam alterações epiteliais proliferativas e aquelas que apresentam alterações não proliferativas. As alterações não proliferativas incluem de hiperplasia leve a moderada das células luminais dentro dos ductos mamários; essas alterações não significativamente aumentam o risco durante toda a vida de uma mulher para desenvolvimento de câncer de mama. As alterações proliferativas dentro do sistema ductal da mama estão associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Dupont e Page dividiram as lesões proliferativas em aquelas com hiperplasia epitelial com atipia e aquelas sem atipia; às vezes as lesões proliferativas sem atipia são denominadas *hiperplasia severa*.

Estudos subsequentes aderiram a esta classificação – lesões não proliferativas, epitélio mamário

proliferativo sem atipia (hiperplasia severa) e alterações proliferativas com atipia. O HDA e a hiperplasia lobular atípica (HLA) são ambos classificados como alterações proliferativas com atipia. A razão de risco para câncer de mama em mulheres com HDA ou HLA é aproximadamente quatro a cinco vezes o risco de desenvolvimento de câncer de mama na população geral. Um histórico familiar de câncer de mama e hiperplasia atípica aumenta o risco para quase nove vezes o da população geral. Portanto, o risco anual de desenvolvimento de câncer de mama em uma mulher com CLIS é um pouco menor que 1% por ano e tanto com HDA quanto com HLA é entre 0,5% e 1% por ano. Estas estimativas são influenciadas por idade ao diagnóstico, situação de menopausa e história familiar. Uma visão dos fatores de risco histológico é apresentada na Tabela 36-3.[7]

Tabela 36-3

Fatores de Risco Histológicos para o Desenvolvimento de Câncer de Mama

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	ESTIMATIVAS, RR*
Doença não proliferativas†	1,0
Doença proliferativa sem atipia‡	1,3-1,9
Doença proliferativa com atipia§	3,7-4,2
E um forte histórico familiar	4-9
Carcinoma lobular *in situ*	>7

*Taxa de incidência observada sobre a incidência em mulheres sem doença proliferativa.

†Mudança fibrocística sem hiperplasia usual ou leve.

‡Mudança fibrocística com hiperplasia maior que leve ou usual, papiloma, papilomatose, adenose esclerosante, cicatriz radial e outros achados.

§Qualquer diagnóstico de hiperplasia ductal ou lobular atípica, ou ambas.

Dados de Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353:229, 2005; London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA: A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. JAMA 267:1780, 1992; and Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al: Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 71:1258, 1993.

História Familiar e Fatores de Riscos Genéticos

Vários estudos examinaram a relação de história familiar e o risco de câncer de mama. Parentes de primeiro grau (mãe, irmãs e filhas) de pacientes de câncer de mama sofrem um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolver a doença. O risco é muito maior se o parente de primeiro grau afetado apresentou câncer de mama na pré-menopausa ou bilateral. O risco não é significativamente aumentado em mulheres com parentes distantes afetadas pelo câncer de mama (primas, tias, avós), embora o câncer de mama em tias paternas possa estar associado uma predisposição genética. Em famílias com múltiplos membros afetados, especialmente com câncer bilateral ou precoce, o risco absoluto para parentes de primeiro grau aproxima-se de 50%, consistente com uma herança autossômica dominante nestas famílias.

Estima-se que fatores genéticos sejam responsáveis por 5% a 10% dos casos de câncer de mama. Estes fatores podem responder por 25% dos casos em mulheres com menos de 30 anos de idade. Em 1990, King *et al.* identificaram uma região no braço longo do cromossomo 17 (17q21) que contém um gene de suscetibilidade ao câncer. O gene *BRCA1* foi descoberto em 1994; sabe-se agora que mutações no *BRCA1* são responsáveis por até 40% dos cânceres de mama familiares. Um ano depois, um segundo gene de suscetibilidade, o *BRCA2*, foi descoberto. Além do aumento do risco de câncer de mama, as mulheres com mutação no *BRCA1* ou *BRCA2* têm um risco aumento do câncer de ovário (45% de risco durante a vida para portadoras de *BRCA1*).

Mutações deletérias no *BRCA1* ou *BRCA2* são raras na população geral. A frequência das mutações é aproximadamente 1 em 1.000 (0,1%) na população americana. Certas populações de famílias próximas podem ter altas taxas de prevalência e mostram preferência por certas mutações, chamadas *mutações iniciais* (do inglês, *founder mutations*), incluindo as mutações 185delAG e 5382insC no *BRCA1*, que são

encontradas em até 1,0% da população judaica Ashkenazi (judeus de ascendência da Europa Oriental), e a mutação C4446T nas famílias franco-canadenses. *BRCA1* é um grande gene com 22 éxons codificantes e mais de 500 mutações; muitas dessas são únicas e limitadas a uma determinada família, o que torna o teste genético tecnicamente difícil. *BRCA1* é um gene supressor tumoral com herança autossômica dominante para a suscetibilidade a câncer. As mutações germinativas inativam um único alelo intrínseco do *BRCA1* em todas as células e isto precede um evento somático nas células epiteliais mamárias que eliminam o alelo remanescente, causando o câncer. O produto do gene pode gerar regulação negativa do crescimento celular e também está envolvido no reconhecimento e reparo dos danos genéticos.

O gene *BRCA2* está localizado no cromossomo 13 e responde por até 30% dos cânceres de mama familiar; diferentemente do *BRCA1*, está associado ao risco de câncer de mama em homens. Mulheres com mutação no *BRCA2* também apresentam 20% a 30% de risco de apresentar câncer de ovário durante a vida. As mutações de fundadores do *BRCA2* incluem a mutação 617delT, presente em 1,4% da população Ashkenazi, a mutação 8765delAG na população franco-canadense e a mutação 999del15 na população da Islândia. Na Islândia, 7% das pacientes com câncer de mama não selecionadas e 0,6% da população geral possuem a mutação 999del15.

A penetrância do *BRCA1* e *BRCA2* refere-se à probabilidade que portadores de mutação nesses genes têm de realmente apresentar câncer de mama. As estimativas iniciais desta chance eram altas, mas uma estimativa mais recente colocou a penetrância de mutações *BRCA1* e *BRCA2* em 56% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 40% a 73%). É razoável mencionar taxas de risco de câncer de mama entre 50% e 70% ao longo da vida para portadores de mutações no *BRCA1* ou *BRCA2*.

A histopatologia dos cânceres de mama associados às mutações de *BRCA1* é desfavorável quando comparada com aquelas associadas ao *BRCA2,* incluindo tumores de alto grau, receptores hormonais negativos, aneuploides e com aumento na fração de fase S. Há uma forte associação entre o subtipo de câncer de mama basal-símile e mutações de *BRCA1*. Mulheres que carregam uma mutação do *BRCA1* e contraem câncer de mama são altamente suscetíveis de ter um câncer de mama basal-símile; até 10% dos tumores basal-símile surgem em mulheres que têm uma mutação. O mesmo não é verdade para cânceres associados ao *BRCA2*, que são mais frequentemente positivos para receptores hormonais. Taxas de mortalidade global em pacientes com câncer de mama associadas ao *BRCA1* ou *BRCA2* são semelhantes em mulheres com câncer de mama esporádico, porque o risco de desenvolvimento de câncer de mama é alto em portadores de uma mutação em um gene *BRCA*, o uso de cirurgia profilática é considerado como a abordagem mais racional. O uso de RM é encorajado para mulheres que preferem se submeter a um programa de triagem intensiva. A eficácia de quimioprevenção em portadores da mutação *BRCA* é incerta, especialmente naqueles com mutações *BRCA1*, que tendem a desenvolver câncer de mama de receptor de estrógeno negativo.

Fatores de Risco Reprodutivos

Acredita-se que os marcos reprodutivos que aumentam a exposição a estrógenos durante toda a vida da mulher aumentam o risco de câncer de mama. Estes incluem o início da menarca antes de 12 anos de idade, o primeiro nativivo após os 30 anos, nuliparidade, e menopausa após os 55 anos de idade. Há uma redução de 10% no risco de câncer de mama para cada dois anos de atraso na menarca; o risco dobra com a menopausa após os 55 anos. Aquelas que têm uma primeira gestação a termo antes dos 18 anos apresentam metade do risco de desenvolvimento de câncer de mama do que as mulheres cuja primeira gestação ocorre depois dos 30. Não há nenhum aumento de risco associado ao aborto induzido. Amamentação, segundo relatos, reduz o risco de câncer de mama e pode ser secundária a uma diminuição no número de ciclos menstruais durante a vida. Quando comparados com gênero, idade, fatores de risco histológico e genéticos, os fatores de risco reprodutivos são relativamente leves em termos de sua contribuição para o risco (RR, 0,5 a 2,0). No entanto, esses fatores, diferentemente do histórico familiar ou fatores histológicos, têm uma grande influência sobre a prevalência de câncer de mama em populações.[7]

Uso de Hormônio Exógeno

Estrógeno e progesterona terapêuticos ou suplementares são usados para uma variedade de condições, com os dois cenários mais comuns sendo a contracepção em mulheres na pré-menopausa e TRH em mulheres na pós-menopausa. Outras indicações para uso incluem irregularidades menstruais, ovários policísticos, tratamento para fertilidade e estados de insuficiência hormonal. Os estudos sugerem que o risco de câncer de mama está aumentado em usuárias atuais ou anteriores de contraceptivos orais, um risco que diminui à medida que o intervalo após a interrupção do uso aumenta.[8,9]

O uso de TRH foi estudado pelo Women's Health Initiative,[8] um ensaio prospectivo, randomizado e controlado no qual mulheres saudáveis na pós-menopausa entre 50 e 79 anos de idade receberam vários suplementos dietéticos e de vitamina e TRH. O estudo verificou os benefícios e riscos associados à TRH, com dieta com pouca gordura e com suplementação de cálcio e vitamina D e seus efeitos nas taxas de câncer, doença cardiovascular e fraturas relacionadas com a osteoporose. Um total de 16.608 mulheres foram randomizadas para receber uma combinação de estrógenos equinos conjugados (p. ex., Premarin, 0,625 mg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ou placebo de 1993 até 1998 em 40 centros dos Estados Unidos. Mamografia de rastreamento e exame clínico das mamas foram feitos no início e anualmente após a entrada da mulher no estudo. O estudo atingiu um critério de interrupção em 5,2 anos de acompanhamento, no momento em que houve 245 casos de câncer de mama (invasivos e não invasivos) no grupo de TRH combinado contra 185 casos no grupo-placebo. Quando comparada com o placebo, a combinação de estrogênio e progesterona, especificamente PremPro, aumentou o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com um útero intacto. De maior preocupação era que as mulheres em uso de estrogênio e progesterona eram mais propensas a ser diagnosticadas com um câncer de mama em um estádio mais avançado e houve um aumento substancial no número de mulheres com mamografias anormais. As mulheres histerectomizadas foram randomizadas apenas para estrogênio *versus* placebo e, após os sete anos de acompanhamento, as pacientes que receberam estrogênios conjugados equinos (p. ex., Premarin) em uma dose de 0,625 mg diário ou placebo tiveram taxas equivalentes de câncer de mama (RR, 0,80; IC de 95%, 0,62 a 1,04).[9] Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e de controle quanto à necessidade de exames de acompanhamento mamográfico de curto intervalo, que foi maior no grupo que recebeu Premarin (36,2% contra 28,1%). Esses dados mostram que mulheres que receberam a combinação TRH com estrogênio e progesterona por cinco anos têm aproximadamente um risco aumentado de 20% para o desenvolvimento de câncer de mama. Mulheres que tomam formulações apenas com estrogênio (em razão da histerectomia anterior) não parecem sofrer um aumento na incidência de câncer de mama.

Ferramentas de Avaliação de Risco

Um modelo para avaliar o risco de câncer de mama foi desenvolvido a partir de dados de caso-controle no Breast Cancer Detection Demonstration Project (disponível para uso clínico em ferramentas de risco http://cancer.gov/bc; também conhecido como o *modelo de Gail*). Estes investigadores determinaram que idade, raça, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, número de biópsias prévias de mama, presença de doença proliferativa com atipia e o número de parentes de primeiro grau do sexo feminino com câncer de mama são fatores que influenciam no risco de câncer de mama. O modelo não inclui informação detalhada sobre fatores genéticos e pode subestimar o risco em portadoras de mutação para *BRCA1* ou *BRCA2* e superestimar o risco em não portadoras. Não deve ser usado em mulheres com diagnóstico de CLIS ou CDIS. O modelo de Gail para risco de câncer de mama foi usado no projeto *Breast Cancer Prevention Trial*, que determinou de modo randomizado as mulheres de alto risco (>1,67) para receberem tamoxifeno ou placebo, e no *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR)[10], que randomizou mulheres de alto risco para receberem tamoxifeno ou raloxifeno. O modelo de Gail avalia o risco populacional utilizando fatores não genéticos, enquanto os modelos familiares e hereditários avaliam o risco genético e familiar de câncer de mama. O modelo de Claus é outro risco avaliação, com base em suposições sobre a prevalência de genes de suscetibilidade de câncer de mama de alta penetrância. O modelo de Claus incorpora mais informações sobre o histórico familiar e fornece estimativas individuais de risco de câncer de mama de acordo com a década de vida com base no conhecimento dos parentes de primeiro e segundo grau com câncer de mama e sua idade no momento do diagnóstico.

Houve vários modelos destinados a avaliar o risco para um indivíduo portador de uma mutação no *BRCA1* ou *BRCA2*. Isso pode ser útil na determinação da necessidade de testes genéticos. O modelo de Couch prediz o risco de uma mutação no gene *BRCA1*. O modelo BRCAPro foi desenvolvido pelos Myriad Genetics Laboratories e fornece estimativas para o risco de mutações no *BRCA1* e *BRCA2*. O modelo de Tyrer incorpora os fatores de risco pessoais e a análise genética para proporcionar uma avaliação mais abrangente e individual. Tais modelos estimam que a incidência de mutações no *BRCA1* ou *BRCA2* clinicamente significativas na população geral é de aproximadamente 1 em 300 a 500. As indicações para consideração dos testes genéticos incluem um histórico pessoal de tenra idade ao diagnóstico (<50 anos), câncer de mama bilateral, câncer de mama e ovário n mesmo indivíduo, e câncer de mama masculino. Outros fatores que podem ser uma indicação para o teste são um histórico familiar (materno ou paterno) de duas ou mais pessoas com câncer de mama e ovário, parente do sexo masculino

com câncer de mama, um parente próximo com início precoce de mama ou câncer de ovário (<50 anos) e mutação no *BRCA1* ou *BRCA2* conhecida.

Abordagem de Pacientes de Alto Risco

Na prática, os clínicos priorizam os fatores de risco e consideram aqueles que são importantes para pacientes individuais para fazer recomendações sobre rastreamento e intervenção. O aumento no risco de câncer de mama é definido como um risco calculado de cinco anos de 1,7% ou superior usando a calculadora de risco do Nacional Cancer Institute (NCI). Este é o risco médio para uma mulher de 60 anos de idade; tem sido usado no projeto de ensaios de prevenção dos EUA. Esta calculadora de risco não é aplicável a mulheres com histórico de câncer de mama invasivo, carcinoma ductal *in situ* ou CLIS. O modelo não faz ajustes para um parente de primeiro grau com câncer de mama na pré-menopausa ou bilateral e mutações genéticas não são consideradas no cálculo. O médico deve compreender que o risco pode ser significativamente subestimado se esses fatores estiverem presentes e, portanto, o cálculo de risco deve ser feito dentro do contexto do histórico pessoal e familiar do paciente geral. Entretanto, mesmo com essas limitações, o modelo de Gail fornece um valioso ponto de partida para a avaliação do risco de câncer mamário. Esta avaliação de risco pode fornecer um contexto para recomendações para estratégias de prevenção primária e triagem apropriadas para o nível de risco do indivíduo. Para mulheres com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, as opções incluem vigilância mais rigorosa com exame clínico da mama, mamografia e RM de mama (dependendo do risco vitalício) ou intervenções para reduzir o risco, como quimioprevenção com tamoxifeno ou raloxifeno ou mastectomia bilateral profilática ou ooforectomia.

Vigilância Intensiva

Foram estabelecidas as diretrizes para vigilância intensiva de indivíduos de alto risco para câncer de mama em 2002 pelo National Comprehensive Cancer Network e pelo Cancer Genetics Studies Consortium. Estas diretrizes são baseadas primariamente em opiniões de especialistas; porém, as diretrizes de rastreamento para pacientes de alto risco ainda não estão bem estabelecidas por estudos prospectivos.

As recomendações para mulheres de família portadora de síndrome de câncer de mama e ovário incluem autoexame mensal das mamas a partir dos 18 a 20 anos de idade, exame clínico semestral das mamas a partir dos 25, e mamografia anual também a partir dos 25 anos ou 10 anos antes da idade mais precoce de diagnóstico de câncer em um membro da família. Porém, os estudos em mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2* conhecidas mostraram que metade dos cânceres de mama foi diagnosticada como cânceres de intervalo (câncer diagnosticado entre exames de rotina); eles ocorrem entre os episódios de triagem e não durante a triagem de rotina. Esta observação levou a vários grupos a adicionar a RM à mamografia, alguns fazendo estes exames ao mesmo tempo e outros intercalando a mamografia e a RM. Se não previamente realizado, o aconselhamento genético deve ser oferecido àquelas com história familiar fortemente positiva ou diagnóstico precoce de câncer de mama ou ovário, incluindo a discussão do teste genético para mutações em *BRCA1* e *BRCA2*.

Quimioprevenção para Câncer de Mama

As drogas atualmente aprovadas para reduzir o risco de câncer de mama são tamoxifeno e raloxifeno. O tamoxifeno é um antagonista do estrógeno com benefícios comprovados no tratamento de câncer de mama positivo para receptores estrógeno (estrógeno e/ou progesterona). Raloxifeno é um modulador seletivo de receptores de estrogênio (SERM). O tamoxifeno é utilizado no cenário adjuvante para câncer de mama por várias décadas e é conhecido por reduzir a incidência de um segundo câncer de mama primário na mama contralateral de mulheres que receberam a droga como terapia adjuvante para um primeiro câncer de mama. Os achados de análise da revisão do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) demonstraram que o tamoxifeno adjuvante reduz o risco de um segundo câncer na mama não afetada em 47%. Quatro ensaios prospectivos randomizados finalizaram a avaliação do tamoxifeno como quimioprevenção em mulheres saudáveis, conhecidamente com risco aumentado de câncer de mama. O *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) relatou recentemente os achados do ensaio STAR, que comparou o tamoxifeno *versus* raloxifeno.[10] Os ensaios estão em andamento, avaliando o papel dos inibidores da aromatase (IA) como quimioprevenção em mulheres na pós-menopausa.

O ensaio NSABP P-1 randomizou 13.388 mulheres com 35 a 59 anos com um diagnóstico de CLIS,

mulheres cujo risco de câncer de mama foi moderadamente aumentado (RR, 1,66 em um período de cinco anos) e mulheres de 60 anos ou mais para tamoxifeno ou placebo. As estimativas de risco têm como base o modelo de risco de Gail (ver anteriormente). Neste estudo, o tamoxifeno reduziu o risco de câncer de mama invasivo em 49% em 69 meses de acompanhamento, com uma redução do risco de 59% no subgrupo portador de CLIS e de 86% naquele portador de hiperplasia ductal ou lobular atípica. A redução no risco ocorreu apenas para tumores positivos para receptores de estrogênio (RE). O tratamento com tamoxifeno por cinco anos não foi sem complicações e efeitos colaterais. No braço tratado com tamoxifeno, houve um aumento de aproximadamente 2,5 vezes do câncer de endométrio resultante dos efeitos similares aos do estrogênio desta droga. A embolia pulmonar (RR, 3) e a trombose venosa profunda (RR, 1,7) também eram mais comuns em mulheres que receberam tamoxifeno. Os dados sobre a eficácia do tamoxifeno para redução do risco de câncer de mama em portadores de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* são limitados, porque o teste de mutação não foi rotineiramente realizado em participantes do estudo P-1. O tamoxifeno é mais eficaz em reduzir a incidência de cânceres de mama RE-positivos, por seu papel em portadores de mutação me *BRCA1* (que mais frequentemente desenvolve câncer de mama RE-negativo) ser questionável. Vários outros ensaios de prevenção de tamoxifeno foram conduzidos na mesma época como o ensaio NSABP P-1, incluindo o *Intenational Breast Cancer Intervention Study* (IBIS-1). Os estudos não mostraram qualquer benefício do tamoxifeno em relação ao placebo em termos de redução da incidência de câncer de mama. Havia algumas diferenças no ensaio de população e projetos de ensaios, que podem explicar os resultados negativos em comparação com o ensaio de P-1. O ensaio IBIS-1 mostrou uma redução de 33% na incidência de câncer de mama, ligeiramente menor do que em P-1, mas confirmando o benefício de redução de risco de tamoxifeno. Posteriormente, uma metanálise de todos os ensaios de prevenção com tamoxifeno descobriu que o tamoxifeno reduziu o risco de câncer de mama em 38%. Essa análise também confirmou o aumento dos riscos de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos venosos observados com uso de tamoxifeno.

O ensaio NSABP P-2 (ensaio STAR)[10] comparou o tamoxifeno com raloxifeno em mulheres na pós-menopausa. Essa comparação tem como base os achados do ensaio MORE, que incluiu mais de 10.000 mulheres que receberam placebo *versus* raloxifeno para prevenção e tratamento da osteoporose. Em uma média de três anos de acompanhamento, houve redução de 54% na incidência de câncer de mama e nenhum aumento em câncer uterino. O ensaio STAR registrou 19.747 mulheres com risco aumentado para câncer de mama e demonstrou que o tamoxifeno e raloxifeno reduziram o risco de câncer de mama invasivo em aproximadamente 50%. Raloxifeno teve um perfil de toxicidade mais favorável, o número de cânceres uterinos foi reduzido em 36% em comparação com tamoxifeno, e mulheres tomando raloxifeno tiveram 29% menos episódios de trombose venosa e uma redução da incidência de embolia pulmonar.

Mastectomia Profilática

A mastectomia profilática mostrou uma redução na chance de desenvolver câncer de mama em mulheres de alto risco em 90%. Hartmann et al.[11] relataram uma revisão retrospectiva de 639 mulheres com histórico familiar de câncer de mama submetidas à mastectomia profilática. As mulheres foram divididas em grupos de alto risco (n = 214) e risco moderado (n = 425), sendo as pacientes de alto risco definidas como aquelas cujo histórico familiar sugeria uma predisposição genética autossômica dominante para câncer de mama. Para mulheres com risco moderado, o número de casos esperados de câncer de mama foi calculado usando-se o modelo de Gail. Com base neste modelo, esperava-se a ocorrência de 37,4 cânceres de mama e apenas quatro realmente desenvolveram câncer, com uma redução de 89% no risco. Para mulheres de alto risco, o modelo de Gail subestimaria o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Desta forma, o número esperado de cânceres de mama foi calculado usando-se três diferentes modelos estatísticos, tendo como controle as irmãs que não foram submetidas à mastectomia e que desenvolveram câncer. Três cânceres de mama ocorreram após mastectomia profilática, reduzindo o risco em 90%.

Vários grupos relataram em estudos prospectivos nas portadoras de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* tratadas com mastectomia profilática *versus* vigilância e mostraram que a mastectomia é altamente eficaz na prevenção de cânceres de mama em comparação com um número significativo de eventos em mulheres que não escolheram mastectomia preventiva. Mais recentemente, os resultados da mastectomia redutora de risco (MRR) e salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) foram relatados nas portadoras de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* seguidas em 22 centros como parte do consórcio PROSE.[12] Nenhuma das participantes que se submeteu a uma MRR desenvolveu um câncer de mama subsequente em comparação com 7% das mulheres que não foram submetidas à MRR. O uso de SORR reduziu a

incidência de cânceres de ovário de 5,8% para 1,1% e a incidência de cânceres de mama de 19,2% para 11,4%. A SORR foi associada a uma redução significativa na mortalidade por câncer de mama, mortalidade específica por câncer do ovário e mortalidade por todas as causas. Os dados disponíveis sugerem que portadoras da mutação em *BRCA* devam ser aconselhadas a considerar as cirurgias de redução de risco como uma estratégia para reduzir a incidência de câncer e melhorar a sobrevida.

As mulheres que se submetem à mamografia anual de rastreamento têm uma probabilidade global de 80% de sobreviver ao câncer de mama uma vez que ele tenha sido detectado. Juntamente com figuras de penetrância na faixa de 50% a 60% para portadoras da mutação, a chance de as portadoras de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* morrerem de câncer de mama é de aproximadamente 10% se escolherem não se submeter à cirurgia de redução de risco.[11]

O uso de cirurgia de redução de risco em mulheres sem diagnóstico de mutações deletérias em *BRCA1* ou *BRCA2* permanece controverso. As tendências recentes sugerem que mais mulheres com câncer de mama recém-diagnosticadas estão sendo escolhidas para se submeterem à mastectomia profilática contralateral como uma estratégia de redução de risco para câncer de mama contralateral. A determinação de quais pacientes podem se beneficiar com esta abordagem tem sido um desafio. Bedrosian *et al.*[13] utilizaram a base de dados da *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) para este estudo e constataram que houve uma melhora na mortalidade de câncer de mama de 4,8% em cinco anos em mulheres com estádio I ou II de câncer de mama com doença RE-negativa que se submeteram à mastectomia profilática contralateral. Houve uma menor incidência de câncer de mama contralateral em mulheres com doença RE-positiva que não foram submetidas à mastectomia profilática em comparação com as contrapartes RE-negativas.

Resumo: Avaliação e Abordagem do Risco

A compreensão dos fatores de risco para o desenvolvimento de doença fornece pistas para a patogênese e identifica os pacientes que se beneficiam da redução de estratégias de risco. Apesar de o câncer de mama poder desenvolver-se em ambos os sexos, as mulheres têm um risco muito maior e o câncer de mama em homens é incomum. A idade é um forte determinante de risco e é parte da ferramenta de avaliação do risco do NCI. O histórico familiar é mais significativo quando o câncer de mama afeta parentes jovens de primeiro grau (mãe, irmãs e filhas) e quando casos de câncer de ovário são encontrados no mesmo lado da família, e pode impedir o uso da ferramenta NCI para avaliação de risco preciso. Os fatores de risco histológicos mais significativos para o desenvolvimento de câncer de mama são HDA, HLA e CLIS. Um histórico pessoal de câncer de mama predispõe ao câncer de mama contralateral.

Tumores benignos e doenças relacionadas com a mama

Cistos Mamários

Os cistos mamários são cavidades revestidas por epitélio, repletas de líquido, que podem variar de tamanho, desde microscópicos até volumosos nódulos palpáveis contendo até 20 a 30 mL de líquido. Um cisto palpável desenvolve-se em pelo menos uma em cada 14 mulheres, e 50% deles são múltiplos ou recorrentes. A patogênese da formação dos cistos não é bem compreendida; todavia, estes parecem originar-se da destruição e dilatação de lóbulos e dúctulos terminais. Estudos microscópicos mostraram que fibrose no lóbulo ou próximo a ele, combinada à secreção contínua, resulta no desdobramento do lóbulo e expansão da cavidade revestida por epitélio contendo líquido.[1,5]

Os cistos são influenciados por hormônios ovarianos, fato que explica seu surgimento durante o ciclo menstrual, seu rápido crescimento e sua regressão espontânea ao se completar o ciclo. A maioria dos cistos ocorre em mulheres com mais de 35 anos; a incidência aumenta progressivamente até a menopausa e declina bruscamente daí em diante. Novas formações císticas em mulheres mais idosas são comumente explicadas pelo uso de reposição hormonal exógena.

O carcinoma intracístico é muito raro. Rosemond relatou que apenas três cânceres foram identificados em mais de 3.000 aspirações de cistos (0,1%). Outros pesquisadores têm confirmado essa baixa incidência. Não há evidência de risco aumentado para câncer de mama associado à formação de cisto.

Um nódulo palpável pode ser confirmado como sendo um cisto pela aspiração direta ou ultrassonografia. O conteúdo do cisto pode ser de cor de palha, opaco ou escuro e pode conter resíduos sólidos (debris). Dado o baixo risco de malignidade dentro do cisto, se o nódulo desaparecer após a aspiração e o conteúdo do cisto não for sanguinolento, o líquido não precisa ser enviado para análise

citológica. Se o cisto recorrer diversas vezes (mais de duas vezes é uma boa regra), a pneumocistografia deve ser realizada para avaliar um componente sólido e central ou a biópsia por agulha fina deve ser realizada para avaliar os elementos sólidos. A remoção cirúrgica de um cisto geralmente não é indicada, mas pode ser necessária se o cisto retornar diversas vezes ou com base nos resultados da biópsia com agulha.

Fibroadenoma e Outros Tumores Benignos

O fibroadenoma é um tumor benigno composto de elementos estromais e epiteliais. Depois do carcinoma, o fibroadenoma é o segundo tumor sólido mais frequente na mama e o mais comum na mulher com menos de 30 anos de idade. Em contraste com os cistos, os fibroadenomas mais frequentemente surgem no final da adolescência e em mulheres durante seus anos reprodutivos precoces. Os fibroadenomas raramente são vistos como novos nódulos em mulheres após a idade de 40 ou 45 anos. Clinicamente, eles se apresentam como nódulos firmes e facilmente móveis e podem aumentar de tamanho durante um período de vários meses. Eles deslizam facilmente sob os dedos dos examinadores e podem ser lisos ou lobulados. Na operação, os fibroadenomas surgem como nódulos encapsulados que facilmente se destacam do tecido mamário circunjacente. A mamografia é de pouca ajuda para discriminar entre cistos e fibroadenomas; entretanto, a ultrassonografia pode facilmente distinguir entre eles porque cada um tem características específicas. A biópsia por agulha fina também pode ser usada para confirmar os achados de imagem.

Os fibroadenomas são tumores benignos, embora possam desenvolver neoplasia dos elementos epiteliais dentro deles. O câncer em um fibroadenoma recém-descoberto é extremamente raro; 50% das neoplasias que envolvem fibroadenomas são CLIS, 35% são carcinomas infiltrantes (lobulares ou ductais) e 15% são carcinomas intraductais.

Uma vez que um diagnóstico tecidual confirma que a massa na mama é um fibroadenoma, o paciente pode ser tranquilizado de que não há necessidade de excisão cirúrgica. Se o paciente é incomodado por nódulo ou este continua a aumentar em tamanho, o nódulo pode ser excisado ou tratado com crioablação sob orientação ultrassonográfica. O nódulo pode permanecer palpável seguindo a crioablação ou, em outros casos, o nódulo pode calcificar, fazendo com que ele fique mais firme à palpação.

Dois subtipos de fibroadenoma são conhecidos. *Fibroadenoma gigante* é um termo descritivo aplicado a um fibroadenoma que tem, excepcionalmente, um tamanho grande, normalmente maior que 5 cm. O termo *fibroadenoma juvenil* refere-se ao fibroadenoma grande ocasional que ocorre em adolescentes e jovens adultos e histologicamente é mais celular que o fibroadenoma usual. Apesar de estas lesões poderem ter marcadamente crescimento rápido, a remoção cirúrgica é curativa.

Hamartoma e Adenoma

Estes tumores são proliferações benignas de quantidades variáveis de epitélio e tecido estromal de sustentação. O hamartoma é um nódulo individualizado que contém muitos lóbulos e ductos extralobulares proeminentes. Por meio de exame físico, mamografia e inspeção macroscópica, o hamartoma é indistinguível do fibroadenoma. Page e Anderson descrevem um adenoma ou adenoma tubular como uma neoplasia celular benigna de inúmeros ductos compactados, formando uma lâmina de pequeninas glândulas sem estroma de suporte. Durante a gestação e a lactação, estes tumores podem aumentar de tamanho, e o exame histopatológico pode mostrar diferenciação secretória. A biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico.

Abscessos e Infecções da Mama

Infecções da mama acontecem em duas categorias gerais, infecção lactacional e infecção crônica retroareolar associada à ectasia ductal. Infecções lactacionais são causadas pela entrada de bactérias através do mamilo dentro do sistema ductal e são caracterizadas por febre, leucocitose, eritema e dor. As infecções são mais frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus* e podem ser manifestadas como celulite com inflamação parenquimatosa da mama e inchaço, denominada *mastite*, ou abscessos. O tratamento necessita de antibiótico e o frequente esgotamento do leite da mama. Abscessos verdadeiros necessitam de drenagem cirúrgica, porque, em geral, são multiloculados.

Em mulheres que não estão amamentando, uma forma crônica de recaída de infecção pode ocorrer nos ductos retroareolares da mama que é largamente conhecida como *mastite periductal* ou *ectasia ductal*. Essa condição parece estar associada a tabagismo e diabetes. A infecção que aparece é normalmente

infecção mista, que inclui flora de pele tanto aeróbica quanto anaeróbica. Uma série de infecções com resultado de alterações inflamatórias e cicatrizes pode levar a retração ou inversão do mamilo, nódulos nas áreas subareolares e, ocasionalmente, a uma fístula crônica dos ductos retroareolares para a pele periareolar. Nódulos palpáveis e alterações mamográficas podem resultar de infecção e cicatrizes; estes podem tornar a vigilância para câncer de mama mais desafiadora.

Infecções subareolares podem, inicialmente, manifestar-se como dor subareolar e eritema leve. Se tratadas neste estádio, compressas mornas e antibióticos podem ser eficazes. O tratamento com antibiótico geralmente exige uma cobertura para organismos aeróbios e anaeróbios. Se um abscesso for desenvolvido, incisão e drenagem são necessárias, além de antibióticos. As infecções recorrentes são tratadas com a ressecção de todo o complexo ductal acometido após resolução da infecção aguda, junto à cobertura antibiótica intravenosa IV. Alguns raros pacientes ainda terão infecção recorrente que necessitará de excisão da papila e aréola.

Uma infecção presumida na mama, em geral, melhora rápida e completamente com terapia antimicrobiana. Se persistir eritema ou edema, um diagnóstico de carcinoma inflamatório deve ser considerado.

Papilomas e Papilomatoses

Os papilomas intraductais são verdadeiros pólipos dos ductos mamários revestidos de epitélio. Papilomas solitários estão localizados sob a aréola na maioria dos casos, mas podem surgir em ductos periféricos e crescer, apresentando-se como nódulos mamários. A maioria dos papilomas é menor que 1 cm, mas pode crescer até 4 ou 5 cm. Os papilomas maiores podem surgir dentre de uma estrutura cística, provavelmente representando um ducto distendido. Papilomas não estão associados a um aumento de risco para câncer de mama.

Os papilomas localizados próximos ao mamilo são frequentemente acompanhados por descarga papilar sanguinolenta. Menos frequentemente eles são descobertos como nódulos palpáveis sob a aréola ou como uma densidade observada na mamografia. O tratamento é a excisão por uma incisão periareolar. Para papilomas periféricos, deve ser estabelecido o diagnóstico diferencial entre papiloma e carcinoma papilífero invasivo.

É importante distinguir papilomatose de papilomas múltiplos ou solitários. A papilomatose refere-se à hiperplasia epitelial que geralmente ocorre em mulheres jovens ou está associada a alterações fibrocísticas. A papilomatose não é composta de verdadeiros papilomas, mas apresenta epitélio hiperplásico que pode preencher os ductos individuais como um pólipo verdadeiro, mas não possui pedículo de tecido fibrovascular.

Adenose Esclerosante

Adenose refere-se ao número aumentado de pequenos dúctulos terminais ou ácinos. Ela é frequentemente associada a uma proliferação de tecido estromal, produzindo uma lesão histológica, adenose esclerosante, que pode ser confundida macroscópica e histologicamente com carcinoma. Essas lesões podem ser associadas à deposição de cálcio, que pode ser vista na mamografia em um padrão indistinguível de microcalcificações do carcinoma intraductal. A adenose esclerosante é o diagnóstico histopatológico mais comum em pacientes submetidas à biópsia guiada por agulha de microcalcificações em várias séries. A adenose esclerosante é frequentemente listada como uma das lesões componentes de alteração fibrocística; é bastante comum e não tem potencial maligno.

Cicatriz Radial

A cicatriz radial pertence a um grupo de alterações correlatas conhecidas como *lesões esclerosantes complexas*. Elas podem aparecer semelhantes mamograficamente aos carcinomas, porque elas criam especulações irregulares no estroma circundante. Estas lesões contêm microcistos, hiperplasia epitelial, adenose e ostentam uma proeminente esclerose central. A alteração macroscópica raramente é maior que 1 cm de diâmetro. Lesões maiores podem formar tumores palpáveis e aparecem como espiculados com importante distorção arquitetural à mamografia. Estes tumores podem mesmo resultar em retrações cutâneas pela produção de tração nos tecidos circunvizinhos. Eles geralmente necessitam de excisão para afastar o carcinoma subjacente. Cicatrizes radiais estão associadas a um discreto aumento de risco de câncer de mama.

Esteatonecrose (Necrose Gordurosa)

A esteatonecrose pode simular o câncer pela produção de um nódulo palpável ou uma densidade à mamografia que pode conter microcalcificações. A necrose gordurosa pode ocorrer após um episódio de trauma na mama ou estar relacionada com um procedimento cirúrgico prévio ou tratamento com radiação. As calcificações são características de necrose de gordura e podem ser também visualizadas na ultrassonografia. Histologicamente, a lesão é composta de macrófagos, tecido cicatricial e células inflamatórias crônicas. Esta lesão não tem potencial maligno.

Epidemiologia e patologia do câncer de mama

Epidemiologia

Em 2010, um total de 209.060 casos de câncer de mama invasivo e quase 54.010 casos de câncer de mama *in situ* foram diagnosticados nos Estados Unidos. O câncer de mama continua a ser a segunda principal causa de mortes relacionadas com o câncer, sendo o câncer de pulmão a primeira, com aproximadamente 40.000 mortes causadas por câncer de mama anualmente."O câncer de mama também é um problema de saúde global, com mais de 1 milhão de casos de câncer de mama diagnosticados a cada ano em todo o mundo. A incidência global de câncer de mama foi aumentando até aproximadamente 1999 em razão dos aumentos na meia-vida média, das mudanças de estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama, e da melhora da sobrevida de outras doenças. As taxas começaram a diminuir de 1999 a 2006 em aproximadamente 2%/ano. Essa redução tem sido atribuída a uma redução no uso de TRH após os primeiros resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) serem publicados, mas pode também ser o resultado de uma redução no uso da mamografia de triagem (70,1% das mulheres de 40 anos de idade foram testadas em 2000 contra 66,4% em 2005). As taxas de sobrevida em mulheres com câncer de mama melhoraram constantemente ao longo das últimas décadas, com taxas de sobrevida em cinco anos de 63% na década de 1960, de 75% de 1975 a 1977, de 79% de 1984 a 1986 e de 90% entre 1995 e 2005. A maior diminuição nas taxas de mortalidade causada por câncer de mama foi em mulheres com menos de 50 anos (3,2%/ano), embora elas também tenham diminuído em mulheres com mais de 50 (2%/ano). Acredita-se que a diminuição da mortalidade por câncer de mama seja o resultado da detecção precoce pela triagem mamográfica, melhorias na terapia e uma redução na incidência de câncer de mama. O tratamento atual do câncer de mama é guiado pela patologia, estadiamento e dados recentes sobre a biologia do câncer de mama. Há uma maior ênfase na definição da biologia e estado da doença em pacientes individuais, com a subsequente adaptação de terapias individuais.

Patologia

Câncer de Mama não Invasivo

As neoplasias não invasivas são divididas em dois tipos principais, CLIS e CDIS (Quadro 36-2). Inicialmente, acreditava-se que o CLIS fossem uma lesão maligna, mas agora é considerado mais como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama. O CLIS é reconhecido por sua conformidade ao contorno do lóbulo normal, com ácinos expandidos e cheios (Fig. 36-7). O carcinoma ductal *in situ* é uma lesão morfologicamente mais heterogênea e os patologistas reconhecem quatro categorias – papilar, cribriforme, sólido e comedão; os últimos três tipos são mostrados na Figura 36-7. O CDIS é reconhecido como espaços discretos preenchidos com células malignas, geralmente com uma camada de células basais reconhecíveis, composta por células mioepiteliais presumivelmente normais. Quatro categorias morfológicas de CDIS são raramente vistas como lesões puras, mas na realidade são muitas vezes misturadas. Os tipos papilar e cribiforme de CDIS são geralmente de grau inferior e podem levar um longo período de tempo para se transformar em câncer invasivo. Os tipos sólido e comedão de CDIS são geralmente lesões de maior grau.

Quadro 36-2 Classificação do Câncer de Mama Primário

Cânceres Epiteliais não Invasivos

CLIS
CDIS ou carcinoma intraductal
- Tipo papilar, cribriforme, sólido e comedão

Cânceres Epiteliais Invasivos (porcentagem do total)

Carcinoma lobular invasivo (10%)
Carcinoma ductal invasivo

- Carcinoma ductal invasivo, SON (50%-70%)
- Carcinoma tubular (2%-3%)
- Carcinoma mucinoso ou coloide (2%-3%)
- Carcinoma medular (5%)
- Carcinoma cribriforme invasivo (1%-3%)
- Carcinoma papilar invasivo (1%-2%)
- Carcinoma adenoide cístico (1%)
- Carcinoma metaplásico (1%)

Tumores Epiteliais e Conjuntivos Mistos

Tumores filoides benignos e malignos
Carcinossarcoma
Angiossarcoma
Adenocarcinoma

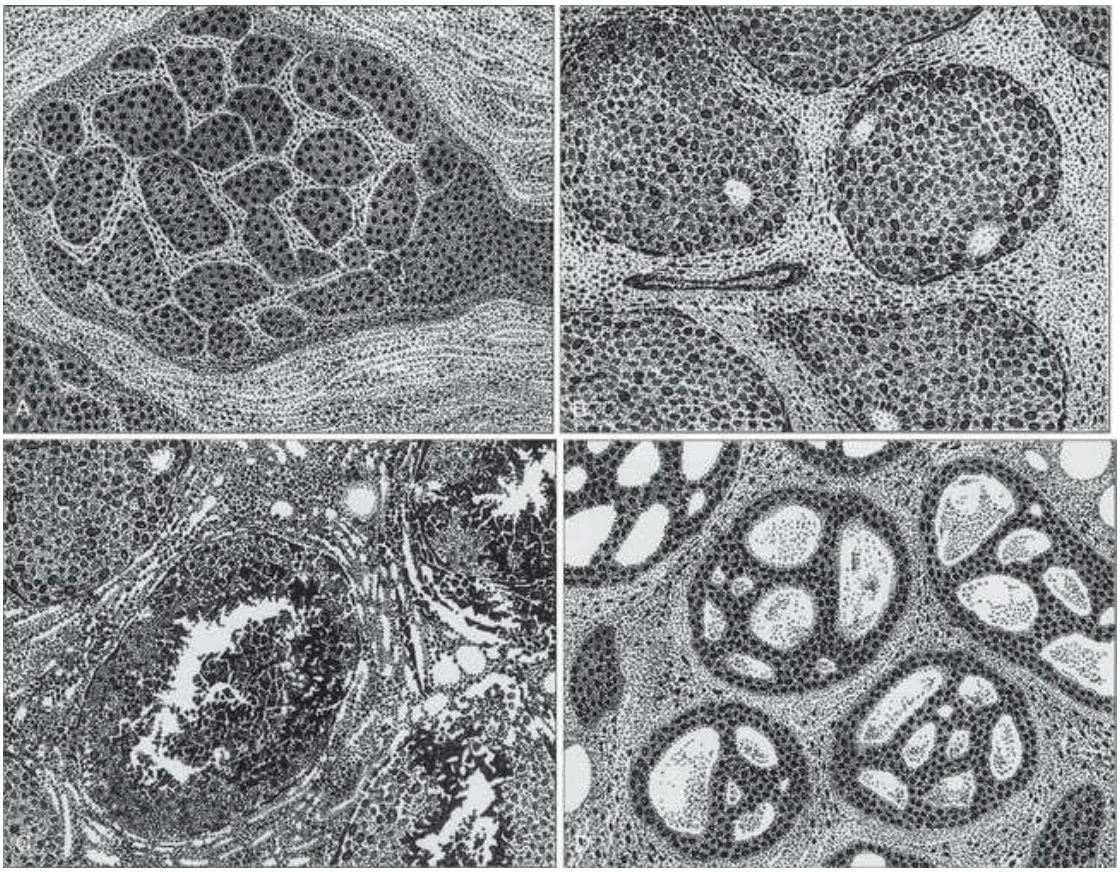


FIGURA 36-7 Câncer de mama não invasivo. **A,** CLIS. As células neoplásicas são pequenas, com núcleos compactos e uniformes, e estão distendendo o ácino, mas preservando a arquitetura seccional cruzada da unidade lobular. **B,** CDIS tipo sólido. As células são maiores que o CLIS e estão preenchendo os espaços ductais em vez dos espaços lobulares. Entretanto, as células estão dentro da membrana basal do ducto e não invadem o estroma mamário. **C,** CDIS tipo comedão. No CDIS comedão, as células malignas no centro evoluem para necrose, coagulação e calcificação. **D,** CDIS tipo cribriforme. Neste tipo, pontes de células tumorais se estendem para o espaço ductal e deixam espaços vazios, arredondados.

Enquanto as células do interior do ducto crescem, estas têm a tendência de sofrer necrose central, talvez pelo fato de o suprimento sanguíneo para estas células estar localizado por fora da membrana basal. Os debris necróticos no centro do ducto sofrem coagulação e, finalmente, calcificação, dando origem às formas ínfimas, pleomórficas e, frequentemente, lineares vistas em mamografias de alta resolução. Em alguns pacientes, uma árvore ductal completa parece estar envolta na malignade, e a mamografia mostra calcificações típicas desde o mamilo, estendendo-se posteriormente para o interior da mama (denominadas *calcificações segmentares*). Devido a razões ainda desconhecidas, o CDIS transforma-se em um câncer invasivo, geralmente recapitulando a morfologia das células de dentro do ducto. Em outras palavras, o CDIS cribriforme de baixo grau tende a ser associado a uma lesão invasiva baixa que retém algumas características cribriformes. Não há nenhuma tendência para o grau da lesão com invasão. Por fim, o CDIS frequentemente coexiste com tumores invasivos e, mais uma vez, as duas fases da malignidade são do mesmo tipo morfológico.

Câncer de Mama Invasivo

Os tumores invasivos são reconhecidos por sua falta de arquitetura global, pela infiltração desordenada de células em uma quantidade variável de estroma ou pela formação de lâminas de células monótonas e contínuas sem respeito à forma e à função de um órgão glandular. Os patologistas dividem amplamente o

câncer de mama invasivo em tipos histológicos lobulares e ductais, que provavelmente não refletem na histogênese e só predizem imperfeitamente o comportamento clínico. Entretanto, o câncer lobular invasivo tende a permear a mama em fila simples, o que explica o porquê de este tipo de tumor permanecer clinicamente oculto, escapando da detecção da mamografia ou exame físico até que a extensão total da lesão seja grande. Os cânceres ductais tendem a crescer como um nódulo mais coeso; eles formam anormalidades distintas em mamografias e são muitas vezes palpáveis como um nódulo discreto na mama em um tamanho menor em comparação com câncer lobular. O padrão de crescimento destas lesões é mostrado na Figura 36-8, o carcinoma ductal invasivo, na Figura 36-8*A*, e o carcinoma lobular invasivo, na Figura 36-8*B*.

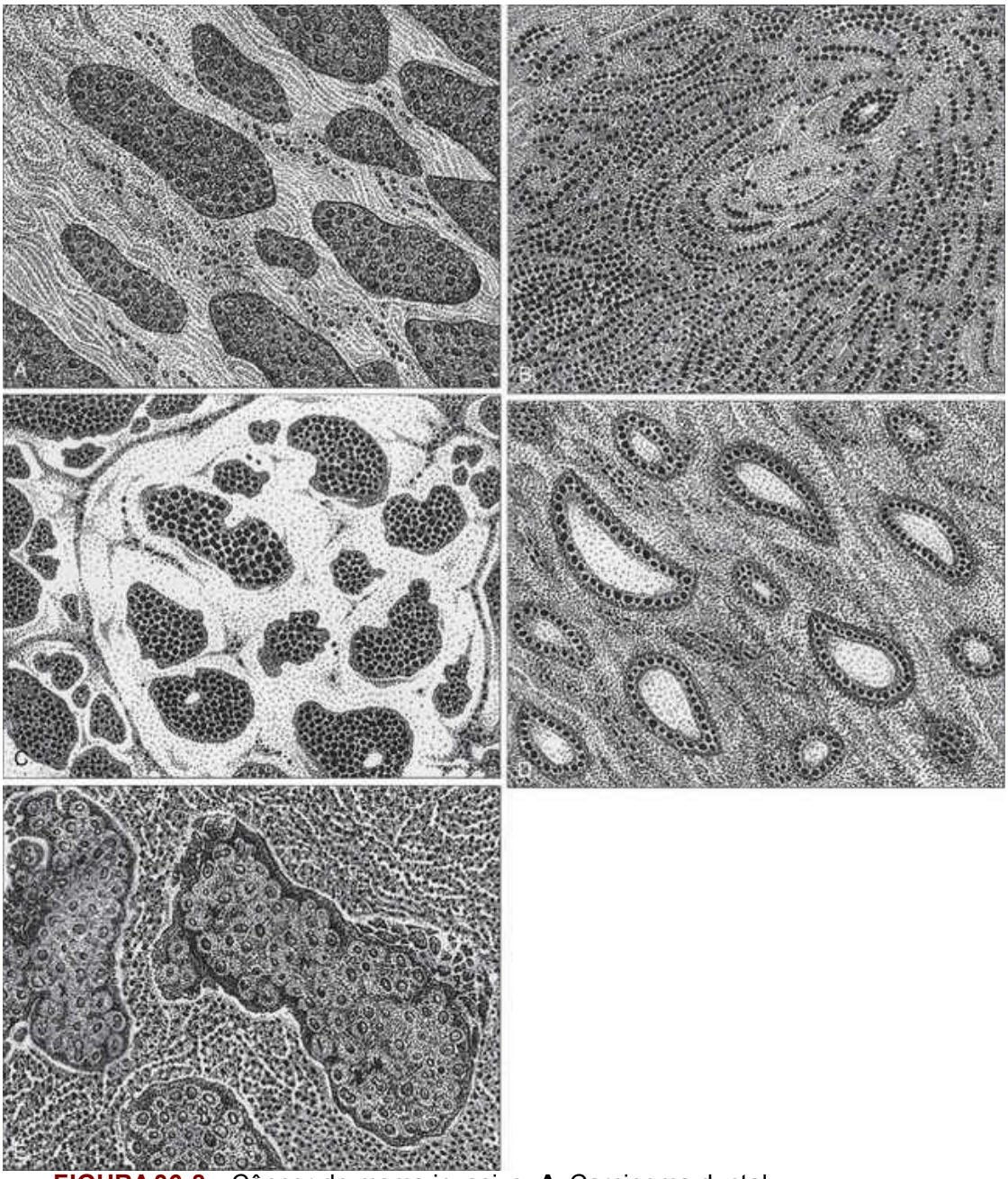


FIGURA 36-8 Câncer de mama invasivo. **A,** Carcinoma ductal invasivo, sem outras especificações. As células malignas invadem em grupos, ao acaso ou isoladamente, o estroma. **B,** Carcinoma lobular invasivo. As células malignas invadem o estroma numa característica fila única padrão e podem formar círculos concêntricos de uma camada de células ao redor de ductos normais (padrão em alvo). **C,** Carcinoma mucinoso ou coloide. As células tumorais parecem flutuar suavemente como ilhas em lagos de mucina. **D,** Carcinoma tubular invasivo. O câncer invade como pequenos túbulos, seguindo uma linha única de células bem diferenciadas. **E,** Carcinoma medular. A célula tumoral é grande e muito indiferenciada, com núcleo pleomórfico. Os aspectos distintivos deste tumor são a infiltração de linfócitos e a camada de células tumorais de aparência sincicial.

O carcinoma ductal invasivo, também conhecido como *carcinoma ductal infiltrante*, é a forma mais comum de câncer de mama; ele responde por 50% a 70% dos cânceres de mama invasivo. Quando esse tipo de câncer não assume características especiais, é chamado *carcinoma ductal infiltrante*. O carcinoma

lobular invasivo é responsável por até 10% dos cânceres de mama, e os tumores mistos ductais e lobulares estão sendo cada vez mais reconhecidos e descritos em laudos de patologia. Quando os carcinomas ductais infiltrantes assumem características diferenciadas, são nomeados de acordo com elas. Se as células infiltrantes formam pequenas glândulas, revestidas por uma camada única de epitélio brando, eles ganham a denominação de *carcinoma tubular infiltrante* (Fig. 36-8*D*). As células infiltrantes podem secretar quantidades copiosas de material mucinoso e parecer flutuar neste material. Estas lesões são denominadas *tumores mucinosos* ou *tumores coloides* (Fig. 36-8*C*). Tanto os tumores tubulares quanto os mucinosos são lesões de baixo grau (grau I), sendo responsáveis por 2% a 3% dos tumores invasivos.

Em contraste, células invasivas bizarras com características nucleares de alto grau, várias mitoses e sem o componente *in situ* caracterizam o câncer medular. Esta neoplasia maligna forma camadas de células de maneira quase sincicial, rodeadas por um infiltrado de pequenos linfócitos mononucleares. As bordas do tumor empurram o tecido mamário adjacente mais do que infiltram ou permeiam o estroma. Este tumor está ilustrado na Figura 36-8*E*, enfatizando as características bizarras e pleomórficas das células. Na sua forma pura, é responsável por apenas 5% dos cânceres de mama; todavia, vários patologistas descrevem uma *variante medular* que tem somente algumas das características da forma pura desta modalidade de câncer. Estes tumores são uniformemente de alto grau, negativos para receptor de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e negativos para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 da superfície celular (HER-2/neu; HER-2). Os tumores em que falta a expressão de ER, PR e HER-2 são chamados de *cânceres de mama triplo-negativos*. Análise do perfil de expressão genética e de *microarray*s dos cânceres de mama revelou que os cânceres de mama triplo-negativos são distintamente diferentes de outros cânceres de mama ductais e podem também expressar marcadores moleculares encontrados em células basais ou mioepiteliais. O termo *câncer de mama basal-símile* descreve um subtipo específico de câncer de mama conforme definido pela análise de *microarray*, enquanto o câncer de mama triplo-negativo é uma definição determinada pela falta de detecção imuno-histoquímica de ER, PR e HER-2. Embora possa haver certa sobreposição entre cânceres de mama triplo-negativos e basal-símile, as categorias foram desenvolvidas usando-se tecnologias diferentes, e eles nem sempre são a mesma entidade.

Os diferentes subtipos histológicos de câncer de mama têm alguma relação com o prognóstico, embora isso seja influenciado pelo tamanho do tumor, grau histológico, estado dos receptores hormonais, estado de HER-2, estado dos nódulos e outras variáveis prognósticas. O carcinoma ductal infiltrante, não especificado de outra maneira (NOS, do inglês, *not otherwise specified,*), é a forma mais comum de câncer de mama. Seu prognóstico é variável, modificado por grau histológico e expressão de marcadores moleculares. O câncer basal-símile, ou câncer medular na classificação mais antiga, comumente é uma forma agressiva de câncer de mama e, porque é triplamente negativo, não há nenhum tratamento-alvo para este tipo de câncer. Os cânceres de mama lobulares infiltrantes têm um prognóstico intermediário, enquanto cânceres tubulares e mucinosos apresentam o melhor prognóstico global. Essas generalidades, com base no subtipo histológico, são úteis apenas no contexto do tamanho do tumor, grau e estado de receptor. Os esquemas de classificação moderna estão substituindo estas antigas descrições morfológicas com a determinação de marcadores moleculares e subtipo de câncer de mama pela análise de *microarray*.

Marcadores Moleculares e Subtipos de Câncer de Mama

Existem inúmeras vias e marcadores moleculares que foram relatados como afetando os resultados do câncer de mama, incluindo vias dos receptores de hormônios esteroides (RE e RP), via do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (sua família), angiogênese, ciclo celular (p. ex., quinases dependentes de ciclina [CDK]), moduladores de apoptose, proteassoma, ciclo-oxigenase-2 (COX-2), receptor γ ativado pelo proliferador peroxissomo (PPAR-γ), fatores de crescimento semelhantes à insulina (família IGF), fator transformador de crescimento-γ (TGF-γ), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e p53. A maioria desses marcadores não é rotineiramente testada em amostras de câncer de mama no momento do diagnóstico, nem seria viável fazê-lo.

A incorporação de marcadores preditivos para o teste de cânceres de mama de rotina poderia ajudar a prever quais pacientes seriam mais suscetíveis aos benefícios de terapias dirigidas a esses marcadores. O melhor exemplo disso é o RE. Antes da descoberta do RE, todos os cânceres de mama eram considerados potencialmente sensíveis à terapia endócrina. Agora, a avaliação patológica do RE é realizada em todos os tumores primários e é previsto quais pacientes devem receber terapia direcionada para RE com terapia endócrina. Pacientes cujos tumores são RE-negativo podem ser poupados de cinco anos de terapia endócrina. Um segundo fator preditivo importante no câncer de mama, descoberto em 1985, é a proteína HER-2 ou erb-B2/neu. Essa proteína é o produto do gene *erb-B2* e é amplificada em aproximadamente

20% nos cânceres de mama humanos. O domínio extracelular do receptor está presente na superfície da célula do câncer de mama, e uma enzima tirosina quinase intracelular conecta o receptor com o maquinário interno da célula. A tirosina quinase de HER-2 é ativada por fatores de crescimento de ligação aos parceiros e de estimulação transversal da quinase de HER-2. A amplificação leva à superexpressão da proteína, geralmente medida clinicamente por imuno-histoquímica e marcada em uma escala de 0 a 3 + . Alternativamente, a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) detecta diretamente a quantidade de cópias do gene HER-2; há normalmente duas cópias. As pesquisas demonstraram que a inibição da função da proteína de ligação do receptor HER-2 leva à lentidão do crescimento dos tumores com amplificação de HER-2 tanto em modelos de laboratório quanto nos ensaios clínicos. Trastuzumab é um anticorpo humanizado dirigido contra o domínio extracelular do receptor da superfície e é um tratamento eficaz para câncer de mama positivo de HER-2 (ver adiante). O teste de HER-2 é agora uma parte padrão de relatórios patológicos sobre o tumor primário e é um marcador preditivo para resposta a terapias direcionadas para HER-2.

Um esquema de classificação lógica para câncer de mama invasivo tem como base a expressão do estado do RE e HER-2. Ele tem a vantagem de direcionar as escolhas de tratamento. Os tumores RE-positivos recebem terapia endócrina e tumores HER-2- positivos são tratados com inibidores de HER-2. Entretanto, o câncer de mama é uma doença heterogênea e diferentes cânceres de mama se comportam de maneiras diferentes. Por exemplo, alguns tumores RE-positivos são indolentes e não ameaçam a vida, enquanto outros tumores RE-positivos são muito agressivos. Na tentativa de subclassificar a doença adicional, os cientistas estão se voltando para a avaliação global de expressão genética com o uso de *microarray*; estes são compostos de sondas de oligonucleotídeos para quase todas as sequências de DNA no genoma humano. Tecnologias semelhantes que têm como base os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no DNA do câncer e perfis de proteínas expressas estão sendo desenvolvidas para subclassificar os cânceres e direcionar o tratamento.

Um experimento típico de *microarray* é mostrado na Figura 36-9, comumente conhecido como um *mapa de calor*; as cores indicam níveis de expressão gênica. Este retrato da doença mostra como os tumores RE-positivos são diferentes dos tumores RE-negativos e reforça o conceito moderno de que a subclassificação precisa não apenas definir os grupos diferentes de câncer de mama, mas também orientar o tratamento.[14] Na Figura 36-9, os tumores HER-2- positivos (em verde na parte superior) formam dois grupos, embora esses grupos estejam fundidos em várias análises. Os tumores HER-2-positivos agrupam-se similarmente e são responsivos ao inibidor do receptor de tirosina quinase de superfície do HER-2 (p. ex., trastuzumab). Um achado inesperado, reforçado recentemente, é a individualização dos tumores que são tanto RE-negativos quanto HER-2-negativos. Esses cânceres, também negativos para RP, são chamados de *cânceres triplo-negativos*. Eles expressam proteínas em comum com células mioepiteliais na base dos ductos mamários e também são chamados de *câncer basal-símile* (ver anteriormente). Como eles não expressam nem RE nem HER-2, novos tratamentos são necessários. As mulheres que carregam uma mutação deletéria em *BRCA1* (mas não em *BRCA2*) são muito mais propensas a desenvolver câncer basal-símile que outro subtipo. Em resumo, classificar o câncer de mama de acordo com a expressão do alvo molecular de tratamento é prático e parece concordar com a classificação sem viés baseada na expressão genética. Os esquemas de classificação refletem a biologia tumoral e podem predizer a eficácia de tratamento.

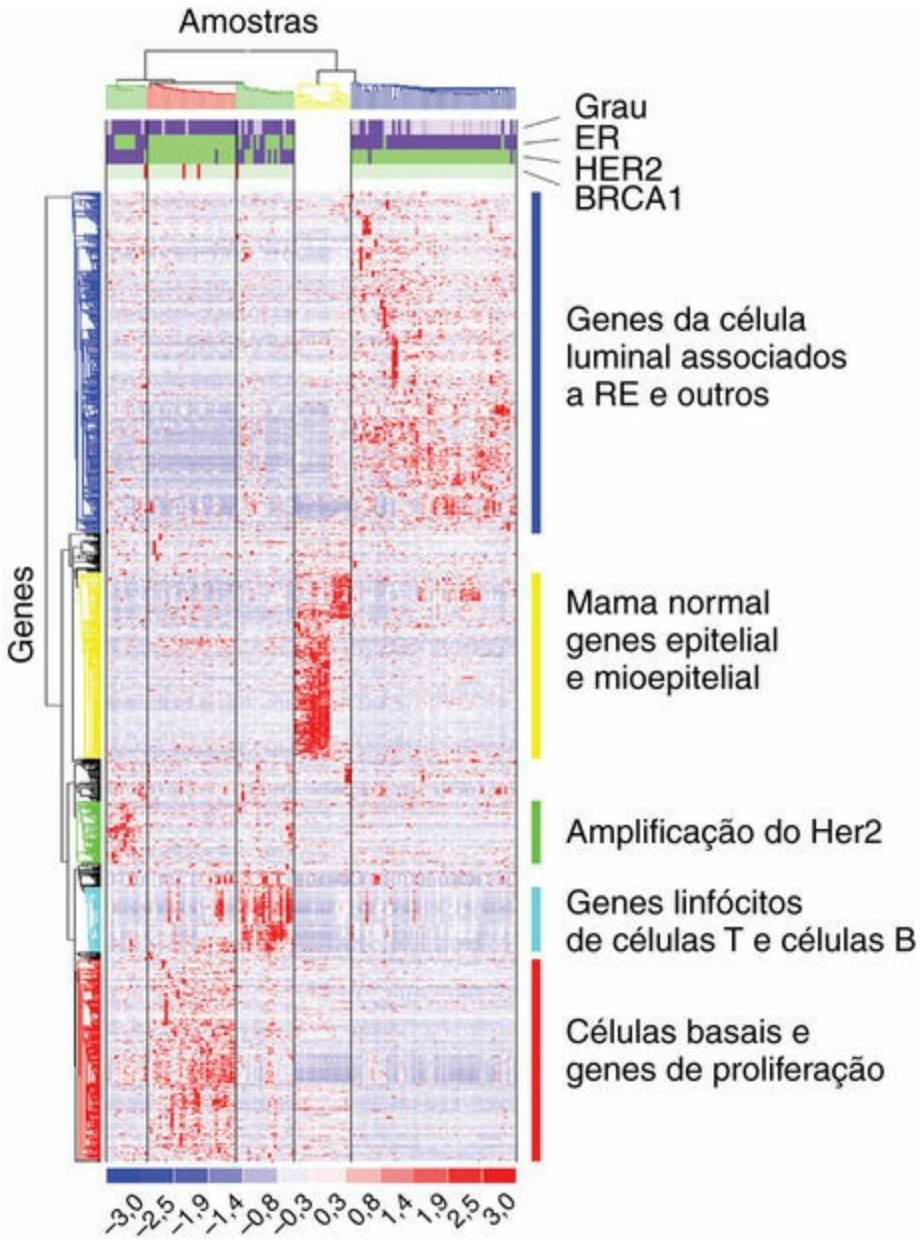


FIGURA 36-9 Representação de *microarray* de câncer de mama humano. Este retrato da expressão gênica total é chamado *mapa de calor* (do inglês, *heat map*), onde as sombras em vermelho indicam alta expressão gênica, e as sombras em azul indicam baixa expressão gênica relativa à média cruzada de amostras de tecido. As amostras de tecido são apresentadas sobre o topo, em colunas e genes individuais em linhas ao lado; a interseção é um gene individual em uma amostra particular. Um algoritmo computadorizado de agrupamento alinha amostras de gene com expressão similar e amostras de genes com padrão de expressão similar (agrupamento em duas vias). Esta ilustração demonstra uma visão sem viés do câncer de mama de acordo com a expressão gênica. O dendrograma no topo representa o grau de similaridade das amostras teciduais: amarelo, tecido mamário normal; azul, câncer predominantemente positivo; vermelho, câncer basal-símile ou triplo negativo; verde, câncer com HER-2-positivo (em dois grupos definidos pelo grau de infiltração linfocitário). As *hastes* no topo indicam graus (sombras roxo- escuras são graus maiores), expressão de RE (roxo é positivo, verde é negativo) e HER-2 (roxo é positivo, verde é negativo). Mutações no *BRCA1* foram determinadas

por outras razões neste experimento. (Cortesia da Dr. Andrea Richardson, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

Além da classificação, os marcadores moleculares são usados para selecionar pacientes para o tratamento sistêmico (quimioterapia ou terapia endócrina) e para predizer a resposta dos pacientes a estas drogas. O exemplo mais simples é usar o estado do RE e HER-2 para predizer a resposta ao tratamento endócrino ou trastuzumab. Múltiplos produtos genéticos podem ser usados em combinação destas determinações. Os experimentos de *microarray* usam milhares de transcrições genéticas (mRNA) para proporcionar uma imagem de um fenótipo molecular de câncer individual. Para adaptar esta tecnologia para aplicação clínica, investigadores selecionaram agrupamentos críticos de produtos genéticos que proporcionaram a mesma habilidade conhecida, uma grande análise genômica. O mais avançado é um teste de 21 genes que pode ser usado em material tumoral de parafina de espécimes cirúrgicos de mama (OncotypeDX *assay*, um ensaio de escore de recorrência de 21 genes).[15] Originalmente designado para prever a recorrência do câncer de mama RE-positivo e linfonodo-negativo tratado com terapia endócrina adjuvante, o ensaio de escore de recorrência de 21 genes proporciona o escore de recorrência para o câncer de mama RE-positivo clinicamente utilizado para determinar se as mulheres com câncer de mama RE-positivo de alto risco devem receber quimioterapia adjuvante além de tamoxifeno (uma terapia endócrina; veja adiante). Outro ensaio multigênico para determinar o prognóstico é o ensaio MammaPrint. O ensaio MammaPrint usa um tecido fresco antes da fixação de formalina e analisa dados de 70 genes para desenvolver um perfil de risco. O teste fornece uma leitura simples da doença de baixo risco ou alto risco. Esta ferramenta pode ser utilizada para avaliação de risco em pacientes com tumores RE-positivos e RE-negativos. É provável que testes com base na combinação crítica de genes sejam cada vez mais usados na assistência das decisões clínicas feitas no tratamento do câncer de mama.

Outros Tumores da Mama

Tumores Filoides

Os tumores de tecido conjuntivo e epitelial misto são um grupo importante de neoplasias primárias incomuns da mama. Em uma extremidade do espectro está o fibroadenoma benigno, que é caracterizado pela proliferação de tecido conjuntivo e um componente variável de elementos ductais, que podem parecer comprimidos pelos espirais de crescimento fibroblástico. Clinicamente mais desafiadores são os tumores filoides, que contêm uma proliferação bifásica do estroma e epitélio mamário. Inicialmente denominado *cistossarcoma filoide,* o nome foi alterado para tumor filoide em reconhecimento a seu curso benigno. Entretanto, com celularidade aumentada, uma margem invasiva e aparência sarcomatosa, alguns tumores podem ser classificados como tumores filoides malignos. Os tumores filoides benignos são reconhecidos como nódulos lobulados firmes que podem variar em tamanho, com um tamanho médio de aproximadamente 5 cm (maior que a média de fibroadenomas). Histologicamente, estes tumores são semelhantes ao fibroadenomas, mas o estroma em espiral forma fendas maiores vincadas pelo epitélio que parecem com os grupos de estrutura foliácea. O estroma é mais celular do que no fibroadenoma, mas as células fibroblásticas são brandas e as mitoses são infrequentes.

Mamograficamente, essas lesões são vistas como densidades agrupadas com bordas lisas e são indistinguíveis do fibroadenoma. O ultrassom pode revelar uma estrutura distinta com espaços císticos. O diagnóstico é sugerido pelo grande tamanho, pelo histórico de crescimento rápido e pela ocorrência em pacientes mais velhas. A análise citológica não é útil em diferenciar um tumor filoide de baixo grau e um fibroadenoma. A biópsia com agulha grossa é preferida, embora seja difícil de classificar os tumores filoides com potencial maligno, benigno ou intermediário com base em uma amostra limitada. Portanto, o diagnóstico é mais bem realizado por biópsia excisional com revisão patológica cuidadosa.

A excisão local de um tumor filoide benigno é curativa, semelhante à de um fibroadenoma. Os tumores intermediários, também chamados de *tumores filoides limítrofes*, são aqueles em que é difícil de rotular como benignos. Estes tumores são tratados por excisão, com margens de pelo menos 1 cm para prevenir a recidiva local. Os pacientes afetados estão em risco de recorrência local, mais frequentemente nos primeiros dois anos após a excisão, e acompanhamento rigoroso com exame e imagem permite a detecção precoce de recidiva. Finalmente, no outro extremo do espectro, estão os sarcomas estromais francamente malignos. Os tumores filoides malignos são tratados de modo semelhante aos sarcomas de tecidos moles que ocorrem no tronco ou nas extremidades. Recomenda-se a excisão cirúrgica completa de todo o tumor

com uma margem de tecido normal. Quando o tumor é grande em relação ao tamanho da mama, isso pode exigir a mastectomia total. Semelhantemente a outros sarcomas de tecidos moles, a dissecção dos linfonodos regionais não é necessária para controle de estadiamento ou locorregional.

As metástases dos tumores filoides ocorrem por via hematogênica e os locais comuns são pulmão, ossos, vísceras abdominais e mediastino. O melhor tratamento paliativo para os tumores filoides ainda não foi definido. A terapia sistêmica usada para sarcomas tem resultados desanimadores.

Angiossarcoma

Este tumor vascular pode ocorrer novamente na mama ou dentro da derme da mama após radioterapia para câncer de mama. O angiossarcoma também tem sido visto desenvolvendo-se na extremidade superior dos pacientes com linfedema, historicamente após mastectomia radical. O angiossarcoma que surge na ausência de radioterapia prévia ou cirurgia geralmente forma uma massa mal definida dentro do parênquima da mama. Em contraste, os angiossarcomas causados por radioterapia prévia surgem na pele irradiada como proliferações vasculares arroxeadas que podem passar despercebidas por um período de tempo. O diagnóstico diferencial é frequentemente entre angiossarcoma maligno e proliferações vasculares atípicas na pele irradiada. Histologicamente, o tumor compreende uma rede de anastomoses de vasos sanguíneos da derme e do tecido celular subcutâneo. Os vasos atípicos e abundantes invadem através da derme e do tecido celular subcutâneo. Estes cânceres são graduados pela aparência e pelo comportamento das células endoteliais que o compõem. Núcleos pleomórficos, mitoses frequentes e empilhamento das células endoteliais de revestimento dos vasos neoplásicos são características vistas nas lesões de alto grau. Raramente vista em hemangiomas, a necrose é comum em angiossarcomas de alto grau. Clinicamente, um angiossarcoma induzido por radiação apresenta-se como erupção cutânea vermelho-acastanhada, elevada dentro da área irradiada e na pele da mama. Conforme a doença progride, os tumores protrusos na superfície da pele podem predominar.

A mamografia é irrelevante na maioria dos casos de angiossarcoma. Na ausência de doença metastática na avaliação inicial, a cirurgia é realizada para garantir margens de pele negativas e geralmente envolve uma mastectomia total. Um enxerto de pele de espessura parcial ou retalho miocutâneo pode ser necessário para substituir um grande defeito criado pela ressecção. Metástases para linfonodos são extremamente raras e a dissecção axilar não é necessária.

As pacientes permanecem em alto risco de recorrência local após ressecção de angiossarcoma. Para pacientes que apresentam angiossarcoma primário da mama, a radioterapia é benéfica no tratamento locorregional. Pacientes com angiossarcoma relacionado com a radiação não são mais candidatas à radioterapia. A disseminação metastática ocorre de forma hematogênica, mais comumente para pulmões e ossos e menos frequentemente para vísceras abdominais, cérebro e mesmo para a mama contralateral. A quimioterapia é geralmente recomendada no cenário adjuvante e pode melhorar os resultados das pacientes com angiossarcoma. Para aquelas livres de doença metastática na evolução inicial, o tempo médio de recorrência após mastectomia é de oito meses, e a sobrevida mediana, de dois anos.

Estadiamento do câncer de mama

O estadiamento do câncer de mama é determinado antes de qualquer tratamento com exame físico e exames de imagem (estadiamento clínico), e o estadiamento cirúrgico definitivo, pelo exame patológico do tumor primário e linfonodos regionais (estadiamento patológico). O estadiamento é realizado para pacientes em categorias de risco que definem o grupo prognóstico, e orienta as recomendações de tratamento para pacientes com um prognóstico semelhante. O câncer de mama é classificado com o sistema de classificação TNM, que agrupa os pacientes em quatro estádios com base no tamanho do tumor primário (T), estado dos linfonodos regionais (N) e presença ou ausência de metástases a distância (M). O sistema mais utilizado é o do American Joint Comittee on Cancer (AJCC). Este sistema é atualizado cada seis a oito anos para refletir a compreensão atual do comportamento tumoral. Algumas das alterações mais significativas na mais recente atualização (sétima edição) incluem uma classificação mais rigorosa das células tumorais isoladas com base no número de células e se as células são quase confluentes ou não confluentes; o câncer de mama em estádio I é subdividido IA e IB, com classificação IB para tumores T1 associados a micrometástases (N1mi) nos linfonodos sentinelas e uma nova categoria de M0 (i +) para pacientes com células tumorais circulantes, disseminação de células tumorais (micrometástases de medula óssea) ou células incidentalmente encontradas em outros tecidos que não excedam 0,2 mm. A Tabela 36-4 apresenta o guia de trabalho TNM; agrupamentos de estádios são mostrados na Tabela 36-5.

Tabela 36-4

Classificação TNM para Câncer de Mama (Estadiamento Patológico)

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal *in situ*
Tis (CLIS)	Carcinoma lobular *in situ*
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo não associada ao carcinoma invasivo ou carcinoma *in situ* (CDIS e/ou CLIS) no parênquima mamário subjacente
T1	Tumor ≤ 20 mm em sua maior dimensão
T1mi	Tumor ≤ 1 mm em sua maior dimensão
T1A	Tumor >1 mm, mas ≤ 5 mm na maior dimensão
T1b	Tumor >5 mm, mas ≤10 mm em sua maior dimensão
T1c	Tumor >10 mm, mas ≤ 20 mm na maior dimensão
T2	Tumor >20 mm, mas ≤ 50 mm na maior dimensão
T3	Tumor >50 mm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele
T4a	Extensão à parede torácica, não incluindo apenas aderência ou invasão do músculo peitoral
T4b	Ulceração ou nódulos satélites ipsilaterais e/ou edema da pele
T4c	T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
Linfonodos Regionais (N)	
pNX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
pN0 (i–)	Nenhuma metástase em linfonodo regional histologicamente, CHI negativo
pN0 (i +)	Células malignas em linfonodo(s) regional(is) não maiores que 0,2 mm
pN0 (mol–)	Nenhuma metástase em linfonodo regional histologicamente, achados moleculares negativos (CHI)
pN0 (mol +)	Achados positivos moleculares (RT-PCR), mas nenhuma metástase detectada por histologia ou CHI
N1p refl	Micrometástases; ou metástases em um a três nódulos axilares; e/ou em nódulos mamários internos com metástase detectados por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectado
pN1mi	Micrometástases (>0,2 mm e/ou >200 células mas nenhuma >2,0 mm)
pN1a	Metástases em um a três nódulos axilares; pelo menos uma metástase >2,0 mm
pN1b	Metástases em nódulos mamários internos com micrometástase ou macrometástase detectadas por biópsia de linfonodo sentinela (não clinicamente detectadas)
pN1c	Metástases em um a três nódulos axilares e em nódulos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectadas
N2p	Metástases em quatro a nove nódulos axilares; ou em linfonodos mamários internos clinicamente detectados na ausência de metástases em linfonodos axilares
pN2a	Metástases em quatro a nove nódulos axilares (pelo menos um depósito de tumor >2,0 mm)
pN2b	Metástases em linfonodos mamários clinicamente internos detectados na ausência de metástases em linfonodos axilares
N3P	Metástases em pelo menos 10 nódulos axilares; ou infraclavicular (nódulo axilar em nível III); ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente detectados na presença de um ou mais nódulos axilares positivos em níveis I e II; ou em mais de três linfonodos axilares e os linfonodos mamários internos, com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectadas; ou em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais
Metástases a Distância (M)	
M0	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases a distância
cM0 (i +)	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases a distância, mas os depósitos de células tumorais detectados molécula e microscopicamente no sangue em circulação, medula óssea, ou outro tecido nodal não regional que não são maiores que 0,2 mm em um paciente sem sintomas ou sinais de metástases
M1	Metástases a distância detectáveis conforme determinado por meios clínicos e radiográficos clássicos e/ou histologicamente comprovados maiores que 0,2 mm

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC cancer staging manual, ed 7, New York, 2010, Springer-Verlag.

Tabela 36-5

Agrupamentos de Estádios do Câncer de Mama

ESTÁDIO ANATÔMICO	GRUPO DE PROGNÓSTICO		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Metástases para linfonodos axilares ipsilaterais têm mais poder de predizer os resultados após o tratamento cirúrgico do que o tamanho do tumor. Antes da incorporação de terapias sistêmicas no tratamento de pacientes com câncer de mama, o tratamento apenas com a operação revelou uma diminuição quase linear da taxa de sobrevida com aumento do envolvimento linfonodal. Embora o estadiamento seja parte importante da avaliação inicial de pacientes com câncer de mama, é amplamente baseado em variáveis anatômicas e não incorpora outros fatores prognósticos importantes. A nova forma de preparo tem um lugar para registrar outras variáveis, incluindo o grau do tumor, estado do RE, estado de RP, estado de HER-2/neu, células tumorais circulantes, células tumorais disseminadas (medula óssea), escore de recorrência multigênica e resposta à quimioterapia. Essas variáveis não são atualmente parte do sistema de estadiamento, mas espera-se que versões futuras incorporem as variáveis biológicas mais importantes para que os agrupamentos de estádio reflitam mais precisamente os resultados esperados. Alguns prefixos e sufixos são usados com o sistema de estadiamento cTNM (clínico) e pTNM (patológico) para designar os casos especiais. Estes não afetam o grupo de estádio, mas indicam que devem ser analisados separadamente. Eles incluem o sufixo “m”, que significa múltiplos tumores primários, pT(m) NM, o prefixo “y”, que denota pacientes que receberam terapia sistêmica, ypTNM, e o prefixo “r”, que indica um tumor recorrente, rTNM. Na prática clínica, os médicos usam o agrupamento por fase anatômica, além de fatores biológicos importantes, para determinar o risco e orientar as recomendações de tratamento.

Tratamento cirúrgico para o câncer de mama

Perspectivas Históricas

Durante meados do século XX, acreditava-se que o câncer de mama surgia na mama e tinha uma progressão amplamente centrífuga para outros órgãos. Neste modelo, procedimentos cirúrgicos mais extensos eram esperados para reduzir a mortalidade por doença de ressecção locorregional, antes que ela se espalhasse para locais distantes. Este modelo foi apoiado, em parte, pelos resultados na mastectomia radical de Halsted, que foi o primeiro procedimento que demonstrou melhoras na sobrevida de câncer de mama em relação à excisão local dos tumores. Introduzida nos anos 1890, a mastectomia radical incluía a excisão da mama, da pele sobre a mama e dos músculos peitorais em continuidade com os linfonodos regionais ao longo da veia axilar até o ligamento costoclavicular. O procedimento frequentemente necessitava de um enxerto de pele para cobrir o grande defeito criado. Esta abordagem foi bem aceita para a biologia do câncer de mama da época, quando os tumores eram localmente avançados, frequentemente com envolvimento da parede torácica ou da pele e doença linfonodal axilar extensa. A mastectomia radical fornecida melhorou o controle local e levou a um aumento da população de sobreviventes a longo prazo. A mastectomia radical continuou como a pedra angular da terapia cirúrgica até a década de 1970.

Um grande número de mulheres continuou morrendo de câncer de mama metastático após mastectomia radical e até procedimentos cirúrgicos mais extensos, incluindo ressecção de blocos da glândula mamária e gânglios supraclaviculares, foram utilizados, mas não melhoraram a sobrevida. Isso levou a uma mudança na teoria da disseminação centrífuga primária para a teoria mais moderna de que o câncer de mama se alastra centrifugamente para estruturas adjacentes e por embolia pelos vasos linfáticos e sanguíneos para locais distantes.

Na era moderna, o tratamento do câncer de mama inclui abordagens locais e regionais (cirurgia e radioterapia), além de terapias médicas para o tratamento da doença sistêmica. As abordagens de tratamento multimodal foram as primeiras a mostrar melhoras significativas no controle locorregional e sobrevida. Como o câncer de mama foi reconhecido nos estádios iniciais, a mastectomia radical foi substituída por abordagens mais conservadoras em combinação com radioterapia. Isso tem permitido reduções drásticas na extensão da cirurgia necessária para o controle local do câncer de mama, com diminuição da morbidade relacionada com o tratamento. É reconhecido que o câncer de mama é uma doença heterogênea, e as estratégias de tratamento atuais levam em consideração as propriedades do tumor do paciente, bem como o tamanho e localização do tumor, para guiar o tratamento.

Ensaios Cirúrgicos Iniciais da Terapia Local para Câncer de Mama Operável

Para mais informações sobre ensaios clínicos e sua importância, consulte a seção “Interpretação de Resultados de Ensaios Clínicos”.

Mastectomia Radical *Versus* Mastectomia Total, com ou sem Radioterapia

O ensaio NSABP B-04 randomizou pacientes com linfonodos clinicamente negativos para mastectomia radical, ou mastectomia total com radioterapia da parede torácica e linfonodos regionais, ou só mastectomia total com dissecção axilar tardia se os nódulos se tornarem clinicamente grandes. As pacientes com linfonodos clinicamente positivos foram randomizadas para mastectomia radical ou mastectomia total com radioterapia da parede torácica e vasos linfáticos regionais. Em 25 anos de acompanhamento, a sobrevida geral e sobrevida livre de doença foram semelhantes nos braços de tratamento entre os grupos de linfonodos positivos e linfonodos negativos.[16] Em pacientes com linfonodos clinicamente negativos submetidas à mastectomia radical, 38% revelaram ter metástases linfonodais em cirurgia, mas apenas 18% das pacientes que realizaram mastectomia total sem dissecção ou radioterapia desenvolveram recorrência axilar, exigindo dissecção tardia. Apesar das diferenças no tempo de seu tratamento, essas pacientes tiveram sobrevida equivalente com dissecção axilar tardia. O resultado deste ensaio levou a concluir que o modo e o tempo do tratamento dos linfonodos axilares não alteram a sobrevida livre de doença ou a sobrevida global. A remoção imediata, a remoção tardia ou a radioterapia produziram resultados clínicos semelhantes.

Ensaios Clínicos Comparando a Terapia Conservadora da Mama com Mastectomia

Seis ensaios prospectivos clínicos randomizaram mais de 4.500 pacientes para mastectomia *versus* terapia conservadora da mama (Tabela 36-6). Em todos estes ensaios, não houve nenhuma vantagem de sobrevida para o uso da mastectomia sobre a preservação da mama. A recorrência de mama ipsilateral foi maior em pacientes submetidas à conservação da mama, mas o controle local pôde ser conseguido com mastectomia no momento da recorrência, sem prejuízo significativo na sobrevida. Dados destes estudos serviram para definir preditores de recorrência local após ressecção segmentar e levaram a modificações nas técnicas cirúrgicas e de radioterapia para reduzir a recorrência local.

Tabela 36-6

Ensaios Randomizados Comparando a Conservação da Mama *versus* Mastectomia

ENSAIO	Nº DOS PACIENTES	TAMANHO MÁXIMO DO TUMOR (cm)	TERAPIA SISTÊMICA	ACOMPANHAMENTO (ANOS)	% SOBREVIDA LUMPECTOMIA + RTX	% DE SOBREVIDA MASTECTOMIA	REC LO (%
NSABP B-06[a]	1.851	4	Sim	20	47	46	14*
Milan Cancer Institute[b]	701	2	Sim	20	44	43	8,8*
Institute Gustave-Roussy[c]	179	2	Não		73	65	13
National Cancer Instituted	237	5	Sim	10	77	75	16
EORTC[e]	868	5	Sim	10	65	66	17,6
Danish Breast Cancer Group[f]	905	Nenhum	Sim	6	79	82	3

TCM, Terapia conservadora da mama; *EORTC*, European Organization for Research and Treatment of Cancer; *NSABP*, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; *RTX*, radioterapia.

Dados das seguintes fontes:

*Inclui apenas mulheres cujas margens de excisão foram negativas.

[a]Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233, 2002.

[b]Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347:1227, 2002..

[c]Arriagada R, Le M, Rochard F, et al: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. J Clin Oncol 14:1558, 1996.

[d]Jacobson J, Danforth D, Cowan K, et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 332:907, 1995.

[e]van Dongen J, Voogd A, Fentiman I, et al: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. J Natl Cancer Inst 92:1143, 2000.

[f]Blichert-Toft M, Rose C, Andersen J, et al: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 11:19, 1992.

NSABP B-06: Mastectomia Versus Lumpectomia com Irradiação *Versus* Lumpectomia Isolada

Um total de 1.851 pacientes com tumores de até 4 cm de diâmetro e linfonodos clinicamente negativos foram randomizados em B-06 para receber a mastectomia radical modificada, a tumorectomia isolada ou tumorectomia com radioterapia pós-operatória da mama sem um impulso extra para o local da cirurgia da

tumorectomia.[17] Todas as pacientes com nódulos axilares histologicamente positivos receberam quimioterapia. Com 20 anos de acompanhamento, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença eram as mesmas nos três braços de tratamento (Fig. 36-10).

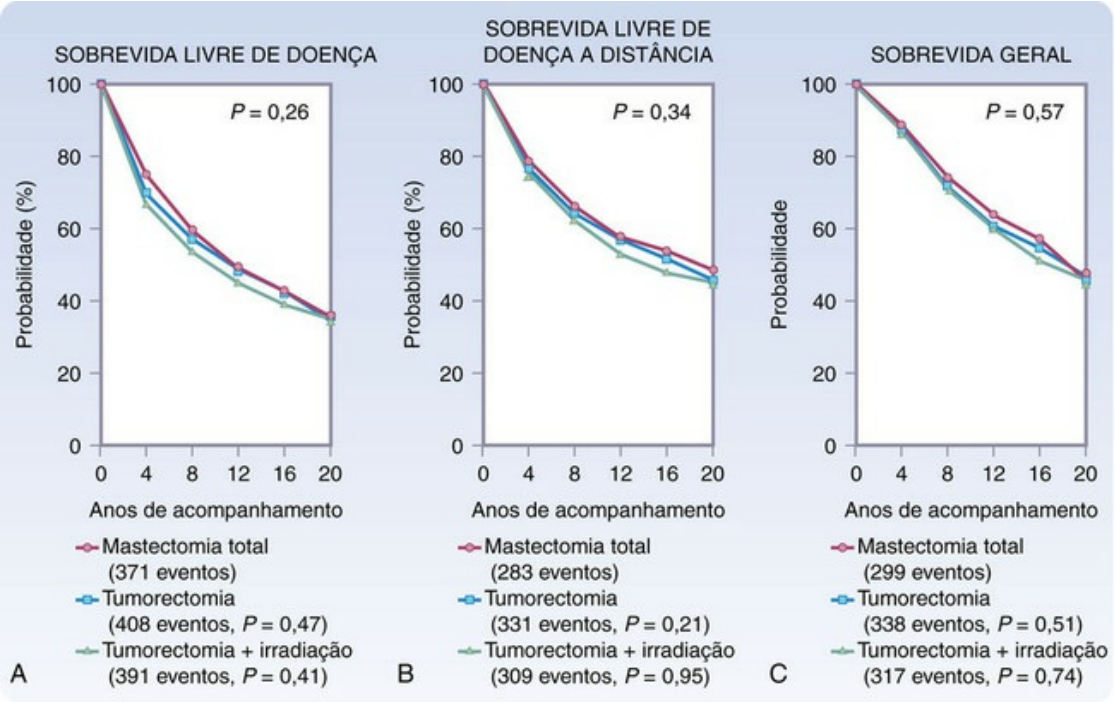


FIGURA 36-10 Sobrevida livre de doença **(A),** sobrevida livre de doença a distância **(B)** e sobrevida geral **(C)** após 20 anos de acompanhamento no protocolo B-06 do NSABP. Não houve diferença significativa nos três braços randomizados deste trabalho. (De Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:580580-1241, 2002.)

NSAPB B-06 forneceu informações importantes sobre taxas de recorrência ipsilateral de câncer de mama após ressecção segmentar, com ou sem radioterapia da mama. Com 20 anos de acompanhamento, a recorrência local era de 14,3% em mulheres tratadas com tumorectomia e radioterapia, e de 39,2% em mulheres apenas com ressecção segmentar (P< 0,001, Fig. 36-11) Para pacientes com linfonodos positivos que receberam quimioterapia, a recorrência local foi de 44,2% para intervenção cirúrgica conservadora apenas em oposição a de 8,8% para ressecção segmentar mais radioterapia.

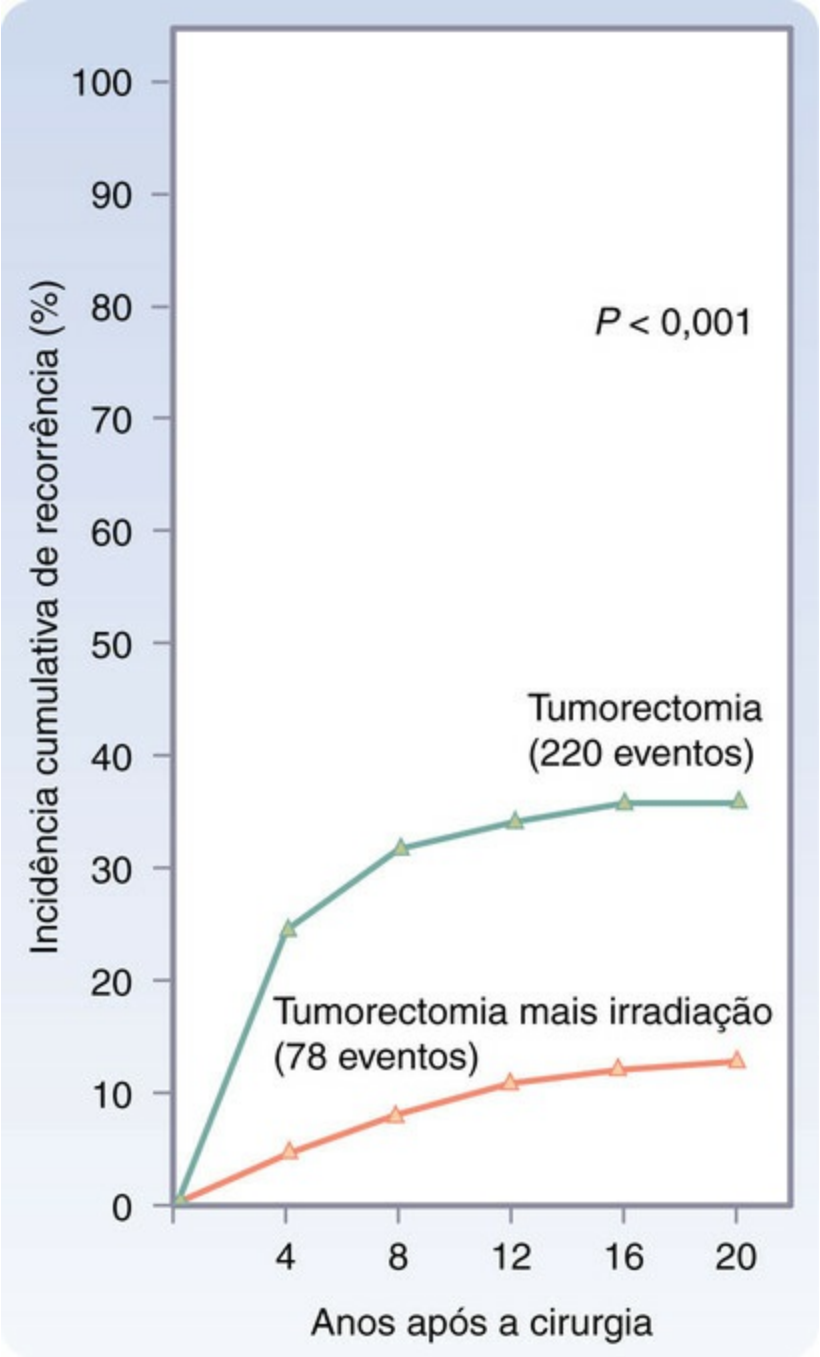


FIGURA 36-11 Incidência cumulativa da primeira recorrência do câncer na mama tratado conservadoramente, durante 20 anos de acompanhamento no protocolo B-06 do NSABP. Esses dados apresentados aqui são de pacientes que obtiveram margens livres patologicamente após operação conservadora. Existiam 570 mulheres tratadas apenas por operação conservadora e 567 tratadas por operação conservadora e radioterapia ipsilateral da mama. (De Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:580580-1241, 2002.)

Ensaio Milão I

O ensaio Milão I inscreveu pacientes com tumores menores e utilizou a cirurgia e radioterapia mais abrangente do que o ensaio NSABP B-06. O ensaio Milão randomizou 701 mulheres com tumores de até 2 cm de tamanho e nódulos clinicamente negativos para receber a mastectomia radical *versus* quadrantectomia com dissecção axilar e radioterapia pós-operatória. Pacientes com nódulos patologicamente positivos receberam quimioterapia. A sobrevida global em 20 anos não foi diferente nos dois grupos. As falhas locorregionais foram diferentes entre grupos com recorrência de parede torácica após mastectomia radical em 2,3% das mulheres e a recorrência do tumor de mama ipsilateral após quadrantectomia e radioterapia em 8,8% das mulheres (20 anos de acompanhamento). As taxas de câncer de mama contralateral foram idênticas, aproximadamente 0,66%/ano para todas as mulheres, refutando a hipótese de que radioterapia aumenta a incidência de cânceres de mama contralateral. As taxas de recorrência local foram maiores em mulheres jovens após a quadrantectomia, com taxas de 1%/ano em mulheres antes de 45 anos e apenas de 0,5%/ano em mulheres mais velhas.

Outros Ensaios de Conservação da Mama

Outros três ensaios randomizados em pacientes com câncer de mama operável não encontraram nenhum benefício de sobrevida da mastectomia sobre terapia conservadora da mama. O estudo 10.801 da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomizou 868 mulheres para mastectomia radical modificada ou operação conservadora e radioterapia, e não encontrou diferença na sobrevida em 10 anos. Mais importante, este ensaio incluiu tumores de até 5 cm e 80% das mulheres recrutadas tinham tumores maiores de 2 cm. As margens positivas foram avaliadas e os resultados mostraram menor taxa de recorrência local com margens livres *versus* margens acometidas.

O ensaio do Institut Gustave-Roussy randomizou 179 mulheres com tumores menores de 2 cm para mastectomia radical modificada ou operação conservadora com 2 cm de tecido livre de margem ao redor do tumor. Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos no risco de morte, metástase, câncer de mama contralateral ou recorrência locorregional num seguimento de 15 anos.

O ensaio do National Cancer Institute (NCI) (Estados Unidos) randomizou 237 mulheres com tumores de 5 cm ou menores e comparou operação conservadora, dissecção axilar e radioterapia *versus* mastectomia radical modificada. Não houve diferenças observadas na sobrevida global ou sobrevida livre de doença em 10 anos.

Planejando os Tratamentos Cirúrgicos

É fundamental estabelecer o diagnóstico de câncer de mama firmemente antes de iniciar o tratamento cirúrgico definitivo. A biópsia de uma lesão palpável ou detectável por imagem com biópsia com agulha grossa é a conduta de escolha para o diagnóstico. Uma biópsia cirúrgica aberta é reservada para lesões não suscetíveis à biópsia com agulha grossa ou quando a biópsia provou ser não diagnóstica. A punção com agulha fina também é útil no diagnóstico de lesões de mama, apesar de sua alta taxa de falso-negativo indicar que um resultado negativo necessita de abordagens diagnósticas adicionais. A punção com agulha fina também é incapaz de distinguir lesões invasivas de lesões *in situ*. O exame do material de biópsia deve fornecer informações sobre o tipo e grau histológico do tumor, estado de RE e RP, estado de HER-2 e presença de invasão linfovascular.

Um histórico e exame físico, além de estudos de imagem apropriados, são importantes para estabelecer a extensão da doença e atribuir um estádio clínico. Os locais mais comuns de metástases a distância do câncer de mama são fígado, pulmões e ossos. O National Comprehensive Cancer Network fornece diretrizes para o uso de exames laboratoriais e radiológicos indicados em pacientes no momento do diagnóstico inicial com base no estádio clínico. A tomografia computadorizada (TC), cintilografia óssea e outros estudos de imagem são geralmente reservados para pacientes com anormalidades nos exames de sangue ou radiografias de tórax, e para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou inflamatório. O estudo de imagem minucioso da mama ipsilateral e contralateral é realizado para observar áreas adicionais de preocupação diferentes da lesão-índice. A RM da mama pode ser usada em casos selecionados para definir a extensão do tumor e observar lesões adicionais na mama.

Na ausência de doença metastática, a primeira intervenção para pacientes com câncer de mama em estádio inicial é a operação para retirar o tumor e estadiar cirurgicamente os linfonodos regionais quando apropriado. A avaliação do tamanho do tumor primário e dos linfonodos regionais define o estádio patológico e fornece uma estimativa do prognóstico para informar as decisões de terapia sistêmica. Os pacientes com cânceres de mama localmente avançados e inflamatórios devem receber a terapia sistêmica antes da cirurgia (ver adiante, “Terapia Sistêmica Neoadjuvante para Câncer de Mama Operável”).

A seleção do procedimento cirúrgico leva em consideração as características da paciente e outras

variáveis clínicas e patológicas. As características da paciente, incluindo idade, histórico familiar, estado de menopausa e saúde geral, são avaliadas. Algumas pacientes podem ser submetidas a testes genéticos para mutações no gene *BRCA* no momento do diagnóstico. Pacientes com uma mutação conhecida geralmente são aconselhadas para a mastectomia bilateral para o tratamento da mama acometida e redução de risco da mama contralateral. A localização do tumor dentro da mama e o tamanho tumoral com relação à mama são considerados. As preferências individuais de preservação da mama *versus* mastectomia são determinadas. Para pacientes contemplando a mastectomia, a opção de reconstrução imediata é discutida.

Seleção da Terapia Cirúrgica

A terapia de conservação da mama e a mastectomia demonstraram ser equivalentes em termos de sobrevida da paciente; portanto, a escolha do tratamento cirúrgico para pacientes em estádio I ou II da doença é individualizada. Pacientes que desejam a cirurgia conservadora da mama devem estar dispostas a fazer sessões de tratamento de radioterapia pós-operatória e a ser submetidas à vigilância pós-operatória da mama tratada. A consideração deve ser feita por uma consulta com um oncologista antes da cirurgia planejada. As pacientes são aconselhadas sobre os riscos e sequelas em longo prazo da radioterapia. Uma mastectomia é geralmente recomendada para pacientes que têm contraindicações à terapia de radiação.

Um fator importante para determinar se a terapia de conservação da mama é possível é a relação entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama. Em geral, o tumor deve ser suficientemente pequeno em relação ao tamanho da mama para que o tumor possa ser ressecado com margens adequadas e estética aceitável. Em pacientes com tumores grandes, nas quais a quimioterapia sistêmica provavelmente será recomendada no contexto pós-operatório (adjuvante), o uso de quimioterapia pré-operatória pode ser considerado porque pode reduzir significativamente o tamanho do tumor, permitindo que mais pacientes sejam submetidas à cirurgia conservadora da mama. Se a quimioterapia é administrada antes da cirurgia, pode diminuir o tamanho do tumor suficientemente para permitir a operação conservadora da mama em pacientes que, de outro modo, não parecem ser boas candidatas. Outra estratégia é considerar o rearranjo tecidual local ou retalhos miocutâneos (grande dorsal) para preencher o defeito resultante de cirurgia conservadora da mama. Pacientes com tumores multicêntricos geralmente são mais bem servidas pela mastectomia porque é difícil realizar mais de uma cirurgia conservadora da mama, na mesma mama, com estética aceitável. Embora o alto grau nuclear, a presença de invasão linfovascular, e o estado do receptor de hormônio esteroide negativo tenham sido relacionados com o aumento das taxas de recidiva local, nenhum destes fatores é considerado contraindicação absoluta para a conservação da mama.

Escolha para Conservação da Mama

Os ensaios randomizados demonstraram a eficácia da cirurgia de preservação da mama para uma grande variedade de cânceres de mama e definiram os critérios de eligibilidade para a conservação da mama. Com estes critérios e as abordagens cirúrgica e radioterápica atuais, as taxas de recorrência após ressecção segmentar e radioterapia são atualmente menores que 5% em 10 anos em muitos grandes centros.

Tamanho Tumoral

Os tumores de até 5 cm em tamanho, tumores com linfonodos clinicamente positivos e tumores com histologia ductal e lobular foram incluídos nos ensaios randomizados. Na prática atual, a cirurgia conservadora é considerada em casos nos quais o tumor pode ser removido com margens livres e consiga-se um resultado cosmético aceitável.

Margens

As taxas de recorrência local são reduzidas quando as margens microscopicamente livres de 2 a 3 mm são obtidas em todos os aspectos da amostra de lumpectomia. As margens devem estar livres de câncer invasivo e CDIS.

Histologia

Câncer lobular invasivo e câncer com um extenso componente intraductal são elegíveis para operação conservadora, se forem obtidas margens livres. Hiperplasia atípica e CLIS nas margens de ressecção não aumentam as taxas de recorrência local.

Idade da Paciente

As taxas de recorrência local são um pouco maiores em pacientes jovens *versus* pacientes idosas. As taxas de recorrência são reduzidas em pacientes de todas as idades com o uso da radioterapia. Um reforço (*boost*) de radiação no leito tumoral mostrou reduzir recorrência local após operação conservadora, particularmente em pacientes jovens.

Procedimentos Cirúrgicos para Câncer de Mama

Cirurgia Conservadora da Mama

Aspectos Técnicos

A excisão do tumor primário com preservação da mama tem sido referida por muitos termos, incluindo *tumorectomia, mastectomia parcial, mastectomia segmentar, segmendectomia, tilectomia e excisão local ampla*. A cirurgia conservadora da mama remove a malignidade com uma borda ao redor do parênquima mamário normal macroscopicamente. Este procedimento está ilustrado na Figura 36-12, que mostra a tumorectomia completa e a incisão na pele para o componente axilar do procedimento. Um procedimento local mais agressivo, a quadrantectomia, utilizado em alguns ensaios europeus de conservação da mama, remove 2 a 3 cm de mama adjacente e pele sobrejacente. Esta excisão mais extensa das margens e da pele não mostrou aumento na sobrevida e não é atualmente utilizada na operação de conservação de mama.

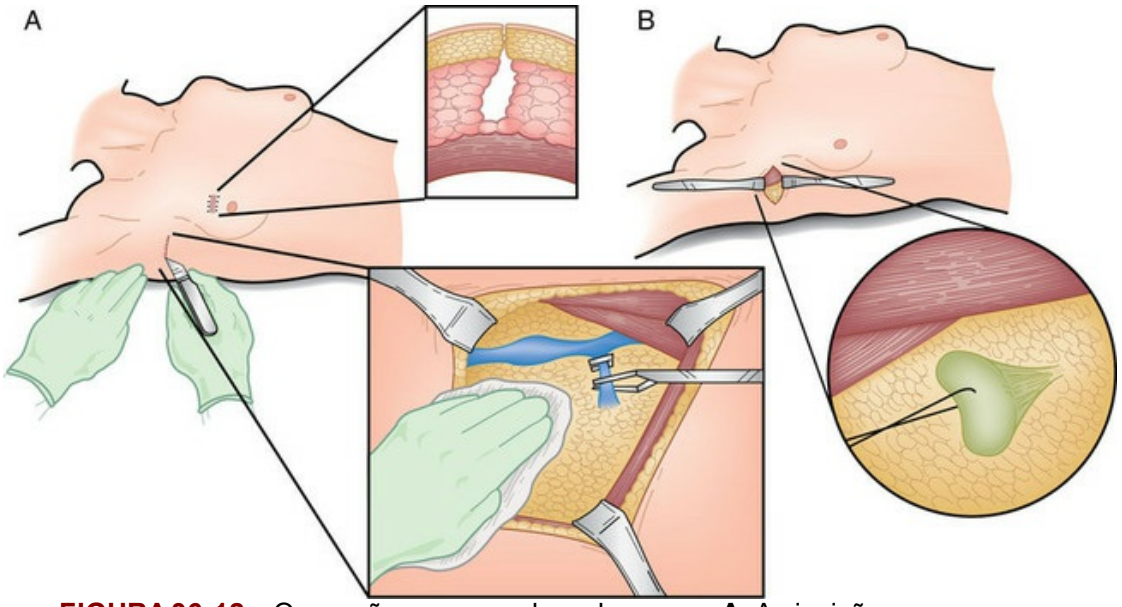


FIGURA 36-12 Operação conservadora da mama. **A,** As incisões para remover tumores malignos são feitas diretamente sobre o tumor, sem tunelização. Uma incisão transversal na região axilar inferior é utilizada tanto para a biópsia do linfonodo sentinela quanto para a dissecção axilar. A dissecção axilar é idêntica ao procedimento na mastectomia radical modificada. Os limites da dissecção são a veia axilar superiormente, o músculo grande dorsal lateralmente e a parede torácica medialmente. A dissecção inferior entra na cauda de Spence (a cauda axilar da mama). *Inserção*, cavidade de excisão da lumpectomia. **B,** Na biópsia do linfonodo sentinela, uma incisão transversa semelhante é feita, a qual pode ser localizada pelo mapeamento percutâneo com sonda gama se coloide radioativo for usado. Ela é estendida pela fáscia clavipeitoral e a axila verdadeira é adentrada. O linfonodo sentinela é localizado por sua coloração com corante, radioatividade, ou ambas, e dissecado livremente como um espécime isolado.

A peça de conservação de mama que é removida é orientada e suas bordas são pintadas antes do corte.

A radiografia da peça deve ser realizada para todas as lesões não palpáveis ou se há microcalcificações associadas ao tumor palpável. Se uma margem parece ser estreita ou histologicamente positiva à avaliação intraoperatória, a reexcisão para remover mais tecido atingirá frequentemente margens livres e conservação da mama. A orientação do espécime cirúrgico permite reexcisão focal da margem envolvida em vez da reexcisão global e melhora o resultado estético, reduzindo a quantidade de parênquima mamário normal que é excisada.

O defeito cirúrgico criado após a tumorectomia é fechado de maneira a atingir o melhor resultado estético. Tem aumentado o interesse no uso de retalhos de avanço para fechar o defeito e outras técnicas oncoplásticas para maximizar os resultados estéticos.

O estadiamento cirúrgico da axila é geralmente realizado por incisão separada na maioria dos pacientes submetidos à operação conservadora da mama. A dissecção de linfonodo sentinela (Fig. 36-12*B*) substituiu amplamente a dissecção axilar anatômica em pacientes com linfonodos axilares clinicamente negativos. Para pacientes que necessitam de dissecção axilar, a extensão da dissecção é idêntica ao componente axilar na mastectomia radical modificada (Fig. 36-12*A*).

Desafios Estéticos

O termo *cirurgia oncoplástica* foi popularizado nos últimos anos para acentuar a importância de se alcançar o melhor resultado estético possível no contexto da ressecção do tumor com margens oncológicas adequadas. O objetivo é manter o máximo possível do contorno e o tamanho natural da mama para fornecer estética ideal e simetria com a mama oposta. Quando o tumor primário é ressecado usando-se uma incisão diretamente sobre o tumor e, então, fechando a pele sem a reaproximação de qualquer tecido mamário, várias deformidades podem ocorrer. Estas incluem a deformidade volumétrica de uma grande ressecção parenquimatosa, deformidade em retração quando o seroma é reabsorvido no local cirúrgico, deformidade de aderência do músculo peitoral à pele, e a deformidade do polo inferior, com rotação para baixo da papila, causada pela excisão de um tumor no hemisfério inferior da mama. Estas deformidades podem tornar difícil para as pacientes usarem roupa atlética ou roupa de banho, porque a assimetria significativa pode ficar evidente. É importante corrigir estas deformidades antes da radioterapia, porque a irradiação pode acentuar qualquer assimetria e tornar mais desafiadora a correção do defeito no futuro.

O cirurgião deve considerar técnicas oncoplásticas quando ocorrem as seguintes situações: (1) uma área significativa de pele a ser ressecada com o tumor; (2) uma ressecção de grande volume é esperada; (3) o tumor está em uma área associada aos resultados estéticos desfavoráveis (p. ex., hemisfério inferior abaixo da papila); ou (4) a ressecção pode levar ao mau posicionamento da papila.

Extensão da Ressecção da Mama

Não é o volume absoluto mamário que será ressecado, mas a relação do defeito previsto para o volume do parênquima mamário remanescente, que é importante quando as técnicas oncoplásticas de operação são consideradas. Em geral, a cirurgia oncoplástica deve ser considerada quando o defeito cirúrgico é suscetível a ser maior que 20% a 30% do volume mamário e para qualquer ressecção do tumor na mama inferior.

Tamanho das Mamas e Constituição Corporal

As pacientes com mamas grandes geralmente são boas candidatas para ressecção do tumor e mamoplastia de redução bilateral. As estratégias de redução de mama podem permitir melhores resultados estéticos após ressecção de grandes volumes de tecido mamário em qualquer local. Pacientes obesas devem ser consideradas para esta abordagem, porque elas são candidatas frequentemente fracas para a reconstrução de tecido autólogo após a mastectomia; muitas vezes os implantes não são suficientemente grandes para recriar um tamanho de mama proporcional. A cirurgia de redução de mama é uma boa opção, porque isso pode aliviar os sintomas de macromastia e permitir melhores resultados após radioterapia da mama.

Localização do Tumor

Os tumores que se encontram diretamente sob o complexo aréolo-papilar e aqueles localizados entre o complexo aréolo-papilar e dobra inframamária requerem atenção especial para evitar distorção complexa aréolo-papilar e deformidade de contorno. Em geral, deve haver um ajuste da pele e parênquima mamário bem vascularizado para corrigir para a remoção do tecido mamário nessas áreas. Como observado, as deformidades do contorno serão exacerbadas pela radiação e podem ser mais difíceis de serem corrigidas em uma data posterior.

Tempo de Cirurgia Oncoplástica

A reconstrução imediata do defeito de mastectomia parcial é quase sempre preferível a uma abordagem tardia. As técnicas oncoplásticas como avanço do tecido e rearranjo tecidual local ao procedimento cirúrgico inicial tendem a fornecer a solução ideal. Essa abordagem não é associada ao atraso na administração de terapia sistêmica adjuvante ou de radiação. Em geral, a cirurgia de redução ou de transferência de tecido local da mama não pode ser realizada na mama irradiada; assim, é preferível realizar o procedimento antes da radioterapia. Os implantes e os expansores teciduais não são recomendados para preencher os defeitos da mastectomia parcial porque a radiação pode levar à infecção, distorção e contratura capsular.

Se um defeito cosmético ocorre após a cirurgia conservadora da mama e radioterapia, a reconstrução da mama tratada geralmente não é recomendada por até um a dois anos após a radioterapia ter sido concluída. No tecido irradiado, há uma maior taxa de necrose tecidual, formação de seroma e infecção. O uso de tecido vascularizado de fora do campo de radiação é a abordagem preferida. Se a deformidade principal é causada por assimetria com a mama contralateral, uma mastopexia da mama contralateral pode ser considerada. Em geral, os procedimentos cirúrgicos na mama irradiada devem ser minimizados, porque a cicatrização e recuperação são prejudicadas, mesmo quando a pele parece sadia.

Mastectomia

Indicações

Certos tumores ainda necessitam de mastectomia, incluindo aqueles que são grandes com relação ao tamanho da mama, aqueles com calcificações extensas na mamografia, tumores nos quais não se é possível conseguir margens livres na operação conservadora e pacientes com contraindicação para radioterapia da mama. Contraindicações para o uso da radioterapia incluem: irradiação de mama ou da parede torácica anterior, lúpus ou esclerodermia em atividade, e gravidez, embora muitas pacientes grávidas ao diagnóstico possam completar sua gestação e receber radioterapia após o parto. A preferência da paciente pela mastectomia ou um desejo de evitar radioterapia são também indicações válidas para mastectomia.

Reconstrução da Mama

A reconstrução da mama pode ser realizada como reconstrução imediata, isto é, no mesmo dia da mastectomia, ou como reconstrução tardia, meses ou anos após. A reconstrução imediata tem a vantagem de preservar o máximo de pele original da mama para a reconstrução, combinando o período de recuperação de ambos os procedimentos e evitando um período de tempo sem a mama. A reconstrução imediata não tem um efeito deletério na sobrevida em longo prazo, nas taxas de recorrência local ou na detecção de recorrência local. A reconstrução pode ser postergada em pacientes que necessitem de radioterapia pós-operatória e é normalmente adiada em pacientes com câncer localmente avançado. As opções de reconstrução incluem um expansor tecidual, reconstrução com implante e reconstruções com tecido autólogo, mais comumente com o retalho de músculo reto abdominal transverso (TRAM, do inglês, *transverse rectus abdominis muscle*), retalho de grande dorsal e, mais recentemente, retalho de perfurante abdominal preservando a musculatura.

Detalhes Técnicos

Mastectomia Simples e Radical Modificada

Mastectomia simples ou total refere-se à remoção completa da glândula mamária, incluindo o mamilo e a aréola. A cirurgia do linfonodo sentinela para estadiamento axilar pode ser realizada pela incisão da mastectomia ou por uma incisão axilar separada. Mastectomia radical modificada refere-se à remoção da glândula mamária, papila e aréola, com a adição de uma dissecção linfonodal axilar completa (Fig. 36-13).

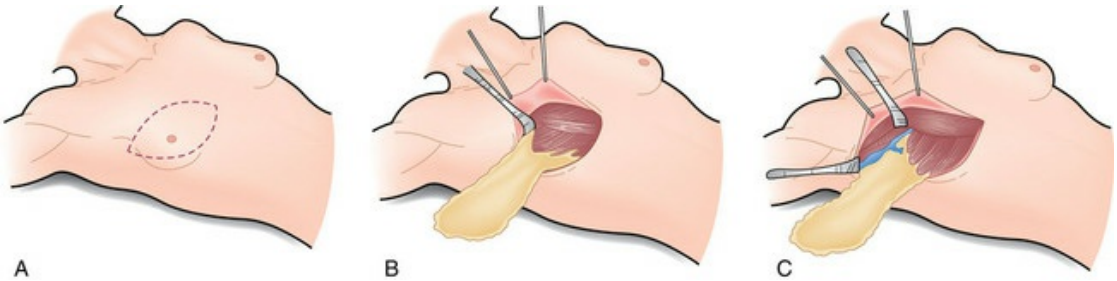


FIGURA 36-13 Mastectomia total com e sem dissecção axilar. **A,** As incisões na pele são geralmente transversas e ao redor da parte central da mama e do complexo aréolo-papilar. **B,** Os retalhos cutâneos são elevados com firmeza para separar a glândula da pele adjacente e depois a glândula do músculo abaixo. A mastectomia simples separa a mama do conteúdo axilar e termina na fáscia clavipeitoral. **C,** Na mastectomia radical modificada, a dissecção continua na axila e geralmente se estende até a veia axilar, com a remoção dos nódulos em níveis I e II. A divisão de um ramo da veia axilar é mostrada neste desenho, com a separação do conteúdo axilar da veia axilar no aspecto superior da dissecção.

Uma incisão de pele elíptica é planejada para incluir a papila e a aréola e geralmente quaisquer cicatrizes de biópsia excisional (Fig. 36-13*A*). Os retalhos cutâneos são gerados para separar a glândula da pele sobrejacente ao longo do plexo capilar subdérmico (Fig. 36-13*B* e *C*). Se a reconstrução imediata não for planejada, uma quantidade de pele suficiente é utilizada para permitir o fechamento suave dos retalhos de pele sem dobras cutâneas redundantes. Isso irá facilitar o uso confortável de uma prótese de mama no futuro. Se a reconstrução imediata for almejada, uma mastectomia poupadora de pele pode ser feita, em que apenas o complexo aréolo-papilar é retirado e o máximo de pele é mantido para usar na reconstrução. A mastectomia com preservação aréolo-papilar tem sido usada com frequência crescente em pacientes submetidas à mastectomia profilática para a redução do risco. Existem também alguns relatos iniciais, sugerindo que ela possa ser apropriada para algumas pacientes selecionadas com um diagnóstico de câncer de mama.

O tecido mamário é separado do músculo peitoral adjacente e a fáscia é levada com a peça da mama. Em uma mastectomia simples, (Fig. 36-13*B*), o tecido mamário é separado do conteúdo axilar e todo o tecido superficial à fáscia da axila é removido. Na mastectomia radical modificada, os linfonodos axilares de níveis I e II são tomados com o tecido mamário axilar (Fig. 36-13*C*). Os nódulos de nível I são aqueles inferiores à veia axilar e laterais ao músculo peitoral menor, e os nódulos do nível II são aqueles embaixo do músculo peitoral menor.

Estadiamento dos Linfonodos

O estado patológico dos linfonodos axilares é um dos mais importantes fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama. A identificação de foco tumoral metastático nos linfonodos axilares indica um prognóstico desfavorável e normalmente leva a um tratamento local e sistêmico mais agressivo.

A dissecção linfonodal axilar é um componente rotineiro do tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de mama. Ela fornece informações prognósticas sobre estado linfonodal axilar e também desempenha um papel terapêutico na remoção da doença axilar em pacientes com nódulos positivos. O procedimento cirúrgico inclui a remoção de tecido entre os músculos peitoral maior e grande dorsal, da borda do tecido mamário na região axilar inferior para a veia axilar, e a remoção dos nódulos posteriores ao músculo peitoral menor. Entretanto, a dissecção axilar é normalmente o maior local de morbidade em pacientes com câncer de mama em estádios iniciais. Os problemas imediatos incluem parestesias e dor aguda, necessidade de hospitalização, redução da amplitude de movimento da articulação do ombro e necessidade de um dreno no leito cirúrgico por um período de pelo menos duas semanas. Os problemas de longo prazo resultantes da dissecção axilar incluem linfedema do braço ipsilateral, dormência, dor crônica e redução da amplitude de movimento da articulação do ombro.

A técnica de dissecção de linfonodo sentinela foi desenvolvida para reduzir a morbidade associada à cirurgia axilar e ainda fornecer informações precisas de estadiamento. Como muitas pacientes agora se apresentam com doença com linfonodos clinicamente negativos, a dissecção de linfonodo sentinela pode

identificar aquelas com doença comprovada de linfonodos positivos que podem-se beneficiar da dissecção axilar completa. As pacientes com linfonodo sentinela negativo podem evitar a morbidade da dissecção axilar. A identificação do primeiro linfonodo, dito sentinela, que drena a área do tumor primário na mama permite esta abordagem mais seletiva para a axila. Os linfonodos sentinelas são os que mais provavelmente contêm a doença metastática, se presente, e, portanto, o patologista pode concentrar o exame sobre os linfonodos sentinelas sem custo e tempo adicionais necessários para examinar o conteúdo axilar completo. Na cirurgia do linfonodo sentinela, o coloide radioativo e/ou corante azul são injetados no tecido mamário no local do tumor primário; esses, então, passam pelos linfáticos para o primeiro nódulo de drenagem, onde o material se acumula. O procedimento também pode ser realizado com injeção de agentes de mapeamento na posição retroareolar ou em uma localização subcutânea sobre o local do tumor primário. O nódulo sentinela é identificado como um linfonodo azul, radioativo, ou ambos. Se a análise patológica do linfonodo sentinela for negativa para evidência de metástase, a probabilidade de que os outros linfonodos estejam envolvidos é suficientemente baixa para que a dissecção linfonodal axilar não seja necessária. Os estudos publicados confirmam o conceito e inúmeros estudos subsequentes mostraram que a técnica é precisa.

A identificação de um ou mais linfonodos sentinelas permite uma análise mais detalhada do linfonodo mais propenso a ter um resultado positivo. Em geral, os patologistas dividirão o linfonodo sentinela ao longo de seu eixo curto e enviarão todas as secções para incorporação dos tecidos em parafina. Os blocos de parafina podem ser seccionados e cortes de cada bloco são examinados com coloração de hematoxilina e eosina. Alguns patologistas realizarão a análise mais detalhada dos linfonodos sentinelas com secção passo a passo dos blocos de parafina e coloração imuno-histoquímica para citoqueratina, que aumenta a sensibilidade por permitir a detecção de micrometástases. Entretanto, a relevância clínica dessas micrometástases e pequenos depósitos tumorais detectados por técnicas de imuno-histoquímica tem sido questionada.[18]

Técnica do Linfonodo Sentinela

O mapeamento linfático pode ser realizado com uma combinação de coloide de enxofre marcado com tecnécio e um corante azul vital (azul isossulfan [Lymphazurin]) ou com um agente único para a localização do linfonodo sentinela. Vários estudos mostraram que a utilização da técnica combinada resulta na menor taxa de falso-negativos possível. A linfocintilografia pré-operatória pode fornecer informações sobre as bacias nodais específicas que drenam o tumor primário e pode também demonstrar o número de linfonodos sentinelas em cada bacia nodal. Usando-se uma técnica de injeção peritumoral, aproximadamente 70% dos pacientes terão drenagem para a axila, 20% terão drenagem para a axila e para a base nodal mamária interna, 2% a 3% terão drenagem da bacia nodal mamários internos isoladamente, e aproximadamente 8% não apresentarão qualquer drenagem para os sistemas de linfonodos regionais. Se for usada uma técnica de injeção retroareolar ou subcutânea, a drenagem é observada apenas para as bacias linfonodais axilares. Se a linfocintilografia pré-operatória demonstrar a drenagem para os linfonodos mamários internos, uma biópsia do linfonodo sentinela mamário interno pode ser considerada. A incapacidade de demonstrar um linfonodo sentinela na linfocintilografia pré-operatória não impede o sucesso da identificação de um linfonodo sentinela intraoperatoriamente, mas pode indicar maior probabilidade de identificação de linfonodos positivos. Uma dose de 2,5 mCi de coloide de enxofre marcado com tecnécio pode ser injetada no dia anterior à cirurgia para a linfocintilografia pré-operatória. Isso permite que a atividade adequada permaneça nos linfonodos sentinelas para o procedimento de mapeamento linfático intraoperatório no dia seguinte, sem a necessidade de reinjeção.

Na sala de operação, 3 a 5 mL de corante azul são injetados peritumoralmente, e o local da injeção é massageado para facilitar a passagem do corante pelos linfáticos. Uma sonda gama portátil é usada para localizar transcutaneamente a área de maior radioatividade e isso ajuda a orientar a colocação da incisão para o procedimento de linfonodo sentinela. Após a incisão, a localização de uma área de maior radioatividade é feita com a sonda gama manual e o cirurgião visualiza canais linfáticos azuis levando ao nódulo sentinela. Realiza-se a dissecção para evitar prematuramente o rompimento dos linfáticos aferentes. Se não for identificado um canal linfático corado de azul ou uma área específica de radioatividade ("mancha quente"), a ressecção do tumor primário pode ser realizada para remover o local da injeção, diminuindo o brilho de fundo pela radioatividade. O linfonodo sentinela, em seguida, pode ser identificado e retirado, e a base nodal é verificada novamente para confirmar a diminuição do nível de radioatividade. Se o nível de radioatividade permanecer alto, linfonodos sentinelas adicionais pode permanecer na bacia nodal e a dissecção adicional deve ser completada para remover todos os nódulos sentinela. Estudos publicados demonstraram uma média de dois ou três nódulos sentinelas por paciente.

Cirurgiões experimentados em operação de linfonodo sentinela podem identificar um linfonodo sentinela em mais de 95% dos pacientes. A taxa de falso-negativos para a cirurgia do linfonodo sentinela varia de 0% a 10%, conforme relatado no ensaio NSABP B-32.[19] Os cirurgiões devem ser treinados na técnica de cirurgia do linfonodo sentinela antes de usar esse procedimento como uma ferramenta de estadiamento. Pacientes que apresentam linfonodos clinicamente palpáveis devem ser avaliados com ultrassonografia axilar e biópsia por agulha fina dos linfonodos. Se a metástase axilar for confirmada, pacientes podem proceder diretamente a dissecção de linfonodos axilares padrão ou ser considerados para quimioterapia pré-operatória. Se a metástase axilar não for confirmada pela biópsia por agulha fina, as pacientes poderão proceder com a cirurgia de linfonodo sentinela para estadiamento.

Alguns estudos mostraram que as pacientes submetidas à biópsia excisional prévia do tumor primário são mais propensas a ter um linfonodo sentinela falso-negativo.[19] O sistema linfático pode ser interrompido pela biópsia, que pode afetar os padrões de drenagem da área ao redor do local de biópsia excisional. Para evitar esse cenário, a biópsia com agulha grossa é a abordagem diagnóstica preferida em pacientes com suspeita de ter câncer de mama.

A cirurgia do linfonodo sentinela foi relatada em estudos mais antigos como sendo menos precisa em pacientes tratadas com quimioterapia pré-operatória. Uma metanálise de estudos publicados sobre cirurgia de linfonodo sentinela após quimioterapia sugeriu que esta técnica é precisa; uma comparação recente mostrou que as taxas de falso-negativos após a quimioterapia se comparam favoravelmente com aquelas observadas em pacientes submetidos à cirurgia primeiramente.[20] Pacientes com metástase documentada antes do início da quimioterapia devem ser submetidos à dissecção axilar padrão após a conclusão da quimioterapia.

As taxas de morbidade são substancialmente inferiores com dissecção de linfonodo sentinela em comparação com dissecção axilar. Outra vantagem é que a dissecção do linfonodo sentinela pode ser realizada como um procedimento ambulatorial e não necessita de um dreno. Pacientes têm retorno mais rápido à mobilidade total e são capazes de retornar ao trabalho e outras atividades semanas mais cedo do que após a dissecção axilar. As morbidades em longo prazo, incluindo linfedema, dormência e dor crônica, são significamente reduzidas.

A dissecção do linfonodo sentinela se mostrou adequada para o estadiamento patológico da axila, com taxas de falso-negativos geralmente menores que 5% em mãos experientes. Taxas de recorrência axilar mostraram-se extremamente baixas após a biópsia de linfonodo sentinela negativo sem dissecção axilar. Um nódulo sentinela negativo é hoje largamente aceito como suficiente para estabelecer uma paciente como nódulo-negativa, sem necessidade de outro tratamento para a axila.[19]

Quando o linfonodo sentinela contém doença metastática, a chance de linfonodos adicionais envolvidos é diretamente proporcional ao tamanho primário da mama, à presença de invasão vascular linfática e ao tamanho da metástase no linfonodo metastático. Em aproximadamente 50% das pacientes com linfonodo sentinela positivo, o linfonodo sentinela é o único linfonodo positivo. Na presença de um linfonodo sentinela positivo, as diretrizes de tratamento têm ditado a dissecção linfonodal axilar completa (DLNA) como o padrão. Esta é mais comumente realizada com dissecção axilar em níveis I e II. Embora a DLNA tenha sido a prática padrão para pacientes com linfondo sentinela positivo, a necessidade de DLNA em todos as pacientes com um linfondo sentinela positivo tem de entrar em questão porque muitas pacientes têm metástases de pequeno volume e o nódulo sentinela é frequentemente o único positivo. Uma metanálise de estudos avaliando pacientes com nódulo sentinela positivo mostrou que 53% das pacientes apresentam linfonodos positivos adicionais na DLNA.[21] No caso de doença micrometastática nos linfonodos sentinelas, a taxa de envolvimento de nódulo não sentinela é tão baixa quanto 20%, e para pacientes com células tumorais isoladas, é abaixo de 12%. Isso levou a uma tendência de omitir DLNA em pacientes selecionadas com nódulo sentinela positivo. Uma análise dos dados SEER de 1998 a 2004 revelou que até 16% das pacientes com nódulo sentinela positivo não foram submetidas à DLNA. Isso foi visto mais comumente em pacientes idosas com tumores de baixo grau positivos para receptores de estrogênio. Durante este período, o número de pacientes com micrometástase no linfonodo sentinela que não foram submetidos à DLNA aumentou de 21% para 38%. Uma revisão dos dados do National Cancer Data Base (NCDB) de 1998 a 2005 revelou achados semelhantes, com 20,8% das pacientes com linfonodo sentinela positivo evitando DLNA. Não houve diferenças observadas nas taxas de recorrência axilar ou sobrevida para pacientes que fizeram apenas a cirurgia de linfonodo sentinela *versus* aquelas que se submeteram à DLNA.

Um fator que pode ter contribuído para a diminuição da DLNA para pacientes com linfonodo sentinela positivo é o surgimento do uso de nomogramas, que pode prever a probabilidade de carga de doença nos

linfonodos não sentinelas não dissecados. Para pacientes com micrometástase em um dos vários linfonodos sentinelas, ou aquelas com doença detectada apenas pela imuno-histoquímica, o risco estimado de nódulos positivos adicionais remanescentes na axila é baixo. O primeiro nomograma desenvolvido foi publicado por pesquisadores do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) e está disponível para médicos na Internet (http://nomograms.mskcc.org/Breast/index.aspx). Uma ferramenta mais recente, desenvolvida no M.D. Anderson Cancer Center, inclui a variável importante do tamanho da metástase no linfonodo sentinela. Este nomograma também está disponível na Internet (http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/bc_nomogram2/index.cfm? pagename=nsln). Ambos os nomogramas foram validados para estimar o grau de envolvimento de linfonodos adicionais com base nas características da paciente, tumor primário, número de linfonodos sentinelas e outros fatores. Estes e outros nomogramas podem ser utilizados pelo cirurgião, em combinação com juízo clínico e outras informações disponíveis, para estimar o risco de nódulos não sentinelas positivos adicionais em um paciente individual.

O American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) iniciou um ensaio prospectivo e randomizado em 1999 especificamente projetado para avaliar o impacto da DLNA sobre a recidiva locorregional e a sobrevida de pacientes com câncer de mama em estádios iniciais do câncer de mama.[22] O ensaio ACOSOG Z0011 recrutou pacientes com câncer de mama clinicamente T1 ou T2 com um ou dois linfonodos sentinela positivos, para as quais foram planejadas cirurgia conservadora e irradiação da mama inteira, e que foram então randomizadas para se submeterem à DLNA complementar ou nenhuma cirurgia adicional (somente a cirurgia de linfonodo sentinela). O ponto final primário de Z0011 foi a sobrevida global, com recidiva locorregional como um ponto final secundário. Pacientes que participaram do Z0011 apresentavam características de doença relativamente favoráveis; a idade média foi de 55 anos, 70% tinham tumores T1, 82% tinham tumores positivos para receptores de estrogênio, 71% tinham apenas um linfonodo sentinela positivo e 44% tinham micrometástases. Em um acompanhamento médio de 6,3 anos, a recorrência local foi vista em 3,6% (n = 29), do grupo DLNA *versus* 1,8% (n = 8) do grupo submetido unicamente a linfonodo sentinela. As recorrências axilares foram relatadas em 0,5% (n = 2) das pacientes no grupo DLNA *versus* 0,9% (n = 4) no grupo de linfonodo sentinela apenas. Não houve nenhuma diferença na sobrevida global (91,9% após DLNA *versus* 92,5% após somente o nódulo sentinela; P = 0,24) ou sobrevida livre de doença em cinco anos (82,2% após DLNA *versus* 83,8% após somente o linfonodo sentinela). Os investigadores do estudo Z0011 concluíram que o uso rotineiro de DLNA não se justifica em todas as pacientes com câncer de mama em estádios iniciais com um nódulo sentinela positivo. Os resultados desse estudo estão mudando a prática. Agora acredita-se que DLNA pode ser seguramente omitida em pacientes selecionadas com doença com linfonodos clinicamente negativos que têm linfonodo sentinela positivo e são semelhantes às participantes do ensaio Z0011 — mulheres com T1 ou T2, câncer de mama com linfonodos clinicamente negativos submetidas à cirurgia conservadora da mama e radioterapia total da mama, que apresentam um ou dois linfonodos sentinela positivos e para as quais está planejada terapia sistêmica adjuvante. Pacientes com linfonodos sentinela positivos submetidas à mastectomia e aquelas submetidas à cirurgia conservadora da mama para as quais está planejada irradiação parcial acelerada da mama (APBI, do inglês, *accelerated partial-breast irradiation*) devem continuar a se submeter à DLNA como prática padrão.

A dissecção linfonodal axilar permanece o padrão de tratamento para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou câncer de mama inflamatório, para aquelas com linfonodo sentinela positivo para as quais está programada mastectomia e para aquelas com linfonodo sentinela positivo após quimioterapia neoadjuvante.

Tratamento do carcinoma ductal *in situ* (carcinoma intraductal)

O CDIS, ou carcinoma intraductal, atualmente corresponde a 25% de todos os casos novos de câncer de mama, e mais de 54.000 novos casos foram estimados em 2010 (nos Estados Unidos). A maioria dos CDIS é caracterizada por uma área de calcificações agrupadas na mamografia de rastreamento, sem uma anormalidade palpável. Raramente, o CDIS se manifestará como um nódulo palpável ou como descarga papilar unilateral uniductal.

Os achados mamográficos em CDIS incluem calcificações agrupadas sem densidade associada em 75% das pacientes, calcificações associadas à densidade em 15%, e densidade isolada em 10%. As calcificações vistas na mamografia em geral correspondem às áreas dentro do ducto central envolvido no

qual costuma haver necrose e detritos. Tais calcificações tendem a se agrupar, são pleomórficas e podem ser lineares ou ramificadas, sugerindo sua origem ductal.

O CDIS é visto como um precursor do carcinoma invasivo, e o tratamento visa a remover o CDIS para prevenir a progressão para uma doença invasiva, porque o risco de doença metastática em pacientes com CDIS sem invasão demonstrável é raro (<1%), a quimioterapia sistêmica não é necessária. A terapia hormonal pode ser usada para prevenção de novos tumores primários e para melhorar o controle local após a terapia de conservação da mama, mas geralmente só é recomendado quando o CDIS é positivo para RE à imuno-histoquímica.

As recomendações de tratamento para uma paciente individual com CDIS têm como base a extensão da doença dentro da mama, o grau histológico, estado do RE e a presença de microinvasão, bem como a idade da paciente e preferência. As opções de tratamento para CDIS incluem mastectomia, cirugia de conservação da mama com irradiação e somente a cirurgia conservadora da mama. Quando a paciente é tratada com conservação da mama ou mastectomia unilateral, há também a opção de terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno como redução do risco para câncer de mama futuro.[23]

Mastectomia

A taxa de mortalidade por câncer de mama após o tratamento de DCIS pela mastectomia total é de 1% e representa o padrão contra o qual técnicas de conservação da mama são comparadas (Tabela 36-7). Recorrências locais são raras e sugestivas de transformação maligna do tecido glandular residual. A doença metastática em pacientes com CDIS puro é sugestiva de um carcinoma invasivo não identificado histologicamente no espécime de mastectomia ou o desenvolvimento de um primário contralateral.

Tabela 36-7

Taxas de Recorrência e Mortalidade após Mastectomia para Carcinoma Ductal *in Situ*

ESTUDO (ANO)	DATAS DO ESTUDO	N° DE PACIENTES	ACOMPANHAMENTO (ANOS)	NÃO CLÍNICOS (%)	N° DE RECORRÊNCIAS	N° DE MORTOS DA DOENÇA
Farrow (1970)a	1949-1967	181	5-20	0	6	4
Brown *et al.* (1976)b	1952-1975	39	1-15	10	0	0
Carter e Smith (1977)c	1960-1975	28	1-14		1	1
Sunshine *et al.* (1985)d	1960-1980	73	Mínimo de 10 anos	0	4	3
Von Rueden e Wilson (1984)e	1960-1981	45	Não relatado	8	1	0
Ashikari *et al.* (1971)f	1960-1969	92	Máximo de 11 anos	40	0	0
Schuh *et al.* (1986)g	1965-1984	49	Média 5,5	33	1	1
Kinne *et al.* (1989)h	1970-1976	101	Média de 11,5	58	1	1
Lagios *et al.* (1982)i	1975-1980	42	Não relatado		0	0
Fisher *et al.* (1986)j	1976-1984	27	5		1	1
Arnesson *et al.* (1989)k	1978-1984	28	Média de 6,4	100	0	0
Ward *et al.* (1992)l	1979-1983	123	10	11	1	?
Silverstein (1997)m	1979-1990	98	Média de 4,9	62	1	0
Total		926			17 (2%)	11(1%)

Dados das seguintes fontes:

[a]Farrow JH: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer 25:468, 1970.

[b]Brown PW, Silverman J, Owens E, et al: Intraductal “noninfiltrating” carcinoma of the breast. Arch Surg 111:1063, 1976.

[c]Carter D, Smith RL: Carcinoma in situ of the breast. Cancer 40:1189, 1977.

[d]Sunshine JA, Moseley MS, Fletcher WS, et al: Breast carcinoma in situ: A retrospective review of 112 cases with a minimum 10-year follow-up. Am J Surg 150:44, 1985.

[e]Von Rueden DG, Wilson RE: Intraductal carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 158:105, 1984.

[f]Ashikari R, Hajdu SI, Robbins GF: Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). Cancer 28:1182, 1971.

[g]Schuh ME, Nemoto T, Penetrante R, et al: Intraductal carcinoma: Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. Arch Surg 121:1303, 1986.

[h]Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, et al: Breast carcinoma in situ. Arch Surg 124:33, 1989.

[i]Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. Cancer 50:1309, 1982.

[j]Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). I: Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 57:197, 1986.

[k]Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, et al: Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. Br J Surg 76:672, 1989.

[l]Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS: Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. Arch Surg 127:1392, 1992.

[m]Silverstein MJ (ed): Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore, 1997, Williams & Wilkins, p 433.

Razões para optar por mastectomia no tratamento do CDIS incluem as seguintes:

1. Calcificações mamográficas suspeitas difusas, sugestivas de doença extensa por toda a mama.
2. Incapacidade de obter margens livres com cirurgia conservadora da mama.
3. Probabilidade de um resultado estético ruim após a cirurgia com conservação da mama.
4. Falta de motivação por parte da paciente para preservar a mama.
5. Contraindicações para radioterapia.

As contraindicações para radioterapia da mama incluem:

1. Irradiação prévia da mama ou da parede torácica.
2. Doença vascular do colágeno (esclerodermia ou lúpus ativo).
3. Gestação no primeiro ou segundo trimestre.

Terapia de Conservação da Mama

Assim como no caso do câncer de mama invasivo, a operação conservadora de mama para CDIS necessita de ressecção com margens microscopicamente livres. O uso de radioterapia adjuvante da mama inteira foi demonstrado em ensaios prospectivos randomizados para diminuir o risco de recorrência local. O uso da terapia hormonal em CDIS RE-positivo pode vir a diminuir a recorrência local e também reduzir o risco de aparecimento de novos tumores de mama contralaterais e ipsilaterais.

O uso da radioterapia após mastectomia foi investigado em quatro ensaios prospectivos randomizados e os resultados destes ensaios foram notoriamente consistentes. O ensaio NSABP B-17 randomizou 818 mulheres com CDIS à tumorectomia isolada *versus* tumorectomia mais 50 Gy de irradiação pós-operatória total da mama e os dados de recorrência atuarial de 12 anos mostram que a adição de radioterapia diminuiu a taxa de recorrência ipsilateral de 30,8% em pacientes submetidas à excisão isolada para 14,9% em pacientes submetidas à excisão com irradiação ($P < 0,000005$).[24] O uso de radioterapia resultou em uma diminuição na incidência de câncer de mama invasivo (16,4% *versus* 7,1%; $P < 0,00001$), com um

decréscimo menor na incidência de recorrência *in situ* (14,1% *versus* 7,8%; $P < 0,001$; Tabela 36-8). O ensaio EORTC 10853 randomizou 1.010 mulheres com CDIS à tumorectomia isolada *versus* tumorectomia mais 50 Gy de radioterapia.[25] O uso de radiação melhorou as taxas de recidiva em 10 anos de 26% para 15% ($P < 0,0001$) e as taxas de recorrências invasivas de 13% para 8% ($P = 0,0011$). O ensaio UK ANZ (Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia) foi um terceiro grande ensaio aleatório que simultaneamente avaliou os benefícios da radioterapia e tamoxifeno após a cirurgia de conservação da mama, para pacientes com CDIS.[26] Este ensaio, que registrou 1.701 pacientes, também demonstrou que a radioterapia reduziu o risco de recorrência de câncer de mama global (taxa de risco [TR], 0,38; $P < 0,0001$) e de recorrência de câncer de mama invasivo (TR, 0,45; $P = 0,01$). Finalmente, o ensaio SweDICS registrou 1.067 pacientes com CDIS; após um acompanhamento médio de cinco anos, foi relatada uma incidência cumulativa de recidiva de mama de 22% no grupo que se submeteu apenas à cirurgia *versus* 7% no grupo que recebeu a cirurgia mais radioterapia ($P < 0,0001$).

Tabela 36-8

Ensaios Randomizados de Lumpectomia para o Carcinoma Ductal *in Situ*: Impacto da Radioterapia e Tamoxifeno

			Taxas de Recorrência Local (%)			
ENSAIO	N° DE PACIENTES	ACOMPANHAMENTO (ANOS)	LUMPECTOMIA	LUMPECTOMIA + RTX	LUMPECTOMIA + RTX + TAMOXIFENO	VALOR DE *P*
NSABP B-17[a]	818	12	30,8	14,9		<0,000005
EORTC 10853[b]	1.010	4,25	16	9		<0,005
REINO UNIDO ANZ	1.701	5	20	8	6	<0,0001
SweDCIS	1.067	5	7	22		<0,0001
NSABP B-24[c]	1.804	7		9	6	0,04

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; *NSABP,* National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; *SweDCIS,* Swedish ductal carcinoma in situ trial; *UK ANZ,* Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia; *RTX,* radioterapia.

Dados das seguintes fontes:

[a]Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16:441, 1998.

[b]Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 355:528, 2000.

[c]Fisher B, Land S, Mamounas E, et al: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 28:400, 2001.

Tentou-se identificar grupos de CDIS para os quais ressecção segmentar sem radioterapia proporcionaria controle local suficiente. Silverstein[27] derivou dos critérios de Van Nuys de uma série de pacientes com CDIS tratadas por ampla excisão, com e sem radioterapia. Eles propuseram um sistema para identificar as pacientes que não necessitam de radioterapia com base no baixo grau nuclear do CDIS, pequeno tamanho da lesão, idade da paciente e a largura da margem cirúrgica. Eles relataram taxas de recorrência de mama baixa apenas com a operação para pacientes com escores de Van Nuys favoráveis. Entretanto, em um ensaio prospectivo testando essa abordagem, os pesquisadores de Harvard incluíram 158 pacientes com os mais favoráveis subconjuntos de Van Nuys (CDIS de grau intermediário ou baixo

com <2,5 cm, com uma margem mínima de 1 cm na excisão) e não foram capazes de reproduzir seus resultados; eles pararam o ensaio precocemente, porque as taxas de recorrência excederam as regras predefinidas de interrupção. Mais recentemente, o primeiro resultado de um estudo prospectivo de braço único relativamente amplo investigando cirurgia que obteve uma margem negativa de 3 mm ou mais, sem radiação para subgrupos favoráveis de pacientes com CDIS, foi relatado por investigadores do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).[28] Pacientes com CDIS de grau baixo e intermediário medindo no máximo 2,5 cm tiveram uma taxa de recorrência em cinco anos da mama ipsilateral de apenas 6,1%. Em contraste, as pacientes com doença de alto grau tiveram uma taxa de recorrência em cinco anos muito mais alta, de 15,3%. Em resumo, esses dados sugerem que a maioria das pacientes com CDIS deve ser recomendada para receber irradiação total da mama após mastectomia. Um subgrupo que parece ter resultado favorável são aquelas pacientes com lesões de grau pequeno, baixo ou intermediário.

Papel do Tamoxifeno

O uso de tamoxifeno mostrou a redução do risco de desenvolvimento de novos cânceres de mama em mulheres de alto risco, incluindo aquelas com câncer de mama anterior (ver anteriormente, "Quimioprevenção para Câncer de Mama"). Para avaliar o benefício do tamoxifeno para CDIS, o protocolo NSABP B-24 randomizou 1.804 mulheres que se submeteram à tumorectomia e à radioterapia para CDIS em cinco anos de tamoxifeno *versus* placebo.[23] Os critérios de estudos permitiram o registro de pacientes com margens positivas e as medições de RE não foram realizadas. No acompanhamento de sete anos, a adição de tamoxifeno à tumorectomia e à radioterapia diminuiu a incidência de recorrência de câncer de mama ipsilateral de 9% para 6%, e o risco de novo câncer de mama contralateral foi reduzido para 47% (uma redução absoluta de 2%; veja a Tabela 36-8).

Os resultados combinados de sete anos de acompanhamento do NSABP B-17 e B-24 mostram que a recorrência do câncer na mama tratada ou na contralateral em pacientes submetidas à excisão isolada foi de 30%; para aquelas tratadas com excisão e radioterapia, 17%; e para pacientes tratadas com excisão, radioterapia e tamoxifeno, 10%. As análises subsequentes demonstraram que o benefício do tamoxifeno é observado apenas em mulheres com CDIS RE-positivo. As pacientes com maior risco de recorrência local, e, portanto, aquelas com maior benefício com o uso do tamoxifeno, são pacientes com margens positivas, comedo necrose, nódulo palpável no exame físico e idade menor que 50 anos. Individualmente, os benefícios do tamoxifeno são comparados com os seus efeitos colaterais, incluindo risco de carcinoma endometrial, eventos tromboembólicos, ondas de calor e cataratas.

Biópsia do Linfonodo Sentinela

O CDIS, por definição, representa o câncer da mama contido em uma membrana basal intacta, sem acesso aos canais linfáticos ou vasculares. Todavia, quando a linfadenectomia axilar é realizada durante a mastectomia para doença intraductal, podem ser observados linfonodos positivos em até 3,6% dos casos, como identificado por uma revisão de mais de 10.000 pacientes no National Cancer Database. Esses linfonodos positivos provavelmente resultam da presença de microinvasão no tumor primário que não foi detectado na análise patológica de rotina.

Pacientes com pequenas áreas mamograficamente detectadas do CDIS têm taxas muito baixas de invasão oculta; assim, o estadiamento cirúrgico da axila não é necessário. Entretanto, em mulheres submetidas à operação conservadora de mama com grandes áreas de CDIS, particularmente aquelas com alto grau na histologia ou quando a suposição de microinvasão é alta, a cirurgia de linfonodo sentinela para avaliar os linfonodos pode ser considerada.

A cirurgia do linfonodo sentinela é recomendada quando a mastectomia é realizada para CDIS, porque até 20% das pacientes com CDIS em uma biópsia de agulha grossa diagnóstica descobrirão que têm câncer invasivo na avaliação detalhada da peça de mastectomia. A adição do linfonodo sentinela à mastectomia adiciona morbidade mínima e, como o linfonodo sentinela não é mais possível após a mastectomia, evita uma dissecção axilar se um câncer invasivo for identificado.

Radioterapia para câncer de mama

Após a Cirurgia Conservadora da Mama

Para pacientes com câncer de mama invasivo tratadas com cirurgia conservadora da mama, foi demonstrado conclusivamente que a radioterapia adjuvante da mama reduz a probabilidade de uma

recorrência na mama e melhora o resultado. EBCTCG publicou uma metanálise dos dados de 7.300 mulheres que participaram em ensaios clínicos randomizados de operação conservadora da mama, com ou sem radioterapia.[29] Nesta análise, foi descoberto que a radiação reduz a taxa de recorrência em 10 anos na mama de 29% para 10% em pacientes com linfonodos negativos e de 47% para 13% em pacientes com linfonodos positivos. Importantemente, essa melhora no controle local levou a uma redução na mortalidade por câncer de mama de 15 anos e na taxa de mortalidade global. Com base nesses dados, os tratamentos de radiação devem ser considerados como um padrão. A maioria dos ensaios tentando definir subgrupos que poderiam potencialmente evitar radioterapia após tumorectomia não tem tido êxito, com a única exceção potencial de pacientes com mais de 70 anos que se submetem à tumorectomia e à terapia hormonal adjuvante para um câncer de mama RE-positivo em estádio I.[30]

Historicamente, os tratamentos de radioterapia após tumorectomia consistiram em um curso de tratamento de seis a oito semanas, o que pode ser uma dificuldade para as pacientes. Um importante ensaio canadense foi bem-sucedido em comparar um esquema de tratamento mais abreviado de irradiação total da mama. Com base nos resultados em longo prazo deste estudo, é razoável tratar uma paciente na pós-menopausa com um câncer de mama em estádio I que não de alto grau, positivo para receptor de estrogênio, com um curso de tratamento de 16 frações, uma redução do tempo de tratamento global em aproximadamente três semanas. Além dessa abordagem, tem havido interesse significativo em encurtar o curso de tratamento para uma semana ou menos, mas concentrando o tratamento de radiação exclusivamente na área ao redor do leito tumoral. Esta abordagem, chamada de *irradiação parcial da mama*, pode ser realizada com cateteres de braquiterapia, cateteres-balão ou radiação externa. Os resultados de ensaios amplos de fase III comparando esta abordagem com o tratamento convencional de toda a mama ainda têm de amadurecer. No entanto, a abordagem provou ser popular entre médicos e pacientes. Recentemente, a American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) publicou uma declaração de consenso, destacando que os critérios apropriados de seleção devem ser considerados se as pacientes forem tratadas com esta abordagem fora do contexto de um ensaio clínico.[31]

Radioterapia Pós-mastectomia

Para pacientes com câncer de mama T1N0 ou T2N0, a mastectomia e a dissecção dos linfonodos sentinela fornecem o controle local eficaz. A radioterapia não é necessária.[32] Por outro lado, está claro que as pacientes com câncer de mama em estádio III têm altas taxas de recidiva locorregional após o tratamento com uma mastectomia radical modificada e quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante. Dados de ensaios clínicos indicam que a radioterapia pós-operatória pode melhorar significativamente o prognóstico das pacientes que têm um risco de 20% a 40% de recorrência locorregional.

Três estudos prospectivos randomizados estudaram a utilização da radioterapia pós-operatória. Em ensaios dinamarqueses, as mulheres na pré-menopausa com câncer de mama em estádio II ou III foram randomizadas apenas para quimioterapia ou quimioterapia mais irradiação em parede torácica e linfonodos (protocolo 82b); mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para somente tamoxifeno ou tamoxifeno mais radioterapia (protocolo 82c).[33] Em um estudo em British Columbia, as mulheres na pré-menopausa com câncer de mama com linfonodo positivo foram randomizadas para somente quimioterapia ou quimioterapia mais irradiação em parede torácica e linfonodos.[34] Além do benefício esperado em reduzir a recorrência locorregional, a irradiação pós-mastectomia também resultou em uma melhora significativa na sobrevida global nos três ensaios (Tabela 36-9). Em 2005, o EBCTCG publicou os resultados da metanálise dos ensaios de radiação pós-mastectomia, que incluíam dados de 9.933 pacientes tratadas com mastectomia ou esvaziamento axilar, com ou sem radioterapia pós-mastectomia.[32] A radioterapia pós-mastectomia diminuiu a taxa de recorrência locorregional isolada em 15 anos, para pacientes com linfonodos positivos, de 29% a 8%, e reduziu a taxa de mortalidade de câncer de mama em 15 anos de 60% (sem radiação) para 55% (radiação). A análise mais recente deste grupo sugeriu que benefícios semelhantes são observados em pacientes com um a três linfonodos positivos e naquelas com pelo menos quatro linfonodos positivos.

Tabela 36-9

Ensaios de Terapia Sistêmica com ou sem Radioterapia após Mastectomia

	N° de Pacientes			Taxa de Recidiva Local (%)			Sobrevida Global (%)	
ENSAIO	TERAPIA SISTÊMICA + RTX	TERAPIA SISTÊMICA ISOLADA	TOTAL	TERAPIA SISTÊMICA + RTX	TERAPIA SISTÊMICA ISOLADA	VALOR DE *P*	TERAPIA SISTÊMICA + RTX	TERAPIA SISTÊMICA ISOLADA
DBCG 82b (10 anos; quimioterapia)[a]	852	856	1.708	9	32	<0,001	54	45
DBCG 82c (10 anos; tamoxifeno)[b]	686	689	1.375	8	35	<0,001	45	38
DBCG 82c (combinado de 18 anos)	1.538	1.545	3.083	14	49	<0,001	37	27
British Columbia Trial (20 anos)[c]	164	154	318	13	25	0,003*	64	54

DBCG, Danish Breast Cancer Group; *RTX*, radioterapia.

Dados das seguintes fontes:

*Valor agregado de *P* para comparações em vários intervalos de acompanhamento; este é o resultado de 10 anos.

[a]Overgaard M, Hansen Per S, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 337:949, 1997.

[b]Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 353:1641, 1999.

[c]Ragaz J, Jackson S, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337:956, 1997.

Existe um consenso de que pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos ou outras características que levam ao estádio III da doença devem ser recomendadas para receber a radiação. No entanto, o uso de radioterapia pós-mastectomia para pacientes com doença de estádio II é controverso. Isso ocorre porque várias séries americanas indicaram que as taxas de recorrência locorregional após uma mastectomia padrão radical modificada e quimioterapia adjuvante são de apenas 12% a 15%, muito menores do que as relatadas em ensaios clínicos e na metanálise do EBCTCG. Com base nesta disparidade, é razoável considerar radioterapia pós-mastectomia apenas para pacientes selecionadas com a doença em estádio II, como aquelas com extensão extracapsular, invasão linfovascular, no máximo 40 anos de idade, margens cirúrgicas exíguas, uma relação de positividade linfonodal de pelo menos 20%, e aquelas pacientes que receberam menos do que uma dissecção axilar padrão de nível I ou II.

Terapia sistêmica para câncer de mama

Apesar dos avanços na terapia locorregional, uma proporção significativa de mulheres com câncer de mama desenvolverá a doença metastática dentro de cinco a 10 anos após o diagnóstico. Para a maioria das pacientes que desenvolveu câncer de mama metastático, esta é uma condição fatal. Uma abordagem sistêmica de tratamento com medicamentos é usada para tratar e prevenir a possível recorrência da doença metastática microscópica. Para mulheres com câncer de mama em estádio IV avançado, a terapia sistêmica é administrada em esforços para aliviar os sintomas do câncer e, potencialmente, para prolongar a sobrevida. O pensamento atual coloca o evento metastático precocemente na progressão do câncer de mama, provavelmente antes da avaliação clínica inicial na maioria das pacientes. Este conceito também implica uma abordagem sistêmica para o câncer de mama concomitante ao tratamento local. O elo ausente

é a habilidade de detectar com precisão a doença metastática e selecionar os padrões apropriados para receber o tratamento.

Objetivos da Terapia e Determinação do Risco de Dano

Para o câncer de mama invasivo em estádios I a III, os objetivos do tratamento para as pacientes são curativos. O tratamento é considerado no contexto dos benefícios potenciais da terapia com base na redução do risco de recorrência, assim como do perigo potencial do tratamento. Além disso, as preferências da paciente são fortemente consideradas ao determinar o uso de terapia adjuvante. Para algumas pacientes, a sua convicção pessoal é que a redução no risco de recorrência com a terapia não valha para os efeitos adversos do tratamento, em particular para a quimioterapia. Muitas vezes, várias longas discussões sobre a terapia são essenciais ao determinar o tratamento que melhor se adapta a uma paciente individual.

Com o aumento do estádio da doença há um risco aumentado associado de desenvolvimento de recorrência sistêmica. Não só o volume (extensão) da doença presente no momento do diagnóstico de doença afeta o risco de recorrência do câncer, como as características biológicas do tumor individual também influenciam o risco de recorrência. Os biomarcadores mais comumente usados – RE, RP e HER-2 – afetam o prognóstico e são também preditivos de resposta a diferentes terapias. Em termos muito gerais, os tumores que têm baixos níveis de expressão de estrogênio e progesterona, bem como tumores com altos níveis de HER-2, são associados a resultados piores de câncer quando comparados com tumores que são fortemente RE e RP-positivos e HER-2-negativos ou normais. Para a maioria das pacientes, o risco de recorrência é estimado com base nas estatísticas populacionais. As diretrizes federais e internacionais atuais usam estádio e características biológicas no desenvolvimento de recomendações de tratamento (Tabela 36-10).

Tabela 36-10

Tomada de Decisão para Terapia Médica

ESTÁDIO	TERAPIA MEDICAMENTOSA	COMENTÁRIOS
I (<1 cm)		
Receptor hormonal positivo	Terapia endócrina ± quimioterapia	Considerar testes de genômica
Receptor hormonal negativo	Considerar quimioterapia	
HER-2-positivo	Considerar fortemente a quimioterapia à base de trastuzumabe	
I (>1 cm)		
Receptor hormonal positivo	Terapia endócrina ± quimioterapia	Considerar testes de genômica
Receptor hormonal negativo	Quimioterapia	
HER-2-positivo	Quimioterapia à base de trastuzumabe	
II (LN negativo)		
Receptor hormonal positivo	Terapia endócrina ± quimioterapia	Considerar testes de genômica
Receptor hormonal negativo	Quimioterapia	
HER-2-positivo	Quimioterapia à base de trastuzumabe	
II (LN positivo), III		
Receptor hormonal positivo	Quimioterapia* + terapia endócrina	Considerar o grau do tumor; extensão da doença; % de TR positivo; marcadores de proliferação (Ki67); saúde do paciente
Receptor hormonal negativo	Quimioterapia	
HER-2-positivo	Quimioterapia à base de trastuzumabe	

LN, Linfonodo.

*A decisão de usar a quimioterapia em pacientes com doença de receptor hormonal positivo é multifatorial. Deve-se considerar o grau, o percentual de células que são receptores hormonais positivos, a taxa proliferativa e a saúde geral do paciente e comorbidades.

Recentemente, os ensaios multigenes (p. ex., o estudo de escore de recorrência de 21 genes e o ensaio MammaPrint) foram desenvolvidos em uma tentativa de identificar um fenótipo molecular específico do tumor de um paciente e depois usar este fenótipo para predizer a resposta à terapia ou fornecer informações a respeito do prognóstico.[35] Por exemplo, o ensaio Oncotype DX foi desenvolvido a partir de um grupo de candidatos de 250 genes e dirigido para um painel específico de 21 genes com base em três estudos independentes de genes candidatos.[15] Esse ensaio foi validado primeiramente em uma população de pacientes com câncer de mama RE-positivo e linfonodo-negativo (NSABP B-14). Ele foi considerado prognóstico em termos de estimativa de sobrevida geral e preditivo do benefício de diferentes terapias, com os escores mais altos de recidiva estimando um aumento de benefício da quimioterapia, e escores menores estimando menos benefícios da quimioterapia e maior benefício da terapia endócrina. Este ensaio também foi validado em estudos subsequentes. O ensaio Oncotype DX (índice de recorrência de 21 genes) é uma ferramenta disponível para ajudar os médicos a estimar os benefícios da terapia para pacientes com câncer de mama RE-positivo e linfonodos-negativo. Existem áreas de incerteza com relação ao uso que ainda estão sob investigação. Para pacientes com escores de risco de recorrência baixo, a quimioterapia parece acrescentar um benefício marginal na redução do risco de recidiva a distância, enquanto os escores de risco de recorrência altos estão associados ao benefício acentuado da

quimioterapia. A magnitude do benefício da quimioterapia é incerta, no entanto, para o grupo com escores de risco intermediário e foi tema de um ensaio cooperativo em grupo recentemente finalizado (TAILORx). Esses ensaios são utilizados no contexto das características do paciente (p. ex., saúde geral, idade) e da extensão da doença (p. ex., tamanho do tumor) e não são os únicos determinantes do tipo de terapia médica prescrita. Espera-se que, à medida que os ensaios (atualmente disponíveis ou em desenvolvimento) sejam mais avaliados em estudos clínicos, sua habilidade de adequar o tratamento clínico para um indivíduo melhore.

Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com) é uma ferramenta *online* planejada para ajudar os médicos a determinar o risco em 10 anos de recidiva e morte causada por câncer de mama para uma paciente. Esta ferramenta validada também informa o médico sobre como espera-se que intervenções específicas, como quimioterapia, terapia hormonal ou uma combinação das duas, afetarão a sobrevida.[36] Essas estimativas de prognóstico são amplamente baseadas em estimativas do registro SEER. Os principais fatores incorporados neste modelo incluem idade, comorbidades, estado de receptores de estrogênio, grau, tamanho do tumor e estado linfonodal. O estado de HER-2 não está atualmente no modelo, mas é esperado que seja adicionado a versões atualizadas no futuro. Uma vez que o médico dá entrada às informações relacionadas com a paciente e ao tumor, esta ferramenta *online* fornece gráficos para descrever as estimativas de sobrevida global e livre de recorrência em 10 anos para uma paciente individual, bem como as estimativas ajustadas para o uso de quimioterapia e/ou terapia endócrina.

O programa Adjuvant! Online tem limitações porque tem como base o registro de informações e dados de recaída, e a causa de morte pode ser imprecisa nesses registros. Além disso, ela não incorpora informações sobre HER-2-positivo ou estratifica risco para câncer de mama em mulheres com menos de 35 anos. Em alguns casos, a estimativa de recidiva e informações de morte relacionada com o câncer de mama podem ser angustiantes para as pacientes. No entanto, o desenho permite que o médico e a paciente tenham uma discussão interativa sobre os riscos e benefícios de terapias e sobre como estas terapias podem afetar o risco de recorrência e morte causada por câncer de mama. Algumas adições mais recentes ao *site* incluem diagramas e ferramentas de educação da paciente que podem aprimorar esse diálogo.

Quimioterapia

A doença metastática é a principal causa de morte devido ao câncer de mama. As pacientes que se beneficiam da quimioterapia ou radioterapia o fazem, porque a metástase é evitada, curada, ou postergada. Os primeiros estudos prospectivos de tratamento sistêmico associaram a ooforectomia, privando a paciente do estrógeno, com a mastectomia radical. Desde estes estudos iniciais, centenas de ensaios prospectivos envolveram milhares de mulheres.

Os medicamentos usados para tratar o câncer de mama inicial têm seu fundamento como tratamento de doença avançada. Em geral, estima-se que os tratamentos utilizados para melhorar os resultados para pacientes com câncer de mama incurável terão maior impacto sobre os resultados para pacientes com estádios iniciais de câncer de mama, nos quais os menores volumes da doença e potencialmente menos resistência à terapia estarão presentes. Quando os medicamentos identificados melhoram os resultados para pacientes com câncer de mama em estádio IV incurável, eles são muitas vezes introduzidos em estudos clínicos para os estádios anteriores da doença. Geralmente, a quimioterapia é utilizada com combinações de medicamentos em um esforço para aproveitar as toxicidades não sobrepostas e maximizar os diferentes mecanismos de ação em células tumorais. O conceito do uso de terapias sem resistências cruzadas (*i.e.*, fármacos com diferentes mecanismos de ação para superar a resistência das células de câncer à terapia) domina o desenvolvimento de regimes de quimioterapia adjuvante (após cirurgia) e neoadjuvante (antes da cirurgia). A duração da terapia é geralmente entre quatro e oito ciclos de tratamento, dependendo do regime utilizado. Períodos mais longos de quimioterapia com os mesmos agentes (> 6 meses) não têm melhorado a sobrevida e não são mais usados.

A maior análise abrangente dos benefícios da quimioterapia é do EBCTCG. Este grupo se reúne a cada cinco anos para revisar os dados de resultados de ensaios de câncer de mama realizados em todo o mundo. Os dados mais recentes disponíveis sobre a quimioterapia adjuvante foram publicados em 2005[37] e resumem os dados de ensaios clínicos randomizados iniciados em 1995. Os autores apresentaram dados de ensaios avaliando a quimioterapia adjuvante *versus* nenhuma quimioterapia (60 ensaios), bem como ciclofosfamida, metotrexato e a quimioterapia tipo 5-fluorouracil (CMF) *versus* a quimioterapia à base de antraciclina (17 ensaios). Para mulheres mais jovens (< 50 anos), a poliquimioterapia reduz o risco de morte em 30% e o risco de recidiva em 37%, em comparação com o uso de nenhuma quimioterapia. Para mulheres com mais de 50 anos, uma redução no risco de recidiva (19%) e morte (12%) foi vista, embora

a magnitude do benefício tenha sido menor.

As principais classes de quimioterápicos utilizados para tratar a mama em estádios iniciais incluem antraciclinas (p. ex., doxorrubicina, epirrubicina) e taxanos (p. ex., paclitaxel, docetaxel). As antraciclinas, cuja atividade é pela ação como um inibidor tanto da topoisomerase II quanto de um antimetabólito, têm altos níveis de atividade no tratamento do câncer de mama. Quando utilizada para o tratamento do câncer de mama metastático como agente único, as respostas à terapia geralmente são encontradas em 45% a 80% das pacientes. A análise do EBCTCG[37] observou que antraciclinas acrescentam benefício adicional quando comparadas com as terapias CMF, sem antraciclinas, com uma redução de 16% de redução de morte e 11% no risco de recorrência. As antraciclinas estão associadas à toxicidade potencial em longo prazo da cardiomiopatia, que pode levar à insuficiência cardíaca congestiva, muitas vezes muitos anos após o tratamento. O risco de disfunção cardíaca de antraciclinas é dependente de dose e os regimes atuais de quimioterapia contendo antraciclinas atuais têm um risco de disfunção cardíaca de 1,5% a 3%. Um risco perigoso adicional de quimioterapia à base de antraciclina é o risco do desenvolvimento de leucemia (< 1%).

Os taxanos (inibidores de microtúbulos) exercem atividade significativa no tratamento de câncer de mama metastático e são ativos não só nos tumores previamente não expostos à quimioterapia, mas também em tumores resistentes à antraciclina. Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de taxanos como tratamento do câncer de mama em estádios iniciais. Uma metanálise sobre o uso de taxanos em 13 estudos diferentes descreveu uma melhora tanto da sobrevida livre de doença (taxa de risco [TR], 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,79 a 0,87; $P < 0,0001$) e OS (TR 0,85; IC 95% 0,79-0,91; $P < 0,0001$).[38] A atividade antitumoral de paclitaxel é dependente do momento da administração da terapia – ou seja, a administração mais frequente de paclitaxel melhora os resultados.[39] A atividade de docetaxel é menos dependente do tempo de tratamento e geralmente ele é utilizado em um cronograma de administração a cada três semanas. Ambos os taxanos, quando administrados em sua dose e horários ideais, mostram equivalência no resultado, como observado no ensaio ECOG 1199. Este estudo randomizou pacientes com câncer de mama com linfonodo positivo para receber paclitaxel ou docetaxel semanalmente ou a cada três semanas após o término de um regime com base em antraciclina. O paclitaxel semanal e o docetaxel a cada três semanas foram associados a resultados mais favoráveis em termos de controle e efeitos colaterais quando comparados com a administração de cada três semanas de paclitaxel. Os taxanos estão associados à toxicidade potencial permanente de neuropatia periférica, mas não causam risco a longo prazo de um segundo câncer e/ou de disfunção cardíaca.

Uma variedade de regimes de quimioterapia é utilizada nos Estados Unidos no tratamento sistêmico de pacientes com câncer de mama (Quadro 36-3). A seleção de um esquema específico de quimioterapia tem como base os riscos potenciais do regime no contexto dos benefícios da terapia. Por exemplo, os regimes quimioterápicos de terceira geração contendo antracíclicos ou taxano estão associados a uma redução de aproximadamente 50% a 60% no risco de recaída. Cada um destes regimes tem toxicidades variáveis e médicos ajustam o regime prescrito na tentativa de maximizar benefícios e minimizar os danos. A maioria dos regimes de quimioterapia utilizados na prática de rotina foi investigada para pacientes com linfonodo positivo; entretanto, acredita-se que a redução proporcional no risco de recorrência seja semelhante para pacientes com câncer de mama com linfonodo negativo de alto risco. Vários estudos têm especificamente como alvo esta população e encontraram os benefícios da quimioterapia. As análises retrospectivas de estudos clínicos sugeriram que as antraciclinas pudessem ter benefícios limitados quando utilizadas como tratamento em câncer de mama normal para HER-2 e com receptores hormonais positivos. Um ensaio clínico recente avaliou um regime de quimioterapia somente com taxano (ciclofosfamida, docetaxel) em comparação com o regime com base em antraciclinas (doxorrubicina, ciclofosfamida) nos esforços para reduzir os riscos de toxicidade a longo prazo para pacientes enquanto mantém atividade anticâncer.[40] O taxano com base no regime, TC, melhorou o SLD e ST quando comparado com um regime à base de antraciclina, AC (DFS 86% TC *versus* AC 80%;TR, 0,67; IC 95%, 0,50 a 0,94; $P = 0,015$. Em um ensaio clínico em andamento, o NSABP (B-46-I/07132) está comparando regimes apenas com taxano a um regime de antraciclina e taxano, o que pode esclarecer o papel das antraciclinas em terapia sistêmica mais moderna para câncer de mama.

Quadro 36-2 Regimes Quimioterápicos Comumente Usados

Regimes não Baseados em Trastuzumabe

AC (doxorrubicina, ciclofosfamida)
TC (docetaxel, ciclofosfamida)
TAC (docetaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida)
Quimioterapia de dose densa: AC seguido de paclitaxel, administração a cada 2 semanas
AC seguido de paclitaxel administrado semanalmente
AC seguido de docetaxel
FAC (5-fluorouracil, doxorrubicina, ciclofosfamida)
FEC (5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida)
CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil)
FAC ou FEC, seguido por paclitaxel semanalmente ou docetaxel

Regimes à Base de Trastuzumabe

AC seguido de paclitaxel semanal + trastuzumabe → manutenção de trastuzumabe
AC seguido de docetaxel + trastuzumabe → manutenção de trastuzumabe
TCH (docetaxel, carboplatina, trastuzumab) → manutenção de trastuzumabe
Quimioterapia seguida de manutenção de trastuzumabe ERA

Terapia Neoadjuvante

Paclitaxel semanal + trastuzumabe seguido de FEC + trastuzumabe

---

Adaptado de Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al: Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 7:122, 2009.

A quimioterapia é mais comumente administrada de modo adjuvante após a conclusão da operação. Há vantagens teóricas quanto à liberação de quimioterapia antes da cirurgia (ambiente neoadjuvante), incluindo o potencial de encontrar menor volume de doença metastática microscópica, potencial diminuição da resistência medicamentosa por tratar tumores antes de desenvolver a resistência, sistema vascular intacto, melhores taxas de conservação da mama e capacidade de avaliar a resposta ao tratamento *in vivo*. Em teoria, a capacidade de avaliar a resposta à terapia pode ajudar a evitar a administração de terapia ineficaz e permitir que o médico adapte a terapia individual. A quimioterapia neoadjuvante possui desvantagens potenciais em termos de perda de informações prognósticas pré-quimioterápicas (p. ex., estado dos linfonodos axilares, tamanho real do tumor invasivo), bem como o impacto potencial para a tomada de decisões em relação à radioterapia pós-operatória. Em geral, no entanto, vários ensaios clínicos mostraram equivalência na sobrevida para administração de terapia em ambiente neoadjuvante *versus* ambiente adjuvante. Uma metanálise de nove ensaios randomizados (***N*** = 3.946) mostrou equivalência na sobrevida bem como na recorrência locorregional para terapia neoadjuvante *versus* terapia adjuvante.[41] Na prática rotineira, a quimioterapia neoadjuvante é utilizada fora de ensaios clínicos para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou inoperável, pacientes com câncer de mama inflamatório ou aquelas que podem se beneficiar de redução do tamanho do tumor em um esforço para aumentar a capacidade de realizar a conservação da mama. Em geral, os regimes de quimioterapia rotineiramente utilizados no ambiente adjuvante também podem ser utilizados no neoadjuvante.

Regimes de Quimioterapia com Base em Trastuzumabe

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido para atingir o domínio extracelular do receptor HER-2. A amplificação do gene HER-2 ou superexpressão da proteína ocorre em aproximadamente 25% a 30% dos cânceres de mama. A amplificação leva à superexpressão da proteína, medida clinicamente pela imuno-histoquímica e marcada em uma escala de 0 a 3 +. Alternativamente, FISH detecta diretamente a quantidade de cópias do gene HER-2, com um número de cópias normais dos dois. Pesquisas demonstraram que a inibição da função da proteína de ligação do receptor HER-2 causa lentidão no crescimento dos tumores amplificados por HER-2 tanto em modelos de laboratório quanto nos ensaios clínicos. Quando usado como agente único para tratamento de câncer de mama metastático, a resposta é observada em aproximadamente 30% dos pacientes.

Combinado com a quimioterapia, o trastuzumabe é ainda mais poderoso no contexto pré-clínico, com sinergia biológica observada com múltiplos agentes. Os regimes de quimioterapia à base de trastuzumabe melhoram a sobrevida geral e livre de doença para pacientes com doença metastática. Dada a atividade

promissora vista para doença metastática, vários estudos de tratamento adjuvante e neoadjuvante foram conduzidos e demonstraram resultados melhorados para pacientes com câncer de mama em estádios I a III. O ensaio HER-ceptin Adjuvant (HERA) (N = 5.090) registrou pacientes com câncer de mama HER-2-positivo e randomizou pacientes para o trastuzumabe (por um ou dois anos) *versus* observação após o término da quimioterapia.[42] Os dados sobre dois anos de terapia ainda não estão disponíveis; entretanto, quando comparado um ano do trastuzumabe *versus* observação, o trastuzumabe reduziu o risco de um evento relacionado com o câncer de mama em 46% (TR, 0,54; IC 95%, 0,43 a 0,67; P < 0,001) e melhorou a sobrevida geral em 34% (TR, 0,66; IC 95%, 0,47 a 0,91; P < 0,0115.

Os ensaios adjuvantes NSABP B-31 e N9831 NCCTG foram semelhantes no projeto de estudo; os resultados de ambos os estudos foram combinados para análise inicial.[43] Pacientes no braço de controle destes estudos receberam AC seguido de paclitaxel. Trastuzumabe foi adicionado nos grupos experimentais concomitantemente com paclitaxel ou sequencialmente após o paclitaxel. As pacientes que receberam o trastuzumabe tinham uma redução nos eventos relacionados com o câncer de mama em 52% (DFS H, 0,48; IC 95%, 0,39 a 0,61; P < 0,001). Houve toxicidade observada com a adição de trastuzumabe e pacientes que recebem a terapia à base em trastuzumabe em NSABP B-31(AC seguido de paclitaxel-trastuzumabe) tiveram um risco aumentado de disfunção cardíaca, com uma taxa de evento de três anos de 4,1% *versus* uma taxa do braço de controle de 0,8%. Pacientes que iniciam a terapia com frações de ejeção inferiores, que eram mais velhas e/ou tinham hipertensão, estavam em maior risco de disfunção cardíaca. O ensaio BCIRG 006 utilizou um regime sem antraciclina como um dos seus grupos de tratamento e mostrou equivalência nos resultados entre AC seguido de docetaxel trastuzumabe (AC→TH) *versus* docetaxel combinado com carboplatina e trastuzumabe (TCH).[44] Ambos os grupos de tratamento foram superiores em termos de SLD para o tratamento de grupo- -controle de AC seguido de docetaxel, com uma TR de 0,61 (IC de 95%, 0,48 a 1,94; P < 0,001) para AC→TH braço e TR de 0,67 para o grupo TCH (IC 95%, 0,54 a 0,83). Pacientes que receberam TCH reduziram acentuadamente a toxicidade cardíaca (0,37%) *versus* o braço AC→TH (1,87%). Os estudos atuais e em andamento para pacientes com doença HER-2-positiva estão avaliando o lapatinib, inibidor de tirosina quinase, bem como o medicamento conjugado trastuzumabe-TDM1. A terapia à base de trastuzumabe mudou significativamente os resultados para pacientes com o que é considerado um subtipo biológico agressivo de câncer de mama, e esforços contínuos para identificar outros alvos para melhorar a terapia estão em andamento.

Terapia Endócrina

Uma das abordagens de terapias-alvo originais foi o uso de ooforectomia para reduzir a produção de estrogênio sistêmico como um tratamento para câncer de mama. Os cânceres de mama em sua maioria (> 60%) têm a presença de RE e/ou RP; a interrupção da produção de estrogênio ou a capacidade de estrogênio para interagir com RE é associada à melhora da sobrevida geral e livre de doença para mulheres com câncer de mama metastático. Esta abordagem terapêutica está associada a um perfil de efeitos colaterais geralmente favorável com cada classe de agentes quando comparada com os efeitos adversos da quimioterapia.

Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador de receptor de estrogênio seletivo que apresenta efeitos de agonismo fraco e de antagonismo. Os ensaios clínicos utilizando tamoxifeno como tratamento para câncer de mama em estádios iniciais começaram na década de 1970. Em 2005, a metanálise do EBCTCG relatou dados de mais de 80.000 mulheres tratadas em estudos clínicos.[37] O tamoxifeno, administrado por cinco anos, melhorou os resultados, reduzindo o risco de recorrência do câncer de mama para pacientes com doença de receptor hormonal positivo em 41% (razão de taxa de recidiva, 0,59; erro padrão [EP], 0,03). O risco de morte por câncer de mama foi reduzido em aproximadamente um terço (taxa de mortalidade, 0,66; EP, 0,04). O tamoxifeno mostrou ser benéfico para mulheres na pré--menopausa e na pós-menopausa e tem uma magnitude semelhante de benefícios para pacientes com linfonodo positivo *versus* doença linfonodo-negativa. A duração da terapia com tamoxifeno também foi avaliada; cinco anos de terapia foram demonstradamente superiores a apenas um a dois anos de terapia em termos de recidiva de câncer de mama (redução proporcional 15,2%; P < 0,001) e morte por câncer de mama (redução proporcional de 7,9%; P = 0,01. Há um benefício incerto de períodos mais longos de tamoxifeno depois de cinco anos, pois os efeitos agonistas do tamoxifeno se tornam mais profundos e há um aumento do risco de eventos colaterais. Os resultados do estudo NSABP B-14 não mostraram nenhuma melhora na sobrevida livre de

doença ou geral para 10 anos de terapia com tamoxifeno *versus* cinco anos de tratamento com tamoxifeno.

O tamoxifeno causa redução da proliferação celular e tem efeitos diretos antagônicos quando combinado com quimioterapia. SWOG 8814 descobriu que pacientes que receberam tamoxifeno concomitante com quimioterapia à base de antraciclina têm reduções numéricas mas insignificantes na sobrevida livre de doença e geral.[45] O tamoxifeno geralmente é um medicamento bem tolerado, com o efeito colateral mais comum sendo as ondas de calor ou sintomas vasomotores, que ocorrem em menos de 50% das pacientes tratadas. Em mulheres na pós-menopausa, o efeito agonista semelhante ao estrogênio de tamoxifeno melhorará a densidade óssea, enquanto nas mulheres na pré-menopausa, o agente é antagônico à saúde óssea. Efeitos potencialmente graves mas raros incluem aumento do risco de doença tromboembólica e câncer uterino.

Ablação Ovariana

A metanálise do EBCTCG avaliou as mulheres na pré-menopausa que foram tratadas com ablação ou supressão ovariana e descobriu que esta abordagem de tratamento reduz o risco de recidiva e mortalidade por câncer de mama.[37] Quando comparado com o uso de quimioterapia CMF, o uso de ablação ovariana com goserelina como tratamento para linfonodo positivo, o câncer de mama na pré-menopausa em fase II resultou em resultados equivalentes em termos de SLD (H, 1,01; P = 0,94) e OS (H, 0,99; P = 0,94). Mesmo com este alto nível de atividade, o papel ideal para o uso da adição de ablação ovariana à quimioterapia moderna e/ou a outras terapias anti-hormonais é controverso e é tema de ensaios clínicos em andamento.

Inibidores de Aromatase

Os IA bloqueiam a conversão da hormônio androstenediona em estrona pela inibição da enzima aromatase. Esta enzima está presente no tecido adiposo, tecido mamário, células de tumor de mama e outros locais. Várias gerações de medicamentos que bloqueiam a enzima aromatase têm sido avaliadas; entretanto, agentes menos específicos como aminoglutetimida também suprimem a produção de outros hormônios e isso está associado a efeitos colaterais indesejáveis. Os IA seletivos ou de terceira geração bloqueiam puramente a conversão da etapa final dos hormônios em estrogênio e não estão associados à ampla supressão de hormônio vista em IA anteriores. Esses agentes, que incluem anastrozol, exemestano e letrozol, não são capazes de suprimir completamente a função ovariana em uma mulher na pré-menopausa ou perimenopausa e são restritos para uso em mulheres na pós-menopausa.

Diversos projetos de estudo diferentes têm sido utilizados para avaliar IA no cenário adjuvante. Comparações diretas de cinco anos de um IA seletivo *versus* cinco anos de tamoxifeno demonstraram melhora nos resultados de câncer para o anastrozol e o letrozol.[46] O ensaio ATAC (do inglês, ***a***rimidex, ***t***amoxifen, ***a***lone or in ***c***ombination – arimidex, tamoxifeno, sozinho ou em combinação) demonstrou que cinco anos de anastrozol melhoraram significativamente a SLD em 17% quando comparados com cinco anos de tamoxifeno (TR, 0,83; 95% CI, 0,73 a 94; P = 0,05). Além de reduzir o risco de recidiva distante (distância DFS H, 0,86; IC 95%, 0,74 a 0,99; P = 0,04), o anastrozol reduziu o risco de desenvolvimento de cânceres de mama contralaterais em 42%.[46]

Os IA seletivos também foram avaliados quando administrados sequencialmente por dois a três anos após o uso de tamoxifeno por dois a três anos em comparação com os cinco anos de tratamento com tamoxifeno.[47] O uso de todos os três IA modernos após dois a três anos de tamoxifeno tem mostrado melhoras nos resultados de câncer quando comparado com o uso de tamoxifeno isoladamente. Além disso, a terapia adjuvante estendida com cinco anos do IA letrozole após cinco anos de tamoxifeno demonstrou melhoras no resultado em comparação com o placebo. O uso do letrozole *versus* placebo reduziu o risco de eventos de câncer de mama em 43% (P < 0,008).

O uso ideal dos IA no tratamento de pacientes com câncer de mama na pós-menopausa com RE positivo não é conhecido. O risco de recorrência de câncer de mama RE-positivo persiste além de cinco anos após o diagnóstico e há interesse significativo na avaliação do uso prolongado de terapia antiestrogênio para reduzir o risco de recorrência. Estudos em andamento estão avaliando o uso prolongado de IA além de cinco anos e mesmo depois de 10 anos. Além disso, não está claro se o tamoxifeno é um componente essencial no tratamento adjuvante para a população de pacientes na pós-menopausa. Dados os diversos estudos demonstrando consistentemente os resultados melhorados com os IA seletivos, a American Society de Clinical Oncology (ASCO) publicou uma diretriz de prática clínica em

2010, a qual dizia que mulheres na pós-menopausa devem receber um IA seletivo em algum momento durante o tratamento do câncer.[48] Os IA seletivos como um grupo têm efeitos adversos semelhantes, incluindo fogachos, sintomas vasomotores, sintomas articulares, mialgias, perda óssea e secura vaginal.

Resumo da Terapia Médica para Câncer de Mama em Estádio Inicial

Para a maioria das pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasivo em estádio inicial (I a III) será oferecida uma terapia em um esforço para melhorar a sobrevida geral e livre de doença. Além disso, o uso de terapia antiestrogênio como tratamento do câncer de mama de receptor hormonal positivo também atuará para ajudar a diminuir o risco de novos cânceres de mama. O uso de terapia médica é guiado por características tumorais (p. ex., estádio, marcadores moleculares), características da paciente (p. ex., idade, saúde geral, preferências pessoais) e um equilíbrio cuidadoso dos benefícios da terapia *versus* os riscos potenciais do tratamento. Conforme os avanços na análise molecular de tumores progridem, é provável que as recomendações de tratamento e opções sejam redefinidas em direção ao perfil de tumor da paciente e as diretrizes mais gerais, como são atualmente utilizadas, não serão implementadas com frequência.

Terapia Sistêmica Neoadjuvante para Câncer de Mama Operável

A administração de quimioterapia sistêmica ou terapia hormonal antes da operação pode resultar em uma diminuição no tamanho tumoral em 50% a 80% das pacientes com tumor localmente avançado. Esta terapia pré-operatória ou neoadjuvante pode converter os tumores inoperáveis em operáveis, converter tumores que precisam de mastectomia em tumores elegíveis para a tumorectomia, e encolher os tumores maiores para permitir um melhor resultado estético com a cirurgia conservadora da mama. Esta abordagem também levou ao estudo da biologia tumoral pela análise em série do tecido tumoral antes, durante e depois do tratamento e foi utilizada para estudar a eficácia e o mecanismo de ação das drogas sistêmicas.

Vários ensaios prospectivos e randomizados estudaram a eficácia da quimioterapia e da hormonioterapia administradas antes da operação (neoadjuvante) *versus* depois da operação definitiva (adjuvante). Todos estes estudos demonstraram aumento na taxa de preservação de mama com o uso de terapia antes da operação. O estudo NSAPB B-18 incluiu 1.523 pacientes e não encontrou vantagem (nem desvantagem) na sobrevida de pacientes que receberam quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida no pré-operatório *versus* o mesmo regime no pós-operatório. A taxa de conservação da mama é maior em mulheres que completam a quimioterapia pré-operatória e a recorrência na mama após quimioterapia pré-operatória não é significativamente diferente daquela das pacientes que realizam operação conservadora antes da quimioterapia adjuvante. A resposta à terapia pré-operatória teve relação com o prognóstico. Em um acompanhamento de nove anos, a taxa de sobrevida livre de doença em pacientes que tiveram resposta completa patológica no braço pré-operatório (sem evidência de tumor na operação) foi de 75%, comparada com 58% nas pacientes que tiveram qualquer doença invasiva residual após quimioterapia.

A abordagem neoadjuvante também é agora comumente usada para pacientes que precisam da mastectomia, mas que podem se tornar candidatas à operação conservadora da mama se o tumor primário puder ter seu tamanho diminuído antes da operação. Ao final da quimioterapia, 10% a 15% dessas pacientes terão resposta completa de seus tumores pelos exames clínico e de imagem, mas podem ter doença residual microscópica. Consequentemente, um clipe metálico é colocado no tumor primário guiado por imagem antes do início da quimioterapia para permitir a identificação do local do tumor original para excisão.

O tratamento da axila em pacientes submetidas à terapia neoadjuvante evoluiu. Alguns centros realizam a cirurgia de linfonodo sentinela antes da terapia neoadjuvante em pacientes com linfonodos clinicamente negativos para informar a decisão de terapia sistêmica e radioterapia. Os defensores da cirurgia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante citam consensos sobre baixa taxa de sucesso de mapeamento com êxito e maiores taxas de falso-negativos após a terapia neoadjuvante. Outros centros, agora, favorecem cirurgia do linfonodo sentinela após terapia neoadjuvante para qualquer paciente cuja axila seja clinicamente negativa após a terapia para obter mais informações sobre o estado dos linfonodos após terapia neoadjuvante. Os estudos mostraram agora que o estado dos linfonodos axilares após quimioterapia é o preditor mais forte do resultado. Além disso, a quimioterapia pode erradicar a doença microscópica em nódulos regionais em até 40% das pacientes, reduzindo a necessidade de dissecção linfonodal axilar completa no momento da intervenção cirúrgica. A dissecção axilar completa continua sendo o padrão para todas as pacientes que receberam terapia neoadjuvante e que têm doença linfonodo-

positiva comprovada por biópsia na apresentação inicial.

Na prática, a abordagem neoadjuvante é usada rotineiramente para pacientes com câncer de mama localmente avançado e inoperável, incluindo câncer de mama inflamatório, aquelas com lesão erosiva, grande ou fixa não candidata à mastectomia, além daquelas com doença linfonodal avançada que seja fixa e volumosa ou que cause edema no braço. Muitas destas pacientes farão mastectomia, radioterapia e talvez terapia sistêmica adicional. Neste contexto, a quimioterapia neoadjuvante serve como uma plataforma de pesquisa notável, em que é possível aprender mais sobre a biologia do tumor e as respostas das drogas em um tempo acelerado em comparação com a abordagem adjuvante, na qual a sobrevida em longo prazo é o ponto final. Mais recentemente, tem havido muito interesse no tratamento de pacientes operáveis em ambiente neoadjuvante porque a resposta à terapia sistêmica pode resultar em melhorias no tratamento dessas pacientes. A seleção da paciente tem como base as características do tumor além do tamanho só do tumor, e terapias são direcionadas para subtipos específicos com maior potencial de afetar os resultados locorregionais e sistêmicos. As pacientes são monitoradas cuidadosamente durante o tratamento; a avaliação patológica de linfonodos regionais pode orientar os médicos a determinar quanta terapia adicional é necessária após uma resposta completa ou doença residual.

Existem alguns conceitos importantes que têm sido coletados com os resultados de estudos de terapia neoadjuvante completados ao longo dos últimos anos. Primeiro, o uso de quimioterapia neoadjuvante como uma plataforma de investigação levou à identificação de características da paciente e do tumor que podem predizer a resposta à terapia. Isso permite que os médicos definam melhor a população de pacientes que são mais suscetíveis ao benefício do uso de quimioterapia neoadjuvante. O uso de terapias-alvo, como o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, pode ser administrado com segurança em ambiente neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2-positivo, resultando em aumento acentuado de resposta completa patológica. No contexto de terapia-alvo, as pacientes com RE-positivo podem ser tratadas com terapia endócrina em ambiente neoadjuvante com taxas de resposta significativas e aumento das taxas de operação conservadora da mama. Essa abordagem é ideal em mulheres na pós-menopausa com tumor RE-positivo para as quais a terapia endócrina fornece mais proteção contra o risco de recidiva e de morte por câncer de mama com a quimioterapia padrão. Finalmente, como os regimes novos e mais direcionados levaram ao aumento da população de pacientes com uma resposta clínica completa à terapia neoadjuvante, avaliar precisamente a carga de tumor residual na mama e linfonodos regionais tornar-se-á cada vez mais importante em termos de definir o prognóstico e determinar se a terapia adicional é necessária.

Tratamento do câncer de mama localmente avançado e inflamatório

Pacientes com câncer de mama localmente avançado incluem aquelas com grandes tumores primários (>5 cm), tumores invadindo a parede torácica, envolvimento da pele, ulceração ou nódulos cutâneos satélites, carcinoma inflamatório, linfonodos axilares agrupados ou fixos e envolvimento mamário interno ou nodal supraclavicular clinicamente aparente (estádios IIB, IIIA e IIIB da doença). O conceito fundamental está no fato de a doença ser avançada na parede torácica e/ou nos linfonodos regionais, não incluindo metástases a distância. Essas pacientes são reconhecidas por ter um risco significativo de desenvolvimento de metástase subsequente e o tratamento deve levar em consideração o risco de recorrência tanto local quanto sistêmica. A experiência antes dos anos 1970 demonstrou que a intervenção cirúrgica isoladamente promovia pouco controle local, com recorrências locais em torno de 30% a 50% e taxa de mortalidade de 70%. Resultados semelhantes foram demonstrados quando a radioterapia era a única modalidade de tratamento. O tratamento atual inclui operação, radioterapia e terapia sistêmica, com a sequência e a extensão do tratamento determinadas por circunstâncias individuais e específicas das pacientes.

O câncer de mama inflamatório permanece como o subtipo mais agressivo de câncer de mama, mas felizmente é raro, constituindo cerca de 5% de todos os tumores de mama. A marca de câncer de mama inflamatório é o envolvimento tumoral difuso dos canais linfáticos dérmicos dentro da mama e a pele sobrejacente, muitas vezes sem um tumor subjacente. O câncer de mama inflamatório se manifesta clinicamente como eritema, edema e calor na mama como resultado de obstrução linfática. Tais achados podem manifestar-se sem a existência de massa palpável na mama ou de qualquer alteração mamográfica além de espessamento da pele. O termo *casca de laranja* é usado para descrever a aparência da pele resultante de edema e depressões nos locais dos folículos pilosos (Fig. 36-5*D*). O histórico deve descrever um início rápido da doença, com progressão durante um período de semanas a três meses. O

câncer de mama primário que leva a alterações inflamatórias secundárias no interior da mama não deve ser categorizado como câncer de mama inflamatório. O carcinoma inflamatório é um diagnóstico clínico e pode ocorrer com tumores de histologia tanto ductal como lobular. A marca patológica do carcinoma inflamatório é a presença de células tumorais dentro dos linfáticos da derme, mas isso pode ser muitas vezes perdido por causa de erro de amostragem e, portanto, não é um pré-requisito para o diagnóstico. Metástases linfonodais axilares são comuns e existe um risco significativo de metástases a distância.

As abordagens atuais enfatizam o uso agressivo de tratamento de modalidade combinada, incluindo quimioterapia neoadjuvante, mastectomia e radioterapia, com a terapia hormonal em tumores RE-positivos e trastuzumabe para tumores HER-2-positivos. Os resultados desse tratamento multimodal hoje mostram taxas de sobrevida livre de doença de 50% ou mais em cinco anos quando comparados com uma série histórica de uma única instituição, mostrando 7% de sobrevida em cinco anos em pacientes recebendo tratamento menos agressivo.[49]

Tratamento de condições especiais

Câncer de Mama em Idosos

Muitos estudos têm explorado a opção de reduzir a extensão da intervenção cirúrgica e radioterapia em mulheres idosas com câncer de mama. Dois trabalhos recentes randomizaram mulheres idosas para cirurgia conservadora com ou sem radioterapia. No ensaio 9343 do Grupo B de Câncer e Leucemia (CALGB),[30] 647 mulheres com mais de 70 anos com tumores RE-positivos de no máximo 2 cm e linfonodos clinicamente negativos receberam tumorectomia e tamoxifeno e foram randomizadas para receber ou não radioterapia. No seguimento de cinco anos, a sobrevida era idêntica, e a taxa de recorrência na mama era de apenas 4% no braço não irradiado contra 1% no braço irradiado. A taxa de morte por câncer de mama foi de 1% em cinco anos nessa população, com taxa de morte de 17% por outras causas.

Fyles *et al.* mostraram os resultados de um ensaio canadense com critérios de elegibilidade mais inclusivos nos quais 769 mulheres com pelo menos 50 anos com tumores de até 5 cm e estado do RE positivo ou negativo foram incluídas. Todas as pacientes foram submetidas à ressecção segmentar, receberam tamoxifeno e foram randomizadas para radioterapia ou não. A taxa de recorrência foi significativamente maior nas pacientes que não receberam radioterapia. Entretanto, em uma análise não planejada de um subgrupo de 193 mulheres mais velhas que 60 anos, a taxa de recidiva local foi de apenas 1,2% naquelas sem radioterapia *versus* nenhuma recidiva nas que fizeram radioterapia.

Essas baixas taxas de recorrências e a taxa significativa de mortes por outras comorbidades levaram à aceitação da ampla excisão e terapia hormonal sem radioterapia para pacientes idosas selecionadas com tumores pequenos RE-positivos e linfonodos axilares clinicamente negativos. A cirurgia axilar foi omitida em tais pacientes no passado; no entanto, a cirurgia do linfonodo sentinela pode facilmente ser incorporada, com morbidade mínima.

Doença de Paget

A doença de Paget representa 1% ou menos das neoplasias malignas mamárias. A doença de Paget da mama apresenta-se clinicamente como eritema de papila e irritação com prurido associado e pode progredir para formação de crostas, erosões de pele e ulceração. Esta condição pode se disseminar da papila até a aréola e pele circundante da mama (Fig. 36-5). O diagnóstico diferencial de descamação de pele e eritema do complexo aréolo-papilar inclui eczema, dermatite de contato, dermatite pós-radioterapia e doença de Paget. Deve ser realizada uma biópsia da pele da papila; uma amostra contendo células de Paget assegura o diagnóstico.

À histopatologia, a célula de Paget é uma célula grande, fracamente corada, com núcleos redondos ou ovais e nucléolos grandes. As células estão entre os queratinócitos normais da epiderme da papila. Elas se disseminam para os seios lactíferos abaixo da papila e para cima, invadindo a epiderme sobrejacente da papila. As células de Paget não invadem através da membrana basal dérmica e, portanto, são classificadas como carcinoma *in situ*.

Mais de 95% das pacientes com doença de Paget apresentam um carcinoma de mama subjacente. A doença de Paget pode ser acompanhada por uma massa palpável em pouco mais de 50% das pacientes. O câncer de mama invasivo será identificado em pacientes com um nódulo palpável e doença de Paget em mais de 90% das pacientes.

O tratamento da doença de Paget inclui mastectomia com estadiamento axilar ou excisão ampla local do mamilo e da aréola para obter margens livres, estadiamento axilar e radioterapia. Para muitas pacientes, a tumorectomia e a radioterapia fornecerão uma aparência cosmética aceitável e evitarão a operação mais extensa ou mastectomia e reconstrução. Reconstrução do complexo aréolo-papilar pode ser realizada quatro a seis meses após a radioterapia. Para pacientes em que se considera a operação conservadora, a avaliação pré-operatória cuidadosa é importante para afastar doença oculta multicêntrica.

Câncer de Mama no Homem

O câncer de mama ocorrendo na glândula mamária masculina é pouco comum, sendo responsável por 0,8% de todos os cânceres de mama, por menos de 1% dos tumores diagnosticados e por 0,2% das mortes masculinas por câncer. Anualmente, nos Estados Unidos, são relatados 1.500 novos casos e 400 óbitos. A idade média de diagnóstico é de 68 anos, cinco a mais do que em mulheres.

Fatores de risco incluem a idade, exposição à radiação e aqueles que podem estar relacionados com equilíbrio anormal de estrógeno e androgênio, incluindo doença testicular, infertilidade, obesidade e cirrose. Fatores de risco relacionados com a predisposição genética incluem síndrome de Klinefelter (cariótipo 47,XXY), história familiar e mutações no gene *BRCA*, particularmente no *BRCA2*. A ginecomastia não é um fator de risco.

À histopatologia, 90% dos tumores de mama masculinos são invasivos, a maioria carcinomas ductais. Aproximadamente 80% são RE-positivos, 75% são RP-positivos e 35% superexpressam HER-2. Os 10% restantes são CDIS. Dada a ausência de lóbulos terminais na mama masculina normal, o carcinoma lobular, tanto invasivo quanto *in situ*, raramente é visto em um homem.

A maioria dos homens com câncer de mama tem um nódulo mamário. O diagnóstico diferencial inclui ginecomastia, carcinoma primário da mama, carcinoma metastático para a mama, sarcoma e abscesso mamário. Além de dor local e adenopatia axilar, outros sintomas comuns ao diagnóstico são aqueles da papila (retração, ulceração, sangramento e descarga). A avaliação inclui estudos por imagem da mama e a biópsia com agulha diagnóstica.

Os fatores prognósticos negativos para o câncer de mama masculino são os mesmos que para o feminino e incluem comprometimento linfonodal, tamanho do tumor, grau histológico e condição dos receptores hormonais. Quando pareados para idade e estádio, a sobrevida é semelhante à das mulheres.

O tratamento do carcinoma da mama masculina depende do estádio e da extensão local do tumor, com escolhas de tratamento semelhantes àquelas para as mulheres. Tumores pequenos podem ser tratados por excisão local e radioterapia ou por mastectomia. A biópsia do linfonodo sentinela mostrou-se efetiva para o estadiamento do câncer de mama masculino. Os tumores da mama no homem têm maior tendência a comprometer o músculo peitoral maior, provavelmente devido à escassez de tecido mamário. Se o músculo peitoral estiver comprometido, a mastectomia radical modificada com excisão da porção muscular envolvida é o tratamento adequado e pode ser combinada à radioterapia pós-operatória.

A terapia sistêmica adjuvante para o câncer de mama masculino é semelhante à utilizada para o câncer de mama feminino. A maioria dos cânceres de mama masculino é constituída de receptor hormonal positivo. A terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno ou IA é indicada para pacientes com linfonodos positivos e para aqueles de alto risco com linfonodos negativos. Para homens com risco substancial de doença metastática, é utilizada quimioterapia adjuvante.

Interpretação dos resultados dos ensaios clínicos

Curvas de sobrevida são a forma mais familiar de comparar grupos de pacientes em estudos randomizados de diferentes terapias. Para estimar a curva de sobrevida para qualquer grupo de pessoas, os cientistas empregam um método de tabela vitalícia, também conhecido como *método atuarial*. Kaplan e Meier propuseram uma modificação popular nesses métodos correntes apropriados aos estudos clínicos, e as curvas resultantes frequentemente são denominadas *curvas de Kaplan-Meier*. Este método classifica o número de pacientes que sobrevivem como uma proporção do número total de pacientes que alcançam o intervalo de tempo em questão após a inclusão no estudo. Sobrevida ou óbito são apenas um dos resultados que podem ser expressos em termos atuariais. Outros incluem a sobrevida livre de doença, sobrevida livre de eventos e isenção de falha local, que podem ser expressas em termos atuariais.

Comparações entre os grupos (p. ex., tratados *versus* controle) podem ser descritas de várias maneiras, cada uma com suas limitações e ambiguidades. Como se pode observar na Figura 36-14, o meio mais simples consiste em medir a diferença absoluta entre as curvas em qualquer intervalo de tempo especificado durante o acompanhamento, ilustrado pelas linhas tracejadas verticais entre as curvas de

Kaplan-Meier. Alternativamente, para qualquer proporção específica de pacientes, há uma diferença de tempo até a recidiva ou morte entre as duas curvas, conforme mostrado pela linha tracejada horizontal na figura. Por exemplo, a sobrevida mediana é a duração da sobrevida livre de doença ou óbito para 50% dos pacientes. Diferenças no tempo mediano de sobrevida entre pacientes tratados e pacientes-controle podem ser significativas, ainda que diferenças absolutas sejam pequenas. Para a maioria das comparações de tratamento existem três grupos a serem considerados. Existem pacientes que manter-se-ão livres de recidiva ou do óbito com o tratamento-controle, ilustrados como a área abaixo da curva mais baixa (C). Outros pacientes são destinados a falhar tanto no tratamento experimental quanto no de controle, indicados como a área acima da curva experimental (curva mais alta [A]). Apenas os pacientes entre as duas curvas (B) irão beneficiar-se (ou serão prejudicados) pelo tratamento experimental. O conceito de benefício proporcional é importante ao avaliar quimioterapia ou hormonioterapia adjuvantes para câncer de mama; apenas uma pequena porcentagem de pacientes tratados se beneficia de tratamentos adjuvantes pós-operatórios.

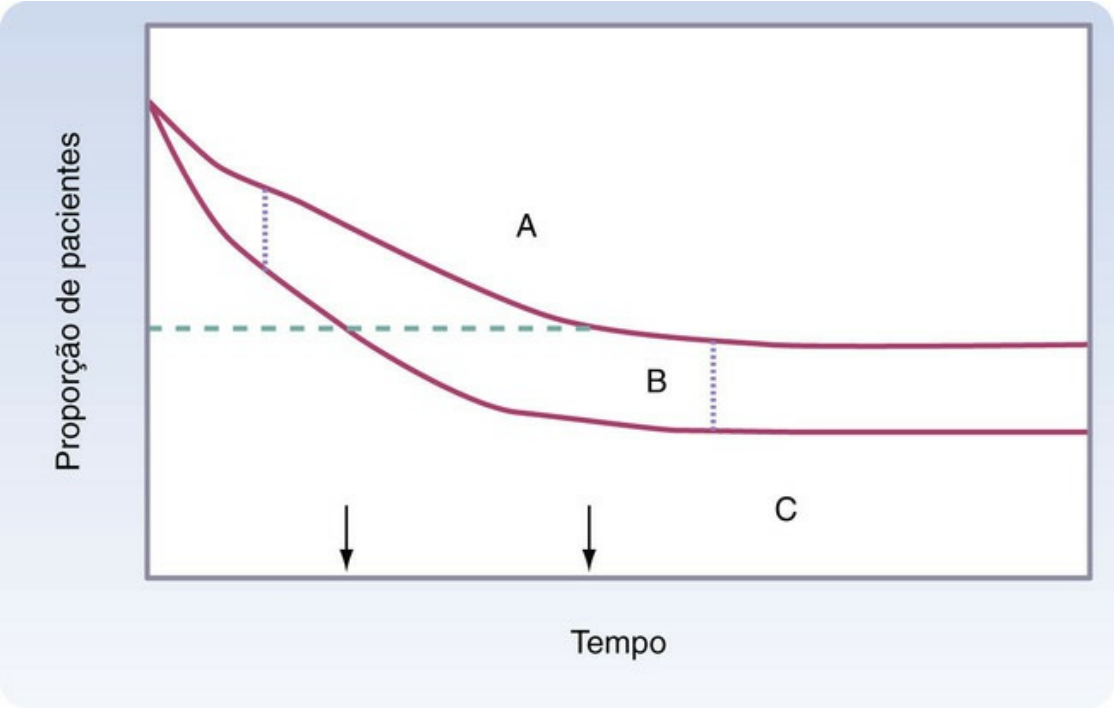


FIGURA 36-14 Interpretação de curvas atuariais usadas em estudos clínicos comparando dois grupos de pacientes. Veja texto para detalhes.

Um meio popular de expressar a diferença entre grupos-controle e experimentais é citar a redução proporcional nas falhas de tratamento. Por exemplo, a redução proporcional na mortalidade é a diferença de sobrevida entre os dois grupos em um intervalo dividido pela porcentagem de pacientes que faleceram no grupo-controle no mesmo intervalo. Para a mesma redução proporcional na mortalidade, a diferença absoluta na sobrevida varia bastante; em geral, é maior para grupos de pacientes com maior risco de óbito (p. ex., pacientes com linfonodos positivos *versus* linfonodos negativos). O acréscimo proporcional na sobrevida é calculado dividindo-se a diferença absoluta entre as curvas de controle e experimental em um intervalo específico pelo total que sobrevive no grupo experimental (considerando que este seja maior). Para grupos com sobrevida ruim, pequenas diferenças absolutas levam a maiores estimativas de aumento percentual na sobrevida.

Leituras sugeridas

Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local

recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366:2087–2106. *Análise geral pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, mostrando o benefício da radioterapia sobre a sobrevida nos pacientes com câncer de mama.*

Domchek, S., Friebel, T. M., Singer, C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010; 304:967–975. *Primeiro ensaio a demonstrar o benefício de sobrevida com a cirurgia de redução de risco nos portadores de mutação BRCA1 e BRCA2.*

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–1717. *Análise geral mostrando os benefícios da quimioterapia e terapia hormonal sobre a sobrevida com base no estádio da doença e estado dos receptores hormonais.*

Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1371–1388. *O primeiro relato de um estudo randomizado para prevenção do câncer de mama em uma população de alto risco. Pacientes foram avaliados para risco com base no modelo de Gail e determinados randomizadamente para receber cinco anos de tamoxifeno ou placebo. O uso de tamoxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em aproximadamente 50%.*

Fisher, B., Jeong, J. H., Anderson, S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347:567–575. *Relato mostrando nenhuma diferença na sobrevida entre a mastectomia radical e a mastectomia total com ou sem radioterapia.*

Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1233–1241. *Estudo randomizado mostrando nenhuma diferença na sobrevida entre a mastectomia total e a cirurgia de conservação da mama com ou sem radioterapia.*

Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*. 2011; 305:569–575. *Estudo randomizado mostrando nenhum benefício com dissecção completa de linfonodos axilares em pacientes selecionados em estádio inicial com linfonodos sentinela positivos.*

Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:229–237. *Fatores de risco identificados para desenvolvimento de câncer de mama após um diagnóstico de doença benigna da mama com base na classificação histológica e histórico familiar.*

Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2010; 11:927–933. *Estudo randomizado de dissecção de linfonodo sentinela versus dissecção axilar no câncer de mama em estádio inicial. Não houve diferença na sobrevida global ou recidiva locorregional entre os pacientes com cirurgia do linfonodo sentinela versus cirurgia axilar padrão.*

Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747–752. *Primeira descrição dos subtipos moleculares do câncer de mama, utilizando análise de microarray.*

Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333. *Riscos e benefícios demonstrados da terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa. Acompanhamento em longo prazo dos participantes na Women's Health Initiative.*

Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364:412–421. *Demonstrou que as metástases ocultas identificadas nos linfonodos sentinelas dos pacientes com câncer de mama em estádios iniciais não têm relevância clínica.*

Referências bibliográficas

1. Haagensen, C. *Diseases of the breast*, ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 1986.

2. Nelson, H., Tyne, K., Naik, A., et al. U. S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151:727–737.
3. Berg, W. A., Blume, J. D., Cormack, J. B., et al. Combined screening with ultrasound and mammography compared with mammography alone in women at elevated risk of breast cancer: Results of the first-year screen in ACRIN 6666. *JAMA*. 2008; 299:2151–2163.
4. Turnbull, L., Brown, S., Harvey, I., et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:563–571.
5. Rosen, P. R. *Rosen's breast pathology*, ed 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
6. Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1371–1388.
7. Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:229–237.
8. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333.
9. Stefanick, M. L., Anderson, G. L., Margolis, K. L., et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006; 295:1647–1657.
10. Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006; 295:2727–2741.
11. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340:77–84.
12. Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010; 304:967–975.
13. Bedrosian, I., Hu, C. Y., Chang, G. J. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102:401–409.
14. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747–752.
15. Paik, S., Shak, S., Tang, G., et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:2817–2826.
16. Fisher, B., Jeong, J. H., Anderson, S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347:567–575.
17. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1233–1241.
18. Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364:412–421.
19. Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2010; 11:927–933.
20. Hunt, K. K., Yi, M., Mittendorf, E. A., et al. sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009; 250:558–566.
21. Kim, T., Giuliano, A. E., Lyman, G. H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A meta-analysis. *Cancer*. 2006; 106:4–16.
22. Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*. 2011; 305:569–575.
23. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353:1993–2000.
24. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-

17. *J Clin Oncol*. 1998; 16:441–452.
25. Julien, J. P., Bijker, N., Fentiman, I. S., et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*. 2000; 355:528–533.
26. Houghton, J., George, W. D., Cuzick, J., et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:95–102.
27. Silverstein, M. J. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003; 186:337–343.
28. Hughes, L. L., Wang, M., Page, D. L., et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5319–5324.
29. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366:2087–2106.
30. Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Berry, D., et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:971–977.
31. Smith, B. D., Arthur, D. W., Buchholz, T. A., et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74:987–1001.
32. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366:2087–2106.
33. Nielsen, H. M., Overgaard, M., Grau, C., et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2268–2275.
34. Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:116–126.
35. van de Vijver, M. J., He, Y. D., van't Veer, L. J., et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1999–2009.
36. Ravdin, P. M., Siminoff, L. A., Davis, G. J., et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:980–991.
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–1717.
38. De Laurentiis, M., Cancello, G., D'Agostino, D., et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:44–53.
39. Citron, M. L., Berry, D. A., Cirrincione, C., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1431–1439.
40. Jones, S., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J., et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-Year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1177–1183.
41. Mauri, D., Pavlidis, N., Ioannidis, J. P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:188–194.
42. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1659–1672.
43. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1673–1684.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized

trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients, 2006. (http://www.bcirg.org/NR/rdonlyres/euynx4wi7wx6yq4qenuxw5ok6bbclmm5ckfz5vyo7kdkrbg5i +Final+Abstract+SABCS.pdf).

45. Albain, K. S., Barlow, W. E., Ravdin, P. M., et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:2055–2063.
46. Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365:60–62.
47. Boccardo, F., Rubagotti, A., Aldrighetti, D., et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: Pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer*. 2007; 109:1060–1067.
48. Burstein, H. J., Prestrud, A. A., Seidenfeld, J., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3784–3796.
49. Cristofanilli, M., Gonzalez-Angulo, A. M., Buzdar, A. U., et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer*. 2004; 4:415–419.

CAPÍTULO 37

Reconstrução da mama

Kendall R. Roehl, Bradon J. Wilhelmi and Linda G. Phillips

O PAPEL DO CIRURGIÃO GERAL NA RECONSTRUÇÃO DA MAMA
HISTÓRIA
SELEÇÃO DE PACIENTES
MOMENTO IDEAL
SELEÇÃO DO PROCEDIMENTO E PLANEJAMENTO CIRÚRGICO
RECONSTRUÇÃO DO COMPLEXO AREOLOPAPILAR
TRATAMENTO DA MAMA CONTRALATERAL
VIGILÂNCIA
CONCLUSÕES

O papel do cirurgião geral na reconstrução da mama

O câncer de mama envolve aspectos emocionais em virtude da sua localização anatômica e da importância da mama feminina na sociedade atual. Dessa maneira, é imperativo que os cirurgiões que tratam de doenças mamárias tenham noções básicas de quais pacientes têm indicação de submeter-se à reconstrução e quais são as opções cirúrgicas. A maioria das pacientes inicia o questionamento com relação à reconstrução com o cirurgião que realizará a mastectomia. As pacientes podem perguntar "Como ficará quando terminar?" ou "Eu terei de viver sem a mama?". É nesse momento que o cirurgião geral tem grande influência sobre a decisão da mulher de recorrer à reconstrução mamária.

Apesar de os detalhes quanto às opções cirúrgicas, aos riscos e aos resultados esperados serem fornecidos pelo cirurgião responsável pela reconstrução, o cirurgião oncológico deverá estar preparado, ao menos, para uma discussão básica com a paciente. Opção pelo uso de implante mamário *versus* tecido autólogo, onde estarão as cicatrizes e quanto tempo levará a recuperação são perguntas para as quais a maioria das pacientes deseja ter resposta. A decisão de submeter-se à reconstrução pode ser influenciada pela tendência dos cirurgiões especializados em cirurgia ablativa. Cirurgiões oncológicos são treinados para priorizar a ressecção do tumor; todavia, o padrão de tratamento atual impõe a necessidade de se ter sensibilidade quanto à deformidade resultante. Somente mediante uma forte interação do cirurgião oncológico com o cirurgião plástico serão supridas as necessidades emocionais, físicas e oncológicas da paciente.

História

No final do século XIX, o prognóstico do câncer de mama era muito ruim. Cirurgiões notáveis como Volkmann, Czerny e Billroth relataram taxas de recorrência local variando entre 52% e 85%. Em duas décadas após esses relatos, William Halsted publicou seu bem- sucedido tratamento do câncer de mama, com taxa de recorrência local de apenas 6%. A teoria halstediana do câncer de mama foi, a partir de então, o pilar da cirurgia mamária por mais de 60 anos. Ele afirmava que "qualquer desatenção a minúcias e/ou tentativas de precipitar a convalescença por tais operações plásticas que só são factíveis quando se

remove uma quantidade restrita de pele, podem levar ao sacrifício da paciente em razão da doença". Assim, preocupado com a possibilidade de excisão inadequada de pele, Halsted passou a dizer que "A tentativa de fechar a ferida da mama mais ou menos regularmente por qualquer método que envolve a plástica é perigosa e, em minha opinião, deve ser vigorosamente descartada." Dessa maneira, tentativas genuínas de reconstrução da mama tiveram de esperar quase 50 anos para serem realizadas.

Apesar da condenação de Halsted aos procedimentos reconstrutores, foi reconhecido que defeitos consideráveis consequentes a uma intervenção cirúrgica radical deveriam ser efetivamente fechados. Embora o fechamento primário fosse realizado com frequência, o enxerto de pele em feridas maiores era aceitável. Ainda que procedimentos plásticos tenham sido relatados por Legueu e Graeve, da França, e por J. Collins Warren, dos Estados Unidos, nada mais eram do que técnicas de síntese da parede torácica e não verdadeiras reconstruções do bojo mamário.

A primeira tentativa de reconstrução efetiva da mama ocorreu em 1895, quando Vincent Czerny transplantou um volumoso lipoma do flanco de sua paciente para o sítio da mastectomia. Ao analisar novamente este caso, Dr. Robert Goldwyn observou que 1 ano após a cirurgia, o paciente estava indo bem e apresentava boa simetria mamária. Nesse caso, em particular, a mastectomia deveu-se à doença fibrocística e não ao câncer. Tansini descreveu o uso inicial do retalho miocutâneo de grande dorsal, em 1906. Infelizmente, esse notável procedimento não teve boa aceitação durante 70 anos.

Em 1942, *Sir* Harold Gillies, da Inglaterra, começou a utilizar uma técnica de reconstrução de retalhos pediculados tubulizados. Nessa intervenção cirúrgica, ele "transpunha" um retalho do abdome para a parede torácica, para montar a mama. Ainda que tenha sido muito bem-sucedido, a necessidade de múltiplos procedimentos e de longo curso de tratamento impediu sua aplicação em larga escala.

Desde a década de 1970, surgiram inúmeros avanços na cirurgia reconstrutora e foram aplicados à reconstrução da mama. O desenvolvimento dos implantes mamários foi a primeira dessas revoluções. Em 1963, o implante mamário de silicone foi introduzido para aumento do volume mamário e rapidamente foi adotado na reconstrução. Em 1963, Cronin e Gerow[1] apresentaram uma série de pacientes que recebeu implantes para reconstrução de defeitos de mastectomia. Pela primeira vez, o cirurgião plástico elaborou um procedimento que poderia simular a mama ausente sem a necessidade de múltiplos procedimentos e um curso de tratamento prolongado. De certa maneira, foram a simplicidade e a segurança dos implantes mamários que acenderam o interesse na reconstrução da mama. No final dos anos 1970, a reconstrução já era realizada imediatamente após a mastectomia.[2-4]

O desenvolvimento de retalhos musculares, musculocutâneos e fasciocutâneos, além de transplante microcirúrgico, teve um impacto formidável na reconstrução da mama. O material ideal para reconstruir qualquer defeito é semelhante ao tecido. Até o início da década de 1970, tal tecido só estava disponível em quantidades limitadas para a reconstrução mamária. Foi redescoberto o estudo clássico de Manchot[5], sobre territórios vasculares do corpo, e cirurgiões tornaram-se capazes de explorar esse conhecimento básico para idealizar retalhos baseados nos padrões axiais dos vasos sanguíneos conhecidos. Esse desenvolvimento técnico permitiu aos cirurgiões reorganizarem tecidos e reconstruírem mais precisamente todos os tipos de defeito, inclusive aqueles da mama.[6]

Seleção de pacientes

As mulheres têm inúmeras razões para escolherem se submeter à reconstrução de mama, incluindo não necessitar do uso de uma prótese externa, menos limitações relacionadas à vestimenta, recuperação da feminilidade e a sensação de sentir-se completa novamente. Outras escolhem não se submeter à reconstrução, pois se sentem velhas demais para o procedimento ou têm medo de complicações. [7,8] Dada a miríade de opções na reconstrução de mama, a cirurgia deve ser adaptada aos desejos da paciente, bem como à sua saúde subjacente. Há um pequeno número de contraindicações relativas à reconstrução da mama. Idade avançada, doença cardiovascular grave ou outras comorbidades, obesidade extrema e câncer de mama avançado são possíveis razões para a reconstrução não ser segura.

Frequentemente, as mulheres são confrontadas com a escolha, no início da doença, da terapia conservadora da mama (TCM) *versus* a mastectomia. Estudos têm mostrado resultados de sobrevida equivalentes ao comparar as modalidades de TCM com radiação e mastectomia. Essas decisões são geralmente feitas em conjunto com o cirurgião oncológico. A satisfação da paciente com estas duas modalidades é variada. Pusic *et al.*[9] pesquisaram mulheres que se submeteram à lumpectomia/RTx, mastectomia e mastectomia com reconstrução. Semelhante ao relatório do Reaby,[7] mulheres que optaram

por reconstrução eram mais novas, brancas e mais instruídas. Curiosamente, o conforto com a nudez era muito menor no grupo de mastectomia isolada e a qualidade de vida variava de acordo com a idade. Mulheres mais jovens (<55 anos) foram menos felizes com a mastectomia isolada, enquanto aquelas com mais de 55 anos ficaram menos satisfeitas com a lumpectomia. Finalmente, a escolha é da paciente com câncer de mama e deve ser individualizada.

Após o advento da TCM, muitas mulheres escolheram esta opção para preservar ao máximo seus seios naturais. O paradigma atual mudou e mais mulheres estão escolhendo se submeter à mastectomia. Esta mudança é multifatorial e inclui insatisfação com a estética das mamas submetidas à cirurgia conservadora associada à radioterapia externa (RTx), o advento das mastectomias preservadoras de pele (poupadoras de mamilo e poupadoras de aréola), opções de reconstrução aprimoradas (próteses de gel de silicone e reconstruções com retalhos com base em perfurantes), testes genéticos para genes *BRCA-1* e *BRCA-2*, necessitando de mastectomias bilaterais, aumento na mastectomia profilática contralateral e reconstrução bilateral em mulheres mais jovens. Além disso, mulheres que agora são frequentemente diagnosticadas em idades mais jovens com maiores riscos de morte, podem ter doença mais agressiva ou tumores multifocais.

Da mesma maneira, a TCM também está evoluindo. Agora é possível minimizar os efeitos da radiação da mama após a lumpectomia por meio de técnicas oncoplásticas. Dentre as estratégias, incluem-se técnicas usadas em cirurgias de redução de mama para obliterar o espaço morto da lumpectomia–mastectomia segmentar e contrabalançar as forças contráteis vistas após radioterapia. Essas técnicas são usadas por um cirurgião de mama ou cirurgião plástico. Todas essas técnicas serão discutidas a fundo. [10,11]

Momento ideal

O momento ideal da reconstrução mamária após mastectomia evoluiu de tardio para imediato, em razão dos avanços e refinamentos nas técnicas reconstrutoras e do reconhecimento dos efeitos psicológicos benéficos.[7,9,10,12] Como estudos mostraram que a reconstrução imediata tem benefício psicológico, é custo-efetiva, tem vantagem estética e não apresenta aumento do risco de complicações, ou do risco oncológico, esse tipo de reconstrução passou a ser preferido. Em 1990, a American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons relatou que 62% dos membros realizaram reconstruções imediatas e 38%, reconstruções tardias. Em um estudo mais recente, 75% das reconstruções foram realizadas imediatamente. [13]

Devido à maior parte das recorrências locais do tumor ser na pele e/ou no tecido adiposo subcutâneo ou na axila, existem poucas razões para retardar a reconstrução. Portanto, a reconstrução imediata tem se tornado comum na América.[14] Ela proporciona benefícios psicológicos para mulheres e é o momento oportuno para preservar a estrutura normal da mama – sendo mais importante, o sulco inframamário. Isso pode ser mais difícil em um ambiente de reconstrução tardia. Retalhos de pele também são mais flexíveis no contexto imediato. Atualmente, a maioria das mulheres com estádio I ou II de câncer são candidatas à reconstrução imediata. Há precauções para isso com certos agentes quimioterápicos e a necessidade de radioterapia adjuvante, em que a reconstrução imediata não é possível. Estes podem interferir na cicatrização pós-operatória e no resultado estético, respectivamente.

Deve também ser considerado, no entanto, a possibilidade de complicações com reconstrução imediata. Em pacientes nos quais as reconstruções apresentam complicações como retardo na cicatrização, infecção, perda do retalho da mastectomia e necrose do retalho, o início da quimioterapia e radioterapia pode necessitar de atraso e assim comprometer o tratamento do câncer. Todos estes devem ser considerados pelos cirurgiões reconstrutores e especializados em cirurgia ablativa, bem como pelo paciente, para determinar o momento adequado da reconstrução.

Seleção do procedimento e planejamento cirúrgico

As opções de reconstrução cirúrgica são variadas e incluem reconstrução parcial e total. A reconstrução total envolve duas modalidades comuns, o uso de um expansor/implante ou tecido autólogo, e em algumas a combinação dos dois. Qualquer um destes procedimentos não deve adiar terapias adjuvantes do câncer. Os procedimentos mais comuns realizados são os seguintes (Quadro 37-1):

Quadro 37-1 Opções de Reconstrução de Mama

Autógeno
- Retalhos abdominais
  - TRAM
  - Pedículo único
  - Bipediculado
  - Retalho livre*
  - Retalho de perfurante da epigástrica profunda inferior*
- Retalho abdominal superior horizontal
- Retalho abdominal vertical
- Retalho abdominal tubular

Retalho musculocutâneo do grande dorsal

Retalho do glúteo*
- Com base superior
- Com base inferior

Retalho de Rubens*

Retalho toracoepigástrico

Retalho lateral da coxa*

Procedimento de divisão de mama†

Aloplástico
- Implante de gel de silicone
- Implante de silicone com solução salina
  - Parede lisa
  - Parede texturizada
  - Redondo
  - Formato anatômico
- Injeção de silicone†

Combinação de procedimentos
- Retalho de grande dorsal com implante
- Retalho de TRAM com implante

*Requerem procedimento microcirúrgico

†Apenas como nota histórica

- Colocação de expansor tecidual, com troca posterior por um implante
- Colocação imediata de implante permanente
- Grande dorsal com implante
- Tecido autólogo (pediculado)
- Tecido autólogo (livre)

A escolha entre estas terapias deve levar em conta a necessidade de ressecção de pele, a radioterapia adjuvante, o tamanho do paciente, seus desejos estéticos e nível de atividade. Consideração da mama oposta e de tecido doador disponível deve ser determinada. Idealmente, cirurgiões de reconstrução estariam apenas preenchendo o espaço vazio deixado após a remoção da glândula, preservando a estrutura normal da mama. Isso nem sempre é o caso. Em geral, exceto para a doença avançada e inflamatória, alguma versão de mastectomia poupadora de pele pode ser realizada. Os cirurgiões de mama também oferecem mastectomias poupadoras de mamilo e de aréola. Estas permitem reconstruções esteticamente mais agradáveis porque confinam a cicatriz à área ao redor da camada de pele do retalho, caso seja usado. Não há nenhum risco elevado de câncer ou recorrência com mastectomia poupadora de pele, contanto que os retalhos de pele não sejam muito espessos. Por outro lado, a espessura da pele determina a sobrevida do retalho, e retalhos muito finos geralmente se tornam necróticos. Em mulheres de seios

grandes, as incisões de pele para mastectomia podem ser modificadas para permitir fácil acesso ao cirurgião geral e para a capacidade de obter-se simetria da cicatriz para o cirurgião plástico. Padrões utilizados na cirurgia redutora da mama podem ser usados para a mastectomia, assim como no procedimento de simetria contralateral.

A reconstrução da mama é mais do que apenas fornecer um bojo na parede torácica. De maior importância é a capacidade de criar simetria. Reconstruções agradáveis podem ser uma grande decepção caso não correspondam à mama contralateral existente. Na maioria dos casos, a reconstrução autóloga fornece melhor simetria. Isso não chega a ser um problema no caso de reconstrução bilateral menor. No planejamento das reconstruções devem-se considerar não apenas o tamanho e a forma da mama oposta, mas também a posição na parede torácica, a localização do sulco inframamário, altura, tamanho e cor do complexo areolopapilar e a quantidade de ptose da mama.

Reconstruções com Implante

Reconstruções com implante são realizadas em mulheres que têm uma quantidade razoável de pele de boa qualidade após a mastectomia, o suficiente para cobrir um implante completamente e fornecer uma forma natural. Eles são vantajosos por serem procedimentos relativamente rápidos com morbidade mínima ao paciente. A reconstrução com implante é utilizada eficientemente para uma reconstrução bilateral porque ela é a melhor oportunidade de simetria. Com reconstruções que somente usam implantes, é difícil imitar a ptose natural e o contorno da mama contralateral, exceto nos casos de mulheres jovens com mamas relativamente pequenas, de aparência jovem (Quadro 37-2).

Quadro 37-2 Reconstrução com Implante

Indicações

Reconstrução bilateral
Paciente solicitando aumentar o volume em adição à reconstrução
Paciente não candidata a operação longa
Falta de tecido abdominal adequado
Paciente não deseja ter cicatrizes adicionais no abdome ou no dorso
Mama pequena com ptose mínima

Contraindicações Relativas

Paciente jovem (pode necessitar de muitas trocas de implante)
Paciente relutante ao seguimento
Mamas muito volumosas
Ptose muito acentuada
  Alergia a silicone
  Medo do implante
  História prévia de falha de implante
  Necessidade de tratamento radioterápico adjuvante

Inicialmente, esses procedimentos reconstrutivos foram realizados com a colocação do implante na loja subcutânea. Isso caiu em desuso devido à ondulação visível do implante sob uma fina camada de pele e um maior risco de complicação relativo à contratura capsular. Atualmente, esses implantes são colocados em uma loja submuscular, abaixo do músculo peitoral maior. Alguns cirurgiões fornecem cobertura muscular completa, com o auxílio do serrátil anterior e fáscia abdominal do reto inferiormente. Outros fornecem cobertura do polo inferior do implante com materiais de próteses biológicos (p. ex., aloenxertos dérmicos de humanos, suínos, bovinos) para ajudar a criar um sulco inframamário natural e uma reconstrução com contornos, e fornecer uma camada adicional entre o implante e o retalho de pele inferior da mastectomia. Esse material é suturado ao músculo peitoral maior superiormente e inferiormente ao sulco inframamário previamente marcado ou designado (Figs. 37-1 e 37-2). [13,15,16] Qualquer um dos métodos ajuda a fixar o músculo peitoral maior e o previne de migrar superiormente, expondo mais o implante.

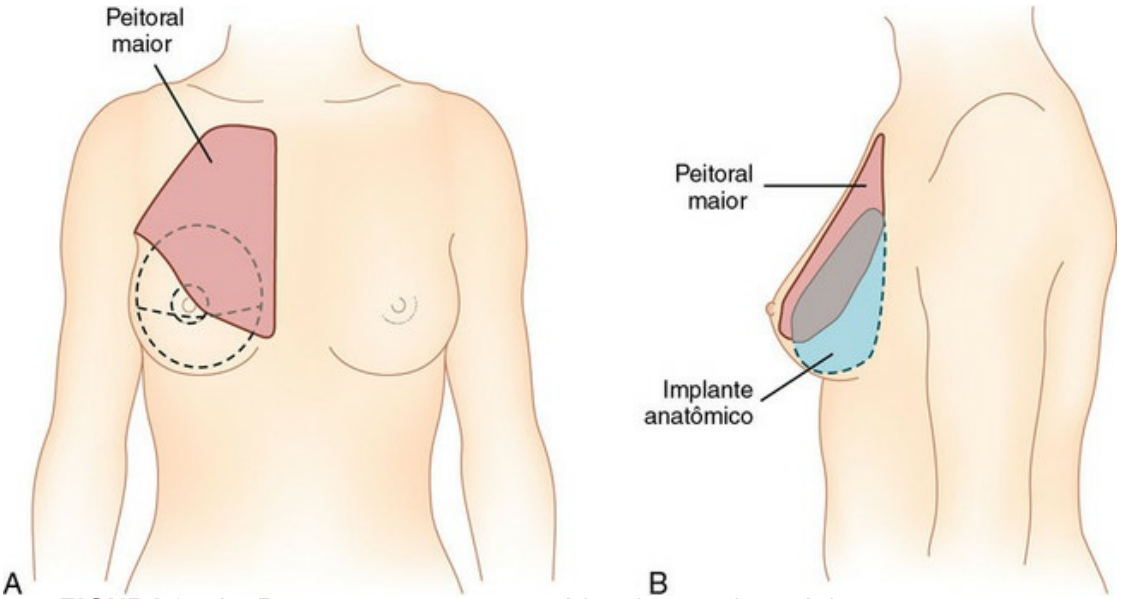


FIGURA 37-1 Representação esquemática da parede torácica, posição do peitoral e posição do implante. O músculo peitoral não consegue cobrir o polo inferior da mama; assim, é necessário material bioprotético na área de maior expansão. (Breuing KH, Warren SM: Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. Ann Plast Surg 55:232–239, 2005.)

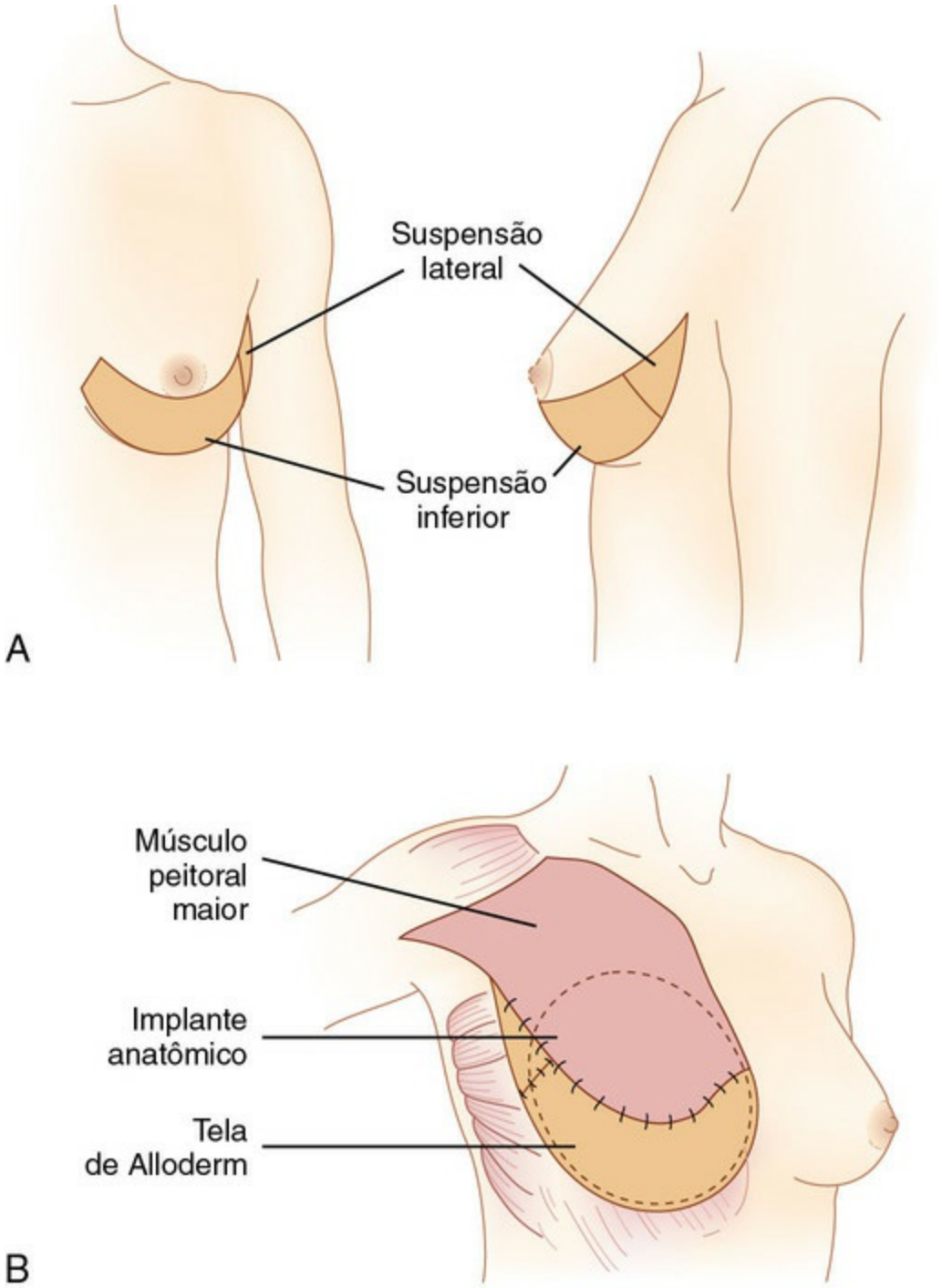


FIGURA 37-2 Representação esquemática da parede torácica, mama, músculo peitoral, tela biológica e implante. A tela biológica é suturada à borda inferior do músculo peitoral superiormente, ao sulco inframamário inferiormente e curvada lateralmente ao longo da parede torácica para recriar a silhueta da mama para expansão. (Breuing KH, Warren SM: Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. Ann Plast Surg 55:232–239, 2005.)

Muitas vezes, essas formas de reconstrução são iniciadas com a colocação de um expansor tecidual no momento da mastectomia. Isso possibilita que haja pouca tensão inicialmente sobre os retalhos finos da mastectomia e promove a expansão progressiva da pele, permitindo a colocação de um implante maior, de forma segura posteriormente ao momento da mastectomia. Expansores são próteses de silicone que têm uma porta integrada ou remota para a injeção de solução salina em um ambiente ambulatorial. A maioria

dos cirurgiões expande a pele para um tamanho ligeiramente maior para fornecer uma loja grande com alguma ptose. Existe um período de 4 a 8 semanas antes da troca de expansores por implantes para possibilitar a maturação da cápsula e limitar o encolhimento rápido da pele expandida.

Em geral, reconstruções com implante preveem um bojo de formato jovem e redondo sem ptose (Fig. 37-3). Alguns remetem a este como sendo menos natural. Isso requer múltiplas consultas para fornecer a expansão e então um procedimento subsequente para colocar os implantes permanentes, o que requere o comprometimento da paciente. Ao longo do tempo, reconstruções com implantes tendem a mudar em razão dos efeitos de gravidade, a resposta do corpo à objetos estranhos (formação de cápsula), e envelhecimento dos próprios implantes. Isso ocorre linearmente com o tempo, para que 86% das mulheres estejam satisfeitas com seus resultados em 2 anos *versus* 54% em 5 anos.[17]

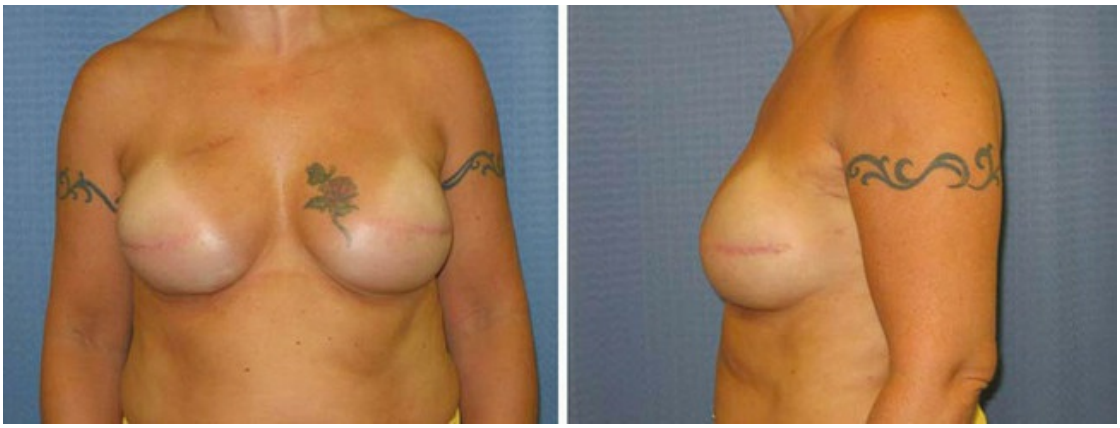


FIGURA 37-3 Mulher de 41 anos com câncer de mama esquerda submetida à mastectomia bilateral com colocação imediata de expansores teciduais bilaterais com telas biológicas. A reconstrução final foi realizada com a troca de expansores por implantes de silicone de 533 mL. (De Roehl KR: Breast reconstruction. Open Breast Cancer J 2:25–37, 2010. Photos courtesy John D. Bauer, MD.)

Reconstrução Combinada

O uso de tecido autólogo em conjunto com um implante foi inicialmente feito na década de 1970. Muitas vezes há a necessidade de tecido adicional após a mastectomia para criar uma mama considerável e com um contorno natural para prevenir o desenvolvimento de ptose. Esta forma de reconstrução geralmente usa o retalho miocutâneo do músculo grande dorsal com base no pedículo da artéria toracodorsal, conforme descrito por Schneider *et al.*[18] Este é um músculo plano e amplo que abrange as costas da ponta da escápula superiormente à coluna medialmente e a crista ilíaca inferiormente. Geralmente, o músculo é colhido com uma camada de pele sobrejacente para substituir o complexo areolopapilar removido ou os maiores déficits no caso de mastectomia tradicional, como popularizado por Bostwick e colaboradres.[19] A camada de pele é centrada sobre o músculo e são feitas tentativas para esconder a cicatriz na área doadora dentro da linha do sutiã. Em mulheres de seios menores, reconstruções inteiras podem ser feitas com o grande dorsal, sua gordura sobrejacente e o coxim adiposo subescapular (conhecido como retalho grande dorsal estendido); caso contrário, um implante é adicionado. O grande dorsal serve como um revestimento inferior, ligado ao músculo peitoral superiormente para fornecer cobertura muscular completa do implante (Fig. 37-4).

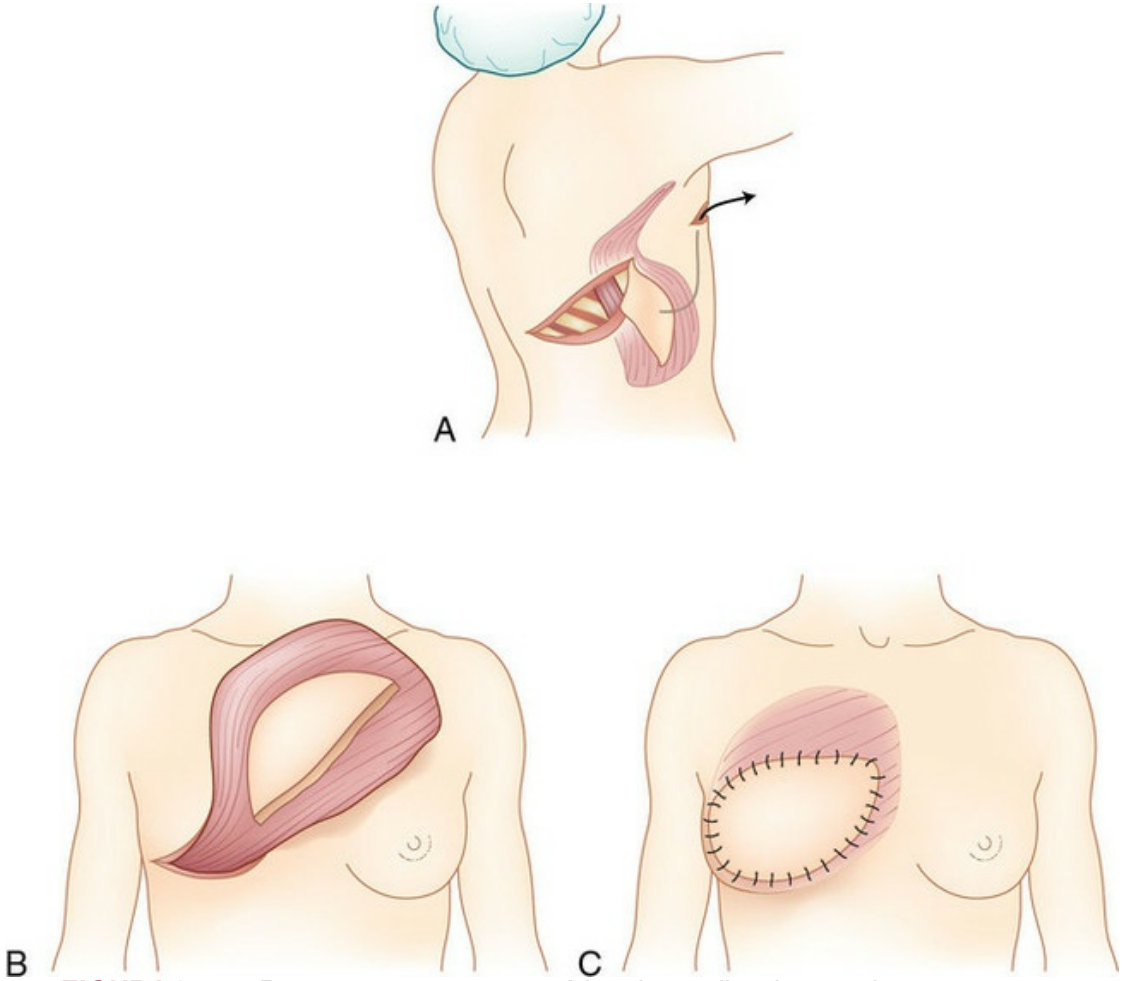


FIGURA 37-4 Representação esquemática do retalho de grande dorsal. **A**, Elevação do retalho. **B**, Transposição de retalho. **C**, Posicionamento do retalho.

Esse retalho, realizado em estágio único, é ideal para mulheres de seios relativamente pequenos com alguma ptose, mas pode ser usado para criar mamas maiores, reconstruídas em estágios. Ele também é usado para a reconstrução de defeitos laterais de mastectomias parciais. O retalho do grande dorsal é vantajoso devido à sua proximidade à mama e circulação confiável. É o cavalo de batalha para reconstrução de defeitos unilaterais em mulheres magras com locais de doação mínimos, em mulheres de seios menores e como salvação para qualquer falha de reconstrução mamária. Suas desvantagens, entretanto, são uma grande cicatriz nas costas e a probabilidade de complicações no local doador (ver adiante; Quadro 37-3).

Quadro 37-3 Reconstrução com Grande Dorsal

Indicações

Mamas pequenas
- Ptose mínima
- Sítio doador abdominal não disponível (p. ex., cicatrizes, falta de tecido)
- Resgate de reconstrução prévia

Contraindicações relativas

Indicação de radioterapia pós-operatória
- Reconstrução bilateral
- Ptose mamária significativa

Contraindicações

Toracotomia lateral prévia

Mama muito volumosa em paciente que não deseja redução

Reconstrução Autóloga

Retalho Pediculado

Hoje, o padrão-ouro na reconstrução mamária com tecido autógeno é o retalho miocutâneo transverso do músculo reto abdominal (TRAM, do inglês, *transverse rectus abdominis myocutaneous*) devido à semelhança do tecido inferior abdominal em consistência com o tecido mamário. A primeira descrição do retalho RAM foi usada na reconstrução da mama, por Robbins, em 1979, com uma ilha de pele vertical. O retalho TRAM, como conhecemos, com uma ilha de pele abdominal inferior horizontal, foi primeiramente descrito por Hartrampf, em 1982. [20] Isso orienta a cicatriz doadora em um local mais aceitável, como na abdominoplastia. Embora essa localização da ilha de pele forneça um melhor arco de rotação, o suprimento sanguíneo subsequente para este grande volume de tecido é mais distal e, portanto, tênue. Esta área doadora de pele e tecido adiposo possui um suprimento sanguíneo para os sistemas epigástricos superiores e inferiores. Retalhos pediculados, logo, são supridos pelos vasos epigástricos superiores proximais e o sistema inferior deve ser ligado para a transferência. Pequenos vasos conectando os sistemas superiores e inferiores, conhecidos como vasos vicariantes (*choke vessels)*, dilatam-se para aumentar a perfusão, uma vez que o sistema profundo é ligado. Estudos realizados por Moon e Taylor[21] ainda permitiram elucidar as zonas de perfusão do território da pele do abdome inferior. Eles encontraram vasos sanguíneos perfurantes ricos que surgem fora do reto para suprir a pele sobrejacente e a gordura. A perfusão é mais eficiente sobre o músculo reto (zona I) no lado (pedículo) usado, seguido pela região sobre o músculo reto contralateral (zona II). Em seguida, é a região externa ipsolateral do tecido (zona III), e a região menos perfundida é a mais distante do pedículo do reto (zona IV; Fig. 37-5).

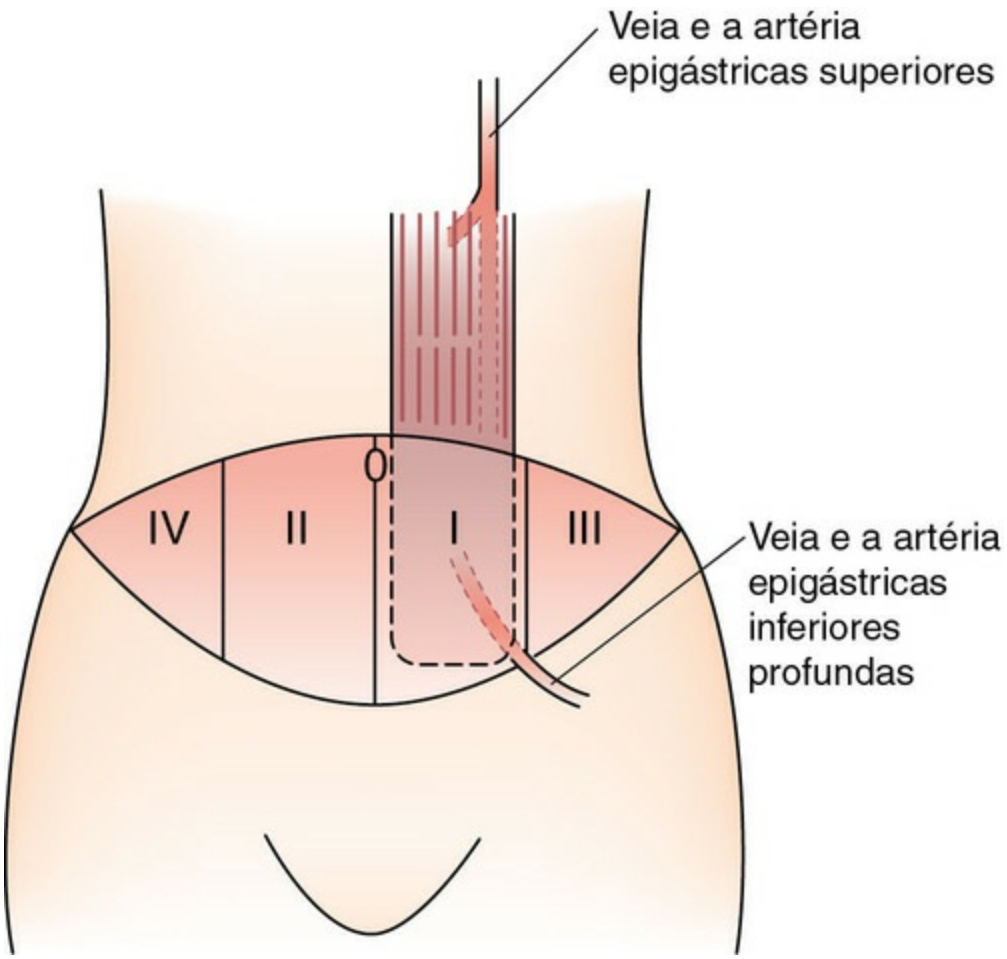


FIGURA 37-5 Territórios vasculares da parede abdominal fornecidos pelo retalho TRAM unilateral (conforme determinado pela por Moon e Taylor). O fluxo sanguíneo é melhor na zona I, seguida das zonas II, III e IV, respectivamente.

Esse tipo de reconstrução é vantajoso porque substitui tecidos de consistências similares e fornece uma cicatriz aceitável na área doadora e melhora do contorno abdominal. As limitações incluem os seguintes:

1. Esse tecido tem alta demanda metabólica que às vezes não é atendida, o que pode provocar necrose gordurosa ou perdas em porções do retalho.
2. Há um longo período de recuperação após a cirurgia, com desconforto abdominal elevado e o risco de formação de fraqueza e/ou hérnia abdominais.

Seu uso também pode ser limitado por cicatrizes e operações abdominais prévias. Mulheres obesas, fumantes ou que apresentam comorbidades clínicas (especialmente diabetes) estão em maior risco para essas complicações (Quadro 37-4).

Quadro 37-4 Reconstrução com Retalho Transverso do Músculo Reto Abdominal

Indicações

Mamas de qualquer tamanho
- Ptose mamária

Contraindicações relativas

Tabagismo
- Lipoaspiração abdominal
- Cirurgia abdominal prévia

Doença pulmonar
Obesidade

Contraindicações

Abdominoplastia prévia
Paciente sem condições de tolerar 4 a 6 semanas de recuperação
Paciente sem condições de tolerar procedimento longo

Retalhos Abdominais, Glúteos e da Porção Interna da Coxa

Retalhos Abdominais

Como observado, o suprimento sanguíneo do abdome inferior é o sistema epigástrico inferior profundo. A perfusão da pele e gordura com base neste sistema, portanto, é mais confiável. Ficou evidente que realizar esse retalho como uma transferência de tecido livre seria benéfico. Retalhos abdominais livres apresentam menos necrose gordurosa e do próprio retalho do que os retalhos pediculados e evitam o abaulamento do músculo na região epigástrica que ocorre nos retalhos pediculados. Em retalhos TRAM livres, a pele e a gordura do abdome inferior estão conectadas por meio da artéria e veia epigástricas inferiores profundas ao suprimento sanguíneo da axila (originalmente vasos toracodorsais) ou, mais recentemente, através da artéria e veia mamárias internas. Este procedimento geralmente é feito em conjunto com a mastectomia, exceto na doença avançada, para a qual a radiação adjuvante pode ser necessária (Figs. 37-2 a 37-8).

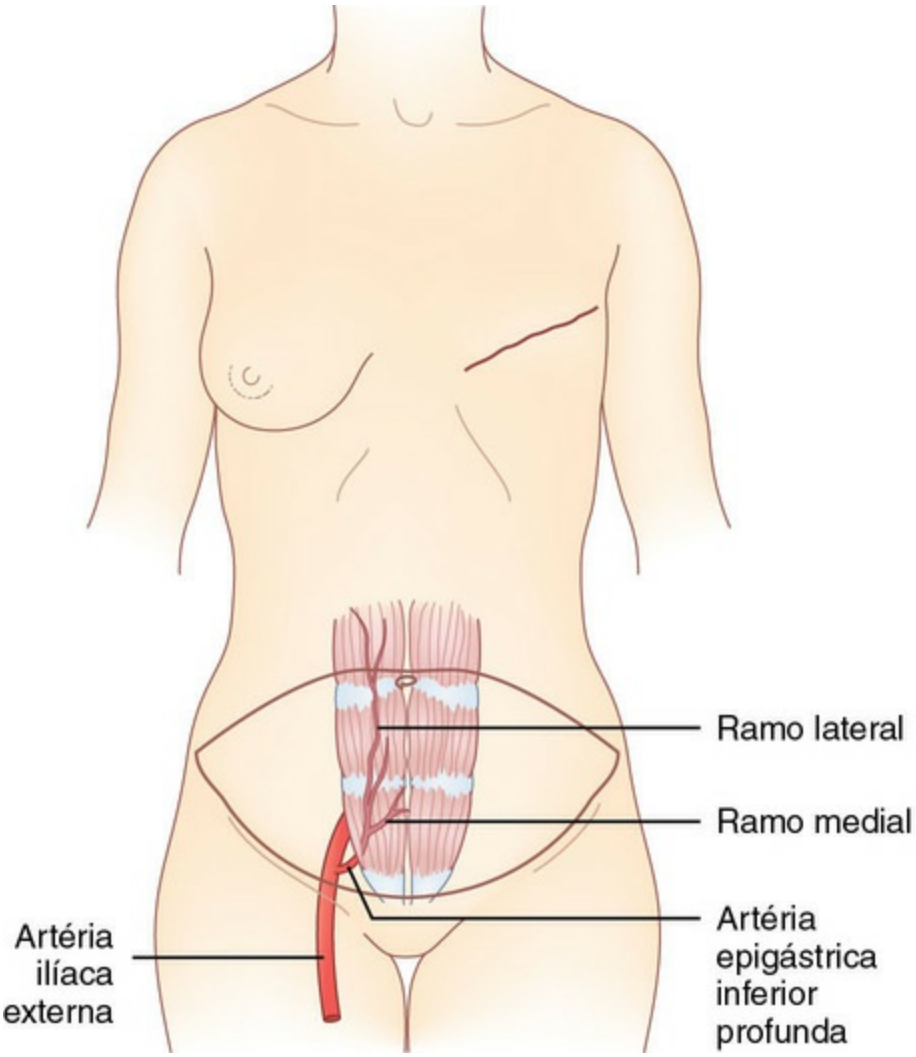


FIGURA 37-6 Esquema de marcações no abdome inferior para reconstrução autóloga com base nas colunas medial e lateral de perfurantes, as quais são baseadas no sistema da artéria epigástrica inferior profunda.

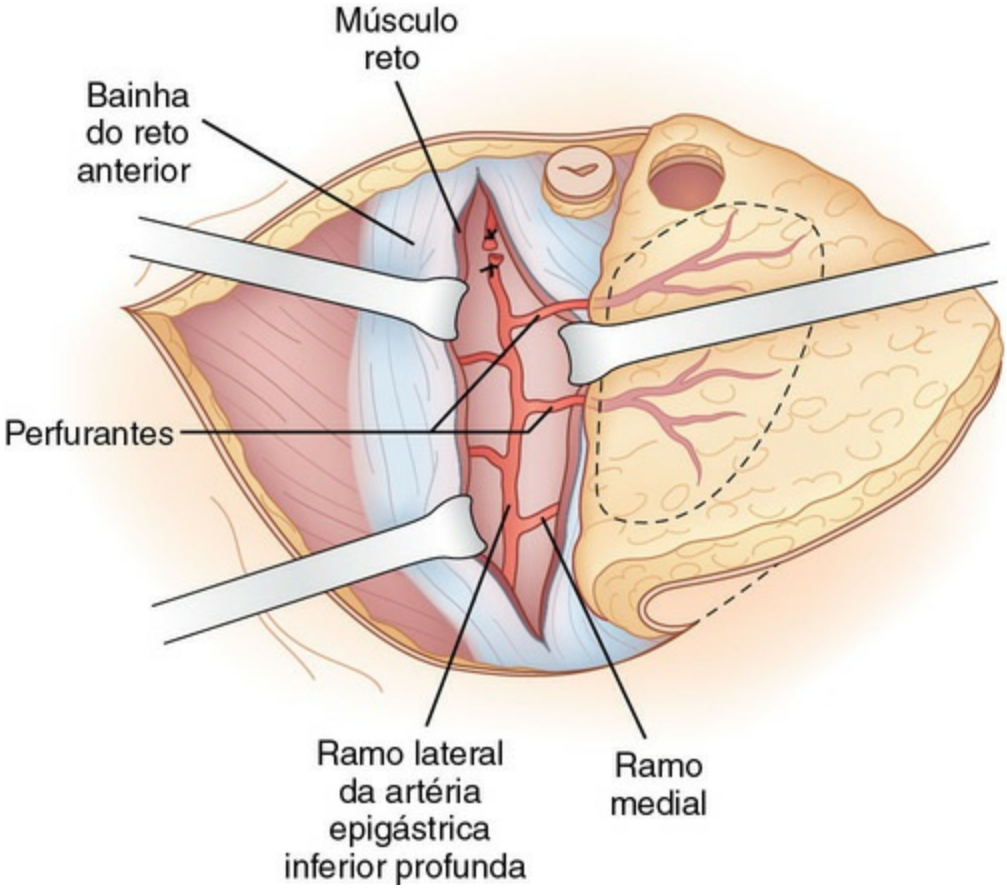


FIGURA 37-7 Anatomia do retalho da artéria epigástrica inferior profunda. São mostrados vasos perfurantes da linha lateral, após a divisão do músculo reto do abdome, conforme eles entram na pele e tecido subcutâneo.

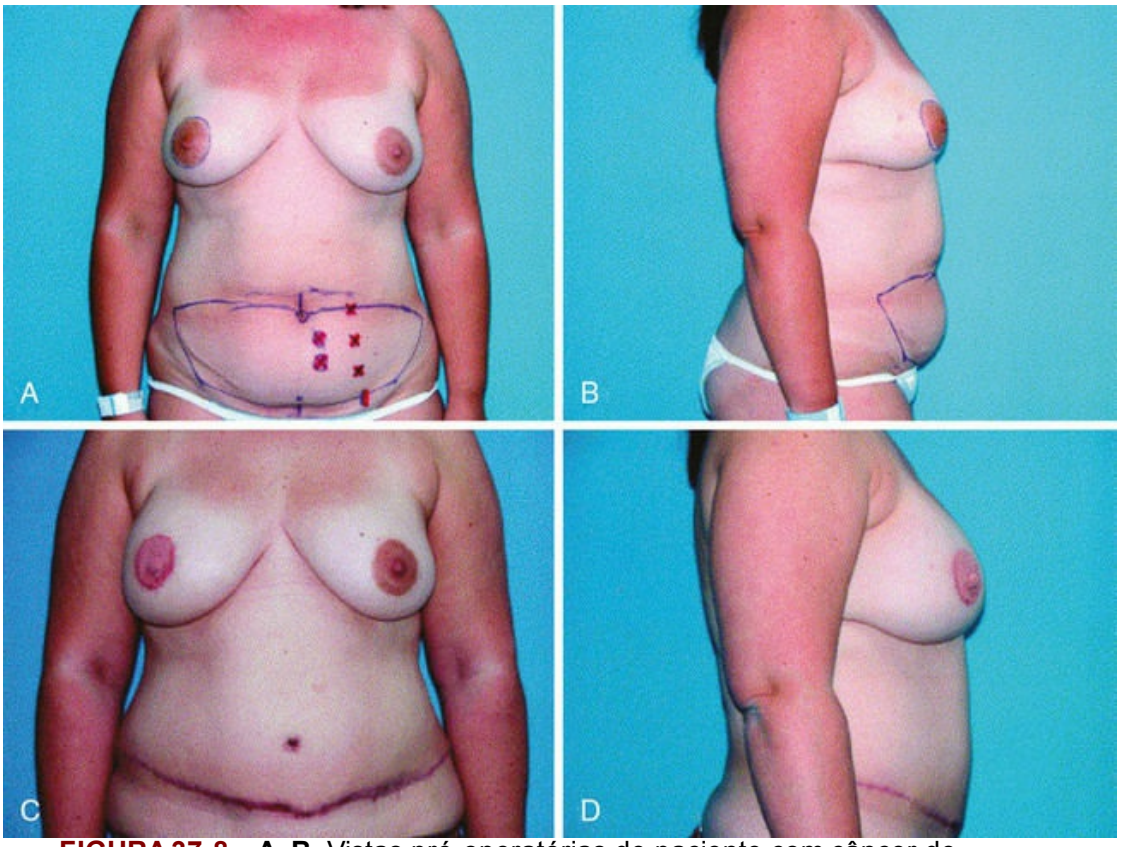


FIGURA 37-8 **A, B,** Vistas pré-operatórias de paciente com câncer de mama direita submetida à mastectomia e à reconstrução com retalho DIEP. **C, D,** Paciente aproximadamente 3 meses após a revisão da mama, criação do mamilo e a tatuagem. (Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, et al: Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap: history and an update on current technique. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:571–579, 2006.)

Holmstrom,[22] em 1979, foi o primeiro a realizar esse tipo de reconstrução. Desde então, esse e outros retalhos refinados tornaram-se o padrão-ouro para a reconstrução autóloga microcirúrgica. Relatórios originais desse procedimento revelaram uma taxa de perda parcial do retalho de 7,1%, taxa de perda de retalho total de 1,4%, e necrose de gordura em 12% dos fumantes, mas apenas 3% em não fumantes. Abaulamento abdominal ocorreu em cerca de 5% inicialmente, mas se tornou menor assim que pequenas quantidades de reto músculo foram colhidas, denotando uma transição para o retalho TRAM poupador de músculo (ms, do inglês, *muscle-sparing*).[23] Refinamentos adicionais dessa operação foram feitos para preservar a força da parede abdominal.

A busca para minimizar a morbidade da parede abdominal levou ao desenvolvimento de retalho msTRAM, no qual somente o músculo ao redor dos vasos perfurantes é colhido, do retalho perfurante da artéria epigástrica inferior profunda (DIEP, do inglês, *deep inferior epigastric artery perforator*), em que nenhum músculo é levado e os vasos perfurantes são dissecados em cadeia, e do retalho da artéria epigástrica inferior superficial (SIEA, do inglês, *superficial inferior epigastric artery*) quando existe uma artéria adequada (cerca de 30%) que fornece um pedículo que não penetra o músculo reto absolutamente (e, portanto, não há morbidade da parede abdominal e há menor tempo de recuperação; Fig. 37-9). [24-26]

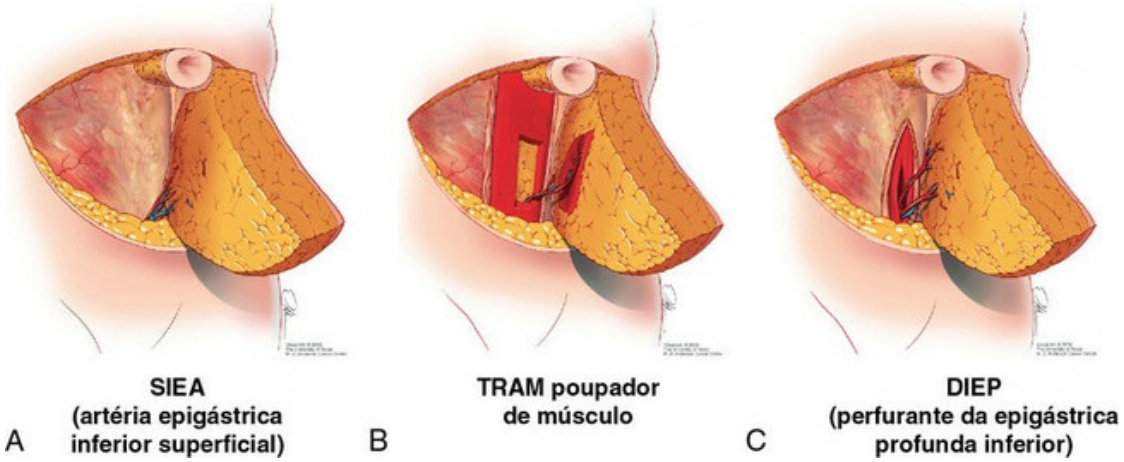


FIGURA 37-9 Representação esquemática do retalho SIEA no qual a fáscia da parede abdominal é preservada (**A**), retalho msTRAM, no qual uma pequena janela de músculo é levada ao redor de suas perfurantes (**B**), e o retalho DIEP, no qual todo o músculo é poupado (**C**). (© 2009 The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.)

A escolha do retalho geralmente é determinada pela anatomia da paciente. Quando o retalho SIEA está disponível e de calibre razoável, muitas vezes mais do que 1,5 mm, é geralmente escolhido porque resulta em menor quantidade de morbidade abdominal. Dificuldades com esse retalho podem ocorrer porque a artéria é pequena e pode haver alguma discrepância de calibre entre o SIEA e a artéria mamária interna. Além disso, o SIEA suportará somente metade da pele abdominal e da gordura, por isso é favorável para reconstrução de mama pequena e para casos bilaterais. A escolha entre DIEP e msTRAM é feita pelo cirurgião. Quando a anatomia for favorável e perfurantes de calibre razoável estão disponíveis em uma formação que possibilita a mínima ruptura do músculo reto, um retalho DIEP é escolhido. Quando os vasos são menores ou sua orientação não é favorável para dissecção muscular, é usado um retalho msTRAM. A perfusão do retalho é frequentemente melhor com um msTRAM. As taxas de perdas parciais do retalho e de necrose gordura geralmente são maiores com o DIEP, assim a preservação da parede abdominal se dá, às vezes, à custa da perfusão do retalho e do resultado final da mama. [27] Muitas vezes, estudos de imagem são utilizados para avaliar o sistema vascular da parede abdominal anterior. Angiotomografia (ATC), angiografia convencional e até tomografias utilizadas para o estadiamento do câncer durante a sua investigação têm sido usadas para visualizar perfurantes que suprem a pele abdominal anterior e o tecido subcutâneo. Estas podem apresentar algumas orientações para a seleção de perfurantes e costumam diminuir os tempos de dissecção.

Retalhos Glúteos

A reconstrução da mama também pode ser realizada usando tecido da região glútea baseada nas artérias glúteas superior e inferior e sua pele e tecido subcutâneo sobrejacentes. Isso é comumente realizado em mulheres que desejam reconstrução autóloga, mas têm pouca adiposidade no abdome inferior. A nádega fornece uma quantidade razoável de gordura que é firme e oferece volume suficiente e projeção na reconstrução da mama. Originalmente descrito como um retalho musculocutâneo, o retalho perfurante da artéria glútea (GAP, do inglês, *gluteal artery perforator*) retalhos GAP inferior [IGAP] e GAP superior [SGAP]) tinha um número de complicações no local doador, incluindo seroma significativo, deformidade de contorno e ciatalgia por compressão do nervo. Eles evoluíram para uma forma de retalho com base em perfurantes, semelhante à evolução do retalho TRAM para a DIEP. A forma perfurante limita a deformidade no local doador e diminui a incidência de dor ciática. As desvantagens desses retalhos incluem dificuldade de dissecção, pedículo de curto comprimento e discrepância do tamanho da veia glútea quando anastomosada à veia mamária interna. Estes retalhos são tecnicamente desafiadores, mas fornecem uma boa quantidade de tecido autólogo para reconstrução de uma ou mesmo ambas as mamas (Figs. 37-10 a 37-13). [28-31]

FIGURA 37-10 Localização da ilha de pele dos retalhos SGAP e IGAP. A camada de pele pode ser orientada sobre a artéria glútea superior ou inferior.

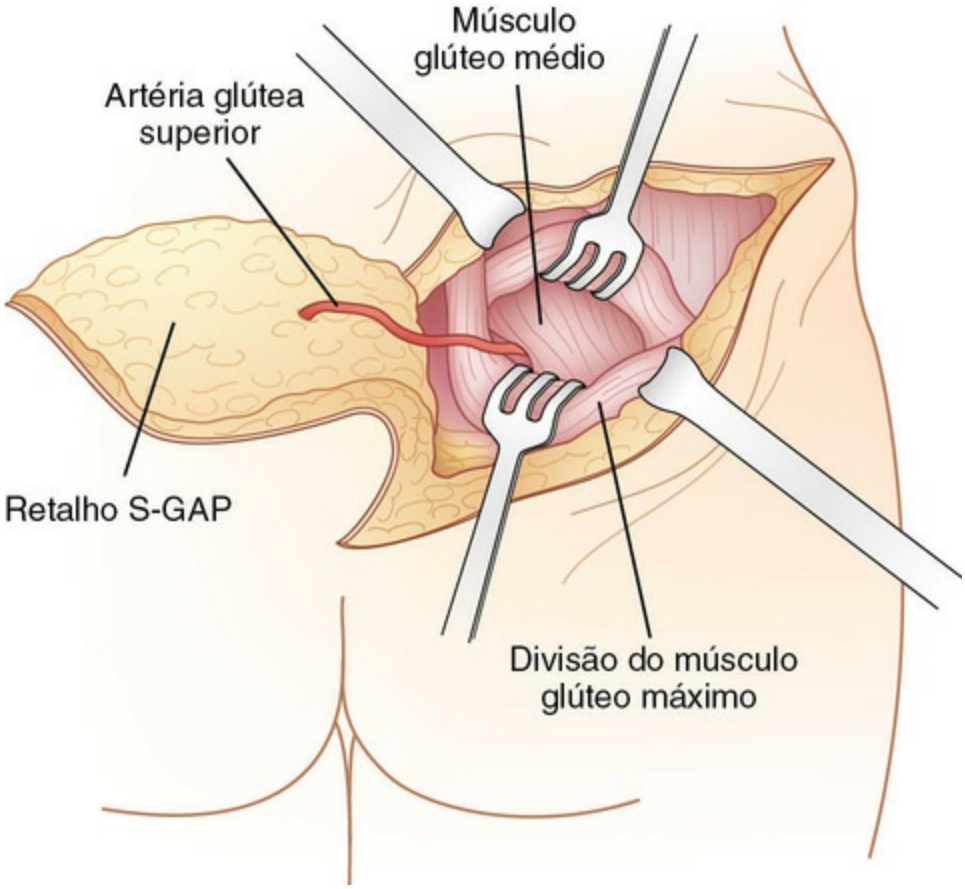


FIGURA 37-11 Dissecção do vaso glúteo superior através do músculo glúteo máximo tracionado.

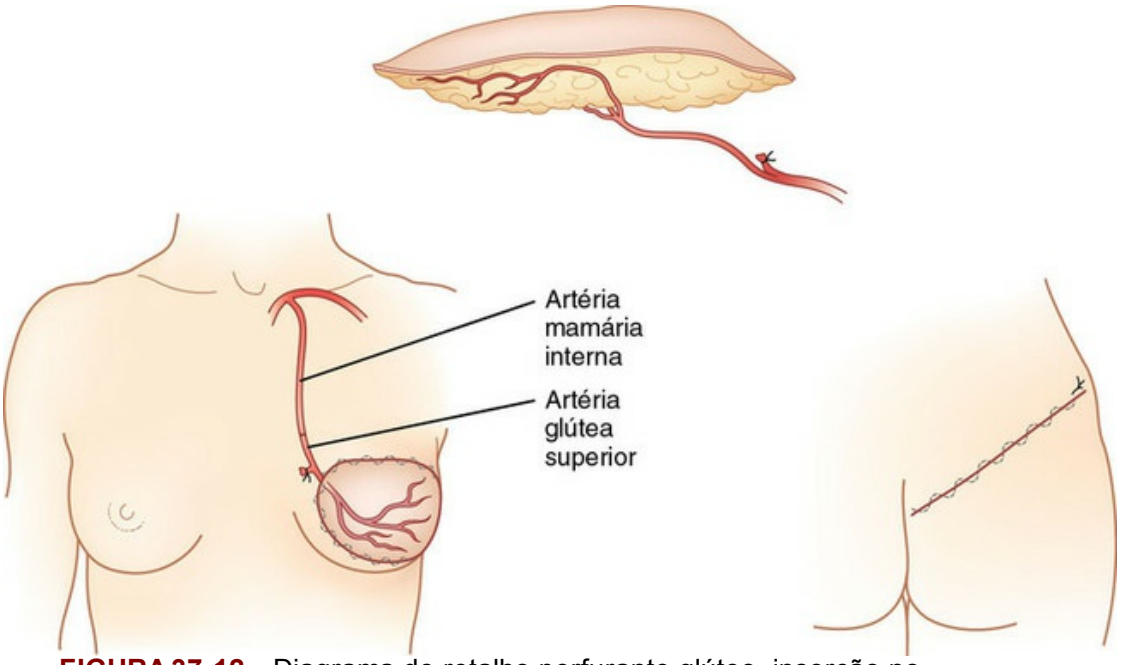


FIGURA 37-12 Diagrama do retalho perfurante glúteo, inserção no defeito via vasos torácicos internos e fechamento do local doador. (Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, et al: Breast reconstruction with gluteal artery perforator flaps. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:614–621, 2006.)

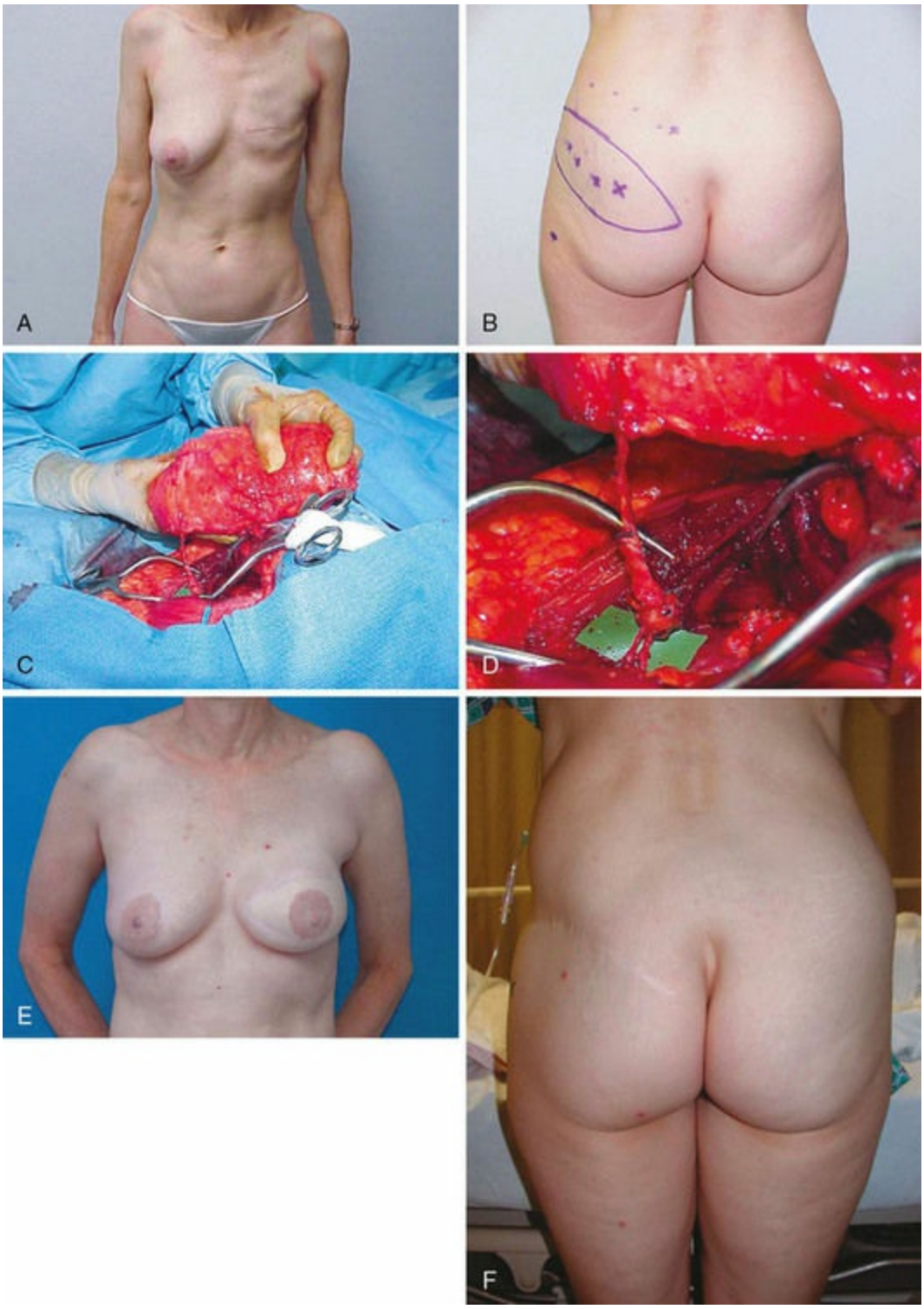


FIGURA 37-13 **A, B,** Vistas pré-operatórias e marcações. **C, D,** Incidências intraoperatórias do retalho e dos vasos perfurantes da artéria glútea superior. **E, F,** Vistas pós-operatórias (anteriores e posteriores) 21 meses após a cirurgia. (Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, et al: Breast reconstruction with gluteal artery perforator flaps. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:614–621, 2006.)

Retalhos da Face Interna da Coxa

Adicionalmente, a reconstrução mamária pode ser realizada usando-se tecido superior da face interna da

coxa. Isso é ideal para mulheres sem tecido abdominal ou glúteo para usar como um local doador. Da mesma maneira, algumas mulheres se opõem à cicatriz doadora na região glútea ou abdome e preferem redução no excesso de gordura ou de pele na região interna da coxa. O retalho grácil superior transverso (TUG, do inglês, *transverse upper gracilis*) baseia-se no ramo ascendente da artéria circunflexa medial femoral e inclui o músculo grácil e a camada de pele horizontal ou gordura sobrejacente. A cicatriz é camuflada na virilha e na prega glútea e uma quantidade razoável de tecido pode ser obtida para a reconstrução de seios pequenos a moderados de forma imediata. Como estes retalhos proveem menos pele do que os retalhos glúteos ou abdominais, eles são menos úteis para reconstrução tardia. Esse retalho é bastante simples e a dissecção é um pouco mais fácil do que os retalhos perfurantes do abdome e do glúteo. Morbidade mínima a inexistente é observada com o sacrifício do músculo grácil. As desvantagens deste retalho incluem menor comprimento de pedículo, menor ilha de pele, possível deformidade de contorno da face medial da coxa e cicatriz da área doadora alargada. Retalhos TUG são ideais para mulheres nas quais o local doador abdominal não está disponível ou como um procedimento de resgate após falha de reconstrução (Figs. 37-14 e 37-15) [32-34]

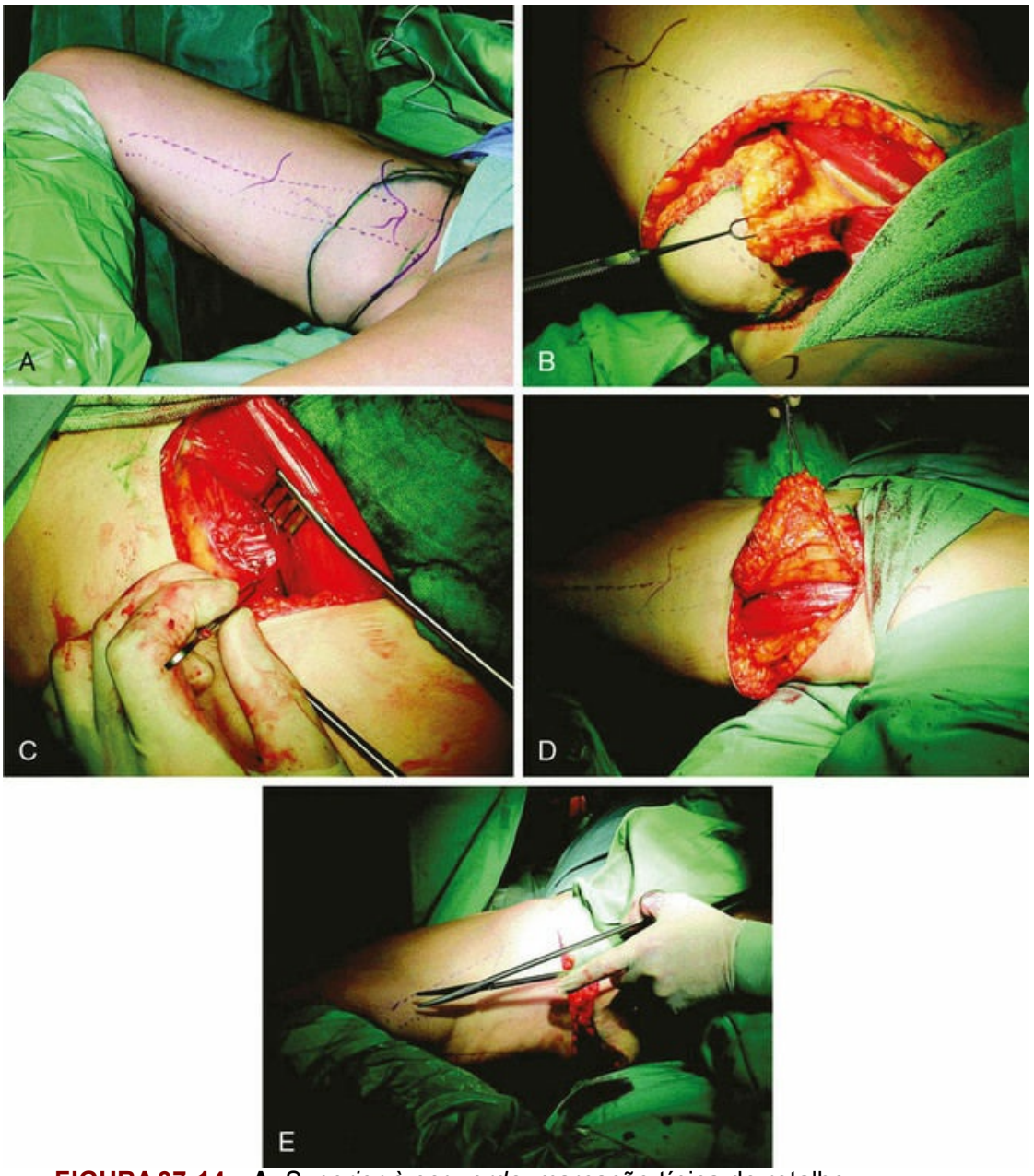


FIGURA 37-14 **A,** *Superior à esquerda*, marcação típica do retalho TUG. **B,** *Superior à direita*, a porção anterior do retalho é dissecada antes do adutor longo subjacente. O pedículo, artéria femoral circunflexa medial, é identificado na borda dorsal deste músculo. **C,** *Centro à esquerda,* porção posterior da ilha de pele é retirada do músculo subjacente. A pele sobrejacente é suprida por múltiplas perfurantes que emergem de dentro do grácil. **D** e **E,** *Centro à direita e inferior*, após dissecção completa de pele, o músculo grácil é cortado na sua junção tendinosa. (Schoeller T, Huemer GM, Wechselberger G: The transverse musculocutaneous gracilis flap for breast reconstruction: Guidelines for flap and patient selection. Plast Reconstr Surg 122:29–38, 2008.)

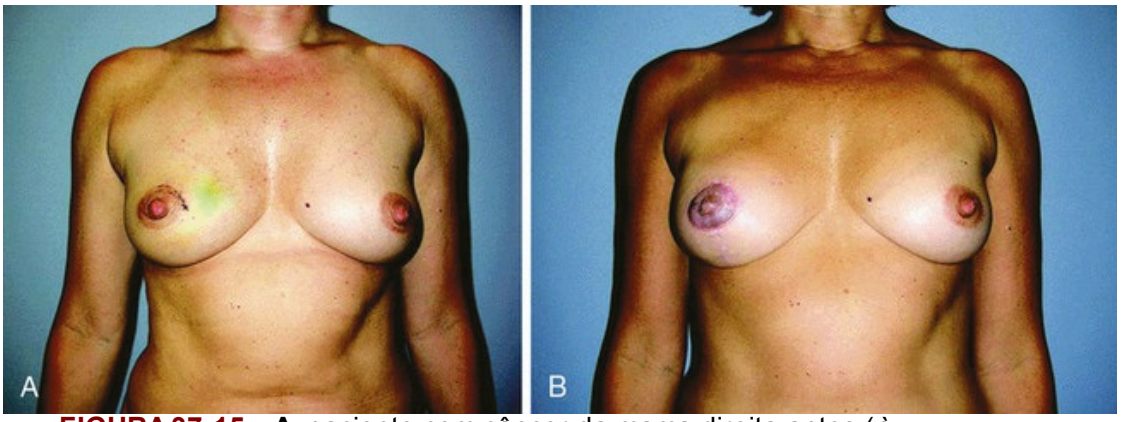


FIGURA 37-15 **A,** paciente com câncer da mama direita antes (*à esquerda*) e depois (*à direita*) da reconstrução direita unilateral com retalho TUG. **B,** Trinta e três meses após a reconstrução. (Schoeller T, Huemer GM, Wechselberger G: The transverse musculocutaneous gracilis flap for breast reconstruction: Guidelines for flap and patient selection. Plast Reconstr Surg 122:29–38, 2008.)

Cirurgia Oncoplástica

A conservação da mama tem resultados comparáveis no tratamento do câncer, e até 40% das mulheres escolheram essa opção em 1991, aumentando para 60% em 2002. TCM é uma opção razoável para muitas mulheres, pois preserva-se a naturalidade de suas mamas nativas e muitas vezes o complexo areolopapilar, o que é um grande motivo de insatisfação das pacientes em casos de reconstruções totais. Entretanto, a radioterapia adjuvante que acompanha a cirurgia conservadora não é sem importância. Pelo menos 30% das mulheres que escolhem TCM requerem alguma forma de cirurgia reconstrutiva para alcançar melhor simetria e 86% observam assimetria. [35] A revisão da mama pode ser difícil após a radioterapia, com taxas de complicação de 50% na mama irradiada. Assim, às mulheres foram oferecidas anteriormente a redução da mama normal buscando a simetria sob a vestimenta e cirurgia mínima ou inexistente no lado irradiado. Em uma tentativa de melhorar os resultados estéticos, podemos agora fornecer tratamento preventivo no momento da cirurgia conservadora para melhorar o contorno e deformidade estética após os efeitos da radiação. Isso é feito na forma de rearranjo da mama após a remoção do tecido canceroso. Esses tipos de procedimentos são ideais para a mulher de mamas grandes, quando a ressecção é de 20% do volume mamário, quando a localização do tumor é central, medial ou inferior, quando ela deseja mamas menores ou quando ela tem ptose mamária e/ou assimetria significativas (Fig. 37-16).

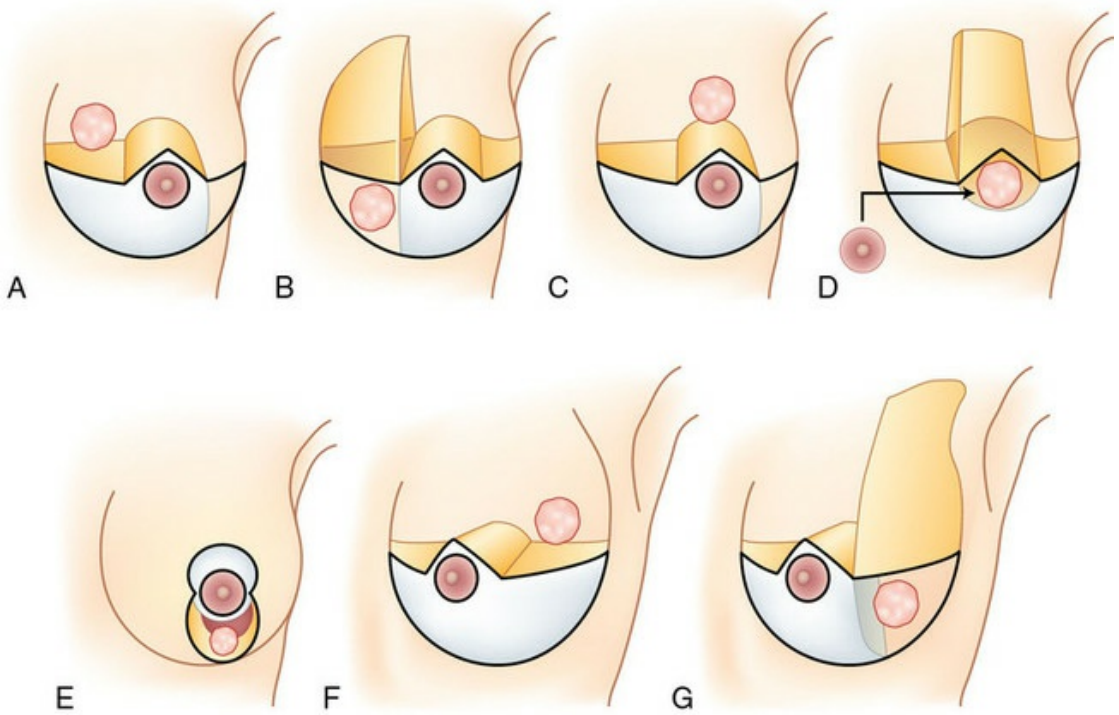


FIGURA 37-16 Protocolos para o desenho de um pedículo areolado para o reparo de defeitos parciais pós-mastectomia usando a técnica de redução mamária baseada na localização do tumor (*rosa*). **A,** (*Acima, à esquerda*) Quadrante superior interno, mostrando o pedículo inferomedial (*branco*). O componente medial retido (*amarelo*) preenche o defeito no fechamento da pele em "T invertido" e mantém a clivagem da mama. **B,** (*Acima, segunda da esquerda*) quadrante inferior interno, mostrando o pedículo inferolateral. O componente lateral retido fornece suprimento sanguíneo adicional para o complexo areolopapilar. Uma camada espessa de tecido subcutâneo é mantida na face medial do retalho cutâneo "em T invertido" para preencher o defeito no fechamento de pele "em T invertido" e manter a clivagem da mama. **C,** (*Acima, segunda da direita*) quadrante central superior, mostrando o pedículo inferomedial. O componente medial retido fornece uma vantagem estética e suprimento sanguíneo adicional ao ao complexo areolopapilar em pacientes com mamas muito volumosas e ptóticas. **D,** (*Acima, à direita*) Quadrante central medial, mostrando o desenho priorizando a ressecção com um enxerto livre de papila e a manutenção de uma camada espessa de tecido subcutâneo na face central do retalho cutâneo em "T invertido" (*amarelo*). **E,** (*Abaixo, à esquerda*) Quadrante central inferior mostrando a mamoplastia de redução de cicatriz vertical. **F,** (*Abaixo, centro*) Quadrante externo superior, mostrando o pedículo inferomediolateral. O componente lateral retido preenche o defeito no fechamento de pele em "T invertido". **G,** (*Abaixo, à direita*) Quadrante inferior externo, mostrando o pedículo inferomedial. O componente medial retido fornece uma vantagem estética e suprimento sanguíneo sangue adicional ao complexo areolopapilar. Uma camada espessa de tecido subcutâneo é mantida na face lateral do retalho cutâneo "em T invertido" para preencher o defeito (*amarelo*). (Kronowitz SJ, Kuerer HM, Buchholz TA, et al: A management algorithm and practical oncoplastic surgical techniques for repairing partial mastectomy defects. Plast Reconstr Surg 122:1631–1647, 2008.)

Procedimentos oncoplásticos são realizados imediatamente ou de 1 a 2 semanas após a cirurgia

conservadora, uma vez que a patologia final está disponível. Eles incluem rearranjo do tecido mamário remanescente por meio de uma variedade de técnicas, muitas vezes aderindo aos princípios de redução de mama. Além disso, mais tecido pode ser trazido dentro da mama para corrigir o déficit de volume, geralmente na forma de um retalho de grande dorsal. Indicações dependem do tamanho pré-operatório da mama da paciente, do tecido mamário remanescente disponível e dos objetivos gerais em relação ao tamanho e à forma da mama resultante. Todos esses procedimentos são feitos antes da radioterapia para prevenir a contratura do defeito da lumpectomia e distorção do complexo areolopapilar. Embora esta técnica seja bastante nova, resultados recentes são considerados bons. Em muitos casos, essas mulheres ainda exigem procedimentos de balanceamento contralaterais após o término da radioterapia. [36-38]

Complicações

As complicações podem ser encontradas com qualquer forma de reconstrução da mama e podem causar atraso na quimioterapia adjuvante. Elas incluem a perda parcial ou total do retalho, a perda do retalho da mastectomia, deiscência da ferida e infecção. Complicações são conhecidas por serem maiores em mulheres que necessitam de radioterapia adjuvante e, mais comumente, em reconstruções com implante (15% sem radiação e até 42% com radiação). [17,39,40] Simetria também é afetada por radioterapia; assim, reconstruções com implante não são a melhor opção para mulheres que necessitam de radioterapia.

A complicação mais comum em reconstruções com implante é a contratura capsular, que pode ocorrer independentemente do tipo de implante ou posição de colocação. O tratamento pode exigir capsulectomia, capsulotomia, mudança na posição ou tipo do implante e/ou remoção, com alguma forma de reconstrução. Outras complicações incluem infecção, seroma, epidermólise, necrose, esvaziamento do implante e aparência inaceitável.

Satisfação com esta modalidade de reconstrução tende a diminuir com o tempo, independentemente do tipo, volume, idade do paciente ou tipo de mastectomia.[17] Assim, reconstrução com implante é mais adequada para pacientes magras com locais doadores autólogos inadequados ou para mulheres que optam por não se submeter a procedimentos mais longos. Implantes também podem ser usados para aumentar as reconstruções autólogas para melhorar a simetria e desejos estéticos femininos.

Complicações associadas à reconstrução com retalho incluem problemas do retalho da mastectomia, perda parcial ou total do retalho e problemas relacionados com o local doador do retalho. Para o retalho do grande dorsal, o seroma lombar é a complicação mais comum. Além disso, muitas mulheres requerem a adição de um implante para alcançar o volume adequado, sujeitando-se assim às possíveis complicações relacionadas ao implante. Reconstruções com retalhos abdominais apresentam possível perda parcial do retalho, perda total do retalho, e necrose gordurosa, que pode se apresentar mais tarde como um nódulo suspeito firme. Necrose gordurosa ocorre em aproximadamente 50% dos TRAM pediculados *versus* 17% nesses procedimentos realizados de forma livre.[41] Complicações associadas com o local doador abdominal incluem necrose do retalho, fraqueza abdominal, abaulamento e hérnia. Perda parcial do retalho é mais comum com reconstruções pediculadas e a perda total do retalho é mais comum com a transferência livre de tecido abdominal. As taxas de perda parcial do retalho para transferência de tecido livre são de aproximadamente 2% para msTRAM, 7% para DIEP, 3% para retalhos SIEA e 4% para GAP. Necrose gordurosa também ocorre em cerca de 3% de msTRAM e 7% e 9% para retalhos SIEA e DIEP, respectivamente. Abaulamento e fraqueza abdominal foram relatados por ocorrerem menos nas reconstruções com DIEP, especialmente com a reconstrução bilateral. Estudos revelaram que a formação de abaulamento ou hérnia ocorre em aproximadamente 15% dos TRAM pediculados *versus* menos de 5% em retalhos DIEP. [41-44]

Complicações dos retalhos da mastectomia e da parede abdominal em reconstruções autólogas são muito maiores em fumantes. Acredita-se que o tabagismo reduz a circulação microvascular distal de retalhos e tem pouco impacto sobre a anastomose dos retalhos livres. Complicações semelhantes são vistas em mulheres obesas e com obesidade mórbida. Elas também têm maior perda de retalho da mastectomia e complicações na área doadora abdominal. Quimioterapia tem pouco efeito sobre os resultados da reconstrução da mama, enquanto procedimentos cirúrgicos são postergados após a quimioterapia neoadjuvante, com o retorno da função imunológica, e pouca intervenção é realizada durante o curso de quimioterapia adjuvante.

Radioterapia, no entanto, pode ter algum impacto na reconstrução. Ela limita as opções de reconstrução, uma vez que os procedimentos com implante apresentam altos índices de falha. Se implantes são utilizados, cirurgias adicionais e maiores são frequentemente necessárias para salvar a reconstrução. Da

mesma maneira, as complicações associadas com reconstruções autólogas irradiadas são maiores. Complicações precoces são semelhantes na reconstrução imediata e tardia com radioterapia adjuvante. Reconstrução imediata seguida por radiação tem taxas de complicação de 87% *versus* 8,6% naquelas que têm reconstrução tardia após a radioterapia. Naquelas com reconstrução imediata, 28% requerem cirurgia com retalho adicional para corrigir deformidades de contornos. [45]

Reconstrução do complexo areolopapilar

O foco de todos os procedimentos descritos é a criação de um bojo mamário. Isso proporciona à mulher a simetria em roupas e em um sutiã. Para muitas mulheres, isto é satisfatório e elas não querem outra intervenção cirúrgica. Outras mulheres gostariam que a conclusão da sua reconstrução espelhasse a mama contralateral normal, o que exige a criação de um mamilo e de um complexo areolopapilar. Frequentemente, esses procedimentos são feitos alguns meses após a reconstrução do bojo inicial para permitir o estabelecimento da reconstrução. Isso possibilita o posicionamento simétrico do mamilo criado. Além disso, um período de tempo após a radioterapia deve ser esperado porque a reconstrução de mama irá sofrer certa quantidade de contração. Isso ocorre geralmente de 2 a 3 meses após a criação da mama ou conclusão da terapia adjuvante.

O mamilo em si pode ser criado por meio de uma miríade de técnicas de retalho local usando a pele da mama reconstruída. Foram propostos vários projetos de retalho local e todos têm resultados relativamente similares. No primeiro ano, eles sofrem alguma quantidade de contração, de até 50%, de modo que todos são inicialmente feitos bastante grandes, de acordo. A reconstrução areolar pode ser realizada de duas maneiras. Alguns cirurgiões optam por usar um enxerto de pele de espessura total, geralmente da virilha para a pigmentação nativa mais escura. Outros optam por usar os pigmentos de tatuagem médica que são escolhidos de um disco de cores para corresponder à aréola contralateral nativa. A criação da aréola geralmente ocorre de 4 a 6 semanas após a criação do mamilo. A tatuagem do mamilo tende a desaparecer ao longo do tempo e requer retoque ocasional.

Em geral, a reconstrução do complexo areolopapilar é a porção menos satisfatória da experiência geral de reconstrução de mama. Mamilo e aréola reconstruídos têm pouca projeção em comparação com o normal e são insensíveis e menores que o normal estético. Isso levou cirurgiões oncológicos e cirurgiões plásticos a tentar preservar a aréola ou o complexo areolopapilar inteiro. Isso é controverso porque os ductos no mamilo podem abrigar câncer residual e o suprimento sanguíneo pode ser tênue após a mastectomia; a sobrevida do complexo areolopapilar não é garantida. Não obstante, o câncer é encontrado em algumas amostras de mamilo, especialmente quando os tumores são pequenos, localizados perifericamente e têm um estado linfonodal negativo. Este procedimento pode ser aplicável aos cânceres de mama periféricos em estádios iniciais e é ainda mais valioso em mastectomias profiláticas.

Tratamento da mama contralateral

O objetivo em qualquer reconstrução é a simetria, sobretudo na roupa, mas cirurgiões plásticos se esforçam para a simetria mesmo fora dela. Em muitos casos, algumas revisões da reconstrução do bojo mamário são justificadas para melhorar o formato, e cirurgias na mama contralateral nativa também são necessárias. Mastectomia e reconstrução muitas vezes atendem os desejos da paciente com relação ao tamanho da mama, seja menor ou maior. A reconstrução completa de mamas muito volumosas ou ptóticas é frequentemente difícil com qualquer uma das técnicas de reconstrução. Assim, as técnicas utilizadas são a mamoplastia de aumento, mastopexia (elevação) e a mamoplastia de redução.

A incidência de câncer contralateral é bastante baixa, porém é de aproximadamente 1%/ ano. Portanto, as mulheres jovens muitas vezes escolhem uma mastectomia profilática. Além disso, mulheres positivas para *BRCA* são encorajadas a submeter-se a mastectomias bilaterais porque sua incidência de câncer de mama é de 80% ou mais por toda a sua vida. No caso de mastectomias bilaterais, a reconstrução é melhor quando o mesmo procedimento é realizado em ambos os lados.

Vigilância

Mamas reconstruídas são fáceis de monitorar para recidiva local porque esta ocorre mais frequentemente dentro da pele. Qualquer massa firme ou suspeita deve ser biopsiada sem demora. O resultado é muitas vezes necrose gordurosa no tecido autólogo. Mamografia de rotina da reconstrução de mama não é

necessária. Ultrassonografia e a ressonância magnética (RM) são as modalidades radiográficas mais comumente utilizadas. Recorrência é geralmente tratada com excisão cirúrgica, quimioterapia adjuvante e/ou radioterapia. A reconstrução raramente deve ser removida em sua totalidade – apenas no caso de recorrência multifocal ou comprometimento do pedículo do retalho em si.

Conclusões

A reconstrução da mama é um componente vital no tratamento de câncer de mama para muitas mulheres. É frequentemente a porção otimista de um diagnóstico devastador. A reconstrução diminui a carga do diagnóstico física e psicológica para muitas mulheres. Quando possível, a reconstrução imediata é preferida porque não demonstrou aumentar o risco oncológico ou atrasar a terapia adjuvante, fornece melhores resultados estéticos e resulta em menos depressão. Também é mais econômica. Planejamento e tomada de decisão para reconstrução devem ser individualizados para cada paciente para alcançar seu desejo de maneira mais segura e razoável. Há vantagens e desvantagens de cada procedimento; a tomada de decisão deve ser individualizada para a paciente e seu cirurgião plástico para determinar a radioterapia mais racional.

Leituras sugeridas

Granzow, J. W., Levine, J. L., Chiu, E. S., et al. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol*. 2006; 94:441–454. *Os autores descreveram o uso de retalhos SIEA, DIEP e GAP para reconstrução com preservação do músculo em locais doadores. Os procedimentos e as áreas doadoras são bem descritos e ilustrados.*

Grotting, J. C., Urist, M. M., Maddox, W. A., et al. Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83:828–841. *Os autores descreveram o uso de uma camada de pele e do músculo reto abdominal do abdome inferior como um retalho livre para transferência microcirúrgica de tecido na reconstrução da mama, com várias vantagens sobre o TRAM pediculado.*

Guerra, A. B., Metzinger, S. E., Bidros, R. S., et al. Breast reconstruction with gluteal artery perforator (GAP) flaps: A critical analysis of 142 cases. *Ann Plast Surg*. 2004; 52:118–125. *Os autores descreveram a sua experiência na reconstrução de defeitos pós-mastectomia com os retalhos perfurantes livres da artéria glútea de sistemas superiores e inferiores em 142 pacientes. Resultados e refinamentos cirúrgicos, vantagens, desvantagens e lições aprendidas são apresentados.*

Hartrampf, C. R., Scheflan, M., Black, P. W. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69:216–225. *Os autores descrevem a reconstrução de defeitos pós-mastectomia com uma ilha de pele orientada transversalmente, com base nas perfurantes do músculo reto abdominal.*

Khoo, A., Kroll, S. S., Reece, G. P., et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101:964–968. *Este relato avaliou o custo de reconstrução tardia versus imediata em 276 pacientes, concluindo que a mastectomia seguida de reconstrução imediata é significativamente menos dispendiosa do que a mastectomia seguida de reconstrução tardia.*

Singletary, S. E. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3:411–416. *Este relato de 545 pacientes submetidas à mastectomia poupadora de pele e à reconstrução imediata demonstrou taxa de recorrência local baixa, de*

2,6%. Provou-se que essa recorrência ocorreu em função da biologia tumoral e do estádio da doença, e não pela realização de reconstrução imediata ou de mastectomia poupadora de pele.

Stevens, L. A., McGrath, M. H., Druss, R. G., et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1984; 73:619–628. *Este estudo prospectivo avaliou os efeitos psicológicos da reconstrução imediata versus tardia. Humor, imagem corporal, sexualidade, feminilidade e funcionamentos social e ocupacional foram superiores no grupo submetido à reconstrução imediata.*

Warren, A. G., Morris, D. J., Houlihan, M. J., et al. Breast reconstruction in a changing breast cancer treatment paradigm. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121:1116–1126. *Os autores fornecem uma visão geral das tendências atuais no tratamento do câncer de mama, incluindo a conservação da mama, cirurgia oncoplástica, biópsia do linfonodo sentinela e mastectomia poupadora de pele. No que diz respeito à reconstrução, novos implantes de silicone, reconstruções com retalhos perfurantes e o uso da matriz dérmica acelular em reconstruções com implante são discutidos.*

Referências bibliográficas

1. Cronin, T. D., Gerow, F. J. Augmentation mammaplasty: A new natural feel prosthesis. In: Broadbent T.R., ed. *Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1963.
2. Mandel, M. A. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction of the large breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1978; 146:90–92.
3. Pontes, R. Single-stage reconstruction of the missing breast. *Br J Plast Surg*. 1973; 26:377–380.
4. Snyderman, R. K., Guthrie, R. H. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1971; 47:565–567.
5. Manchot, C. *Die Hautarterien des Menschlichen Korpers*. Leipzig: Vogel; 1889.
6. Ryan, J. J. A lower thoracic advancement flap in breast reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 70:153–160.
7. Reaby, L. L. Reasons why women who have mastectomy decide to have or not to have breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101:1810–1818.
8. Stevens, L. A., McGrath, M. H., Druss, R. G., et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1984; 73:619–628.
9. Pusic, A., Thompson, T. A., Kerrigan, C. L., et al. Surgical options for the early-stage breast cancer: Factors associated with patient choice and postoperative quality of life. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104:1325–1333.
10. McGuire, K. P., Santillan, A. A., Kaur, P., et al. Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2682–2690.
11. Warren, A. G., Morris, D. J., Houlihan, M. J., et al. Breast reconstruction in a changing breast cancer treatment paradigm. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121:1116–1126.
12. Khoo, A., Kroll, S. S., Reece, G. P., et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101:964–968.
13. Gamboa-Bobadilla, G. M. Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Ann Plast Surg*. 2006; 56:22–25.
14. Singletary, S. E. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3:411–416.
15. Breuing, K. H., Warren, S. M. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg*. 2005; 55:232–239.
16. Spear, S. L., Parikh, P. M., Reisin, E., et al. Acellular dermis-assisted breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg*. 2008; 32:418–425.
17. Clough, K. B., O'Donoghue, J. M., Fitoussi, A. D., et al. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2001;

107:1702–1709.
18. Schneider, W. J., Hill, H. L., Jr., Brown, R. G. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1977; 30:277–281.
19. Bostwick, J., 3rd. *Scheflan M: The latissimus dorsi musculocutaneous flap: A one-stage breast reconstruction. Clin Plast Surg*. 1980; 7:71–78.
20. Hartrampf, C. R., Scheflan, M., Black, P. W. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69:216–225.
21. Moon, H. K., Taylor, G. I. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. *Plast Reconstr Surg*. 1988; 82:815–832.
22. Holmstrom, H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1979; 13:423–427.
23. Garvey, P. B., Buchel, E. W., Pockaj, B. A., et al. DIEP and pedicled TRAM flaps: A comparison of outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117:1711–1719.
24. Chevray, P. M. Breast reconstruction with superficial inferior epigastric artery flaps: A prospective comparison with TRAM and DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114:1077–1083.
25. Man, L. X., Selber, J. C., Serletti, J. M. Abdominal wall following free TRAM or DIEP flap reconstruction: A meta-analysis and critical review. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:752–764.
26. Grotting, J. C., Urist, M. M., Maddox, W. A., et al. Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83:828–841.
27. Granzow, J. W., Levine, J. L., Chiu, E. S., et al. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol*. 2006; 94:441–454.
28. Guerra, A. B., Metzinger, S. E., Bidros, R. S., et al. Breast reconstruction with gluteal artery perforator (GAP) flaps: A critical analysis of 142 cases. *Ann Plast Surg*. 2004; 52:118–125.
29. Allen, R. J., Levine, J. L., Granzow, J. W. The in-the-crease inferior gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:333–339.
30. Granzow, J. W., Levine, J. L., Chiu, E. S., et al. Breast reconstruction with gluteal artery perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006; 59:614–621.
31. Guerra, A. B., Soueid, N., Metzinger, S. E., et al. Simultaneous bilateral breast reconstruction with superior gluteal artery perforator (SGAP) flaps. *Ann Plast Surg*. 2004; 53:305–310.
32. Arnez, Z. M., Pogorelec, D., Planinsek, F., et al. Breast reconstruction by the free transverse gracilis (TUG) flap. *Br J Plast Surg*. 2004; 57:20–26.
33. Fattah, A., Figus, A., Mathur, B., et al. The transverse myocutaneous gracilis flap: Technical refinements. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:305–313.
34. Schoeller, T., Huemer, G. M., Wechselberger, G. The transverse musculocutaneous gracilis flap for breast reconstruction: guidelines for flap and patient selection. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:29–38.
35. Bajaj, A. K., Kon, P. S., Oberg, K. C., et al. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114:1442–1449.
36. Losken, A., Hamdi, M. Partial breast reconstruction: Current perspectives. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:722–736.
37. Kronowitz, S. J., Kuerer, H. M., Buchholz, T. A., et al. A management algorithm and practical oncoplastic surgical techniques for repairing partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:1631–1647.
38. Berry, M., Fitoussi, A. D., Curnier, A., et al. Oncoplastic breast surgery: A review and systematic approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:1233–1243.
39. Chawla, A. K., Kachnic, L. A., Taghian, A. G., et al. Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54:520–526.
40. Benediktsson, K., Perbeck, L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006; 59:27–34.
41. Schusterman, M. A., Kroll, S. S., Miller, M. J., et al. The free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction: One center's experience with 211 consecutive cases. *Ann Plast Surg*. 1994; 32:234–241.
42. Blondeel, N., Vanderstraeten, G. G., Monstrey, S. J., et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1997; 50:322–330.

43. Nahabedian, M. Y., Dooley, W., Singh, N., et al. Contour abnormalities of the abdomen after breast reconstruction with abdominal flaps: The role of muscle preservation. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109:91–101.
44. Bottero, L., Lefaucheur, J. P., Fadhul, S., et al. Electromyographic assessment of rectus abdominis muscle function after deep inferior epigastric perforator flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113:156–161.
45. Tran, N. V., Chang, D. W., Gupta, A., et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 108:78–82.

SEÇÃO 8

Endócrino

OUTLINE

Capítulo 38: Tireoide

Capítulo 39: As glândulas paratireoides

Capítulo 40: Pâncreas endócrino

Capítulo 41: As glândulas adrenais

Capítulo 42: Síndromes de neoplasia endócrina múltipla

CAPÍTULO 38

Tireoide

Philip W. Smith, Leslie J. Salomone and John B. Hanks

PERSPECTIVA HISTÓRICA
ANATOMIA
FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE
DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA TIREOIDE – DOENÇA BENIGNA DA TIREOIDE
INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO NÓDULO SOLITÁRIO DA TIREOIDE
CÂNCER DA TIREOIDE
ABORDAGENS CIRÚRGICAS DA TIREOIDE

Perspectiva histórica

O termo *tireoide* é derivado da descrição grega de uma glândula em formato de escudo situada na parte anterior do pescoço *(thyreoides)*. As descrições anatômicas clássicas da tireoide estavam disponíveis nos séculos XVI e XVII, mas a função da glândula não era bem compreendida. No século XIX, foi descrito o aumento patológico da tireoide, ou bócio. O iodo enriquecido extraído de algas marinhas era usado para tratar essa condição. As abordagens cirúrgicas diretas às doenças da tireoide resultavam em taxas espantosamente elevadas de complicações e de mortalidade.

No final do século XIX, dois cirurgiões fisiologistas revolucionaram a compreensão e o tratamento das doenças da tireoide. Theodor Billroth e Emil Theodor Kocher instalaram grandes clínicas na Europa e, mediante o desenvolvimento de hábeis técnicas cirúrgicas combinadas com os mais recentes princípios anestésicos e antissépticos, proporcionaram resultados cirúrgicos que comprovaram a segurança e a eficácia da operação da tireoide para problemas benignos e malignos. Como resultado desses desenvolvimentos pioneiros sobre o conhecimento da fisiologia da tireoide, Kocher recebeu o Prêmio Nobel em 1909.

O século XX começou com as contribuições de Kocher e Billroth. Em rápida sucessão, o conhecimento das alterações da fisiologia, incluindo hipotireoidismo e hipertireoidismo, câncer da tireoide, avanços nos exames de imagem, epidemiologia e, mais recentemente, as técnicas diagnósticas e cirúrgicas minimamente invasivas ganharam espaço. Esses avanços permitiram que o diagnóstico e o tratamento das doenças da tireoide se tornassem procedimentos rápidos, com bom custo-benefício e de baixa morbidade.

Anatomia

Embriologia

O broto tecidual que, no final, forma a glândula tireoide origina-se inicialmente como um divertículo na linha média no assoalho da faringe. Esse tecido se origina no trato alimentar primitivo e é formado por células de origem endodérmica. A porção principal dessa estrutura celular desce pelo interior do pescoço e se desenvolve em um sólido órgão bilobar. A inserção original na faringe é na cavidade bucal no forame cego. Essa estrutura torna-se o ducto tireoglosso, que geralmente é reabsorvido após 6 semanas de vida. A extremidade mais distal deste remanescente pode, ocasionalmente, permanecer e amadurecer como um lobo piramidal na tireoide adulta.

Os folículos tireóideos microscópicos são os primeiros a aparecerem à medida que os lobos laterais se desenvolvem. Quando o embrião tem cerca de 6 cm de comprimento, esses folículos começam a produzir coloide. No 3° mês, as células foliculares demonstram primeiramente a captação do iodo, e se inicia a secreção do hormônio tireóideo. As células C produtoras de calcitonina derivam da quarta bolsa faríngea e migram da crista neural para os lobos laterais da tireoide. Essas células migram para dentro dos lobos laterais e dos dois terços posterossuperiores dos lobos da tireoide e são distribuídas entre os folículos. Nos adultos, elas permanecem limitadas às áreas superior e média da glândula, geralmente nas partes posterior e medial. Essas células C são o único componente da glândula adulta que não têm origem endodérmica.

O estudo da embriologia básica é essencial para a compreensão de certas malformações congênitas, incluindo cistos do ducto tireoglosso e fístulas, que resultam de tecido remanescente no trajeto de descida da tireoide. Uma tireoide lingual é outra anomalia que ocorre quando a tireoide primitiva não desce de maneira normal. Tecido tireóideo ectópico poderá ser encontrado em circunstâncias incomuns no compartimento central do pescoço. Pequenas quantidades de tecido ectópico poderão ser encontradas sob os polos inferiores da tireoide normal e, ocasionalmente, no mediastino anterior. Historicamente, o tecido tireóideo nos compartimentos laterais do pescoço era conhecido como tireoide lateral aberrante e descrito como uma variação embrionária. Esse conceito foi revisto e hoje se acredita que o tecido tireóideo encontrado na lateral do pescoço à veia jugular representa depósitos metastáticos do carcinoma bem-diferenciado da tireoide, câncer papilífero tipicamente, e pode ser a apresentação inicial da doença. Folículos tireoidianos pequenos localizados na periferia dos linfonodos cervicais centrais podem ocorrer, ocasionalmente, na ausência de câncer de tireoide.

Anatomia Cirúrgica do Adulto

A tireoide desenvolvida normalmente pesa de 10 a 20 gramas; ela é uma estrutura bilobar que se encontra muito próxima da cartilagem tireóidea, em uma posição anterior e lateral à junção da laringe e traqueia. Nesta posição, a tireoide envolve cerca de 75% do diâmetro da junção da laringe com a parte superior da traqueia. Os lobos encontram-se laterais à traqueia e ao esôfago, anteromediais à bainha da carótida, e posteromediais aos músculos esternocleidomastóideo, esterno-hióideo e esternotireóideo. Os dois lobos laterais são unidos na linha média por um istmo, que está situado em uma posição anterior ou logo abaixo da cartilagem cricoide. O lobo piramidal está presente em cerca de 30% dos pacientes e representa a porção mais distal do ducto tireoglosso. Em um adulto, pode ser uma estrutura proeminente que se estende da linha média do istmo cefalicamente até o osso hioide.

Uma fina camada de tecido conjuntivo circunda a tireoide. Esse tecido faz parte da camada fascial que envolve a traqueia. Essa fáscia é diferente da cápsula da tireoide, podendo ser facilmente separada desta durante a operação, enquanto a verdadeira cápsula não pode. Essa fáscia se adere à cápsula da tireoide posterior e lateralmente para formar um ligamento suspensor, conhecido como ligamento de Berry, que é o principal ponto de fixação da tireoide às estruturas adjacentes. Este ligamento é firmemente inserido na cartilagem cricoide e tem importantes implicações cirúrgicas pelas suas relações com o nervo laríngeo recorrente.

Nervos Laríngeos

Nervo Laríngeo Recorrente

Os nervos laríngeos recorrentes (Fig. 38-1) ascendem em ambos os lados da traqueia, e cada um se localiza lateralmente ao ligamento de Berry quando entra na laringe. Existe um certo número de importantes variações. Em cerca de 25% dos pacientes, o nervo laríngeo recorrente está contido no ligamento quando entra na laringe. Do lado direito, o nervo laríngeo recorrente provém do nervo vago quando cruza a artéria subclávia; então, passa posteriormente à artéria subclávia e sobe em uma posição lateral à traqueia ao longo do sulco traqueoesofágico. Durante a dissecção cervical, o nervo laríngeo recorrente direito é geralmente encontrado a não mais de 1 cm lateralmente, ou dentro do sulco traqueoesofágico, no nível da borda inferior da tireoide. Entretanto, à medida que o nervo ascende para a porção média da tireoide, assume sua posição dentro do sulco traqueoesofágico. Nessa localização, o nervo pode dividir-se em um, dois ou mais ramos na altura do primeiro ou do segundo anel da traqueia, com o ramo mais importante desaparecendo por baixo da borda inferior do músculo cricotireóideo. O nervo pode ser encontrado normalmente nesse nível, em posição imediatamente anterior ou posterior ao tronco arterial principal da artéria tireóidea inferior. Raramente, o nervo laríngeo direito não recorrente poderá originar-se diretamente do vago e seguir medialmente para dentro da laringe. Essa anatomia não

recorrente é encontrada em 0,5% a 1,5% dos pacientes e ocorre no contexto de anomalias arteriais, mais comumente uma artéria subclávia direita aberrante (arteria lusória), que poderia ser suspeitada com base nos achados vasculares na ultrassonografia cervical pré-operatória antes da exploração cervical.[1] Houve também relatos de pacientes que têm tanto o nervo laríngeo recorrente e não recorrente à direita. Esses dois nervos em geral se unem em uma posição abaixo da borda inferior da tireoide.[2]

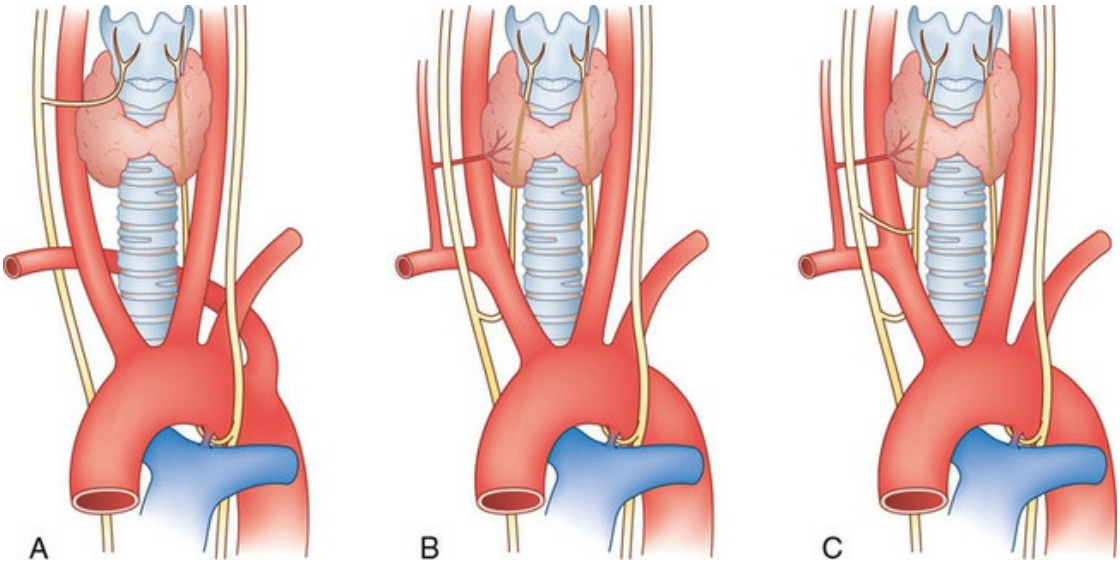


FIGURA 38-1 Variações anômalas no curso do nervo laríngeo recorrente direito. **A,** Um nervo laríngeo não recorrente surge do vago e cursa medialmente na laringe no contexto de uma origem aberrante da artéria subclávia direita. **B,** O trajeto normal do nervo laríngeo recorrente se origina do vago e depois passa abaixo da artéria subclávia. **C,** A coexistência incomum do laríngeo não recorrente e a junção do nervo laríngeo recorrente para formar um nervo distal comum.

Do lado esquerdo, o nervo laríngeo recorrente separa-se do vago quando aquele nervo atravessa o arco da aorta. O nervo laríngeo recorrente esquerdo, então, passa inferior e medialmente à aorta no ligamento arterioso e começa a ascender para a laringe, passando pelo sulco traqueoesofágico conforme ascende ao nível do lobo inferior da tireoide. Um nervo laríngeo esquerdo não recorrente está associado a anomalias mais graves do arco aórtico e dos grandes vasos e menos comuns do que aquelas associadas com os nervos laríngeos direitos e, portanto, é raro.[1]

Ambos os nervos laríngeos recorrentes são encontrados consistentemente dentro do sulco traqueoesofágico quando estão a 2,5 cm da sua entrada na laringe. Esses nervos passam inferior ou posteriormente a um ramo da artéria tireoide inferior e finalmente entram na laringe ao nível da articulação cricotireóidea sobre a borda caudal do músculo cricotireóideo. Nesse nível, o nervo cursa imediatamente adjacente à artéria tireóidea inferior, glândula paratireoide superior, e porção mais posterior da tireoide. É necessário muito cuidado durante a dissecção cirúrgica nessa área, porque o nervo está envolvido quando entra no músculo cricotireóideo e pode ser traumatizado por uma dissecção vigorosa. Um pequeno ramo da artéria laríngea inferior atravessa o nervo ao nível do ligamento de Berry, de modo que o sangramento nessa área deve ser abordado com grande cautela para evitar lesão do nervo.

O nervo laríngeo recorrente tem função motora mista, sensitiva e autonômica e inerva os músculos intrínsecos da laringe. A lesão do nervo laríngeo recorrente resulta em enfermidades associadas, sendo a paralisia da corda vocal do lado afetado a mais importante. Essa lesão pode resultar em permanência da corda em uma posição medial ou logo lateral à linha média. Se as cordas contralaterais funcionantes forem capazes de aproximar-se da corda paralisada, uma voz normal poderá ser mantida, ainda que enfraquecida. Se a corda lesada permanecer paralisada em uma posição de abdução e for inviável o fechamento, poderá ocorrer uma grave perturbação da voz e uma tosse ineficiente. Se os nervos laríngeos recorrentes forem danificados bilateralmente, poderá ocorrer a perda completa da voz ou obstrução das vias aéreas,

requerendo entubação e traqueostomia de emergência. Ocasionalmente, o dano bilateral poderá fazer com que as cordas tomem uma posição de abdução que, embora permita o movimento das vias aéreas, poderá resultar em infecção respiratória superior em virtude da ineficiência da tosse.[2]

Nervo Laríngeo Superior

O nervo laríngeo superior (Fig. 38-2) separa-se do nervo vago na base do crânio e desce para o polo superior da tireoide ao longo da artéria carótida interna. No corno hioide, divide-se em dois ramos. O ramo interno, maior, tem função sensitiva e entra na membrana tíreo-hióidea, onde inerva a laringe. O ramo externo, menor, continua a percorrer a superfície lateral do músculo faríngeo inferior e, em geral, desce anterior e medialmente em conjunto com a artéria tireóidea superior. Dentro de 1 cm da entrada da artéria tireóidea superior dentro da cápsula da tireoide, o nervo geralmente segue um curso medial e penetra o músculo cricotireóideo, o qual inerva. Essa é uma relação extremamente importante porque, durante a execução de uma lobectomia tireóidea, o ramo externo não é, em geral, visualizado, uma vez que já entrou na fáscia do músculo faríngeo inferior. Entretanto, se os vasos do polo superior forem ligados a uma grande distância acima do polo superior da tiroide, este nervo corre o risco de ser seccionado ou ligado. Um dano ao ramo externo poderá resultar em grave perda da qualidade ou da potência da voz. Embora isto não seja tão clinicamente devastador quanto um dano do nervo laríngeo recorrente, é extremamente incômodo para o paciente cuja ocupação demande boa qualidade de voz.[2]

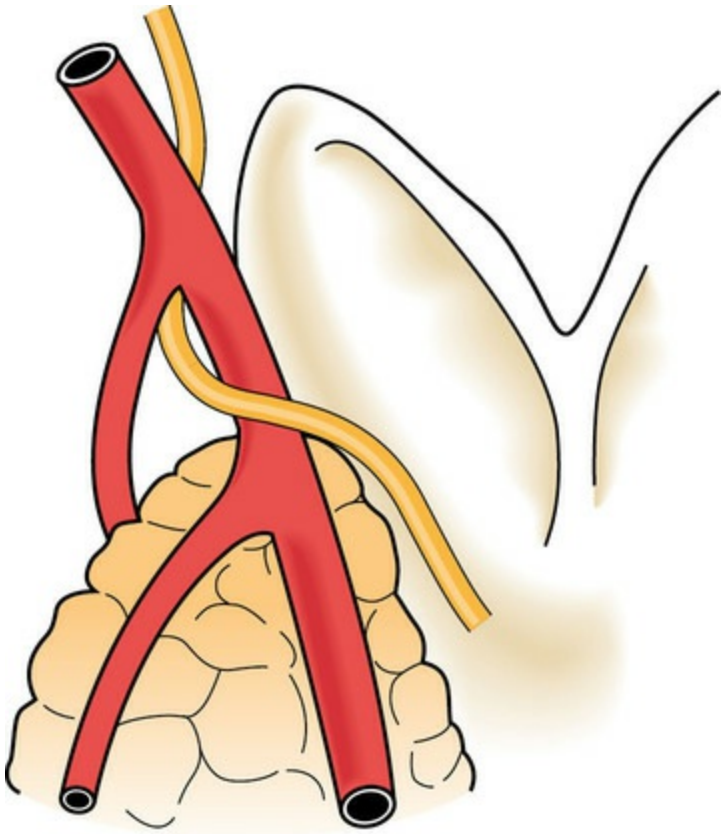


FIGURA 38-2 Relação entre o ramo externo do nervo laríngeo superior (amarelo) e a artéria tireóidea superior. O nervo pode seguir inferior e medialmente e continuar parcialmente ao longo ou em em volta da artéria ou ramos arteriais que entram no lobo superior da tireoide. (De Duh QY: Surgical anatomy and embriology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Em Clark OH, Duh QY [eds]: Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p. 11.)

Suprimento Sanguíneo

O suprimento arterial para a glândula tireoide é efetuado por quatro artérias principais, duas superiores e duas inferiores. A artéria tireóidea superior é o primeiro ramo da artéria carótida externa e separa-se daquela estrutura imediatamente acima da bifurcação da artéria carótida comum. A artéria tireóidea superior dá origem à artéria laríngea superior, cursa medialmente na superfície do músculo constritor faríngeo inferior e entra no ápice do polo superior. Assim como a artéria tireóidea superior segue medialmente, ela está adjacente ao ramo externo no nervo laríngeo superior; logo, cuidados devem ser tomados para não lesá-lo durante a ligadura arterial (Fig. 38-2).

A artéria tireóidea inferior tem sua origem no tronco tireocervical. Essa artéria origina-se da artéria subclávia e ascende para o pescoço em cada lado por trás da bainha da carótida, arqueia medialmente e entra na glândula tireoide posteriormente, geralmente próximo ao ligamento de Berry. Geralmente não há um suprimento arterial que entra na tireoide inferiormente, mas em menos de 5% dos pacientes temos as artérias tireóideas que derivam da artéria inominada ou da aorta.

A artéria tireóidea inferior mantém importantes relações anatômicas. O nervo laríngeo recorrente está, em geral, diretamente adjacente (em posição anterior ou posterior) à arteria tireóidea inferior dentro de 1 cm da sua entrada na laringe. Uma dissecção cuidadosa da artéria é obrigatória e não pode ser concluída até que o conhecimento da posição do nervo laríngeo recorrente seja absolutamente definido. Adicionalmente, a artéria tireóidea inferior quase sempre supre as glândulas paratireoides, tanto as superiores quanto as inferiores, e por isso estas devem ser examinadas com cuidado depois da secção da artéria tireóidea inferior.

A tireoide é drenada por três pares de sistemas venosos. A drenagem venosa superior é imediatamente adjacente às artérias superiores e se junta à veia jugular interna ao nível da bifurcação da carótida. Em mais da metade das pessoas existem veias tireóideas médias que cursam lateralmente e desembocam na veia jugular interna. As veias tireóideas inferiores são em geral duas a três e descem diretamente do polo inferior da glândula para as veias inominada e braquiocefálica. Essas veias frequentemente descem para as pontas da glândula tímica.

Sistema Linfático

A relação da glândula tireoide com sua drenagem linfática é mais importante quando se considera o tratamento cirúrgico do carcinoma da tireoide. A glândula tireoide e suas estruturas vizinhas têm rica rede de vasos linfáticos que drenam a tireoide em quase todas as direções. Dentro da glândula, os canais linfáticos passam imediatamente abaixo da cápsula e se comunicam entre os lobos através do istmo. Essa drenagem conecta-se às estruturas imediatamente adjacentes à tireoide com inúmeros canais linfáticos para os linfonodos regionais. Clinicamente, é útil dividir os linfonodos entre as regiões central e lateral do pescoço; o limite entre elas é marcado pela bainha da carótida. As zonas laterais do pescoço são ainda subdivididas (Fig. 38-3). A maioria dos cânceres de tireoide drena diretamente para bacias linfonodais centrais (nível VI), exceto aqueles no terço superior da glândula, que podem drenar diretamente para o compartimento lateral. Esses linfonodos regionais situam-se em posição pré-traqueal, imediatamente superior ao istmo; em posição paratraqueal; linfonodos do sulco traqueoesofágico; gânglios mediastinais na posição anterior e superior; linfodos jugulares, com distribuição superior, média e inferior; e linfonodos retrofaríngeos e esofágicos. Lateralmente, os linfonodos cervicais dentro do triângulo posterior podem estar comprometidos em pacientes com câncer de tireoide generalizado (níveis II, III, IV). Além disso, os linfonodos dentro do triângulo submaxilar podem estar envolvidos. Carcinoma papilífero da tireoide é comumente associado a metástases ganglionares adjacentes, e o carcinoma medular tem uma forte predileção para comprometimento metastático linfático, geralmente dentro do compartimento central (nível VI).

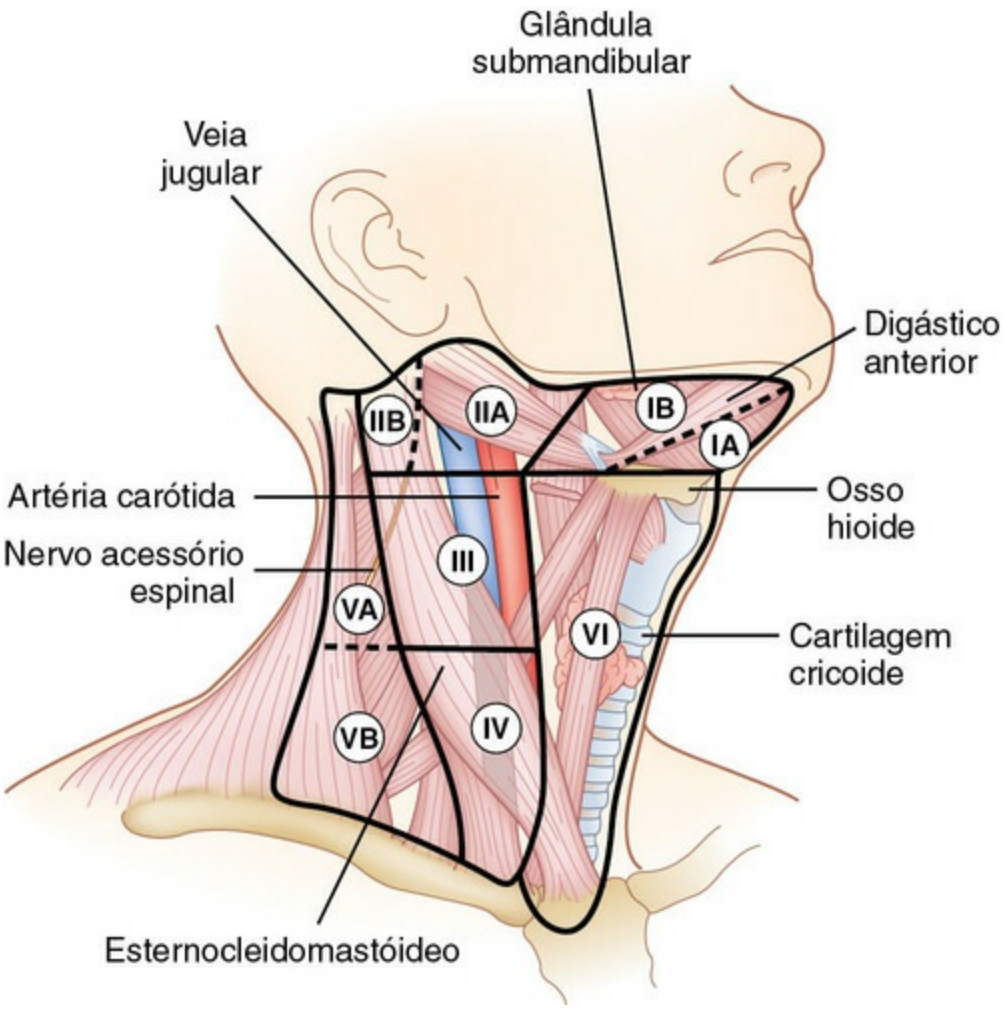


FIGURA 38-3 Compartimentos linfonodais separados em níveis e subníveis. O nível VI contém a glândula tireoide e os linfonodos adjacentes limitados superiormente pelo osso hioide, inferiormente pela artéria inominada (braquiocefálica) e lateralmente em cada lado por bainhas das carótidas. Os linfonodos níveis II, III e IV estão agrupados ao longo das veias jugulares em cada lado, anteromedialmente delimitados pelo nível VI e lateralmente pela borda posterior do músculo esternocleidomastóideo. Os linfonodos do nível III são limitados superiormente pelo nível do osso hioide e inferiormente pela cartilagem cricoide; os níveis II e IV estão acima e abaixo do nível III, respectivamente. O compartimento do nível I inclui linfonodos submentonianos e submandibulares, acima do osso hioide e anteriormente à borda posterior da glândula submandibular. Finalmente, os linfonodos do nível V estão no triângulo posterior, lateral à borda lateral do músculo esternocleidomastóideo. os níveis I, II e V podem ser ainda mais subdivididos conforme observado na figura. A extensão inferior do nível VI é definida como a incisura supraesternal. Muitos autores também incluem linfonodos pré-traqueais e paratraqueais superiores mediastinais acima do nível da artéria inominada (às vezes referida como nível VII) na dissecção cervical central.

Glândulas Paratireoides

A bainha da tireoide encerra a parte lateral e posterior de cada lobo da tireoide e, como tal, frequentemente

proporciona uma substância de cobertura para a glândula paratireoide superior. Quando a porção superior do lobo da tireoide é dissecada e luxada medialmente, abaixo dessa fáscia fica aparente uma área que contém gordura. A glândula paratireoide superior quase sempre se localiza na área adiposa abaixo da bainha da tireoide, em posição posterior com relação à parte superior do lobo da tireoide. A glândula paratireoide inferior pode, também, estar dentro da bainha da tireoide, na parte posterior da porção mais inferior do lobo e, tal como a glândula superior, está geralmente imersa em uma pequena quantidade de gordura. Entretanto, a posição da paratireoide inferior é mais variável e pode encontrar-se ao longo dos ramos da veia tireóidea inferior, lateral ou inferiormente à porção mais baixa do lobo da tireoide. Em razão das semelhanças na consistência e na cor das paratireoides com a gordura que as circundam, as paratireoides em ambas as posições são mais eficientemente identificadas acompanhando-se os pequenos ramos da artéria tireóidea inferior para dentro da paratireoide.

As glândulas paratireoides superior e inferior têm uma única artéria terminal, que as supre medialmente a partir da arteria tireóidea inferior. Se o tronco principal da artéria tireóidea for sacrificado pela dissecção, ambas as paratireoides daquele lado poderão ser desvascularizadas, porque não existe suprimento sanguíneo colateral para manter a viabilidade. Uma dissecção cuidadosa deverá tentar, durante a excisão, separar apenas os ramos da artéria tireóidea inferior que entram na cápsula da tireoide. Com uma técnica cuidadosa, pode ser mantido um bom suprimento vascular para as paratireoides superior e inferior, mesmo quando a tireoidectomia total é realizada. Em alguns casos, pode haver suprimento arterial à glândula paratireoide superior pela artéria tireóidea superior, embora isso geralmente não ocorra.

Fisiologia da glândula tireoide

A glândula tireoide pesa de 10 a 20 gramas em adultos normais e é responsável pela produção de duas famílias de hormônios metabólicos, os hormônios da tireoide, tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3), e o hormônio regulador de cálcio, calcitonina. O sítio importante de produção do hormônio tireóideo é a unidade folicular tireóidea. A unidade folicular é composta de uma única camada de células foliculares cúbicas que englobam um depósito central de coloide principalmente cheio de tireoglobulina (Tg), a proteína em que o T_4 e T_3 são sintetizados e armazenados.

Metabolismo do Iodo

O iodo é essencial para a produção de hormônios tireoidianos. Pode ser absorvido eficientemente pelo trato gastrointestinal (GI) sob a forma de iodeto inorgânico e entrar rapidamente na massa do iodeto extracelular. A glândula tireoide é a responsável pela reserva de 90% do iodeto corporal total em qualquer momento, restando menos de 10% na massa extracelular. O iodo é armazenado na tireoide como hormônio tireóideo pré-formado ou como aminoácidos iodados.

O iodeto é transportado do espaço extracelular para dentro das células foliculares contra um gradiente químico e elétrico através de uma proteína transmembrana intrínseca localizada na membrana basolateral das células foliculares da tireoide.[3] Uma vez dentro das células, o iodeto rapidamente se difunde para a superfície apical, onde é rapidamente movido para as vesículas exocíticas. Neste local é rapidamente oxidado e ligado à Tg. O transporte do iodeto para dentro das células foliculares é regulado pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), bem como pelo conteúdo folicular de iodeto.

A relação entre a ingestão de iodo e a doença da tireoide é conhecida há mais de 100 anos. A partir do século XX, a prática da suplementação de iodo no alimento e na água resultou de cuidadoso estudo nas áreas em que foi demonstrado que a insuficiência de iodo na água estava ligada ao bócio endêmico. Uma significativa deficiência de iodo ainda ocorre em várias partes subdesenvolvidas do mundo. De maneira surpreendente, recentes avaliações da excreção de iodo urinário na população dos Estados Unidos indicam que um número substancial de pessoas está atualmente deficiente de iodo.[4] A deficiência de iodo pode resultar em bócio nodular, em hipotireoidismo e cretinismo e, possivelmente, no desenvolvimento do carcinoma folicular da tireoide (CFT). A Organização Mundial de Saúde tem se empenhado no uso da suplementação do iodo dietético para tratar todas as populações nas áreas subdesenvolvidas do mundo. Nas situações em que ocorre um excesso de iodo, poderão ocorrer processos mórbidos, tais como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto.

Síntese do Hormônio Tireóideo

O iodo orgânico, ao entrar na célula folicular, é eficientemente oxidado e conjugado com partes de tirosina

para formar iodotirosina em conformação única (monoiodotirosina [MIT]) ou em uma conformação conjugada (di-iodotirosina [DIT]) (Fig. 38-4) A formação de MIT e de DIT é dependente de um importante agente catalítico intracelular, a tireoperoxidase, que é bem caracterizada e parte do processo inicial de organificação e armazenamento do iodo inorgânico. Esta enzima, juntamente com Tg, é extremamente específica para as células foliculares da tireoide, fazendo com que ambas sejam importantes no diagnóstico e tratamento da doença tireoidiana autoimune e câncer de tireoide bem-diferenciado.

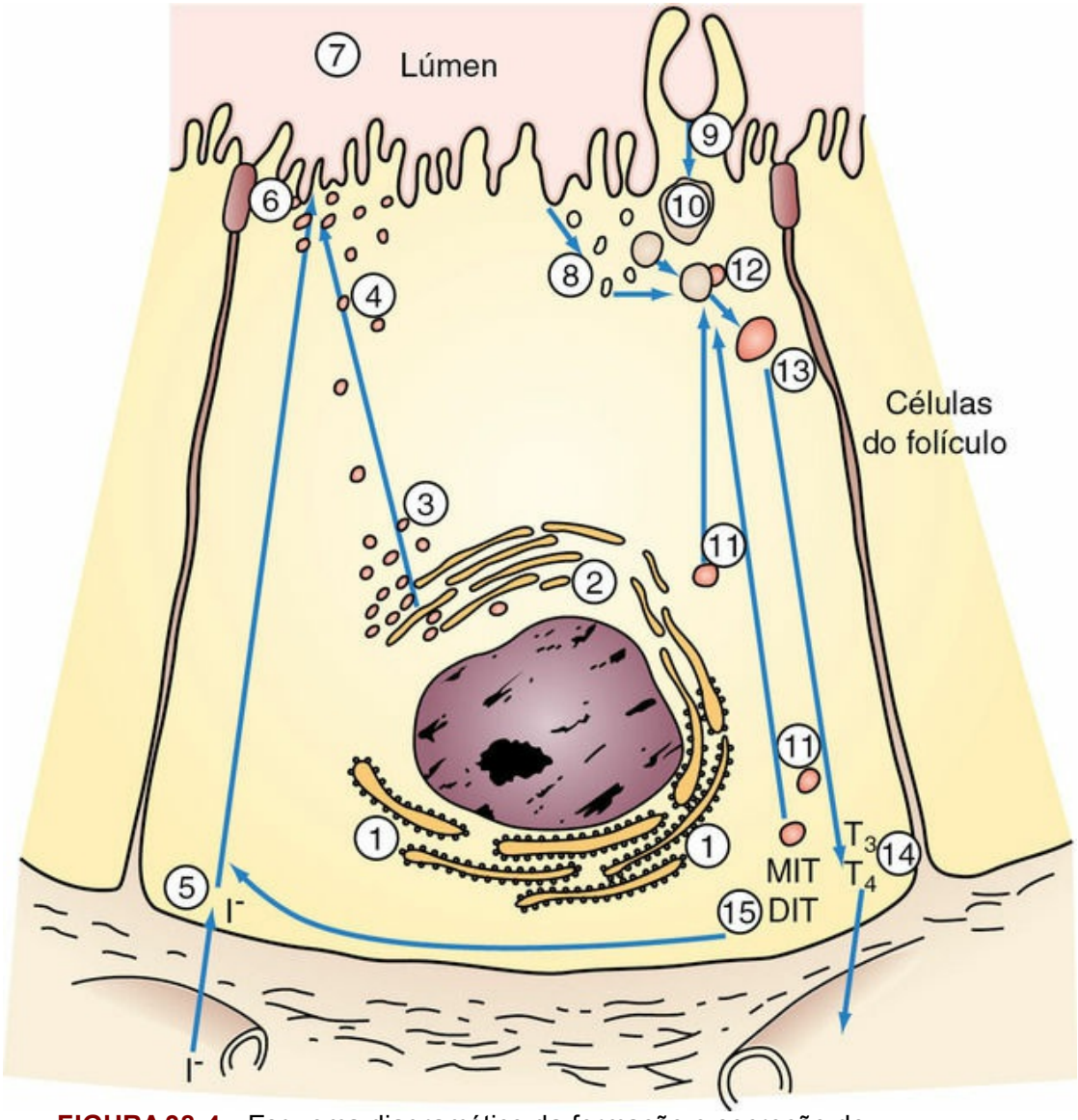


FIGURA 38-4 Esquema diagramático da formação e secreção do hormônio tireóideo. 1, Síntese da Tg e da proteína no retículo endoplasmático rugoso. 2, Conjugação das unidades de carboidrato da Tg no retículo endoplasmático liso e no aparelho de Golgi. 3, Formação das vesículas exocitóticas. 4, Transporte das vesículas exocitóticas com tireoglobulina não iodada para o folículo apical da célula folicular e para dentro do lúmen folicular. 5, Transporte do iodeto na membrana da célula basal. 6, Oxidação do iodeto, iodinização da Tg e conjugação do iodotirosil aos resíduos de iodotironil. 7, Armazenamento da Tg iodinizada no lúmen folicular. 8, Endocitose por micropinocitose. 9, Endocitose por macropinocitose (pseudópodos). 10, Gotículas de coloide. 11, Lisossoma migrando para o polo apical. 12, Fusão dos lisossomas com as gotículas de coloide. 13, Fagolisossomas com hidrólise da Tg. 14, Secreção de tri-iodotironina (T_3) e de tiroxina (T_4). 15, Desiodinização da monoiodotirosina (MIT) e da di-iodotirosina (DIT).

A MIT e a DIT são biologicamente inertes. A conjugação desses dois resíduos dá origem a dois hormônios tireóideos biologicamente ativos: T_4 é formado pela conjugação de duas moléculas de DIT, enquanto T_3 é formado pela conjugação de uma molécula de MIT com uma molécula de DIT. Em circunstâncias normais, a formação de T_4 predomina. Tanto T_3 quanto T_4 são ligados à tireoglobulina e acumulados dentro do coloide no centro da unidade folicular, o que permite uma secreção mais rápida de

hormônios do que se eles fossem sintetizados. Em circunstâncias normais, esse processo rápido e metabolicamente ativo resulta no armazenamento dentro do organismo de hormônio tireóideo para cerca de 2 semanas.[5] A maior parte do hormônio tireóideo liberado pela glândula tireoide é o T_4, que é desionizado nos tecidos extratireóideos e convertido em T_3.

A liberação de T_4 e de T_3 é regulada pela membrana apical da célula folicular, que resulta em hidrólise lisossômica do coloide que contém os hormônios ligados à tireoglobulina. A membrana apical da célula tireóidea forma múltiplos pseudópodos e incorpora tireoglobulina em pequenas vesículas conduzidas posteriormente dentro do aparelho celular. Dentro das vesículas, a hidrólise lisossômica resulta na redução de dissulfeto e T_3 e T_4 ficam livres para passar através da membrana basal e serem absorvidos na circulação, onde mais de 99% de cada hormônio é ligado às proteínas do soro. Este processo metabólico é eficiente na liberação de T_3 e T_4, mantendo os componentes de armazenamento, Tg e coloide, dentro do aparelho folicular. Ainda que métodos de ensaio sensíveis possam dosar a tireoglobulina no sangue periférico, esta representa uma fração extremamente pequena das reservas totais de tireoglobulina corporal. As iodotirosinas residuais sofrem degradação periférica, desiodinização e reciclagem e, a seguir, podem ser adicionadas às reservas de iodo recém-absorvidas e ficar disponíveis para nova síntese de hormônio tireóideo (Fig. 38-5).[5]

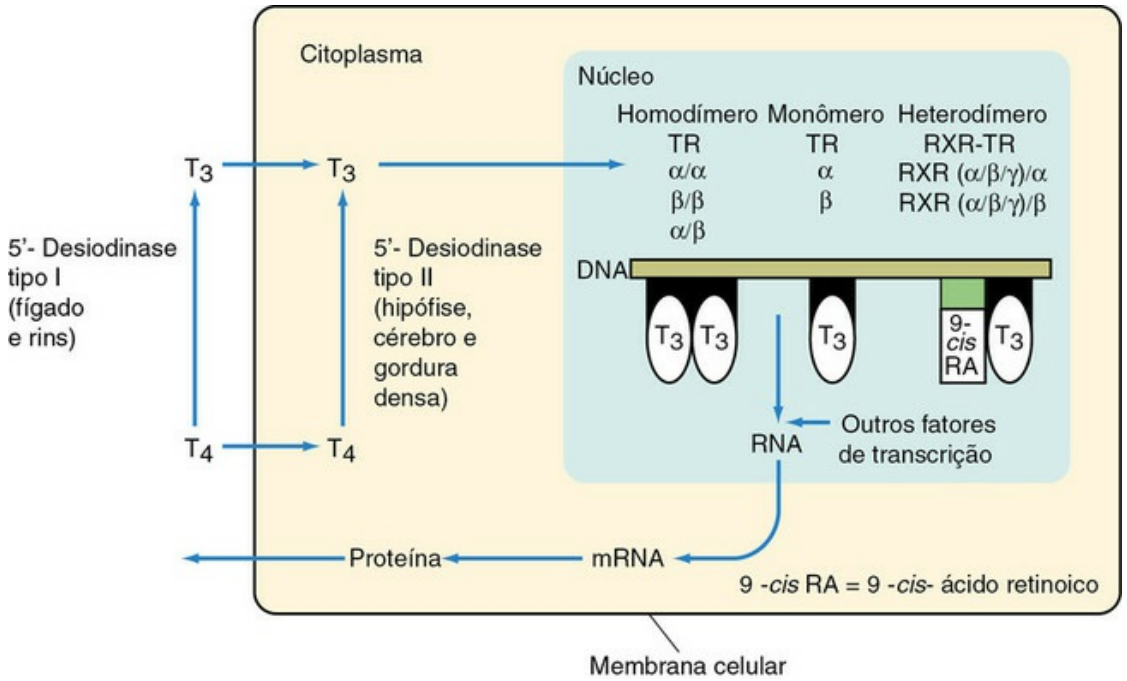


FIGURA 38-5 Eventos celulares e moleculares envolvidos na função do hormônio tireóideo. A tiroxina (T_4) é convertida em tri-iodotironina (T_3) na periferia e no citoplasma da célula. O T_3 migra para o núcleo, onde se liga ao receptor do hormônio tireóideo (TR: homodímero, monômero, ou heterodímero). A ligação ao hormônio tireóideo induz transcrição do RNA em associação a outros fatores de transcrição; o RNA mensageiro é posteriormente transferido para dentro da proteína.

Tireoglobulina

A tireoglobuliba (Tg) é uma glicoproteína de 660 kDa específica para as células foliculares e é o principal componente da matriz coloide necessário para a iodação e hormonogênee. A Tg facilita a conversão da MIT e da DIT em T_3 e T_4. Esse processo é acompanhado pelo escape de pequenas quantidades de Tg na corrente sanguínea periférica, onde pode ser dosada. O TSH facilita todo o processo de endocitose, de proteólise e de liberação pelo sistema adenilatociclase. Um excesso dos níveis periféricos de iodo inibe a

maior liberação por aumentar a resistência da Tg à proteólise.

A tireoglobulina periférica pode ser dosada para avaliar a natureza benigna ou maligna das neoplasias da tireoide. A medição da Tg periférica tem valor preditivo para recorrência do carcinoma bem-diferenciado da tireoide, localmente ou nos depósitos metastáticos após a tireoidectomia total inicial.[6] No entanto, a utilidade de medir os níveis séricos de Tg antes da ressecção inicial de uma lesão conhecida ou suspeita de câncer bem diferenciado é desconhecida, e sua dosagem de rotina não é recomendada.[7]

Calcitonina

A calcitonina, um polipeptídeo de 32 aminoácidos, é secretada pelas células C, que são células parafoliculares dispersas por toda a glândula, mas com maior concentração na parte superolateral de cada lobo. A calcitonina atua principalmente por inibir a absorção do cálcio pelos osteoclastos e, desse modo, por diminuir os níveis do cálcio sérico periférico. Um aumento dos níveis do cálcio sérico periférico estimula a secreção de calcitonina. Esta secreção pode ser estimulada clinicamente por infusão de cálcio, pentagastrina e álcool.

A ação específica da calcitonina ocorre sobre os receptores de superfícies dos osteoclastos, mas seu efeito não resulta em uma diminuição clinicamente acentuada aparente nos níveis de cálcio. Com efeito, os pacientes com síndrome clínica de excesso de calcitonina, como o carcinoma medular da tireoide (CMT), apresentam pouca alteracão no metabolismo do cálcio periférico. Níveis basais ou estimulados de calcitonina representam marcadores sensíveis da presença de CMT primário ou recorrente.

Regulação da Secreção do Hormônio Tireóideo

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide regula a produção e a liberação do hormônio tireóideo pelo sistema de *feedback* endócrino clássico. O principal regulador da atividade da glândula tireoide é a glicoproteína TSH, que constitui o principal fator de crescimento da tireoide. O TSH estimula o crescimento e a diferenciação da célula tireóidea, a captação do iodo, assim como a organificação e liberação de T_3 e de T_4 a partir da Tg. Adicionalmente, tem sido demonstrado *in vitro* que o TSH estimula o crescimento e as características invasivas de algumas linhas celulares de cânceres bem-diferenciados da tireoide.

O TSH é uma glicoproteína de 28 kDa secretada de maneira pulsátil pela hipófise anterior. Ela tem dois componentes; a subunidade α é comum a outros hormônios da hipófise anterior, mas a subunidade β é exclusiva para TSH e determina a especificidade biológica do hormônio. Uma vez que o TSH ativa o receptor (TSH-R), ele interage com uma proteína de ligação nucleotídeo guanina (proteína G), estimulando a produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Essa via AMP_c é um evento importante na síntese de hormônio. Receptores acoplados a proteínas G têm sete domínios transmembranares, com alças citoplasmáticas e extracelulares. As primeiras três alças citoplasmáticas têm importantes relações na mediação do aumento da produção do AMP_c dependente do TSH e, portanto, na estimulação da produção do hormônio tireóideo. Os receptores que respondem ao TSH já foram identificados e clonados. Foram identificadas mutações específicas na genética deste sistema, que se mostraram associadas a neoplasias foliculares da tireoide.[8]

Um importante regulador da secreção do TSH é a alça de *feedback*. O TSH é liberado da hipófise anterior em resposta a dois eventos: aumento dos níveis do hormônio de liberação da tireotropina (TRH) e redução dos níveis de T_3. O TRH atua diretamente sobre as células da hipófise anterior, induzindo-as a produzir e liberar TSH. O TRH é produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, sob a forma de um peptídeo de três aminoácidos, e passa através do sistema portal hipotalâmico para dentro da eminência mediana e através do pedículo hipofisário para a hipófise anterior. Os níveis periféricos do hormônio tireóideo, além de estimularem a liberação do TSH pela hipófise anterior, podem aumentar a secreção do TRH.

Muitos estados patológicos resultam no aumento dos níveis periféricos de T_3 e T_4, que reduzem a secreção de TSH por *feedback* negativo. O T_4 periférico é desiodinado localmente na hipófise e convertido em T_3, que, então, inibe diretamente a síntese e liberação do TSH. A condição que normalmente reduz a secreção de TSH é classificada como hipertireoidismo primário. Ela tem muitas causas, incluindo muitos tipos de tireoidite, doença de Graves, nódulos tireoidianos autonomamente funcionantes e condições que aumentam os níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG), como malignidades ginecológicas e uso excessivo de hormônio tireoidiano exógeno. A diminuição dos níveis de TSH também pode ser causada por anormalidades no nível da hipófise ou hipotálamo, que são

coletivamente denominadas *hipotireoidismo central*. Essas condições são muito mais raras que o hipertireoidismo primário.

Embora o TSH seja o regulador primário da síntese do hormônio tireoidiano, existem mecanismos autorreguladores intrínsecos alternativos que permitem a tireoide controlar as reservas intraglandulares de hormônios tireoidianos. Nas áreas em que o iodo proveniente da dieta é excessivo, a tireoide desenvolve um processo autorregulador específico que inibe a captação do iodo pelas células foliculares. O inverso ocorre nas áreas carentes em iodo. Doses excessivas de iodo têm efeitos complexos. Estes incluem aumento na organificação seguido pela interrupção da produção, causando uma síndrome conhecida como efeito Wolff-Chaikoff.

Ação Periférica dos Hormônios Tireóideos

Na periferia, o T_3 é muito mais potente que T_4. A maior parte do T_4 é convertida em T_3, que tem uma alta afinidade para o receptor de hormônio tireóideo periférico nuclear (TR), um membro da família de receptores de hormônios esteroidais. Portanto, a ação dos hormônios tireóideos na periferia consiste predominantemente na interação de T_3 com o TR nuclear, que, então, se liga às regiões liberadoras nos vários processos regulados por genes. Dois genes regulam a produção e a atividade do TR: as formas α e β, localizadas nos cromossomos 17 e 3 (Fig. 38-5). A forma β do TR é encontrada no fígado; o sistema nervoso central contém predominantemente a forma α. O resultado clínico da ação do hormônio tireóideo é regulado pelo TR e pelos seus efeitos sobre vários genes, cujas expressões são depois reguladas no núcleo, resultando na produção de polipeptídeos. Por exemplo, T_3 atua sobre a hipófise regulando a transcrição dos genes para as subunidades α e β do TSH, o que resulta na secreção de TSH. O T_3 afeta a contratilidade cardíaca regulando a transcrição da produção de miosina de cadeia pesada no músculo cardíaco.

Do T_3 e T_4 circulantes, 80% são ligados à globulina ligadora de tiroxina (TBG) na periferia. Vários medicamentos e cenários clínicos alteram os níveis séricos de TBG ou a afinidade da TBG com hormônio tireoidiano circulante (Quadro 38-1). Além disso, o T_4 está ligado a pré-albumina e albumina. Na gestação e em outras situações clínicas com elevados níveis de estrogênio, tais como uso de contraceptivos orais, terapia de reposição de estrogênio na menopausa e uso de tamoxifeno ou raloxifeno (moduladores seletivos de receptor de estrogênio), níveis TBG estão significativamente aumentados, resultando em níveis mais altos de T_4 ligado (total) na periferia. Outras causas de aumento das concentrações de TBG incluem o uso de heroína ou metadona, clofibrato e 5-fluoracil (agente quimioterápico). Em contraste, a diminuição dos níveis TBG é causada por agentes como esteroides anabólicos (testosterona), ácido nicotínico e corticosteroides. Entretanto, esses estados são clinicamente eutireóideos, porque os níveis de T_4 livre não estão alterados.

Quadro 38-1 Fármacos que Afetam o Transporte de Proteínas Séricas do Hormônio Tireoidiano

Aumento da Concentração de TBG

Estrogênio
Heroína, metadona
Clofibrato
5-Fluorouracil
Tamoxifeno

Diminuição da Concentração de TBG

Andrógenos e esteroides anabolizantes
Glicocorticoides
Ácido nicotínico

Interferem com a Ligação à TBG

Salicilatos
Carbamazepina
Diazepam

Furosemida
Sulfonilureias
AINE
Heparina (IV)
Enoxaparina

Adaptado de Degroot LJ, Jameson JL: Endocrinology, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders.

Grande parte do T_3 e do T_4 está ligada em uma extensão tal que a tiroxina livre constitui menos de 1% do hormônio periférico. A forma combinada dos hormônios de tireoide é incapaz de passar do espaço extracelular e deve estar na forma livre para se difundir para dentro dos tecidos extracelulares e influir nas grandes atividades metabólicas. Nesse ponto, o T_3 é especialmente importante. O processo no qual o T_3 e o T_4 se dissociam da proteína de ligação e se difundem para os tecidos extracelulares é eficiente, permitindo um rígido controle das atividades metabólicas periféricas. A maioria do T_3 é perifericamente derivada da desiodinização de T_4, que tem lugar em grande parte no plasma e no fígado. Outros processos de desiodinização são encontrados no sistema nervoso central, especialmente na hipófise e nos tecidos cerebrais, bem como no tecido adiposo pardo. A conversão periférica de T_4 em T_3 pode ser prejudicada em muitas circunstâncias clínicas, como sepse grave e desnutrição, uso de tionamida (propiltiouracil), altas doses de corticosteroides, betabloqueadores, agentes de contraste iodado e uso de amiodarona (Quadro 38-2).

Quadro 38-2 Agentes que Afetam o Metabolismo Extratireoidiano do Hormônio da Tireoide

Inibem a Conversão de T_4 a T_3

Propiltiouracil (PTU)
Glicocorticoides
Propranolol
Interleucina-6
Agentes de contraste iodado
Amiodarona
Clomipramina

Estimulam a Degradação do Hormônio da Tireoide

Difenilidantoína
Carbamazepina
Fenobarbital
Rifampicina
Ritonavir
Sertralina

Diminuem a Absorção Gastrointestinal de Hormônio da Tireoide

Colestiramina
Carbonato de cálcio
Dulfato ferroso
Sucralfato
Hidróxido de alumínio

Adaptado de Degroot LJ, Jameson JL: Endocrinology, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders.

A meia-vida de T_3 é de cerca de 8 a 12 horas, e os níveis livres desaparecem rapidamente da circulação

periférica. A meia-vida de T_4 em adultos é de cerca de 7 dias, em virtude do eficiente e significativo grau de aderência às proteínas carreadoras. Por esse motivo, os hormônios tireóideos geralmente têm um tempo de recuperação lento na circulação periférica, porém o organismo tem assegurado por, pelo menos, 7 a 10 dias o suprimento da disponibilidade de T_4 para o metabolismo periférico. Vários medicamentos são conhecidos por estimular a degradação do hormônio da tireoide (Quadro 38-2).

Inibição da Síntese pela Tireoide

Drogas

A terapia medicamentosa para os estados de excesso de funcionamento da tireoide é, com frequência, a primeira escolha dentre uma variedade de opções. A classe tionamida de substâncias antitireóideas inclui o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (Tapazol). Essa classe de fármacos atua inibindo a organificação e a oxidação do iodo inorgânico, bem como a ligação das moléculas iniciais de iodotirosina MIT e DIT. Além desses efeitos, o PTU inibe a conversão periférica do T_4 em T_3. Por causa dessa capacidade adicional, o PTU representa uma escolha popular para o tratamento rápido dos estados de hipertireoidismo. O metimazol tem atividade mais prolongada e requer uma dose única diária; é o agente preferido em gestantes. Ambos os fármacos podem provocar agranulocitose, que ocorre em menos de 1% dos casos. Outros efeitos colaterais incluem erupção cutânea, artralgias, neurite e disfunção hepática (potencialmente pior com PTU).

Os glicocorticoides exógenos podem suprimir eficazmente o eixo hipófise-tireoide. Podem também atuar na periferia para inibir a conversão de T_4 em T_3. Esta intervenção reduz eficazmente os níveis de T_3 do soro, permitindo que os esteroides sejam usados como agentes inibidores rápidos em estados de hipertireoidismo. Os esteroides podem também reduzir o TSH do soro. A ação rápida dos esteroides torna-os um tratamento primário potencialmente importante para um hipertireoidismo grave não tratado anteriormente ou resistente, muito embora eles tenham efeitos colaterais importantes.

Os pacientes com tireotoxicose têm maior sensibilidade à secreção de catecolaminas. Os antagonistas adrenérgicos, embora por si mesmos não inibam a síntese dos hormônios tireóideos, são valiosos para controlar a sensibilidade periférica às catecolaminas à medida que bloqueiam seus efeitos. Por esse motivo, podem melhorar os sintomas cardiovasculares, tais como taquicardia, tremores e ansiedade, porém o estado hipermetabólico pode persistir ou progredir apenas com esse tratamento.

Iodo

O iodo administrado em grandes doses pode inibir a liberação do hormônio tireóideo por uma alteração no processo de ligação orgânica (efeito Wolff-Chaikoff). Esse efeito é transitório; entretanto, poderá ser feito o uso da suplementação do iodo como um tratamento contra a hiperatividade da glândula em preparação para a intervenção cirúrgica.

Testes de Função Tireóidea

Avaliação da Alça de *Feedback* Hipofisário-tireoidiana

A mensuração de TSH sérico por um radioimunoensaio ultrassensível (RIA) é um importante teste para o diagnóstico de disfunção da tireoide. Este ensaio é especialmente importante para diferenciar hipotireoidismo e hipertireoidismo de estados eutireóideos. Por causa de sua sensibilidade, valores de TSH podem detectar disfunção tireoidiana antes que as manifestações clínicas sejam observadas (p. ex., hipertireoidismo ou hipotireoidismo subclínico). A sensibilidade do ensaio do TSH é também menos afetada por processos mórbidos não tireóideos e pode persistir sem influência das alterações nas proteínas de ligação do hormônio tireóideo.

Níveis Séricos de Tri-iodotironina e de Tiroxina

A produção de tireoide é inicialmente testada através da medição sérica de níveis de T_4 e T_3 livres diretamente por RIA. Ensaios para T_4 e T_3 total, que medem de hormônio livre e ligado à proteína, podem ser afetados por alterações na produção hormonal ou por ligação do hormônio às proteínas séricas; portanto, a avaliação precisa da função da tireoide requer medição de níveis de T_4 e T_3 livres.

Calcitonina

Nos pacientes com massas tireóideas e nos quais haja suspeita da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2, ou de carcinoma medular esporádico, deve ser obtido o nível de base da calcitonina. Se houver dúvida sobre o diagnóstico, deve ser feita a avaliação da calcitonina estimulada pela pentagastrina ou pelo cálcio, empregando-se o teste de 4 a 5 horas. Além disso, a calcitonina pode ser usada como teste de triagem em famílias com a síndrome NEM2 para documentar a doença clinicamente inaparente. O uso rotineiro de determinação de calcitonina na investigação de nódulos da tireoideem casos clínicos não suspeitos não é rentável e não é recomendado.

Captação do Iodo Radioativo

A captação do iodo radioativo avalia diretamente a função da glândula tireoide; entretanto, ela se tornou menos usada por causa das dosagens bioquímicas mais exatas de T_3, T_4, TSH e melhora da ultrassonografia da tireoide. Esse teste envolve a administração oral de iodo-123 (I^{123}) e captação calculada pela radiocintigrafia. Os valores normais devem ficar na faixa de 15% a 30% da captação do radionuclídeo depois de cerca de 24 horas. Uma série de situações clínicas altera a captação de radioiodo de 24 horas, levando a um resultado anormal (Quadro 38-3). O uso do I^{123} é preferível por sua meia-vida mais curta e menor exposição à radiação em comparação com o I^{131}, usado para radioablação de neoplasias da tireoide. As indicações para o uso de radiocintigrafia incluem a avaliação de um nódulo tireoidiano solitário, pesquisa de tireoide remanescente após a cirurgia, detecção de metástases do câncer de tireoide funcionante e avaliação de anormalidades tireoidianas funcionais focais.

Quadro 38-3 Fatores que Afetam a Captação de Radioiodo de 24 horas

Aumento da Captação

Hipertireoidismo, incluindo doença de Graves, nódulo tóxico e resistência ao hormônio tireoidiano
Bócio não tóxico – tireoidite de Hashimoto
Depuração renal diminuída de iodo (insuficiência renal, insuficiência cardíaca grave)
Deficiência de iodo (endêmica ou esporádica, dietética e gravidez)
Administração de TSH

Diminuição da Absorção

Hipotireoidismo (primário ou secundário)
Resistência ao TSH
Reposição de hormônio tireoidiano, supressão
Excesso de iodo (alimentar, drogas)

Adaptado de Degroot LJ, Jameson JL: Endocrinology, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders.

Níveis de Autoanticorpos da Tireoide

Nos distúrbios tireóideos autoimune, incluindo a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto, são produzidos antígenos antitireóideos (imunoglobina estimuladora da tireoide, anticorpos antimicrossômicos). A detecção de autoanticorpos é extremamente útil para o diagnóstico dos distúrbios autoimunes. Cerca de 95% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e 80% com a doença de Graves têm anticorpos antimicrossômicos detectáveis. Na doença de Graves, os anticorpos circulantes têm uma elevada afinidade para TSH-R nas células foliculares da tireoide. Os ensaios mais recentes têm maior sensibilidade e podem permitir a detecção mais precoce da doença de Graves e, ao mesmo tempo, monitorar o sucesso do medicamento no tratamento da tireoide.

Distúrbios do metabolismo da tireoide – doença benigna da tireoide

Hipotireoidismo

Para um estado eutireóideo na periferia, é necessário um delicado equilíbrio entre a produção central e a ação periférica de T_3 e de T_4. O hipotireoidismo clínico é geralmente um resultado da insuficiência da tireoide em produzir hormônio suficiente (p. ex., hipotireoidismo primário), embora também possa ocorrer estados de atividade limitada ou resistência ao hormônio tireoidiano na periferia, apesar de ser extremamente raro. Em muitos países subdesenvolvidos, a ingestão insuficiente de iodo explica a grande quantidade de estados hipotireóideos. Nos países mais desenvolvidos, a maioria dos casos de hipotireoidismo em adultos é causada pela tireoidite de Hashimoto, pela terapia com iodo radioativo ou por ablação cirúrgica. Um número crescente de agentes farmacológicos utilizados também causa hipotireoidismo primário.

Consequências Metabólicas da Deficiência de Iodo

As alterações fisiológicas crônicas que resultam de uma deficiência de iodo durante toda a vida determinam alterações anatômicas e metabólicas de significados variáveis. Como resultado da deficiência crônica de iodo, ocorre decréscimo da produção de T_4 e de T_3, levando a uma depuração gradualmente crescente das reservas de iodo da tireoide e a uma diminuição da excreção renal do iodo. Ocorre também uma crônica produção preferencial de T_3 em vez de T_4, bem como maior facilidade de conversão periférica do T_4 em T_3. Ao tornar a produção do T_3 e a depuração do hormônio metabolicamente ativo as mais eficientes possíveis, o hipotireoidismo clínico é, em grande parte, evitado por um padrão bioquímico de baixa do T_4 sérico, com elevação do TSH e manutenção dos níveis de T_3 normais ou acima dos normais. Nos casos mais graves, as concentrações de T_3 e T_4 são baixas no soro e o nível de TSH sérico está elevado. A deficiência de iodo pode resultar em uma doença completamente evitável chamada de bócio endêmico, que, nas suas formas mais graves, resulta em cretinismo endêmico. Esse cenário clínico inclui o comprometimento neurológico, lentidão no crescimento, deficiência mental e hipotireoidismo manifestado causado por deficiência de iodo profunda no útero.

Embora alguns países no sudeste da Ásia, incluindo Índia, Indonésia e China, respondam pela maioria da população do mundo em risco de deficiência de iodo, uma carência entre leve e moderada pode ainda ser observada em alguns países da Europa, incluindo Itália, Espanha, Hungria, Polônia e Iugoslávia. Nas áreas com deficiência mais grave de iodo, os sinais e sintomas do bócio manifestam-se em idade mais precoce.

A prevalência aumenta acentuadamente na segunda infância, com um pico na puberdade. A incidência de bócio decresce na idade adulta, mas permanece um pouco maior em mulheres. Ocorre um aumento difuso da glândula tireoide, acompanhando as alterações fisiológicas em resposta à deficiência de iodo. Os folículos tireóideos apresentam resposta hipertrófica com redução dos espaços foliculares. À medida que a deficiência de iodo torna-se mais grave, os folículos podem tornar-se inativos e depois ficar distendidos pelo coloide. Áreas de hiperplasia nodular focal podem se desenvolver e formar nódulos, alguns dos quais podem evoluir para nódulos quentes e assumir funções autônomas. Outros se tornam inativos e inertes. Podem ocorrer necrose, retração e hemorragia, resultando em regressão fibrosa; todos esses distúrbios englobam um acentuado aumento da glândula, muitas vezes com aspecto assimétrico.

Hipotireoidismo Pós-radioterapia

O hipotireoidismo clínico planejado poderá ser o resultado do tratamento de certos distúrbios com o I^{131}. Este tratamento tornou-se cada vez mais popular para pacientes com hipertireoidismo, especialmente a doença de Graves e bócio multinodular tóxico. Estima-se que entre 50% e 70% dos pacientes que recebem mais de 10 mCi tornem-se clinicamente hipotireóideos. Para os pacientes submetidos a esse tipo de tratamento, faz-se necessária uma continuada monitoração anual da tireoide.

A radiação externa mediastinal por linfoma ou câncer de cabeça e pescoço está associada a hipotireoidismo subclínico. Este fato é particularmente importante em pacientes que já tiveram ressecção da tireoide decorrente de doenças benignas ou malignas.

Hipotireoidismo Pós-cirúrgico

Se a terapia com I^{131} não está disponível para pacientes com hipertireoidismo ou doença de Graves, a tireoidectomia subtotal ou total efetivamente produz hipotireoidismo. A incidência de hipotireoidismo pós-operatório permanente está relacionada à capacidade do cirurgião e à quantidade de glândula excisada. Entretanto, a taxa de complicações como lesão do nervo laríngeo recorrente e hipocalcemia é maior quanto mais agressiva for a ablação cirúrgica. Outros fatores que afetam a ocorrência pós-operatória de hipotireoidismo incluem a administração de substâncias antitireóideas, a disponibilidade de iodo dietético e a infiltração linfocítica do tecido remanescente.

Hipotireoidismo Farmacológico

Drogas Antitireóideas

Se administrados em excesso, metimazol e PTU podem causar hipotireoidismo. No acompanhamento de pacientes que estão fazendo uso dessas substâncias, é imperativo monitorá-los cuidadosamente e conhecer o processo mórbido ao qual estão predispostos.

Amiodarona, Lítio, Citocinas

A maioria dos fármacos causa hipotireoidismo interferindo com a liberação do hormônio tireóideo da glândula e/ou toxicidade direta da tireoide em si. O antiarrítmico comumente usado, amiodarona, é rico em iodo, contendo 37% de iodo na fórmula. Os pacientes tomando amiodarona recebem um excesso de 50 a 100 vezes de iodo por dia. Em 14% a 18% dos pacientes tratados com amiodarona, há disfunção tireoidiana clinicamente aparente, que pode ser um estado de hipotireoidismo ou hipertireoidismo. A tireotoxicose induzida por amiodarona ocorre mais frequentemente em populações que são iodo-depletadas na origem enquanto nos Estados Unidos, uma área de maior ingestão de iodo, o hipotireoidismo predomina.[9]

A amiodarona afeta o hipotireoidismo por meio de vários mecanismos. Ela inibe a atividade da 5′-desiodinase, que resulta em uma diminuição de conversão de T_4 em T_3, inibe a entrada do hormônio tireoidiano em tecidos periféricos e tem um efeito citotóxico direto nas células foliculares. Pacientes com tireoidite de Hashimoto preexistente correm risco particular de hipotireoidismo induzido pela amiodarona, e a carga elevada de iodo pode causar um efeito Wolff-Chaikoff agudo. A apresentação é a de hipotireoidismo clínico; o tratamento consiste na administração de hormônio tireoidiano exógeno.[9]

Embora a tireotoxicose induzida pela amiodarona seja rara nos Estados Unidos, representa um desafio clínico quando ocorre. A apresentação geralmente não é de hipertireoidismo típico, mas pode se apresentar como uma exacerbação da doença cardíaca que está sendo tratada com amiodarona. Dependendo da apresentação específica, o tratamento de tireotoxicose induzida pela amiodarona pode incluir a descontinuação de amiodarona, administração de perclorato metimazol ou glicocorticoides e potássio. Em pacientes para os quais a retirada da amiodarona não é exequível e a terapia não é bem-sucedida, pode ser indicada a tireoidectomia total.[9]

O lítio, ainda usado para tratar o transtorno bipolar, inibe a via AMPc-dependente da formação de hormônios e, assim, pode inibir a formação do hormônio tireoidiano. O hipotireoidismo em pacientes que estão fazendo uso de lítio é, em geral, mais frequentemente observado nos que têm doença de Hashimoto, embora possa ocorrer em pacientes com função normal da tireoide.

Os efeitos das citocinas sobre o desenvolvimento de hipotireoidismo podem ser o agravamento de uma tireoidite subjacente. A natureza exata deles no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto ainda é obscura. Sabe-se que pacientes submetidos a tratamento com interferon-alfa ou interleucina-2 para certas doenças malignas podem desenvolver hipotireoidismo, que é reversível com a interrupção da terapia. Isso é particularmente importante para os pacientes com tireoidite de Hashimoto subjacente, e um histórico cuidadoso é essencial.

Diagnóstico

Se o hipotireoidismo primário é suspeitado com base no quadro clínico, níveis de T_4 livre e de TSH sérico devem ser avaliados. Estes exames laboratoriais demonstrarão baixo T_4 livre e níveis elevados de TSH.

Tratamento

O uso da levotiroxina é um tratamento seguro e eficaz para o hipotireoidismo, uma vez que o diagnóstico foi feito. Está disponível em preparações oral, intramuscular e intravenosa. A grande maioria dos pacientes pode ser tratada com medicação oral uma vez ao dia. A dose é calculada de acordo com o peso do paciente. Pacientes com hipotireoidismo clínico grave são monitorados e recebem gradualmente doses crescentes, devido à sensibilidade ao hormônio como resultado da depleção crônica das catecolaminas no miocárdio, especialmente em pacientes idosos e naqueles com histórico cardíaco.

Tireoidite

Tireoidite de Hashimoto

A principal causa de hipotireoidismo na população adulta é a tireoidite de Hashimoto, que leva a destruição autoimune dos tireócitos. A doença predomina em mulheres (preponderância feminina de 4 a 10:1). Um complicado fenômeno imunológico resulta na formação de complexo imune e de complemento na membrana basal das células foliculares. Isso causa alterações da função da célula tireóidea que impedem a formação de T_3 e de T_4. Essas reações celulares resultam, finalmente, em uma infiltração de linfócitos e consequente fibrose, que diminui o número e a eficiência dos folículos. À medida que esse fenômeno imune continua, é detectada a presença de anticorpos bloqueadores de TSH. São produzidos anticorpos da peroxidase tireoidiana (anti-TPO Abs) que são provavelmente mediadores-chave no processo inicial de fixação do complemento. À medida que o processo imune continua, podem ocorrer alterações nas funções da tireoide pelos níveis desses anticorpos. Finalmente, nos pacientes com presença persistente de anticorpos bloqueadores de TSH, poderá instalar-se um estado clínico de hipotireoidismo.

Tireoidite Aguda Supurada

A infecção aguda supurada da tireoide é extremamente rara e, em geral, é resultado de uma infecção piogênica aguda das vias aéreas superiores. O processo resulta em dor localizada e normalmente unilateral. A drenagem do abscesso, acompanhada de antibióticos, é eficaz e raramente acontecem efeitos a longo prazo sobre a função tireóidea.

Tireoidite Subaguda

Nos Estados Unidos, na Inglaterra e no Japão, a tireoidite subaguda ocorre mais em mulheres (2:1). Na maioria das séries, a média de idade é de 40 anos. A causa exata não é conhecida, embora seja admitida como de origem viral ou autoimune. Na maioria dos pacientes, a história de infecção respiratória alta antes do início da tireoidite pode ser identificada. Os pacientes apresentam tumefação difusa na área cervical e dor súbita. Aproximadamente dois terços dos pacientes queixam-se de febre, perda de peso e fadiga intensa. Biópsia por agulha fina (PAAF) poderá ser diagnóstica se demonstrada a presença de células gigantes de tipo corpo estranho epitelioide, que caracteriza a lesão. A patologia microscópica mostra grandes folículos infiltrados por células mononucleares, neutrófilos e linfócitos. O tratamento com esteroides e anti-inflamatórios não esteroides é eficaz para aliviar os sintomas. Entretanto, o processo mórbido geralmente continua, sem ser afetado por essas medicações.

Estruma de Riedel

A tireoidite de Riedel (estruma) é uma doença rara que se manifesta como um processo inflamatório duro e crônico envolvendo toda a tireoide. Sintomas de desconforto grave podem ocorrer por causa da extensão para a traqueia, esôfago e nervo laríngeo. Consequentemente, os pacientes podem apresentar-se com iminente obstrução das vias aéreas ou com disfagia. O desenvolvimento dos sintomas pode sugerir malignidade, induzindo intervenção cirúrgica. Os achados na operação podem, também, ser impressionantes, porque o processo pode estender-se para dentro da traqueia ou do esôfago, com obliteração dos planos e dos reparos anatômicos. A patologia cirúrgica revela tecido fibroso denso e obliteração quase total da arquitetura normal do folículo. Macroscopicamente, o processo poderá resultar em grave obstrução traqueal e esofágica.

O tratamento com tamoxifeno, corticosteroides ou reposição de hormônio tireoidiano pode ser eficaz. A obstrução traqueal ou esofágica poderá requerer abordagem cirúrgica imediata para aliviar os sintomas. Esta operação deve ser executada por um cirurgião experiente em tireoide. Não há consenso sobre o

tratamento cirúrgico dessa doença rara, mas, em geral, apenas a porção da tireoide que causa obstrução é removida.[10]

Hipertireoidismo

O processo mórbido associado a um aumento de secreção da tireoide resulta em um previsível estado hipermetabólico. O aumento de secreção da tireoide pode ser causado por alterações primárias dentro da glândula (doença de Graves, bócio nodular tóxico, adenoma tireóideo tóxico), ou por distúrbio do sistema nervoso central com estimulação da tireoide pelo aumento do TSH produzido. A maioria dos estados hipertireóideos ocorre em razão de uma disfunção primária. Estados hipertireóideos mais incomuns podem resultar de ingestão descontrolada de extratos tireóideos exógenos, de gravidez molar com maior liberação de gonadotropina coriônica humana e, incomumente, de malignidade tireóidea com superprodução do hormônio tireóideo. Os sintomas clássicos de hipertireoidismo ou tireotoxicose incluem sudorese, perda de peso não intencional apesar do aumento do apetite, intolerância ao calor, aumento da sede, distúrbios menstruais, ansiedade, diarreia, palpitações, perda de cabelo e distúrbios do sono. Os sinais mais graves de tireotoxicose são insuficiência cardíaca de alto débito, insuficiência cardíaca congestiva com edema periférico e arritmias como taquicardia ventricular e fibrilação atrial.

Distúrbios Hipertireóideos

Doença de Graves

A maioria dos estados de hipertireoidismo é causada pela doença de Graves (bócio tóxico difuso). Essa condição foi inicialmente descrita por um médico irlandês, Dr. Robert Graves, em 1835. A maioria dos pacientes é de mulheres entre 20 e 40 anos de idade. O hipertireoidismo na doença de Graves é causado por anticorpos estimuladores do TSH-R. Embora existam várias teorias sobre o estímulo que inicia a produção desses anticorpos, não há consenso sobre a etiologia do processo. Suscetibilidade genética a esta doença é possível, como evidenciado pelo aumento de probabilidade de doença de Graves em gêmeos monozigóticos.[11] A doença de Graves geralmente se apresenta com a tríade clássica de queixas: sinais e sintomas de tireotoxicose; (2) uma massa cervical visivelmente aumentada, consistente com um bócio que pode produzir ruído audível secundário ao aumento do fluxo vascular; e (3) exoftalmia. A compressão traqueal poderá resultar em sintomas obstrutivos das vias aéreas, embora a compressão aguda com angústia respiratória seja muito rara.

As consequências oculares da tiretoxicose prolongada e não tratada, tais como proptoses, edemas supraorbital e infraorbital, e edema conjutival, podem ser graves. Acredita-se que a oftalmopatia é causada por estimulação de TSH-R nos tecidos retro-orbitais dos pacientes com Graves. Em sua forma mais grave, ocorre espasmo da pálpebra superior, resultando em retração e exposição maior da esclera do que o normal, provocando o mau fechamento da pálpebra e a exacerbação da conjuntivite já congestionada. Todos esses fenômenos relacionados com a pressão poderão progredir para um decréscimo dos movimentos oculomusculares, oftalmoplegia e diplopia. A lesão do nervo óptico e a cegueira poderão ser o resultado a longo prazo, se a doença subjacente não for corrigida. Atualmente, entretanto, isso raramente é visto com testes que detectam a doença de Graves em estádios iniciais. O hipertireoidismo persistente deve ser tratado agressivamente a fim de remover o estímulo aos tecidos retro-orbitários.

Bócio Nodular Tóxico e Adenoma Tóxico

O bócio nodular tóxico, também conhecido como doença de Plummer, refere-se a um nódulo com função autônoma dentro de uma glândula tireoide bociógena. Existe maior produção de hormônio tireóideo independentemente do controle do TSH. Esses pacientes em geral têm uma evolução mais leve, sendo mais idosos do que os pacientes com a doença de Graves. Nesses pacientes, a tireoide poderá estar difusamente aumentada ou associada a bócios retroesternais. Os sintomas de apresentação são leves, os níveis do hormônio tireóideo periférico, elevados, e os níveis do TSH, suprimidos. Os níveis de anticorpos antitireoidianos não são detectados. O diagnóstico é geralmente confirmado após a suspeita clínica e realiza-se uma cintilografia com ^{131}I para localizar uma ou duas áreas autônomas da função enquanto o resto da glândula é suprimido (Fig. 38-6). O bócio nodular tóxico pode ser tratado com tionamidas, radioiodoterapia ou operação; no entanto, as duas últimas são preferidas, pois esses nódulos raramente se resolvem com terapia prolongada de tionamida. O iodo radioativo é mundialmente usado para pacientes com adenomas tóxicos, mesmo não sendo tão efetivo como na doença de Graves.[12] Muitos pacientes são

eutireóideos após radioiodoterapia, pois o iodo radioativo se acumula preferencialmente em nódulos hiperfuncionantes. A abordagem cirúrgica deve ser por lobectomia ou por tireoidectomia quase total, particularmente quando os sintomas clínicos são acentuados. No caso de um adenoma único hiperfuncionante, a lobectomia frequentemente é curativa.

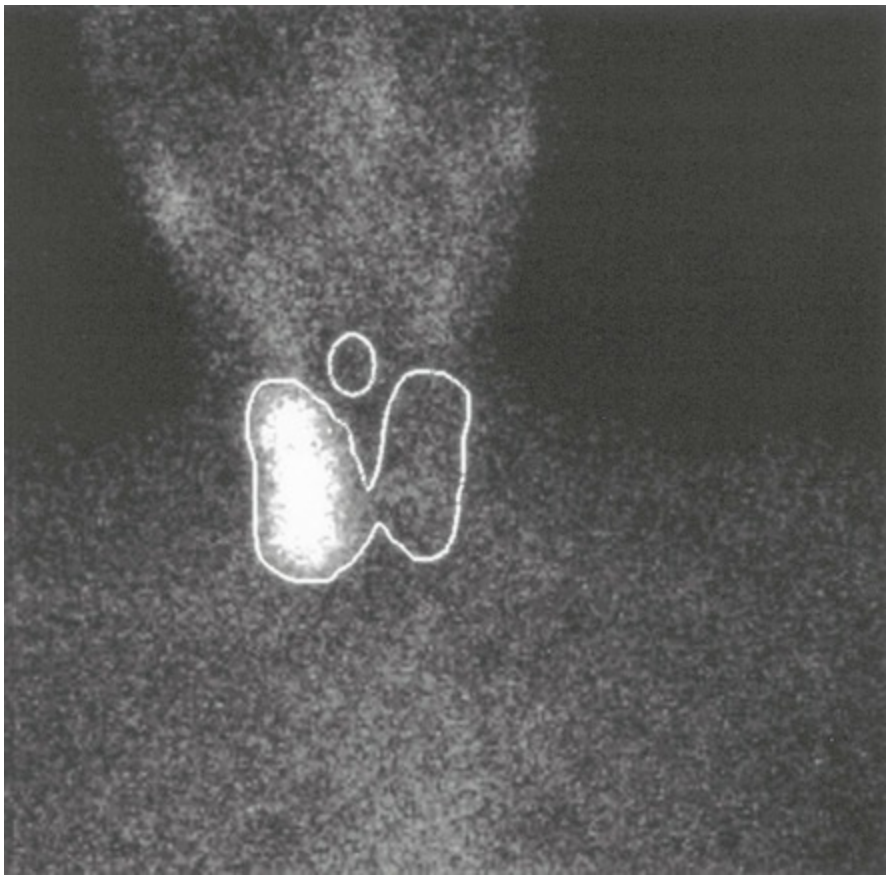


FIGURA 38-6 Exame com I^{131} demonstrando uma área de captação elevada no lobo direito de uma mulher de 32 anos com valores de teste de função tireoidiana aumentados e um nódulo palpável. Este exame é consistente com um nódulo tóxico ou hiperfuncionante.

Diagnóstico

Uma massa aumentada e lisa na tireoide, bem como sinais e sintomas de tireotoxicose, sugere o diagnóstico. Uma investigação custo-benefício efetiva poderá incluir história cuidadosa, exame físico e testes de função tireóidea. Deverá ser demonstrado, além dos elevados níveis de T_3 e T_4, um decréscimo ou um nível indetectável de TSH. Anticorpos tireoidianos estão usualmente elevados. Na maioria dos casos, uma cintilografia com I^{123} demonstra uma captação elevada em uma glândula aumentada. Para avaliar os pontos de referência clínica, poderá ser realizada ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) (Fig. 38-7) Todavia, a necessidade absoluta dessas duas imagens para a avaliação pré-operatória não é universalmente aceita.

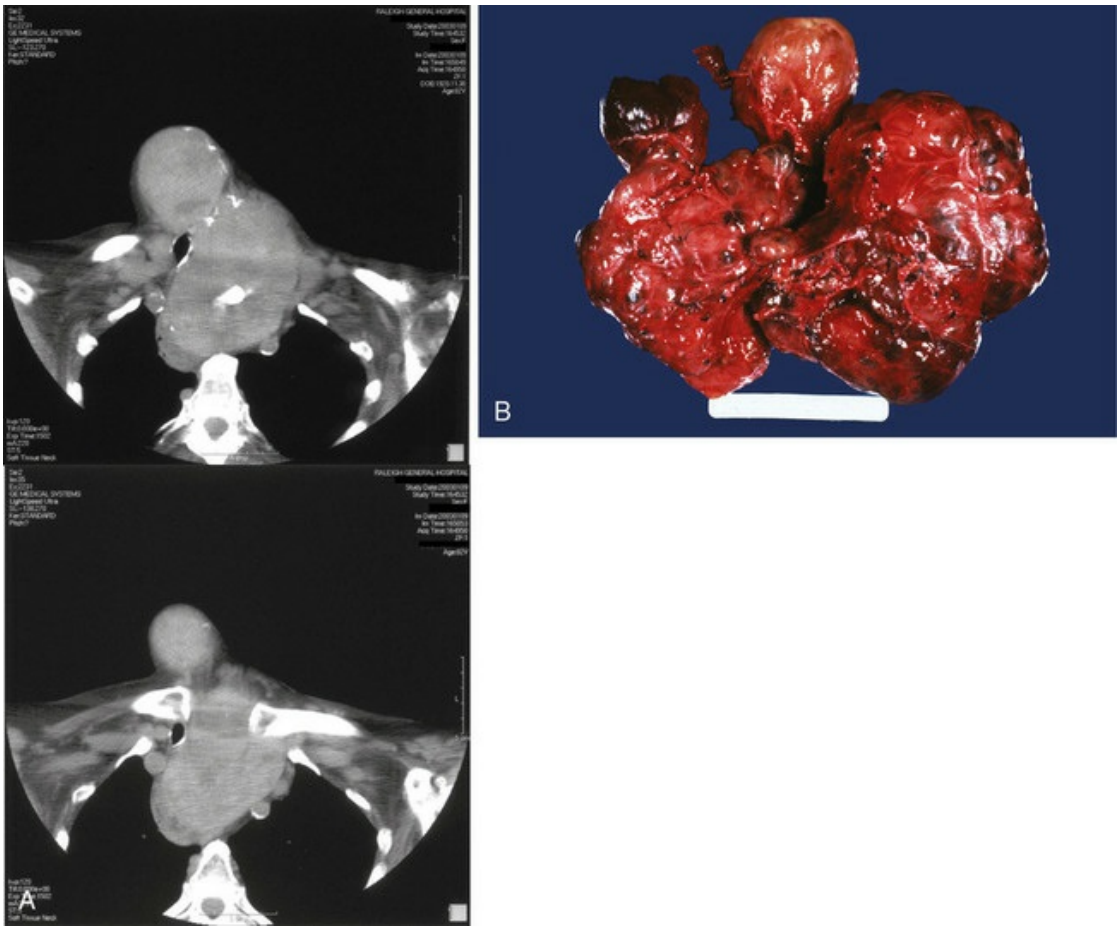


FIGURA 38-7 **A**, Imagem por tomografia computadorizada ao nível do introito torácico mostrando grande massa heterogênea na tireoide, que comprometeu ambos os lobos e deslocou a traqueia. Essa massa se estendia para dentro do mediastino anterior. Este paciente, no final, tinha um grande bócio multinodular. **B**, Foto da macroscopia de bócio multinodular ressecado.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico da doença de Graves, o tratamento deve ser rapidamente iniciado para melhorar os sintomas e diminuir a produção de hormônio. Isto é particularmente importante para pacientes com exoftalmia que ameaça a visão, geralmente observada apenas na doença de Graves. Terapia com betabloqueadores pode diminuir os sintomas adrenérgicos (excitatórios) de tireotoxicose. O PTU ou metimazol efetivamente bloqueiam a síntese do hormônio tireoidiano. A terapia de ablação com iodo radioativo ou a remoção cirúrgica também são eficazes para normalização dos níveis séricos de hormônio tireoidiano. Orientar adequadamente os pacientes sobre os riscos e benefícios de cada opção de tratamento é aconselhável.

A medicação antitireóidea com PTU ou metimazol inibe a organificação do iodo na tireoide, assim como a conjugação das moléculas de iodotirosina para formar T_3 e T_4. O PTU tem o efeito adicional de bloquear a conversão periférica do T_4 em T_3. Isso é importante porque o acesso periférico T_3 e T_4 tem vários efeitos hiperdinâmicos e hipermetabólicos. Além disso, os efeitos adrenérgicos periféricos da tireotoxicose podem, também, ser modulados pelo uso de agentes betabloqueadores como o propranolol. Em circunstâncias mais graves, os esteroides e os betabloqueadores combinam seus efeitos para obter um rápido controle sobre os efeitos hipermetabólicos do aumento periférico de T_4 e de T_3. Os pacientes podem escolher entre um teste de medicação antitireóidea em vez de terapia com iodo radioativo. O objetivo dessa terapia é atingir o eutireoidismo; no entanto, hipotireoidismo pode ocorrer e necessitar de reposição de hormônio tireóideo. A medicação antitireóidea é eficaz para obter um rápido controle da

tireotoxicose; entretanto, a taxa de recaídas depois da interrupção da medicação poderá se aproximar de 50% dentro de 12 a 18 meses. Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais dos fármacos. Esses agentes podem produzir agranulocitopenia e, em raros casos, anemia aplásica. Outros efeitos colaterais são febre, poliarterite e eczemas cutâneos.

A ablação com I^{131} é a terapia de escolha nos Estados Unidos para doença de Graves. Também é uma boa opção para o tratamento do adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico. Este causa ablação da tireoide em 6 a 18 semanas.[12] Pacientes com hipertireoidismo moderado, bem tolerado, podem ser submetidos à ablação por iodo radioativo imediatamente. Entretanto, os idosos ou com tireotoxicose grave podem requerer pré-tratamento com tionamida. A taxa global de cura é de 90%. O hipotireoidismo irá desenvolver-se em pacientes curados, por esse motivo é necessário medir cuidadosamente os níveis de hormônios tireóideos e TSH em intervalos regulares após a terapia. Muitos pacientes são candidatos ao iodo radioativo; exceções incluem mulheres grávidas ou lactantes ou aquelas com nódulo supeito.

As vantagens da terapia com o I^{131} incluem evitar a operação e os riscos associados ao dano ao nervo laríngeo recorrente, hipoparatireoidismo ou recidiva pós-cirúrgica. O uso da terapia com I^{131} pode ser mais econômico ao longo do tempo, mas a vantagem financeira não é tão clara se houver necessidade de repeti-la. As desvantagens incluem a exacerbação de arritmias cardíacas, particularmente em pacientes idosos, possível dano fetal em mulheres grávidas, agravamento dos problemas oftalmológicos e uma tempestade tireotóxica rara, mas possivelmente fatal.

Nos últimos 20 anos, a ablação cirúrgica para doença de Graves tem sido defendida menos frequentemente nos Estados Unidos. Ela está indicada principalmente para pacientes que apresentam um bócio obstrutivo com sintomas compressivos, receio da radioatividade, efeitos colaterais com tionamidas, ou se há preocupação por malignidade concomitante. Outros candidatos são pacientes grávidas. As vantagens da ablação cirúrgica da tireoide incluem tratamento rápido e eficaz da tireotoxicose sem a necessidade de medicamentos antitireoidianos a longo prazo e seus efeitos colaterais. A quantidade de tecido residual é um assunto de debate. A ablação completa do tecido tireóideo requer a tireoidectomia total, que é seguida de incidências as mais elevadas de hipoparatireoidismo e de dano ao nervo laríngeo recorrente. Alguns grupos relataram que a tireoidectomia total representa o modo mais eficaz de tratar os pacientes com a doença de Graves severa, porque apresenta a mais baixa taxa de recorrência. Poderá acontecer que alguns pacientes, particularmente os portadores de oftalmopatia, sejam estabilizados com maior sucesso pela tireoidectomia total. A remoção de todo o foco antigênico é a explicação mais provável para essa observação. Outros tipos de ressecção incluem a tireoidectomia subtotal ou quase total.

Em todo paciente hipertireóideo, é fundamental uma cuidadosa documentação do estado eutireóideo antes da operação. Se o paciente não for tratado de modo apropriado no pré-operatório, uma tempestade tireotóxica poderá ameaçar sua vida. Felizmente, essa circunstância raramente é encontrada desde que devidamente prevista. A tempestade tireotóxica se manifesta por taquicardia intensa, febre, confusão, vômitos até a desidratação, superestimulação adrenérgica e até coma depois da ressecção da tireoide em um paciente hipertireóideo não controlado. O tratamento do paciente com a crise tireotóxica declarada deverá incluir a rápida reposição do volume líquido e a imediata instituição de drogas antitireóideas, betabloqueadores, soluções de iodo e esteroides. Em circunstâncias que ameaçam a vida, a diálise peritoneal ou a hemodiálise podem ser eficazes para baixar os níveis de T_4 e de T_3.

Bócio não Funcionante

Bócio Multinodular

O termo *bócio multinodular* descreve uma glândula aumentada, difusamente heterogênea. A apresentação inicial poderá incluir aumento difuso, porém a massa muitas vezes desenvolve nodularidade assimétrica. A causa dessa massa geralmente está na deficiência de iodo. Inicialmente, a massa é eutireóidea; entretanto, com o crescente tamanho, podem ocorrer elevações de T_3 e de T_4 e progredir gradualmente para o hipertireoidismo clínico. A investigação e o diagnóstico consistem na avaliação dos testes de função da tireoide. A ultrassonografia e a cintilografia radioisotópica demonstram substrato tireóideo heterogêneo. Os nódulos com captação deficiente podem apresentar-se como lesões suspeitas de malignidade. A incidência de carcinoma no bócio multinodular tem sido descrita como sendo de 5% a 10%. Portanto, a PAAF para o diagnóstico e a ressecção das lesões suspeitas devem ser fortemente consideradas.

Bócio Subesternal

O bócio subesternal é uma apresentação incomum da extensão intratorácica de uma tireoide aumentada, geralmente como resultado de bócio multinodular. A maioria dos bócios intratorácicos ou subesternais é designada como *secundária*, porque são crescimentos ou extensões de bócios multinodulares com base na vascularização inferior da tireoide. Essas formações expandem-se para baixo e para dentro do mediastino anterior. Extremamente raro (~1%), o bócio subesternal *primário* origina-se como um tecido tireóideo anormal dentro do mediastino anterior ou posterior, tem vascularização intratorácica e não é nutrido pela artéria tireóidea inferior.

Considerações Especiais para o Paciente com Bócio

Um paciente com uma grande massa na tireoide (> 5 cm) pode apresentar-se com um espectro de sintomas que variam desde nenhum até disfagia acentuada, sufocação e dor. Ocasionalmente, o diagnóstico é sugerido pelo achado de massa no mediastino anterior na radiografia do tórax. Em 10% a 20% dos casos, um paciente assintomático poderá não apresentar anormalidade palpável na área cervical e uma lesão completamente intratorácica.

A TC é o estudo de imagem preferido e tanto o pescoço como o tórax total devem ser estudados (Fig. 38-7). Os bócios benignos têm margens arredondadas e lisas. O câncer da tireoide geralmente tem margens mal definidas e pode apresentar evidências de invasão. A TC permite também avaliar linfonodos e metástases regionais. Se o paciente apresentar história de dor e de suores noturnos, deve ser considerado o diagnóstico de linfoma. O uso da PAAF guiada por TC é importante para assegurar o diagnóstico tecidual. A imagem por ressonância magnética (RM) em geral não acrescenta informação significativa a uma TC bem feita. Para o paciente com lesão intratorácica e história de tosse, a broncoscopia pré-operatória poderá fornecer importantes informações sobre o estado das cordas vocais e a possível invasão luminar por câncer.

A abordagem cirúrgica inicial para quase todos os bócios e outras massas da tireoide se dá por incisão cervical. Os bócios são, em geral, facilmente mobilizados, mesmo quando subesternais. O suprimento de sangue normalmente provém da artéria tireoidiana inferior que está na sua posição normal, permitindo que massas subesternais, ainda que grandes, sejam facilmente mobilizadas para o pescoço. Atenção especial deve ser dada à localização do esôfago, da traqueia e do nervo laríngeo recorrente. O esôfago poderá ser lesionado por manipulação intempestiva da massa tireoidiana. O nervo laríngeo recorrente é, em geral, deslocado para a parte posteroinferior; entretanto, poderá ser puxado para diante, sobre a massa, e lesionado nessa posição. Deve-se ter cuidado na mobilização da massa até que o nervo seja identificado. Se houver um sangramento significativo do mediastino anterior ou se a anatomia e a localização do nervo laríngeo recorrente estiverem sob dúvida, ou ainda se a massa não puder ser mobilizada através do campo cirúrgico, deverá ser feita uma extensão da incisão cervical até uma esternotomia mediana.

Investigação e diagnóstico do nódulo solitário da tireoide

A decisão final de realizar intervenção cirúrgica após a detecção de um nódulo solitário depende dos achados de uma investigação estruturada, do custo-benefício e do prognóstico previsto (Fig. 38-8). Finalmente, esta avaliação objetiva determinar a presença ou ausência de um distúrbio de função ou malignidade. A maioria dos pacientes com um nódulo tireoidiano solitário terá uma lesão benigna não funcionante; no entanto, o câncer da tireoide deve ser considerado em todos os pacientes. Decidir entre o tratamento conservador e o tratamento cirúrgico depende da análise cuidadosa dos achados clínicos, da avaliação do risco, das imagens, e dos testes diagnósticos [7,13].

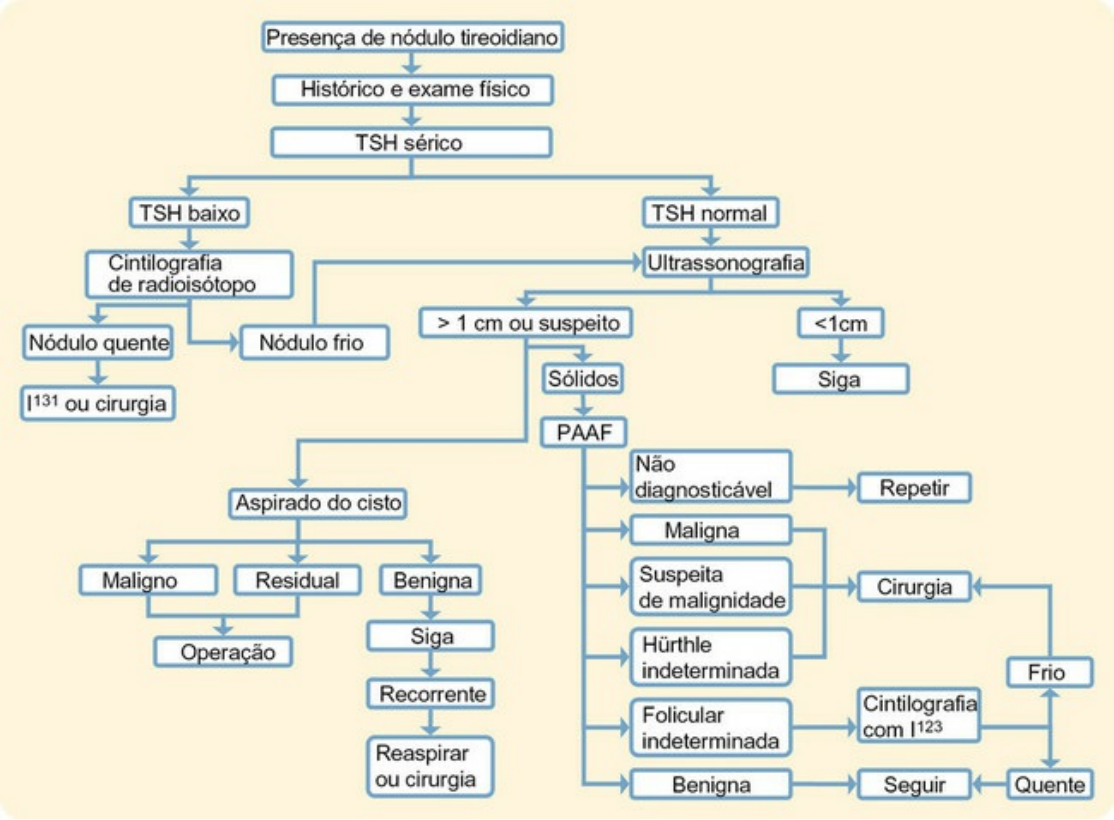


FIGURA 38-8 Investigação de um nódulo tireoidiano solitário.

Incidência

Um número crescente de nódulos tireóideos vem sendo encontrado incidentalmente, possivelmente pelo aumento de avaliações e pela sofisticação dos métodos de imagem. Nódulos palpáveis estão presentes em 1% dos homens e 5% das mulheres e nódulos detectáveis por ultrassonografia da tireoide estão presentes em 19% a 67% dos pacientes não selecionados. A frequência do aparecimento de um nódulo na tireoide aumenta com a idade. A maioria desses nódulos é benigna, mas, em geral, 5% a 15% são cânceres de tireoide (Fig. 38-9).[7]

FIGURA 38-9 Este nódulo sólido de 2 × 2,5 cm foi confirmado como adenoma folicular benigno após patologia definitiva.

Avaliação Inicial

A investigação de um paciente com um nódulo solitário tem início com a história cuidadosa e com o exame físico. Evidência clínica de hipertireoidismo deve ser avaliada. Uma parte importante da avaliação enfoca os fatores de risco para malignidade. Existe maior risco de malignidade em um nódulo de tireoide em crianças, homens, adultos com menos de 30 anos ou mais de 60 anos e aqueles expostos à radiação. O examinador deve procurar uma história completa de exposição à radiação, fontes ocupacionais ou radiação terapêutica da cabeça ou pescoço, especialmente durante a infância. Uma história familiar e pessoal deve ser avaliada para distúrbios endócrinos específicos, incluindo carcinoma medular familiar, NEM2, história de polipose, incluindo síndrome de Gardner ou síndrome de Cowden.

No exame físico, é importante incluir uma cuidadosa palpação da tireoide, bem como dos trígonos cervicais anteriores e posteriores, com atenção à linfadenopatia associada. O tamanho e a consistência do nódulo devem ser determinados. Múltiplos nódulos ou nodularidade difusa estão mais associados com um diagnóstico benigno, enquanto um nódulo solitário firme, particularmente em homens mais velhos, é mais sugestivo de malignidade. Nódulos que estão presentes na ultrassonografia, mas não palpáveis ao exame físico têm o mesmo risco de malignidade que aqueles que são palpáveis. O crescimento rápido e indicadores clínicos de invasão potencial, como dor ou rouquidão, são sugestivos, mas não diagnósticos, de malignidade.

Avaliação Laboratorial

Os testes de função tireoidiana podem identificar pacientes com estados hipertireóideos não suspeitados e ditar a investigação mais adequada (Fig. 38-8). Se for identificado um nódulo tireoidiano de 1 cm ou maior, os níveis séricos de TSH devem ser determinados. Um nível de TSH sérico baixo denota hipertireoidismo subclínico ou manifesto e a cintilografia é geralmente indicada. Um nível de TSH sérico

baixo também se correlaciona com uma menor probabilidade de malignidade em um nódulo tireóideo.[14] Um nível de TSH sérico elevado sugere hipotireoidismo, mais comumente como consequência de tireoidite de Hashimoto.

A Tg sérica é importante no acompanhamento de pacientes após o tratamento inicial do câncer de tireoide, mas não deve ser verificada rotineiramente na avaliação inicial de um nódulo tireoidiano. Quando há suspeita clínica de carcinoma medular, pela história familiar ou pela PAAF, o nível de calcitonina sérica pode ser medido; no entanto, há poucas evidências que apoiam o uso rotineiro de uma determinação de nível de calcitonina para investigação de um nódulo tireoidiano.[7,13]

Imagem da Tireoide

Ultrassonografia

A ultrassonografia é um componente importante de avaliação da maioria dos nódulos tireoidianos. Todos os nódulos atóxicos devem ser avaliados com ultrassom diagnóstico (Fig. 38-8). A ultrassonografia é feita com uma sonda de alta frequência na faixa de 7,5 a 16 MHz. Esse equipamento é portátil e disponível para uso na clínica e na sala de operação, além da sala de radiologia. A ultrassonografia modo B pode ser usada no pré-operatório ou no intraoperatório. O ultrassom é cada vez mais utilizado para auxiliar na PAAF.

As vantagens do ultrassom incluem portabilidade, custo- efetividade e ausência de radiação ionizante. É extremamente útil para pacientes que estão sendo tratados conservadoramente, porque pode determinar se um nódulo tem aumentado de tamanho ou se tem características suspeitas. É altamente eficaz para determinar a localização e características (císticas *versus* sólidas), mas tem uma capacidade limitada de prever com precisão o diagnóstico de nódulos sólidos (Figs. 38-10 e 38-11). O achado de uma lesão cística pode ser tranquilizante, mas esta representa uma pequena minoria entre os nódulos tireóideos (1% a 5%). Os cânceres tireoidianos bem- diferenciados também podem ter componentes císticos ou estar associados a nódulos císticos ou sólidos. Os achados ultrassonográficos em um nódulo considerado suspeito para malignidade incluem microcalcificações, hipervascularização, margens comprometidas, sendo hipoecoico quando comparado com parênquima circundante, e tendo perfil mais alongado do que sua largura na visão transversal (Tabela 38-1).[15]

Tabela 38-1

Características Ultrassonográficas do Câncer da Tireoide

			Valor Preditivo (%)	
IMAGEM CARACTERÍSTICA	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	POSITIVO	NEGATIVO
Microcalcificações	26-59	86-95	24-71	42-94
Hipoecogenicidade	27-87	43-94	11-68	74-94
Margens irregulares ou sem o halo	17-78	39-85	9-60	39-98
Sólidos	69-75	53-56	16-27	88-92
Vascularização intranodular	54-74	79-81	24-42	86-97
Mais alta do que larga	33	93	67	75

Dados de Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 237:794–800, 2005.

FIGURA 38-10 Ultrassom pré-operatório, demonstrando um grande nódulo tireoidiano esquerdo com componentes sólidos e císticos. Essa lesão era um nódulo coloide e foi tratada por lobectomia.

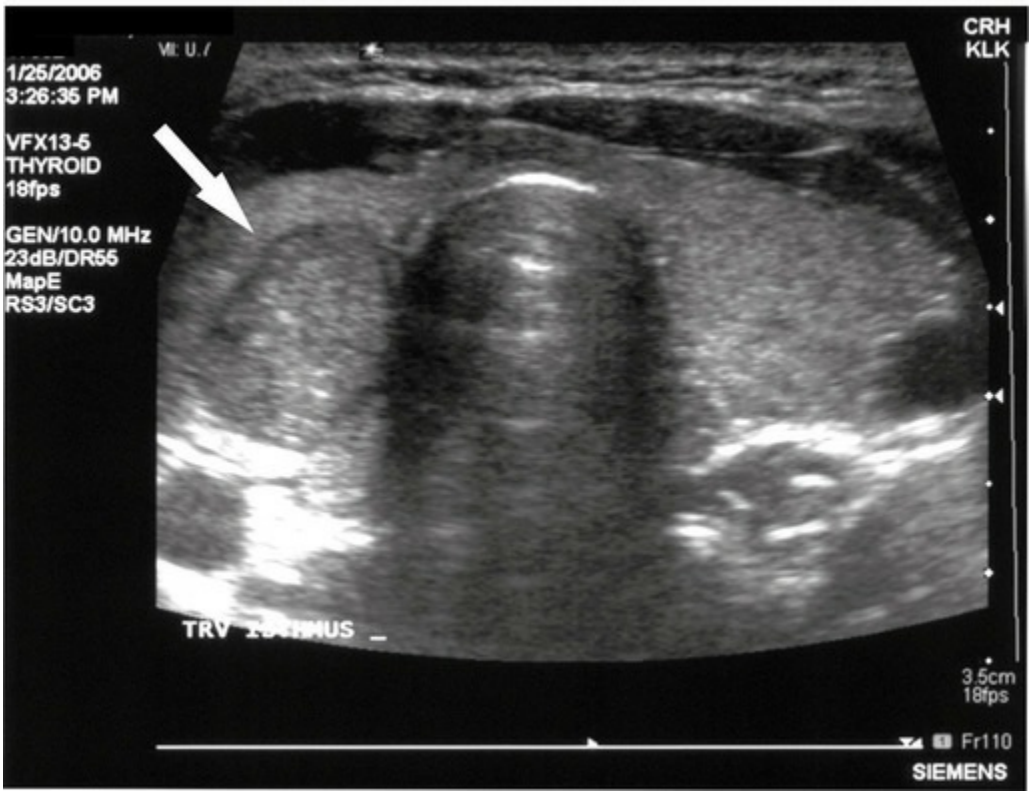


FIGURA 38-11 Ultrassonografia pré-operatória de um nódulo único sólido, homogêneo e dominante no lobo direito da tireoide (*seta*). Esses achados são suspeitos de malignidade, que foi confirmada por cirurgia.

O tamanho de um nódulo na ultrassonografia é importante para determinar a necessidade de uma avaliação mais aprofundada, tal como a biópsia com agulha. Em geral os nódulos que são menores que 1 cm em sua maior dimensão não favorecem uma boa avaliação (Fig. 38-8). A investigação adicional de nódulos menores que 1 cm pode ser indicada para aqueles com características suspeitas ao ultrassom e aqueles associados com linfadenopatias suspeitas por ultrassom ou exame clínico, em pacientes com história familiar de câncer papilífero de tireoide, histórico de exposição à radiação, história prévia pessoal de câncer de tireoide elesões positivas para 18-fluorodesoxiglicose[18] (FDG)/ PET-TC.

Estudo com Radioisótopo

Enquanto a ultrassonografia possibilita uma avaliação anatômica, os estudos com radionuclídeos permitem avaliar a função tireóidea. Se um nódulo tireoidiano dominante maior que 1 cm é encontrado em associação com um nível de TSH sérico suprimido, uma cintilografia com pertecnetato de tecnécio-99m (Tc^{99m}) ou I^{123} deve ser realizada para determinar se o nódulo é hiperfuncionante (Figs. 38-6 e 38-8)[7]. Nos pacientes com hipotireoidismo ou eutireóideos portadores de nódulos, a cintilografia não é indicada rotineiramente.

O Tc^{99m} é captado rapidamente pela atividade normal das células foliculares. É capturado pelas células foliculares, porém não é organificado. O Tc^{99m} tem meia-vida curta e baixa dose de radiação. Sua rápida absorção possibilita a avaliação rápida do aumento da captação (quente) ou hipofuncionante (frio) na área da tireoide. A triagem com Tc^{99m} mostra captação nas glândulas salivares e estruturas vasculares principais, e a interpretação de doenças tireoidianas requer experiência.

A cintigrafia com I^{123} e I^{131} é também usada para avaliar o estado funcional da glândula (Fig. 38-6). Ambos são captados por células foliculares ativadas e organificadas. As vantagens da cintigrafia com I^{123} incluem uma baixa dose de radiação (100 μCi) e meia-vida curta (12 a 13 horas). O I^{123} é uma boa escolha para avaliação quando se suspeita de tireoides linguais ou bócios subesternais. I^{131} tem uma meia-vida mais longa (8 dias) e emite altos níveis de radiação β. I^{131} é ideal para obter imagens de carcinoma

da tireoide e é a modalidade de triagem de escolha para a avaliação de metástases a distância. As malignidades ocorrem em 15% a 20% dos nódulos frios e em 5% a 9% dos nódulos quentes. Portanto, embora sugestiva, a malignidade do nódulo apenas com base na captação não pode ser confirmada ou excluída.

O PET com 18-fluordesoxiglicose pode ser usado para estudo tridimensional de imagens. Existe um entusiasmo crescente com o seu uso na detecção do câncer primário ou metastático da tireoide. Curiosamente, 1% a 2% do PET-*scan* identificam incidentalomas de tireoide quando utilizado para avaliar outros tumores sólidos. Embora a maioria dos incidentalomas ávidos por PET na tireoide sejam benignos, a incidência de malignidade naqueles que chegaram a ser ressecados foi de até 33%.[16] A utilidade da PET no estudo ou no acompanhamento dos nódulos da tireoide permanece discutível.

Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética

Está bem estabelecido que a TC e RM não acrescentam muito na investigação de nódulos não complicados da tireoide que sob os demais aspectos são bem caracterizados por ultrassom. Qualquer modalidade, no entanto, pode ser útil para avaliação da extensão local em estádios mais avançados do câncer de tireoide. A TC ou a RM são particularmente apropriadas para avaliação de uma massa suspeita (ou câncer comprovado por biópsia) com linfonodos cervicais palpáveis. Além disso, ambas podem ser usadas para acompanhamento pós- operatório, sobretudo na suspeita de doença recorrente. A TC ou RM é aconselhável no planejamento pré-operatório para grandes massas tireoidianas com desvio significativo da traqueia sugestivo de bócio subesternal na radiografia de tórax.

Tanto a TC quanto a RM são igualmente sensíveis e específicas para avaliação das massas tireóideas. Uma consideração deve ser feita quanto ao uso de contraste intravenoso na TC de um possível câncer. Embora o uso de contraste intravenoso melhore a definição anatômica, a grande carga de iodo pode interferir nos exames de imagem com iodo radioativo ou na terapia.[7]

Biopsia Aspirativa com Agulha Fina

A punção com uma agulha de pequeno calibre (calibres 23 a 27) é uma ferramenta valiosa e de grande custo-benefício, e tornou-se uma modalidade-chave para a avaliação de pacientes com nódulos tireoidianos. Essencialmente todos os nódulos da tireoide dominantes e não funcionantes com 1 cm ou maiores devem ser avaliados por biópsia PAAF se uma decisão de intervenção cirúrgica não já não foi tomada (Fig. 38-8). As lesões menores que 1 cm, mas que ainda podem justificar PAAF, foram descritas anteriormente. O uso de agulhas de menor calibre possibilitou uma acentuada queda na taxa de complicações decorrentes do uso de agulhas de grosso calibre e, ao mesmo tempo, manteve a acurácia diagnóstica. Além disso, a experiência na realização de biópsia e a interpretação dos resultados são importantes para o sucesso desta técnica. Em uma série com 561 pacientes, a PAAF mostrou uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 91%.[17] Em outra série com 240 pacientes observou-se uma taxa de 4% de resultados falso-positivos e falso-negativos da PAAF.[18] O diagnóstico preciso das lesões benignas diminuiu significativamente as taxas de cirurgia em pacientes com nódulos tireoidianos. Atualmente, a PAAF pré-operatória está substituindo o uso intraoperatório da patologia de congelação.

Para nódulos palpáveis, a biópsia por agulha fina pode ser realizada sem o auxílio de imagem. No entanto, o ultrassom pode ser usado para biópsia por agulha fina de lesões palpáveis, especialmente em lesões heterogêneas. O ultrassom é recomendado para nódulos palpáveis, localizados posteriormente ou nos císticos, e resulta em uma menor taxa de citologia não diagnóstica e de erros de amostragem.

Resultados de biópsia por agulha fina podem ser agrupados de várias maneiras, incluindo as seguintes: (1) maligno, (2) indeterminado ou suspeito, (3) benigno e (4) não diagnosticado. Em casos de citologia não diagnóstica, a repetição da PAAF usando o ultrassom está indicada e pode mostrar citologia diagnóstica em 50% a 75% dos casos.[19] Lesões nas quais a PAAF é persistentemente não diagnóstica são conhecidas por ter uma taxa significativa de malignidade e, portanto, devem continuar a ser acompanhadas de perto ou excisadas. O achado de um diagnóstico maligno pela PAAF está associado a uma alta taxa de precisão, aproximando-se de 100%, e este achado deve levar à ressecção. Certas características citológicas discretas do carcinoma papilífero permitem que o uso da PAAF seja extremamente preciso para garantir esse diagnóstico específico (Fig. 38-12). Se a biópsia por agulha fina demonstra suspeita de carcinoma papilífero ou neoplasia de células de Hurthle, nenhuma cintilografia é necessária e a ressecção deve ser planejada, particularmente para pacientes de alto risco ou aqueles com história prévia de exposição à radiação. O diagnóstico seguro de carcinoma medular ou anaplásico pela

PAAF pode exigir interpretação por um citopatologista experiente.

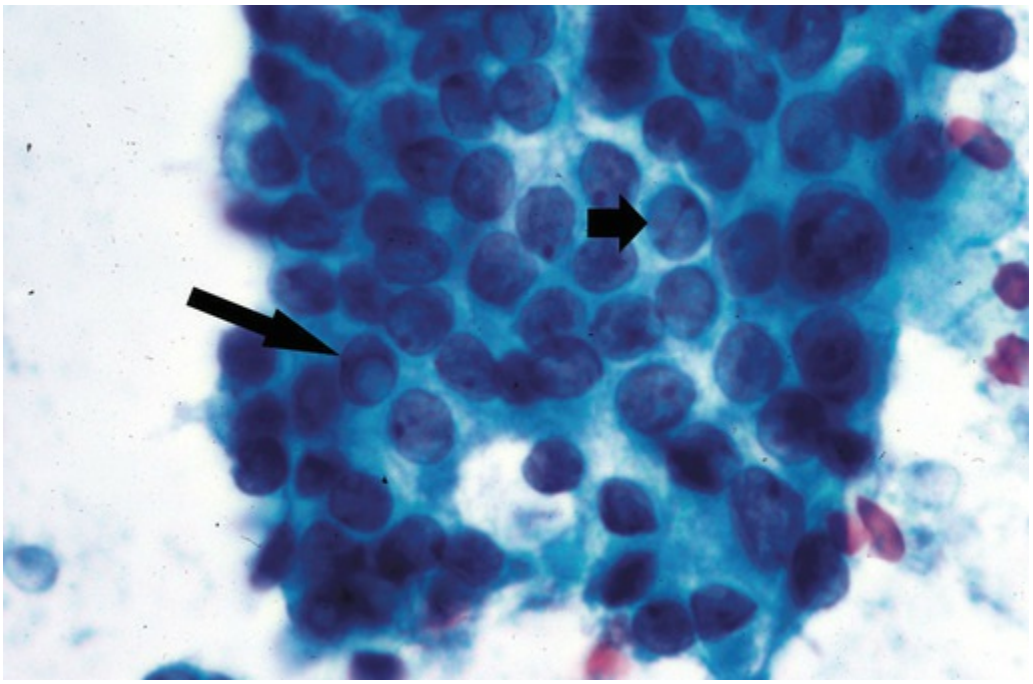


FIGURA 38-12 A PAAF de massa da tireoide permite a determinação da morfologia celular. Neste aspirado, as células revelam fenda intranuclear (*seta grossa*), bem como citoplasma em "vidro-fosco" (*seta fina*) conhecido como "olhos da órfã Annie". Essas características celulares são compatíveis com carcinoma papilífero da tireoide.

O diagnóstico de câncer folicular tem como base a demonstração de invasão capsular ou vascular por células foliculares, e não apenas a citologia celular. Quando a PAAF revela células foliculares, embora a maioria dos casos seja benigna (adenoma folicular), o diagnóstico ou exclusão de carcinoma folicular dependem do completo exame histológico do espécime ressecado. Grandes séries demonstraram malignidade em 6% a 20% das lesões de tireoide quando células foliculares são demonstradas na PAAF.[20] Quando ela demonstra neoplasia folicular, a lobectomia ou a tireoidectomia total devem ser consideradas a menos que o nódulo seja autonomamente funcionante e demonstrado na captação de I^{123} (Figs. 38-6 e 38-8).[7] Nos casos em que a PAAF sugere mas não confirma a malignidade, parece que mais de 50% de tais resultados de PAAF estão associados à malignidade. Se a PAAF é indeterminada, sugere-se repetir a aspiração, fazer a ressecção ou manter um estrito acompanhamento conservador do nódulo.[18] O uso de marcadores moleculares como BRAF, galectina e outros para predizer a malignidade no contexto de PAAF indeterminada provavelmente desempenhará um papel significativo na tomada de decisão para esses pacientes no futuro.[21]

O diagnóstico de uma lesão benigna é fortemente sugerido pela presença de coloide e de macrófagos dentro do aspirado citológico. Entretanto, o paciente deve saber que esse diagnóstico está relacionado somente com o material aspirado. O tecido imediatamente adjacente ou contido em outra parte do nódulo poderá abrigar células malignas. Tem sido relatado que a faixa de resultados falso-negativos da PAAF varia entre 1% e 6%.[13] Portanto, os nódulos benignos diagnosticados pela PAAF devem ser acompanhados sequencialmente pela ultrassonografia para conferir se as características não se alteram. A ultrassonografia deve ser repetida de 6 a 18 meses após a PAAF inicial. Se os achados mostrados pela ultrassonografia forem estáveis, outros exames ultrassonográficos devem ser realizados a cada 3 a 5 anos. No entanto, se o ultrassom mostra uma variação de 50% de volume ou um aumento de 20% em duas dimensões, a PAAF deve ser repetida sob orientação ultrassonográfica.[7]

A PAAF pode ser usada também para lesões que foram determinadas como císticas pela ultrassonografia. Para aspirar o líquido cístico, deve ser usada uma agulha de grosso calibre. O exame da

maioria dos fluidos císticos resulta em achados citológicos benignos; entretanto, um carcinoma papilífero ocasional poderá se apresentar como um cisto e ser diagnosticado pelo exame citológico do fluido cístico. Cistos que apresentam uma massa palpável residual após a aspiração e aqueles com citologia benigna, mas que recidivam devem ser considerados para ressecção.[7]

Pacientes com múltiplos nódulos tireóideos têm um risco equivalente de contrair neoplasia maligna como aqueles com um nódulo solitário, mas cada nódulo individual tem um risco menor do que um nódulo solitário. Uma abordagem razoável para pacientes com múltiplos nódulos tireoidianos maiores que 1 cm é a biópsia por agulha fina preferencialmente nos nódulos com características ultrassonográficas suspeitas. Além disso, se a cintigrafia demonstra um nódulo com hipofunção em um paciente com múltiplos nódulos, a PAAF dos nódulos frios deve ser considerada.[7]

Tomada de Decisão e Tratamento

A tomada de decisão sobre nódulos tireoidianos depende do uso correto das modalidades descritas e consideração do quadro clínico (Tabela 38-2; Fig. 38-8). Todos os pacientes com nódulo de tireoide devem ser submetidos a testes de função tireoidiana (pelo menos para TSH sérico). Se o paciente tiver hipertireoidismo, está indicada a cintigrafia com tecnécio para confirmar se o nódulo é "quente". Se confirmado, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado com supressão da tireoide e ser reavaliado após 6 meses para confirmar se a supressão está sendo bem-sucedida e quando novos exames serão feitos. Se a terapia supressiva falhou, a operação (geralmente lobectomia) é extremamente eficaz, mas nem sempre é necessária (ver anteriormente, "Bócio Nodular Tóxico/Adenoma Tóxico").

Tabela 38-2

Nódulos da Tireoide

DIAGNÓSTICO	FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO	FATORES QUE CONFIRMAM O DIAGNÓSTICO	FATORES ASSOCIADOS COM PIOR PROGNÓSTICO
Benignos			
Coloide	Bócio multinodular; PAAF mostra coloide e macrófagos	Cirurgia	—
Nódulo hiperfuncionante	Hipertireoidismo	Cintilografia com I^{131}	—
Malignos			
Carcinoma papilífero	Exposição à radiação; cirurgia prévia para carcinoma papilífero	PAAF ou cirurgia	Sexo masculino; > 40 anos; tamanho > 3 cm; variante de células altas
Carcinoma folicular	Células foliculares pela PAAF	Patologia definitiva	Sexo masculino; > 40 anos; tamanho > 3 cm; células pouco diferenciadas
Carcinoma medular	NEM2A e NEM2B; nível elevado de calcitonina	Cirurgia; PAAF; níveis de calcitonina; oncogene *ret*	NEM2B e esporádica
Carcinoma anaplásico	Progressão rápida da massa tumoral; dor, rouquidão	PAAF; cirurgia	Diagnóstico

Para o paciente com nódulo na tireoide e testes de função normais, deve ser feita ultrassonografia. As lesões císticas na ultrassonografia geralmente são benignas; entretanto, podem ocorrer carcinomas papilíferos císticos, embora raros. As lesões císticas devem ser aspiradas (aspirados sanguinolentos ou suspeitos devem ser enviados para citologia). Depois da aspiração, esses pacientes devem ser novamente avaliados dentro de 6 meses. Os pacientes com cistos recorrentes devem ser considerados candidatos à cirurgia.

Para os pacientes cujos nódulos são sólidos ou têm componentes mistos sólido-císticos, a tomada de decisão depende de informação adicional. Dependendo da história, exame físico, de imagem e dos fatores de risco para malignidade, alguns pacientes serão operados independentemente de investigação adicional. Na maioria dos pacientes, a PAAF é indicada se já não foi tomada uma decisão para a cirurgia. A PAAF é usada para diagnosticar câncer papilífero e pode ser fortemente sugestiva de câncer medular ou anaplásico. Ela não poderá confirmar o câncer folicular nem estabelecer um diagnóstico completamente benigno. Por esse motivo, ao aconselhar os pacientes portadores de um nódulo sólido para o qual o diagnóstico pela PAAF não foi de certeza, devem ser considerados os fatores já discutidos (idade, sexo, história de radiação). A natureza coloide do nódulo é, em geral, sugerida por aparência mista sólido-cística na ultrassonografia, e a PAAF mostra coloide e macrófagos. Se de outro modo não for suspeita, essas

lesões podem ser acompanhadas de perto por ultrassonografias seriadas a cada 6 meses até chegarem à estabilidade. Alterações na aparência de lesões suspeitas deverão ser interpretadas como uma indicação cirúrgica (Figs. 38-13 e 38-14).[7,13]

FIGURA 38-13 Na TC, achados de massa de 4 cm no lobo esquerdo em um homem de 40 anos sugerem localização infraclavicular ou subesternal. A massa era um carcinoma papilífero.

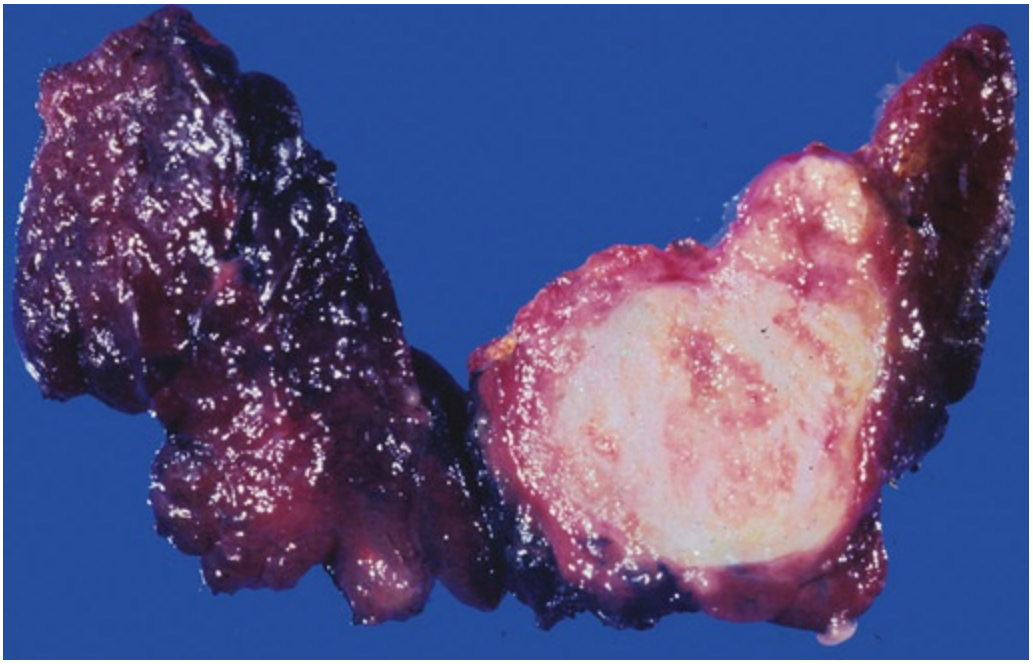


FIGURA 38-14 Esta massa de 4 × 5 cm no lobo direito foi removida como parte da tireoidectomia total. A patologia definitiva revelou carcinoma papilífero.

O crescente aumento de avaliações por ultrassonografia alterou a incidência de pequenos cânceres tireoidianos nos Estados Unidos. A maioria parece ser carcinomas papilíferos assintomáticos menores que

1 cm. O fato de que essas lesões são altamente curáveis e estão associadas à mortalidade quase inexistente precisa ser levado em conta ao se decidir realizar a PAAF e proceder à operação.[22]

A prática de usar a reposição de tireoide exógena para suprimir o TSH endógeno para suprimir um nódulo tireoidiano está perdendo adeptos. Anteriormente se acreditava que nódulos que aumentassem durante uma terapia supressiva fossem provavelmente malignos, enquanto aqueles que diminuíssem eram benignos. Isso não é sensível e nem específico, pois em apenas 20% a 30% dos nódulos ocorre redução com a terapia supressiva, assim como até 13% dos cânceres papilíferos observados em uma série reduziram de tamanho com a terapia supressiva.[23]

O achado de um nódulo de tireoide em uma criança ou gestante pode ser preocupante para o paciente, família e médicos assistentes. Embora a frequência de malignidade possa ser maior em crianças que em adultos, a avaliação deve geralmente ser da mesma forma que para um adulto.[7] Em pacientes grávidas, não está claro se a incidência de malignidade para um determinado nódulo é diferente daquela em pacientes não grávidas. A avaliação de um nódulo de tireoide descoberto na gravidez é a mesma das não grávidas, exceto que cintilografia é contraindicada. Se um nódulo é encontrado e representa um câncer papilífero durante a gravidez e permanece estável durante a gestação ou é diagnosticado na segunda metade da gravidez, a cirurgia pode ser adiada até que a paciente esteja no pós-parto. Acredita-se que esta prática não afeta o resultado oncológico.[7]

Câncer da tireoide

O câncer da tireoide representa aproximadamente 3% de todas as malignidades nos Estados Unidos, com aproximadamente 48.020 casos anualmente. Esses casos previam uma expectativa de 1740 mortes nos Estados Unidos em 2011.[24] Quase 75% dos casos ocorrem em mulheres, tornando este a sexta malignidade mais comum em mulheres. A incidência de câncer de tireoide papilar tem crescido rapidamente em homens e mulheres, aumentando 189% nos Estados Unidos entre 1973 e 2003.[25]

Dos cânceres de tireoide, 90% a 95% são classificados como tumores bem-diferenciados originados nas células foliculares. Estes incluem carcinomas papilíferos, foliculares e de células de Hürtle. O câncer medular de tireoide é responsável por cerca de 6% dos cânceres de tireoide (20% a 30% deles ocorrem em uma base familiar, incluindo NEM2A e NEM2B). O carcinoma anaplásico é um tumor agressivo, mas responde por menos de 1% dos carcinomas da tireoide nos Estados Unidos. O prognóstico espelha a incidência em que o câncer papilífero, que é a malignidade mais comum da tireoide, geralmente também tem um bom prognóstico, enquanto o câncer anaplásico é muito menos comum e tem um prognóstico sombrio.

Oncogênese Tireóidea

Alterações Genéticas

Os processos genéticos que levam à neoplasia tireóidea incluem duas importantes categorias, os proto-oncogenes mutantes, que resultam na alteração da produção de proteína e no crescimento acelerado e perda de função dos genes de supressão do crescimento, permitindo o crescimento celular desregulado. A maioria dessas anormalidades genéticas é adquirida, mas acredita-se que entre 5% e 10% dos cânceres papilíferos da tireoide são familiares.[21] Vários oncogenes conhecidos têm sido associados com tumores da tireoide, mas poucos estão limitados a doenças malignas tireóideas. O modelo para oncogenes que causam câncer folicular e papilífero não é bem compreendido; parece que pelo menos três categorias de genes de localizações ou ações são importantes (Fig. 38-15; Tabela 38-3).

Tabela 38-3

Principais Genes Envolvidos na Oncogênese Tireóidea: Classificação, Tipos de Tumor e Prevalência

GENES	TIPO HISTOLÓGICO	PREVALÊNCIA (%)	COMENTÁRIOS
Receptor			
TSH	Adenoma folicular autônomo	3-82	Mutações de ativação de TSH não oncogênicas
TRK	CPT	6-20	Receptor de tirosina quinase, mutação somática ausente em neoplasmas benignos da tireoide
CPT RET	CPT	2,5-85, maior exposição à radiação	Receptor de tirosina quinase, mutação somática; maior prevalência com exposição à radiação; possivelmente associados a tumores mais agressivos; foram identificados cinco subtipos quiméricos
Met	CPT, FTC	~ 75 CPT	Receptor de tirosina quinase, mutação somática
		~ 25 CFT	Possivelmente associados a tumores agressivos
			Principalmente no CPT e CTD pouco diferenciado
c-erb-2	CPT	~ 50 CPT	Atividade de tirosina quinase, semelhante ao receptor do fator de crescimento epidérmico
			No CPT, mas não é "overamplified" de oncogene
Proteínas de Transdução de Sinais			
ras	CPT, CFT, CCH, adenoma folicular autônomo	7-92 (~ 30 global)	Evento inicial na carcinogênese; pode estar associada a CPT agressivo
gsp	Adenoma folicular autônomo	7-28	Evento inicial na carcinogênese; frequência semelhante em neoplasias benignas e malignas da tireoide; mutações *ras* e *gsp* coexistentes no mesmo tumor podem estar associadas a CTD agressivo
Genes de Supressores de Tumor e Oncogenes Nucleares			
PAX8-PPAR y	CFT	75	A presença dessa oncoproteína de fusão pode ser utilizada para diferenciar adenoma folicular de carcinoma
p53	CTD mal-direcionado, CAT	~75	Imuno-histoquímica de p53 pode ser preditiva de agressividade do tumor; acredita-se que ocorra como evento genético tardiamente na carcinogênese da tireoide
PTEN	Adenoma folicular benigno, raramente em CTD	26 dos benignos, 6 dos malignos	Incidência mais alta em tumores benignos do que nos malignos questiona a presença de tumor de uma sequência adenomatocarcinoma estrita

De Kebebew E: Thyroid oncogenesis. In Clark OH (ed): Textbook of Endocrine Surgery, 2ª ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 289.

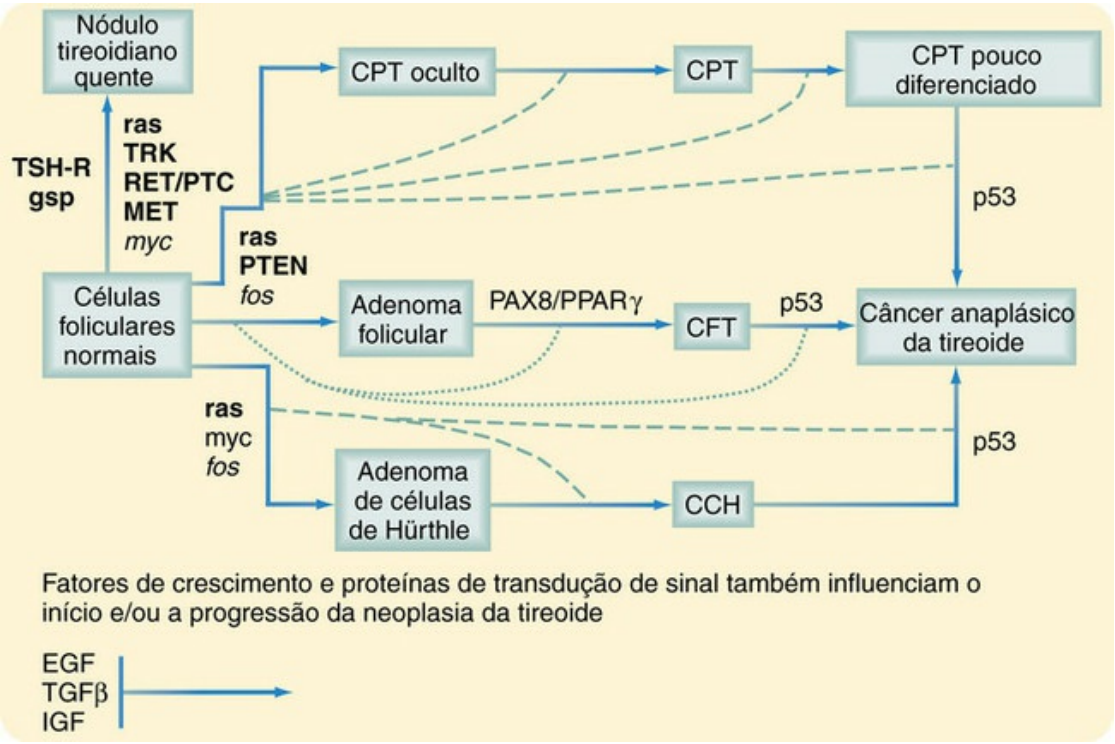


FIGURA 38-15 Eventos genéticos que ocorrem na oncogênese tireóidea (os eventos principais estão realçados em negrito). As *linhas tracejadas* e *pontilhadas* definidas para tipo histológico de câncer tireóideo indicam que a progressão de adenoma para carcinoma não é necessariamente a sequência de progressão na carcinogênese. *FCE*, fator de crescimento epidérmico; *CFT*, carcinoma folicular da tireoide; *CCH*, carcinoma de células de Hürthle; *IGF*, fator de crescimento semelhante à insulina; *PPARγ*, receptor γ ativado por proliferador peroxissoma; *CPT*, carcinoma papilífero da tireoide; *TGFβ*, fator transformador do crescimento-β; *TSH-R*, recepor de hormônio estimulador da tireoide. (De Kebebew E: Thyroid oncogenesis. In Clark OH [ed]: Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 289.).

As alterações genéticas que levam à ativação constitutiva da via da proteína ativada por mitógeno (MAPK) quinase são comuns em carcinoma papilífero. Este é um efeito corrente numa via que inclui as proteínas transmembranas RET e NTRK1. Mutações no RET e NTRK1 tirosina quinases resultam em produtos quiméricos, conhecidos como CPT-RET e TRK, respectivamente. Esses rearranjos ocorrem em até 40% dos carcinomas papilíferos esporádicos e podem estar associados a um prognóstico menos favorável.[26]

O proto-oncogene *CPT-RET* tem recebido talvez a maior atenção em estudos de gênese tumoral da tireoide e está bem caracterizado.[27] O proto-oncogene *CPT-RET* codifica para a membrana do receptor tirosina quinase e é a alteração genética mais frequente no câncer de tireoide papilar (CTP), apesar da ausência da proteína RET produzida em células foliculares da tireoide normal. Este proto-oncogene pode estar envolvido na diferenciação das células neuronais. As células originárias da crista neural parecem apresentar maior expressão desse oncogene, visto que têm sido encontradas em neuroblastomas, em feocromocitomas e em tecido do câncer medular da tireoide (CMT). As alterações nesse sistema ocasionalmente resultam em anormalidades de desenvolvimento em alguns outros tecidos neuronais, incluindo paciente com doença de Hirschsprung. A expressão do oncogene *RET* é predominantemente encontrada em tecidos malignos. Ela não foi detectada de forma substancial nos processos de doença não maligna da tireoide. Tumores tireoidianos que expressam este oncogene podem ter uma predileção por metástases distantes. Além disso, o proto-oncogene *RET* está associado a uma alta frequência de mutações em pacientes com NEM2A, e a análise genética para esta mutação permite diagnóstico seguro

em crianças antes do aparecimento clínico de CMT.

O caminho do *RET* e mutações *NTRK1* inclui RAS, BRAF, MEK e, finalmente, a ativação de MAPK. De todas as isoformas dessa quinase RAF, o tipo B (BRAF) é aparentemente o mais importante estimulador de sinalização de MAPK. A BRAF está implicada no PTC e foi observada em câncer anaplásico da tireoide, mas não no CFT. A prevalência de mutações BRAF é maior na variante de células altas PTC. Mutações ativadoras de *BRAF* induzem a MAPK e iniciam a transformação maligna. Vários grupos relataram que mutações *BRAF* são encontradas em até 70% das amostras operatórias CPT. Cohen *et al.*[28] encontraram uma concordância de 94% na avaliação de amostras pré- operatórias de PAAF com resultados pós-operatórios em casos de câncer papilífero documentados.[29] Xing *et al.*[29] descobriram que o gene *BRAF* está associado a uma maior probabilidade de recorrência tumoral pós-operatória, invasão extratireoidiana e metástases linfonodais. Curiosamente, mutações *BRAF* parecem ser menos comuns no CPT na infância, que geralmente também têm um prognóstico mais favorável.[30] Recentemente, uma experiência com testes de amostras pré-operatórias de PAAF para mutações *BRAF* em pacientes com PTC demonstrou uma associação significativa da mutação *BRAF* com comportamento clinicopatológico pior do CPT.[31] Isso pode ser útil na definição da extensão da cirurgia, com base na estratificação de risco pré-operatório.

A família do gene *ras* codifica o sinal de transdução das proteínas G que desempenham um papel importante na regulação do crescimento celular e diferenciação. A ativação mutacional deste oncogene resulta na produção de uma forma inativa de uma enzima (guanosina trifosfatase) que é ineficaz na inativação da degradação proteica. Até 40% dos tumores da tireoide podem ter um dos três genes *ras* em mutações pontuais (H-*ras,* K-*ras* ou N-*ras*), e mutações podem ocorrer em neoplasias benignas e malignas da tireoide, incluindo adenomas foliculares, cânceres papilares com variantes foliculares e câncer folicular.[32] Pacientes que vivem em áreas deficientes em iodo podem ter uma incidência de mutações *ras* ligeiramente menor em comparação com aqueles das áreas suficientes de iodo. As mutações K-*ras* aparecem com maior frequência nos cânceres papilíferos induzidos pela radiação. O câncer folicular com mutações *ras* é mais agressivo que aqueles sem mutações *ras* e também podem ser encontrados em cânceres indiferenciados ou anaplásicos da tireoide.[33] Parece que a oncogênese tumoral pode ter fatores relacionados não só à prevalência de certas mutações, mas também a outros fatores genéticos, bem como ambientais, como a disponibilidade de iodo.

Genes supressores de tumor também desempenham um papel no câncer tireóideo. A perda da função do gene supressor tumoral *p53* é uma das alterações genéticas mais comuns observadas em todos os cânceres humanos e está associada à exposição à radiação. O produto do gene *p53* desempenha um papel importante na progressão do ciclo celular. Mutações inativadoras do *p53* parecem estar associadas com CPT mais agressivo e CFT e são eventos tardios na progressão do câncer de tireoide; eles têm sido associados ao desenvolvimento de câncer tireoidiano anaplásico.[34]

Radiação Ionizante

A radiação ionizante pode causar mutações genéticas que levam à transformação maligna. Essa associação é muito mais forte para câncer de tireoide do que para outras doenças malignas, e a radiação é o fator de risco ambiental mais bem reconhecido para câncer tireóideo. O risco de desenvolver câncer de tireoide após exposição à radiação é maior em pessoas expostas durante a infância e aumenta com altas doses de radiação na tireoide. Isso é verdade para exposição à radiação ionizante usada para fins medicinais e exposições ambientais. A associação com a radioterapia é muito mais forte com o câncer papilífero do que para o câncer folicular.

O uso da radiação por feixe externo em crianças e em jovens adultos nas décadas de 1950 e 1960 para o tratamento da acne e da tonsilite demonstrou resultar em um aumento da incidência de carcinoma bem-diferenciado (geralmente papilífero) em qualquer época, geralmente 5 anos depois da exposição. Adicionalmente, os pacientes que receberam radiação externa por câncer de partes moles, tal como linfoma de Hodgkin, apresentam maior incidência de nódulos da tireoide e de câncer (aproximadamente 30% a 35% dos expostos). Exposições ambientais agudas, tais como aquelas vistas no evento nuclear de Chernobyl, também têm impacto significativo. A incidência de câncer de tireoide em crianças em algumas áreas afetadas por Chernobyl alcançou 100 vezes mais do que aquela observada antes do acidente.[35]

Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero é a mais comum das neoplasias da tireoide e está geralmente associado com um

excelente prognóstico, particularmente em pacientes jovens do sexo feminino. Dos carcinomas da tireoide, 70% a 80% dos diagnosticados são carcinomas papilíferos. A incidência de carcinoma bem-diferenciado da tireoide, particularmente CPT, aumentou 189% nos Estados Unidos entre 1973 e 2003. Este é o mais rápido aumento na incidência de qualquer câncer nos Estados Unidos.[25] Acredita-se que essa incidência aumentada seja pelo menos parcialmente o resultado do avanço da detecção de cânceres papilíferos pequenos anteriormente desconhecidos, embora outros fatores como a exposição ambiental não possam ser excluídos. O câncer papilífero realmente pode ocorrer muito mais comumente do que é diagnosticado, conforme mostram séries com autópsias que descrevem pequenos cânceres papilíferos (<1 cm) em cerca de 30% das pessoas que morreram de outras causas. Isto sugere que pequenos cânceres papilíferos podem ter significância clínica mínima.

O mais importante fator de risco para câncer papilífero é a exposição à radiação na infância de fontes médicas ou ambientais. Outros fatores de risco para câncer papilífero de tireoide incluem uma história de câncer de tireoide em um parente e a presença de síndromes familiares que incluem o câncer de tireoide, tais como a síndrome de Werner, polipose familiar e complexo de Carney. O câncer papilífero ocorre em uma proporção mulher-homem de 2,5: 1 e o pico de incidência ocorre entre as idades de 30 a 50 anos.

Classificação Patológica

O diagnóstico patológico do carcinoma papilífero depende dos achados da citomorfologia papilar já bem conhecidos. A morfologia celular individual pode ser usada para fazer o diagnóstico do carcinoma papilífero e, por essa razão, o diagnóstico pode ser feito definitivamente com base na citologia da PAAF. Os achados de câncer papilífero obtidos pela PAAF incluem corpúsculos de inclusão intranuclear e fendas celulares (Fig. 38-12). Além disso, o achado de grumos de células calcificadas, conhecidos como corpos psamomatosos, é diagnóstico para carcinoma papilífero. A neoplasia pode formar folículos bem definidos com mínima arquitetura papilar. O último grupo é classificado como variante folicular do carcinoma papilífero e constitui cerca de 10% dos cânceres papilíferos. O carcinoma papilífero clássico e a variante folicular do carcinoma papilífero têm prognósticos similares.

Outros subtipos de carcinoma papilífero incluem os carcinomas de células insulares e aqueles com células colunares altas que são mais agressivos no seu comportamento biológico. Embora esses subtipos sejam raros, tendem a ocorrer em pacientes idosos, e o prognóstico é previsivelmente pior para esses grupos. Esses últimos grupos representam talvez menos de 1% dentre todos os carcinomas papilíferos (Fig. 38-16).

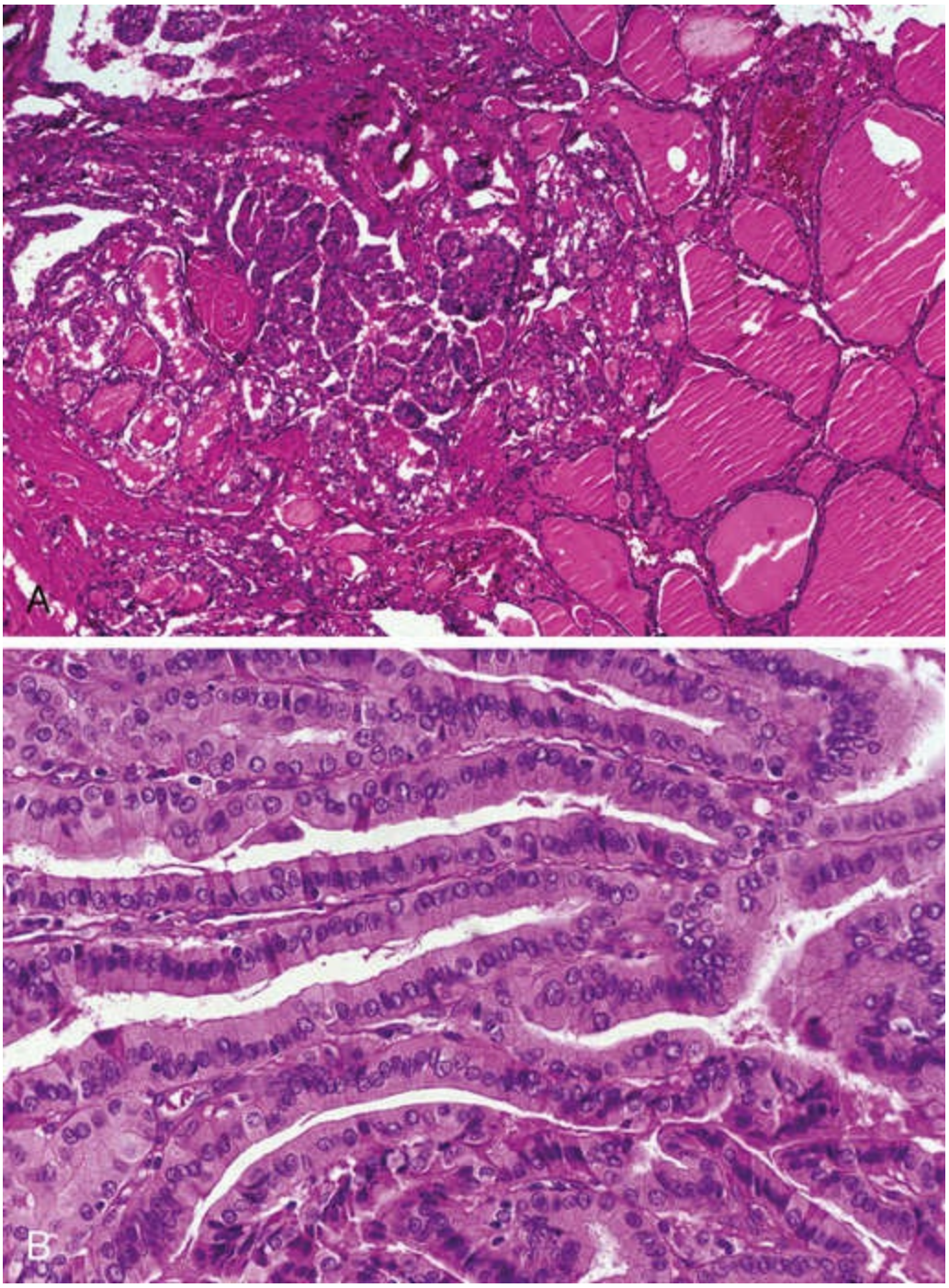


FIGURA 38-16 **A**, Massa tireoidiana mostrando projeções de papilas consistentes com carcinoma papilífero (H&E, 100 ×). **B**, Carcinoma papilífero mostrando células com relação altura/largura aumentada em fileira única de células. É também chamado de variante de células altas de carcinoma papilífero, que está associado a um pior prognóstico do que câncer papilífero bem-diferenciado (coloração H&E, 400 ×).

Aspectos Clínicos

O câncer papilífero em geral se apresenta como um nódulo tireoidiano e sua avaliação já foi descrita anteriormente. No entanto, um número crescente de nódulos tireoidianos atualmente vem sendo descoberto incidentalmente nos exames de imagem. As características clínicas suspeitas de malignidade incluem massas firmes e indolores, fixação a estruturas vizinhas, rouquidão associada, adenopatia

ipsolateral e presença de fatores de risco descritos. Os cânceres papilares podem ser parcialmente císticos na ultrassonografia. Ocasionalmente, um câncer papilífero metastático pode apresentar-se como uma massa indolor lateral do pescoço que é confirmada como câncer de tireoide metastático linfonodal, mesmo com um exame normal da tireoide. O exame minucioso da cabeça e pescoço, muitas vezes auxiliado pela ultrassonografia de consultório, permite a caracterização da massa e a PAAF é geralmente indicada.

A maioria dos pacientes com carcinoma papilífero pode esperar um excelente prognóstico, com taxa de sobrevida aproximando-se de 95% após 10 anos para os estágios mais favoráveis. Entretanto, vários fatores na apresentação clínica e no estadiamento patológico podem alterar o prognóstico (Tabela 38-4). Cady *et al.*,[29] em 1979, foram pioneiros na elaboração de um sistema de escores clínicos e descreveram um estudo de 30 anos sobre um grupo de pacientes, na tentativa de classificá-los em grupos estratificados de riscos. Esses estudos descreveram o AMES Clinical Scoring System com base na idade (***a**ge)*, ***m**etástases* a distância, ***e**xtensão* do tumor primário e tamanho do tumor primário (***s**ize)*. Hay e associados[37] relataram a experiência da Mayo Clinic e desenvolveram a sua própria escala, a AGES, com base na idade (***a**ge), **g**rau* patológico do tumor, a ***e**xtensão* e o tamanho do tumor primário (***s**ize)*. Ambos os sistemas de pontuação clínica da AMES e AGES provaram ser benéficos em predizer o prognóstico dos cânceres papilíferos e foliculares (Tabela 38-4).

Tabela 38-4

Classificação de Risco do Prognóstico para Pacientes com Câncer de Tireoide Bem-diferenciado (AMES ou AGES)

	Risco	
PARÂMETRO	**BAIXO**	**ALTO**
Idade (anos)	<40	>40
Gênero	Feminino	Masculino
Extensão	Não há extensão local, é intratireoidiano, sem invasão capsular	Invasão capsular, extensão extratireoidiana
Metástase	Nenhum	Regionais ou distantes
Tamanho	<2 cm	>4 cm
Grau	Bem-diferenciado	Pouco diferenciado

AGES, idade, grau de diferenciação patológica do tumor, extensão e tamanho do tumor primário; AMES, idade, metástases a distância, extensão do tumor primário e tamanho do tumor primário.

A idade no momento do diagnóstico é o fator prognóstico mais importante no câncer de tireoide bem-diferenciado. O diagnóstico em uma idade abaixo de 40 anos está associado à excelente sobrevida. As mulheres podem estender esse limite para 50 anos de idade. Também, a ausência de metástases a distância e o tamanho menor que 4 cm no momento do início do tratamento são importantes preditores positivos. Mesmo pacientes com disseminação para os pulmões ainda têm sobrevida significativa de até 50% em 10 anos; entretanto, aqueles com metástases cerebrais apresentam uma sobrevida média de 1 ano. O tumor primário maior que 4 cm e com extensão extracapsular da lesão para os tecidos adjacentes aumentam o risco de mortalidade. Pequenos tumores geralmente apresentam um excelente prognóstico, mas podem apresentar recorrência clinicamente evidente. O impacto de metástases linfáticas sobre o prognóstico depende da idade do paciente. Em uma grande série em pacientes mais jovens (<45 anos), a presença de metástases linfonodais não teve nenhum efeito sobre a excelente sobrevida global, mas naqueles pacientes com mais de 45 anos, a presença de metástases linfonodais aumentou o risco de morte em 46%.[38]

A multicentricidade pode ser observada em até 70% dos pacientes com carcinoma papilífero e pode se dever a metástases intraglandulares ou múltiplos tumores primários. Além disso, as metástases para linfonodos cervicais são comuns, particularmente em crianças, que têm uma incidência de até 50% da doença linfonodal clinicamente detectável e próxima de 90% de taxa com doença nodal microscopicamente detectável no momento da apresentação inicial; entretanto, isso não influi na mortalidade. A presença de metástases para linfonodos no carcinoma papilífero primário exclusivamante intratireoidiano completamente contido também não afeta a sobrevida a longo prazo. Se houver extensão macro ou microscópica de um carcinoma papilífero primário através da cápsula da tireoide, um prognóstico ruim e, possivelmente, uma taxa mais alta de metástases para linfonodos podem ser

esperados.[39,40] Como as metástases multicêntricas e linfonodais são frequentes, um ultrassom detalhado e completo das bacias linfonodais centrais e laterais do pescoço e da tireoide deve ser realizado antes da tireoidectomia para os casos de malignidade conhecida ou suspeita.[7] Embora câncer papilífero caracteristicamente se dissemine pela via linfática, metástases a distância podem ocorrer e estão presentes em 3% a 5% dos pacientes no momento do diagnóstico. Os dois locais mais comuns de disseminação são pulmões e ossos.

Estudos da ploidia do DNA têm sido usados para avaliar o prognóstico clínico. Acreditava-se que o aumento do DNA nuclear (aneuploidia) elevava o risco de mortalidade. No entanto, não existe um consenso universal sobre este conceito. Informações sobre a ploidia do DNA podem ter algumas implicações para o prognóstico, mas não têm nenhum impacto definitivo na terapêutica.

Tratamento

O tratamento primário do câncer da tireoide diferenciado, incluindo câncer de tireoide papilífero e folicular, é a ablação cirúrgica. Na tomada de decisão cirúrgica, entram diversos fatores. Como observado, embora os cânceres bem-diferenciados geralmente tenham um bom prognóstico, existem altas taxas de multicentricidade dentro da tireoide e altas taxas de metástases linfonodais, e a recorrência não é infrequente. Embora as ressecções mais agressivas da tireoide e cadeias linfáticas exponham o paciente à morbidade potencialmente maior, elas facilitam a radioiodoterapia, a supressão de tiroxina e a vigilância. Com essas considerações em mente, os objetivos da terapia incluem os seguintes: (1) remover o tumor primário e os linfonodos cervicais envolvidos; (2) minimizar o tratamento relacionado à morbidade; (3) estadiar a doença com precisão; (4) facilitar radioiodoterapia pós- operatória, se necessário; (5) permitir a vigilância correta de longo prazo; e (6) minimizar o risco de recorrência ou metástases.[7]

As opções cirúrgicas adequadas e a terminologia para câncer tireóideo conhecido ou suspeitado incluem as seguintes: (1) hemitireoicetomia ou lobectomia, com ou sem istimectomia; (2) tireoidectomia quase total, definida por sobra de menos de 1 g de tecido adjacente ao nervo laríngeo recorrente próximo ao ligamento de Berry em um lado; e (3) a tireoidectomia total, definida pela remoção de todo tecido tireoidiano visível. A nodulectomia ou deixar mais de 1 g de tecido tireoidiano em uma tireoidectomia subtotal não são consideradas opções cirúrgicas adequadas para câncer tireóideo (Tabela 38-5).[7] As vantagens da tireoidectomia total ou quase total incluem o uso eficiente de radionuclídeos no tratamento pós-operatório. Evidentemente, se existir tireoide residual, a radioablação é muito menos eficaz e requer uma dosagem maior. As vantagens de um procedimento menor que a tireoidectomia total ou quase total são os índices mais baixos de lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatireoidismo.

Tabela 38-5

Indicações para Procedimentos Intervencionistas

PROCEDIMENTO	VANTAGEM	DESVANTAGENS E COMPLICAÇÕES	INDICAÇÃO
PAAF	Diagnóstico preciso de malignidade	Não pode confirmar o diagnóstico benigno; hemorragia capsular	Diagnóstico do tecido do nódulo sólido determinado por ultrassom; resultado diagnóstico prévio
Biópsia aberta	Visualização direta	Requer uma sala de cirurgia, anestesia geral possivelmente	Caso complexo em que PAAF não deu um diagnóstico
Nodulectomia (menos que uma lobectomia)	Nenhuma	Dificulta a segunda operação para lobectomia completa, se diagnosticado câncer	Nenhuma
Lobectomia (com istmectomia)	Taxas menores de hipocalcemia e lesões dos nervos	Pode exigir tireoidectomia completa, se o câncer for diagnosticado	Forte suspeita de doença benigna; CPT bem-diferenciado de baixo risco, <1 cm
Tireoidectomia quase total	Taxas menores de hipocalcemia e lesões dos nervos	Possível recorrência em tecido tireoidiano residual	Doença multinodular benigna; pequeno nódulo no lado da lobectomia completa; hipertireoidismo
Tireoidectomia total	Uso pós-operatório de I31 mais eficaz; uso de níveis de tireoglobulina para recorrência	Maior taxa de hipocalcemia e lesões dos nervos	Doença multinodular extensa; hipertireoidismo; câncer de tireoide > 1 cm (linfonodos não palpáveis)
Dissecção radical modificada dos linfonodos	Redução da taxa de recorrência	Lesão do XII nervo craniano; perda da sensibilidade da orelha e área cervical lateral; fistula do ducto torácico (esquerda) e linfocele; síndrome de Horner	Adenopatia palpável ou ultrassom-positivo com diagnóstico de CPT CFT ou câncer medular
Esternotomia mediana	Exposição do conteúdo mediastinal	Sangramento; não consolidação do esterno (se esternotomia completa); aumento da permanência hospitalar	Extensão do tumor para o mediastino anterior; impossibilidade de mobilizar um grande bócio subesternal
Dissecção de linfonodos cervicais centrais (nível VI)	Diminuição do risco de recorrência	Risco aumentado de hipocalcemia e lesão do nervo	Carcinoma medular; adenopatia palpável ou ultrassom-positivo com diagnóstico de CPT ou CFT

Para pacientes que não têm câncer tireoidiano comprovado por biópsia, a opção cirúrgica selecionada deve considerar a probabilidade de câncer com seu potencial de morbidade. Quando houver maior probabilidade de malignidade, os pacientes com nódulos não diagnosticados devem ser submetidos a tireoidectomia total ou quase total como sua ressecção inicial: é o caso dos pacientes com tumores maiores que 4 cm, aqueles com atipias acentuadas na biópsia, aqueles com suspeita de câncer papilífero após PAAF, aqueles com história familiar de câncer de tireoide, pacientes com história de exposição à radiação e homens com mais de 50 anos. Em pacientes sem esses achados de alto risco e sem um diagnóstico de malignidade, a lobectomia da tireoide é uma ressecção inicial adequada e serve como uma biópsia.[7]

Cânceres papilíferos menores que 1 cm de diâmetro são definidos como microcarcinoma. Em pacientes que têm diagnóstico citológico e imagem de um microcarcinoma papilífero intratireoidiano solitário, sem linfonodos cervicais clinicamente envolvidos e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço, uma lobectomia tireoidiana unilateral e istmectomia são ressecções apropriadas. Pacientes com um câncer papilífero de tireoide diagnosticado maior que 1 cm ou menor que 1 cm com doença linfonodal clinicamente positiva, multicentricidade ou uma história de radioterapia da cabeça e pescoço, a ressecção inicial deve ser uma tireoidectomia total ou quase total, que provavelmente será seguida de radioablação.[7]

O tratamento dos linfonodos regionais das bacias central e laterais tem sido um tópico de intenso debate na literatura multidisciplinar. As regiões linfonodais anatomicamente definidas do pescoço central e lateral são mostradas na Figura 38-3. Embora alguns grupos de pacientes, particularmente aqueles com menos de 45 anos, pareçam não sofrer impacto prognóstico significativo quanto à disseminação linfática, registros de grandes estudos mostraram que em todos os pacientes com câncer de tireoide papilar, há uma redução estatisticamente significativa na sobrevida a longo prazo em pacientes com metástases linfáticas em comparação com aqueles sem.[41] Portanto, atualmente se recomenda que todos os pacientes com suspeição ou câncer papilífero confirmado façam um exame físico completo e completa ultrassonografia

bem detalhada com ênfase nas regiões central e laterais do pescoço antes da ressecção da lesão da tireoide. Se for detectada adenopatia clinicamente positiva na região central, a linfadenectomia terapêutica cervical central deve ser realizada no momento da tireoidectomia total ou quase total. Há uma tendência emergente de que dissecção profilática do nível VI deva ser rotineiramente realizada, mesmo em pacientes com linfonodos clinicamente não envolvidos, mas este continua sendo um assunto de debate. Aqueles que defendem esta prática observaram que há uma frequência elevada de disseminação linfonodal clinicamente negativa mas patologicamente positiva e que alguns estudos relatam a menores taxas de recorrência da doença após a dissecção cervical central de rotina.[42] Por outro lado, outros estudos encontraram uma taxa mais alta de hipocalcemia transitória, hipoparatireoidismo permanente e lesão do nervo e nenhuma evidência de benefícios após a dissecção cervical central profilática.[7,43]

Da mesma forma, a abordagem das bacias linfonodais laterais do pescoço tem sido outro tópico de debate. Atualmente, o consenso autoriza a prática da dissecção cervical lateral ipsolateral terapêutica para pacientes que têm doença cervical metastática lateral comprovada por biópsia. Isso deve ser realizado como uma seleção formal de uma ressecção linfonodal de definido nível, em vez de remoção isolada do linfonodo envolvido.[7] Estudos mostraram que apesar de uma taxa de quase 30% de micrometástases em linfonodos laterais, há pouco benefício na dissecção cervical lateral profilática para linfonodos clinicamente negativos.[43]

Não é infrequente diagnosticar câncer bem-diferenciado da tireoide ou multicentricidade após completar uma lobectomia diagnóstica ou tireoidectomia total realizada quando acreditava-se que a doença fosse benigna, como bócio multinodular. Quando essa questão clínica se apresenta, a discussão passa a ser se a tireoidectomia deve ser completada e/ou a linfadenectomia deve ser realizada. Completar a tireoidectomia oferece o benefício da remoção total da doença multifocal, facilitando o tratamento com radioiodo e permitindo o acompanhamento com a determinação dos níveis séricos da Tg. A desvantagem é a reoperação, que implica o risco de complicações técnicas. As recomendações atuais são de que a tireoidectomia deve ser completada se a recomendação original fosse tireoidectomia total ou quase total se a patologia correta já fosse conhecida no pré-operatório. Em outras palavras, deve-se completar a tireoidectomia, exceto naqueles pacientes com tumores pequenos (<1 cm), unifocais, intratireoidianos, com linfonodos negativos e em outras formas de cânceres papilíferos de baixo risco. Em pacientes que atendem esses critérios de baixo risco, a lobectomia da tireoide pode ser considerada uma ressecção adequada e nenhuma outra intervenção cirúrgica é necessária.[7]

Para pacientes com doença de baixo risco, a ressecção cirúrgica geralmente resulta em excelentes taxas de sobrevida de 5 a 10 anos, superiores a 90%. Nas lesões maiores, a sobrevida poderá decrescer, especialmente em homens mais velhos, e a terapia pós-operatória com I^{131} tem sido defendida para aqueles com metástases conhecidas, extensão extratireoidiana, e tumores maiores que 4 cm.[7,35] A recorrência em linfonodos locais ou regionais depois da cirurgia inicial é tratada completando-se a tireoidectomia se houver tecido residual, associada à dissecção dos linfonodos regionais. O radioiodo poderá ser usado como terapia complementar. As metástases a distância são raras, porém têm mau prognóstico (Fig. 38-17). Pacientes submetidos à tireoidectomia necessitarão de reposição de hormônio tireoidiano exógeno, que também oferece a vantagem de suprimir o TSH e, portanto, suprimir um estímulo para o crescimento de cânceres diferenciados de tireoide.[7]

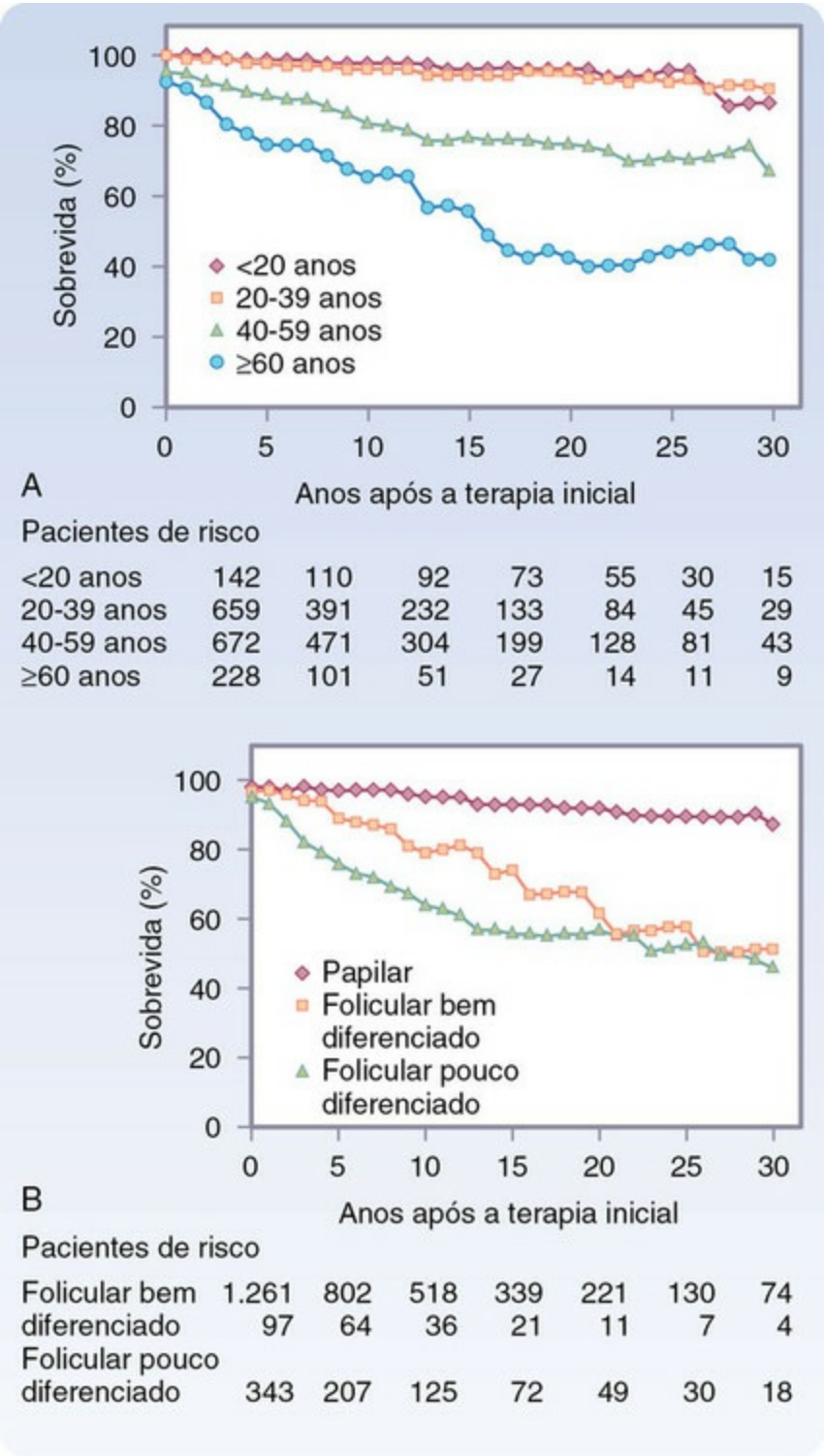


FIGURA 38-17 Taxas de sobrevida de 1.701 pacientes com carcinoma papilífero ou folicular (sem metástases a distância no momento do diagnóstico). As taxas globais de sobrevida foram de 82% aos 10 anos, de 72% aos 20 anos e de 60% aos 30 anos. Os pacientes foram acompanhados no Institut Gustav-Roussy, na França. **A,** Efeito da idade no momento do diagnóstico sobre a mortalidade para os grupos combinados. **B**, Taxa de sobrevida de acordo com o subtipo histológico. (De Schlumberger ML: Medical progress: Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 338:300, 1998. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A Mayo Clinic publicou séries de acompanhamento de pacientes com carcinoma papilífero desde 1940.[37] Nos primeiros 10 anos do estudo (1940-1949), a lobectomia era o procedimento primário e era realizada em cerca de 70% dos casos. Desde 1950, as tireoidectomias total ou quase total se tornaram essencialmente os procedimentos padrão e levaram a uma sobrevida maior que o grupo anterior. As taxas de mortalidade específica e de recorrência local permaneceram estáveis desde então e pelos últimos 50 anos do estudo, apesar do uso cada vez mais frequente da irradiação pós-operatória. Outros estudos mostraram um benefício da terapia com I^{131} no pós-operatório.

A presença de doença metastática a distância pode ser avaliada com radiografia de tórax, cintigrafia, TC e outras modalidades, conforme a suspeita clínica. Em pacientes após a tireoidectomia total, os níveis pós-operatórios de Tg podem ser seguidos para monitorar a recidiva, embora conhecer os níveis de Tg pré-operatória não seja necessário.[6,7,35]

Carcinoma Folicular

O câncer folicular da tireoide (CFT) é a segunda categoria de câncer bem-diferenciado e constitui cerca de 10% de todas as neoplasias malignas da tireoide. É uma doença que atinge uma população mais idosa em comparação com o câncer papilífero, tendo pico de incidência entre 40 e 60 anos de idade. Ele ocorre mais comumente em mulheres, com uma proporção de aproximadamente 3:1. Um subtipo de câncer folicular, conhecido como células de Hürthle, consiste em células oxifílicas e tende a ocorrer em pacientes idosos, geralmente de 60 a 75 anos de idade.[35,40] Parece haver uma maior incidência de câncer folicular em distribuições geográficas associadas à deficiência de iodo. Ao contrário do câncer papilífero, o tipo folicular não está fortemente associado à exposição radiativa.

Classificação Patológica

O CFT é uma neoplasia maligna do epitélio da tireoide, que pode apresentar-se com um amplo espectro de alterações microscópicas em qualquer parte, desde arquitetura folicular e função virtualmente normais até uma arquitetura celular bastante alterada. O diagnóstico histológico de câncer folicular depende da demonstração de células foliculares ocupando posições anormais, incluindo invasão capsular, linfática e vascular (Fig. 38-18). Se esses achados estão ausentes, o diagnóstico é de adenoma folicular benigno. Usando esses critérios, dois tipos de carcinoma folicular são habitualmente descritos: minimamente invasivo e extensamente invasivo. Há evidências crescentes de que a angioinvasão microscópica é um importante fator prognóstico.[44] É incomum o comprometimento dos linfonodos, o que ocorre em 10% dos pacientes. Este fato é um contraste com o carcinoma papilífero, que se caracteriza por uma taxa mais elevada de comprometimento dos linfonodos no momento da apresentação. Em pacientes com câncer folicular amplamente invasivo, é mais comum a disseminação distante, e pulmões, ossos e outros órgãos sólidos são frequentemente envolvidos (Fig. 38-19).[44]

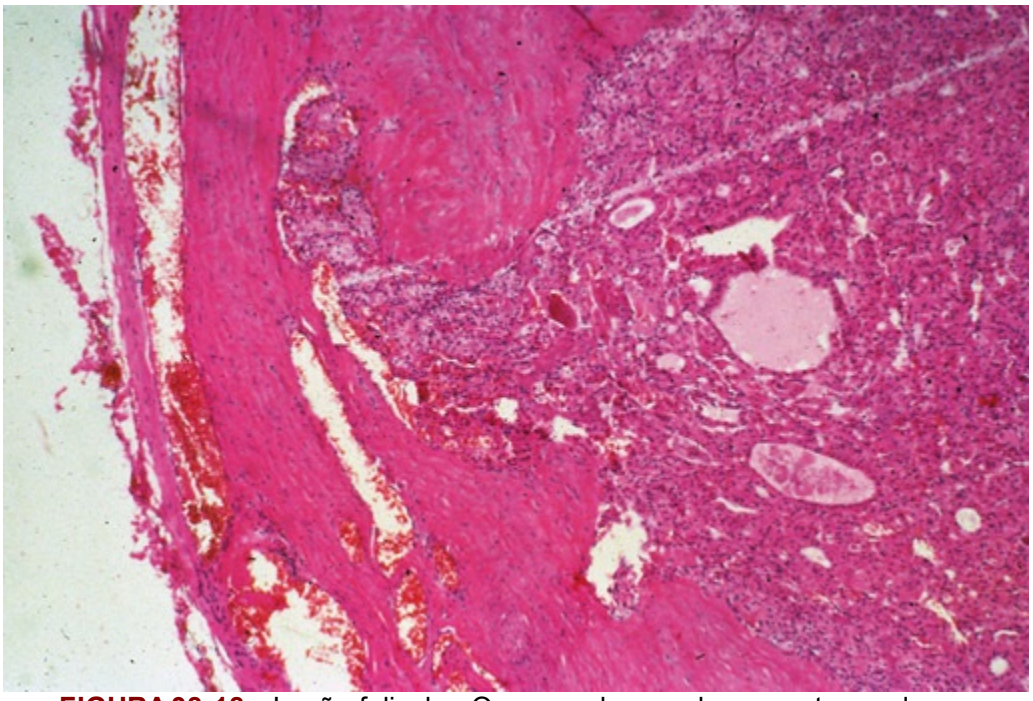


FIGURA 38-18 Lesão folicular. O exame de grande aumento revela invasão capsular pelas células foliculares, permitindo o diagnóstico de câncer folicular (coloração H&E, 100 ×).

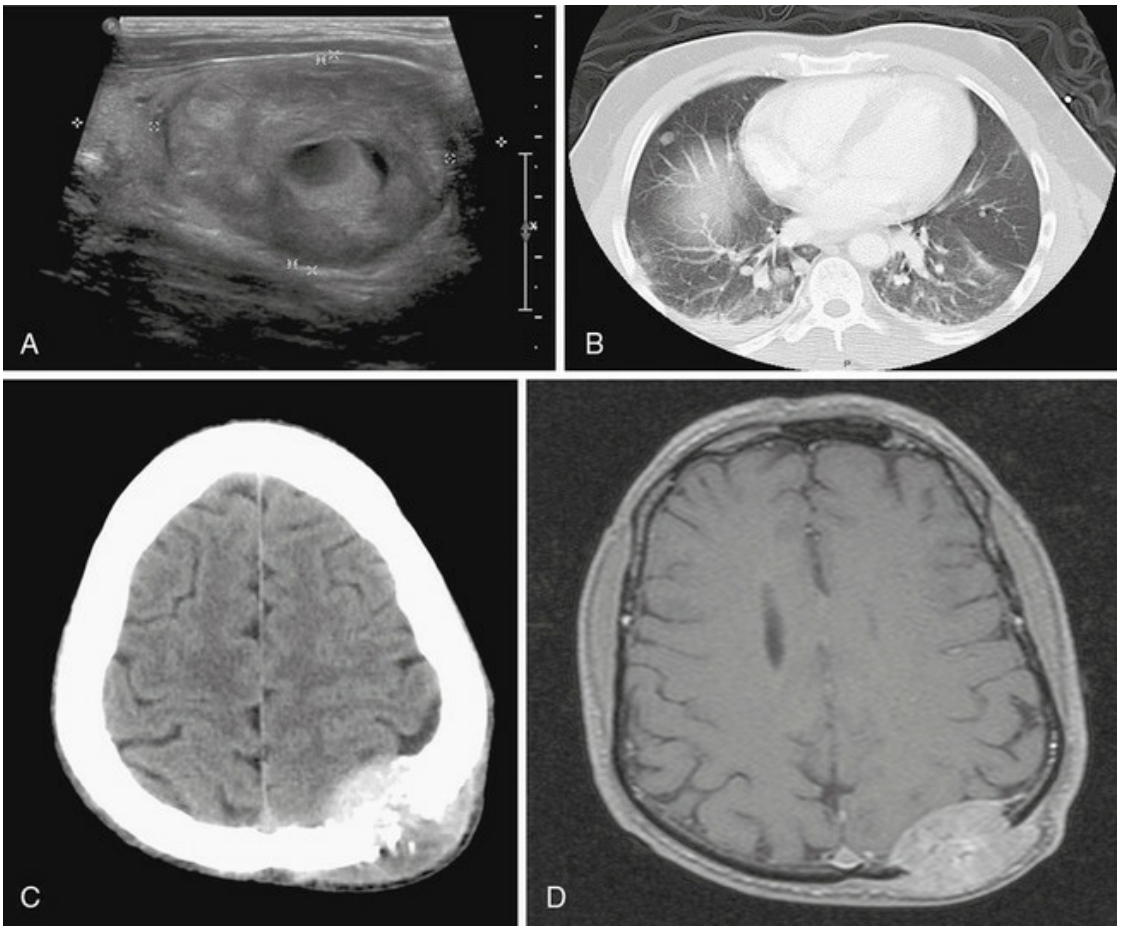


FIGURA 38-19 Câncer folicular metastático. Todas as imagens são do mesmo paciente. **A**, Ultrassom pré-operatório demonstra uma massa de 6,7 cm no lobo esquerdo da tireoide; patologia demonstrou câncer folicular. **B,** TC do tórax mostra múltiplas metástases pulmonares. **C,** TC de crânio mostra metástase óssea parietal esquerda. **D,** RM do crânio mostra metástase do osso parietal esquerdo com componente epidural e efeito da massa sobre o cérebro.

Aspectos Clínicos

O câncer folicular, como o papilífero, geralmente se manifesta como uma massa indolor na tireoide e é avaliado como descrito anteriormente. O câncer folicular e bócio multinodular podem coexistir até 10% dos casos. Embora os sinais de rouquidão e de fixação firme da massa na apresentação clínica sugiram doença avançada e mau prognóstico, essas circunstâncias são também minoria. Nesses casos, uma pesquisa quanto à extensão agressiva para a traqueia e metástases a distância, particularmente nos pacientes mais idosos, deverá ser investigada por TC ou RM do pescoço e do tórax [39] (Fig. 38-20).

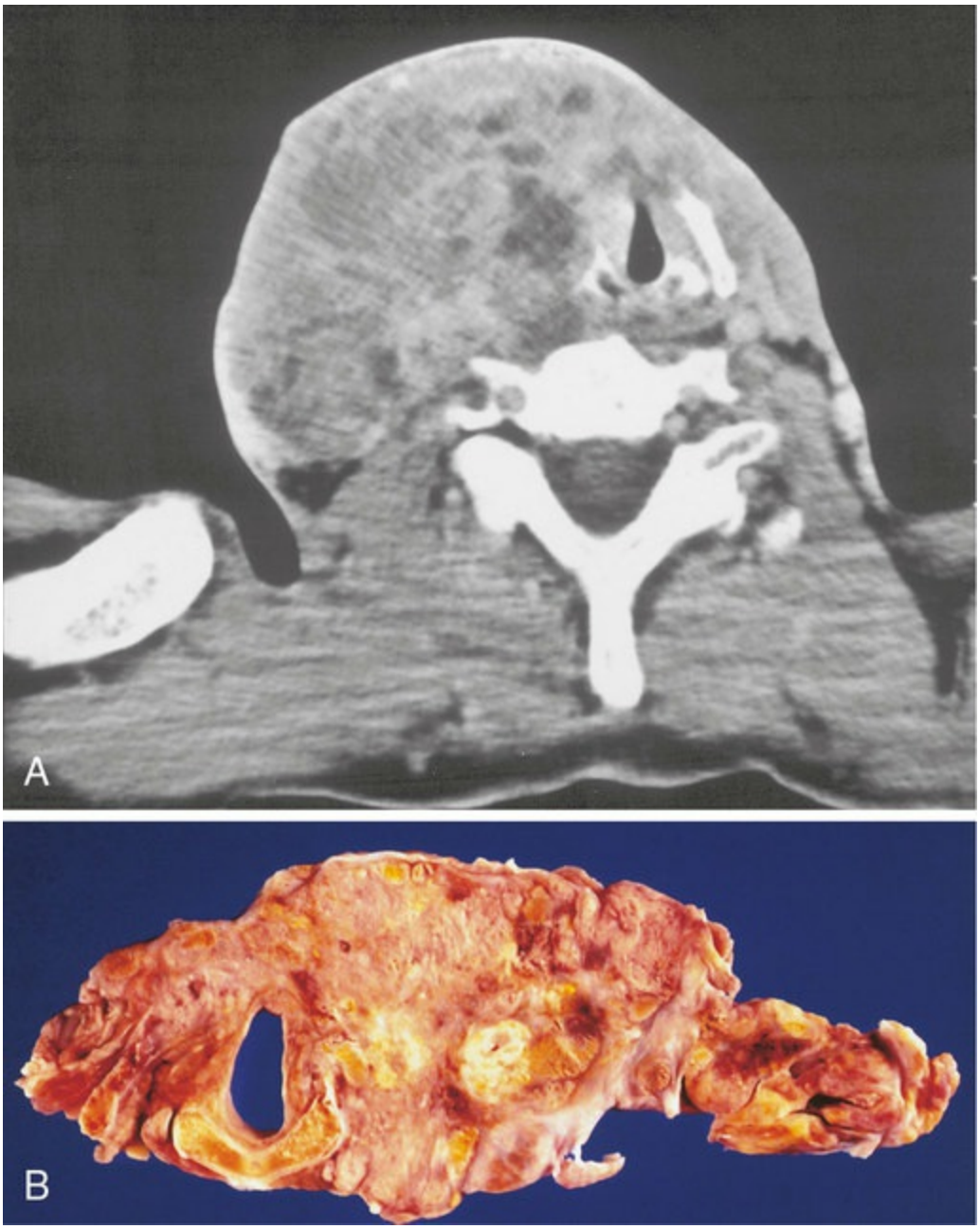


FIGURA 38-20 **A** e **B**, Rápido crescimento de massa tireoidiana em homem de 70 anos de idade. **(A)** TC demonstrando desvio da laringe e envolvimento lateral de ambas as veias jugulares. Esse paciente morreu em 6 meses em decorrência de carcinoma folicular de progressão rápida.

A investigação laboratorial geralmente revela um estado eutireóideo. A incidência de tireotoxicose em associação com câncer tireóideo, incluindo câncer folicular, é de aproximadamente 2%. As imagens pré-operatórias podem ter algum valor para avaliar a extensão da massa palpável. A ultrassonografia pode determinar o tamanho e a multicentricidade; entretanto, o CFT quase sempre se apresenta como uma massa solitária. A cintigrafia pode determinar se uma massa tem função ou é fria, embora uma minoria de nódulos frios na realidade se revele maligna.

Embora a citologia por PAAF seja importante na investigação de nódulos da tireoide, é de valor limitado no diagnóstico pré-operatório do câncer folicular. O diagnóstico de CFT requer a demonstração da invasão da cápsula, dos vasos sanguíneos ou linfáticos. Essas características ultraestruturais não podem ser determinadas na PAAF. Exames de congelação intraoperatória também têm sido notavelmente ineficazes para fazer um diagnóstico definitivo de câncer folicular.[17,20]

Ao contrário do câncer papilífero, o câncer folicular da tireoide normalmente atinge vias hematogênicas em 10% a 15% dos casos. Os locais mais comuns para depósitos metastáticos são lesões ósseas líticas e o pulmão (Fig. 38-19).

O prognóstico é menos favorável para câncer folicular do que para câncer papilífero e é melhor em pacientes jovens com invasão vascular ou capsular limitada. Como no câncer papilífero, a idade é o mais importante preditor de sobrevida, com uma sobrevida de 10 anos de 95% naqueles com menos de 40 anos e uma sobrevida de 10 anos de 80% entre 40 e 60 anos. Cânceres foliculares em pacientes mais velhos também respondem menos à terapia com iodo radioativo. O tamanho do tumor primário é um prognóstico indicador importante, embora, ao contrário do câncer papilífero, mesmo pequenos cânceres foliculares devam ser considerados clinicamente significativos.

Tratamento

O tratamento do carcinoma folicular é principalmente cirúrgico. O diagnóstico de carcinoma não pode ser determinado pela PAAF ou pelo exame intraoperatório de congelação. O cirurgião é induzido a escolher o tratamento mais eficaz de uma lesão folicular que, na ausência de características macroscópicas óbvias de malignidade e de CFT amplamente invasivo, tem mais probabilidade de ser uma lesão benigna. Se a lesão tem 2 cm ou menos e está bem contida em um lobo da tireoide, isto pode ser um argumento para lobectomia e istmectomia. Se a lesão for maior que 2 cm, o cirurgião pode realizar a tireoidectomia total. Se a lesão folicular for maior que 4 cm, o risco de câncer é maior que 50%, e a tireoidectomia total é uma escolha óbvia. Em geral, as recomendações para tratamento cirúrgico do câncer folicular espelham as de câncer papilífero (ver anteriormente). Também, como observado, neoplasias foliculares excisadas por lobectomia da tireoide podem vir a ser câncer folicular na patologia final. As recomendações atuais apoiam a complementação da tireoidectomia se a tireoidectomia total fosse a cirurgia indicada, caso o diagnóstico já estivesse confirmado no pré-operatório.[7]

O prognóstico após o tratamento do câncer folicular depende da idade. Os pacientes com menos de 40 anos têm o melhor prognóstico, aproximando-se de 95% aos 5 e 10 anos. Séries comparando o câncer folicular com o papilífero mostraram pior prognóstico para o câncer folicular, embora essa disparidade seja mais proeminente após 10 a 15 anos. O câncer folicular pouco diferenciado e o folicular bem-diferenciado apresentam taxas de sobrevida de 60% e 80%, respectivamente (Fig. 38-17).[39]

Tratamento Pós-operatório

A conduta pós-cirúrgica de cânceres bem-diferenciados de tireoide papilar e folicular envolve o uso de ablação com radioiodo e monitoramento a longo prazo de Tg. O I^{131} contém tanto alta energia (raios gama) como energia média (partículas beta), o que aumenta o efeito terapêutico.

A terapia de reposição hormonal geralmente é suspensa para que os pacientes tenham elevados níveis de TSH, tornando a tireoide ávida por iodo, maximizando o efeito do I^{131}.

Muitos estudos sugerem que a ablação pelo I^{131} reduz a mortalidade específica da doença em pacientes com tumores primários que medem mais de 1 cm.[35]

Se um paciente foi submetido à completa ablação da tireoide, os níveis pós-operatórios de Tg devem ser indetectáveis. O recente desenvolvimento do TSH recombinante humano redefiniu a eficácia da monitoração dos níveis de Tg estimulados como evidência de recorrência. É possível que o uso do TSH recombinante humano possa detectar recorrência tumoral mais cedo e permitir o tratamento precoce. Apesar desses avanços, o uso da Tg como marcador de recorrência tumoral permanece imperfeito.[8] Cerca de 15% a 30% de pacientes com carcinoma de tireoide têm anticorpos anti-Tg, o que compromete seriamente o uso da Tg como marcador tumoral.[45]

Carcinoma de Células de Hürthle

O carcinoma de células de Hürthle é um subtipo do CFT que lembra CFT, com semelhanças tanto no exame macro quanto no microscópico. O tumor encerra uma abundância de células oxifílicas, ou oncocíticas. Essas células são derivadas de células foliculares e têm abundante citoplasma acidófilo granuloso. Alguns estudos sugeriram que o carcinoma de células de Hürthle pode ter um prognóstico clínico pior do que o do CFT comum; entretanto, não existe acordo uniforme sobre esses achados. Carcinoma de células de Hürthle aparece em um grupo mais velho e é muito incomum em crianças.

Prognóstico e Tratamento

O carcinoma de células de Hürthle apresenta-se da mesma forma que as neoplasias de células foliculares. O uso da PAAF pré-operatória suscita muitos dos mesmos problemas, e o achado de células de Hürthle deixa em aberto a questão da invasão e do diagnóstico de malignidade. O tratamento é cirúrgico e segue os mesmos princípios gerais do fluxograma para neoplasia folicular. Há debate sobre se pacientes com predominância de células de Hürthle na PAAF de um nódulo tireoidiano dominante devem ser submetidos a tireoidectomia total, ou se a lobectomia pode ser apropriada.[46,47]

Ao contrário do câncer papilífero e folicular, a disseminação para os linfonodos locais no carcinome de células de Hürthle é um evento prognóstico ruim, e está associado com quase 70% de mortalidade. O carcinoma de células de Hürthle está associado a um prognóstico pior do que o CFT, que pode em parte ser causado por sua captação insuficiente de iodo, tornando assim a ablação com radioiodo menos eficaz. Há uma taxa significativamente mais alta de recorrência do que aquela observada na FTC.

Carcinoma Medular

O carcinoma medular da tireoide responde por 4% a 10% dos cânceres de tireoide. O tumor maligno se origina nas células parafoliculares C, que se encontram em maior quantidade nos polos superiores dos lobos da tireoide e são originárias da crista neural. O CMT ocorre mais comumente na forma esporádica (80%) e o restante como distúrbio autossômico dominante hereditário, como na NEM2A, NEM2B e câncer medular familiar de tireoide (CMTF). O CMTF é uma variante de NEM2A, que inclui o CMT, mas não outras características de NEM2A. O CMT que surge na NEM2A geralmente tem um resultado a longo prazo mais favorável do que aqueles que surgem em NEM2B ou CMT esporádico.[35,48]

Aspectos Clínicos

Um paciente com um carcinoma medular esporádico normalmente tem qualquer uma das duas manifestações: (1) uma massa palpável na tireoide que está presente na maioria dos casos e para a qual um diagnóstico pode ser feito com PAAF e com imuno-histoquímica; ou (2) o achado de um nível elevado de calcitonina. O excesso de secreção de calcitonina tem demonstrado ser um marcador eficiente para a presença de CMT, e a presença de uma massa e de um nível elevado de calcitonina é quase diagnóstica de CMT. No entanto, o achado de um nível de calcitonina basal na ausência de uma massa tireoidiana requer maior investigação, incluindo repetir a dosagem da calcitonina basal e exames estimulados pelo cálcio ou gastrina. Esse excesso de calcitonina não está clinicamente associado à hipocalcemia, mas pode, ainda que raramente, resultar em sintomas de diarreia e rubor em pacientes com doença avançada. O antígeno carcinoembrionário (CEA) também pode estar elevado em alguns CMT.

As síndromes NEM2 e CMTF envolvem diferentes mutações ativadoras de linhagem germinativa no protooncogene *RET*. Além disso, 40% a 50% das amostras de CMT esporádicas adquirem mutações *RET*. Pacientes com síndromes hereditárias de CMT inicialmente desenvolvem hiperplasia de células C, que é uma lesão pré-neoplásica nesses pacientes, embora a hiperplasia das células C tenha pouco ou nenhum potencial maligno em pacientes sem mutações *RET*. Por causa da alta penetrância de CMT e do desenvolvimento precoce de hiperplasia de células C e CMT, familiares de pacientes com NEM2 devem ser triados em uma idade precoce para proto-oncogene *RET*. Em famílias com NEM2B, testes de *RET* devem ser realizados logo após o nascimento e antes dos 5 anos.[48] A investigação desses pacientes inclui uma história familiar detalhada e aprofundada para indagar sobre as características de NEM2 no paciente e familiares (Fig. 38-21). Se o CMT é suspeito, a presença de outros componentes da síndrome NEM2 deve ser considerada; o cálcio sérico e níveis de catecolaminas urinárias devem ser medidos para avaliar hiperparatireoidismo e feocromocitoma. O feocromocitoma, em particular, deve ser excluído antes de considerar intervenções em pacientes com CMT.

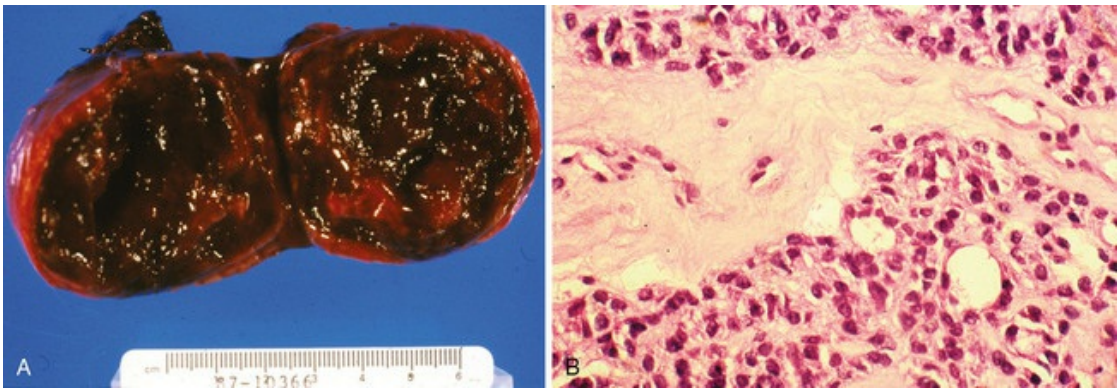


FIGURA 38-21 **A,** Esta massa solitária de 4 cm em um lobo da tireoide foi removida por tireoidectomia total. **B,** Células consistentes com carcinoma medular, com amiloide infiltrado (coloração H&E, 400 ×).

Tratamento

A maioria dos pacientes com CMT ou predisposição sindrômica para tal devem passar pelo menos por uma tireoidectomia total. A tireoidectomia permite a completa remoção da glândula e uma pesquisa para a multicentricidade. Enquanto no CMT esporádico a lesão geralmente está contida dentro de um lobo, no NEM2 a malignidade envolve a metade superior de ambos os lobos. Recomenda-se que pacientes com mutação *RET* NEM2B passem por tireoidectomia profilática no primeiro ano de vida. Outros pacientes com mutações germinativas devem ser submetidos a tireoidectomia profilática antes dos 5 anos, embora possa ser apropriado esperar além de 5 anos em mutações particulares. O nível de dissecção linfonodal VI pode ser relegado em pacientes NEM2B com menos de 1 ano e em pacientes com NEM2A e CMTF menores de 5 anos que são submetidos a tireoidectomia profilática, a menos que haja nódulos tireoidianos maiores que 5 mm, níveis elevados de calcitonina ou evidências de metástases para linfonodos.[48]

Mesmo na ausência de mutações na linhagem germinativa *RET*, os pacientes com CMT conhecido ou suspeitado sem evidência de doença avançada devem ser submetidos a tireoidectomia total com dissecção linfonodal nível VI profilática. A presença de metástases para linfonodos no compartimento central exige dissecção nodal bilateral do nível VI; as opiniões variam com relação à adição de uma dissecção cervical lateral no lado ipsolateral à doença nível VI. A presença de doença clínica ou detectável por ultrassom do pescoço lateral justifica a tireoidectomia total e a dissecção linfonodal de nível VI e do compartimento lateral. Se a avaliação pré-operatória revelar doença metastática a distância, a cirurgia menos agressiva no pescoço pode ser justificada para diminuir o risco de morbidade causada pelo hipoparatireoidismo e lesão do nervo laríngeo potencial. Entretanto, a cirurgia paliativa pode ser indicada para pacientes com dor no pescoço ou comprometimento das vias aéreas.[48]

Se o CMT é diagnosticado no pós-operatório de um paciente submetido a uma cirurgia menor que a tireoidectomia total, a intervenção cirúrgica posterior é indicada para completar a terapia, incluindo a realização da tireoidectomia e dissecção linfonodal, conforme indicado como se o diagnóstico tivesse sido feito no pré- -operatório. Uma exceção são os pacientes com um achado incidental de CMT em uma lobectomia da tireoide em que o CMT é esporádico e unifocal, não há nenhuma hiperplasia de células C, e o ultrassom do pescoço é normal, as margens cirúrgicas estão livres e o nível sérico de calcitonina está normal.[48]

Todas as tireoidectomias profiláticas para pacientes com mutações *RET* devem ser realizadas em centros experientes e deve ser dada atenção à preservação do nervo laríngeo recorrente e função da paratireoide. O esvaziamento do compartimento central permite o estadiamento apropriado desse processo. Para os pacientes com massas menores e nos quais a operação for bem-sucedida e os níveis de calcitonina sejam indetectáveis, é previsto um bom prognóstico. A literatura tem descrito o uso de testes de calcitonina basal e estimulada para monitorar a recidiva porque os valores da calcitonina estimulada podem subir antes dos níveis de calcitonina basal. Infelizmente, a documentação de CMT recorrente pelos meios bioquímicos está frequentemente associada com recorrência não ressecável em localizações metastáticas a distância, incluindo o pulmão e o fígado.[35] Relatos recentes têm sugerido que terapia e cintilografia com iodo radioativo têm um papel pequeno no CMT, a menos que haja um CPT ou CFT

concomitante.[48]

Câncer Anaplásico da Tireoide

O carcinoma anaplásico da tireoide representa aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas da tireoide. Em contraste com um prognóstico frequentemente positivo em cânceres bem-diferenciados da tireoide, este é a forma mais agressiva do câncer tireoidiano, com uma mortalidade específica pela doença de quase de 100%. A manifestação típica é um paciente idoso com disfagia, dor cervical e massa dolorosa no pescoço e que cresce com rapidez. Pacientes frequentemente têm um histórico de câncer de tireoide diferenciado prévio ou coexistente e até 50% têm uma história de bócio. A síndrome da veia cava superior também pode ser parte dos achados. A situação clínica se agrava rapidamente, surgindo obstrução traqueal e rápida invasão local das estruturas circundantes.

Patologia

O tumor é macroscopicamente invasivo, duro e com aparência esbranquiçada. Na avaliação microscópica, podem ser observadas células gigantes com invaginações citoplasmáticas intranucleares. Há grande variedade de tipos celulares, desde moderados até extremamente mal diferenciados (Fig. 38-22). Ocasionalmente, pode ser identificada dentro do tumor a presença de células escamosas ou ilhas mais reconhecíveis de carcinoma diferenciado da tireoide, como as do carcinoma papilífero. Esses fatos induziram à especulação de que o carcinoma anaplásico poderia derivar de um carcinoma mais bem-diferenciado; entretanto, ainda não foram encontradas provas sólidas dessa teoria.[35]

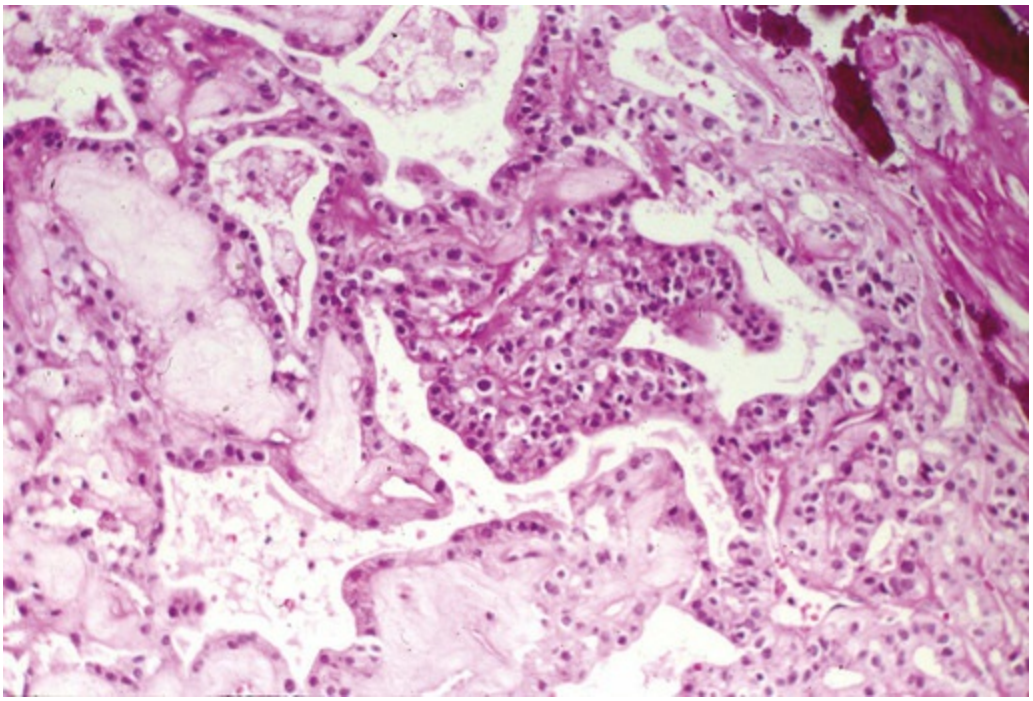


FIGURA 38-22 Coloração de massa da tireoide revelando células pouco diferenciadas, muitas das quais multinucleadas. Isto é consistente com carcinoma anaplásico da tireoide (coloração H&E, 200 ×).

Tratamento

Os resultados de qualquer tratamento cirúrgico do carcinoma anaplásico da tireoide dependem da sua evolução clinicamente progressiva. A disseminação a distância está presente em 90% dos pacientes no momento do diagnóstico, geralmente para os pulmões, e a maioria dos relatos de ressecção não é otimista.

A PAAF é precisa em 90% dos casos, tornando a biópsia aberta uma indicação cirúrgica incomum. Três tipos de populações celulares foram classificados – célula fusiforme pequena, célula gigante e célula escamosa. Todas têm um prognóstico ruim. Mutações no *p53* são encontradas em 15% dos tumores, uma taxa bem maior do que a que ocorre em cânceres bem- diferenciados. A radiação externa pós-operatória ou quimioterapia adjuvante acrescentam pouco ao prognóstico global, mas devem ser consideradas.[49]

Ao que parece, quando o carcinoma anaplásico se apresenta inicialmente com massa ressecável, pode ser obtida alguma melhora discreta na sobrevida. O achado de metástase a distância ou de invasão para estruturas não localmente ressecáveis, tais como a traqueia ou os vasos do mediastino anterior, deverá induzir a uma abordagem cirúrgica mais conservadora, como a traqueostomia. Como o prognóstico é muito sombrio nessa doença, o planejamento de fim de vida e considerações sobre a paliação devem fazer parte do tratamento e da orientação desses pacientes desde cedo.

Linfoma

O linfoma primário da tireoide, embora raro, tem sido reconhecido mais frequentemente. Esse diagnóstico deve ser considerado em pacientes que se apresentam com bócio que aparentemente cresceu em período muito curto. Outros sintomas de apresentação consistem em rouquidão, disfagia e febre. O linfoma de tireoide é quatro vezes mais frequente em mulheres que em homens. Aproximadamente 50% dos linfomas primários ocorrem no contexto de tireoidite de Hashimoto preexistente.

Investigação e Diagnóstico

Esses pacientes se apresentam raramente e devem se submeter à investigação comum para a massa da tireoide ou do bócio. São sinais suspeitos o aumento rápido e a dor difusa. O exame físico demonstra uma firme e levemente dolorosa massa, frequentemente com extensão subesternal fixa. Pode haver sintomas locais, incluindo a paralisia das cordas vocais. Uma minoria dos pacientes tem sintomas de linfoma. Há evidências de que a ultrassonografia pode mostrar um padrão pseudocístico clássico. A PAAF pode ser diagnóstica nesta situação usando-se a citometria de fluxo para monoclonalidade para confirmar o diagnóstico. Os linfomas de tireoide são quase todos linfomas não Hodgkin e a maioria é de células B. Um subgrupo de linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) ocorre em 6% a 27% dos pacientes em algumas séries.[50] Se PAAF não for diagnóstica, a biópsia com agulha grossa ou mesmo aberta pode ser considerada. Se o diagnóstico for confirmado ou for altamente suspeitado, uma avaliação adicional inclui a TC ou RM do pescoço, tórax e abdome para avaliar a doença extratireoidiana ou demonstrar a doença completamente ao redor da traqueia. A adição de imagens de PET pode ser considerada (Fig. 38-23). Aproximadamente 50% dos pacientes terão doença restrita à tireoide, 5% terão doença em ambos os lados do diafragma ou envolvimento difuso de órgãos e o restante terá doença linfonodal locorregional.

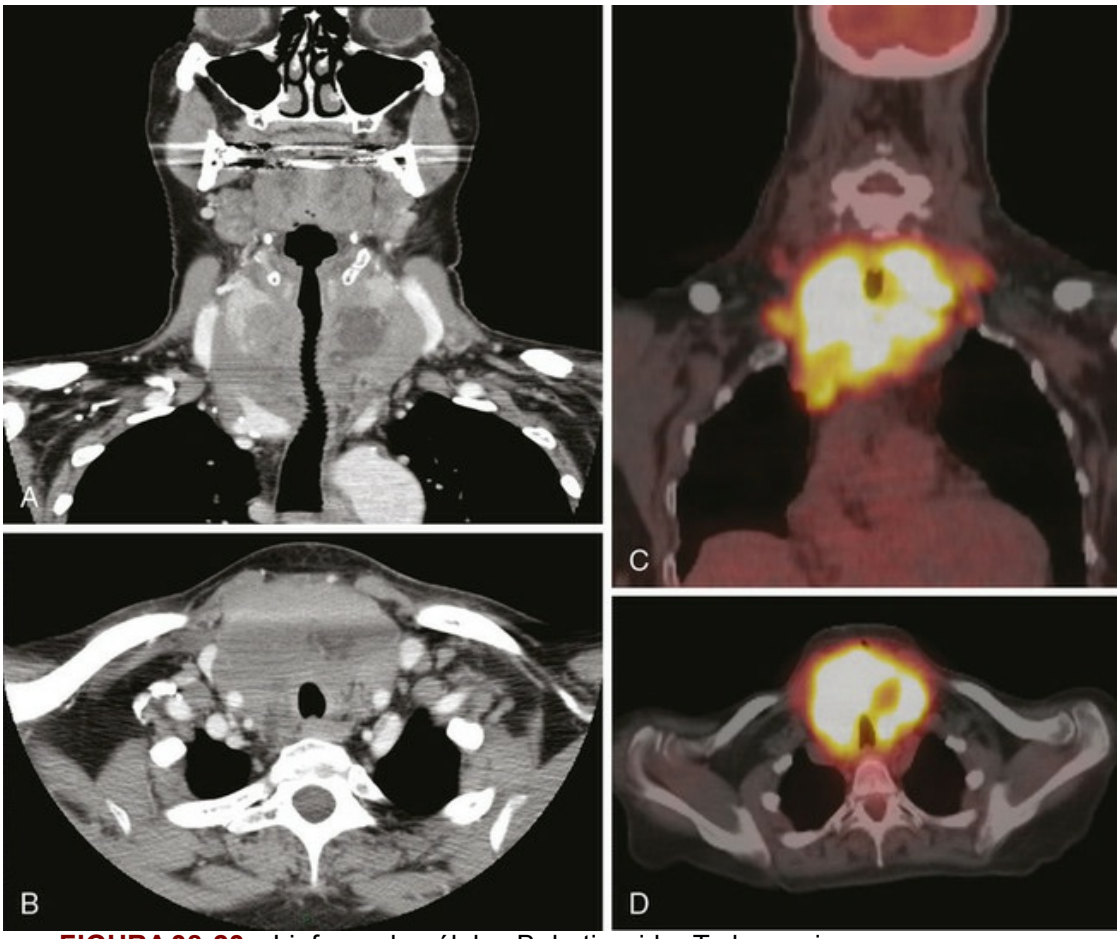


FIGURA 38-23 Linfoma de células B da tireoide. Todas as imagens são do mesmo paciente. Projeções de TC coronal **(A)** e axial **(B)** demonstram uma massa difusa na tireoide com componentes necróticos que envolvem a traqueia. Atividade anormal de FDG-PET é demonstrada dentro dessa massa por fusão de PET-TC de imagem coronal **(C)** e projeções axiais **(D)**.

Tratamento

Pacientes com comprometimento iminente das vias aéreas frequentemente podem ter rápido alívio com o início da quimioterapia, particularmente o componente glicocorticoide, evitando a necessidade de uma via aérea cirúrgica. As filosofias quanto ao tratamento diferem com relação à quimioterapia pré-operatória ou à ablação cirúrgica. O uso do esquema CHOP (ciclofosfomida, doxorrubicina [driamicina], vincristina e prednisolona)tem levado a uma excelente taxa de sobrevida. Acredita-se que a ressecção cirúrgica, incluindo a tireoidectomia total ou quase total, principalmente para linfomas MALT, melhore os resultados, mas provavelmente tem um papel pequeno em pacientes com doença extratireoidiana. Poderão ocorrer edema e inchaço pericapsular significativos, com perda dos planos de tecido normal. Provavelmente não há utilidade nas ressecções agressivas que podem aumentar a morbidade operatória no pescoço.

Os linfomas MALT são geralmente diagnosticados em um estádio precoce e têm curso indolente. Linfomas de células largas difusas e mistas têm comportamento mais agressivo e frequentemente estão envolvidos na disseminação. A taxa de sobrevida em 5 anos do linfoma MALT aproxima-se dos 100%, enquanto as taxas para linfomas de células largas e de células mistas são de 71% e 78%, respectivamente.[39]

Abordagens cirúrgicas da tireoide

Abordagem Cervical

Antes de qualquer exploração cervical, o paciente deve ser devidamente posicionado com o pescoço em extensão. Devemos promover relaxamento muscular total, que permite um posicionamento muito bom e facilita a exposição por meio de incisões limitadas. Após o posicionamento, e antes da preparação da pele, há uma excelente oportunidade de se realizar uma ultrassonografia cervical. É feita uma incisão transversa a cerca de dois dedos transversos acima das pontas claviculares. A incisão é colocada para que forneça uma abordagem direta à glândula tireoide e suas estruturas adjacentes, possibilitando ótimos resultados estéticos pós-operatórios. Quando possível, a incisão deve incorporar linha de pele normal, porque isso ajuda na melhor cicatrização. As bordas laterais da incisão devem aproximar-se das bordas anteriores do músculo esternocleidomastóideo, porém podem ser alongadas se houver necessidade de investigar a parte lateral do pescoço. A incisão da pele deve ser aprofundada através da gordura subcutânea e do platisma, e retalhos superior e inferior são elevados abaixo do músculo platisma. Nessa camada, são identificadas as veias jugulares anteriores, e quaisquer das que cruzem ou corram ao longo da linha média podem ser seccionadas (Fig. 38-24).

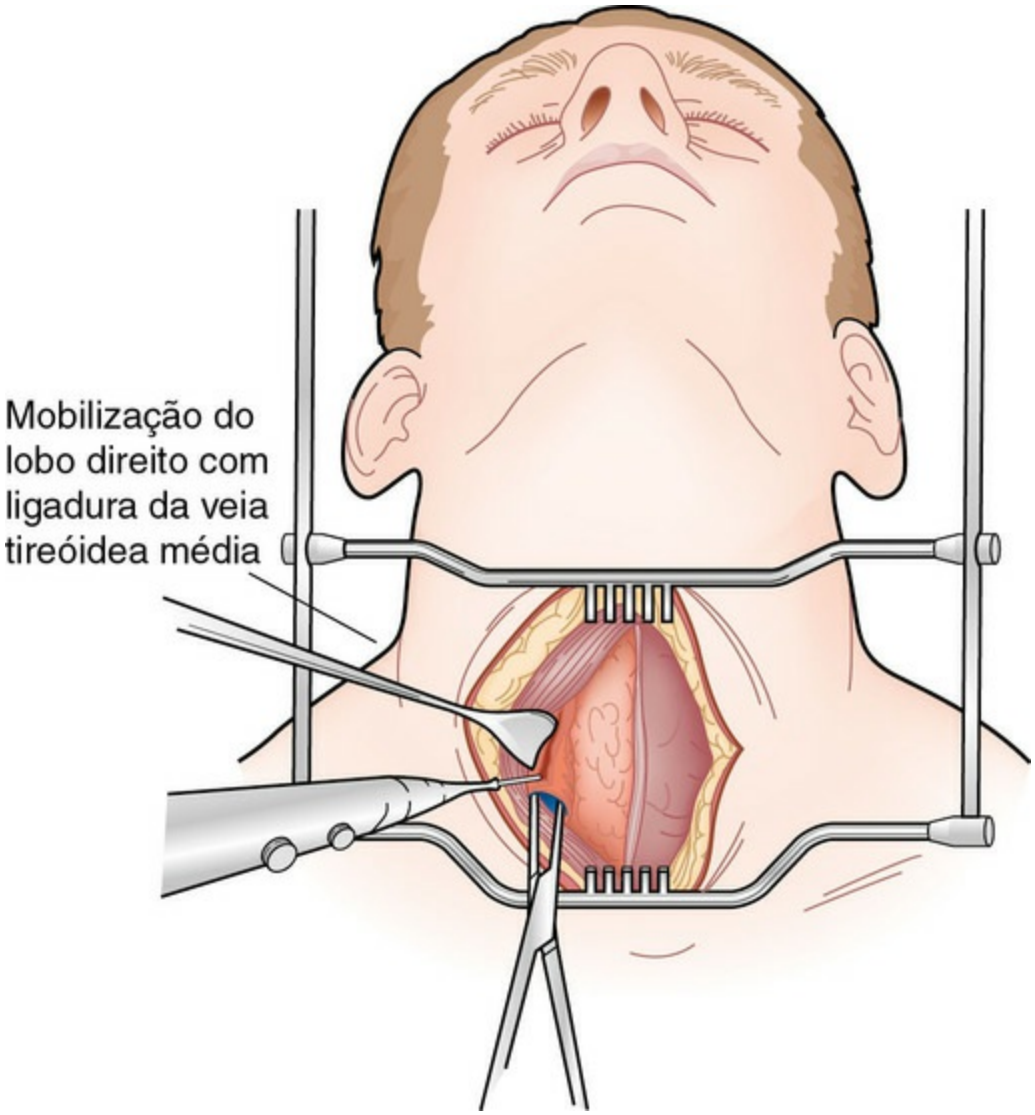


FIGURA 38-24 Utilização de um afastador Mahorner, e colocação de compressas (não mostradas) de modo que apenas a incisão fique exposta. Os músculos pré-tireóideos (esterno-hióideos e esternotireóideos) são separados por secção da linha média avascular, desde a cartilagem tireóidea até a fúrcula supraesternal. O lobo da tireoide é exposto por mobilização e retração lateral dos músculos infra-hióideos. A veia tireoidiana média é ligada e seccionada. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

A rafe mediana deve, então, ser identificada entre os músculos esterno-hióideos e deve ser seccionada em um plano sem sangue, desde a cartilagem tireóidea, acima, até a fúrcula esternal, inferiormente. Quando se penetra no plano imediatamente abaixo dos músculos esterno-hióideos, encontra-se o istmo da tireoide na linha média e, lateralmente, cada um dos lobos. Acima e abaixo do istmo estão os anéis cartilaginosos da traqueia. A dissecção romba com o dedo poderá separar o músculo esterno-hióideo da cápsula da tireoide medialmente e identificar os músculos esternotireóideos em uma posição profunda e lateral. Os músculos esternotireóideos não se unem na linha média e devem ser separados da cápsula tireóidea para alcançar a exposição lateral da tireoide. Nos pacientes sumetidos à PAAF, poderá ocorrer que os planos sob o músculo esternotireóideo estejam aderidos por hemorragia ou fibrose recentes. Se o paciente já tiver sido anteriormente submetido à operação da tireoide, esses músculos poderão estar densamente aderentes à traqueia e, talvez, ao sulco traqueoesofágico. Nessa circunstância, deve-se tomar muito cuidado na identificação das paratireoides e do nervo laríngeo recorrente.

Quando o nervo laríngeo recorrente já foi identificado de cada lado, é imperativo acompanhar seu

trajeto através de qualquer tecido cicatricial ou de carcinoma tireóideo. Deve ser feito todo o esforço para evitar o sacrifício do nervo. Em raras situações, tais como carcinoma anaplásico da tireoide, carcinoma bem-diferenciado agressivo, ou no óbvio envolvimento por outros tumores de cabeça ou pescoço, o nervo poderá ser sacrificado. Se o nervo laríngeo recorrente for lesado no decorrer de uma operação não complicada sob outros aspectos, devem ser realizados todos os esforços para repará-lo inicialmente com visualização auxiliada por microscópio e por técnica microvascular (sutura monofilamentar com fio 8-0 ou 9-0).

A dissecção entre os músculos esterno-hióideo e esternotireóideo possibilita expor as estruturas laterais e mais profundas. A exposição dessas estruturas laterais é facilitada pela colocação de tração medial sobre os lobos tireóideos do lado que está sendo dissecado. Nessa manobra, antes de ser feita tração excessiva, deve-se tomar cuidado para ligar e seccionar a veia tireóidea média. Com a retração lateral dos músculos e a medial do lobo da tireoide, a carótida comum é rapidamente identificada. Do lado esquerdo, o esôfago é mais proeminente em razão da sua posição mais lateral nesse nível do pescoço. A definição dessa área pode ser facilitada pela colocação de um estetoscópio esofágico, que permite a palpação mais fácil do esôfago.

No caso de grandes massas tireóideas laterais, de linfadenopatia ou de operação anterior, poderá ser necessário obter exposição lateralmente por secção dos músculos esterno-hióideo e esternotireóideo. Raramente, é preciso seccionar esses dois músculos, porque a tração lateral geralmente proporciona boa exposição. Se a secção for necessária, esta deverá ser feita superiormente para minimizar a desnervação, porque ambos os grupos musculares são inervados a partir do ramo caudal da alça do hipoglosso.

Ao obter acesso ao plano imediatamente acima da cápsula da tireoide e com a tração lateral dos retalhos musculares infra-hipídeos do pescoço, o cirurgião é capaz de visualizar toda a superfície anterior da tireoide. A tração dos lobos da tireoide na direção medial deverá ajudar a identificar um plano de dissecção para obter acesso aos vasos do polo superior (Figs. 38-25 e 38-26). Para dissecar os vasos do polo superior, deve-se ter boa exposição lateralmente entre a artéria carótida comum e a parte superior do lobo ipsolateral da tireoide. Pode-se, então, entrar pelo lado ou posteriormente ao polo superior da tireoide adjacente ao músculo cricotireóideo. A dissecção cuidadosa dessa área evita lesar o ramo externo do nervo laringeo superior. Na maioria dos pacientes (75% a 80%), os nervos laríngeos externos cursam sobre o músculo cricotireóideo e são separados dos vasos superiores; entretanto, isso não acontece em um número significativo de pacientes nos quais o nervo corre em íntima proximidade aos vasos do polo superior, podendo ser seccionado se não houver cautela. Depois que os vasos do polo superior são identificados e cuidadosamente dissecados, podem ser duplamente ligados na adjacência da sua entrada no lobo da tireoide. Depois que os vasos tireóideos e as veias tireóideas médias são seccionados, a contínua retração medial do lobo tireóideo possibilita a visualização da parte posterior do lobo da tireoide. As paratireoides superiores geralmente são encontradas dentro de pequenos depósitos de gordura nessa área, dentro da bainha da tireoide (Figs. 38-27 e 38-28).

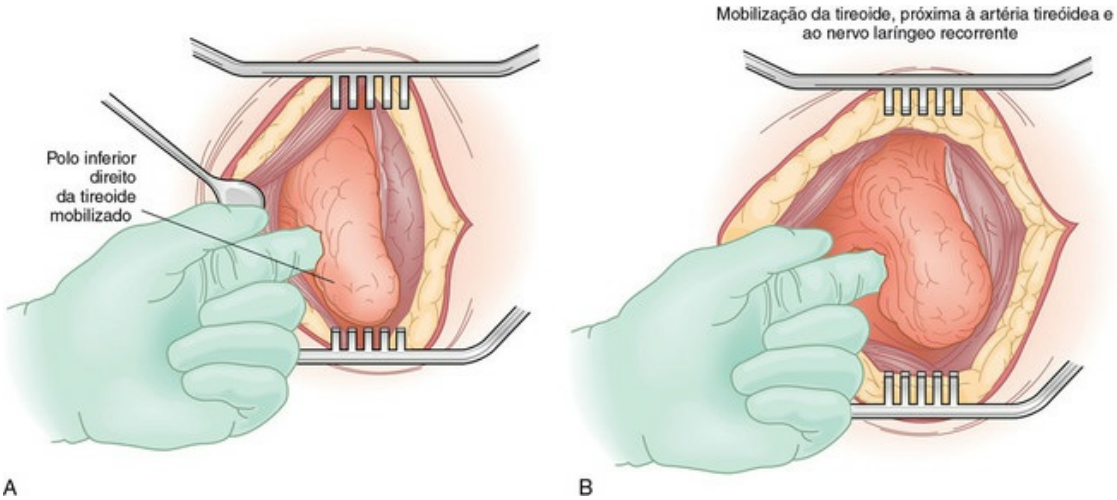


FIGURA 38-25 **A** e **B**, O lobo tireóideo é tracionado medialmente para expor a área das glândulas paratireoides e do nervo laríngeo recorrente. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

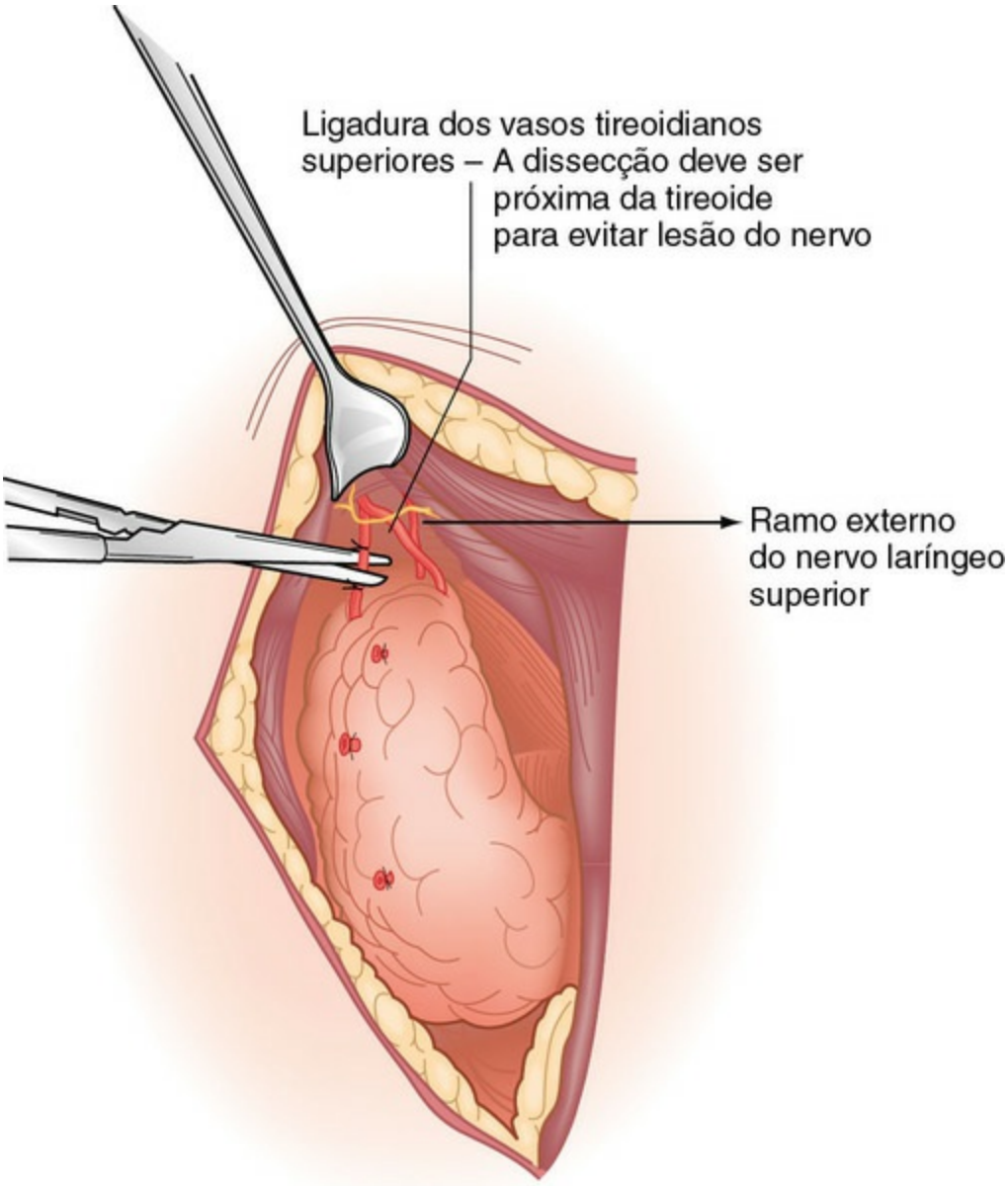


FIGURA 38-26 A tração para baixo e para dentro expõe os vasos do polo superior, incluindo ramos da artéria tireóidea superior. O nervo laríngeo externo corre ao longo do músculo cricotireoide logo medialmente aos vasos do polo superior. Para evitar lesão deste nervo, que controla a tensão das cordas vocais, os vasos do polo superior são separados individualmente o mais próximo possível do ponto onde eles entram na glândula tireóidea. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

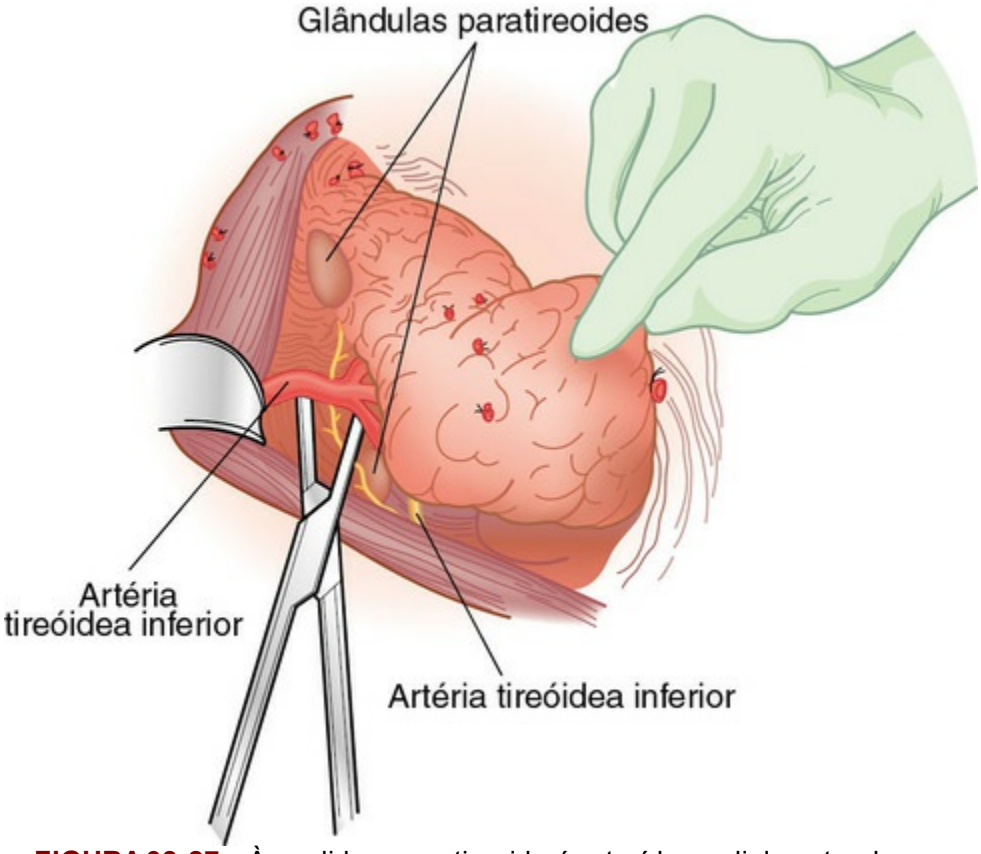


FIGURA 38-27 À medida que a tireoide é retraída medialmente, deve-se realizar uma dissecção delicada para expor as glândulas paratireoides, a artéria tireóidea inferior e o nervo laríngeo recorrente. O nervo recorrente geralmente passa por trás da tireóidea inferior, mas eventualmente localiza-se anteriormente a ela. Ele é mais bem localizado por cuidadosa dissecção logo abaixo da artéria. O nervo pode, então, ser deslocado, e sua posição em relação à tireoide, determinada. As glândulas paratireoides que ficam na superfície da tireoide podem ser mobilizadas com seu suprimento vascular e, desse modo, preservadas. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

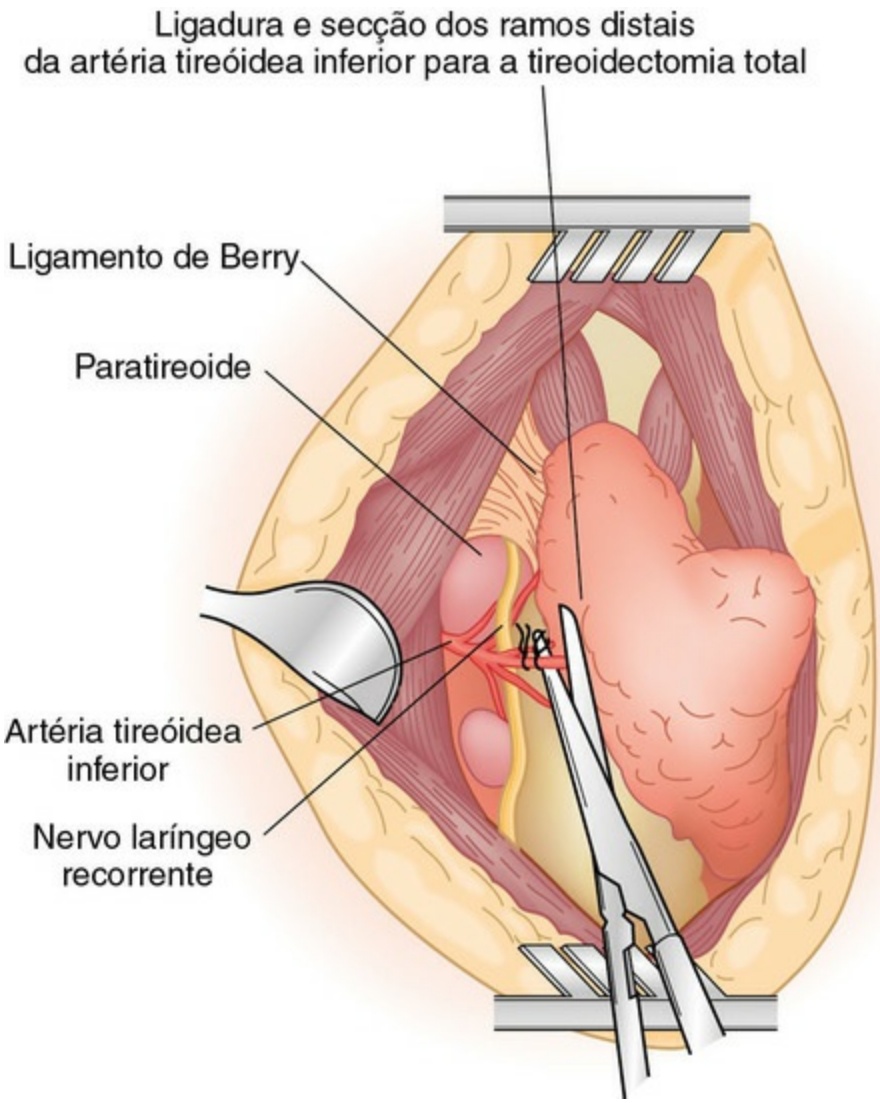


FIGURA 38-28 Para executar a lobectomia total, os ramos da artéria tireóidea inferior são seccionados na superfície da glândula tireoide. As veias tireóideas inferiores são ligadas e seccionadas. Superiormente, o tecido conjuntivo (ligamento de Berry), que fixa a tireoide aos anéis traqueais, é cuidadosamente seccionado. Geralmente, existem diversos pequenos vasos acompanhantes, e o nervo recorrente é mais íntimo à tireoide e mais vulnerável nesse ponto. A secção do ligamento permite que a tireoide seja mobilizada medialmente. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia,WB Saunders, 1995.)

A mobilização ampla do lobo da tireoide expõe o sulco traqueoesofágico e o nervo laríngeo recorrente (Figs. 38-29 a 38-33). Deverá ser executada uma dissecção delicada dos vasos inferiores que entram na tireoide, não cabendo realizar nenhuma secção até que o nervo laríngeo recorrente seja identificado e positivamente observado. Do lado direito, deve-se ter cautela em dissecar as partes posterolaterais da traqueia, porque o esôfago não é bem palpado nessa área. Nos pacientes em reoperações da tireoide, essa área é extremamente traiçoeira devido ao tecido cicatricial. Se o nervo laríngeo recorrente não for imediatamente visível ao nível do lobo da tireoide, é aconselhável dissecar mais abaixo no tecido do pescoço em áreas não dissecadas anteriormente a fim de obter acesso ao nervo laríngeo recorrente.

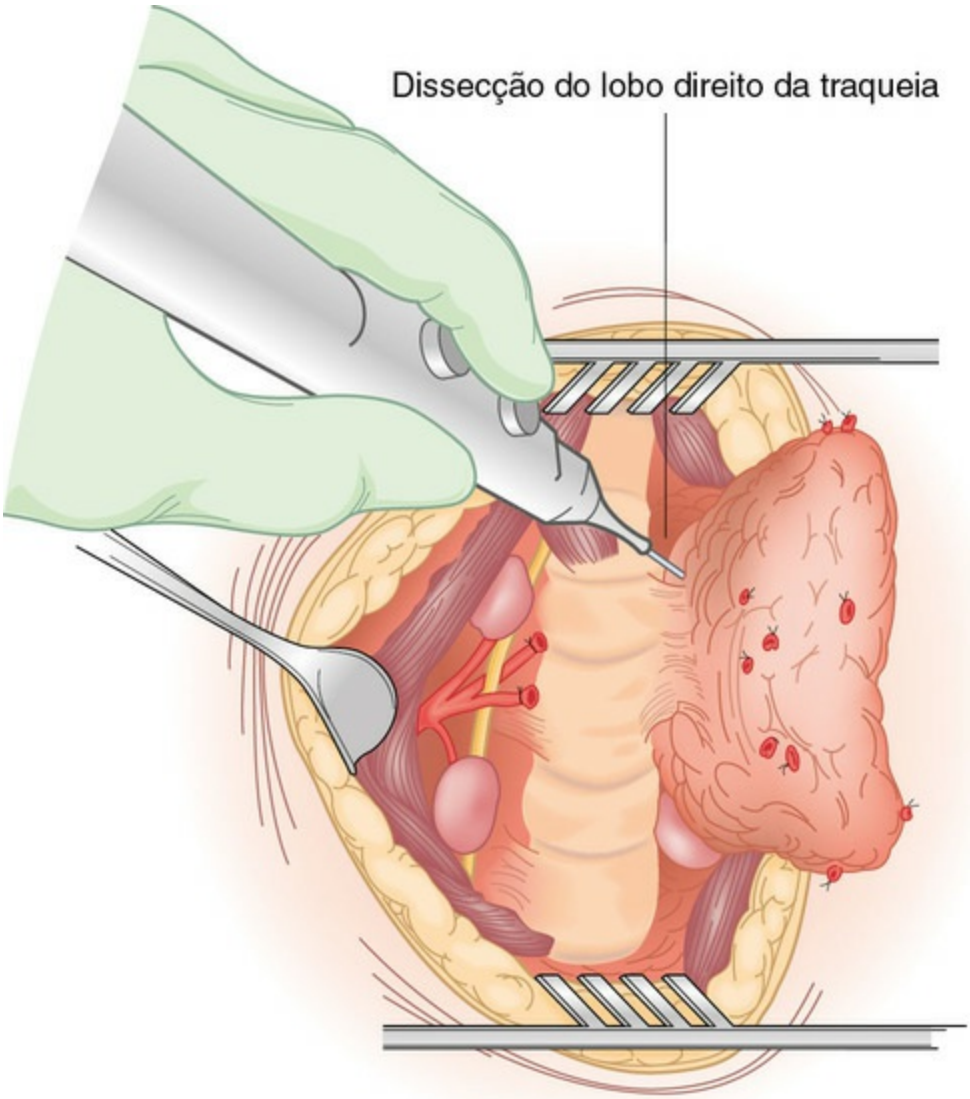


FIGURA 38-29 A dissecção da tireoide junto à traqueia pode ser executada com o cautério por secção do tecido conjuntivo frouxo entre essas estruturas. A dissecção é estendida até abaixo do istmo, e o espécime é seccionado de modo que o istmo seja incluído no lobo ressecado. O lobo piramidal, se presente, deve ser também incluído. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

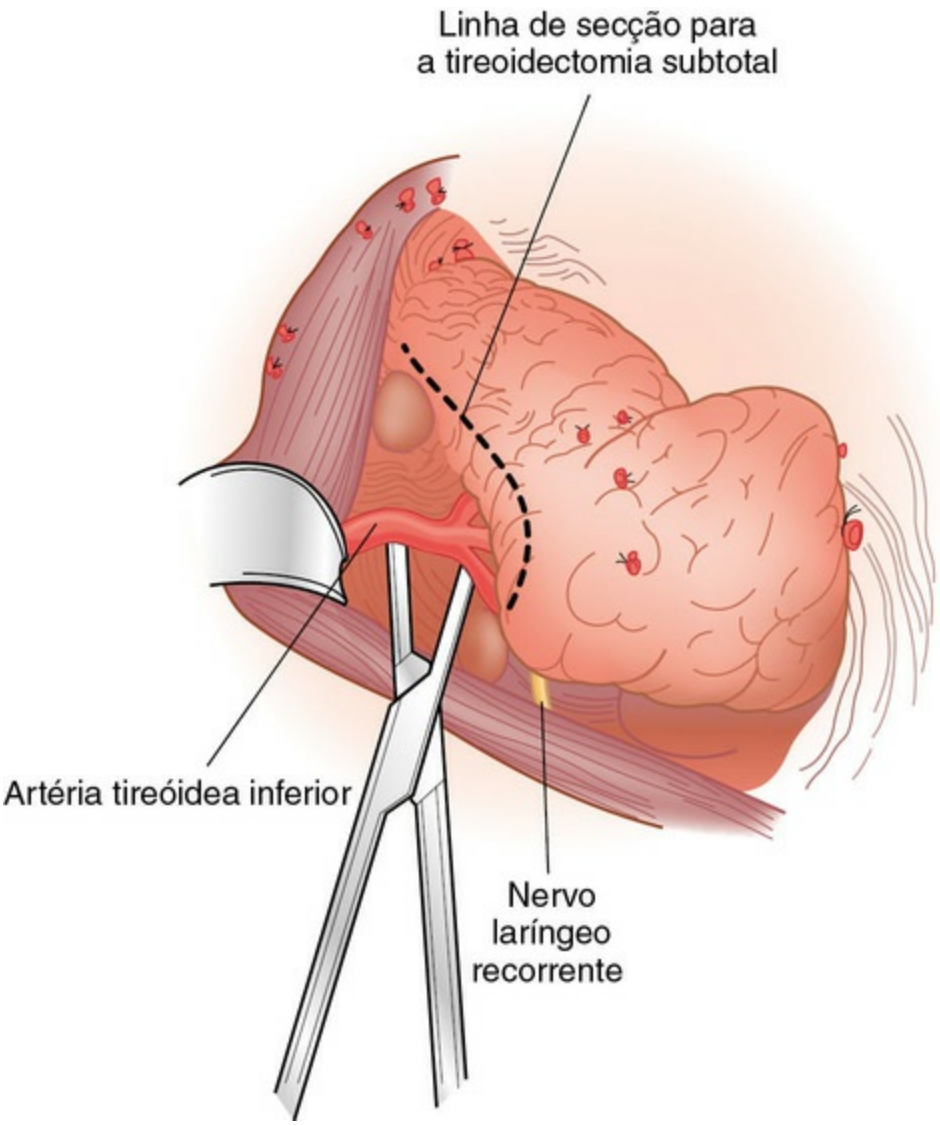


FIGURA 38-30 A lobectomia subtotal exige a identificação das glândulas paratireoides, da artéria tireóidea inferior e do nervo laríngeo recorrente, conforme mencionado. A linha de ressecção é selecionada de modo a preservar as glândulas paratireoides e seu suprimento sanguíneo e para proteger o nervo laríngeo recorrente. Deverá basear-se na artéria tireóidea inferior ou nos seus ramos principais. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

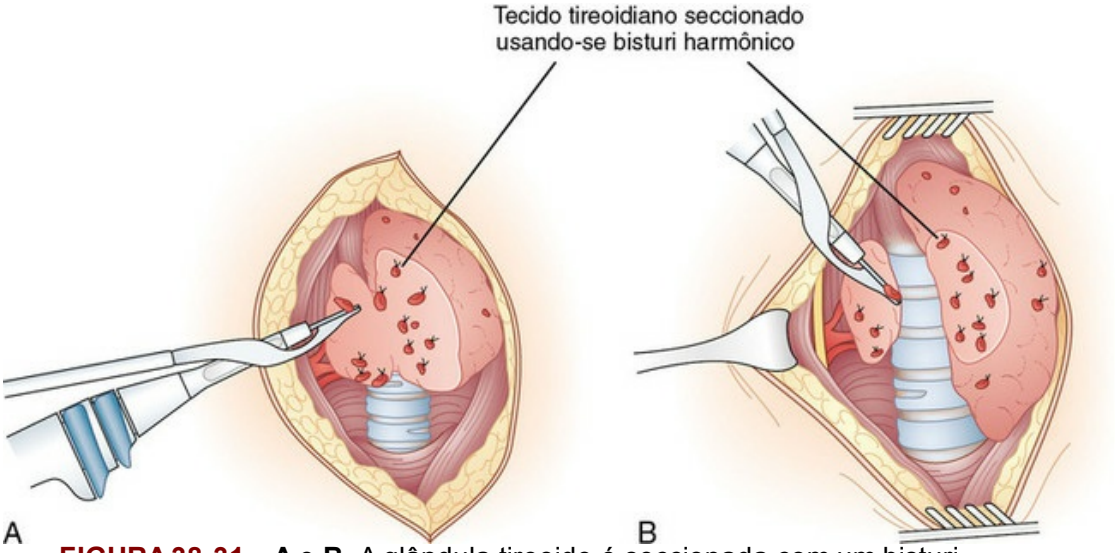


FIGURA 38-31 **A** e **B**, A glândula tireoide é seccionada com um bisturi harmônico. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia,WB Saunders, 1995.)

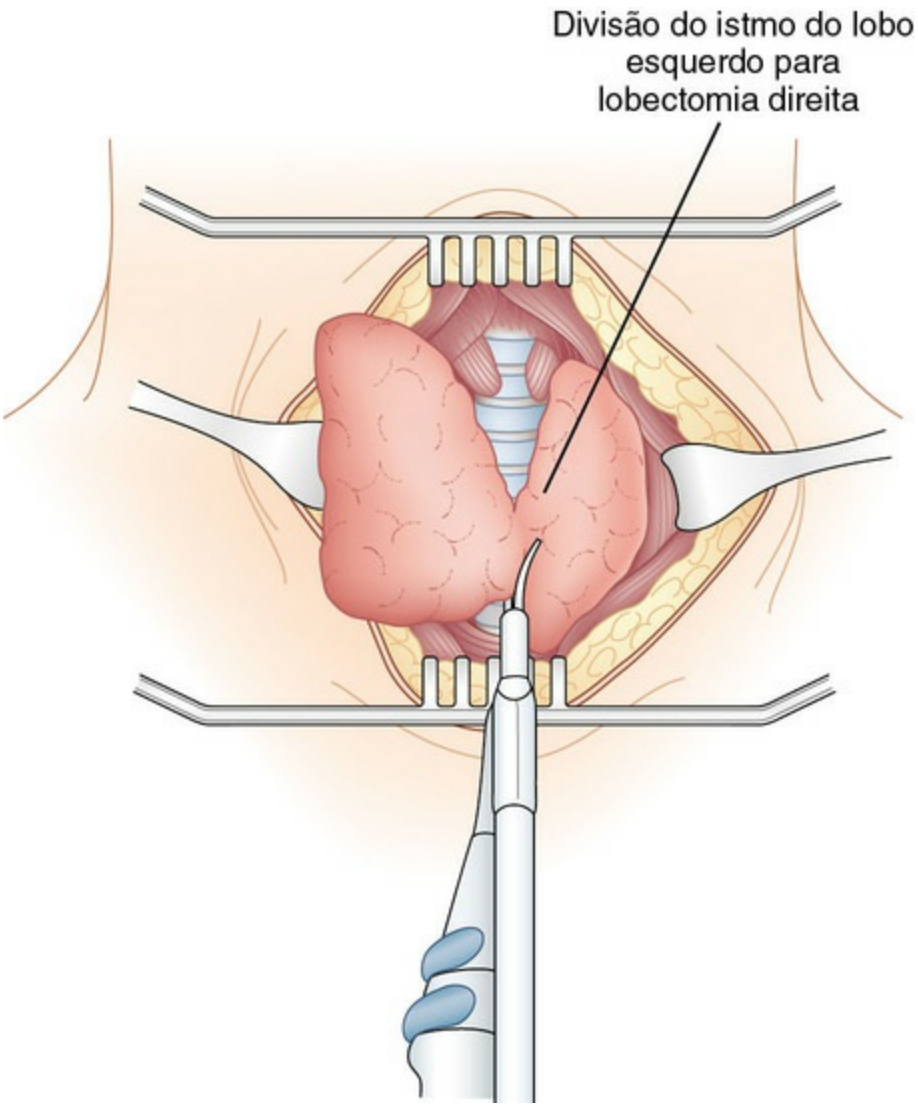


FIGURA 38-32 A tireoide pode, então, ser seccionada com bisturi harmônico de modo que o istmo seja incluído no espécime. (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

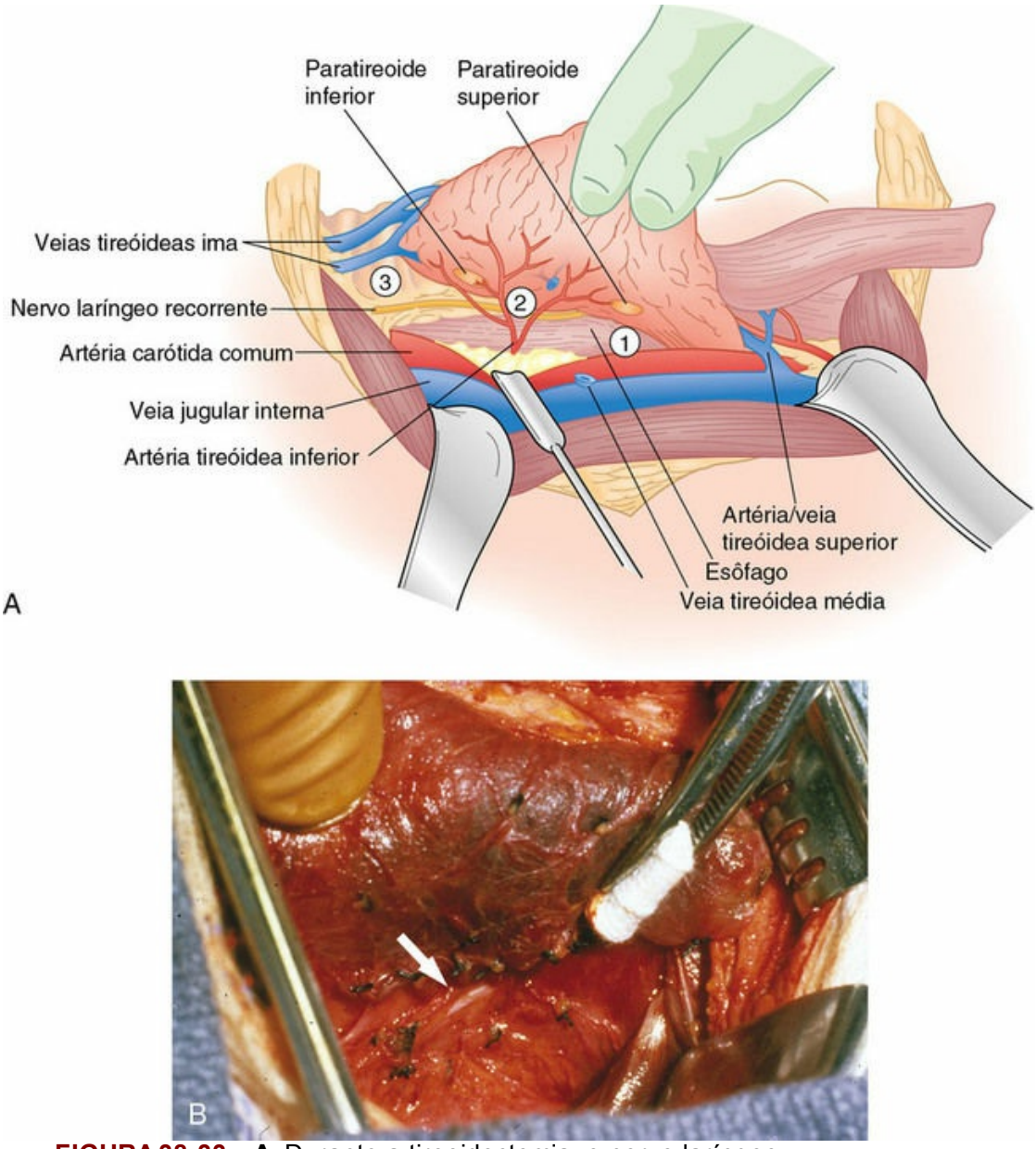


FIGURA 38-33 **A**, Durante a tireoidectomia, o nervo laríngeo recorrente está sob maior risco de lesão (1) no ligamento de Berry, (2) durante a ligadura dos ramos da artéria tireóidea inferior e (3) no desfiladeiro torácico. **B**, Foto intraoperatória do nervo laríngeo recorrente no sulco traqueoesofágico (*seta branca*). (A, De Kahky MP, Weber RS: Intraoperative problems: Complications of the surgery of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am 73:307, 1993.)

Após observar o nervo laríngeo recorrente de cada lado, o andamento da operação deve prosseguir; os vasos inferiores podem ser seccionados enquanto o trajeto do nervo laríngeo recorrente está sendo visualizado diretamente. A tração contínua do lobo identifica o trajeto cefálico do nervo até onde ele desaparece sob o ligamento de Berry ou para dentro do seu destino final, a borda caudal do músculo cricotireóideo. O ligamento de Berry está em uma posição anterior e levemente medial à entrada do nervo abaixo do músculo cricotireóideo, e esta estrutura, com uma pequena margem de tecido tireoide, pode ser ligada usando-se um fio de sutura ou um bisturi harmônico. Depois da secção do ligamento de Berry, as conexões da tireoide com a traqueia, medialmente, podem ser seccionadas, usando-se eletrocautério de baixa energia ou um bisturi harmônico (Fig. 38-29).

A terminologia para a operação da tireoide é inconsistente na literatura. A tireoidectomia total consiste na retirada de todo o tecido tireóideo entre a entrada dos nervos recorrentes bilateralmente pelo ligamento de

Berry, resultando em remoção completa de todo tecido tireóideo visível. A tireoidectomia quase total envolve a dissecção completa de um lado, deixando um remanescente de tecido no lado contralateral, que preserva as paratireoides e deixa menos de 1 g de tecido próximo ao nervo laríngeo recorrente no ligamento de Berry. A tireoidectomia subtotal deixa uma margem de tecido tireóideo bilateralmente, assegurando viabilidade das paratireoides e evitando a entrada dos nervos laríngeos recorrentes na laringe (Figs. 38-28 a 38-32).

O nível VI é limitado superiormente pelo osso hioide, lateralmente pelas artérias carótidas e inferiormente pela artéria inominada direita, e encontra-se entre as camadas superficiais e profundas da fáscia cervical profunda (Fig. 38-3).[51] A dissecção dos linfonodos centrais pode ser realizada sob visão direta, com remoção de todos os linfonodos imediatamente adjacentes à tireoide, especialmente no sulco traqueoesofágico em pacientes com carcinoma bem-diferenciado (nível VI). Por consenso, uma dissecção de linfonodos nível VI deve incluir os linfonodos pré-laríngeo ou délfico superiormente, linfonodos pré-traqueais inferiormente e os linfonodos paratraqueais lateralmente no sulco traqueoesofágico em um ou ambos os lados.[51] Se o paciente tem linfonodos palpáveis na região lateral do pescoço, o esvaziamento cervical radical modificado mais completo é realizado.

A monitoração pós-operatória da função da tireoide e das paratireoides é extremamente importante. O cirurgião deve avaliar ambas as glândulas e informar os detalhes da ressecção e seu esperado impacto sobre a função pós-operatória ao paciente e ao médico que o enviou. A determinação do cálcio deverá ser feita dentro de 24 horas da operação. Se não existirem sinais de hipocalcemia, particularmente se o cirurgião visualizou as paratireoides durante a operação, não será necessária a suplementação de cálcio. Se ocorrerem sintomas, ou se o cirurgião estiver preocupado com o estado das paratireoides, deve-se iniciar a suplementação diária de 1.500 a 3.000 mg de cálcio

Se o paciente estava eutireóideo antes da operação, é razoável esperar até 10 dias antes de iniciar a reposição, mesmo no caso de tireoidectomia total. Esta precaução concede o tempo necessário para a avaliação completa do espécime pelo patologista. A reposição hormonal requer uma dose diária de 1,6 µg/kg de levotiroxina (Synthroid). A maioria dos endocrinologistas acredita que a dose de levotiroxina deve ser ajustada para manter os níveis do TSH em valores abaixo do normal depois da ressecção do câncer ou de uma terapia supressiva.

Esvaziamento Cervical Radical Modificado do Pescoço

Há alguma controvérsia sobre quando indicar o esvaziamento cervical radical modificado do pescoço para carcinoma da tireoide. No entanto, é seguro dizer que essa operação é realizada mais amplamente em pacientes com doença documentada com linfadenopatia óbvia e palpável lateralmente à bainha da carótida se presente no momento do diagnóstico original ou após a operação da tireoide. As recomendações atuais de consenso foram revisadas (ver anteriormente) e a remoção seletiva de gânglios palpáveis no compartimento lateral foi abandonada. Em nossa experiência, o esvaziamento cervical radical modificado do pescoço está principalmente reservado aos pacientes com carcinoma da tireoide e metástases para gânglios cervicais clinicamente palpáveis. Isso pode ser alcançado com o uso de um esvaziamento em bloco que remova todo o tecido linfático e adiposo do compartimento lateral do pescoço, evitando a anormalidade estética ou funcional com a remoção dos grupos musculares conforme é empregado no esvaziamento radical do pescoço. O músculo esternocleidomastóideo e os nervos espinais acessórios são poupados.[52]

A operação emprega a incisão cutânea cervical, que é a mais comum para a maioria das operações da tireoide. Essa incisão se estende lateral e superiormente ao longo da borda do músculo esternocleidomastóideo. Ocasionalmente, se forem palpados linfonodos mais altos, faz-se necessário realizar uma incisão paralela mais alta do que a incisão cirúrgica inicial. Ao iniciar a dissecção do pescoço, o cirurgião deve obter acesso profundo ao músculo esternocleidomastóideo e manter-se anteriormente à bainha da carótida acima da clavícula. Lateralmente, é identificado o nervo frênico e preservado na fáscia no músculo escaleno anterior. No lado esquerdo, o nervo frênico está imediatamente adjacente ao ducto torácico ao nível da junção da veia jugular interna com a veia subclávia. Nessa área, a dissecção deve começar logo acima da clavícula. O objetivo da dissecção deverá ser o da remoção de todos os tecidos entre a fáscia superficial e a pré-vertebral, exceto a artéria carótida, a veia jugular, o vago e os nervos frênico e espinal acessório. Também, o nervo simpático e o músculo esternocleidomastóideo devem ser preservados. A dissecção deverá continuar em direção cefálica quando o nervo espinal acessório é identificado na superfície profunda e lateral do músculo esternocleidomastóideo. O nervo corre inferiormente na parte lateral do triângulo posterior do pescoço. O trajeto do nervo pode ser acompanhado

porque ele fornece um ramo para o músculo esternocleidomastóideo neste nível e depois passa adjacente e posteriormente ao músculo digástrico.

À medida que a dissecção prossegue em direção mais cefálica, é encontrado o nervo hipoglosso, que cruza anteriormente a artéria carótida interna e a veia jugular, ainda profundamente à veia facial anterior. Segue o músculo estilo-hióideo para dentro do triângulo submandibular, que fornece inervação para os músculos da língua. Quando se prefere ligar a veia jugular interna, deve-se ter cuidado para não lesar o nervo hipoglosso que cruza nesta área.

O cirurgião deve ter cuidado para não lesar medialmente a cadeia simpática cervical que se encontra profundamente à bainha da carótida e logo anteriormente à fáscia pré-vertebral. Os linfáticos retrofaríngeos conectam-se com os linfáticos cervicais e jugulares através da cadeia desta área e podem ter depósitos metastáticos do câncer da tireoide. Uma lesão da cadeia simpática nessa área resulta na síndrome de Horner, que consiste em ptose, miose, anidrose e aumento da temperatura da pele no lado envolvido.

Ao completar o esvaziamento radical modificado, é dissecado um triângulo de tecido fibroadiposo, que poderá ou não incluir a veia jugular interna, a ser enviado à patologia. Geralmente, não é necessário estender a dissecção para dentro da área supra-hióidea, a menos que exista um extenso comprometimento dos linfonodos, que ocorre somente em alguns pacientes (~1%) com carcinoma bem- diferenciado da tireoide. Deve-se tomar muito cuidado na dissecção das estruturas da parte lateral do pescoço, incluindo a cadeia simpática e os nervos laríngeos recorrente e os espinais acessórios, exceto quando estejam óbvia e visualmente envolvidos com o tumor.

Esternotomia Mediana

A exploração do mediastino anterior deverá estar incluída no armamentário de um experiente cirurgião da tireoide. Quase todo tumor benigno ou maligno da tireoide pode ser removido por exploração cervical. Ocasionalmente, poderá ser necessária uma esternotomia mediana em pacientes que precisem de reoperação, que tenham grandes tumores invasivos, ou que tenham tireoide em situação baixa e grande tumor, ou que tenham recebido prévia ablação com radioiodo ou radiação por feixe externo.

A exploração inicial consiste geralmente em uma incisão cervical. Se depois for necessária esternotomia mediana, é feita uma incisão na linha média a partir do meio da incisão cervical, estendendo-se para baixo até o manúbrio. Antes de seccionar o esterno, deve-se acessar a borda superior do manúbrio e todos os tecidos profundos ao esterno são afastados cuidadosamente com dissecção romba com esponjas de algodão ou por dissecção digital. A incisão esternal inferior na linha média é feita com uma serra ou com um instrumento de secção, executando-a até o nível do segundo, terceiro ou quarto espaço intercostal, quando necessário. Preferimos seccionar a metade cefálica do esterno, que geralmente proporciona excelente exposição e evita possível instabilidade associada à esternotomia total. Massas tireóideas substernais, incluindo bócios ou extensão de doença maligna, tal como tecido paratireóideo adenomatoso ectópico, podem ser acessadas por essa incisão. A camada de gordura anteromedial e o timo podem ser dissecados para melhorar a visualização do pericárdio superiormente. Assim que se avança lateralmente nessa dissecção, deve-se tomar cuidado para evitar lesão da pleura e dos nervos frênicos. A veia inominada é profunda ao timo. Virtualmente, toda massa tireóidea pode ser abordada por essa incisão.

Novas Diretrizes em Cirurgia da Tireoide

Embora as técnicas descritas aqui permaneçam no padrão de cuidado no manejo cirúrgico da patologia da tireoide, um número de novas vias de intervenção cirúrgica está sendo investigado. Muitos cirurgiões, incluindo nós, descobriram que a técnica cirúrgica tradicional pode ser realizada através de incisões de pele mais limitadas. Isto requer o posicionamento cuidadoso e uso adequado de retratores de autorretenção. Outras técnicas permitem incisões cervicais ainda mais limitadas ou relocação da incisão longe do pescoço, e em um caso a incisão cutânea foi totalmente eliminada. O perfil de aplicação e segurança apropriado dessas técnicas ainda está sendo definido e deve ser comparado com a tireoidectomia tradicional, que é bem tolerada e tem uma baixa taxa de morbidade.

A tireoidectomia vídeo-assistida minimamente invasiva (TVAMI) envolve o uso de incisão cervical anterior de 1,5 a 2 cm, uma câmera endoscópica colocada na ferida para visualização, retratores autorrententores e instrumentos cirúrgicos apropriados. Esta técnica é geralmente aplicada à lobectomia para doença benigna, mas tem sido utilizada para os cânceres de tireoide pequenos, bem-diferenciados e até mesmo para a tireoidectomia total para malignidade, que requer uma abordagem bilateral. Esta abordagem resulta em tempos operatórios mais longos, que melhoram após uma curva de aprendizagem, e

acredita-se que tenha a mesma taxa de complicação técnica que a tireoidectomia tradicional. Cirurgia cervical prévia, tireoide com grande volume (>25 mL), lesão grande e metástases linfáticas são consideradas contraindicações para essa técnica.[53,54]

Kang *et al.*,[55] na Coreia do Sul, descreveram a abordagem transaxilar, sem uso de gases e roboticamente assistida para a tireoidectomica. Uma incisão de 5 a 6 cm é feita na axila e um plano subcutâneo é criado anteriormente ao músculo peitoral, entre as extremidades do músculo esternocleidomastóideo e profundamente aos músculos pré-tireoidianos. Uma segunda incisão (<1 cm) também é necessária no tórax anterior. Usando-se essas incisões, retratores autorrententores e sistema cirúrgico robótico, a tireoidectomia total pode ser realizada. Esta abordagem foi utilizada para doença benigna e tumores malignos pequenos. Os autores incluem uma dissecção nodal ipsolateral nível VI em todos os casos. Eles relataram uma taxa de 1% de lesão permanente do nervo laríngeo recorrente e permanência hospitalar média de 3 dias.

Há um único caso relatado de lobectomia da tireoide realizada sem nenhuma incisão cutânea. Esta técnica envolveu várias incisões no assoalho da boca, através das quais foram introduzidos instrumentos em um plano subplastimal, com o pescoço insuflado, e tireoidectomia endoscópica foi realizada. Com exceção de um pequeno hematoma, o paciente submetido a este procedimento teve uma boa recuperação, mas nenhuma série ainda está disponível para estabelecer sua eficácia e segurança.[56]

Complicações da Cirurgia

A vantagem da remoção completa de um tecido patológico e da subsequente aplicação da ablação com radioiodo após tireoidectomia total deve ser ponderada, em termos de complicações cirúrgicas, e comparada com procedimentos menores como a lobectomia. As complicações mais significativas são hipocalcemia secundária à desvascularização das paratireoides e rouquidão significativa causada por trauma do nervo laríngeo recorrente, induzida por tração ou lesão (Fig. 38-33).

Hipocalcemia

As taxas de hipocalcemia pós-procedimento são de aproximadamente 5%; ela desaparece em 80% dos casos em aproximadamente 12 meses.[57] Portanto, todo esforço é feito para avaliar o tecido paratireóideo no intraoperatório. Para as glândulas que parecem devascularizadas, autotransplante imediato de fragmentos de 1 mm da paratireoide esfriados em solução salina, em bolsas feitas no esternocleidomastóideo ou músculo braquiorradial, é extremamente eficaz para evitar a hipocalcemia.

Lesão dos Nervos

Nervo Laríngeo Superior

O nervo laríngeo superior tem dois ramos – um interno, que fornece fibras sensitivas para a laringe, e um externo, que fornece fibras motoras para os músculos cricotireóideos e tensiona as cordas vocais. O ramo externo pode passar bem junto da artéria tireóidea superior, devendo-se ter cuidado durante a dissecção dessa região. A lesão desse ramo pode causar alterações na voz, rouquidão, fadiga da voz com volume baixo e incapacidade para cantar em altos tons.[2,58]

Nervo Laríngeo Recorrente

Como observado, o nervo laríngeo recorrente se origina do vago e é um nervo misto motor, sensitivo e autônomo que inerva os músculos adutores e abdutores (Fig. 38-33). A lesão unilateral classicamente é descrita como paralisia da corda vocal com perda do movimento desde a linha mediana. Um amplo espectro de alterações da voz e dos mecanismos de deglutição, ou ambos, pode ocorrer devido à lesão de fibras mistas no nervo.[2] Alteração de voz temporária ou permanente pode ser um resultado, o que é muito estressante para o paciente.

Hemorragia

Outras complicações como sangramento e hematomas no leito cirúrgico poderão requerer imediata reexploração, que deverá ser realizada na sala de operação, salvo se o comprometimento das vias respiratórias ditar outra conduta. Essas circunstâncias podem ser evitadas com uma meticulosa

hemostasia no fechamento, que poderá resultar em ocorrência inferior a 1%.[58]

As taxas de complicações parecem ser influenciadas pela experiência do cirurgião. Um estudo realizado em Maryland que incluiu 5.860 pacientes observou as mais baixas taxas de complicações em pacientes de cirurgiões que executaram mais de 100 explorações do pescoço anualmente.[59]

Leituras sugeridas

Cady, B., Sedgwick, C. E., Meissner, W. A., et al. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer*. 1979; 43:810–820. *É um texto clássico que define os fatores prognósticos importantes em cânceres bem-diferenciados da tireoide, destacando particularmente a importância da idade e do sexo.*

Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1167–1214. *É uma completa atualização da declaração de consenso de 2006 da American Thyroid Association sobre o tratamento de nódulos tireoidianos e do câncer diferenciado da tireoide; deve ser lido por todos que tratam de patologias da tireoide.*

Hartl, D. M., Travagli, J. P., Leboulleux, S., et al. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3084–3088. *Uma excelente discussão da fisiopatologia da lesão provocada cirurgicamente no ramo externo superior laríngeo e nervos laríngeos recorrentes; deve ser lido por todos os cirurgiões de tireoide.*

Hay, I. D., Thompson, G. B., Grant, C. S., et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002; 26:879–885. *Outra excelente contribuição da Mayo Clinic na área do câncer de tireoide que possivelmente representa o maior estudo deste tipo de câncer. Confirma a indicação da ressecção mais extensa e a radioablação pós- operatória e substancia os dados com 50 anos de acompanhamento.*

Schlumberger, M. J. Papillary and follicular thyroid cancer. *N Engl J Med*. 1998; 338:297–306. *Uma excelente atualização sobre o tema, com 93 referências. Controvérsias modernas e observações clássicas são bem discutidas e apresentadas. A experiência do autor com 1.700 pacientes está incluída na discussão.*

Sherman, S. I. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003; 361:501–511. *Um excelente seminário sobre o diagnóstico, tratamento e monitoramento do acompanhamento de todos os quatro grupos de câncer. Esta revisão inclui 168 referências e uma excelente discussão.*

Referências bibliográficas

1. Huang, S. M., Wu, T. J. Neck ultrasound for prediction of right nonrecurrent laryngeal nerve. *Head Neck*. 2010; 32:844–849.
2. Hartl, D. M., Travagli, J. P., Leboulleux, S., et al. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3084–3088.
3. Spitzweg, C., Heufelder, A. E., Morris, J. C. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000; 10:321–330.
4. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Hannon, W. H., et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3401–3408.
5. Chopra, I. Nature, source, and relative significance of circulating thyroid hormones. In: Braverman L.E., Utiger R.E., eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. ed 7. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:111–124.
6. Mazzaferri, E. L., Robbins, R. J., Spencer, C. A., et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low- risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:1433–1441.
7. Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.

Thyroid. 2009; 19:1167–1214.
8. Duh, Q. Y., Grossman, R. F. Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes. *Surg Clin North Am*. 1995; 75:421–437.
9. Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001; 22:240–254.
10. Lorenz, K., Gimm, O., Holzhausen, H. J., et al. Riedel's thyroiditis: Impact and strategy of a challenging surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2007; 392:405–412.
11. Tomer, Y., Barbesino, G., Greenberg, D. A., et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4656–4664.
12. Franklyn, J. A. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1994; 330:1731–1738.
13. Castro, M. R., Gharib, H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005; 142:926–931.
14. Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R. L., et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4295–4301.
15. Frates, M. C., Benson, C. B., Charboneau, J. W., et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005; 237:794–800.
16. Are, C., Hsu, J. F., Ghossein, R. A., et al. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)–detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:3210–3215.
17. Sabel, M. S., Staren, E. D., Gianakakis, L. M., et al. User of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery*. 1997; 122:1021–1026.
18. Sclabas, G. M., Staerkel, G. A., Shapiro, S. E., et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*. 2003; 186:702–709. [discussion 709-710].
19. Braga, M., Cavalcanti, T. C., Collaco, L. M., et al. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4089–4091.
20. Boyd, L. A., Earnhardt, R. C., Dunn, J. T., et al. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg*. 1998; 187:494–502.
21. Kouniavsky, G., Zeiger, M. A. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22:23–29.
22. Davies, L., Welch, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006; 295:2164–2167.
23. Mazzaferri, E. L., Young, R. L. Papillary thyroid carcinoma: A 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981; 70:511–518.
24. Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., et al. Cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:212–236.
25. Albores-Saavedra, J., Henson, D. E., Glazer, E., et al. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype—papillary, follicular, and anaplastic: A morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007; 18:1–7.
26. Bongarzone, I., Vigneri, P., Mariani, L., et al. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: Correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998; 4:223–228.
27. Kim, D. S., McCabe, C. J., Buchanan, M. A., et al. Oncogenes in thyroid cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003; 28:386–395.
28. Cohen, Y., Rosenbaum, E., Clark, D. P., et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: A potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:2761–2765.
29. Xing, M., Westra, W. H., Tufano, R. P., et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6373–6379.
30. Kumagai, A., Namba, H., Saenko, V. A., et al. Low frequency of BRAFT1796A mutations in childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:4280–4284.
31. Xing, M., Clark, D., Guan, H., et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2977–2982.

32. Zhu, Z., Gandhi, M., Nikiforova, M. N., et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120:71–77.
33. Garcia-Rostan, G., Zhao, H., Camp, R. L., et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3226–3235.
34. Parameswaran, R., Brooks, S., Sadler, G. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. *Int J Surg*. 2010; 8:186–193.
35. Sherman, S. I. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003; 361:501–511.
36. Cady, B., Sedgwick, C. E., Meissner, W. A., et al. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer*. 1979; 43:810–820.
37. Hay, I. D., Thompson, G. B., Grant, C. S., et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002; 26:879–885.
38. Zaydfudim, V., Feurer, I. D., Griffin, M. R., et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008; 144:1070–1077.
39. Schlumberger, M. J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998; 338:297–306.
40. Hundahl, S. A., Cady, B., Cunningham, M. P., et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U. S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000; 89:202–217.
41. Podnos, Y. D., Smith, D., Wagman, L. D., et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005; 71:731–734.
42. Sywak, M., Cornford, L., Roach, P., et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006; 140:1000–1005.
43. Wada, N., Duh, Q. Y., Sugino, K., et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*. 2003; 237:399–407.
44. D'Avanzo, A., Treseler, P., Ituarte, P. H., et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer*. 2004; 100:1123–1129.
45. Kinder, B. K. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15:71–77.
46. Alaedeen, D. I., Khiyami, A., McHenry, C. R. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hurthle cells: A dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery*. 2005; 138:650–656.
47. Melck, A., Bugis, S., Baliski, C., et al. Hemithyroidectomy: The preferred initial surgical approach for management of Hurthle cell neoplasm. *Am J Surg*. 2006; 191:593–597.
48. Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19:565–612.
49. Pasieka, J. L. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15:78–83.
50. Bojunga, J., Zeuzem, S. Molecular detection of thyroid cancer: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61:523–530.
51. Carty, S. E., Cooper, D. S., Doherty, G. M., et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1153–1158.
52. Attie, J. N. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: A safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988; 24:315–324.
53. Miccoli, P., Minuto, M. N., Ugolini, C., et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for benign thyroid disease: An evidence-based review. *World J Surg*. 2008; 32:1333–1340.
54. Del Rio, P., Sommaruga, L., Pisani, P., et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy in differentiated thyroid cancer: A 1-year follow-up. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009; 19:290–292.
55. Kang, S. W., Lee, S. C., Lee, S. H., et al. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: The operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery*. 2009; 146:1048–1055.
56. Wilhelm, T., Metzig, A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy: First clinical experience. *Surg Endosc*. 2010; 24:1757–1758.
57. Mazzaferri, E. L., Kloos, R. T. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1447–1463.

58. Zarnegar, R., Brunaud, L., Clark, O. H. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32:483–502.
59. Sosa, J. A., Bowman, H. M., Tielsch, J. M., et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998; 228:320–330.

CAPÍTULO 39

As glândulas paratireoides

Julie Ann Sosa and Robert Udelsman

HISTÓRIA
FISIOLOGIA DO CÁLCIO
ANATOMIA
DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
CRISE HIPERCALCÊMICA
HIPOPARATIREOIDISMO
HIPERPARATIREOIDISMO
DOENÇA HEREDITÁRIA DAS PARATIREOIDES
CARCINOMA DE PARATIREOIDE

As características clínicas, o diagnóstico e o tratamento das doenças das paratireoides sofreram uma mudança radical nos últimos 25 anos, como resultado dos avanços tecnológicos nos campos de medicina laboratorial, radiologia, clínica médica e cirurgia. Em particular, tem havido muitos avanços técnicos no manejo cirúrgico do hiperparatireoidismo primário (HPT).

História

Os avanços na cirurgia das paratireoides têm sido muito diversificados e de âmbito mundial. Embora Ivar Sandstrom, um estudante sueco de medicina, seja considerado o primeiro a descrever as *glandularae parathyrtreoidae*, em 1880[1], *Sir* Richard Owen já havia feito a descrição original em 1850.[2] A compreensão da função das paratireoides é anterior à observação das glândulas propriamente ditas: a tetania foi descrita em 1879 em um paciente submetido à tireoidectomia (e paratireoidectomia incidental), e a relação entre as glândulas paratireoides e a tetania foi identificada em 1891.[3] Dentre os pacientes famosos com HPT, podem ser citados: Albert Cahne, um condutor de carro elétrico vienense que foi submetido a duas ressecções de paratireoide em momentos diferentes, em 1920, por Felix Mandl, sendo mais provavelmente um carcinoma da paratiroide,[4] e o Capitão Charles Martell, da Marinha Mercante, que foi submetido a sete operações até que se descobriu que ele tinha um adenoma mediastinal da paratiroide.[5] Ambos os homens sucumbiram à doença e às consequências do tratamento.

A relação entre a doença renal crônica e HPT foi inicialmente sugerida por Albright *et al.* em 1934.[6] Castleman e Mallory[7] descreveram as características patológigas da paratireoide com hiperplasia das células principais e aumento acentuado da glândula. Stanbury e associados[8] descreveram o raquitismo renal, a osteomalacia e o HPT azotêmico e também realizaram a primeira paratireoidectomia subtotal como tratamento definitivo para osteíte fibrosa renal. Rasmussen e Craig[9] e, independentemente, Berson *et al.*,[10] extraíram um polipeptídeo paratireóideo homogêneo estável e demonstraram que a hipercalcemia e propriedades fosfatúricas dependiam do paratormônio (PTH). Berson e Yalow ganharam o Prêmio Nobel

em 1977 pelo desenvolvimento de um imunoensaio para dosagem de PTH, e Reiss e Canterbury[11] desenvolveram um ensaio para medir o C-terminal e, posteriormente, a porção da molécula do PTH.

A introdução do autoanalisador de canais para soro em meados dos anos 1960 promoveu uma nova era da cirurgia das paratireoides, uma vez que esse dispositivo facilitou o diagnóstico mais precoce do HPT primário. Houve um aumento na incidência da doença, e a detecção de pacientes assintomáticos tornou-se comum. Outros avanços na técnica incluíram: a melhora na localização pré-operatória, com exames de imagem com sestamibi, frequentemente usando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), o ensaio rápido para dosagem de PTH intraoperatório e o uso de paratireoidectomia minimamente invasiva (PMI) com exploração cervical unilateral por meio de uma pequena incisão e anestesia regional em ambiente ambulatorial.

Fisiologia do cálcio

O cálcio é encontrado no plasma extracelular na forma ionizada livre e também ligado a outras moléculas. Os chamados níveis plasmáticos normais de cálcio total variam entre os laboratórios, mas a variação do cálcio (ligado e livre) normalmente fica entre 8,5 e 10,2 mg/dL (2,2 e 2,5 mmol/litro). A fração ligada biologicamente inerte (55% do total) encontra-se ligada a proteínas. As alterações na albumina interferem significativamente com os níveis de cálcio total porque a maioria de cálcio ligado à proteína está associada à albumina (80%). Uma pequena porcentagem do cálcio está associada a outras proteínas, tais como β-globulinas ou a moléculas não proteicas, como fosfato e citrato. As fórmulas matemáticas que corrigem os níveis de albumina divergentes (p. ex., cálcio corrigido = 0,8 mg/dL cai a cada diminuição de 1,0 mg/dL de albumina; [total de cálcio + 0,025] × [40 − albumina]) são notoriamente imprecisas. Consequentemente, os níveis de cálcio ionizado são medidos quando necessário. Quarenta e cinco por cento do cálcio total é biologicamente ativo e existe na forma ionizada, com um nível normal de 4,5 a 5,0 mg/dL. Os níveis de cálcio ionizado são inversamente afetados pelo pH sanguíneo: a elevação de uma unidade no pH reduzirá o nível de cálcio ionizado em até 0,36 mmol/L.[12] Assim, os pacientes que apresentam hipocalcemia e hiperventilação podem ter aumento de seus sintomas hipocalcêmicos, incluindo parestesia perioral, formigamento nos dedos dos pés e das mãos, câimbras musculares e convulsões.

Os níveis de cálcio são altamente modulados por uma interação delicada entre o PTH, calcitonina e vitamina D agindo nos órgãos-alvo, como ossos, rins e trato gastrointestinal (GI) (Tabela 39-1; Fig. 39-1). Sempre que os níveis séricos de cálcio sofrem uma queda, as células principais das glândulas paratireoides secretam PTH, uma proteína com 84 aminoácidos. O PTH se liga a seus receptores periféricos e estimula os osteoclastos a intensificarem a reabsorção óssea, os rins a aumentarem a reabsorção de cálcio e a produção renal de 1,25-di-hidroxivitamina D_3 ($1,25[OH]_2D_3$) e os intestinos a intensificarem a absorção de cálcio e de fosfato. Em conjunto, esses processos elevam o nível sérico de cálcio. Os receptores sensíveis ao cálcio (CaSR) recentemente clonados, encontrados nas glândulas paratireoides, detectam alterações nos níveis de cálcio, resultando em uma alça de *feedback* negativo, que reduz a produção de PTH.

Tabela 39-1

Ações dos Principais Hormônios Reguladores de Cálcio

HORMÔNIO	OSSO	RIM	INTESTINO
Hormônio da paratireoide	Estimula a reabsorção de cálcio e fosfato	Estimula a reabsorção de cálcio e a conversão da $25(OH)D_3$; inibe a reabsorção de fosfato e bicarbonato	Nenhum efeito direto
Vitamina D	Estimula o transporte de cálcio	Inibe a reabsorção de cálcio	Estimula a absorção de cálcio e fosfato
Calcitonina	Inibe a reabsorção de cálcio e fosfato	Inibe a reabsorção de cálcio e fosfato	Nenhum efeito direto

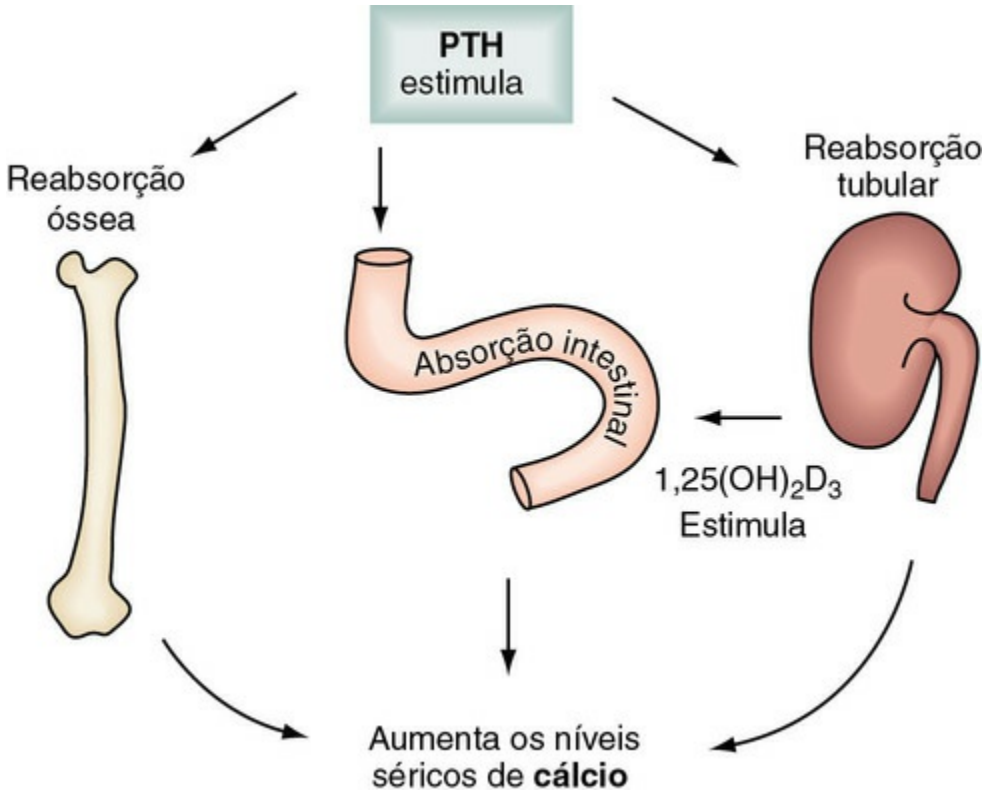


FIGURA 39-1 Homeostase do cálcio e PTH.

A calcitonina é uma proteína com 32 aminoácidos, secretada pelas células parafoliculares da glândula tireoide em resposta aos altos níveis de cálcio. Suas ações são opostas às do PTH. A calcitonina inibe rapidamente a reabsorção no osso, levando, assim, a uma redução transitória nos níveis séricos de cálcio. Embora a calcitonina desempenhe uma função homeostática significativa em outras espécies, seus efeitos sobre o metabolismo do cálcio em seres humanos não são significativos quando o indivíduo é exposto a níveis de calcitonina cronicamente elevados. Do mesmo modo, os pacientes com carcinoma medular de tireoide extenso que apresentam níveis séricos de calcitonina extraordinariamente elevados são geralmente eucalcêmicos.

A vitamina D é ingerida ou sintetizada na forma do precursor, que, então, sofre duas etapas de hidroxilação, antes de se tornar biologicamente ativo. A primeira hidroxilação, no carbono 25, ocorre no fígado, e a segunda, no carbono 1, ocorre nos rins, em resposta ao aumento dos níveis de PTH. A $1,25(OH)_2D_3$, além de aumentar a reabsorção de cálcio e fosfato no trato gastrointestinal, estimula a reabsorção no osso, elevando os níveis de cálcio. Como resultado desse processo, os pacientes com deficiência de $1,25(OH)_2D_3$ apresentam comprometimento da capacidade de absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal.

Anatomia

Geralmente, existem quatro glândulas paratireoides situadas na face posterior da tireoide. As glândulas superiores normalmente são localizadas na face posteromedial da tireoide, próximas ao sulco traqueoesofágico, enquanto as paratireoides inferiores são distribuídas mais amplamente pela região situada abaixo da artéria tireóidea inferior (Fig. 39-2). Os sítios comuns de ocorrência de paratireoides ectópicas são: o ligamento tireotímico; os polos superiores da tireoide; o sulco traqueoesofágico; o espaço retroesofágico e a bainha carotídea (Fig. 39-3).[13] Nas séries publicadas, a porcentagem de indivíduos com glândulas supranumerárias varia de 2,5% a 22%. [14] O peso médio de uma glândula paratireoide normal é de 35 a 40 mg, e, em adultos, sua cor torna-se amarelada à medida que há um aumento no conteúdo de gordura. As paratireoides inferiores são originadas da terceira bolsa branquial e as paratireoides superiores, da quarta. Em 80% dos casos, tanto as glândulas paratireoides superiores quanto as inferiores recebem sua irrigação sanguínea da artéria tireóidea inferior. Cada glândula paratireoide

geralmente recebe a irrigação sanguínea de apenas uma artéria terminal, que é vulnerável à lesão durante a manipulação cirúrgica. As glândulas são compostas de células principais e de células oxífilicas, bem como de um estroma fibrovascular e de tecido adiposo.

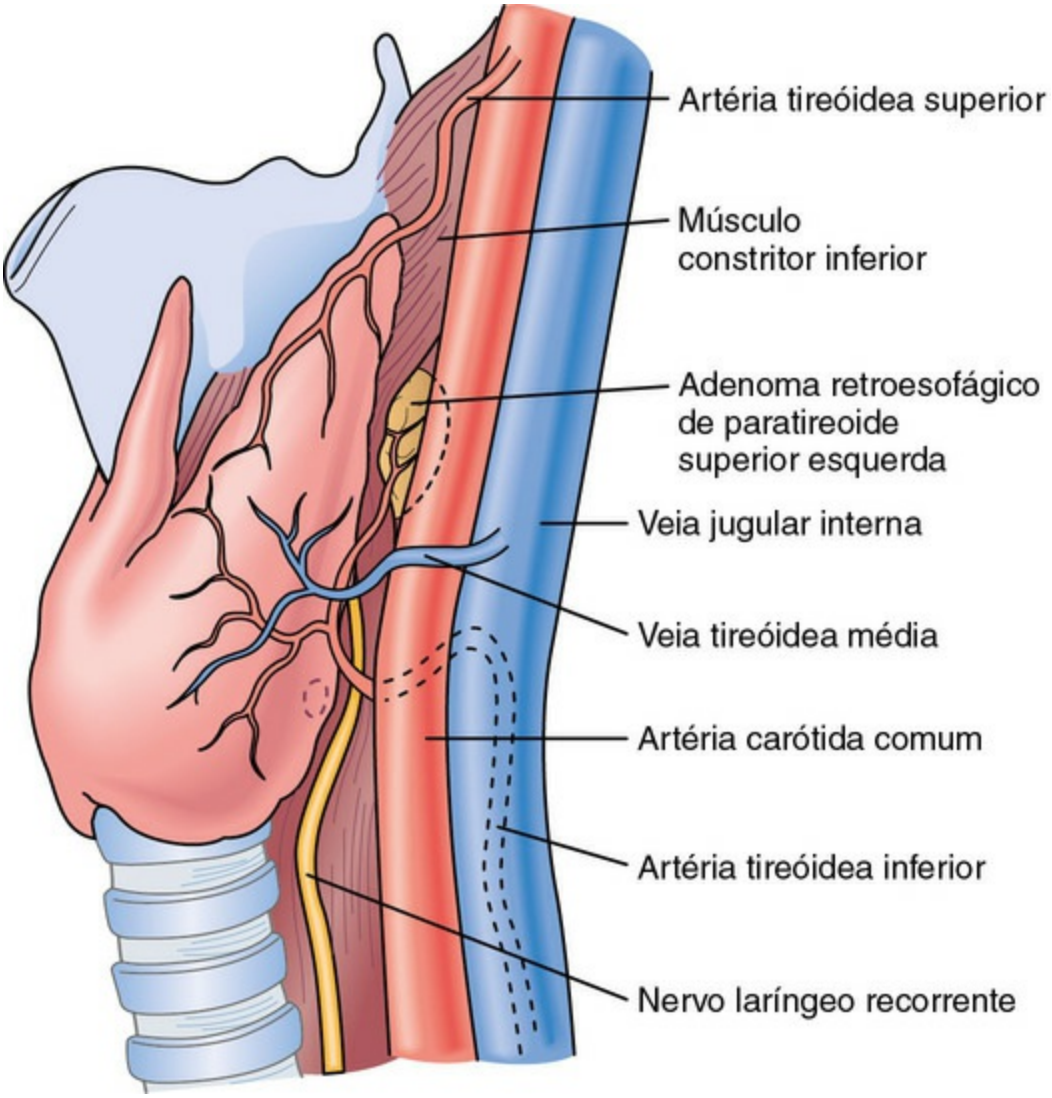


FIGURA 39-2 Relação anatômica de um adenoma da paratireoide superior esquerda e sua proximidade com estruturas vizinhas, incluindo o nervo laríngeo recorrente, bainha da carótida e seu suprimento sanguíneo da artéria tireóidea inferior. Glândulas paratireoides aberrantes podem ser encontradas por trás do esôfago, na bainha da carótida, timo e mediastino.

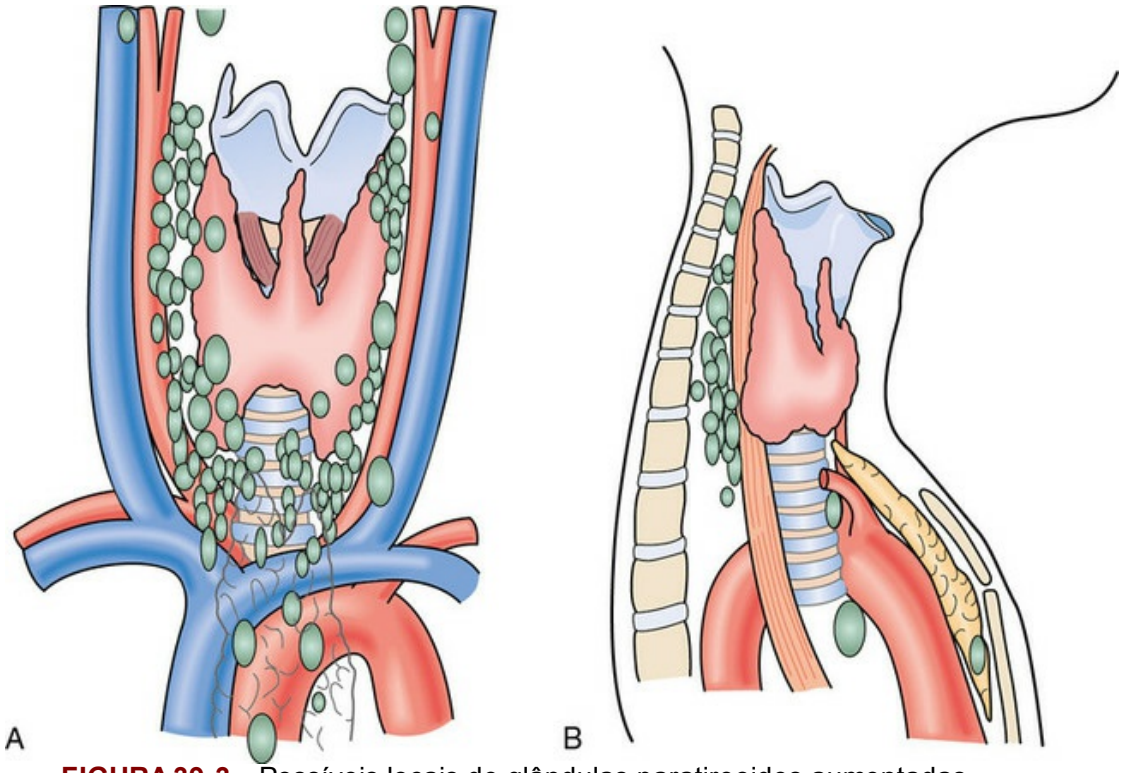


FIGURA 39-3 Possíveis locais de glândulas paratireoides aumentadas no pescoço e mediastino superior numa projeção anteroposterior **(A)** e numa projeção lateral **(B).** (De Udelsman R, Donovan PI: Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244:471–479, 2006.)

O HPT primário pode ser provocado por três lesões patológicas diferentes. Adenoma de paratireoide é uma neoplasia benigna encapsulada responsável por 80% a 90% dos casos. Geralmente, afeta apenas uma glândula, mas 2% a 5% dos pacientes com HPT primário têm adenomas em duas glândulas (duplos adenomas). A hiperplasia é uma proliferação das células parenquimatosas que afeta todas as glândulas paratireoides, sendo responsável por 10% a 15% dos casos de HPT primário e por todos os casos de HPT secundário. A maioria dos pacientes com HPT primário causado por hiperplasia multiglandular apresenta doença esporádica. Ele também é associado a síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 (HPT primário combinado com lesões do pâncreas e hipófise) e tipo 2A (HPT primário, câncer medular de tireoide e feocromocitoma). O carcinoma das paratireoides é uma neoplasia invasiva, de crescimento lento, das células do parênquima, que é responsável por menos de 1% dos casos de HPT primário. Embora a fibrose e a atividade mitótica sejam achados comuns, não são específicas da condição maligna. O diagnóstico de carcinoma está restrito aos tumores que apresentam invasão de vasos sanguíneos, espaços perineurais, tecidos moles, glândula tireoide e de estruturas adjacentes, ou aos tumores com metástases documentadas. Frequentemente, é difícil para o patologista fazer esse diagnóstico, especialmente se a análise for feita somente em uma amostra de biópsia de congelação de uma glândula paratireoide ressecada.

Diagnóstico e características clínicas

O HPT é a terceira alteração endócrina mais comum, após o diabetes e a doença tireóidea. Mulheres de meia-idade e as idosas são mais comumente afetadas pela doença. Ela é caracterizada pela hipersecreção de PTH, levando à hipercalcemia. O Quadro 39-1 enumera o diagnóstico diferencial para hipercalcemia. O diagnóstico é feito pela demonstração de níveis séricos elevados de cálcio e de PTH intacto (PTHi), e por níveis normais ou aumentados de cálcio urinário em indivíduos com função renal normal. Em até 15% dos pacientes, os níveis séricos de PTH sofrem uma queda, mantendo-se dentro da faixa superior de normalidade, mas esses valores são inadequados com relação aos níveis séricos de cálcio que se encontram elevados. Uma amostra de urina de 24 horas pode ajudar a excluir o diagnóstico de

hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB), que resulta em aumento dos níveis sanguíneos de cálcio e de PTHi, mas com baixa concentração de cálcio urinário. Embora a relação do *clearance* de cálcio-creatinina (Ca/Cr) seja tipicamente menor do que 0,01 em pacientes com HHFB, a relação é geralmente superior a 0,02 em indivíduos com HPT primário. A HHFB é uma condição geralmente benigna, transmitida de modo autossômico dominante, que não pode ser corrigida pela paratireoidectomia.

Quadro 39-1 Diagnóstico Diferencial de Hipercalcemia*

Paratireoide

Hiperparatireoidismo primário: esporádico familiar

Endócrinas não Paratireoidianas

Tireotoxicose
- Feocromocitoma
- Insuficiência adrenal aguda
- Tumor produtor de hormônio polipeptídeo vasointestinal (VIPoma)

Lesões Malignas

Tumores sólidos
- Metástases ósseas líticas
- Linfoma e leucemia
- Peptídeo paratireoidianos
- Excesso de produção de $1,25(OH)_2D_3$
- Outros fatores (citocinas, fatores de crescimento)

Doenças Granulomatosas

Sarcoidose
- Tuberculose
- Histoplasmose
- Coccidiomicose
- Hanseníase
- Medicamentos
- Suplementação de cálcio
- Diuréticos tiazídicos
- Lítio
- Estrogênios, antiestrogênicos, testosterona no câncer de mama
- Intoxicação por vitamina A ou D

Outros

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna
- Síndrome leite-álcali
- Imobilização
- Doença de Paget
- Insuficiência renal aguda e crônica
- Excesso de alumínio
- Nutrição parenteral

*A malignidade é a causa mais comum de hipercalcemia no ambiente hospitalar; o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum em ambiente ambulatorial.

Adaptado de Mulder JE, Bilezikian JP: Acute management of hypercalcemia. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds): The parathyroids, ed 2, San Diego, Calif, 2001, Academic Press, p 730

A entidade clínica denominada *hiperparatireoidismo primário normocalcêmico* foi descrita recentemente.[15] Parece ser uma forma precoce do HPT primário, no qual os pacientes apresentam níveis séricos de cálcio normal na faixa alta, associados com um elevado nível de PTH sérico. Quando esses pacientes são sintomáticos, a intervenção cirúrgica é apropriada.

Quando o HPT é observado em casos de insuficiência renal crônica, é denominado *HPT secundário.* É uma entidade clínica diferenciada do HPT primário. Outras causas menos comuns de HPT secundário incluem a má absorção e outras alterações metabólicas. A insuficiência renal leva à hiperfosfatemia e à redução da conversão renal de 25-hidroxicolecalciferol para 1,25-di-hidroxicolecalciferol, resultando, assim, em uma diminuição da absorção intestinal de cálcio. Ambos os efeitos levam à hipocalcemia crônica, que estimula a secreção de PTH e a hiperplasia das paratireoides. Pelo menos 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica têm evidências de HPT secundário. Com a estimulação prolongada das paratireoides, o *HPT terciário* pode se desenvolver em pacientes com insuficiência renal crônica ou naqueles com HPT secundário de duração prolongada, que são submetidos a transplante renal. Desenvolve-se a hiperfunção autônoma e as paratireoides não respondem mais à inibição do *feedback* de cálcio, que resulta na hipercalcemia.

Antes do advento do autoanalisador de canais do soro, os pacientes com HPT primário tipicamente eram caracterizados por manifestações clínicas de hipercalcemia, incluindo dor óssea, cálculos renais, desconfortos abdominais, queixas psíquicas e sinais evidentes de fadiga. Até os anos 1970, 75% dos pacientes se apresentavam com nefrolitíase. Hoje, no entanto, o diagnóstico bioquímico geralmente é feito antes do aparecimento dos sintomas, e muitos pacientes são assintomáticos ou minimamente sintomáticos. Menos de 20% dos pacientes com HPT primário manifestam sintomas renais e menos de 5% têm evidências de osteíte fibrosa cística. O *turnover* ósseo encontra-se aumentado em até 80% dos pacientes com HPT primário, e as mensurações seriadas demonstram uma queda rápida na reabsorção óssea nas primeiras 2 semanas após a paratireoidectomia.

Contudo, em sua maioria, as séries contemporâneas demonstram que pelo menos metade dos pacientes, atualmente, tem manifestação não óssea, não renal, e várias séries têm demonstrado que 30% a 40% dos pacientes são assintomáticos. Queixas inespecíficas, tais como fadiga, letargia e depressão, são citadas mais comumente. Nesses casos, observa-se hipertensão em aproximadamente um terço dos indivíduos com HPT, assim como uma relação inversa significativa entre a pressão arterial média e a taxa de filtração glomerular tem sido observada nesses pacientes.

Crise hipercalcêmica

Ocasionalmente, os pacientes com HPT primário são observados, a princípio, após os sintomas e níveis séricos extremamente elevados de cálcio terem se desenvolvido. O manejo da assim chamada crise hipercalcêmica envolve medidas clínicas e cirúrgicas em caráter de urgência. Os agentes farmacológicos associados à hipercalcemia ou afetados adversamente por ela precisam ser suspensos. Especificamente, a digoxina potencializa as arritmias em casos de hipercalcemia. Esses pacientes quase sempre se encontram com desidratação grave, e seu tratamento inicial requer a hidratação com solução salina normal. A terapia clínica visa a aumentar a excreção renal de cálcio. Uma vez que o paciente com HPT primário esteja estabilizado e os níveis séricos de cálcio tenham sido reduzidos para valores aceitáveis para a indução de anestesia (seja geral ou locorregional, se houver a previsão da realização de uma técnica cirúrgica minimamente invasiva), esforços práticos são feitos a fim de localizar a doença das paratireoides, antes de realizar a paratireoidectomia de urgência.

A infusão de líquidos intravenosos (IV), de preferência de solução salina normal, é feita em uma velocidade rápida (200-300 mL/h), para reverter a diminuição do volume intravascular e promover a excreção renal de cálcio. A observação rigorosa com o paciente internado é essencial para prevenir a sobrecarga de fluidos. Os diuréticos de alça são associados ao esquema terapêutico, a fim de reduzir o risco de sobrecarga de volume e inibir a reabsorção de cálcio na alça de Henle. Os pacientes com insuficiência renal frequentemente não toleram esse procedimento de ressuscitação com grande volume; em vez disso, devem ser submetidos à diálise com um dialisado com baixo teor de cálcio.

Os glicocorticoides reduzem o cálcio por inibição dos efeitos da vitamina D. Também foi demonstrado que esses fármacos reduzem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção de cálcio pelos rins e inibem o fator ativador de osteoclastos. Os glicocorticoides são particularmente eficazes em casos de hipercalcemia secundária à doença granulomatosa, na qual a hipercalcemia deriva de intoxicação por vitamina D. A dose inicial de hidrocortisona é de 200 a 400 mg/dia IV durante 3 a 5 dias. Os glicocorticoides são ineficazes na maior parte dos casos de hipercalcemia associada à doença maligna.

A hipercalcemia relacionada com a doença maligna ocorre por dois mecanismos: (1) como resultado direto de metástases ósseas extensas e (2) indiretamente, por liberação de peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP) por alguns tumores. O tratamento da hipercalcemia com lesão maligna inclui a terapia cirúrgica, a quimioterapia ou radioterapia, ou qualquer combinação dessas estratégias, para tratar a neoplasia subjacente, e também a administração de agentes farmacológicos. O nitrato de gálio, um composto que inibe a reabsorção osteoclástica e reduz os níveis de cálcio, pode ser usado em uma dose diária de 200 mg/m^2 IV, por 5 dias. Nesses casos, pelos resultados de alguns poucos estudos, o nitrato de gálio e o pamidronato, um bifosfonato (ver adiante), são considerados agentes equivalentes para o controle da hipercalcemia.

A calcitonina apresenta uma ação rápida (de 24 a 48 horas) para reduzir os níveis séricos de cálcio, sendo mais efetiva quando usada em combinação com os glicocorticoides. Entretanto, em um pequeno ensaio randomizado e duplo-cego que incluiu 50 pacientes com câncer, a calcitonina (até 8 UI/kg, por via subcutânea [SC] ou IM por 5 dias) mostrou ser menos efetiva do que o nitrato de gálio. Como os preparados de calcitonina são fabricados a partir de salmão, os pacientes com anticorpos pré-formados ou aqueles com exposição prévia à calcitonina podem demonstrar uma reação alérgica consistindo em angústia respiratória, efusões, náuseas, vômitos e tremores nas extremidades.

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato que apresentam alta afinidade pela hidroxiapatita do osso. Esses compostos inibem, de maneira potente, a atividade dos osteoclastos por até 1 mês. Na hipercalcemia por malignidade, o pamidronato (90 mg IV) ou ácido zoledrônico (4 mg IV como tratamento inicial, 8 mg no retratamento) normaliza os níveis de cálcio na maioria dos pacientes. Embora a dose única de pamidronato seja capaz de reduzir os níveis de cálcio, evidências recentes sugerem que o ácido zoledrônico possa tornar-se o bifosfonato de escolha, devido ao seu início rápido e à capacidade de duplicar o tempo de ação. Entretanto, o ácido zoledrônico também tem sido associado a um comprometimento da função renal.

Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo é um distúrbio endócrino no qual a hipocalcemia e a hiperfosfatemia resultam de uma deficiência na secreção ou na ação de PTH. A causa mais comum de hipoparatireoidismo é a lesão das glândulas paratireoides durante a tireoidectomia, mas essa alteração também pode ocorrer após a exploração das paratireoides (ver adiante, “Complicações Pós-operatórias”). Os sinais e sintomas de hipocalcemia são causados por excitabilidade neuromuscular decorrente da redução dos níveis plasmáticos de cálcio ionizado. As manifestações precoces incluem o adormecimento perioral e tremores nos dedos. A ansiedade e a confusão mental podem surgir a seguir, sendo importante que a equipe cirúrgica informe precocemente os pacientes sobre essa possibilidade, para reduzir os sintomas psiquiátricos e neurocognitivos. A ansiedade frequentemente resulta em hiperventilação, que pode levar à alcalose respiratória e a uma redução adicional nos níveis séricos de cálcio. A tetania, caracterizada por espasmo carpopedal, convulsões ou laringospasmo (ou qualquer combinação desses três sinais), pode desenvolver-se a seguir, e há a possibilidade de ser fatal. O exame físico inclui os testes para pesquisa do sinal de Chvostek, que é uma contração dos músculos faciais após percussão no nervo facial, anteriormente ao pavilhão auricular. Entretanto, aproximadamente 15% dos indivíduos normais apresentam um sinal de Chvostek positivo.

Também existem formas hereditárias de hipoparatireoidismo. Ele pode ocorrer como parte de uma síndrome de deficiência multiglandular endócrina (tipo 1), normalmente caracterizada por hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal e candidíase mucocutânea. Essa síndrome geralmente se desenvolve na infância, e nem todos os pacientes expressam a tríade clássica. O hipoparatireoidismo idiopático também ocorre esporadicamente em adultos, sendo associado à presença de anticorpos antiparatireoide. Alguns casos podem estar relacionados com a penetrância incompleta da síndrome multiglandular familiar tipo 1.

As disfunções nas quais existe a formação anormal das glândulas paratireoides ou não há a formação delas estão associadas à hipocalcemia. Por exemplo, a síndrome de DiGeorge ocorre quando a terceira e quarta bolsas branquiais se desenvolvem de maneira anormal. A hipocalcemia neonatal transitória, uma disfunção autolimitada, é mais comum do que as alterações genéticas que levam ao hipoparatireoidismo permanente. A função da glândula paratireoide pode ser comprometida por envolvimento infiltrativo das glândulas, em doenças como: hemocromatose, doença de Wilson, sarcoidose, tuberculose ou amiloidose. A exposição à radiação externa e a administração de doses muito altas de I^{131} para o tratamento da doença de Graves ou o câncer de tireoide bem diferenciado são condições raramente associadas à hipocalcemia.

Por fim, as anormalidades nos níveis de magnésio são associadas a uma anormalidade reversível na secreção de PTH.

O pseudo-hipoparatireoidismo é uma disfunção metabólica incomum, caracterizada por hipoparatireoidismo bioquímico, aumento da secreção de PTH e ausência de resposta do tecido-alvo à ação biológica desse hormônio. Além do hipoparatireoidismo funcional, muitos desses pacientes exibem um grande conjunto distintivo de defeitos esqueléticos e de desenvolvimento, que são denominados coletivamente de *osteodistrofia hereditária de Albright*, incluindo face arredondada, baixa estatura, obesidade, braquidactilia, ossificação heterotópica e retardamento mental. Várias formas de pseudo-hipoparatireoidismo já foram descritas e um sistema de classificação diagnóstica foi desenvolvido (tipos 1a a 1c e 2).

Hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo Primário

Efeitos da Cirurgia

Embora uma conferência de consenso do National Institutes of Health (NIH) tenha sido conduzida em 1990, outro *workshop* tenha sido realizado em 2002, e um outro encontro internacional tenha sido realizado em 2008 sobre o tratamento do HPT assintomático, ainda não há consenso entre os endocrinologistas e cirurgiões endócrinos sobre a escolha entre a terapia médica não operatória e monitoramento dos pacientes ou encaminhamento para a paratireoidectomia precoce. Os critérios para a indicação da operação foram estabelecidos de acordo com as melhores evidências disponíveis até o momento (Quadro 39-2).[16] O papel da paratireoidectomia em pacientes assintomáticos com hipercalcemia leve a moderada é controvertido, pois a história natural da doença ainda não foi bem compreendida. Geralmente, os aumentos rápidos no nível sérico de cálcio ou a progressão dos sintomas de complicações, ou ambos os casos, são ocorrências incomuns em pacientes com hipercalcemia limítrofe. Entretanto, devido aos efeitos deletérios em longo prazo na mineralização óssea, a tendência está mudando para intervenção cirúrgica. [17]

Quadro 39-2 Critério para Encaminhamento Cirúrgico

Concentração sérica de cálcio >1 mg/dL (>0,25 mM/litro) acima dos limites normais superiores
Densidade óssea na coluna lombar, quadril ou extremidade distal do rádio que é >2 DP abaixo do pico da massa óssea (T-escore <− 2,5)
Todos os indivíduos com hiperparatireoidismo primário e <50 anos
Pacientes nos quais a vigilância médica é indesejável ou impossível

Adaptado de Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr: Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 94:335 – 339, 2009.

Os sintomas neuromusculares de HPT primário variam na apresentação e na resposta à paratireoidectomia entre várias séries. Contudo, a fraqueza muscular proximal, detectada pela avaliação da força isocinética de extensão e de flexão do joelho, parece ter uma prevalência mais alta e uma boa resposta à paratireoidectomia, assim como a capacidade dos músculos respiratórios. Os sintomas psiquiátricos, tais como embotamento, confusão mental e depressão, vêm sendo enfocados em pesquisas em desenvolvimento. Em um estudo de Roman *et al.*,[18] 55 pacientes com HPT primário e doença eutiróidea benigna, encaminhados para cirurgia, foram avaliados no pré e pós-operatório com instrumentos psicométricos e neurocognitivos validados. Os pacientes com HPT primário relataram mais sintomas de depressão no pré-operatório que melhoraram no período pós-operatório. Os pacientes com HPT primário também demonstraram, no pré-operatório, maior atraso no aprendizado espacial: todos os indivíduos aprenderam com os ensaios neurocognitivos, mas os pacientes com HPT primário foram os que mais demoraram. Após a operação, os pacientes com HPT primário apresentaram melhora e a função deles passou a ter um nível equivalente ao dos pacientes com doença da tireoide. Os autores concluíram

que o HPT primário pode estar associado a uma deficiência tanto no aprendizado espacial quanto no processamento, a qual melhora após a paratireoidectomia. Vários outros estudos apoiaram a possibilidade de que pacientes com HPT primário podem exibir alterações neurocognitivas e que estes traços podem mostrar alguma melhora após a paratireoidectomia.

Um aumento significativo na densidade mineral óssea da coluna lombar e do quadril é observado após a paratireoidectomia, e essa melhora mostra-se duradoura. Modificações no remodelamento ósseo e na densidade óssea tornam-se perceptíveis em 6 meses após a intervenção cirúrgica. Estudos de coorte mostraram que o risco de fratura diminui após a paratireoidectomia. Não têm sido observados efeitos da operação bem-sucedida sobre a hipertensão ou o comprometimento renal. A excreção urinária de cálcio e a incidência de nefrolitíase foram reduzidas pela operação. Atualmente, ainda não existem dados convincentes provando que a cura cirúrgica aumenta a expectativa de vida. Um estudo de caso-controle sueco, conduzido retrospectivamente, demonstrou que 23 pacientes submetidos à paratireoidectomia tiveram uma razão de risco para óbito de 0,89 em comparação com os controles pareados de uma população normal, mas os números eram muito pequenos para alcançar um significado estatístico.[19]

Localização Pré-operatória não Invasiva

Um avanço importante foi a evolução nas técnicas de imagem. Essa melhora levou ao desenvolvimento de uma intervenção cirúrgica mais localizada, com possibilidade de redução do tempo das operações, com uso de anestesia local ou regional, tornando a permanência hospitalar limitada ou desnecessária. Agora há consenso – conforme recomendação do *workshop* NIH 2002 e Workshop Internacional 2008 – que a localização pré-operatória é imperativa antes da exploração primária se for desejada a exploração unilateral. A localização continua a ser essencial antes da paratiroidectomia reparadora (Tabela 39-2).

Tabela 39-2

Imagem Pré-operatória em Pacientes com Hiperparatireoidismo Primário

MODALIDADE DE IMAGEM	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	CUSTO	SEGURANÇA
Não Invasiva				
Cintilografia com sestamibi	Moderada	Moderada	Moderado	Segura
Cintilografia com sestamibi SPECT	Alta	Alta	Moderado	Segura
Ultrassonografia	Moderada	Moderada	Baixo	Segura
TC-4D	Alta	Alta	Alto	Radiação
RM	Baixa	Moderada	Moderado	Segura
PET-TC	?	?	Alto	Radiação
Invasiva				
Angiografia	Moderada	Moderada	Muito alto	Hematoma, AVE nefropatia*
Localização venosa	Alta	Alta	Muito alto	Hematoma, nefropatia*
Ultrassom, biópsia	Alta	Alta	Moderado	Hematoma, infecção

TC-4D, Tomografia computadorizada tetradimensional; *AVE*, acidente vascular encefálico (derrame); *PET*, tomografia por emissão de pósitrons; *SPECT*, TC por emissão de fóton único.

*Nefropatia com contraste IV.

Vários exames de localização pré-operatória não invasiva estão disponíveis, incluindo a cintilografia com tecnécio-99m (Tc^{99m}) sestamibi, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e escaneamento da subtração do cloreto de tálio-201 (Tl^{201}) - e pertecnetato Tc^{99m}. Mais recentemente, os estudos de fusão, como a TC tetradimensional e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), também têm sido utilizados com sucesso para a localização das paratireoides. Existe um consenso geral de que o melhor método de exame isoladamente é a cintilografia com sestamibi, principalmente quando combinada com SPECT, e, atualmente é o exame de medicina nuclear realizado

com mais frequência. Em 1989, observou-se que a Tc^{99m}, usado para o estudo cardíaco, era captado avidamente pelo tecido paratireóideo. O exame funciona por captação mitocondrial de Tc^{99m}-sestamibi e as células paratireoides tipicamente têm um grande número de mitocôndrias. O sestamibi, um cátion lipofílico monovalente, difunde-se passivamente através das membranas celulares e se concentra nas mitocôndrias. Assim, ele fica concentrado preferencialmente nos tecidos paratireóideos adenomatosos e hiperplásicos, devido ao aumento da irrigação sanguínea, pela maior atividade metabólica e por ausência de glicoproteína P nas membranas celulares (Fig. 39-4). O exame com sestamibi pode ser realizado no pré-operatório, para o planejamento da PMI, ou na manhã da intervenção cirúrgica, na sala de operação, concomitantemente ao uso de uma sonda gama, para guiar o cirurgião durante o procedimento cirúrgico.[20]

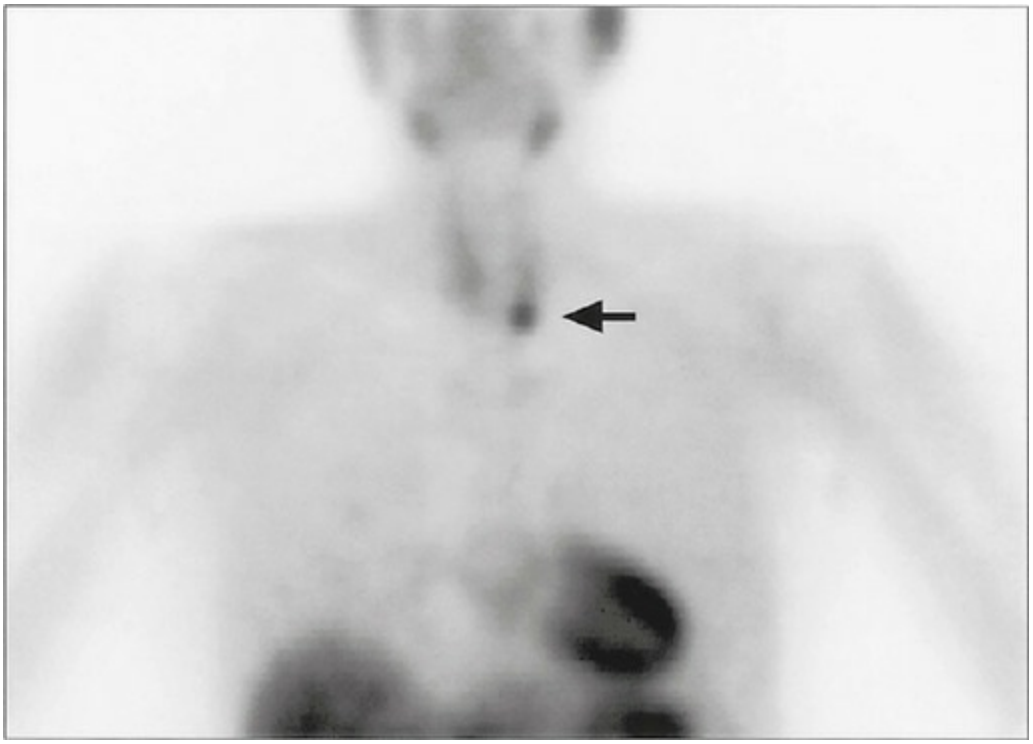


FIGURA 39-4 Exame com sestamibi demonstrando um adenoma de paratireoide inferior esquerdo (*seta*). Áreas fisiológicas de captação incluem a tireoide, glândulas salivares, coração e fígado.

Uma metanálise de sensibilidade e especificidade do exame com sestamibi em 6.331 casos demonstrou valores de 91% e 99%, respectivamente, e sugeriu que 87% dos pacientes com HPT primário esporádico seriam candidatos à exploração unilateral. Exames pré-operatórios de rotina tornam-se custo-efetivos quando mais de 51% dos pacientes são selecionados para uma operação unilateral. A sensibilidade do sestamibi é limitada na doença multiglandular. Em um estudo amplo, a cintilografia localizou pelo menos uma glândula em todos os pacientes, mas somente 62% do número total de glândulas hiperplásicas. A SPECT, que possibilita a localização de estruturas no plano anteroposterior, é particularmente útil na detecção de lesões menores e adenomas localizados atrás da tireoide. A sensibilidade global para localizar adenomas menores que 500 mg varia consideravelmente entre 53% e 92%.

Uma limitação significativa dos exames com sestamibi está relacionada com a coexistência de doença da tireoide ou de outros tecidos metabolicamente ativos (p. ex., linfonodos ou câncer de tireoide), pela possibilidade de mimetizar os adenomas das paratireoides, causando resultados falso-positivos. Essa limitação pode ser superada, em parte, pelo uso de técnica de subtração de sestamibi com duplo traçador, na qual tanto as anormalidades nodulares da tireoide quanto às das paratireoides podem ser diagnosticadas, simultaneamente ou em combinação com a ultrassonografia cervical, para distinguir, no pré-operatório, as lesões da tireoide e os adenomas das paratireoides. Os exames com sestamibi atualmente são realizados simultaneamente à TC, para possibilitar uma localização anatômica e funcional correlacionada.

A ultrassonografia é eficaz, não invasiva e barata, mas suas limitações incluem a dependência do operador e está restrita ao pescoço, pois não pode mostrar imagens de lesões das paratireoides mediastinais (Fig. 39-5).[21] Ela tem uma taxa de resultados verdadeiro-positivos de 48% a 74%. A ultrassonografia frequentemente é usada em combinação com a cintilografia com sestamibi, e, nesse caso, a taxa de resultados verdadeiro-positivos combinados aumenta para 90%. A TC e a RM fornecem imagens transversais e são úteis para a visualização de tumores no mediastino e em glândulas no interior do sulco traqueoesofágico. A RM não envolve o uso de radiação e os adenomas das paratireoides frequentemente aparecem intensos nas imagens ponderadas em T2. A TC tem custo menor, com sensibilidade de 70% e especificidade próxima a 100%. Em um estudo realizado com 42 pacientes cirúrgicos com HPT primário, nos quais diversos exames de localização pré-operatória foram comparados, a sensibilidade foi maior para a cintilografia com sestamibi usando a técnica de subtração com Tc^{99m} (95%), seguida por subtração com Tl^{201}/Tc^{99m} (86%), TC (83%) e ultrassonografia (81%).[22]

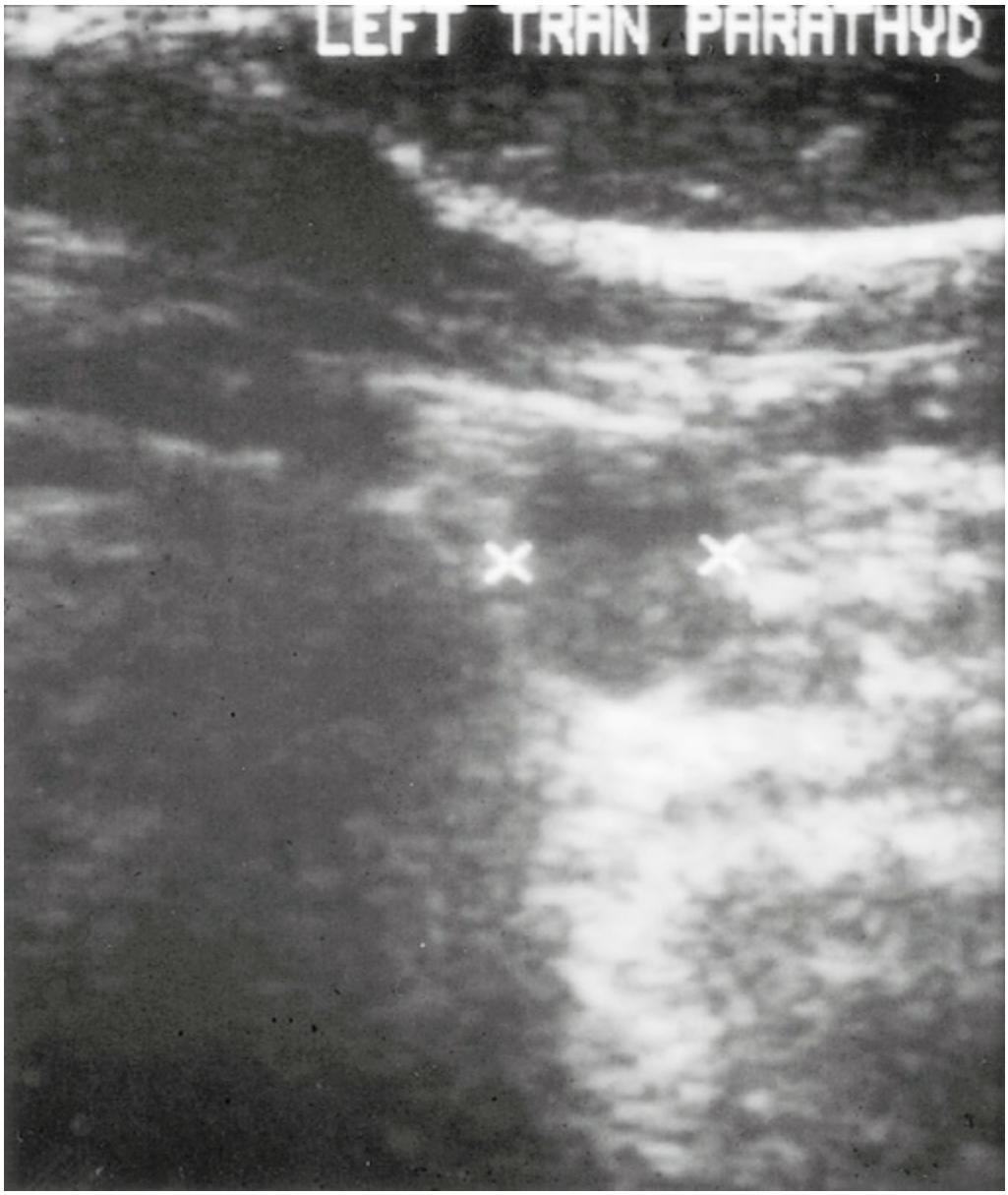


FIGURA 39-5 Imagem de ultrassom de um adenoma de paratireoide hipoecoico (com perímetro do tumor marcado).

A TC tetradimensional (TC-4D), uma nova modalidade de imagem semelhante à angiografia por TC, é

derivada da TC tridimensional (3D) com uma dimensão a mais das alterações na perfusão do contraste ao longo do tempo. Ela gera imagens multiplanares detalhadas do pescoço e permite a visualização das diferenças nas características de perfusão das glândulas paratireoides hiperfuncionantes (captação rápida e lavagem). Portanto, imagens de TC 4D fornecem informações anatômicas e funcionais (Fig. 39-6). Em um estudo de 75 pacientes com HPT primário, a TC-4D demonstrou sensibilidade (88%) sobre sestamibi (65%) e ultrassonografia (57%) quando os estudos de imagem foram utilizados para lateralizar glândulas paratireoides hiperfuncionantes para um lado do pescoço.[23]

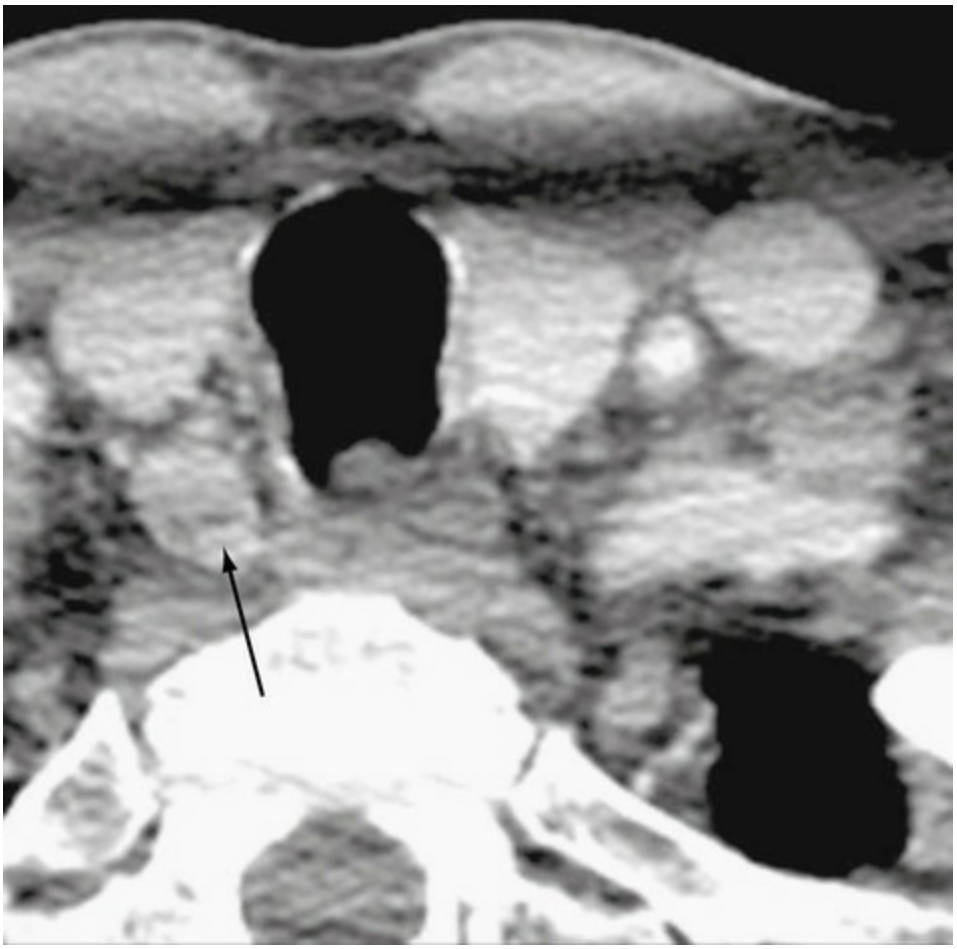


FIGURA 39-6 TC-4D mostrando captação elevada nas imagens de fase tardia do adenoma da paratireoide (*seta*).

Localização

Localização Pré-operatória Invasiva

Um subconjunto de pacientes com necessidade de reexploração apresentará resultados negativos, discordantes ou não convincentes com os estudos de localização não invasivos. As diretrizes atuais recomendam que esses pacientes sejam submetidos à localização invasiva, na forma de arteriografia seletiva, juntamente com a coleta de uma amostra venosa para a dosagem de PTH (Fig. 39-7). Essa técnica requer a cateterização de múltiplas veias no pescoço e no mediastino, das quais são coletadas amostras de sangue. No passado, as amostras eram coletadas, armazenadas em gelo e enviadas para o laboratório, e posteriormente o soro era analisado por ensaio imunorradiométrico (IRMA) para a detecção de PTHi. Uma dosagem rápida de PTH agora pode ser realizada na unidade de angiografia. Os resultados são obtidos rapidamente, assim os radiologistas intervencionistas podem obter amostras adicionais de uma região na qual um gradiente de PTH sutil, mas potencialmente significativo, é detectado. Como os

adenomas de paratireoide apresentam aumento da vascularização, eles exibem uma imagem escura característica à angiografia. Embora esses estudos tenham uma sensibilidade de somente 60%, fornecem poucos resultados falso-positivos. O uso de radiologia intervencionista raramente causa complicações graves, como defeitos do campo visual ou outros eventos vasculares cerebrais, mas tais exames consomem muito tempo e têm custo elevado, devendo ser realizados somente em centros que disponham de operadores experientes.

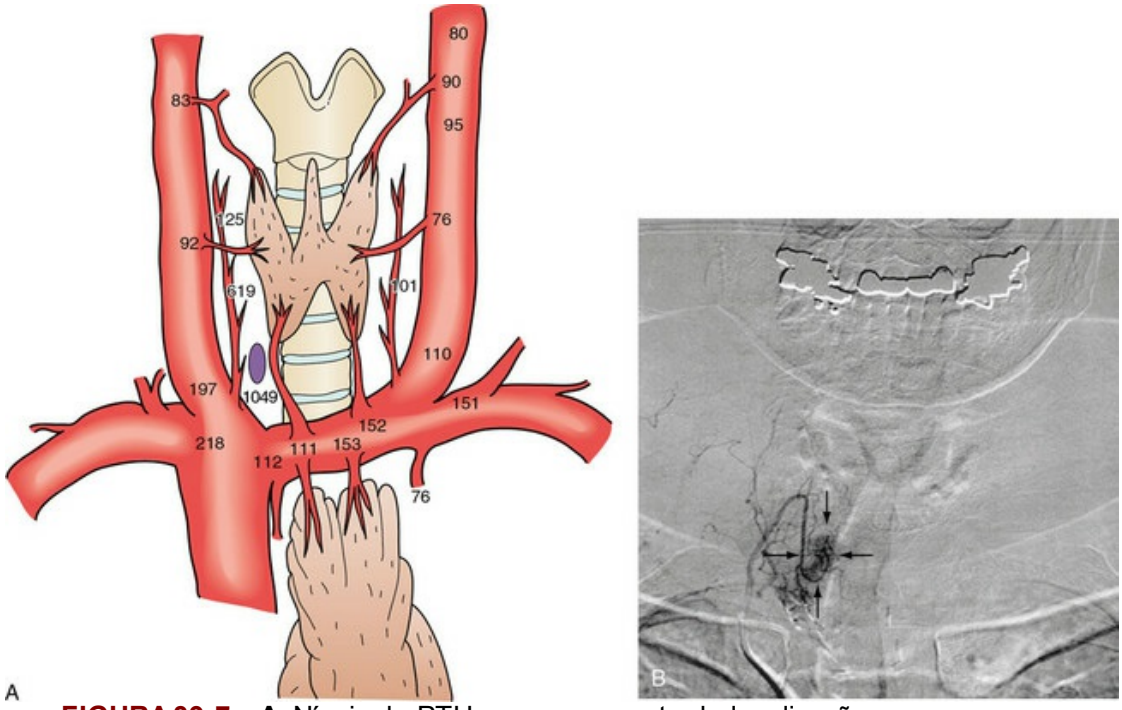


FIGURA 39-7 **A**, Níveis de PTH no mapeamento de localização com várias amostras venosas em diferentes locais do pescoço. O nível 1.049 é consistente com um adenoma de paratireoide posterior direita. **B**, Angiograma correspondente mostrando o adenoma como um borramento clássico na posição posterior direita (*setas*). (De Udelsman R, Aruny JE, Donovan PI, et al: Rapid parathyroid hormone analysis during venous localization. Ann Surg 237:714–719, 2003.)

Em casos de recorrência, a localização por ultrassonografia pode ser usada para guiar a punção e aspiração com agulha fina de uma lesão suspeita de adenoma de paratireoide.[24] Esta técnica deve ser usada juntamente com a medida de PTH rápido do aspirado da paratireoide na unidade de ultrassom para dar *feedback* imediato de forma que eles possam continuar procurando por uma glândula paratireoide anormal se o aspirado das lesões suspeitas for negativo.

Localização Intraoperatória

O ensaio rápido para dosagem de PTH intraoperatório pode ser usado para confirmar a remoção adequada de paratireoides hipersecretantes e para predizer o sucesso da operação. Seu uso está associado à redução no tempo de operação. O primeiro relato de aplicação do ensaio foi em 1988, e vem sendo aprimorado desde então, em grande parte devido ao trabalho de Boggs *et al.*[25] O ensaio rápido de PTH é um IRMA que utiliza ésteres de acridina quimioluminescentes como um marcador. Na presença de peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio como desencadeadores, os ésteres de acridina são oxidados para um estado de estimulação, e o retorno subsequente ao estado fundamental causa a emissão de luz, a qual pode ser quantificada. A quantidade de anticorpo ligado ao marcador é diretamente proporcional à concentração de PTH na amostra. De maneira ideal, um técnico de laboratório clínico certificado realiza o ensaio na sala de operação ou em local próximo a ela; os resultados do exame tornam-se disponíveis em até 9 minutos.

Uma amostra do sangue periférico é obtida imediatamente antes da operação. Amostras repetidas são

então coletadas intraoperatoriamente imediatamente após a ressecção da(s) glândula(s) aumentada(s) para detectar um pico hormonal potencial causado pela manipulação da glândula durante a extirpação e, em seguida, 5 e 10 minutos após a excisão (Fig. 39-8). Esses protocolos foram idealizados levando-se em consideração a meia-vida de PTH, que é aproximadamente de 3,5 a 4 minutos. Uma redução de 50% nos níveis de PTH com relação ao valor basal é tida como indicação de que a exploração foi bem-sucedida e esse valor foi comprovado como sendo preditivo de cura em 96% dos casos.[26]

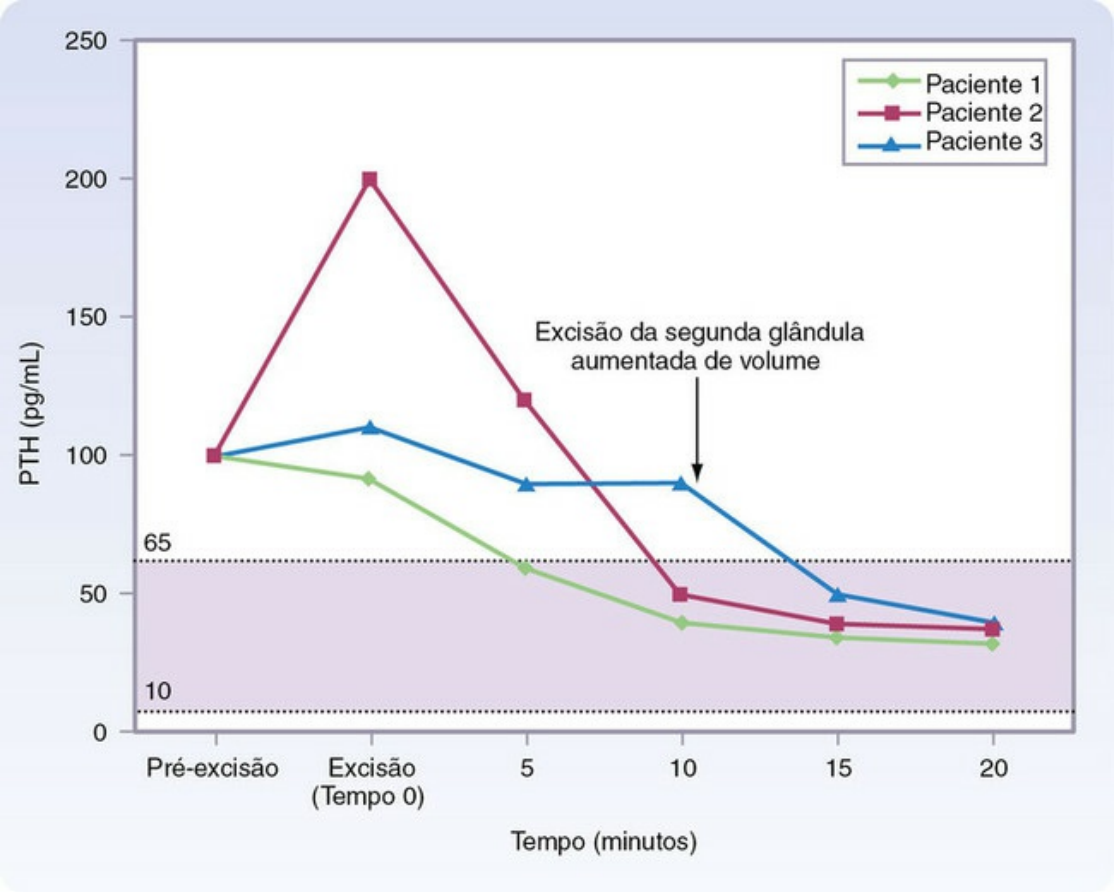


FIGURA 39-8 Valores de PTH intraoperatórios de pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia minimamente invasiva. O paciente 1 demonstra a clássica degradação de PTH, o paciente 2 mostra um aumento de PTH na excisão como resultado da manipulação cirúrgica do adenoma, e o paciente 3 mostra falha na queda do PTH após a excisão da primeira glândula e declínio adequado após a remoção do segundo adenoma (adenoma duplo). A região em lilás mostra a variação normal do ensaio rápido de PTH (10-65 pg/mL).

O ensaio rápido para dosagem de PTH é especialmente útil quando o cirurgião encontra dificuldade para distinguir o tecido tireóideo e os linfonodos de um adenoma das paratireoides. A aspiração de tecido paratireóideo produz níveis hormonais substancialmente maiores que o limite superior da curva-padrão; níveis superiores a 1.500 pg/mL confirmam o diagnóstico tecidual. A aspiração de PTH intraoperatória tem se tornado uma alternativa útil ao exame de congelação para identificação da glândula paratireoide. Também é muito mais rápido e barato.

As taxas de insucesso cirúrgico para a paratireoidectomia inicial e para a reoperação parecem ter diminuído significativamente nos centros que utilizam esse adjuvante intraoperatório. Solorzano *et al.* [27] demonstraram que as taxas de insucesso cirúrgico da paratireoidectomia inicial têm diminuído significativamente com o uso do ensaio rápido de PTH, de 6% para 1,5%; a recorrência em longo prazo é

de 4,8%. Embora a experiência pareça variar, mesmo na situação mais difícil de reoperação, o uso de testes de PTH intraoperatório aumentou as taxas de sucesso para 89%. [28] Críticos enfatizaram que as predições falso-negativas do teste levam à exploração desnecessária e que os cirurgiões que dependem da medição do hormônio para decisões intraoperatórias deixam de ser custo-eficazes. Em geral, embora continue a haver alguma controvérsia, os maiores centros de cirurgia endócrina usam o ensaio como um adjuvante importante para MIP. Em pacientes com doença multiglandular, o ensaio para mensuração de PTH intraoperatório é essencial; em uma revisão recente de 519 pacientes, o ensaio alterou a conduta cirúrgica em 17% de todos os pacientes e em 82% daqueles que apresentavam exames de imagem pré-operatórios incorretos ou negativos.[29]

Na paratireoidectomia radioguiada, desenvolvida em 1996, 10 a 20 mCi de Tc^{99m}-sestamibi são injetados IV, de 2 a 4 horas antes da operação, e o adenoma é localizado intraoperatoriamente, a partir de um contador gama manual quantitativo com uma sonda de 9 a 14 mm.[30] A análise com o contador gama é feita no início do procedimento cirúrgico, nos quatro quadrantes do pescoço, através da pele, e após a incisão, sob os músculos constritores. É importante tomar cuidado para diferenciar a radioatividade emitida pelo coração. A exploração na qual as contagens são mais altas direciona a operação e reduz o tempo cirúrgico. A atividade da paratireoide removida é checada com a sonda gama, para confirmar a cura. O adenoma excisado emite radioatividade pelo menos 20% e frequentemente 50% a mais do que a radiação de fundo, pós-excisão. Por fim, a radioatividade pós-excisão em todos os quatro quadrantes do pescoço deve ser igualada.

Em teoria, o uso das sondas gama pode tornar mais rápido parte do processo de tomada de decisão intraoperatória associada à paratireoidectomia de rotina, fornecendo um *feedback* funcional para o cirurgião. Foi demonstrado que esse procedimento é especialmente útil em casos de exames com sestamibi falso-positivos, adenomas das paratireoides ectópicos e de reoperação de paratireoidectomia nos quais as tentativas de localização tenham apresentado resultados abaixo do ideal. O uso intraoperatório da sonda gama não é aceito pela maioria dos cirurgiões endocrinológicos experientes, pois fornece poucas informações adicionais, além daquelas obtidas pela localização pré-operatória adequada e pelo ensaio para dosagem de PTH intraoperatório.

Exploração Cervical Bilateral

A abordagem clássica para o tratamento cirúrgico do HPT primário, tradicionalmente, tem sido a exploração cervical bilateral sob anestesia geral, com exame de congelação intraoperatória do tecido paratireóideo excisado. Como regra geral, as glândulas paratireoides são identificadas e o cirurgião remove a(s) que apresenta(m) aumento patológico do volume. Historicamente, os pacientes eram internados no hospital por 1 ou 2 dias e as taxas de insucesso nas melhores séries eram constantemente inferiores à média de 3% a 5%. A exploração cervical bilateral convencional ainda é considerada uma operação excelente, com índices de complicação na faixa de 1% a 2% e uma taxa de cura (definida como normocalcemia no pós-operatório de 6 meses) superior a 95%.

Paratireoidectomia

Paratireoidectomia Minimamente Invasiva

Como 85% do HPT primário resulta de um adenoma único e é curado por excisão da glândula responsável, usa-se, com frequência crescente, a operação guiada após a localização precisa pré-operatória. A PMI envolve o uso de exploração cervical unilateral sob anestesia regional ou local, em ambiente ambulatorial.

A abordagem inicial na operação unilateral para HPT primário foi defendida por Roth *et al.*[31] em 1975, com a seleção do lado a ser explorado baseada na palpação ou imagem, incluindo a esofagografia, venografia ou angiografia. Se uma glândula normal e aumentada era encontrada no lado inicial, a exploração contralateral era adiada. A coloração intraoperatória com preto de Sudão era realizada. Wang[32] defendia uma abordagem semelhante e argumentava que a exploração bilateral aumentava o risco, o custo e a morbidade associada à paratireoidectomia por HPT primário. Tibblin *et al.*,[33] em 1982, defendiam a paratireoidectomia unilateral, definida como a remoção do adenoma e glândula normal de um lado. O tecido excisado manchado com óleo vermelho O, que cora as gotículas de gordura, era estudado sob o microscópio durante a operação, e a decisão de interromper a operação era baseada na demonstração de uma redução nas gotículas de gordura intracitoplasmáticas no tecido paratireóideo adenomatoso excisado.

Entretanto, ambas as técnicas poderiam ser malsucedidas, no caso de adenomas duplos no lado contralateral, se a escolha aleatória do lado a ser explorado fosse errada.

Bergenfelz *et al.*[34] apresentaram os resultados de um estudo prospectivo, randomizado, controlado, que comparou a exploração cervical unilateral com a bilateral. Neste estudo com 91 pacientes, as comparações foram feitas entre pacientes com localização pré-operatória com sestamibi, exploração cervical unilateral e uso do ensaio rápido de PTH (casos) e pacientes submetidos à exploração cervical bilateral (controles). Aqueles que foram submetidos à exploração cervical unilateral tiveram uma incidência mais baixa de hipocalcemia pós-operatória precoce que necessitasse de suplementos de cálcio. Não foram observadas diferenças de significado estatístico entre as taxas de complicação, o custo e o tempo de operação entre os dois grupos de tratamento. O estudo não foi cego e foi prejudicado por uma taxa de cruzamento alto; apenas 62% dos pacientes com indicação de exploração cervical unilateral realmente foram submetidos ao procedimento cirúrgico assinalado. Os remanescentes foram submetidos à exploração cervical bilateral, provavelmente porque o sestamibi teve uma sensibilidade de somente 71% no estudo.

Hoje em dia, a PMI requer localização pré-operatória (com sestamibi associado à SPECT), seguida por uma exploração limitada, frequentemente usando anestesia com bloqueio cervical e o ensaio para dosagem de PTH intraoperatório a fim de confirmar a adequação da ressecção (Fig. 39-9) Os pacientes com hiperplasia multiglandular conhecida, geralmente não recebem indicação de PMI. Entretanto, se esse tipo de situação for detectado durante a PMI, a exploração cervical bilateral, frequentemente, pode ser realizada com essa técnica, ou o procedimento pode ser convertido sob anestesia geral, se necessário. A maioria dos pacientes submetidos à PMI recebe alta no próprio dia da operação. Eles são monitorados cuidadosamente como pacientes externos, e os níveis séricos de cálcio e de PTHi são mensurados na primeira semana seguinte.

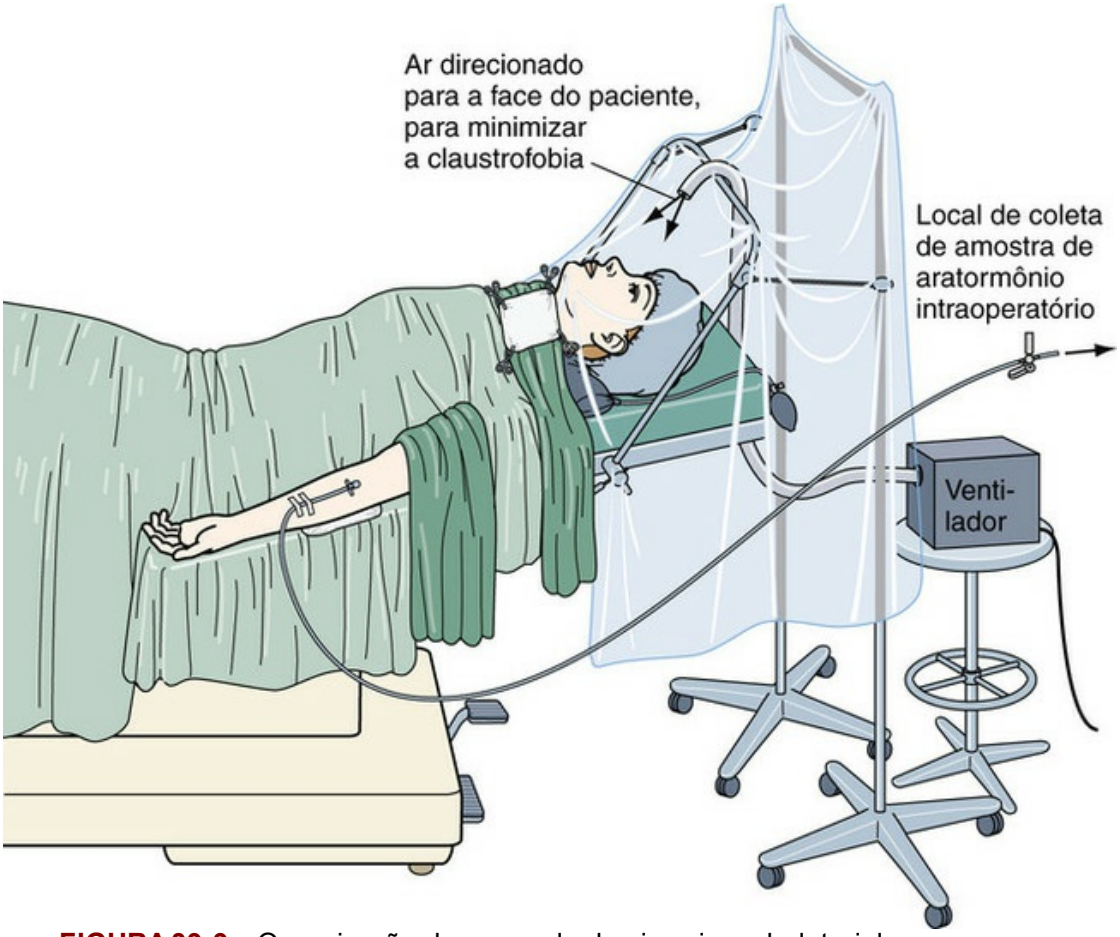


FIGURA 39-9 Organização de uma sala de cirurgia ambulatorial destinada a paratireoidectomia minimamente invasiva. Um acesso IV de grosso calibre facilita a sedação e a dosagem rápida de paratormônio. Na cabeceira, um ar frio sopra sobre o paciente para minimizar a claustrofobia. (De Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of minimally invasive endocrine surgery, Philadelphia, 2002, JB Lippincott.)

A incisão cutânea é pequena, de 2 a 4 cm. O bloqueio cervical superficial é realizado posterior e profundamente ao músculo esternocleidomastóideo, no lado ipsolateral ao adenoma localizado por cintilografia com sestamibi (Fig. 39-10*A* e *B*). Na maioria dos pacientes, utiliza-se lidocaína a 1% com ou sem epinefrina 1: 100.000; ela pode ser complementada durante a operação, se necessário. Sempre é preciso tomar cuidado e realizar a aspiração antes de aplicar o anestésico, evitando a administração intravascular. Detectamos que, ao realizar também a infiltração ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo, além de realizar o bloqueio local, obtém-se uma analgesia excelente em praticamente todos os casos. O volume total de lidocaína necessária varia de 18 a 25 mL.

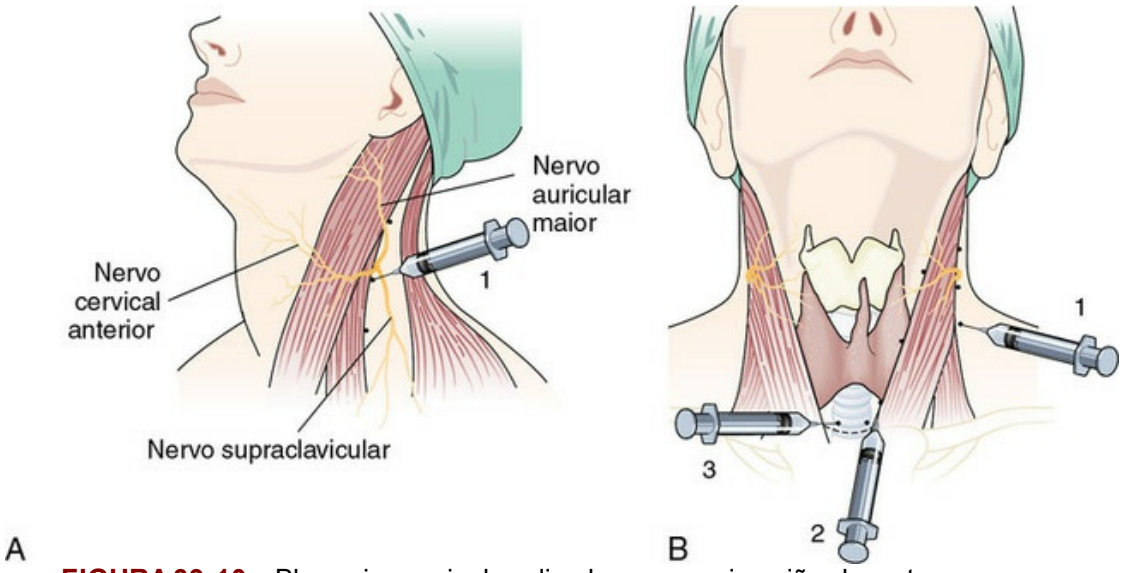


FIGURA 39-10 Bloqueio cervical realizado por um cirurgião durante a paratireoidectomia minimamente invasiva. **A**, Um bloqueio cervical superficial é realizado posterior e profundamente ao músculo esternocleidomastóideo no lado ipsolateral ao adenoma paratireóideo. **B**, O anestésico local é infiltrado ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo ipsolateral, juntamente no campo da incisão. (De Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of minimally invasive endocrine surgery, Philadelphia, 2002, JB Lippincott.)

O bloqueio regional é realizado na sala cirúrgica e a suplementação IV é administrada pela equipe de anestesiologia. O propofol é suspenso pelo menos 5 minutos antes da coleta da amostra para dosagem de PTH, pois pode interferir no resultado do ensaio. Utiliza-se a sedação com fentanil ou midazolam, ou ambos, para minimizar a ansiedade do paciente e mantê-lo consciente, desperto e com capacidade de fonação. A exploração cervical bilateral sob anestesia regional, mostrada pela primeira vez por LoGerfo, pode ser realizada com segurança e eficácia.[35] Em uma série de 236 pacientes submetidos à PMI, 62% fizeram escaneamento com sestamibi não localizatório no pré-operatório ou não fizeram nenhuma verificação total, mas apenas quatro necessitaram de conversão para anestesia geral. Um procedimento simultâneo foi realizado em 23% dos pacientes, e 85% foram submetidos à exploração cervical bilateral. O tempo médio de operação no grupo foi de 43 minutos para os procedimentos nas paratireoides e de 66 minutos para os procedimentos combinados nas paratireoides/tireoide.

A exploração dirigida é realizada de acordo com os resultados do exame de imagem pré-operatório, e o ensaio para dosagem de PTH intraoperatório é utilizado para confirmar a eficácia da ressecção na sala cirúrgica (Fig. 39-11) Confirma- se o sucesso da PMI por evidências de cura e por taxas de complicação que sejam pelo menos tão boas como aquelas obtidas a partir da exploração cervical bilateral convencional. Especificamente, em uma série de 656 paratireoidectomias consecutivas (das quais 401 foram realizadas do modo convencional e 255 minimamente invasivas) entre 1990 e 2001, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de complicação (3% e 1,2%, respectivamente) nem nas taxas de cura (97% e 99%, respectivamente). [36] Essa técnica foi associada à redução de 50% no tempo de operação (1,3 hora para PMI *versus* 2,4 horas para a operação convencional), à redução de sete vezes no tempo de permanência hospitalar (0,24 *versus* 1,64 dia, respectivamente) e à economia média de 2.693 dólares por procedimento, o que representa uma redução de quase 50% nos custos hospitalares totais.

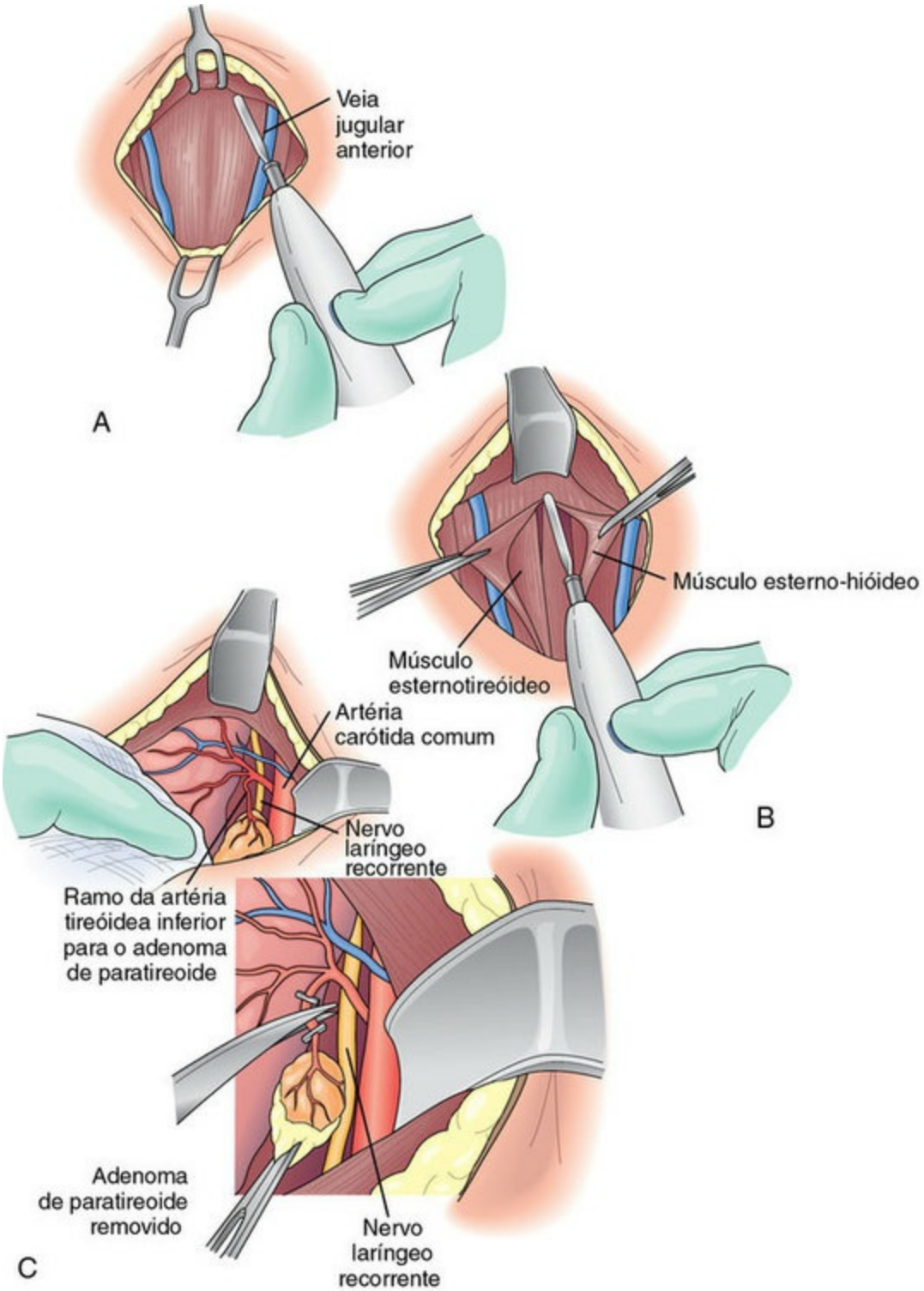


FIGURA 39-11 Técnica de paratireoidectomia minimamente invasiva. **A**, É feita uma pequena incisão cutânea cervical transversa, o platisma é dividido e veias jugulares anteriores são preservadas. **B**, A rafe entre os músculos infra-hióideos é aberta na linha média. **C**, O adenoma de paratireoide é excisado, com cuidado para preservar o nervo laríngeo recorrente e minimizar a manipulação do tumor durante a ligadura da artéria terminal. (De Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of minimally invasive endocrine surgery, Philadelphia, 2002, JB Lippincott.)

Paratireoidectomia Assistida por Vídeo

A técnica de paratireoidectomia assistida por vídeo foi introduzida e teve como pioneiro Miccoli *et al.*[37] Esse procedimento não requer um fluxo de gás constante, mas, sim, uma insuflação rápida de dióxido de carbono para criar o espaço operatório, que é, então, mantido por retração externa. A localização pré-operatória é essencial e a anestesia geral é normalmente usada, embora a realização de anestesia local seja exequível.

Uma incisão cutânea de 15 mm é realizada 1 cm acima da fúrcula esternal, para possibilitar a avaliação tátil, a irrigação com sucção, e a mobilidade do equipamento na dissecção e retração. Dependendo da localização do adenoma, a posição da incisão pode ser modificada. Outro sítio para a introdução de trocarte de 10 mm é preparado verticalmente, na linha mediana abaixo dos músculos constritores e acima da glândula tireoide, no lado ipsolateral ao provável adenoma, para acomodar o insuflador no início do procedimento. Um endoscópio com 30 graus de visão e 5 mm de diâmetro é introduzido, com dois afastadores, para mobilizar a tireoide medialmente e os músculos pré-tireoidianos lateralmente. A irrigação e sucção são um procedimento exequível, pois não é necessário manter uma insuflação contínua.

Um estudo seriado multicêntrico, que envolveu instituições da Itália, da Alemanha, dos Estados Unidos e da Turquia, reuniu 123 pacientes, incluídos entre 1997 e 1999, que foram avaliados, com sucesso, com exames de localização pré-operatória e que não apresentavam evidências de doença multiglandular, doença maligna na tireoide, uma grande massa de tireoide nem operação ou irradiação cervical prévia.[38] O ensaio rápido de PTH foi usado como um método coadjuvante. Todos os pacientes foram curados por técnicas assistidas por vídeo. A conversão para paratireoidectomia aberta ocorreu em 11% dos pacientes, e dois tiveram paralisia do nervo laríngeo recorrente. O tempo de operação foi de 55 minutos em média, com uma permanência hospitalar média de 1,5 dia.

Paratireoidectomia Endoscópica

Os avanços na laparoscopia e na endoscopia têm sido aplicados à paratireoidectomia. Pacientes com adenomas das paratireoides mediastinais podem ser submetidos à toracoscopia para sua remoção. Em um estudo, após a doença ser localizada no mediastino[39] após imagens pré-operatórias, os pacientes foram colocados em decúbito lateral direito e as paratireoidectomias foram realizadas através de três portas toracoscópicas em menos de 3,5 horas, sem morbidade. Contudo, o tumor de um paciente sofreu recorrência.

A primeira remoção endoscópica de paratireoide no pescoço foi relatada por Gagner em 1996. Em um paciente com hipercalcemia familiar, o pescoço foi explorado com o uso de quatro portas de 5 mm e insuflação de dióxido de carbono; 3,5 glândulas foram excisadas, e o paciente foi curado. Contudo, o procedimento cirúrgico levou 5 horas e foi complicado por hipercapnia intraoperatória e enfisema subcutâneo pós-operatório.

A paratireoidectomia endoscópica, desde então, teve sua técnica modificada. O procedimento geralmente é reservado para pacientes com doença em uma única glândula e requer exames de imagem pré-operatórios para localizar o adenoma da paratireoide responsável pela doença e orientar o procedimento cirúrgico. Em geral, o acesso para o endoscópio se faz próximo ao manúbrio, e duas portas adicionais são introduzidas lateralmente no pescoço, anteriores ao músculo esternocleidomastóideo e ipsolaterais ao tumor da paratireoide. Desse modo, a técnica é similar à abordagem lateral, usada para a reexploração cervical na técnica convencional. O espaço operatório é criado entre o platisma e os músculos pré-tireoidianos, usando-se insuflação em baixa pressão (5 a 8 mmHg), e os músculos pré-tireoidianos e a tireoide são mobilizados, para que a paratireoide seja exposta.

Existem variações nessa técnica. Henry sugeriu que todos os três trocartes fossem inseridos ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo, em posição ipsolateral ao adenoma, reduzindo, assim, a necessidade de insuflação constante. Dulucq descreveu resultados excelentes com a inserção do endoscópio no manúbrio e com outros dois trocartes em ambos os lados do pescoço. Independentemente da técnica, há uma curva de aprendizado significativa associada à paratireoidectomia endoscópica. Mesmo com baixa pressão de insuflação, ainda pode haver problemas, com pequenas quantidades de sangue obscurecendo o campo de visão, distúrbios metabólicos ocasionados por absorção de dióxido de carbono e enfisema subcutâneo. Além disso, o espaço operatório pode ser perdido durante a sucção, e não existe a possibilidade de avaliação táctil.

Reoperação de Paratireoidectomia

A reoperação de paratireoidectomia costuma ser necessária para HPT sintomático persistente ou recorrente. Entretanto, o limiar para a intervenção cirúrgica deve ser maior, dada a natureza complexa dessas reexplorações. O HPT persistente é definido como uma incapacidade de alcançar a normalização dos níveis séricos de cálcio após a exploração inicial e representa a ocorrência de uma falha técnica imediata. A doença recorrente é definida pela normalização inicial dos níveis séricos de cálcio, mas seguida por hipercalcemia tardia, após 6 meses de eucalcemia.

A localização pré-operatória e o uso de ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH intraoperatório são procedimentos coadjuvantes importantes para melhorar as taxas de sucesso durante a reintervenção cirúrgica das paratireoides. Talvez a melhor indicação para a TC-4D seja o contexto da cirurgia de reexploração cervical. Em um estudo de 45 pacientes submetidos à reoperação de paratireoidectomia após a localização pré-operatória usando a TC-4D, a sua sensibilidade foi de 88% em comparação com 54% para o sestamibi; o tecido paratireóideo hiperfuncionnte é mais frequentemente localizado (P <0,0003) e lateralizado (P <,005) do que com o sestamibi. Uma nova exploração cervical sempre será um procedimento mais complexo, devido ao tecido cicatricial e à alteração dos planos teciduais normais. O procedimento envolve um risco maior devido à probabilidade maior de lesão nos nervos laríngeos superior e recorrente. Portanto, a revisão dos dados da exploração inicial (levando-se em conta a observação das paratireoides encontradas, biopsiadas ou excisadas, de relatórios cirúrgicos e do exame histopatológico) e a obtenção de imagens pré-operatórias adequadas são procedimentos essenciais para a exploração cirúrgica guiada. Em casos de reexploração, pode ser útil ter criopreservação disponível, pois o único tecido paratireoide remanescente pode ser o local da doença persistente ou recorrente.

Muitos cirurgiões têm mostrado que a ressecção radioguiada das glândulas paratireoides pode facilitar a localização intraoperatória em pacientes selecionados com HPT primário, especialmente no contexto da reoperação. Em um estudo recente de 769 pacientes que fizeram exame com sestamibi e, em seguida, cirurgia, a paratireoidectomia radioguiada foi igualmente eficaz em pacientes com exames negativos com sestamibi (não localizatórios) submetidos à cirurgia, e o uso da sonda gama levou à detecção de todas as glândulas paratireoides, incluindo aquelas ectopicamente localizadas. [40]

A experiência com a operação das paratireoides ainda é o mais importante preditor de sucesso na reoperação de paratireoidectomia. A abordagem lateral à paratireoidectomia, descrita primeiro por Feind – especificamente, dissecção entre a borda anterior do músculo esternocleidomastóideo e a borda posterior dos músculos pré-tireoidianos – pode ser inestimável. Essa abordagem fornece um plano de dissecção que tem maior probabilidade de estar livre de tecido cicatricial resultante da exploração prévia, com relação ao que ocorre com a abordagem tradicional anterior. Algumas vezes, é necessário realizar uma esternotomia mediana parcial ou (raramente) total, no momento da reexploração, para paratireoides localizadas no mediastino. A taxa de sucesso de 85% a 95% pode ser alcançada por cirurgiões com experiência em cirurgia endocrinológica, em casos de reoperação.

Complicações Pós-operatórias

Existem boas evidências de que os desfechos clínicos estejam relacionados com a experiência do cirurgião que realiza a paratireoidectomia, de modo que cirurgiões que tenham realizado grande volume de operações endócrinas apresentam taxas de cura mais altas e taxas de complicação mais baixas. Em mãos menos experientes, a taxa de HPT persistente pode ser de até 30%. As complicações operatórias incluem a lesão do nervo laríngeo recorrente, levando à rouquidão ou ao comprometimento acentuado da via aérea, caso ambos os nervos sejam lesados (Fig. 39-12). As taxas de lesão relatada dessas estruturas variam de 1% a 10%. A lesão do nervo laríngeo superior resulta em alterações locais sutis, mas que podem ter profundos efeitos prejudiciais em cantores ou em outros profissionais da voz. A monitoração intraoperatória do nervo laríngeo recorrente usando equipamentos especializados que permitem registro e documentação de sinais eletromiográficos da função das cordas vocais foi introduzida nos últimos anos e está sendo usada na prática, com frequência variável. Esta técnica tem sido usada principalmente em cirurgia da tireoide. Uma recente revisão sistemática da literatura existente sobre este tópico por Dralle *et al.*[41] concluiu que a visualização do nervo laríngeo recorrente permanece sendo de extrema importância e que a monitoração intraoperatória do nervo pode fornecer uma modalidade adjuvante. No entanto, mais estudos são necessários para explicar o seu valor preditivo positivo variável e baixo (VPP; 10% a 90%), que limita sua utilidade para o controle intraoperatório do nervo.

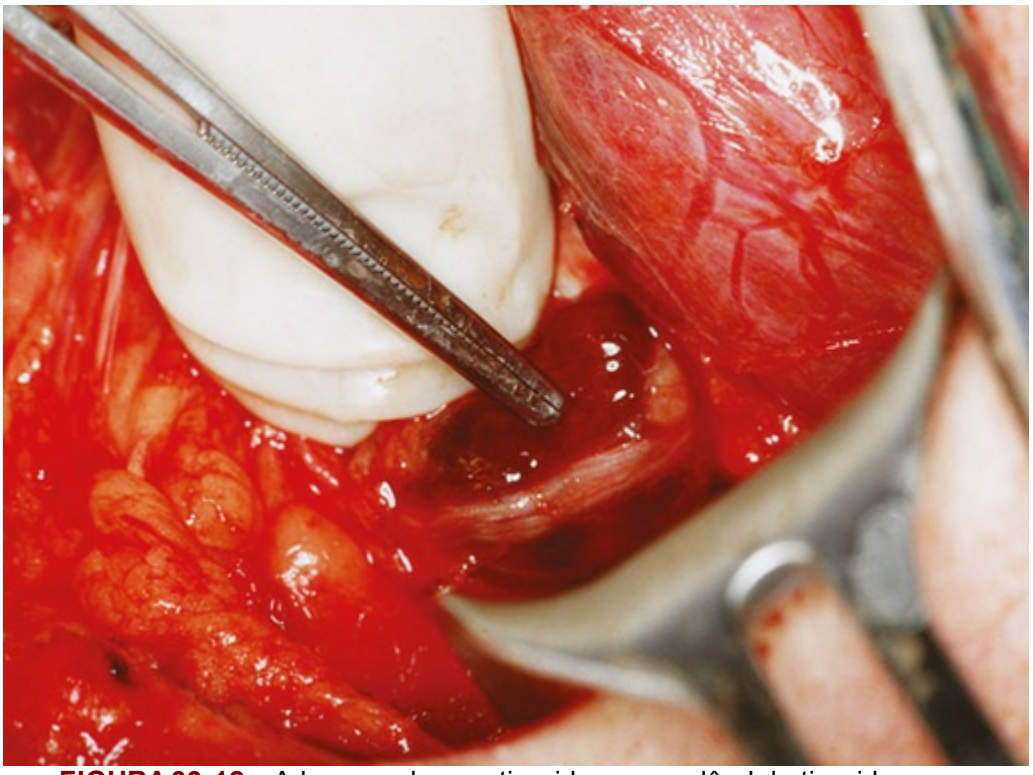


FIGURA 39-12 Adenoma de paratireoide com a glândula tireoide acima e o nervo laríngeo recorrente correndo proximamente (ponta da pinça).

O hematoma e a infecção da ferida cirúrgica são incomuns. Em teoria, os riscos dessas complicações são menores quando a exploração é restrita a um dos lados do pescoço.

Pode ocorrer hipoparatireoidismo por lesão ou por remoção/desvascularização das paratireoides remanescentes, resultando em hipocalcemia (ver anteriormente "Hipoparatireoidismo"). A hipocalcemia pós-operatória transitória não é um evento raro. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipocalcemia após a paratireoidectomia incluem a paratireoidectomia subtotal ou da glândula ou remoção de 3,5 das paratireoides, a exploração cervical bilateral, e a remoção juntamente com a glândula tireoide, ou história de cirurgia cervical prévia. Para tais pacientes, uma solução de gluconato de cálcio precisa estar disponível, para facilitar a administração rápida. A solução é preparada por diluição de 10 ampolas de gluconato de cálcio em 1 L de solução salina normal. A taxa de infusão inicial é de 30 mL/h, que precisa ser titulada de acordo com os sintomas e com os níveis séricos de cálcio mensurados repetidas vezes. Anormalidades eletrolíticas concomitantes, tais como a hipomagnesemia, precisam ser corrigidas, para facilitar o tratamento da hipocalcemia. Os análogos da vitamina D e o cálcio de administração oral são usados para o tratamento em longo prazo.

Controvérsias do Tratamento

O tratamento clínico ideal dos pacientes com HPT primário assintomático ainda não foi estabelecido. O principal debate é se os pacientes devem ser tratados precocemente com operação ou se a terapia clínica ou a monitoração regular podem ser usadas com segurança até o aparecimento dos sintomas. Embora existam recomendações baseadas em consenso com relação ao tratamento ideal da doença há mais de 15 anos, continua havendo variação substancial nos padrões da prática dos endocrinologistas e cirurgiões endócrinos. Uma pesquisa entre norte- americanos, membros da American Association of Endocrine Surgeons demonstrou que, mesmo entre um grupo de cirurgiões experientes, os critérios para a paratireoidectomia variam amplamente e parecem estar associados com a experiência do cirurgião. Os cirurgiões com elevado número de cirurgias (>50 casos/ano) tinham limiares significativamente mais baixos para a operação em relação a anormalidades no *clearance* de creatinina pré-operatória, alterações de densitometria óssea e níveis de PTHi e cálcio urinário do que seus colegas com baixo número (1 a 15 casos/ano). Além disso, seus critérios para a indicação de operação diferiram das diretrizes do NIH. É interessante notar que houve uma associação estatisticamente significativa entre os vários desfechos

cirúrgicos autorrelatados e a quantidade de operações, um achado que já foi demonstrado com dados documentados para vários procedimentos complexos.

Para avaliar o tratamento de pacientes com HPT primário e a conscientização sobre as recomendações do NIH, foi conduzido um levantamento nacional com os endocrinologistas nos Estados Unidos.[42] Foram coletadas, também, informações relacionadas com os dados demográficos práticos e sobre o volume anual de casos de HPT primário. Os médicos com grande número de casos estavam mais conscientes das diretrizes dos NIH do que os médicos com pequeno volume. Observou-se uma variação acentuada no que se refere ao tratamento indicado, e 7% de todos os médicos encaminharam mais de 90% de seus pacientes assintomáticos para intervenção cirúrgica e 31% encaminharam menos de 10%. A adesão às recomendações de monitoração para pacientes tratados sem cirurgia variou muito, dependendo da indicação. A prática de encaminhamento para operação também oscilou, com 25% dos endocrinologistas encaminhando os pacientes devido à hipercalcemia leve; 39%, devido à hipercalcemia moderada; 31%, devido à hipercalcemia grave e 4% relataram que a hipercalcemia por si não era um motivo suficiente para o encaminhamento do paciente à paratireoidectomia. Esses resultados levaram a comunidade endocrinológica a examinar as bases de evidências para a tomada de decisão sobre o manejo do HPT primário.

Como a consciência da importância da saúde esquelética aumentou, alguns médicos e especialistas ósseos na comunidade começaram a medir os níveis de PTH no contexto de uma avaliação de baixa densidade óssea. Tem havido alguma dificuldade para esclarecer o diagnóstico de HPT primário em pacientes com níveis séricos normais de cálcio, mas com níveis variáveis de PTH. Uma leve elevação das concentrações de PTH foi observada em vários cenários, tais como em indivíduos mais velhos, os negros em relação a brancos, aqueles com baixa ingestão de cálcio, indivíduos obesos e aqueles com deficiência ou insuficiência de vitamina D. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D também devem ser medidos em pacientes com níveis séricos elevados de PTH, e se houver insuficiência de vitamina D, ela deve ser tratada. Os níveis séricos de cálcio e de PTHi devem ser reavaliados após a reposição de vitamina D.[43]

Os pacientes com níveis elevados de PTH e níveis de cálcio sérico normal, nos quais foram excluídas causas secundárias de hiperparatireoidismo, podem representar o tipo mais precoce do HPT primário. Acredita-se que durante essa fase inicial, denominada *hiperparatireoidismo normocalcêmico*, os níveis elevados de PTH sérico causam uma redução na densidade óssea cortical. Dados sobre esta entidade inicial são escassos, mas, em um estudo de coorte longitudinal de 37 pacientes com HPT normocalcêmico seguido de exames anuais, índices bioquímicos e estudos de densidade mineral óssea, Lowe *et al.*[15] descobriram que muitos desses pacientes tinham um histórico de cálculos renais (14%), fraturas por fragilidade (11%) e osteoporose (57%) ao longo de até 8 anos. Durante o acompanhamento, 40% desenvolveram sinais adicionais de HPT primário, como hipercalcemia, cálculos renais, fraturas ou perda óssea. Os autores concluíram que o HPT normocalcêmico pode ter envolvimento esquelético substancial e pode representar uma forma inicial de HPT primário sintomático, ao invés de assintomático.

Alternativas não Cirúrgicas

Não existem terapias clínicas de longo prazo que apresentem dados convincentes com relação à sua eficácia e à sua segurança no tratamento do HPT primário. Três classes relativamente novas de agentes – bifosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrógeno e calcimiméticos – têm demonstrado eficácia preliminar sobre os marcadores apontados como responsáveis pela gravidade da doença, incluindo a densidade óssea e os níveis séricos de cálcio, mas esses efeitos não foram verificados com base nos desfechos clínicos.

Os bifosfonatos, tais como o etidronato, o alendronato e o pamidronato, têm sido usados no tratamento da doença de Paget, da osteoporose e da hipercalcemia por doenças malignas (ver anteriormente). O pamidronato IV parece ser o agente mais efetivo no tratamento agudo da hipercalcemia associada ao HPT primário. As limitações do tratamento em longo prazo incluem a baixa absorção da substância por via gastrointestinal, a elevação nos níveis de PTH com o aumento da reabsorção tubular renal e a absorção gastrointestinal de cálcio, e suas consequências.

A densidade mineral óssea é um *end point* primário nos estudos de terapia hormonal em pacientes com HPT primário. Entretanto, a relação risco-benefício para a determinação da utilidade da terapia de reposição hormonal é complexa, pois a terapia de reposição de estrógenos não reduz as concentrações de PTH em pacientes com HPT primário. Além disso, o uso de estrógeno isolado aumenta o risco de hiperplasia e de carcinoma de endométrio, bem como o de trombose venosa, podendo causar sangramento vaginal ou aumento no risco de câncer de mama. Como resultado disso, os inibidores seletivos dos

receptores de estrógeno, tais como o raloxifeno e o tamoxifeno, têm sido usados de forma preliminar. Em um relato de 11 mulheres na fase da pós-menopausa com HPT primário leve, o nível sérico médio de cálcio caiu 0,7 mg/dL em um acompanhamento de 7 meses.

A descoberta do CaSR e da sua função molecular no metabolismo mineral representou um avanço científico importante. O CaSR é um receptor ligado à proteína G, de baixa afinidade, encontrado em altas concentrações na superfície das células das paratireoides, bem como nas células C da tireoide, que secretam calcitonina, nos néfrons, no cérebro, nos ossos e em outros tecidos. A ativação de CaSR por pequenas alterações de cálcio ionizado extracelular é responsável pela relação inversamente proporcional entre o PTH e pequenas alterações nos níveis sanguíneos de cálcio, bem como o aumento acentuado concomitante do nível de cálcio urinário. As alterações do receptor são responsáveis pelo desenvolvimento de HHFB, HPT infantil grave e de formas hereditárias de hipoparatireoidismo. As alterações adquiridas no CaSR podem desempenhar um papel nas características fisiopatológicas do HPT primário e do HPT secundário. Foi demonstrado que as paratireoides de pacientes urêmicos com HPT secundário exibem redução da expressão de CaSR na superfície das células paratireoides. Os dados de pacientes com adenomas ou carcinomas das paratireoides são menos consistentes.

O CaSR tornou-se o alvo para o desenvolvimento de compostos que aumentam sua afinidade por cálcio e reduzem a secreção de PTH. A experiência com o composto R-568 em pacientes com HPT primário e secundário demonstrou uma redução dependente da dose nos níveis de PTH e nos níveis de cálcio sanguíneo, com as doses maiores causando efeitos mais sustentados. Ainda é preciso determinar o papel dos agentes calcimiméticos, tais como cinacalcet, no tratamento do HPT primário a longo prazo, mas rapidamente essa substância vem se firmando como a chave mestra no manejo do HPT secundário (ver adiante).

Uma análise de custo-efetividade mostrou que a paratireoidectomia é mais vantajosa do que a observação para tratar os pacientes HPT primários assintomáticos que não satisfazem os critérios NIH para a paratireoidectomia.[44] Os resultados do tratamento, suas probabilidades e custos (em dólares de 2005) foram identificados com base na revisão de dados de literatura e o custo e os resultados foram ponderados usando os fatores de utilidade de qualidade de vida. A relação custo-benefício incremental para paratireoidectomia foi de US$4,778 por ano de vida ajustado pela qualidade adquirida (QALY, do inglês, *quality-adjusted life-year*). A operação permaneceu rentável até que os custos médios da paratireoidectomia aumentassem do valor estimado de US$4.778 para US$14.650. A terapia farmacológica não obteve custo-benefício, a menos que o custo anual da terapia diminuísse de uma estimativa de US$7.406 (para cinacalcet) para US$221. Embora as diretrizes do NIH recomendassem cirurgia para pacientes com menos de 50 anos, uma análise de custo-benefício adicional com modelagem Markov demonstrou que a paratireoidectomia é a estratégia ideal para muitos pacientes com HPT primário assintomático, que têm mais de 50 anos. O custo-benefício foi melhor quando a expectativa de vida atingiu 5 anos para a paratireoidectomia ambulatorial e 6,5 anos para cirurgia hospitalar. Apenas acompanhar foi a melhor estratégia nos casos com expectativas de vida mais curtas.

Hiperparatireoidismo Secundário na Insuficiência Renal

Patogênese

Embora a osteodistrofia renal já tenha sido reconhecida há muitos anos, Slatopolsky e Brickers postularam, primeiro, em 1973, que a hiperfosfatemia urêmica leva à hipocalcemia, que por sua vez leva ao HPT. Essa condição, então, torna-se um mecanismo compensatório, servindo para manter o equilíbrio do fosfato na uremia. O dilema consiste na normalização dos níveis de cálcio e de fosfato, mas com a consequente manutenção de altos níveis de PTH. Acredita-se, atualmente, que a patogênese do HPT secundário tenha múltiplos fatores contribuintes, incluindo possíveis mutações genéticas, alteração do metabolismo e da resistência à vitamina D, comprometimento da resposta calcêmica ao PTH, retenção de fósforo e alteração no metabolismo do PTH. Em todos os casos de HPT secundário, a insuficiência renal torna o órgão incapaz de hidroxilar a vitamina D_2 a vitamina D_3 ativa (calcitriol).

As vias que levam ao HPT secundário parecem ter diferentes fatores predominantes, dependendo da gravidade da insuficiência renal. Na insuficiência renal precoce, possíveis mutações em CaSR e um defeito generalizado nos receptores de calcitriol podem levar ao HPT secundário incipiente. Alterações sutis nos níveis de calcitriol e nos níveis de fosfato sérico e a ação direta do fosfato sobre as paratireoides podem potencializar ainda mais o HPT. A alteração nos níveis de calcitriol e a ligação aos receptores parecem dar início a uma alteração da secreção de PTH. Na insuficiência renal progressiva, a deficiência de calcitriol torna-se mais relevante e a retenção de fosfato desempenha um papel importante no agravamento do HPT

secundário. Alterações nos *set points* de cálcio, o aumento da resistência esquelética ao PTH e uma redução na *clearance* metabólico de PTH contribuem para a síndrome clínica de HPT secundário.

Indicações para Operação

Embora o tratamento inicial do HPT secundário seja fundamentado em opções não cirúrgicas, existem sequelas fisiopatológicas da insuficiência renal crônica que servem como indicações para a paratireoidectomia. *Osteodistrofia renal* é um termo usado para descrever as múltiplas complicações esqueléticas da DRT (doença renal terminal), incluindo osteíte fibrosa cística, osteomalacia e doença óssea adinâmica. Essa condição consiste em um distúrbio do remodelamento ósseo, que é afetado pelo HPT. A osteíte fibrosa cística caracteriza-se por fibrose da medula óssea, com aumento no rearranjo ósseo, um resultado do maior número e da intensificação da atividade dos osteoclastos, bem como taxas mais elevadas de formação óssea. Essa condição é associada a osteopenia, cistos ósseos, tumores marrons e à redução da resistência do osso, resultando em fraturas de ossos longos devido à formação óssea distrófica. Os altos níveis de PTH, juntamente com o aumento da produção de citocinas e os baixos níveis de calcitriol, são a causa dessa condição. A osteomalacia é caracterizada por menor *turnover* ósseo, deficiência de mineralização e acúmulo de osteoide não mineralizado. A deposição de alumínio e de outros metais pesados, associada à DRET, leva à deficiência de mineralização. A incidência dessa condição vem sofrendo um declínio, embora a doença não tenha desaparecido completamente. A osteomalacia é caracterizada por deformidades esqueléticas, fraturas e dor. É refratária à administração de vitamina D. A doença óssea adinâmica é caracterizada por superfícies ósseas hipocelulares, com pouca ou nenhuma evidência de remodelação; é comum em pacientes com níveis baixos ou normais de PTH ou intoxicação grave por alumínio e diabetes. Ela tem sido associada à diálise peritoneal de longo prazo. Ela pode causar fraturas e microfraturas que levam à dor óssea.

O diagnóstico de complicações ósseas por HPT secundário pode ser estabelecido por biópsia óssea, associada à determinação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de PTH e às concentrações séricas de alumínio, bem como por cintilografia óssea. O exame radiográfico das mãos, do crânio e dos ossos longos irá revelar a presença de osteopenia, reabsorção óssea periosteal e, ocasionalmente, de cistos. O controle clínico da osteodistrofia inclui uma dieta com baixo teor de fosfato, a adição de quelantes de fosfato à base de cálcio e a limitação da ingestão de magnésio, pois esse elemento inibe a mineralização. Manter o equilíbrio positivo de cálcio e ter como meta uma concentração sérica na extremidade superior da curva de normalidade para suprimir a hiperatividade das paratireoides também é uma estratégia benéfica.

A administração de análogos da vitamina D tem sido usada para tratar o HPT secundário e para corrigir a deficiência endógena da insuficiência renal crônica. Os agentes calcimiméticos (p. ex., cinacalcet) vêm revolucionando o manejo clínico do HPT secundário em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise. Essas substâncias reduzem diretamente os níveis de PTH, aumentando a sensibilidade do CaSR ao cálcio extracelular. [45] A dose inicial da substância é de 30 mg/dia, passando por adequação a cada 2 a 4 semanas até um máximo de 180 mg/dia em doses divididas para atingir um nível de PTH-alvo.

Postula-se que o prurido urêmico, ou seja, a coceira intensa associada à insuficiência renal em estádio terminal, ocorre como resultado do aumento da deposição de sais de cálcio na derme, sem lesões cutâneas visíveis. Aparentemente, a paratireoidectomia alivia esses sintomas em alguns dias. Uma fraqueza geral é comum em pacientes urêmicos, principalmente naqueles com HPT secundário. Chou *et al.*[46] descreveram uma série de 56 pacientes com DRET e HPT secundário que foram avaliados por flexão e extensão da força muscular, bem como pela atividade geral. Então, os pacientes foram submetidos à paratireoidectomia, com resolução do HPT secundário. Em 3 meses, todos os pacientes demonstraram aumento da força muscular e melhora na atividade física. Por fim, a anemia é comum em pacientes urêmicos. Acredita-se que o PTH possa inibir diretamente a produção renal e extrarrenal de eritropoietina. O excesso de secreção de PTH no HPT secundário pode levar à fibrose da medula óssea, potencializando, assim, a anemia. Existem efeitos mais complexos mediados pelo PTH, os quais afetam os níveis de hemoglobina, incluindo os níveis de cálcio e fosfato intracelular e extracelular, a reabsorção de osteoclastos e a resposta das células progenitoras eritropoiéticas à eritropoietina exógena. Relatou-se melhora nas condições de anemia após a paratireoidectomia.

A calcifilaxia é uma complicação do HPT secundário rara, grave e que ameaça a vida, caracterizada por calcificação da túnica média de artérias de pequeno a médio calibre. Essa condição resulta em lesão isquêmica das estruturas dérmicas e epidérmicas. A calcificação pode levar a úlceras que não cicatrizam, à

gangrena, à sepse e ao óbito. As mulheres mantidas sob hemodiálise apresentam uma probabilidade quase três vezes maior de desenvolver a doença do que os homens. O diagnóstico de calcifilaxia geralmente é fundamentado em achados clínicos de lesões cutâneas características e pode ser apoiado pelo exame microscópico de amostras de biópsia de pele. As lesões são mosqueadas e dolorosas, evoluindo para placas duras e sensíveis, que desenvolvem ulceração central e produzem escaras. Os níveis séricos de cálcio e de PTH podem estar normais ou levemente elevados. A paratireoidectomia é efetiva para alguns pacientes em progressão mais lenta da doença e possibilita a eventual reparação das feridas, com intensa terapia local. Em geral, a calcifilaxia que envolve tronco, ombros, nádegas ou coxas apresenta um prognóstico pior do que nos pacientes cuja doença se manifesta nas extremidades distais.

Estratégias Cirúrgicas

Geralmente, a realização de estudos por imagem pré-operatória não está indicada antes da paratireoidectomia inicial para HPT secundário, pois a exploração cervical bilateral é necessária para a identificação de todas as glândulas, levando-se em consideração que a condição patológica subjacente seja uma hiperplasia das paratireoides. As técnicas de imagem são indicadas para a reoperação de paratireoidectomia quando glândulas heterotópicas ou supranumerárias não foram identificadas no primeiro tempo, apesar de uma exploração cirúrgica adequada. A sensibilidade e a especificidade das imagens são limitadas em pacientes com DRET, talvez por causa das variações no tamanho e na função entre as diferentes glândulas, apesar do aumento geral da sua atividade metabólica.

Após a primeira intervenção cirúrgica bem-sucedida, realizada por Stanbury em 1960, a paratireoidectomia subtotal tornou-se a estratégia cirúrgica padrão. Em 1975, com a demonstração por ensaio de PTH da viabilidade funcional do autoenxerto de paratireoide após autotransplante no antebraço, houve uma popularização da técnica de paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico.[47] A paratireoidectomia total sem autotransplante tem sido descrita, mas essa técnica não é amplamente utilizada, pois parece produzir efeitos prejudiciais ao osso, em longo prazo. O debate sobre qual procedimento seria melhor vem prolongando-se por muito tempo. Ambas as abordagens requerem uma exploração cervical ampla, através de uma incisão cervical. Quando se realiza a paratireoidectomia subtotal, é recomendado escolher a glândula mais facilmente acessível para o remanescente revascularizado. Geralmente, esta será uma glândula inferior devido à sua localização mais anterior. Caso o remanescente pareça isquêmico, uma segunda glândula deve ser escolhida. A operação consiste na remoção de três paratireoides (ou mais, caso glândulas supranumerárias sejam identificadas) e na ressecção de 50% a 75% da glândula restante, preservando um remanescente viável confirmado histologicamente. A marcação do remanescente com um clipe de titânio viabiliza sua identificação posterior, caso haja o desenvolvimento de recorrência no remanescente. O uso de mensurações intraoperatórias do PTH pode ajudar a assegurar que o tecido adequado tenha sido ressecado. A timectomia cervical deve ser realizada em todos os pacientes submetidos à operação para HPT secundário, pois as glândulas paratireoides supranumerárias intratímicas são uma causa comum de doença persistente ou recorrente.

A paratireoidectomia subtotal apresenta várias vantagens. Uma glândula eutópica bem vascularizada irá manter a função em contraste com uma glândula autotransplantada, que precisa ser neovascularizada. Esse aspecto pode ser especialmente importante em um paciente não colaborativo, com menor probabilidade de aderir ao uso de cálcio e suplemento de vitamina D no período pós-operatório. A escolha de uma glândula acessível e sua marcação com um clipe para potencial identificação são estratégias que tornam mais simples o procedimento de reoperação. Por fim, ao evitar realizar uma incisão no braço, o cirurgião propicia um acesso mais simples para a hemodiálise. Suas desvantagens são que será necessário realizar uma segunda operação no pescoço, caso haja recorrência do HPT, e o fato de que pode haver o desenvolvimento de hipoparatireoidismo com hipocalcemia significativa, caso o remanescente não esteja bem vascularizado. Entretanto, como é vantajoso evitar a reexploração cervical, o procedimento de transplante de paratireoides heterotópicas é uma abordagem bastante interessante.

A paratireoidectomia total com autotransplante consiste na remoção de todas as glândulas identificadas e utiliza como o sítio de implantação uma área de fácil acesso, mais comumente o antebraço ou o músculo esternocleidomastóideo. A glândula a ser transplantada é cortada em pequenos fragmentos de 1 mm, e 12 a 18 deles são enxertados em um músculo bem vascularizado, marcando-se o local com um ponto de sutura ou um clipe metálico. Alguns profissionais utilizam uma técnica de enxertia no tecido subcutâneo. A neovascularização leva um período de várias semanas para se estabelecer. A principal vantagem dessa técnica é que a função da paratireoide residual é facilmente monitorada e as recorrências podem ser tratadas por ressecção parcial, sob anestesia local, sem a necessidade de nova exploração cervical.

Existem várias desvantagens. É necessário realizar um tratamento clínico mais agressivo no período pós-operatório, para manter adequados os níveis séricos de cálcio e evitar complicações hipocalcêmicas graves. O insucesso do autoenxerto pode levar ao hipoparatireoidismo, que pode ser profundo. A recuperação de todos os pequenos enxertos pode ser difícil no momento da reoperação. A implantação no músculo pode interferir com o acesso para a hemodiálise, no futuro, e já foi descrito o crescimento invasivo de autoenxertos no músculo e nos tecidos adjacentes, com necessidade de ressecção radical. Por fim, as glândulas supranumerárias ainda podem ser encontradas no pescoço, resultando, assim, em dois sítios potenciais de recorrência.

A paratireoidectomia subtotal parece ser a abordagem cirúrgica preferida para a maioria dos pacientes, mas não para todos. A taxa de recorrência de HPT secundário varia de 5% a 17% e sua incidência está diretamente relacionada com o tempo de sobrevida do paciente. O tecido paratireóideo residual, no pescoço ou no antebraço, irá crescer e causar a recorrência da doença, caso a sobrevida seja prolongada e os pacientes não recebam o transplante renal. A proliferação nodular nas glândulas parece predispor à recorrência com maior frequência do que ocorre com a hiperplasia glandular homogênea. A criopreservação (se disponível) do tecido removido é uma boa estratégia quando a paratireoidectomia total com autotransplante é planejada mas o autoenxerto não funcionou.

Hiperparatireoidismo Terciário

O HPT terciário ocorre em duas condições. A primeira é em um subgrupo de pacientes com HPT secundário nos quais as glândulas paratireoides tornam-se autônomas e ocorre o desenvolvimento de hipercalcemia. A segunda condição foi reconhecida primeiro por St. Goar, que descreveu como o HPT secundário pode persistir, mesmo após o paciente ser submetido a um transplante renal, porque as paratireoides tornam-se autônomas. Em teoria, a reversão da hiperplasia das paratireoides deveria ser esperada após um transplante renal bem-sucedido. Contudo, os estudos demonstram que pode haver persistência de hipercalcemia em 8,5% a 53% dos receptores de transplantes. Desses, menos de 1% tem necessidade de paratireoidectomia por HPT terciário. Os pacientes submetidos a transplantes podem apresentar fatores adicionais que contribuem para o HPT terciário persistente. Os glicocorticoides, a ciclosporina, os diuréticos tiazídicos e as alterações na taxa de filtração glomerular resultantes da lesão tubular ou por episódios de rejeição são aspectos que podem influenciar na função das paratireoides e na resposta óssea. Assim, os pacientes com HPT secundário grave não deveriam ser submetidos a transplante renal até que seu HPT secundário tivesse sido tratado.

Sabe-se que a hipercalcemia grave pode afetar adversamente a função do enxerto renal. Portanto, níveis de cálcio superiores a 11 mg/dL podem necessitar de uma abordagem mais agressiva. Os pacientes com doença óssea sintomática ou com outras sequelas graves de HPT urêmico podem beneficiar-se da operação. Por outro lado, como a maioria dos casos de HPT irá resolver-se após o transplante, o tratamento clínico pode ser indicado. O tratamento cirúrgico do HPT terciário após transplante renal não é comum e está reservado para pacientes sem resolução dos sintomas, para aqueles com anormalidades hormonais e químicas, como níveis elevados ou crescentes de PTHi e um aumento nos níveis séricos de cálcio para mais de 12,0 mg/dL que persiste por mais de 1 ano após o transplante, e para aqueles com hipercalcemia aguda (nível de cálcio > 12,5 mg/dL) no período pós-transplante imediato.

Doença hereditária das paratireoides

O tratamento cirúrgico do HPT, em casos de doença hereditária das paratireoides, varia dependendo das síndromes específicas, e a complexidade é ampliada pela predisposição do paciente a manter o HPT persistente ou desenvolver recorrência. Os princípios básicos da intervenção cirúrgica são a obtenção e a manutenção de normocalcemia pelo período de tempo mais prolongado possível, evitar a hipocalcemia iatrogênica e outras complicações perioperatórias, além de facilitar a realização de uma futura operação, caso ela seja indicada.[48]

Neoplasia Endócrina Múltipla

Tipo 1

A síndrome NEM1 consiste em HPT primário resultante de hiperplasia das paratireoides, associado a lesões do pâncreas e da hipófise. O HPT é a ocorrência mais comum, sendo geralmente a primeira manifestação glandular, e ocorre geralmente entre a terceira e a quinta década de vida. As glândulas

paratireoides encontram-se aumentadas de volume assimetricamente e existe uma alta incidência de glândulas supranumerárias (até 20%). A operação das paratireoides em pacientes com NEM1 é considerada um procedimento citorredutor ou paliativo, pois a recorrência é inevitável se a sobrevida for longa. O procedimento é indicado para tratar e prevenir as complicações do HPT. Existem controvérsias com relação ao momento adequado para o procedimento. Embora a paratireoidectomia precoce possa reduzir as consequências do HPT a longo prazo e a osteopenia associada, também pode predispor a uma recorrência mais precoce do HPT e à possibilidade de reoperações difíceis.

O procedimento cirúrgico inicial de escolha em um paciente com NEM1 e HPT é a paratireoidectomia subtotal ou a paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico de tecido paratireóideo ressecado; a timectomia transcervical é também realizada na operação inicial. A paratireoidectomia subtotal requer a identificação de todas as paratireoides, e um remanescente de tamanho de uma paratireoide normal é deixado *in situ* e marcado com um clipe cirúrgico, para facilitar a realização de uma intervenção cirúrgica futura. A paratireoidectomia total é acompanhada por transplante heterotópico de 12 a 18 fragmentos com 1 mm de paratireoide fresca, implantados em bolsas individuais, criadas no músculo braquiorradial do antebraço não dominante. Uma nova operação citorredutora do enxerto do antebraço poderá ser realizada quando for necessário, sob anestesia local. Como os remanescentes de paratireoide podem tornar-se isquêmicos ou necróticos e resultar em hipoparatireoidismo permanente, a criopreservação do tecido paratireóideo é realizada no momento da paratireoidectomia total, sempre que for possível.

Tipo 2A

A NEM2A (neoplasia endócrina múltipla tipo 2) é caracterizada por achados de câncer medular de tireoide, feocromocitoma e HPT primário. O HPT na NEM2A é a manifestação menos comum e ocorre em 20% a 30% dos pacientes. O HPT na NEM2A difere da MEN1 em várias características importantes, e as indicações para paratireoidectomia e os critérios diagnósticos são mais similares àqueles do HPT primário esporádico. Quando comparado ao HPT da NEM1, o HPT na NEM 2A tende a ser mais leve e mais frequentemente assintomático por causa de um adenoma único, embora possa ocorrer uma hiperplasia multiglandular. Portanto, a ressecção curativa pode ser menos agressiva. As paratireoides com volume aumentado, encontradas durante a tireoidectomia para o câncer medular de tireoide em um paciente normocalcêmico, devem ser ressecadas. A maioria, mas não todos os cirurgiões endocrinologistas, mantém as paratireoides de aparência normal *in situ*, embora a paratireoidectomia total com autotransplante para o antebraço seja defendida por alguns especialistas.

Hiperparatireoidismo Familiar

Outras formas menos comuns de HPT familiar incluem a síndrome HPT-tumor de mandíbula (HPT-TM); o hiperparatireoidismo familiar isolado (HPTFI) e um grande número de síndromes caracterizadas por mutações em CaSR, incluindo o HPT autossômico dominante leve (HADL) ou hipercalcemia hipercalciúrica familiar e o HPT neonatal severo (HPTNS). As recomendações para a operação das paratireoides, nesses casos, ainda precisam ser estabelecidas totalmente, embora existam alguns princípios gerais. O HPT é a característica mais comum da HPT-TM e está associado a uma alta incidência de hipercalcemia grave e ao risco de carcinoma de paratireoide. Em geral, o HPT pode ser tratado de maneira similar à NEM2A, com ressecção das paratireoides que apresentem grande aumento de volume, a menos que haja suspeita de câncer das paratireoides. Uma estratégia alternativa, mas raramente usada, é a paratireoidectomia total para atingir um risco teoricamente menor de carcinoma.

Em casos de HPTFI, se for detectada a presença de doença uniglandular, a ressecção do adenoma pode ser realizada, enquanto a hiperplasia multiglandular é tratada por paratireoidectomia subtotal. Nesse caso, a dosagem de PTH rápida intraoperatória pode ser útil para assegurar que uma ressecção adequada seja realizada. A cirurgia das paratireoides para as síndromes associadas com anormalidades do CaSR tem resultados variáveis. O HPTNS se manifesta em neonatos com hipercalcemia grave, sendo frequentemente letal, a menos que se realize a paratireoidectomia total nos primeiros meses de vida. Para pacientes com HADL, pode ser realizada a ressecção subtotal das paratireoides ou a paratireoidectomia total com autotransplante. Ao exame patológico, encontrou-se uma neoplasia de padrão difuso a nodular, e a hipercalcemia persistente foi observada em 60% dos pacientes submetidos a procedimentos menos radicais, participantes de um estudo.

Carcinoma de paratireoide

O carcinoma de paratireoide é raro. Ele tende a ocorrer uma década antes dos adenomas, e a proporção entre os gêneros se aproxima da igualdade, em contraste com a preponderância feminina nos adenomas.[49] Uma história de radiação prévia do pescoço é um fator de risco para o desenvolvimento de adenomas das paratireoides, mas o papel da radiação no desenvolvimento do carcinoma paratireóideo é menos claro. O carcinoma de paratireoide também tem sido relatado raramente em pacientes com HPT secundário.

A maioria dos pacientes com carcinomas apresenta uma hipercalcemia acentuada (>14 mg/dL) e tem maior probabilidade de desenvolver doença óssea ou renal associada do que com adenomas. A hipercalcemia geralmente se manifesta como fraqueza muscular, fadiga, depressão, náuseas e poliúria. Deve-se suspeitar, também, desse diagnóstico se o PTHi for extremamente alto, na presença de massa cervical palpável ao exame físico, se houver captação significativa à cintilografia com sestamibi ou na presença de evidências ultrassonográficas de invasão, com perda dos planos entre as paratireoides e a tireoide, ocasionalmente com linfadenopatia.

Se na exploração houver a suspeita de um carcinoma de paratireoide localmente invasivo, volumoso e cinza-esbranquiçado, deve ser realizada uma abordagem cirúrgica agressiva inicial, envolvendo a ressecção do tumor em bloco, a lobectomia da tireoide ipsolateral e a ressecção dos tecidos moles adjacentes, pois este é o único tratamento potencialmente curativo. Se o procedimento estiver sendo realizado por uma técnica minimamente invasiva, a operação deve ser convertida para anestesia geral, se necessário, para propiciar a realização de uma operação oncológica abrangente. A biópsia de congelação não deve ser realizada antes da ressecção, pois levaria à ruptura da cápsula e, potencialmente, à difusão das células tumorais no pescoço.

A ressecção em bloco está associada uma taxa de recorrência de 40% e a uma taxa de sobrevida global de 89% (seguimento médio de 119 meses). [50] Os carcinomas de paratireoide tendem a recidivar localmente após a excisão incompleta. As metástases a distância geralmente se desenvolvem nos pulmões, fígado e ossos. Ocasionalmente, elas podem ser tratadas por ressecção de focos tumorais individuais. Geralmente, o controle da hipercalcemia por ressecção cirúrgica de metástases ou da recidiva local é mais eficaz que o tratamento clínico. Fatores prognósticos adversos globais para a sobrevivência são a paratireoidectomia isolada, simples, a presença de metástases linfonodais ou distantes na avaliação inicial, o estado não funcional do tumor e um alto índice de antígeno de câncer Ki-67 (>10%). Não existem agentes quimioterápicos efetivos, embora o cinacalcet (o agente calcimimético descrito anteriormente) seja aprovado pelo Food and Drug Administration para o controle sintomático da hipercalcemia. Em pacientes selecionados, a radioterapia de feixe externo como terapia adjuvante parece reduzir a taxa de recorrência local e pode melhorar a sobrevida livre da doença, principalmente em pacientes de alto risco. A maioria dos pacientes com doença metastática ou localmente não ressecável vai a óbito por efeitos metabólicos da hipercalcemia não controlada. Existem, ainda que nem sempre aceitos, sistemas de estadiamento para carcinoma de paratireoide.

Leituras sugeridas

Akerström, G., Malmaeus, J., Bergström, R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95:14–21. *Esse estudo com grande número de autópsias aumentou a compreensão em relação às localizações tópicas e ectópicas mais comuns das glândulas paratireoides.*

Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Potts, J. T., et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:335–339. *Esta revisão recente dos princípios de tratamento para pacientes com HPT primário assintomático representa as opiniões convergentes de muitos clínicos e cirurgiões sobre o tratamento do HPT primário, bem como uma síntese das evidências médicas publicadas.*

Boggs, J. E., Solorzano, G. L., Molinari, A. S., et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery*. 1996; 120:954–958. *Neste artigo referencial, 89 pacientes com hiperparatireoidismo tiveram amostras de plasma medidas para níveis de PTHi durante a paratireoidectomia. A avaliação dos níveis de cálcio pós-operatório através da dosagem rápida do PTH teve uma sensibilidade de 97%, especificidade de 100% e precisão total de 97%, o que levou os autores a*

concluir que o exame deve ser considerado como um adjuvante intraoperatório de rotina.

Roman, S. A., Sosa, J. A., Mayes, L., et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005; 138:1121–1129. *Este estudo prospectivo compara pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia e pacientes com doença eutireóidea benigna submetidos à tireoidectomia. Mostra que o hiperparatireoidismo primário parece estar associado com o aprendizado espacial e déficit de processamento que melhora após a cirurgia, e levanta a questão se sintomas neurocognitivos devem ser considerados como critérios para a paratireoidectomia.*

Udelsman, R., Donovan, P. Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. *Ann Surg*. 2006; 244:471–479. *Essa grande série clínica demonstra que reoperação de paratireoidectomia pode ser realizada com segurança com uma taxa de cura superior a 94% quando realizada por um cirurgião endócrino experiente. Novas técnicas de imagem pré-operatórias são úteis, e a paratireoidectomia minimamente invasiva pode ser usada em um subgrupo desses pacientes.*

Udelsman, R., Pasieka, J. L., Sturgeon, C., et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:366–372. *Esta é a mais recente revisão das indicações para tratamento cirúrgico do HPT primário.*

Referências bibliográficas

1. Sandstrom, I. V. On a new gland in man and several mammals. *Bull Inst Hist Med*. 1938; 6:192–222.
2. Owen, R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. unicornis, L). *Tran Zool Soc Lond*. 1862; 4:31–58.
3. Gley, M. E. Sur les functions du corps thyroide. *CR Soc Biol*. 1891; 43:841–843.
4. Mandl, F. Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor. *Zentralbl Chir*. 1926; 53:260–264.
5. Bauer, W., Albright, F., Aub, J. C. A case of osteitis fibrosa cystic (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: A metabolic study. *J Clin Invest*. 1930; 8:228–248.
6. Albright, F., Baird, P. C., Cope, O., et al. Studies on the physiology of parathyroid glands — renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci*. 1934; 187:49–65.
7. Castleman, B., Mallory, T. B. Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. *Am J Pathol*. 1937; 13:553–558.
8. Stanbury, S. W., Lumb, G. A., Nicholson, W. F. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1960; 1:793–799.
9. Rasmussen, H., Craig, L. C. Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. *J Am Chem Soc*. 1959; 81:5003.
10. Berson, S. A., Yalow, R. S., Aurbach, G. D., et al. Proc Natl Acad Sci USA. *Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone*. 1963; 49:613–617.
11. Reiss, E., Canterbury, J. M. A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968; 128:501–504.
12. Wang, S., McDonnell, E. H., Sedor, F. A., et al. pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:947–950.
13. Udelsman, R., Donovan, P. I. Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. *Ann Surg*. 2006; 244:471–479.
14. Akerström, G., Malmaeus, J., Bergström, R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95:14–21.
15. Lowe, H., McMahon, D. J., Rubin, M. R., et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3001–3005.
16. Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Potts, J. T., Jr. Third International Workshop on the Management of

Asymptomatic Primary Hyperthyroidism: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:335–339.
17. Udelsman, R., Pasieka, J. L., Sturgeon, C., et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:366–372.
18. Roman, S. A., Sosa, J. A., Mayes, L., et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005; 138:1121–1128.
19. Lundgren, E., Lind, L., Palmer, M., et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001; 130:978–985.
20. Lindqvist, V., Jacobsson, H., Chandanos, E., et al. Preoperative 99m Tc-sestamibi scintigraphy with SPECT localizes most pathologic parathyroid glands. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394:811–815.
21. Jabiev, A. A., Lew, J. I., Solorzano, C. C. Surgeon-performed ultrasound: A single-institution experience in parathyroid localization. *Surgery*. 2009; 146:569–575.
22. Geatti, O., Shapiro, B., Orsolon, P. G., et al. Localization of parathyroid enlargement: Experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1994; 21:17–22.
23. Rodgers, S. E., Hunter, G. J., Hamberg, L. M., et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery*. 2006; 140:932–940.
24. Maser, C., Donovan, P., Santos, F., et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1690–1695.
25. Boggs, J. E., Solorzano, G. L., 3rd., Molinari, A. S., et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery*. 1996; 120:954–958.
26. Lew, J. I., Solorzano, G. L., III. Focused parathyroidectomy guided by intraoperative parathormone monitoring does not miss multiglandular disease in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: A 10-year outcome. *Surgery*. 2009; 146:1021–1027.
27. Solorzano, C. C., Mendez, W., Lew, J. I., et al. Long-term outcome of patients with elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2008; 143:659–663.
28. Richards, M. L., Thompson, G. B., Farley, D. R., et al. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am J Surg*. 2008; 196:937–942.
29. Carneiro-Pla, D. M., Solorzano, C. C., Solorzano, G. L., III. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:715–722.
30. Adil, E., Adil, T., Fedok, F., et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy performed for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141:34–38.
31. Roth, S. I., Wang, C. A., Potts, J. T., Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol*. 1975; 6:645–648.
32. Wang, C. A. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Curr Probl Surg*. 1985; 22:1–50.
33. Tibblin, S., Bondeson, A. G., Ljungberg, O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg*. 1982; 195:245–252.
34. Bergenfelz, A., Lindblom, P., Tibblin, S., et al. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: A prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002; 236:543–551.
35. Bergenfelz, A., Kanngiesser, V., Zielke, A., et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2005; 92:190–197.
36. Udelsman, R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002; 235:665–670.
37. Miccoli, P., Berti, P., Ambrosini, C. E. Perspectives and lessons learned after a decade of minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008; 70:282–286.
38. Lorenz, K., Miccoli, P., Monchik, J. M., et al. Minimally invasive videoassisted parathyroidectomy: Multi-institutional study. *World J Surg*. 2001; 25:704–707.

39. Alesina, P. F., Moka, D., Mahlstedt, J., et al. Thoracoscopic removal of mediastinal hyperfunctioning parathyroid glands: Personal experience and review of the literature. *World J Surg*. 2008; 32:224–231.
40. Chen, H., Sippel, R. S., Schaefer, S. The effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patients with negative technetium Tc 99m -sestamibi scans. *Arch Surg*. 2009; 144:643–648.
41. Dralle, H., Sekulla, C., Lorenz, K., et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg*. 2008; 32:1358–1366.
42. Mahadevia, P. J., Sosa, J. A., Levine, M. A., et al. Clinical management of primary hyperparathyroidism and thresholds for surgical referral: A national study examining concordance between practice patterns and consensus panel recommendations. *Endocr Pract*. 2003; 9:494–503.
43. Eastell, R., Arnold, A., Brandi, M. L., et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:340–350.
44. Zanocco, K., Angelos, P., Sturgeon, C. Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2006; 140:874–881.
45. Riccardi, D., Brown, E. M. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298:F485–499.
46. Chou, F. F., Lee, C. H., Chen, J. B. General weakness as an indication for parathyroid surgery in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1999; 134:1108–1111.
47. Wells, S. A., Jr., Gunnells, J. C., Shelburne, J. D., et al. Transplantation of the parathyroid glands in man: Clinical indications and results. *Surgery*. 1975; 78:34–44.
48. Carling, T., Udelsman, R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*. 2005; 257:27–37.
49. DeLellis, R. A. Parathyroid carcinoma: An overview. *Adv Anat Pathol*. 2005; 12:53–61.
50. Iihara, M., Okamoto, T., Suzuki, R., et al. Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery*. 2007; 142:936–943.

CAPÍTULO 40

Pâncreas endócrino

Taylor S. Riall and Courtney M. Townsend, Jr.

HISTOMORFOLOGIA DAS ILHOTAS
EMBRIOLOGIA DO PÂNCREAS ENDÓCRINO
FISIOLOGIA ENDÓCRINA
TRATAMENTO CIRÚRGICO DO DIABETES
TUMORES DE CÉLULAS DAS ILHOTAS
RESUMO

O pâncreas é um órgão digestivo localizado no retroperitônio (Fig. 40-1) que tem funções endócrinas e exócrinas. As células endócrinas são organizadas em agrupamentos discretos por todo o pâncreas, chamadas ilhotas de Langerhans. A principal função fisiológica do pâncreas endócrino pode ser resumida como a regulação da energia corporal, em grande parte por meio de controle hormonal do metabolismo dos carboidratos. As ilhotas secretam hormônios diretamente na corrente sanguínea de maneira endócrina. A insulina é o hormônio de armazenamento de energia, enquanto o glucagon é o hormônio de liberação de energia. Hormônios endócrinos pancreáticos adicionais, como a somatostatina, desempenham um papel na complexa regulação da secreção exócrina pancreática e na digestão.

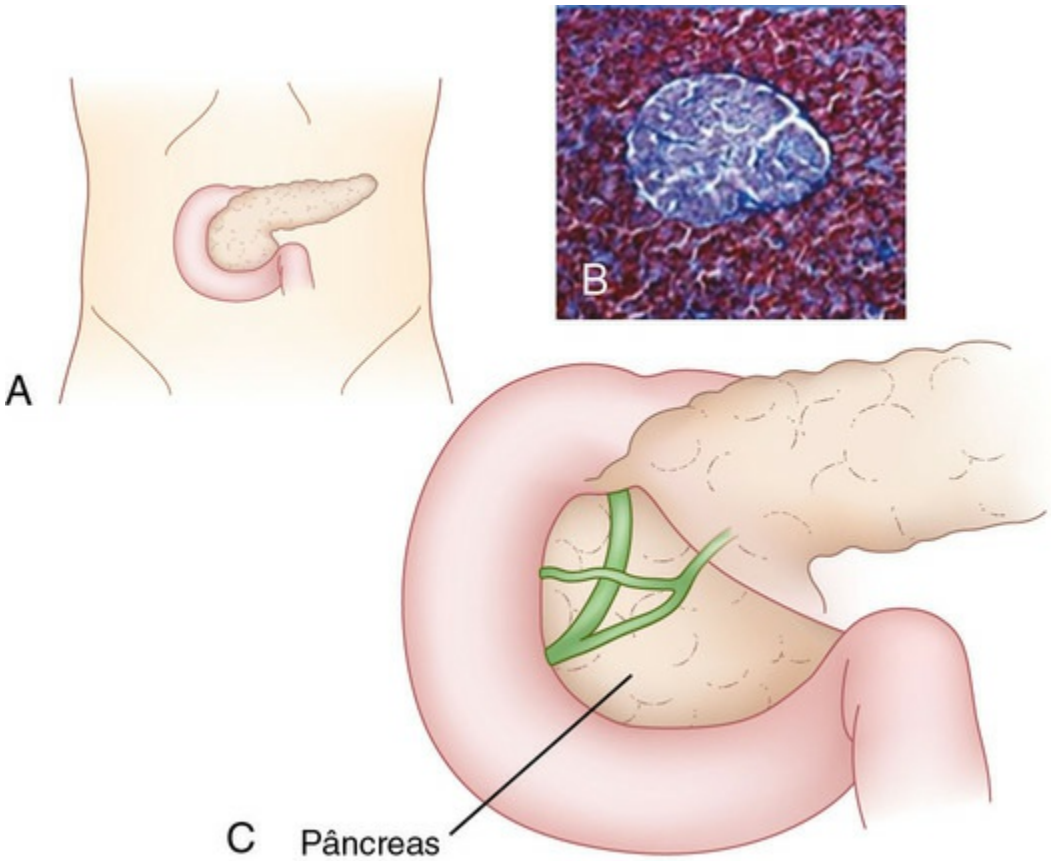


FIGURA 40-1 **A,** O pâncreas é observado em sua posição retroperitoneal no nível da segunda vértebra lombar. **B,** Na visão microscópica, as células endócrinas estão localizadas em ninhos, chamados de ilhotas de Langerhans, que estão distribuídos por todo o pâncreas (tricromo, × 10). **C,** Relação da cabeça do pâncreas em alça C do duodeno com o ducto pancreático e esvaziamento do ducto biliar comum no interior da ampola de Vater.

O pâncreas foi primeiramente identificado pelo anatomista grego e cirurgião Herófilo (335-280 a.C.). Na Pérsia medieval, em 1025, Avicena forneceu o primeiro relato detalhado de diabetes melito no *Cânone da Medicina*. Ele descreveu um paciente com apetite anormal, colapso da função sexual e sabor doce da urina diabética. Em 1889, Minkowski e von Mering, que estavam estudando a absorção de gordura em cães após pancreatectomia, observaram que a urina atraía moscas. Na análise da urina, eles documentaram glicosúria e cetonúria. Também observaram que a remoção cirúrgica do pâncreas levava a eventual coma e morte. Em 1869, como estudante de medicina, Paul Langerhans descreveu coleções de células com coloração pálida no interior do pâncreas, as ilhotas que agora levam seu nome (Fig. 40-1). Eugene Opie foi o primeiro a associar o diabetes com alterações hialinas microscópicas nas ilhotas de Langerhans. Frederick Banting e Charles Best, em Toronto, descobriram a insulina em 1922. Banting e Best ligaram cirurgicamente o pâncreas de um grupo de cães, levando à atrofia do pâncreas exócrino. Eles então removeram e homogeneizaram o pâncreas e injetaram extrato homogeneizado em um cão diabético, temporariamente revertendo essa condição; algumas injeções por dia puderam mantê-lo saudável e livre de sintomas. Banting e Best ganharam um Prêmio Nobel por esse trabalho.

As ilhotas pancreáticas humanas adultas contêm múltiplos tipos celulares (Tabela 40-1). Células alfa (A) secretam o glucagon, células beta (B) secretam insulina, células delta (D) secretam somatostatina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e células F secretam o polipeptídeo pancreático (PP). As células produtoras de gastrina estão normalmente presentes apenas no pâncreas fetal. Tumores de células das ilhotas podem secretar um ou mais desses hormônios. As síndromes resultantes são nomeadas pelo peptídeo cujos sintomas clínicos predominam.

Tabela 40-1

Células Endócrinas do Pâncreas e Síndromes de Tumor

CÉLULA	CONTEÚDO	CÉLULAS DAS ILHOTAS (%)	TAMANHO DOS GRÂNULOS SECRETORES	SÍNDROMES DE TUMOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	NÍVEIS DE HORMÔNIO DE DIAGNÓSTICO	MALIGNAS (%)	MÚLTIPLAS (%)	MEN1	NA OPERAÇÃO: % IDENTIFICADO/% RESSECÁVEL
A	Glucagon, glicentina (endorfina TRH, CCK, endorfina, PYY, pancreastatin)	15	225	Glucagonoma	Eritema migratório necrolítico, diabetes, anemia	Normal = < 150 pg/mL. Tumor = 200-2.000 pg/mL	Quase todos	Rara	Alguns	98/35
B	Insulina (TRH, CGRP, amilina, pancreastatin, prolactina)	65	300	Insulinoma	Sintomas de hipoglicemia (liberação de catecolaminas) e confusão mental	>5 µU/mL em face de hipoglicemia	10	10	10%	80-100/ > 90
D	Somatostatina (metencéfalo)	5	200-235	Somatostatinoma	Diabetes, cálculos biliares, esteatorreia	Normal = 10-25 pg/mL. Tumor = 100-400 pg/mL	Quase todos	0	—	100/60
D2	VIP	<1	120	VIPoma (diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria [WDHA] Verner-Morrison)	Alto volume de diarreia secretora, hipocalemia, acidose metabólica, hipocloridria	Normal = < 200 pg/mL. Tumor = 225-2.000 pg/mL	50	Rara	Alguns	100/70
CE	Serotonina e substância P	<1	325	?	—	—	—	—	—	—
G*	Gastrina (peptídeos relacionados de ACTH)	—	300	Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)	Dor abdominal com doença ulcerosa, maciça hipersecreção gástrica, diarreia secretora que pode ser interrompida por aspiração nasogástrica	Normal = < 100 pg/mL. Suspeito = > 1.000 pg/mL. Com secreção, ↑ >200 pg/mL diagnóstico	70	—	25%	50-85/79 70% pancreáticos, <20 duodenais, todos ectópicos, 80
PP (F)	Polipeptídeo pancreático (metencefalina, PHI)	15	140	Tumores (PPomas) são sem sintomas endócrinos	—	—	—	—	Frequentes	—
Prob B	Grelina†	?	?	Nenhuma conhecida	N/A					

CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; *PHI*, peptídeo histidina-isoleucina; *TRH*, hormônio liberador de tireotrofina.

*Gastrina está presente no feto, mas não nas ilhotas pancreáticas adultas normais.

†Broglio F, Gottero C, Benso A, et al: Ghrelin and the endocrine pancreas. Endocrine 22:19−24:2003.

Adaptada de Bonner-Weir S: Anatomy of the islet of Langerhans. In Samols E (ed): The endocrine pancreas, New York, 1991, Raven Press, p 16: and Marx M, Newman JB, Guice KS et al: Clinical significance of gastrointestinal hormones. In Thomson JC, Greeley GH Jr, Rayford PL, Townsend CM JR (eds): Gastrointestinal endocrinology, New York, 1987, McGraw-Hill, p 416.

Neste capítulo, abordaremos a histomorfologia, a embriologia e a fisiologia do pâncreas endócrino. Vamos destacar brevemente novas tecnologias, incluindo o transplante de células das ilhotas autólogas para pancreatite crônica e transplante de células das ilhotas alogênicas para diabetes tipo 1. Nosso foco será o diagnóstico e o tratamento de tumores endócrinos do pâncreas.

Histomorfologia das ilhotas

No feto humano, as ilhotas pancreáticas compreendem aproximadamente um terço da massa pancreática. No pâncreas adulto, há aproximadamente 10^6 ilhotas do pâncreas adulto, sendo responsáveis por menos de 2% da massa pancreática em geral. A ilhota contém aproximadamente 3.000 células e variações de diâmetro de 40-900 µm. Cada ilhota pancreática deve ser considerada um micro-organismo com organização complexa e definida, em que apenas a arquitetura da ilhota intacta possibilita a função

endócrina normal.

Os tipos de células das ilhotas não são distribuídos uniformemente no seu interior. Células B constituem aproximadamente 70% da massa celular da ilhota e estão localizadas centralmente dentro dela.[1] A insulina é o principal produto de secreção das células B, mas elas também mostraram secretar colecistocinina (CCK; Tabela 40-1) e amilina.[2] Células A, localizadas na periferia, secretam glucagon e constituem aproximadamente 10% da massa celular da ilhota. As células D são uniformemente distribuídas por toda a ilhota e constituem aproximadamente 5% da massa celular da ilhota. As células D secretam somatostatina, e as células D_2 secretam VIP. Também localizadas perifericamente, as células F secretam PP. As células B e D estão concentradas no corpo e cauda do pâncreas, e as células F estão concentradas na cabeça e no processo uncinado. Essa distribuição é importante clinicamente, pois a ressecção de diferentes partes do pâncreas terá vários efeitos endócrinos.

As ilhotas pancreáticas apresentam microcirculação portal rica que tem importância na sinalização de célula endócrina para endócrina. Arteríolas aferentes entram na ilhota em uma área de descontinuidade do manto de células não B periférico das células. A ordem de perfusão celular das ilhotas e a interação se dá a partir do núcleo da célula B para fora do manto, e o manto é ainda mais subordenado com a maioria das células D adjacentes ou distais à maioria das células A. Isso permite que as células B inibam a secreção das células A, e as células A estimulem a secreção das células D.[3]

A secreção pancreática endócrina também regula a secreção exócrina através do eixo acinar das ilhotas do pâncreas. A insulina estimula a secreção exócrina pancreática, o transporte de aminoácidos, a síntese de proteínas e enzimas, enquanto o glucagon age de maneira contrarregulatória, inibindo os mesmos processos. O papel da somatostatina é controverso. A somatostatina pode ter efeito inibidor direto sobre células acinares pancreáticas, que possuem receptores de somatostatina. Ela também pode atuar através de um efeito inibitório nas células B das ilhotas.

Embriologia do pâncreas endócrino

Durante a quinta semana de gestação, o pâncreas começa a se formar na junção do intestino anterior e médio. Ele começa como dois brotos pancreáticos endodérmicos, dorsal e ventral, que se fundem para formar o pâncreas. As células acinares e as células das ilhotas se diferenciam das células endodérmicas encontradas em brotos embrionários. Em seres humanos, observam-se as primeiras células produtoras de glucagon em embriões de três semanas de idade e as primeiras ilhotas do tecido endócrino aparecem em aproximadamente 10 semanas. Durante esse período inicial de desenvolvimento, as células das ilhotas predominantemente glucagon-positivas inicialmente aparecem na cauda do pâncreas. Subsequentemente, há uma ampliação maior do número de células endócrinas, particularmente as células B. O pâncreas maduro consiste em ilhotas endócrinas de Langerhans, células acinares secretoras de enzimas digestivas contidas em aglomerados de ácinos e ductos de drenagem acinar, acompanhadas de vasos sanguíneos e linfáticos.

Inicialmente acreditava-se que as células das ilhotas se originavam de células da crista neural. Gittes e Rutter[4] estudaram os padrões de expressão do RNA mensageiro hormonal e concluíram que as células endócrinas e exócrinas do pâncreas derivam do endoderma do tubo digestivo anterior, uma visão que agora é geralmente aceita. Células endócrinas glucagon-positivas iniciais se convertem em células não epiteliais e perdem a conexão com o lúmen e as junções. Postulou-se que a conversão para uma localização não epitelial de células endócrinas implica mudança na polaridade de divisão celular, de perpendicular à membrana basal para paralelo à membrana basal. Também parece haver uma regulação para baixo de *pdx1*, um marcador-chave de células progenitoras pancreáticas iniciais, nessas células progenitoras endócrinas que se tornam não epiteliais. Esse processo de conversão foi postulado por analogia na transformação mesenquimal do mesênquima.

Fisiologia endócrina

A principal função do pâncreas endócrino é a regulação da energia corporal. Isso é obtido principalmente pelo controle do metabolismo dos carboidratos. A insulina secretada pelo pâncreas endócrino funciona para armazenar energia diminuindo a glicemia e aumentando o transporte de glicose para dentro das células, exceto células beta, hepatócitos e células do sistema nervoso central. A insulina também estimula a síntese proteica e inibe a quebra das reservas de glicogênio e gordura. O glucagon funciona de forma antagônica à insulina, aumentando os níveis sanguíneos de glicose através da estimulação de glicogenólise,

lipólise e gliconeogênese.

Insulina

A insulina é um polipeptídeo com 56 aminoácidos e peso molecular de 6 kDa. Ele consiste em duas cadeias polipeptídicas (A e B) unidas por duas pontes de dissulfeto. Embora a sequência de aminoácidos varie entre as espécies, os locais das pontes dissulfeto são altamente preservados e essenciais para sua atividade biológica. A insulina é sintetizada como um peptídeo precursor, chamado proinsulina; as duas cadeias polipeptídicas são unidas por meio da ligação peptídica (peptídeo C). Em resposta à estimulação das células B pancreáticas por glicose, a proinsulina é sintetizada no retículo endoplasmático e transportada para o complexo de Golgi, onde é clivada em insulina e peptídeo C residual (Fig. 40-2). A insulina é então mobilizada via microtúbulos em grânulos de secreção, onde é liberada diretamente na corrente sanguínea por meio de exocitose. Insulina e peptídeo C são secretados em quantidades equimolares.

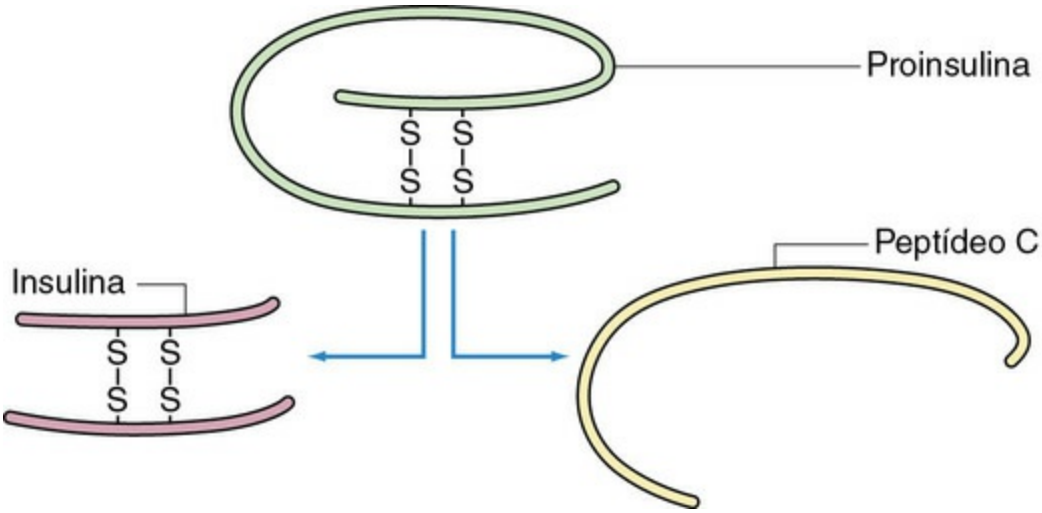


FIGURA 40-2 Diagrama da síntese de insulina. A proinsulina, sintetizada pelo retículo endoplasmático, é embutida nos grânulos de secreção da célula beta, onde é clivada em insulina e peptídeo C. Quantidades equimolares de insulina e peptídeo C são liberadas na corrente sanguínea. (De Andersen DK, Brunicardi FC: Pancreatic anatomy and physiology. In Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, et al [eds]: Surgery: Scientific principles and practice, ed 2, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven, p 869.)

Há significativa reserva secretória de insulina no pâncreas. A destruição ou a remoção de 80% da massa das células das ilhotas pancreáticas é necessária para que a disfunção endócrina se torne clinicamente aparente na forma de diabetes do tipo 1 (dependente de insulina). Defeitos na síntese e na quebra de insulina podem levar a formas raras de diabetes melito, como as síndromes de Wakayama e proinsulina.[5]

A célula B é sensível até a pequenas alterações na concentração de glicose e maximamente estimulada em concentrações de 400-500 mg/dL. Em resposta à glicose, o pâncreas endócrino imediatamente reage com um curso curto de insulina armazenada (4-6 minutos), seguido por secreção sustentada de insulina, que requer a síntese ativa do hormônio dentro da célula da ilhota. A insulina tem meia-vida de 7-10 minutos e é principalmente metabolizada pelo fígado. O excesso de insulina é então lentamente metabolizado pelo fígado, rins e músculos esqueléticos. Glóbulos vermelhos e células cerebrais não captam a insulina.

A insulina se liga a um receptor específico da superfície celular da glicoproteína 300 kDa, que foi isolado e bem caracterizado. Após a estimulação de receptores, a glicose é ativamente transportada através das membranas celulares em todo o corpo por transportadores de glicose ligados à membrana de 55 kDa. Existem várias classes de transportadores de glicose, com afinidades variadas para a glicose. A estimulação do receptor de insulina é dependente da concentração de insulina. Resistência à insulina,

presente no diabetes tipo 2, pode ser o resultado da diminuição do número de receptores ou da afinidade diminuída de receptores de insulina. Compostos de sulfonilureia, que agem independentemente da concentração de glicose, também estimulam a secreção de insulina e são usados no tratamento do diabetes tipo 2, nos quais o defeito primário é a resistência periférica à insulina.

A glicose administrada por via oral tem efeito maior sobre a secreção de insulina que uma quantidade equivalente de glicose administrada IV, mesmo que os níveis de glicose possam ser os mesmos. Esse efeito é chamado de eixo enteroinsular e está relacionado à liberação de hormônios peptídicos entéricos do trato gastrointestinal proximal, que aumentam a secreção de insulina induzida pelo nutriente. Esses fatores insulinotrópicos, chamados incretinas, atuam diretamente sobre as células B e incluem polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), glucagon, peptídeo 1 tipo glucagon, CCK, aminoácidos (arginina, lisina e leucina) e ácidos graxos livres. Inibidores humorais da secreção de insulina incluem somatostatina, amilina, leptina e pancreastatina.

A secreção de insulina também está sob controle neuronal. A estimulação vagal (colinérgica) leva à liberação de insulina. A estimulação alfa simpática inibe fortemente a liberação de insulina, enquanto as fibras beta simpáticas a estimulam. A liberação de insulina é estimulada pela liberação do nervo peptidérgico do peptídeo de liberação da gastrina (GRP), CCK, gastrina, encefalina e VIP, enquanto a liberação de insulina é inibida pela neurotensina, substância P e somatostatina. Uma perda de inervação pancreática no contexto do transplante pancreático ou transplante de células das ilhotas pode resultar em alterações no padrão e na qualidade da secreção de insulina.

Glucagon

O glucagon é um polipeptídeo com 29 aminoácidos de cadeia reta e peso molecular de 3,5 kDa. Secretado pelas células A, a função primária do glucagon é elevar os níveis sanguíneos de glicose pela estimulação da glicogenólise e gliconeogênese nos hepatócitos. A secreção de glucagon é rigorosamente controlada por fatores neurais, hormonais e nutricionais. As células A e B respondem, principalmente, à concentração sérica de glicose, mas de maneira recíproca. Insulina e glucagon são hormônios contrarreguladores e funcionam em conjunto para manter a homeostase da glicose. A secreção disfuncional de glucagon pode desempenhar um papel na elevação dos níveis de glicose no diabetes. O diabetes resultante de pancreatectomia total é muito frágil e difícil de controlar devido à falta de glucagon endógeno para equilibrar a insulina exogenamente administrada. Como a epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento, o glucagon é considerado um hormônio de estresse porque aumenta o combustível metabólico na forma de glicose durante o estresse. A secreção de glucagon é estimulada por transmissores neurais simpáticos, epinefrina e aminoácidos arginina e alanina. Insulina e somatostatina têm efeito supressivo sobre a secreção de glucagon.

Somatostatina

A somatostatina, secretada pelas células das ilhotas D, é um polipeptídeo com 14 aminoácidos pesando 1,6 kDa. Embora seja lógico pensar que a somatostatina modula a secreção de outros hormônios das ilhotas, sua função real dentro do pâncreas permanece desconhecida. Embora a administração exógena de somatostatina pareça inibir a liberação de insulina, glucagon, PP e secreções gástrica, pancreática e biliar, não foi provado que a somatostatina endógena influencia diretamente a secreção de outros hormônios das ilhotas.

Foi desenvolvido um octapeptídeo sintético, o octreotide, que mimetiza a ação farmacológica da somatostatina. Ele tem meia-vida mais longa no soro que a somatostatina endógena e é um inibidor mais potente da secreção de insulina, glucagon e hormônio do crescimento que o hormônio natural. O efeito inibidor potente do octreotide tem sido usado para tratar doenças endócrinas e exócrinas do pâncreas, incluindo diarreia secretora, fístulas intestinais, fístulas pancreáticas e síndromes hipersecretórias endócrinas.

Polipeptídeo Pancreático

O PP é um polipeptídeo com 36 aminoácidos e peso molecular de 4,2 kDa secretado pelas células F da ilhota pancreática. O papel fisiológico do PP ainda não está claro; sua utilidade clínica é limitada ao seu papel como marcador para outros tumores endócrinos do pâncreas. A inervação predominantemente colinérgica regula a secreção de PP. Como resultado, a vagotomia cirúrgica elimina a resposta PP aumentada, normalmente observada após as refeições. No diabetes e envelhecimento normal, a secreção

de PP está aumentada, resultando em níveis circulantes elevados de PP. Ausência de PP pode desempenhar um papel no diabetes observado após pancreatectomia total ou pancreatite atrófica crônica.

Outros Hormônios Peptídicos

Outros peptídeos são secretados pelas ilhotas pancreáticas. Eles incluem neuropeptídeos como VIP, amilina, galanina e serotonina. O VIP é um polipeptídeo com 28 aminoácidos de 3,3 kDa que estimula a liberação de insulina e inibe a secreção gástrica. É encontrado não apenas por todo o trato gastrointestinal, mas no trato respiratório, onde causa vasodilatação e broncodilatação. A amilina, um polipeptídeo de 36 aminoácidos, é secretada pelas células B e inibe a secreção e a captação de insulina. Depósitos de amilina no pâncreas de pacientes com diabetes tipo 2 têm sido implicados na patogênese da doença. A pancreastatina é parte de uma molécula maior ubíqua, a cromogranina A, que inibe a secreção de insulina. Células produtoras de gastrina estão presentes no pâncreas fetal, mas não no pâncreas adulto normal. Muitos peptídeos adicionais, incluindo o hormônio liberador de tireotrofina, glicentina, CCK, peptídeo YY, GRF, peptídeo relacionado ao gene calcitonina, prolactina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), proteína relacionada aos hormônios paratireoidianos e grelina, têm sido relatados nas ilhotas normais e em tumores de células das ilhotas.

Tratamento cirúrgico do diabetes

Transplante Autólogo de Células das Ilhotas

O transplante autólogo de células das ilhotas tem um papel nos pacientes com pancreatite crônica grave. A ressecção cirúrgica de todo o pâncreas ou parte dele para essa doença pode melhorar significativamente a qualidade de vida por erradicar ou reduzir a dor intratável, possibilitando o retorno do apetite normal com ganho de peso necessário e subsequente redução do número de internações hospitalares. Uma grande desvantagem da pancreatectomia total, no entanto, é que ela torna o paciente diabético frágil. Ressecções parciais podem também reduzir a capacidade de secretar insulina do pâncreas já comprometido, algumas vezes necessitando de insulina exógena após a cirurgia. Não obstante, mesmo sem ressecção pancreática, um número significativo de pacientes com pancreatite crônica vai evoluir para o desenvolvimento de diabetes ou intolerância à glicose. Devido à perda de insulina, glucagon e PP, o tipo de diabetes que se desenvolve em pacientes com pancreatite crônica é semelhante àquele que segue a ressecção pancreática.

A pancreatectomia parcial ou total com autotransplante de ilhotas está sendo indicada em vários centros nos Estados Unidos. Essa opção tem o potencial de tratar os sintomas da pancreatite crônica definitivamente, evitando o início do diabetes em determinados pacientes. Outros pacientes permanecem ou se tornam dependentes de insulina, mas retêm significativamente a secreção de insulina e glucagon, e os benefícios da produção endógena de peptídeo C, facilitando o controle do diabetes resultante. Nossas instalações especializadas de isolamento das ilhotas e uma representação diagramática do processo são mostradas na Fig. 40-3. Os pacientes são submetidos à pancreatectomia; o tecido pancreático é digerido imediatamente com o uso de soluções de enzimas contendo colagenase e proteases neutras, e as células das ilhotas são purificadas. As células das ilhotas são então devolvidas ao paciente através de infusão na veia porta. As células das ilhotas são incorporadas no fígado e produzem insulina, e os níveis de peptídeo C e glicose são medidos para avaliar a função das ilhotas transplantadas.

FIGURA 40-3 **A,** Instalação especializada de isolamento das ilhotas em nosso centro (University of Texas Medical Branch). **B,** A tela no canto direito superior mostra ilhotas isoladas coradas em vermelho de um paciente submetido a pancreatectomia total e autotransplante de ilhotas. **C,** Autotransplante de ilhotas pancreáticas. O paciente sofre pancreatectomia parcial ou total. O tecido pancreático é digerido imediatamente com o uso de soluções de enzima contendo colagenase e proteases neutras, e as células das ilhotas são purificadas. As células das ilhotas são então devolvidas ao paciente através de infusão na veia porta.

Dependendo da qualificação e experiência do centro e experiência, foram relatados resultados variáveis após autotransplante de ilhotas pancreáticas. Inicialmente, a independência da insulina ocorre em 40%-50% de alguns pacientes,[6-8] mas há um declínio notável na função das ilhotas ao longo do tempo, com a necessidade crescente de insulina em 10 anos após o transplante, restando apenas cerca de 10% dos pacientes independentes da insulina. Embora a independência da insulina não seja sempre alcançada, a

maioria dos pacientes são peptídeo C positivo e têm diabetes que é mais controlável. Além disso, todos os estudos demonstraram melhora da dor e outros sintomas de pancreatite crônica.[9,10] Taxas de sucesso dependem do número de ilhotas isoladas e transplantadas, bem como da causa da doença pancreática. Pacientes não diabéticos antes do autotransplante e pacientes mais jovens (especialmente pré-adolescentes) alcançam os melhores resultados. A complicação mais temida relacionada ao procedimento é a trombose da veia porta, ocorrendo em menos de 1% dos casos.

Imunoterapia, Transplante de Pâncreas e Alotransplante de Ilhotas

O diabetes do tipo 1 resulta da destruição autoimune das ilhotas pancreáticas. O tratamento imune para diabetes tipo 1 atualmente está sendo investigado. Há um crescente conjunto de evidências que sugerem que a autoimunidade observada em pacientes com diabetes tipo 1 é o resultado de um desequilíbrio entre subconjuntos de células T reguladoras e autoagressivas.[11,12] Vacinação com autoantígenos receptores das células T selecionados tem mostrado gerar anticorpos e clones de células T autoagressivas, que estão reagindo às células beta. A indução de uma resposta imune robusta duradoura que gera células T reguladoras específicas para o autoantígeno fornece forte justificativa para testes adicionais dessa terapia para diabetes tipo 1.

O tratamento cirúrgico atual para diabetes tipo 1 é o transplante de tecido celular alogênico das ilhotas por meio de transplante de órgãos inteiros ou transplante de ilhotas isoladas, geralmente infundido para dentro da veia porta. O transplante pancreático foi primeiramente realizado em 1966, por Kelly *et al*. De 1966 a 2008, mais de 30.000 transplantes de pâncreas foram relatados ao International Pancreas Transplant Registry, incluindo mais de 22.000 nos Estados Unidos.[13] Os transplantes de pâncreas de órgãos inteiros restauram a euglicemia quase imediatamente, e a taxa de sobrevida de um ano do enxerto nos Estados Unidos melhorou para 85% para transplantes simultâneos de pâncreas-rim, 78% para pâncreas após transplantes renais e 76% para transplantes de pâncreas somente. Os receptores experimentam jejum imediato normal. e os níveis de glicose pós-prandial e de hemoglobina A1c voltam ao normal. Com a diminuição observada na morbidade e mortalidade, receptores que se tornam insulino-independentes relatam melhor qualidade de vida, apesar da necessidade de imunossupressão. Eles também sofrem estabilização ou melhora de retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças microvasculares e macrovasculares normalmente associadas com o controle precário da glicose. Portanto, para o grupo selecionado de pacientes com diabetes lábil que não respondem bem a abordagens convencionais ou bombas de insulina, o transplante de pâncreas inteiro permanece o padrão-ouro para o tratamento.

O transplante de células das ilhotas alogênico é outra opção. Atualmente, a independência de insulina a longo prazo permanece obscura para pacientes submetidos a transplante alogênico das ilhotas. Os dados mostram que, mesmo com pacientes que recebem infusões múltiplas, poucos continuam normoglicêmicos ao longo do tempo. Dados do Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) demonstraram que 70% dos pacientes alcançam independência da insulina no primeiro ano (incluindo pacientes com múltiplas infusões), mas até o terceiro ano a porcentagem de pacientes que permanecem euglicêmicos fica próxima de 35%.[13a] A função endócrina pancreática parcial confere certo benefício, com diminuição da ocorrência de eventos hipoglicêmicos graves, redução da falta de percepção hipoglicêmica, níveis de peptídeo C persistentes, melhora no controle glicêmico e estabilização de complicações diabéticas.

Procedimentos de transplante de pâncreas inteiro atualmente superam os procedimentos de transplante de ilhotas. O transplante de pâncreas está associado a maior morbidade cirúrgica, enquanto o transplante de ilhotas é um método menos invasivo para se obter independência da insulina. Entretanto, o transplante de pâncreas está associado a maior taxa de sucesso. Além disso, o transplante de células das ilhotas requer dois doadores por receptor para manter a função do enxerto.[14] Terapia de células-tronco oferece o potencial de produzir uma fonte ilimitada de células, e um número crescente de estudos tem demonstrado sucesso na diferenciação *in vitro* e na expansão de células embrionárias de origem humana e murídeas originadas dos ductos pancreáticos que expressam insulina e respondem ao estímulo com glicose.

Tumores das células das ilhotas

Visão Geral e Histórico

Tumores endócrinos do pâncreas são raros nos Estados Unidos, com incidência estimada de 5-10 casos/um milhão de habitantes anualmente. Esses tumores são 1.000 ou 2.000 vezes mais comuns nas

estatísticas de autópsias, indicando que a maioria é benigna e não funcionante. Tumores endócrinos do pâncreas variam muito quanto ao modo de início, gravidade dos sintomas, localização, funcionalidade e potencial maligno.[15] A incidência de malignidade nesses tumores varia de aproximadamente 10% nos insulinomas para quase 100% em glucagonomas e somatostinomas (Tabela 40-1). As lâminas com hematoxilina e eosina parecem ser semelhantes em todos os tumores endócrinos pancreáticos. A malignidade é determinada pela presença ou ausência de metástases, e a imuno-histoquímica possibilita a identificação do conteúdo endócrino das células (Fig. 40-4). Ao longo do tempo, eles podem variar significativamente na secreção de produtos hormonais e na agressividade biológica. Embora as síndromes de tumor sejam classicamente atribuídas aos tumores das ilhotas pancreáticas, frequentemente são encontrados tumores em locais extrapancreáticos, como duodeno e tecidos moles peripancreáticos. Quase todos os insulinomas, glucagonomas e VIPomas surgem do pâncreas, enquanto a maioria dos gastrinomas ocorre no duodeno. Somatostatinomas são igualmente divididos entre o pâncreas e o intestino delgado proximal.

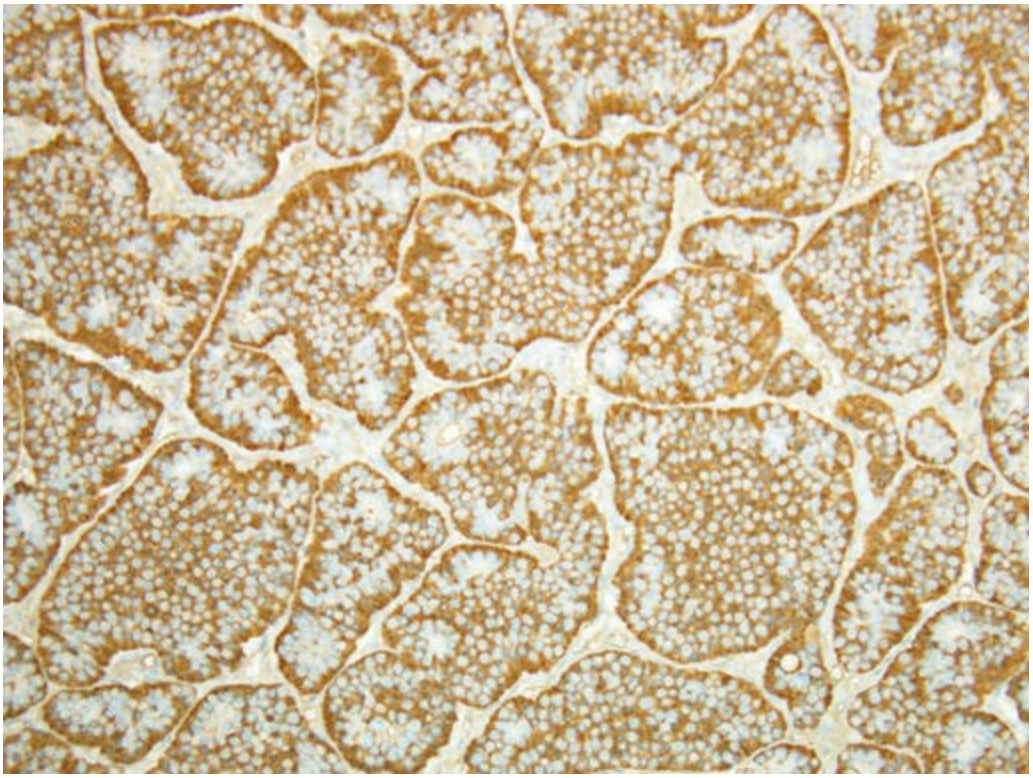


FIGURA 40-4 Patologia de um tumor endócrino pancreático corado, positivo para cromogranina, um marcador de tumor neuroendócrino. A cromogranina é cistoplásmica e adquire cor marrom. (Cortesia de Dr. Christine Iacobuzio-Donahue, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore.)

A morbidade decorrente de tumores endócrinos pancreáticos é resultado da secreção dos hormônios gastrointestinais ativos e do potencial de malignidade. A secreção de hormônios por tumores funcionantes leva a síndromes características e transtornos fisiológicos associados a essas neoplasias raras. Embora múltiplos hormônios possam ser produzidos por um único tumor, a síndrome é reconhecida e nomeada pelos sinais clínicos e sintomas associados com o agente endócrino predominante.

Em 1908, Nichols descreveu um adenoma pancreático constituído de tecido de células das ilhotas. Em 1935, Whipple e Frantz foram os primeiros a relatar a associação entre uma síndrome clínica e um tumor de células das ilhotas. Eles descreveram o hiperinsulinismo e sintomas associados que ficaram conhecidos como tríade de Whipple — aparececimento, durante o jejum, dos sintomas neuroglicopênicos da hipoglicemia, glicose sanguínea baixa (<45 mg/dL) e alívio dos sintomas pela administração de glicose. Nos 25 anos seguintes, foram descritas síndromes adicionais associadas a tumores de células das ilhotas.

Em 1942, Becker descreveu um paciente com dermatite grave, anemia e diabetes, que também tinha um tumor de células das ilhotas; McGarvan, mais tarde, identificou a causa da síndrome como carcinoma de células das ilhotas secretoras de glucagon do pâncreas. Em 1955, Zollinger e Ellison descreveram dois pacientes com diátese de úlcera péptica perfurada fulminante, hipersecreção ácida e tumores de células das ilhotas não beta do pâncreas.[16] Posteriormente determinou-se que o secretagogo era a gastrina. A primeira descrição de diarreia aquosa e hipocalemia relacionada com um tumor de células das ilhotas foi de Priest e Alexander, em 1957. Em 1958, Verner e Morrison descreveram dois pacientes que morreram de diarreia aquosa refratária e hipocalemia, com um tumor de células das ilhotas associado. Posteriormente, essa síndrome foi claramente definida quando, nos pacientes com essa constelação de sintomas e tumores de células das ilhotas, foram encontrados altos níveis de VIP circulantes. O desenvolvimento e o aperfeiçoamento das técnicas de radioimunoensaio sensível, em 1956, possibilitaram a detecção de concentrações micromolares de peptídeos circulantes e contribuíram muito para nossa compreensão dessas síndromes.

Genética Molecular de Tumores de Células das Ilhotas

Semelhantemente à sequência adenoma-carcinoma no câncer colorretal, a tumorigênese de células das ilhotas e outras células neuroendócrinas envolve o acúmulo de uma série de eventos genéticos, incluindo a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumor (Fig. 40-5). Essa progressão é diferente daquela do adenocarcinoma pancreático. Não são vistas mutações em *k-ras*, *p53*, *dpc4*, *myc*, *fos*, *jun*, *src* e genes de retinoblastoma (principalmente *RB1*). Acredita-se que o silenciamento transcricional desempenhe um papel na tumorigênese de células das ilhotas. Mais de 90% dos gastrinomas e tumores não funcionantes neuroendócrinos apresentaram deleções homozigóticas ou silenciamento epigenético pela metilação CpG ilha 5′.[17] Perda de heterozigosidade (LOH) no cromossomo 11q é comum em tumores endócrinos pancreáticos funcionanantes, enquanto LOH no cromossomo 6P está associada com o desenvolvimento de tumores funcionantes.[18] Um terço dos pacientes com tumores endócrinos pancreáticos esporádicos tem perda de alelos nos *loci* dos cromossomos *3p35*, *3p27* e *11p13*, sugerindo que esses locais codificam genes supressores tumorais críticos para o desenvolvimento de tumores endócrinos. Essa perda alélica está associada à doença maligna.[19] Mais de 90% desses tumores demonstram silenciamento do gene supressor de tumor *p16/MTS*. Evers *et al*[20] mostraram amplificação do proto-oncogene *HER-2/neu*, mas não *p53* ou *ras* nos gastrinomas. Outros relataram apenas um único aumento nos tumores agressivos.[21] Estudos sobre o insulinoma mostraram que a proteína G_S da proteína G tem expressão três vezes maior no insulinoma quando comparada com as células normais das ilhotas, sugerindo que podem estar envolvidas na desregulação da secreção de insulina ou na tumorigênese. Ativação do oncogene myc, *TGF-α*, e genes *ras* podem ser eventos genéticos precoces na tumorigênese de insulinoma. A perda de cromossomos sexuais (X em mulheres e Y nos homens) foi identificada em tumores endócrinos pancreáticos e parece estar associada a um fenótipo agressivo.

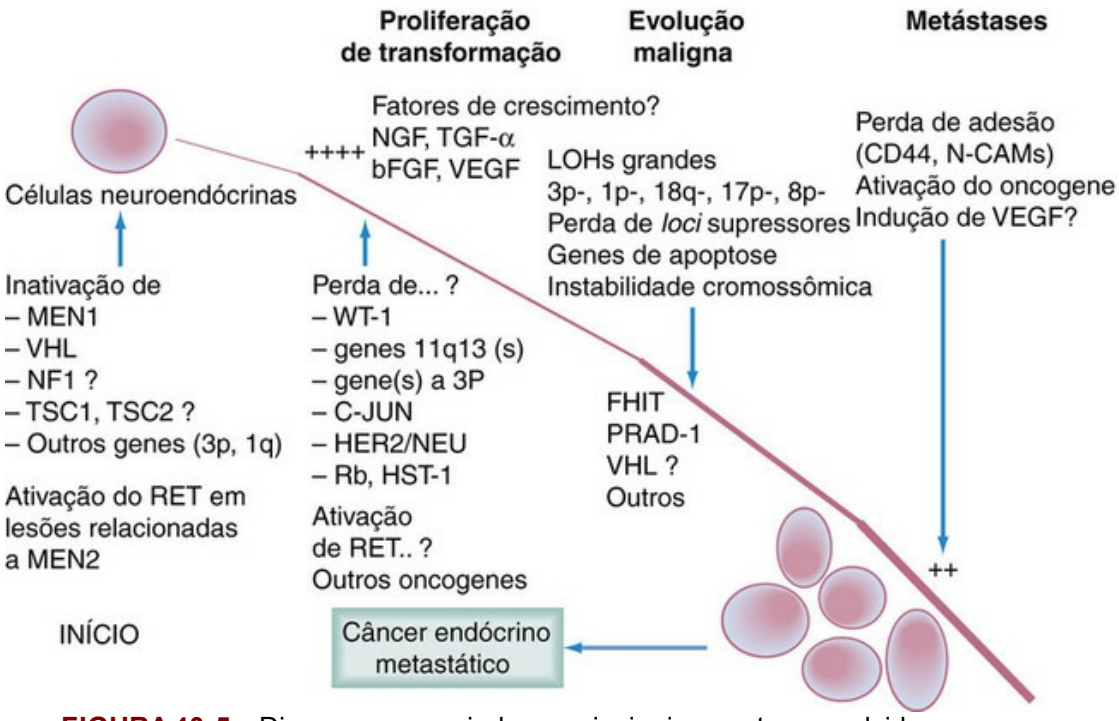


FIGURA 40-5 Diagrama resumindo os principais eventos envolvidos no início do tumor e nos mecanismos patogênicos das metástases. bFGF, fator básico do crescimento fibroblástico; FIHT, tríade frágil da histidina; MEN1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; NF1, neurofibromatose tipo 1 (neurofibromina); NGF, fator de crescimento de nervos; PRAD-1, proteínas relacionadas ao adenoma paratireóideo; TGF, fator de transformação do crescimento; TSC1 e TSC2, genes da esclerose tuberosa; VEGF, fator de crescimento vasculoendotelial; VHL, genes von Hippel-Lindau. (De Calender A: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Digestion 62[Suppl 1]:3–18, 2000.)

Embora a maioria dos tumores endócrinos pancreáticos ocorra mais esporadicamente, outros podem ser associados a síndromes genéticas. A síndrome genética mais comum associada com tumores endócrinos pancreáticos é a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1). A síndrome também é caracterizada por tumores endócrinos pancreáticos, hiperplasia das paratireoides e adenomas hipofisários. Tumores endócrinos pancreáticos ocorrem em 30%-80% dos pacientes com MEN1 e são a causa mais comum de morte nesses pacientes. MEN1 é causada por mutações ou deleções alélicas do gene supressor tumoral, *MENIN*, no cromossomo 11q13, e é herdada de modo autossômico dominante. A mutação ou deleção alélica causa perda de função supressora do tumor e predispõe os pacientes a crescimento neoplásico na paratireoide, hipófise e tecido endócrino pancreático. Pacientes com tumores endócrinos pancreáticos associados a MEN1 tendem a ser mais jovens (30-40 anos de idade), mais propensos a ter doença maligna e doença multicêntrica que os pacientes com tumores esporádicos. Aproximadamente 50% dos pacientes com tumores neuroendócrinos associados a MEN1 se apresentarão com doença metastática.[22] Os gastrinomas são os tumores endócrinos pancreáticos funcionantes mais comuns, ocorrendo em pacientes MEN1 (54% dos tumores funcionaantes associados a MEN1). PPomas, que não estão associados a uma síndrome funcionante, ocorrem mais comumente em mais de 80% dos casos de MEN1.

O tratamento de pacientes com MEN1 e tumores endócrinos pancreáticos exige o reconhecimento e o tratamento estagiado de tumores associados. Pacientes com suspeita de ter MEN1 devem passar por triagem bioquímica para gastrina, insulina e proinsulina, PP, glucagon e cromogranina A (um marcador tumoral elaborado pela maioria dos tumores endócrinos pancreáticos). Hiperparatireoidismo, se presente, deve ser tratado primeiro porque a correção da hipercalcemia vai melhorar o resultado do tratamento para o tumor endócrino pancreático.

Diagnóstico

Tumores Endócrinos Pancreáticos Funcionais

Insulinoma

O insulinoma é o tumor funcionante mais comum do pâncreas endócrino, com incidência de 1/1 milhão de habitantes anualmente nos Estados Unidos. A idade média por ocasião do diagnóstico é de 45 anos. Apesar da predominância de células beta do corpo e cauda do pâncreas, 97% dos insulinomas são localizados no pâncreas, com igual distribuição em cabeça, corpo e cauda. Os restantes 3% estão localizados no duodeno, hilo esplênico ou ligamento gastrocólico. Os insulinomas são tipicamente pequenos, com tamanho médio de 1,0-1,5 cm. Por causa de seu rico suprimento vascular, são hiperatenuantes quando comparados com tecido pancreático circundante em tomografia computadorizada (TC) por contraste ou ressonância magnética (RM; Fig. 40-6).

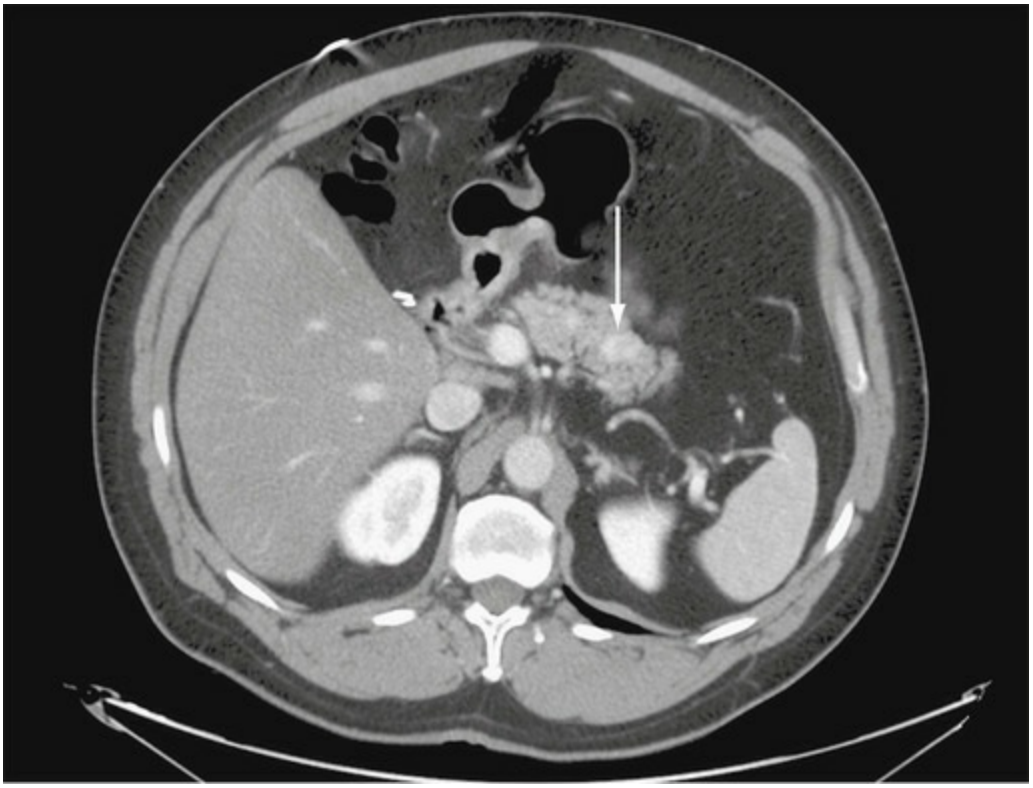


FIGURA 40-6 TC helicoidal, corte axial, protocolo de pâncreas demonstrando lesão hiperatenuante de 1,5 cm na cauda do pâncreas (*seta*) em paciente com história de quatro anos de hipoglicemia sintomática episódica. Em jejum de 72 horas monitorado, os pacientes demonstraram hipoglicemia sintomática e associada com níveis altos de insulina e de peptídeo C em 22 horas.

O marco diagnóstico da síndrome é a chamada tríade de Whipple, ou seja, sintomas de hipoglicemia neurogliopênicos induzidos por jejum (sudorese, agitação, confusão mental, obnubilação e convulsões), baixos níveis de glicose (40-50 mg/dL) e alívio dos sintomas após a administração de glicose. Muitos pacientes tiveram sintomas por anos antes do diagnóstico. O complexo de sintomas pode variar entre os pacientes. Alguns têm sintomas relacionados à hiperatividade do sistema nervoso simpático em resposta à hipoglicemia, incluindo fadiga, fraqueza, medo, fome, tremor, sudorese e taquicardia. Em outros, um distúrbio do sistema nervoso central predomina, com apatia, irritabilidade, ansiedade, confusão, excitação, perda de orientação, visão turva, delírio, estupor, coma ou convulsões. Pacientes com insulinomas frequentemente relatam ganho de peso significativo associado com o início dos sintomas quando passam a comer frequentemente para evitar a hipoglicemia.

A tríade de Whipple pode ser simulada por outras entidades, incluindo a administração subreptícia de insulina ou compostos de sulfonilureias, tumores raros de tecidos moles e, ocasionalmente, hipoglicemia reativa. O diagnóstico de insulinoma geralmente é feito com jejum monitorado de 72 horas. O jejum é monitorado por duas razões: a primeira é para prevenir hipoglicemia ameaçadora à vida; a segunda é para descartar a possibilidade de hipoglicemia factícia como resultado da administração de insulina exógena. Glicose, insulina, proinsulina e níveis de peptídeo C são dosados a cada seis horas até que o nível de glicose seja inferior a 60 mg/dL e depois a cada 1-2 horas ou até que o paciente se torne sintomático. A proinsulina, um peptídeo precursor da insulina, é secretada pelo insulinomas. Semelhante aos seus homólogos das células beta normais, a proinsulina é clivada em peptídeo C no complexo de Golgi e liberada na corrente sanguínea como insulina funcionante, e o produto de clivagem de peptídeo C associado. A insulina exógena já é clivada, assim os níveis de peptídeo C seriam baixos na presença de níveis elevados de insulina com a administração de insulina oculta. Níveis de peptídeo C devem ser medidos para confirmar uma fonte endógena de insulina se houver qualquer suspeita de hipoglicemia de injeções de insulina oculta. Níveis elevados de sulfonilureia na urina sugerem administração oculta de agentes orais de hipoglicemia.

Durante o jejum, aproximadamente dois terços a três quartos dos pacientes com insulinomas apresentarão sintomas hipoglicêmicos nas primeiras 24 horas e 95% apresentarão sintomas por 72 horas. Um nível inapropriadamente alto de insulina sérica (>5 μU/mL) no caso de hipoglicemia é altamente sugestivo, mas não diagnóstico de insulinoma, porque isso pode ocorrer no hiperinsulinismo por outras causas. Portanto, avaliar a proporção de insulina à glicose também é útil. Uma proporção maior que 0,3 ocorre com insulinoma (μU/mL de insulina/[mg/dL de glicose]). Menos comumente, uma relação de 0,3 pode ocorrer em pacientes obesos como resultado de resistência à insulina, mas esses pacientes não devem ser hipoglicêmicos. Níveis de peptídeo C maiores que 1,2 μg/mL com nível de glicose menor que 40 mg/dL também são altamente sugestivos de insulinoma. Testes provocativos raramente são indicados para confirmar o diagnóstico de insulinoma e podem causar hipoglicemia perigosamente profunda. Quando necessário, o teste é realizado em ambiente cuidadosamente monitorado com estimulação da liberação de insulina, glucagon ou tolbutamida e medições seriadas dos níveis de insulina e glicose.

Gastrinoma

Os gastrinomas são o segundo tipo mais comum de tumor endócrino pancreático funcionante, com incidência de 1/2,5 milhões de habitantes. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 50 anos, e são ligeiramente mais comuns em homens (60%). Os gastrinomas causam a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) devido a superprodução de gastrina pelo tumor das células das ilhotas, que normalmente é sintetizada pelas células G localizadas na mucosa antral do estômago. A síndrome consiste em hipergastrinemia, subsequente ulceração péptica grave e, muitas vezes, diarreia grave. A célula de origem não é clara porque o pâncreas adulto normal não tem nenhuma célula produtora de gastrina. A gastrina produzida por tumores de células das ilhotas não está sujeita à estimulação normal por aminoácidos e peptídeos no estômago ou distensão gástrica. Além disso, esses tumores não são suprimidos pelo alto pH luminal e podem ser estimulados (em vez de inibidos) pela secretina. Todos os gastrinomas também produzem cromogranina A, levando a níveis séricos elevados e imunocoloração positiva (Fig. 40-4).

Os principais sintomas são os causados pela hipersecreção péptica ácida, tendo a dor abdominal como o principal sintoma em cerca de 75% dos pacientes. Quase dois terços dos pacientes têm diarreia e em 10%-20% ela é o único sintoma. Uma característica peculiar dessa diarreia induzida por ácido é que cessa pela aspiração nasogástrica de secreções gástricas, aspecto que a distingue de todas as outras diarreias secretórias. A maioria dos pacientes tem úlcera péptica; as mais comuns são as duodenais, porém pode ser encontrada ulceração jejunal (ambos os pacientes da descrição original de Zollinger e Ellison tinham úlceras jejunais). Cerca de um terço dos pacientes apresenta sinais e sintomas da doença do refluxo gastroesofágico, e esse número parece estar aumentando. Noventa por cento dos gastrinomas estão localizados dentro do triângulo do gastrinoma, delimitado por linhas que conectam o ducto cístico, a junção entre as segunda e a terceira porções do duodeno e a junção entre o colo e o corpo do pâncreas (Fig. 40-7). Os gastrinomas localizam-se no duodeno em mais de 60% dos pacientes. Há um gradiente de proximal para distal pronunciado dentro do duodeno, com a maioria se originando na primeira porção e nenhum na quarta porção.

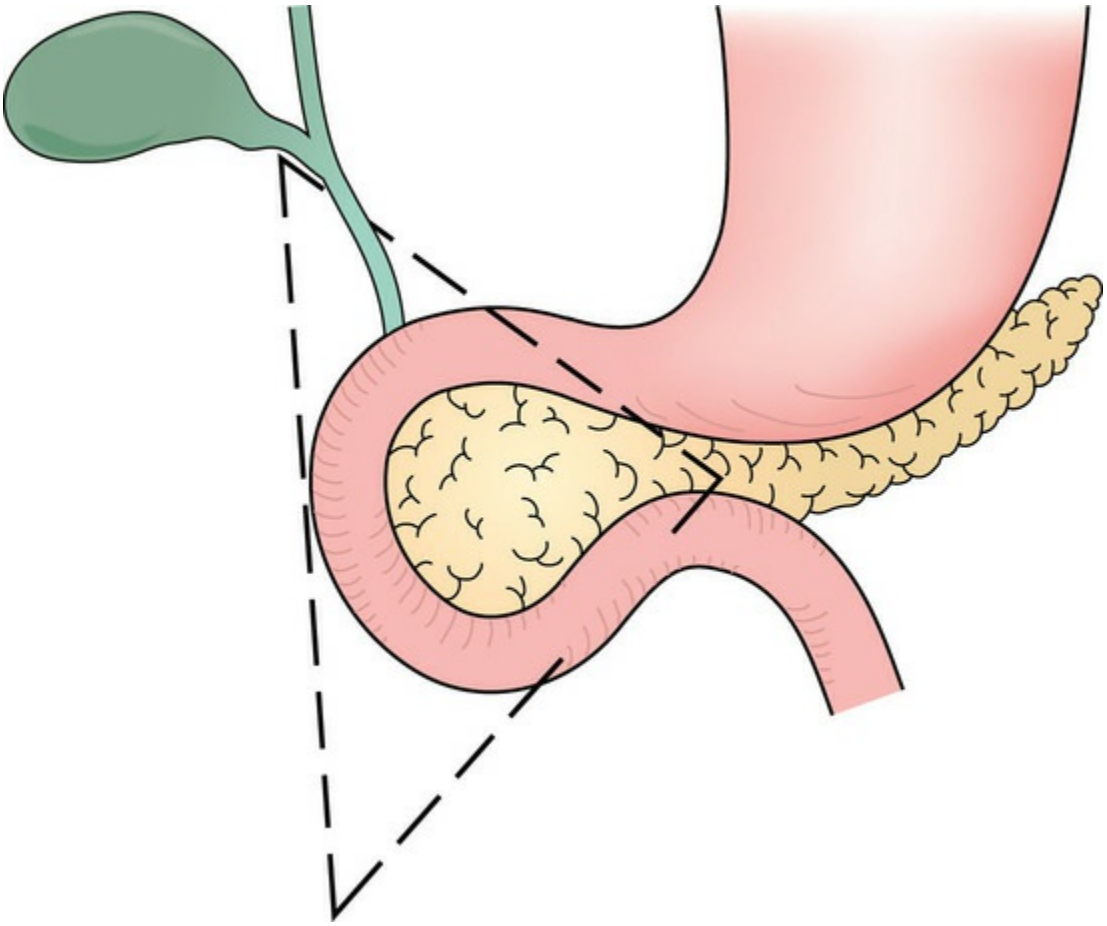


FIGURA 40-7 Triângulo anatômico no qual são encontrados aproximadamente 90% dos gastrinomas. (De Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr: The gastrinoma triangle: Operative implications. AM J Surg 147:25–31, 1984.)

Em todo paciente que apresenta úlcera péptica refratária, esofagite grave ou diarreia secretória persistente, deve ser cogitada a presença da SZE (síndrome de Zollinger-Ellison). O diagnóstico depende do encontro de hipergastrinemia com aumento da secreção do ácido gástrico. A maioria dos laboratórios admite um limite superior ao normal de 100 pg/mL para os níveis de gastrina em jejum. Níveis de 100-1.000 pg/mL são ocasionalmente encontrados em pacientes sem SZE; e níveis acima de 1.000 pg/mL são altamente sugestivos de gastrinoma, desde que o paciente produza o ácido gástrico. Pacientes com anemia perniciosa e uso de IBPs podem ter níveis muito altos de gastrina, mas não produzem ácido gástrico. Todos os IBPs devem ser interrompidos duas semanas antes de testar os níveis de gastrina para diagnosticar a SZE. Nível sérico elevado de gastrina juntamente com pH inferior a 2 no aspirado gástrico é quase diagnóstico de SZE. Um pH gástrico superior a 3 sem medicamentos acidossupressores ou operações prévias redutoras de ácidos praticamente exclui SZE como causa potencial de hipergastrinemia. Outras causas de hipergastrinemia, que se dividem em duas categorias — hipergastrinemia associada com débito de ácido gástrico alto e baixo —, devem ser excluídas (Tabela 40-2). Se o diagnóstico for duvidoso, será muito útil o teste provocativo da secretina. Nesse teste, mede-se o nível de gastrina antes de administrar a secretina endovenosa (2 IU/kg) e são coletadas amostras para a determinação da gastrina em dois, cinco, 10 e 20 minutos depois da administração da secretina. Aumento no valor da gastrina superior a 200 pg/mL depois da administração da secretina é encontrado em 87% dos pacientes, sem nenhum resultado falso positivo. Resultados falsos negativos podem ser causados pela presença de *Helicobacter pylori*.

Tabela 40-2

Causas de Hipergastrinemia

ALTO DÉBITO DE ÁCIDO GÁSTRICO	NORMAL, BAIXO OU NENHUM DÉBITO DE ÁCIDO GÁSTRICO
SZE (gastrinoma)	Terapia antagonista do receptor H_2
Obstrução da saída gástrica	Terapia com IBP
Hiperplasia de células G	Procedimento redutor prévio de ácido
Antro gástrico retido	Gastrite atrófica, anemia perniciosa, câncer gástrico, vitiligo, acloridria, vagotomia, insuficiência renal

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a secreção ácida precisa ser controlada para evitar complicações e aliviar os sintomas. Os melhores resultados são obtidos com IBP, mas eles geralmente exigem doses maiores do que as usadas para úlcera péptica simples ou doença do refluxo gastroesofágico. IBPs demonstraram ser seguros e eficazes em doses altas, e devem ser administrados na dose necessária para diminuir o ácido gástrico para menos de 5 mEq/h.

Os gastrinomas são esporádicos em 75% dos pacientes e associados com MEN1 em 25%. É importante considerar o diagnóstico de MEN1 em pacientes com SZE, pois 20% dos pacientes com SZE apresentam doença associada em homens.[22] Esses pacientes devem ser investigados para hiperparatireoidismo que, se presente, deve ser tratado primeiro porque pode complicar o tratamento do gastrinoma. A idade média de início geralmente é 5-10 anos mais cedo com gastrinomas associados à MEN. Gastrinomas em pacientes com MEN1 são mais prováveis de ocorrer no duodeno e mais propensos a ser múltiplos, complicando o tratamento.[23-25] A síndrome endócrina pancreática mais comum observada em pacientes com MEN1 é o gastrinoma (54%), seguido pelo insulinoma (21%), glucagonoma (3%) e VIPoma (1%). PPomas não funcionantes são observados em 80% dos pacientes com MEN1. Nos pacientes com MEN1, 60%-80% têm gastrinomas duodenais, que são metastáticos para os linfonodos em 85%. Eles tendem a não metastatizar para o fígado, enquanto os tumores esporádicos maiores que 3 cm tendem a fazê-lo.

Acredita-se que o gastrinoma possa tomar um curso agressivo ou relativamente benigno (Tabela 40-3). A forma agressiva, observada em cerca de 25% de todos os pacientes, é mais frequente em mulheres e naqueles com síndrome de MEN-1. A forma agressiva está associada a tumores pancreáticos maiores, metástases hepáticas e sobrevida pior a longo prazo; 90% dos tumores agressivos localizam-se no pâncreas. Sua taxa de sobrevida de 10 anos de 30% está em contraste com a sobrevida de 96% observada em pacientes com a forma não agressiva. Os fatores marcantes que influenciam o prognóstico desses tumores agressivos incluem metástases hepáticas, ressecção incompleta e citometria de fluxo de DNA mostrando alto índice de aneuploidia.[26]

Tabela 40-3

Comparação de Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes com Gastrinoma (Benigno ou Maligno)

CURSO CLÍNICO (TODOS OS PACIENTES, %)		
CARACTERÍSTICAS*	BENIGNO†	MALIGNO†
Porcentagem de pacientes	76	24
Inicialmente com metástases hepáticas	0	19
Metástases hepáticas desenvolvidas posteriormente	0	5
Gênero	Predominantemente masculino (68)	Predominantemente masculino (67)
MEM1 na avaliação inicial	21	Pouco frequente (6)
Tempo de início para diagnóstico	Longo (média de 5,9 anos)	Curto (média de 2,7 anos)
Nível de gastrina de soro‡	Moderadamente elevado (média 1.711 pg/mL)	Muito elevado (média 5.157 pg/mL)
Tamanho do tumor primário	Pequeno (≤1 cm)	Grande (>3 cm)
Localização do tumor primário	Principalmente duodeno (66)	Principalmente pancreática (92)
Sobrevida em 10 anos	Excelente (96)	Pobre (30)
Citometria de fluxo do tumor	Fase S baixa (média de 3,3)	Fase S alta (média de 5,1)
	Alta porcentagem de aneuoploidia não tetraploide (32)	Baixa porcentagem de aneuploidia não tetraploide
	Aneuploidia rara de linha tronco múltiplo	Aneuploidia frequente de linha tronco múltiplo

*Todas as características foram significativamente diferentes (P <0,0001) entre os dois grupos.

†Evolução benigna ou não agressiva foi associada com o desenvolvimento de metástases hepáticas (*n* = 140), enquanto os pacientes nos quais o gastrinoma seguiu um curso agressivo ou maligno apresentavam metástases hepáticas na avaliação inicial (*n* = 36) ou posteriormente, durante o acompanhamento (*n* = 9).

‡Nível de gastrina sérica normal <100 pg/mL.

De Jensen RT: Gastrin-producing tumors. Cancer Treat Res 89:304, 1997.

VIPomas

O VIP é um pequeno peptídeo normalmente encontrado no cérebro, células G do antro, medula adrenal, mucosa intestinal, neurônios pancreáticos e células D_2 do pâncreas. Os VIPomas geralmente se originam de células D_2 das ilhotas pancreáticas e liberam altos níveis de VIP, produzindo a síndrome de Verner-Morrison. Essa síndrome é também conhecida como síndrome DAHA (diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria) ou cólera pancreática. Em geral, esses tumores são extremamente raros, com incidência de 1/10 milhões de habitantes. A maioria dos pacientes é diagnosticada com VIPomas na meia-idade, mas aproximadamente 10% dos pacientes são diagnosticados antes dos 10 anos de idade. Níveis elevados de VIP nesses pacientes jovens são mais comumente causados por ganglioneuromas, ganglioblastomas ou neuroblastomas, em vez de tumores pancreáticos. Mais de dois terços são malignos (Tabela 40-1) e, no momento da apresentação, mais de 70% dos pacientes apresentam doença metastática. Noventa por cento das lesões são encontradas no pâncreas e 10% foram descritas no cólon, brônquio, fígado, glândula adrenal e gânglios simpáticos. Os tumores são geralmente solitários e geralmente diagnosticados quando maiores que 3 cm. Os VIPomas são encontrados no corpo pancreático e cauda em 75% dos pacientes. Aproximadamente 10% dos pacientes com VIPomas possuem MEN1.

Níveis suprafisiológicos de VIP causam sintomas associados à síndrome de Verner-Morrison. A tríade diagnóstica da síndrome de Verner-Morrison é diarreia secretória, altos níveis de VIP circulantes e tumor pancreático. A diarreia secretora iso-osmótica, aquosa e profusa é o sintoma mais comum e pode exceder um volume de 3-5 litros/dia. O diagnóstico de VIPoma é improvável se o volume de fezes é menor que 700 mL/dia. O VIP atua diretamente sobre as células epiteliais intestinais para ativar a adenilciclase, aumentando assim os níveis de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) dentro de colonócitos, que estimulam a hipersecreção de líquido no lúmen, resultando em diarreia aquosa. A diarreia é agravada porque oAMPc inibe a reabsorção de sódio e estimula a secreção de cloreto, causando aumento no líquido, e os eletrólitos mudam para o lúmen intestinal. A diarreia persiste apesar do jejum, que a qualifica como

diarreia secretória, e a despeito da aspiração nasogástrica, que a distingue da diarreia da SZE. Devem ser considerados no diagnóstico diferencial uso abusivo de laxativos, diarreia bacteriana ou parasitária, síndrome carcinoide, que apresenta nível elevado do ácido hidroxindol acético-5 na urina e SZE, que demonstra nível elevado de gastrina sérica. Destes, só os VIPomas apresentam níveis elevados de VIP; níveis normais são inferiores a 200 pg/mL, e pacientes com VIPoma têm níveis que variam de 225-2.000 pg/mL. Os níveis de VIP devem ser medidos após o jejum noturno.

Perda de peso, dor abdominal em cólica, desidratação, anormalidades de eletrólitos e acidose metabólica (por perda de fluido e bicarbonato) são comuns na síndrome de Verner-Morrison. A hipocalemia pode ser profunda porque os pacientes podem perder mais de 400 mEq de potássio/dia, o que pode levar a distúrbios do ritmo cardíaco e mesmo a morte súbita em casos extremos. Quase 75% dos pacientes têm hipocloridria ou acloridria, e diminuição dos níveis de magnésio e fósforo frequentemente está presente. Anormalidades eletrolíticas profundas e desidratação precisam ser corrigidas antes do tratamento cirúrgico definitivo.

Glucagonomas

Os glucagonomas são extremamente raros, com incidência estimada de 1/20 milhões de habitantes.[27] Eles são 2-3 vezes mais comuns em mulheres. Em comparação com outros tumores endócrinos pancreáticos, tendem a ser maiores, com média de 5-10 cm de tamanho no momento do diagnóstico. Esses tumores quase sempre se originam no pâncreas e 65%-75% são encontrados no corpo ou na cauda, correspondendo à distribuição normal de células alfa do pâncreas. Os glucagonomas são malignos em 50% dos casos; 80% dos pacientes com glucagonomas malignos têm metástases hepáticas no momento do diagnóstico. A maioria dos glucagonomas é esporádica; no entanto, 5%-17% estão associados à MEN1. Como nos outros tumores endócrinos pancreáticos, pacientes com glucagonomas associado à MEN1 tendem a ser mais jovens e têm doença mais avançada no momento do diagnóstico.

A síndrome do glucagonoma é uma síndrome rara, com apresentação clássica dos quatro dês: diabetes, dermatite, trombose venosa profunda (*deep*) e depressão. Ela também é caracterizada por estado catabólico grave com perda de peso, depleção dos estoques de gordura e proteína, e deficiências associadas a vitaminas. A síndrome foi primeiramente descrita em 1942 por dermatologistas que observaram a relação entre tumor pancreático e dermatite incessante grave. A lesão cutânea característica, um eritema migratório necrolítico (Fig. 40-8), observado em aproximadamente dois terços dos pacientes, frequentemente aparece antes de outros sintomas da síndrome. Acredita-se que a causa seja a deficiência grave de aminoácidos, embora a deficiência de elementos-traço e desnutrição geral provavelmente contribuam. Demonstrou-se que a administração parenteral de aminoácidos resulta no desaparecimento das lesões cutâneas.[28] O estado catabólico induzido pela hipersecreção desregulada de glucagon causa depleção dos estoques de gordura, depleção do *pool* circulante de aminoácidos e hiperglicemia. Diabetes desenvolve-se em 76%-94% dos pacientes com glucagonoma em algum momento durante a doença, mas é geralmente leve. O diagnóstico de glucagonoma é estabelecido pela mensuração dos níveis de glucagon; nível de glucagon em jejum acima de 50 pmol/L é considerado diagnóstico.

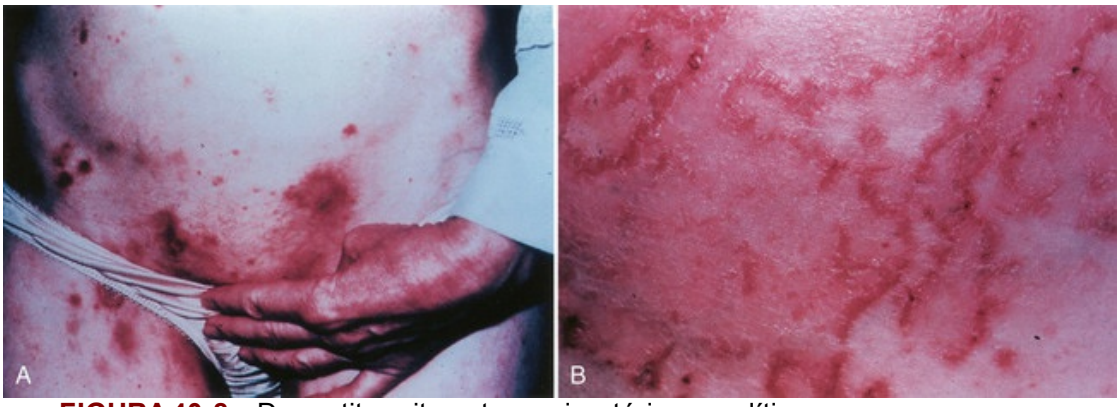


FIGURA 40-8 Dermatite eritematosa migratória necrolítica característica da síndrome do glucagonoma. **A,** Placas confluentes com necrose superficial. **B,** Aproximação mostrando margens serpiginosas. (Cortesia do Dr. Hugo V. Villar.)

Somatostatinomas

Somatostatinomas são extremamente raros, com menos de 100 casos relatados na literatura. O tumor foi primeiramente descrito em 1977 em dois relatos separados. A síndrome completa de cálculos biliares, diabetes melito, hipocloridria e esteatorreia foi caracterizada em 1979.[29] A inibição da enzima pancreática e a secreção de hormônio por hipersecreção desregulada de somatostatina causa esteatorreia, diabetes, má absorção e colelitíase provocada pelo esvaziamento da vesícula biliar reduzida.[29] Como os sintomas são inespecíficos, o diagnóstico de somatostatinoma raramente é feito no pré-operatório. Quando suspeitado, o diagnóstico pode ser confirmado por meio da documentação de nível elevado de somatostatina em jejum maior que 14 mol/litro.

Somatostatinomas são normalmente solitários, e 85% são maiores que 2 cm. Mais de 60% são encontrados no pâncreas, geralmente a cabeça, e o restante no duodeno ou em algum lugar no intestino delgado. Os pacientes têm tipicamente 50-60 anos de idade no momento do diagnóstico. Noventa por cento são malignos, com metástases para o fígado ou linfonodos comumente observados no momento do diagnóstico.[30] Os somatostatinomas raramente se associam à MEN1, mas estão associados à doença de von Recklinghausen e a feocromocitomas.

Outros Tumores Endócrinos Pancreáticos Funcionais

Tumores endócrinos pancreáticos que produzem outros hormônios foram descritos, mas são extremamente raros. Houve casos relatados de tumores endócrinos pancreáticos que secretam fator liberador de gastrina (GRF), peptídeo relacionado com o paratormônio (PTH-RP), PP, ACTH, calcitonina, enteroglucagon, CCK, peptídeo inibitório gástrico, hormônio luteinizante, neurotensina ou grelina também foram descritos. GRFomas estão invariavelmente associados à MEN1 e apenas 30% se originam no pâncreas. Pacientes com tumores secretores de ACTH têm síndrome de Cushing e geralmente apresentam outras síndromes endócrinas, mais comumente SZE. Os neurotensinomas normalmente malignos causam hipocalemia, perda de peso, hipotensão, cianose, rubor e diabetes. PPomas estão associados a altos níveis circulantes de PP, mas sem nenhuma síndrome clínica associada. A menos que associados com MEN1, eles são grandes e solitários. Além disso, níveis elevados de PP são frequentemente vistos em outras síndromes de tumor endócrino. Tumores que secretam calcitonina, neurotensina e PP, às vezes, são classificados como não funcionantes porque os produtos de hormônio têm pouca importância biológica e raramente causam sintomas.

Tumores Neuroendócrinos não Funcionantes

Dos tumores endócrinos pancreáticos, 20% são não funcionantes e definidos como tumor pancreático de origem endócrina, sem nenhuma síndrome hormonal definível. Os pacientes com tumores não funcionantes das ilhotas em geral procuram auxílio tardiamente e, finalmente, o fazem devido aos sintomas de progressão do tumor. Na apresentação, a maioria dos tumores são malignos e já metastatizaram no momento do diagnóstico. No exame microscópico, tumores não funcionantes não

parecem ser diferentes de suas contrapartes funcionantes; a origem endócrina desses tumores é geralmente identificada pela imunocoloração positiva para cromogranina A e sinaptofisina.

Dois terços dos tumores endócrinos pancreáticos não funcionantes são malignos e 60%-80% dos tumores malignos têm metástase em locais distantes no momento do diagnóstico. Esses tumores são geralmente maiores do que suas contrapartes funcionantes (4-5 cm *versus* 1-2 cm, respectivamente) quando descobertos. Os pacientes podem se apresentar com dor abdominal e icterícia decorrente da compressão de estruturas adjacentes. Isso é particularmente comum com PPomas que ocorrem predominantemente na cabeça do pâncreas.

Imagem e Localização

Métodos de Imagem

Uma vez feito o diagnóstico de tumor endócrino pancreático funcionante, imagens transversais com TC ou RM são o primeiro passo para a sua localização. A sensibilidade da TC de fase dupla na localização de tumores de células das ilhotas funcionantes é de 71%-82%[31] e está diretamente relacionada com o tamanho do tumor. A maioria dos tumores endócrinos pancreáticos não insulinoma ou não gastrinoma será identificada na imagem transversal. Os insulinomas e gastrinomas, que são menores na apresentação, são mais difíceis de localizar. Como resultado, a técnica de TC, incluindo colimação mais fina (cortes de 1,25 mm) e imagens de múltiplas fases, é crucial para melhorar a sensibilidade da TC para essas pequenas lesões. Capturar o *blush* vascular na fase arterial é fundamental para a identificação e a diferenciação de outros tipos de tumores pancreáticos (Fig. 40-6), o que é menos pronunciado na fase venosa. Além disso, o uso de água em vez de contraste oral pode auxiliar na identificação de pequenos gastrinomas duodenais.[32]

A capacidade da RM para demonstrar o contraste entre o parênquima pancreático normal e pequenos tumores endócrinos pancreáticos torna essa modalidade uma técnica primária útil para a localização. Como ocorre com a TC, o tamanho está diretamente relacionado com a sensibilidade. Tumores endócrinos pancreáticos demonstraram intensidade de baixo sinal nas imagens ponderadas em T1 e sinal de alta intensidade nas imagens ponderadas em T2. Em uma grande série de insulinomas, a RM com contraste identificou todas as lesões maiores que 3 cm, 50% das lesões de 1-2 cm e nenhuma lesão menor que 1 cm.[33] A sensibilidade global da RM para detecção de tumores endócrinos pancreáticos é de 85%.[34]

Se não for possível localizar um tumor endócrino pancreático na TC ou RM, a ultrassonografia endoscópica (USE) deve ser realizada. A USE tem sensibilidade global de 93% para tumores de todos os tamanhos.[35,36] Essa modalidade tem sensibilidade maior quando comparada com a TC e a RM para detecção de tumores menores que 3 cm. De forma semelhante à TC e à RM, no entanto, a USE tem capacidade limitada para detectar pequenos tumores duodenais, com sensibilidade de apenas 50% nesse contexto. A USE também possibilita a aspiração com agulha fina (PAAF) dos tumores para diagnóstico patológico. Isso é especialmente útil para tumores funcionantes sem aparência clássica na TC de tumores endócrinos pancreáticos. PAAF para confirmar o diagnóstico de tumor endócrino pancreático ditará uma abordagem agressiva, dado o bom prognóstico de tumores endócrinos pancreáticos avançados em relação ao adenocarcinoma pancreático.

Outra modalidade útil é a cintilografia com receptor somatostatina (CRS). Nessa técnica, 6 mCi de octreotíde^{111} marcado é administrado IV. Imagens do corpo são obtidas com uma câmera gama em quatro e 24 horas. A abundância de receptores da somatostatina em certos tipos (mas não todos) dos tumores endócrinos pancreáticos torna a CRS um recurso útil na localização, se os tumores não são evidentes na TC ou na RM. Receptores da somatostatina estão presentes em mais de 90% dos gastrinomas; em contraste, adenocarcinomas pancreáticos não possuem receptores de somatostatina. Eles também estão presentes em parte significativa dos glucagonomas e tumores endócrinos não funcionantes. A sensibilidade para CRS é superior a 80% para todos os tumores endócrinos pancreáticos excluindo insulinomas; ela tem sensibilidade global de 80%-100% e especificidade superior a 90% para os gastrinomas. Essa técnica também é útil para detectar metástases hepáticas de tumores endócrinos não insulinomas (Fig. 40-9). Embora sensível, a CRS não mostra a localização exata do tumor, mas apenas indica sua vizinhança dentro de alguns centímetros.

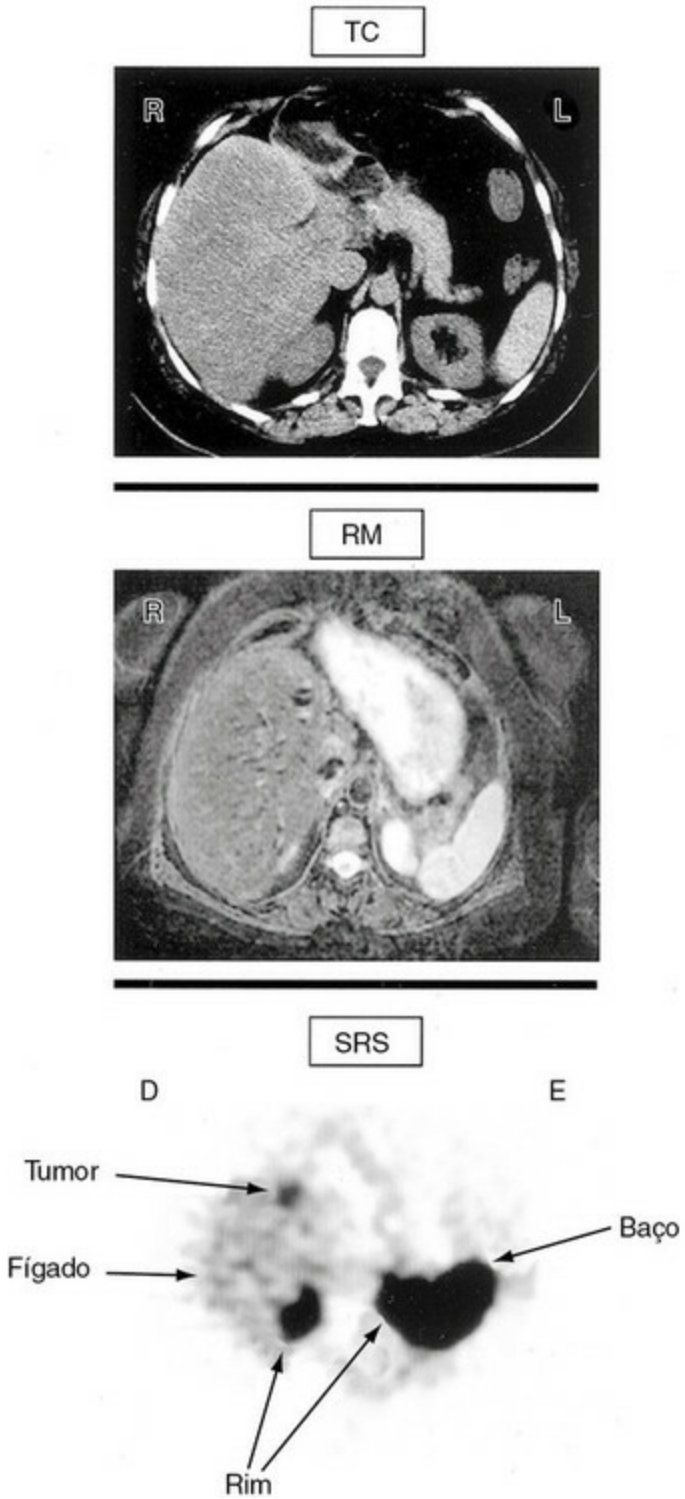


FIGURA 40-9 Comparação de TC, RM e SRS em paciente com síndrome de Zollinger-Ellison. Nem a TC (*alto*) nem a RM (*meio*) localizaram um gastrinoma. A SRS, entretanto, mostrou foco no lobo esquerdo do fígado. Na operação, o paciente tinha duas metástases do lobo esquerdo do fígado de 1 cm e um pequeno tumor duodenal (gastrinoma de 0,3 cm mais um linfonodo adjacente). Esse resultado demonstra a maior sensibilidade da SRS e também que ela frequentemente não detecta pequenos tumores. (De Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 240; 757–773, 2004.)

Para pequenos insulinomas e gastrinomas que não foram identificados com TC, RM, SCS (gastrinomas apenas) ou USE, as técnicas angiográficas podem ser úteis. A angiografia detecta aproximadamente 70% dos insulinomas maiores que 5 mm, mostrando característico *blush* vascular que corresponde à natureza altamente vascularizada dos insulinomas (Fig. 40-10). Se as técnicas radiológicas-padrão não obtêm sucesso, uma amostra venosa portal para estudar os níveis de insulina ou de gastrina, com ou sem estimulação arterial com injeção de cálcio ou secretina, pode permitir a localização em uma região do pâncreas (cabeça, corpo ou cauda) para auxiliar no planejamento cirúrgico (Fig. 40-11). Essa técnica absolutamente não localiza o tumor, mas fornece informações precisas sobre a região do pâncreas da qual os altos níveis de hormônios são liberados. Estimulação arterial pela injeção de cálcio ou secretina nas artérias mesentéricas superiores e tronco celíaco podem aumentar ainda mais a probabilidade de localização com amostragem venosa portal simultânea para os apropriados níveis de hormônio. O cálcio estimula a liberação de insulina dos insulinomas, enquanto a secretina estimula a liberação de gastrina dos gastrinomas. A amostra venosa da estimulação arterial tem sensibilidade maior que 90%.[37,38]

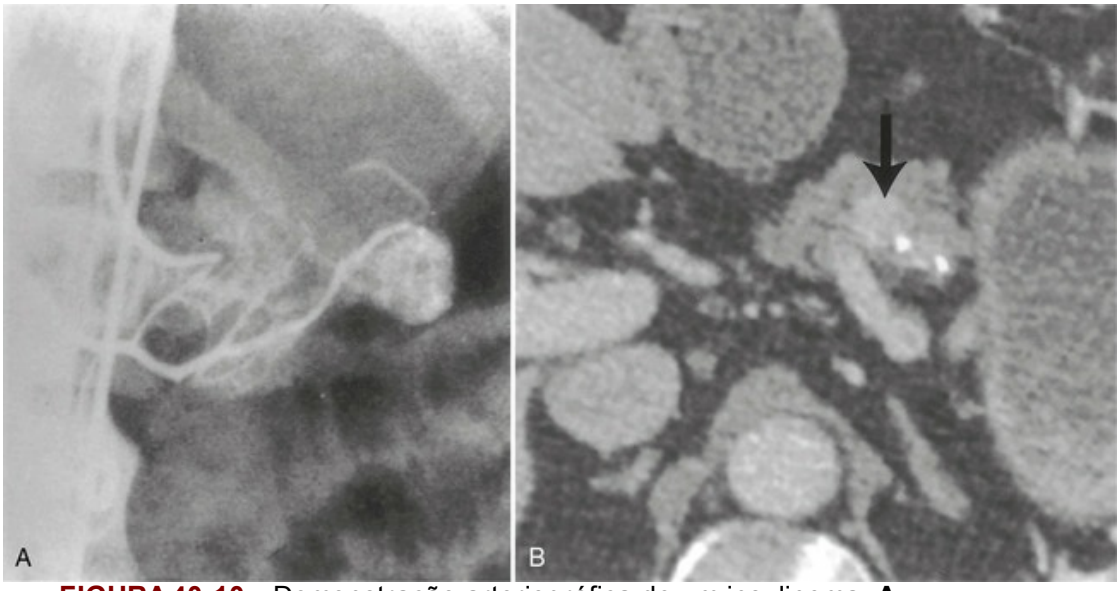


FIGURA 40-10 Demonstração arteriográfica de um insulinoma. **A,** Injeção seletiva na artéria pancreática dorsal demonstra precisamente o tumor. **B,** Insulinoma com contraste trifásico na TC. A massa no corpo pancreático (*seta*) demonstra o contraste precoce e prolongado com a lavagem durante a fase portovenosa; notar a diferença máxima do contraste que ocorre entre o tumor e o pâncreas normal durante a fase pancreática (mostrado). (**A** de Edis AJ, McIlrath DC, Ven Heerden JA, et al: Insulinoma: Current diagnosis and surgical management. Curr Prob Surg 13:1–45, 1976; **B** de Ros PR, Mortelé KJ: Imaging features of pancreatic neoplasms. JBR-BTR 84:239–249, 2001.)

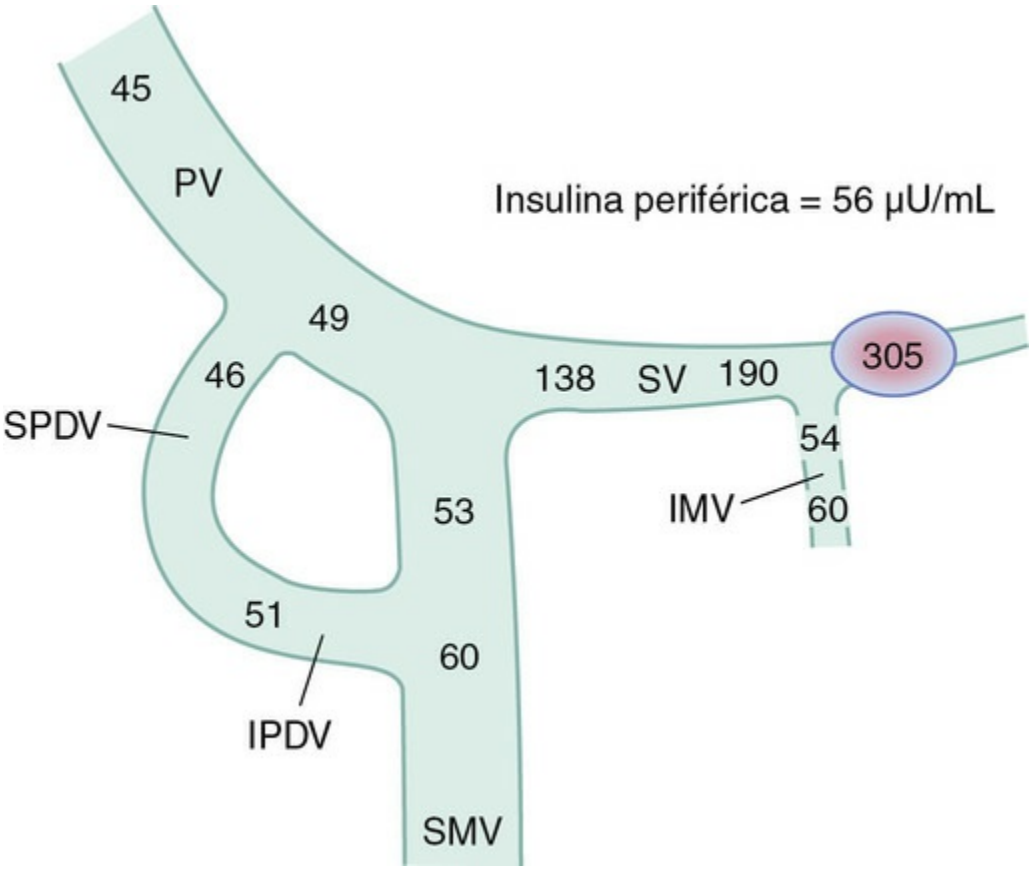


FIGURA 40-11 Amostragem venosa seletiva trans-hepática da veia porta e seus afluentes para insulina. Os níveis venosos da insulina estão bastante elevados na veia esplênica distal (*círculo sombreado*). A ultrassonografia intraoperatória e a palpação do pâncreas não revelaram o insulinoma. Na base do gradiente da amostragem portovenosa aqui mostrada, foi realizada pancreatectomia distal, e os patologistas confirmaram a presença de um insulinoma de 1 cm. IMV, veia mesentérica inferior; IPDV, veia duodenal pancreática inferior; PV, veia portal; SMV, veia mesentérica superior; SPDV, veia duodenal pancreática superior; SV, veia esplênica. As concentrações de insulina são dadas em µU/mL. (De Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, et al: Localization and surgical treatment of occult insulinomas. Ann Surg 212:615–620, 1990.)

No caso improvável de estudos pré-operatórios não conseguirem localizar o tumor, a exploração cega com ultrassonografia intraoperatória, combinada com palpação cuidadosa e exploração do pâncreas inteiro e do duodeno, identificará a maioria dos tumores. Realizar ultrassonografia pancreática intraoperatória eficaz exige a mobilização completa do pâncreas. Gastrinomas duodenais são geralmente difíceis de localizar no pré-operatório por qualquer técnica devido ao seu pequeno tamanho. Pequenos tumores duodenais podem ser vistos na sala de operação usando esofagogastroduodenoscopia intraoperatória. Isso transilumina a parede duodenal e possibilita a visualização de pequenos tumores submucosos.

Localização

Insulinoma

Após o diagnóstico bioquímico de insulinoma (Fig. 40-12), a TC ou a RM deve ser realizada. Se o tumor for localizado, o cirurgião procede à ressecção. Se não, a USE deve ser realizada. Se o tumor ainda não foi localizado, angiografia com ou sem estimulação deve ser realizada. Apenas no caso de todos os métodos anteriores serem negativos devem ser realizadas a exploração cega e a ultrassonografia intraoperatória. A CRS não é útil para insulinomas.

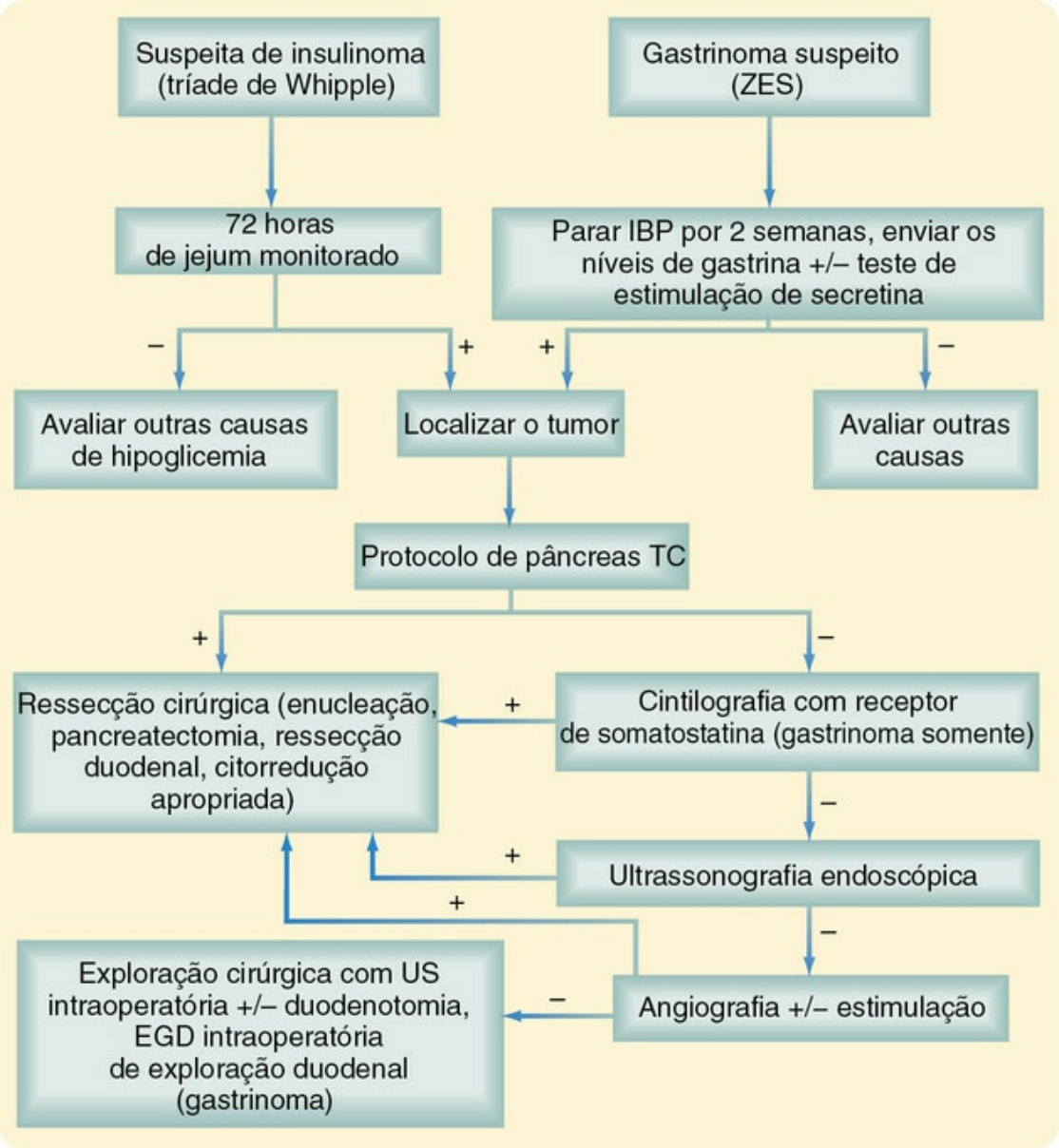


FIGURA 40-12 Algoritmo para avaliação bioquímica, localização e manejo de insulinomas e gastrinomas.

Gastrinoma

Para pacientes com SZE confirmada bioquimicamente, o primeiro passo do algoritmo para localizar um gastrinoma (Fig. 40-12) deve incluir TC. Se a TC não localizar o tumor, a CRS deve ser realizada, pois quase todos os gastrinomas apresentam receptores de somatostatina. Se não localizado, USE e/ou MRI deve ser usada para avaliar pequenas lesões pancreáticas. Se a localização ainda não foi definida, angiografia com ou sem estimulação deve ser realizada a seguir. Se não for encontrado por outras técnicas, pode ser razoável realizar a exploração cirúrgica para localizar e tratar definitivamente o tumor na mesma operação.

Outros Tumores Endócrinos

VIPomas, glucagonomas e somatostatinomas são geralmente maiores e facilmente localizados por TC. A CRS pode ser realizada se a TC não for informativa. A maioria dos tumores neuroendócrinos funcionantes é diagnosticada inicialmente pela TC com base nos sintomas de dor abdominal ou icterícia.

Tratamento

O tratamento de tumores endócrinos é cirúrgico, realizado por abordagens abertas ou laparoscópicas. Na maioria dos casos, uma ressecção pancreática parcial é realizada, como ressecção da cabeça pancreática, ressecção pancreática distal ou enucleação. Nos procedimentos abertos, a incisão é ditada pela preferência do cirurgião, na linha média do xifoide até abaixo da cicatriz umbilical ou incisão subcostal bilateral. Todo o abdome deve ser explorado, com particular atenção para possíveis metástases hepáticas. Se o tumor não é localizado no pré-operatório, o pâncreas inteiro precisa ser mobilizado. Isso é feito dividindo-se o ligamento gastrocólico da esquerda para a direita, fazendo uma incisão no peritônio posterior da bolsa menor ao longo das margens inferior e superior do pâncreas, mobilizando a alça C do duodeno medialmente com manobra de Kocher extensa. A cabeça do pâncreas deve ser cuidadosamente palpada, examinando a parte anterior e posterior; o corpo e a cauda do pâncreas devem ser palpados, seccionando-se qualquer inserção ligamentar ao baço, liberando-o e girando a cauda pancreática para diante a fim de permitir a palpação e a visualização.

Vários grupos de cirurgiões mostraram a aplicabilidade da laparoscopia aos tumores pancreáticos endócrinos, especialmente os insulinomas e adenomas não funcionantes. A técnica é particularmente aplicável para tumores de ilhotas benignos solitários no corpo e cauda. Como ocorre com a ressecção aberta, a complicação mais comum é a fístula pancreática, mais frequentemente observada após enucleação. O uso da ultrassonografia laparoscópica é vital e possibilita a seleção da técnica de ressecção mais eficiente.

A ultrassonografia intraoperatória é essencial para tumores de células das ilhotas, especialmente os insulinomas e gastrinomas, que não podem ser localizados no pré-operatório. São usados transdutores (7,5-10 MHz) de resoluções mais altas para o pâncreas; por causa de sua maior profundidade de penetração, um transdutor de 5 MHz é melhor para o fígado. Os tumores da ilhota são detectados sob a forma de massas sonoluzentes, geralmente de consistência uniforme. Diversos relatos atestam o alto grau de precisão da ultrassonografia intraoperatória. A inserção de Doppler colorido possibilita a detecção dos vasos adjacentes e ajuda na identificação do sistema ductal pancreático, que se mostra como um tubo luzente sem fluxo. A identificação do sistema ductal é útil para prevenir a formação de fístula pancreática.

Insulinoma

A ressecção cirúrgica é o esteio do tratamento e a única opção curativa para o insulinoma. Após a localização, a ressecção cirúrgica do insulinoma é geralmente curativa porque a maior parte dos tumores tende a ser pequena, benigna e solitária. No pré-operatório, é importante evitar ataques hipoglicêmicos graves. Infusões de glicose devem ser utilizadas no período perioperatório, especialmente quando os pacientes estão em dieta oral. A administração de diazóxido diminui a liberação da insulina pelas células beta (geralmente 3 mg/kg/dia, divididos em 2-3 doses diárias) e deve ser usada para prevenir ou atenuar os sintomas de hipoglicemia antes da intervenção cirúrgica, uma vez feito o diagnóstico.

Uma vez que um tumor foi identificado no intraoperatório, o local deve se correlacionar com os estudos de localização pré-operatória. Se não, múltiplas lesões precisam ser consideradas. Como mais de 90% dos insulinomas são benignos, a enucleação é geralmente preferida, quando possível, para preservar a massa pancreática funcional. A enucleação não deve ser realizada se o tumor estiver a menos de 2 mm do ducto pancreático principal, que pode ser identificado na ultrassonografia intraoperatória. Em todas as enucleações, a dissecção cuidadosa é necessária para evitar a lesão do ducto pancreático principal. Ressecção via pancreaticoduodenectomia, pancreatectomia central ou pancreatectomia distal pode ser necessária para tumores adjacentes ao ducto pancreático principal ou nos grandes tumores. Muitos cirurgiões defendem a colocação de um dreno de Silastic adjacente ao sítio da enucleação para controlar qualquer vazamento de secreções pancreáticas no pós-operatório. Os insulinomas são adequados para a ressecção laparoscópica ou enucleações. Ressecções pancreáticas mais extensas para tumores malignos são mais bem conduzidas através de abordagem aberta. No raro caso em que o tumor não pode ser localizado com técnicas pré-operatórias ou intraoperatórias, a ressecção cega de qualquer parte do pâncreas não é recomendada.

Quando nenhum tumor é identificado, devem ser realizadas biópsias da cauda pancreática para avaliar por nesidioblastose. Um ressurgimento de interesse pela nesidioblastose de adultos sugeriu uma síndrome de hipoglicemia pancreática não insulinoma.[39] Esses casos raros parecem lembram a nesidioblastose em recém-nascidos. O número de casos confirmados é baixo, mas raramente os cirurgiões podem precisar considerar pancreatectomia distal empírica.

A expectativa de vida deve ser normal após a excisão completa de um insulinoma benigno. Ressecções

mais extensas são necessárias para a excisão completa do insulinoma maligno e para pacientes com doença multifocal ou MEN1. Os 10% dos pacientes com hiperinsulinismo associado à síndrome MEN1 apresentam muitos tumores das ilhotas, um dos quais é, em geral, o dominante e o responsável pela excessiva secreção de insulina. Estes, provavelmente, são mais bem tratados pela ressecção da área do pâncreas que mostra a produção mais alta de insulina, na amostragem portovenosa seletiva ou na estimulação pela infusão de cálcio intra-arterial seletivo. Entretanto, pacientes com MEN1 podem necessitar de uma combinação de ressecção pancreática parcial — pancreatectomia distal ou pancreaticoduodenectomia — e enucleação para múltiplas lesões no pâncreas. Em geral, a pancreatectomia total não é indicada para o insulinoma.

O desbastamento do tumor no contexto de doença metastática resulta em taxa de cura bioquímica de 95% porque alguma doença residual pode não ser funcionante.[40] Hiperinsulinismo persistente após a cirurgia para tumores de células das ilhotas metastáticas pode ser tratado com análogos de somatostatina, por embolização arterial do tumor hepático, por diazóxido ou por estreptozotocina e fluorouracil-5. Os análogos da somatostatina podem ajudar a controlar os sintomas. Um análogo da somatostatina recentemente desenvolvido, o lanreotide, permanece biologicamente ativo por até duas semanas após uma única injeção e controla os sintomas tão bem como o octreotide, que deve ser administrado três vezes ao dia. Os efeitos colaterais do diazóxido são raros e incluem hirsutismo e retenção de líquidos. Com estreptozocina e fluorouracil-5, leucócitos e plaquetas devem ser cuidadosamente monitorados. Dez pacientes no NIH com insulinoma metastático tinham uma variedade de achados clínicos, de metástases hepáticas a linfonodos; nove dos 10 tiveram sobrevida prolongada.[41]

Mesmo com doença metastática, a sobrevida média após a ressecção é de aproximadamente cinco anos. Estreptozotocina, com ou sem fluorouracil-5, associa-se a melhora na sobrevida em tumores endócrinos pancreáticos metastáticos.

Gastrinoma

Embora os gastrinomas apresentem alta taxa de malignidade, têm maior probabilidade de cura do que os cânceres de qualquer outra víscera abdominal. O tratamento cirúrgico dos gastrinomas é indicado quando a ressecção curativa parece possível com base na imagem pré-operatória ou para citorredução paliativa para controle dos sintomas. Presença ou ausência de doença maligna é o mais importante indicador prognóstico. Os objetivos da cirurgia são dois: ressecção potencialmente curativa do tumor primário e prevenção da progressão maligna.

Toda tentativa é feita para localizar o tumor antes da cirurgia (ver anteriormente). A secreção gástrica é controlada durante o período perioperatório com IBP oral ou parenteral. Se não for localizado no pré-operatório, achar os tumores no pâncreas pode ser difícil, mas achar os tumores duodenais é mais difícil. A exploração deverá abranger todo o abdome, desde a superfície inferior do diafragma até o assoalho pélvico, sendo prestada atenção particular ao fígado até a área sub-hepática direita e a paraduodenal, e ao fundo de saco pélvico e ovários. Devem ser examinados com cuidado todo o intestino delgado e o cólon, com o cirurgião procurando linfonodos no mesentério ou localizados na parede do intestino. O pâncreas inteiro deve ser mobilizado para permitir cuidadosa palpação e ultrassonografia intraoperatória. O cirurgião deve inspecionar cuidadosamente o triângulo do gastrinoma (Fig. 40-7) para confirmar a localização do tumor. Ultrassonografia intraoperatória deve ser realizada rotineiramente para identificar pequenas lesões pancreáticas ou metástases hepáticas. A transiluminação do duodeno com endoscopia intraoperatória pode ajudar a identificar pequenas lesões submucosas. Após a transiluminação do duodeno com endoscopia intraoperatória, a parede duodenal pode ser suavemente palpada entre os dedos do cirurgião através de duodenotomia de 3 cm na superfície anterolateral da segunda porção do duodeno, possibilitando a detecção dos gastrinomas menores que 1 cm. A duodenotomia detectará 25-30% dos tumores não observados na imagem pré-operatória.

Temos encontrado pequenos gastrinomas primários livres no mesentério do intestino delgado, adjacente ao duodeno, na parede do estômago, acima da confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo e como tumor cístico ligado à curvatura menor do estômago. Foram relatados gastrinomas no ovário e cólon. Quaisquer nódulos suspeitos devem ser excisados e enviados à biópsia de congelação.

A enucleação dos gastrinomas deve ser reservada para pequenos tumores encapsulados no pâncreas. Grandes lesões encapsuladas profundas dentro da glândula podem requerer ressecção segmentar, incluindo pancreatectomia distal ou duodenopancreatectomia. A pancreaticoduodenectomia pode aumentar a sobrevida livre de doença em pacientes com MEN1 porque, após a excisão local, tumores recorrentes são mais comumente encontrados no duodeno.[22,42,43] Em 5%-8% dos casos, o cirurgião é incapaz de

localizar um gastrinoma no intraoperatório.[44] Nesse caso, a ressecção pancreática cega não é indicada. A inspeção detalhada das regiões peripancreática, periduodenal e dos linfonodos porto-hepáticos deve ser realizada porque a ressecção de linfonodos macroscopicamente positivos pode aumentar a sobrevida livre de doença. Infelizmente, com um longo acompanhamento quase a metade dos pacientes inicialmente livres da doença mostram recorrência sintomática ou bioquímica (isto é, resultado positivo no teste da secretina) em cinco anos.

Mais de 50% dos pacientes com gastrinomas têm doença metastática no momento do diagnóstico. O tratamento da doença metastática sofreu mudanças, porém ainda é insatisfatório. A radioterapia e a quimioterapia não se mostram eficazes. A combinação de doxorrubicina, estreptozotocina e fluorouracil-5 apresenta baixa taxa de resposta temporária, além de ser altamente tóxica e não exercer qualquer impacto sobre a sobrevida. Quimioembolização ou ablação por radiofrequência das metástases hepáticas pode ser eficaz na redução da carga de tumor no fígado. De modo semelhante, o octreotide e o interferon-alfa oferecem poucas respostas temporárias e parciais. O tratamento cirúrgico das metástases distantes pelos procedimentos de citorredução (diminuição no volume) parece útil, e alguns pacientes com doença metastática solitária localizada têm sobrevida pós-operatória livre de doença prolongada.

Para pacientes com doença metastática irressecável, sintomática, o tratamento deve enfocar o controle dos sintomas (p. ex., redução da produção de ácido). O controle farmacológico da secreção ácida com IBP tornou desnecessários a gastrectomia total e outros procedimentos cirúrgicos redutores de ácidos. Os sintomas são controlados em mais de 90% dos pacientes, começando com doses de 60-80 mg de pantoprazol diariamente, embora possam ser necessárias doses mais elevadas. A eficácia pode ser demonstrada pela medida do débito do ácido basal (DAB); a dose de IBP deve ser titulada para manter DAB inferior a 10 mEq/hora (ou <5 mEq/h) se o paciente teve prévio procedimento redutor do ácido. Uma das poucas indicações restantes para a gastrectomia total em pacientes com SZE é a presença de tumores carcinoides gástricos, que podem surgir de hipergastrinemia prolongada. Entretanto, os carcinoides gástricos ocorrem em menos de 10% dos pacientes com MEN1 e SZE; assim, a gastrectomia é raramente necessária. Gastrectomia também pode ser indicada para pacientes que são incapazes de tolerar IBPs e não conseguem obter controle da secreção ácida por outros meios. A gastrectomia total cura todos os sintomas produzidos pelo ácido excessivo, mas não tem efeito sobre a sobrevida para doença metastática. O octreotide, usado para diminuir a secreção ácida subsequente e a liberação de gastrina, é raramente eficaz sem o uso concomitante de IBP.

O papel da exploração cirúrgica de rotina para ressecção ou cura em pacientes com SZE tem sido controverso desde a descrição original dessa doença em 1955, especialmente porque o tratamento clínico da hipersecreção ácida é muito eficaz. Em um relato de 151 pacientes operados entre 1981 e 1998, 123 dos quais tinham gastrinomas esporádicos e 28 SZE-MEN1, a taxa de sobrevida global em 10 anos foi de 94%; 34% dos pacientes com gastrinomas esporádicos estavam livres de doença em 10 anos, enquanto nenhum com SZE-MEN1 estava livre de doença.[45] Um estudo posterior pelo mesmo grupo comparou os resultados em 35 pacientes não cirúrgicos e 160 pacientes submetidos a ressecção. Os dois grupos não diferiram nos resultados de laboratório, clínico ou de imagem do tumor. Na operação, dos 94% que tiveram o tumor removido, 51% foram curados imediatamente e 41% estavam curados no último acompanhamento. Significativamente mais pacientes não cirúrgicos desenvolveram metástases hepáticas (29% *versus* 5%), morreram de qualquer causa (54% *versus* 21%) ou tiveram morte relacionada à doença (23% *versus* 1%). A sobrevida da doença específica em 15 anos foi de 98% para pacientes operados e 74% para pacientes não operados. A conclusão desses e de outros estudos é a de que, em todos os pacientes com a forma esporádica da SZE sem doença metastática, a exploração cirúrgica deve ser oferecida. O papel da cirurgia em pacientes com SZE associada à MEN permanece menos claro.

O melhor preditor de sobrevida para pacientes com gastrinoma é a presença de metástases hepáticas, enquanto as metástases para linfonodos não são preditivas.[46] Pacientes com doença metastática volumosa têm sobrevida de cinco anos inferior a 50%, enquanto 90% dos pacientes sem metástases ficam vivos após cinco anos. A ressecção de todas as doenças graves e metástases pode proporcionar paliação dos sintomas e prolongar a sobrevida. Norton *et al*[15] relataram taxas de sobrevida de cinco anos de quase 100% para pacientes sem metástases hepáticas. Pacientes que não tiveram lesões sincrônicas hepáticas, mas desenvolveram metacrônicas, apresentaram sobrevida de cinco anos de quase 100% e taxa de sobrevida de 80% para 10 anos. Finalmente, os pacientes com metástases hepáticas sincrônicas apresentaram taxa de sobrevida em cinco anos de aproximadamente 45%. O tratamento cirúrgico agressivo é indicado porque os pacientes comprovadamente vivem mais de 20 anos com doença residual.

Outros Tumores Endócrinos Funcionantes e não Funcionantes

O tratamento dos VIPomas começa com hidratação pré-operatória e correção das anormalidades eletrolíticas e distúrbios ácido-base. O octreotide é comumente utilizado pré-operatoriamente para reduzir o volume de diarreia e facilitar a reposição de líquidos e eletrólitos. Se a diarreia persistir apesar da terapia com octreotide, a adição de um glicocorticoide pode ser útil.

Pacientes com glucagonomas tipicamente perdem quantidade significativa de peso e massa muscular. O tratamento começa com a terapia médica para melhorar sua condição nutricional, com nutrição enteral suplementar excedendo as necessidades calóricas básicas. O octreotide é muitas vezes necessário, em conjunto com a nutrição enteral, para reverter o estado catabólico. Infusão IV de aminoácidos pode ser necessária para reverter os sintomas e melhorar a dermatite. Profilaxia de tromboembolismo deve ser instituída precocemente durante a hospitalização para prevenir trombose venosa profunda perioperatória e embolia pulmonar, que ocorrem comumente e são importante causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Há pouca necessidade durante a preparação pré-operatória específica para somatostatinomas e tumores endócrinos não funcionantes.

A ressecção é o tratamento de escolha para VIPomas, glucagonomas, somatostatinomas e tumores endócrinos pancreáticos não funcionantes, e continua a ser a única opção curativa. Como esses tumores tendem a ser invasivos, a simples enucleação é muitas vezes inadequada e a ressecção pancreática parcial é geralmente recomendada. Infelizmente, a presença frequente de metástases sincrônicas pode tornar a excisão completa impossível. A ressecção paliativa de recorrências e focos metastáticos pode ser útil para controlar os sintomas, mas a melhora na sobrevida global é improvável. Em uma revisão da literatura, 86% dos VIPomas foram ressecados e 23% dos pacientes morreram da doença em 12-52 meses após o diagnóstico ou cirurgia.[47] Outras formas de terapia para doença metastática têm sido usadas informalmente, incluindo crioterapia, ablação por radiofrequência, transplante de fígado, octreotide radioativo, quimioterapia e embolização da artéria hepática. A quimioterapia adjuvante não demonstrou ser benéfica.

Após a ressecção, a sobrevida em cinco anos para pacientes com glucagonoma é quase de 85% se não estiverem presentes metástases. A sobrevida de cinco anos é de aproximadamente 60% em pacientes com doença metastática.[48] Dacarbazina é excepcionalmente eficaz contra glucagonoma em comparação com outros tumores endócrinos pancreáticos, e a remissão completa foi relatada em vários casos.[49] A sobrevida global em cinco anos para tumores endócrinos pancreáticos não funcionantes é de aproximadamente 50%.[50]

Resumo

As células endócrinas do pâncreas localizam-se nas ilhotas de Langerhans, que estão dispersas por todo o pâncreas. O papel dos hormônios produzidos pelas células das ilhotas pode ser resumido como a regulação da energia corporal total, em grande parte alcançada pelo controle hormonal do metabolismo dos carboidratos. A insulina é o hormônio de armazenamento de energia, e o glucagon é o hormônio de liberação de energia. A insulina armazena energia por diminuir os níveis de glicemia, aumentando a síntese de proteína, diminuindo a glicogenólise, diminuindo a lipólise e aumentando o transporte de glicose para dentro das células; o glucagon age de maneira contrarreguladora, liberando energia pelo aumento dos níveis de glicose sanguínea via estimulação da glicogenólise, gliconeogênese e lipólise.

Tumores de qualquer dessas células podem secretar uma série de hormônios, seriada ou simultaneamente. As síndromes produzidas são designadas de acordo com o peptídeo cujos sintomas predominam. Assim, o pâncreas endócrino pode produzir insulinomas, glucagonomas, somatostatinomas, VIPomas, PPomas ou gastrinomas. Tumores de células das ilhotas também podem ser não funcionantes. Todos os tumores endócrinos pancreáticos são raros (estimados em ~5 casos/um milhão de habitantes/ano), de modo que é necessário tempo para desenvolver estratégias lógicas para tratamento. O tratamento desses tumores sofreu avaliação, mas o tratamento cirúrgico continua sendo o esteio do tratamento e a única opção de cura para todos os tumores endócrinos pancreáticos. A presença ou a ausência de doença metastática é a principal determinante da sobrevida a longo prazo. A sobrevida a longo prazo está em torno de 90% para tumores endócrinos benignos ressecados. Embora a sobrevida a longo prazo seja menor com tumores endócrinos metastáticos do pâncreas quando comparado com as lesões benignas, os tumores endócrinos metastáticos têm prognóstico melhor do que o adenocarcinoma pancreático. Uma abordagem cirúrgica agressiva para esses tumores, muitas vezes com diminuição de volume, é indicada.

Leituras sugeridas

Ellison, E. C., Sparks, J., Verducci, J. S., et al. 50-year appraisal of gastrinoma: Recommendations for staging and treatment. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:897–905. *Essa revisão de 106 pacientes com gastrinoma, observados em um período de 50 anos no Ohio State University Hospital (onde a SZE foi descrita pela primeira vez), reitera a conclusão de que a sobrevida é influenciada pelo tamanho do tumor e pelas metástases distantes (em especial hepáticas), mas não pela disseminação de linfonodo.*

Norton, J. A. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*. 1994; 31:77–156. *Essa revisão da imensa experiência do National Institutes of Health no tratamento cirúrgico dos tumores endócrinos do pâncreas e duodeno fornece um método útil para estudantes dessas síndromes. São especialmente úteis nas discussões sobre métodos de localização de insulinomas e gastrinomas e as variabilidades por síndrome MEN1. Norton conclui que quase todos esses tumores podem ser localizados e que o tratamento cirúrgico agressivo é altamente benéfico. Localizar e remover os gastrinomas duodenais é de importância primordial para alcançar melhores taxas de cura de SZE.*

Norton, J. A., Jensen, R. T. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2004; 240:757–773. *Nessa revisão extensa, duas das maiores autoridades em SZE avaliam as controvérsias no tratamento cirúrgico. Eles relatam que a taxa de cura em pacientes com SZE e MEN1 é baixa sem duodenopancreatectomia, mas o papel final para essa ressecção ainda não está claro. Em pacientes com a forma esporádica de SZE, as taxas de cura de 34% em 10 anos para ressecção local favorecem uma abordagem agressiva. Eles confirmam a divisão da SZE em formas benigna e maligna (24%), com taxas de sobrevida a longo prazo de 30% na forma maligna (em geral associada a disseminação hepática) a 96% para o grupo não agressivo. Observam que a gastrectomia total deveria ser reservada apenas para alguns pacientes com tumores carcinoides gástricos agressivos.*

Orci, L. Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. *Diabetes*. 1982; 31:538–565. *Nessa palestra, em 1981, Orci resume duas décadas de seu trabalho sobre a histomorfologia e a citomorfologia das ilhotas; são discutidas a organização subcelular das células beta na biossíntese e liberação de insulina, o ambiente celular das células beta e a conversa cruzada entre as células das ilhotas e beta. As ilustrações isoladamente convidam o leitor para um novo mundo, por exemplo, com micrografias mostrando réplicas de fratura congeladas através do aparelho de Golgi de uma célula B.*

Phan, G. Q., Yeo, C. J., Hruban, R. H., et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2:473–482. *Esse artigo revisa os resultados de 125 pacientes submetidos à ressecção de tumores endócrinos pancreáticos; 48% tinham tumores não funcionantes e 52% tinham tumores funcionantes, dos quais 55% eram insulinomas, 36% eram gastrinomas, 5% eram VIPomas, 3% eram glucagonomas e 1% eram ACTHomas. Os tumores eram benignos em 48% dos pacientes e malignos em 52%. As taxas de sobrevida atuarial global em dois, cinco e10 anos foram de 82%, 65% e 47%, respectivamente. A sobrevida em cinco anos para pacientes com tumores funcionantes foi de 77% em comparação com 52% para aqueles com tumores não funcionantes e 91% e 49% para tumores malignos versus benignos.*

Vardanyan, M., Parkin, E., Gruessner, C., et al. Pancreas vs. islet transplantation: A call on the future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:124–130. *Essa revisão compara o transplante de pâncreas inteiro*

com o transplante de células das ilhotas alogênico para diabetes tipo 1. Os autores concluem que o principal benefício do transplante de pâncreas é a reversão da melhora do diabetes de complicações do diabetes. Embora o procedimento requeira cirurgia de grande porte e imunossupressão por toda a vida, ela permanece o padrão-ouro para pacientes com diabetes tipo 1, que não respondem à terapia convencional. O transplante de ilhotas alogênico é uma alternativa promissora, mas os resultados do paciente permanecem abaixo dos ideais, e progresso significativo é necessário para esse procedimento ser considerado uma terapia confiável.

Referências bibliográficas

1. Orci, L. Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. *Diabetes*. 1982; 31:538–565.
2. Cooper, G. J., Day, A. J., Willis, A. C., et al. Amylin and the amylin gene: structure, function and relationship to islet amyloid and to diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 1014:247–258.
3. Samols, E., Stagner, J. I., Ewart, R. B., et al. The order of islet microvascular cellular perfusion is B – A-D in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*. 1988; 82:350–353.
4. Gittes, G. K., Rutter, W. J. Onset of cell-specific gene expression in the developing mouse pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:1128–1132.
5. Nanjo, K., Sanke, T., Miyano, M., et al. Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (insulin Wakayama). Clinical and functional characteristics of [LeuA3] insulin. *J Clin Invest*. 1986; 77:514–519.
6. Bellin, M. D., Carlson, A. M., Kobayashi, T., et al. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47:37–44.
7. Ris, F., Morel, P., Bosco, D., et al. [Islet autotransplantation to prevent diabetes after pancreatectomy for benign disease of the pancreas]. *Rev Med Suisse*. 2007; 3:1627–1628. [1630-1631].
8. Webb, M. A., Illouz, S. C., Pollard, C. A., et al. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: A long-term assessment of graft function. *Pancreas*. 2008; 37:282–287.
9. Argo, J. L., Contreras, J. L., Wesley, M. M., et al. Pancreatic resection with islet cell autotransplant for the treatment of severe chronic pancreatitis. *Am Surg*. 2008; 74:530–536.
10. Dixon, J., DeLegge, M., Morgan, K. A., et al. Impact of total pancreatectomy with islet cell transplant on chronic pancreatitis management at a disease-based center. *Am Surg*. 2008; 74:735–738.
11. Eisenbarth, G. S. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986; 314:1360–1368.
12. Orban, T., Farkas, K., Jalahej, H., et al. Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J Autoimmun*. 2010; 34:408–415.
13. Gruessner, A. C., Sutherland, D. E., Gruessner, R. W. Pancreas transplantation in the United States: A review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:93–101.

13a. Alejandro, R., Barton, F. B., Hering, B. J., et al. Update from the collaborative islet transplant registry. *Transplantation*. 2008; 86:1783–1788.

14. Vardanyan, M., Parkin, E., Gruessner, C., et al. Pancreas versus islet transplantation: A call on the future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:124–130.
15. Norton, J. A. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*. 1994; 31:77–156.
16. Zollinger, R. M., Ellison, E. H. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 1955; 142:709–723.
17. Muscarella, P., Melvin, W. S., Fisher, W. E., et al. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res*. 1998; 58:237–240.
18. Rigaud, G., Missiaglia, E., Moore, P. S., et al. High-resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: Identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res*. 2001; 61:285–292.
19. Chung, D. C., Smith, A. P., Louis, D. N., et al. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. *J Clin Invest*. 1997;

100:404–410.
20. Evers, B. M., Rady, P. L., Sandoval, K., et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene. *Ann Surg*. 1994; 219:596–601.
21. Goebel, S. U., Iwamoto, M., Raffeld, M., et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: Correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Res*. 2002; 62:3702–3710.
22. Gibril, F., Schumann, M., Pace, A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83:43–83.
23. Thompson, J. C., Hirose, F. M., Lemmi, C. A., et al. Zollinger-Ellison syndrome in a patient with multiple carcinoid-islet cell tumors of the duodenum. *Am J Surg*. 1968; 115:177–184.
24. Doherty, G. M. Multiple endocrine neoplasia type 1: Duodenopancreatic tumors. *Surg Oncol*. 2003; 12:135–143.
25. Tonelli, F., Fratini, G., Falchetti, A., et al. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: Review and personal experience. *J Intern Med*. 2005; 257:38–49.
26. Norton, J. A., Jensen, R. T. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2004; 240:757–773.
27. Boden, G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989; 18:831–845.
28. Norton, J. A., Kahn, C. R., Schiebinger, R., et al. Amino acid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Intern Med*. 1979; 91:213–215.
29. Krejs, G. J., Orci, L., Conlon, J. M., et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med*. 1979; 301:285–292.
30. Harris, G. J., Tio, F., Cruz, A. B., Jr. Somatostatinoma: A case report and review of the literature. *J Surg Oncol*. 1987; 36:8–16.
31. Van Hoe, L., Gryspeerdt, S., Marchal, G., et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: Value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165:1437–1439.
32. Sheth, S., Hruban, R. K., Fishman, E. K. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: Typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179:725–730.
33. Boukhman, M. P., Karam, J. M., Shaver, J., et al. Localization of insulinomas. *Arch Surg*. 1999; 134:818–822. [discussion 822-813].
34. Thoeni, R. F., Mueller-Lisse, U. G., Chan, R., et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: Selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000; 214:483–490.
35. Muller, M. F., Meyenberger, C., Bertschinger, P., et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1994; 190:745–751.
36. Proye, C., Malvaux, P., Pattou, F., et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery*. 1998; 124:1134–1143. [discussion 1143-1134].
37. Jackson, J. E. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19:229–239.
38. Frucht, H., Howard, J. M., Slaff, J. I., et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. *A prospective study. Ann Intern Med*. 1989; 111:713–722.
39. Anlauf, M., Wieben, D., Perren, A., et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: Diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:524–533.
40. Doherty, G. M., Doppman, J. L., Shawker, T. H., et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991; 110:989–996.
41. Hirshberg, B., Cochran, C., Skarulis, M. C., et al. Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. *Cancer*. 2005; 104:264–272.
42. Simonenko, V. B., Dulin, P. A., Makanin, M. A. [Somatostatin analogues in treatment of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors]. *Klin Med (Mosk)*. 2006; 84:4–8.
43. Norton, J. A., Jensen, R. T. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol*. 2003; 12:145–151.
44. Norton, J. A., Doppman, J. L., Jensen, R. T. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg*. 1992; 215:8–18.
45. Norton, J. A., Fraker, D. L., Alexander, H. R., et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 341:635–644.

46. Ellison, E. C., Sparks, J., Verducci, J. S., et al. 50-year appraisal of gastrinoma: Recommendations for staging and treatment. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:897–905.
47. Ghaferi, A. A., Chojnacki, K. A., Long, W. D., et al. Pancreatic VIPomas: Subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:382–393.
48. Stacpoole, P. W. The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. 1981; 2:347–361.
49. Marynick, S. P., Fagadau, W. R., Duncan, L. A. Malignant glucagonoma syndrome: Response to chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1980; 93:453–454.
50. Phan, G. Q., Yeo, C. J., Hruban, R. H., et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2:473–482.

CAPÍTULO 41

As glândulas adrenais

Michael W. Yeh and Quan-Yang Duh

HISTÓRIA
ANATOMIA E EMBRIOLOGIA
HISTOPATOLOGIA NORMAL
BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA
INSUFICIÊNCIA ADRENAL
DOENÇAS DO CÓRTEX ADRENAL
DOENÇAS DA MEDULA ADRENAL
OUTRAS DOENÇAS ADRENAIS
ASPECTOS TÉCNICOS DA ADRENALECTOMIA

História

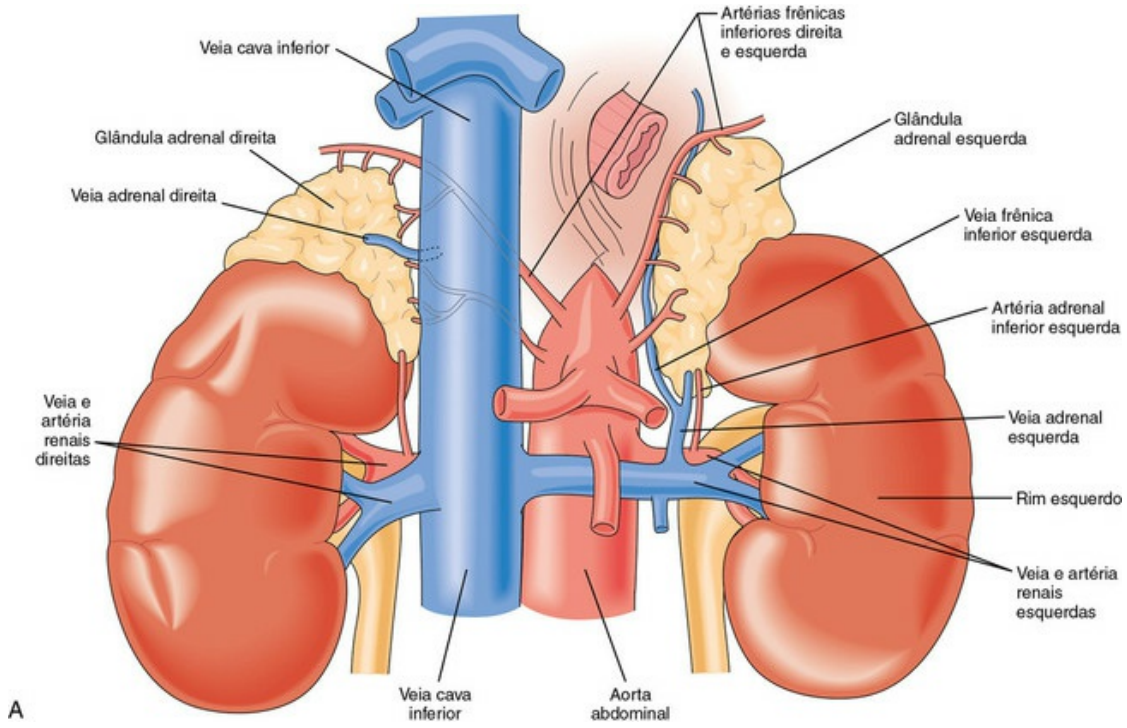
As glândulas adrenais foram primeiramente descritas pelo anatomista italiano Bartolomeo Eustachi em 1563. O alemão especialista em anatomia comparada Albert von Kölliker (1817- 1905) foi quem notou a presença das adrenais em diversas espécies de vertebrados e o primeiro a identificar duas porções distintas da glândula adrenal, a saber, o córtex e a medula. Embora Thomas Addison tenha descrito as características clínicas da insuficiência adrenal primária em 1855, somente quase um século mais tarde os hormônios adrenais foram totalmente isolados e caracterizados. A adrenalina (ou epinefrina) foi primeiramente isolada de extratos adrenais no final do século XIX. Nos anos 1930, pesquisadores suíços e norte-americanos cristalizaram os hormônios esteroidais a partir de extrato de córtex adrenal (denominado *cortina*), mas suas estruturas químicas altamente similares tornaram um desafio o isolamento desses compostos individualmente. Edward Kendall, Tadeus Reichstein e Philip Hench receberam em conjunto o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1950, por seu trabalho inovador sobre os hormônios adrenocorticais. Hans Selye, um endocrinologista nascido na Áustria, foi o primeiro a descrever a resposta ao estresse em mamíferos, em 1936, e trouxe contribuições importantes para a compreensão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA, do inglês, *hypothalamic-pituitary-adrenal*). Roger Guillemin, Andrew Schally e Rosalyn Yalow receberam o Prêmio Nobel em 1977 por descreverem os hormônios peptídicos do cérebro, que são subjacentes ao eixo HPA como agora o conhecemos.[1,2]

Anatomia e embriologia

Aspectos Gerais e de Desenvolvimento

As glândulas adrenais são estruturas pares, de coloração mostarda, posicionadas superior e levemente mediais aos rins, no espaço retroperitoneal (Fig. 41-1). Elas são achatadas e grosseiramente piramidais (direita) ou em formato de lua crescente (esquerda), pesando aproximadamente 4 g cada. As adrenais estão entre os órgãos mais perfundidos no corpo, pois recebem 2.000 mL/kg/min de sangue, atrás apenas

do rim e da tireoide. Na maioria dos aspectos, o córtex e a medula podem ser considerados dois órgãos completamente distintos, que acabam ficando situados lado a lado durante o desenvolvimento. As duas porções têm diferentes origens embriológicas. O córtex primitivo surge do tecido mesodérmico celômico próximo da extremidade cefálica e do mesonefro, durante a quarta à quinta semana de gestação. A atividade de biossíntese pode ser detectada já a partir da sétima semana. A massa de células corticais domina a adrenal fetal aos 4 meses de desenvolvimento e a gênese de esteroides alcança seu máximo durante o terceiro trimestre. A medula adrenal é originada dos tecidos ectodérmicos da crista neural embrionária. Desenvolve-se paralelamente ao sistema nervoso simpático, a partir da quinta à sexta semana de gestação. A partir de sua posição original adjacente ao tubo neural, as células da crista neural migram ventralmente, para assumir uma posição para-aórtica, próxima ao córtex adrenal em desenvolvimento. Lá, elas se diferenciam em células cromafins que formam a medula da suprarrenal.



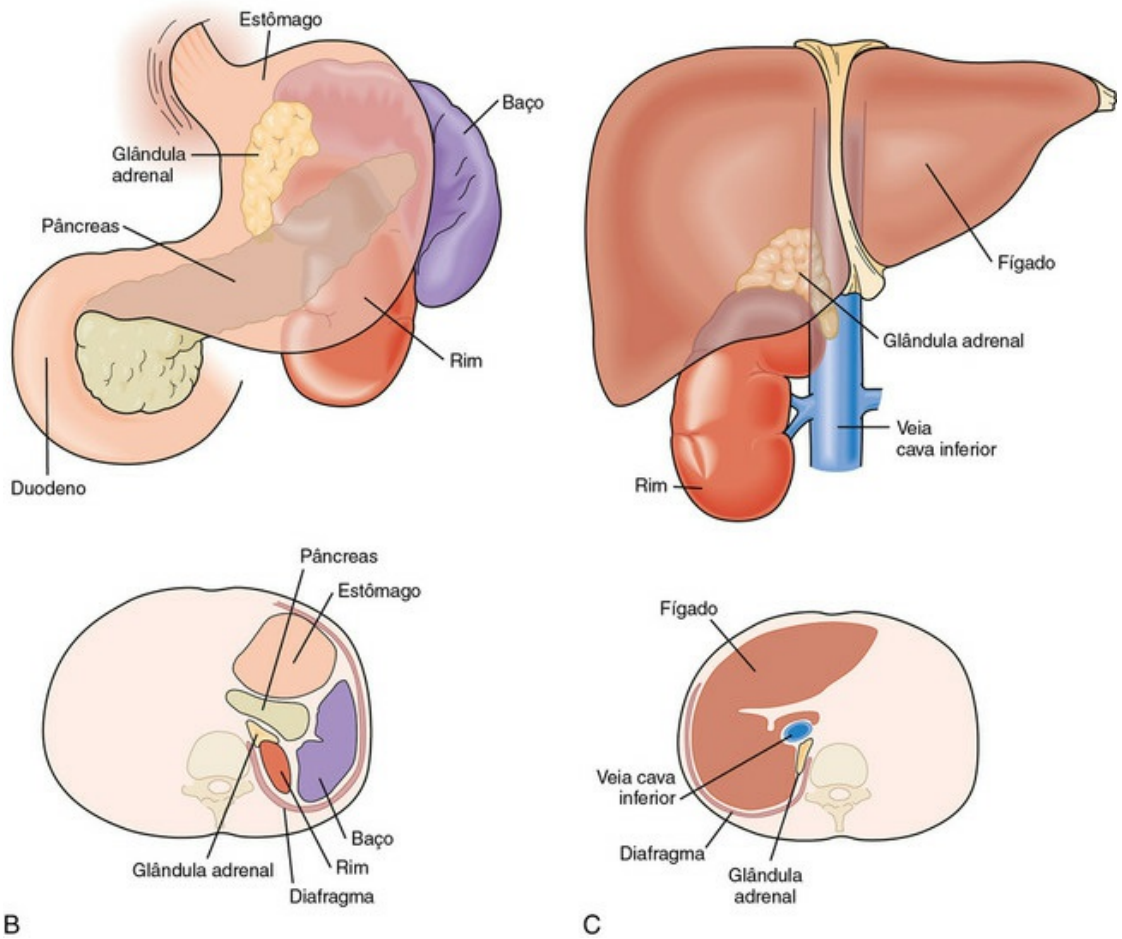


FIGURA 41-1 Anatomia das glândulas adrenais. **A,** Glândulas adrenais esquerda e direita *in situ*. **B,** Relações da glândula adrenal esquerda. **C,** Relações da glândula adrenal direita.

Essa trajetória do desenvolvimento embrionário pode produzir certas sequelas que são cirurgicamente importantes. Tanto os tecidos corticais quanto os medulares podem ser encontrados em sítios extras adrenais (Fig. 41-2). A faixa de locais potenciais é maior para o tecido cromafin do que para o tecido cortical. Os feocromocitomas podem surgir em sítios extra-adrenais mais comumente do que se pensava anteriormente (veja adiante). Quando localizados fora da adrenal, os feocromocitomas também são chamados de *paragangliomas*.

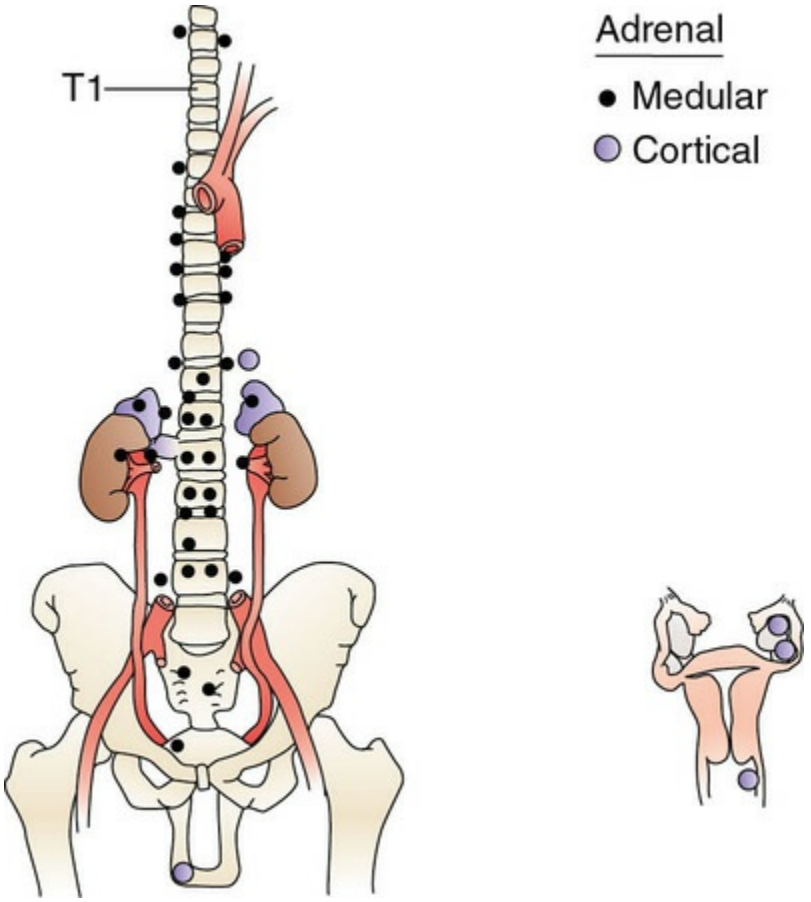


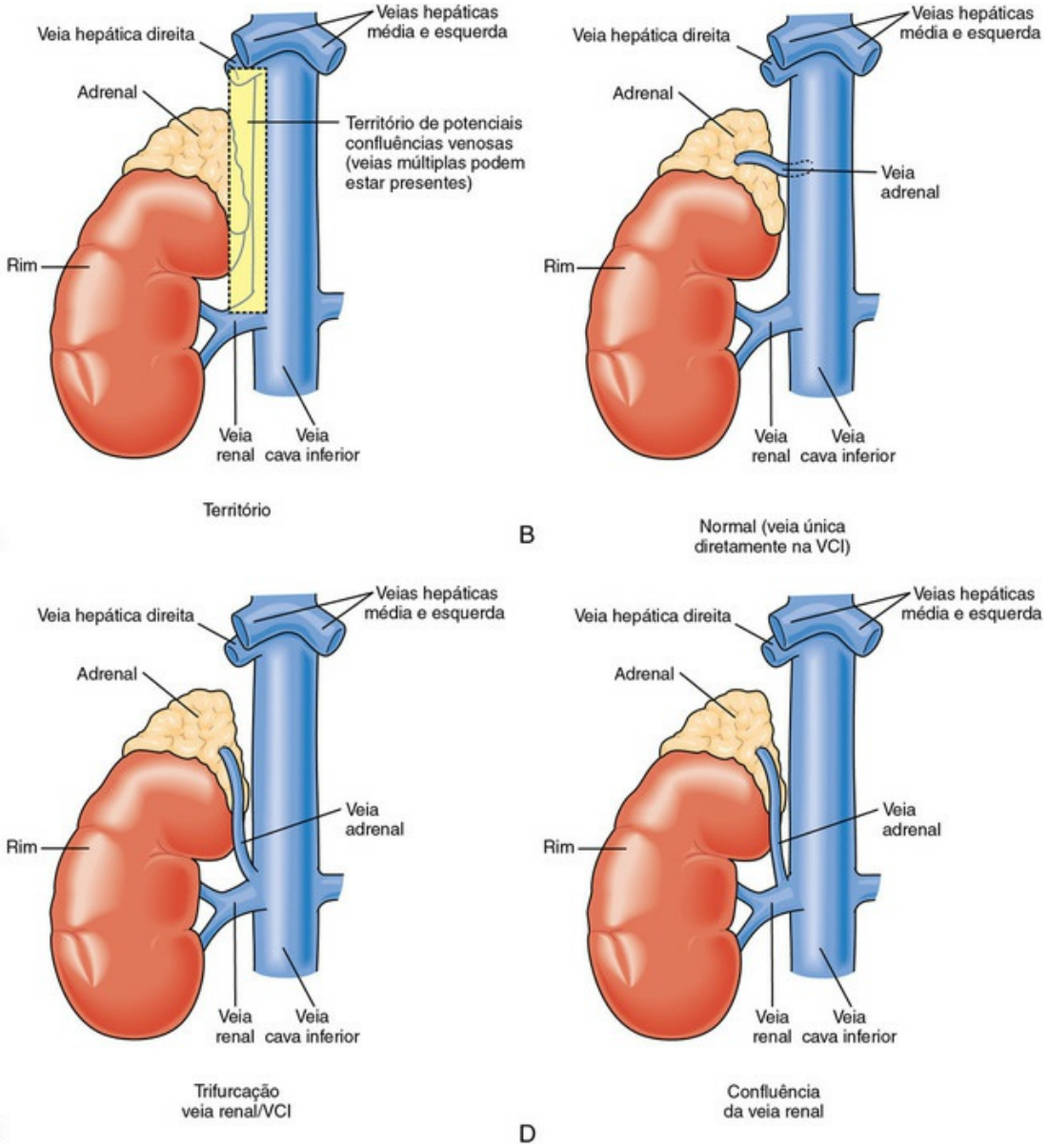
FIGURA 41-2 Locais de tecido cortical e medular extra-adrenal.

Relações

A glândula adrenal direita está em contato com a superfície posterolateral da veia cava retro-hepática. A fossa adrenal direita é limitada inferolateralmente pelo rim direito, posteriormente pelo diafragma, e pela área nua do fígado anterossuperiormente. A glândula adrenal esquerda está situada entre o rim esquerdo e a aorta, com sua extremidade inferior estendendo-se mais caudalmente para o hilo renal do que a adrenal direita. As outras relações da glândula adrenal esquerda são o diafragma posteriormente e a cauda do pâncreas e o hilo esplênico anteriormente. Cada uma das glândulas adrenais é envolvida por sua cápsula própria, além de compartilhar com os rins a fáscia de Gerota. As cápsulas adrenais estão em contato direto com a gordura perirrenal.

Vascularização

O conhecimento da anatomia vascular macroscópica das glândulas adrenais é essencial para o manejo cirúrgico adequado. É importante ter em mente que, embora a irrigação arterial seja difusa, a drenagem venosa de cada glândula geralmente é independente. A irrigação arterial surge de três vasos distintos – as artérias adrenais superiores, que provêm das artérias frênicas inferiores, as pequenas artérias adrenais médias, que saem da aorta justacelíaca, e artérias adrenais inferiores, que emergem das artérias renais. Dessas, a inferior é a mais proeminente, sendo comumente um vaso único identificável. A veia adrenal esquerda tem aproximadamente 2 cm de comprimento e drena para a veia renal esquerda, após sua união com a veia frênica inferior. A veia adrenal direita tem largura e comprimento iguais entre si (0,5 cm) e drena diretamente na veia cava. Esta configuração apresenta um desafio cirúrgico que será discutido em maiores detalhes mais adiante neste capítulo. Em até 20% dos indivíduos, a veia adrenal direita pode drenar para a veia hepática direita acessória ou veia cava, ou próximo à confluência da veia. A atenção para essa e outras variantes (Fig. 41-3) pode reduzir a probabilidade de hemorragia venosa intraoperatória durante a adrenalectomia direita.


Veia hepática direita
Veias hepáticas média e esquerda
Adrenal
Território de potenciais confluências venosas (veias múltiplas podem estar presentes)
Rim
Veia renal
Veia cava inferior
Território
A
Veia hepática direita
Veias hepáticas média e esquerda
Adrenal
Veia adrenal
Rim
Veia renal
Veia cava inferior
Normal (veia única diretamente na VCI)
B
Veia hepática direita
Veias hepáticas média e esquerda
Adrenal
Veia adrenal
Rim
Veia renal
Veia cava inferior
Trifurcação veia renal/VCI
C
Veia hepática direita
Veias hepáticas média e esquerda
Adrenal
Veia adrenal
Rim
Veia renal
Veia cava inferior
Confluência da veia renal
D

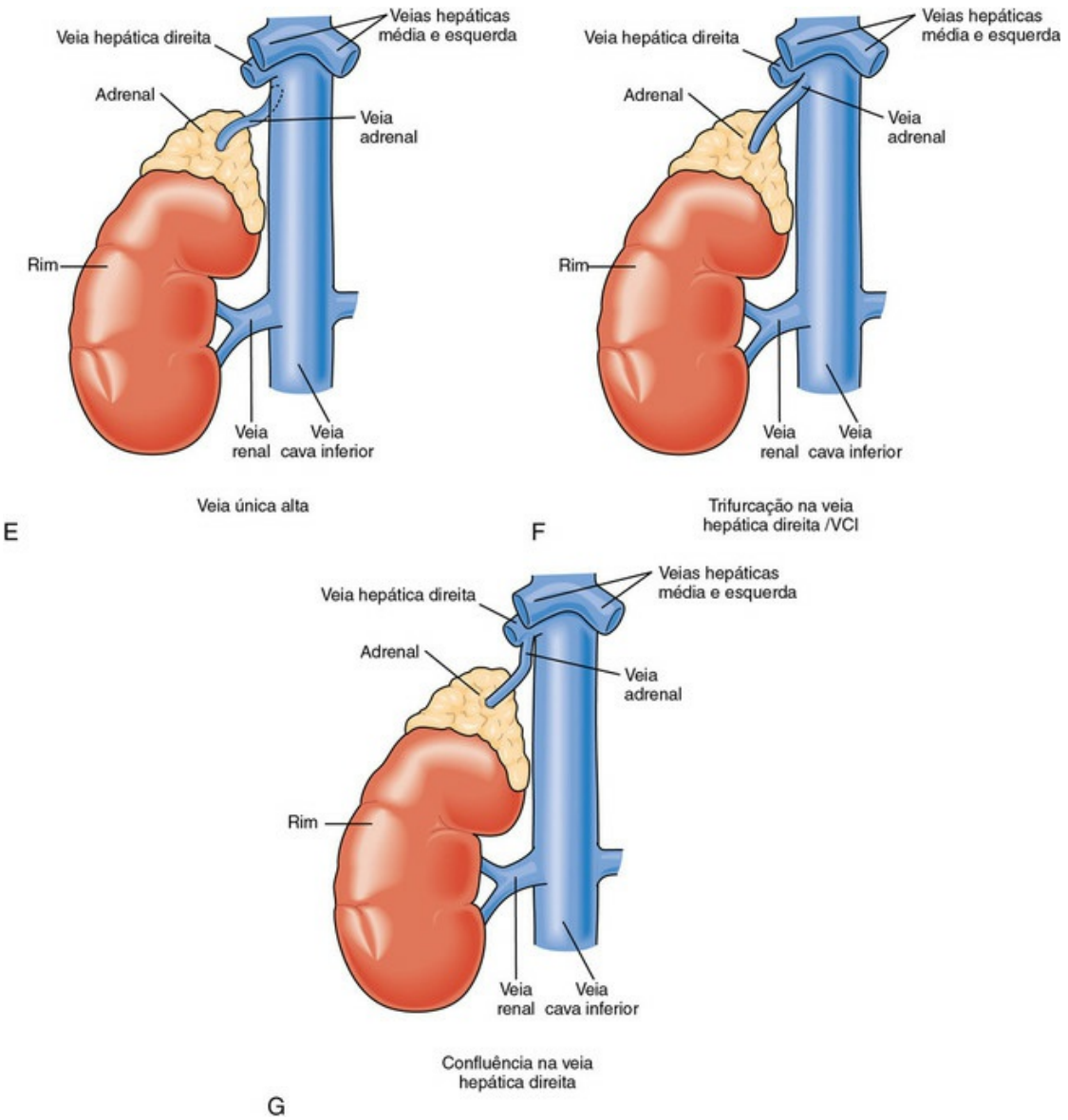


FIGURA 41-3 Variações na anatomia da veia adrenal direita. **A,** Território de potencial confluência da veia adrenal direita. **B,** Apresentação normal (> 80%); veia única diretamente na veia cava inferior (VCI). **C,** Trifurcação na veia renal-VCI. **D,** Confluência na veia renal.**E**, Veia única alta na VCI. **F,** Trifurcação veia hepática direita-VCI. **G,** Confluência com a veia hepática direita.

Histopatologia normal

O córtex tem aproximadamente 2 mm de espessura e compreende mais de 80% da massa da glândula. É composto por três camadas (Fig. 41-4). A zona glomerular externa é uma camada delgada de células relativamente pequenas, com citoplasma pobre em lipídios e moderadamente eosinofílico. Possui uma margem interna ondulada e, normalmente, não forma uma camada circunferencial completa. A maior parte do córtex adrenal é formada pela zona fascicular, uma camada média composta de colunas radiais longas de células grandes, claras e com grande conteúdo de lipídios. A zona reticular mais interna é composta de pequenos aglomerados de células eosinofílicas compactas. A medula adrenal consiste em grumos e cordões curtos de células cromafins, que são volumosas, poliédricas e repletas de grânulos basofílicos secretores. As catecolaminas no interior desses grânulos causam uma reação de coloração marrom, quando tratadas com sais de cromo – e por essa afinidade, tais células foram denominadas cromafins.

Diferentemente do córtex, a medula adrenal é ricamente preenchida por fibras nervosas autônomas e células ganglionares. Fibras simpáticas fazem sinapse diretamente com as células cromafins, constituindo uma interface entre os sistemas nervoso e endócrino.

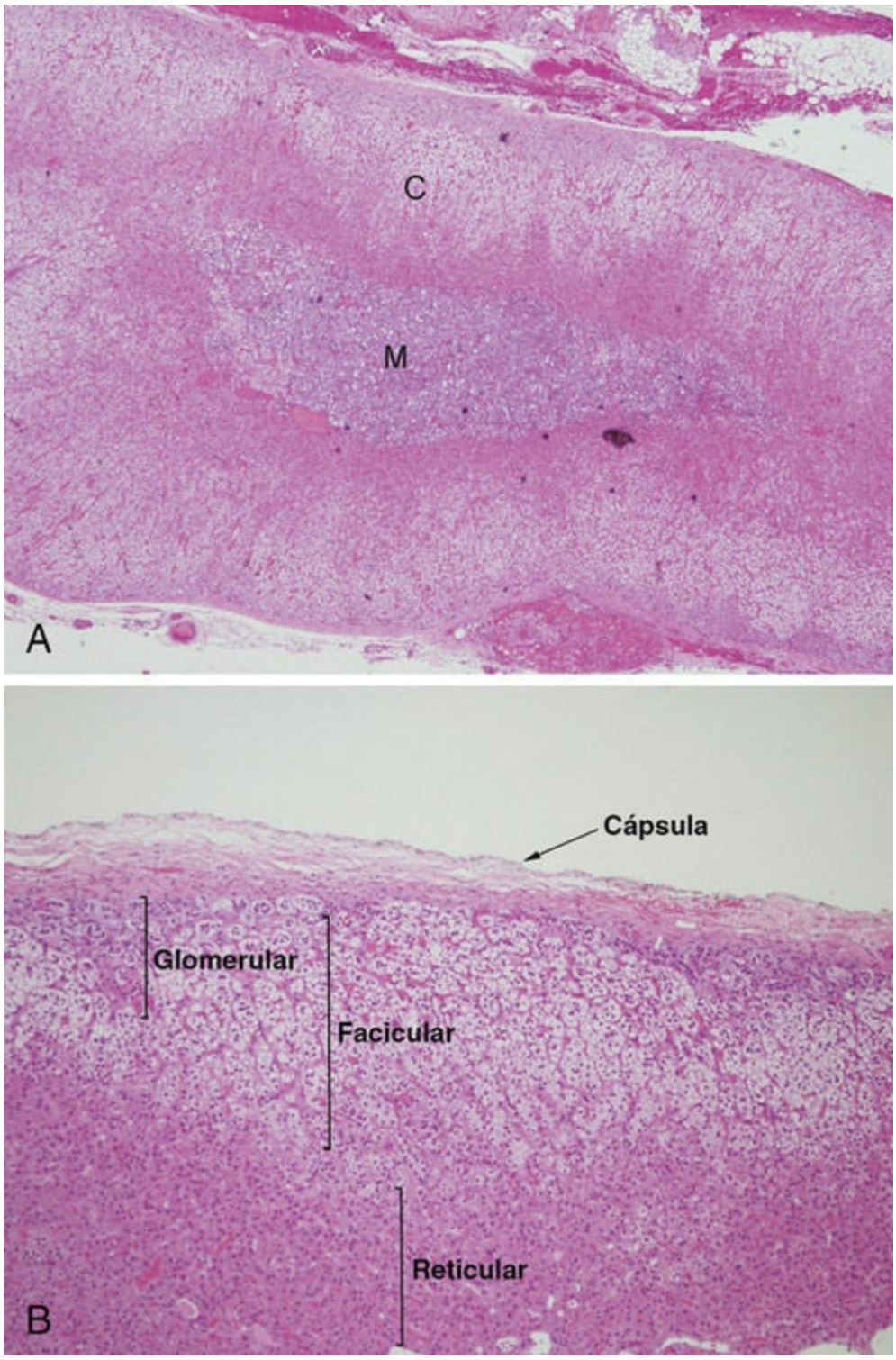


FIGURA 41-4 Histopatologia adrenal normal. **A,** Vista com pequeno aumento, mostrando o córtex (C) e a medula adrenal (M). **B,** Vista com médio aumento, mostrando as camadas individuais do córtex adrenal. A espessura da zona glomerular varia ao longo de seu comprimento (H&E). (Cortesia do Dr. Anthony Gill.)

A microvascularização da glândula adrenal unifica funcionalmente córtex e medula. As artérias adrenais se ramificam extensamente antes de entrar na cápsula para formar um plexo subcapsular. O sangue flui em direção centrípeta, através dos capilares na zona glomerular e zona fascicular, antes de formar um plexo profundo no interior da zona reticular. A partir de então, o sangue pós-capilar, rico em esteroides,

penetra na medula, onde o cortisol direciona a expressão de feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT). A PNMT é responsável pela conversão de norepinefrina em epinefrina. Essa arquitetura microvascular é essencialmente um sistema portal entre o córtex e a medula.

Bioquímica e fisiologia

Biossíntese dos Esteroides Adrenais

A biossíntese dos esteroides adrenais começa com o transporte de colesterol para a membrana mitocondrial interna pela proteína reguladora esteroidogênica aguda (StAR; Fig. 41-5). O colesterol, então, sofre uma série de reações oxidativas, catalisadas predominantemente por enzimas associadas à membrana, pertencentes à família do citocromo P450 (CYP). A clivagem das cadeias laterais de colesterol produz o composto hormonalmente inativo pregnenolona, o precursor imediato dos hormônios esteroidais adrenais. A oxidação seriada pelo CYP17 converte a pregnenolona e progesterona nos esteroides sexuais adrenais principais, deidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Etapas enzimáticas adicionais limitados às gônadas geram testosterona, estrona e estradiol da androstenediona. A oxidação de hidroxipregnenolona-17 por 3β-hidroxiesteroide desidrogenase3β (3β-HSD), seguida pela ação de CYP21A2 e CYP11B1, produz cortisol, o hormônio glicocorticoide ativo em seres humanos. A aldosterona é gerada pela oxidação de corticosterona por CYP11B2 dentro da zona glomerular. A expressão de CYP17 é limitada às zonas fascicular e reticular, desse modo sendo responsável pela síntese de glicocorticoides e de esteroides sexuais adrenais nessas regiões.

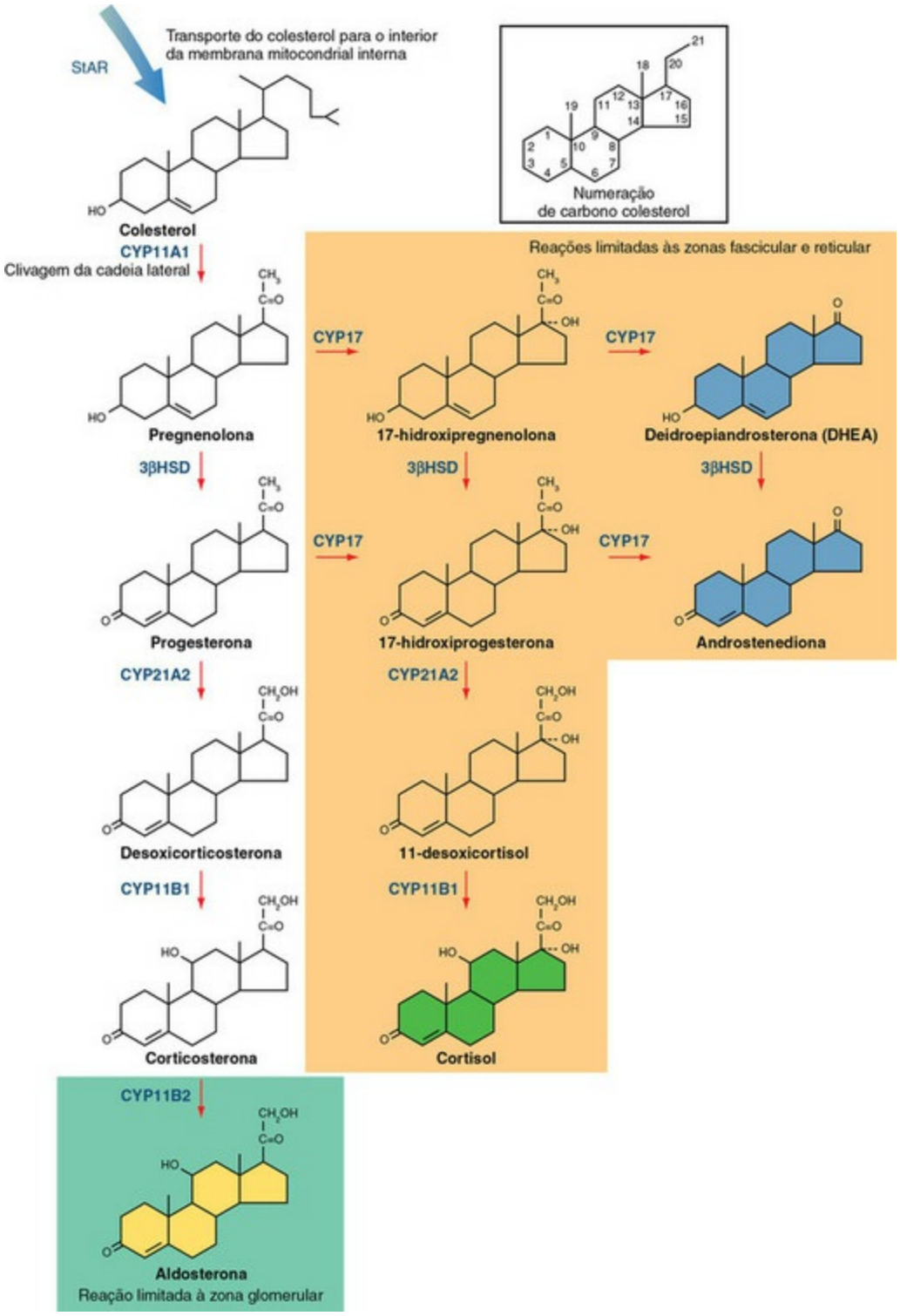


FIGURA 41-5 Biossíntese dos esteroides adrenais. As reações restritas à zona glomerular estão sombreadas em *verde-turquesa*; as que ocorrem somente nas zonas fascicular e reticular estão sombreadas em *laranja*. Os mineralocorticoides humanos são mostrados em *amarelo,* os glicocorticoides, em *verde* e os esteroides sexuais, em *azul*.

Fisiologia e Metabolismo dos Hormônios Esteroides

Os hormônios esteroides pertencem a uma classe geral de moléculas de sinalização lipofílicas, de baixo

peso molecular, que atuam pela entrada nas células e se ligando aos receptores intracelulares. Esse grupo de hormônios também inclui o hormônio tireoidiano, os retinoides e a vitamina D. A ligação do hormônio resulta em alterações na expressão de genes que revelam uma resposta tardia e prolongada, em comparação com as alterações induzidas pelos hormônios peptídicos, que atuam por ligação a receptores celulares superficiais. Na circulação, os hormônios esteroides endógenos ligam-se principalmente a globulinas de ligação altamente específicas. Os níveis séricos dessas proteínas – e, assim, os níveis de hormônio livre – podem ser alterados por certas condições fisiológicas e patológicas, tais como gravidez, síndrome nefrótica e cirrose. O metabolismo dos esteroides endógenos e farmacológicos geralmente acontece por hidroxilação, sulfonação e/ou conjugação para ácido glicurônico no fígado, seguidas pela excreção urinária. A regulação e as ações fisiológicas dos hormônios esteroides individuais são discutidas aqui.

Glicocorticoides

A liberação de fator liberador de corticotropina (FLC) no sistema portal hipotalâmico-hipofisário pelos neurônios hipotalâmicos resulta na secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH se liga a um receptor acoplado à proteína G na superfície das células adrenocorticais e estimula a secreção de glicocorticoides. A esteroidogênese é regulada por meio do aumento de transporte do colesterol mediado por StAR e síntese da pregnenolona por CYP11A1. O ACTH é liberado de maneira pulsátil que normalmente exibe um ritmo circadiano. Os níveis mais altos de ACTH e, assim, de cortisol, são geralmente detectados ao despertar e seus níveis vão declinando gradualmente durante o dia, até alcançar um nadir no começo da noite. Esse padrão deve ser levado em consideração quando se avalia um paciente para detectar a deficiência ou o excesso de glicocorticoides.

Os hormônios glicocorticoides apresentam um amplo espectro de efeitos sobre quase todos os sistemas orgânicos do corpo humano. Em geral, eles produzem um estado catabólico que caracteriza a resposta do organismo ao estresse. Os hormônios são assim denominados porque causam alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios e têm um efeito final de aumento das concentrações sanguíneas de glicose. O débito hepático de glicose é elevado pela estimulação da neoglicogênese e ocorre deposição de glicogênio total. A captação de glicose pelos tecidos periféricos é inibida de maneira direta. Os glicocorticoides estimulam a lipólise, com a liberação de ácidos graxos livres na circulação sanguínea, induzindo uma condição geral de resistência à insulina que resulta no catabolismo de proteínas. Os ácidos graxos e os aminoácidos servem como fontes de energia e substrato para a neoglicogênese. No sistema cardiovascular, os glicocorticoides exercem um efeito permissivo e aumentam a sinalização de catecolaminas por células de músculo liso arterial à estimulação β-adrenérgica, elevando as concentrações de catecolaminas nas junções neuromusculares. A contratilidade cardíaca e o tônus vascular periférico são assim mantidos, explicando porque o colapso hemodinâmico que acompanha a insuficiência adrenal aguda pode ser tratado pela administração de glicocorticoide.

Os glicocorticoides são agentes imunossupressores e anti- inflamatórios potentes. Agudamente, os glicocorticoides reduzem a contagem de eosinófilos e de linfócitos circulantes, ao mesmo tempo que aumentam a contagem de neutrófilos. Promovem a apoptose dos linfócitos, com redução da produção de citocinas e de imunoglobulinas, e supressão da liberação de histamina. Os glicocorticoides também reduzem a síntese de prostaglandinas através da inibição da fosfolipase A2.

Mineralocorticoides

A liberação de aldosterona da zona glomerular é regulada principalmente pela angiotensina II e pelos níveis de potássio no sangue. O eixo renina-angiotensina-aldosterona é responsável pelo fornecimento de sódio para os túbulos contornados distais dos rins. O baixo aporte de sódio que ocorre em estados como hipovolemia, choque, vasoconstrição da artéria renal e hiponatremia estimula a liberação de renina a partir do aparelho justaglomerular. O pró-hormônio angiotensinogênio é sintetizado pelo fígado, sendo clivado pela renina, formando a angiotensina I inativa. Clivagens adicionais da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina nos pulmões e em outros pontos do organismo produzem angiotensina II, um vasoconstritor potente e estimulante da liberação de aldosterona. A hipocalemia reduz a liberação de aldosterona por supressão da secreção de renina e também por ação direta sobre a zona glomerular. A hipercalemia tem o efeito oposto.

A aldosterona regula o volume de fluido circulante e o equilíbrio eletrolítico, por promover a retenção de sódio e cloro nos túbulos distais. Íons potássio e hidrogênio são excretados na urina. Observa-se a expansão aguda do volume de fluidos extracelulares e uma elevação na pressão arterial, após a infusão de

aldosterona. O *feedback* negativo ocorre principalmente através de um aumento na oferta de sódio para o túbulo distal, suprimindo a liberação de renina.

Esteroides Sexuais Adrenais

A secreção dos andrógenos adrenais androstenediona, DHEA e DHEA-S (o derivado sulfonado de DHEA, sintetizado tanto na adrenal quanto no fígado) é regulada pelo ACTH e por outros mecanismos ainda não compreendidos totalmente. Dos três, a androstenediona é produzida em menores quantidades. Os efeitos fisiológicos dos esteroides sexuais adrenais geralmente são fracos, em comparação com os dos esteroides sexuais gonadais, principalmente em homens. Em mulheres, a conversão periférica de DHEA e DHEA-S para andrógenos mais potentes, incluindo androstenediona, testosterona e di-hidrotestosterona, estimula o crescimento normal de pelos axilares e púbicos e pode desempenhar um papel na manutenção da libido e na sensação de bem-estar.

Biossíntese e Fisiologia das Catecolaminas

A síntese de catecolaminas na medula adrenal começa com a hidroxilação da tirosina, um passo limitante que produz di-hidroxifenilalanina (L-dopa) no citosol (Fig. 41-6). A descarboxilação da L-dopa gera a dopamina, que é então β-hidroxilada para formar a norepinefrina. A epinefrina é produzida por ação de PNMT, que diferentemente de outras enzimas envolvidas na síntese das catecolaminas, localiza-se nas células cromafins da medula adrenal e no órgão de Zuckerkandl. A estimulação simpática da medula da adrenal resulta na liberação de catecolaminas armazenadas na circulação. Os níveis basais da secreção das catecolaminas adrenais normalmente são baixos, embora grandes aumentos (de até 50 vezes) nos níveis possam ser observados em resposta a fatores estressantes, psicológicos ou fisiológicos importantes. As respostas do tecido-alvo são mediadas por receptores α e β- adrenérgicos. Os receptores α-adrenérgicos revelam maior afinidade pela norepinefrina em comparação com epinefrina e o oposto é verdadeiro para os β-adrenérgicos. A estimulação de receptores β_1-adrenérgicos no miocárdio resulta em aumento da frequência cardíaca e contratilidade. A estimulação dos receptores β_2-adrenérgicos resulta em relaxamento da musculatura lisa em tecidos como o útero, brônquios e arteríolas do músculo esquelético. Os receptores α_1-adrenérgicos medeiam a vasoconstrição em tecidos como pele e trato gastrointestinal. Os receptores α_2-adrenérgicos existem em locais pré-sinápticos no sistema nervoso central, onde eles medeiam a atenuação do fluxo simpático. O efeito da liberação de catecolaminas adrenais é aumentar o fluxo sanguíneo e liberar oxigênio para o cérebro, coração e músculo esquelético, que são essenciais para a resposta de luta ou fuga, em detrimento de outros sistemas orgânicos.

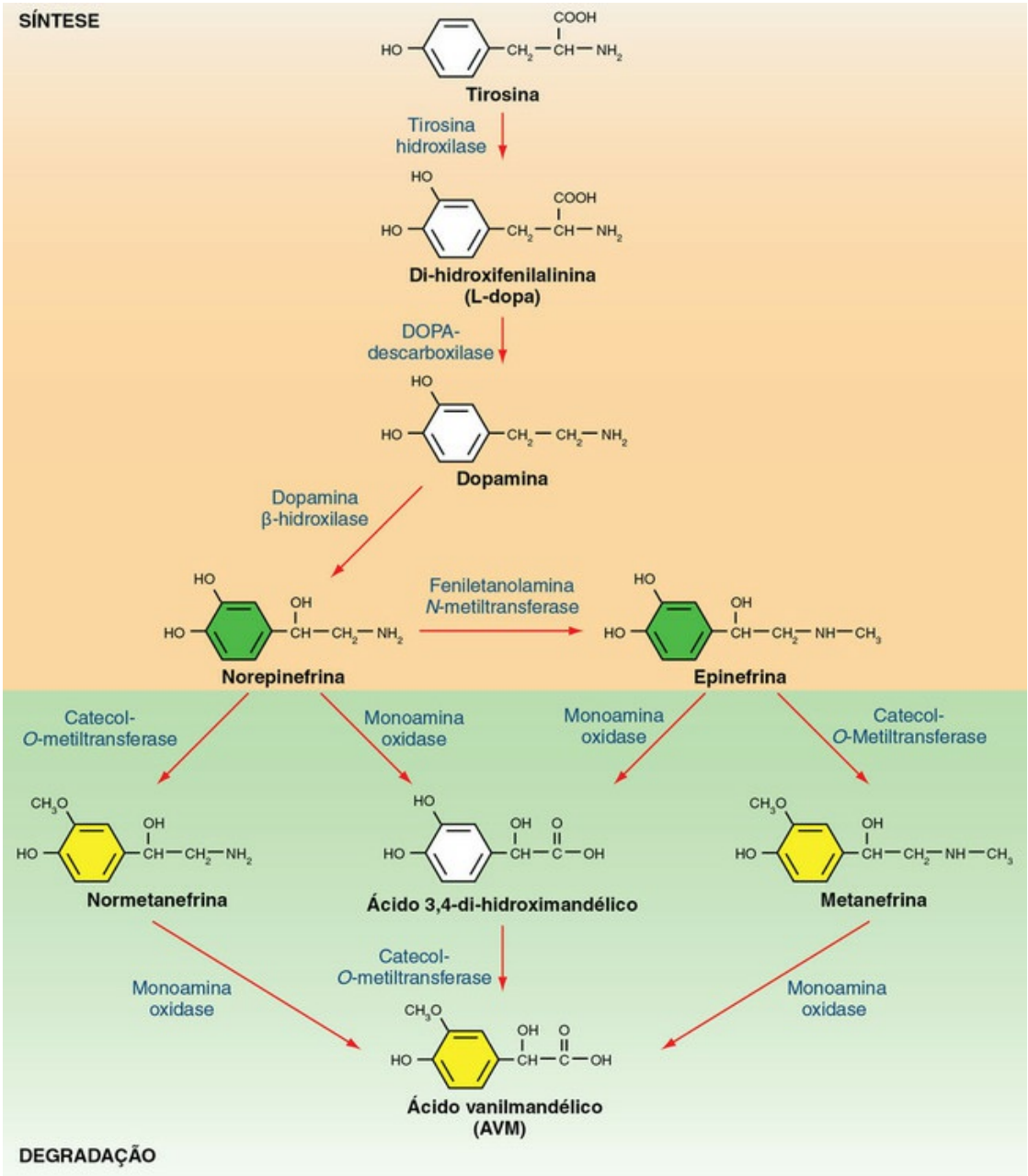


FIGURA 41-6 Biossíntese e metabolismo das catecolaminas. As etapas da síntese estão sombreadas em *laranja*. As de degradação estão sombreadas em *verde-turquesa*. As principais catecolaminas são indicadas em *verde*, os principais metabólitos, em *amarelo*.

Clearance das Catecolaminas

As catecolaminas são compostos potentes e de curta duração, com uma meia-vida plasmática de cerca de 1 minuto. Sua presença nas sinapses e na circulação exibe firme regulação negativa por recaptação e degradação. As vias de degradação merecem uma discussão mais aprofundada, pois produzem os metabólitos comumente mensurados na avaliação bioquímica do feocromocitoma (ver mais adiante). A epinefrina e a norepinefrina são inativadas por uma ou ambas as enzimas monoamina oxidase (MAO) e catecol-*O*-metiltransferase (COMT; Fig. 41-6). A metilação inicial por COMT produz metanefrina e normetanefrina, que podem ser detectadas tanto no plasma quanto na urina. Seus níveis plasmáticos relativamente estáveis, que contrastam com as grandes flutuações observadas nos níveis plasmáticos de epinefrina e de norepinefrina, fazem com que metanefrina e normetanefrina sejam marcadores

diagnósticos interessantes.[3] A ação sequencial de MAO e COMT gera um produto final importante, o ácido vanilmandélico (AVM). Os metabólitos das catecolaminas são excretados pela urina, algumas vezes após a sulfonação ou a conjugação para ácido glicurônico no fígado.

Insuficiência adrenal

Tipos de Insuficiência Adrenal

Insuficiência Adrenal Primária (Doença de Addison)

Originalmente descrita em pacientes com destruição tuberculosa das glândulas adrenais, esta doença rara se apresenta com fraqueza, fadiga, anorexia, náuseas ou vômitos, perda de peso, hiperpigmentação, hipotensão e distúrbios eletrolíticos (hiponatremia e hipercalemia). Acredita-se que a hiperpigmentação seja causada por níveis elevados de POMC e que sua clivagem produza o hormônio estimulante de melanócito (α-MSH) que agora se acredita resultar de melanogênese induzida pelo ACTH.[4] A insuficiência hormonal causada por doença adrenal intrínseca surge de três mecanismos gerais – disgenesia/hipoplasia adrenal congênita, esteroidogênese defeituosa e destruição adrenal. Dessas, a destruição adrenal por causas autoimunes é a mais comum, seguida por adrenalite infecciosa (p. ex., tuberculosa, fúngica ou viral), substituição do tecido adrenal por tumor metastático, e hemorragia adrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen [SWF]). Esta última ocorre no contexto de septicemia causada por meningococos ou outros organismos e é mais comum em pacientes pediátricos e asplênicos.

Insuficiência Adrenal Secundária

A insuficiência adrenal secundária é um distúrbio relativamente comum, resultante da deficiência de ACTH e muitas vezes causada pela retirada de esteroides farmacológicos. Os pacientes que recebem doses altas suprafisiológicas de glicocorticoides (equivalentes a mais de 20 mg de prednisona diariamente; Tabela 41-1) por mais de 5 dias e aqueles que recebem baixas doses suprafisiológicas por mais de 3 semanas estão sob risco de supressão do eixo HPA. Do mesmo modo, o manejo cirúrgico da síndrome de Cushing (veja adiante) resulta em suspensão abrupta de glicocorticoides. A taxa de recuperação da supressão do eixo HPA varia de acordo com a duração e a gravidade do excesso de glicocorticoides prévio, e a necessidade de suplementação de glicocorticoides pode durar vários anos.[5] Outras causas menos comuns de insuficiência adrenal secundária incluem o pan-hipopituitarismo secundário à lesão neoplásica ou infiltrativa, doenças granulomatosas e hemorragia/infarto hipofisário. O infarto hipofisário pode ocorrer em casos de hemorragia puerperal grave (síndrome de Sheehan).

Tabela 41-1

Propriedades dos Glicocorticoides Endógenos e Fármacos Comumente Usados

COMPOSTO	[VO/IV*]	NOME COMERCIAL COMUM	POTÊNCIA RELATIVA	DOSE DIÁRIA FISIOLÓGICA (MG)	INTERVALO DE DOSAGEM
Cortisol = hidrocortisona	Ambas	Cortef (VO)	1×	20	8-12 h
		Solu-Cortef (IV)			
Cortisona	VO	—	0,8×	25	8-12 h
Prednisona	VO	—	4×	5	24 h
Prednisolona	O	—	4×	5	24 h
Metilprednisolona	Ambas	Medrol (VO)	5×	4	24 h
		Solu-Medrol (IV)			
Dexametasona [†]	Ambas	Decadron	25×	1	24 h

*Doses orais e intravenosas são semelhantes.

†Não apresenta reação cruzada com o ensaio de cortisol.

Insuficiência Adrenal em Pacientes Críticos

Estudos têm sugerido que os pacientes criticamente doentes com sepse ou síndrome da resposta

inflamatória sistêmica (SRIS) podem ser afetados por disfunção aguda reversível do eixo HPA. A incidência do distúrbio é aproximadamente de 30% em pacientes com doenças críticas, embora esse valor possa ser mais alto em indivíduos com choque séptico. Um aspecto que ainda precisa ser definido é se esses pacientes apresentam aumento da mortalidade devido à insuficiência adrenal. Os mecanismos propostos para a disfunção reversível do eixo HPA incluem a resistência adrenal ao ACTH e a redução da resposta de tecidos-alvo aos glicocorticoides. A suplementação de glicocorticoides em pacientes sépticos foi abordada por pelo menos 14 ensaios randomizados e controlados. Nesses estudos, parece haver uma relação inversa entre os benefícios de sobrevida e a dose de glicocorticoides, com as doses fisiológicas (*i.e.*, de reposição) produzindo um benefício de sobrevida relativa média de 1,33, ao passo que as doses altas suprafisiológicas são relacionadas com um prejuízo significativo. Embora os dados permaneçam controversos, evidências têm sugerido que os pacientes com choque séptico dependente de vasopressores podem se beneficiar de cursos de 5 a 7 dias de glicocorticoides na faixa de dose de 400 mg/dia ou menos de hidrocortisona ou equivalente.[6]

Crise Adrenal

A insuficiência adrenal aguda, ou crise adrenal, é uma condição potencialmente fatal que ocorre tipicamente em indivíduos com função adrenocortical limítrofe, que são submetidos a fatores fisiológicos estressantes agudos significativos, tais como infecção ou trauma. Perda completa e súbita da função adrenal, como ocorre com SWF e certos estados de hipercoagulabilidade, também pode se manifestar com crise adrenal. Os achados clínicos incluem choque, dor abdominal, febre, náuseas e vômitos, distúrbios eletrolíticos e, ocasionalmente, hipoglicemia. A deficiência de mineralocorticoides, resultando em uma incapacidade de manter o volume intravascular e o nível de sódio, é o mecanismo patogênico primário, embora a diminuição da resposta cardiovascular às catecolaminas secundária à deficiência de glicocorticoides também desempenhe um papel nesse mecanismo. O tratamento da crise adrenal envolve a ressuscitação com administração IV de grande volume (>2 litros) de solução salina isotônica e glicocorticoides na forma de hidrocortisona (100 mg IV a cada 6 a 8 horas) ou dexametasona (4 mg IV a cada 24 horas). A dexametasona tem ação prolongada e possui a vantagem de não interferir nos ensaios bioquímicos para a determinação da produção de glicocorticoides endógenos. Ironicamente, a reposição de mineralocorticoides não é uma prioridade precoce, pois os efeitos de retenção de sódio e de fluidos dos mineralocorticoides somente são observados vários dias após sua administração. O equilíbrio hidroeletrolítico pode ser conseguido rapidamente com infusão salina.

Diagnóstico e Tratamento

Diagnóstico

Assim como na maioria dos distúrbios endócrinos, o diagnóstico da insuficiência adrenal depende de o profissional estar atento e suspeitar da doença. As manifestações clínicas foram discutidas anteriormente. Os cirurgiões têm maior probabilidade de encontrar pacientes com insuficiência adrenal na unidade de terapia intensiva, nos serviços de trauma ou na sala cirúrgica, quando tratam de pacientes com doenças crônicas dependentes de esteroides. É necessário lançar mão dos testes de rotina e de provocação para confirmar o diagnóstico (Fig. 41-7). O primeiro passo é documentar a produção inadequada de cortisol, que pode ser feito por mensuração dos níveis matinais de cortisol no soro ou na saliva. Na maioria dos pacientes, uma concentração de cortisol sérico matinal maior que 15 µg/dL ou concentração salivar de cortisol matinal maior que 5,8 ng/mL efetivamente exclui a insuficiência adrenal. Os pacientes cujos níveis caem abaixo desses limiares devem ser submetidos a testes provocativos. Um teste de estimulação com administração de cosintropina em altas doses (250 µg) é realizado e seguido da medição dos níveis séricos de cortisol 30 a 60 minutos depois. Um teste positivo (*i.e.*, um nível de cortisol estimulado inferior a 18 µg/dL) é fortemente sugestivo de insuficiência adrenal. Após o diagnóstico de insuficiência adrenal ser feito, o nível de ACTH matinal é determinado para diferenciar insuficiência adrenal primária e secundária.

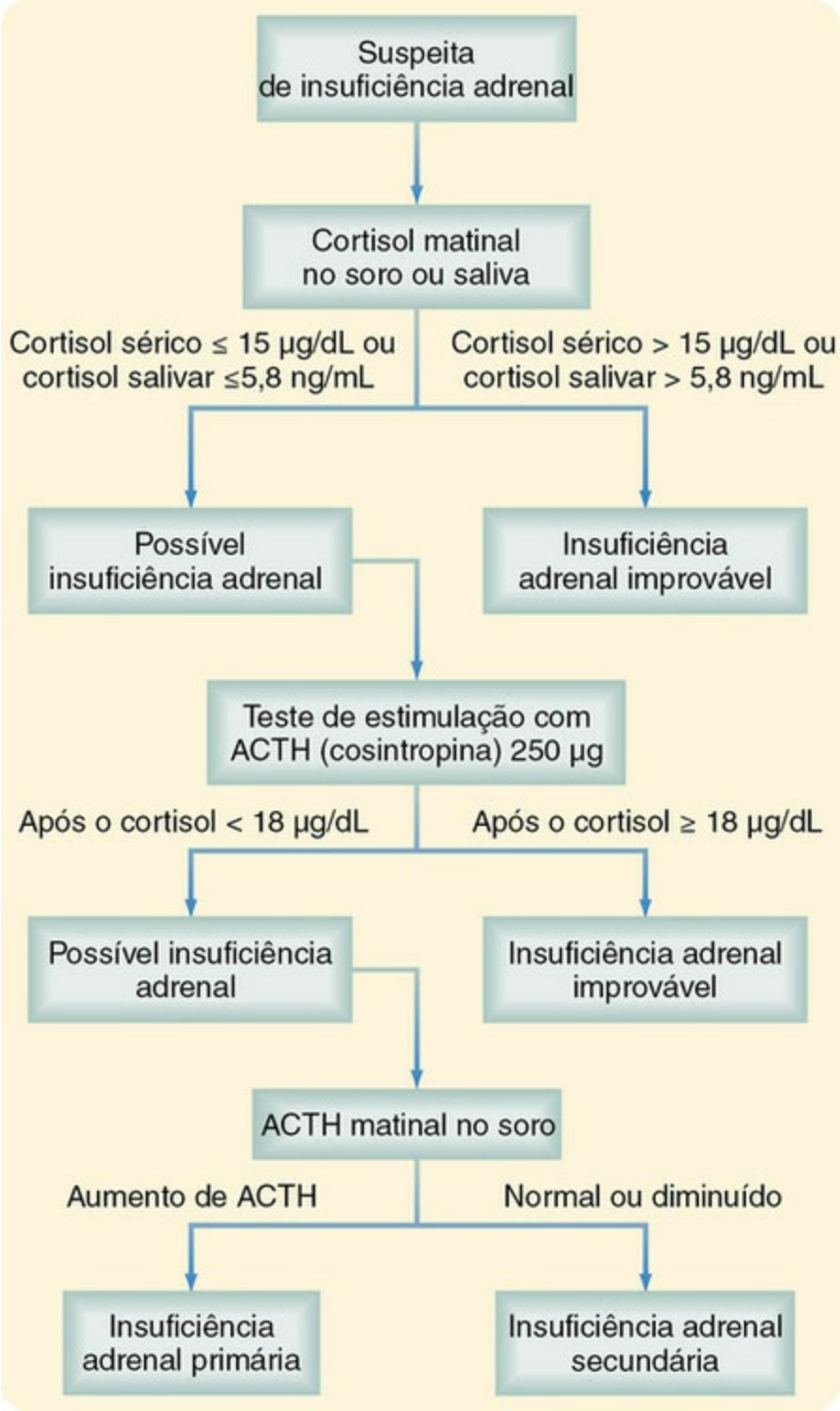


FIGURA 41-7 Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência adrenal. Avalia-se inicialmente a produção de cortisol pela sua mensuração matinal. Os pacientes com valores baixos ou limítrofes são submetidos a testes provocativos de estimulação com ACTH, medindo-se os níveis de cortisol sérico antes e 30 a 60 minutos após a administração de ACTH. A incapacidade de apresentar uma resposta adequada ao ACTH geralmente estabelece o diagnóstico de insuficiência adrenal. A causa de insuficiência adrenal é, então, pesquisada novamente, com a mensuração do ACTH matinal.

Tratamento

O tratamento da crise adrenal tem sido discutido. A meta da terapia de manutenção para a insuficiência adrenal crônica é repor os níveis fisiológicos de glicocorticoides e de mineralocorticoides. A produção diária de cortisol em adultos está na faixa de 10 a 20 mg, a qual pode ser substituída pela prednisona de longa duração, agente oralmente biodisponível, na dose de 5 mg/dia. A reposição clássica de mineralocorticoide consiste na administração de fludrocortisona 0,1 mg/dia. É necessário avaliar a necessidade de administrar doses crescentes de glicocorticoides durante os períodos de menor ou maior estresse fisiológico, tais como as infecções leves (estresse menor) e também traumatismos, infecções significativas, queimaduras ou operação eletiva (estresse maior).

Administração Perioperatória de Esteroides

As recomendações relacionadas à administração de glicocorticoides durante a operação eletiva são baseadas primariamente em estudos retrospectivos não controlados. A necessidade de doses suprafisiológicas de glicocorticoides nesses casos em geral tem sido superestimada. Os pacientes com insuficiência adrenal secundária, causada pelo tratamento crônico com glicocorticoides para condições autoimunes ou inflamatórias, têm um risco de 1% a 2% de crise hipotensiva sem cobertura glicocorticoide perioperatória. Para prevenir essa complicação rara mas extremamente prejudicial, os usuários crônicos de glicocorticoides devem receber pelo menos uma manutenção de sua dose usual de glicocorticoides durante todo o período perioperatório. Uma suplementação acima deste nível deve ser administrada em curtos períodos de acordo com as diretrizes listadas na Tabela 41-2.[7] Os pacientes submetidos à adrenalectomia unilateral devem apenas receber suplementação de glicocorticoides se o diagnóstico subjacente é a síndrome de Cushing.

Tabela 41-2

Regimes de Glicocorticoide Perioperatório para Pacientes com Insuficiência Adrenal Secundária*

GRAUS DE ESTRESSE CIRÚRGICO	EXEMPLOS	DOSE DIÁRIA DE GLICOCORTICOIDE
Baixo	Procedimentos sob anestesia local, a maioria dos procedimentos ambulatoriais, reparo de hérnia inguinal	Hidrocortisona, 25 mg ou equivalente
Moderado	Cirurgia abdominal, cirurgia vascular periférica ou ortopédica de rotina	Hidrocortisona, 50-75 mg ou equivalente
Alto	Ressecção de câncer gastrointestinal, "by pass" cardiopulmonar	Hidrocortisona, 100-150 mg ou equivalente

*Causada por uso crônico de esteroides farmacológicos.

Adaptada de Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. Ann Surg 219: 416 – 425, 1994.

Doenças do córtex adrenal

Hiperaldosteronismo Primário

Epidemiologia e Aspectos Clínicos

O hiperaldosteronismo primário, a liberação desregulada de aldosterona em excesso de uma ou ambas as glândulas adrenais, foi descrito primeiramente por Jerome Conn em 1954. O hiperaldosteronismo primário classicamente se apresenta com hipocalemia e hipertensão arterial resistente, embora estudos tenham revelado que a maioria dos pacientes pode ser normocalêmica, dependendo da população. A hipocalemia é provavelmente uma manifestação da doença grave ou em estágio tardio. A prevalência de hiperaldosteronismo primário tem sido foco de debates consideráveis. Acreditava-se que ele afetava aproximadamente 1% dos hipertensos. A aplicação generalizada da relação aldosterona-renina (veja adiante) como um teste de triagem em certos centros levou a relatos de uma prevalência de 10% a 40% de hiperaldosteronismo primário entre pacientes hipertensos.[8] Há certo consenso de que esses números mais

altos reflitam fortes tendências de encaminhamento e que a prevalência real em pacientes hipertensos não selecionados seja provavelmente de 7% ou menos. Sabe-se que o uso indiscriminado da relação aldosterona-renina para identificar pacientes com hiperaldosteronismo primário reduz significativamente a fração de pacientes com doença passível de tratamento com intervenção cirúrgica (aldosteronoma unilateral), embora haja um aumento do número absoluto de casos tratados cirurgicamente.[9]

A idade média no diagnóstico de hiperaldosteronismo primário é de aproximadamente 50 anos e a doença tem uma leve predileção pelos homens. A maioria dos pacientes é assintomática, embora aqueles com hipocalemia significativa possam queixar-se de cãibras musculares, fraqueza ou parestesia. Os pacientes tipicamente têm hipertensão de moderada a grave, que é refratária à terapia clínica. É comum que esses indivíduos façam uso de dois a quatro medicamentos anti-hipertensivos. É possível observar que uma boa resposta à espironolactona é considerada uma característica preditiva de boa resposta ao tratamento cirúrgico.

O hiperaldosteronismo primário é uma causa potencialmente curável de doença cardiovascular significativa. Um estudo comparando 124 indivíduos bioquimicamente confirmados com hiperaldosteronismo primário com controles hipertensos pareados por idade e pressão arterial sistólica revelou que o hiperaldosteronismo primário está associado com um risco significativamente aumentado de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, fibrilação atrial e hipertrofia ventricular esquerda.[10] Estes resultados corroboram as evidências existentes, indicando que as sequelas cardiovasculares adversas do hiperaldosteronismo primário são mais pronunciadas do que aquelas causadas pela elevação da pressão arterial isoladamente. A remoção bem-sucedida de um aldosteronoma leva à regressão de muitas dessas alterações fisiológicas adversas.

As causas mais comuns de hiperaldosteronismo primário são adenomas unilaterais produtores de aldosterona (aldosteronomas; Fig. 41-8) e a hiperplasia adrenal bilateral (também denominada *hiperaldosteronismo idiopático*; Tabela 41-3). No passado, o aldosteronoma estava presente em mais de 60% dos casos, mas esse valor vem diminuindo substancialmente à medida que uma triagem não seletiva com a razão aldosterona-renina tem sido aplicada. Esse fenômeno pode refletir uma intensificação na detecção da hiperplasia, que se caracteriza por anormalidades bioquímicas mais leves do que as que ocorrem com o aldosteronoma.

Tabela 41-3

Causas de Hiperaldosteronismo Primário (%)*

	Triagem	
CAUSA	SELETIVA	NÃO SELETIVA
Adenoma produtor de aldosterona	60	30
Hiperplasia adrenal bilateral(hiperaldosteronismo idiopático)	35	65
Carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona	<1	<1
Hiperaldosteronismo familiar		
Tipo 1 (aldosteronismo glicocorticoide- remediável)	<1	<1
Tipo 2 (aldosteronismo glicocorticoide-não remediável)	<1	<1

*Os índices de patologias específicas são altamente dependentes do padrão de triagem (seletiva *versus* não seletiva).

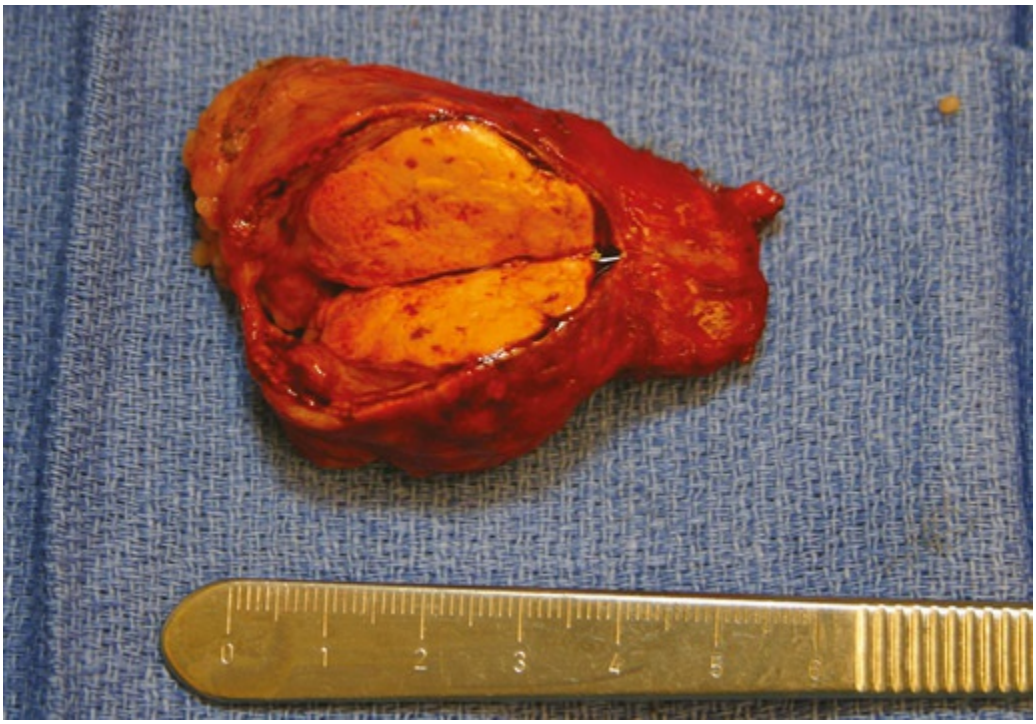
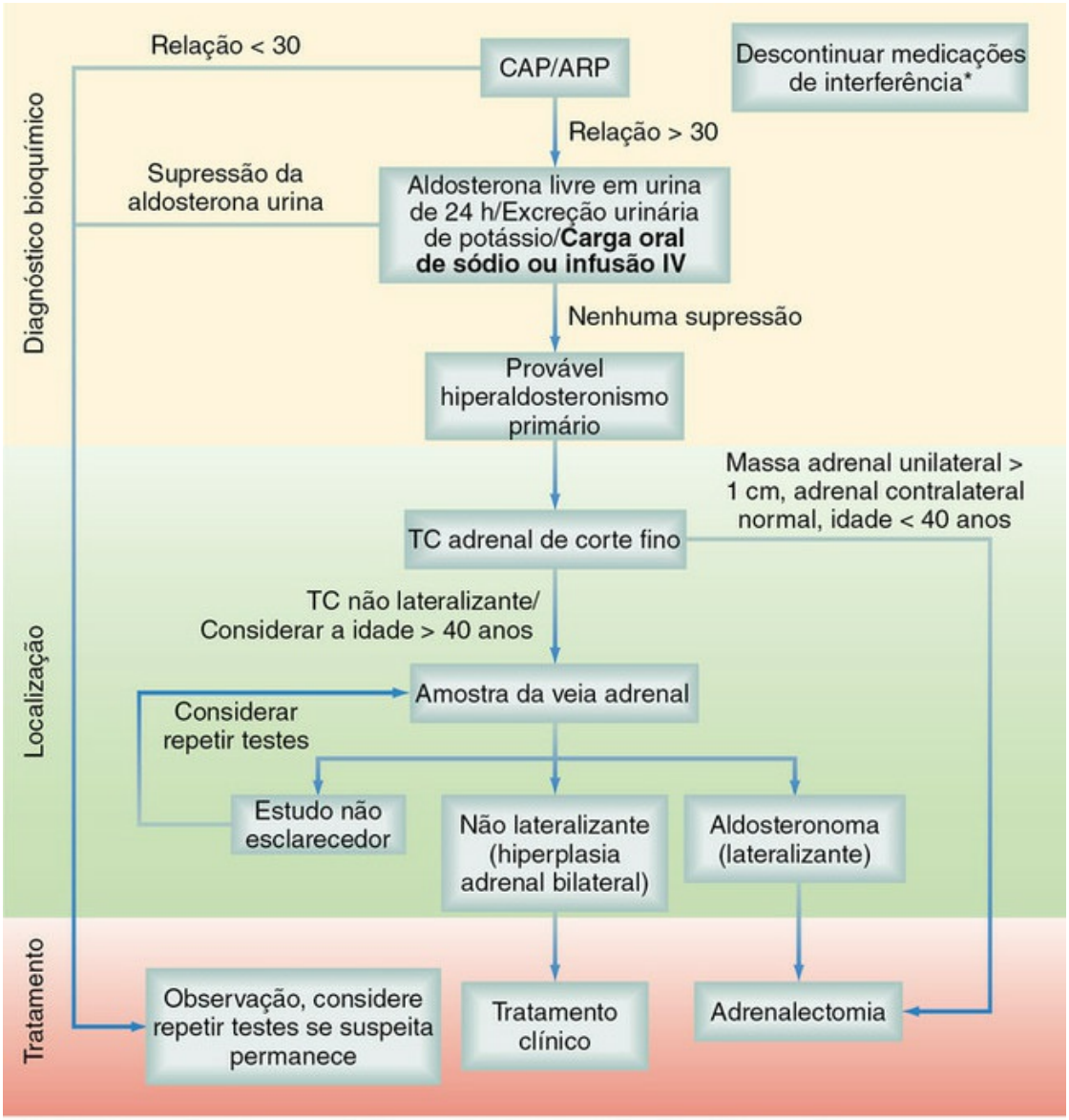


FIGURA 41-8 Aldosteronoma da cor amarelo-canário característica.

Diagnóstico e Localização

Diagnóstico Bioquímico

A meta dos testes diagnósticos é identificar e determinar a lateralidade dos aldosteronomas. Existe um consenso relativo de que a triagem bioquímica deveria ser realizada em todos os pacientes com hipertensão e com hipocalemia de origem indeterminada, bem como naqueles com hipertensão suficientemente resistente à terapia clínica, para garantir a pesquisa de hipertensão secundária. Para estabelecer o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, o passo inicial é a determinação da relação da concentração plasmática de aldosterona à atividade de renina plasmática (expressa aqui como ng/dL dividido por ng/[mL • h]; Fig. 41-9). Este teste deve ser realizado após a descontinuação de medicamentos interferentes, como espironolactona, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), diuréticos e bloqueadroes β-adrenérgicos. Valores de corte variáveis são encontrados na literatura, mas um valor de corte de 30 tem uma sensibilidade de aproximadamente 90%.[11] Um subgrupo de pacientes com hipertensão essencial terá níveis mais baixos de renina, que podem resultar em elevações falsas na relação aldosterona-renina. Assim, a inclusão de uma concentração absoluta de aldosterona superior a 15 mg/dL aumenta a especificidade da triagem inicial. Pacientes com teste positivo e com menos de 30 anos de idade são triados por testes genéticos para aldosteronismo passível de tratamento com glicocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo 1), especialmente se apresentam uma história familiar de hipertensão de início precoce. Essa rara condição autossômica dominante resulta em regulação anormal da síntese de aldosterona pelo ACTH e pode ser tratada clinicamente.



*Incluindo espironolactona, inibidores da ECA, diuréticos, betabloqueadores.

FIGURA 41-9 Algoritmo para diagnóstico, localização e tratamento do hiperaldosteronismo primário. A triagem inicial é feita com a determinação da relação ARP/CAP, seguida por testes confirmatórios com carga de sódio. Após o diagnóstico bioquímico ter sido confirmado, tenta-se a localização não invasiva por TC. Os pacientes com evidências nítidas de uma anormalidade unilateral à TC têm indicação para adrenalectomia, com uma taxa de cura superior a 90%. A ASVSP é realizada em pacientes com achados tomográficos duvidosos e em pacientes idosos, especialmente naqueles com mais de 60 anos, porque os adenomas corticais não funcionais são encontrados em 4% ou mais dessa população e podem causar localização tomográfica falso-positiva. CAP, concentração de aldosterona plasmática, em ng/dL; ARP, atividade de renina plasmática, ng /(mL • hr).

Os testes bioquímicos confirmatórios têm por objetivo demonstrar níveis inadequadamente elevados (não suprimíveis) de aldosterona pela criação de uma condição de hipervolemia/excesso de sódio. Isso é feito com uma carga de salina IV (2 a 3 litros de solução salina isotônica, administrados ao longo de 4 a 6 horas, seguidos pela mensuração da aldosterona plasmática) ou uma carga de sal oral (200 mEq = 5.000 mg de sódio diários durante 3 dias, seguidos pela mensuração da excreção de aldosterona na urina de 24

horas). Alguns centros administram fludrocortisona em altas doses (0,1 mg, a cada 6 horas) durante a carga de sal oral, para aumentar a especificidade do teste de supressão, mas esse método não foi adotado universalmente.

Localização

Após o diagnóstico ter sido confirmado, é feita a localização com imagem, coleta seletiva de sangue venoso e, algumas vezes, exames funcionais de imagem. O fato de que a maioria dos aldosteronomas é menor que 15 mm na maior dimensão implica alguns desafios à localização. A tomografia computadorizada (TC) adrenal com cortes finos (3 mm) é o teste de localização inicial preferido (Fig. 41-10).

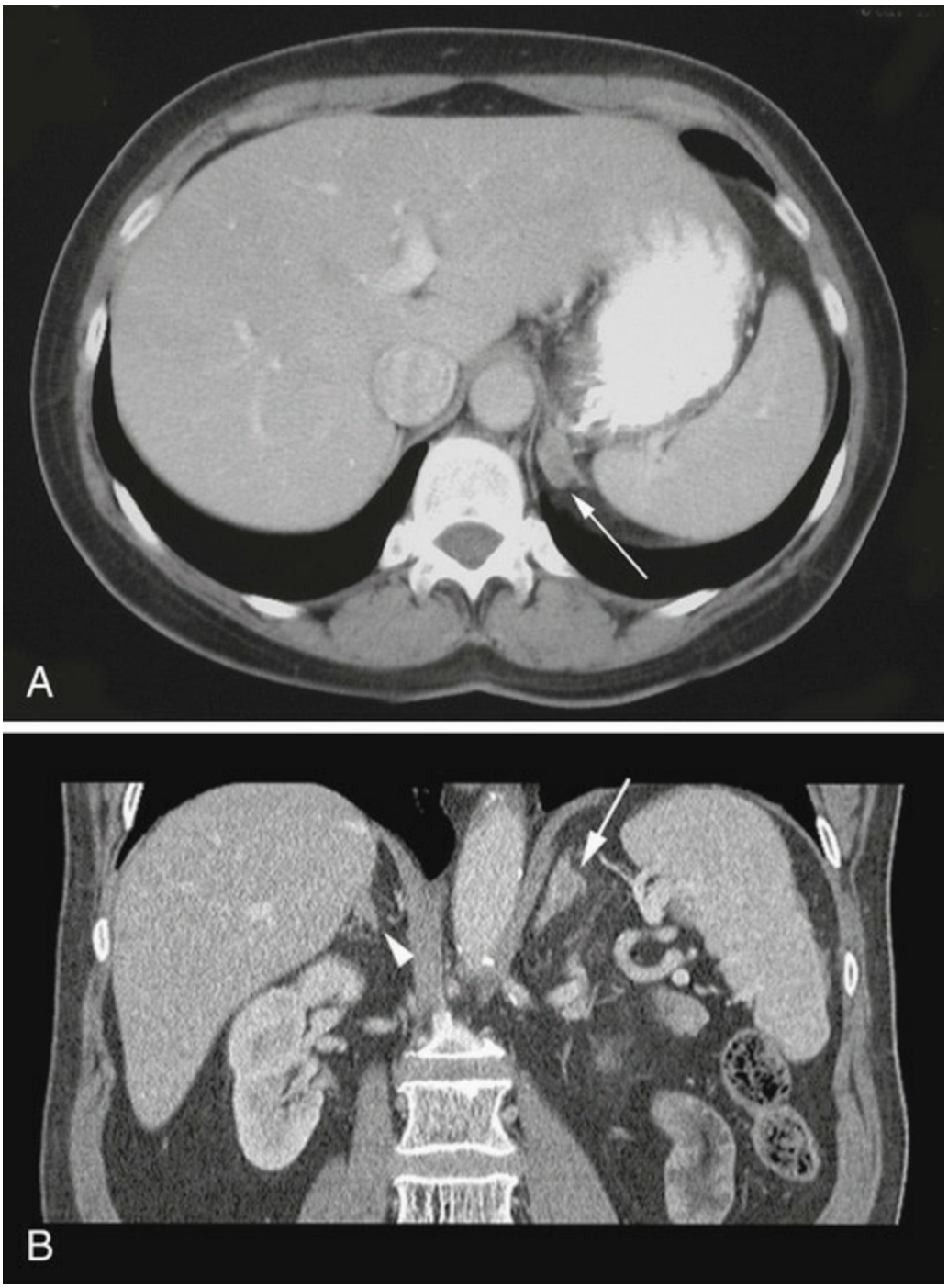


FIGURA 41-10 Presença do aldosteronoma nas imagens anatômicas. **A,** TC contrastada na fase venosa, demonstrando um aldosteronoma esquerdo com 2 cm (*seta*). **B,** TC coronal na fase arterial tardia, demonstrando um aldosteronoma esquerdo com 1,7 cm (*seta*) e uma glândula adrenal direita normal (*ponta de seta*).

O passo seguinte no algoritmo de localização é a amostra de sangue venoso adrenal (ASVSP) seletiva. Este teste se baseia na medição simultânea de níveis de cortisol e aldosterona na circulação periférica e veias adrenais esquerda e direita (Fig. 41-11). Uma elevação superior a cinco vezes na concentração de cortisol em uma amostra, em relação ao sangue periférico, é indicativa de cateterismo bem-sucedido da veia adrenal (controle positivo). A lateralização é indicada por uma relação desequilibrada de aldosterona-cortisol nas amostras obtidas nas veias adrenais esquerda e direita, com a taxa de um lado sendo quatro vezes maior que a do outro para identificar a glândula responsável. Há considerável controvérsia sobre quais pacientes devem ser submetidos a ASVSP, um procedimento invasivo com uma taxa de sucesso

técnico de 90% em mãos experientes. Existe um consenso de que a ASVSP deve ser utilizada em todos os casos nos quais o diagnóstico bioquímico de hiperaldosteronismo primário foi confirmado e a TC adrenal com cortes finos não revele anormalidades uni ou bilaterais. Dos pacientes remanescentes que tenham uma massa unilateral à TC, uma fração pequena, mas que não pode ser considerada insignificante (2% a 10%), irá apresentar uma localização falso-positiva e o hiperaldosteronismo persistirá após uma adrenalectomia unilateral. Nesses pacientes, a massa adrenal representa um adenoma cortical não funcionante e o diagnóstico subjacente correto é um microaldosteronoma contralateral ou uma hiperplasia adrenal bilateral, sendo esta última não passível de tratamento cirúrgico.

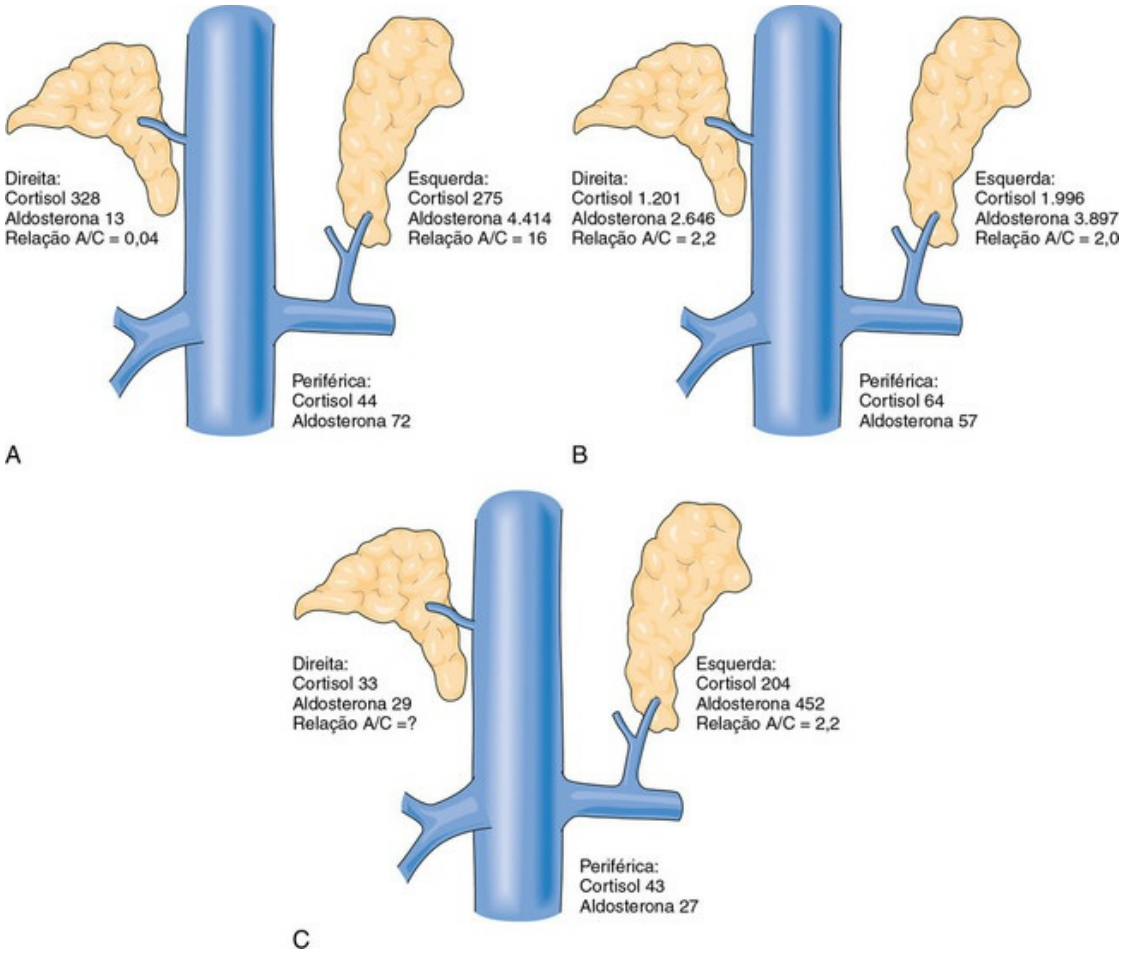


FIGURA 41-11 Possíveis resultados da ASVSP no hiperaldosteronismo primário. O nível de aldosterona é expresso em ng/dL, do cortisol, em µg/dL. **A,** Estudo bem-sucedido, indicando fortemente a lateralização para a adrenal esquerda. **B,** Estudo bem-sucedido, sem lateralização. Estimulação com ACTH promoveu altos níveis de cortisol na veia adrenal. **C,** Falha no estudo. A veia adrenal direita não foi cateterizada.

Como os pacientes de 40 anos ou mais velhos são os mais suscetíveis de possuir adenomas corticais adrenais não funcionantes, alguns têm defendido ASVSP em todos os pacientes mais idosos[12] e outros pesquisadores recomendam a aplicação universal desse teste na investigação de hiperaldosteronismo primário.[13] A nossa prática tem sido realizar ASVSP seletivamente. Os pacientes que apresentam uma massa cortical adrenal unilateral maior que 1 cm de diâmetro e uma glândula adrenal contralateral normal na TC deverão ser submetidos à adrenalectomia, enquanto aqueles sem localização definitiva pela TC devem realizar a ASVSP. Esta estratégia resultou em taxas de cura superiores a 95%.[14]

Em termos práticos, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes avaliados para hiperaldosteronismo

primário são submetidos a ASVSP quando ela é utilizada para selecionar pacientes. A utilidade do teste é limitada pela sua baixa taxa de sucesso na maioria dos relatos (40% a 80%), cuja principal razão é o insucesso na caterização da veia adrenal direita. Entretanto, uma informação lateralizante suficiente pode ser fornecida durante a ASVSP para orientar o tratamento cirúrgico, mesmo quando o estudo não é seletivo bilateralmente.[15]

Manejo Cirúrgico e Resultados

A adrenalectomia laparoscópica é o procedimento preferido para o tratamento do aldosteronoma e para a maioria dos outros tumores adrenais.[16] A cura do hiperaldosteronismo primário é definida por critérios clínicos e bioquímicos. Já nas primeiras 24 horas após uma operação bem-sucedida, observam-se reduções na pressão arterial, na necessidade de medicação anti-hipertensiva e nos níveis plasmáticos/urinários de aldosterona, bem como a resolução da hipocalemia (se previamente presente). As taxas de cura globais variam de 75% a 95% em centros de subespecialidade, dependendo dos critérios específicos que forem utilizados para a definição de cura. Em geral, em mais de 80% dos pacientes pode-se esperar a normalização da pressão arterial ou uma redução significativa na necessidade de medicação anti-hipertensiva (em geral, de três a quatro medicamentos para apenas um). Em alguns pacientes, dependendo do grau de sobrecarga de sódio pré-operatório, a pressão arterial pode levar várias semanas para apresentar uma redução. Nossa conduta é suspender a administração de toda a medicação anti-hipertensiva imediatamente após a intervenção cirúrgica, com exceção dos betabloqueadores e clonidina, que devem ser reduzidos gradualmente para evitar um fenômeno de rebote. Em pacientes que continuam hipertensos no período inicial, as medicações podem ser reintroduzidas temporariamente, conforme a necessidade, até que a pressão arterial alcance gradualmente um novo equilíbrio, com o passar do tempo.

Um subgrupo de pacientes com certas características pré- operatórias exibem benefício reduzido do tratamento cirúrgico e continuam a necessitar de medicamentos anti-hipertensivos após a operação: homens com mais de 45 anos, histórico familiar de hipertensão, hipertensão de longa duração e ausência de resposta à espironolactona. Estes indicam um componente de hipertensão essencial e, em alguns casos, alterações cardiovasculares irreversíveis causadas pela doença crônica. Com base nessas características, os pacientes devem ter conhecimento sobre o quanto que eles devem esperar de ganho da cirurgia.

Síndrome de Cushing

Epidemiologia e Aspectos Clínicos

As características clínicas do excesso de glicocorticoides foram documentadas primeiramente por Harvey Cushing, em 1912. O pesquisador descreveu uma mulher jovem, de “aparência singular”, na qual houve o desenvolvimento de obesidade, hirsutismo, amenorreia, facilidade de formação de hematomas e fraqueza muscular extrema. O principal diagnóstico diferencial a ser considerado ao avaliar pacientes com síndrome de Cushing é a obesidade, uma condição cada vez mais comum. Um subconjunto de sinais e sintomas, incluindo facilidade de formação de hematomas, fraqueza muscular, hipertensão, pletora (uma aparência facial avermelhada, causada por adelgaçamento da pele) e hirsutismo, pode permitir a diferenciação entre a síndrome de Cushing e a obesidade com base nas características clínicas (Fig. 41-12). A causa mais comum de síndrome de Cushing é o uso de glicocorticoides farmacológicos para o tratamento de distúrbios inflamatórios. A síndrome de Cushing endógena é rara, afetando cinco a 10 indivíduos em um milhão. Desses, a maioria (75%) terá doença de Cushing – ou seja, excesso de glicocorticoides causado por adenoma hipofisário com hipersecreção-ACTH. O restante será dividido entre síndrome de Cushing adrenal primária (15%) e síndrome de ACTH ectópico (<10%), esse último geralmente decorrente de tumores neuroendócrinos ou malignidades broncogênicas que surgem no tórax.

FIGURA 41-12 Manifestações clínicas da síndrome de Cushing. **A,** Face de lua, pletora e excesso de gordura supraclavicular em uma mulher. **B,** Giba de búfalo em uma mulher. **C,** Estrias abdominais púrpuricas

A síndrome de Cushing é uma doença letal. Os desequilíbrios fisiológicos resultantes do excesso de glicocorticoides, incluindo a hipertensão (presente em >70% dos casos), a hiperglicemia e, em uma etapa final, a obesidade truncal, levam a uma taxa de mortalidade cinco vezes maior, principalmente secundária a complicações cardiovasculares.[17] Assim, todos os esforços necessários precisam ser feitos para identificar e tratar adequadamente os pacientes com síndrome de Cushing.

Diagnóstico Bioquímico e Localização

O diagnóstico da síndrome de Cushing é dependente da demonstração de secreção inadequada de cortisol ou da perda do *feedback* fisiológico negativo. Normalmente, a liberação de cortisol segue um ritmo circadiano previsível, chegando ao máximo em aproximadamente 1 hora após o despertar e atingindo um nadir por volta da meia-noite. Assim, a secreção inadequada de cortisol pode ser detectada por uma liberação elevada de cortisol por um período de 24 horas ou por um nível mais alto do que o esperado à noite. Tradicionalmente, a falta de *feedback* negativo é avaliada pelo teste de supressão de dexametasona e por outros tipos de testes de provocação, muitos dos quais são trabalhosos e requerem a hospitalização do paciente. O desenvolvimento do teste de dosagem de cortisol salivar tarde da noite passou a ser uma alternativa interessante e exequível para o teste de supressão.

Mais de 90% do cortisol circulante está ligado às proteínas plasmáticas. O cortisol livre pode ser detectado na urina e saliva, e a avaliação desses fluidos corporais forma a base de triagem bioquímica para a síndrome de Cushing (Fig. 41-13); a coleta de urina de 24 horas para medir o cortisol livre urinário deve ser realizada pelo menos duas vezes para a triagem inicial. Inequivocamente, os níveis elevados apontam para a necessidade de realizar mais testes imediatamente, para determinar a causa/subtipo da síndrome de Cushing (*i.e.*, causa adrenal primária *versus* causa hipofisária *versus* síndrome do ACTH ectópico). Os pacientes com níveis moderadamente elevados de cortisol na urina de 24 horas são submetidos a testes confirmatórios, com duas mensurações de cortisol no final da noite (hora de deitar). Um alto valor de

corte de 550 ng/mL tem uma sensibilidade de 93% e especificidade de 100%.[18]

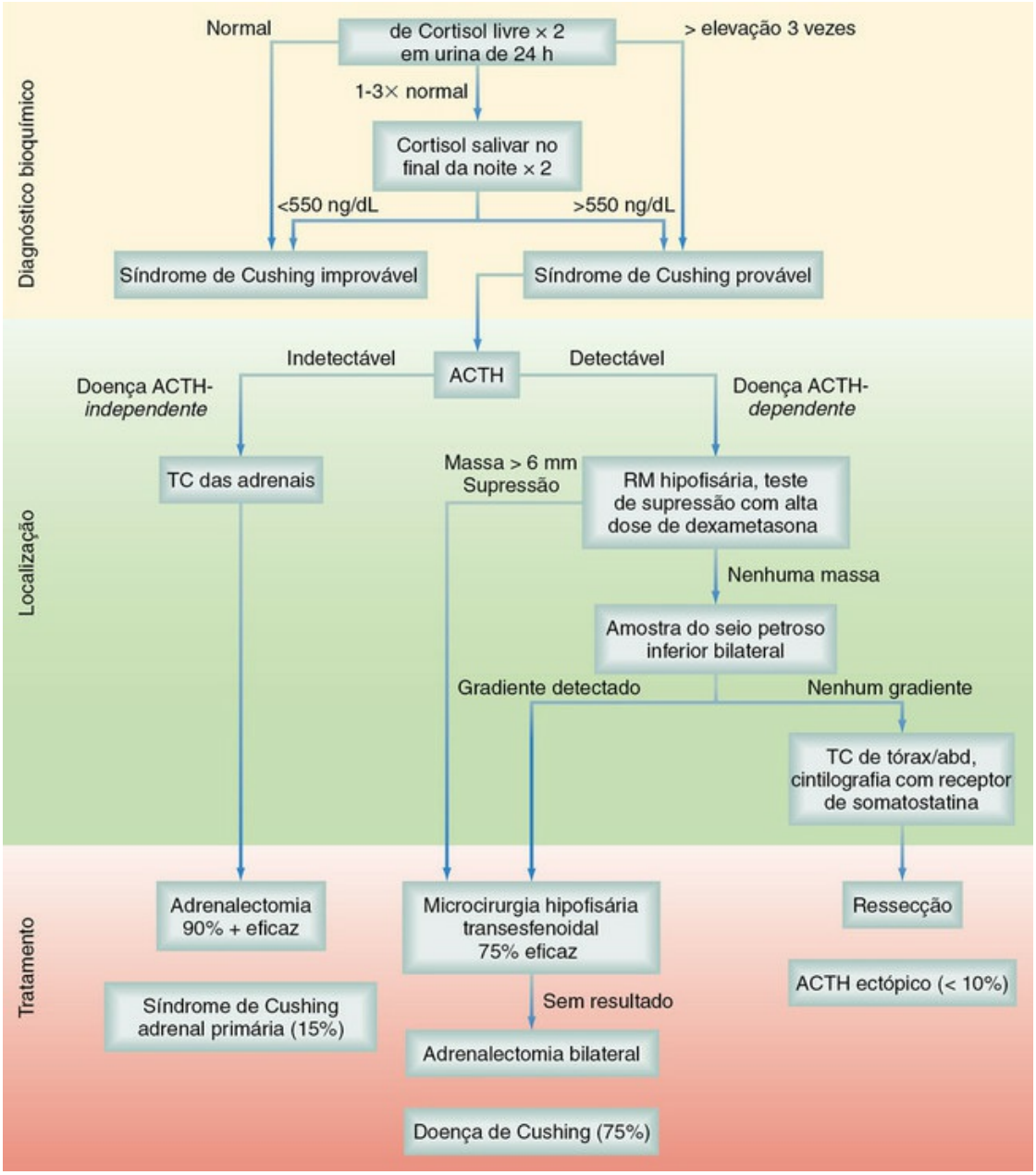


FIGURA 41-13 Algoritmo para diagnóstico, localização e tratamento da síndrome de Cushing endógena. Pode-se estabelecer o diagnóstico bioquímico na presença de níveis inequivocadamente elevados de cortisol livre na urina de 24 horas (uma elevação maior que três vezes) ou por níveis elevados de cortisol salivar no final da noite. Em sua maioria, os casos de síndrome de Cushing são causados por doença de Cushing (microadenoma corticotrófico hipofisário), na qual os níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estão elevados. Um nível indetectável de ACTH estabelece o diagnóstico de síndrome de Cushing independente de ACTH e aponta para a necessidade de realizar exames de imagens das adrenais. A adrenalectomia bilateral é considerada para pacientes com doença de Cushing não curados pela cirurgia transesfenoidal.

A síndrome de Cushing adrenal primária, também denominada *síndrome de Cushing independente de ACTH*, é causada pela produção autônoma de cortisol adrenal, sendo, portanto, geralmente associada a um nível de ACTH indetectável (<5 pg/mL) devido à inibição do *feedback*. A condição patológica subjacente é variável, sendo o adenoma adrenal solitário encontrado em aproximadamente 90% dos casos, o carcinoma adrenocortical, em menos de 10% e a hiperplasia macro ou micronodular bilateral, em menos de 1%. Quase todas essas lesões, exceto a hiperplasia micronodular, são detectadas pela TC.

O hipercortisolismo associado a níveis de ACTH normais ou elevados é indicativo de síndrome de Cushing dependente de ACTH, que é mais comumente causada por um microadenoma corticotrófico hipofisário (doença de Cushing). Na suspeita de síndrome de Cushing ACTH-dependente deve-se solicitar uma imagem hipofisária e aplicar o teste de supressão com dose alta de dexametasona – ou seja, em medição de cortisol de soro ou urina após a administração de 2 mg de dexametasona a cada 6 horas, por mais de 48 horas. A dexametasona é escolhida por não apresentar reação cruzada com os ensaios bioquímicos para o cortisol. Os adenomas corticotróficos são comumente suprimidos em resposta à administração de dexametasona em altas doses. Por outro lado, as fontes de ACTH ectópico apresentam uma ausência completa de inibição por *feedback*. Um pouco mais de 50% dos microadenomas corticotróficos são visíveis à ressonância magnética (RM) da hipófise. A detecção de uma massa hipofisária superior a 6 mm de diâmetro em um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH que seja suprimida com dexametasona em altas doses justifica a indicação de operação hipofisária.[19] Na ausência de uma massa demonstrável, o objetivo será a obtenção de uma amostra de ACTH do seio petroso inferior (IPSS, do inglês, *inferior petrosal sinus sampling*), bilateralmente, por estimulação do LCR. A demonstração de um gradiente de ACTH do centro para a periferia, em um exame realizado por um profissional experiente, é suficiente para diagnosticar a doença de Cushing. Na ausência de um gradiente nítido, estão indicadas a TC do tórax e abdome e, ocasionalmente, a cintilografia com receptor de somatostatina para identificar alguma fonte de ACTH ectópico.

Tratamento Cirúrgico e Resultados

Obviamente, a administração de glicocorticoides nos períodos peri e pós-operatório é essencial para o tratamento de pacientes com síndrome de Cushing. Em pacientes submetidos à adrenalectomia para síndrome de Cushing, esteroides com doses de estresse perioperatório são recomendados (p. ex., hidrocortisona, 100 mg IV a cada 8 horas por 24 horas). No cenário mais comum de ressecção de um adenoma de Cushing adrenal solitário, os esteroides podem em geral ser reduzidos gradualmente para níveis de reposição fisiológicos durante o curso de várias semanas. No entanto, em um subgrupo de pacientes com síndrome de Cushing de gravidade e duração mais longas ocorrerá supressão duradoura do eixo HPA, que necessita de suplementação de glicocorticoides por longos períodos, às vezes por mais de 1 ano.

O acompanhamento dos pacientes que foram submetidos à operação hipofisária para o tratamento da doença de Cushing é variável. Em alguns centros, os glicocorticoides são suspensos durante o período pós-operatório imediato, para promover uma janela durante a qual possa ser avaliada a remissão precoce.[20] Um nível de cortisol subnormal pela manhã, no primeiro ou segundo dia de pós-operatório, é indicativo de cura. Assim, a suplementação de glicocorticoides é iniciada e mantida geralmente pelo menos 6 meses até que o eixo HPA se recupere. Devido ao risco significativo de crise adrenal pós- operatória em pacientes com qualquer um dos subtipos de síndrome de Cushing, o uso de glicocorticoides, de maneira ideal, deve ser feito em conjunto com um endocrinologista experiente.

A adrenalectomia apresenta uma efetividade superior a 90% no tratamento da síndrome de Cushing adrenal primária. A remissão dos sintomas pode demorar meses ou anos,[21] e certos efeitos fisiológicos deletérios sobre a densidade óssea, composição corporal e inflamação são extremamente persistentes.[22,23] Falhas podem resultar da recorrência do tumor local e, ocasionalmente, distante no caso de doença maligna. A microcirurgia hipofisária para doença de Cushing, realizada através de uma abordagem transnasal transesfenoidal, tem uma taxa de sucesso de aproximadamente 90% em mãos experientes. As taxas de remissão podem ser melhoradas por reoperação ou por irradiação da hipófise, em pacientes cujos níveis basais de cortisol não tenham apresentado uma redução adequada após a operação inicial. A adrenalectomia laparoscópica bilateral deve ser considerada para pacientes nos quais a cirurgia da hipófise tenha falhado.[24]

Caso Especial: Síndrome de Cushing Subclínica

Usa-se o termo *síndrome de Cushing subclínica* para descrever pacientes com massas adrenais descobertas incidentalmente (veja "Massa Adrenal Descoberta Incidentalmente", mais adiante) que apresentam evidências bioquímicas de hipersecreção de cortisol, mas sem sinais ou sintomas evidentes de síndrome de Cushing. Essa entidade patológica ainda não está totalmente caracterizada em relação às suas consequências fisiológicas e à história natural. Ainda será preciso estabelecer certos parâmetros para o diagnóstico dessa síndrome, tais como os valores de corte para os testes bioquímicos e as diretrizes de avaliação objetiva para a presença ou ausência de características clínicas.

A tolerância diminuída à glicose, dislipidemia e hipertensão parecem ser mais prevalentes entre indivíduos com síndrome de Cushing subclínica em comparação com indivíduos normais. Entretanto, a adrenalectomia para esta entidade não demonstrou benefícios consistentes sobre a saúde, e a evolução para síndrome de Cushing franca ocorre em menos de 10% dos casos. Um recente estudo controlado randomizado comparando a cirurgia com observação em 45 pacientes com síndrome de Cushing subclínica observou uma resolução mais frequente de hipertensão no grupo tratado cirurgicamente.[25] No momento, os pacientes com hipercortisolismo subclínico devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de características metabólicas e cardiovasculares adversas, com a maioria dos especialistas concordando que a cirurgia deve ser realizada seletivamente nos pacientes com doença progressiva. No entanto, limiares bioquímicos mais baixos para o tratamento cirúrgico devem ser considerados em pacientes com tumores maiores (3 a 4 cm) e que aumentam de tamanho em estudos de imagens seriados.

Excesso de Esteroides Sexuais

Os tumores adrenais que causam características clínicas de excesso de esteroides sexuais são raros. A maioria destes tumores é virilizante (em oposição à feminilizante) e podem apresentar-se tardiamente em associação com uma neoplasia adrenal avançada. Virtualmente todos os tumores feminilizantes são malignos, enquanto aproximadamente um terço dos tumores virilizantes é maligno. Dos carcinomas adrenocorticais, 20% causam virilização, com a maioria destes casos ocorrendo em crianças. Um adicional de 24% dos carcinomas adrenocorticais exibirá características mistas da síndrome de Cushing e virilização.[26] Tumores virilizantes podem ser detectados bioquimicamente utilizando-se medidas de urina de 24 horas de testosterona, DHEA e DHEA-S. Embora a adrenalectomia laparoscópica continue sendo o procedimento preferido para a maioria dos tumores secretores de esteroides sexuais, a alta probabilidade de malignidade merece monitoração radiográfica e intraoperatória rigorosa de evidências de invasão e/ou metástase. A adrenalectomia aberta deve ser realizada para tumores malignos.

Carcinoma Adrenocortical

O carcinoma adrenocortical é um tumor raro, com uma incidência anual de aproximadamente 1 por milhão. Quase todos os casos ocorrem em pacientes com 40 a 50 anos, embora exista um pico menor de ocorrência entre crianças menores de 5 anos. Eles não demonstram predileção de gênero significativa. No momento da apresentação, os carcinomas adrenocorticais tendem a ser muito grandes (média de tamanho do tumor, 9 a 13 cm) e geralmente já ultrapassaram os limites da glândula adrenal.[27] Historicamente, em geral as taxas de sobrevida em 5 anos têm sido na faixa de 15% a 20%. Entre os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 40%, número que tem permanecido essencialmente inalterado ao longo das últimas duas décadas.[28] Um maior risco de morte está associado com o aumento da idade do paciente, tumores pouco diferenciados ou de alto grau, margens cirúrgicas positivas e a presença de metástases distantes. Mais de 50% dos carcinomas adrenocorticais são funcionais. A síndrome de Cushing é observada mais comumente, seguida por virilização. Primariamente, realiza-se a avaliação radiográfica por TC, que revela uma típica massa heterogênea, com margens irregulares ou indistintas, necrose central e invasão das estruturas adjacentes (Fig. 41-14). Podem ser encontradas metástases nos linfonodos, fígado e pulmões.

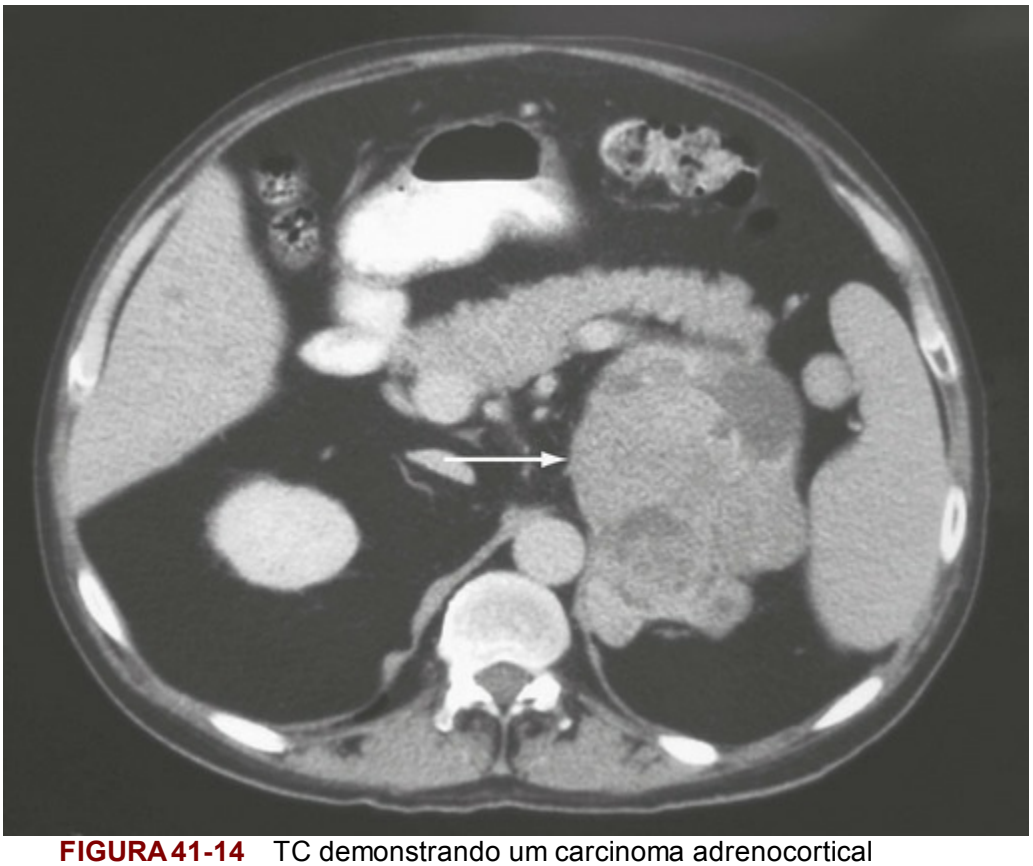


FIGURA 41-14 TC demonstrando um carcinoma adrenocortical esquerdo de 10 cm. Observe as áreas de necrose central (*seta*).

O tratamento do carcinoma adrenocortical é centrado na operação radical a céu aberto. A ressecção completa pode ser alcançada em até 70% dos pacientes tratados por mãos experientes. Isto frequentemente envolve a ressecção em bloco de órgãos adjacentes e/ou linfadenectomia regional. É preciso tomar um cuidado especial quando se lida com carcinomas adrenocorticais do lado direito maiores que 9 cm, pois algumas vezes observa-se a extensão direta do tumor para a veia cava inferior e para o coração direito. Os tumores com extensão vascular para serem ressecados necessitam de desvio cardiopulmonar para reduzir a probabilidade de embolização tumoral intraoperatória fatal.[29]

Os pacientes que são submetidos à ressecção incompleta dos carcinomas adrenocorticais têm expectativa de vida extremamente limitada (sobrevida média <1 ano). Mesmo aqueles submetidos à cirurgia bem-sucedida são propensos a desenvolver recorrência local e metástases, que normalmente ocorrem dentro de 2 anos. O principal agente quimioterápico para o tratamento do carcinoma adrenocortical é o mitotano (*o,p'*-DDD [1,1-dicloro-2-{*o*-clorofenil}-2-{*p*-clorofenil}etano], um derivado do inseticida DDT que atua como uma toxina adrenocortical direta. Utiliza-se o mitotano clinicamente tanto como um adjuvante da operação quanto como terapia primária, em indivíduos com doença metastática ou irressecável. Um estudo retrospectivo multinacional avaliando a eficácia do mitotano adjuvante após a cirurgia radical demonstrou uma melhora significativa na sobrevida livre de recorrência.[30] O uso de mitotano é limitado pela significativa toxicidade neurológica e gastrointestinal dose-dependente. O ensaio FIRM-ACT multinacional contínuo compara etoposide, doxorrubicina, cisplatina e mitotano com a estreptozotocina e mitotano em pacientes com carcinoma adrenocortical localmente avançado ou metastático, com a intenção de definir a combinação quimioterápica inicial padrão para esta doença. Vários outros estudos estão examinando agentes direcionados, como inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), agentes inibidores antiangiogênicos e inibidores da tirosina quinase de amplo espectro. Há também um interesse emergente na terapia individualizada com base na genômica e perfil de expressão dos tumores.[31]

Doenças da medula adrenal

Feocromocitoma

Epidemiologia e Aspectos Clínicos

O primeiro registro de feocromocitoma foi publicado em 1886 por Felix Frankel, que descreveu uma mulher jovem que sofria de crises intermitentes de palpitações, ansiedade, vertigens e cefaleia. A autópsia revelou tumores adrenais bilaterais que eram corados em marrom quando tratados com sais de cromo. Por causa da reação cromafim positiva característica, esses tumores adrenomedulares são denominados *feocromocitoma* (tumor de coloração pardacenta, do grego, *phaios*, fosco). O tratamento cirúrgico bem-sucedido do feocromocitoma foi inicialmente descrito em 1926 por César Roux e Charles Mayo.[35]

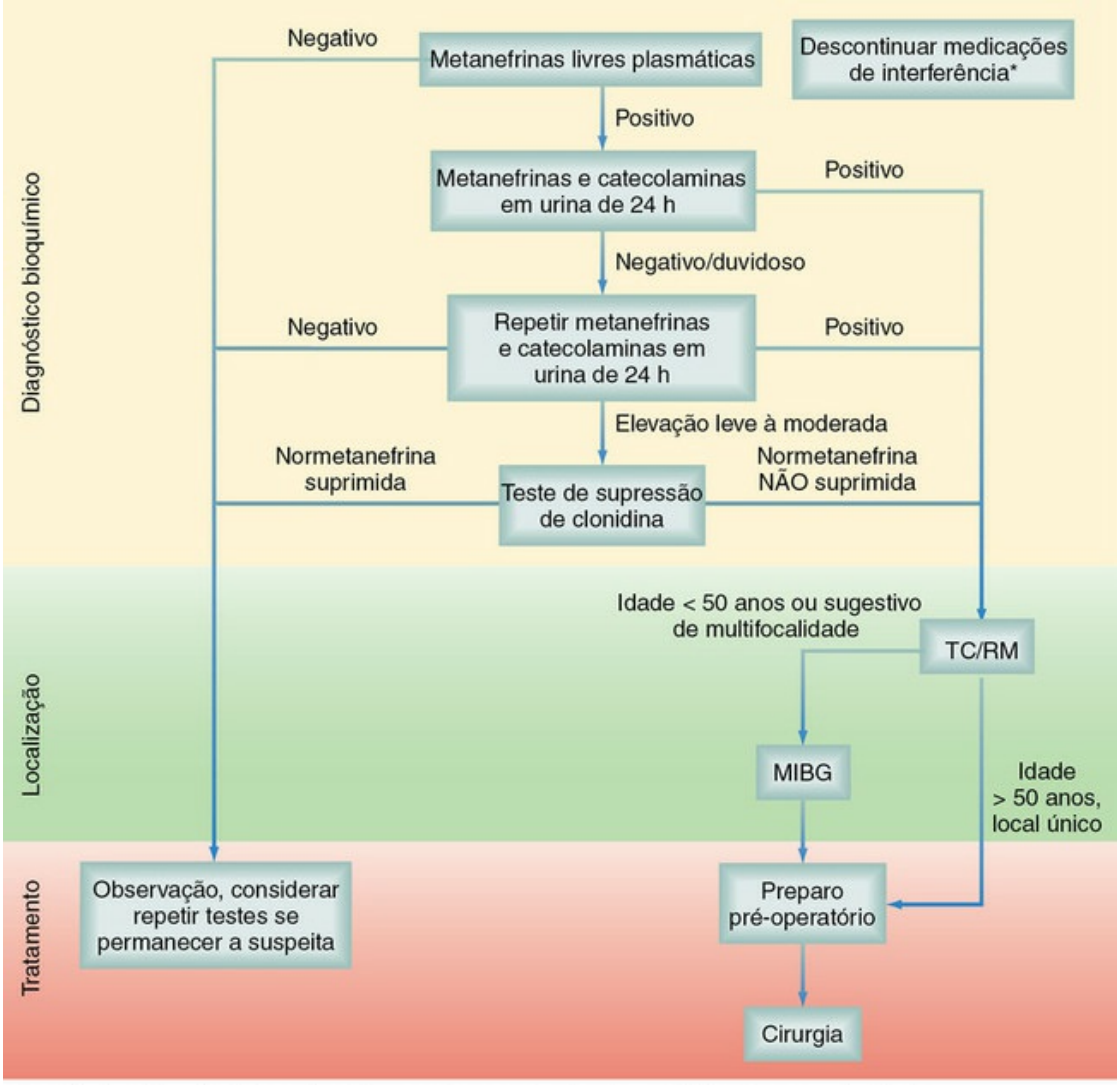
O feocromocitoma afeta aproximadamente 0,2% dos indivíduos hipertensos. Homens e mulheres são igualmente afetados. O pico de incidência nos casos esporádicos é entre as idades de 40 e 50 anos, enquanto nos casos familiares tendem a se manifestar mais cedo. Um subgrupo de pacientes apresenta a tríade clássica de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, embora quase todos os pacientes venham a apresentar pelo menos um desses sintomas. A hipertensão está presente em 90% dos casos e pode ser episódica ou sustentada. O principal desafio para a realização do diagnóstico de feocromocitoma surge do fato de que a hipertensão essencial é um achado comum e as características clínicas sugestivas de feocromocitoma são inespecíficas. De fato, apenas 0,5% dos pacientes com hipertensão e características sugestivas irá apresentar a doença. O diagnóstico diferencial de feocromocitoma é amplo, abrangendo diversos processos como hipertireoidismo, hipoglicemia, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, AVE, efeitos relacionados a drogas e transtorno do pânico. O feocromocitoma foi descrito como uma "bomba relógio biológica" devido a seus efeitos cardiovasculares potencialmente fatais, por causa dos compostos bioativos secretados por esse tumor. Assim, apesar dos desafios no diagnóstico, os clínicos também precisam fazer uma triagem rigorosa, a fim de detectar essa doença e determinar o tratamento adequado para os pacientes afetados.

Anteriormente, o feocromocitoma foi denominado o *tumor de 10%*, sugerindo que 10% são bilaterais, 10% são malignos, 10% são extra-adrenais e 10% são familiares. Novas descobertas sobre as bases genéticas do feocromocitoma têm desafiado esses velhos axiomas.

Diagnóstico Bioquímico e Localização

O diagnóstico bioquímico de feocromocitoma é baseado na detecção de níveis elevados de catecolaminas e seus metabólitos em fluidos corporais. As medições dos níveis desses compostos na urina de 24 horas têm sido a pedra angular dos testes bioquímicos e ainda são os testes mais confiáveis disponíveis. Em 2002, a dosagem de metanefrinas (não conjugadas) livres no plasma foi introduzida como uma ferramenta de triagem alternativa para feocromocitoma. O teste das metanefrinas plasmáticas livres apresenta uma sensibilidade extremamente elevada, de aproximadamente 99%, e, sendo um único exame de sangue, é mais conveniente do que o teste de urina de 24 horas. Entretanto, a especificidade do teste da dosagem de metanefrinas livres no plasma é de 89%, na melhor das hipóteses, com especificidades na maioria dos laboratórios próximas da faixa de 85% ou menos. Uma vez que o feocromocitoma é um diagnóstico raro e pesquisado em um amplo conjunto de indivíduos hipertensos, resultados falso-positivos do teste são um problema importante. Estima-se que os resultados falso- positivos superem resultados verdadeiro-positivos em até 30:1, quando a metanefrina livte plasmática é usada como ferramenta principal.[33]

Portanto, a principal utilidade do teste de dosagem das metanefrinas livres no plasma é excluir a presença de feocromocitoma, quando o teste é negativo (Fig. 41-15). Quando positivo, é necessário realizar um teste confirmatório, com determinação dos níveis de catecolaminas e de seus metabólicos na urina de 24 horas. Muitas substâncias e condições são capazes de confundir a interpretação desses testes, contribuindo mais ainda para o problema de resultados falso- positivos. Estes incluem simpaticomiméticos (presentes em muitos remédios), fenoxibenzamina (frequentemente iniciada quando a suspeita de feocromocitoma é levantada), acetaminofeno (que interfere com o ensaio de metanefrina plasmática livre), muitas substâncias psicotrópicas (principalmente os antidepressivos tricíclicos) e estimulantes físicos ou psicológicos. Os testes realizados durante os episódios de dor aguda, doenças críticas ou hospitalização de urgência podem ser enganosos. A presença de fatores de confusão é extremamente comum na população estudada, porque eles representam manifestações ou tratamentos de diagnósticos concorrentes. É evidente que, em condições ideais, os testes bioquímicos devem ser realizados quando o paciente estiver o mais livre possível de todos os fatores geradores de confusão.



*Inclui simpaticomiméticos, fenoxbenzamina, acetoaminofem e várias drogas psicotrópicas.

FIGURA 41-15 Algoritmo para o diagnóstico, localização e tratamento do feocromocitoma. O teste inicial das metanefrinas plasmáticas livres pode excluir efetivamente o diagnóstico, quando negativo. A coleta da urina de 24 horas para a dosagem de catecolaminas e de seus metabólitos é geralmente realizada duas vezes, com valores de corte de aproximadamente duas vezes o limite superior de normalidade sendo o critério para positividade (Tabela 41-4). O teste de supressão de clonidina pode ser usado em uma pequena parte dos pacientes nos quais o diagnóstico permanece incerto após o teste na urina. A localização com TC ou RM é feita após a confirmação bioquímica do diagnóstico, com cintilografia MIBG, realizada nos pacientes mais jovens e naqueles que estariam sob risco de doença multifocal. A fenoxibenzamina é administrada em doses crescentes antes da operação, por pelo menos 2 semanas.

A Tabela 41-4 apresenta as características técnicas dos testes de urina e plasma para dosagem das catecolaminas, juntamente com os valores de corte correspondentes. Os valores de corte para os testes com urina de 24 horas foram deliberadamente ajustados em valores mais altos, para maximizar a especificidade; de fato, esses valores são aproximadamente o dobro da faixa superior de referência de 95% da maioria dos laboratórios. Considera-se positivo o resultado de uma coleta de urina em que as catecolaminas totais ou qualquer fração isolada (epinefrina, norepinefrina, ou dopamina) estejam elevadas acima de seu ponto de corte. Esse entendimento mantém a especificidade alta e promove uma

sensibilidade aceitável, de 88%.[34] É importante observar que o teste leva em consideração o fato de que os feocromocitomas sintetizam e metabolizam catecolaminas e que os tumores podem possuir comportamentos secretores heterogêneos, dependendo de sua expressão relativa às enzimas de síntese e degradação (Fig. 41-6).

Tabela 41-4

Valores de Corte para o Diagnóstico Bioquímico de Feocromocitoma*

	Valor de Corte				
TESTE	MOL	G	DEFINIÇÕES	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
Metanefrina plasmática livre	0,3 nmol/litro	59 µg/L	Teste pareado, positivo se um ou ambos os valores estão elevados	99	85-89
Normetanefrina plasmática livre	0,6 nmol/litro	110 µg/L			
Metanefrinas urinárias totais	6,6 µmol/dia	1,3 mg/dia		71	99,6
Epinefrina urinária	191 nmol/dia	35 µg/dia		29	99,6
Norepinefrina urinária	1.005 nmol/dia	170 µg/dia		50	99,6
Dopamina urinária	4.571 nmol/dia	700 µg/dia		8	100
Metanefrinas e catecolaminas urinárias totais	–		Teste agrupado, positivo se qualquer um dos seguintes três valores urinários está elevado: metanefrinas totais, epinefrina, norepinefrina, dopamina	88	99
Ácido vanilmandélico	40 µmol/dia	7,9 mg/dia		64	95
Teste de supressão de Clonidina			Resultado positivo = nível elevado após clonidina e queda de menos de 40	96	100
Normetanefrina plasmática livre	0,61 nmol/L	112 µg/L			

*Quando são realizados duas vezes, os testes de urina de 24 horas para metanefrinas e catecolaminas urinárias totais (teste agrupado) são altamente sensíveis e altamente específicos.

Para a dosagem das catecolaminas e de seus metabólitos, duas coletas da urina de 24 horas são suficientes para fazer (ou excluir) o diagnóstico de feocromocitoma em quase todos os casos. O teste de supressão de clonidina, a medição dos níveis de normetanefrina plasmática livre após a administração oral de 0,3 mg de clonidina, pode ajudar a esclarecer os resultados equivocados do teste. A localização anatômica pode ser realizada por RM ou TC. A RM é ligeiramente mais sensível, mas a TC frequentemente fornece uma definição anatômica melhor para o planejamento cirúrgico (Fig. 41-16). A cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com com I^{131} ou I^{123} (MIBG; Fig. 41-17) deve ser realizada em pacientes selecionados, nos quais se suspeita de doença multifocal. O exame com MIBG é altamente específico para feocromocitoma, mas tem uma sensibilidade de somente 77% a 90%. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a PET-TC utilizando radionuclídeos novos como F^{18} -L-di-hidroxifenilalanina (F^{18}-DOPA; Fig. 41-16D) e dopamina F^{18} são altamente sensíveis e superiores ao exame MIBG na imagem do feocromocitoma.[35,36] Entretanto, a disponibilidade dessas técnicas permanece restrita a um pequeno número de centros acadêmicos em todo o mundo.

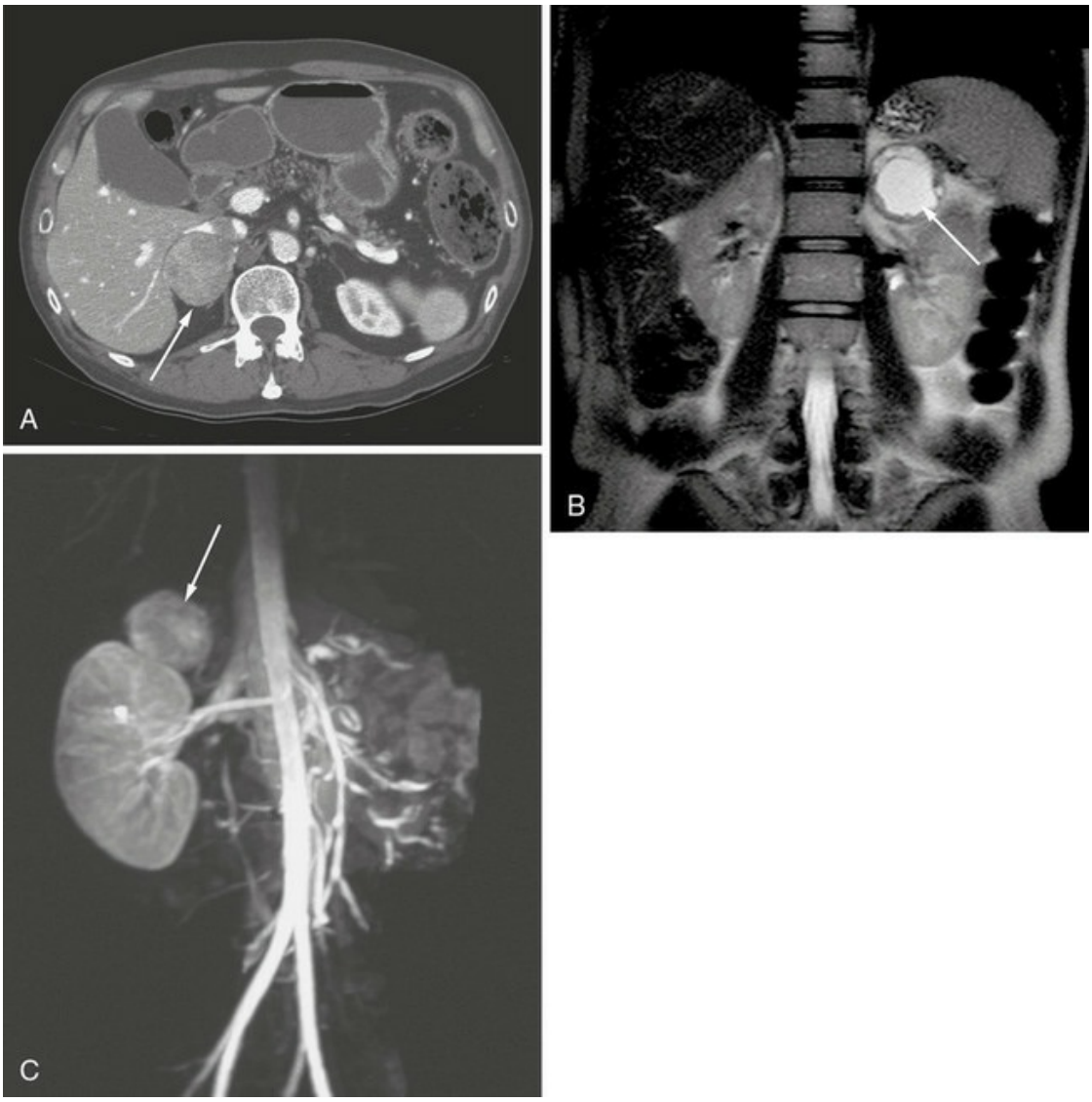


FIGURA 41-16 Feocromocitoma nas imagens anatômicas. **A,** TC com contraste na fase venosa, demonstrando a presença de um feocromocitoma adrenal direito (*seta*); a heterogeneidade da imagem da veia cava inferior representa o fluxo irregular do contraste e não um trombo ou invasão tumoral. **B,** RM ponderada em T2 coronal, demonstrando um feocromocitoma adrenal esquerdo, com alteração cística central (*seta*). **C**, Reconstrução angiográfica com RM oblíqua anterior esquerda demonstrando um feocromocitoma adrenal direito (*seta*).

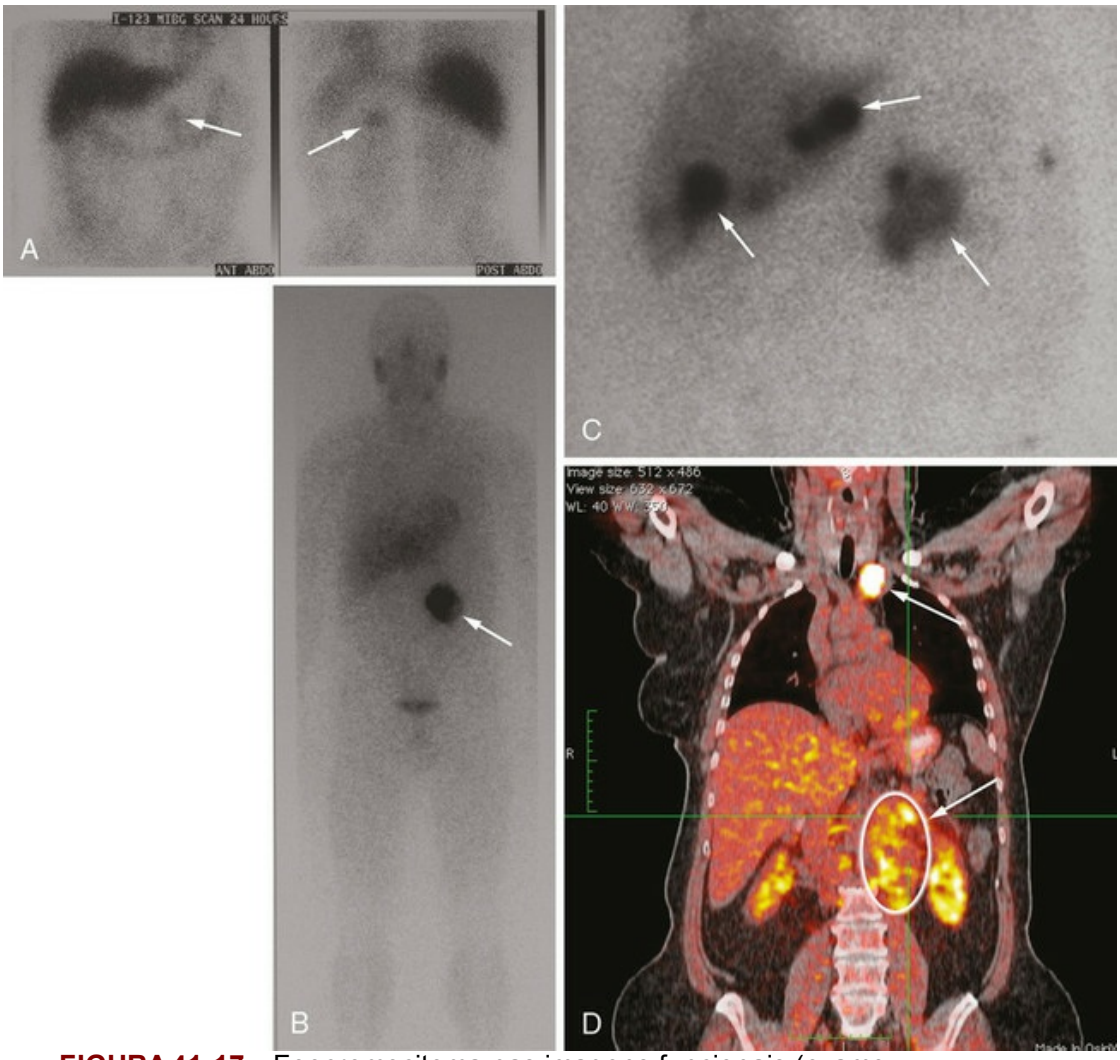


FIGURA 41-17 Feocromocitoma nas imagens funcionais (exame MIBG). **A,** Exame do abdome com MIBG-I^{123}, demonstrando um feocromocitoma adrenal esquerdo isolado (*setas*). Observa-se a captação fisiológica do radiotraçador no fígado, cólon direito e cólon transverso. **B,** Exame de corpo inteiro com MIBG-I^{131}, demonstrando um volumoso feocromocitoma extra adrenal para-aórtico esquerdo. Observa-se a captação fisiológica do radiotraçador no fígado, glândulas salivares e bexiga. **C,** Exame do abdome com MIBG-I^{131}, demonstrando feocromocitoma maligno com recorrência local no leito adrenal esquerdo e metástases hepáticas. **D,** DOPA-F^{18} PET-TC em paciente com feocromocitoma maligno multifocal. Observa-se captação difusa na região da glândula adrenal esquerda e região periaórtica esquerda, onde um tumor localmente invasivo foi encontrado na cirurgia (*seta*). Observa-se uma segunda área de captação intensa na região paratraqueal esquerda, onde foi encontrado um paraganglioma na bainha carotídea (*seta*). O paciente é um portador de mutação de *SDHB*.

Cuidados Pré-operatórios

Durante a primeira metade do século XX, a taxa de mortalidade perioperatória no tratamento do feocromocitoma variava de 26% a 50%. Atualmente, a taxa de mortalidade em centros mais especializados é de aproximadamente 1%. Essa melhora drástica pode ser creditada principalmente aos avanços na

farmacologia, fisiologia, anestesia e nos cuidados médicos perioperatórios. As alterações hemodinâmicas perioperatórias adversas mais comumente observadas no feocromocitoma são a hipertensão intraoperatória e a hipotensão pós-operatória. A hipertensão intraoperatória pode ser causada por estimulação da liberação de catecolaminas pelos agentes de indução anestésica, bem como pela manipulação direta do tumor. A hipotensão pós-operatória pode ser profunda. Ela resulta da hipovolemia decorrente do excesso de catecolaminas circulantes. A suspensão súbita desse estímulo após a remoção do tumor leva à vasodilatação arteriolar periférica, além de um aumento drástico na capacitância venosa, que, em conjunto, podem precipitar o colapso cardiovascular. Em seu relato anterior de uma série grande de casos bem-sucedidos, pesquisadores da Mayo Clinic descreveram o uso de bloqueio α-adrenérgico intraoperatório, seguido por uma intensa reposição de volume e pela administração de agonistas α-adrenérgicos no pós-operatório imediato.[37]

Os princípios dos cuidados perioperatórios contemporâneos continuam sendo praticamente os mesmos. Tão logo o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma seja confirmado, inicia-se o bloqueio α-adrenérgico para proteger contra a labilidade hemodinâmica. Nossa prática é começar com fenoxibenzamina 10 mg duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para cima, a cada 2 a 3 dias, até um máximo de 40 mg, três vezes ao dia, para alcançar a normalização da frequência cardíaca e da pressão arterial. O período de condicionamento pré- operatório deve durar pelo menos 2 semanas para permitir a reversão adequada da regulação negativa dos receptores α-adrenérgicos. Esse procedimento restaura a sensibilidade aos agentes vasopressores, que podem então ser usados para tratar o paciente no período pós- operatório. A fenoxibenzamina é um antagonista α-adrenérgico inespecífico, não competitivo (irreversível) e de ação prolongada (meia-vida de 24 horas). Embora seu uso seja associado aos efeitos colaterais de hipotensão postural e congestão nasal significativa, geralmente prefere-se a fenoxibenzamina, em detrimento dos agentes α-adrenérgicos seletivos, como a prazosina e a doxazosina. A congestão nasal realmente pode ser útil como um indicador do bloqueio adequado. Além disso, a fenoxibenzamina produz um α-bloqueio mais completo que outros agentes disponíveis e sua farmacocinética permite que os níveis séricos da droga sofram uma redução, paralelamente aos níveis pós-operatórios das catecolaminas.

Os betabloqueadores podem ser administrados após o adequado bloqueio alfa ter sido obtido para um subgrupo de pacientes com taquicardia persistente. Os betabloqueadores nunca devem ser o primeiro agente administrado, pois uma diminuição vasodilatadora periférica na estimulação de receptores beta resulta em tônus α-adrenérgico sem reação, que pode exacerbar a hipertensão. A expansão do volume pré-operatório com fluidos isotônicos era defendida no passado. Entretanto, em nossa experiência, essa necessidade é reduzida significativamente quando o bloqueio alfa pré-operatório agressivo é atingido, porque o aumento resultante na capacitância venosa restaura a normovolemia. A suspeita clínica de hipovolemia deve permanecer alta no período pós-operatório e os pacientes devem ser agressivamente reanimados se eles se tornam hipotensos ou oligúricos. Alguns pacientes podem necessitar de vasopressores após a remoção do tumor, principalmente se o bloqueio alfa pré-operatório tiver sido incompleto.

Tratamento Cirúrgico e Resultados

O tratamento cirúrgico bem-sucedido dos feocromocitomas depende de uma comunicação precisa entre o cirurgião e o anestesiologista. A monitoração hemodinâmica invasiva é necessária e o controle de líquidos deve ser meticuloso. A manipulação do tumor deve ser minimizada e a equipe anestésica deve estar preparada para administração intravenosa suplementar de alfa e betabloqueadores, bem como vasopressores, quando necessário.

A intervenção cirúrgica é curativa em mais de 90% dos casos de feocromocitoma. Embora esses tumores sejam muito vascularizados e tendam a aderir às estruturas adjacentes (Fig. 41-18), a maioria deles pode ser removida com sucesso usando-se uma abordagem laparoscópica. A ressecção por via laparoscópica é contraindicada quando as imagens pré-operatórias demonstram que o tumor é localmente invasivo. Os avanços na técnica cirúrgica resultaram em redução das taxas de complicação operatória. Especificamente, a exploração focada e guiada por imagem funcional substituiu a exploração adrenal bilateral e retroperitoneal, levando à diminuição da taxas de lesão de órgãos maciços. A maior série norte-americana sobre feocromocitoma, publicada em 2010, descreveu 108 operações, 90% delas laparoscópicas.[38] A taxa de morbidade perioperatória foi de 13% e não ocorreram mortes.

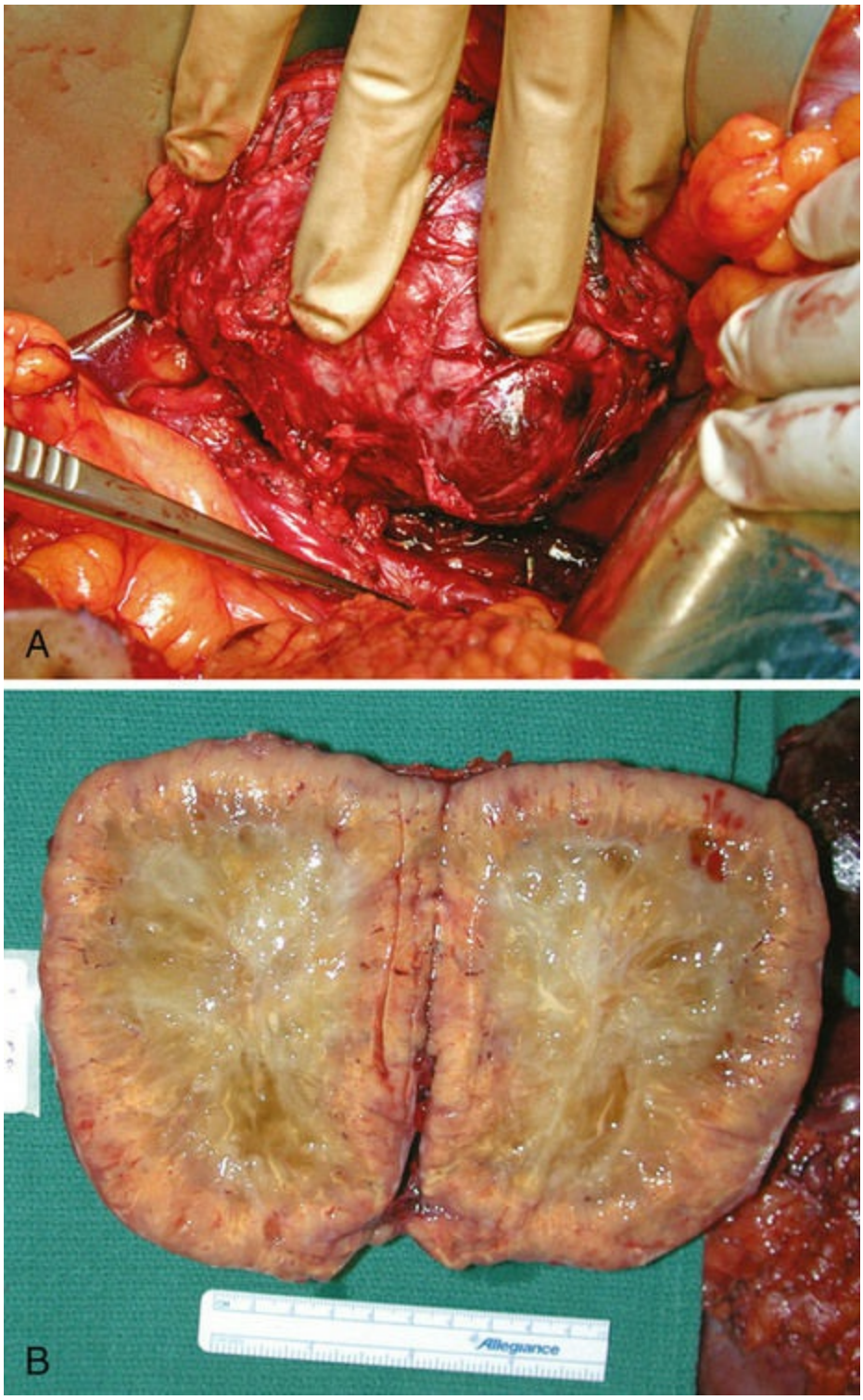


FIGURA 41-18 Característica macroscópica do feocromocitoma. **A,** Ressecção a céu aberto de um feocromocitoma extra-adrenal para-aórtico (representado na Fig. 41-17B) por uma abordagem infracólica. A cabeça do paciente está para a direita. O tumor está sendo luxado medialmente pela mão do cirurgião, para expor o ureter esquerdo, indicado pela pinça. **B,** Feocromocitoma adrenal esquerdo. (**A**, Cortesia do Dr. Stan Sidhu.)

Genética Molecular do Feocromocitoma

Diversos relatos descrevendo mutações da linhagem germinativa demonstraram que os feocromocitomas familiares são muito mais comuns do que se acreditava anteriormente. Antes de 2000, o feocromocitoma era conhecido por ser associado a várias síndromes de neoplasia endócrina do tipo 2 (40% a 50%), síndrome de von Hippel-Lindau (10% a 20%) e neurofibromatose do tipo 1 (1% a 5%). A descoberta de que as células neuroendócrinas do corpo carotídeo proliferam em resposta aos estímulos hipóxicos levou à identificação de mutações na família dos genes succinato desidrogenase em aparentados afetados por feocromocitoma/paraganglioma. A succinato desidrogenase, que é composta de quatro subunidades, localiza-se nas mitocôndrias e catalisa passos essenciais da fosforilação oxidativa. Mutações germinativas nas subunidades B e D, herdadas de modo autossômico dominante, foram identificadas em aproximadamente 10% dos casos de feocromocitoma aparentemente esporádicos. Assim, há um consenso de que 21% a 30% dos feocromocitomas são familiares.[39]

Os casos familiares ocorrem em pessoas mais jovens e apresentam uma probabilidade maior de serem multifocais. Os portadores da mutação succinato desidrogenase B têm uma incidência mais alta de feocromocitoma extra-adenal (abdominal ou torácico) e de doenças malignas, enquanto os portadores da mutação succinato desidrogenase D tendem a apresentar tumores múltiplos e paragangliomas hormonalmente inativos na região da cabeça e do pescoço. A penetrância de vida de mutações de succinato desidrogenase é estimada em mais de 75%.[40] Várias características clínicas são conhecidas como preditoras de estado de portador de mutação e devem exigir testes genéticos. Essas incluem idade com menos de 45 anos, múltiplos tumores, localização extra-adrenal e paraganglioma de cabeça e pescoço anterior.[41]

Feocromocitoma Maligno

Dependendo do genótipo subjacente, 2,5% a 40% dos feocromocitomas são malignos. A sobrevida em 5 anos varia de 20% a 45%. Nenhum critério histopatológico para a determinação de malignidade mostrou ser capaz de prever com precisão o curso clínico da doença. Assim, a malignidade é definida pelo desenvolvimento de metástases (p. ex., implantação de células tumorais distante da massa primária, em locais onde o tecido neuroectodérmico não é encontrado normalmente). Esse último critério é usado para distinguir a doença metastática de uma possível doença primária multifocal. Os sítios mais comuns de metástases são o esqueleto axial, os linfonodos, o fígado, os pulmões e os rins. O tratamento da doença primária e recorrente baseia-se na ressecção cirúrgica, que, mesmo na ausência de cura, pode ter benefícios paliativos significativos em termos de controle de efeito de massa em localizações anatômicas críticas e reduzir o impacto sistêmico do excesso de catecolaminas.[42]

Os feocromocitomas malignos são minimamente responsivos à radioterapia e à quimioterapia. Num estudo recente de fase II, a terapia radionuclídea com MIBG-I^{131} de altas doses mostrou uma taxa de resposta completa ou parcial de 22% em pacientes selecionados com feocromocitoma metastático[43]. Uma toxicidade hematológica significativa foi observada e o benefício a longo prazo continua a ser incomum. O tratamento clínico do excesso crônico de catecolaminas deve ser realizado com bloqueadores seletivos α-adrenérgicos devido aos seus efeitos colaterais favoráveis.

Outras doenças adrenais

Massa Adrenal Descoberta Incidentalmente (Incidentaloma)

Epidemiologia e Diagnóstico Diferencial

As massas adrenais descobertas incidentalmente, também denominadas *massas adrenais não aparentes clinicamente* ou *incidentalomas*, são descobertas por meio de exames de imagem realizados para doenças não relacionadas com as adrenais. Sua existência como uma entidade clínica é um subproduto da imagenologia médica avançada. Os incidentalomas foram primeiramente descritos no início dos anos 1980, quando os exames com TC tornaram-se mais frequentes em nações desenvolvidas e os incidentalomas passaram a ser um problema clínico mais comum à medida que o uso da TC e da RM foi se disseminando. Incidentalomas foram encontrados em 2,1% das autópsias e em 1% a 4% dos exames de imagem abdominal.[44] A prevalência aumentou para mais de 4% em pacientes com mais de 60 anos.

O diagnóstico diferencial de incidentaloma adrenal é amplo e inclui neoplasias secretoras e não secretoras (Fig. 41-19). Em pacientes com uma história de doença maligna, a doença metastática é a

causa mais provável de massas adrenais, principalmente quando bilaterais (veja "Metástases para a Glândula Adrenal", mais adiante). Nos indivíduos sem uma história evidente de doença maligna, pelo menos 80% dos incidentalomas serão diagnosticados como adenomas corticais não funcionantes ou como outras lesões benignas que não requerem tratamento cirúrgico. Assim, na maioria dos pacientes, o aspecto mais importante na condução é distinguir o subgrupo de massas adrenais com maior probabilidade de ter importância clínica, diferenciando-as da grande proporção de massas que não terão maior significado.

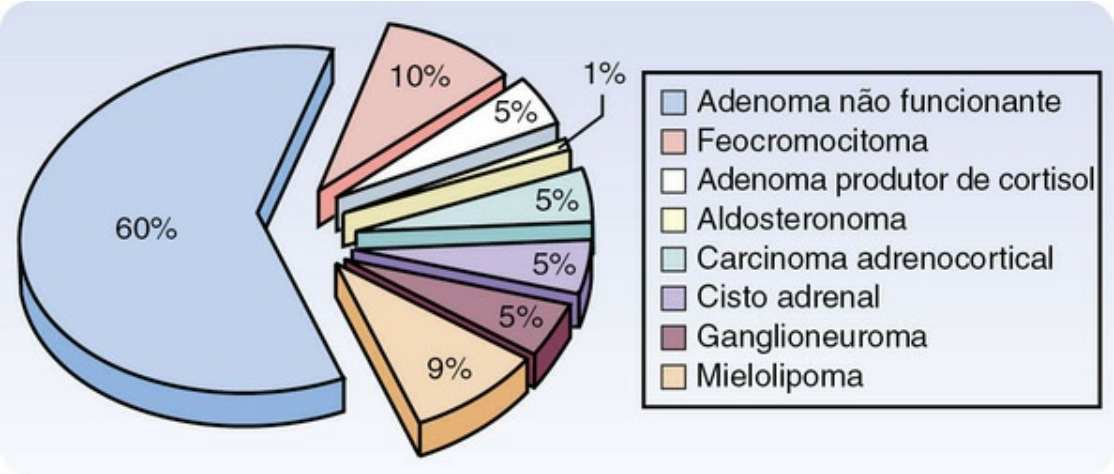


FIGURA 41-19 Diagnóstico diferencial de incidentaloma adrenal em pacientes sem história de malignidade. São apresentadas as proporções aproximadas das várias condições patológicas.

Avaliação Clínica e Tratamento Cirúrgico

A investigação de incidentaloma adrenal integra a avaliação hormonal com critérios de tamanho. Os princípios e métodos de avaliação hormonal foram discutidos nas seções específicas de tumor (ver anteriormente) e são geralmente aplicáveis aos incidentalomas. No entanto, uma diferença conceitual é que os limiares bioquímicos que induzem o tratamento cirúrgico imediato são um pouco menores em pacientes com uma apresentação radiográfica inicial (incidentalomas) em comparação com aqueles com uma apresentação clínica inicial. Isso ocorre porque o tamanho do tumor, que está fortemente correlacionado com o risco de malignidade, contribui para um efeito aditivo em favor de tratamento cirúrgico.

A avaliação começa com o registro da história, tendo como foco a história de malignidade, hipertensão e para os sintomas de excesso de esteroides sexuais ou glicocorticoides. As provas bioquímicas nos tumores hormonalmente ativos são seguidas pela consideração dos critérios de tamanho (Fig. 41-20). De forma geral, recomenda-se a cirurgia para tumores hormonalmente ativos e para aqueles que tenham um risco significativo de malignidade. Os carcinomas adrenocorticais compreendem menos de 2% dos tumores adrenais medindo 4 cm ou menores e aproximadamente 6% daqueles com 4 a 6 cm. Os tumores maiores que 6 cm têm mais de 25% de risco de malignidade. Como os estudos já demonstraram que a TC e RM subestimam o tamanho do tumor adrenal em aproximadamente 20%, um efeito que é exagerado em tumores menores, nossa prática é remover todos os incidentalomas medindo 5 cm ou maiores e considerar fortemente a remoção daqueles com 3 a 5 cm.[45] Os fatores que devem ser considerados para a indicação cirúrgica para este último grupo incluem características de imagem suspeitas (p. ex., heterogeneidade, alta atenuação, margens irregulares), idade do paciente e risco cirúrgico, aumento na imagem após intervalo e a preferência do paciente. Se optarmos pela observação, os pacientes serão submetidos a exames de imagem repetidos em 6 a 12 meses, pois 5% a 25% das massas adrenais podem aumentar de tamanho.

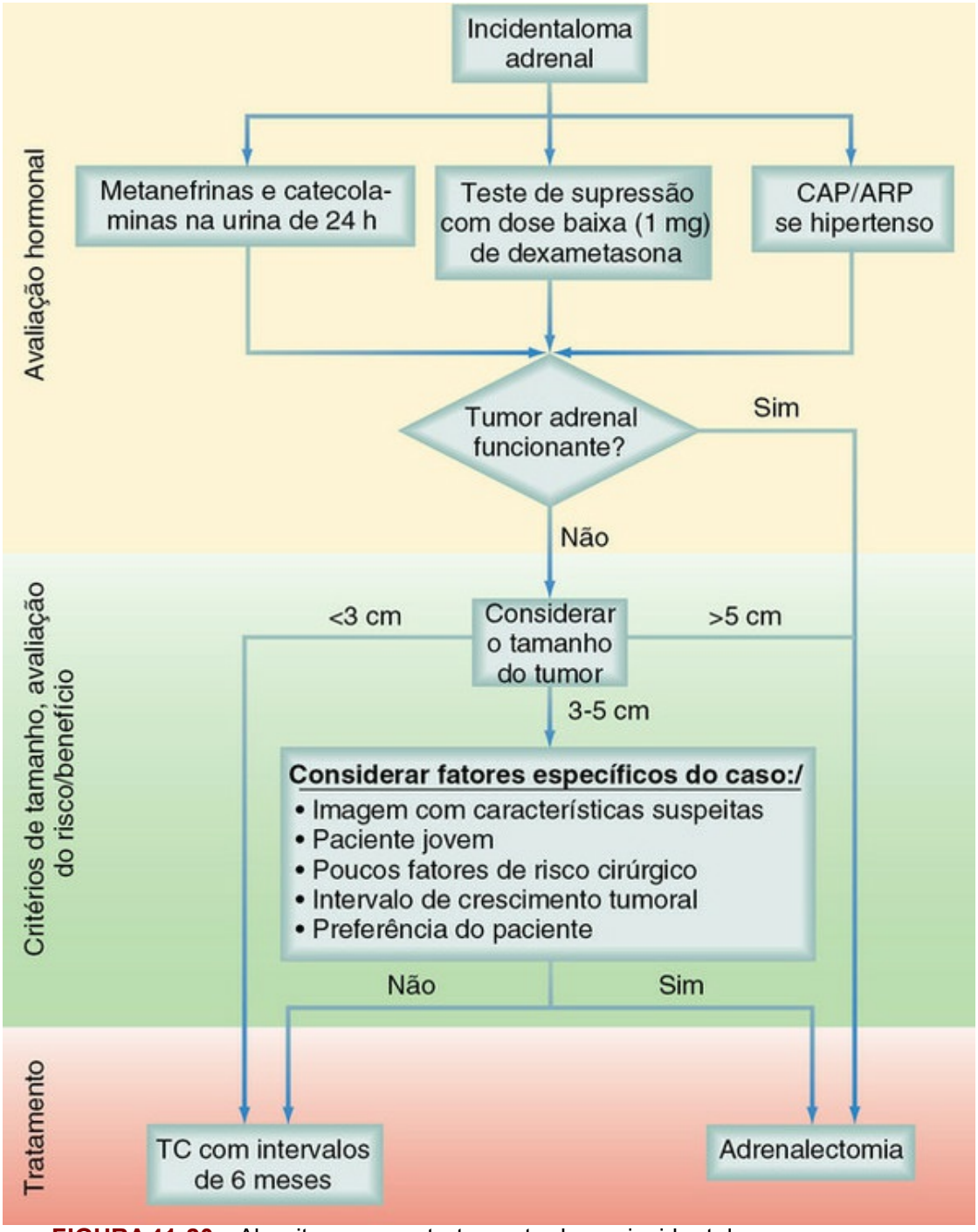


FIGURA 41-20 Algoritmo para o tratamento de um incidentaloma adrenal. A adrenalectomia é recomendada para todos os pacientes com tumores funcionantes. Para tumores não funcionantes, o risco de malignidade é avaliado de acordo com o tamanho da massa tumoral. Tumores maiores que 5 cm à TC têm >25% mais risco de malignidade e precisam ser removidos. Aqueles < 3 cm podem ser observados com segurança. Fatores específicos para cada caso devem ser considerados para tumores com tamanho intermediário. CAP, Concentração de aldosterona plasmática, em ng/dL; ARP, atividade de renina plasmática, ng /(mL • h).

Deve-se enfatizar que a aspiração com agulha fina (AAF) guiada por TC raramente é útil na avaliação de massas adrenais e pode ser perigosa. O diagnóstico de lesão maligna adrenal primária não pode ser

confiavel com base apenas em critérios citológicos. Portanto, o uso de aspiração com agulha fina geralmente está restrito a pacientes com uma história de malignidade extra-adrenal nos quais o médico clínico busca estabelecer o diagnóstico de doença metastática. Em todos os casos, o feocromocitoma deve ser excluído antes de tentar um procedimento para evitar precipitar uma crise hipertensiva potencialmente fatal.

Assim como com outros processos patológicos que foram discutidos, a maioria dos incidentalomas adrenais pode ser removida por via laparoscópica, exceto aqueles que apresentam características malignas óbvias nos exames de imagem. Ainda não foi estabelecido um limite máximo de tamanho para a indicação dessa via, e tumores de até 15 cm já foram removidos com sucesso por via laparoscópica, por cirurgiões experientes.

Metástases para a Glândula Adrenal

Epidemiologia e Aspectos Clínicos

As glândulas adrenais são sítios comuns de metástases, devido à sua grande vascularização. Estudos de autópsia revelaram que aproximadamente 25% dos pacientes com carcinomas eventualmente desenvolvem comprometimento adrenal. Em 50% dos casos, a doença metastática é bilateral. Os tumores primários que mais frequentemente atingem as adrenais têm origem no pulmão, trato gastrointestinal, mama, rim, pâncreas e pele (melanoma). Os pacientes com metástases adrenais isoladas representam um subgrupo muito pequeno do total. Entretanto, esses indivíduos são de especial interesse para o cirurgião e para o oncologista, pois evidências crescentes indicam que a ressecção de metástases adrenais isoladas pode melhorar a sobrevida desses indivíduos. Dependendo da patologia subjacente, as taxas de sobrevida de 5 anos de aproximadamente 25% podem ser obtidas após a adrenalectomia.

Avaliação Clínica e Tratamento Cirúrgico

A avaliação dos pacientes com metástases adrenais isoladas deve envolver a exclusão cuidadosa da doença extra-adrenal por TC ou RM – incluindo da região da cabeça, em casos de câncer de mama ou de melanoma, e avaliação por TC contrastada trifásica do fígado, além de cortes de 3 mm de espessura dos pulmões, nas doenças malignas gastrointestinais – assim como a cintilografia óssea e PET, quando indicadas. Os pacientes com metástases adrenais bilaterais isoladas (Fig. 41-21) devem ser avaliados para insuficiência adrenal devido à substituição dos tecidos adrenais normais pelo tumor, que pode ocorrer em até 30% desses pacientes. Isto é mais bem conseguido com medição dos níveis de ACTH e cortisol matinal. A insuficiência cortical deve ser tratada adequadamente antes da operação para evitar uma crise adrenal perioperatória.

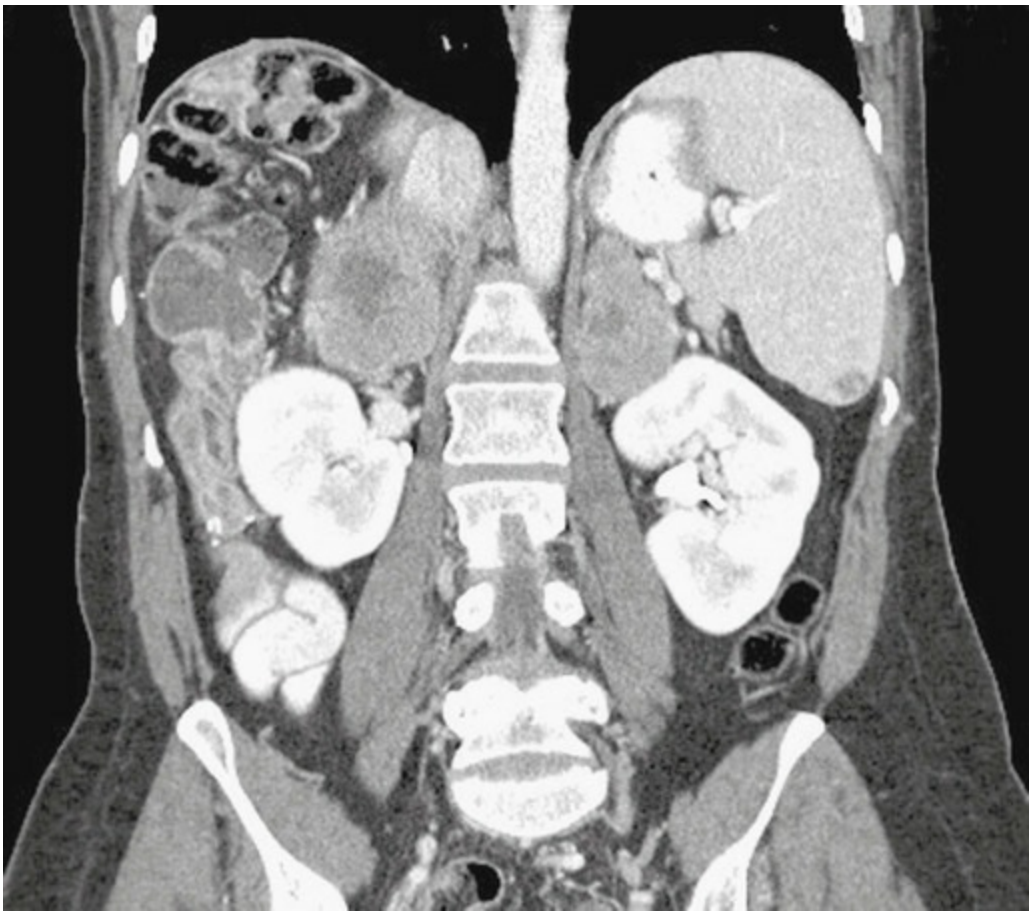


FIGURA 41-21 Metástases adrenais bilaterais de 7 cm de câncer colorretal, causando insuficiência adrenal. O paciente havia sido submetido previamente à colectomia direita e hepatectomia direita. A remoção das metástases adrenais de ambos os lados foi realizada por via laparoscópica.

A maioria das metástases adrenais é encapsulada e, portanto, passível de ressecção laparoscópica. A exérese completa das metástases adrenais tem levado a uma sobrevida média de 20 a 30 meses, na maioria das séries,[46] em comparação com o período de 12 meses, nos pacientes com ressecção incompleta, e de 6 meses, para pacientes não submetidos à terapia cirúrgica.

Aspectos técnicos da adrenalectomia

Escolha da Abordagem Cirúrgica

Na nossa prática, aproximadamente 90% das adrenalectomias são realizadas por via laparoscópica. A adrenalectomia laparoscópica traz mais vantagens, incluindo o reduzido tempo de hospitalização, menos dor, perda sanguínea cirúrgica diminuída e uma menor taxa de complicações pós-operatórias, quando comparada com a cirurgia aberta convencional.[47] Graus similares de benefícios são observados com abordagens laparoscópicas retroperitoneais posteriores e transabdominais. Devido ao maior campo operatório e à maior versatilidade oferecida pela técnica transabdominal lateral, essa é nossa abordagem favorita e será discutida com mais detalhes. A abordagem transabdominal lateral pode ser usada para tratar tumores muito grandes, e uma cirurgia abdominal prévia não altera a taxa de sucesso significativamente quando o procedimento é realizado por um cirurgião experiente.[48] A taxa de conversão para adrenalectomia aberta é inferior a 5% em grandes séries.

Como observado, a adrenalectomia aberta deve ser realizada para tumores adrenais primários, com características suspeitas de malignidade, tais como tamanho grande (>8 cm), feminilização clínica, hipersecreção de múltiplos hormônios esteroidais ou quaisquer dos seguintes atributos de imagem: invasão

local/vascular, adenopatia regional e metástases. Para a adrenalectomia aberta, também preferimos uma abordagem transabdominal, a qual é realizada através de uma incisão subcostal (veja mais adiante).

Adrenalectomia Transabdominal Lateral por Via Laparoscópica

Preparo e Posicionamento do Paciente

Os campos operatórios e um coxim longo são posicionados sobre a mesa cirúrgica antecipadamente. É importante que a mesa seja capaz de fazer movimentos de flexão e tenha um apoio para o rim que possa ser elevado. Inicialmente, posiciona-se o paciente em decúbito dorsal, para a indução anestésica e colocação de um cateter urinário. Garrotes pneumáticos de pressão intermitente são aplicados às pernas. Frequentemente é útil passar uma sonda orogástrica ou nasogástrica, para a descompressão gástrica, principalmente durante o tratamento de lesões do lado esquerdo. O paciente é então virado para o seu lado (posição de decúbito lateral 80 graus), com o lado da lesão voltado para cima (Fig. 41-22). Neste ponto, o paciente é cuidadosamente colocado em posição céfalo-caudal para que a 10ª costela fique diretamente sobre o ponto de flexão da mesa. A mesa é flexionada e o coxim é insuflado em uma posição que dê suporte para as nádegas e a região lombar, deixando exposto o umbigo (uma marca superficial importante). A flexão da mesa e a elevação do apoio para os rins servem para ampliar o espaço entre a margem costal e a crista ilíaca e para afastar a crista ilíaca do plano de movimentação dos instrumentos laparoscópicos. Fitas largas de pano são usadas para fixar o paciente na mesa, sendo situadas no tórax, nos quadris e nas extremidades inferiores. Muito cuidado deve ser tomado para proteger as proeminências ósseas e os potenciais pontos de compressão nervosa periférica nas extremidades. O preparo cirúrgico é feito da linha dos mamilos até o púbis, e do umbigo até a linha mediana da região posterior.

FIGURA 41-22 Posicionamento do paciente para adrenalectomia laparoscópica transabdominal lateral esquerda.

O posicionamento cuidadoso é essencial para o sucesso técnico da adrenalectomia laparoscópica. Como será discutido, o cirurgião depende da gravidade para servir como um afastador e propiciar a exposição necessária. Manter o paciente firmemente seguro à mesa possibilita que ele seja colocado em posições muitas vezes extremas, no que se refere às angulações no sentido longitudinal (Trendelenburg/Trendelenburg reverso) e no sentido lateral (inclinação para esquerda/direita), necessárias durante a intervenção cirúrgica.

Técnica

Adrenal Esquerda

O acesso peritoneal inicial é obtido com incisão de 2 cm abaixo da margem costal, na linha clavicular média (ponto de Palmer). Isso pode ser realizado com a técnica de Veress na maioria dos casos. Geralmente usamos três trocartes de dilatação radial e um quarto pode ser posicionado nos casos em que o baço e a cauda pancreática necessitem de retração adicional. Os portais são posicionados equidistantes entre si, ao longo da margem costal, posicionando-se o portal posterior o mais lateral/posterior possível, em função do posicionamento do cólon (Fig. 41-23). É aconselhável deixar pelo menos 5 cm (quatro dedos de largura) de distância entre cada portal, para minimizar a interferência externa dos instrumentos laparoscópicos. Para a dissecção dos tecidos, usamos o cautério em gancho, com corrente monopolar, e um dispositivo selador/divisor de tecidos por eletrocoagulação.

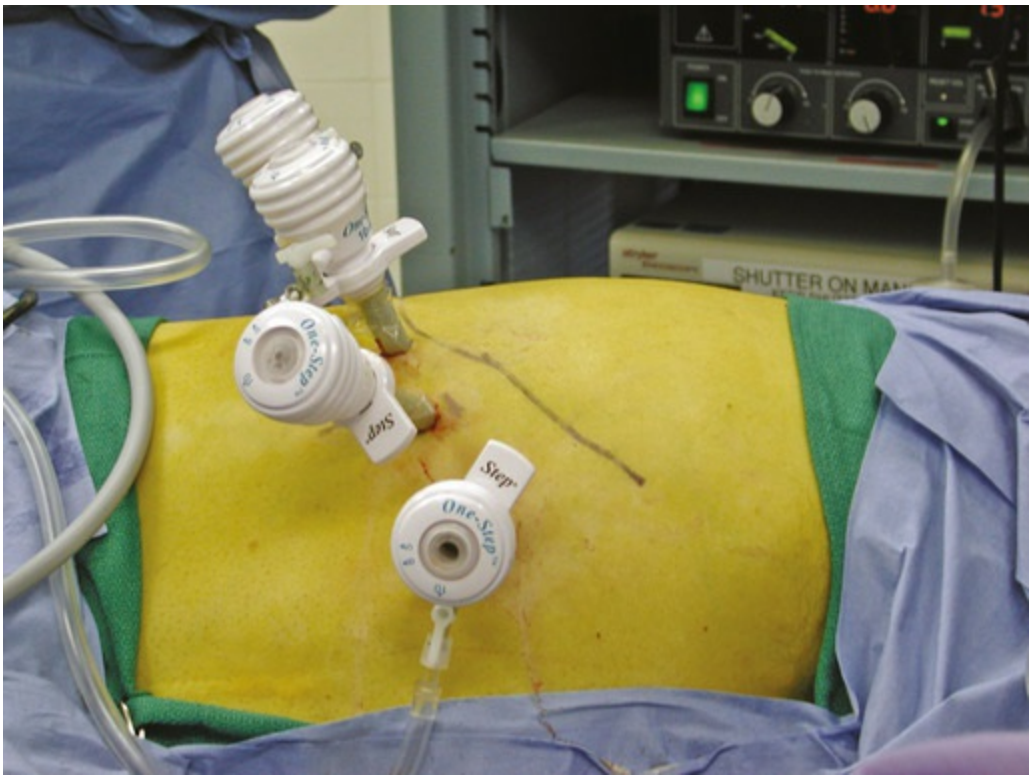


FIGURA 41-23 Posicionamento dos portais para adrenalectomia laparoscópica esquerda. O paciente está deitado sobre o lado direito, com a cabeça voltada para a direita. As linhas marcadas denotam a margem costal. Os portais são posicionados aproximadamente 2 cm abaixo da margem costal, com intervalo de aproximadamente 4 dedos.

Primeiramente, as inserções laterais do baço são afastadas para baixo, para que as vísceras do quadrante superior esquerdo possam ser mobilizadas anteromedialmente. Deve-se ter cuidado para evitar uma ruptura capsular do baço, que pode resultar de tração indevida sobre uma aderência congênita ou adquirida. A mobilização esplênica se estende até que a grande curvatura do estômago torne visível o fundo gástrico, momento no qual se permite que o baço e a cauda do pâncreas caiam anteriormente, com uma inclinação para a direita da mesa e o uso suave de um afastador em leque, se necessário. É fundamental alcançar o plano correto de dissecção precisamente durante esse tempo do procedimento porque a cauda do pâncreas e os vasos esplênicos são potencialmente vulneráveis a lesões. Em pacientes com tumores grandes ou posicionados inferiormente, a flexura esplênica do cólon deve ser mobilizada caudalmente pela secção do ligamento esplenocólico. Usamos uma técnica de "livro aberto", que permite criar um plano similar a uma fenda imediatamente medial à glândula adrenal e lateral à aorta (Fig. 41-24). A "página" esquerda do livro é composta pelo baço, pela cauda do pâncreas e pela curvatura maior do estômago. A "página" direita do livro é composta pelo rim e tumor adrenal. O pilar esquerdo do diafragma é uma referência útil, que orienta o cirurgião para localizar a veia frênica inferior esquerda.

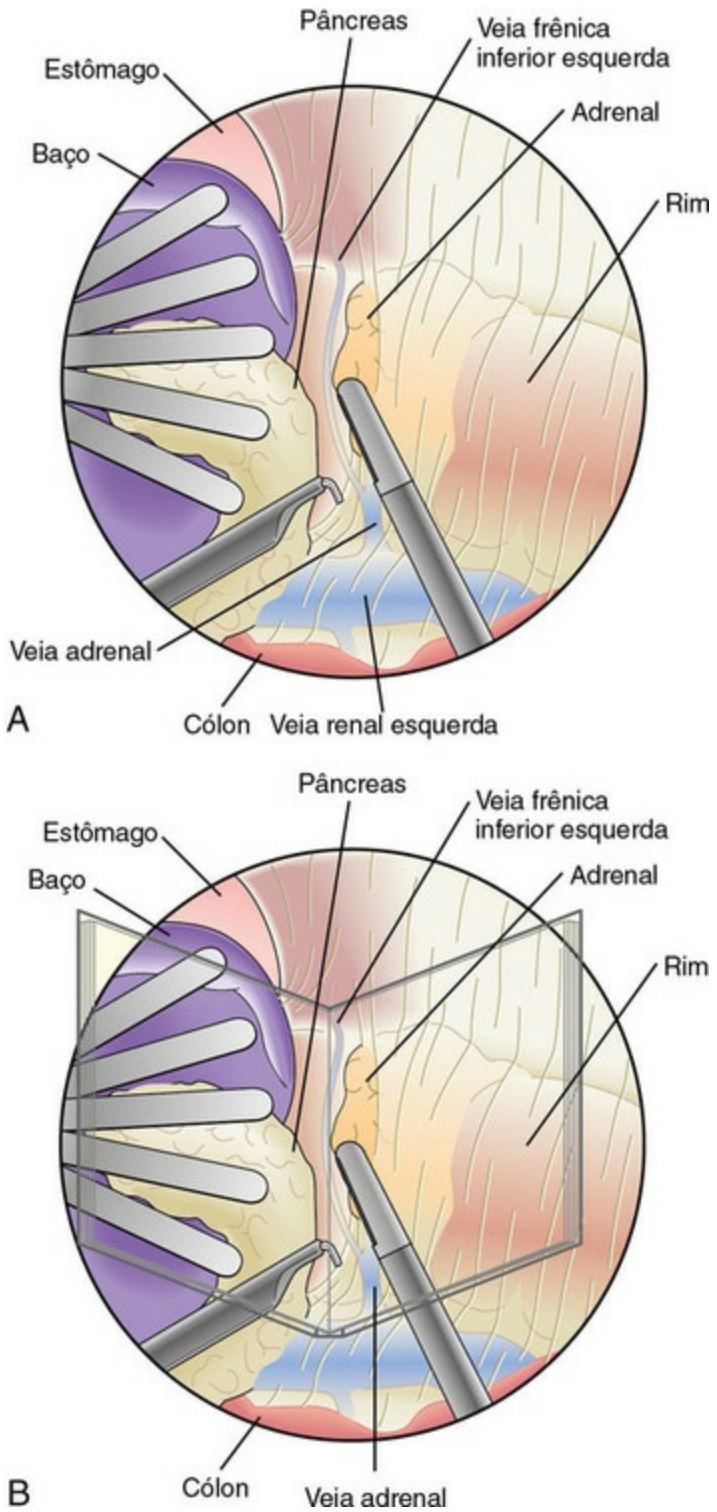


FIGURA 41-24 Técnica de adrenalectomia laparoscópica esquerda. O baço e a cauda do pâncreas foram mobilizados e afastados anteromedialmente, para expor a glândula adrenal. A fenda do "livro aberto" localiza-se em uma direção de superior para inferior, para identificar a veia frênica inferior e a veia adrenal.

Conforme mencionado na seção de anatomia deste capítulo, a veia frênica inferior esquerda percorre a face medial da glândula adrenal esquerda antes de sua união com a veia adrenal esquerda. Pela criação da fenda de livro aberto, movendo-se de cima para baixo, a veia adrenal é encontrada na face inferomedial da glândula adrenal. As pequenas artérias que se situam dentro desse plano podem ser eletrocoaguladas. A

veia adrenal esquerda é cuidadosamente dissecada e coagulada ou clipada antes de ser seccionada. A extremidade inferior da glândula adrenal esquerda pode estender-se para baixo, aproximando-se a poucos milímetros do hilo renal. Entretanto, como a veia adrenal esquerda é bem longa (2 cm), geralmente não é necessário expor a vascularização renal durante a adrenalectomia. Muitos pacientes têm um ramo proveniente da artéria renal do polo superior que se aproxima da face inferior da glândula adrenal esquerda. Uma lesão nessa estrutura deve ser cuidadosamente evitada, mantendo-se a dissecção perto da cápsula adrenal, enquanto a glândula é afastada da face medial do polo superior do rim esquerdo.

A glândula adrenal é liberada completamente, tanto circunferencial quanto posteriormente, liberando a peça cirúrgica do polo superior do rim e da parede abdominal posterior. Essas aderências são seccionadas deliberadamente ao final do procedimento, pois ajudam a tracionar a glândula na parede lateral/superior do campo cirúrgico, proporcionando, assim, a exposição do plano vascular medial durante a fase inicial crítica do procedimento. Posiciona-se o tumor em um dispositivo de armazenagem, sendo fragmentado e extraído. Se forem utilizados trocartes não cortantes, somente a pele precisará ser fechada.

Adrenal Direita

A adrenalectomia direita por via laparoscópica é, sob certos aspectos, uma imagem em espelho do procedimento descrito anteriormente. Durante a adrenalectomia direita, a "página" esquerda do "livro aberto" é formada pelo rim e pelo tumor adrenal, e a página direita é formada pela área nua do fígado (Fig. 41-25). Para ter acesso ao plano adequado, primeiramente o ligamento triangular direito do fígado deve ser totalmente seccionado, para permitir que o fígado possa rodar anteromedialmente. No lado direito, o cólon geralmente situa-se em posição bem inferior ao campo cirúrgico. Quando o espaço entre a glândula adrenal e a veia cava inferior é criado, de superior para inferior, o cirurgião deve ter em mente as variantes da veia adrenal, conforme ilustrado na seção de anatomia deste capítulo (Fig. 41-3). A veia adrenal direita é uma estrutura de manejo potencialmente problemático, por ser curta, larga, variável, de parede fina e confluente com os vasos de grande calibre (a veia cava inferior em >80% dos casos, seguida pela veia renal e, em casos incomuns, pela veia hepática direita) que podem sangrar bruscamente, se sofrerem uma lesão direta (p. ex., pelo cautério), se forem esgarçados por tração indevida das estruturas adjacentes, ou lacerados pelos clipes. Em até 10% dos pacientes, é possível haver uma segunda veia renal importante. Pela dissecção metódica de uma camada de cada vez e trabalhando de cima para baixo, todas as potenciais variantes de veias adrenais podem ser encontradas e controladas (Fig. 41-26). A veia adrenal deve ser dissecada e exposta delicadamente, fazendo-se a ligadura definitiva (normalmente, usando-se dois clipes) antes de seccioná-la. A perda do controle da veia adrenal deve ser evitada; se isso ocorrer, pode ser necessária a conversão para um procedimento aberto. Um contraste conceitual entre adrenalectomia direita e esquerda é que a esquerda baseia-se na identificação do plano correto de dissecção e a direita baseia-se em evitar o sangramento venoso.

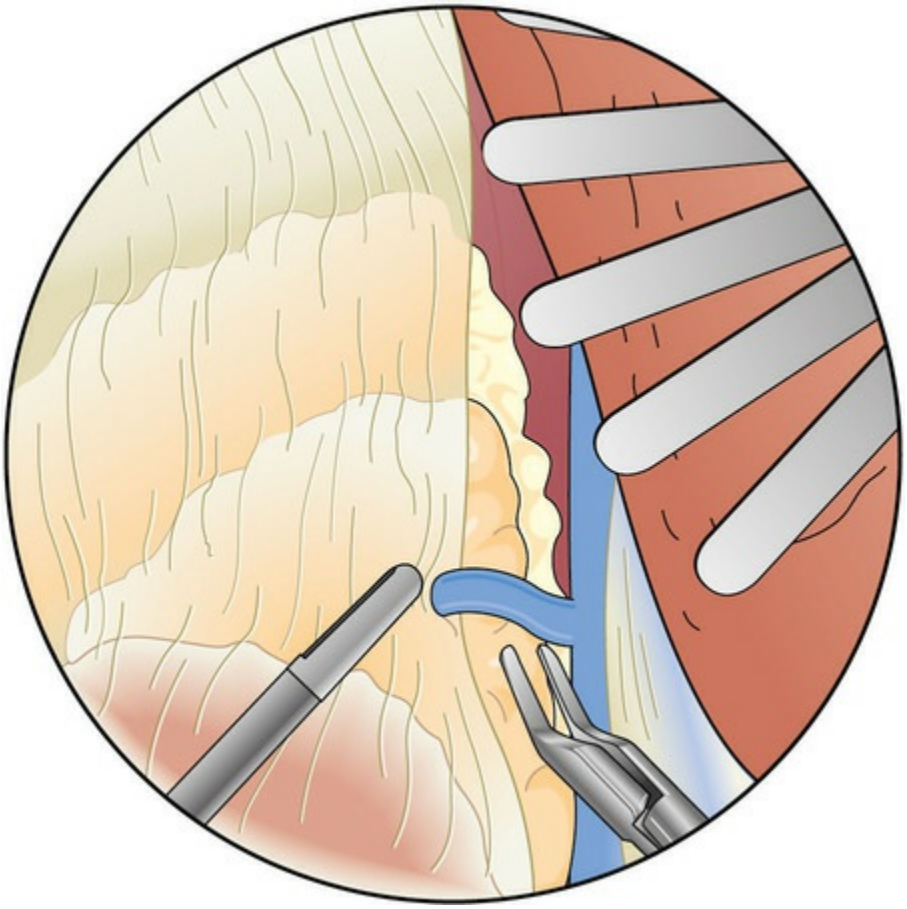


FIGURA 41-25 Técnica de adrenalectomia laparoscópica direita. O fígado foi mobilizado e retraído medialmente para expor a glândula adrenal e a VCI. O espaço imediatamente medial à glândula é criado para identificar a vascularização da adrenal.

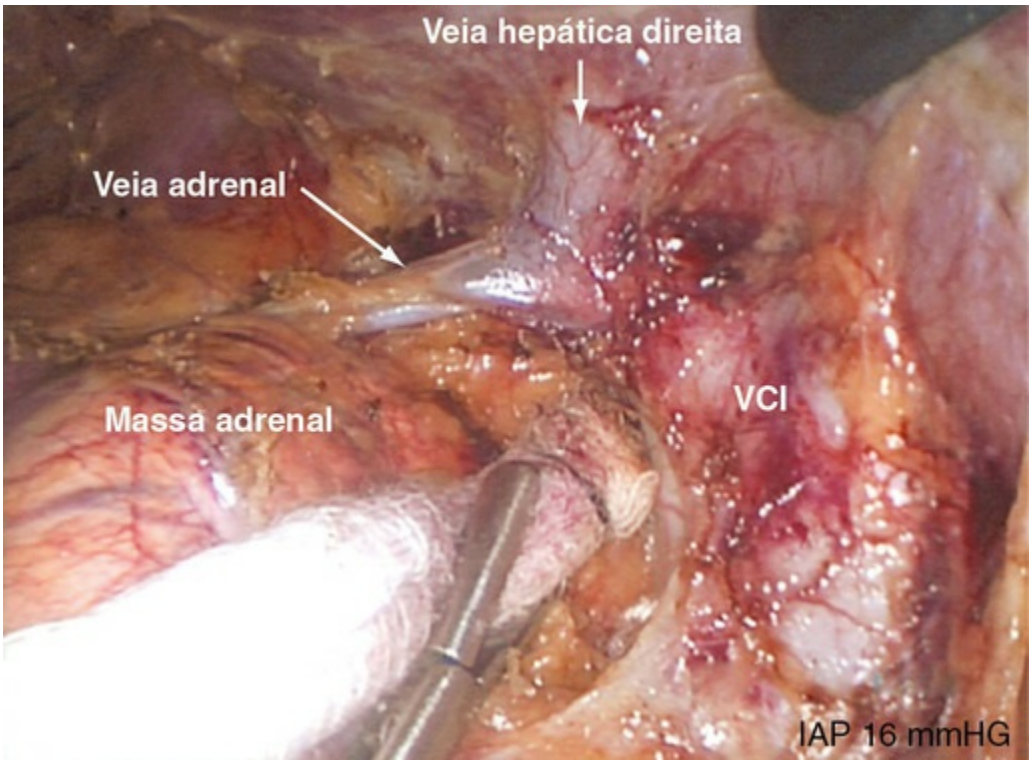


FIGURA 41-26 Variante da veia adrenal direita. Essa veia adrenal solitária se origina da parte superior da glândula e drena para a confluência da veia cava inferior e veia hepática direita, como mostrado na Figura 41-3*F*.

É interessante notar que a confluência da veia cava inferior com a veia renal direita frequentemente é difícil de ser identificada. *In vivo*, a transição entre elas é uma curva mais gradual, em vez da entrada de 90 graus representada nos textos de anatomia. Portanto, essa confluência não pode ser usada como um reparo anatômico confiável para a identificação da veia adrenal. Após o controle da veia, a mobilização restante da glândula adrenal direita é simples, porque a sua porção inferomedial geralmente não chega tanto para baixo na direção do hilo renal no lado esquerdo.

Adrenalectomia Retroperitoneoscópica Posterior

A adrenalectomia retroperitoneoscópica posterior foi popularizada em 1994 por Walz e colaboradores.[49] A técnica sofreu uma série de aprimoramentos de forma que agora um subgrupo de pacientes magros com tumores menores que 4 cm de diâmetro pode ser tratado usando-se uma nova técnica de acesso único.[50] A abordagem retroperitoneal apresenta várias vantagens, incluindo evitar a mobilização de órgãos sólidos que é necessária com abordagens transabdominais, eliminar a necessidade de reposicionamento durante a adrenalectomia bilateral e evitar aderências anteriores em pacientes com operação abdominal prévia. Uma desvantagem é o espaço de trabalho relativamente pequeno, que torna a técnica retroperitoneal mais adequada para tumores com menos de 7 cm de diâmetro.

É usada uma posição em pronação, com suportes colocados sob o tórax inferior e cintura pélvica, de modo a permitir suspender o abdome anteriormente (Fig. 41-27*A*). Três portas são colocadas inferiormente à 12ª costela (Fig. 41-27*B*) usando-se uma técnica mínima direta para acesso inicial. As pressões de insuflação relativamente altas, de 20 a 28 mmHg, são utilizadas e não têm causado complicações em relação à embolia gasosa, hipercapnia ou enfisema clinicamente significativo em partes moles. O espaço de trabalho é inicialmente criado por dissecção romba dos conteúdos retroperitoneais anteriormente longe das portas. O polo superior do rim é mobilizado e afastado inferiormente para expor a glândula adrenal. A mobilização da glândula adrenal começa perto dos músculos paraespinais, na face inferomedial da glândula. Aqui é onde a veia adrenal esquerda é quase sempre encontrada precocemente no processo (Fig. 41-27*C*). Do lado direito, a veia é encontrada um pouco mais tarde, quando a dissecção prossegue superiormente. As pequenas artérias que correm no espaço vascular medial são coaguladas.

Após a porção superior da glândula adrenal ser mobilizada, a dissecção prossegue circunferencialmente para incluir a gordura periadrenal.

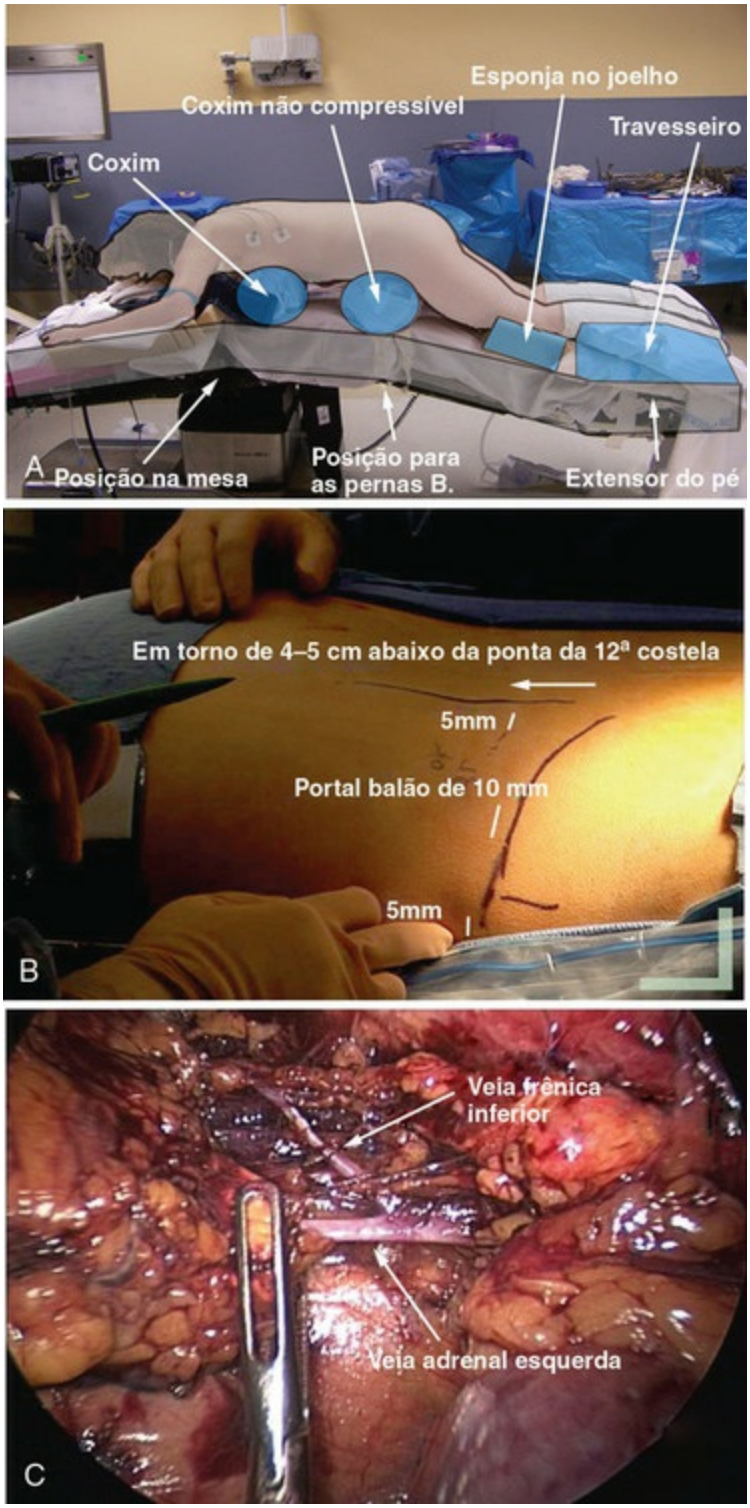


FIGURA 41-27 **A,** Posicionamento do paciente para adrenalectomia retroperitoneoscópica posterior. **B,** Posicionamento dos portais. **C,** Visão posterior da veia adrenal esquerda. A veia frênica inferior esquerda pode ser vista superiormente. A adrenal está sendo retraída para o lado esquerdo da fotografia. (Cortesia do Dr. James Lee.)

Complicações e Cuidados Pós-operatórios

As complicações técnicas potenciais incluem a hemorragia venosa e o sangramento por lesões da cápsula dos órgãos sólidos. Pequenos sangramentos geralmente podem ser tratados com eletrocoagulação ou compressão direta usando-se uma gaze de Kittner arredondada. As lesões de vísceras ocas são incomuns, mas podem estar associadas com procedimentos realizados em pacientes com cirurgia abdominal prévia. As lesões pancreáticas e fístulas têm sido relatadas nos procedimentos do lado esquerdo, mas são complicações raras, assim como as hérnias e as metástases na região dos portais, em casos de doença maligna. Os pacientes submetidos à adrenalectomia laparoscópica para síndrome de Cushing têm risco de infecções de sítio cirúrgico devido ao seu estado catabólico e imunossupressão. Estas incluem infecções do portal em 5% dos pacientes e, raramente, abscessos subfrênicos que necessitem de drenagem por cateter. Uma complicação específica na a abordagem retroperitoneal é a lesão do nervo subcostal, que ocorre em 8% dos pacientes e é geralmente é temporária.

Os pacientes submetidos à adrenalectomia por via laparoscópica têm recuperação rápida. A maioria dos pacientes, incluindo aproximadamente 50% daqueles tratados para feocromocitoma, pode deixar o hospital no primeiro dia de pós-operatório. No tratamento dos tumores adrenais, os desfechos bem-sucedidos estão relacionados a um excelente controle clínico pré-operatório, bem como à habilidade técnica, especialmente em casos de feocromocitoma e síndrome de Cushing. Essas considerações foram discutidas anteriormente.

Adrenalectomia Transabdominal Anterior Aberta

Preparo e Posicionamento do Paciente

Usa-se de rotina o bloqueio neuroaxial (utilizando um cateter epidural) para o controle anestésico/analgésico intraoperatório e pós- operatório. O paciente é posicionado em decúbito dorsal, com o lado ipsolateral levemente elevado em um coxim (Fig. 41-28). A seguir, são introduzidos um cateter urinário e a sonda oro ou nasogástrica, principalmente nas lesões à esquerda, além de um garrote pneumático intermitente. Realiza-se o preparo do campo cirúrgico da linha intermamilar até a região púbica e até a mesa cirúrgica em ambos os lados.

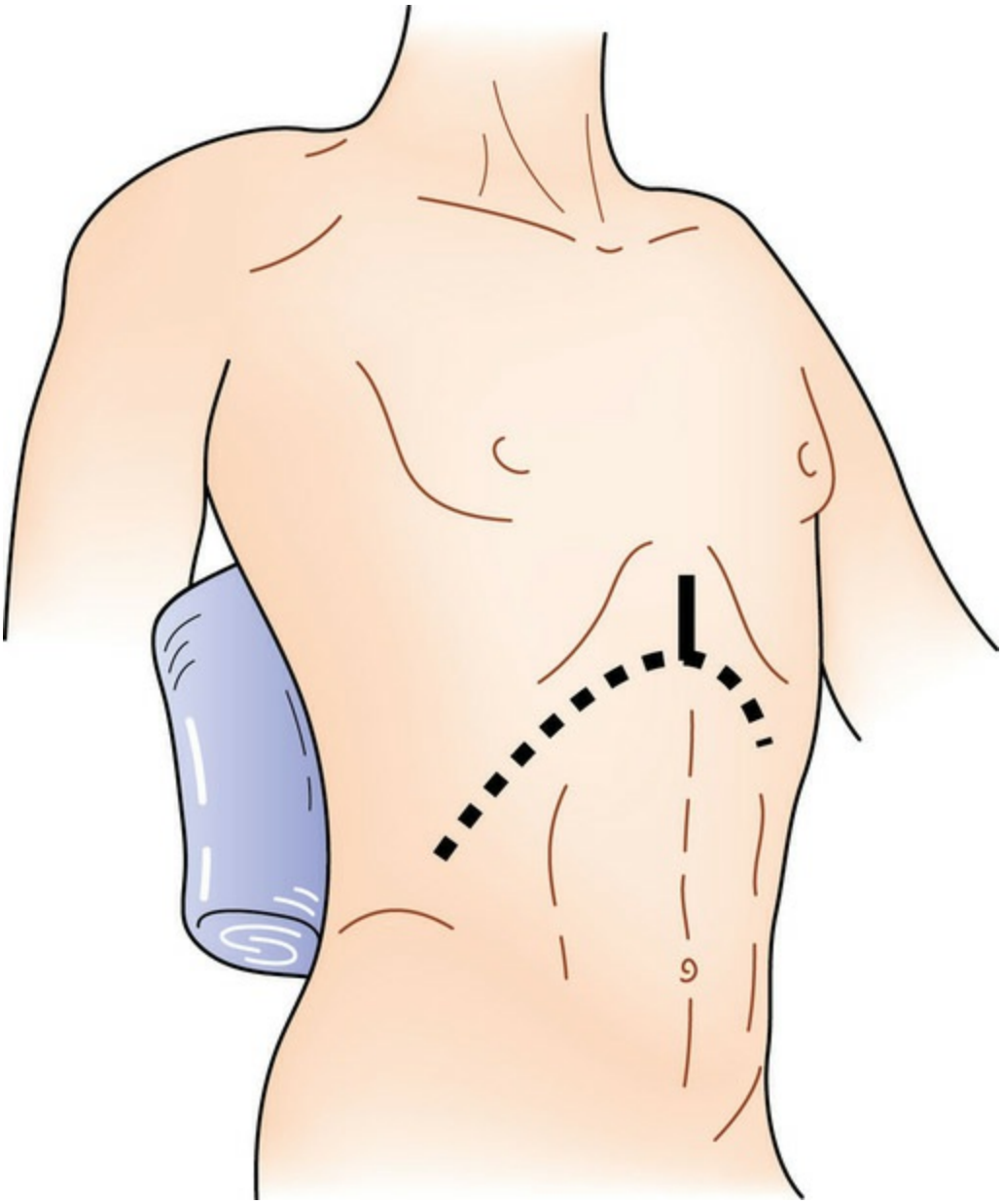


FIGURA 41-28 Posicionamento do paciente para adrenalectomia direita aberta.

Técnica

Adrenal Esquerda

Preferimos usar uma incisão subcostal, que pode ser estendida através da linha média (em "V") com ou sem um prolongamento vertical superior mediano, para obter uma exposição ampla. A adrenal esquerda pode ser exposta por acesso à pequena bolsa omental através do ligamento gastrocólico e incisão do retroperitônio inferiormente à cauda do pâncreas ou luxando-se o baço, cauda do pâncreas e estômago anteromedialmente, conforme descrito na seção sobre adrenalectomia laparoscópica. Usamos esta abordagem na nossa prática. A flexura esplênica do cólon é mobilizada inferiormente, criando-se um plano medial à glândula adrenal. A veia adrenal é isolada, ligada e seccionada. As artérias adrenais de pequeno calibre podem ser ligadas ou eletrocoaguladas e a peça cirúrgica é removida após a dissecção circunferencial ser concluída.

Adrenal Direita

A adrenalectomia direita a céu aberto é iniciada com a mobilização completa do lobo direito do fígado, incluindo as fixações laterais e o ligamento falciforme. A adrenal é exposta luxando-se o fígado medialmente ou, mais comumente, afastando-se os segmentos inferoposteriores em direção cefálica, com afastadores longos e protegidos (tipos hepático, para veia renal, de Deaver ou de Harrington). O acesso ao retroperitônio é obtido pela manobra de Kocher (Fig. 41-29) e a veia cava inferior é exposta após o afastamento medial do duodeno. Primeiramente, cria-se um plano entre a glândula adrenal e a veia cava inferior. As estruturas vasculares, que podem ser numerosas em tumores altamente angiogênicos, são ligadas uma a uma. A veia adrenal é isolada, ligada e seccionada. A perda do controle da veia adrenal pode ser tratada com a aplicação de uma pinça vascular com dentes laterais (Satinsky). Como observado, a adrenalectomia aberta geralmente é realizada em casos de suspeita ou malignidade. Os tumores adrenais localmente invasivos, situados no lado direito, podem ser desafiadores quanto ao manejo, devido à sua frequente invasão de estruturas venosas adjacentes (Fig. 41-30). É nossa prática incluir na equipe um cirurgião hepático ou vascular experiente, no manejo de tumores com invasão venosa extensa. Os órgãos invadidos localmente, mais comumente o rim, são ressecados em bloco, com a massa primária. A ressecção radical completa é uma determinante crítica da sobrevida dos pacientes com tumores adrenais malignos. Em alguns casos, essa ressecção somente pode ser conseguida se realizarmos a reconstrução venosa imediata (Fig. 41-31).

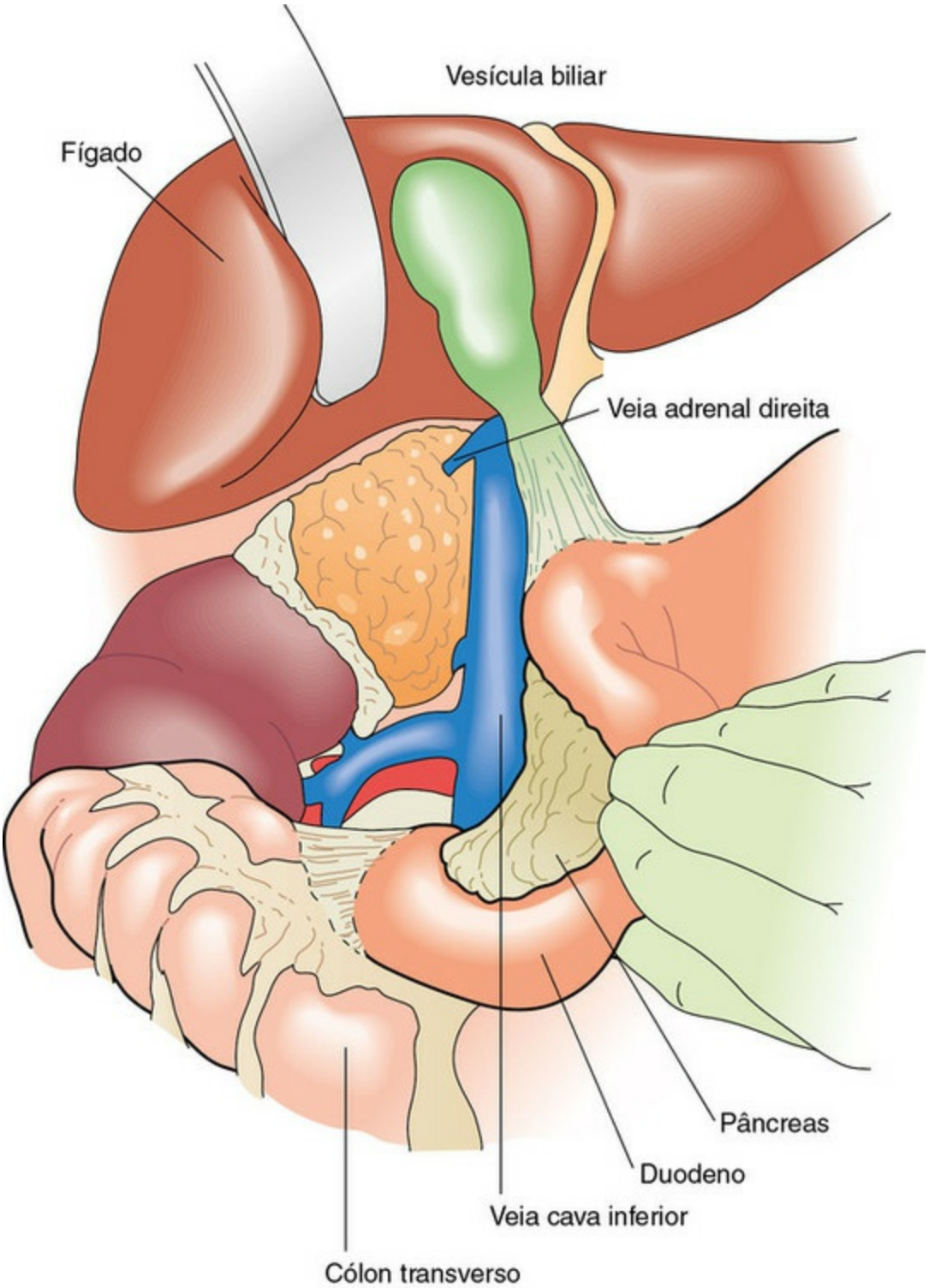


FIGURA 41-29 Adrenalectomia direita aberta. O lobo direito do fígado e a flexura hepática do cólon foram completamente mobilizados. O retroperitônio é abordado e o duodeno e a cabeça do pâncreas são refletidos medialmente (manobra de Kocher) para expor a glândula adrenal e a VCI.

FIGURA 41-30 Ressecção aberta de um carcinoma adrenocortical direito invadindo a VCI. A cabeça do paciente está para a esquerda. O fígado (*ponta de seta branca*) foi afastado cranialmente. A seta branca indica o tumor e a seta preta indica a VCI, que que está reparada com fitas vasculares.

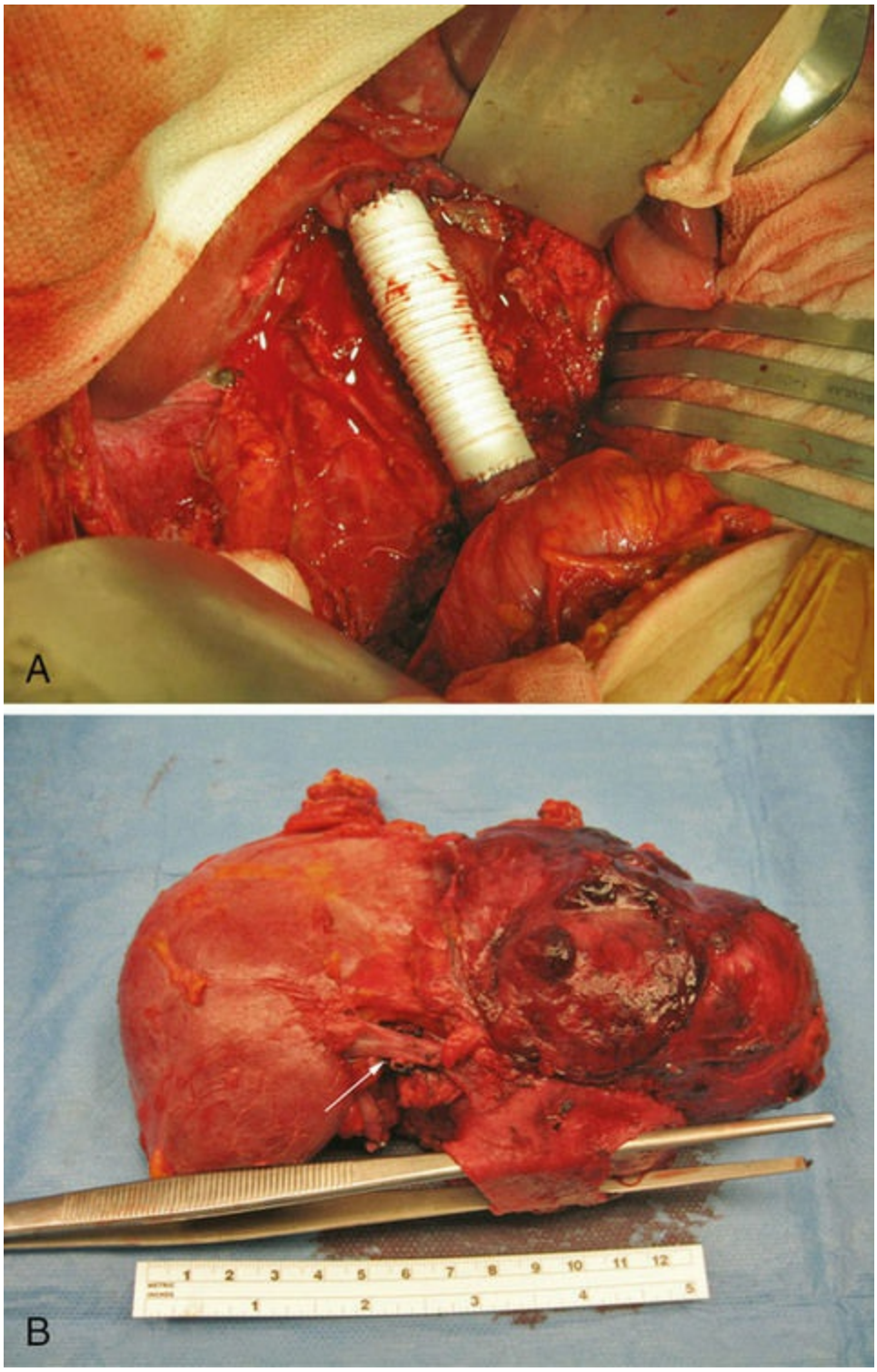


FIGURA 41-31 Ressecção aberta de um carcinoma adrenocortical direito necessitando de reconstrução vascular. **A,** A VCI infra-hepática foi reconstruída com enxerto de politetrafluoretileno. O fígado pode ser visto superiormente e o cólon, inferiormente. **B,** Peça cirúrgica, consistindo no tumor adrenal direito junto com o rim ressecado em bloco. A veia renal é indicada pela *seta*. Uma pinça foi introduzida através do segmento ressecado da VCI.

Complicações e Cuidados Pós-operatórios

As complicações técnicas da adrenalectomia a céu aberto incluem a hemorragia venosa, a embolização do tumor em pacientes com extensão intravascular do tumor e a lesão de órgãos maciços. As complicações pós-operatórias são similares àquelas associadas a outros procedimentos abdominais maiores. A maioria dos pacientes apresenta retorno da função intestinal em 3 a 4 dias e estão aptos para deixar o hospital em 5 a 7 dias de pós-operatório.

Leituras sugeridas

Gifford, R. W., Jr., Kvale, W. F., Maher, F. T., et al. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. *Mayo Clin Proc*. 1964; 39:281–302. *Um relato marcante sobre os avanços bioquímicos, farmacológicos e fisiológicos que permitiram aos colaboradores da Mayo Clinic tratar 76 pacientes com feocromocitoma, com somente um caso de óbito.*

Grumbach, M. M., Biller, B. M., Braunstein, G. D., et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003; 138:424–429. *Um relato resumido do NIH Consensus Development Program com recomendações sobre diagnóstico do incidentaloma e as indicações para cirurgia.*

Lindsten J., ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1971-1980. Amsterdam: Elsevier, 1992. *Documenta os formidáveis desafios superados na identificação dos hormônios peptídicos, encontrados em concentrações mínimas, e o desenvolvimento do radioimunoensaio para sua detecção. Uma transcrição completa pode ser encontrada em http://www.nobelprize.org.*

Neumann, H. P., Pawlu, C., Peczkowska, M., et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004; 292:943–951. *A primeira descrição das associações de genótipo-fenótipo na síndrome familiar feocromocitoma/paraganglioma.*

Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam: Elsevier, 1964. *Um relato das descobertas e avanços clínicos na química orgânica que levaram à identificação, isolamento e síntese artificial dos hormônios do córtex adrenal. Uma transcrição completa pode ser encontrada em http://www.nobelprize.org.*

Sukor, N., Kogovsek, C., Gordon, R. D., et al. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1360–1364. *Este estudo piloto prospectivo examina uma matriz de resultados a curto prazo após tratamento cirúrgico do hiperaldosteronismo.*

Terzolo, M., Angeli, A., Fassnacht, M., et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2372–2380. *A extrema raridade do carcinoma adrenocortical foi um importante obstáculo no estudo sistemático dessa doença. Este relatório multinacional de referência, que envolveu 177 pacientes de 55 centros europeus, foi o primeiro a demonstrar o efeito adjuvante benéfico do mitotano.*

Walz, M. K., Alesina, P. F., Wenger, F. A., et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006; 140:943–948. *A maior série de instituição isolada sobre esse procedimento, descrito pelos idealizadores da técnica.*

Welbourn, R. B. Early surgical history of phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 1987; 74:594–596. *Descreve as conquistas iniciais dos cirurgiões norte-americanos e europeus quanto ao tratamento bem-sucedido do feocromocitoma.*

Referências bibliográficas

1. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, Amsterdam, 1964, Elsevier.
2. Lindsten J., ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1971-1980. Amsterdam: Elsevier, 1992.
3. Lenders, J. W., Pacak, K., Walther, M. M., et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA*. 2002; 287:1427–1434.
4. Nieman, L. K., Chanco Turner, M. L. Addison's disease. *Clin Dermatol*. 2006; 24:276–280.
5. Shen, W. T., Lee, J., Kebebew, E., et al. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: Lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg*. 2006; 141:771–774.
6. Minneci, P. C., Deans, K. J., Banks, S. M., et al. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 2004; 141:47–56.
7. Axelrod, L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol*

Metab Clin North Am. 2003; 32:367–383.
8. Kaplan, N. M. The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences. *J Hypertens*. 2004; 22:863–869.
9. Mulatero, P., Stowasser, M., Loh, K. C., et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1045–1050.
10. Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P. F., et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1243–1248.
11. Doi, S. A., Abalkhail, S., Al-Qudhaiby, M. M., et al. Optimal use and interpretation of the aldosterone-renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006; 20:482–489.
12. Young, W. F., Stanson, A. W., Thompson, G. B., et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004; 136:1227–1235.
13. White, M. L., Gauger, P. G., Doherty, G. M., et al. The role of radiologic studies in the evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surgery*. 2008; 144:926–933.
14. Tan, Y. Y., Ogilvie, J. B., Triponez, F., et al. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. *World J Surg*. 2006; 30:879–885.
15. Harvey, A., Kline, G., Pasieka, J. L. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with “less than ideal” testing. *Surgery*. 2006; 140:847–853.
16. Sukor, N., Kogovsek, C., Gordon, R. D., et al. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1360–1364.
17. Lindholm, J., Juul, S., Jorgensen, J. O., et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:117–123.
18. Papanicolaou, D. A., Mullen, N., Kyrou, I., et al. Nighttime salivary cortisol: A useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4515–4521.
19. Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossman, A. B., et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367:1605–1617.
20. Esposito, F., Dusick, J. R., Cohan, P., et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:7–13.
21. Sippel, R. S., Elaraj, D. M., Kebebew, E., et al. Waiting for change: Symptom resolution after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Surgery*. 2008; 144:1054–1060.
22. Barahona, M. J., Sucunza, N., Resmini, E., et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3365–3371.
23. Barahona, M. J., Sucunza, N., Resmini, E., et al. Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:1841–1846.
24. Findling, J. W., Raff, H. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3746–3753.
25. Toniato, A., Merante-Boschin, I., Opocher, G., et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg*. 2009; 249:388–391.
26. Ng, L., Libertino, J. M. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003; 169:5–11.
27. Soon, P. S., Sidhu, S. B. Adrenocortical carcinoma. *Cancer Treat Res*. 2010; 153:187–210.
28. Bilimoria, K. Y., Shen, W. T., Elaraj, D., et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: Treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008; 113:3130–3136.
29. Yeh, M. W., Lisewski, D., Campbell, P. Virilizing adrenocortical carcinoma with cavoatrial extension. *Am J Surg*. 2006; 192:209–210.
30. Terzolo, M., Angeli, A., Fassnacht, M., et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2372–2380.
31. Bussey, K. J., Demeure, M. J. Genomic and expression profiling of adrenocortical carcinoma: Application to diagnosis, prognosis and treatment. *Future Oncol*. 2009; 5:641–655.
32. Welbourn, R. B. Early surgical history of phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 1987; 74:594–596.
33. Sawka, A. M., Prebtani, A. P., Thabane, L., et al. A systematic review of the literature examining

the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord*. 2004; 4:2.
34. Kudva, Y. C., Sawka, A. M., Young, W. F., Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:4533–4539.
35. Timmers, H. J., Chen, C. C., Carrasquillo, J. A., et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F- fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4757–4767.
36. Imani, F., Agopian, V. G., Auerbach, M. S., et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. *J Nucl Med*. 2009; 50:513–519.
37. Gifford, R. W., Jr., Kvale, W. F., Maher, F. T., et al. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. *Mayo Clin Proc*. 1964; 39:281–302.
38. Shen, W. T., Grogan, R., Vriens, M., et al. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg*. 2010; 145:893–897.
39. Benn, D. E., Robinson, B. G. Genetic basis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20:435–450.
40. Neumann, H. P., Pawlu, C., Peczkowska, M., et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama*. 2004; 292:943–951.
41. Erlic, Z., Rybicki, L., Peczkowska, M., et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:6378–6385.
42. Adjalle, R., Plouin, P. F., Pacak, K., et al. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009; 41:687–696.
43. Gonias, S., Goldsby, R., Matthay, K. K., et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4162–4168.
44. Grumbach, M. M., Biller, B. M., Braunstein, G. D., et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med*. 2003; 138:424–429.
45. Sturgeon, C., Kebebew, E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am*. 2004; 84:755–774.
46. Sebag, F., Calzolari, F., Harding, J., et al. Isolated adrenal metastasis: The role of laparoscopic surgery. *World J Surg*. 2006; 30:888–892.
47. Shen, W. T., Kebebew, E., Clark, O. H., et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: Review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg*. 2004; 28:1176–1179.
48. Morris, L., Ituarte, P., Zarnegar, R., et al. Laparoscopic adrenalectomy after prior abdominal surgery. *World J Surg*. 2008; 32:897–903.
49. Walz, M. K., Alesina, P. F., Wenger, F. A., et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006; 140:943–948.
50. Walz, M. K., Alesina, P. F. Single access retroperitoneoscopic adrenalectomy (SARA)—one step beyond in endocrine surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394:447–450.

CAPÍTULO 42

Síndromes de neoplasia endócrina múltipla

Terry C. Lairmore and Jeffrey F. Moley

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1
SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS TIPO 2

As alterações genéticas em um gene supressor tumoral e em um proto-oncogene resultam em síndromes da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipos 1 e 2, respectivamente. Essas síndromes de cânceres hereditários são caracterizadas pela predisposição à transformação neoplásica em múltiplos tecidos endócrinos alvo, bem como pelo envolvimento patológico de tecidos não endócrinos. Os tumores endócrinos associados podem ser benignos ou malignos, desenvolvendo-se sincrônica ou metacronicamentente. Dentro de um tecido-alvo afetado, em geral, uma hiperplasia pré-neoplásica difusa precede o desenvolvimento da invasão carcinomatosa microscópica ou macroscopicamente evidente. Nas síndromes NEM, a predisposição genética para múltiplas neoplasias endócrinas com potencial maligno é conferida a indivíduos jovens previamente saudáveis. Também é muito importante a recente descoberta da base genética específica das síndromes NEM tipos 1 e 2, que permitiu o desenvolvimento de estratégias para a execução de testes genéticos diretos e de intervenções cirúrgicas precoces. Para um paciente com o diagnóstico genético de NEM2, é indicada a tireoidectomia precoce com a finalidade de evitar o subsequente desenvolvimento de metástases regionais ou a distância de carcinoma medular tireóideo (CMT). A intervenção cirúrgica precoce ideal para prevenir a disseminação metastática de tumores neuroendócrinos (TNE) potencialmente malignos em pacientes com diagnóstico genético de NEM1 permanece controversa.

As síndromes NEM são caracterizadas por diferentes tipos de envolvimento. A NEM1 é caracterizada pelo desenvolvimento de doença multiglandular da paratireoide, TNE do sistema gastroenteropancreático, adenomas da hipófise anterior, carcinoides tímicos e do intestino anterior e outras neoplasias não endócrinas associadas, como angiofibromas faciais, lipomas e colagenomas. A síndrome de NEM2A é caracterizada pelo desenvolvimento de carcinoma medular da tireoide (CMT), feocromocitoma e tumores de paratireoide, enquanto NEM2B consiste em CMT, feocromocitomas, neuromas mucosos, anormalidades esqueléticas, ganglioneuromatose do trato gastrointestinal, e o que tem sido denominado de *hábito marfanoide*.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Estudos Genéticos e Patogênese

O gene suppressor de tumor *NEM1*, cujas mutações são responsáveis pela síndrome NEM1, foi originalmente mapeado no cromossomo humano 11q13 por estudos de ligação genética e mapeamento de deleção de DNA tumoral e foi identificado por clonagem posicional em 1997. A NEM1 é um suposto gene supressor tumoral cujo produto proteico provavelmente tem diversas ações que conferem uma influência negativa ou freio no crescimento celular e proliferação, de modo que a perda de sua função resulta em crescimento celular desregulado ou transformação neoplásica. Como um gene supressor tumoral, o desenvolvimento de NEM1 requer duas mutações genéticas envolvendo ambas as cópias alélicas do gene para resultar em perda de função. A primeira mutação é herdada na linhagem germinativa e está presente em cada célula; a segunda mutação somática ocorre em uma célula individual de um tecido-alvo envolvido e resulta na formação de tumor. De acordo com o modelo de duas mutações, o primeiro evento é uma

mutação herdada na linhagem germinativa que confere suscetibilidade a alterações neoplásicas nos tecidos envolvidos. A eliminação da remanescente cópia funcionante do gene em uma célula única por meio de uma possibilidade de evento mutacional somático, ou segundo golpe (tal como a deleção do gene), resulta em expansão clonal e desenvolvimento de câncer. A ocorrência de segundos golpes individuais em diversas células-alvo de órgãos explica o desenvolvimento multifocal observado nos tecidos endócrinos afetados. Mutações somáticas no gene da *NEM1* ocorrem frequentemente em adenomas de paratireoide esporádicos, insulinomas e gastrinomas, tumores hipofisários e carcinoides brônquicos, indicando que a perda do gene da *NEM1* contribui para o desenvolvimento de um subconjunto de tumores endócrinos não hereditários.

O gene *NEM1* consiste em 10 éxons (nove codificados e um não traduzido) e codifica uma proteína composta por 610 aminoácidos denominada *menin.*[1] A *menin* é ubiquamente expressa em tecidos endócrinos e não endócrinos. A sequência da proteína menin é altamente conservada em sua evolução, com o gene *Nem1* murino demonstrando 98% de homologia. O nocaute de ambos os alelos *Nem1* em camundongos resulta em letalidade embrionária, demonstrando que a *menin* é essencial para o desenvolvimento precoce e tem um papel mais amplo na regulação do crescimento celular que não é limitada aos tecidos endócrinos afetados em NEM1. Existe um modelo animal de camundongo excelente para o estudo da tumorogênese NEM1. Heterozigoto *Nem1* ± camundongos demonstram perda somática do alelo selvagem *Nem1* em tumores[2] e desenvolvem uma constelação de tumores endócrinos notavelmente semelhantes à síndrome NEM1 humana.

A *menin* é agora conhecida por ter diversas influências na regulação da transcrição gênica, progressão do ciclo celular, apoptose, processamento de DNA e reparo, integridade do citoesqueleto e estabilidade do genoma. A *menin* é predominantemente uma proteína nuclear que se liga a Jun, um membro da família fator de transcrição AP-1, e reprime a transcrição mediada por JunD.[3] Além disso, a *menin* demonstrou interagir fisicamente com uma variedade de outras proteínas que compõem os fatores de transcrição, fatores de processamento de DNA, proteínas de reparo de DNA e proteínas do citoesqueleto (p. ex., Smad3, NF-κB, nm23, Pem, FANCD2, RPA2, ASK). A superexpressão de *menin* demonstrou diminuir o fenótipo tumorogênico de células Ras-transformadas de NIH-3T3, consistente com sua suposta função supressora de tumor. Além disso, estudos sugerem um possível papel para a *menin* na repressão da atividade de telomerase em células somáticas, talvez explicando em parte suas propriedades supressoras de tumor. Embora agora haja evidência de uma rápida expansão sobre as diversas interações da *menin* e de suas influências sobre uma variedade de funções celulares e vias, a complexidade total do papel supressor tumoral da *menin* na NEM1 e na tumorogênese endócrina esporádica ainda não permitiu uma compreensão dos mecanismos envolvidos.

A *menin* suprarregula certos inibidores de quinase dependente de ciclina (CDK) pelo aumento da metilação lisina 4 (H3K4) na histona H3 e inibe G_0 ou G_1 para a transição para fase S. Estes achados sugerem que, promovendo modificações na histona dentro de promotores de genes específicos, a *menin* promove a manutenção de transcrição de reguladores de ciclo celular críticos essenciais para o controle do crescimento celular endócrino normal.

Até o momento, foram identificadas mais de 1.330 mutações independentes no gene *NEM1*.[4] As mutações *NEM1* podem ser do tipo sem sentido (*nonsense*), troca de sentido (*missense*), desvios do enquadramento (*frameshift*), deleções e defeitos de junção do RNA. Essas mutações diversas podem ocorrer ao longo da sequência codificadora e junções íntron-éxon do gene, como demonstrado em um estudo representativo de mutações germinativas de *NEM1* (Fig. 42-1).[5] Aproximadamente dois terços das mutações no gene *NEM1* relatadas resultam em término prematuro da translação e truncamento da porção do C-terminal da proteína menin. Nenhuma correlação genótipo-fenótipo foi estabelecida para NEM1, embora tenham sido descritas variantes fenotípicas (hiperparatireoidismo isolado, prolactinomas frequentes).[6]

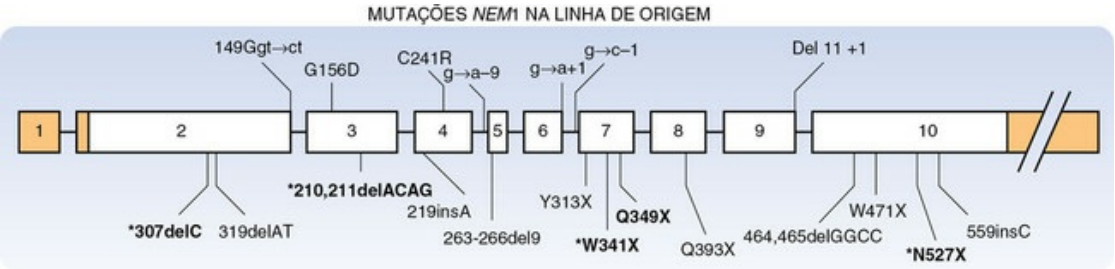


FIGURA 42-1 Mutações na linha de origem no gene *NEM1* em um conjunto de 25 famílias independentes. As mutações estão distribuídas ao longo dos nove éxons de codificação do gene. As alterações genéticas podem incluir mutações de troca de sentido (*missense*), sem sentido (*nonsense*), desvios de enquadramento (*frameshift*)e defeitos na partição do RNA, que podem ocorrer em qualquer lugar ao longo dos éxons de codificação e nas sequências flanqueadas de íntrons. São descritos cinco defeitos de junção e duas mutações *missense* no gene *NEM1*, e são descritas sete mutações *nonsense* e seis de *frameshift* no gene *NEM1*. (De Mutch MG, Dilley WG, Sanjurjo F, et al: Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: Evidence for frequent splicing defects. Hum Mutat 13:175-185, 1999.)

O teste genético direto pode detectar mutações germinativas associadas a doenças no gene *NEM1* e identificar os indivíduos afetados. A aplicação clínica dos testes genéticos tem limitações associadas. A detecção de mutação associada a uma doença em uma família com alteração genética específica anteriormente definida estabelece uma relação direta. Entretanto, em uma família de NEM1 recém-identificada para os quais a mutação específica não é conhecida antecipadamente, uma pesquisa abrangente da sequência codificante e de junções íntron-éxon é necessária para a busca de todas as possíveis mutações; apenas cerca de 85% a 90% dessas famílias novas terão a mutação específica identificada pela triagem genética padrão. Por essa razão, uma triagem abrangente negativa para mutações no gene *NEM1* não exclui envolvimento com a NEM1. O aconselhamento genético formal e o consentimento informado, incluindo revelações importantes para a privacidade da informação médica e o potencial impacto da informação genética sobre o tratamento, são essenciais para um programa amplo sobre testes genéticos.

Por não ter sido encontrada nenhuma correlação nítida entre mutações específicas no gene *NEM1* e fenótipo dos pacientes afetados, o uso de testes genéticos para a predição do potencial maligno e prognóstico não é possível atualmente.[7] Quando um paciente com índice suspeito de NEM1 é diagnosticado clinicamente, a avaliação genética do paciente e parentes de primeiro grau deve ser realizada. Indivíduos pré-sintomáticos com teste positivo para uma mutação *NEM1* devem então ser submetidos a testes bioquímicos intensos e mais frequentes, com ênfase especial sobre os tumores pancreaticoduodenais e intratorácicos potencialmente malignos. A observação e vigilância frequente dos pacientes com mutações de *NEM1* possibilita a detecção muito precoce de anormalidades bioquímicas associadas à neoplasia.[8] Por outro lado, um resultado negativo de teste genético em um paciente de uma família cuja mutação específica é conhecida evitaria a triagem ou teste suplementar ao longo da vida, com os custos associados e o impacto psicológico.

Aspectos Clínicos e Tratamento

A principal característica que se desenvolve em quase todos os indivíduos que herdam uma mutação de *NEM1* é a hipercalcemia causada por tumores multiglandulares de paratireoide. Os pacientes também podem desenvolver TNE do pâncreas e duodeno, carcinoides brônquicos e tímicos e adenomas da hipófise anterior. Além disso, os carcinoides brônquicos e tímicos, nódulos da tireoide, hiperplasia nodular adrenocortical, lipomas, ependimomas e angiofibromas cutâneos ocorrem com maior frequência em pacientes com NEM1. Clinicamente, NEM1 é definida como a ocorrência de neoplasias em pelo menos dois tecidos endócrinos alvo (paratireoide, pâncreas endócrino, hipófise) em um indivíduo; a NEM1 familiar é definida como a ocorrência adicional de pelo menos um tipo de tumor em um parente de primeiro grau.

Homens e mulheres são igualmente afetados na NEM1, como ditado pelo padrão de herança

autossômico dominante. A NEM1 tem sido descrita em várias regiões geográficas e grupos étnicos e não tem sido demonstrada nenhuma predileção racial. O traço da NEM1 é transmitido com quase 100% de penetrância, mas com expressividade variável, de modo que cada pessoa afetada pode exibir alguns, mas não necessariamente todos os componentes da síndrome. A anormalidade mais comum em NEM1 são tumores múltiplos de paratireoide que se desenvolvem em 98% a 100% dos indivíduos afetados. O TNE duodenopancreático (que carrega potencial maligno) ocorre em 30% a 80% dos pacientes, enquanto os tumores hipofisários tornam-se clinicamente evidentes em 15% a 50% dos pacientes afetados. Na autópsia, tem sido observado envolvimento patológico de todos os três tecidos endócrinos em essencialmente todos os pacientes. Os tumores endócrinos manifestados em pacientes em cuja família já existam outros casos da síndrome NEM1, quando comparados com portadores de tumores endócrinos esporádicos, caracterizam-se por um início em idade mais precoce, pelo comprometimento multifocal dentro do tecido-alvo e pelo desenvolvimento de concomitantes neoplasias em múltiplos tecidos endócrinos.

As manifestações clínicas dos pacientes com NEM1 dependem do tecido endócrino envolvido, da hiperprodução hormonal específica ou de massa local e progressão maligna da neoplasia. Outrora, as queixas mais frequentes eram as complicações relacionadas ao excesso de hormônios, tais como doença ulcerosa grave ou hipoglicemia. Atualmente, a principal causa de mortalidade em pacientes com NEM1 é a progressão maligna dos cânceres neuroendócrinos duodenopancreáticos ou carcinoides intratorácicos malignos. As recomendações atuais indicam que testes bioquímicos anuais, incluindo a determinação dos níveis de polipeptídeo pancreático, gastrina, glucagon e cromogranina A, devem começar por volta dos 15 a 20 anos em indivíduos pré-sintomáticos afetados.[9] Atualmente recomenda-se começar a triagem bioquímica para os adenomas hipofisários em portadores de mutações da NEM1 aos 5 anos de idade. Alguns recomendam a triagem para hiperparatireoidismo já com a idade de 8 anos em portadores da mutação da NEM1, mas o pico de incidência de HPT clinicamente aparente é na segunda ou início da terceira década. Um resumo das nossas recomendações para a vigilância clínica e bioquímica de pacientes com NEM1 é mostrado na Figura 42-2.

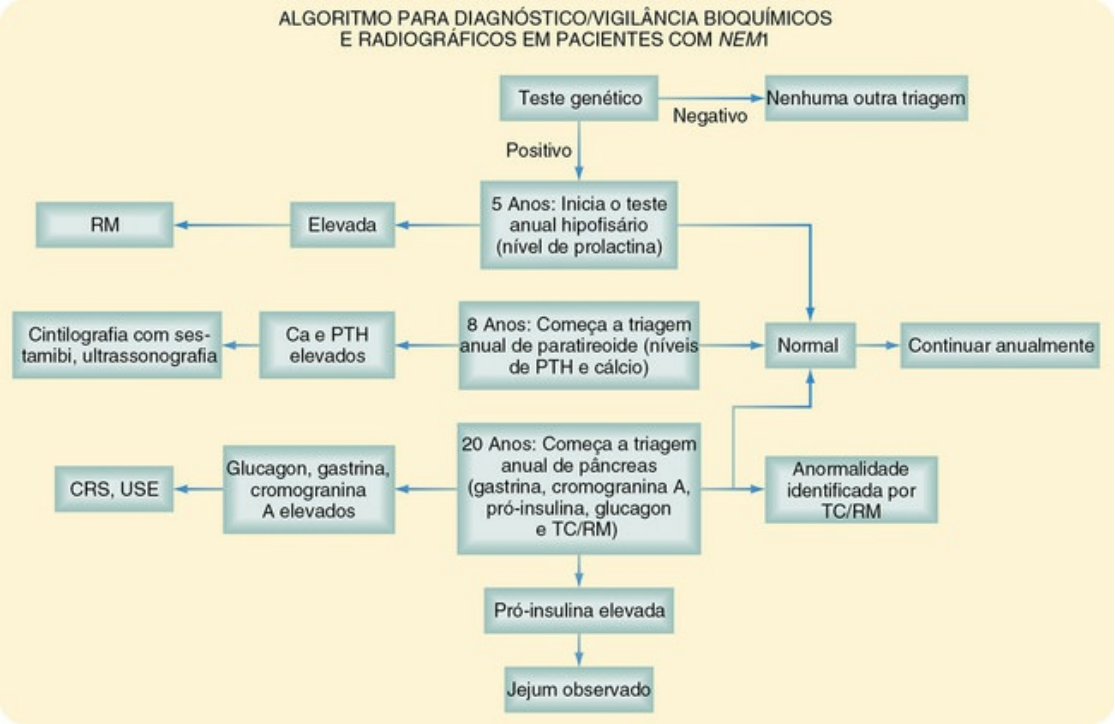


FIGURA 42-2 Vigilância clínica e bioquímica em pacientes com NEM1. (De Whaley JG, Lairmore TC: Multiple endocrine neoplasia type 1: Current diagnosis and management. In Morita SY, Dackiw APB, Zeiger MA [eds]: McGraw-Hill's manual of endocrine surgery, New York, 2009, McGraw-Hill, pp 334-347.)

Glândulas Paratireoides

A anormalidade endócrina mais comum (>98% de indivíduos afetados) em NEM1 são os tumores multiglandulares das paratireoides. Os tumores de paratireoide em NEM1 são clonais, resultantes da inativação de ambos os alelos do gene supressor tumoral *NEM1* por meio de dois eventos separados, e são então adenomas múltiplos originados de um ponto de vista genético preciso.[10] Em contraste, menos de 15% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário esporádico têm envolvimento multiglandular. O aumento típico das glândulas paratireoides em pacientes com NEM1 é assimétrico (Fig. 42-3).

FIGURA 42-3 Fotografia de quatro glândulas paratireoides ressecadas de um paciente com síndrome de NEM1, organizada de acordo com a localização no pescoço. Note o envolvimento assimétrico dos tumores paratireóideos com duas glândulas superiores notadamente aumentadas, enquanto as glândulas inferiores estão aumentadas de modo mais modesto. A paratireoide inferior esquerda estava situada dentro do corno craniano do timo.

A primeira anormalidade bioquímica detectada em pacientes com NEM1, normalmente, é a hipercalcemia, que pode preceder o início clínico do tumor neuroendócrino pancreático ou a neoplasia hipofisária por vários anos. A hipercalcemia assintomática poderá estar presente em muitos pacientes durante longos períodos de observação. A litíase renal e complicações esqueléticas do hiperparatireoidismo ocorrem, mas são incomuns. Em geral, o hiperparatireoidismo nos pacientes com NEM1 têm início em idade mais precoce e causam hipercalcemia mais leve do que a observada no hiperparatireoidismo esporádico. Demonstrar um nível de cálcio sérico elevado em associação com um nível de paratormônio inapropriadamente elevado estabelece o diagnóstico. Os pacientes com NEM1 tipicamente têm uma excreção de cálcio urinário de 24 horas acentuadamente elevada. Quando o rastreamento bioquímico prospectivo de indivíduos sabidamente positivos geneticamente é executado, o começo de hipercalcemia em pacientes com a mutação de *NEM1* acontece tão cedo quanto aos 11 a 14 anos (Fig. 42-4).

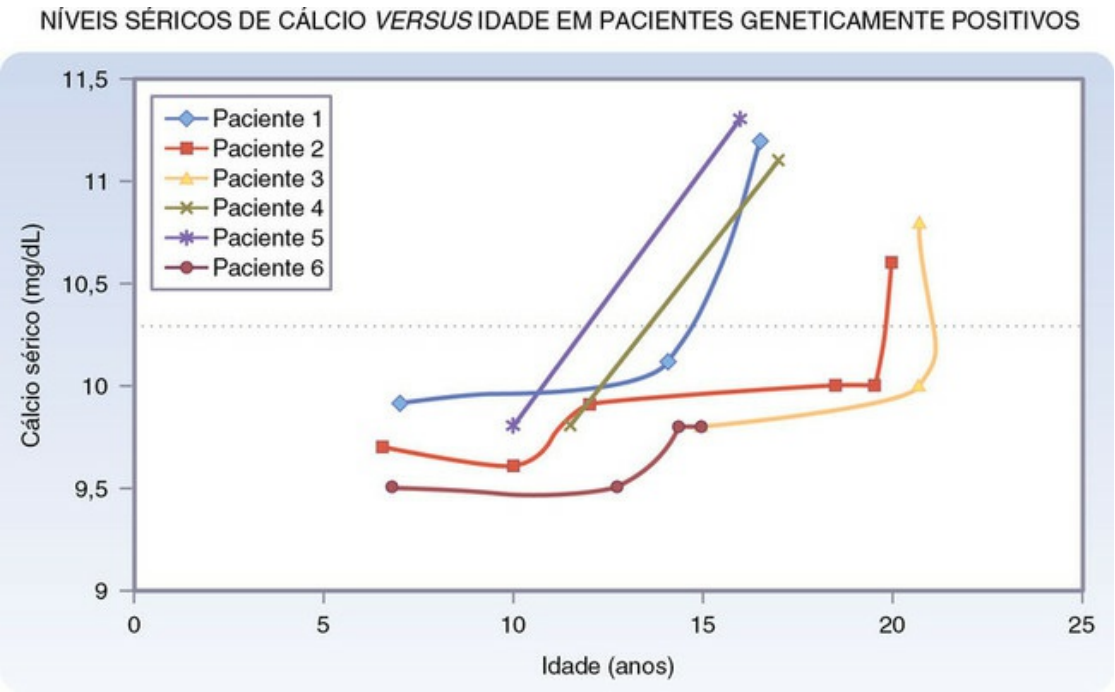


FIGURA 42-4 Os níveis séricos de cálcio *versus* idade em seis pacientes geneticamente positivos para NEM1. Os dados foram obtidos prospectivamente com base no diagnóstico genético. A curva de cada paciente é representada por uma cor diferente e por um ponto símbolo de acordo com a lengenda no canto esquerdo superior. O nível sérico de cálcio (mg/dL) é assinalado como uma função da idade (anos). O limite superior de normalidade para cálcio é indicado pela *linha pontilhada*. Neste subconjunto selecionado de pacientes geneticamente positivos seguidos prospectivamente, uma rápida elevação nos níveis de cálcio é evidente entre as idades de 10 e 15 anos. (De Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al: Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 [MEN1]. Ann Surg 239:637–645, 2004.)

O tratamento cirúrgico para o hiperparatireoidismo nos pacientes com NEM1 tem por objetivo alcançar a mais baixa incidência de recidiva da hipercalcemia e, ao mesmo tempo, minimizar as complicações do hipoparatireoidismo permanente. Como os pacientes com NEM1 desenvolvem doença multiglandular, apresentam uma taxa significativamente mais elevada de hiperparatireoidismo recorrente ou persistente depois da paratireoidectomia em comparação com os resultados do tratamento do adenoma paratireóideo esporádico. Dois procedimentos cirúrgicos atualmente aceitos para pacientes com NEM1 são a paratireoidectomia de três glândulas e meia (subtotal), deixando o remanescente de tecido paratireóideo no próprio do pescoço, ou a paratireoidectomia total de quatro glândulas, com autotransplante IM de tecido paratireóideo no músculo do antebraço. A timectomia parcial transcervical também deve ser realizada devido à possibilidade de uma glândula paratireoide ectópica ou supranumerária dentro das asas craniais do timo. Em geral, os exames de imagens pré-operatórios não são necessários para os pacientes com NEM1 candidatos à exploração inicial do pescoço, porque o tratamento apropriado requer exploração cervical bilateral e identificação de todas as quatro glândulas. Os exames de imagens não invasivos, tais como a cintigrafia com sestamibi e ultrassonografia, poderão ser úteis para a localização da paratireoide antes de uma reoperação.

O debate sobre o procedimento cirúrgico ideal para hiperparatireoidismo em pacientes com NEM1 continua. A incidência de hiperparatireoidismo recorrente após qualquer tratamento cirúrgico da doença multiglandular em NEM1 é de aproximadamente 30% a 40% em 5 anos após a cirurgia, refletindo a predisposição genética de primeiro evento em todas as células das paratireoides. As recorrências estão relacionadas a quanto tempo o paciente é seguido e à realização de timectomia.[11] A vantagem potencial de paratireoidectomia total e autotransplante heterotópico no antebraço é a capacidade de gerenciar o hiperparatireoidismo recorrente, se ele se desenvolve, pela excisão de uma parte do tecido paratireóideo

enxertada sob anestesia local, evitando a morbidade de nova exploração cervical. Muitos autores acreditam que a ressecção subtotal alcança resultados equivalentes sem o elevado risco de hipocalcemia permanente por falha do autoenxerto.[12] Atualmente, ambos os tratamentos parecem prover resultados essencialmente equivalentes, e a resposta para esta pergunta espera um estudo clínico randomizado e prospectivo. O transplante tardio de tecido de paratireoide autólogo criopreservado pode ser uma salvação para uma proporção de pacientes com hipocalcemia pós-operatória permanente que pode se seguir em qualquer um dos procedimentos. Em um estudo,[13] aproximadamente 60% dos autoenxertos de paratireoides criopreservados mostraram evidência de função do enxerto baseada em gradientes de paratormônio (PTH) venoso entre os braços enxertados e não enxertados; 40% de autoenxertos alcançaram competência completa sem suplementos.

Pâncreas e Duodeno

O segundo componente mais frequente da NEM1 é o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos no duodeno ou no pâncreas. Na dependência do método de estudo, 30% a 80% dos pacientes com NEM1 desenvolvem tumores clinicamente evidentes. Estes tumores, juntamente com os carcinoides intratorácicos, têm um potencial maligno significativo e resultam na maioria das morbidade e mortalidade relacionadas à doença NEM1. A alteração patológica é tipicamente multifocal, e a formação de microadenomas e hiperplasia celular das ilhotas difusas pode estar presente em áreas do pâncreas, distantes de um tumor macroscopicamente evidente. Ocorrem com frequência gastrinomas dentro das paredes do duodeno ou em sítios extrapancreáticos. Os tumores pancreaticoduodenais em pacientes com NEM1 produzem sintomas causados pelo efeito de massa ou excesso da secreção de hormônio a partir do crescimento do tumor em si; estes são caracterizados por um alto potencial de malignidade.

Vários métodos radiográficos de imagem estão disponíveis para a detecção pré-operatória dos TNE gastroenteropancreáticos. Um exame de cortes por imagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]) deve ser realizado inicialmente em quase todos os pacientes para excluir uma neoplasia primária muito grande ou metástases. Uma TC de fino corte bifásica pode ter uma sensibilidade de 94,4% para tumores neuroendócrinos pancreáticos. No entanto, a sensibilidade diminui com tumores menores (<2 cm), tumores múltiplos (como é frequentemente o caso com NEM1), tumores localizados em áreas extrapancreáticas (p. ex., a parede duodenal) ou tumores localizados na cauda distal do pâncreas. A RM é defendida por alguns e pode detectar tumores menores; no entanto, nenhuma vantagem clara da RM sobre a TC ainda foi demonstrada.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é uma excelente modalidade para TNE do pâncreas e duodeno, mas é dependente da habilidade do operador e da disponibilidade em centros selecionados. Em 1992, Rosch *et al.*,[14] relataram uma sensibilidade de 82% e especificidade de 95% da USE na detecção de tumores neuroendócrinos pancreáticos que não tinham sido localizados por ultrassonografia abdominal ou TC. Entretanto, a taxa de detecção diminui com a progressão distal ao longo da cauda pancreática, provavelmente por causa do aumento da distância do lúmen gástrico ou duodenal. A USE é um exame de localização eficaz e relativamente não invasivo (após TC inicial), mas é dependente da habilidade e experiência do operador e de sua disponibilidade.

A cintilografia com marcador para receptor de somatostatina (CRS) também pode ser usada para localizar estes tumores. Na subpopulação de pacientes de NEM1, um estudo revelou que a especificidade e o valor preditivo positivo de CRS para tumores pancreáticos são de 25% e 100%, respectivamente, enquanto a especificidade e o valor preditivo positivo de CRS para gastrinomas duodenais são de 72% e 100%, respectivamente.[15] Neste estudo, todos os tumores neuroendócrinos pancreáticos foram detectados pela USE ou CRS.

Finalmente, a arteriografia seletiva pancreática com estimulação provocativa por secretagogos selecionados e mensuração do incremento da secreção do hormônio na veia hepática é um teste invasivo, mas pode ser o único estudo mais preciso de localização.[16] Este exame fornece localização regional de tumores funcionais (p. ex., insulinoma, gastrinoma) dentro do pâncreas e é especialmente útil para pacientes com NEM1 que caracteristicamente têm tumores múltiplos.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionantes ou que secretam o polipeptídeo pancreático são, provavelmente, os TNE mais frequentes que ocorrem em pacientes com NEM1. O TNE funcionante mais comum em pacientes com NEM1 é o gastrinoma. A presença de sinais e sintomas em pacientes com hipergastrinemia (síndrome de Zollinger-Ellison [SZE]) incluem dor epigástrica, esofagite de refluxo, diarreia secretória e perda de peso. Atualmente, com a grande eficácia dos inibidores de bomba de prótons

(IBP) para a terapia médica, a úlcera péptica ativa está presente em menos de 20% dos pacientes no momento do diagnóstico. É pouco frequente os pacientes apresentarem doença ulcerosa grave, bem como estenose ou perfuração do esôfago, causados por esofagite grave de refluxo. O gastrinoma é diagnosticado pela documentação de hipersecreção de ácido gástrico (>15 mEq/litro em pacientes sem cirurgia ou >5 mEq/litro em pacientes com cirurgia prévia de úlcera), associada com níveis elevados de gastrina sérica de jejum (>100 pg/mL). O diagnóstico pode ser confirmado pelo resultado anormal do teste de secretina.

Os gastrinomas que se desenvolvem em pacientes com NEM1 em geral são malignos (quase 80%), como é indicado pela presença de linfonodos regionais ou por metástases distantes. Anteriormente considerava-se que os gastrinomas estavam localizados predominantemente na cabeça do pâncreas, dentro do triângulo do gastrinoma. Dados mais recentes têm sugerido que os gastrinomas em pacientes com NEM1 ocorrem mais frequentemente no interior da parede do duodeno (Fig. 42-5). Devido ao pequeno tamanho dessas neoplasias, um gastrinoma primário pode não ser localizado no pré-operatório pela TC ou angiografia. O ultrassom endoscópico tem sido usado com sucesso para localizar gastrinomas na parede do duodeno ou da cabeça do pâncreas. Há controvérsias sobre o desenvolvimento de gastrinoma primário no interior de linfonodos. Embora alguns pacientes tenham sido bioquimicamente curados depois da ressecção dos gastrinomas no interior de linfonodos, não fica claro se um gastrinoma oculto primário foi "esquecido" dentro do pâncreas ou na parede do duodeno.

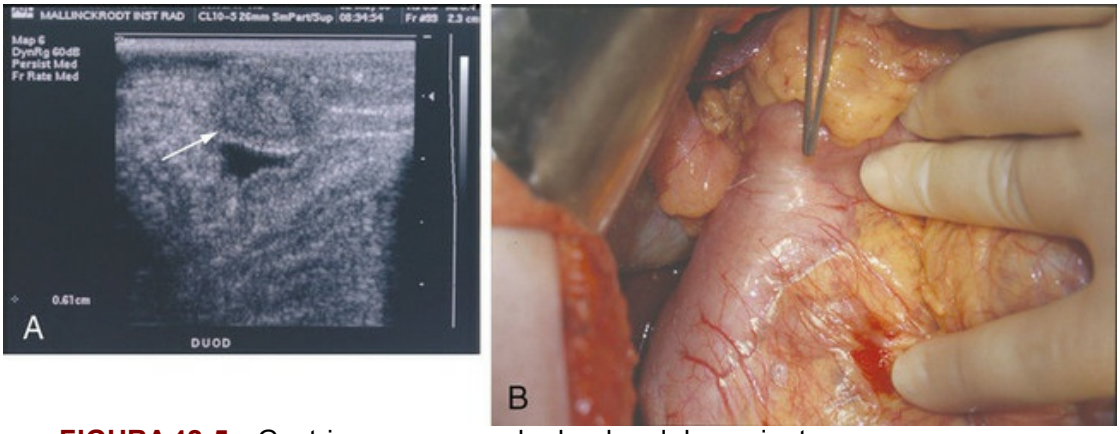


FIGURA 42-5 Gastrinoma na parede duodenal de paciente com NEM1. **A**, Ultrassonografia intraoperatória, demonstrando um tumor hipoecoico circunscrito na submucosa da parede duodenal, encontrado logo acima da lúmen duodenal. **B**, Aparência macroscópica do tumor da parede duodenal na superfície serosa.

O valor da ressecção cirúrgica na tentativa de cura do gastrinoma em pacientes com NEM1 é controverso. Embora a maioria das evidências indique que os pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison e NEM1 raramente se curem pela operação,[17] a ressecção localizada de um tumor neuroendócrino potencialmente maligno poderá ser indicada como tentativa para controlar o processo tumoral e evitar subsequente disseminação maligna. O reconhecimento de que os gastrinomas primários ocorrem frequentemente na parede duodenal, combinado com os esforços para executar uma ampla linfadectomia regional ou mesmo uma pancreaticoduodenectomia, poderá melhorar a taxa de sucesso da operação para a síndrome de Zollinger-Ellison no campo da NEM1.[18] Novas estratégias, inclusive nas determinações intraoperatórias rápidas de gastrina, também estão sendo empregadas no manejo cirúrgico do gastrinoma. Para os pacientes com gastrinoma, a gastrectomia total raramente é indicada, porque a terapia médica efetivamente previne a maioria dos sintomas ou complicações resultantes da hipersecreção ácida. A disponibilidade de IBP possibilita a terapia médica efetiva para pacientes com gastrinoma irressecável ou doença metastática extensa. Entretanto, a observação cuidadosa do estômago por meio de endoscopias repetidas é necessária porque a administração prolongada de IBP para pacientes com NEM1 e SZE foi associada ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos. Pacientes com hiperparatireoidismo primário devem ser submetidos à paratireoidectomia porque a normalização do nível sérico de cálcio melhora a SZE.[19]

O segundo TNE pancreático clinicamente evidente mais comum em pacientes com NEM1 são os insulinomas. Estes são geralmente pequenos (<2 cm) e ocorrem com a mesma distribuição por todo o pâncreas. Os pacientes tipicamente se apresentam com sintomas recorrentes de hipoglicemia – sudorese, tontura, confusão mental ou síncope. O diagnóstico de insulinoma é feito pela documentação sintomática da hipoglicemia em associação com níveis plasmáticos inadequadamente elevados de insulina e de peptídeo C durante um jejum supervisionado de 72 horas. Insulinomas podem ser ocultos e são infrequentemente localizados por estudos de imagem convencionais, tais como TC, ultrassonografia, RM ou angiografia.

Não existe terapia medicamentosa ideal para o insulinoma; por isso, o tratamento preferido é a localização precisa e a ressecção cirúrgica do tumor funcionante para corrigir a hiperinsulinemia ameaçadora à vida. Pacientes com NEM1 caracteristicamente desenvolvem múltiplos tumores neuroendócrinos, que podem complicar a identificação do tumor funcional específico responsável pelo hiperinsulinismo. A localização pré-operatória regional do tumor funcionante dentro do pâncreas pode ser fornecida por cateterismo seletivo das artérias que suprem o pâncreas, seguido pela injeção de um secretagogo de insulina (gluconato de cálcio) e medição de gradientes de insulina nas veias hepáticas. A abordagem cirúrgica inclui a mobilização completa do pâncreas e cuidadoso exame da glândula por inspeção e palpação. A ultrassonografia intraoperatória é essencial para a identificação de tumores pequenos, especialmente dentro da cabeça pancreática ou processo uncinado.[20] Insulinomas benignos pequenos são passíveis de enucleação. A pancreatectomia parcial pode ser necessária para tumores múltiplos ou potencialmente malignos.[16] Se o insulinoma não for identificado, apesar de uma busca exaustiva intraoperatória, a pancreatectomia subtotal cega não é recomendada. Aproximadamente 10% dos insulinomas que ocorrem em pacientes com NEM1 são malignos. Os pacientes com insulinoma maligno e metástases disseminadas podem responder ao tratamento com estreptozocina, e pode ser alcançado algum controle da hipoglicemia pela administração de diazóxido ou de octreotide.

Outros tipos de tumores neuroendócrinos funcionais do pâncreas, tais como glucagonoma, somatostatinoma e tumores secretantes de peptídeo intestinal ou de polipeptídeo pancreático, raramente ocorrem em associação com NEM1.

O envolvimento de TNE dentro do pâncreas de pacientes com NEM1 é caracteristicamente multifocal (Fig. 42-6). Há controvérsia sobre o momento ideal e qual a operação mais apropriada a ser realizada para TNE do pâncreas e duodeno em pacientes com NEM1. A controvérsia reflete a incerteza sobre a história natural de tumores pequenos, potencialmente benignos ou não funcionantes, que devem ser pesados contra os riscos de intervenções pancreáticas maiores precoces e/ou de repetição que têm um risco significativo de morbidade. Alguns autores são relutantes em defender a exploração pancreática de rotina ou precoce em pacientes jovens e saudáveis na procura de tumores pequenos não funcionantes que são potencialmente insignificantes clinicamente. Por outro lado, estes tumores têm um potencial maligno, e a demora do diagnóstico e do tratamento eficaz traz o risco de desenvolvimento de metástases locais ou distantes. É desejável intervir precocemente para prevenir a disseminação maligna, minimizando a morbidade e a mortalidade (do câncer ou da operação). Fatores complicadores incluem a falta de correlação genótipo-fenótipo em NEM1, que poderia permitir a estratificação genética daqueles com maior risco de progressão maligna e a insuficiência de estudos recentes para identificar uma relação clara entre o tamanho do tumor e o risco de linfonodos regionais ou metástases distantes.[21]

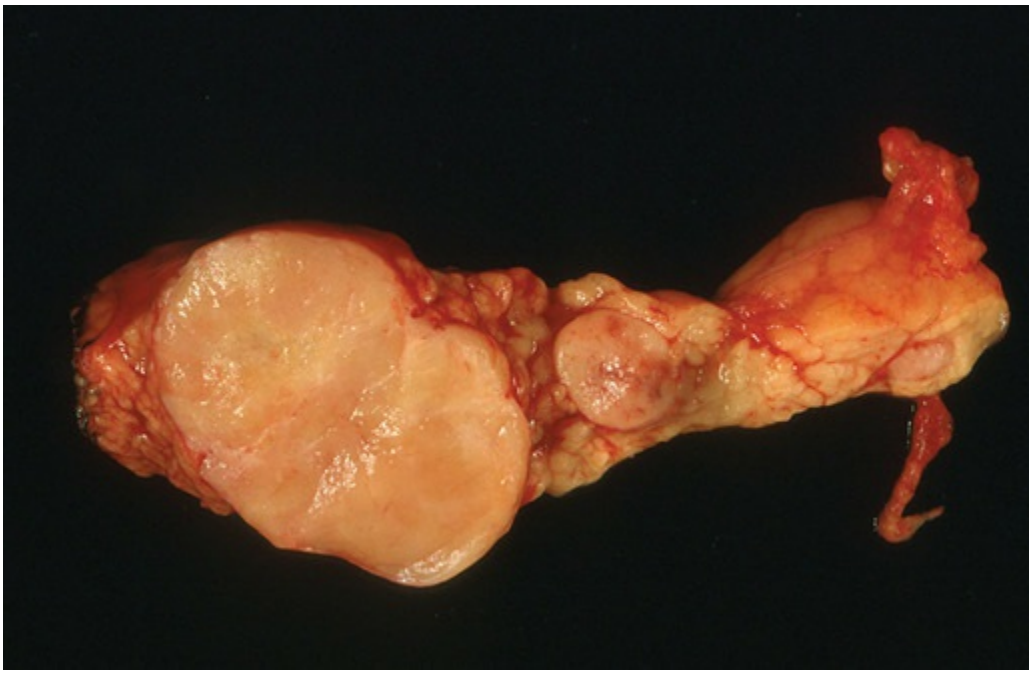


FIGURA 42-6 Múltiplos tumores neuroendócrinos do pâncreas em uma peça cirúrgica de pancreatectomia distal em um paciente com NEM1.

O espectro de estratégias clínicas propõe etapas que vão da abordagem mais agressiva, consistindo em exploração cirúrgica precoce e ressecção dos tumores quando os marcadores tumorais peptídicos do paciente tornam-se elevados (mesmo sem tumores radiologicamente detectáveis), a uma abordagem mais conservadora, defendendo a operação apenas para tumores superiores a aproximadamente 1,0 cm de tamanho na imagem radiográfica ou pela demonstração de hiperfunção hormonal.[16,22,23] O potencial maligno destas neoplasias é claro, com até 50% dos pacientes eventualmente desenvolvendo linfonodos regionais ou metástases a distância. Muitos grupos agora recomendam a operação precoce e excisão destes tumores para prevenir a progressão maligna.[24] Um grande estudo retrospectivo recente sugeriu melhora da sobrevida global em pacientes submetidos à cirurgia, especialmente pacientes mais jovens com tumores localizados e aqueles com tumores hormonalmente funcionantes.[21] A estratégia cirúrgica para TNE em pacientes com NEM1 deve visar à remoção de todos os tumores macroscopicamente evidentes, com preservação das funções pancreáticas exócrina e endócrina, e evitar a morbidade cirúrgica excessiva. Estes fatores são complexos e devem ser individualizados em cada paciente.

Glândula Hipófise

Os adenomas da hipófise anterior ocorrem em uma proporção variável de pacientes com NEM1. O tumor hipofisário mais frequente em pacientes com NEM1 é o prolactinoma. Os tumores hipofisários causam sintomas por hipersecreção de hormônios ou compressão de estruturas adjacentes. Os adenomas grandes podem causar defeitos no campo visual pela compressão do quiasma óptico, ou por manifestações de hipopituitarismo por compressão da glândula normal adjacente. Os tumores secretores de prolactina resultam em amenorreia e galactorreia em mulheres ou hipogonadismo em homens. Os pacientes de NEM1 com tumores hipofisários podem exibir acromegalia resultante da produção excessiva de hormônio do crescimento ou doença de Cushing causada por um tumor hipofisário que produz hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

O tratamento médico com um agonista de dopamina como a bromocriptina ou a cabergolina é efetivo no controle da hiperprolactinemia na maioria dos pacientes. Tumores produtores de hormônio do crescimento causando acromegalia ou tumores produtores de ACTH são geralmente tratados por ressecção cirúrgica; a terapia para tumores que secretam hormônio do crescimento inclui os análogos da somatostatina como octreotide e lanreotide. A micro-operação hipofisária transesfenoidal e a radioterapia são indicadas de forma não frequente para macroadenomas em crescimento que não respondem à terapia médica ou que resultam em sintomas locais compressivos devido ao seu efeito de massa.

Outros Tumores

Os carcinoides brônquicos e tímicos, tumores tireóideos benignos, tumores adrenocorticais benignos e malignos, lipomas, ependimomas do sistema nervoso central, angiofibromas cutâneos faciais e colagenomas ocorrem com frequência aumentada em pacientes com NEM1. Aproximadamente 30% dos pacientes com NEM1 desenvolvem massas adrenais ou hiperplasia nodular bilateral. A remoção cirúrgica de tumores adrenocorticais maiores que 3,0 cm pode prevenir o desenvolvimento de neoplasia adrenal. A timectomia para prevenir o desenvolvimento de tumor carcinoide maligno do timo pode ser considerada em pacientes do sexo masculino, especialmente em fumantes.

Síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2

As síndromes NEM2 incluem NEM2A, NEM2B e carcinoma medular da tireoide não NEM familiar (CMTF). O marco das síndromes NEM2 é CMT, que ocorre com penetrância quase completa. Manifestações adicionais têm penetrância variável e incluem feocromocitoma nos NEM2A e NEM2B e hiperparatireoidismo em NEM2A (Tabela 42-1; Fig. 42-7). As síndromes NEM2 têm um padrão de herança autossômico dominante e são causadas por mutações no proto-oncogene *RET* no cromossomo 10 (Fig. 42-8).[25] As características clínicas e comportamento tumoral observados nas síndromes NEM2 são estreitamente correlacionados com a mutação de linhagem germinativa específica presente no gene *RET*. O tratamento de pacientes e famílias afetadas por essas síndromes deve ser informado para uma compreensão da correlação genótipo-fenótipo associada com a mutação *RET* específica presente em membros da família.

Tabela 42-1

Características Clínicas das Síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla

QUADRO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS DO CMT	PADRÃO DE HERANÇA	ANORMALIDADES ASSOCIADAS	DEFEITO GENÉTICO
CMT esporádico	Unifocal	Nenhum	Nenhuma	Mutações somáticas *RET* em >20% dos tumores
NEM2A	Multifocal, bilateral	Autossômica dominante	Feocromocitomas, hiperparatireoidismo	Mutações de troca de sentido (*missense*) germinais nos códons cisteína extracelular do *RET*
NEM2B	Multifocal, bilateral	Autossômica dominante	Feocromocitomas, neuromas mucosos, megacólon, anormalidades esqueléticas	Mutação de troca de sentido (*missense*) germinal no domínio tirosina quinase de *RET*
CMTF	Multifocal, bilateral	Autossômica dominante	Nenhuma	Mutações de troca de sentido (*missense*) germinais nos códons cisteína extracelular ou intracelular de *RET*

Adaptada de Moley JF, Lairmore TC, Phay JE: Hereditary endocrinopathies. Curr Probl Surg 36:653-764, 1999.

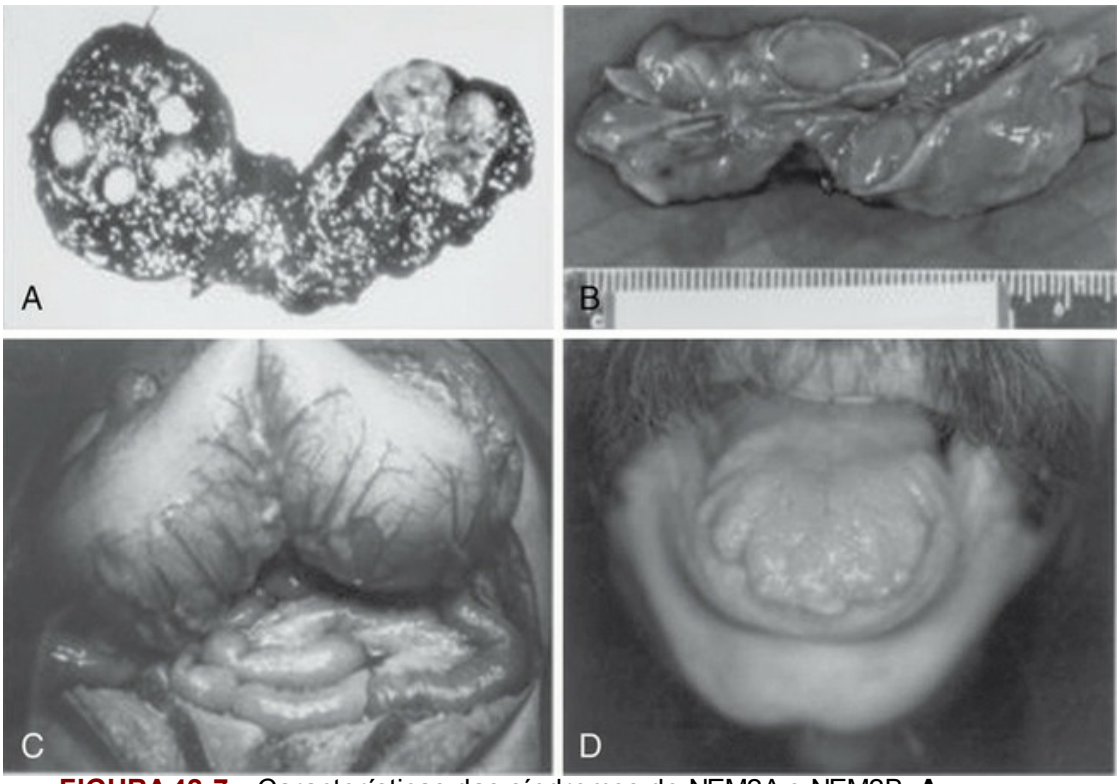


FIGURA 42-7 Características das síndromes de NEM2A e NEM2B. **A**, Peça de tireoidectomia bipartida mostrando tumores multifocais, bilaterais de CMT. **B**, Espécime de adrenalectomia de paciente NEM2B mostrando feocromocitoma. **C**, Megacólon em paciente com NEM2B. **D**, Nódulos da língua em paciente com NEM2B. (**A**, Cortesia do Dr. S. A. Wells; **B-D**, cortesia do Dr. R. Thompson; From Moley JF: Medullary thyroid cancer. In Clark OH, Duh QY [eds]: Textbook of endocrine surgery, Philadelphia, 1997, WB Saunders.)

Códon	Nível de risco	NEM 2B	NEM2A CMT	NEM2A Feo	NEM2A HPT	FMTC	HSCR
533	I		×	×		×	
9-bp ins	I*					×	
606	I*		×				
609	II*		×	×	×	×	×
611	II		×	×	×	×	×
618	II		×	×	×	×	×
620	II		×	×		×	×
630	II*		×		×	×	
631	I*		×	×		×	
634	II		×	×	×	×	
768	I		×	×		×	
777	I*					×	
790	I		×	×		×	
791	I		×	×	×	×	
804	I		×	×	×	×	
804 +806	III*	×					
883	III	×					
891	I		×	×		×	
912	I*					×	
918	III	×					

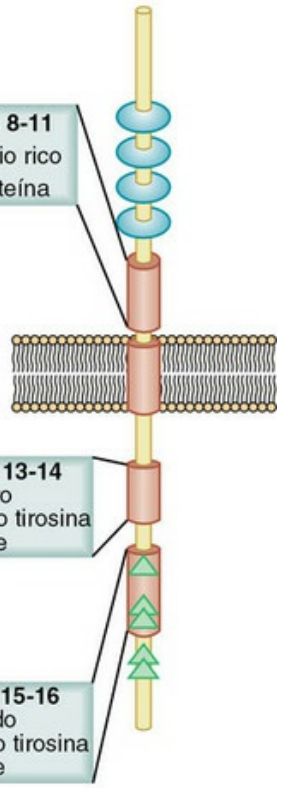


FIGURA 42-8 Locais de mutação *RET* associadas a síndromes de NEM2. Os códons previamente relatados em associação com síndromes de NEM2 são listados por domínio estrutural dentro da proteína RET. O nível de risco baseia-se em consenso ou relatos clínicos mais recentes. Fenótipos anteriormente relatados para cada códon são mostrados. *CMTF*, Carcinoma medular de tireoide familiar; *HSCR*, doença de Hirschsprung; *HPT*, hiperparatireoidismo; *CMT*, carcinoma medular da tireoide; *Feo*, feocromocitoma; *, nível de risco com base em relatórios clínicos recentes (não disponíveis em publicação do consenso). (De Traugott AL, Moley JF: The RET protooncogene. Cancer Treat Res 153:303–319, 2010.)

A compreensão da base genética das síndromes NEM2 tem levado a uma mudança de paradigma na triagem e no tratamento dos pacientes afetados e suas famílias. O tratamento agora se concentra na identificação precoce de portadores da mutação *RET* e tireoidectomia precoce para prevenir CMT, quando possível. Esta seção descreverá a genética, os aspectos clínicos, o diagnóstico e o tratamento de pacientes com síndromes NEM2.

Genética e Aspectos Clínicos

Proto-oncogene *RET*

O proto-oncogene *RET* (***re***arranjado durante ***t***ransfecção) codifica um receptor de proteína, tirosina quinase, envolvida no crescimento, diferenciação e migração de tecidos em desenvolvimento. A proteína inclui um domínio extracelular, rico em cisteína, um domínio de ligante-ligando, um domínio da transmembrana, um domínio de justamembrana intracelular e um domínio de tirosina quinase intracelular (Fig. 42-8). As mutações responsáveis pelo CMT são mutações que resultam em alterações únicas de aminoácido que causam alterações de ganho de função da proteína. Existem associações consistentes

entre a mutação *RET* específica (genótipo) e o fenótipo clínico dos pacientes com formas familiares de CMT.[26] Isto inclui a idade de início, agressividade do CMT e presença ou ausência de outras neoplasias endócrinas. Os pacientes com NEM2B expressando a mutação M918T apresentam as formas mais agressivas do CMT, com evidência de doença muitas vezes presente no início da infância. Pacientes com NEM2A têm uma evolução variável de apresentação e progressão da doença CMT, enquanto os pacientes com CMTF demonstram uma forma indolente que mais frequentemente se apresenta nas décadas posteriores da vida. As mutações do RET na NEM2 são herdadas de modo autossômico dominante. Assim, portadores de NEM2 conferem um risco de 50% de transmissão genética aos seus filhos.

O *RET* é expresso em múltiplos tecidos que descem da crista neural, incluindo as células parafoliculares da tireoide (células C), glândulas paratireoides, células cromafins suprarrenais, gânglios entéricos e outros neurônios periféricos e centrais. Com base em estudos em modelos animais, a sinalização do *RET* é necessária para o desenvolvimento normal do rim, sistema nervoso parassimpático, tecido linfoide associado ao intestino e sistema nervoso entérico. Os camundongos demonstram características que incluem agenesia renal e neurofisiologia do intestino aberrante. Em humanos, mutações de inativação (perda de função) no *RET* são associadas com doença de Hirschsprung, um defeito na migração e desenvolvimento de neurônios entéricos, que causa megacólon na infância. Mutações germinativas de ativação (ganho de função) no *RET* estão associadas às síndromes NEM2, e mutações somáticas ativadoras associam-se a carcinomas tireoidianos esporádicos. Este mecanismo difere da NEM1 e de muitas outras síndromes de câncer hereditário (incluindo câncer de mama hereditário e câncer de cólon), que são causadas por mutações de perda de função no gene da predisposição (genes supressores de tumor).

A proteína RET tem quatro ligantes conhecidos que induzem sua ativação – fator neurotrófico derivado da linhagem das células da glia (GDNF, do inglês, *glial cell line-derived neurotrophic factor*), artemina, persefina e neurturina, conhecidos como ligantes da família GDNF (GFL). Ativação do RET por cada um desses GFL é mediada através de um dos quatro correceptores específicos de ligante, pertencentes aos receptores α da família GDNF (TFGα). Esses correceptores TFGα são ancorados à membrana plasmática por um resíduo de glicosilfosfatidilinositol, provavelmente, facilitando sua interação com a proteína RET ligada à membrana. A ativação do RET normal ocorre com a montagem de um complexo dimérico incluindo duas proteínas do RET, duas moléculas de ligante, e dois correceptores TFGα. Evidências atuais indicam que esse complexo todo é necessário para a sinalização do RET e que a ligação do ligante e a ativação a jusante exigem o correceptor.

O complexo de receptor do RET dimerizado ativa uma série de vias de sinalização intracelulares implicadas na diferenciação e sobrevivência celular. Estas incluem as vias Ras/ERK e PI3K/Akt, que são importantes na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Vias adicionais ativadas por RET incluem p38MAPK, fosfolipase C-γ (PLCγ), JNK e ERK5, sugerindo papéis adicionais para RET na produção de citocina, migração e diferenciação de células. O RET ativado também tem um resíduo de serina fosforilada (S696) no domínio de justamembrana. Este local tem sido responsabilizado na migração Ras-mediada das células da crista neural entérica durante o desenvolvimento normal. Uma mutação inativadora neste local em camundongos resultou em falta de neurônios entéricos no cólon distal, semelhante ao fenótipo da doença de Hirschsprung em seres humanos.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2A e Neoplasia Endócrina Medular não Múltipla Familiar Carcinoma da Tireoide

Na década de 1960, Sipple e Steiner descreveram a associação de câncer de tireoide com feocromocitoma e hiperparatireoidismo, respectivamente.[27] A NEM2A é caracterizada por uma predisposição hereditária para CMT. A penetração desta característica é quase completa – ou seja, quase todos os pacientes que herdam uma mutação associada à NEM2A de linhagem germinativa no proto-oncogene *RET* desenvolvem CMT. Todos os pacientes de NEM2A desenvolverão CMT durante sua vida, embora a idade de início varie desde a infância até a idade adulta, dependendo da mutação específica e parentesco. Dos pacientes com NEM2A, 40% a 50% irão desenvolver feocromocitoma, que pode ou não estar associado com CMT na sua apresentação. O feocromocitoma ocorre em 42% a 46% dos pacientes com NEM2A em geral, embora a prevalência varie de 5% a 100% em famílias diferentes. O grau de penetrância para feocromocitoma na NEM2A correlaciona-se com mutações *RET* específicas, com a expressão mais alta em portadores de mutações no códon 634.[28] A hiperplasia da paratireoide, em uma ou várias glândulas, resulta em hiperparatireoidismo primário em 20% a 35% dos pacientes com NEM2A no todo e também varia por parentesco.

O líquen amiloidótico cutâneo foi descrito em várias famílias de pacientes com NEM2A. O líquen amiloidótico cutâneo é uma doença rara caracterizada pela deposição de amiloide na derme papilar, resultando em placas cutâneas pruriginosas que geralmente estão localizadas na região interescapular ou superfícies extensoras dos membros. Nos familiares de MEN2A, o fenótipo do líquen amiloidótico cutâneo é coexpressado pelas características clínicas da MEM2A. Até hoje, todas as mutações relatadas em famílias com características de líquen amiloidótico cutâneo combinadas com NEM2 foram no códon 634.

A doença de Hirschsprung tem sido associada com NEM2A e CMTF. Essa doença relativamente comum (1 em 5.000 nascimentos) é caracterizada pela ausência congênita de células ganglionares nos plexos mioentérico e submucoso do cólon distal. Os pacientes recém-nascidos com doença de Hirschsprung apresentam megacólon e obstrução intestinal distal. A doença de Hirschsprung não associada à NEM2 é frequentemente associada com mutações *RET* inativadoras (perda de função). Famílias com NEM2A-CMTF e doença de Hirschsprung têm mutações nos códons 609, 618 e 624 do RET.[26,29] Em famílias afetadas, a penetrância relatada da doença de Hirschsprung em portadores da mutação *RET* é de 16% a 50%.

Os pacientes que herdam CMTF também desenvolvem CMT, mas não têm feocromocitoma ou hiperplasia das paratireoides. O CMTF é causado pelas mesmas mutações como NEM2A, bem como mutações menos comuns na porção intracelular da proteína.[30] Os pacientes com NEM2A têm uma evolução variável na apresentação do CMT e sua progressão, enquanto os pacientes com CMTF demonstram uma forma indolente que mais frequentemente apresenta-se posteriormente na vida. Há uma considerável sobreposição entre os códons RET afetados no CMTF e na NEM2A, que sustenta a teoria de que o CMTF é uma variante de NEM2A e não uma entidade clínica distinta. Ocasionalmente, pacientes com CMTF nunca manifestarão evidência clínica de CMT (sintomas ou massa palpável no pescoço), embora os testes bioquímicos e a avaliação histológica da tireoide sempre demonstrem CMT.

As mutações mais comuns associadas com NEM2A/CMTF ocorrem nos éxons 10 e 11, dentro do domínio extracelular rico em cisteína da proteína RET. Resíduos de cisteína nos códons 609, 611, 618, 620, 630 e 634 caem dentro dessa região. As alterações de aminoácidos causadas por estas mutações desestabilizam a estrutura terciária normal da proteína RET, que resulta na dimerização independente de ligante e sinalização intracelular persistente por RET.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2B

Em NEM2B, assim como em NEM2A, todos os pacientes desenvolvem CMT. Todos os indivíduos com NEM2B têm neuromas mucosos e 40% a 50% dos pacientes desenvolvem feocromocitomas. Pacientes com NEM2B não desenvolvem hiperparatireoidismo. O CMT em NEM2B se apresenta em uma idade muito jovem, na infância, e parece ser a forma mais agressiva do CMT hereditário. Esses pacientes muitas vezes têm uma aparência física distinta com um lábio superior mais proeminente, sobrancelhas evertidas, múltiplos nódulos na língua e com aspecto marfanoide (Fig. 42-7). Os neuromas mucosos são proliferações espessas dos nervos não encapsulados que acontecem principalmente nos lábios e na língua, mas também podem ser achados na gengiva, mucosa bucal, mucosa nasal, cordas vocais e conjuntiva. Os pacientes com NEM2B também desenvolvem ganglioneuromas do intestino no plexo submucoso e mientérico. Todos os pacientes com NEM2B têm megacólon e normalmente têm problemas intestinais crônicos. Disfunções intestinais podem se manifestar precocemente com inapetência, dificuldades em ganhar peso, constipação ou pseudo-obstrução. Adultos com este distúrbio podem ter disfagia por dismotilidade esofágica. Raramente um paciente pode se apresentar com megacólon tóxico. Os pacientes com NEM2B, no entanto, não desenvolvem doença de Hirschsprung, como alguns pacientes com NEM2A.

Mutações do *RET* em Carcinomas Tireoidianos Esporádicos

As mutações somáticas ou rearranjos envolvendo *RET* foram identificados em 40% a 50% dos CMT esporádicos e em até 70% dos carcinomas da tireoide papilíferos esporádicos.[31] A maioria das mutações identificadas em CMT esporádicos é pontual e envolve os mesmos códons associados às síndromes da NEM2, incluindo 918, 634 e 883. Dos CMT esporádicos com alterações de *RET*, 60% a 80% têm a mutação M918T. Pacientes com CMT esporádicos portadores de mutação do *RET* (particularmente M918T) estão numa fase mais avançada no momento do diagnóstico, têm aumento das taxas de doença recorrente ou persistente após ressecção e pior sobrevida a longo prazo (10 a 20 anos) do que aqueles

sem uma mutação do *RET*.

Os rearranjos cromossômicos do *RET*, em vez de mutações pontuais, estão associados a carcinomas papilares esporádicos de tireoide. Uma série de rearranjos relatados resulta da fusão do domínio tirosina quinase do *RET* para ativar porções de outros genes. Coletivamente, esses genes de fusão são referidos como carcinomas tireoidianos papilíferos do RET, e, até o momento, 13 variantes distintas, resultantes de eventos de rearranjo de genes diferentes, foram descritas.[32]

Triagem e Exame Genético

Antes que a base genética da NEM2 fosse bem caracterizada, o teste da calcitonina estimulada por pentagastrina foi usado para triagem de NEM2 e CMT em pacientes com risco de herdar uma síndrome NEM2. Testes falso-positivos e falso-negativos ocasionais, no entanto, resultaram em cirurgia desnecessária ou em uma oportunidade perdida de intervir precocemente. O sequenciamento do gene *RET* para detectar mutações na linhagem germinativa é agora o teste de triagem padrão para síndromes NEM2. O teste de mutação do *RET* pode identificar portadores jovens em um estágio mais precoce da doença, muitas vezes antes de desenvolverem câncer, e tem taxas mais baixas de falso-positivos e falso-negativos do que o teste de calcitonina. Recomenda-se que os pacientes ou seus pais se encontrem com um consultor genético antes do teste. O aconselhamento genético é um componente importante do consentimento informado e educação para esses pacientes, que estão enfrentando um importante evento que irá afetar sua própria vida e de sua família.

O teste de mutação do *RET* deve ser realizado rotineiramente nos membros de risco das famílias com NEM2 e CMTF. Se possível, o teste deve ocorrer ao nascimento, porque o estado de portador determina a necessidade de triagem clínica e cirurgia preventiva. Em famílias nas quais a mutação do *RET* herdada já é conhecida, o sequenciamento de *RET* pode ser limitado ao local de mutação conhecido. Os membros da família que são negativos para mutação conhecida do seu parentesco têm o mesmo risco para NEM2 que a população em geral, e eles não precisam de outro exame. Quando se descobre um paciente com CMT sem histórico familiar dessa doença ou NEM2 com mutação do *RET* (caso índice), está indicado o aconselhamento genético e exames para todos os membros da família em primeiro grau.

O exame de mutação do *RET* também é indicado para pacientes pediátricos ou adultos que apresentam CMT ou feocromocitoma, independentemente de qualquer história familiar de tumores endócrinos. Aproximadamente 5% a 7% dos pacientes com possível CMT esporádico têm uma mutação na linhagem germinativa do *RET*. Até 24% dos feocromocitomas são hereditários, sendo 5% resultantes de mutações do *RET*. Os lactentes com doença de Hirschsprung [33] devem realizar testes de mutação do *RET*. Todos os casos relatados de NEM2A associada à doença de Hirschsprung têm ocorrido em pacientes com mutações no éxon 10 do *RET* nos códons 609, 618 e 620.

Carcinoma Medular Tireóideo

O CMT compreende 3% a 9% de todos os cânceres tireóideos e se origina das células C da tireoide. O CMT pode ser esporádico (75% dos casos) ou hereditário, ocorrendo em todos os pacientes com síndromes NEM2 (25% dos casos). Os CMT hereditários são multifocais e bilaterais. A hiperplasia das células C multicêntricas demonstrou que precede o desenvolvimento de CMT hereditário.[34] O CMT é uma malignidade relativamente indolente, com taxas de sobrevida de 10 anos variando de 69% a 89%.[35] Ao contrário do câncer diferenciado da tireoide, as células do CMT não concentram iodo radioativo e não são sensíveis ao hormônio tireoestimulante (TSH). Essas características devem ser consideradas ao se planejar o tratamento de pacientes com CMT.[36]

Os pacientes com CMT estabelecido podem apresentar uma massa na tireoide ou nódulo palpável. Sintomas de disfagia, dispneia ou rouquidão estão presentes em aproximadamente 15% dos casos. Metástases para linfonodos cervicais estão presentes em até 75% dos pacientes que apresentam doença palpável.[37] Os locais mais frequentes de disseminação linfática são o compartimento central do pescoço (nível VI), seguido por linfonodos ipsolaterais jugulares (níveis II a V) e, até mesmo, os linfonodos cervicais contralaterais. Outros sítios metastáticos frequentes incluem o mediastino, pulmões, fígado e ossos.[30]

A calcitonina é sintetizada por células C da tireoide e células de CMT. Ela é um marcador sensível e específico do tumor que pode ser medido no sangue no estado basal ou após a administração de secretagogos como cálcio e pentagastrina (não disponível nos Estados Unidos). Os níveis de calcitonina

são quase sempre elevados em pacientes com CMT. A medição dos níveis de calcitonina é útil para triagem de pacientes de risco para CMT e acompanhamento pós-tratamento. Após a cirurgia primária para CMT, elevações persistentes ou recorrentes dos níveis de calcitonina indicam metástases persistentes de linfonodos regionais ou metástases distantes. Alguns CMT também secretam o antígeno carcinoembrionário, mas sua longa meia-vida e baixa especificidade o tornam um marcador menos útil.

Na TC, os CMT aparecem como nódulos com calcificações e podem representar doença extratireoidiana. A punção aspirativa por agulha fina do nódulo tireoidiano palpável ou metástase em linfonodo cervical é um meio sensível para estabelecer o diagnóstico de CMT. A ultrassonografia do pescoço é uma técnica útil para a identificação de metástases para linfonodos cervicais.[38]

Tratamento

Cirurgia para Carcinoma Medular de Tireoide Confirmado

Diretrizes publicadas recentemente para os médicos contêm recomendações para a abordagem de CMT em uma série de situações clínicas relevantes que serão úteis para os que que tratam esses pacientes.[30] Os pacientes com CMT confirmado (palpável ou presente nos estudos de imagem, com níveis elevados de calcitonina) devem ser submetidos a tireoidectomia total, dissecção cervical central e dissecção uni ou bilateral dos linfonodos de níveis II a V (Figs. 42-9 e 42-10). A decisão de ressecar linfonodos laterais depende da extensão do envolvimento do linfonodo cervical central e dos resultados de imagens pré-operatórias; o exame de ultrassom dos linfonodos cervicais, com marcação pré-operatória dos linfonodos anormais ou suspeitados, é útil para o planejamento da extensão da cirurgia.[37-39] Em pacientes com metástases para linfonodos centrais e imagem negativa do pescoço lateral, no entanto, deve-se considerar fazer pelo menos uma dissecção de linfonodos do compartimento ipsolateral de nível II a IV devido à alta probabilidade de envolvimento linfonodal microscópica.

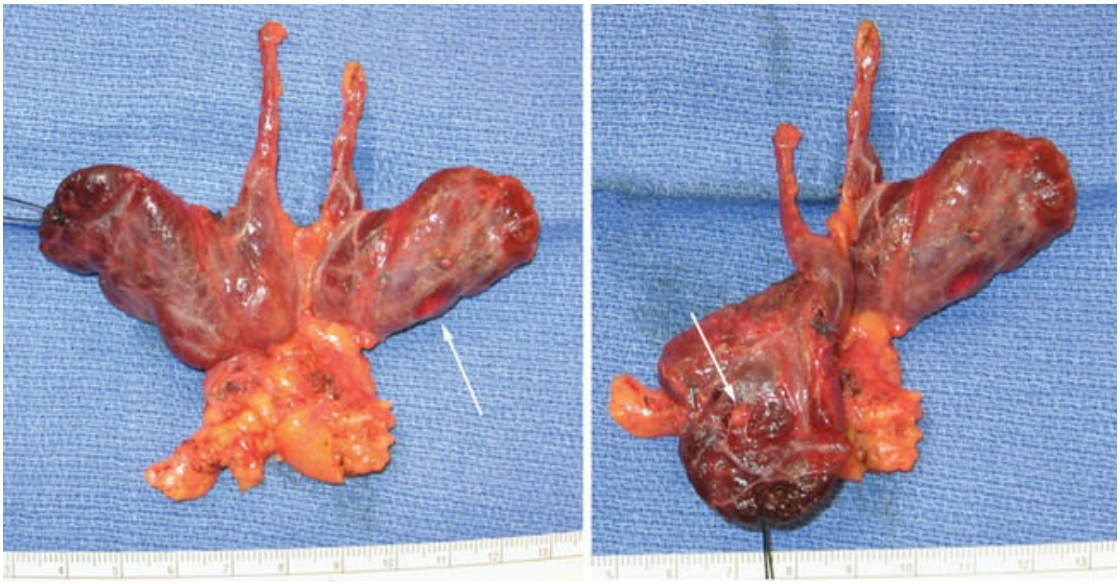


FIGURA 42-9 Tireoidectomia total e dissecção cervical central em pacientes de NEM2A com CMT multifocal. As *setas* indicam tumores CMT visíveis.

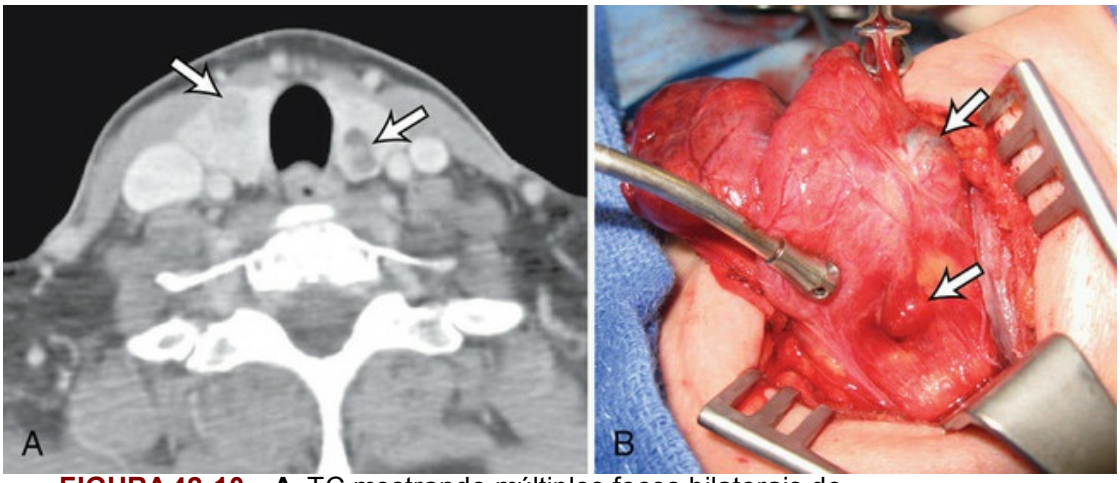


FIGURA 42-10 **A**, TC mostrando múltiplos focos bilaterais de carcinoma medular da tireoide em um paciente idoso com NEM2A. **B**, Fotografia operatória do mesmo paciente mostrando o foco da MTC na tireoide (*seta superior*) e paratireoide aumentada (*seta inferior*).

Geralmente, a dissecção linfonodal central compromete o suprimento sanguíneo das glândulas paratireoides. A preservação da função da paratireoide pode ser conseguida por uma combinação dos cuidados para preservar um pedículo vascular, quando possível, e autotransplante de glândulas desvascularizadas. Em nossa instituição, a abordagem tem sido ressecar e autotransplantar as duas paratireoides do lado do tumor primário, bem como a paratireoide inferior contralateral, deixando a paratireoide superior contralateral *in situ* em um pedículo vascular, se possível. Todas as paratireoides removidas devem ser cuidadosamente partidas em fragmentos de 1 × 3 mm; esses fragmentos são transplantados em bolsas musculares individuais (dois a três fragmentos por bolsa) que são então fechadas com sutura.[40] O transplante de todas as glândulas fragmentadas em uma única bolsa não é aconselhável. Os fragmentos das paratireoides podem ser transplantados em bolsas musculares individuais no músculo esternocleidomastóideo em casos de doença esporádica, CMTF ou NEM2B. Elas podem ser transplantadas no antebraço não dominante em casos de NEM2A quando há um risco significativo de hiperparatireoidismo futuro (p. ex., portadores da mutação do *RET* no códon 634). A razão para essa diferença é o risco de hiperparatireoidismo subsequente dependente de enxerto em alguns pacientes com NEM2A, que é mais facilmente localizado e tratado se os enxertos forem no antebraço.

Cirurgia Preventiva

Embora a idade de início e a taxa de progressão da doença possam variar, a penetrância durante a vida do CMT é de quase 100% em portadores de mutações do *RET* associadas a síndromes NEM2. Portanto, todos os pacientes diagnosticados com NEM2 devem ser submetidos à tireoidectomia total. Vários estudos têm demonstrado melhores taxas de cura bioquímica e/ou diminuição da taxa de recorrência após uma tireoidectomia precoce, realizada após triagem positiva por um teste de mutação do *RET* ou testes de calcitonina.[41]

Pacientes com NEM2B têm a forma mais agressiva do CMT, com doença invasiva, relatada em pacientes com menos de 1 ano de idade.[30] As mutações de NEM2B são o nível de risco mais alto, designado como nível III.[9] Esses pacientes devem ter cirurgia preventiva precoce no primeiro ano de vida, se possível. Identificar e preservar as glândulas paratireoides pode ser extremamente difícil nessas crianças devido ao pequeno tamanho, aparência translúcida e presença de exuberante tecido nodal tímico e peritireoidiano. Esses procedimentos devem ser realizados por cirurgiões experientes em operações de paratireoides e tireoidectomia pediátrica.

Os pacientes com NEM2A apresentam CMT com graus variáveis de agressividade. Mutações nos códons 611, 620, 618 e 634 são consideradas de alto risco (nível II). Pacientes com mutações em nível II devem ser submetidos a tireoidectomia total com 5 a 6 anos de idade. Há evidências de que o risco de metástase em linfonodo é muito baixo em pacientes com NEM2A com menos de 8 anos e níveis normais de calcitonina.[40,42] A dissecção dos linfonodos centrais está associada a um maior risco de lesão do

nervo laríngeo recorrente e hipoparatireoidismo e deve ser reservada para pacientes com níveis elevados de calcitonina (Fig. 42-9).[34,43]

Um subconjunto maior de mutações *RET*, associado com NEM2A e/ou CMTF, é considerado de risco mais baixo (nível I). Estes incluem mutações nos códons 768, 790, 791, 804 e 891.[30] Para pacientes com mutações de nível I, de baixo risco, recomenda-se a tireoidectomia total, e a cirurgia é apropriada entre os 5 e 10 anos de idade. Como ocorre com as mutações de nível II, a necessidade de dissecção dos linfonodos centrais deve ser guiada pelos níveis de calcitonina e características clínicas do paciente e da família.

Nosso grupo na Universidade de Washington relatou acompanhamento de longo prazo em uma série de 50 pacientes jovens com NEM2A após tireoidectomia total, dissecção linfonodal central e paratireoidectomia total, com autotransplante de todo o tecido paratireóideo no músculo do antebraço não dominante durante o procedimento cirúrgico primário.[40] O controle foi excelente. A função da paratireoide a longo prazo foi normal (sem suplementação) em 47 de 50 pacientes. Outros grupos relataram bons resultados com remoção seletiva dos linfonodos e paratireoides em pacientes jovens em risco.[44] Estudos de acompanhamento indicaram que a probabilidade de metástases linfonodais em pacientes com NEM2A e CMTF é extremamente baixa em pacientes com menos de 8 anos e em pacientes com calcitonina basal nível menor que 40 pg/mL.[40,42] Assim, é nossa prática realizar uma tireoidectomia total, deixando as paratireoides *in situ*, se possível, em crianças com um nível baixo de calcitonina (<40 pg/mL). Em pacientes com um nível elevado de calcitonina, realizamos a tireoidectomia total, a dissecção linfonodal central e autotransplante das paratireoides. Em ambos os casos, essas operações só devem ser realizadas por cirurgiões experientes em cirurgia da tireoide e paratireoide em crianças.

Desde a publicação das diretrizes de consenso, uma série de novas mutações foi descrita em associação com síndromes NEM2 nos códons 912, 630, 631, 606, 533 e uma duplicação de 9-bp (par de base) no éxon 8. Estas são mutações incomuns e, por causa da falta de experiência clínica, suas penetrância e agressividade não estão bem caracterizadas.

Acompanhamento

Após a tireoidectomia, a reposição de hormônio tireoidiano é necessária durante toda a vida. Os pacientes podem precisar de várias semanas de cálcio oral e vitamina D, até que a função das paratireoides se recupere. Exames intermitentes de calcitonina devem ser feitos para monitorar a persistência ou recorrência do CMT.

O termo *cura bioquímica* é usado para se referir aos pacientes com níveis normais de calcitonina após operação de CMT. A completa normalização pós-operatória dos níveis de calcitonina tem sido associada à diminuição do risco de recorrência do CMT, a longo prazo, embora a evidência seja menos clara em relação à sobrevida. Uma elevação persistente ou recorrente dos níveis de calcitonina indica CMT residual ou recorrente e merece no mínimo investigação adicional por imagem. No entanto, porque a maioria dos CMT têm um curso bastante indolente, pacientes com evidência bioquímica de doença recorrente podem não ter achados de imagem significativos por algum tempo.

Tratamento da Doença Metastática Recorrente

Os pacientes com achados de doença recorrente localizada no pescoço devem ser submetidos à reoperação quando possível, com o objetivo de remover toda a doença restante. Estes procedimentos podem resultar em benefício na sobrevida a longo prazo e na prevenção de complicações de recorrência no pescoço (Fig. 42-11).[37] A radioterapia por feixe externo é eficaz no tratamento paliativo de metástases ósseas, mas nenhum benefício consistente foi observado na doença recorrente no pescoço.[45] As taxas de resposta clínica da quimioterapia prévia em pacientes com CMT localmente avançado ou metastático têm sido decepcionantes. A compreensão da oncogênese molecular do CMT, no entanto, resultou na identificação de novos alvos moleculares para o tratamento. Terapias atuais com alvos moleculares caem sob a classificação de inibidores da tirosina quinase. Vandetanib (ZD6474, Zactima) é um composto modificado de anilinoquinazolina recém-desenvolvido para inibir o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR), e seletivamente tirosina quinases do RET. Em um estudo de 30 pacientes com CMT hereditário avançado, Wells *et al.*,[46] relataram uma taxa de resposta parcial de 20% e mais de 50% de redução do nível de calcitonina em 24 deles. Atualmente, existem vários outros ensaios de fase II institucionais e multi-institucionais em

andamento, que procuram outras tentativas para pacientes com CMT irressecável, mensurável e localmente avançado.

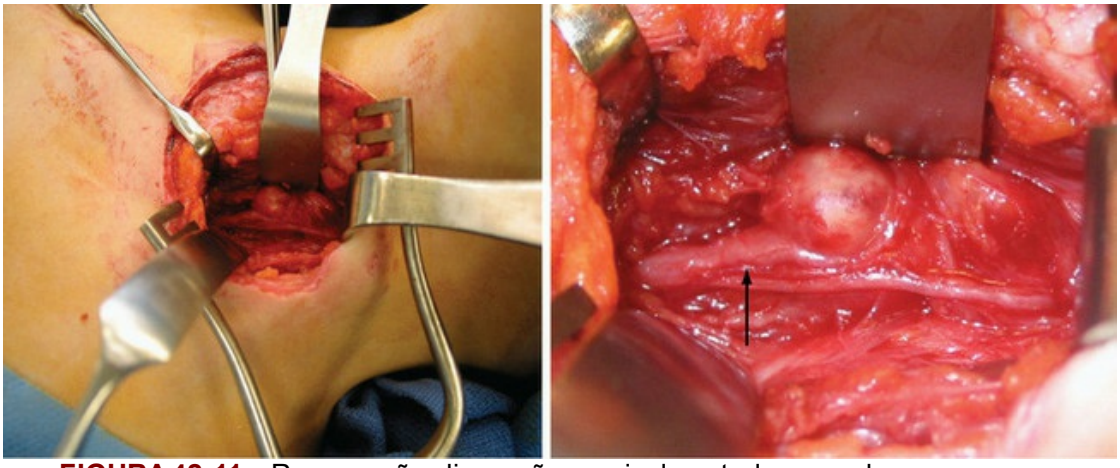


FIGURA 42-11 Reoperação-dissecção cervical central esquerda em um paciente jovem com NEM2B. Observe o grande tamanho do nervo laríngeo recorrente (*seta*) e o nódulo de carcinoma medular de tireoide recorrente adjacente à cricoide. (De Moley JF: Medullary thyroid carcinoma: Management of lymph node metastases. J Natl Compr Canc Netw 8:549–556, 2010.)

Feocromocitoma

Os feocromocitomas são tumores originados nas células cromafins da medula suprarrenal, que sintetizam e secretam catecolaminas. Os pacientes com feocromocitoma podem apresentar sintomas provocados pelo excesso de catecolaminas, incluindo cefaleia, hipertensão, palpitações, tremores e ansiedade. Essa secreção de catecolaminas desregulada pode ter consequências devastadoras, incluindo acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e morte súbita.

Aproximadamente 40% a 50% de todos os pacientes com NEM2A ou NEM2B desenvolvem feocromocitomas, com uma idade média de diagnóstico de 30 a 40 anos. Em casos raros, a idade de início pode ser até 5 a 10 anos, embora isto ocorra geralmente no contexto de NEM2B.[9,30] Dois estudos indicaram que a penetrância e a idade ao diagnóstico diferem entre famílias e correlacionam-se até certo ponto com mutações do *RET* específicas, com mais alta penetrância associada com mutações nos códons 918 ou 634.[28,47] Os feocromocitomas são raramente vistos em pacientes com mutações do éxon 10 (códons 609, 611, 620). A mudança de aminoácido específico no códon também pode afetar a expressão das características na NEM2. Em pacientes com NEM2A com as substituições de aminoácidos no códon 618, a penetrância de feocromocitoma é variável – C618R mostra uma penetrância de 41%, C618G mostra uma penetrância de 24% e C618Y mostra uma penetrância de 0%.

Diferentemente de apresentações esporádicas de feocromocitoma, que pode ser maligno ou ter localização extra-adrenal (paraganglioma), casos associados com NEM2 são quase sempre benignos e restritos à medula da suprarrenal. Estes tumores são geralmente multifocais em pacientes com NEM2 e são bilaterais em mais de 50% dos casos.

A triagem para feocromocitomas deve ser feita em todos os pacientes diagnosticados com NEM2A ou NEM2B. Inúmeros estudos mostraram que a medição dos níveis de metanefrina na urina de 24 horas e/ou plasma é mais sensível e específica do que a medição dos níveis de catecolaminas ou outros metabólitos para a detecção de feocromocitoma.[48] A investigação para feocromocitoma deve começar na idade em que a tireoidectomia seria considerada, com base no grau de risco da mutação de *RET* do paciente e no histórico familiar.[30] Se negativo, o teste deve ser feito anualmente. Resultados positivos ou limítrofes exigem investigação adicional por imagem, geralmente TC ou RM suprarrenal.

Pacientes com NEM2 com feocromocitoma devem ser submetidos à adrenalectomia parcial ou total. O tratamento cirúrgico da doença unilateral tem sido objeto de controvérsia, porque muitos pacientes

desenvolverão feocromocitoma no lado contralateral. Alguns autores recomendam adrenalectomias bilaterais para todos os pacientes com NEM2 com feocromocitoma. Pacientes que tiveram ambas as suprarrenais removidas, no entanto, têm um risco significativo de insuficiência suprarrenal e crise addisoniana. Os feocromocitomas não são malignos em pacientes de NEM2, e o intervalo entre o desenvolvimento de um feocromocitoma por um lado e outro lado é de mais de 10 anos.[49] Por essas razões, a maioria dos cirurgiões agora recomenda remover apenas a suprarrenal afetada no contexto de feocromocitoma unilateral em pacientes com NEM2, com exames anuais posteriormente.

A adrenalectomia laparoscópica obteve êxito como uma abordagem cirúrgica preferida para muitos pacientes com NEM2. A taxa de conversão para um procedimento aberto é inferior a 10%.[49] É considerada apropriada para lesões restritas à suprarrenal menores que 9 a 10 cm, dependendo da capacidade do cirurgião. A adrenalectomia laparoscópica tem sido associada a menor permanência hospitalar, menos dor pós-operatória e recuperação mais rápida em comparação com a adrenalectomia aberta.[50]

Hiperparatireoidismo Primário

A prevalência geral relatada de hiperparatireoidismo primário em pacientes com NEM2A está entre 10% e 35%, embora isso seja altamente variável entre parentes. Isto não é uma característica clínica do CMTF ou NEM2B. A idade de início tende a ser mais tarde do que de CMT, assim o hiperparatireoidismo raramente é a queixa inicial apresentada que pode levar a um diagnóstico de NEM2A. Em mais de 80% dos casos, a hiperplasia da paratireoide será identificada em múltiplas glândulas (Fig. 42-10). A secreção inadequada de PTH leva à hipercalcemia e pode resultar em osteoporose, cálculos renais, dor musculoesquelética, depressão e outros sintomas inespecíficos. Hiperparatireoidismo em NEM2A é mais comumente associado com a mutação do C634R.

Os pacientes sabidamente com NEM2A devem ser avaliados com uma determinação de nível de cálcio sérico anualmente. Se o nível de cálcio é elevado, o nível de PTH deve ser medido. A elevação inapropriada do nível de PTH é diagnóstica em um paciente com NEM2A.

O tratamento de hiperparatireoidismo em NEM2A é a paratireoidectomia de quatro glândulas com autotransplante para o músculo do antebraço não dominante. Isso é feito mesmo que uma ou mais glândulas pareçam macroscopicamente normais, devido à probabilidade de que a hiperplasia das paratireoides também irá se desenvolver nas glândulas de aparência normal no futuro. Os pacientes com diagnóstico recente de NEM2A devem ser avaliados antes de serem submetidos à tireoidectomia, pois um achado positivo impedirá a preservação das paratireoides *in situ*. Muitos pacientes com NEM2A que se submeteram à tireoidectomia preventiva na infância tiveram suas paratireoides removidas e autotransplantadas no momento da cirurgia anterior. Se o hiperparatireoidismo se manifesta em um paciente com um enxerto do antebraço, o enxerto pode ser explorado e parcialmente excisado. Pacientes submetidos previamente à tireoidectomia sem remoção das paratireoides necessitarão de uma reexploração do pescoço.

Conclusões

O tratamento das síndromes NEM2 mudou significativamente desde que estas foram inicialmente caracterizadas no século XX. O advento do teste de mutação nos proto-oncogenes RET e *menin* e nossa compreensão crescente das relações entre genótipo e fenótipo têm refinado os recursos diagnósticos e prognósticos para as síndromes de NEM. A operação preventiva com base na análise da mutação pode vir a ser uma cura para CMT em pacientes jovens com NEM2. A identificação mais precisa das pessoas em risco tem reduzido a necessidade de triagem em muitos membros de famílias com NEM. Quanto mais se souber a respeito da patogênese desta doença, mais o tratamento poderá ser adaptado para melhorar e individualizar os resultados em tais pacientes.

Leituras sugeridas

Brunt, L. M., Lairmore, T. C., Doherty, G. M., et al. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg*. 2002; 235:713–720. *Resumo de uma grande experiência institucional com remoção laparoscópica de feocromocitomas em pacientes com síndromes NEM2.*

Chandrasekharappa, S. C., Guru, S. C., Manickam, P., et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997; 276:404–407. *Artigo original que relata a clonagem do*

gene NEM1.

Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19:565–612. *Recentes diretrizes publicadas para tratamento de pacientes com NEM2 escritas por um rol de especialistas.*

Skinner, M. A., Moley, J. A., Dilley, W. G., et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005; 353:1105–1113. *Esse artigo relata 50 tireoidectomias preventivas consecutivas com autotransplante de paratireoide e dissecção cervical central em pacientes com NEM2A com mais de 5 anos de acompanhamento.*

Thompson, N. W. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998; 7:881–891. *Este artigo descreve uma grande experiência pessoal com tumores pancreáticos em pacientes com síndrome de NEM1.*

Referências bibliográficas

1. Chandrasekharappa, S. C., Guru, S. C., Manickam, P., et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997; 276:404–407.
2. Crabtree, J. S., Scacheri, P. C., Ward, J. M., et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad of Sci U S A*. 2001; 98:1118–1123.
3. Agarwal, S. K., Guru, S. C., Heppner, C., et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999; 96:143–152.
4. Lemos, M. C., Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM1): Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008; 29:22–32.
5. Mutch, M. G., Dilley, W. G., Sanjurjo, F., et al. Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: Evidence for frequent splicing defects. *Hum Mutat*. 1999; 13:175–185.
6. Kassem, M., Kruse, T. A., Wong, F. K., et al. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:165–167.
7. Piecha, G., Chudek, J., Wiecek, A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. 2008; 19:99–103.
8. Lairmore, T. C., Piersall, L. D., DeBenedetti, M. K., et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM1). *Ann Surg*. 2004; 239:637–645.
9. Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5658–5671.
10. Doherty, G. M., Lairmore, T. C., DeBenedetti, M. K. Multiple endocrine neoplasia type 1 parathyroid adenoma development over time. *World J Surg*. 2004; 28:1139–1142.
11. Balsalobre Salmeron, M. D., Rodriguez Gonzalez, J. M., et al. Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1. *World J Surg*. 2010; 34:1325–1331.
12. Elaraj, D. M., Skarulis, M. C., Libutti, S. K., et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2003; 134:858–864.
13. Cohen, M. S., Dilley, W. G., Wells, S. A., Jr., et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: A 13-year prospective analysis. *Surgery*. 2005; 138:1033–1040.
14. Rosch, T., Lightdale, C. J., Botet, J. F., et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*. 1992; 326:1721–1726.
15. Proye, C., Malvaux, P., Pattou, F., et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery*. 1998; 124:1134–1143.
16. Lairmore, T. C., Chen, V. Y., DeBenedetti, M. K., et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2000; 231:909–918.
17. Norton, J. A., Fraker, D. L., Alexander, R., et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 341:635–644.
18. Thompson, N. W. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998; 7:881–891.

19. Norton, J. A., Cornelius, M. J., Doppman, J. L. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type I. *Surgery*. 1987; 102:958–966.
20. Doherty, G. M., Doppman, J. L., Shawker, T. H., et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991; 110:989–996.
21. Kouvaraki, M. A., Shapiro, S. E., Cote, G. J., et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2006; 30:643–653.
22. Bartsch, D. K., Fendrich, V., Langer, P., et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2005; 242:757–764.
23. Thompson, N. W. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med*. 1998; 243:495–500.
24. Tonelli, F., Fratini, G., Nesi, G., et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg*. 2006; 244:61–70.
25. Mulligan, L. M., Kwok, J. B., Healey, C. S., et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993; 363:458–460.
26. Eng, C., Clayton, D., Schuffenecker, I., et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. JAMA*. 1996; 276:1575–1579.
27. Sipple, J. The association of pheochromocytoma with carcinomas of the thyroid gland. *Am J Med*. 1961; 31:163–166.
28. Quayle, F. J., Fialkowski, E. A., Benveniste, R., et al. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in NEM2A. *Surgery*. 2007; 142:800–805.
29. Moore, S. W., Zaahl, M. G. Multiple endocrine neoplasia syndromes, children. Hirschsprung ' s disease and RET. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24:521–530.
30. Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19:565–612.
31. Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:682–687.
32. Arighi, E., Borrello, M. G., Sariola, H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16:441–467.
33. Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R., et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1459–1466.
34. Dralle, H., Gimm, O., Simon, D., et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg*. 1998; 22:744–750.
35. Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*. 1998; 83:2638–2648.
36. Moley, J. F., Fialkowski, E. A. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2007; 31:946–956.
37. Moley, J. F. Medullary thyroid carcinoma: Management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:549–556.
38. Kouvaraki, M. A., Shapiro, S. E., Fornage, B. D., et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134:946–954.
39. Dralle, H. Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 2002; 89:1073–1075.
40. Skinner, M. A., Moley, J. A., Dilley, W. G., et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005; 353:1105–1113.
41. Gagel, R. F., Tashjian, A. H., Jr., Cummings, T., et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. An 18-year experience. *N Engl J Med*. 1988; 318:478–484.
42. Machens, A., Niccoli-Sire, P., Hoegel, J., et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:1517–1525.
43. Sosa, J. A., Tuggle, C. T., Wang, T. S., et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3058–3065.
44. Lips, C. J., Landsvater, R. M., Hoppener, J. W., et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 1994; 331:870–871.

45. Brierley, J., Tsang, R., Simpson, W. J., et al. Medullary thyroid cancer: Analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996; 6:305–310.
46. Wells, S. A., Gosnell, J. E., Gagel, R. F., et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28:767–772.
47. Machens, A., Brauckhoff, M., Holzhausen, H. J., et al. Codonspecific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3999–4003.
48. Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Linehan, W. M., et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*. 1999; 340:1872–1879.
49. Rodriguez, J. M., Balsalobre, M., Ponce, J. L., et al. Pheochromocytoma in NEM2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg*. 2008; 32:2520–2526.
50. Brunt, L. M., Lairmore, T. C., Doherty, G. M., et al. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg*. 2002; 235:713–720.

SEÇÃO 9

Esôfago

OUTLINE

Capítulo 43: Esôfago

Capítulo 44: Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico

CAPÍTULO 43

Esôfago

Mary S. Maish

INTRODUÇÃO E HISTÓRICO
EMBRIOLOGIA
ANATOMIA
FISIOLOGIA
DISTÚRBIOS NEUROMUSCULARES DO ESÔFAGO
DOENÇAS DO ESÔFAGO
ALTERAÇÕES ESOFAGIANAS ADQUIRIDAS
CISTOS E TUMORES BENIGNOS
CARCINOMA DO ESÔFAGO
TUMORES MALIGNOS INCOMUNS DO ESÔFAGO
CONCLUSÃO

O esôfago é o único órgão que está presente em três compartimentos corporais e faz relação topográfica com diversas estruturas de grande vitalidade. De longe, o esôfago parece primitivo e não muito evoluído, às vezes até substituível. Entretanto, em exame mais minucioso, fica claro que este órgão grandioso se ergue, enquanto liga dois compartimentos distintos. Mais parecido com as façanhas da engenharia de aço e estruturas de concreto, por onde andamos e atravessamos, o esôfago evoluiu com notoriedade. Esse órgão magistral realiza uma multiplicidade de funções complexas em uma vizinhança de órgãos imponentes e vitais. Conforme nos esforçamos para dominar seus desafios anatômicos e fisiológicos, sua forma e suas funções simples tornam-se mais e mais evidentes. Nossa compreensão ainda permanece incompleta, mas a nossa busca por conhecimento continua com entusiasmo, curiosidade e grande expectativa.

Introdução e histórico

A história da cirurgia do esôfago constitui-se de relatos de muitos cirurgiões corajosos que se esforçaram como pioneiros em território anatômico inexplorado. Também mostra a evolução dos pequenos erros que estão presentes nos estudos e tratamento das doenças do esôfago. Situado no mediastino posterior, muito do conhecimento sobre o funcionamento esofagiano continua incerto. Até que os sinais sejam dramáticos ou mesmo devastadores, os sintomas são tratados intensivamente. Emslie forneceu uma perspectiva esclarecedora ao afirmar que "A história da cirurgia do esôfago é o conto de homens que repetidamente perdem para um adversário mais forte, que ainda persistem nessa luta desigual até que, quando a natureza dos problemas se torna aparente, a guerra já está vencida".

O primeiro registro de distúrbios do esôfago remonta ao Egito (3.000-2.500 a.C.). O *Surgical Papyrus*, descoberto em 1862 por Edwin Smith, descreveu o tratamento bem-sucedido de "uma ferida penetrante aberta do esôfago". Na virada do século, já existiam melhoras significativas na anestesia que permitiram o crescimento da cirurgia em muitas áreas, incluindo a cirurgia do esôfago. Em 1901, o Dr. Dobromysslow

realizou a primeira ressecção esofágica segmentar intratorácica e anastomose primária, mas foi Franz Torek que realizou a primeira esofagogastrectomia subtotal em 1913. O uso do estômago para substituir o esôfago foi tentado pela primeira vez por Leipzin em 1920 e realizado com sucesso por Oshava em 1933. Várias modificações ocorreram nos 40 anos seguintes, incluindo mudanças na abordagem, anastomose e reconstrução. Ivor Lewis (1946) modificou a abordagem, entrando pelo hemitórax direito, e McKewon realizou anastomose cervical para eliminar deiscências intratorácicas. Embora a abordagem trans-hiatal já tivesse sido tentada, não tinha sido bem estabelecida até 1978, quando Orringer e Sloan[1] realizaram esta operação almejada por muitos antes deles.

Outras operações esofágicas evoluíram de forma simultânea, incluindo as operações para acalasia, refluxo gastroesofágico e divertículos. Estes procedimentos adotaram os nomes de cirurgiões historicamente famosos como Dor, Heller, Toupet, Belsey e Nissen. Junto com os cirurgiões, cujos dedos e bravos corações estabeleceram seus lugares nos arquivos da cirurgia esofágica, estão os médicos cujas observações e mentes críticas identificaram os distúrbios esofágicos que agora levam seus nomes. Boerhaave, Zenker e Barret estão entre os muitos médicos cujas contribuições também foram notáveis. Muitos outros também contribuíram significativamente para a compreensão dos desafios encontrados por aqueles cujas paixões profissionais encontram-se dentro das paredes do esôfago.

Os esforços com a cirurgia do esôfago que têm sido documentados ao longo dos anos se refletem na imagem social e profissional do tratamento do esôfago. Ao contrário de outros órgãos que passaram por uma fase aparentemente fascinante, o esôfago tem recebido atenção apenas para as disfunções e as doenças. Existem várias ferramentas educativas para ajudar a entender o esôfago e uma notável falta de educação a respeito do esôfago resultou em uma ampla falta de compreensão por muitos médicos. Como a incidência de adenocarcinoma do esôfago continua a aumentar, especialistas nas doenças do esôfago e cirurgiões bem formados estarão em crescente demanda. Será tarefa dos médicos do século XXI continuar o que a história deixou para trás e colocar o esôfago, com seus desafios clínicos e cirúrgicos, na vanguarda da agenda médica nacional.

Embriologia

Biólogos evolucionistas, criacionistas e proponentes da teoria de *design* inteligente teriam de concordar que o processo do desenvolvimento humano é intricado e bem executado. O desenvolvimento do esôfago está entre essas façanhas notáveis, e alguns momentos árduos para apreciar o produto de anos de desenvolvimento preciso estabeleceriam uma base sólida a partir da qual a forma e função normal e anormal do esôfago podem ser compreendidas. O desenvolvimento do esôfago começa na terceira semana de gestação e, por volta da 14ª semana, o feto faz sua primeira deglutição. Para dar vida ao esôfago, existem vários aspectos do desenvolvimento esofágico que devem ser cuidadosamente descritos — formação inicial do tubo digestório, regulação molecular do tubo digestório, a diferenciação do endoderma (o revestimento do esôfago) e a derivação das camadas musculares do mesoderma.

Formação do Tubo Digestório

Durante o período embrionário do desenvolvimento, ocorre o dobramento cefalocaudal (Fig. 43-1) e lateral do embrião. Como resultado, uma porção da cavidade do saco vitelino revestido de endoderma é incorporada ao embrião para formar o intestino primitivo. O intestino primitivo forma um tubo de terminação cega consistindo em intestino anterior, intestino médio e intestino posterior (Fig. 43-2). O intestino anterior dá origem ao esôfago e se estende desde o tubo faríngeo até o fígado distalmente. Em torno da terceira semana de desenvolvimento, o intestino anterior primitivo desenvolve um divertículo ventral do qual nascerá a árvore traqueobrônquica. O septo traqueoesofágico gradualmente divide este divertículo da porção dorsal do intestino anterior, resultando em um primórdio respiratório ventral e um esôfago dorsal (Fig. 43-3). Durante as semanas quatro e cinco de desenvolvimento, o rápido crescimento do coração e fígado permite que o esôfago se alongue. Conforme se alonga, a luz esofágica fica quase completamente obliterada no nível da carina. O envolvimento esofágico dorsal sobre a traqueia resulta em íntima aproximação da bifurcação traqueal à parede frontal do esôfago, estreitando adicionalmente a luz esofágica neste segmento.

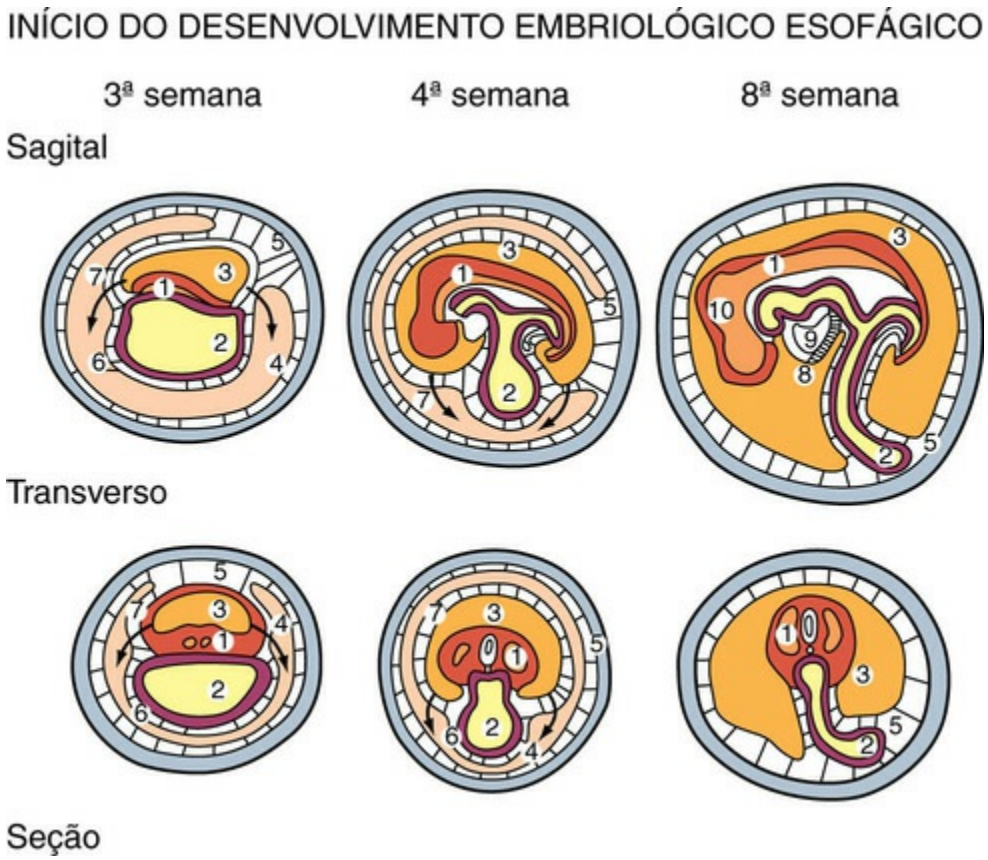


FIGURA 43-1 Desenvolvimento embrionário inicial. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Cirurgia esofágica, ED2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 20.)

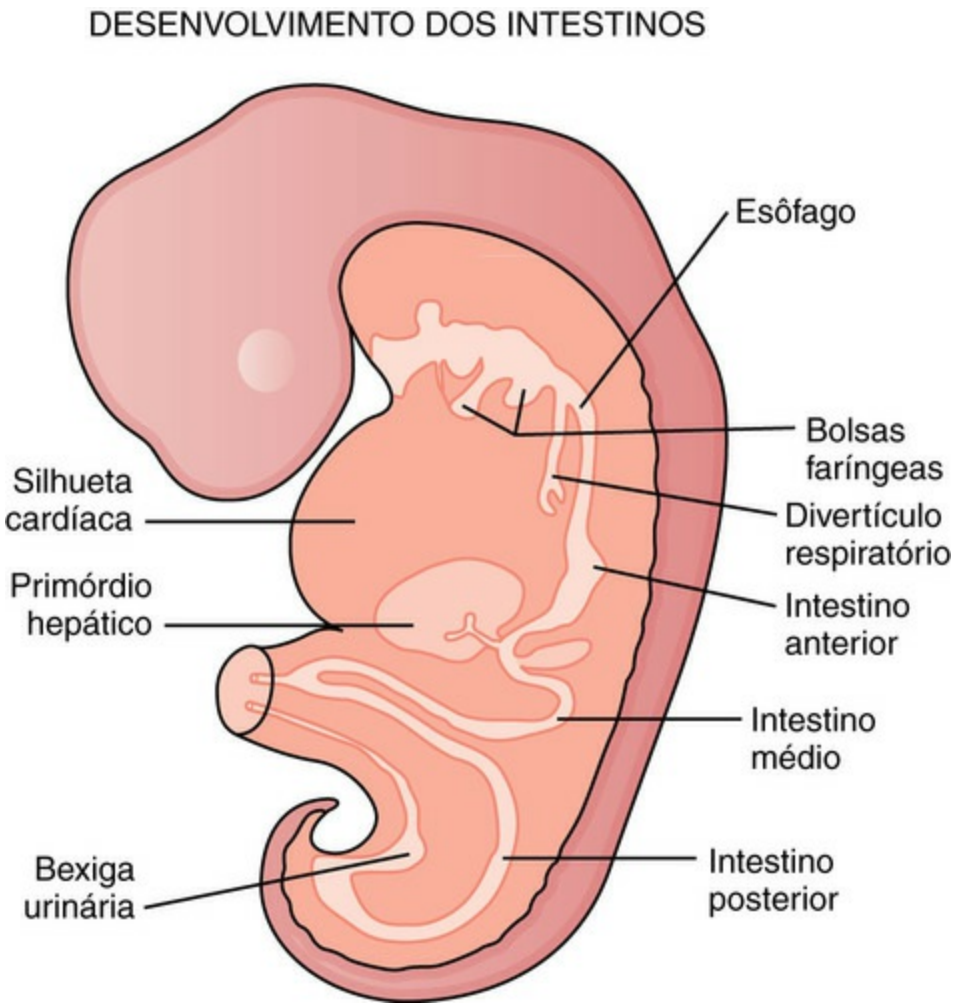


FIGURA 43-2 Intestino em desenvolvimento.

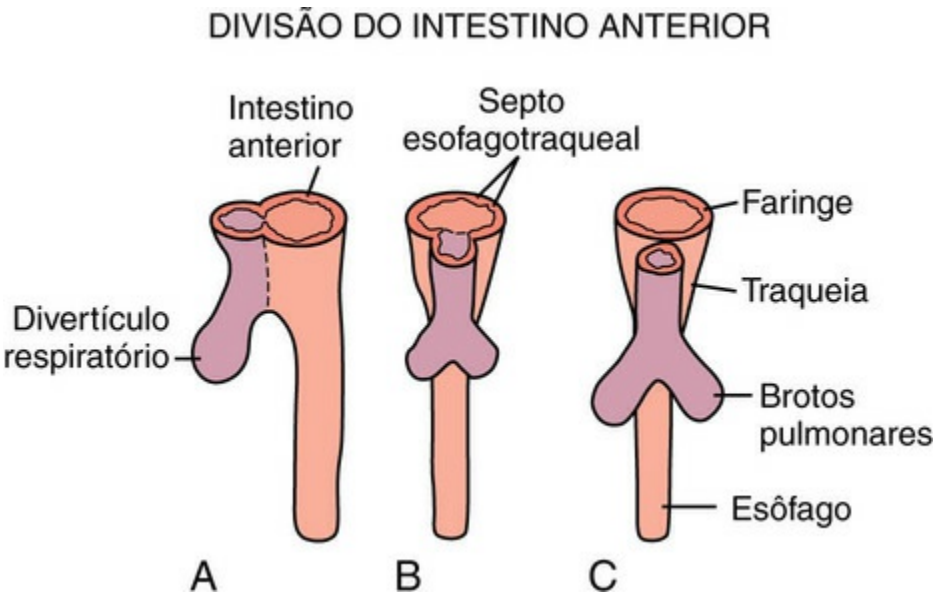


FIGURA 43-3 Divisão do intestino anterior. A, 4ª semana; B, 8ª semana; C, 14ª semana. (Adaptado de Sadler TW [ed]: Medical embryology, Philadelphia, 2003, Lippincott Williams & Wilkins, p 290.)

Regulação Molecular do Tubo Digestório

A diferenciação de várias regiões do intestino e seus derivativos depende de uma interação recíproca entre o endoderma (epitélio) do tubo digestório e o mesoderna esplâncnico circunjacente. O mesoderma dita o tipo de estrutura que irá formar, como o esôfago se formando do intestino anterior, através do código HOX. A indução do código HOX é resultado do *sonic hedgehod* (SHH), que é expresso por todo o endoderma do intestino. No intestino anterior, a expressão do SHH no endoderma promove a expressão do código HOX no mesoderma. Uma vez especificado por este código, o mesoderma instrui o endoderma para formar os vários componentes do intestino anterior.[2]

Diferenciação do Endoderma

No início da gestação o mesoderma é codificado por HOX para instruir o endoderma a formar o revestimento epitelial do trato digestório. No fim do período embrionário, a partir da sexta à oitava semana de gestação, o epitélio fica com duas a cinco células de espessura, formando o epitélio colunar estratificado. Durante a 10ª semana de desenvolvimento, o epitélio colunar estratificado torna-se ciliado. Por volta da 12ª semana, o epitélio está completamente ciliado e o crescimento está ocorrendo apenas no nível basal. Durante os quarto e quinto meses de gestação, o epitélio escamoso estratificado substitui o epitélio colunar ciliado.

Desenvolvimento Muscular a partir do Mesoderma

A musculatura do esôfago é formada a partir do mesoderma. Por volta da sexta semana de desenvolvimento gestacional, o esôfago é circundado por uma camada de mesoderma indiferenciado e uma camada circular de mioblastos. As fibras musculares longitudinais aparecem no esôfago inferior conforme a camada circular de músculo torna-se bem formada. O músculo liso que forma os dois terços inferiores do esôfago surge do mesoderma esplâncnico e é inervado pelo plexo esplâncnico. O músculo estriado do esôfago superior é derivado dos arcos branquiais caudais e aparece entre a 12ª e a 15ª semanas. Ele será eventualmente inervado pelo nervo vago. Proliferação muscular atinge o pico durante as 11ª e 12ª semanas, de modo que por volta da 12ª semana de gestação o músculo longitudinal está bem definido. Células ganglionares também aparecem no plexo mioentérico, enquanto o músculo longitudinal torna-se bem definido entre a 10ª e 12ª semana de gestação. Além disso, a muscular da mucosa torna-se bem definida, e as pregas típicas da mucosa formadas por cristas mesenquimais longitudinais podem ser notadas.

O crescimento do esôfago continua em um espaço menor após a conclusão das alterações morfológicas. Em um nível funcional, a deglutição inicialmente aparece na 14ª semana e termina no final do quarto mês de gestação.

Anatomia

O esôfago é um tubo de duas camadas, tendo uma mucosa revestida de uma musculatura, que passa pelo pescoço, tórax e abdome e repousa no mediastino posterior. Começa na base da faringe em C6 e termina no abdome, onde se junta à cárdia do estômago em T11 (Fig. 43-4). Ao longo de seus 25 a 30 cm de curso, faz seu trajeto por uma via cercada de estruturas vitais. O esôfago cervical começa como uma estrutura na linha média que desvia ligeiramente para a esquerda da traqueia conforme passa pelo pescoço na entrada do tórax. No nível da carina, desvia para a direita para acomodar o arco da aorta. Segue, então, de volta para seu trajeto, sob o brônquio fonte esquerdo, e permanece ligeiramente desviado para a esquerda conforme entra no diafragma pelo hiato esofágico, no nível da 11ª vértebra torácica. No pescoço e no tórax superior, o esôfago encontra-se fixado posteriormente à coluna vertebral e anteriormente à traqueia. No nível da carina, o coração e o pericárdio situam-se anteriormente ao esôfago torácico. Imediatamente antes de entrar no abdome, o esôfago é empurrado anteriormente pela aorta torácica descendente, que o acompanha através do diafragma ao abdome, separados pelo ligamento arqueado mediano.

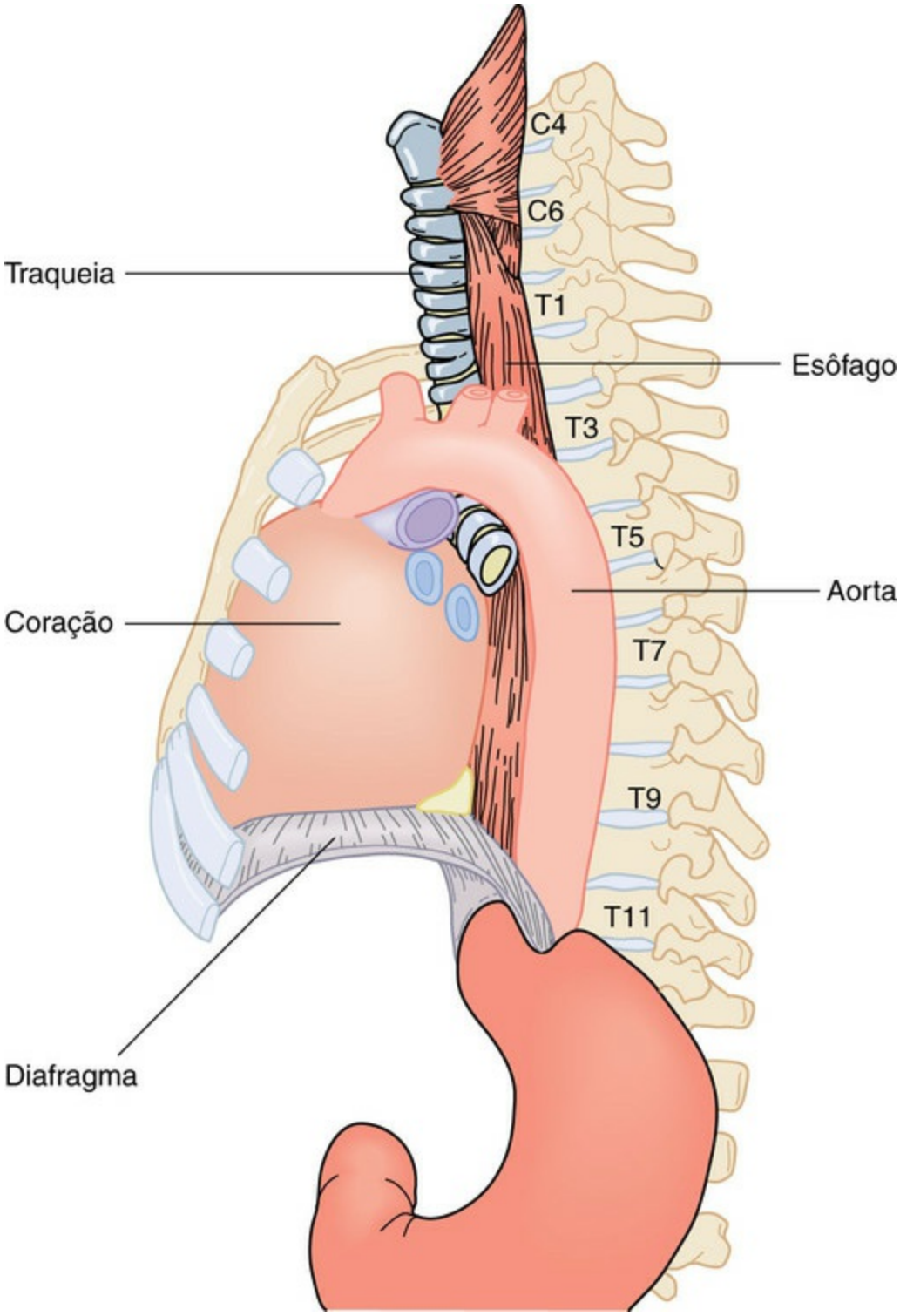


FIGURA 43-4 Trajeto do esôfago.

O curso pelo esôfago muscular começa e termina com duas zonas de alta pressão distintas, o esfíncter esofágico superior (EES) e o esfíncter esofágico inferior (EEI). Após passar pelo EES, são encontrados quatro segmentos esofágicos — o esôfago faríngeo, cervical, torácico e abdominal. O EEI facilita a passagem para o estômago.

Entrada do Esôfago

A zona de alta pressão na entrada do esôfago é o EES, que anatomicamente marca o final de uma configuração complexa de músculos que começa na laringe e faringe posterior e termina no pescoço. Os

músculos constritores faríngeos são três músculos consecutivos que começam na base do palato e terminam na crista do esôfago. Os músculos constritores faríngeos superior e médio, bem como os músculos cricoaritenoides oblíquo, transverso e posterior, estão imediatamente proximais ao EES e servem para ancorar a faringe e a laringe à estruturas na boca e no palato. Estes músculos também auxiliam na deglutição e na fala, mas não são responsáveis pelas altas pressões observadas no EES. O músculo constritor faríngeo inferior é a ponte final entre a musculatura faríngea e esofágica.

Inserido na rafe faríngea média, o músculo constritor faríngeo inferior é composto de dois leitos musculares consecutivos — o músculo tireofaríngeo e o cricofaríngeo — que se originam bilateralmente a partir de porções laterais das cartilagens tireóidea e cricoide, respectivamente. A transição entre as fibras oblíquas do músculo tireofaríngeo e as fibras horizontais do músculo cricofaríngeo cria um ponto de potencial fraqueza, conhecido como triângulo de Killian (local de surgimento do divertículo de Zenker). O músculo cricofaríngeo é responsável pela geração da zona de alta pressão que marca a posição do EES e a entrada do esôfago. Sua disposição distinta em arco da fibra muscular é singular e funciona como transição para a musculatura esofágica circular. Este ponto de transição é flanqueado pelos músculos esofágicos longitudinais, que se estendem superiormente para fixar-se à porção média da superfície posterior da cartilagem cricoide e estruturar a área em forma de V (Laimer).

Camadas do Esôfago

O esôfago é composto por duas camadas próprias: a mucosa e a muscular própria. Ele se distingue dos outros órgãos do trato alimentar pela ausência de serosa. A mucosa é a camada mais interna e consiste em epitélio escamoso na maior parte de seu curso. Distalmente 1 a 2 cm da transição do epitélio escamoso estratificado em mucosa cárdica ou epitélio colunar juncional encontra-se o ponto conhecido como linha Z (Fig. 43-5). No interior da mucosa, existem quatro camadas distintas — epitélio, membrana basal, lâmina própria e muscular da mucosa. Externamente à muscular da mucosa situa-se a submucosa (Fig. 43-6). Em seu interior existe uma rede de estruturas linfáticas e vasculares, assim como glândulas mucosas e plexo neural de Meissner.

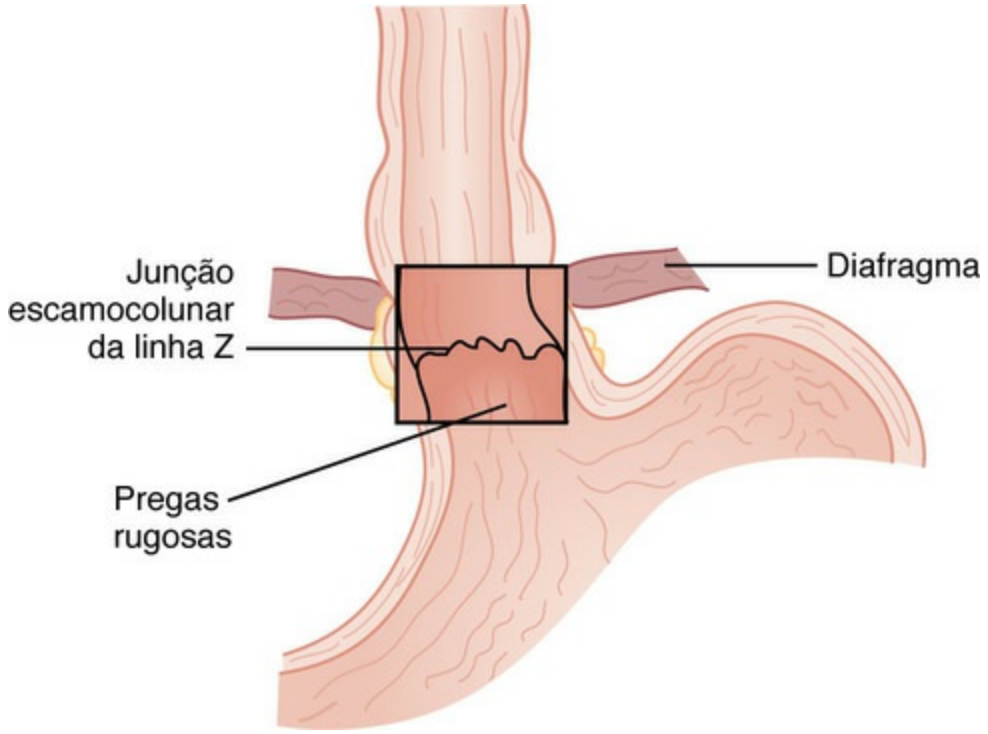


FIGURA 43-5 Linha Z.

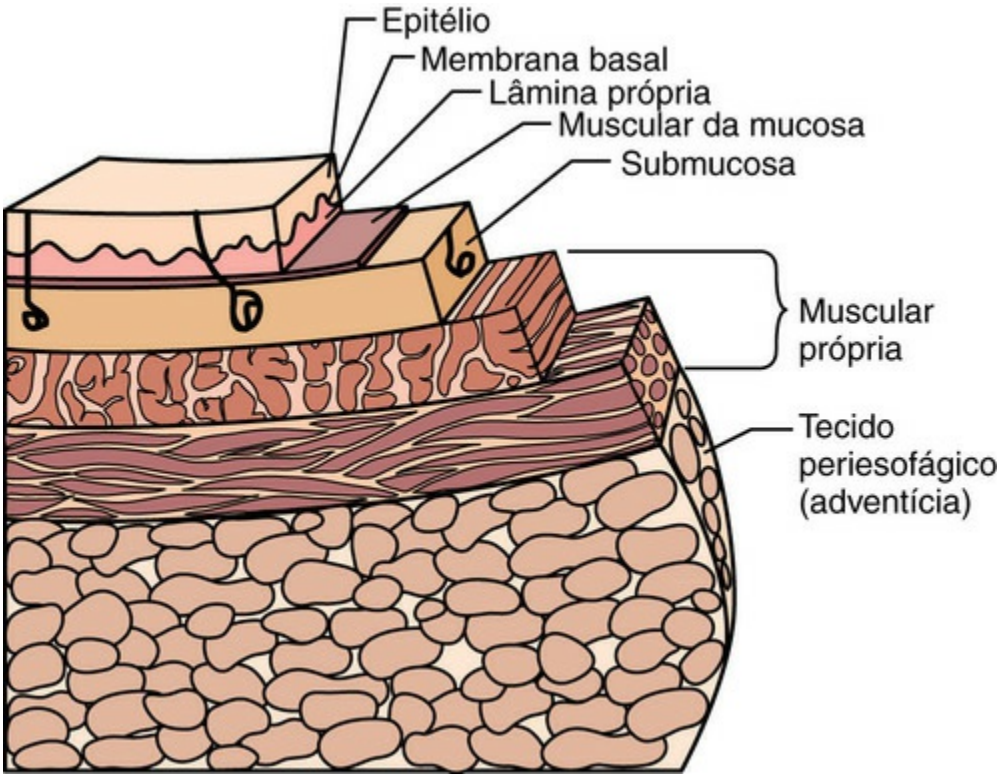


FIGURA 43-6 Camadas do esôfago. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Cirurgia esofágica, ED2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 124.)

Envolvendo a mucosa, limitando diretamente a submucosa, encontra-se a muscular própria. Abaixo do músculo cricofaríngeo, o esôfago é composto de dois feixes de músculos concêntricos, um circular interno e outro longitudinal externo (Fig. 43-7). Ambas as camadas do terço superior do esôfago são estriadas, enquanto as camadas dos dois terços inferiores são músculo liso. Os músculos circulares são uma extensão do músculo cricofaríngeo e atravessam a cavidade torácica no abdome, onde se tornam os músculos circulares médios da curvatura menor do estômago. O colar de Helvetius marca a junção dos músculos circulares do esôfago com músculos oblíquos do estômago na cárdia (incisura cárdica). Entre as camadas do músculo esofágico encontra-se um tecido conjuntivo fino, vasos sanguíneos e uma rede interconectada de gânglios conhecida como plexo de Auerbach. Cobrindo a camada circular interna, os músculos longitudinais do esôfago começam na cartilagem cricoide e estendem-se até o abdome, onde se juntam à musculatura longitudinal da cárdia do estômago. O esôfago é então coberto por uma camada adventícia fibroalveolar.

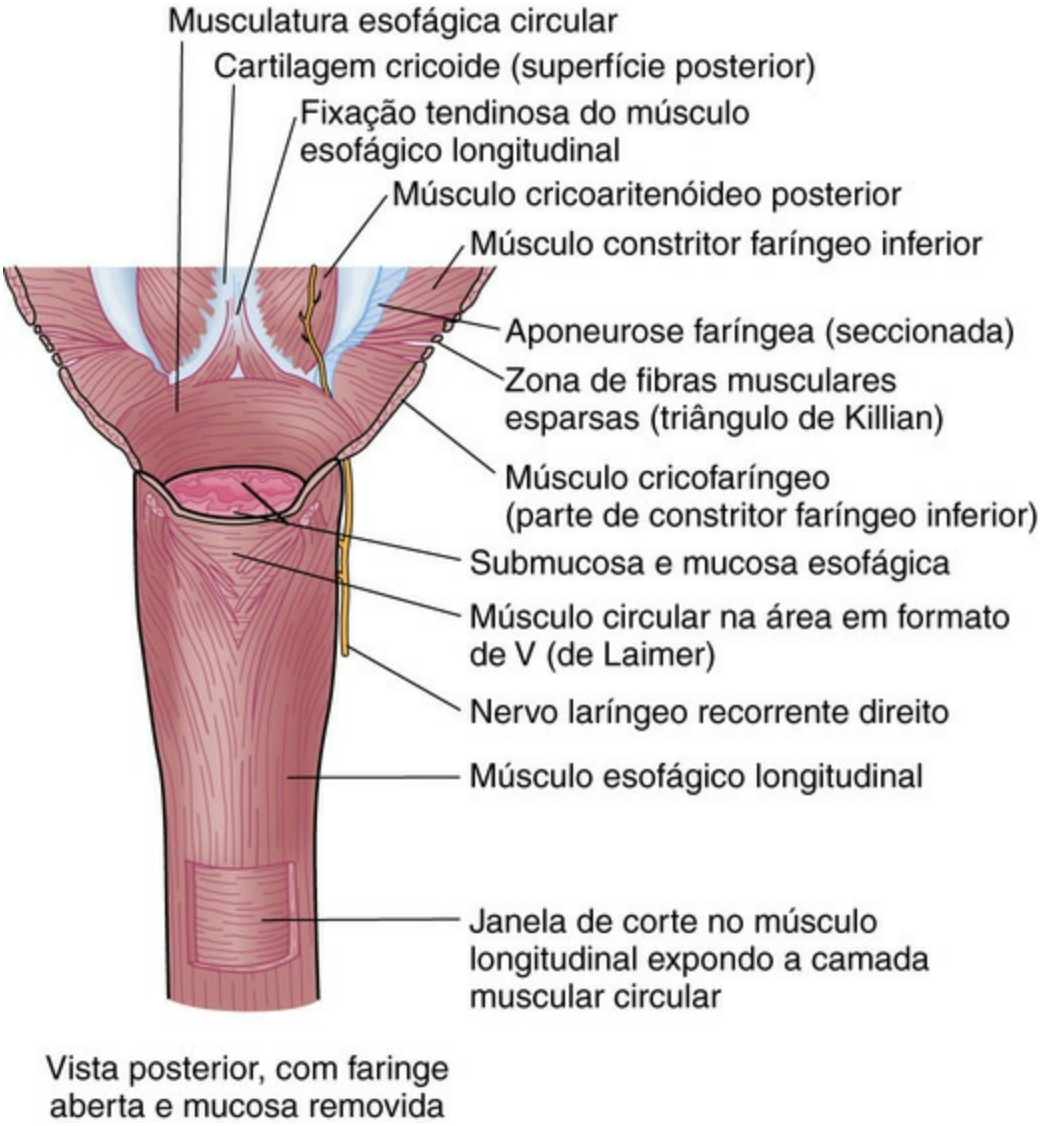


FIGURA 43-7 Músculos do esôfago.

Estreitamento Anatômico

A silhueta do esôfago assemelha-se a uma ampulheta. Existem três áreas distintas de estreitamento que contribuem para sua forma. Medindo 14 mm de diâmetro, o músculo cricofaríngeo é o ponto mais estreito do trato gastrointestinal e marca a parte mais superior do esôfago em forma de ampulheta. Localizada logo abaixo da carina, onde o brônquio fonte esquerdo e a aorta limitam o esôfago, a constrição broncoaórtica no nível da quarta vértebra torácica cria o estreitamento médio e mede 15 a 17 mm. Finalmente, a constrição diafragmática, medindo 16 a 19 mm, marca a porção inferior da ampulheta e está localizada onde o esôfago passa através do diafragma. Entre estas três áreas distintas de constrição anatômica estão duas áreas de dilatação, conhecidas como dilatação superior e inferior. Dentro dessas áreas, o esôfago retoma o diâmetro normal para um adulto e mede aproximadamente 2,5 cm.

Junção Gastroesofágica

O EES e o EEI marcam a entrada e a saída para o esôfago, respectivamente. Estes esfíncteres são definidos por uma zona de alta pressão, mas sua identificação anatômica pode ser difícil. O EES corresponde ao músculo cricofaríngeo, mas discernir o EEI é mais complexo. Existem quatro pontos anatômicos que identificam a junção gastroesofágica (JGE), dois endoscópicos e dois externos. Na endoscopia, existem dois reparos anatômicos que podem ser usadas para identificar a JGE. A junção epitelial escamocolunar (linha Z) pode marcar a JGE desde que o paciente não tenha o epitélio do esôfago

distal substituído pelo revestimento colunar, como visto no esôfago de Barrett. A transição de revestimento esofágico liso para pregas rugosas do estômago também pode identificar com acurácia a JGE. Externamente, o colar de Helvetius (ou alça de Willis), onde as fibras musculares circulares do esôfago se juntam às fibras oblíquas do estômago, e o coxim de gordura gastroesofágico são identificadores da JGE (Fig. 43-8).

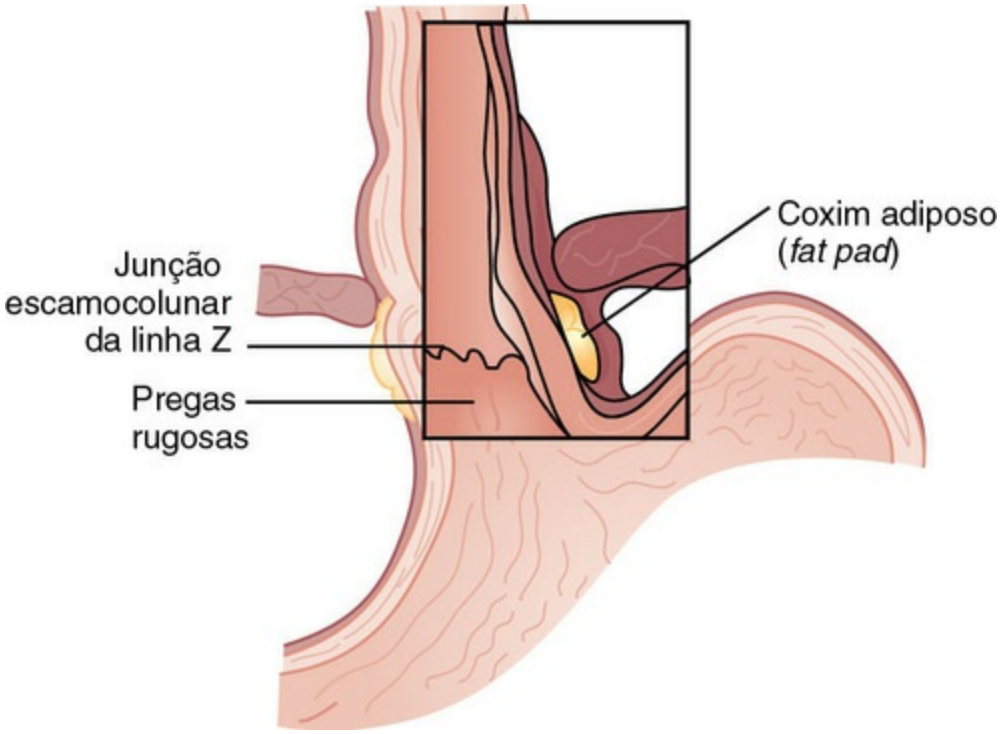


FIGURA 43-8 Identificadores da junção gastroesofágica.

Vascularização

As ricas estruturas vasculares e linfáticas que nutrem e drenam o esôfago funcionam tanto como rede de segurança cirúrgica quanto como via para metástases. A vascularização é dividida em três segmentos: cervical, torácico e abdominal. O esôfago cervical recebe grande parte de seu suprimento sanguíneo das artérias tireóideas inferiores, que se ramificam do tronco tireocervical à esquerda e da artéria subclávia à direita (Fig. 43-9). O músculo cricofaríngeo, que marca a entrada do esôfago, é suprido pela artéria tireóidea superior. O esôfago torácico recebe seu suprimento sanguíneo diretamente de quatro a seis artérias esofágicas vindo da aorta e de ramos esofágicos das artérias brônquicas direita e esquerda. É suplementado por ramos descendentes das artérias tireoidianas inferiores e ramos ascendentes das artérias frênicas inferiores pareadas. O esôfago abdominal recebe seu suprimento sanguíneo da artéria gástrica esquerda e artérias frênicas inferiores bilateralmente. Todas as artérias que suprem o esôfago terminam em uma fina rede capilar antes de penetrarem a parede muscular do órgão. Após penetrar e suprir as camadas musculares, a rede de capilares estende-se ao longo do esôfago dentro da camada submucosa.

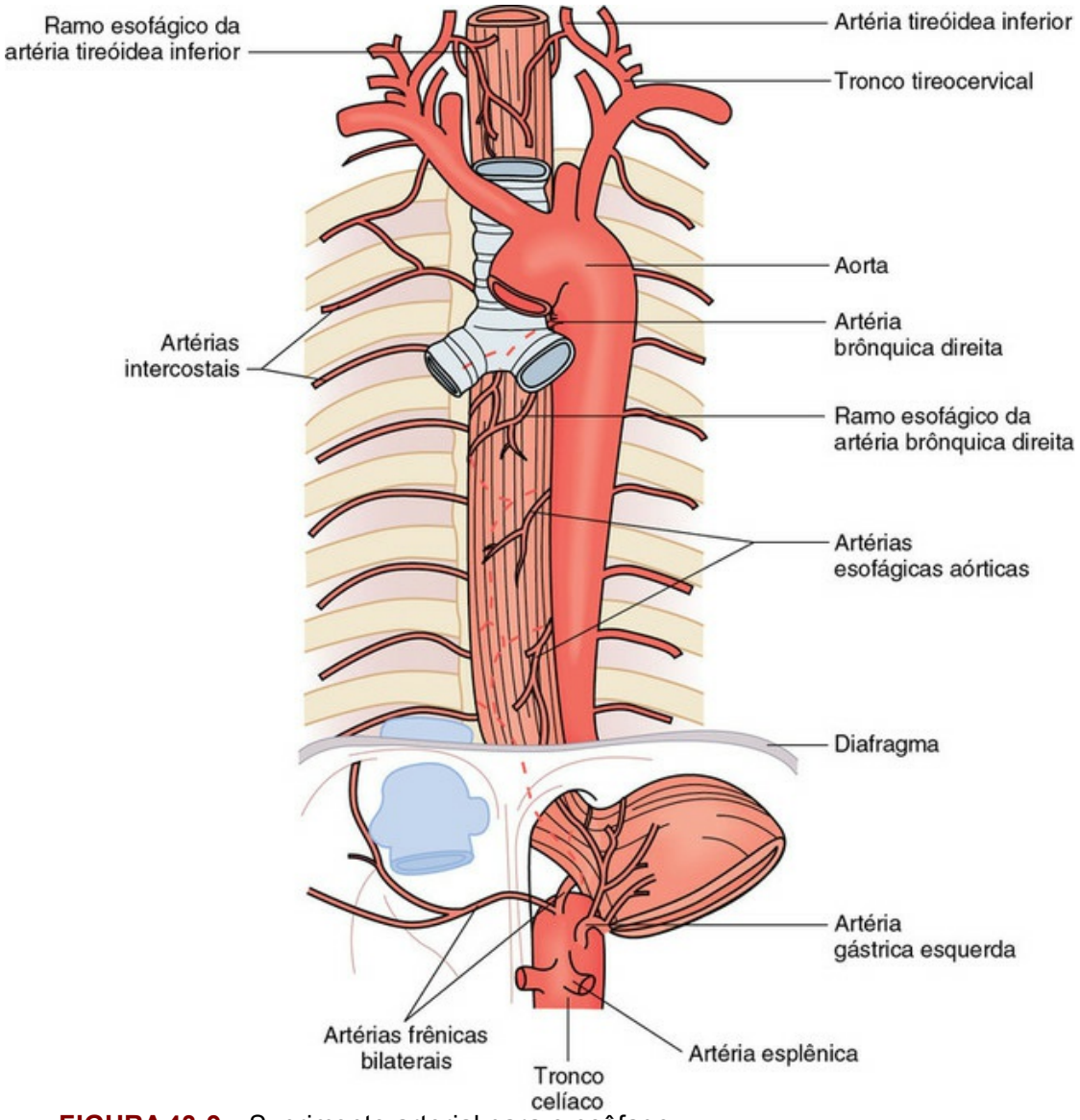


FIGURA 43-9 Suprimento arterial para o esôfago.

A drenagem venosa iguala-se à vascularização arterial e também é complexa. Em todas as partes do esôfago, o rico plexo venoso submucoso é a primeira bacia para drenagem venosa do esôfago. No esôfago cervical, o plexo venoso submucoso drena para as veias tireóideas inferiores, que são tributárias da veia subclávia esquerda e da veia braquiocefálica (Fig. 43-10). A drenagem do esôfago torácico é mais diversa. O plexo venoso submucoso do esôfago torácico junta-se ao plexo venoso esofágico superficial e às veias adjacentes que envolvem o esôfago neste nível. Este plexo, por sua vez, drena nas veias ázigo e hemiázigo no lado direito e esquerdo do tórax, respectivamente. As veias intercostais também drenam no sistema venoso ázigo. O esôfago abdominal drena para os sistemas venosos sistêmicos e portais através das veias frênicas direita e esquerda e veia gástrica (coronária) esquerda e veias gástricas curtas, respectivamente.

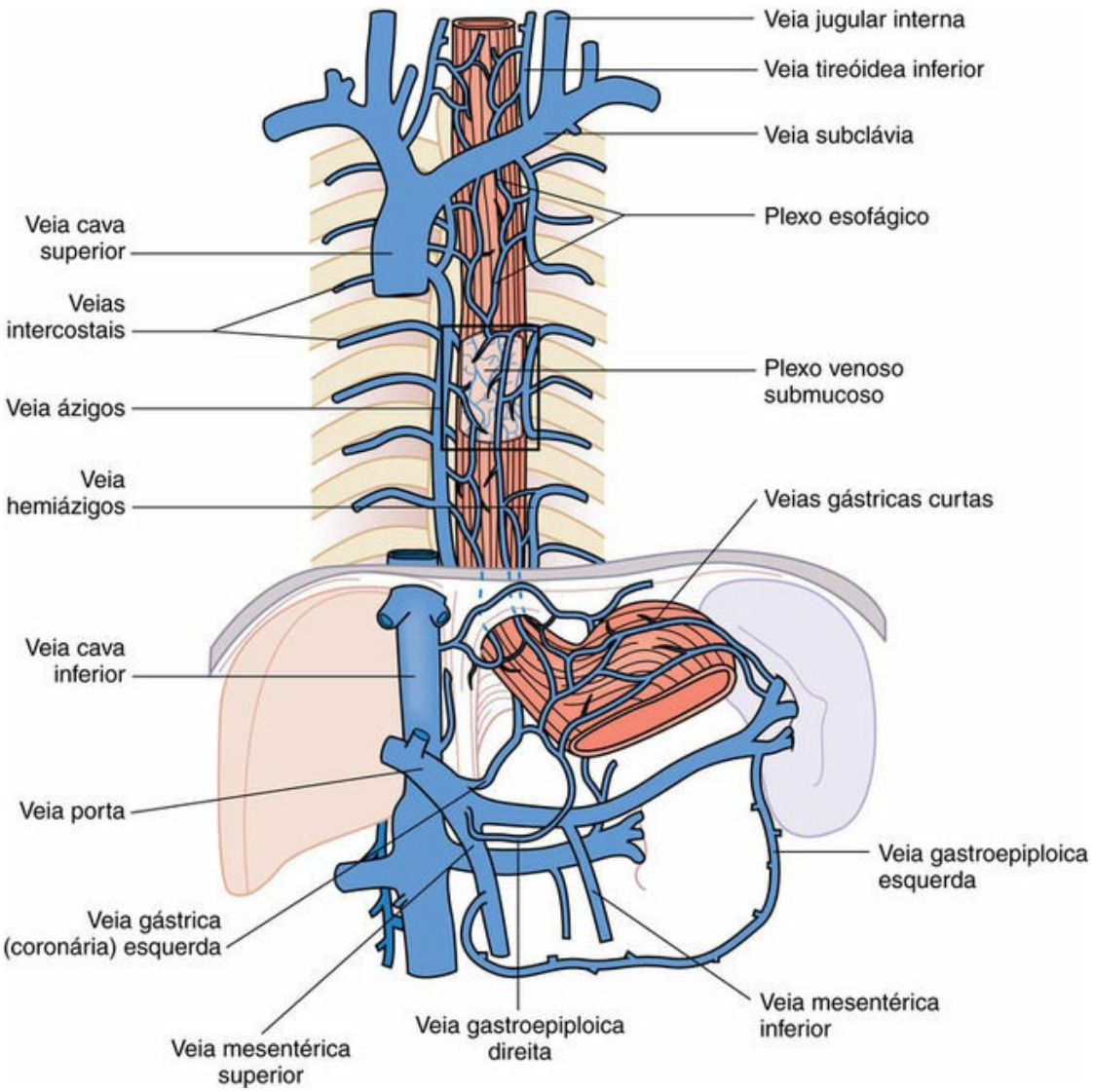


FIGURA 43-10 Drenagem venosa do esôfago.

Linfáticos

A drenagem linfática do esôfago é extensa e consiste em dois plexos linfáticos interconectados surgindo das camadas submucosa e muscular. Os linfáticos submucosos penetram a muscular própria e drenam no plexo que corre longitudinal na parede do esôfago. Eles então saem e drenam nos leitos de linfonodos regionais. Nos dois terços superiores do esôfago, o fluxo linfático é para cima, enquanto, no terço distal, o fluxo tende a ser para baixo. Os linfáticos esofágicos começam no pescoço com drenagem para os linfonodos paratraqueais anteriormente e para os linfonodos cervical lateral profundo e jugular interno lateralmente e posteriormente. Uma vez dentro do tórax, os linfáticos formam uma matriz de canais interconectados que drenam para os linfonodos mediastinais e para o ducto torácico. Anteriormente, os linfonodos paratraqueais e subcarinais e a paraesofágica, retrocardíaco e linfonodos infracardíacos, todos drenam o esôfago.

Outras estações mediastinais, como linfonodos do ligamento pulmonar inferior e para-aórtico, também podem receber drenagem do esôfago torácico. Posteriormente, linfonodos ao longo do esôfago e veias ázigo são os locais primários de drenagem (Fig. 43-11). A intricada rede linfática do esôfago permite disseminação rápida de infecção e tumor nas três cavidades corporais. O rico suprimento arterial do esôfago o torna um dos órgãos mais duráveis no corpo com relação a manipulação cirúrgica, enquanto sua abrangente drenagem linfática e venosa cria um desafio oncológico para controlar a migração celular. Esta complexidade anatômica cria desafios cirúrgicos no tratamento do câncer esofágico e de outras doenças do esôfago.

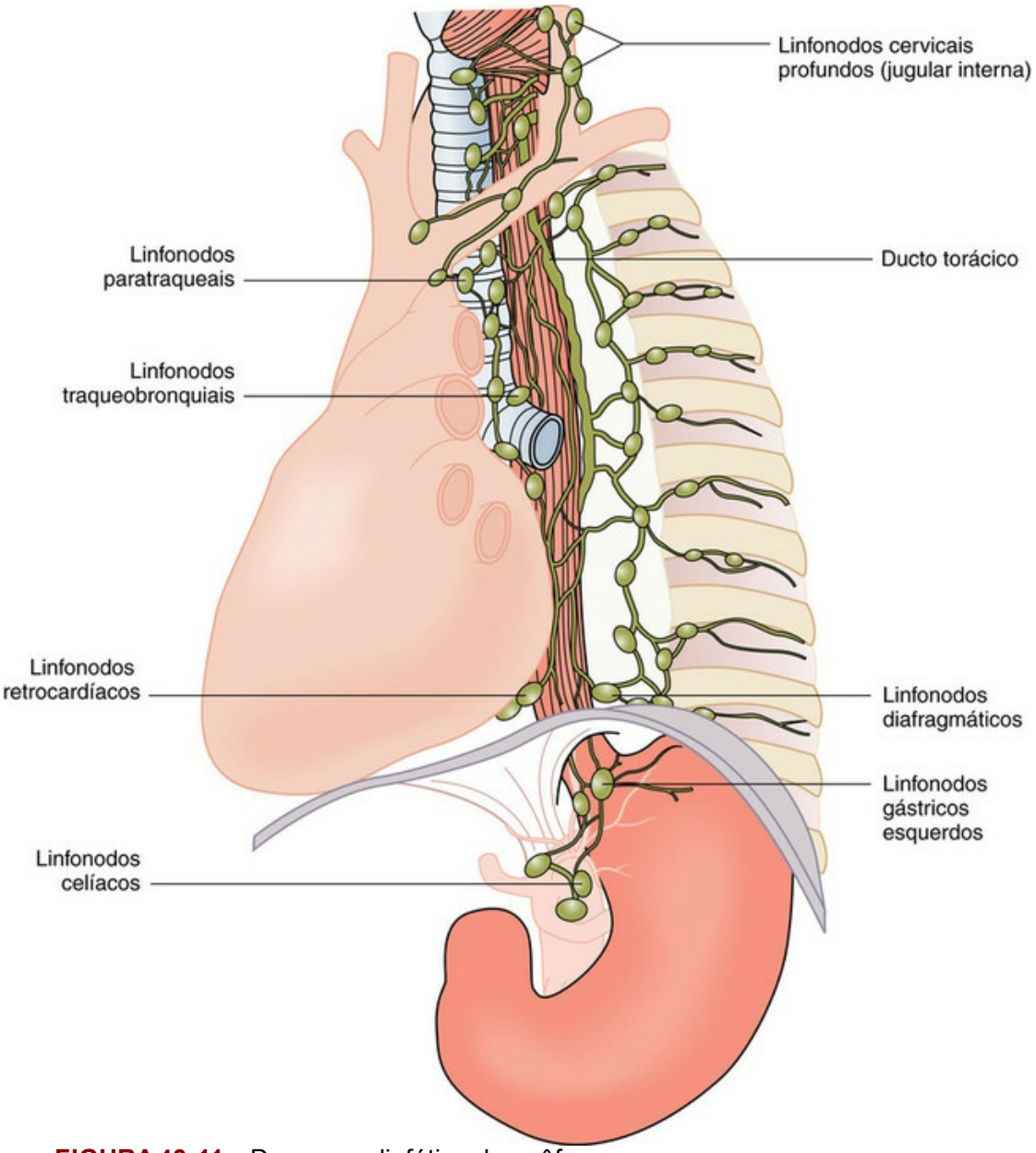


FIGURA 43-11 Drenagem linfática do esôfago.

Inervação

A inervação do esôfago é simpática e parassimpática (Fig. 43-12). O tronco simpático cervical surge do gânglio superior no pescoço. Ele se estende ao lado do esôfago na cavidade torácica, onde termina no gânglio cervicotorácico (estrelado). Ao longo do trajeto, ele desprende ramos para o esôfago cervical. O tronco simpático torácico continua a partir do gânglio estrelado, emitindo ramos para o plexo esofágico que envelopa o esôfago torácico anterior e posteriormente. Inferiormente, os nervos esplâncnicos maior e menor inervam o esôfago torácico distal. No abdome, as fibras simpáticas repousam posteriormente ao lado da artéria gástrica esquerda.

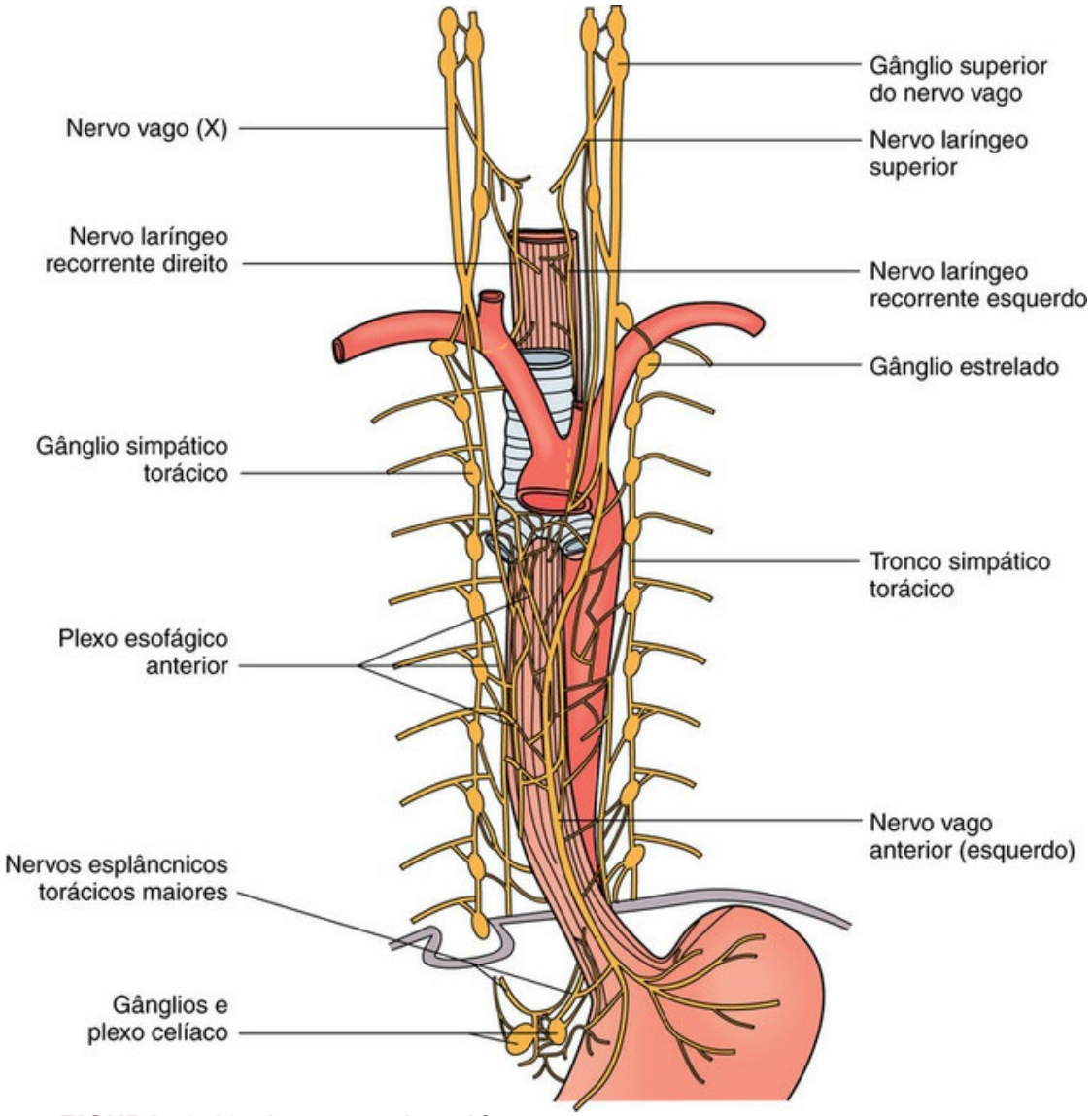


FIGURA 43-12 Inervação do esôfago.

As fibras parassimpáticas surgem do nervo vago, que dá origem aos nervos laríngeos superiores e recorrentes. O nervo laríngeo superior ramifica-se nos nervos laríngeo externo e interno que suprem a inervação motora para o músculo constritor faríngeo inferior e o músculo cricotireóideo, e a inervação sensorial para a laringe, respectivamente (Fig. 43-13). Os nervos laríngeos recorrentes direito e esquerdo provêm do nervo vago e dão uma volta em torno e embaixo da artéria subclávia direita e do arco aórtico, respectivamente. Fazem então, um trajeto para cima no sulco traqueoesofágico para entrar na laringe lateralmente embaixo do músculo constritor faríngeo inferior. Ao longo do trajeto, inervam o esôfago cervical, incluindo o músculo cricofaríngeo. A lesão unilateral do nervo laríngeo superior ou recorrente resulta em rouquidão e aspiração a partir de disfunção laríngea e do EES. No tórax, o nervo vago envia fibras para o músculo estriado e as fibras pré-ganglionares parassimpáticas para o músculo liso do esôfago. Um plexo nervoso do tipo rede envelopa o esôfago em toda sua extensão torácica. Estas fibras simpáticas e parassimpáticas penetram a parede muscular formando redes entre as camadas musculares para formar o plexo de Auerbach e, dentro da camada submucosa, formar o plexo de Meissner (Fig. 43-14). Elas proporcionam um sistema nervoso autônomo intrínseco na parede esofágica que é responsável pelo peristaltismo. Dois centímetros acima do diafragma, as fibras parassimpáticas se unem nos nervos vago esquerdo (anterior) e direito (posterior), que descem anteriormente no fundo e pequena curvatura, e posteriormente no plexo celíaco, respectivamente.

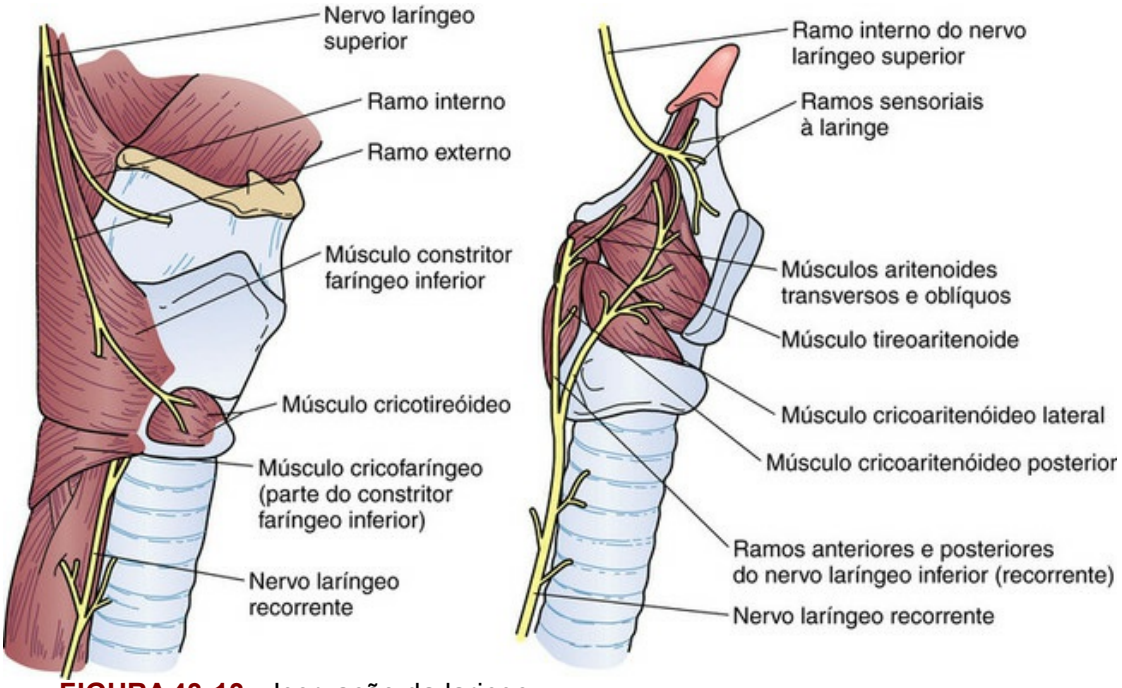


FIGURA 43-13 Inervação da laringe.

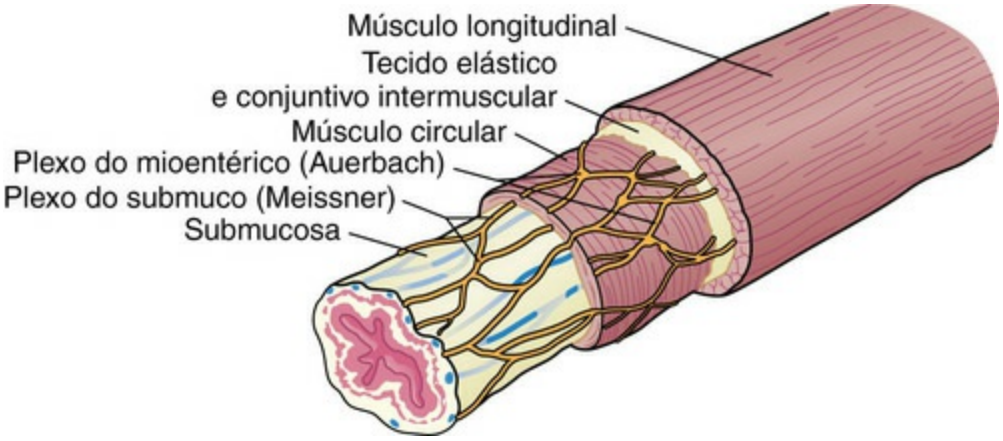


FIGURA 43-14 Inervação esofágica intrínseca.

Fisiologia

Louis Sullivan, arquiteto de Chicago, é bem conhecido por sua filosofia de que a forma deve seguir a função. Em anatomia, isto é demonstrado com frequência, e não existe melhor ilustração deste princípio no corpo humano do que o esôfago. A função primária do esôfago é transportar material da faringe para o estômago. Secundariamente, o esôfago precisa liberar a quantidade de ar deglutida e controlar a quantidade de material que reflui. Sua forma evoluiu para permitir funcionar perfeitamente. O esôfago geralmente mede 30 cm, estendendo-se da faringe para baixo até a cárdia do estômago. Sob condições fisiológicas ideais, a configuração muscular concêntrica permite fluxo unidirecional sem esforço do material do alto até o final do esôfago. O EES, 4 a 5 cm de comprimento, permanece em um estado constante de tonicidade (média de 60 mm Hg), prevenindo um fluxo constante de ar no esôfago, enquanto o tônus do EEI (média, 24 mm Hg) permanece elevado apenas o suficiente para impedir o refluxo de material excessivo de volta para o esôfago (Tabela 43-1). O transporte de um bolo de alimento da boca através do esôfago para o estômago começa com a deglutição e termina com a contração pós- -

relaxamento do EEI, exigindo contrações peristálticas coordenadas no trânsito. O material em trânsito pode-se mover facilmente, porque a forma neuromuscular esofágica proporciona todas as funções necessárias para a passagem do bolo alimentar pelas três cavidades corporais.

Tabela 43-1

Valores Manométricos Normais

PARÂMETRO	VALOR
Esfíncter Esofágico Superior	
Comprimento total	4,0-5,0 cm
Pressão de repouso	60,0 mm Hg
Tempo de relaxamento	0,58 s
Pressão residual	0,7-3,7 mm Hg
Esfíncter Esofágico Inferior	
Comprimento total	3-5 cm
Comprimento abdominal	2-4 cm
Pressão de repouso	6-26 mm Hg
Tempo de relaxamento	8,4 s
Pressão residual	3 mm Hg
Contrações do Corpo Esofágico	
Amplitude	40-80 mm Hg
Duração	2,3-3,6 s

Deglutição

Existem três fases de deglutição: oral, faríngea e esofágica. Seis eventos ocorrem durante a fase orofaríngea de deglutição (Fig. 43-15). Estas séries rápidas de eventos duram cerca de 1,5 segundo e, uma vez iniciadas, são completamente reflexas.

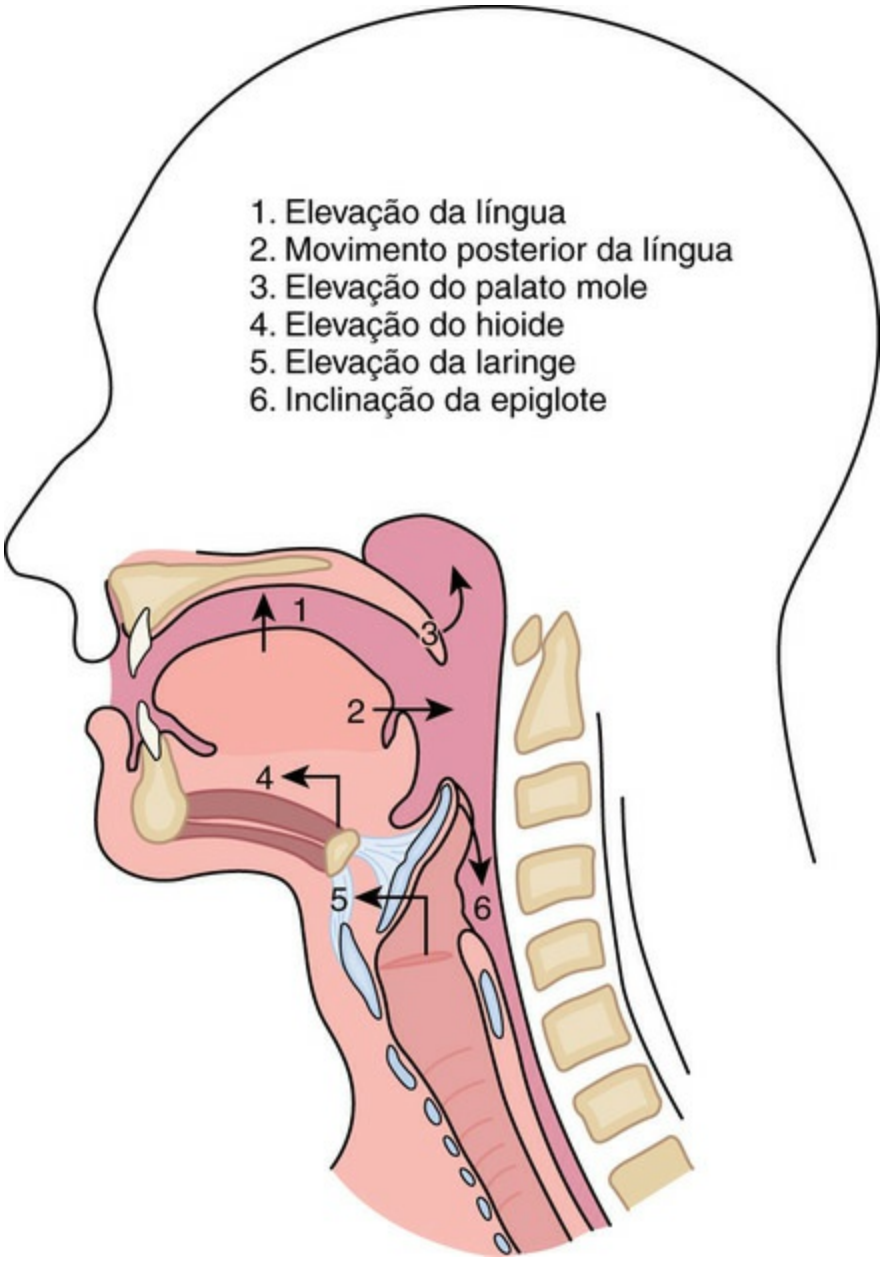


FIGURA 43-15 Fases da deglutição orofaríngea. (Adaptado de Zuidema GD, Orringer MB: Cirurgia do Shackelford do trato digestório, ed 3, Philadelphia, 1991, WB Saunders, p 95.)

1. **Elevação da língua. O alimento é colocado na boca e misturado com saliva para preparar um bolo macio para transporte. A língua empurra o bolo para a orofaringe posterior.**
2. **Movimento posterior da língua. A língua move-se posteriormente e lança o bolo de alimento na hipofaringe.**
3. **Elevação do palato mole. Simultaneamente, como a língua move o bolo alimentar para a hipofaringe, o palato mole é elevado para fechar a passagem para a nasofaringe.**
4. **Elevação do hioide. Para ajudar a levar a epiglote sob a língua, o osso hioide move anteriormente e para cima.**
5. **Elevação da laringe. A mudança na posição do hioide eleva a laringe e abre o espaço retrolaríngeo, facilitando assim o movimento da epiglote sob a língua.**
6. **Inclinação da epiglote. Finalmente, a epiglote inclina, cobrindo a abertura da laringe para impedir a aspiração.**

Fase Esofágica Esfíncter

Esofágico Superior

A fase esofágica da deglutição começa pelas atividades durante a fase faríngea. Para permitir a passagem do bolo alimentar, o EES relaxa, e as contrações peristálticas dos constritores faríngeos inferiores propelem o bolo para o esôfago. A pressão diferencial que é gerada entre a pressão positiva no esôfago cervical e a pressão intratorácica negativa lança o bolo para o esôfago torácico. Em 0,5 segundo do início da deglutição, o EES fecha-se, atingindo o fechamento a 90 mm Hg. A contração de pós-relaxamento dura 2 a 5 milissegundos e inicia-se o peristaltismo, que impede o refluxo do bolo de volta à faringe. A pressão do EES retorna à pressão em repouso (60 mm Hg) conforme a onda percorre o esôfago médio (Fig. 43-16).

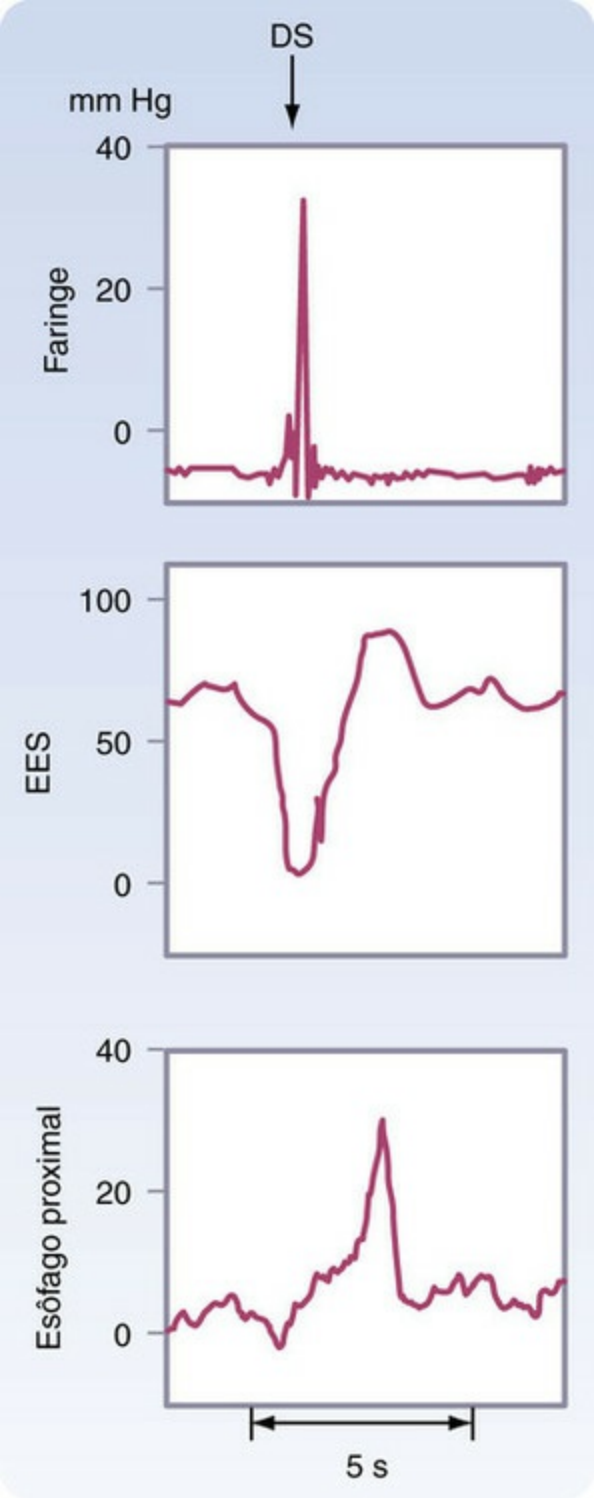


FIGURA 43-16 Manometria do esfíncter esofágico superior. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 480.)

Peristaltismo

Existem três tipos de contrações esofágicas: primárias, secundárias e terciárias. As contrações peristálticas primárias são progressivas e movimentam para baixo o esôfago a uma velocidade de 2 a 4 cm/s, atingindo o EEI cerca de nove segundos após o início da deglutição (Fig. 43-17). Elas geram uma pressão intraluminal de 40 a 80 mm Hg. Deglutições sucessivas seguem-se com uma onda semelhante de

peristaltismo a menos que a deglutição seja repetida rapidamente, momento em que o esôfago permanecerá relaxado até ocorrer a última deglutição e seguir-se o peristaltismo. As contrações peristálticas secundárias também são progressivas, mas são geradas a partir de distensão ou irritação do esôfago, em vez da deglutição voluntária. Podem ocorrer como um reflexo local independente para limpar o esôfago de material que foi deixado para trás após a progressão da onda peristáltica primária. As contrações terciárias são ondas não progressivas, não peristálticas, monofásicas ou multifásicas, que podem ocorrer após deglutição voluntária, ou espontaneamente entre as deglutições por todo o esôfago. Elas representam contrações descoordenadas do músculo liso que são responsáveis pelo espasmo esofágico.

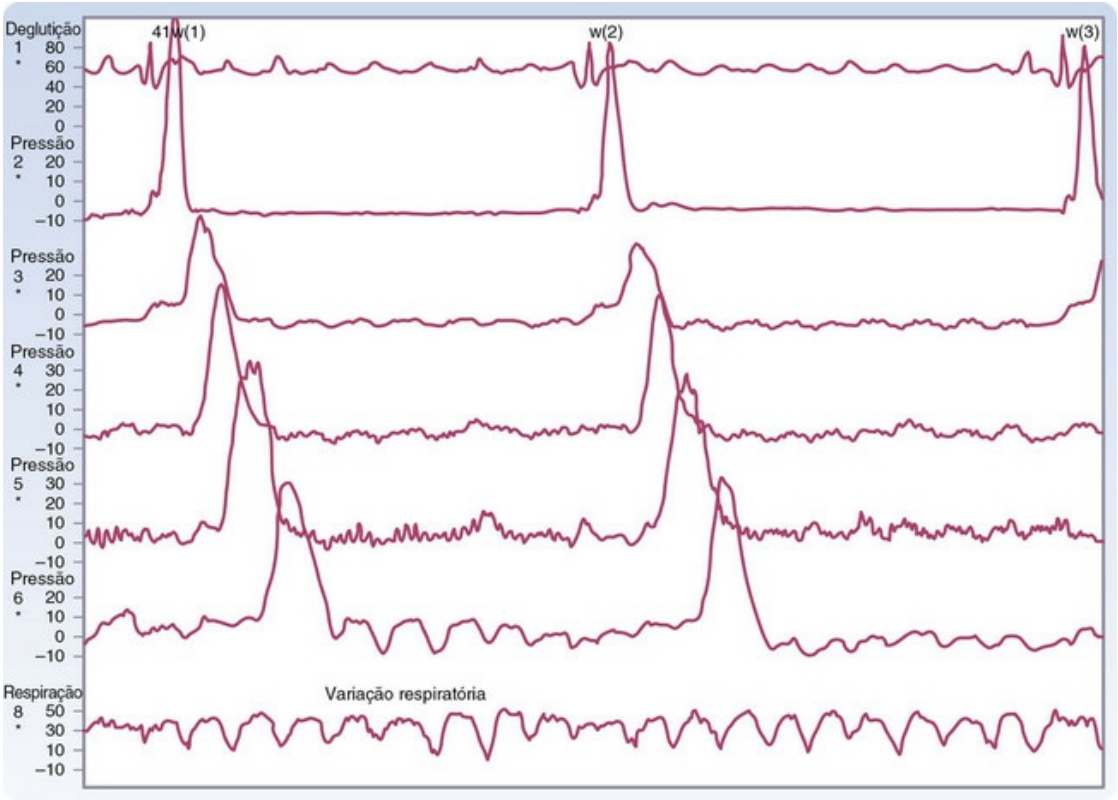


FIGURA 43-17 Peristaltismo esofágico normal. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 35.)

Esfíncter Esofágico Inferior

A fase final do trânsito esofágico do bolo alimentar ocorre pelo EEI. Embora não seja um esfíncter verdadeiro, há uma zona de alta pressão distinta que mede 2 a 5 cm de comprimento e gera uma pressão em repouso de 6 a 26 mm Hg. O EEI está localizado no tórax e abdome. Um comprimento total mínimo de 2 cm, com pelo menos 1 cm de comprimento intra-abdominal, é necessário para o funcionamento normal do EEI. A transição do esfíncter intratorácico para o intra-abdominal é observada no traçado manométrico e conhecida como ponto de inversão respiratória (PIR) (Fig. 43-18). Neste ponto, a pressão do esôfago muda de negativa para positiva com a inspiração, e de positiva para negativa com a expiração.

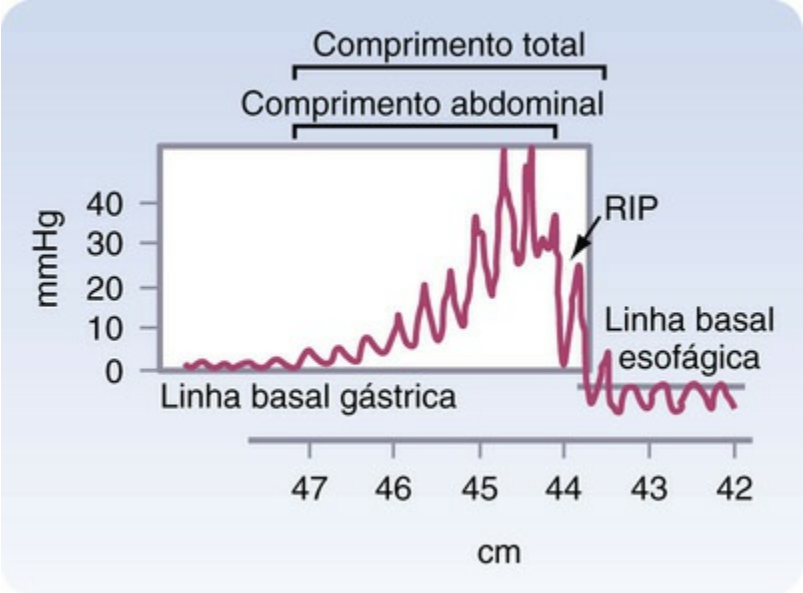


FIGURA 43-18 Esfíncter esofágico inferior normal. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 15.)

As contrações peristálticas isoladas não geram força suficiente para abrir o EEI. O relaxamento vagal-mediado do EEI ocorre 1,5 a 2,5 segundos após a deglutição faríngea e dura quatro a seis segundos. Este relaxamento é necessário para permitir transporte eficiente de um bolo de alimento para fora do esôfago e para dentro do estômago. Uma contração pós-relaxamento do EEI ocorre após a onda peristáltica passar pelo esôfago, permitindo que o EEI retorne a sua pressão basal (Fig. 43-19), restabelecendo uma barreira ao refluxo.

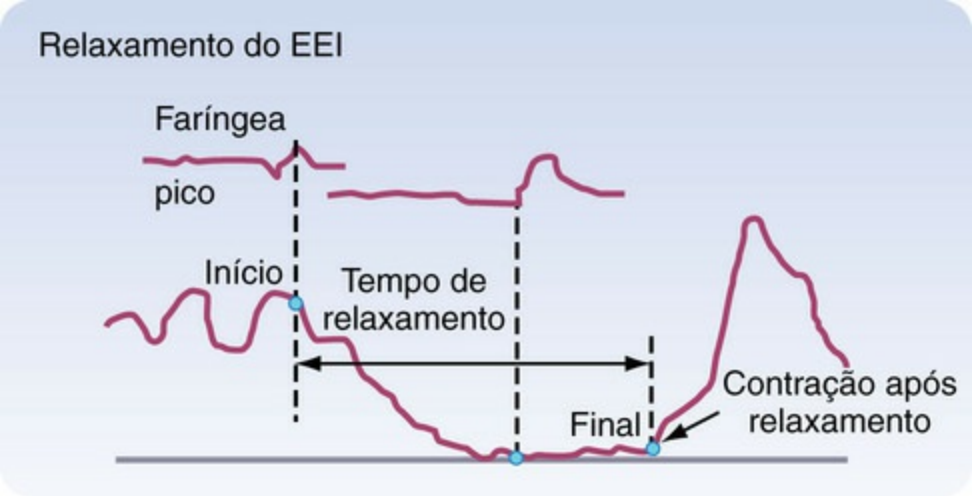


FIGURA 43-19 Relaxamento do esfíncter esofágico inferior. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 24.)

Mecanismo de Refluxo

Nem todo refluxo é anormal. Indivíduos saudáveis têm episódios ocasionais de refluxo gastroesofágico que é consequente à abertura espontânea do EEI. A competência do EEI e sua capacidade de estabelecer

uma barreira ao refluxo dependem de vários fatores – pressão e comprimento adequado, simetria radial e motilidade do esôfago e estômago. Um esfíncter competente tem pelo menos 2 cm e implica uma pressão entre 6 e 26 mm Hg. A assimetria radial e o peristaltismo anormal impedem o fechamento adequado e permitem refluxo livre do material gástrico para o esôfago distal. Motilidade esofágica anormal e esvaziamento gástrico deficiente resultam em depuração esofágica inadequada que também proporciona o refluxo. Por fim, neurotransmissores, hormônios e peptídeos que regulam o EEI podem aumentar ou reduzir o tônus. Todas estas rupturas anatômicas e fisiológicas podem resultar em refluxo através do EEI e são implicadas no desenvolvimento de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

Distúrbios neuromusculares do esôfago

Divertículos

Historicamente, acreditava-se que os divertículos do esôfago eram um distúrbio primário que resultava em anormalidades da motilidade. Atualmente está bem estabelecido que a maioria dos divertículos são consequentes a um distúrbio motor primário ou a uma anormalidade do EES ou do EEI. Inicialmente, os divertículos eram classificados de acordo com sua localização, e, por convenção, são as classificações que adotamos. Os divertículos do esôfago podem ocorrer em vários locais ao longo do órgão. Os três locais mais comuns de ocorrência são: faringoesofágico (de Zenker), parabrônquico (esôfago médio) e epifrênico (supradiafragmático). Os divertículos verdadeiros envolvem todas as camadas da parede esofágica, inclusive mucosa, submucosa e muscular. Um divertículo falso consiste apenas de mucosa e submucosa. Os divertículos de pulsão são divertículos falsos que ocorrem em função de pressões intraluminais elevadas geradas por distúrbios de motilidade anormais. Estas forças provocam a herniação da mucosa e da submucosa através da musculatura esofágica. O divertículo de Zenker e o divertículo epifrênico estão na categoria de falsos divertículos de pulsão. Divertículos de tração ou verdadeiros resultam de linfonodos mediastinais inflamatórios que aderem ao esôfago. Conforme se curam, contraem e puxam o esôfago durante o processo. Ao longo do tempo, as paredes esofágicas herniam, formando uma bolsa externa, com formação de um divertículo.

Divertículo Faringoesofágico (de Zenker)

Originalmente descrito por Zenker e von Ziemssen, o divertículo faringoesofágico (divertículo de Zenker) é o divertículo esofágico mais comum encontrado hoje em dia. Apresenta-se, geralmente, em pacientes idosos na sétima década de vida e tem sido postulado como resultado de perda da elasticidade tecidual e tônus muscular com a idade. É encontrado especificamente herniando no triângulo de Killian, entre as fibras oblíquas do músculo tireofaríngeo e as fibras horizontais do músculo cricofaríngeo (Fig. 43-20). Conforme o divertículo aumenta, as camadas mucosa e submucosa dissecam para baixo do lado esquerdo do esôfago no mediastino superior, posteriormente ao longo do espaço pré-vertebral. O divertículo de Zenker em geral é referido como *acalasia cricofaríngea* e é tratado como tal.

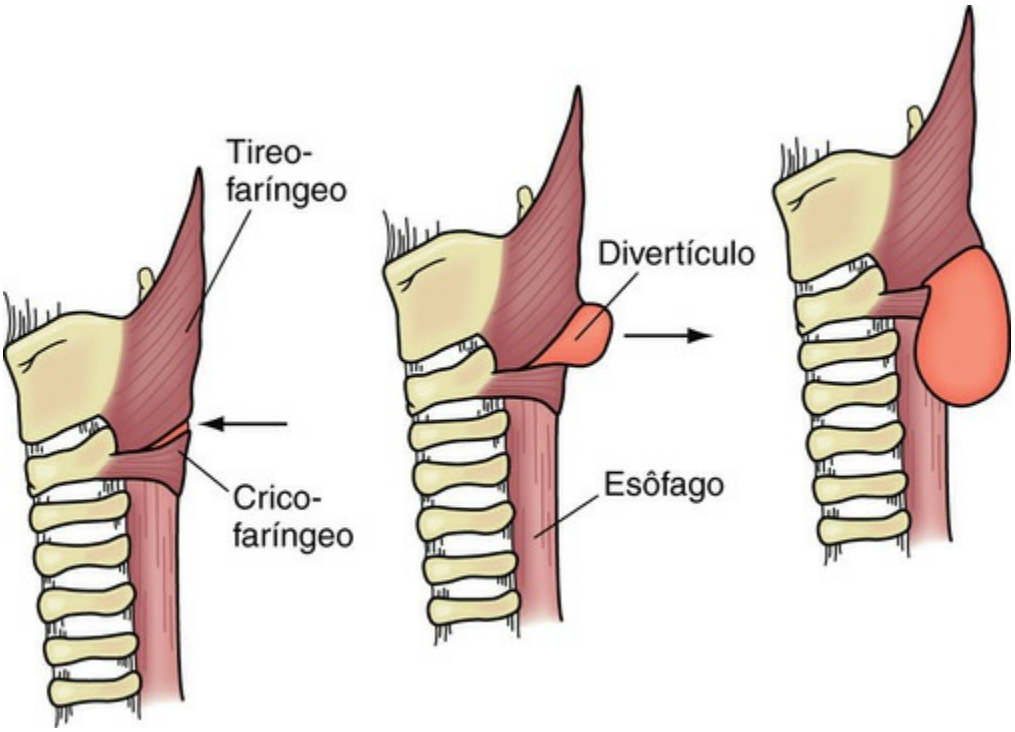


FIGURA 43-20 Divertículo de Zenker.

Sintomas e Diagnóstico

Até o divertículo de Zenker começar a aumentar, os pacientes, em sua maioria, são inicialmente assintomáticos. Comumente, queixam-se de uma obstrução na garganta. Tosse, salivação excessiva e disfagia intermitente em geral são os sinais de progressão da doença. Conforme a bolsa aumenta de tamanho, é comum a regurgitação de material não digerido de odor fétido. Halitose, alterações da voz, dor retroesternal e infecções respiratórias são especialmente comuns em idosos. Os pacientes aprendem a compensar as dificuldades evitando situações sociais. A complicação mais séria do divertículo de Zenker não tratado é a pneumonia por aspiração ou abscesso pulmonar. Em um paciente idoso, isso pode ser mórbido e algumas vezes fatal.

O diagnóstico é feito por esofagograma com bário (Fig. 43-21). No nível da cartilagem cricotireoide, o divertículo pode ser visto preenchido com bário repousando posteriormente ao longo do esôfago. As incidências laterais são fundamentais, porque esta é geralmente uma estrutura posterior. Nem a manometria esofágica nem a endoscopia são necessárias para diagnosticar o divertículo de Zenker.

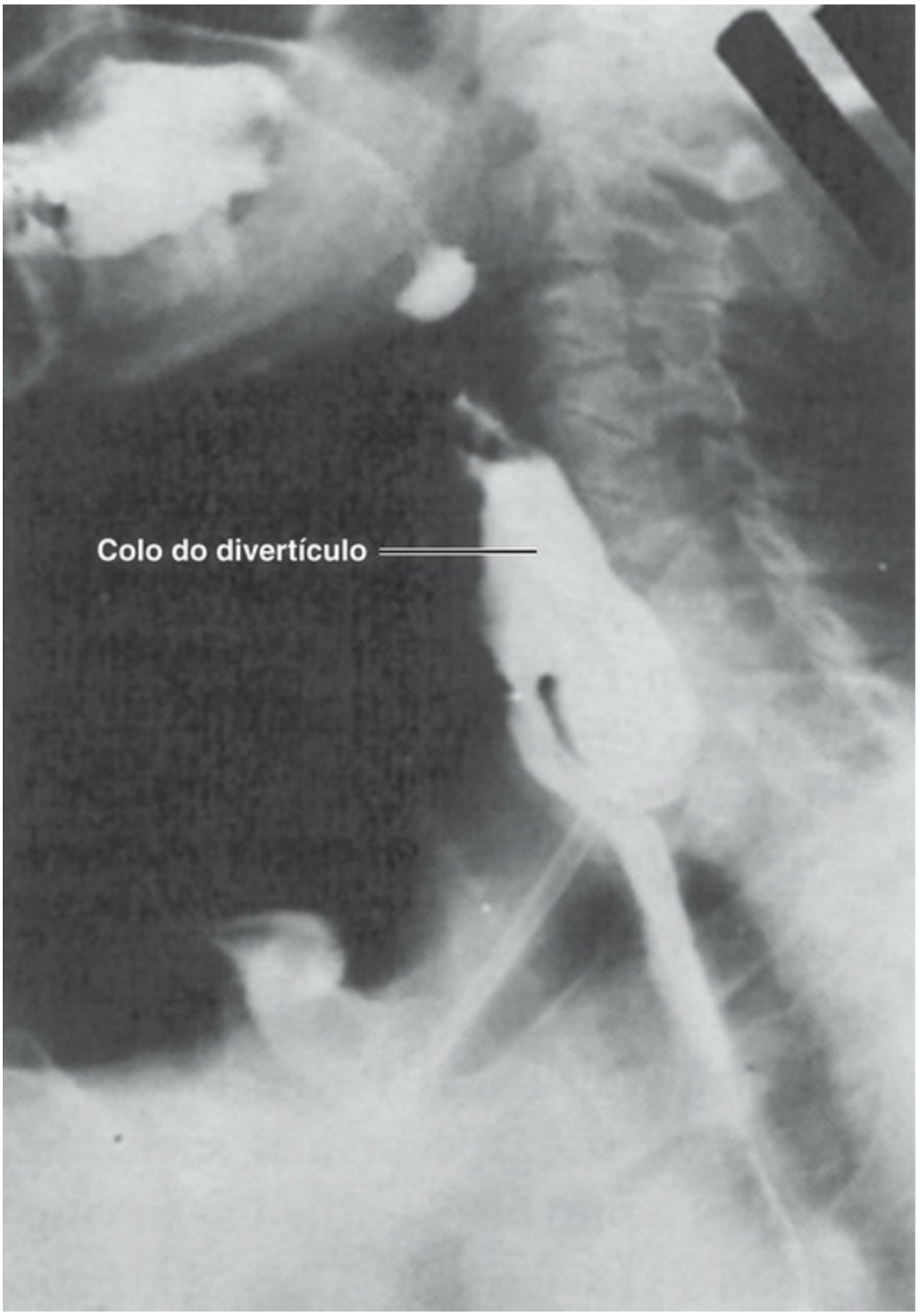


FIGURA 43-21 Deglutição de bário mostrando o divertículo de Zenker. (Adaptado de Trastek VF, Deschamps C: Esophageal diverticula. Em Shields TW, Locicero J III, Ponn RB [eds]: General thoracic surgery, ed 5, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins, p 1841.)

Tratamento

O reparo cirúrgico ou endoscópico de um divertículo de Zenker é o padrão-ouro de tratamento. Tradicionalmente, defendia-se um reparo aberto através de uma cervicotomia esquerda. No entanto, a exclusão endoscópica tem ganhado popularidade em muitos centros nos Estados Unidos. Dois tipos de reparo aberto são realizados, ressecção e fixação cirúrgica do divertículo. A diverticulectomia e a

diverticulopexia são realizadas através de uma incisão cervical esquerda. Sob anestesia geral, ambas exigem cerca de uma hora de operação. Em todos os casos, uma miotomia é realizada nos músculos tireofaríngeo e cricofaríngeo. Nos casos de um divertículo pequeno (< 2 cm), a miotomia isolada em geral é suficiente. Em pacientes de risco, que podem apresentar uma taxa mais alta de deiscência esofágica cervical, a diverticulopexia, sem ressecção, pode ser realizada e impedirá a recorrência dos sintomas.[3] Na maioria dos pacientes com bom tecido ou uma bolsa grande (> 5 cm), a excisão da bolsa está indicada. O tempo de internação pós-operatório é de cerca de dois a três dias, durante os quais o paciente permanece em dieta zero.

Uma alternativa ao reparo cirúrgico aberto é o procedimento endoscópico de Dohlman, que se tornou popular. A divisão endoscópica da parede comum entre o esôfago e o divertículo usando *laser* ou um grampeador também tem tido sucesso. Em virtude da configuração do grampeador linear, esta abordagem tem sido utilizada para divertículos grandes. O risco de uma miotomia incompleta aumenta com os divertículos menores que 3 cm. Este método divide o músculo cricofaríngeo distal ao mesmo tempo em que oblitera a bolsa. O esôfago e o divertículo formam um canal comum. Esta técnica exige extensão máxima do pescoço e pode ser difícil realizá-la em pacientes idosos com artrose cervical. Ela é realizada transoralmente, sob anestesia geral, e dura cerca de uma hora. A evolução pós-operatória é um pouco mais rápida, com os pacientes ingerindo líquidos no dia seguinte e exigindo apenas mais um dia de internação hospitalar. Assim, essa técnica obteve êxito e é indicada para pacientes com divertículos entre 2 e 5 cm.

Os resultados do reparo aberto *versus* reparo endoscópico foram bem estudados. Para divertículos com 3 cm ou menos, o reparo cirúrgico é superior ao reparo endoscópico na eliminação dos sintomas. Para divertículos maiores que 3 cm, os resultados são os mesmos.[4] Tanto a internação como o período de jejum são menores com o procedimento endoscópico. Independentemente do método de reparo, os pacientes evoluem bem, e os resultados são excelentes.

Divertículos do Esôfago Médio

Os divertículos do esôfago médio foram descritos pela primeira vez no século XIX. Historicamente, linfonodos mediastinais inflamados provenientes de uma infecção com tuberculose respondiam pela maioria dos casos (Fig. 43-22). Infecções por histoplasmose e sua resultante mediastinite fibrosante agora têm se tornado mais comuns. A inflamação dos linfonodos exerce tração na parede do esôfago e causa a formação de um divertículo verdadeiro no esôfago médio. Este continua sendo um mecanismo importante para estes divertículos por tração; entretanto, acredita-se agora que alguns podem ser também causados por um distúrbio primário da motilidade como acalasia, espasmo esofágico difuso (EED), ou por um distúrbio motor inespecífico do esôfago (DMIE).

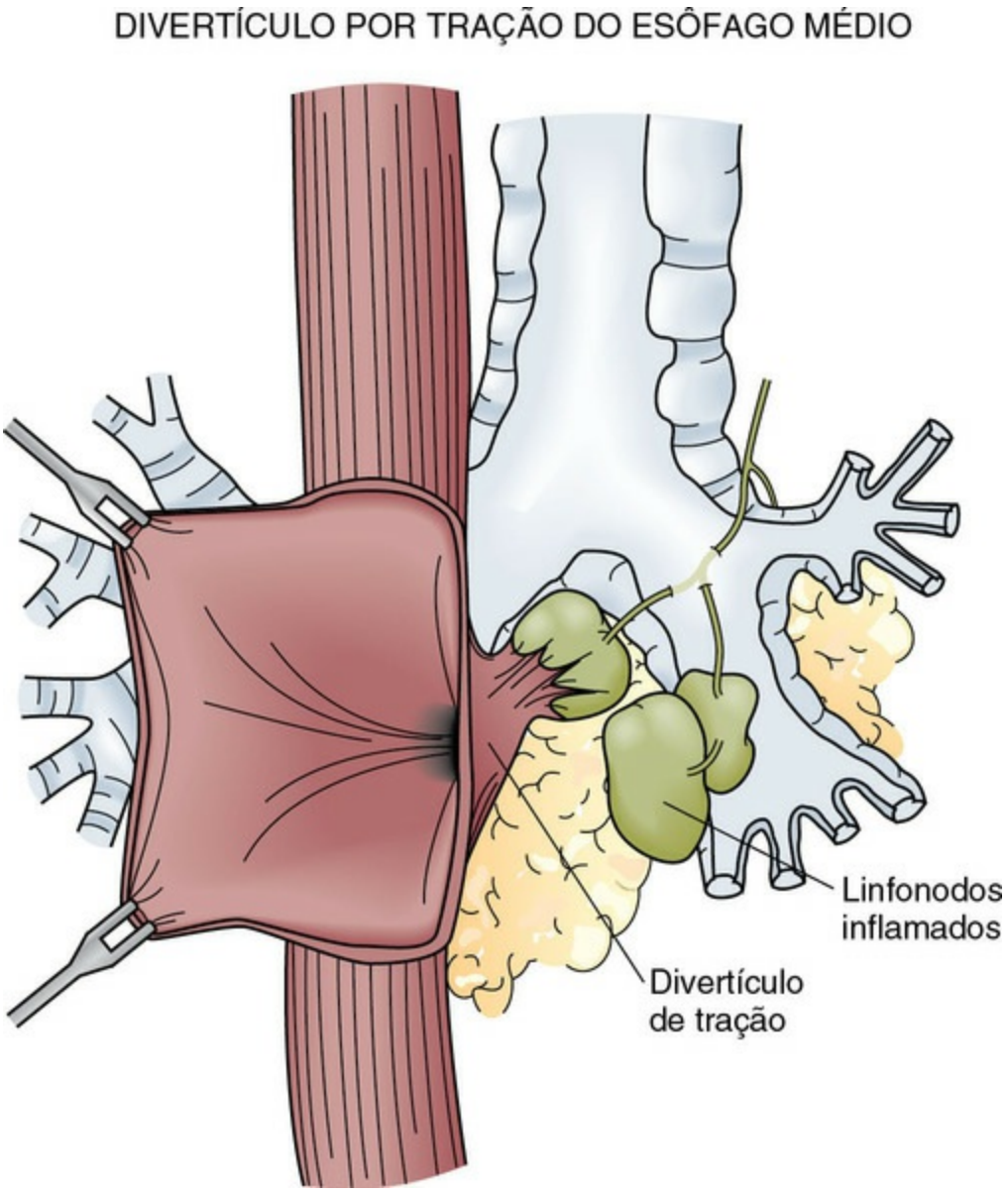


FIGURA 43-22 Divertículo do esôfago médio. (Adaptado de Peters JH, DeMeester TR: Esophagus and diaphragmatic hernia. Em Schwartz SI, J Fischer JE, Spencer FC, *et al*. [eds]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1998, McGraw-Hill, p 1130.)

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com um divertículo do esôfago médio é assintomática. Normalmente, eles são descobertos durante um exame devido a outra queixa. Disfagia, dor torácica e regurgitação podem manifestar-se e são, em geral, indicativas de um distúrbio da motilidade primário subjacente. Os pacientes que se apresentam com tosse crônica apresentam risco de desenvolvimento de uma fístula broncoesofágica. Raramente, hemoptise pode ser um sintoma de apresentação, indicando erosão infecciosa de linfonodos na vascularização principal e na árvore brônquica. Neste caso, o divertículo é um achado incidental de menor importância.

O diagnóstico anatômico, bem como o tamanho e a localização de um divertículo esofágico, é feito por um esofagograma com bário. As incidências laterais são necessárias para determinar de que lado do esôfago o divertículo faz protrusão. Divertículos do esôfago médio tipicamente se apresentam à direita devido à abundância de estruturas na região média do tórax esquerdo. Também é importante fazer o diagnóstico de uma fístula concomitante. A tomografia computadorizada (TC) é útil para identificar qualquer linfadenopatia mediastinal que possa lateralizar a bolsa. A endoscopia é importante para excluir

anormalidades da mucosa, inclusive o câncer, que pode estar oculto no divertículo. Além disso, a endoscopia ajuda na identificação de fístula. Estudos manométricos são realizados em todos os pacientes, sintomáticos ou não, para identificar um distúrbio motor primário. Os pacientes que se apresentam com disfagia, dor torácica ou regurgitação são avaliados por manometria. O tratamento é orientado pelos resultados manométricos.

Tratamento

A determinação da causa de divertículos do esôfago médio é fundamental para orientar o tratamento. Nos pacientes assintomáticos com linfonodos mediastinais inflamados por tuberculose ou histoplasmose, o tratamento clínico com antituberculostáticos ou agentes antifúngicos está indicado. Se o divertículo for menor que 2 cm, pode ser observado. Se os pacientes evoluem com sintomas ou se o divertículo tiver mais de 2 cm, a intervenção cirúrgica está indicada. Em geral, os divertículos do esôfago médio têm uma boca ampla e repousam próximo à coluna. Portanto, uma diverticulopexia pode ser realizada, colocando o divertículo suspenso cranialmente e fixando-o na fáscia vertebral torácica. Nos pacientes com dor torácica grave ou disfagia e uma anormalidade motora documentada, uma longa esofagomiotomia também está indicada.

Divertículos Epifrênicos

Os divertículos epifrênicos encontram-se adjacentes ao diafragma no terço distal do esôfago, até 10 cm da JGE. Eles são mais frequentemente relacionados com o espessamento da musculatura esofágica distal ou aumento da pressão intraluminal e são divertículos de pulsão, ou falsos, que com frequência estão associados a EED, acalasia e mais comumente distúrbios DMIE. Em pacientes nos quais a motilidade anormal não pode ser identificada, uma causa congênita (síndrome de Ehlers-Danlos) ou traumática é considerada. Como os divertículos do esôfago médio, os divertículos epifrênicos são mais comuns no lado direito e tendem a ter colo grande.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com divertículos epifrênicos são assintomáticos. Podem apresentar-se com disfagia ou dor torácica, que é indicativa de um distúrbio da motilidade. O diagnóstico em geral é feito durante o exame para um distúrbio da motilidade, e o divertículo é encontrado incidentalmente. Outros sintomas, como regurgitação, dor epigástrica, anorexia, perda de peso, tosse crônica e halitose, são indicativos de um grau avançado de dismotilidade resultante de um divertículo epifrênico de tamanho consideravelmente grande.

Um esofagograma com bário é a melhor ferramenta diagnóstica para detectar a presença de um divertículo epifrênico (Fig. 43-23). O tamanho, a posição e a proximidade do divertículo com o diafragma podem ser claramente delineados. O distúrbio da motilidade subjacente em geral é também identificado; entretanto, estudos manométricos precisam ser realizados para avaliar a motilidade geral do corpo esofágico e do EEI. Realiza-se uma endoscopia para avaliar lesões mucosas, inclusive esofagite, esôfago de Barrett e câncer.

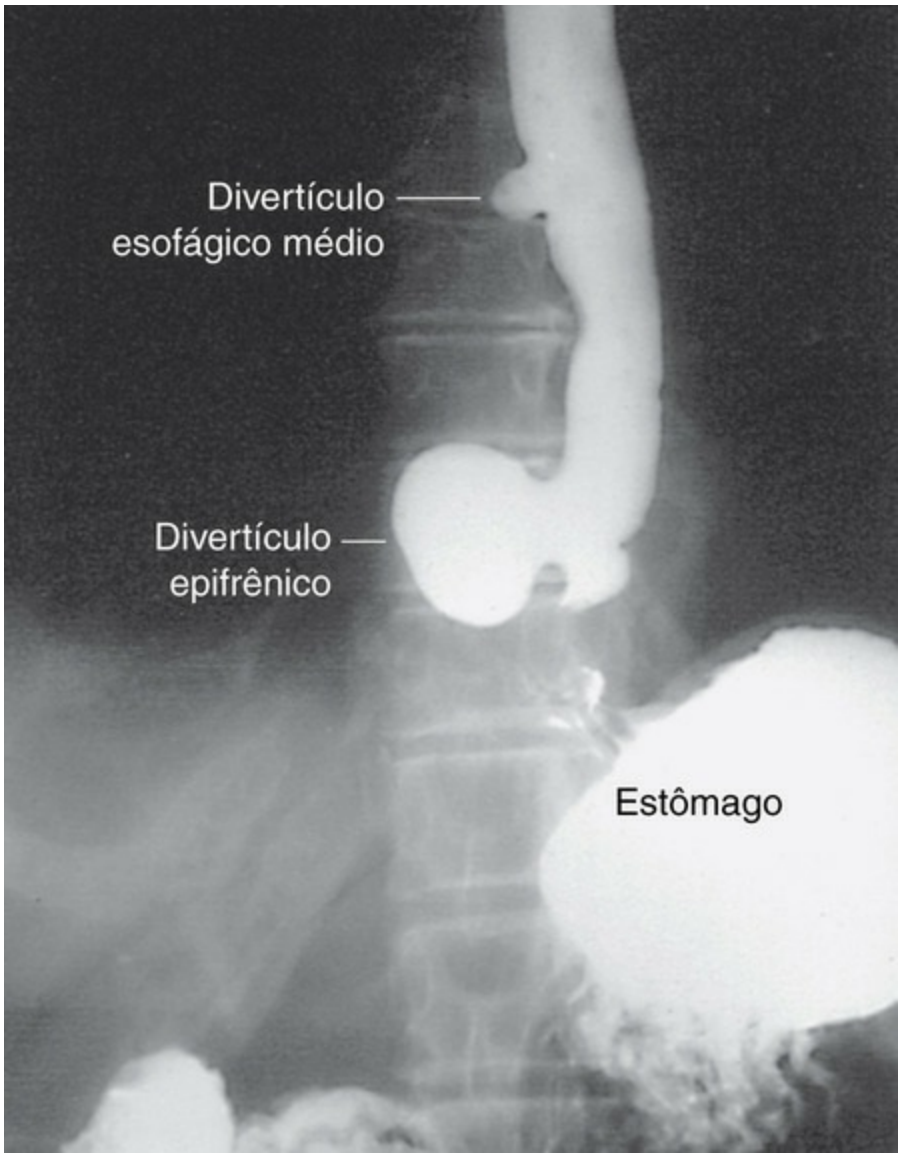


FIGURA 43-23 Esofagograma baritado mostrando divertículos médio e distais do esôfago. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 508.)

Tratamento

O tratamento de um divertículo epifrênico é semelhante ao de um divertículo do esôfago médio. Estes tipos de divertículos também têm um colo amplo e repousam próximo à coluna. Divertículos pequenos (< 2 cm) podem ser suspensos e fixados à fáscia vertebral e não necessitam ser excisados. Em pacientes com dor torácica grave, disfagia ou uma anormalidade motora documentada, uma longa esofagomiotomia está indicada. Se uma diverticulopexia for realizada, a miotomia inicia-se no colo do divertículo e estende-se até o EEI. Se uma diverticulectomia for proposta, um grampeador vertical é colocado através do colo, e o divertículo é excisado. O músculo é fechado sobre o local da excisão, e uma longa miotomia é realizada na parede esofágica oposta, estendendo-se do nível do divertículo até o EEI. Se uma hérnia hiatal grande também estiver presente, o divertículo é excisado, uma miotomia é realizada e a hérnia hiatal reparada. A falha em reparar a hérnia resulta em alta incidência de refluxo pós-operatório.

Distúrbios Motores

Os distúrbios da motilidade do esôfago passam por situações que variam desde hipomotilidade a

hipermotilidade até tipos intermediários entre eles. Existem distúrbios motores primários e secundários do esôfago. Muitos distúrbios da motilidade esofágica caem em um de cinco distúrbios primários: acalasia, EED, esôfago quebra-nozes, EEI hipertenso e motilidade esofágica ineficaz (MEI; Tabela 43-2). O uso da manometria esofágica tem demonstrado várias anormalidades não específicas que refletem um espectro de vários estádios de destruição da função motora esofágica que não se incluem em uma classificação específica. Os distúrbios motores secundários do esôfago resultam da progressão de outras doenças, como colagenoses e doenças neuromusculares, resultando em DMIE. Embora as doenças subjacentes sejam diferentes, os sintomas de apresentação dos distúrbios da motilidade primários e secundários podem ser semelhantes. Uma avaliação cuidadosa precisa ser feita para assegurar um diagnóstico acurado e um plano de tratamento adequado.

Tabela 43-2

Características Manométricas da Motilidade Esofágica em Desordens Primárias e Inespecíficas

CARACTERÍSTICA	NORMAL	ACALASIA	ACALASIA VIGOROSA	EEI HIPERTENSO	ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO	ESÔFAGO QUEBRA-NOZES	MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ	DISTÚRBIO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA INESPECÍFICO
Sintomas	Nenhum	Disfagia	Disfagia	Disfagia	Dor torácica	Disfagia	Disfagia	Disfagia
		Pressão torácica	Dor torácica		Disfagia	Dor torácica	Pirose	Dor torácica
		Regurgitação					Dor torácica	
Esofagograma	Normal	Bico de pássaro	Anormal	Obstrução distal	Esôfago em saca-rolhas	Contrações progressivas normais	Trânsito lento	Trânsito lento
		Dilatação esofágica					Esvaziamento incompleto	Esvaziamento incompleto
Endoscopia	Normal	Dilatação esofágica	Normal	Normal	Hiperperistaltismo	Hiperperistaltismo	Inespecífico	Inespecífico
Pressão EEI	15-25 mm Hg	Hipertenso (>26 mm Hg)	Normal ou hipertenso	Hipertenso (>26 mm Hg)	Normal ou levemente elevado	Normal	Normal ou baixo	Normal
Relaxamento EEI	Após deglutição	Incompleto	Parcial ou ausente	Normal	Normal	Normal	Normal	Incompleto (>90%)
		Pressão residual (>5 mm Hg)						Pressão residual (>5 mm Hg)
Amplitude pressórica	50–120 mm Hg	Diminuído (<40 mm Hg)	Normal	Normal	Normal	Hipertenso (>180 mm Hg) (>400 mm Hg)	Diminuído (<30 mm Hg)	Diminuído (<35 mm Hg)
Ondas de contração	Progressiva	Simultâneas	Simultâneas	Normal	Simultâneas	Longa duração (>6 s)	Não transmitida (>30%)	Não transmitida (>20%)
		Espelhada Pressurizada	Repetitiva					
			Repetitivo		Repetitivo			Pico triplo, retrógrado Prolongado (>6 s)
Peristalse	Normal	Nenhuma	Nenhuma	Normal	Nenhuma	Peristalse hipertensa	Anormal	Anormal

Acalasia

O significado literal de *acalasia* é "falha em relaxar", que se refere a qualquer esfíncter que permanece em um estado constante de tonicidade com períodos de relaxamento. Essa doença é a mais bem compreendida de todos os distúrbios da motilidade esofágica. A incidência é de seis por 100.000 pessoas por ano, e é observada em mulheres jovens e homens e mulheres de meia-idade. Sua patogênese é presumida como sendo idiopática ou devido a degeneração neurogênica infecciosa.[5] Estresse emocional grave, trauma, redução drástica de peso e doença de Chagas (infecção parasitária pelo *Trypanosoma cruzi*) também têm sido implicados. Independentemente da causa, os músculos do esôfago e do EEI são afetados. Teorias prevalentes apoiam o modelo de que a destruição dos nervos do EEI é a doença primária, e que a degeneração da função neuromuscular do corpo do esôfago é secundária. Esta degeneração resulta

em hipertensão do EEI e falha do EEI em relaxar na deglutição faríngea, bem como pressurização do esôfago, dilatação do esôfago e uma resultante perda progressiva do peristaltismo.

Observa-se acalasia importante em um subconjunto de pacientes que se apresentam com disfagia. Nestes pacientes, o EEI é hipertensivo e falha em relaxar, como visto na acalasia. Além disso, as contrações do corpo esofágico continuam a ser simultâneas e não peristálticas. Entretanto, a amplitude das contrações em resposta à deglutição é normal ou elevada, o que é inconsistente com a acalasia clássica. Postula-se que os pacientes, no desenvolvimento inicial de acalasia, podem não ter as anormalidades no corpo esofágico que são vistas nos estádios finais da doença. Os pacientes que se apresentam com acalasia importante podem estar na fase inicial da doença e desenvolverão contrações anormais do corpo esofágico.

A acalasia é também conhecida como uma condição pré-maligna do esôfago. Em um período de 20 anos, o paciente terá mais de 8% de chance de desenvolver carcinoma. O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum identificado e acredita- se que seja o resultado de níveis hidroaéreos de longa duração no corpo do esôfago que causam irritação na mucosa e induzem metaplasia. O carcinoma epidermoide tende a aparecer no terço médio do esôfago, abaixo do nível hidroaéreo onde a irritação da mucosa é maior. Nenhum programa de vigilância específico tem sido feito em pacientes com acalasia tratada.

Sintomas e Diagnóstico

A tríade clássica de sintomas consiste em disfagia, regurgitação e perda de peso. Entretanto, azia, engasgamento pós-prandial e tosse noturna têm sido observados frequentemente. A disfagia que os pacientes experimentam começa com líquidos e evolui para sólidos. A maioria dos pacientes descreve o comer como um processo trabalhoso ao qual precisam dar grande atenção. Eles comem vagarosamente e usam grandes volumes de água para ajudar a levar o alimento para o estômago. Como a água acumula e eleva a pressão no esôfago, sente-se dor torácica retroesternal e pode ser intensa até o EEI abrir, o que fornece alívio rápido. A regurgitação dos alimentos não digeridos de odor fétido é comum e, com a progressão da doença, a aspiração pode tornar-se ameaçadora à vida. Pneumonia, abscesso pulmonar e bronquiectasia em geral resultam da acalasia de longa duração. A disfagia evolui lentamente ao longo dos anos, e os pacientes adaptam seu estilo de vida para acomodar as inconveniências que acompanham a doença. Os pacientes, em geral, não buscam atenção médica até que seus sintomas estejam avançados e apresentem-se com distensão acentuada do esôfago.

O diagnóstico de acalasia é usualmente feito por um esofagograma e um estudo de motilidade. Os achados podem variar, alguns deles dependendo da natureza avançada da doença. O esofagograma mostrará um esôfago dilatado com um estreitamento distal referido como aparência de “bico de pássaro” clássica do esôfago cheio de bário (Fig. 43-24). Espasmo do esfíncter e retardo do esvaziamento pelo EEI, bem como uma dilatação do corpo esofágico, são observados. A ausência de ondas peristálticas no corpo e ausência de relaxamento do EEI também são observadas. A falta da bolha gástrica é um achado comum na porção superior esquerda do esofagograma e é resultante do EEI contraído, que não permite que o ar passe com facilidade para o estômago. No estádio mais avançado da doença, dilatação esofágica acentuada, tortuosidade e um esôfago sigmoidal (megaesôfago) são encontrados (Fig. 43-25).

FIGURA 43-24 Esofagograma baritado mostrando acalasia. (Adaptado de Dalton CB: Esophageal motility disorders. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2 New York, 2002, Churchill Livingstone, p 519.)

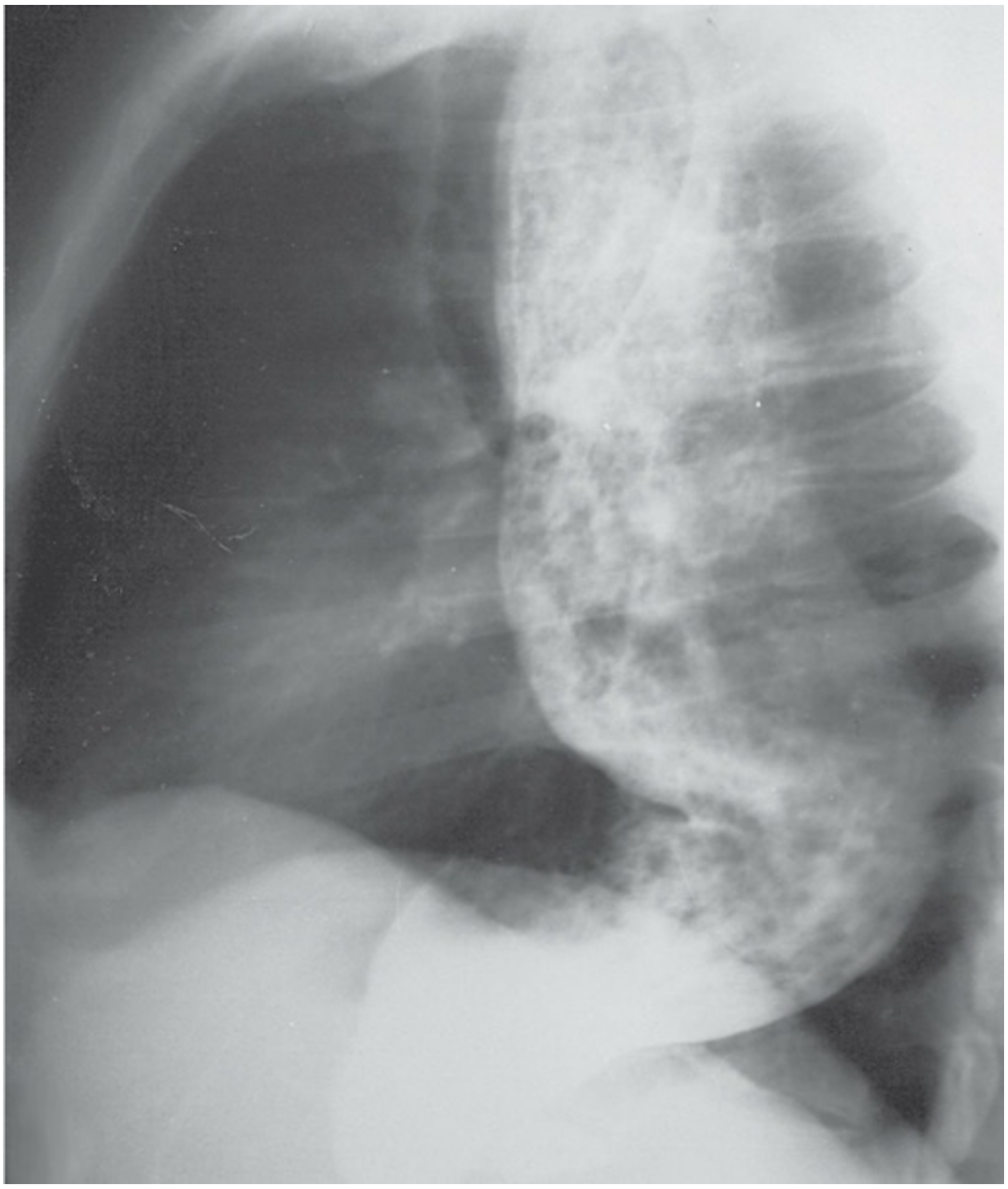


FIGURA 43-25 Esofagograma baritado mostrando megaesôfago. (De Orringer MB: Disorders of esophageal motility. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery, ed 15, Philadelphia, 1997, WB Saunders, p 719.)

A manometria é o padrão-ouro para o diagnóstico e ajudará a excluir outros distúrbios potenciais da motilidade esofágica. Na acalasia típica, os traçados da manometria mostram cinco achados clássicos, duas anormalidades do EEI e três do corpo esofágico. O EEI estará hipertenso, com pressões geralmente maiores que 35 mm Hg, mas, mais importante, não irá relaxar com a deglutição (Fig. 43-26). O corpo do esôfago terá uma pressão acima da basal (pressurização do esôfago) devido à eliminação incompleta de ar, contrações simultâneas sem evidência de peristaltismo progressivo e ondas de contrações de baixa amplitude, indicando ausência de tônus muscular (Fig. 43-27). Estes cinco achados proporcionam o diagnóstico de acalasia. Realiza-se uma endoscopia para avaliar a mucosa à procura de esofagite ou câncer. Por outro lado, ela contribui pouco para o diagnóstico de acalasia.

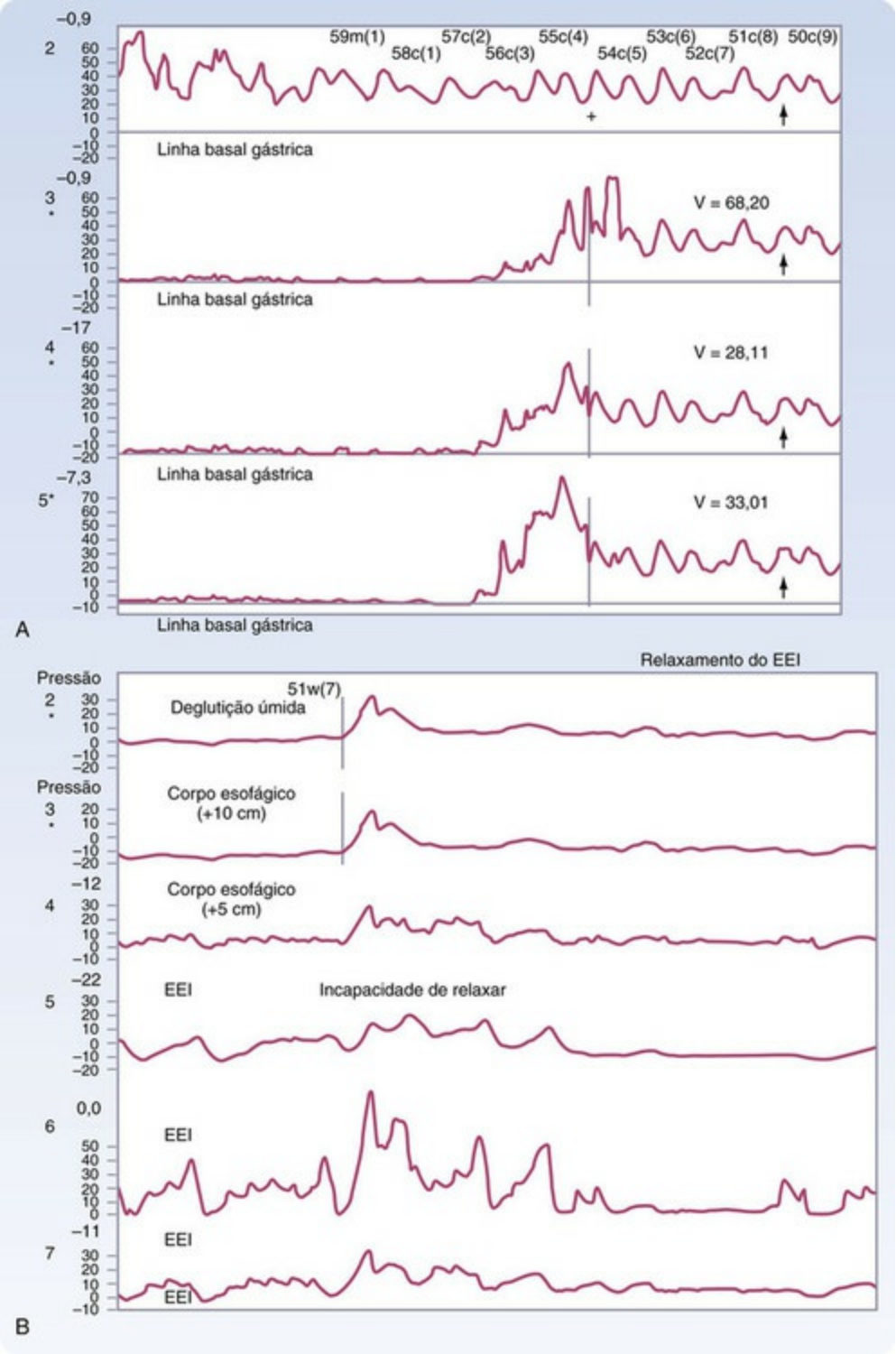


FIGURA 43-26 Motilidade do esfíncter esofágico inferior em um paciente com acalasia. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 520.)

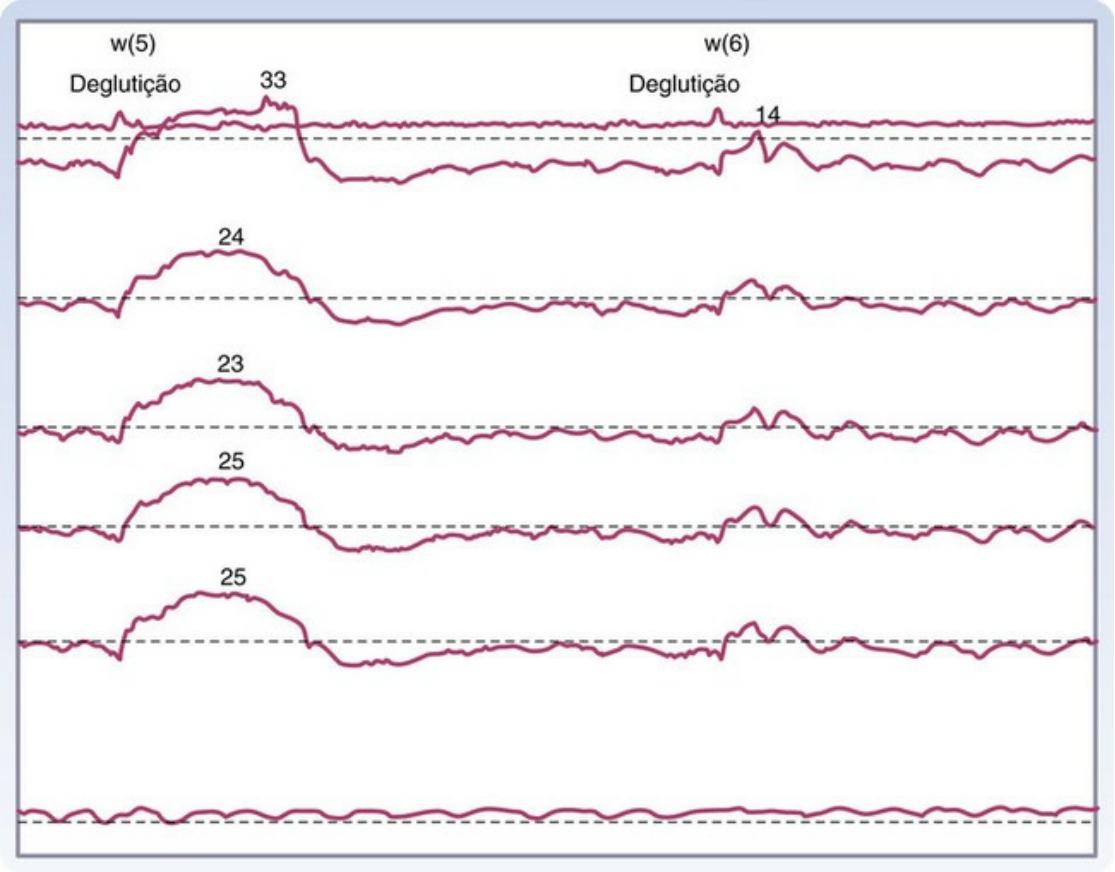


FIGURA 43-27 Motilidade esofágica em um paciente com acalasia. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 75.)

Tratamento

Existem opções de tratamento não cirúrgico e cirúrgico para pacientes com acalasia; todos são direcionados ao alívio da obstrução causada pelo EEI. Como nenhum deles volta-se para a correção da motilidade alterada do corpo esofágico, estes são tratamentos paliativos. As opções de tratamento não cirúrgico incluem medicamentos e intervenções endoscópicas, mas geralmente são apenas uma solução a curto prazo para um problema duradouro. No estádio inicial da doença, o tratamento clínico com nitroglicerina sublingual, nitratos ou bloqueadores de canal de cálcio pode oferecer horas de alívio da pressão torácica antes ou após a alimentação.[6] A dilatação progressiva com sondas até 54 Fr pode oferecer vários meses de alívio, mas exige dilatações repetidas para ser sustentável. Injeções de toxina botulínica (Botox®) diretamente no EEI bloqueiam a liberação de acetilcolina, prevenindo a contração do músculo liso e efetivamente relaxam o EEI. Com tratamentos repetidos, Botox® pode oferecer alívio sintomático por anos, mas os sintomas recidivam mais de 50% do tempo dentro de seis meses. Dilatação com um balão tipo Gruntzig (volume limitado, pressão controlada) é eficaz em 60% dos pacientes e tem um risco de perfuração abaixo de 4%; entretanto, a perfuração é uma complicação altamente mórbida e deve ser ponderada cuidadosamente nos pacientes mais graves.

A esofagomiotomia cirúrgica oferece resultados superiores e é menos traumática que a dilatação com balão.[7] A técnica atual é uma modificação da miotomia de Heller que foi descrita originalmente após uma laparotomia em 1913.[8] Várias mudanças foram feitas para o procedimento originalmente descrito, mas a miotomia laparoscópica de Heller modificada é agora a operação de escolha. É feita com assistência de vídeo ou robótica. A decisão de realizar um procedimento antirrefluxo ainda é controversa. A maioria dos pacientes que se submeteu à miotomia experimentará alguns sintomas de refluxo. A adição de um procedimento de antirrefluxo parcial, como uma fundoplicatura de Toupet ou de Dor, restaurará uma

barreira ao refluxo e diminuirá os sintomas pós-operatórios. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes cujo esvaziamento esofágico está bastante comprometido.[9]

A esofagectomia é considerada em qualquer paciente sintomático com esôfago tortuoso (megaesôfago), esôfago sigmoide, falha de mais de uma miotomia ou uma estenose de refluxo sem possibilidade de dilatação. Menos de 60% dos pacientes que se submetem a miotomias repetidas se beneficiam da operação, e a fundoplicatura para tratamento das estenoses de refluxo é menos efetiva. Além de tratar definitivamente a acalasia em estádio terminal, a ressecção esofágica também elimina o risco de carcinoma. Uma esofagectomia trans-hiatal, com[10] ou sem preservação do nervo vago, oferece um bom resultado a longo prazo.

Resultados

Os resultados dos procedimentos clínicos, intervencionistas e cirúrgicos apontam a operação como o tratamento mais seguro e mais efetivo da acalasia. Ao comparar a dilatação por balão às injeções de Botox®, as remissões dos sintomas ocorrem em 89% versus 38% dos pacientes em um ano, respectivamente. Estudos que comparam a dilatação por balão versus intervenção cirúrgica mostram taxas de perfuração de 4% e 1% e taxas de mortalidade de 0,5% e 0,2%, respectivamente. Os resultados foram considerados excelentes em 60% dos pacientes que se submeteram à dilatação por balão e em 85% dos que se submeteram à operação. Estudos em laparoscopia versus miotomia aberta demonstraram resultados superiores com a técnica minimamente invasiva. Menor tempo de internação, menos dor e excelente alívio da disfagia com melhora do escore de pirose foram documentados com a abordagem laparoscópica. Além disso, a miotomia laparoscópica parece ser segura e efetiva mesmo após tratamento com Botox® ou dilatação por balão, ou com um esôfago maciçamente dilatado. Embora a maioria dos pacientes se apresente em um estádio inicial da doença, a acalasia em estádio terminal ainda é encontrada em uma pequena percentagem de pacientes. Nestas apresentações tardias, uma miotomia cirúrgica não é provavelmente efetiva.

Espasmo Esofágico Difuso

O EED é um distúrbio da hipermotilidade pouco compreendido do esôfago. Embora se apresente de maneira semelhante à acalasia, é cinco vezes menos comum. É observado com mais frequência em mulheres e é geralmente encontrado em pacientes com múltiplas queixas. A etiologia desse distúrbio neuromuscular ainda não é clara. A doença básica relaciona-se com uma anormalidade motora do corpo esofágico que é mais notada nos dois terços inferiores do esôfago. Hipertrofia muscular e degeneração dos ramos do nervo vago no esôfago têm sido observadas. Como resultado, as contrações esofágicas são repetitivas, simultâneas e de alta amplitude.

Sintomas e Diagnóstico

A apresentação clínica do EED é tipicamente a de disfagia e dor torácica. Estes sintomas podem relacionar-se com o ato de comer ou o exercício e podem mimetizar angina. Os pacientes se queixarão de uma pressão em esmagamento no tórax que poderá irradiar-se para a mandíbula, braços e parte superior das costas. Os sintomas com frequência são pronunciados às vezes em situações de estresse emocional. Regurgitação de conteúdo esofágico e saliva é comum, mas o refluxo não é ácido. No entanto, o refluxo ácido pode agravar os sintomas, assim como líquidos frios. Outras queixas gastrointestinais funcionais, como síndrome do intestino irritável e espasmo pilórico, podem acompanhar o EED, enquanto outros problemas gastrointestinais, como cálculos biliares, úlcera péptica e pancreatite, todos deflagram o EED.

O diagnóstico de EED é feito por esofagografia e estudos manométricos. O quadro clássico do esôfago saca-rolhas ou pseudodiverticulose em um esofagograma é causado pela presença de contrações terciárias e indica doença avançada (Fig. 43-28). Um estreitamento em bico de pássaro distal do esôfago e peristaltismo normal também podem ser observados. Os achados manométricos clássicos na EED são contrações múltiplas simultâneas com picos de alta amplitude (>120 mm Hg) ou longa duração (>2,5 segundos; Fig. 43-29). Estas contrações anormais ocorrem em mais de 10% das deglutições úmidas. Devido às contrações espontâneas e ao peristaltismo normal intermitente, uma manometria-padrão pode não ser suficiente para identificar o EED. Um registro ambulatorial da motilidade tem sido identificado como capaz de diagnosticar esta doença com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100% com base em um conjunto identificado de anormalidades. A correlação das queixas subjetivas com a evidência de espasmo (induzido por uma droga vagomimética, betanecol) nos traçados manométricos também é evidência convincente desta doença.

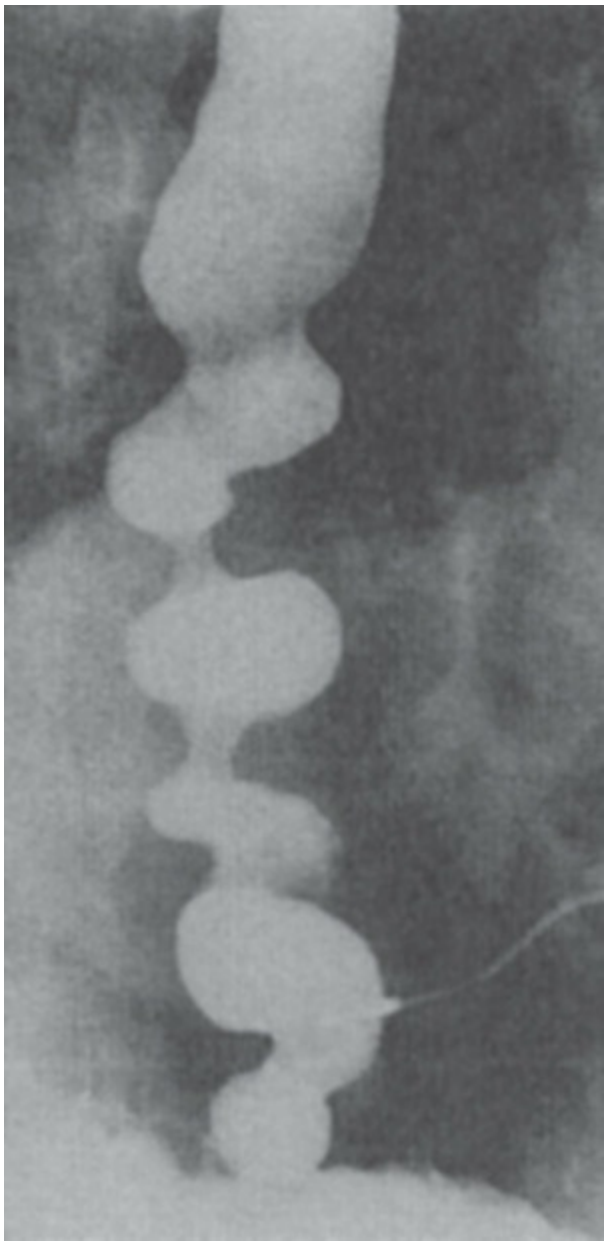


FIGURA 43-28 Esofagograma com bário no espasmo esofágico difuso. (Adaptado de Peters JH, DeMeester TR: Esophagus and diaphragmatic hernia. In Schwartz SI, J Fischer JE, Spencer FC, *et al*. [eds]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1998, McGraw-Hill, p 1129.)

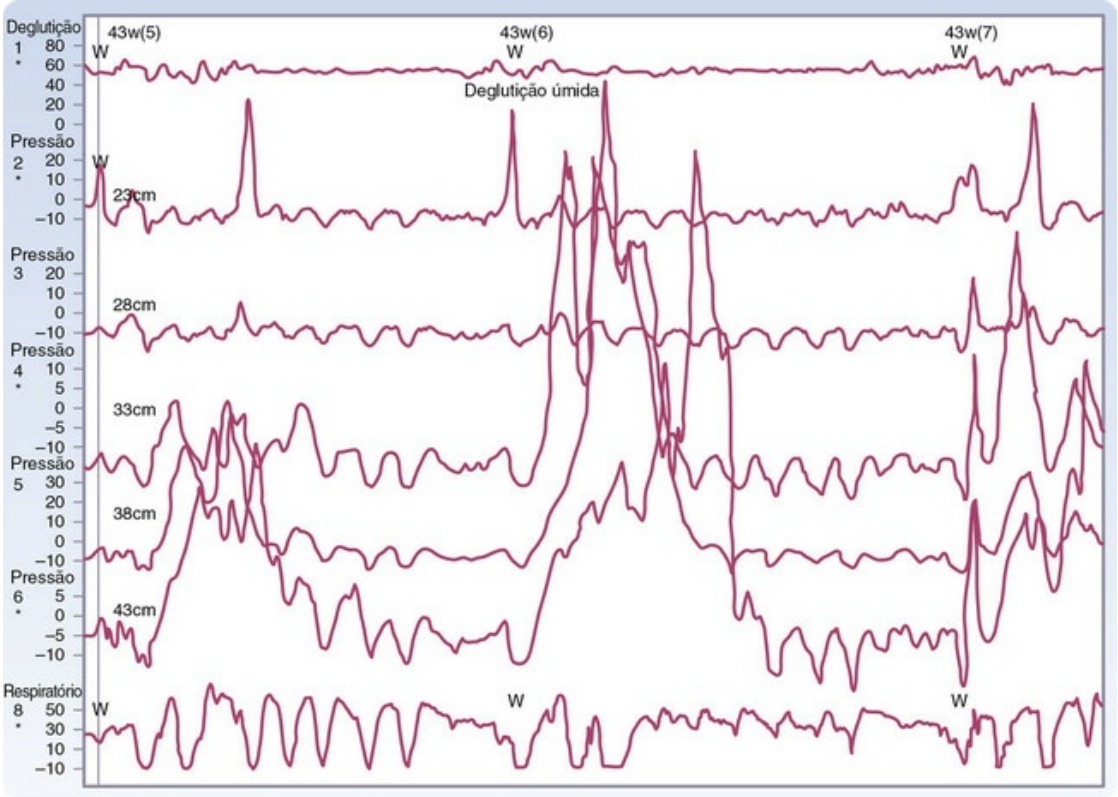


FIGURA 43-29 Achados manométricos na Espasmo esofágico difuso. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 83.)

Tratamento

O tratamento do EED está longe do ideal. Hoje a base do tratamento é não cirúrgica, e intervenções farmacológicas ou endoscópicas são preferidas. A operação é reservada para pacientes com episódios incapacitantes recidivantes de disfagia e dor torácica que não respondem ao tratamento clínico. Todos os pacientes são avaliados para condições psiquiátricas, inclusive depressão, queixas psicossomáticas e ansiedade. O controle destes distúrbios e a reafirmação da natureza esofágica da dor torácica que experimentam são frequentemente terapêuticas em si. Se a disfagia for um componente dos sintomas dos pacientes, deve-se adotar medidas para eliminar os alimentos e bebidas desencadeadores. Da mesma forma, se o refluxo for um componente, medicamentos de supressão ácida são úteis. Nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, sedativos e anticolinérgicos podem ser efetivos em alguns casos, mas a eficácia relativa destes medicamentos não é conhecida. Hortelã também pode proporcionar alívio sintomático temporário.[11] A dilatação do esôfago com cateteres de até 50 ou 60 Fr proporciona alívio da disfagia grave e é 70% a 80% efetiva. As injeções de toxina botulínica também têm sido tentadas com algum sucesso, mas os resultados não se mantêm evolutivamente.

A operação está indicada em pacientes com dor torácica incapacitante ou disfagia que falharam com a terapia clínica ou endoscópica, ou na presença de um divertículo de pulsão do esôfago torácico. Uma longa esofagotomia é realizada através de uma toracotomia esquerda ou uma técnica à esquerda videoassistida. A manometria esofágica é um guia útil para determinar a extensão da miotomia. Alguns cirurgiões defendem estender a miotomia até a entrada torácica, mas a maioria concorda que a extensão proximal em geral deve ser alta o suficiente para englobar toda a extensão da motilidade anormal, conforme determinado pelas medidas manométricas. A extensão distal da miotomia é realizada até um pouco além do EEI, mas a necessidade de incluir o estômago não está definida. A fundoplicatura de Dor é recomendada para evitar cicatrização do local da miotomia e proporcionar proteção ao refluxo. Os resultados da longa esofagomiotomia para o EED são variáveis, mas ela pode promover alívio dos sintomas em até 80% dos casos.

Esôfago Quebra-Nozes

Reconhecido no final da década de 1970 como uma doença distinta, o esôfago quebra-nozes é um distúrbio de hipermotilidade também conhecido como esôfago superespremido. É descrito como um esôfago com peristaltismo hipertenso ou contrações peristálticas de alta amplitude. É visto em pacientes de todas as idades com igual predileção por sexo e é o distúrbio de hipermotilidade esofágica mais comum. Como o EED, a fisiopatologia não é bem compreendida. Associa- se a musculatura hipertrófica que resulta em contrações de alta amplitude do esôfago e é o distúrbio da motilidade esofágica mais doloroso.

Sintomas e Diagnóstico

Pacientes apresentam-se de maneira semelhante aos pacientes com EED com dor torácica e disfagia. Também se observa odinofagia, mas regurgitação e refluxo são incomuns. Um esofagograma pode ou não revelar alguma anormalidade. O padrão-ouro do diagnóstico é a queixa subjetiva de dor torácica com evidência objetiva de contrações esofágicas peristálticas simultâneas, dois desvios-padrão acima dos valores normais nos traçados manométricos. Amplitudes maiores que 400 mm Hg são comuns (Fig. 43-30). A pressão do EEI é normal, e ocorre relaxamento com cada deglutição. A monitoração ambulatorial pode ajudar a distinguir este distúrbio do EED. Isso tem importância crítica porque um grupo de pacientes com EED com disfagia pode ser beneficiado com a esofagomiotomia, enquanto a operação tem valor questionável nos pacientes com esôfago em quebra-nozes.

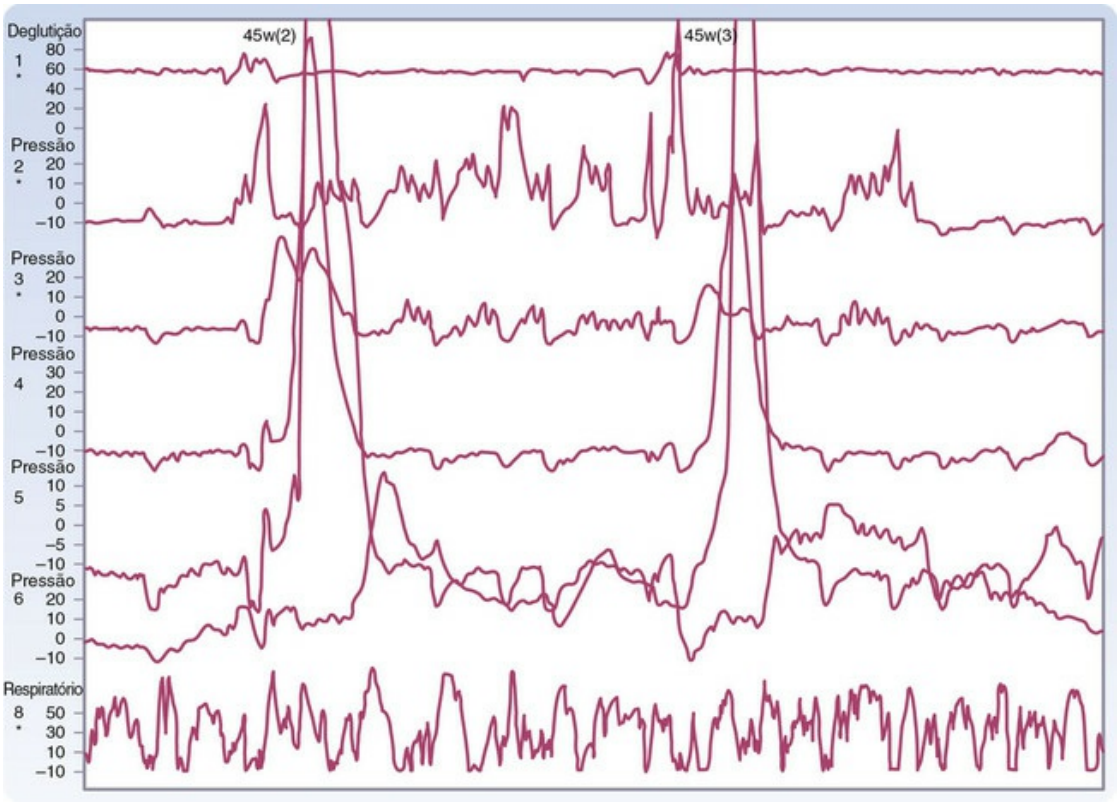


FIGURA 43-30 Achados manométricos no esôfago quebra-nozes. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal motility testing made easy, St Louis, 2001, Quality Medical Publishing, p 85.)

Tratamento

O tratamento do esôfago quebra-nozes é clínico. Bloqueadores do canal de cálcio, nitratos e antiespasmódicos podem oferecer alívio temporário durante os espasmos agudos. A dilatação com cateteres pode oferecer algum alívio temporário nos desconfortos graves, mas não possui benefícios a longo prazo. Os pacientes com esôfago quebra-nozes podem ter deflagradores e são aconselhados a evitar

cafeína, gelados e comidas quentes.

EEI Hipertenso

A condição conhecida como EEI hipertenso foi descrita pela primeira vez como uma entidade separada por Code *et al.*[12] Foi observada em pacientes com disfagia, dor torácica e achados manométricos de um EEI elevado. Entretanto, os achados manométricos não são consistentes com acalasia. A pressão do EEI está acima do normal e o relaxamento será incompleto, mas pode não ser consistentemente anormal. A motilidade do corpo esofágico pode ser hiperperistáltica ou normal. A patogênese não é bem compreendida, mas postula-se que pode ser um processo semelhante à acalasia em evolução.

Sintomas e Diagnóstico

Pacientes com EEI hipertenso se apresentam com dor torácica ou disfagia. Refluxo ácido e regurgitação são vistos menos comumente. O diagnóstico é feito por manometria. Um esofagograma pode mostrar estreitamento na JGE com fluxo retardado e anormalidades da contração esofágica; entretanto, estes são achados inespecíficos. Os traçados da manometria demonstram pressão elevada do EEI (> 26 mm Hg) e relaxamento normal do EEI. Em cerca da metade das vezes, o peristaltismo no corpo esofágico é normal. No restante, contrações anormais são observadas como sendo formas de onda peristálticas hipertensas ou simultâneas.

Tratamento

O tratamento do EEI hipertenso é feito com intervenção endoscópica e cirúrgica. As injeções de Botox® aliviam os sintomas temporariamente, e a dilatação com balão hidrostático pode proporcionar alívio sintomático a longo prazo. A operação está indicada em pacientes que falham com os tratamentos intervencionistas e naqueles com sintomas significativos. A esofagomiotomia laparoscópica de Heller modificada é a operação preferida. Em pacientes com motilidade esofágica normal, um procedimento antirrefluxo parcial (fundoplicatura de Dor ou de Toupet) é adicionado.

Motilidade Esofágica Ineficaz (MEI)

A MEI foi reconhecida primeiro como um distúrbio separado por Castell em 2000.[13] Ela é definida como uma anormalidade da contração do esôfago distal e está geralmente associada à DRGE. Pode ser secundária a lesão inflamatória do corpo esofágico devido à maior exposição ao conteúdo gástrico. A motilidade deteriorada do corpo esofágico provoca baixa depuração ácida no esôfago inferior. Uma vez presente a motilidade alterada, a condição parece ser irreversível.

Sintomas

Os sintomas de MEI são mistos, mas os pacientes em geral apresentam-se com refluxo e disfagia. Pirose, dor torácica e regurgitação são observados. O diagnóstico é feito por manometria. A MEI é definida como uma anormalidade da contração do esôfago distal na qual o total do número de contrações de baixa amplitude (<30 mm Hg) mais as contrações não transmitidas excede 30% de deglutições úmidas. Um esofagograma com bário demonstra anormalidades inespecíficas da contração esofágica, mas não distinguirá adicionalmente a MEI de outros distúrbios motores.

Tratamento

O melhor tratamento da MEI é a prevenção, que está associada ao tratamento efetivo da DRGE. Uma vez que ocorra motilidade alterada, ela parece ser irreversível.

Distúrbios Motores Inespecíficos do Esôfago (DMIE)

Pacientes com achados manométricos que não se enquadram em um dos cinco padrões clássicos são colocados na categoria de distúrbios motores esofágicos inespecíficos. Estas anormalidades inespecíficas apoiam a compreensão de que distúrbios da motilidade esofágica constituem um espectro de anormalidades que refletem vários estádios de destruição da função motora esofágica. A patogênese dos DMIE é multifacetada e não existe causa isolada. Vários distúrbios vasculares do colágeno são conhecidos por causarem anormalidades da motilidade esofágica, incluindo esclerodermia, dermatomiosite, polimiosite e lúpus eritematoso. Todos afetam a arquitetura esofágica neuromuscular resultando em prejuízo da motilidade esofágica.

Sintomas e Diagnóstico

Pacientes com DMIE apresentam disfagia e dor torácica e tendem a apresentar mais sintomas de refluxo e regurgitação que os pacientes com outros distúrbios definidos. Os exames diagnósticos incluem esofagograma com bário e estudos manométricos. Um esofagograma é útil para excluir distúrbios com anormalidades definidas e identifica contrações anormais do corpo esofágico, bem como anormalidade do EEI. A manometria é fundamental para determinar a natureza das anormalidades motoras que o paciente experimenta. O EEI pode ser normal ou hipertenso, mas observa-se relaxamento incompleto (residual >5 mm Hg). As contrações do corpo esofágico seguirão um ou mais dos padrões seguintes: não transmitida, pico triplo, retrógrado, baixa amplitude (<35 mm Hg), ou duração prolongada (>6 segundos). A interrupção do peristaltismo normal em vários níveis do esôfago também é comum. Alguns pacientes terão ondas características que podem ser atribuídas a um distúrbio vascular do colágeno subjacente. Os pacientes com esclerodermia terão baixa amplitude, contrações simultâneas do corpo esofágico semelhantes às observadas na acalasia, mas observa-se que o EEI tem pressão normal ou baixa.

Tratamento

O tratamento do DMIE é difícil, porque o diagnóstico primário é de exclusão. Aqueles com distúrbios vasculares do colágeno ou neuromuscular são tratados para sua condição clínica primária, que em geral resulta em melhora da motilidade esofágica. Para aqueles cuja condição subjacente continua desconhecida, a combinação de terapia incluindo medicamentos e intervenções terapêuticas pode ser aplicada, conforme orientada pelos achados manométricos prevalentes.

Doenças do esôfago

Esôfago de Barrett

Perspectivas Históricas

Na década de 1950, um cirurgião britânico, Dr. Norman Barrett, propôs que as secções do trato gastrointestinal fossem definidas por sua mucosa. Ele afirmou que o esôfago terminava na junção escamocolunar e que as úlceras localizadas na mucosa colunar distal à mucosa esofágica escamosa estavam dentro de "uma bolsa de estômago…constituída por tecido cicatricial no mediastino". Em 1953, Allison e Johnstone demonstraram que esta "bolsa distal de estômago", não possuía revestimento peritoneal, não apresentava musculatura esofágica normal, nem glândulas mucosas esofágicas típicas. Eles concluíram que este segmento apresentava um revestimento colunar típico de esôfago distal, e não de estômago. Concordando com estes autores, Barrett retratou-se e mudou sua opinião. Apesar da incorreta interpretação inicial de Barrett, esta alteração do revestimento leva seu nome.

Fundamentos

Para se adaptar às constantes mudanças ambientais, o corpo humano elaborou mecanismos que facilitam os ajustes necessários. A metaplasia é um desses mecanismos e tem sido observada teleologicamente como uma tentativa de proteger os tecidos vulneráveis de um ambiente hostil. O processo de metaplasia, no qual um tipo de célula totalmente diferenciada (adulta) substitui outro tipo de célula adulta, ocorre em vários órgãos. Na maioria dos órgãos que exibem metaplasia epitelial, o epitélio escamoso estratificado substitui uma mucosa colunar inflamada. Em contrapartida, o esôfago de Barrett é uma condição em que um epitélio colunar intestinal substitui o epitélio escamoso estratificado que normalmente reveste o esôfago distal. O refluxo gastroesofágico crônico é o fator que agride o epitélio escamoso que realiza o reparo da lesão desenvolvendo a metaplasia colunar. Embora estas células metaplásicas possam ser mais resistentes à lesão proveniente do refluxo, elas também são mais propensas à malignidade. Dos pacientes com DRGE, 10% desenvolvem esôfago de Barrett. Ainda mais preocupante é o aumento de 40 vezes no risco de desenvolvimento de carcinoma esofágico em pacientes com esôfago de Barrett. O acompanhamento prospectivo de 100 pacientes com esôfago de Barrett por um ano mostrará um paciente desenvolvendo adenocarcinoma, uma taxa de 1% por ano.[14] Este é um risco semelhante ao de pacientes que fumam um maço de 20 cigarros por ano desenvolverem câncer de pulmão.

A metaplasia intestinal incompleta que ocorre no esôfago de Barrett inclui células gástricas superficiais, células caliciformes intestinais e células absortivas intestinais com borda em escova rudimentar (Fig. 43-31) Com exposição continuada ao ambiente hostil ocasionado pelo refluxo no esôfago inferior, as células metaplásicas transformam-se em células com displasia de baixo e alto graus. Isso pode ser decorrente da

falha de um mecanismo intrínseco da célula metaplásica ou de um mecanismo adaptativo ao seu ambiente. Em ambos os eventos, se desprotegidas, estas células displásicas podem evoluir para câncer. O mecanismo fisiopatológico exato continua a ser investigado; entretanto, muitos pesquisadores acreditam que, uma vez existindo metaplasia, ela está exposta à bile e a outras substâncias componentes do refluxo, não necessariamente ácido, que estimulam a progressão da displasia para câncer. Estudos *in vitro* demonstram alterações celulares e moleculares em os todos os tipos de células quando expostas aos sais biliares. Além disso, mostrou-se que os pacientes com adenocarcinoma do esôfago distal provavelmente ingeriram três vezes mais medicamentos para supressão de ácido. Com mais estudos, o papel exato da exposição ao ácido e à bile na "intestinalização metaplásica" do esôfago inferior será bem mais compreendido.

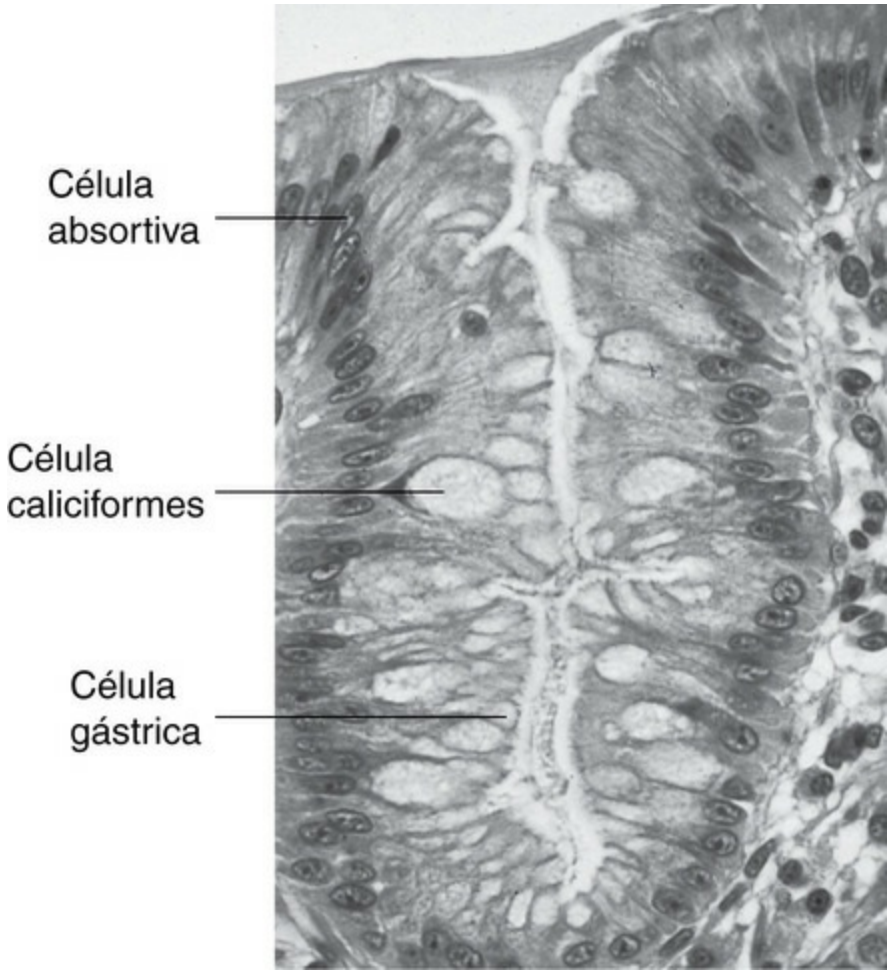


FIGURA 43-31 Histologia do esôfago de Barrett. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 286.)

Inúmeras outras causas foram investigadas no desenvolvimento do esôfago de Barrett. Causas infecciosas, como *Helicobacter pylori*, têm sido investigadas, embora não tenha sido demonstrado que estejam associadas a um aumento na metaplasia esofágica. Anormalidades genéticas têm um papel não muito bem definido. Um EEI incompetente com ou sem uma hérnia hiatal tem uma importante função no desenvolvimento de DRGE e do esôfago de Barrett. Idade, obesidade, estresse, produtos cafeinados, álcool, tabaco e vários alimentos, inclusive especiarias, gordura e alimentos ácidos são fatores que têm sido implicados na fisiopatologia do EEI. Uma vez que o EEI se torne incompetente, pode aparecer esofagite um ano após o início dos sintomas de DRGE, mas vários anos de exposição à bile e ao ácido são necessários antes que as alterações metaplásicas ocorram.

Embora o esôfago de Barrett seja encontrado em homens e mulheres de todas as raças, mais de 70% dos pacientes são homens entre 55 a 63 anos de idade. Homens brancos predominam (até 20:1) sobre

afro-americanos.[15] Os homens têm incidência 15 vezes maior de adenocarcinoma do esôfago do que as mulheres, porém o número de mulheres com esôfago de Barrett está aumentando, assim como as diferenças no estilo de vida ocidental entre homens e mulheres diminuem. Em muitos povos asiáticos existe uma taxa elevada de carcinoma de células escamosas do esôfago, não relacionada com esôfago de Barrett, e uma taxa muito pequena de adenocarcinoma em que o esôfago de Barrett tem sido implicado. Este fato pode ser um forte indício de que o estilo de vida cultural desempenha um importante papel no desenvolvimento do esôfago de Barrett.

Sintomas e Diagnóstico

Muitos pacientes com metaplasia intestinal em seu esôfago distal são assintomáticos. A maioria dos pacientes apresenta-se com sintomas de DRGE. Pirose, regurgitação, gosto ácido na boca, eructação excessiva e indigestão são alguns dos sintomas comuns associados à DRGE. Infecções respiratórias recidivantes, asma no adulto e infecções na cabeça e pescoço também são queixas frequentes. O diagnóstico de esôfago de Barrett é feito por exame endoscópico e anatomopatológico. A presença de um segmento de mucosa colunar encontrado durante o exame endoscópico (Fig. 43-32), e identificado como metaplasia intestinal no exame histopatológico define o esôfago de Barrett. A maioria dos pacientes com metaplasia intestinal são diagnosticados durante uma endoscopia feita, de rotina, para pesquisar DRGE. Outros exames diagnósticos, como a manometria e a esofagografia com bário, são úteis para determinar doença esofágica associada, mas auxiliam pouco para esclarecer o diagnóstico de metaplasia intestinal.

FIGURA 43-32 Aspecto endoscópico do esôfago de Barrett. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 151.)

Tratamento

Até os mecanismos fisiopatológicos do esôfago de Barrett serem bem compreendidos, o tratamento desta doença permanecerá controvertido. O tratamento atual é prejudicado pelo interesse e tendência educacional do médico que faz o diagnóstico, acarretando uma perda importante de continuidade e de dados científicos consistentes. Existem várias opções de tratamento aceitas — endoscopia para controle, operação antirrefluxo com ou sem endoscopias contínuas para controle, terapia ablativa, ressecção endoscópica da mucosa e ressecção esofágica. Em geral, os gastroenterologistas defendem programas de vigilância rígidos com acentuada supressão ácida, e os cirurgiões advogam a operação antirrefluxo para corrigir o EEI disfuncional. É provável que exista papel para cada um e que um plano de tratamento coerente seja estabelecido.

Um exame endoscópico anual é recomendado para todos os pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett, independentemente da extensão do segmento. As diretrizes de prática do American College of Gastroenterology sugerem que a vigilância seja estendida a cada dois a três anos para indivíduos sem evidência de displasia após dois exames endoscópicos anuais consecutivos (Fig. 43-33). Para pacientes com displasia de baixo grau, a endoscopia de controle é realizada com intervalos de seis meses durante o primeiro ano e, se não houver modificação, anualmente. Os pacientes que estão sob controle são mantidos com medicamentos para supressão da secreção ácida e monitorados para detectar alterações em seus sintomas de refluxo.

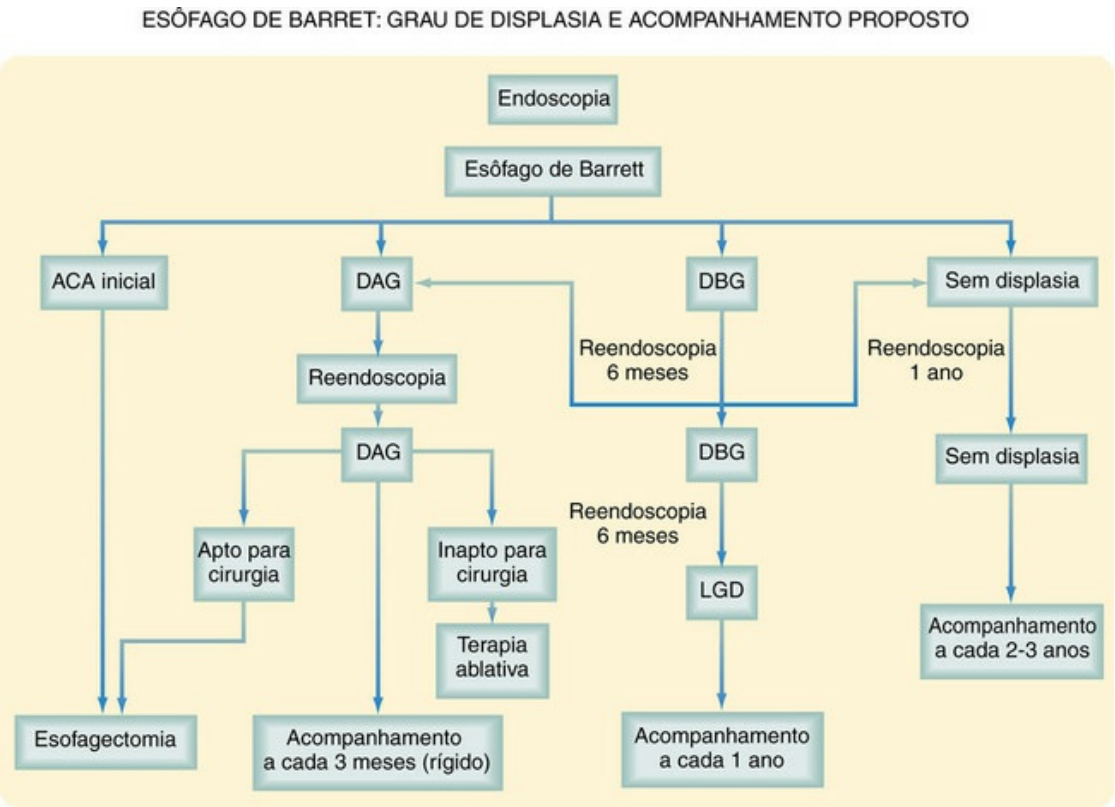


FIGURA 43-33 Grau de displasia e algoritmo de acompanhamento proposto para o tratamento do esôfago de Barrett. ACA, Adenocarcinoma; DAG, displasia de alto grau; DBG, displasia de baixo grau. (Adaptado de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.*: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 742.)

Existem controvérsias sobre os benefícios da operação antirrefluxo em pacientes com esôfago de Barrett. Aqueles a favor da operação defendem que a terapia clínica e controle endoscópico podem tratar os sintomas, mas falham em resolver o problema. O problema é a insuficiência funcional do EEI que ocasiona o refluxo crônico e a transformação metaplásica da mucosa esofágica inferior. A operação torna o EEI competente e restaura a barreira ao refluxo. Estudos têm demonstrado a regressão da metaplasia para mucosa normal em até 57% dos pacientes[16] submetidos à operação antirrefluxo. Além disso, a operação antirrefluxo acelera a regressão da displasia de baixo grau para metaplasia intestinal, ou esôfago de Barrett. Aqueles que se opõem ao tratamento cirúrgico defendem que o controle adequado é impossível após a fundoplicatura, colocando os pacientes em risco de desenvolver câncer em um segmento oculto do esôfago de Barrett.

A terapia ablativa para esôfago de Barrett é uma opção de tratamento adicional que tem se tornado mais popular, é proposta principalmente para pacientes com displasia de alto grau. A terapia fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* – PDT) é o método ablativo mais comum usado. As complicações incluem metaplasia persistente em mais de 50% dos pacientes,[17] bem como estenose esofágica em até 34% dos pacientes. Terapias ablativas combinadas com PDT e laserterapia também têm sido tentadas, mas têm tido pouca aceitação. A ressecção endoscópica mucosa (REM) tem ganhado destaque para o tratamento do esôfago de Barrett com displasia de baixo grau. Além disso, tem sido usada como ferramenta diagnóstica para excluir câncer em um foco de esôfago de Barrett com displasia de alto grau. Em função do aumento da taxa de estenose que ocorre após as ressecções extensas, elas não são indicadas para tratar o esôfago de Barrett com segmento longo. É aceitável para pacientes com displasia de alto grau que não são candidatos à ressecção esofágica e útil em pacientes que têm um foco isolado de Barrett com displasia.

A ressecção esofágica para esôfago de Barrett é recomendada apenas para pacientes que possuem displasia de alto grau. Os dados histopatológicos de espécimes cirúrgicos demonstram um risco de 40% de adenocarcinoma no foco da displasia de alto grau. O paciente é avaliado para risco operatório e, se estiver apto, será submetido à ressecção esofágica. A esofagectomia subtotal através de uma abordagem

trans-hiatal é recomendada para a maioria dos pacientes. As técnicas minimamente invasivas, como as que preservam o nervo vago, tornaram-se mais populares. As ressecções esofágicas transtorácica e transabdominal usadas em uma tentativa de preservar a extensão do esôfago não são indicadas. Estas duas abordagens deixam um esôfago vulnerável para refluxo vicioso induzido pela ressecção do EEI e pela vagotomia, que torna o piloro incompetente. A ressecção do esôfago doente e a sua substituição pela interposição de uma alça jejunal curta têm sido avaliadas, em estudos limitados, e podem ser uma alternativa menos mórbida à ressecção esofágica.[18]

Apesar da crescente incidência de DRGE, esôfago de Barrett e câncer do esôfago, não foram instituídas medidas econômicas de rastreamento no país. Cada paciente que se apresenta com DRGE deve ser criteriosamente avaliado para identificar os pacientes em risco para que o tratamento apropriado, incluindo endoscopia de vigilância e operação, possa ser iniciado. A incidência de DRGE, esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago continua aumentando, e, sem a atenção devida, estas doenças resultarão em uma epidemia nos próximos anos.

Anéis, Alças e Membranas

Muitas doenças que afetam o esôfago são mórbidas e têm consequências devastadoras. Anéis vasculares e esofágicos, alças da artéria pulmonar e membranas esofágicas são condições desafiadoras, mas gratificantes para o cirurgião que as trata. Todas estas anormalidades causam compressão do esôfago que pode ser: extrínseca, causada pelos anéis vasculares e alças da artéria pulmonar, ou intrínseca, causadas pela membrana esofagiana e pelo anel de Schatzki.

Anéis Vasculares e Alças da Artéria Pulmonar

Os anéis vasculares e as alças pulmonares surgem em consequência de anormalidades do desenvolvimento dos grandes vasos e causam compressão do esôfago. A anomalia mais comum do arco aórtico é um anel vascular incompleto criado quando a artéria subclávia direita surge da aorta descendente e cruza, posteriormente, o esôfago para completar seu curso em direção à extremidade superior direita (Fig. 43-34). Embora não seja um anel vascular completo, pode causar uma significativa compressão posterior no esôfago. A formação anômala do arco aórtico direito com o ligamento arterioso esquerdo e a resultante artéria subclávia esquerda retroesofágica formarão um anel completo que também causará compressão esofágica posterior. A alça da artéria pulmonar é uma anomalia do tronco arterial pulmonar em que a artéria pulmonar esquerda surge da artéria pulmonar direita em vez de surgir do tronco da artéria pulmonar principal (Fig. 43-35). Para completar seu trajeto para o pulmão esquerdo, ela passa entre a traqueia e o esôfago causando uma importante compressão anterior do esôfago. As alças da artéria pulmonar estão comumente associadas a defeitos intracardíacos e outras anormalidades do desenvolvimento do intestino anterior.

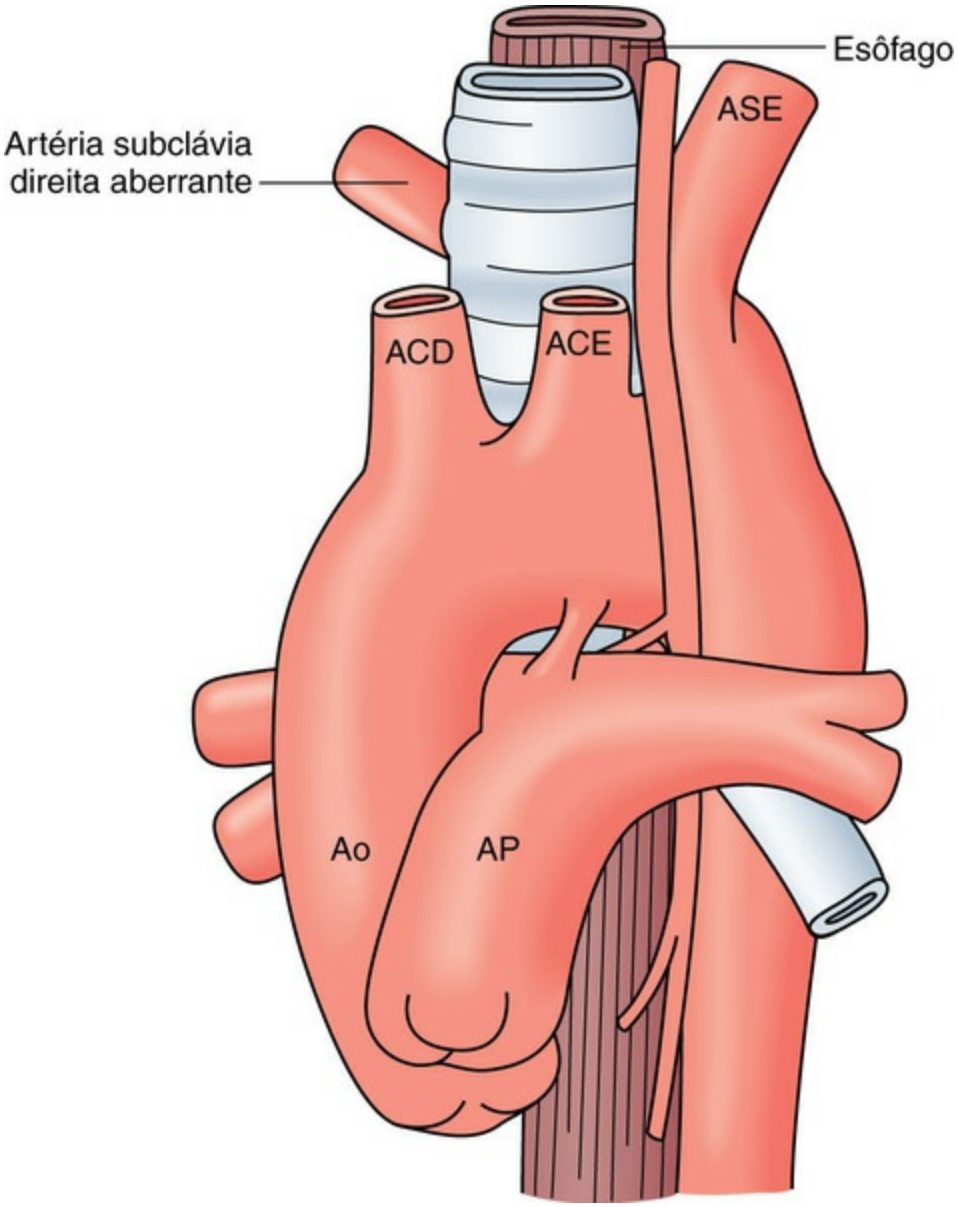


FIGURA 43-34 Arco aórtico esquerdo com a artéria subclávia direita. *Ao*, Aorta; *ACE*, artéria coronária esquerda; *ASE*, artéria subclávia esquerda; *AP*, artéria pulmonar; *ACD*, artéria coronária direita. (Adaptado de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins: Rings and slings. In Baue A, Geha AS, Hammond GL, *et al*. [eds]: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery, ed 6, vol 2, Stamford, Conn, 1996, Appleton & Lange, p 1096.)

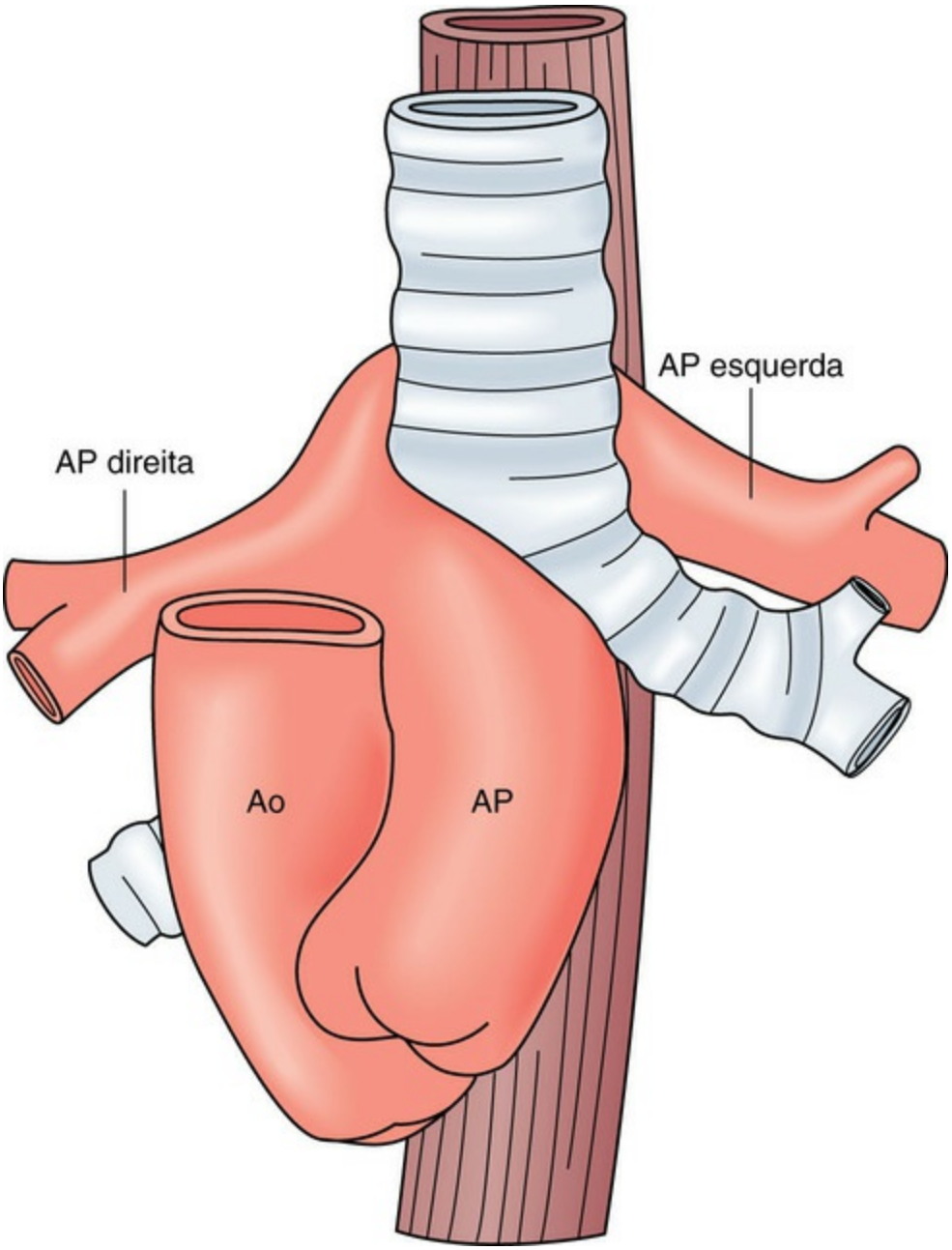


FIGURA 43-35 Pinçamento da artéria pulmonar. (Adaptado de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins: Rings and slings. In Baue A, Geha AS, Hammond GL, *et al*. [eds]: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery, ed 6, vol 2, Stamford, Conn, 1996, Appleton & Lange, p 1098.)

Sintomas e Diagnóstico

Anéis vasculares e alças da artéria pulmonar provocam disfagia. Infecções respiratórias recidivantes e dificuldade na respiração também são sintomas comuns. A tensão do anel ou alça determinará a idade de apresentação clínica e a gravidade dos sintomas. Anomalias aberrantes da subclávia direita provocam disfagia leve para sólidos mas não para líquidos. O termo *disfagia lusória* descreve o erro de atribuir a disfagia ao achado radiológico desta anomalia. Contudo, pode ser encontrado em crianças e adultos de todas as idades e deve ser considerado no diagnóstico diferencial de disfagia. As alças da artéria pulmonar também podem causar disfagia e, frequentemente, são acompanhadas por problemas respiratórios significativos.

Qualquer paciente apresentando disfagia deve ser submetido à esofagografia com bário. Este estudo

radiográfico revelará compressão extrínseca anterior (Fig. 43-36) ou posterior do esôfago. Após a esofagografia pode ser realizada uma angiografia ou TC de alta resolução com contraste para identificar a anomalia anatômica.

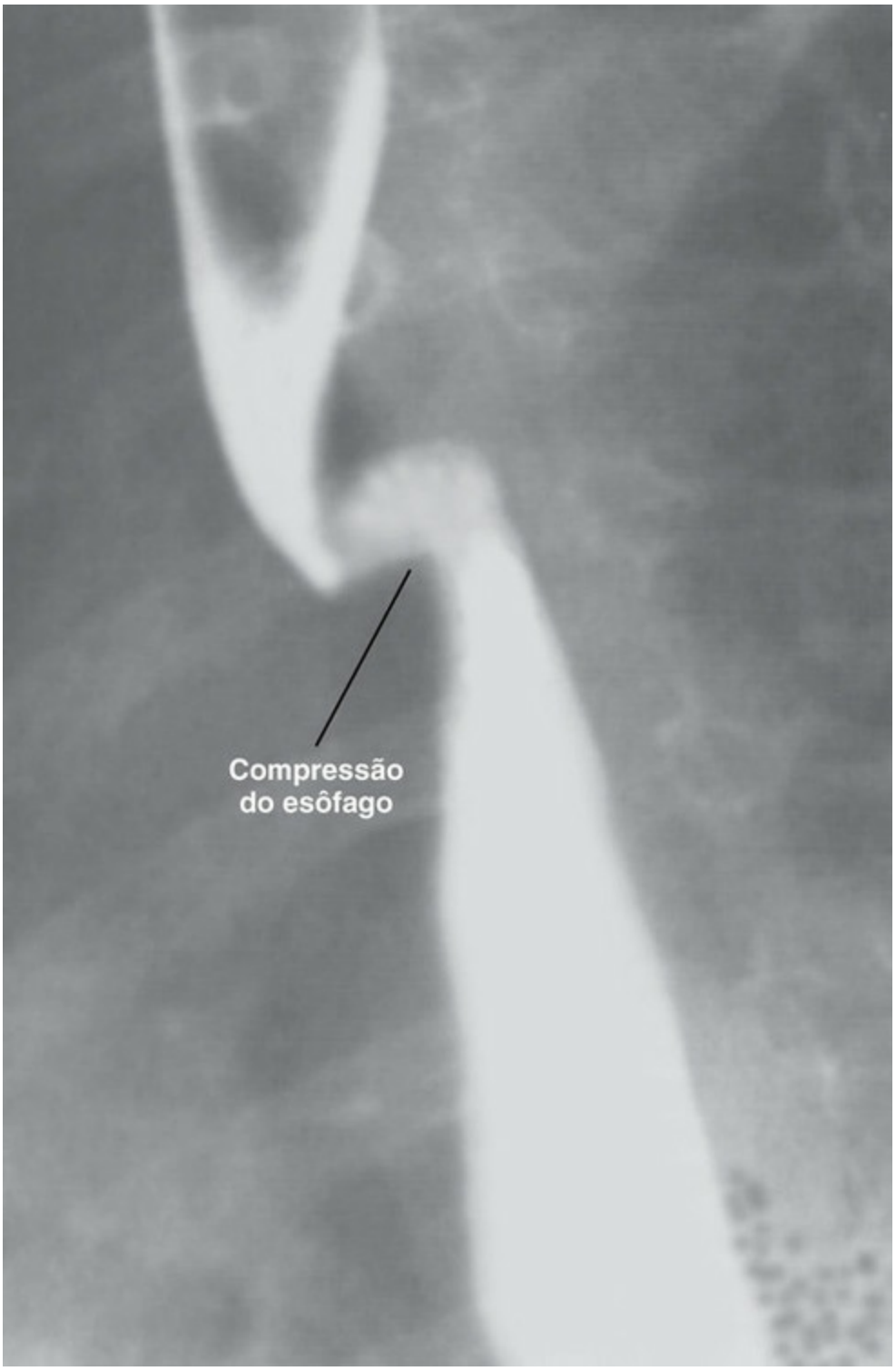


FIGURA 43-36 Esofagograma com bário em um paciente com uma artéria subclávia direita aberrante mostrando a compressão anterior do esôfago. (Adaptado de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins: Rings and slings. In Baue A, Geha AS, Hammond GL, *et al*. [eds]: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery, ed 6, vol 2, Stamford, Conn, 1996, Appleton & Lange, p 1099.)

Tratamento

Nos pacientes sintomáticos, anéis vasculares e alças da artéria pulmonar são reparados. Pacientes com anomalias da artéria subclávia direita aberrante podem ser assintomáticos e não necessitam de tratamento. As alças da artéria pulmonar exigem reparo para evitar estreitamento da artéria pulmonar esquerda e a estenose traqueal que se desenvolverá com o passar do tempo. A esternotomia com derivação cardiopulmonar é necessária para a realização do reposicionamento anatômico dos grandes vasos. Os resultados em geral são bons, e a disfagia desaparece em quase 100% dos pacientes.

Anéis Esofágicos

Os anéis esofágicos foram descritos pela primeira vez por Schatzki e Gary, em 1945. Apesar da ausência de reconhecimento que possa ter sofrido, Gary, junto com seu colega Schatzki, deram uma contribuição significativa à ciência médica ao descreverem esta anomalia adquirida. Localizado precisamente na mucosa escamocolunar de JGE, este anel consiste em um estreitamento simétrico concêntrico representando uma área de distensibilidade restrita do esôfago inferior. Consiste em mucosa esofágica na parte superior e mucosa gástrica na parte inferior, com quantidades variáveis de muscular da mucosa, tecido conjuntivo e fibrose submucosa entre as mucosas esofágica e gástrica (Fig. 43-37). Este anel não possui um componente de músculo esofágico verdadeiro, nem está associado à esofagite.

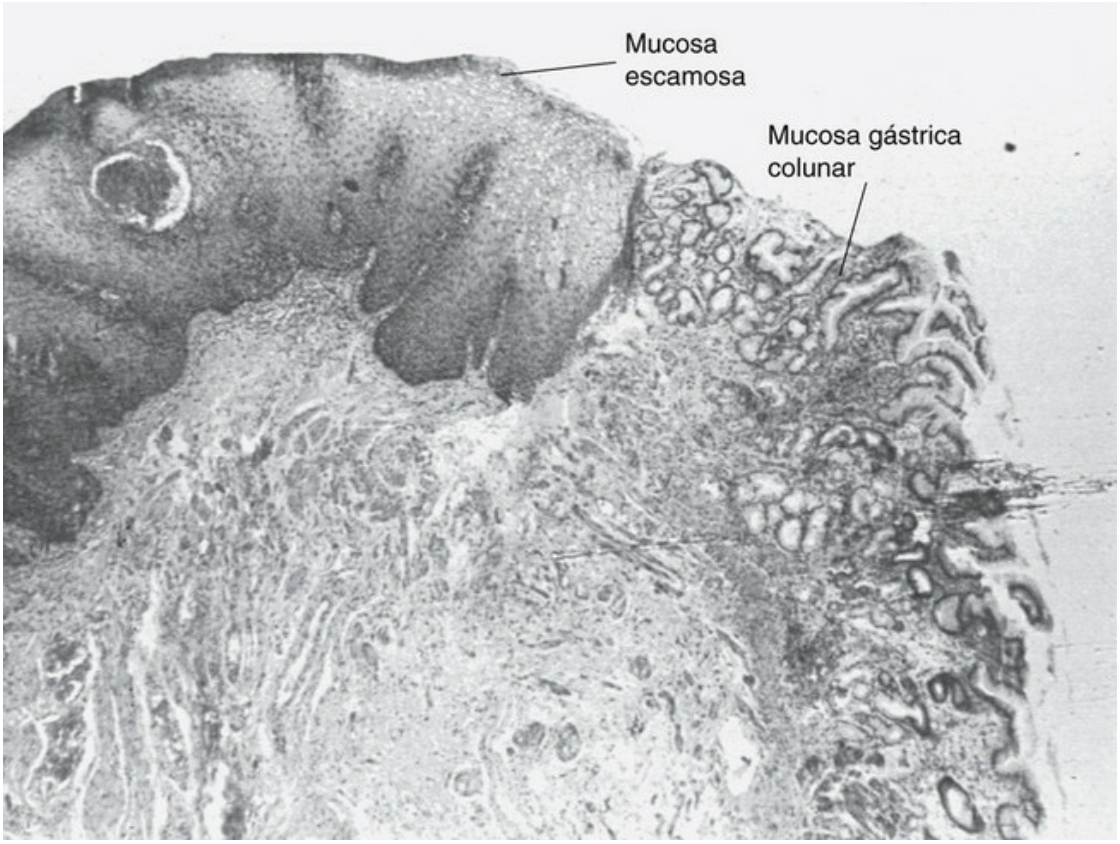


FIGURA 43-37 Histologia de anel de Schatzki. (Adaptado de Wilkins EW Jr: Rings and webs. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 300.)

A etiologia do anel de Schatzki não é bem compreendida. Em geral se acompanha de uma pequena hérnia hiatal, e alguns afirmam que este anel é um resultado da esofagite por refluxo. Outra teoria preconiza que a hipercontratilidade da musculatura esofágica circular no nível do esfíncter esofágico inferior, associada ao deslizamento da mucosa gástrica da hérnia hiatal, resulta na sobreposição persistente das duas camadas mucosas e de fibrose da camada submucosa abaixo.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com anéis de Schatzki apresenta-se com disfagia. A disfagia é, em geral, somente para alimentos sólidos e pode ser repentina quando ocorre a obstrução quase completa desta região. O termo ***afagia episódica*** é em geral atribuído aos pacientes com anel de Schatzki, descrevendo a obstrução intermitente, do anel não distensível, causada por grandes pedaços de alimentos. Pressão retroesternal inferior e dor acompanham uma obstrução aguda e são seguidas por salivação e copiosa secreção de muco espesso do esôfago. Os pacientes são incapazes de comer ou beber qualquer coisa, e pouco podem fazer para aliviar a obstrução. O vômito forçado pode causar ruptura esofágica, e a passagem espontânea do bolo de alimentos para o estômago ocorre, geralmente, em poucos minutos.

A confirmação do diagnóstico do anel de Schatzki é feita pela esofagografia contrastada com bário (Fig. 43-38). O paciente é colocado em decúbito ventral, levemente inclinado para o lado direito e solicitado a inspirar até o bolo de bário atingir a junção esofagogástrica. Nesta posição, o anel é bem visualizado, mas pode não ser visto se o paciente estiver na posição vertical. Uma endoscopia está indicada se o paciente apresentar obstrução por corpo estranho ou se o esofagograma com bário for duvidoso. A endoscopia digestiva alta é realizada com colocação de um *over-tube* para facilitar a evacuação completa do esôfago.

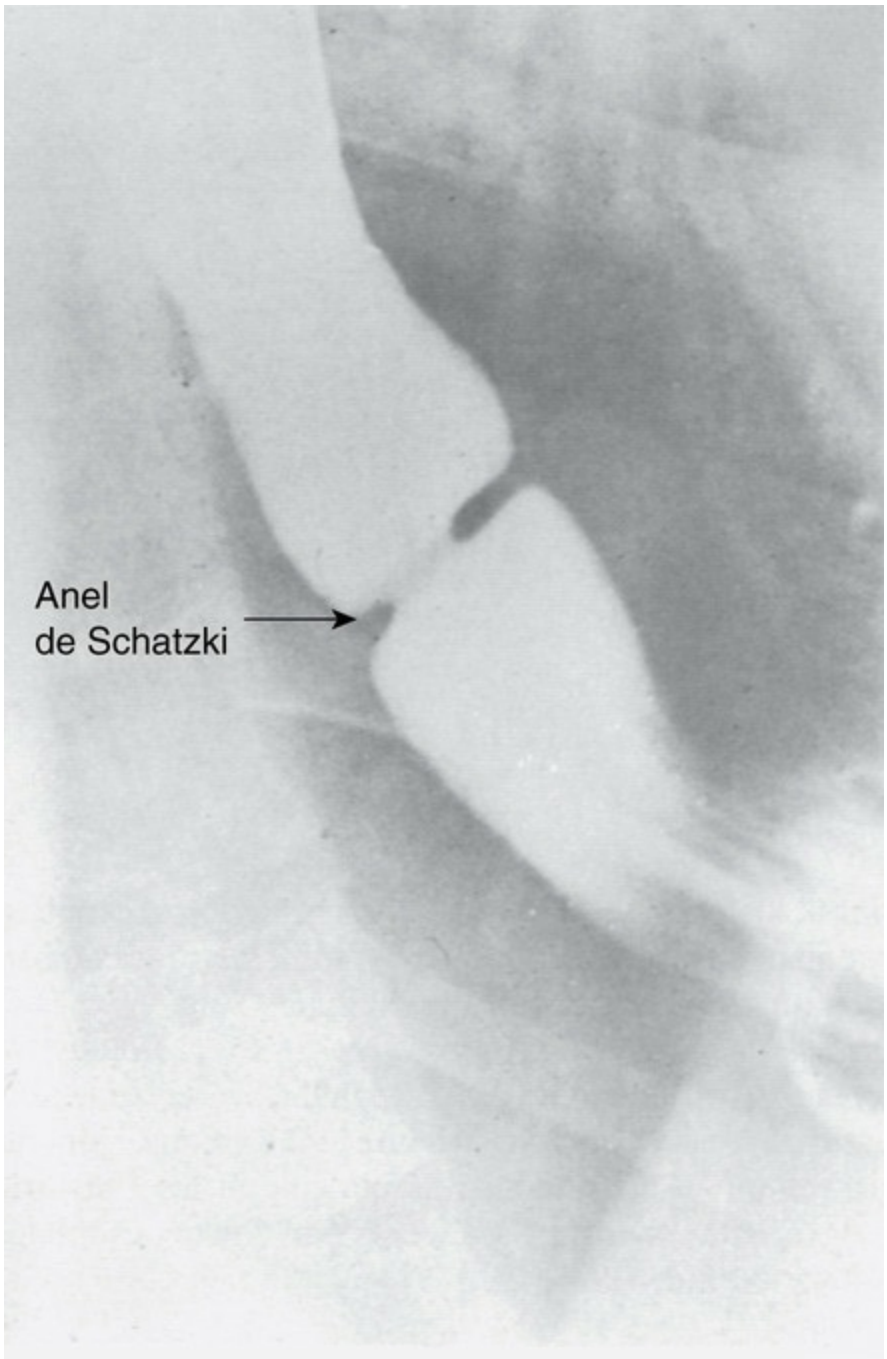


FIGURA 43-38 Esofagograma com bário do anel de Schatzki. (Adaptado de Wilkins EW Jr: Rings and webs. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 298.)

Tratamento

Os pacientes assintomáticos incidentalmente encontrados com um anel de Schatzki não necessitam de tratamento, porém os pacientes com obstrução aguda exigem atenção imediata. A administração oral de uma solução de papaína a 2,5% é útil para digestão proteolítica de alimentos proteicos impactados. É administrada em doses de 5 mL a cada 30 minutos, com um total de quatro doses. Meperidina IV (25 a 50 mg) também pode ser usada em pequenas doses para estimular o deslocamento espontâneo do bolo alimentar impactado. A esofagoscopia, rígida ou flexível, com o uso de um *over-tube* permite a extração segura. A anestesia geral pode ser feita para proteger adequadamente a via aérea. Vários instrumentos podem ser usados para extrair o alimento. Empurrar o alimento para o estômago pode resultar em

perfuração e somente deverá ser feito se a luz distal for vista durante a endoscopia. Após o alimento ser removido, é realizada uma criteriosa avaliação da mucosa esofágica, se houver alguma dúvida sobre a sua integridade, um esofagograma é realizado.

O paciente com anel de Schatzki que apresenta disfagia deve ser tratado com dilatação do anel por via endoscópica. Uma vela de Maloney de 50 Fr é usada. Os sintomas são aliviados por até 18 meses. A dilatação sequencial com vela é realizada conforme a recidiva dos sintomas. O tratamento cirúrgico não está indicado para tratar o anel de Schatzki, porque pode causar estenoses esofágicas gravíssimas que são muito mais difíceis de tratar. A intervenção cirúrgica é reservada para os pacientes que não melhoraram após as dilatações ou que têm refluxo intratável. Nestas raras circunstâncias é recomendada a passagem de vela intraoperatória, seguida por uma fundoplicatura de Nissen; a excisão do anel não é indicada.

Membranas Esofágicas

As membranas esofágicas são estruturas tênues e membranosas que obstruem parcial ou totalmente a luz esofágica. Em geral, comprometem apenas a mucosa e parte da submucosa e são compostas de epitélio de célula escamosa acima e abaixo da membrana (Fig. 43-39). Isso distingue a membrana do anel de Schatzki, que é composto de epitélio esofágico acima e epitélio gástrico abaixo do anel. As membranas esofágicas não estão envolvidas em qualquer distúrbio da motilidade, embora uma aparência radiográfica semelhante possa ser observada acompanhando determinados distúrbios da motilidade sem alteração mucosa correspondente.

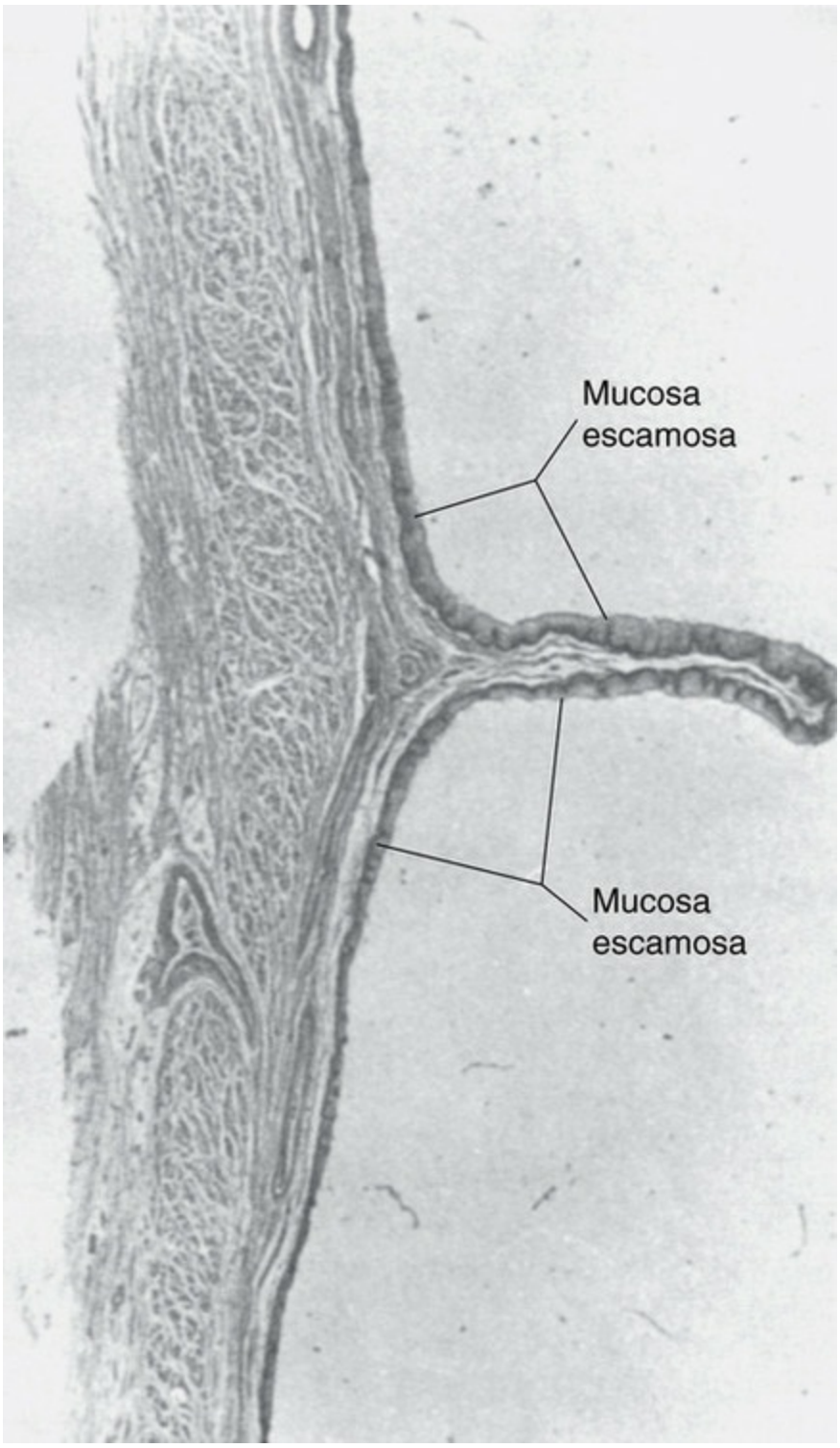


FIGURA 43-39 Histologia de uma membrana esofágica. (Adaptado Wilkins EW Jr: Rings and webs. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 302.)

As membranas podem ser congênitas ou adquiridas e podem localizar-se em qualquer segmento do esôfago de homens ou mulheres de todas as idades. As membranas congênitas são raras e são encontradas em lactentes. Podem ocorrer em qualquer nível, embora sejam mais comumente encontradas nos dois terços inferiores do esôfago. Acredita-se que resultem de uma falha na coalescência dos vacúolos esofágicos, que, normalmente, originam a permeabilidade luminal completa entre o 25° e 31° dia do

desenvolvimento embriológico. A membrana congênita é, frequentemente, circunferencial ou excêntrica e pode ser espessa e rugosa em vez de fina e transparente. Qualquer membrana esofágica encontrada durante a vida adulta precisa vir acompanhada por uma importante história de disfagia durante a infância para ser considerada congênita; caso contrário, será considerada uma condição adquirida.

As membranas esofágicas adquiridas são mais comuns do que as congênitas e geralmente são encontradas no esôfago cervical anterior causando estreitamento localizado na área pós-cricoide. Elas são cobertas em ambas as faces por epitélio escamoso e, em geral, são pregas mucosas finas que fazem protrusão na luz. Estas membranas são vistas em pacientes com a síndrome de Plummer-Vinson (desdentados, meia-idade, mulheres malnutridas com mucosa oral atrófica, glossite, unhas das mãos em forma de colher e anemia por deficiência de ferro), penfigoide e colite ulcerativa. Também se associam a um discreto aumento da incidência de câncer de células escamosas do esôfago.

Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas de alimentação deficiente podem não se manifestar até a criança começar a ingerir alimentos sólidos. As membranas congênitas em geral são imperfuradas, porém permitem que os líquidos passem através delas com facilidade. A obstrução luminal quase total resulta em regurgitação de alimentos não biliosos durante a infância. A maioria dos adultos com membranas esofágicas adquiridas é assintomática. Entretanto, os sintomas de disfagia para alimentos sólidos, principalmente carne ou pão, são comuns. A dificuldade na deglutição pode apresentar períodos de remissão e ser agravada por alimentos específicos. A avaliação da disfagia sempre começa por uma esofagografia com bário. Este estudo dinâmico identificará com precisão uma membrana do esôfago e é útil para excluir outras lesões obstrutivas. A endoscopia pode ser realizada; entretanto, a passagem "às cegas" do endoscópio pode fazer o instrumento passar pela membrana vê-la.

Tratamento

O tratamento de uma membrana esofágica depende da natureza da membrana. As membranas finas são desfeitas com ruptura produzida por um endoscópio ou por uma vela. A retirada de um pedaço de alimento, com uma pinça de biópsia, ou a sua fragmentação com *laser* é também uma opção, mas não é rotineiramente realizada. A dilatação com balão é defendida por alguns e tem bons resultados. Semelhante à angioplastia, esta técnica envolve o uso de dilatadores com balões, guiados por fluoroscopia, que são insuflados com material de contraste hidrossolúvel sob pressão cuidadosamente monitorada. A membrana é rompida cuidadosamente para evitar a perfuração do esôfago. Os resultados são favoráveis, mas a técnica não tem sido amplamente apoiada. O emprego do laser ganhou popularidade e pode ser o tratamento de escolha no futuro. A ressecção cirúrgica da mucosa é reservada para pacientes com anéis espessos refratários à dilatação com vela. Uma abordagem transcervical ou transtorácica ao esôfago é usada. Realiza-se uma miotomia longitudinal e, em seguida, uma excisão circunferencial da membrana. A reaproximação circunferencial da mucosa é realizada com pontos separados de fios absorvíveis seguidos por fechamento longitudinal do músculo. Todos os tipos de tratamento resultam em bons resultados em longo prazo, com algumas recorrências de disfagia. Se a disfagia recidivante tornar-se um problema, dilatações repetidas com vela, geralmente, serão adequadas para aliviar os sintomas persistentes.

Doenças esofágicas adquiridas

Lesão Cáustica

As lesões cáusticas do esôfago podem ter consequências devastadoras, e o melhor tratamento para esta condição é a prevenção. Em crianças, a ingestão de materiais cáusticos é acidental e tende a ser em pequenas quantidades. Em adolescentes e adultos, entretanto, a ingestão em geral é feita durante tentativas de suicídio, e quantidades muito maiores de líquidos cáusticos são consumidas. A ingestão de substâncias alcalinas não causa sintomas imediatos, por isso a sua ingestão é mais comum do que a ingestão de substâncias ácidas. O ácido causa uma sensação imediata de queimação na boca que não acontece após a ingestão de alcalinos. As consequências da ingestão de álcali são muito mais devastadoras e quase sempre levam a acentuada destruição do esôfago, resultando em disfunção em longo prazo.

Existem fases agudas e crônicas em lesões esofágicas cáusticas. A fase aguda é dependente da gravidade e localização da lesão, do tipo de substância ingerida (ácido *versus* álcali), da forma da substância (líquida *versus* sólida), da quantidade e concentração da substância ingerida, da quantidade de alimento residual no estômago e da duração do contato com o tecido. A fase crônica da ingestão cáustica

focaliza a estenose subsequente e a interrupção do mecanismo de deglutição, que se torna uma significativa complicação vários meses após a lesão. Existem vários locais com maior tendência à lesão em função de um relativo retardo do trânsito pelo esôfago. Isto se correlaciona com os estreitamentos anatômicos e podem ser vistos no esôfago proximal no nível do EES, no esôfago médio onde a aorta está em contato com o brônquio fonte esquerdo e no esôfago distal justamente no EEI.

Causas

Ingestão de Álcali

As substâncias alcalinas dissolvem os tecidos por necrose liquefativa, penetrando profundamente nos tecidos atingidos. Existem três fases de lesão tecidual proveniente da ingestão de álcali (Tabela 43-3):

Tabela 43-3

Três Fases de Lesão Tecidual Provenientes da Ingestão de Álcali

FASE	LESÃO TECIDUAL	INÍCIO	DURAÇÃO	RESPOSTA INFLAMATÓRIA
1	Necrose aguda	1-4 dias	1-4 dias	Coagulação de proteínas intracelulares Inflamação
2	Ulceração e granulação	3-5 dias	3-12 dias	Descamação do tecido Granulação do leito do tecido ulcerado
3	Começam a cicatrização e a contração	3 semanas	1-6 meses	Formação de aderência Cicatrização

Fase 1. A fase necrótica aguda dura um a quatro dias após a lesão, durante a qual a coagulação das proteínas intracelulares resulta em necrose celular. Os tecidos adjacentes desenvolvem uma intensa reação inflamatória.

Fase 2. A fase de ulceração e granulação é a próxima. Começa três a cinco dias após a lesão e dura cerca de três a 12 dias. Durante esta fase, os tecidos necrosados desprendem-se e o tecido de granulação começa a preencher a base ulcerada. A parede do esôfago está bastante enfraquecida durante esta fase.

Fase 3. Na terceira fase, começa a cicatrização e o tecido conjuntivo recém-formado começa a contrair, resultando em estreitamento do esôfago. Isto ocorre três semanas após a lesão inicial. Aderências formam-se entre áreas de granulação resultando em bandas que constringem significativamente o esôfago. Durante este período, são feitos esforços para reduzir a formação de estenose.

Ingestão de Ácido

A ingestão de ácido é difícil, porque provoca uma imediata queimação na boca. Quando comparado com a ingestão de lixívia, a quantidade e a concentração são modestas. As substâncias ácidas causam necrose coagulativa, formando uma escara que limita a penetração no tecido. Em alguns casos, as queimaduras por ácido causam lesão espessa, embora, na maioria, seja limitada. Em 48 horas, a extensão com que o ácido lesionará o esôfago já está determinada. Estas lesões tendem a ser menos graves e poupam o esôfago próximo ao estômago.

Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas das queimaduras cáusticas do esôfago são determinados pela gravidade da queimadura e correspondem aos estádios de lesão tecidual. Durante a primeira fase, os pacientes podem queixar-se de dor oral e subesternal, hipersalivação, odinofagia e disfagia, hematêmese e vômito. Durante a fase 2, estes sintomas podem desaparecer e apenas a disfagia reaparecer quando a fibrose e a cicatrização começam a estreitar o esôfago durante toda a fase 3. A febre geralmente é um indicador de que a lesão esofágica está presente. Sintomas de angústia respiratória, como rouquidão, estridor e dispneia, sugerem edema das via aéreas superiores e são geralmente piores com a ingestão ácida. Dor na região dorsal e no tórax indicam uma perfuração do esôfago mediastinal, enquanto dor abdominal pode indicar perfuração de víscera abdominal. Estudos têm demonstrado que os pacientes assintomáticos tendem a ter lesão mínima do

esôfago, enquanto os pacientes sintomáticos, especialmente aqueles que apresentam três ou mais sintomas, hematêmese ou dificuldade respiratória, têm mais probabilidade de ter lesão grave.[19]

O diagnóstico é iniciado pelo exame físico avaliando especificamente boca, via aérea, tórax e abdome. Uma inspeção cuidadosa dos lábios, palato, faringe e laringe também é realizada. A ausculta dos pulmões é importantíssima para determinar o grau de envolvimento da via aérea superior. O abdome é examinado para a detecção de sinais de perfuração. A endoscopia precoce é recomendada 12 a 24 horas após a ingestão para identificar o grau da queimadura (Tabela 43-4). O exame radiográfico em adultos não é útil na apresentação inicial, mas sim nos estádios posteriores para avaliar formação de estenoses. As radiografias seriadas do tórax e abdome são indicadas para acompanhar pacientes com exames torácico e abdominais inconclusivos. A tomografia computadorizada está indicada para um paciente com um exame endoscópico duvidoso no qual há uma forte suspeita de perfuração.

Tabela 43-4

Graduação Endoscópica e Tratamento das Queimaduras Corrosivas Esofágicas e Gástricas

GRAU DE QUEIMADURA	AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA	TRATAMENTO
Primeiro grau	Hiperemia da mucosa Edema	Observação por 48 horas Supressão ácida
Segundo grau	Hemorragia limitada Exsudato Ulceração Formação da pseudomembrana	Intensa reposição IV Antibióticos IV Supressão ácida
Terceiro grau	Descamação da mucosa Ulcerações profundas Hemorragia volumosa Obstrução luminal completa Carbonização Perfuração	Esteroides inalados Entubação com fibra óptica (se necessário)

Tratamento

O tratamento das lesões cáusticas do esôfago é determinado pela extensão da lesão e deve ser orientado para as lesões que ocorrem tanto na fase aguda como crônica.

Fase Aguda

O tratamento da fase aguda visa limitar e identificar a extensão da lesão. Começa com neutralização da substância ingerida. Se o paciente se apresentar durante a primeira hora após a ingestão, tenta-se a neutralização. Os álcalis (incluindo lixívia) são neutralizados com vinagre ou suco cítrico. Os ácidos são neutralizados com leite, clara de ovo ou antiácidos. Os eméticos e o bicarbonato de sódio devem ser evitados, porque eles podem aumentar a chance de perfuração. O tratamento adicional é orientado pela extensão da lesão, identificada pela endoscopia, e pelas condições clínicas do paciente.

Nenhuma Evidência de Queimadura

A observação inicial é segura para pacientes assintomáticos cujo exame físico e endoscopia feitos durante a admissão são negativos. A nutrição oral pode ser reintroduzida quando o paciente deglutir saliva sem dor.

Queimadura de Primeiro Grau

Para os pacientes com queimaduras de primeiro grau, identificadas por endoscopia, está indicada a observação por 48 horas. A dieta oral pode ser reiniciada quando o paciente deglutir saliva sem dor. O acompanhamento deste paciente deve ser feito repetindo-se a endoscopia e realizando o esofagograma com bário em intervalos de um, dois e oito meses, momento em que 60%, 80% e quase 100% das estenoses terão se desenvolvido, respectivamente.

Queimaduras de Segundo e Terceiro Graus

Pacientes com queimaduras de segundo e terceiro graus do esôfago são avaliados de modo semelhante aos pacientes queimados. Acentuadas alterações nos líquidos orgânicos, insuficiência renal e sepse podem

ocorrer rapidamente, e a subestimação da extensão da lesão pode levar a resultados fatais. A reanimação é feita intensivamente. O paciente é monitorado em unidade de terapia intensiva (UTI) e mantido em dieta zero, administração intravenosa de líquidos, de antibióticos e de inibidor de bomba de prótons. Em pacientes com evidência de comprometimento agudo de via aérea, os aerossóis de esteroides podem ser usados para aliviar a obstrução da via aérea. Pode ser necessária entubação guiada por endoscopia e deve estar disponível. O uso de esteroides para evitar formação de estenoses é controverso. Sugeriu-se que, embora os esteroides reduzam a taxa de formação de estenoses, eles poderão também mascarar os sintomas de peritonite.

O tratamento das queimaduras de segundo e terceiro graus do esôfago é multifacetado e tem várias opções aceitáveis entre as quais citamos: a intensa reanimação e a colocação de um Stent esofágico. A nutrição oral é reiniciada quando o paciente puder deglutir saliva sem dor. Alternativamente, um tubo de alimentação ou cateter venoso central é colocado, e o paciente é mantido em dieta zero até o desaparecimento da dor oral. Se o diagnóstico não for seguro com a endoscopia, uma exploração por laparoscopia (em pacientes estáveis) ou por laparotomia (em pacientes instáveis) é realizada. Um estômago e esôfago viáveis são deixados *in situ*, um tubo é colocado para alimentação pela jejunostomia e um Stent esofágico é colocado endoscopicamente na sala de operação. Se o esôfago e o estômago estiverem com viabilidade duvidosa são deixados *in situ*, e uma revisão é programada para ser feita 36 horas após. O tratamento em 36 horas é ditado pelos achados durante este período. Se for encontrada, em qualquer momento, necrose de toda a parede ou perfuração do esôfago ou do estômago, está indicada, imediatamente, uma laparotomia exploradora. O esôfago e o estômago e todos os órgãos e tecidos circunjacentes afetados são ressecados e são realizadas uma esofagostomia cervical terminal e uma jejunostomia para alimentação. (Fig. 43-40). No pós-operatório, o paciente é monitorado na UTI e intensivamente tratado.

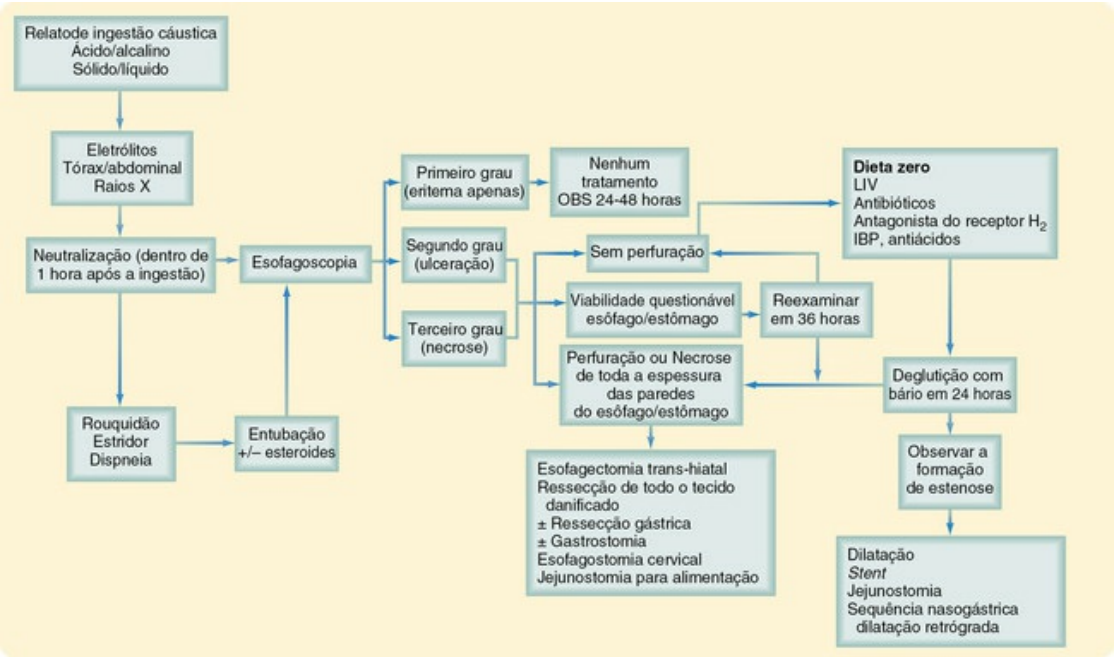


FIGURA 43-40 Tratamento de lesões cáusticas do esôfago: fase aguda. *HC*, Hemograma completo; Líquidos IV; *OBS*, observar; *IBP*, inibidor da bomba de prótons. (Adaptado de Zwischenberger JB, Savage C, Bidani A: Surgical aspects of esophageal disease. Am J Respir Crit Care Med 164:1037–1040, 2001.)

Fase Crônica

O tratamento na fase crônica das lesões esofágicas cáusticas objetiva lidar com os problemas e desafios que ocorrem como resultado da lesão de queimadura, incluindo estenoses, reconstrução esofágica e fístulas.

Estenoses

Há várias maneiras de se lidar com estenoses causadas por queimaduras cáusticas do esôfago. O melhor tratamento é a prevenção. A colocação precoce de Stent é defendida por muitos. Existe alguma evidência de que a dilatação, na fase inicial, com vela é eficaz. Entretanto, antes da reepitelização, dilatação com vela pode acentuar a agressão à lesão esofágica. Se um Stent for colocado durante a fase aguda, ele será deixado nesta posição por 21 dias, quando será então removido. Com três semanas, três meses e seis meses, um esofagograma com bário é realizado para avaliar a formação de estenoses, obstrução ao esvaziamento gástrico e aparência de linite plástica. Uma endoscopia é realizada para determinar a extensão da reepitelização. Após a reepitelização, os pacientes com estenoses são tratados com dilatações por velas. Os pacientes com estenoses esofágicas deverão ser submetidos à dilatação com vela independentemente de seus sintomas. Esperar até que os sintomas surjam resulta em estenoses em longo prazo que, em geral, não respondem à dilatação com vela e acabam necessitando de ressecção esofágica. As dilatações são realizadas diariamente por duas a três semanas, depois em dias alternados por duas a três semanas, depois semanalmente durante vários meses. Uma luz adequada precisa ser restabelecida em seis a 12 meses, aumentando os intervalos entre as dilatações com o passar do tempo. A dilatação retrógrada pode também ser bem-sucedida caso a dilatação anterógrada não o seja. Se a dilatação endoscópica falha em restabelecer uma luz adequada (40 Fr), a intervenção cirúrgica é necessária (Fig. 43-41).

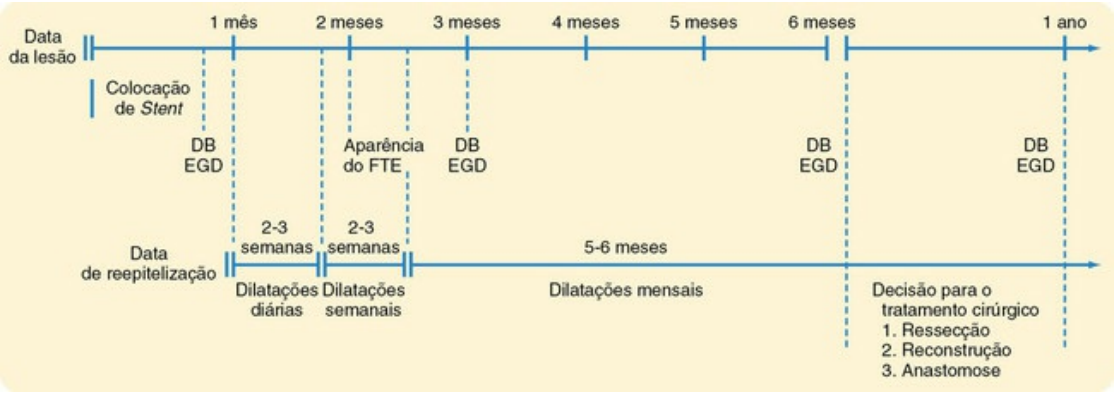


FIGURA 43-41 Tratamento de lesões cáusticas do esôfago, fase crônica. *DB*, Deglutição de bário; *EGD*, esofagogastroduodenoscopia; *FTE*, fístula transesofágica.

Reconstrução

A restauração do trato alimentar é postergada até seis a 12 meses. Nesse momento, o paciente recuperou-se do trauma agudo, o processo de formação da cicatriz está bem mais desenvolvido, e a falha do tratamento endoscópico das estenoses está definida. Nos pacientes cujo esôfago e estômago permanecem *in situ*, a ressecção dos órgãos lesionados é recomendada. A incidência de câncer esofágico em pacientes com lesão cáustica é 1.000 vezes maior que na população geral. A menos que haja um risco proibitivo, o esôfago e as porções excessivamente cicatrizadas do estômago devem ser ressecadas. A ressecção trans-hiatal do esôfago cicatrizado apresenta um elevado potencial de complicações, sendo assim, a mobilização transtorácica está recomendada. O tratamento cirúrgico deve ser previamente planejado. O tipo e o trajeto do órgão interposto, bem como o local de anastomose proximal, devem ser cuidadosamente considerados. Uma elevação gástrica é preferida, mas se apenas uma porção do estômago for viável, a porção distal do estômago pode ser combinada com uma interposição jejunal. Para um enxerto com interposição de segmento longo, o cólon é preferido. O enxerto de substituição esofágica é colocado no espaço mediastinal posterior, se possível, e na posição retroesternal quando o mediastino posterior estiver excessivamente cicatrizado. O local da anastomose proximal é determinado pela extensão da lesão à hipofaringe e ao esôfago proximal.

Perfuração do Esôfago

A perfuração do esôfago é uma emergência cirúrgica. A detecção precoce e o reparo cirúrgico nas primeiras 24 horas resultam em 80% a 90% de sobrevivência; após 24 horas, a sobrevivência cai para

menos de 50%. Na admissão, os pacientes com suspeita de terem uma perfuração, com base na anamnese e no exame físico, devem ser avaliados rapidamente de modo que a intervenção cirúrgica possa ser iniciada prontamente. A perfuração por vômito forçado (síndrome de Boerhaave), ingestão de corpo estranho ou trauma respondem por 15%, 14% e 10% dos casos, respectivamente. A maioria das perfurações esofágicas ocorre durante a instrumentação endoscópica para esclarecimento do diagnóstico ou procedimento terapêutico, incluindo dilatação, colocação de Stent e fulguração com *laser*. Outras causas iatrogênicas que foram observadas incluem entubação endotraqueal difícil, inserção "às cegas" de uma minitraqueostomia, e lesão inadvertida durante dissecções no pescoço, tórax e abdome.

Síndrome de Boerhaave

Hermann Boerhaave foi o primeiro a descrever esta síndrome após realizar uma autópsia no barão Jan van Wassenaer. Após aliviar o desconforto pós-prandial por vômitos autoinduzidos, o barão morreu em decorrência de uma perfuração esofágica distal que mais tarde foi observada na autópsia. Desde então ficou elucidado que a êmese recorrente altera o reflexo de vômito normal que permite o relaxamento do esfíncter, resultando em um aumento da pressão esofágica intratorácica e perfuração. A ruptura pós-emética do esôfago, agora conhecida como *síndrome de Boerhaave*, é apenas uma das muitas causas de ruptura esofágica. Achados semelhantes foram observados após trauma torácico fechado, ataques epilépticos, defecação e parto, todos associados ao aumento da pressão intra-abdominal. Uma laceração na mucosa esofágica, conhecida como laceração de Mallory-Weiss, também ocorre após ânsias de vômitos persistentes, mas não está associada a perfuração.

Sintomas e Diagnóstico

Os relatos de dor no pescoço, subesternal ou epigástrica são intimamente associados à perfuração do esôfago e geram um alto índice de suspeita. Também pode ocorrer vômitos, hematêmese ou disfagia. Além disso, uma história de trauma, câncer esofágico em estádio avançado, vômitos intensos como vista na síndrome de Boerhaave, deglutição de um corpo estranho ou instrumentação recente nos fazem pensar em perfuração esofágica. As perfurações cervicais podem apresentar-se com cervicalgia e rigidez em decorrência de contaminação do espaço paravertebral. As perfurações torácicas podem causar dispneia e dor torácica retroesternal mais acentuada no lado da perfuração. As perfurações abdominais causam dor epigástrica que se irradia para a região dorsal se a perfuração for posterior. Os sinais de perfuração mudam com o tempo. O paciente pode apresentar-se inicialmente com discreta hipertermia, taquicardia e taquipneia, mas sem outros sinais aparentes de perfuração. Com o aumento da contaminação mediastinal e pleural, os pacientes evoluem para instabilidade hemodinâmica e choque. No exame, a presença de enfisema subcutâneo no pescoço ou no tórax, sons respiratórios reduzidos ou um abdome sensível são sugestivos de perfuração. Os valores laboratoriais importantes são: contagem de leucócitos elevada e amilase salivar elevada no sangue ou no líquido pleural.

O diagnóstico de uma perfuração esofágica pode ser feito radiograficamente. A radiografia do tórax pode demonstrar um hidropneumotórax. A esofagografia com contraste é realizada usando bário, quando há suspeita de perfuração intratorácica, e gastrografina quando se suspeita de perfuração intra-abdominal. O bário é inerte no tórax mas causa peritonite no abdome, enquanto a gastrografina se aspirada pode causar uma grave pneumonite que pode ocasionar óbito do paciente. A maioria das perfurações são encontradas acima da junção gastroesofágica à esquerda (Fig. 43-42), o que resulta em uma taxa de 10% de falso-positivo no esofagograma com contraste se o paciente não for colocado em decúbito lateral. A TC de tórax mostra ar no mediastino e líquido no local da perfuração (Fig. 43-43). Uma endoscopia cirúrgica deve ser realizada se o esofagograma for negativo ou se for planejada uma operação. A lesão mucosa é aventada se sangue, hematoma ou uma aba de mucosa forem vistos, ou se for difícil insuflar o esôfago.

FIGURA 43-42 Esofagograma com bário mostrando esôfago perfurado. Observe o extravasamento de contraste para dentro do hemitórax esquerdo. (Adaptado de Duranceau A: Perforation of the esophagus. In SabistonDC [ed]: Textbook of Surgery, ed 15, Philadelphia, 1997, WB Saunders, p 761.)

FIGURA 43-43 TC de esôfago perfurado. Observe o ar e líquido no mediastino. (Adaptado de Duranceau A: Perforation of the esophagus. In SabistonDC [ed]: Textbook of Surgery, ed 15, Philadelphia, 1997, WB Saunders, p 761.)

Tratamento

O tratamento de pacientes com perfuração esofágica é feito na UTI e na sala de operação. Os pacientes com perfuração esofágica podem evoluir rapidamente para instabilidade hemodinâmica e choque. Caso se suspeite de perfuração, as medidas apropriadas de reanimação com a colocação de cateteres calibrosos em veias periféricas, de um cateter urinário e uma via aérea segura são realizados antes de o paciente ser encaminhado para submeter-se aos exames diagnósticos. Líquidos IV e antibióticos de amplo espectro são iniciados imediatamente, e o paciente é monitorado na UTI. O paciente é mantido em dieta zero, e o acesso nutricional necessário é instituído. Um tubo nasogástrico é colocado somente após a conduta terapêutica ter sido decidida. Estas medidas conservadoras em geral são salvadoras e, no paciente que não vai se submeter a operação, elas são mantenedoras da vida.

O tratamento cirúrgico não está indicado para todos os pacientes com perfuração do esôfago, pois a conduta terapêutica depende de diversos fatores – estabilidade do paciente, extensão da contaminação, grau de inflamação, doença esofágica subjacente e localização da perfuração (Fig. 43-44*A*). O paciente estável terá uma série de opções de tratamento com base em outras variáveis. O paciente instável necessitará de uma rápida avaliação e tratamento imediato dependendo do grau de contaminação. Em pacientes que permanecem clinicamente estáveis sem sinais de progressão da sepse, uma perfuração bloqueada pode ser tratada de maneira conservadora. O paciente é mantido em dieta zero, e a nutrição é feita por acesso enteral. Um Stent endoluminal temporário pode ser colocado por endoscopia e removido após seis a 12 semanas. Intervaladamente um esofagograma ou uma esofagoscopia é feita para determinar quando a lesão está cicatrizada. A resolução parcial da perfuração é tratada com manutenção da terapia conservadora. A persistência ou a progressão da perfuração sem evidência de cicatrização é tratada com intervenção cirúrgica no paciente estável. Durante o curso do tratamento conservador, se a condição clínica do paciente deteriorar ou se a perfuração não estiver mais bloqueada, indica-se intervenção cirúrgica. No paciente instável com uma perfuração bloqueada, um Stent temporário pode ser colocado e medidas conservadoras iniciadas. No paciente instável com uma perfuração livre, a intervenção cirúrgica com desbridamento do tecido desvitalizado, derivação esofágica ou ressecção, criação de uma esofagostomia, drenagem ampla, colocação de uma gastrostomia e jejunostomia para alimentação está

indicada.

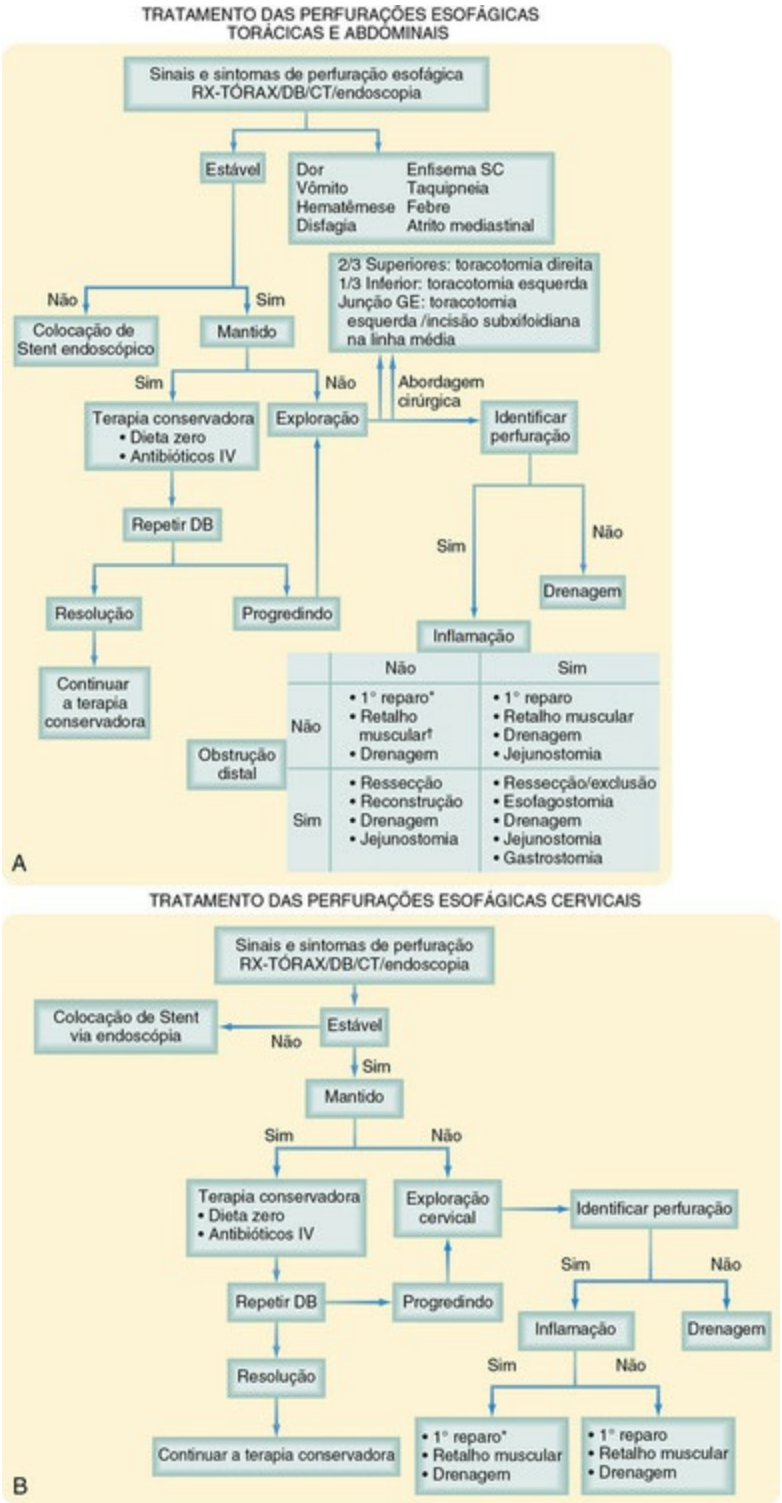


FIGURA 43-44 **A,** Tratamento das perfurações torácicas e abdominais do esôfago. **B,** Tratamento das perfurações cervicais do esôfago. *DB*, deglutição de bário. *Avalie a capacidade de fazer um reparo primário. †Fundoplicatura gástrica usada no abdome no local de um retalho.

A variável decisiva para determinar o tratamento cirúrgico de uma perfuração esofágica é o grau de inflamação que circunda a perfuração. Quando os pacientes se apresentam nas 24 horas iniciais da

perfuração, a inflamação é geralmente mínima, e o reparo cirúrgico primário é recomendado. Com o tempo, a inflamação progride, e os tecidos tornam-se friáveis e podem não ser receptivos ao reparo primário. O denominado período de ouro para fechamento primário de uma perfuração esofágica situa-se entre as primeiras 24 horas. Embora o reparo primário seja usualmente possível neste intervalo de tempo, ele não é de modo algum um período limítrofe mágico. Se um leito saudável de tecido for encontrado durante a exploração cirúrgica, o reparo primário da perfuração é aceitável em qualquer momento. Se uma reação inflamatória grave ou mediastinite estiver presente e os tecidos não forem receptivos ao reparo primário, emprega-se um retalho de músculo. Todos os reparos são reforçados com retalhos de tecido saudáveis e amplamente drenados. Se o reparo primário ou o retalho de músculo falhar, deverá ser feita a ressecção ou exclusão do esôfago com esofagostomia cervical, gastrostomia, jejunostomia para alimentação; a reconstrução deverá ser postergada. A ressecção é recomendada para pacientes com perfurações de nível médio e alto. A exclusão é recomendada para perfurações baixas em que a preservação do esôfago é possível ou em qualquer paciente instável no qual a ressecção poderia não ser tolerada.

Existem quatro condições subjacentes do esôfago que interferem no tratamento de uma perfuração livre deste órgão – carcinoma ressecável, megaesôfago por acalasia em estádio terminal, estenoses pépticas graves ou história de ingestão cáustica. Se qualquer destas doenças estiver presente, o reparo primário, mesmo na presença de um leito tecidual saudável, não é recomendado. Cada uma delas associa-se à estenose distal e obstrução. O reparo de uma perfuração sem resolução de uma obstrução distal resulta em formação de fístula. Nestas circunstâncias, a ressecção do esôfago com reconstrução imediata é preferida se o paciente estiver estável. No paciente instável, a ressecção esofágica com esofagostomia cervical, gastrostomia e jejunostomia para alimentação com reconstrução postergada é recomendada. No paciente com câncer irressecável, um Stent esofágico pode ser colocado. Se isto não contiver o vazamento, a exclusão esofágica e a derivação com confecção de uma gastrostomia e jejunostomia estarão indicadas.

A variável final a considerar no tratamento cirúrgico das perfurações do esôfago é a localização da perfuração. As perfurações cervicais são abordadas por incisão do pescoço no mesmo lado da perfuração (Fig. 43-44*B*). Pequenas perfurações podem ser difíceis de encontrar, e a drenagem sem fechamento primário em geral é adequada. Se o reparo primário for realizado, geralmente não é necessário empregar um retalho de músculo, mas a colocação de um dreno macio é importante. Quando se tenta fechar primariamente uma grande perfuração, uma faixa de músculo deve ser usada para sustentar o reparo.

As perfurações torácicas são abordadas através do hemitórax direito para os dois terços superiores do esôfago e pelo hemitórax esquerdo para o terço inferior. O espaço intercostal é escolhido com base na localização da perfuração; é o quarto espaço intercostal direito se a perfuração estiver no nível ou acima da carina, sexto espaço intercostal direito para perfurações do esôfago médio ou no sétimo espaço intercostal esquerdo para perfurações do terço inferior do esôfago. As perfurações abdominais são abordadas pelo tórax esquerdo ou pelo abdome. Se a perfuração contaminar livremente o espaço peritoneal e for verdadeiramente intra-abdominal sem componente intratorácico, usa-se uma abordagem abdominal. Entretanto, esta é uma circunstância rara, e a maioria das perfurações do esôfago abdominal é abordada através de uma toracotomia esquerda. Os retalhos de músculo não são facilmente acessíveis nesta área, e, por isso, um reparo primário neste local é protegido por um retalho pleural ou por uma fundoplicatura.

As perfurações do esôfago são desafiadoras para tratar. A taxa de mortalidade era quase de 80% em pacientes com perfuração livre, mas os avanços das tecnologias de imagens, o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e o progresso da medicina de cuidados intensivos melhoraram enormemente os resultados dos tratamentos dessa, um dia, devastadora doença adquirida. Existem poucas áreas no campo cirúrgico em que o conhecimento e habilidade estejam associados de modo tão decisivo. Reconhecer a apresentação e compreender o tratamento detalhado de pacientes com perfurações esofágicas é essencial e muitas vezes salvará vidas.

Fístulas Traqueoesofágicas Adquiridas

Uma fístula traqueosofágica (FTE) é um trajeto epitelizado entre o esôfago e a traqueia. As fístulas podem ser o resultado de causas benignas ou malignas. As FTE mais benignas ocorrem como uma complicação de entubação e lesão traqueal relacionada com o balonete do tubo.[20] O trauma, penetrante ou fechado, a radiação, a operação e a ingestão cáustica também são causas comuns. A mobilização excessiva do tubo endotraqueal, infecções, uso de esteroides, hipotensão e diabetes são todos fatores de risco associado. Historicamente, os balonetes, com alta pressão, dos tubos de traqueostomia foram responsáveis por muitas fístulas. Desde o advento do alto volume, dos balões de baixa pressão, a incidência de FTE relacionada com os balonetes caiu significativamente, e as fístulas são agora observadas em apenas 0,5%

dos pacientes submetidos a uma traqueostomia. As fístulas também podem ocorrer como resultado de erosão de tumor do esôfago para a traqueia ou da traqueia para o esôfago. O tratamento e os resultados variam de acordo com a etiologia da fístula.

Sintomas e Diagnóstico

Independentemente do tamanho e da localização da FTE, a maioria dos pacientes apresenta-se com sintomas semelhantes. Tosse persistente durante a ingestão de alimentos e a expectoração de muco corado por bile são as queixas predominantes. Infecções respiratórias frequentes, inclusive pneumonia, são comuns nas fístulas grandes. A febre sugere contaminação acentuada dos pulmões. O diagnóstico é feito por endoscopia, broncoscopia e esofagografia com bário. O endoscopista experiente é o melhor para identificar uma FTE. A endoscopia e a broncoscopia são realizadas no mesmo ambiente. O tamanho da fístula e a localização em relação à carina, pregas vocais, EES e EEI são observados claramente. Um esofagograma com bário é útil para identificar a lateralidade e é essencial quando um endoscopista experiente não está disponível. A radiografia irá demonstrar uma opacificação intensa do esôfago e uma opacificação tênue da via respiratória no nível da fístula e abaixo dela (Fig. 43-45). A ausência de bário na via respiratória acima do nível da fístula elimina a possibilidade de aspiração como causa da opacificação da via respiratória. A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) também auxilia na detecção de fístulas traqueoesofágicas. Os avanços tecnológicos permitem a obtenção de reconstruções sagitais, coronais e tridimensionais que podem ajudar a identificar pequenos trajetos fistulosos.[21]

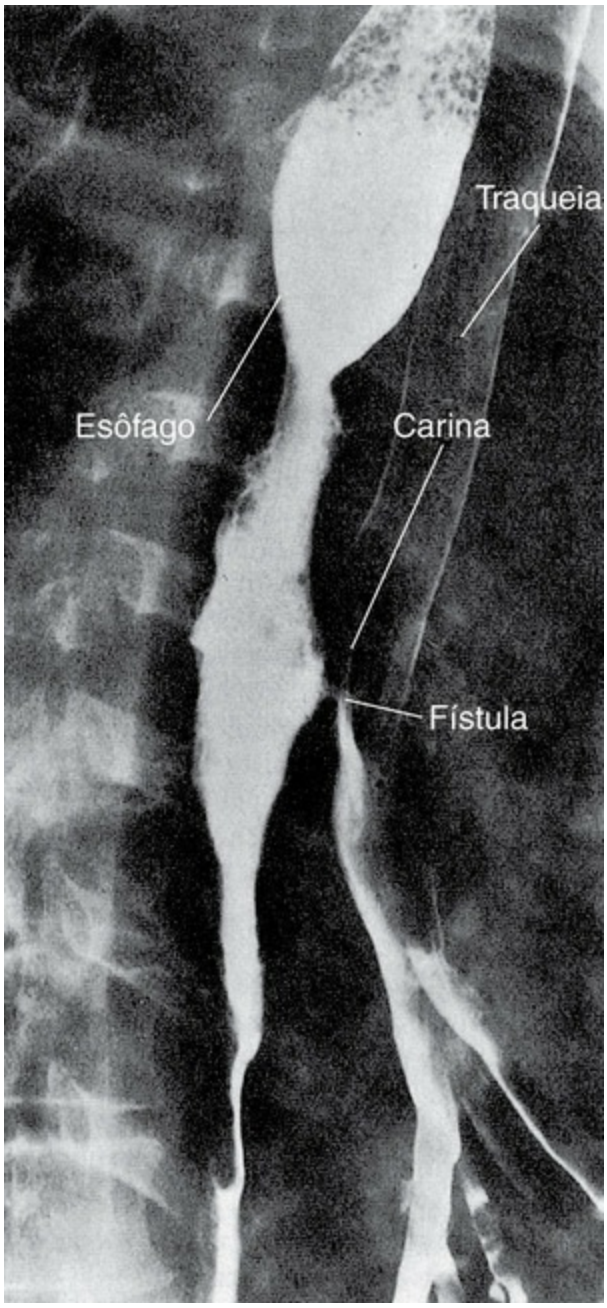


FIGURA 43-45 Esofagograma, com bário, evidenciando uma fístula traqueoesofágica. (Adaptado de from Little AG: Esophageal bypass. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.* [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 896.)

Tratamento

O tratamento da FTE ocorre em dois estádios. O primeiro estádio envolve a prevenção de contaminação adicional dos pulmões. O paciente é mantido em dieta zero, e um tubo de alimentação (gastrostomia ou jejunostomia) é colocado. Uma dose de antibióticos IV é administrada para ajudar a combater a infecção que, habitualmente, está no pulmão. Um Stent esofágico temporário é colocado se a fístula for grande e se houver evidência de contaminação grosseira. A proteção da via respiratória pode ser feita com entubação e com o balonete colocado abaixo da fístula para ajudar a isolar a via respiratória distal da contaminação entérica. O segundo estádio envolve obliteração do trato fistuloso e pode ser feito por via endoscópica ou cirúrgica. A ablação endoscópica requer intervenções repetidas, a cada três a quatro semanas, em um período de três meses durante o qual o paciente permanece em dieta zero. É uma opção razoável em

pacientes com fístulas pequenas ou em pacientes muito debilitados para se submeterem a uma operação. A aplicação de colas biológicas para obliterar um trajeto fistuloso pequeno também pode ser feita com algum sucesso.[22] Na maioria dos casos, o reparo cirúrgico é necessário. Embora o reparo cirúrgico seja mais extenso, a maioria dos pacientes se recupera rapidamente e pode iniciar a alimentação durante a primeira semana da operação. Toda tentativa é feita para desmamar o paciente da ventilação mecânica antes da intervenção definitiva porque a ventilação com pressão positiva pós-operatória aumenta a taxa de deiscência do reparo.

O reparo cirúrgico de uma FTE é feito em três fases. Na primeira fase é realizada a exposição do trajeto fistuloso através de uma incisão cervical ou torácica. Na segunda fase realiza-se a ressecção segmentar da traqueia e reparo primário do esôfago. Durante a fase três retira-se um retalho adequado de músculo que é colocado entre a traqueia e o esôfago para estimular a cicatrização, conter vazamentos e impedir uma futura fístula. Embora possa não ser necessário ressecar um segmento da traqueia associado ao trajeto fistuloso, tem-se notado que, no caso de reparo de uma FET pós-entubação, a ressecção traqueal e a anastomose primária reduzem a taxa de estenose traqueal mesmo na ausência de lesão traqueal evidente.[23]

Outras Fístulas Esofágicas

Outros tipos de fístulas envolvendo o esôfago podem ocorrer após manipulação cirúrgica. As fístulas do esôfago ou dos órgãos de substituição, como o estômago ou o cólon, podem formar-se em qualquer parte da via respiratória, espaço pleural ou mediastino. A deiscência das anastomoses ou grampeamento gástrico podem causar infecções localizadas que rompem para a via respiratória ou mediastino. Embora a maioria das fístulas esofágicas para a via respiratória ocorra no nível da traqueia, fístulas para os brônquios e vias respiratórias distais também podem surgir. Divertículos por tração, infecções mediastinais localizadas e perfurações isquêmicas de órgãos interpostos para a substituição esofágica podem levar à formação de fístulas para as vias respiratórias distais. O tratamento dos pacientes que apresentam sintomas de FTE é semelhante ao dos pacientes que se apresentam com perfurações esofágicas.

Tumores benignos e cistos

Os tumores benignos do esôfago são incomuns e constituem menos de 1% de todas as neoplasias esofágicas. Podem ser encontrados na parede muscular ou na luz do esôfago e são identificados como tumores sólidos, cistos ou pólipos fibrovasculares (Tabela 43-5). Aproximadamente 60% das lesões esofágicas benignas são leiomiomas, 20% são cistos, 5% são pólipos e os 5% restantes são outras neoplasias. As lesões intramurais são tumores sólidos ou cistos e são constituídos de músculo liso e tecido fibroso em proporções variáveis. Os leiomiomas são os mais comuns, enquanto os outros (p. ex., papilomas, fibromas, miomas, lipomas, neurofibromas, hemangiomas, adenomas e tumores glômicos) são raros.

Tabela 43-5

Classificação Histogenética de Tumores Esofágicos Benignos

TECIDO DE ORIGEM NA PAREDE ESOFÁGICA	TIPO DE TUMOR	TIPO DE TECIDO
Mucosa		
Revestimento epitelial		
Epitélio escamoso estratificado normal	Papiloma de células escamosas	Epitelial
Epitélio colunar metaplásico adquirido	Adenoma verdadeiro (raro) ou hiperplasia adenomatosa	Epitelial
Lâmina própria		
Glândulas tubulares simples da mucosa esofágica da cárdia	Cisto de retenção de muco	Epitelial
	Adenoma verdadeiro (raro)	Epitelial
Revestimento epitelial e lâmina própria	Pseudotumor inflamatório	Mesenquimal
	Pólipo fibrovascular	Mesenquimal
Muscular da mucosa	Leiomioma	Não epitelial
Dobra mucosa gástrica inflamada na junção gastroesofágica	Pólipo inflamatório refluxo	Refluxo "pólipo-prega" complexo
Submucosa		
Glândula mucosa esofágica própria	Cisto de retenção de muco	Epitelial
	Adenoma	Epitelial
Tecido conjuntivo vascular	Pólipo fibrovascular (fibrolipoma, fibromixoma)	Mesenquimal
Vaso sanguíneo	Hemangioma	Mesenquimal
Célula de Schwann	Tumor de células granulares	Mesenquimal
	Neurilenoma	Mesenquimal
Muscular Própria		
Músculo estriado (terço superior)	Rabdomioma	Mesenquimal
Músculo liso (dois terços inferiores)	Leiomioma	Mesenquimal
Fibras nervosas	Neurofibroma	Mesenquimal
Célula de Schwann	Tumor de células granulares	Mesenquimal
	Neurilenoma	Mesenquimal
Túnica Adventícia		
Tecido conjuntivo	Fibroma	Mesenquimal
Plexo nervoso	Schwannoma (neurilenoma)	Mesenquimal
Tecidos Ectópicos		
Glândula sebácea	Adenoma	Epitelial
Resquícios traqueobrônquicos	Coristoma	Tecidos mistos

De Shamji F, Todd TRJ: Benign tumors. In Pearson FG, Cooper JF, Deslauriers J, *et al.* (eds): Esophageal surgery, ed 2, Philadelphia, 2002, Churchill Livingstone, p 639.

Leiomioma

Os leiomiomas constituem 60% de todos os tumores esofágicos benignos. Eles têm uma incidência

ligeiramente maior nos homens e tendem a manifestar-se na quarta e quinta décadas. Originam-se da camada mesenquimal do desenvolvimento embriológico e são encontrados nos dois terços distais do esôfago em mais de 80% das vezes. São em geral solitários e permanecem intramurais, causando sintomas conforme aumentam. Têm sido classificados como tumor estromal gastrointestinal (TEGI), são os tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal e podem ser benignos ou malignos. Quase todos os GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) ocorrem de mutações do oncogene c-*KIT*, que codifica para a expressão de c-*KIT* (CD117). Identificação deste marcador molecular é considerada o critério mais específico para o diagnóstico.[24] Um leiomioma verdadeiro, ou um não GIST (c-*KIT* pylori) é raro. Todos os leiomiomas são benignos; raramente ocorre a transformação maligna.

Sintomas e Diagnóstico

Muitos leiomiomas são assintomáticos, e acredita-se que muitos não sejam detectados durante a vida. A disfagia e a dor são os sintomas mais comuns e podem resultar também dos tumores menores. Localização e tamanho tendem a não se correlacionar com os sintomas; entretanto, tumores situados entre a coluna vertebral e vias aéreas geralmente causarão disfagia, mesmo que tenham apenas 1 cm de tamanho. Uma radiografia do tórax não costuma ser útil para diagnosticar um leiomioma, mas na esofagografia com bário o leiomioma tem uma aparência característica. Uma massa lisa, bem definida, em forma de "meia lua" com bordas distintas é vista (Fig. 43-46). Durante a endoscopia, nota-se compressão extrínseca e a mucosa sobrejacente intacta. Apesar desta compressão, o endoscópio passa facilmente no sentido distal devido a acomodação do esôfago. O diagnóstico pode ser feito com auxílio do ultrassom endoscópico, que irá demonstrar uma massa hipoecoica na submucosa ou na muscular própria. A biópsia endoscópica é evitada, porque a aderência da mucosa à massa aumenta a chance de perfuração mucosa durante a ressecção cirúrgica.

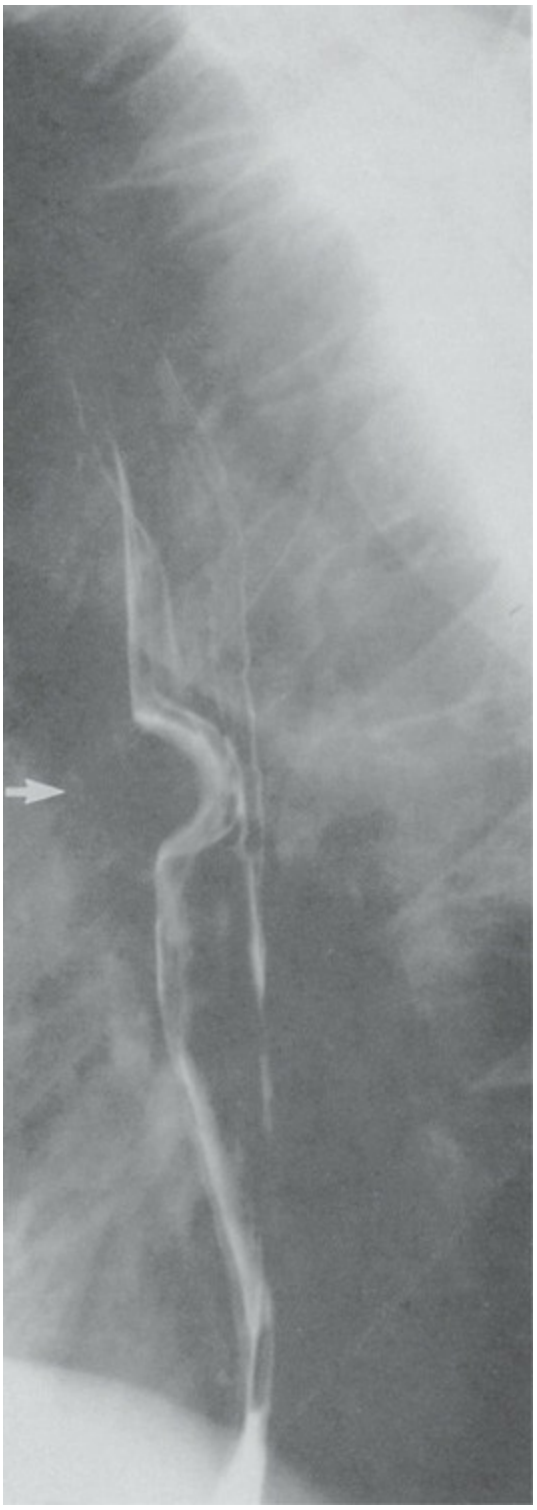


FIGURA 43-46 Esofagograma com bário mostrando um leiomioma. Observe as bordas lisas, características distintas da massa. (De Shamji F, Todd TR: Benign tumors. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al.* [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 640.)

Tratamento

Os leiomiomas são tumores de crescimento lento com raro potencial maligno, que continuarão a crescer, tornando-se progressivamente sintomáticos com o passar do tempo. Embora a observação seja aceitável

em pacientes com pequenos tumores assintomáticos (<2 cm) ou com outras comorbidades significativas, a ressecção cirúrgica é defendida para a maioria dos pacientes. Não existem tratamentos clínicos conhecidos para os leiomiomas esofágicos; entretanto, o imatinib (um inibidor da tirosina cinase) é a terapia usada em outros tumores GIST podendo ter algum benefício nos leiomiomas esofágicos. A enucleação cirúrgica do tumor ainda é o padrão de tratamento e é realizada através de toracotomia ou com assistência de vídeo ou robótica. As lesões do esôfago médio e proximal são removidas pelo tórax hemidireito; aquelas de origem distal são removidas pelo hemitórax esquerdo. A morbidade é baixa, menos de 5%, e inclui lesão mucosa inadvertida e pneumonia. A taxa de mortalidade é inferior a 2%, e o sucesso no alívio da disfagia aproxima-se de 100%.[25]

Cistos Esofágicos

Os cistos esofágicos, que podem ser congênitos ou adquiridos, são a segunda lesão benigna mais comum do esôfago. Os cistos congênitos surgem de vacúolos persistentes na parede do intestino anterior durante o desenvolvimento embrionário. São revestidos por epitélio colunar simples, colunar ciliado pseudoestratificado ou escamoso estratificado. São encontrados dentro ou em íntima proximidade com a parede esofágica. Ao longo do tempo, se enchem com muco e aumentam de tamanho, causando sintomas de obstrução. A maioria dos cistos congênitos se manifestará no primeiro ano de vida e localizados no terço superior do esôfago. Os cistos dos dois terços inferiores manifestam-se na infância. Os cistos adquiridos são provavelmente resultado de obstrução dos ductos excretores das glândulas esofágicas. Eles são achados no esôfago inferior e tendem a apresentar-se mais tarde na vida.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos cistos, congênitos ou adquiridos, permanece assintomática até crescer o suficiente para obstruir a luz esofágica. Os sintomas de disfagia ou infecções respiratórias recidivantes causadas por aspiração de líquido do cisto ou de um trajeto fistuloso para a via respiratória são comuns. Os cistos grandes podem invadir a via respiratória tornando a respiração difícil e causando dispneia de esforço. O diagnóstico é feito com esofagograma com bário ou TC (Fig. 43-47). Uma massa lisa, ovalada aparecerá obstruindo a luz do esôfago semelhante àquela vista no leiomioma. A ultrassonografia endoscópica é útil para distinguir um cisto de uma massa sólida e ajuda na aspiração do cisto para diagnóstico.

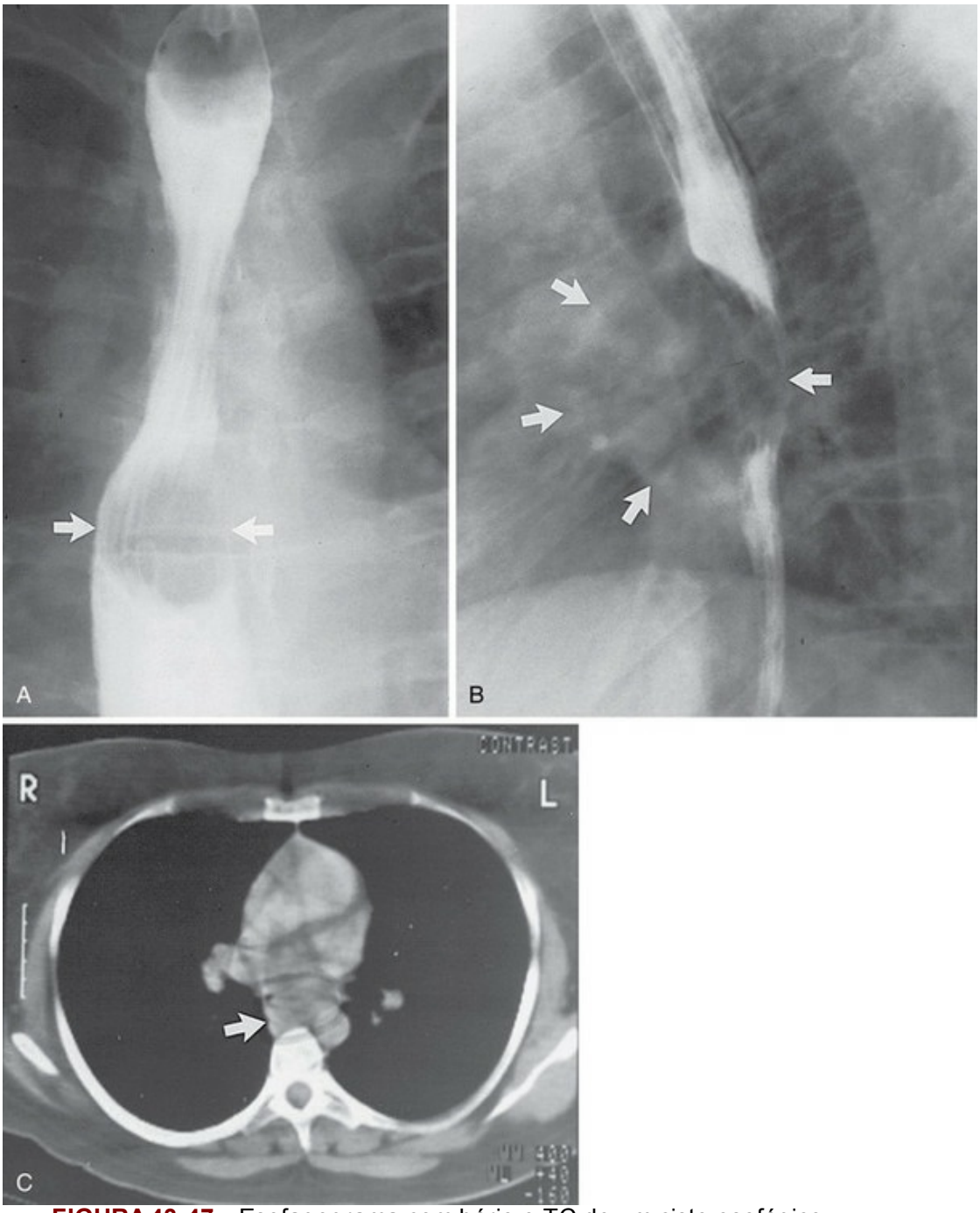


FIGURA 43-47 Esofagograma com bário e TC de um cisto esofágico (*setas*). **A,** Radiografia de tórax AP. **B,** Radiografia de tórax lateral. **C,** TC do tórax. (Adaptado de Orringer MB: Tumors of the esophagus. In In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery, ed 15, Philadelphia, 1997, WB Saunders, p 746.)

Tratamento

Se não tratado, um cisto esofágico aumentará de tamanho, resultando em obstrução, infecção ou ruptura. A aspiração do cisto isoladamente não é adequada porque o cisto poderá crescer novamente. A ressecção cirúrgica do cisto necessita ser considerada em todos os pacientes sempre que possível. A ressecção extramucosa ou enucleação é preferida e feita através de uma cervicotomia ou de uma toracotomia. Um trajeto fistuloso para a via respiratória pode estar presente e deve ser procurado, se for encontrado, deverá ser ligado e seccionado.

Pólipos Fibrovasculares

Pólipos fibrovasculares são tumores incomuns do esôfago e são vistos em homens de 60 a 70 anos de idade. A maioria (85%) está localizada no esôfago cervical abaixo do músculo cricofaríngeo. São compostos de tecido conjuntivo edematoso contendo vasos sanguíneos e tecido gorduroso. Começam como pequenos tumores mucosos e aumentam ao longo do tempo; alguns podem atingir um tamanho substancial e ter pedículos extremamente longos. O pedículo pode ser fino ou espesso e extremamente vascular. A mucosa sobrejacente pode ser ulcerada por trauma e infecção. Embora os pólipos sejam lesões benignas, alguns podem abrigar carcinoma e necessitam ser cuidadosamente avaliados.

Sintomas e Diagnóstico

Os pólipos pedunculados são geralmente assintomáticos até crescerem o suficiente para causar disfagia por obstrução da luz do esôfago. Podem ocorrer sangramentos das ulcerações da mucosa que resultam em sangramento gastrointestinal lento. O diagnóstico é feito por endoscopia ou esofagografia com bário. A avaliação endoscópica pode deixar passar pequenas lesões porque a superfície do pólipo é semelhante à da mucosa esofágica normal. A espessura do pedículo e o tamanho da massa tumoral são examinados. As biópsias da mucosa sobrejacente são feitas para excluir câncer. Um esofagograma com bário demonstra um defeito de enchimento irregular do esôfago com estreitamento distal (Fig. 43-48*A*), e a TC identifica a massa no interior do esôfago (Fig. 43-48*B*).

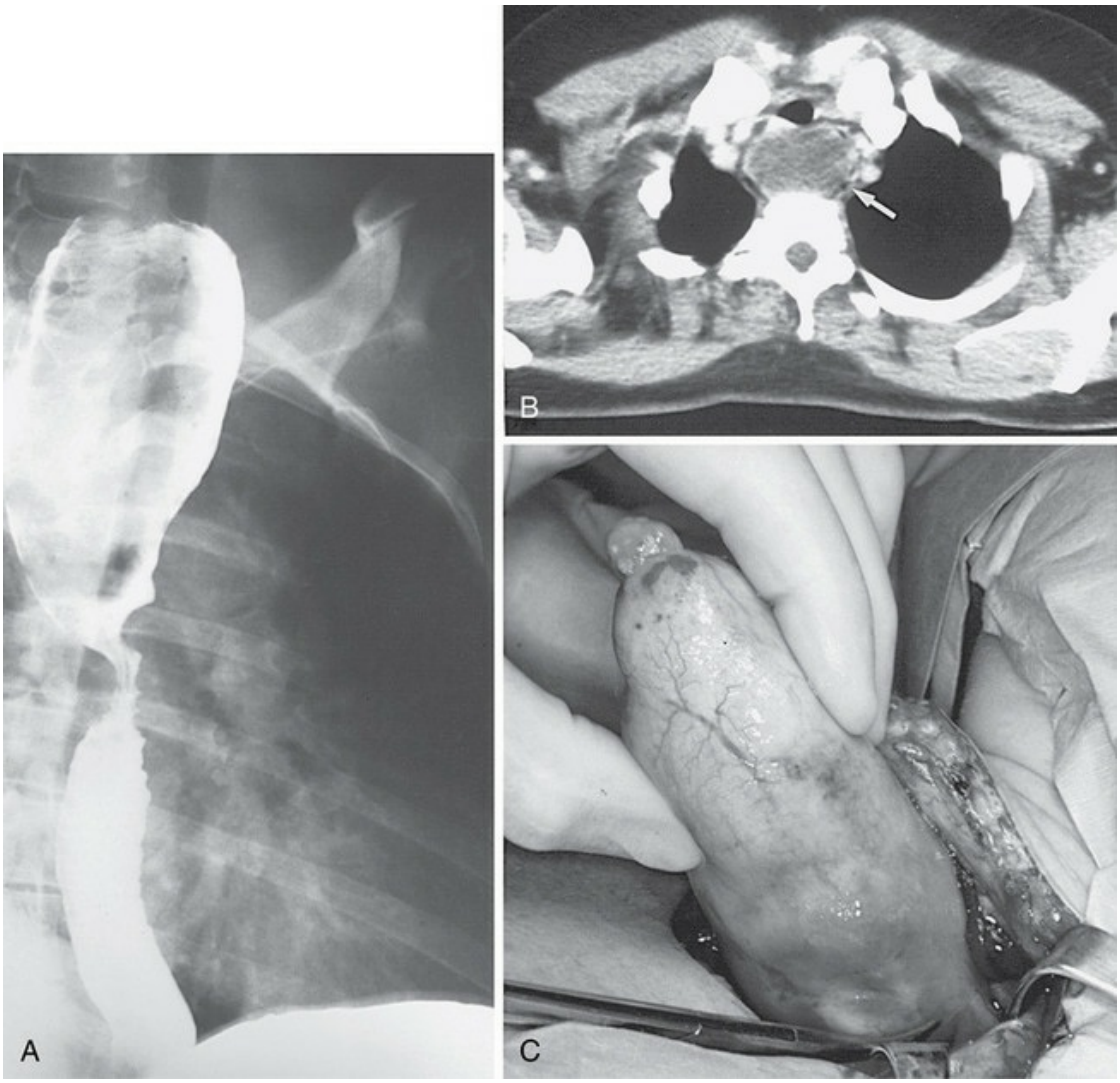


FIGURA 43-48 Esofagograma com bário **(A)** e tomografia computadorizada **(B)** de um pólipo esofágico. **C,** Ressecção de um grande pólipo esofágico. (Adaptado de Orringer MB: Tumors of the esophagus. In SabistonDC [ed]: Textbook of Surgery, ed 15, Philadelphia, 1997, WB Saunders, p 747.)

Tratamento

Todos os pólipos fibrovasculares são removidos. Se não tratados, continuarão a crescer e obstruirão a luz esofágica. A remoção endoscópica com eletrocautério é indicada se a massa for pequena (<2 cm) ou se o pedículo não for muito vascularizado. Os pólipos grandes podem ser removidos endoscopicamente; entretanto, são difíceis de serem retirados do esôfago através do músculo cricofaríngeo. Há um risco de obstrução de via respiratória com a remoção endoscópica de pólipos grandes que não passam com facilidade pela faringe. A ressecção cirúrgica é recomendada para todas as massas com mais de 8 cm, ou que tenham um pedículo ricamente vascularizado (Fig. 43-48*C*). Dependendo da localização da massa, a ressecção é feita por uma incisão cervical ou por uma toracotomia.

Carcinoma do esôfago

O câncer esofágico é o câncer cuja incidência cresce mais rapidamente nos Estados Unidos. Ele continua sendo o sexto processo maligno mais comum, com uma incidência de 20 por 100.000 e representa 4% dos cânceres recentemente diagnosticados na América do Norte. No mundo todo, o câncer esofágico é ainda mais prevalente, atingindo uma incidência de 160 por 100.000 em regiões da China e da África do

Sul e 540 por 100.000 no Cazaquistão. O carcinoma espinocelular ainda responde pela maioria dos cânceres esofágicos diagnosticados. Entretanto, nos Estados Unidos, o adenocarcinoma esofágico é observado em até 70% dos pacientes que se apresentam com câncer esofágico. A distribuição do câncer esofágico por sexo, idade e raça é influenciada pelo tipo de célula. A proporção homem:mulher para carcinoma é de células escamosas de 3:1; em contrapartida, a proporção para adenocarcinoma é de 15:1 na quinta década de vida. O câncer de células escamosas é raramente observado antes dos 30 anos, com maiores taxas de mortalidade observadas em homens entre 60 e 70 anos de idade. O adenocarcinoma é infrequentemente observado antes de 40 anos e sua incidência aumenta com a idade. Discrepâncias raciais são observadas. O adenocarcinoma é uma doença que afeta homens brancos, enquanto o carcinoma de células escamosas afeta predominantemente homens afro-americanos.

Os carcinomas de células escamosas surgem da mucosa escamosa que é nativa do esôfago e é encontrada no terço superior e médio do esôfago 70% das vezes. Esse tipo de câncer é causado pela exposição a fatores ambientais. O tabagismo e o etilismo aumentam o risco de cânceres de intestino anterior em cinco vezes. Combinados, o risco aumenta de 25 a 100 vezes. Aditivos de alimentos, inclusive nitrosaminas encontradas em alimentos defumados e com picles, ingestão por longos períodos de líquidos quentes, vitamina A e deficiências minerais (zinco e molibdênio) têm sido implicados. Outros fatores que favorecem à lesão da mucosa esofágica são: ingestão cáustica, acalasia, bulimia, tilose (um traço autossômico dominante herdado), síndrome de Plummer-Vinson, radiação por feixe externo e divertículos esofágicos que têm associações conhecidas com o carcinoma de células escamosas. A taxa de sobrevida em cinco anos varia, mas pode ser mais alta que 70% nas lesões polipoides e mais baixa que 15% nos tumores avançados.

Mesmo sendo uma doença relativamente incomum, o adenocarcinoma esofágico agora responde por quase 70% de todos os carcinomas esofágicos diagnosticados nos Estados Unidos e nos países ocidentais. Existem vários fatores responsáveis por esta mudança no tipo celular:

1. Maior incidência de DRGE
2. Dieta ocidental
3. Maior uso de medicamentos de supressão ácida

A ingestão de cafeína, gorduras e alimentos ácidos e picantes leva a redução do tônus no EEI (esfíncter esofagiano inferior) e a um aumento no refluxo. Como medida adaptativa, o revestimento escamoso do esôfago distal modifica-se em epitélio colunar metaplásico (esôfago de Barrett). As mudanças progressivas de células metaplásicas (esôfago de Barrett) para células displásicas podem levar ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. Histologicamente, o adenocarcinoma esofágico surge de um dos três locais:

1. Glândulas submucosas do esôfago
2. Ilhas heterotópicas do epitélio colunar
3. Degeneração maligna do epitélio colunar metaplásico (esôfago de Barrett)

Existem várias doenças intrínsecas do esôfago que são consideradas pré-malignas. Os pacientes com síndrome de Plummer-Vinson, uma doença de deficiência e ferro e vitaminas que resulta em atrofia da mucosa orofaríngea e esofágica, têm um risco aumentado de desenvolvimento de cânceres de células escamosas do esôfago cervical. A tilose, uma síndrome familiar incomum caracterizada por espessamento da pele da sola do pé e da palma da mão, tem um risco estimado de 40% de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas que parece estar geneticamente relacionado. A acalasia, um distúrbio da motilidade esofágica, associa-se a um risco 16 vezes maior de carcinoma de células escamosas nas doenças em estádio tardio. Tanto as estenoses esofágicas quanto os divertículos têm sido relatados como associados a risco pequeno, mas aumentado de cânceres esofágicos. Pacientes com cânceres do trato aerodigestório apresentam maior probabilidade de desenvolver tumores esofágicos escamosos. O esôfago de Barrett, ou epitélio colunar metaplásico no esôfago, está associado a um aumento de risco de 40 vezes de adenocarcinoma do esôfago. Nenhum agente infeccioso específico tem sido identificado como causa de câncer esofágico, mas muitos ainda estão sob investigação. Alterações genéticas respondendo por alterações celulares e moleculares (como no gene *p53*) têm sido associadas a maior risco de câncer esofágico.

Independentemente do tipo de célula, o câncer esofágico manifesta comportamento biológico agressivo. Com apenas duas camadas na parede esofágica, os tumores rapidamente infiltram pela parede muscular para as estruturas ao redor. O rico suprimento vascular e linfático facilita a disseminação para os linfonodos regionais. A doença avançada é comum no momento da apresentação e contribui para a alta taxa de mortalidade. A disseminação da doença segue padrões de drenagem linfática de modo que a drenagem tende a ser para leitos de linfonodos locais, regionais e à distância.

Sintomas

Os sintomas do câncer esofágico variam com o estádio da doença. Os cânceres em estádio precoce podem ser assintomáticos ou mimetizar sintomas de DRGE. Pirose, regurgitação e indigestão são sintomas de refluxo, mas o câncer pode estar oculto. A maioria dos pacientes com câncer esofágico apresentam disfagia e perda de peso, sintomas que geralmente indicam doença avançada. Devido à distensibilidade do esôfago, uma massa pode obstruir dois terços da luz antes dos sintomas de disfagia serem notados. Além disso, os sintomas de disfagia e perda de peso podem ser lentamente progressivos e bem compensados por um período de meses. A disfagia só será percebida quando a luz esofágica estiver estreitada, variando entre 24 a 12mm. Muitos pacientes serão sintomáticos antes que o estreitamento ocorra neste grau, mas o tratamento clínico em geral não é procurado até que os sintomas sejam debilitantes. Muitos veem a perda de peso como significativa, embora seu verdadeiro significado não seja apreciado.

Engasgos, tosse e aspiração por uma fístula traqueoesofágica, bem como rouquidão e paralisia de prega vocal por invasão direta no nervo laríngeo recorrente são sinais ameaçadores de doença avançada. Metástases sistêmicas para o fígado, osso e pulmão podem apresentar-se com icterícia, dor excessiva e sintomas respiratórios.

Diagnóstico

Várias modalidades estão disponíveis para diagnosticar e estadiar o câncer esofágico. Exames radiológicos, procedimentos endoscópicos e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas acrescentam valor no estadiamento de um paciente com câncer esofágico.

Esofagograma

Recomenda-se o esofagograma com bário para qualquer paciente com disfagia. O esofagograma dá uma visão geral da anatomia e função. Ele pode diferenciar lesões intraluminais de lesões intramurais e discriminar entre compressão intrínseca (por uma massa saliente no lúmen) e extrínseca (por compressão de uma estrutura fora do esôfago). O achado clássico de uma lesão em “maçã mordida” em pacientes com câncer esofágico é reconhecido facilmente (Fig. 43-49). Embora o esofagograma não seja específico para câncer, é um bom exame inicial para ser realizado em pacientes que se apresentam com disfagia e suspeita de câncer esofágico.

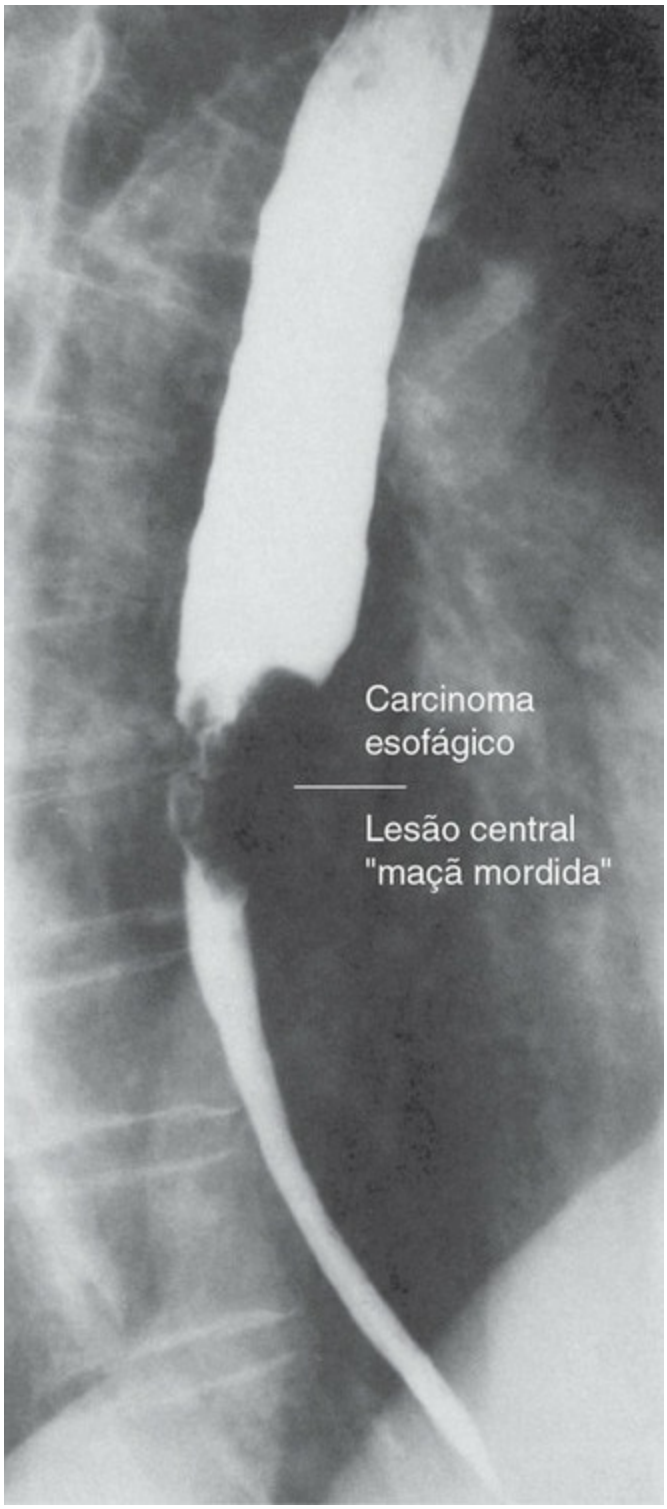


FIGURA 43-49 Carcinoma do esôfago. Observe a aparência de uma lesão central de “maçã mordida”. (De Jaffer NM, Chia SH: Radiology, computed tomography and magnetic resonance imaging. Em Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al. [eds]: Esophageal Surgery, ed 2, New York, Churchill Livingstone, 2002, p 88.)

Endoscopia

A endoscopia com retirada de fragmento tecidual para biópsia é o melhor exame para o diagnóstico de câncer esofágico. Durante a endoscopia, é importante documentar o seguinte:

1. Localização da lesão (com relação a distância dos incisivos)
2. Natureza da lesão (friável, firme, polipoide)
3. Extensão proximal e distal da lesão
4. Relação entre a lesão do músculo cricofaríngeo, JGE e cárdia gástrica
5. Distensibilidade do estômago

Cada um destes pontos é importante no tratamento do câncer esofágico e ajuda a orientar a terapia cirúrgica. Sem dúvida, qualquer paciente que vá se submeter à operação para câncer esofágico precisa ter uma endoscopia realizada antes de entrar na sala de operação para uma ressecção definitiva.

Tomografia Computadorizada (TC)

Existem modalidades diagnósticas adicionais usadas para estadiamento acurado. A TC do tórax e do abdome é importante para avaliar a extensão do tumor, espessura do esôfago e estômago, avaliação de linfonodos (incluindo linfonodos cervical, mediastinal e celíaco) e doença distante no fígado e pulmões. Também é útil para determinar lesões T4, em que a lesão está invadindo estruturas circunjacentes. Pode identificar uma fístula ou outras variações anatômicas como uma traqueia desviada. Embora a TC seja útil, sua acurácia é de apenas 57% para estadiamento T, de 74% para estadiamento N e de 83% para estadiamento M.[26] Muitos tumores que parecem irressecáveis à TC são considerados ressecáveis no momento da operação. É uma importante peça do trabalho diagnóstico, mas seus achados precisam ser interpretados judiciosamente e apenas como parte do quadro total.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

Uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) ^{18}fluorodesoxiglicose (FDG) – avalia a massa primária, linfonodos regionais e doença distante (Fig. 43-50). Sua sensibilidade e especificidade excedem um pouco as da TC; entretanto, permanecem baixas para estadiamento definitivo. A sensibilidade e a especificidade da PET para avaliar doença metastática são de 88% e 93%, respectivamente. Para avaliação de doença linfonodal, a PET tem uma sensibilidade (72%), especificidade (86%) e acurácia (76%) equivalente à TC.[27] Assim como a TC, a habilidade da PET para avaliar doença linfonodal local e regional é dependente da localização do tumor, do tamanho do linfonodo e da técnica do examinador. Embora seu papel esteja evoluindo, a PET parece ser uma importante peça do diagnóstico, mas não é suficientemente confiável como uma modalidade diagnóstica única.

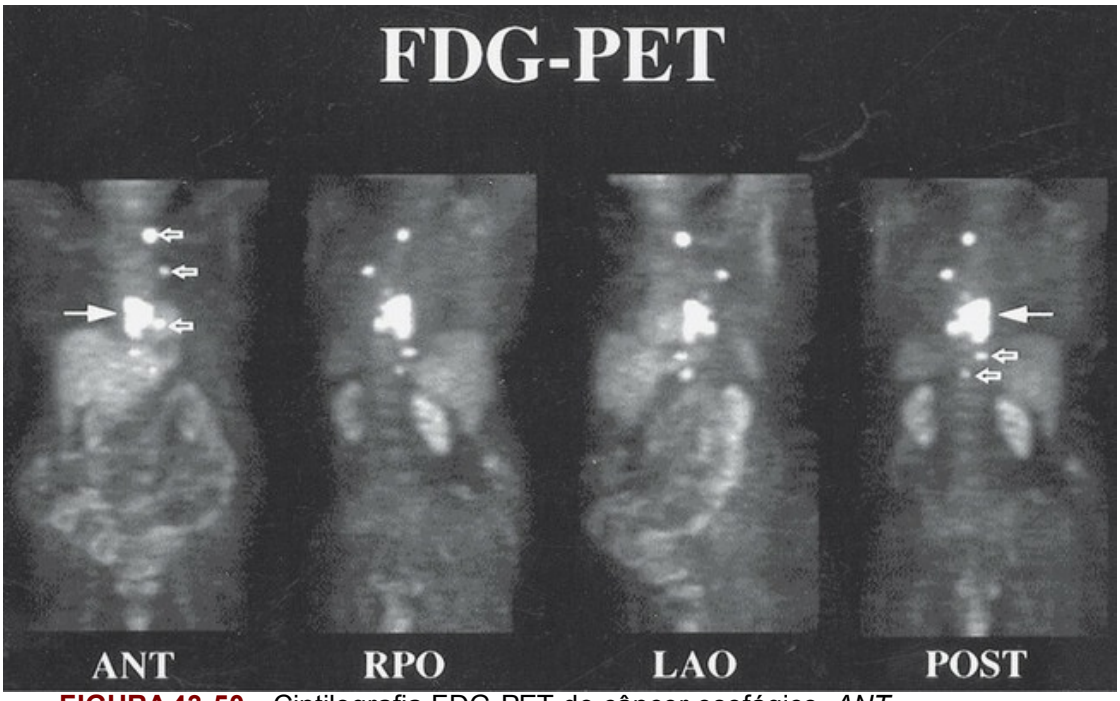


FIGURA 43-50 Cintilografia FDG-PET de câncer esofágico. *ANT*, Anterior; *LAO*, oblíqua anterior esquerda; *POST*, posterior; *RPO*, oblíquo posterior direito. (De Dehdashti F, Siegel BA: Positron emission tomography. Em Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 117.)

Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) não é realizada rotineiramente e é acrescentada ao estadiamento do câncer de esôfago em poucas circunstâncias. Para identificar o envolvimento de tecidos vasculares e neurais, a RM é útil. Ela pode detectar com precisão lesões T4 e lesões metastáticas no fígado, mas nos estádios T e N tem uma precisão de apenas 74%.

Ultrassom Endoscópico

O USE é o mais importante componente para avaliação do estadiamento do câncer esofágico. A informação obtida com o USE ajudará a orientar tanto a terapia clínica quanto a cirúrgica. O ultrassonografista endoscópico experiente pode identificar a profundidade e extensão do tumor, grau de comprometimento luminal, estado dos linfonodos regionais e o envolvimento de estruturas adjacentes. Além disso, amostras de biópsia podem ser obtidas da massa e linfonodos nas regiões paratraqueal, subcarinal, paraesofágica, celíaca, pequena curvatura e gastro-hepática. O USE tende a superestadiar o estado T e subestadiar o estado N. A acurácia do USE para o estadiamento T correlaciona-se diretamente com estádio T. Para lesões T1, US é 84% acurado e aproxima-se de 95% de precisão na estimativa de lesões T4. O tamanho e a localização do linfonodo influenciam a acurácia, de modo que linfonodos com menos de 1 cm tendem a ser menos acuradamente avaliados. A sensibilidade geral (78%) e especificidade (60%) do US para avaliar linfonodos é deficiente, mas melhora extraordinariamente na avaliação de linfonodos celíacos, para os quais a sensibilidade e especificidade são de 72% e 97%, respectivamente.

Ressecção Endoscópica da Mucosa

A REM é realizada com um endoscópio de duplo canal com um capuz plástico mole em sua ponta. O capuz é colocado sobre o alto da lesão, aplica-se sucção e uma alça é levada sobre o topo da lesão. Uma amostra de biópsia de 1 a 1,5 cm conterá mucosa e submucosa. Em mãos habilidosas, a REM proporciona informação essencial do estadiamento que orienta o tratamento. Também pode ser usada como modalidade terapêutica para condições pré-malignas e malignas precoces. Uma ferramenta

diagnóstica e terapêutica adicional tem sido explorada por pesquisadores japoneses e alemães. A dissecção submucosa endoscópica (DSE) é a técnica que usa um cautério em gancho e tesouras para ressecar uma lesão abaixo do nível da muscular própria. Esta técnica ainda não ganhou, mundialmente, experiência suficiente; entretanto, o seu emprego no futuro é promissor.

Modalidades Cirúrgicas Minimamente Invasivas

A broncoscopia, mediastinoscopia, toracoscopia e laparoscopia são todas usadas como ferramentas de estadiamento. A broncoscopia é realizada em qualquer paciente que se apresente com tosse ou evidência de câncer esofágico cervical. É útil para excluir uma fístula traqueoesofágica ou crescimentos de tumores na traqueia. A mediastinoscopia é utilizada na investigação de câncer esofágico. É usada para fazer uma coleta dos linfonodos suspeitos que podem indicar doença avançada e que não são sujeitos à biópsia por ultrassonografia endoscópica. Usando tecnologia de operação torácica assistida por vídeo, os linfonodos na entrada torácica, mediastino (incluindo linfonodos paratraqueais, subcarinais e paraesofágicos) e junto com o ducto torácico e no hiato diafragmático podem ser avaliados. As lesões metastáticas no pulmão ou extensão do tumor para pericárdio, aorta, veia ázigos, traqueia ou diafragma são observadas com uma acurácia de 93%.[28] A laparoscopia também tem alguma utilidade no estadiamento do câncer esofágico. A extensão do tumor pode ser determinada e a coleta de fragmentos de tecido do eixo celíaco, peri-hepático e linfonodos na JGE pode ser realizada. A adição do ultrassom ao laparoscópio permite visualização dos nodos de 3 mm de diâmetro, semelhante à da USE. Complementar à toracoscopia, a laparoscopia é um método adicional para proporcionar informação acurada de estadiamento com baixo risco para o paciente.

Estadiamento

O aspecto mais importante do tratamento do paciente com câncer esofágico é determinar um estádio clínico acurado. Os dados obtidos no processo de estadiamento do paciente são mais importantes do que o estádio no qual o paciente é classificado. O estadiamento preciso no momento de apresentação permite o tratamento mais apropriado e resulta na melhor chance de sobrevida em longo prazo.

O estadiamento do câncer esofágico foi transformado através de uma variedade de sistemas e ainda permanece controverso. Os critérios de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) foram instituídos em 1988 e são atualmente os mais amplamente adotados (Tabela 43-6). Entretanto, reconhecendo as falhas no sistema do AJCC, em 1997 Ellis propôs um sistema de estadiamento com base nos critérios definidos por Skinner que reestruturam o estado T (Tabela 43-7). A classificação do AJCC usa o sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) para estratificar pacientes e estimar o prognóstico, enquanto a classificação de Ellis usa o sistema WNM (penetração da parede, linfonodo, metástase). No sistema do AJCC, o T representa a profundidade do tumor (T1, submucoso; T2, muscular própria; T3, adventícia; T4 estruturas circunjacentes), o N representa envolvimento de linfonodos (N0, nenhum; N1, qualquer), e M representa doença metastática para linfonodos não regionais ou locais distantes (M0, nenhum; M1a, linfonodo regional; M1b, linfonodo distante). Na classificação de Ellis, o W representa a profundidade da penetração da parede (W0, muscular da mucosa; W1, submucosa e muscular própria; W2, adventícia), N representa o número de linfonodos positivos (N0, nenhum; N1, 1-4; N2, >4), e M representa doença metastática distante (M0, nenhuma; M1, alguma) (Fig. 43-51). Em ambos os sistemas, a profundidade da invasão e a extensão do envolvimento de linfonodo local e regional afetam o prognóstico. Entretanto, a classificação de Ellis enfatiza não só que a profundidade da invasão é importante como também que o número de linfonodos afeta a sobrevida. Uma comparação entre os dois sistemas está esboçada na Tabela 43-8 e na Figura 43-52.

Tabela 43-6

Estadiamento do Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM) de Carcinoma Esofágico

Tumor Primário (T)*	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Displasia de alto grau†
T1	Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa

T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
T4a	Tumor ressecável invadindo pleura, pericárdio ou diafragma
T4b	Tumor irressecável invadindo outras estruturas adjacentes, como aorta, corpo vertebral, traqueia etc.
Linfonodos Regionais (N)‡	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em 1-2 dos linfonodos regionais
N2	Metástase em 3-6 dos linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástases distantes

Agrupamento dos Estádios					
ESTÁDIO	**T**	**N**	**M**	**GRAU**	**LOCALIZAÇÃO DO TUMOR¶**
Carcinoma de Células Escamosas§					
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	Qualquer
IA	T1	N0	M0	1, X	Qualquer
IB	T1	N0	M0	2-3	Qualquer
	T2-3	N0	M0	1, X	Inferior, X
IIA	T2-3	N0	M0	1, X	Superior, médio
	T2-3	N0	M0	2-3	Inferior, X
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Superior, médio
	T1-2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1-2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer	Qualquer
IIIC	T4a	N1-2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IV	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer
Adenocarcinoma					
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	
IA	T1	N0	M0	1-2, X	
IB	T1	N0	M0	3	
	T2	N0	M0	1-2, X	
IIA	T2	N0	M0	3	
IIB	T3	N0	M0	Qualquer	
	T1-2	N1	M0	Qualquer	
IIIA	T1-2	N2	M0	Qualquer	
	T3	N1	M0	Qualquer	
	T4a	N0	M0	Qualquer	
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer	
IIIC	T4a	N1-2	M0	Qualquer	
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer	
IV	Qualquer	N3	M0	Qualquer	
	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	

*1. Pelo menos a dimensão máxima do tumor deve ser gravada. 2. Vários tumores exigem o

sufixo T (m).

†Displasia de alto grau inclui todos os epitélios neoplásicos não invasivos que eram anteriormente denominados carcinoma *in situ*, um diagnóstico que já não é usado para mucosa colunar em qualquer lugar no trato gastrointestinal.

‡Número deve ser registrado para o número total de linfonodos regionais amostrados e o número total de nódulos com metástase relatados.

§Ou misturados à histologia, incluindo um componente escamoso ou não especificado (NOS).

¶Localização do local do câncer primário é definida pela posição da margem superior (proximal) do tumor no esôfago.

De Edge S, Byrd D, Compton C, *et al.* (eds): AJCC cancer staging manual, ed 7, New York, 2010, Springer.

Tabela 43-7

Estadiamento da Penetração-Linfonodo-Metástase (WNM) de Parede do Carcinoma Esofágico

ESTÁDIO	CARACTERÍSTICAS
W: Penetração da Parede	
W0	Penetração da mucosa intramucosa
W1	Penetração da mucosa intramural
W2	Penetração da mucosa transmural
N: Linfonodos Regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases para linfonodos regionais
N1	Metástases de quatro linfonodos ou menos
N2	Mais de quatro metástases linfonodais
H: Metástases a Distância	
MX	Metástases distantes não podem ser avaliadas
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástases distantes presentes

Agrupamento dos Estádios			
ESTÁDIO	W	N	M
0	W0	N0	M0
I	W0	N1	M0
	W1	N0	M0
II	W1	N1	M0
	W2	N0	M0
III	W2	N1	M0
	W1	N2	M0
	W0	N2	M0
IV	Qualquer W	Qualquer N	M1A

De Ellis FH Jr, Heatley GJ, Krasna MJ, *et al.*: Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. J Thorac Cardiovasc Surg 113:836–846; discussion 846-838, 1997.

Tabela 43-8

Comparação entre WNM e Sistemas de Classificação TNM

SOBREVIDA DE 5 ANOS WNM (%)	ESTÁDIO WNM	CLASSE WNM	CLASSE TNM	ESTADIAMENTO TNM	TNM SOBREVIDA DE 5 ANOS (%)
88	0	W0 N0 M0	Tis N0 M0 T1 N0 M0	0 1	100 79
50	1	W0 N1 M0	NE	NE	NE
50	1	W1 N0 M0	T1 N0 M0 T2 N0 M0	1 2A	79 38
23	2	W1 N1 M0	T1 N1 M0 T2 N1 M0	2B	27
23	2	W2 N0 M0	T3 N0 M0 T4 N0 M0	2A	38
11	3	W2 N1 M0	T3 N1 M0 T4 N1 M0	3	14
11	3	W1 N2 M0	T1 N1 M0 T2 N1 M0	2B	27
11	3	W0 N2 M0	NE	NE	NE
0	4	WX Nx M1	TX Nx M1	4	0

NE, Nenhum equivalente.

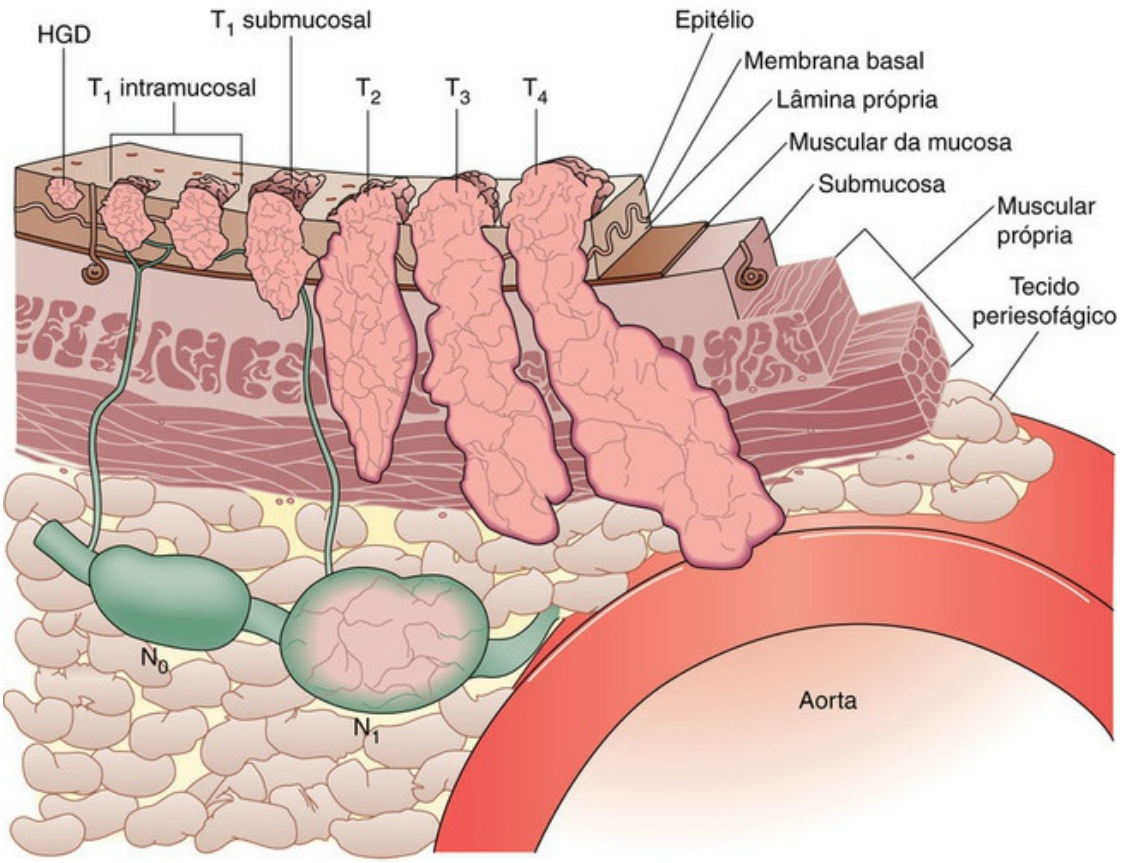


FIGURA 43-51 Estado do tumor primário (T) é definido pela profundidade de invasão. Linfonodos regionais (N) são definidos pela ausência (N0) ou presença (N1) de metástases para linfonodos regionais. *HGD*, displasia de alto grau. (Extraído de Rice WR: Diagnosis and staging of esophageal carcinoma. Em Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 687.)

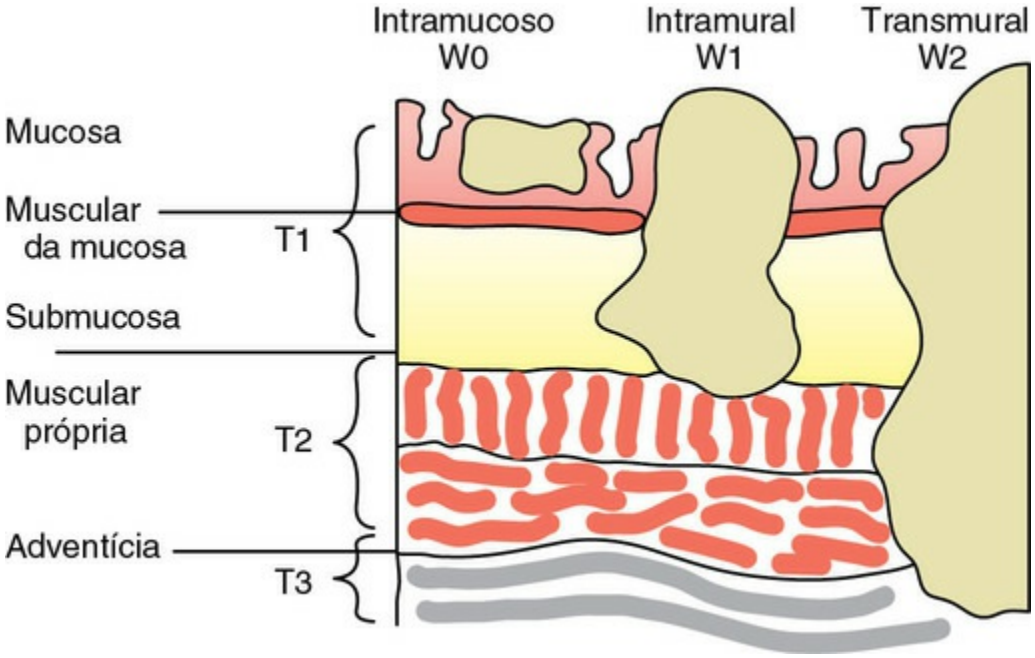


FIGURA 43-52 Comparação entre os sistemas de estadiamento TNM e WNM. (Adaptado de DeMeester TR, Attwood SEA, Smyrk TC, *et al.*: Surgical therapy in Barrett's esophagus. Ann Surg 212:530, 1990.)

O estado T1 tem classificação adicional.[29] Nesse sistema de estadiamento, as camadas mucosa e submucosa são subdivididas para identificar tumores com extensão para o epitélio, lâmina própria, muscular da mucosa e camadas submucosas superficial, média e profunda. Este estudo mostrou que a profundidade do tumor relaciona-se diretamente com o envolvimento de linfonodo. Tumores confinados à camada epitelial não têm envolvimento associado de linfonodo. As lesões penetrantes da lâmina própria e da muscular da mucosa são associadas a envolvimento 5% e 18% das vezes, respectivamente. As lesões superficiais e submucosas profundas têm um envolvimento linfonodal de 50% e 55%, respectivamente.

Tratamento

Tradicionalmente, os sistemas de estadiamento foram usados para orientar a terapia e avaliar os resultados em longo prazo (Fig. 43-53). Conforme a tecnologia, a terapia clínica e o conhecimento da biologia dos tumores continuam a avançar, os sistemas de estadiamento estão mudando e tornando-se menos funcionais. Quando um paciente se apresenta com câncer esofágico, as seguintes variáveis são consideradas (Tabela 43-9):

Tabela 43-9

Variáveis a Considerar no Tratamento do Câncer Esofágico

TUMOR PRIMÁRIO	LINFONODOS	DOENÇA A DISTÂNCIA	CONDIÇÃO DO PACIENTE	METAS
Histologia Células escamosas Adenocarcinoma Localização Cervical Torácica superior Torácica média Torácica distal, cárdia Extensão local, a profundidade de invasão T1 A: intramucoso B: submucosa T2 Muscular própria T3 Adventícia T4 Estruturas adjacentes	Locais Adjacente ao tumor primário Regional Uma bacia nodal longe do tumor primário	Linfonodos Mais do que uma bacia nodal longe do tumor primário Órgão Pulmão Fígado Outro Sistêmico	Boa Idade <75anos Comorbidades <3 Bons testes de função pulmonar Reserva cardíaca A perda de peso <10% Nutrição: Soro albumina> 3,4 g/ dL Sem disfagia Satisfatória Idade >75 anos Comorbidades ≥ 3 Testes de função pulmonar ruins Sem reserva cardíaca A perda de peso > 10% Nutrição: Albumina sérica <3,4 g/dL Disfagia	Curativa Cuidado paliativo

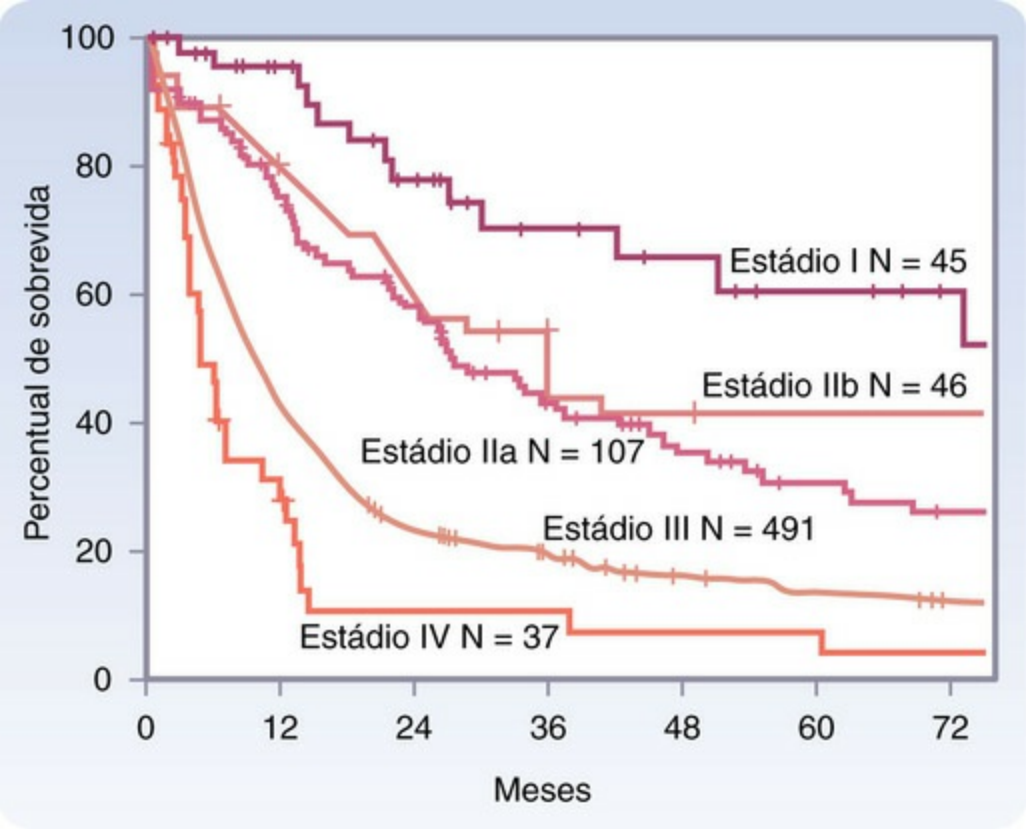


FIGURA 43-53 Curvas de sobrevida cumulativa. (De Law SYW, Wong J: Management of squamous cell carcinoma of the esophagus. Em Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, *et al*. [eds]: Esophageal surgery, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, p 719.)

1. Histologia, localização e extensão local (profundidade da invasão) do tumor primário
2. Estado dos linfonodos locais e regionais
3. Presença de linfonodos distantes ou doença sistêmica

4. Condição geral do paciente (incluindo estado nutricional e capacidade de deglutir)
5. Objetivo do tratamento – curativo ou paliativo

Estas variáveis orientam o tratamento e ajudam a formar planos de tratamento apropriados que podem incluir quimioterapia, radioterapia, procedimentos endoscópicos e ressecção cirúrgica. Embora o tratamento seja controvertido em todos os estádios e varie entre oncologistas, radioterapeutas, gastroenterologistas e cirurgiões, bem como entre os próprios cirurgiões, a terapia multimodal com quimioterapia, radiação, procedimentos endoscópicos e ressecção cirúrgica é apropriada para a maioria dos pacientes com câncer esofágico (Fig. 43-54).

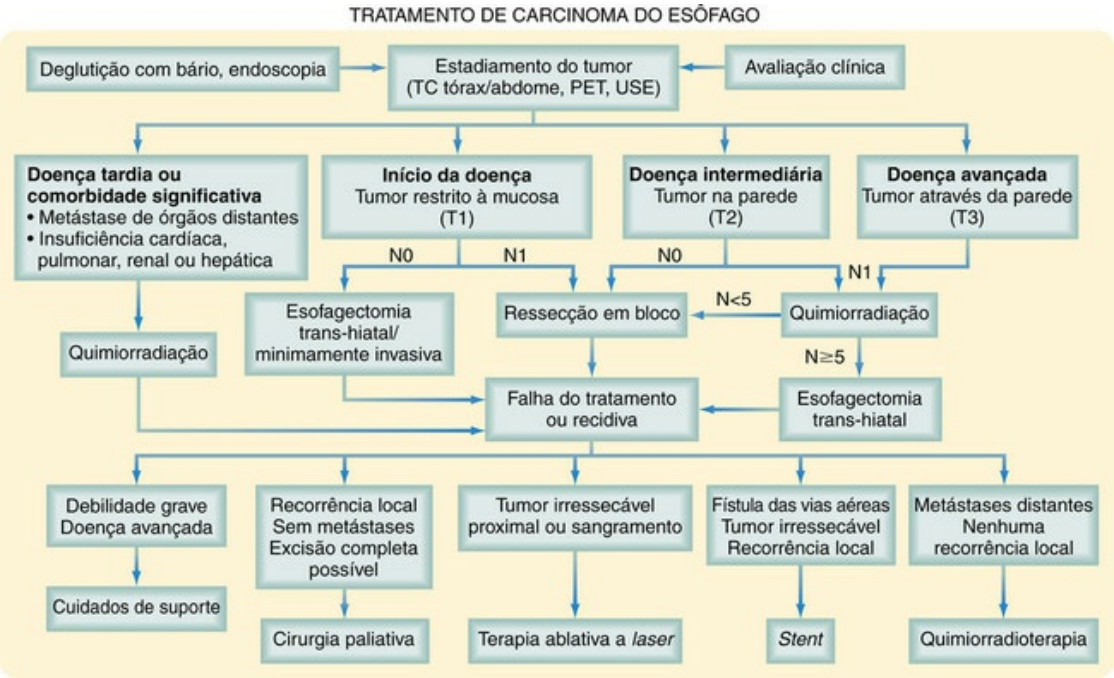


FIGURA 43-54 Algoritmo para o tratamento do câncer esofágico.

Histologia, Localização e Extensão Local do Tumor Primário

Existem dois tipos de células predominantes do câncer esofágico, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. O adenocarcinoma representa mais de 70% dos cânceres esofágicos nos Estados Unidos, mas no mundo todo, o carcinoma de células escamosas predomina. O tipo histológico do tumor é importante, porque orienta o tratamento de duas formas: (1) os tumores de células escamosas são mais sensíveis à quimiorradioterapia e são tratados agressivamente com terapia não cirúrgica; (2) os adenocarcinomas não são tão sensíveis à quimiorradioterapia e com frequência são incrustados em longos segmentos do esôfago de Barrett, necessitando de uma abordagem cirúrgica mais agressiva. Os pacientes com tumores de células escamosas podem atingir uma resposta completa à quimiorradioterapia, tornando a necessidade de intervenção cirúrgica incerta e não muito obrigatória em alguns casos. No entanto, a maioria dos estudos apoiaram a terapia multimodal para o tratamento de tumores de células escamosas. A operação é fortemente defendida para a maioria dos pacientes com adenocarcinoma porque uma resposta completa à quimioterapia é observada apenas 25% das vezes neste tipo de célula. Pouco se sabe sobre a biologia dos tumores esofágicos, mas como mais estudos são realizados e publicados, futuras terapias médicas serão obtidas pela biologia, não a histologia do tumor. Isto está bem estabelecido em outros processos malignos, como no câncer de mama.

A localização do tumor também direciona o tratamento do câncer esofágico. De todos os tumores esofágicos presentes no esôfago cervical, 8% são quase sempre cânceres de células escamosas. Estes tumores podem ser localmente agressivos e são tratados com quimiorradioterapia seguida por ressecção segmentar do esôfago cervical. Tumores torácicos superiores e médios respondem por 3% e 32% dos tumores esofágicos, respectivamente, e podem ser cânceres de células escamosas ou adenocarcinomas. A esofagectomia subtotal através de toracotomia é em geral necessária para remover toda a doença nesta

parte do esôfago. Os tumores remanescentes são encontrados no esôfago inferior (25%) e na cárdia do estômago (32%), e tendem a ser adenocarcinomas. A esofagectomia distal, por uma abordagem transabdominal ou transtorácica, em pacientes com esôfago de Barrett não conhecido ou gastrectomia total nos com esôfago de Barrett é apropriada na doença inicial. A esofagectomia subtotal (por uma abordagem trans-hiatal ou transtorácica) é recomendada para pacientes com tumores dentro de segmentos do esôfago de Barrett ou tumores de extensão considerável.

A profundidade da invasão do tumor, o estado T, é outra variável importante na determinação do estádio e tratamento do câncer esofágico. Lesões T1 são divididas em lesões intramucosas e lesões submucosas que se associam a metástases para linfonodos 18% e 50% das vezes, respectivamente. As ressecções esofágicas conservadoras, como as poupadoras vagais, trans-hiatais ou esofagectomia minimamente invasiva são recomendadas para qualquer lesão T1. Para tumores intramucosos localizados de extensão limitada, tanto ressecção mucosa endoscópica[30] quanto a dissecção mucosa endoscópica são alternativas aceitáveis à esofagectomia. Quase não existe papel para a quimiorradioterapia no tratamento das lesões T1. A ressecção cirúrgica ou endoscópica isolada implica boa sobrevida em longo prazo, atingindo 88% em algumas séries.

O tratamento de lesões que se estendam para a muscular própria, lesões T2, ainda é controverso. A taxa de metástases para linfonodos é de até 60%; a necessidade de quimiorradioterapia ou uma linfadenectomia radical tem sido debatida. A ressecção cirúrgica agressiva estabelece-se bem sozinha, mas os resultados podem melhorar se a quimiorradioterapia for acrescida. Nenhuma abordagem é apoiada na literatura. Defensores da esofagectomia em bloco defendem que um amplo envelope de tecido circundando a lesão melhora os resultados em longo prazo. Os defensores de uma ressecção menos invasiva para lesões T2 defendem que a ressecção trans-hiatal obtém uma margem radial adequada com menos morbidade. Uma comparação científica entre as abordagens em bloco e outras cirúrgicas para lesões T2 não foi feita para substanciar completamente nenhum argumento. Em combinação com quimiorradioterapia neoadjuvante, uma esofagectomia minimamente invasiva (toracoscópica, laparoscópica) para lesões T2 resulta em uma sobrevida em cinco anos de 70%.[31]

O tratamento de lesões que se estendem para a adventícia, lesões T3, em geral inclui quimiorradioterapia e intervenção cirúrgica. A radioterapia controla o tumor primário e pode reduzir a extensão das margens da ressecção cirúrgica. A quimioterapia controla tumores com disseminação para linfonodos locais ou regionais que ocorrem em até 80% das vezes com lesões T3. A quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por operação pode melhorar a sobrevida de lesões T3 com envolvimento conhecido de linfonodo, mas afeta adversamente a morbidade cirúrgica e a mortalidade. A necessidade de terapia neoadjuvante ou ressecção cirúrgica agressiva e linfadenectomia radical para lesões T3 ainda está sob debate.

As lesões que se estendem além da adventícia, lesões T4, exigem terapia com multimodalidades agressivas. A quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica removendo todos os tecidos envolvidos com o tumor é recomendada. As lesões com doença linfonodal conhecida não são consideradas para ressecção cirúrgica e são tratadas definitivamente com quimiorradioterapia.

Estado dos Linfonodos Locais e Regionais

O estado dos linfonodos locais e regionais é uma informação crítica necessária para orientar o tratamento do câncer esofágico. Apesar do uso de técnicas diagnósticas avançadas, o estadiamento dos linfonodos ainda é impreciso, e a compreensão dos padrões de drenagem linfática é importante. Existem dois fatores que influenciam a probabilidade de linfonodos locais e regionais envolvidos, a localização do tumor no esôfago e a profundidade de penetração do tumor (estádio T). As lesões localizadas no esôfago cervical com mais frequência drenam para linfonodos cervicais e mediastinais (46% das vezes) e menos frequentemente para linfonodos abdominais (12% das vezes). Em contrapartida, os tumores do esôfago médio drenam mais para linfonodos mediastinais (53% das vezes) e linfonodos abdominais (40% das vezes) e com menos frequência para linfonodos cervicais (29% das vezes). Não surpreende que tumores do esôfago inferior e da cárdia drenem para linfonodos abdominais e mediastinais (74% e 58% das vezes, respectivamente) e menos frequentemente para linfonodos cervicais (27% das vezes). Os linfonodos envolvidos ao lado do tumor primário são considerados locais, enquanto aqueles de estado nodal longe do tumor primário são considerados linfonodos regionais. Os pacientes com linfonodos locais ou regionais envolvidos permanecem candidatos aceitáveis para intervenção cirúrgica, mas também necessitam de quimioterapia para tratar os linfonodos envolvidos.

A profundidade de penetração do tumor (estádio T) afeta o comprometimento do linfonodo (LNI) da

seguinte maneira: lesões T1 intramucosas (18% LNI), lesões T1 submucosas (55% LNI), lesões T2 (60% LNI) e lesões T3 (80% LNI). Os pacientes com baixo risco (<50% LNI) de envolvimento de linfonodo regional não recebem quimioterapia e, provavelmente, não se beneficiarão de uma linfadenectomia radical. As ressecções esofágicas conservadoras como a preservação vagal, trans-hiatal ou esofagectomia minimamente invasiva com uma dissecção limitada de linfonodos são adequadas para estes pacientes. Se o espécime cirúrgico revelar comprometimento de linfonodos, a quimioterapia adjuvante é administrada em uma tentativa de tratar linfonodos regionais e possíveis linfonodos distantes que possam estar comprometidos. Os pacientes que estão em risco (>50% LNI) para LNI regional recebem quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção esofágica. A necessidade de uma linfadenectomia radical nesses pacientes tem sido debatida. Os defensores da ressecção cirúrgica agressiva, esofagectomia em bloco e linfadenectomia radical, alegam que os pacientes em risco de metástases regionais ou distantes podem ser curados apenas com operação e não exigem quimioterapia adjuvante. Os defensores da terapia neoadjuvante e ressecção esofágica conservadora sem uma linfadenectomia radical defendem que, mesmo com técnica cirúrgica meticulosa, não é possível remover até o último linfonodo. Em vez disso, a quimioterapia para tratamento de doença nodal é recomendada, não a linfadenectomia radical. Embora ainda haja controvérsia, é muito provável que ambas as opções de tratamento desempenhem um papel, mas isto ainda está para ser estabelecido.

Estudos avaliaram a importância do número e tamanho dos linfonodos envolvidos na determinação da necessidade de quimioterapia adjuvante. O sistema de estadiamento WNM sugere uma diferença significativa na sobrevida em cinco anos entre pacientes com linfonodos negativos e aqueles com cinco ou mais linfonodos envolvidos (22,5% *versus* 10,7%). Um estudo mais recente sugere que após terapia neoadjuvante, os pacientes com um linfonodo positivo têm a mesma taxa de sobrevida em cinco anos que aqueles que têm todos os linfonodos negativos (34% *versus* 36%), enquanto os pacientes com dois ou mais linfonodos envolvidos pioram consideravelmente (6%). O estudo também sugere que o tamanho do linfonodo envolvido afeta significativamente a sobrevida em longo prazo; linfonodos menores que 4 mm implicam melhor prognóstico que linfonodos de tamanho maior.[32] Conforme mais pesquisas são realizadas, o melhor tratamento para pacientes com linfonodos locais e regionais positivos deverá ser esclarecido. As diretrizes que foram desenvolvidas até o momento precisam ser interpretadas judiciosamente, reconhecendo que é muitas vezes mais do que apenas a ciência que motiva e orienta os dogmas e decisões dos médicos.

Evidências de Linfonodo Distante ou Doença Sistêmica

Um linfonodo, mais do que uma base nodal longe do tumor primário, é considerado um linfonodo distante. Se um linfonodo distante for envolvido pelo tumor, o paciente é considerado como tendo doença avançada. Os pacientes que se apresentam com linfonodos distantes envolvidos ou doença metastática são tratados com quimiorradioterapia definitiva. Se for encontrada doença avançada no momento da intervenção cirúrgica, a ressecção é abortada, e um tubo de jejunostomia para alimentação é colocado. A ressecção paliativa pode ser considerada se um paciente com obstrução completa deseja continuidade alimentar para facilitar o ato de comer.

Condição do Paciente

Está bem estabelecido que a idade, comorbidades e estado nutricional afetam a capacidade de muitos pacientes de tolerar o tratamento para o câncer esofágico. Embora a idade isoladamente não seja uma barreira ao tratamento, ela pode alterar a escolha da terapia na presença de doença avançada. Pacientes com mais de 75 anos têm um risco operatório bastante alto e uma expectativa de vida mais curta, de modo que a intervenção cirúrgica agressiva raramente é indicada. Independentemente da idade, os pacientes precisam ser cuidadosamente avaliados para condições cardíaca, pulmonar, endocrinológica, hepática e renal, que podem afetar sua capacidade de se submeter a uma ressecção cirúrgica. Os exames pré-operatórios para avaliar o estado cardiopulmonar inclusive prova de função respiratória (PFR) e um teste de estresse cardíaco, são imperativos. Não existem contraindicações absolutas para a ressecção cirúrgica; entretanto, ela é reservada para aqueles em um estado de saúde razoável.

Muitos pacientes que se apresentam com câncer esofágico têm seu estado nutricional debilitado por algum tempo. Uma perda de mais de 10% de peso está associada a aumento significativo na morbidade operatória e em geral se correlaciona bem como a natureza avançada da doença. Pacientes que apresentam um nível de albumina sérica abaixo de 3,4 g/dL têm um risco aumentado de complicações cirúrgicas, incluindo deiscência anastomótica. Em pacientes que são, por outro lado, elegíveis para se submeter à

ressecção cirúrgica, os esforços são direcionados para melhorar o estado nutricional antes da operação mediante a colocação de um Stent ou sonda de jejunostomia para alimentação. Serão necessários cuidados pré-operatórios para melhorar o estado nutricional destes pacientes.

Tratamento com Intenção Curativa ou Paliativa

Determinar o tratamento apropriado para o paciente com câncer esofágico é uma tarefa multidimensional e complexa. Após avaliar as variáveis descritas nesta seção, a decisão final será ou não um programa de tratamento curativo ou paliativo que melhor se adequar ao interesse do paciente. Para informar apropriadamente e ajudar a orientar o paciente neste difícil processo de tomada de decisão, todos os consultores precisam fornecer opiniões experientes, se indicado, antes de se fazer uma recomendação cirúrgica. Juntando-se todas as peças – profundidade, localização e tipo de tumor, linfonodos e envolvimento de órgãos distantes, estado nutricional e condição clínica do paciente – um tratamento paliativo ou curativo pode ser planejado.

Tratamento Curativo

Menos da metade dos pacientes que se apresentam com câncer esofágico são elegíveis para ressecção cirúrgica. Nos pacientes para os quais a cura é possível, o tratamento pode incluir quimioterapia, radioterapia, ressecção cirúrgica ou uma combinação destas modalidades. Nos pacientes com tumor local que não envolve outras estruturas vitais, sem evidência de doença distante e cujo estado nutricional e clínico sejam adequados, o tratamento curativo é implementado. Os pacientes com comorbidades significativas, evidência de doença distante ou avançada, ou estado nutricional deficiente são considerados para paliação. Usando o sistema de estadiamento do AJCC, a operação é considerada para qualquer paciente desde o estádio 1 até o estádio 3. Nos pacientes com estádio 4 recomenda-se que se submetam a tratamento definitivo com quimiorradioterapia.

Embora haja controvérsia sobre o tratamento clínico e cirúrgico do câncer esofágico, existem algumas orientações gerais com as quais muitos médicos concordarão. O tratamento para pacientes que se apresentem com estádio 1 de câncer, T1 N0, é ressecção apenas. Se o espécime cirúrgico revelar doença mais avançada, considera-se quimioterapia adjuvante. O tratamento dos pacientes em estádio II da doença (T2 Nx, T3 N0) é o mais controverso. A ressecção cirúrgica está indicada, mas as opiniões variam quanto ao tipo de ressecção cirúrgica que é melhor e se há necessidade de quimioterapia. Se a quimioterapia for recomendada, é dada de modo neoadjuvante. O tratamento dos pacientes que se apresentam com estádio III da doença (T3 N1, T4 N0) também é debatido, mas um pouco menos. A maioria dos médicos concorda que a terapia multimodalidade é necessária, mas o momento e o tipo da ressecção cirúrgica ainda não foram resolvidos. Os defensores da ressecção cirúrgica agressiva (esofagectomia em bloco de três campos, com uma linfadenectomia torácica e abdominal) discordam daqueles que defendem a terapia multimodal com quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por uma abordagem cirúrgica mais conservadora (trans-hiatal ou esofagectomia transtorácica). Evidência científica para apoiar o benefício de uma sobre a outra ainda está para ser confirmada.

Quimioterapia

Embora ainda não haja nenhuma compreensão completa do comportamento biológico do tumor, o conceito de que os tumores começam em uma localização particular e disseminam-se por canais vasculares e linfáticos é aceito. Embora isto possa ser uma visão simplista da verdadeira natureza do processo maligno, é, contudo, a premissa em que se estabeleceu o tratamento do câncer esofágico. Inicialmente, a única chance de cura era a excisão cirúrgica do tumor primário e tecidos regionais que podiam estar envolvidos. Com o advento da quimioterapia, o tratamento do câncer mudou extraordinariamente, com a operação desempenhando um papel menos agressivo. Entretanto, no caso de muitos cânceres para os quais a cirurgia não é um tema central, a quimioterapia para tratar esses tumores é eficaz e pode controlar e erradicar frequentemente tumores locais e distantes. Infelizmente, nos tumores esofágicos e gástricos, este não é o caso. Embora algumas melhorias tenham sido feitas, a quimioterapia para cânceres gástricos e esofágicos permanece pouco capaz de controlar a doença local e distante. A melhor taxa de resposta completa para adenocarcinomas é de 25%, quando a quimioterapia é dada em combinação com radiação. Os cânceres de células escamosas respondem mais favoravelmente que os adenocarcinomas, mas, sem operação ou radioterapia, a quimioterapia é limitada em sua capacidade de atingir a cura.

Estudos têm mostrado que há limitado benefício da administração de quimioterapia em combinação com operação com ou sem a adição da radiação. Embora haja uma tendência em direção a melhor sobrevida

com quimioterapia neoadjuvante, não há nada que sugira que a quimioterapia adjuvante tenha algum benefício adicional. Entretanto, a adição de radioterapia a um esquema de quimioterapia neoadjuvante tem mostrado uma leve melhora na sobrevida em longo prazo. O tipo de quimioterapia utilizado é dependente de vários fatores, como mecanismo de ação, efeitos colaterais e custo da droga. Existem seis categorias principais de agentes quimioterápicos, como definido por seu mecanismo de ação, que são usados nos cânceres esofágicos. A resposta à terapia com agente único (20% a 30%) é menor do que a terapia combinada (45% a 55%) e a resposta da doença metastática (25% a 35%) é menor do que a doença locorregional (45% a 75%).

Desde sua introdução em 1980, a cisplatina emergiu como a pedra fundamental da combinação de terapia no câncer esofágico. Como agente único, tem uma taxa de resposta de 25% a 30%. Dada em combinação com 5-fluorouracil, a taxa de resposta de 50% pode ser atingida, e este é um esquema quimioterápico estabelecido para câncer esofágico. Administrado uma vez por semana durante um período de duas a 10 semanas, até oito ciclos de quimioterapia são infundidos. O tratamento neoadjuvante é em geral limitado a quatro ciclos, enquanto a terapia definitiva pode ser administrada até três meses se o paciente tolerar os efeitos colaterais. A adição de um terceiro agente, incluindo (mas não limitado a) mitomicina C,[33] etoposídeo ou paclitaxel, vem sendo favorecida e mostrando alguma melhora no controle locorregional e na sobrevida em curto prazo. O uso de novas drogas e diferente combinação de terapia é encorajador, mas os pacientes precisam ser aconselhados sobre a sobrevida com terapia estabelecida *versus* não estabelecida. Existe uma linha muito tênue entre oferecer esperança e levar vantagem da ingenuidade de um paciente emocionalmente frágil.

Radioterapia

A radioterapia é usada para controlar o tumor localmente mas raramente é administrada sozinha. Dada como tratamento definitivo, uma dose total de 6.000 a 6.400 cGy em frações de 180 a 200 cGy é administrada cinco dias por semana por um período de seis a sete semanas. Estudos têm demonstrado que não existe benefício de sobrevida com a radioterapia neoadjuvante isolada; entretanto, em combinação com quimioterapia, uma tendência em direção a melhora de sobrevida é observada (Tabela 43-10). Um esquema neoadjuvante que tem mostrado alguma promessa é a indução de cisplatina e paclitaxel seguida por quimiorradioterapia combinada com 5-fluorouracil, cisplatina e paclitaxel e 4.500 cGy de radiação com feixe externo.[34] Quando seguida por ressecção cirúrgica, a sobrevida em dois anos aproxima-se de 76% para adenocarcinomas esofágicos em estádios I ou III. A radiação neoadjuvante precisa ser limitada a 4.500 cGy para evitar a morbidade cirúrgica associada a leitos teciduais excessivamente irradiados. As lesões das vias respiratórias, dos grandes vasos e a cicatrização deficiente estão associadas a altas doses de radioterapia. A preservação do conduto gástrico para substituição do esôfago é crítica; este é considerado quando o campo de radiação é preparado. A erradicação do tumor primário não é necessária e não é o objetivo da radiação neoadjuvante. Um equilíbrio entre controle da doença até o momento da operação e preservação do conduto gástrico e estruturas adjacentes é crítico e geralmente difícil de ser atingido.

Tabela 43-10

Compilação de Estudos Randomizados Controlados de Terapia Neoadjuvante e Cirurgia Versus Cirurgia Isolada

ESTUDO (ANO)	N° DOS PACIENTES: CIRURGIA *VERSUS* XRT + CIRURGIA	MORTALIDADE OPERATÓRIA (%): CIRURGIA *VERSUS* XRT-CIRURGIA	SOBREVIDA (%): CIRURGIA *VERSUS* XRT + CIRURGIA
Sobrevida de 5 anos			
Arnott *et al.* (1998)	86 *vs.* 90	8 *vs.* 10	16 *vs.* 9
Nygaard *et al.* (1992)	50 *vs.* 58	12 *vs.* 12	10 *vs.* 21
Wang *et al.* (1989)	102 *vs.* 104	5 *vs.* 5	37 *vs.* 33
Launois *et al.* (1981)	57 *vs.* 67	11 *vs.* 13	11 *vs.* 10
Gignoux *et al.* (1987)	106 *vs.* 102	18 *vs.* 24	10 *vs.* 9
Total:	401 *vs.* 421	11 *vs.* 13	18 *vs.* 17
	CIRURGIA *VERSUS* CRT + CIRURGIA	**CIRURGIA *VERSUS* CRT + CIRURGIA**	**CIRURGIA *VERSUS* CRT + CIRURGIA**
Sobrevida de 3 anos			
Nygaard *et al.* (1992)	38 *vs.* 34	13 *vs.* 24	11 *vs.* 18
Walsh *et al.* (1996)	55 *vs.* 58	2 *vs.* 7	7 *vs.* 3
Bosset *et al.* (1997)	139 *vs.* 143	4 *vs.* 13	41 *vs.* 43
Total:	232 *vs.* 235	5 *vs.* 13	28 *vs.* 37

CRT, Quimiorradioterapia; *XRT*, radioterapia.

Modificado de Yau P, Jamieson GG: Adjuvant and neoadjuvant therapy for cancer of the esophagus. In Pearson FG (ed): Esophageal surgery, ed 2, Philadelphia, 2002, Churchill Livingstone, p 749, Table 47-1, 47-2.

Ressecção Cirúrgica

Há uma série de ressecções esofágicas usadas para tratar câncer esofágico e nenhuma técnica predomina. Em contrapartida, com melhor compreensão do comportamento biológico do tumor, quimioterapia melhorada e tecnologia avançada, mais técnicas cirúrgicas surgem. Não existem estudos prospectivos randomizando opções de ressecção cirúrgica. Todos os dados usados para orientar a terapia cirúrgica provêm de revisões retrospectivas ou tendências clínicas. Uma ausência de pacientes e recursos financeiros para realizar ensaios cirúrgicos randomizados resulta em treinamento e tendências institucionais que orientam os dogmas cirúrgicos polarizados e as paixões individuais por técnicas cirúrgicas particulares. Vários fatores afetam a decisão cirúrgica e subsequentes resultados operatórios e em longo prazo (Tabela 43-11):

Tabela 43-11

Fatores que Afetam a Decisão Cirúrgica para Câncer Esofágico

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	TIPO DE CONDUTO	ABORDAGEM CIRÚRGICA	LOCALIZAÇÃO ANASTOMÓTICA	TÉCNICA ANASTOMÓTICA	POSIÇÃO DO CONDUTO
Cervical	A	Cervical	Sutura manual	Gástrica	Mediastino posterior
Torácica superior	TTE	Intratorácica	Grampeamento	Jejuno livre	Espaço pleural
Torácica média Cárdia distal	EEB EPV EMI	Intra-abdominal (mediastinal inferior)		Interposição de jejuno Cólon Enxerto livre do antebraço	Subesternal Subcutâneo

1. Localização do tumor
2. Abordagem cirúrgica
3. Localização da anastomose
4. Técnica anastomótica
5. Tipo de substituição do conduto
6. Posição do conduto

Localização do Tumor

Abordagem para Tumores Cervicais

A maioria dos tumores do esôfago superior acima do nível da carina são carcinomas de células escamosas. A excisão cirúrgica com reconstrução imediata melhora significativamente a sobrevida sobre a radioterapia isoladamente para pacientes com tumores esofágicos superiores. Todas as tentativas são feitas para estadiar estes tumores apropriadamente porque a invasão da traqueia, pregas vocais ou nervos laríngeos recorrentes ou margens cirúrgicas positivas alteram significativamente os resultados. Os tumores que não invadem a traqueia, medula, laringe ou vasos, são ressecados primariamente. Os tumores adjacentes ao músculo cricofaríngeo ou à laringe são tratados com dois a três ciclos de quimioterapia e até 3.500 cGy antes da ressecção cirúrgica. Para assegurar-se que o tumor é ressecável, a operação é iniciada com endoscopia, broncoscopia e exploração cervical. A ressecção do tumor e esôfago com reconstrução de enxerto livre ou esofagectomia trans-hiatal com transposição gástrica pode então ser realizada. As lesões que se estendem para a entrada torácica são tratadas com ressecção esofágica subtotal através de abordagem trans-hiatal ou transtorácica para assegurar uma ressecção segura e completa. Sob estas circunstâncias, um conduto gástrico é usado. Em circunstâncias em que não está disponível ou oferece extensão inadequada, condutos alternativos são considerados.

Abordagem Torácica e Tumores da Cárdia

Há uma variedade de ressecções cirúrgicas para tumores do esôfago torácico e da cárdia. A esofagectomia trans-hiatal (ETH), esofagectomia transtorácica (ETT), esofagectomia em bloco de três campos (EEB), a esofagectomia com preservação vagal (EPV) e esofagectomia minimamente invasiva (EMI), todas podem ser empregadas. Elas variam com relação ao tamanho e número de incisões, localização da anastomose, extensão da linfadenectomia, necessidade de uma piloroplastia e preservação do nervo vago (Tabela 43-12). Cada uma delas tem vantagens e desvantagens, riscos e benefícios ainda são discutidos.

Tabela 43-12

Comparação das Técnicas de Ressecção Esofágica

	EEB	TTE	A	EPV	EMI
Incisões	Pescoço	Tórax	Pescoço	Pescoço	Pescoço
	Tórax	Abdome	Abdome	Abdome	(Peito)
	Abdome				(Abdome)
Anastomose	Pescoço	Tórax	Pescoço	Pescoço	Pescoço
Linfadenectomia	Radicais torácica, abdominal	Disposição torácica, abdominal	Disposição inferior mediastinal, abdominal	Nenhum	Disposição torácica, abdominal
Piloroplastia	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Preservação do nervo vago	Não	Não	Não	Sim	Não

Abordagem Cirúrgica

Esofagectomia Trans-hiatal

A ETH ganhou popularidade nos últimos 25 anos. Foi desenvolvida para reduzir a morbidade proveniente de insuficiência respiratória e deiscência intratorácica que é associada às ressecções esofágicas transtorácicas. A ressecção trans-hiatal requer duas incisões, uma no pescoço e outra no abdome. O estômago e o esôfago são mobilizados através de uma incisão abdominal na linha média superior, evitando uma toracotomia. A mobilização do esôfago é feita às cegas com manipulação manual por um hiato ampliado. O estômago é tubularizado e passado gentilmente pelo mediastino posterior, e uma anastomose esofagogástrica cervical é realizada. Linfonodos acessíveis no pescoço, tórax inferior e abdome são removidos, mas não há tentativa adicional de realizar uma linfadenectomia extensa.

Existem várias vantagens distintas e desvantagens da ETH. As vantagens incluem uma taxa reduzida de deiscência anastomótica para 3% usando a técnica de grampeamento,[35] menos morbidade decorrente da deiscência cervical se uma deiscência ocorrer, e taxa de mortalidade de 4% que se compara favoravelmente contra as taxas mais elevadas vistas com ETT e EEB. Menor tempo operatório, menos perda de sangue e poucas complicações cardiorrespiratórias foram relacionados com ETH. As desvantagens incluem uma taxa mais alta de estenose pós-operatória, lesão de grandes vasos e vias aéreas secundárias a uma dissecção trans-hiatal cega e uma incapacidade de realizar uma dissecção completa de linfonodos.

Apesar destas desvantagens, a literatura apoia que a ETH ainda é a ressecção esofágica mais segura.

Esofagectomia Transtorácica

A ETT foi a primeira operação destinada a ressecar o esôfago doente com a intenção de curar o câncer. O procedimento exige duas incisões, no hemitórax direito e no abdome. A operação é iniciada por uma incisão de laparotomia na linha média superior. Após o estômago e o esôfago inferior serem mobilizados, um tubo de jejunostomia para alimentação é colocado, e o paciente é reposicionado do lado esquerdo. Uma incisão de toracotomia é feita, e o esôfago é mobilizado. O esôfago é transeccionado no nível da veia ázigos, e uma anastomose esofagogástrica intratorácica é realizada. Não se tenta adicionalmente realizar uma linfadenectomia radical ou preservar um envelope adicional de tecido em volta do leito do tumor.

Os riscos e benefícios da ressecção transtorácica estão bem estabelecidos. A taxa global de morbidade e mortalidade é ligeiramente mais alta que com a ETH, mas não mais do que a vista com EEB. A taxa de mortalidade está abaixo de 10%, e a taxa de morbidade aproxima-se de 30% e inclui pneumonia, derrames, insuficiência respiratória, fibrilação atrial e isquemia miocárdica. Em função do melhor suprimento de sangue para o estômago médio, onde a anastomose é colocada, a taxa de deiscência anastomótica é a mais baixa de todas as ressecções esofágicas e é de 3% a 4% em muitos centros. Quando uma deiscência anastomótica ocorre, pode ser de difícil controle e levar a infecção intratorácica, sepse e morte. Refluxo significativo pode ocorrer em pacientes que se submeteram a ressecção transtorácica e, em face do esôfago de Barrett, pode levar ao desenvolvimento de doença recidivante e cânceres metacrônicos. Apesar destes problemas, os defensores da esofagectomia transtorácica de Ivor-Lewis continuam a demonstrar bons resultados operatórios e a longo prazo.

Esofagectomia em Bloco

A EEB é uma ressecção agressiva que visa à obtenção de uma ressecção R0. Os componentes-chave da EEB que a separam das outras ressecções esofágicas são a adição de uma linfadenectomia torácica e abdominal radical e uma ampla ressecção local de tecidos envolvendo o tumor. Ela é a mais extensa de todas as ressecções esofágicas e exige três incisões – no pescoço, à esquerda, no hemitórax direito e no abdome. A operação é iniciada por uma toracotomia direita. Os tecidos saudáveis em torno do esôfago são mobilizados de modo que o leito do tumor não seja perturbado. As veias e os vasos linfáticos, incluindo veia ázigos, hemiázigos e intercostal, são ligados e removidos em bloco com o espécime. Uma linfadenectomia torácica radical é realizada e todos os linfonodos mediastinais (incluindo os linfonodos paratraqueal direito, subcarinal, paraesofágico e ligamento pulmonar inferior esquerdo e direito) e linfonodos diafragmáticos, bem como os tecidos linfáticos associados ao ducto torácico, são removidos. Uma incisão abdominal na linha média superior é feita, e o estômago é mobilizado. Uma linfadenectomia abdominal radical é realizada e inclui remoção de linfonodos paracardiais, gástrico esquerdo, portal, hepático comum, celíaco, esplênico e curvatura menor e maior. O conduto gástrico é levado pelo espaço mediastinal posterior, e uma anastomose esofagogástrica cervical é realizada.

Os benefícios da EEB têm sido debatidos por muitos que preferem uma abordagem cirúrgica conservadora. Defensores da EEB são comprometidos com o conceito de que uma ressecção R0 agressiva é essencial para estabelecer controle locorregional e deve ser considerada como modalidade de tratamento primária para pacientes com câncer esofágico.[36] Eles argumentam que a quimioterapia isoladamente não é efetiva no tratamento da doença nodal e deve ser considerada apenas para pacientes com doença mais extensa no momento da ressecção cirúrgica. As revisões retrospectivas feitas em centros que defendem esta abordagem mostram um aumento na sobrevida em cinco anos em pacientes com doença em estádio precoce que se submetem a EEB em comparação com ETH. Eles também demonstraram que para pacientes com menos de nove linfonodos envolvidos, a EEB tem uma sobrevida em dois anos melhorada em comparação com a ETH (40% *versus* 32%), mas, se nove ou mais linfonodos estiverem envolvidos, não há benefício adicional para a ressecção em bloco.[37]

Embora as vantagens da EEB sejam controversas, os riscos adicionais associados a esta operação não são. Em centros que realizam esta ressecção radical rotineiramente, é observada uma taxa de mortalidade de 4,5% e uma taxa de morbidade de 51%.[36] A maioria das complicações pós-operatórias são pulmonares. A taxa de deiscência anastomótica de 8% é consistente com uma anastomose esofagogástrica cervical. Embora não existam relatos de um aumento na falha do enxerto, sabe-se que é um problema significativo entre os cirurgiões que realizam esta operação. A EEB ainda é uma abordagem significativa para ressecção do câncer esofágico; entretanto, é realizada em poucos centros e é avidamente contestada por aqueles que não realizam ressecções radicais rotineiramente. Para determinar o real benefício de uma ressecção esofágica sobre outra, é necessário um ensaio randomizado prospectivo. Com poucos pacientes, recursos e centros capazes de apoiar uma ressecção radical, será difícil de iniciar e completar este ensaio. Melhoras na quimioterapia e terapias não cirúrgicas são suscetíveis d etornar as ressecções esofágicas radicais e talvez mesmo as cirúrgicas mais conservadoras desnecessárias, como ocorreu em muitas outras arenas de câncer.

Esofagectomia com Preservação Vagal

A EPV ganhou adeptos em alguns centros nos Estados Unidos. É semelhante à ressecção trans-hiatal que facilita uma dissecção nodal limitada e é defendida para tratamento de tumores intramucosos. A técnica varia da ETH apenas no método de remoção do esôfago sem prejudicar o nervo vago. A ressecção esofágica é realizada por desnudamento do esôfago distante do nervo vago, realizando uma vagotomia altamente seletiva e preservando a função do piloro, de modo que uma piloroplastia não é necessária. Pode ser feita usando técnicas minimamente invasivas. Os resultados mostram melhora da função gástrica sobre as ressecções esofágicas que incluem uma vagotomia e piloroplastia.[10] A ressecção incompleta do esôfago é uma preocupação, em especial se múltiplas biópsias forem realizadas e houver ocorrido cicatrização das estruturas circunjacentes. A morbidade e mortalidade sob os demais aspectos são comparáveis da ETH.

Esofagectomia Minimamente Invasiva

Nos últimos 15 anos, a EMI ganhou popularidade. A toracoscopia ou mediastinoscopia transcervical substituíram a toracotomia, enquanto a laparoscopia substituiu a laparotomia. Resultados a curto prazo têm demonstrado que a técnica toracoscópica-laparoscópica é segura e efetiva e oferece resultados comparáveis à dissecção, com benefícios adicionais de menos dor e menor permanência hospitalar.[38]

Embora estas abordagens minimamente invasivas não objetivem realizar uma ressecção radical, um estudo demonstrou a tentativa de uma abordagem minimamente invasiva, com auxílio da mão para uma linfadenectomia torácica radical.[39] Conforme estas técnicas sejam redefinidas e ensinadas em programas de treinamento cirúrgico, curvas de aprendizado se reduzirão e resultados em longo prazo serão estabelecidos.

Localização da Anastomose

Embora a localização da anastomose seja determinada pelo tipo de ressecção cirúrgica realizada, o sucesso da anastomose não o é. Como com qualquer anastomose gastrointestinal, o bom suprimento sanguíneo e um reparo livre de tensão resultará em sucesso. Na operação esofágica, isto com frequência é difícil de assegurar. Os pacientes com diabetes, hipertensão ou uma história de tabagismo têm a circulação microvascular comprometida, o que pode afetar a viabilidade do conduto gástrico. Além disso, a lesão por radiação induz alterações vasculares que impedem cicatrização adequada do tecido. Uma anastomose esofagogástrica intratorácica tem uma pequena melhor chance de cicatrizar. A anastomose gastroesofágica cervical, por outro lado, é frágil, com os perigos de necrose da ponta do estômago "tubularizado" em consequência de fluxo sanguíneo comprometido do conduto no mediastino. As deiscências anastomóticas que ocorrem antes de 48 horas são devidas à isquemia do enxerto como consequência de suprimento de sangue arterial inadequado ao enxerto. As deiscências que ocorrem de sete a nove dias são devidas à isquemia do enxerto como consequência de comprometimento venoso. Uma redução das deiscências da anastomose cervical tem ocorrido com técnicas reconstrutivas e anastomóticas mais novas.

Técnica Anastomótica

Existem duas técnicas para realizar uma anastomose: feita à mão e com grampos. Uma anastomose feita à mão é realizada usando um simples plano de sutura com fio absorvível 4-0 com pontos separados. A anastomose mecânica usa um grampeador para criar a camada posterior e uma técnica de grampeamento ou à mão para completar a camada anterior. A técnica de grampeamento tem revelado reduzir a taxa de estenoses pós-operatórias e deiscências anastomóticas cervicais de 13% para 3%. Se uma anastomose intratorácica for necessária, uma anastomose terminoterminal (ATT) pode ser realizada por uma técnica de costura à mão ou uma técnica de grampeamento (usando um grampeador para ATT) com resultados pós-operatórios equivalentes.

Substituição de Condutos

Existem vários métodos para restabelecer a continuidade gastrointestinal após ressecção esofágica do câncer. Na maioria dos casos, o estômago pode ser usado e é o órgão preferido. As interposições curtas podem ser realizadas com um retalho jejunal livre ou com retalho livre do antebraço. A vascularização do retalho livre é mantida com uma anastomose microvascular para a artéria e veia mamária interna ou vasos cervicais disponíveis. Para segmentos mais longos, uma interposição jejunal hipervascularizada (retalho do pedículo com uma anastomose microvascular adicional) e interposição colônica são duas boas alternativas. Ao longo do tempo, segmentos longos do jejuno ou cólon podem assumir uma forma sigmoide nas porções distais do enxerto e resultar em obstruções que em geral exigem revisão cirúrgica. Com a exceção da transposição gástrica, todos os condutos exigem uma anastomose enteroentérica adicional, que aumenta o risco de deiscências e subsequente morbidade.

Posição do Conduto

Existem várias rotas pelas quais a substituição do enxerto pode ser colocada – por via subcutânea, subesternal, no espaço pleural direito ou no mediastino posterior. Espaço mediastinal posterior é o caminho mais curto entre o estômago e o esôfago cervical, mas é inacessível. Os pacientes que se submetem a ressecção do esôfago com reconstrução imediata terão um espaço mediastinal posterior aberto, o que pode ser viável para colocação de qualquer tipo de conduto de substituição. Uma rota subesternal é preferida se houver evidência de fibrose ou tumor no mediastino posterior. É uma rota ligeiramente mais longa, e há pequena redução na função sobre a rota mediastinal posterior, mas, em geral, um conduto na posição subesternal tem bons resultados funcionais. A rota subcutânea também é uma opção, embora seja cosmeticamente sem apelo e funcionalmente desafiadora. Também exige um conduto ligeiramente mais longo e é usada apenas como último recurso. A subida gástrica na posição mediastinal posterior tem o melhor resultado funcional, e todo esforço é feito para preservar e usar esta combinação bem- -sucedida.

Tratamento para Paliação

As medidas paliativas incluem quimioterapia, radioterapia, terapia fotodinâmica, terapia com *laser*, Stent esofágico, gastrostomia para alimentação ou jejunostomia e esofagectomia. Estas medidas visam tanto reduzir o ônus do tumor ou restaurar o acesso nutricional, e devem ser consideradas em qualquer paciente sem chance de cura ou que não suporta os rigores do tratamento para cura. A quimioterapia tratará a doença sistêmica e ajudará a reduzir o ônus do tumor. Entretanto, em geral necessita ser dada em combinação com radioterapia de modo a controlar o tumor local. O PDT é um tratamento paliativo alternativo que proporciona alívio da disfagia por uma média de 9,5 meses.[40] A terapia endoscópica com *laser* é uma medida paliativa que pode ser empregada. É efetiva na restauração da permeabilidade luminal com baixa taxa de morbidade e mortalidade (<5%). A endoscopia com dilatação e colocação de Stent mantém permeabilidade suficiente da luz para manipular saliva deglutida.[41] O paciente é aconselhado a uma esofagectomia antes da dilatação porque ocorre perfuração em até 10% das vezes. Um tubo de alimentação pode ainda ser necessário para restaurar o acesso nutricional. A sobrevida média após a colocação paliativa de um *stent* é de menos de seis meses.

Muitos pacientes estão interessados em opções de tratamento não tradicionais como ervas medicinais, acupuntura e terapia de quelação. Algumas, como a acupuntura, podem oferecer alguma paliação para a dor, enquanto outras, como as ervas medicinais, ajudam a combater os efeitos colaterais do tratamento clínico convencional. Há pouca compreensão científica da pletora de alternativas que estão disponíveis, e seu uso precisa ser encorajado com cautela.

Tumores esofágicos malignos incomuns

A maioria dos tumores malignos no esôfago são carcinomas espinocelulares ou adenocarcinomas. Estes dois tipos de células respondem por 98% de todos os processos malignos do esôfago. Os 2% remanescentes compreendem uma variedade de tumores incomuns que podem surgir de diferentes camadas e estruturas no esôfago, incluindo mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia. Entre eles, os tumores neuroendócrinos, carcinossarcomas, melanomas e sarcomas são os mais comuns. Cada um deles tem localizações distintas e padrões característicos de disseminação. Em geral, os tumores epiteliais tendem a localizar-se no esôfago médio e distal, enquanto os tumores que surgem de camadas mais profundas da parede do esôfago são observados como distribuídos mais igualmente. Estes tumores têm vários comportamentos biológicos que são refletidos em seus padrões de metástases. Independentemente do tipo de célula, estes tumores malignos têm o potencial de disseminar-se por um de quatro mecanismos:

1. Disseminação intraesofágica
2. Penetração da parede com invasão de estruturas adjacentes
3. Disseminação linfática para linfonodos regionais e distantes
4. Disseminação hematogênica

Fundamento

Tumores Neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos são tumores de células pequenas que se originam de células argirofílicas ou argentofílicas da mucosa esofágica ou tumores carcinoides que surgem de células do sistema da captação e descarboxilação de amina (APUD). Os tumores de células pequenas são os mais comuns dos tumores malignos incomuns encontrados no esôfago. Ambos os tipos de tumores são encontrados primariamente no esôfago distal e implicam um prognóstico ruim.

Carcinossarcomas

São entidades raras que se compõem de elementos carcinomatosos e sarcomatosos. A etiologia exata ainda não foi elucidada, mas prevalecem algumas teorias:

1. Teoria da colisão, em que dois tumores separados colidem e tornam-se um só
2. Teoria da célula-tronco, em que ambos os tipos de células originam-se da mesma célula-tronco com dediferenciação das células carcinomatosas em células sarcomatosas
3. A teoria de a porção sarcomatosa representa hiperplasia reativa, não malignidade

Estas lesões em geral são polipoides, encontradas nos dois terços inferiores do esôfago e implicam um prognóstico semelhante ao de seus elementos individuais.

Melanomas Malignos

Os melanomas malignos surgem da transformação maligna dos melanócitos na mucosa superficial da lâmina própria. Embora incomumente encontrados no esôfago, são responsáveis por 17% de todos os tumores esofágicos incomuns. Em geral manifestam-se como massa polipoide, ulcerada, pigmentada nos dois terços inferiores do esôfago. Lesões satélites também podem estar presentes. Mais que 50% dos pacientes apresentarão doença metastática quando o diagnóstico de melanoma for feito. Eles são mais comumente descobertos nos dois terços distais do esôfago e implicam um prognóstico ruim se houver evidência de doença fora do esôfago.

Sarcomas

Os sarcomas são um grupo heterogêneo de tumores que incluem leiomiossarcomas e sarcoma de Kaposi. Constituem menos de 1% de todos os tumores incomuns. Os leiomiossarcomas são os mais comuns e surgem do músculo liso na muscular da mucosa e muscular própria. Eles são encontrados com igual distribuição no esôfago.

Sintomas e Diagnóstico

Estes pacientes apresentam-se com disfagia e perda de peso. A deglutição de bário e a endoscopia são as primeiras modalidades diagnósticas e identificam uma massa que obstrui o esôfago. A biópsia endoscópica é difícil e associa-se a um diagnóstico pobre, mas deve ser tentada quando possível.

Tratamento

A raridade destes tumores e a ausência de informação disponível com relação ao tratamento e sobrevida tornam difícil estabelecer decisões terapêuticas. A excisão cirúrgica por ressecção esofágica é o tratamento preferido para tumores que são claramente confinados ao esôfago. A abordagem é orientada pela localização do tumor. A quimioterapia adjuvante pode ser defendida para tumores de células pequenas e carcinoides atípicos. Ao contrário de pacientes com outros cânceres do esôfago, os pacientes com leiomiossarcomas esofágicos que têm doença metastática distante podem experimentar sobrevida a longo prazo após ressecção se os seguintes fatores forem observados:

1. Ressecção cirúrgica completa
2. Estádio precoce
3. Baixo grau
4. Padrão de crescimento polipoide
5. Tumor torácico em vez de cervical

Com melhoras na medicina e na tecnologia, o tratamento destes tumores pode mudar, e a ressecção endoscópica com quimioterapia adjuvante pode começar a ter uma função no tratamento geral destes tumores incomuns.

Conclusão

A história é uma história que oferece orientação para o futuro; a ciência é um método que orienta a integridade de nosso trabalho. A história da operação esofágica, seus sucessos e falhas, oferece orientação para aqueles cuja prática é dedicada à compreensão da função e disfunção do esôfago. A prática da ciência cirúrgica orienta nossa consciência para tomar decisões seguras e efetivas em nossa prática cirúrgica. Cabe aos cirurgiões esofágicos do século XXI criar conhecimento público, educar mentes clínicas e explorar os detalhes deste território gastrointestinal que nossos ancestrais cirúrgicos corajosamente colocaram no mapa. É do nosso maior interesse deixar a ciência determinar os princípios cirúrgicos de nosso tempo.

Os desafios adiante alimentarão nossa curiosidade e darão o combustível a nossas questões para o conhecimento de como definir as complexidades que existem no interior do esôfago. Vamos aprender com a história e proceder de acordo e corajosamente como cirurgiões dedicados à compreensão deste órgão aparentemente simples.

Leituras sugeridas

Banki, F., Mason, R. J., DeMeester, S. R. Vagal-sparing esophagectomy: A more physiologic alternative.

Ann Surg. 2002; 236:324–335. *Este foi o primeiro artigo a descrever a técnica de esofagectomia com preservação vagal e documentar os resultados fisiológicos em detalhes.*

Gu, Y., Swisher, S. G., Ajani, J. A., et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiotherapy. *Cancer*. 2006; 106:1017–1025. *Este artigo discute a noção de que além da localização e da resposta à terapia neoadjuvante, o número de linfonodos pode ser um dos mais importantes preditores do resultado.*

Orringer, M. B., Sloan, H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978; 76:643–654. *Este artigo foi o primeiro a descrever a esofagectomia trans-hiatal e documentar os resultados em detalhes.*

Park, W., Vaezi, M. F. Cause and pathogenesis of achalasia: The current understanding. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:202–203. *Esta revisão concisa da acalasia dá uma visão completa da causa, da evolução e da patogênese dessa doença.*

Yammamoto, S., Kawahara, K., Maekawa, T. Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:2070–2075. *Esta é uma das maiores séries de pacientes com câncer esofágico que se submeteram a um procedimento minimamente invasivo para tratar a doença em estádio inicial. Ela tem se tornado um importante estudo, sugerindo que a cirurgia minimamente invasiva pode ser uma opção viável nesses pacientes.*

Referências bibliográficas

1. Orringer, M. B., Sloan, H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978; 76:643–654.
2. Sadler, T. W. Digestive system. In Sadler T.W., ed.: *Langman's medical embryology*, ed 9, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
3. Keck, T., Rozsasi, A., Grun, P. M. Surgical treatment of hypopharyngeal diverticulum (Zenker's diverticulum). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267:587–592.
4. Colombo-Benkmann, M., Unruh, V., Krieglstein, C., et al. Cricopharyngeal myotomy in the treatment of Zenker's diverticulum. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:370–377.
5. Park, W., Vaezi, M. F. Cause and pathogenesis of achalasia: The current understanding. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1404–1414.
6. Richter, J. E. Modern management of achalasia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005; 8:275–283.
7. Moawad, F. J., Wong, R. K. Modern management of achalasia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26:384–388.
8. Deb, S., Deschamps, C., Allen, M. S., et al. Laparoscopic esophageal myotomy for achalasia: Factors affecting functional results. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:1191–1194.
9. St Peter, S. D., Swain, J. M. Achalasia: A comprehensive review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003; 13:227–240.
10. Banki, F., Mason, R. J., DeMeester, S. R., et al. Vagal-sparing esophagectomy: A more physiologic alternative. *Ann Surg*. 2002; 236:324–335.
11. Tutuian, R., Castell, D. O. Review article: Oesophageal spasm—diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1393–1402.
12. Code, C. F., Schlegel, J. F., Kelley, M. L. Jr, et al: Hypertensive gastroesophageal sphincter. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1960; 35:391–399.
13. Blonski, W., Vela, M., Safder, A., et al. Revised criterion for diagnosis of ineffective esophageal motility is associated with more frequent dysphagia and greater bolus transit abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:699–704.
14. Switzer-Taylor, V., Schlup, M., Lubcke, R., et al. Barrett's esophagus: A retrospective analysis of 13 years surveillance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23:1362–1367.
15. Pera, M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res*. 2000; 155:1–14.
16. Babar, M., Ennis, D., Abdel-Latif, M., et al. Differential molecular changes in patients with asymptomatic long-segment Barrett's esophagus treated by antireflux surgery or medical therapy. *Am J Surg*. 2010; 199:137–143.
17. Rossi, M., Barreca, M., de Bortoli, N., et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical

therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: A prospective study. *Ann Surg*. 2006; 243:58–63.
18. Stein, H. J., Hutter, J., Feith, M., et al. Limited surgical resection and jejunal interposition for early adenocarcinoma of the distal esophagus. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 19:72–78.
19. Betalli, P., Falchetti, D., Giuliani, S., et al. Caustic ingestion in children: Is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68:434–439.
20. Reed, M. F., Mathisen, D. J. Tracheoesophageal fistula. *Chest Surg Clin N Am*. 2003; 13:271–289.
21. Islam, S., Cavanaugh, E., Honeke, R., et al. Diagnosis of a proximal tracheoesophageal fistula using three-dimensional CT scan: a case report. *J Pediatr Surg*. 2004; 39:100–102.
22. Tzifa, K. T., Maxwell, E. L., Chait, P., et al. Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheoesophageal fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70:925–930.
23. Altorjay, A., Mucs, M., Rull, M., et al. Recurrent, nonmalignant tracheoesophageal fistulas and the need for surgical improvisation. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1789–1796.
24. Cassier, P. A., Blay, J. Y. Molecular response prediction in gastrointestinal stromal tumors. *Target Oncol*. 2010; 5:29–37.
25. Mutrie, C. J., Donahue, D. M., Wain, J. C., et al. Esophageal leiomyoma: A 40-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79:1122–1125.
26. Kumbasar, B. Carcinoma of esophagus: Radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol*. 2002; 42:170–180.
27. Sandha, G. S., Severin, D., Postema, E., et al. Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67:402–409.
28. Krasna, M. J., Reed, C. E., Nedzwiecki, D., et al. CALGB 9380: A prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:1073–1079.
29. Eguchi, T., Nakanishi, Y., Shimoda, T., et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: Analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol*. 2006; 19:475–480.
30. Maish, M. S., DeMeester, S. R. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1777–1782.
31. Yamamoto, S., Kawahara, K., Maekawa, T., et al. Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:2070–2075.
32. Gu, Y., Swisher, S. G., Ajani, J. A., et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006; 106:1017–1025.
33. Geh, J. I., Bond, S. J., Bentzen, S. M., et al. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol*. 2006; 78:236–244.
34. Henry, L. R., Goldberg, M., Scott, W., et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: A phase II report. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:214–220.
35. Orringer, M. B., Marshall, B., Iannettoni, M. D. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119:277–288.
36. Portale, G., Hagen, J. A., Peters, J. H., et al. Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: Single-institution experience with 263 patients. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:588-L596. [discussion 596-588].
37. Yusuf, T. E., Harewood, G. C., Clain, J. E., et al. Clinical implications of the extent of invasion of T3 esophageal cancer by endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:1880–1885.
38. Luketich, J. D., Alvelo-Rivera, M., Buenaventura, P. O., et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003; 238:486–494. [discussion 494-485].
39. Suzuki, Y., Urashima, M., Ishibashi, Y., et al. Hand-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery (HALTS) in radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:1166–1174.

40. Moghissi, K., Dixon, K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: A surgical view of its indications based on 14 years experience. *Technol Cancer Res Treat*. 2003; 2:319–326.
41. Bona, D., Laface, L., Bonavina, L., et al. Covered nitinol stents for the treatment of esophageal strictures and leaks. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:2260–2264.

CAPÍTULO 44

Hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofágico

Rebecca P. Petersen, Carlos A. Pellegrini and Brant K. Oelschlager

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO
HÉRNIAS PARAESOFÁGICAS
RESUMO

O papel do tratamento cirúrgico para o refluxo gastroesofágico e hérnias de hiato mudou drasticamente durante a década de 1990. Outrora um procedimento relativamente incomum, muitas operações antirrefluxo e reparos de hérnia hiatal (principalmente para as hérnias paraesofágicas) são realizadas atualmente em muitos centros ao redor do mundo. A popularização da intervenção cirúrgica minimamente invasiva foi a força motriz responsável pelo aumento das indicações para tratamento cirúrgico dessa doença. Embora as técnicas da operação antirrefluxo não tenham mudado, a abordagem para a operação tornou-se mais aceitável para o paciente e o médico por causa de pequenas incisões, permanência hospitalar relativamente curta e ausência de dor associada ao perioperatório quando comparada com as técnicas abertas. Assim, o cirurgião deve estar familiarizado com todos os aspectos de avaliação e tratamento de ambas as entidades porque ele é responsável por um resultado bem-sucedido.

Doença do refluxo gastroesofágico

Fisiopatologia

O esfíncter esofágico inferior (EEI) tem o papel primário de impedir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. O esfíncter não é uma estrutura anatômica distinta, mas é uma entidade fisiológica única, localizada logo acima da junção gastroesofágica (JGE). Ele é claramente identificado como uma zona de alta pressão durante a avaliação manométrica quando o dispositivo sensor passa do estômago para o esôfago.

Vários fatores contribuem para a geração dessa zona de alta pressão. O primeiro é a musculatura intrínseca do esôfago distal. Essas fibras musculares diferem daquelas em outras áreas do esôfago pelo estado de contração tônica em que se encontram. Elas normalmente relaxam com o início de uma deglutição e logo após retornam ao estado de contração tônica. O segundo fator que contribui para a pressão do EEI são as fibras musculares oblíquas (em gravata) da cárdia. Essas fibras estão na mesma profundidade anatômica das fibras musculares circulares do esôfago, embora orientadas numa direção diferente. Elas têm um curso diagonal entre a junção cardiotuberositária e a pequena curvatura (Fig. 44-1). Essas fibras são responsáveis por um percentual significativo da zona de alta pressão no esôfago inferior. O terceiro fator contribuinte para a manutenção da zona de alta pressão no esôfago distal é o diafragma. Ao passar do tórax para o abdome, o esôfago é circundado pelos pilares do diafragma. Durante a inspiração, o diâmetro anteroposterior da abertura crural é estreitado, comprimindo o esôfago e aumentando a medida da pressão no EEI. Esse conceito é particularmente importante durante a interpretação dos traçados manométricos do esôfago. Por convenção, a pressão do EEI deve ser aferida no meio ou no final da expiração, fornecendo uma medida de pressão confiável e reprodutível. O último componente da pressão gerada na zona de alta pressão do esôfago distal é a pressão transmitida pela cavidade abdominal. O compartimento abdominal tem uma pressão relativamente superior à cavidade torácica. A junção gastroesofágica, que é firmemente ancorada à cavidade abdominal, será exposta a uma pressão transmural maior do que se estivesse situada no mediastino posterior.

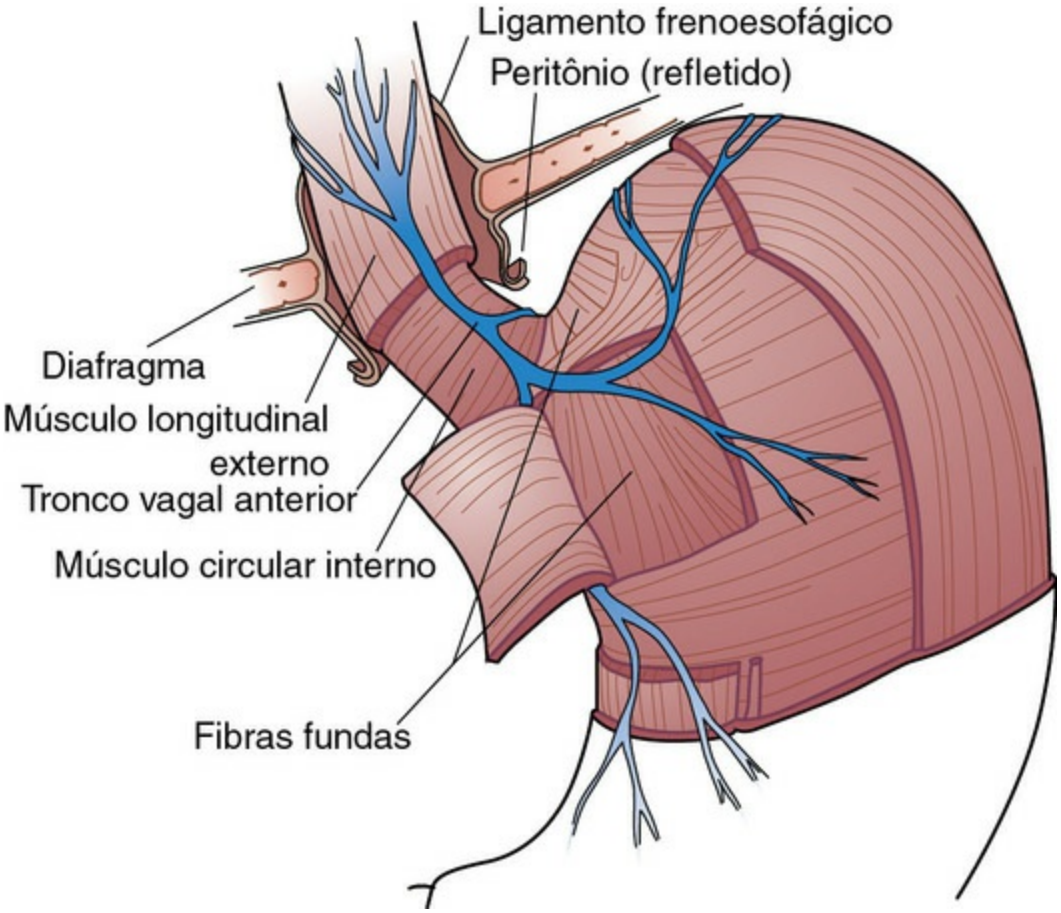


FIGURA 44-1 Diagrama esquemático das camadas musculares da região esofagogástrica. Músculo intrínseco do esôfago, diafragma e fibras de tipoia contribuem para a pressão do EEI. Fibras musculares circulares do esôfago estão na mesma profundidade que as fibras de tipoia da cárdia.

O refluxo gastroesofágico pode ocorrer quando a pressão da zona de alta pressão no esôfago distal é muito baixa para prevenir que os conteúdos gástricos entrem no esôfago ou quando um esfíncter com pressão normal apresenta relaxamento espontâneo, não associado a uma onda peristáltica do corpo do esôfago.[1] Outras alterações da zona de alta pressão, como encurtamento, que ocorre como parte do deslocamento cefálico ou como distensão gástrica de alimentos ou ar, podem também eliminar a barreira e resultar em refluxo. Em virtude de mesmo pequenas alterações na zona de alta pressão comprometerem a sua eficácia, episódios de refluxo ocorrem em pessoas normais. A distinção entre a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e refluxo gastroesofágico é sutil e importante e requer conhecimento dos sintomas associados, lesão da mucosa do esôfago, quantidade total de exposição ao ácido e outros fatores.

A DRGE está associada, com frequência, a uma hérnia de hiato. Embora qualquer tipo de hérnia hiatal possa dar origem a uma incompetência da cárdia, o mais comum é a hérnia tipo I (Fig. 44-2 *A*), também chamada de uma hérnia hiatal por deslizamento. Uma hérnia tipo I ocorre quando a junção gastroesofágica não é mantida na cavidade abdominal pela membrana frenoesofágica. Assim, a cárdia migra para trás entre o mediastino posterior e a cavidade peritoneal. A membrana frenoesofágica é uma continuação da fáscia endoabdominal que se ancora ao esôfago na região hiatal. Ela se situa imediatamente acima da reflexão peritoneal no hiato e continua pelo mediastino (Fig. 44-3). A presença de uma pequena hérnia hiatal por deslizamento não implica necessariamente uma incompetência da cárdia, mas, quanto maior seu tamanho, maior o risco de refluxo gastroesofágico anormal.

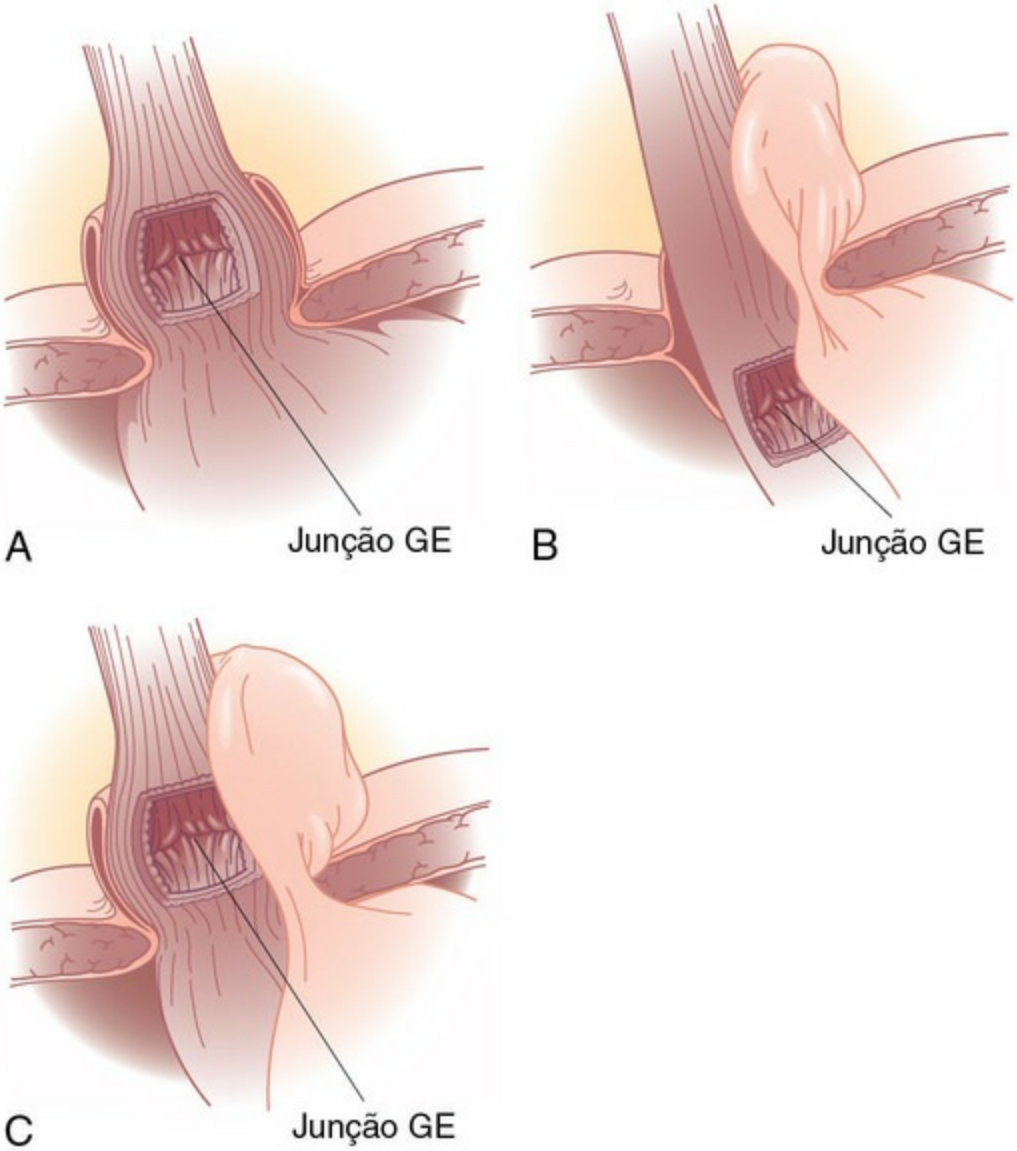


FIGURA 44-2 Os três tipos de hérnia hiatal. **A,** O tipo I é também chamado de *hérnia por deslizamento*. **B,** O tipo II é conhecido como uma *hérnia de rolamento*. **C,** O tipo III é referido como uma *hérnia mista*. *GE*, Gastroesofágico.

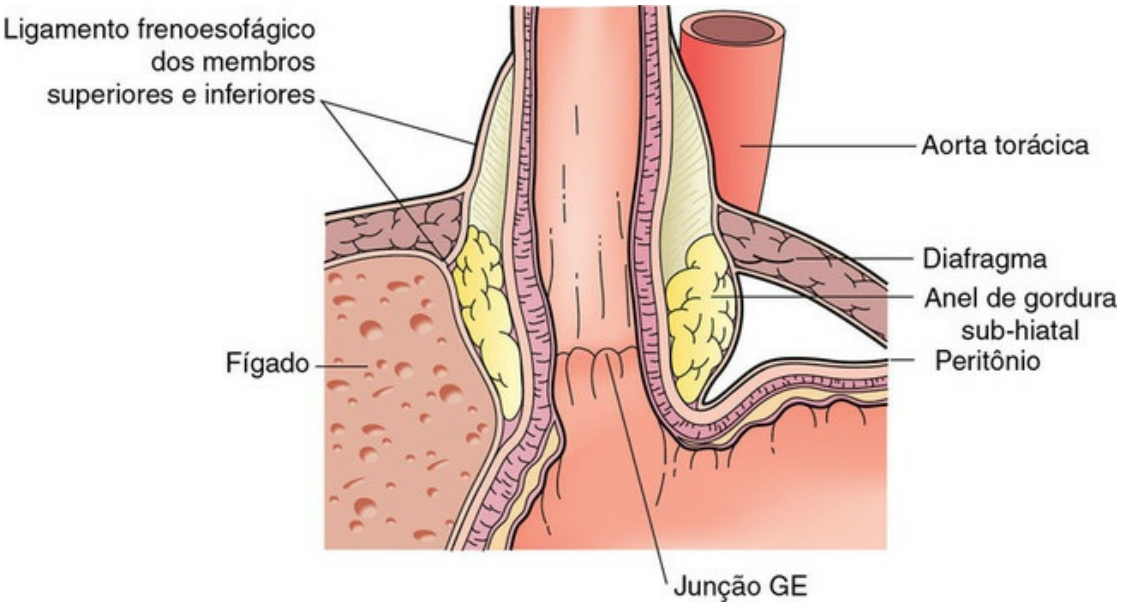


FIGURA 44-3 Secção da JGE demonstra a relação do peritônio com a membrana frenoesofágica. A membrana frenoesofágica continua como uma estrutura separada para o mediastino posterior. O peritônio parietal continua como o peritônio visceral quando ele reflete sobre o estômago.

Segundo sua anatomia, as hérnias de hiato são classificadas em três tipos (I a III). As hérnias de hiato tipos II e III são frequentemente denominadas *hérnias paraesofágicas*, embora possam estar associadas à DRGE. Além disso, são as hérnias maiores e mais difíceis de serem tratadas, podendo estar associadas a sintomas obstrutivos agudos ou crônicos. Uma hérnia tipo II (Fig. 44-2 *B*), também conhecida como hérnia por rolamento ou paraesofágica, ocorre quando a junção gastroesofágica encontra-se ancorada no abdome, mas o defeito hiatal, geralmente grande, fornece espaço para as vísceras migrarem para dentro do mediastino. A pressão relativamente negativa dentro do tórax facilita a migração visceral. Geralmente, é o fundo do estômago que migra para o mediastino; entretanto, o cólon e o baço podem ser ocasionalmente identificados. Isso é discutido detalhadamente mais adiante neste capítulo ("Hérnias Paraesofágicas"). A hérnia tipo III (Fig. 44-2 *C*) é uma combinação das duas hérnias, em que junção gastroesofágica e a tuberositária (ou outra víscera) estão livres para movimentar-se para o interior do mediastino.

A presença de uma hérnia de hiato não é necessária nem suficiente para fechar o diagnóstico de DRGE, e o achado de uma hérnia não constitui uma indicação para correção cirúrgica. As implicações teóricas da presença de uma hérnia de hiato tipos I e III são que a cárdia e o esôfago distal têm o potencial de serem expostos à pressão negativa da cavidade torácica. Isso poderia reduzir a pressão do EEI, permitindo que o refluxo ocorra mais facilmente. Muitos pacientes com hérnia de hiato não têm sintomas e não requerem tratamento.

Quadro Clínico

A apresentação clínica mais comum dos pacientes com DRGE inclui uma história longa de dor do tipo queimação retroesternal (pirose) e uma história mais recente de regurgitação. Azia, quando típica, é um sintoma confiável. A azia é restrita às áreas epigástricas e retroesternal. Ela é identificada como uma sensação de ardência ou cáustica. Ela não se irradia para as costas e não é caracteristicamente descrita como uma sensação de pressão. É recomendável solicitar ao paciente para descrever em detalhes o tipo de sensação que ele vem apresentando. Às vezes, os sintomas descritos poderão ser mais característicos de doença ulcerosa péptica, colelitíase ou doença arterial coronariana.

A presença de regurgitação indica progressão da doença. Alguns pacientes serão incapazes de se inclinar sem experimentar um episódio desconfortável. Deve-se fazer uma distinção entre a regurgitação de alimentos digeridos e de não digeridos. Alimentos não digeridos no conteúdo regurgitado são indicativos de um outro processo patológico, como um divertículo esofágico ou acalasia.

Além de azia e regurgitação, alguns pacientes sofrem de disfagia. Com maior frequência, a disfagia representa uma obstrução mecânica, sendo mais pronunciada na ingestão de sólidos do que na de líquidos.

Se a disfagia para sólidos e líquidos ocorre em um mesmo momento e com a mesma intensidade, deve-se suspeitar de um distúrbio neuromuscular. Quando um paciente apresenta disfagia, a estenose péptica do esôfago distal é provavelmente a causa. No entanto, tumor, divertículos e distúrbios motores precisam ser excluídos porque essa determinação afetará a abordagem cirúrgica.

Outros sintomas poderão estar presentes em pacientes com refluxo gastroesofágico. A maioria é proveniente do trato gastrointestinal; entretanto, muitos pacientes terão sintomas relacionados ao trato respiratório, também chamado de sintomas extraesofágicos. A frequência dos sintomas em mais de 1.000 pacientes estudados no laboratório de função gastrointestinal da Universidade de Washington é mostrada na Tabela 44-1. Embora muitos pacientes com sintomas gastrointestinais também se queixem de sintomas extraesofágicos, é menos comum que um paciente se apresente apenas com sintomas respiratórios. Esse tema é discutido em detalhes no final desta seção.[2]

Tabela 44-1

Prevalência de Sintomas na Doença do Refluxo Gastroesofágico*

SINTOMA	PREDOMINÂNCIA (%)
Azia	80
Regurgitação	54
Dor abdominal	29
Tosse	27
Disfagia para sólidos	23
Rouquidão	21
Eructação	15
Plenitude	15
Aspiração	14
Sibilo	7
Distensão abdominal	4

*Em mais de 1.000 pacientes avaliados. Os sintomas relatados ocorreram mais frequentemente do que uma vez por semana.

Exame Físico

O exame físico dos pacientes com DRGE raramente contribui para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com doença avançada, várias observações podem ajudar na identificação da origem de seu desconforto. Um paciente que constantemente bebe água durante a entrevista está facilitando o esvaziamento esofágico, o que pode ser indicativo de refluxo contínuo ou obstrução distal. Outros pacientes com doença avançada ficarão sentados inclinando-se para a frente e permanecerão durante a entrevista com seus pulmões inflados próximo à capacidade vital. Essa é uma tentativa de manter o diafragma retificado, o diâmetro anteroposterior do hiato esofágico, estreitado, e, dessa forma, a pressão do EEI, elevada. Pacientes com refluxo proximal importante e com regurgitação de conteúdo gástrico para a cavidade oral podem ter erosão da sua dentição (revelando dentes amarelados pela perda da dentina), mucosa orofaríngea inflamada ou sinais de sinusite crônica.

O exame físico pode ser útil na determinação de outras doenças. A presença de linfonodos supraclaviculares anormais em um paciente com queimação e disfagia pode sugerir câncer esofágico ou gástrico. Se a dor retroesternal do paciente puder ser induzida com palpação, é provável, então, uma causa somática. Excluídas essas apresentações extremas, o exame físico geralmente pouco contribui para a confirmação ou exclusão do refluxo gastroesofágico como causa dos sintomas.

Avaliação Pré-operatória

A rotina pré-operatória de um paciente candidato ao tratamento cirúrgico ajudará a confirmar o diagnóstico, a excluir outras entidades mórbidas e a direcionar a intervenção operatória.

Endoscopia

A endoscopia é um passo essencial para os pacientes com DRGE que estão sendo considerados para intervenção cirúrgica. Esse estudo tem valor na sua habilidade para excluir outras doenças, especialmente tumores, e em documentar a presença de lesão péptica no esôfago. O grau de lesão pode ser medido usando-se um escore como o de Savary-Miller (o grau 1 indica eritema; 2, ulceração linear; 3, ulcerações convergentes, e 4, estenose). O extremo de lesão da mucosa é o esôfago de Barrett. Amostras de biópsias têm sido usadas para confirmar o desenvolvimento de metástases e excluir disfagia.

O endoscópio tem sido empregado para graduar a chamada válvula em aba.[3] Isso é interpretado numa visão retrofletida da junção gastroesofágica. A válvula é graduada de 1 a 4, sendo o grau 4 uma junção completamente patulosa ("patente"), com o lúmen esofágico totalmente visível a partir do corpo do estômago.

Manometria

Um número importante de informações sobre a função do corpo esofágico e do EEI pode ser obtido através da manometria esofágica estática. Este teste permitirá ao cirurgião excluir distúrbios primários de motilidade como acalasia, que podem simular os sintomas de refluxo, e em pacientes com DRGE, possibilitará que o cirurgião planeje o melhor procedimento cirúrgico, fornecendo dados sobre a capacidade do esôfago para limpar-se do alimento ingerido. O cateter de manometria é um tubo flexível com dispositivos sensíveis à pressão (preenchidos por água ou em estado sólido) organizados em intervalos de 5 cm (Fig. 44-4). O esfíncter esofágico superior (EES) é notoriamente difícil de ser analisado, pois ele migra de posição durante a fase cervical da deglutição. Felizmente, as características do EES são raramente relevantes para a prática clínica. As informações pertinentes a serem obtidas com os traçados manométricos se referem à função do EEI e do corpo esofágico.

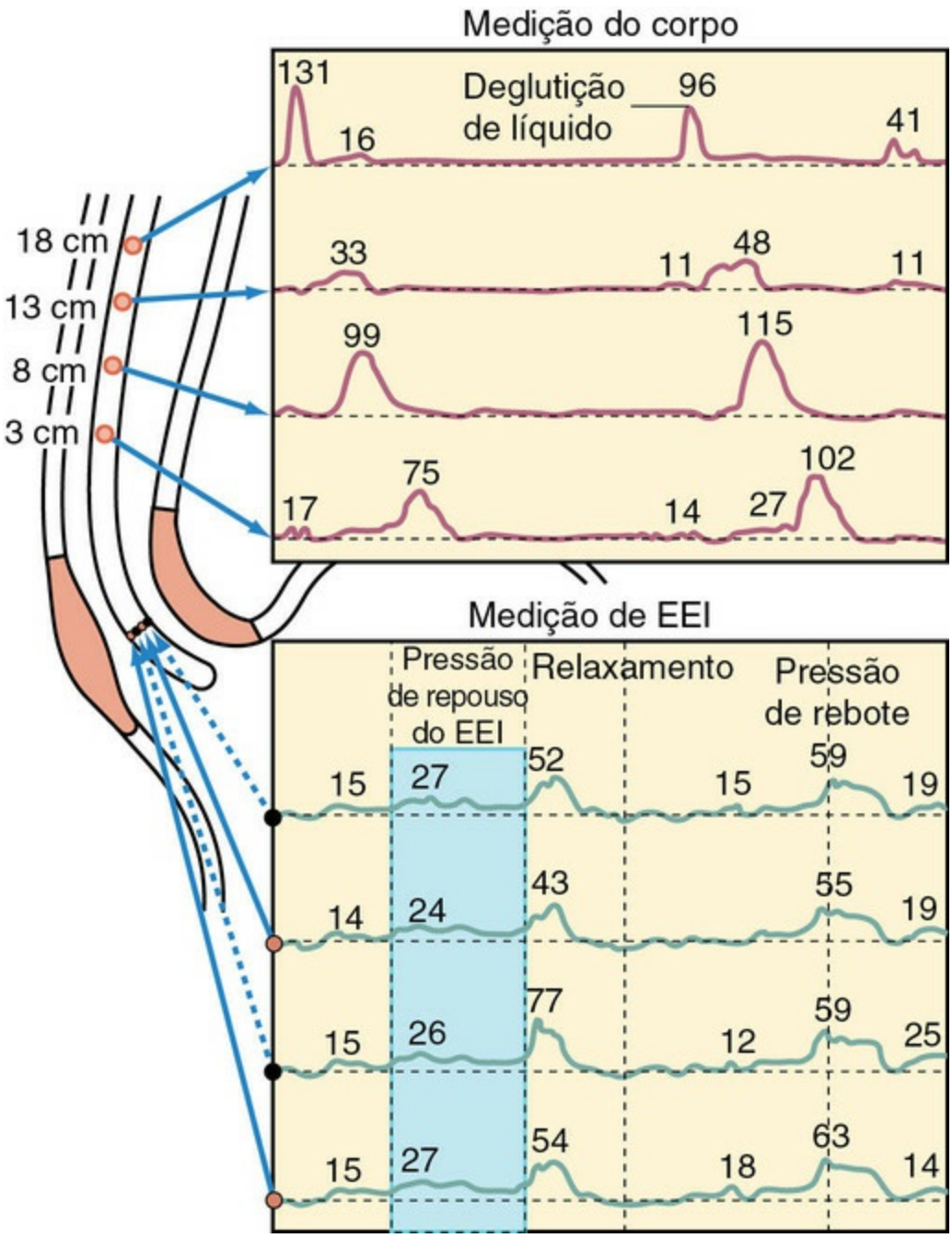


FIGURA 44-4 Traçados representativos do corpo do esôfago e o EEI mostram a posição relativa dos canais sensores de pressão durante o estudo. Peristalse é vista após a deglutição de líquido no corpo, enquanto o EEI é visto relaxando-se aos níveis basais gástricos durante o mesmo intervalo de tempo.

O EEI é analisado para a pressão média de repouso. Isso pode ser determinado de duas maneiras, uma retirada e uma rápida retirada da posição. A maioria dos laboratórios relata os valores gravados a partir da posição de remoção. Nesse método, as pressões são medidas enquanto o cateter está estagnado com as entradas radiais na zona de alta pressão do EEI. As medidas de retirada rápida são obtidas enquanto o cateter está sendo puxado através da zona de alta pressão numa velocidade de 1 cm por segundo. Essas últimas medidas são geralmente superiores às da passagem estática, devido aos artefatos causados pelo movimento do cateter. Pressões normais para retirada da posição na faixa EEI de 12 a 30 mmHg. O esfíncter deve relaxar até a pressão basal do estômago durante vários segundos, quando a deglutição é iniciada. Outras informações a serem obtidas do EEI são o comprimento total, o comprimento intra-abdominal e a distância do esfíncter em relação às narinas. Quanto mais longa a zona de alta pressão e

quanto maior o componente intra-abdominal, maior é a barreira ao refluxo dos conteúdos gástricos.

O corpo esofágico é aferido para determinar a efetividade da peristalse. Com os quatro canais posicionados em 3, 8, 13 e 18 cm acima do EEI, é fornecida uma série de alíquotas de 5 mL de água para ser deglutida (no mínimo 10). A atividade peristáltica é reportada como a porcentagem de deglutições iniciadas que são transmitidas a cada canal com sucesso. Normalmente, um paciente deve ter acima de 80% de peristalse. A segunda característica de importância clínica é a amplitude da onda peristáltica. A amplitude é simplesmente a média das pressões geradas no esôfago distal durante as ondas peristálticas transmitidas de forma efetiva. A motilidade esofágica ineficaz é definida como menos de 70% de peristalse ou amplitudes menores que 30 mmHg e é frequentemente associada com DRGE importante.

Manometria de alta resolução agora está sendo usada para caracterizar a função esofágica mais precisamente, em comparação com manometria padrão. A vantagem específica da manometria de alta resolução é que ela possibilita o registro contínuo eficaz da atividade motora ao longo de toda a extensão do esôfago e produz um quadro mais completo e detalhado da motilidade esofágica. Uma trama de contorno-cor com o tempo como o eixo x e a extensão do esôfago como o eixo y é produzida pelo dispositivo de gravação. A pressão é representada por uma escala de cores (Fig. 44-5). Este método também fornece uma análise mais detalhada do EEI e é menos provável que mostre uma diminuição na pressão de EEI com a deglutição, às vezes referida como *pseudorrelaxamento*.

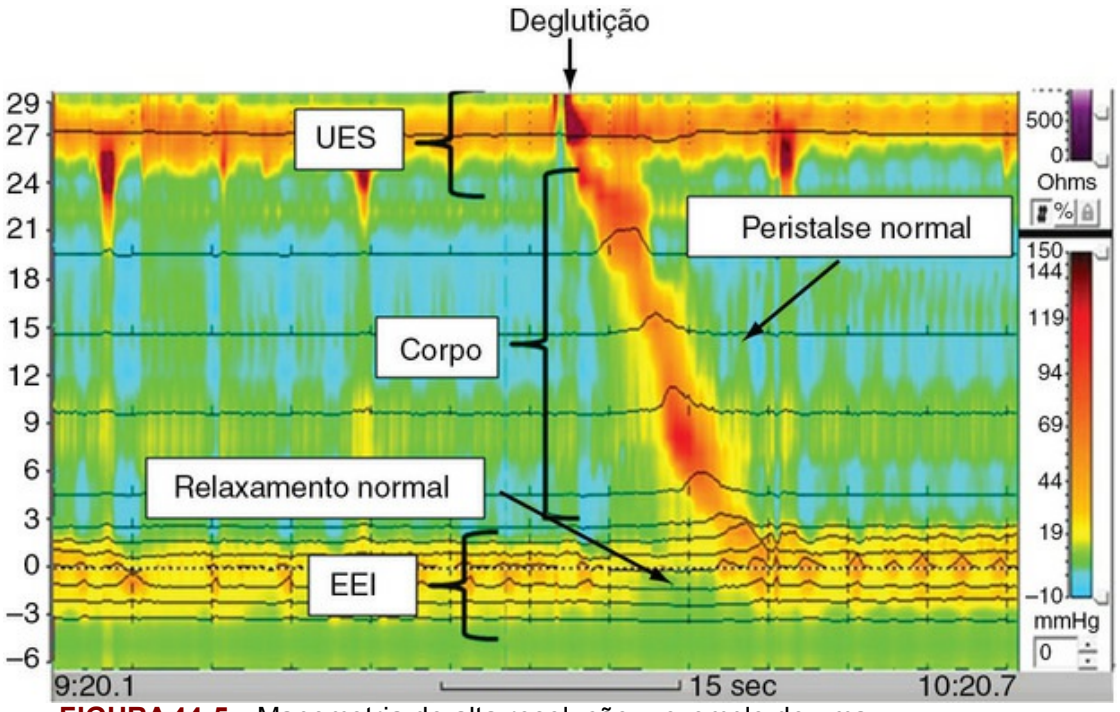


FIGURA 44-5 Manometria de alta resolução – exemplo de uma deglutição normal. Observa-se peristalse normal após a deglutição de líquido no corpo, enquanto o EEI relaxa durante o mesmo intervalo de tempo.

Monitoração do pH

O padrão-ouro para diagnóstico e quantificação do refluxo ácido é a pHmetria de 24 horas. Esse estudo é realizado colocando-se um cateter fino contendo um ou mais eletrodos sólidos no esôfago. Os eletrodos são espaçados entre si em 5 a 10 cm e são capazes de captar flutuações no pH entre 2 e 7. Os eletrodos são conectados a um gravador de dados que o paciente veste durante o período de observação. Há um relógio digital inserido no gravador. Quando o paciente tem um evento (p. ex., queimação, dor torácica, eructação), ele deve marcar o evento em um diário, anotando o horário no gravador (Fig. 44-6).

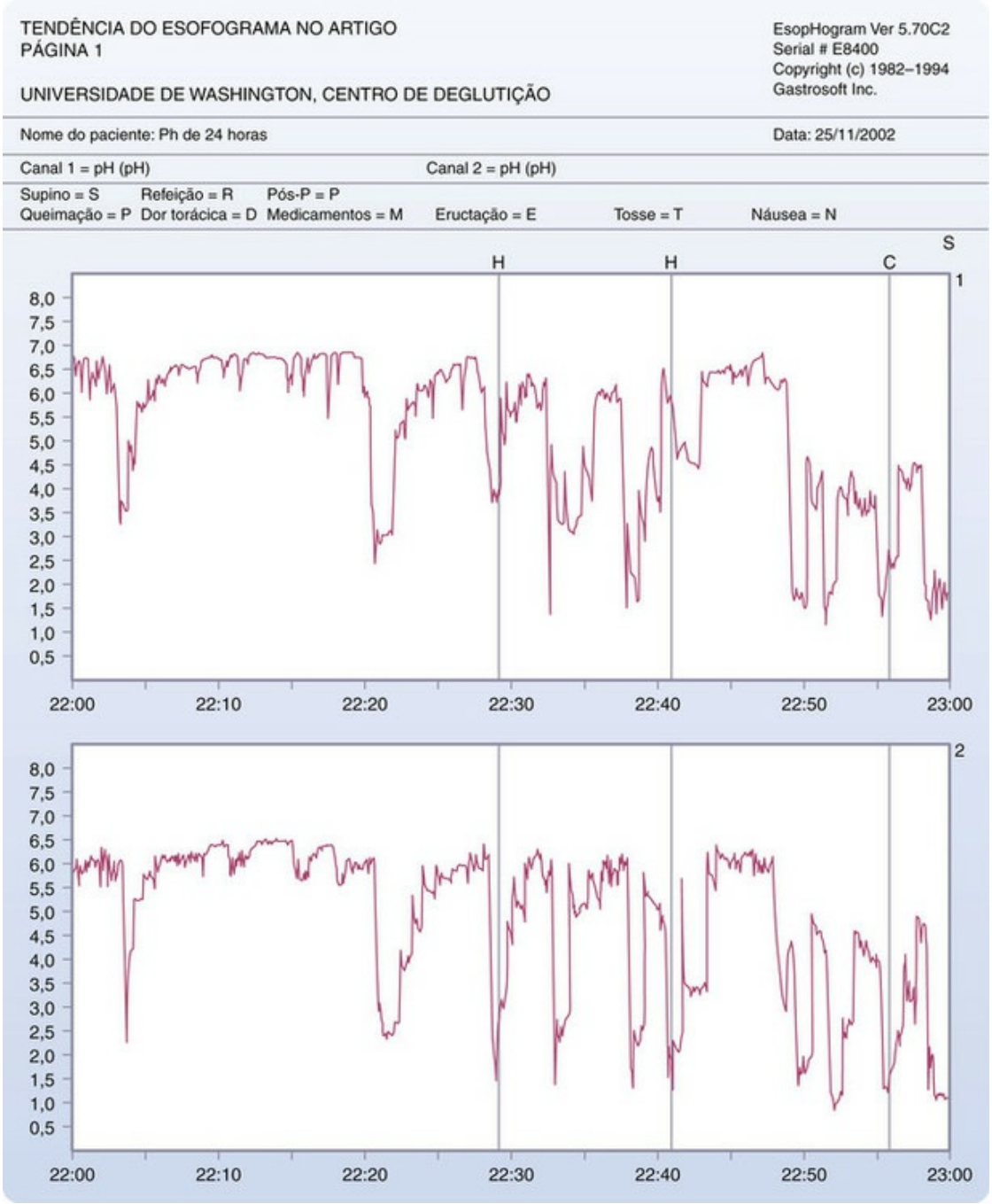


FIGURA 44-6 Traçado comprimido de um estudo de pH de 24 horas. O tempo é marcado no eixo x e o pH é marcado no eixo y. Eventos de sintomas são marcados na parte superior da investigação. (Cortesia de University of Washington Swallowing Center, Seattle.)

Uma grande quantidade de informações pode ser adquirida a partir do estudo – total número de episódios de refluxo (pH < 4), o episódio de refluxo, número de episódios que duram mais de 5 minutos, grau de refluxo na posição ereta e grau de refluxo na posição supina. Um escore geral é obtido usando-se uma fórmula que assinala um peso para cada item, de acordo com sua capacidade de causar lesão esofágica. Esse valor, conhecido como escore de DeMeester, deve ser inferior a 14,7. Uma maneira mais simples para determinar se está ocorrendo um refluxo anormal é estimar o percentual total de tempo em que o pH está abaixo de 4 nos canais proximais e distais. Isso é calculado dividindo-se quanto o pH era inferior a 4 pela duração total do estudo e multiplicando por 100. No esôfago proximal (15 cm acima do EEI), a exposição ácida normalmente ocorre menos de 1% do tempo; no esôfago distal (5 cm acima do EEI), normalmente ocorre menos de 4% do tempo.

O diário de sintomas do paciente deve ser correlacionado com os episódios de refluxo. A correlação entre a queimação retroesternal ou dor torácica com uma queda do pH tem valor clínico significativo porque ajuda a confirmar uma relação de causa e efeito. Ao interpretar esses estudos, deve-se lembrar que os pacientes frequentemente não mantêm suas atividades normais e padrões alimentares quando têm o cateter no lugar. Dessa maneira, seus sintomas podem não ser tão prevalentes durante o período de estudo. Se há correlação dos sintomas com baixas medidas de pH, a suspeita de doença induzida por refluxo pode ser confirmada, mesmo se a exposição total ao ácido é normal.

O teste de pH de impedância agora sendo está realizado em centros especializados; isto possibilita uma caracterização adicional do refluxo como sendo ácido ou não ácido. Monitoração da impedância detecta eventos de refluxo com base na alteração na resistência ao fluxo de uma corrente elétrica entre os eletrodos, independentemente de se o refluxo é gás, líquido ou misto. A impedância intraluminal aumenta com o ar e diminui com um bolo de líquidos. Em comparação com a monitoração do pH padrão, o teste de pH de impedância pode distinguir entre um evento de refluxo verdadeiro e a ingestão de uma bebida ácida por caracterizar o movimento retrógrado, em oposição ao anterógrado (deglutição normal) ao longo do esôfago. Além disso, outra vantagem é a capacidade do teste de pH de impedância para determinar a extensão proximal do refluxo, que pode ser particularmente útil para pacientes com sintomas extraesofágicos como tosse, rouquidão, sibilos ou aspiração. Uma desvantagem, no entanto, é que o *software* analítico automatizado tende a superestimar o número de episódios de refluxo, tornando-se obrigatório que todos os estudos sejam pessoalmente revisados e editados manualmente, o que pode ser demorado. Vários estudos revelaram que 30% a 40% dos pacientes com sintomas persistentes, apesar da terapia com inibidor da bomba de prótons (IBP) máxima com exposição ácida normal distal, conforme avaliado por monitoração do pH padrão, têm eventos de refluxo não ácidos, com uma correlação de sintoma alta.[4,5] Estas queixas persistentes tendem a ser regurgitação, dor torácica, tosse e, menos frequentemente, azia. Atualmente, ainda não está claro como o teste de pH de impedância deve ser implementado no tratamento da DRGE. Até que mais pesquisas tenham sido realizadas, ele somente deve ser realizado em centros esofágicos especializados e em pacientes selecionados. Ele tende a ter o maior rendimento em pacientes com sintomas atípicos de DRGE ou em pacientes com sintomas pulmonares que parecem estar relacionados com ou agravados por eventos de refluxo esofágico proximal.[6]

Esofagografia

O esofagograma fornece informações valiosas na avaliação de pacientes com sintomas de DRGE quando uma operação é contemplada ou quando os sintomas não respondem ao tratamento como o esperado. Com frequência, será demonstrado refluxo importante durante o exame. Embora o refluxo possa ser induzido em pacientes que não têm a doença, a ocorrência de refluxo espontâneo dá suporte ao diagnóstico de refluxo gastroesofágico anormal. O valor real do estudo é o de determinar a anatomia externa do esôfago e do estômago proximal. A presença e o tamanho de uma hérnia hiatal podem ser caracterizados (Fig. 44-7). Mesmo que isso não confirme nem exclua a presença da doença, é extremamente benéfico no planejamento da operação. Uma junção gastroesofágica mediastinal não redutível para a cavidade peritoneal durante o estudo é um achado que prediz uma operação mais difícil e que pode requerer um procedimento para alongamento do esôfago. As estenoses pépticas do esôfago também podem ser encontradas em um estudo contrastado. A presença de uma estenose vai alterar a interpretação de um estudo de pH de 24 horas, principalmente se ela é estreita o suficiente para impedir o refluxo. Outras anormalidades anatômicas, como divertículos, tumores e hérnias paraesofágicas inesperadas, podem ser detectadas durante o esofagograma. Os esofagogramas estão sendo substituídos por exames de TC, que, quando reconstruídos, fornecem todas as informações do esofagograma, mas têm a vantagem de fornecer informações sobre os outros órgãos adjacentes.

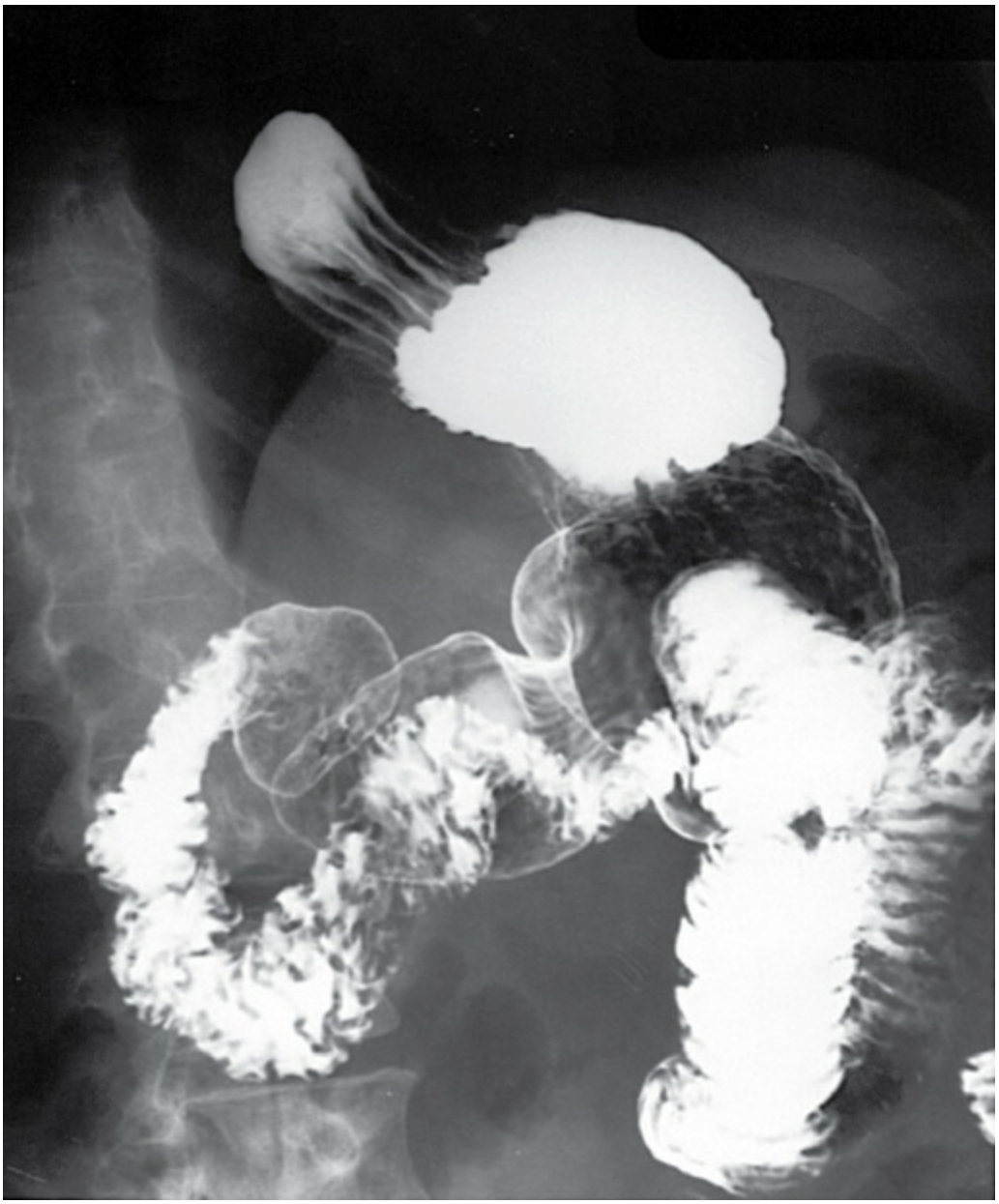


FIGURA 44-7 Estudo de material de contraste gastrointestinal superior mostra uma hérnia hiatal grande com as pregas rugosas do estômago claramente utrapassando a sombra do hemidiafragma esquerdo.

Outros Testes

Em circunstâncias específicas, outros testes diagnósticos podem ser valiosos. Ocasionalmente, um paciente não será apto a tolerar uma entubação nasoesofágica. Um estudo cintilográfico para avaliar o esvaziamento e refluxo esofágicos pode fornecer evidências de distúrbio de motilidade e de refluxo gastroesofágico.[7] A distensão gástrica resultante do esvaziamento retardado também pode ser diagnosticada com um estudo cintilográfico. Ainda que essa condição possa contribuir para o refluxo, não está claro quando um procedimento para esvaziamento gástrico (piloroplastia) deve ser adicionado a um procedimento antirrefluxo em um paciente com esvaziamento gástrico lento.

Alguns pacientes têm sintomas laríngeos do refluxo gastroesofágico. Laringoscopia e exames estroboscópicos ajudarão a obter evidências objetivas de refluxo extraesofágico; achados incluem inflamação da mucosa laríngea, anormalidade na tensão muscular e, em casos graves, estenose subglótica.

Tratamento e Resultado

Tratamento Clínico

Quando um paciente é visto pela primeira vez, não é necessária uma investigação extensa se a história e o exame físico são consistentes com DRGE. Seria prudente investigar anemia crônica nesse paciente e prescrever terapia medicamentosa com supressão de ácido por 6 semanas. A maioria dos autores concorda que uma dose dupla de um IBP é a abordagem inicial no tratamento clínico. Dado desta maneira, o uso de terapia clínica torna-se uma ferramenta diagnóstica. Se os sintomas persistirem após uma tentativa de terapia, uma avaliação mais extensa, como descrito anteriormente, estaria indicada. Os medicamentos disponíveis para tratar o refluxo ácido incluem antiácidos, agentes pró-cinéticos, bloqueadores de histamina 2 (H_2) e IBP. Embora as modificações no modo de vida sejam consideradas essenciais ou adjuvantes ao tratamento medicamentoso, não foi comprovada a eficácia de tais modificações no tratamento da esofagite.[8]

O tratamento farmacológico da DRGE tem sido revolucionado pelo advento dos IBP. Essa classe de medicamentos é uma das substâncias mais amplamente prescritas em todo o mundo, e em 2006 o gasto com estas substâncias foi de aproximadamente US$ 24 bilhões.[9] Essas substâncias agem ligando irreversivelmente a bomba de prótons nas células parietais do estômago, assim efetivamente interrompendo a produção de ácido gástrico. O efeito máximo ocorre após aproximadamente 4 dias de tratamento, e os efeitos persistirão durante o restante da vida da célula parietal. Assim, a supressão ácida irá persistir por 4 a 5 dias após a terapia terminar, de modo que o paciente precisa interromper a terapia por 1 semana antes de ser avaliado com monitoração do pH.

Em comparação com bloqueadores de H_2, os IBP são mais efetivos na cicatrização de ulcerações esofágicas secundárias à exposição ácida.[10] Esses medicamentos são relativamente caros, mas são bem tolerados. Efeitos colaterais podem incluir cefaleia, dor abdominal, flatulência, constipação e diarreia. Recentemente, efeitos colaterais a longo prazo da terapia com IBP ganharam atenção significativa. Vários estudos têm revelado uma associação entre o uso de IBP a longo prazo e aumento do risco de deficiências nutricionais e complicações infecciosas.[9] Os resultados destes estudos, entretanto, precisam ser interpretados com cautela, dado que a maioria era limitada pelo pequeno tamanho da amostra e o desenho retrospectivo. Outros estudos ligaram o uso prolongado de IBP à formação de pólipos gástricos, ocorrendo geralmente com mais de 1 ano de tratamento. A maioria destes pólipos é hiperplásica e não parece ser maligna.

Tratamento Cirúrgico

As indicações para tratamento cirúrgico mudaram desde o advento de IBP. Certamente, pacientes com evidência de lesão esofágica grave (p. ex., úlcera, estenose, mucosa de Barrett) e resolução incompleta dos sintomas ou recaídas durante o tratamento médico são candidatos à cirurgia. Outros pacientes com sintomas de longa duração ou aqueles nos quais os sintomas persistem em tenra idade são inicialmente considerados para operação. Nesses pacientes, a cirurgia é considerada uma alternativa à terapia clínica, em vez de um tratamento de último recurso.

Alguns pacientes não têm absolutamente nenhuma resposta dos seus sintomas com o uso de IBP. Eles precisam ser analisados antes de serem encaminhados para tratamento cirúrgico, em vez de serem considerados como falhas médicas que poderiam se beneficiar da cirurgia. Pelo fato de os IBP serem tão eficazes para diminuir a produção ácida do estômago, o diagnóstico de DRGE nesses pacientes é questionável e deve ser demonstrado com testes objetivos.

Desde a aplicação de técnicas minimamente invasivas para o tratamento da DRGE, o custo da cirurgia tem diminuído. Isso tem alterado como o tratamento cirúrgico é visto. Considerando o custo do uso do IBP e o custo do tratamento cirúrgico com sua taxa de sucesso aceita, o período de tempo necessário para a terapia médica tornar-se mais cara do que a cirurgia é de aproximadamente 8 a 10 anos.[11] Isso pressupõe que o paciente use a menor dose do medicamento. Além disso, para pacientes com expectativa de vida acima de 8 anos e que precisarão de terapia indefinidamente para um esfíncter mecanicamente defeituoso, a intervenção cirúrgica deve ser considerada o tratamento de escolha.

Válvula de 360 Graus (Abordagem pelo Pilar Esquerdo)

Essa técnica aqui descrita é a abordagem pelo pilar esquerdo para uma válvula de 360 graus (fundoplicatura à Nissen), que deve ser o procedimento de escolha para a maioria dos doentes. Essa

abordagem tem a vantagem de fornecer acesso direto e precoce aos vasos gástricos curtos e ao baço. Uma vez vencido esse obstáculo, há pouca chance de lesão esplênica durante o restante do procedimento.

O paciente é colocado em posição de litotomia. O cirurgião posiciona-se entre as pernas do paciente, enquanto o assistente fica do lado esquerdo. Quatro trocartes e o afastador de fígado são colocados para que sejam criados dois triângulos equiláteros compartilhando um ângulo medial comum. O cirurgião opera através dos dois portais mais cefálicos. O assistente opera através dos dois portais caudais mais próximos. O afastador de fígado é colocado imediatamente à esquerda da linha média, na região subxifoide (Fig. 44-8).

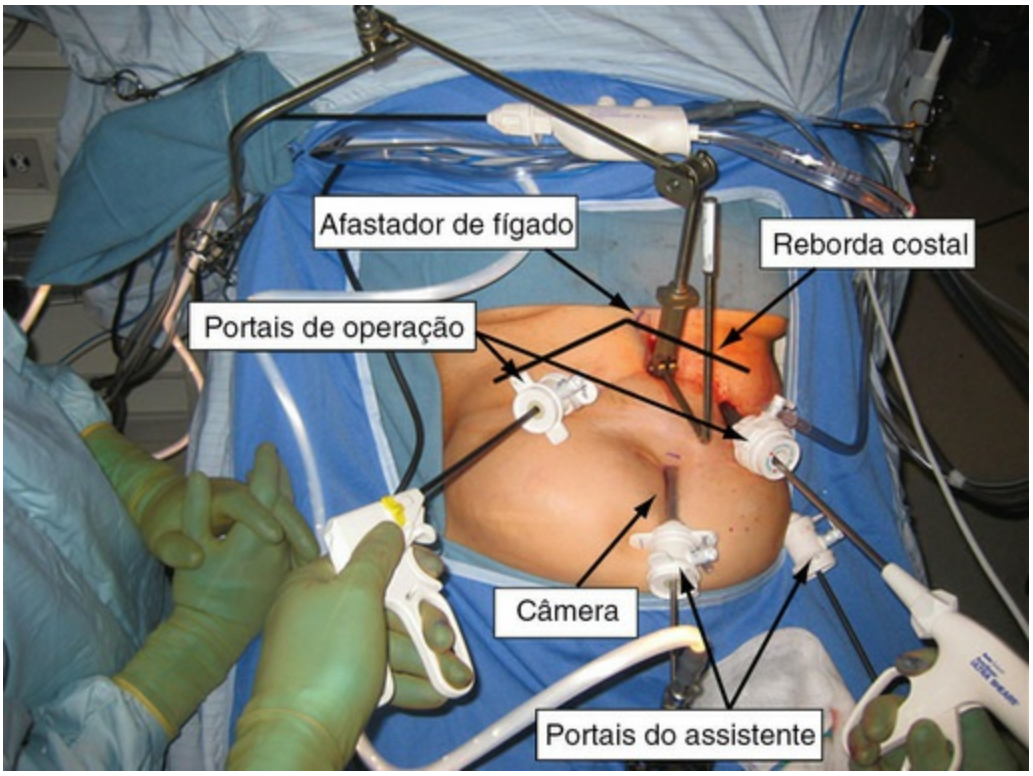


FIGURA 44-8 Colocação de portal para a abordagem laparoscópica do hiato. O cirurgião opera através de dois portais mais cefálicos (mãos direita e esquerda do cirurgião, MDC e MEC) e o assistente opera através de dois portais caudais mais proximais (mão direita do assistente, MDA). *AF*, Afastador de fígado; *S*, videoendoscópio.

Com o assistente afastando primeiro a grande curvatura e depois o omento, o pilar esquerdo e a grande curvatura são dissecados pelo cirurgião. Os vasos gástricos curtos são abordados precocemente para mobilizar o fundo (Fig. 44-9). Com o fundo mobilizado, a membrana frenoesofágica sobre o pilar esquerdo deve ser dissecada até que as fibras crurais sejam identificadas. A extensão completa do pilar esquerdo é mobilizada nessa hora (Fig. 44-10).

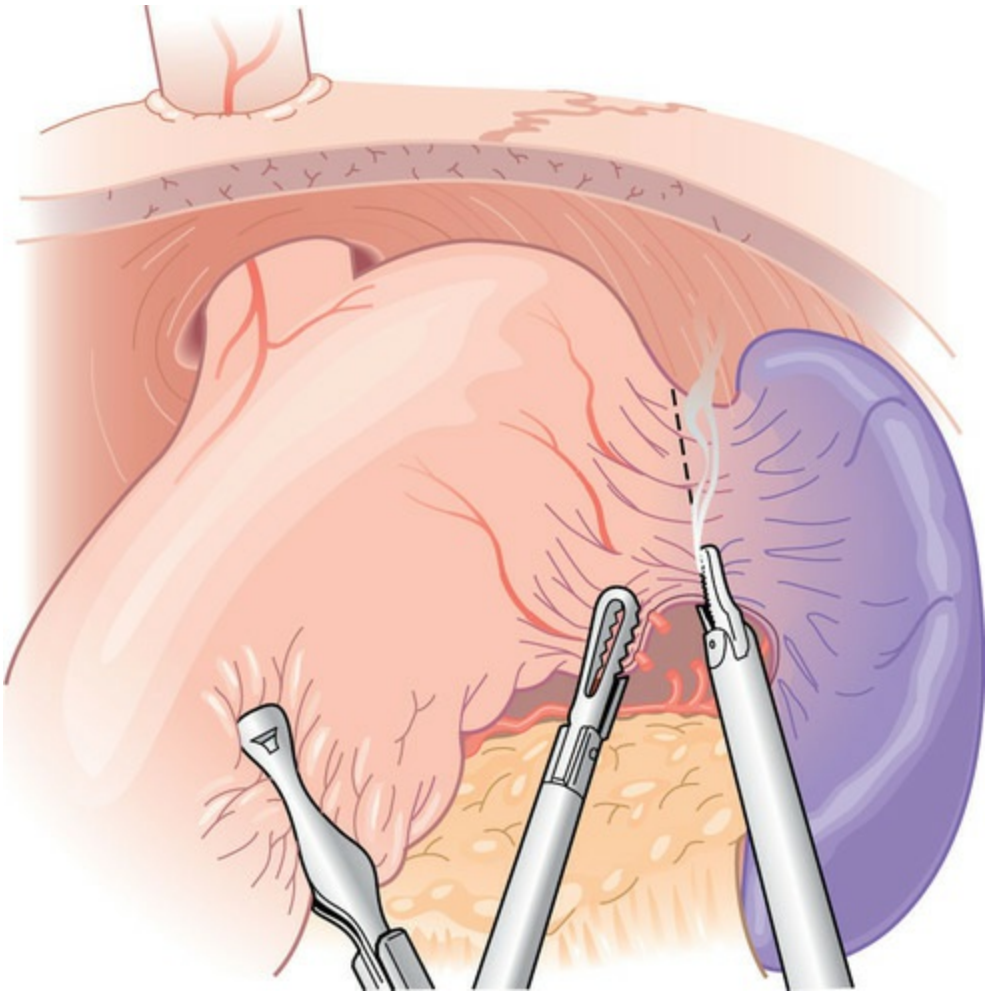


FIGURA 44-9 Abordagem pelo pilar esquerdo mostra a mobilização precoce do fundo do estômago. O baço é visto durante a dissecção, o que ajuda a prevenir a lesão.

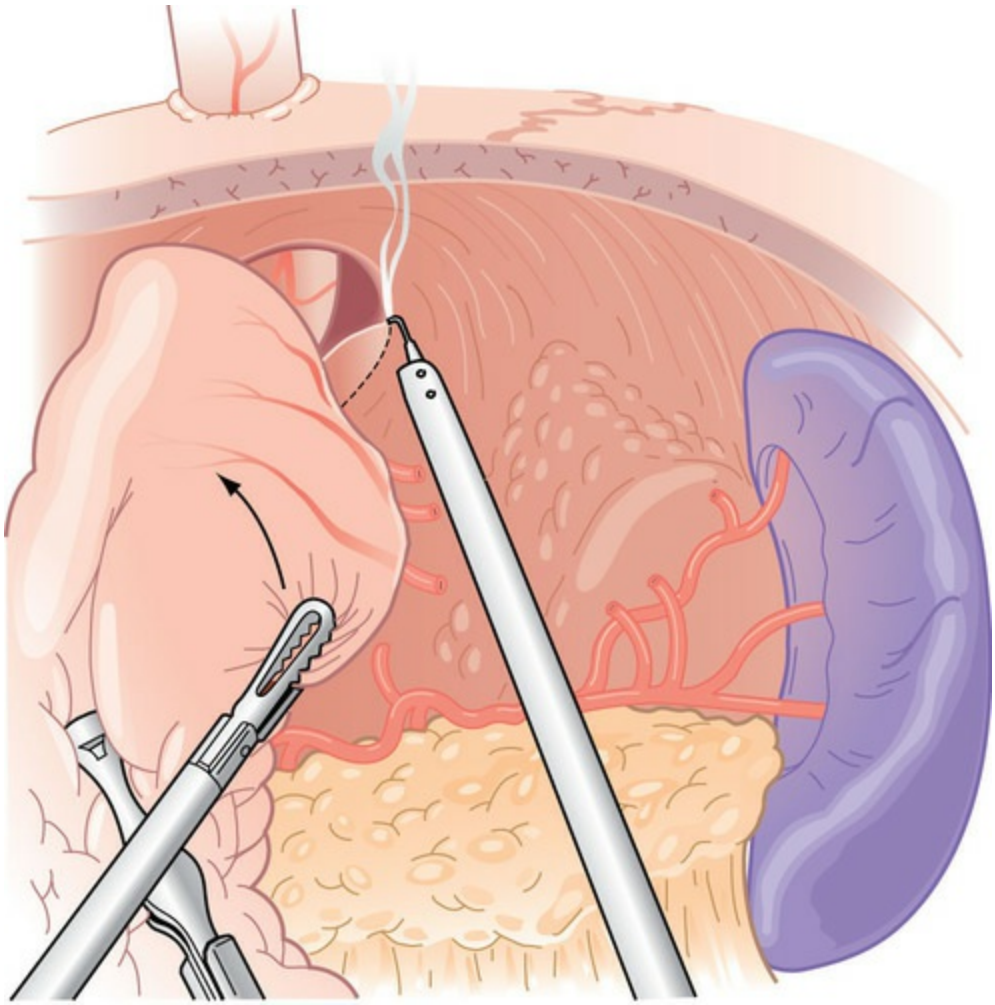


FIGURA 44-10 Após o fundo ser mobilizado, a reflexão peritoneal no hiato e a membrana frenoesofágica são incisadas anteriormente ao pilar esquerdo para evitar lesão do esôfago e vago posterior.

A dissecção do pilar direito é, então, realizada abrindo-se o pequeno omento e mobilizando-o até a membrana frenoesofágica à direita. A dissecção anterior e posterior do pilar direito revelará o pilar esquerdo já dissecado. Deve-se ter cuidado em preservar os vagos anterior e posterior durante essa mobilização (Fig. 44-11). Ambos serão contidos na válvula. Um dreno de Penrose é colocado ao redor do esôfago para facilitar a dissecção mais proximal e ajudar na confecção da válvula.

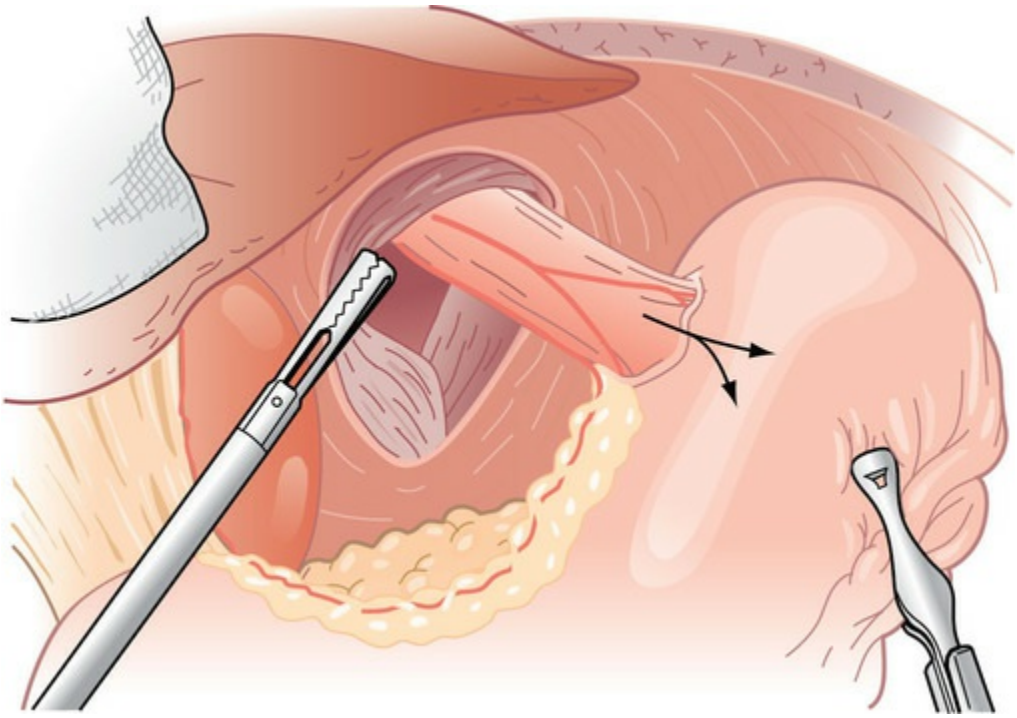


FIGURA 44-11 Semelhante dissecção do pilar direito vai completar a exposição posterior e lateral do hiato. Contanto que a dissecção seja realizada ao longo dos pilares, a probabilidade de lesão às estruturas adjacentes é mínima.

Uma vez que o esôfago esteja mobilizado, os pilares são reaproximados posteriormente com firmes pontos de fio inabsorvível, possibilitando a passagem de uma vela de 52 French com facilidade (Fig. 44-12). A face posterior do fundo gástrico é, então, passada por trás do esôfago, da esquerda para a direita. A válvula é criada numa extensão de 2,5 a 3 cm com três ou quatro pontos ininterruptos de fio permanente. Esse reparo deve também permitir a passagem de uma vela de 52 French com facilidade (Fig. 44-13). Com a vela removida, a válvula é ancorada ao esôfago e ao pilar direito no hiato. Isso ajuda a prevenir herniação e deslizamento. Uma sutura similar é confeccionada à esquerda (veja a Fig. 44-13, destaque). A válvula é ancorada anterior e posteriormente aos pilares com duas suturas adicionais.

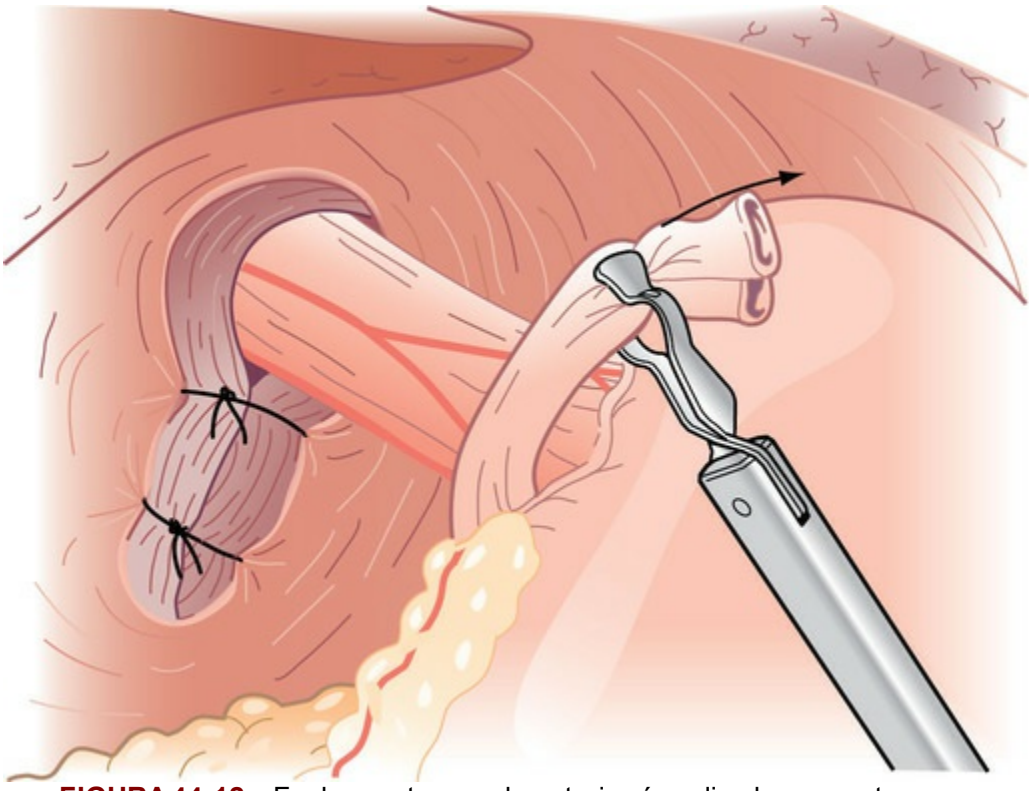


FIGURA 44-12 Fechamento crural posterior é realizado com sutura permanente. Observe como o peritônio e, assim, a membrana frenoesofágica são incorporados ao fechamento. A exposição é facilitada pelo deslocamento do esôfago para a esquerda e anteriormente.

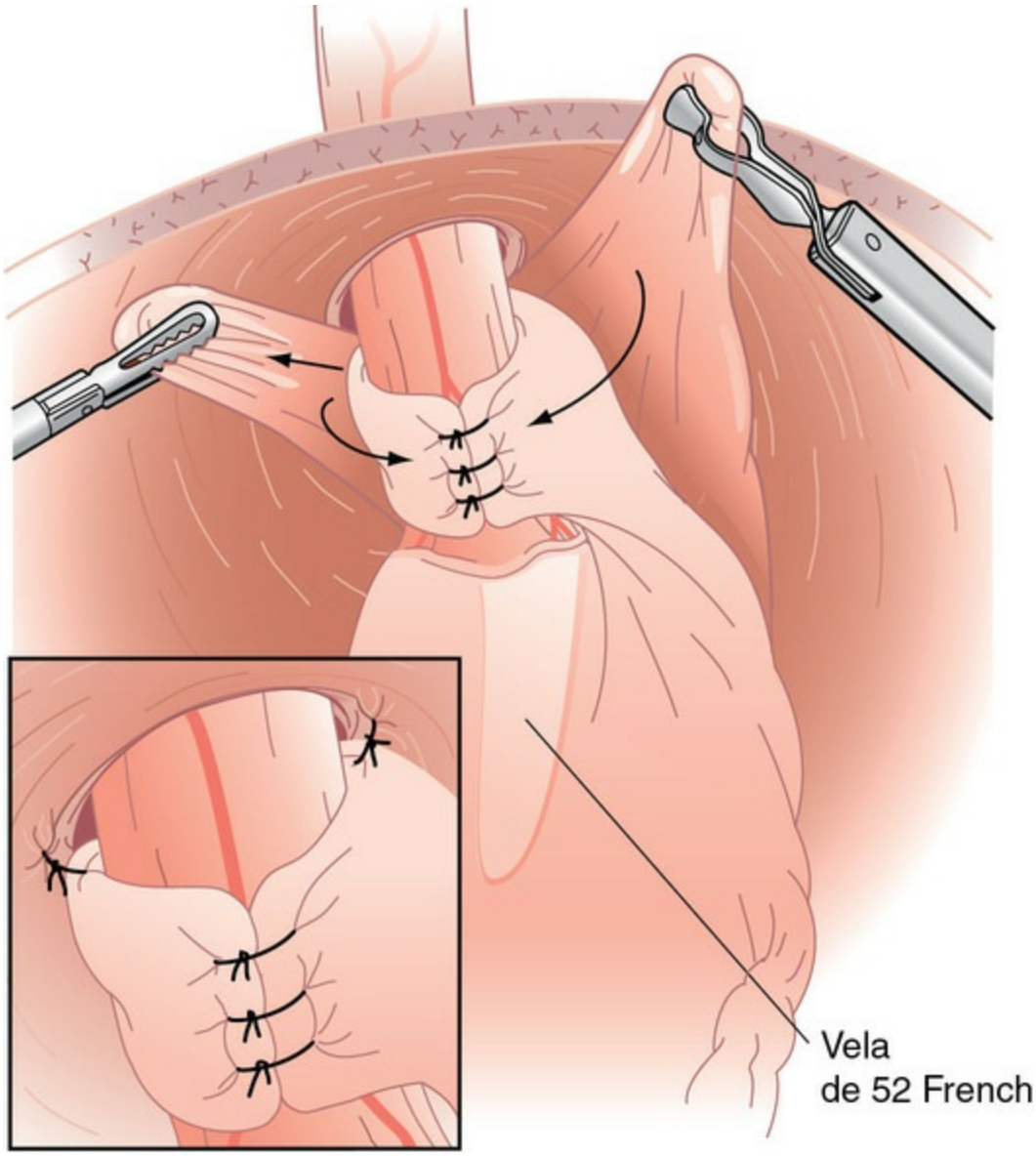


FIGURA 44-13 A válvula é confeccionada com fundo ao longo de um comprimento de 2,5 a 3 cm. A vela é colocada após a primeira sutura da válvula ser ancorada para assegurar uma chamada fundoplicatura flexível. A válvula é presa ao diafragma com suturas coronais direita e esquerda (*detalhe*).

A válvula é inspecionada. A linha de sutura deve repousar imediatamente à direita da linha média do esôfago. O aspecto posterior da válvula não deve ter estômago redundante, o que implicaria que a válvula tivesse sido confeccionada muito baixa, possivelmente com o corpo e não com o fundo gástrico. Deve haver um tênue deslizar da válvula sobre a grande curvatura (Fig. 44-14*A*). Se ela for angulada abruptamente, pode haver muita tensão no fundo gástrico. Quando todos esses passos estiverem completos, a válvula estará terminada.

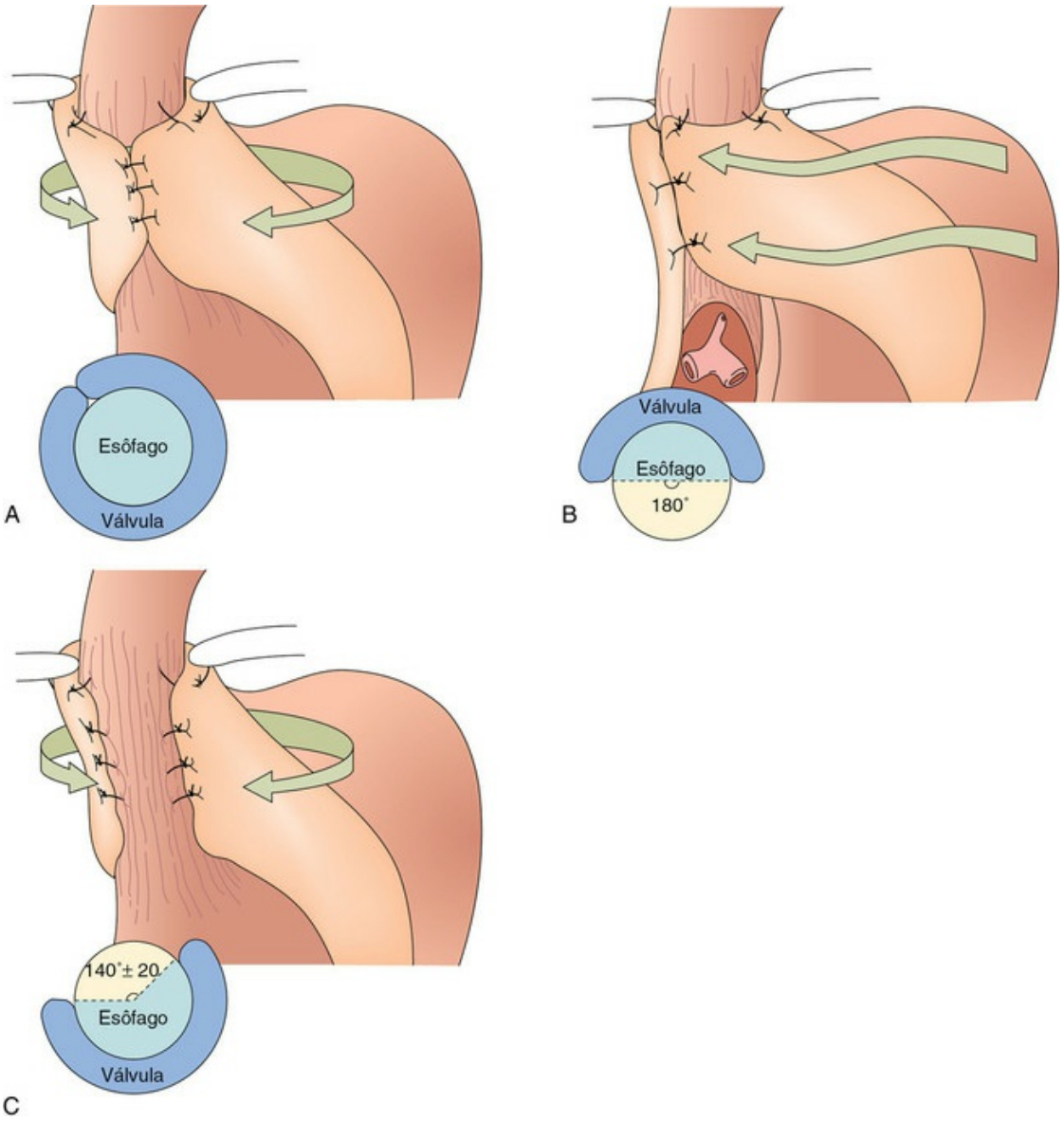


FIGURA 44-14 Três tipos de fundoplicatura. **A,** Válvula de 360 graus. **B,** Fundoplicatura parcial anterior. **C,** Fundoplicatura parcial posterior.

Fundoplicatura Parcial

Quando a motilidade esofágica é ruim, então uma fundoplicatura parcial pode ser considerada para evitar obstrução da propagação do bolo alimentar no esôfago. Embora tenha se pensado que isso fosse obrigatório para todos os pacientes com motilidade esofágica ineficaz (peristalse <70% ou amplitudes <30 mmHg), essa prática tem sido questionada. Um ensaio controlado randomizado recente conduzido por Booth *et al.*,[12] comparando Nissen laparoscópica com fundoplicatura Toupet, no qual os pacientes foram estratificados com base na manometria pré-operatória, revelou apenas mínimas diferenças em relação a sintomas pós-operatórios em 1 ano. Curiosamente, não houve diferença na disfagia pós-operatória entre os grupos de motilidade eficaz e ineficaz. Nossa experiência é que uma fundoplicatura total pode ser realizada na maioria dos pacientes com motilidade esofágica ineficaz, exceto talvez naqueles com ausência de peristalse, sem um aumento no desenvolvimento de disfagia.[13] O controle efetivo do refluxo com uma fundoplicatura total geralmente melhora a disfagia pré-mórbida e a motilidade esofágica. Caso necessário, existem vários tipos de fundoplicaturas parciais. Independentemente do tipo usado, a dissecção inicial é a mesma.

Para se realizar uma válvula anterior (p. ex., Thal, Dor), não há necessidade de liberar as aderências posteriores do esôfago (Fig. 44-14*B*). As fundoplicaturas à Thal e Dor são criadas com o fundo gástrico

dobrado sobre a face anterior do esôfago. Elas são ancoradas ao hiato e ao esôfago como em uma válvula de 360 graus. A experiência com esses reparos é limitada em pacientes tratados de refluxo gastroesofágico. Eles são usados mais comumente em pacientes com acalasia após a confecção de uma miotomia anterior.

Se for realizado um procedimento de válvula posterior (Toupet), a dissecção esofágica inteira é a mesma da realizada para uma válvula de 360 graus, e os pilares são da mesma forma reaproximados. A reconstrução da fundoplicatura posterior é iniciada com a passagem do fundo gástrico posterior por trás do esôfago, da esquerda para a direita. A fundoplicatura é criada ancorando-se a face fúndica posterior aos pilares e ao esôfago. As suturas mais cefálicas da válvula incorporam todas as três estruturas (fundo, pilar, esôfago). O envoltório é ancorado posteriormente à crura com duas ou três suturas. O fundo é, então, suturado ao esôfago ao longo da face anterolateral, criando uma válvula de 220 a 250 graus (Fig. 44-14 *C*).

Resultados

Os resultados das intervenções cirúrgicas devem ser medidos no que diz respeito ao alívio dos sintomas, diminuição da exposição de ácido, complicações e falhas. Vários estudos randomizados com seguimento em longo prazo têm comparado a terapia clínica e cirúrgica para a DRGE (Tabela 44-2). Spechler *et al.*,[14] descobriram que a terapia cirúrgica resulta em bom controle dos sintomas após 10 anos de acompanhamento. Curiosamente, 62% dos pacientes no grupo cirúrgico faziam uso de inibidores de bomba de prótons neste momento, embora não necessariamente para a DRGE, porque os sintomas de refluxo não mudaram significativamente quando esses pacientes interromperam o uso dos medicamentos. Em um estudo clínico randomizado separado por Lundell *et al.*,[15], no qual os pacientes com esofagite erosiva foram seguidos por 7 anos, a terapia cirúrgica resultou em falhas de tratamento de 33% em comparação com 53% para terapia com omeprazol (P = 0,002). Falha do tratamento neste estudo foi uma variável de resultado composto, que foi definida como um paciente com sintomas moderados ou graves de pirose, regurgitação, disfagia e odinofagia dentro de 1 semana de uma consulta clínica, o reinício da terapia com IBP no pós-operatório, reoperação, ou esofagite de grau 2. Intervenção cirúrgica permaneceu superior, mesmo com escalonamento de dose, em pacientes cujos sintomas não foram controlados pela dose inicial de omeprazol. Além disso, a superioridade da intervenção cirúrgica pode ter sido ainda mais pronunciada porque 34 pacientes, que foram inicialmente inscritos, mas tiveram apenas uma resposta parcial à terapia com IBP durante o período de execução, nunca foram randomizados. Não inesperado, no entanto, os pacientes cirúrgicos apresentaram maior frequência de sintomas obstrutivos (p. ex., disfagia, flatulência, incapacidade de arrotar) em comparação com o coorte tratado clinicamente. Recentemente, este mesmo grupo publicou seus resultados do acompanhamento de 12 anos e descobriu que a cirurgia tinha ainda menos falhas de tratamento em comparação com a terapia medicamentosa; entretanto, esses resultados foram baseados em poucos pacientes (N = 71 com IBP [55%] *versus* N = 53 com cirurgia [47%]; P = 0,022).[16]

Tabela 44-2

Comparação de Terapias Médicas e Cirurgia em Pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico

ESTUDO (ANO)*	BRAÇOS	ACOMPANHAMENTO (ANOS)	RESULTADOS
Grant *et al.* (2008)[60]	IBP, $n = 179$; CAR, $n = 178$	1	Pontuação de refluxo: IBP, 73; ARS, 85; $P < 0,05$
Lundell *et al.* (2009)[16]	Omeprazol, $n = 71$; CAR, $n = 53$	12	Falha do tratamento: Omeprazol, 55%; ARS, 47%; $P = 0,022$
Lundell *et al.* (2007)[15]	Omeprazol, $n = 119$; CAR, $n = 99$	7	Falha do tratamento: Omeprazol, 53%; ARS, 33%; $P = 0,002$
Marques *et al.* (2005)[17]	IBP, $n = 108$; CAR, $n = 109$	1	Escore de bem-estar em GI em 12 meses: IBP, 35; ARS, 37; $P = 0,003$
			Escore de DeMeester em 3 meses: IBP, 17,7; ARS, 8,6; $P < 0,001$
			pH de tempo de 3 meses % < 4: IBP, 3,8; ARS, 1,4; $P = 0,002$
Cookson *et al.* (2005)[11]	Omeprazol, $n = 50$; CAR, $n = 50$	1	Análise de custo: ARS quebrou mesmo ao final do ano 8, com custo diferencial entre a terapia de ARS e PPI de ≈ US$ 1.300 em 5 anos
Spechler *et al.* (2001)[14]	IBP, $n = 91$; CAR, $n = 38$	10	Pontuação GRACI: IBP, 83; ARS, 79; $p = 0,07$

CAR, Cirurgia antirrefluxo; *GRACI*, índice de atividade da doença do refluxo gastroesofágico.

*Todos os estudos foram randomizados.

Outro estudo randomizado com acompanhamento mais curto também revelou que pacientes submetidos à cirurgia em comparação com aqueles que recebem terapia medicamentosa tinham uma pontuação significativamente maior de bem-estar gastrointestinal aos 12 meses, além de um tempo de um significativamente menor contato de ácido percentual total de 24 horas (pH < 4) e o escore de DeMeester em 3 meses.[1] Em relação à custo-efetividade de períodos curtos e longos da fundoplicatura de Nissen laparoscópica *versus* terapia com IBP de manutenção, Cookson *et al.*, em uma análise de subgrupo, descobriu que cirurgia é custo-efetiva após 8 anos de terapia médica.[11] Embora sejam necessários estudos de acompanhamento a longo prazo, procedimentos antirrefluxo parecem fornecer uma alternativa excelente à terapia clínica, com resultados duradouros e poucas complicações.

A experiência com a abordagem laparoscópica para a operação antirrefluxo vem crescendo, principalmente porque faz da operação uma alternativa mais palatável para os pacientes. Com esta experiência crescente, os resultados relatados são melhores, especialmente em centros com alto volume de casos. Por exemplo, alguns grupos relataram um controle persistente dos sintomas de DRGE em 80% a 90% dos pacientes e retomada de IBP em 10% a 20% dos pacientes entre 5 e 10 anos após a cirurgia.[18] Vários estudos a longo prazo foram publicados indicando excelentes resultados a longo prazo de até 10 anos. Um grande estudo de instituição única acompanhando100 pacientes submetidos à fundoplicatura laparoscópica revelou que 90% dos pacientes permanecem assintomáticos em 10 anos.[19] Recentemente publicamos nossa experiência em uma coorte de 288 pacientes submetidos à fundoplicatura laparoscópica para os quais o acompanhamento médio foi maior que 5 anos. A maioria dos pacientes neste estudo melhorou da azia (90%) e regurgitação (92%).[2] Esses resultados confirmam que a fundoplicatura laparoscópica pode fornecer excelente alívio duradouro da DRGE.

Terapia Endoscópica

Várias abordagens terapêuticas endoscópicas foram propostas para o tratamento da DRGE na última década. A terapia endoscópica continua a ganhar interesse crescente porque essa modalidade de tratamento é teoricamente menos invasiva do que a fundoplicatura laparoscópica padrão. Vários tratamentos endoscópicos utilizando técnicas variadas que visavam ampliar o EEI incluíram a energia de radiofrequência (Mederi Therapeutics, Inc., Greenwich, CT), injeção de biopolímeros inertes (Enteryx, Boston Scientific, Natick, Mass), criação de gastroplicaturas (EndoCinch, Bard, Warwick, RI; EsophyX, EndoGastric Solutions, Redmond, Wash; Plicator, NDO Surgical, Mansfield, Mass) e outros dispositivos experimentais, como um esfíncter esofágico magnético artificial e implantação de um microestimulador sob demanda no EEI.

A oferta de energia de radiofrequência ao JGE resulta em necrose de coagulação térmica e fibrose

subseqeente, que pode resultar em aumento da pressão de EEI e, portanto, na melhora da barreira antirrefluxo. Aproximadamente 10.000 tratamentos de radiofrequência endoluminal foram realizados até o momento e houve diversos estudos descrevendo a sua segurança e eficácia.[20-22] A terapia de radiofrequência tem demonstrado, em um estudo recente, randomizado, placebo-controlado, envolvendo 36 pacientes, aumentar a pressão do EEI aos 12 meses e reduzir os sintomas de DRGE, o uso de IBP e a exposição anormal ao ácido.[20] Achados semelhantes foram encontrados em um estudo controlado, randomizado, de 64 pacientes, publicado em 2003. [21] Pacientes no braço de radiofrequência em 6 e 12 meses tiveram diminuição dos sintomas de DRGE e melhoraram o índice de qualidade de vida com DRGE; no entanto, não houve nenhuma diferença no uso da medicação ou nas vezes de exposição a ácido esofágico quando comparados com pacientes no braço placebo. Embora a radiofrequência fosse uma das terapias endoluminais mais amplamente utilizadas desde a sua aprovação pelo Food and Drug Administration em 2000 para o tratamento da DRGE, o dispositivo não esteve disponível de 2006 a 2010, pois a empresa produtora original, Curon Medical, Inc., declarou falência em 2006 e foi posteriormente adquirida pela Mederi Therapeutics, Inc.

Uma das primeiras técnicas endoluminais usava um aparelho de sutura endoscópica que recriava uma fundoplicatura através da colocação endoscópica de sutura para aumentar a válvula cárdica. Desde então, sistemas com dispositivo de sutura resultaram em melhores resultados a curto prazo em relação a sintomas de DRGE, qualidade de vida e uso de medicação diminuído comparado com procedimentos de controle com placebo. Vários estudos compararam esses dispositivos à fundoplicatura laparoscópica e mostraram resultados variáveis, com alguns demonstrando resultados semelhantes e outros mostrando resultados inferiores em relação ao alívio do sintoma ou uso de medicação.[21,23] Além disso, alguns dos dispositivos foram associados com taxas altas de reintervenção de até 55% dentro de 2 anos.

Atualmente, há apenas um sistema de sutura endoscópico disponível (EsophyX), que consiste em um dispositivo endoluminal multicanal, flexível, que utiliza fixadores para construir uma válvula de espessura total na JGE durante a inserção do dispositivo único. Em um estudo recém-publicado de 20 pacientes, ele mostrou estar associado com melhora dos sintomas de DRGE e qualidade de vida em 12 meses, mas não houve nenhuma alteração significativa na pressão de EEI ou exposição ao ácido total da linha de base.[24] Entretanto, seis pacientes (30%) foram submetidos à cirurgia laparoscópica subsequente para sintomas de DRGE persistentes, apesar da adição de doses padrão de IBP.

Em um estudo multicêntrico maior, de 86 pacientes, a maioria dos pacientes (70% >) teve melhora em seus sintomas de DRGE e qualidade de vida em 12 meses[25] Destes pacientes, 81% descontinuaram a terapia diária com IBP. No entanto, quando o padrão-ouro para a medida objetiva de resultados (monitoração do pH) foi usado, apenas 37% dos pacientes tiveram normalização da exposição a ácido esofágico, um número substancialmente menor do que teria sido esperado com a fundoplicatura de Nissen laparoscópica. No que diz respeito a eventos adversos graves, dois pacientes apresentaram perfurações esofágicas durante a inserção do dispositivo e um paciente apresentou hemorragia intraluminal significativa. A análise estratificada com base na classificação de grau de Hill revelou melhores resultados em pacientes com válvulas reconstruídas de grau I de Hill apertadas, sugerindo uma correlação entre a qualidade da reconstrução anatômica e melhora dos desfechos clínicos e fisiológicos.

Existem poucos estudos que compararam diretamente as modalidades de tratamento endoscópico diferentes. Um desses estudos comparativos avaliou o prognóstico em um total de 126 pacientes submetidos a uma plicatura total da cárdia gástrica ou um tratamento de radiofrequência da JGE.[26] Pacientes foram acompanhados durante um período de 4 anos, com um acompanhamento médio de 6 meses, e ambos os grupos apresentaram uma redução no uso de IBP e em escores para sintomas de voz e disfagia. Além disso, o grupo de radiofrequência obteve pirose e tosse diminuídas enquanto o grupo da plicatura de espessura total teve uma redução significativa na regurgitação. Uma limitação grave ao estudo foi o acompanhamento de apenas 51% dos pacientes. Com base nesses estudos, a terapia endoscópica para a DRGE é uma opção viável para os pacientes que são candidatos cirúrgicos questionáveis e que necessitam de terapia mais intensiva para controlar os sintomas, além de terapias médicas padrão. Entretanto, até que sejam realizados estudos prospectivos maiores a longo prazo, que avaliem a fundoplicatura laparoscópica padrão, abordagens endoscópicas devem ser consideradas apenas quando abordagens laparoscópicas são contraindicadas.

Complicações

Em geral, complicações têm sido relatadas em 3% a 10% dos pacientes.[27] Muitas complicações são menores e estão relacionadas à intervenção cirúrgica em geral (p. ex., retenção urinária, infecção da ferida, trombose venosa, íleo adinâmico). Outras são relacionadas especificamente ao procedimento ou abordagem (p. ex., lesão esplênica, perfuração de víscera oca, disfagia, pneumotórax). Todas as complicações ocorridas nos pacientes da University of Washington estão relacionadas na Tabela 44-3. As complicações podem ser divididas nas identificadas no período operatório e nas observadas no pós-operatório.

Tabela 44-3

Complicações em 400 Procedimentos Antirrefluxo Laparoscópicos

COMPLICAÇÃO	Nº DE PACIENTES (%)
Íleo pós-operatório	28 (7)
Pneumotórax	13 (3)
Retenção urinária	9 (2)
Disfagia	9 (2)
Outras complicações menores	8 (2)
Trauma hepático	2 (0,5)
Herniação aguda	1 (0,25)
Víscera perfurada	1 (0,25)
Mortalidade	1 (0,25)
Total:	72 (17,25)

*Os sintomas relatados ocorreram mais frequentemente do que uma vez por semana.

Complicações Operatórias

Pneumotórax

O pneumotórax é uma das complicações intraoperatórias mais comuns, ocorrendo em 5% a 8% dos pacientes. A incidência real de pneumotórax é desconhecida, pois geralmente não são realizadas radiografias pós-operatórias de rotina. Considerando que o pneumotórax resulta de uma violação do espaço pleural pelo dióxido de carbono, não existe necessidade de evacuar o gás. Uma vez que o dióxido de carbono é rapidamente absorvido e não há lesão pulmonar subjacente, o pulmão reexpande-se sem incidentes. Se identificado um pneumotórax, o paciente é mantido em terapia com oxigênio e a radiografia de tórax é repetida 2 horas após a intervenção cirúrgica. O pneumotórax deverá ser resolvido durante esse período.

Lesões Gástricas e Esofágicas

As lesões gástricas e esofágicas são bem menos comuns e geralmente resultam da manipulação grosseira dos tecidos ou da passagem da vela. Embora sejam relatadas em menos de 1%, estudos baseados na população sugerem que a incidência possa chegar a 1,7% em mãos menos experientes.[28] Essas lesões podem ser reparadas por sutura ou por um grampeador linear automático sem sequelas, se identificadas durante a operação. Se a lesão não é vista no momento da intervenção cirúrgica, o paciente provavelmente vai necessitar de uma nova operação para reparar a víscera, a não ser que o vazamento seja pequeno e contido.

Lesões Esplênicas e Hepáticas

A incidência de lesão esplênica é cerca de 2,3% em estudos populacionais, e lesões hepáticas graves são raramente relatadas.[28] A lesão esplênica pode resultar de dissecção do fundo e da grande curvatura.

Preferimos a abordagem do pilar esquerdo, que oferece a vantagem de uma visualização direta e precoce dos vasos gástricos curtos e baço. Deve-se tomar cuidado durante a mobilização do fundo para evitar a tração excessiva no ligamento esplenogástrico. Em mais de 2.100 operações antirrefluxo por via laparoscópica realizadas na University of Washington, não houve esplenectomias. A retração cuidadosa do lobo esquerdo do fígado prevenirá lacerações significativas e hematomas subcapsulares. O uso de um afastador fixo diminui o risco de lesão hepática.

Complicações Pós-operatórias

Plenitude

Queixas pós-operatórias precoces de plenitude podem ocorrer em até 30% dos pacientes; no entanto, menos de 4% dos pacientes apresentam o sintoma após 2 meses. Existem pelo menos três razões para a plenitude. Primeira, o paciente pode ter dificuldade de eructação normal por causa da válvula. Segunda, um trauma vagal pode contribuir para um esvaziamento gástrico lento. Terceira, os pacientes ainda terão uma tendência a deglutir saliva (um esforço inconsciente para aliviar os sintomas de refluxo) juntamente com uma quantidade significativa de ar. Poucos pacientes necessitam de descompressão com cateter nasogástrico após a intervenção cirúrgica.

Disfagia

A disfagia pós-operatória pode ocorrer em até 20% dos pacientes inicialmente. Um percentual menor de pacientes requererá dilatação para este problema.[2] Porque a dissecção do hiato e o manuseio do esôfago causam algum edema, a disfagia causada por isso é geralmente de curta duração. Quando são confeccionadas as suturas da válvula, poderão ocorrer hematomas do estômago ou da parede esofágica, causando disfagia. Se a válvula é muito justa, a disfagia dificilmente irá se resolver sem dilatação. O uso de uma dieta gradativa durante 4 a 6 semanas após a operação limitará o grau de disfagia devido às duas primeiras causas.

Mortalidade

A mortalidade é incomum com essa operação e é de menos de 0,5% na nossa experiência.[2] A mortalidade aumenta quando a idade chega aos 60 anos, e pacientes com mais de 80 anos têm uma taxa de mortalidade de 8,3%.[28] Isso deve ser considerado, juntamente com a gravidade da DRGE, ao se decidir realizar um procedimento antirrefluxo.

Insucessos

Insucessos cirúrgicos referem-se a pacientes com sintomas persistentes e evidência fisiológica de exposição contínua ao ácido. A incidência é cerca de 5% a 10%.[29] A maioria desses pacientes pode ser tratada com terapia de supressão ácida, com bons resultados. Todos os pacientes que se apresentam com sintomas recorrentes ou persistentes devem ser avaliados com estudos manométricos e de pH. Se a exposição ácida é documentada ou diante de sintomas importantes, o esofagograma deve ser realizado. A presença de uma anormalidade anatômica no reparo, particularmente uma herniação mensurável, normalmente é mais bem tratada com intervenção cirúrgica (Fig. 44-15*A*). Se o esofagograma revela boa localização do reparo e ausência de hérnia recorrente, então o tratamento clínico deve ser iniciado (Fig. 44-15*B*). Temos visto, entretanto, que em algumas instâncias a reoperação alivia os sintomas, mesmo em pacientes com reparos de aparência normal ao esofagograma.

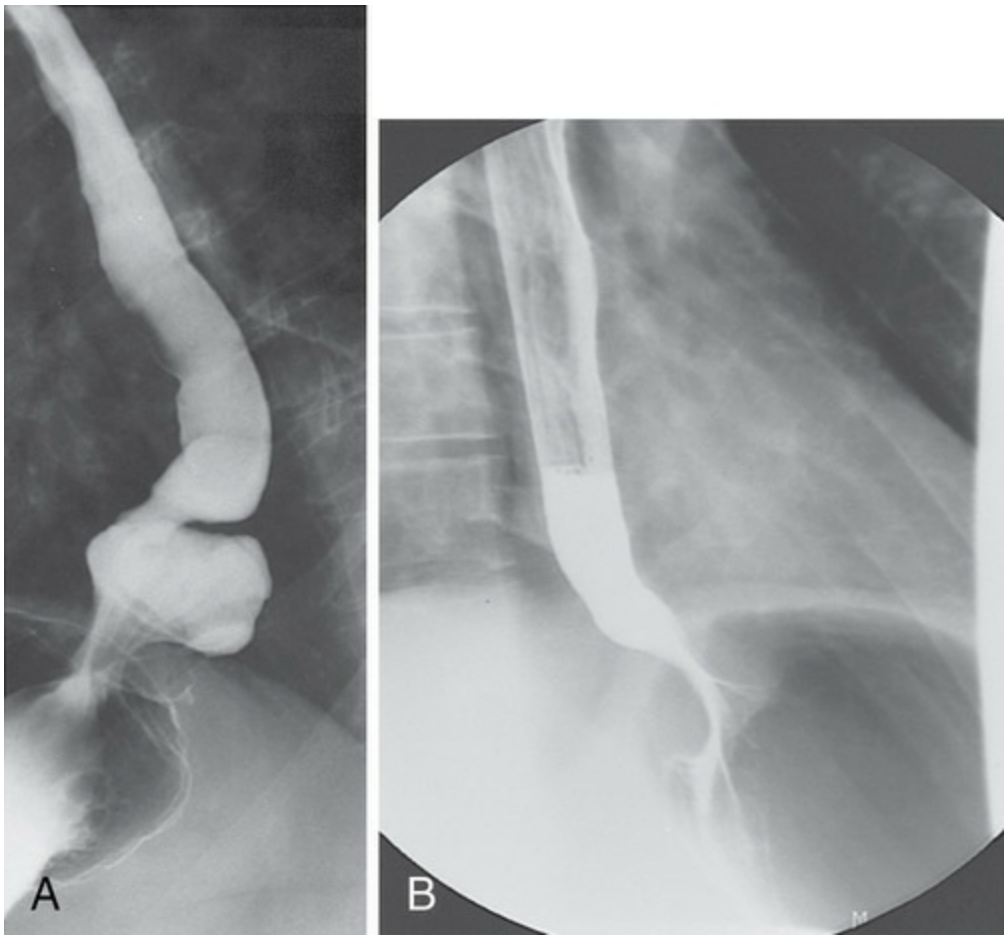


FIGURA 44-15 Estudos contrastados são valiosos para a avaliação dos sintomas pós-operatórios persistentes ou recorrentes. **A,** Paciente com uma fundoplicatura de Nissen herniada (dentro do mediastino) e deslizada (estômago ao redor da válvula). **B,** Aparência anatômica normal de Nissen. Observe o afilamento suave do esôfago distal, o nível líquido no esôfago distal e o ar no fundo distendido acima da válvula.

Considerações Especiais

Dentro do espectro da DRGE, existem várias condições que devem receber atenção especial. O cirurgião deve estar atento a essas variações e às considerações a elas relacionadas.

Estenoses

As estenoses impõem um problema sério ao paciente com DRGE, embora com o aperfeiçoamento das terapias clínicas isso seja uma complicação um tanto rara atualmente. A disfagia, um sintoma mais preocupante, muitas vezes acaba sendo decorrente da formação de uma estenose. Além disso, as estenoses são oriundas de inflamações agudas e crônicas, que não só diminuem o diâmetro do esôfago como também encurtam o esôfago, dificultando sobremaneira uma intervenção cirúrgica. A avaliação desses pacientes pode ser mais difícil, já que a presença de uma estenose grave pode impedir o refluxo num estudo de pH de 24 horas. Esse estudo deve ser idealmente realizado após a dilatação. Outras causas de estenose (tumor, estenose cáustica) devem ser excluídas antes da operação. Estenoses resultantes da DRGE são indicativas de doença de longa duração e podem estar associadas a um encurtamento do esôfago ou ao esôfago de Barrett.

A terapia mais efetiva para uma estenose péptica do esôfago é a operação antirrefluxo. Embora haja evidências para apoiar o controle sintomático efetivo com dilatações endoscópicas e terapia de manutenção com IBP, o tratamento cirúrgico resulta em menor número de dilatações por paciente. Entre 27 pacientes

tratados na University of Washington por estenose péptica refratária, 21 submeteram-se ao tratamento cirúrgico para controle do refluxo. Nesses pacientes, o número médio de dilatações por paciente foi de 2,8 pré-operatoriamente e de 0,33 pós-operatoriamente. Isso se compara favoravelmente aos seis pacientes mantidos em tratamento clínico que, em média, requereram nove dilatações por paciente durante o curso de tratamento.

Esôfago de Barrett

Em alguns pacientes, a exposição ácida prolongada e possivelmente a lesão alcalina levam a uma mudança na mucosa esofágica do seu epitélio escamoso usual para uma configuração colunar (esôfago de Barrett). As células quase sempre se estendem em sentido proximal à junção escamocolunar num padrão contíguo. Se o esôfago de Barrett é encontrado, múltiplas biópsias são necessárias para excluir displasia, o que pode indicar uma tendência para o desenvolvimento de um adenocarcinoma. Embora a incidência de adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett seja cerca de 40 vezes maior do que na população em geral (estudos de Barrett com incidência aumentada), a incidência de câncer nesses pacientes é ainda muito baixa.

Em virtude de o esôfago de Barrett ser o resultado de lesões repetidas da mucosa por refluxo gastroesofágico (de ácido ou bile), pode-se esperar que um procedimento antirrefluxo diminua a taxa de displasia e câncer, no entanto, a evidência na literatura não é conclusiva.[20] Vários estudos têm relatado regressão da metaplasia intestinal em 14% a 55% dos pacientes após cirurgia antirrefluxo.[30,31] Nossa experiência na University of Washington confirmou isso; vimos regressão em 55% dos pacientes com esôfago de Barrett de segmento curto (<3 cm). Igualmente importante, pacientes com esôfago de Barrett experimentaram excelente alívio clínico dos sintomas de DRGE a longo prazo.[32] Um estudo mais recente por Rossi *et al.*,[33] avaliando a eficácia da cirurgia *versus* terapia medicamentosa na regressão da displasia de baixo grau em pacientes com esôfago de Barrett descobriu que a fundoplicatura de Nissen laparoscópica é superior aos IBP em altas doses. Isto foi um estudo prospectivo no qual 35 de 327 pacientes com esôfago de Barrett tiveram displasia de baixo grau. Aos 18 meses após a terapia com altas doses de IBP ou fundoplicatura de Nissen laparoscópica, 12 de 19 pacientes (63%) no braço da terapia medicamentosa e 15 de 16 (94%) no braço de cirurgia tiveram regressão da displasia de baixo grau para esôfago de Barrett (P = 0,03). Independentemente do impacto de um procedimento antirrefluxo na evolução do esôfago de Barrett, pacientes são examinados endoscopicamente para vigilância da metaplasia após a operação.

Esôfago Curto

Como resultado da lesão repetitiva, o esôfago estreita-se (estenose) e encurta-se. O real desafio nesses pacientes surge durante a abordagem cirúrgica.

Ao se mobilizar bem o esôfago no mediastino, um segmento de 2 a 3 cm pode ser geralmente trazido ao abdome sem tensão. Entretanto, se isso não for possível, pode ser realizada uma gastroplastia à Collis. Pode ser usada a técnica de duplo grampeamento para criar um neoesôfago (Fig. 44-16) após realizada a dissecção.

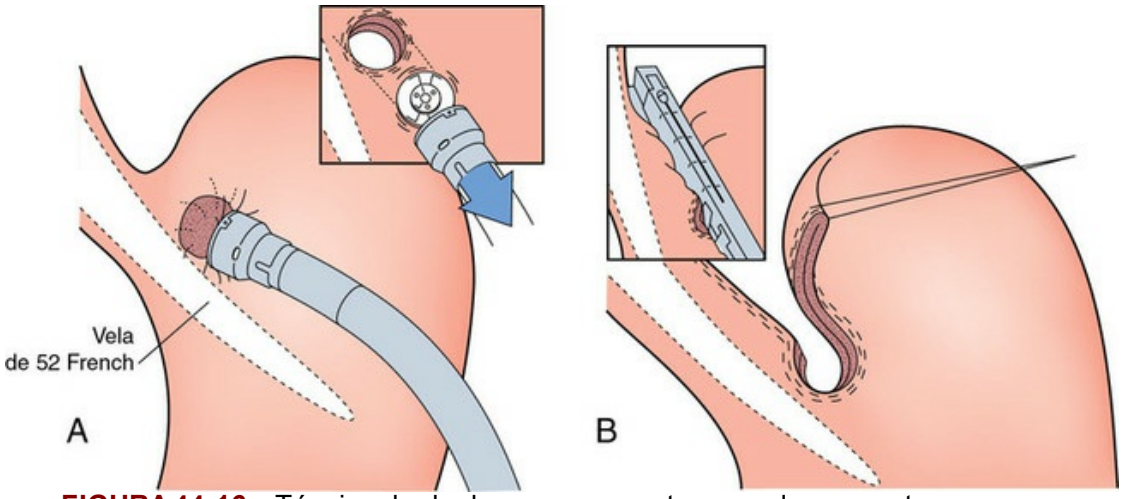


FIGURA 44-16 Técnica de duplo grampeamento para alongamento esofágico. **A,** Um grampeador circular e um dispositivo de corte são usados para criar um orifício circular na junção esôfago-gástrica. **B,** Um grampeador linear e um dispositivo de corte são usados para seccionar o restante do estômago em direção à JGE.

Infelizmente, o teste fisiológico pós-operatório revela uma exposição anormal ao ácido em 50% dos pacientes.[34] Uma razão para isso é que o procedimento de alongamento frequentemente deixa células parietais no neoesôfago acima do reparo. Para lidar com esse problema, usamos vagotomia única ou bilateral. Vagotomia, particularmente quando ambos os vagos são divididos e uma completa mobilização mediastinal tenha sido concluída, produz 3 a 4 cm de esôfago adicional. Em nosso estudo dos 102 pacientes que refizeram uma cirurgia antirrefluxo laparoscópica (n = 50) ou reparo de hérnia paraesofágica (n = 52), realizamos uma vagotomia em 30 pacientes (29%) para aumentar a extensão do esôfago intra-abdominal após extensa mobilização mediastinal.[35] Nós não encontramos diferenças significativas em relação à gravidade da dor abdominal, distensão abdominal, diarreia ou saciedade precoce, ao comparar pacientes de vagotomia com aqueles pacientes que não sofreram uma vagotomia.

Sintomas Extraesofágicos

Uma área relativamente nova no estudo da DRGE é o envolvimento do trato respiratório. Sintomas de rouquidão, tosse, chiado e broncoaspiração podem ocorrer quando os pacientes têm um refluxo proximal importante. A fibrose pulmonar foi associada a grande refluxo gastroesofágico. Vários estudos mostraram uma alta incidência de DRGE, de 66% a 94% em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.[36]

Cerca de 30% dos pacientes com sintomas típicos de refluxo terão algum tipo de sintoma extraesofágico; entretanto, cerca de 10% apresentam apenas sintomas extraesofágicos quando procuram uma avaliação. Dos pacientes que se apresentam com sintomas laríngeos primários, menos da metade manifestará sintomas típicos de azia ou regurgitação.[37] Infelizmente, testes diagnósticos comuns para a DRGE têm sensibilidade e especificidade diminuídas nesse grupo de pacientes. Frequentemente, o estudo inicial de pH mostrará exposição anormal ao ácido no esôfago superior,[38] embora isso não seja necessário para o diagnóstico. A detecção de ácido na faringe no estudo de pH melhora as taxas de diagnóstico do refluxo laríngeo. Além disso, o refluxo faríngeo é um melhor preditor da resposta à terapia medicamentosa e cirúrgica[40] do que as medidas esofágicas padrão. As medidas de refluxo faríngeo têm baixa sensibilidade, possivelmente porque o mecanismo da doença extraesofágica é via estímulo vagal por exposição ácida do esôfago. O diagnóstico também pode ser baseado num exame estroboscópico das cordas vocais revelando evidência de inflamação e lesão,[40] ainda que esses achados sejam demasiadamente inespecíficos para confirmar o refluxo como responsável. Como observado, o teste de pH de impedância pode fornecer dados valiosos adicionais neste subgrupo de pacientes em relação ao grau de refluxo proximal e se esses sintomas atípicos persistentes, com ou sem terapia com IBP, estão relacionados a eventos de refluxo não ácidos.

Ambos os tratamentos, clínico e cirúrgico, têm sido usados para tratar as manifestações

extraesofágicas da DRGE. Já foram observados a resolução dos sintomas, o aumento dos exercícios e a interrupção dos corticosteroides. A taxa de resposta do sintoma à terapia é menor do que aquela da azia e regurgitação (60% a 80%),[41] possivelmente devido à seleção de pacientes. Em uma avaliação posterior desse grupo específico de doentes, critérios de seleção podem melhorar os resultados dos tratamentos clínico e cirúrgico.

Obesidade

A obesidade é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DRGE. Mais de 30% dos adultos nos Estados Unidos são obesos (índice de massa corporal [IMC] >30) e esta tendência continua a subir, sugerindo que a epidemia vai ficar pior antes de melhorar. O aumento da prevalência de DRGE tem ficado em paralelo ao da obesidade. Embora o mecanismo pelo qual a obesidade aumenta o risco de DRGE permaneça desconhecido, vários estudos mostraram um risco aumentado de recorrência em pacientes obesos submetidos à cirurgia antirrefluxo.[42] Neste subgrupo de pacientes obesos, atendendo aos critérios cirúrgicos, deve-se considerar a realização de um desvio gástrico laparoscópico *Roux-en-Y* em oposição a uma fundoplicatura de Nissen para alcançar uma resposta mais duradoura, além de fornecer benefícios da perda de peso e diminuir as comorbidades associadas à obesidade.

Hérnias paraesofágicas

Hérnias paraesofágicas tipo II ou III (Fig. 44-2 *B* e *C*) são menos comumente encontradas na prática cirúrgica do que na DRGE. A abordagem cirúrgica mudou nas últimas décadas, mas os aspectos centrais permaneceram os mesmos na era da cirurgia videoendoscópica, quais sejam – a necessidade de operar pacientes assintomáticos, se se deve usar uma tela de reforço ou acrescentar um procedimento antirrefluxo, ou ancorar o estômago à parede abdominal, e a necessidade de remover o saco herniário. O reparo de uma hérnia paraesofágica constitui outro procedimento idealmente indicado para a abordagem laparoscópica.

O papel do tratamento cirúrgico para hérnia de hiato mudou drasticamente durante a década de 1990. Outrora relativamente infrequente, as operações antirrefluxo atualmente são realizadas em grande número em muitos centros ao redor do mundo. A popularização da intervenção cirúrgica minimamente invasiva foi a força motriz responsável pelo aumento das indicações para tratamento cirúrgico dessa doença. Embora as técnicas da operação antirrefluxo não tenham essencialmente mudado, essa abordagem cirúrgica tornou-se mais palatável para o paciente e para o clínico que o encaminha. Cada vez mais, cirurgiões são chamados para tratar de DRGE e das hérnias paraesofágicas. Assim, o cirurgião deve estar familiarizado com todos os aspectos de avaliar e tratar ambas as entidades porque ele é responsável por um resultado bem-sucedido.

Fisiopatologia

A estrutura que com maior frequência hernia-se através do hiato esofágico é o fundo gástrico. Ocasionalmente, o fundo gástrico sofrerá uma rotação através da cavidade pleural direita no eixo organoaxial definido pela membrana frenoesofágica no hiato e pelas aderências retroperitoneais da primeira porção do duodeno. Isso resulta no que já foi referido como *estômago de cabeça para baixo*. Outras estruturas que podem ser encontradas no saco herniário incluem o baço, o cólon e o omento. Após episódios repetidos de entrada das vísceras no saco, podem ocorrer aderências entre a parede do saco e as estruturas, impedindo-as de retornar à sua posição na cavidade peritoneal. A história natural dessas grandes hérnias é uma questão de debate. Raramente, os conteúdos herniados poderão ser estrangulados, causando um quadro emergencial que necessitará de operação imediata. Devido a estes riscos e relatos iniciais de Hill[43] e Skinner e Belsey,[44] por décadas muitos têm recomendado reparo dessas hérnias quando detectadas, independentemente de sintomas. Evidências mais recentes, no entanto, têm sugerido que o risco de estrangulamento agudo é de aproximadamente 1%/ano.[45] Portanto, nós e muitos outros recomendamos a intervenção cirúrgica apenas para pacientes mais jovens (<60 anos) e aqueles com sintomas significativos.

Quadro Clínico

Os sintomas mais comuns incluem disfagia intermitente para sólidos, resultante de episódios agudos de

obstrução gástrica ou esofágica; dor torácica e abdominal secundária à torção visceral; sangramento gastrointestinal por isquemia de mucosa, e azia. Esse perfil varia consideravelmente em relação ao da DRGE. Os sintomas geralmente são inespecíficos e não levam o médico ao diagnóstico. Com frequência, um diagnóstico de hérnia paraesofágica é estabelecido apenas após um exame contrastado ou uma endoscopia devido às queixas do trato gastrointestinal proximal.

Na série de pacientes da University of Washington, sintomas de azia estiveram presentes em 50% dos pacientes.[46] Ataques episódicos de dor abdominal e disfagia estiveram também presentes em 50% dos pacientes. Outros sintomas ocorreram com frequência variável. Regurgitação provavelmente ocorrerá em pacientes com grandes defeitos hiatais e hérnia tipo III, que permitem à junção gastroesofágica migrar para o tórax, promovendo, dessa forma, um gradiente de pressão e piorando o refluxo. Crises episódicas de dor são supostamente oriundas de distensão transitória e isquemia dos conteúdos da hérnia. A redução espontânea promove alívio. Disfagia irá ocorrer se a JGE é angulada para que o bolo alimentar não possa entrar no estômago após a deglutição ser iniciada. O sangramento gastrointestinal é causado por ulceração da mucosa na área onde o estômago dobra sobre si mesmo, sendo frequentemente a causa de anemia por deficiência de ferro. Em casos de anemia no contexto de uma hérnia paraesofágica, especialmente sem outra fonte, o reparo da hérnia resulta na resolução da anemia. Dos pacientes que se apresentaram na University of Washington, 34% revelaram ter uma fonte gastrointestinal de perda sanguínea.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação dos pacientes com hérnias paraesofágicas é semelhante à dos pacientes em investigação para DRGE. No entanto, um esofagograma de contraste, nesses pacientes, representa o teste diagnóstico mais importante (Fig. 44-17). A endoscopia ajuda a identificar erosões de mucosa como fonte de perda sanguínea gastrointestinal. A manometria é necessária para determinar a função motora do corpo esofágico. A pHmetria pode ser evitada se um procedimento antirrefluxo for realizado como parte do reparo cirúrgico. Entretanto, se um reparo antirrefluxo não estiver planejado, o grau de refluxo gastroesofágico deve ser avaliado.

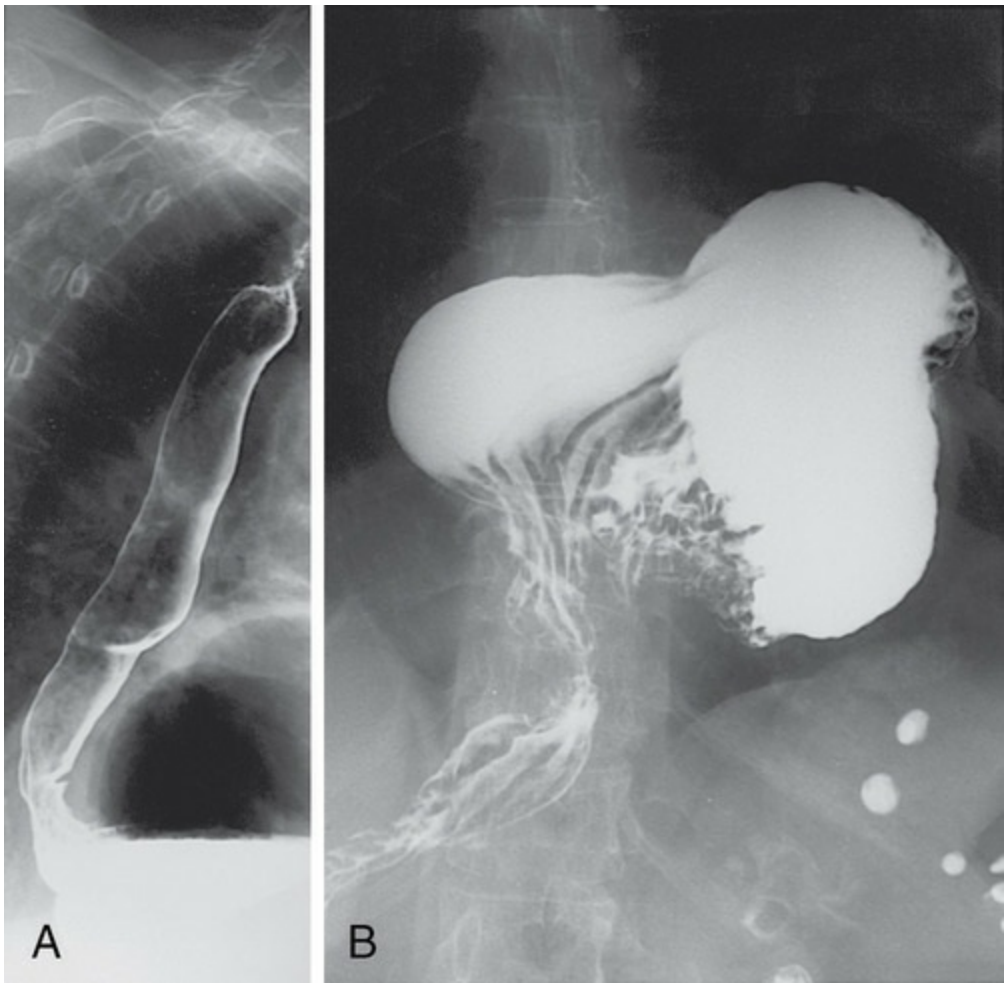


FIGURA 44-17 Estudo contrastado gastrointestinal superior é essencial para a avaliação de uma hérnia paraesofágica. **A,** Incidência oblíqua mostra o estômago com um nível hidroaéreo anterior ao esôfago e também no mediastino. **B,** Vista anteroposterior de um paciente com volvo organoaxial completo, com todo o estômago no mediastino e o piloro no hiato.

Em pacientes com hérnias paraesofágicas volumosas, pode ser muito difícil completar a manometria, e estudos de pH também podem ser difíceis. Quando o fundo gástrico está angulado a tal ponto que o esôfago distal e a junção gastroesofágica não possam ser transpostos por cateteres, esses estudos podem ficar incompletos. É importante obter uma ideia do grau de peristalse do corpo esofágico antes de prosseguir com a operação. Isso pode ser feito mesmo se o estômago e o esôfago distal não possam ser canulados.

Tratamento

Após a introdução das técnicas laparoscópicas para o tratamento das hérnias hiatais por deslizamento, o seu uso seguiu-se no tratamento das hérnias paraesofágicas. Embora tecnicamente mais difícil, o reparo laparoscópico das hérnias paraesofágicas é seguro, factível e geralmente associado à menor morbidade perioperatória que as técnicas abertas. Embora tenha sido discutido que pode haver algumas diferenças nas taxas de recorrência baseadas na abordagem cirúrgica (laparotomia, toracotomia, ou laparoscópica), a taxa de recorrência parece variar de 8% a 27%.[47,48] Embora a maioria destas recorrências seja assintomática e encontrada apenas em estudos baritados, elas são motivo de preocupação, e técnicas para reduzir as recorrências são necessárias. Como com outros tipos de hérnias, a tela tem sido usada no hiato com o objetivo de reduzir a tensão e reforçar o reparo por vários cirurgiões. Infelizmente, a tela sintética, que é usada na maioria dos outros reparos de hérnias, está associada à erosão esofágica ocasional,

ulceração, estenose e disfagia, limitando o seu uso prático.[49,50] Como resultado dessas complicações associadas com o uso de tela sintética, a tela biológica tem se tornado uma alternativa atraente, com a ideia de que a matriz temporária permitiria que o tecido do próprio paciente substituísse o biomaterial e evitasse complicações previamente descritas com tela permanente. Vários estudos avaliando a eficácia da tela biológica no reparo de hérnia paraesofágica revelaram baixas taxas de recorrência e poucas complicações.[51-53] Mais recentemente, um estudo clínico randomizado multicêntrico revelou uma taxa de recorrência significativamente mais baixa de 9% para reforço da tela biológica em comparação com 24% para o reparo primário ($P = 0,04$) sem complicações associada à tela. Infelizmente, neste momento, temos apenas dados de acompanhamento de 6 meses; ainda é necessário acompanhamento a longo prazo.

A abordagem técnica por laparoscopia, nossa abordagem preferida, é semelhante àquelas previamente descritas para o refluxo gastroesofágico, no que diz respeito à posição do paciente e dos trocartes. Inúmeras variações da técnica devem ser realizadas para acomodar os achados individuais nas hérnias paraesofágicas.

A dissecção inicial para as hérnias paraesofágicas começa com a mobilização da grande curvatura e do fundo do estômago. Já que o pilar esquerdo geralmente é ocultado pelo ligamento esplenogástrico e pelos vasos curtos, a dissecção crural pode ser desastrosa no começo da operação. Mobilizando-se o fundo e dividindo-se os vasos gástricos curtos com transecção ultrassônica, o pilar esquerdo pode ser exposto seguramente.

Uma vez expostas as fibras crurais à esquerda, o saco herniário necessariamente terá sido seccionado. Nesse ponto, o saco peritoneal pode ser seccionado anteriormente com risco mínimo. A dissecção posterior do saco das suas aderências mediastinais liberará o estômago e permitirá que ele seja devolvido à cavidade peritoneal. Quando o conteúdo da hérnia é devolvido à cavidade peritoneal, o saco herniário deve ser seccionado circunferencialmente no hiato. O aspecto tecnicamente desafiador para o cirurgião dá-se durante a dissecção da parte posterior do saco. O esôfago e o vago anterior estão intimamente associados ao saco posteriormente. Com frequência, uma sonda iluminada é útil para identificar a localização exata do esôfago. Uma vez liberado o saco herniário na altura do hiato, é feito um esforço para remover o máximo possível do saco de dentro do mediastino. Não é necessária a remoção de todo o saco, mas, considerando que podem ocorrer lesões na pleura, no esôfago e nas veias pulmonares inferiores durante a dissecção, o desejo de se remover o saco por completo deve ser pesado em relação às possíveis lesões nas estruturas vitais.

Após o término da dissecção, os pilares são aproximados com sutura interrompida inabsorvível, como em qualquer procedimento antirrefluxo. Próximo, um pedaço de tela biológica de 7 × 10 cm é preparado cortando-o em uma configuração em formato de U. A tela é então estrategicamente colocada, com a base U sobre o fechamento hiatal posterior. Então é ancorada no lugar com várias suturas interrompidas entre a tela e o diafragma. Um procedimento antirrefluxo deve ser adicionado à operação para impedir refluxo pós-operatório após uma dissecção hiatal extensa. Embora a necessidade de um procedimento antirrefluxo seja controversa, aproximadamente 60% dos pacientes com hérnias têm refluxo anormal e um EEI hipotônico; por isso, consideramos apropriada uma fundoplicatura.[54] Uma fundoplicatura também atuará para selar o hiato, impedindo o acesso por outra víscera. Assim como na fundoplicatura para a DRGE, o tipo de reparo é ditado pela manometria pré-operatória. O tratamento pós-operatório do paciente é o mesmo das operações realizadas nas hérnias tipo I e na DRGE.

Resultados

O tratamento cirúrgico das hérnias paraesofágicas deve controlar os sintomas em 90% a 100% dos pacientes.[46] No passado, as hérnias paraesofágicas eram reparadas por toracotomia ou laparotomia, com uma taxa de morbidade de cerca de 20% e uma taxa de mortalidade de 2%. Com a popularização de técnicas minimamente invasivas, a maioria das hérnias paraesofágicas está atualmente sendo reparada usando-se uma abordagem laparoscópica. A abordagem laparoscópica está associada a menores taxas de morbidade, menos dor e recuperação mais rápida.[55] Isso pode ser ainda mais importante nesta população porque a maioria dos pacientes com hérnias paraesofágicas é idosa e provavelmente apresenta comorbidades clínicas associadas.

Apesar da abordagem usada, o que permanece claro é que a recorrência anatômica de uma hérnia de hiato após esses reparos é relativamente alta, mesmo se muitos pacientes com recorrência estiverem minimamente sintomáticos ou assintomáticos. Na tentativa de diminuir o risco de recorrência, uma estratégia tem sido usar a tela para reforço no hiato. Vários estudos de comparação foram concluídos na

última década, investigando o uso de tela permanente ou biológica para reduzir o risco de recorrência em pacientes submetidos ao reparo de hérnia paraesofágica. Em geral, as taxas de recorrência têm variado de 0% a 9% em pacientes submetidos à colocação da tela; Estas taxas foram significativamente mais baixas do que para pacientes submetidos ao reparo primário (20% a 42%; Tabela 44-4). [49,51-53,56] A fraqueza principal desses estudos é a falta de acompanhamento a longo prazo ou completa. Além disso, vários destes estudos não tiveram um método estabelecido para os seguintes sintomas como disfagia, que podem ser um efeito colateral potencial associado com o uso da tela. Apenas dois estudos retrospectivos relataram complicações de tela.[8] Em um estudo de 54 pacientes, em que 35 se submeteram a reparo com a tela de Gore-Tex, Zaninotto *et al.*,[57] relataram que um paciente sofreu erosão da tela exigindo uma esofagectomia. Em outra série recente de 138 pacientes com DRGE submetidos a reparo de hérnia hiatal com tela de polipropileno, 14 pacientes (4,7%) apresentaram disfagia pós-operatória.[58] Não foi evidenciado se a disfagia estava associada ao uso de tela. Um paciente teve uma complicação relacionada com a tela e exigiu reoperação para remoção. Em nossa experiência aleatória usando tela biológica, não houve complicações claramente relacionadas à tela; embora, novamente, acompanhamento fosse limitado.[52] Parece, no entanto, pelo menos a curto prazo, que a tela biológica é mais segura em comparação com a tela permanente. Recomendamos o uso de telas biológicas para reparos de hérnia hiatal grande.

Tabela 44-4

Estudos de Comparação de Tela Biológica e Sintética com Nenhuma Tela*

ESTUDO (ANO)	TIPO	BRAÇOS	ACOMPANHAMENTO (MESES)	RECORRÊNCIA
Tela Sintética				
Frantzides *et al.* (2002)[56]	ECR	PTFE, $n = 36$; sem tela, $n = 36$	30	PTFE, 0%; sem tela, 22%; $P = 0{,}006$
Granderath *et al.* (2002)[49]	ECR	Polipropileno, $n = 50$; sem tela, $n = 50$	12	Polipropileno, 8%; sem tela, 26%; $p < 0{,}001$
Zaninotto *et al.* (2007)[58]	Retrospectivo	Gore-Tex, $n = 35$; sem tela, $n = 19$	71	Gore-Tex, 9%; sem tela, 42%; $P = 0{,}01$
Tela Biológica				
Oelschlager *et al.* (2006)[52]	ECR	Surgisis, $n = 51$; sem tela, $n = 57$	6	Surgisis, 9%; sem tela, 24%; $P = 0{,}04$
Ringley *et al.* (2006)[53]	Retrospectivo	Alloderm, $n = 22$; sem tela, $n = 22$	7	Alloderm, 0%; sem tela, 9%; $P < 0{,}05$
Jacobs *et al.* (2007)[51]	Retrospectivo	Surgisis, $n = 127$; sem tela, $n = 93$	38	Surgisis, 3%; sem tela, 20%; $p < 0{,}01$

PTFE, Politetrafluoretileno; *ECR*, estudo controlado randomizado.

*Em pacientes submetidos a reparo da hérnia paraesofágica.

Estrangulamento

Os achados clínicos de dor torácica ou epigástrica persistente, febre ou sepse em um paciente sabidamente portador de hérnia paraesofágica configuram-se em emergências cirúrgicas. A taxa de mortalidade de uma isquemia gástrica no mediastino é alta. Embora as consequências dessa situação clínica sejam graves, elas raramente ocorrem em pacientes portadores de hérnia paraesofágica. De 31 pacientes com hérnia paraesofágica complicada, apenas dois desenvolveram necrose e perfuração gástrica.[59] Dos primeiros 42 pacientes operados na University of Washington, apenas um necessitou de um reparo de emergência. É interessante que 11 pacientes revelaram um volvo gástrico na operação. Portanto, 25% dos pacientes tinham potencial para desenvolver comprometimento vascular, e apenas um o fez (2%). Redução urgente de uma hérnia paraesofágica pode ser feita por via laparoscópica, mas deve ser mantido um baixo limiar para conversão.

Resumo

O tratamento cirúrgico da DRGE e das hérnias paraesofágicas tornou-se mais comum na era da cirurgia laparoscópica. A seleção cuidadosa dos pacientes baseada na investigação dos sintomas, na resposta à terapia medicamentosa e nos testes pré-operatórios irá otimizar as chances de um tratamento cirúrgico bem-sucedido. Uma técnica cirúrgica minuciosa permitirá a resolução dos sintomas em quase todos os

pacientes. As complicações da abordagem laparoscópica nessas doenças são raras.

Leituras sugeridas

Davis, S. S., Jr. Current controversies in paraesophageal hernia repair. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:959–978. *Excelente revisão sobre as atuais controvérsias no tratamento cirúrgico do reparo de hérnia paraesofágica.*

Flum, D. R., Koepsell, T., Heagerty, P., et al. The nationwide frequency of major adverse outcomes in antireflux surgery and the role of surgeon experience, 1992-1997. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:611–618. *Estudo populacional relatando sobre a frequência dos principais resultados em cirurgia antirrefluxo.*

Lundell, L., Miettinen, P., Myrvold, H. E., et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1292–1298. *Resultados a longo prazo de um grande estudo randomizado comparando a terapia com cirurgia para pacientes com DRGE.*

Oelschlager, B. K., Pellegrini, C. A., Hunter, J., et al. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: A multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 2006; 244:481–490. *O único estudo randomizado até o momento de avaliação de risco de recorrência com o uso de tela biológica no reparo de hérnia paraesofágica.*

Oelschlager, B. K., Quiroga, E., Parra, J. D., et al. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:280–287. *Um grande estudo relatando sobre os resultados a longo prazo da cirurgia antirrefluxo, que também identifica preditores pré-operatórios do resultado em um modelo de regressão logística.*

Smith, C. D. Antireflux surgery. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:943–958. *Revisão abrangente de exames diagnósticos, critérios de seleção, técnica cirúrgica e tratamento pós-operatório para pacientes com DRGE.*

Wileman SM, McCann S, Grant AM, et al. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003243, 2010. Revisão abrangente de grandes estudos investigam se o tratamento clínico ou cirúrgico é o tratamento mais clinicamente eficaz e custo-efetivo para pacientes com DRGE.

Wolf, P. S., Oelschlager, B. K. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Adv Surg*. 2007; 41:199–210. *Uma revisão abrangente da apresentação, tratamento e controvérsias que cercam o reparo das hérnias paraesofágicas.*

Referências bibliográficas

1. Galmiche, J. P., Janssens, J. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: An overview. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1995; 211:7–18.
2. Oelschlager, B. K., Quiroga, E., Parra, J. D., et al. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:280–287.
3. Hill, L. D., Kozarek, R. A., Kraemer, S. J., et al. The gastroesophageal flap valve: In vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc*. 1996; 44:541–547.
4. Mainie, I., Tutuian, R., Shay, S., et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006; 55:1398–1402.
5. Zerbib, F., Roman, S., Ropert, A., et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: A study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1956–1963.
6. Oelschlager, B. K., Quiroga, E., Isch, J. A., et al. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: Defining the normal environment. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10:54–62.
7. Stacher, G., Bergmann, H. Scintigraphic quantitation of gastrointestinal motor activity and transport: oesophagus and stomach. *Eur J Nucl Med*. 1992; 19:815–823.
8. Finley, K., Giannamore, M., Bennett, M., et al. Assessing the impact of lifestyle modification education on knowledge and behavior changes in gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitors. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2009; 49:544–548.
9. Ali, T., Roberts, D. N., Tierney, W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors.

Am J Med. 2009; 122:896–903.
10. Habu, Y., Maeda, K., Kusuda, T., et al. Proton-pump inhibitor-first" strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: A cost-effectiveness analysis in Japan. *J Gastroenterol*. 2005; 40:1029–1035.
11. Cookson, R., Flood, C., Koo, B., et al. Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing laparoscopic Nissen fundoplication with proton-pump inhibitor maintenance for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2005; 92:700–706.
12. Booth, M. I., Stratford, J., Jones, L., et al. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg*. 2008; 95:57–63.
13. Oleynikov, D., Eubanks, T. R., Oelschlager, B. K., et al. Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc*. 2002; 16:909–913.
14. Spechler, S. J., Lee, E., Ahnen, D., et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285:2331–2338.
15. Lundell, L., Miettinen, P., Myrvold, H. E., et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg*. 2007; 94:198–203.
16. Lundell, L., Miettinen, P., Myrvold, H. E., et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1292–1298.
17. Mahon, D., Rhodes, M., Decadt, B., et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. 2005; 92:695–699.
18. Rice, S., Watson, D. I., Lally, C. J., et al. Laparoscopic anterior 180 degrees partial fundoplication: Five-year results and beyond. *Arch Surg*. 2006; 141:271–275.
19. Dallemagne, B., Weerts, J., Markiewicz, S., et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc*. 2006; 20:159–165.
20. Aziz, A. M., El-Khayat, H. R., Sadek, A., et al. A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010; 24:818–825.
21. Corley, D. A., Katz, P., Wo, J. M., et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 125:668–676.
22. Reymunde, A., Santiago, N. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: Sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4-year follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65:361–366.
23. Chen, D., Barber, C., McLoughlin, P., et al. Systematic review of endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2009; 96:128–136.
24. Repici, A., Fumagalli, U., Malesci, A., et al. Endoluminal fundoplication (ELF) for GERD using EsophyX: A 12-month follow-up in a single-center experience. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:1–6.
25. Cadiere, G. B., Buset, M., Muls, V., et al. Antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX: 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg*. 2008; 32:1676–1688.
26. Jeansonne, L. O.T, White, B. C., Nguyen, V., et al. Endoluminal full-thickness plication and radiofrequency treatments for GERD: An outcomes comparison. *Arch Surg*. 2009; 144:19–24.
27. Cadiere, G. B., Himpens, J., Rajan, A., et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: Laparoscopic dissection technique and results. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44:4–10.
28. Flum, D. R., Koepsell, T., Heagerty, P., et al. The nationwide frequency of major adverse outcomes in antireflux surgery and the role of surgeon experience, 1992-1997. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:611–618.
29. Lamb, P. J., Myers, J. C., Jamieson, G. G., et al. Long-term outcomes of revisional surgery following laparoscopic fundoplication. *Br J Surg*. 2009; 96:391–397.
30. Hofstetter, W. L., Peters, J. H., DeMeester, T. R., et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2001; 234:532–538.
31. Kaufman, J. A., Houghland, J. E., Quiroga, E., et al. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg*

Endosc. 2006; 20:1824–1830.
32. Oelschlager, B. K., Barreca, M., Chang, L., et al. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg*. 2003; 238:458–464.
33. Rossi, M., Barreca, M., de Bortoli, N., et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: A prospective study. *Ann Surg*. 2006; 243:58–63.
34. Jobe, B. A., Horvath, K. D., Swanstrom, L. L. Postoperative function following laparoscopic collis gastroplasty for shortened esophagus. *Arch Surg*. 1998; 133:867–874.
35. Oelschlager, B. K., Yamamoto, K., Woltman, T., et al. Vagotomy during hiatal hernia repair: A benign esophageal lengthening procedure. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:1155–1162.
36. Raghu, G., Freudenberger, T. D., Yang, S., et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006; 27:136–142.
37. Koufman, J. A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991; 101:1–78.
38. Patti, M. G., Debas, H. T., Pellegrini, C. A. Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. *Am J Surg*. 1993; 165:163–166.
39. Eubanks, T. R., Omelanczuk, P. E., Maronian, N., et al. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2001; 5:183–190.
40. Oelschlager, B. K., Eubanks, T. R., Maronian, N., et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:189–194.
41. Oelschlager, B. K., Eubanks, T. R., Oleynikov, D., et al. Symptomatic and physiologic outcomes after operative treatment for extraesophageal reflux. *Surg Endosc*. 2002; 16:1032–1036.
42. Perez, A. R., Moncure, A. C., Rattner, D. W. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc*. 2001; 15:986–989.
43. Hill, L. D. Incarcerated paraesophageal hernia. A surgical emergency. *Am J Surg*. 1973; 126:286–291.
44. Skinner, D. B., Belsey, R. H. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967; 53:33–54.
45. Stylopoulos, N., Gazelle, G. S., Rattner, D. W. Paraesophageal hernias: Operation or observation? *Ann Surg*. 2002; 236:492–500. [discussion 500-491].
46. Wolf, P. S., Oelschlager, B. K. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Adv Surg*. 2007; 41:199–210.
47. Mehta, S., Boddy, A., Rhodes, M. Review of outcome after laparoscopic paraesophageal hiatal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006; 16:301–306.
48. Patel, H. J., Tan, B. B., Yee, J., et al. A 25-year experience with open primary transthoracic repair of paraesophageal hiatal hernia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127:843–849.
49. Granderath, F. A., Schweiger, U. M., Kamolz, T., et al. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hiatoplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:347–353.
50. Tatum, R. P., Shalhub, S., Oelschlager, B. K., et al. Complications of PTFE mesh at the diaphragmatic hiatus. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:953–957.
51. Jacobs, M., Gomez, E., Plasencia, G., et al. Use of surgisis mesh in laparoscopic repair of hiatal hernias. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007; 17:365–368.
52. Oelschlager, B. K., Pellegrini, C. A., Hunter, J., et al. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: A multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 2006; 244:481–490.
53. Ringley, C. D., Bochkarev, V., Ahmed, S. I., et al. Laparoscopic hiatal hernia repair with human acellular dermal matrix patch: our initial experience. *Am J Surg*. 2006; 192:767–772.
54. Walther, B., DeMeester, T. R., Lafontaine, E., et al. Effect of paraesophageal hernia on sphincter function and its implication on surgical therapy. *Am J Surg*. 1984; 147:111–116.
55. Karmali, S., McFadden, S., Mitchell, P., et al. Primary laparoscopic and open repair of paraesophageal hernias: A comparison of short-term outcomes. *Dis Esophagus*. 2008; 21:63–68.
56. Frantzides, C. T., Madan, A. K., Carlson, M. A., et al. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg*. 2002; 137:649–652.

57. Zaninotto, G., Portale, G., Costantini, M., et al. Objective follow-up after laparoscopic repair of large type III hiatal hernia. Assessment of safety and durability. *World J Surg*. 2007; 31:2177–2183.
58. Soricelli, E., Basso, N., Genco, A., et al. Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2009; 23:2499–2504.
59. Ozdemir, I. A., Burke, W. A., Ikins, P. M. Paraesophageal hernia. A life-threatening disease. *Ann Thorac Surg*. 1973; 16:547–554.
60. Grant, A. M., Wileman, S. M., Ramsay, C. R., et al. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. *BMJ*. 2008; 337:a2664.

SEÇÃO 10

Abdome

OUTLINE

Capítulo 45: Parede abdominal, umbigo, peritônio, mesentérios, omento e retroperitônio

Capítulo 46: Hérnias

Capítulo 47: Abdome agudo

Capítulo 48: Hemorragia gastrointestinal aguda

Capítulo 49: Estômago

Capítulo 50: Intestino delgado

Capítulo 51: O apêndice

Capítulo 52: Cólon e reto

Capítulo 53: Ânus

Capítulo 54: O fígado

Capítulo 55: Sistema biliar

Capítulo 56: Pâncreas exócrino

Capítulo 57: O baço

CAPÍTULO 45

Parede abdominal, umbigo, peritônio, mesentérios, omento e retroperitônio

Richard H. Turnage and Brian Badgwell

PAREDE ABDOMINAL E UMBIGO
PERITÔNIO E CAVIDADE PERITONEAL
MESENTÉRIO E OMENTO
RETROPERITÔNIO

Parede abdominal e umbigo

Embriologia

O desenvolvimento da parede abdominal é observado nos estádios iniciais da diferenciação embrionária da placa lateral do mesoderma intraembrionário. Nesta fase, o embrião é composto por três camadas principais — uma camada externa protetora chamada *ectoderma*, uma camada interna nutritiva, o *endoderma*, e o *mesoderma*.

O mesoderma é dividido por fissuras em cada lado da placa lateral, que, por fim, se desenvolve em camadas somática e esplâncnica. A camada esplâncnica, com seu endoderma subjacente, contribui para a formação da víscera por diferenciação em músculo, vasos sanguíneos, linfáticos e tecidos conjuntivos do trato alimentar. A camada somática contribui para o desenvolvimento da parede abdominal. A proliferação das células mesodérmicas na parede abdominal embrionária resulta na formação de um tubo em formato de U invertido que, em seus estádios iniciais, se comunica livremente com o celoma extraembrionário.

Conforme o embrião se desenvolve e os componentes da parede abdominal crescem em direção ventral, a área livre, limitada pela borda do âmnio, torna-se menor. Isso tem como consequência o desenvolvimento do cordão umbilical como uma estrutura tubular contendo o ducto onfalomesentérico, alantoide e vasos sanguíneos fetais, que passam para a placenta e vice-versa. Próximo do final do terceiro mês de gestação, a parede abdominal já se obliterou, exceto no anel umbilical. Como o trato alimentar se desenvolve mais rapidamente do que a cavidade celômica, grande parte do intestino em desenvolvimento faz protrusão pelo anel umbilical para localizar-se na intimidade do cordão umbilical. Conforme a cavidade celômica cresce para acomodar o intestino, este último retorna à cavidade peritoneal de tal forma que apenas o ducto onfalomesentérico, o alantoide e os vasos sanguíneos fetais passam pelo anel umbilical contraído. No nascimento, o sangue não mais cursa pelos vasos umbilicais, e o ducto onfalomesentérico já foi reduzido a um cordão fibroso que não se comunica mais com o intestino. Após a secção do cordão umbilical, o anel umbilical regride rapidamente por cicatrização.

Anatomia

Existem nove camadas da parede abdominal – pele, tecido subcutâneo, fáscia superficial, músculo oblíquo externo, músculo oblíquo interno, músculo transverso do abdome, fáscia transversalis, tecido adiposo pré-peritoneal e tecido areolar e peritônio (Fig. 45-1).

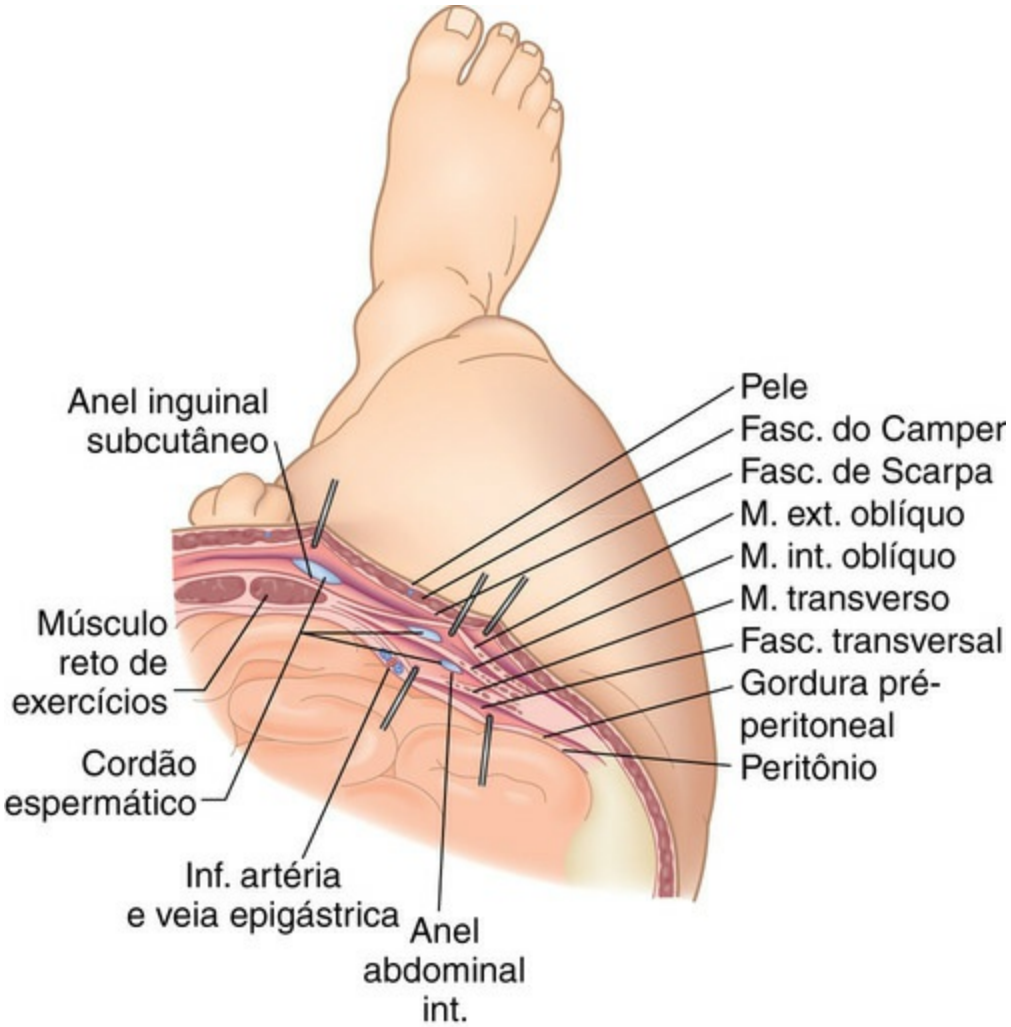


FIGURA 45-1 Nove camadas da parede abdominal anterolateral. (De Thorek P: Anatomy in surgery, ed 2, Philadelphia, 1962, JB Lippincott, p 358.)

Tecido Subcutâneo

O tecido subcutâneo é composto da fáscia de Camper e fáscia de Scarpa. A fáscia de Camper é a camada superficial que contém a massa de gordura subcutânea. A fáscia de Scarpa é uma camada mais espessa de tecido conjuntivo fibroso em contiguidade com a fáscia lata da coxa. A aproximação da fáscia de Scarpa auxilia no alinhamento da pele no reparo das incisões cirúrgicas no abdome inferior.

Músculos e Fáscias de Revestimento

Os músculos anterolaterais da parede abdominal incluem os músculos oblíquos externo e interno e o músculo transverso do abdome. Esses músculos planos envolvem grande parte da circunferência do tronco e dão origem a uma aponeurose ampla e plana anteriormente que reveste os músculos retos do abdome (*i.e.*, *bainha dos retos*). Os músculos oblíquos externos da parede abdominal são os maiores e mais espessos dos músculos planos da parede abdominal. Eles se originam na borda inferior das sétimas costelas e cursam direcionados de uma posição superolateral para uma inferomedial. As fibras mais posteriores dirigem-se verticalmente para baixo para serem inseridas na metade anterior da crista ilíaca. Na linha hemeclavicular, as fibras musculares dão origem a uma aponeurose forte e plana que passa anteriormente à bainha dos retos para inserir-se medialmente na linha alba (Fig. 45-2). A porção inferior da aponeurose do músculo oblíquo externo apresenta uma dobra em direção posterossuperior sobre si mesmo para formar um sulco no qual passa o cordão espermático. Essa porção da aponeurose do músculo oblíquo externo estende-se da espinha ilíaca anterossuperior ao tubérculo púbico e é denominada

ligamento inguinal ou *ligamento de Poupart*. O ligamento inguinal é a borda mais inferior da aponeurose do oblíquo externo posteriormente ao qual passam a artéria, a veia e o nervo femoral e os músculos ilíaco, psoas maior e pectíneo. As hérnias femorais cursam posteriormente ao ligamento inguinal, enquanto as hérnias inguinais são anterossuperiores a esse ligamento. A borda inclinada do ligamento inguinal é utilizada em vários reparos de hérnia inguinal, incluindo as técnicas de Bassini e a técnica livre de tensão de Lichtenstein (Cap. 46).

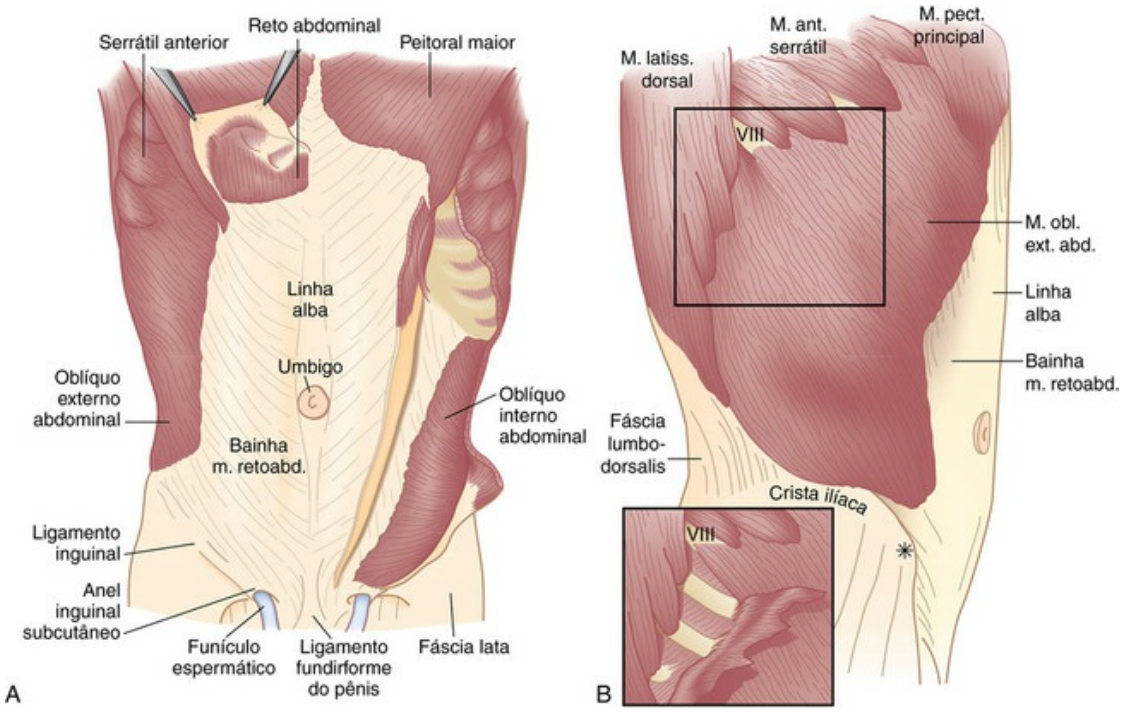


FIGURA 45-2 **A,** Oblíquo externo, oblíquo interno e músculos retos do abdome e a bainha do reto anterior. **B,** Uma vista lateral do músculo oblíquo externo e sua aponeurose, à medida que esta penetra no folheto anterior do reto. Detalhe, Origem das fibras músculo oblíquas externas das costelas inferiores e suas cartilagens costais. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 477–478.)

O músculo oblíquo interno abdominal origina-se da fáscia do iliopsoas, abaixo da metade lateral do ligamento inguinal, dos dois terços anteriores da crista ilíaca e da fáscia lombodorsal. Suas fibras cursam numa direção oposta às fibras do músculo oblíquo externo (*i.e.*, de inferolateral para superomedial). As fibras superiores se inserem nas cinco costelas inferiores e suas cartilagens (Fig. 45-3; Fig. 45-2*A*). As fibras centrais formam uma aponeurose na linha semilunar, a qual, acima da linha semicircular (de Douglas), se divide nas camadas anterior e posterior, que envelopam os músculos retoabdominais. Abaixo da linha semicircular, encontra-se a aponeurose do músculo oblíquo interno sobre a porção anterior do músculo reto do abdome, como parte da bainha anterior do reto. As fibras mais inferiores do músculo oblíquo interno apresentam um trajeto inferomedial, paralelamente ao cordão espermático para inserir-se entre a sínfise púbica e o tubérculo púbico. Alguns dos fascículos musculares inferiores acompanham o cordão espermático até a bolsa escrotal, constituindo o músculo cremaster.

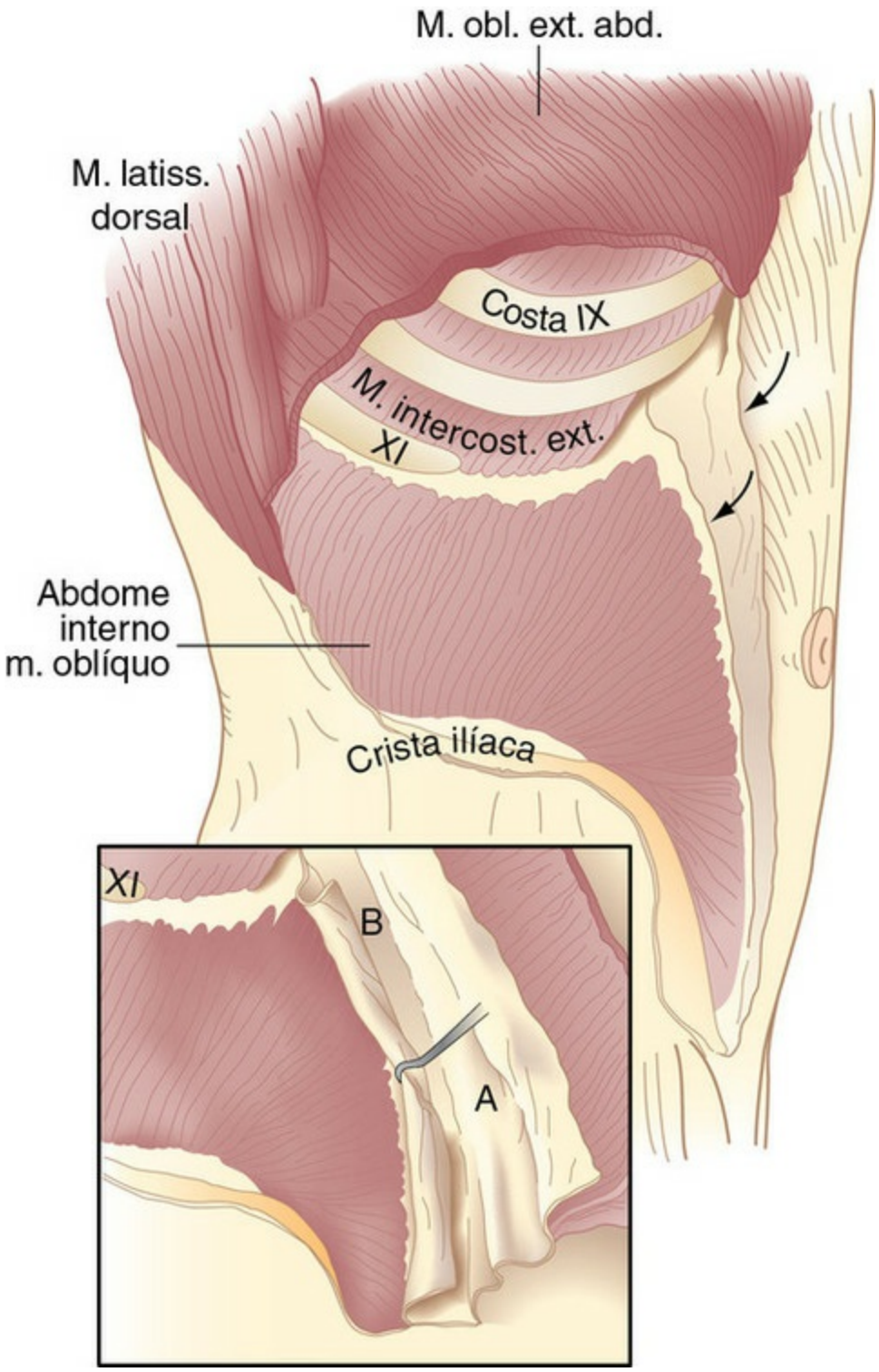


FIGURA 45-3 Vista do músculo oblíquo interno lateral. O músculo oblíquo externo foi removido para mostrar o músculo oblíquo interno subjacente originado das costelas inferiores e das cartilagens costais. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 479.)

O músculo transverso do abdome é o menor músculo da parede anterolateral do abdome. Ele provém das seis cartilagens costais inferiores, apófises espinhosas das vértebras lombares, crista ilíaca e fáscia iliopsoas sob o terço lateral do ligamento inguinal. As fibras cursam transversalmente para dar origem a uma camada aponeurótica plana que passa por trás do músculo retoabdominal, acima da linha

semicircular, e anteriormente a esse músculo, abaixo dessa linha (Fig. 45-4). As fibras mais inferiores do músculo transverso do abdome originam-se da fáscia iliopsoas e passam inferomedialmente às fibras inferiores do músculo oblíquo interno. Essas fibras formam o arco aponeurótico do músculo transverso do abdome, o qual se posiciona superiormente ao triângulo de Hesselbach e é uma referência anatômica importante no reparo de hérnias inguinais, particularmente nas técnicas de Bassini e no reparo do ligamento de Cooper. O triângulo de Hesselbach é o local onde ocorrem as hérnias inguinais diretas e é limitado inferiormente pelo ligamento inguinal, medialmente pela margem lateral da bainha dos retos e lateralmente pelos vasos epigástricos inferiores. O assoalho desse triângulo é formado pela *fascia transversalis*.

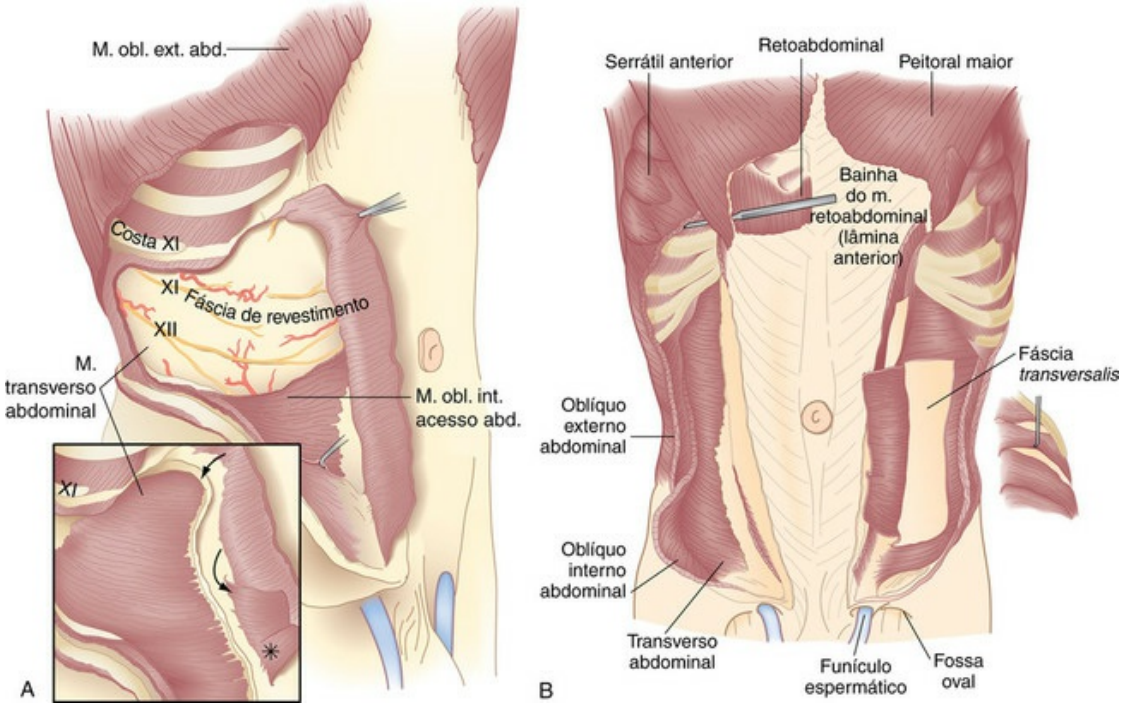


FIGURA 45-4 **A**, Vista anterolateral da fáscia do músculo transverso abdominal e do músculo propriamente dito com a fáscia removida (*detalhe*). Os músculos oblíquo interno e externo foram removidos. Observe também o aspecto dos nervos intercostais localizados entre a fáscia do músculo transverso abdominal e o músculo oblíquo interno. **B**, Visão anterior do músculo transverso abdominal (*esquerda*) e a fáscia *transversalis* (*direita*). Observe que a *fascia transversalis* é mostrada pela reflexão medial do músculo transverso abdominal sobrejacente. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 480–481.)

A *fascia transversalis* cobre a superfície profunda do músculo transverso do abdome e, com suas várias extensões, forma um envelope fascial completo em volta da cavidade abdominal (Fig. 45-5; Fig. 45-4*B*). Essa camada da fáscia é denominada de acordo com os músculos que a cobrem, por exemplo, a fáscia do iliopsoas, a fáscia obturadora e a fáscia inferior do diafragma. A *fascia transversalis* mantém conectados o músculo e os fascículos aponeuróticos num revestimento contínuo e reforça as áreas mais frágeis onde as fibras aponeuróticas são esparsas. Esse revestimento é responsável pela integridade estrutural da parede abdominal e, por definição, a hérnia resulta de um defeito na *fascia transversalis*.

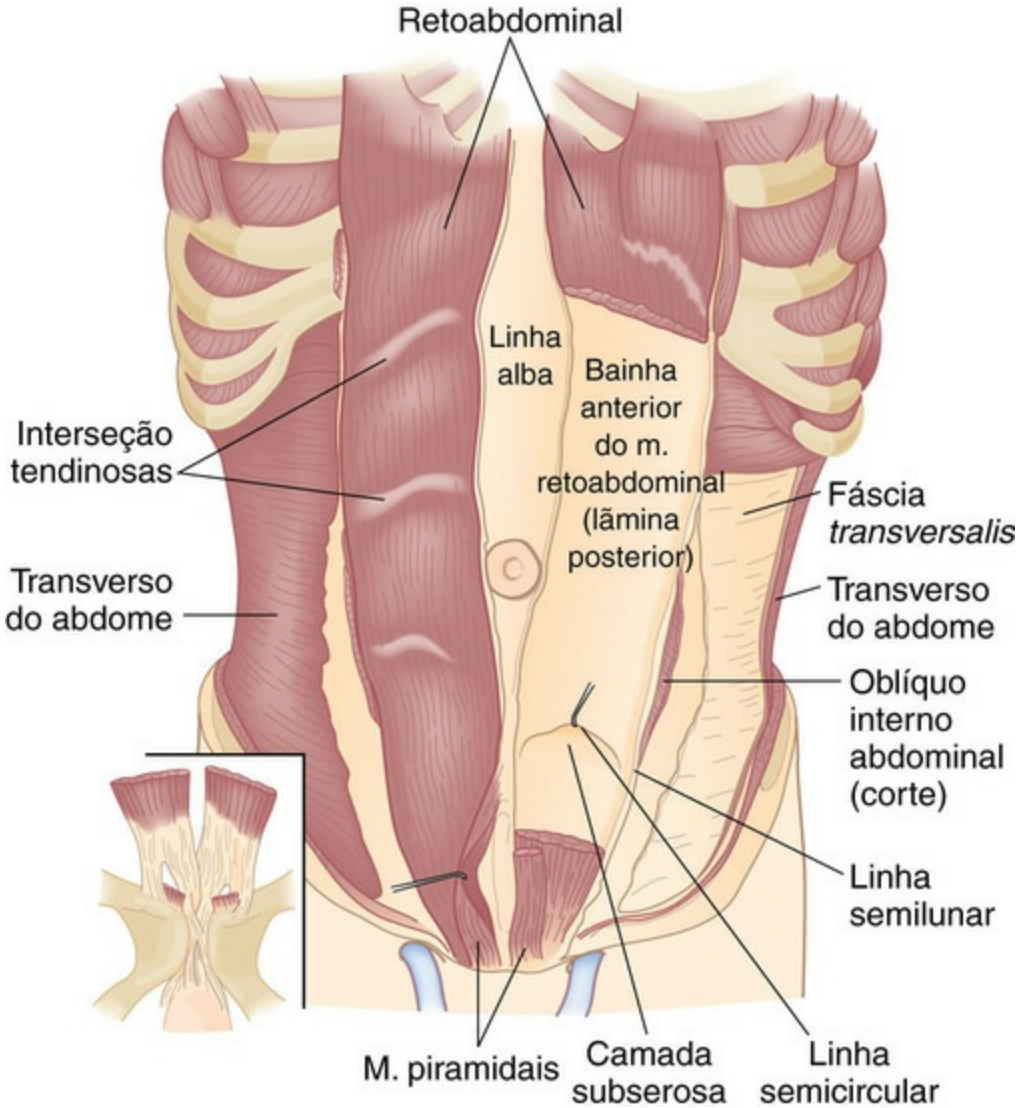


FIGURA 45-5 Músculo retoabdominal e conteúdo da bainha do reto. Observe a linha semilunar abaixo da qual a bainha posterior dos retos é ausente e o músculo retoabdominal encontra-se sobre a *fascia transversalis*, o tecido areolar pré-peritoneal e o peritônio. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 482.)

Os músculos retos do abdome são músculos pareados, que se apresentam como tiras triangulares achatadas que são mais largas no seu local de origem nas superfícies anteriores da quinta, sexta e sétima cartilagens costais e do apêndice xifoide, e têm sua inserção inferior na crista do púbis e na sínfise púbica. Cada músculo é composto de longos fascículos paralelos, interrompidos por três a cinco inserções tendinosas (Fig. 45-5), que ancoram o músculo reto abdominal à bainha anterior do mesmo. Esse tipo de fixação não ocorre na bainha posterior dos retos. Esses músculos encontram-se adjacentes uns aos outros, sendo separados apenas pela linha alba. A contração deles flete a coluna vertebral, complementando a sustentação da parede abdominal e protegendo seu conteúdo.

Os músculos retoabdominais estão contidos dentro dos folhetos fasciais, denominados bainha dos retos, a qual é derivada da aponeurose dos três músculos abdominais planos. Na porção superior à linha semicircular de Douglas, a bainha fascial envolve completamente os músculos retoabdominais, tendo a aponeurose do músculo oblíquo externo e o folheto anterior da aponeurose do músculo oblíquo interno passando anteriormente ao músculo retoabdominal. O folheto posterior da aponeurose do músculo oblíquo interno, o músculo transverso e a *fascia transversalis* passam posteriormente aos músculos retos. Porém, abaixo da linha semicircular, todas essas camadas fasciais passam anteriormente ao retoabdominal, exceto a *fascia transversalis*. Nessa localização, a face posterior dos retoabdominais é coberta apenas pela *fascia*

transversalis, pelo tecido areolar pré-peritoneal e pelo peritônio.

Os músculos retos do abdome estão mantidos firmemente em sua posição, próximo à linha média anterior, pela linha alba. A linha alba consiste numa banda de fibras densas e cruzadas da aponeurose da margem dos músculos largos do abdome. Ela se estende do apêndice xifoide até a sínfise púbica, sendo muito mais larga acima do umbigo do que abaixo, facilitando assim a realização de incisões cirúrgicas na linha média sem penetrar na bainha direita ou esquerda do retoabdominal.

Espaço Pré-peritoneal e Peritônio

O espaço pré-peritoneal está localizado entre a *fascia transversalis* e o peritônio parietal e contém tecido adiposo e areolar. Os elementos que cursam pelo espaço pré-peritoneal são os seguintes:

1. Artéria e veia epigástrica inferior.
2. Ligamentos umbilicais mediais (que são os vestígios das artérias umbilicais fetais).
3. Ligamento umbilical mediano (que é um remanescente fibroso do pedículo alantoide fetal ou úraco, localizado na linha média).
4. Ligamento falciforme do fígado estendendo-se do umbigo ao fígado.

O ligamento redondo, ou *ligamentum teres*, está contido na margem livre do ligamento falciforme e representa a veia umbilical obliterada cursando do umbigo ao ramo esquerdo da veia porta (Fig. 45-6). O peritônio parietal é o folheto mais interno da parede abdominal. Este consiste numa delgada camada de tecido conjuntivo denso e irregular, coberto na sua superfície interna por uma camada única de mesotélio escamoso.

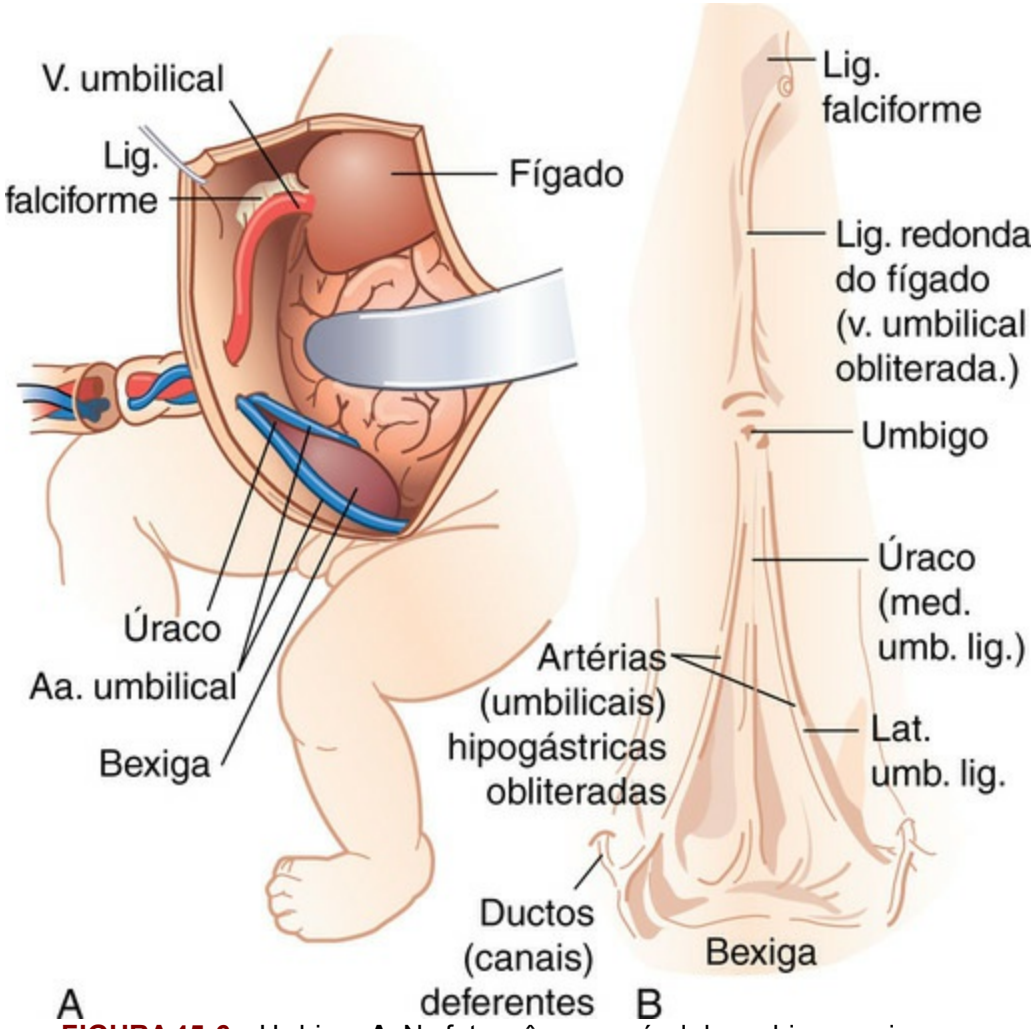


FIGURA 45-6 Umbigo. **A,** No feto, vê-se no nível do umbigo a veia umbilical, superiormente, e inferiormente as duas artérias umbilicais e o úraco partindo do umbigo. **B,** Uma visão do umbigo de dentro da cavidade peritoneal mostra o ligamento redondo do fígado (derivado da veia umbilical obliterada), superiormente, e o ligamento umbilical medial (derivado do úraco obliterado) e os ligamentos umbilicais mediais (também denominados *ligamentos umbilicais laterais*, derivados das artérias umbilicais obliteradas). (De Thorek P: Anatomy in surgery, ed 2, Philadelphia, 1962, JB Lippincott, p 375.)

Vasos e Nervos da Parede Abdominal

Suprimento Vascular

A parede abdominal anterolateral recebe seu aporte arterial das seis últimas artérias intercostais e de quatro artérias lombares, das artérias epigástricas superior e inferior e das artérias circunflexas ilíacas profundas (Fig. 45-7). Os troncos das artérias intercostais e lombares, juntamente com os nervos intercostais, ílio-hipogástrico e ilioinguinal, cursam entre o músculo transverso abdominal e o músculo oblíquo interno. As extensões mais distais desses vasos penetram nas margens laterais dos folhetos do músculo reto do abdome, em vários níveis, e anastomosam-se livremente com ramos das artérias epigástricas superior e inferior. A artéria epigástrica superior, um dos ramos terminais da artéria mamária interna, alcança a superfície posterior do músculo retoabdominal através do espaço costoxifoide do diafragma. Essa artéria segue trajeto descendente no interior da bainha do reto para anastomosar-se com ramos da artéria epigástrica inferior. A artéria epigástrica inferior é derivada da artéria ilíaca externa, proximal ao ligamento inguinal, cursando através do tecido areolar pré-peritoneal para penetrar no folheto

lateral do reto, na linha semilunar de Douglas. A artéria circunflexa ilíaca profunda origina-se da face lateral da artéria ilíaca externa, próximo à origem da artéria epigástrica inferior, e dá origem a um ramo ascendente que penetra na musculatura da parede abdominal logo acima da crista ilíaca, próximo à espinha ilíaca anterossuperior.

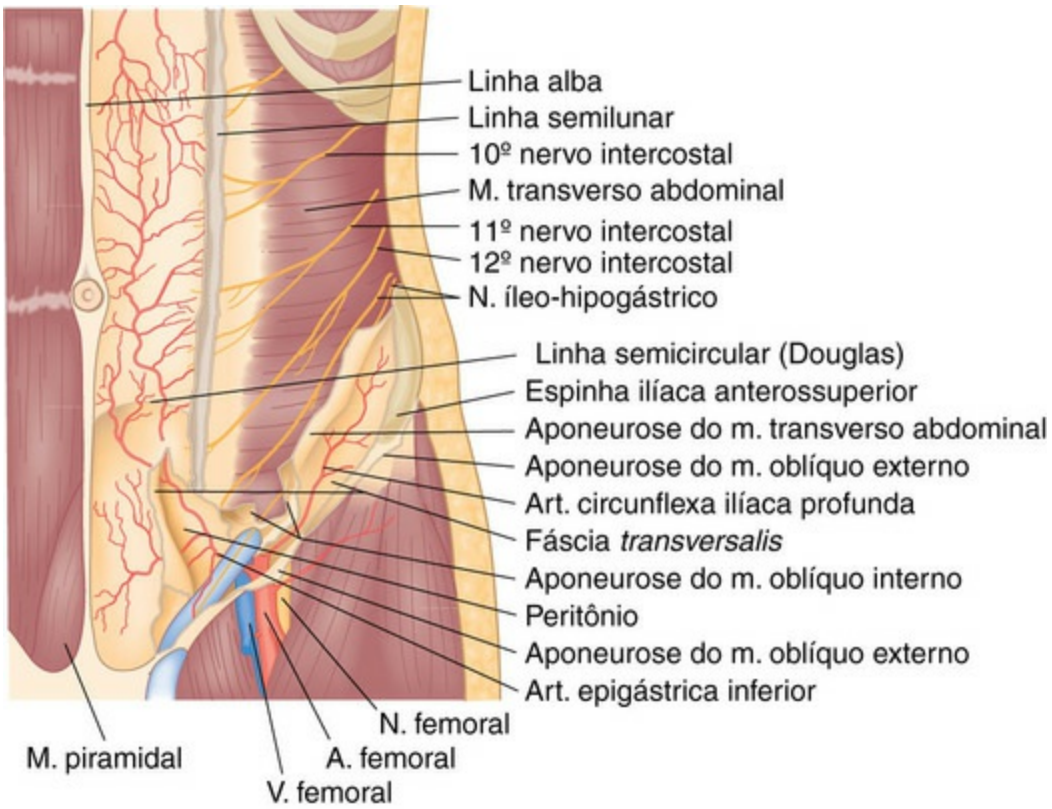


FIGURA 45-7 Artérias e nervos da parede abdominal anterolateral. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 501.)

A drenagem venosa da parede abdominal anterior segue um padrão relativamente simples no qual as veias superficiais acima do umbigo deságuam na veia cava superior, por intermédio das veias mamária interna, intercostal e torácica longa. As veias inferiores ao umbigo, isto é, as veias epigástrica superficial, circunflexa, ilíaca e pudenda, convergem em direção à crossa da safena, na virilha, para penetrarem na veia safena e tornarem-se tributárias da veia cava inferior (Fig. 45-8). As numerosas anastomoses entre os sistemas venosos supraumbilical e infraumbilical fornecem vias colaterais pelas quais o retorno venoso ao coração pode ignorar uma obstrução tanto da veia cava superior quanto da veia cava inferior. A veia paraumbilical, que passa do ramo esquerdo da veia porta ao longo do *ligamentum teres* ao umbigo, fornece uma importante comunicação entre as veias da parede abdominal superficial e o sistema porta, nos pacientes com obstrução venosa portal. Nesse contexto, o fluxo sanguíneo portal é desviado do sistema porta de alta pressão, através das veias paraumbilicais para as veias de baixa pressão da parede abdominal anterior. O aspecto das veias paraumbilicais dilatadas nesse contexto é denominado *cabeça de medusa*.

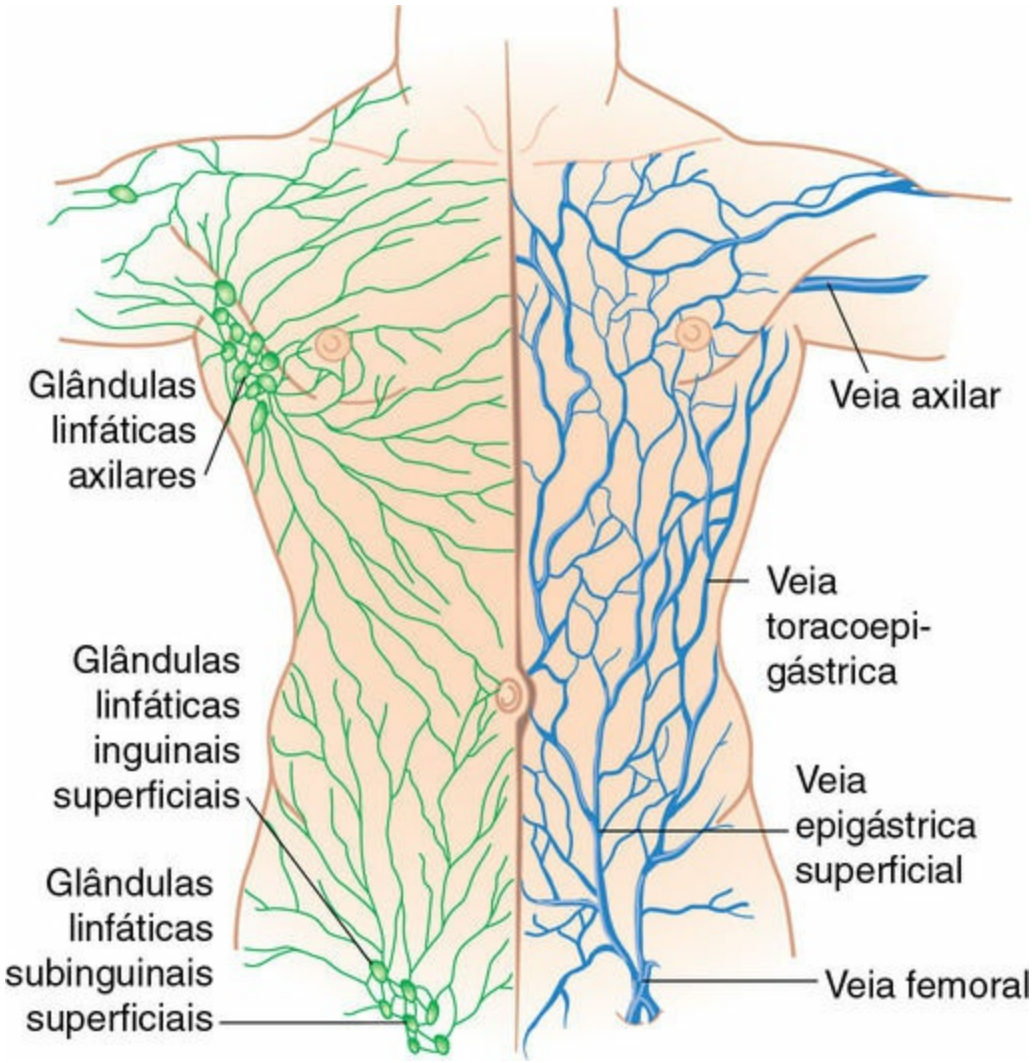


FIGURA 45-8 Venoso e a drenagem linfática da parede abdominal anterolateral. (De Thorek P: Anatomy in surgery, ed 2, Philadelphia, 1962, JB Lippincott, p 345.)

O suprimento linfático da parede abdominal segue um padrão semelhante ao da drenagem venosa. Os vasos linfáticos originados da região supraumbilical drenam para os linfonodos axilares, enquanto os linfáticos de origem infraumbilical drenam para os linfonodos inguinais superiores. Os vasos linfáticos do fígado cursam ao longo do *ligamentum teres* até o umbigo, para se comunicarem com os linfáticos da parede abdominal anterior. É por essa via que o hepatocarcinoma pode se disseminar, comprometendo a parede abdominal anterior no umbigo (linfonodo da Irmã Maria José).

Inervação

Os ramos anteriores dos nervos torácicos seguem um trajeto curvilíneo ao longo dos espaços intercostais, em direção à linha média do corpo (Fig. 45-7). Os seis nervos torácicos superiores terminam próximo ao esterno como ramos sensoriais cutâneos anteriores. Os nervos torácicos do sétimo ao décimo segundo passam atrás das cartilagens costais e das costelas inferiores, para penetrarem num plano entre o músculo oblíquo interno e o músculo transverso abdominal. O sétimo e o oitavo nervos cursam ligeiramente para cima, ou horizontalmente, para alcançar o epigástrio, enquanto os nervos inferiores apresentam uma trajetória progressivamente caudal. À medida que esses nervos cursam medialmente, eles fornecem ramos motores à musculatura da parede abdominal. Eles perfuram os folhetos do reto, medialmente, para prover inervação sensorial à parede abdominal anterior. Os ramos anteriores do décimo nervo torácico alcançam a pele no nível do umbigo, e o décimo segundo nervo torácico inerva a pele do hipogástrio.

Os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico com frequência se originam conjuntamente do ramo anterior

do décimo segundo nervo torácico e do primeiro lombar, para fornecer inervação sensorial ao hipogástrio e à parede abdominal inferior. O nervo ílio-hipogástrico corre paralelo ao décimo segundo nervo torácico, para penetrar no músculo transverso do abdome, próximo à crista ilíaca. Após cursar entre o músculo transverso do abdome e o músculo oblíquo interno, por uma curta distância, o nervo penetra neste último músculo para percorrer seu trajeto sob a fáscia do oblíquo externo, em direção ao anel inguinal externo. Ele emerge através da raiz do anel inguinal externo, para suprir a inervação sensorial da parede abdominal anterior no hipogástrio. O nervo ilioinguinal cursa paralelamente ao nervo ílio-hipogástrico, estando, porém, mais próximo ao ligamento inguinal. Ao contrário do nervo ílio-hipogástrico, o nervo ilioinguinal cursa junto ao cordão espermático, para emergir no anel inguinal externo, com seus ramos terminais fornecendo inervação sensorial para a pele da região inguinal e bolsa escrotal e/ou grandes lábios. Os nervos ilioinguinal, ílio-hipogástrico e o ramo genital do nervo genitofemoral são com frequência identificados durante a herniorrafia inguinal.

Anormalidades da Parede Abdominal

Podem ser congênitas ou adquiridas.

Anomalias Congênitas

Hérnias Umbilicais

As hérnias umbilicais podem ser classificadas em três formas distintas:
1. Onfalocele e gastrosquise
2. Hérnia umbilical infantil
3. Hérnia umbilical adquirida

Onfalocele

A onfalocele é um defeito em formato de funil que ocorre na parte central da parede abdominal, através do qual há uma protrusão visceral na base do cordão umbilical. Essa anomalia é causada por uma falha da junção da musculatura da parede abdominal na linha média, durante o desenvolvimento fetal. Os vasos umbilicais podem estar situados sobre as vísceras ou deslocados lateralmente. Nos defeitos maiores, o fígado e o baço podem ser encontrados dentro do cordão, juntamente com grande parte do intestino. Não há pele cobrindo essas hérnias. Elas são cobertas apenas pelo peritônio e, mais superficialmente, pelo âmnio. Dos lactentes que nascem com onfalocele, 50% a 60% terão anomalias congênitas concomitantes do esqueleto, trato gastrointestinal (GI) e sistema nervoso, genitourinário e cardiopulmonar.

Gastroquise

Gastroquise é outro defeito congênito da parede abdominal, no qual a membrana umbilical rompe-se intraútero, permitindo a herniação para fora da cavidade abdominal do intestino. O defeito quase sempre ocorre à direita do cordão umbilical, e o intestino não é coberto por pele ou âmnio. Tipicamente, o intestino não teve a rotação mesentérica completa e nem fixação, portanto, o lactente corre risco de vólvulo mesentérico com consequente isquemia intestinal e necrose. As anomalias congênitas sincrônicas ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. Tanto a onfalocele quanto a gastroquise são discutidas com mais detalhes no Capítulo 67.

Hérnia Umbilical Infantil

A hérnia umbilical infantil surge alguns dias ou semanas após o coto do cordão umbilical ter necrosado. Essa anomalia é causada por fraqueza na aderência entre o remanescente cicatrizado do cordão umbilical e o anel umbilical. Em contraste com a onfalocele, a hérnia umbilical infantil ou congênita é coberta por pele. Em geral essas pequenas hérnias ocorrem na margem superior do anel umbilical. Elas são facilmente redutíveis e tornam-se mais proeminentes quando a criança chora. A maioria dessas hérnias resolve-se espontaneamente dentro dos primeiros 24 meses de vida, e complicações como estrangulamento são raras. O reparo cirúrgico está indicado para os pacientes nos quais a hérnia venha a persistir por mais de três ou quatro anos de vida. Essa condição e seu tratamento serão discutidos com mais detalhes nos Capítulos 46 e 67.

Hérnia Umbilical Adquirida

Nesse caso, uma hérnia umbilical se desenvolveu em um período posterior ao fechamento do anel

umbilical. Essa hérnia ocorre mais comumente na margem superior do umbigo e resulta da fraqueza do tecido cicatricial, que em geral oblitera o anel umbilical. Essa alteração pode ser consequente a uma distensão excessiva na parede abdominal, tal como ocorre na gravidez, durante parto difícil ou ascite. Em contraste com as hérnias umbilicais congênitas, as hérnias umbilicais adquiridas não se resolvem espontaneamente mas, ao contrário, tendem a aumentar de tamanho progressivamente. O anel herniário fibroso e denso, no colo dessa hérnia, torna o estrangulamento do intestino ou do omento herniados uma complicação importante.

Anormalidades Resultantes da Persistência do Ducto Onfalomesentérico

Durante o desenvolvimento fetal, o intestino médio apresenta uma ampla comunicação com o saco vitelino pelo conduto vitelino ou onfalomesentérico. À medida que os componentes da parede abdominal aproximam-se uns dos outros, o conduto onfalomesentérico estreita-se e passa a se localizar dentro do cordão umbilical. Com o tempo, a comunicação entre o saco vitelino e o intestino oblitera-se, e o intestino é contido livremente na cavidade peritoneal. A persistência parcial ou completa do ducto onfalomesentérico resulta em várias anomalias relacionadas com o intestino e com a parede abdominal (Fig. 45-9).

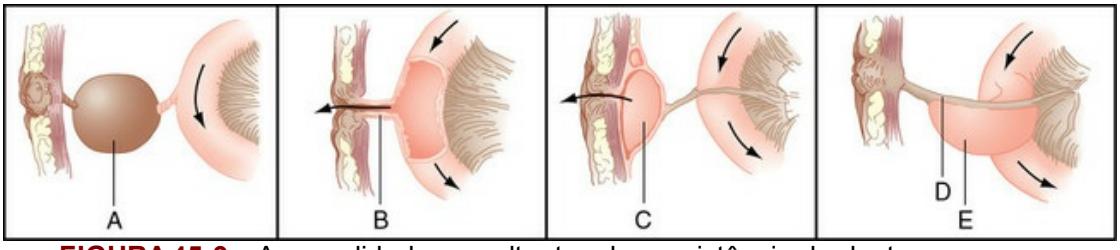


FIGURA 45-9 Anormalidades resultantes da persistência do ducto onfalomesentérico. **A,** Cisto do ducto onfalomesentérico. **B,** Ducto onfalomesentérico persistente com uma fístula enterocutânea. **C,** Cisto do ducto onfalomesentérico e seio. **D,** Cordão fibroso entre o intestino delgado e a superfície posterior do umbigo. **E,** Divertículo de Meckel. (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 576.)

A persistência da extremidade intestinal do ducto onfalomesentérico resulta numa anomalia conhecida como divertículo de Meckel. Esses divertículos congênitos surgem da borda antimesentérica do intestino delgado, mais frequentemente no íleo. Uma regra de 2s é frequentemente aplicada a essas lesões em que eles são encontrados em aproximadamente 2% da população, localiza-se a 61 cm da válvula ileocecal, costumam ter 5 cm de comprimento e contêm dois tipos de mucosas ectópicas (gástrica e pancreática). Dentre as complicações mais frequentes dos divertículos de Meckel temos a obstrução, a perfuração, a hemorragia ou a inflamação. Hemorragia do trato gastrointestinal é causada pela ulceração péptica da mucosa intestinal adjacente, em decorrência do ácido clorídrico secretado pelas células parietais ectópicas localizadas dentro do divertículo. Obstrução intestinal associada a um divertículo de Meckel é geralmente causada por intussuscepção ou volvo ao redor de uma conexão fibrosa anormal entre o divertículo e a face posterior do umbigo. Essas lesões são discutidas no Capítulo 50.

O conduto onfalomesentérico pode permanecer patente por todo o seu trajeto, produzindo uma fístula entre o intestino delgado distal e o umbigo. Essa condição se apresenta com a saída de mecônio e muco pelo umbigo nos primeiros dias de vida. Devido ao risco de volvo mesentérico em torno do conduto onfalomesentérico persistente, essas lesões devem ser tratadas precocemente com laparotomia e excisão do trajeto fistuloso. A persistência da extremidade distal do ducto onfalomesentérico resulta num pólipo umbilical, o qual é uma pequena saliência da mucosa ductal onfalomesentérica no umbigo. Tais pólipos assemelham-se aos granulomas umbilicais, porém não desaparecem após cauterização com nitrato de prata. Eles sugerem a presença de conduto onfalomesentérico persistente ou seio umbilical e são tratados mais apropriadamente pela excisão da mucosa remanescente e do conduto onfalomesentérico subjacente ou do seio umbilical, caso este esteja presente. Os sinus umbilicais resultam da persistência do conduto onfalomesentérico distal. A morfologia do trato sinusal pode ser prontamente delineada por um sinograma. O tratamento envolve a excisão dos sinus. Por fim, o acúmulo de muco numa porção persistente do

conduto onfalomesentérico pode resultar na formação de um cisto, o qual pode permanecer ligado ao intestino, ou ao umbigo, por meio de uma banda fibrosa. O tratamento consiste na excisão do cisto e do conduto onfalomesentérico persistente associado.

Anormalidades Resultantes da Persistência da Alantoide

A alantoide é o componente mais cranial da cloaca ventral embrionária. A porção intra-abdominal da alantoide é denominada *úraco* e conecta a bexiga urinária ao umbigo, enquanto a parte extra-abdominal da alantoide está contida dentro do cordão umbilical. Ao final da gestação, o úraco é convertido num cordão fibroso que cursa entre a bexiga urinária extraperitoneal e o umbigo, conhecido como ligamento umbilical mediano. A persistência parcial ou total do úraco pode resultar na formação de uma fístula vesicocutânea, com o surgimento de urina no umbigo, num cisto do úraco extraperitoneal apresentando-se como uma massa no abdome inferior, ou num sinus do úraco com drenagem de muco em pequena quantidade. O tratamento apropriado consiste na excisão do úraco remanescente com o fechamento da bexiga, se necessário.

Anormalidades Adquiridas

Diástase dos Retos

A diástase dos retos ocorre devido ao adelgaçamento da linha alba na região epigástrica e é manifestada por uma protrusão da parede abdominal anterior na linha média. A *fascia transversalis* encontra-se intacta, e, por isso, essa protusão não é considerada uma hérnia. Não há uma margem fascial identificável e não há risco de estrangulamento intestinal. A presença de diástase dos retos pode ser observada particularmente nos pacientes durante esforço físico ou ao elevarem a cabeça do travesseiro. O tratamento apropriado consiste na orientação ao paciente e aos seus familiares a respeito da natureza inócua dessa condição.

Hérnias da Parede Abdominal Anterior

As hérnias epigástricas ocorrem em pontos através dos quais os vasos e nervos perfuram a linha alba seguindo em direção ao tecido subcutâneo. Através dessas aberturas, o tecido areolar extraperitoneal, e, às vezes, o peritônio, podem sofrer herniação para o tecido subcutâneo. Embora essas hérnias em geral sejam pequenas, podem produzir dor localizada intensa e desconforto, devido à pressão direta do saco herniário e seu conteúdo nos nervos que emergem através da mesma abertura fascial. As hérnias de Spiegel ocorrem através da fáscia, na região da linha semilunar, e apresentam-se como dor localizada e hipersensibilidade. O saco herniário raramente é palpável por ser em geral pequeno e tender a permanecer abaixo da aponeurose do músculo oblíquo externo. A ultrassonografia da parede abdominal ou a tomografia computadorizada com cortes finos através do abdome podem ser diagnósticas diante da marcação cuidadosa dos locais suspeitos. O tratamento consiste na rafia cirúrgica do defeito fascial. Essas hérnias são discutidas no Capítulo 46.

Hematoma da Bainha do Reto

O hematoma da bainha do reto é uma condição incomum caracterizada por dor abdominal aguda e pelo aparecimento de uma massa da parede abdominal. É mais comum em mulheres que em homens e em idosos do que em indivíduos jovens. Uma revisão de 126 pacientes com hematomas da bainha do reto tratados na Mayo Clinic revelou que quase 70% dos pacientes tinham recebido anticoagulantes no momento do diagnóstico. Uma história de trauma ou lesões não cirúrgicas da parede abdominal é comum (48%), da mesma forma que a presença de tosse (29%).[1] Em mulheres jovens, os hematomas da bainha do reto têm sido associados à gravidez.

Pacientes com hematomas da bainha do reto geralmente se apresentam com início súbito de dor abdominal, que pode ser grave e é frequentemente exacerbada pelos movimentos que exigem contração da parede abdominal. O exame físico mostrará sensibilidade sobre a bainha do reto, em geral com retraimento voluntário. Uma massa da parede abdominal pode ser observada em alguns pacientes, 63% nas séries da Mayo Clinic.[1] Equimoses da parede abdominal, inclusive periumbilical (sinal de Cullen) e coloração azulada nos flancos (sinal de Grey Turner), podem estar presentes se houver demora desde o início dos sintomas até a avaliação médica. A dor e o desconforto associados a esse processo podem ser graves o suficiente para sugerir uma peritonite. Naqueles casos nos quais o hematoma se expande no espaço perivesical e pré-peritoneal, o hematócrito pode baixar, embora seja rara a presença de instabilidade

hemodinâmica.

A ultrassonografia e a TC confirmam a presença do hematoma e a sua localização na parede abdominal, em quase todos os casos. Usualmente, esses pacientes podem ser tratados com sucesso com repouso e analgésicos e, se necessário, transfusão de sangue. Na série da Mayo Clinic, quase 90% dos pacientes foram tratados com sucesso dessa forma.[1] Em geral, as coagulopatias devem ser corrigidas, mas a anticoagulação mantida em pacientes selecionados pode ser prudente, dependendo das indicações para essa terapia e da gravidade do sangramento. A progressão do hematoma constitui indicação de embolização angiográfica do vaso sangrante ou, raramente, evacuação operatória do hematoma e hemostasia.

Tumores Malignos da Parede Abdominal

Os tumores malignos primários mais comuns da parede abdominal são o tumor desmoide e o sarcoma. Embora incomum, uma variedade de carcinomas comuns podem se metastatizar através da corrente sanguínea para o tecido mole da parede abdominal, onde ela se apresenta como uma massa mole. O melanoma metastático, em particular, pode se apresentar desta maneira. Finalmente, a semeadura transperitoneal da parede abdominal por tumores intra-abdominais pode ser uma complicação das biópsias transabdominais e/ou procedimentos cirúrgicos.

Tumor Desmoide

Tumor desmoide, também conhecido como *fibromatose* ou *fibromatose agressiva*, é uma neoplasia incomum que ocorre esporadicamente ou como parte de uma síndrome hereditária, mais notadamente, a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Gardner, uma síndrome autossômica dominante de pólipos adenomatosos GI ou adenocarcinoma, osteomas e tumores de pele e de tecidos moles. Estes tumores se originam do tecido fibroaponeurótico e se apresentam como uma massa de crescimento lento. Embora eles não possuam potencial metastático, são localmente agressivos e invasivos, com uma alta propensão para recorrência.

Os tumores desmoides são tipicamente classificados pela localização como extra-abdominais ou extremidade desmoides (*i.e.*, aqueles tumores que ocorrem nas extremidades proximais ou na cintura), tumores da parede abdominal e desmoides intra-abdominais, que envolvem a parede intestinal, pelve e/ou mesentério.

A frequência dos tumores desmoides na população geral é de 2,4 a 4,3 casos/milhão; este risco aumenta 1.000 vezes em pacientes com PAF.[2,3] A maioria dos tumores desmoides é esporádica, usualmente em mulheres jovens durante a gravidez ou dentro de um ano após o parto. O uso de anticoncepcionais orais também está associado à ocorrência desses tumores. Essas associações, combinadas com a detecção de receptores de estrogênio no tumor, sugerem um papel regulador do estrogênio nessa doença.

Os pacientes com tumores desmoides podem apresentar uma massa assintomática ou com sintomas relacionados ao efeito do volume tumoral. Geralmente há uma associação temporal entre a descoberta do tumor e uma história pregressa de trauma abdominal ou operação.[3] Uma imagem (TC ou RM) é necessária para delinear a extensão do envolvimento tumoral completamente, mas não é necessário realizar o estadiamento de doença metastática. Na TC, o tumor desmoide aparece como uma massa homogênea decorrente de tecido mole da parede abdominal (Fig. 45-10). O tumor desmoide aparecerá como uma massa homogênea e isointensa quando comparada com a musculatura nas imagens de RM ponderada em T1, enquanto as imagens ponderadas em T2 demonstram uma heterogeneidade maior e um sinal ligeiramente menos intenso do que a gordura.

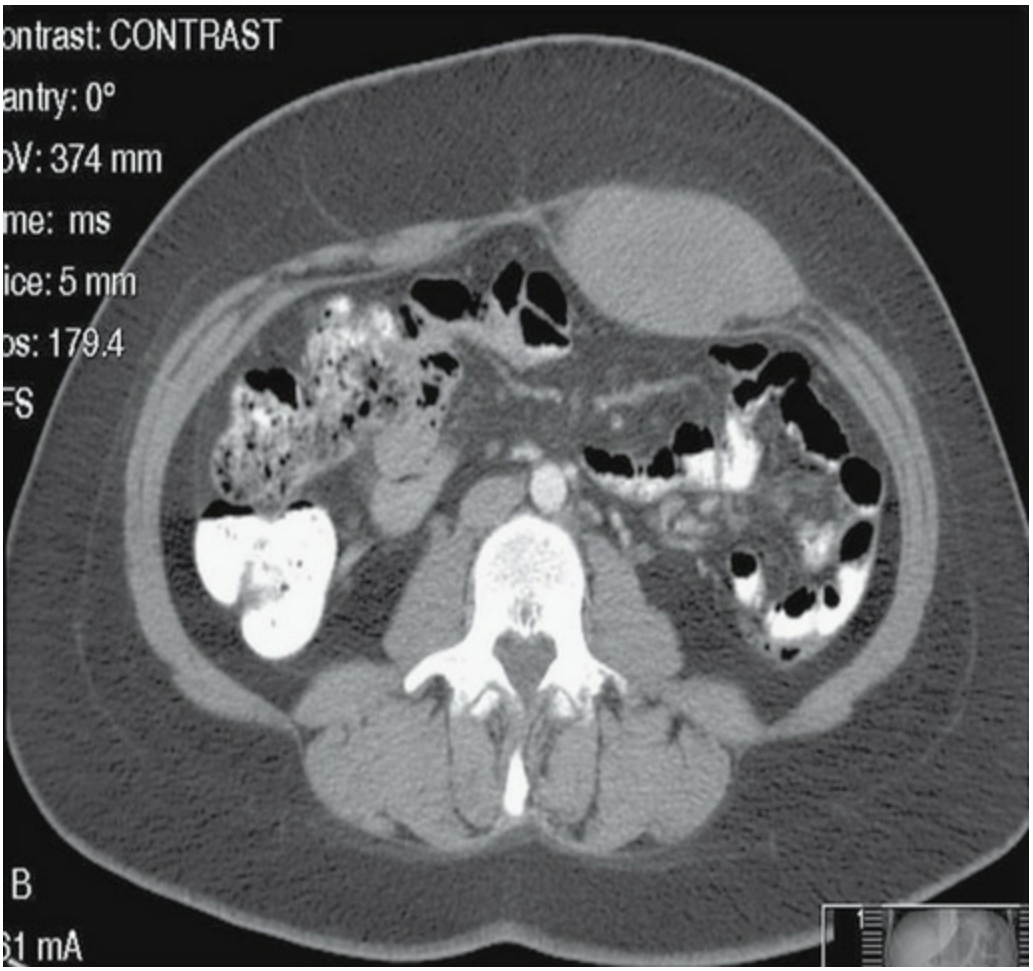


FIGURA 45-10 Tomografia computadorizada do abdome, demonstrando um tumor desmoide que surge dentro da bainha do reto esquerda. O tumor aparece como um tecido mole homogêneo massa.

A biopsia é necessária para confirmar o diagnóstico. A biopsia com agulha grossa ou a incisional irá mostrar a existência de um tumor composto de feixes de células fusiformes e um estroma fibroso abundante. O centro do tumor geralmente é acelular, enquanto a periferia contém a maior parte dos fibroblastos. A histologia pode ser semelhante de um fibrossarcoma de baixo grau, mas o diagnóstico geralmente não é difícil porque os fibroblastos são altamente diferenciados e com ausência de atividade mitótica encontrada em malignidade. A imuno-histoquímica pode ajudar a esclarecer o diagnóstico difícil; tumores com coloração positivas para β-catenina, actina e vimentina e coloração negativa para citoceratina e S-100.

A ressecção do tumor com uma ampla margem de tecido normal é atualmente considerada o tratamento ideal. Muitas vezes, a extensão da ressecção, irá exigir reconstrução da parede abdominal com rotação de retalhos de tecido local e/ou tela como próteses. A totalidade da ressecção é um fator prognóstico importante; Stojadinovic *et. al.*[4] relataram que 68% dos tumores desmoides ressecados com margem positiva recorreram dentro de cinco anos, em comparação com nenhum dos tumores em que a margem de ressecção foi livre da doença.

Os tumores desmoides da parede abdominal respondem favoravelmente a radioterapia, embora o efeito do tratamento possa ser lento e progressivo ao longo de vários anos. A radioterapia isoladamente é uma opção de tratamento aceitável para pacientes com tumores desmoides irressecáveis ou tumores cuja ressecção envolva alta morbidade com riscos de perda funcional importante. Uma revisão retrospectiva de M.D. Anderson Cancer Center relatou taxas de recorrência em dez anos de 38% para a operação isolada (27% para aqueles com margens negativas), 25% para cirurgia combinada com radioterapia e 24% para radioterapia isolada.[5] Também concluiu que a radioterapia pode amenizar o efeito adverso de margens positivas na recorrência local do tumor. Vários estudos similares relataram taxas de controle local de

aproximadamente 80% com radioterapia isoladamente, taxas que se mostraram equivalentes e/ ou mesmo superior à cirurgia isolada.[6]

A radioterapia adjuvante é controversa, de modo que a maioria dos centros de tratamento reserva esta modalidade de conduta para pacientes com margens positivas após as ressecções, por causa de estruturas críticas. O uso de radioterapia neoadjuvante tem menor aceitação do que a radioterapia adjuvante devido à resposta por vezes lenta, geralmente de um ano ou mais, além de tornar a reconstrução da parede abdominal posterior mais trabalhosa, embora alguns estudos mostrem um claro benefício.

Antagonistas do receptor de estrogênio, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e quimioterapia sistêmica têm sido usados com sucesso no tratamento de pacientes com tumores desmoides avançados, recorrentes ou irressecáveis. O uso desses agentes em um contexto adjuvante ou neoadjuvante carece de mais estudos e poderia ser mais bem avaliado no contexto de um ensaio clínico.

A detecção de receptores de estrogênio nos tumores desmoides, bem como sua associação com a gravidez e contraceptivos orais, pode fornecer algum apoio para o uso de antiestrogênios, como o tamoxifeno. Melhora clínica foi relatada em 43% dos pacientes que receberam antiestrogênios, embora a taxa de resposta varie entre os diferentes estudos. Respostas do tumor para antiestrogênicos são lentas no início, mas frequentemente perduram por vários anos.[7,8] A maioria dos relatos de tratamento com AINEs usa sulindaco, mas a indometacina também tem sido utilizada. Um estudo usando sulindaco e tamoxifeno em altas doses recomenda esse regime como tratamento inicial para tumores desmoides associado a PAF.[9]

Vários regimes de quimioterapia citotóxica têm sido usados no tratamento de pacientes com tumores desmoides inoperáveis. Metrotrexato, vimblastina, terapia de doxorrubicina e regimes baseados em ifosfamida foram relatadas, com respostas positivas em 20% a 40% dos pacientes.[7,10] Para os desmoides com crescimento rápido, oncologistas clínicos podem recomendar terapias normalmente usadas para sarcomas, como doxorrubicina e dacarbazina. Relatos recentes sugeriram também imatinib, um inibidor da tirosina quinase, como outra opção de tratamento eficaz para pacientes com estes tumores.[11]

Sarcoma da Parede Abdominal

Sarcomas da parede abdominal são classificados como sarcoma troncular – incluindo do tórax ou na parede abdominal — e são responsáveis por 10% a 20% dos sarcomas em geral. Em geral, os sarcomas são raros sendo os da parede abdominal mais ainda. Similares aos tumores desmoides, essas neoplasias geralmente se apresentam como uma massa indolor, embora até um terço dos pacientes com sarcomas da parede abdominal apresentem dor no local do tumor. Assim como uma história de retinoblastoma, PAF, neurofibromatose, radioterapia ou síndrome de Li-Fraumeni, pode ser pensada. O diagnóstico diferencial inclui muitas condições comuns, como lipomas, hematomas, hérnias ventrais, endometriose e processos inflamatórios, além de granulomas oriundos de picadas de agulhas em diabéticos. Os subtipos histológicos incluem lipossarcoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e histiossarcoma fibroso maligno.

Imagem axial com RM ou TC irá fornecer informações importantes a respeito da localização e extensão do tumor, bem como envolvimento de estruturas contíguas. A TC do tórax devem ser incluída para afastar a possibilidade de doença metastática. Porém, o diagnóstico definitivo exige biópsia, a qual pode ser realizada por punção com agulha ou por incisão. O grau de confiabilidade da biópsia com agulha grossa alcança mais de 90% e pode ser realizada sob orientação de TC para lesões profundas. Se for realizada uma biópsia incisional, esta deverá ser feita pelo cirurgião que realizará a ressecção definitiva; deve ser orientada no mesmo plano muscular subjacente para minimizar as perdas desnecessárias de tecido durante o procedimento definitivo e facilitar a reconstrução. Não se deve fazer esforço para criar retalhos de tecidos ao redor da lesão, e a hemostasia deve ser realizada meticulosamente para evitar a disseminação do tumor pelos planos teciduais, devido a um hematoma pós-operatório.

O tratamento definitivo de sarcomas da parede abdominal é a ressecção com margens livres de tumor, com a maioria dos cirurgiões tenta obter pelo menos uma margem de 2 cm ao redor do tumor. Metástases para linfonodos são raras (2% a 3%). A reconstrução dos defeitos da parede abdominal pode ser realizada, primariamente, por meio de retalhos miocutâneos ou com telas protéticas, dependendo do sítio e da extensão da ressecção. As taxas de resposta com quimioterapia e radioterapia são baixas.

Sarcomas de tecidos moles são discutidos em detalhes no Capítulo 33.

Doença Metastática

Metástases para a parede abdominal podem ocorrer por semeadura direta na parede abdominal durante

biópsia ou ressecção de um tumor intra-abdominal ou disseminação hematogênica de um tumor avançado. O risco de implantação de tumor no local da porta após ressecção laparoscópica do cólon para o adenocarcinoma é 0,9% e foi demonstrada em ensaios clínicos randomizados que não mostraram nenhuma diferença de risco de recorrência de tumor na ferida após a ressecção colônica a céu aberto.[12] Os tumores mais comuns que metastatizam para os tecidos moles são pulmão, cólon, melanoma e tumores de células renais. Embora as metástases para os tecidos moles sejam incomuns, a parede abdominal é o local de tal recidiva em aproximadamente 20% dos casos.[13] Semelhantes aos tumores desmoides ou sarcomas, metástases da parede abdominal se apresentam como uma massa indolor. A coloração imuno-histoquímica do tumor pode permitir a identificação específica do tipo de lesão primária e facilitar a diferenciação de sarcomas primários da parede abdominal. O nódulo da Irmã Maria José é muitas vezes descrito e raramente observado, mas trata-se de um nódulo palpável na região do umbigo representando câncer metastático abdominal ou pélvico.

Sintomas de Doença Intra-abdominal Referida na Parede Abdominal

A dor abdominal pode ser classificada como visceral, somatoparietal e referida. A dor visceral é causada pela estimulação de nociceptores por processos inflamatórios, distensão ou isquemia. A dor é surda e mal localizada na região epigástrica, periumbilical ou hipogástrica, dependendo da origem embrionária do órgão envolvido. Processos inflamatórios no estômago, duodeno e trato biliar (derivados do intestino anterior embrionário) localizam a dor visceral no epigástrio. A estimulação de receptores nociceptivos nos órgãos derivados do intestino primitivo médio (*i.e.*, intestino delgado, apêndice e cólon direito) cursam com dor na região periumbilical, enquanto a inflamação ou distensão dos órgãos derivados do intestino inferior (cólon esquerdo e reto) são responsáveis pela sensação dolorosa no hipogástrio. O estímulo álgico é percebido na linha média, pois esses órgãos transmitem aferências sensoriais simpáticas a ambos os lados da espinha vertebral. A dor é mal localizada, pois a inervação da maioria das vísceras é multissegmentar e contém poucos receptores nervosos, quando comparadas com órgãos altamente sensíveis, como a pele. Em geral, a dor é caracterizada como cólica, em queimação ou em aperto, e pode ser acompanhada de sinais e sintomas autonômicos secundários como sudorese, cansaço, náuseas, vômitos, perspiração e palidez.

A dor somatoparietal surge da inflamação do peritônio parietal e é localizada de forma mais intensa e precisa do que a dor visceral. Os impulsos nervosos da dor parietal viajam dentro de nervos espinhais somatossensoriais e atingem a medula espinhal, nervos periféricos correspondentes aos dermátomos cutâneos da T6 à região L1. A lateralização da dor parietal é possível, pois apenas um lado do sistema nervoso inerva uma determinada parte do peritônio parietal.

A diferença entre a dor visceral e somatoparietal é bem ilustrada pela dor associada à apendicite aguda, na qual a dor visceral periumbilical vaga inicial é substituída pela dor somatoparietal localizada no ponto de McBurney. A dor visceral é produzida pela distensão e inflamação do apêndice, enquanto a dor somatoparietal localizada no quadrante inferior direito do abdome é causada pela extensão do processo inflamatório para o peritônio parietal.

A dor referida é percebida em regiões anatômicas diferentes dos órgãos acometidos. Este fenômeno é causado pela convergência dos neurônios aferentes viscerais que inervam um órgão lesado ou inflamado com fibras aferentes somáticas decorrentes de outra região anatômica. Isso ocorre dentro da medula espinhal no nível dos neurônios de segunda ordem. Alguns exemplos bem conhecidos de dor referida incluem a dor no ombro causada por irritação do diafragma, a dor escapular associada a doença aguda do trato biliar ou a dor testicular ou labial causada por inflamação do retroperitônio.

Peritônio e cavidade peritoneal

Anatomia

O peritônio consiste numa camada única de epitélio escamoso simples, de origem mesodérmica, denominado *mesotélio*, disposto sobre um fino estroma de tecido conjuntivo. A área superficial é de 1,0 a 1,7 m^2, cerca da área correspondente à superfície corporal total. Nos homens, a cavidade peritoneal é totalmente fechada, enquanto nas mulheres apresenta uma abertura para o exterior, através do óstio das tubas uterinas. A membrana peritoneal é dividida nos componentes parietal e visceral. O peritônio parietal cobre as superfícies da parede abdominal anterior, lateral e posterior e a superfície inferior do diafragma e a pelve. O peritônio visceral envolve a maior parte da superfície dos órgãos intraperitoneais (*i.e.*, o

estômago, o jejuno, o íleo, o cólon transverso, o fígado e o baço) e a face anterior dos órgãos retroperitoneais (*i.e.*, o duodeno, os cólons direito e esquerdo, o pâncreas, os rins e as glândulas adrenais).

A cavidade peritoneal é subdividida em espaços e compartimentos intercomunicantes por 11 ligamentos e mesentérios. Os ligamentos peritoneais ou mesentérios incluem o ligamento coronário, gastro-hepático, hepatoduodenal, falciforme, gastrocólico, duodenocólico, gastroesplênico, esplenorrenal e frenicocólico e o mesocólon transverso e o mesentério do intestino delgado (Fig. 45-11). Essas estruturas dividem o abdome em nove espaços potenciais – subfrênico direito e esquerdo, sub-hepático, inframesentéricos, goteiras paracólicas direita e esquerda, pelve. Esses ligamentos, mesentérios e espaços peritoneais direcionam a circulação de fluidos na cavidade peritoneal e podem ser úteis em predizer o caminho de disseminação de doenças infecciosas e neoplásicas. Por exemplo, a perfuração do duodeno por doença ulcerosa péptica pode resultar no movimento de fluidos (e no desenvolvimento de abscessos) no espaço sub-hepático, na goteira paracólica direita e na pelve. O suprimento sanguíneo para o peritônio visceral é derivado dos vasos sanguíneos esplâncnicos, enquanto o peritônio parietal é suprido por ramos dos vasos intercostais, subcostais, lombares e ilíacos. A inervação do peritônio visceral e do peritônio parietal já foi discutida anteriormente.

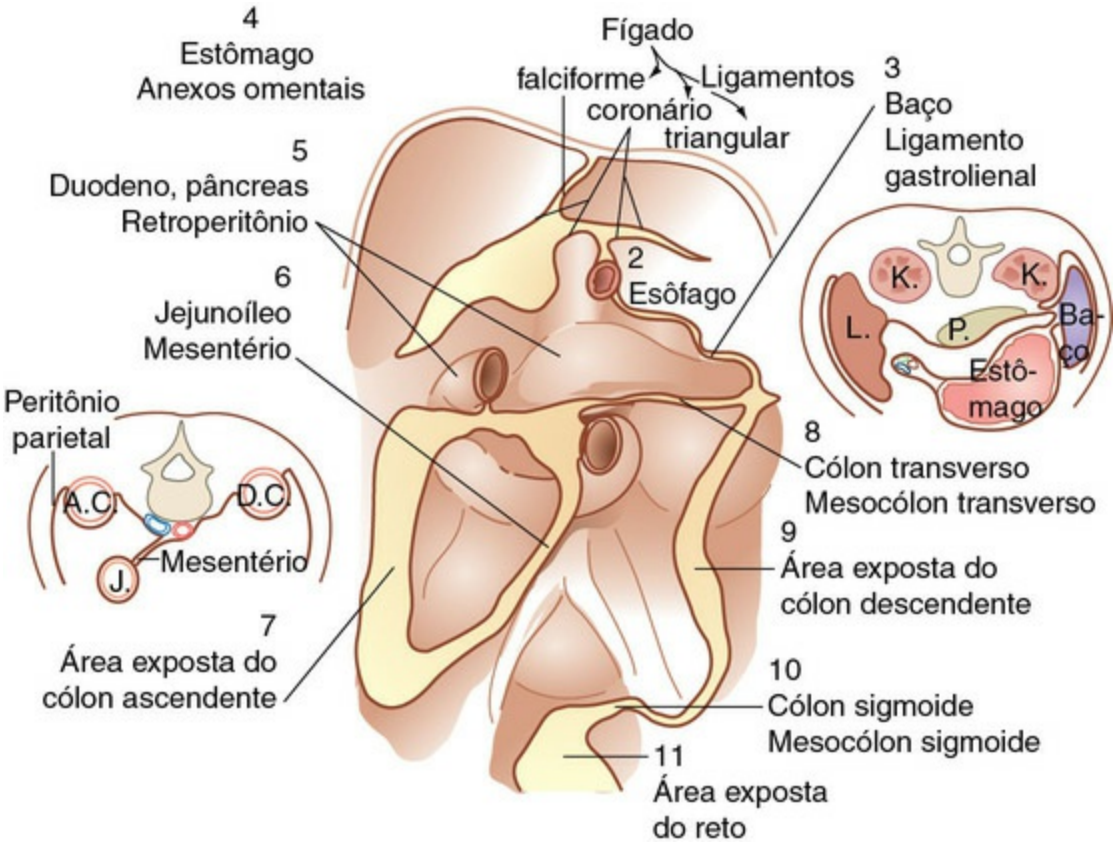


FIGURA 45-11 Ligamentos peritoneais e reflexões mesentéricas no adulto. Esses ligamentos dividem o abdome em nove espaços potenciais – direita e esquerda subfrênico, espaços supramesentérico e inframesentéricos, calhas goteira direita e esquerda, pelve e bursa omental (*detalhe, direita*). (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 589.)

Fisiologia

O peritônio é uma membrana semipermeável bidirecional que controla a quantidade de fluidos dentro da cavidade peritoneal, promove o sequestro e a remoção de bactérias da cavidade peritoneal e facilita a migração de células inflamatórias da microvasculatura para a cavidade peritoneal. Normalmente, a

cavidade peritoneal contém menos de 100 mL de líquido seroso estéril. As microvilosidades na superfície apical do mesotélio peritoneal aumentam significativamente a área de superfície e promovem uma rápida absorção de fluidos da cavidade peritoneal para a circulação linfática e para a circulação portal e sistêmica. A quantidade de líquido dentro da cavidade peritoneal pode aumentar em vários litros numa variedade de doenças, como na cirrose, na síndrome nefrótica e na carcinomatose peritoneal.

A circulação de líquidos dentro da cavidade peritoneal é orientada em parte pelo movimento do diafragma. Os poros intercelulares no peritônio que cobre a superfície inferior do diafragma (denominados *estomas*) comunicam-se com a rede linfática dentro do diafragma. A linfa flui desses canais linfáticos diafragmáticos, via linfáticos subpleurais, para os linfonodos regionais e, posteriormente, para o ducto torácico. O relaxamento do diafragma durante a expiração abre os estomas, e a pressão intratorácica negativa drena os fluidos e partículas, incluindo bactérias, para dentro dos estomas. A contração do diafragma durante a inspiração impulsiona a linfa através dos canais linfáticos mediastinais para dentro do ducto torácico. Postula-se que essa *bomba diafragmática* oriente o movimento dos fluidos peritoneais em direção cefálica para o diafragma e para dentro dos vasos linfáticos torácicos. Esse padrão circulatório do líquido peritoneal em direção ao diafragma e para o interior dos canais linfáticos centrais é compatível com o rápido surgimento de sepse nos pacientes com infecção intra-abdominal generalizada, bem como o de peri-hepatite da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis em pacientes com salpingite aguda.

O peritônio e a cavidade peritoneal respondem aos processos infecciosos de cinco maneiras:

1. Bactérias são rapidamente removidas da cavidade peritoneal pelos estomas diafragmáticos e linfáticos.
2. Os macrófagos peritoneais liberam mediadores pró-inflamatórios que promovem a migração de leucócitos da microvasculatura adjacente para a cavidade peritoneal.
3. A degranulação de mastócitos peritoneais libera histamina e outros produtos vasoativos, causando vasodilatação local e extravasamento de fluidos proteicos contendo complemento e imunoglobulinas no espaço peritoneal.
4. Proteínas no fluido peritoneal opsonizam bactérias que, com a ativação da cascata do complemento, promovem a fagocitose e a destruição bacteriana mediada por neutrófilos e macrófagos.
5. As bactérias são sequestradas dentro de matrizes de fibrina, promovendo, assim, a formação de abscesso e limitando a disseminação da infecção.

Distúrbios Peritoneais

Ascite

Fisiopatologia e Causa

A ascite é o acúmulo patológico de fluidos dentro da cavidade peritoneal. As principais causas da formação da ascite e suas bases fisiopatológicas estão listadas no Quadro 45-1. A cirrose é a causa mais comum de ascite nos Estados Unidos, respondendo por cerca de 85% dos casos. A ascite é a complicação mais comum de cirrose, com aproximadamente 50% dos pacientes cirróticos compensados desenvolvendo ascite após dez anos de diagnóstico. O aparecimento de ascite é um fator prognóstico importante para um resultado desfavorável em pacientes com cirrose devido à sua associação com a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea, insuficiência renal, pior qualidade de vida e maior probabilidade de morte dentro de dois a cinco anos.

Quadro 45-1 Principais Causas de Formação de Ascite, Classificadas de Acordo com a Fisiopatologia Subjacente

Hipertensão Portal

Cirrose

Não cirrótica

- Obstrução venosa portal pré-hepática
  - Trombose venosa mesentérica crônica
  - Múltiplas metástases hepáticas
- Obstrução venosa pós-hepática: Síndrome de Budd- Chiari

Cardiológicas

Insuficiência cardíaca congestiva

Tamponamento pericárdico crônico
Pericardite constritiva

Lesões Malignas

Carcinomatose peritoneal
- Malignidades primárias peritoneais
  - Mesotelioma peritoneal primário
  - Carcinoma seroso
- Carcinoma metastático
  - Carcinomas gastrointestinais (p. ex., câncer gástrico, cólon, pancreático)
  - Carcinomas genitourinárias (p. ex., câncer de ovário)

Obstrução dos canais linfáticos retroperitoneais
- Linfoma
- Metástases para linfonodos (p. ex., câncer testicular, melanoma)

Obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério
- Tumores carcinoides gastrointestinais

Diversos

Ascite biliosa
- Iatrogênica após operações do trato biliar ou hepática
- Traumática após lesões do trato biliar ou hepática

Ascite pancreática
- Pancreatite aguda
- Pseudocisto pancreático

Ascite quilosa
- Rupturas dos canais linfáticos retroperitoneais
  - Iatrogênica durante dissecções retroperitoneais: Linfadenectomia retroperitoneal, aneurismorrafia da aorta abdominal
  - Trauma fechado ou penetrante
- Lesões malignas
  - Obstrução dos canais linfáticos retroperitoneais
  - Obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério
- Anormalidades linfáticas congênitas

Hipoplasia linfática primária
Infecções peritoneais
- Peritonite tuberculosa
- Mixedema
- Síndrome nefrótica
- Serosite na doença do tecido conjuntivo

Os dois principais fatores por trás da formação de ascite nos pacientes cirróticos são retenção renal de sódio e água e hipertensão portal. A retenção renal de sódio é induzida pela ativação de renina-angiotensina-aldosterona e sistemas nervosos simpáticos, que promovem reabsorção de sódio pelo túbulo renal proximal e distal. Postula-se que a liberação anormal de óxido nítrico na circulação esplâncnica provoca vasodilatação e uma redução do volume sanguíneo circulante efetivo. A renina, a aldosterona e outros hormônios são gerados como um mecanismo contrarregulador para restaurar ao normal o volume sanguíneo circulante efetivo. A hipertensão portal é produzida por obstrução vascular pós-sinusoidal proveniente da deposição de colágeno no fígado cirrótico. A maior pressão hidrostática nos sinusoides hepáticos e na vasculatura esplâncnica induz o extravasamento de líquido da microvasculatura para o compartimento extracelular. Ocorre ascite quando a capacidade do sistema linfático de retornar esse líquido para a circulação sistêmica está sobrecarregada. Alguns estudos recentes têm revisado a fisiopatologia subjacente formação ascite, hiponatremia e retenção de líquido que caracteriza pacientes com cirrose.[14,15]

A obstrução do fluxo sanguíneo venoso portal ou hepático, na ausência de cirrose (p. ex., trombose da veia porta ou síndrome de Budd-Chiari, respectivamente), também promove formação de ascite por aumento da pressão hidrostática dentro da microvasculatura. Um mecanismo semelhante fundamentado na

pressão contribui para a formação de ascite em pacientes com insuficiência cardíaca, embora a liberação de vasopressina e renina-angiotensina-aldosterona também promova retenção de sódio e água nesses pacientes.

Os pacientes com processos malignos desenvolvem ascite por um de três mecanismos:

1. Metástases hepáticas múltiplas provocam hipertensão por estreitamento ou oclusão de ramos do sistema venoso portal.
2. Células malignas espalhadas por toda a cavidade peritoneal liberam líquido rico em proteína para a cavidade peritoneal, como na carcinomatose.
3. A obstrução dos linfáticos retroperitoneais por um tumor, como um linfoma, provoca ruptura dos canais linfáticos principais e o extravasamento de quilo na cavidade peritoneal.

Por último, a ascite pode resultar do extravasamento de suco pancreático, bile ou linfa para a cavidade peritoneal após ruptura iatrogênica ou inflamatória de um ducto pancreático principal, biliar ou linfático.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

O diagnóstico de ascite é firmado com base no histórico clínico e no aspecto do abdome. Obviamente, procuram-se fatores de risco de hepatite ou cirrose, bem como evidência de doença cardíaca ou renal ou processo maligno. Um abdome cheio e abaulado com macicez dos flancos à percussão é sugestivo da presença de ascite. Aproximadamente 1,5 litro de líquido deve estar presente antes da macicez poder ser detectada por percussão. Evidência física de cirrose também é procurada, como eritema palmar, veias colaterais da parede abdominal dilatadas e múltiplos angiomas aracnoides. Os pacientes com ascite cardíaca têm uma impressionante distensão da veia jugular e outras evidências de insuficiência cardíaca congestiva.

Análise do Líquido Ascítico

Paracentese com análise do líquido ascítico é o método mais rápido e eficaz de determinar a causa da ascite e deve ser realizado em pacientes com ascite de início recente. Outra indicação importante para a paracentese precoce no paciente com ascite é a ocorrência de sinais e sintomas de infecção, como dor abdominal ou sensibilidade, febre, encefalopatia, hipotensão, insuficiência renal, acidose ou leucocitose. A paracentese pode ser realizada com segurança na maioria dos pacientes, inclusive naqueles com cirrose e coagulopatia branda. É realizada mais comumente no abdome inferior, com o quadrante inferior esquerdo sendo preferido ao direito. O ultrassom pode ser útil nos pacientes obesos e naqueles com histórico de laparotomia. Runyon[16] sugere que apenas a presença de coagulação intravascular disseminada e a evidência clínica de fibrinólise são contraindicações para paracentese em pacientes com ascite. Em um estudo de 229 paracenteses em 125 pacientes cirróticos não foram assinalados hemoperitônio, morte ou infecção. Hematomas abdominais ocorreram em 2% dos casos e apenas 50% desses pacientes necessitaram de transfusão de sangue.

A análise do líquido ascítico começa pela avaliação do seu aspecto macroscópico. O líquido ascítico normal é amarelado e transparente. Caso o líquido ascítico contenha mais de 5.000 neutrófilos/mm^3, ele será turvo, enquanto amostras de líquido ascítico com contagem de neutrófilos menor que 1.000 células/mm^3 têm aspecto praticamente límpido. Sangue no líquido ascítico pode ser causada por uma punção traumática, nesses casos, o líquido pode ter raias de sangue que muitas vezes irão coagular a menos que o líquido seja imediatamente transferido para um tubo contendo anticoagulante. O líquido ascítico sanguinolento não traumático não coagula, pois os fatores necessários já foram consumidos pela coagulação prévia e lise do coágulo que ocorreu dentro da cavidade peritoneal. A presença de lipídios no líquido, como aquele que acompanha ascite quilosa, faz com que o líquido pareça opalescente, variando de sombreado a completamente opaco. Caso seja colocado no refrigerador por 48 a 72 horas, os lipídios geralmente formam um sobrenadante.

Os testes laboratoriais mais valiosos na avaliação do líquido ascítico incluem a contagem de células, com diferencial, e a determinação das concentrações de albumina e proteína total do líquido ascítico. A leucometria em pacientes cirróticos não complicados com ascite em geral é menor que 500 células/mm^3, e cerca de metade dessas células é composta de neutrófilos. Uma contagem maior do que 250 neutrófilos/mm^3 de líquido ascítico sugere um processo inflamatório agudo, sendo o mais comum destes a peritonite bacteriana espontânea. Neste caso, o total de leucócitos e a contagem absoluta de neutrófilos está elevada, com neutrófilos sendo responsáveis por mais de 70% da contagem total de células.

O gradiente de albumina soro-ascite (GASA) é o parâmetro mais utilizado para classificar as várias causas de ascite. O GASA é calculado pela determinação da concentração da albumina em amostras do

soro e do líquido ascítico, e subtraindo-se o valor encontrado no líquido ascítico do valor encontrado no soro. Se o GASA for maior ou igual a 1,1 g/dL, o paciente tem hipertensão portal; um GASA menor que 1,1 g/dL é consistente com a ausência de hipertensão portal. Exemplos de causas de ascite com gradientes elevados e reduzidos são mostrados na Tabela 45-1. A precisão dessas medidas em predizer a existência ou não de hipertensão portal é de cerca de 97%.[17]

Tabela 45-1

Classificação de Ascite por Gradiente Soro-ascite de Albumina

GRANDE GRADIENTE (≥1,1 g/dL)	GRADIENTE BAIXO (<1,1 g/dL)
Cirrose	Carcinomatose peritoneal
Hepatite alcoólica	Peritonite tuberculosa
Insuficiência cardíaca	Ascite pancreática
Metástases hepáticas maciças	Ascite biliar
Insuficiência hepática fulminante	Síndrome nefrótica
Síndrome de Budd-Chiari	Vazamento linfático pós-operatório
Trombose da veia porta	Serosite em doenças do tecido conjuntivo
Mixedema	

De Runyon B: Ascites; spontaneous bacterial peritonitis. In Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management, ed 7, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 1523.

Tratamento da Ascite em Pacientes Cirróticos

O protocolo de tratamento-padrão para pacientes com ascite decorrente de cirrose é uma abordagem em etapas começando com restrição de sódio, terapia diurética e paracentese.[14,15,18,19] O objetivo inicial da terapia clínica é induzir um estado no qual a excreção renal de sódio exceda a ingestão de sódio, uma situação que reduzirá o volume extracelular e melhorará a ascite. Uma restrição dietética de sódio razoável para a maioria dos pacientes com ascite é de 2 g/dia. Os pacientes submetidos a esse esquema devem ser avaliados pela mensuração da excreção do sódio urinário de 24 horas. Os pacientes que seguem essa restrição dietética e que excretam mais de 78 mmol/dia de sódio na urina devem ter perda ponderal. Caso haja aumento do peso, a despeito de perdas urinárias de sódio maiores do que 78 mmol/dia, deve-se suspeitar que o paciente está consumindo mais sódio do que está prescrito. A espironolactona e a furosemida, administradas mantendo uma relação de dose de 100:40, promoverão natriurese com manutenção da normocalemia. Em geral, espironolactona (100 mg/dia) e furosemida (40 mg/dia) são iniciadas primeiro. Caso esse esquema não seja eficaz, tanto no aumento do sódio urinário quanto na redução do peso corporal, as doses desses medicamentos podem ser aumentadas simultaneamente, mantendo- se a relação de 100:40.

A paracentese de grande volume, na qual mais de 5 litros de líquido ascítico são removidos da cavidade peritoneal, pode ser útil para pacientes com ascite que não responderam à restrição de sódio e ao tratamento diurético; isso ocorre em menos de 10% dos pacientes. A infusão intravenosa (IV) de albumina (6-8 g/L de líquido ascítico removido) no momento da paracentese minimizará os sintomas de depleção do volume intravascular e insuficiência renal, que podem acompanhar a remoção de grandes volumes de líquido ascítico. A continuação dos diuréticos e da restrição de sal prevenirá ou retardará o reacúmulo de ascite após a paracentese. Alguns autores sugerem que a administração de albumina semanal, independente de paracentese de grande volume, pode ser útil à terapia de restrição de sal em pacientes com ascite refratária a diuréticos. Anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular e, finalmente, o transplante hepático têm sido usados para tratar a ascite refratária a opções mais simples, menos invasivas. Essas modalidades são discutidas no Capítulo 54.

Ascite Quilosa

A ascite quilosa corresponde a uma coleção de linfa na cavidade peritoneal e pode resultar de um dos três mecanismos principais:

1. Obstrução dos canais linfáticos principais na base do mesentério, ou da cisterna linfática, com exsudação de linfa dos linfáticos mesentéricos dilatados.

2. Extravasamento direto de linfa através de linfoperitoneais causada por vasos linfáticos retroperitoneais anormais ou lesados.
3. Exsudação da linfa através das paredes dos megalinfáticos retroperitoneais sem uma fístula visível ou obstrução do ducto torácico.

Em adultos, a causa mais comum de ascite quilosa é um tumor intra-abdominal produzindo obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério ou no retroperitônio. O linfoma é a neoplasia mais comum associada à ascite quilosa, embora a ascite quilosa também esteja associada ao câncer de ovário, cólon, rim, próstata, pâncreas e estômago. Tumores carcinoides podem causar ascite quilosa devido à obstrução linfática na base do mesentério por invasão direta e pela densa fibrose característica dessa neoplasia. A ascite quilosa também pode ser resultado de lesão dos linfáticos retroperitoneais durante procedimentos cirúrgicos como operações na aorta abdominal e dissecções de linfonodo retroperitoneal. Lesões traumáticas contusas e penetrantes também são causas importantes de ascite quilosa, em particular em crianças. A ascite quilosa em crianças pode ser decorrente de anormalidades linfáticas congênitas, como hipoplasia linfática primária, resultando em linfedema dos membros inferiores, quilotórax e ascite quilosa.

Os pacientes com ascite quilosa mais frequentemente se apresentam com distensão abdominal indolor. A desnutrição e a dispneia ocorrem em cerca de 50% dos casos. A paracentese revela um líquido ascítico leitoso característico com elevada composição proteica e lipídica. O GASA será menor que 1,1 mg/dL e o nível de triglicerídeos será maior do que o do plasma, muitas vezes duas a oito vezes maior que o do plasma. A TC, a linfocintigrafia e a linfangiografia podem fornecer informações a respeito do sítio de obstrução, embora estes últimos exames raramente sejam usados e disponíveis.

O tratamento dos pacientes com ascite quilosa inclui a manutenção ou otimização nutricional, redução na taxa de formação da linfa e correção do processo patológico de base. Uma dieta de triglicerídeos, baixo teor de gordura, cadeia média, combinada com diuréticos, tem sido usada com sucesso para tratar adultos com ascite quilosa complicada de dissecções de linfonodo retroperitoneal. Postula-se que a redução da ingestão de triglicerídeos de cadeia longa irá diminuir a taxa de fluxo de linfa porque seus metabólitos são transportados pelos linfáticos esplâncnicos como quilomícrons. Em contrapartida, os triglicerídeos de cadeia média são absorvidos diretamente pelos enterócitos e transportados para o fígado pelos vasos sanguíneos esplâncnicos como ácidos graxos livres e glicerol. Jejum com nutrição parenteral total, isoladamente ou em combinação com somatostatina, tem também sido usado com sucesso para tratar pacientes com vazamento linfático retroperitoneal. Paracentese pode aliviar temporariamente a dispneia e desconforto abdominal associados à ascite quilosa; entretanto, a repetição da paracentese leva a hipoproteinemia e desnutrição. As experiências com derivações peritônio-venosas para tratar a ascite quilosa têm sido desapontadoras. Exploração cirúrgica do abdome e retroperitônio é geralmente reservada para pacientes que não melhoram com tratamento conservador. Em alguns casos, a aplicação de cola de fibrina tem sido um coadjuvante benéfico à exploração cirúrgica do retroperitônio.

Peritonite

A peritonite é a inflamação do peritônio e cavidade peritoneal, geralmente causada por uma infecção localizada ou generalizada. A peritonite primária resulta de infecção causada por bactérias, por clamídia, fungos ou micobactérias, na ausência de perfuração do trato gastrointestinal, enquanto a peritonite secundária ocorre quando há perfuração do trato gastrointestinal. A peritonite bacteriana secundária é causada frequentemente por doença péptica ulcerosa, apendicite aguda, diverticulite de cólon e doença pélvica inflamatória.

Peritonite Bacteriana Espontânea

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é definida como infecção bacteriana do líquido ascítico na ausência de uma fonte intra-abdominal de infecção tratável cirurgicamente. Embora seja mais associada à cirrose, a PBE também pode ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica e, menos comumente, na insuficiência cardíaca congestiva. É extremamente raro que os pacientes com líquido ascítico contendo uma alta concentração de proteínas desenvolvam PBE, tais como aqueles com carcinomatose peritoneal. Os patógenos mais comuns em adultos com PBE são a flora entérica aeróbica *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Em crianças com ascite nefrogênica ou de origem hepática, o *Streptococcus* do grupo A, *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae* são os agentes comumente isolados.

Acredita-se que a translocação bacteriana do trato GI é um passo importante na patogênese da PBE. Acredita-se que a motilidade GI prejudicada em cirróticos altera a microflora intestinal normal e função imunológica local e sistêmica deficiente impede a eliminação eficaz das bactérias translocadas da corrente sanguínea e vasos linfáticos mesentéricos. Baixa concentração de proteína no líquido ascítico impede

eficaz opsonização de bactérias e, portanto, *clearance* por macrófagos e neutrófilos.

O diagnóstico de PBE é feito inicialmente pela demonstração de mais de 250 neutrófilos/mm^3 de líquido ascítico em um contexto clínico compatível com esse diagnóstico — ou seja, dor abdominal, febre ou leucocitose em um paciente com ascite de baixo teor de proteína. É incomum que se detecte bactéria no líquido ascítico pelo método colorimétrico de Gram, o que retarda a utilização da antibioticoterapia apropriada, uma vez que tal conduta só é feita após os resultados provenientes da cultura específica. Este fato pode conduzir a superinfecção e a consequente morte do paciente. Triagem do líquido ascítico para esterase leucocitária, usando o método colorimétrico leucócito esterase reagente, tem sido utilizada para reduzir o tempo entre a paracentese e o tratamento, embora seu uso difundido permaneça controverso.[20,21]

O uso de antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira geração, deve ser iniciado imediatamente em pacientes com suspeita de infecção do líquido ascítico. Esses agentes cobrem aproximadamente 95% da flora mais comumente associada à PBE e são os antibióticos de escolha para pacientes com suspeita de ter PBE.[22,23] O espectro de cobertura antibiótica pode ser estreitado uma vez conhecidos os resultados dos testes de sensibilidade aos antibióticos. A repetição da paracentese com análise do líquido ascítico não é necessária nos casos mais comuns em que se observa uma rápida melhora em resposta à antibioticoterapia. Caso o contexto clínico, os sintomas, a análise do líquido ascítico ou a resposta à terapia sejam atípicos, a repetição da paracentese pode ser útil na detecção de peritonite secundária. O isolamento de diferentes agentes bacterianos, particularmente de organismos Gram-negativos entéricos, combinado com resposta insatisfatória à antibioticoterapia, sugere a presença de peritonite secundária.

O risco de letalidade imediata devido à PBE é baixo, particularmente se a doença for reconhecida e tratada oportunamente. Contudo, o desenvolvimento de outras complicações da insuficiência hepática, incluindo a hemorragia gastrointestinal ou a síndrome hepatorrenal, contribui para o aumento da mortalidade durante a hospitalização de muitos pacientes com diagnóstico de PBE. A ocorrência de PBE é um marco importante na história natural da cirrose, com taxas de sobrevida de um-dois anos de aproximadamente 30% e 20%, respectivamente. Vários estudos, incluindo um ensaio randomizado controlado, mostraram que a expansão plasmática com albumina melhora a função circulatória e reduz o risco de mortalidade hospitalar pela síndrome hepatorrenal em pacientes com PBE.[24]

Peritonite Tuberculosa

A tuberculose é uma doença comum em áreas subdesenvolvidas do mundo e é encontrada com frequência cada vez maior nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos. Desde 1985, o número de casos de tuberculose nos Estados Unidos e nações europeias tem aumentado extraordinariamente conforme o número de imigrantes, refugiados e indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) aumenta. Outros têm descrito uma associação entre peritonite tuberculosa e cirrose alcoólica e insuficiência renal crônica.[25] A peritonite tuberculosa é o sexto local mais comum de tuberculose extrapulmonar após a linfática, geniturinária, óssea e articular, miliar e meníngea. A maioria dos casos resulta da reativação da doença peritoneal latente que havia sido previamente estabelecida por via hematogênica de um foco pulmonar primário. Apenas aproximadamente 17% dos casos estão associados à doença pulmonar ativa.

A doença em geral se apresenta de forma insidiosa, e os pacientes desenvolvem os sintomas de várias semanas a meses antes do momento da apresentação. Inchaço abdominal causado pela formação de ascite é o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos casos. Da mesma forma, a maioria dos pacientes se queixa de dor abdominal de natureza vaga, não localizada. Sintomas constitucionais como febre baixa e suores noturnos, perda de peso, anorexia e mal-estar são relatados em cerca de 60% dos pacientes. A presença concomitante de outras condições crônicas como uremia, cirrose e AIDS torna difícil a quantificação desses sintomas. Sensibilidade abdominal está presente na palpação em aproximadamente 50% dos pacientes com tuberculose peritoneal.[25] Um teste cutâneo tuberculínico positivo está presente na maioria dos casos, enquanto apenas cerca de 50% desses pacientes terão uma radiografia de tórax anormal. O GASA líquido ascítico é menor que 1,1 g/dL, consistente com uma alta concentração de proteínas no líquido ascítico. O exame microscópico da ascite mostra eritrócitos e número aumentado de leucócitos, a maioria sendo linfócitos. Recentemente, a avaliação da atividade da adenosina deaminase no líquido ascítico e ensaios da reação em cadeia da polimerase têm sido usados como testes não invasivos para peritonite tuberculosa. A atividade da adenosina deaminase no líquido ascítico, em particular, parece ser altamente sensível e específica para a peritonite tuberculosa.

Os exames de imagens como ultrassom ou TC podem sugerir o diagnóstico mas carecem de sensibilidade e especificidade. O ultrassom pode mostrar a presença de material ecogênico no líquido ascítico, visto como filamentos móveis finos ou como minúsculas partículas. A TC demonstrará o mesentério espessado e nodular com linfadenopatia mesentérica e espessamento omental.

O diagnóstico é feito por laparoscopia com biópsia direcionada do peritônio. Em mais de 90% dos casos, a laparoscopia mostra vários nódulos esbranquiçados (<5 mm) distribuídos sobre o peritônio visceral e parietal; o exame histológico mostra granulomas caseosos. Múltiplas adesões estão comumente presentes entre os órgãos abdominais e o peritônio parietal. A aparência macroscópica da cavidade peritoneal é semelhante à da carcinomatose peritoneal, sarcoidose e doença de Crohn, reiterando, assim, a importância da biópsia. A coleta de material peritoneal percutânea cega é muito menos produtiva do que sua retirada direcionada, e a laparotomia com biópsia peritoneal é reservada para aqueles casos nos quais a laparoscopia não foi diagnosticada ou não pode ser realizada com segurança. O exame microscópico do líquido ascítico à procura de bacilos álcool-ácido-resistentes identifica o micro-organismo em menos de 3% dos casos, e os resultados da cultura são positivos em menos de 20% dos casos. Além disso, a utilidade diagnóstica das culturas micobacterianas é ainda limitada pelo tempo despendido para que as mesmas produzam informação definitiva (até oito semanas).

O tratamento da tuberculose peritoneal é feito com substâncias antituberculosas. Os esquemas de tratamento utilizados para a tuberculose pulmonar também são eficazes para a doença peritoneal, sendo um esquema eficiente e bastante adotado o uso de isoniazida e rifampicina, diariamente, durante nove meses. A presença de cirrose alcoólica associada pode complicar o uso desses agentes por causa de hepatotoxicidade.

Peritonite Associada à Diálise Peritoneal Ambulatorial Crônica (DPAC)

Nos Estados Unidos, cerca de 8% dos pacientes com insuficiência renal crônica são submetidos à diálise peritoneal. A peritonite é uma das complicações mais comuns da DPAC, ocorrendo com uma incidência aproximada de um episódio a cada um a três anos. Um estudo recente de todos os pacientes submetidos à diálise peritoneal na Escócia entre 1999 e 2002 mostrou que um episódio de peritonite ocorreu em cada 19,2 meses de diálise peritoneal. É importante ressaltar que a peritonite refratária ou recidivante foi a causa mais comum de falha técnica, respondendo por 43% de todos os casos de falha da técnica.[26]

Os pacientes apresentaram-se com dor abdominal, febre e dialisado peritoneal turvo contendo mais de 100 leucócitos/ mm^3, com mais de 50% das células sendo neutrófilos. Coloração de Gram detecta micro-organismos apenas em aproximadamente 10% a 40% dos casos. Cerca de 75% das infecções devem-se a micro-organismos Gram-positivos, com *Staphylococcus epidermidis* respondendo por 30% a 50% dos casos. *S. aureus*, bacilos Gram-negativos e fungos também são importantes causas de peritonite associada à diálise.[26]

A peritonite associada à DPAC é tratada pela administração intraperitoneal de antibióticos, mais comumente cefalosporina de primeira geração. Em geral, 75% das infecções são curadas pela antibioticoterapia orientada pela cultura. A taxa de cura da peritonite por estafilococos coagulase-negativos é de quase 90%, comparada às taxas de peritonite por *S. aureus*, bacilos Gram-negativos ou fungos, de 66%, 56% e 0%, respectivamente.[26] A peritonite recorrente ou persistente exige a retirada do cateter de diálise e a retomada da hemodiálise.

Neoplasias Malignas do Peritônio

Os tumores primários do peritônio são raros; estes incluem o mesotelioma maligno, carcinoma peritoneal primário e sarcomas (p. ex., angiossarcoma). A maioria dos tumores que envolvem o peritônio são metástases transperitoneais originárias de carcinomas do trato GI (especialmente o estômago, cólon e pâncreas), trato geniturinário (geralmente, ovário) ou, mais raramente, um sítio extra-abdominal (p. ex., mama). Quando os implantes do câncer metastático cobrem difusamente o peritônio visceral e o parietal, as metástases peritoneais são chamadas de *carcinomatose*.

Pseudomixoma Peritoneal

O pseudomixoma peritoneal caracteriza ascite mucinosa, originária de uma ruptura ovariana ou adenocarcinoma apendicular. Nessa doença, o peritônio se torna coberto por um tumor secretor de muco que preenche a cavidade peritoneal com muco semissólido e grandes massas císticas loculadas. Embora o termo o *pseudomixoma peritoneal* seja frequentemente usado para descrever qualquer condição com

acúmulo de mucina intraperitoneal ou ascite mucinosa, aqui enfatizaremos o pseudomixoma peritoneal que resulta de neoplasmas epiteliais e rupturas do apêndice. A histologia dos tumores do apêndice é um importante preditor de sobrevida com adenomucinose com a melhor taxa de sobrevida (75% em cinco anos) e a carcinomatose mucinosa a pior (14% em cinco anos).[27]

O pseudomixoma peritoneal ocorre mais comumente em pacientes com 40 e 50 anos de idade e com igual frequência em homens e mulheres. Pacientes geralmente são assintomáticos, no período inicial da doença, e os sintomas sobreveem tardiamente no decurso da sua doença. Na internação, eles frequentemente descrevem uma deterioração global da saúde bem antes que o diagnóstico seja feito. Sintomas de dor abdominal e distensão e queixas inespecíficas são comuns. O exame físico pode revelar uma nova hérnia, ascite, distensão do abdome com macicez e, ocasionalmente, uma massa abdominal palpável.

TC de tórax, abdome e pelve pode fornecer informações importantes sobre o diagnóstico e a capacidade de ressecar o tumor completamente ou realizar uma citorredução adequada. Esta última é muitas vezes limitada pelo envolvimento do intestino delgado e tumor na *porta hepatis*. Colonoscopia pré-operatória poderá diferenciar uma neoplasia mucinosa do apêndice de uma decorrente do cólon. Muitas vezes, o diagnóstico é feito na laparotomia, quando o cirurgião se depara com uma cavidade peritoneal contendo muco semissólido adesivo e grandes massas císticas loculadas. Se o cirurgião não está preparado para realizar o procedimento definitivo, a melhor abordagem é estabelecer o diagnóstico pelo procedimento menos invasivo possível e aliviar os sintomas de obstrução intestinal, se presente. O paciente pode então ser encaminhado para um centro com experiência no tratamento dessas entidades.

O tratamento de pacientes com o pseudomixoma peritoneal envolve a ressecção máxima possível do tumor (citorredução) e quimioterapia intraperitoneal aquecida (IPIs). Tratamento cirúrgico inclui a omentectomia, descorticação peritoneal, ressecção de órgãos envolvidos e apendicectomia, se não previamente realizada. Não deve haver nódulos tumorais residuais maiores que 2 mm de diâmetro após ressecção para facilitar a penetração da quimioterapia para qualquer doença residual. Geralmente, uma hemicolectomia direita é realizada na vigência destes tumores, embora uma revisão de 501 pacientes com tumores mucinosos do apêndice tenha sugerido que isso é desnecessário se a margem de ressecção na apendicectomia é negativa.[28] IPIs podem ser realizadas usando a técnica aberta, na qual o abdome é deixado aberto para assegurar a distribuição de quimioterapia adequada em toda a cavidade peritoneal, ou uma técnica fechada, na qual o abdome é fechado após cânulas de influxo e efluxo serem colocadas. Esta última é utilizada para facilitar a manutenção de hipertermia (Fig. 45-12). Existem muitas variações de administração de quimioterapia e técnica cirúrgica, mas uma técnica utilizada foi relatada extensamente por Stewart *et al*.[29]

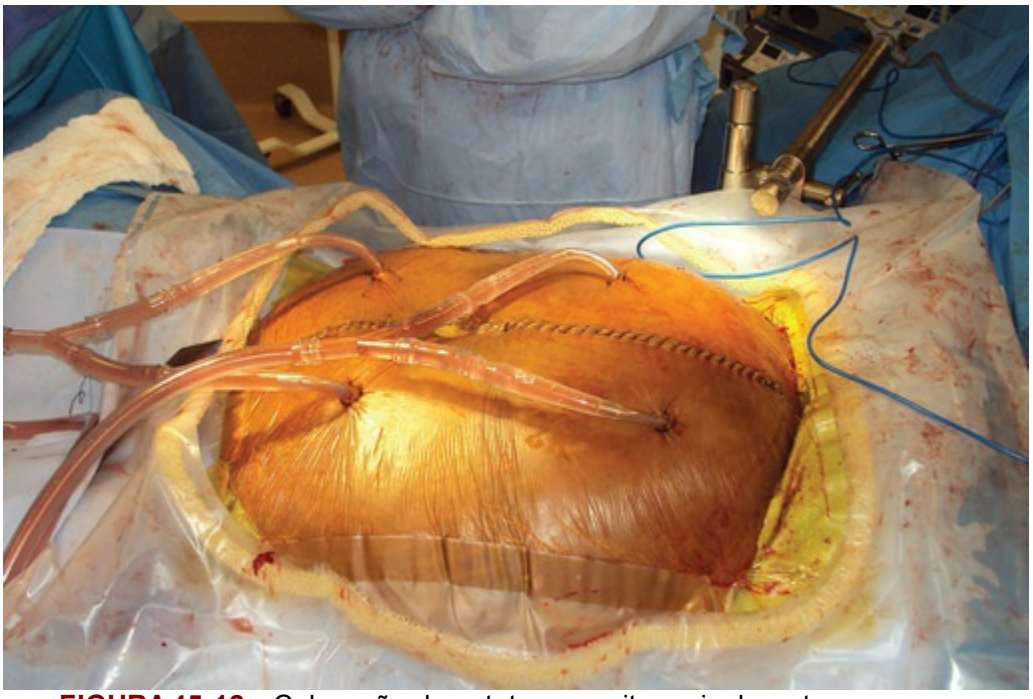


FIGURA 45-12 Colocação de cateteres peritoneais durante a realização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica usando a técnica fechada para administração de quimioterapia.

Citorredução com IPIs está associada a melhor sobrevida para pacientes com o pseudomixoma peritoneal quando comparada com controles históricos. Antes da citorredução e IPIs, a maioria dos estudos relataram taxas de sobrevida a longo prazo de 20% a 30% para pacientes com esta doença passando por uma redução seriada do tumor com quimioterapia sistêmica. Gonzalez-Moreno e Sugarbaker[28] relataram taxas de sobrevida em dez anos de 55% em 501 pacientes submetidos a citorredução e IPIs. Infelizmente, não há probabilidade de quaisquer estudos randomizados serem controlados para esta técnica, dada a raridade com que essa doença é encontrada. Além disso, as experiências relatadas são complicadas pelo uso de vários regimes de quimioterapia, técnicas cirúrgicas e protocolos de estadiamento pré-operatório e intraoperatórios.

Em centros com experiência nessa técnica, as taxas de mortalidade de 30 dias são 2% a 3% com 25% a 35% dos pacientes que desenvolvem uma complicação. As complicações pós-operatórias mais comuns são o íleo paralítico prolongado e complicações pulmonares, embora o sangramento, infecções intra-abdominais, fístula enterocutânea, pancreatite e supressão da medula óssea também sejam relatados.

Mesotelioma Peritoneal Maligno

O tumor peritoneal maligno primário mais comum é o mesotelioma maligno, que resulta da transformação maligna do simples epitélio escamoso que reveste a cavidade peritoneal. A maioria é de pacientes homens, cuja média de idade da apresentação é de 50 anos. Como o mesotelioma da pleura, a maioria dos pacientes com mesotelioma peritoneal tem história de exposição ao asbesto.

A maioria dos pacientes apresenta perda de peso e dor abdominal. A ascite é comum e muitas vezes intratável. O omento pode se tornar difusamente envolvido com o tumor e/ou se apresentar como uma massa epigástrica. A TC mostra espessamento mesentérico, disseminação peritoneal, hemorragia intratumoral e ascite. Na laparotomia, o líquido ascítico pode variar de um transudato seroso até um líquido viscoso, rico em mucopolissacarídeos. A neoplasia tende a comprometer toda a superfície peritoneal, produzindo massas e placas de tumor que são duros e brancos. Em contraste com o pseudomixoma peritoneal, a invasão local dos órgãos intra-abdominais, como fígado, intestino, bexiga e parede abdominal pode ocorrer, e envolvimento do intestino e, consequentemente, uma obstrução intestinal maligna. Em alguns casos, pode ser difícil diferenciar o mesotelioma peritoneal maligno da carcinomatose difusa originária de um órgão intra-abdominal, como o estômago, pâncreas, cólon ou ovário. A avaliação cuidadosa do padrão de disseminação e uma biópsia com posterior exame histopatológico permitirão essa distinção. Além disso, o mesotelioma peritoneal maligno em geral permanece confinado ao abdome,

enquanto os carcinomas intra-abdominais em estádio avançado muitas vezes apresentam metástases pulmonares e/ou extra-abdominais. A extensão do mesotelioma para uma ou ambas as cavidades pleurais é mais provável do que a disseminação hematogênica. Levy *et al.*[30] analisaram as características patológicas e radiológicas de malignidades peritoneais.

A ressecção cirúrgica completa geralmente não é possível por causa da extensão da doença. Historicamente, o tratamento cirúrgico consistiu em desbastamento do tumor e enteroenterostomias para contornar áreas de obstrução intestinal iminente ou real. Infelizmente, a quimioterapia sistêmica e radioterapia abdominal têm sido tentadas sem melhora significativa na sobrevida. A radioterapia isoladamente, quer usando técnicas de campo aberto, instilação intraperitoneal de agentes radioativos, ou irradiação de feixe externo, tem tido sucesso muito limitado e substancial morbidade associada.

Como com o pseudomixoma peritoneal, as abordagens combinadas usando operação e IPIs podem oferecer melhoras substanciais em comparação com controles históricos. Existem várias séries retrospectivas usando essa técnica, mostrando taxas médias de sobrevida de 30 a 60 meses e/ou mesmo taxas de sobrevida de cinco anos de até 50%. À luz desses achados e da raridade da doença, foi criado um registro de dados institucionais de oito instituições, incluindo 405 pacientes tratados com cirurgia citorredutora e quimioterapia intraperitoneal perioperatória.[31] Variados esquemas quimioterápicos (mitomicina cisplatina e doxorrubicina eram os mais comumente usados), assim como o momento e a administração da quimioterapia foram avaliados. A taxa de morbidade foi de 46% e a de mortalidade foi de 2%. A sobrevida média foi de 53 meses. Taxas de sobrevida de três e cinco anos foram 60% e 47%, respectivamente, oferecendo uma melhora significativa sobre o que anteriormente era considerado uma condição pré-terminal.

Mesentério e omento

Embriologia e Anatomia

O omento maior e o pequeno omento correspondem a dobras peritoneais complexas que passam através do estômago ao fígado, cólon transverso, baço, ducto biliar, pâncreas e diafragma. Eles se originam dos mesentérios dorsal e ventral do intestino embrionário. Nos estádios mais iniciais do desenvolvimento, o canal alimentar atravessa a futura cavidade celômica como um tubo reto suspenso posteriormente por um mesentério dorsal ininterrupto e anteriormente por um mesentério ventral na porção cranial da sua extensão. O estômago embrionário sofre uma rotação de 90 graus no seu eixo longitudinal, de forma que a pequena curvatura situa-se à direita, e a grande curvatura posiciona-se à esquerda. Grande parte do mesentério embrionário ventral é reabsorvida; porém, a porção que se estende da fissura do *ligamentum venosum* e da *porta hepatis* ao duodeno proximal e à pequena curvatura do estômago (ligamento gastro-hepático), persiste como o omento menor. A borda direita do omento menor é uma extremidade livre que forma a borda anterior da abertura do orifício denominado *forame de Winslow*. Entre as camadas do omento menor e na sua borda direita, estão o colédoco, veia porta e artéria hepática.

O mesogástrio dorsal embrionário cresce como uma camada de peritônio que se estende da curvatura maior do estômago sobre a superfície anterior do intestino delgado. Após passar inferiormente por quase toda a pelve, a membrana peritoneal dobra-se sobre si para se dirigir cranialmente para uma linha de fixação no cólon transverso, ligeiramente acima daquela do mesocólon transverso. A gordura é depositada nesse "avental" do omento e fornece uma camada insular de proteção das vísceras abdominais.

Nos estádios iniciais do desenvolvimento, o intestino delgado embrionário se alonga para formar uma alça intestinal, orientada anteriormente, que sofre então uma rotação anti-horária, de modo que o ceco e o futuro cólon ascendente se desloquem para a direita da cavidade peritoneal, e o cólon descendente assuma uma posição vertical na parte esquerda da cavidade peritoneal. O jejuno e o íleo são sustentados pelo mesentério dorsal coberto por peritônio, tendo no seu interior os vasos sanguíneos e os linfáticos. A linha posterior de fixação do mesentério se estende obliquamente da junção duodenojejunal, no lado esquerdo da segunda vértebra lombar, em direção à fossa ilíaca direita, para terminar anteriormente à articulação sacroilíaca.

Fisiologia

O omento e o mesentério intestinal são ricos em vasos linfáticos e sanguíneos. O omento contém áreas de elevada concentração de macrófagos, que podem auxiliar na remoção de corpos estranhos e bactérias. Além disso, o omento torna-se densamente aderido aos sítios intraperitoneais de inflamação, impedindo,

muitas vezes, a peritonite difusa nos casos de gangrena intestinal ou perfuração, tais como diverticulite aguda e apendicite aguda.

Doenças do Omento

Cistos Omentais

Os cistos omentais podem ser uni ou multinodulares, contendo líquido seroso, e sua origem acredita-se estar relacionada com a obstrução dos canais linfáticos omentais, congênita ou adquirida. Eles são forrados por um endotélio linfático semelhante ao do linfoangioma cístico. Os cistos omentais são mais comuns em crianças ou adultos jovens. Os cistos pequenos em geral são assintomáticos e descobertos por acaso, enquanto os cistos maiores podem apresentar-se como massa abdominal palpável. Os cistos não complicados em geral são encontrados no abdome médio inferior e são móveis, macios e indolores. As complicações são mais comuns em crianças e incluem torção, infecção e ruptura.

As radiografias simples do abdome podem evidenciar uma lesão de densidade de tecidos moles bem-circunscrita na parte média do abdome, e exames contrastados do intestino podem mostrar o deslocamento e compressão extrínseca nas alças intestinais adjacentes. Ultrassonografia ou TC mostra uma massa cheia de líquido, complexa, cística com septações internas. O diagnóstico diferencial destas lesões inclui cistos e tumores sólidos do mesentério, peritônio e retroperitônio, incluindo tumores desmoides. Por último, o diagnóstico é firmado pela excisão do cisto e pelo exame histopatológico da sua parede. A excisão local é curativa; recentemente, a ressecção laparoscópica dessas lesões tem sido relatada.

Torção e Infarto Omental

A torção do grande omento é definida como a torção axial do omento sobre seu eixo longitudinal. Se a torção for aguda e/ou a obstrução venosa tiver duração suficiente, o influxo arterial ficará comprometido, ocasionando infarto e necrose. A torção omental é classificada como primária quando não se identifica a condição causadora coexistente ou secundária, quando a torção ocorre em associação de uma condição causadora como hérnia, tumor ou aderência. Torção omental primária geralmente envolve o lado direito do omento.

A torção do omento ocorre duas vezes mais em homens do que em mulheres e é mais frequente em pacientes entre a quarta e a quinta década da vida. Os pacientes se apresentam com dor abdominal intensa de início agudo, localizada no lado direito do abdome em 80% dos pacientes. Sintomas tais como náuseas e vômitos podem estar presentes, mas não são achados predominantes. A temperatura do paciente em geral é normal, e a palpação do abdome demonstra sensibilidade abdominal localizada com defesa, sugerindo peritonite. Uma massa pode ser palpável, caso a porção do omento envolvido seja suficientemente grande.

O diagnóstico diferencial inclui doenças associadas a dor e desconforto abdominal no lado direito, mais frequentemente a apendicite, a colecistite aguda e a torção de um cisto ovariano. A TC com frequência mostra uma massa omental com sinais de inflamação. Em geral, a apresentação clínica do paciente justifica laparotomia ou laparoscopia, momento em que um segmento do omento aparece congestionado e agudamente inflamado. Com frequência existe líquido serossanguinolento na cavidade peritoneal. O tratamento consiste em ressecção do omento envolvido e correção de qualquer condição correlata.

Neoplasias Omentais

São processos malignos do omento extremamente raros, em geral têm origem no tecido mole. Mais comumente, o omento é invadido por tumor metastático proveniente de um carcinoma intra-abdominal que se disseminou por via transperitoneal.

Enxertos e Transposições Omentais

O suprimento arterial e venoso do omento maior é derivado dos ramos omentais das artérias gastroepiploicas direita e esquerda, as quais cursam ao longo da grande curvatura do estômago. A secção da artéria gastroepiploica direita ou esquerda e dos vasos retos ao longo da grande curvatura gástrica, com a mobilização do omento, do cólon transverso, permite a formação de retalhos vascularizados de pedículo omental. Esse enxerto pode ser utilizado para cobrir feridas no tórax e no mediastino, após as ressecções da parede torácica, e para impedir o intestino delgado de penetrar na pelve, após a ressecção

abdominoperineal (prevenindo, assim, a enterite por radiação durante a radioterapia para carcinoma de reto). Por último, a formação de densas aderências entre o omento e o local de perfuração ou inflamação possibilita o seu uso como um enxerto tampão para perfurações do duodeno provenientes de úlcera (denominado *tampão de Graham*, Fig. 45-13).

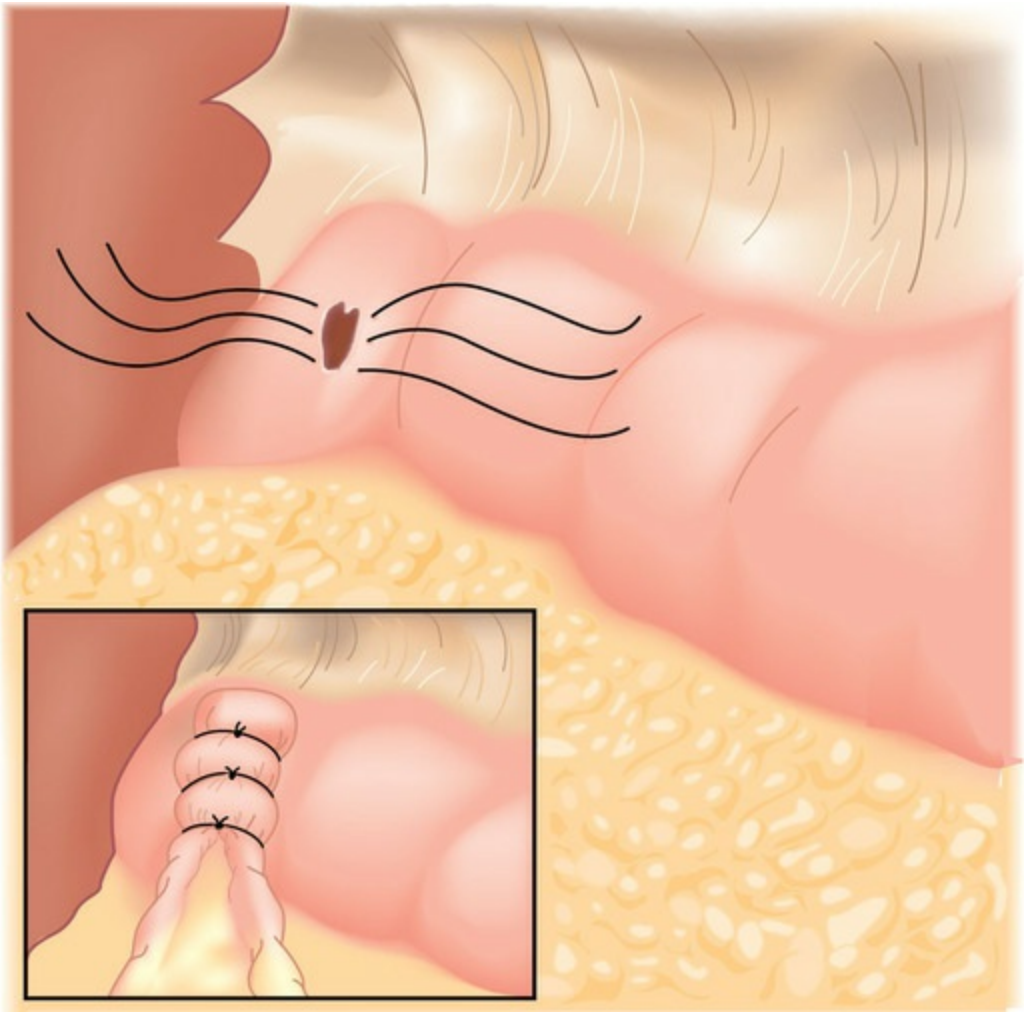


FIGURA 45-13 Fechamento de uma úlcera duodenal perfurada com um retalho omental (Graham). (De Graham RR: The treatment of perfored duodenal ulcers. Surg Gynecol Obstet 64:561561-238, 1937.)

Doenças do Mesentério

Cistos Mesentéricos

Os cistos mesentéricos não neoplásicos mais comuns são denominados *cistos mesoteliais*, com base na ultraestrutura de células que forram o cisto. Os cistos contêm linfa ou líquido seroso e podem ocorrer no mesentério do intestino delgado (60%) ou cólon (40%). Esses cistos ocorrem com mais frequência em adultos, com média de idade de 45 anos, e são duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens. Dependendo do tamanho do cisto, os pacientes podem apresentar queixas de dor abdominal, febre e vômitos. No exame físico, pode ser palpada uma massa abdominal na linha média. O diagnóstico pré-operatório, geralmente, pode ser feito com ultrassonografia ou TC. A enucleação do cisto na laparotomia é curativa e em geral pode ser realizada, pois os vasos sanguíneos e a parede intestinal não costumam estar aderidas à parede do cisto. A drenagem interna do cisto para a cavidade peritoneal também tem sido empregada com sucesso no tratamento de cistos muito volumosos. O tratamento apenas por aspiração

apresenta uma taxa de recorrência do cisto muito elevada. Naqueles casos em que o cisto não é excisado completamente, o seu conteúdo e a arquitetura interna da parede do cisto devem ser cuidadosamente inspecionados e sua parede examinada histologicamente para assegurar uma etiologia não neoplásica.

Linfadenite Mesentérica Aguda

A linfadenite mesentérica aguda é uma síndrome de dor abdominal aguda no quadrante inferior direito, associada ao aumento em volume de linfonodos mesentéricos com apêndice normal. Geralmente, o diagnóstico é feito durante a exploração cirúrgica do abdome de um paciente suspeito de ter apendicite aguda, e que apresenta, então, um apêndice normal e linfonodos mesentéricos aumentados. Essa síndrome é mais prevalente em crianças e adultos jovens, com igual frequência entre os sexos.

Vários agentes etiológicos têm sido implicados na patogenia da linfadenite mesentérica aguda, incluindo infecções virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas. Em particular, a *Yersinia enterocolitica* tem sido associada a essa síndrome em crianças. A cultura e o exame histopatológico dos linfonodos aumentados, a coprocultura e a titulação de anticorpos têm sido utilizados para identificar os agentes causais, mas não são empregados de forma rotineira na investigação desses pacientes.

O complexo de sintomas associados à linfadenite mesentérica aguda é semelhante ao da apendicite e incluem dor abdominal aguda de início periumbilical, que posteriormente se localiza no quadrante inferior direito. O exame físico mostra dor à palpação do quadrante inferior direito, com rigidez da parede muscular abdominal e descompressão dolorosa. Podem estar presentes também sintomas como náuseas, vômitos e anorexia, mas não são predominantes. Em geral, a temperatura do paciente e a contagem de leucócitos são normais ou ligeiramente aumentadas.

O diagnóstico é feito durante a operação de uma presumida apendicite, e, nesse momento, é encontrado um apêndice de aparência normal, com linfonodos mesentéricos aumentados. A excisão de um linfonodo hipertrofiado para a realização de culturas e avaliação histológica pode fornecer informações a respeito da etiologia, mas essa conduta não é empregada de forma rotineira.

Mesenterite Esclerosante

Mesenterite esclerosante é uma doença inflamatória rara, caracterizada histologicamente por fibrose esclerosante, necrose gordurosa com macrófagos carregados de lipídios, inflamação crônica com centros germinativos e calcificação focal. Precocemente no curso da doença, a mesenterite esclerosante tem um aspecto mixomatoso frouxo que progride para inflamação crônica e esclerose densa. Macroscopicamente, essa condição caracteriza-se por espessamento acentuado do mesentério do intestino delgado com áreas irregulares de descoloração sugerindo necrose gordurosa. Também podem existir múltiplos nódulos distintos no mesentério, ou a doença pode aparecer como uma única massa emaranhada. O processo quase sempre envolve a raiz do mesentério do intestino delgado e com frequência os vasos mesentéricos. Ela afeta o intestino delgado por retração e encurtamento do mesentério sem invasão. Nos casos avançados, a obstrução venosa e linfática do mesentério pode estar presente. O mesocólon também pode ser afetado, mas menos frequentemente que o mesentério do intestino delgado.[32]

Mesenterite esclerosante é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres e ocorre geralmente na quinta década de vida. A maioria dos pacientes é assintomática, e o diagnóstico é descoberto por acaso na obtenção de imagem para uma condição não relacionada. Quando os sintomas estão presente, dor abdominal ou sintomas de obstrução intestinal com náuseas, vômitos e distensão abdominal são mais comuns. Uma massa abdominal pode ser palpável em mais da metade dos pacientes. Os estudos laboratoriais em geral são normais, exceto que a taxa de sedimentação de eritrócito e os níveis de proteína-C reativa podem estar elevados.

O diagnóstico diferencial de mesenterite esclerosante inclui um grupo heterogêneo de condições que alteram a densidade da gordura mesentérica, incluindo causas inflamatórias e neoplásicas. A diferenciação da carcinomatose peritoneal, tumor carcinoide e sarcomas mesentéricos e retroperitoneais é particularmente importante. Características tomográficas da mesenterite esclerosante são bem descritas[32,33] e incluem o seguinte:

1. Uma massa gordurosa surgindo da base do mesentério, que tem margens bem-definidas separando-a do mesentério normal, uma característica descrita como *pseudocápsula tumoral*.
2. A presença de tecido adiposo normal circundando os vasos mesentéricos, denominado *sinal do anel de gordura*.
3. A presença de vasos mesentéricos normais cursando pela massa gordurosa sem evidência de envolvimento vascular ou desvio.

4. Uma massa intra-abdominal que desloca alças intestinais adjacentes sem as invadir.

A laparotomia ou laparoscopia com biópsia do mesentério envolvido ainda é necessária para o diagnóstico definitivo.

A maioria dos pacientes com paniculite mesentérica apresenta cura espontânea de seus sintomas. Se os pacientes não melhoram, corticosteroides e outros agentes imunossupressores e anti-inflamatórios podem ser utilizados com sucesso na melhora dos sintomas e achados radiológicos. Tratamento cirúrgico é indicado apenas para pacientes nos quais há uma incerteza sobre o diagnóstico e para tratamento da obstrução intestinal.

Hérnias Intra-abdominais (Internas)

Hérnias Internas Causadas por Defeitos no Desenvolvimento

Há três mecanismos gerais pelos quais anormalidades no desenvolvimento resultam na formação de hérnias internas:

1. Fixação retroperitoneal anormal do mesentério, resultando em posição anômala do intestino (*i.e.*, hérnia mesocólica ou paraduodenal).
2. Forame ou fossas internas muito largas (*i.e.*, forame de Winslow e hérnias supravesicais).
3. Superfícies mesentéricas incompletas com a presença de aberturas ou orifícios anormais através dos quais o intestino pode herniar (*i.e.*, hérnias mesentéricas).

As características anatômicas e radiológicas de hérnias internas adquiridas e congênitas foram examinadas por Martin *et al.*[34]

Hérnias Mesocólicas (Paraduodenal)

As hérnias mesocólicas são hérnias congênitas incomuns nas quais o intestino delgado projeta-se por uma herniação atrás do mesocólon. Elas resultam de uma rotação anormal do intestino médio e são classificadas em esquerdas ou direitas. Uma hérnia mesocólica direita ocorre quando o ramo pré-arterial das alças do intestino médio falha na rotação sobre a artéria mesentérica superior. Isso resulta num posicionamento da maior parte do intestino delgado à direita da artéria mesentérica superior. A rotação anti-horária normal do ceco e do cólon proximal para o lado direito do abdome e sua fixação ao retroperitônio posterolateral faz com que o intestino delgado se torne aprisionado atrás do mesentério do lado direito do cólon. Os vasos ileocólico, cólico direito e cólico médio se encontram na parede anterior do saco, e a artéria mesentérica superior cursa pela borda medial do anel da hérnia (Fig. 45-14*A*).

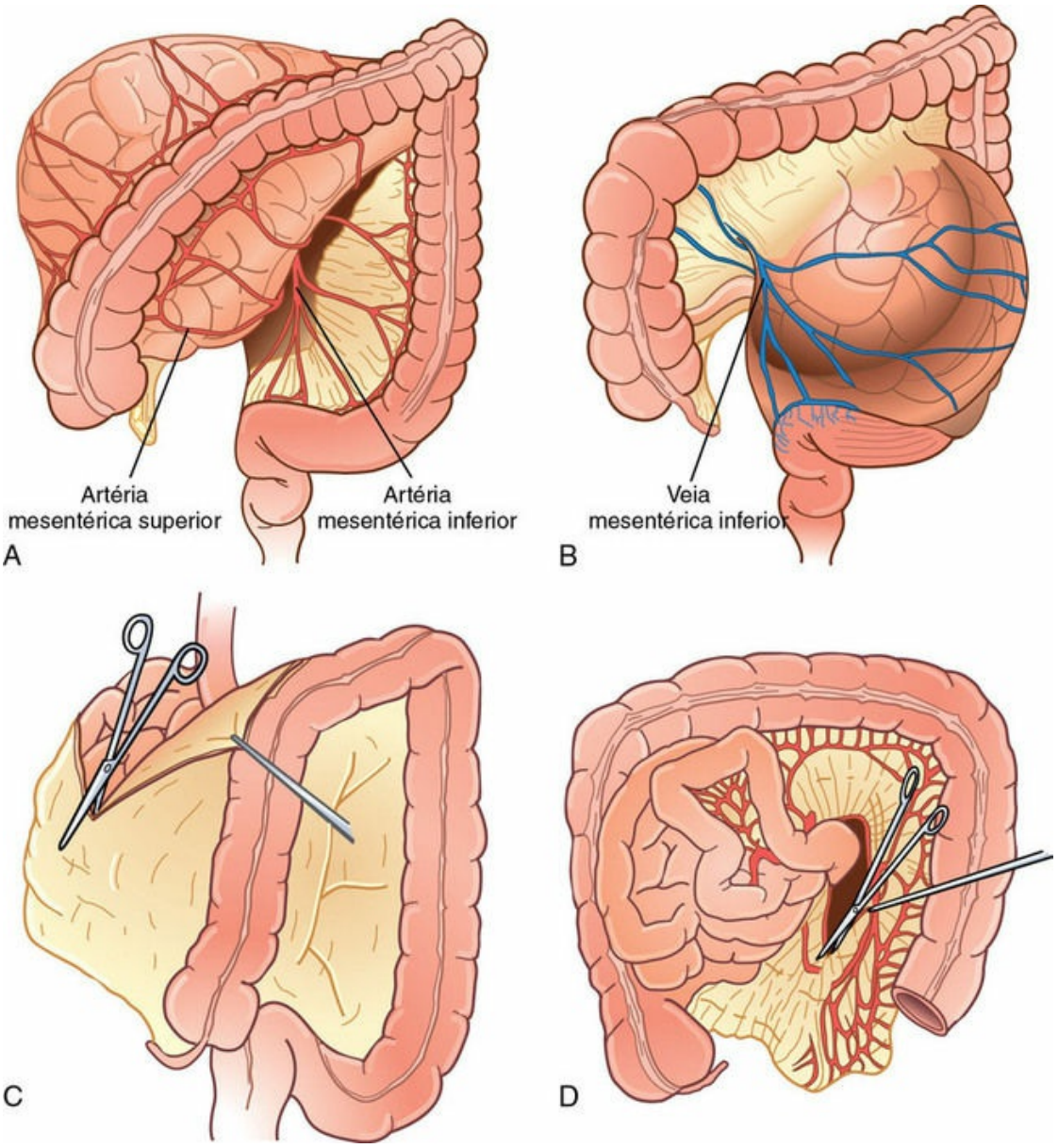


FIGURA 45-14 **A**, Hérnia mesocólica direita (paraduodenal). Observe que a parede anterior de uma hérnia mesocólica direita é o mesocólon ascendente. O orifício herniário se encontra à direita da linha média; a artéria mesentérica superior e a artéria ileocólica cursam ao longo da borda anterior do colo da hérnia. **B,** Hérnia mesocólica esquerda (paraduodenal). O orifício da hérnia encontra-se à esquerda da linha média, e o intestino herniado se encontra atrás da parede anterior do mesocólon descendente. **C,** Uma hérnia mesocólica direita é reparada pela secção das aderências peritoneais laterais do cólon ascendente, refletindo-o para o lado esquerdo do abdome. O intestino delgado e o grosso assumem então uma posição simulando aquela da não rotação, tanto dos segmentos pré-arterial como pós-arterial do intestino médio. A abertura do anel herniário pode lesionar os vasos mesentéricos superiores e comprometer a liberação das alças intestinais herniadas. **D,** Uma hérnia mesocólica esquerda é reduzida pela incisão do saco herniário sobre um plano avascular imediatamente à direita dos vasos mesentéricos inferiores. (**A** e **B**, De Brigham RA, d'Avis JC: Paraduodenal hernia. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, ed 3, Philadelphia, 1989, JB Lippincott, pp 484–485; **C, D,** de Brigham R, Fallon WF, Saunders JR, *et al.*: Paraduodenal hernia: Diagnosis and

surgical management. Surgery 96:498–502, 1984.)

Especula-se que as hérnias mesocólicas esquerdas possam resultar da projeção do intestino ainda intrauterino entre a veia mesentérica inferior e aderências parietais posteriores do mesocólon descendente ao retroperitônio. A artéria e a veia mesentérica inferior são componentes integrantes do saco herniário (Fig. 45-14*B*). Cerca de 75% das hérnias mesocólicas ocorrem do lado esquerdo.

Pacientes com hérnia paraduodenais geralmente apresentam sintomas de obstrução aguda ou crônica do intestino delgado. As radiografias contrastadas com bário demonstram o deslocamento do intestino delgado para a esquerda ou para a direita do abdome. A TC com contraste venoso pode mostrar o deslocamento dos vasos mesentéricos e evidência de obstrução intestinal, se presente.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com hérnias mesocólicas direitas envolve a incisão das reflexões peritoneais laterais ao longo do cólon direito com a reflexão do cólon direito e do ceco para a esquerda. Todo o intestino então assume uma posição normal de não rotação de ambos os segmentos pré-arterial e pós-arterial do intestino médio. A abertura do colo da hérnia pode lesionar os vasos mesentéricos e não permitir a liberação do intestino herniado (Fig. 45-12*C*).

O tratamento cirúrgico dos pacientes com hérnias mesocólicas esquerdas consiste na incisão das fixações e aderências do peritônio ao longo do lado direito da veia mesentérica inferior, com redução do intestino delgado herniado abaixo da veia mesentérica inferior. A veia é então liberada para retornar à sua posição normal, no lado esquerdo na base do mesentério do intestino delgado. O orifício da hérnia pode ser fechado por sutura do peritônio adjacente à veia, ao retroperitônio (Fig. 45-12*D*).

Hérnias Mesentéricas

As hérnias mesentéricas ocorrem quando o intestino projeta-se através de um orifício anormal no mesentério do intestino delgado ou do cólon. A localização mais comum para essas hérnias é próximo à junção ileocólica, embora defeitos no mesocólon do sigmoide também tenham sido descritos. Os pacientes apresentam-se com obstrução intestinal resultante da compressão das alças intestinais no colo da hérnia ou por torção do segmento herniado. O tratamento envolve a redução da hérnia e fechamento do defeito mesentérico.

Hérnias Internas Adquiridas

As hérnias internas adquiridas resultam da formação de falhas no mesentério após procedimentos cirúrgicos ou trauma. Esses defeitos resultam, mais comumente, do fechamento inadequado das aberturas mesentéricas realizado durante uma gastrojejunostomia, colostomia, ileostomia ou ressecção do intestino. A formação de pequenos espaços possibilita a herniação do intestino delgado através da falha mesentérica, com o desenvolvimento de obstrução intestinal. Hérnias internas, incluindo hérnias estranguladas, foram observadas após a realização de operações para obesidade mórbida, especialmente *bypass* gástrico em Y de Roux. O tratamento desses pacientes é a redução cirúrgica da hérnia e fechamento do defeito peritoneal.

Tumores do Mesentério

Semelhante ao que ocorre com o peritônio e o omento, a neoplasia mais comum envolvendo o mesentério é a doença metastática proveniente de adenocarcinoma intra-abdominal. Esse quadro pode resultar da invasão direta do tumor primário (ou suas metástases linfáticas) do mesentério ou pela disseminação transperitoneal do tumor para o mesentério. A distorção e a fixação do mesentério pelo próprio tumor ou pela reação desmoplástica resultante, como nos tumores carcinoides do trato gastrointestinal, podem causar obstrução intestinal. O tumor maligno primário mais comum do mesentério é o tumor desmoide.

Tumores Desmoide Intra-abdominal e Mesentérico

Os desmoides mesentéricos respondem por menos de 10% dos tumores desmoides esporádicos, embora sejam um tumor particularmente comum em pacientes com PAF. Neste grupo de pacientes, 70% dos tumores desmoides são intra-abdominais e 50% a 75% destes envolvem o mesentério.[2,3] A associação entre o tumor desmoide e PAF é particularmente elevada em um subgrupo de pacientes com síndrome de Gardner. Os pacientes com PAF e com histórico familiar de tumores desmoides têm 25% de possibilidades de desenvolverem um tumor desmoide. Desmoides intra-abdominais são frequentemente encontrados no local da cirurgia prévia. Esta é uma consideração importante em pacientes com PAF submetidos a colectomia abdominal. Em um relato, 12% dos pacientes submetidos a colectomia para PAF

subsequentemente desenvolveram desmoide intra-abdominal ou abdominal.[35] Levy *et al.*[32] reviram os achados patológicos e radiológicos destes tumores incomuns.

Desmoides intra-abdominais são mais letais do que aqueles que ocorrem em outros locais anatômicos devido à possibilidade de obstrução intestinal ou isquemia. A ressecção é menos frequentemente possível, envolve maior risco para as estruturas críticas e pode estar associada com crescimento mais agressivo e progressão nesses tumores. Tumores desmoides intra-abdominais também são mais frequentemente múltiplos do que aqueles em outros locais anatômicos. Ressecção de desmoide mesentérico pode requerer sacrifício de segmentos significativos do intestino, deixando o paciente com uma superfície de absorção comprometida para manter a nutrição adequada. Finalmente, envolvimento ureteral do tumor pode implicar a necessidade de ressecção com reconstrução.

Embora os tumores desmoides mesentéricos tenham tendência a ser agressivos, há uma variabilidade considerável na sua taxa de crescimento durante o curso da doença. De fato, a biologia do desmoide intra-abdominal pode ser caracterizada pelo rápido crescimento inicial seguido por estabilização ou mesmo regressão.[35] O desmoide mesentérico, por sua relação com estruturas vitais e sua capacidade de infiltrar órgãos adjacentes, pode, contudo, causar complicações significativas locais que requerem tratamento cirúrgico, incluindo obstrução intestinal, isquemia e perfuração, hidronefrose e até mesmo ruptura de aorta. Apesar dessas complicações, a taxa de sobrevida global em dez anos para pacientes com tumor desmoide intra-abdominal é de 60% a 70%.[3,36]

O estabelecimento da taxa de crescimento pode ser útil para determinar o tratamento ideal de desmoide intra-abdominal. A American Society of Clinical Oncology e Society of Surgical Oncologists têm revistos o papel da redução de risco cirurgia nas síndromes de câncer hereditário comum.[37] Estas recomendações, em adição aos parâmetros da Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, sugerem que a cirurgia deve ser reservada para tumores pequenos, com uma margem bem-definida e claramente ressecável. [38] As taxas de recorrência de desmoides intra-abdominais são maiores do que para outros locais e variam de 57% a 86%, embora a cirurgia possa ser curativa em pacientes selecionados.[36] Transplante do intestino delgado tem sido descrito para lesões irressecáveis.

Dada a alta probabilidade de recorrência e sobrevida prolongada, mesmo no contexto de doença avançada, tem sido proposto um ensaio de espera, juntamente com agentes minimamente tóxicos, como sulindac e terapia antiestrógenos, que pode ser a melhor estratégia, particularmente em pacientes com sintomas mínimos. Nesta era nascente de terapia biológica de alvos específicos, foi relatada resposta clínica ao imatinib pelos pacientes com tumor desmoide intensamente tratados. O mesilato de imatinib, criado especificamente para inibir a tirosina quinase de Bcr-Abl convertida em essencial pela translocação do cromossomo Philadelphia na leucemia mieloide crônica (LMC), também inibe o receptor de tirosina quinase do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e c-kit. A observação de que pacientes com tumores desmoides têm resposta parcial ao tumor e de que a evolução da doença cessa quando estão em tratamento com imatinib oral oferece uma alternativa à ressecção cirúrgica dos tumores desmoides com origem no mesentério.[11]

Retroperitônio

Anatomia

O espaço retroperitoneal se localiza entre o peritônio e a estrutura parietal posterior adjacente da cavidade abdominal e se estende do diafragma ao assoalho pélvico. Esse espaço contém duas fossas contínuas: a lombar e a ilíaca. A fossa lombar estende-se da 12ª vértebra torácica e arco lombocostal lateral superiormente, para a base do sacro, crista ilíaca e ligamento iliolombar inferiormente. O assoalho desse espaço é formado pela fáscia que cobre o músculo quadrado lombar e o músculo psoas maior. Esse espaço contém quantidades variáveis de tecido adiposo areolar e glândulas adrenais, rins, cólons ascendentes e descendentes e duodeno. Esse espaço contém ureter, por vasos renais e vasos gonadais, a veia cava inferior e a aorta. A fossa ilíaca é contígua superiormente com a fossa lombar, acima, lateral e anteriormente com os espaços pré-peritoneais, da parede abdominal, e com a pelve, inferiormente. O músculo ilíaco e sua fáscia fazem parte do assoalho da fossa ilíaca, que contém os vasos ilíacos, ureter, nervo genitofemoral, vasos gonadais e linfonodos ilíacos.

Abordagens Cirúrgicas

A aorta, a veia cava, os vasos ilíacos, os rins e as glândulas adrenais podem ser abordados cirurgicamente através do espaço retroperitoneal. Procedimentos cirúrgicos específicos realizados através do retroperitônio incluem operações, como a adrenalectomia e nefrectomia e aneurismorrafia aórtica e transplante renal. As vantagens dessa abordagem sobre um acesso transabdominal são as seguintes:

1. Menor incidência de íleo pós-operatório, facilitando uma realimentação mais rápida e a alta hospitalar mais precoce
2. Ausência de aderências intra-abdominais, reduzindo assim a chance de obstruções subsequentes de intestino delgado
3. Menor perda de fluidos por evaporação intraoperatória com perdas menos drásticas do líquido intravascular
4. Menor incidência de complicações respiratórias, como atelectasia e pneumonia

Desordens Retroperitoneais

Abscessos Retroperitoneais

Os abscessos retroperitoneais podem ser classificados como primários, caso a infecção resulte da disseminação hematogênica, ou secundários, caso estejam relacionados com algum quadro infeccioso num órgão adjacente. As condições associadas com o desenvolvimento de abscessos retroperitoneais são mostradas na Tabela 45-2; a relação anatômica dos abscessos retroperitoneais com estruturas vizinhas é mostrada na Figura 45-15. Abscessos retroperitoneais têm suas origens em processos inflamatórios nos rins e trato gastrointestinal. As causas renais incluem infecções relacionadas com a litíase renal ou procedimentos cirúrgicos urológicos prévios. As causas gastrointestinais incluem apendicite, diverticulite, pancreatite e doença de Crohn. Numa determinada série de um centro urbano, a tuberculose vertebral destacava-se como uma causa comum de abscesso retroperitoneal, sendo o *Mycobacterium tuberculosis* o segundo agente bacteriano isolado mais frequente, após a *E. coli.*[39]

Tabela 45-2

Causa e a Frequência Relativa dos Abscessos Retroperitoneais*

CAUSA	FREQUÊNCIA (%)
Doenças renais	47
Doenças gastrointestinais, incluindo diverticulite, apendicite e doença de Crohn	16
Disseminação hematogênica a partir de infecções remotas	11
Abscessos que complicam procedimentos cirúrgicos	8
Infecções ósseas, incluindo tuberculose da coluna	7
Trauma	4,5
Neoplasias malignas	4
Causas diversas	3

*Os dados foram de três revisões retrospectivas[40-42] de134 pacientes tratados entre 1971 e 2001.

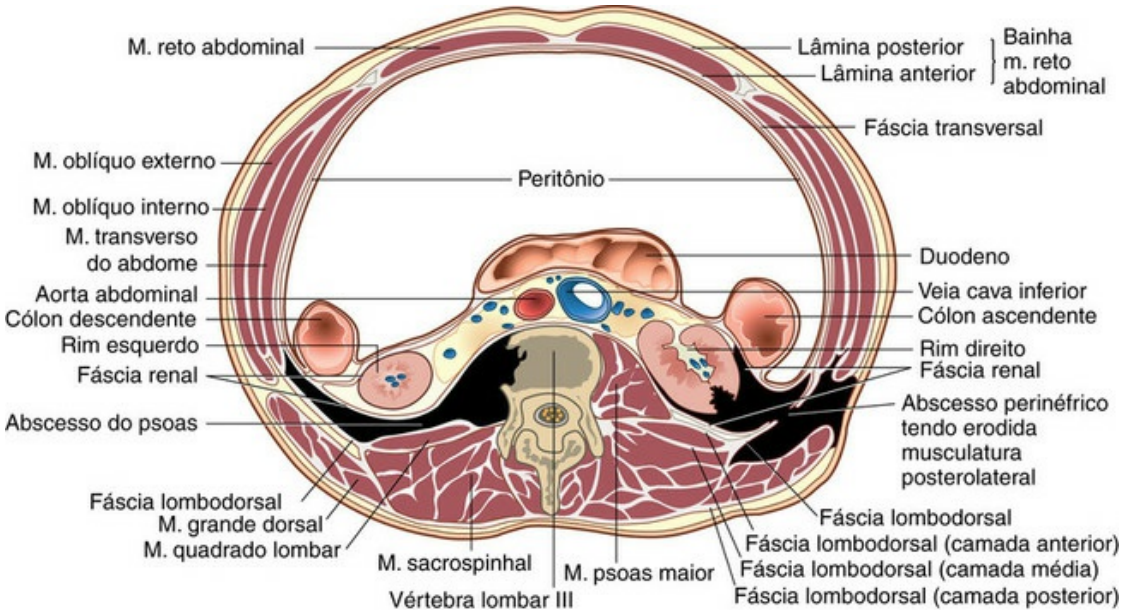


FIGURA 45-15 Relações anatômicas dos abscessos retroperitoneais com estruturas vizinhas. Um abscesso do psoas (*esquerda*) e abscessos perinéfricos são mostrados (*direita*). (De McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p 735.)

A bacteriologia dos abscessos retroperitoneais está relacionada com a etiologia. As infecções de origem renal são mais comumente monomicrobianas e envolvem bastonetes Gram-negativos, como *Proteus mirabilis* e *E. coli*. Os abscessos retroperitoneais associados a doenças do trato gastrointestinal envolvem *E. coli*, cepas de *Enterobacter*, enterococos, bem como anaeróbicos como *Bacteroides*. Estas infecções são multimicrobianas e envolvem bacilos Gram-negativos, enterococos e espécies anaeróbicas. As infecções originadas por disseminação hematogênica são mais comumente monomicrobianas e relacionadas com os estafilococos. A tuberculose vertebral é uma causa importante de abscessos retroperitoneais em pacientes imunocomprometidos e em emigrantes de países subdesenvolvidos.

Os sintomas mais comuns de abscessos retroperitoneais incluem dores abdominais ou no flanco (60% a 75%), febre e calafrios (30% a 90%), mal-estar (10% a 22%) e perda de peso (12%). Pacientes com abscesso do psoas podem ter dor referida no quadril, na virilha ou no joelho. Os sintomas geralmente persistem por mais de uma semana. Os pacientes com abscesso retroperitoneal frequentemente apresentam doenças crônicas concomitantes, como litíase renal, *diabetes melito*, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou câncer. A TC mostra massa de baixa densidade dentro do retroperitônio, com inflamação adjacente. A presença de gás pode ser observada em cerca de um terço dessas lesões.[39] A TC fornece importantes informações a respeito da exata localização do abscesso, bem como a sua relação com órgãos adjacentes e, assim, as prováveis fontes de infecção.

O tratamento dos abscessos retroperitoneais inclui o uso correto de antibióticos e drenagem apropriada. Muitos relatos mostraram a eficácia da drenagem guiada por TC no manejo desse aspecto do tratamento. A drenagem cirúrgica através da abordagem retroperitoneal é indicada para lesões não suscetíveis a acesso percutâneo ou na vigência de falha. A taxa de mortalidade para os pacientes com abscesso retroperitoneal está relacionada, pelo menos em parte, com a presença de comorbidades importantes.

Hematomas Retroperitoneais

Os hematomas retroperitoneais ocorrem mais frequentemente após lesões contusas ou penetrantes, na vigência de um quadro de aneurisma de aorta abdominal ou aneurismas de artérias viscerais, ou após terapia anticoagulante ou fibrinolítica aguda ou crônica. O diagnóstico e tratamento dos hematomas retroperitoneais que ocorrem após trauma ou ruptura de aneurisma são considerados detalhadamente nos Capítulos 18, 62 e 64. Hemorragia do retroperitônio também pode resultar de terapia anticoagulante para fibrilação atrial e/ou trombose venosa profunda ou cateterização arterial durante o cateterismo cardíaco e procedimentos endovasculares. Os hematomas retroperitoneais também foram descritos em pacientes

submetidos a terapia fibrinolítica para trombose arterial periférica ou coronariana e em pacientes com discrasias, tais como a hemofilia.

Os pacientes se apresentam com dor abdominal ou dor no flanco que pode ser irradiada para virilha, grandes lábios ou bolsa escrotal. As manifestações clínicas de hemorragia aguda podem estar presentes dependendo do volume de sangue perdido e da velocidade com que o paciente sangrou. Pode estar presente uma massa abdominal palpável, bem como evidência física de íleo. Cerca 20% a 30% dos pacientes irão desenvolver uma neuropatia femoral.[40] O hemograma completo pode fornecer evidências de deficiência subaguda ou crônica perda de sangue e/ou de plaquetas. Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial podem evidenciar uma coagulopatia. A hematúria microscópica é um achado comum no exame de urina. A TC estabelece o diagnóstico ao mostrar uma massa de alta densidade no retroperitônio, com cordões adjacentes nos planos teciduais retroperitoneais. Esses achados devem ser prontamente distinguidos das massas de baixas densidades, características dos abscessos retroperitoneais.

Os pacientes que desenvolveram hematomas retroperitoneais, como resultado de anticoagulação, são tratados pela restauração da circulação sanguínea e correção da coagulopatia de base. Em raras circunstâncias, a arteriografia com embolização de uma artéria sangrante ou a exploração cirúrgica é necessária para controlar o sangramento.

Fibrose Retroperitoneal

Fibrose retroperitoneal é caracterizada por inflamação crônica e fibrose em torno da aorta abdominal e artérias ilíacas, que se estende lateralmente para envolver estruturas adjacentes, especialmente os ureteres. Setenta por cento dos casos são idiopáticas (denominados *doença de Ormand*), enquanto 30% são associadas a várias substâncias (mais frequentemente, os alcaloides do ergot ou agonistas dopaminérgicos), infecções, trauma, hemorragia retroperitoneal ou operações retroperitoneais, radioterapia e/ou tumores primários ou metastáticos. Muitos casos idiopáticos estão associados com aneurismas inflamatórios da aorta abdominal; assim, a fibrose retroperitoneal idiopática pode estar relacionada com aneurismas da aorta abdominal e fibrose retroperitoneal perianeurismal em consequência de periaortite crônica.[41] A fibrose é geralmente confinada aos espaços central e paravertebrais situada entre as artérias renais e o sacro e tende a envolver a aorta, veia cava inferior e ureteres. O processo geralmente se inicia na bifurcação da aorta e apresenta progressão ascendente. Em 15% dos casos, o processo fibrótico se estende além do retroperitônio para envolver os espaços peripancreático e periduodenal, pelve e mediastino.

Há consideráveis evidências que sugerem que a fibrose retroperitoneal idiopática é consequência de uma doença autoimune sistêmica. Um estudo de casos-controle de 35 pacientes descobriu que a doença está associada a HLA-DRB1*03, um alelo ligado a várias doenças autoimunes como *diabetes melito* tipo 1, miastenia grave e lúpus eritematoso sistêmico.[42] Em alguns pacientes, a doença irá se desenvolver no contexto de um distúrbio autoimune sistêmico bem-definido (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) ou nas chamadas *doenças autoimunes órgão-específicas* (p. ex., tireoidite de Hashimoto, colangite esclerosante). Também existem similaridades histológicas entre fibrose retroperitoneal idiopática e outras condições inflamatórias sistêmicas, como vasculites de grandes vasos.[41] Finalmente, sintomas sistêmicos ou constitucionais estão frequentemente presentes, tais como fadiga, febre baixa, perda de peso e mialgias.

Homens são afetados duas a três vezes mais frequentemente do que as mulheres. A média idade de apresentação é de 50 a 60 anos, embora esta condição tenha também sido relatada em crianças e idosos. Os pacientes podem apresentar sintomas de dor lateral e dor nas costas, dor abdominal, bem como edema de membros inferiores. Edema de bolsa escrotal é comum, assim como a ocorrência de varicocele e/ou hidrocele. Na maioria dos pacientes, os sintomas localizados precedem ou coexistem com sintomas sistêmicos ou constitucionais (ver anteriormente). Testes laboratoriais podem acusar azotemia e 80% a 100% dos pacientes mostrarão elevada concentração de reagentes de fase aguda (p. ex., velocidade de hemossedimentação, proteína-C reativa). A natureza inespecífica das características clínicas dessa doença contribui para retardar consideravelmente o diagnóstico a partir do início dos sintomas. Como tal, o envolvimento ureteral está presente em 80% a 100% dos casos.[41]

Avaliação de pacientes suspeitos de serem portadores de fibrose retroperitoneal deve começar com a ultrassonografia, que pode sugerir a fibrose retroperitoneal como uma massa hipoecoica e/ou massa isoecoica que envolve um ou ambos os ureteres e evidenciar a presença de hidronefrose. A urografia IV geralmente revela o conjunto do desvio medial ou compressão extrínseca dos ureteres com hidronefrose. Os estudos de imagem mais confiáveis para detectar a fibrose retroperitoneal são TC e RM. Sem

contraste IV, a TC mostra uma placa homogênea fibrosa ao redor da aorta abdominal inferior e das artérias ilíacas, que geralmente é isodensa quando comparada com a musculatura circundante. A ressonância magnética (RM) da fibrose retroperitoneal benigna inicial pode mostrar áreas com sinal de alta intensidade nas imagens peso T2, como consequência da profusão de líquido e da hipercelularidade associada ao processo inflamatório agudo. Nos estádios maduros ou quiescentes da fibrose benigna do retroperitônio, os sinais de baixa intensidade nas imagens peso T1 e T2 é semelhante ao do músculo psoas.

Os principais objetivos do tratamento dos pacientes com fibrose retroperitoneal idiopática são parar a progressão da fibrose e inflamação retroperitoneal, prevenir ou aliviar a obstrução ureteral, inibir a resposta inflamatória sistêmica e melhorar as manifestações constitucionais da doença. O principal suporte do tratamento foi a administração de corticosteroides, que, além de suprimirem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, também inibem a maturação e a síntese de colágeno. Isso geralmente irá resultar em uma pronta melhora nos sintomas, redução no tamanho da massa retroperitoneal e alívio da obstrução ureteral. Infelizmente, a dose ideal e a duração do tratamento ainda não foram bem-estabelecidas. Os imunossupressores como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ciclosporina e tamoxifeno também têm sido usados para tratar pacientes com fibrose retroperitoneal idiopática, particularmente pacientes cuja doença não responde aos esteroides. O tratamento cirúrgico da fibrose geralmente é realizado para aliviar a obstrução ureteral por ureterólise aberta, com transposição intraperitoneal e o enluvamento dos ureteres com omento. Na maioria dos casos, quando os achados clínicos e imagens sugerem o diagnóstico de fibrose retroperitoneal, a colocação temporária de próteses ureterais, seguida de terapia médica é o curso de ação recomendado. Ureterólise cirúrgica seria reservada apenas para pacientes com doença refratária.

Quando a fibrose retroperitoneal está associada a aneurisma da aorta abdominal, o reparo do aneurisma é justificado quando o diâmetro aórtico excede 4,5 a 5 cm. O efeito da correção de aneurisma com fibrose periaórtica não é claro, pois alguns relatos indicam resolução e outros a persistência e/ou mesmo a progressão do processo inflamatório.

Tumores Retroperitoneais

Os tumores do retroperitônio podem resultar de:

1. Crescimento extracapsular de uma neoplasia primária de um órgão retroperitoneal, como rim, adrenal, cólon ou pâncreas
2. Desenvolvimento de uma neoplasia primária de células germinativas oriundas de células embrionárias quiescentes
3. Desenvolvimento de um tumor maligno primário do sistema linfático retroperitoneal (p. ex., linfoma)
4. Metástases de um tumor maligno primário remoto em um linfonodo retroperitoneal (p. ex., câncer testicular)
5. Desenvolvimento de um tumor maligno do tecido mole do retroperitônio (p. ex., sarcomas e tumores desmoides)

O câncer primário mais comum do retroperitônio é o sarcoma.

Sarcoma Retroperitoneal

Aproximadamente 10.000 sarcomas de tecidos moles foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2009, dos quais 15% eram sarcomas retroperitoneais.[43] Os subtipos histológicos mais comuns são lipossarcoma e leiomiossarcoma. A irradiação é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de sarcomas, e estes tendem a recorrer cerca de dez anos após a exposição. Pacientes com doença de von Recklinghausen (neurofibromatose tipo 1) podem desenvolver transformação maligna dos neurofibromas em tumores malignos da bainha do nervo periférico; pacientes com síndrome de Li-Fraumeni e retinoblastoma hereditário também têm uma incidência aumentada de sarcoma.

A maioria dos pacientes com sarcoma retroperitoneal apresenta-se com massa abdominal assintomática, frequentemente após o tumor primário ter alcançado um tamanho considerável. A dor abdominal está presente em metade dos pacientes e sintomas menos comuns incluem hemorragia gastrointestinal, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos, perda de peso e edema de membros inferiores. Os sintomas relacionados com a compressão nervosa pelo tumor, como paresia e parestesia de membros inferiores, também têm sido relacionados com sarcoma retroperitoneal.

TC e RM fornecem informações importantes a respeito do tamanho e localização precisa do tumor primário e sua relação com as estruturas vasculares principais (Fig. 45-16). Estes estudos também irão documentar a presença ou ausência de doença metastática no pulmão ou fígado. Geralmente, essas

modalidades de imagem também irão fornecer indícios importantes, evitando, assim, a necessidade de biópsia guiada por imagem, na maioria dos casos.

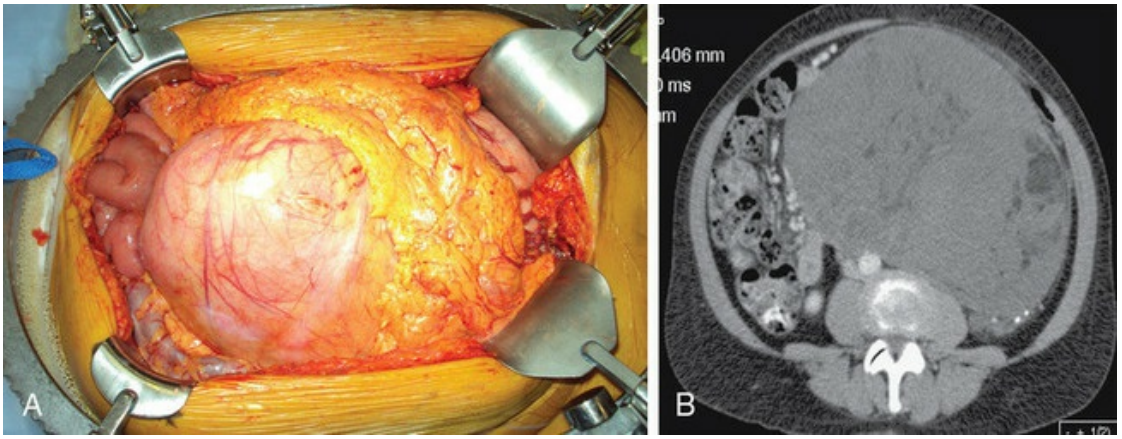


FIGURA 45-16 **A**, Fotografia intraoperatória de um grande sarcoma retroperitoneal. **B**, TC do mesmo paciente demonstrando o deslocamento da aorta, veia cava inferior e do intestino para a direita do abdome.

Linfoma, especialmente com adenopatia retroperitoneal volumosa, pode aparecer como uma massa que se origina no retroperitônio. A presença de sintomas essenciais ou primordiais, incluindo febre, sudorese noturna e perda de peso, pode sugerir o diagnóstico de linfoma. Uma pesquisa cuidadosa para outras evidências de linfadenopatia é justificada nesses pacientes. A disseminação do câncer testicular para os linfonodos retroperitoneais pode também se apresentar como uma volumosa massa retroperitoneal. Portanto, a investigação de pacientes do sexo masculino deve incluir um exame testicular e testes sorológicos para α-fetoproteína e gonadotrofina coriônica humana. Finalmente, a extensão local dos tumores originados na glândula adrenal ou pâncreas também pode ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com tumores retroperitoneais volumosos.

O estadiamento prognóstico do sarcoma é difícil porque existem vários tipos histológicos de sarcomas, com locais e graus variáveis. A edição mais recente da American Joint Commission on Cancer Staging System é interessante porque inclui grau de invasão e profundidade para a fáscia além dos critérios de estadiamento-padrão, tais como tamanho do tumor, comprometimento linfonodal e metástases a distância.[44] A maioria dos sarcomas retroperitoneais são volumosos e comprometem a fáscia profunda, fator esse determinante do estádio na doença não metastática. A doença linfonodal classificada como estádio IV atualmente é transferida para o estádio III.

O objetivo no tratamento do sarcoma é a ressecção em bloco do tumor e de qualquer órgão adjacente que tenha sido comprometido. Metástases para linfonodos provenientes dos sarcomas são raras (<5%); portanto, linfadenectomia não é necessária a menos que haja evidência de comprometimento dos linfonodos. Os principais fatores prognósticos para os pacientes com sarcomas retroperitoneais são o tamanho do tumor, grau histológico e a amplitude de ressecção.[45] A dificuldade de obter margens de ressecção livres do tumor está relacionada à justaposição ou invasão do tumor às estruturas retroperitoneais, como a aorta, veia cava inferior, vísceras intra-abdominais (cólon, duodeno, rim, pâncreas, baço) e músculos adjacentes (psoas, reto abdominal, diafragma). O rim é o órgão mais comumente ressecado; séries recentes relataram ressecção múltipla de órgãos em aproximadamente 50% dos casos.[46] Incisões toracoabdominais podem ser necessárias para os sarcomas localizados no quadrante superior, esta conduta parece não aumentar a morbidade. Pode ser difícil patologicamente determinar a margem negativa uma vez ressecado o tumor. A maioria dos especialistas no tratamento dessa doença considera que o objetivo da cirurgia é a ressecção completa do tumor, definida pela remoção de toda a doença macroscópica (margem negativa macroscopicamente), com ressecção em bloco dos órgãos aderentes. A taxa de ressecabilidade do sarcoma retroperitoneal primário é muito variável, dependendo da extensão da doença na sua apresentação, da experiência do cirurgião e dos padrões da instituição referenciada. Uma revisão de diversos estudos relatou taxas de ressecabilidade completa de

50% a 67%.[47]

Não há nenhuma diferença na sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção incompleta quando comparados com aqueles que são irressecáveis. Ressecção incompleta deve ser realizada apenas para fins paliativos para todos os tipos histológicos de diferentes lipossarcomas.[45] Ressecção incompleta do lipossarcoma bem diferenciado pode prolongar a sobrevida e tem mostrado melhora dos sintomas.[48] A recorrência local após a cirurgia ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes e metástases a distância ocorrem em 20% a 30%. A taxa de sobrevida em cinco anos é aproximadamente 50%, ainda que a morte em decorrência da doença possa ocorrer após cinco anos.[48]

Nos pacientes com doença recorrente, a ressecção completa é benéfica. Em um relatório por Lewis *et al.*[45] no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 35 de 61 pacientes com sarcoma recorrente foram submetidos à ressecção completa. Esse grupo de pacientes apresentou uma sobrevida significativamente maior do que a do grupo submetido a ressecção incompleta (60% × 18% de sobrevida de cinco anos de doença específica). Diferentemente do que se observa no sarcoma de extremidade, o papel da radioterapia unidirecional externa é limitado para o controle local após a ressecção cirúrgica, devido à baixa tolerância às lesões associadas à radiação dos tecidos normais adjacentes. Radioterapia pós-operatória e radioterapia combinada intraoperatória e pós-operatório tem demonstrado melhorar as taxas de recorrência, mas não tem sido claramente demonstrada ter um efeito na sobrevida. Radioterapia pré-operatória tem algumas vantagens teóricas, mas tem havido não randomizados prospectivos de radioterapia pré-operatória. Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante é comprovada e a maioria dos agentes utilizados para terapia de sarcoma apresentam toxicidade significativa.

Leituras sugeridas

Fleshman, J., Sargent, D. J., Green, E., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. 2007; 246:655–662. *Este texto importante define a incidência de recorrência local porta após colectomia laparoscópica para câncer de cólon e a equivalência da colectomia laparoscópica e aberta para o câncer de cólon curável com tratamento estabelecido.*

Guillem, J. G., Wood, W. C., Moley, J. F., et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4642–4660. *Esta declaração de consenso da força-tarefa delineia as recomendações atuais da American Society of Clinical Oncology e Society of Surgical Oncology sobre cirurgia para tumores desmoides em pacientes com polipose adenomatosa familiar.*

Koulaouzidis, A., Bhat, S., Saeed, A. A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:1042–1049. *Esta é uma revisão completa e bem-escrita da fisiopatologia, bacteriologia e tratamento da peritonite bacteriana espontânea.*

Martin, L. C., Merkle, E. M., Thompson, W. M. Review of internal hernias: Radiographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186:703–717. *Essa é uma revisão completa e bem-ilustrada dos tipos de hérnias internas congênitas e adquiridas.*

Moller, S., Henriksen, J. H., Bendtsen, F. Ascites: Pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44:902–911. *Esta é uma revisão da fisiopatologia da formação de ascite em cirróticos e princípios básicos do tratamento clínico bem-escrita e completa.*

Runyon, B. A., Montano, A. A., Akrividadis, E. A., et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992; 117:215–220. *Esse artigo deixa bem-estabelecido o uso do gradiente de albumina soro-ascite na elucidação da fisiopatologia da formação de ascite.*

Stewart, J. H., Shen, P., Levine, E. A. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:765–777. *Esta revisão abrange a lógica, aspectos técnicos e resultados para quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para diversos tipos de malignidade.*

Thorek P. Anatomy in surgery, ed 2, Philadelphia, 1962, JB Lippincott. McVay C: Anson and McVay's surgical anatomy, ed 6, Philadelphia, 1984, WB Saunders. Trabalhos de Thorek e de McVay são textos clássicos de anatomia, muito bem-ilustrados e escritos sob a perspectiva do cirurgião.

Vaglio, A., Salvarani, C., Buzio, C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006; 367:241–251. *Esta é uma*

revisão completa e bem-escrita da fisiopatologia, imunologia e características clínicas da fibrose retroperitoneal.

Willwerth, B. M., Zollinger, R. M., Izant, R. J. Congenital mesocolic (paraduodenal) hernia: Embryologic basis of repair. *Am J Surg*. 1974; 128:358–361. *Essa é uma descrição clássica das hérnias mesocólicas direita e esquerda. Os autores sugerem uma base embriológica para a ocorrência dessas hérnias, bem como uma descrição clara de seus tratamentos.*

Referências bibliográficas

1. Cherry, W. B., Mueller, P. S. Rectus sheath hematoma: Review of 126 cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85:105–110.
2. Gurbuz, A. K., Giardiello, F. M., Petersen, G. M., et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1994; 35:377–381.
3. Kulaylat, M. N., Karakousis, C. P., Keaney, C. M., et al. Desmoid tumour: A pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol*. 1999; 25:487–497.
4. Stojadinovic, A., Hoos, A., Karpoff, H. M., et al. Soft tissue tumors of the abdominal wall: Analysis of disease patterns and treatment. *Arch Surg*. 2001; 136:70–79.
5. Ballo, M. T., Zagars, G. K., Pollack, A., et al. Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17:158–167.
6. Nuyttens, J. J., Rust, P. F., Thomas, C. R., Jr., et al. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoids tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer*. 2000; 88:1517–1523.
7. Janinis, J., Patriki, M., Vini, L., et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: A systematic review. *Ann Oncol*. 2003; 14:181–190.
8. Clark, S. K., Neale, K. F., Landgrebe, J. C., et al. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1999; 86:1185–1189.
9. Hansmann, A., Adolph, C., Vogel, T., et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004; 100:612–620.
10. Azzarelli, A., Gronchi, A., Bertulli, R., et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001; 92:1259–1264.
11. Heinrich, M. C., McArthur, G. A., Demetri, G. D., et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*. 2006; 24:1195–1203.
12. Fleshman, J., Sargent, D. J., Green, E., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. 2007; 246:655–662. [discussion 662-654].
13. Plaza, J. A., Perez-Montiel, D., Mayerson, J., et al. Metastases to soft tissue: A review of 118 cases over a 30-year period. *Cancer*. 2008; 112:193–203.
14. Kashani, A., Landaverde, C., Medici, V., et al. Fluid retention in cirrhosis: Pathophysiology and management. *QJM*. 2008; 101:71–85.
15. Moller, S., Henriksen, J. H., Bendtsen, F. Ascites: Pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44:902–911.
16. Runyon, B. A. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med*. 1986; 146:2259–2261.
17. Runyon, B. A., Montano, A. A., Akriviadis, E. A., et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992; 117:215–220.
18. Gines, P., Cardenas, A., Arroyo, V., et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004; 350:646–1654.
19. Kuiper, J. J., de Man, R. A., van Buuren, H. R. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(Suppl 2):183–193.
20. Koulaouzidis, A., Leontiadis, G. I., Abdullah, M., et al. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20:1055–1060.
21. Nguyen-Khac, E., Cadranel, J. F., Thevenot, T., et al. Review article: The utility of reagent strips

in the diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28:282–288.
22. Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, et al. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002232, 2009.
23. Koulaouzidis, A., Bhat, S., Saeed, A. A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:1042–1049.
24. Fernandez, J., Navasa, M., Garcia-Pagan, J. C., et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2004; 41:384–390.
25. Sanai, F. M., Bzeizi, K. I. Systematic review: tuberculous peritonitis — presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:685–700.
26. Kavanagh, D., Prescott, G. J., Mactier, R. A. Peritoneal dialysisassociated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:2584–2591.
27. Ronnett, B. M., Yan, H., Kurman, R. J., et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*. 2001; 92:85–91.
28. Gonzalez-Moreno, S., Sugarbaker, P. H. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg*. 2004; 91:304–311.
29. Stewart, J. H., Shen, P., Levine, E. A. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:765–777.
30. Levy, A. D., Arnaiz, J., Shaw, J. C., et al. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: Imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2008; 28:583–607. [quiz 621-582].
31. Yan, T. D., Deraco, M., Baratti, D., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6237–6242.
32. Levy, A. D., Rimola, J., Mehrotra, A. K., et al. From the archives of the AFIP: Benign fibrous tumors and tumorlike lesions of the mesentery: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006; 26:245–264.
33. Horton, K. M., Lawler, L. P., Fishman, E. K. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): Spectrum of disease. *Radiographics*. 2003; 23:1561–1567.
34. Martin, L. C., Merkle, E. M., Thompson, W. M. Review of internal hernias: Radiographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186:703–717.
35. Penna, C., Tiret, E., Parc, R., et al. Operation and abdominal desmoids tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 177:263–268.
36. Smith, A. J., Lewis, J. J., Merchant, N. B., et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Br J Surg*. 2000; 87:608–613.
37. Guillem, J. G., Wood, W. C., Moley, J. F., et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4642–4660.
38. Church, J., Simmang, C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:1001–1012.
39. Paley, M., Sidhu, P. S., Evans, R. A., et al. Retroperitoneal collections — a cause and radiological implications. *Clin Radiol*. 1997; 52:290–294.
40. Loor, G., Bassiouny, H., Valentin, C., et al. Local and systemic consequences of large retroperitoneal clot burdens. *World J Surg*. 2009; 33:1618–1625.
41. Vaglio, A., Salvarani, C., Buzio, C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006; 367:241–251.
42. Martorana, D., Vaglio, A., Greco, P., et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1 * 03: Another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum*. 2006; 55:126–130.
43. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225–249.
44. Soft tissue sarcoma. In: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. ed 7. New York: Springer; 2010:291–298.
45. Lewis, J. J., Leung, D., Woodruff, J. M., et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998; 228:355–365.
46. Russo, P., Kim, Y., Ravindran, S., et al. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997; 4:421–424.

47. Mendenhall, W. M., Zlotecki, R. A., Hochwald, S. N., et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2005; 104:669–675.
48. Shibata, D., Lewis, J. J., Leung, D. H., et al. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Surg*. 2001; 193:373–379.

CAPÍTULO 46

Hérnias

Mark A. Malangoni and Michael J. Rosen

HÉRNIAS INGUINAIS
HÉRNIAS FEMORAIS
PROBLEMAS ESPECIAIS
HÉRNIAS VENTRAIS
HÉRNIAS INCOMUNS

Mais de 600.000 hérnias são reparadas anualmente nos Estados Unidos, fazendo do reparo da hérnia uma das operações mais comuns realizadas por cirurgiões gerais. Apesar da frequência desse procedimento, nenhum cirurgião tem resultados ideais, e complicações como dor pós-operatória, lesão do nervo, infecção e recorrência permanecem.

Hérnia é derivada da palavra latina para ruptura. Uma hérnia é definida como uma protrusão anormal de um órgão ou tecido por um defeito em suas paredes circundantes. Embora uma hérnia possa ocorrer em vários locais do corpo, esses defeitos mais comumente envolvem a parede abdominal, em particular a região inguinal. As hérnias da parede abdominal ocorrem apenas em locais onde a aponeurose e a fáscia não são cobertas por músculo estriado (Quadro 46-1). Esses locais incluem mais comumente as áreas inguinal, femoral e umbilical, a linha alba, a porção inferior da linha semilunar e locais de incisões anteriores (Fig. 46-1). O denominado colo ou orifício de uma hérnia é localizado na camada musculoaponeurótica mais interna, enquanto o saco herniário é revestido por peritônio e faz protrusão no colo. Não existe relação consistente entre a área do defeito da hérnia e o tamanho do saco herniário.

Quadro 46-1 Hérnias da Parede Abdominal Primária

Virilha

Inguinal
- Indireta
- Direta
- Combinada

Femoral

Anterior

Umbilical
Epigástrica
De Spiegel

Pélvica

Obturador
Ciática
Perineal

Posterior

Lombar
- Triângulo superior
- Triângulo inferior

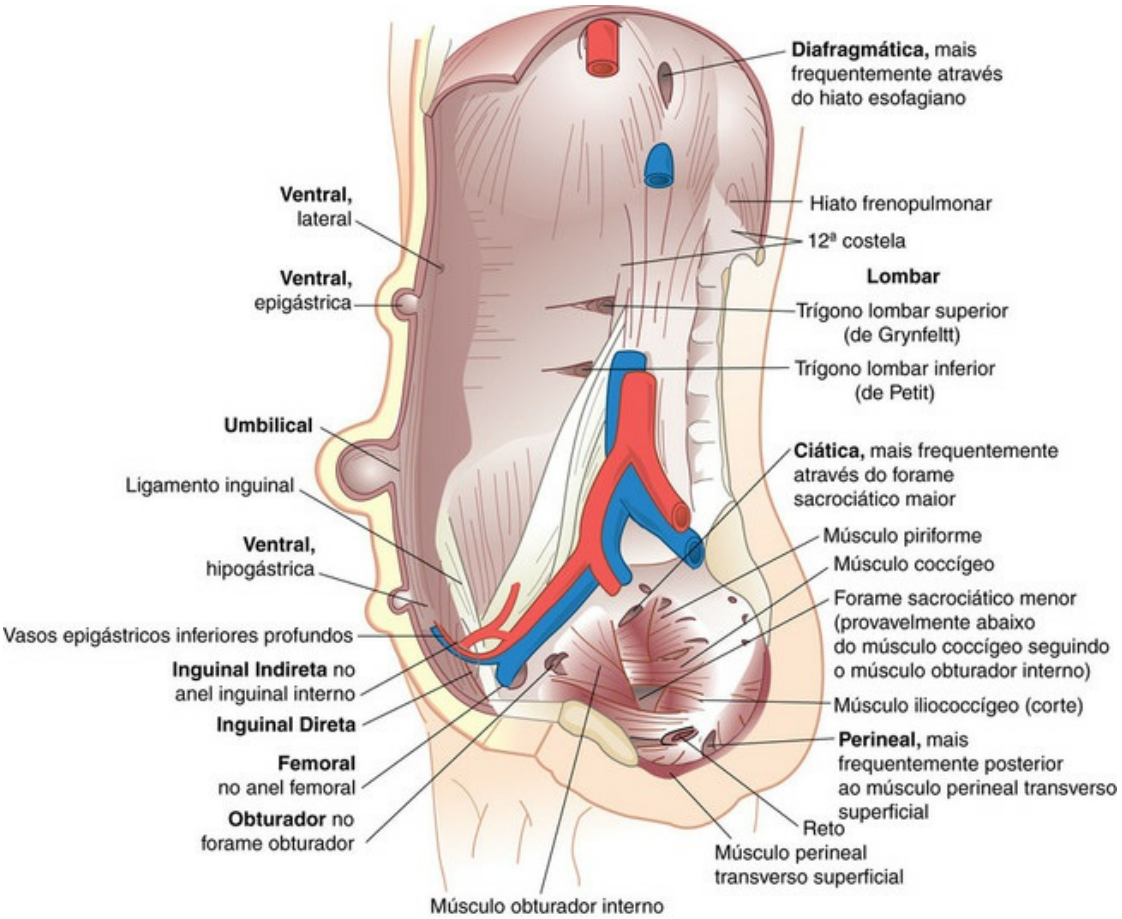


FIGURA 46-1 Tipos de hérnias da parede abdominal. (De Dorland's illustrated medical dictionary, ed 31, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Plate 21.)

A hérnia é redutível quando seus conteúdos podem ser reposicionados por entre a musculatura circundante, e é irredutível ou encarcerada quando não pode ser reduzida. Uma hérnia estrangulada tem suprimento sanguíneo comprometido para seus conteúdos, o que é uma complicação grave e potencialmente fatal. Ocorre estrangulamento com mais frequência nas hérnias grandes que têm pequenos orifícios. Nessa situação, o pequeno colo da hérnia obstrui o fluxo sanguíneo arterial, a drenagem venosa, ou ambos, para os conteúdos do saco herniário. Adesões entre os conteúdos da hérnia e o revestimento peritoneal do saco podem proporcionar um ponto de acorrentamento que aprisiona os conteúdos da hérnia e predispõe à obstrução intestinal e ao estrangulamento. Um tipo pouco comum de estrangulamento é a hérnia de Richter. Nessa hérnia, uma pequena porção da parede antimesentérica do intestino é aprisionada dentro da hérnia, e pode ocorrer estrangulamento sem a presença de obstrução intestinal.

Uma hérnia externa faz protrusão através de todas as camadas da parede abdominal, enquanto uma hérnia interna é uma protrusão do intestino através de um defeito na cavidade peritoneal. Uma hérnia interparietal ocorre quando o saco herniário é contido na camada musculoaponeurótica da parede abdominal. Em termos amplos, a maioria das hérnias da parede abdominal pode ser separada em hérnias inguinais e ventrais. Este capítulo focaliza os aspectos específicos de cada uma dessas condições individualmente.

Hérnias inguinais

Hérnias inguinais são classificadas como direta ou indireta. O saco herniário inguinal indireto passa do anel inguinal interno obliquamente em direção ao anel inguinal externo e, por fim, para o escroto. Em contrapartida, o saco de uma hérnia inguinal direta faz protrusão para fora e para adiante e é medial ao anel inguinal interno e vasos epigástricos inferiores. Como hérnias indiretas aumentam, algumas vezes pode ser difícil distinguir entre uma hérnia inguinal direta e indireta. Essa distinção é de pouca importância, pois o reparo cirúrgico desses tipos de hérnias é semelhante. Uma hérnia do tipo em pantalonas ocorre quando existe um componente de hérnia indireta e direta.

Incidência

As hérnias são um problema comum; entretanto, sua verdadeira incidência não é conhecida. Calcula-se que 5% da população venha a desenvolver uma hérnia da parede abdominal, mas a prevalência pode ser mesmo mais alta. Cerca de 75% de todas as hérnias ocorrem na região inguinal. Dois terços dessas são indiretas, e o restante é constituído por hérnias inguinais diretas. Hérnias femorais compreendem apenas 3% das hérnias inguinais.

Os homens são 25 vezes mais propensos a ter uma hérnia inguinal do que as mulheres. Uma hérnia inguinal indireta é a hérnia mais comum, independentemente do sexo. Nos homens, as hérnias indiretas predominam sobre as hérnias diretas a uma razão de 2:1. As hérnias diretas são muito incomuns em mulheres. A razão mulher para homem nas hérnias femorais e umbilicais, entretanto, é de 10:1 e de 2:1, respectivamente. Embora as hérnias femorais ocorram com mais frequência em mulheres que em homens, as hérnias inguinais ainda são as hérnias mais comuns em mulheres. As hérnias femorais são raras em homens. Dez por cento das mulheres e 50% dos homens com uma hérnia femoral têm ou desenvolverão uma hérnia inguinal.

Tanto as hérnias inguinal indireta como as hérnias femorais ocorrem mais comumente no lado direito. Atribui-se isso a uma demora na atrofia do processo vaginal após a descida mais lenta normal do testículo direito para o escroto durante o desenvolvimento fetal. Acredita-se que a predominância de hérnias femorais do lado direito se deva ao efeito de tamponamento do cólon sigmoide no canal femoral esquerdo.

A prevalência de hérnias aumenta com a idade, particularmente para as hérnias inguinal, umbilical e femoral. A probabilidade de estrangulamento e a necessidade de hospitalização também aumentam com o envelhecimento. O estrangulamento, a complicação grave mais comum da hérnia, ocorre em apenas 1% a 3% das hérnias inguinais e é mais comum nos extremos de vida. A maioria das hérnias comprimidas são hérnias inguinais indiretas; entretanto, as hérnias femorais têm a maior taxa de estrangulamento (15 a 20%) de todas as hérnias e, portanto, se recomenda que todas as hérnias femorais sejam reparadas no momento da descoberta.

Anatomia da Virilha

O cirurgião deve ter uma compreensão abrangente da anatomia da virilha para selecionar e utilizar apropriadamente várias opções de reparo da hérnia. Além disso, as relações de músculos, aponeuroses, fáscia, nervos, vasos sanguíneos e estruturas do cordão espermático na região inguinal precisam ser dominadas para obter a incidência mais baixa de recidiva e para evitar complicações. Essas considerações anatômicas precisam ser entendidas por ambas as abordagens, anterior e posterior, porque ambas as abordagens são úteis em diferentes situações (Figs. 46-2 e 46-3).

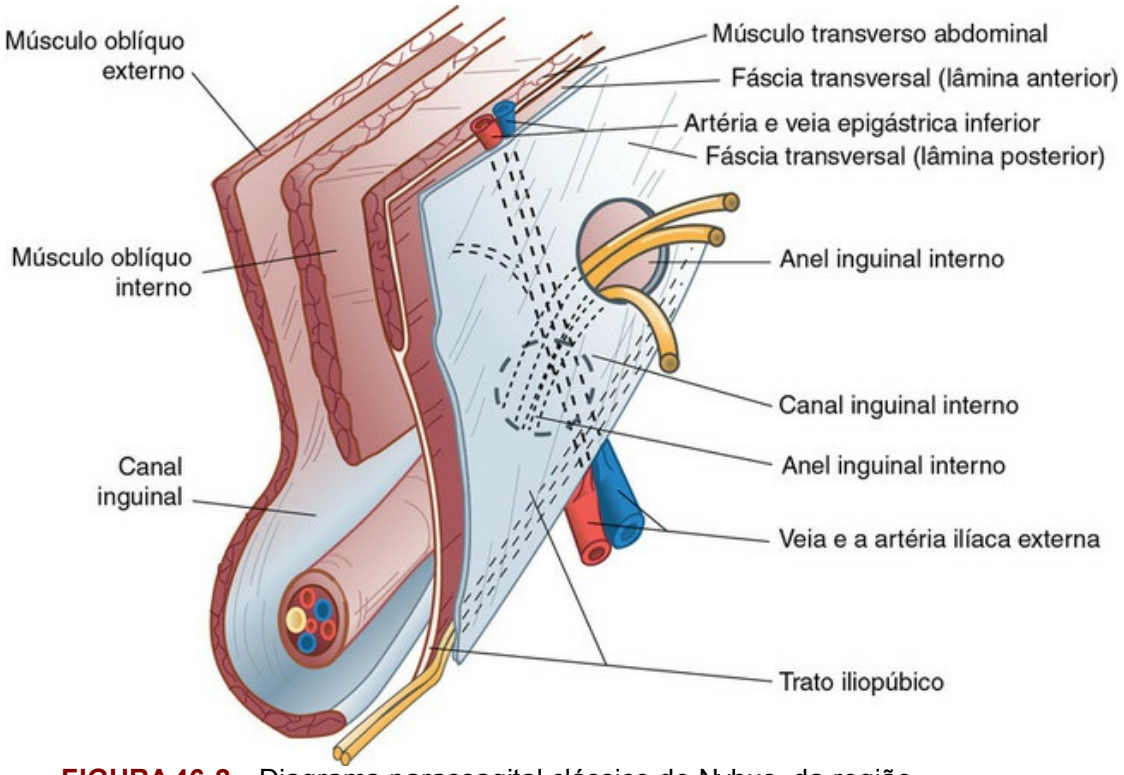


FIGURA 46-2 Diagrama parassagital clássico de Nyhus, da região mesoinguinal direita ilustrando as camadas aponeuróticas musculares separadas em paredes anterior e posterior. A lâmina posterior da fáscia transversal foi acrescida, com os vasos epigástricos inferiores cursando através da parede abdominal medialmente ao canal inguinal interno. (De Read RC: The transversalis and preperitoneal fasciae: A re-evaluation. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, ed 4, Philadelphia, 1995, JB Lippincott, pp 57–63.)

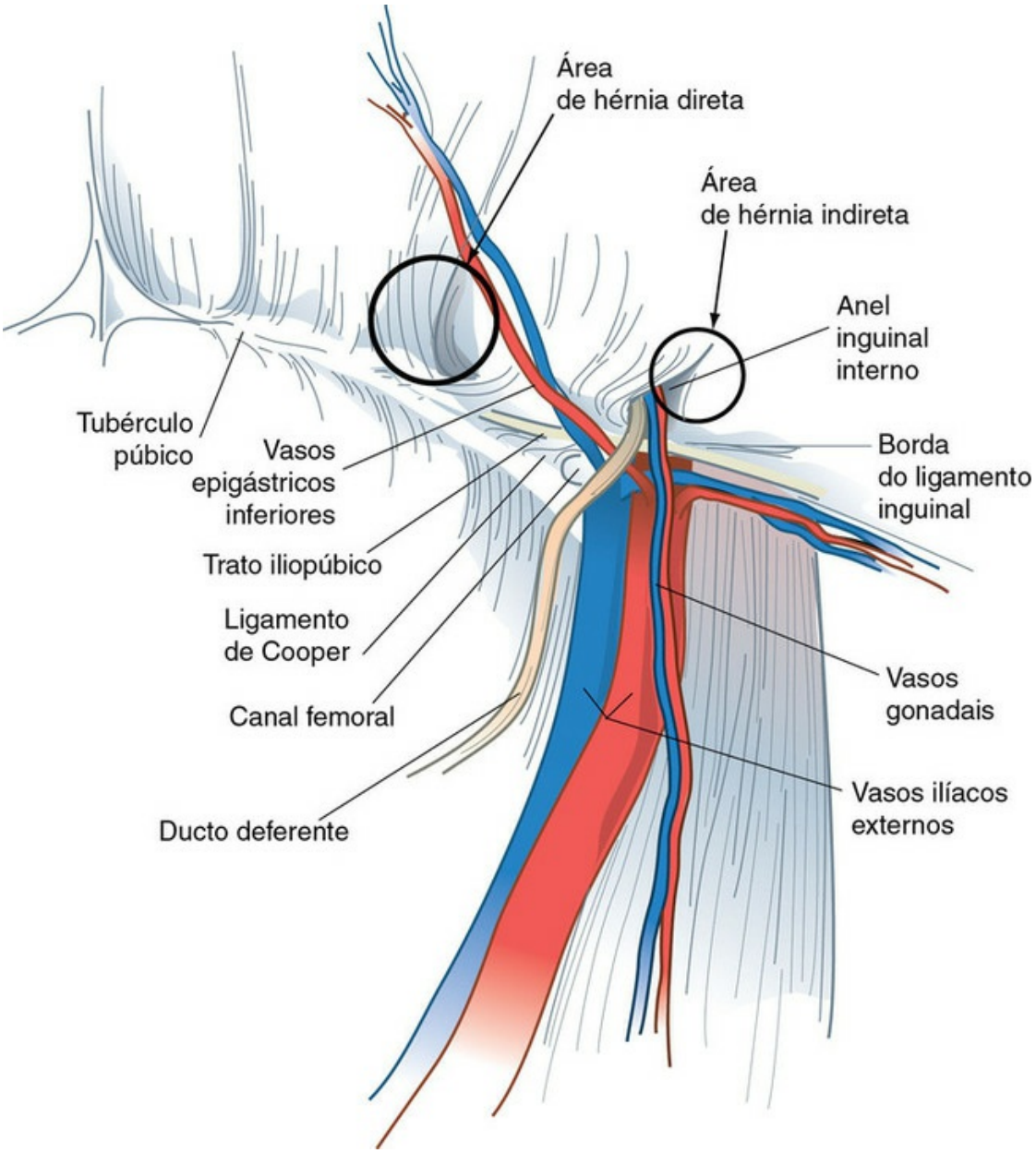


FIGURA 46-3 Anatomia das importantes estruturas pré-peritoneais no espaço inguinal direito. (De Talamini MA, Are C: Laparoscopic hernia repair. In Zuidema GD, Yeo CJ [eds]: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 5, vol 5, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 140.)

De anterior para posterior, a anatomia da virilha inclui a pele e os tecidos subcutâneos, abaixo dos quais estão as artérias ilíaca circunflexa superficial, epigástrica superficial e pudenda externa e veias acompanhantes. Esses vasos surgem da artéria e veia femorais proximais e drenam para elas, respectivamente, e são direcionados superiormente. Se encontrados durante a intervenção cirúrgica, esses vasos podem ser afastados ou mesmo seccionados quando necessário.

Músculo Oblíquo Externo e Aponeurose

O músculo oblíquo externo é o mais superficial dos músculos da parede abdominal lateral; suas fibras são direcionadas inferior e medialmente e estão situadas profundamente nos tecidos subcutâneos. A aponeurose do músculo oblíquo externo é formada por uma camada superficial e uma profunda. Essa aponeurose, junto com as aponeuroses bilaminares do oblíquo interno e transverso do abdome, forma a bainha anterior do reto e, por fim, a linha alba por decussação linear. A aponeurose oblíqua externa funciona como o limite superficial do canal inguinal. O ligamento inguinal (ligamento de Poupart) é a

margem inferior da aponeurose oblíqua externa e estende-se da espinha ilíaca superior anterior ao tubérculo púbico, inclinando-se posteriormente para formar uma margem em prateleira. O ligamento lacunar é a expansão medial em formato de leque do ligamento inguinal, que se insere no púbis e forma a borda medial do espaço femoral. O anel inguinal externo (superficial) é uma abertura ovoide da aponeurose oblíqua externa: que é posicionada superior e levemente lateral ao tubérculo púbico. O cordão espermático sai do canal inguinal pelo anel inguinal externo.

Músculo Oblíquo Interno e Aponeurose

O músculo oblíquo interno forma a camada média da lateral musculoaponeuróticas complexa. As fibras do oblíquo interno são direcionadas superior e lateralmente no abdome superior; entretanto, elas correm em uma direção ligeiramente inferior na região inguinal. O músculo oblíquo interno funciona como a borda cefálica (ou superior) do canal inguinal. A face medial da aponeurose oblíqua interna se funde com fibras da aponeurose do transverso do abdome para formar um tendão conjunto. Essa estrutura na verdade está presente em apenas 5% a 10% dos pacientes e é mais evidente na inserção desses músculos no tubérculo púbico. As fibras do músculo cremastérico se originam do oblíquo interno, englobam o cordão espermático e se fundem à túnica vaginal do testículo. Essas fibras musculares são essenciais para o reflexo cremastérico, mas têm pouca relevância para os reparos de hérnia.

Músculo Transverso do Abdome e Aponeurose e Fáscia Transversal

A camada do músculo transverso do abdome é orientada transversalmente por quase toda sua área; na região inguinal, essas fibras cursam em uma direção para baixo levemente oblíqua. A potência e continuidade desse músculo e aponeurose são importantes para a prevenção de hérnia inguinal.

A aponeurose do transverso do abdome envolve ambas as superfícies anterior e posterior. A borda inferior do transverso do abdome é arqueada com o músculo oblíquo interno sobre o anel inguinal interno para formar o arco aponeurótico do transverso do abdome. A fáscia transversal é a camada de tecido conjuntivo que está sob a musculatura da parede abdominal. A fáscia transversal, algumas vezes referida como *fáscia endoabdominal*, é um componente do assoalho inguinal. Ela tende a ser mais densa nessa área, mas ainda permanece relativamente fina.

O trato iliopúbico é uma banda aponeurótica formada pela fáscia transversalis e a aponeurose do transverso do abdome e a fáscia. O trato iliopúbico está localizado posterior ao ligamento inguinal, e cruza sobre os vasos femorais e insere-se na espinha ilíaca superior anterior e lábio interno da asa do ílio.

O pilar inferior do anel inguinal profundo é composto pelo trato iliopúbico; o pilar superior do anel profundo é formado pelo arco aponeurótico do transverso. A borda lateral do anel interno é conectada ao músculo transverso abdominal, que forma um mecanismo de obturador para limitar o desenvolvimento de uma hérnia indireta.

O trato iliopúbico é uma estrutura muito importante no reparo das hérnias tanto pela abordagem anterior quanto posterior. Ele compreende a margem inferior para a maioria dos reparos anteriores. A porção do trato iliopúbico lateral ao anel inguinal interno funciona como a borda inferior abaixo da qual grampos ou tachas não são colocados durante o reparo laparoscópico da hérnia inguinal porque os nervos femoral, cutâneo femoral lateral e genitofemoral estão localizados inferiormente ao trato iliopúbico. Embora ele nem sempre possa ser visualizado durante reparos posteriores, se o dispositivo de tacha não puder ser palpado na parede abdominal anterior, deve-se assumir que ele está abaixo do trato iliopúbico.

Ligamento de Cooper ou Pectíneo

O ligamento de Cooper ou pectíneo é formado pelo periósteo e tecidos aponeuróticos ao longo do ramo superior do púbis. Essa estrutura é posterior ao trato iliopúbico e forma a borda posterior do canal femoral. Em aproximadamente 75% dos pacientes, existirá um vaso que cruza a margem lateral do ligamento de Cooper que é um ramo da artéria obturadora. Se este vaso é lesado, pode ocorrer sangramento perturbador. O ligamento de Cooper é um marco importante para reparos laparoscópicos e/ou cirurgia aberta e é uma estrutura de ancoragem útil, particularmente nos reparos laparoscópicos.

Canal Inguinal

O canal inguinal tem 4 cm de comprimento e está localizado logo acima do ligamento inguinal. O canal estende-se entre os anéis inguinal interno (profundo) e externo (superficial). O canal inguinal contém o cordão espermático em homens e o ligamento redondo do útero nas mulheres.

O cordão espermático é composto de fibras do músculo cremastérico, artéria testicular e veias, além do ramo genital do nervo genitofemoral, ducto deferente, vasos cremastéricos, linfáticos e processo vaginal. Essas estruturas passam pelo anel inguinal interno e vasos e ducto deferente saem do anel inguinal externo. O músculo cremaster origina-se das fibras mais inferiores do músculo oblíquo interno e engloba o cordão espermático no canal inguinal. Os vasos cremastéricos são ramos dos vasos epigástricos inferiores e penetram na parede posterior do canal inguinal por seu próprio forame. Esses vasos suprem o músculo cremaster e podem ser seccionados para expor o assoalho do canal inguinal durante reparo de hérnia sem lesar os testículos.

O canal inguinal é limitado superficialmente pela aponeurose oblíqua externa. As aponeuroses do músculo oblíquo interno e do transverso do abdome formam a parede cefálica do canal inguinal. A parede inferior do canal inguinal é formada pelo ligamento inguinal e pelo ligamento lacunar. A parede posterior ou assoalho do canal inguinal é formada pela fáscia transversalis e pela aponeurose do músculo transverso do abdome.

O triângulo de Hesselbach faz parte do assoalho do canal inguinal. Os vasos epigástricos inferiores funcionam como sua borda superolateral, a bainha do reto como margem medial e o ligamento inguinal como a margem inferior. Hérnias diretas ocorrem no triângulo de Hesselbach, enquanto hérnias inguinais indiretas originam-se lateralmente ao triângulo. Não é raro, entretanto, que hérnias inguinais indiretas médias e volumosas, à medida que aumentam em tamanho, envolvam o assoalho do canal inguinal.

Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal e o ramo genital do nervo genitofemoral são os nervos importantes na área da virilha (Fig. 46-4). Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal proporcionam sensibilidade à pele da virilha, base do pênis e coxa medial superior ipsilateral. Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal situam-se abaixo do músculo oblíquo interno a um ponto exatamente medial e superior à espinha ilíaca superior anterior, onde penetram o músculo oblíquo interno e localizam-se abaixo da aponeurose oblíqua externa. O tronco principal do nervo ílio-hipogástrico cursa na superfície anterior do músculo oblíquo interno e aponeurose medial e superior ao anel interno. O nervo ílio-hipogástrico pode fornecer um ramo inguinal que se junta ao nervo ilioinguinal. O nervo ilioinguinal situa-se anteriormente ao cordão espermático no canal inguinal e ramifica-se junto ao anel inguinal superficial. O ramo genital do nervo genitofemoral inerva o músculo cremaster e a pele do lado lateral da bolsa escrotal e/ou dos lábios. Esse nervo localiza-se no trato iliopúbico e acompanha os vasos cremastéricos para formar um feixe neurovascular.

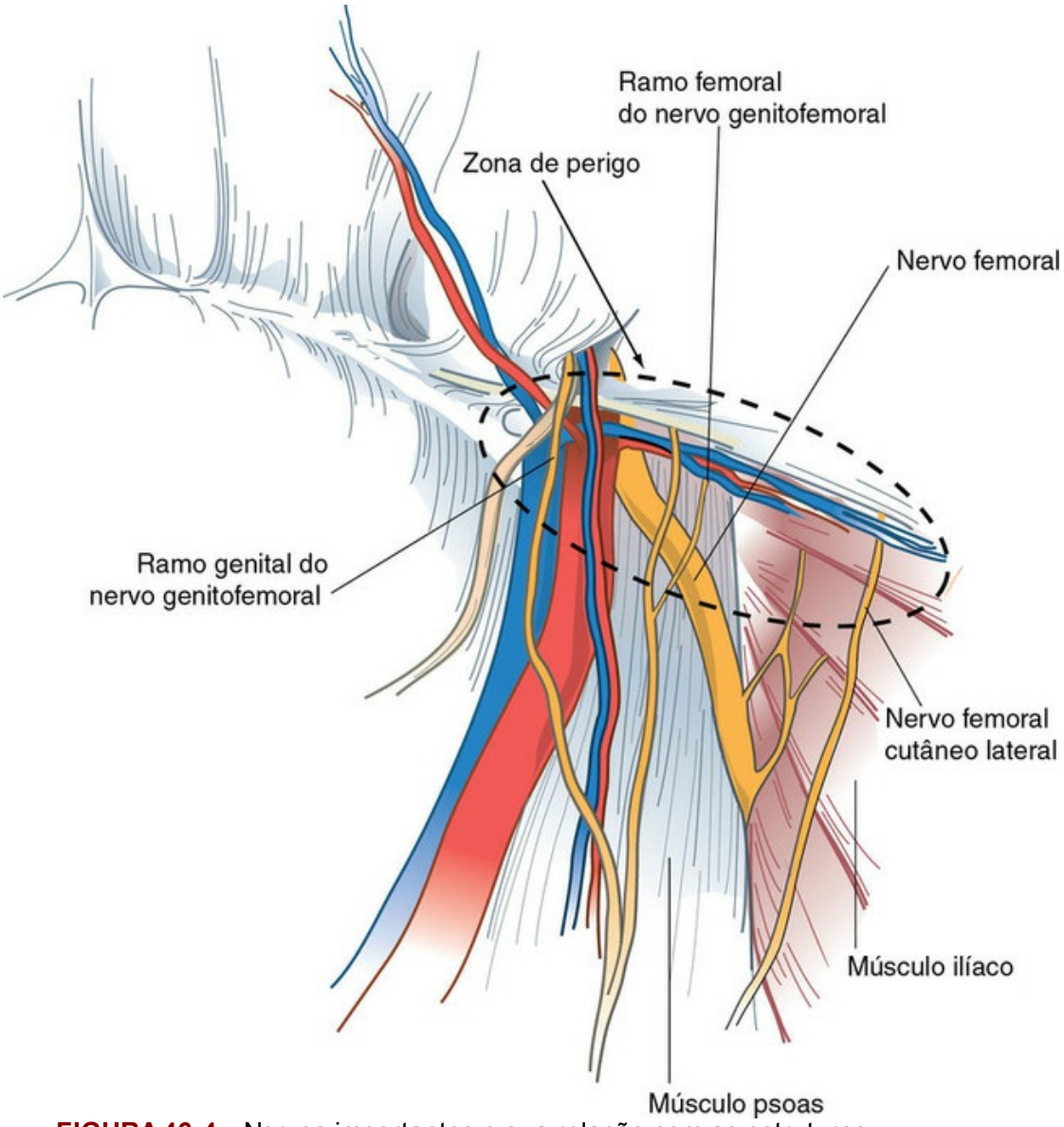


FIGURA 46-4 Nervos importantes e sua relação com as estruturas inguinais (o lado direito é ilustrado). (De Talamini MA, Are C: Laparoscopic hernia repair. In Zuidema GD, Yeo CJ [eds]: Shackelford' s surgery of the alimentary tract, ed 5, vol 5, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 140.)

Espaço Pré-peritoneal

O espaço pré-peritoneal contém tecido adiposo, linfáticos, vasos sanguíneos e nervos. Os nervos do espaço pré-peritoneal, de preocupação específica para o cirurgião, incluem o nervo cutâneo femoral lateral e o nervo genitofemoral. O nervo cutâneo femoral lateral origina-se na raiz de L2 e L3 e é ocasionalmente um ramo direto do nervo femoral. Esse nervo cursa ao longo da superfície anterior do músculo ilíaco abaixo da fáscia ilíaca e passa sob ou através da fixação lateral do ligamento inguinal na espinha ilíaca superior anterior. Esse nervo corre abaixo ou ocasionalmente através do trato iliopúbico lateral ao anel inguinal interno.

O nervo genitofemoral em geral origina-se das raízes dos nervos de L2 ou de L1-L2. Ele se divide em ramos genital e femoral na superfície anterior do músculo psoas. O ramo genital entra no canal inguinal pelo anel profundo, enquanto o ramo femoral entra na bainha femoral lateralmente à artéria.

A artéria e veia epigástrica inferior são ramos dos vasos ilíacos externos e são limites importantes para o reparo laparoscópico da hérnia. Esses vasos cursam medialmente ao anel inguinal interno e acabam

localizando-se abaixo do músculo reto do abdome imediatamente abaixo da fáscia transversal. Os vasos epigástricos inferiores servem de referencial para se definir os tipos de hérnia inguinal. As hérnias inguinais indiretas ocorrem lateralmente aos vasos epigástricos inferiores, enquanto hérnias diretas ocorrem medialmente a esses vasos.

A artéria ilíaca circunflexa profunda e a veia estão localizadas abaixo da porção lateral do trato iliopúbico no espaço pré-peritoneal. Esses vasos são ramos da artéria ilíaca externa ou epigástrica inferior e veia. É importante dissecar apenas acima do trato iliopúbico durante o reparo laparoscópico de hérnia para evitar lesão desses vasos.

O ducto deferente cursa pelo espaço pré-peritoneal no sentido caudal a cefálico e medial a lateral para juntar-se ao cordão espermático no anel inguinal profundo.

Canal Femoral

Os limites do canal femoral são o trato iliopúbico anteriormente, o ligamento de Cooper posteriormente e a veia femoral lateralmente. O tubérculo púbico forma o ápice do triângulo do canal femoral. Esse canal geralmente contém tecido conjuntivo e tecido linfático. Uma hérnia femoral ocorre através desse espaço e é medial aos vasos femorais.

Diagnóstico

Uma saliência na região inguinal ainda é o principal achado diagnóstico na maioria das hérnias inguinais. Pode haver dor associada ou desconforto vago na região, mas as hérnias da virilha em geral não são extremamente dolorosas a menos que tenha ocorrido encarceramento ou estrangulamento. Na ausência de achados físicos, causas alternativas de dor precisam ser levadas em consideração. Algumas vezes, os pacientes podem ter a sensação de parestesias relacionadas com compressão ou irritação dos nervos inguinais pela hérnia. Outras massas além de hérnias podem ocorrer na região da virilha. O exame físico isoladamente em geral diferencia a hérnia inguinal e essas massas (Quadro 46-2).

Quadro 46-2 Diagnóstico Diferencial de Tumores da Virilha

Hérnia inguinal
Hidrocele
Varicocele
Testículo ectópico
Epididimite
Torção testicular
Lipoma
Hematoma
Cisto sebáceo
Hidradenite das glândulas apócrinas inguinais
Linfadenopatia inguinal
Linfoma
Neoplasia metastática
Hérnia femoral
Linfadenopatia femoral
Aneurisma ou pseudoaneurisma da artéria femoral

A região inguinal é examinada com o paciente em ambas as posições, supina e de pé. O examinador inspeciona visualmente e palpa a região inguinal, observando quanto à assimetria, abaulamentos ou uma massa. Fazer o paciente tossir ou realizar a manobra de Valsalva pode facilitar a identificação da hérnia. O examinador coloca a ponta de um dedo sobre o canal inguinal e repete o exame. Por fim, a ponta de um dedo é colocada no canal inguinal por invaginação da bolsa escrotal para detectar uma hérnia pequena. Uma protuberância movendo-se de lateral para medial no canal inguinal sugere uma hérnia indireta. Se a protuberância progredir de profunda para superficial através do assoalho inguinal, suspeita-se de uma hérnia direta. Essa distinção não é crítica porque no reparo a abordagem é a mesma, independentemente do tipo de hérnia. Uma protuberância identificada abaixo do ligamento inguinal é compatível com uma hérnia femoral.

Uma protuberância da virilha descrita pelo paciente, que não é demonstrada no exame, apresenta um dilema. Com o paciente de pé ou andando por um período de tempo é possível que uma massa herniária não diagnosticada se torne visível ou palpável. Caso se suspeite fortemente de uma hérnia mas ela seja indetectável, a repetição do exame em outro momento pode ser útil.

A ultrassonografia também pode ajudar no diagnóstico. Existe um alto grau de sensibilidade e especificidade do ultrassom na detecção de hérnias ocultas, direta, indireta e femoral.[1] Outras modalidades de imagem são menos úteis. A tomografia computadorizada do abdome e pelve pode ser útil para o diagnóstico de hérnias obscuras e incomuns, bem como para massas atípicas da virilha.[2] Algumas vezes, a laparoscopia pode ser diagnóstica e terapêutica para casos particularmente desafiadores.

Classificação

Existem numerosos sistemas de classificação de hérnias inguinais. Um sistema simples e amplamente usado é a classificação de Nyhus (Quadro 46-3). Embora seu propósito seja promover uma linguagem comum e compreensão da comunicação do médico e permitir comparações apropriadas das opções terapêuticas, essas classificações são incompletas e controversas. A maioria dos cirurgiões continua a descrever as hérnias por seu tipo, localização e volume do saco herniário.

Quadro 46-3 Classificação de Nyhus da Hérnia da Virilha

Tipo I

Hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno normal (p. ex., hérnia pediátrica)

Tipo II

Hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno dilatado mas parede inguinal posterior intacta; vasos epigástricos profundos inferiores não deslocados

Tipo III

Defeito da parede posterior
- A Hérnia inguinal direta
- B Hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno dilatado, invadindo os limites medialmente ou destruindo a fáscia transversal do triângulo de Hesselbach (p. ex., hérnia escrotal maciça, por deslizamento ou em pantalonas)
- C Hérnia femoral

Tipo IV

Hérnia recidivadas
- A Direta
- B Indireta
- C Femoral
- D Combinada

Tratamento

Tratamento não Cirúrgico

A maioria dos cirurgiões recomenda a intervenção cirúrgica quando da descoberta de uma hérnia inguinal sintomática porque a história natural de uma hérnia inguinal é a de aumento progressivo e enfraquecimento, com o potencial de encarceramento e estrangulamento. Entretanto, em pacientes com sintomas mínimos, o clínico em geral é levado a ponderar entre o risco de complicações relacionadas com a hérnia, como encarceramento da hérnia e estrangulamento do intestino, e o potencial para complicações tanto a curto como a longo prazo. Fitzgibbons *et al.*[3] relataram um estudo prospectivo, aleatório de uma estratégia de espera vigilante para homens com hérnias assintomáticas ou minimamente sintomáticas. Esses pesquisadores selecionaram aleatoriamente mais de 700 homens para espera vigilante ou reparo da hérnia livre de tensão. Com dois anos de acompanhamento, não houve mortes atribuídas ao estudo e o

risco de encarceramento da hérnia no grupo de espera vigilante foi extremamente baixo, 0,3% dos participantes do estudo ou 1,8 evento/1.000 pacientes-ano. Quase 25% dos pacientes selecionados para a espera vigilante passou para o grupo cirúrgico, geralmente por dor relacionada com a hérnia que limitava a atividade. Apesar da aparente taxa de passagem, aqueles pacientes que tiveram operação mais tarde não tiveram infecções do local cirúrgico, tempos operatórios mais longos, ou taxas de recidiva mais altas do que aqueles que eram classificados inicialmente para reparo precoce. Esse estudo proporciona evidência conclusiva de que uma estratégia de espera vigilante é segura para pacientes mais idosos com hérnias assintomáticas ou minimamente sintomáticas, e que, embora quase 25% dos pacientes acabem se submetendo a reparo, quando o fazem, o risco operatório e as taxas de complicação não são diferentes daquelas dos pacientes que se submetem a reparo profilático. A espera vigilante também é uma estratégia de gerenciamento custo-benefício para pacientes com nenhum ou mínimos sintomas.

Os pacientes eleitos para tratamento não operatório podem ter melhoras sintomáticas ocasionalmente com o uso de uma funda. Essa abordagem é mais usada na Europa. As fundas com molas são mais versáteis que elásticas, embora a maioria das informações sobre seu uso tenha sido informal. A medida correta e o ajustamento são importantes. O controle da hérnia tem sido relatado em cerca de 30% dos pacientes. As complicações associadas ao uso de uma funda incluem atrofia testicular, neurite ilioinguinal ou femoral e encarceramento da hérnia.

Em geral aceita-se que o tratamento não operatório não é usado para hérnias femorais em função da alta incidência de complicações associadas, particularmente estrangulamento.

Tratamento Cirúrgico

Reparos Anteriores

Os reparos anteriores são a abordagem operatória mais comum para as hérnias inguinais. As cirurgias livres de tensão são agora padrão, e existe uma variedade de tipos diferentes. Antigos tipos de reparo tecidual são raramente indicados, excetos para casos com contaminação simultânea ou ressecções intestinais concomitantes quando a colocação de uma prótese de malha pode ser contraindicada.

Existem alguns aspectos técnicos da operação comuns a todos os reparos anteriores. Cirurgia aberta da hérnia é iniciada por uma incisão orientada transversalmente linear ou curvilínea ligeiramente acima do ligamento inguinal e uma largura digital abaixo do anel inguinal interno. O anel inguinal interno está localizado topograficamente no ponto médio entre a espinha ilíaca anterossuperior e o tubérculo púbico ipsilateral. A dissecção é realizada através dos tecidos subcutâneos e fáscia de Scarpa. A fáscia do oblíquo externo e o anel inguinal externo são identificados. A fáscia do oblíquo externo é incisada pelo anel inguinal superficial para expor o canal inguinal. O ramo genital do nervo genitofemoral, bem como os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico, são identificados e isolados ou mobilizados para evitar transecção e retenção. O cordão espermático é mobilizado no tubérculo púbico por uma combinação de dissecção romba e cortante. A imobilização imprópria do cordão espermático muito lateral ao tubérculo púbico pode causar confusão na identificação dos planos de tecido e estruturas essenciais e pode resultar em rompimento do assoalho do canal inguinal.

O músculo cremastérico do cordão espermático mobilizado é separado, paralelamente a suas fibras, das estruturas subjacentes do cordão. A artéria e veia cremastérica, que se juntam ao músculo cremaster próximo do anel inguinal, podem ser evitadas, mas podem precisar ser cauterizadas ou ligadas ou seccionadas. Diante de uma hérnia indireta, o saco herniário está localizado profundamente no músculo cremaster e anterossuperiormente às estruturas do cordão espermático. A incisão do músculo cremaster em uma direção longitudinal e dividindo-o circunferencialmente próximo do anel inguinal interno ajuda a expor o saco herniário indireto. O saco herniário é cuidadosamente dissecado das estruturas do cordão adjacente até o nível do anel inguinal interno. O saco herniário é aberto e seu conteúdo visceral é examinado no caso de hérnias volumosas; no entanto, essa etapa é desnecessária em hérnias pequenas. O saco herniário pode ser mobilizado e colocado no espaço pré-peritoneal, ou o colo do saco pode ser ligado no nível do anel interno e qualquer saco em excesso excisado. Se um saco herniário grande estiver presente, ele pode ser seccionado usando-se o eletrocautério para facilitar a ligação. Não é necessário excisar a porção distal do saco. Se o saco for de base ampla, pode ser mais fácil deslocá-lo para a cavidade peritoneal em vez de ligá-lo. Os sacos da hérnia direta fazem protrusão pelo assoalho do canal inguinal e podem ser reduzidos abaixo da fáscia transversal antes do reparo. Na verdade, um lipoma do cordão representa gordura retroperitoneal que herniou pelo anel inguinal profundo e precisa ser ligada por sutura e removida.

Uma hérnia por deslizamento apresenta um desafio especial ao se lidar com o saco herniário. Com uma

hérnia por deslizamento, uma porção do saco é composta de peritônio visceral cobrindo parte de um órgão retroperitoneal, em geral o cólon ou a bexiga. Nessas situações, a porção macroscopicamente redundante do saco (se presente) é excisada e o peritônio, fechado de novo. O órgão e o saco então podem ser reduzidos abaixo da fáscia transversal, semelhante ao procedimento para uma hérnia direta.

Reparos de Tecido

Embora os reparos de tecido tenham sido amplamente abandonados em função das taxas inaceitavelmente altas de recidiva, eles ainda são úteis em determinadas situações. Nas hérnias estranguladas em que a ressecção do intestino é necessária, próteses de malha são contraindicadas, e um reparo de tecido é necessário. As opções disponíveis para reparo de tecido incluem trato iliopúbico, reparos de Shouldice, Bassini e McVay.

O reparo do trato iliopúbico aproxima o arco aponeurótico do transverso do abdome ao trato iliopúbico com o uso de suturas interrompidas (Fig. 46-5). O reparo começa no tubérculo púbico e estende-se lateralmente até além do anel inguinal interno. O reparo era inicialmente descrito usando-se uma incisão de relaxamento (ver adiante); entretanto, muitos cirurgiões que usam esse reparo não realizam incisão de relaxamento.

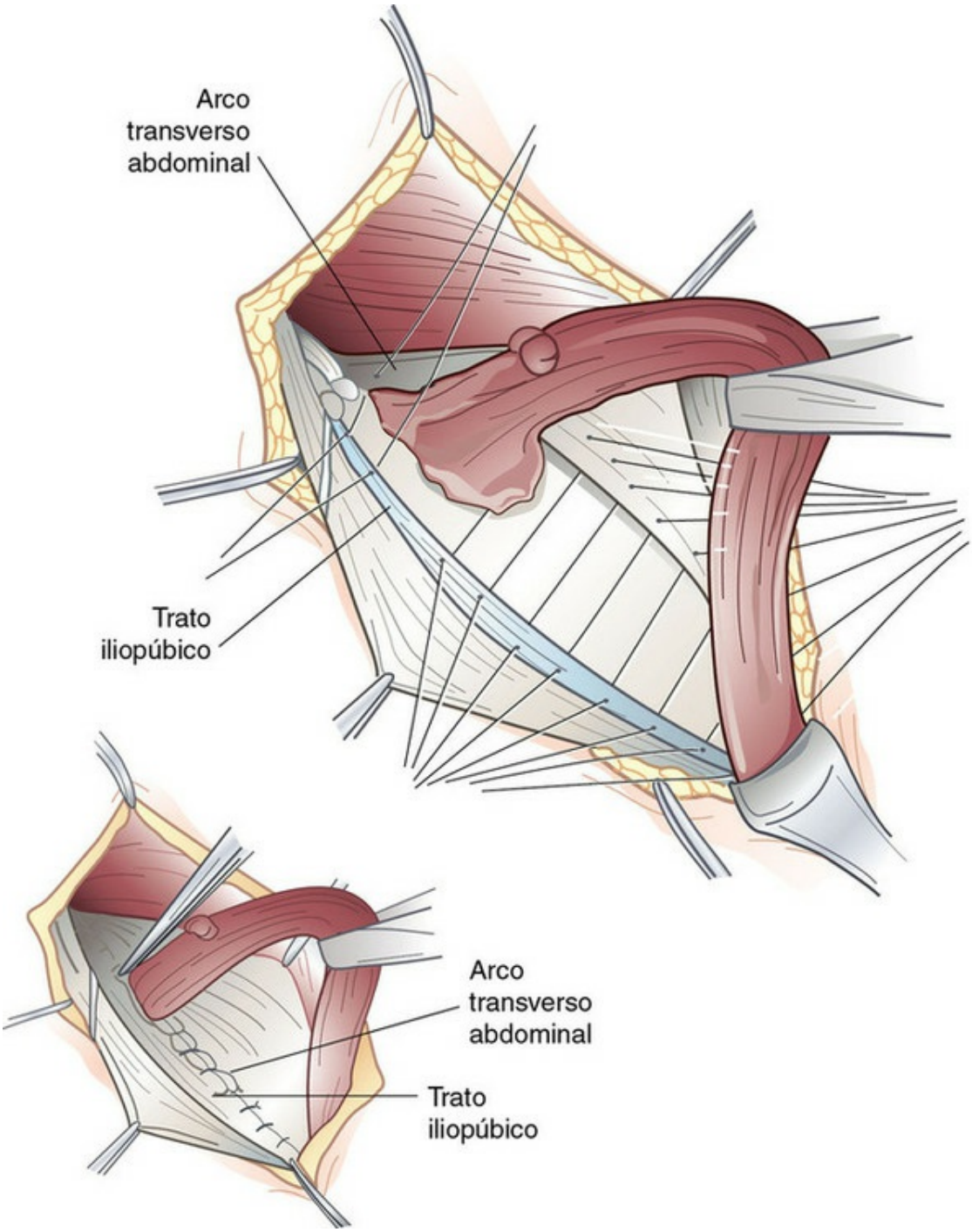


FIGURA 46-5 Reparo com o trato iliopúbico. Superior, suturas laterais ao cordão completam a reconstrução do anel inguinal profundo. Essas estruturas englobam o arco do músculo transverso do abdome acima e a origem do cremaster e o trato iliopúbico abaixo. Parte inferior, o reparo completo está pronto para o fechamento da incisão. A reconstrução do anel profundo deve reduzir seu diâmetro, mas ser frouxa o suficiente para permitir a introdução da ponta de uma pinça hemostática. (De Condon RE: Anterior iliopubic tract repair. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, ed 2, Philadelphia, 1974, JB Lippincott, p 204.)

A técnica de Shouldice é feita através de um reparo imbricado na multicamada da parede posterior do canal inguinal com uma técnica de sutura corrida contínua. Após completar a dissecção, a parede

posterior do canal inguinal é reconstruída por linhas de sutura contínua superpostas que vão das camadas mais profundas para as mais superficiais. A linha de sutura inicial vai do arco aponeurótico do transverso do abdome ao trato iliopúbico. Em seguida, os músculos oblíquo interno e transverso do abdome e aponeuroses são suturados ao ligamento inguinal. A técnica de Shouldice está associada a uma taxa de recidiva muito baixa e a um alto grau de satisfação em pacientes que são altamente selecionados.

A técnica de Bassini é realizada por sutura dos arcos musculoaponeuróticos do transverso abdominal e oblíquo interno ou tendão conjunto (quando presente) ao ligamento inguinal. Essa técnica, outrora popular, é a abordagem básica para reparos de hérnia não anatômica e foi o tipo mais popular de reparo antes do advento das abordagens cirúrgicas livres de tensão.

Reparo do ligamento de Cooper, também conhecido como técnica de McVay, tem sido tradicionalmente popular para a correção de hérnias inguinais diretas, hérnias indiretas grandes, hérnias recidivantes e hérnias femorais. São usadas suturas interrompidas com fios inabsorvíveis para aproximar a margem da aponeurose do transverso do abdome ao ligamento de Cooper. Quando a face medial do canal femoral é atingida, coloca-se uma sutura de transição para incorporar o ligamento de Cooper e o trato iliopúbico. Lateral a esse ponto de transição, a aponeurose do transverso do abdome é presa ao trato iliopúbico. Um princípio importante desse reparo é a necessidade de uma incisão de relaxamento. O relaxamento é feito incisando-se a aponeurose oblíqua externa cranial e medialmente para expor a bainha do reto anterior. Uma incisão é feita então em uma direção curvilinear começando 1 cm acima do tubérculo púbico por toda a extensão da bainha anterior até próximo a sua margem lateral. Isso alivia a tensão na linha de sutura e resulta em menos dor pós-operatória e recidiva da hérnia. O defeito fascial é coberto pelo corpo do músculo reto, que impede herniação no local da incisão de relaxamento. O reparo de McVay é particularmente utilizado para hérnias femorais estranguladas porque ele proporciona obliteração do espaço femoral sem o uso de malha.

Reparo de Hérnia Inguinal Livre de Tensão Anterior

O reparo livre de tensão tornou-se o método dominante no tratamento cirúrgico da hérnia inguinal (Fig. 46-6). Com o reconhecimento de que a tensão no reparo é a principal causa de recidiva, as práticas atuais no tratamento da hérnia empregam uma prótese de malha sintética para sobrepor o defeito, um conceito primeiro popularizado por Lichtenstein. Existem várias opções para colocação da malha durante herniorrafia inguinal anterior, incluindo abordagem Lichtenstein, tampão e técnica de retalho e técnica de sanduíche, com uma peça anterior e pré-peritoneal da malha.

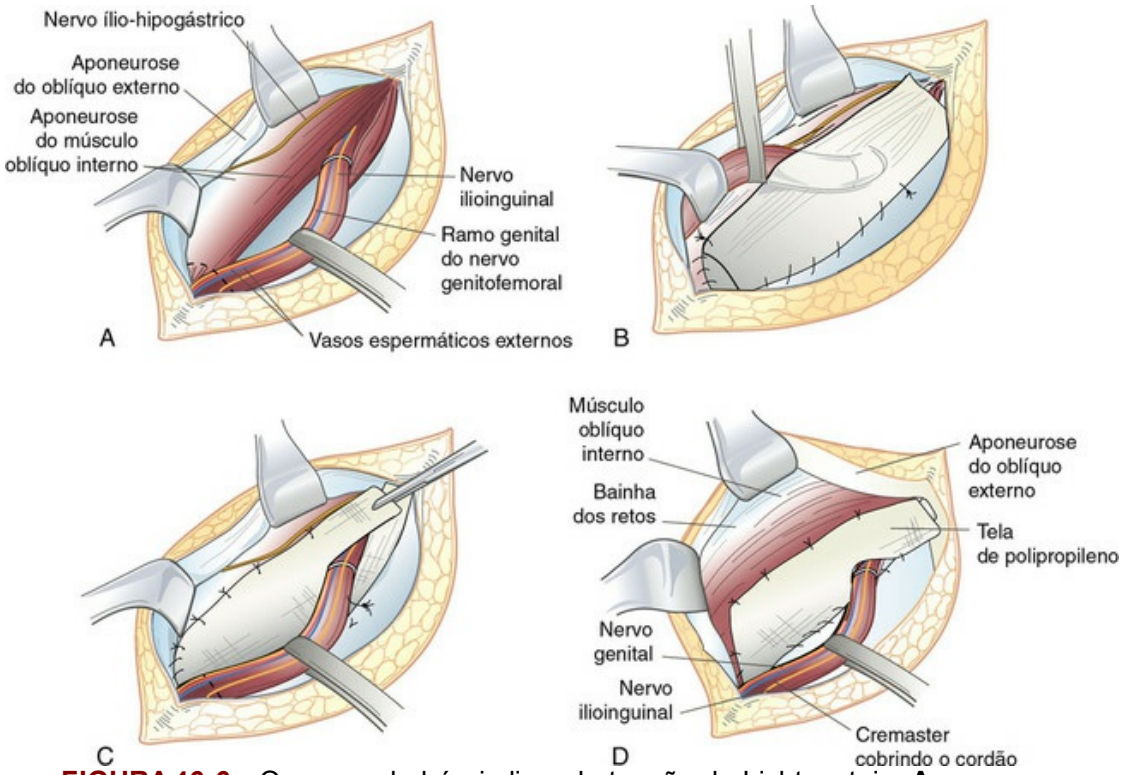


FIGURA 46-6 O reparo da hérnia livre de tensão de Lichtenstein. **A**, Esse procedimento é realizado por dissecção cuidadosa do canal inguinal. A ligadura alta de um saco herniário indireto é realizada, e as estruturas do cordão espermático são rebatidas inferiormente. A aponeurose do oblíquo externo é isolada e tracionada cranialmente o suficiente para que o músculo oblíquo interno subjacente possa aceitar um retalho ou tela de 6 a 8 cm de extensão. É necessária a sobreposição da borda do músculo oblíquo interno por 2 a 3 cm. Uma bainha de tela de polipropileno é colocada sobre o canal inguinal. Uma abertura é feita na face lateral da tela, e o cordão espermático é colocado entre as duas extremidades da abertura da tela. **B**, O cordão espermático é afastado na direção cefálica. A face medial da tela deve ultrapassar o osso púbico por aproximadamente 2 cm. A tela é presa ao tecido aponeurótico recobrindo o tubérculo púbico usando-se uma sutura contínua de material monofilamentar inabsorvível. A sutura contínua lateralmente suturando-se a borda inferior da tela à borda lateral do ligamento inguinal até um ponto adjacente do anel inguinal interno. **C**, Uma segunda linha de sutura contínua é feita no nível do tubérculo púbico e estendida lateralmente por sutura da tela no músculo oblíquo interno e/ou aponeurose a aproximadamente 2 cm da margem aponeurótica. **D**, As bordas inferiores das duas extremidades são suturadas à borda em prateleira do ligamento inguinal para criar um novo anel interno feito com tela. As estruturas do cordão espermático são colocadas no interior do canal inguinal sobre a tela. Procede-se a síntese da aponeurose do oblíquo externo sobre o cordão espermático. (Reproduzida de Arregui ME, Nagan RD [eds]: Inguinal hernia: Advances or controversies? Oxford, England, 1994, Radcliffe Medical.)

No reparo de Lichtenstein,[4] uma peça de tela inabsorvível protética é confeccionada para proteger ou reforçar o canal. Uma secção é feita na margem distal e lateral da tela para acomodar o cordão espermático. Existem várias próteses disponíveis comercialmente para uso. A sutura inabsorvível monofilamentar é usada para prender a tela, começando no tubérculo púbico em direção a uma extensão

da sutura em ambas as direções à face superior acima do anel inguinal interno no nível das extremidades da tela. A tela é suturada ao tecido aponeurótico que reveste o osso púbico medialmente, continuando superiormente ao longo do transverso do abdome ou tendão conjunto. A margem inferolateral da malha é suturada à borda do trato iliopúbico ou em prateleira do ligamento inguinal até um ponto lateral ao anel inguinal interno. Nesse ponto, as pontas criadas pela abertura são suturadas juntas em torno do cordão espermático, formando comodamente um novo anel inguinal interno. É importante proteger o ramo do nervo ilioinguinal e genital do nervo genitofemoral do encarceramento, colocando-os com as estruturas do cordão conforme são passadas neste anel inguinal interno confeccionado recentemente ou evitar seu fechamento no reparo.

Adaptando os princípios do reparo livre de tensão, Gilbert[5] relatou o uso de um tampão (*plug*) em forma de cone de malha de polipropileno que, quando inserido no anel inguinal interno, deveria armar-se como um guarda-chuva virado para baixo e ocluir a hérnia. Esse tampão é costurado aos tecidos circundantes e mantido no lugar por um remendo de malha de cobertura adicional. Esse remendo pode não precisar ser preso por suturas; entretanto, fazer isso exige dissecção para criar um espaço suficiente entre oblíquo externo e interno para que o remendo fique plano sobre o canal inguinal. Esse reparo denominado tampão e remendo (*plug-and-patch*), uma extensão do reparo com tela original de Lichtenstein, tornou-se o reparo anterior primário de hérnia inguinal mais realizado. Embora esse reparo possa ser feito sem fixação por sutura por alguns cirurgiões experientes, muitos protegem ambos, tampão e remendo, com várias suturas inabsorvíveis monofilamentares, em especial para assoalhos inguinais fracos ou defeitos grandes.

A técnica de sanduíche envolve um dispositivo de dupla camada com três componentes de polipropileno. Um remendo circular de sustentação proporciona um reparo posterior semelhante à abordagem laparoscópica, um conector funciona como um tampão, e um remendo de enxerto cobre o assoalho inguinal posterior. O uso de suturas de fixação interrompidas não é obrigatório, mas a maioria dos cirurgiões coloca três ou quatro suturas de fixação nesse reparo.

Outra opção para o reparo de tela livre de tensão envolve uma abordagem pré-peritoneal usando um enxerto de polipropileno autoexpansivo.[6] Um saco é criado no espaço pré-peritoneal por dissecção cega, e, então, um remendo de malha pré-formado é inserido no defeito da hérnia, que se expande para cobrir os espaços direto, indireto e femoral. O enxerto fica paralelo ao ligamento inguinal. Ele pode permanecer sem sutura de fixação, ou uma sutura simples contínua pode ser colocada.

O reparo de Stoppa-Rives utiliza uma incisão na linha média subumbilical para colocar uma prótese de malha grande para o espaço pré-peritoneal.[7] A dissecção cega é usada para criar um espaço intraperitoneal que se estende para o espaço pré-vesical, além do forame obturador e posterolateral à borda pélvica. Esta técnica tem a vantagem de distribuir a pressão intra-abdominal natural em uma ampla área para manter a tela em um local apropriado. A técnica Stoppa-Rives é particularmente útil para hérnias volumosas, recidivadas ou bilaterais.

Reparo Pré-peritoneal

A abordagem pré-peritoneal aberta é útil para o reparo das hérnias inguinais recidivadas, hérnias por deslizamento, hérnias femorais e algumas hérnias estranguladas.[8] Uma incisão transversa da pele é feita 2 cm acima do anel inguinal interno e é direcionada para a borda medial da bainha do reto. Os músculos da parede abdominal anterior são incisados transversalmente, e o espaço pré-peritoneal é identificado. Se for necessária exposição adicional, a bainha do reto anterior pode ser incisada e o músculo reto afastado medialmente. Os tecidos pré-peritoneais são afastados cefalicamente para visualização da parede inguinal posterior e o local de herniação. A artéria e as veias epigástricas anteriores estão geralmente abaixo da porção média da bainha posterior do reto e, em geral, não necessitam ser seccionadas. A abordagem posterior evita a mobilização do cordão espermático e lesão aos nervos sensoriais do canal inguinal, que é particularmente importante para hérnias previamente reparadas por uma abordagem anterior. Se o peritônio for incisado, ele é fechado por sutura para evitar evisceração dos conteúdos intraperitoneais para o campo operatório. A fáscia transversalis e a fáscia da aponeurose são identificadas e suturadas ao trato iliopúbico com suturas permanentes. As hérnias femorais reparadas com essa abordagem exigem fechamento do canal femoral por fixação do reparo ao ligamento de Cooper. Uma prótese de tela é frequentemente usada para obliterar o defeito no canal femoral, particularmente com hérnias volumosas.

Reparo Laparoscópico

O reparo laparoscópico da hérnia inguinal é outro método de reparo com tela livre de tensão, com base em

uma abordagem pré-peritoneal. A abordagem laparoscópica proporciona a vantagem mecânica de colocação de uma tela por trás do defeito cobrindo o orifício miopectíneo e usando as forças naturais da parede abdominal para ancorar a tela no local. Os pacientes têm apresentado uma recuperação mais rápida, menos dor, a melhor visualização da anatomia permite corrigir todos os defeitos da hérnia inguinal e ter menos infecções do local cirúrgico. Críticos enfatizam tempos operatórios mais longos, desafios técnicos, risco de recidiva e custo pecuniário maior. Embora exista controvérsia sobre a utilidade do reparo laparoscópico de hérnias inguinais unilaterais primárias, a maioria concorda que essa abordagem tem vantagens para pacientes com hérnias bilaterais ou recidivadas.[9] A adoção de orientações práticas para a realização de reparos laparoscópicos da hérnia pode ajudar a reduzir os custos.

Ao considerar a abordagem laparoscópica para reparo de hérnias inguinais, o cirurgião tem várias opções. Inicialmente, os reparos laparoscópicos envolvem a colocação de um grande fragmento de tela em uma posição intraperitoneal, semelhante ao reparo laparoscópico da hérnia ventral. Esta abordagem foi abandonada devido às elevadas taxas de recidiva e aos inconvenientes da tela intraperitoneal. As técnicas mais populares incluem a abordagem extraperitoneal (TEP) e a pré-peritoneal transabdominal (TAPP). A principal diferença entre essas duas técnicas está na sequência de acesso ganho para o espaço pré-peritoneal. Na abordagem TEP, a dissecção começa no espaço pré-peritoneal usando um balão dissector. No reparo TAPP, o espaço pré-peritoneal se faz por acesso da cavidade peritoneal. Cada abordagem tem seus méritos. Usando a abordagem TEP, a dissecção pré-peritoneal é mais rápida, e o risco potencial de lesão visceral intraperitoneal é minimizado. Entretanto, o uso de balões de dissecção é oneroso, o espaço de trabalho é mais limitado e pode não ser possível criar um espaço de trabalho se o paciente tiver tido uma operação pré-peritoneal anterior. Por outro lado, se ocorrer uma grande laceração no peritônio durante a abordagem TEP, o potencial de espaço de acesso pode tornar-se obliterado, obrigando a conversão para uma abordagem TAPP. Por essas razões, o domínio de uma técnica transabdominal é essencial durante os reparos laparoscópicos de uma hérnia inguinal. A abordagem transabdominal possibilita a identificação imediata da anatomia da virilha antes de se proceder a extensiva dissecção dos planos naturais de tecido. O maior espaço da abordagem da cavidade peritoneal pode facilitar a experiência com a técnica laparoscópica.

Não existem contraindicações absolutas ao reparo laparoscópico da hérnia inguinal além da incapacidade de tolerar anestesia geral. Os pacientes que tiveram operação na porção inferior do abdome podem necessitar que se faça a lise de aderência significativa e podem ser mais bem abordados por via anterior. Em particular, nos pacientes que tiveram uma prostatectomia retropúbica radical com o espaço retroperitoneal previamente dissecado, nessas circunstâncias uma dissecção segura acurada pode tornar-se um desafio.

Na abordagem TEP utiliza-se uma incisão infraumbilical. A bainha do reto anterior é incisada, o músculo reto ipsilateral do abdome é afastado lateralmente, e uma dissecção cega é utilizada para criar um espaço abaixo do reto. Um balão dissector é inserido profundamente até a bainha posterior do reto, e direcionado à sínfise pubiana e inflado sob visão laparoscópica direta (Fig. 46-7). Após ser aberto, o espaço é insuflado, e trocarteres adicionais são colocados. Uma lente laparoscópica de 30° fornece a melhor visualização da região inguinal (Fig. 46-3). Os vasos epigástricos inferiores são identificados ao longo da porção inferior do músculo reto e servem como um marco útil. O ligamento de Cooper precisa ser isolado da sínfise pubiana medialmente até o nível da veia ilíaca externa. O trato iliopúbico também é identificado. Deve-se ter cuidado para evitar lesão do ramo femoral do nervo genitofemoral e do nervo cutâneo femoral lateral, que são localizados lateralmente e abaixo do trato iliopúbico (Fig. 46-4). A dissecção lateral é realizada para a espinha ilíaca superior anterior. Por fim, o cordão espermático é esqueletizado.

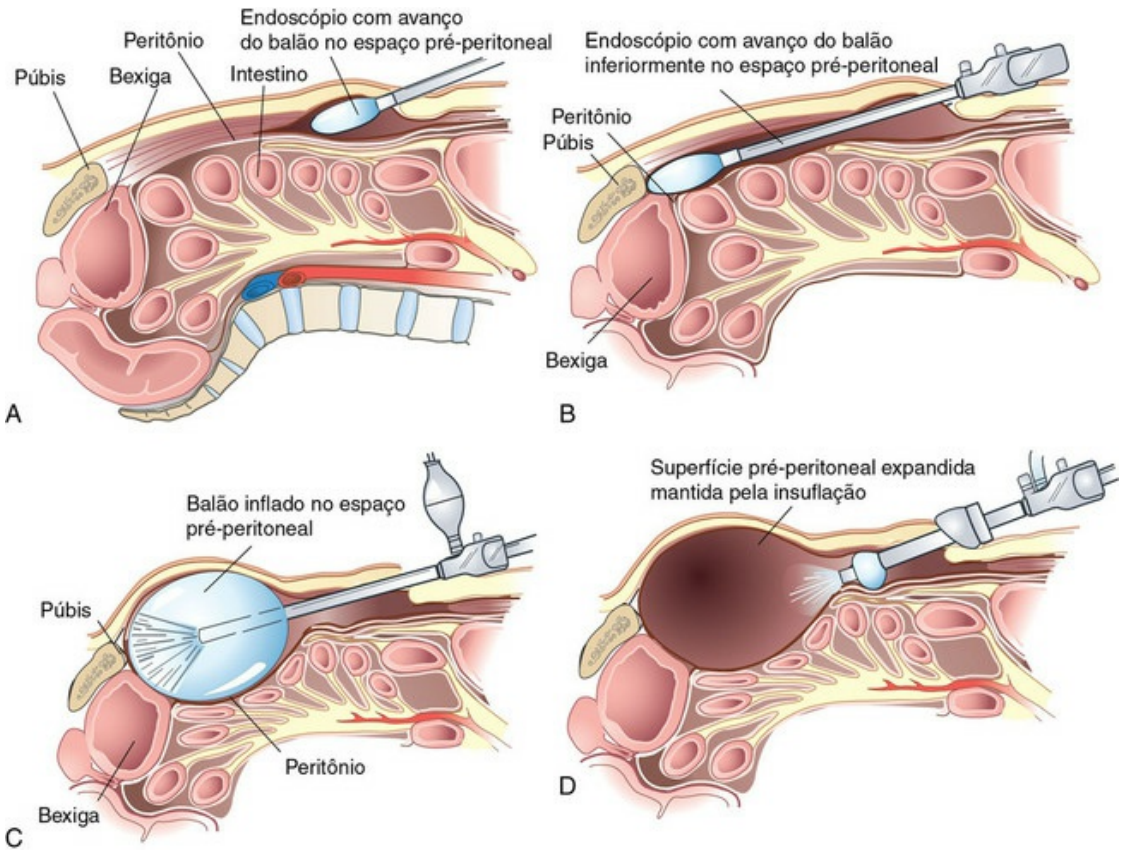


FIGURA 46-7 Reparo laparoscópico extraperitoneal total (TEP) de hérnia. **A**, A abordagem TEP para reparo laparoscópico de hérnia é demonstrada. O acesso à bainha do reto posterior é ganho na região periumbilical. Um dissector com balão é colocado na superfície anterior da bainha do reto posterior. **B**, O dissector com balão é avançado para a superfície posterior do púbis no espaço pré-peritoneal. **C**, O balão é inflado, criando assim uma cavidade óptica. **D**, A cavidade óptica é insuflada por dióxido de carbono, e a superfície posterior do assoalho inguinal é dissecada. (De Shadduck PP, Schwartz LB, Eubanks WS: Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. In Pappas TN, Schwartz LB, Eubanks SE [eds]: Atlas of laparoscopic surgery, Philadelphia, 1996, Current Medicine.)

Na abordagem TAPP, uma incisão infraumbilical é usada para o acesso à cavidade peritoneal diretamente. Dois trocarteres de 5 mm são colocadas lateralmente aos vasos epigástricos inferiores no nível do umbigo. Faz-se um retalho peritoneal na parede abdominal anterior estendendo-se da prega umbilical até a espinha ilíaca superior. O restante da operação segue como um procedimento TEP.

O saco de uma hérnia direta e a gordura pré-peritoneal associada são delicadamente reduzidas por uma tração se não houver sido por expansão com balão do espaço peritoneal. Um pequeno saco de uma hérnia indireta é mobilizado das estruturas do cordão e reduzido na cavidade peritoneal. Já um saco volumoso pode ser de difícil redução. Nesse caso, o saco é seccionado com cautério próximo do anel inguinal interno, deixando a parte distal *in situ*. O saco peritoneal proximal é obliterado com uma ligadura em alça para evitar a ocorrência de pneumoperitônio. Após a redução das hérnias, uma peça de 12 × 14 cm de tela de polipropileno é inserida por meio de um trocarte e desdobrada. Ela ocupa os espaços direto, indireto e femoral e fica sobre as estruturas do cordão. É imperativo que o peritônio seja dissecado a pelo menos 4 cm afastado das estruturas do cordão para evitar que o peritônio passe dos limites embaixo da tela, o que pode levar à recidiva. A tela é cuidadosamente presa com uma carga do grampeador ao ligamento de Cooper junto ao tubérculo púbico até a veia ilíaca externa, e anteriormente à musculatura do reto e arco aponeurótico do transverso do abdome pelo menos 2 cm acima do defeito herniário, e lateralmente ao trato iliopúbico. A tela estende-se além da sínfise pubiana e abaixo do cordão espermático e do peritônio (Fig. 46-8). A tela não é fixada nessa área e os grampos não são colocadas inferiormente ao trato

iliopúbico além da artéria ilíaca externa. Grampos colocados nessa área podem lesionar o ramo femoral do nervo genitofemoral ou o nervo cutâneo femoral lateral. Os grampos também são evitados no denominado triângulo de destruição, limitado pelo ducto deferente medialmente e vasos espermáticos lateralmente, para afastar a possibilidade de lesão dos vasos ilíacos externos e nervo femoral. Enquanto se pode palpar a ponta do dispositivo do grampo, essas estruturas não são suscetíveis de serem lesadas.

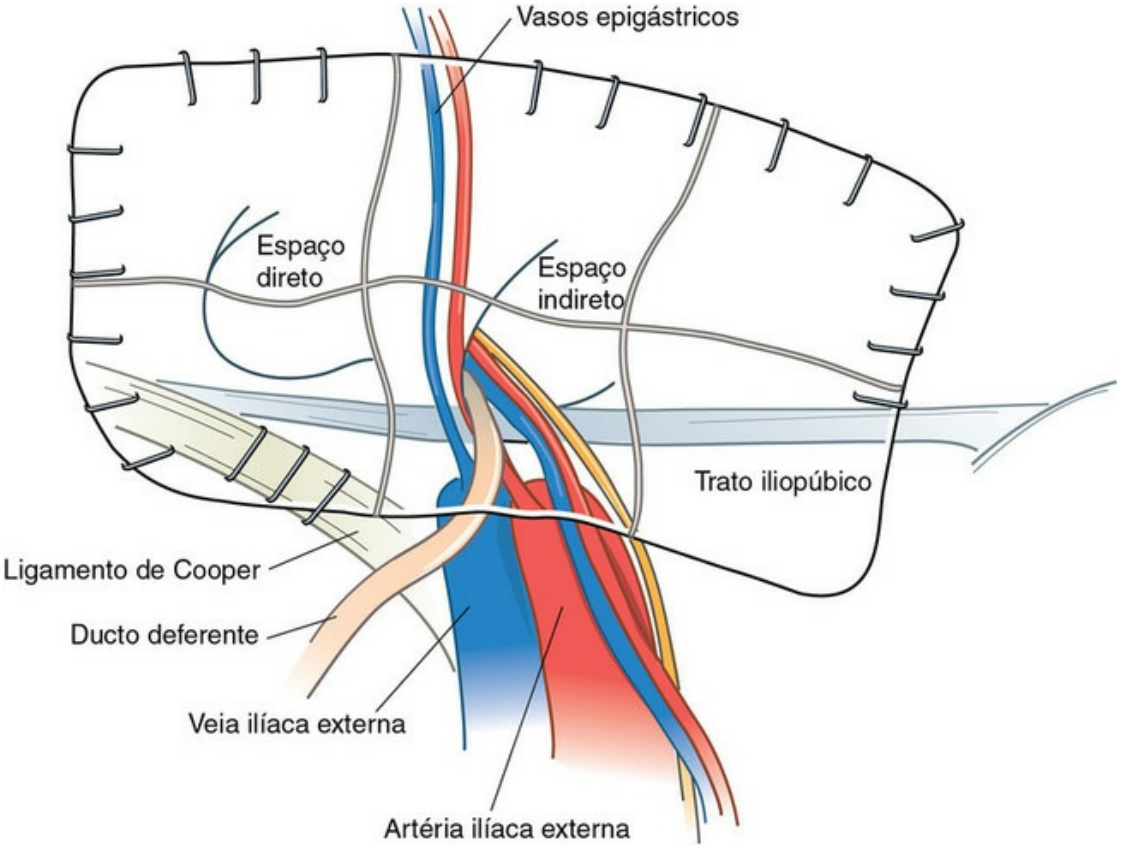


FIGURA 46-8 Ilustração da colocação de uma prótese de malha para o reparo extraperitoneal total (TEP) de hérnia. (De Corbitt J: Laparoscopic transabdominal transperitoneal patch hérnia repair. In Ballantyne GH [ed]: Atlas of laparoscopic surgery, Philadelphia, 2000, WB Saunders, p 511.)

Resultados do Reparo da Hérnia

A verdadeira avaliação do sucesso para os vários tipos de reparo da hérnia é baseada nos resultados. As melhores informações sobre os resultados do tratamento cirúrgico das hérnias estão disponíveis em grandes estudos prospectivos randomizados, meta-análises de ensaios clínicos aleatórios e dois grandes registros nacionais, a Danish Hernia Database e o Swedish Hernia Register. O Danish Hernia Database inclui dados de mais de 98% dos reparos de hérnias inguinais; a taxa de avaliação do Swedish Hernia Register é aproximadamente 80%.[10,11] Apesar da natureza de alguns ensaios clínicos randomizados, deve-se ter cuidado ao interpretar os resultados. Muitos desses pacientes eram altamente selecionados, e a maioria dos ensaios excluiu hérnias recidivadas, indivíduos obesos e hérnias inguinais volumosas. Além disso, alguns resultados do acompanhamento foram completados por entrevistas por telefone, e não por exame físico. Os registros nacionais apenas coletam informações sobre as operações, assim a incidência de recorrência é menor do que se todos os pacientes tivessem sido entrevistados e examinados.

A mortalidade de todos os tipos de reparo é baixa e há diferenças significativas relatadas entre as várias técnicas. Há uma maior mortalidade associada com o reparo das hérnias estranguladas. Por outro lado, o risco de morte está relacionado às comorbidades individuais e deve ser avaliado em cada paciente. O tipo

de anestésico não afeta a taxa de recorrência.[11]

Existem diferenças importantes nos resultados do reparo da hérnia primária. Recidiva da hérnia é o resultado primário avaliado pela maioria dos estudos. Grandes séries, incluindo vários tipos de reparos, sugeriram que a recorrência varia de 1,7% a 10%.[10-12]

Os resultados dos reparos de tecido foram fundamentados em relatos consistindo em série institucional única ou pessoal que não eram prospectivas ou randomizadas e tiveram períodos de acompanhamento irregulares. Não surpreende que a recorrência foi variável. Uma recente revisão de Cochrane de 16 estudos de mais de 4.000 reparos de tecido descobriu que o reparo de Shouldice tem taxa de recidiva menor que outros reparos com telas.[13] O acompanhamento nessas séries era variável; os pacientes eram altamente selecionados e não podem ser representados como a população em geral.

Reparos livres de tensão têm uma menor taxa de recorrência do que os reparos teciduais.[11,13,14] Resultados Danish Hernia Database têm demonstrado que as recidivas das hérnias com o tratamento pela técnica de Lichtenstein é apenas 25% dos reparos com tela.[10] Uma recente meta-análise comparando a técnica de Lichtenstein, enxerto de tela e reparos bienvelopados acusou diferenças significativas na taxa de recorrência, dor crônica na virilha, outras complicações e/ou tempo para voltar ao trabalho.[15] Aproximadamente 50% das recidivas são encontrados dentro de três anos após o reparo primário. Recorrência continua a ocorrer após este período de tempo após o tratamento, mas é incomum com reparos livres de tensão. No reparo bienvelopado foi encontrada uma taxa de recidiva de hérnia de 20% quando utilizados para volumosas hérnias diretas ou recidivadas.[16] Estes resultados mostram as limitações da tela nestas circunstâncias.

Uma grande revisão de ensaios clínicos randomizados foi publicada em 2002 pela European Union Hernia Trialists Collaboration.[17] Os autores relataram uma meta-análise de 4.165 pacientes em 25 estudos. Com base nos dados disponíveis, o reparo laparoscópico proporcionou um retorno mais rápido à atividade normal e menos dor persistente no pós-operatório. A taxa de recidiva para o reparo laparoscópico foi menor em comparação com os reparos sem tela pelo método aberto, entretanto os reparos laparoscópicos e abertos com malha tiveram taxas semelhantes de recidiva.

Um estudo prospectivo, patrocinado pela Veterans Administration randomizou em 1983 pacientes tratados pela técnica de Lichtenstein com o reparo laparoscópico, dos quais 90% eram reparos TEP.[12] Neste estudo, a maioria dos cirurgiões pode ter tido uma experiência subótima com a abordagem laparoscópica; apenas 25 reparos anteriores foram necessários para serem elegíveis para arrolar os pacientes, o qual é consistente com a taxa de conversão aparentemente alta de 5%. Apesar desses fatores, esses pesquisadores encontraram uma incidência duas vezes mais elevada de recidiva após reparo laparoscópico (10%) do que reparo aberto (5%). Essa diferença na taxa de recidiva foi mantida para hérnias primárias (10% de laparoscópica *versus* 4% de aberta); entretanto, as hérnias recidivadas reparadas pela abordagem laparoscópica tenderam a ter menos recidiva (10% *versus* 14%). Em outro estudo por este mesmo grupo, a inexperiência do cirurgião com laparoscopia e cirurgiões com mais de 45 anos de idade foram ambos preditores de recorrência após reparo laparoscópico.[15] O que se pode concluir desses resultados? Este estudo mostra que o reparo laparoscópico de hérnias inguinais pode ter uma curva de aprendizagem definida para alcançar uma taxa de recidiva aceitavelmente baixa.

Em uma revisão de Cochrane de mais de 1.000 pacientes em oito estudos não randomizados, não houve diferença na taxa de recidiva da hérnia entre reparos TAPP e TEP.[18] O TAPP procedimento estava associado a um maior volume das hérnias e lesões vasculares, enquanto a abordagem TEP tinha uma maior taxa de conversão.

Hérnias femorais

Uma hérnia femoral ocorre pelo canal femoral, que é limitado superiormente pelo trato iliopúbico, inferiormente pelo ligamento de Cooper, lateralmente pela veia femoral e medialmente pela junção do trato iliopúbico e do ligamento de Cooper (ligamento lacunar). Uma hérnia femoral produz uma tumoração ou protuberância abaixo do ligamento inguinal. Às vezes, algumas hérnias femorais se apresentarão sobre o canal inguinal. Nessa situação, o saco herniário femoral ainda existe inferiormente ao ligamento inguinal através do canal femoral, mas ascende em uma direção cefálica. Aproximadamente 50% dos homens com uma hérnia femoral terão uma hérnia inguinal direta associada, enquanto esta relação ocorre em apenas 2% das mulheres.

Uma hérnia femoral pode ser tratada usando-se o reparo do ligamento de Cooper, uma abordagem pré-peritoneal, ou uma abordagem laparoscópica. Os elementos essenciais do reparo da hérnia femoral incluem dissecção e a redução do saco herniário e obliteração do defeito no canal femoral, ou por aproximação do trato iliopúbico ao ligamento de Cooper ou por colocação de uma prótese de tela para obliterar o defeito. A incidência de estrangulamento nas hérnias femorais é alta; portanto, todas as hérnias femorais devem ser reparadas, e as hérnias femorais encarceradas devem ter os conteúdos do saco herniário examinados quanto à viabilidade. Em pacientes com comprometimento intestinal, a abordagem do ligamento de Cooper é a técnica preferida porque a tela está contraindicada. Quando os conteúdos encarcerados de uma hérnia femoral não podem ser reduzidos, a secção do ligamento lacunar é mandatória.

As hérnias femorais associadas às inguinais ocorrem em 0,3% dos pacientes conforme foi assinalado por um banco de dados sobre hérnias de quase 35.000 pacientes.[19] A ocorrência de uma hérnia femoral após reparo de hérnia inguinal foi relatado ser 15 vezes maior do que a taxa normal esperada. Não está claro se isto representa uma hérnia femoral negligenciada à operação prévia ou uma propensão a desenvolver uma nova hérnia após reparo de hérnia inguinal. A recidiva da hérnia femoral após a operação é de apenas 2%. Reparos de hérnia femoral recorrente apresentam uma taxa de recorrência de cerca de 10%.

Problemas especiais

Hérnia por Deslizamento

A hérnia por deslizamento ocorre quando um órgão interno constitui uma porção da parede do saco herniário. As vísceras mais comumente envolvidas são o cólon ou a bexiga. A maioria das hérnias por deslizamento é uma variante de hérnias inguinais indiretas, embora hérnias femorais e hérnias diretas por deslizamento possam ocorrer. O primeiro perigo associado a uma hérnia por deslizamento é a falha em se reconhecer o componente visceral do saco herniário antes da lesão da bexiga ou intestino. Os conteúdos da hérnia por deslizamento são reduzidos na cavidade peritoneal e qualquer saco herniário em excesso é ligado e seccionado. Após a redução da hérnia, uma das técnicas mencionadas pode ser utilizada para o reparo da hérnia inguinal.

Hérnia Recidivada

O reparo das hérnias inguinais recidivadas é desafiador, e os resultados estão associados à incidência mais alta de recidiva secundária. As hérnias recidivadas quase sempre requerem colocação de prótese de tela para um reparo bem-sucedido. As recidivas após hernioplastia anterior usando tela são muito mais bem tratadas por abordagem laparoscópica ou cirurgia aberta posterior com colocação de uma segunda prótese.

Hérnia Estrangulada

O reparo de uma hérnia com suspeita de estrangulamento é mais seguro usando-se uma abordagem pré-peritoneal (ver anteriormente). Com essa exposição, os conteúdos do saco herniário podem ser diretamente visualizados e sua viabilidade avaliada por meio de uma única incisão. O anel constritor é identificado e pode ser incisado para redução da víscera aprisionada com mínimo perigo para os órgãos circundantes, vasos sanguíneos e nervos. Se for necessário ressecar o intestino estrangulado, o peritônio pode ser aberto e a ressecção feita sem a necessidade de uma segunda incisão.

Hérnias Bilaterais

A abordagem do reparo das hérnias inguinais bilaterais baseia-se na extensão do defeito herniário. Reparo simultâneo de hérnias bilaterais tem uma taxa de recidiva semelhante ao reparo unilateral, independentemente da técnica utilizada, seja aberta ou laparoscópica.[20] A utilização de um reforço protético gigante do saco visceral (reparo de Stoppa)[7] e/ou o reparo laparoscópico é apropriada para reparo simultâneo das hérnias inguinais bilaterais, embora possa ser usado o reparo anterior bilateral por meio de incisões separadas.

Complicações

Há uma miríade complicações relacionadas ao reparo de hérnia ingual aberta e laparoscópica (Tabela 46-1). Algumas são complicações gerais que estão relacionados com doenças subjacentes e os efeitos da anestesia. Estes variam por risco e população. Além disso, existem complicações técnicas que estão diretamente relacionadas com o tratamento. As complicações técnicas são influenciadas pela experiência do cirurgião e são mais frequentes após reparo de hérnias recidivadas. Existem maiores problemas de cicatrização e alteração da anatomia com a recidiva da hérnia, o que pode resultar em dificuldade na identificação de estruturas importantes na intervenção cirúrgica. Essa é a principal razão por que recomendamos o uso de uma abordagem diferente para hérnias recidivadas.

Tabela 46-1

Complicações após Reparo de Hérnia Inguinal Aberta e Laparoscópica (%)

COMPLICAÇÃO	REPARO ABERTO (N = 994)	REPARO LAPAROSCÓPICO (N = 989)
Complicações intraoperatórias	1,9	4,8
Complicações pós-operatórias	19,4	24,6
Retenção urinária	2,2	2,8
Infecção do trato urinário	0,4	1,0
Orquite	1,1	1,4
Infecção do local cirúrgico	1,4	1,0
Neuralgia, dor	3,6	4,2
Complicações potencialmente fatais	0,1	1,1
Complicações a longo prazo	17,4	18,0
Seroma	3,0	9,0
Orquite	2,2	1,9
Infecção	0,6	0,4
Dor crônica	14,3	9,8
Recorrência	4,9	10,1

De Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonassen O, *et al.*: Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernias. N Engl J Med 350:1819 – 1827, 2004.

Embora a taxa de complicação geral do reparo da hérnia tenha sido estimada em torno de 10%, muitas dessas complicações são transitórias e podem ser tratadas com facilidade. Complicações mais sérias de uma ampla experiência estão relacionadas na Tabela 46-1.

Infecções do Local Cirúrgico

O risco de infecção da incisão cirúrgica é estimado em 1% a 2% após o reparo aberto de hérnia inguinal e menor com os reparos laparoscópicos. Essas são operações limpas, sendo o risco de infecção principalmente influenciado por doenças associadas do paciente. A maioria concordaria que não há necessidade de usar a profilaxia antimicrobiana de rotina para reparo de hérnia.[17] Ensaios clínicos prospectivos randomizados não sustentaram o uso rotineiro de profilaxia antimicrobiana perioperatória para reparo de hérnia inguinal.[21] Pacientes com doença subjacente significativa, como refletido por um escore da American Society of Anesthesiology (ASA) de 3 ou mais, recebem a profilaxia antimicrobiana perioperatória com cefazolina, 1 a 2 g, administrada IV 30 a 60 minutos antes da incisão. Clindamicina, 600 mg IV, pode ser usada para pacientes alérgicos à penicilina. Uma única dose de antibiótico é necessária. A colocação de prótese tipo tela não aumenta o risco de infecção e não influencia a necessidade de profilaxia. Infecções do local cirúrgico superficial são tratadas pela abertura da incisão, cuidados locais das feridas e cicatrização por segunda intenção. Algumas infecções irão se apresentar

como um ponto de drenagem crônica decorrente do comprometimento bacteriano da tela ou ocorrer sua expulsão. As infecções profundas do sítio cirúrgico geralmente envolvem a prótese, que deve ser retirada.

O risco de infecção pode ser reduzido com o uso de técnica operatória adequada, preparação antisséptica pré-operatória da pele e remoção apropriada de pelos. Há maior risco para pacientes que tiveram infecções prévias de incisão de herniorrafia, infecções crônicas da pele ou uma infecção em um local distante. Essas infecções são tratadas antes da cirurgia eletiva.

Lesões de Nervo e síndromes de Dor Crônica

Lesões de nervo são uma complicação infrequente e menos conhecidas do reparo da hérnia inguinal. A lesão pode ocorrer em consequência de tração, eletrocauterização, transecção e aprisionamento. O uso de prótese com tela pode resultar em disestesias que são geralmente temporárias. Os nervos mais atingidos durante o reparo aberto da hérnia são o ilioinguinal, ramo genital e genitofemoral e ílio-hipogástrico. Durante o reparo laparoscópico, os nervos cutâneo femoral lateral e genitofemoral são afetados com mais frequência.[22] Raramente, o tronco principal do nervo femoral pode ser lesado durante o reparo laparoscópico ou aberto da hérnia inguinal.

Neuralgias transitórias podem ocorrer e são geralmente autolimitadas e desaparecem em poucas semanas após a operação. Neuralgias persistentes em geral resultam em dor e hiperestesia na área de distribuição. Os sintomas são frequentemente reproduzidos por palpação sobre o ponto de aprisionamento ou hiperextensão do quadril e podem ser aliviados pela flexão da coxa. A transecção de um nervo sensorial em geral resulta em uma área de insensibilidade correspondendo à distribuição do nervo envolvido.

Com mais atenção aos resultados do paciente, a dor crônica na virilha tem substituído a recidiva como complicação primária após reparo aberto de hérnia inguinal. Grandes séries com acompanhamento sistemático têm relatado taxas de dor variando de 29% a 76%.[23,24] As estratégias da secção rotineira de nervo na operação aberta não têm sido associadas à redução na dor crônica nos reparos anteriores com base em malha.[25] Em contrapartida, a secção rotineira do nervo ilioinguinal associa-se a distúrbios sensoriais mais significativos. Pela operação em uma área remota aos nervos comumente lesados e pela colocação judiciosa de tachas, a dor crônica na virilha intuitivamente é menor nos reparos laparoscópicos. Séries laparoscópicas e ensaios controlados randomizados comparando os reparos laparoscópico e aberto têm relatado taxas significativamente menores de dor inguinal pós-operatória.

Várias abordagens do tratamento de neuralgia residual têm sido descritas. Os sintomas iniciais são tratados com agentes anti- inflamatórios, analgésicos e bloqueios anestésicos locais. Pacientes com síndromes de aprisionamento do nervo são mais bem- tratados com exploração repetida com neurectomia e remoção da tela através de uma abordagem anterior. As lesões laparoscópicas de nervo são minimizadas quando não se colocam tachas ou grampos abaixo da porção lateral do trato iliopúbico. Se o aprisionamento ocorre, os pacientes são reoperados para remoção da tacha ou grampo agressor.

Atrofia Testicular e Orquite Isquêmica

A orquite isquêmica ocorre como consequência de trombose das pequenas veias do plexo pampiniforme dentro do cordão espermático. Isso resulta em congestão venosa dos testículos, que se tornam entumescidos e sensíveis dois a cinco dias após a operação. O processo continua por seis a 12 semanas adicionais e, em geral, resulta em atrofia testicular. Orquite isquêmica também pode ser causada por ligadura da artéria testicular. Ela é tratada com analgésicos e anti-inflamatórios. A orquiectomia raramente é necessária.

A incidência de orquite isquêmica pode ser minimizada evitando-se dissecção desnecessária no cordão espermático. A incidência pode aumentar com dissecção da porção distal de um saco herniário grande e entre pacientes que tiveram operações anteriores para recidiva de hérnia ou para patologia do cordão espermático. Nessas situações, o uso de uma abordagem posterior é preferido.

Atrofia testicular é uma consequência de orquite isquêmica. É mais comum após reparo de hérnias recorrentes, particularmente quando é usada uma abordagem anterior. A incidência de orquite isquêmica aumenta por um fator de três ou quatro com cada recidiva da hérnia subsequente.

Lesão dos Ductos Deferentes e Víscera

A lesão dos ductos deferentes e da víscera intra-abdominal é incomum. A maioria dessas lesões ocorre em pacientes com hérnias inguinais por deslizamento quando não se reconhece a presença da víscera intra-abdominal no saco herniário. Com hérnias volumosas, o ducto deferente pode ser deslocado em um anel

inguinal alargado, antes de sua entrada no cordão espermático. Nessa situação, o ducto deferente é identificado e protegido.

Recidiva da Hérnia

Hérnias recidivadas são em geral causadas por fatores técnicos, como tensão excessiva no reparo, falha para incluir uma margem adequada musculoaponeurótica no reparo e tamanho impróprio da tela quando de sua colocação. Recidiva também pode resultar de falha em fechar um anel inguinal interno alargado, cujo tamanho é sempre avaliado na conclusão da cirurgia primária. Outros fatores que podem causar recidiva da hérnia são pressão intra-abdominal cronicamente elevada, uma tosse crônica, infecções incisionais profundas e formação de colágeno deficiente na ferida. As recidivas são mais comuns entre pacientes com hérnias diretas e, em geral, envolvem o assoalho do canal inguinal próximo do tubérculo púbico, onde a tensão da linha de sutura é maior. O uso de uma incisão relaxante quando há tensão excessiva no momento do reparo da hérnia primária é útil para reduzir a recidiva. Uma hérnia femoral é encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes com recidiva da hérnia inguinal e deve sempre ser investigada na operação.[10]

A maioria das hérnias recidivadas exige o uso de tela como prótese para um reparo bem-sucedido.[26,27] A escolha de uma abordagem diferente (em geral posterior) evita dissecção através do tecido cicatricial, melhora a visualização do defeito e redução da hérnia, e diminui a incidência de complicações, em particular orquite isquêmica e lesão do nervo ilioinguinal. As recidivas após reparo inicial com prótese de malha podem dever-se a deslocamento da prótese ou ao uso de uma prótese de tamanho inadequado. As recidivas são mais bem tratadas colocando-se uma segunda prótese por uma abordagem diferente.

Uma meta-análise de 58 relatos comparando técnicas de tela sintética para os reparos mostrou uma redução quase 60% na recorrência com o uso da tela.[17] Este relato concluiu que não houve diferença na taxa de recidiva da hérnia entre abordagens laparoscópicas e abertas quando se usa uma tela. Uma meta-análise recente de reparos de hérnia recorrente não notou nenhuma diferença entre os reparos com tela seja para cirurgia aberta e/ou laparoscópica ou dor crônica na virilha.[28]

A recidiva é mais comum após reparo de hérnias recidivadas e relaciona-se diretamente com o número de tentativas prévias no reparo. Grandes estudos populacionais relataram uma taxa de recorrência de 4% a 5% nos primeiros 24 meses, que aumenta a 7,5% em 5 anos.[27,29] Os reparos livres de tensão e com base em tela têm as menores taxas de reoperação após recidiva e resultam em uma redução na recorrência de aproximadamente 60% em comparação com os reparos mais tradicionais.[26]

Há uma diminuição sucessiva no tempo para recidiva da hérnia com cada reparo subsequente.[29] As recidivas estão associadas com o aumento dos tempos operatórios e uma maior taxa de complicações.

Qualidade de Vida

Os principais indicadores de qualidade que foram avaliados para reparo de hérnia são dor pós-operatória e retorno ao trabalho. As abordagens livre de tensão e laparoscópica com base em prótese com tela têm-se revelado ser menos dolorosas que os reparos sem tela. Os reparos laparoscópicos têm menos dor pós-operatória e têm proporcionado uma vantagem marginal na redução do tempo fora do trabalho.[9]

Hérnias ventrais

A hérnia ventral é definida por uma protrusão através da fáscia da parede abdominal anterior. Esses defeitos podem ser classificados como espontâneos ou adquiridos, ou por sua localização na parede abdominal. Hérnias epigástricas ocorrem entre o processo xifoide e o umbigo, hérnias umbilicais ocorrem no umbigo, e hérnias hipogástricas são raras hérnias espontâneas que ocorrem abaixo do umbigo na linha média. Hérnias adquiridas ocorrem tipicamente após incisões cirúrgicas e são, portanto, denominadas *hérnias incisionais*. Embora não seja uma hérnia verdadeira, a diástase dos retos pode apresentar-se como uma protrusão da linha média. Nessa condição, a linha alba é estirada, resultando em uma convexidade nas margens mediais dos músculos retos. Diástase da parede abdominal pode ocorrer em outros locais além da linha média. Não existe anel fascial ou saco herniário, e, a menos que significativamente sintomática, evita-se a correção cirúrgica.

Incidência

Com base nas estatísticas operatórias nacionais (americanas), as hérnias incisionais respondem por 15% a 20% de todas as hérnias da parede abdominal; as hérnias umbilical e epigástrica constituem 10% das hérnias. As hérnias incisionais são duas vezes mais comuns em mulheres que em homens. Como resultado de quase 4 milhões laparotomias realizadas anualmente nos Estados Unidos e a incidência de 2% a 30% de hérnia incisional, quase 150.000 reparos de hérnia ventral são realizados anualmente. Vários fatores técnicos e relacionados com o paciente têm sido associados à ocorrência de hérnias incisionais. Não há nenhuma evidência conclusiva que demonstra que o tipo de sutura na operação primária afeta a formação de hérnia.[30] Fatores relacionados ao paciente, ligados à formação de hérnia ventral incluem obesidade, idade avançada, sexo masculino, apneia do sono, enfisema e prostatismo. Foi proposto que os mesmos fatores associados à destruição do colágeno no pulmão resultam em cicatrização deficiente da ferida com maior formação de hérnia. A infecção da ferida tem sido associada à formação de hérnia.

Se o tipo de incisão abdominal inicial influencia a taxa de hérnia incisional permanece controverso. Como observado, a incidência de hérnia ventral após laparotomia mediana varia de 3% a 20% e dobra se a operação está associada com uma infecção do local cirúrgico. Uma meta-análise de 11 estudos examinando a incidência de formação de hérnia ventral após vários tipos de incisões abdominais concluiu que o risco é de 10,5% para a linha média, 7,5% para transverso e 2,5% para incisões paramedianas.[31] Um ensaio randomizado prospectivo publicado recentemente não encontrou nenhuma diferença na formação de hérnia quando comparando a linha média *versus* incisões transversas após um ano, mas observou uma maior taxa de infecção da ferida em incisões transversais.[32] Dadas as taxas semelhantes quanto a probabilidade de formação de hérnia incisional após incisões transversas na linha média, o cirurgião deve planejar a incisão com base na exposição cirúrgica desejada para concluir o procedimento com segurança.

Poucos dados estão disponíveis sobre a história natural das hérnias ventrais não tratadas. Como observado, sintomáticas hérnias inguinais assintomáticas ou minimamente propositadamente acompanhadas durante dois anos têm uma baixa incidência de complicações.[3] Se este paradigma se aplica para hérnias incisionais ou ventrais assintomáticas não é claro. Porque não há nenhum grupo prospectivo disponível para determinar a história natural das hérnias ventrais não tratadas, a maioria dos cirurgiões recomenda que essas hérnias devem ser reparadas quando descobertas.

Anatomia

A anatomia da parede abdominal anterior é direta e consideravelmente mais fácil de se apreender do que a anatomia da área inguinal. Entretanto, uma compreensão clara do suprimento sanguíneo e da inervação do abdome é importante quando da realização de reconstrução da parede abdominal. A musculatura lateral é composta de três camadas, com os fascículos de cada uma direcionados obliquamente em ângulos diferentes para criar um invólucro forte para os conteúdos abdominais. Cada um desses músculos formam uma aponeurose que se insere na linha alba, uma estrutura de linha média juntando ambos os lados da parede abdominal. O oblíquo externo é o músculo mais superficial da parede abdominal lateral. Profundamente ao oblíquo externo localiza-se o músculo oblíquo interno. As fibras do oblíquo externo cursam na direção inferomedial (como mãos nos bolsos), enquanto as fibras do músculo oblíquo interno correm profundamente às do oblíquo externo e opostas a ele. A camada muscular mais profunda da parede abdominal é a do músculo transverso do abdome. Suas fibras cursam em uma direção horizontal. Esses três músculos laterais dão origem às camadas aponeuróticas laterais ao músculo reto abdominal, que contribuem para as camadas anterior e posterior da bainha do reto.

A extensão medial da aponeurose do oblíquo externo forma a camada anterior da bainha do reto. Na linha média, as duas bainhas anteriores do reto formam a linha alba tendinosa. Em ambos os lados da linha alba estão os músculos retos do abdome, cujas fibras são direcionadas longitudinalmente e percorrem a extensão da parede anterior do abdome. Abaixo de cada músculo reto localiza-se a camada posterior da bainha do reto, que também contribui para a linha alba.

Outra estrutura anatômica importante da parede abdominal anterior é a linha arqueada, que se localiza 3 a 6 cm abaixo do umbigo. A linha arqueada delineia o ponto abaixo do qual a bainha posterior do reto está ausente. Acima da linha arqueada, a aponeurose do músculo oblíquo interno contribui para as bainhas anterior e posterior do reto, e a aponeurose do músculo transverso do abdome passa posteriormente ao músculo reto para formar a bainha posterior do reto. Abaixo da linha arqueada, as aponeuroses do oblíquo interno e do transverso do abdome passam completamente anterior ao músculo reto (Fig. 46-9). Os

músculos retos do abdome são quase fundidos abaixo da linha arqueada com a fáscia transversal diretamente atrás deles.

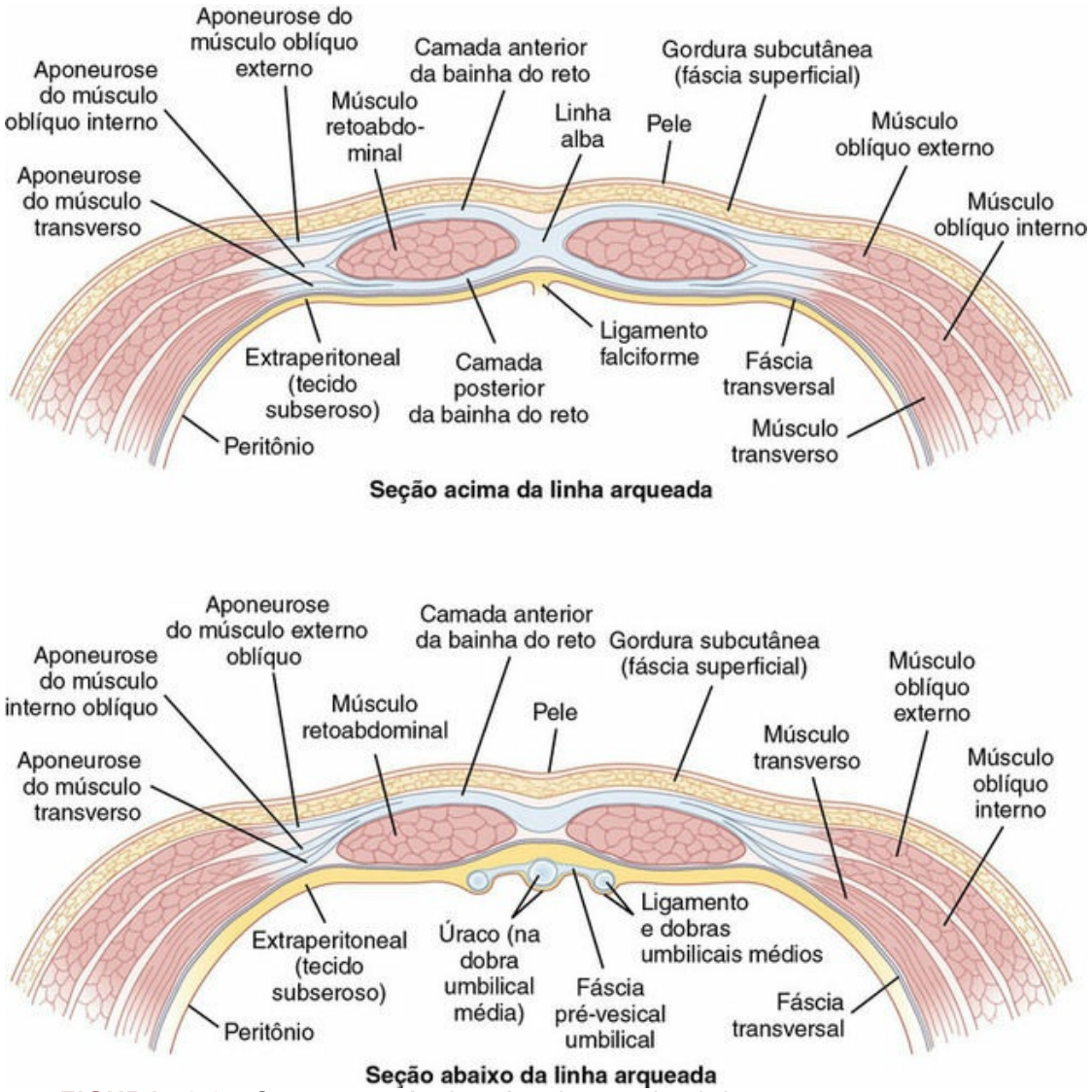


FIGURA 46-9 Cortes através do músculo reto do abdome e aponeurose acima e abaixo da linha arqueada. (De Netter FT: Atlas of human anatomy, Summit, NJ, 1989, Ciba-Geigy, Plate 235.)

A parede abdominal recebe grande parte de sua inervação dos nervos intercostais 7 a 12 e os primeiros e segundos nervos lombares. Estes ramos fornecem inervação para os músculos abdominais laterais e o músculo reto e a pele sobrejacente. Os nervos atravessam a parede abdominal lateral entre o músculo transverso abdominal e oblíquo interno e penetram a bainha do reto posterior imediatamente medial à linha semilunar.

Os músculos abdominais laterais recebem sua irrigação sanguínea das três ou quatro artérias intercostais inferiores, artéria ilíaca circunflexa profunda e artérias lombares. O reto abdominal tem um suprimento sanguíneo mais complexo derivado da artéria epigástrica superior (um ramo terminal da artéria mamária interna), a artéria epigástrica inferior (um ramo da artéria ilíaca externa) e artérias intercostais inferiores. As artérias epigástricas superiores e inferiores se anastomosam próximo do umbigo. A área periumbilical fornece vasos perfurantes críticos que se preservados, podem diminuir a necrose do retalho de pele durante extensivas ressecções da pele (Fig. 46-10).

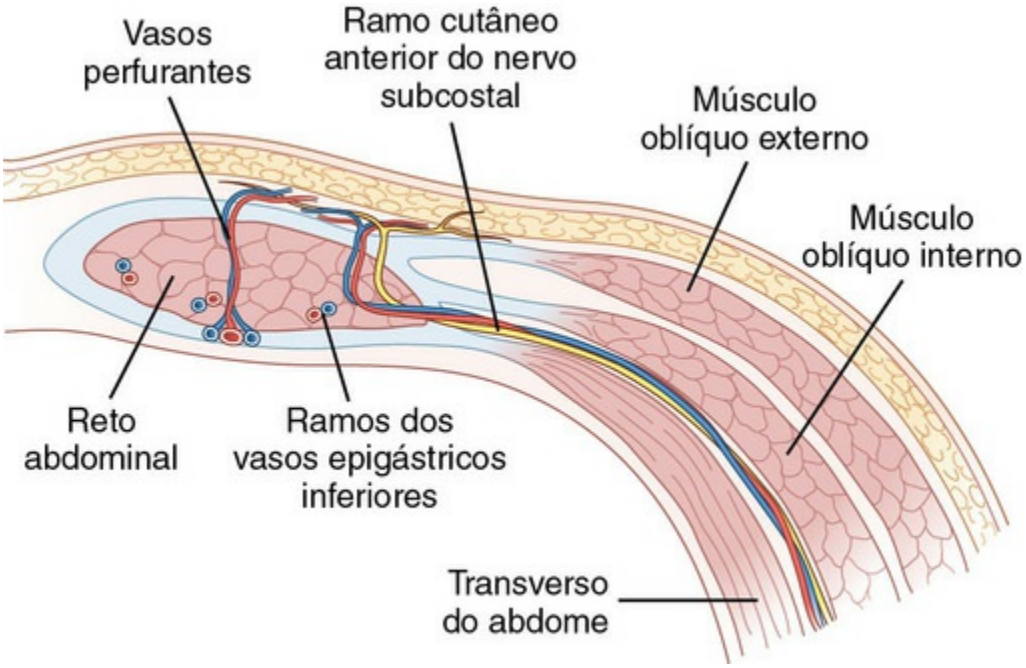


FIGURA 46-10 Seção transversal da parede abdominal lateral detalhando a localização do feixe neurovascular intercostal que se desloca entre o músculo transverso abdominal e oblíquo interno.

Diagnóstico

A avaliação das hérnias da parede abdominal exige exame físico diligente. Como com a região inguinal, a parede abdominal anterior é avaliada com o paciente nas posições de pé e supina, e uma manobra de Valsalva também é útil para demonstrar o local e o tamanho da hérnia. As modalidades de imagem podem ter uma grande função no diagnóstico das hérnias mais incomuns da parede abdominal.

Classificação

Hérnia Umbilical

O umbigo é formado pelo anel umbilical da linha alba. Intra-abdominalmente, o ligamento redondo (*ligamentum teres*) e as veias paraumbilicais juntam-se ao umbigo superiormente, e o ligamento umbilical médio (úraco obliterado) entra inferiormente. As hérnias umbilicais nas crianças são congênitas e bastante comuns. Elas se fecham espontaneamente na maioria dos casos por volta de dois anos de idade. Aquelas que persistem após cinco anos de idade são com frequência reparadas por operação, embora complicações relacionadas com essas hérnias em crianças sejam incomuns. Há uma forte predisposição para o desenvolvimento dessas hérnias em indivíduos descendentes de africanos. Nos Estados Unidos, a incidência de hérnia umbilical é oito vezes mais alta em crianças afro-americanas que nas brancas.

As hérnias umbilicais em adultos são em sua maioria adquiridas. Essas hérnias são mais comuns em mulheres e em pacientes com condições que resultam em pressão intra-abdominal aumentada, como gravidez, obesidade, ascite ou distensão abdominal. A hérnia umbilical é mais comum entre indivíduos que têm apenas uma única decussação aponeurótica de linha média, comparada com a decussação normal das fibras de todos os três músculos abdominais laterais. O estrangulamento é incomum na maioria dos pacientes; entretanto, pode ocorrer estrangulamento ou ruptura em condições de ascite crônica. Hérnias umbilicais assintomáticas pequenas, apenas detectáveis no exame, não precisam de reparo. Os adultos que têm sintomas, uma hérnia volumosa, encarceramento, adelgaçamento da pele sobrejacente ou ascite incontrolável devem se submeter ao reparo da hérnia. A ruptura espontânea das hérnias umbilicais em pacientes com ascite pode resultar em peritonite e morte.

Classicamente, o reparo era feito usando-se o reparo em jaquetão proposto por Mayo, que emprega imbricação das margens fasciais superior e inferior. Em função da maior tensão sobre o reparo e taxas de recidiva de quase 30% com o acompanhamento a longo prazo, o reparo de Mayo raramente é realizado

hoje em dia. Em vez disso, pequenos defeitos são fechados primariamente após separação, do saco herniário, do umbigo sobrejacente e da fáscia circundante. Defeitos maiores que 3 cm são fechados usando telas como prótese.[33] Existem várias técnicas para colocar essas telas e nenhum dado prospectivo encontrou conclusivamente vantagens claras de uma técnica sobre outra. As opções para colocação de tela incluem um suporte de transposição do defeito, a posição de um calço pré-peritoneal de tela reforçado com reparo de sutura, ou colocando-o laparoscopicamente. A técnica laparoscópica exige anestesia geral e provavelmente é reservada para defeitos maiores ou hérnias umbilicais recidivadas.[34] Não existe consenso universal sobre o método mais apropriado de reparo de hérnia umbilical.

Hérnia Epigástrica

Aproximadamente 3% a 5% da população têm hérnias epigástricas. As hérnias epigástricas são duas a três vezes mais comuns em homens. Estas hérnias estão localizados entre o processo xifoide e cicatriz umbilical e são geralmente dentro de 5 a 6 cm do umbigo. Como as hérnias umbilicais, as hérnias epigástricas são mais comuns em indivíduos com uma única decussação aponeurótica. Os defeitos são pequenos e, em geral, produzem dor fora de proporção para seu tamanho, devido a encarceramento de gordura pré-peritoneal. Eles são múltiplos em até 20% dos pacientes e de aproximadamente 80% na linha média. O reparo geralmente consiste na excisão do tecido pré-peritoneal encarcerado e fechamento simples do defeito fascial, semelhante ao das hérnias umbilicais. Os defeitos pequenos podem ser reparados sob anestesia local. Raramente, esses defeitos podem ser de grande tamanho e conter omento ou outra víscera intra-abdominal e podem exigir reparos com tela. Aconselha-se o reparo das hérnias epigástricas porque o defeito é pequeno e a gordura que herniou da cavidade peritoneal é difícil de reduzir.

Hérnia Incisional

De todas as hérnias encontradas, as hérnias incisionais podem ser as mais frustrantes e difíceis de tratar. As hérnias incisionais ocorrem como resultado de tensão excessiva e cicatrização inadequada de uma incisão prévia, que em geral se associa a infecção do acesso cirúrgico. Essas hérnias aumentam de volume ao longo do tempo, provocando dor, obstrução intestinal, encarceramento e estrangulamento. Obesidade, idade avançada, desnutrição, ascite, gravidez e condições que aumentam a pressão intra-abdominal são fatores que predispõem ao desenvolvimento de uma hérnia incisional. A obesidade pode causar a ocorrência de uma hérnia incisional, devido à maior tensão na parede abdominal proporcionada pelo tamanho excessivo de um panículo espesso e grande massa omental. A doença pulmonar crônica e o *diabetes mellitus* também foram reconhecidos como fatores de risco do desenvolvimento da hérnia incisional. Medicamentos como corticosteroides e agentes quimioterápicos e infecção do local cirúrgico podem contribuir para a cicatrização deficiente da ferida e aumentam o risco de desenvolvimento de hérnia incisional.

Hérnias volumosas podem resultar em perda do domínio abdominal, que ocorre quando os conteúdos abdominais não mais estão na cavidade abdominal. Esses grandes defeitos da parede abdominal também podem resultar da incapacidade de fechar o abdome primariamente por causa de edema do intestino, tamponamento abdominal, peritonite e laparotomia repetida. Com perda do domínio, a rigidez natural da parede abdominal torna-se comprometida, e a musculatura abdominal em geral é retraída. Pode ocorrer disfunção respiratória porque esses grandes defeitos ventrais provocam movimento respiratório abdominal paradoxal. A perda do domínio abdominal também pode resultar em edema do intestino, estase do sistema venoso esplâncnico, retenção urinária e constipação. O retorno da víscera deslocada à cavidade abdominal durante reparo pode gerar maior pressão abdominal, síndrome compartimental abdominal e insuficiência respiratória aguda.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico das hérnias incisionais pode ser feito quando o defeito é pequeno (≤2 a 3 cm de diâmetro) e há tecido viável adjacente, ou em casos em que a hérnia resulta de um erro técnico na operação inicial, como uma falha da sutura. Defeitos maiores (>2-3 cm de diâmetro) têm uma elevada taxa de recidiva se fechados primariamente e devem ser reparadas com prótese.[34] As taxas de recidiva variam entre 10% e 50% e são tipicamente reduzidas a mais da metade com o uso de prótese de tela.[35] O material da prótese pode ser colocado como um enxerto de remendo para reforçar um reparo de tecido, interposto entre o defeito fascial, em forma de sanduíche entre os planos de tecido, ou colocado em uma

posição intraperitoneal. Dependendo de sua localização, várias propriedades importantes da malha precisam ser consideradas.

Materiais de Prótese para Reparo das Hérnias Ventrais

Materiais Sintéticos

Existem vários produtos de tela sintética. As características desejáveis de uma tela sintética incluem ser quimicamente inerte, resistente a estresse mecânico e que tenha boa complacência; que seja esterilizável, não carcinogênica, por sua baixa reação inflamatória, e seja hipoalergênica. A tela ideal ainda não está definida. Ao selecionar a tela apropriada, o cirurgião deve considerar a posição da tela, se ela estará em contato direto com as vísceras e a presença e/ou risco de infecção. A composição ou estrutura da tela pode ser classificada com base no peso do material, tamanho do poro, sua relação com a água (hidrofóbica ou hidrofílica), e se há uma barreira antiaderente presente etc. Quando da colocação de uma tela extraperitoneal sem o risco de erosão do intestino, uma tela macroporosa é apropriada. As telas de polipropileno e poliéster têm sido usadas com sucesso quando posicionadas extraperitonealmente. A tela de polipropileno é uma malha hidrofóbica macroporosa que possibilita o crescimento de fibroblastos por entre suas malhas tornando possível sua incorporação na fáscia circundante. Ela é semirrígida, um pouco flexível e porosa. A colocação de tela de polipropileno em uma posição intraperitoneal em contato direto com o intestino deve ser evitada uma vez que apresenta taxas inaceitáveis de formação de fístula enterocutânea.[36] Recentemente, as telas de polipropileno inertes foram introduzidas para solucionar algumas das complicações a longo prazo das antigas telas de polipropileno. A definição de tela inerte foi escolhida arbitrariamente para telas com menos de 50 g/m^2, contrapondo-se às telas pesando mais de 80 g/m^2. Muitas dessas telas inertes têm um componente de material absorvível que proporciona estabilidade no seu manuseio inicial, normalmente elas são compostas de Vicryl (poliglactina 910) ou Monocryl (poliglecaprone 25; Ethicon, Somerville, NJ).

Se a utilização das telas inertes proporciona melhores resultados ainda é controverso. Dois ensaios randomizados prospectivos avaliando a incidência de dor pós-operatória após reparo de hérnia inguinal aberta mostraram resultados mistos.[37] Um estudo randomizado controlado avaliando a tela inerte *versus* a de polipropileno antiga (80 g/m^2) nos reparos de hérnia ventral, verificou que a de recorrência foi duas vezes maior do que no grupo inerte (50 g/m^2) (17% *versus* 7% para telas antigas), o que mostra significância estatística (P =0,52).[38]

A tela de poliéster é composta de tereftalato e é uma malha hidrofílica macroporosa. Essa tela tem várias texturas diferentes que podem produzir uma malha parecida com uma tela plana bidimensional e uma trama com tessitura multifilamentar tridimensional. A malha de poliéster desprotegida não deve ser colocada diretamente sobre as vísceras porque foram relatadas taxas inaceitáveis de obstrução intestinal e erosão.[36] Reparos, quando colocados na posição pré-peritoneal na hérnia ventral complexa, têm taxas de complicação baixas.[7,39]

Algumas alternativas devem ser observadas quando da colocação de uma tela intraperitoneal. Pode-se optar pela utilização de uma tela que possui propriedades em ambas as faces que seja capaz de reduzir aderência e/ou uma tela tipo composto com um lado feito para promover a invaginação do tecido e o outro para resistir a formação de aderências. A tela com ambas as faces redutoras de aderência é composta de PTFE expandido (politetrafluoretileno). Essa prótese tem um lado visceral que é microporoso (3 µm) e outro voltado para parede abdominal que é macroporoso (17 a 22 µm) que estimula o crescimento tecidual na intimidade dos poros da tela. Esse produto difere de outras telas sintéticas porque é flexível e liso. A proliferação de fibroblastos ocorre através dos poros do PTFE, mas este é impermeável a fluido. Ao contrário do polipropileno, o PTFE não é incorporado ao tecido subjacente. Ocorre encapsulamento lento, e pode sobrevir infecção durante o processo de encapsulamento. Quando infectado, o PTFE deve ser removido.

Para promover a melhor integração tecidual, uma tela composta foi desenvolvida. Este produto combina característica de polipropileno e PTFE pela aposição de camadas das duas substâncias uma sobre a outra. A superfície do PTFE funciona como uma interface protetora do intestino, e o lado do polipropileno para ser incorporado no tecido subjacente. Esses materiais têm taxas variáveis de contração e, quando colocados em conjunto, podem resultar em deformação da tela e propiciar uma exposição visceral ao componente polipropileno. Recentemente, outras telas compostas foram desenvolvidas as quais combinam

uma tela macroporosa com uma outra dotada de propriedades absorvíveis antiadesivas temporárias. Telas básicas construídas destes materiais incluem poliéster ou polipropileno leve ou pesado. As barreiras absorvíveis são tipicamente compostas de celulose oxidada regenerada, ácidos graxos ômega-3 ou hidrogel de colágeno. Inúmeros estudos em pequenos animais têm validado as propriedades antiaderentes dessas barreiras, mas não existem estudos em humanos avaliando a capacidade destes materiais compostos de resistirem à formação de aderências.

Materiais Biológicos

O desenvolvimento mais recente nas próteses para reparo de hérnia ventral é a tela de tecido não sintético ou natural. Existem numerosos enxertos biológicos disponíveis para reconstrução da parede abdominal (Tabela 46-2). Esses produtos podem ser classificados de acordo com a origem do material (p. ex., humanos, suínos, bovinos), segundo técnicas de processamento pós-coleta (p. ex., reticulado, ligado ao *non-cross*) e técnicas de esterilização (p. ex., radiação gama, esterilização pelo gás óxido de etileno). Estes são produtos compostos de colágeno acelular e teoricamente fornecem uma matriz para a neovascularização e deposição de colágeno essencial. Essas propriedades fornecem benefícios distintos em casos infectados e/ou contaminados, na qual a tela sintética está contraindicada. Técnicas ideais de colocação precisam ser definidas para estes produtos relativamente novos; no entanto, alguns princípios gerais podem ser aplicados. Estes produtos funcionam melhor quando usados como um reforço da fáscia, ao invés de como uma ponte ou interposição do reparo.[40] Infelizmente, a durabilidade a longo prazo de telas biológicas ainda é desconhecida. Não existem dados comparando a efetividade dessas alternativas de tecido natural com os reparos de tela sintética.

Tabela 46-2

Telas Biológicas para Reconstrução da Parede Abdominal e Técnicas de Processamento Pós-resultado

PRODUTO	FONTE	RETICULADO	MÉTODO DE ESTERILIZAÇÃO
Alloderm (Lifecell, Branchburg, NJ)	Derme humana	Não	Iônico
Allomax (Davol, Warwick, RI)	Derme humana	Não	Feixe E
Flex HD (Ethicon, Sommerville, NJ)	Derme humana	Não	Etanol
Strattice (Lifecell, Branchburg, NJ)	Derme suína	Não	Irradiação gama
Permacol (Covidien, Norwalk, CT)	Derme suína	Sim	Etanol
Collamend (Davol, Warwick, RI)	Derme suína	Sim	Etanol
Xenmatrix (Davol, Warwick, RI)	Derme suína	Não	Irradiação gama
Surgimend (TEI Biosciences, Boston, MA)	Derme fetal bovina	Não	Etanol
Veritas (Synovis, St. Paul, MN)	Bovina	Não	
Periguard (Synovis, St. Paul, MN)	Bovina	Sim	
Surgisis (Cook, Bloomfield, IN)	Intestino suíno	Não	Etanol

Técnica Operatória

Hérnias Ventrais

É geralmente aceito que todas, exceto as menores hérnias incisionais, podem ser reparadas com tela, e o cirurgião tem várias opções para sua colocação. A técnica de enxerto envolve fechamento primário do defeito da fáscia e colocação de uma tela de polipropileno sobre a porção anterior da fáscia. A maior vantagem dessa abordagem é que a tela é colocada fora da cavidade abdominal, evitando interação direta com a víscera abdominal. No entanto, as desvantagens incluem a grande dissecção subcutânea, maior probabilidade de formação de seroma, localização superficial da tela, que a coloca em risco de contaminação se a incisão se torna infectada, e o reparo que, geralmente, é sob tensão. Análise

prospectiva dessa técnica não está disponível, mas uma revisão retrospectiva relatou taxas de recorrência de 28%.[41] Reparos com interposição de prótese envolvem fixar a tela à margem fascial sem sobreposição. Isso resulta em previsíveis taxas de recidivas porque o material sintético muitas vezes rompe-se da borda fascial por causa do aumento da pressão intra-abdominal. Uma técnica de apoiar ou sustentar envolve a colocação de prótese abaixo dos componentes fasciais. A tela pode ser colocada intraperitoneal, pré-peritonealmente ou no espaço retrorretal: (retromuscular). É altamente desejável ter uma tela colocada abaixo da fáscia. Com a parte sobreposta da tela e fáscia, as forças naturais da cavidade abdominal atuam para manter a tela no local. Isso pode ser feito usando diversas técnicas (Fig. 46-11).

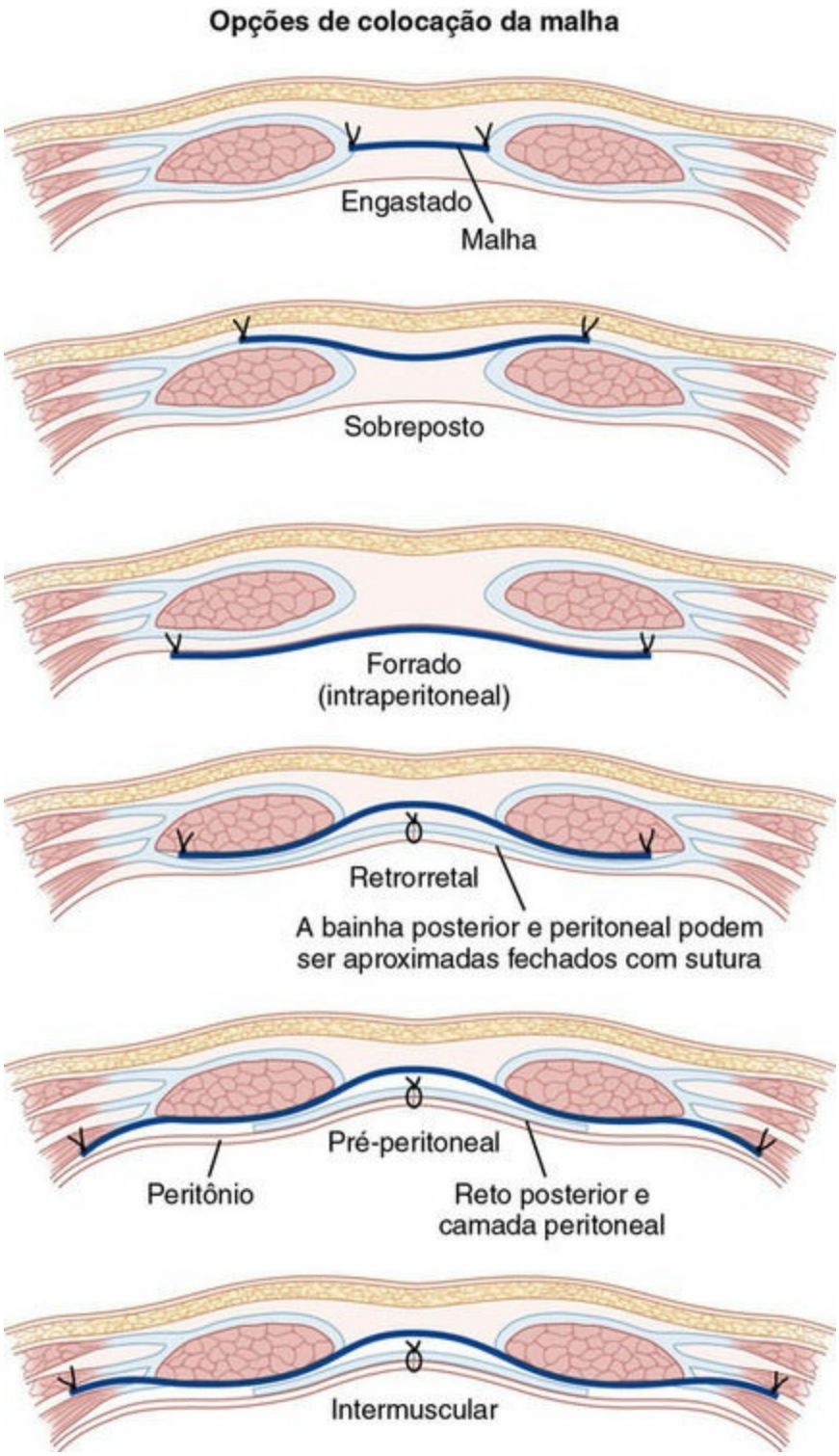


FIGURA 46-11 Opções de posicionamento da malha para reconstrução da parede abdominal.

Colocação de Tela Intraperitoneal

Após ressecar a incisão anterior e com o uso da tela disponível ou tela composta, esta pode ser colocada em uma posição intraperitoneal a pelo menos 4 cm além da margem fascial e fixada com pontos interrompidos. Esta técnica exige elevação de retalhos subcutâneos e a tela pode ser em contato direto com o conteúdo abdominal.

A abordagem laparoscópica para reparo de hérnia ventral usa os mesmos princípios do reparo do

retrorretal: entretanto, a tela é colocada dentro da cavidade peritoneal. Esse reparo é útil, particularmente para defeitos volumosos. Trocarteres são colocados lateralmente, tanto quanto possível com base no tamanho e localização da hérnia. O conteúdo da hérnia é reduzido, e as aderências lisadas. A área de superfície do defeito é medida, e uma tela revestida de barreira é confeccionada com pelo menos 4 cm de sobreposição em torno do defeito. A tela é enrolada, colocada no abdome e desdobrada. É presa à parede abdominal anterior com suturas de colchoeiro pré- colocadas que são passadas através de incisões separadas, e grampos de tacha são colocados entre essas suturas para prender a tela 4 cm além do defeito. A vantagem dessa abordagem é um tempo de recuperação mais rápido. Existem poucas complicações incisionais com a abordagem laparoscópica porque grandes incisões e o consequente enfraquecimento subcutâneo são evitados.

Colocação da Tela Retromuscular

Essa técnica envolve a colocação de prótese de tela na posição extraperitoneal no espaço pré-peritoneal ou retrorretal. Essa técnica foi inicialmente descrita por Stoppa.[7] Uma grande peça de tela é colocada no espaço retromuscular sobre a bainha posterior do reto ou peritônio. Esse espaço precisa ser dissecado lateralmente em ambos os lados da linha alba até uma distância de 8 a 10 cm além do defeito. A tela estende-se 5 a 6 cm além das margens superiores e inferiores do defeito. Com defeitos menores, a tela não precisa ser fixada porque é mantida no lugar pela pressão intra-abdominal (princípio de Pascal), permitindo eventual incorporação aos tecidos circundantes. Alternativamente, em defeitos maiores, a tela pode ser presa lateralmente com vários pontos de sutura. Essa abordagem evita contato entre a tela a e a víscera abdominal e tem-se mostrado em estudos a longo prazo que ela tem uma taxa de recidiva respeitável de 14% em hérnias incisionais grandes. O espaço retrorretal é limitado lateralmente pela linha semilunar. Nas hérnias muito volumosas ou naqueles pacientes com músculos retos atrofiados, isso pode impedir a sobreposição adequada da tela. Alternativamente, o plano pré-peritoneal pode ser acessado por incisão medial da bainha do reto posterior aproximadamente 1 cm acima da linha semilunar. Uma vez que o espaço pré-peritoneal é acessado, a dissecção pode ser executada lateralmente ao músculo psoas, se necessário.[42] Lâminas muito grandes de próteses de telas podem ser colocadas neste local com cobertura ampla do defeito. Uma revisão retrospectiva da Mayo Clinic, com um acompanhamento médio de cinco anos, mostrou uma taxa global de 5% de recidivas de hérnias em 254 pacientes que foram submetidos ao reparo das hérnias ventrais complexas durante um período de 13 anos.[43]

Separação de Componente

Outra opção para o reparo de defeitos ventrais complexos ou grandes é a técnica de separação de componentes (Fig. 46-12). Isso envolve dissecção das camadas musculares laterais da parede abdominal para permitir seu avanço. O fechamento fascial primário na linha média é possível. Esse procedimento é realizado elevando-se grandes retalhos subcutâneos acima da fáscia do oblíquo externo. Esses retalhos são transportados lateralmente acima da linha semilunar. A própria dissecção pode proporcionar algum avanço da parede abdominal. Grandes vasos subcutâneos perfurantes podem ser preservados para evitar necrose isquêmica dos retalhos cutâneos. Uma incisão de relaxamento de 2 cm é feita na lateral da linha semilunar para a parte lateral da aponeurose do oblíquo externo e alguns centímetros acima da margem costal até o púbis. O oblíquo externo é então separado e afastado do oblíquo interno por dissecção romba no plano avascular, permitindo seu avanço. Outras incisões de relaxamento foram descritas para as camadas aponeuróticas do oblíquo interno abdominal ou do transverso, mas isso pode resultar em protuberâncias laterais problemáticas e/ou herniação neste local. A liberação adicional pode ser facilmente conseguida pela incisão posterior da bainha do reto. Essas técnicas, quando aplicadas a ambos os lados da parede abdominal podem produzir até 20 cm de mobilização. Embora essa técnica geral permita fechamento livre de tensão desses defeitos, elevadas taxas de recorrência têm sido assinaladas, chegando a 20% com o uso de prótese como reforço em hérnias volumosas.[44] É importante que os pacientes entendam que a protuberância lateral pode ocorrer após a liberação da aponeurose do oblíquo externo. Admitindo que elevadas taxas de recidiva ocorrem com a separação de componentes isoladamente, alguns autores propuseram em pequenas séries um reforço de tela biológica desses reparos.[40] Até o momento, não há estudos randomizados controlados que respaldem sobre uma menor taxa de recorrência com reforço de prótese biológica. Se uma bioprótese é colocada, ela pode ser sustentada com a técnica de reforço e/ou enxerto. Não há dados comparativos demonstrando a superioridade deste tipo de técnica de reparo.[45]

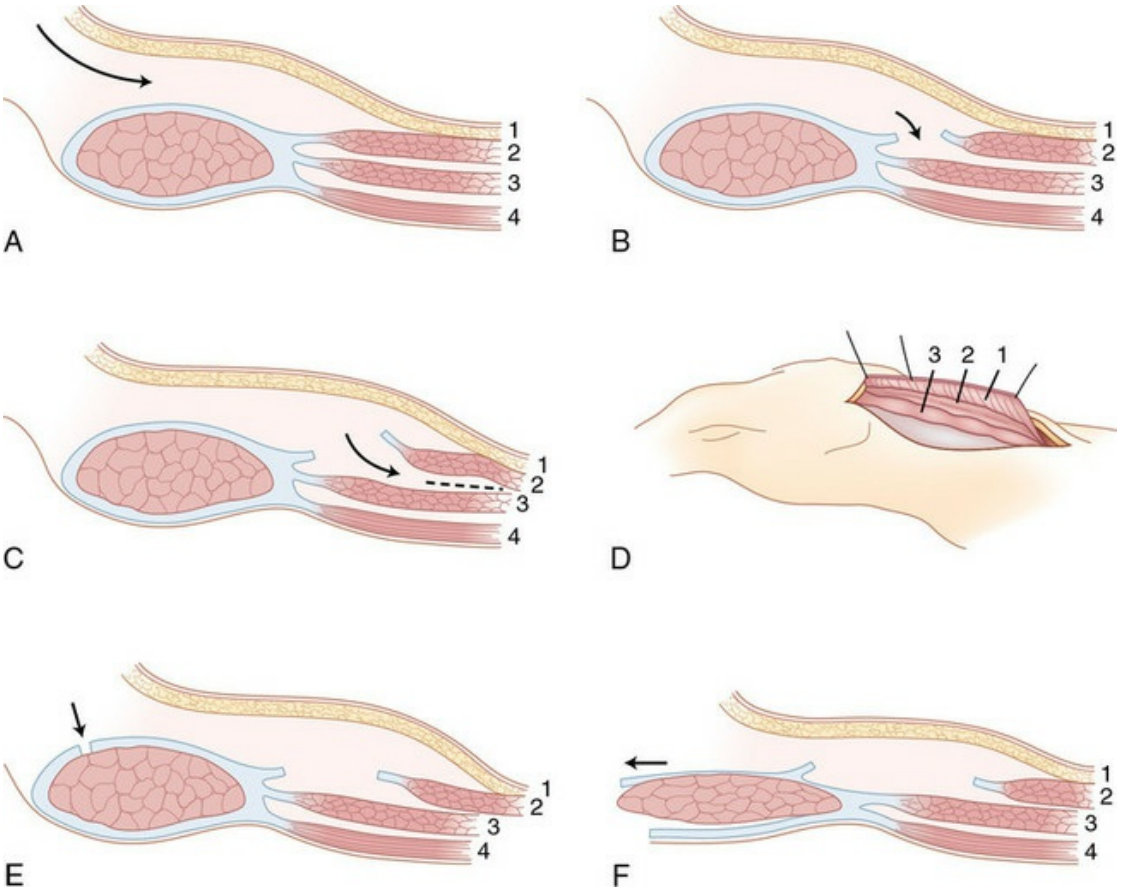


FIGURA 46-12 Técnica de separação de componentes. **A,** A pele e a gordura subcutânea são dissecadas livres da bainha anterior do músculo reto do abdome e da aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome. **B,** O oblíquo externo do abdome é incisado 1 a 2 cm lateralmente ao músculo reto do abdome. **C,** O oblíquo externo do abdome é separado do oblíquo interno do abdome. **D,** A dissecção é feita em direção à linha axilar posterior. **E,** Uma extensão adicional pode ser obtida pela incisão da bainha do reto posterior acima da linha arqueada. **F**, Deve-se ter cuidado para evitar afetar os nervos e o suprimento sanguíneo que entra no reto do abdome posteriormente. (deVries Reilingh TS, van Goor H, Rosman C, *et al.*: Components separation technique for the repair of large abdominal wall hernias. J Am Coll Surg 196:32-37, 2003.)

Técnica de Dissecção Endoscópica dos Componentes da Parede Abdominal

Um dos principais problemas que ocorrem no isolamento das estruturas que compõem a parede abdominal pela técnica aberta é a necessidade de se obter um grande retalho de pele para acessar a musculatura da parede anterolateral do abdome. Reconhecendo essas limitações, abordagens inovadoras com técnicas minimamente invasivas têm sido utilizadas para se proceder a separação dos componentes da parede abdominal.[46] O princípio básico do isolamento das estruturas que compõem a parede anterolateral do abdome pela técnica minimamente invasiva é obter acesso direto à parede abdominal lateral sem criar um retalho lipocutâneo. Normalmente, isso é realizado por um acesso através de uma incisão de cerca de 1 cm abaixo da aponeurose do músculo oblíquo externo (Fig. 46-13). Uma vez seccionado o oblíquo externo coloca-se um balão dissector de hérnia inguinal bilateral-padrão entre os músculos oblíquos internos e externos, em direção ao púbis. Três trocarteres laparoscópicos são colocados no espaço criado e a dissecção é orientada em direção ao púbis alguns centímetros acima da borda costal. A linha semilunar é cuidadosamente identificada e o oblíquo externo é incisado por debaixo do músculo, pelo menos 2 cm lateralmente à linha semilunar. O músculo é liberado do púbis e dissecado em direção à borda costal. Esse

procedimento é realizado bilateralmente. A tela sintética ou biológica pode ser usada para reforçar o reparo do fechamento da linha média. Essas técnicas relativamente novas são viáveis, mas faltam dados, a longo prazo, que demonstrem a equivalência para técnicas abertas.

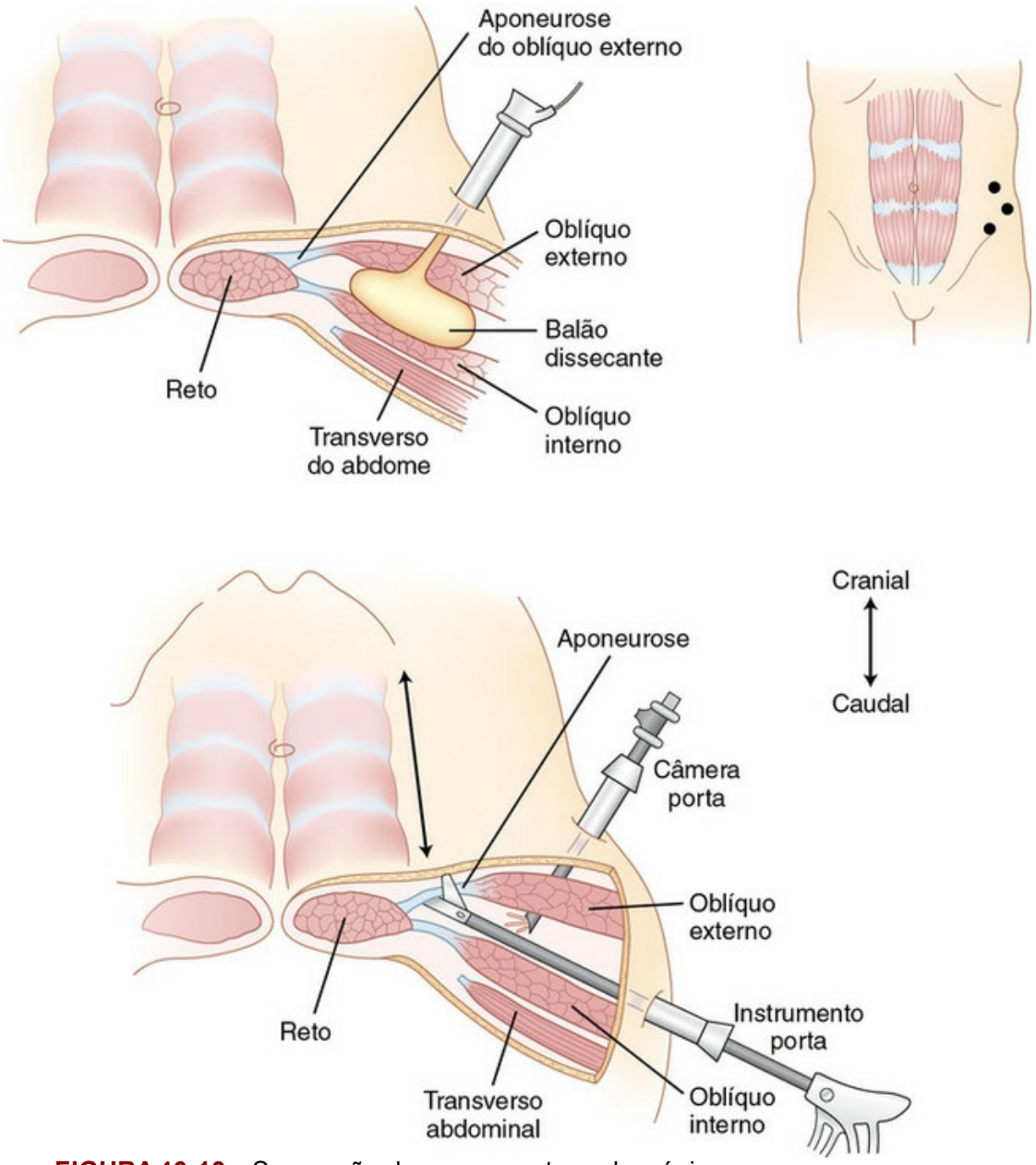


FIGURA 46-13 Separação de componente endoscópico: posicionamento de porta e técnica cirúrgica.

Resultados dos Reparos da Hérnia Incisional

Vários estudos prospectivos randomizados compararam reparos laparoscópico e aberto de hérnia ventral (Tabela 46-3).[47-51] Embora a maioria desses estudos sejam de pequenas amostras, com menos de 100 pacientes, os resultados tendem a favorecer a abordagem laparoscópica. As incidências de complicações pós-operatórias e recidiva foram menores nas hérnias reparadas por laparoscopia. Vários relatos retrospectivos demonstram vantagens semelhantes para a abordagem laparoscópica. Com base nos ensaios comparativos relacionados na Tabela 46-3, o reparo laparoscópico da hérnia incisional resulta em

menos complicações pós-operatórias, numa taxa menor de infecção e em menor recidiva da hérnia.[42-48] Até que um ensaio prospectivo randomizado apropriado seja realizado, a abordagem ideal será em grande parte baseada na experiência e preferência do cirurgião.

Tabela 46-3

Estudos Aleatórios Comparativos entre Reparo de hérnia Ventral Aberta e Laparoscópica

	Nº dos pacientes		Tela usada		Complicações intraoperatórias (%)		LOS (dias)		Complicações pós-operatórias (%)		Acompanhamento (meses)		Recorrência (%)	
ESTUDO (ANO)	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO	LAP	ABERTO
McGreevy *et al.* (2003)[48]	65	71	ePTFE ou colágeno poliéster +	PP	N/A	N/A	1,1	1,5	7,70	21,10	N/A	N/A	N/A	N/A
Lomanto *et al.* (2006)[49]	50	50	Colágeno poliéster +	ePTFE	2	2	2,74	4,7	26	40	19,6	21	2	10
Bingener *et al.* (2007)[50]	127	233	ePTFE, PP ou ePTFE	PP	N/A	N/A	N/A	N/A	33,10	43,30	36	36	13	9
Olmi *et al.* (2007)[47]	85	85	Colágeno poliéster +	PP	N/A	N/A	2,7	9,9	16,50	29,40	24	24	2	4
Pring *et al.* (2008)[59]	31	27	PTFE	PTFE	N/A	N/A	1	1	33	49	28	28	3,30	4,20
Asencio *et al.* (2009)[60]	45	39	PTFE ou PP	PP	6,70	0	3,46	3,33	5,20	33,30	12	12	9,70	7,90

LAP, Laparoscopia, *LOS*, tempo de permanência; *PP*, polipropileno.

Hérnias incomuns

Há um número de hérnias que ocorrem raramente, de vários tipos.

Tipos

Hérnia de Spiegel

A hérnia de Spiegel ocorre através da fáscia de Spiegel, que é composta do folheto aponeurótico entre o músculo reto medialmente e a linha semilunar lateralmente. Quase todas as hérnias de Spiegel ocorrem na linha arqueada ou abaixo dela. A ausência da fáscia na parte posterior do reto pode contribuir para uma fraqueza inerente nessa área. Essas hérnias em geral são interparietais, com o saco herniário situando-se posteriormente à aponeurose do oblíquo externo. A maioria das hérnias de Spiegel são de pequeno tamanho (1-2 cm de diâmetro) e se desenvolvem durante a quarta até a sétima década de vida. Os pacientes em geral apresentam-se com dor localizada na região, sem uma protuberância, porque a hérnia se localiza abaixo da aponeurose indene do oblíquo externo. O ultrassom ou a TC do abdome podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico.

Uma hérnia de Spiegel é reparada em função do risco de encarceramento associado a seu colo relativamente estreito. O local da hérnia é marcado antes da operação. Uma incisão transversa é feita sobre o defeito e orientada através da aponeurose do oblíquo externo. O saco herniário é aberto e dissecado até o colo da hérnia e, então, excisado ou invertido. O defeito é fechado transversalmente por sutura simples dos músculos transverso do abdome e oblíquo interno, seguida pela síntese da aponeurose do oblíquo externo. Os grandes defeitos são reparados usando-se uma tela como prótese. A recidiva é rara.

Hérnia do Obturador

O canal do obturador é formado pela união dos ossos púbis e ísquio. Esse canal é atapetado por uma membrana trespassada na borda medial e superior pelo nervo obturador e vasos. O enfraquecimento da membrana do obturador pode resultar no alargamento do canal e formação de um saco herniário, que pode levar ao encarceramento intestinal e estrangulamento. O paciente pode apresentar evidência de compressão do nervo obturador, que causa dor na face anteromedial da coxa (sinal de Howship-Romberg) que é aliviada pela flexão da coxa. Quase 50% dos pacientes com hérnia do obturador evoluem com obstrução intestinal parcial ou completa. Se necessário, uma tomografia computadorizada do abdome pode

estabelecer o diagnóstico.

A abordagem posterior por cirurgia, aberta ou laparoscópica, é preferida. Essa abordagem permite o acesso direto à hérnia. Após a redução do conteúdo do saco herniário, qualquer gordura pré- peritoneal no interior do canal obturador deve ser reduzida. Se necessário, o forame obturador é aberto para identificação dos nervos e vasos. O nervo obturador deve ser manipulado delicadamente com reparo rombo para facilitar a redução de blocos de gordura. O forame obturador é reparado com tela como prótese, tomando-se cuidado para evitar lesão do nervo obturador e vasos. Pacientes com comprometimento intestinal geralmente necessitam de laparotomia.

Hérnia Lombar

As hérnias lombares podem ser congênita ou adquirida após uma operação no flanco e ocorrem na região lombar da parede abdominal posterior. Hérnias através do triângulo lombar superior (triângulo de Grynfeltt) são as mais comuns. O triângulo lombar superior é limitado pela 12ª costela, músculos paraespinais e músculo oblíquo interno. Menos comuns são as hérnias através do triângulo lombar inferior (triângulo de Petit), que é limitado pela crista ilíaca, músculo latíssimo dorsal e músculo oblíquo externo. A fraqueza da fáscia lombodorsal através de quaisquer dessas áreas resulta em protrusão progressiva de gordura extraperitoneal e um saco herniário. As hérnias lombares não são propensas ao encarceramento. Pequenas hérnias lombares são frequentemente assintomáticas. Hérnias maiores podem estar associadas à dor lombar. A TC é útil para o diagnóstico.

Reparos abertos e laparoscópicos são úteis. O reparo satisfatório com sutura é difícil em função das margens ósseas fixas desses defeitos. O reparo é melhor executado mediante colocação de tela como prótese, que é suturada além das margens da hérnia. Em geral existe fáscia suficiente sobre o osso para ancorar a tela.

Hérnia Interparietal

As hérnias interparietais são raras e ocorrem quando o saco herniário se localiza entre os músculos da parede abdominal. Essas hérnias ocorrem mais frequentemente após incisões prévias. As hérnias de Spiegel são quase sempre interparietais.

O diagnóstico pré-operatório correto da hérnia interparietal pode ser difícil. Muitos pacientes com hérnias interparietais complicadas apresentam-se com obstrução intestinal. A TC abdominal pode ajudar no diagnóstico. Volumosas hérnias interparietais em geral exigem a colocação de uma tela como prótese para sua correção. Quando isso não pode ser realizado, a técnica de separação dos componentes musculares pode ser útil para proporcionar tecidos naturais para obliterar o defeito.

Hérnia Isquiática

O forame isquiático maior pode ser um local de formação de hérnia. Essas hérnias são incomuns e difíceis de diagnosticar e, com frequência, são assintomáticas até ocorrer obstrução intestinal. Na ausência de obstrução intestinal, o sintoma mais comum é a presença de uma sensação desconfortável na região glútea ou intraglútea ou mesmo a presença de fístulas. Pode ocorrer dor do nervo ciático, mas a hérnia isquiática é uma causa rara de neuralgia ciática.

Uma abordagem transperitoneal é preferida caso se suspeite de obstrução intestinal ou estrangulamento. Os conteúdos da hérnia em geral podem ser reduzidos com tração delicada. O reparo com tela como prótese é geralmente o preferido. Grampos podem ser usados se o diagnóstico é correto, mas a maioria dos cirurgiões não está familiarizado com essa abordagem. Com o paciente em posição prona, uma incisão é feita na borda posterior do trocanter maior através da massa da hérnia. O músculo glúteo maior é aberto, e o saco herniário visualizado. As bordas musculares do defeito são reaproximadas com suturas interrompidas, ou o defeito é obliterado com tela.

Hérnia Perineal

As hérnias perineais são causadas por defeitos congênitos ou adquiridos e são muito incomuns. Essas hérnias também podem ocorrer após ressecção abdominoperineal ou prostatectomia perineal. O saco herniário faz protrusão através do diafragma pélvico. Hérnias perineais primárias são raras, como ocorre em idosos e mulheres multíparas e podem ser volumosas. Os sintomas em geral relacionam-se com a protrusão de uma tumoração pelo defeito, que se exacerba ao sentar ou ficar de pé. Uma protuberância é

frequentemente detectada no exame retovaginal bimanual.

As hérnias perineais são geralmente tratadas por uma abordagem transabdominal ou abordagens transabdominal e perineal combinadas. Após a redução do conteúdo do saco herniário, pequenos defeitos podem ser fechados com sutura inabsorvível, enquanto os defeitos maiores são reparados com próteses.

Perda de Domínio das Hérnias

Perda do domínio implica uma hérnia volumosa, na qual o conteúdo herniário tenha residido por muito tempo fora da cavidade abdominal e que não pode simplesmente ser reintroduzido na cavidade peritoneal. Normalmente classificamos de perda de domínio das hérnias em pacientes com e sem contaminação pré-operatória. Cada grupo é então subdividido em dois grupos. Pacientes com pequenos defeitos e um saco herniário volumoso (por exemplo, hérnias inguinoescrotais volumosas) que necessitam de restauração do domínio da cavidade peritoneal, enquanto pacientes com um grande defeito e um saco herniário volumoso (abdome aberto com enxerto de pele) necessitam de restauração do domínio peritoneal e reconstrução da parede abdominal.

Antes da correção desses defeitos complexos, o paciente deve realizar avaliação pré-operatória cuidadosa. Um entendimento claro da morbidade e mortalidade associadas a esses procedimentos reconstrutivos é fundamental. Redução de peso, suspensão do tabagismo, reeducação alimentar e controle de glicose são todos aspectos importantes da reconstrução do complexo da parede abdominal. Originalmente, os métodos para alongar gradualmente a parede abdominal eram usados para permitir restauração do domínio abdominal e fechamento. Isso era feito por insuflação de ar na cavidade abdominal para criar um pneumoperitônio progressivo. As administrações repetidas de maiores volumes de ar em uma a três semanas permitiam que os músculos da parede abdominal se tornassem relaxados o suficiente para o fechamento primário do defeito. Esta técnica é particularmente adequada para pequenos defeitos e sacos herniários volumosos.[52] Para grandes defeitos, preferimos uma abordagem em estadiamento progressivo e usar tela dupla PTFE (ePTFE) expandida para pacientes com perda do domínio abdominal e retração lateral da musculatura da parede abdominal. O estádio inicial envolve a redução da hérnia e colocação de uma grande tela de malha dupla de ePTFE presa às bordas fasciais com uma sutura contínua. Os estádios subsequentes envolvem ressecções elípticas seriadas da tela até a fáscia poder ser aproximada na linha média sem tensão. Finalmente, a tela é completamente ressecada e a fáscia é reaproximada com separação dos componentes da parede abdominal e, se necessário, coloca-se um enxerto biológico.[53]

Reparo de Hérnia Paraostomal

Hérnia paraostomal é uma complicação comum das ostomias. Na verdade, a criação de um estoma pela definição literal é uma hérnia da parede abdominal. A incidência de hérnia paraostomal é maior para colostomias e ocorre em até 50% de ostomias. Felizmente, a maioria dos pacientes permanece assintomática e complicações potencialmente fatais, tais como obstrução intestinal e estrangulamento, são raras. Ao contrário do reparo da hérnia incisional mediana, o reparo rotineiro da hérnia paraostomal não é recomendado. Reparo cirúrgico deve ser reservado para pacientes que apresentam sintomas de obstrução intestinal, disfunção da bolsa e/ou problemas cosméticos.

Três abordagens gerais estão defendidas para o reparo de hérnia paraostomal. Essas técnicas incluem o reparo primário da fáscia, recolocação da ostomia e reparo com prótese. O reparo primário da fáscia envolve a redução da hérnia e reaproximação primária da fáscia através de uma incisão periostomal. Esta técnica tem apresentado altas taxas de recidivas. A vantagem dessa abordagem é que o abdome geralmente não é acessado, tornando a operação menos complexa. Por causa da alta taxa de recorrência com esta técnica, ela deve ser reservada para pacientes que não tolerariam uma laparotomia. A realocação da ostomia melhora os resultados; entretanto, requer uma laparotomia e predispõe a nova hérnia paraostomal no futuro. Para reduzir a taxa de recorrência, alguns cirurgiões reforçam o reparo com tela biológica em torno dos novos estomas. Os resultados iniciais são promissores, mas ainda não foram publicados resultados a longo prazo.[54] Reparos com próteses em hérnia paraostomal podem fornecer excelentes resultados a longo prazo com uma menor taxa de recidiva da hérnia, mas a maior incidência de complicações consequentes das próteses deve ser considerada.

Independentemente da técnica, um corpo estranho permanente colocado em aposição ao intestino pode resultar em erosão, obstrução e complicações catastróficas. Foram descritas várias abordagens para colocação de telas. A tela pode ser colocada como um retalho de enxerto, nas regiões intra-abdominal ou

na posição retrorretal. Quando se coloca uma tela intraperitoneal, um orifício é confeccionado em torno do estoma ou a mesma é colocada como uma lâmina plana, lateral ao estoma que sai do abdome, como descrito por Sugarbaker.[55] Vários autores descreveram abordagens laparoscópicas para reparo de hérnia paraostomal, incluindo buraco de fechadura e reparos tipo Sugarbaker[56,57] (Fig. 46-14). Todas essas séries são pequenas e apenas relataram acompanhamento a curto prazo, limitando a nossa capacidade de fazer recomendações claras para este problema difícil.

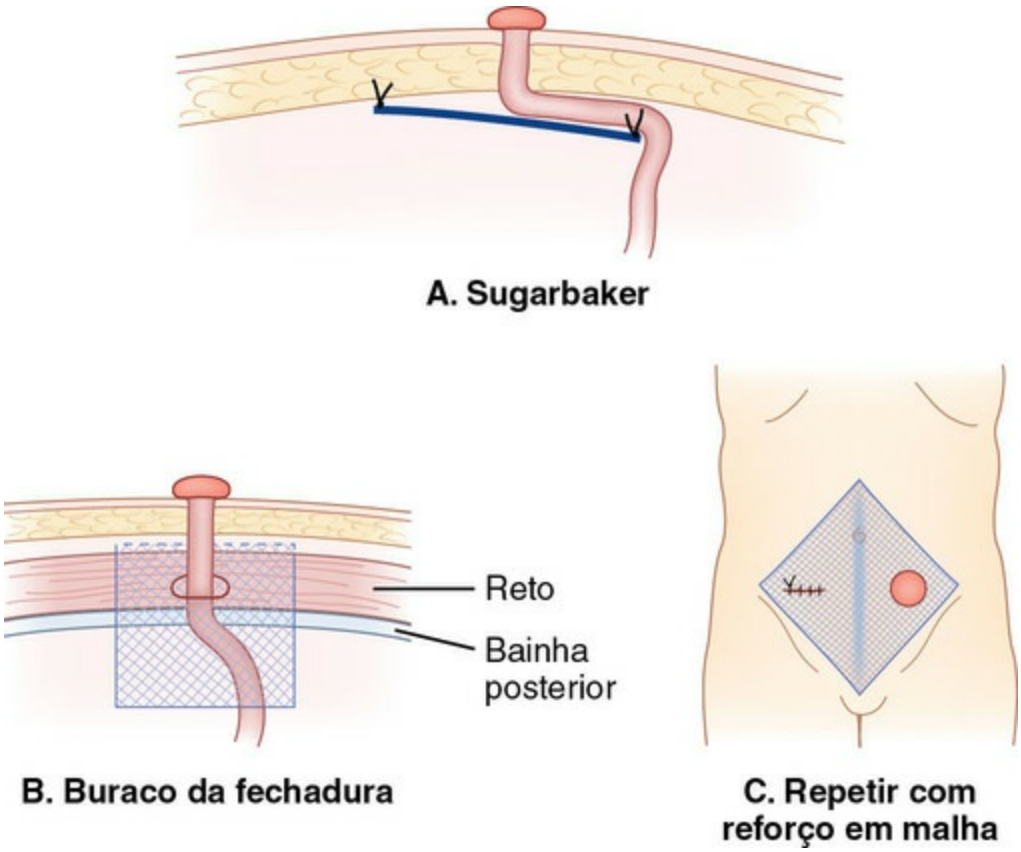


FIGURA 46-14 Abordagens cirúrgicas para reparo de hérnia paraostomal.

Complicações

Infecção das Telas

As infecções das telas são complicações sérias que podem ser de tratamento muito difícil. Se houver infecção do ePTFE há que se fazer sua remoção com a resultante morbidade de outro defeito que em geral precisa ser fechado sob tensão, o que leva a inevitável recidiva. No reparo convencional da hérnia ventral, as infecções incisionais e das telas não são infrequentes. Usando a técnica laparoscópica pode-se colocar um grande segmento de tela sem prejudicar o tecido subcutâneo evitando-se, assim, as complicações da ferida. Em uma série de quase 1.000 pacientes que tiveram reparo laparoscópico de hérnia ventral, as infecções da tela ocorreram em menos de 1% dos casos.[58] Talvez a maior vantagem da abordagem laparoscópica para reparo de hérnias ventrais seja essa redução das complicações infecciosas. Dois ensaios controlados randomizados compararam reparo laparoscópico e o tratamento convencional nas hérnias ventrais.[59,60]

Seromas

A formação de seroma pode ocorrer após reparo laparoscópico e/ou cirurgia convencional nas hérnias

ventrais. Na cirurgia convencional os drenos em geral são colocados na tentativa de aspirar as coleções localizadas no espaço morto causado pela generosa dissecção tecidual. Esses drenos podem causar contaminação da tela, e os seromas podem formar-se após a retirada do dreno. Com o reparo laparoscópico, o saco herniário não é ressecado, e resultará uma cavidade de seroma. A maioria desses seromas desaparecerá à medida que a tela se incorpora ao saco herniário. A informação pré-operatória ao paciente detalhando a possibilidade da formação de um seroma temporário é imperativa antes do reparo laparoscópico da hérnia ventral. Reservamos aspiração para seromas sintomáticos ou persistentes após seis a oito semanas.

Enterotomia

A lesão intestinal durante a lise de aderências pode ser catastrófica. O tratamento de uma enterotomia durante o reparo da hérnia é controvertido e depende do segmento do intestino lesado (delgado *versus* intestino grosso) e volume de conteúdo intestinal extravasado. As opções incluem abortar o reparo da hérnia, usando um reparo de tecido primário ou tecido biológico, ou realizando um reparo retardado com tela após três ou quatro dias. Quando há contaminação grosseira, o uso de prótese tipo tela está contraindicado.

Leituras sugeridas

Anson, B. J., McVay, C. B. Inguinal hernia: The anatomy of the region. *Surg Gynecol Obstet*. 1938; 66:186–191.

Condon, R. E. Surgical anatomy of the transversus abdominis and transversalis fascia. *Ann Surg*. 1971; 173:1–5.

Nyhus, L. M. An anatomic reappraisal of the posterior inguinal wall, with special consideration of the iliopubic tract and its relation to groin hernias. *Surg Clin North Am*. 1960; 44:1305. *Essas três referências são descrições clássicas da anatomia da virilha. Todas são bem-ilustradas.*

Bisgaard, T., Bay-Nielsen, M., Kehlet, H. Re-recurrence after operation for recurrent inguinal hernia. *A nationwide 8-year follow-up study on the role of type of repair, Ann Surg*. 2008; 247:707–711. *Este estudo populacional de longo prazo fornece informações úteis sobre os resultados dos reparos de hérnia inguinal recorrente.*

de Vries Reilingh, T. S., van Goor, H., Charbon, J. A., et al. Repair of giant midline abdominal wall hernias: "Components separation technique" versus prosthetic repair: Interim analysis of a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2007; 31:756–763. *Este é um ensaio aleatório prospectivo avaliando os resultados do reparo aberto da hérnia ventral com tela sintética versus separação de componente sem reforço.*

Forbes, S. S., Eskicioglu, C., McLeod, R. S., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing open and laparoscopic ventral and incisional hernia repair with mesh. *Br J Surg*. 2009; 96:851–858. *Esta é uma meta-análise avaliando oito estudos randomizados prospectivos comparando reparo da hérnia ventral aberta e laparoscópica.*

Itani, K. M., Hur, K., Kim, L. T., et al. Veterans Affairs Ventral Incisional Hernia Investigators: Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: A randomized trial. *Arch Surg*. 2010; 145:322–328. *Este é um ensaio aleatório prospectivo avaliando laparoscópica versus reparos abertos de hérnia ventral.*

Neumayer, L., Giobbie-Hurder, A., Jonasson, O., et al. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N Engl J Med*. 2004; 350:1819–1827. *Excelente ensaio randômico prospectivo comparou esses dois tipos de hérnia reparos em hospitais Veterans Administration.*

Zhao, G., Gao, P., Ma, B., et al. Open mesh techniques for inguinal hernia repair: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2009; 250:35–42. *Excelente meta-análise de várias técnicas de reparos livres de tensão.*

Referências bibliográficas

1. Bradley, M., Morgan, D., Pentlow, B., et al. The groin hernia — an ultrasound diagnosis? *Ann R Coll Surg Engl*. 2003; 85:178–180.
2. Della Santa, V., Groebli, Y. [Diagnosis of non-hernia groin masses]. *Ann Chir*. 2000; 125:179–

183.
3. Fitzgibbons, R. J., Jr., Giobbie-Hurder, A., Gibbs, J. O., et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: A randomized clinical trial. *RJAMA*. 2006; 295:285–292.
4. Lichtenstein, I. L., Shulman, A. G., Amid, P. K., et al. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg*. 1989; 157:188–193.
5. Gilbert, A. I. Sutureless repair of inguinal hernia. *Am J Surg*. 1992; 163:331–335.
6. Kugel, R. D. Minimally invasive, nonlaparoscopic, preperitoneal, and sutureless, inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg*. 1999; 178:298–302.
7. Stoppa, R. E. The treatment of complicated groin and incisional hernias. *World J Surg*. 1989; 13:545–554.
8. Malangoni, M. A., Condon, R. E. Preperitoneal repair of acute incarcerated and strangulated hernias of the groin. *Surg Gynecol Obstet*. 1986; 162:65–67.
9. Voyles, C. R., Hamilton, B. J., Johnson, W. D., et al. Meta-analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal mesh prosthesis. *Am J Surg*. 2002; 184:6–10.
10. Bisgaard, T., Bay-Nielsen, M., Kehlet, H. Re-recurrence after operation for recurrent inguinal hernia. *A nationwide 8-year follow-up study on the role of type of repair, Ann Surg*. 2008; 247:707–711.
11. Nordin, P., Haapaniemi, S., van der Linden, W., et al. Choice of anesthesia and risk of reoperation for recurrence in groin hernia repair. *Ann Surg*. 2004; 240:187–192.
12. Neumayer, L., Giobbie-Hurder, A., Jonasson, O., et al. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N Engl J Med*. 2004; 350:1819–1827.
13. Amato B, Moja L, Panico S, et al. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001543, 2009.
14. van Veen, R. N., Wijsmuller, A. R., Vrijland, W. W., et al. Long-term follow-up of a randomized clinical trial of non-mesh versus mesh repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg*. 2007; 94:506–510.
15. Zhao, G., Gao, P., Ma, B., et al. Open mesh techniques for inguinal hernia repair: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2009; 250:35–42.
16. Schroder, D. M., Lloyd, L. R., Boccaccio, J. E., et al. Inguinal hernia recurrence following preperitoneal Kugel patch repair. *Am Surg*. 2004; 70:132–136.
17. EU, Hernia Trialists Collaboration. Repair of groin hernia with synthetic mesh: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2002; 235:322–332.
18. Wake BL, McCormack K, Fraser C, et al. Transabdominal preperitoneal (TAPP) vs totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair. Cochrane Database Syst Rev (1):CD004703, 2005.
19. Mikkelsen, T., Bay-Nielsen, M., Kehlet, H. Risk of femoral hernia after inguinal herniorrhaphy. *Br J Surg*. 2002; 89:486–488.
20. Kald, A., Fridsten, S., Nordin, P., et al. Outcome of repair of bilateral groin hernias: A prospective evaluation of 1,487 patients. *Eur J Surg*. 2002; 168:150–153.
21. Aufenacker, T. J., van Geldere, D., van Mesdag, T., et al. The role of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after Lichtenstein open mesh repair of primary inguinal hernia: A multicenter double-blind randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2004; 240:955–960.
22. Grant, A. M., Scott, N. W., O' Dwyer, P. J., et al. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br J Surg*. 2004; 91:1570–1574.
23. Nienhuijs, S. W., Boelens, O. B., Strobbe, L. J. Pain after anterior mesh hernia repair. *J Am Coll Surg*. 2005; 200:885–889.
24. Nienhuijs, S. W., van Oort, I., Keemers-Gels, M. E., et al. Randomized trial comparing the Prolene Hernia System, mesh plug repair and Lichtenstein method for open inguinal hernia repair. *Br J Surg*. 2005; 92:33–38.
25. Picchio, M., Palimento, D., Attanasio, U., et al. Randomized controlled trial of preservation or elective division of ilioinguinal nerve on open inguinal hernia repair with polypropylene mesh. *Arch Surg*. 2004; 139:755–758.
26. Shulman, A. G., Amid, P. K., Lichtenstein, I. L. The "plug" repair of 1402 recurrent inguinal hernias. 20-year experience. *Arch Surg*. 1990; 125:265–267.
27. Haapaniemi, S., Gunnarsson, U., Nordin, P., et al. Reoperation after recurrent groin hernia repair.

Ann Surg. 2001; 234:122–126.
28. Karthikesalingam, A., Markar, S. R., Holt, P. J., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg*. 2010; 97:4–11.
29. Sevonius, D., Gunnarsson, U., Nordin, P., et al. Repeated groin hernia recurrences. *Ann Surg*. 2009; 249:516–518.
30. Rucinski, J., Margolis, M., Panagopoulos, G., et al. Closure of the abdominal midline fascia: Meta-analysis delineates the optimal technique. *Am Surg*. 2001; 67:421–426.
31. Carlson, M. A., Ludwig, K. A., Condon, R. E. Ventral hernia and other complications of 1000 midline incisions. *South Med J*. 1995; 88:450–453.
32. Seiler, C. M., Deckert, A., Diener, M. K., et al. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: A randomized, double- blind equivalence trial (POVATI: ISRCTN60734227). *Ann Surg*. 2009; 249:913–920.
33. Luijendijk, R. W., Hop, W. C., van den Tol, M. P., et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med*. 2000; 343:392–398.
34. Wright, B. E., Beckerman, J., Cohen, M., et al. Is laparoscopic um biblical hernia repair with mesh a reasonable alternative to conventional repair? *Am J Surg*. 2002; 184:505–508. [discussion 508-509].
35. Anthony, T., Bergen, P. C., Kim, L. T., et al. Factors affecting recurrencefollowing incisional herniorrhaphy. *World J Surg*. 2000; 24:95–100.
36. Leber, G. E., Garb, J. L., Alexander, A. I., et al. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg*. 1998; 133:378–382.
37. Koch, A., Bringman, S., Myrelid, P., et al. Randomized clinical trial of groin hernia repair with titanium-coated lightweight mesh compared with standard polypropylene mesh. *Br J Surg*. 2008; 95:1226–1231.
38. Conze, J., Kingsnorth, A. N., Flament, J. B., et al. Randomized clinical trial comparing lightweight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair. *Br J Surg*. 2005; 92:1488–1493.
39. Rosen, M. J. Polyester-based mesh for ventral hernia repair: Is it safe? *Am J Surg*. 2009; 197:353–359.
40. Jin, J., Rosen, M. J., Blatnik, J., et al. Use of acellular dermal matrix for complicated ventral hernia repair: Does technique affect outcomes? *J Am Coll Surg*. 2007; 205:654–660.
41. de Vries Reilingh, T. S., van Geldere, D., Langenhorst, B., et al. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: Comparison of three operative techniques. *Hernia*. 2004; 8:56–59.
42. Novitsky, Y. W., Porter, J. R., Rucho, Z. C., et al. Open preperitoneal retrofascial mesh repair for multiply recurrent ventral incisional hernias. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:283–289.
43. Iqbal, C. W., Pham, T. H., Joseph, A., et al. Long-term outcome of 254 complex incisional hernia repairs using the modified Rives-Stoppa technique. *World J Surg*. 2007; 31:2398–2404.
44. de Vries Reilingh, T. S., van Goor, H., Charbon, J. A., et al. Repair of giant midline abdominal wall hernias: " Components separation technique " versus prosthetic repair: Interim analysis of a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2007; 31:756–763.
45. Ewart, C. J., Lankford, A. B., Gamboa, M. G. Successful closure of abdominal wall hernias using the components separation technique. *Ann Plast Surg*. 2003; 50:269–273.
46. Rosen, M. J., Jin, J., McGee, M. F., et al. Laparoscopic component separation in the single-stage treatment of infected abdominal wall prosthetic removal. *Hernia*. 2007; 11:435–440.
47. Olmi, S., Scaini, A., Cesana, G. C., et al. Laparoscopic versus open incisional hernia repair: An open randomized controlled study. *Surg Endosc*. 2007; 21:555–559.
48. McGreevy, J. M., Goodney, P. P., Birkmeyer, C. M., et al. A prospective study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral hernia repairs. *Surg Endosc*. 2003; 17:1778–1780.
49. Lomanto, D., Iyer, S. G., Shabbir, A., et al. Laparoscopic versus open ventral hernia mesh repair: A prospective study. *Surg Endosc*. 2006; 20:1030–1035.
50. Bingener, J., Buck, L., Richards, M., et al. Long-term outcomes in laparoscopic vs open ventral hernia repair. *Arch Surg*. 2007; 142:562–567.
51. DeMaria, E. J., Moss, J. M., Sugerman, H. J. Laparoscopic intraperitoneal polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthetic patch repair of ventral hernia. Prospective comparison to open prefascial polypropylene mesh repair. *Surg Endosc*. 2000; 14:326–329.

52. McAdory, R. S., Cobb, W. S., Carbonell, A. M. Progressive preoperative pneumoperitoneum for hernias with loss of domain. *Am Surg*. 2009; 75:504–508.
53. Lipman, J., Medalie, D., Rosen, M. J. Staged repair of massive incisional hernias with loss of abdominal domain: A novel approach. *Am J Surg*. 2008; 195:84–88.
54. Taner, T., Cima, R. R., Larson, D. W., et al. the use of human acellular dermal matrix for parastomal hernia repair in patients with inflamatory bowel disease: A novel technique to repair fascial defects. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:349–354.
55. Sugarbaker, P. H. Peritoneal approach to prosthetic mesh repair of paraostomy hernias. *Ann Surg*. 1985; 201:344–346.
56. Byers, J. M., Steinberg, J. B., Postier, R. G. Repair of parastomal hernias using polypropylene mesh. *Arch Surg*. 1992; 127:1246–1247.
57. Janes, A., Cengiz, Y., Israelsson, L. A. Randomized clinical trial of the use of a prosthetic mesh to prevent parastomal hernia. *Br J Surg*. 2004; 91:280–282.
58. Heniford, B. T., Park, A., Ramshaw, B. J., et al. Laparoscopic repair of ventral hernias: Nine years' experience with 850 consecutive hernias. *Ann Surg*. 2003; 238:391–399. [discussion 399-400].
59. Pring, C. M., Tran, V., O' Rourke, N., et al. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: A randomized controlled trial. *ANZ J Surg*. 2008; 78:903–906.
60. Asencio, F., Aguilo, J., Peiro, S., et al. Open randomized clinical trial of laparoscopic versus open incisional hernia repair. *Surg Endosc*. 2009; 23:1441–1448.

CAPÍTULO 47

Abdome agudo

Ronald A. Squires and Russell G. Postier

ANATOMIA E FISIOLOGIA
HISTÓRIA
EXAME FÍSICO
AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO
MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL
PREPARO PARA CIRURGIA DE EMERGÊNCIA
PACIENTES ATÍPICOS
ALGORITMOS DE ABDOME AGUDO
RESUMO

A expressão *abdome agudo* refere-se a sinais e sintomas de dor e sensibilidade abdominal, uma manifestação clínica que, em geral, requer terapia cirúrgica de emergência. Esse cenário clínico desafiador requer uma avaliação completa e rápida para determinar se há necessidade de intervenção cirúrgica e para dar início à terapia adequada. Muitas doenças, algumas das quais não são cirúrgicas ou mesmo intra-abdominais,[1] podem produzir dor abdominal aguda. Portanto, todo esforço deve ser feito para ter o diagnóstico correto a fim de que a terapia escolhida, em geral por laparoscopia ou laparotomia, seja apropriada.

O diagnóstico associado de abdome agudo varia conforme a idade e o sexo.[2] A apendicite é mais comum em jovens, enquanto a doença biliar, a obstrução intestinal, a isquemia e o infarto intestinal e a diverticulite são mais comuns em pacientes idosos. A maioria das doenças cirúrgicas associadas com abdome agudo resultam de infecção, isquemia, obstrução ou perfuração.

Causas não cirúrgicas de abdome agudo podem ser divididas em três categorias, endócrinas e metabólicas, hematológicas e toxinas ou drogas (Quadro 47-1).[3] Causas endócrinas e metabólicas incluem uremia, crises diabéticas, crises addisonianas, porfiria intermitente aguda, hiperlipoproteinemia aguda e febre hereditária do Mediterrâneo. Os distúrbios hematológicos são crises de célula falciforme, leucemia aguda e outras discrasias sanguíneas. As toxinas e substâncias que provocam abdome agudo incluem envenenamento por chumbo e por outros metais pesados, abstinência de narcótico e envenenamento por picada da aranha viúva-negra. É importante considerar essas possibilidades ao avaliar um paciente com dor abdominal aguda.

Quadro 47-1 Causas não Cirúrgicas do Abdome Agudo

Causas Endócrinas e Metabólicas

Uremia
Crise diabética
Crise addisoniana

Porfiria aguda intermitente
Febre hereditária do Mediterrâneo

Causas Hematológicas

Crise falciforme
Leucemia aguda
Outras discrasias sanguíneas

Toxinas e Drogas

Envenenamento por chumbo
Intoxicações por outros metais pesados
Abstinência narcótica
Envenenamento por aranha viúva-negra

Dada a natureza potencialmente cirúrgica do abdome agudo, uma avaliação rápida é necessária (Quadro 47-2). A avaliação é realizada na ordem habitual, do histórico clínico do paciente, seguindo-se o exame físico, exames laboratoriais e estudos por imagem. Embora os estudos por imagem tenham aumentado a precisão do diagnóstico, a principal parte da avaliação continua sendo uma história clínica completa e um exame físico cuidadoso. Os estudos laboratoriais e por imagem, embora geralmente necessários, são orientados pelos achados do história e do exame físico.

Quadro 47-2 Condições Abdominais Agudas Cirúrgicas

Hemorragia

Trauma de órgãos sólidos
Vazamento ou ruptura de aneurisma arterial
Gravidez ectópica rompida
Divertículo gastrointestinal com sangramento
Malformação arteriovenosa do trato gastrointestinal
Ulceração intestinal
Fístula aortoduodenal após o enxerto vascular aórtico
Pancreatite hemorrágica
Síndrome de Mallory-Weiss
Ruptura espontânea do baço

Infecção

Apendicite
Colecistite
Divertículo de Meckel
Abscesso hepático
Abscesso diverticular
Abscesso do psoas

Perfuração

Úlcera gastrointestinal perfurada
Câncer gastrointestinal perfurado
Síndrome de Boerhaave
Divertículo perfurado

Obstrução

Obstrução do intestino delgado/grosso relacionado à aderência
Volvo do sigmoide
Volvo cecal
Hérnias encarceradas
Doença intestinal inflamatória

Neoplasia maligna gastrointestinal
Intussuscepção

Isquemia

Doença de Buerger
Trombose/embolia mesentérica
Torção ovariana
Colite isquêmica
Torção testicular
Hérnias estranguladas

Anatomia e fisiologia

A dor abdominal é dividida em componentes viscerais e parietais. Ela tende a ser vaga e imprecisamente localizada no epigástrio, região periumbilical ou hipogástrio, dependendo de sua origem do intestino embrionário anterior, médio e posterior (Fig. 47-1). Em geral é consequência de distensão de uma víscera oca. A dor na parede abdominal depende do comportamento das raízes dos nervos segmentar que inervam o peritônio e tendem a ser mais agudas e mais bem-localizadas. A dor referida é a dor percebida em um local distante da fonte do estímulo. Por exemplo, a irritação do diafragma pode produzir dor no ombro. O Quadro 47-3 relaciona locais comuns de dor referida e suas respectivas fontes. Estabelecer se a dor é visceral, parietal ou referida é importante e, em geral, isso pode ser feito com uma história clínica cuidadosa.

Quadro 47-3 Localizações e Causas de Dor Referida

Ombro Direito

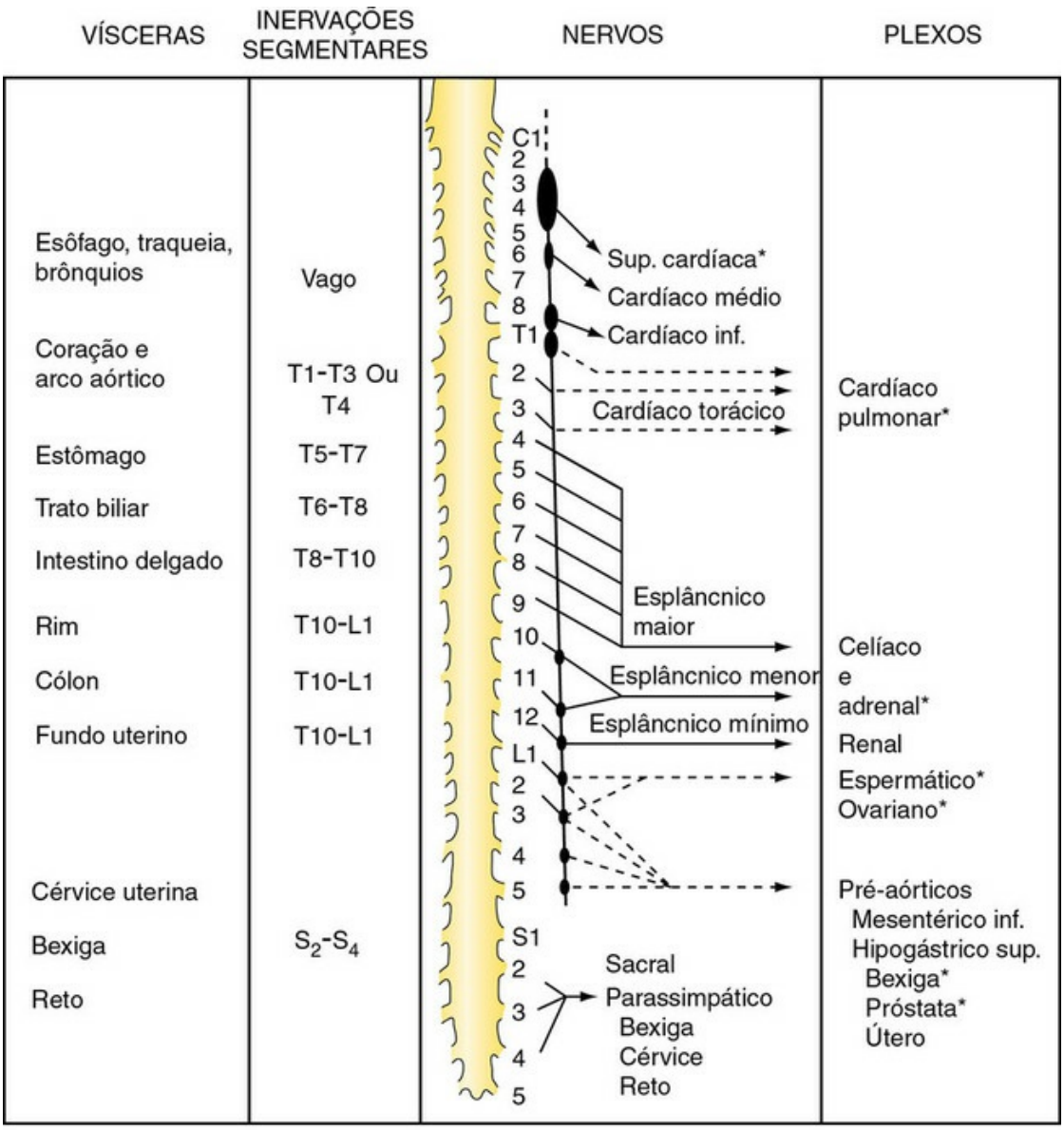
Fígado
Vesícula biliar
Hemidiafragma direito

Ombro Esquerdo

Cardíaca
Cauda do pâncreas
Baço
Hemidiafragma esquerdo

Escroto e Testículos

Ureter



*Nenhuma fibra sensorial conhecida nos ramos simpáticos.

FIGURA 47-1 Inervação sensorial da víscera. (De White JC, Sweet WH: Pain and the neurosurgeon, Springfield, Ill, 1969, Charles C Thomas, p 526.)

A penetração de bactérias ou irritantes químicos na cavidade peritoneal pode causar um extravasamento de líquido na cavidade peritoneal. O peritônio responde à inflamação com maior fluxo sanguíneo, maior permeabilidade e formação de exsudato fibrinoso em sua superfície. O intestino também desenvolve paralisia local ou generalizada. A superfície fibrinosa e uma redução do movimento intestinal provocam aderência entre o intestino e o omento ou a parede abdominal e ajudam a bloquear a inflamação. Como resultado, um abscesso pode produzir dor aguda localizada com ruídos hidroaéreos e função gastrointestinal preservados, enquanto um processo difuso, como uma úlcera duodenal perfurada, produz dor abdominal generalizada com diminuição da motilidade intestinal. A peritonite pode afetar toda a cavidade abdominal ou parte do peritônio visceral ou parietal.

A peritonite é uma inflamação peritoneal de qualquer causa. Em geral, é reconhecida no exame físico por sensibilidade intensa à palpação, com ou sem descompressão brusca positiva e retração abdominal à compressão. A peritonite é geralmente secundária a uma agressão inflamatória, mais frequentemente uma infecção Gram-negativa por um organismo entérico ou anaeróbio. Pode resultar de inflamação não infecciosa, sendo um exemplo comum a pancreatite. A peritonite primária ocorre mais comumente em

crianças e é mais frequentemente causada por *Pneumococcus* ou *Streptococcus* spp hemolítico.[4] Adultos com doença renal terminal em diálise peritoneal podem desenvolver infecções do líquido peritoneal, os organismos mais comuns são os cocos Gram-positivos. Adultos com cirrose e ascite podem desenvolver peritonite primária e, nesses casos, os organismos são geralmente *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.

História

Uma história clínica detalhada e organizada é essencial para se formular um diagnóstico diferencial preciso e o esquema de tratamento subsequente. Os avanços nas técnicas de imagens não podem e nunca substituirão a necessidade de um exame à beira do leito por um médico competente. A história deve não apenas enfocar a investigação das queixas de dor, mas problemas antecedentes e os sintomas associados. As perguntas precisam ser objetivas sempre que possível e estruturadas para revelar o início, o tipo, a localização, a duração, a irradiação e a cronologia da dor vivenciada. É tentador questionar sobre se a dor é aguda ou se comer a exacerba. O estilo de arguição, com resposta sim ou não, pode facilitar a anamnese não permitindo que o paciente se perca em narrativas improdutivas, mas pode perder detalhes vitais e potencialmente influenciar a resposta. Uma praxe mais adequada de questionamento é determinar como o paciente sente a dor e/ou se qualquer coisa a torna melhor ou pior. Com frequência, pode-se obter mais informação observando-se como o paciente descreve a dor vivenciada. Dor identificada com um dedo geralmente é mais localizada e típica de inervação parietal ou inflamação peritoneal em comparação com a indicação da área de desconforto com a palma da mão, que é mais típica de desconforto visceral do intestino ou doença de órgão sólido.

A intensidade e a gravidade da dor relacionam-se com a lesão do tecido subjacente. O início súbito de dor lancinante sugere condições como perfuração intestinal ou embolização arterial com isquemia, embora outras condições como cólica biliar possam manifestar-se subitamente também. A dor que se desenvolve e se exacerba ao longo de várias horas é típica de condições de inflamação progressiva ou infecção, como colecistite, colite ou obstrução intestinal. O relato de piora progressiva *versus* episódios intermitentes de dor pode ajudar a diferenciar processos infecciosos que evoluem com o tempo, em comparação com a dor espasmódica em cólica associada à obstrução intestinal, cólica biliar e a obstrução do ducto cístico, ou obstrução genitourinária (Figs. 47-2 a 47-4).

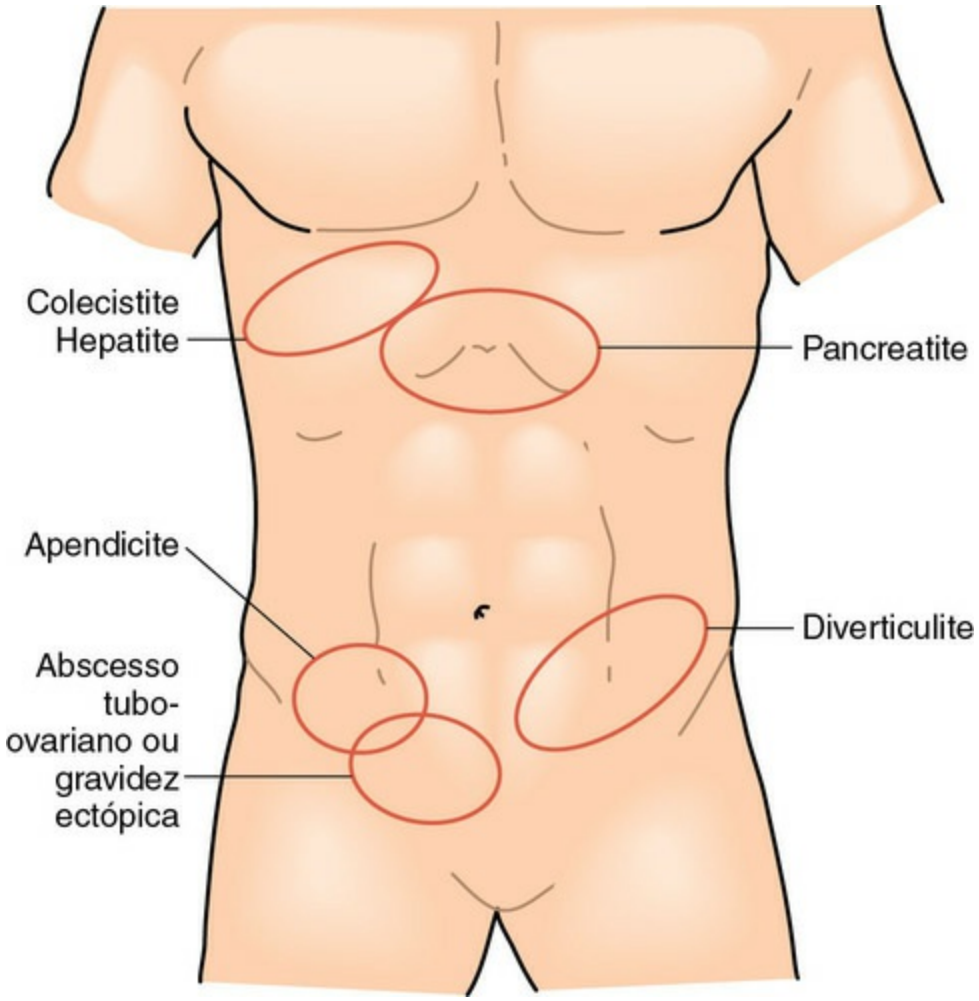


FIGURA 47-2 Caráter da dor – dor gradual, progressiva.

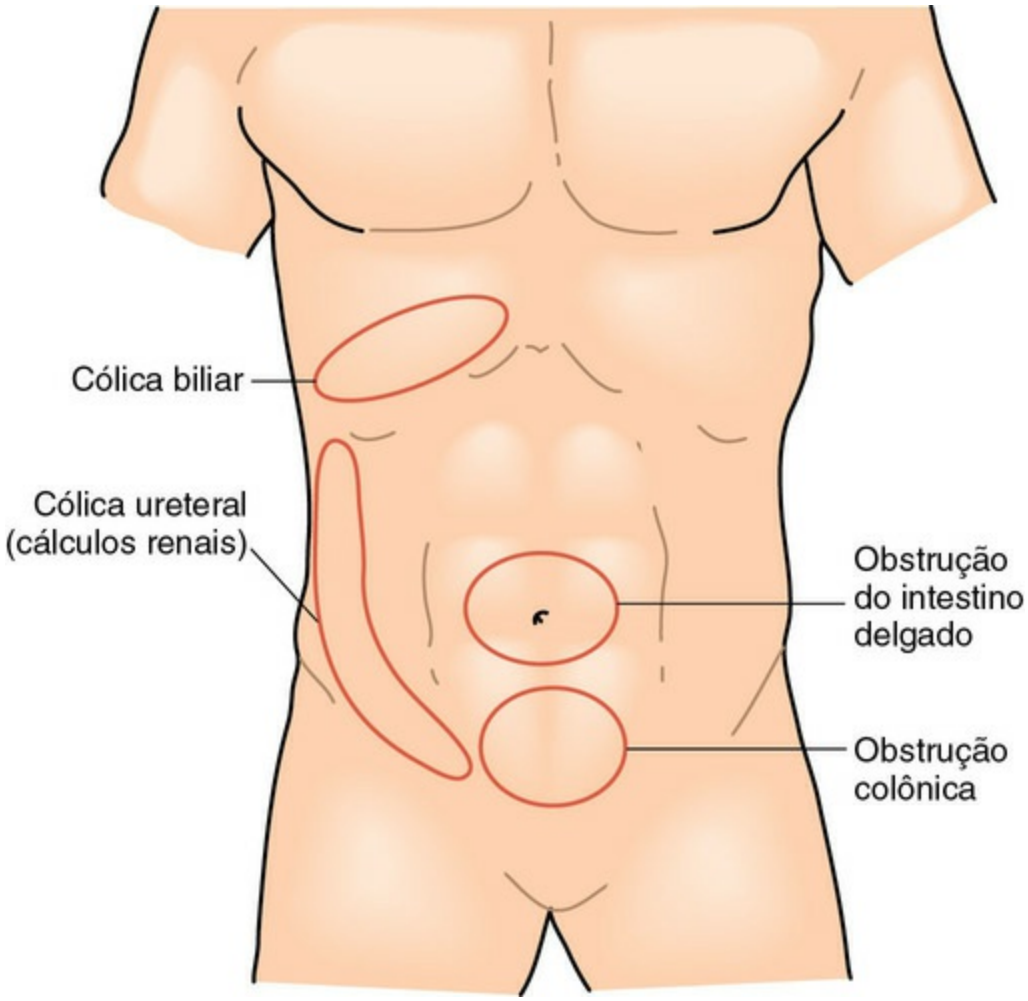


FIGURA 47-3 Caráter da dor – dor em cólica, com cãibras, intermitente.

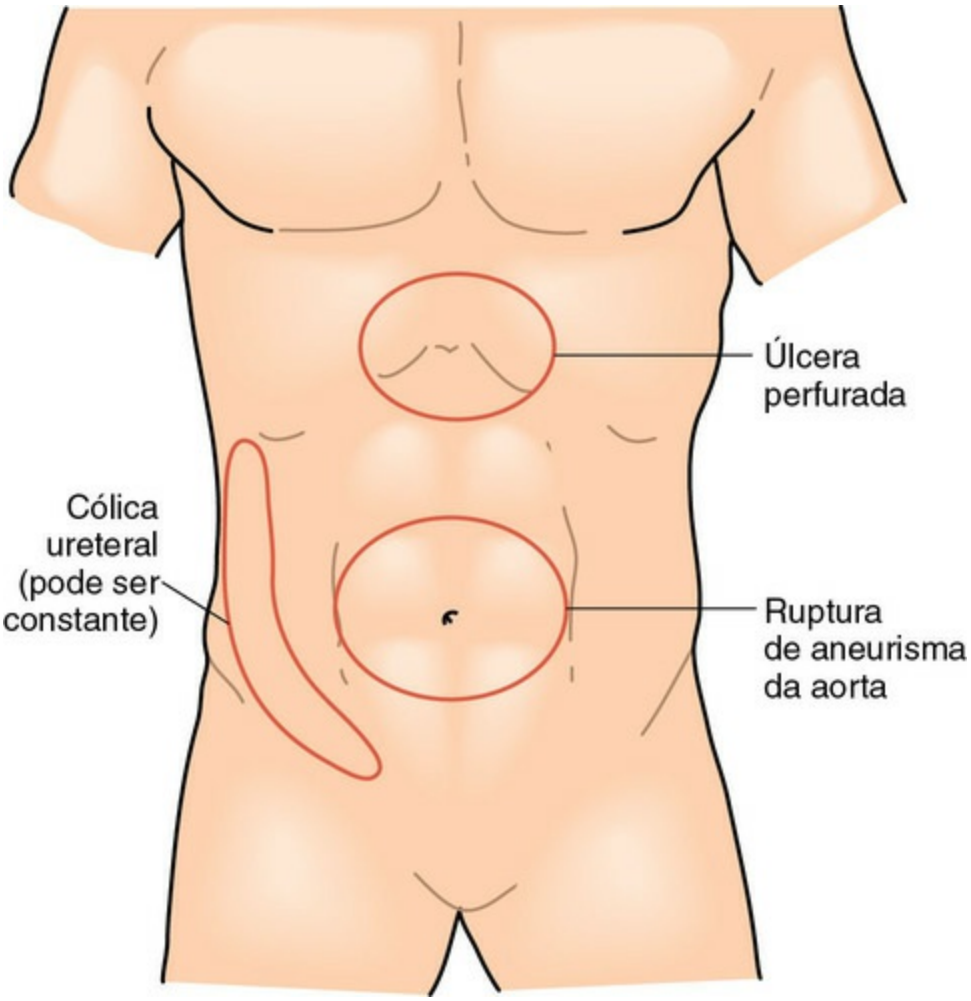


FIGURA 47-4 Caráter da dor – dor súbita grave.

Igualmente importante ao caráter da dor é a sua localização e irradiação. A lesão ou inflamação do tecido pode deflagrar tanto dor somática como visceral. A dor de órgão sólido visceral no abdome é generalizada no quadrante do órgão envolvido, como a dor hepática no quadrante superior direito do abdome. A dor do intestino delgado é referida como dor periumbilical pouco localizada, enquanto a dor do cólon em geral está localizada entre o umbigo e a sínfise pubiana. Conforme a inflamação se expande para envolver a superfície peritoneal, as fibras de nervos parietais provenientes da coluna provocam sensação focal e intensa. Essa combinação de inervação é responsável pela dor periumbilical difusa clássica da apendicite aguda em sua fase inicial, que depois se transforma em dor intensa localizada na porção direita do abdome inferior, no ponto de McBurney. Se o médico se ativer ao tipo da dor atual e não investigar o seu início e evolução, não perceberá esses fortes indícios da história (Figs. 47-5 e 47-6). A dor também pode se irradiar além do local da doença. O fígado partilha parte de sua inervação com o diafragma e pode criar dor referida no ombro direito mediada pelas raízes nervosas de C3-C5. A dor genitourinária comumente tem um padrão de irradiação. Os sintomas são primariamente na região do flanco, originando-se dos nervos esplâncnicos de T11-L1, mas a dor em geral irradia-se para a bolsa escrotal e/ou grandes lábios no sexo feminino via plexo hipogástrico de S2-S4.

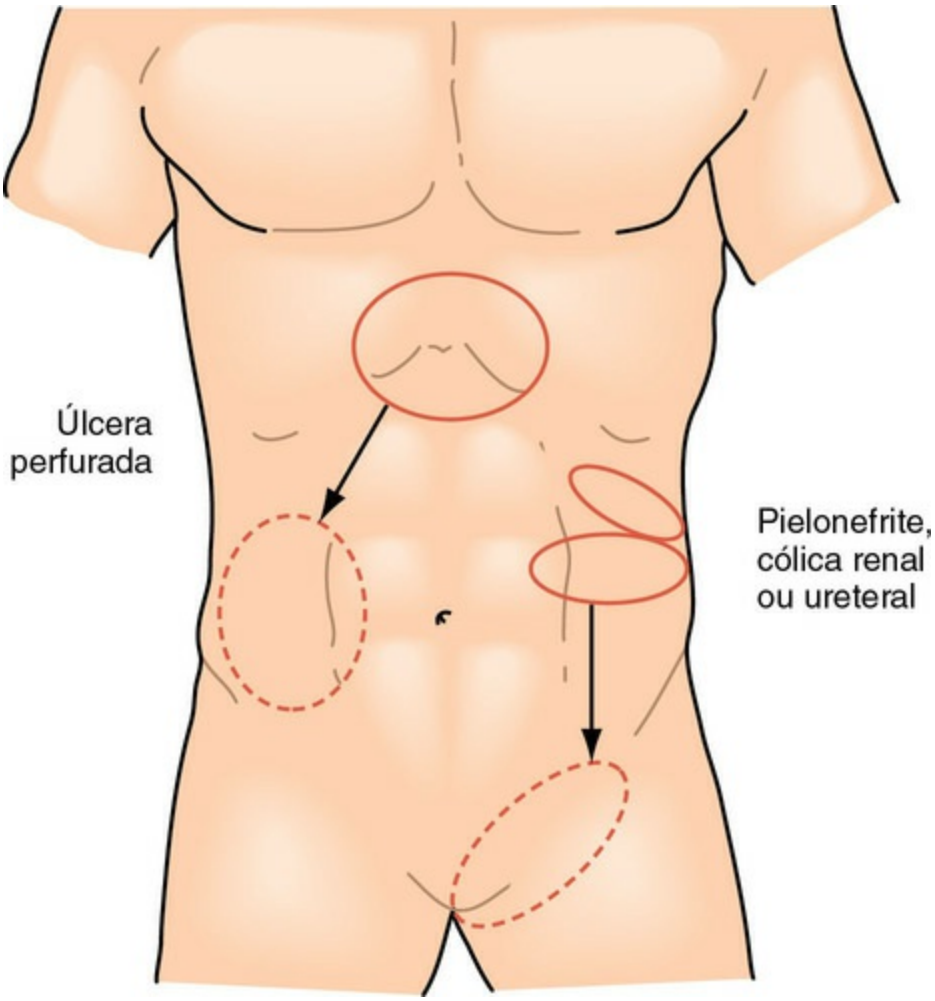


FIGURA 47-5 Dor referida. Os *círculos inteiros* são os locais primários ou de maior intensidade de dor.

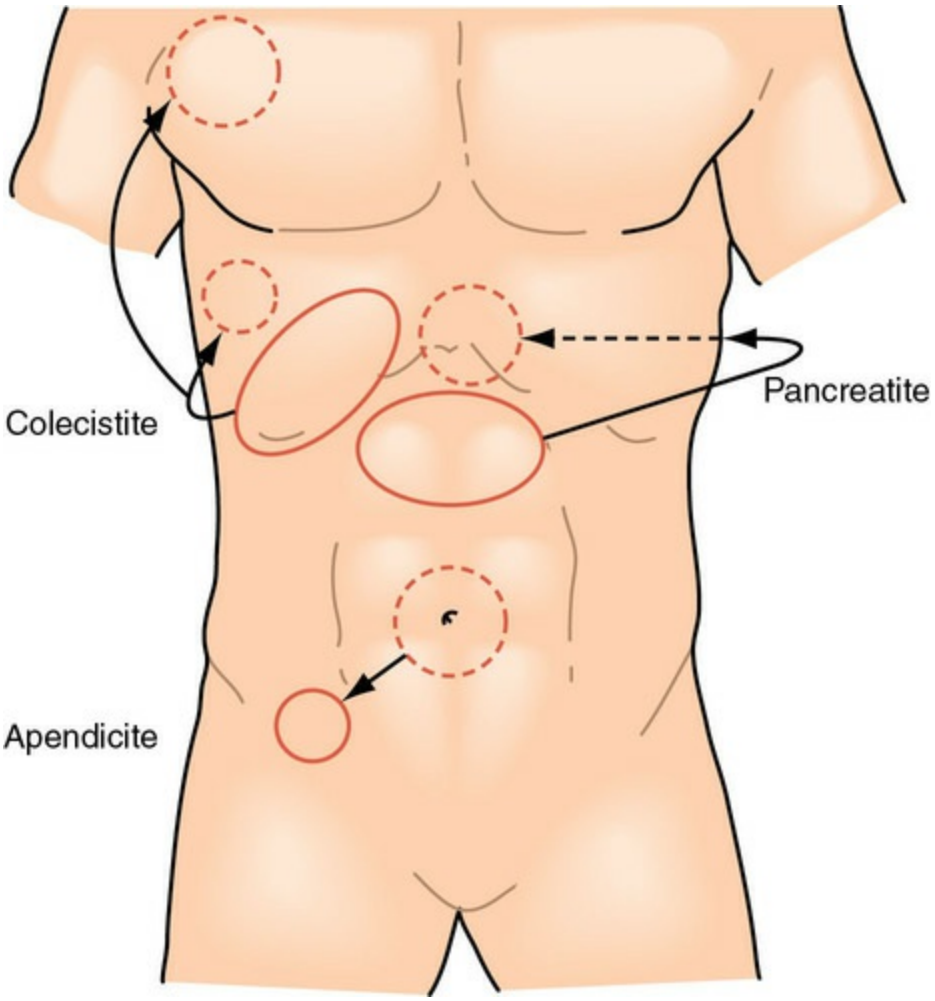


FIGURA 47-6 Dor referida. Os *círculos inteiros* são os locais primários ou de maior intensidade de dor.

As atividades que exacerbam e/ou aliviam a dor também são importantes. A ingesta de alimentos em geral exacerba a dor da obstrução intestinal, da cólica biliar, da pancreatite, da diverticulite ou da perfuração intestinal. O alimento pode aliviar a dor da úlcera péptica não perfurada ou da gastrite. Os médicos muitas vezes reconhecerão que estão avaliando peritonite ao considerar a história. Os pacientes com irritação peritoneal evitam qualquer atividade que mobilize o abdome. Eles descrevem exacerbação da dor com qualquer movimento do corpo e informam que sentem melhora da dor quando flexionam os joelhos. O deslocamento de carro até o hospital pode ser angustiante, com o paciente queixando-se de qualquer solavanco no trajeto.

Sintomas associados podem fornecer informações importantes para o diagnóstico. Náuseas, vômito, constipação, diarreia, prurido, melena, hematoquezia ou hematúria são sintomas úteis se presentes e reconhecidos. Vômitos podem ocorrer na vigência de dor abdominal grave de qualquer causa ou como resultado de obstrução intestinal mecânica ou íleo. É mais provável que o vômito preceda o início da dor abdominal significativa em muitas condições clínicas, enquanto a dor de um abdome agudo cirúrgico manifesta-se primeiro e estimula o vômito pelas fibras medulares eferentes que funcionam como o gatilho de excitação das fibras aferentes da dor visceral. A constipação ou obstipação pode resultar tanto de obstrução mecânica quanto de redução do peristaltismo. Pode representar o problema primário e exigir laxativos e agentes procinéticos, ou simplesmente ser um sintoma de uma condição subjacente. Uma história cuidadosa inclui verificar se o paciente continua a eliminar gases ou fezes pelo reto. A obstrução total tem mais probabilidade de associar-se a isquemia intestinal subsequente ou perfuração, devido a ocorrência de uma distensão volumosa. A diarreia está associada a várias causas clínicas de abdome agudo, inclusive enterite infecciosa, doença intestinal inflamatória e contaminação parasitária. A diarreia com sangue pode ser observada nessas condições, da mesma forma que na isquemia colônica.

A história clínica pregressa pode potencialmente ser mais útil do que qualquer outra avaliação isolada.

Os diagnósticos de doenças preexistentes podem aumentar ou reduzir bastante a probabilidade de determinadas condições que de outro modo não seriam altamente consideradas. Os pacientes podem, por exemplo, relatar que a dor atual é semelhante à de um cálculo renal que vivenciaram anteriormente há uma década. Por sua vez, uma história anterior de apendicectomia, doença inflamatória pélvica ou colecistectomia pode contribuir significativamente para o diagnóstico diferencial. Durante o exame abdominal, todas as cicatrizes no abdome precisam ser consideradas na história clínica obtida.

A utilização prévia de medicamentos e a história ginecológica de pacientes do sexo feminino também são importantes. Os medicamentos podem tanto criar condições abdominais agudas como mascarar seus sintomas. Embora uma discussão ampla do impacto de todos os medicamentos esteja fora do escopo deste capítulo, várias classes de medicamentos comuns merecem menção. O uso de opiáceos em doses pode interferir na atividade intestinal e provocar obstipação e obstrução. Os opiáceos também podem contribuir para espasmo do esfíncter de Oddi e exacerbar a dor biliar ou pancreática. Também podem suprimir a sensação dolorosa e ainda alterar o estado mental do paciente e, consequentemente, prejudicar a capacidade de se fazer um diagnóstico acurado. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) associam-se a maior risco de inflamação do trato gastrointestinal superior, além da possibilidade de provocar perfuração, por outro lado os esteroides podem bloquear a atividade protetora do muco gástrico produzido pelas células principais e, assim, reduzir a reação à infecção inflamatória incluindo a progressão de peritonites. Certos agentes imunossupressores elevam o risco de um paciente adquirir várias doenças bacterianas ou virais além de reduzir também a resposta inflamatória e diminuir a dor que está presente na resposta fisiológica em geral. Os anticoagulantes são mais prevalentes em pacientes emergenciais conforme a população envelhece. Essas substâncias podem ser responsáveis por sangramentos gastrointestinais, hemorragias retroperitoneais ou na mucosa retal. Também pode ser objeto de complicação o preparo pré-operatório do paciente e ainda ser a causa de morbidade substancial se seu uso não for detectado. Por último, as substâncias ocasionais podem ter influência nos pacientes com abdome agudo. O alcoolismo crônico associa-se fortemente à coagulopatia e hipertensão porta proveniente de doença hepática. A cocaína e meta-anfetamina podem provocar uma intensa reação vasoespástica, que tem como consequência uma hipertensão com risco de vida e isquemia cardíaca e intestinal.

A saúde ginecológica, especificamente a história menstrual, é crucial na avaliação da dor abdominal inferior em uma mulher jovem. A probabilidade de gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica, dor entre as menstruações ou endometriose grave pode ser suspeitada pela história ginecológica.

Muito pouco mudou na técnica ou nos objetivos da coleta da história clínica desde que Zachary Cope publicou pela primeira vez seu clássico artigo sobre o diagnóstico da dor abdominal aguda em 1921.[5] Uma exceção é a utilização da informática à denominada arte da coleta da história, que tem sido estudada na Europa.[6-10] Os dados foram coletados por médicos em detalhados formulários padronizados, durante a obtenção da história e do exame físico e registrados em computadores programados com um banco de dados médicos de doenças e seus sinais e sintomas associados. O diagnóstico assinalado pelo computador, com base em probabilidades matemáticas, foi até 20% mais acurado do que pelos médicos que não utilizaram computadores para auxiliar a se chegar ao diagnóstico. Estatisticamente significativa foi a melhora na identificação e a oportunidade de se realizar uma laparotomia oportuna, e a diminuição da internação hospitalar e a redução de procedimento cirúrgicos e o tempo de hospitalização. Entretanto, deve-se ter em mente que uma melhora estatisticamente significativa na precisão e eficiência pode ser alcançada sem a ajuda do computador se formulários padronizados semelhantes forem usados para a coleta de dados. Isso também foi observado nas situações de trauma e terapia intensiva.

Exame físico

Um exame físico bem-conduzido é fundamental para o desenvolvimento de um diagnóstico diferencial acurado e do subsequente algoritmo de tratamento. Apesar das novas tecnologias, incluindo tomografia computadorizada de alta resolução (TC), ultrassonografia e ressonância magnética (RM), o exame físico ainda é a parte-chave da avaliação do paciente e sua importância não deve ser minimizada. Médicos experientes são capazes de realizar um diagnóstico diferencial preciso na maioria de seus pacientes após a coleta da história e do exame físico. Os estudos por imagem e laboratoriais podem então ser utilizados para a confirmação adicional das hipóteses suspeitas, reordenamento dos diagnósticos diferenciais propostos ou, menos comumente, para sugerir possibilidades incomuns ainda não consideradas.

O exame físico deve sempre começar com a inspeção geral do paciente, seguida pela inspeção do próprio abdome. Os pacientes com irritação peritoneal apresentam agravamento da dor com qualquer atividade que movimente ou distenda o peritônio. Tipicamente, esses pacientes ficam imóveis no leito

durante a avaliação e, em geral, mantêm os joelhos e os quadris flexionados para reduzir a tensão na parede anterior do abdome. Doenças que provocam a dor sem irritação peritoneal, como intestino isquêmico e cólica biliar e ureteral, fazem com que os pacientes mudem continuamente de posição no leito enquanto tentam achar uma posição que reduza seu desconforto (Fig. 47-7). Outros indícios importantes, tais como palidez, cianose e sudorese também podem ser observados durante a inspeção geral.

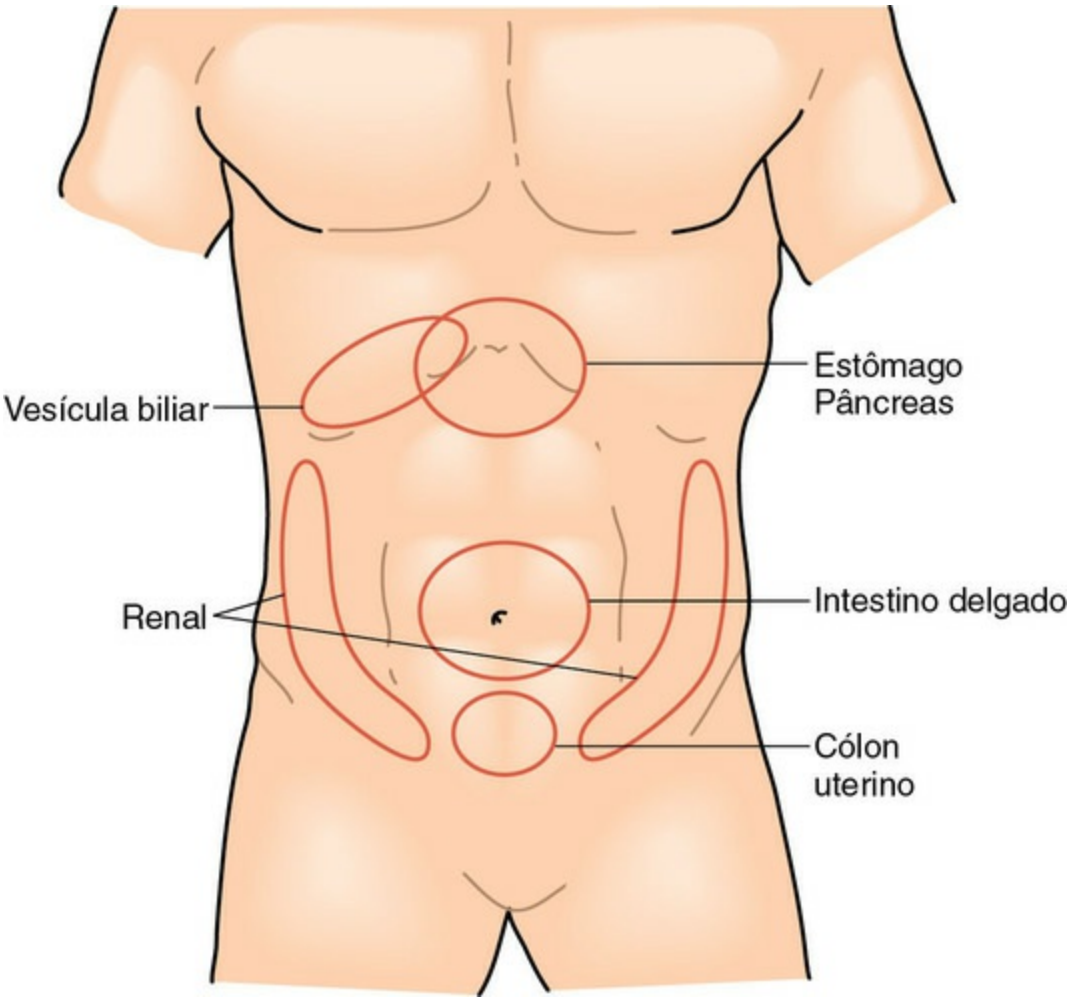


FIGURA 47-7 Locais comuns de dor visceral.

A inspeção abdominal direciona-se ao aspecto do abdome, inclusive se ele parece distendido ou escafoide ou se um abaulamento localizado é observado. Atenção especial deve ser dada a todas as cicatrizes presentes e, se de natureza cirúrgica, devem ser correlacionadas com a história cirúrgica obtida. Hérnias fasciais podem ser suspeitadas e confirmadas durante a palpação da parede abdominal. Evidências de eritema ou edema da pele podem sugerir celulite da parede abdominal, enquanto equimoses são algumas vezes observadas com infecções necrosantes mais profundas da fáscia ou de estruturas abdominais como o pâncreas.

A ausculta abdominal pode dar informações úteis sobre o trato gastrointestinal e o sistema vascular. Ruídos intestinais devem ser avaliados quanto à sua quantidade e qualidade. O silêncio abdominal sugere íleo, enquanto ruídos intestinais hiperativos podem ser encontrados nas enterites e na fase precoce da isquemia intestinal. A intensidade e a qualidade dos sons, bem como o padrão dos ruídos peristálticos, devem ser consideradas. A obstrução mecânica do intestino caracteriza-se por ruídos “metálicos” em tom alto, que tendem a ocorrer em salvas e estão associados a dor. Os sons intermitentes e tipo “eco” em geral estão presentes quando existe distensão luminar significativa. Os sopros captados no abdome refletem fluxo sanguíneo turbulento no sistema vascular. São encontrados com maior frequência nos quadros compatíveis com estenose arterial de alto grau, de 70% a 95%, mas podem também ser na vigência de uma fístula arteriovenosa. O médico também pode delicadamente testar a localização e a intensidade da

dor durante a ausculta variando a posição e a força da pressão aplicada com o estetoscópio. Esses dados podem então ser comparados com os achados durante a palpação e avaliados quanto à consistência. Ainda que muitos pacientes tentem intencionalmente iludir seu médico, alguns podem exagerar suas queixas de dor para que não sejam desconsideradas ou suavizadas.

A percussão é utilizada para avaliar distensão gasosa do intestino, ar livre intra-abdominal, grau de ascite ou a presença de irritação peritoneal. O timpanismo comumente denominado *timpanismo à percussão*, é característico de alças do intestino subjacentes repletas de gás. No quadro da obstrução intestinal ou íleo, esse timpanismo é ouvido em todos os quadrantes, exceto no superior direito, onde o fígado se localiza sob a parede abdominal. Se for identificada macicez localizada à percussão em qualquer área que não o quadrante superior direito, considera-se que possa haver uma massa abdominal deslocando o intestino. Quando a macicez do fígado não é detectada e a ressonância é uniforme, sugere a presença de ar livre na cavidade intra-abdominal. Esse ar surge e coleta-se sob a parede abdominal anterior quando o paciente está na posição supina. Detecta-se ascite procurando a sensação de flutuação na cavidade abdominal. Uma onda líquida ou ondulação pode ser gerada por uma compressão firme e rápida na porção lateral do abdome. A onda resultante deve, então, se deslocar através da cavidade abdominal. O movimento do tecido adiposo no abdome do obeso pode ser confundido com uma onda de líquido. Exames falso-positivos podem ser evitados pressionando-se a superfície ulnar da palma da mão no tecido frouxo da linha média da parede abdominal para minimizar qualquer movimento do tecido gorduroso enquanto se produz a onda com a mão oposta.

A peritonite também pode ser avaliada por percussão. Os escritos antigos tradicionais ensinam uma técnica de compressão profunda da parede abdominal seguida por descompressão abrupta. Essa prática é supliciante no quadro de irritação peritoneal e pode produzir desconforto significativo mesmo que não exista inflamação. Os métodos mais sensíveis e seguros podem e deveriam ser utilizados. A tapotagem firme da crista ilíaca, do flanco ou do calcanhar com uma perna estendida mobilizará a víscera abdominal e produzirá dor característica quando existe peritonite.

A principal etapa final do exame do abdome é a palpação. A palpação produz mais informação do que qualquer outro exame abdominal. Além de revelar a gravidade e a localização exata da dor abdominal, a palpação pode confirmar, adicionalmente, a presença de peritonite, bem como identificar organomegalia ou qualquer massa intra-abdominal anormal. A palpação deve ter início com manobras delicadas e distantes da área de dor relatada. Caso seja induzida dor considerável no início da palpação, o paciente provavelmente contrairá voluntariamente o abdome, limitando a informação obtida. A contração involuntária, ou espasmo muscular da parede abdominal, é sinal de irritação peritoneal e precisa ser diferenciada da contração voluntária. Para alcançar esse objetivo, o examinador faz pressão consistente na parede abdominal afastado do ponto de dor máxima, enquanto pede ao paciente que inspire lenta e profundamente. No quadro de contração voluntária, os músculos abdominais se relaxarão durante a inspiração, enquanto no involuntário os músculos permanecerão espásticos e tensos.

A dor, quando focal, sugere processo de doença inicial ou bem-localizado, enquanto a dor difusa sob palpação sugere em inflamação generalizada ou de apresentação tardia. Se a dor for difusa, faz-se uma investigação cuidadosa para determinar onde a dor é mais intensa. Mesmo diante de um quadro de contaminação intensa por perfuração de úlceras pépticas ou de divertículos colônicos, o local de sensibilidade máxima frequentemente aponta a fonte subjacente.

Alguns achados físicos isolados têm estado associados a condições específicas e são descritos como sinais de exame (Tabela 47-1). O sinal de Murphy da colecistite aguda ocorre quando a inspiração durante a palpação do quadrante superior direito resulta em exacerbação súbita da dor consequente ao rebaixamento do fígado e da vesícula em direção à mão do examinador. Vários sinais ajudam a identificar o local da peritonite subjacente, incluindo sinais de Rovsing, psoas e obturador. Outros, como os sinais de Fothergill e Carnett, ajudam a diferenciar doença intra-abdominal da parede abdominal.

Tabela 47-1

Sinais de Exame Abdominal

SINAL	DESCRIÇÃO	DIAGNÓSTICO OU CONDIÇÃO
Aaron	Dor ou pressão no epigástrio ou no tórax anterior com persistente pressão firme aplicada ao ponto de McBurney	Apendicite aguda
Bassler	Dor aguda criada comprimindo o apêndice entre a parede abdominal e ilíaco	Apendicite crônica
Blumberg	Sensibilidade da parede abdominal de rebote transitório	Inflamação peritoneal
Carnett	Perda de sensibilidade abdominal quando os músculos da parede abdominal são contraídos	Fonte intra-abdominal de dor abdominal
Candelabro	Dor extrema abdominal e pélvica inferiores com movimento do colo do útero	Doença inflamatória pélvica
Doença de Charcot	Febre, icterícia e dor abdominal intermitente superior direita	Coledocolitíase
Claybrook	Acentuação dos sons respiratórios e cardíacos através da parede abdominal	Ruptura de víscera abdominal
Courvoisier	Vesícula biliar palpável na presença de icterícia	Tumor periampular
Cruveihier	Varizes na altura do umbigo (cabeça de medusa)	Hipertensão portal
Cullen	Hematoma periumbilical	Hemoperitônio
Danforth	Dor no ombro na inspiração	Hemoperitônio
Fothergill	Massa da parede abdominal que não cruza na linha média e permanece palpável quando contraído o reto	Hematomas musculares do reto
Grey Turner	Áreas locais de descoloração ao redor do umbigo e flancos	Pancreatite hemorrágica aguda
Iliopsoas	Elevação e extensão da perna contra resistência cria dor	Apendicite com abscesso retrocecal
Kehr	Pressão colocada no abdome superior esquerdo e dor no ombro esquerdo quando em decúbito dorsal	Hemoperitônio (especialmente de origem esplênica)
Mannkopf	Pulso aumentado quando o abdome dolorido é palpado	Ausente se houver simulação
Murphy	Dor causada pela inspiração e aplicando pressão ao abdome superior direito	Colecistite aguda
Obturador	Flexão e rotação externa da coxa direita, enquanto em decúbito dorsal cria dor hipogástrica	Abscesso pélvico ou massa inflamatória na pelve
Ransohoff	Coloração amarelada da região umbilical	Ruptura do ducto biliar comum
Rovsing	Dor no ponto de McBurney quando comprimindo o abdome inferior esquerdo	Apendicite aguda
Ten Horn	Dor causada pela tração delicada do testículo direito	Apendicite aguda

O toque retal precisa ser realizado em todos os pacientes com dor abdominal aguda, objetivando identificar a presença de massa, dor pélvica ou sangue intraluminal. Um exame ginecológico deve ser incluído em todas as mulheres, quando da avaliação da dor localizada abaixo do umbigo. Processos ginecológicos e anexiais são mais bem-caracterizados por meio de uma avaliação completa com espéculo e bimanual.

Avaliação e diagnóstico

Exames Laboratoriais

Vários exames laboratoriais são considerados de rotina na avaliação do paciente com abdome agudo (Quadro 47-4). Eles ajudam a confirmar se uma inflamação, ou infecção, está presente, e também a eliminar algumas das condições não cirúrgicas mais comuns. Um hemograma completo com contagem diferencial é valioso porque a maioria dos pacientes com abdome agudo apresenta leucocitose. Dosagem de eletrólitos séricos, ureia no sangue e nível de creatinina ajudarão na avaliação do efeito de fatores tais como vômitos ou acúmulo de líquido no terceiro espaço. Além disso, pode sugerir um diagnóstico endócrino ou metabólico como causa do problema do paciente. As determinações da amilase e da lipase séricas podem sugerir pancreatite como causa da dor abdominal, mas podem também estar elevadas em outros distúrbios como infarto do intestino delgado ou perfuração de úlcera duodenal. Os níveis normais da amilase e lipase séricas não excluem a pancreatite como um possível diagnóstico, por causa dos efeitos da inflamação crônica sobre a produção de enzimas e fatores de regulação. Os exames da função hepática, inclusive bilirrubina total e direta, aminotransferase sérica e fosfatase alcalina, são úteis na avaliação de potenciais causas de dor abdominal aguda oriundas do trato biliar. Os níveis de lactato e as determinações da gasometria arterial podem ser úteis no diagnóstico da isquemia ou infarto intestinal. A análise de urina é útil no diagnóstico de cistite bacteriana, pielonefrite e determinadas anormalidade endócrinas, como

diabetes ou doença parenquimatosa renal. A cultura de urina pode confirmar uma suspeita de infecção do trato urinário e orientar a antibioticoterapia, mas não pode ser feita em tempo útil na avaliação do abdome agudo. As dosagens urinárias dos níveis da gonadotrofina coriônica humana tanto podem sugerir gravidez como um fator de confusão na apresentação do paciente, ou ajudar no emprego da terapia. O feto de uma paciente grávida com abdome agudo estará mais protegido ao se propiciar a melhor assistência à mãe, inclusive uma operação, se indicada.[11] O exame de fezes para sangue oculto pode ser útil na avaliação desses pacientes, mas é inespecífico. Fezes para avaliação de ovos e parasitas, bem como cultura e ensaio para toxina de *Clostridium difficile*, podem ser úteis caso a diarreia seja um componente do quadro do paciente.

Quadro 47-4 Estudos Laboratoriais para Abdome Agudo

Nível de hemoglobina
Leucograma com diferencial
Eletrólitos, ureia, níveis de creatinina
Exame de urina
Nível de gonadotrofina coriônica humana na urina
Amilase, níveis de lipase
Níveis de bilirrubina total e direta
Nível de fosfatase alcalina
Aminotransferase sérica
Níveis séricos de lactato
Fezes para ovos e parasitas
Cultura de *C. difficile* e ensaio de toxina

Estudos por Imagem

O aprimoramento das técnicas de imagem, em especial a TC com multidetectores, revolucionou o diagnóstico do abdome agudo. Dilemas diagnósticos problemáticos do passado — como apendicite em mulheres jovens e isquemia intestinal em idosos — agora podem ser diagnosticados com maior certeza e rapidez (Figs. 47-8 e 47-9).[12-14] Isso resultou em intervenções cirúrgicas mais rápidas dos problemas, com menores taxas de morbidade e mortalidade. A despeito de sua utilidade, a TC não é a única técnica de imagem disponível como também não é a primeira opção de obtenção de imagem para a maioria dos pacientes. Além disso, nenhuma técnica de imageamento pode substituir um história cuidadosa e exame físico minucioso.

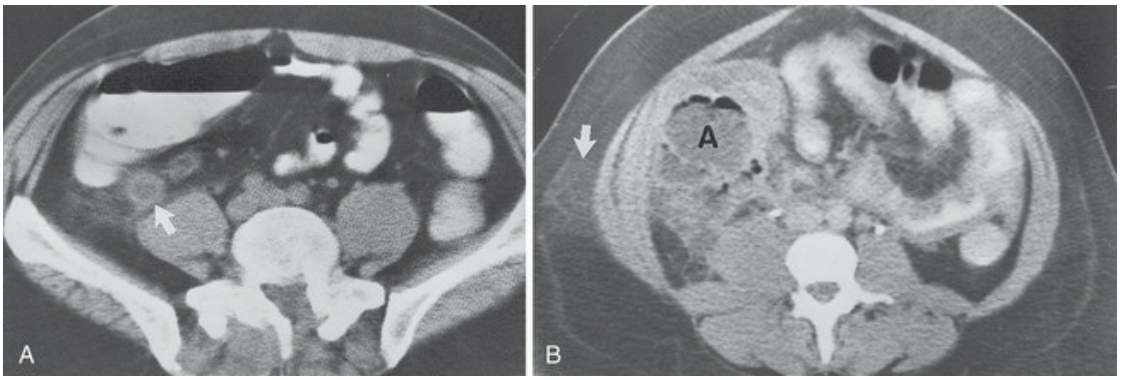


FIGURA 47-8 Apendicite. **A,** Imagem de TC de apendicite não complicada. Um apêndice retrocecal distendido de parede espessa (*seta*) é observado com alteração inflamatória na gordura circundante. **B**, Imagem de TC de apendicite complicada. Um abscesso apendicular retrocecal (A) com um fleimão associado encontrado posteriormente em mulher obesa com 3 semanas de pós-parto. A alteração inflamatória estende-se pela musculatura do flanco na gordura subcutânea (*seta*).

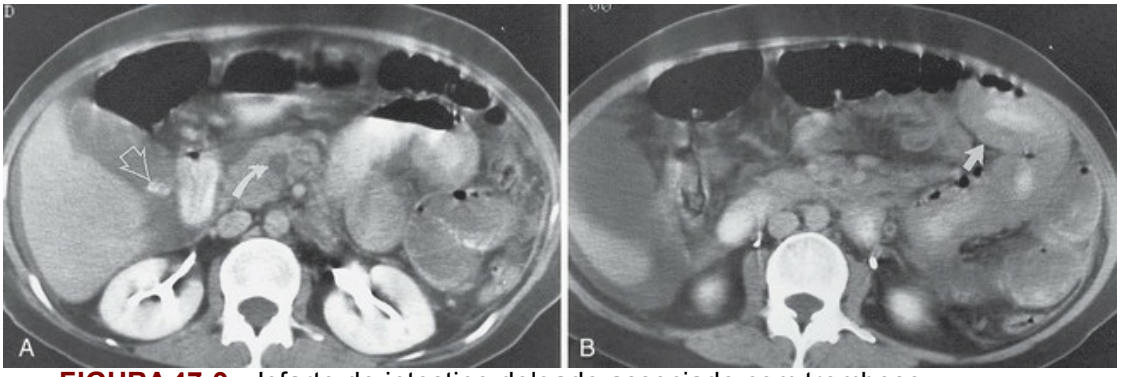


FIGURA 47-9 Infarto do intestino delgado associado com trombose venosa mesentérica. **A,** Observe a veia mesentérica superior trombosada de densidade baixa (*seta sólida*) e cálculos biliares incidentais (*seta aberta*). **B,** Espessamento da parede do intestino delgado proximal (*seta*) coincidente com vários polegadas de infarto do intestino delgado no momento da operação.

As radiografias simples continuam desempenhando um importante papel na obtenção de imagem de pacientes com dor abdominal aguda. As radiografias do tórax com o paciente em ortostática podem detectar quantidades mínimas quanto 1 mL de ar livre na cavidade peritoneal. As radiografias abdominais em decúbito lateral com raios horizontais também podem detectar pneumoperitônio em pacientes que não podem ficar de pé. Quantidades mínimas equivalentes a 5 a 10 mL de gás podem ser detectadas com essa técnica.[15] Esses estudos são particularmente úteis em pacientes com suspeita de úlcera duodenal perfurada porque cerca de 75% desses pacientes têm um pneumoperitônio suficientemente grande para ser visível (Fig. 47-10).[16] Isso torna clara a necessidade de avaliação adicional na maioria dos pacientes, permitindo uma laparotomia precoce.

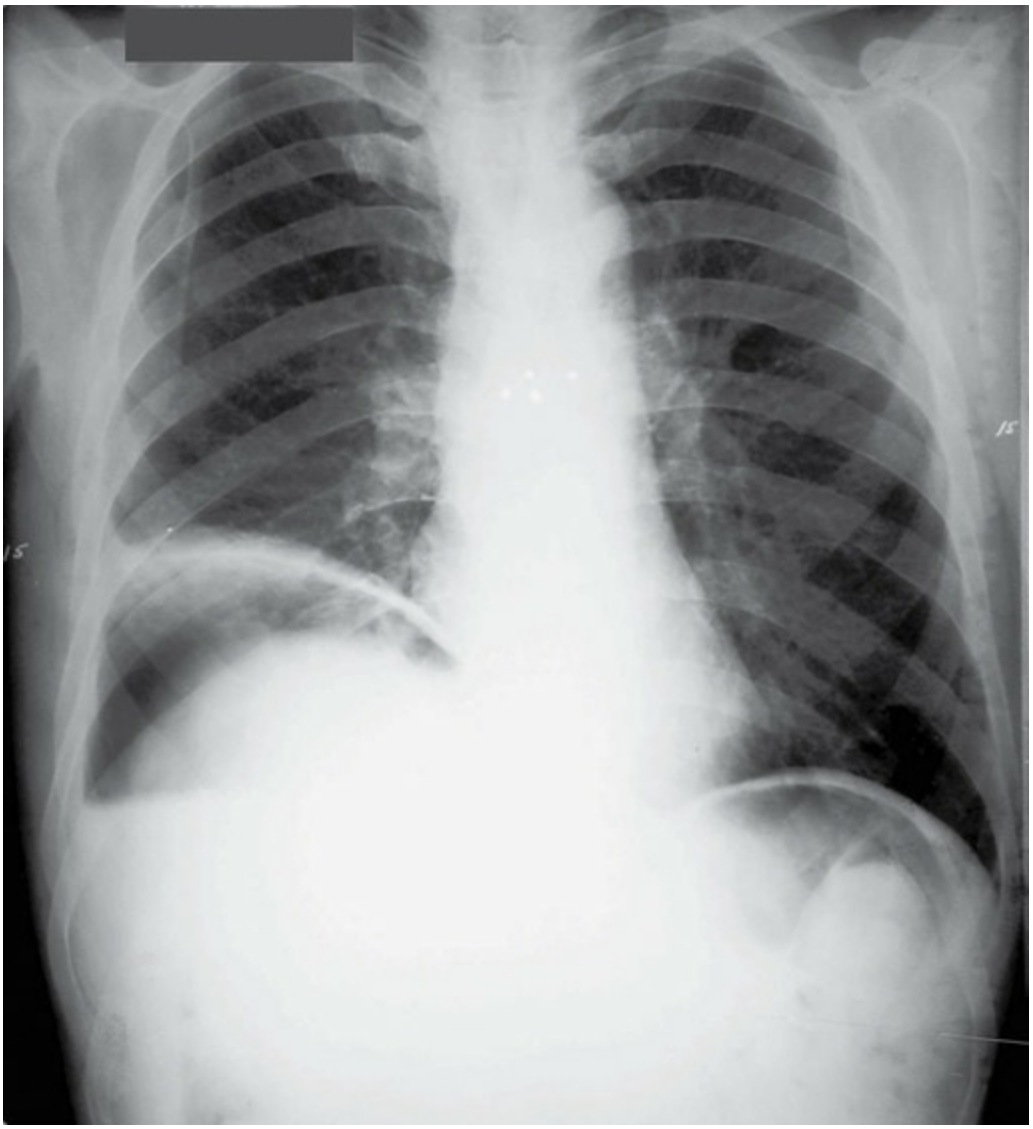


FIGURA 47-10 Radiografia de tórax em pé revelando pneumoperitônio de tamanho moderado, compatível com perfuração da víscera abdominal.

As radiografias também mostrar calcificações anormais. Cerca de 5% dos coprólitos apendiculares, 10% dos cálculos biliares e 90% dos cálculos renais contêm quantidades suficientes de cálcio para serem radiopacos. As calcificações pancreáticas observadas em muitos pacientes com pancreatite crônica são perfeitamente visíveis nas radiografias simples, da mesma forma que as calcificações nos aneurismas da aorta abdominal, aneurismas de artéria visceral e aterosclerose nos vasos viscerais.

As radiografias simples abdominais nas posições ortostática e supina são bastante úteis para identificação de obstrução gástrica distal e obstrução do intestino delgado proximal, médio e/ou distal e podem também ajudar a determinar se uma obstrução do intestino delgado é completa ou parcial, pela presença ou ausência de gás no cólon. Gás do cólon pode ser diferenciado do gás do delgado pela presença de haustrações causadas por *taenia coli* presentes na parede colônica. Um cólon obstruído aparece como intestino distendido com presença de haustras (Fig. 47-11). Distensão associada do intestino delgado também pode estar presente, em especial se a válvula ileocecal for incompetente. As radiografias também podem sugerir volvo tanto do ceco quanto do cólon sigmoide. O volvo cecal é identificado por uma alça distendida do cólon em formato de vírgula, com a concavidade voltada inferiormente e para a direita. O volvo do sigmoide tem como característica a aparência de um tubo interno recurvado, com seu ápice no quadrante superior direito (Fig. 47-12).

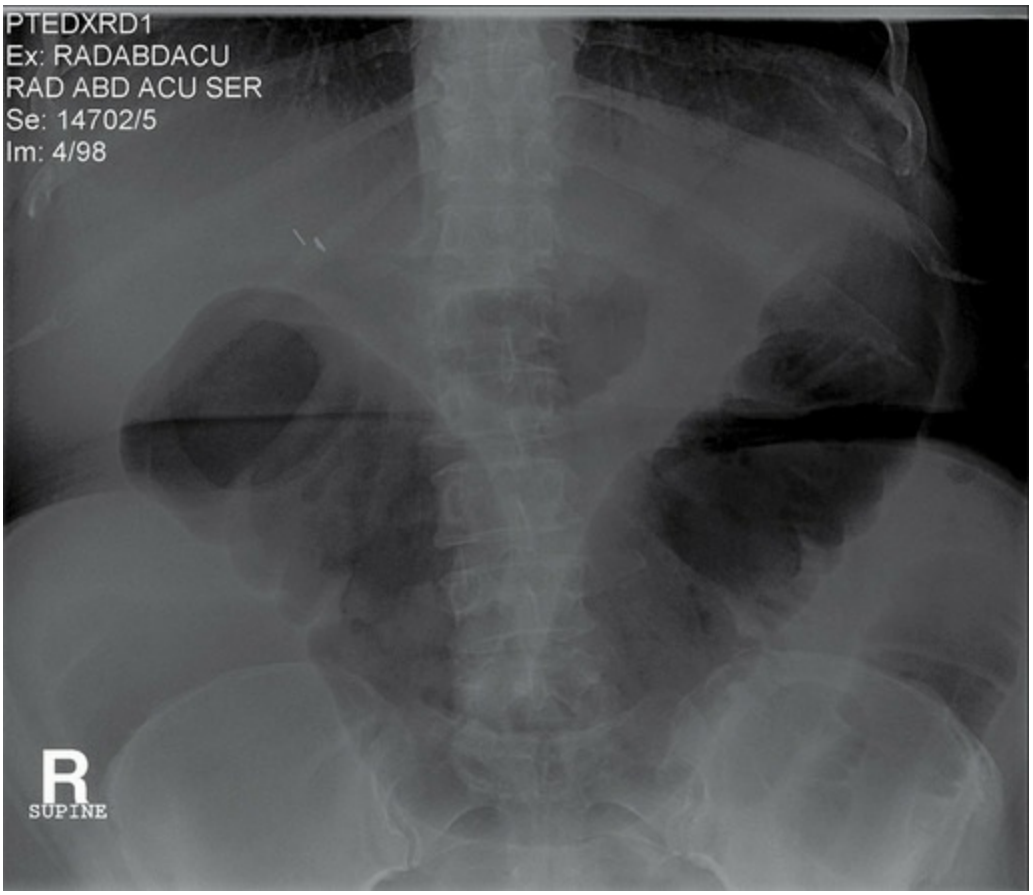


FIGURA 47-11 Radiografia abdominal em pé em paciente com um adenocarcinoma sigmoide. Observe as marcas das haustrações no cólon transverso dilatado que distinguem este do intestino delgado.

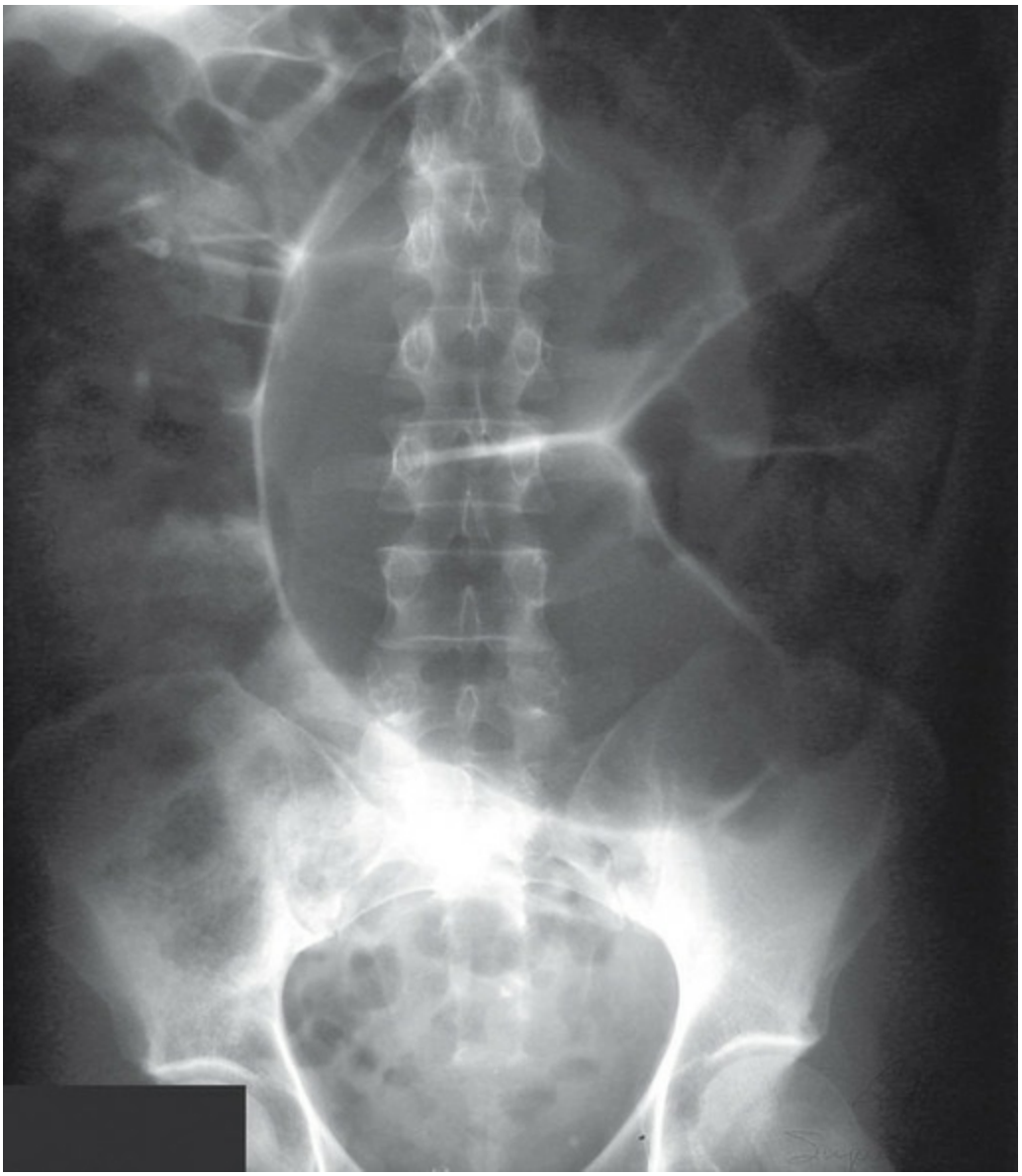


FIGURA 47-12 Radiografia abdominal em pé em paciente com volvo do cólon sigmoide. Observe a aparência característica de "um tubo interno encurvado" com o ápice no quadrante superior direito.

A ultrassonografia abdominal é bastante precisa para a detecção de cálculos biliares e para avaliar a espessura da parede da vesícula biliar e a presença de líquido em sua cercania.[17] Também é útil para determinar o calibre dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. É de pouca utilidade na detecção de cálculos do ducto biliar comum. A ultrassonografia abdominal e transvaginal pode ajudar na detecção de anormalidades dos ovários, anexos e útero. A ultrassonografia pode também detectar líquido intraperitoneal. A presença de quantidades anormais de gás intestinal na maioria dos pacientes com abdome agudo limita a capacidade da ultrassonografia de avaliar o pâncreas ou outros órgãos abdominais. Existem limites importantes para o valor da ultrassonografia no diagnóstico de doenças que se manifestam como abdome agudo. As imagens da ultrassonografia são mais difíceis de interpretar, para a maioria dos cirurgiões, do que as radiografias simples e TCs. Muitos hospitais possuem técnicos em radiologia disponíveis para realizar a TC a qualquer hora, mas esse frequentemente não é o caso com a ultrassonografia. Como a TC tornou-se mais amplamente disponível e com menos probabilidade de ser prejudicada pelo ar abdominal, ela está se tornando a segunda modalidade de escolha para obtenção de imagem no paciente com abdome agudo, depois da radiografia simples do abdome.

Vários estudos têm demonstrado a exatidão e a utilidade da TC do abdome e da pelve na avaliação da dor abdominal aguda.[12-14] Muitas das causas habituais de abdome agudo são prontamente identificadas

pela TC, bem como são suas complicações. Um exemplo importante é a apendicite. As radiografias simples e mesmo os enemas baritados acrescentam pouco ao diagnóstico de apendicite; entretanto, uma TC bem-executada usando contraste oral, retal e IV é bastante precisa para avaliação dessa doença. É igualmente importante que um radiologista experiente, habituado à leitura de TC abdominal, interprete o estudo para maximizar a sensibilidade e especificidade do exame. Um estudo prospectivo holandês[15] ilustra a variabilidade de interpretação da TC no diagnóstico de apendicite. Três estudos de grupo cegos foram feitos por radiologistas com tomografias computadorizadas de pacientes com suspeitas de apendicite. Todos os pacientes tinham sido submetidos à laparoscopia exploratória e descobriu-se que 83% dos pacientes tinham apendicite quando da cirurgia. O grupo A era composto de residentes de radiologia no plantão e treinados na interpretação de TC. O grupo B era composto por uma equipe de radiologistas do *staff*; o grupo C era composto por especialistas em radiologia abdominal. Para os grupos de radiologistas A, B e C, a sensibilidade da TC para o diagnóstico de apendicite aguda foi 81%, 88% e 95%, as especificidades foram 94%, 94% e 100%, e os valores preditivos negativos eram de 50%, 68% e 81%, respectivamente. Diferenças entre os grupos A e C foram estatisticamente significativas. A TC é também excelente para diferenciar obstrução mecânica do intestino delgado de íleo paralítico e pode em geral identificar o ponto de transição na obstrução mecânica (Fig. 47-13). Algumas das dificuldades para o diagnóstico, incluindo a isquemia intestinal aguda e a lesão intestinal após trauma abdominal fechado, muitas vezes podem ser perfeitamente identificadas por esse método.

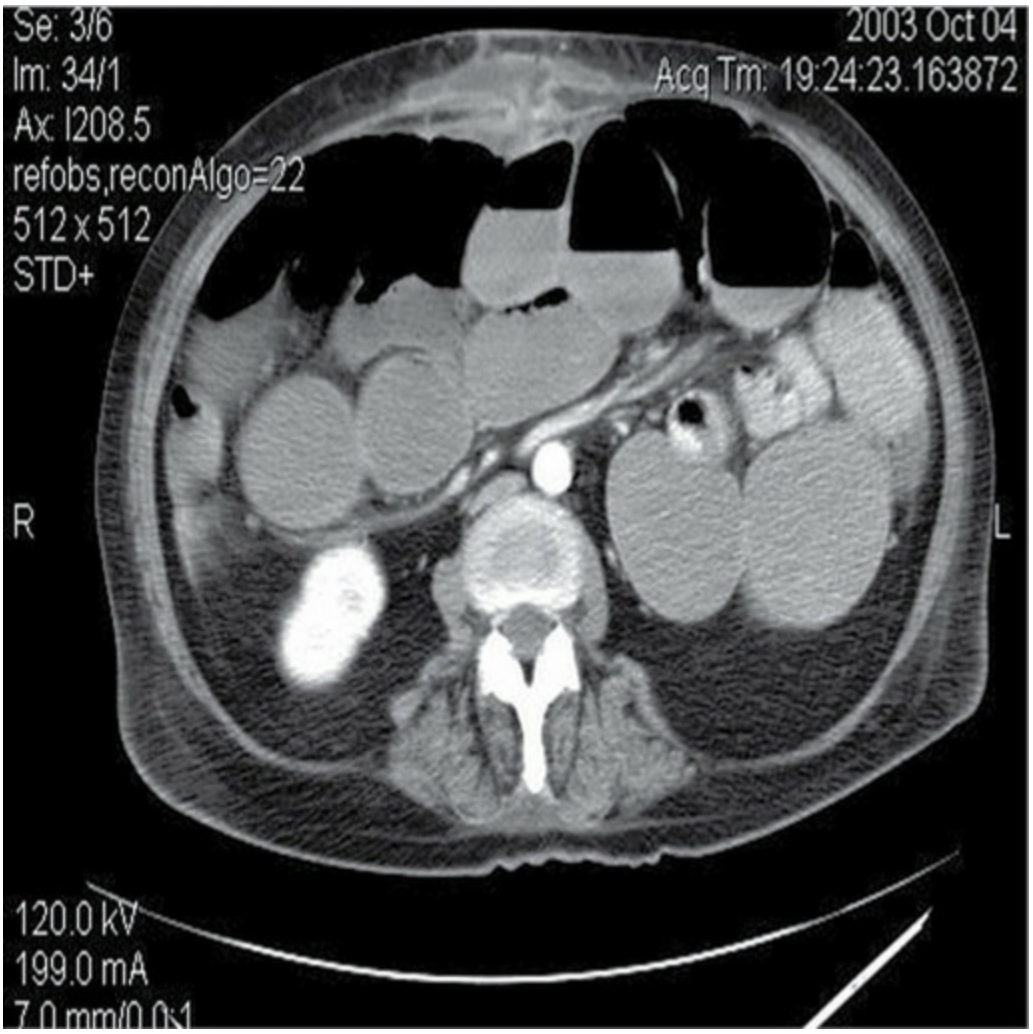


FIGURA 47-13 TC de paciente com obstrução parcial do intestino delgado. Observe a presença de intestino delgado dilatado e intestino delgado descomprimido. O intestino descomprimido contém ar, indicando obstrução parcial.

As lesões traumáticas do intestino delgado podem ser um desafio para o diagnóstico clínico. As lesões associadas da parede abdominal, da região pélvica, ou lesões na coluna vertebral podem mascarar a identificação das lesões subjacentes e consequentemente comprometer o diagnóstico clínico. Além disso, muitos pacientes que sofrem um trauma abdominal fechado têm comprometimento de sua consciência, o que dificulta a identificação de lesões. Quando há suspeita de lesão intestinal, a utilização de uma TC com contraste oral associada ao contraste IV está indicada. Zissin *et al.* [17] assinalaram uma sensibilidade global de 64%, uma especificidade de 97% e uma precisão de 82% quando do diagnóstico de lesão do intestino delgado seguido de trauma contuso usando TC com duplo contraste. Os indícios incluem reconhecimento de espessamento, a identificação de qualquer gás extraluminal do intestino e a presença de moderada a grande quantidade de líquido intraperitoneal sem lesão de órgãos abdominais sólidos visíveis.

Monitoração da pressão intra-abdominal

Uma pressão intra-abdominal elevada pode ser sintoma de um processo abdominal agudo e/ou pode ser a causa do processo. A pressão intra-abdominal anormalmente elevada reduz o fluxo sanguíneo para os órgãos abdominais e diminui o retorno venoso ao coração, aumentando a estase venosa. O aumento da pressão no abdome também pode elevar o diafragma, aumentando o pico da pressão inspiratória e diminuindo a capacidade ventilatória. O risco de refluxo esofágico e consequente aspiração pulmonar também tem estado associado à hipertensão abdominal. É importante considerar a possibilidade de hipertensão abdominal em qualquer paciente que apresente rigidez e/ou significativa distensão abdominal.

A pressão intra-abdominal normal está situada entre 5 a 7 mm Hg para um indivíduo, em estado de relaxamento, que tenha um corpo mediano e esteja deitado na posição supina. Na obesidade a elevação da cabeceira da cama pode aumentar a pressão abdominal normal e em repouso. A obesidade mórbida tem mostrado que há aumento dos níveis normais de pressões de 4 a 8 mm Hg, enquanto a elevação da cabeceira da cama em 30 graus aumenta a pressão em 5 mm Hg (média).[18] Pressões são mais comumente medidas através da bexiga por um transdutor de pressão conectado a um cateter de Foley. Leituras de pressão são obtidas no final da expiração após a instilação de 50 mL de solução salina em uma bexiga previamente vazia. Pressões anormalmente elevadas são superiores a 11 mm Hg e são graduadas por gravidade de acordo com a severidade de 1 a 4 (Tabela 47-2). A hipertensão abdominal de graus 1 e 2 geralmente podem ser tratadas adequadamente com intervenções médicas focando manter a euvolemia, descompressão intestinal através da sonda nasogástrica e/ou laxantes e enemas, suspensão da alimentação enteral, aspiração por punção de líquido ascítico, relaxamento da parede abdominal e o uso criterioso de líquidos hipotônicos intravenosos. Os graus 3 e 4 frequentemente necessitam de descompressão cirúrgica via laparotomia com curativo aberto do abdome, isso se a hipertensão grave e a disfunção orgânica não responderem prontamente ao tratamento médico agressivo.

Tabela 47-2

Hipertensão Abdominal

GRAU DE HIPERTENSÃO	PRESSÃO MESENTÉRICA	CO	PVC	PIP	TFG	PERFUSÃO	TRATAMENTO
Pressão normal	5-7 mm Hg	↔	↔	↔	↔	↔	Nenhum
Hipertensão grau 1	12-15 mm Hg	↔	↔, ↑	↔, ↑	↓	↓	Manter euvolemia
Hipertensão grau 2	16-20 mm Hg	↓	↑*	↑	↓	↓	Descompressão não cirúrgica
Hipertensão grau 3	21-25 mm Hg	↓↓	↑↑*	↑↑	↓↓	↓↓	Descompressão cirúrgica
Hipertensão grau 4	>25 mm Hg	↓↓↓	↑↑*	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Descompressão cirúrgica; reexplore

CO, Débito cardíaco; PVC, pressão venosa central; TFG, taxa de filtração glomerular; PIP, pressão inspiratória de pico.

*Enganosamente elevado e não reflete o volume intravascular.

Laparoscopia Diagnóstica

Vários estudos confirmaram a utilidade da laparoscopia diagnóstica em pacientes com dor abdominal

aguda.[19-21] As vantagens incluem alta sensibilidade e a especificidade, a capacidade de tratar laparoscopicamente várias condições que causam um abdome agudo, e ter menor morbimortalidade, menor tempo de permanência hospitalar e menores custos hospitalares. Pode ser particularmente útil nos paciente criticamente doentes que necessitam de cuidados intensivos, especialmente se a laparotomia pode ser evitada.[22] Acurácia diagnóstica é elevada; variando de 90% a 100%, reconhecendo no entanto que há limitações para a identificação dos processos retroperitoneais. Essa comparação favorável se faz em relação com outros estudos diagnósticos como a lavagem peritoneal, TC ou ultrassonografia do abdome.[23] Devido a avanços no equipamento e maior disponibilidade, essa técnica está sendo usada mais frequentemente nesses pacientes.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da dor abdominal aguda é amplo. As condições variam de leves e autolimitadas às rapidamente progressivas e fatais. Todos os pacientes necessitam, portanto, ser observados e imediatamente avaliados na apresentação, e reavaliados a intervalos frequentes quanto às alterações na sua condição. Embora muitos diagnósticos de abdome agudo exijam intervenção cirúrgica para resolução, é importante lembrar que muitas causas de dor abdominal aguda são de natureza médica (Figs. 47-2 e 47-4).[24] A elaboração do diagnóstico diferencial começa já na coleta da história e deve ser complementada no exame físico. Exames adicionais como a análise laboratorial e os estudos de imagens são então solicitados; usualmente, um ou dois diagnósticos são suspeitados. Para ter êxito, esse processo exige um conhecimento abrangente das condições clínicas e cirúrgicas que dão origem à dor abdominal aguda, a fim de permitir que as características da doença individual sejam comparadas às condições demográficas, sintomas e sinais do paciente.

Certos achados radiológicos, laboratoriais e exames físicos são altamente correlacionados com doença cirúrgica (Quadro 47-5). Às vezes, alguns pacientes podem estar muito instáveis para serem submetidos a avaliações abrangentes que exigem encaminhamento para outros departamentos, como o da radiologia. Nessa situação, o lavado peritoneal pode fornecer informações importantes sugerindo uma enfermidade que demanda intervenção cirúrgica. O lavado pode ser realizado sob anestesia local, à beira do leito do paciente. Uma pequena incisão é feita na linha média adjacente ao umbigo, e a dissecção orientada para a cavidade peritoneal. Um pequeno cateter ou tubo de infusão intravenosa é inserido, e 1.000 mL de solução salina são infundidos. Uma amostra do fluido é coletada por sifonagem de solução salina vazia e é, então, analisada para anormalidades celulares e bioquímicas. Essa técnica pode fornecer informações sobre a presença de hemorragia ou infecção, bem como alguns tipos de lesão de víscera sólida ou oca.

Quadro 47-5 Achados Associados à Doença Cirúrgica no Contexto de Dor Abdominal Aguda

Exame Físico e Achados Laboratoriais

Pressão compartimental abdominal >30 mm Hg
Distensão piora após a descompressão gástrica
Guarda involuntária ou sensibilidade de rebote
Hemorragia gastrointestinal, exigindo >4 U de sangue sem estabilização
Sepse sistêmica inexplicada
Sinais de hipoperfusão (p. ex., acidose, dor desproporcional aos achados de exame, aumentando os resultados de testes de função hepática)

Achados Radiográficos

Dilatação maciça do intestino
Dilatação progressiva da alça estacionária do intestino (alça sentinela)
Pneumoperitônio
Extravasamento de contraste do lúmen intestinal
Oclusão vascular na angiografia
Gordura encalhando, parede intestinal espessada com sepse sistêmica

Lavagem Peritoneal Diagnóstica (1.000 mL)

>250 leucócitos/mL
>300.000 hemácias/mL
Nível de bilirrubina maior do que o nível plasmático (vazamento de bile)
Material particulado (fezes)
Nível de creatinina maior do que o nível plasmático (vazamento de urina)

Os pacientes com doença cirúrgica de emergência, com risco de morte eminente, são levados de imediato para a sala operatória e submetidos a laparotomia, enquanto outros em situações de urgência, mas não de emergência, podem dispor de tempo para se proceder ao preparo pré-operatório. Os demais pacientes com abdome agudo são agrupados nos que dispõem de condições cirúrgicas que em alguns casos evoluem para a cirurgia, e outros com doenças clínicas, e também o grupo que permanece ainda sem diagnóstico definitivo. Os pacientes hospitalizados que não são encaminhados com urgência para a sala de operação precisam ser reavaliados com frequência e, de preferência, pelo mesmo examinador, a fim de reconhecer alterações potencialmente graves na condição que altera o diagnóstico ou sugere o desenvolvimento de complicações.

Embora o objetivo de cada cirurgião seja fazer o diagnóstico correto no pré-operatório e planejar o procedimento mais adequado cirúrgico antes ir para a sala de cirurgia, deve-se enfatizar que um diagnóstico preciso nem sempre é possível de ser efetivado em todos os pacientes. Os cirurgiões precisam estar sempre dispostos a aceitar a dúvida e executar a exploração abdominal quando a situação clínica permitir. Os achados laboratoriais e por imagens, embora úteis, nunca devem substituir o julgamento clínico à beira do leito feito por um cirurgião experiente. Os pacientes são mais propícios a serem seriamente afetados pela lentidão do tratamento cirúrgico com a realização dos testes comprobatórios do que por um eventual erro de diagnóstico descoberto no ato operatório. A laparoscopia tem-se revelado uma ferramenta útil nas dúvidas do diagnóstico. A presença de doença cirúrgica pode ser confirmada em todos os setores abdominais mais remotos e, conforme a experiência do cirurgião aumenta, maiores situações também serão capazes de ser resolvidas por laparoscopia. Mesmo quando é necessária a conversão para a técnica aberta, a avaliação laparoscópica facilita o posicionamento mais preciso da incisão da laparotomia, reduzindo, assim, o seu tamanho.

Preparo para cirurgia de emergência

O estado geral de saúde dos pacientes com abdome agudo é muito variável no momento de se indicar a operação. Independentemente da gravidade da doença, todos os pacientes necessitam de algum grau de preparo pré-operatório. Deve-se obter acesso IV para as eventuais correções das anormalidades eletrolíticas. A maioria, senão a totalidade dos pacientes, terá necessidade de infusões de antibióticos. As bactérias mais comumente encontradas na vigência de abdome agudo são micro-organismos entéricos Gram-negativos e anaeróbios. A infusão de antibióticos deve ser iniciada, tão logo se tenha sido feito um diagnóstico presuntivo. Os pacientes com íleo paralítico generalizado, caracterizados por ruídos intestinais hipoativos ou ausentes, beneficiam-se de uma sonda nasogástrica para reduzir a probabilidade de vômito e aspiração. A cateterização vesical com cateter de Foley para avaliação do débito urinário, uma medida de adequação da reposição volêmica, está indicada na maioria dos pacientes. O débito urinário pré-operatório de 0,5 mL/kg/h, juntamente com pressão arterial sistólica de pelo menos 100 mm Hg e uma frequência cardíaca de 100 batimentos/minuto ou menos, são indicativos de um volume intravascular adequado. Uma anormalidade eletrolítica comum que exige correção é a hipocalemia. Se for necessária uma reposição significativa de potássio, a colocação de um cateter venoso central também será necessária. A necessidade de se infundir potássio por um cateter venoso periférico é limitada pela possibilidade do desenvolvimento de flebite. A acidose pré-operatória pode responder à reposição de líquido e à infusão IV de bicarbonato. A acidose causada por isquemia ou infarto intestinal pode ser refratária à terapia pré-operatória. Uma anemia significativa não é um achado comum, de modo que transfusões de sangue no período pré-operatório geralmente são desnecessárias. Entretanto, a maioria dos pacientes devem ter sangue tipado, com provas cruzadas e disponível para a operação. Na vigência de uma incerteza inerente à necessidade de transfusão pré-operatória, é importante que se tenha sangue disponível a fim de evitar uma eventual demora da transfusão caso ocorram necessidades intra-operatórias. A premência de estabilização pré-operatória dos pacientes deve ser ponderada diante da maior morbimortalidade associada a uma demora no tratamento de algumas das doenças cirúrgicas que se apresentam como um abdome agudo. A natureza subjacente da doença, como infarto intestinal, pode exigir a correção cirúrgica antes que a estabilização dos sinais vitais e a restauração do equilíbrio ácido-base do paciente possam ocorrer. Decidir quando foi alcançado o

benefício máximo da terapia pré-operatória nestes pacientes requer um bom julgamento cirúrgico.

Pacientes atípicos

Gravidez

A dor abdominal aguda que se manifesta nas gestantes pode criar diagnósticos singulares e desafios terapêuticos. Deve-se dar ênfase especial à possibilidade de doenças ginecológicas e/ou cirúrgicas quando ocorre uma dor abdominal aguda que se desenvolve durante a gravidez, devido à sua pouca frequência e morbidade elas não podem não ser reconhecidas. A laparoscopia tem tido um grande impacto no diagnóstico e no tratamento de gestantes com dor abdominal aguda, e é agora rotineiramente utilizada para várias situações clínicas. O acompanhamento a curto prazo tem sugerido segurança igual ou superior com a abordagem laparoscópica, ainda que grandes séries de dados de segurança a longo prazo não estejam disponíveis.[25-28] A maior ameaça que as pacientes grávidas enfrentam com dor abdominal aguda é a potencial demora do diagnóstico. A lentidão no tratamento cirúrgico provou ser muito mais mórbido do que a cirurgia em si.[11,29] Os atrasos ocorrem por vários motivos. Na maioria das vezes, os sintomas são atribuídos à gravidez subjacente, incluindo dores abdominais, náuseas, vômito e anorexia. A gravidez também pode alterar as manifestações de algumas doenças e faz com que o exame físico seja mais difícil, devido a presença do útero aumentado na pelve. No final do terceiro trimestre de gestação, o apêndice está deslocado da pelve em direção cranial chegando até alguns centímetros da borda costal anterolateral direita (Fig. 47-14).[30] Resultados de estudos laboratoriais, tais como contagem de glóbulos brancos e outros testes, também sofrem alteração na gravidez, tornando mais difícil o reconhecimento da doença. Além disso, os médicos podem hesitar em realizar estudos por imagens, como radiografia simples do abdome ou TC, devido à preocupação com a exposição do feto em desenvolvimento à radiação. A falta de informação radiológica pode afastar os médicos de sua rotina diagnóstica e levá-los a dar valor a outras modalidades de exame, como o monitoramento dos sinais vitais e estudos laboratoriais, que podem confundir ou subestimar a condição existente. Por fim, os médicos tendem naturalmente a ser mais conservadores ao tratar pacientes grávidas. Uma cirurgia, especialmente na pelve, está associada a risco aumentado de abortos espontâneos no primeiro trimestre e risco progressivamente crescente de trabalho de parto pré-termo no segundos e terceiro trimestres. O risco global atribuído à cirurgia e anestesia é estimado em 4% a 6%, mas alguns estudos relatam uma incidência de até 38%.[28,31,32] O risco perioperatório é minimizado mantendo os níveis fisiológicos de O_2 e CO_2 durante a operação, evitando episódios de hipotensão e manipulando minimamente o útero.

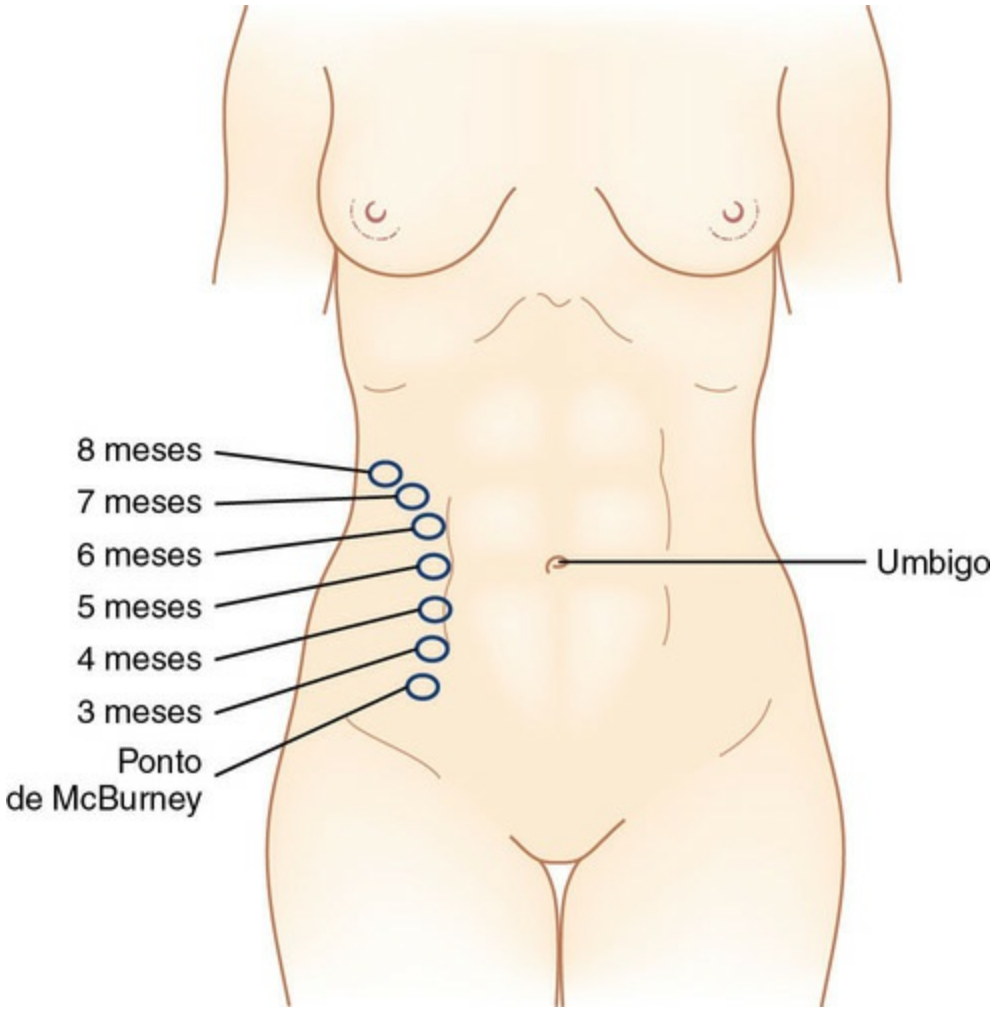


FIGURA 47-14 Localização do apêndice normal materno durante a gestação do feto.

Apendicite é a doença não obstétrica mais comum que requer cirurgia, ocorrendo em uma em cada 1.500 gestações.[27,33] Seus sintomas tipicamente consistem em dor abdominal lateral direita, náuseas e anorexia, mas mostra apresentações típicas em apenas 50% a 60% dos casos.[34] A febre é incomum a menos que o apêndice esteja perfurado com sepse abdominal. Os sintomas algumas vezes são atribuídos à gravidez subjacente, devendo-se manter um alto grau de suspeição. Os estudos laboratoriais também podem ser enganosos. Não é infrequente leucocitose tão alta quanto 16.000 células/mm^3 na gravidez, e o trabalho de parto pode aumentar a contagem para 21.000 células/mm^3. Muitos autores sugerem que um desvio dos neutrófilos de mais de 80% é suspeito de um processo inflamatório agudo, como apendicite; no entanto, outros têm observado que apenas 75% dos pacientes com apendicite comprovada têm um desvio e até 50% dos pacientes com dor e desvio têm um apêndice normal.[11,28,35] Sistemas de pontuação têm sido defendidos de modo a atribuir uma ordenação numérica para certos sintomas, sinais e valores laboratoriais para prever a probabilidade de apendicite.

Ainda que sistemas de pontuação como o modificado de Alvarado (Tabela 47-3) ajudem a predizer a necessidade de intervenção cirúrgica, eles não foram validados em um modelo da gravidez.[34] O ultrassom tem sido confiável como a primeira ferramenta de imagem em muitos centros. Mostrou-se que o ultrassom com compressão graduada tem sensibilidade de 86% em pacientes não grávidas.[27] Em uma série de casos de 42 gestantes com suspeita de apendicite, o ultrassom com compressão graduada revelou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 96% e precisão de 98%.[36] Três mulheres foram excluídas da análise em função de um exame tecnicamente inadequado devido à idade gestacional avançada (>35 semanas). Foi estabelecido que a TC helicoidal é uma ferramenta valiosa para avaliação da paciente não

grávida e ela é promissora como estudo de segunda linha na gravidez. Comparada com a TC tradicional, a TC helicoidal pode fornecer um estudo muito mais rápido e seguro, com exposições de radiação para o feto de aproximadamente 300 mrad.[27] RM também está começando a ter importante papel; ela não apenas pode mostrar o apêndice normal, mas também pode reconhecer um apêndice aumentado, líquido periapendicular e inflamação.[37] Grandes séries prospectivas documentando o sucesso do diagnóstico RM de apendicite ainda não são disponíveis, no entanto, um estudo mostrou uma avaliação bem-sucedida de dez entre 12 gestantes, evitando a exposição à radiação.[38]

Tabela 47-3

Sistema de Pontuação de Alvarado Modificado para Apendicite

CARACTERÍSTICA	PONTUAÇÃO
Sintomas	
Dor na fossa ilíaca direita	1
Náusea, vômito	1
Anorexia	1
Sinais	
Sensibilidade da fossa ilíaca direita	2
Febre	1
Sensibilidade de rebote	1
Testes	
Contagem de leucócitos ≥ 10.000	2
Desvio à esquerda de neutrófilos	1
Pontuação ≥ 7	Cirurgia recomendada

De Brown MA, Birchard KR, Semelka RC: Magnetic resonance evaluation of pregnant patients with acute abdominal pain. Semin Ultrasound CT MR 26:206206-211, 2005.

As dificuldades adicionais na avaliação da paciente grávida com dor abdominal no quadrante inferior direito resultaram em uma taxa de apendicectomia branca significativamente mais elevada, em comparação com mulheres não grávidas. Os diagnósticos falso-positivos que levam a apendicectomias branca ocorrem em 15% a 35% das gestantes que se apresentam com dor no quadrante abdominal inferior.[28] Embora essa taxa de erro diagnóstico seja inaceitável em uma mulher jovem saudável, ela é perfeitamente compreenssível devido à mortalidade fetal que ocorre quando a apendicite evolui para perfuração antes da operação. A perda fetal perioperatória associada à apendicectomia para apendicite precoce é de 3% a 5%, enquanto aumenta para mais de 20% no caso de perfuração.[39]

A segunda e a terceira doenças cirúrgicas mais comuns observadas na gravidez são os distúrbios do trato biliar e obstruções intestinais. A cirurgia para doença biliar ocorre entre uma a seis em 10.000 gestações.[40] Sintomas de dor, náuseas e anorexia são os mesmos em pacientes não grávidas. Apesar de que os níveis elevados de estrogênio deveriam ser mais litogênicos, a incidência da doença é semelhante para mulheres grávidas.[27] Com poucas exceções, a avaliação e o tratamento durante a gravidez são semelhantes aos de todos os pacientes com doença biliar. O ultrassom é o exame diagnóstico preferencial. O nível de fosfatase alcalina está elevado secundariamente a um nível de estrógeno e os valores normais precisam ser corrigidos. A obtenção de imagem por captação nuclear do trato biliar impõe risco mínimo ao feto, mas, por segurança, um cateter de Foley é introduzido para que os isótopos depurados pelos rins não se coletem próximo do útero.

A maioria dos cirurgiões tenta tratar a cólica biliar simples com conduta conservadora no primeiro e terceiro trimestres e planeja colecistectomia laparoscópica eletiva para o segundo trimestre e/ou o período pós-parto, para minimizar o risco fetal. A pancreatite biliar e a colecistite aguda devem ser tratadas com mais cuidado. A pancreatite biliar tem sido associada a taxas de perda fetal muito elevada chegando a

60%.[41] Se a gestante não responde rapidamente ao tratamento conservador com hidratação, repouso intestinal, analgesia e uso judicioso de antibióticos, realiza-se o tratamento cirúrgico.

As obstruções intestinais são muito menos comuns, ocorrendo em aproximadamente um a dois em 4.000 partos; a causa subjacente é aderências em dois terços dos casos. Volvo é a segunda causa mais comum, ocorrendo em 25% dos casos, em comparação com apenas 4% na população não grávida.[28] Os sinais e sintomas são típicos, mas não devem ser atribuídos a êmese gravídica. A dor abdominal em cólica com distensão abdominal precoce deve sugerir o diagnóstico para o médico. Três períodos durante a gestação estão associados com um risco aumentado de obstrução e se correlacionam com mudanças rápidas no volume uterino. O primeiro é de 16 a 20 semanas, quando o útero cresce além da pelve. O segundo vai de 32 a 36 semanas, quando a cabeça do feto desce, e o terceiro é no período pós-parto precoce. A avaliação é a mesma para qualquer paciente, e não deve haver hesitação em se fazer radiografias se a situação exige. Como em outros processos inflamatórios agudos no abdome, as morbidades materna e fetal são mais afetadas pela demora do tratamento definitivo.

Pacientes Criticamente Doentes

O paciente criticamente doente com abdome agudo potencial é um desafio difícil tanto para os intensivistas quanto para os cirurgiões. Muitas das doenças subjacentes e tratamentos realizados na unidade de tratamento intensivo predispõem a doença abdominal aguda. Ao mesmo tempo, doença abdominal não reconhecida pode ser responsável pela permanência dos pacientes em um estado crítico. Os pacientes criticamente doentes em geral estão instáveis para se valorizar os sintomas no mesmo nível que seus parceiros saudáveis, devido a comprometimento nutricional ou imunológico, a narcoanalgesia ou ao uso de antibiótico. Muitos desses pacientes têm sua consciência alterada ou estão entubados e não podem dar informação detalhada aos provedores da assistência.

A derivação cardiopulmonar (DCP) tem sido associada a várias doenças abdominais agudas graves. Isquemia mesentérica, íleo paralítico, síndrome de Ogilvie, úlcera péptica por estresse, colecistite alitíasica aguda e pancreatite aguda têm todos sido relacionadas com o estado de baixo fluxo da DCP, e sua incidência parece relacionar-se com a extensão do procedimento cardíaco.[42,43] Os medicamentos vasoativos e o suporte ventilatório também têm sido relacionados com hipoperfusão e processos abdominais semelhantes. Quando ocorre uma complicação abdominal aguda no paciente sob tratamento intensivo, ela tem um efeito dramático no resultado. Gajic *et al.* estudaram 77 pacientes que apresentaram catástrofe abdominal enquanto se recuperavam na UTI médica (UTIM). Diagnósticos de abdome agudo incluíram úlcera péptica, isquemia intestinal, colecistite, obstrução intestinal e inflamação intestinal. O escore do APACHE III na admissão predisse uma taxa de mortalidade global de 31% nesse grupo, embora ele tenha apresentado uma taxa de mortalidade real de 63%. O desenvolvimento de uma doença abdominal aguda secundária dobrou a mortalidade observada. Apesar de muitos desses pacientes terem fatores que poderiam retardar o diagnóstico, inclusive antibióticos, analgésicos, estado de consciência alterado e entubação, 84% mesmo assim ainda foram reconhecidos como tendo dor abdominal, 95% como tendo sensibilidade abdominal, 73% como tendo distensão abdominal e 33% como tendo gás livre intra-abdominal. Os intensivistas precisam manter um alto grau de suspeição sobre o desenvolvimento de doença intra-abdominal e informar de imediato aos cirurgiões para maximizar o potencial de recuperação. Os cirurgiões devem então trabalhar para excluir a possibilidade de doença abdominal usando todos os métodos descritos neste capítulo, bem como o ultrassom à beira do leito, paracentese ou minilaparoscopia, de modo que a intervenção cirúrgica precoce possa ser apropriadamente realizada.

Pacientes Imunocomprometidos

Os pacientes imunocomprometidos têm os mais variados sintomas das doenças abdominais agudas. A variabilidade é altamente correlacionada com o grau de imunossupressão. Não existe exame confiável para determinar o grau de imunossupressão vivenciado por um determinado paciente, de modo que as estimativas são feitas por associações de determinados estados de doença ou medicamentos. Comprometimento leve a moderado é vivenciado por pacientes idosos, indivíduos desnutridos, diabéticos, transplantados na terapia de manutenção de rotina, pacientes com câncer, pacientes com insuficiência renal e pacientes com HIV com contagens de CD4 superiores a 200/mm^3. Embora os pacientes nesse grupo tenham os mesmos tipos de doença e infecções que seus pares imunocompetentes, eles ainda podem apresentar-se de uma forma atípica. A dor abdominal e os sinais e sintomas sistêmicos em geral relacionam-se com o desenvolvimento de inflamação. Esses pacientes podem não ser capazes de compor

uma resposta inflamatória completa e, portanto, podem experimentar menos dor abdominal, atraso do desenvolvimento de febre e leucocitose duvidosa ou vaga. Pacientes gravemente comprometidos normalmente incluem transplantados que receberam terapia imunossupressora para evitar a rejeição nos últimos dois meses, pacientes com câncer em quimioterapia, especialmente aqueles com neutropenia, e pacientes com HIV com contagens CD4 inferiores a 200/mm^3. Esses pacientes cursam, em geral com pouca dor ou sem dor, sem febre e com sintomas constitucionais vagos, seguidos por um colapso sistêmico incontrolável.

A colite pseudomembranosa tem sido tradicionalmente associada ao uso recente de antibioticoterapia de largo espectro, embora seja observada cada vez mais em pacientes imunocomprometidos com doenças como linfoma, leucemia e AIDS.[45] As manifestações clínicas geralmente incluem diarreia, desidratação, dor abdominal, febre e leucocitose; entretanto, os pacientes imunocomprometidos podem não apresentar muitos desses achados por causa de sua incapacidade de gerar uma resposta inflamatória normal. Estudos de imagem, como a TC abdominal tornam-se cada vez mais importantes para fazer diagnósticos precisos precoces quando as apresentações são atípicas. Os achados característicos na TC que sugerem a colite pseudomembranosa incluem espessamento da parede intestinal (espessura média, 11 a 15 mm),[46] distribuição pancolônica e posição pericolônica. Outros achados frequentes incluem ascite, realce generalizada do padrão da mucosa intestinal, dilatação difusa do intestino delgado e um sinal de duplo halo, na qual o contraste IV realça a muscular própria e mucosa, enquanto o edema na submucosa cria uma área de baixa atenuação entre eles (Tabela 47-4). Esses achados, quando presentes, podem ajudar muito ao clínico a fazer o diagnóstico de colite. É importante lembrar, entretanto, que até 14% dos pacientes com colite pseudomembranosa comprovada terão exames de TC normais e, portanto, o diagnóstico não deve ser excluído com base unicamente em uma TC negativa.[47] Além disso, esses pacientes podem sofrer infecções atípicas, incluindo tuberculose peritoneal, infecções fúngicas, aspergillus e micoses endêmicas, ou infecções virais, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (Quadro 47-6). Quando ocorre uma infecção abdominal, em geral não é reconhecida como uma infecção localizada por causa da ausência de reação inflamatória. Todos gravemente imunocomprometidos necessitam de avaliação imediata e completa para queixas abdominais persistentes. Todos os pacientes que exigem hospitalização são submetidos a uma avaliação cirúrgica para o diagnóstico e tratamento oportuno. TC de alta resolução pode ser altamente benéfica nesses pacientes, mas deve ser mantido um espaço para a laparoscopia ou laparotomia para aqueles com resultados de testes diagnósticos ambíguos e sintomas persistentes que continuam sem explicação.

Quadro 47-6 Causas de Dor Abdominal Aguda em Pacientes Imunocomprometidos

Infecções Oportunistas

Micoses endêmicas (p. ex., coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose)
Peritonite tuberculina
Aspergilose
Colite neutropênica (tiflite)
Colite pseudomembranosa
Colite, gastrite, esofagite, nefrite de citomegalovírus
Vírus Epstein-Barr
Abscesso hepático (piogênico, fúngico)

Condições Iatrogênicas

Doença enxerto *versus* hospedeiro com hepatite ou enterite
Úlcera péptica ou perfuração do uso de esteroide
Pancreatite causada por esteroides ou azatioprina
Doença veno-oclusiva hepática (secundária à imunodeficiência primária ou quimioterapia)
Nefrolitíase causada pelo tratamento do HIV com indinavir

Tabela 47-4

Frequência de Achados de TC Comum na Colite Pseudomembranosa

ACHADOS NA TC	FREQUÊNCIA (%)
Espessamento da parede do intestino delgado (>4 mm)	86
Distribuição pancólica	46
Pericólica trançando	45
Ascite	38
Espessamento da parede nodular/polipoide	38
Melhoria da mucosa	18
Dilatação do intestino delgado	14
Sinal de sanfona	14

De Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, *et al.*: Abdominal complications following cardiac surgery. Am J Surg 167:553-557, 1994

Pacientes Obesos Mórbidos

A obesidade mórbida cria numerosos desafios ao diagnóstico preciso de processo abdominal agudo. Muitos autores descreveram alterações nos sinais e sintomas de peritonite na obesidade mórbida. Achados de peritonite patente frequentemente são tardios e nefastos, levando à sepse, falência de múltiplos órgãos e morte.[48] O diagnóstico de sepse abdominal é mais refinado nessa população e só pode estar associada a sintomas como mal-estar, dor no ombro, soluços e falta de ar.[49] Os achados dos exames complementares podem ser de difícil interpretação. Dor abdominal grave não é comum, e achados menos específicos, como taquicardia, taquipneia, derrame pleural, ou febre podem ser a primeira observação.[50] A avaliação da distensão ou massa intra-abdominal também é muito difícil, por causa do tamanho e da espessura da parede abdominal.

O exame abdominal por imagem também é adversamente afetado pela obesidade. As radiografias simples do abdome podem exigir múltiplas imagens para que todo o abdome possa ser visto, e a nitidez fica reduzida. Pode ser impossível a realização do exame por TC e RM na medida em que a circunferência ou o peso do paciente exceda o tamanho de abertura do *scan* ou o limite de peso do leito mecanizado. Nesses quadros, um alto índice de suspeição e baixo limiar para exploração cirúrgica deve ser mantido. A laparoscopia é uma ferramenta valiosa nesses pacientes. Trocarteres especialmente projetados e portais de assistência manual através da parede abdominal no paciente com obesidade mórbida estão agora prontamente disponíveis e facilitam bastante a exploração minimamente invasiva do abdome.

Algoritmos de abdome agudo

Os algoritmos podem ajudar no diagnóstico do paciente com abdome agudo. Como foi dito anteriormente, o diagnóstico assistido por computador revelou-se mais acurado que o juízo clínico isoladamente em vários estádios de doença abdominal aguda. Algoritmos são a base do diagnóstico por computador e podem ser úteis na tomada de decisões clínicas. Os algoritmos mostrados são úteis em pacientes com abdome agudo e podem permitir um exame focalizado e uma terapia mais rápida (Figs. 47-15 a 47-20).

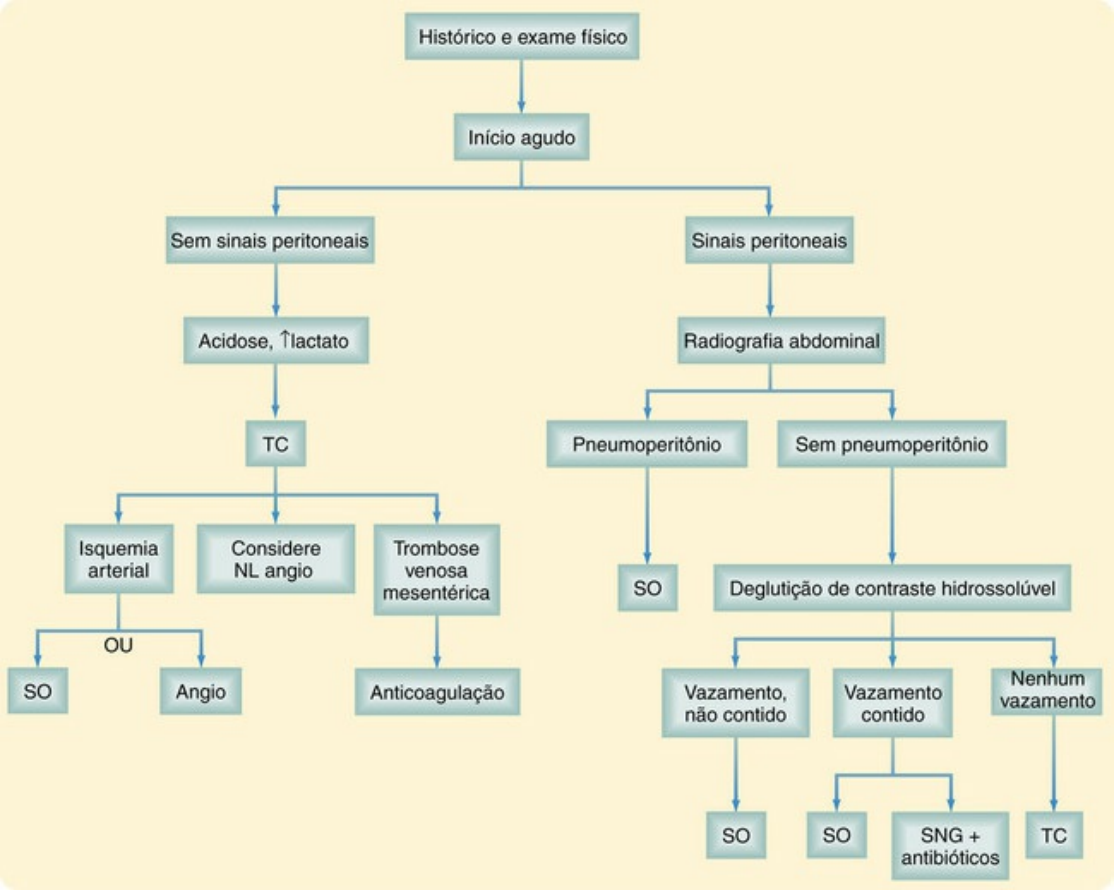


FIGURA 47-15 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal generalizada, grave, de início agudo. SNG, Sonda nasogástrica; NL, estudo normal; SO, operação.

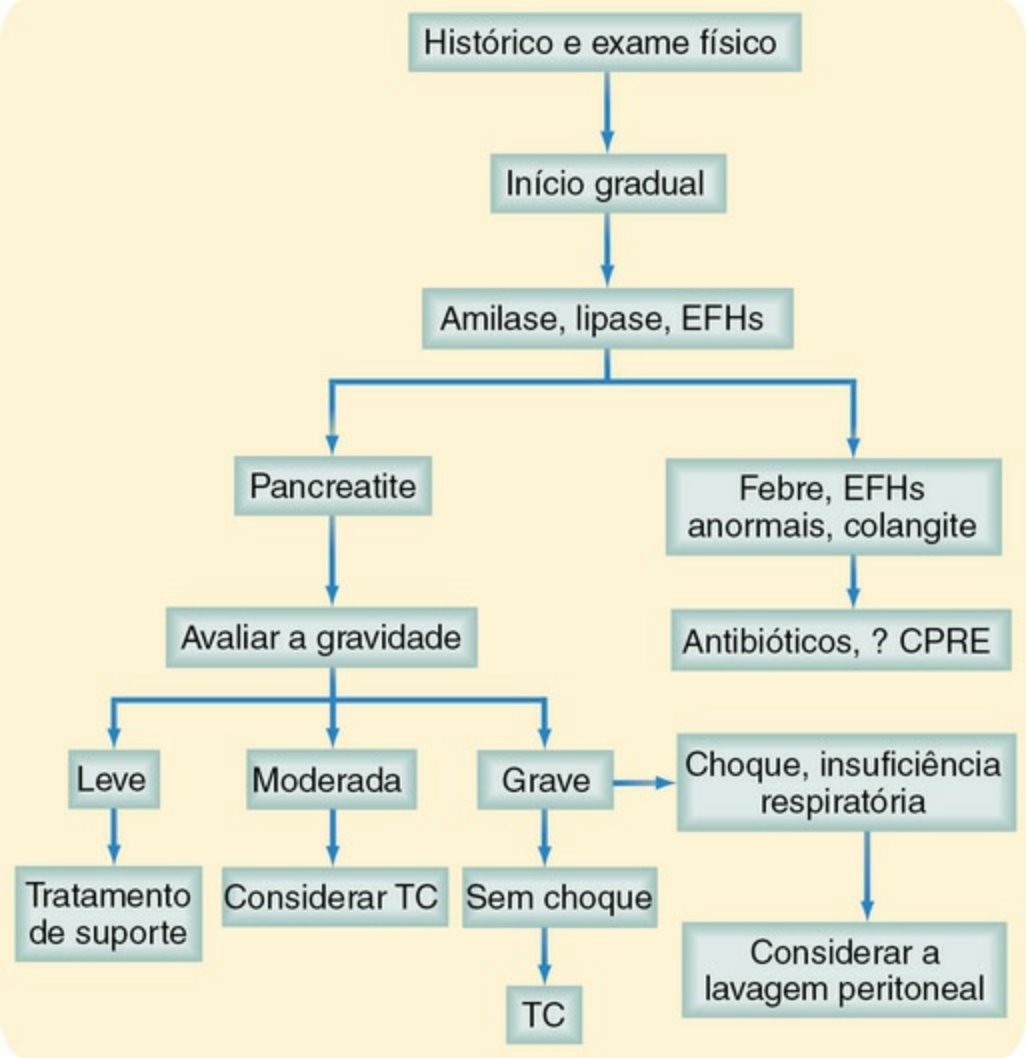


FIGURA 47-16 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal generalizada, grave, de início gradual. CPRE, Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; EFHs, exames de função hepática.

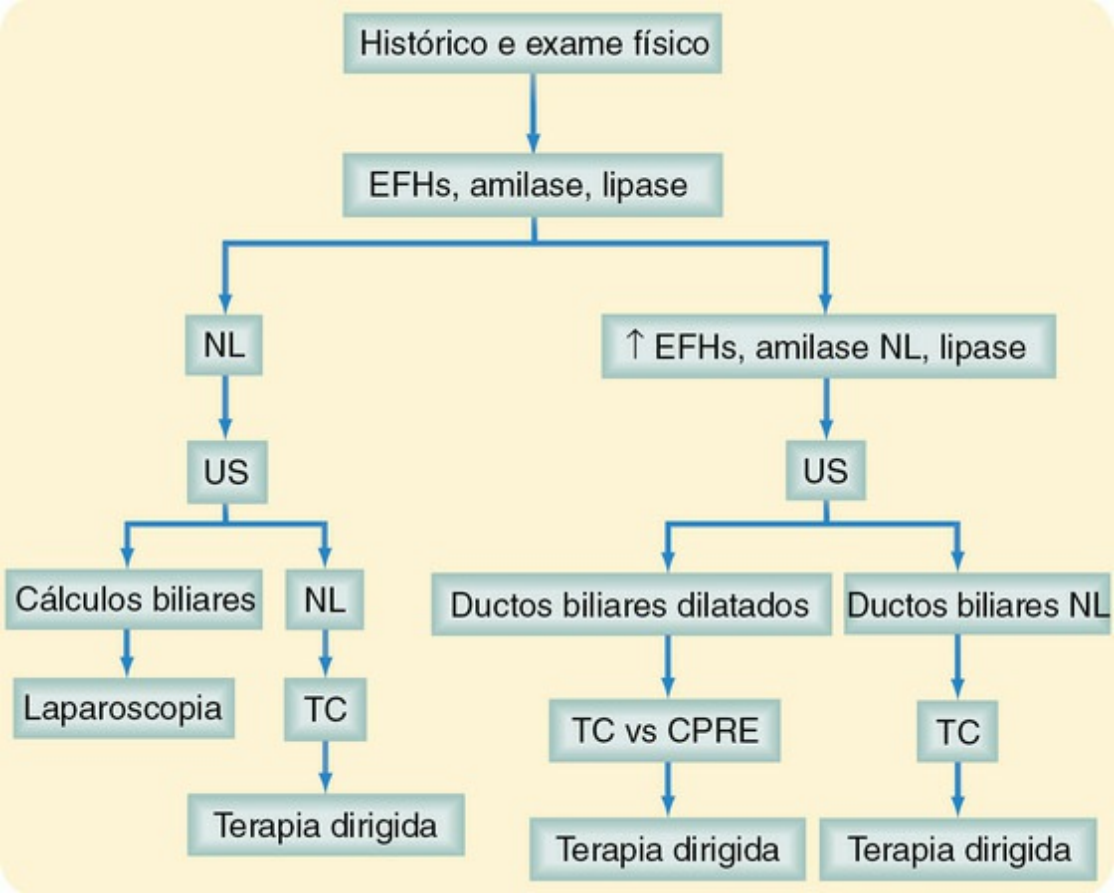


FIGURA 47-17 Algoritmo para o tratamento da dor abdominal no quadrante superior direito. CPRE, Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; EFHs, exames de função hepática; NL, estudo normal; US, ultrassom.

FIGURA 47-18 Algoritmo para o tratamento da dor abdominal no quadrante superior esquerdo.

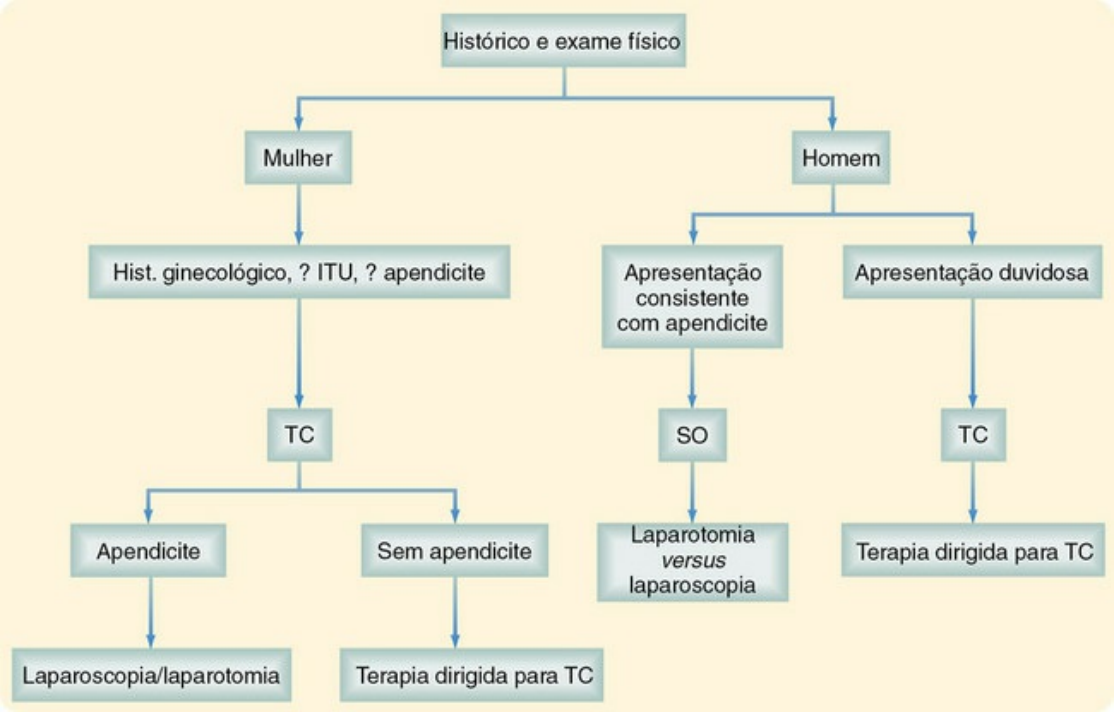


FIGURA 47-19 Algoritmo para o tratamento da dor abdominal no quadrante inferior direito. Hist., Histórico; SO, operação; ITU, infecção do trato urinário.

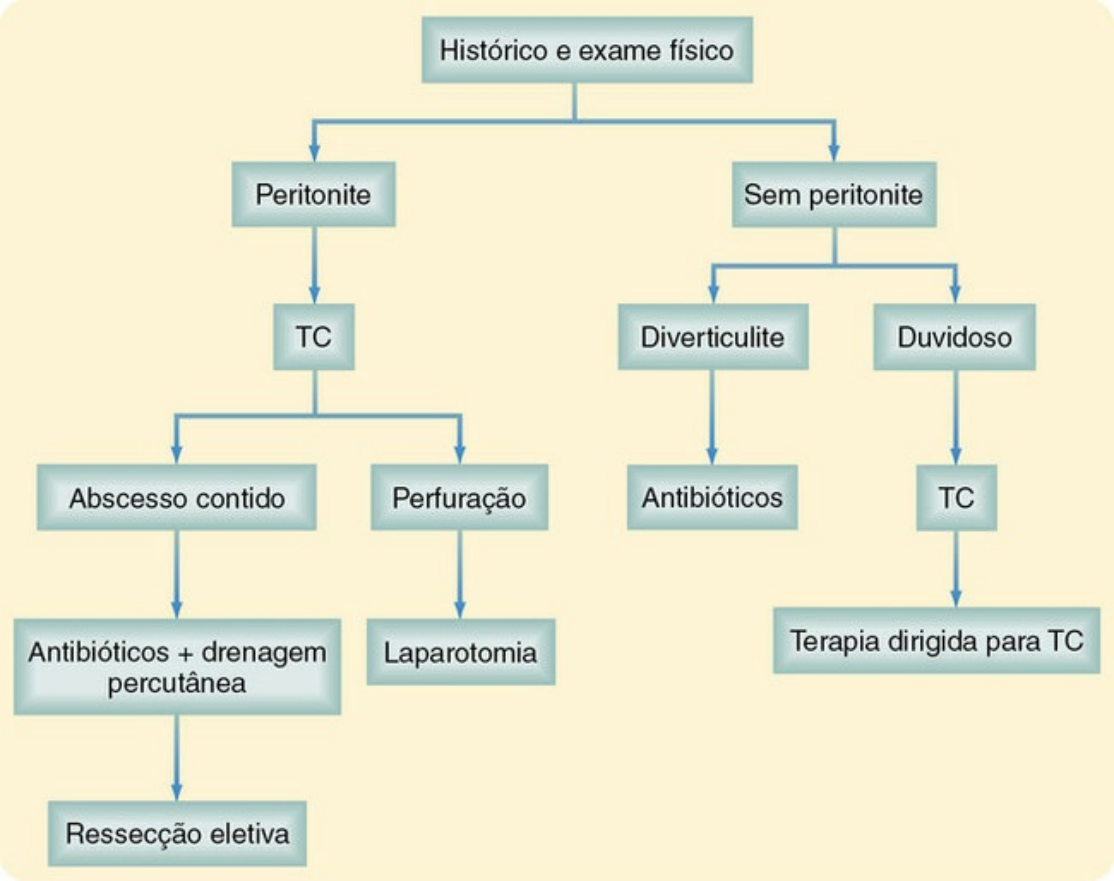


FIGURA 47-20 Algoritmo para o tratamento da dor abdominal no quadrante inferior esquerdo.

Resumo

A avaliação e o tratamento do paciente com dor abdominal aguda ainda são uma parte desafiadora da prática cirúrgica. Embora avanços nas técnicas de obtenção de imagem, no uso de algoritmos e na assistência do computador tenham melhorado a precisão diagnóstica de condições que causam o abdome agudo, uma história e exame físico cuidadosos ainda são a parte mais importante da avaliação. Mesmo com essas ferramentas disponíveis, o cirurgião frequentemente deve tomar a decisão de realizar uma laparoscopia ou laparotomia com uma boa dose de incerteza sobre os resultados esperados. A maior morbidade e mortalidade associadas à demora no tratamento de muitas das causas cirúrgicas do abdome agudo indicam uma abordagem cirúrgica agressiva e rápida.

Leituras sugeridas

Ahmad, T. A., Shelbaya, E., Razek, S. A., et al. Experience of laparoscopic management in 100 patients with acute abdomen. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48:733–736. *Uma descrição da utilidade da laparoscopia em uma série grande de pacientes com abdome agudo. Esta é uma boa análise desta importante ferramenta diagnóstica e terapêutica.*

Cademartiri, F., Raaijmaker, R. H.J. M., Kuiper, J. W., et al. Multi-detector row CT angiography in patients with abdominal angina. *Radiographics*. 2004; 24:969–984. *Uma boa revisão das características tomográficas computadorizadas da isquemia mesentérica aguda. Esboça os achados radiográficos que ajudaram muito no diagnóstico, de outro modo difícil, dessa condição.*

Graff, L. G., Robinson, D. Abdominal pain and emergency department evaluation. *Emerg Med Clin North Am*. 2001; 19:123–136. *Boa revisão do espectro de pacientes com dor abdominal aguda.*

Macari, M., Balthazar, E. J. The acute right lower quadrant: CT evaluation. *Radiol Clin North Am*. 2003;

41:1117–1136. *Uma discussão moderna do papel da TC na avaliação de pacientes com dor abdominal do quadrante inferior direito.*

Silen, W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen*, ed 21. New York: Oxford University Press; 2005. *Essa é uma monografia clássica enfatizando a importância do histórico e do exame físico no diagnóstico do abdome agudo. Quase todas as doenças que se manifestam como abdome agudo são apresentadas. Esta é uma leitura obrigatória para o residente de cirurgia geral.*

Steinheber, F. U. Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. *Med Clin North Am*. 1973; 57:1559–1567. *Esse artigo clássico revê as várias condições clínicas que podem se manifestar como abdome agudo. É bem-escrito e continua sendo pertinente sobre a avaliação desses pacientes.*

Referências bibliográficas

1. Sethuraman, U., Siadat, M., Lepak-Hitch, C. A., et al. Pulmonary embolism presenting as acute abdomen in a child and adult. *Am J Emerg Med*. 2009; 27:e511–515.
2. Graff, L. G.T., Robinson, D. Abdominal pain and emergency department evaluation. *Emerg Med Clin North Am*. 2001; 19:123–136.
3. Steinheber, F. U. Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. *Med Clin North Am*. 1973; 57:1559–1567.
4. Gilbert, J. A., Kamath, P. S. Spontaneous bacterial peritonitis: An update. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70:365–370.
5. Silen, W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen*, ed 21. New York: Oxford University Press; 2005.
6. Paterson-Brown, S., Vipond, M. N. Modern aids to clinical decision- making in the acute abdomen. *Br J Surg*. 1990; 77:13–18.
7. de Dombal, F. T. Computers, diagnoses and patients with acute abdominal pain. *Arch Emerg Med*. 1992; 9:267–270.
8. Adams, I. D., Chan, M., Clifford, P. C., et al. Computer aided diagnosis of acute abdominal pain: A multicentre study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293:800–804.
9. Wellwood, J., Johannessen, S., Spiegelhalter, D. J. How does computer-aided diagnosis improve the management of acute abdominal pain? *Ann R Coll Surg Engl*. 1992; 74:40–46.
10. McAdam, W. A., Brock, B. M., Armitage, T., et al. Twelve years' experience of computer-aided diagnosis in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Eng*. 1990; l72:140–146.
11. Kort, B., Katz, V. L., Watson, W. J. The effect of nonobstetric operation during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 177:371–376.
12. Macari, M., Balthazar, E. J. The acute right lower quadrant: CT evaluation. *Radiol Clin North Am*. 2003; 41:1117–1136.
13. Cademartiri, F., Raaijmakers, R. H., Kuiper, J. W., et al. Multi-detector row CT angiography in patients with abdominal angina. *Radiographics*. 2004; 24:969–984.
14. Lee, R., Tung, H. K., Tung, P. H., et al. CT in acute mesenteric ischaemia. *Clin Radiol*. 2003; 58:279–287.
15. in't Hof, K. H., Krestin, G. P., Steijerberg, E. W., et al. Interobserver variability in CT scan interpretation for suspected acute appendicitis. *Emerg Med J*. 2009; 26:92–94.
16. Hanbidge, A. E., Buckler, P. M., O'Malley, M. E., et al. From the RSNA refresher courses: Imaging evaluation for acute pain in the right upper quadrant. *Radiographics*. 2004; 24:1117–1135.
17. Zissin, R., Osadchy, A., Gayer, G. Abdominal CT findings in small bowel perforation. *Br J Radiol*. 2009; 82:162–171.
18. De Keulenaer, B. L., De Waele, J. J., Powell, B., et al. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intens Care Med*. 2009; 35:969–976.
19. Ahmad, T. A., Shelbaya, E., Razek, S. A., et al. Experience of laparoscopic management in 100 patients with acute abdomen. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48:733–736.
20. Perri, S. G., Altilia, F., Pietrangeli, F., et al. [Laparoscopy in abdominal emergencies Indications and limitations.]. *Chir Ital*. 2002; 54:165–178.
21. Riemann, J. F. Diagnostic laparoscopy. *Endoscopy*. 2003; 35:43–47.
22. Pecoraro, A. P., Cacchione, R. N., Sayad, P., et al. The routine use of diagnostic laparoscopy in the intensive care unit. *Surg Endosc*. 2001; 15:638–641.

23. Stefanidis, D., Richardson, W. S., Chang, L., et al. The role of diagnostic laparoscopy for acute abdominal conditions: an evidence-based review. *Surg Endosc*. 2009; 23:16–23.
24. Hickey, M. S., Kiernan, G. J., Weaver, K. E. Evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am*. 1989; 7:437–452.
25. Lachman, E., Schienfeld, A., Voss, E., et al. Pregnancy and laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1999; 6:347–351.
26. Fatum, M., Rojansky, N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2001; 56:50–59.
27. Sharp, H. T. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45:405–413.
28. Tarraza, H. M., Moore, R. D. Gynecologic causes of the acute abdomen and the acute abdomen in pregnancy. *Surg Clin North Am*. 1997; 77:1371–1394.
29. Fallon, W. F., Jr., Newman, J. S., Fallon, G. L., et al. The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnancy. *Surg Clin North Am*. 1995; 75:15–31.
30. Baer, J., Reis, R., Arens, R. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA*. 1932; 52:1359–1364.
31. Hunt, M. G., Martin, J. N., Jr., Martin, R. W., et al. Perinatal aspects of abdominal surgery for nonobstetric disease. *Am J Perinato*. 1989; l6:412–417.
32. Kammerer, W. S. Nonobstetric surgery in pregnancy. *Med Clin North Am*. 1987; 71:551–560.
33. Mazze, R. I., Kallen, B. Appendectomy during pregnancy: A Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol*. 1991; 77:835–840.
34. Brown, J. J., Wilson, C., Coleman, S., et al. Appendicitis in pregnancy: An ongoing diagnostic dilemma. *Colorectal Dis*. 2009; 11:116–122.
35. Tamir, I. L., Bongard, F. S., Klein, S. R. Acute appendicitis in the pregnant patient. *Am J Surg*. 1990; 160:571–575.
36. Lim, H. K., Bae, S. H., Seo, G. S. Diagnosis of acute appendicitis in pregnant women: Value of sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159:539–542.
37. Brown, M. A., Birchard, K. R., Semelka, R. C. Magnetic resonance evaluation of pregnant patients with acute abdominal pain. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005; 26:206–211.
38. Cobben, L. P., Groot, I., Haans, L., et al. MRI for clinically suspected appendicitis during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183:671–675.
39. Mahmoodian, S. Appendicitis complicating pregnancy. *South Med J*. 1992; 85:19–24.
40. Lanzafame, R. J. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surgery*. 1995; 118:627–631.
41. Printen, K. J., Ott, R. A. Cholecystectomy during pregnancy. *Am Surg*. 1978; 44:432–434.
42. Tsiotos, G. G., Mullany, C. J., Zietlow, S., et al. Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg*. 1994; 167:553–557.
43. Welling, R. E., Rath, R., Albers, J. E., et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Arch Surg*. 1986; 121:1178–1180.
44. Gajic, O., Urrutia, L. E., Sewani, H., et al. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002; 30:1187–1190.
45. Ramachandran, I., Sinha, R., Rodgers, P. Pseudomembranous colitis revisited: Spectrum of imaging findings. *Clin Radiol*. 2006; 61:535–544.
46. Fishman, E. K., Kavuru, M., Jones, B., et al. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology*. 1991; 180:57–60.
47. Kawamoto, S., Horton, K. M., Fishman, E. K. Pseudomembranous colitis: Spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics*. 1999; 19:887–897.
48. Mehran, A., Liberman, M., Rosenthal, R., et al. Ruptured appendicitis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: Pitfalls in diagnosing a surgical abdomen in the morbidly obese. *Obes Surg*. 2003; 13:938–940.
49. Byrne, T. K. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am*. 85, 2001.
50. Hamilton, E. C., Sims, T. L., Hamilton, T. T., et al. Clinical predictors of leak after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc*. 2003; 17:679–684.

CAPÍTULO 48

Hemorragia gastrointestinal aguda

Ali Tavakkolizadeh and Stanley W. Ashley

ABORDAGEM DO PACIENTE
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA ALTA
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA BAIXA
CAUSAS OBSCURAS DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA

A hemorragia gastrointestinal (GI) aguda é um problema clínico comum, com diversas manifestações. Tal sangramento pode variar de leve a maciço e pode ter origem em qualquer região do trato GI, incluindo pâncreas, fígado e árvore biliar. Embora nenhum grupo demográfico seja poupado, a incidência anual de cerca de 170 casos por 100.000 adultos aumenta o acometimento com o avanço da idade, e a doença é levemente mais comum em homens do que em mulheres.[1] Além disso, a hemorragia GI é responsável por 1% a 2% das admissões de emergência, resultando em mais de 300.000 hospitalizações anuais nos Estados Unidos.[2] Além disso, é uma complicação comum em pacientes hospitalizados por outras doenças, principalmente em pacientes cirúrgicos. Mesmo que o peso econômico total da hemorragia GI não tenha sido formalmente avaliado, estimativas anuais sugeriram que o sangramento da doença diverticular isoladamente representa para o sistema de saúde um custo extra de mais 1,30 bilhões de dólares.[3]

O tratamento desses pacientes frequentemente é multidisciplinar, envolvendo serviços de emergência clínica, gastroenterologia, cuidados intensivos, operação e radiologia intervencionista. A importância do parecer cirúrgico precoce no cuidado desses pacientes não pode ser superenfatizada.[4] Além de ajudar na ressuscitação de um paciente instável, em algumas situações, o endoscopista cirúrgico estabelece o diagnóstico e inicia o tratamento. Mesmo quando o gastroenterologista assume esse papel, a colaboração inicial do cirurgião torna possível o estabelecimento das metas e limites para a terapia não cirúrgica. Finalmente, 5 a 10% dos pacientes hospitalizados devido a sangramento requerem uma intervenção cirúrgica. A consulta com o cirurgião proporciona mais tempo para o preparo pré-operatório e avaliação mais detalhada, assim como a relação paciente e família, se for necessária uma intervenção cirúrgica de urgência.[1]

A maioria dos pacientes com hemorragia GI aguda tem uma parada espontânea do sangramento. Isso fornece tempo para uma avaliação mais eletiva. Entretanto, em quase 15% dos casos, o sangramento maior é persistente, requerendo manobras de ressuscitação, avaliação e tratamento de emergência.[5] Os avanços no tratamento desses pacientes, primariamente por endoscopia precoce e terapia dirigida, reduziram significativamente o tempo de hospitalização. Apesar disso, a mortalidade permanece superior a 5% e é significativamente maior nos pacientes hospitalizados inicialmente por outras razões. Essa discrepância entre os avanços na terapia e os desfechos provavelmente está relacionada com o envelhecimento da população, com aumento em suas comorbidades. Atualmente, pacientes que requerem intervenção cirúrgica são mais velhos e mais doentes do que no passado.

A hemorragia pode originar-se de qualquer região no trato GI e, em geral, é classificada com base na sua localização com relação ao ligamento de Treitz. A hemorragia gastrointestinal alta proximal ao ligamento de Treitz é responsável por mais de 80% dos casos de sangramento agudo.[1] A doença ulcerosa péptica e a hemorragia varicosa são as causas mais comuns. A maioria dos sangramentos gastrointestinais baixos ocorre no cólon e tem como origem os divertículos e as angiodisplasias, sendo considerados

responsáveis pela maioria dos casos. Em menos de 5% dos pacientes, o intestino delgado é o responsável.[1] O sangramento obscuro é definido como uma hemorragia que persiste ou que recorre após uma endoscopia negativa. O sangramento oculto não é aparente para o paciente, até que ele se apresente com os sintomas relacionados com a anemia. A determinação do local do sangramento é importante para orientar as intervenções diagnósticas com um retardo mínimo. Entretanto, as tentativas de localização da origem nunca devem preceder as medidas de ressuscitação adequadas.

Abordagem do paciente

Em pacientes com sangramento GI, devem ser seguidos vários princípios fundamentais de avaliação e de tratamento inicial. Uma abordagem bem-definida e lógica para o paciente com hemorragia GI é resumida na Figura 48-1. Na internação, uma avaliação inicial rápida possibilita a determinação da urgência da situação. O atendimento é iniciado com a estabilização das condições hemodinâmicas do paciente e o estabelecimento de um meio para a monitoração da perda sanguínea ativa. Uma historia cuidadosa e um exame físico minucioso devem fornecer pistas para a causa e a origem do sangramento e identificar quaisquer condições que possam atuar como complicadoras. A investigação específica deve prosseguir para definir o diagnóstico. Medidas terapêuticas são então iniciadas, o sangramento é controlado e a possibilidade de recorrência da hemorragia é prevenida.

FIGURA 48-1 Abordagem geral do paciente com hemorragia gastrointestinal aguda.

Avaliação Inicial

A constatação de que a via aérea está pérvia para propiciar a respiração do paciente representa a prioridade número um. Uma vez que esta é assegurada, a condição hemodinâmica do paciente torna-se a preocupação dominante e forma a base de tratamento adicional. O quadro clínico da hemorragia GI é variável, da ocorrência de sangue oculto nas fezes ao exame de toque retal, até uma hemorragia exsanguinante. A avaliação inicial deve enfocar com rapidez a magnitude das deficiências preexistentes e, sobretudo, a eventualidade de uma hemorragia contínua. A reavaliação permanente das condições circulatórias do paciente determina o grau da evolução e das possível intervenções subsequentes. A história do sangramento, sua magnitude e frequência também devem fornecer alguma orientação.

A gravidade da hemorragia geralmente pode ser determinada, com base em parâmetros clínicos simples. Paciente com embotamento mental, agitação e hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg em decúbito dorsal) associados a extremidades frias e úmidas são achados compatíveis com choque hemorrágico e sugerem uma perda de mais de 40% do volume sanguíneo do paciente. Uma frequência cardíaca em repouso de 100 batimentos/min, com uma pressão de pulso diminuída, implica uma perda de volume de 20 a 40%. Em pacientes sem choque, alterações posturais devem ser obtidas, permitindo ao paciente sentar-se com suas pernas balançando, por 5 minutos. Uma queda na pressão arterial de mais de

10 mm Hg ou uma elevação do pulso de mais de 20 batimentos por minuto reflete novamente uma perda de pelo menos 20% do volume de sangue. Pacientes com graus menores de sangramento podem não apresentar alterações detectáveis.

Em casos agudos, o hematócrito não é um parâmetro confiável para a avaliação do grau de hemorragia, porque a proporção entre os eritrócitos sanguíneos (ERTs) e o plasma perdido inicialmente é constante. O hematócrito não cairá até que o plasma seja redistribuído pelo espaço intravascular e a ressuscitação com solução cristaloide seja iniciada. Do mesmo modo, a ausência de taquicardia pode ser enganosa; alguns pacientes com perda sanguínea grave podem, realmente, ter bradicardia secundária à redução do estímulo vagal do coração. Sinais hemodinâmicos são menos confiáveis em pacientes idosos e aqueles que fazem uso de betabloqueadores.

Estratificação de Risco

Nem todos os pacientes com sangramento GI requerem internação hospitalar ou avaliação de emergência. Por exemplo, um paciente com sangramento retal de pequena monta, que tenha cessado, geralmente pode ser avaliado como paciente ambulatorial. É evidente que, em muitos pacientes, a tomada de decisão é menos objetiva. Outros requerem internação e observação, mas podem ser avaliados com endoscopia em uma condição mais *eletiva*. Vários fatores prognósticos podem estar associados a resultados adversos, incluindo a necessidade de operação de emergência e/ou mesmo óbito (Quadro 48-1).[6] Estes fatores devem ser considerados durante a avaliação inicial e a ressuscitação do paciente com hemorragia gastrointestinal. Por exemplo, pacientes com mais de 60 anos apresentam maiores taxas de mortalidade do que suas contrapartes mais jovens e devem ser avaliados com mais cautela. Esta maior morbidade pode ser um reflexo de doenças concomitantes. Os efeitos deletérios das comorbidades cardíacas, renais, pulmonares e hepáticas como um todo devem ser considerados quando se avalia um paciente com sangramento GI. Por exemplo, um estudo estimou que os pacientes com sangramento e com doença renal significativa têm uma taxa de mortalidade de quase 30%. Essa taxa aumenta para 65% no caso de insuficiência renal aguda.[7] Outros fatores, incluindo a magnitude da hemorragia inicial, a persistência ou recorrência do sangramento e o início do sangramento durante a hospitalização por outras doenças, também contribuem para o aumento da morbidade e da mortalidade.

Quadro 48-1 Fatores de Risco para Morbidade e Mortalidade na Hemorragia Gastrointestinal Aguda

- >60 Anos de idade
- Doenças comórbidas
  - Insuficiência renal
  - Doença hepática
  - Insuficiência respiratória
  - Doença cardíaca
- Magnitude da hemorragia
  - Pressão arterial sistólica <100 mm Hg na apresentação
  - Necessidade de transfusão
- Hemorragia persistente ou recorrente
- Início da hemorragia durante a hospitalização
- Necessidade de operação

Recentemente, esforços consideráveis foram devotados ao desenvolvimento de ferramentas para a determinação do risco, a fim de facilitar a triagem dos pacientes. Esses sistemas de mensuração vêm sendo usados para prever o risco de novos sangramentos e de mortalidade, a fim de avaliar a necessidade de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e para determinar a necessidade de endoscopia de urgência. Alguns sistemas de escore não são específicos para sangramentos GI (p. ex., os escores APACHE II), mas poderão fornecer informações gerais sobre a condição do paciente e o risco de resultados adversos. Também houve tentativas de desenvolver sistemas de escores para doença específicas, tais como a classificação de sangramento, que utiliza cinco critérios[8]: sangramento contínuo, pressão arterial sistólica inferior a 100 mm Hg, tempo de protrombina superior a 1,2 vez o controle, alteração do estado mental e processos patológicos comórbidos instáveis que exigem admissão na UTI. Se

qualquer um desses critérios estiver presente, o modelo prevê um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de hemorragia recorrente, necessidade de intervenção cirúrgica ou óbito. Outros sistemas consideram achados endoscópicos que podem melhorar a sua precisão preditiva. No entanto, tais sistemas de classificação têm sido usados quase exclusivamente em estudos de pesquisa e, até que tenham sido validados prospectivamente para prática clínica diária, eles só devem ser aplicados no contexto de julgamento clínico.

Reposição

Quanto mais grave for o sangramento, mais vigorosa deve ser a reposição. A principal causa de morbimortalidade nesses pacientes é a falência múltipla dos órgãos relacionada com a reposição inicial e/ou subsequente de forma inadequada. A entubação e a ventilação são iniciadas precocemente, caso haja dúvidas sobre o comprometimento respiratório. Em pacientes com evidência de instabilidade hemodinâmica ou nos quais o sangramento contínuo é suspeito, dois acessos venosos calibrosos devem ser colocados, preferencialmente na fossa antecubital. Os pacientes instáveis recebem um *bólus* de 2 L de solução cristaloide, em geral Ringer lactato, que mais se aproxima da composição eletrolítica do sangue total. A resposta para a reposição volêmica deve ser avaliada. O sangue é enviado imediatamente para a tipagem e para a realização de provas cruzadas, hematócrito, contagem de plaquetas, perfil de coagulação, bioquímica de rotina e provas de função hepática. Um cateter de Foley também deve ser inserido na bexiga para avaliação da perfusão de órgãos. Em idosos e pacientes com doença cardíaca, pulmonar ou renal significativa, a colocação de um cateter venoso central ou na artéria pulmonar deve ser considerada para monitoração mais rigorosa. A capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue pode ser maximizada pela administração de oxigênio suplementar. Frequentemente, esses pacientes se beneficiam com a internação e tratamento precoce em UTI.

A decisão de transfundir sangue depende da resposta à administração de fluidos, da idade do paciente, da ocorrência ou não de doença cardiopulmonar concomitante, e da persistência ou não do sangramento. Os efeitos iniciais da infusão de cristaloide e a evolução dos parâmetros hemodinâmicos do paciente são os critérios primordiais. Mais uma vez, esse processo requer um elemento de julgamento clínico. Por exemplo, um paciente jovem e saudável, com perda sanguínea estimada de 25%, que responde à administração de fluidos com uma normalização hemodinâmica pode não precisar receber qualquer produto hemoderivado, enquanto um paciente idoso, com um histórico cardíaco significativo e a mesma perda sanguínea, provavelmente requererá transfusão. Embora o hematócrito possa requerer 12 a 24 horas para um equilíbrio completo, ele é comumente empregado como um índice da necessidade de reposição de sangue. Em geral, o hematócrito deve ser mantido acima de 30% em adultos mais idosos e acima de 20% em pacientes jovens e saudáveis. Do mesmo modo, a propensão da suspeita de lesão para continuar sangrando ou sangrar novamente deve desempenhar importante papel nesta tomada de decisão. Por exemplo, varizes esofágicas são suscetíveis de continuar a sangrar e a transfusão pode ser considerada mais precoce que a de uma laceração de Mallory-Weiss, que tem uma baixa taxa de ressangramento. Em geral, a papa de hemácias é a forma preferida de transfusão, embora o sangue total, preferivelmente aquecido, possa ser usado em cenários de perda sanguínea maciça. Os distúrbios de coagulação e plaquetas devem ser repostos conforme vão sendo detectados; e pacientes que necessitam de mais de 10 U de sangue devem receber cálcio, plaquetas e plasma fresco congelado empiricamente.

História e Exame Físico

Depois de avaliada a gravidade do sangramento e iniciada a reposição sanguínea, deve-se dirigir a atenção para o histórico clínico e para o exame físico. A história ajuda a fazer uma avaliação preliminar do local e da causa do sangramento e das condições clínicas significativas que possam determinar ou alterar o curso da terapia.

Obviamente, as características do sangramento fornecem pistas valiosas. O tempo e o início, o volume e a frequência são importantes na estimativa das perdas sanguíneas. Hematêmese, melena e hematoquezia são as manifestações mais comuns de hemorragia aguda. O termo hematêmese refere-se ao vômito de sangue que, em geral, é causado por sangramento no trato GI alto, embora raramente o sangramento do nariz e/ou da faringe possa ser responsável por esse sintoma. Pode ser vermelho-rutilante ou mais escuro e, portanto, nesse caso, adquirirá a aparência de borra de café. Melena é a evacuação de fezes negras e pastosas, com odor desagradável, geralmente um sinal sugestivo de sangramento no trato GI alto. Embora a aparência típica da melena resulte tanto dos ácidos gástricos que convertem hemoglobina em hematina quanto da ação das enzimas digestivas e das bactérias do lúmen do intestino delgado, a perda de sangue do

segmento distal do intestino delgado ou do cólon direito pode produzir essa aparência, principalmente se o trânsito for lento. A melena não deve ser confundida com a tonalidade esverdeada das fezes, em um paciente fazendo uso de suplementos de ferro. Uma maneira de distinguir essas duas condições é realizar o teste de guáiaco, testes negativos naqueles em suplementação de ferro. A hematoquezia é a presença de sangue vermelho-vivo no reto, que pode ou não estar misturado às fezes. Embora isso normalmente reflita uma fonte localizada no cólon distal, sangramentos gastrointestinais superiores também podem produzir hematoquezia se o volume for significativo.

A história pode fornecer pistas para o diagnóstico. A perda crônica de sangue pode levar a sintomas de órgãos terminais não GI, tais como síncope, angina e, até mesmo, infarto agudo do miocárdio. A história de vômitos pode ser sugestiva de laceração de Mallory-Weiss, enquanto a perda de peso levanta suspeitas sobre um espectro de doenças malignas. Mesmo os dados demográficos podem ser úteis – certas lesões causam sangramento em idosos, tais como angiodisplasias, divertículos, colite isquêmica e câncer, enquanto pacientes mais jovens têm sangramento por úlcera péptica, varizes e divertículo de Meckel. Antecedentes de doença GI, sangramento ou operação prévia devem começar imediatamente a enfocar um diagnóstico diferencial. O antecedente de desconforto epigástrico pode apontar para a ocorrência de uma úlcera péptica, enquanto uma operação prévia sobre a aorta sugere a possibilidade de uma fístula aortoentérica. Uma história de doença hepática indica a necessidade de avaliação sobre o sangramento varicoso. O uso de medicamentos também pode ser revelador. Uma história de ingestão de salicilatos, de drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs) e/ou de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) é comum, principalmente em pacientes idosos.[9] Essas medicações são associadas a erosões nas mucosas gastrointestinais, observadas tipicamente no trato GI alto, mas que, ocasionalmente, podem ocorrer no intestino delgado e no cólon. O sangramento GI, na vigência de terapia de anticoagulação, varfarina ou heparina de baixo peso molecular, não deve ser atribuído a anticoagulação isolada,[10] há que se pesquisar patologia do trato GI.

O exame físico também pode ser revelador. A orofaringe e o nariz podem, ocasionalmente, simular sintomas de uma origem mais distal e sempre devem ser examinados. Somente em alguns casos, o exame abdominal é útil, mas é importante para excluir a ocorrência de tumorações, esplenomegalia e adenopatia. A sensibilidade na região epigástrica é sugestiva, mas não diagnóstica, de ulceração péptica ou de gastrite. Os sinais característicos da doença hepática, incluindo icterícia, ascite, eritema palmar e cabeça de medusa, periumbilical podem ser sugestivos de sangramento relacionado com varizes esofagianas, embora esses pacientes possam apresentar sangramento de outras fontes. Eventualmente, o exame físico pode revelar indícios que apontem para diagnósticos mais obscuros, tais como telangiectasia da doença de Osler-Weber-Rendu ou lesões pigmentadas da mucosa oral na síndrome de Peutz-Jeghers. Um exame retal e a anuscopia devem ser realizados para excluir um câncer retal baixo ou sangramentos por hemorroidas.

Localização

O tratamento subsequente do paciente com hemorragia GI aguda depende da localização e da região do sangramento. Um algoritmo para o diagnóstico de hemorragia GI aguda é apresentado na Figura 48-2.

FIGURA 48-2 Algoritmo para o diagnóstico de hemorragia gastrointestinal aguda.

Embora a melena tenha geralmente origem no trato GI superior, pode ser o resultado de sangramento do intestino delgado ou cólon. Do mesmo modo, a hematoquezia é, algumas vezes, consequência de um sangramento GI alto súbito. Uma abordagem para distinguir essas possibilidades é a introdução de uma sonda nasogástrica (SNG) e o exame do líquido aspirado. Embora a hematêmese em geral seja diagnóstica de sangramento GI alto, a sonda ainda é útil para avaliar o volume de sangramento ativo e para remover o sangue do estômago para facilitar a endoscopia. Se o líquido aspirado for positivo, haverá uma localização efetiva da lesão. A presença de sangue vermelho ou uma aparência de borra de café sugere uma fonte GI superior. A pesquisa de sangue oculto raramente é necessária. A presença de bile em um aspirado gástrico é sugestiva de que o conteúdo do duodeno tenha sido incluído na coleta. Embora uma aspiração gástrica não sanguinolenta e biliosa geralmente exclua uma origem no trato GI alto, esses achados podem, ocasionalmente, ser enganosos. Um estudo detectou que apenas seis de cada dez aspirados por SNG que tenha coloração verde-amarelada deram resultados positivos para a presença de bile.[11] Similarmente, quase 20% dos pacientes com aspiração de líquido claro mostraram sangramento de origem GI alta.[2] Em pacientes com melena ou mesmo com hematoquezia decorrente de uma lesão alta, o aspirado SNG pode ser negativo mesmo na presença de sangramento duodenal significativo se o paciente tem um piloro competente, prevenindo o refluxo duodenogástrico. Essas considerações sugerem que, embora os achados do líquido aspirado por SNG possam ser úteis, quase todos os pacientes com sangramento significativo devem ser submetidos à endoscopia.

A endoscopia nestas circunstâncias é altamente positiva para identificar uma lesão GI alta e, se negativa, para direcionar a atenção para uma fonte GI baixa. Para maximizar a eficácia, a endoscopia precoce deve ser realizada dentro das primeiras 24 horas, mesmo em pacientes estáveis.[12] A endoscopia precoce com

terapia dirigida mostrou redução da necessidade de transfusão e reduziu a permanência hospitalar. A definição exata e/ou cronograma de uma endoscopia precoce têm sido bem estudados e aprimorados. Embora haja poucos argumentos para justificar que, no paciente instável, uma endoscopia de urgência é muitas vezes necessária, naqueles com evidente sinal de sangramento mas que estão estáveis, uma endoscopia dentro de 6 ou 12 horas não mostrou qualquer benefício adicional quando comparada com endoscopias realizadas dentro de 24 horas.[13,14]

Os médicos devem estar cientes de que esofagogastroduodenoscopia (EGD), em casos de urgência ou emergência, está associada a uma redução da precisão, muitas vezes em virtude da má visualização, e um significativo aumento na incidência de complicações, incluindo aspiração, depressão respiratória e perfuração GI, quando comparada com procedimentos eletivos. A proteção das vias aéreas é crítica e pode ser necessária entubação endotraqueal se não foi realizada anteriormente. A reposição volêmica não deve ser interrompida durante o exame.

Avaliação subsequente depende dos resultados da endoscopia alta e do volume do sangramento (Fig. 48-2). A angiografia ou, até mesmo, a intervenção cirúrgica podem mostrar-se necessárias em casos de hemorragia volumosa, no trato GI alto ou baixo. Para o sangramento lento ou intermitente do trato GI baixo, atualmente a colonoscopia é o procedimento diagnóstico inicial de escolha. Quando isso não esclarecer, pode-se usar a cintigrafia de glóbulos vermelhos marcados (RBC). Para sangramentos obscuros, em geral provenientes do intestino delgado, a endoscopia com cápsula endoscópica está se tornando o exame mais adequado. Esses procedimentos diagnósticos serão discutidos posteriormente em mais detalhes.

Tratamento

Dependendo da origem do sangramento, estão disponíveis diferentes opções terapêuticas. Dentre elas, incluem-se modalidades farmacológicas, endoscópicas, angiográficas e cirúrgicas. Terapias farmacológicas, endoscópicas e cirúrgicas são geralmente específicas e serão discutidas em detalhes mais adiante. As técnicas angiográficas são, de certo modo, mais genéricas e incluem a angiografia seletiva com infusão de um vasoconstritor, especificamente a vasopressina, ou a embolização. Agentes embólicos incluem materiais temporários, como esponja de gelatina (Gelfoam®; Pharmacia & Upjohn, Pfizer, Nova York) e coágulos autólogos ou dispositivos permanentes, como espirais. Existem poucos dados referentes à comparação da eficácia dessas técnicas.

Para a maioria dos pacientes em que o sangramento já cessou, as opções terapêuticas são selecionadas para prevenir sua recorrência. O risco de sangramento recorrente e, portanto, a necessidade de intervenções preventivas depende das características da lesão, da magnitude da hemorragia inicial e de um paciente específico. Por exemplo, embora o risco para hemorragia diverticular recorrente seja relativamente baixo, uma ressecção eletiva no cólon ainda pode ser uma manobra adequada em um paciente com doença coronária significativa, que já tenha sofrido uma hemorragia maior. Para cerca de 15% dos pacientes que continuam a sangrar, a terapia é mais urgente. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, uma conduta adequada é instituir a terapia nas primeiras duas horas da internação. A adoção dessa estratégia depende do desenvolvimento de protocolos específicos de cada instituição, para o tratamento multidisciplinar desses pacientes.[2] É fundamental que um endoscopista treinado nas técnicas de hemostasia e uma equipe de apoio adequada estejam disponíveis. Do mesmo modo, os recursos da angiografia devem estar prontamente acessíveis. Apesar das modalidades relativamente novas disponíveis para o controle não cirúrgico dos sangramentos, o envolvimento precoce da equipe cirúrgica continua sendo essencial.

As séries tradicionais demonstraram que a morbimortalidade da cirurgia para sangramento GI aumenta significativamente em pacientes que tenham perdido mais de 6 U de sangue. Esse aumento é especialmente acentuado em pacientes idosos e naqueles com comorbidades importantes, sugerindo que a intervenção cirúrgica nesses pacientes deve ser mais precoce do que em pacientes jovens e saudáveis que poderiam ser melhores candidatos à operação. Embora o aprimoramento nos cuidados de suporte e terapia dirigida, especialmente endoscópica, possam ter moderado um pouco este tipo de abordagem, a terapia cirúrgica sempre deve ser uma consideração grave no contexto de perda sanguínea dessa magnitude.

Hemorragia gastrointestinal aguda alta

O sangramento GI alto refere-se a sangramentos que se originam do trato GI proximal ao ligamento de Treitz, sendo responsável por quase 80% das hemorragias GI significativas. As causas de sangramento GI

alto são melhor categorizadas em não varicosas ou sangramentos relacionados com hipertensão portal (Tabela 48-1). As causas não varicosas são responsáveis por cerca de 80% deste sangramento, com a doença da úlcera péptica (DPU) sendo a mais comum.[1] Nos 20% remanescentes dos pacientes, a maioria dos quais portadores de cirrose, a hipertensão portal pode levar ao desenvolvimento de varizes esofagogástricas, varizes gástricas isoladas ou gastropatia hipertensiva portal, e qualquer uma delas pode ser a origem de um sangramento GI agudo alto. Embora os pacientes com cirrose tenham elevado risco de desenvolver sangramento varicoso, fontes não varicosas respondem pela maioria dos sangramentos GI, mesmo nesses pacientes.[2] Entretanto, devido a maior morbimortalidade do sangramento varicoso, pacientes com cirrose devem geralmente ser considerados como potencialmente passíveis de ter sangramento de varizes; a terapia apropriada deve ser iniciada até que uma endoscopia de emergência tenha mostrado a outra causa de hemorragia.

Tabela 48-1

Causas Comuns de Hemorragia Gastrointestinal Alta*

SANGRAMENTO NÃO VARICOSO*	SANGRAMENTO HIPERTENSO PORTAL†
Doença da úlcera péptica 30%-50%	Varizes esofagogástricas > 90%
Lacerações de Mallory-Weiss 15%-20%	Gastropatia por hipertensão portal < 5%
Gastrite ou duodenite 10%-15%	Varizes gástricas isoladas, raras
Esofagite 5%-10%	
Malformações arteriovenosas 5%	
Tumores 2%	
Outras 5%	

*80% dos casos.

†20% dos casos.

Adaptado de Ferguson CB, Mitchell RM: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Standard and new treatment. Gastroenterol Clin North Am 34:607–621, 2005.

A base para o diagnóstico e tratamento de pacientes com um sangramento GI é a endoscopia. Vários estudos têm mostrado que EGD precoce, nas primeiras 24 horas, resulta em redução na necessidade de transfusão de sangue, diminuição na necessidade de cirurgia e menor tempo de permanência hospitalar. A identificação endoscópica da origem do sangramento também possibilita uma estimativa do risco de hemorragia subsequente ou persistente e facilita o planejamento cirúrgico, caso este se mostre necessário. Em geral, 20% a 35% dos pacientes submetidos à EGD necessitarão de intervenção endoscópica terapêutica, e 5% a 10% irão, finalmente, intervenção cirúrgica.[12]

Como observado, é surpreendente que os estudos não mostraram nenhum benefício na realização de uma endoscopia precoce (entre 6 e 12 horas) do que dentro de 24 horas.[13,14] Embora a melhor ferramenta para a localização da fonte de sangramento seja uma EGD, esta intervenção está associada a aumento de risco e visualização inadequada no quadro agudo, que pode reduzir alguns dos seus benefícios. Em 1% a 2% dos pacientes com hemorragia gastrointestinal alta, a fonte não pode ser identificada por causa do sangue excessivo, prejudicando a visualização da superfície mucosa.[15] A lavagem do estômago com solução salina normal em temperatura ambiente antes do procedimento pode ser útil. Evidências recentes têm sugerido que uma injeção em *bólus* único de eritromicina intravenosa, que estimula o esvaziamento gástrico, possa melhorar significativamente a visualização.[16] Caso a identificação da origem ainda não seja possível, pode ser adequado realizar uma angiografia em um paciente razoavelmente estável, embora uma intervenção cirúrgica possa ser considerada, caso a perda de sangue seja extrema ou o paciente esteja hemodinamicamente instável. O exame com eritrócitos marcados raramente é necessário em casos de sangramento GI alto confirmado, e os exames contrastados geralmente são contraindicados, pois interferirão com as manobras subsequentes.

Causas Específicas de Hemorragia Gastrointestinal Alta

Sangramento não Varicoso

Doença Ulcerosa Péptica

Doença ulcerosa péptica (DPU) ainda representa a causa mais frequente de hemorragia do trato gastrointestinal proximal, sendo responsável por aproximadamente 40% dos casos.[2] Aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com doença ulcerosa péptica desenvolvem sangramento em algum momento no curso da sua doença. O sangramento é a indicação mais frequente para a operação e a principal causa de morte na doença ulcerosa péptica. A DPU será discutida mais detalhadamente no Capítulo 49; no presente capítulo, enfocaremos somente o sangramento procedente de doença ulcerativa.

A epidemiologia da úlcera péptica continua a mudar. A incidência de úlcera péptica não complicada tem caído drasticamente. Essa alteração tem sido atribuída a melhor terapia, incluindo o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e regimes de erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Apesar deste declínio geral na frequência de úlcera, o número de pacientes submetidos à operação para complicações relacionadas com úlcera tem permanecido surpreendentemente estável até o momento. Relatos recentes, entretanto, mostram um declínio na taxa de alguns, mas não de todos, com relação às complicações da úlcera péptica quanto à necessidade de intervenção cirúrgica. Embora a necessidade de cirurgia para doença ulcerosa péptica perfurada tenha diminuído, a taxa de sangramento de úlcera péptica, exigindo intervenção cirúrgica, permaneceu estável.[17] Alguns estudos demográficos em pacientes idosos têm documentado aumento na doença ulcerosa péptica sangrante que requer internação hospitalar.[18] Assim, quando são realizadas cirurgias para hemorragia gastrointestinal do trato digestório superior, eles são agora realizados nos pacientes idosos e muitas vezes, nos mais debilitados.

O sangramento desenvolve-se como uma consequência da erosão da superfície mucosa pelos ácidos pépticos. Embora a perda crônica de sangue seja comum em qualquer úlcera, o sangramento significativo ocorre tipicamente quando existe envolvimento de uma artéria, seja da submucosa seja com a erosão da úlcera sobre um vaso ainda mais calibroso. Conquanto as úlceras duodenais sejam mais comuns que as úlceras gástricas, estas sangram com maior frequência; conforme se verifica na maioria das séries publicadas, as proporções relativas são quase iguais. A hemorragia mais significativa ocorre quando úlceras duodenais ou gástricas penetram ramos da artéria gastroduodenal ou artéria gástrica esquerda, respectivamente.

Tratamento

A Figura 48-3 mostra um esquema de abordagem ao tratamento. Como observado, pacientes com evidência clínica de sangramento GI devem ser submetidos a uma endoscopia dentro de 24 horas e, enquanto aguardam este procedimento, devem ser tratados com IBP. Embora essa abordagem tenha mostrado reduzir o estigma de hemorragia recente na endoscopia, este fato não teve nenhum impacto sobre os resultados clínicos, tais como a necessidade de transfusão, mortalidade, ou intervenção cirúrgica. Não obstante, acredita-se ser positiva a relação custo-benefício quando houver indicação cirúrgica na suspeita de ter um sangramento GI.[19]

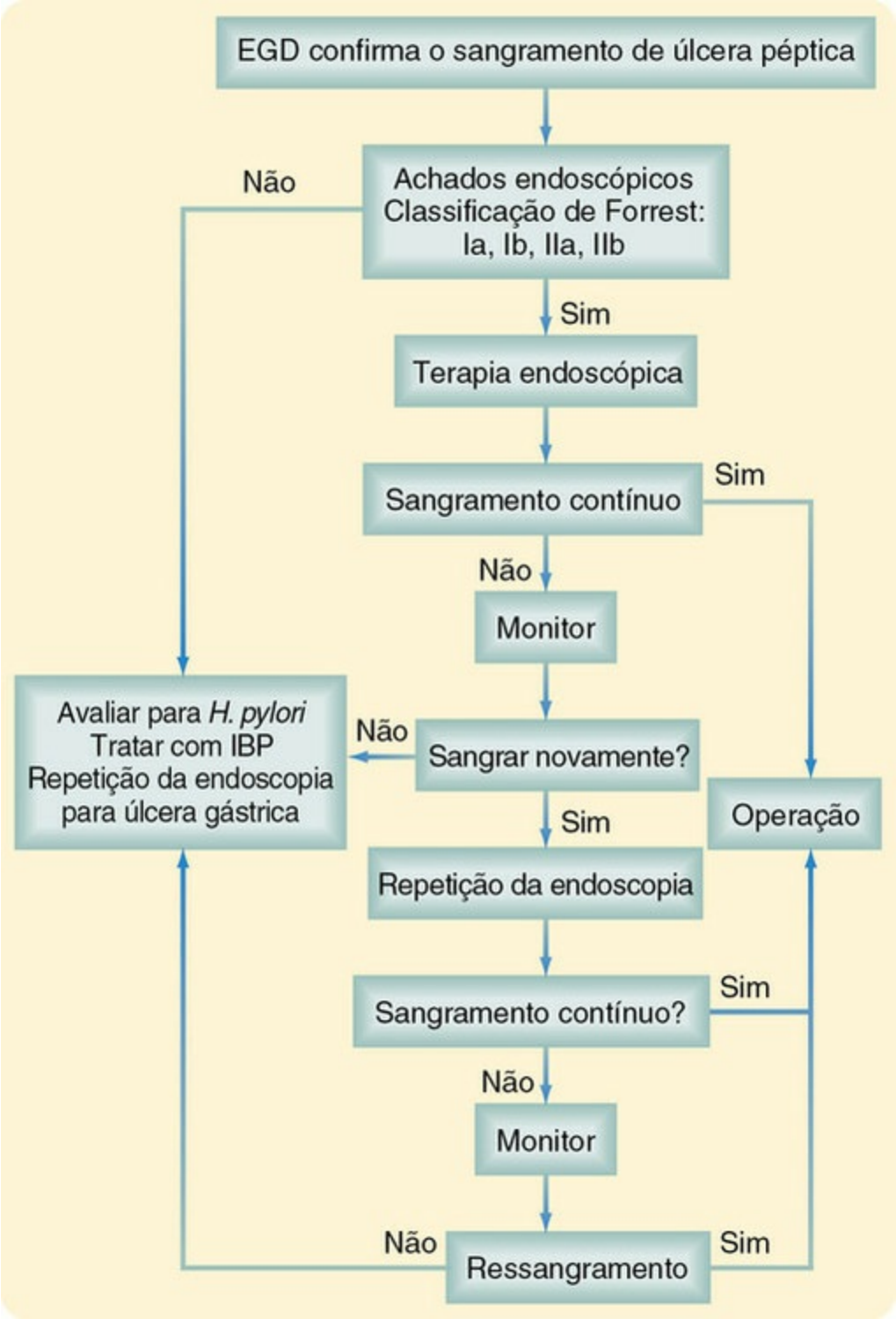


FIGURA 48-3 Algoritmo para o diagnóstico e tratamento do sangramento GI alto não varicoso.

Após a comprovação endoscópica, as estratégias de tratamento dependem da aparência da lesão à endoscopia. A terapia endoscópica deve ser instituída caso o sangramento seja ativo ou quando o mesmo já cessou, e/ou se houver risco significativo de recidiva. A capacidade de prever a possibilidade de um novo sangramento possibilita a implementação de uma terapia profilática, monitoração mais rigorosa e a detecção mais precoce da hemorragia em pacientes de alto risco. A classificação de Forrest foi desenvolvida em uma tentativa de avaliar esse risco com base nos achados endoscópicos, e para estratificar os pacientes nos grupos de baixo risco, intermediário e alto (Tabela 48-2). A terapia

endoscópica é recomendada na vigência de sangramento ativo e também em casos de um vaso visível (Forrest I a IIa). Na presença de um coágulo aderente (Forrest IIb), este é removido e a lesão subjacente é avaliada. As úlceras com base limpa ou com um ponto preto, secundário à deposição de hematina, em geral, não são tratadas por via endoscópica.

Tabela 48-2

Classificação de Forrest dos Achados Endoscópicos e dos Riscos de Ressangramento em Doença

GRAU	DESCRIÇÃO	RISCO DE RESSANGRAMENTO
Ia	Sangramento ativo e pulsátil	Alto
Ib	Sangramento ativo e não pulsátil	Alto
IIa	Vaso visível não sangrante	Alto
IIb	Coágulo aderente	Intermediário
IIc	Úlcera com pontilhado preto	Baixo
III	Leito da úlcera não sangrante, limpo	Baixo

Tratamento Médico

Quando há confirmação de um sangramento de úlcera péptica, a utilização de IBPs (inibidores de bomba de prótons) tem mostrado a capacidade de reduzir o risco de ressangramento e a necessidade de intervenção cirúrgica. Portanto, pacientes com suspeita ou confirmação de uma úlcera sangrante devem ser submetidos ao tratamento com IBPs.[20] Diferentemente das úlceras perfuradas, que estão geralmente associadas à infecção por *H. pylori*, a relação entre infecção por *H. pylori* e o sangramento é mais frágil. Apenas 60% a 70% dos pacientes com uma úlcera sangrante são *H. pylori* positivos.[21] Isso provocou questionamento sobre a importância do tratamento do *H. pylori* em pacientes com uma úlcera péptica sangrante. No entanto, vários estudos, incluindo uma metanálise, têm mostrado que o tratamento de *H. pylori* e sua erradicação, em pacientes com teste positivo para a infecção, resultaram em diminuição do ressangramento.[22] Uma vez que a infecção por *H. pylori* foi erradicada, não há necessidade de supressão ácida a longo prazo nem tampouco aumento do risco de sangramento adicional com esta abordagem.[23]

Em pacientes que fazem uso de medicamentos ulcerogênicos como AINEs ou inibidores de recaptação da serotonina (SSRIs) e apresentam uma lesão sangrante GI, esses agentes devem ser interrompidos. Os pacientes devem ser colocados em uma alternativa não ulcerogênica, se possível. Naqueles que fazem uso de AINE, mais especificamente inibidores da ciclo-oxagenase (COX-2), mas que estão associados à redução das ulcerações, é uma alternativa promissora. Preocupações sobre a cardiotoxicidade destes fármacos resultaram em sua retirada do mercado, reduzindo o uso clínico desses medicamentos alternativos. Outros efeitos que afetaram a reputação desses medicamentos tiveram como base estudos na população, que mostrou que nem todos os inibidores de ciclo-oxigenase (COX-2) propiciam uma redução na incidência de complicações gastrointestinais superiores.[24] Portanto, uma abordagem alternativa foi identificar meios de reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais adversos dos AINEs. Nesse sentido, alguns estudos mostram que as erradicações do *H. pylori* em pacientes infectados e que estão prestes a iniciar essas medicações podem reduzir a incidência de efeitos colaterais adversos do trato GI, incluindo sangramento.[25] Esses estudos acentuam o efeito sinergístico do *H. pylori* e AINEs. Embora esta abordagem possa ter um papel preventivo com relação ao sangramento GI, AINEs não podem ser prescritos para aqueles que apresentam sangramentos, mesmo após a erradicação do *H. pylori*.[26]

Tratamento Endoscópico

Uma vez que a úlcera sangrante foi identificada, a terapia efetiva pode ser feita por via endoscópica para controlar a hemorragia. As opções endoscópicas disponíveis incluem injeção de epinefrina, sondas térmicas e coagulação, bem como a aplicação de grampos sobre o vaso responsável pelo sangramento. A injeção de epinefrina (1: 10.000) em todos os quatro quadrantes da lesão é recomendada para o controle da hemorragia. Aceita-se que injeções com grande volume (> 13 mL) estejam associadas a uma melhor hemostasia, sugerindo que a injeção por via endoscópica atue em parte por compressão dos vasos sangrantes induzindo o tamponamento.[27] A injeção de epinefrina por si só está associada a uma alta taxa

de ressangramento e, portanto, a prática-padrão é realizar a terapia combinada. Isso geralmente se faz pela adição de terapia térmica à injeção. As fontes de energia térmica podem ser sonda térmica, eletrocoagulação monopolar ou bipolar ou coagulação plasmática a laser ou argônio (APC). As fontes de energia mais comumente utilizadas são a eletrocoagulação, para as úlceras sangrantes e APC para lesões superficiais. Uma combinação de injeção com terapia térmica consegue hemostasia em 90% dos casos de DPU hemorrágica. O papel do hemoclipe é menos evidente, e vários estudos relatam resultados heterogêneos. Os hemoclipes (Fig. 48-4), que podem ser de aplicação complexa, podem ser especialmente eficazes quando lidamos com um vaso sangrando profusamente, pois fornecem um controle imediato da hemorragia.

FIGURA 48-4 Hemoclipe que tem sido aplicado a uma úlcera duodenal sangrante. (Cortesia de Dr. Linda S. Lee, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

O ressangramento de uma úlcera está associado a um aumento significativo na mortalidade, sendo importante realizar uma observação cuidadosa dos pacientes sob alto risco de ressangramento, usando os critérios descritos previamente. Naqueles que sangrarem novamente, o papel de uma segunda tentativa de controle endoscópico é controverso, mas tem sido validado. Por exemplo, um estudo recente mostrou que uma segunda tentativa de hemostasia endoscópica foi bem-sucedida em 75% dos pacientes.[28] Embora essa tentativa não seja bem-sucedida em 25% dos pacientes que, então, necessitarão de operação de emergência, não parece haver qualquer aumento na morbimortalidade com tal orientação terapêutica. Portanto, a maioria dos clínicos atualmente encoraja uma segunda tentativa de controle endoscópico antes de submeter o paciente à cirurgia.

Tratamento Cirúrgico

Apesar dos avanços significativos na terapia endoscópica, cerca de 10% dos pacientes com úlceras sangrantes ainda necessitam de intervenção cirúrgica para uma hemostasia efetiva. Identificar pacientes com maior probabilidade de insucesso na terapia endoscópica é difícil; no entanto, o tempo de cirurgia tem sido muito discutido. Para auxiliar esta decisão, vários parâmetros clínicos e endoscópicos têm sido propostos no sentido de identificar pacientes com alto risco de fracasso da terapia endoscópica. Fatores

clínicos a serem considerados são choque e baixo nível de hemoglobina na internação. Embora a classificação de Forrest seja o indicador mais importante para o risco de ressangramento, a localização e o tamanho da úlcera também têm sido aspectos significativos na vigência da endoscopia. Úlceras maiores que 2 cm, úlceras duodenais posteriores e úlceras gástricas têm um risco significativamente maior de ressangramento.[29,30] Pacientes com essas características precisam de monitoração mais rigorosa e, possivelmente, de intervenção cirúrgica mais precoce. Claramente, o critério clínico e a experiência pessoal devem desempenhar um papel fundamental nessa decisão.

Indicações para cirurgia foram tradicionalmente baseadas na necessidade de transfusão sanguínea. Um número elevado de transfusões sanguíneas estão claramente associadas ao aumento da mortalidade. Ainda que não seja um critério definitivo, como era anteriormente, a maioria dos cirurgiões ainda considera uma necessidade de transfusão sanguínea contínua superior a 6 U como uma indicação para intervenção cirúrgica, particularmente em pacientes idosos, embora uma perda de 8-10 U possa ser mais aceitável para pacientes mais jovens. As indicações atuais para o tratamento cirúrgico da hemorragia por úlcera péptica estão resumidas no Quadro 48-2. As indicações secundárias ou relativas incluem um tipo sanguíneo raro ou uma prova cruzada com compatibilidade complexa, a recusa em receber a transfusão, o choque no momento da internação, a idade avançada, a existência de doença grave como comorbidade e úlcera gástrica crônica sangrante, quando a possibilidade de lesão maligna é uma preocupação.

Quadro 48-2 Indicações para Cirurgia na Hemorragia Gastrointestinal

Instabilidade hemodinâmica apesar de ressuscitação vigorosa (transfusão U>6)

Falha de técnicas endoscópicas para parar a hemorragia

Hemorragia recorrente após a estabilização inicial (com até duas tentativas de obter hemostasia endoscópica)

Choque associado à hemorragia recorrente

Continua a sangrar lentamente, com necessidade de transfusão >3 U/dia

A primeira prioridade na vigência da operação deve ser o controle da hemorragia. Após esse controle ter sido alcançado, uma decisão deve ser tomada com relação à necessidade de um procedimento definitivo para a redução do nível do grau de acidez. Cada um desses passos varia dependendo de ser a lesão uma úlcera duodenal ou gástrica.

Úlcera Duodenal. O primeiro passo na cirurgia para uma úlcera duodenal é a exposição do local do sangramento. Como a maioria dessas lesões localiza-se no bulbo duodenal, realiza-se duodenotomia longitudinal, ou piloromiotomia duodenal. Geralmente, o controle inicial da hemorragia pode ser obtido por pressão e, a seguir, por ligadura direta com fio não absorvível. Quando as úlceras estão localizadas anteriormente, uma ligadura em quatro quadrantes costuma ser suficiente. Uma úlcera posterior lesando a artéria pancreático-duodenal ou gastroduodenal pode requerer a ligadura com sutura do vaso proximal e distalmente à úlcera, bem como a colocação de uma sutura em U sob a úlcera para controlar os ramos pancreáticos.

Uma vez que o sangramento foi controlado, deve ser considerada uma operação definitiva redutora da secreção ácida. Com a identificação do papel da infecção por *H. pylori* na úlcera duodenal, a utilidade de tal procedimento tem sido questionada, com base no argumento de que o a simples rafia e o subsequente tratamento da infecção devem ser suficientes para evitar a recorrência. Em comparação com uma úlcera gástrica perfurada, em que há provas convincentes para sustentar tal abordagem (ver anteriormente), a evidência é mais frágil para uma úlcera duodenal sangrante. Portanto, a controvérsia continua; a decisão é provavelmente mais bem-adaptada com base na condição clínica do paciente e experiência do cirurgião.

Historicamente, a escolha entre as várias operações foi baseada na condição hemodinâmica do paciente e se tinha uma história longa de úlcera refratária ao tratamento. As diferentes técnicas cirúrgicas para DPU serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 49. Como o piloro com frequência tem sido incisado longitudinalmente para acessar o sangramento, a piloroplastia combinada com vagotomia troncular é a técnica cirúrgica mais utilizada para o tratamento da úlcera duodenal sangrante. Existem algumas evidências sugestivas de que a vagotomia das células parietais possa representar melhor terapia para uma úlcera duodenal sangrante no paciente estável, embora alguns desses benefícios possam ser anulados, caso o piloro tenha sido seccionado. Atualmente, a inexperiência do cirurgião com este procedimento pode ser o fator determinante. Em um paciente que tem história conhecida de doença ulcerosa duodenal

refratária e/ou cujo tratamento não tenha sido bem-sucedido com a operação mais conservadora, a antrectomia com vagotomia troncular pode ser mais adequada. No entanto, este procedimento é mais complexo e deve ser realizado raramente em um paciente hemodinamicamente instável.

Úlcera Gástrica. Para uma úlcera gástrica sangrante, também, o controle do sangramento é a prioridade imediata. Embora possa inicialmente requerer gastrotomia e ligadura por sutura, isoladamente isso está associado a um alto risco de ressangramento de quase 30%. Além disso, devido a uma incidência de 10% de malignidade, a ressecção de úlcera gástrica é geralmente indicada. A excisão simples isolada está associada à ocorrência de ressangramento em até 20% dos pacientes, de modo que, geralmente, prefere-se a gastrectomia distal, embora a realização da excisão associada à vagotomia e piloroplastia possa ser considerada em pacientes de alto risco. As úlceras sangrantes da porção proximal do estômago, nas regiões próximas à junção esofagogástrica, são mais difíceis de tratar. A gastrectomia proximal ou quase total está associada a uma morbidade essencialmente alta em casos de hemorragia aguda. As opções incluem a gastrectomia distal combinada com a ressecção de um segmento do estômago proximal, para incluir a úlcera, ou a vagotomia e piloroplastia combinadas tanto com ressecção em cunha quanto com sutura simples da úlcera.

Lacerações de Mallory-Weiss

São lacerações mucosas e submucosas que ocorrem próximas à junção esofagogástrica. Essas lesões geralmente se desenvolvem em pacientes alcoólatras após um período de náuseas e vômitos intensos e seguidos de consumo excessivo de álcool, mas podem ocorrer em qualquer paciente que tem uma história de vômitos repetidos. O mecanismo proposto por Mallory e Weiss em 1929 é a contração forçada da parede abdominal contra uma cárdia não relaxada, resultando em laceração da mucosa da porção proximal da cárdia, como resultado do aumento na pressão intragástrica.

Tais lesões são responsáveis por 5% a 10% dos casos de sangramento GI. Elas geralmente são diagnosticados com base na história. Frequentemente, a endoscopia é utilizada para confirmar o diagnóstico. Para evitar que a lesão passe despercebida, é importante realizar manobra de retroflexão e observar a área imediatamente abaixo da junção esofagogástrica. A maioria das lacerações ocorre ao longo da curvatura menor e, menos comumente, na curvatura maior. A terapia de suporte com frequência é suficiente, pois 90% dos episódios de sangramento são autolimitados, e a mucosa frequentemente apresenta reparação total em 72 horas.

Em casos raros de sangramento ativo grave, a terapia endoscópica local com injeção ou eletrocoagulação pode ser efetiva. A embolização angiográfica, geralmente com um material absorvível, como uma esponja de gelatina, tem sido usada com sucesso em casos de fracasso da terapia endoscópica. Se as manobras não forem bem-sucedidas, indica-se a realização de uma gastrotomia alta e a sutura da laceração da mucosa. É importante excluir o diagnóstico de sangramento varicoso, nos casos de fracasso da terapia endoscópica, com um exame abrangente da junção esofagogástrica. A recorrência de sangramento na laceração de Mallory-Weiss é incomum.

Gastrite de Estresse

A gastrite relacionada com estresse é caracterizada pelo aparecimento de erosões superficiais múltiplas de todo o estômago, mais comumente na região do corpo gástrico. Considera-se que essa condição seja resultante da combinação de lesão por pepsina e ácidos, em casos de isquemia devido a estados de hipoperfusão, embora os AINEs produzam uma lesão de aparência muito similar. Nos anos de 1960 e 1970, era uma lesão encontrada comumente em pacientes com estados críticos, com morbidade e mortalidade significativas pelo sangramento. Essas lesões são diferentes das ulcerações solitárias, relacionadas com a hipersecreção de ácido em pacientes com traumatismo craniano grave (úlceras de *Cushing*). Quando a ulceração por estresse está associada a queimaduras importantes, essas lesões são denominadas *úlceras de Curling*. Em contraste com as lesões associadas aos AINEs, uma hemorragia significativa das úlceras por estresse costumava ser um fenômeno comum.

Com melhorias no tratamento do choque da sepse e o uso generalizado da terapia ácido-supressora, o sangramento significativo de tais lesões raramente é encontrado.

Entretanto, nesses casos, o uso excessivo da terapia supressora de ácido tem resultado em um custo considerável e talvez com certos riscos para os pacientes, com o aumento na incidência de pneumonia nosocomial secundária à colonização gástrica. Esses aspectos têm gerado interesse na identificação de subgrupos específicos de alto risco para gastrite de estresse para permitir a terapia profilática seletiva. O grupo Canadian Critical Care Trials revisou prospectivamente mais 2.200 pacientes internados na UTI e encontrou uma incidência de sangramento clinicamente significativo em apenas 0,1% dos pacientes

considerados de baixo risco de sangramento decorrente de gastrite relacionada com estresse.[31] Fatores que aumentam o risco de hemorragia de gastrite de estresse incluíram a dependência do respirador por mais de 48 horas e coagulopatia. Para pacientes com esses fatores de risco, um sangramento clinicamente significativo, oriundo da gastrite relacionada com o estresse foi observado em 3,4% dos casos. Os pacientes com esses fatores de risco recebem terapia profilática com antiácidos, antagonistas do receptor da histamina-2 (H_2), IBPs ou sucralfato (Carafate®). A medida profilática primária continua sendo manobras de ressuscitação adequadas e com grandes volumes.

Em pacientes que desenvolvem sangramento significativo, a terapia supressora de ácidos frequentemente é bem-sucedida no controle da hemorragia. Em casos raros, quando há fracasso nessa tentativa, deve-se considerar a administração seletiva de octreotide ou vasopressina seletivamente através da artéria gástrica esquerda, a terapia endoscópica ou até mesmo a embolização angiográfica. Historicamente, esses casos foram vistos mais frequentemente no passado e, às vezes, esses pacientes foram submetidos à cirurgia. As opções cirúrgicas incluíam vagotomia e piloroplastia, com sutura para conter a hemorragia, ou uma gastrectomia subtotal. Esses procedimentos tiveram taxas de mortalidade de até 60%. Felizmente, eles raramente são necessários hoje.

Esofagite

O esôfago não é frequentemente um local de hemorragia significativa. Quando o sangramento ocorre, é mais o resultado de esofagite. A esofagite é secundária ao contato repetido da mucosa esofágica com secreções ácidas gástricas que leva à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) que é uma resposta inflamatória, que pode resultar em perda sanguínea crônica. A irritação provocada pela secreção ácida pode levar à ulceração superficial da mucosa que geralmente não sangra agudamente, mas pode apresentar-se como anemia e/ou propiciar fezes guáiaco-positivas. Vários agentes infecciosos também podem causar esofagite, particularmente no hospedeiro imunocomprometido (Fig. 48-5). Se houver infecção, ocasionalmente, a hemorragia pode ser maciça. Outras causas de sangramento esofágico incluem medicações, doença de Crohn e irradiação.

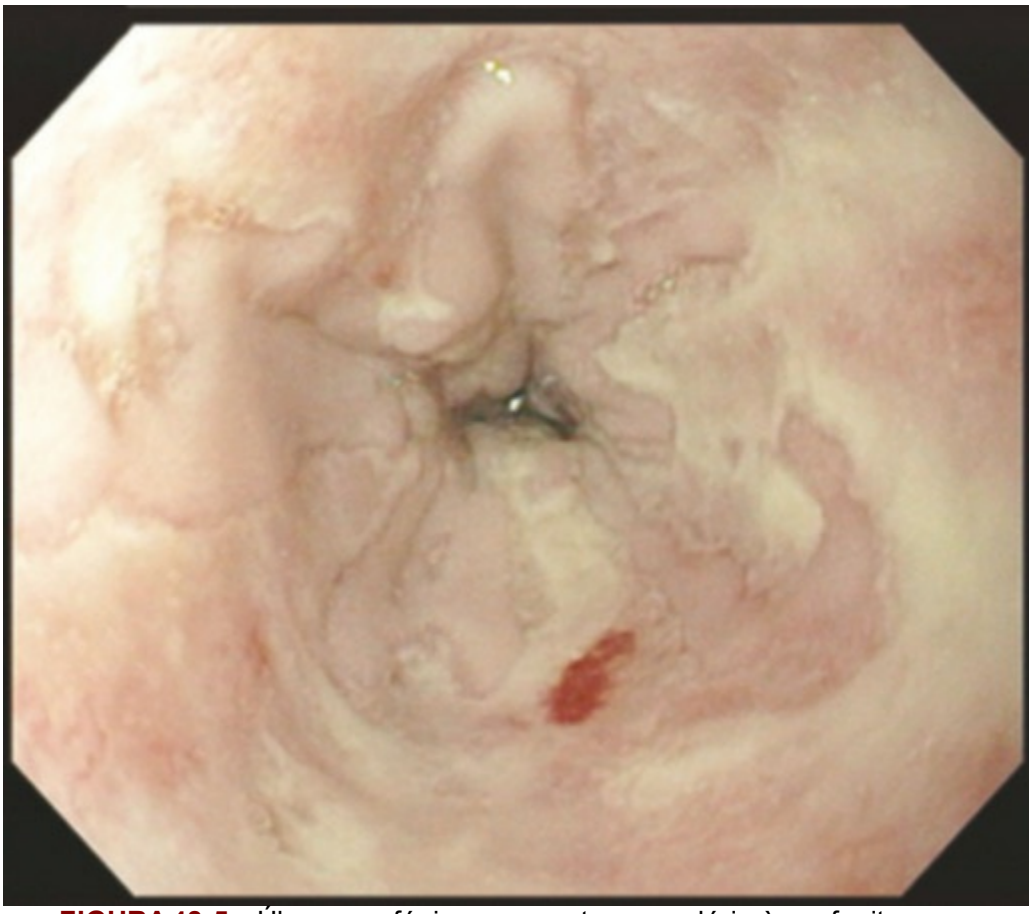


FIGURA 48-5 Úlcera esofágica sangrante secundária à esofagite herpética. (Cortesia de Dr. Scott A. Hande, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

O tratamento é feito à base de supressores da secreção ácida. O controle endoscópico da hemorragia, em geral com eletrocoagulação e cauterização com sonda térmica, frequentemente é bem-sucedido. Em pacientes com etiologia infecciosa, o tratamento clínico em geral é adequado. A cirurgia raramente é necessária.

Lesão de Dieulafoy

As lesões de Dieulafoy são malformações vasculares encontradas primariamente ao longo da curvatura menor do estômago, a até 6 cm da junção esofagogástrica, embora também possam ocorrer em outros pontos no trato GI (Fig. 48-6). Elas representam uma ruptura de vasos calibrosos (1-3 mm) encontrados na submucosa do estômago. A erosão da mucosa gástrica sobrejacente a esses vasos leva à hemorragia. O defeito mucoso geralmente é pequeno (2-5 mm) e pode ser difícil de ser identificado. Dado o maior tamanho da artéria subjacente, o sangramento pela lesão de Dieulafoy pode ser copioso.

FIGURA 48-6 Lesão de Dieulafoy sangrante do estômago. (Cortesia de Dr. Linda S. Lee, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

As tentativas iniciais de controle endoscópico frequentemente são bem-sucedidas. A aplicação de terapia térmica ou esclerosante é efetiva em 80% a 100% dos casos. Nos casos de fracasso na terapia endoscópica, a embolização por via angiográfica pode ter êxito. Se essas abordagens não tiverem sucesso, a intervenção cirúrgica se faz necessária; devido a dificuldades na visualização e na palpação dessas lesões, a demarcação por tatuagem feita endoscopicamente pode facilitar o procedimento. Executa-se uma gastrotomia, realizando-se uma tentativa de identificar a origem do sangramento. A lesão pode, então, ser suturada. Nos casos em que o ponto de sangramento não for identificado, uma gastrectomia parcial pode ser necessária.

Ectasia Vascular do Antro Gástrico

Também conhecida como "estômago em melancia", a ectasia vascular do antro gástrico (EVAG) é caracterizada por uma coleção de vênulas dilatadas, com aparência de estrias vermelhas lineares convergindo para o antro longitudinalmente, originando a aparência de uma melancia. A hemorragia grave aguda é rara em casos de EVAG, e a maioria dos pacientes apresenta-se com anemia persistente por deficiência de ferro, decorrente da contínua perda de sangue oculto. A terapia endoscópica é indicada para o sangramento persistente dependente de transfusão, e seu sucesso tem sido relatado em até 90% dos pacientes. A terapia endoscópica preferida é APC (Fig. 48-7). Em pacientes com insucesso na terapia endoscópica, indica-se a antrectomia.

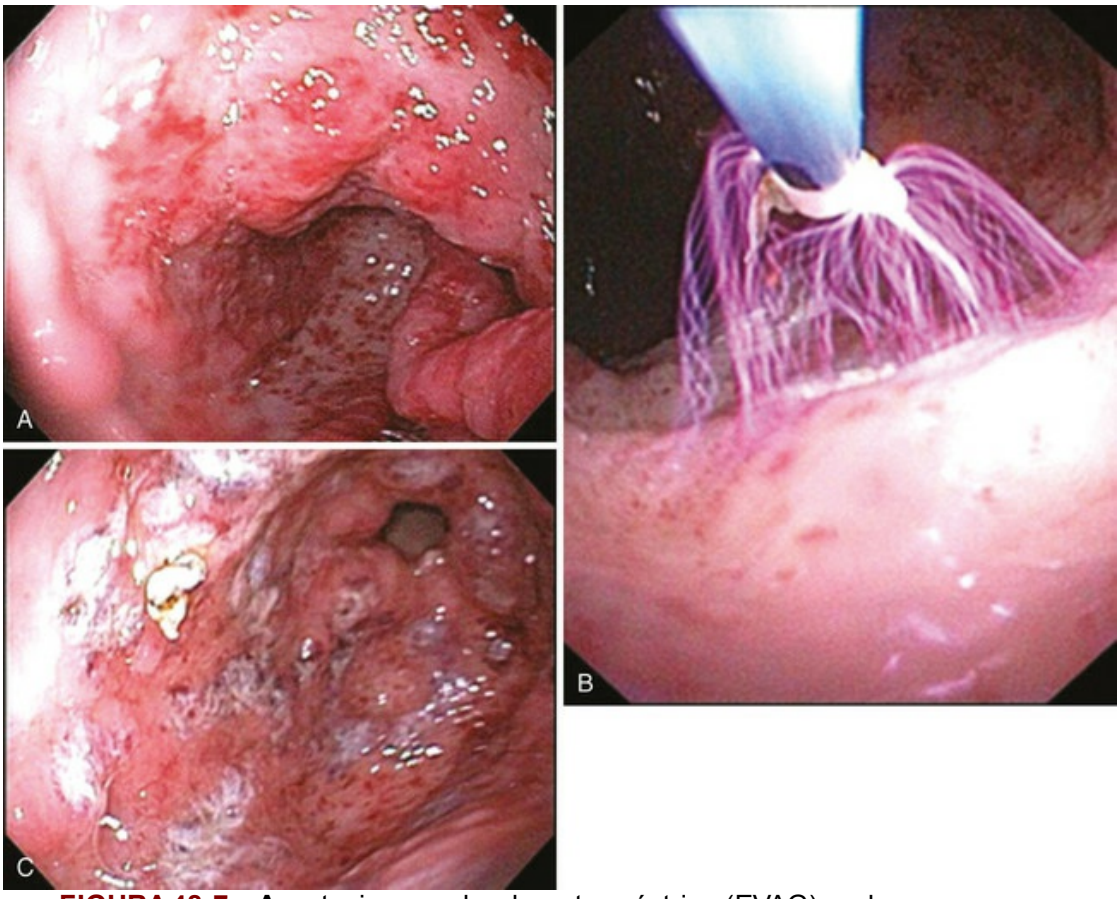


FIGURA 48-7 **A**, ectasia vascular do antro gástrico (EVAG) pode ser vista no antro gástrico, dando ao estômago uma aparência de melancia. **B**, Terapia APC de uma EVAG. **C**, Aparência pós-terapia da EVAG. (Cortesia de Dr. David L. Carr-Locke, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

Lesões Malignas

As lesões malignas do trato GI alto, em geral, estão associadas à anemia crônica com constatação de sangue oculto positivo nas fezes, em vez de episódios de hemorragia significativa. Em alguns casos, as lesões malignas se apresentam como lesões ulcerativas que sangram persistentemente. Isso talvez seja mais característico de tumor estromal gastrointestinal (GIST), ainda que possa ocorrer com outras lesões, incluindo leiomiomas e linfomas. Embora a terapia endoscópica seja frequentemente bem-sucedida no controle da hemorragia, a taxa de ressangramento é alta; portanto, quando se detecta uma lesão maligna, a ressecção cirúrgica é indicada. A extensão da ressecção depende da lesão específica e do fato de se considerar se a ressecção será curativa ou paliativa. As ressecções paliativas para o controle do sangramento geralmente envolvem uma ressecção em cunha. Os procedimentos cirúrgicos-padrão para a operação de neoplasias são indicados quando possível, embora essa determinação possa depender da estabilidade hemodinâmica do paciente.

Fístula Aortoentérica

Fístulas aortoduodenais primárias são lesões raras. Elas se desenvolvem tipicamente no contexto de um reparo de aneurisma aórtico abdominal prévio, embora possam ocorrer como resultado de uma aortite infecciosa ou inflamatória, e podem se desenvolver em até 1% dos casos de enxerto aórtico. Embora o tempo transcorrido entre a operação e a hemorragia possa ser de dias a anos, o intervalo médio é de cerca de três anos. Considera-se que a evolução compreenda o desenvolvimento de um pseudoaneurisma na linha de sutura anastomótica proximal em casos de infecção, com a subsequente fistulização para o duodeno suprajacente.

Este diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes com aneurisma da aorta abdominal ou nos

casos de um reparo anterior de aneurisma. A hemorragia nessa situação frequentemente é catastrófica e fatal, a menos que sejam realizadas intervenções cirúrgicas imediatas. Geralmente, pacientes com sangramento oriundo de fístula aortoentérica apresentarão, primeiramente, "sangramento sentinela". É um episódio autolimitado precursor de uma hemorragia volumosa subsequente e frequentemente fatal. Isso deve indicar endoscopia urgente porque o diagnóstico nesta fase pode salvar vidas. Qualquer evidência de sangramento no duodeno distal (porção de terceira ou quarta) na EGD devem ser considerada para diagnóstico. Um exame de tomografia computadorizado (TC) com contraste IV poderá mostrar ar ao redor do enxerto (sugestivo de infecção), possível pseudoaneurisma e, raramente, a existência de contraste intravenoso na lúmen duodenal.

A terapia inclui a ligadura da aorta proximalmente ao enxerto, a remoção da prótese infectada e um *bypass* extra-anatômico. O defeito no duodeno frequentemente é pequeno e pode ser reparado primariamente. Tal reparação é um procedimento complexo de alta morbidade.

Hemobilia

A hemobilia costuma ser um diagnóstico difícil de ser realizado. Em geral, está associada a trauma por manipulação recente da árvore biliar ou neoplasias hepáticas. Deve-se suspeitar desta causa pouco comum de sangramento GI em qualquer indivíduo que se apresente com hemorragia, dor no quadrante superior direito e icterícia. Infelizmente, essa tríade é observada em menos de metade dos pacientes com hemobilia e um alto nível de suspeita é necessário. A endoscopia pode ser útil para demonstrar a existência de sangue na papila duodenal. A angiografia é o procedimento diagnóstico de escolha. Caso o diagnóstico seja confirmado, a embolização angiográfica será o tratamento de escolha.

Hemosuccus Pancreaticus

Outra causa rara de sangramento gastrointestinal superior é o sangramento do ducto pancreático. Essa condição é causada por erosão de um pseudocisto pancreático na artéria esplênica. Manifesta-se por meio de dor abdominal e hematoquezia. Assim como na hemobilia, o diagnóstico é difícil de ser realizado e requer um alto índice de suspeição em pacientes com dor abdominal, perda sanguínea e antecedentes de pancreatite. A angiografia é diagnóstica e possibilita a embolização, que frequentemente é terapêutica. Em pacientes passíveis de pancreatectomia distal, o procedimento muitas vezes resulta em cura.

Sangramento Iatrogênico

O sangramento GI alto pode ocorrer após procedimentos terapêuticos ou diagnósticos. Como observado, a hemobilia pode ser iatrogênica na natureza, particularmente após procedimentos trans-hepáticos percutâneos. Outra causa comum de sangramento iatrogênico é a esfincterotomia endoscópica; isso pode ocorrer em até 2% dos casos. Frequentemente, é leve e autolimitada. A hemorragia tardia geralmente ocorre nas primeiras 48 horas e pode requerer a infiltração da área com epinefrina, que é geralmente bem-sucedida. A intervenção cirúrgica raramente é necessária.

A realização de uma gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) é um procedimento cada vez mais comum. Taxas de sangramento de até 3% têm sido relatadas. Embora a maioria desses casos seja decorrente da hemorragia do local da incisão, alguns são causados por sangramento da mucosa gástrica (Fig. 48-8). Esse sangramento, em geral, pode ser controlado por via endoscópica.

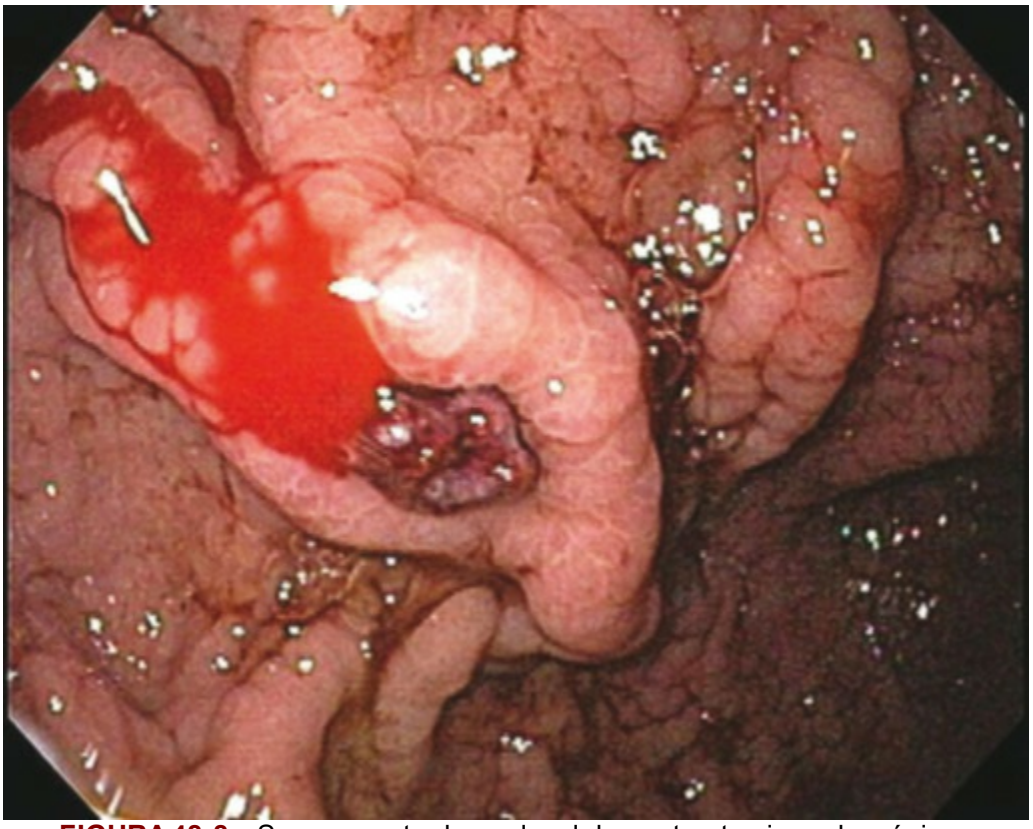


FIGURA 48-8 Sangramento de um local de gastrostomia endoscópica percutânea. (Cortesia de Dr. David L. Carr-Locke, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

O sangramento GI alto também pode ser observado em pacientes submetidos a uma operação no trato GI alto recentemente. Qualquer uma das lesões descritas poderia ser responsável pela hemorragia pós-operatória, e essas possibilidades devem ser consideradas. Em pacientes nos quais uma ressecção e anastomose foram realizadas, a fonte do sangramento pode ser a linha de sutura ou do grampeamento. Em pacientes nos quais o sangramento é persistente e é necessária a reintervenção, os endoscopistas frequentemente ficam preocupados com a possibilidade do rompimento da linha de sutura e/ou do grampeamento. Entretanto, é importante fazer esse diagnóstico e/ou realizar a endoscopia terapêutica; para tal, uma insuflação mínima é usada e o procedimento é realizado com cuidado.[32]

Sangramento Relacionado com Hipertensão Portal

O sangramento GI alto é uma complicação grave da hipertensão no sistema porta, mais frequentemente em casos de cirrose. A cirrose e a hipertensão portal serão analisadas em mais detalhes no Capítulo 54; no presente capítulo, discutiremos apenas o sangramento relacionado com a hipertensão portal.

A hemorragia decorrente da hipertensão portal é geralmente o resultado de sangramento de varizes. Essas veias submucosas dilatadas se desenvolvem em resposta à hipertensão portal, produzindo uma via colateral para a descompressão do sistema porta na circulação venosa sistêmica. Elas são mais comuns no esôfago distal e podem alcançar tamanhos de 1 a 2 cm. Como elas aumentam, a mucosa sobrejacente se torna cada vez mais tênue, ocorrendo uma lesão com trauma mínimo (Fig. 48-9).

FIGURA 48-9 Varizes esofágicas não secundárias à cirrose. (Cortesia de Dr. David L. Carr-Locke, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

Embora essas varizes sejam mais comumente vistas no esôfago, elas também podem se desenvolver no estômago e no plexo hemorroidal do reto. A gastropatia hipertensiva portal, dilatação difusa do plexo venoso da mucosa e submucosa do estômago associada à gastrite suprajacente, é uma entidade parcialmente compreendida, na qual o estômago adquire uma aparência semelhante à pele de cobra, com manchas vermelho-cereja. Ao contrário de varizes esofágicas, raramente causa hemorragia maior.

Varizes gastroesofágicas se desenvolvem em aproximadamente 30% dos pacientes com cirrose e hipertensão portal e 30% desse grupo desenvolvem sangramento varicoso. Em comparação com sangramento não varicoso, a hemorragia varicosa está associada a aumento do risco de ressangramento, maior necessidade de transfusões, maior permanência hospitalar e mortalidade aumentada. A hemorragia varicosa frequentemente é volumosa, acompanhada por hematêmese e instabilidade hemodinâmica. A reserva funcional hepática, estimada pelos critérios de Child (Cap. 54), se correlaciona com os desfechos nestes pacientes. Apesar das melhorias no tratamento clínico desses pacientes, a taxa de mortalidade de 6 semanas após o primeiro sangramento é quase 20%.[33]

Tratamento

A Figura 48-10 mostra um algoritmo para o tratamento. Como com outras causas de sangramento GI, a reanimação adequada é imperativa. A reposição hídrica em pacientes com cirrose é um equilíbrio tênue. Esses pacientes frequentemente apresentam hiperaldosteronismo associado à retenção de líquidos. Estudos em animais mostram que a correção rápida de déficits hídricos e pressão arterial aumenta o risco de ressangramento adicional de varizes.[34] A monitoração da pressão venosa central é indicada para a maioria desses pacientes e a internação precoce em UTI deve ser considerada. É adequado que se adote cautela para a indicação de entubação. Distúrbio na coagulação são comuns e devem ser corrigidos ativamente. Uma percentagem significativa de pacientes com sangramento varicoso apresenta sepse subjacente, que pode estar associada ao agravamento da hipertensão portal e pode contribuir para o sangramento varicoso. Estudos mostraram que o uso de quinolona por 7 dias diminuirá o risco de ressangramento. Assim, pacientes com sangramento varicoso devem receber uma série empírica de um antibiótico de largo espectro.[35]

FIGURA 48-10 Algoritmo para o diagnóstico e o tratamento da hemorragia GI relacionada com a hipertensão portal.

Tratamento Médico

Em pacientes com cirrose, a terapia farmacológica para reduzir a hipertensão portal deve ser considerada, mesmo enquanto se prepara para endoscopia de emergência. A vasopressina produz vasoconstrição esplâncnica e foi demonstrado que reduz significativamente o sangramento, quando comparada com placebo. Infelizmente, esse agente provoca uma vasoconstrição cardíaca significativa, com isquemia miocárdica consequente. Embora a vasopressina seja combinada com nitroglicerina na prática clínica, somatostatina ou seu análogo sintético, octreotide, é o agente vasoativo de escolha.[36] Infusão IV contínua desses agentes resulta em um controle temporário de sangramento e permite que haja tempo para reposição e procedimento diagnósticos e terapêuticos adequados.

Tratamento Endoscópico

A EGD precoce é fundamental para a avaliação da origem do sangramento, pois em mais da metade dos casos os sangramento são causados por fontes não varicosas, incluindo úlcera péptica, gastrite e laceração de Mallory-Weiss. Vários estudos têm sugerido que, ao contrário do sangramento da úlcera péptica, uma endoscopia precoce (dentro de 15 horas da apresentação) pode afetar a sobrevida em casos dos sangramentos varicosos.[37]

O tratamento subsequente baseia-se nos achados endoscópicos. Se as varizes esofágicas sangrantes forem identificadas, tanto a escleroterapia quanto a cerclagem das varizes podem debelar a hemorragia efetivamente. Embora a escleroterapia, que pode usar uma variedade de agentes, seja um procedimento de realização mais simples, também está associada à perfuração, mediastinite e/ou estenose. A cerclagem parece ter uma menor taxa de complicação e, quando estiver disponível, deve ser a terapia de escolha

(Fig. 48-11). Estas cerclagens endoscópicas, algumas vezes com até três tratamentos ao longo de 24 horas, controlam a hemorragia em até 90% dos pacientes com varizes esofágicas. Infelizmente, as varizes gástricas não são tratadas efetivamente por técnicas endoscópicas.

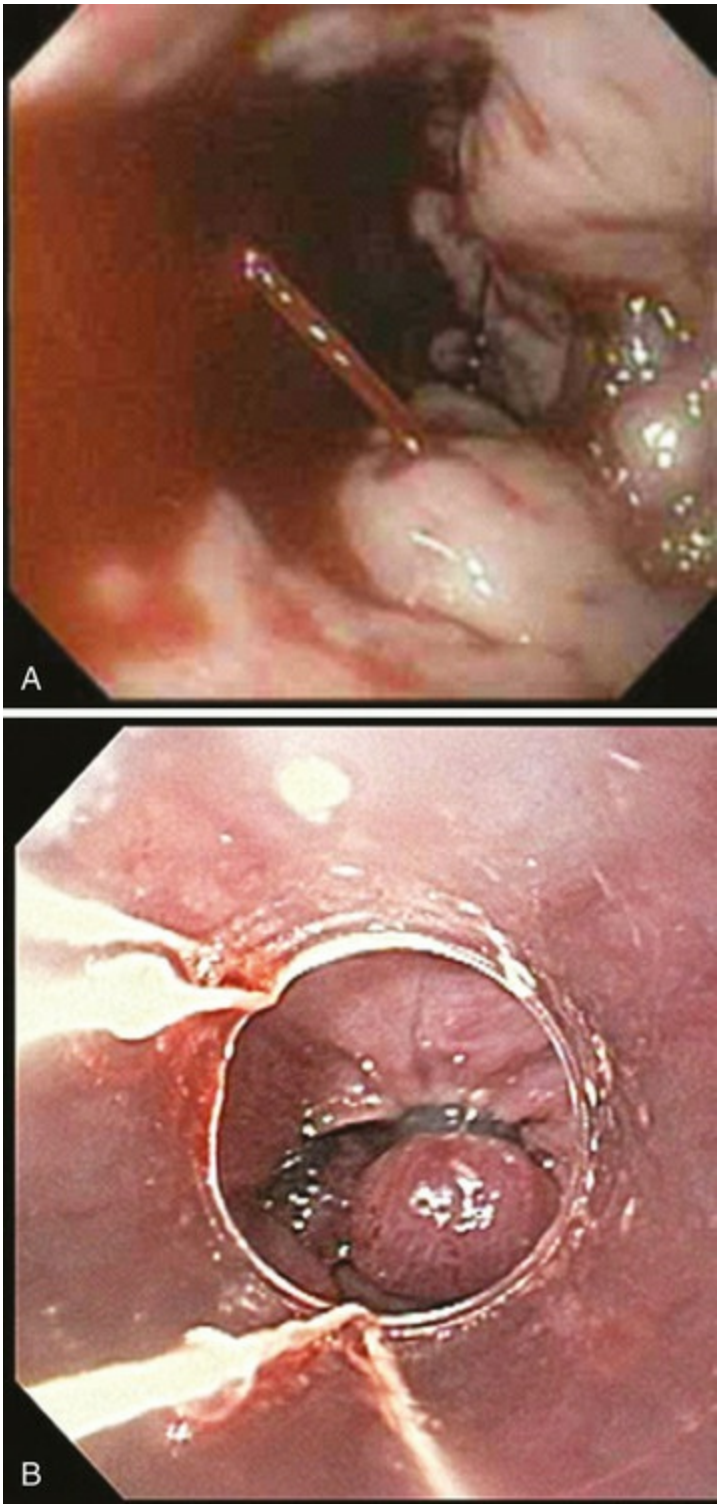


FIGURA 48-11 **A**, ativamente sangramento varicoso. **B**, Controle efetivo após bandagem das varizes. (Cortesia de Dr. David L. Carr-Locke, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

Outro Tratamento

Em pacientes cuja terapia farmacológica ou endoscópica falha em controlar a hemorragia, o tamponamento com balão pode ser bem-sucedido em temporizar a hemorragia. O balão de Sengstaken-Blakemore consiste em uma sonda gástrica com dois balões, um esofagiano e um gástrico. O balão gástrico é insuflado e tracionado contra a junção esofagogástrica. Caso essa manobra não seja suficiente para controlar a hemorragia, o balão esofagiano é também insuflado, comprimindo o plexo venoso entre eles. A cânula de Minnesota inclui uma luz esofagiana proximal para aspirar as secreções deglutidas. Estas cânulas estão associadas a elevadas taxas de complicações relacionadas tanto com a aspiração quanto com o posicionamento inadequado, com perfuração esofagiana. Na desinsuflação, pode haver novos episódios de hemorragia em até 50% dos pacientes. Atualmente, o tamponamento com balão é reservado para pacientes com hemorragia maciça, para possibilitar que sejam realizadas terapias mais definitivas.

Em casos de sangramento varicoso grave que não possa ser controlado por via endoscópica, a descompressão portal de emergência é indicada. Isso é necessário em aproximadamente 10% dos pacientes com sangramento varicoso.[33] Apesar de estudos aleatórios mostrarem equivalência entre um desvio transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS) e desvio cirúrgico nestes casos refratários,[38] ela costuma ser conseguida por meio de TIPS percutâneo. O procedimento de TIPS pode salvar vidas em pacientes que estejam hemodinamicamente instáveis por sangramento varicoso refratário e está associado à morbidade e mortalidade significativamente menores que a descompressão cirúrgica. Vários estudos mostraram que o TIPS pode controlar o sangramento em 95% dos casos. Novos episódios de sangramento ocorrem no primeiro mês em até 20% dos casos, geralmente relacionados com a oclusão. As taxas de patência a longo prazo são ainda menores, embora muitos casos possam ser salvos pela monitoração rigorosa e por técnicas percutâneas. Em pacientes para os quais o TIPS não estiver disponível ou fracassar, a intervenção cirúrgica de emergência é indicada, embora isso raramente seja necessário atualmente. As opções cirúrgicas de emergência são discutidas no Capítulo 54.

As varizes gástricas isoladas são tratadas basicamente da mesma forma que as varizes esofagianas, embora a terapia endoscópica tenda a ter uma taxa de sucesso menor. A farmacoterapia é primariamente indicada; no entanto, quando isso falhar, a descompressão portal por meio de uma TIPS ou derivação cirúrgica é recomendada.[39]

Raramente, as varizes gástricas isoladas ocorrem após a trombose da veia esplênica. Isso geralmente é visto em surtos de pancreatite. Nesses pacientes, a pressão portal central encontra-se dentro dos limites de normalidade, mas há hipertensão do lado esquerdo, decorrente da descompressão do baço através dos vasos gástricos curtos, o que produz as varizes. Isso é melhor tratado pela realização de uma esplenectomia. Embora o risco de sangramento varicoso possa ser alto neste grupo e a esplenectomia seja proposta rotineiramente, alguns estudos têm mostrado que a incidência de hemorragia varicosa é baixa (4% com um acompanhamento médio acima de 34 meses) e que a esplenectomia não deve ser realizada rotineiramente.[40]

Diferentemente da hemorragia varicosa, o sangramento por gastropatia hipertensiva portal não é passível de tratamento endoscópico devido à natureza difusa das anormalidades mucosas. A patologia subjacente envolve pressões venosas portais elevadas, então é indicada a terapia farmacológica visando reduzir a pressão venosa portal. Se a terapia farmacológica não consegue controlar o sangramento agudo, a TIPS devem ser considerada.

Prevenção de Ressangramentos

Uma vez que o sangramento inicial tenha sido controlado, a prevenção de hemorragia recorrente deve ser uma prioridade. Se não for realizado nenhum tratamento adicional, aproximadamente 70% dos pacientes terão um sangramento adicional dentro de dois meses. O risco de novos episódios de sangramento é mais elevado a partir das primeiras horas a alguns dias após o primeiro episódio. A terapia clínica para prevenir a recorrência inclui o uso de um betabloqueador não seletivo, tal como o nadolol, e um agente antiulceroso, tal como um inibidor da bomba de prótons (IBP) ou Carafate®. Esses agentes são combinados com a ligadura por cerclagem posicionada por via endoscópica, repetida a cada 10 a 14 dias, até que todas as varizes tenham sido erradicadas.

Embora essa abordagem agressiva resulte em uma redução significativa da taxa de ressangramento para menos de 20%, exige supervisão e acompanhamento médico intensivo.[41] Em pacientes que estão clinicamente incompatíveis ou incapazes de tolerar tal terapia, a descompressão portal eletiva deve ser considerada se ainda não foi realizada. A escolha entre TIPS e a descompressão cirúrgica em um paciente

estável depende da função hepática residual. Em geral, pacientes com escassa reserva hepática e que estão na lista de transplante de fígado devem ser considerados para a TIPS. Este procedimento representa medida provisória e evita a escarificação pós-operatória porta-hepática, que poderia complicar o transplante. Infelizmente, a TIPS está associada à encefalopatia portal sistêmica em até 50% dos pacientes dentro de um ano do procedimento.[42] Outras complicações de desvio, como trombose, também podem ocorrer em até 30% dos pacientes em um ano. Nos indivíduos com função hepática adequada, que não sejam qualificados para receber transplante, a descompressão cirúrgica é a estratégia de escolha. Esse procedimento fornece uma descompressão prolongada e mais duradoura, com uma taxa menor de encefalopatia portal sistêmica. Nos indivíduos com reserva hepática adequada, considera-se que essas vantagens contrabalancem o aumento da mortalidade e morbidade cirúrgica. O *shunt* eletivo de escolha é esplenorrenal distal seletivo.

Hemorragia gastrointestinal aguda baixa

Quando comparado com hemorragia gastrointestinal alta, o sangramento GI baixo é uma razão muito menos frequente de hospitalização — é cerca de 20% tão comum quanto o sangramento de uma localização proximal ao ligamento de Treitz. A incidência de sangramento baixo, no entanto, aumenta com a idade, e sangramento GI baixo pode ser mais comum em pacientes idosos. Em mais de 95% dos pacientes com sangramento GI baixo, a fonte da hemorragia é o cólon. O intestino delgado é apenas ocasionalmente responsável e, pelo fato de essas lesões não serem tipicamente diagnosticadas com a combinação de endoscopia superior e inferior, elas serão consideradas posteriormente (ver "Hemorragia Aguda Gastrointestinal de Origem Obscura"). Em geral, a incidência de sangramento GI baixo aumenta com a idade, e a etiologia frequentemente está relacionada com o aumento da idade (Tabela 48-3). Especificamente, as lesões vasculares e a doença diverticular afetam indivíduos de todas as faixas etárias, mas têm uma incidência maior em pacientes de meia-idade e em idosos. Na população pediátrica, intussuscepção é a causa mais comumente responsável, enquanto o divertículo de Meckel deve ser considerado no diagnóstico diferencial no adulto jovem. A apresentação clínica do sangramento GI baixo varia da hemorragia intensa na doença diverticular e/ou nas lesões vasculares, até transtornos menores secundários a uma fissura anal e/ou às hemorroidas.[3]

Tabela 48-3

Diagnóstico Diferencial da Hemorragia Gastrointestinal Inferior

SANGRAMENTO COLÔNICO* (%)	SANGRAMENTO DO INTESTINO DELGADO†
Doença diverticular 30-40	Angiodisplasias
Isquemia 5-10	Erosões ou úlceras (potássio, AINEs)
Doença anorretal 5-15	Doença de Crohn
Neoplasia 5-10	Irradiação
Colite infecciosa 3-8	Divertículo de Meckel
Pós-polipectomia 3-7	Neoplasia
Doença intestinal inflamatória 3-4	Fístula aortoentérica
Angiodisplasia 3	
Colite/proctite por irradiação 1-3	
Outras 1-5	
Desconhecidas 10-25	

*95% dos casos.

†5% dos casos

Adaptado de Strate LL: Hemorragia digestiva baixa: Epidemiologia e diagnóstico. Gastroenterol Clin North Am 34:643-664, 2005.

Diagnóstico

O sangramento GI baixo se apresenta com hematoquezia, que pode variar de sangue vermelho-brilhante até coágulos escuros. Se o sangramento for mais lento ou de uma origem mais proximal, o sangramento GI baixo frequentemente se apresentará como melena. A hemorragia do trato GI baixo tende a ser menos grave e mais intermitente, e cessa espontaneamente mais do que o sangramento GI alto. Quando comparado com sangramento gastrointestinal alto, nenhuma modalidade diagnóstica é tão sensível e/ou específica como a endoscopia para fazer um diagnóstico preciso em sangramento GI baixo. A avaliação diagnóstica é complicada ainda mais pela observação de que, em até 40% dos pacientes com sangramento GI baixo, identifica-se mais de uma fonte potencial de hemorragia. Se mais de uma fonte for identificada, é fundamental determinar qual é a lesão responsável, antes de se iniciar a abordagem terapêutica agressiva. Esta abordagem pode, ocasionalmente, requerer um período de observação, durante o qual ocorram vários episódios de sangramento, antes que seja feito um diagnóstico definitivo. Em até 25% dos pacientes com hemorragia GI baixa, a fonte de sangramento nunca é encontrada com precisão.

Um algoritmo para a avaliação da hemorragia GI baixa é apresentado na Figura 48-12. Após a terapia apropriada ter sido iniciada, o primeiro passo no processo diagnóstico é excluir a ocorrência de sangramento anorretal por meio de um exame de toque retal e anuscopia ou sigmoidoscopia. No caso de um sangramento significativo, também é importante eliminar uma possível fonte GI alta. Um líquido aspirado SNG que contenha bile e com ausência de sangue exclui efetivamente o sangramento no trato digestório superior na maioria dos pacientes. Entretanto, quando a operação de emergência para uma hemorragia potencialmente fatal está sendo realizada, a EGD pré-operatória ou intraoperatória geralmente é indicada. Esse procedimento é especialmente relevante caso esteja sendo considerada a possibilidade de realizar uma colectomia subtotal às cegas para o tratamento de uma hemorragia maciça.

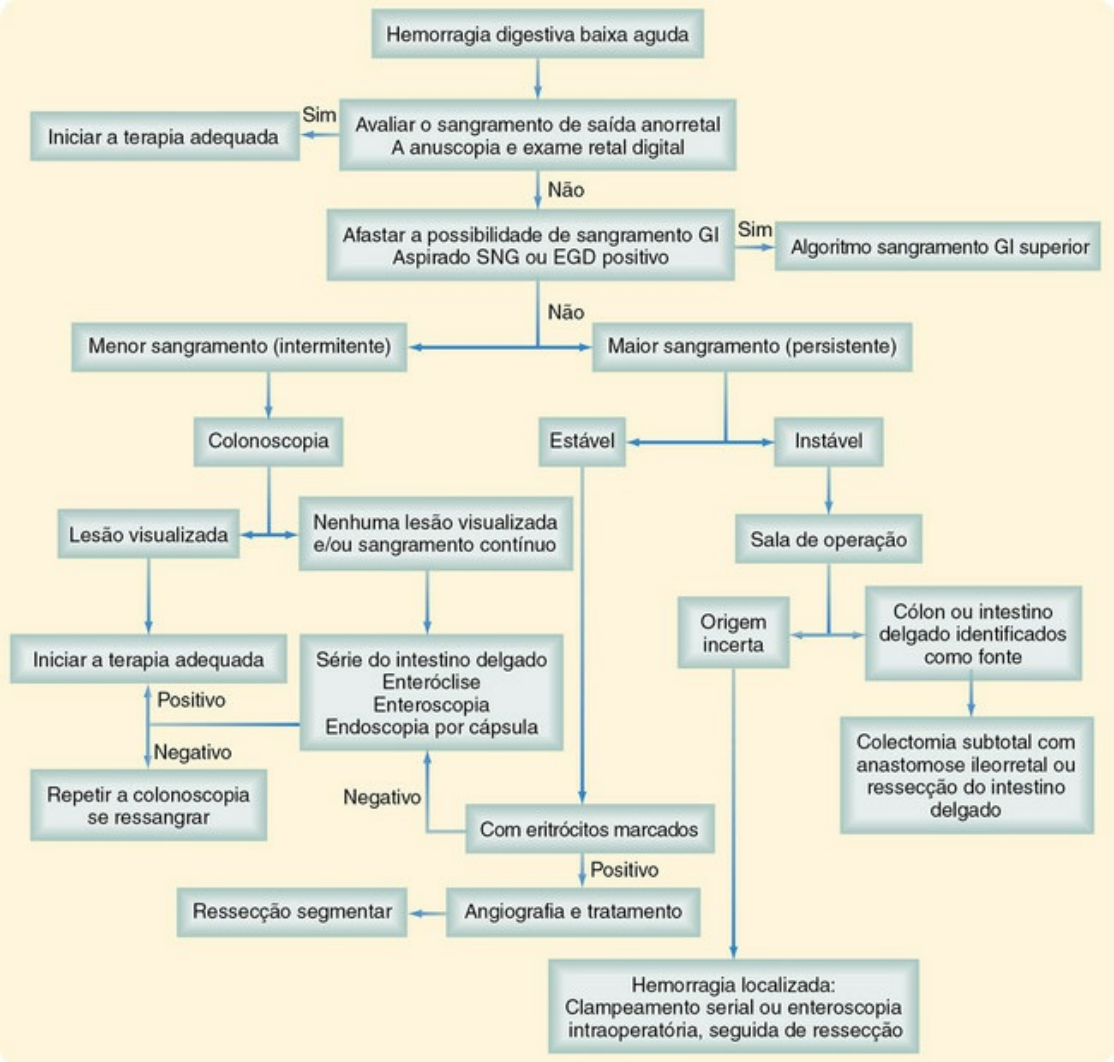


FIGURA 48-12 Algoritmo para diagnóstico e tratamento da hemorragia GI baixa. *SNG*, sonda nasogástrica.

A avaliação subsequente depende da magnitude da hemorragia. Com sangramento maior e/ou persistente, o processo diagnóstico avança dependendo da estabilidade hemodinâmica do paciente. O paciente realmente instável, que continue a sangrar e requeira uma reposição imediata e agressiva, deve permanecer no centro cirúrgico para diagnóstico e intervenção cirúrgica imediatos. Quando a hemorragia é intermitente, o manuseio de reposição e a estabilidade hemodinâmica possibilitam que seja feita uma avaliação para se tomar uma diretriz sobre a intervenção terapêutica. A colonoscopia é a principal ferramenta do diagnóstico, pois torna possível tanto a visualização da patologia quanto a intervenção terapêutica nas fontes de sangramento no cólon, reto e segmentos distais do íleo. Os exames coadjuvantes usuais da colonoscopia incluem o exame com eritrócitos marcados e a angiografia. Se essas modalidades não são diagnósticas, a fonte da hemorragia é considerada obscura; tais lesões e sua avaliação serão analisadas na última seção deste capítulo.

Colonoscopia

A colonoscopia é mais adequada em casos de sangramento mínimo a moderado. A hemorragia de maior porte interfere significativamente na visualização, e a acuidade diagnóstica é baixa. Além disso, em pacientes instáveis, a sedação e a manipulação podem estar associadas a complicações adicionais e podem interferir no manuseio da reposição. Embora o sangue seja catártico, um preparo cuidadoso com polietilenoglicol, seja por via oral seja por uma sonda NG, pode melhorar a visualização. Os achados podem incluir o local do sangramento ativo, um coágulo aderido a um foco na mucosa ou a um divertículo, ou sangue localizado em um segmento específico do cólon, embora este achado possa ser

enganoso, devido ao peristaltismo retrógrado do cólon. Pólipos, neoplasias e causas inflamatórias podem ser observados. Infelizmente, as angiodisplasias muitas vezes são de visualização muito difícil, particularmente em pacientes instáveis, com constrição vascular mesentérica. Os divertículos são identificados na maioria dos pacientes, sendo a fonte da hemorragia ou não. Apesar dessas limitações, o rendimento diagnóstico em mãos experientes é razoável. Por exemplo, alguns estudos têm relatado que a colonoscopia é bem-sucedida em identificar a fonte de sangramento em até 95% dos pacientes. A maioria dos casos de sangramento é secundária às angiodisplasias ou aos divertículos.[43]

Exame com Radionuclídeos

A cintilografia com tecnécio-99m (99mTc–labeled RBC) é o método mais sensível, mas menos preciso para localizar o sangramento GI. Com esta técnica, as células vermelhas do paciente são marcadas e reinjetadas. O sangue marcado é extravasado para o lúmen do trato GI, criando um foco que pode ser detectado por cintilografia. Inicialmente, as imagens são coletadas com frequência e, então, com intervalos de 4 horas, por até 24 horas. O exame com eritrócitos marcados pode detectar sangramento tão lento quanto 0,1 mL/min e é relatada sensibilidade em mais de 90% (Fig. 48-13).[3] Infelizmente, a resolução espacial é baixa e o sangue pode se mover retrogradamente no cólon ou distalmente no intestino delgado. A precisão de localização relatada fica na faixa de somente 40% a 60%, sendo especialmente imprecisa no que se refere à distinção entre o sangramento do lado direito e o do esquerdo do cólon. O exame com eritrócitos marcados geralmente não é empregado como um método definitivo antes da operação, em vez disso, serve como um guia para o apoio da angiografia. Se o exame com eritrócitos for negativo ou somente positivo após várias horas, a angiografia provavelmente não será reveladora. Tal abordagem evita a morbidade significativa da angiografia.

FIGURA 48-13 Exame positivo de eritrócitos, localizando o sangramento no quadrante inferior esquerdo. (Cortesia de Dr. Scott A. Hande, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

Angiografia Mesentérica

A angiografia seletiva, usando as artérias mesentéricas superiores ou inferiores, pode detectar hemorragia na faixa de 0,5 a 1,0 mL/min, mas geralmente é usada apenas para o diagnóstico de hemorragia contínua. Pode ser particularmente útil para identificar os padrões vasculares das angiodisplasias. Pode ser também usada para localizar divertículos com sangramento ativo. Além disso, apresenta capacidade terapêutica. A infusão de vasopressina orientada por cateter pode fornecer controle temporário de sangramento, tornando possível a estabilização hemodinâmica, embora até 50% dos pacientes apresentem ressangramento quando a medicação é suspensa. Ela também pode ser usada para a embolização. Embora a circulação colateral mais limitada do cólon torne menos interessante que no trato GI superior, tem sido sugerido que essas técnicas podem ser usadas com segurança na maioria dos pacientes. Tipicamente, tal terapia é reservada para pacientes cujas condições subjacentes impeçam a realização de um tratamento cirúrgico. Infelizmente, a angiografia está associada a um risco significativo de complicações, incluindo hematomas, trombose arterial, reações ao contraste e insuficiência renal aguda.

Tratamento

As abordagens terapêuticas para o sangramento GI baixo são claramente dependentes da lesão identificada. Os critérios para cirurgia, mostrados no Quadro 48-2, são similares para hemorragia gastrointestinal alta, embora haja uma forte tendência em retardar até que o sítio seja claramente

identificado.

Causas Específicas de Sangramento GI Baixo

Sangramento do Cólon

Doença Diverticular

Nos Estados Unidos, os divertículos são a causa mais comum de sangramento GI inferior significativo. Alguns estudos sugeriram que os divertículos são responsáveis por mais de 55% dos casos.[3] No passado, divertículos foram considerados raros em pacientes com menos de 40 anos, mas agora é um diagnóstico cada vez mais comum nesta faixa etária. A diverticulose afeta mais de 2/3 da população ocidental que estão com 80 anos. Apenas 3% a 15% dos indivíduos com diverticulose apresentam qualquer sangramento. O sangramento costuma ocorrer na região do colo do divertículo, e acredita-se que seja secundário ao sangramento dos *vasa recti* quando penetram pela submucosa. Daqueles que sangram, mais de 75% param espontaneamente, embora aproximadamente 10% apresentarão ressangramento dentro de 1 ano e quase 50% dentro de 10 anos.[3] Embora a doença diverticular seja muito mais comum do lado esquerdo, a doença do lado direito é responsável por mais de 50% do sangramento.

O melhor método de diagnóstico e tratamento é a colonoscopia, embora o sucesso seja algumas vezes limitado pelo grande volume de hemorragia. Se o divertículo sangrante puder ser identificado, a injeção de epinefrina pode controlar o sangramento. O eletrocautério também pode ser utilizado e, mais recentemente, os clipes endoscópicos têm sido aplicados com sucesso para controlar a hemorragia. Caso o sangramento cesse com estas manobras e/ou espontaneamente, o tratamento expectante pode ser apropriado; no entanto, isso requer julgamento clínico com base no volume de hemorragia e quaisquer comorbidades, principalmente doença cardíaca.

Se nenhum manuseio for bem-sucedido e/ou se a hemorragia for recorrente, a angiografia com embolização deve ser considerada. A embolização superseletiva do vaso sangrante colônico ganhou popularidade, com altas taxas de sucesso (>90%), embora o risco de complicações isquêmicas continue a ser preocupante.[44] Nestas circunstâncias, a ressecção colônica está indicada. A certeza do local do sangramento é fundamental. A hemicolectomia às cegas está associada a ressangramento em mais de metade dos pacientes, e o procedimento cirúrgico com base apenas na localização por exame com eritrócitos marcados pode resultar em recorrência da hemorragia em até 1/3 dos pacientes.[45] A colectomia subtotal não elimina o risco de hemorragia recorrente e, quando comparada com a ressecção segmentar, é acompanhada de um aumento significativo na morbidade, principalmente de casos de diarreia em pacientes idosos, nos quais o reto remanescente pode nunca se adaptar efetivamente. A mortalidade das colectomias subtotais de emergência para o sangramento é de quase 30%.[45]

Angiodisplasia

Em alguns relatos, a hemorragia secundária a essas lesões vasculares é responsável por até 40% de sangramento baixo; no entanto, relatos mais recentes observaram que a incidência é muito menor.[3] As angiodisplasias do intestino, também referidas como *más formações arteriovenosas* (MAVs), são diferentes dos hemangiomas e MAVS congênitas verdadeiras. Elas são consideradas lesões degenerativas adquiridas, secundárias à dilatação progressiva dos vasos sanguíneos normais no interior da submucosa do intestino. As angiodisplasias têm uma distribuição igual por sexo e são encontradas quase uniformemente em pacientes com mais de 50 anos. Essas lesões são usualmente associadas à estenose da artéria aorta e insuficiência renal, especialmente em pacientes idosos. A hemorragia tende a surgir do lado direito do cólon, com o ceco sendo o local mais comum, embora possa ocorrer no restante do cólon e intestino delgado. A maioria dos pacientes apresenta sangramento crônico; contudo, em até 15%, a hemorragia pode ser volumosa. O sangramento cessa espontaneamente na maioria dos casos, mas aproximadamente 50% irão sangrar novamente dentro de 5 anos.

Essas lesões podem ser diagnosticadas por colonoscopia ou por angiografia. Durante a colonoscopia, aparecem como lesões estreladas vermelhas, com uma borda circundante de mucosa pálida e podem ser tratadas com escleroterapia ou eletrocautério. A angiografia revela a presença de veias dilatadas, com esvaziamento lento e algumas vezes enchimento venoso precoce. Se essas lesões forem descobertas incidentalmente, nenhuma terapia adicional estará indicada. Em pacientes com sangramento agudo, as angiodisplasias têm sido tratadas com sucesso com vasopressina intra-arterial, embolização seletiva com

Gelfoam®, eletrocoagulação endoscópica ou injeção de agentes esclerosantes. Caso essas medidas não sejam capazes de resolver o problema ou haja recorrência do sangramento e a lesão tenha sido localizada, a ressecção segmentar, mais comumente a colectomia direita, é uma estratégia adequada.

Neoplasia

O carcinoma colorretal é uma causa incomum de hemorragia GI baixa significativa, mas é provavelmente a mais importante a excluir, visto que mais de 150.000 americanos são diagnosticados anualmente com esse tipo de câncer. O sangramento é geralmente indolor, intermitente e de natureza lenta e é frequentemente associado com anemia ferropriva. Os pólipos também podem sangrar, mas isso geralmente ocorre após a polipectomia. O sangramento na população pediátrica é discutido no Capítulo 67; pólipos juvenis são o segundo tipo mais comum que causa sangramento em pacientes com menos de 20 anos. Às vezes, outras neoplasias do cólon, mais notadamente os GISTs, podem estar associadas à hemorragia volumosa. A melhor ferramenta diagnóstica é a colonoscopia. Se o sangramento for atribuído a um pólipo, este poderá ser tratado com a terapia endoscópica.

Doença Anorretal

As principais causas de sangramento anorretal são as hemorroidas internas, as fissuras anais e as neoplasias colorretais. Embora as hemorroidas sejam as mais comuns dessas entidades, elas representam apenas 5% a 10% de todos os sangramentos agudos GI baixos. Em geral, a hemorragia anorretal consiste em sangramento pouco volumoso que se apresenta como sangue vermelho-brilhante expelido pelo reto, que é encontrado no vaso sanitário e no papel higiênico. A maior parte do sangramento hemorroidal se origina das hemorroidas internas, que são indolores e frequentemente acompanhadas por tecido que prolapsa, e que, na maioria das vezes, reduz espontaneamente, mas que eventualmente requer redução manual do paciente (Fig. 48-14). A fissura anal, por sua vez, produz um sangramento doloroso após a evacuação. O sangramento é apenas ocasional e é o principal sintoma desses pacientes (Fig. 48-15).

FIGURA 48-14 O sangramento e as hemorroidas prolapsadas.

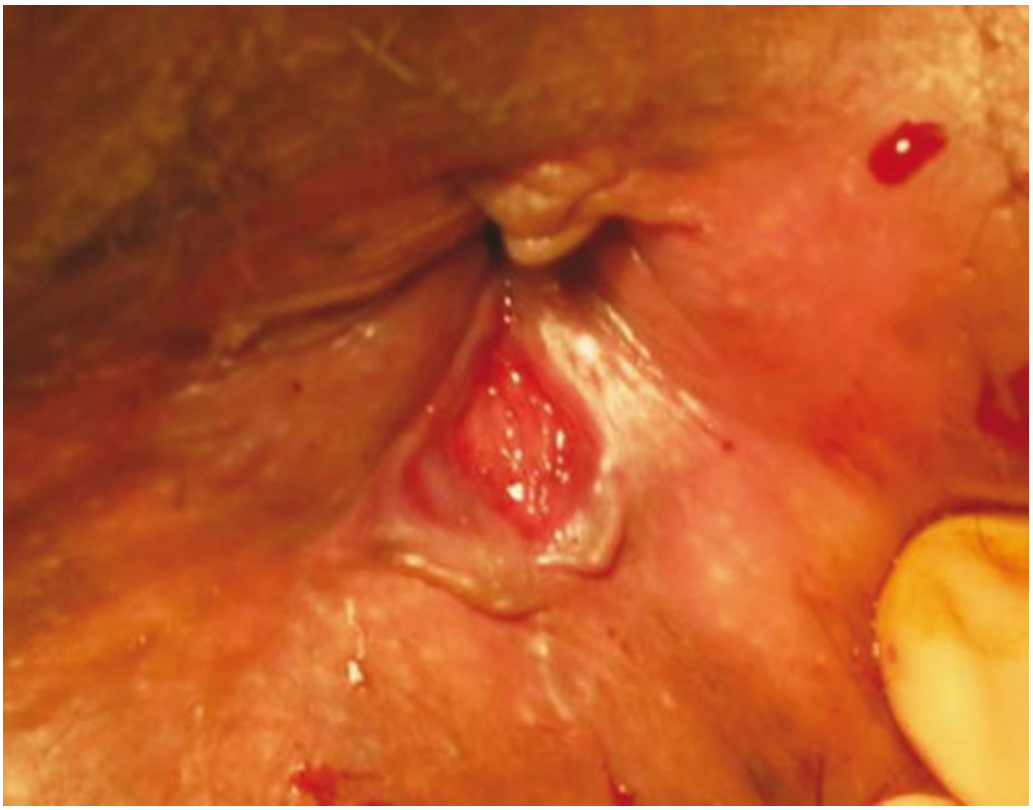


FIGURA 48-15 Fissura anal, que pode ser uma fonte de sangramento GI baixo.

Como a doença anorretal é comum, uma pesquisa cuidadosa para excluir outras fontes de sangramento, principalmente por lesões malignas, é imperativa antes de o sangramento GI baixo ser atribuído a uma doença anorretal. As fissuras anais podem ser tratadas clinicamente com medidas que aumentem o volume das fezes (p. ex., Metamucil®), pelo aumento da ingestão de água, por uso de emolientes das fezes e por pomadas com nitroglicerina de uso tópico ou diltiazem para alívio do espasmo esfincteriano e para promover a reparação tecidual. As hemorroidas internas são tratadas com agentes que aumentam o volume fecal, pela adição generosa de conteúdo de fibras na dieta e hidratação adequada. As intervenções realizadas em consultório, incluindo a ligadura, agentes esclerosantes injetáveis e coagulação com infravermelho, também têm sido usadas. Se essas medidas não forem bem-sucedidas, a hemorroidectomia cirúrgica pode ser necessária. Na maioria das vezes, o sangramento anorretal é autolimitado e responde às medidas dietéticas e locais.

Colite

A inflamação do cólon é causada por uma grande variedade de processos patológicos, incluindo doenças intestinais inflamatórias (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa e colite indeterminada), colite infecciosa (*Escherichia coli* 0157:H7, citomegalovírus [CMV], *Salmonella, Shigella* e espécies de *Campylobacter* e *Clostridium difficile*), proctite por irradiação, após o tratamento de doenças malignas pélvicas, e isquemia.

É muito mais provável que a colite ulcerativa se apresente com sangramento GI do que a doença de Crohn. A colite ulcerativa é uma doença da mucosa, que se inicia distalmente no reto e progride proximalmente, para envolver em algumas ocasiões todo o cólon. Os pacientes podem apresentar até 20 evacuações sanguinolentas por dia. Estas são acompanhados por dor abdominal em cólica, tenesmo e, ocasionalmente, dor abdominal. Faz-se o diagnóstico a partir de uma história cuidadosa e endoscopia flexível com biópsia. A terapia clínica com esteroides, compostos com ácido 5-aminossalicílico (ASA), agentes imunomoduladores e cuidados de suporte representam a diretriz principal do tratamento. A intervenção cirúrgica raramente é indicada nos casos agudos, a menos que o paciente desenvolva um megacólon tóxico ou uma hemorragia refratária ao tratamento clínico.

Em contrapartida, a doença de Crohn está associada à diarreia que mostra positividade ao teste do guaiáco e apresenta evacuações intestinais repletas de muco, mas sem sangue vermelho-brilhante. A doença de Crohn pode afetar todo o trato GI. Caracteriza-se por lesões salteadas, espessamento

transmural da parede intestinal e formação de granuloma. O diagnóstico é estabelecido com base na endoscopia e exames radiológicos contrastados. O tratamento clínico consiste na utilização de esteroides, antibióticos, imunomoduladores e compostos do ASA. Como a doença de Crohn é recidivante e reincidente, a terapia cirúrgica é usada como o último recurso. A hemorragia copiosa do cólon complica a colite ulcerativa em até 15% dos pacientes afetados, embora somente ocorra em 1% daqueles com colite de Crohn.[46]

A colite infecciosa pode causar diarreia sanguinolenta. O diagnóstico geralmente é estabelecido na história e na coprocultura. As colites por *C. difficile* e CMV merecem atenção especial. A colite por *C. difficile* em geral se apresenta com diarreia explosiva e com odor desagradável, em paciente com uso prévio de antibiótico ou com história de hospitalização. As evacuações sanguinolentas não são comuns, mas podem estar presentes, principalmente em casos graves nos quais existe laceração da mucosa associada. Na América do Norte, tem havido um aumento na frequência e gravidade de *C. difficile* associada à colite nos últimos 15 anos. O tratamento consiste na suspensão do uso de antibióticos, cuidados de suporte e uso de metronidazol por via oral ou intravenosa, ou vancomicina por via oral. Colite por CMV deve ser suspeitada em qualquer paciente imunocomprometido que se apresenta com diarreia sanguinolenta. A endoscopia com biópsia confirma o diagnóstico; o tratamento é feito com ganciclovir IV.

A proctite por irradiação tem se tornado mais comum nos últimos 30 ou 40 anos resultante do uso de irradiação para tratar câncer retal, câncer de próstata e os casos de malignidades ginecológicas que aumentaram exponencialmente. Os pacientes eliminavam sangue vermelho-brilhante pelo reto, diarreia, tenesmo e dor em cólica na pelve. A endoscopia com tubo flexível mostra a presença de telangiectasias sangrantes características (Fig. 48-16). O tratamento consiste em antidiarreicos, enemas de hidrocortisona e APC endoscópica. Em casos de sangramento persistente, a abrasão com solução de formalina a 4% geralmente funciona bem.

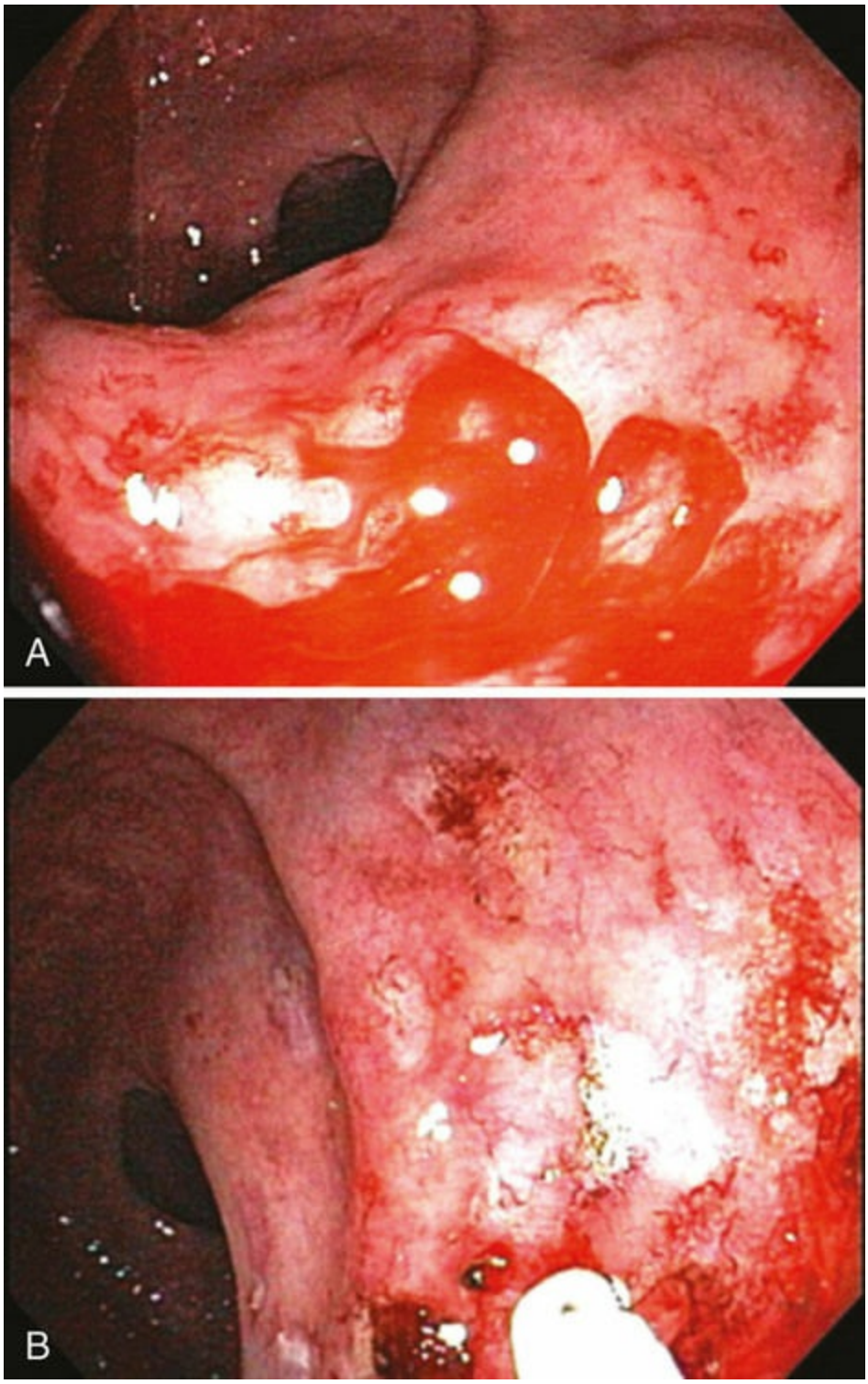


FIGURA 48-16 **A**, sangramento retal secundário à lesão por radiação. **B,** Controle efetivo após tratamento com aplicação de coagulação de plasma de argônio. (Cortesia de Dr. David L. Carr-Locke, Brigham and Hospital do Women, Boston.)

Isquemia Mesentérica

A isquemia mesentérica pode ser secundária à insuficiência arterial ou venosa seja aguda ou crônica. Os fatores predisponentes incluem a doença cardiovascular preexistente (fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio), operação vascular abdominal recente, estados de

hipercoagulabilidade, medicações (agentes vasopressores e digoxina) e vasculite. A isquemia aguda do cólon é o tipo mais comum de isquemia mesentérica. Tende a ocorrer nas áreas das vertentes da flexura esplênica e do cólon retossigmoide, mas pode estar localizada à direita em até 40% dos pacientes. Os pacientes se apresentam com dor abdominal e diarreia sanguinolenta. TC demonstra uma parede intestinal mais espessa. O diagnóstico em geral é confirmado por endoscopia com tubo flexível, que revela a existência de edema, hemorragia e uma delimitação entre a mucosa normal e anormal. O tratamento enfoca os cuidados de suporte, que consistem em repouso intestinal, antibióticos intravenosos, suporte cardiovascular e correção das condições de baixo fluxo. Em 85% dos casos, a isquemia é autolimitada e é resolvida sem incidentes, embora alguns pacientes desenvolvam uma estenose do cólon. Nos outros 15% dos casos, a operação é indicada devido à isquemia progressiva e à gangrena. Uma leucocitose acentuada, febre, aumento na necessidade hídrica, taquicardia, acidose e peritonite são todos aspectos que indicam uma falta de resolução da isquemia e a necessidade de intervenção cirúrgica. Durante a operação, a ressecção da porção intestinal isquêmica e a criação de um estoma terminal são os procedimentos mais indicados.[47]

Causas obscuras de hemorragia gastrointestinal aguda

A hemorragia GI obscura é definida como um sangramento que persiste ou recorre após uma avaliação inicial negativa, tanto com EGD quanto com colonoscopia. O sangramento obscuro pode ser subdividido ainda mais em sangramento obscuro-oculto ou sangramento obscuro-evidente. O sangramento obscuro oculto é caracterizado por anemia com deficiência de ferro ou fezes com testes guáiaco positivos, sem sangue visível. Se a endoscopia inicial do trato digestório superior e inferior não consegue identificar uma fonte de sangramento obscuro oculto e o paciente não tem apresenta sistêmicos da doença, o tratamento costuma ser feito com terapia de reposição de ferro e mais de 80% têm resolução de sintomas em menos de dois anos. O sangramento obscuro evidente é caracterizado por perda visível de sangue, recorrente ou persistente.[48]

O sangramento obscuro pode ser frustrante para o paciente e para o médico e é especialmente intrigante para o sangramento obscuro evidente, que não pode ser localizado, apesar de medidas agressivas com tentativas diagnósticas. Um estudo de um centro de referência terciário relatou que os pacientes típicos com sangramentos obscuros evidente podem apresentar episódios intermitentes de hemorragia por 26 meses, e chegam a até 20 testes diagnósticos e recebem em média de 20 U de sangue antes de chegar a um diagnóstico.[49] Felizmente, o sangramento obscuro evidente é apenas responsável por cerca de 1% de todos os casos de sangramento GI. O diagnóstico diferencial de sangramento obscuro evidente é abrangente e variado (Quadro 48-3) e inclui lesões do intestino delgado não descritas previamente. Em uma série de 200 pacientes com sangramento obscuro, o intestino delgado foi identificado como a fonte de sangramento em mais de 60% dos casos. Nestes pacientes, as úlceras do intestino delgado e erosões secundárias à doença de Crohn, divertículo de Meckel, ou AINEs foram a causa mais comum.[50]

Quadro 48-3 Diagnóstico Diferencial de Sangramento Obscuro Gastrointestinal

Sangramento Gastrointestinal Superior

Angiodisplasia
- Doença ulcerosa péptica
- Fístula aortoentérica
- Neoplasia
- Causas relacionadas com HIV
- Lesão de Dieulafoy
- Linfoma
- Sarcoidose
- Hemobilia
- *Hemosuccus pancreaticus*
- DEU
- Câncer metastático

Sangramento do Intestino Delgado

Doença de Crohn
Divertículo de Meckel
Linfoma
Enterite por radiação
Isquemia
Causas relacionadas com HIV
Infecção bacteriana
Doença metastática
Angiodisplasia
Erosões induzidas por AINEs

Sangramento do Cólon

Colite
- Colite ulcerativa
- Colite de Crohn
- Colite isquêmica
- Colite por radiação
- Colite infecciosa

Úlcera retal solitária
Amiloidose
Linfoma
Endometriose
Angiodisplasia
Neoplasia
Causas relacionadas com HIV
Hemorroidas

Adaptado de McFadden DW: Ocultos e obscuros fontes de sangramento GI. Em JL Cameron (ed.): A terapia cirúrgica atual, ed.8, Philadelphia, 2004, Mosby, pgs. 117–121.

Diagnóstico

Endoscopias Repetidas

A causa de sangramento obscuro evidente frequentemente é uma lesão comum, que passa despercebida à avaliação inicial. A repetição da endoscopia do trato digestório superior e inferior é ferramenta valiosa para identificar lesões que passam despercebidas, pois até 35% dos pacientes terão a fonte de sangramento identificada no segundo exame endoscópico. A maioria das hemorragias GI obscuras é uma fonte distal ao ligamento de Treitz. Quando a repetição da endoscopia não é capaz de identificar o local do sangramento obscuro evidente, é necessário realizar uma pesquisa no intestino delgado. Essa pesquisa é feita de modo ordenado, dependendo do grau de sangramento e das condições hemodinâmicas do paciente.

Imagens Convencionais

O próximo passo provavelmente será um exame com eritrócitos marcados, embora sua utilidade neste caso ainda não tenha sido bem- estabelecida e, como assinalado previamente, ele pode ser enganoso. A angiografia pode ser mais útil, mas, em geral, requer a ocorrência de uma hemorragia ativa significativa. Os testes de estimulação, que envolvem a administração de anticoagulantes, fibrinolíticos ou vasodilatadores para aumentar a hemorragia durante a angiografia, foram empregados em pequenas séries, com resultados favoráveis. A relutância em se induzir uma hemorragia não controlada tem limitado seu uso. A enteróclise do intestino delgado, que utiliza uma sonda para infundir bário, metilcelulose e ar diretamente no intestino delgado, fornece melhores imagens do que a simples análise de todo o intestino delgado. Como já foi relatado que o custo-benefício é muito baixo e o exame é mal tolerado, na atualidade ele é utilizado raramente. Ela pode identificar lesões graves, como tumores do intestino delgado, condições

inflamatórias, como doença de Crohn e ulcerações do intestino delgado de AINEs e suplementação de potássio. A limitação da radiografia do intestino delgado é que ela não é capaz de detectar angiodisplasias, a principal causa de hemorragia obscura desse segmento.

Em pacientes mais jovens, geralmente com menos de 30 anos, a avaliação inicial deve ser a pesquisa do divertículo de Meckel. O divertículo de Meckel com mucosa ácido secretora ectópica pode ulcerar o intestino delgado e produzir sangramento. Essa pesquisa é realizada pela administração de ^{99m}pertecnetato Tc que é captado pela mucosa gástrica ectópica no divertículo e localizado por cintilografia.

Endoscopia

Endoscopia do Intestino Delgado

O paciente hemodinamicamente estável deve ser submetido à enteroscopia do intestino delgado. Geralmente realizada com um colonoscópio pediátrico, também é denominada *endoscopia de impulsão* (*push endoscopy*). Pode alcançar cerca de 50 a 70 cm além do ligamento de Treitz, na maioria dos casos, e possibilita a manipulação endoscópica de algumas lesões. Em geral, a enteroscopia de impulsão é bem-sucedida em 40% dos pacientes. A *endoscopia* do tipo *pull* com sonda usa um enteroscópio que passa passivamente pela porção mais distal do intestino delgado. Um balão na porção distal do enteroscópio torna possível que o peristaltismo normal do intestino delgado transporte o endoscópio para o íleo. A mucosa é visualizada à medida que o enteroscópio é removido. Esta técnica é trabalhosa, não permite intervenção e já foi abandonada frente ao advento da cápsula endoscópica.

A endoscopia de duplo balão é outra técnica de popularidade crescente. Embora tecnicamente difícil, esta abordagem é capaz de fornecer um exame completo do intestino delgado. Em mãos experientes, a enteroscopia de duplo balão pode identificar uma fonte de sangramento em 77% dos casos com sangramento oculto, com o rendimento aumentando para mais de 85% se a endoscopia for realizada dentro de um mês após um episódio de sangramento evidente.[50] A vantagem dessa técnica é que, assim como a visualização, as biópsias podem ser realizadas por intervenções terapêuticas.

Videoendoscopia por Cápsula Endoscópica

A endoscopia por cápsula utiliza uma pequena cápsula com uma câmera de vídeo que é deglutida e capta imagens de vídeo, à medida que vai passando pelo trato GI. Esta modalidade possibilita a visualização de todo o trato GI, mas não permite que haja intervenção do operador. Além disso, o exame consome muito tempo, pois alguém precisa ficar observando o vídeo, para identificar a fonte de sangramento e, então, é necessário desenvolver um meio para o tratamento da doença. Apesar disso, a endoscopia por cápsula é uma ferramenta excelente para ser usada no paciente hemodinamicamente estável, mas que continua a sangrar. Essa técnica tem relatado taxas de sucesso de 90% na identificação de uma patologia do intestino delgado. Ela é geralmente bem-tolerada, embora seja contraindicada em pacientes com obstrução ou com um distúrbio de motilidade.

Endoscopia Intraoperatória

A enteroscopia intraoperatória é reservada para pacientes que tenham sangramento obscuro evidente, dependentes de transfusão, nos quais uma pesquisa detalhada não tenha sido capaz de identificar a fonte do sangramento. Este exame geralmente utiliza um colonoscópio pediátrico, introduzido através da boca ou por uma enterotomia no intestino delgado feita pelo cirurgião. Neste último caso, um colonoscópio estéril é passado através do acesso introduzido no intestino delgado e orientado bidirecionalmente, com o cirurgião assistindo a manipulação do endoscópio através do intestino. Quaisquer áreas suspeitas são marcadas para possível ressecção ou são tratadas endoscopicamente, se possível. Como a laparotomia já foi realizada, geralmente é preferível ressecar as áreas suspeitas.

Tratamento

A hemorragia GI obscura requer uma abordagem cuidadosa para o diagnóstico e tratamento. As causas específicas e seu tratamento são citados mais adiante. Até 25% dos casos de hemorragia GI obscura permanecem sem um diagnóstico, e 33% a 50% dos pacientes apresentam novos episódios de sangramento em três a cinco anos.[48] As estratégias de manejo geralmente dependem da identificação de uma lesão. A reposição de ferro combinada com transfusão intermitente é ocasionalmente necessária, embora essa abordagem não seja atraente.

Causas Específicas de Sangramento do Intestino Delgado

Angiodisplasias

As angiodisplasias são a causa mais comum de sangramento do intestino delgado, sendo responsáveis por 40% dos casos em pacientes idosos e por 10% em pacientes mais jovens. A maioria das ectasias vasculares do intestino delgado parece ocorrer no jejuno, seguida pelo íleo e duodeno. As ferramentas diagnósticas usuais geralmente não são bem-sucedidas em identificar essas lesões. A angiografia é raramente positiva. Em vez disso, a maioria das lesões vasculares do intestino delgado requer enteroscopia ou endoscopia por cápsula endoscópica para sua identificação. Nos casos de hemorragia grave requerendo intervenção cirúrgica de emergência, a endoscopia intraoperatória pode ser útil. A ressecção de segmentos do intestino delgado guiada por endoscópio é o tratamento de escolha. Ocasionalmente, essas lesões podem ser difusas; isso pode ocorrer na doença de von Willebrand, insuficiência renal aguda ou telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Osler-Weber-Rendu). Nessa situação, há experiência limitada com o tratamento com estrógenos e progesteronas, mas alguns estudos sugerem que esses agentes possam ser benéficos.

Neoplasia

Os tumores do intestino delgado não são muito comuns, mas podem ser fontes de sangramento GI oculto ou evidente. Em geral, o sangramento resulta de erosão da mucosa sobrejacente ao tumor. Os GISTs têm a maior propensão para sangramento. Os tumores de intestino delgado são geralmente diagnosticados por séries radiográficas contrastadas do intestino delgado ou TC helicoidais. O tratamento cirúrgico é a ressecção.

Doença de Crohn

Os pacientes com doença de Crohn também podem apresentar-se com sangramento do intestino delgado em associação à ileíte terminal. O sangramento não costuma ser significativo nem o único sintoma presente. O diagnóstico é estabelecido por séries contrastadas de intestino delgado, e o tratamento inicial é clínico.

Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel é um divertículo verdadeiro, posto que contém todas as camadas do intestino delgado. É um remanescente congênito do ducto onfalomesentérico, ocorrendo em cerca de 2% da população em geral. Frequentemente, um tecido heterotópico está presente na base do divertículo. O sangramento do divertículo de Meckel em geral é originado por lesão ulcerativa na parede do íleo oposta ao divertículo, causada por produção de ácido por uma mucosa gástrica ectópica. Caso o exame de imagem por medicina nuclear seja negativo e o sangramento seja relativamente intenso, a angiografia pode ser útil no diagnóstico. O tratamento cirúrgico geralmente requer uma ressecção segmentar, incorporando a mucosa ileal oposta, que costuma ser o local de origem do sangramento.

Divertículos

Diferentemente dos divertículos de Meckel, os divertículos de intestino delgado são falsos, e não envolvem todas as camadas do intestino. O sangramento dos divertículos do intestino delgado pode representar um desafio diagnóstico. A endoscopia por cápsula ou os exames contrastados do intestino delgado podem conduzir ao diagnóstico de divertículos e, na ausência de outras fontes de sangramento, é possível avocar que os divertículos sejam a origem do sangramento. Nos casos de hemorragia profusa, a angiografia ou a endoscopia intraoperatória podem ser usadas para identificar a fonte de sangramento.

Leituras sugeridas

Gralnek, I. M. Obscure-overt GI bleeding. *Gastroenterology*. 2005; 128:1424–1430. *Uma discussão recente e concisa sobre a abordagem diagnóstica do sangramento obscuro, incluindo os papéis da endoscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica e por fibra óptica.*

Rockey, D. C. Gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34:581–752. *Uma monografia que abrange todos os aspectos da hemorragia GI.*

Sung, J. J. Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic ulcer bleeding: An expedition of 20 years from 1989-2009. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:229–233. *Uma revisão arquivamento sobre a evolução do tratamento farmacológico, endoscópica e da cirúrgica atual de sangramento da úlcera péptica. Há também uma discussão sobre algumas das controvérsias presentes.*

Strate, L. L., Lower, G. I. bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34:643–664. *Uma revisão clara, concisa e recente da epidemiologia da hemorragia GI baixa.*

Referências bibliográficas

1. Peura, D. A., Lanza, F. L., Gostout, C. J., et al. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary findings. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:924–928.
2. Rockey, D. C. Gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34:581–588.
3. Strate, L. L., Lower, G. I. bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34:643–664.
4. Barkun, A., Bardou, M., Marshall, J. K. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003; 139:843–857.
5. Dulai, G. S., Gralnek, I. M., Oei, T. T., et al. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: An historical cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:321–327.
6. Das, A., Wong, R. C. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: A review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:85–93.
7. Lieberman, D. Gastrointestinal bleeding: Initial management. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22:723–736.
8. Kollef, M. H., O'Brien, J. D., Zuckerman, G. R., et al. BLEED: A classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med*. 1997; 25:1125–1132.
9. Tata, L. J., Fortun, P. J., Hubbard, R. B., et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:175–181.
10. Rubin, T. A., Murdoch, M., Nelson, D. B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: Endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58:369–373.
11. Cuellar, R. E., Gavaler, J. S., Alexander, J. A., et al. Gastrointestinal tract hemorrhage. The value of a nasogastric aspirate. *Arch Intern Med*. 1990; 150:1381–1384.
12. Cooper, G. S., Chak, A., Way, L. E., et al. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49:145–152.
13. Tsoi, K. K., Ma, T. K., Sung, J. J. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: How urgent is it. *Nat RevGastroenterol Hepatol*. 2009; 6:463–469.
14. Sarin, N., Monga, N., Adams, P. C. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23:489–493.
15. Cheng, C. L., Lee, C. S., Liu, N. J., et al. Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2002; 34:527–530.
16. Frossard, J. L., Spahr, L., Queneau, P. E., et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2002; 123:17–23.
17. Lassen, A., Hallas, J., Schaffalitzky de Muckadell, O. B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:945–953.
18. Higham, J., Kang, J. Y., Majeed, A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: Increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 2002; 50:460–464.

19. Sung, J. J. Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic ulcer bleeding: An expedition of 20 years from 1989-2009. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:229–233.
20. Khuroo, M. S., Farahat, K. L., Kagevi, I. E. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:11–25.
21. Schilling, D., Demel, A., Nusse, T., et al. *Helicobacter pylori* infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy*. 2003; 35:393–396.
22. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, *et al.*: *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev CD004062, 2003.
23. Liu, C. C., Lee, C. L., Chan, C. C., et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: A 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2020–2024.
24. Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Logan, R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population-based nested case-controlanalysis. *BMJ*. 2005; 331:1310–1316.
25. Chan, F. K., To, K. F., Wu, J. C., et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:9–13.
26. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56:772–781.
27. Lin, H. J., Hsieh, Y. H., Tseng, G. Y., et al. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:615–619.
28. Lau, J. Y., Sung, J. J., Lam, Y. H., et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999; 340:751–756.
29. Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Sandri, M., et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy*. 2002; 34:778–786.
30. Chung, I. K., Kim, E. J., Lee, M. S., et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy*. 2001; 33:969–975.
31. Cook, D. J., Fuller, H. D., Guyatt, G. H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994; 330:377–381.
32. Stiegmann, G. V. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. *Am Surg*. 2006; 72:111–115.
33. Chalasani, N., Kahi, C., Francois, F., et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:653–659.
34. Castaneda, B., Morales, J., Lionetti, R., et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology*. 2001; 33:821–825.
35. Hou, M. C., Lin, H. C., Liu, T. T., et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39:746–753.
36. Corley, D. A., Cello, J. P., Adkisson, W., et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2001; 120:946–954.
37. Hsu, Y. C., Chung, C. S., Tseng, C. H., et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24:1294–1299.
38. Henderson, J. M., Boyer, T. D., Kutner, M. H., et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2006; 130:1643–1651.
39. Lo, G. H., Liang, H. L., Chen, W. C., et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007; 39:679–685.
40. Heider, T. R., Azeem, S., Galanko, J. A., et al. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg*. 2004; 239:876–880.
41. de la Pena, J., Brullet, E., Sanchez-Hernandez, E., et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: A multicenter trial. *Hepatology*. 2005; 41:572–

578.
42. Riggio, O., Angeloni, S., Salvatori, F. M., et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2738–2746.
43. Jensen, D. M., Machicado, G. A., Jutabha, R., et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000; 342:78–82.
44. Lipof, T., Sardella, W. V., Bartus, C. M., et al. The efficacy and durability of super-selective embolization in the treatment of lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:301–305.
45. Bender, J. S., Wiencek, R. G., Bouwman, D. L. Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg*. 1991; 57:536–540.
46. Pardi, D. S., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., et al. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49:153–157.
47. Walker, A. M., Bohn, R. L., Cali, C., et al. Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:1333–1337.
48. Gralnek, I. M. Obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2005; 128:1424–1430.
49. Szold, A., Katz, L. B., Lewis, B. S. Surgical approach to occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg*. 1992; 163:90–92. [discussion 92-93].
50. Shinozaki, S., Yamamoto, H., Yano, T., et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:151–158.

CAPÍTULO 49

Estômago

David M. Mahvi and Seth B. Krantz

ANATOMIA
FISIOLOGIA
DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA
GASTRITE DE ESTRESSE
SÍNDROMES PÓS-GASTRECTOMIA
CÂNCER GÁSTRICO
OUTRAS LESÕES GÁSTRICAS

Anatomia

Anatomia Macroscópica

Divisões

O estômago começa como uma dilatação no intestino embrionário tubular anterior durante a quinta semana de gestação. Por volta da sétima semana, ele desce, gira e dilata-se ainda mais, com um alongamento desproporcional da curvatura maior, até o seu formato e posição anatômicas normais. Após o nascimento, é o órgão abdominal mais proximal do trato alimentar. A região mais proximal do estômago é chamada *cárdia* e faz continuidade com o esôfago. Imediatamente proximal à cárdia está um esfíncter esofagiano inferior fisiologicamente competente. Distalmente, o piloro conecta a parte distal do estômago (antro) à parte proximal do duodeno. Apesar de o estômago ser fixo na junção gastroesofágica (GE) e piloro, sua grande porção média é móvel. O fundo representa a cúpula do estômago; é flexível e distensível. O estômago é limitado superiormente pelo diafragma e lateralmente pelo baço. O corpo do estômago representa a sua maior porção, e é denominado *corpo*. O corpo também contém a maior parte das células parietais e tem como limites, à direita, a curvatura menor, relativamente reta; e à esquerda, a curvatura maior, mais longa. Na incisura angular, a curvatura menor abruptamente se volta para a direita. É neste ponto que o corpo do estômago termina e o antro começa. Outro ângulo anatômico importante (ângulo de His) é formado pelo fundo gástrico com a borda esquerda do esôfago (Fig. 49-1).

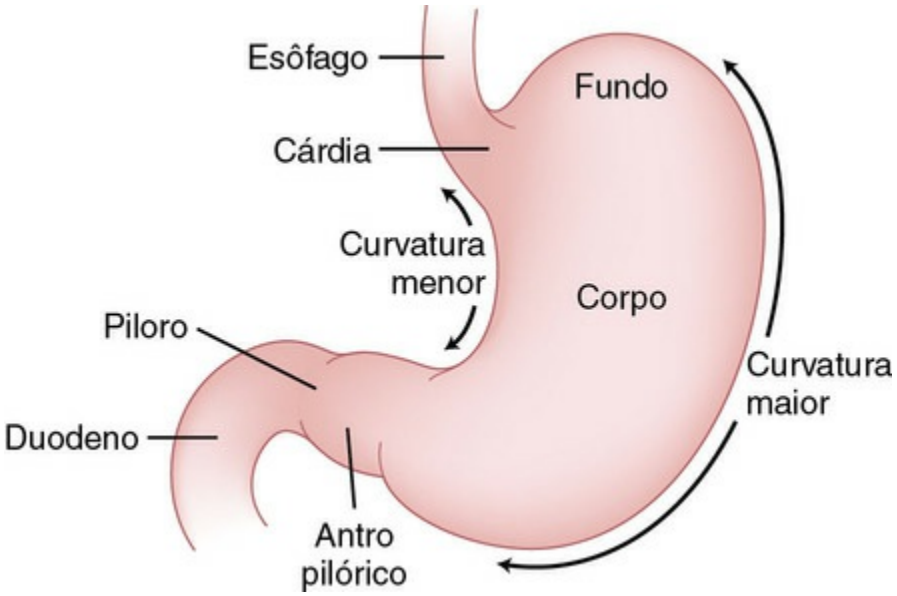


FIGURA 49-1 Divisões do estômago. (De Yeo C: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

Quase todo o estômago encontra-se na parte superior da cavidade abdominal. O lóbulo esquerdo do fígado geralmente recobre boa parte da porção do estômago. O diafragma, o tórax e a parede do abdome fazem limites com as demais porções do estômago. Inferiormente, o estômago estabelece relações com o cólon transverso, com o baço, com o lobo caudado do fígado, com as cruras diafragmáticas e com os nervos e vasos retroperitoneais. Superiormente, a junção GE está situada a aproximadamente 2 a 3 cm abaixo do hiato esofagiano diafragmático, no plano horizontal da sétima articulação costocondral, com um plano apenas levemente cefálico ao que contém o piloro. O ligamento gastroesplênico une a grande curvatura proximal ao baço.

Suprimento Sanguíneo

O plexo celíaco é a principal fonte do suprimento sanguíneo para o estômago (Fig. 49-2). Existem quatro artérias principais – as artérias gástricas esquerda e direita, ao longo da curvatura menor, e a artéria gastroepiploica direita e esquerda ao longo da curvatura maior. Além disso, uma quantidade substancial de sangue pode ser suprida ao estômago proximal pelas artérias frênicas inferiores e pelos artérias gástricas curtas que ligam o estômago ao baço. A mais volumosa artéria para o estômago é a artéria gástrica esquerda, e não é incomum (15% a 20%) que uma artéria hepática esquerda aberrante se origine dela. Consequentemente, a ligadura proximal da artéria gástrica esquerda ocasionalmente pode resultar em isquemia hepática aguda do lobo esquerdo do fígado. A artéria gástrica direita provém da artéria hepática (ou da artéria gastroduodenal). A artéria gastroepiploica esquerda origina-se da artéria esplênica, e a gastroepiploica direita origina-se da artéria gastroduodenal. A extensa rede anastomótica entre esses dois grandes vasos assegura que, na maioria dos casos, o estômago sobreviverá se três de quatro artérias forem ligadas, contanto que as arcadas ao longo das curvaturas menor e maior sejam preservadas. Em geral, as veias do estômago são paralelas às artérias. As veias gástrica (coronária) esquerda e gástrica direita geralmente drenam para dentro da veia porta. A veia gastroepiploica direita drena para a veia mesentérica superior, e a veia gastroepiploica esquerda drena para a veia esplênica.

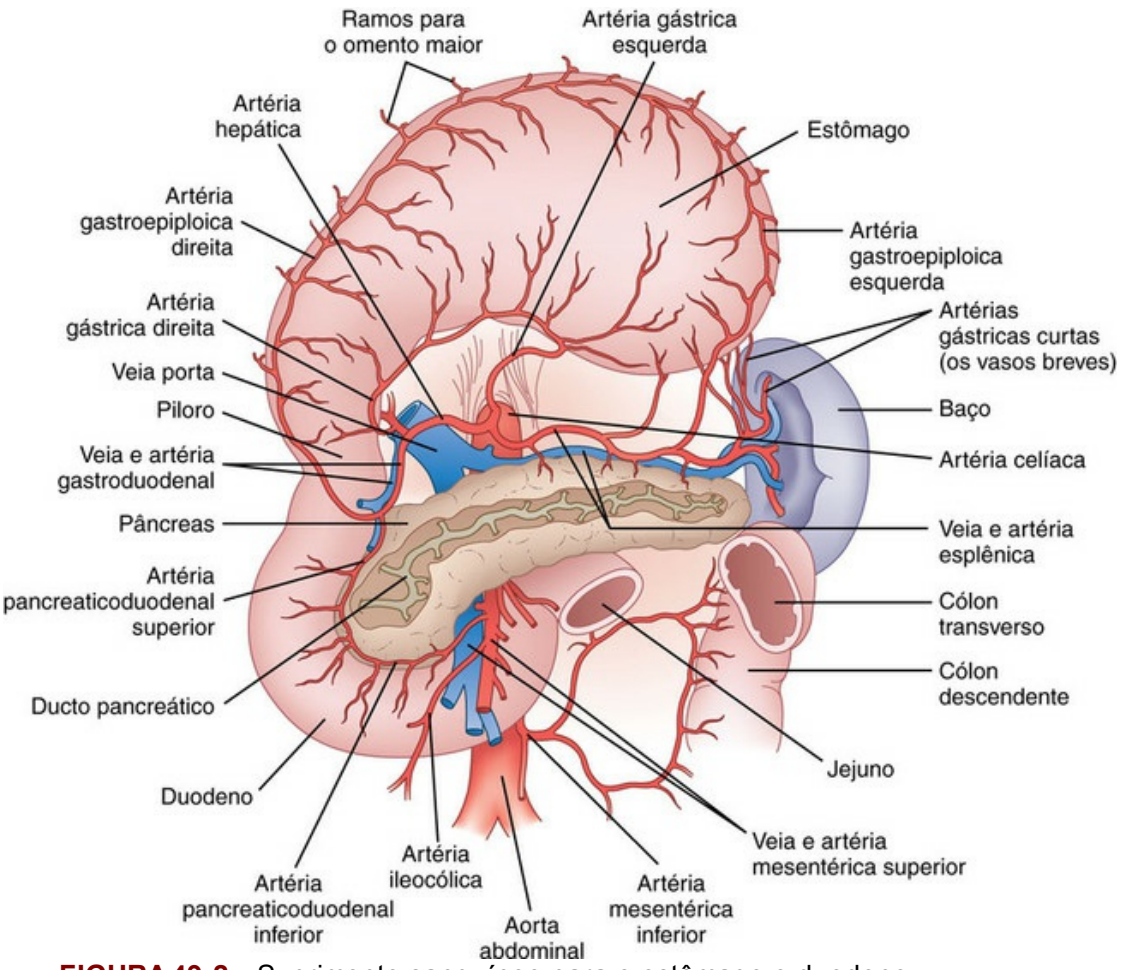


FIGURA 49-2 Suprimento sanguíneo para o estômago e duodeno, mostrando as relações anatômicas do baço e pâncreas. O estômago está refletido cefalicamente. (De Yeo C: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

Drenagem Linfática

A drenagem linfática do estômago se faz em paralelo com a vascularização arterial e venosa e drena para quatro zonas de linfonodos (Fig. 49-3). O grupo gástrico superior drena a linfa da porção superior da curvatura menor para os nódulos gástricos esquerdos e paracárdicos. O grupo suprapilórico de linfonodos drena o segmento antral da curvatura menor do estômago para os linfonodos suprapancreáticos direitos. O grupo pancreaticolienal de linfonodos drena a linfa da porção alta da curvatura maior para os linfonodos gastroepiploicos esquerdos e esplênicos. O grupo de linfonodos gástricos inferiores e subpilóricos drena a linfa ao longo do pedículo vascular gastroepiploico direito. Todas as quatro zonas de linfonodos drenam para o grupo celíaco e para o ducto torácico. Embora esses linfonodos drenem áreas diferentes do estômago, os cânceres gástricos podem se metastatizar para qualquer um dos quatro grupos de linfonodos, independentemente da sua localização. Além disso, o extenso plexo submucoso de linfáticos representa o fato de que há evidência microscópica de que frequentemente há células malignas de vários centímetros da doença macroscópica.

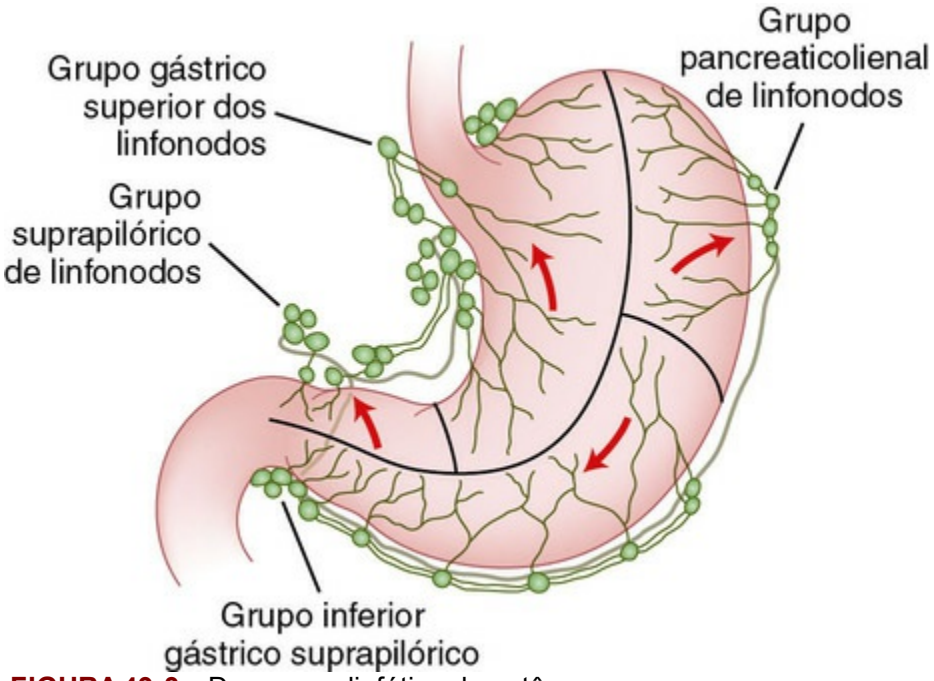


FIGURA 49-3 Drenagem linfática do estômago.

Inervação

Conforme mostrado na Figura 49-4, a inervação extrínseca do estômago é parassimpática (via vago) e simpática (pelo plexo celíaco). O nervo vago tem origem no núcleo vagal situado no assoalho do quarto ventrículo e percorre o pescoço na bainha carotídea para penetrar no mediastino, onde ele se divide em vários ramos em torno do esôfago. Esses ramos coalescem acima do hiato esofagiano para formarem os nervos vagos esquerdo e direito. No entanto, não é incomum encontrar mais de dois troncos vagais no esôfago distal. Na junção GE, o vago esquerdo é anterior e o vago direito é posterior (EADP).

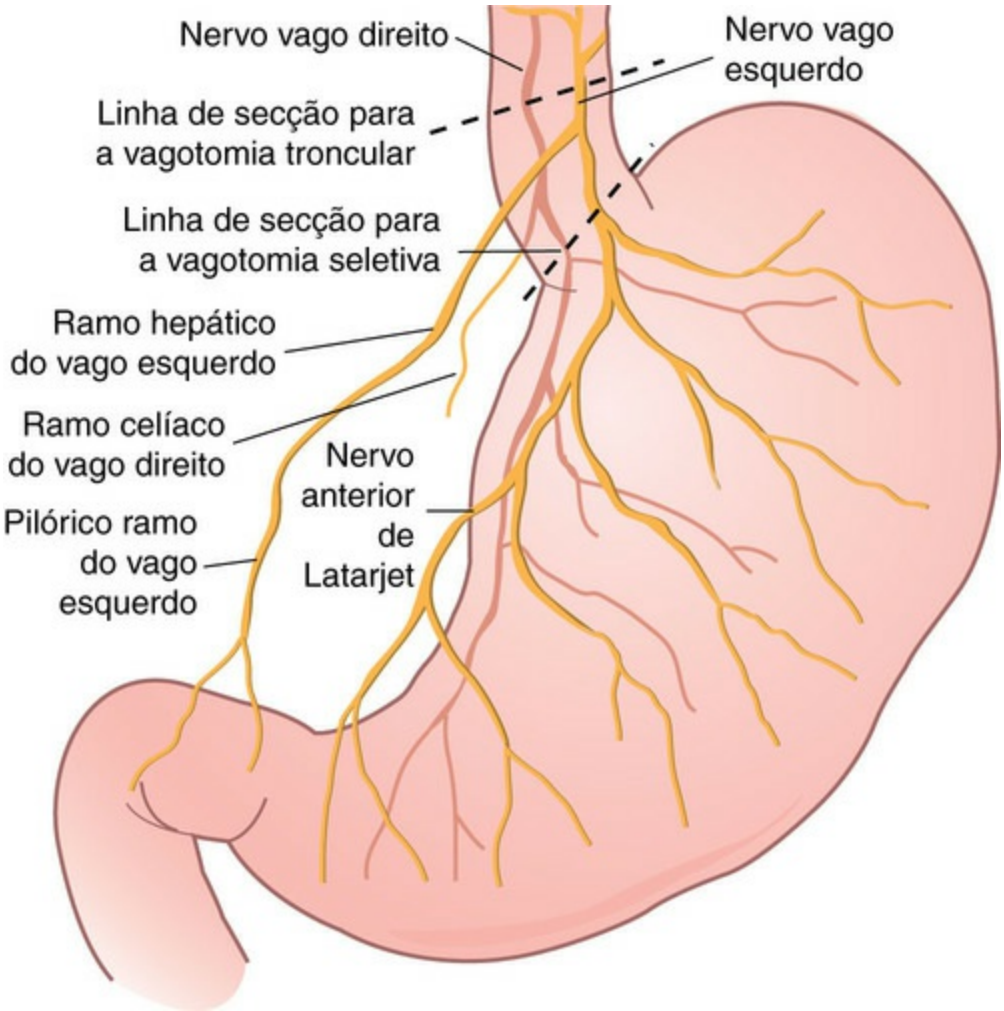


FIGURA 49-4 Inervação vagal do estômago. A linha de secção para a vagotomia troncular é mostrada e está acima dos ramos hepático e celíaco dos nervos vagos esquerdo e direito, respectivamente. A linha de secção para a vagotomia seletiva é mostrada; ocorre abaixo dos ramos hepáticos e celíacos. (De Mercer D, Liu T: Open truncal vagotomy. Operative Techniques in General Surgery 5:8-85, 2003.)

O vago esquerdo dá origem ao ramo hepático e, então, caminha ao longo da curvatura menor como o nervo anterior de Latarjet. Apesar de não ser visualizado, o *nervo "criminoso" de Grassi* é o primeiro ramo do nervo vago direito ou posterior, e é reconhecido como responsável potencial pelas recorrências ulcerosas quando não seccionado. O nervo direito também dá um ramo para o plexo celíaco e, então, continua posteriormente ao longo da curvatura menor. Conforme mostrado na Figura 49-4, uma vagotomia troncular é executada acima dos ramos celíacos e hepáticos dos vagos, enquanto uma vagotomia seletiva é realizada abaixo destes. Uma vagotomia superseletiva é realizada seccionando-se os ramos do vago para o estômago até a pata de ganso preservando, assim, a inervação antral e pilórica do estômago. A maioria (>90%) das fibras vagais é aferente, conduzindo os estímulos do intestino para o cérebro. As fibras vagais eferentes originam-se nos núcleos dorsais do bulbo e fazem sinapses com os neurônios nos plexos mioentéricos e submucosos. Esses neurônios utilizam acetilcolina como seu neurotransmissor e influenciam a função motora gástrica e a secreção gástrica. Em contraste, o suprimento nervoso simpático provém de T5 a T10, cursando no nervo esplâncnico para o gânglio celíaco. As fibras pós-ganglionares caminham com o sistema arterial para inervar o estômago.

O sistema nervoso mioentérico do estômago consiste em neurônios nos plexos neuronais autônomos de Auerbach e de Meissner. Nesses pontos, estão presentes os neurônios colinérgicos, serotoninérgicos e peptidérgicos. No entanto, a função desses neurônios ainda é pouco compreendida. Entretanto, numerosos neuropeptídeos foram localizados nesses neurônios, dentre eles a acetilcolina, a serotonina, a substância P, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), a bombesina, a colecistocinina (CCK) e a

somatostatina. Consequentemente, seria excessivamente simplista pensar no estômago como contendo apenas um fornecimento parassimpático (estímulo colinérgico) e simpático (estímulo adrenérgico). Além do mais, o sistema nervoso parassimpático contém neurônios adrenérgicos, e o sistema simpático também contém neurônios colinérgicos.

Morfologia Gástrica

O estômago é revestido pelo peritônio, que forma a sua serosa externa. Abaixo está a muscular própria ou muscular externa, que é composta de três camadas de músculos lisos. A camada média de músculo liso é circular, e é a única camada muscular completa da parede gástrica. No piloro, essa camada muscular média circular torna-se progressivamente mais espessa e funciona como um verdadeiro esfíncter anatômico. A camada muscular externa é longitudinal e continua com a camada externa do esôfago constituída da musculatura lisa longitudinal. Dentro das camadas da muscular externa encontra-se um rico plexo nervoso autônomo e de gânglios, denominado *plexo mioentérico de Auerbach*. A submucosa encontra-se entre a muscular externa e a mucosa, e é uma camada de tecido conjuntivo rica em colágeno, que é a parte mais resistente da parede gástrica. Além disso, ela contém a rica rede anastomótica de vasos sanguíneos e de linfáticos e o plexo de Meissner. A mucosa consiste em epitélio superficial, lâmina própria e muscular da mucosa. Esta última está do lado luminal da submucosa e, provavelmente, é responsável pelas rugas que ampliam enormemente a área da superfície epitelial. Ela também demarca os limites microscópicos para o carcinoma gástrico invasivo e não invasivo. A lâmina própria representa uma pequena camada de tecido conjuntivo e contém capilares, vasos, linfáticos e nervos necessários para o suporte da superfície epitelial.

Anatomia Microscópica Gástrica

A mucosa gástrica é formada por epitélio constituído de glandulares colunares. A população de células (e funções) que formam este epitélio glandular variam de acordo com a sua localização no estômago (Tabela 49-1). O epitélio glandular é dividido em células que secretam produtos para digestão no lúmen gástrico (células parietais, células principais e células mucossecretoras) e células que controlam as atividades funcionais (células G secretoras de gastrina, células D secretoras de somatostatina). Na cárdia, a mucosa é organizada em glândulas ramificadas e as criptas são curtas. No fundo e no corpo, as glândulas são mais tubulares e as criptas são mais longas. No antro, as glândulas são mais ramificadas. As terminações luminais das glândulas gástricas e das criptas são revestidas por células epiteliais da superfície secretoras de muco, que se estendem ao longo do colo das glândulas por distâncias variáveis. Na cárdia, as glândulas são predominantemente secretoras de muco. No corpo, as glândulas são revestidas do colo até a base principalmente por células parietais e principais (Fig. 49-5). Existem umas poucas células parietais no fundo gástrico e na parte proximal do antro, mas nenhuma na cárdia ou no antro pré-pilórico. As células endócrinas G estão presentes em maior quantidade nas glândulas antrais.

Tabela 49-1

Localização e Função dos Tipos de Células Gástricas

TIPO DE CÉLULA	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO
Parietal	Corpo	Secreção de ácido e fator intrínseco
Muco	Corpo, antro	Muco
Principais	Corpo	Pepsina
Superfície epitelial	Difusa	Muco, bicarbonato, prostaglandinas (?)
Semelhantes às enterocromafins	Corpo	Histamina
G	Antro	Gastrina
D	Corpo, antro	Somatostatina
Interneurônios da mucosa gástricos	Corpo, antro	Peptídeo liberador de gastrina
Neurônios entéricos	Difusa	Peptídeo CGRP relacionado com o gene de calcitonina, outros
Endócrinos	Corpo	Grelina

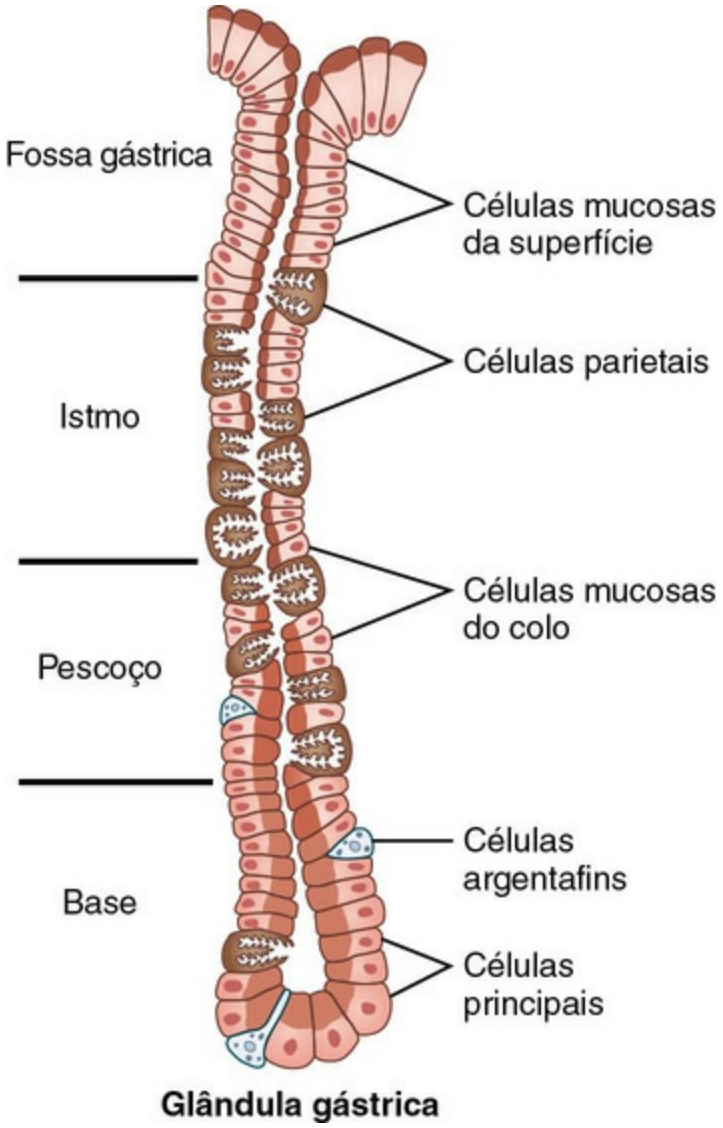


FIGURA 49-5 Células que residem dentro de uma glândula gástrica. (De Yeo C: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

Fisiologia

A principal função do estômago é preparar o alimento ingerido para a digestão e a absorção à medida que é impulsionado para o intestino delgado. O período inicial da digestão requer que os componentes sólidos de uma refeição sejam armazenados por várias horas, enquanto sofrem uma redução em seu tamanho e se degradam em seus constituintes metabólicos básicos.

O relaxamento receptivo do estômago proximal capacita o estômago a funcionar como um órgão de armazenamento. O relaxamento receptivo refere-se a um processo pelo qual a porção proximal do estômago relaxa-se em antecipação à ingestão do alimento. Esse relaxamento possibilita aos líquidos passarem facilmente pelo estômago ao longo da curvatura menor, enquanto os alimentos sólidos se acomodam ao longo da curvatura maior. Em contrapartida com os líquidos, o esvaziamento de alimentos sólidos é facilitado pelo antro, que bombeia os componentes dos alimentos sólidos através do piloro. O antro e o piloro funcionam de maneira coordenada, tornando possível a entrada de componentes alimentares no duodeno e também retornando material para o estômago proximal, até que seja apropriada a sua liberação para o duodeno.

Além de armazenar alimentos, o estômago inicia a digestão de uma refeição. Amidos sofrem degradação enzimática pela atividade da amilase salivar. A digestão péptica metaboliza uma refeição em gorduras,

proteínas e carboidratos pela ruptura das paredes celulares. Embora o duodeno e o intestino delgado proximal sejam primariamente os responsáveis pela digestão de uma refeição, o estômago facilita esse processo.

Regulação da Função Gástrica

A função gástrica está sob o controle neural (simpático e parassimpático) e hormonal (peptídeos ou aminas que interagem com as células-alvo no estômago). Uma compreensão dos papéis de regulação endócrina e neural da digestão é fundamental para o entendimento da fisiologia gástrica. A secreção anormal de gastrina e pepsina foi pensada para ser o principal fator etiológico na doença ulcerosa péptica (DPU). A descoberta do *Helicobacter pylori (H. pylori)* e o efeito desse organismo na doença ulcerosa têm processado muitos argumentos teóricos discutíveis para hipersecreção ácida. Uma percepção geral da fisiologia gástrica e do impacto específico de peptídeos em secreção ácida, no entanto, é ainda fundamental para compreender os efeitos fisiológicos dos procedimentos cirúrgicos gástricos na digestão. Vamos inicialmente focar na regulação dos peptídeos da função gástrica e então descrever as interações desses peptídeos com as estimulações neurais e sua relação com a secreção ácida e função gástrica.

Peptídeos Gástricos

Gastrina

A gastrina é produzida pelas células G localizadas no antro gástrico (Tabela 49-1). Ela é sintetizada como um pré-pró-peptídeo e sofre um processamento pós-translacional para produzir peptídeos de gastrina biologicamente reativos. Existem várias formas moleculares de gastrina. A G-34 (gastrina grande), a G-17 (gastrina pequena) e a G-14 (minigastrina) foram identificadas. No entanto, 90% da gastrina antral são liberados como o peptídeo de 17 aminoácidos, apesar de a G-34 predominar na circulação, pois a sua meia-vida metabólica é mais longa que a da G-17. A sequência do pentapeptídeo do terminal carboxila da gastrina é o componente biologicamente ativo e, portanto, é idêntico ao encontrado em outro peptídeo intestinal, o CCK. O CCK e a gastrina diferem pelos sítios de sulfatação da tirosina. A liberação da gastrina é estimulada pelos componentes alimentares de uma refeição, especialmente a digestão das proteínas dos alimentos. O ácido luminal inibe a liberação de gastrina. No antro, a liberação de somatostatina e gastrina estão funcionalmente ligadas, e existe uma relação inversa recíproca entre esses dois peptídeos.[1]

A gastrina é o principal regulador hormonal da fase gástrica da secreção ácida após uma refeição. A histamina, liberada das células semelhantes às enterocromafins (ECL) também é um estimulante potente da liberação de ácido da célula parietal. A gastrina também apresenta efeitos tróficos consideráveis nas células parietais e células gástricas ECL. A hipergastrinemia prolongada por qualquer causa leva à hiperplasia da mucosa e um aumento no número de ECL células e, em algumas circunstâncias, está associada ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos.[2]

A detecção de hipergastrinemia pode sugerir um estado patológico de hipersecreção ácida, mas geralmente é o resultado do tratamento com substâncias para diminuir a secreção ácida, como os inibidores da bomba de prótons. A Tabela 49-2 mostra causas comuns de hipergastrinemia crônica. A hipergastrinemia que resulta da administração de medicamentos redutores de ácido é uma resposta apropriada causada por perda da inibição por realimentação da liberação de gastrina por ácido luminal. A ausência de ácido causa redução na liberação da somatostatina que, por sua vez, produz aumento na liberação de gastrina das células G antrais. A hipergastrinemia também pode ocorrer na vigência de anemia perniciosa e/ou de uremia, ou após procedimentos cirúrgicos, como a vagotomia, ou antro gástrico residual após gastrectomia. Em contrapartida, os níveis de gastrina estão inapropriadamente elevados em pacientes com gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison). Esses tumores secretores de gastrina não estão localizados no antro e secretam gastrina autonomamente.

Tabela 49-2

Causas de Hipergastrinemia

CAUSAS ULCEROGÊNICAS	CAUSAS NÃO ULCEROGÊNICAS
Hiperplasia das células G antrais ou hiperfunção	Agentes antissecretores (IBP)
Antro excluído e retido	Gastrite atrófica
Síndrome de Zollinger-Ellison	Anemia perniciosa
Obstrução da saída gástrica	Procedimento de redução de ácidos (vagotomia)
Síndrome do intestino curto	Infecção pelo *Helicobacter pylori*
	Insuficiência renal crônica

A gastrina inicia sua ação biológica pela ativação dos receptores da membrana superficial. Esses são membros da família de receptores da clássica proteína G acoplada a família dos sete receptores transmembranais e são classificados como receptores CCK tipo A ou B. A gastrina ou receptor CCK-B tem elevada afinidade com a gastrina e com o CCK, enquanto os receptores CCK tipo A umas têm uma afinidade para análogos CCK sulfatados e baixa afinidade para a gastrina. A ligação da gastrina, com o receptor CCK-B tem sido associada a níveis elevados de cálcio intracelular.

Somatostatina

A somatostatina é produzida pelas células D e existe endogenamente como peptídeo com 14 ou 28 aminoácidos. A forma molecular predominante no estômago é a somatostatina 14. Ela é produzida pelas células neuroendócrinas difusas localizadas tanto no fundo quanto no antro. Nessas localizações, as extensões citoplasmáticas das células D estão em contato direto com as células parietais e com as células G, onde ela presumivelmente exerce suas ações por meio dos seus efeitos parácrinos sobre a secreção ácida e a liberação de gastrina.[3] A somatostatina é capaz de inibir diretamente a secreção do ácido da célula parietal, mas também pode bloquear indiretamente a secreção do ácido pela frenação da liberação da gastrina e da redução da liberação da histamina pelas células ECL. O principal estímulo para a liberação da somatostatina é a acidificação antral, enquanto a acetilcolina proveniente das células vagais inibe sua liberação.

Os receptores da somatostatina também são os sete receptores acoplados à transmembrana. A ligação da somatostatina com seu receptor é acoplada a uma ou mais proteínas inibitórias vinculadas ao nucleotídeo guanina. Os receptores da somatostatina celular parietal parecem ser uma única subunidade de glicoproteínas com peso molecular de 99 kDa, com afinidade igual para somatostatina 14 e somatostatina 28. A somatostatina pode inibir a secreção da célula parietal pelos mecanismos dependentes da proteína G e independentes de proteína G. No entanto, a capacidade da somatostatina exercer suas ações inibidoras sobre a função celular parece ser mediada principalmente pela inibição da adenilato ciclase, com uma resultante redução nos níveis de AMP cíclico.

Peptídeo Liberador de Gastrina

A bombesina foi descoberta em 1970 em um extrato de pele de anfíbio *Bombina bombina* (sapo europeu). A sua contraparte nos mamíferos é o peptídeo liberador de gastrina (GRP). GRP é particularmente proeminente nos nervos que terminam nas porções secretoras de ácido e secretora de gastrina do estômago e é encontrada na camada muscular circular. Na mucosa antral, o GRP estimula a liberação de gastrina e de somatostatina pela sua ligação com receptores localizados nas células G e D, respectivamente. Ele é rapidamente eliminado da circulação por uma endopeptidase neutra, e tem uma meia-vida de aproximadamente 1,4 minuto. A administração periférica do GRP exógeno estimula a secreção ácida gástrica, enquanto sua administração central nos ventrículos inibe a secreção ácida. Essa via inibitória não é mediada por um fator humoral, não é afetada pela vagotomia e parece envolver o sistema nervoso simpático.

Histamina

A histamina exerce um papel proeminente na estimulação da célula parietal. A administração de antagonistas receptores de histamina 2 (H_2) quase abole completamente a secreção de ácido gástrico em resposta à gastrina e à acetilcolina. Esses dados sugerem que a histamina pode atuar como um

intermediário necessário à secreção de ácido estimulado pela gastrina e pela acetilcolina. A histamina é armazenada em grânulos ácidos de células ECL e em células mastócitas residentes. A sua liberação é estimulada pela gastrina, pela acetilcolina e pela epinefrina após as interações com o receptor-ligante nas células ECL. Em contrapartida, a somatostatina inibe a liberação de histamina estimulada pela gastrina por meio de interações com os receptores da somatostatina localizados na célula ECL. Portanto, a célula ECL exerce um papel essencial na ativação da célula parietal, que apresenta tanto vias de *retroalimentação* estimuladoras quanto inibidoras que modulam a liberação de histamina e, portanto, a secreção ácida.

Grelina

A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos produzidos predominantemente pelas células endócrinas da mucosa oxíntica do estômago, com quantidades substancialmente menores derivadas do intestino, pâncreas e outros órgãos. A remoção da parte produtora de ácido do estômago reduz a grelina circulante em torno de 80%. A grelina parece estar sob controle endócrino e metabólico, tem um ritmo diurno, provavelmente desempenha um papel principal na resposta neuroendócrina e metabólica às alterações no estado nutricional e pode ser um hormônio anabólico importante.

Em voluntários humanos, a administração de grelina aumenta o apetite e a ingestão de alimento. Em pacientes que se submeteram à redução gástrica, os níveis de grelina são 77% inferiores aos dos obesos de controle, um achado não observado após outras formas de operação antiobesidade. Embora o mecanismo responsável pela supressão dos níveis de grelina após a redução gástrica não seja conhecido, esses dados sugerem que a grelina possa ser responsiva ao fluxo normal de nutrientes por meio do estômago. Outros estudos sugeriram que a grelina promove uma mudança em direção à glicólise e distante da oxidação do ácido graxo, que favoreceria a deposição de gordura. Parece que a grelina é regulada positivamente em momentos de equilíbrio negativo de energia e regulada negativamente em momentos de equilíbrio energético positivo, embora o papel preciso no metabolismo de energia permaneça obscuro. A grelina pode vir a ter um papel no tratamento e na prevenção da obesidade.

A Secreção do Ácido Gástrico

A secreção ácida gástrica pela célula parietal é regulada por três estímulos locais – acetilcolina, gastrina e histamina. Esses três estímulos são responsáveis pela secreção gástrica basal e sob estímulos. A acetilcolina é o principal neurotransmissor modulador da secreção gástrica, e é liberada do vago e das células dos gânglios parassimpáticos. As fibras vagais inervam não somente as células parietais, mas também as células G e ECL para modular a liberação dos seus peptídeos. A gastrina apresenta efeitos hormonais sobre a célula parietal e estimula a liberação de histamina. A histamina apresenta efeitos semelhantes aos parácrinos sobre a célula parietal, conforme demonstrado na Figura 49-6, e exerce um papel central sobre a regulação da secreção ácida pela célula parietal, após a sua liberação pelas células ECL. Conforme descrito, a somatostatina exerce ações inibidoras sobre a secreção do ácido gástrico. A liberação da somatostatina das células D do antro é estimulada na presença de ácido intraluminal a um pH igual ou inferior a 3. Após a sua liberação, a somatostatina inibe a secreção ácida gástrica por meio de efeitos parácrinos e também modifica a liberação de histamina a partir de células ECL. Em alguns pacientes com doença ulcerosa péptica, essa resposta de realimentação negativa é defeituosa. Consequentemente, o estado preciso da secreção ácida pela célula parietal depende da influência global dos estímulos positivos e negativos.

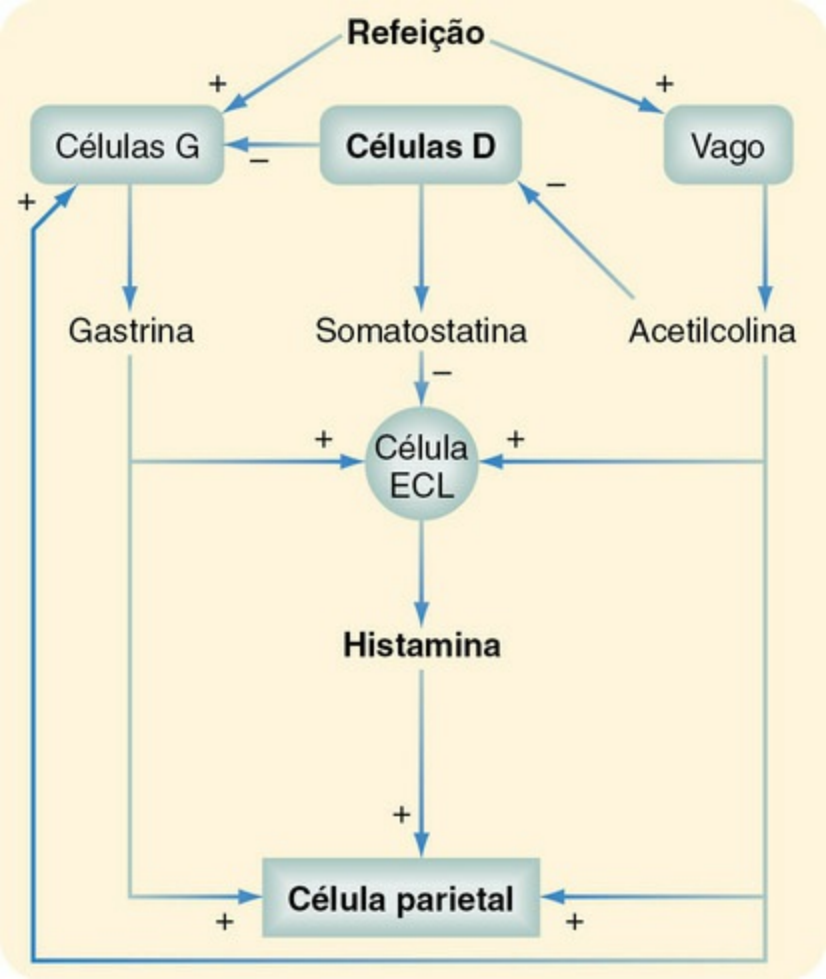


FIGURA 49-6 Papel central da célula ECL na regulação da secreção ácida pela célula parietal. Conforme demonstrado, a ingestão de uma refeição estimula as fibras vagais a liberarem acetilcolina (fase cefálica). A ligação da acetilcolina aos receptores M3, localizados na célula ECL, na célula parietal e na célula G resulta na liberação da histamina, ácido clorídrico e gastrina, respectivamente. A ligação da acetilcolina aos receptores M3 sobre as células D resulta na inibição da liberação da somatostatina. Após uma refeição, as células G também são estimuladas a liberar gastrina, que interage com os receptores localizados sobre as células ECL e as células parietais para causar a liberação de histaminas e ácido clorídrico (fase gástrica). A liberação de somatostatina das células D diminui a liberação de histamina e a liberação da gastrina das células ECL e das células G, respectivamente. Além disso, a somatostatina inibe a secreção de ácido da célula parietal (não mostrado). O principal estímulo para a ativação das células D é a acidificação luminar antral (não mostrado). (De Yeo C: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

Na ausência de alimento, há sempre um nível basal de secreção ácida que é de aproximadamente 10% do débito ácido máximo. Sob condições basais, 1 a 5 mmol/hora de ácido clorídrico são secretados, e isso é reduzido após a vagotomia ou bloqueio do receptor H_2. Portanto, parece provável que a secreção ácida basal aconteça em razão da combinação de estímulos colinérgico e histaminérgico.

Secreção Ácida Estimulada

Fase Cefálica

A ingestão de alimentos é o estímulo fisiológico para a secreção ácida. As três fases da resposta secretória ácida a uma refeição são descritas como cefálica, gástrica e intestinal. Essas três fases estão inter-relacionadas e ocorrem associadamente, e não consecutivamente.

A fase cefálica origina-se da visão, do olfato, pensamento, ou gosto do alimento, que estimula os centros neurais no córtex e no hipotálamo. Apesar de o mecanismo exato pelo qual os sentidos estimulam a secreção ácida permanecer ainda por ser completamente elucidado, formulou-se a hipótese que vários locais são estimulados no cérebro. Esses centros superiores transmitem sinais ao estômago pelos nervos vagos, que liberam a acetilcolina que, por sua vez, ativa os receptores muscarínicos localizados nas células-alvo. A acetilcolina aumenta diretamente a secreção ácida pela célula parietal e pode tanto inibir quanto estimular a liberação da gastrina, sendo o efeito global um ligeiro aumento nos níveis de gastrina. Apesar de a intensidade da resposta secretória ácida na fase cefálica ultrapassar a das outras fases, ela é responsável por apenas 20% a 30% do volume total do ácido gástrico produzido em resposta a uma refeição em humanos, em razão da curta duração da fase cefálica.

Fase Gástrica

A fase gástrica da secreção ácida tem início quando o alimento penetra no lúmen do estômago. Os produtos da digestão do alimento ingerido interagem com as vilosidades das células G antrais para estimular a liberação da gastrina. O alimento também estimula a secreção ácida por causar a distensão mecânica do estômago. A distensão gástrica ativa os receptores de estiramento no estômago para desencadear o longo arco reflexo vagovagal. Ele é abolido pela vagotomia gástrica proximal e é, pelo menos em parte, independente das alterações nos níveis séricos de gastrina. No entanto, a distensão antral também provoca a liberação de gastrina em humanos, e esse reflexo foi denominado *reflexo piloro-oxíntico*. Em humanos, a distensão mecânica do estômago é responsável por aproximadamente 30% a 40% da resposta secretória máxima a uma refeição com peptona, com o restante sendo devido à liberação de gastrina. A fase gástrica completa é responsável pela maior parte (60% a 70%) do débito ácido estimulado pela refeição, pois ela dura até o estômago se esvaziar.

Fase Intestinal

A fase intestinal da secreção gástrica continua pouco compreendida, mas parece ser iniciada pela penetração do quimo no intestino delgado. Ela ocorre após o esvaziamento gástrico e dura até que os componentes alimentares parcialmente digeridos permaneçam no interior do intestino delgado proximal. Ela é responsável por apenas 10% da resposta ácido-secretória a uma refeição e não parece ser mediada por níveis séricos de gastrina. Existe a hipótese de que um hormônio peptídeo distinto estimulador do ácido (êntero-oxintina), liberado da mucosa do intestino delgado, seja capaz de mediar a fase intestinal da secreção ácida.

Ativação e Secreção pela Célula Parietal

Os dois segundos mensageiros envolvidos na estimulação do ácido gástrico pelas células parietais são o AMP cíclico intracelular (cAMP) e o cálcio. A síntese desses dois mensageiros, por sua vez, ativa a proteína quinase e fosforilação em cascata. Os eventos intracelulares após a conexão da ponte aos receptores na célula parietal são mostrados na Figura 49-7. A histamina causa um aumento no cAMP intracelular, que ativa as proteínas quinases para iniciarem uma cascata de eventos de fosforilação que culminam na ativação da H^+, K^+-ATPase. Em contrapartida, a acetilcolina e a gastrina estimulam a fosfolipase C, que converte os fosfolipídios da membrana em trifosfato de inositol (IP_3) para mobilizar o cálcio das reservas intracelulares. O aumento do cálcio intracelular ativa outras proteínas quinases que finalmente ativam H^+, K^+-ATPase de maneira semelhante para iniciar a secreção de ácido clorídrico.

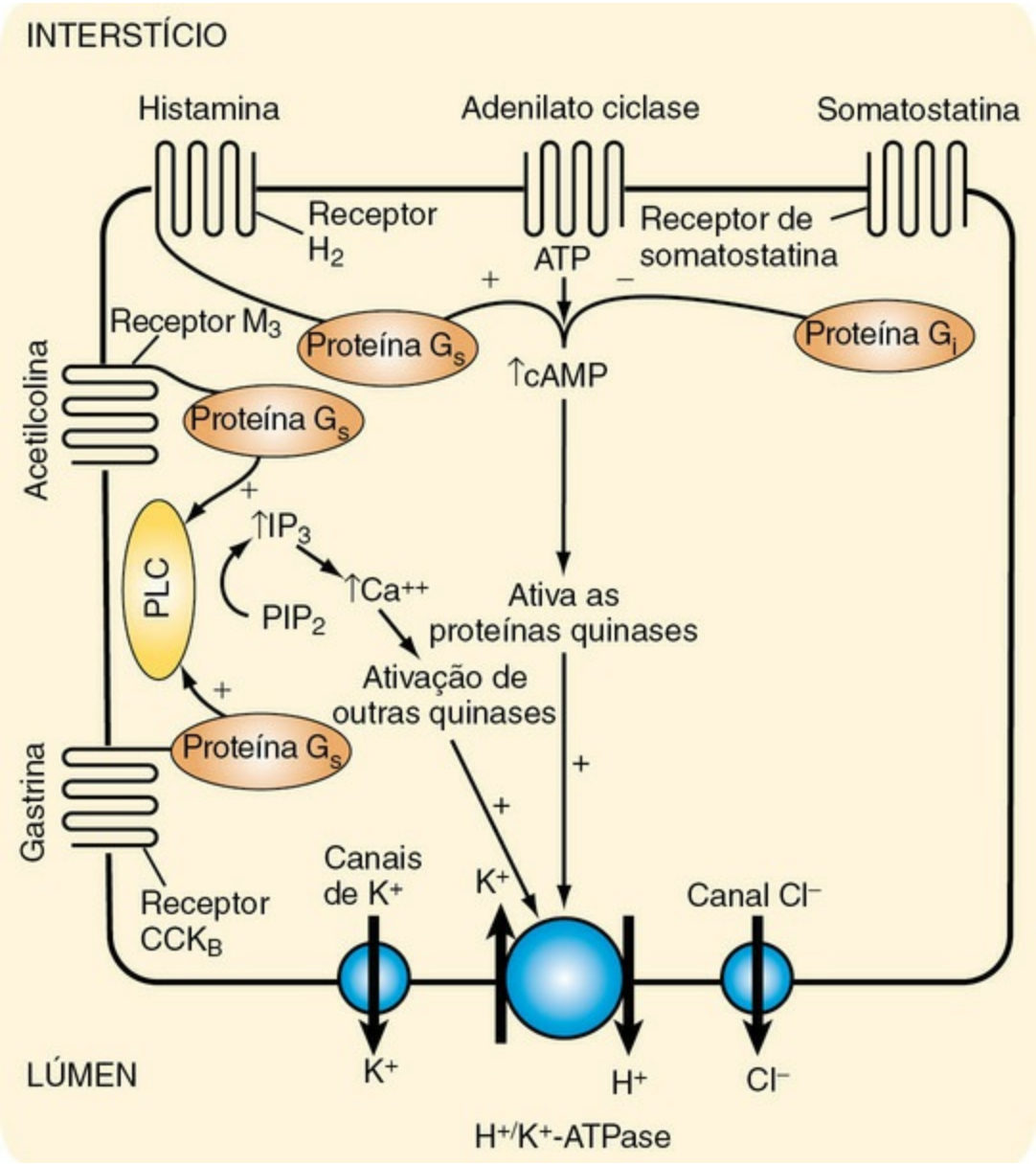


FIGURA 49-7 Eventos de sinalização intracelulares na célula parietal. Conforme mostrado, a histamina se liga aos receptores H_2, estimulando a adenilato ciclase pelo mecanismo ligado à proteína G. A ativação da adenilato ciclase causa um aumento nos níveis de cAMP intracelulares, que, por sua vez, ativam as proteínas quinases. As proteínas quinases ativadas estimulam uma cascata de fosforilação com um aumento resultante nos níveis de fosfoproteínas que ativam a bomba de próton. A ativação da bomba de prótons leva à extrusão do hidrogênio citosólico em troca pelo potássio extracitoplasmático. Além disso, o cloreto é secretado por um canal de cloreto localizado no lado luminar da membrana. A gastrina liga-se aos receptores da colecistoquinina tipo B e a acetilcolina liga-se aos receptores M3. Após a interação da gastrina ou da acetilcolina com seus receptores, a fosfolipase C é estimulada por um mecanismo ligado à proteína G para converter os fosfolipídios ligados à membrana em trifosfato de inositol (IP3). O IP3 estimula a liberação de cálcio das reservas de cálcio intracelulares, levando a um aumento no cálcio intracelular que, por sua vez, ativa as proteínas quinases, que ativam a H^+/K^+-ATPase. *ATP*, Adenosina trifosfato; *ATPase*, trifosfatase de adenosina; *cAMP*, monofosfato de

adenosina; *Gi*, proteína do nucleotídeo guanina; *GS*, proteína do nucleotídeo guanina; *PIP2*, fosfatidilinositol 4,5-difosfato; *PLC*, fosfolipase C. (De Yeo C: Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

A H^+/K^+-ATPase é a via final comum para a secreção ácida gástrica pela célula parietal. Ela é composta por duas subunidades, uma catalíticas α-(100 kDa) e uma subunidade glicoproteína β-(60 kDa). Durante o repouso, ou estado não secretante, as células gástricas parietais armazenam a H^+, K^+-ATPase dentro dos elementos tubulovesiculares intracelulares. A relocação celular das subunidades da bomba de prótons através dos rearranjos citoesqueléticos deve ocorrer para que a secreção ácida aumente em resposta aos fatores estimuladores. A inserção subsequente e a reunião dos heterodímeros das subunidades da H^+/K^+-ATPase dentro das microvilosidades dos canalículos secretórios causam um aumento na secreção do ácido gástrico. É necessário que exista uma via de emanação de KCl para suprir potássio no lado extracitoplasmático da bomba. O hidrogênio citosólico é secretado pela H^+/K^+-ATPase em troca do potássio extracelular (Fig. 49-7), que é uma troca eletroneural e, portanto, não contribui para a diferença de potencial da transmembrana pela célula parietal. A secreção do cloreto é realizada por um canal específico, mobilizando o cloreto do citoplasma da célula parietal para o lúmen do estômago. A secreção ou troca do hidrogênio pelo potássio, no entanto, requer energia sob a forma de ATP, pois o hidrogênio está sendo secretado contra um gradiente de mais de 1 milhão de vezes. Devido a essa grande exigência energética, a célula parietal também apresenta o maior conteúdo mitocondrial de qualquer célula mamífera, com um compartimento mitocondrial representando 34% do seu volume celular. Em resposta a um secretagogo, a célula parietal sofre uma modificação conformacional e a área de superfície canalicular aumenta várias vezes (Fig. 49-8). Em contrapartida com a secreção ácida estimulada, a cessação da secreção ácida requer a endocitose da H^+, K^+-ATPase, com a regeneração das tubulovesiculares citoplasmáticas contendo as subunidades, e isso ocorre por um sinal com base na tirosina. A sequência que contém a tirosina está localizada na cauda citoplasmática da subunidade β, e é altamente homóloga ao motivo responsável pela internalização do receptor transferrina.

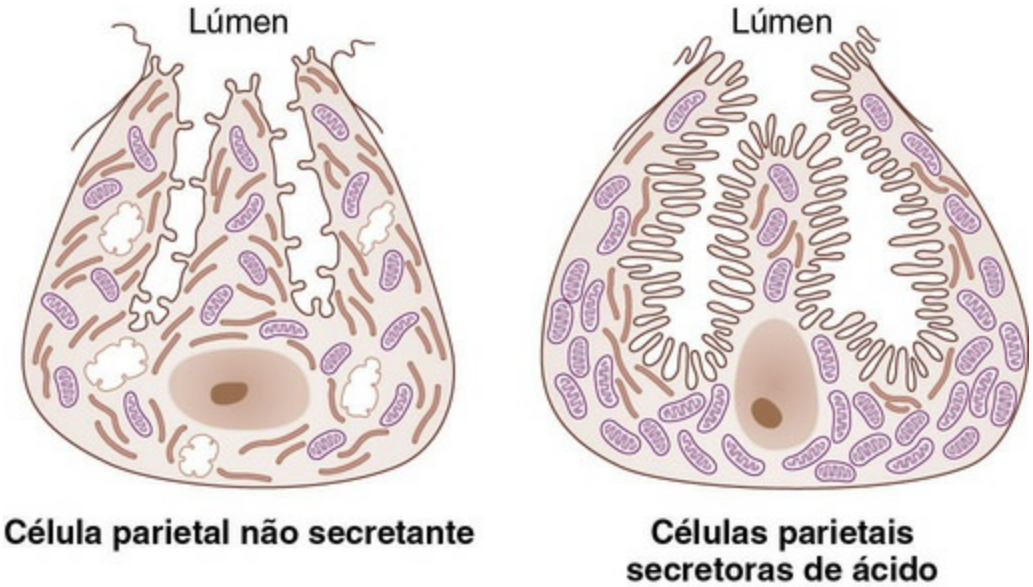


FIGURA 49-8 Representação diagramática de repouso e células parietais estimuladas. Note a transformação morfológica entre a célula parietal não secretora e a célula parietal estimulada com aumentos na área da superfície de membrana canalicular secretora.

Mais de 1 bilhão de células parietais são encontradas no estômago humano normal e são responsáveis por cerca de 20 mmol/h de ácido clorídrico em resposta a uma refeição de proteína. Cada célula parietal individual secreta 3,3 bilhões de íons de hidrogênio/segundo, e há uma relação linear entre o débito ácido

máximo e o número de células parietais. No entanto, as taxas de secreção ácida gástrica podem estar alteradas nos pacientes com doenças gastrointestinais (GI) altas. Por exemplo, o ácido gástrico frequentemente está aumentado em pacientes com úlcera duodenal ou gastrinoma, enquanto está diminuído em pacientes com anemia perniciosa, atrofia gástrica, úlcera gástrica ou câncer gástrico. As menores taxas secretórias observadas nos pacientes com úlcera gástrica são típicas de úlceras gástricas proximais, enquanto as úlceras distais, antrais ou pré-pilóricas estão associadas a taxas de secreção do ácido similares àquelas observadas nos pacientes com úlceras duodenais.

O ácido gástrico, portanto, desempenha um papel crítico na digestão de uma refeição. Ele é necessário para converter o pepsinogênio em pepsina, desencadeia a liberação de secretina do duodeno e limita a colonização do trato GI superior com bactérias.

Regulação Farmacológica

A diversidade dos mecanismos que estimulam a secreção ácida resultou no desenvolvimento de muitos medicamentos específicos com o objetivo de reduzir a produção ácida pela célula parietal. Os antagonistas específicos mais conhecidos para o local são o grupo coletivamente conhecido como *antagonistas do receptor H_2*. O mais potente dos antagonistas do receptor H_2 é a famotidina, seguida por ranitidina, nizatidina e cimetidina. A meia-vida para a famotidina é três horas e aproximadamente 1,5 horas para os outros. Todas sofrem metabolismo hepático, são excretadas pelo rim e não diferem muito em biodisponibilidade.

A mais nova classe de agentes antissecretores é dos inibidores da bomba de prótons (IBP). Esses benzimidazóis, do qual o omeprazol é um típico exemplo, impedem a secreção ácida quase completamente por causa de sua inibição irreversível da bomba de prótons. Tais inibidores da bomba de prótons são ácidos fracos com um pK_a de 4 e, portanto, ficam seletivamente localizados nos canalículos secretores da célula parietal, que é a única estrutura no corpo com um pH menor que 4. Após a administração oral, esses agentes são absorvidos na corrente sanguínea como pró-drogas e, então, seletivamente se concentram nos canalículos secretores. Com um pH baixo, eles se tornam ionizados e ativados com a formação de um grupo de enxofre. Devido ao fato de a bomba de prótons estar localizada na superfície luminal, as proteínas da bomba da transmembrana também são expostas ao ácido ou a um pH baixo. Os resíduos de cisteína sobre a subunidade α formam uma ligação dissulfídica covalente com benzimidazóis ativados, que inibem irreversivelmente a bomba de prótons. Devido à natureza covalente dessa ligação, esses IBP têm inibição mais prolongada da secreção ácida gástrica do que bloqueadores do H_2. Para que ocorra a recuperação da secreção gástrica, precisam ser sintetizadas novas bombas de prótons. Como resultado, esses agentes apresentam ação mais prolongada do que a sua meia-vida plasmática, com o pH intragástrico sendo mantido mais elevado que 3 por 18 horas ou mais.

Um efeito colateral notável de todos os agentes antissecretores é a elevação dos níveis séricos de gastrina. Os níveis séricos de gastrina são maiores após o tratamento com IBP do que com antagonistas do receptor H_2. Este efeito é acompanhado por hiperplasia das células G e células ECL quando esses agentes são administrados cronicamente. Foi descoberta que a administração crônica de omeprazol causa hiperplasia ECL que poderia progredir para tumores carcinoides em ratos.[3] Este efeito, entretanto, não era específico para o omeprazol e foi reproduzido por outros agentes que causavam inibição prolongada da secreção ácida e resultante hipergastrinemia.

Outros Produtos de Secreção Gástrica

Suco Gástrico

O suco gástrico é o resultado da secreção das células parietais, células principais e células mucosas, além da saliva deglutida e do refluxo duodenal. A composição eletrolítica da secreção gástrica das células parietais e não parietais varia com a taxa de secreção gástrica. As células parietais secretam uma solução eletrolítica que é isotônica com o plasma e contém 160 mmol/litro. O pH dessa solução é de 0,8. O pH intraluminar mais baixo comumente medido no estômago é 2 por causa da diluição da secreção da célula parietal por outras secreções gástricas, que também contêm sódio, potássio e bicarbonato.

Fator Intrínseco

O fator intrínseco é uma mucoproteína de 60-kDa, secretada pela célula parietal que é essencial para a absorção da vitamina B_{12} no íleo terminal. Ele é secretado em quantidades que excedem em muito as

necessidades de absorção da vitamina B_{12}. Em geral, sua secreção faz um paralelo com a secreção do ácido gástrico, embora sua resposta secretora não esteja necessariamente ligada à secreção ácida. Por exemplo, os IBP não bloqueiam a secreção do fator intrínseco em humanos nem os fazem alterar a absorção de vitamina B_{12} marcada. A deficiência do fator intrínseco pode se desenvolver no contexto de uma anemia perniciosa ou em pacientes submetidos à gastrectomia total, e ambos os grupos de pacientes necessitam suplementação de vitamina B_{12}.

Pepsinogênio

Os pepsinogênios são proenzimas proteolíticas com peso molecular de 42.500 secretadas pelas glândulas da mucosa gastroduodenal. São secretados dois tipos de pepsinogênios. Os pepsinogênios do grupo 1 são secretados pelas células principais e pelas células mucosas do cólon localizadas nas glândulas da porção secretora de ácido do estômago. Os pepsinogênios do grupo 2 são produzidos pelas células epiteliais da superfície ao longo da porção secretora de ácido do estômago, antro e duodeno proximal. Consequentemente, os pepsinogênios do grupo 1 são secretados pelas mesmas glândulas que secretam o ácido, enquanto os pepsinogênios do grupo 2 são secretados pela mucosa secretora de ácido e secretora de gastrina. Na presença de ácido, ambas as formas de pepsinogênio são convertidas em pepsina pela remoção de um curto peptídeo aminoterminal. As pepsinas ficam inativadas em pH maior que 5, embora os pepsinogênios do grupo 2 permaneçam ativos ao longo de uma ampla gama de valores de pH, diferentemente dos pepsinogênios do grupo 1. Como resultado, os pepsinogênios do grupo 2 podem estar envolvidos na digestão péptica na presença de um pH gástrico aumentado, o que comumente ocorre no ambiente de estresse ou em pacientes com úlcera gástrica.

Muco e Bicarbonato

O muco e o bicarbonato combinam-se para neutralizar o ácido gástrico na superfície da mucosa gástrica. Eles são secretados pelas células mucosas superficiais e pelas células mucosas do cólon, localizados nas porções secretoras de ácido e antrais do estômago. O muco é um gel viscoelástico que contém aproximadamente 85% de água e 15% de glicoproteínas. Ele cria uma barreira mecânica ao trauma através da camada não oscilante de água encontrada na superfície do lúmen da mucosa gástrica. Ele também fornece um bloqueio ao movimento iônico do lúmen para a membrana da célula apical, e é relativamente impermeável às pepsinas. O muco está em um estado constante de fluxo, pois é secretado continuamente pelas células mucosas por um lado e por outro lado solubilizado pela pepsina do lúmen. A produção do muco é estimulada por excitação vagal, agonistas colinérgicos, prostaglandinas e algumas toxinas bacterianas. Em contrapartida, as drogas anticolinérgicas e as drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs) inibem sua secreção. O *H. pylori*, por sua vez, secreta várias proteases e lipases que degradam a mucina, o que prejudica a função protetora da camada mucosa.

Na porção ácido-secretora do estômago, a secreção de bicarbonato é um processo ativo, enquanto no antro ocorre tanto secreção ativa quanto passiva. No entanto, a magnitude da secreção de bicarbonato é consideravelmente menor que a secreção ácida. Embora o pH do lúmen seja 2, o pH observado na superfície da célula epitelial geralmente é 7. O gradiente de pH encontrado na superfície epitelial é o resultado da transformação da camada não oscilante de água em gel do muco e da secreção contínua de bicarbonato pelas células epiteliais superficiais. O pH da célula gástrica permanece acima de 5 até que o pH do lúmen seja menor que 1,4. Entretanto, o pH do lúmen nos pacientes com úlcera duodenal é frequentemente menor que 1,4, tanto que a superfície celular fica exposta a um pH mais baixo nesses pacientes. Essa redução no pH pode refletir uma queda na secreção gástrica de bicarbonato, assim como uma redução na secreção duodenal de bicarbonato, e pode explicar por que alguns pacientes com úlcera duodenal apresentam maiores taxas de recidiva após o tratamento.

Motilidade Gástrica

A motilidade gástrica é regulada por mecanismos neurais extrínsecos e intrínsecos e pelo controle miogênico. Os controles neurais extrínsecos são mediados pelas vias parassimpáticas (vago) e simpáticas, enquanto os controles simpáticos envolvem o sistema nervoso entérico (ver anteriormente, “Anatomia”). Em contrapartida, o controle miogênico se faz dentro das membranas excitatórias das células do músculo liso do estômago.

Motilidade Gástrica em Jejum

A base elétrica da motilidade gástrica começa com a despolarização das células do marca-passo localizadas na parte medial do corpo do estômago ao longo da curvatura maior. Uma vez iniciada, as ondas lentas cursam a três ciclos/minuto de maneira circunferencial e anterogradamente na direção do piloro. Além dessas ondas lentas, as células da musculatura lisa do estômago são capazes de produzir potenciais de ação, que estão associados a alterações maiores no potencial da membrana do que as ondas lentas. Em comparação com as ondas lentas, que não estão associadas às contrações gástricas, os potenciais de ação estão associados às contrações gástricas reais. Durante o jejum, o estômago passa por um padrão cíclico de atividade elétrica, composto de ondas lentas e picos elétricos que foi denominado *complexo migratório mioelétrico* (CMM). Cada ciclo de CMM dura 90 a 120 minutos. A rede de efeitos líquidos do CMM envolve a limpeza frequente dos conteúdos gástricos durante os períodos de jejum. Os exatos mecanismos regulatórios das atividades do CMM são desconhecidos, mas essas atividades permanecem intactas após a denervação vagal.

Motilidade Gástrica Pós-prandial

A ingestão de uma refeição resulta em redução no tônus de repouso do estômago proximal e do fundo denominado *relaxamento receptivo* e *acomodação gástrica*, respectivamente. Pelo fato de esses reflexos serem mediados pelo nervo vago, a interrupção da inervação vagal para o estômago proximal, decorrente de uma vagotomia troncular ou pela vagotomia gástrica proximal, pode eliminar esses reflexos, resultando em saciedade precoce e esvaziamento rápido dos líquidos ingeridos. Além da sua função de armazenamento, o estômago é responsável pela mistura e trituração de partículas sólidas dos alimentos ingeridos. Essa atividade envolve contrações repetidas e potentes das porções medial e antral do estômago, levando as partículas alimentares a serem propelidas contra um piloro fechado, com uma subsequente retropulsão de sólidos e de líquidos. Esse comportamento resulta em uma mistura geral de sólidos e líquidos e um cisalhamento sequencial das partículas de alimentos sólidos para dimensões menores que 1 mm.

O esvaziamento gástrico está sob a influência de mediadores neurais e hormonais bem-coordenados. Fatores sistêmicos, como ansiedade, medo, depressão e exercício, podem afetar a frequência da motilidade e do esvaziamento gástricos. Além disso, as propriedades químicas e mecânicas e a temperatura dos conteúdos intraluminais podem influenciar a velocidade do esvaziamento gástrico. Em geral, os líquidos são processados mais rapidamente que os sólidos, e os carboidratos mais rapidamente que as gorduras. Um aumento na concentração ou na acidez das refeições líquidas causa um retardo no esvaziamento gástrico. Além disso, os líquidos quentes e frios tendem a se esvaziar a uma velocidade mais lenta que em uma temperatura ambiente. Essas respostas aos estímulos luminais são reguladas pelo sistema nervoso entérico. Os osmorreceptores e os receptores sensíveis ao pH no intestino delgado proximal também demonstraram estar envolvidos na ativação de uma inibição por realimentação do esvaziamento gástrico. Os peptídeos inibidores, que se propõem que estejam ativos nesse contexto, incluem o CCK, o glucagon, o peptídeo intestinal vasoativo e o polipeptídeo inibidor gástrico.

Motilidade Gástrica Anormal

Os sintomas de motilidade gástrica anormais são náuseas, sensação de plenitude gástrica, saciedade precoce, dor e desconforto abdominal. Apesar de que se possa e se deva descartar uma obstrução mecânica com a endoscopia digestiva alta e/ou estudos radiológicos contrastados, a avaliação objetiva de um paciente com suspeita de distúrbio da motilidade pode ser feita com a cintilografia gama, a ultrassonografia em tempo real e exame por imagens com ressonância nuclear magnética. Os distúrbios da motilidade gástrica geralmente encontrados na prática clínica são a desmotilidade gástrica após a vagotomia, o esvaziamento gástrico retardado associado a diabetes melito e disfunção da motilidade gástrica relacionada com infecção por *H. pylori*. A vagotomia resulta em perda do relaxamento receptivo e da acomodação gástrica em resposta à ingestão de uma refeição, com saciedade precoce resultante, tumefação pós-prandial, esvaziamento acelerado de líquidos e retardo no de sólidos. As manifestações clínicas de gastropatia diabética, que podem ocorrer em pacientes dependentes ou independentes de insulina, se assemelham muito ao quadro clínico da gastroparesia pós-vagotomia. Ademais, foram identificadas alterações estruturais nos nervos vagos de pacientes com diabetes, sugerindo que uma neuropatia diabética autonômica pode ser a responsável. No entanto, os efeitos metabólicos do diabetes também foram implicados. Especificamente, a hiperglicemia tem sido mostrada como causa de uma redução na contratilidade do antro gástrico, aumento na contratilidade pilórica e supressão do complexo motor migratório (CMM). A supressão da atividade CMM é responsável pela formação de bezoares

gástricos observados em alguns pacientes diabéticos. Em contrapartida, a hiperinsulinemia, que frequentemente está associada aos diabéticos não dependentes de insulina, pode exercer um papel na gastroparesia observada no diabetes não dependente de insulina, já que ela também leva à supressão da atividade do CMM.[4]

Nos pacientes infectados pelo *H. pylori* com dispepsia não ulcerosa também tem sido mostrado um esvaziamento gástrico prejudicado, que é acompanhado pela redução da complacência gástrica.[5] Em ratos, o lipopolissacarídeo derivado do *H. pylori* causa redução no esvaziamento gástrico de uma refeição líquida por mais de 12 horas devido a um mecanismo desconhecido. Independentemente da etiologia da gastroparesia, o tratamento consiste em agentes pró-cinéticos, como a metoclopramida e a eritromicina, que demonstraram apresentar certo benefício, apesar de mais evidente nos pacientes diabéticos.

Avaliação do Esvaziamento Gástrico

Existem diversas maneiras de se avaliar o esvaziamento gástrico. O teste da sobrecarga salina talvez seja o mais simples, e é realizado instilando-se um volume conhecido de solução salina no estômago e aspirando-se a quantidade remanescente após certo tempo. Alternativamente, os procedimentos fluoroscópicos também podem fornecer informações sobre o esvaziamento gástrico e revelar causas mecânicas que poderiam contribuir para o retardo, como a obstrução da saída do trato gástrico. No momento, as cintilografias radionuclídeas computadorizadas são mais empregadas para avaliação do esvaziamento gástrico. Isso pode ser realizado com refeições líquidas e/ou sólidas radiomarcadas. Uma vez que se tenha descartado a obstrução mecânica, os estudos do esvaziamento gástrico utilizando esses *scans* com radionuclídeos podem ser particularmente úteis em pacientes com atonia gástrica por doença associada, como o diabetes, ou nos pacientes pós-gastrectomia.

Função de Barreira Gástrica

A função de barreira gástrica depende de fatores anatômicos e fisiológicos. O fluxo sanguíneo também exerce um papel crítico na defesa da mucosa gástrica por fornecer nutrientes e liberar oxigênio para assegurar que os processos intracelulares que sustentam a resistência da mucosa à lesão possam prosseguir sem ser detidos. A redução do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica apresenta efeitos mínimos sobre a produção de lesões até aproximar-se de 50% do normal. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido em mais de 75%, isso resulta em lesão à mucosa, que é exacerbado na presença de ácido intraluminar. Uma vez que os danos tenham ocorrido, as células epiteliais superficiais lesionadas são substituídas rapidamente pela migração de células mucosas superficiais localizadas ao longo das membranas basais. Esse processo é denominado *restituição* ou *reconstituição*. Ele ocorre em minutos, e não precisa de divisão celular.

A exposição do estômago a agentes nocivos causa redução na diferença de potencial através da mucosa gástrica. Na mucosa gástrica normal, a diferença de potencial pela mucosa é − 30 a − 50 mV e resulta do transporte ativo de cloreto no lúmen e sódio no sangue pela atividade da Na^+, K^+-ATPase. As lesões rompem as sólidas junções entre as células mucosas, levando o epitélio a se tornar permeável aos íons (ou seja, Na^+ e Cl^-) e a uma perda resultante da elevada resistência elétrica transepitelial normalmente encontrada na mucosa gástrica. Além disso, agentes lesivos, como os AINEs ou a aspirina, apresentam grupos de carboxila não ionizados a um pH intragástrico baixo, pois são ácidos fracos. Portanto, penetram prontamente nas membranas celulares das células mucosas gástricas, pois agora elas são lipossolúveis em lipídios, ao passo que não penetram nas membranas celulares a um pH neutro, pois são ionizados. Com o ingresso em um ambiente com um pH neutro encontrado dentro do citosol eles se reionizam, não saem da membrana celular e são tóxicos às células mucosas.

Doença ulcerosa péptica

Epidemiologia

A prevalência estimada da doença ulcerosa péptica varia de 5% a 15% em populações ocidentais, com uma incidência de quase 10% em toda a vida.[6] Embora a taxa de incidência e de hospitalização por doença ulcerosa péptica tenha diminuído desde a década de 1980, esta permanece uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes e onerosas. Os custos médicos relacionados com doença ulcerosa péptica giram em torno de 5,65 bilhões de dólares anualmente. Estima-se que 15.000 operações sejam

realizadas anualmente em pacientes com doença ulcerosa péptica. O progresso significativo do tratamento que tem sido feito ao longo das últimas duas décadas reduziu as internações por doença ulcerosa péptica em quase 30%. As internações por complicações da úlcera também decresceram, o que levou a uma diminuição significativa na mortalidade relacionada com úlcera, de 3,9% em 1993 para 2,7% em 2006.[7] Embora a mortalidade global permaneça baixa, isso ainda representa mais de 4.000 mortes causadas por doença ulcerosa péptica anualmente.

O papel da cirurgia no tratamento da úlcera também diminuiu, principalmente por um declínio na terapia cirúrgica eletiva para doença crônica; entretanto, o percentual de pacientes que necessitam de cirurgia de emergência permaneceu constante, 7% dos pacientes hospitalizados.[7] Isso representa procedimentos cirúrgicos de mais 11.000 intervenções anuais.

Grande parte desse declínio na incidência de úlcera e a necessidade de hospitalização resultaram do maior conhecimento da patogênese da úlcera. Especificamente, o papel do *H. pylori* foi definido e os riscos do uso crônico de AINEs foram melhor elucidados. Um aumento na erradicação do *H. pylori* resultará esperançosamente não apenas na diminuição de procedimentos cirúrgicos eletivos, mas também no declínio das complicações e da mortalidade.

Patogênese

As úlceras pépticas são causadas por aumento nos fatores agressivos e/ou redução nos fatores defensivos.[8] Isso, por sua vez, leva a um dano mucoso e a uma subsequente ulceração. Fatores protetores (ou defensores) incluem a secreção mucosa de bicarbonato, a produção de muco, o fluxo sanguíneo, os fatores de crescimento, a renovação celular e as prostaglandinas endógenas. Os agentes lesivos (ou agressivos) incluem a secreção de ácido clorídrico, as pepsinas, a ingestão de etanol, o tabagismo, o refluxo duodenal de bile, a isquemia, os AINEs, a hipóxia e, mais notavelmente, o *H. pylori*.

Infecção pelo *Helicobacter pylori*

Acredita-se que 90% das úlceras duodenais e aproximadamente 75% das úlceras gástricas estão associadas à infecção por *H. pylori*. Quando esse organismo é erradicado como parte do tratamento da úlcera, a recidiva da úlcera é extremamente rara. O *H. pylori* é um bastonete Gram-negativo helicoidal com quatro a seis flagelos que residem no epitélio gástrico dentro ou abaixo da camada mucosa. Essa localização protege a bactéria de ácido e antibióticos. Seu formato e os flagelos ajudam o seu movimento através da camada de muco, facilitando a produção de enzimas que ajudam a se adaptar a este ambiente hostil. Mais notavelmente, ela é um potente produtor de urease, que é capaz de dividir a ureia em amônia e bicarbonato, criando um microambiente alcalino no caso de um meio ácido gástrico. A secreção desta enzima, no entanto, facilita a detecção do micro-organismo. *H. pylori* é microaerófilo e pode viver somente no epitélio gástrico. Assim, ele pode também ser encontrado na mucosa gástrica heterotópica no esôfago proximal, esôfago de Barrett, metaplasia gástrica no duodeno, no interior de um divertículo de Meckel e na mucosa gástrica heterotópica no reto.

Os mecanismos responsáveis pela lesão gastrointestinal induzida pelo *H. pylori* permanecem sem ser completamente elucidados, mas foram propostos três mecanismos potenciais:

1. Elaboração de substâncias tóxicas que causam lesão tecidual local. Alguns dos mediadores tóxicos produzidos localmente incluem produtos da degradação resultantes da atividade da urease (ou seja, amônia): citotoxinas, uma muquinase que degrada o muco e as glicoproteínas; fosfolipases que danificam as células epiteliais e as células mucosas, e o fator de ativação plaquetária, que, como se sabe, provoca dano à mucosa e trombose na microcirculação.
2. Indução local de uma resposta imune da mucosa. *H. pylori* também pode causar uma reação inflamatória local na mucosa gástrica, atraindo neutrófilos e monócitos, que, então, produzem inúmeras citocinas pró-inflamatórias e metabólitos reativos do oxigênio.
3. Aumento nos níveis de gastrina, com um consequente aumento na secreção ácida. Em pacientes com a infecção pelo *H. pylori*, os níveis basais sob estímulo de gastrina são significativamente aumentados, presumivelmente pela redução das células D antrais causada pela infecção do *H. pylori*. Entretanto, a associação entre a secreção ácida e o *H. pylori* não é assim tão linear. Apesar de os voluntários saudáveis positivos para o *H. pylori* apresentarem pequeno ou nenhum aumento na secreção ácida, conforme comparados aos voluntários saudáveis negativos para o *H. pylori*, os pacientes infectados pelo *H. pylori* com úlceras duodenais realmente apresentavam acentuado aumento na secreção de ácido.[9]

As úlceras pépticas também estão fortemente associadas à gastrite antral. Estudos realizados antes da era de *H. pylori* demonstraram que quase todos os pacientes com úlcera péptica apresentam evidências histológicas de gastrite antral. Descobriu-se depois que os únicos pacientes com úlceras gástricas e sem gastrite eram aqueles que ingeriam aspirina. Sabe-se agora que a maioria dos casos de gastrite histológica é causada por infecção por *H. pylori*. Até 25% dos pacientes com uma úlcera associada de AINE apresentam evidências histológicas de gastrite antral, conforme comparado com 95% com úlceras não associadas. Na maioria dos casos, a infecção tende a ser confinada inicialmente ao antro e resulta em inflamação antral. Outra evidência em apoio ao papel causador da gastrite histológica pelo *H. pylori* provém de dois médicos voluntários que, em separado, ingeriram inóculos de *H. pylori* após confirmarem primeiro uma mucosa gástrica normal macro e microscopicamente. Ambos desenvolveram a infecção por *H. pylori* gástrica. Na inflamação aguda, observou-se histologicamente o quinto e o décimo dia. Em duas semanas, ela havia sido substituída por inflamação crônica com evidência de uma infiltração de células mononucleares. Esses dois relatos representam uma documentação de que o *H. pylori* pode causar gastrite histológica. No entanto, a gastrite histológica não se iguala necessariamente aos sintomas de dispepsia.

A infecção por *H. pylori* ocorre geralmente na infância, e a remissão espontânea é rara. Há uma relação inversa entre a infecção e o *status* socioeconômico. As razões para isso ainda são pouco compreendidas, mas parecem ser o resultado de fatores como condições sanitárias, agrupamento familiar e aglomeração. Isso provavelmente explica o porquê de os países em desenvolvimento apresentarem taxa comparativamente maior de infecção por *H. pylori*, especialmente em crianças.

Vários estudos demonstram que parece haver um aumento linear constante na instituição da infecção por *H. pylori* com a idade, especialmente nos Estados Unidos e nações do Norte da Europa. Nos Estados Unidos, a prevalência de *H. pylori* também varia entre os grupos raciais e étnicos.

A infecção por *H. pylori* está associada a uma série de distúrbios gastrointestinais superiores comuns, mas a maioria dos indivíduos infectados é assintomática. Os doadores de sangue U.S. normais apresentam uma prevalência global de cerca de 20% a 55%. A infecção por *H. pylori* quase sempre está presente no caso de gastrite crônica ativa e na maioria dos pacientes com úlcera duodenal (>90%) e (60% a 90%) gástrica. Os pacientes com úlcera gástrica, não infectados, tendem a ser usuários de AINEs. Há uma associação mais fraca com dispepsia. Além disso, a maioria dos pacientes com câncer gástrico tem infecção atual ou prévia de *H. pylori*. Embora a associação entre *H. pylori* e câncer possa ser forte, nenhuma relação causal foi comprovada. A gastrite crônica induzida por *H. pylori* e metaplasia intestinal, entretanto, podem desempenhar algum papel. Também há uma forte associação entre linfoma e infecção por *H. pylori*. A regressão desses linfomas foi demonstrada após a erradicação desse organismo.

Os dados limitados estão disponíveis para estimar o risco de doença ulcerosa péptica em pacientes com infecção por *H. pylori*. Em um estudo longitudinal da Austrália, com um período de avaliação média de 18 anos, 15% dos indivíduos com *H. pylori* positivo desenvolveram úlcera duodenal constatada em comparação ao 3% dos indivíduos soronegativos. Em um estudo de 10 anos de pacientes com gastrite assintomática, 11% dos pacientes com gastrite histológica desenvolveram doença ulcerosa péptica durante um período de 10 anos, comparados com apenas 1% sem gastrite. Outro fator que mostraria a importância do *H. pylori* na gênese de úlcera é que a sua erradicação reduz drasticamente a recidiva da úlcera. Muitos estudos prospectivos têm demonstrado que pacientes com infecção por *H. pylori* e doença ulcerosa não AINE que documentaram a erradicação do micro-organismo quase nunca (<2%) desenvolvem úlceras recidivadas.

Medicamentos Anti-inflamatórios não Esteroidais

As hospitalizações por lesões GI superior cresceram juntamente com o aumento do uso de AINEs. O risco de sangramento e ulceração é proporcional à dosagem diária de AINEs. O risco também cresce com a idade acima de 60 anos, em pacientes apresentando problemas GI anteriores, ou o uso concomitante de esteroides ou anticoagulantes. Consequentemente, a ingestão de AINE continua a ser um fator importante na patogênese da úlcera, especialmente em relação ao desenvolvimento de complicações e óbito. Mais de 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos utilizam AINEs diariamente. Além do mais, quando comparados com a população geral, os usuários de AINEs têm um aumento de duas a dez vezes do risco de complicações gastrointestinais.

O risco de lesão da mucosa ou ulceração é grosseiramente proporcional ao efeito anti-inflamatório associado a cada AINE. Em comparação às úlceras pelo *H. pylori*, que são mais encontradas no duodeno, as úlceras induzidas pelo AINE são mais frequentemente localizadas no estômago. As úlceras relacionadas com *H. pylori* também quase sempre estão associadas à gastrite crônica ativa, enquanto a gastrite não é

frequentemente encontrada nas úlceras induzidas pelos AINEs, ocorrendo somente em quase 25% das vezes. Quando o uso de AINE é descontinuado, as úlceras geralmente não recidivam.

Ácido

O ácido desempenha um papel importante, mas provavelmente não determinante na formação de úlceras. Nas úlceras duodenais, há uma grande sobreposição dos níveis de ácido entre pacientes com úlcera e indivíduos normais. Quase 70% dos pacientes com úlceras duodenais têm um débito ácido dentro da faixa normal. Os níveis isolados de ácido fornecem poucas informações e, como tal, o teste de secreção ácida tem pouco valor em estabelecer um diagnóstico de úlcera duodenal.

Para as úlceras gástricas dos tipos I e IV, que não estão associadas à secreção excessiva de ácido, este atua como um cofator importante, exacerbando o dano ulceroso subjacente e diminuindo a capacidade de cicatrização. Para pacientes com úlceras gástricas tipo II ou III, a hipersecreção ácida gástrica parece ser mais comum, e consequentemente se comporta mais como úlceras duodenais.

Úlcera Duodenal

A úlcera duodenal é uma doença com inúmeras causas. Os únicos requisitos são a secreção de ácido e pepsina em combinação com infecção por *H. pylori* ou a ingestão de AINEs.

Manifestação Clínica

Dor Abdominal

Os pacientes que sofrem de doença péptico-ulcerosa duodenal podem se apresentar de várias maneiras. O sintoma mais associado à doença ulcerosa duodenal é queimação mesoepigástrica, que geralmente é bem-localizada. A dor em geral é tolerável e com frequência é aliviada com a alimentação. A dor pode ser episódica, sazonal na primavera e no outono e se exacerba durante os períodos de estresse emocional. Muitos pacientes não procuram atendimento médico, embora tenham a doença por muitos anos. Quando a dor se torna constante, isso sugere que há uma úlcera terebrante para um órgão vizinho. A referência de dor para as costas geralmente é um sinal de terebração para o pâncreas. A irritação peritoneal difusa costuma ser um sinal de perfuração em peritônio livre.

Diagnóstico

A historia e o exame físico são provavelmente de valor limitado para distinguir entre a ulceração gástrica e a duodenal. Os exames laboratoriais de rotina incluem hemograma completo, bioquímica hepática e creatinina sérica, amilase sérica e níveis de cálcio. Um nível de gastrina sérica também deve ser obtido em pacientes com úlceras que sejam refratárias à terapia clínica ou necessitem de operação. Uma radiografia de tórax na posição ereta geralmente é realizada para pesquisar pneumoperitôneo e descartar uma perfuração. Os dois principais métodos de diagnóstico de úlceras pépticas são as radiografias do trato gastrointestinal superior e a endoscopia fibroscópica. A endoscopia GI superior é menos dispendiosa, e a maioria das úlceras (90%) pode ser diagnosticada com precisão por este meio. No entanto, aproximadamente 5% das úlceras que radiologicamente parecem benignas são malignas. O teste para o *H. pylori* também deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de doença ulcerosa péptica.

Teste *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* pode ser diagnosticado por biópsia da mucosa, mas os testes não invasivos oferecem uma ferramenta eficaz e não necessitam de um procedimento endoscópico. A sorologia é o teste de escolha para o diagnóstico inicial, quando a endoscopia não é necessária. Entretanto, se a endoscopia for realizada, a pesquisa da urease e/ou exame histopatológico são excelentes opções.

Sorologia

Existem vários testes laboratoriais de ensaios imunossorvente ligados à enzima (ELISA) disponíveis e alguns imunoensaios rápidos feito em consultório. A sorologia tem uma taxa de 90% de sensibilidade e especificidade. As titulações de anticorpos podem permanecer elevados por pelo menos um ano; consequentemente, esse teste não pode ser usado para avaliar a erradicação após a terapia.

Teste Respiratório da Ureia

O teste respiratório da ureia com carbono marcado tem como base a habilidade de *H. pylori* em hidrolisar a ureia. Sua sensibilidade e especificidade são maiores que 95%. O teste respiratório da ureia é menos dispendioso que a endoscopia e representa amostras de todo o estômago. Podem ocorrer resultados falso-negativos se o teste for realizado muito precocemente após o tratamento, portanto, em geral, é melhor realizar o teste quatro semanas após suspensão da terapia. O teste respiratório da ureia é o método de escolha para documentar a erradicação.

Ensaio Rápido da Urease

Um teste rápido da urease pode detectá-la em espécimes de biópsia gástrica. A sensibilidade é de aproximadamente 90%, a especificidade é de 98%, e os resultados ficam disponíveis em horas.

Histologia

A endoscopia também pode ser realizada com amostras de biópsia da mucosa gástrica, seguida pela visualização histológica do *H. pylori* usando a rotina de corante pela hematoxilina e de eosina ou com corantes especiais (p. ex., prata, Giemsa, manchas 'Genta') para melhor visibilidade. A sensibilidade é de aproximadamente 95% e especificidade de 99%. Esse teste está amplamente disponível e permite ao clínico a capacidade de avaliar a gravidade da gastrite e confirmar a presença ou ausência do organismo.

Cultura

A cultura da mucosa gástrica obtida na endoscopia pode também ser utilizada para o diagnóstico do *H. pylori*. A sensibilidade é de aproximadamente 80%, e a especificidade é de 100%. Entretanto, exige laboratório especializado, e não está facilmente disponível, além de ser relativamente onerosa, e o diagnóstico requer até três a cinco dias. Não obstante, proporciona a oportunidade de realizar testes de sensibilidade antibiótica, se necessário, com material isolado.

Radiologia do Trato Gastrointestinal Superior

O diagnóstico de úlcera péptica pela radiografia gastrointestinal superior requer depósito do bário na cratera da úlcera, que geralmente é redonda ou oval e que pode não estar circundada por edema. Esse estudo é útil para determinar a localização e a profundidade de terebração da úlcera e a extensão da deformidade pela fibrose crônica. Uma radiografia baritada de uma úlcera péptica é mostrada na Figura 49-9. A capacidade para detectar úlceras nas radiografias exige habilidades técnicas do radiologista, mas depende também do tamanho e da localização da úlcera. Com as técnicas radiológicas de contraste único, até 50% das úlceras duodenais podem deixar de ser diagnosticadas, enquanto os estudos com duplo contraste 80% a 90% das crateras ulcerosas podem ser detectadas.

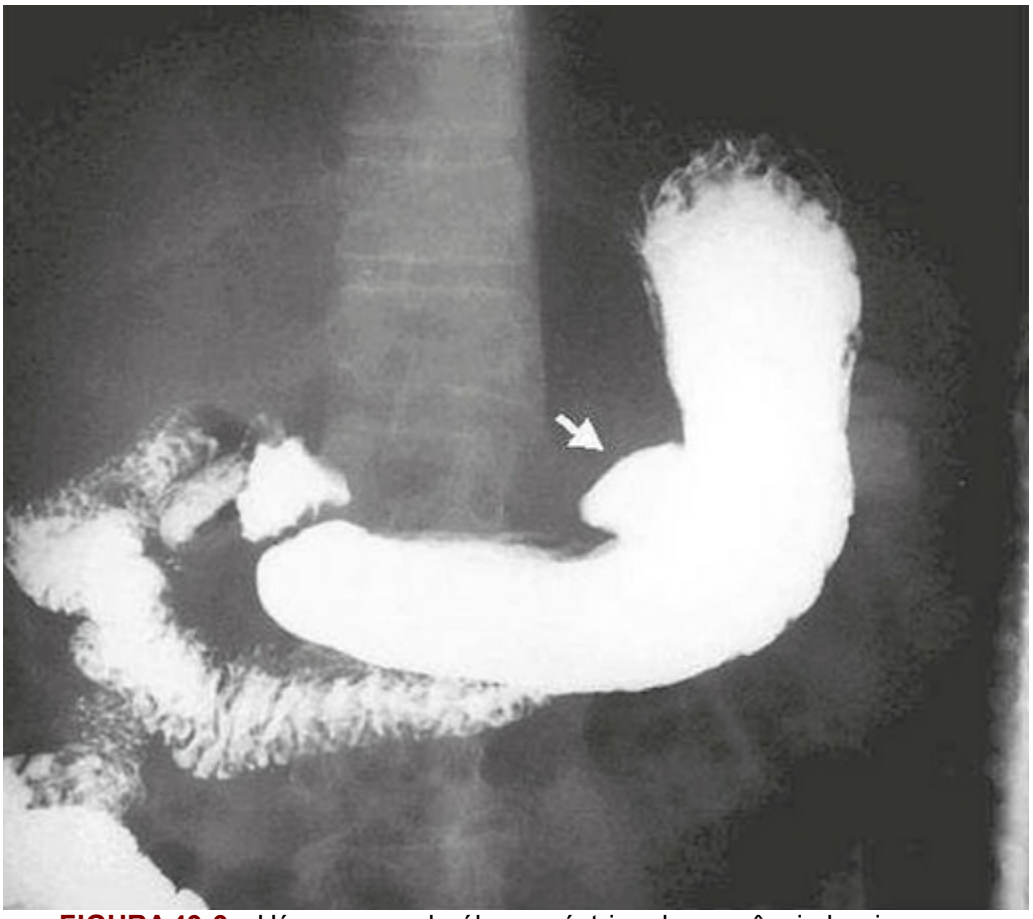


FIGURA 49-9 Há uma grande úlcera gástrica de aparência benigna fazendo protrusão medialmente da curvatura menor do estômago (*seta*) logo acima da incisura gástrica. (Cortesia de Dr. Agnes Guthrie, Department of Radiology, University of Texas Medical School, Houston.)

Endoscopia Fibroscópica

A endoscopia é o método mais confiável de se diagnosticar uma úlcera gástrica. Além de fornecer um diagnóstico visual, a endoscopia fornece a possibilidade de biópsia tecidual não só teste do *H. pylori* como também pode ser usada para fins terapêuticos em casos de obstrução ou sangramento GI.

Tratamento

Tratamento Médico

As drogas antiulcerosas são disponibilizada sem três categorias – as direcionadas contra *H. pylori*, aquelas que reduzem os níveis de ácido diminuindo a neutralização da secreção ou química e aquelas que elevam a barreira protetora da mucosa. Em pacientes com doença ulcerosa péptica e *H. pylori*, o foco da terapia é a erradicação das bactérias. Além de medicamentos, alterações no estilo de vida, como parar de fumar, interromper aspirina e AINEs e evitar café e álcool, todos ajudam promover a cicatrização da úlcera.

Antiácidos

Os antiácidos são a forma mais tradicional de terapia para a doença ulcerosa péptica. Os antiácidos reduzem a acidez gástrica reagindo com o ácido clorídrico, formando um sal e elevando o pH do suco gástrico. Os antiácidos diferem enormemente na sua capacidade de tamponamento, absorção, paladar e efeitos colaterais. Os antiácidos com magnésio tendem a ser os melhores neutralizantes, mas podem causar diarreia significativa, enquanto ácidos precipitados com fósforo podem ocasionalmente resultar em hipofosfatemia e, às vezes, constipação. Eles são mais eficazes quando ingeridos uma hora após uma

refeição, pois podem ficar retidos no estômago e exercer sua ação 'tampão' por períodos mais longos. Se ingeridos com o estômago vazio, os antiácidos são eliminados rapidamente e têm apenas um efeito de tamponamento transitório. Dosagens de 200 a 1.000 mmol/dia produzem efeitos colaterais mínimos e resultam em aproximadamente 80% de cicatrização da úlcera em um mês. Consequentemente, apesar de os antiácidos poderem cicatrizar as úlceras duodenais com eficácia comparável à observada com os antagonistas do receptor H_2, muitos pacientes não os toleram sobretudo quando as doses são elevadas.

Antagonistas do Receptor H_2

Os antagonistas do receptor H_2 são estruturalmente similares à histamina. As variações no anel estrutural das cadeias laterais causam diferenças na potência e efeitos colaterais. Atualmente, os antagonistas do receptor H_2 disponíveis diferem na sua potência, mas apenas modestamente em meia-vida e biodisponibilidade. Todos sofrem metabolismo hepático e são excretados pelos rins. A famotidina é a mais potente e a cimetidina é a mais fraca. A infusão intravenosa contínua dos antagonistas do receptor H_2 demonstrou produzir inibição mais uniforme dos ácidos do que a administração intermitente. Muitos estudos randomizados e controlados indicam que todos os antagonistas do receptor H_2 resultam em taxas de cicatrização das úlceras duodenais de 70% a 80% após quatro semanas e de 80% a 90% após oito semanas de terapia.

Inibidores da Bomba de Prótons

Os mais potentes agentes antissecretores são IBP. Esses agentes anulam a secreção ácida de todos os tipos de secretagogos. Como resultado, eles propiciam uma inibição mais completa e prolongada da secreção de ácido do que os antagonistas de receptor H_2. Os antagonistas de receptores H_2 e IBP são eficazes durante a noite, mas os IBP são mais eficazes durante o dia. O IBP tem uma taxa de cura de 85% em quatro semanas e 96% em oito semanas e produz cicatrização mais rápida das úlceras em comparação com os antagonistas receptores-padrão H_2 (vantagem de 14% em duas semanas e a vantagem de 9% em quatro semanas). Os IBP necessitam de um ambiente ácido interior do lúmen gástrico para que se tornem ativados; assim, os antiácidos ou antagonistas do receptor H_2 em combinação com IBP poderiam ter efeitos deletérios pela promoção de um ambiente alcalino impedindo a ativação dos IBP. Consequentemente, os antiácidos e os antagonistas do receptor H_2 não devem ser usados em associação com IBP.

Sucralfato

O sucralfato é estruturalmente relacionado com a heparina, mas não tem qualquer efeito anticoagulante. Demonstrou-se que ele é bastante eficaz no tratamento da doença ulcerosa, apesar de seu mecanismo exato de ação não ser completamente compreendido. Ele é um sal de alumínio de sacarose sulfatada que se desassocia sob as condições ácidas no estômago. Especula-se que a sacarose polimeriza e liga-se à proteína na cratera ulcerosa para produzir um tipo de revestimento protetor que pode durar até seis horas. Também foi sugerido que ele pode se ligar e concentrar o fator básico do crescimento do fibroblasto, o que parece ser importante na cicatrização da mucosa. A cicatrização da úlcera duodenal após quatro a seis semanas de tratamento com sucralfato é superior ao placebo e comparável aos antagonistas do receptor H_2, como a cimetidina.

Tratamento da Infecção por Helicobacter Pylori

Antes da descoberta da infecção por H. pylori como o agente associado a mais de 95% das úlceras pépticas duodenais, a principal forma de tratamento foi a redução de ácido no estômago, com ou sem aumento da barreira protetora com drogas como sucralfato. Depois que ficou claro que o aumento da secreção ácida era um efeito da infecção por H. pylori, houve uma mudança de paradigma já que a DUP foi vista como uma doença infecciosa, em vez de uma consequência da secreção ácida patológica. Por conseguinte, a filosofia de tratamento mudou para enfatizar a erradicação do agente infeccioso.

A terapia atual utiliza a combinação de antibióticos contra *H. pylori* com medicamentos antiácidos. O principal objetivo dos antiácidos é promover a cicatrização de curto prazo, reduzindo os níveis de acidez patológica, e melhorar os sintomas. A erradicação do *H. pylori* complementa a cura inicial, mas sua eficácia primária é na prevenção da recorrência. Tem havido numerosos estudos comparando a terapia de erradicação com drogas isoladas para cicatrização da úlcera ou nenhum tratamento. A erradicação do *H. pylori* tem mostrado taxas de recorrência, chegando a 2%, com cicatrização inicial até 90%. Isso

contrasta com as taxas de recorrência de até 25% quando se utiliza medicamentos de cicatrização da úlcera isolados. Um estudo de revisão analisou os resultados até então obtidos e validou ainda mais o papel dos antibióticos no tratamento das úlceras duodenais de *H. pylori* positivo.[10] Tanto a terapia de erradicação quanto as drogas de cicatrização da úlcera mostraram cicatrização inicial com taxas superiores a 80%. A terapia de erradicação resultou na recorrência a longo prazo de menos de 15%, em contraste com 64% de recorrência em pacientes tratados com uso isolado de drogas de cicatrização em um curto período de tempo. Os pacientes poderiam alcançar baixas taxas de recorrência semelhantes à terapia de erradicação, mas apenas se forem mantidos em seu regime de antiácido a longo prazo, em contraposição a um curso de uma ou duas semanas de terapia de erradicação.

Diante de todos esses achados obtidos por múltiplos estudos, e de acordo com as recomendações da American Gastroenterological Association e do European *Helicobacter pylori* Study Group, e National Institutes of Health (NIH), o tratamento do ulceroso Hp positivo deve ser à base de terapia tripla com supressão de secreção gástrica a longo prazo (Quadro 49-1). Isso inclui um agente antissecretor e, mais comumente, um IBP, embora os antagonistas da histamina ainda sejam utilizados, juntamente com dois antibióticos, geralmente a amoxicilina com claritromicina ou metronidazol, administrado por um curso de duas semanas. Os efeitos colaterais, que são geralmente leves e desaparecem com a interrupção do tratamento, incluem diarreia, náusea e vômito, erupção e alteração do paladar. Para 10% dos pacientes com doença refratária, recomenda-se terapia quádrupla com a adição de bismuto.

Quadro 49-1 Recomendações de Consenso para o Tratamento de *Helicobacter pylori*

Pacientes com doença ulcerosa péptica ativa *H. pylori* positiva
- O uso de AINEs não deveria alterar o tratamento
- Documentar a erradicação naqueles com complicações

Pacientes com úlcera em remissão com *H. pylori* positivo, incluindo pacientes na terapia de manutenção antagonista de receptor H_2

Pacientes *H. pylori* positivos com linfoma MALT

As controvérsias em pacientes *H. pylori* positivo:
- Parentes de primeiro grau com câncer gástrico
- Imigrantes de países com alta prevalência de câncer gástrico
- Indivíduos com lesões precursoras de câncer gástrico (metaplasia intestinal)
- Pacientes com dispepsia sem úlcera que insistem na erradicação (benefícios *versus* riscos)
- Pacientes em terapia a longo prazo de antissecretores para doença do refluxo

Doença Ulcerosa Complicada

A doença ulcerosa foi por muitas vezes o escopo do cirurgião geral, com cirurgia de úlcera, constituindo a maior parte da prática da cirurgia geral. Com a modificação na compreensão da doença ulcerosa, principalmente em relação à fisiopatologia ácida aberrante para uma doença infecciosa, isso alterou significativamente o modelo de tratamento na maioria dos pacientes com úlcera, uma vez que eles passaram a ser tratados e curados clinicamente. O papel do cirurgião atual é tratar primariamente cerca de 20% dos pacientes que apresentam complicação de sua doença, o que inclui hemorragia, perfuração e obstrução (Quadro 49-2). Objeto de discussões frequente é a questão se a DUP complicada é a úlcera intratável. Embora realmente exista doença intratável, sua definição é problemática no que se refere, sobretudo, ao tipo de intervenção cirúrgica que a doença exige.

Quadro 49-2 Recomendações de Tratamento Cirúrgico para Complicações Relacionadas com Doença Úlcera Duodenal Péptica

Intratável: vagotomia de célula parietal ± antrectomia
Hemorragia: sutura do vaso sangrante com o tratamento do *H. pylori*
Perfuração: fechamento com tampão com tratamento do *H. pylori*
Obstrução: afastar a malignidade e gastrojejunostomia com o tratamento do *H. pylori*

Para pacientes com *H. pylori* negativo, o procedimento de redução de ácido também deve ser realizado, tais como a vagotomia troncular e/ou das células parietais.

Hemorragia

O sangramento gastrointestinal do trato superior continua sendo um problema relativamente comum, com uma incidência anual de aproximadamente 1/1.000.[11] A maioria dos sangramentos não varicosos (70%) é atribuída à úlcera péptica. A maior parte dos sangramentos cessa espontaneamente e não requer intervenção; a hemorragia persistente, no entanto, está associada a uma mortalidade de 6% a 8%.

Os critérios clínicos primários que predizem hemorragia persistente ou ressangramento após a interrupção inicial do sangramento e, portanto, aumento da mortalidade, são idade avançada, redução da taxa de hemoglobina (<10 g/dL) na internação, choque, melena e necessidade de transfusão de sangue. Pacientes que atingem qualquer um desses critérios devem ser considerados como de alto risco.[11]

Quase todos os pacientes com um sangramento agudo do trato GI devem passar por endoscopia nas primeiras 24 horas. Embora os dados não sejam conclusivos, a endoscopia precoce tem mostrado ser uma estratégia positiva para a separação de pacientes passíveis de uma intervenção mais precoce e segura, uma vez que permite a identificação de pacientes de baixo risco sem a necessidade de observação prolongada (e, portanto, menos tempo de internação).

A conduta inicial na vigência de um sangramento GI alto é semelhante à abordagem de um paciente de trauma. O acesso IV, rápida restauração do volume intravascular com líquido e produtos sanguíneos de acordo com a situação clínica, além do monitoramento de sinais de ressangramento que são essenciais para o tratamento eficaz desses pacientes. O papel da lavagem por sonda nasogástrica (SNG) permanece uma conduta questionável; no entanto, pode ser útil como um preditor de pacientes de alto risco e como um auxílio para intervenção endoscópica posterior. Os pacientes com sangue vivo aspirado pela SNG, em oposição à lavagem clara ou tipo borra de café são considerados em risco muito maior para sangramento persistente ou ressangramento e, consequentemente, justificam a intervenção endoscópica. Além disso, o tubo NG pode ser usado para lavagem do estômago e duodeno antes da endoscopia, removendo os coágulos e sangue antigo que poderiam prejudicar a visualização da fonte de sangramento. Dado o seu risco relativamente baixo e os benefícios potenciais, a colocação de tubo NG deve fazer parte do algoritmo de tratamento para esses pacientes, uma vez estabelecido o acesso intravascular adequado e a reposição iniciada.

Os pacientes que são observados com sangramento ativo pelo jato arterial ou gotejamento, um coágulo aderente ou um vaso visível dentro da úlcera, são de alto risco e a intervenção é necessária. Os pacientes sem sangramento ativo, sem vaso visível, que têm uma base limpa da úlcera, são de baixo risco e não necessitam de intervenção. Todos os pacientes submetidos a exame endoscópico devem ser pesquisados para o *H. pylori*. Nos pacientes de alto risco que necessitam de intervenção, a melhor abordagem é a de controle endoscópico, que resulta na hemostasia primária em aproximadamente 90% dos pacientes. O método mais comum de controle é a injeção de um vasoconstritor no local do sangramento. Embora, com este método isolado as taxas de hemostasia primária sejam altas, cerca de até 30% dos pacientes apresentam ressangramento. Isso levou ao desenvolvimento de novas técnicas, incluindo o uso de um segundo agente vasoconstritor ou esclerosante, coagulação térmica e colocação de grampos no local do sangramento. Uma metanálise de 2007 comparou o uso isolado de epinefrina com epinefrina associada a qualquer segunda técnica.[12] A dupla abordagem, quando comparada com epinefrina isolada, mostrou melhor hemostasia primária, redução na taxa de ressangramento, menor taxa de cirurgia e diminuiu a mortalidade.

A coagulação térmica e os clipes mecânicos têm mostrado superioridade significativa em relação a hemostasia e ressangramento quando comparados à infiltração isolada da epinefrina. Uma metanálise comparando qualquer dessas duas técnicas apenas ao uso de métodos duplos não mostrou nenhuma diferença significativa, exceto em vigência de sangramento arterial ativo; neste caso, o uso de um segundo método foi superior. Embora o custo e as complicações de epinefrina ainda permaneçam pequenos, o uso de métodos duplos é ligeiramente maior, ainda que apresentem taxas de complicações inferiores a 1% (p. ex., necrose, perfuração) em relação a qualquer técnica. As diretrizes de 2003 para controle endoscópico de sangramento defendem o uso de epinefrina e um método adicional.[11] Como mais dados se tornam disponíveis, pode ser demonstrado que o tratamento térmico ou mecânico isolado pode ser utilizado para a maioria dos pacientes. Para pacientes que apresentam ressangramento, repetir a endoscopia não aumenta a sua mortalidade e deve ser tentada antes da intervenção cirúrgica.

Todos os pacientes de alto risco devem ser colocados em um ambiente monitorado, preferivelmente

uma unidade de terapia intensiva, até que todos os sangramentos cessem por 24 horas. Como parte das diretrizes de consenso de 2003, todos os pacientes de alto risco devem ser colocados sobre um IBP IV, com um *bólus* inicial seguido por infusão contínua ou dosagem intermitente por até 72 horas. Quando comparado a um bloqueador de histamina e placebo, o IBP IV mostrou uma taxa menor de ressangramento, diminuição no volume de cirurgia de emergência e diminuição da mortalidade.[13] Já os pacientes considerados de alto risco com base em fatores clínicos que estão aguardando endoscopia provavelmente devem iniciar a terapia, mesmo antes da endoscopia.

Apesar do uso de IBP e melhores métodos de controle endoscópico, 5% a 10% dos pacientes terão sangramento persistente que necessitarão de intervenção cirúrgica. O vaso mais suscetível de apresentar sangramento é a artéria gastroduodenal por erosão de uma úlcera péptica posterior. O duodeno é aberto longitudinalmente, incluindo o piloro. O vaso é suturado, com uma sutura em U de três pontos, que efetivamente liga o vaso principal juntamente com quaisquer ramos menores. É necessário ter cuidado para se evitar a inclusão do ducto biliar comum. A duodenotomia é fechada transversalmente para evitar uma estenose (Fig. 49-10).

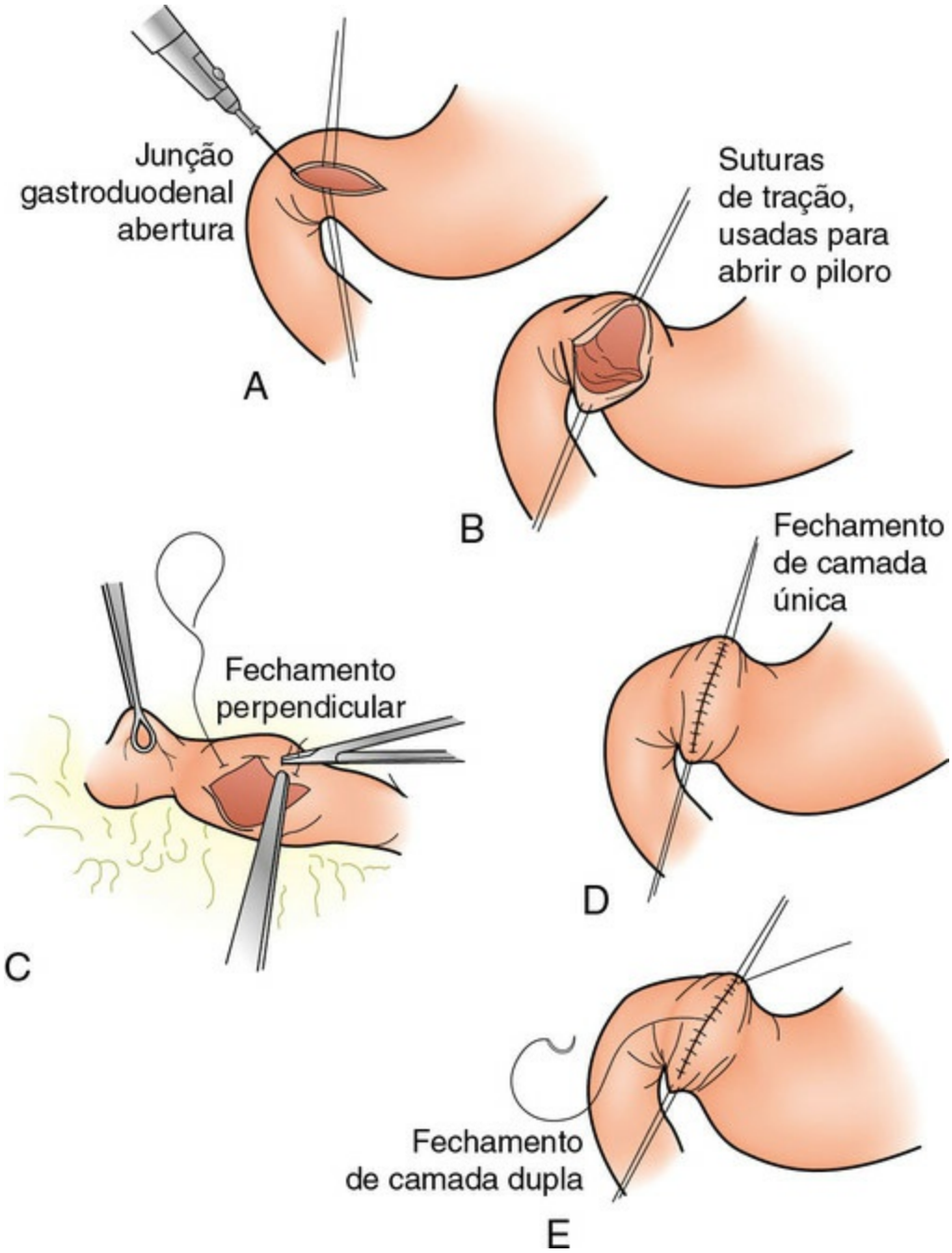


FIGURA 49-10 **A-E**, piloroplastia de Heineke-Mikulicz. (De Soreide, JA, Soreide A: Pyloroplasty. Operative Techniques in General Surgery 5:65-72, 2003.)

Perfuração

Os pacientes com perfuração se queixam de dor epigástrica aguda repentina frequentemente grave. Para muitos, é o primeiro sintoma da doença ulcerosa. Os pacientes usualmente mostrarão ar livre na cavidade abdominal, detectada na radiografia de tórax e, ao exame, terão os sinais de peritonite localizada. Os pacientes com derrame mais acentuado terão a peritonite difusa. Para um pequeno subgrupo de pacientes, suas perfurações podem selar espontaneamente; no entanto, a intervenção cirúrgica é necessária em quase todos os casos. A perfuração tem maior taxa de mortalidade do que qualquer complicação da doença ulcerosa péptica, aproximadamente 15%.

A perfuração permanece uma doença cirúrgica e o tratamento é a operação de emergência. A perfuração ocorre geralmente na primeira porção do duodeno e pode ser acessada por uma incisão na linha média da

porção superior do abdome. As perfurações menores que 1 cm podem geralmente ser fechadas primariamente e reforçadas com um retalho de omento vascularizado. Para perfurações maiores, um retalho de omento tipo Graham pode ser utilizado. Para perfurações muito grandes (>3 cm), o fechamento da perfuração duodenal pode ser difícil. O orifício deve ser fechado pela colocação de retalho saudável, como o omento ou serosa jejunal, e/ou poderá ser utilizada uma duodenostomia com cateter tubular (p. ex., Foley) para drenagem. Isso resultará na coleta do conteúdo GI pelo dreno, de modo que na maioria dos casos a sepse será contida. Uma alternativa possível nessa difícil situação é a antrectomia com uma reconstrução à Billroth II.

As perfurações também podem ser tratadas por laparoscopia. Os estudos de dois ensaios randomizados controlados mostraram que os pacientes submetidos ao reparo laparoscópico tem, conforme esperado, menos dor e uso de sedativos opiáceos parenteral. Eles também têm alta mais precocemente. No entanto não houve diferença nas complicações pulmonares e/ou sépticas abdominais. Uma metanálise de vários estudos comparando o reparo laparoscópico *versus* reparo aberto, que incluiu os estudos randomizados controlados, juntamente com estudos de grupos prospectivos e retrospectivos, mostrou resultados gerais semelhantee; no entanto, com tempos operatórios mais longos para o reparo laparoscópico.[14] Todavia, estes tempos operatórios têm diminuído em estudos realizados após 2001; no mais recente estudo randomizado controlado, o tratamento laparoscópico foi realmente mais rápido que o reparo aberto. A taxa de conversão variou de 10% a 15% na maioria dos trabalhos.

Para pacientes com exames negativos para *H. pylori*, e que são usuários contumazes de AINEs e que não conseguem interromper sua utilização ou fracassaram na terapia médica no passado para sua doença ulcerosa, um procedimento redutor do ácido pode ser adicionado no momento da operação. O procedimento deve ter como base a situação clínica e o conforto do cirurgião.

Após a cirurgia, o paciente permanece entubado com sonda nasogástrica até que a atividade intestinal seja retomada. Os drenos devem ser mantidos no local até que os pacientes tenham se alimentado sem que haja nenhuma alteração na quantidade e/ou qualidade da drenagem. Todos os pacientes *H. pylori* positivo devem ser submetidos à erradicação com esquemas de terapia tripla apropriados.

Obstrução Gástrica Distal

A inflamação aguda do duodeno pode levar à obstrução mecânica, com uma obstrução funcional da saída do conteúdo gástrico manifestado por retardo no esvaziamento gástrico, anorexia, náuseas e vômitos. Em casos de vômito prolongado, os pacientes podem ficar desidratados e desenvolver uma alcalose metabólica hipoclorêmica hipocalêmica, secundária à perda do suco gástrico rico em H Cl – cloreto de potássio. A inflamação crônica do duodeno pode conduzir a episódios recorrentes de cicatrização seguidos de cura e recorrência da ulceração, levando à fibrose e estenose do lúmem duodenal. Nessa situação, a obstrução é acompanhada por vômitos de volume indolores, com anormalidades metabólicas similares àquelas vistas na obstrução aguda. O estômago pode ficar volumosamente dilatado e rapidamente perder seu tônus muscular. A perda acentuada de peso e a desnutrição também são comuns.

A obstrução distal do estômago por doença ulcerosa na atualidade é menos comum que a obstrução por câncer. A doença maligna deve ser descartada com exame endoscópico. A dilatação endoscópica e a erradicação do *H. pylori* são os suportes principais da terapia da estenose benigna. Um estudo com um acompanhamento de quase cinco anos mostrou que os pacientes que têm uma causa identificável (p. ex., infecção por *H. pylori*) e que foram tratados, mostraram bons resultados a longo prazo com a dilatação endoscópica, com uma média de cinco seções de dilatação, e não necessitaram de terapia cirúrgica subsequente.[15] Para pacientes com doença ulcerosa duodenal idiopática, causando obstrução distal do estômago e que foram tratados com supressão ácida, também tiveram bons resultados a longo prazo com a dilatação endoscópica. Os pacientes com obstrução refratária devem ser tratados com vagotomia e a antrectomia com reconstituição gastrojejunal do trânsito.

Doença Ulcerosa Péptica Intratável

A intratabilidade é definida como a incapacidade de uma úlcera cicatrizar após um ensaio inicial de terapia durante 8 a 12 semanas ou se os pacientes apresentam recaída após a interrupção da terapia. Isso é incomum para doença ulcerosa duodenal na era do *H. pylori*. As úlceras gástricas benignas que persistem precisam ter afastada a possibilidade de malignidade. Para qualquer úlcera duodenal considerada intratável, a duração adequada da terapia, a erradicação de *H. pylori* e a eliminação do uso de AINE devem ser confirmadas. Também se deve obter um nível sérico de gastrina em pacientes com úlceras refratárias à terapia clínica, para excluir gastrinoma. Embora raramente vista hoje, a úlcera duodenal intratável deve ser submetida a uma operação de redução de ácido. Isso pode ser feito através de uma vagotomia troncular

e/ou uma vagotomia superseletiva, com ou sem uma antrectomia.

Procedimentos Cirúrgicos para Úlcera Péptica

A intervenção cirúrgica eletiva se tornou rara desde que a terapia médica tornou-se mais eficaz. O reconhecimento do *H. pylori* e a sua erradicação sugerem que a intratabilidade como indicação operatória pode aplicar-se apenas aos pacientes nos quais os organismos não podem ser erradicados ou não podem suspender os AINEs.

O objetivo do tratamento cirúrgico da úlcera é reduzir a secreção ácida gástrica. Isso pode ser feito pelo bloqueio da estimulação vagal via vagotomia, inibição da secreção de gastrina realizando uma antrectomia, ou ambos. A vagotomia reduz o estímulo secretório em aproximadamente 50%, enquanto a vagotomia mais antrectomia diminui o débito do influxo ácido máximo em torno de 85%.

Vagotomia Troncular

Conforme mostrado na Figura 49-4, a vagotomia troncular é realizada pela secção dos nervos vagos esquerdo e direito acima dos ramos hepático e celíaco, imediatamente acima da junção gastroesofágica. A vagotomia troncular provavelmente é a operação mais realizada para a doença ulcerosa duodenal. A maioria dos cirurgiões emprega algum tipo de procedimento de drenagem em associação com a vagotomia troncular. A vagotomia troncular clássica, associada a uma piloroplastia de Heineke-Mikulicz, é mostrada na Figura 49-10. Quando o bulbo duodenal está muito deformado e fibrosado, uma piloroplastia Finney, ou uma gastroduodenostomia Jaboulay, pode ser uma alternativa útil. Em geral, há pouca diferença nos efeitos colaterais associados ao tipo de procedimento de drenagem realizado, embora o refluxo biliar possa ser mais comum após a gastroenterostomia e a diarreia ser mais comum após a piloroplastia. A incidência de *dumping* é quase a mesma para ambos.

Vagotomia Superseletiva (Vagotomia das Células Parietais)

A vagotomia superseletiva também é chamada de *vagotomia de célula parietal* ou *vagotomia gástrica proximal*. Esse procedimento foi desenvolvido após se reconhecer que a vagotomia troncular, em combinação com um procedimento de drenagem ou uma ressecção gástrica, afetava adversamente a função de bombeamento do antro pilórico. Uma vagotomia superseletiva secciona apenas os nervos vagos que suprem a porção produtora de ácido do estômago no corpo e fundo. Esse procedimento preserva a inervação vagal do antro gástrico, de modo que não há necessidade de procedimentos rotineiros de drenagem. Portanto, ocorrem menos complicações pós-operatórias. Em geral, identificam-se os nervos de Latarjet anterior e posteriormente, seccionam-se os ramos que inervam o fundo e o corpo do estômago até a pata de ganso. Esses nervos são seccionados até um ponto aproximadamente 7 cm do piloro ou à área na vizinhança do antro gástrico. Cranialmente, a secção desses nervos é executada até um ponto pelo menos 5 cm proximal à junção GE sobre o esôfago (Fig. 49-11). Idealmente, dois ou três ramos para o antro e piloro devem ser preservados. O “nervo criminoso de Grassi” emana do tronco posterior do vago, e é importante identificá-lo e seccioná-lo, pois ele é frequentemente referenciado como fator de predisposição à recorrência da úlcera, se deixado intacto.

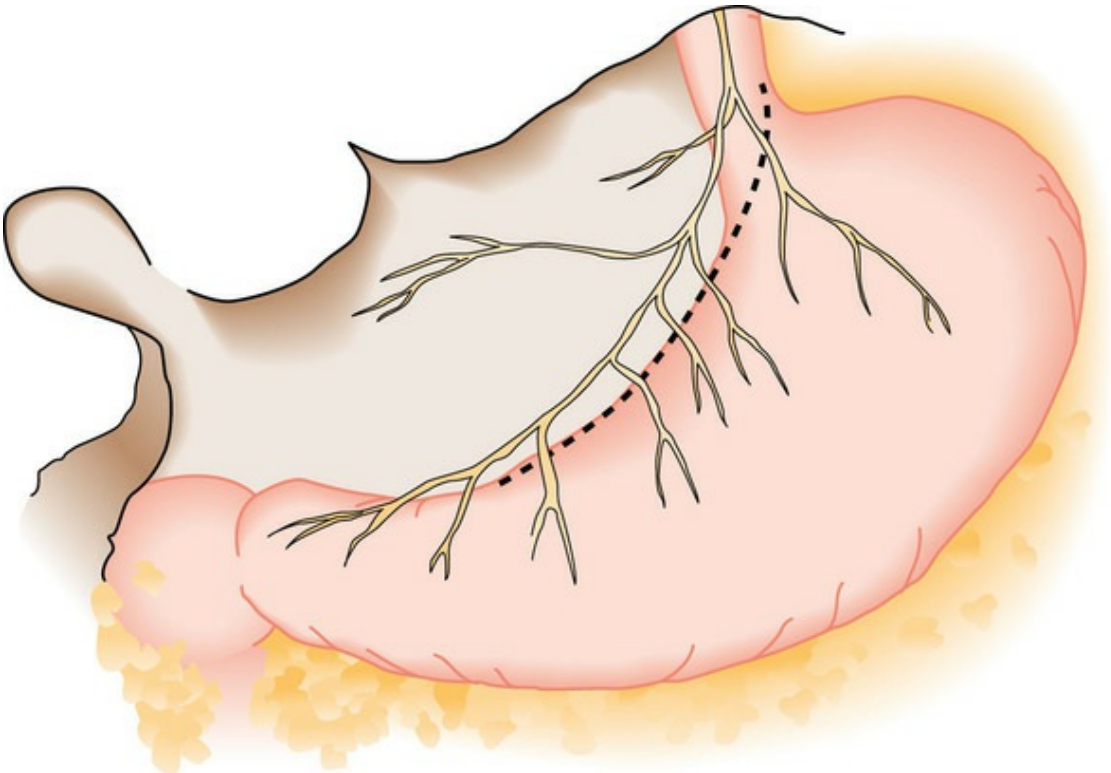


FIGURA 49-11 Visualização anterior do estômago e do nervo anterior de Latarjet. Observe a linha de dissecção para a célula parietal ou uma vagotomia superseletiva (*linha tracejada*). Os últimos principais ramos do nervo são deixados intactos e a dissecção começa a 7 cm do piloro. Na junção GE, a dissecção está bem longe da origem dos ramos hepáticos do vago esquerdo. (De Kelly KA, Teotia SS: Proximal gastric vagotomy. In Baker RJ, Fischer JE (eds): Mastery of surgery, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.)

As taxas de recorrência após uma vagotomia superseletiva são variáveis e dependem da habilidade do cirurgião e do tempo de acompanhamento. É necessário um segmento de longo prazo para avaliar os resultados desse procedimento, porque há inúmeros relatos de elevação na recorrência das ulcerações com o passar do tempo. As taxas de recorrência variam de 10 a 15% quando esse procedimento é realizado por cirurgiões experientes. Estas são ligeiramente superiores àquelas relatadas após a vagotomia troncular em combinação com piloroplastia; no entanto, a vagotomia superseletiva apresenta taxas menores de *dumping* e diarreia.

Vagotomia Troncular e Antrectomia

A antrectomia geralmente não é realizada para as úlceras duodenais e é mais comumente utilizada nas úlceras gástricas. As contraindicações relativas são cirrose, estenose do duodeno proximal que dificultam um fechamento duodenal, e operações prévias no duodeno proximal, como uma coledocoduodenostomia. Quando executada em combinação com uma vagotomia troncular, ela é muito mais eficaz na redução da secreção ácida e na recidiva do que a vagotomia troncular, associada a um procedimento de drenagem ou a uma vagotomia superseletiva. A taxa de recorrência para a ulceração após a vagotomia troncular e antrectomia é baixa variando de 0% a 2%. No entanto, esse resultado na taxa de recidiva precisa ser cotejado com a taxa de 20% das síndromes pós-gastrectomia e pós-vagotomia em pacientes submetidos à antrectomia.

A antrectomia precisa da reconstrução da continuidade gastrointestinal que pode ser realizada com uma gastroduodenostomia (procedimento Billroth I; Fig. 49-12) ou gastrojejunostomia (Billroth II; Fig. 49-13). Nas doenças benignas, a gastroduodenostomia não apresenta os problemas da síndrome do antro residual, a deiscência do coto duodenal e a obstrução da alça aferente associada à gastrojejunostomia após a ressecção. Se o duodeno estiver significativamente fibrosado, a gastroduodenostomia pode se tornar tecnicamente mais difícil, sendo então uma alternativa plausível a execução de uma gastrojejunostomia. Se

for realizada uma gastrojejunostomia, a alça do jejuno escolhida para a anastomose geralmente é através do mesocólon transverso, ou seja de um modo retrocólico. A anastomose retrocólica minimiza o comprimento da alça aferente e reduz a probabilidade de torção ou acotovelamento, o que poderia potencialmente levar a uma obstrução da alça aferente e predispor às devastadoras complicações de uma deiscência do coto duodenal. Embora a vagotomia e a antrectomia sejam bastante eficazes no tratamento das úlceras, hoje elas são raramente utilizadas no tratamento de pacientes com doença ulcerosa péptica. Em geral, as operações de menor magnitude são realizadas mais frequentemente na era do *H. pylori*. A taxa de mortalidade global para antrectomia é de aproximadamente 2%, mas obviamente é maior em pacientes com comorbidades, como diabetes dependente da insulina ou imunossupressão. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem algum tipo de síndrome pós-gastrectomia (ver adiante).

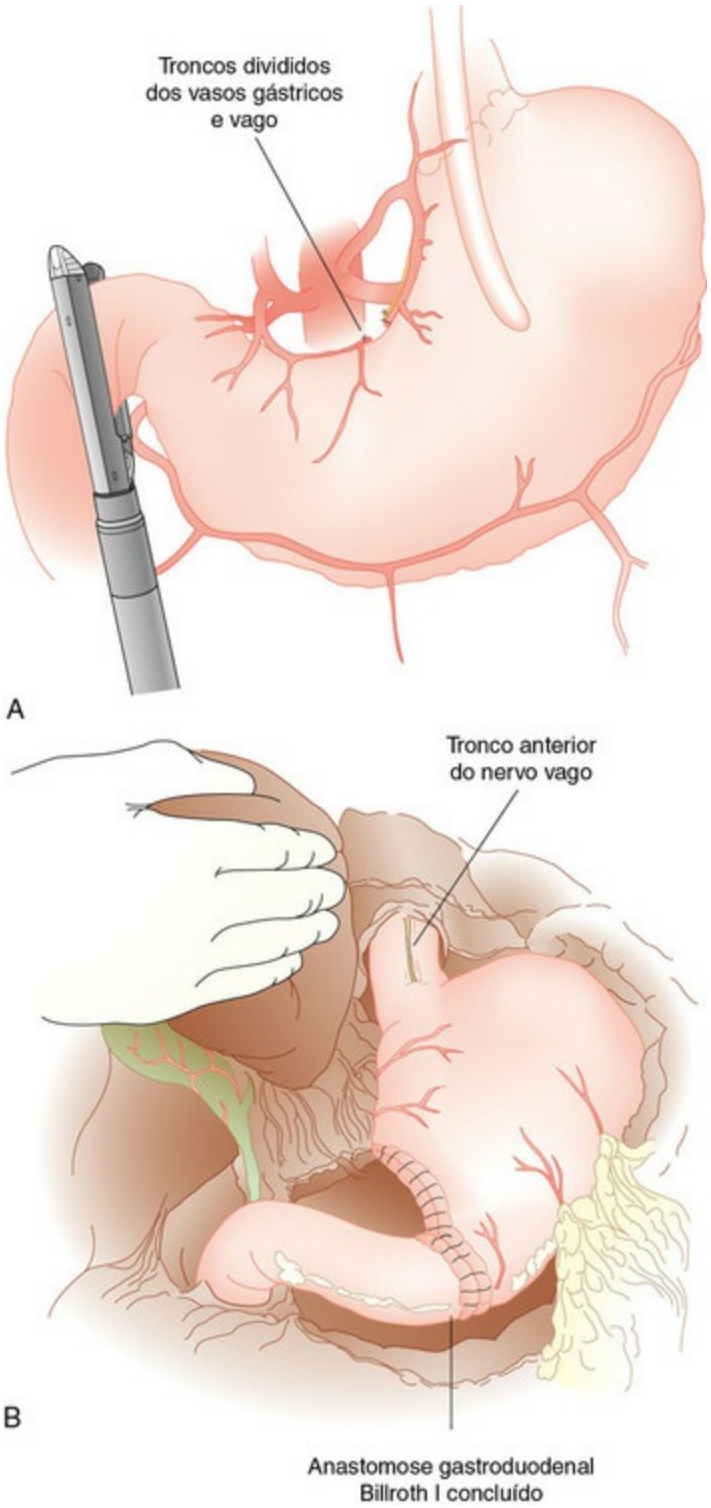


FIGURA 49-12 Hemigastrectomia com anastomose (gastroduodenal) Billroth I. (De Dempsey D, Pathak A: Antrectomy. Operative Techniques in General Surgery 5:86-100, 2003.)

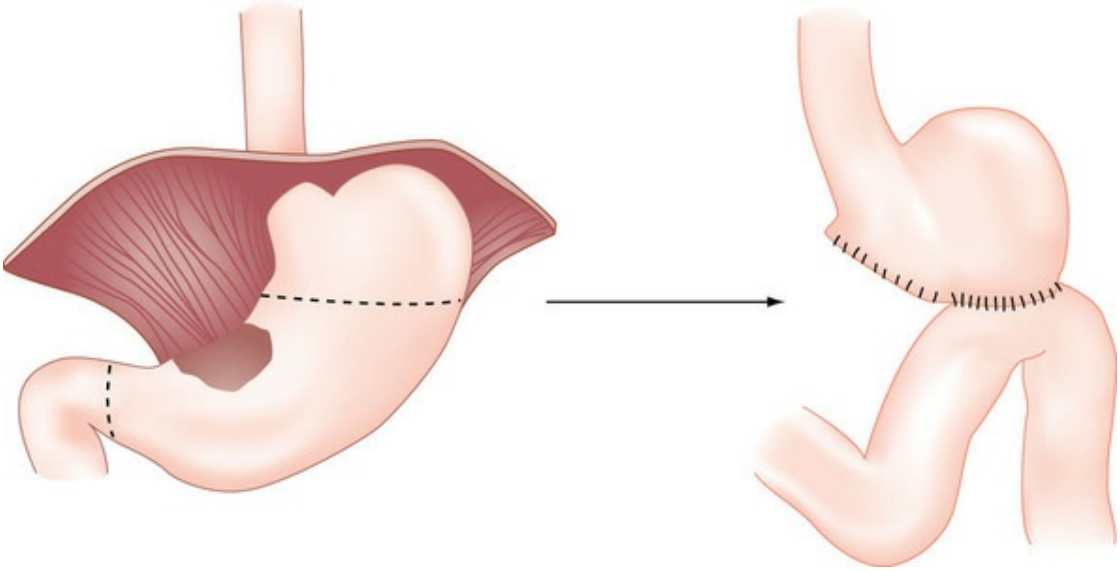


FIGURA 49-13 Gastrectomia subtotal com anastomose à Billroth II.

Úlceras Gástricas

As úlceras gástricas podem ocorrer em qualquer local no estômago, apesar de geralmente estarem presentes na curvatura menor, perto da incisura angulares, conforme mostrado na Tabela 49-3. Aproximadamente 60% das úlceras estão nessa localização e são classificadas como úlceras gástricas tipo I. Essas úlceras geralmente não estão associadas à secreção excessiva de ácido e podem ocorrer com baixo débito ácido. A maior parte ocorre em até 1,5 cm da zona de transição histológica entre a mucosa fúndica e a antral, e não está associada a anormalidades das mucosas duodenais, pilóricas ou pré--pilóricas. Em contrapartida, as úlceras gástricas tipo II (quase 15%) estão localizadas no corpo do estômago, em combinação com uma úlcera duodenal. Esses tipos de úlceras geralmente estão associados a uma elevada secreção de ácido. As úlceras gástricas do tipo III são úlceras pré-pilóricas e responsáveis por cerca de 20% das lesões. Elas também se comportam como úlceras duodenais e estão associadas à hipersecreção de ácido gástrico. As úlceras gástricas do tipo IV ocorrem em uma parte alta da curvatura menor, próxima à junção gastroesofágica. A incidência das úlceras gástricas do tipo IV é menor que 10%, e estas não estão associadas a uma secreção elevada de ácido. As úlceras gástricas do tipo V podem ocorrer em qualquer local e estão associadas ao uso contínuo de AINEs. Finalmente, algumas úlceras podem aparecer na curvatura maior do estômago, mas a incidência é menor que 5%.

Tabela 49-3

Tipos de Úlcera Gástrica

TIPO	LOCALIZAÇÃO	NÍVEL DE ÁCIDO
I	Pequena curvatura na incisura	Baixo a normal
II	Corpo gástrico com úlcera duodenal	Aumentado
III	Pré-pilóricas	Aumentado
IV	Na curvatura menor	Normal
V	Em qualquer lugar	Normal, induzido por AINE

As úlceras gástricas raramente se desenvolvem antes dos 40 anos de idade, e o pico de incidência ocorre entre 55 e 65 anos. Eles são mais prováveis de ocorrer em pacientes em uma classe socioeconômica baixa e são levemente mais comuns em não brancas do que na população branca. A patogênese exata de uma úlcera gástrica benigna ainda é desconhecida. Algumas condições que podem predispor à ulceração gástrica são idade acima dos 40 anos, gênero (feminino:masculino, 2:1), ingestão de fármacos que rompem a barreira de muco, como a aspirina ou AINE, anormalidades na secreção de ácido ou de pepsina, estase gástrica pelo retardo no esvaziamento gástrico, úlcera duodenal coexistente, refluxo gastroduodenal de bile, gastrite e infecção pelo *H. pylori*. Algumas condições clínicas que podem

predispor à ulceração gástrica incluem ingestão crônica de álcool, tabagismo, terapia com corticosteroides de longa duração, infecção e terapia intra-arterial. No que concerne à secreção de ácido e de pepsina, a presença de ácido parece ser essencial à produção de uma úlcera gástrica; no entanto, o débito secretor total parece ser menos importante. Entretanto, deve-se notar que uma cicatrização rápida segue-se à terapia com antiácido, terapia antissecretora, ou vagotomia, mesmo quando a porção do estômago que contém a úlcera é deixada intacta porque, na presença de lesão da mucosa gástrica, o ácido é ulcerogênico mesmo quando presente em quantidades normais ou abaixo do normal.

Apresentação Clínica

O desafio do tratamento clínico da úlcera gástrica é a diferenciação entre carcinoma gástrico e úlcera benigna. Como as úlceras duodenais, as úlceras gástricas também se caracterizam por episódios recorrentes de quiescência e recidiva. Elas também causam dor, sangramento e obstrução e podem perfurar. Em algumas ocasiões, as úlceras benignas podem evoluir e apresentar complicações como fístulas gastrocólicas espontâneas. A intervenção cirúrgica é necessária em 8% a 20% dos pacientes que evoluem com complicações de sua doença ulcerosa gástrica. A hemorragia ocorre em aproximadamente 35% a 40% dos pacientes. Geralmente, os pacientes com UG que desenvolvem um sangramento significativo são de faixa etária mais avançada, apresentam menor probabilidade de pararem de sangrar e têm maiores taxas de morbidade e mortalidade do que os pacientes que sangram por úlcera duodenal. A hemorragia é mais frequente em pacientes com úlceras gástricas tipos II e III, e os portadores do tipo IV também podem se apresentar com hemorragia que põe em risco a vida. A complicação mais frequente da ulceração gástrica, no entanto, é a perfuração. A maioria das perfurações ocorre ao longo da face anterior da curvatura menor. Em geral, os pacientes idosos têm maiores taxas de perfurações e úlceras de maior tamanho estão associadas à elevação da morbimortalidade. Analogamente à úlcera duodenal, a obstrução distal do estômago pode também ocorrer em pacientes com úlcera gástrica tipos II ou III. No entanto, deve-se diferenciar cuidadosamente entre a obstrução benigna e a obstrução secundária ao carcinoma do antro.

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico e tratamento da ulceração gástrica geralmente são semelhantes aos da doença ulcerosa duodenal. A diferença significativa é a possibilidade de malignidade em uma úlcera gástrica. Essa diferença fundamental exige um diagnóstico diferencial preciso entre Ca e UG. A supressão de ácido e erradicação do *H. pylori* são os dois aspectos importantes de qualquer tratamento.

Como ocorre com as úlceras duodenais, as úlceras não cicatrizantes e/ou intratáveis estão se tornando cada vez menos comuns. É importante assegurar que o tempo adequado e uma terapia apropriada tenham sido utilizados para permitir a cicatrização da úlcera. Isso inclui a confirmação de que o *H. pylori* foi erradicado e que foram eliminados os AINEs como causa potencial. A apresentação de uma úlcera gástrica não cicatrizante na era do *H. pylori* deve levantar suspeitas sérias sobre a possibilidade de uma malignidade subjacente. Esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação segura, com múltiplas biópsias, para excluir malignidade antes de qualquer intervenção cirúrgica (Fig. 49-14). A abordagem para a úlcera gástrica complicada varia com o tipo de úlcera e sua associação a níveis de ácido fisiopatológicos. As úlceras tipo I e IV, que não estão associadas a níveis elevados de ácido, não necessitam de vagotomia ácido-redutora. A Figura 49-15 mostra um algoritmo para o tratamento de úlceras gástricas complicadas.

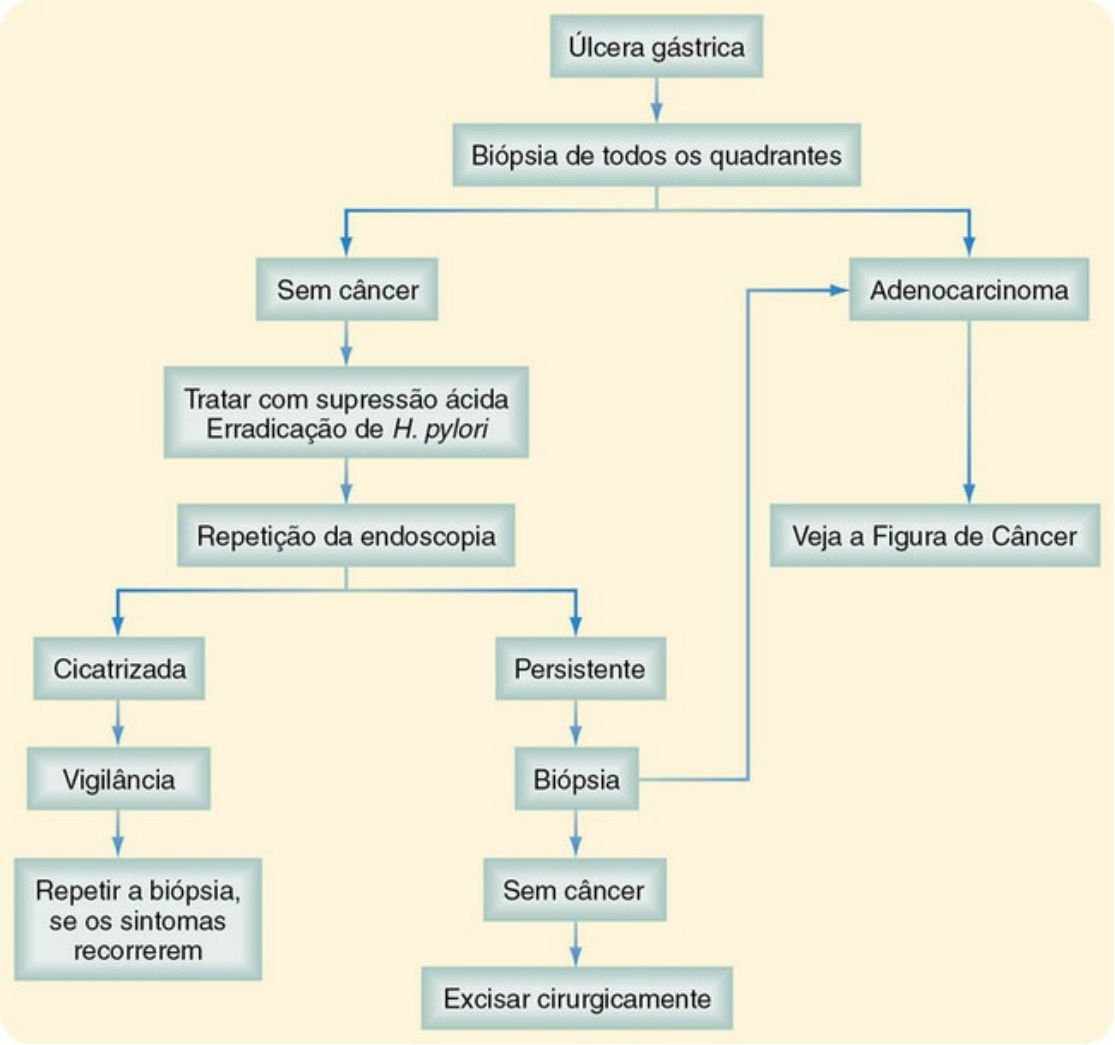


FIGURA 49-14 Algoritmo para avaliação, tratamento e acompanhamento do paciente com úlcera gástrica.

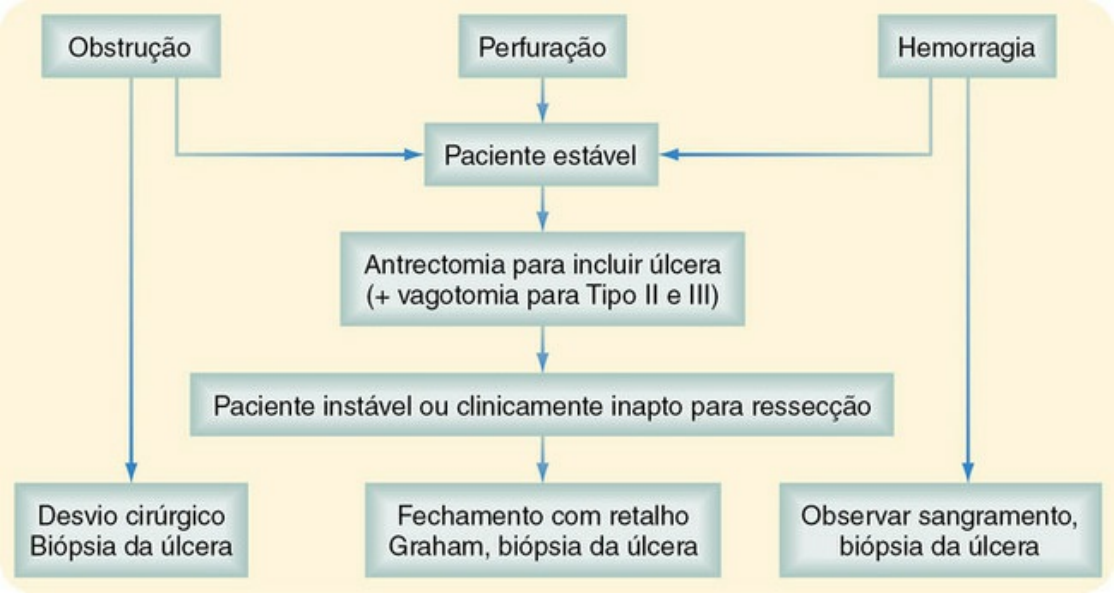


FIGURA 49-15 Algoritmo para o tratamento de úlcera gástrica complicada.

Úlcera Gástrica Tipo I

Para as úlceras gástricas tipo I, mesmo com uma avaliação pré-operatória adequada, a malignidade permanece como a principal preocupação e a ressecção da úlcera é necessária. Isso é geralmente curativo e permite um exame patológico mais detalhado da amostra. A gastrectomia distal sem vagotomia também pode ser realizada mas apresenta taxa de morbidade de 3 a 5%, com a de mortalidade variando de 1% a 2%. A recidiva é menor que 5%. Não há evidência que a gastrectomia é superior à ressecção da úlcera isolada.

Úlceras Gástricas Tipo II ou III

Como úlceras gástricas tipos II e III estão associados a níveis elevados de ácido, a cirurgia para doença intratável deve se basear na ácido-redução. Deve ser realizada uma gastrectomia distal em associação à vagotomia troncular. Demonstrou-se que pacientes submetidos à vagotomia superseletiva para os tipos II e/ou III, de úlceras gástricas, tiveram resultados piores quando comparados com os submetidos às ressecções. No entanto, ainda existem alguns defensores que advogam a realização de uma vagotomia de células parietais por intervenção laparoscópica e reservam a ressecção gástrica para aqueles que desenvolvem recidiva da úlcera.

Úlceras Gástricas Tipo IV

A úlcera gástrica tipo IV apresenta um problema de difícil tratamento. O tratamento cirúrgico depende do tamanho da úlcera, distância da junção GE e grau de comprometimento circunjacente. Sempre que possível, a úlcera deve ser ressecada. A abordagem preferida é ressecção da úlcera sem gastrectomia. Às vezes isso não é possível, e uma gastrectomia é necessária. A abordagem mais agressiva seria a realização de uma gastrectomia total, que inclua uma pequena porção da parede esofagiana e da úlcera seguida por uma esofagogastrojejunostomia associada a um Y de Roux para restabelecer a continuidade do trato digestório. Nas úlceras do tipo IV localizadas de 2 a 5 cm da junção GE, pode ser realizada uma gastrectomia distal incluindo a ressecção vertical da curvatura menor com a inclusão da úlcera. Após a ressecção, a continuidade intestinal é restabelecida com uma gastroduodenostomia terminoterminal.

Úlceras Gástricas Hemorrágicas

O tratamento das úlceras gástricas hemorrágicas depende de sua causa e localização; no entanto, a abordagem inicial é semelhante à úlcera duodenal. Pacientes requerem reposição HE e sanguínea e devem ser monitorados e também submetidos a uma investigação endoscópica. Como 70% das úlceras gástricas são *H. pylori* positivas, o tratamento inicial é fazer uma tentativa de controlar o sangramento por via endoscópica, com biópsia para afastar malignidade e pesquisar a situação do *H. pylori* naquele momento.

Os pacientes com sangramentos que podem ser controlados e que forem *H. pylori* positivo devem ser submetidos a tratamento do mesmo. Para sangramentos que não podem ser controlados, a intervenção cirúrgica vai depender do tipo da úlcera gástrica. Em todos os casos, a úlcera deve ser ressecada e a associação de uma vagotomia vai depender do tipo da úlcera (p. ex., úlcera de tipo II, III ou IV em pacientes que não conseguem interromper AINEs).

Úlceras Gástricas Perfuradas

Para as úlceras gástricas perfuradas do tipo I que ocorrem em pacientes estáveis, a gastrectomia distal com anastomose de Billroth I é recomendada. Em pacientes instáveis, a sutura simples da úlcera gástrica associada à biópsia e o tratamento do *H. pylori*, se positivo, é a conduta recomendada. Entretanto, mesmo que a biópsia seja negativa, o risco de malignidade ainda existe e deve ser afastado; portanto, é necessário repetir a endoscopia e a biópsia nos quatro quadrantes da UG. Fazer vagotomia para as úlceras gástricas perfuradas tipo I não é um procedimento válido. Tendo em vista que as úlceras gástricas dos tipos II e III se comportam como UD elas podem ser simplesmente tratadas com fechamento da perfuração associada a um *patch*, com ou sem vagotomia troncular e piloroplastia, dependendo da condição clínica do estado hemodinâmico e extensão da peritonite, com posterior tratamento para pacientes com *H. pylori* positivo.

Úlceras Gástricas Gigantes

As úlceras gástricas gigantes são definidas como úlceras com um diâmetro de pelo menos 2 cm ou mais. Elas geralmente estão localizadas na curvatura menor e têm maior incidência de processos malignos (10%) do que as de tamanhos menores. Não é incomum que essas úlceras sejam terebrantes para estruturas contíguas, como o baço, o pâncreas, o fígado ou o cólon transverso, e sejam falsamente diagnosticadas como uma lesão maligna irressecável, apesar dos resultados normais da biópsia. A incidência de malignidade provavelmente varia de 6% a 30% e cresce com o tamanho da úlcera. As úlceras gástricas gigantes apresentam uma grande probabilidade de desenvolver complicações (p. ex., perfuração, sangramento). A terapia clínica cura 80% dessas úlceras, e a repetição da endoscopia deve ser indicada em seis a oito semanas. Para complicações ou insucesso da cicatrização, a operação de escolha é a gastrectomia incluindo o leito da úlcera, com vagotomia reservada para as úlceras gástricas dos tipos II e III. No paciente de alto risco com comorbidades significativas, pode-se considerar uma ressecção local combinada com vagotomia e piloroplastia; por outro lado, a ressecção apresenta a maior chance de um resultado bem-sucedido.

Síndrome de Zollinger-Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma tríade clínica, consistindo em hipersecreção ácida do suco gástrico, doença ulcerosa péptica grave e tumor de células não β das ilhotas pancreáticas. O tumor de células das ilhotas produz hipergastrinemia, o que gera a doença ulcerosa péptica. A hipergastrinemia associada com SZE é responsável pela maioria, se não todos, os sintomas clínicos vivenciados pelos pacientes. Dor abdominal consequente à doença ulcerosa péptica é a marca da síndrome e ocorre tipicamente em mais de 80% dos casos. Os pacientes também podem apresentar perda de peso, diarreia, esteatorreia e esofagite. A endoscopia com frequência mostra pregas gástricas proeminentes, refletindo o efeito trófico da hipergastrinemia sobre o corpo e o fundo gástrico, além de evidência de doença ulcerosa péptica.

Os testes de excitação gástrica em geral não são necessários para estabelecer o diagnóstico de SZE porque os níveis de gastrina plasmática em jejum e estimulados em geral estão elevados. A maioria dos pacientes com gastrinoma apresenta níveis de gastrina sérica em jejum elevados (>200 pg/mL), e valores acima de 1.000 pg/mL são diagnósticos. Em pacientes com níveis de gastrina questionáveis, o teste diagnóstico mais sensível é o estimulado pela secretina. As amostras de gastrina sérica são avaliadas antes e após a administração de secretina (2 U/kg) IV em intervalos de cinco minutos durante 30 minutos. Uma elevação da gastrina sérica de mais de 200 pg/mL acima dos níveis basais é altamente sugestivo de gastrinoma, em comparação com outras causas de hipergastrinemia, que não produzem essa resposta.

Após o diagnóstico de gastrinoma, a terapia de supressão ácida é iniciada, preferivelmente com um IBP. O tratamento clínico é indicado no período pré-operatório e em pacientes com gastrinoma metastático e/ou irressecável. O gastrinoma localizado deve ser ressecado

Gastrite de estresse

A gastrite de estresse, por definição, ocorre após trauma físico, choque, sepse, hemorragia ou

insuficiência respiratória e pode resultar no sangramento gástrico com risco de vida. Ela se caracteriza por múltiplas erosões superficiais (não ulcerantes) que começam na porção proximal ou secretora de ácido do estômago e progridem distalmente. Também podem ocorrer no contexto de uma doença do sistema nervoso central (úlcera de Cushing) ou como resultado de uma queimadura térmica envolvendo mais de 30% da superfície corporal (úlcera de Curling).

As lesões típicas de gastrite de estresse se modificam com o decorrer do tempo. Elas são consideradas lesões precoces caso ocorram nas primeiras 24 horas. Esse tipo de ocorrência se caracteriza por pequenas erosões múltiplas, rasas e com áreas discretas de eritema, associadas a uma hemorragia focal e/ou a presença de um coágulo aderente. Se a lesão apresentar uma erosão envolvendo a submucosa, a qual contém o suprimento vascular sanguíneo, isso pode resultar em um sangramento generoso. No exame microscópico, essas lesões aparecem como hemorragias provenientes de mucosas alteradas em seu formato de cunha, com aspecto necrótico, além da coagulação das células superficiais da mucosa. Elas quase sempre são observadas no fundo do estômago e mais raramente na porção distal do estômago. A gastrite de estresse aguda pode ser classificada como tardia se houver reação tecidual, com organização ao redor de um coágulo, ou se um exsudato inflamatório estiver presente. Esse quadro pode ser visualizado pela microscopia 24 a 72 horas após o trauma. As lesões tardias parecem idênticas à mucosa em regeneração em torno de uma úlcera gástrica em cicatrização. Ambos os tipos de lesão podem ser visualizados endoscopicamente.

Fisiopatologia

Ainda que os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da gastrite de estresse não sejam completamente conhecidos, as evidências atuais sugerem uma etiologia multifatorial. Essas lesões gástricas induzidas pelo estresse parecem necessitar da presença de ácido. Outros fatores que podem predispor ao seu desenvolvimento incluem o comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa que atuam contra ácidos luminais, como uma redução no fluxo de sangue, muco, secreção de bicarbonato pelas células mucosas ou endógenos. Todos esses fatores tornam o estômago mais suscetível ao dano proveniente do ácido luminar, com a resultante gastrite hemorrágica. O estresse é considerado presente quando ocorre hipóxia, sepse ou falência dos órgãos. Na vigência de um estresse, acredita-se que a isquemia da mucosa seja o principal fator responsável pela degradação desses mecanismos normais de defesa. Existem poucas evidências que sugiram que haja aumento da secreção gástrica de ácido nessa situação. No entanto, a presença de ácido luminar parece ser um pré-requisito para que essa forma de gastrite possa se desenvolver. Além disso, a neutralização completa do ácido luminar ou a terapia antissecretora impede o desenvolvimento de gastrite de estresse experimental.

Manifestação e Diagnóstico

Mais de 50% dos pacientes desenvolvem sua gastrite de estresse um a dois dias após um evento traumático. O único sinal clínico pode ser um sangramento gastrointestinal alto, tardio e indolor. O sangramento geralmente é lento e intermitente, e pode ser detectado apenas por discreto sinal de sangue na sonda nasogástrica e/ou uma queda inexplicável da hemoglobina. Ocasionalmente, pode haver importante hemorragia gastrointestinal alta acompanhada por hipotensão e hematêmese. As fezes geralmente são positivas para o teste do guáiaco, apesar de a melena e a hematoquezia serem raras. A endoscopia é fundamental para confirmar o diagnóstico e diferenciar a gastrite de estresse de outras fontes de hemorragia gastrointestinal.

Tratamento

Qualquer paciente com sangramento gastrointestinal alto necessita de reposição de líquidos aliada à correção imediata de qualquer anormalidade da coagulação e/ou plaquetária. O tratamento da sepse subjacente exerce um papel importante no tratamento das erosões gástricas. Mais de 80% dos pacientes que apresentam hemorragia gastrointestinal alta param de sangrar com apenas cuidados de suporte. Existem poucas evidências sugerindo que a endoscopia com eletrocautério ou coagulação por sonda de aquecimento (*heater probe*) apresente qualquer benefício na terapia do sangramento pela gastrite aguda de estresse. No entanto, alguns estudos sugerem que o sangramento agudo pode ser eficazmente controlado pela infusão seletiva de vasopressina na circulação esplâncnica via artéria gástrica esquerda. A vasopressina é administrada por infusão contínua através do cateter a uma velocidade de 0,2 a 0,4 UI/min, durante um período máximo de 48 a 72 horas. Se o paciente tiver uma doença cardíaca ou hepática

subjacente, este tipo de tratamento é contraindicado. Apesar de a vasopressina poder reduzir a perda de sangue, não se demonstrou que resulte em melhora da sobrevida. Outra técnica angiográfica que pode ser utilizada é a embolização da artéria gástrica esquerda se o sangramento for identificado na angiografia. No entanto, o extenso plexo de vasos arteriais submucosos do estômago torna essa abordagem menos atraente e não tão bem-sucedida.

O sangramento que recorre ou persiste, precisando de mais de 6 U de sangue (3.000 mL), constitui indicação para cirurgia. Pelo fato de a maioria das lesões estar na parte proximal ou no fundo do estômago, deve ser executada uma gastrotomia anterior ampla nessa área. Deve-se remover completamente o sangue do lúmen gástrico e inspecionar a superfície mucosa à procura de pontos de sangramento. As áreas de sangramento são suturadas com pontos de sutura em forma de oito, que penetram profundamente na parede gástrica. A maioria das erosões superficiais não está sangrando ativamente e, portanto, não precisa de ligadura, a menos que se visualize um vaso sanguíneo na sua base. A operação é encerrada fechando-se a gastrotomia anterior e, então, realizando-se uma vagotomia troncular e uma piloroplastia para reduzir a secreção ácida. A incidência de ressangramento é menor que 5% se os pontos sangrantes forem cuidadosamente identificados e ligados. Menos comumente, uma gastrectomia parcial em combinação com vagotomia é realizada. Raramente, e apenas em pacientes com hemorragia ameaçadora à vida, refratária a outras formas de terapia, a gastrectomia total poderá ser realizada.

Profilaxia

Devido à elevada mortalidade dos pacientes com gastrite aguda de estresse que desenvolvem hemorragia gastrointestinal alta volumosa, os pacientes de alto risco devem ser tratados profilaticamente. Pelo fato de a isquemia mucosa poder alterar numerosos mecanismos de defesa que possibilitam ao estômago suportar as agressões luminares e se proteger contra as lesões, deve-se empregar todos os esforços para corrigir qualquer déficit de perfusão proveniente do choque. Portanto, parece não haver vantagem significativa dos bloqueadores H_2 em relação aos antiácidos. A maioria dos estudos têm demonstrado que é mais fácil manter um pH maior que 5 com antiácidos que com doses intermitentes-padrão de antagonistas do receptor H_2. No entanto, foi sugerido que as infusões contínuas dos antagonistas de receptores H_2 proporcionam manutenção mais consistente do pH gástrico intraluminar do que infusões intermitentes-padrão.

Permanece indeterminado se a infusão contínua dos antagonistas do receptor H_2 apresenta um melhor resultado clínico ou melhora a segurança da droga. Não obstante, os antagonistas de receptores H_2 têm aproximadamente 97% de eficácia quando usado como profilaxia médica para gastrite por estresse.

O sucralfato (1 g a cada seis horas) também tem sido usado para profilaxia de gastrite de estresse. Similar aos antiácidos e antagonistas do receptor H_2, as taxas de eficácia variam de 90% a 97%. Essa forma de profilaxia apresenta o efeito adicional de permitir que o estômago mantenha seu pH normal e, portanto, evita o hipercrescimento bacteriano. Este último efeito pode ser benéfico, pois vários estudos sugeriram que a alcalinização do lúmen gástrico predispõe o estômago ao hipercrescimento bacteriano e a uma subsequente pneumonia nosocomial. As prostaglandinas exógenas também foram utilizadas como uma forma de profilaxia contra a gastrite de estresse, apesar de sua eficácia parecer ser muito menor que a dos demais agentes.

Síndromes pós-gastrectomia

A cirurgia gástrica resulta em numerosas alterações fisiológicas causadas pela perda da função de reservatório, interrupção do mecanismo de esfíncter pilórico e transecção do nervo vago. Essas alterações fisiológicas geralmente não causam nenhum sintoma a longo prazo. Os sintomas gastrointestinais e cardiovasculares podem resultar em doenças coletivamente denominadas *síndromes pós-gastrectomia*. Aproximadamente 25% dos pacientes que se submetem a uma operação para a doença ulcerosa péptica subsequentemente desenvolvem algum grau de síndrome pós-gastrectomia, apesar de essa frequência ser muito menor na vagotomia superseletiva. As alterações fisiológicas não são específicas para doença ulcerosa péptica e podem ocorrer após gastrectomia para ressecção de neoplasmas. Felizmente, apenas aproximadamente 1% dos pacientes tornam-se permanentemente incapacitados pelos seus sintomas.

Síndrome de Dumping

A síndrome de Dumping pode ser precoce (20 a 30 minutos após a ingestão) ou tardia (duas ou três horas após uma refeição). É mais comum, com sintomas GI e menos efeitos cardiovasculares. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas e vômitos, sensação de plenitude epigástrica, dor abdominal em cólicas e frequentemente diarreia explosiva. Os sintomas cardiovasculares incluem palpitações, taquicardia, diaforese, desmaios, tonturas, rubor e, ocasionalmente, visão turva. Esse complexo sintomático pode se desenvolver após qualquer operação do estômago, mas é mais comum após gastrectomia parcial com reconstrução de Billroth II. Ele é muito menos comumente observado após a gastrectomia tipo Billroth I ou após vagotomia e procedimentos de drenagem.

O *dumping* ocorre em razão da rápida passagem do alimento de alta osmolaridade do estômago para o intestino delgado. Isso se deve ao fato de que a gastrectomia, ou qualquer interrupção do mecanismo esfincteriano pilórico, impede o estômago de preparar os seus conteúdos e de liberá-los para o intestino proximal sob a forma de pequenas partículas em solução isotônica. O bolo alimentar hipertônico resultante passa para o lúmen do intestino delgado, o que induz a uma passagem rápida de líquido extracelular para o lúmen intestinal para tentar obter isotonicidade. Após esse deslocamento de líquido extracelular, uma distensão do lúmen intestinal ocorre e induz as respostas autonômicas listadas previamente.

O defeito básico nesse distúrbio também é o esvaziamento gástrico rápido; no entanto, ele está relacionado especificamente com a liberação acelerada dos carboidratos no interior do intestino delgado. Quando os carboidratos penetram no intestino delgado, eles são rapidamente absorvidos, resultando em hiperglicemia, processo este que desencadeia a liberação de grande quantidade de insulina para controlar a elevação da glicose sanguínea. Isso pode resultar em uma resposta excessiva e pode sobrevir uma hipoglicemia profunda em resposta à insulina. Isso excita a glândula adrenal para liberar catecolaminas, o que resulta em diaforese, tremores, tonturas, taquicardia e confusão mental. O complexo sintomático é indistinguível do choque insulínico ou hipoglicêmico.

Os sintomas associados à síndrome de *dumping* precoce parecem ser secundários à liberação de vários agentes humorais, como serotonina, substâncias semelhantes à bradicinina, neurotensina e enteroglucagon. As medidas dietéticas são usualmente suficientes para tratar a maioria dos pacientes. Essas condutas dietéticas incluem evitar alimentos que contenham grande quantidade de açúcar, ingestão frequente de pequenas refeições ricas em proteínas e gordura e separação de líquidos dos sólidos durante uma refeição.

Em alguns pacientes sem resposta às medidas dietéticas, os agonistas de ação prolongada de octreotide têm melhorado os sintomas. Esses peptídeos não só retardam o esvaziamento gástrico, como também afetam a motilidade do intestino delgado para que o trânsito intestinal da refeição ingerida seja prolongado. Os efeitos colaterais associados à administração desses peptídeos sintéticos são relativamente benignos; entretanto, eles são monetariamente onerosos. Muitos procedimentos cirúrgicos são preconizados para o tratamento cirúrgico desses pacientes. A raridade de pacientes tratados para doença ulcerosa péptica com vagotomia ou gastrectomia tem feito os procedimentos de reoperação para *dumping* extremamente raros.

Distúrbios Metabólicos

O distúrbio metabólico mais comum que aparece após uma gastrectomia é a anemia. A anemia está relacionada com deficiência de ferro (mais comum) ou comprometimento no metabolismo da vitamina B_{12}. Mais de 30% dos pacientes submetidos a uma gastrectomia sofrem de anemia por deficiência de ferro. A causa exata ainda não é totalmente compreendida, mas parece estar relacionada com uma

combinação de ingestão reduzida de ferro, absorção deficiente de ferro e perda crônica de sangue. Em geral, o acréscimo de suplementos de ferro à dieta do paciente corrige esse problema metabólico.

A anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B_{12} se desenvolve apenas raramente após a gastrectomia parcial, mas depende da quantidade de estômago removido. A deficiência de vitamina ocorre secundariamente à má absorção da dieta B_{12} em razão da falta de fator intrínseco. Se um paciente desenvolver uma anemia macrocítica, os níveis de vitamina B_{12} sérica devem ser determinados e, se anormais, tratados com terapia B_{12} continuamente.

Foram observadas osteoporose e osteomalacia após a ressecção gástrica, e elas parecem estar relacionadas com a deficiência de cálcio. Se a absorção deficiente de gordura também estiver presente, a má absorção de cálcio será agravada ainda mais porque os ácidos graxos se ligam ao cálcio. A incidência desse problema também aumenta com a extensão da ressecção gástrica, e geralmente está associada a uma gastrectomia à Billroth II. A doença óssea geralmente se desenvolve aproximadamente de quatro a cinco anos após a cirurgia. O tratamento deste distúrbio geralmente requer suplementos de cálcio (1 a 2 g/dia) em associação à vitamina D (500 a 5.000 U diariamente).

Síndrome da Alça Aferente

A síndrome da alça aferente ocorre como resultado de uma obstrução parcial da alça aferente, que é incapaz de esvaziar os seus conteúdos. Após a obstrução da alça aferente, há um acúmulo de secreções pancreáticas e hepatobiliares no lúmen da alça, resultando em sua distensão, o que causa desconforto epigástrico e cólicas. A pressão intraluminal eventualmente aumenta o suficiente para esvaziar o conteúdo da alça aferente com força para o lúmen do estômago, resultando em vômitos biliosos, que oferecem alívio imediato dos sintomas. Se a obstrução já estiver presente há um longo período, ela também pode ser agravada pelo desenvolvimento da síndrome da alça cega. Nessa situação, ocorre um hipercrescimento bacteriano na alça sem movimento, e as bactérias se ligam à vitamina B_{12} e aos ácidos biliares desconjugados. Isso resulta em uma deficiência sistêmica de vitamina B_{12}, com o desenvolvimento de anemia megaloblástica.

Em contraste com o diagnóstico de oclusão intestinal aguda, o diagnóstico de obstrução crônica da alça aferente pode ser problemático. A incapacidade de se visualizar o ramo aferente na endoscopia também é sugestiva do diagnóstico. Os estudos por imagens da árvore hepatobiliar com radionuclídeos também têm sido empregados com certo sucesso no diagnóstico dessa síndrome. Normalmente, o radionuclídeo deve passar para o lúmen do estômago e/ou intestino delgado distal após ter sido excretado no ramo proximal. Caso contrário, deve ser considerada a possibilidade de uma obstrução da alça aferente.

A correção cirúrgica é indicada para este problema mecânico. Um ramo aferente longo geralmente é o problema subjacente, e o tratamento, portanto, envolve a eliminação dessa alça. Os remédios incluem a conversão da construção Billroth II em anastomose Billroth I, a enteroenterostomia abaixo do estoma e a realização de um procedimento de Y de Roux. A reconstrução à Y de Roux é uma boa combinação de eficácia e facilidade, especialmente em pacientes com uma vagotomia prévia. A ulceração da boca anastomótica decorrente do desvio dos conteúdos duodenais do estoma gastroentérico é uma complicação potencial da conversão em Y de Roux.

Obstrução da Alça Eferente

A obstrução da alça eferente geralmente é rara. A obstrução do ramo eferente pode ocorrer a qualquer momento após a operação; no entanto, mais de 50% dos pacientes ficam obstruídos no primeiro mês de pós-operatório. É difícil estabelecer o diagnóstico. As queixas iniciais podem incluir dor abdominal no quadrante superior esquerdo, tipo cólica, vômitos biliosos e distensão abdominal. O diagnóstico geralmente é estabelecido por um exame radiológico contrastado do trato GI alto, que mostra uma incapacidade de o bário penetrar na alça eferente. A intervenção cirúrgica é quase sempre necessária, e consiste na redução da hérnia retroanastomótica e no fechamento do orifício retroanastomótico para prevenir a recorrência dessa condição.

Gastrite de Refluxo Alcalino

Após a gastrectomia, o refluxo da bile é comum. Em uma pequena percentagem de pacientes esse refluxo está associado a uma dor abdominal epigástrica grave, acompanhada de vômitos biliosos e perda de peso. Embora o diagnóstico possa ser feito por uma história cuidadosa, a varredura de ácido iminodiacético

hepatobiliar (HIDA) geralmente mostra secreção biliar dentro do estômago e até mesmo para o esôfago. A endoscopia alta mostra mucosa vermelha friável.

A maior parte dos pacientes que sofrem de gastrite por refluxo alcalino foi submetida à ressecção gástrica com anastomose à Billroth II. Apesar de o refluxo biliar parecer ser o evento incitante, numerosas questões permanecem sem resposta no que diz respeito ao papel da bile na sua patogênese. Por exemplo, muitos pacientes apresentam refluxo de bile para o lúmen do estômago após a gastrectomia sem nenhum sintoma. Além do mais, não há nenhuma correlação nítida entre o volume da bile ou sua composição e o desenvolvimento subsequente de gastrite por refluxo alcalino. Apesar de ser claro que a síndrome realmente existe, é preciso cautela para se estar seguro de que ela não seja superenfatizada. Uma vez que se faça um diagnóstico, a terapia é direcionada para o alívio dos sintomas. Infelizmente, a maior parte das terapias que foram tentadas para o controle da gastrite por refluxo alcalino não mostrou qualquer benefício definitivo. Assim, para pacientes com sintomas intratáveis, o procedimento cirúrgico de escolha é a conversão da anastomose à Billroth II em uma gastrojejunostomia em Y de Roux, na qual a alça de Roux é colocada a mais de 40 cm da gastrojejunoanastomose.

Atonia Gástrica

Após a vagotomia, o esvaziamento gástrico fica retardado. Isso ocorre nas vagotomias tronculares e seletivas, mas não para uma superseletiva ou de célula parietal. Com a vagotomia seletiva ou troncular, os pacientes perdem a função da bomba antral e, portanto, apresentam redução na sua capacidade de esvaziar o conteúdo gástrico de sólidos. Em contraste, o esvaziamento dos líquidos fica acelerado devido à perda do relaxamento receptivo no estômago proximal, que regula o esvaziamento de líquidos. Embora a maioria dos pacientes submetidos a uma vagotomia e a um procedimento de drenagem acabe por conseguir esvaziar adequadamente o estômago, alguns pacientes apresentam estase gástrica persistente que resulta em retenção do alimento dentro do estômago por várias horas. Isso pode ser acompanhado de uma sensação de plenitude gástrica e, ocasionalmente, dor abdominal. Em casos ainda mais raros, isso pode estar associado a uma obstrução funcional do trato de saída gástrico.

O diagnóstico de gastroparesia é confirmado pela avaliação cintigráfica do esvaziamento gástrico. No entanto, outras causas de retardo no esvaziamento gástrico, como o diabetes melito, o desequilíbrio eletrolítico, a toxicidade medicamentosa e os distúrbios neuromusculares, precisam também ser excluídas. Além disso, uma causa mecânica da obstrução do trânsito gástrico, como aderências pós-operatórias, obstrução da alça aferente ou eferente e herniações internas, deve ser descartada, e o exame endoscópico do estômago também precisa ser realizado para excluir obstruções anastomóticas.

Em pacientes com obstrução funcional do trânsito gástrico e gastroparesia comprovada, a farmacoterapia é geralmente utilizada. Os agentes mais empregados são os pró-cinéticos, como a metoclopramida e a eritromicina. A metoclopramida exerce seu efeito pró-cinético agindo como antagonista da dopamina e tem efeitos intensificadores colinérgicos resultantes da facilitação da liberação de acetilcolina dos neurônios colinérgicos entéricos. Em contrapartida, a eritromicina acelera acentuadamente o esvaziamento gástrico pela sua ligação aos receptores da motilina nas células dos músculos lisos gastrointestinais, onde ela age como um agonista da motilina. Um desses dois agentes geralmente é suficiente para excitar o tônus gástrico e melhorar o seu esvaziamento. Em casos raros de atonia gástrica persistente refratária ao tratamento clínico, a gastrectomia pode ser necessária.

Câncer gástrico

Epidemiologia e Fatores de Risco

Incidência

O câncer gástrico é a 14ª causa de morte nos Estados Unidos, com uma estimativa de 21.000 novos casos e com mais de 10.000 mortes por ano.[16] A doença afeta com maior frequência os homens, com mais de 60% dos novos casos. É uma doença mais comum em idosos, com pico de incidência na sétima década de vida. Entre os grupos raciais, a doença é mais comum e tem uma mortalidade maior em afro-americanos, asiáticos americanos, e hispânicos em comparação com os brancos.

O câncer gástrico, em todo o mundo, é o quarto câncer mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer. É especialmente prevalente no leste da Ásia e América do Sul e tem aumentado nos países em desenvolvimento, que agora têm quase 2/3 dos casos de câncer gástrico distal. Em contraste, as taxas foram diminuindo nos Estados Unidos (Fig. 49-16). Dentre os países desenvolvidos, Japão e

Coreia têm as maiores taxas da doença. O câncer gástrico é o câncer mais comum no Japão. Como resultado, a profilaxia e o rastreamento do câncer gástrico no Japão foram iniciados na década de 1970 e a taxa de mortalidade caiu em 50% desde aquela época. Embora tenha havido um aumento em tumores proximais no Japão, a maioria é de cânceres gástricos distais.

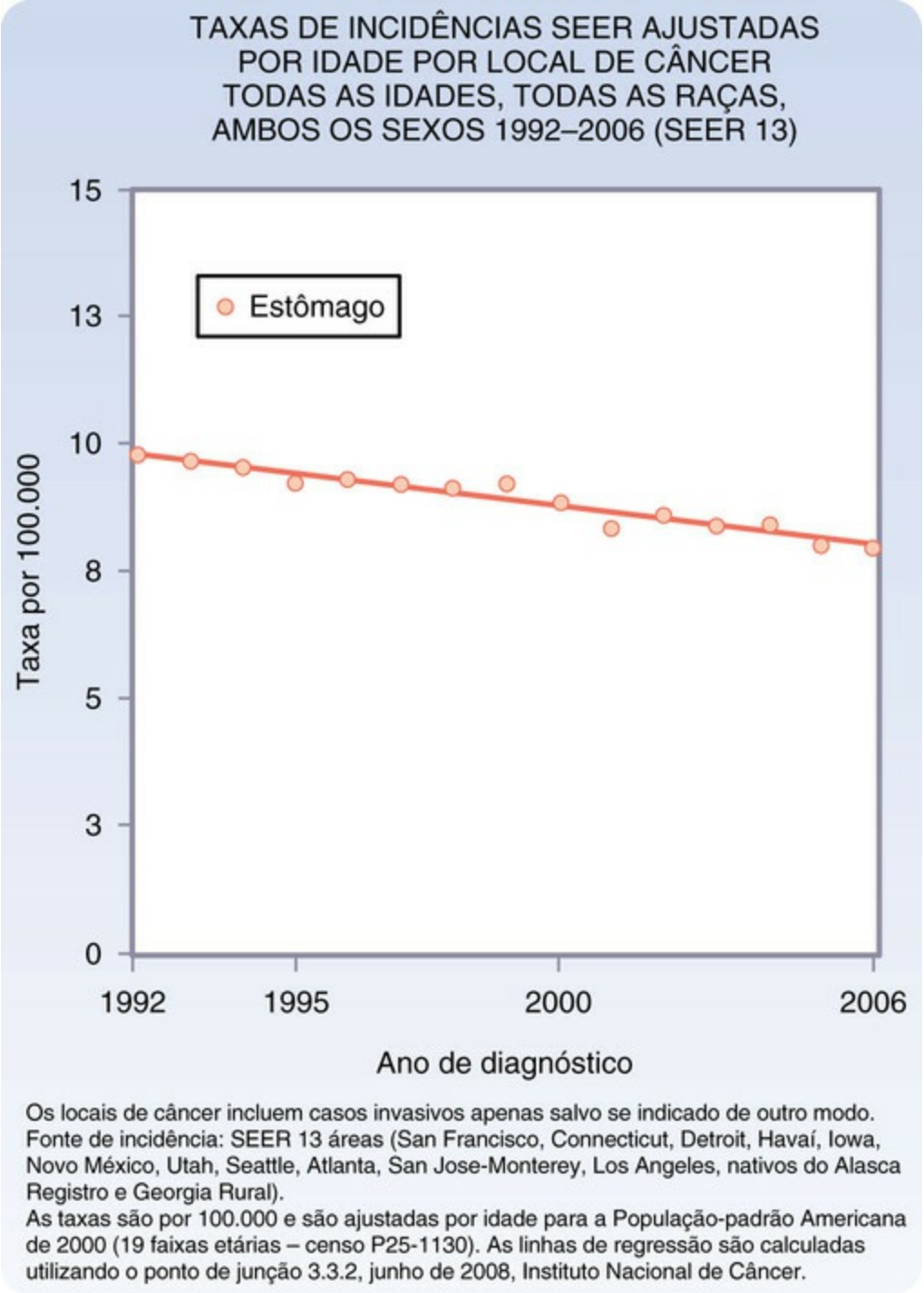


FIGURA 49-16 Incidência ajustada por idade do câncer gástrico, 1996-2006. (De National Cancer Institute, Surveillance Research Program: Fast Stats, 2009 (http://seer.cancer.gov/faststats. Acessado em 17 de junho de 2010.)

Fatores de Risco

Os principais fatores de risco para câncer gástrico são discutidos aqui; incluem fatores ambientais e genéticos (Quadro 49-3).

Quadro 49-3 Fatores Associados ao Aumento do Risco de Desenvolver Câncer de Estômago

Nutricional

Baixo consumo de gordura ou proteínas
Carne ou peixe salgados
Consumo alto de nitrato
Alto consumo de carboidratos complexos

Ambientais

Preparação de alimentos pobres (defumados, salgados)
Falta de refrigeração
Deficiência de água potável (p. ex., água bem contaminada)
Tabagismo

Social

Classe social baixa

Médica

Cirurgia gástrica prévia
Infecção por *H. pylori*
Gastrite e atrofia gástrica
Pólipos adenomatosos

Outros

Sexo masculino

Infecção pelo *Helicobacter pylori*

Em 1994, a agência internacional de pesquisa de câncer responsabilizou o *H. pylori* como um carcinógeno definitivo. Vários estudos prospectivos longitudinais mostraram sua relação com o desenvolvimento de câncer gástrico. Acredita-se que o mecanismo primário é a presença de inflamação crônica. A infecção a longo prazo com a bactéria leva a gastrite, primariamente no corpo gástrico, o que resultou na atrofia gástrica. Em alguns pacientes, isto progride para metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma tipo intestinal. Uma ampla gama de alterações moleculares na metaplasia intestinal foi descrita e pode resultar na transformação em câncer gástrico. Estas incluem a superexpressão da ciclo-oxigenase-2 e ciclina D2, mutações de *p53*, instabilidade microssatélite, diminuição da expressão *p27* e alterações nos fatores de reprodução do CDX1 e CDX2. É claro que a metaplasia intestinal é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico; no entanto, nem todos os pacientes com metaplasia intestinal desenvolvem câncer. As respostas inflamatórias do hospedeiro desempenham um papel importante nesse processo. Especificamente, indivíduos com altos níveis de interleucina-1 têm riscos aumentados de desenvolvimento de câncer gástrico.

Algumas variações regionais no desenvolvimento do câncer podem ser atribuídas à prevalência e virulência do *H. pylori*. Ela é mais comum em áreas carentes com deficiência de saneamento básico. Assim, as taxas de infecção permanecem elevadas em países em desenvolvimento, com um aumento concomitante na incidência de câncer gástrico. A prevalência em países mais desenvolvidos, em contraposição, está diminuindo. A presença do gene A coligado a ciclofosfamida (*cagA*) está associada ao aumento da virulência e risco de câncer gástrico. Países com altos níveis de câncer gástrico, como o Japão, têm uma taxa muito maior de *cagA* de infecção por *H. pylori* positivo do que em países com taxas menores de câncer gástrico, como os Estados Unidos.

Fatores Dietéticos

Alimentos ricos em sal, particularmente aqueles salgados ou carnes defumadas que contêm altos níveis de nitrato, juntamente com baixo consumo de frutas e vegetal, são associados a um risco aumentado de câncer gástrico. Acredita-se que o mecanismo é a conversão de nitratos nos alimentos em compostos N-nitrosos por bactérias no estômago. Frutas frescas e vegetais contêm ácido ascórbico, que podem remover compostos N-nitrosos carcinogênicos e radicais livres de oxigênio.

É o provável sinergismo entre dieta e infecção por *H. pylori*, com as bactérias aumentando a produção de carcinógeno e inibindo sua remoção. *H. pylori* mostra promover o crescimento das bactérias que geram compostos N-nitrosos carcinogênicos. Ao mesmo tempo, *H. pylori* pode inibir a secreção de ácido ascórbico, prevenindo assim a eliminação eficaz de radicais livres de oxigênio e compostos N-nitrosos. O aumento na refrigeração ao longo dos últimos 70 anos provavelmente tem contribuído para a diminuição do câncer gástrico, reduzindo a quantidade de carne,conservada por salgamento isoladamente e permitindo que a estocagem aumentada e o consequente consumo de frutas e vegetais frescos tenham crescido.

Fatores de Risco Hereditário e Genética do Câncer

O câncer gástrico está associado a vários distúrbios hereditários raros. O câncer gástrico difuso hereditário é uma forma herdada de carcinoma gástrico. Os pacientes com este distúrbio, resultante de uma mutação do gene para a molécula de adesão celular E-caderina, têm 80% de possibilidade de desenvolver câncer gástrico no decorrer de sua vida. A gastrectomia total profilática deve ser considerada para pacientes com essa mutação. Na polipose adenomatosa familiar, aproximadamente 85% dos pacientes têm pólipos das glândulas fúndicas, com até 40% destes tendo algum tipo de displasia e mais de 50% contendo mutação somática da polipose adenomatosa coli, que coloca esses pacientes em alto risco de desenvolver câncer gástrico. Esses pólipos, combinados com a elevada frequência de pólipos duodenais potencialmente malignos, justificam uma maior vigilância do trato GI alto. A síndrome de Li-Fraumeni é um distúrbio autossômico dominante causado por uma mutação do gene supressor tumoral *p53*. Esses pacientes estão em risco de inúmeras doenças malignas, incluindo o câncer gástrico. O câncer colorretal hereditário sem polipose, ou síndrome de Lynch, que responde por 2% a 3% de todos os cânceres de cólon e reto e está associado à instabilidade microssatélite e também a um risco aumentado de câncer gástrico e de ovário.

Recentemente, foram identificadas várias alterações genéticas associadas ao adenocarcinoma gástrico. Essas alterações podem ser classificadas como a ativação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumor, redução da adesão celular, a reativação da telomerase e a presença de instabilidade microssatélite. O proto-oncogene *c-met* é o receptor para o fator de crescimento do hepatócito, e frequentemente é hiperexpresso no câncer gástrico, assim como os oncogenes k-*sam* e c-*erbB2*. Relatou-se a inativação dos genes supressores tumorais *p53* e *p16* nos cânceres difuso e no intestinal, enquanto os genes de mutação da polipose adenomatosa coli (*APC*) tendem a ser mais frequentes nos cânceres gástricos do tipo intestinal. Além disso, a redução ou perda da molécula de adesão celular E-caderina pode ser encontrada em aproximadamente 50% dos cânceres gástricos do tipo difuso. A instabilidade dos microssatélites pode ser encontrada em aproximadamente 20% a 30% dos cânceres gástricos do tipo intestinal. Os microssatélites são extensões de DNA no qual um curto motivo (um a cinco nucleotídeos) é repetido várias vezes. A instabilidade do microssatélite reflete um ganho ou uma perda de unidades de repetição em um alelo microssatélite da linhagem germinativa, indicando a expansão clonal típica de uma neoplasia.

Outros Fatores de Risco

Os pacientes com anemia perniciosa também têm um aumento no risco de desenvolvimento de câncer gástrico. A acloridria é a característica definidora dessa condição; ela ocorre quando as células principais e parietais são destruídas por uma reação autoimune. A mucosa se torna muito atrófica e desenvolve metaplasia antral e intestinal. O risco relativo para um paciente com anemia perniciosa que desenvolve câncer gástrico é de 2,1 a 5,6 da população geral.

Pólipos

Os pólipos adenomatosos apresentam alto risco para o desenvolvimento de malignidade do pólipo. A atipia mucosa é frequente, e observou-se a progressão da displasia para o carcinoma *in situ*. O risco para o desenvolvimento de carcinoma é de aproximadamente 10% a 20% e cresce com o aumento do tamanho

do pólipo. A remoção endoscópica indicada para as lesões pedunculadas é suficiente se o pólipo for completamente removido e não existirem focos de câncer invasivo no exame histopatológico. Se o pólipo for maior que 2 cm ou séssil, ou apresentar foco comprovado de carcinoma invasivo, justifica-se a ressecção cirúrgica.

Os pólipos das glândulas fúndicas (Fig. 49-17) são lesões benignas que são consideradas o resultado de hiperplasia glandular e diminuição do fluxo luminal. Eles estão fortemente associados ao uso do inibidor de bomba de próton e ocorrem em até 1/3 dos pacientes por um ano. A displasia, comum em pacientes cujos pólipos resultam de polipose adenomatosa familiar, só foi descrita como relatos de casos individuais para pacientes cujos pólipos resultam da terapia inibidora de bomba de próton. Como tal, não exigem ressecção, acompanhamento regular ou cessação da terapia.

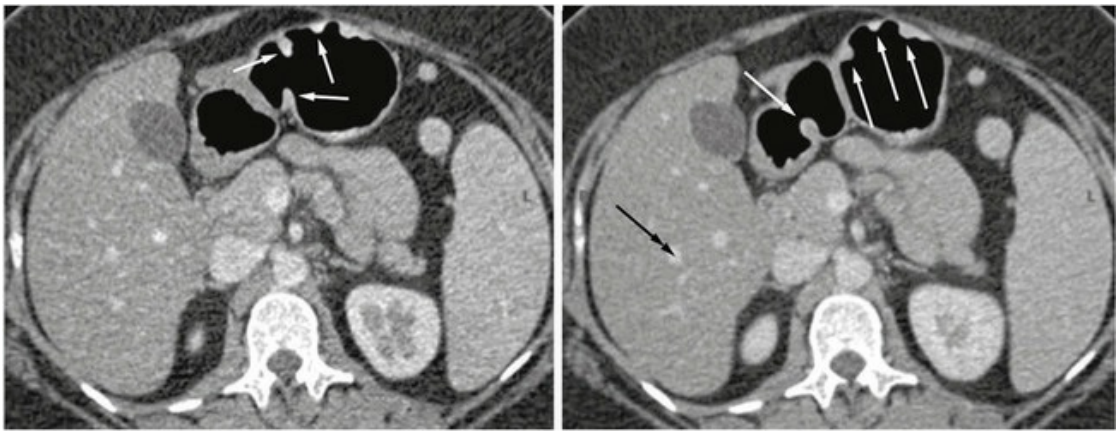


FIGURA 49-17 Varredura de TC de pólipos nas glândulas fúndicas. (Cortesia de Dr. David Bentrem, Department of Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago.)

Inibidores da Bomba de Prótons

O uso de IBP aumentou dramaticamente nos últimos 20 anos porque eles têm se mostrado um tratamento eficaz para pacientes com doença do refluxo gastrointestinal. Eles são frequentemente prescritos empiricamente como tratamento de primeira linha para a dispepsia. O impacto de IBP sobre a incidência de câncer gástrico não foi elucidado.

Fisiologicamente, o IBP, como seu nome sugere, bloqueia a bomba de hidrogênio-potássio dentro das células parietais, efetivamente bloqueando toda secreção ácida no estômago. Como resultado, os pacientes de IBP desenvolvem hipergastrinemia, que reverte com a suspensão dos IBP. O potencial para o câncer está na intersecção entre *H. pylori*, já considerado um carcinógeno para o câncer gástrico, e as alterações fisiológicas que são uma consequência do uso de IBP. Em pacientes com *H. pylori* sobre IBP a longo prazo, o ambiente de baixa acidez permite que as bactérias colonizem o corpo gástrico, levando à gastrite do corpo. Até 1/3 desses pacientes desenvolve gastrite atrófica, que é significativamente mais comum em pacientes com *H. pylori* que estão tomando IBP.[17] Essa gastrite atrófica rapidamente desaparece após a erradicação do *H. pylori*. Atualmente, nenhum estudo mostrou a gastrite atrófica neste subgrupo de pacientes ser associada a um risco aumentado de câncer. Entretanto, em geral, a gastrite atrófica é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Portanto, os IBP são um tratamento eficaz de primeira linha para dispepsia e permanecem uma terapia eficaz a longo prazo para pacientes com doença do refluxo GE. No entanto, dada a relação entre a supressão de ácido, *H. pylori*, o desenvolvimento de gastrite atrófica, um fator de risco conhecido para o câncer gástrico, em pacientes com sintomas persistentes após o início da terapia ou que requerem terapia a longo prazo, vigilância e erradicação do *H. pylori* são garantidas.

Patologia

Foram propostos numerosos esquemas de classificações patológicas do câncer gástrico. O sistema de classificação de Borrmann foi desenvolvido em 1926 e permanece útil atualmente, para a descrição dos

achados endoscópicos. Este sistema divide o carcinoma gástrico em cinco tipos, dependendo da aparência macroscópica da lesão (Fig. 49-18). Um tipo, linite plástica, descreve uma lesão difusamente infiltrante envolvendo todo o estômago. Outros sistemas de classificação têm sido propostos, mas o sistema mais útil e mais amplamente utilizado é o proposto por Lauren em 1965. Este sistema separa o adenocarcinoma gástrico em tipos intestinais ou difusos, com base na histologia, com ambos os tipos tendo distinta patologia, epidemiologia e prognóstico (Tabela 49-4).

Tabela 49-4

Sistema de Classificação de Lauren

INTESTINAL	DIFUSA
Ambientais	Familiar
Atrofia gástrica, metaplasia intestinal	Sangue tipo A
Mulheres > homens	Homens > mulheres
Aumento da incidência com a idade	Grupo etário mais jovem
Formação de glândulas	Células pouco diferenciadas, anel de sinete
Disseminação hematogênica	Disseminação transmural, linfático
Instabilidade de microssatélite	Diminuição de E-caderina
Mutações do gene *APC*	
Inativação *p53*, *p16*	Inativação *p53*, *p16*

APC, Polipose adenomatosa coli.

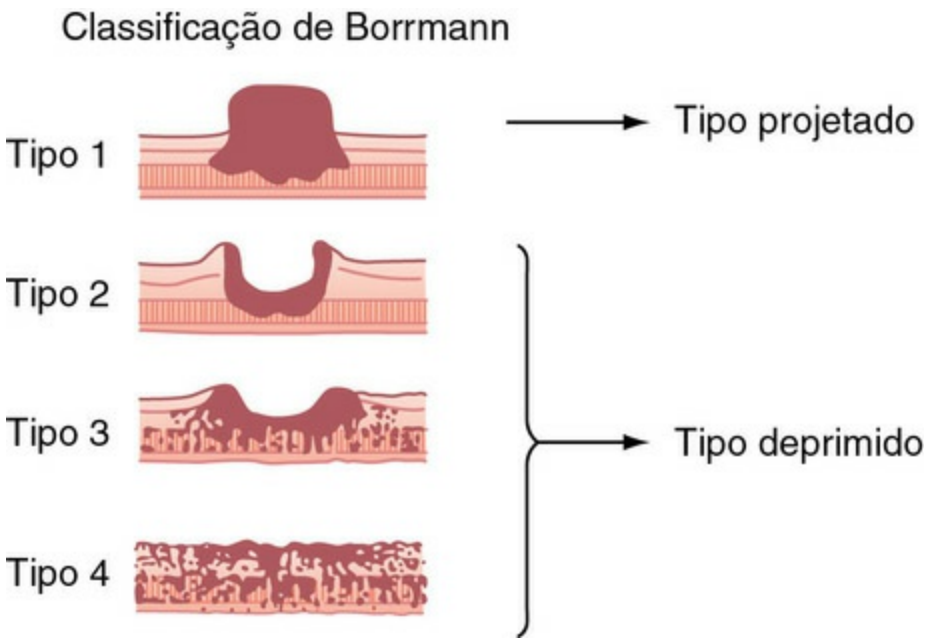


FIGURA 49-18 Classificação patológica de Borrmann de câncer gástrico com base na aparência macroscópica. (De Iriyama K, Asakawa T, Koike H, *et al.*: Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? Arch Surg 124:30–311, 1989).

A variante intestinal típica cresce no contexto de uma condição pré-cancerosa reconhecível, como a atrofia gástrica ou a metaplasia intestinal. Os homens são mais afetados que as mulheres e a incidência de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal aumenta com o envelhecimento. Estas lesões são geralmente bem diferenciados, com tendência à formação de glândulas. A disseminação metastática, geralmente, é hematogênica para os órgãos distantes. O tipo intestinal é também a histologia dominante em áreas nas

quais o câncer gástrico é epidêmico, sugerindo uma etiologia ambiental.

A forma difusa de adenocarcinoma gástrico consiste em pequenos agrupamentos de células em anel de sinete pequeno, uniforme, é pouco diferenciada e não possui glândulas. Tende a se disseminar pela submucosa, com menos infiltração inflamatória do que o tipo intestinal, com disseminação metastática precoce via extensão de invasão transmural e linfática Ela geralmente não está associada à gastrite crônica, é mais comum em mulheres e afeta um grupo de idade ligeiramente mais jovem. A forma difusa também apresenta uma associação do tipo sanguíneo A e ocorrências familiares, sugerindo uma etiologia genética. As metástases intraperitoneais são frequentes e, em geral, o prognóstico é menos favorável do que para pacientes com cânceres do tipo intestinal.

Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou outro sistema de classificação para os cânceres gástricos, que se baseia nas características morfológicas. No sistema da OMS, o câncer gástrico é dividido em cinco categorias principais – adenocarcinoma, carcinoma de células adenoescamosas, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado e carcinoma não classificado. Os adenocarcinomas são subdivididos em quatro tipos de acordo com seu padrão de crescimento – papilar, tubular, mucinoso e anel de sinete. Cada tipo é subdividido pelo grau de diferenciação. Apesar de ser amplamente empregado, o sistema de classificação da OMS oferece pouco em termos de tratamento do paciente, e existe um número significativo de cânceres gástricos que não se encaixam nessas categorias. Há pouca evidência de que qualquer um dos sistemas de classificação citados possa adicionar informação prognóstica fornecida pelo sistema de estadiamento do tumor-nódulo-metástase (TNM) da American Joint Cancer Commission (AJCC).

Diagnóstico e Investigação

Sinais e Sintomas

Os sintomas do câncer gástrico são geralmente inespecíficos e contribuem para seu estádio frequentemente avançado no momento do diagnóstico. Eles incluem dor epigástrica, saciedade precoce e perda de peso. Estes sintomas são frequentemente confundidos com causas benignas mais comuns de dispepsia, incluindo doença ulcerosa péptica e gastrite. A dor associada ao câncer gástrico tende a ser constante, não irradiada e geralmente não é aliviada pela alimentação. As lesões mais avançadas podem apresentar obstrução ou disfagia dependendo da localização do tumor. Algum grau de sangramento GI é comum, com até 40% dos pacientes apresentando alguma forma de anemia e até 15% tendo hematêmese franca.

Uma história completa e um exame físico minucioso devem ser realizados, com atenção especial para qualquer evidência de doença avançada. Isso inclui a doença metastática linfonodal, supraclavicular (de Virchow) ou periumbilical (irmã Maria José) e evidência de metástases intra-abdominais como hepatomegalia, icterícia ou ascite. As metástases de deslocamento de células malignas para os ovários (tumor de Krukenberg) podem ser detectáveis no exame pélvico e as metástases peritoneais podem ser sentidas como prateleira firme (de Blummer) ao exame retal. Um hemograma completo, incluindo testes de função hepática e estudos da coagulação, deve ser realizado.

Estadiamento

Atualmente, o sistema de estadiamento mais amplamente utilizado é o sistema de TNM AJCC. Isso baseia-se na profundidade da invasão do tumor (T), número de linfonodos envolvidos (N) e a presença ou ausência de doença metastática (M; Tabela 49-5). Antes de 1997, o estágio N foi determinado pela localização anatômica dos nódulos em relação ao tumor primário, em vez do número absoluto de linfonodos. Este estadiamento, com base na anatomia, era intimamente relacionado com o D1 *versus* debate anatômico da linfadenectomia D2 (ver adiante). O sistema revisto não diferencia entre os locais de linfonodos positivos. No atual sistema de estadiamento, um mínimo de 15 linfonodos precisa ser avaliado para um estadiamento acurado. Alguns sugeriram que outros fatores sejam inclusos na avaliação T e N, como a localização do tumor primário (cárdia comparado com tumores distais), pois isso pode se predizer independentemente da sobrevida e da ênfase na porcentagem de nódulos positivos (proporção de linfonodo) em vez do número de nódulo positivos. No entanto, o atual sistema de estadiamento AJCC não contempla esses fatores.

Tabela 49-5

TNM Classificação de Carcinoma do Estômago

TUMOR (T) primário†	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*; tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria*
T3	Tumor penetra o tecido conjuntivo subserosos sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes†,‡
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou de estruturas adjacentes†,‡
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes
LINFONODOS REGIONAIS (N)*	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional§
N1	Metástase dos linfonodos regionais 1-2
N2	Metástase em linfonodos regionais 3-6
N3	Metástase em pelo menos 7 linfonodos regionais
N3a	Metástase em 7-15 linfonodos regionais
N3b	Metástase em pelo menos 16 linfonodos regionais
METÁSTASES A DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância

ESTÁDIO ANATÔMICO	**Grupo de Prognóstico**		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Um tumor pode invadir a muscular própria com extensão para os ligamentos gastrocólicos ou gastro-hepáticos ou em omento maior ou menor, sem perfuração do peritônio visceral cobrindo essas estruturas. Nesse caso, o tumor é classificado T3. Se houver perfuração do peritônio visceral cobrindo os ligamentos gástricos ou o omento, o tumor deve ser classificado T4.

†As estruturas adjacentes do estômago incluem baço, cólon transverso, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, suprarrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio.

‡Extensão intramural ao duodeno ou ao esôfago é classificada pela profundidade da invasão maior em qualquer um desses locais, incluindo o estômago.

§Designação pN0 deve ser usada se todos os linfonodos examinados forem negativos, independentemente do número total removido e examinado.

De S, Byrd D, Compton C, *et al.* (eds):, ed 7, New York, 2010, Springer.

Embora não faça parte do sistema de estadiamento AJCC formal, o termo *estado R*, primeiramente descrito por Hermaneck em 1994, é usado para descrever o estado de tumor após ressecção e é importante para determinar a adequação da operação. R0 descreve uma ressecção com margens microscopicamente negativas, na qual não permanece nenhum tumor macro ou microscópico no leito tumoral. R1 indica a remoção de toda a doença macroscópica, mas as margens microscópicas são positivas para o tumor. R2 indica doença macroscópica residual. Pelo fato de a extensão da ressecção poder influenciar na sobrevida, alguns autores incluem essa designação para complementar o sistema TNM. A sobrevida a longo prazo pode ser esperada apenas após uma ressecção R0.

O sistema AJCC não é específico para localização nodal, mas o debate com relação ao câncer gástrico continua. Na versão anterior do sistema TNM Union Internationale Contre le Cancer (UICC), as categorias N foram definidas pela localização de metástases linfonodais em relação à primária, com pN1 definido como nódulos positivos de no máximo 3 cm de primário e pN2 com mais de 3 cm de metástases nodais ou primárias ao longo dos vasos sanguíneos. O Japanese Classification for Gastric Carcinoma (JCGC) foi projetado para descrever as localizações anatômicas dos linfonodos removidos durante a gastrectomia. Dezesseis localizações anatômicas distintas dos linfonodos são descritas, com a recomendação de dissecção da área linfonodal dependente da localização do tumor primário (Fig. 49-19). O estadiamento dos linfonodos, ou suas disposições, é numerado e ainda classificado em grupos de posições correspondentes à localização do tumor primário e reflete a probabilidade de ter metástases. A presença de metástases para cada grupo de linfonodos, em seguida, determina a classificação N. Por exemplo, as metástases em qualquer dos linfonodos de grupo 1 na ausência de doença em grupos de linfonodos mais distantes é classificada como N1. Isso é representado graficamente na Tabela 49-6. Esse sistema não foi adotado pelo AJCC. O sistema de estadiamento patológico AJCC tem sido adotado nos Estados Unidos.

Tabela 49-6

Agrupamento de Linfonodos Regionais (Grupos 1-3) pela Localização do Tumor Primário*

		Localização do Tumor Primário no Estômago		
LINFONODO ESTAÇÃO (N°)	DESCRIÇÃO	SUPERIOR TERCEIRO	MÉDIO TERCEIRO	INFERIOR TERCEIRO
1	Paracardial direito	1	1	2
2	Paracardial esquerdo	1	3	M
3	Pequena curvatura	1	1	1
4sa	Curtos gástricos	1	3	M
4sb	Gastroepiploica esquerda	1	1	3
4d	Gastroepiploica direita	2	1	1
5	Suprapilórico	3	1	1
6	Infrapilórico	3	1	1
7	Artéria gástrica esquerda	2	2	2
8a	Comm. hepática anterior	2	2	2
8p	Comm. hepática posterior	3	3	3
9	Artéria celíaca	2	2	2
10	Hilo esplênico	2	3	M
11p	Esplênica proximal	2	2	2
11d	Esplênica distal	2	3	M
12a	Hepatoduodenal esquerda	3	2	2
12b, p	Hepatoduodenal posterior	3	3	3
13	Retropancreático	M	3	3
14v	Veia mesentérica superior	M	3	2
14a	Artéria mesentérica superior	M	M	M
15	Cólica média	M	M	M
16al	Hiato aórtico	3	M	M
16a2, b1	Para-aórtico, médio	M	3	3
16b2	Para-aórtico, caudal	M	M	M

M, Linfonodos considerados metástases a distância.

*De acordo com Japanese Classification of gastric carcinoma (Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10-24, 1998).

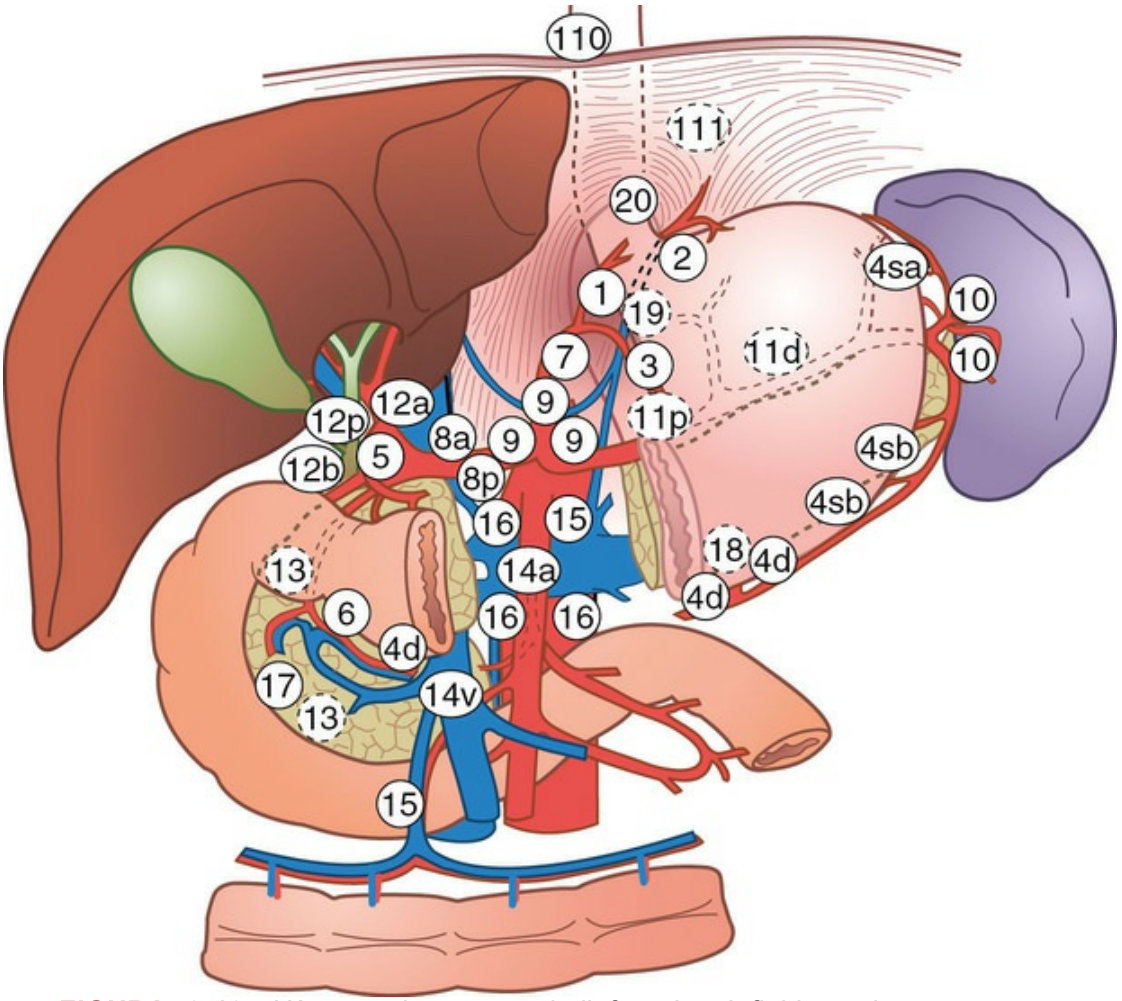


FIGURA 49-19 Números de estação de linfonodos definidos pela Japanese Gastric Cancer Association. (De Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10–24, 1998.)

Estadiamento

O objetivo de qualquer estadiamento pré-operatório é duplo. O primeiro é obter informações sobre o prognóstico para orientar o paciente e a família efetivamente. O segundo é determinar a extensão da doença para estabelecer o curso do tratamento mais apropriado. Os três caminhos principais do tratamento são a ressecção (com ou sem terapia adjuvante subsequente), terapia neoadjuvante seguida de ressecção ou tratamento de doença sistêmica sem ressecção (Fig. 49-20).

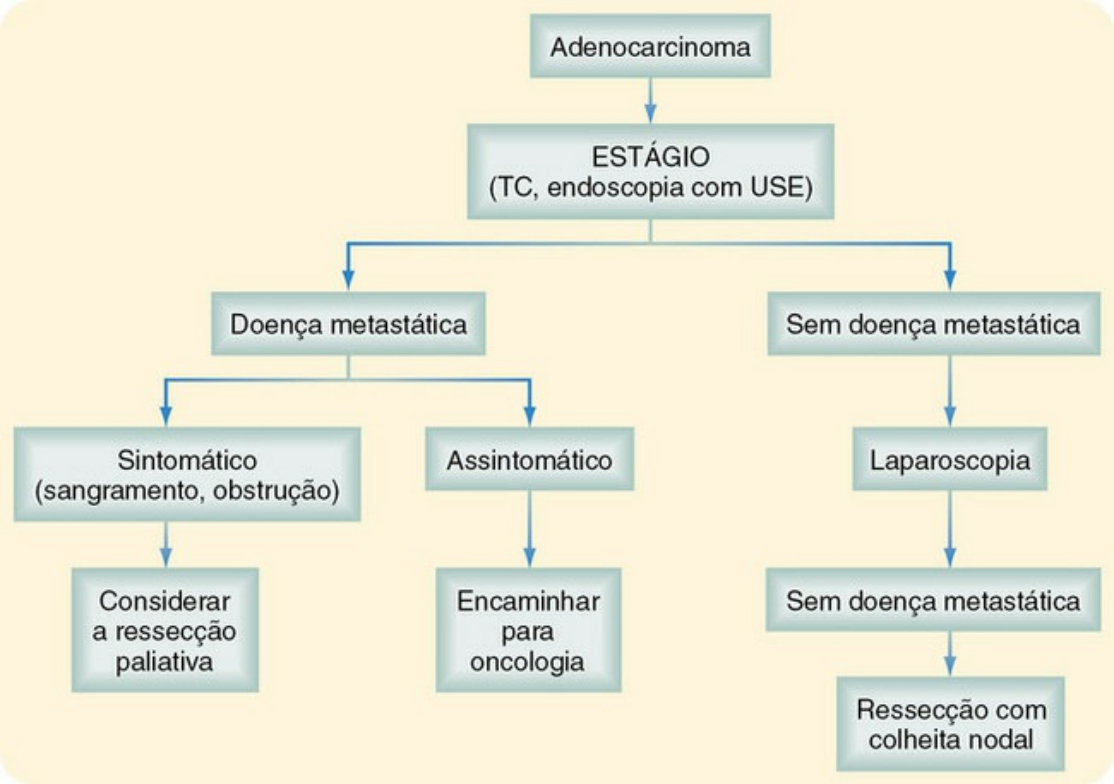


FIGURA 49-20 Estratégia de estadiamento e tratamento geral de adenocarcinoma gástrico.

As principais modalidades de estadiamento do adenocarcinoma gástrico e, portanto, para orientar a terapia são a endoscopia, ultrassonografia endoscópica, as imagens seccionais cruzadas, como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), ou tomografia de emissão de pósitrons (PET) e a laparoscopia diagnóstica. Seus papéis são discutidos aqui.

Endoscopia e Ultrassonografia Endoscópica

A endoscopia do tipo flexível permanece a ferramenta essencial para o diagnóstico de câncer gástrico. Ela permite a visualização do tumor, fornece material para diagnóstico histopatológico e pode orientar e/ou tratar pacientes com obstrução ou sangramento (Fig. 49-21). Cada vez mais, a endoscopia flexível combinada com ultrassom está sendo usada para estadiar e estratificar corretamente os pacientes com risco de câncer gástrico. A ultrassonografia endoscópica (USE) é realizada usando um endoscópio flexível com um transdutor de ultrassom de 7,5 - a 12 - MHz. O estômago é distendido pela introdução de água e a parede gástrica é visualizada com cinco alternativas de avaliações hipoecoicas alternadas com as camadas hiperecoicas (Fig. 49-22*A*). A mucosa e a submucosa representam as duas primeiras das três camadas (T1; Fig. 49-22*B*). A quarta camada é a subserosa, sua invasão caracteriza um tumor T2. A serosa é a quinta camada e seu comprometimento revela a presença de um tumor T3 (Fig. 49-22*C*). A acurácia geral de USE mostrou ser tão elevada quanto 85% para o estágio T e 80% para o estágio N; no entanto, esses estudos consideraram a acuidade retrospectivamente e não a preditiva da USE. Um estudo recente mais abrangente[18] mostrou baixa acuidade para os estágios T e N, analisou a acurácia preditiva do USE para estágios T e N e descobriu-se que pode ser 57% e 50%, respectivamente. O estudo mostrou o avanço da acurácia; no entanto, quando os estágios T e N foram agrupados para diferenciar a doença de alto risco *versus* a de baixo risco, definida pela presença de qualquer envolvimento (T3/T4) seroso ou qualquer doença linfonodal (>N0). Quando este sistema de classificação foi usado, o valor preditivo positivo de USE para identificar doença avançada foi de 76% e o valor preditivo negativo para identificar a doença de baixo risco foi de 91% (Fig. 49-23).[18] Do ponto de vista prognóstico e tratamento, essa classificação pode ser clinicamente mais relevante, pois um achado indicativo de USE de doença avançada se correlaciona com diminuição de ressecabilidade e pior sobrevida específica da doença específica.

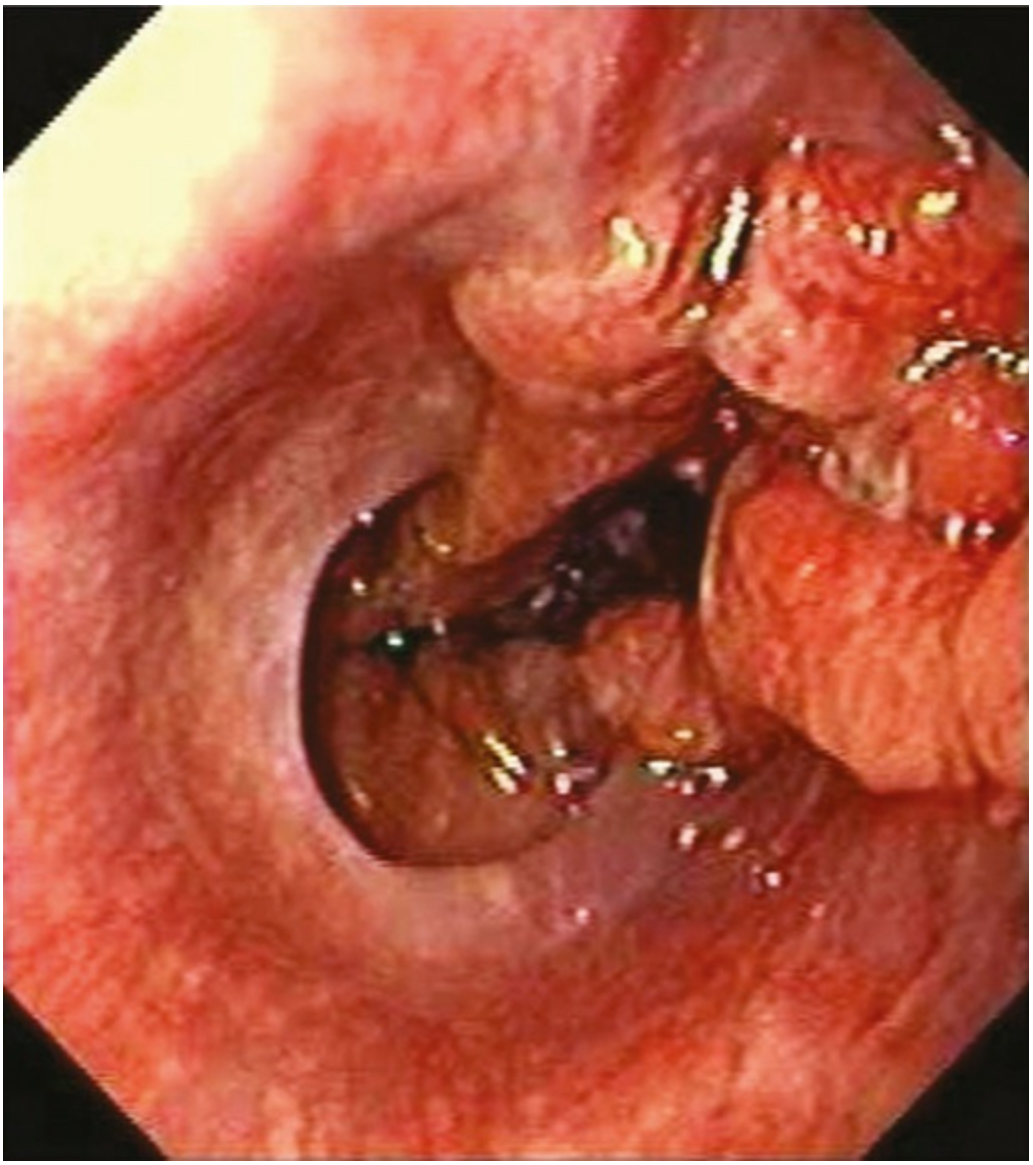


FIGURA 49-21 Visualização endoscópica do adenocarcinoma tipo intestinal da cárdia gástrica. (Dr. David Bentrem, Department of Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago.)

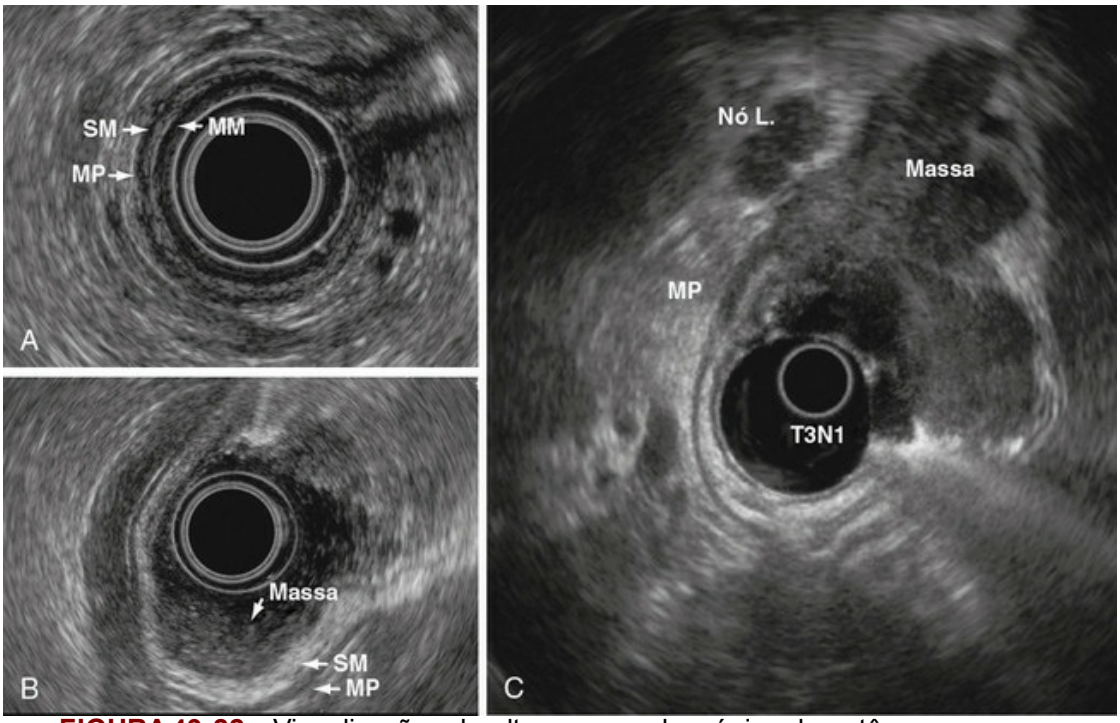


FIGURA 49-22 Visualizações de ultrassom endoscópico do estômago normal (**A**), câncer gástrico T1 N0 (**B**), e câncer gástrico T3 N1 (**C**). (Cortesia de Dr. Rajesh Keswani, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago.)

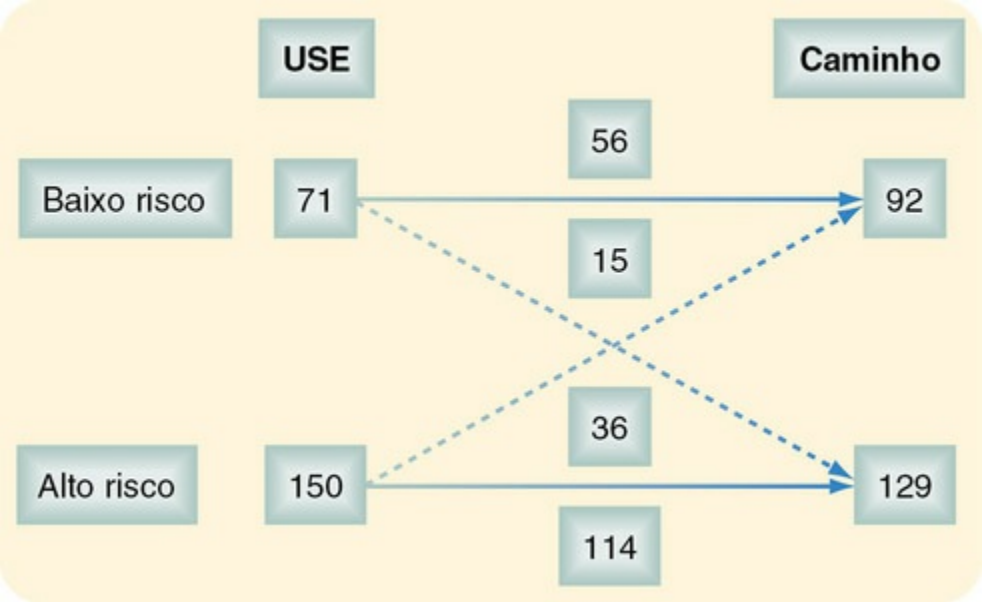


FIGURA 49-23 Precisão preditiva da ultrassonografia endoscópica em câncer gástrico. Dos 71 pacientes identificados como de baixo risco (T1/2N0) a USE, 56 foram corretamente estadiados e 15 foram subestadiados. De 150 pacientes identificados como de alto risco (T3/4, qualquer N, ou qualquer T, N+) em USE, 114 foram corretamente estadiados e 36 foram superestadiados. (De Bentrem D, Gerdes H, Tang L, *et al.*: Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. Ann Surg Oncol 14:1853–1859, 2007.)

Seu papel na avaliação de doença metastática é limitado. Em um estudo, no entanto, um USE de baixo risco teve 96% de valor preditivo negativo para a presença de doença metastática. No futuro, o USE poderá desempenhar um papel determinante nos pacientes que necessitem de investigação mais agressiva de doença metastática (p. ex., laparoscopia) e aqueles que não o necessitem.

Com o refinamento da avaliação do USE, ele provavelmente desempenhará um papel crescente na determinação de algoritmos que envolvem o tratamento do câncer gástrico, e do câncer retal. No momento, embora sua precisão nos estágios T e N individualmente possa não ser ainda total, tem se mostrado ser uma ferramenta útil na diferenciação entre pacientes de alto e baixo risco, e que esta diferenciação se correlaciona com o prognóstico.

Tomografia Computadorizada (TC)

A TC desempenha um papel importante na avaliação de doença metastática. A TC continua a ser o principal método para a detecção de doença metastática intra-abdominal, com uma taxa de detecção de aproximadamente 85%. A capacidade de formatar imagens peritoneais permanece apenas 50%.

A TC também tem sido utilizada no estadiamento locorregional. A acuidade dos estágios T e N conforme determinado pela TC é menos precisa que USE.[19] Embora a melhoria da tecnologia possa aumentar o papel para TC na avaliação locorregional e para terapia neoadjuvante, sua função primária permanece a avaliação de doença metastática.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A PET no momento não é considerada uma modalidade primária de estadiamento para o câncer gástrico. Apenas 50% dos carcinomas gástricos são PET captadores, o que limita a sua aplicação. Entretanto, em pacientes com PET positivo, presume-se vigência de doença avançada e nos casos considerados candidatos para a terapia neoadjuvante, pode haver um papel para PET. A resposta PET à terapia neoadjuvante se correlaciona fortemente com a sobrevida, como a observada com 14 dias de tratamento. A PET pode ser uma modalidade eficaz para monitorar a resposta a essas terapias, poupando pacientes não responsivos ao tratamento ainda mais tóxico.[20]

Laparoscopia

O emprego da laparoscopia para estadiamento é parte integrante da investigação para o câncer gástrico. A alta taxa de doença metastática oculta faz da laparoscopia uma modalidade de estadiamento atraente. Na década de 1990, dois grandes estudos avaliaram a laparoscopia como uma modalidade de estadiamento para pacientes com câncer gástrico.[21,22] Ambos os estudos mostraram altas taxas de doença metastática oculta (37% e 23%, respectivamente) em pacientes submetidos à laparoscopia de estadiamento para o câncer gástrico e que se supunha não ter nenhuma doença metastática, conforme avaliado pela TC. A sensibilidade geral da laparoscopia para detectar doença metastática foi superior a 95%. Para pacientes que tinham doença metastática, menos de 15% passaram a exigir a gastrectomia paliativa. Como resultado desses estudos, o estadiamento com a laparoscopia tem sido defendido como parte da avaliação para o câncer gástrico para evitar a laparotomia desnecessária em pacientes sem uma clara necessidade de uma intervenção.

Como a tecnologia da TC tem avançado, a necessidade de estadiamento com a laparoscopia tem sido avaliada. Um estudo de 2007 de 106 pacientes com câncer gástrico mostrou que, apesar da melhora na tecnologia da TC, a laparoscopia ainda tem importante papel.[23] A doença irressecável não detectada por imagem previamente foi encontrada em 33% dos pacientes com câncer gástrico submetidos à laparoscopia de estadiamento. Mais de 75% desses pacientes tinham metástases ocultas hepáticas ou peritoneais.

A laparoscopia para estadiamento é um processo seguro e de baixo risco que pode ser planejado como procedimento único de estadiamento com ressecção; ela pode, portanto, ser feita com mínimo risco adicional para os pacientes submetidos à laparotomia e sem risco adicional para aqueles que se submetem a uma ressecção laparoscópica. Entretanto, existem muitos benefícios ao evitar uma laparotomia, no que se inclui evitar um retardamento no início da quimioterapia para pacientes com doença metastática e expectativa de vida limitada. Dada a persistência de altas taxas de doença metastática não detectada pela avaliação pré-operatória em vários centros, mesmo com a melhora das modalidades de imagem, acreditamos que estes benefícios superam o risco e que a laparoscopia de estadiamento deva ser parte de uma avaliação para a maioria dos pacientes com câncer gástrico.

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

A ressecção completa do tumor gástrico com uma ampla margem livre de lesão permanece o padrão de cuidado para a ressecção com intenção curativa. A extensão da ressecção depende da localização e tamanho do tumor gástrico. A técnica-padrão é a laparotomia; entretanto, técnicas minimamente invasivas, incluindo laparoscopia e ressecção endoscópica completa para tumores iniciais, provaram ser métodos eficazes de tratamento.

Para carcinomas do estômago distal, incluindo o corpo e antro, uma gastrectomia distal é a operação apropriada. O estômago proximal é seccionado no nível da incisura angularis com uma margem de pelo menos 6 cm, pois vários estudos mostraram a possibilidade de uma expansão do tumor de até 5 cm lateralmente do tumor primário. O exame histopatológico de congelamento deve ser realizado antes da reconstrução. A margem distal é o duodeno proximal. A possibilidade de recidiva tumoral (linha de sutura duodenal e a superfície do pâncreas) justifica uma reconstrução à Billroth II em vez de Billroth I, o que resultará em menor risco de obstrução da saída gástrica secundária à recidiva tumoral.

Para as lesões proximais, seja do fundo e/ou da cárdia, uma gastrectomia total com um esofagojejunostomia em Y de Roux ou gastrectomia proximal são equivalentes do ponto de vista oncológico. A taxa de deiscência anastomótica pós-operatória é mais elevada nas esofagojejunostomias, do que para uma gastrojejunostomia. Quando uma margem negativa é obtida, deve-se realizar uma gastrojejunostomia. Entretanto, para realizar uma anastomose livre de tensão, como esôfago distal, uma esofagojejunostomia em Y de Roux é geralmente necessária, seja pela técnica de grampeamento ou manual.

As técnicas minimamente invasivas são utilizadas para muitos tumores GI e o câncer gástrico não é nenhuma exceção. Vários estudos têm mostrado bons resultados a curto e longo prazo para a abordagem laparoscópica. Em um estudo randomizado controlado que comparou a gastrectomia aberta com gastrectomia laparoscópica assistida, os pacientes do grupo laparoscópico tinham peroperatório semelhante tanto de morbidade como de mortalidade, mas tinham menor tempo para início da alimentação oral (5,1 *versus* 7,4 dias) e alta do hospital mais precoce (10,3 *versus* 14,5 dias).[24] Não houve diferença

na sobrevida livre da doença e geral em cinco anos. Outro dado importante é que a contagem média de linfonodo entre os dois grupos não foi significativamente diferente; em ambos os grupos, a contagem média foi maior do que 30, com pelo menos 15 linfonodos separados para estadiamento oncológico adequado. Um amplo estudo retrospectivo de 250 pacientes também mostrou resultados, a curto prazo, semelhantes juntamente com similar adequação da linfadenectomia.[25] A melhoria no tempo operacional para o grupo laparoscópico operacional também foi mostrada neste estudo, com um tempo médio de operação de apenas 10 minutos a mais do que um reparo aberto; este achado aumentou significativamente ao longo de uma curva de aprendizado de aproximadamente 60 pacientes. No geral, a gastrectomia laparoscópica mostrou ser um tratamento seguro e eficaz para o câncer gástrico. Parece haver uma curva de aprendizado; entretanto, quando realizado por um cirurgião experiente, tem resultados oncológicos equivalentes, com menos dor pós-operatória, início precoce da alimentação oral e alta hospitalar precoce.

Para o câncer gástrico precoce ou inicial com invasão limitada da parede gástrica e sem evidências de metástases linfonodais, a ressecção mucosa endoscópica pode ser realizada. Isso tem sido amplamente praticado no Japão há décadas e tem sido avaliado nos Estados Unidos e na Europa. Não houve nenhum teste randomizado controlado comparando a ressecção endoscópica da mucosa com gastrectomia por câncer gástrico precoce ou inicial. A prática atual, portanto, tem como base estudos não randomizados prospectivos e revisões retrospectivas. A vantagem mais significativa da ressecção endoscópica é evitar a necessidade de gastrectomia, por laparotomia ou laparoscopia. A principal desvantagem é a ressecção incompleta por causa do tamanho do tumor ou metástases linfonodais não reconhecidas. Para evitar tratamento inadequado, vários estudos foram realizados para identificar os fatores de risco para a disseminação das metástases linfonodais. Um estudo japonês de 1.196 pacientes com câncer gástrico intramucoso sem doença linfonodal conhecida submetidos à ressecção apurou, na análise multivariada, que a invasão dos vasos linfáticos, a ulceração histológica do tumor e tamanho maior (≥30 mm) foram fatores de risco independentes nas metástases para linfonodos regionais. Pacientes sem qualquer um desses fatores de risco tinham apenas 0,36% de chance de ter metástases linfonodais.[26] Com base nesses dados, as diretrizes gerais para a ressecção endoscópica do câncer gástrico precoce passaram a ser as seguintes: (1) tumor limitado à mucosa; (2) nenhuma invasão linfovascular; (3) tumor menor que 2 cm; e (4) sem ulceração. Os achados de qualquer uma na biópsia inicial ou durante a ressecção endoscópica são indicações tácitas para a gastrectomia com exérese dos linfonodos.

O princípio básico para a ressecção endoscópica da mucosa envolve a sua elevação da área comprometida e, em seguida, utiliza-se um dispositivo de laço para excisá-la. As taxas de perfuração são baixas e as de sangramento são aproximadamente 15%; estes geralmente podem ser controlados sem a necessidade de intervenção adicional (Fig. 49-24).

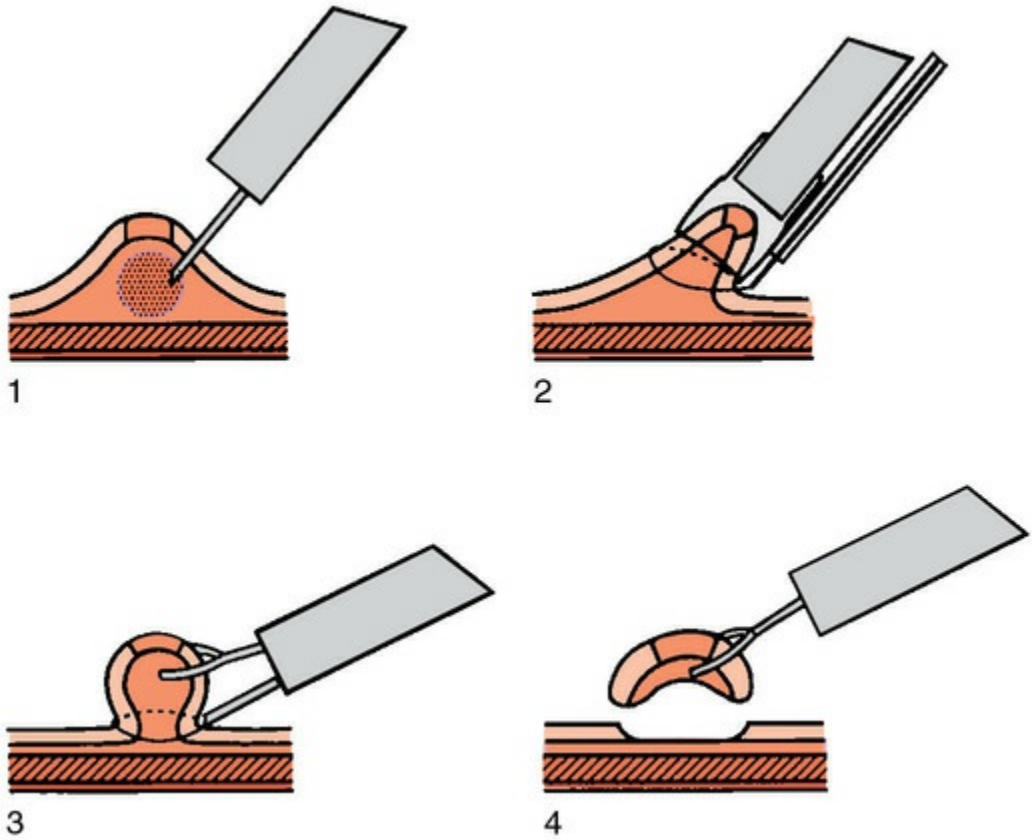


FIGURA 49-24 Ressecção mucosa endoscópica (RME). RME por biópsia em tiras: solução salina é injetada na camada submucosa, e a área é elevada (*1*). O topo do monte é puxado para cima com fórceps e o laço é colocado na base da lesão (*2* e *3*). A corrente eletrocirúrgica é aplicada pelo laço para ressecar a mucosa, e a remoção da lesão (*4*). (De Tanabe S, Koizumi W, Kokutou M, *et al.*: Usefulness of endoscopic aspiration mucosectomy as compared with strip biopsy for the treatment of gastric mucosal cancer. Gastrointest Endosc 50:819–822, 1999.)

São bons os resultados a longo prazo para pacientes adequadamente selecionados. Uma revisão retrospectiva multicêntrica de 2007 com 516 pacientes coreanos mostrou que a ressecção completa ocorreu em 77% dos pacientes, e a taxa de recorrência foi de 6% para pacientes que tiveram uma ressecção completa e nenhuma mortalidade específica da doença com acompanhamento médio de 39 meses.[27] Os dados da experiência japonesa têm mostrado taxas semelhantes de ressecção completa e recorrência.

Alguns autores propuseram a expansão dos critérios de elegibilidade para a ressecção endoscópica com base nos resultados de vários estudos de câncer gástrico ressecado. Um estudo japonês com mais de 5.000 pacientes submetidos à ressecção descobriu que pequenos tumores, independentemente do estado da úlcera e tumores não ulcerados, independentemente do tamanho, não tiveram doença linfonodal associada.[28] Também foi verificado que pacientes com invasão submucosa inferior a 500 μm se comportam similarmente a pacientes que tinham tumores intramucosos. Um estudo posterior dos pacientes submetidos à ressecção endoscópica da mucosa mostrou resultados semelhantes, com invasão submucosa limitada, tendo um baixo risco de metástases linfonodais. Dados esses achados, os critérios propostos foram estendidos e passaram a incluir todos os tumores intramucosos sem ulceração, tumores da mucosa diferenciados menores do que 3 cm, independentemente do *status* de ulceração e tumores com invasão limitada da submucosa (SM1) que eram menores que 3 cm e sem ulceração.

No tratamento desses tumores maiores ou daqueles com invasão SM1, as técnicas de ressecção mucosa endoscópica-padrão são geralmente ineficazes. Dado o tamanho e profundidade, os médicos que tratam pacientes sob esses critérios estendidos descreveram uma técnica de ressecção submucosa endoscópica. Isso envolve o uso do eletrocautério, marcando as bordas da lesão. Uma injeção de

adrenalina na submucosa com carmim de índigo hidrodisseca a lesão e um bisturi com ponta de isolamento é usado para remover a lesão em um plano da submucosa. Qualquer sangramento é controlado com eletrocautério (Fig. 49-25).

FIGURA 49-25 Procedimento da dissecção submucosa endoscópica (ESD). **A**, Um câncer gástrico inicial tipo IIa + IIc foi localizado no lado curvatura menor do antro. **B**, Corante carmim de índigo foi usado ao redor da lesão para definir com precisão a margem. **C**, Pontos de marcação foram feitos circunferencialmente em aproximadamente 5 mm laterais para a margem da lesão. **D**, Após uma injeção submucosa de solução salina com epinefrina misturada com índigo carmin, foi realizada uma incisão circunferencial da mucosa fora dos pontos de marcação para separar a lesão da mucosa circundante não neoplásica. **E** e **F**, Após uma injeção submucosa adicional, o tecido conjuntivo submucoso logo abaixo da lesão foi diretamente dissecado usando uma faca eletrocirúrgica em vez de usar um laço. **G**, A lesão foi completamente ressecada e a consequente úlcera artificial foi observada. **H**, Espécime ressecado com um câncer gástrico precoce central. (De Min B-H, Lee JH, Kim JJ *et al.*: Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: Comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). Digestive and liver disease. St Louis, 2009, Elsevier, pp 201–209.)

Existem dados limitados sobre os resultados dos pacientes submetidos à ressecção endoscópica da mucosa ou ressecção submucosa endoscópica com critérios ampliados. Uma revisão de 126 pacientes

com câncer da mucosa e 52 com câncer submucoso demonstrou taxas de metástases linfonodais de 2% e 4%, respectivamente.[29] Um estudo semelhante dos pacientes submetidos à ressecção endoscópica da mucosa ou ressecção submucosa endoscópica, incluindo 73 critérios estendidos, descobriu três pacientes que atendiam aos critérios estendidos e eram linfonodo positivo.[30] Nenhum paciente com tumores diferenciados da mucosa sem ulceração, independentemente do tamanho, tiveram linfonodos positivos em qualquer estudo.

Tomada de Decisão Clínica

A terapia endoscópica para o câncer gástrico está bem-estabelecida em países do leste europeu. A ressecção endoscópica é uma técnica segura e eficaz para pacientes que atendem aos critérios específicos e continuará a desempenhar um papel crescente no tratamento dessa doença. Embora vários estudos mais amplos de pacientes submetidos à gastrectomia com linfadenectomia sugerissem que a elegibilidade poderia ser seguramente expandida, dois estudos menores de pacientes submetidos à ressecção endoscópica sob esses critérios mostraram maior taxa de doença dos linfonodos. Dado que todos estes pacientes tiveram câncer gástrico precoce ou inicial e, portanto, eram potencialmente curáveis com gastrectomia e linfadenectomia, o subtratamento neste grupo é preocupante. Como uma questão prática-padrão, os pacientes com tumores maiores que 2 cm, com ulceração ou com qualquer invasão da submucosa, devem ser encaminhados para a gastrectomia com ressecção dos linfonodos se não forem parte de um ensaio clínico.

Dissecção dos Linfonodos

A extensão da linfadenectomia para o adenocarcinoma gástrico permanece uma área de debate em curso. Historicamente, a linfadenectomia para o adenocarcinoma gástrico foi definida e ainda muitas vezes é discutida em termos de localização dos linfonodos em relação ao tumor primário. A extensão da dissecção varia desde a linfadenectomia D1 mais local envolvendo apenas os nódulos perigástricos à eliminação do eixo celíaco, com ou sem esplenectomia, em uma dissecção D2 estendida para a ressecção completa dos eixos dos nódulos celíacos e periaórticos em uma linfadenectomia D3 superestendida.

Vários estudos randomizados compararam os resultados de pacientes submetidos à D1 *versus* dissecção D2, infelizmente com resultados conflitantes. Se este é um resultado da biologia diferente ou técnica cirúrgica, é uma questão de debate. A literatura não japonesa historicamente mostrou que a linfadenectomia D2, quando comparada com uma dissecção D1, aumentou a morbidade cirúrgica sem benefício na sobrevida.[31,32] Em contraste, os japoneses mostraram maior sobrevida em pacientes submetidos a uma dissecção D2, sem morbidade aumentada ou mínima. Uma crítica dos dados ocidentais é que, embora randomizados, o grupo D2 não diferenciou entre os pacientes que tiveram uma esplenectomia e aqueles que não a fizeram. A análise do subgrupo subsequente do D2 sem grupo de esplenectomia mostrou resultados semelhantes aos estudos japoneses, com aumento da sobrevida e nenhum aumento significativo na morbidade.

Em 1997, o AJCC mudou o sistema de estadiamento TNM; assim o estadiamento N foi definido não pela localização dos nódulos, mas pelo número de nódulos. Juntamente com esta mudança, foi feita a recomendação de que pelo menos 15 linfonodos sejam removidos para fins de estadiamento adequado. Vários estudos têm examinado o impacto desta mudança com relação ao prognóstico e os resultados. Em análises multivariadas, somente o número de nódulos, não a localização, foi um importante preditor de mortalidade. Quando uma quantidade de nódulos foi usada para o estadiamento, houve maior consistência nas taxas de sobrevida, proporcionando melhor qualidade na informação prognóstica para pacientes dentro de uma determinada fase (Tabela 49-7).

Tabela 49-7

Sobrevida Média de Acordo com a Localização de Linfonodos Positivos (PN) versus Número de NP

	Sobrevida Média (mo)		
TAMANHO	**1-6 NP**	**7-15 NP**	**>PN 15**
<3 cm (*n* = 402)	38,8 (*n* = 311)	20,8 (*n* = 82)	9,5 (*n* = 9)
>3 cm (*n* = 233)	35,5 (*n* = 81)	19,7 (*n* = 96)	12,5 (*n* = 56)

Adaptado de Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, *et al.*: Lymph node staging in gastric cancer: Is location more important than number? An analysis of 1038 patients. Ann Surg 232: 362 – 371, 2000.

A melhora nas taxas de sobrevida pode ser causada pela alteração do estadiamento. Os pacientes que previamente estavam subestadiados são agora classificados como tendo *status* de nódulo positivo, melhorando assim o prognóstico de ambos os grupos. Independentemente disso, o melhor estádio de homogeneidade e a redução de subestadiamento são fundamentais para as decisões clínicas em tratamentos potencial e prognóstico.

Quinze linfonodos tornaram-se um marcador para linfadenectomia adequada. O número de nódulos removidos está relacionado com o movimento do hospital e se este é uma instituição especializada no tratamento do câncer (NCCN – NCI) (Tabela 49-8).[33] Entretanto, mesmo nos centros NCCN NCI de alto volume de atendimento, a percentagem de pacientes que têm mais de 15 linfonodos examinados é inferior a 50%. Em geral, apenas 23,8% dos pacientes com mais de 3.000 estudados tinham mais de 15 linfonodos examinados. Há claramente uma melhoria, independentemente do tipo de instituição.

Tabela 49-8

Taxas de Ressecção dos Linfonodos no Câncer Gástrico*

VARIÁVEL	QUANTIDADE MÉDIA DE LINFONODOS EXAMINADOS (FAIXA DE PERCENTIS)	PACIENTES COM PELO MENOS 15 LINFONODOS EXAMINADOS (%)
Todos os hospitais	7 (3-14)	23,2
Tipo de hospital		
NCCN-NCI	12 (6-20)	42,3
Outros acadêmicos	8 (4-15)	25,5
Comunidade	6 (3-12)	17,7
Volume hospitalar		
Maior	10 (5-18)	34,7
Alto	8 (4-14)	22,2
Moderado	6 (2-13)	17,8
Baixo	6 (3-12)	16,8

*Estratificado por tipo de hospital e volume.

De KY Bilimoria, MS Talamonti, Wayne JD, *et al.*: Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. Arch Surg 143:671–678, 2008.

Como se alcança uma ressecção adequada de 15 linfonodos? Alguns defendem que os estudos citados indicam evidências de que uma ressecção D2 formal deve ser o padrão. Isso também é uma questão de sistemas em uma determinada instituição que depende não só do cirurgião, mas também o departamento de patologia. Para o cirurgião praticante, o foco deve ser na obtenção de uma dissecção alargada de linfonodos grande o suficiente para estadiar o paciente adequadamente. Dada a predominância de ressecção D1 nos Estados Unidos e a incapacidade global de remover 15 linfonodos consistentes para análise, um tecido perigástrico simplesmente de ressecção é provavelmente inadequado. Deve haver

alguma atenção para a remoção de algum tecido fibroadiposo ao longo dos vasos. Em um centro especializado de alto movimento que rotineiramente pode realizar uma ressecção D2 sem aumento da morbidade, as ressecções mais amplas são suscetíveis de serem a prática mais padronizada.

Terapia Neoadjuvante e Adjuvante

O câncer gástrico permanece como um câncer biologicamente agressivo, com altas taxas de recorrência e mortalidade. Uma revisão de mais de 2.000 pacientes submetidos à ressecção R0 demonstrou taxas de recidiva de quase 30%, com a maioria dos pacientes tendo a recorrência nos primeiros dois anos (média de 21,8 meses).[34] Para pacientes com recorrência, o prognóstico era sempre fatal, com uma taxa de mortalidade de 94% e um tempo médio de sobrevida após a recorrência de apenas 8,7 meses. Outras grandes séries mostraram resultados semelhantes.

A fundamentação desses resultados insatisfatórios é o fato de que os regimes de quimioterapia inicial para o câncer gástrico proporcionam pouco benefício. Diversos estudos primários e metanálises mostraram resultados inconclusivos. Em geral, a sobrevida dos pacientes que recebem terapia adjuvante não é melhor que a cirurgia isolada.

O Southwest Oncology Group (9008/INT-0116), no entanto, relatou um estudo controlado randomizado de 556 pacientes que haviam sido submetidos à gastrectomia curativa isolada ou gastrectomia combinada com adjuvante 5-fluorouracil e radioterapia.[35] Esse estudo mostrou um benefício significativo para terapia adjuvante para a sobrevida global (41% *versus* 50%) e sobrevida livre de recidiva (41% *versus* 64%). Como resultado, a quimiorradiação adjuvante se tornou o padrão de cuidados para pacientes submetidos à gastrectomia curativa nos Estados Unidos. Diversos autores têm criticado estes resultados, notando uma taxa alta de linfadenectomia inadequada (54% dos pacientes submeteram-se uma ressecção D0). Dados esses achados, é possível que um dos benefícios da irradiação seja a remoção de doença residual na cadeia nodal perigástrica. Além disso, apenas 64% dos pacientes randomizados para este tipo de tratamento conseguiram finalizar a terapia; 17% tiveram que interromper o tratamento devido aos efeitos tóxicos e 5% evoluíram no tratamento.

Dada a taxa relativamente alta de falha de insucesso para completar o tratamento, tem havido aumento de foco no tratamento perioperatório combinado para câncer gástrico, em vez de terapia adjuvante pós-operatória. Os resultados mais significativos são o ensaio MAGIC, em que um estudo randomizado controlado de 503 pacientes com estágio II ou câncer gástrico avançado, faz a comparação com a quimioterapia perioperatória com cirurgia isolada.[36] O grupo de tratamento perioperatório recebeu três ciclos de três semanas de cisplatina e epirrubicina e uma infusão contínua de 5-fluorouracil no pré-operatório e três ciclos adicionais no pós-operatório. Mais de 90% dos pacientes que começaram a quimioterapia pré-operatória foram capazes de concluí-lo; no entanto, apenas 65% desses pacientes passaram a receber quimioterapia pós-operatória e apenas 50% finalizaram, ambos com êxito.

O grupo de tratamento apresentou significativamente melhores resultados patológicos e a longo prazo. O grupo de quimioterapia teve um percentual maior de tumores T1 e T2 nas amostras finais, juntamente com uma proporção maior de doença linfonodal (N0 e N1) quando comparado com o grupo de operação isolado. As taxas de recidiva local, metástases a distância e sobrevida geral de cinco anos melhorou significativamente no grupo de quimioterapia em comparação com o grupo de cirurgia sem complementação (14,4% *versus* 20,6%, 24,4% *versus* 36,8% e 36,3% *versus* 23%, respectivamente).

Semelhante ao estudo Southwest Oncology Group (9008/INT-0116, SWOG Inter 0116), o MAGIC foi criticado por fazer estadiamento inadequado (sem laparoscopia) com insuficiente dissecção dos linfonodos. Entretanto, diferentemente do SWOG experimental, no qual mais de 50% dos pacientes tinham uma ressecção D0, no ensaio MAGIC, a maioria dos pacientes teve uma ressecção D2, com 15% submetidos à ressecção D1. Dado o debate em curso sobre D1 *versus* D2 e o foco do deslocamento na direção da contagem dos linfonodos, em vez da localização anatômica, a linfadenectomia no ensaio MAGIC é estendida a toda a população de pacientes com câncer gástrico submetida à gastrectomia curativa. Reforçar ainda mais a quimioterapia perioperatória é o resultado do ensaio francês, 9703 FFCD, que também estudou terapia neoadjuvante e adjuvante combinada. Aqui, o regime eram três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios de 5-fluorouracil e cisplatina, com um benefício de sobrevida similar para aqueles que receberam quimioterapia (sobrevida de cinco anos 38% *versus* 24%).

Uma limitação de ambos os estudos é a falta da estratificação. Embora apenas pacientes com câncer gástrico clinicamente avançado ressecável tenham sido incluídos (penetração pela submucosa), eles não foram estratificados de acordo com o estádio e/ou outros fatores prognósticos. Outros pesquisadores têm mostrado que o envolvimento seroso ou positividade nodal são fatores prognósticos independentes,

negativos. Mais estudos examinando quais dos grupos seriam mais beneficiados com estes esquemas potencialmente tóxicos serão essenciais. Entretanto, considerando os resultados do ensaio MAGIC e 9703 FFCD, pacientes com câncer gástrico devem ser avaliados para quimioterapia pré-operatória.

Terapia Paliativa e Terapia Sistêmica

Os pacientes com câncer gástrico irressecável ou metastático representam quase 50% dos pacientes com a doença e têm apenas uma média de três a cinco meses de sobrevida com a melhor terapia de suporte. O tratamento paliativo para o câncer gástrico envolve tentativas para melhorar a sobrevida e o controle dos sintomas da doença avançada. Muitos pacientes com doença avançada são assintomáticos e o controle é focado em melhorar a sobrevida mediana. Um subgrupo significativo de pacientes com câncer gástrico irressecável, entretanto, apresenta sintomas debilitantes e devem ser considerados para terapia cirúrgica, mesmo no contexto de doença metastática.

A quimioterapia melhora a sobrevida em pacientes com tumor irressecável. Uma meta-análise de 2006 mostrou que a terapia tripla com 5-fluorouracil, cisplatina e um composto à base de antraciclina, geralmente a epirrubicina, foi superior à terapia simples ou dupla (taxa de risco [HR] 0,77 e 0,83 para terapia tripla sem epirrubicina e sem cisplatina, respectivamente).[37] As reações adversas são comuns, com até 50% dos pacientes com neutropenia grave ou queixas gastrointestinais.

Embora substancialmente melhor do que os cuidados de suporte isolados, os resultados de tratamentos de terapia sistêmica permanecem relativamente pobres. Os pesquisadores continuam avaliando novos esquemas de tratamento com menos toxicidade. Assim, tem havido interesse crescente nas terapias direcionadas que visam especificamente as células cancerosas no nível molecular. Esses incluem o inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) cetuximabe e o antagonista EGFR2 humano (HER2) trastuzumabe (Herceptin®), que é utilizado para câncer de mama HER2-positivo. O HER2 positivo tem sido relatado em 6% a 35% dos cânceres gástricos. Os resultados de um ensaio de fase III foram primeiramente apresentados em 2009, avaliando 3.807 pacientes com câncer gástrico, dos quais 22% eram HER2-positivo.[38] Desses, 554 pacientes foram randomizados para receber capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) com cisplatina e herceptin ou cisplatina isolada. O grupo de herceptin teve uma melhor sobrevida mediana (13,5 *versus* 11,1 meses) e a taxa de resposta geral (47,3% contra 34,5%). Os eventos adversos não foram significativamente diferentes. Esses resultados novamente mostram um benefício modesto, mas significativo, com nenhum aumento de eventos adversos.

O cetuximab foi avaliado como monoterapia e em ensaios de fase II como parte da terapia de combinação com FOLFIRI (5-FU, ácido levofolinico e irinotecano; estudo FOLCETUX) ou doxatel e cisplatina (estudo DOCETUX).[39] Nesses ensaios de eficácia limitada, houve um aumento na taxa da resposta geral, mas nenhuma melhora na sobrevida geral. Os ensaios da fase III serão necessários para determinar o papel do cetuximabe no câncer gástrico com mais exatidão.

Câncer Gástrico Complicado

O câncer gástrico avançado representa um desafio difícil para o cirurgião. A doença avançada é caracterizada por sintomas graves, como dor, obstrução ou sangramento. A determinação da estratégia de tratamento ideal para cada paciente pode ser complexa e requer disponibilidade e o envolvimento de uma equipe multidisciplinar de oncologia. A abordagem geral para estes problemas será debatido em seguida.

Câncer Gástrico Avançado

Os pacientes com doença avançada considerada como irressecável devido ao envolvimento de órgãos adjacentes, geralmente o pâncreas ou baço ou doença linfonodal extensa, incluindo os nódulos para-aórticos, são particularmente desafiadores. Os dados de dois ensaios randomizados e controlados, realizados por holandeses e britânicos comparando a linfadenectomia D1 e D2, incluindo a pancreatoesplenectomia como parte de sua ressecção D2, indicaram que esta ressecção múltipla aumenta significativamente a mortalidade perioperatória e a morbidade.[31,32] Como resultado, a ressecção de múltiplos órgãos geralmente foi abandonada em pacientes com câncer gástrico. Entretanto, em ambos os estudos, a ressecção múltipla de órgãos foi realizada independentemente do *status* de tumor (T). No estudo britânico, nenhum paciente tinha doença T4 confirmada patologicamente, sugerindo que a maioria dos pacientes (talvez todos) que tiveram uma ressecção multiorgânica teria alcançado uma ressecção R0, mesmo sem pancreatoesplenectomia. Isso contrasta com os dados de estudos retrospectivos, incluindo

uma revisão de 1.133 pacientes submetidos à ressecção R0 do Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Nesse estudo, apenas do sexo masculino, a profundidade da invasão e o estado linfonodal foram preditores de mau prognóstico na análise multivariada.[40] Dos 268 pacientes que se submeteram a uma múltipla ressecção R0, a sobrevida global em cinco anos foi de 32%, com uma sobrevida média de 32 meses.

Em todos esses estudos, o objetivo de realizar a ressecção múltipla de órgãos, em geral, é o desejo de atingir uma ressecção R0. Os pacientes com doença comprovadamente T4 que atingem uma ressecção R0 têm benefício clínico de sobrevida e estatisticamente significante sobre aqueles submetidos apenas à ressecção paliativa, com o grupo de ressecção paliativa tendo taxas de sobrevida semelhantes às da quimioterapia isolada.

Em um esforço para melhorar o número de pacientes para os quais uma ressecção R0 fosse ser realizada, vários pesquisadores têm avaliado o papel da terapia neoadjuvante na doença irressecável. Num ensaio de fase II em 2009 realizado por Sym *et al.*[41] Quarenta e nove pacientes com câncer gástrico clinicamente irressecável foram tratados com cisplatina, docetaxel e capecitabina, e mostraram uma taxa geral de ressecção R0 de 63% em comparação com as taxas históricas de 30% a 60%. É importante ressaltar que esses pacientes foram prospectivamente estratificados de acordo com critérios que os consideraram como irressecáveis, ou seja, envolvimento de órgãos adjacentes, doença nodal para-aórtica profusa ou doença peritoneal limitada. Para os pacientes sem doença peritoneal, a taxa de ressecção R0 foi superior a 70%. De todos os pacientes que tiveram ressecção R0, aqueles com envolvimento de órgãos adjacentes foram os que tiveram resultados significativamente melhores. Em um acompanhamento médio de 51 meses, a média geral de sobrevida livre de progressão da doença ainda precisa ser alcançada, com uma sobrevida geral prevista de cinco anos em 54%. Esse pequeno ensaio de fase II mostrou resultados promissores, especialmente para pacientes com doença T4, ainda que esses resultados necessitem ser validados em estudos de fase III.

Esses dados sugerem que a ressecção múltipla de segmento de órgãos é benéfica em pacientes devidamente selecionados. A dificuldade é como selecionar adequadamente os pacientes. O número de portadores da doença clínica T4 que têm doença T4 verdadeira com patologia terminal cresceu de 14% para 38,5%, com a TC, tendo apenas um valor preditivo positivo de 50% para doença T4 verdadeira. Como as modalidades de avaliação de estadiamento pré-operatório melhoraram, houve um aumento da capacidade de selecionar adequadamente os pacientes para as diversas opções de tratamento, incluindo a ressecção múltipla de órgãos. Assim, para aqueles pacientes nos quais pode ser realizada uma ressecção R0, a terapia cirúrgica agressiva parece uma alternativa promissora. Entretanto, em pacientes que, no momento da laparoscopia ou laparotomia, têm doença considerada irressecável e sem sintomas que justifiquem a exérese, a ressecção paliativa deve ser evitada.

Complicações

Pacientes com doença irressecável podem desenvolver complicações como sangramento, perfuração e obstrução. O tratamento deve ser focado na paliação máxima e morbidade mínima. Para pacientes com sangramento, as abordagens endoscópicas (p. ex., cautério, clipagem, injeção) devem ser consideradas terapia de primeira linha, ou seja, realizar um tratamento semelhante a qualquer hemorragia gastrointestinal aguda, obedecendo aos cuidados de controle hemodinâmico do paciente. Se a endoscopia não for bem-sucedida, a angiografia com embolização é uma opção razoável, ainda que mostre pouco sucesso. Se o paciente é instável e os métodos adotados tiverem sucesso, a intervenção cirúrgica é única alternativa. A ressecção deve ser adaptada à situação clínica. Para pacientes com uma previsão de pouca sobrevida esperada, a ressecção é limitada e preferencialmente com a ressecção das margens tumorais macroscopicamente negativas. Pacientes com doença mais localizada podem ser tratados com a ressecção gástrica mais agressiva.

Para pacientes com obstrução distal do trânsito gástrico, várias opções estão disponíveis. A dilatação endoscópica e a colocação de *stent* pode fornecer resultado paliativo em curto prazo; no entanto, a progressão tumoral e a migração do *stent* limitam a eficácia a longo prazo. A quimiorradioterapia mostrou taxas de êxito global de até 50% e pode aliviar a obstrução do trânsito. Para pacientes considerados como passíveis de terem uma sobrevida mais longa (p. ex., aqueles sem metástases a distância ou elevado volume de doença peritoneal), a derivação com uma gastrectomia e gastrojejunostomia positiva é uma alternativa razoável.

A perfuração de câncer gástrico requer intervenção cirúrgica. O fechamento primário de tumor perfurado, frequentemente necrótico, não é uma alternativa possível na maioria das vezes. Dado o estado

funcional e o prognóstico precário para muitos desses pacientes, um fechamento com omento saudável é uma abordagem razoável. Se puder ser feito sem maior morbidade, tal como a ressecção de múltiplos órgãos, a gastrectomia pode também ser realizada.

A linite plástica é uma forma particularmente agressiva da doença. Esses pacientes frequentemente têm mais dores, obstrução e má função gástrica. O controle dos sintomas e a quimiorradioterapia paliativa devem ser considerados como tratamento primário. Para pacientes com sintomas intratáveis, que não respondem as outras medidas, pode ser realizada uma gastrectomia total.

Resultados

A taxa global de mortalidade para o câncer gástrico é 3,7 mortes/100.000 pessoas, uma queda de 35% desde 1992.[42] Essa incidência vem diminuído desde 1930, e, provavelmente, é decorrente de alterações na dieta, tais como menor ingestão de sódio, alterações no preparo e armazenamento dos alimentos além da diminuição do tabagismo. Não obstante, a sobrevida em termos gerais em cinco anos permanece inferior a 25%. Muitos destes pacientes se apresentam com doenças em fase avançada. Para pacientes submetidos a uma ressecção potencialmente curativa, os índices de sobrevida em cinco anos variam de 24% a 57% e para o subgrupo com câncer gástrico precoce ou inicial, as taxas de cura são superiores a 80%. Para pacientes que apresentam doença com comprometimento a distância, a sobrevida a longo prazo é apenas de 4% (Fig. 49-26).[16] Infelizmente, mais de 63% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou distante.

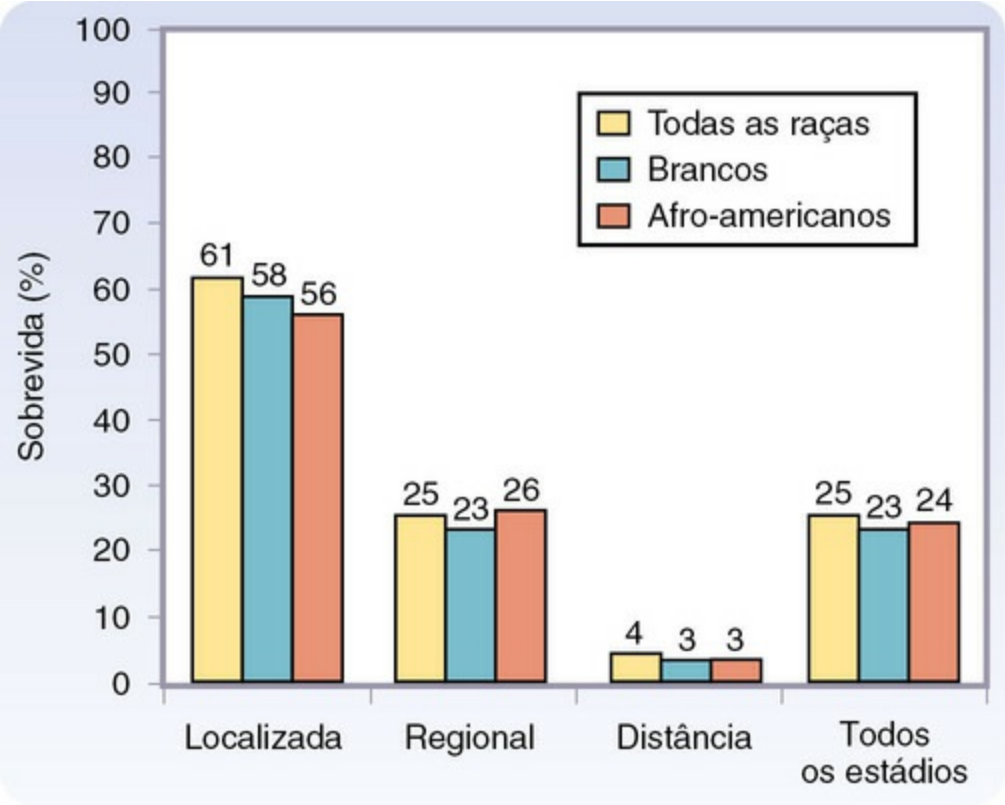


FIGURA 49-26 Taxas relativas de sobrevida de 5 anos em pacientes diagnosticados com tipos de câncer selecionados por raça e estádio ao diagnóstico, Estados Unidos, 1996-2004. (De Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.*: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 59:225–249, 2009.)

Recorrência

As taxas de recidiva após a gastrectomia permanecem altas, variando de 40% a 80%, dependendo das séries. A maior parte das recidivas ocorre nos primeiros três anos. As taxas de insucesso do tratamento

locorregional variam de 38% a 45%, enquanto a disseminação peritoneal como um componente do fracasso ocorre em 54% dos pacientes em diversas séries. As metástases isoladas a distância são incomuns, pois a maioria dos pacientes com comprometimento distante também apresenta uma recidiva locorregional. Os locais mais comuns de recidiva locorregional são o coto gástrico remanescente e a área da anastomose, e, ainda, no leito gástrico e nos linfonodos regionais. A disseminação hematogênica ocorre para o fígado, pulmão e osso.

Vigilância

Ainda que os pacientes devam ser sistematicamente acompanhados, o modo pelo qual a evidência de como isso deve ocorrer não está claro. Pelo fato de a maioria das recidivas ocorrerem nos primeiros três anos, os exames de controle são mais frequentes nos primeiros anos. O segmento deve incluir a história e exame físico completos a cada quatro meses durante um ano, então a cada seis meses por dois anos e, depois, anualmente. Exames laboratoriais, incluindo hemograma completo e testes de função hepática, devem ser realizados conforme clinicamente indicado. Muitos médicos fazem radiografias de tórax, TC do abdome e da pelve rotineiramente, enquanto outros realizam estudos apenas quando existem suspeitas clínicas de uma recidiva. A endoscopia anual deve ser considerada para pacientes submetidos à gastrectomia subtotal.

Linfoma Gástrico

Epidemiologia

O estômago é o sítio mais frequente de linfomas do aparelho digestório. No entanto, o linfoma gástrico primário é ainda relativamente incomum, sendo responsável por menos de 15% das doenças malignas do estômago e 2% do total de linfomas. Os pacientes frequentemente se apresentam com sintomas vagos, isto é, dor epigástrica, saciedade precoce e fadiga. Apesar de raramente haver sangramento franco, mais da metade dos pacientes apresenta-se com anemia. Os linfomas ocorrem nos pacientes mais idosos, com um pico de incidência na sexta e na sétima décadas de vida, e são mais comuns em homens (relação homem:mulher de 2:1). Os linfomas gástricos, como os carcinomas, ocorrem mais comumente no antro gástrico, mas podem surgir em qualquer parte do estômago. Os pacientes são considerados como tendo linfoma gástrico se o estômago for o local exclusivo ou predominante da doença.

Patologia

No tratamento do linfoma gástrico, assim como nos linfomas linfonodais, é importante determinar não somente o estádio da doença mas também o subtipo do linfoma. Existem vários sistemas de classificação para linfomas (Tabela 49-9). O linfoma gástrico mais comum é o linfoma de célula β grande e difusa (55%), seguido pelo linfoma de célula marginal extranodal (MALT) (40%), linfoma de Burkitt (3%) e linfomas de células ocultas e foliculares (cada um <1%).

Tabela 49-9

Comparação de Classificações de Linfoma Gastrointestinal

CLASSIFICAÇÃO DA OMS	REAL	TRABALHANDO	LUKES-COLLINS	KLEL	RAPPAPORT
Linfoma da zona marginal extranodal (linfoma MALT)	—	Tipo de pequenas células clivadas	Tipo de pequenas células clivadas	Imunocitoma	Linfocítica bem diferenciado
Linfoma folicular	Linfoma do centro folicular	Tipo de pequenas células clivadas	Tipo de pequenas células clivadas	Linfoma centroblástico-centrocítico, folicular e difuso	Nodular, mal diferenciado linfocítica
Linfoma de células do manto	—	—	—	Centrocítico	Linfocítica, difusa ou nodular medianamente ou pouco diferenciados
Linfoma de células B difuso, grande,	Linfoma difuso de grandes células B	Célula grande com centro folicular clivado	Célula grande com centro folicular clivado	Linfoma centroblástico, B-imunoblástico	Mista difusa linfocítica e histiocítica
Linfoma de Burkitt	Linfoma de Burkitt	Celular pequeno centro folicular não clivado	Celular pequeno centro folicular não clivado	Linfoma de Burkitt com osteossarcomas	Linfoma indiferenciado, tipo Burkitt

Os linfomas de células β difusos e grandes são lesões primárias; no entanto, também podem ocorrer pela progressão de linfomas menos agressivos, como a leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno (CLL/SLL), linfoma folicular ou linfoma MALT. As imunodeficiências, assim como a infecção pelo *H. pylori*, são fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma de células β primário difuso e grande.

Os linfomas de Burkitt do estômago estão associados às infecções pelo vírus Epstein-Barr, como ocorre em outras localizações. O linfoma de Burkitt é muito agressivo e tende a afetar uma população de faixa etária mais jovem do que os outros tipos de linfomas gástricos. O Burkitt localiza-se preferencialmente na cárdia e no corpo do estômago, ao contrário do que ocorre no antro.

Avaliação

A endoscopia em geral revela gastrite não inespecífica ou ulcerações gástricas. Ocasionalmente, um padrão de crescimento submucoso torna as biópsias endoscópicas não diagnósticas. A ultrassonagrafia endoscópica (USE) é útil para determinar a profundidade da invasão da parede gástrica, especificamente para identificar os pacientes com risco de perfuração secundariamente a um comprometimento de toda a espessura da parede gástrica. Evidências de doença a distância devem ser pesquisadas por meio do exame das vias aéreas superiores, biópsias da medula óssea e TC do tórax e do abdome para detectar linfadenopatias. Qualquer aumento dos linfonodos deve ser submetido à biópsia. O teste histológico do *H. pylori* deve ser realizado e, se negativo, confirmado por sorologia.

Estadiamento

O melhor sistema de estadiamento continua controverso. Quando possível, o sistema de estadiamento TNM deve ser usado (com os critérios propostos para o carcinoma gástrico). Diferentes modalidades de estadiamento para o linfoma não Hodgkin primário gástrico estão disponíveis (Tabela 49-10).

Tabela 49-10

Sistemas de Estadiamento para o Linfoma Primário Gastrointestinal não Hodgkin

Estágio				
ANN ARBOR*	RAO *ET AL.*†	MUSSHOFF‡	DESCRIÇÃO	INCIDÊNCIA RELATIVA (%)
IE	IE	IE	Tumor confinado ao trato gastrointestinal	26
IIE	IIE	IIE	Tumor com disseminação para linfonodos regionais	26
IIE	IIIE	IIE	Tumor com envolvimento nodal além de linfonodos regionais (para-aórticos, ilíacos)	17
IIIE–IV	IVE	IIIE–IV	Tumor com disseminação para outros órgãos intra-abdominais (fígado, baço) ou além do abdome (tórax, medula óssea)	31

*Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, *et al.*: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 31:1860–1861, 1971.

†Rao RA, AR Kagan, Kagan RA, *et al.*: AM J Clin Oncol 7:213–219, 1984.

‡Musshoff k: [(trans. do autor, alemão)]. Strahlentherapie 153:218–221, 1977.

Tratamento

A maioria dos centros emprega um programa de tratamento multimodal para os pacientes com linfoma gástrico. O papel da ressecção permanece controverso, e a maioria dos pacientes é tratada apenas com quimioterapia. O risco de perfuração em pacientes tratados com quimioterapia foi exageradamente valorizado no passado e atualmente é de aproximadamente 5%. A combinação quimioterápica mais comum é a CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Um estudo prospectivo e randomizado avaliou várias estratégias de tratamento – ressecção cirúrgica, exérese mais radioterapia, ressecção mais quimioterapia, e quimioterapia isolada — em pacientes com doença em estágio inicial (Estágio IE ou IIE).[43] A adição da quimioterapia foi essencial, seja nos grupos de cirurgia e quimioterapia seja na quimioterapia isoladamente pois mostrou sobrevida significativamente maior que nos grupos de operação isolada e cirurgia mais radioterapia. A adição de cirurgia à radioterapia ou quimioterapia não melhorou os resultados. O papel principal da cirurgia é para pacientes com doença gástrica limitada, pacientes com recidiva sintomática com insucesso no tratamento e aqueles que desenvolvem complicações, como sangramento, e obstrução do trânsito gástrico e/ou perfuração.

O diagnóstico de um linfoma detectado inesperadamente na vigência de uma operação pode ser confirmado no exame histopatológico de congelamento. Ademais, deve-se enviar para análise tecido fresco para a pesquisa de células ativadas por fluorescência, imuno-histoquímica e análise genética. Deve-se considerar a aspiração de medula óssea no momento da cirurgia. Se for encontrado um linfoma isolado estádio IE ou IIE, a remoção cirúrgica de toda a doença macroscópica é ideal. Pacientes com linfoma disseminado não podem ser curados cirurgicamente, e a operação deve enfocar a obtenção de tecido suficiente para o diagnóstico e a reparação de perfurações.

Linfomas de Tecido Linfoide Associado à Mucosa

As diferentes superfícies mucosas em todo o corpo estão associadas ao tecido linfoide, incluindo pulmões, intestino delgado e estômago. Em 1983, Isaacson e Wright observaram que a histologia de baixo grau das células β do linfoma gástrico lembrava o tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Desse achado inicial, determinou-se que no contexto de uma inflamação protraída, esses restos de tecido linfoide podem evoluir para linfomas de baixo grau. O conceito de linfoma MALT foi estendido além do estômago, para incluir outros linfomas de células β de baixo grau e comprometimento extranodal das glândulas salivares, pulmão e tireoide. Esses órgãos não possuem tecido linfoide nativo; os linfomas nesses locais provêm do MALT adquirido como resultado de uma inflamação crônica.

O linfoma MALT gástrico é geralmente precedido por gastrite associado ao *H. pylori*. A evidência de infecção por *H. pylori* pode ser encontrada em quase todos os casos de linfoma MALT gástrico. Os estudos epidemiológicos também vincularam a infecção pelo *H. pylori* com os linfomas gástricos.

Geneticamente, o linfoma MALT é caracterizado por translocações t(1;14)(p22;q32) e t(11;18) (q21;q21), ambos resultantes do enfraquecimento de uma resposta à sinalização apoptótica e um consequente aumento na atividade do fator nuclear κB (NF-κB). Evidências recentes sugerem que a expressão nuclear t(11;18) (q21;q21) *e BCL-10* podem predizer a falta de resposta ao tratamento pela erradicação do *H. pylori* e regressão do linfoma.

Tratamento

Dada a forte associação com *H. pylori* com o linfoma MALT de baixo grau, houve interesse no tratamento de linfoma MALT sem quimioterapia. Foi sugerido que os linfomas MALT em estádio inicial e alguns casos de linfoma de células β grandes, limitado e difuso podem ser efetivamente tratados por apenas erradicação do *H. pylori*. A erradicação bem-sucedida resultou na remissão em mais de 75% dos casos. No entanto, é necessário um acompanhamento cuidadoso, com a repetição da endoscopia em dois meses para documentar a eliminação da infecção, assim como uma endoscopia bianual por três anos para documentar a regressão. Alguns pacientes continuam a mostrar o clone do linfoma após a erradicação do *H. pylori*, sugerindo que o linfoma adormeceu, em vez de desaparecer.

A presença de uma extensão transmural do tumor, o comprometimento nodal, a transformação em um fenótipo de grandes células, a transformação t(11;18) ou a expressão nuclear *BCL-10* todos predizem fracasso após a erradicação do *H. pylori* somente. Além disso, um pequeno grupo de portadores de linfoma MALT é *H. pylori* negativo. Nesses pacientes, deve-se considerar a ressecção cirúrgica, irradiação e quimioterapia. A sobrevida em cinco anos livre de doença com o tratamento multimodal é maior que 95% nas doenças estágio IE e 75% na doença estágio IIE.

Tumores Estromais Gastrointestinais

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são os tumores sarcomatosos mais comuns do trato GI. Originalmente julgava-se ser um tipo de sarcoma da musculatura lisa, mas agora são conhecidos como um tumor distinto derivado de células intersticiais de Cajal, uma célula marca-passo intestinal. Eles podem aparecer em qualquer lugar do trato GI, embora geralmente sejam encontradas no estômago (40 a 60%), intestino delgado (30%) e cólon (15%). Os GISTs variam consideravelmente em sua apresentação e curso clínico, variando de pequenos tumores benignos para lesões volumosas com necrose, hemorragia e metástases disseminadas. Sua apresentação, patologia e tratamento, e como eles se relacionam com o estômago, são aqui discutidos.

Os GISTs gástricos podem aparecer em qualquer idade, contudo têm incidência maior em pacientes com mais de 50 anos. Eles geralmente têm uma relação homem-mulher igual ou uma ligeira predominância masculina. Raramente estão associados a síndromes familiares, como síndrome paraganglioma de GIST (tríade de Carney), neurofibromatose tipo I e doença de von Hippel-Lindau. A maioria se apresenta sintomaticamente com dor abdominal típica ou vaga, e, ainda, sangramento ou desconforto. O sangramento é geralmente na forma de melena ou, menos frequentemente, hematêmese franca. A ruptura do tumor com hemorragia intra-abdominal é incomum, mas, quando ocorre, frequentemente requer intervenção cirúrgica de emergência. Muitos pacientes permanecem assintomáticos e seus tumores são descobertos incidentalmente no momento de outras cirurgias ou, cada vez mais, durante exames de imagem realizados para outras indicações.

Patologicamente, os GISTs têm músculo liso e características neuroendócrinas, consistentes com sua origem das células intersticiais de Cajal. Eles agora são frequentemente identificados por imuno-histoquímicos para o *c-proto-oncogene kit* (CD117), encontrado em mais de 90% destes tumores e CD34, presente em 80% dos GISTs.[44] A base do tratamento é a ressecção cirúrgica completa. Dependendo do tamanho do tumor, isso pode incluir a excisão local alargada, enucleação, gastrectomia segmentar e/ou gastrectomia total, com ou sem ressecção em bloco de órgãos adjacentes.

As taxas de recorrência são aproximadamente 40%, e a maioria dos pacientes que recorre demonstra metástase para o fígado, com um terço tendo apenas recidiva local isolada. A recorrência pode ocorrer em até 20 anos após a exérese de modo que o acompanhamento a longo prazo se justifica. A sobrevida livre de doença a longo prazo é aproximadamente 50%, com taxa de 20% a 80% dos pacientes que morrem de sua doença.[45] Embora não existam critérios padronizados que definam as lesões benignas *versus* malignas, os mais importantes fatores de risco para malignidade são o tamanho do tumor, maior do que 10 cm, e mais de cinco mitoses/50 HPF. Com base em um estudo de acompanhamento a longo prazo de 1.700 pacientes com GISTs gástricos, as diretrizes para avaliar o potencial de malignidade são baseadas na

combinação desses dois fatores (Quadro 49-4).[44]

Quadro 49-4 Orientações Sugeridas para a Avaliação do Potencial Maligno de GISTs Gástricos de Diferentes Tamanhos e Atividade Mitótica

- Benigna (nenhuma mortalidade relacionada com tumor) No máximo 2 cm, no máximo 5 mitoses/50 HPF
- Provavelmente benigna (<3% com doença progressiva) >2 cm, mas ≤ 5 cm; no máximo 5 mitoses/50 HPF
- Potencial maligno incerto ou baixo No máximo 2 cm; >5 mitoses/50 HPF
- Potencial maligno baixo a moderado (12% - 15% de mortalidade relacionada ao tumor) >10 cm; no máximo 5 mitoses/HPF >2 cm, mas ≤ 5 cm; >5 mitoses/50 HPF
- Alto potencial de malignidade (49% - 86% de mortalidade relacionada com tumor) 5cm, mas ≤ 10 cm; > 5 mitoses/50 HPF > 10 cm; >5 mitoses/50 HPF

De Miettinen M, Sobin L, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 29: 52–58, 2005.

Terapia Adjuvante

Dadas as taxas relativamente elevadas de recidiva com aumento da mortalidade específica da doença para pacientes com lesões maiores e taxa mitótica aumentada, a operação isolada para esses pacientes parece inadequada. A terapia adjuvante, entretanto, não foi eficaz até a descoberta do inibidor da tirosina quinase imatinib (Gleevec®). Originalmente utilizado para tratar a leucemia mieloide crônica, foi provado, em ensaios randomizados controlados, como uma modalidade de tratamento eficaz para pacientes com doença metastática ou doença que acarreta um elevado risco de recidiva. Em pacientes com doença irressecável ou metastática, o imatinibe (400 mg por dia) propiciou uma sobrevida geral em dois anos de 70% em comparação com 25% para aqueles com quimioterapia tradicional.[46] No cenário adjuvante, pacientes com tumores de pelo menos 3 cm *c-kit* positivo que foram completamente ressecados e tratados com imatinibe durante um ano apresentaram uma taxa de recorrência de 8% em comparação com os 20% para pacientes não tratados.[47] Esta foi ainda mais pronunciada em pacientes com tumores maiores. Os efeitos colaterais foram geralmente leves, sendo que menos de 1% dos pacientes tiveram toxicidades de grau 3 ou 4. O imatinibe também proporcionou êxito no tratamento neoadjuvante de pacientes com doença irressecável, mas não metastática, embora isso ainda não tenha sido avaliado em ensaios prospectivos randomizados. Os ensaios futuros serão necessários caso os períodos mais longos de tratamento tenham melhores resultados e também para elucidar o papel do imatinibe no cenário neoadjuvante. Entretanto, como resultado de estudos atuais, para pacientes com doença metastática e/ou aqueles com doença primária ressecada com risco moderado de recidiva, o tratamento indefinido com imatinibe foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). A Figura 49-27 apresenta um algoritmo para o uso de imatinibe no tratamento dos GISTs em ambientes neoadjuvante, adjuvante e paliativos.

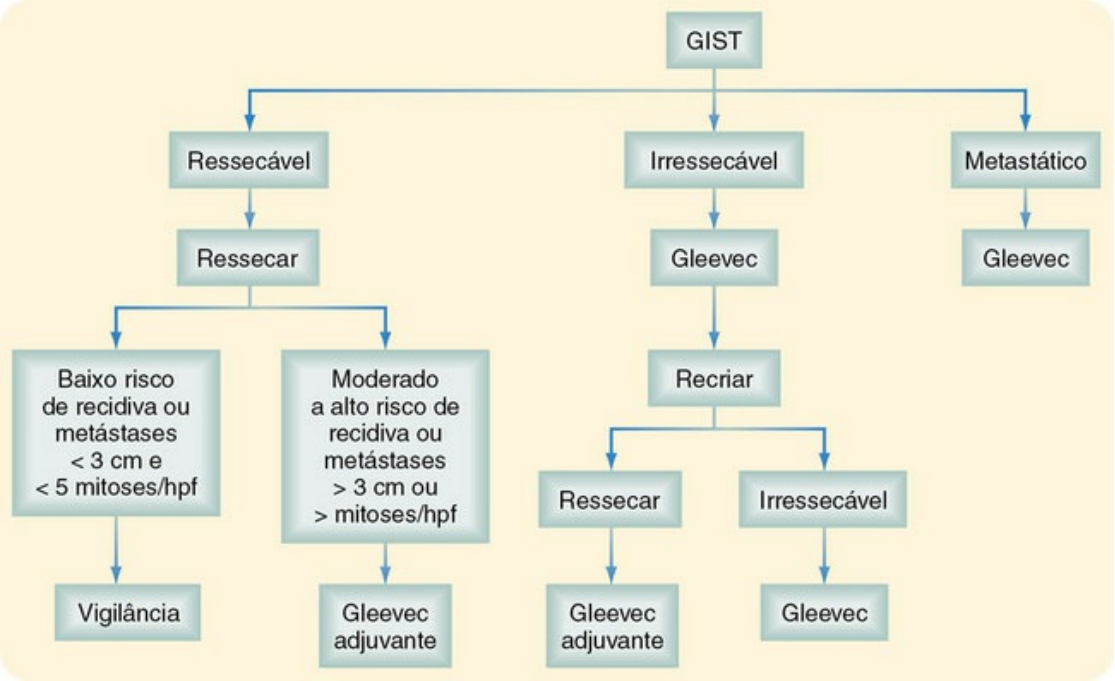


FIGURA 49-27 Algoritmo para avaliação e tratamento dos GISTs. GIST

Outras Neoplasias

Carcinoides Gástricos

Em geral, os tumores carcinoides raramente são malignos (0,49% de todas as malignidades) que se originam das células precursoras neuroendócrinas e podem se apresentar em qualquer lugar do corpo humano. A localização mais comum é o trato GI, abrangendo quase 68% de todos os carcinoides. Os locais mais comuns do trato gastrointestinal são o intestino delgado, reto e o apêndice.

Historicamente o estômago é um raro local de carcinoides de GI; no entanto, um aumento acentuado foi observado nas últimas décadas. Atualmente, é o sítio de quase 8% dos carcinoides GI, em comparação com 2% em 1950. Também há uma elevação em relação ao percentual de todos os tumores gástricos, aumento de 0,3% para 1,77% nos últimos 50 anos.[48] Existem três tipos de carcinoide, dois dos quais estão associados a baixo teor de ácido e a secreção aumentada de gastrina e derivam das células gástricas ECL. O tipo I, o mais comum, está associado à gastrite atrófica crônica e tem um prognóstico benigno. Esses tumores são geralmente pequenos e apresentam uma sobrevida geral em cinco anos de mais de 95%. O tipo II está associado com SZE e a neoplasia endócrina múltipla do tipo I. O prognóstico é ainda bom, com sobrevida a longo prazo de 70% a 90% e níveis ligeiramente mais elevados de metástases. Os tumores do tipo III são lesões esporádicas com poucas células ECL. Eles têm mais de 50% de taxa de disseminação metastática e uma sobrevida de cinco anos de menos de 35%. A sobrevida global combinada de cinco anos para todos os carcinoides gástricos localizados é de 63%.

O tratamento dos carcinoides localizados é a remoção completa. Para pequenas lesões pediculadas, isso pode ser realizado endoscopicamente. As lesões maiores podem exigir ressecção em cunha ou gastrectomia parcial. Pacientes com carcinoides gástricos múltiplos podem necessitar de uma gastrectomia total. Para pacientes com doença metastática ou recorrente, os análogos da somatostatina podem ser usados para diminuir a carga da doença e tratar a síndrome carcinoide.

A incidência de tumores carcinoides gástricos e do intestino delgado aumentou oito vezes nos últimos cinco a dez anos. Embora mais endoscopias para queixas gastrointestinais sejam responsáveis por parte desse aumento, também parece haver elevação do desenvolvimento da doença. Dada a relação entre hipergastrinemia e a presença de ácido baixo e carcinoides, alguns autores têm questionado se o uso de IBP é responsável. A supressão do ácido gástrico observada com IBP tem resultado em hipergastrinemia e formação de carcinoides gástricos nos estudos em animais *in vivo*. Embora uma ligação causal direta não tenha sido demonstrada em humanos, os estudos de grupos de banco de dados têm mostrado que o uso de IBP pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de carcinoides do intestino

delgado e estômago.[63] O significado clínico não é claro. Com relação aos carcinoides do intestino delgado associados ao uso de IBP, eles tendem a apresentar uma evolução clínica benigna sem qualquer evidência de metástases, invasão da camada muscular ou alta taxa mitótica. Eles podem ser tratados com sucesso com excisão local endoscópica, com uma baixa taxa de recidiva. Os estudos em andamento devem definir os efeitos a longo prazo de IBP e fornecer recomendações para vigilância desses pacientes.

Pâncreas Heterotópico

O pâncreas heterotópico (*i. e.*, tecido pancreático funcionante, encontrado em uma localização anatômica anormal) é extremamente raro, encontrada em menos de 0,2% de todas as amostras de autópsia. A grande maioria ocorre no trato GI proximal, com o estômago sendo o local mais comum. Pacientes sintomáticos geralmente apresentam dor abdominal vaga. Há relatos de pancreatite, tumores de células das ilhotas e adenocarcinoma pancreático nessas lesões. Na endoscopia e na TC, são detectadas como pequenas massas submucosas e podem ser confundidas com GISTs. O tratamento é a excisão cirúrgica e o diagnóstico deve ser confirmado histopatologicamente.

Outras lesões gástricas

Gastrite Hipertrófica (Doença de Ménétrier)

A doença de Ménétrier (gastropatia hipertrófica hipoproteinêmica) é uma doença rara, adquirida, pré-maligna, caracterizada por pregas gástricas gigantes no fundo e no corpo do estômago, dando à mucosa uma aparência de pedras de pavimentação ou cerebriforme. O exame histopatológico revela hiperplasia foveolar (expansão das células mucosas superficiais), com ausência de células parietais. Essa condição está associada a uma perda proteica do estômago, produção excessiva de muco e hipocloridria ou acloridria. A etiologia da doença de Ménétrier é desconhecida, mas está associada à infecção pelo citomegalovírus em crianças e infecção pelo *H. pylori* em adultos. Além disso, o aumento dos níveis de fator de crescimento transformador α foi observado na mucosa gástrica dos portadores da doença. Os pacientes frequentemente se apresentam com dor epigástrica, vômitos, perda de peso, anorexia e edema periférico. As alterações da mucosa gástrica são típicas e podem ser detectadas pelo exame radiológico ou endoscópico. A biópsia deve ser realizada para se eliminar a possibilidade de um carcinoma gástrico e/ou linfoma. Um teste de albumina marcada pelo crômio revela um aumento na perda proteica gastrointestinal e constata hipocloridria ou acloridria, na monitoração do pH de 24 horas. O tratamento médico tem produzido resultados inconsistentes; no entanto, algum benefício tem sido mostrado com o uso de drogas anticolinérgicas, supressão de ácido, octreotide e erradicação de *H. pylori*. A gastrectomia total está indicada em pacientes que continuam a apresentar uma perda proteica maciça, apesar da terapia clínica e/ou apresentar displasia ou desenvolvimento de carcinoma.

Laceração de Mallory-Weiss

As lacerações de Mallory-Weiss estão relacionadas com vômitos explosivos, regurgitação, tosse ou esforço excessivo, que resultam na ruptura da mucosa gástrica em uma parte alta da curvatura menor na junção GE. Elas são responsáveis por 15% das hemorragias gastrointestinais altas agudas e raramente estão associadas a um sangramento generoso. A mortalidade global para a lesão é de 3% a 4%, com o maior risco de hemorragia ocorrendo em alcoólatras com hipertensão porta preexistente. A maioria dos pacientes com sangramento ativo pode ser tratada com métodos endoscópicos, como a coagulação multipolar, a injeção de epinefrina, a ligadura com uma banda elástica e/ou a hemoclipagem endoscópica. A infusão intra-arterial angiográfica de vasopressina ou a embolização transcateter pode ser útil na vigência de alto risco e em casos selecionados. A necessidade de uma intervenção cirúrgica é rara. Se for necessária uma operação, a lesão na junção GE é abordada por uma gastrotomia anterior e o local de sangramento é tratado com várias suturas profundas de seda 2-0, para reaproximar a mucosa gástrica de maneira anatômica.

Lesão Gástrica de Dieulafoy

As lesões de Dieulafoy são responsáveis por 0,3% a 7% das hemorragias gastrointestinais não varicosas. O sangramento de uma lesão gástrica de Dieulafoy é causado por uma artéria tortuosa, anormalmente dilatada (1 a 3 mm), cujo trajeto se faz pela submucosa. A erosão da mucosa superficial sobrejacente à

artéria ocorre secundariamente às populações do volumoso vaso submucoso. A artéria então é exposta aos conteúdos gástricos e ocorre erosão adicional e sangramento. Geralmente, o defeito mucoso tem um tamanho de 2 a 5 mm e é circundado por mucosa gástrica de aparência normal. As lesões usualmente ocorrem de 6 a 10 cm da junção GE, geralmente no fundo gástrico, próximas à cárdia. Em uma série, 67% elas estavam localizadas em região alta do corpo do estômago, sendo 25% no fundo gástrico. As lesões de Dieulafoy são mais comuns em homens (2:1), com um pico de incidência na quinta década. A maioria dos pacientes refere hematêmese. A apresentação clássica de um paciente com uma lesão de Dieulafoy é o início súbito de hematêmese maciça, indolor e recorrente com hipotensão.

A detecção e a identificação da lesão de Dieulafoy podem ser difíceis. A melhor maneira de diagnosticá-la é por meio da esofagogastroduodenoscopia, que a detecta em 80% dos pacientes. Devido à natureza intermitente do sangramento, podem ser necessárias endoscopias repetidas para localizar corretamente a lesão. Se a fonte do sangramento não puder ser identificada endoscopicamente, devem ser feitas tentativas para interrompê-lo utilizando-se uma das alternativas disponíveis, tais como endoscopia, eletrocoagulação multipolar, sonda térmica, ou a fotocoagulação a laser sem contato, a escleroterapia por injeção, a ligadura com fita elástica ou a hemoclipagem endoscópica. A angiografia pode ser útil em casos em que a endoscopia falha na identificação da origem do sangramento. Os achados angiográficos podem visualizar uma artéria tortuosa ectasiada tributária da artéria gástrica esquerda, mostrando extravasamento de contraste nos casos de um sangramento agudo. A embolização com gelfoam tem sido uma alternativa válida para controlar com sucesso o sangramento em pacientes com lesão de Dieulafoy, ainda que se disponha de uma experiência limitada.

No passado, a terapia cirúrgica era o único tratamento disponível para a lesão de Dieulafoy, mas atualmente é reservada para pacientes nos quais outras alternativas fracassaram. O tratamento cirúrgico consiste em uma ressecção gástrica em cunha com a inclusão do vaso responsável. A dificuldade no ato operatório é a localização da lesão, a menos que ela esteja sangrando ativamente. O procedimento cirúrgico pode ser facilitado com ajuda endoscópica à lesão e assim possibilitar sua identificação. A abordagem cirúrgica tradicional tem sido a laparotomia com gastrotomia para identificação da lesão, com subsequente ressecção em cunha. A lesão também pode ser abordada laparoscopicamente, em combinação com endoscopia intraoperatória. Uma ressecção em cunha é realizada com um grampeador linear, utilizando-se transiluminação endoscópica para determinar o limite de ressecção.

Varizes Gástricas

As varizes gástricas são classificadas em dois tipos, varizes gástricas esofagianas (GE) e varizes gástricas isoladas. As varizes gástricas isoladas são subclassificadas em tipo 1 (varizes localizadas no fundo do estômago) e tipo 2 (varizes ectópicas isoladas localizadas em qualquer parte do estômago).

As varizes gástricas podem desenvolver-se secundariamente à hipertensão portal, em conjunção com as varizes esofagianas, ou secundariamente à hipertensão à esquerda devida à trombose da veia esplênica. Na hipertensão portal, a pressão aumentada é transmitida pela veia gástrica esquerda para as varizes esofagianas e pelas veias gastroesplênicas (vasos curtos) e pelas veias posteriores para o plexo fúndico e pelas veias cárdicas. As varizes gástricas isoladas tendem a ocorrer secundariamente à trombose da veia esplênica. O fluxo sanguíneo esplênico flui retrogradamente por meio das veias gastroesplênicas posteriores para as varizes, então hepatopetalmente por meio da veia coronária estomáquica para a veia porta. O fluxo retrógrado da esquerda para a direita por meio da veia gastroepiploica para a veia mesentérica superior pode explicar o desenvolvimento de varizes ectópicas no estômago.

A incidência de sangramento pelas varizes gástricas varia de 3% a 30%; contudo, na maioria das séries, ela é menor que 10%. No entanto, este percentual pode chegar a 78% em pacientes com trombose da veia esplênica e varizes fúndicas. Existem dados limitados sobre os fatores de risco associados à hemorragia em pacientes com varizes gástricas, embora o aumento do tamanho das varizes ou um estádio mais alto da classificação de Child eleve o risco de sangramento.

As varizes gástricas, consequentes a tromboses das veias esplênicas, são facilmente tratadas por meio da esplenectomia. Os pacientes com varizes gástricas sangrantes devem ser submetidos à ultrassonografia abdominal para a comprovação da trombose de veia esplênica antes da intervenção cirúrgica, pois as varizes gástricas estão frequentemente mais associadas à hipertensão portal generalizada.

As varizes gástricas no contexto de uma hipertensão portal devem ser tratadas como as varizes esofagianas. O paciente deve ser tratado por meio de reposição de volume sanguíneo, prestando-se atenção à correção dos perfis anormais da coagulação. O tamponamento temporário pode ser tentado com um balão de Sengstaken-Blakemore. A endoscopia serve como uma ferramenta diagnóstica e terapêutica. A erradicação bem-sucedida das varizes esofagianas pela ligadura ou pela escleroterapia frequentemente

resulta em obliteração das varizes gástricas. Como as varizes gástricas surgem na submucosa, a ulceração é uma complicação comum associada à escleroterapia. Um problema importante com as varizes gástricas é o ressangramento, que em 50% dos casos é secundário às ulcerações. A ligadura endoscópica das varizes pode obter hemostasia em aproximadamente 89% dos pacientes; no entanto, as preocupações quanto às perfurações gástricas com essa técnica arrefeceram o seu uso. A derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunting*, TIPS) pode ser eficaz no controle da hemorragia varicosa gástrica, com taxas de ressangramento em torno de 30%. Uma derivação gastrorrenal entre as varizes gástricas e a veia renal esquerda está presente em 85% dos pacientes com varizes gástricas. Essa derivação espontânea descomprime o sistema portal e reduz a eficácia do TIPS. Um cateter com balão pode ser inserido na derivação gastrorrenal através da veia renal esquerda, e a derivação é ocluída inflando-se o balão. Um material esclerosante (p. ex., oleato de etanolamina) é injetado e depositado no local até que se formem coágulos no interior das varizes. Tem sido relatado que a obliteração transvenosa retrógrada com oclusão por balão apresenta uma elevada taxa de sucesso (100%), com uma baixa taxa de recidiva (0% a 5%). A principal complicação desse procedimento é o agravamento das varizes esofagianas como consequência da oclusão da derivação gastrorrenal. Além disso, o oleato de etanolamina pode causar hemólise (tratada com a administração de haptoglobina) com um dano renal subsequente.

Volvo Gástrico

O volvo gástrico é uma ocorrência incomum. A torção ocorre ao longo do eixo longitudinal do estômago (organoaxial) em aproximadamente 2/3 dos casos, e ao longo do eixo vertical (mesenteroaxial) em 1/3 dos casos (Fig. 49-28). Mais comumente, o volvo gástrico organoaxial ocorre agudamente e está associado a um defeito diafragmático, enquanto o volvo mesenteroaxial é parcial (<180 graus) e recorrente, e não tem relação com qualquer defeito diafragmático. Em adultos, os defeitos diafragmáticos, em geral, estão relacionados com trauma e/ou hérnias paraesofagianas, enquanto em crianças os defeitos são de natureza congênita, como o forame de Bochdalek ou a eventração. Os principais sintomas no exame clínico são a dor abdominal de início aguda, distensão abdominal, vômito e hemorragia gastrointestinal alta. O início abrupto de dor intensa e constante no abdome superior, regurgitações recorrentes com a produção de pouco vômito e a impossibilidade da introdução de uma sonda nasogástrica constituem a tríade de Borchardt. As radiografias simples do abdome revelam uma víscera repleta de no nível torácico ou no abdome superior. O diagnóstico pode ser confirmado por estudo contrastado com bário ou endoscopia gastrointestinal alta. O volvo agudo é uma emergência cirúrgica. O estômago é reduzido e destorcido por uma abordagem transabdominal. O defeito diafragmático é reparado considerando-se uma fundoplicatura no caso de uma hérnia paraesofagiana. No caso incomum em que tenha ocorrido um estrangulamento (5% a 28%), o segmento comprometido do estômago deverá ser ressecado. O volvo espontâneo, sem um defeito diafragmático associado, é tratado pela distorção e pela fixação do estômago por gastropexia ou gastrostomia com sonda.

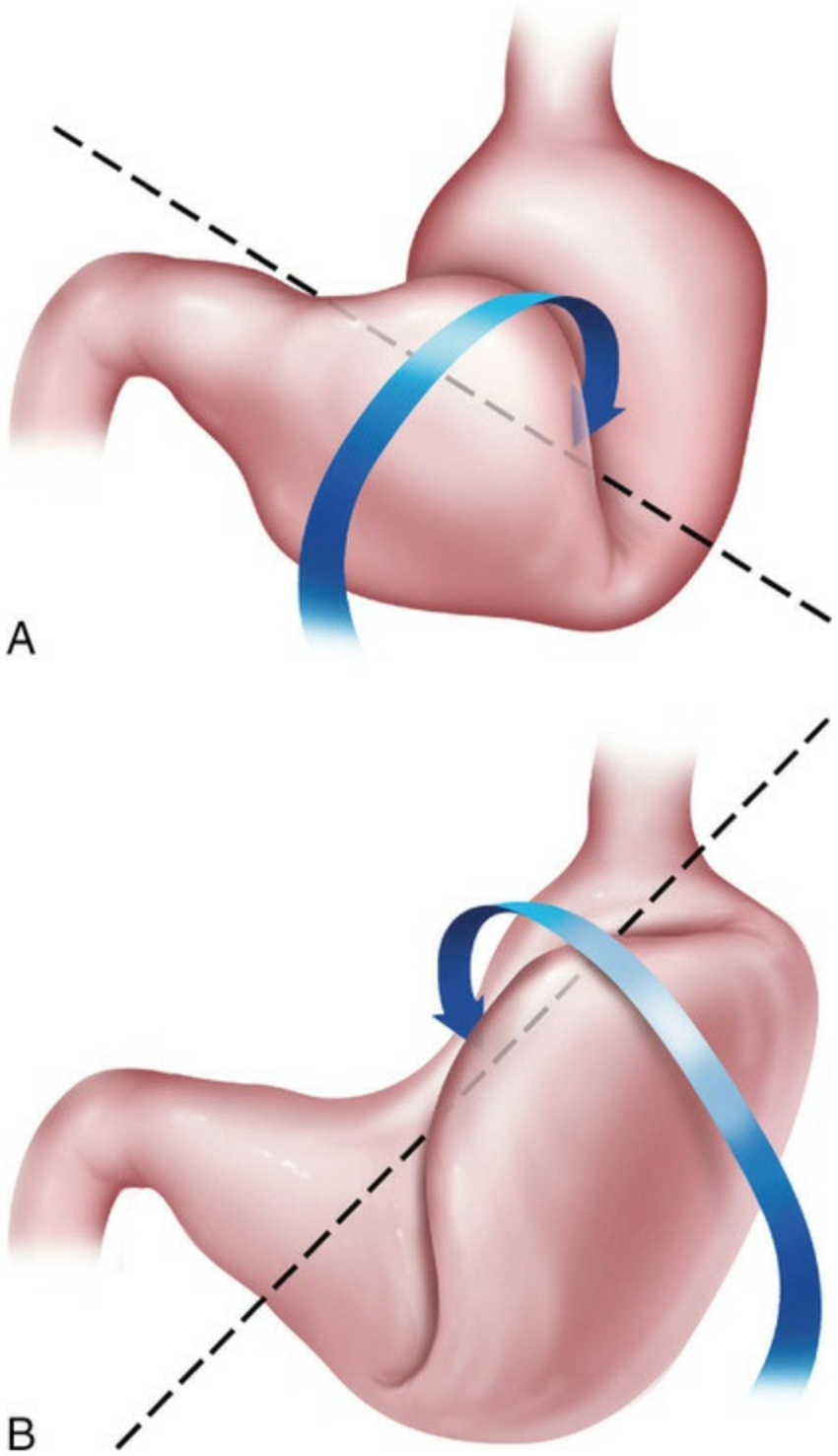


FIGURA 49-28 Torção do estômago ao longo do eixo longitudinal (organoaxial) (**A**) e ao longo do eixo vertical (mesoaxial) (**B**). (De White RR, Jacobs DO: Volvulus of the Stomach and Small Bowel. In Yeo CJ, Dempsey DT, Klein AS, *et al.* [eds] Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, Saunders.)

Bezoares

Os bezoares são coleções de materiais indigeríveis, geralmente de origem vegetal (fitobezoar), mas também constituídos de cabelo (tricobezoar). Os fitobezoares mais comumente são encontrados nos

pacientes submetidos à operação no estômago e que apresentam um retardo no esvaziamento gástrico. Os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica também estão sob risco. Os sintomas de bezoares gástricos incluem saciedade precoce, náuseas, dor, vômitos e perda de peso. Uma grande massa pode ser palpada no exame físico, e o diagnóstico é confirmado pelo exame com bário ou pela endoscopia. Em 1959, Dan *et al.* foram os primeiros a sugerir uma terapia enzimática para tentar a dissolução do bezoar. A papaína, encontrada na Adolph's Meat Tenderizer (AMT), é administrada na dose de uma colher de chá em 150 a 300 mL de água várias vezes ao dia. A concentração de sódio na AMT é alta, de modo que pode ocorrer hipernatremia se grandes quantidades forem administradas. Enzimas alternativas, como a celulase, foram usadas com algum sucesso. Geralmente, o desbridamento enzimático é seguido de uma lavagem agressiva com a sonda de Ewald ou pela fragmentação endoscópica. O fracasso dessas terapias exigirá a remoção cirúrgica.

Os tricobezoares são concreções de cabelos, geralmente encontradas nas garotas ou mulheres de cabelos longos, que frequentemente negam comer os seus próprios cabelos (tricofagia). Os sintomas incluem dor pela ulceração gástrica, plenitude pela obstrução da saída do trato gástrico, com perfurações gástricas ocasionais e obstrução do intestino delgado. Os tricobezoares tendem a formar um molde do estômago com fios de cabelo, tendo sido observados até mesmo no colo transverso. Os pequenos tricobezoares podem responder a uma fragmentação endoscópica, lavagem intensa, ou terapia enzimática. No entanto, essas técnicas são de utilidade limitada, e os tricobezoares maiores precisam de remoção cirúrgica. O intestino delgado deve ser examinado para se assegurar que bezoares adicionais não estão presentes. Aqueles que sofrem de tricofagia requerem cuidados psiquiátricos porque a formação de bezoar recorrente é comum.

Leituras sugeridas

Barkun, A., Bardou, M., Marshall, J. K. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003; 139:843–857. *São feitas recomendações com relação ao papel da endoscopia, métodos de controle endoscópico, intervenções farmacológicas, acompanhamento e separação adequados, fatores de risco de ressangramento, e quais pacientes têm maior mortalidade.*

Bonenkamp, J. J., Songun, I., Hermans, J., et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995; 345:745–748.

Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999; 79:1522–1530. *Estes dois estudos, ambos controlados e randomizados, foram os principais desafios para o papel da linfadenectomia D2 na população não japonesa. Ambos mostraram um aumento da morbidade sem benefício na sobrevida a longo prazo. Eles foram desafiados com o fundamento de que os pacientes no grupo D2 não foram estratificados e porque também foram submetidos à esplenectomia, que mais tarde a análise mostrou como o principal contribuinte para o aumento da morbidade operatória.*

Burke, E. C., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., et al. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1997; 225:262–267.

Lowy, A. M., Mansfield, P. F., Leach, S. D., et al. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*. 1996; 119:611–614. *Esses dois ensaios foram importantes na implementação do estadiamento de laparoscopia como padrão para o câncer gástrico. Demonstraram altas taxas de doença metastática oculta (30 a 40%) e, portanto, evitaram a laparotomia desnecessária em uma proporção significativa de pacientes com câncer gástrico.*

Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20. *O segundo estudo importante mostra um benefício da quimioterapia no câncer gástrico. Esses pacientes foram submetidos a tratamento neoadjuvante e uma percentagem muito maior foi capaz de completar o tratamento do que aqueles que completaram o estudo adjuvante. Mais pacientes tinham linfadenectomia adequada do que no ensaio SWOG Int 0116.*

DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51–58. *O primeiro estudo principal de coorte para caracterizar a progressão natural dos pacientes com GIST. Ele demonstrou uma taxa relativamente alta de recidiva e metástases subsequentes, o que levou ao foco maior sobre o*

desenvolvimento de melhorias nas terapias adjuvantes.

DeMatteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009; 373:1097–1104. *Este estudo de acompanhamento para o uso de imatinibe para doença metastática ampliou significativamente as indicações de imatinibe em GIST. Ele mostrou significativamente menor recorrência dos pacientes que receberam imatinibe do que para aqueles que não receberam; isso foi pronunciado especialmente para pacientes com alto risco de desenvolver doença metastática.*

Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori–positive patients. Cochrane Database Syst Rev (2):CD003840, 2006. *Essa meta-análise mostrou definitivamente o benefício da erradicação do H. pylori no tratamento da doença ulcerosa. Embora a medicação antiúlcera tenha mostrado boas taxas de cura inicial, as taxas de recidiva para terapia de erradicação foram significativamente menores do que somente para a terapia antiúlcera.*

MacDonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345:725–730. *Um dos primeiros estudos a mostrar um benefício da terapia adjuvante para o tratamento do câncer gástrico. Isso se tornou padrão nos Estados Unidos como resultado deste estudo. Ele foi criticado por ter operação inadequada, com uma taxa D0 de ressecção de linfonodo muito alta.*

Referências bibliográficas

1. Saffouri, B., Weir, G. C., Bitar, K. N., et al. Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach: functional linkage of antral peptides. *Am J Physiol*. 1980; 238:G495-G501.
2. Queiroz, D. M., Mendes, E. N., Rocha, G. A., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antral gastrin- and somatostatin-immunoreactive cell density and gastrin and somatostatin concentrations. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28:858–864.
3. Mercer, D. W., Cross, J. M., Smith, G. S., et al. Protective action of gastrin-17 against alcohol-induced gastric injury in the rat: Role in mucosal defense. *Am J Physiol*. 1997; 273:G365–G373.
4. Abrahamsson, H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1995; 237:403–409.
5. Saslow, S. B., Thumshirn, M., Camilleri, M., et al. Influence of *H. pylori* infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. *Dig Dis Sci*. 1998; 43:258–264.
6. Aro, P., Storskrubb, T., Ronkainen, J., et al. Peptic ulcer disease in a general adult population: The Kalixanda study: A random population-based study. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:1025–1034.
7. Wang, Y. R., Richter, J. E., Dempsey, D. T. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg*. 2010; 251:51–58.
8. Soll, A. H. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990; 322:909–916.
9. Peterson, W. L., Barnett, C. C., Evans, D. J., Jr., et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: The role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:2038–2043.
10. Ford AC, Delaney BC, Forman D, *et al.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev (2):CD003840, 2006.
11. Barkun, A., Bardou, M., Marshall, J. K. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003; 139:843–857.
12. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. Cochrane Database Syst Rev (2):CD005584, 2007.
13. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, et al: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev (4):CD005415, 2006.
14. Lunevicius, R., Morkevicius, M. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2005; 92:1195–1207.
15. Cherian, P. T., Cherian, S., Singh, P. Long-term follow-up of patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease treated with endoscopic balloon dilatation and drug therapy. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66:491–497.

16. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225–249.
17. Kuipers, E. J. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006; 55:1217–1221.
18. Bentrem, D., Gerdes, H., Tang, L., et al. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:1853–1859.
19. Kim, H. J., Kim, A. Y., Oh, S. T., et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: Comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005; 236:879–885.
20. Podoloff, D. A., Ball, D. W., Ben-Josef, E., et al. NCCN task force: Clinical utility of PET in various tumor types. *J Natl Compr Canc Netw 7 Suppl*. 2009; 2:S1–26.
21. Burke, E. C., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., et al. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1997; 225:262–267.
22. Lowy, A. M., Mansfield, P. F., Leach, S. D., et al. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*. 1996; 119:611–614.
23. de Graaf, G. W., Ayantunde, A. A., Parsons, S. L., et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33:988–992.
24. Huscher, C. G., Mingoli, A., Sgarzini, G., et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005; 241:232–237.
25. Lee, S. I., Choi, Y. S., Park do, J., et al. Comparative study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:874–880.
26. Yamao, T., Shirao, K., Ono, H., et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer*. 1996; 77:602–606.
27. Kim, J. J., Lee, J. H., Jung, H.-Y., et al. EMR for early gastric cancer in Korea: A multicenter retrospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 66:693–700.
28. Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: Estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3:219–225.
29. Jee, Y. S., Hwang, S. H., Rao, J., et al. Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines. *Br J Surg*. 2009; 96:1157–1161.
30. Ishikawa, S., Togashi, A., Inoue, M., et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: Relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 2007; 10:35–38.
31. Bonenkamp, J. J., Songun, I., Hermans, J., et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995; 345:745–748.
32. Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999; 79:1522–1530.
33. Bilimoria, K. Y., Talamonti, M. S., Wayne, J. D., et al. Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2008; 143:671–678.
34. Yoo, C. H., Noh, S. H., Shin, D. W., et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000; 87:236–242.
35. MacDonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345:725–730.
36. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20.
37. Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2903–2909.
38. Van Cutsem, E., Kang, Y., Chung, H., et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 27, 2009.
39. Pinto, C., Di Fabio, F., Barone, C., et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer*. 2009; 101:1261–1268.

40. Martin, R. C., 2nd, Jaques, D. P., Brennan, M. F., et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: Increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002; 236:159–165.
41. Sym, S. J., Chang, H. M., Ryu, M. H., et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:1024–1032.
42. National Cancer Institute, Surveillance Research Program: Fast Stats, 2009. (http://seer.cancer.gov/faststats).
43. Aviles, A., Nambo, M. J., Neri, N., et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: Results of a controlled clinical trial. *Ann Surg*. 2004; 240:44–50.
44. Miettinen, M., Sobin, L. H., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:52–68.
45. DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51–58.
46. Blanke, C. D., Rankin, C., Demetri, G. D., et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008; 26:626–632.
47. DeMatteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009; 373:1097–1104.
48. Modlin, I. M., Lye, K. D., Kidd, M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: Small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:23–32.

CAPÍTULO 50

Intestino delgado

Shaun Mckenzie and B. Mark Evers

EMBRIOLOGIA
ANATOMIA
FISIOLOGIA
MOTILIDADE
FUNÇÃO ENDÓCRINA
FUNÇÃO IMUNE
OBSTRUÇÃO
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
NEOPLASIAS
DOENÇA DIVERTICULAR
PROBLEMAS DIVERSOS

O intestino delgado é um fenômeno de complexidade e eficiência. A sua função básica é a digestão e a absorção dos nutrientes, uma vez que eles tenham ultrapassado o estômago. Este processo depende de diversos fatores estruturais, fisiológicos, endócrinos e químicos. As secreções exócrinas provenientes do fígado e do pâncreas possibilitam a digestão dos alimentos. A enorme superfície da mucosa do intestino delgado absorve, então, estes nutrientes. Além da sua função na digestão e na absorção, o intestino delgado é o maior órgão endócrino do corpo e é um dos mais importantes órgãos da função imunológica. Dado este papel essencial e à sua complexidade, chega a ser surpreendente que as doenças do intestino delgado não sejam mais frequentes. Neste capítulo, a anatomia e a fisiologia normais do intestino delgado são descritas, assim como os processos patológicos que o envolvem, o que inclui a obstrução, as doenças inflamatórias, as neoplasias, a doença diverticular e outros problemas diversos.

Embriologia

O intestino primitivo é formado durante a quarta semana de gestação.[1] O epitélio endodérmico dá origem ao revestimento epitelial do trato digestório, e o mesoderma esplâncnico que envolve o endoderma dá origem ao tecido conjuntivo muscular e a todas as camadas do intestino. Exceto pelo duodeno, que é uma estrutura do intestino anterior primitivo, o intestino delgado deriva do intestino médio. Durante a quinta semana de desenvolvimento fetal, quando o comprimento intestinal está aumentando rapidamente, ocorre a herniação do intestino médio através do umbigo (Fig. 50-1). Esta alça do intestino médio apresenta tanto um ramo cranial quanto um caudal, com o ramo cranial se desenvolvendo no duodeno distal, jejuno e íleo proximal, e o ramo caudal tornando-se o íleo distal e os dois terços proximais do cólon transverso. A junção dos ramos craniais e caudais ocorre onde o ducto vitelino se une ao saco vitelínico. Esta estrutura do ducto normalmente se oblitera antes do nascimento; no entanto, ela pode persistir, como ocorre com o divertículo de Meckel, em aproximadamente 2% da população. Esta herniação do intestino médio persiste até aproximadamente dez semanas da gestação fetal, quando o intestino retorna à cavidade abdominal.

Após completar uma rotação de 270 graus, do seu ponto inicial, o jejuno proximal retorna à cavidade abdominal e ocupa o lado esquerdo do abdome, com as alças subsequentes ficando mais à direita. O ceco entra mais tardiamente e fica localizado temporariamente no quadrante superior direito; no entanto, com o decorrer do tempo, ele desce para a sua posição normal no quadrante inferior direito. As anomalias congênitas de má rotação e fixação intestinal podem ocorrer durante este processo.

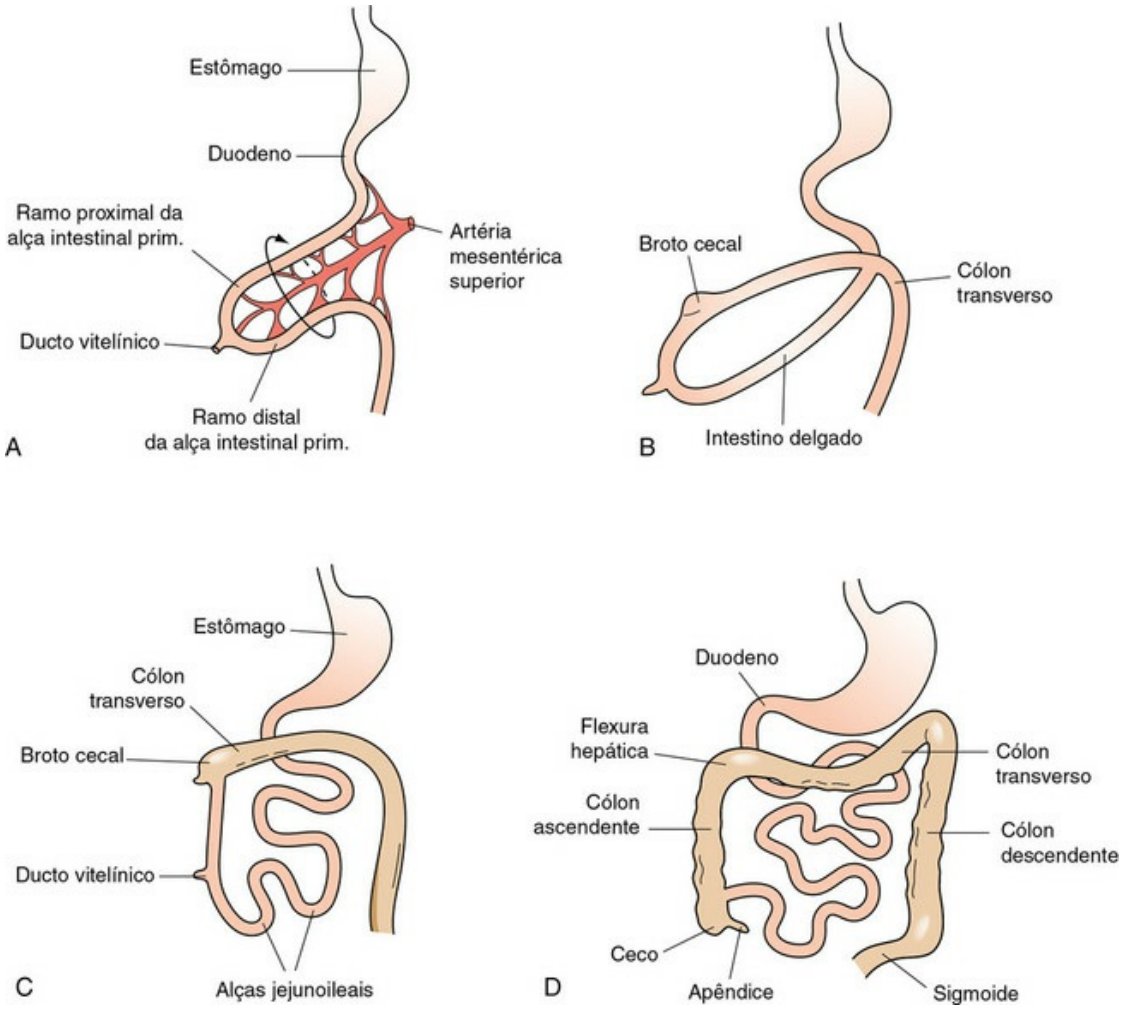


FIGURA 50-1 Rotação do intestino. **A**, O intestino após uma rotação de 90 graus ao redor do eixo da artéria mesentérica superior, a alça proximal à direita e a alça distal à esquerda. **B**, A alça intestinal após uma rotação adicional de 180 graus. O cólon transverso passa em frente do duodeno. **C**, Posição das alças intestinais após a reentrada na cavidade abdominal. Observe o alongamento do intestino delgado, com formação das alças do intestino delgado. **D**, Posição final dos intestinos após descida do ceco para a fossa ilíaca direita. (De Podolsky DK, Babyatshy MW: Growth and development of the gastrointestinal tract. In Yamada T [ed]: Textbook of gastroenterology, vol 2, Philadelphia, 1995, JB Lippincott.)

O intestino delgado primitivo é revestido por uma bainha de células cuboides até cerca da nona semana de gestação, quando as vilosidades começam a se formar no intestino proximal e então prosseguem em direção caudal, até que a totalidade do intestino delgado, e até mesmo o cólon, por um curto período de tempo, seja revestida por estas projeções digitiformes. A formação de criptas começa a partir da 10ª até a 12ª semanas de gestação. A camada de criptas do intestino delgado é um local contínuo de renovação e proliferação celulares. Conforme as células ascendem ao eixo das vilosidades, a proliferação cessa e as células se diferenciam em um dos seus quatro tipos principais: enterócitos absortivos, que compõem

quase 95% da população celular intestinal; células em cálice; células de Paneth e células enteroendócrinas. As células finalmente são expelidas para o lúmen intestinal. Surpreendentemente, todo este processo de renovação completa do revestimento intestinal ocorre em menos de uma semana nos humanos.

Anatomia

Anatomia Macroscópica

Todo intestino delgado, que se estende do piloro ao ceco, mede de 270 a 290 cm, com comprimento duodenal estimado em aproximadamente 20 cm, comprimento jejunal em 100 a 110 cm e comprimento ileal em 150 a 160 cm. O jejuno começa no ângulo duodenojejunal, que é sustentado por uma prega peritoneal, conhecida como *ligamento de Treitz*. Não há nenhuma linha demarcatória óbvia entre o jejuno e o íleo; no entanto, o jejuno é comumente considerado como sendo composto dos dois quintos proximais do intestino delgado e o íleo compõe os três quintos restantes. O jejuno apresenta uma circunferência um pouco maior, e é mais espesso que o íleo e pode ser identificado na operação examinando os vasos mesentéricos. No jejuno, apenas uma ou duas arcadas enviam vasos retos longos para a borda mesentérica, enquanto o suprimento sanguíneo para o íleo pode ter quatro ou cinco arcadas em separado, com vasos retos mais curtos (Fig. 50-2). A mucosa do intestino delgado é caracterizada por dobras transversas (plicas circulares), que são proeminentes no duodeno distal e no jejuno.

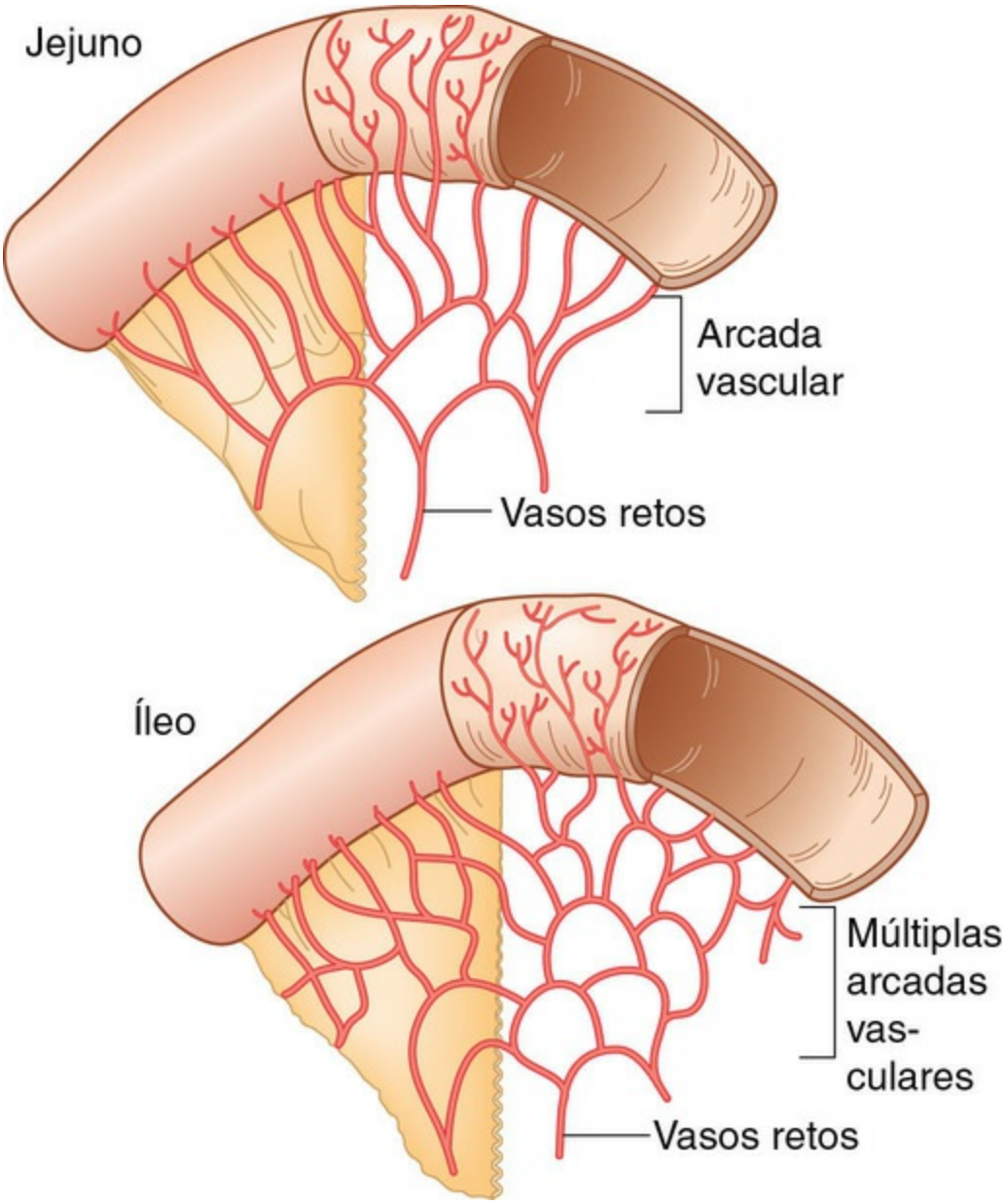


FIGURA 50-2 A mucosa jejunal é relativamente espessa com plicas circulares proeminentes; os vasos mesentéricos formam apenas uma ou duas arcadas com longos vasos retos. O íleo é menor em circunferência e tem paredes mais finas; os vasos mesentéricos formam múltiplas arcadas vasculares com os vasos retos curtos. (Adaptado de Thompson JC: Atlas of surgery of the stomach, duodenum, and small bowel, St Louis, 1992, Mosby-Year Book, p 263.)

Suprimento Neurovascular-Linfático

O intestino delgado é nutrido por ricos suprimentos vasculares, neurais e linfáticos, todos contidos no mesentério. A base do mesentério se insere na parede abdominal posterior à esquerda da segunda vértebra lombar e passa obliquamente para a direita e inferiormente para a articulação sacroilíaca direita. O suprimento sanguíneo do intestino delgado, exceto pelo duodeno proximal que é irrigado pelos ramos do eixo celíaco, provém inteiramente da artéria mesentérica superior (Fig. 50-3). A artéria mesentérica superior faz um trajeto anterior ao processo uncinado do pâncreas e a terceira porção do duodeno, onde se divide para irrigar o pâncreas, o duodeno distal, todo o intestino delgado e o cólon ascendente e o transverso. Há uma rica rede vascular colateral responsável pelo suprimento sanguíneo do intestino

delgado, disposta em arcadas vasculares que fazem seu trajeto pelo mesentério. A drenagem venosa do intestino delgado corre em paralelo com o suprimento arterial, com o sangue drenando para a veia mesentérica superior, que se une à veia esplênica, por trás do colo do pâncreas, para formar a veia porta.

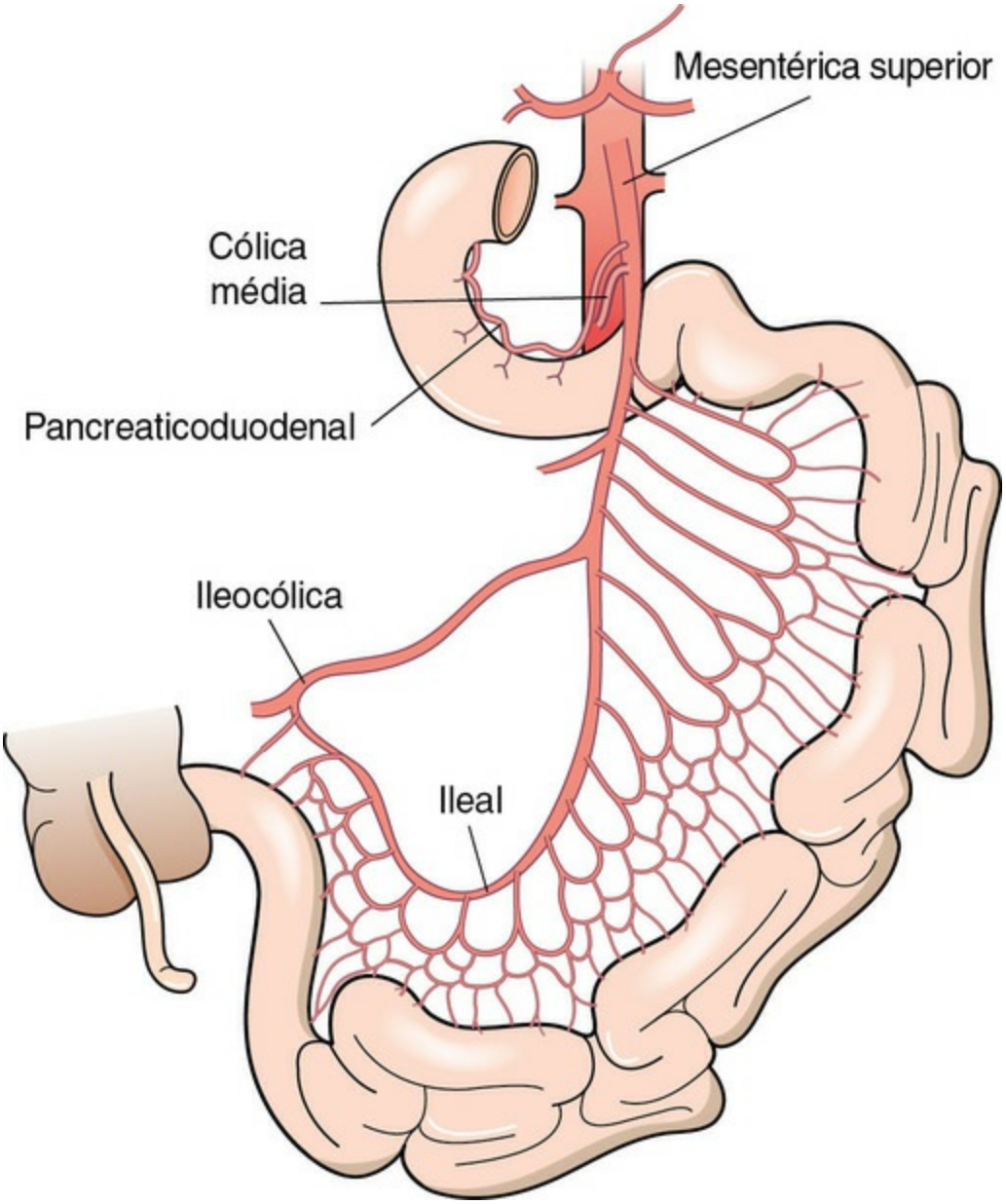


FIGURA 50-3 O suprimento sanguíneo para o jejunoíleo e duodeno distal vem inteiramente da artéria mesentérica superior, que faz um trajeto anterior à terceira porção do duodeno. A artéria celíaca irriga o duodeno proximal. (Adaptado de Thompson JC: Atlas of surgery of the stomach, duodenum, and small bowel, St Louis, 1992, Mosby –Year Book, p 265.)

A inervação do intestino delgado é feita pelas ramificações parassimpáticas e simpáticas do sistema nervoso autônomo, que, por sua vez, fornece os nervos eferentes para o intestino delgado. As fibras parassimpáticas são derivadas do vago, e cruzam o plexo celíaco e controlam a secreção, a motilidade e, provavelmente, todas as fases da atividade intestinal. As fibras aferentes vagais estão presentes, mas aparentemente não medeiam impulsos dolorosos. As fibras simpáticas provêm de três grupos de nervos esplâncnicos e têm as suas células ganglionares geralmente em um plexo situado em torno da base da

artéria mesentérica superior. Os impulsos motores afetam a motilidade dos vasos sanguíneos e, provavelmente, as secreções e a motilidade intestinais. A dor proveniente do intestino é mediada por fibras aferentes viscerais do sistema simpático.

Os linfáticos do intestino delgado são encontrados nos principais depósitos de tecido linfático, particularmente nas placas de Peyer do intestino delgado distal. A drenagem linfática proveniente da mucosa atravessa a parede do intestino para alcançar um grupo de linfonodos do mesentério adjacentes ao intestino. A drenagem continua para um grupo de linfonodos regionais adjacentes às arcadas arteriais mesentéricas e depois para um grupo na base dos vasos mesentéricos superiores. A partir daí, a linfa drena para a cisterna quilo e, em seguida, para os ductos torácicos, para, finalmente, desaguar no sistema venoso localizado no pescoço. A drenagem linfática do intestino delgado constitui uma das principais vias de transporte de lipídios absorvidos pela circulação e, da mesma forma, exerce um papel importante na defesa imune e também na disseminação das células provenientes dos cânceres intestinais.

Anatomia Microscópica

A parede do intestino delgado consiste em quatro camadas: serosa, muscular própria, submucosa e mucosa (Fig. 50-4).

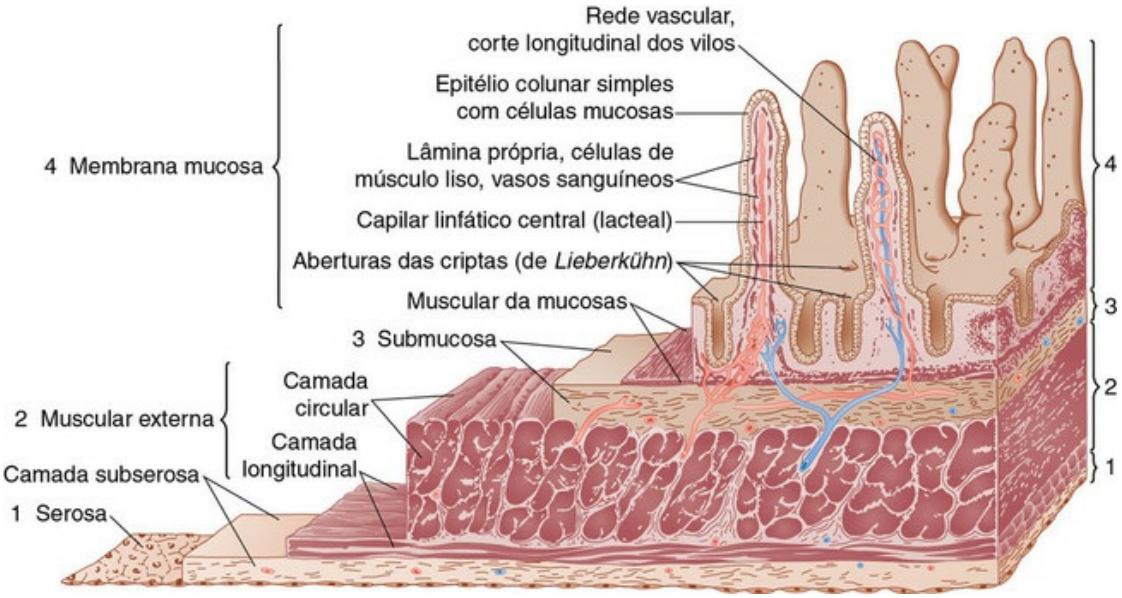


FIGURA 50-4 Camadas do intestino delgado. Uma grande superfície é fornecida pelos vilos para a absorção dos nutrimentos necessários. Os folículos linfoides solitários na lâmina própria da membrana mucosa não foram marcados. No estroma de ambos os vilos seccionados, mostram-se os vasos quilosos centrais (lacteais) ou os capilares vilosos. (De Sobotta J, Figge FHJ, Hild WJ: Atlas of human anatomy, New York, 1974, Hafner.)

A serosa é a camada mais externa do intestino delgado e é constituída de peritônio visceral, uma única camada de células mesoepiteliais achatadas que circundam o jejunoíleo e a superfície anterior do duodeno.

A muscular própria consiste em duas camadas musculares, uma camada longitudinal externa e uma camada circular interna, mais espessa constituída de músculo liso. As células ganglionares provenientes dos plexos mioentéricos (Auerbach) estão interpostas às camadas musculares e enviam fibras neurais para ambas as camadas, possibilitando a transmissão elétrica entre as células da musculatura lisa e a condução através da camada muscular.

A submucosa consiste em uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico contendo vasos sanguíneos e nervos. Ela é o componente mais resistente da parede intestinal, razão pela qual deve ser incluída nas suturas anastomóticas. Ela contém redes elaboradas de linfáticos, arteríolas e vênulas e um extenso plexo de células ganglionares (plexo de Meissner). Os nervos provenientes das camadas musculares mucosas/submucosas são interconectados por pequenas fibras nervosas, e foram descritas conexões

cruzadas entre os elementos adrenérgicos e colinérgicos.

A mucosa pode ser dividida em três camadas, a camada muscular da mucosa, lâmina própria e camadas epiteliais (Fig. 50-5). A muscular da mucosa é uma fina camada de músculo que separa a mucosa da submucosa. A lâmina própria é uma camada de tecido conjuntivo entre as células epiteliais e a muscular da mucosa que contém uma variedade de células, incluindo plasmócitos, linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas e tecido conjuntivo não celular. A lâmina própria forma a base na qual as células epiteliais se apoiam, ela atua como protetora do intestino para combater os micro-organismos que penetram no epitélio sobrejacente, secundariamente a um rico suprimento de células imunológicas. Os plasmócitos sintetizam ativamente as imunoglobulinas e outras células imunológicas na lâmina própria e liberam vários mediadores (p. ex., citocinas, metabólitos do ácido araquidônico e histaminas) que podem modular diversas funções celulares do epitélio sobrejacente. A camada epitelial é uma lâmina contínua de células epiteliais que cobrem as vilosidades e revestem as criptas. As principais funções do epitélio das criptas são a renovação celular e a secreção exócrina, endócrina, de água e de íons; as principais funções do epitélio viloso são a digestão e a absorção. Existem quatro tipos celulares principais na camada mucosa: (1) células caliciformes, que secretam muco; (2) células de Paneth, que secretam lisozima, fator de necrose tumoral (TNF) e as criptidinas, que são homólogas das defensinas dos leucócitos, parecem estar relacionadas com o sistema de defesa do hospedeiro; (3) enterócitos absortivos; e (4) células enteroendócrinas, das quais existem mais de dez populações distintas que produzem os hormônios gastrointestinais.

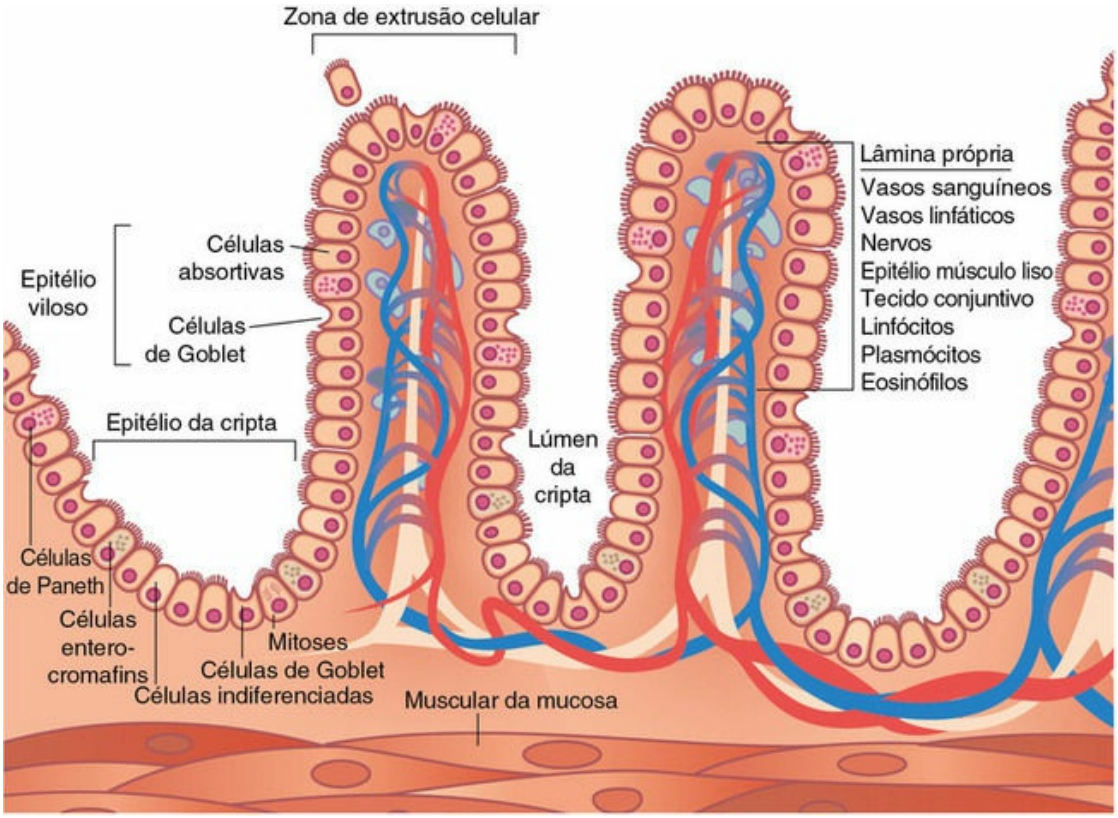


FIGURA 50-5 Diagrama esquemático da organização histológica da mucosa do intestino delgado. (De Keljo DJ, Gariepy CE: Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH [eds]: Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathology, diagnosis, management, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 1646.)

Microscopicamente, a mucosa é projetada para ser uma área absortiva máxima com suas vilosidades fazendo protrusão para o lúmen. As vilosidades são mais pronunciadas no duodeno distal e no jejuno proximal, e mais curtas no íleo distal. Os enterócitos absortivos representam o principal tipo celular na

mucosa e são responsáveis pela digestão e absorção. As suas superfícies luminais são recobertas por microvilosidades que repousam sobre uma trama terminal. As microvilosidades aumentam a capacidade absortiva em 30 vezes. Para aumentar ainda mais a absorção, as microvilosidades são recobertas por uma capa de glicoproteínas, o glicocálix.

Fisiologia

Digestão e Absorção

O complexo processo de digestão e a eventual absorção de nutrientes, água, eletrólitos e minerais é o principal papel do intestino delgado. Litros de água e centenas de gramas de alimentos são liberados ao intestino delgado diariamente; e, com notável eficiência, quase todo o alimento é absorvido, exceto as celuloses indigeríveis. O estômago inicia o processo de digestão com a degradação dos sólidos até partículas de 1 mm, ou menos, que então são liberadas para o duodeno, onde as enzimas pancreáticas, a bile e as enzimas da borda em cerdas do ID continuam o processo de digestão e eventual absorção através da parede do intestino delgado.[2] O intestino delgado é sobretudo responsável pela absorção dos componentes dietéticos (carboidratos, proteínas e gorduras), assim como de íons, vitaminas e água.

Carboidratos

Um adulto que consome uma dieta ocidental normal ingerirá 300 a 350 g de carboidratos por dia, com aproximadamente 50% consumidos como amido, 30% como sacarose, 6% como lactose e o restante como maltose, trealose, glicose, frutose, sorbitol, celulose e pectinas.[2] O amido dietético é um polissacarídeo que consiste em longas cadeias de moléculas de glicose (Fig. 50-6). A amilase contém quase 20% do amido na dieta e é degradada nas ligações α-1,4 pelas amilases salivares (*i. e.*, ptialina) e pancreáticas que convertem a amilose em maltotriose e maltose. Amilopectina, que compõe cerca de 80% de amido dietético, tem pontos de ramificação a cada 25 moléculas ao longo das cadeias de glicose retas; as ligações de glicose α -1,6 na amilopectina geram os produtos finais da digestão da amilase – maltose, maltotriose e os sacarídeos em ramos residuais, as dextrinas. Em geral, os amidos são quase completamente convertidos em maltose e em outros pequenos polímeros de glicose pequenos antes de transitarem pelo duodeno e o jejuno superior. O restante da digestão dos carboidratos ocorre como resultado das atividades das enzimas da borda em cerdas da superfície luminal.

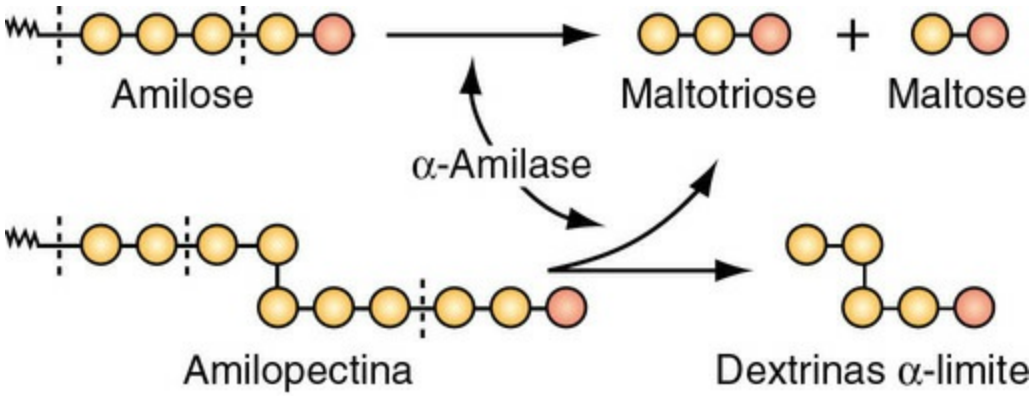


FIGURA 50-6 Ação da α-amilase pancreática sobre as formas lineares (amilose) e ramificadas (amilopectina) do amido para produzir os produtos de degradação maltotriose, maltose e dextrinas. (Adaptado de Alpers DH: Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the gastrointestinal tract, ed 3, vol 2, New York, 1994, Raven Press, p 1727.)

A borda em cerda do intestino delgado contém as enzimas lactase, maltase, sacarose-isomaltase e trealase, que dividem os dissacarídeos, assim como outros pequenos polímeros da glicose nos seus

componentes monossacarídeos (Tabela 50-1). A lactase hidrolisa a lactose em glicose e galactose. A maltase hidrolisa a maltose para produzir monômeros de glicose. A sacarose-isomaltase apresenta duas subunidades da mesma molécula; a sucrose hidrolisa a sacarose para fornecer glicose e frutose e a isomaltase hidrolisa as ligações α-1,6 em dextrinas α-limite para fornecer glicose. A glicose representa mais de 80% dos produtos finais da digestão dos carboidratos, com a galactose e a frutose geralmente representando não mais que 10% dos produtos da digestão de carboidratos.

Tabela 50-1

Características das Carboidrases da Membrana da Borda em Escova

ENZIMA	SUBSTRATO	PRODUTOS
Lactase	Lactose	Glicose
		Galactose
Maltase (glicoamilase)	Oligossacarídeos α-1,4 ligados até nove resíduos	Glicose
Sucrase-isomaltase (sacarose-α-dextrinase)		
Sucrase	Sacarose	Glicose
		Frutose
Isomaltase	Dextrina α-limite	Glicose
Ambas as enzimas	Dextrina α-limite	
	Ligação α-1,4 na extremidade não redutora	Glicose
Trealase	Trealase	Glicose

De Marsh MN, Riley SA: Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management, vol 2, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p 1480.

Os carboidratos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos. O transporte das hexoses liberadas (glicose, galactose e frutose) é executado por mecanismos específicos que envolvem um transporte ativo. As principais vias de absorção são três mecanismos carreadores de membrana – transportador de glicose de sódio 1 (SGLT-1), transportador de glicose 5 (GLUT-5) e transportador de glicose 2 (GLUT-2)[2] (Fig. 50-7). A glicose e a galactose são absorvidas por um mecanismo de transporte ativo mediado por carreadores, que envolve o cotransporte de Na^+ (transportador SGLT-1). Conforme o Na+ se difunde para o interior da célula, ela carrega a glicose ou a galactose com ele, proporcionando desta forma energia para o transporte do monossacarídeo. A saída da glicose do citosol para o espaço intracelular deve-se predominantemente a um carreador independente do Na^+ (transportador de GLUT-2), localizado na membrana basolateral. A frutose, o outro monossacarídeo importante, é absorvido do lúmen intestinal através de um processo facilitado de difusão. O carreador envolvido na absorção da frutose é o GLUT-5 que está localizado na membrana apical do enterócito. Este processo de transporte não depende do Na^+, ou de energia. A frutose sai da membrana basolateral por outro processo de difusão facilitada que envolve o transportador GLUT-2.

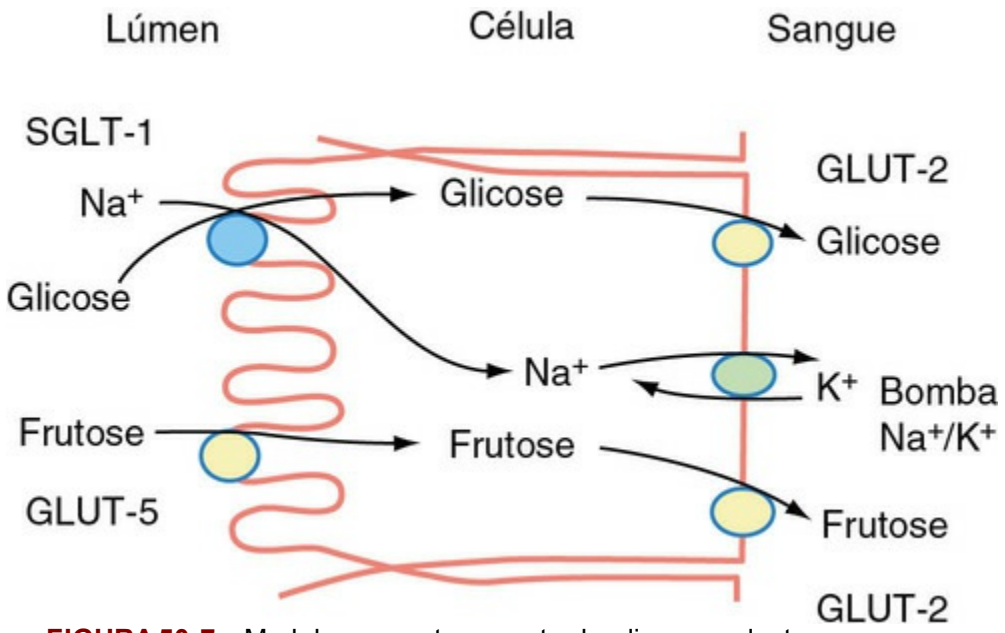


FIGURA 50-7 Modelo para o transporte da glicose, galactose e frutose através do epitélio intestinal. A glicose e a galactose são transportadas para dentro do enterócito através da membrana da borda em escova pelo cotransportador Na^+/glicose (SGLT-1) e então transportado para fora através da membrana basolateral corrente abaixo dos seus gradientes de concentração pelo GLUT-2. O baixo impulso intracelular de Na^+ corrente acima do transporte de glicose através da borda em escova é mantido pela bomba Na^+,K^+ na membrana basolateral. A glicose e a galactose, portanto, estimulam a absorção de Na^+ através do epitélio. A frutose é transportada através da célula corrente abaixo do gradiente de concentração através da borda em escova e as membranas basolaterais. A GLUT-5 é o transportador de frutose da borda em escova, enquanto a GLUT-2 manuseia o transporte de glicose através da membrana basolateral. (De Wright EM, Hirayama BA, Loo DDF, et al: Intestinal sugar transport. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the gastrointestinal tract, ed 3, vol 2, New York, 1994, Raven Press, p 1752.)

Proteína

A digestão de proteína tem início no estômago, em que o suco gástrico desnatura as proteínas.[2] O processo continua no intestino delgado, no qual a proteína fica em contato com as proteases pancreáticas. O tripsinogênio é secretado pelo pâncreas e é excretado no intestino sob uma forma inativa, porém é ativado pela enzima enteroquinase, elaborada pela borda das vilosidades do duodeno. A tripsina ativada então estimula as demais enzimas precursoras proteolíticas pancreáticas. As endopeptidases, que incluem a tripsina, a quimiotripsina e a elastase, atuam nas ligações peptídeas no interior da molécula de proteína, produzindo peptídeos que são substratos para as exopeptidases (carboxipeptidases), que removem periodicamente um único aminoácido da extremidade carboxil do peptídeo (Tabela 50-2). Isso resulta na divisão das proteínas complexas em dipeptídeos, tripeptídeos e algumas proteínas maiores, que são absorvidas do lúmen intestinal por um mecanismo de transporte ativo mediado pelo Na^+ e digerido pelas enzimas da borda das vilosidades e no citoplasma dos enterócitos (Fig. 50-8). Estas enzimas peptidases incluem as aminopeptidases, e várias dipeptidases, que dividem o restante dos polipeptídeos maiores em tripeptídeos e dipeptídeos e em alguns aminoácidos. Os aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são facilmente transportados através das microvilosidades para dentro das células epiteliais, em que, no

citosol, peptidases adicionais hidrolisam os dipeptídeos e os tripeptídeos em aminoácidos isolados, que então passam através da membrana celular epitelial para o sistema venoso portal. Em geral, nos humanos normais, a digestão e a absorção das proteínas estão 80% a 90% completas no jejuno.

Tabela 50-2

Principais Proteases Pancreáticas

ENZIMA	AÇÃO PRIMÁRIA
Endopeptidases	Hidrolisa as ligações peptídeas internas dos polipeptídeos e das proteínas
Tripsina	Ataca as ligações peptídeas que envolvem os aminoácidos, básicos; fornece produtos com aminoácidos básicos na extremidade terminal carboxil
Quimotripsina	Ataca as ligações peptídeas envolvendo os aminoácidos, aromáticos, leucina, glutamina e metionina; fornece produtos peptídicos com estes aminoácidos na extremidade terminal carboxil
Elastase	Ataca as ligações peptídeas que envolvem os aminoácidos, alifáticos neutros; fornece produtos com aminoácidos neutros na extremidade terminal carboxil
Exopeptidases	Hidrolisa as ligações peptídeas externas dos polipeptídeos e proteínas
Carboxipeptidase A	Ataca os peptídeos com aminoácidos aromáticos e neutros alifáticos na extremidade terminal carboxil
Carboxipeptidase B	Ataca os peptídeos com aminoácidos básicos na extremidade terminal carboxil

De Castro GA: Digestion and absorption. In Johnson LR (ed): Gastrointestinal physiology, St Louis, 1991, Mosby, pp 108-130.

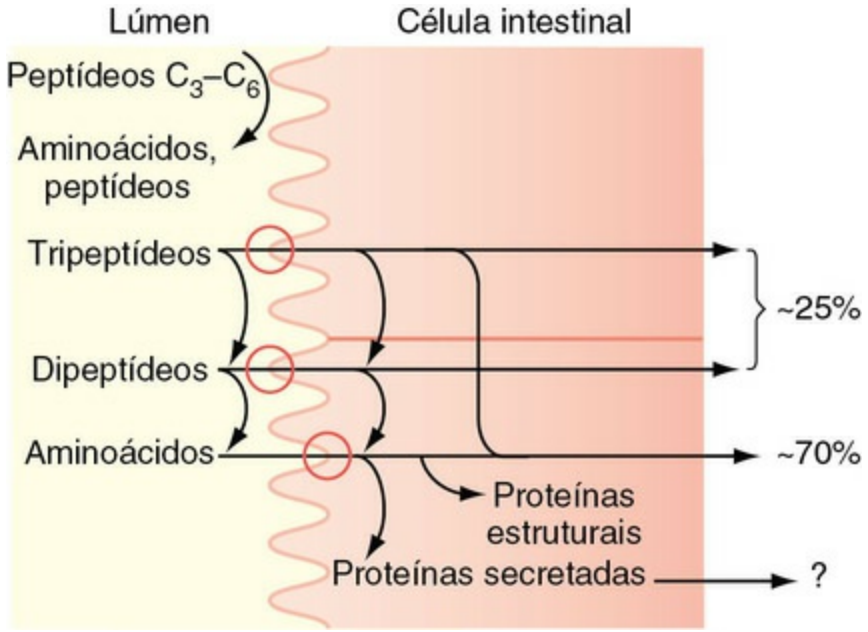


FIGURA 50-8 Digestão e absorção de proteínas. (Adaptado de Alpers DH: Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the gastrointestinal tract, ed 3, vol 2, New York, 1994, Raven Press, p 1733.)

Gorduras

Emulsificação

A maioria dos adultos na América do Norte consome 60 a 100 g/dia de gordura. Os triglicerídeos, as gorduras mais abundantes, são compostos de um glicerol, um núcleo e três ácidos graxos; pequenas quantidades de fosfolipídios, colesterol e ésteres de colesterol também são encontrados na dieta normal.

Essencialmente, toda a digestão de gorduras ocorre no intestino delgado, onde o primeiro passo é a degradação dos glóbulos gordurosos em tamanhos menores, de modo a facilitar uma degradação adicional pelas enzimas digestórias hidrossolúveis, segundo um processo chamado emulsificação.[2] Este processo é facilitado pela bile proveniente do fígado que contém sais biliares e a lecitina fosfolipídica. As partes polares dos sais biliares e das moléculas de lecitina são solúveis em água, enquanto as porções restantes são solúveis em gorduras. Portanto, as porções lipossolúveis dissolvem a camada superficial dos glóbulos de gordura, e as porções polares, projetando-se para fora, são solúveis nos líquidos aquosos circunjacentes. Este arranjo torna os glóbulos de gordura mais acessíveis à fragmentação pelo movimento de oscilação no intestino delgado. Portanto, uma das principais funções dos sais biliares, e especialmente da lecitina na bile, é possibilitar que os glóbulos gordurosos sejam prontamente fragmentados pela oscilação do lúmen intestinal. Com o aumento na área superficial dos glóbulos de gordura provenientes da ação dos sais biliares e da lecitina, as gorduras agora podem ser rapidamente atacadas pela lipase pancreática, a enzima mais ativa na digestão dos triglicerídeos, que os divide em ácidos graxos livres e 2-monoglicerídeos.

Formação de Micelas

A digestão de gorduras é mais acelerada pelos sais biliares, que, secundariamente à sua natureza anfipática, podem formar micelas. Estas são pequenos glóbulos esféricos compostos de 20 a 40 moléculas de sais biliares com um núcleo esterol que é altamente lipossolúvel e um grupo polar hidrofílico que se projeta externamente. As micelas mistas assim formadas são dispostas de tal modo que o lipídio insolúvel seja circundado pelos sais biliares orientados com as suas extremidades frontais para a parte externa. Portanto, tão rapidamente quanto os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são formados pela lipólise, eles se dissolvem na porção hidrofóbica central das micelas, que, assim, agem para carrear estes produtos da hidrólise das gorduras para as bordas em cerdas das células epiteliais, onde ocorre a absorção.

Processamento Intracelular

Os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres, que são dissolvidos na porção centro-lipídica das micelas de ácidos biliares, são absorvidos pelas bordas em cerdas devido à sua natureza altamente lipossolúvel e difundem-se para o interior da célula.[2] Após a desagregação das micelas, os sais biliares permanecem no lúmen intestinal para participar da formação de novas micelas e carrear mais monoglicerídeos e ácidos graxos para as células epiteliais. Os ácidos graxos e os monoglicerídeos liberados penetram na célula e formam novos triglicerídeos. Esta nova formação dos triglicerídeos ocorre na célula pelas interações das enzimas intracelulares que estão associadas ao retículo endoplasmático.

A principal via para a ressíntese envolve a fusão de triglicerídeos, de 2-monoglicerídeos e os ácidos graxos ativados pela coenzima A (CoA). A lipase microssomal acyl-CoA é necessária para a síntese de acyl-CoA, do ácido graxo antes da esterificação. Estes triglicerídeos reconstituídos então combinam-se com o colesterol, os fosfolipídios e as apoproteínas para formarem quilomícrons que consistem em um núcleo interno contendo triglicerídeos e um núcleo membranoso externo de fosfolipídios e apoproteínas. Os quilomícrons transitam das células epiteliais para as lacteais, onde passam através dos linfáticos para o interior do sistema venoso. Cerca de 80% a 90% do total das gorduras são absorvidos do intestino e transportados para o sangue por meio da linfa torácica sob a forma de quilomícrons. Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeia curta e média podem ser absorvidas diretamente para o sangue portal, em vez de serem convertidos em triglicerídeos e absorvidos pelos linfáticos. Estes ácidos graxos de cadeia mais curta são mais hidrossolúveis, o que torna possível a sua difusão direta para a corrente sanguínea.

Circulação Êntero-hepática

O intestino proximal absorve a maior parte da gordura proveniente da dieta gordurosa. Apesar de os ácidos biliares não conjugados serem absorvidos no jejuno por difusão passiva, os ácidos biliares conjugados que formam micelas são absorvidos no íleo por transporte ativo e são reabsorvidos no íleo distal. Os ácidos biliares então passam via sistema venoso porta para o fígado para serem secretados como bile. O *pool* total de sais biliares em humanos é de 2 a 3 g; ele recircula aproximadamente seis vezes a cada 24 horas (circulação êntero-hepática dos sais biliares).[2] Quase todos os sais biliares são absorvidos, com perda de cerca de 0,5 g nas fezes diariamente; isso é reposto pela ressíntese do colesterol.

Água, Eletrólitos e Vitaminas

Oito a dez litros de água/dia ingressam no intestino delgado. Grande parte é absorvida, e apenas aproximadamente 500 mL, ou menos, saem do íleo e penetram no cólon[2] (Fig. 50-9). A água pode ser absorvida pelo processo de simples difusão. Além disso, a água pode ser transportada para dentro e para fora da célula por um processo de pressão osmótica, resultante do transporte ativo de sódio, glicose ou aminoácidos para dentro das células.

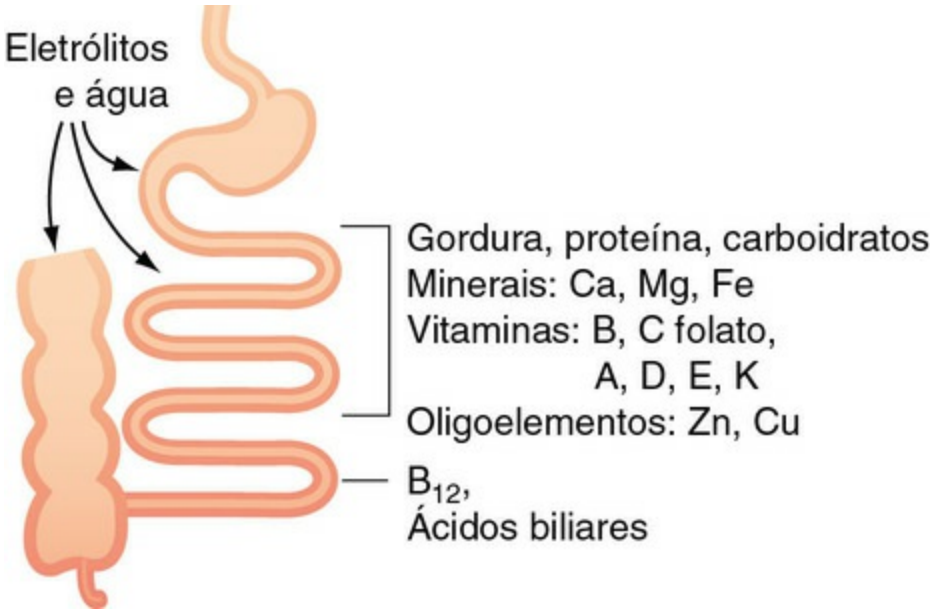


FIGURA 50-9 Absorção de água e eletrólitos no intestino delgado e no cólon. (Adaptado de Westergaard H: Short bowel syndrome. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH [eds]: Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathology, diagnosis, management, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 1549.)

Os eletrólitos podem ser absorvidos no intestino delgado pelo transporte ativo ou pelo acoplamento ao soluto orgânico.[2] O Na^+ é absorvido pelo transporte ativo através das membranas basolaterais. O Cl^- é absorvido na parte superior do intestino delgado por um processo de difusão passiva. Grandes quantidades de HCO_3^- precisam ser reabsorvidas, o que é realizado de modo indireto. Conforme o Na^+ é absorvido, o H^+ é secretado no lúmen intestinal. Ele então combina-se com o $HCO3^-$, para formar o ácido carbônico, que se dissocia para formar água e dióxido de carbono. A água permanece no quimo, mas o dióxido de carbono é rapidamente absorvido pelo sangue e é expirado pelo pulmão. O cálcio é absorvido, particularmente nas porções proximais do intestino delgado (duodeno e jejuno), por um processo de transporte ativo; a absorção parece ser facilitada em meio ácido e é estimulada pela vitamina D e pelo hormônio da paratireoide. O ferro é absorvido como heme, ou componente não heme, no duodeno, por um processo ativo. O ferro então é depositado no interior da célula como ferritina ou é transferido para a ligação plasmática para a transferrina. A absorção total do ferro depende das reservas corporais e da velocidade da eritropoiese; qualquer aumento na eritropoiese eleva a absorção do ferro. O potássio, o magnésio, o fosfato e outros íons podem ser absorvidos ativamente através da mucosa.

As vitaminas são lipossolúveis (A, D, E e K) ou hidrossolúveis (ácido ascórbico [vitamina C], biotina, ácido nicotínico, ácido fólico, riboflavina, tiamina, piridoxina [vitamina B_6] e cobalamina [vitamina B_{12}]).[2] As vitaminas lipossolúveis são carreadas em micelas mistas e transportadas em quilomícrons de linfa para o ducto torácico e para o sistema venoso. A absorção das vitaminas hidrossolúveis parece ser mais complexa do que originalmente se supunha. A vitamina C é absorvida por um processo de transporte ativo que incorpora um mecanismo acoplado ao sódio, assim como um sistema transportador específico. A vitamina B_6 parece ser celeremente absorvida pela simples difusão para dentro do intestino proximal. A

tiamina (vitamina B_1) é rapidamente absorvida no jejuno por um processo ativo similar ao do sistema de transporte acoplado ao sódio para a vitamina C. A riboflavina (vitamina B_2) é absorvida na porção superior do intestino. A absorção da vitamina B_{12} ocorre primariamente no íleo terminal. Ela é derivada da cobalamina, que é liberada no duodeno pelas proteases pancreáticas. A cobalamina liga-se ao fator intrínseco, secretado pelo estômago, e é protegida da digestão proteolítica. Os receptores específicos no íleo terminal captam o complexo fator intrínseco-cobalamina, provavelmente por translocação. No enterócito ileal, a vitamina B_{12} livre é ligada a um *pool* ileal de transcobalamina II, que a transporta para a circulação porta.

Motilidade

Partículas alimentares são propelidas através do intestino delgado por uma série complexa de contrações musculares.[2] O peristaltismo consiste em contrações intestinais que passam aboralmente a uma taxa de 1 a 2 cm/segundo. A principal função do peristaltismo é a progressão do quimo intestinal através do intestino. Os padrões de motilidade no intestino delgado variam entre os estados alimentares e o desjejum. Os estímulos de marca-passo, que supostamente originam-se no duodeno, dão início a uma série de contrações no vigência do estado alimentar para impulsionar o alimento através do intestino delgado.

Durante o período interdigestivo (jejum) entre as refeições, o intestino é regularmente impulsionado pelas contrações cíclicas que se movimentam aboralmente ao longo do intestino a cada 75 a 90 minutos. Essas contrações são iniciadas pelo complexo mioelétrico migratório (CMM), que está sob o controle de vias neurais e humorais. Os nervos extrínsecos para o intestino delgado são parassimpáticos e simpáticos. As fibras vagais têm dois efeitos funcionalmente diferentes; um é colinérgico e excitatório e o outro é peptidérgico e provavelmente inibitório. A atividade simpática inibe a função motora, enquanto a atividade parassimpática a estimula. Apesar de se saber que os hormônios intestinais afetam a motilidade do intestino delgado, o único peptídeo que claramente mostrou funcionar com este papel é a motilina, que é encontrada no seu nível plasmático de pico durante a fase III (surtos intensos de atividades mioelétricas resultando em contrações regulares e de alta amplitude) de CMMs.

Função endócrina

Hormônios Gastrointestinais

Os hormônios gastrointestinais são distribuídos ao longo do intestino delgado em um padrão espacial específico. Na verdade, o intestino delgado é o maior órgão endócrino do corpo. Embora muitas vezes classificados como hormônios, esses agentes nem sempre funcionam de maneira verdadeiramente endócrina (*i. e.*, descarga na corrente sanguínea, em que uma ação é produzida em um local distante; Fig. 50-10). Algumas vezes, estes peptídeos são liberados e agem localmente de maneira parácrina ou autócrina. Além disso, estes peptídeos podem servir como neurotransmissores (p. ex., peptídeo intestinal vasoativo). Os hormônios gastrointestinais exercem um papel importante na secreção pancreaticobiliar e intestinal e na motilidade. Além disso, certos hormônios gastrointestinais exercem um efeito trófico sobre a mucosa intestinal normal e neoplásica e no pâncreas. A localização, os principais estimulantes da liberação e os efeitos primários dos hormônios gastrointestinais mais importantes estão resumidos na Tabela 50-3. Além disso, o diagnóstico e uso terapêutico dos hormônios gastrointestinais estão listados na Tabela 50-4. Dockray[3] e Gariepy e Dickinson[4] apresentaram um debate mais aprofundado sobre a estrutura, biologia molecular, funções fisiológicas e ação desses hormônios.

Tabela 50-3
Hormônios Gastrointestinais

HORMÔNIO	LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAIS ESTIMULANTES DA SECREÇÃO DE PEPTÍDEO	EFEITOS PRIMÁRIOS
Gastrina	Antro, duodeno (células G)	Peptídeos, aminoácidos, distensão antral, estimulação vagal e adrenérgica, peptídeo liberador da gastrina (bombesina)	Estimula o ácido gástrico e a secreção do pepsinogênio Estimula o crescimento da mucosa gástrica
Colecistoquinina	Duodeno, jejuno (células I)	Gorduras, peptídeos, aminoácidos	Estimula a secreção da enzima pancreática Estimula a contração da vesícula biliar Relaxa o esfíncter de Oddi Inibe o esvaziamento gástrico
Secretina	Duodeno, jejuno (células S)	Ácidos graxos, acidez luminal, sais biliares	Estimula a liberação de água e de bicarbonato das células ductais pancreáticas Estimula o fluxo e a alcalinidade da bile Inibe a secreção do ácido gástrico e a motilidade e inibe a liberação da gastrina
Somatostatina	Ilhotas pancreáticas (células D), antro, duodeno	Intestino: gordura, proteínas, ácidos, outros hormônios (p. ex., gastrina, colecistoquinina) Pâncreas: glicose, aminoácidos, colecistoquinina	Botão universal de "desligar" Inibe a liberação dos hormônios gastrointestinais Inibe a liberação do ácido gástrico Inibe a secreção de água e dos eletrólitos pelo intestino delgado Inibe a secreção dos hormônios pancreáticos
Peptídeo liberador de gastrina (equivalente mamífero da bombesina)	Intestino delgado	Estimulação vagal	Botão universal de "ligado": Estimula a liberação de todos os hormônios gastrointestinais (exceto a secretina) Estimula a secreção gastrointestinal e a motilidade Estimula a secreção do ácido gástrico e a liberação da gastrina antral Estimula o crescimento da mucosa intestinal e do pâncreas
Polipeptídeo inibidor gástrico	Duodeno, jejuno (células K)	Glicose, gordura, estimulação adrenérgica proteica	Inibe o ácido gástrico e a secreção de pepsina Estimula a liberação pancreática de insulina em resposta à hiperglicemia
Motilina	Duodeno, jejuno	Distensão gástrica, gordura	Estimula a motilidade do trato gastrointestinal superior Pode iniciar o complexo motor migratório
Peptídeo intestinal vasoativo	Neurônios ao longo do trato gastrointestinal	Estimulação vagal	Primariamente funciona como um neuropeptídeo Potente vasodilatador Estimula a secreção pancreática e intestinal Inibe a secreção do ácido gástrico
Neurotensina	Intestino delgado (células N)	Gordura	Estimula o crescimento da mucosa dos intestinos delgado e grosso
Enteroglucagon	Intestino delgado (células L)	Glicose, gordura	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon Estimula a liberação de insulina Inibe a liberação do glucagon pancreático Peptídeo-2 semelhante ao glucagon Potente fator enterotrófico
Peptídeo YY	Intestino delgado distal, cólon	Ácidos graxos, colecistoquinina	Inibe a secreção gástrica e pancreática Inibe a contração da vesícula biliar

Tabela 50-4

Empregos Diagnósticos e Terapêuticos dos Hormônios Gastrointestinais

HORMÔNIO	USO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO
Gastrina	Pentagastrina (análogo da gastrina) usado para medir a secreção máxima do ácido gástrico
Colecistoquinina	Imagens biliares da contração da vesícula biliar
Secretina	Teste provocativo para o gastrinoma
	Medida da secreção máxima pancreática
Glucagon	Suprime a motilidade intestinal por espasmo endócrino
	Alivia o espasmo do esfíncter de Oddi
	Teste provocativo para a liberação da insulina, da catecolamina e do glucagon
Análogos da somatostatina	Tratamento da diarreia e do rubor carcinoide
	Diminui a secreção a partir das fístulas pancreáticas e intestinais
	Melhora os sintomas associados aos tumores endócrinos hiperprodutores de hormônios
	Tratamento do sangramento de varizes esofágicas

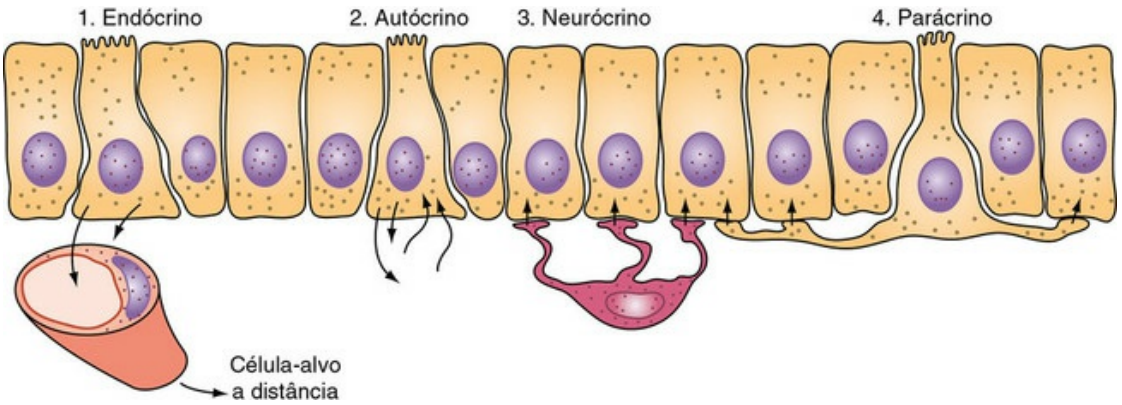


FIGURA 50-10 Ações dos hormônios intestinais podem ser via efeitos endócrinos, autócrinos, neurócrinos ou parácrinos. (Adaptado de Miller LJ: Gastrointestinal hormones and receptors. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al [eds]: Textbook of gastroenterology, ed 3, vol 1, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins, p 37.)

Receptores

Os hormônios gastrointestinais interagem com os seus receptores na superfície celular para iniciar uma cascata de eventos sinalizadores que finalmente culminam nos seus efeitos fisiológicos. Estes hormônios primariamente sinalizam por meio dos receptores acoplados à proteína G que cruzam a membrana plasmática sete vezes e representam o maior grupo de receptores encontrados no corpo. As proteínas G heterotriméricas, que são compostas de subunidades α, β, e γ, são os interruptores moleculares para a transdução de sinal. Acredita-se que as ligações agonistas com os sete receptores transmembranais causem uma alteração conformacional no receptor que possibilita interagir com as proteínas G. Os mensageiros intracelulares que podem então ser ativados incluem o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), Ca^{2+} monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e fosfato de inositol.

Além dos hormônios gastrointestinais, numerosos outros peptídeos e fatores de crescimento estão localizados na mucosa gastrointestinal, inclusive o fator de crescimento epidérmico, os fatores e

transformadores do crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina, o fator de crescimento do fibroblasto e o fator de crescimento derivado da plaqueta. Estes peptídeos exercem um papel no crescimento e na diferenciação celular e agem por meio dos receptores da tirosina quinase, que tem um único domínio envolvendo a membrana.

Uma terceira classe de receptores de superfície, os receptores ligados aos canais iônicos, é encontrada com mais frequência nas células da linhagem neuronal, e, em geral, ligam neurotransmissores específicos. Exemplos incluem receptores para os neurotransmissores excitatórios (acetilcolina e serotonina) e neurotransmissores inibitórios (ácido γ-aminobutírico, glicina). Estes receptores sofrem uma modificação conformacional na ligação do mediador, o que possibilita a passagem dos íons através da membrana celular e resulta em modificações no potencial de voltagem.

Função imune

Durante o curso de um dia normal, ingerimos numerosas bactérias, parasitas e vírus. A grande área de superfície da mucosa do intestino delgado representa uma porta de entrada para estes patógenos; o intestino delgado serve como uma enorme barreira imunológica, além do seu importante papel na digestão e na função endócrina. Como resultado da exposição antigênica constante, o intestino contém células linfoides abundantes (*i. e.*, linfócitos T e B) e células mieloides (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos). Para lidar com a constante inundação de toxinas e antígenos em potencial, o intestino evoluiu por meio de um mecanismo altamente organizado e eficiente para o processamento antigênico, imunidade humoral e imunidade celular. O intestino associado ao tecido linfoide está localizado em três áreas – placas de Peyer, linfócitos da lâmina própria e linfócitos intraepiteliais.

As placas de Peyer são nódulos linfáticos não encapsulados que constituem um ramo aferente do tecido linfoide associado ao intestino que reconhece antígenos por um mecanismo especializado de amostragem das células das microdobras (M) contidas no epitélio associado ao folículo (Fig. 50-11). Os antígenos que obtêm acesso às placas de Peyer ativam e estimulam as células B e T nestes locais. As células M recobrem os folículos linfoides no trato gastrointestinal e fornecem um sítio para a amostragem seletiva dos antígenos intraluminais. Os linfócitos ativados dos folículos linfoides então deixam o trato intestinal e migram para os linfáticos aferentes que drenam para os linfonodos mesentéricos. Além disso, essas células migram para a lâmina própria. Os linfócitos B se tornam a superfície do linfoblastos carreadores de imunoglobulina A (IgA), que desempenham uma função criticamente importante na imunidade da mucosa.

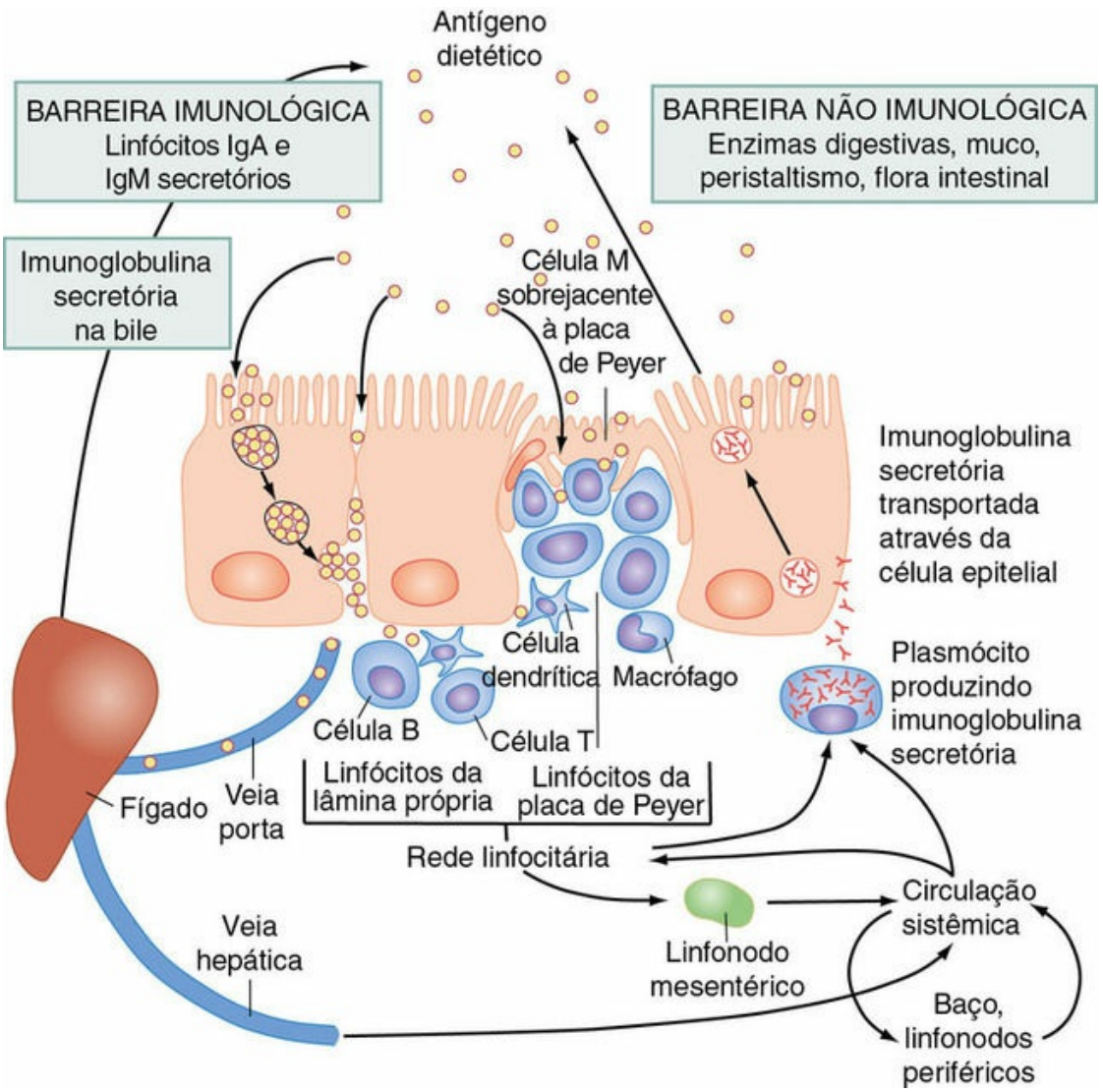


FIGURA 50-11 A barreira mucosa do intestino. Os antígenos contatam células nas dobras especializadas (M) sobrejacentes às placas de Peyer, que então processam e apresentam o antígeno ao sistema imune. Quando os linfócitos B são estimulados pelo material antigênico, as células desenvolvem-se em células formadoras de anticorpos que secretam diversos tipos de imunoglobulinas (Igs), a mais importante das quais é a IgA. (Adaptado de Duerr RH, Shanahan F: Food allergy. In Targan SR, Shanahan F [eds]: Immunology and immunopathology of the liver and gastrointestinal tract, New York, 1990, Igaku-Shoin, p 510.)

Os linfócitos B e os plasmócitos, os linfócitos T, os macrófagos, as células dendríticas, os eosinófilos e os mastócitos estão dispersos ao longo do tecido conjuntivo da lâmina própria. Aproximadamente 60% das células linfoides são células T. Esses linfócitos são um grupo heterogêneo de células e podem se diferenciar em um dos vários tipos de células efetoras T. As células efetoras T citotóxicas danificam diretamente as células-alvo. As células T auxiliares são células efetoras que ajudam a mediar a indução de outras células T ou a indução de células B para produzirem anticorpos humorais. As células T supressoras desempenham exatamente a função oposta. Quase 40% das células linfoides na lâmina própria são células B, primariamente derivadas dos precursores nas placas de Peyer. Estas células B e a sua progênie, os plasmócitos, enfocam-se predominantemente na síntese da IgA e, em menor grau, na síntese da IgM, da IgG e da IgE.

Os linfócitos intraepiteliais estão localizados no espaço entre as células epiteliais que revestem a superfície mucosa e encontram-se próximas à membrana basal. Acredita-se que a maioria dos linfócitos intraepiteliais é de células T. Na ativação, os linfócitos intraepiteliais podem adquirir uma função citolítica

que pode contribuir para a morte da célula epitelial pela apoptose. Estas células podem ser importantes na imunovigilância contra as células epiteliais anormais.

Conforme já descrito, um dos principais mecanismos imunes protetores para o trato intestinal é a síntese e a secreção de IgA. O intestino contém mais de 70% das células produtoras de IgA no corpo. O IgA é produzido pelos plasmócitos na lâmina própria e é secretado no intestino, onde pode ligar-se a antígenos na superfície mucosa. O anticorpo IgA atravessa a célula epitelial para o lúmen por meio de um carreador proteico (o componente secretório) que não apenas transporta o IgA, mas também o protege contra os lisossomas intracelulares. O IgA não ativa o complemento e não intensifica a opsonização mediada por células ou a destruição dos organismos infecciosos ou dos antígenos, o que contrasta agudamente com o papel de outras imunoglobulinas. O IgA secretório inibe a aderência das bactérias às células epiteliais e evita a sua colonização e multiplicação. Além disso, o IgA secretório neutraliza as toxinas bacterianas e a atividade viral, e bloqueia a absorção dos antígenos do intestino.

Obstrução

A descrição dos pacientes que se apresentam com uma obstrução do intestino delgado data do terceiro ou quarto século, quando Praxágoras criou uma fístula enterocutânea para aliviar uma obstrução intestinal. Apesar desse sucesso com a terapia cirúrgica, o tratamento não cirúrgico desses pacientes com tentativas de redução de hérnias, laxativos, ingestão de metais pesados (p. ex., chumbo ou mercúrio) e sanguessugas para remover os agentes tóxicos do sangue era a regra até o final dos anos 1800, quando a antissepsia e as técnicas cirúrgicas assépticas tornaram a intervenção cirúrgica mais segura e mais aceitável. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da obstrução intestinal e o uso de ressuscitação com líquidos isotônicos, descompressão com sonda intestinal e antibióticos reduziram muito a taxa de mortalidade para pacientes com obstrução intestinal mecânica. Entretanto, pacientes com uma obstrução intestinal ainda representam alguns dos problemas mais difíceis e irritantes que os cirurgiões enfrentam para o diagnóstico correto, o momento ideal da terapia e tratamento apropriado. As decisões clínicas definitivas concernentes ao tratamento desses pacientes exigem um histórico meticuloso, uma avaliação diagnóstica e uma percepção acurada sobre as complicações em potencial.

Causas

As causas de uma obstrução do intestino delgado podem ser divididas em três categorias (Quadro 50-1):

Quadro 50-1 Causas de Obstrução Mecânica do Intestino Delgado em Adultos

Lesões Extrínsecas à Parede Intestinal

Aderências (geralmente pós-operatórias)
Hérnia
- Externas (p. ex., hérnias inguinais, femorais, umbilicais ou ventrais)
- Internas (p. ex., defeitos congênitos como as hérnias paraduodenais, do forame de Winslow e as hérnias diafragmáticas ou pós-operatórias secundárias aos defeitos mesentéricos)

Neoplásicas
- Carcinomatosas
- Neoplasias extraintestinais

Abscesso intra-abdominal

Lesões Intrínsecas à Parede Intestinal

Congênita

Má rotação
Duplicações/cistos

Inflamatória

Doença de Crohn
Infecciosas
- Tuberculose

• Actinomicose
• Diverticulite

Neoplásicas

Neoplasias primárias
Neoplasias metastáticas

Traumáticas

Hematoma
Estenoses isquêmicas

Diversos

Intussuscepção
Endometriose
Enteropatia radioativa/estenose

Obstrução Intraluminal/Obturadora

Cálculo biliar
Enterólito
Bezoar
Corpo estranho

Adaptado de Tito WA, Sarr MG: Intestinal obstruction. In Zuidema GD (ed): Surgery of the alimentary tract, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 375-416.

1. Obstrução decorrentes de causas extraluminais (p. ex., aderências, hérnias, carcinomas, abscessos)
2. Obstruções intrínsecas à parede intestinal (p. ex., tumores primários).
3. Obstrução obturadora intraluminal (p. ex., cálculos biliares, enterólitos, corpos estranhos e bezoares).

As causas de obstrução do intestino delgado mudaram drasticamente desde 1900.[5] Na virada do século XX, hérnias eram responsáveis por mais de 50% das obstruções intestinais mecânicas. Com o reparo eletivo rotineiro das hérnias, esta causa passou a ser a terceira mais comum de obstrução do intestino delgado nos países industrializados. As aderências secundárias à cirurgia prévia agora são a causa mais comum de obstrução do intestino delgado (Fig. 50-12).

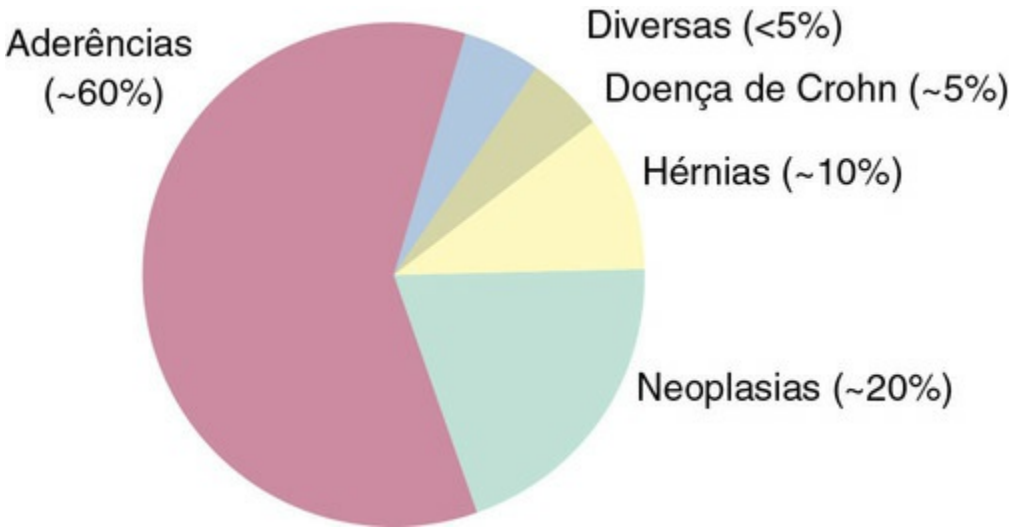


FIGURA 50-12 Causas comuns de obstrução do intestino delgado em países industrializados.

As aderências, particularmente após as operações pélvicas (p. ex., procedimentos ginecológicos, apendicectomias e ressecções colorretais) são responsáveis por mais de 60% de todas as causas de

obstrução intestinal nos Estados Unidos. Esta preponderância de procedimentos abdominais baixos em produzir adesões que resultam em obstruções é devida supostamente ao fato de que o intestino é mais móvel na pelve e mais fixo na parte superior do abdome.

Os tumores malignos são responsáveis por cerca de 20% dos casos de obstrução do intestino delgado. A maioria desses tumores é de lesões metastáticas que obstruem o intestino secundariamente a implantes peritoneais que se disseminaram de um tumor primário intra-abdominal, como ovariano, pancreático, gástrico ou colônico. Com menos frequência, as células malignas são provenientes de lesões a distância, como a mama, o pulmão e o melanoma, podem se metastatizar hematogenicamente, e são responsáveis pelos implantes peritoneais, que resultam em obstrução. Os grandes tumores intra-abdominais também podem causar obstrução do intestino delgado, pela compressão extrínseca do lúmen intestinal. Os cânceres colônicos primários (particularmente aqueles provenientes do ceco e do cólon ascendente) podem se apresentar como uma pequena obstrução do intestino delgado. Os tumores primários do intestino delgado podem causar obstrução, porém são excessivamente raros.

As hérnias são a terceira causa predominante de obstrução intestinal, e são responsáveis por quase 10% de todos os casos. Geralmente, estas representam hérnias inguinais ou ventrais. As hérnias internas, em geral relacionadas com uma operação abdominal prévia, também podem resultar em obstrução do intestino delgado. Hérnias menos comuns também podem produzir obstrução, como as hérnias femorais, obturadoras, lombares e ciáticas.

A doença de Crohn é a quarta causa principal de obstrução do intestino delgado e é responsável por aproximadamente 5% de todos os casos. A obstrução pode resultar de uma inflamação e edema agudos, que podem ser tratados clinicamente. Em pacientes com doença de Crohn de longa data, pode se desenvolver estenose que venha precisar de ressecção e reanastomose ou estricturoplastia.

Uma causa importante de obstrução do intestino delgado que não é rotineiramente considerada é a obstrução associada a um abscesso intra-abdominal, comumente por um apêndice roto, divertículo ou deiscência de uma anastomose intestinal. A obstrução pode ocorrer como resultado de um íleo local no intestino delgado adjacente ao abscesso. Além disso, o intestino delgado pode formar uma porção da parede da cavidade do abscesso e ficar obstruído pelo acotovelamento do intestino neste ponto.

Causas diversas de obstrução intestinal podem ser responsáveis por 2% a 3% de todos os casos, mas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Estas incluem a intussuscepção do intestino, que, no adulto, em geral, é secundária a um pólipo e/ou outra lesão tumoral (Fig. 50-13); cálculos biliares, que podem penetrar no lúmen intestinal por uma fístula colecistoentérica e causar obstrução; enterólitos originários de divertículos jejunais; corpos estranhos e fitobezoares.

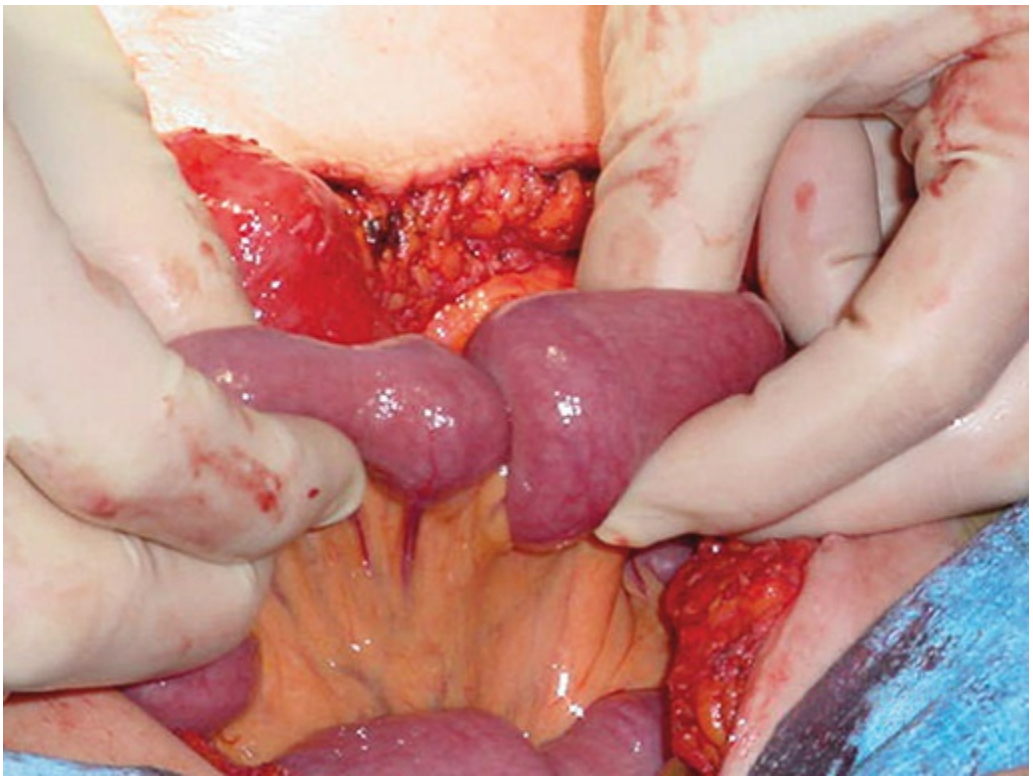


FIGURA 50-13 Intussuscepção jejunojenunal em paciente adulto. (Cortesia de Dr. Steven Williams, Nampa, ID.)

Fisiopatologia

No início de uma obstrução, a motilidade intestinal e a atividade contrátil aumentam em um esforço para propelir os conteúdos luminais além do ponto obstruído. O aumento no peristaltismo que ocorre precocemente no curso de uma obstrução intestinal está presente tanto acima quanto abaixo do ponto da obstrução, sendo, desta forma, responsável pelo achado de diarreia que pode acompanhar a obstrução do intestino delgado parcial ou até mesmo completa na sua fase inicial. Posteriormente, no curso da obstrução, o intestino fica fatigado e dilata-se, com contrações menos frequentes e menos intensas.

Conforme o intestino dilata-se, os líquidos e os eletrólitos acumulam-se tanto intraluminalmente quanto na própria parede intestinal. Esta maciça perda de líquidos para o terceiro espaço é responsável pela desidratação e hipovolemia. Os efeitos metabólicos da perda de líquidos dependem do local e da duração da obstrução. Com uma obstrução alta, a desidratação pode ser acompanhada de hipocloremia, hipopotassemia e alcalose metabólica associada a vômitos. A obstrução distal do intestino delgado pode resultar em maiores quantidades de líquido intestinal para o lúmen do intestino; no entanto, as anormalidades nos eletrólitos séricos em geral são menos drásticas. Oligúria, azotemia e hemoconcentração podem acompanhar a desidratação. Pode ocorrer hipotensão e choque. Outras consequências da obstrução intestinal incluem aumento na pressão intra-abdominal, redução no retorno venoso e elevação no diafragma, comprometendo a ventilação. Estes fatores podem servir para potencializar ainda mais os efeitos da hipovolemia.

Conforme a pressão intraluminal aumenta, pode ocorrer uma redução no fluxo sanguíneo para a mucosa. Estas alterações são particularmente notadas em pacientes com uma obstrução em alça fechada, na qual são atingidas pressões intraluminais maiores. Uma obstrução em alça fechada, produzida comumente por uma torção do intestino, pode progredir para uma oclusão arterial e para isquemia, se deixada sem tratamento, e, potencialmente, pode provocar perfuração intestinal e peritonite.

Na ausência de obstrução intestinal, jejuno e íleo proximal são praticamente estéreis. No entanto, com a obstrução, a flora do intestino delgado modifica-se drasticamente, tanto no tipo de organismo (mais comumente *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* e *Klebsiella* spp.) e na quantidade, com organismos atingindo concentrações de 10^9 a 10^{10}/mL. Os estudos mostraram um aumento no número de bactérias nativas translocando-se para os linfonodos mesentéricos e até mesmo órgãos sistêmicos. No entanto, a

importância global desta translocação bacteriana no curso clínico ainda não foi inteiramente definida.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Uma história e um exame clínico meticulosos são essenciais para estabelecer o diagnóstico e o tratamento do paciente com obstrução intestinal. Na maioria das vezes, a história e o exame físico meticulosos com radiografias simples do abdome são suficientes para estabelecer o diagnóstico e traçar um planejamento terapêutico. Estudos radiológicos mais sofisticados podem ser indispensáveis em alguns pacientes, nos quais o diagnóstico e a causa são incertos. No entanto, a tomografia computadorizada (TC) do abdome não deve ser o exame inicial da avaliação diagnóstica do paciente com obstrução intestinal.

História

Os sintomas cardinais de obstrução intestinal incluem a dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos, distensão abdominal e incapacidade de eliminar flatos e fezes (*i. e.*, obstipação). Estes sintomas podem variar com o local e a duração da obstrução. A típica dor abdominal em cólica associada à obstrução intestinal ocorre em paroxismos a intervalos de quatro a cinco minutos e com menos frequência com a obstrução distal. Náuseas e vômitos são mais comuns com uma obstrução mais alta e podem ser os únicos sintomas em pacientes com obstrução do piloro ou intestinal alta. Uma obstrução localizada distalmente está associada a menos vômitos e o sintoma inicial mais proeminente é a dor abdominal em cólica. Ocorre distensão abdominal conforme a obstrução progride, e o intestino proximal torna-se cada vez mais dilatado. A obstipação é um desenvolvimento posterior. Deve ser reiterado que pacientes, particularmente nos estágios iniciais de obstrução intestinal, podem relatar histórico de diarreia secundária ao aumento do peristaltismo. Portanto, o ponto importante a ser lembrado é que uma obstrução intestinal completa não pode ser descartada com base em história de evacuações intestinais amolecidas. O caráter do vômito também é importante para se obter a história. À medida que a obstrução evolui e há crescimento bacteriano, o vômito fica fecaloide, indicando uma obstrução intestinal tardia e estabelecida.

Exame Físico

O paciente com obstrução intestinal pode se apresentar com taquicardia e hipotensão, demonstrando a grave desidratação existente. A febre sugere a possibilidade de estrangulamento. O exame abdominal mostra um abdome distendido, com o grau de distensão sendo dependente do nível de obstrução. As cicatrizes cirúrgicas prévias devem ser avaliadas. No início da obstrução intestinal, pode-se observar ondas peristálticas, particularmente nos pacientes magros, e a ausculta do abdome pode mostrar peristaltismo hiperativo com ruídos audíveis associados a um peristaltismo vigoroso (borborigmos). Mais adiante, no curso da obstrução, nota-se peristaltismo mínimo ou ausente. Pode estar presente dor abdominal leve, com ou sem massa palpável; no entanto, uma dor localizada, rebote ou defesa sugerem peritonite e a probabilidade de estrangulamento. Um exame cuidadoso deve ser realizado para se descartar hérnias encarceradas na virilha, no triângulo femoral e no forame obturador. Um toque retal deve ser realizado para a avaliação de massas intraluminais e para examinar as fezes quanto à presença de sangue oculto, que pode ser um indicador de doença maligna, intussuscepção ou infarto intestinal.

Estudos Radiológicos e Laboratoriais

Em muitos casos, o diagnóstico de obstrução intestinal é imediatamente evidente após a história e exame físico meticulosos. Portanto, as radiografias simples costumam confirmar a suspeita clínica e definem com maior precisão o local de obstrução. A precisão do diagnóstico da obstrução do intestino delgado nas radiografias simples do abdome é estimada como sendo de aproximadamente 60%, com um diagnóstico equivocado ou inespecífico sendo obtido no restante dos casos. Os achados característicos nas radiografias em posição supina são alças dilatadas no intestino delgado, sem evidências de distensão colônica. As radiografias em posição supina mostram múltiplos níveis hidroaéreos, que frequentemente formam camadas à maneira de degraus de uma escada (Fig. 50-14). As radiografias simples do abdome também podem mostrar a causa da obstrução (p. ex., corpos estranhos ou cálculos biliares) (Fig. 50-15). Em casos incertos ou quando não é possível diferenciar a obstrução parcial da completa, podem ser necessárias medidas diagnósticas adicionais.

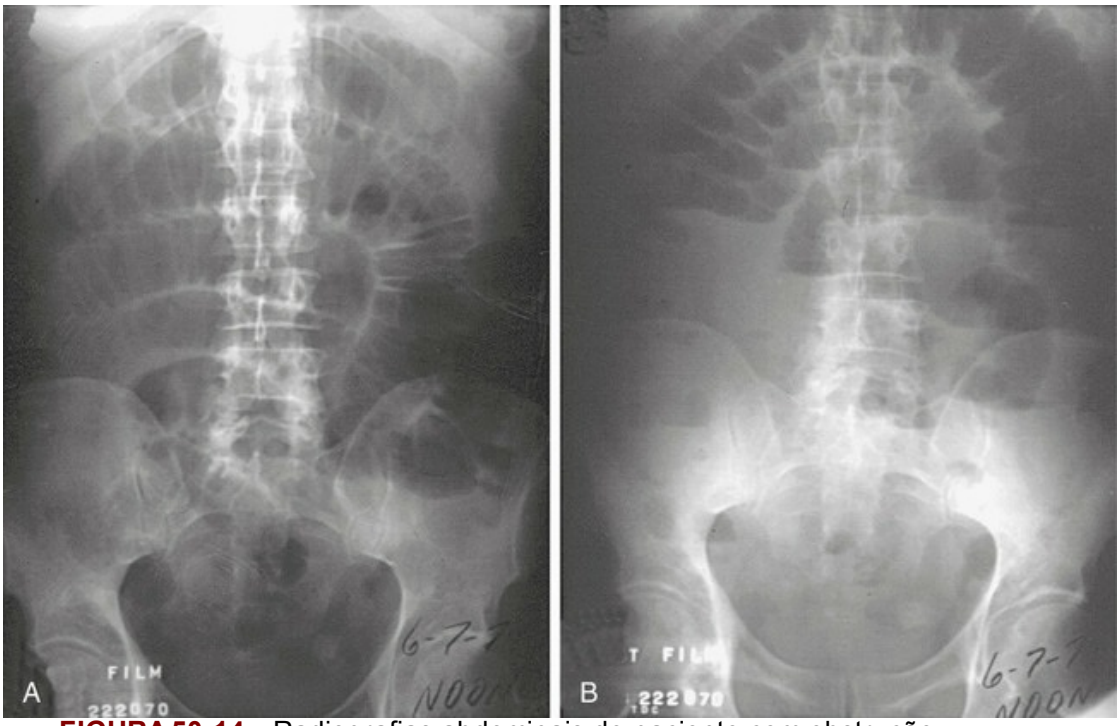


FIGURA 50-14 Radiografias abdominais de paciente com obstrução completa do intestino delgado. **A**, A radiografia em posição supina mostra alças dilatadas do intestino delgado em uma distribuição ordenada, sem evidência de gás colônico. **B**, Na posição de pé, a radiografia mostra múltiplos níveis de ar-líquido dispostos em um padrão do tipo degraus de escada. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

FIGURA 50-15 Radiografia abdominal mostrando obstrução completa do intestino causada por um grande cálculo biliar radiopaco (*seta*) obstruindo o íleo distal.

No paciente mais complexo, no qual o diagnóstico não é feito de imediato, a TC mostrou-se valiosa (Fig. 50-16). Uma TC é particularmente sensível para o diagnóstico de uma obstrução completa e/ou obstrução alta do intestino delgado sobretudo para determinar a localização e a causa da obstrução. O exame de TC é menos sensível; no entanto, em pacientes com obstrução parcial do intestino delgado.[6] Além disso, a TC é útil se houver suspeita de uma causa extrínseca de obstrução intestinal (p. ex., tumores abdominais, doença inflamatória ou abscessos) (Fig. 50-17). A TC também foi considerada como sendo útil em determinar o estrangulamento intestinal. Infelizmente, os achados na TC, associados ao estrangulamento, são aqueles de isquemia irreversível e de necrose.

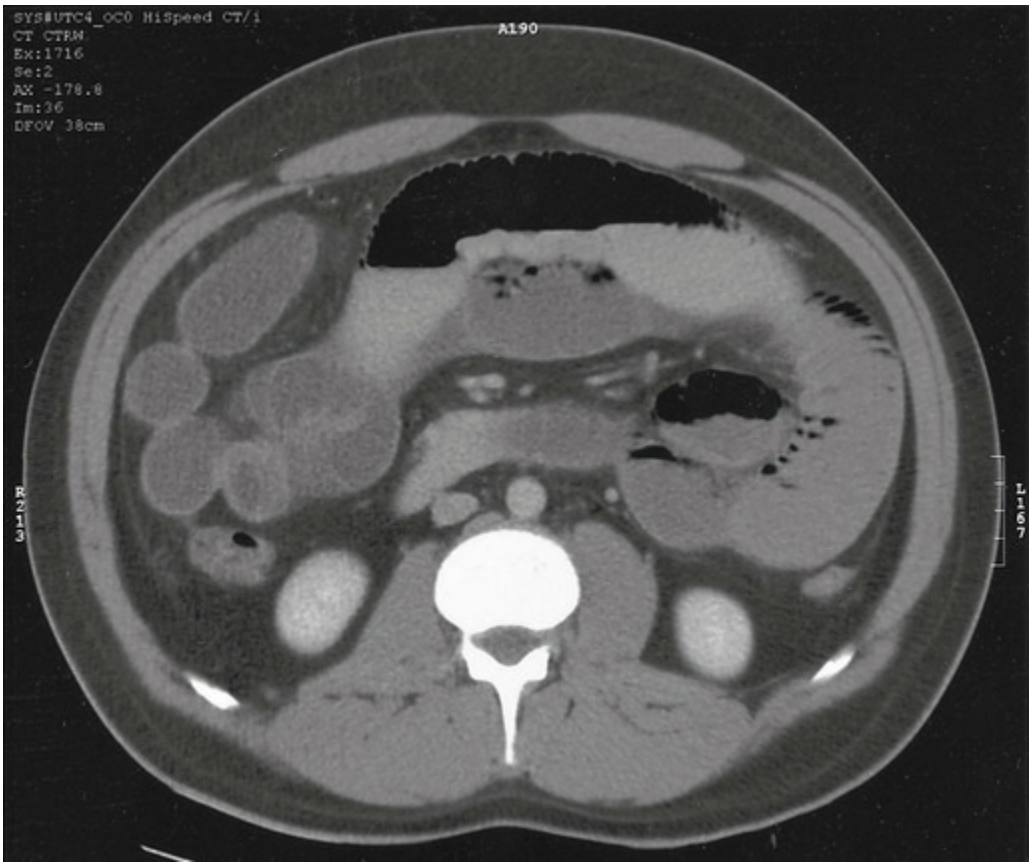


FIGURA 50-16 TC do meio do abdome mostrando alças de intestino delgado dilatadas cheias de líquido e cólon ascendente e descendente descomprimidos. Esses são achados típicos de TC na obstrução do intestino delgado. (Cortesia de Dr. Eric Walser, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

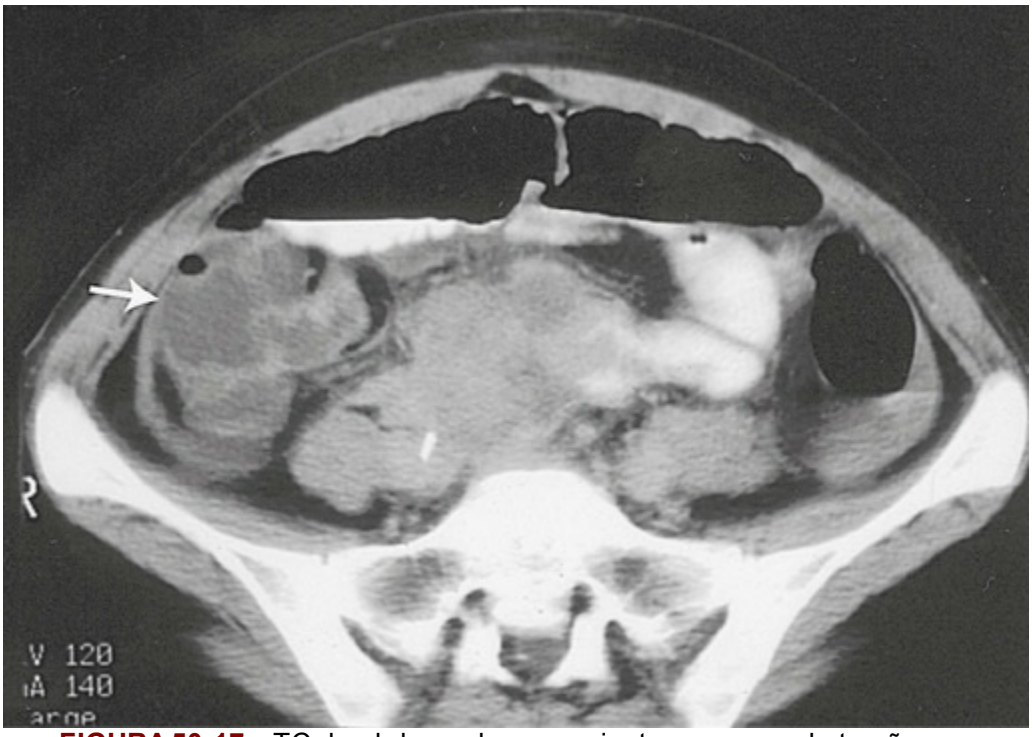


FIGURA 50-17 TC do abdome de um paciente com uma obstrução intestinal mecânica secundária a um abscesso no quadrante inferior direito (*seta*). Notam-se múltiplas alças de intestino delgado dilatadas e cheias de líquido. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Os estudos com bário têm sido coadjuvantes úteis em alguns pacientes com uma obstrução presumida. Em particular, a enteróclise, que envolve a colocação oral de uma sonda no duodeno para instilação de ar e de bário diretamente no intestino delgado e para acompanhar o movimento fluoroscopicamente, tem sido útil na avaliação da obstrução.[7] A enteróclise tem sido defendida como o estudo importante em pacientes nos quais o diagnóstico de obstrução recidivante, de baixo grau do intestino delgado, é clinicamente incerto. Além disso, os estudos com bário podem demonstrar com precisão o nível da obstrução, assim como a sua causa em certas circunstâncias (Fig. 50-18). As principais desvantagens da enteróclise são a necessidade de uma entubação nasoentérica, o trânsito lento de material de contraste em pacientes com um intestino delgado hipotônico e cheio de líquido e a maior experiência requerida pelo radiologista para a realização deste procedimento.

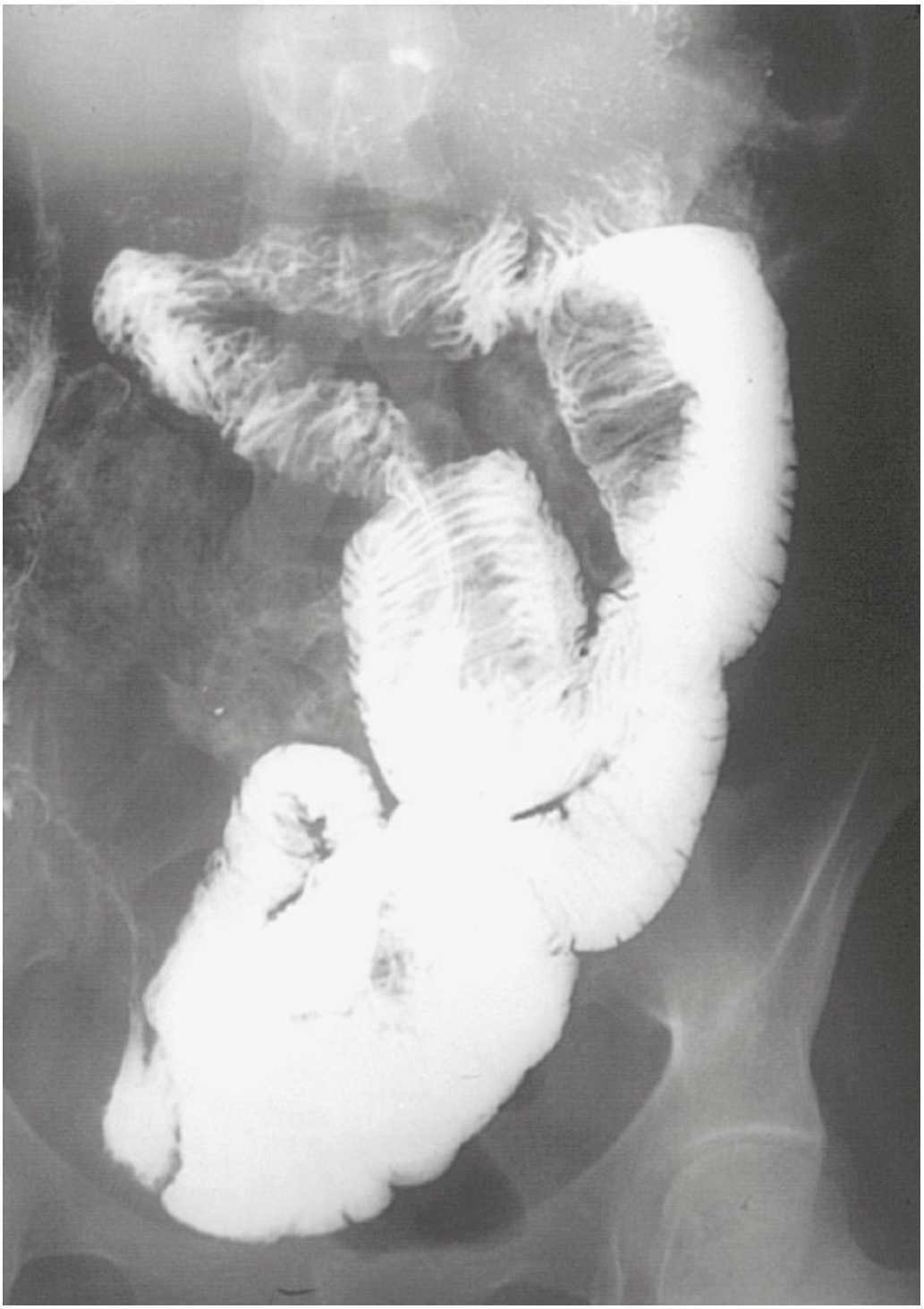


FIGURA 50-18 Estudo com bário demonstra intussuscepção jejunojejunal. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Preconiza-se o uso do ultrassom nas mulheres grávidas, nas quais a irradiação é uma preocupação. A imagem por ressonância magnética (RM) tem sido descrita em pacientes com obstrução; no entanto, parece não se tratar de um método melhor que a TC.

Em resumo, as radiografias simples do abdome possibilitam o diagnóstico de obstrução intestinal em mais de 60% dos casos, mas as avaliações adicionais (possivelmente por TC ou radiografia com bário) podem ser necessárias em 20% a 30% dos casos. A TC é particularmente útil em pacientes obstruídos com história de doença maligna, no pós-operatório ou naqueles sem história de operação abdominal prévia e com sintomas de obstrução intestinal. Os estudos com bário são recomendados em pacientes com

história de obstrução recidivante e/ou obstrução mecânica de baixo grau, para definir com precisão o segmento obstruído, bem como o grau de obstrução.

Os exames laboratoriais não são úteis no diagnóstico dos pacientes com obstrução do intestino delgado, mas são importantíssimos na avaliação do grau de desidratação. As dosagens séricas de sódio, cloro, potássio, bicarbonato e creatinina devem ser rotineiras. A determinação seriada dos eletrólitos séricos deve ser realizada para a avaliação da adequação da hidratação para a reposição HE. A desidratação pode resultar em hemoconcentração, conforme observado por um valor elevado do hematócrito. Isso deve ser monitorado porque os resultados de reposição hídrica em uma diminuição do hematócrito em alguns pacientes (p. ex., aqueles com doença maligna intestinal) podem necessitar de transfusões de sangue antes da cirurgia. Além disso, a leucometria deve ser avaliada. A leucocitose pode ser encontrada em pacientes com estrangulamento; apesar de que uma leucocitose não denota necessariamente estrangulamento. Da mesma forma, a ausência de leucocitose não descarta a possibilidade de complicação.

Obstrução Simples *versus* Estrangulamento

A maioria dos pacientes com obstrução do intestino delgado apresenta obstruções simples, que envolvem um bloqueio mecânico do fluxo do conteúdo luminal sem comprometimento da viabilidade da parede intestinal. Em contrapartida, a obstrução por estrangulamento, que em geral envolve uma obstrução em alça fechada, na qual o suprimento vascular a um segmento do intestino está comprometido, pode levar a um infarto intestinal. A obstrução por estrangulamento está associada a um maior risco de morbidade e de mortalidade e, portanto, o reconhecimento precoce de um estrangulamento é importante na diferenciação da obstrução intestinal simples. Os sinais clássicos de estrangulamento incluem taquicardia, febre, leucocitose e uma dor abdominal constante, que não é em cólica. No entanto, numerosos estudos mostraram de modo inequívoco que nenhum parâmetro clínico ou medidas laboratoriais pode detectar acuradamente ou excluir a presença de estrangulamento.

A TC é útil apenas para a determinação dos estádios tardios de isquemia irreversível (p. ex., pneumatose intestinal, gás venoso portal). Dosagens séricas da desidrogenase láctea, amilase, fosfatase alcalina e amônia foram avaliadas sem nenhum benefício real. Os relatos iniciais descreveram algum sucesso em discriminar o estrangulamento medindo-se o lactato-D sérico e a isoenzima fosfoquinase creatina (particularmente a isoenzima BB) ou a proteína ligadora de ácido graxo intestinal; no entanto, estes procedimentos são apenas investigacionais e não podem ser amplamente utilizados aos pacientes com obstrução. Finalmente, as determinações não invasivas da isquemia mesentérica têm sido descritas com o dispositivo magnetômetro de interferência quântica supercondutor (SQUID) para detectar de forma não invasiva a isquemia mesentérica. Isquemia intestinal está associada a alterações no ritmo elétrico básico do intestino delgado. Essa técnica permanece experimental e não está em uso clínico generalizado.

É importante frisar que a isquemia intestinal e o estrangulamento não podem ser confiavelmente diagnosticados ou excluídos no pré-operatório em todos os casos por qualquer parâmetro clínico conhecido, combinação de parâmetros ou exames laboratoriais e radiológicos atuais.

Tratamento

Hidratação com Líquidos e Antibióticos

Pacientes com obstrução intestinal geralmente são desidratados e depletados de sódio, cloreto e potássio, que necessitam de reposição IV agressiva com uma solução salina isotônica, com Ringer lactato. O débito urinário deve ser monitorado pela colocação de um cateter de Foley. Após o paciente ter eliminado um volume urinário adequado, o cloreto de potássio deve ser acrescentado à infusão, se necessário. As medidas seriadas de eletrólitos, assim como o hematócrito e a contagem leucocitária, são realizadas para avaliar a adequação da reposição de líquidos. Devido à grande necessidade de líquidos, particularmente os idosos podem precisar de uma cateterização venosa central e, em alguns casos, a utilização do cateter de Swan-Ganz. Os antibióticos de amplo espectro são utilizados profilaticamente por alguns cirurgiões a partir dos achados relatados de translocação bacteriana, que podem ocorrer até mesmo em simples obstruções mecânicas. Além disso, os antibióticos são administrados como profilaxia para uma possível ressecção ou uma enterotomia inadvertida durante a operação.

Descompressão com Sonda

Além da reanimação com fluidos IV, outro adjuvante importante para o tratamento de suporte dos pacientes com obstrução intestinal é a aspiração nasogástrica. Esta é feita com sonda de Levin que esvazia

o estômago, reduzindo o risco de aspiração pulmonar de vômito, e minimiza a distensão intestinal de ar deglutido no pré-operatório. O uso de sondas intestinais longas (p. ex., sondas de Cantor ou de Baker) foi advogado por alguns grupos. No entanto, estudos randomizados prospectivos não demonstraram nenhuma diferença significativa no que concerne à descompressão obtida, ao sucesso do tratamento não operatório ou à taxa de morbidade após a intervenção cirúrgica comparada com o emprego de sondas nasogástricas. Além do mais, o emprego de tubos longos foi associado a uma permanência hospitalar prolongada, duração de íleo pós-operatório significativamente mais longa e complicações pós-operatórias em algumas séries. Portanto, parece que as sondas intestinais longas não oferecem qualquer benefício no contexto pós-operatório com relação às sondas nasogástricas.

Os pacientes com uma obstrução intestinal parcial podem ser tratados conservadoramente apenas com hidratação e descompressão, por meio de uma sonda nasogástrica. A resolução dos sintomas e a alta hospitalar sem a necessidade de uma operação foram relatadas em 60% a 85% dos pacientes com obstrução parcial.[5] A enteróclise pode ajudar a determinar o grau da obstrução, em casos de obstruções parciais de maior grau demandando uma intervenção cirúrgica precoce. Apesar de se justificar uma tentativa inicial de tratamento não operatório na maioria dos pacientes com obstrução parcial do intestino delgado, deve-se enfatizar que a piora do estado clínico com distensão abdominal progressiva constatada nas radiografias do abdome na vigência da descompressão por meio de um tubo justifica uma intervenção operatória imediata. A decisão de continuar o tratamento não operatório em um paciente com uma obstrução intestinal presumível, baseia-se no julgamento clínico e requer uma constante vigilância para assegurar que a evolução clínica não se modifique.

Tratamento Cirúrgico

Em geral, o paciente com obstrução completa requer uma intervenção operatória. Uma abordagem não operatória de pacientes selecionados com obstrução completa foi proposta por aqueles que argumentam que a entubação prolongada é segura, contanto que não haja febre, taquicardia, dor local ou leucocitose. No entanto, deve-se perceber que o tratamento não operatório envolve um risco calculado de não ser detectada uma obstrução por estrangulamento retardando o tratamento para um momento de irreversibilidade. Estudos retrospectivos relatam que um retardo de 12 a 24 horas na operação é seguro, mas que a incidência de estrangulamento e de outras complicações aumenta significativamente após este período.

A natureza do problema é que indica o tratamento do paciente obstruído. Os pacientes com uma obstrução secundária a aderências podem ser tratados com a lise das mesmas. Deve-se tomar muito cuidado no manuseio do intestino para reduzir o trauma à serosa e evitar uma dissecção desnecessária e enterotomias inadvertidas. As hérnias encarceradas podem ser tratadas pela redução manual do segmento herniado do intestino e sutura do defeito.

O tratamento dos pacientes com uma obstrução e história de tumor maligno costuma ser desafiador. No paciente terminal com metástases disseminadas, o tratamento não operatório, caso bem-sucedido, costuma ser a melhor opção; no entanto, apenas uma pequena percentagem dos casos de obstrução completa pode ser tratada com sucesso desta forma. Neste caso, uma simples derivação da lesão obstrutiva, por qualquer meio, pode ser a melhor opção em vez de uma longa e complicada operação que pode envolver a ressecção intestinal.

Uma obstrução secundária à doença de Crohn em muitos casos será resolvida com o tratamento não operatório, caso seja aguda. Se a causa da obstrução for um estreitamento fibrótico crônico, uma ressecção intestinal ou uma estricturoplastia podem se necessárias.

Os pacientes com um abscesso intra-abdominal podem apresentar quadro clínico semelhante ao daqueles com obstrução intestinal mecânica. A TC é particularmente útil no diagnóstico da causa da obstrução; e a drenagem percutânea do abscesso pode ser suficiente para aliviar a obstrução.

A enteropatia pela radiação, uma complicação da radioterapia para as doenças pélvicas malignas, pode causar obstrução intestinal. A maioria dos casos pode ser tratada sem operação, com descompressão por entubação e possivelmente corticosteroides, particularmente em casos agudos. Nos casos crônicos, o tratamento não operatório raramente é eficaz, sendo necessária uma laparotomia para ressecção do intestino irradiado ou uma derivação da área afetada.

No momento da exploração, pode ser difícil avaliar a viabilidade intestinal após a liberação de um estrangulamento. Caso a viabilidade intestinal seja questionável, o segmento intestinal deve ser completamente liberado e colocado entre compressas mornas, umedecidas com solução salina por 15 a 20 minutos e então reexaminado. Se a coloração normal tiver retornado e estiver evidente um peristaltismo, é seguro manter o intestino. Um estudo controlado prospectivo, comparando o julgamento clínico com o

emprego do Doppler ou a administração de fluoresceína para a discriminação intraoperatória da viabilidade constatou que a sonda de fluxo Doppler, acrescentou pouco ao julgamento clínico convencional do cirurgião. Nos casos limítrofes, difíceis, a fluorescência com fluoresceína pode suplementar o julgamento clínico. Outra abordagem para a avaliação da viabilidade intestinal é a chamada segunda laparotomia (*second look*) 18 a 24 horas após o procedimento inicial. Essa decisão deve ser tomada no momento da operação inicial. Uma segunda laparotomia é claramente indicada para um paciente cuja condição se deteriora após a operação inicial.

Alguns estudos avaliaram a eficácia do tratamento laparoscópico da obstrução aguda do intestino delgado. O tratamento laparoscópico da obstrução do intestino delgado parece ser eficaz e levou a uma menor permanência hospitalar em um grupo selecionado de pacientes.[8] Pacientes que se encaixam nos critérios para consideração do tratamento incluem os seguintes sintomas: (1) distensão abdominal leve possibilitando a visualização adequada; (2) obstrução proximal; (3) obstrução parcial; e (4) obstrução parcial progressiva avançada.

Em particular, o tratamento laparoscópico tem sido defendido como capaz de trazer maior benefício para os pacientes que sofreram menos de três operações anteriormente, e foram observados logo após o início dos sintomas os quais se acreditava que os curativos adesivos eram os causadores do problema. Atualmente, os pacientes com obstruções progressivas, completas ou distais não são candidatos ao tratamento laparoscópico. Infelizmente, a maioria dos pacientes com obstrução está neste grupo. De modo similar, os pacientes com muitas aderências e/ou carcinomatose, ou aqueles que permanecem distendidos após a entubação nasogástrica devem ser tratados por laparotomia convencional. Portanto, o papel futuro dos procedimentos laparoscópicos no tratamento destes pacientes ainda permanece indefinido.

Tratamento de Problemas Específicos

Obstrução Intestinal Recidivante

A maioria dos cirurgiões pode lembrar-se de imediato do paciente complicado com múltiplas operações abdominais prévias e um abdome “congelado” que se apresenta ainda com mais uma obstrução intestinal. Um tratamento inicial não cirúrgico em geral é almejado e, na maioria das vezes, seguro. Naqueles pacientes que não respondem ao tratamento conservador, é necessária uma reoperação. Esta, muitas vezes, pode ser um procedimento demorado e laborioso, extremamente cuidadoso para evitar eventuais acidentes que levem a enterotomias. Nestes pacientes complicados, têm sido tentados diversos procedimentos cirúrgicos e a utilização de agentes farmacológicos em um esforço para prevenir aderências e obstruções recidivantes.

Os procedimentos de plicaturas externa têm sido utilizados como tentativa de resolução do problema, na qual o intestino delgado ou seu mesentério é suturado objetivando criar dobras sobre si mesmo criando uma circunvolução orientada. As complicações mais comuns incluíram o desenvolvimento de fístulas, deiscências, peritonite e morte. Por este motivo, e devido à reduzida taxa de sucesso global, estes procedimentos foram, em grande parte, abandonados. Várias séries têm relatado sucesso relativo ou moderado seja com os procedimentos de fixação ou a colocação de *stent* internos usando um longo tubo intestinal inserido através do nariz, seja por meio de gastrostomia e/ou mesmo com a utilização da jejunostomia por duas semanas ou mais. Dentre as complicações relacionadas com estas sondas, estão a drenagem prolongada dos conteúdos intestinais, a intussuscepção e dificuldade da remoção do tubo, que, em alguns casos, pode exigir uma reexploração cirúrgica.

Os agentes farmacológicos, como os corticosteroides e anti-inflamatórios, drogas citotóxicas e anti-histaminas, foram utilizados com sucesso limitado. O emprego de anticoagulantes, como a heparina, as soluções de dextran, o dicumarol e o citrato de sódio, alteraram a extensão da formação de aderências, mas os seus efeitos colaterais superam a sua eficácia. A instilação intraperitoneal de diversas proteinases (p. ex., tripsina, papaína e pepsina), que causam digestão enzimática da matriz proteica extracelular, tem sido malsucedida. A hialuronidase parece ter valor questionável, e resultados conflitantes foram obtidos com agentes fibrinolíticos, como a estreptoquinase, uroquinase e os venenos fibrinolíticos de cobra. Em um estudo prospectivo multicêntrico, o uso de uma membrana biorreabsorvível à base de hialuronato reduziu a incidência e a gravidade da formação de aderências pós-operatórias. Outro estudo assinalou que a utilização desta membrana reduziu a gravidade, mas não a incidência de aderência pós-operatória em pacientes submetidos a um procedimento de Hartmann. Estudos randomizados de mais longo prazo serão necessários para determinar a eficácia desse material na prevenção de aderências e, por fim, impedir as obstruções intestinais. Isto poderia representar um avanço significativo caso a incidência de obstrução a longo prazo fosse reduzida.

Até o momento, o meio mais eficaz de limitar o número de aderências é uma boa técnica operatória, que inclui o manuseio delicado das alças intestinais, a fim de reduzir o trauma seroso, evitar uma dissecção desnecessária, a não utilização de material estranho ou irritante na cavidade peritoneal (o uso de material de sutura absorvível quando possível, evitar o uso excessivo de compressas de gaze e a remoção de amido das luvas), a irrigação adequada e a remoção de restos infecciosos e isquêmicos e a preservação e o uso do omento ao redor do local da lesão ou na pelve desnuda são fundamentais.

Obstrução Pós-operatória Aguda

A obstrução do intestino delgado que ocorre no pós-operatório imediato apresenta um desafio tanto no diagnóstico quanto no tratamento.[9] O diagnóstico frequentemente é difícil, pois os sintomas primários de dor abdominal e náuseas ou vômitos podem ser atribuídos a um íleo paralítico pós-operatório. As deficiências eletrolíticas, particularmente a hipopotassemia, podem ser uma causa de íleo e devem ser corrigidas. As radiografias simples do abdome geralmentenão fornecem meios para distinguir um íleo de uma obstrução. A TC pode ser importante e estudos de enteróclise que, em particular, podem ser bastante úteis na determinação da existência ou não de uma obstrução e do nível da mesma. Mais de 90% das obstruções pós-operatória precoces são parciais e são resolvidas espontaneamente. O tratamento conservador na forma de repouso intestinal, reposição volêmica, reposição de eletrólitos e nutrição parenteral, se necessário, tem sido bem-sucedido. No entanto, a evolução para uma obstrução completa ou sinais de estrangulamento exige uma nova intervenção. A obstrução intestinal pós-operatória após cirurgia laparoscópica é mais comumente associada a um ponto definido de obstrução como uma hérnia local do acesso (porta) ou a uma hérnia interna que merece ser considerado como suspeito para a necessidade de intervenção cirúrgica.

Íleo

O íleo é definido como uma distensão abdominal com dificuldade ou ausência da passagem do conteúdo luminal sem uma obstrução mecânica patenteada. Um íleo pode resultar de numerosos fatores, inclusive o uso de drogas, causas metabólicas, neurogênicas e infecciosas (Quadro 50-2).

Quadro 50-2 Causas de Íleo

Pós-laparotomia
Distúrbios metabólicos e eletrolíticos (p. ex., hipopotassemia, hiponatremia, hipomagnesemia, uremia, coma diabético)
Drogas (p. ex., opiáceos, agentes psicotrópicos, agentes anticolinérgicos)
Inflamação intra-abdominal
Hemorragia ou inflamação retroperitoneal
Isquemia intestinal
Sepse sistêmica

Adaptado de Turnage RH, Bergen PC: Intestinal obstruction and ileus. In Feldman M, Scharschmidt FG, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and liver diseases: Pathophysiology, diagnosis, management, Philadelphia, 1998, WB Saunders, pp 1799-1810.

Os agentes farmacológicos que podem produzir um íleo incluem as drogas anticolinérgicas, os bloqueadores autônomos, os anti-histamínicos e diversos agentes psicotrópicos, como o haloperidol e os antidepressivos tricíclicos. Uma das causas mais comuns de íleo induzido por drogas no paciente cirúrgico é o emprego de opiáceos, como a morfina ou a meperidina. As causas metabólicas de íleo são comuns e incluem a hipopotassemia, hiponatremia e hipomagnesemia. Outras causas metabólicas que podem estar envolvidas são a uremia, o coma diabético e o hipoparatireoidismo. As causas neurogênicas de um íleo que resultam no íleo pós-operatório são as que ocorrem após operações abdominais. A lesão da medula espinal, a irritação retroperitoneal e os procedimentos ortopédicos na coluna vertebral ou na pelve podem produzir um íleo. Finalmente, as infecções podem conduzir a um íleo; causas infecciosas comuns incluem pneumonia, peritonite e sepse generalizada de uma fonte não abdominal.

Os pacientes frequentemente se apresentam de maneira similar àqueles com uma obstrução intestinal

mecânica. A distensão abdominal, em geral sem a dor abdominal em cólica, é o achado típico e mais frequente. Náuseas e vômitos podem ou não ocorrer. Os pacientes com um íleo podem continuar a eliminar flatos e a ter diarreia e isto pode ajudar a distingui-los daqueles com uma obstrução mecânica.

Os estudos radiológicos podem ajudar a distinguir o íleo da obstrução do intestino delgado. As radiografias abdominais simples podem revelar um intestino delgado distendido universalmente, assim como grandes alças intestinais. Nos casos em que é difícil diferenciá-los da obstrução, os estudos com bário podem auxiliar no diagnóstico.

Na vigência do íleo o tratamento deve ser o suporte, ou seja, descompressão por aspiração nasogástrica e reposição de líquidos intravenosa. A conduta mais eficaz para a correção da condição subjacente pode ser o tratamento agressivo da sepse, a correção das alterações metabólicas e/ou eletrolíticas e a suspensão das medicações que podem induzir ao íleo. Os agentes farmacológicos têm sido empregados, mas, na sua maioria, não mostraram eficácia. Drogas que bloqueiam o estímulo simpático (p. ex., guanetidina) ou estimulam a atividade parassimpática (p. ex., betanecol ou neostigmina) têm sido tentadas. Além disso, a manipulação hormonal, empregando-se a colecistoquinina ou a motilina, foi avaliada, mas com resultados inconsistentes. A eritromicina intravenosa foi ineficaz, e a cisaprida, apesar de aparentemente benéfica na estimulação da motilidade gástrica, não parece alterar o íleo intestinal.

Doenças inflamatórias

Doença de Crohn

Doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica, transmural do trato gastrointestinal de causa desconhecida. Ela pode acometer qualquer porção do trato alimentar, da boca até o ânus, porém, mais comumente, afeta o intestino delgado e o cólon. As apresentações clínicas mais comuns são dor abdominal, diarreia e perda de peso. A doença de Crohn pode ser complicada pela obstrução intestinal ou pela perfuração localizada com formação de fístula. Tanto o tratamento clínico quanto o cirúrgico são paliativos; no entanto, a operação pode proporcionar um alívio sintomático eficaz para aqueles pacientes com complicações devidas à doença de Crohn e produzir um benefício razoável a longo prazo.

História

O primeiro caso documentado de doença de Crohn foi descrito por Morgagni em 1761. Em 1913, o cirurgião escocês Dalziel descreveu nove casos de doença intestinal inflamatória. No entanto, foi o artigo clássico de Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, em 1932, que descreveu em detalhes os achados clínicos e patológicos desta doença inflamatória em adultos jovens.[10] Este artigo clássico estabeleceu a descrição desta condição inflamatória. Apesar de muitos termos diferentes (e algumas vezes enganosos) terem sido empregados para descrever este processo patológico, a doença de Crohn foi universalmente aceita com este nome.

Incidência e Epidemiologia

A doença de Crohn é a doença cirúrgica primária que afeta mais comumente o intestino delgado, com uma incidência anual de três a sete casos por 100.000 da população geral; a incidência é maior na América do Norte e no norte da Europa.[11] Acomete primariamente adultos jovens na segunda e terceira décadas de vida. No entanto, existe aparente distribuição bimodal, com um segundo pico de ocorrência, menor, na sexta década de vida. A doença de Crohn é mais comum em habitantes das metrópoles, e, apesar de os primeiros relatos terem sugerido uma prevalência feminina ligeiramente maior, os dois sexos são igualmente afetados. O risco de desenvolver a doença de Crohn é duas vezes mais elevado em fumantes do que em não fumantes. Vários estudos indicaram uma incidência aumentada de doença de Crohn em mulheres usando contraceptivos orais; no entanto, estudos mais recentes não mostraram qualquer diferença. Apesar de a doença de Crohn ser incomum nos negros africanos, os negros residentes nos Estados Unidos apresentam taxas similares às dos brancos. Certos grupos étnicos, particularmente os judeus, apresentam maior prevalência do que indivíduos-controle pareados pela idade e o sexo. Há uma forte associação familiar, com o risco de desenvolvimento de a doença aumentar aproximadamente em 30 vezes em irmãos e 14 a 15 vezes em todos os parentes em primeiro grau. Outras análises corroborando um papel genético mostram uma taxa de concordância de 67% nos gêmeos monozigóticos para a doença de Crohn.

Causas

A etiopatogenia da doença de Crohn permanece indeterminada. Numerosas causas foram propostas, com as possibilidades mais prováveis sendo a infecciosa, a imunológica e a genética.[11,12] Sendo as menos prováveis os fatores ambientais e dietéticos, tabagismo e fatores psicossociais. Apesar de estes últimos fatores poderem contribuir para o processo patológico global, é improvável que eles representem o mecanismo etiológico primário da doença de Crohn.

Agentes Infecciosos

Embora tenham sido propostos diversos agentes infecciosos como potenciais causas da doença de Crohn, existem dois mais prováveis o *Mycobacterium paratuberculosis* e o vírus do sarampo. A existência de micobactérias atípicas como causa da doença de Crohn foi proposta por Dalziel, em 1913. Estudos subsequentes, empregando as técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), confirmaram a presença de micobactérias nas amostras intestinais de pacientes com doença de Crohn. O transplante de tecidos de pacientes com doença de Crohn resultou em ileíte, mas a terapia antimicrobiana direcionada contra as micobactérias não foi eficaz na melhoria do processo patológico.

Fatores Imunológicos

As alterações imunológicas que foram demonstradas em pacientes com doença de Crohn incluíram reações humorais, assim como as reações imunes mediadas celularmente direcionadas contra as células intestinais, sugerindo um fenômeno autoimune. Grande enfoque tem sido dado ao papel das citocinas, como a interleucina (IL)-1, IL-2, IL-8 e TNF-α como fatores contribuintes na resposta inflamatória intestinal. O papel da resposta imune permanece controverso e pode representar um efeito do processo patológico em vez de ser a verdadeira causa.

Fatores Genéticos

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na patogênese da doença de Crohn porque, de todos os fatores de risco para desenvolver esta doença, o mais forte é ter um parente com doença de Crohn. Estudos europeus e americanos relataram a presença de um *locus* no cromossomo 16q, o *locus* IBD1.[13,14] Grupos investigativos independentes identificaram o *locus* de IBD1 como o gene CARD15/NOD2, um membro da superfamília CED4/APAF1 das proteínas reguladoras de apoptose, que medeia a resposta imune inata aos patógenos microbianos, levando à ativação do fator nuclear κB (NF-κB). Indivíduos com variantes alélicas do CARD15/NOD2 têm um risco relativo 40 vezes maior para doença de Crohn, em comparação com a população geral; o *locus* de IBD1 parece ser relativamente específico para doença de Crohn e colite não ulcerativa. Outras regiões genômicas para a doença inflamatória intestinal incluem o IBD2 no cromossomo 12q (mais observado na colite ulcerativa) e o IBD3, contendo a principal região de histocompatibilidade localizada no cromossomo 6p. Supostos os *locus IBD* foram identificados nos cromossomos 5q, 19p, 7q e 3p.

Mesmo com as poderosas evidências para um elo genético com a doença de Crohn, vale reiterar que há uma concordância substancialmente menor que 100% entre os gêmeos monozigóticos, sugerindo que a herança mendeliana simples não pode ser a responsável pelo padrão de ocorrência. Portanto, é provável que múltiplas causas (p. ex., fatores ambientais) contribuam para a etiologia e a patogênese desta doença.

Patologia

Os locais mais comuns de ocorrência de doença de Crohn são o intestino delgado e o cólon. O comprometimento tanto do intestino grosso quanto do delgado foi notado em aproximadamente 55% dos pacientes. Trinta por cento dos pacientes se apresentam apenas com doença do intestino delgado e em 15% a doença parece limitada ao intestino grosso. O processo patológico é descontínuo e segmentar. Em pacientes com doença colônica, o fato de o reto ser poupado é característico da doença de Crohn e ajuda a distingui-la da colite ulcerativa. Ocorre comprometimento perirretal e perianal em quase ⅓ dos pacientes com doença de Crohn, particularmente naqueles com comprometimento colônico. A doença de Crohn também pode envolver a boca, o esôfago, o estômago, o duodeno e o apêndice. O comprometimento destes locais pode acompanhar a doença nos intestinos delgado e grosso, mas apenas em raros casos estas localizações foram os únicos locais aparentes da doença.

Características Patológicas Macroscópicas

Na exploração, notam-se alças intestinais espessadas, róseo-acinzentadas ou vermelho-púrpura escuras, com áreas de um exsudato cinza-esbranquiçado espesso, ou fibrose da serosa. Áreas de intestino lesado separadas por áreas de intestino de aparência macroscopicamente normal, chamadas áreas salteadas, são encontradas comumente. Um achado notável na doença de Crohn é o comprometimento gorduroso extenso, causado pelo crescimento circunferencial da gordura mesentérica ao redor da parede intestinal (Fig. 50-19). Conforme a doença progride, a parede intestinal torna-se cada vez mais espessada, firme, emborrachada e quase incompressível. O intestino proximal não envolvido pode estar dilatado secundariamente à obstrução do segmento lesado. Em muitos casos, os segmentos envolvidos são aderentes a alças intestinais adjacentes ou outras vísceras, com fístulas internas sendo comuns nessas áreas. O mesentério do segmento envolvido em geral está espessado, muitas vezes notando-se linfonodos aumentados.

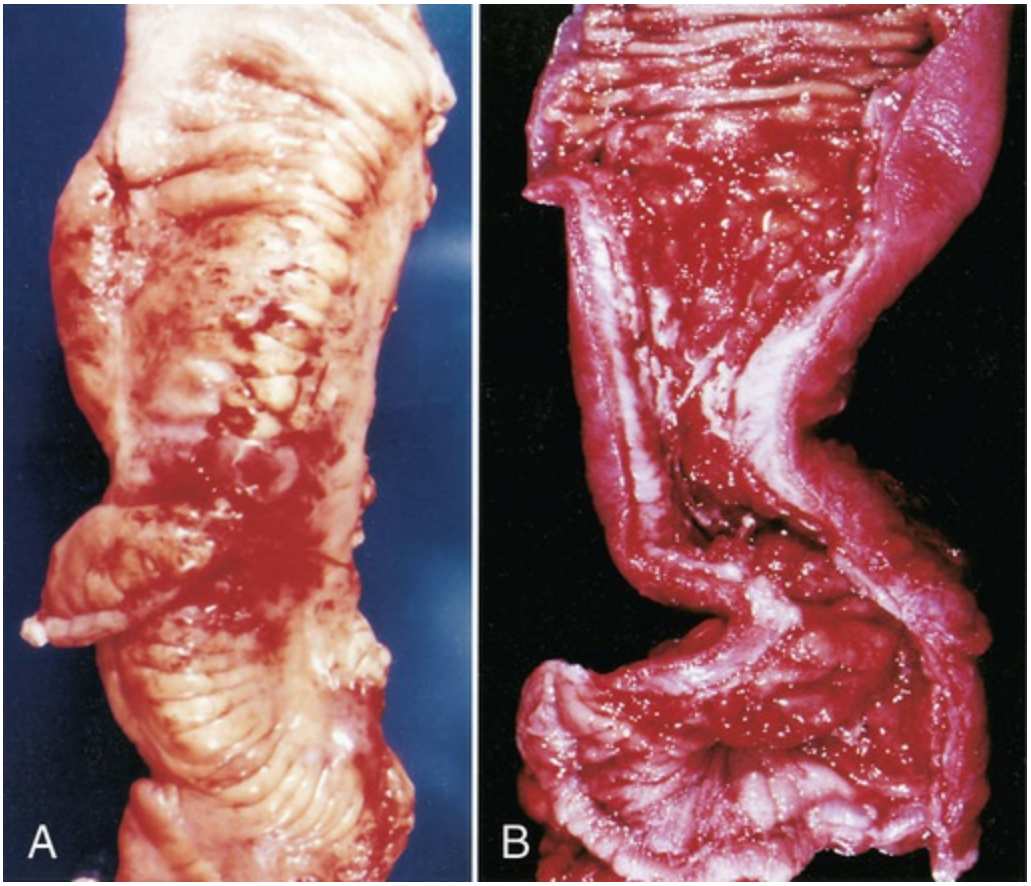


FIGURA 50-19 Características patológicas macroscópicas da doença de Crohn. **A**, A superfície serosa demonstra um extenso "envoltório de gordura" e inflamação. **B**, Espécime ressecado demonstra uma fibrose acentuada da parede intestinal, estreitamento e inflamação segmentar da mucosa. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

Na abertura do intestino, a lesão patológica macroscópica mais precoce é uma úlcera aftosa superficial, notada na mucosa. Conforme a doença progride, a ulceração torna-se pronunciada e resulta em uma completa inflamação transmural. As úlceras são caracteristicamente lineares e podem coalescer para produzir seios transversais com ilhotas de mucosa normal entre elas, levando desta forma ao aspecto característico em "pedra de pavimentação de rua de tipo paralelepípedo".

Características Microscópicas

Microscopicamente, pode-se notar um edema mucoso e submucoso antes de qualquer modificação macroscópica. Um infiltrado inflamatório crônico aparece na mucosa e submucosa e estende-se

transmuralmente. Esta reação inflamatória é caracterizada pelo edema extenso, hiperemia, linfangiectasia, intensa infiltração de células mononucleares e por hiperplasia linfoide. Lesões histológicas características da doença de Crohn são os granulomas não caseosos com células gigantes de Langerhans. Os granulomas aparecem mais tardiamente no curso da doença e são encontrados na parede ou nos linfonodos regionais em 60% a 70% dos pacientes (Fig. 50-20*C*).

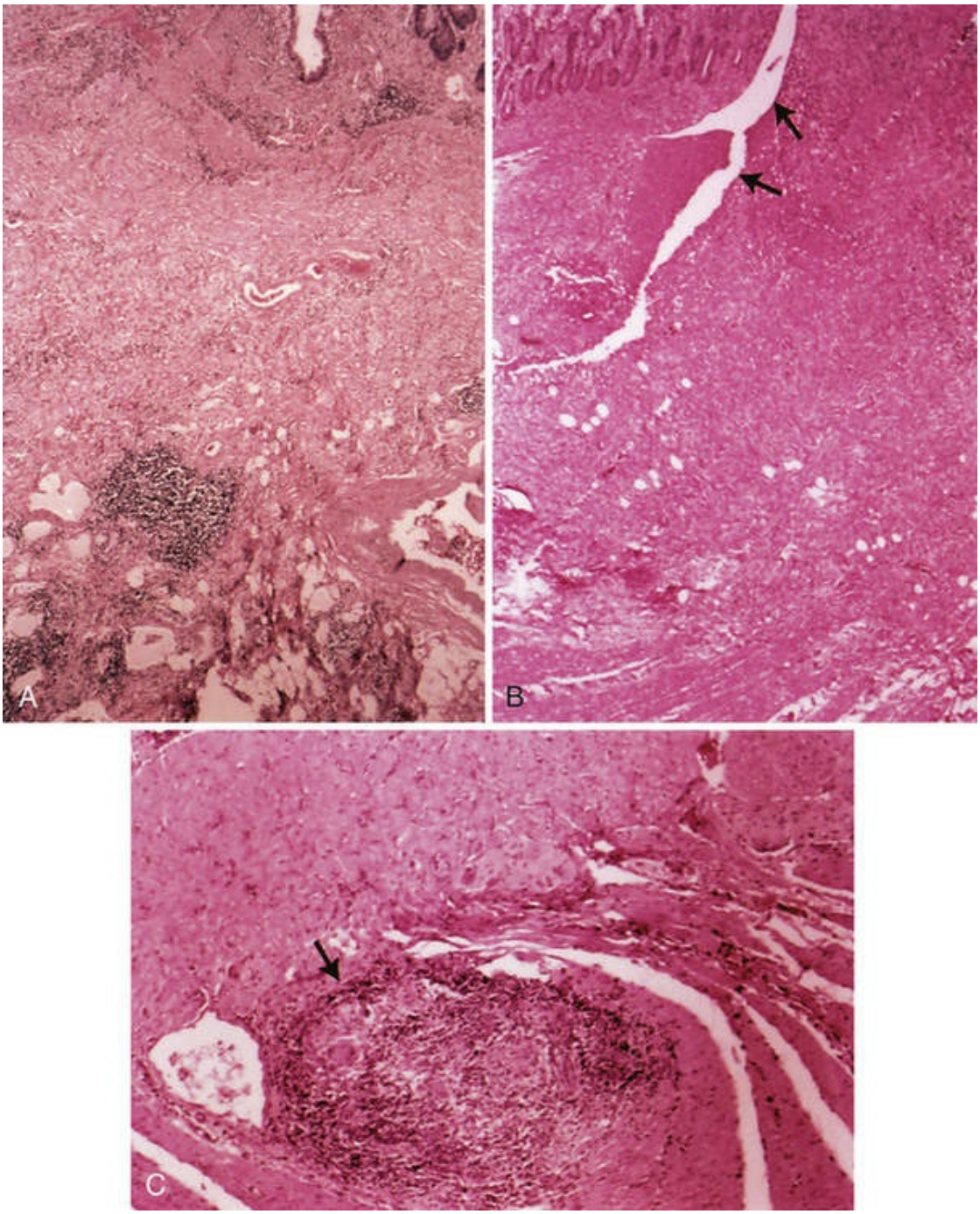


FIGURA 50-20 Características microscópicas da doença de Crohn. **A**, Inflamação transmural. **B**, Úlcera de fissura (*setas*). **C**, Granuloma não caseoso localizado na camada muscular do intestino delgado (*seta*). (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

Apresentação Clínica

A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer idade, mas o paciente típico é o adulto jovem na segunda ou na terceira década de vida. Muitas vezes, o início da doença é insidioso, com um curso longo e protraído. Caracteristicamente, há períodos sintomáticos de dor abdominal e diarreia, intercalados com períodos assintomáticos de durações variáveis. Com o passar do tempo, os períodos sintomáticos gradualmente tornam-se mais frequentes, mais graves e apresentam duração mais longa. O sintoma mais comum é a dor abdominal intermitente e em cólica, mais comumente na parte inferior do abdome. A dor, no entanto, pode ser mais grave e localizada e pode simular os sinais e sintomas de apendicite aguda. A diarreia é o segundo sintoma mais frequente, e está presente, pelo menos intermitentemente, em cerca de 85% dos pacientes. Em contraste com a colite ulcerativa, os pacientes com doença de Crohn tipicamente apresentam menos evacuações, e é raro as fezes conterem muco, pus ou sangue. Os sintomas sistêmicos inespecíficos incluem febre de baixo grau (presente em aproximadamente ⅓ dos pacientes), perda de peso, perda de força e mal-estar.

Clinicamente, a doença de Crohn é frequentemente classificada com base na sua idade de início, comportamento e local de origem. A classificação de Viena (Tabela 50-5) divide todos os pacientes em 24 diferentes categorias com base no início dos sintomas (antes ou após os 40 anos), comportamento da doença (sem estreitamento não penetrante, estreitamento ou penetrante) e doença local (íleo terminal, cólon, ileocólon, trato gastrointestinal superior). Esta classificação foi desenvolvida para proporcionar um estadiamento reprodutível da doença para ajudar a prever a remissão e recidiva e orientar o tratamento. As principais complicações intestinais incluem a obstrução e a perfuração. A obstrução pode ocorrer como uma manifestação de uma exacerbação aguda de doença ativa ou como resultado de lesões crônicas fibrosantes, que, finalmente, estreitam o lúmen do intestino, produzindo uma obstrução quase completa ou parcial. As perfurações livres para a cavidade peritoneal, levando a uma peritonite generalizada, podem ocorrer em pacientes com doença de Crohn, mas este quadro é raro. Mais comumente, as fístulas ocorrem entre os locais de perfuração e órgãos adjacentes, como as alças do intestino delgado e grosso, a bexiga, a vagina, o estômago e, algumas vezes, a pele, em geral no local de uma laparotomia prévia. Podem ocorrer abscessos localizados próximos aos locais de perfuração. Os pacientes com colite de Crohn podem desenvolver megacólon tóxico e apresentam-se com uma acentuada dilatação colônica, dor abdominal, febre e leucocitose. A perda sanguínea é tipicamente indolente e crônica, mas ocasionalmente o sangramento gastrointestinal maciço pode ocorrer, particularmente na doença de Crohn duodenal associada à formação de úlcera crônica.

Tabela 50-5

Classificação de Viena da Doença de Crohn

Idade no diagnóstico (anos)	A1: <40
	A2: ≥40
Comportamento	B1: Sem estenose, não penetrante
	B2: Estenosante
	B3: Penetrante
Localização	L1: Íleo terminal
	L2: Cólon
	L3: Ileocólon
	L4: Trato gastrointestinal superior

A doença de Crohn de longa evolução predispõe ao câncer, tanto do intestino delgado quanto do cólon.[15] O risco relativo para o adenocarcinoma de intestino delgado na doença de Crohn é pelo menos 100 vezes maior que em indivíduos-controle pareados. Estes carcinomas tipicamente aparecem nos locais da doença crônica e ocorrem mais no íleo. A maioria não é detectada, a não ser em estádios avançados, e o prognóstico é péssimo. Apesar de este risco relativo de câncer do intestino delgado na doença de Crohn ser bastante elevado, o risco absoluto ainda é pequeno. De maior preocupação é o desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes com envolvimento colônico e uma evolução longa da doença. Apesar de o

risco de câncer ser menor na doença de Crohn do que em pacientes com colite ulcerativa extensa, evidências recentes indicam que, com a mesma duração e com a mesma extensão anatômica da doença, o risco de câncer na doença de Crohn é pelo menos tão grande quanto na colite ulcerativa. A displasia é uma suposta lesão precursora para o câncer associado ao Crohn. Apesar de a sequência displasia-carcinoma não ter sido extensamente estudada na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa, pacientes com doença de Crohn de longa data devem ser submetidos a uma vigilância colonoscópica igualmente agressiva à dos pacientes com colite ulcerativa. O câncer extraintestinal, como o carcinoma de células escamosas da vulva e do canal anal e os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin podem ser mais frequentes em pacientes com doença de Crohn.

A doença perianal (fissuras, fístulas, estenose ou abscessos) é comum e ocorre em 25% dos pacientes com doença de Crohn limitada ao intestino delgado, 41% dos pacientes com ileocolite e 48% dos pacientes com comprometimento colônico isolado. A doença perianal pode ser a única característica de apresentação em 5% dos pacientes e pode preceder o início da doença intestinal em meses e até mesmo anos. A doença de Crohn deve ser suspeitada em qualquer paciente com múltiplas fístulas perianais crônicas.

As manifestações extraintestinais da doença de Crohn podem estar presentes em 30% dos pacientes (Quadro 50-3). Os sintomas mais comuns são as lesões cutâneas, que incluem o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso, a artrite e as artralgias, a uveíte e a irite, a hepatite e a pericolangite, e a estomatite aftosa. Além disso, a amiloidose, a pancreatite e a síndrome nefrótica podem ocorrer nesses pacientes. Estes sintomas podem preceder, acompanhar ou surgir independentemente da doença intestinal subjacente.

Quadro 50-3 Manifestações Extraintestinais da Doença de Crohn

Pele
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Pioderma gangrenoso

Olhos
- Irite
- Uveíte
- Conjuntivite

Articulações
- Artrite periférica
- Espondilite anquilosante

Sangue
- Anemia
- Trombocitose
- Flebotrombose
- Trombose arterial

Fígado
- Triadite inespecífica
- Colangite esclerosante

Rim
- Síndrome nefrótica
- Amiloidose

Pâncreas
- Pancreatite

Geral
- Amiloidose

Diagnóstico

Um diagnóstico de doença de Crohn deve ser considerado em pacientes com episódios crônicos, recorrentes de dor abdominal, diarreia e perda de peso. Tipicamente, as modalidades diagnósticas mais comumente usadas incluem endoscopia e exames contrastados com bário. Estudos radiológicos com bário do intestino delgado revelam numerosos achados característicos, incluindo uma aparência de pavimentação de pedras em paralelepípedo da mucosa composta de úlceras lineares, seios transversais e

fendas. Longos comprometimentos do íleo terminal estenosado (sinal do cordão de Kantor) podem estar presentes na doença de longa duração (Fig. 50-21). Padrões de envolvimento intestinal segmentares e irregulares podem ser notados. As fístulas entre alças intestinais e órgãos adjacentes podem estar presentes (Fig. 50-22).

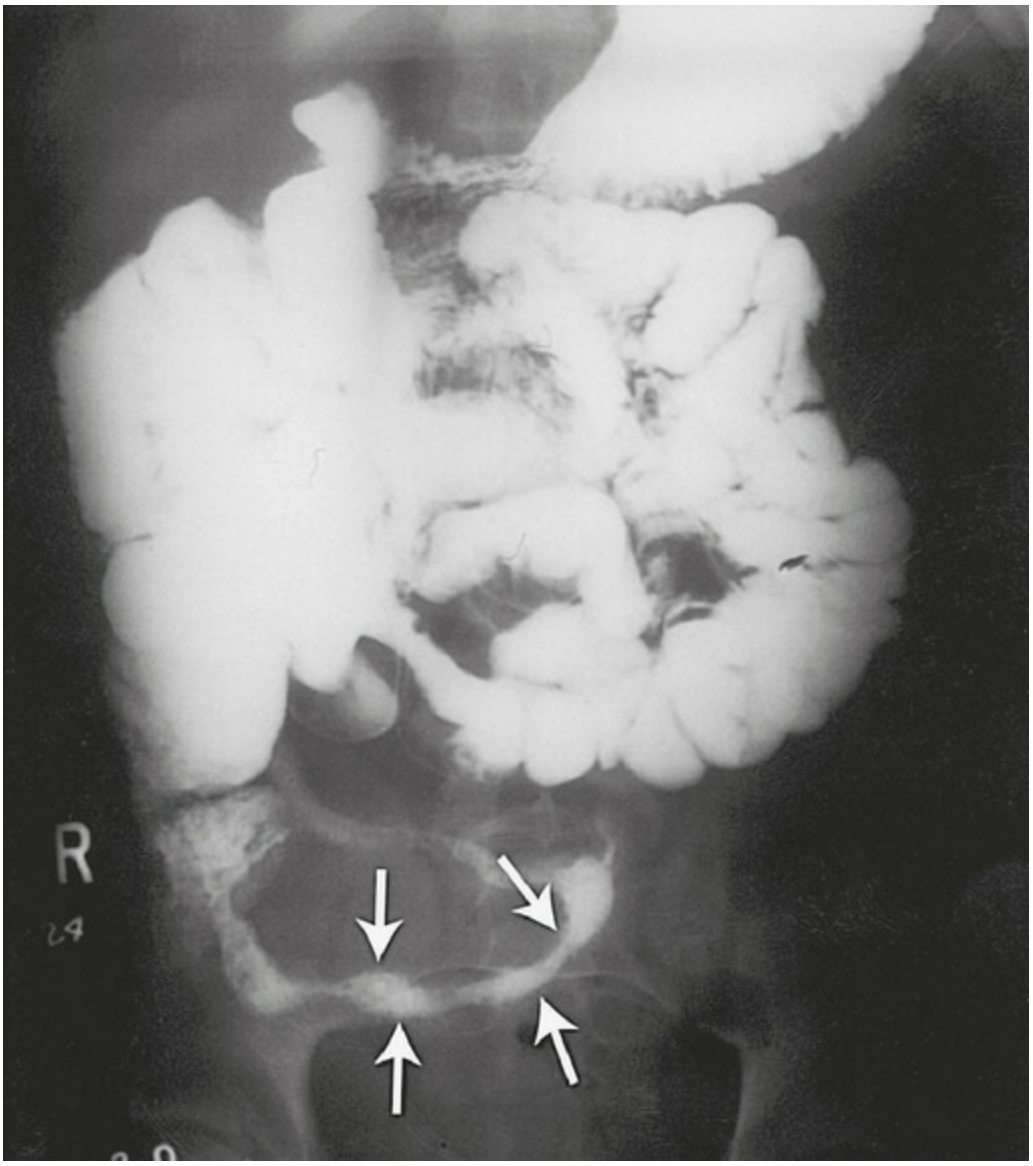


FIGURA 50-21 Trânsito de intestino delgado em um paciente com doença de Crohn demonstra um íleo distal estreitado (*setas*) secundário a uma inflamação e fibrose crônicas. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

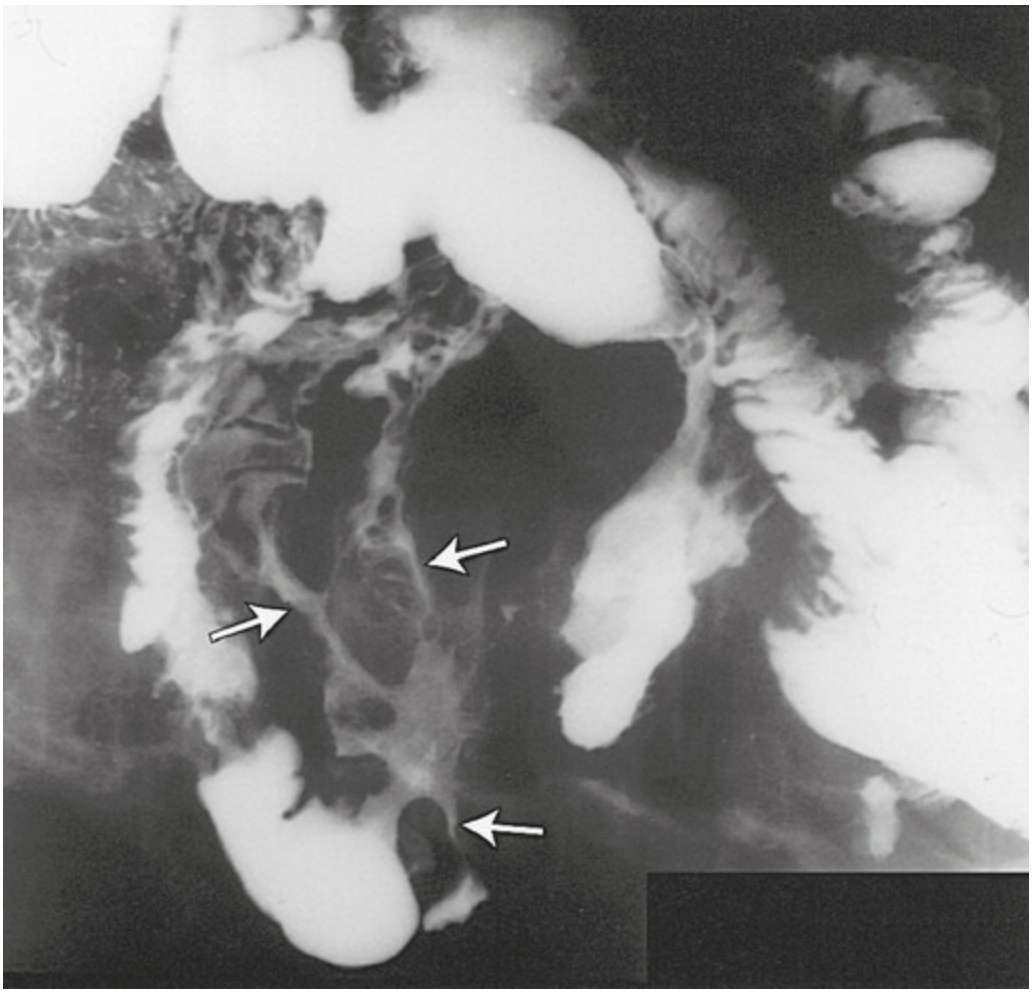


FIGURA 50-22 Doença de Crohn com múltiplos trajetos fistulosos comunicando-se entre as alças distais do íleo e o cólon proximal (*setas*). (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex; adapted from Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1999, McGraw-Hill, p 1233.)

A TC pode ser útil na demonstração do acentuado espessamento transmural e pode auxiliar extraordinariamente no diagnóstico das complicações extramurais da doença de Crohn (Fig. 50-23). A ultrassonografia tem um valor limitado na análise dos pacientes com doença de Crohn, mas é útil na avaliação de uma dor não diagnosticada no quadrante inferior direito. Quando o cólon está envolvido, a sigmoidoscopia ou a colonoscopia pode revelar as características úlceras aftosas com granularidade e uma mucosa circunjacente de aparência normal. Com uma doença mais avançada e grave, as ulcerações envolvem o lúmen intestinal e pode ser difícil distingui-las da colite ulcerativa. No entanto, a ocorrência de úlceras definidas e um padrão em pedras de aspecto de pavimentação em paralelepípedo, assim como os segmentos descontínuos do intestino envolvido, favorece um diagnóstico de doença de Crohn. A entubação da válvula ileocecal durante a colonoscopia possibilita o exame e a biópsia do íleo terminal. Os marcadores sorológicos também podem ser úteis no diagnóstico da doença de Crohn. Em particular, o anticorpo antineutrofílico perinuclear (pANCA) e os anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são dois autoanticorpos associados à doença inflamatória intestinal. Um grande estudo de grupo relatou uma especificidade de 92% para a doença de Crohn em pacientes que eram ASCA positivos/pANCA negativos e 98% para a colite ulcerativa em pacientes que eram ASCA negativos/pANCA positivos.

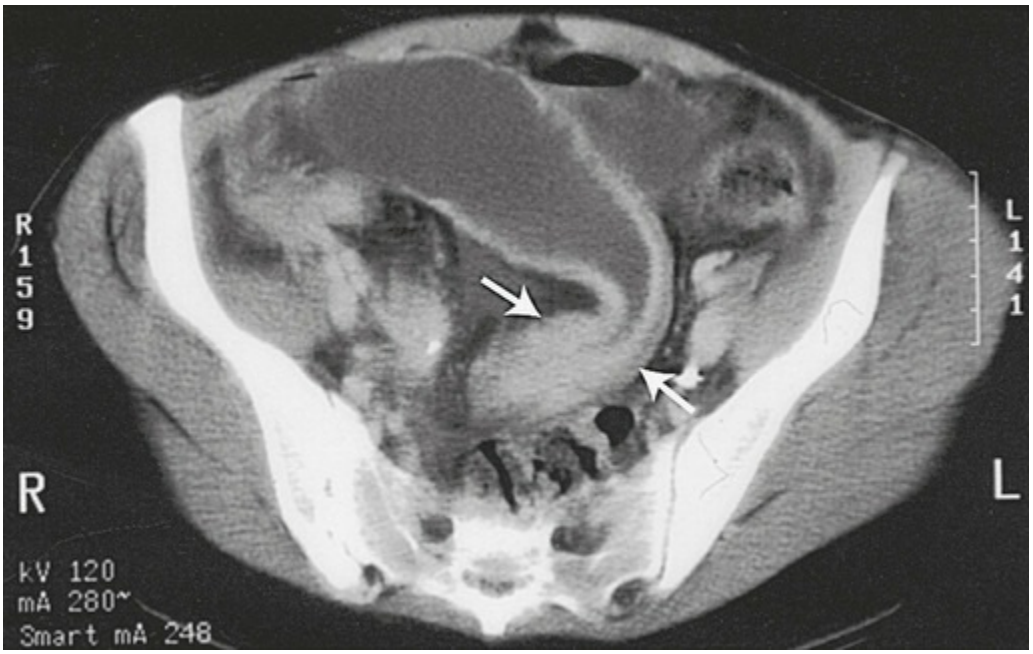


FIGURA 50-23 TC de um paciente com doença de Crohn demonstra um acentuado espessamento do intestino (*setas*) com uma obstrução do intestino delgado de alto grau e intestino proximal dilatado. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex; adapted from Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1999, McGraw-Hill, p 1233.)

O diagnóstico diferencial da doença de Crohn inclui tanto as causas específicas quanto as inespecíficas da inflamação intestinal. A inflamação bacteriana, como a causada pela *Salmonella* e *Shigella*, a tuberculose intestinal e as infecções por protozoários, como a amebíase, podem se apresentar como uma ileíte. No hospedeiro imunocomprometido, infecções raras, particularmente por micobactérias e citomegalovírus, tornaram- se mais comuns e podem causar ileíte. A ileíte distal aguda pode ser uma manifestação da fase precoce, mas pode não estar relacionada com a doença, especialmente quando ela é causada por um agente bacteriológico (p. ex., *Campylobacter* ou *Yersinia*). Os pacientes geralmente apresentam-se de maneira semelhante aos portadores de apendicite aguda, com início súbito de dor no quadrante inferior direito, náuseas, vômitos e febre. Estas entidades normalmente resolvem-se espontaneamente mas, quando identificadas durante a operação, não se deve realizar biópsia ou ressecção.

Na maioria das circunstâncias, a doença de Crohn do cólon pode ser prontamente distinguida da colite ulcerativa; no entanto, em 5% a 10% dos pacientes, a diferenciação pode ser muito difícil, ou até mesmo impossível (Tabela 50-6). A colite ulcerativa quase sempre envolve o reto com maior gravidade, com uma inflamação menor do reto até a área ileocólica. A doença de Crohn pode ser mais envolvente do lado direito do cólon do que do lado esquerdo, e algumas vezes o reto é poupado. A colite ulcerativa também demonstra envolvimento contínuo do reto até os segmentos proximais, enquanto a doença de Crohn é segmentar. Apesar de a colite ulcerativa envolver a mucosa do intestino grosso, ela não se estende profundamente para dentro da parede do intestino, como o faz a doença de Crohn. O sangramento é o sintoma mais comum na colite ulcerativa. O envolvimento perianal e as fístulas retovaginais são incomuns na colite ulcerativa, mas são mais comuns na doença de Crohn. Outras características endoscópicas da doença de Crohn são as lesões salteadas, o envolvimento assimétrico do intestino e a aparência em pedras de pavimentação tipo paralelepípedo, que resulta das ulcerações interpostas com ilhotas de mucosa edematosa.

Tabela 50-6

Diagnóstico da Colite de Crohn *versus* Colite Ulcerativa

PARÂMETRO	COLITE DE CROHN	COLITE ULCERATIVA
Sinais e Sintomas		
Diarreia	Comum	Comum
Sangramento retal	Menos comum	Quase sempre
Dor abdominal (em cólicas)	Moderada a grave	Leve a moderada
Massa palpável	Às vezes	Não (a menos que haja câncer grande)
Queixas anais	Frequente (>50%)	Infrequente (<20%)
Achados Radiológicos		
Doença ileal	Comum	Raro (ileíte por marola)
Nodularidade, flocosidade	Não	Sim
Distribuição	Áreas de salto	Reto que se estende para cima e continuamente
Úlceras	Lineares, em pedras de pavimentação, fissuras	Em botão de colarinho
Dilatação tóxica	Rara	Incomum
Achados Proctoscópicos		
Fissura, fístula, abscesso anais	Comum	Rara
Poupa o reto	Comum (50%)	Rara (5%)
Mucosa granular	Não	Sim
Ulceração	Lineares, profundas, esparsas	Superficiais, universais

Tratamento

Terapia Clínica

Não há nenhuma cura para a doença de Crohn; portanto, tanto a terapêutica clínica quanto a cirúrgica são principalmente paliativas e direcionadas para o alívio das exacerbações agudas ou das complicações da doença.[16,17] Drogas que se mostraram eficazes na indução e na manutenção da remissão incluem os aminossalicilatos (p. ex., sulfassalazina, mesalamina), corticosteroides, agentes imunossupressores (p. ex., azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato), antibióticos e infliximabe (um anticorpo anti-TNF-α). Outras terapias inovadoras, com base em alvos moleculares seletivos, atualmente estão sendo investigadas.

Aminossalicilato

Aminossalicilato A sulfassalazina (Azulfidina®), um aminossalicilato, é a droga mais prescrita para a doença de Crohn. O princípio ativo da sulfassalazina é o ácido 5-aminossalicílico. A sulfassalazina é administrada oralmente e mostrou-se eficaz em estudos randomizados controlados em pacientes com doença de Crohn. Embora um benefício claro tenha sido observado em pacientes com comprometimento colônico, a eficácia da sulfassalazina isolada no tratamento da doença de Crohn limitada ao intestino delgado é controversa. Em contrapartida ao seu emprego na colite ulcerativa, não se provou conclusivamente que a sulfassalazina possa manter a remissão na doença de Crohn ou que possa prevenir a recorrência após a operação. Estão sendo avaliadas novas drogas semelhantes à sulfassalazina (p. ex., mesalamina), que proporcionam uma liberação lenta do ácido 5-aminossalicílico durante a sua passagem através do intestino delgado e do cólon. Os estudos clínicos demonstraram a eficácia da mesalamina em uma dosagem de 4 g/dia sem um aumento nos seus efeitos colaterais. Apesar de uma liberação mais previsível para o intestino delgado e cólon proximal em comparação com a sulfassalazina, mesalamina não mostrou induzir consistentemente remissão na doença leve a moderada. Além disso, embora a mesalamina

tenha mostrado alguma eficácia como uma estratégia de manutenção pós-operatória, sua eficácia após uma remissão induzida medicamente tem sido questionada.[17] Estão sendo conduzidos estudos para avaliar doses ainda maiores. No entanto, dado o seu perfil de efeitos colaterais razoável, a mesalamina é considerada como uma terapia de primeira linha para a doença de Crohn.

Corticoesteroides

Os corticosteroides, particularmente a prednisona, ainda que sejam benéficos na indução da remissão da doença de Crohn ativa, são ineficazes na manutenção da remissão da doença de Crohn. Os corticosteroides mais modernos foram avaliados, dentre os quais se constatou que a budesonida é a mais promissora. A budesonida tem um alto metabolismo na primeira passagem hepática, o que possibilita a liberação direcionada para o intestino atenuando os efeitos sistêmicos da corticoterapia.[17] Em um estudo sobre a budesonida em altas doses, ela foi mais eficaz que o placebo na obtenção da remissão em pacientes com doença de Crohn ativa. Apesar de se poder empregar a combinação da sulfassalazina com os corticosteroides, para manter os pacientes por períodos curtos, após a resolução da exacerbação inflamatória aguda, o uso a longo prazo destes compostos, isoladamente ou em combinação, não se mostrou benéfico na prevenção da recorrência da doença. Dada uma resposta relativamente satisfatória à mesalamina e a sua segurança relativa, a budesonida pode ser considerada como uma alternativa à mesalamina como terapia de primeira linha para os pacientes com doença de Crohn ativa.

Antibióticos

Constatou-se também que determinados antibióticos eram eficazes na terapia primária da doença de Crohn.[18] O antibiótico mais empregado é o metronidazol, que demonstrou, em alguns estudos, resultar em uma melhora significativa na atividade da doença. Outros antibióticos empregados com um sucesso variável incluem a ciprofloxacina, a tetraciclina, a ampicilina e a clindamicina. A antibioticoterapia tem um papel claro nas complicações sépticas associadas à doença de Crohn e é benéfica na doença perianal. O mecanismo de ação desses antibióticos na doença de Crohn não é claro, e os efeitos colaterais impedem o seu emprego a longo prazo. Portanto, os antibióticos podem exercer um papel coadjuvante no tratamento da doença de Crohn e, em pacientes selecionados, podem ser úteis no tratamento da doença perianal, das fístulas enterocutâneas ou da doença colônica ativa.

Agentes Imunossupressores

Os agentes imunossupressores azatioprina e 6-mercaptopurina têm se mostrado efetivos no tratamento da doença de Crohn. Apesar do potencial de toxicidade, estas drogas provaram ser relativamente seguras nesses pacientes, com os mais comuns efeitos colaterais incluindo a pancreatite, a hepatite, a febre e o exantema. As implicações mais desconcertantes destes imunossupressores são a supressão da medula óssea e o potencial para malignidade. Outros agentes imunossupressores que foram empregados com alguma eficácia incluem o metotrexato, a ciclosporina e o tacrolimus (FK-506). O tacrolimus inibe a produção de IL-2 pelas células T auxiliares e mostrou-se eficaz para a melhora da fístula, mas não para remissão da fístula em pacientes com doença de Crohn perianal.

Anticitocinas e Terapias de Citocina

A terapia mais promissora que surgiu nos últimos anos foi a introdução do tratamento com os imunomoduladores citocinas e anticitocinas. Os anticorpos monoclonais e o TNF-α mostraram-se promissores em estudos clínicos apresentando um rápido controle da doença de Crohn ativa, cicatrização tecidual e remissão em potencial. Um estudo controlado randomizado demonstrou que infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico para TNF-α, é eficaz e seguro no tratamento desde a moderada a grave doença de Crohn e resultou no fechamento das fístulas em 46% dos pacientes em comparação com apenas 13% dos pacientes que receberam placebo.[19] Recentemente, ensaios clínicos randomizados confirmaram que a terapia de manutenção com infliximabe é superior à utilização episódica com base em exacerbações e potencializa o benefício da terapia de manutenção de azatioprina. Infliximabe parece ter atividade no tratamento das manifestações extraintestinais da doença de Crohn.[16,17] Embora altamente eficaz em certos pacientes com doença de Crohn infiltrante e doença extraintestinal, nem todos os pacientes respondem ao infliximabe. Também há um risco aumentado de reativação da tuberculose, infecções invasivas fúngicas e outras infecções oportunistas, lesões desmielinizantes do sistema nervoso central, ativação da esclerose múltipla latente e a exacerbação de uma doença cardíaca congestiva.[20]

Resultados promissores também foram obtidos empregando-se a citocina anti-inflamatória IL-10. Um estudo multicêntrico randomizado constatou que o IL-10 melhorava significativamente o estado clínico em 46% dos pacientes com doença de Crohn, comparados com 19% dos indivíduos-controle em uso de placebo.

Novas Terapias

Outros agentes terapêuticos experimentais incluem os antagonistas do receptor IL-1, anti-IL2, anti-IL18 e anti-interferon-γ e os anticorpos antiadesão de moléculas e fatores de crescimento. Compostos também avaliados são os que bloqueiam determinadas vias de sinalização (p. ex., NF-κB, quinases proteína ativada por mitógeno [PAM] e receptor ativado pelo proliferador-γ [PPAR-γ]); em estudos limitados, alguns desses compostos mostraram melhoras clínicas.[21] Um ensaio clínico foi relatado usando natalizumabe, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado contra integrina-α4, com eficácia em reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn que era pelo menos semelhante ao infliximabe.

Terapia Nutricional

A terapia nutricional em pacientes com doença de Crohn tem sido empregada com sucesso variável. O uso de dietas elementares quimicamente definidas mostrou-se em alguns estudos que podia reduzir a atividade da doença, particularmente em pacientes com doença localizada no intestino delgado. Dietas líquidas poliméricas podem ser tão eficazes quanto as alimentações elementares e são mais aceitáveis para os pacientes. Com poucas exceções, as dietas elementares-padrão não foram eficazes na manutenção da remissão da doença de Crohn. A nutrição parenteral total (NPT) também se mostrou eficaz em pacientes com doença de Crohn ativa; no entanto, as taxas de complicações excederam as da nutrição enteral. Apesar de ser questionável o papel primário da terapia nutricional em pacientes com doença intestinal inflamatória, há definitivamente um papel secundário para a suplementação nutricional para repor as reservas nutricionais depletadas, possibilitando a síntese proteica e a cicatrização intestinal e para o preparo pré- operatório dos pacientes.

Parar de Fumar

Embora as implicações do uso abusivo de tabaco como fator causador no desenvolvimento da doença de Crohn tenham sido difíceis de provar, o tabagismo claramente afeta o curso da doença.[22] O tabagismo tem sido associado ao início tardio da doença bimodal e tem sido responsabilizado por aumentar a incidência de recidiva e o fracasso da terapia de manutenção. Ele também parece estar associado à gravidade da doença em uma relação dose-resposta linear. Portanto, a terapia de interrupção do tabagismo é um componente importante da terapia.

Tratamento Cirúrgico

Apesar de o tratamento clínico ser indicado durante as exacerbações agudas da doença, a maioria dos pacientes com doença de Crohn crônica necessitará ser operada em algum momento durante o curso da sua doença. Em pacientes com mais de 20 anos de doença, a probabilidade cumulativa de uma operação era de 78%. As indicações cirúrgicas são limitadas às complicações, que incluem obstrução intestinal, perfuração intestinal com formação de fístulas ou abscessos, perfuração livre, sangramento gastrointestinal, complicações urológicas, câncer e doença perianal.[23] As crianças com doença de Crohn e sintomas sistêmicos consequentes, como retardo de crescimento, podem se beneficiar da ressecção. A complicação extraintestinal da doença de Crohn, apesar de não ser uma indicação cirúrgica primária, frequentemente diminui após a ressecção do intestino envolvido, com exceção da espondilite anquilosante e complicações hepáticas.

A terapia cirúrgica em pacientes com doença de Crohn deve ser especificamente direcionada para as complicações, e apenas o segmento do intestino envolvido no processo complicado deve ser ressecado. Mesmo se áreas adjacentes de intestino estiverem nitidamente lesadas, elas devem ser ignoradas. No passado, na história da terapia cirúrgica da doença de Crohn, os cirurgiões tendiam a realizar ressecções mais alargadas, com a esperança de curarem ou levarem a uma remissão significativa. No entanto, ressecções amplas repetidas não resultaram em um maior número de remissões ou de curas e levaram à síndrome do intestino curto, que é uma complicação devastadora. Os cortes de congelamento para determinar a doença microscópica não são confiáveis e não são recomendados. Deve-se enfatizar, portanto, que o tratamento cirúrgico de uma complicação deve ser limitado ao segmento envolvido com a complicação, e nenhuma tentativa deve ser feita para ressecar mais intestino, embora a doença

macroscopicamente evidente possa ser aparente.

O papel da operação laparoscópica para os pacientes com doença de Crohn vem tendo aceitação como uma abordagem cirúrgica alternativa. Em pacientes adequadamente selecionados, como aqueles com abscessos localizados, fístulas intra-abdominais simples, doença perianastomótica recidivante e doença limitada ao íleo distal em que a ileocectomia é indicada, essa técnica parece exequível e segura. Ensaios clínicos aleatórios mostraram que a cirurgia laparoscópica é segura e possível na doença de Crohn, mas estudos com acompanhamento a longo prazo não assinalaram uma clara vantagem da cirurgia laparoscópica sobre técnicas abertas tradicionais.[24] O potencial de recuperação precoce após a ressecção laparoscópica tem estimulado o interesse na ampliação do papel da ressecção cirúrgica como indutor da remissão; um estudo aleatório em andamento está comparando a ressecção laparoscópica ao infliximabe como terapia primária para a doença de Crohn ileocolônica.[25]

A decisão de realizar uma anastomose primária *versus* a realização de uma inicial ostomia com reconstrução tardia pode ser difícil para os portadores da doença de Crohn. Os pacientes estão geralmente desnutridos, sob terapia imunossupressora intensiva e/ou apresentam algum estádio de sepse intra-abdominal. Sendo assim, é prudente que os princípios cirúrgicos-padrão devam orientar essa decisão. Pacientes com nutrição adequada e sepse intra-abdominal mínima podem ser seguramente submetidos à anastomose imediata na operação primária, enquanto os pacientes desnutridos e sépticos seriam melhor atendidos por uma derivação, sempre que possível. Embora deva-se ter cautela ao realizar uma anastomose na vigência de altas doses de imunossupressores, grandes séries têm mostrado que a cirurgia em pacientes sob tratamento com infliximabe perioperatório ou terapia imunossupressora é segura para pacientes com doença de Crohn.[26]

Problemas Específicos

Ileíte Aguda (Sem Estenose, não Infiltrante)

Os pacientes podem se apresentar com dor abdominal aguda localizada no quadrante inferior direito e sinais e sintomas sugestivos de um diagnóstico de apendicite aguda. Na exploração cirúrgica, encontra-se um apêndice normal, mas o íleo terminal está edemaciado e extremamente avermelhado, com um mesentério espessado e linfonodos hipertrofiados. Esta condição, conhecida como ileíte aguda, é uma doença autolimitada. A ileíte aguda pode ser uma manifestação precoce da doença de Crohn, porém, mais frequentemente, não está relacionada com ela. Agentes bacteriológicos como Campylobacter ou Yersinia podem causar ileíte aguda. Não deve ser realizada a ressecção intestinal. Embora, no passado, o tratamento do apêndice tenha sido controverso, está claro agora que na ausência de envolvimento inflamatório agudo do apêndice ou do ceco, a apendicectomia deve ser realizada. Isto elimina o apêndice como uma fonte de dor abdominal no futuro.

Doença Estenosante

A obstrução intestinal é a indicação mais comum de terapia cirúrgica nos pacientes com doença de Crohn. Em muitos casos, a obstrução é parcial, e de início é indicado o tratamento não operatório. O sucesso do tratamento não cirúrgico muitas vezes pode ser previsto com base na cronicidade dos sintomas no local afetado. Em pacientes nos quais é difícil determinar se o local da obstrução é causado por uma exacerbação aguda ou um segmento estenosado cronicamente, a dosagem de níveis de proteína C-reativa pode ajudar a identificar inflamação aguda e predizer o sucesso potencial da terapia médica. Em caso de um segmento estenosado crônico, a terapia é raramente eficaz. A intervenção cirúrgica é necessária para pacientes com obstrução completa e pacientes com obstrução parcial, cuja condição não regride com tratamento conservador. O tratamento de escolha da obstrução intestinal é a ressecção segmentar da porção envolvida, com reanastomose primária. Isso pode abranger a ressecção segmentar e a anastomose primária de um segmento curto do íleo, se este for o local da complicação. Mais comumente, o ceco está envolvido por contiguidade com o íleo terminal, e, neste caso, a ressecção do íleo terminal e do segmento colônico envolvidos é necessária, devendo o íleo ser anastomosado ao cólon ascendente ou transverso (Fig. 50-24).

FIGURA 50-24 Ressecção do íleo, da válvula ileocecal, do ceco e do cólon ascendente pela doença de Crohn do íleo. Restabelece-se a continuidade intestinal pela anastomose terminoterminal.

Em pacientes selecionados, portadores de obstrução causada pelas estenoses (isoladas ou múltiplas), uma das opções é a realização de uma estricturoplastia, que efetivamente amplie o lúmen, mas evite a ressecção intestinal. A estricturoplastia é realizada fazendo-se uma incisão longitudinal através da área estenosada do intestino, seguida pelo fechamento de um modo transversal similar ao da piloroplastia de Heineke-Mikulicz (Fig. 50-25*A*). Para segmentos lesados mais longos (>10 cm), a estricturoplastia pode ser realizada de maneira similar à da piloroplastia de Finney (Fig. 50-25*B*) ou uma estricturoplastia isoperistáltica laterolateral. A estricturoplastia tem mais aplicações naqueles pacientes nos quais múltiplas áreas de estenoses estão presentes ao longo dos segmentos do intestino, naqueles que já tiveram várias ressecções prévias do intestino delgado e quando as áreas estenosadas são devidas à fibrose em vez de a uma inflamação aguda. Este procedimento preserva o intestino e está associado a taxas de complicações e de recorrências comparáveis com as observadas na ressecção e da reanastomose. Dada as preocupações de desenvolver segmentos cronicamente estenosados, biópsia de toda a espessura do local da estenose tem sido defendida no momento da estricturoplastia.[23]

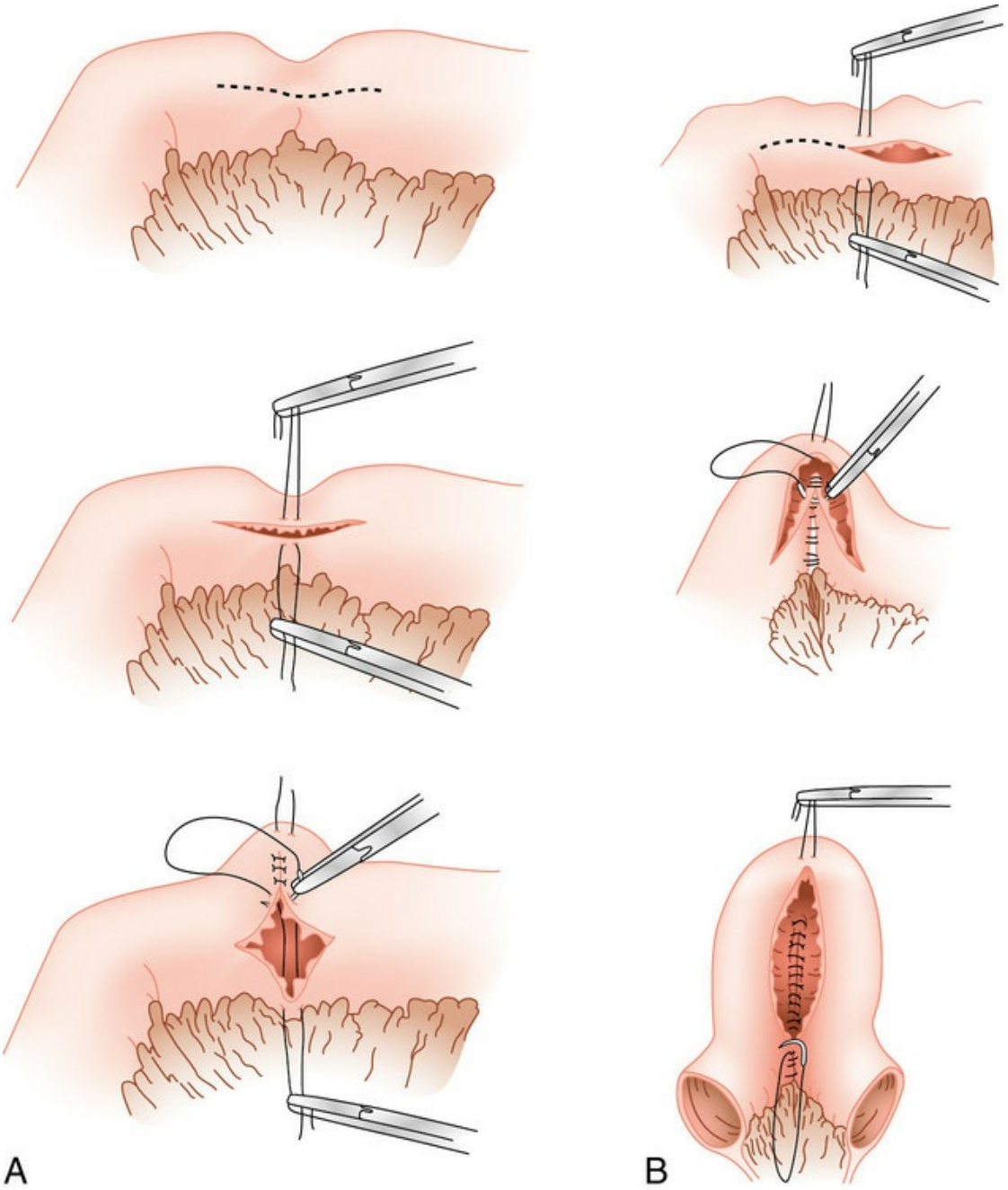


FIGURA 50-25 **A**, Técnica de estricturoplastia curta à maneira de uma piloroplastia de Heineke-Mikulicz. **B**, Para segmentos lesados mais longos, a estricturoplastia pode ser realizada de uma maneira similar a uma piloroplastia de Finney. (Adaptado com permissão de Alexander-Williams J, Haynes IG: Up-todate management of small-bowel Crohn's disease. In Mannick JA [ed]: Advances in surgery, St Louis, 1987, A B Mosby, pp 245– 264.)

No passado, empregavam-se comumente procedimentos de derivação. Atualmente, a derivação com a exclusão é empregada apenas nos pacientes idosos, de péssimo risco, nos que já tiveram várias ressecções prévias e não podem se dar ao luxo de perder mais intestino e naqueles nos quais a ressecção exigiria a penetração de um abscesso ou colocaria em risco estruturas normais.

Doença Infiltrante

As fístulas em pacientes com doença de Crohn são relativamente comuns e geralmente estão adjacentes ao intestino delgado, ao cólon ou a outras vísceras circundantes (p. ex., bexiga). A presença de uma fístula

enteroenteral radiologicamente demonstrável sem nenhum sinal de sepse ou de outras complicações não é, em si mesma, uma indicação cirúrgica. Além disso, a doença infiltrante é particularmente sensível à terapia com anticitocinas e uma abordagem cirúrgica conservadora à fístula relacionada com a doença Crohn é mais apropriada. No entanto, muitos destes pacientes necessitarão de uma eventual ressecção conforme o desenvolvimento da doença e o aparecimento de dor abdominal progressiva. As fístulas enterocutâneas podem se desenvolver, mas raramente são espontâneas e mais provavelmente se seguem a uma ressecção ou a uma drenagem de uma fístula intra-abdominal. Via de regra, as fístulas enterocutâneas devem ser tratadas pela excisão do trajeto fistuloso ao longo do segmento lesado do intestino e realizando-se uma reanastomose primária. Se a fístula formar-se entre duas ou mais alças adjacentes do intestino lesado, os segmentos envolvidos devem ser ressecados. Como alternativa, se a fístula envolve um órgão adjacente normal, como a bexiga ou o cólon, apenas o segmento do intestino delgado lesado e o trajeto fistuloso devem ser ressecados e o defeito no órgão normal simplesmente deve ser corrigido. A maioria dos pacientes com fístulas ileossigmoides não precisa de ressecção do sigmoide, pois a doença geralmente é confinada ao intestino delgado. No entanto, se no segmento de sigmoide também se constatar a doença de Crohn, ele deve ser ressecado conjuntamente com o intestino delgado lesado.

Perfuração

A doença na forma de perfuração livre na cavidade peritoneal ocorre ocasionalmente, mas não é comum em pacientes com doença de Crohn. Tipicamente, a penetração apresenta um abscesso localizado densamente aderente ao segmento do intestino doente. Nos casos de perfuração livre, o segmento do intestino envolvido deve ser ressecado e, na presença de contaminação mínima, deve ser realizada uma anastomose primária. Se houver peritonite generalizada, uma opção mais segura é a realização de enterostomias, até que a sepse intra-abdominal esteja controlada e, então, possa ser feito o restabelecimento da continuidade intestinal. Abscessos podem ser tratados com drenagem percutânea e terapia antibiótica e imunomoduladores, ainda que fístulas e/ou sepse descontroladas possam se desenvolver exigindo ressecção com ou sem anastomose primária.

Sangramento Gastrointestinal

Apesar de a anemia pela perda crônica de sangue ser comum em pacientes com doença de Crohn, uma hemorragia gastrointestinal ameaçadora à vida é rara. A incidência de hemorragia é mais comum na doença de Crohn que envolve o cólon em vez de o intestino delgado. Conforme ocorre com as demais complicações, o segmento envolvido deve ser ressecado e a continuidade intestinal restabelecida. A arteriografia pode ser útil para a localização do sangramento antes da operação. Em casos de sangramento associado à doença duodenal, a intervenção endoscópica é geralmente bem-sucedida. Entretanto, em casos de insucesso, a duodenotomia com sutura da área hemorrágica ulcerativa é indicada.[23]

Complicações Urológicas

As complicações geniturinárias ocorrem em 4% a 35% dos pacientes com doença de Crohn. A complicação urológica mais comum é a obstrução ureteral, que em geral é secundária a uma doença ileocólica com abscesso retroperitoneal. O tratamento cirúrgico da doença intestinal primária é adequado na maioria dos pacientes. Raramente na doença inflamatória de longa data, pode estar presente uma fibrose periureteral que necessite de uma ureterólise.

Câncer

Os pacientes com doença de Crohn do intestino delgado de longa evolução e, em particular, do cólon, apresentam uma incidência aumentada de câncer. O tratamento é o mesmo que o empregado para qualquer paciente (i.e., a ressecção do câncer com as margens de segurança apropriadas e dos linfonodos regionais). Os pacientes com um câncer associado à doença de Crohn costumam ter um pior prognóstico do que aqueles que não têm Crohn, com base principalmente no fato de que o diagnóstico geralmente é tardio.

Doenças Colorretais

O mesmo princípio é aplicado aos pacientes com doença de Crohn limitada ao cólon e àqueles com doença no intestino delgado; isto é, a ressecção cirúrgica deve ser limitada ao segmento que produz as complicações. As indicações incluem ausência de resposta ao tratamento médico ou das complicações da colite de Crohn, que incluem obstrução, hemorragia, perfuração e megacólon tóxico. Dependendo dos

segmentos lesados, as operações comumente incluem a colectomia segmentar com anastomose colocolônica, a colectomia subtotal com ileoproctostomia e, em pacientes com extensa doença perianal e retal, a proctocolectomia total com a ileostomia de Brooke. Os pacientes com megacólon tóxico devem submeter-se a uma colectomia, fechamento proximal do reto e ileostomia terminal. A estricturoplastia tem utilidade limitada na doença de Crohn do cólon, e preocupações de malignidade em uma área de obstrução colônica devem limitar sua aplicação.

Um problema particularmente incômodo após a proctocolectomia, é a cicatrização retardada da ferida perineal. Verificou-se que 25% a 60% das feridas perineais estão abertas seis meses após a cirurgia. Feridas que persistentemente não cicatrizam precisam de uma ressecção com fechamento por segunda intenção. Grandes cavidades ou fístulas podem ser preenchidas usando-se pedículos bem vascularizados de músculos (o grácil, o semimembranoso ou o retoabdominal) ou omento ou empregando- se um enxerto miocutâneo glúteo.

Apesar de controversas, as operações preservadoras da continência, como as anastomoses com bolsa ileoanal ou as ileostomias continentes (bolsa de Koch) que foram empregadas em pacientes com colite ulcerativa, não são recomendadas para pacientes com colite de Crohn, devido à elevada taxa de recorrência da doença na bolsa, fístulas para a anastomose e abscessos peribolsa.

Doença Perianal

As doenças envolvendo a região perianal incluem as fissuras e as fístulas e são bastante comuns em pacientes com doença de Crohn, particularmente aqueles com comprometimento colônico. O tratamento da doença perianal deve ser conservador. Os antibióticos e os agentes imunossupressores (p. ex., azatioprina e 6-mercaptopurina) foram empregados com sucesso variável. Relatos encorajadores foram obtidos empregando-se o anticorpo TNF-α infliximabe e o tacrolimus. Uma ressecção ampla dos abscessos ou das fístulas não é indicada, mas intervenções mais conservadoras, como a colocação de cateteres de drenagem e sedenhos não cortantes são preferíveis. Indica-se uma fistulotomia definitiva na maioria dos pacientes com fístulas superficiais transesfincterianas baixas e fístulas interesfincterianas baixas, apesar de que se deva reconhecer que pode ocorrer um certo grau de estenose anal, como resultado da inflamação crônica. As fístulas transesfincterianas altas, as supraesfincterianas e as extraesfincterianas geralmente são tratadas com sedenhos não cortantes. As fissuras em geral são laterais, relativamente indolores, grandes e indolentes e normalmente respondem ao tratamento conservador. Os abscessos devem ser drenados, mas não devem ser realizadas grandes ressecções de tecidos. Pode ser necessário, em algumas circunstâncias, o fechamento com um retalho de avanço para as fístulas perineais. A construção seletiva de estomas para desvio tem bons resultados quando combinada com uma excelente terapia clínica para indução da remissão da inflamação. Em poucos casos, a proctectomia pode ser necessária em um subgrupo de pacientes que têm doença persistente e não remitente, apesar da terapia clínica conservadora e cirúrgica.

Doença Duodenal

A doença de Crohn do duodeno ocorre em 2% a 4% dos pacientes com doença de Crohn. A intervenção cirúrgica é incomum. A indicação cirúrgica primária nestes pacientes é a obstrução duodenal que não responde à terapia clínica. O emprego de uma gastrojejunostomia para derivar a doença, em vez de uma ressecção duodenal, é o procedimento de escolha. As estricturoplastias foram realizadas com sucesso em pacientes selecionados e podem evitar ulceração marginal e diarreia associada à gastrojejunostomia.

Prognóstico

As operações decorrentes à doença de Crohn não são curativas, mas muitas vezes proporcionam ao paciente alívio significativo. Registra-se que as taxas de recorrência são muito elevadas na maioria das séries.[23] No entanto, é importante notar como a recorrência é definida nestes estudos. A evidência endoscópica de recorrência é detectada em aproximadamente 70% dos pacientes até um ano após a operação e em 85% em três anos. A maioria destas recorrências é assintomática. Se definidas exclusivamente pela necessidade de uma reoperação, no entanto, as taxas de recorrência são de apenas 25% a 30% em cinco anos e de 40% a 50% em 20 anos. Em termos de perspectiva, após uma primeira ressecção para a doença de Crohn, aproximadamente 45% dos pacientes necessitarão de uma segunda operação, dos quais apenas 25% vão requerer uma terceira operação. Globalmente, quase 90% das pessoas que se submetem a uma intervenção cirúrgica devido à doença de Crohn não carecerão de mais de uma operação adicional. Apesar do risco de recorrência, muitos pacientes que foram operados para a

doença de Crohn passaram a desejar que tivessem realizado a intervenção cirúrgica mais cedo. Realizada com as indicações apropriadas, a operação quase invariavelmente reabilita aqueles que estão incapacitados pela doença. A maioria dos pacientes relata alívio dos sintomas após a operação, com restabelecimento de uma sensação de bem-estar e da capacidade de se alimentar normalmente além de uma redução na necessidade de terapia clínica.

As taxas de mortalidade-padrão em pacientes com doença de Crohn estão aumentadas naqueles pacientes cuja doença teve início antes dos 20 anos de idade e naqueles que têm a doença por mais de 13 anos. As avaliações de sobrevida a longo prazo sugerem que os pacientes com doença de Crohn apresentam uma taxa de mortalidade que é aproximadamente duas a três vezes maior do que na população geral. O câncer gastrointestinal permanece como a causa principal de morte relacionada com a doença nos pacientes com doença de Crohn; outras causas de mortes relacionadas com a doença incluem a sepse, as complicações tromboembólicas e os distúrbios hidroeletrolíticos.

Enterite Tifoide

A febre tifoide permanece como um problema significativo nos países em desenvolvimento, mais comumente em áreas com suprimentos de água contaminados e disposição inadequada de água. As crianças e os adultos jovens são os mais afetados. Melhorias sanitárias reduziram a incidência de febre tifoide em países industrializados; no entanto, aproximadamente 500 casos por ano ainda são relatados nos Estados Unidos.

A enterite tifoide é uma infecção sistêmica aguda cuja evolução tem a duração de algumas semanas, causada primariamente pela *Salmonella typhosa*. Os eventos patológicos da febre tifoide são iniciados no trato intestinal após a ingestão oral do bacilo tifoide. Estes organismos penetram na mucosa do intestino delgado fazendo o seu trajeto rapidamente para os linfáticos, resultando em infecção sistemicamente. A hiperplasia do sistema reticuloendotelial, incluindo os linfonodos, fígado e baço, é característica da febre tifoide. As placas de Peyer no intestino delgado tornam-se hiperplásicas e podem, subsequentemente, ulcerar-se com complicações hemorrágicas ou perfuração.

O diagnóstico da febre tifoide é confirmado isolando-se o organismo do sangue (positivo em 90% dos pacientes durante a primeira semana da doença), medula óssea e cultura das fezes. Além disso, o achado de fistulação elevada de aglutininas contra os antígenos O e H é fortemente sugestivo de febre tifoide. Ensaios para o diagnóstico do *S. typhosa* usando-se o PCR foram desenvolvidos, mas ainda são experimentais.

A febre tifoide e a enterite tifoide não complicada são tratadas com a administração de antibióticos. O cloranfenicol, ampicilina, a amoxacilina e o trimetoprim-sulfametoxazol foram todos usados como terapia com bons resultados. Além disso, as cefalosporinas de terceira geração têm sido usados com sucesso para tratar a febre tifoide.

As complicações que necessitam de intervenção cirúrgica em potencial incluem a hemorragia e a perfuração. A incidência de hemorragia ocorre em cerca de 20%, em algumas séries, mas com a disponibilidade de tratamentos antibióticos este percentual reduziu-se. Quando sobrevém hemorragia, a transfusão é indicada e, geralmente, é suficiente. Raramente, a laparotomia precisa ser realizada para a hemorragia incontrolável, ameaçadora à vida. A perfuração intestinal através de uma placa de Peyer ulcerada ocorre em aproximadamente 2% dos casos. Tipicamente, ocorre uma perfuração única no íleo terminal e uma simples sutura da perfuração é o tratamento de escolha. Com múltiplas perfurações, que ocorrem em cerca de 25% dos pacientes, pode ser necessária a ressecção com anastomose primária ou a exteriorização das alças intestinais.

Enterite no Hospedeiro Imunocomprometido

A epidemia de AIDS, assim como o uso disseminado de agentes imunossupressores após o transplante de órgãos, resultou em numerosos patógenos raros e exóticos infectando o trato gastrointestinal. Quase todos os pacientes com AIDS têm sintomas gastrointestinais durante a sua doença, sendo o mais comum a diarreia. No entanto, o cirurgião pode ser solicitado a avaliar o paciente imunocomprometido com dor abdominal, um abdome agudo ou hemorragia gastrointestinal e deve ter em mente que numerosos organismos protozoários, bacterianos, virais e fúngicos podem ser responsáveis.

Protozoários

Os protozoários (p. ex., *Cryptosporidium*, *Isospora* e *Microsporidium*) são a classe mais frequente de

patógenos que causam diarreia em pacientes com AIDS. O intestino delgado é o local mais comum de infecção. O diagnóstico geralmente é estabelecido pela coloração ácido-resistente no exame de fezes ou secreções duodenais. O sintoma mais comumente relatado é a diarreia, que algumas vezes pode ser intratável. Os esquemas de tratamento atuais não têm sido totalmente eficazes.

Bactérias

As infecções pelas bactérias entéricas são mais frequentes e mais virulentas em indivíduos infectados pelo vírus pela imunodeficiência humana (HIV) do que nos hospedeiros saudáveis. *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* estão associados a maiores taxas de bacteremia e resistência a antibióticos no paciente imunocomprometido. O diagnóstico de *Shigella* ou *Salmonella* pode ser estabelecido pela cultura das fezes. O diagnóstico de *Campylobacter*, no entanto, pode ser mais difícil, com culturas de fezes frequentemente negativas. Estas infecções entéricas manifestam-se clinicamente com febre alta, dor abdominal e diarreia que pode ser sanguinolenta. Dor abdominal pode simular abdome agudo. A bacteremia deve ser tratada pela administração dos antibióticos parenterais; a ciprofloxacina é uma escolha sedutora, caso os organismos sejam multirresistentes.

A diarreia causada pelo *Clostridium difficile* é mais comum entre os pacientes com AIDS, devido ao uso elevado de antibióticos nesta população comparado com os hospedeiros saudáveis. O diagnóstico é por ensaios-padrão de fezes para *C. difficile* enterotoxina. O tratamento com metronidazol ou vancomicina é geralmente eficaz.

Micobactérias

A infecção micobacteriana é uma causa frequente de doença intestinal em hospedeiros imunocomprometidos. Isso pode ser secundário a *Mycobacterium tuberculosis* ou complexo *Mycobacterium avium* (MAC), que é uma micobactéria atípica relacionada com o tipo que causa adenite cervical (escrófula). A via habitual da infecção é a deglutição de organismos que penetram diretamente na mucosa intestinal. O trato gastrointestinal luminal está envolvido pelo MAC, e é comum notar-se um espessamento grosseiro do intestino delgado proximal (Fig. 50-26). Clinicamente, os pacientes com MAC apresentam-se com diarreia, febre, anorexia e emagrecimento progressivos.

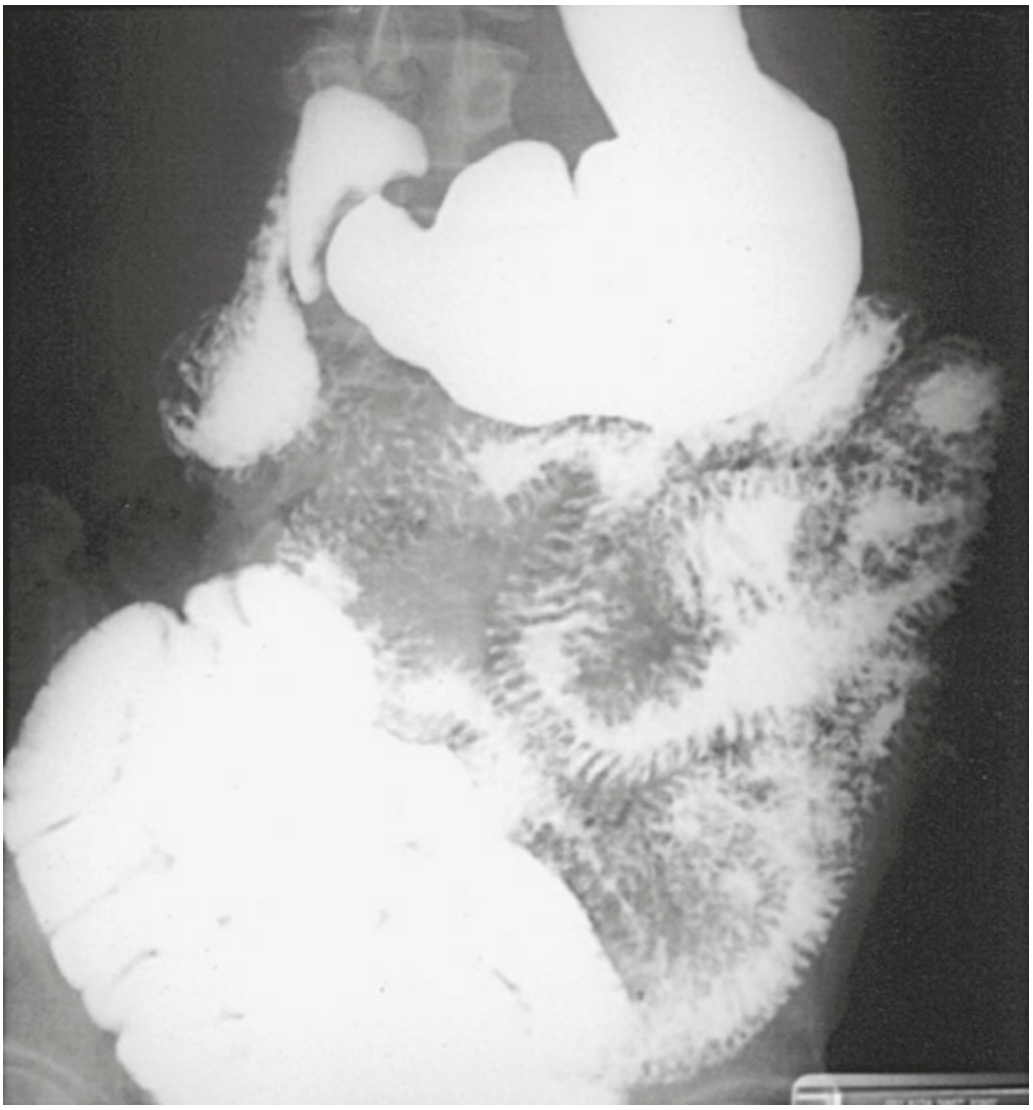


FIGURA 50-26 Radiografia com bário de um paciente com AIDS mostra dobras intestinais espessadas consistentes com enterite secundária a uma micobactéria atípica. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Os sítios mais frequentes de envolvimento intestinal do *M. tuberculosis* são o íleo distal e o ceco, com 85% a 90% dos pacientes mostrando a doença neste local. A aparência macroscópica pode ser ulcerativa, hipertrófica ou úlcero-hipertrófica. A parede intestinal aparece espessada e, muitas vezes, uma massa inflamatória envolve a região ileocecal. A inflamação aguda é aparente, assim como as estenoses e até mesmo a formação de fístulas. A superfície serosa normalmente é coberta por múltiplos tubérculos, e, em muitos casos, os linfonodos mesentéricos estão hipertrofiados e espessados; ao corte, nota-se uma necrose caseosa. A mucosa é hiperêmica, edematosa e, em alguns casos, ulcerada. Histologicamente, a lesão peculiar é um granuloma, com granulomas caseosos encontrados mais comumente nos linfonodos. A maioria dos pacientes queixa-se de dor abdominal crônica, que pode ser inespecífica, perda de peso, febre e diarreia.

O diagnóstico de infecção micobacteriana é feito pela identificação do micro-organismo nos tecidos por visualização direta com um corante ácido, cultura do tecido excisado ou ensaio PCR. Em geral, os exames radiológicos revelam uma mucosa espessada com dobras mucosas distorcidas e ulcerações. A TC pode ser útil e mostrar um espessamento da válvula ileocecal e do ceco.

O tratamento do *M. tuberculosis* é similar no hospedeiro imunocomprometido ou no não imunocomprometido. O organismo em geral responde à terapia com múltiplas drogas antimicrobianas. A terapia para a infecção pelo MAC está em evolução; as drogas que têm sido utilizadas com sucesso *in vivo* e *in vitro* incluem a amicacina, a ciprofloxacina, a cicloserina e a etionamida. A claritromicina também foi

usada com sucesso em combinação com outros agentes. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para a tuberculose intestinal, particularmente a *M. tuberculosis*. A obstrução e a presença de fístulas são as principais indicações cirúrgicas; no entanto, com as evoluções na área terapêutica, a maioria das fístulas responde ao tratamento clínico. A cirurgia pode ser necessária para complicações ulcerativas quando ocorre perfuração em peritônio livre, perfuração com abscesso ou hemorragia maciça. O tratamento em geral é a ressecção com anastomose primária.

Vírus

O citomegalovírus (CMV) é a causa viral mais comum de diarreia em pacientes imunocomprometidos. As apresentações clínicas incluem diarreia intermitente acompanhada por febre, perda de peso e dor abdominal. As manifestações da infecção entérica pelo CMV resultam das ulcerações isquêmicas nas mucosas, que são responsáveis pela elevada taxa de perfurações. Como resultado do envolvimento ulceroso difuso do intestino, os pacientes podem se apresentar com dor abdominal, peritonite ou hematoquezia. O diagnóstico de CMV é feito demonstrando-se inclusões virais. A forma mais característica é uma inclusão intranuclear, que frequentemente é rodeada por um halo, produzindo uma aparência em "*olhos de coruja*". Podem também existir inclusões citoplásmicas (Fig. 50-27). As culturas para o CMV geralmente são positivas, quando estão presentes corpos de inclusão, mas estas culturas são menos sensíveis e específicas do que a identificação histopatológica. Uma vez diagnosticado, o tratamento para o CMV geralmente é feito com o ganciclovir. Uma alternativa ao ganciclovir é o foscarnet, um análogo do pirofosfato que inibe a replicação viral. Foram relatadas outras infecções virais menos comuns e incluem o adenovírus, o rotavírus e novos vírus entéricos, como os astrovírus e o picornavírus.

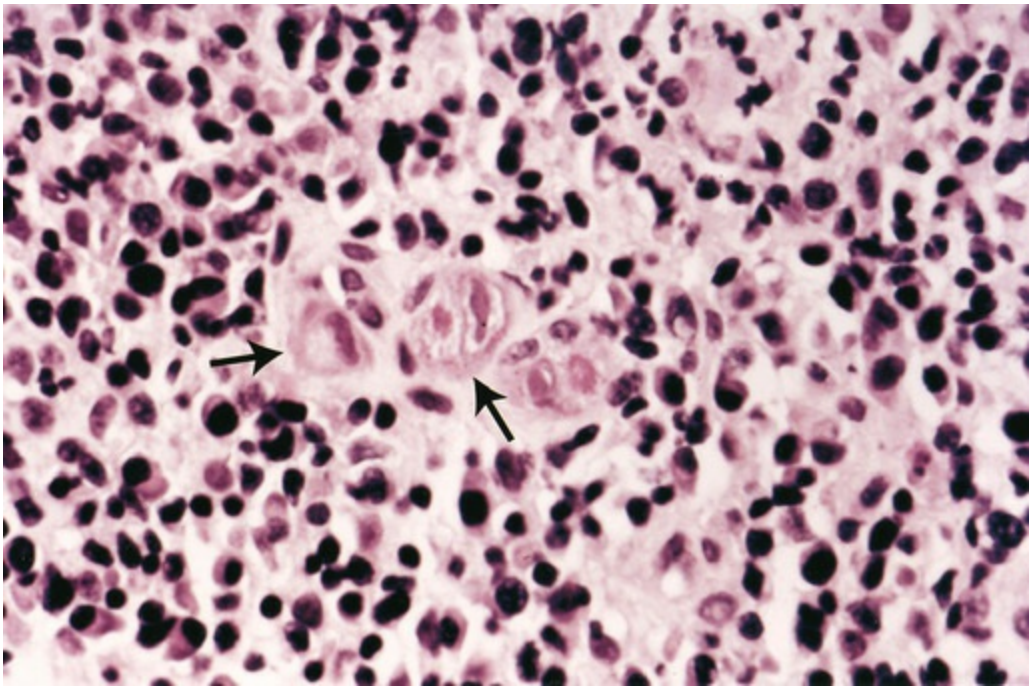


FIGURA 50-27 Corte microscópico do intestino delgado em um paciente com AIDS com enterite pelo citomegalovírus. Demonstram-se múltiplas células grandes com inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas típicas do citomegalovírus (*setas*). (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

Fungos

As infecções fúngicas do trato intestinal são frequentes nos pacientes com AIDS. A histoplasmose gastrointestinal ocorre no caso de uma infecção sistêmica, com frequência em associação com a doença pulmonar e a hepática. O diagnóstico é feito pelo esfregaço fúngico e pela cultura do tecido infectado ou

pela hemocultura. A infecção é melhor tratada pela administração de anfotericina B. A coccidioidomicose do trato intestinal é rara e, como a histoplasmose, ocorre no contexto da infecção sistêmica.

Neoplasias

Considerações Gerais

Neoplasias do intestino delgado são extremamente raras, apesar do fato de que o intestino delgado constitui cerca de 80% do comprimento total do trato gastrointestinal e comporta mais de 90% da superfície da mucosa. Apenas 5% de todas as neoplasias gastrointestinais e apenas 1% a 2% de todos os tumores malignos do trato gastrointestinal ocorrem no intestino delgado. Quase 5.000 novos casos de câncer primário do intestino delgado ocorrem anualmente nos Estados Unidos (igualmente distribuídos entre homens e mulheres), com mais de 1.000 mortes estimadas por câncer. As razões para esta incidência reduzida de câncer, a despeito da mucosa ter rápida proliferação, são inteiramente especulativas, mas podem incluir fatores como o célere trânsito dos conteúdos luminais; a elevada taxa de renovação das células epiteliais do intestino delgado, que pode minimizar a exposição aos carcinogênios; a alcalinidade dos conteúdos do intestino delgado; o nível elevado de IgA na parede intestinal; e a baixa contagem bacteriana dos conteúdos luminais do intestino delgado.

A idade média na sua incidência é de aproximadamente 59 anos; sendo de 62 anos para os tumores benignos e de quase 57 anos para as lesões malignas. Parece haver uma distribuição geográficas similar aos demais cânceres, com as maiores taxas encontradas entre os Maori da Nova Zelândia e os havaianos. A incidência de câncer do intestino delgado é particularmente baixa na Índia, Romênia e em outras partes da Europa Oriental. Apesar da incidência de câncer do intestino delgado ser excessivamente baixa, parece haver uma tendência a taxas crescentes desde a metade da década de 1980, possivelmente refletindo a disseminação da AIDS e o aumento das neoplasias, como os linfomas, que ocorrem no hospedeiro imunocomprometido.

A incidência de neoplasias do intestino delgado varia consideravelmente, com as lesões benignas sendo identificadas com mais frequência nas séries de necropsia. Em contraste, as lesões malignas são responsáveis por 75% das lesões sintomáticas que levam a uma operação. Isto reflete o fato de que a maioria das neoplasias benignas é assintomática, e, portanto, não são encontradas, a menos que seja por um achado incidental. Os leiomiomas e os adenomas são os tumores benignos mais comuns. As lesões benignas parecem ser mais encontradas no intestino delgado distal, mas estes números podem ser enganosos devido à extensão relativamente curta do duodeno. De fato, por unidade de área, os tumores duodenais são os mais frequentes. Dependendo das séries, o adenocarcinoma, ou o tumor carcinoide, é a neoplasia maligna mais comum. Os adenocarcinomas são mais numerosos no intestino delgado proximal, enquanto as demais lesões malignas são mais frequentes no intestino distal. Os pacientes com doença de Crohn e polipose adenomatosa familiar estão sob maior risco de neoplasias do intestino delgado do que a população geral. Embora a genética molecular das neoplasias do intestino delgado não esteja inteiramente tipificada como a que ocorre com os cânceres colorretais, as mutações do gene *K-ras* são comumente encontradas. As perdas alélicas, particularmente aquelas que envolvem os genes supressores tumorais nas localizações cromossomiais 5q (o gene *APC*), 17q (o gene *p53*), 18q (os genes *DCC* [***d**eletado no **c**âncer de **c**ólon*] e o *DPC4* [*SMAD4*]), foram notadas em alguns cânceres do intestino delgado.

Foram descritos numerosos fatores de risco e doenças associadas em relação à neoplasia do intestino delgado. Estes incluem os pacientes com polipose adenomatosa familiar, câncer colorretal não polipoide hereditário (CCNPH), síndrome de Peutz-Jeghers, doença de Crohn, enteropatia sensível ao glúten (*i. e.*, espru celíaco) e alteração do fluxo biliar (p. ex., colecistectomia prévia). Fatores controversos que podem contribuir para os cânceres do intestino delgado incluem o tabagismo, um excessivo consumo de álcool (>80 g/dia de etanol) e o consumo de carne vermelha ou alimentos em salmoura.

Manifestações Clínicas

Os sintomas associados às neoplasias do intestino delgado são com frequência vagos e inespecíficos, e podem incluir dispepsia, anorexia, mal-estar e uma dor abdominal indefinida (muitas vezes intermitente e em cólica). Estes sintomas podem estar presentes por meses ou anos antes da operação. A maioria dos pacientes com neoplasias benignas permanece assintomática, e as neoplasias somente são detectadas na necropsia ou como achados incidentais na laparotomia ou nos estudos radiológicos gastrointestinais superiores. No restante, a dor, na maioria das vezes relacionada com a obstrução, é a queixa mais comum. Com mais frequência, a obstrução é o resultado de uma intussuscepção, e os pequenos tumores benignos são a causa mais comum deste achado em adultos. A hemorragia é o segundo sintoma mais comum. Em geral, o sangramento é oculto; a hematoquezia ou a hematêmese pode ocorrer, apesar de ser rara a

hemorragia que representa uma ameaça à vida.

Diagnóstico

Devido à natureza insidiosa de muitas das neoplasias do intestino delgado, é necessário um alto índice de suspeita para que estas neoplasias sejam diagnosticadas. Na maioria das séries, um diagnóstico pré-operatório correto é feito em apenas 20% a 50% dos pacientes sintomáticos. Um estudo de trânsito do trato gastrointestinal alto com exame contrastado do intestino delgado fornece um diagnóstico acurado em 50% a 70% dos pacientes com neoplasias malignas do delgado (Fig. 50-28). A enteróclise parece ser uma técnica ainda mais sensível, com uma precisão diagnóstica de aproximadamente 90%.[7]

FIGURA 50-28 Radiografia com bário demonstra uma lesão típica em "núcleo de maçã" (*setas*) causada pelo adenocarcinoma do intestino delgado, produzindo uma obstrução parcial com um intestino proximal dilatado. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

A endoscopia flexível pode ser útil, particularmente no diagnóstico das lesões duodenais, e muitas vezes o colonoscópio pode ser direcionado para o íleo terminal, para a visualização e realização da biópsia das neoplasias ileais. A enteroscopia de impulsão não tem sido usada rotineiramente, pois pode levar até oito horas para ser realizada e pode não visualizar todo o intestino delgado. O uso de cápsulas de radiotelemetria (p. ex., a cápsula endoscópica) que transmitem imagens da parede do intestino pode ser importante para o diagnóstico.

As radiografias simples podem sugerir a vigência de uma obstrução; no entanto, na maior parte das vezes, elas são inúteis para elaborar o diagnóstico das neoplasias do intestino delgado. A angiografia é de maior valor no diagnóstico e na localização dos tumores de origem vascular. A TC do abdome pode ser particularmente útil na detecção de tumores extraluminais, como os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e pode fornecer informações úteis concernentes ao estadiamento dos cânceres malignos (Fig. 50-29). A ultrassonografia não mostrou eficácia para o diagnóstico pré-operatório das neoplasias do intestino delgado. Apesar da imagem sofisticada e diferentes modalidades diagnósticas, a comprovação da existência de um tumor do intestino delgado é frequentemente obtida apenas no momento da exploração cirúrgica, realizada como um procedimento eletivo ou emergencial.

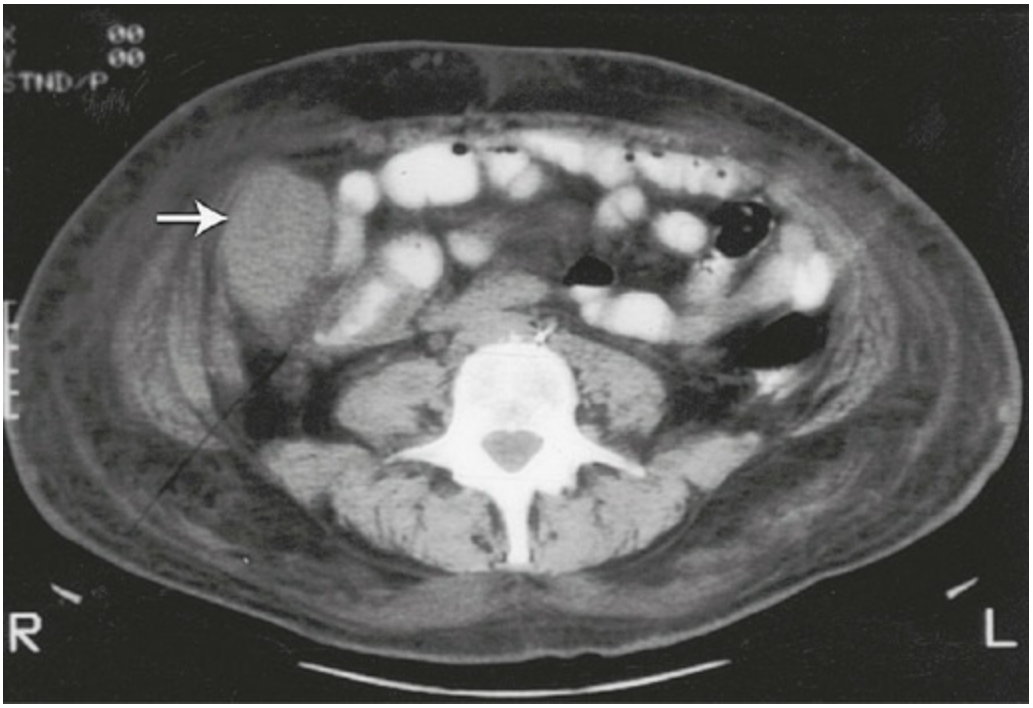


FIGURA 50-29 TC do abdome demonstra uma pequena neoplasia do intestino delgado (*seta*). (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Neoplasias Benignas

As neoplasias benignas mais comuns incluem os GISTs benignos, os adenomas e os lipomas. Os adenomas são os tumores benignos mais comumente assinalados em séries de necropsia, mas os GISTs são as lesões do intestino delgado benignas mais comuns a produzirem sintomas. Em geral, quando um tumor benigno é identificado na operação, a ressecção é indicada porque os sintomas, se não são a razão para a operação, têm propensão a se desenvolver ao longo do tempo. Na operação, uma exploração minuciosa do restante do intestino delgado é justificada porque tumores múltiplos não são incomuns.

Leiomiomas

Os leiomiomas, tumores benignos de origem da musculatura lisa do aparelho digestório, são as neoplasias benignas sintomáticas mais comuns do intestino delgado. Como a origem desses tumores ficou mais

esclarecida, os patologistas começaram a evitar as designações como leiomioma ou leiomiossarcoma e começaram a utilizar o termo *tumores estromais* (*i.e.*, GISTs).[27] Atualmente, supõe-se que esses tumores tenham origem nas células intersticiais de Cajal, uma célula marca-passo intestinal de descendência mesodérmica. Estes tumores são compostos de células fusiformes (70%) e epitelioides (30%) e os GISTs benignos são três a quatro vezes mais comuns que os GISTs malignos. A maioria (>90%) dos GISTs expressa CD117, a proteína do proto-oncogene *c-kit* que é um receptor transmembrana para o fator de crescimento de células-tronco e 70% a 80% expressam CD34, o antígeno da célula progenitora humana. Menos frequentemente, esses tumores são corados positivamente pela actina e desmina. A incidência é igual em homens e em mulheres, e são mais frequentemente encontrados na quinta década de vida. Macroscopicamente, são lesões firmes, cinza-esbranquiçadas com uma aparência espiralada na superfície de corte; o exame microscópico demonstra células de músculo liso bem diferenciadas. Esse tumores podem ter crescimento intramural e causar obstrução. De maneira alternativa, os tumores mostram um crescimento intramural e extramural, algumas vezes atingindo um tamanho considerável e, em alguns casos, crescendo além do seu suprimento sanguíneo, o que resulta em sangramentos, que é a indicação mais comum para a operação em pacientes com tumores estromais benignos. A ressecção cirúrgica é necessária para o tratamento apropriado. As contagens mitóticas acima de 2/50 campos de alta potência implicam risco aumentado de recorrência local.

Adenomas

Os adenomas são responsáveis por aproximadamente 15% dos tumores do intestino delgado, todos benignos, e são de três tipos principais: adenomas verdadeiros, adenomas vilosos e adenomas das glândulas de Brunner. Vinte por cento dos adenomas são encontrados no duodeno, 30% no jejuno e 50% no íleo. A maioria destas lesões é assintomática, muitas delas ocorrendo de maneira isolada e encontradas incidentalmente na necropsia. Os sintomas mais comuns são o sangramento e a obstrução. Os adenomas vilosos do intestino delgado, embora raros, são encontrados com maior frequência no duodeno e podem estar associados à síndrome de polipose familiar. Os adenomas verdadeiros e os vilosos parecem ter origem em uma sequência adenoma-carcinoma semelhante aos adenomas colorretais e devem ser considerados pré- malignos. Os adenomas vilosos têm uma propensão especial para degeneração maligna e principalmente os mais volumosos (>5 cm de diâmetro). Em geral, são observados secundariamente a uma dor abdominal ou a um sangramento; também pode ocorrer obstrução. O potencial de malignidade destas lesões varia de 35% a 55%. O tratamento é determinado pela localização e o tipo de adenoma. No jejuno e íleo, o tratamento preferencial é a ressecção segmentar. Por causa do potencial de morbidade associada à ressecção duodenal com pancreaticoduodenectomia ou duodenectomia com preservação do pâncreas, o tratamento dos adenomas duodenais é diferente. Para os adenomas esporádicos, a polipectomia endoscópica e/ou tradicional pode ser realizada se tecnicamente viável. Embora ambas as estratégias de tratamento estejam associadas a uma taxa de recorrência de 30% a 50%, especialmente nos adenomas maiores que 3 cm, a vigilância pós-polipectomia permanece adotada.[28] As alterações invasivas ou recorrências após a polipectomia implicam a maioria das vezes em uma ressecção definitiva, como uma pancreatoduodenectomia.

Os adenomas familiares ocorrem tipicamente na presença de síndrome da polipose adenomatosa familiar (FAP) e exigem um algoritmo diferente. Os pacientes afetados por FAP têm um risco de 5% de desenvolverem adenocarcinoma duodenal, o que representa a principal causa de mortalidade relacionada com o câncer nessas famílias. Tipicamente, a expansão do adenoma é difusa por todo o duodeno, tornando impossível a polipectomia. Para direcionar a vigilância e o tratamento, os pacientes foram tipificados por Spigelman segundo a seguinte classificação (Tabela 50-7). A triagem endoscópica com um endoscópio de visualização frontal e lateral é realizada em intervalos regulares com biópsia de todas as lesões suspeitas, vilosas e/ou volumosos adenomas (>3 cm), além de biópsias duodenais aleatórias. O tempo de rastreamento endoscópico é de um a três anos, dependendo da classificação Spigelman (I a III).[28] A polipectomia cirúrgica endoscópica pode ser realizada em adenomas volumosos. A terapia ablativa na forma de gás argônio por feixe de coagulação ou terapia fotodinâmica tem sido tentada para esses pacientes, mas com resultados malsucedidos. A presença de displasia de alto grau, carcinoma *in situ* ou uma classificação IV de Spigelman exigem uma duodenopancreatectomia ou duodenectomia com preservação do pâncreas.[28] Os adenomas do intestino delgado remanescente também ocorrem mais frequentemente em parentes de FAP, mas não são tão prevalentes como a doença duodenal.

Tabela 50-7

Classificação Spigelman para Adenomatose Duodenal

	Pontos		
PARÂMETRO	**1**	**2**	**3**
N° de pólipos	1-4	5-20	>20
Tamanho do pólipo (mm)	1-4	5-10	>10
Histologia	Tubular	Tubuloviloso	Vilosidade
Grau de displasia	Leves	Moderada	Grave

Estádio 0, 0 pontos; estádio 1, 1-4 pontos; estádio 2, 5-6 pontos; estádio 3, 7-8 pontos; estádio 4, 9-12 pontos.

Os adenomas das glândulas de Brunner representam lesões hiperplásicas benignas, provenientes das glândulas de Brunner do duodeno proximal. Estes adenomas podem produzir sintomas que simulam os da úlcera péptica. Em geral, o diagnóstico pode ser obtido pela endoscopia e pela biópsia, e as lesões sintomáticas em uma região acessível devem ser ressecadas pela excisão simples. Não há nenhum potencial maligno para os adenomas das glândulas de Brunner e a ressecção radical não deve ser empregada.

Lipomas

Os lipomas, que também estão incluídos na categoria de tumores estromais, são mais comuns no íleo e se apresentam como lesões intramurais isoladas localizadas na submucosa. Eles geralmente ocorrem na sexta e sétima décadas de vida e são mais frequentes no sexo masculino. Menos de um terço destes tumores é sintomático; e, destes, as manifestações mais comuns são a obstrução e o sangramento por ulcerações superficiais. O tratamento de escolha para as lesões sintomáticas é a ressecção. Os lipomas não apresentam um potencial maligno, e, portanto, quando constatados incidentalmente devem ser removidos apenas se a ressecção for simples.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Os hamartomas do intestino delgado ocorrem como parte da síndrome de Peutz-Jeghers, uma síndrome hereditária de pigmentação melanótica mucocutânea e pólipos gastrointestinais. O padrão de hereditariedade é mendeliano dominante simples, com um elevado grau de correlação. As lesões pigmentadas clássicas são pequenas manchas, de 1 a 2 mm, acastanhadas ou negras, localizadas na região perioral da face, mucosa bucal, palmas das mãos e solas dos pés, dígitos e área perianal. O jejuno e o íleo são as porções mais envolvidas do trato gastrointestinal por estes hamartomas; no entanto, 50% dos pacientes também podem ter lesões retais e colônicas e 25% dos pacientes têm lesões gástricas. O sintoma mais comum é a dor abdominal em cólica recorrente, em geral como resultado da intussuscepção intermitente. Tem sido relatado que ocorre dor abdominal baixa associada à massa palpável em um terço dos pacientes. Uma hemorragia como resultado da autoamputação dos pólipos é rara, e a manifestação mais frequente é a anemia. A hemorragia aguda, capaz de pôr em risco a vida, é incomum, mas pode ocorrer. Ainda que no passado ela tenha sido considerada como uma doença puramente benigna, tem sido encontradas alterações adenomatosas em 3% a 6% dos hamartomas. Os carcinomas extracolônicos são comuns, ocorrendo em 50% a 90% dos pacientes (intestino delgado, estômago, pâncreas, ovário, pulmão, útero e mama). O intestino delgado representa o local mais frequente para o câncer, em comparação com o da população em geral. O tratamento das complicações da síndrome de Peutz-Jeghers é orientado para as complicações da obstrução e/ou pelo sangramento persistente. A ressecção deve ser limitada ao segmento intestinal que está produzindo complicações e com mais frequência envolve uma ressecção limitada. Devido à natureza disseminada do comprometimento intestinal, a cura não é possível, razão pela qual não são indicadas ressecções extensas.

Hemangiomas

Os hemangiomas são malformações decorrentes de uma proliferação dos vasos sanguíneos da submucosa. Eles podem ocorrer em qualquer nível do trato gastrointestinal e o jejuno é o segmento do

intestino delgado mais afetado. Os hemangiomas são responsáveis por 3% a 4% de todos os tumores benignos do intestino delgado e são múltiplos em 60% dos pacientes. Os hemangiomas do intestino delgado podem ocorrer como parte de um distúrbio hereditário conhecido como *doença de Rendu-Osler-Weber*. Além do intestino delgado, os hemangiomas podem também estar presentes no pulmão, no fígado e nas membranas mucosas. Os pacientes com síndrome de Turner também podem apresentar hemangiomas cavernosos no intestino. O sintoma mais comum dos hemangiomas do intestino delgado é o sangramento intestinal. A angiografia e a cintilografia com hemácias marcadas pelo ^{99m}Tc são os estudos preferenciais para o diagnóstico. Se for identificado um hemangioma no pré-operatório, justifica-se a ressecção do segmento intestinal envolvido. Se não for identificado, a transiluminação intraoperatória e a palpação podem ser úteis.

Neoplasias Malignas

Levantamento demográficos recentes mostraram que a incidência de neoplasias malignas do intestino delgado tem aumentado constantemente ao longo das últimas três décadas. Este aumento reflete a evolução na apuração do diagnóstico do carcinoide no intestino delgado, que já sobrepujou o adenocarcinoma como a principal causa de neoplasia do intestino delgado. Respaldado no programa de vigilância epidemiológica e nos resultados coletados (SEER) pelo National Cancer Data Base (NCDB), aceita-se que os tumores malignos do intestino delgado, em ordem de frequência, sejam carcinoide, adenocarcinoma, linfoma e GIST.[29] Surpreendentemente, o tratamento e o resultado sofreram poucas modificações no mesmo período de tempo, refletindo a necessidade de investigação adicional sobre o tratamento multidisciplinar dessas doenças.

Em contraste com as lesões benignas, as neoplasias malignas quase sempre produzem sintomas, sendo o mais comum deles a dor e a perda de peso. A obstrução se desenvolve em 15% a 35% dos pacientes e, em geral, é consequência da infiltração tumoral e/ou aderências. Pode ocorrer diarreia com tenesmo e eliminação de grande quantidade de muco. O sangramento gastrointestinal em geral é manifestado por anemia e fezes guáiaco positivas ou, ocasionalmente, por melena ou hematoquezia, que ocorre em graus variáveis com as lesões malignas e é mais comum com os leiomiossarcomas. Uma massa palpável pode ser identificada em 10% a 20% dos pacientes, e as perfurações podem se desenvolver em aproximadamente 10%, em geral secundárias a linfomas e sarcomas. Embora a apresentação possa ser semelhante, cada tipo de tumor tem uma biologia distinta que determina o tratamento e prognóstico.

Tumores Carcinoides

Os carcinoides do intestino delgado surgem das células enterocromafins (células de Kulchitsky) encontradas nas criptas de Lieberkühn.[30] Estas células também são conhecidas como *células argentafins*, devido à sua coloração pelos compostos de prata. Estes tumores foram primeiramente descritos por Lubarsch, em 1888; em 1907, Oberndorfer cunhou o termo *Karzinoide* para indicar a aparência semelhante à de um carcinoma e a presumível ausência de potencial maligno. Os tumores carcinoides têm sido encontrados em numerosos órgãos, incluindo os pulmões, os brônquios e o trato gastrointestinal. A maioria dos pacientes com carcinoides do intestino delgado está na quinta década de vida.

Os carcinoides podem ser classificados de acordo com sua origem embrionária e também pelo material secretado. Os tumores carcinoides podem ser derivados do intestino anterior (trato respiratório, timo), intestino médio (jejuno, íleo e cólon direito, estômago e duodeno proximal) e intestino inferior (cólon distal e reto). Os carcinoides do intestino anterior caracteristicamente produzem baixos níveis de serotonina (5-hidroxitriptamina), mas podem secretar 5-hidroxitriptofano ou o hormônio adrenocorticotrófico. Os carcinoides do intestino médio são caracterizados por apresentarem elevados teores da produção de serotonina. Os carcinoides do intestino inferior raramente produzem serotonina, mas podem produzir outros hormônios, como a somatostatina e o peptídeo YY. O trato gastrointestinal é o local onde os tumores carcinoides são encontrados com maior frequência. Após o apêndice, o intestino delgado é a região mais afetada. No intestino delgado, os carcinoides quase sempre ocorrem nos 60 cm terminais do íleo. Os tumores carcinoides apresentam um potencial variável de malignidade e são compostos de células multipotenciais com a capacidade de secretarem numerosos agentes humorais, sendo os mais frequentes a serotonina e a substância P (Tabela 50-8). Além dessas substâncias, constatou-se que os tumores carcinoides secretam a corticotrofina, a histamina, a dopamina, a neurotensina, as prostaglandinas, as quininas, a gastrina, a somatostatina, o polipeptídeo pancreático, a calcitonina e a enolase neurônio-específica.

Tabela 50-8

Produtos de Secreção de Tumores Carcinoides*

AMINAS	TAQUICININAS	PEPTÍDEOS	OUTROS
5-HT	Calicreína	Polipeptídeo pancreático (40%)	Prostaglandinas
5-HIAA (88%)	Substância P (32%)	Cromograninas (100%)	
5-HTP	Neuropeptídeo K (67%)	Neurotensina (19%)	
Histamina		HCG-α (28%)	
Dopamina		HCG- β	
		Motilina (14%)	

HCG, Gonadotrofina coriônica humana; *5-HIAA*, o ácido 5-hidroxi-indoleacético; *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *5-HTP*, 5-hidroxitriptofano.

*Valores entre parênteses representam a frequência em porcentagem.

A importância primária dos tumores carcinoides é o seu potencial de malignidade. Apesar de a síndrome carcinoide se caracterizar por ataques episódicos de rubor cutâneo, broncoespasmo, diarreia e colapso vasomotor, e sua ocorrência ser explosiva na sua forma mais exuberante, ela incide em apenas uma pequena percentagem de pacientes com carcinoides malignos.

Patologia

Os tumores carcinoides podem aparecer em órgãos derivados do intestino anterior, do intestino médio e do intestino inferior. De 70% a 80% dos carcinoides são assintomáticos e encontrados incidentalmente no momento da intervenção cirúrgica. No trato gastrointestinal, mais de 90% dos carcinoides são encontrados em três locais – apêndice (45%), íleo (28%) e reto (16%; Tabela 50-9). O potencial de malignidade (capacidade de gerar metástases) está relacionado com a localização, o tamanho, o grau da invasão e o padrão de crescimento. Apenas aproximadamente 3% dos carcinoides apendiculares metastatizam-se, mas cerca de 35% dos carcinoides ileais estão associados a metástases. A maioria (≈75%) dos carcinoides gastrointestinais é menor que 1 cm de diâmetro e aproximadamente 2% destes estão associados a metástases. Em contrapartida, os tumores carcinoides 1 a 2 cm de diâmetro e mais de 2 cm estão associados a metástases em 50% e 80% a 90% dos casos, respectivamente.

Tabela 50-9

Distribuição dos Carcinoides Gastrointestinais: Incidência de Metástases e Síndrome Carcinoide

LOCAL	CASOS	METÁSTASE MÉDIA (%)	CASOS DE SÍNDROME CARCINOIDE
Esôfago	1		0
Estômago	93 (2%)	23	8
Duodeno	135 (4%)	20	4
Jejunoíleo	1.032 (28%)	34	91
Divertículo de Meckel	42 (1%)	19	3
Apêndice	1.686 (45%)	2	6
Cólon	91 (2%)	60	5
Reto	592 (16%)	18	1
Ovário	34	6	17
Trato biliar	10	30	0
Pâncreas	2		1
Total	3.718		136

Adaptado de Cheek RC, Wilson H: Carcinoid tumors. Curr Probl Surg (Nov):4-31, 1970.

Macroscopicamente, estes tumores são pequenos nódulos firmes submucosos, que, em geral, ao corte, mostram uma superfície amarelada (Fig. 50-30). Eles podem ser tão insidiosos como uma placa esbranquiçada pequena vista na borda antimesentérica do intestino delgado. Tipicamente, eles estão

associados a uma volumosa massa mesentérica causada pela doença nodal e invasão desmoplásica do mesentério, que é frequentemente confundida com tumor primário. Eles tendem a crescer muito lentamente, mas, após a invasão da serosa, a intensa reação desmoplásica produz fibrose mesentérica, torção intestinal e obstrução intermitente. Os carcinoides do intestino delgado são multicêntricos em 20% a 30% dos pacientes. Esta tendência à multicentricidade excede a de qualquer outra neoplasia maligna do trato gastrointestinal. Outra observação incomum é a frequente coexistência de uma segunda neoplasia primária de um tipo histológico diferente. Isto, em geral, é um adenocarcinoma sincrônico (mais no intestino grosso) que pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes com tumores carcinoides. Os tumores carcinoides estão associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em aproximadamente 10% dos casos.

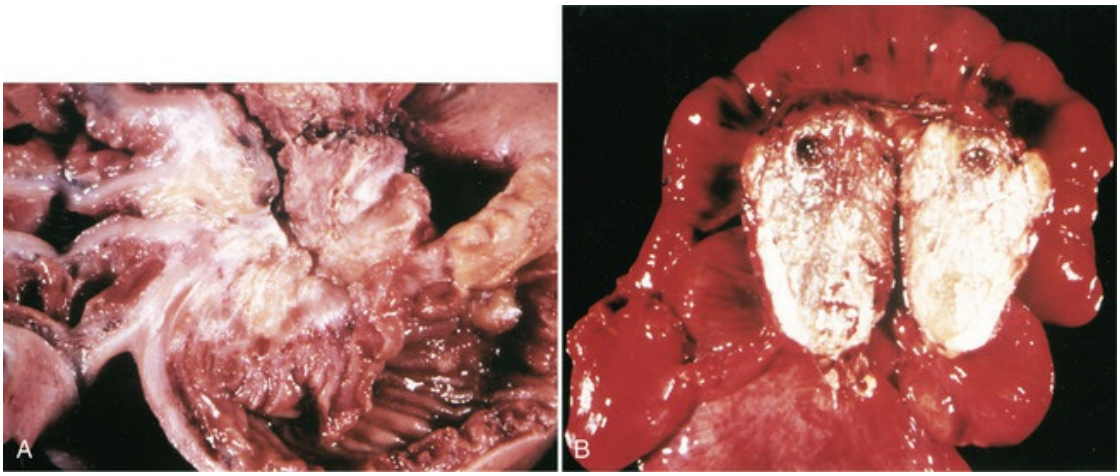


FIGURA 50-30 Características patológicas macroscópicas do tumor carcinoide. **A**, Tumor carcinoide do íleo distal demonstra a intensa reação desmoplástica e fibrose da parede intestinal. **B**, Metástases mesentéricas de um tumor carcinoide do intestino delgado. (Adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1999, McGraw-Hill, p 1245.)

Apresentação Clínica

Na ausência da síndrome carcinoide, os sintomas dos pacientes com tumores carcinoides do intestino delgado são similares aos daqueles com tumores do intestino delgado de outros tipos histológicos. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, que pode estar associada a uma obstrução do intestino delgado, parcial ou completa. Em muitos casos, os sintomas obstrutivos são causados pela intussuscepção, mas podem ser secundários a uma reação desmoplásica local, aparentemente produzida por agentes humorais elaborados pelo tumor. Também pode ocorrer diarreia e perda de peso. A diarreia é o resultado de uma obstrução parcial do intestino, em vez de diarreia secretora encontrada em pacientes com síndrome carcinoide maligna. À medida que a extensão linfonodal e mesentérica progridem, o ingurgitamento venoso local e, por fim, a isquemia do segmento afetado do intestino contribuem para a maioria dos sintomas e complicações relacionados com o tumor.

Síndrome Carcinoide Maligna

A síndrome carcinoide maligna é uma doença relativamente rara, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes com tumores carcinoides. A síndrome está mais associada a tumores carcinoides do trato gastrointestinal, particularmente do intestino delgado, mas carcinoides em outras localizações, como brônquios, pâncreas, ovários e testículos também têm sido descritos em associação a esta síndrome. Por causa do metabolismo da primeira passagem dos peptídeos vasoativos responsáveis pela síndrome carcinoide, as metástases hepáticas e/ou doença extra-abdominal são necessárias para desencadear a síndrome. A descrição clássica da síndrome carcinoide inclui manifestações vasomotoras, cardíacas e gastrointestinais. Numerosos fatores humorais são produzidos pelos tumores carcinoides, mas aqueles considerados como contribuintes para a síndrome carcinoide incluem a serotonina, o 5-hidroxitriptofano

(um precursor da síntese da serotonina), a histamina, a dopamina, a calicreína, a substância P, a prostaglandina e o neuropeptídeo K. A maioria dos pacientes que exibem uma síndrome carcinoide maligna apresenta metástase hepática maciça. No entanto, os tumores que não acometem o fígado, especificamente os carcinoides ovarianos e retroperitoneais, podem produzir a síndrome na ausência de metástases hepáticas.

Sintomas e sinais comuns incluem rubor cutâneo (80%), diarreia (76%), hepatomegalia (71%), lesões cardíacas, mais comumente a doença valvular cardíaca direita (41% a 70%) e asma (25%). O rubor cutâneo na síndrome carcinoide pode ter quatro apresentações:

1. Reação eritematosa difusa, que é de curta duração e normalmente afeta a face, pescoço e parte superior do tórax
2. Violácea, que é semelhante a um rubor eritematoso difuso exceto que os ataques podem ser mais demorados e os pacientes podem desenvolver um rubor cianótico permanente, com lacrimejamento e conjuntivas injetadas
3. Rubor prolongado que pode durar de dois a três dias e envolvem todo o corpo, e pode estar associado a lacrimejamento profuso, hipotensão e edema facial e
4. Placas irregulares de aspecto vermelho-brilhante, tipicamente observadas com carcinoides gástricos

A diarreia associada à síndrome carcinoide é episódica (em geral ocorrendo após as refeições), aquosa e muitas vezes explosiva. Supõe-se que níveis elevados de serotonina circulante sejam a causa da diarreia, pois o antagonista da serotonina, a metisergida, controla com eficácia os sintomas. As lesões cardíacas na vigência dos tumores carcinoides envolvem principalmente o coração direito e em geral são limitadas às valvas tricúspide e a pulmonar. As três lesões cardíacas mais comuns são a estenose pulmonar (90%), a insuficiência tricúspide (47%) e a estenose tricúspide (42%). Em muitos casos, os ataques asmáticos são observados durante as crises de fogacho, e tanto a serotonina quanto a bradicinina foram implicados neste sintoma. Às vezes, a má absorção e a pelagra (demência, dermatite e diarreia) estão presentes e supostamente são causadas por um desvio excessivo do triptofano dietético.

Diagnóstico

O aumento dos diversos fatores humorais forma a base para os testes diagnósticos em pacientes com tumor carcinoide e a síndrome carcinoide. Os tumores carcinoides produzem serotonina, que é metabolizada no fígado e no pulmão na forma farmacologicamente inativa de ácido 5-hidroxi-indoleacético. Níveis urinários elevados de 5-HIAA analisados ao longo de 24 horas com cromatografia líquida de alto desempenho são altamente específicos, mas de baixa sensibilidade. Um marcador potencialmente útil de tumores neuroendócrinos é a concentração plasmática de cromogranina A, uma proteína produzida nos grânulos secretórios dos carcinoides, que está elevada em mais de 80% dos pacientes com tumores carcinoides. Ainda que trabalhos recentes tenham reportado que a cromogranina A seria o teste de escolha para o diagnóstico de carcinoide, a falta de especificidade desse teste limita sua utilidade como marcador específico. Parece que a combinação de níveis cromogranina A na urina de 24 horas e o 5-HIAA fornece uma melhor acurácia para o diagnóstico. Em termos de vigilância após a ressecção como marcadores para monitorar a resposta à terapia, os níveis de cromogranina A têm mostrado maior eficácia que o controle dos níveis de 5-HIAA na urina. A serotonina plasmática, a substância P, a neurotensina, a neuroquinina A e o neuropeptídeo K podem ser mensurados, mas estes peptídeos podem nem sequer estar elevados em todos os pacientes. Testes provocativos empregando a pentagastrina, o cálcio ou a epinefrina podem ser utilizados para reproduzir os sintomas dos tumores carcinoides. A administração de pentagastrina é o procedimento mais seguro e confiável, e o mais utilizado; no entanto, com a evolução da acurácia dos atuais testes diagnósticos, existem poucas indicações para a utilização dos testes provocativos.

Os tumores carcinoides do intestino delgado raramente são diagnosticados no pré-operatório. Os estudos radiológicos baritados do intestino delgado podem exibir múltiplos defeitos de enchimento como resultado das angulações e fibrose do intestino (Fig. 50-31). Existem numerosas técnicas de imageamento usadas para diagnosticar a extensão e a disseminação dos tumores carcinoides. Como a tecnologia da TC continua a evoluir, a TC tornou-se a modalidade de escolha para identificar o local da doença e a presença de metástase linfática ou hematogênica. A TC angiográfica pode ser útil em casos associados a um grande processo mesentérico para identificar a formação de pseudoaneurismas, típicos de um processo maligno do mesentério. Um novo estudo de imagens que explora o fato de que muitos destes tumores possuem receptores para a somatostatina é a cintilografia para o receptor da somatostatina, usando-se o pentaoctriotide marcado pelo ^{111}In. Este estudo de localização cintigráfico mostrou resultados animadores uma vez que reportam maior sensibilidade em comparação com as técnicas convencionais de

imageamento, como a TC, na identificação e na localização dos tumores carcinoides. Em particular, a cintilografia com receptor somatostatina é o teste de escolha para identificar a doença metastática extra-abdominal ou em casos nos quais a lesão primária não pode ser identificada na TC. Embora a varredura por TC e o receptor cintilográfico somatostatina (SRS) sejam as modalidades predominantes para a localização do tumor carcinoide e estadiamento, o MRI está emergindo como um adjuvante potencial para essas técnicas de imagens atuais. Quando comparado diretamente com a TC e/ou SRS, a RM mostrou maior sensibilidade para a avaliação de metástases hepáticas. Infelizmente, a RM não melhorou a capacidade de identificar a doença extra-hepática e permanece restrita às experiências institucionais. ^{18}F-fluorodesoxiglicose por emissão de pósitrons (PET-FDG), na exploração tomográfica por digitalização, embora importante na avaliação de outras doenças malignas, não provou ser benéfica para carcinoides. Entretanto, a adição de novos isótopos como ^{11}C–5-HTP e ^{18}F-l-di-hidroxifenilalanina (^{18}F-DOPA) melhorou significativamente a sensibilidade da PET para tumores neuroendócrinos e, quando agregado com exame de TC convencional, pode finalmente superar as modalidades de imagem aceitas atuais.[31]

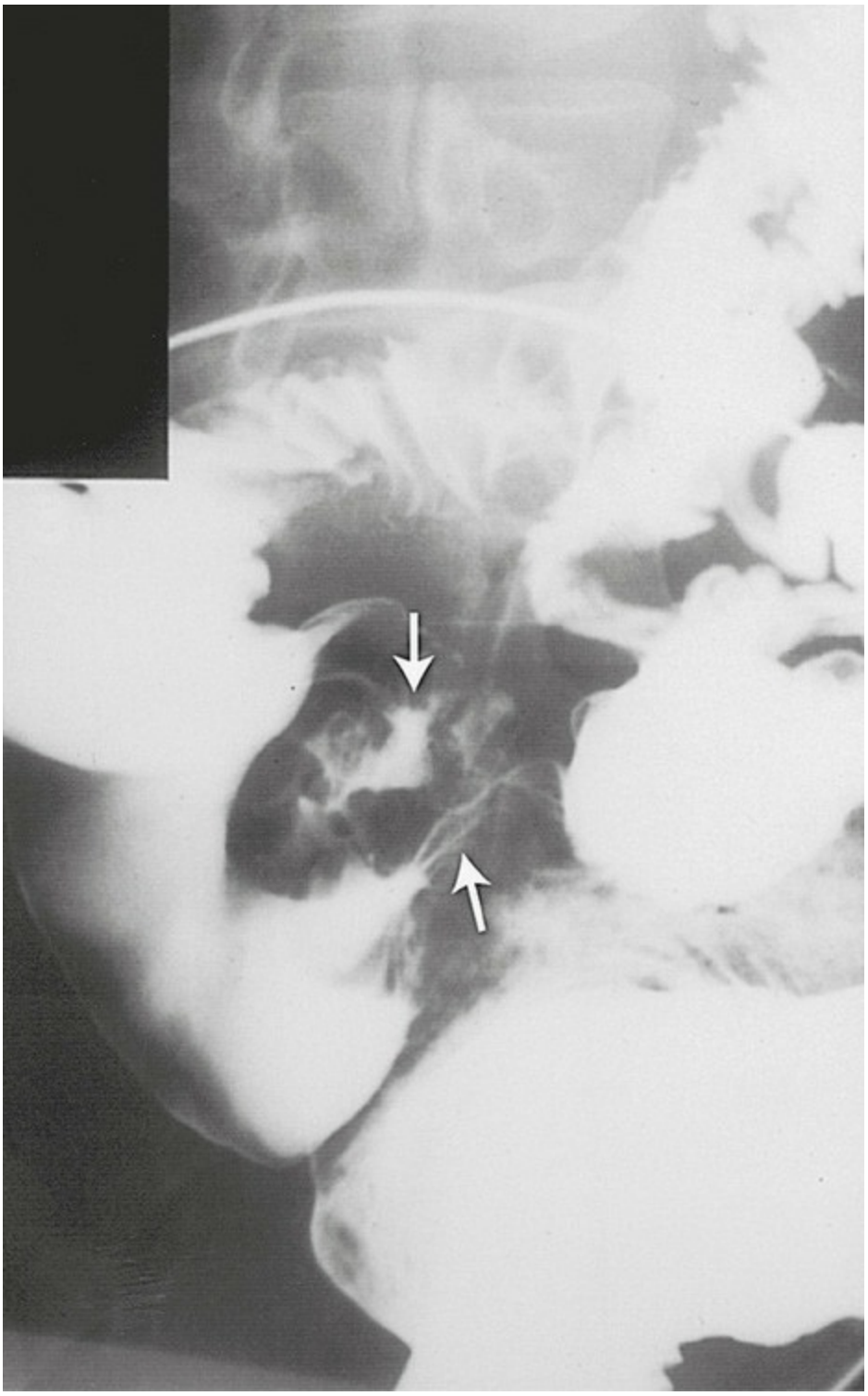


FIGURA 50-31 Radiografia com bário de um tumor carcinoide do íleo terminal demonstra fibrose com múltiplos defeitos de enchimento e obstrução parcial de alto grau (*setas*). (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

O tratamento baseia-se no tamanho e na localização do tumor e na existência ou não de doença

metastática.[30] Para os tumores primários de menos de 1 cm de diâmetro, sem evidências de metástases para os linfonodos regionais, uma ressecção intestinal segmentar é adequada. Para os pacientes com lesões maiores que 1 cm, com múltiplos tumores ou com metástases para os linfonodos regionais, independentemente do tamanho do tumor primário, é necessária a ressecção ampla do intestino e do mesentério. O tratamento mais adequado para lesões do íleo terminal é a hemicolectomia direita. Os pequenos tumores duodenais podem ser ressecados localmente; no entanto, lesões mais extensas podem exigir uma duodenopancreatectomia. Além do tratamento do tumor primário, é importante que o abdome seja meticulosamente explorado à procura de lesões multicêntricas. Nos casos em que a doença mesentérica parece envolver uma grande parte do mesentério, a dissecção do tumor além dos vasos mesentéricos, com preservação do suprimento sanguíneo para o intestino não afetado, é apropriada, embora tecnicamente laboriosa. Não apenas a remoção da doença mesentérica proporciona uma vantagem significativa na sobrevida, mas também uma minuciosa ressecção mesentérica assegura uma paliação mais duradoura para o paciente.

Deve-se ter cautela na anestesia dos pacientes com tumores carcinoides, pois ela pode precipitar uma crise carcinoide, caracterizada por hipotensão, broncoespasmo, rubor e taquicardia, predispondo a arritmias. O tratamento da crise carcinoide feito com octreotide intravenoso injetado como um *bolus* de 50 a 100 μ g, pode ser mantido como uma infusão a 50 μg/hora. Além disso, a hidrocortisona e/ou anti-histamínico IV podem ser benéficos.

Em pacientes com tumores carcinoides e doença metastática disseminada, a operação ainda é preconizada. Em contraste com metástases de outros tumores, há um papel definido para a ressecção cirúrgica, que geralmente proporciona um benefício sintomático. Em pacientes com envolvimento hepático limitado, a metastasectomia mostrou fornecer o benefício de sobrevida mais durável quando comparado com outras modalidades de tratamento. Infelizmente, a maioria dos pacientes não é candidata à ressecção hepática por causa de doença extensa; a recorrência após metastasectomia ocorre em até 75% dos pacientes. Nesses casos, a quimioembolização transarterial ou radioembolização mostrou um melhor controle da doença no nível hepático. Além disso, a extirpação do tumor primário, com ou sem ressecção mesentérica, propiciou melhora da sobrevida e progressão lenta das metástases hepáticas em pacientes com doença irressecável. Embora tenha havido relato de algumas séries de transplante hepático para metástases hepáticas extensas de carcinoide, as taxas inaceitavelmente altas de recidiva limitam esta abordagem.

Terapia Clínica

A terapia clínica para pacientes com síndrome carcinoide maligna é primariamente orientada para o alívio dos sintomas causados pela produção excessiva de fatores humorais.[30] Diversos análogos da somatostatina, de longa ação, tais como o octreotide (Sandostatin®) e/ou a sua formulação de liberação lenta (Sandostatina LAR®), aliviam os sintomas da síndrome carcinoide (p. ex., diarreia, rubor) na maioria dos pacientes. Além da remissão dos sintomas com octreotide, tem sido relatada a regressão do tumor em alguns pacientes. Um estudo randomizado controlado com 85 pacientes portadores de metástase de carcinoide intestinal ressecáveis do intestino médio comparou o tratamento com Sandostatina LAR® com placebo.[32] Uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes, livre de progressão, foi observada sobretudo naqueles com tumor primário ressecado e/ou moderado envolvimento hepático.

Recentemente, uma segunda geração de análogos da somatostatina foi desenvolvida para tentar resolver as limitações dos esquemas atuais. Pasireotide representa um avanço importante na terapia biológica atual. Com sua inibição do receptor de somatostatina ampliado em até 40 vezes na afinidade de ligação, como comparado com análogos de somatostatina atual, o pasireotide pode ter um papel como terapia primária e/ou de resgate para pacientes que não responderam ao tratamento com a somatostatina de primeira geração.[33] O interferon-α (IFN-α) também tem se mostrado efetivo para fornecer alívio sintomático em pacientes com síndrome carcinoide. Um estudo clínico que avaliou o emprego do interferon-α em mais de 100 pacientes com síndrome carcinoide mostrou reduções no ácido 5-hidroxi-indoleacético urinário em 42% dos pacientes e regressão do tumor em 15%. No entanto, o aumento na incidência de efeitos colaterais (p. ex., febre, fadiga, anorexia e perda de peso) restringe o emprego disseminado desta droga.

Os antagonistas do receptor da serotonina têm sido empregados com sucesso limitado. A metisergida não é usada por causa do aumento da incidência de fibrose retroperitoneal. A quetanserina e a ciproheptadina mostraram exercer um certo controle sintomático, assim como outros antagonistas, como o ondansetron, podem ser ainda mais eficazes.

Dada a natureza de os carcinoides terem crescimento lento, a quimioterapia citotóxica tem tido sucesso limitado. A quimioterapia é indicada predominantemente nos pacientes com doença metastática, que são sintomáticos, e que não responde a outros tipos de tratamento ou que tenham taxas de proliferação tumoral alta. A combinação utilizada com mais frequência é a estreptozotocina e o 5-fluorouracil ou a ciclofosfamida, que pode resultar em certa regressão tumoral em mais de ⅓ dos pacientes. No entanto, a duração da resposta é curta. O emprego da cisplatina e do etoposídeo tem mostrado algum efeito promissor apenas em pacientes com carcinoides bem diferenciados. Já os resultados usando a dacarbazina (DTIC) são conflitantes.

Em resumo, o tratamento dos tumores carcinoides requer uma abordagem multidisciplinar e as modalidades combinadas de tratamento podem ser a melhor opção, inclusive a ressecção cirúrgica, a embolização da artéria hepática ou a quimioembolização e a terapia clínica. Além disso, as terapias mais recentes e mais objetivas estão sendo desenvolvidas e podem ter utilidade no futuro. O progresso da terapia direcionada seguiu quatro vias separadas. Dada a natureza hipervascular dos carcinoides, a terapia antiangiogênese (p. ex., bevacizumabe) está sendo investigada em combinação com citotóxicos e a somatostatina.[34] O benefício básico de sunitinibe visto em tumores neuroendócrinos pancreáticos, os inibidores da tirosina quinase foram avaliados como terapia sistêmica e como uma estratégia direcionada à quimioembolização carcinoides hepáticos também. O PI3K-ART-mTOR tem também emergido como um objetivo potencial para a terapia sistêmica. Agentes como everolimo, um inibidor de mTOR, embora inicialmente desenvolvido como terapia imunossupressora, redefiniram-se como agentes antitumorais potentes e permanecem sob investigação para avaliar a sua ação sobre a doença carcinoide. Talvez a mais promissora e qualificada terapia experimentada no momento seja o uso dos análogos da somatostatina radiomarcada. Em uma série de mais de 500 pacientes com tumores neuroendócrinos gastrointestinais, incluindo carcinoide [^{177}Lu DOTA^{0}, Tyr^{3}] o octreotate foi bem tolerado e forneceu melhorias significativas nas taxas de respostas e sobrevidas globais quando comparado com controles históricos.[35]

Prognóstico

Os tumores carcinoides têm o melhor prognóstico de todos os tumores do intestino delgado, na forma localizada ou metastática. A ressecção de um tumor carcinoide localizado no seu sitio primário atinge uma taxa de sobrevida de 100%. A sobrevida de cinco anos é de aproximadamente 65% em pacientes com doença regional e 25% a 35% naqueles com metástases a distância. Quando a doença metastática disseminada impede a cura, indica-se uma ressecção alargada para a paliação. De fato, com frequência, a paliação com bons resultados de longo prazo pode ser obtida, pois estes tumores são de crescimento relativamente lento. Numerosos fatores foram avaliados na tentativa de identificar os pacientes com tumores carcinoides que têm um mau prognóstico. Provavelmente, o fator mais útil identificado é um nível elevado de cromogranina A, a qual constatou-se ser um preditor independente de prognóstico adverso.

Adenocarcinomas

Os adenocarcinomas tradicionalmente constituem aproximadamente 50% dos tumores malignos do intestino delgado na maioria das séries relatadas, embora a incidência tenha estacionado nos últimos anos.[29] O pico de acometimento é a sétima década de vida, e a maioria das séries mostra uma ligeira predominância masculina. A maior parte destes tumores está localizada no duodeno e jejuno proximal (Fig. 50-32). Aqueles que surgem em associação à doença de Crohn tendem a ocorrer em uma faixa etária um pouco mais jovem e mais de 70% localizados no íleo. Os tumores do duodeno tendem a se apresentar um pouco mais precocemente que aqueles que ocorrem no intestino mais distal, com sintomas de icterícia e de sangramento crônico. Os adenocarcinomas do jejuno e do íleo em geral produzem sintomas que podem ser inespecíficos e incluem dor abdominal vaga e perda de peso. A obstrução intestinal e o sangramento crônico também podem ocorrer. A perfuração é incomum. Conforme ocorre com os adenocarcinomas em outros órgãos, a sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma do intestino delgado está relacionada com o estádio da doença no momento do diagnóstico. Infelizmente, o diagnóstico é frequentemente tardio, e a doença está avançada no momento da operação, secundária a vários fatores (p. ex., a imprecisão dos sintomas, a ausência de achados físicos, falta de suspeita clínica devido a raridade dessas lesões).

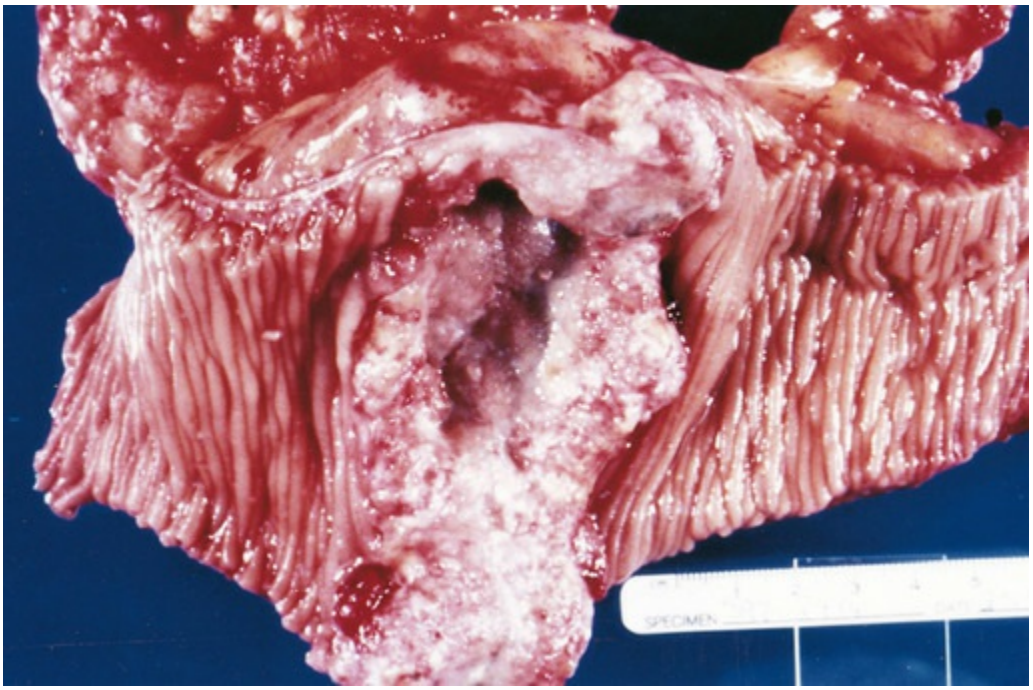


FIGURA 50-32 Grande adenocarcinoma mucinoso circunferencial do jejuno. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

O tratamento do adenocarcinoma do intestino delgado é determinado pela localização e estádio da doença. Os adenocarcinomas duodenais são tratados com uma duodenopancreatectomia ou ressecção segmentar, se o tumor é na terceira ou quarta porção do duodeno. Os adenocarcinomas jejunais e ileais são tratados com ressecção segmentar com inclusão do mesentério (Fig. 50-33) ou colectomia direita para carcinomas ileais terminais. Não há nenhum protocolo adjuvante-padrão para o adenocarcinoma do intestino delgado e regimes adjuvantes são geralmente ditados pela localização. Os adenocarcinomas duodenais muitas vezes recebem um protocolo de tratamento semelhante aos tumores periampulares enquanto os adenocarcinomas do intestino médio são submetidas a um regime semelhante aos tumores colorretais. O prognóstico do adenocarcinoma do intestino delgado é ruim, provavelmente devido ao diagnóstico tardio e a consequente presença de doença avançada. As taxas de sobrevida de cinco anos estão na faixa de 15 a 20%, embora o adenocarcinoma duodenal tenha uma taxa de sobrevida de cinco anos de 50%, provavelmente devido à exteriorização dos sintomas mais precocemente e o consequente diagnóstico.

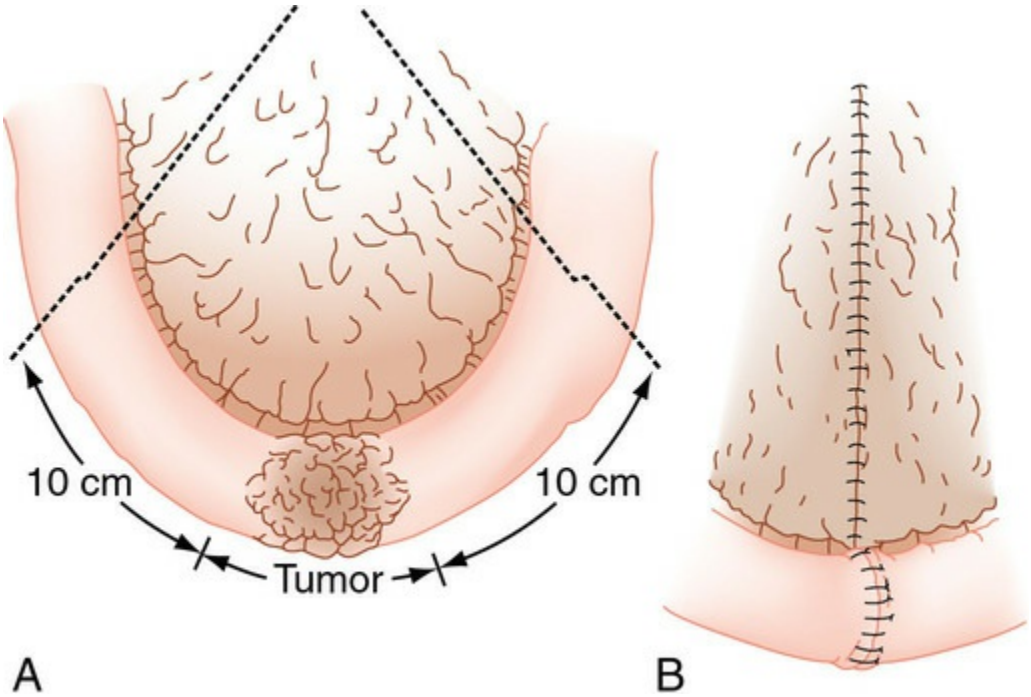


FIGURA 50-33 Tratamento cirúrgico do carcinoma do intestino delgado. **A**, Tumores malignos devem ser ressecados com uma ampla margem de intestino normal e uma cunha de mesentério para remoção dos linfonodos de drenagem imediata. **B**, Anastomose terminoterminal do intestino delgado e reparo do mesentério. (Adaptado de Thompson JC: Atlas of surgery of the stomach, duodenum, and small bowel, St Louis, Mosby-Year Book, 1992, p 299.)

Linfoma

Os linfomas malignos comprometem o intestino delgado primariamente ou como uma manifestação da doença sistêmica. Os linfomas primários do aparelho digestório localizam-se preferencialmente no intestino delgado, e são responsáveis por 5% de todos os linfomas.[36] Sua incidência representa 7% a 25% dos tumores malignos do intestino delgado no adulto; enquanto em crianças com menos de 10 anos de idade, eles constituem a neoplasia intestinal mais comum. Os linfomas são mais frequentemente encontrados no íleo, em que existe a maior concentração de tecido linfoide do intestino. Tem sido relatado um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma primário no intestino delgado em pacientes com doença celíaca e em estados de imunodeficiência (p. ex., AIDS). Macroscopicamente, os linfomas do intestino delgado são geralmente volumosos, sendo que a maioria tem diâmetro acima de 5 cm; eles podem se projetar além da mucosa (Fig. 50-34). Microscopicamente, muitas vezes há uma infiltração difusa da parede intestinal. Os sintomas se manifestam por dor, perda de peso, náuseas, vômitos e modificação do hábito intestinal. Pode ocorrer perfuração intestinal em até 25% dos pacientes (Fig. 50-35). A febre é incomum e, quando presente, sugere comprometimento sistêmico.

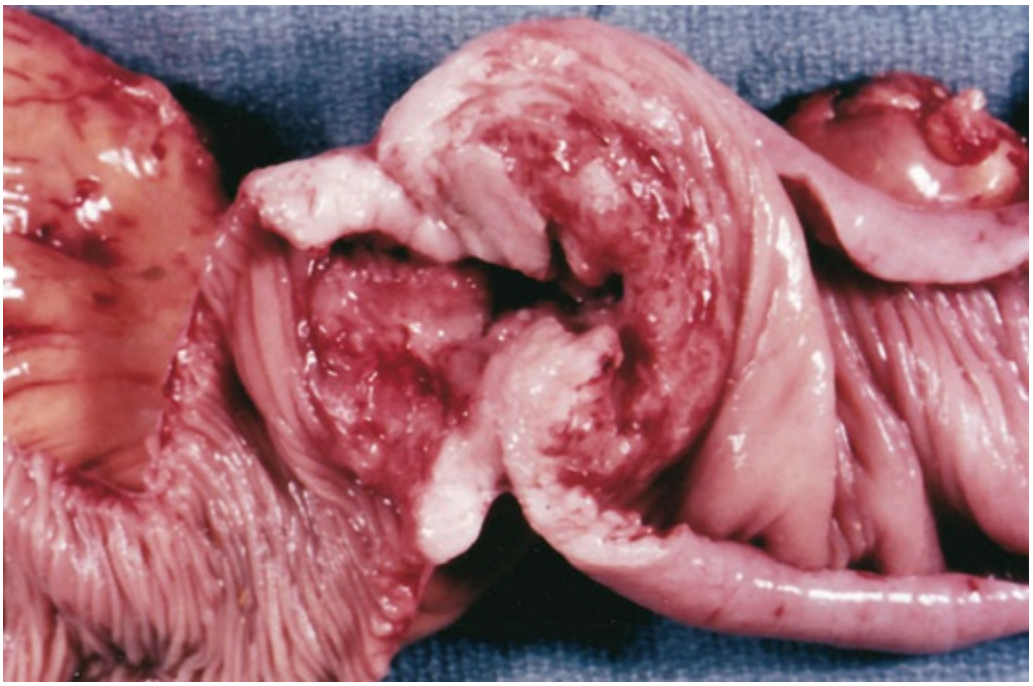


FIGURA 50-34 Fotografia macroscópica de um linfoma primário do íleo mostra a substituição de todas as camadas da parede intestinal pelo tumor. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

FIGURA 50-35 Linfoma do intestino delgado apresenta-se como uma perfuração e peritonite. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

O tratamento do linfoma do intestino delgado permanece controverso. Tradicionalmente, é feita uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia para todos os tumores do intestino delgado. No

entanto, na ausência de sintomas, o linfoma do intestino delgado pode responder à quimioterapia sem a obrigatoriedade de cirurgia. Isso usualmente pode ser adotado com base no tipo celular porque os linfomas de células B são mais quimiossensíveis que os linfomas de células T e têm taxas de remissão alta com ou sem cirurgia. Os linfomas de células T são tradicionalmente mais resistentes à terapia e irão evoluir para a obstrução e/ou perfuração se não ressecados. Independentemente do tipo de célula, a ressecção está indicada para qualquer tipo de linfoma porque a evolução para hemorragia com risco de vida ou perfuração sinaliza um prognóstico sombrio. A sobrevida de cinco anos de 50 a 60% dos casos pode ser esperada e é determinada mais pela resposta à terapia sistêmica do que pelo sucesso da ressecção cirúrgica.

Tumores Estromais Gastrointestinais

Os GISTs malignos ou leomiossarcomas provêm do tecido mesenquimal e constituem cerca de 20% dos tumores malignos do intestino delgado (Fig. 50-36). Estes tumores são mais comuns no jejuno e no íleo, sendo em geral diagnosticados na quinta e na sexta décadas de vida e ocorrem com uma leve preponderância no sexo masculino. Os GISTs malignos superam os 5 cm de diâmetro no momento do diagnóstico em 80% dos pacientes. Estes tumores, em sua maioria, surgem da muscular própria e, em geral, crescem extramuralmente. As indicações cirúrgicas mais comuns decorrem de sangramento e obstrução, apesar de que a perfuração em peritônio livre possa resultar de necrose hemorrágica que ocorrem nas grandes massas tumorais. Os GISTs tendem à invasão local e disseminam-se por extensão direta para os tecidos adjacentes e hematogenicamente para o fígado, pulmões e ossos; as metástases linfáticas são raras. Os indicadores mais comuns de sobrevida e do risco de metástases estão relacionados com o tamanho do tumor, o índice mitótico e as evidências de invasão tumoral para a lâmina própria.

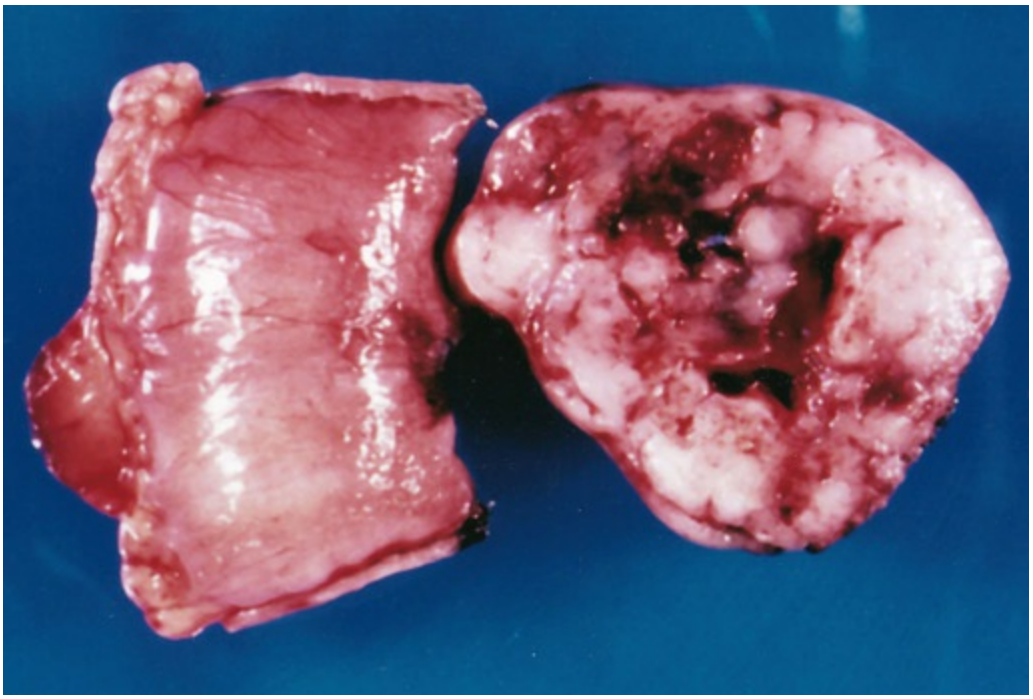


FIGURA 50-36 Leiomiossarcoma do intestino delgado (tumor estromal maligno gastrointestinal) com necrose hemorrágica. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

O tratamento dos GISTs continua a evoluir e representa um dos primeiros avanços na manipulação do sinal de transdução. O tratamento cirúrgico é feito com uma ressecção segmentar contendo o tumor com as margens livres da doença. A ressecção alargada do mesentério com linfadenectomia não é necessária. Até recentemente, a estratégia do tratamento adjuvante para o GIST eram taxas elevadas de recorrência que atingiam até 70% após a ressecção. Entretanto, o desenvolvimento do mesilato de imatinib (Gleevec®, anteriormente conhecido como *STI571*) alterou as estratégias de tratamento. O mesilato de imatinibe é um

inibidor da tirosina quinase, que bloqueia a c-*kit* mutante desregulado (CD117) e inibe o BCR-ABL e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) tirosina quinases. Estudos randomizados anteriores mostraram a sua capacidade de controlar a progressão da doença em pacientes com doença metastática. No entanto, um estudo randomizado recente realizado pelo autor mostrou que um ano de mesilato de imatinib adjuvante, após ressecção completa do GIST, melhorou significativamente a taxa de sobrevida e a consequente recorrência.[37] O mesilato de imatinibe adjuvante é agora o padrão de tratamento para os GISTs malignos, especialmente com tamanho acima de 5 cm de diâmetro, alta taxa mitótica e/ou localização no intestino delgado. Estudos adicionais sugeriram que o tratamento com o mesilato neoadjuvante pode ajudar a determinar quais pacientes com GIST localmente avançado ou metastático podem se beneficiar da ressecção agressiva.[38] Dados de sobrevida ainda estão por ser determinados.

O prognóstico de GIST maligno tem sido sombrio tendo em vista as altas taxas de recorrência. No entanto, na era da terapia de modulação da tirosina quinase, o impacto destas novas terapias nas taxas de sobrevida global ainda está por ser determinado.

Neoplasias Metastáticas

Os tumores metastáticos que envolvem o intestino delgado são muito mais comuns que as neoplasias primárias. As metástases mais comuns para o intestino delgado são aquelas que surgem de outros órgãos intra-abdominais, como o colo uterino, os ovários, os rins, o estômago, o cólon e o pâncreas. O envolvimento do intestino delgado é feito por extensão direta ou pelo implante de células tumorais. As metástases provenientes de tumores extra-abdominais são raras, mas podem ser encontradas em pacientes com adenocarcinoma da mama e carcinoma do pulmão. O melanoma cutâneo é a fonte extra-abdominal que mais comumente envolve o intestino delgado, em mais da metade dos pacientes que vão ao óbito por melanoma maligno (Fig. 50-37). Os sintomas comuns incluem anorexia, perda de peso, anemia, sangramento e a obstrução parcial do intestino delgado. O tratamento é a ressecção paliativa para o alívio dos sintomas ou, ocasionalmente, uma derivação, se o tumor metastático for extenso e não passível de ressecção.

FIGURA 50-37 **A**, Radiografia com bário mostra “lesões em alvo” consistentes com um melanoma metastático do intestino delgado (*seta*). **B**, Espécime macroscópico demonstrando um melanoma metastático para o intestino delgado. (**A**, Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex; **B**, Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

Doença diverticular

A doença diverticular do intestino delgado é relativamente comum. Ela pode se apresentar como divertículos verdadeiros ou falsos. Um divertículo verdadeiro contém todas as camadas da parede intestinal e em geral é de natureza congênita. Os falsos divertículos consistem na protrusão da mucosa e submucosa através do defeito no revestimento muscular e normalmente são adquiridos. Os divertículos podem ocorrer em qualquer porção do intestino delgado. Os duodenais são os mais comuns entre os adquiridos e o divertículo de Meckel é o mais frequente entre os congênitos do intestino delgado.

Divertículos Duodenais

Incidência e Causa

Primeiramente descritos por Chomel, um patologista francês, em 1710, os divertículos duodenais são relativamente comuns, representando o segundo local mais comum para a formação de divertículos depois do cólon. A incidência de divertículos duodenais varia dependendo da idade do paciente e método de diagnóstico. Os estudos radiológicos gastrointestinais altos identificam os divertículos duodenais em 1% a 5%, enquanto algumas séries baseadas em necropsias relatam a incidência entre 15% a 20%. Sua frequência ocorre duas vezes mais em mulheres do que em homens e são raros em pacientes com menos de 40 anos. Eles foram classificados como congênitos ou adquiridos, verdadeiros ou falsos e intraluminais ou extraluminais. Dois terços a três quartos dos divertículos duodenais são encontrados na região periampular (em um raio de até 2 cm da ampola) e projetam-se da parede medial do duodeno (Fig. 50-38).

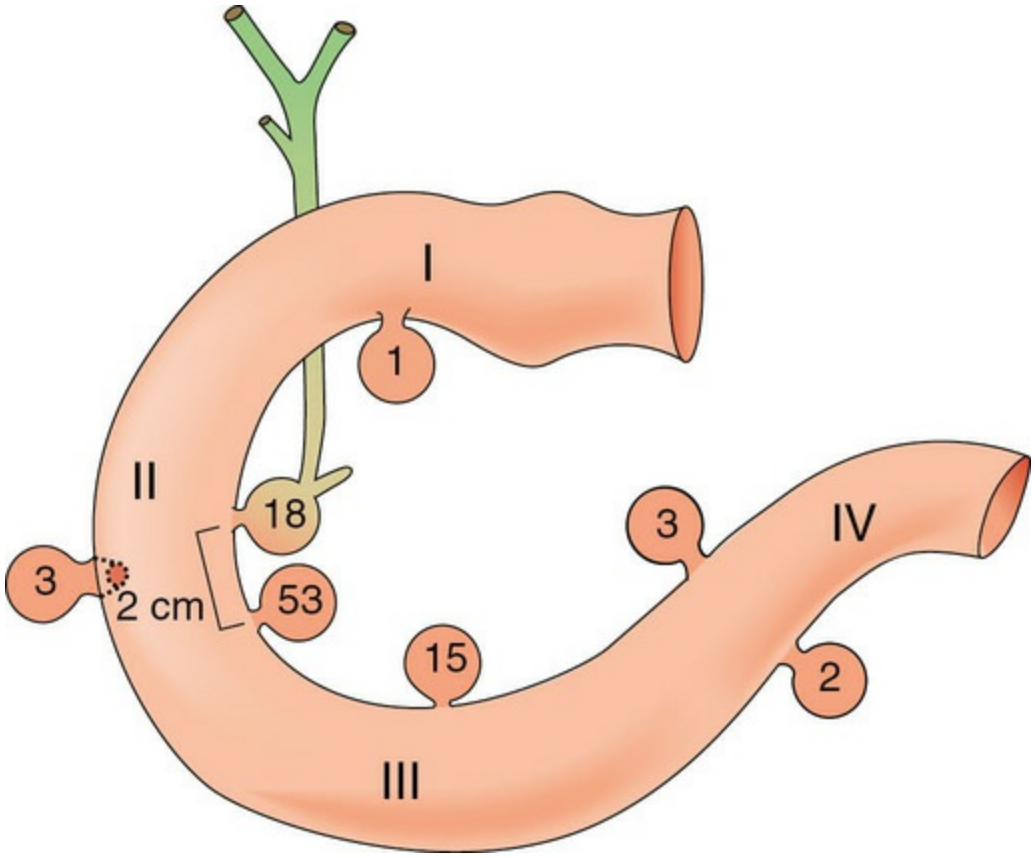


FIGURA 50-38 Distribuição de 95 divertículos duodenais nas quatro porções do duodeno. (De Eggert A, Teichmann W, Wittmann DH: The pathologic implication of duodenal diverticula. Surg Gynecol Obstet 154:62-64, 1982.)

Manifestação Clínica

Um dado importante a ser lembrado é que a maioria dos divertículos duodenais é assintomática e em geral

é notada incidentalmente em um exame radiológico do trato digestório alto realizado devido a um problema não relacionado (Fig. 50-39). O diagnóstico também pode ser obtido pela endoscopia digestiva alta ou sugerido pelas radiografias simples do abdome mostrando uma bolha gasosa atípica; a TC pode identificar divertículos volumosos. Menos de 5% dos divertículos duodenais necessitarão de uma operação devido a uma complicação do próprio divertículo. Os principais problemas incluem a obstrução dos ductos biliar e pancreático, que pode contribuir para uma colangite ou uma pancreatite, respectivamente, perfuração ou, raramente, síndrome da alça cega. Infelizmente, os divertículos duodenais assintomáticos geralmente se apresentam como uma perfuração aguda que ocorre durante uma complicação endoscópica.

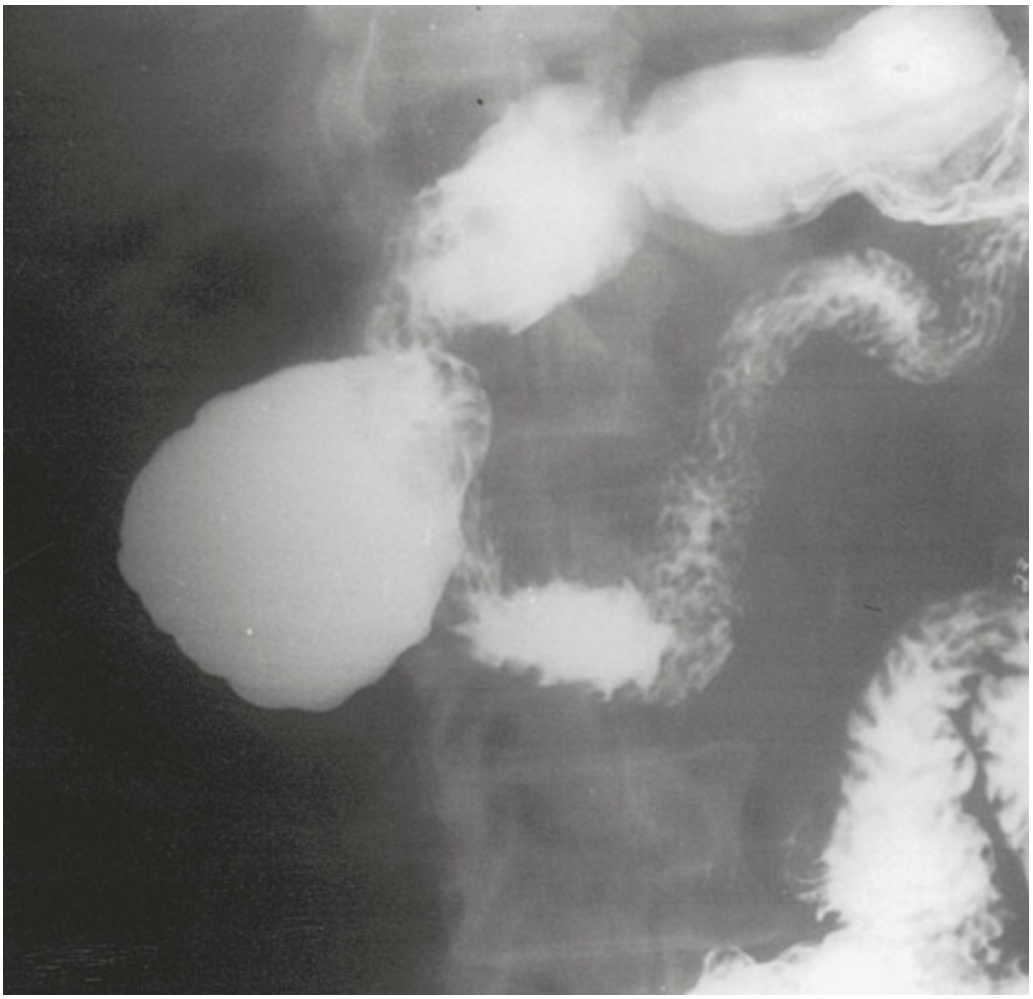


FIGURA 50-39 Grande divertículo surgindo da segunda porção do duodeno. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Apenas os divertículos justa-ampolares estão significativamente relacionados com as complicações como colangite e pancreatite. Nestes pacientes, é comum a ampola se insinuar no duodeno na margem superior do divertículo, em vez de fazê-lo pelo próprio divertículo. O mecanismo proposto para um aumento na incidência de complicações do trato biliar é a localização dos divertículos perivaterianos que podem produzir uma distorção mecânica do ducto biliar comum conforme penetra no duodeno, resultando em uma obstrução parcial e em estase. A hemorragia pode ser causada pela inflamação, levando à erosão de um ramo da artéria mesentérica superior. A perfuração de um divertículo duodenal tem sido descrita, mas é rara. Finalmente, a estase dos conteúdos intestinais no interior de um divertículo distendido pode resultar em supercrescimento bacteriano, má absorção, esteatorreia e anemia megaloblástica (*i. e.*, síndrome da alça cega). Os sintomas relacionados com os divertículos duodenais, na ausência de qualquer doença passível de comprovação, em geral são queixas epigástricas inespecíficas e, na verdade, podem ser o resultado de outro problema não relacionado com o próprio divertículo.

Tratamento

A maioria dos divertículos duodenais é assintomática e benigna; e quando eles são encontrados incidentalmente, não necessitam de tratamento. Vários procedimentos cirúrgicos foram descritos para o tratamento do divertículo duodenal sintomático. O mais comum e eficaz é a diverticulectomia, que pode ser obtida realizando-se uma ampla manobra de Kocher, para expor o duodeno. O divertículo então é ressecado e o duodeno é fechado transversal ou longitudinalmente, de modo a produzir o menor grau de obstrução luminal. Devido à sua proximidade com a ampola de Vater, é essencial que ela seja cuidadosamente identificada, para impedir um dano ao conduto biliar comum e ao ducto pancreático. Para os divertículos que se insinuam profundamente na cabeça do pâncreas, realiza-se uma duodenotomia, traciona-se o divertículo e inverte-o para o lúmen duodenal; feito isso, ele então é ressecado e a parede é fechada (Fig. 50-40*A* a *C*). Os métodos alternativos descritos para os divertículos duodenais junto da ampola de Vater incluem uma esfincteroplastia alargada através da parede comum da ampola e do divertículo (Fig. 50-40*D* a *F*).

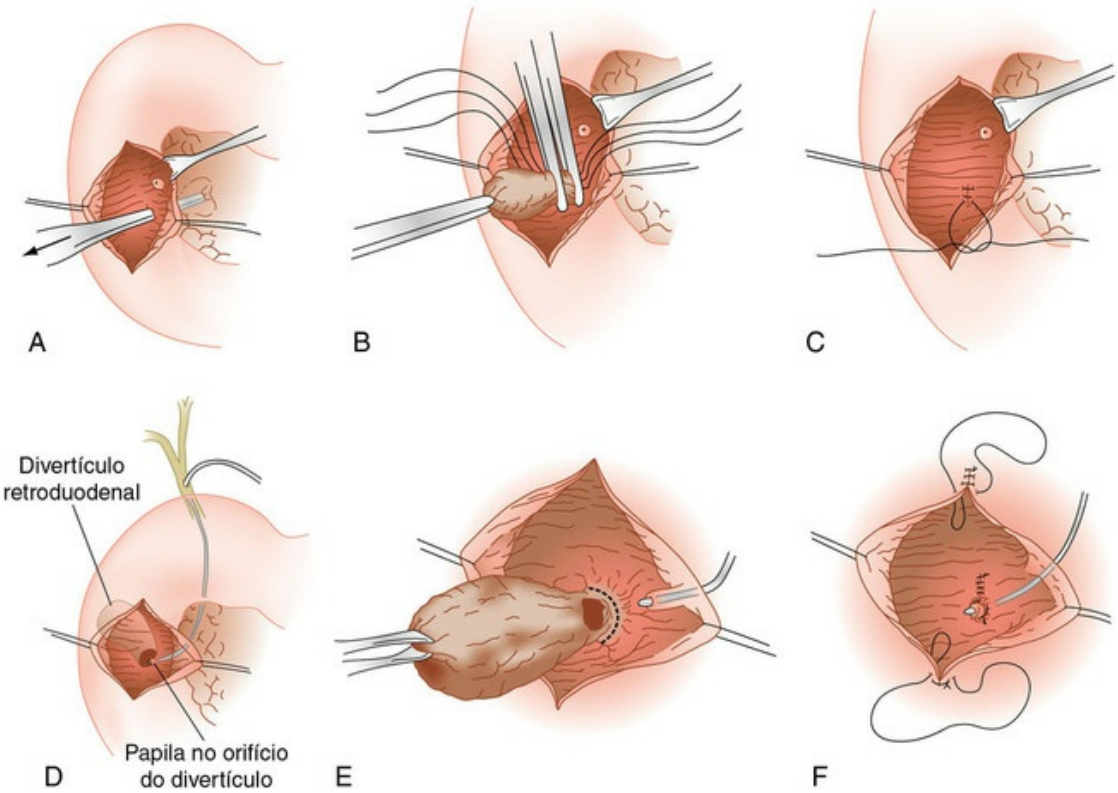


FIGURA 50-40 **A-C**, Tratamento de um divertículo que faz uma protrusão para dentro da cabeça do pâncreas. O duodeno é aberto verticalmente. Usa-se um clampe para inverter o divertículo para dentro do lúmen, em que ele é excisado e o defeito na parede posterior é fechado. **D-F**, Tratamento do divertículo duodenal incomum que surge na localização periampular. Uma prótese tubular deve ser colocada no ducto biliar comum e passada distalmente para dentro do duodeno para facilitar a identificação e uma dissecção subsequente do esfíncter de Oddi. O divertículo é invertido para dentro do lúmen do duodeno. A abertura arredondada na parede da base do divertículo é o local no qual as estruturas ampulares foram liberadas por uma incisão circunferencial. A linha interrompida bem-marcada em **E** mostra a linha de secção da base do divertículo, que é obtida por uma dissecção manual. Após o divertículo ter sido removido, a prótese e a papila de envoltório fazem protrusão dentro do defeito deixado pela secção da base do divertículo. A mucosa e a parede muscular da papila então são suturadas circunferencialmente à parede do duodeno. (Adaptado de Thompson JC: Atlas of surgery of the stomach, duodenum, and small bowel. St Louis, 1992, Mosby-Year Book, pp 209-213.)

O tratamento de um divertículo perfurado pode necessitar de procedimentos semelhantes aos descritos para os pacientes com grandes defeitos relacionados com traumas na parede duodenal. O divertículo perfurado deve ser ressecado e o duodeno fechado com um tampão seroso proveniente de uma alça jejunal. Se a inflamação circunjacente for grave, pode ser necessário desviar o fluxo entérico para local afastado da perfuração com uma gastrojejunostomia ou duodenojejunostomia. A interrupção da continuidade duodenal proximal ao divertículo perfurado pode ser realizada pela oclusão pilórica através de sutura manual ou com grampeador. Se o divertículo é posterior e pode perfurar para o ducto pancreático, o reparo cirúrgico pode ser difícil e perigoso. Uma drenagem ampla com desvio duodenal pode ser a única alternativa viável nesses casos. Deve-se ter muito cuidado nos caso de perfuração adjacente à papila de Vater. Os divertículos duodenais intraluminais foram descritos, mas são raríssimos e, se sintomáticos, podem ser totalmente ressecados se estiverem afastados da ampola. No entanto, se for encontrado um divertículo intraluminal sintomático junto da ampola de Vater, a ressecção subtotal do divertículo deve ser

executada para proteção da entrada dos ductos biliar-pancreático.

Divertículos Jejunais e Ileais

Incidência e Causa

Os divertículos do intestino delgado são muito menos comuns do que os divertículos duodenais, com uma incidência variando de 0,1% a 1,4% quando referidos por séries de necropsia e 0,1% a 1,5% nos estudos gastrointestinais. Os divertículos jejunais são mais comuns e são de tamanho maiores que os do íleo. Estes são falsos divertículos, que ocorrem principalmente em um grupo etário mais idoso (após a sexta década de vida). Estes divertículos são múltiplos, geralmente fazem uma protrusão na borda mesentérica do intestino e podem deixar de ser observados durante a operação, pois estão entre os folhetos do mesentério do intestino delgado (Fig. 50-41). Acredita-se que a causa da diverticulose jejunoileal seja uma disfunção motora do músculo liso ou do plexo mioentérico, resultando em contrações desordenadas do intestino delgado, gerando uma pressão intraluminal aumentada e resultando na herniação da mucosa e da submucosa através da porção mais fraca do intestino (*i. e.*, o lado mesentérico).

FIGURA 50-41 Múltiplos grandes divertículos jejunais localizados no mesentério em um paciente idoso com obstrução secundária a um enterólito. (Adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of surgery, ed 7, New York, 1999, McGraw-Hill, p 1248.)

Apresentação Clínica

Divertículos jejunoileais são geralmente encontrados incidentalmente na laparotomia ou durante um estudo radiológico baritado gastrointestinal alto (Fig. 50-42); a grande maioria permanece assintomática. As complicações agudas, como obstrução intestinal, hemorragia ou perfuração, podem ocorrer, mas são raras. A sintomatologia inclui dor abdominal crônica e vaga, má absorção, pseudo-obstrução funcional e hemorragia gastrointestinal crônica de pequena monta. As complicações agudas são a diverticulite, com ou sem abscesso ou perfuração, a hemorragia gastrointestinal e a obstrução intestinal. A estase do fluxo intestinal com o supercrescimento bacteriano (*i.e.*, síndrome da alça cega), devida a uma discinesia jejunal, pode levar a uma desconjugação dos sais biliares e captação da vitamina B_{12} pela flora bacteriana, resultando em esteatorreia e anemia megaloblástica, com ou sem neuropatia.

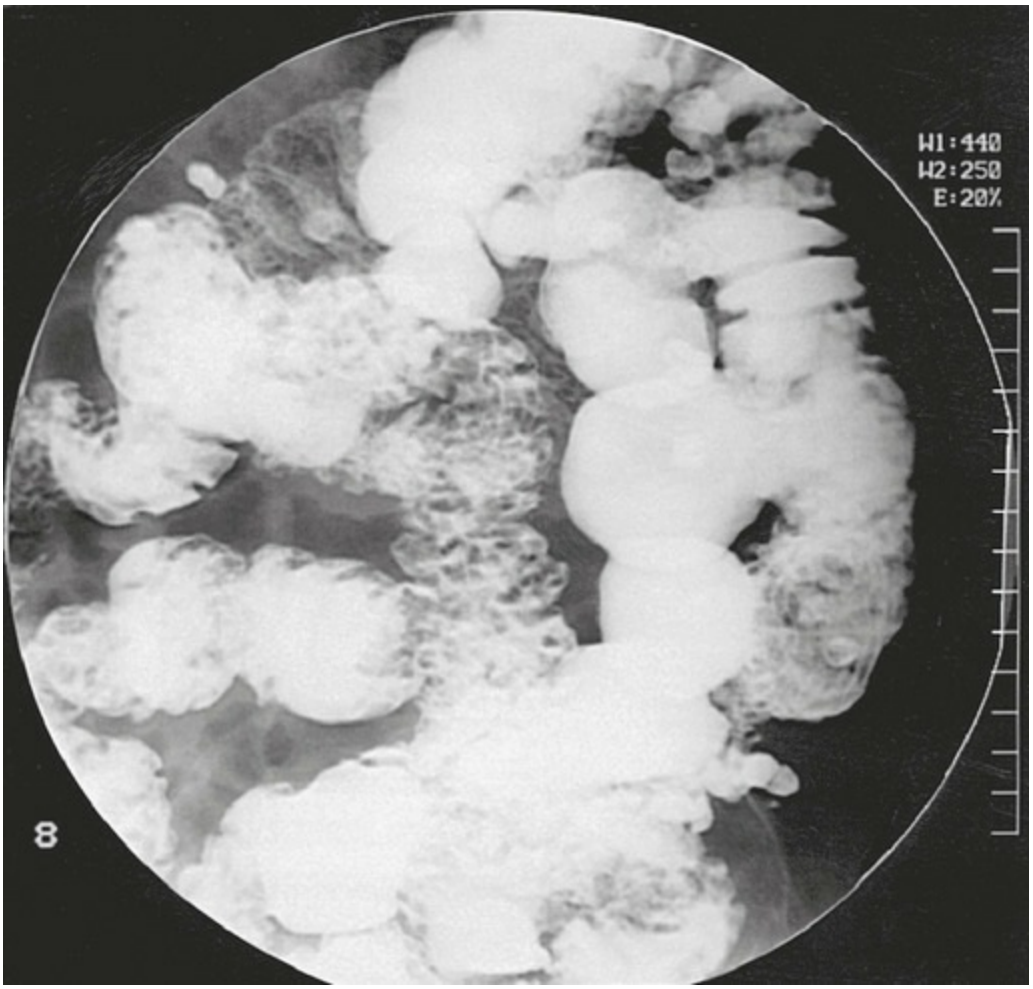


FIGURA 50-42 Múltiplos divertículos jejunais demonstrados por um estudo de trânsito contrastado com bário gastrointestinal superior. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Tratamento

Para os divertículos jejunoileais achados incidentalmente, assintomáticos, não é necessário nenhum tratamento. O tratamento das complicações da obstrução, do sangramento e da perfuração em geral é feito pela ressecção intestinal e pela anastomose terminoterminal. Em geral, os pacientes que se apresentam com má absorção secundária a uma síndrome da alça cega e supercrescimento bacteriano dentro do divertículo podem ser tratados com antibióticos. A obstrução pode ser causada por enterólitos que se formam em um divertículo jejunal e que podem ser subsequentemente deslocados e obstruírem o intestino distal. Esta condição pode ser tratada pela enterotomia e a remoção do enterólito, ou algumas vezes o enterólito pode ser ordenhado distalmente para o ceco. Quando o enterólito causa obstrução no nível do divertículo, é necessária uma ressecção intestinal. Quando se encontra uma perfuração de um divertículo jejunoileal, é necessária uma ressecção com reanastomose, pois procedimentos menores, como um fechamento simples, ressecção ou invaginação estão associados a elevadas taxas de morbimortalidade. Em casos extremos, como na peritonite difusa, as enterostomias podem ser necessárias se o cirurgião julgar que a reanastomose pode ser arriscada.

Divertículo de Meckel

Incidência e Causa

O divertículo de Meckel é a anomalia congênita mais encontrada no intestino delgado, ocorrendo em

cerca de 2% da população. Foi assinalado inicialmente em 1598 por Hildanus e descrito em detalhes por Johann Meckel, em 1809. O divertículo de Meckel está localizado na borda antimesentérica do íleo, 45 a 60 cm proximal à válvula ileocecal e resulta de um fechamento incompleto do conduto onfalomesentérico, ou vitelínico. Uma incidência igual é encontrada em homens e mulheres. O divertículo de Meckel pode existir em diferentes formas, variando de um pequeno abaulamento que facilmente deixa de ser diagnosticado até uma projeção longa que se comunica com o umbigo por um cordão fibroso persistente (Fig. 50-43) ou, muito menos comumente, por uma fístula. A manifestação habitual é um divertículo relativamente de boca ampla, medindo cerca de 5 cm de comprimento, com um diâmetro de até 2 cm (Fig. 50-44). As células que revestem o ducto vitelínico são pluripotenciais; portanto, não é raro o encontro de um tecido heterotópico dentro do divertículo de Meckel, o mais comum destes sendo a mucosa gástrica (presente em 50% de todos os divertículos de Meckel). A mucosa pancreática é encontrada em quase 5% dos divertículos; menos comumente, estes divertículos podem abrigar uma mucosa colônica.

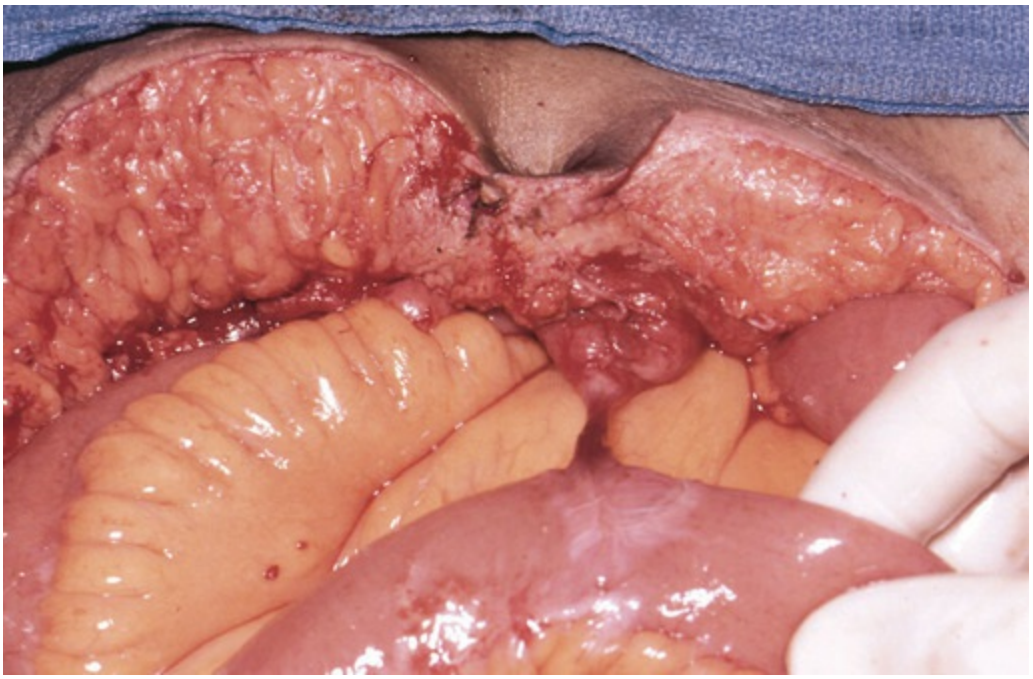


FIGURA 50-43 Remanescente onfalomesentérico persistindo como um cordão fibroso do íleo até o umbigo.

FIGURA 50-44 Apresentação comum de um divertículo de Meckel projetando-se da borda antimesentérica do íleo.

Manifestações Clínicas

A maioria dos divertículos de Meckel é benigna e é descoberta incidentalmente durante a necropsia, a laparotomia ou aos exames baritados (Fig. 50-45). A apresentação clínica mais comum é o sangramento gastrointestinal, que ocorre em 25% a 50% dos pacientes que se apresentam com as complicações; a hemorragia é o achado sintomático mais comum em crianças com idade de dois anos ou menos. Esta complicação pode se apresentar como uma hemorragia aguda copiosa, como uma anemia secundária a um sangramento crônico ou como um evento episódico recorrente e autolimitado. A fonte habitual do sangramento é uma úlcera crônica induzida pelo ácido clorídrico no íleo adjacente a um divertículo de Meckel que contém mucosa gástrica.

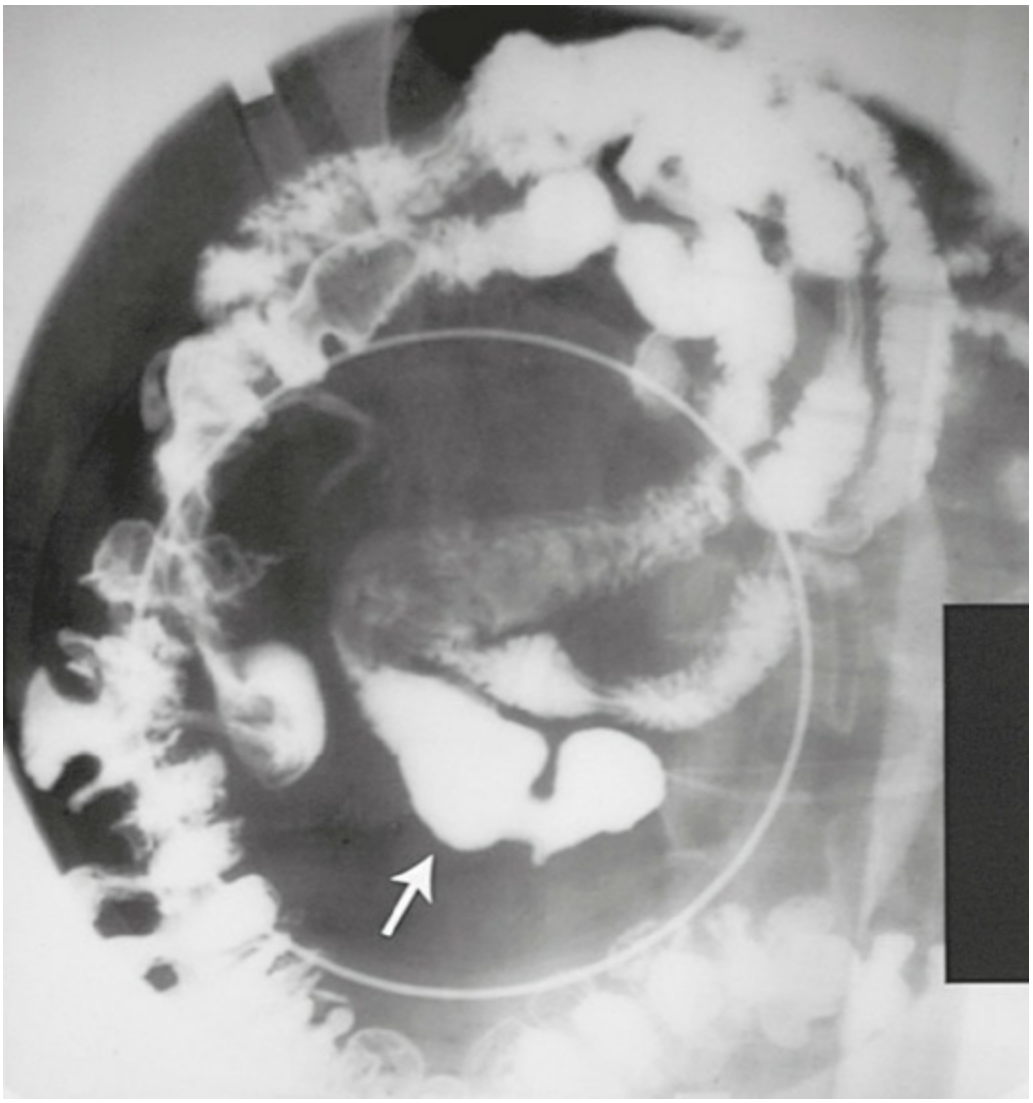


FIGURA 50-45 Radiografia com bário demonstra um divertículo de Meckel assintomático (*seta*). (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Outro sintoma comum do divertículo de Meckel é a obstrução intestinal, que pode ocorrer como resultado de um volvo do intestino delgado ao redor de um divertículo associado a uma brida fibrótica presa na parede abdominal, intussuscepção ou, raramente, encarceramento do divertículo em uma hérnia inguinal (hérnia de Littre/Amiand). Em geral, o volvo é um evento agudo e, caso se possibilite que ele evolua, pode resultar no estrangulamento do intestino envolvido. Na intussuscepção, um divertículo de base larga invagina-se e então é carreado para adiante pelo peristaltismo. Ele pode ser ileoileal ou ileocólico e apresenta-se como uma obstrução aguda associada a uma necessidade de evacuação iminente, vômitos precoces e, ocasionalmente, apresentação das clássicas fezes com aspecto de geleia de groselha. Pode estar presente uma massa palpável. Ainda que a redução de uma intussuscepção secundária a um divertículo de Meckel algumas vezes possa ser realizada com enema baritado, o paciente deve ser submetido à ressecção do divertículo para impedir a recorrência subsequente desta condição.

A diverticulite é responsável por 10% a 20% das queixas sintomáticas. Esta complicação é mais comum em pacientes adultos. A diverticulite de Meckel é clinicamente indistinguível da apendicite aguda, e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de um paciente com dor no quadrante inferior direito. A progressão da diverticulite pode levar à perfuração e peritonite. É importante lembrar que, ao se encontrar um apêndice normal durante a exploração cirúrgica para uma suspeita de apendicite, o íleo distal deve ser inspecionado quanto à possível presença de um divertículo de Meckel inflamado. Finalmente, as complicações muito mais raras dos divertículos de Meckel incluem as neoplasias, com os tumores benignos mais comuns assinalados como leiomiomas, angiomas e lipomas. As neoplasias malignas incluem

os adenocarcinomas, que comumente originam-se da mucosa gástrica, do sarcoma e do tumor carcinoide.

Estudos Diagnósticos

O diagnóstico de um divertículo de Meckel pode ser difícil. As radiografias simples do abdome, a TC e a ultrassonografia raramente são úteis. Em crianças, o teste diagnóstico isolado mais acurado para o divertículo de Meckel é a cintilografia com pertecnetato sódico de ^{99m}Tc. O pertecnetato de ^{99m}Tc é preferencialmente captado pelas células mucossecretoras da mucosa gástrica e do tecido gástrico ectópico no divertículo (Fig. 50-46). A sensibilidade diagnóstica desta cintilografia tem sido assinalada como sendo tão elevada quanto 85%, com uma especificidade de 95% e uma precisão de 90% no grupo etário pediátrico.

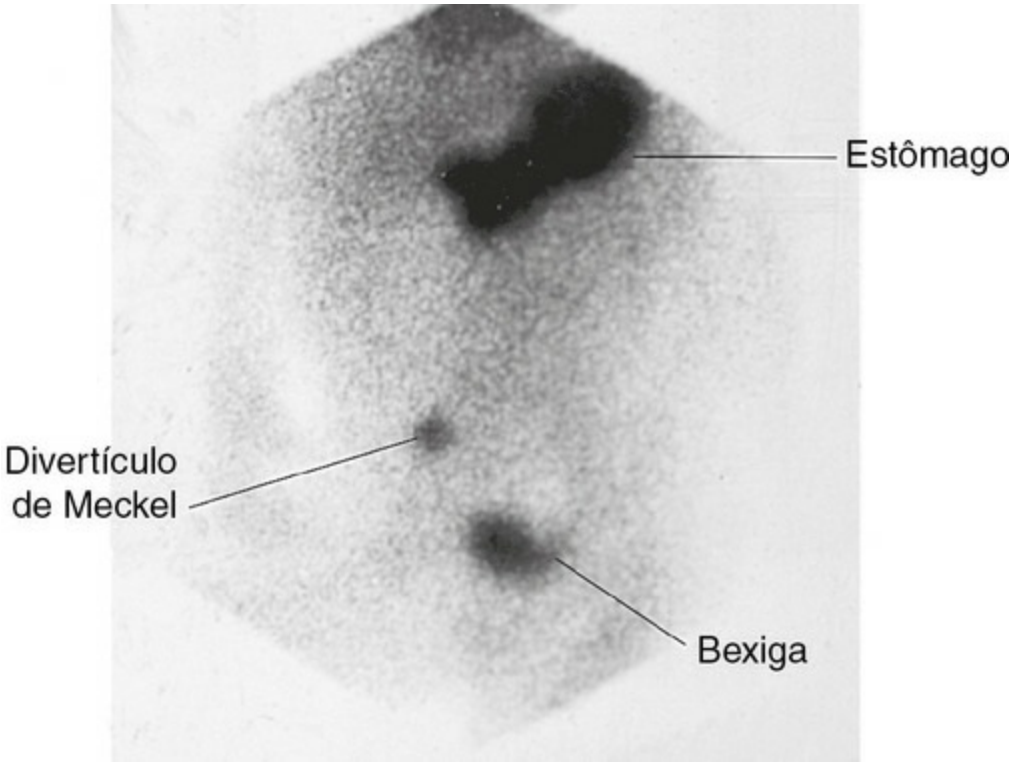


FIGURA 50-46 Cintilografia com pertecnetato de ^{99m}Tc em uma criança, demonstrando um divertículo de Meckel nitidamente diferenciado do estômago e da bexiga. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

No entanto, em adultos a cintilografia com pertecnetato de ^{99m}Tc é menos acurada devido à menor prevalência de mucosa gástrica ectópica no lúmen do divertículo. A sensibilidade e a especificidade podem ser melhoradas com o emprego de agentes farmacológicos, como a pentagastrina e o glucagon, ou os antagonistas do receptor H_2 (p. ex., cimetidina). A pentagastrina aumenta indiretamente o metabolismo das células produtoras de muco, enquanto o glucagon inibe a ação peristáltica e a eliminação do radionuclídeo intraluminal. A cimetidina pode ser usada para aumentar a sensibilidade da cintigrafia, pela redução na secreção peptídica, mas não a captação radionuclídea, e retardando a liberação do pertecnetato do lúmen diverticular, resultando, desta forma, em maiores concentrações na parede do divertículo. Nos pacientes adultos, quando os resultados da medicina nuclear são normais, os estudos baritados devem ser realizados. Em pacientes com hemorragia aguda, a angiografia pode ser uma alternativa útil.

Tratamento

O tratamento de um divertículo de Meckel sintomático deve ser a intervenção cirúrgica imediata, com ressecção do divertículo ou remoção do segmento do íleo que contém o divertículo. A ressecção intestinal

segmentar é necessária para o tratamento de pacientes com perdas sanguíneas, pois o local do sangramento em geral está no íleo adjacente ao divertículo. A ressecção do divertículo de Meckel não sangrante pode ser realizada usando-se uma técnica com suturas manuais em uma linha diagonal ou transversal, ou com um grampeamento na base do divertículo em uma linha diagonal ou transversal, de modo a minimizar o risco de uma estenose subsequente. Vários estudos demonstraram a exequibilidade e a segurança da diverticulectomia laparoscópica. No entanto, não existem relatos dos resultados e prognósticos a longo prazo com este procedimento.

Embora o tratamento do divertículo de Meckel complicado não seja questionado, o tratamento ideal de divertículo de Meckel como achado incidental ainda é objeto de polêmica. Em geral, recomenda-se que os divertículos assintomáticos encontrados em crianças durante a laparotomia sejam ressecados. Já o tratamento do divertículo de Meckel encontrado no adulto, no entanto, permanece controverso. Em um artigo de Soltero e Bill,[39] que formou a base do tratamento cirúrgico dos divertículos de Meckel assintomáticos em adultos durante anos, a probabilidade de um divertículo de Meckel tornar-se sintomático no paciente adulto era estimada como sendo de 2% ou menos; as taxas de morbidade pela remoção incidental, que têm sido relatadas, são bastante elevadas pois chegam a atingir 12% em alguns estudos, e, desse modo, excediam em muito o potencial para a prevenção da doença. No entanto, este estudo foi criticado, pois não era um estudo com uma base demográfica. Um estudo com base demográfica de Cullen e *et al.*[40] questionou a prática de ignorar um divertículo de Meckel detectado incidentalmente. Calculou-se que ocorria uma taxa de 6,4% de desenvolvimento de complicações pelo divertículo de Meckel ao longo de toda a vida. Esta incidência não parece fazer um pico durante a infância, conforme se acreditava anteriormente. Portanto, a recomendação deste estudo foi que um divertículo de Meckel detectado incidentalmente deve ser removido em qualquer idade até os 80 anos, contanto que nenhuma condição adicional (p. ex., peritonite) torne a sua remoção prejudicial. As taxas de complicações pós-operatórias a curto e a longo prazos pela sua ressecção profilática eram baixas (~ 2%) e o óbito esteve relacionado com a operação primária ou com o risco cirúrgico do paciente, e não com a diverticulectomia. Zani *et al.*[41] analisaram 244 artigos avaliando a incidência e resultados de divertículo de Meckel, incluindo necropsia, população e série cirúrgica. Identificaram uma incidência aumentada da morbidade associada à ressecção incidental quando comparada com nenhum tratamento e mostraram que mais de 700 pacientes com divertículo de Meckel incidental necessitaram ressecção para evitar o óbito relacionado com um divertículo Meckel. Em suma, o tratamento do divertículo de Meckel incidental permanece controverso, e na vigência de um achado incidental é uma abordagem cirúrgica razoável.

Problemas diversos

Ulcerações do Intestino Delgado

As ulcerações do intestino delgado são relativamente incomuns e podem ser atribuídas à doença de Crohn, à febre tifoide, à tuberculose, ao linfoma e a úlceras associadas ao gastrinoma (Tabela 50-10). As ulcerações induzidas por drogas podem ocorrer e, no passado, foram atribuídas aos tabletes de cloreto de potássio revestidos entericamente e aos corticosteroides. Além disso, têm sido descritas ulcerações do intestino delgado nas quais nenhum agente causador pode ser identificado. Foi sugerido que as complicações no intestino delgado por uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser mais comuns do que originalmente consideradas. As úlceras induzidas pelos AINEs ocorrem mais comumente no íleo, notando-se ulcerações isoladas ou múltiplas. As complicações que necessitam de uma intervenção cirúrgica incluem o sangramento, a perfuração e a obstrução. Além das ulcerações, os AINEs sabidamente induzem a uma enteropatia caracterizada por uma permeabilidade intestinal aumentada, levando a uma perda proteica e hipoalbuminemia, má absorção e anemia. O tratamento das complicações pelas ulcerações do intestino delgado é a ressecção segmentar e a reanastomose intestinal primária.

Tabela 50-10

Causas de Ulcerações do Intestino Delgado

CAUSA	EXEMPLOS
Infecções	Tuberculose, sífilis, citomegalovírus, tifoide, parasitas, hiperinfecção pelo *Strongyloides, Campylobacter, Yersinia*
Inflamatória	Doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, enterite ulcerativa
Isquemia	Insuficiência mesentérica
Idiopática	Úlcera primária, síndrome de Behçet
Induzida por drogas	Potássio, indometacina, fenilbutazona, salicilatos, antimetabólicos
Radiação	Terapêutica, acidental
Vascular	Vasculite, arterite por células gigantes, amiloidose (lesão isquêmica), linfoma angiocêntrico
Metabólicos	Uremia
Hiperacidez	Síndrome de Zollinger-Ellison, divertículo de Meckel, ulceração estomal
Neoplásica	Linfoma, adenocarcinoma, melanoma
Tóxico	Jejunite aguda (*Clostridium perfringens* produtor de β-toxinas), arsênico
Lesões da mucosa	Enterocolite linfocítica

Adaptado de Rai R, Bayless TM: Isolated and diffuse ulcers of the small intestine. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management, Philadelphia, 1998, WB Saunders, pp 1771-1778.

Ingestão de Corpos Estranhos

A ingestão de corpos estranhos que podem resultar em uma perfuração e/ou uma obstrução do trato gastrointestinal é, em geral, consequente a uma deglutição acidental por crianças e/ou adultos. Eles incluem fragmentos de vidro ou de metal, alfinetes, agulhas, palitos de dentes, ossos de peixes, moedas, apitos, brinquedos e lâminas de barbear quebradas, dentre outros (Fig. 50-47). A ingestão intencional de corpos estranhos é vista na população carcerária e naqueles que sofrem de perturbações mentais. Para a maioria dos pacientes, o tratamento é a observação, o que possibilita a passagem com segurança desses objetos através do trato intestinal. Se o objeto for rádio-opaco, o progresso pode ser acompanhado por radiografias abdominais seriadas. Agentes catárticos são contraindicados. Objetos afiados, pontiagudos, como agulhas, lâminas de barbear ou ossos de peixes, podem perfurar a parede intestinal. Se ocorrerem dor abdominal, febre ou leucocitose, a laparotomia imediata e a remoção cirúrgica do objeto são indicadas. A laparotomia também é necessária para a obstrução intestinal.

FIGURA 50-47 Radiografia simples do abdome demonstrando numerosos corpos estranhos ingeridos em um paciente que se apresentou com uma obstrução do intestino delgado. (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Fístulas do Intestino Delgado

Apesar do aprimoramento nutricional pós-cirúrgico e da terapia intensiva, a mortalidade por fístulas enterocutâneas permanece alta, 15 a 20% em relatos recentes.[42] A melhora dos resultados está focada na prevenção e, quando ocorrerem fístulas, no seu imediato reconhecimento e intervenção. As fístulas enterocutâneas são, em geral, iatrogênicas, e atingem taxas de 75% a 85% dos casos (p. ex., deiscência anastomótica, lesão do intestino ou do suprimento sanguíneo, erosão por cateteres de aspiração, laceração

do intestino por sutura de fios de telas ou retenção). Os demais 15 a 20% das ocorrências de fístula estão associados a condições predisponentes, como a doença de Crohn, malignidade, enterite por irradiação, diverticulite, sepse intra-abdominal ou trauma.

Apresentação Clínica

O reconhecimento das fístulas enterocutâneas geralmente não é difícil. A apresentação clínica típica é a de um paciente febril no pós-operatório com lesão de aspecto eritematoso. Quando a sutura da pele é removida, nota-se uma secreção purulenta ou sanguinolenta; seguida do extravasamento do conteúdo entérico, algumas vezes imediatamente, mas com maior frequência em um ou dois dias. Raramente o diagnóstico deixa de ser feito imediatamente pelo cirurgião. As fístulas do intestino delgado podem também resultar em peritonite generalizada, embora isto seja menos comum. Recentemente, a popularização da laparotomia de controle de danos e o tratamento em etapas com abdome aberto levaram a uma forma mais virulenta de fístula do intestino delgado, referida como uma *fístula enterocutânea*.[42] Esses pacientes geralmente expõem um segmento do intestino através de uma abertura aponeurótica, sem uma margem epidérmica circundante.

As fístulas enterocutâneas são classificadas de acordo com a sua localização e o volume do débito diário. Estes fatores determinam tanto o tratamento quanto as taxas de morbimortalidade. As fístulas proximais estão associadas a um alto débito, com maior perda hidroeletrolítica e maior queda da atividade digestiva. As fístulas distais tendem a ter menor débito, tornando o seu controle mais fácil e tendem a se fechar espontaneamente. As fístulas de alto débito são aquelas que eliminam 500 mL ou mais em 24 horas. Os fatores que impedem o fechamento espontâneo das fístulas são mostrados no Quadro 50-4. Quando uma fístula é identificada, o tratamento deve focar a reposição das perdas imediatas do paciente e a avaliação dos fatores potenciais que possam impedir o seu fechamento espontâneo. O tratamento bem-sucedido de pacientes com fístulas intestinais requer uma abordagem em etapas coordenadas que podem ser definidas em três fases: estabilização, preparo e cuidados de suporte e tratamento definitivo.

Quadro 50-4 Fatores que Impedem o Fechamento Espontâneo da Fístula

Alto débito (>500 mL/24 horas)
Grande ruptura da continuidade intestinal (>50% da circunferência intestinal)
Doença inflamatória intestinal ativa do segmento intestinal
Câncer
Enterite por irradiação
Obstrução distal
Cavidade de abscesso não drenada
Corpo estranho no trajeto fistuloso
Trajeto fistuloso <2,5 cm de comprimento
Epitelização do trajeto fistuloso

Tratamento

Estabilização

Historicamente, a desnutrição e as perdas hidroeletrolíticas foram as principais causas de morte em pacientes com fístula do intestino delgado. No entanto, com a suplementação nutricional e a melhora do apoio de cuidados intensivos, a sepse se tornou a causa mais comum de óbitos desses pacientes. No entanto, as perdas líquidas e a depleção do volume associadas às fístula do intestino delgado não podem ser menosprezadas. Portanto, a reposição hidroeletrolítica imediata deve ocorrer tão logo haja o reconhecimento de uma fístula. O controle da sepse é fundamental e, no período inicial, a TC pode ser valiosa na identificação de abscessos não drenados, obstruções distais completas, ou sepse intra-abdominal com peritonite generalizada. Todas as infecções devem ser adequadamente drenadas percutaneamente ou cirurgicamente, se necessário, e em conjunto com a administração de antibióticos apropriados. Uma vez controlada a sepse com e o paciente reequilibrado HE, o controle efluente com a proteção da pele e nutrição adequada são necessários. O débito da fístula é melhor controlado pela colocação de um dreno do trato fistuloso. A proteção da pele em torno da abertura fistulosa é importante

para prevenir a escoriação. Isto é realizado com mais facilidade utilizando-se aplicativos de Stomahesive® com aposição de óxido de zinco, unguento de pasta de alumínio ou pó de goma karaya. O cateter de aspiração deve ser orientado para o exterior através da extremidade da bolsa de Stomahesive®, que é cortada e modelada para se encaixar com precisão à abertura da fístula. Isto torna possível a coleta e o controle preciso do débito. O emprego da NPT foi um avanço importante no tratamento de pacientes com fístulas enterocutâneas e previne significativamente os problemas da desnutrição. Embora seu papel na manutenção do paciente após a estabilização seja menos claro, a NPT é valiosa no período de sua consolidação para ajudar a minimizar as perdas de fístula de alto débito e para a reposição nutricional imediata enquanto a fístula está sendo tratada.

Preparo e Cuidados de Suporte

Quando a sepse for controlada e tenha sido instituída a terapia nutricional, a fístula deve ser adequadamente manuseada. O uso combinado de estudos de contrastes fluoroscópicos, fistulografia, se necessária, e TC, com avaliação do comportamento clínico do paciente, irá caracterizar a localização e a patologia subjacente da fístula. Alguns defendem um tratamento conservador por até três meses, para possibilitar um fechamento espontâneo. No entanto, outros entendem que, após a sepse ser controlada, mais de 90% das fístulas do intestino delgado fecharam no período de um mês. Menos de 10% das fístulas cicatrizaram após dois meses e nenhuma teve cura espontânea após três meses. Portanto, um plano razoável de tratamento seria adotar um curso conservador por quatro a seis semanas, e, neste período, se não houver um resultado positivo, deve-se considerar o tratamento operatório. No entanto, quando há o conhecimento de que a regressão espontânea é improvável, não deve ser realizada de imediato uma reexploração. Em geral, um período de três a seis meses é o tempo necessário para possibilitar a resposta inflamatória associada à sepse intra-abdominal que tende a desaparecer completamente e é substituída pela formação de aderência e estabilizadores. Este período irá fornecer uma melhor oportunidade para a intervenção cirúrgica segura e bem-sucedida. Além disso, é como o caso com fístulas enteroatmosféricas do intestino delgado, que podem levar vários meses para estabilizar a complexa ferida abdominal associada à fístula.

Foram propostos vários meios auxiliares para ajudar no fechamento espontâneo da fístula e o tratamento da ferida abdominal associada, embora nenhum esteja apoiado em dados de nível I. Alguns estudos têm sugerido que o repouso intestinal com terapia NPT melhoraria as taxas de regressão das fístulas, mas isso foi recentemente questionado. Embora pacientes com fístulas de alto débito possam se beneficiar da NPT para ajudar a minimizar as perdas líquidas e de proteínas, as fístulas de baixo débito podem ser tratadas com sucesso com terapia enteral, mas tendo-se o cuidado de evitar as complicações conhecidas da terapia enteral. Agentes da dismotilidade, como a loperamida ou a codeína também podem ajudar na terapia enteral. Além disso, as técnicas mais recentes, como fistuloclise, na qual a parte distal de uma fístula proximal está entubada e terapia enteral é introduzida no intestino distal, se mostraram ser eficazes. Vários estudos aleatórios avaliaram o papel do octreotide no tratamento de fístulas. Embora o octreotide possa diminuir o débito da fístula, o que pode ser útil na presença de uma fístula de alto débito, o octreotide não proporcionou convincentemente uma melhora nas taxas de fechamento espontâneo. Recentemente, um dispositivos de aspiração a vácuo foi adicionado ao arsenal de tratamento das fístulas. Seu uso é controverso, mas eles são valiosos para ajudar as fístulas enterocutâneas a reduzirem o tamanho da ferida abdominal em torno da fístula. Enxerto de pele no tratamento da fístula também tem sido utilizado em casos de abdome aberto, e tem mostrado uma taxa de sucesso do enxerto de até 80% em algumas séries.[42,43]

Tratamento Definitivo

Ainda que a nutrição dos pacientes, os líquidos eletrólitos e os cuidados das feridas tenham sido corrigidos, alguns pacientes necessitarão de uma nova intervenção. A intervenção cirúrgica é realizada com maior facilidade utilizando-se como via de acesso a ferida cirúrgica prévia, tomando-se cuidado para evitar danos adicionais às aderências do intestino. A operação preferencial é a remoção do trajeto fistuloso e a ressecção do segmento intestinal envolvido e reanastomose primária. O fechamento simples da fístula após a remoção do trajeto fistuloso quase sempre resulta em uma recorrência da fístula. Se for identificado um abscesso ou se a parede intestinal estiver endurecida e distendida ao longo de uma grande extensão, pode tornar a anastomose primária pouco confiável, de modo que a opção por uma exteriorização de ambas as extremidades do intestino é mais segura. Vários procedimentos de derivação também foram descritos como parte de uma abordagem em diferentes estádios do problema, nos quais na

primeira reoperação face a exclusão do segmento que contém a fístula e depois uma outra operação para a ressecção do segmento envolvido e do trajeto fistuloso. Embora esta opção possa ser necessária em circunstâncias extremas, este certamente não deve ser o tratamento de escolha.

Em resumo, as fístulas enterocutâneas ocorrem mais como resultado de um procedimento cirúrgico prévio. Uma vez identificado o problema, uma abordagem de três fases deve ser feita, ou seja, a estabilização, o estadiamento e o tratamento de suporte, porém, em alguns casos, é necessária uma intervenção cirúrgica definitiva. A maioria dessas fístulas irá cicatrizar espontaneamente em quatro a seis semanas de tratamento clínico. Se não houver a cicatrização após este período, a intervenção cirúrgica está indicada.

Pneumatose Cística Intestinal

A pneumatose cística intestinal é uma doença incomum que se apresenta como múltiplos cistos cheios de gás no trato gastrointestinal. Os cistos podem estar localizados na subserosa, na submucosa e, raramente, na camada muscular e variam em tamanho, de microscópicos até vários centímetros de diâmetro. Eles podem ocorrer em qualquer porção do trato gastrointestinal, do esôfago até o reto; no entanto, são mais comuns no jejuno, seguidos pela região ileocecal e pelo cólon. As estruturas extraintestinais, como o mesentério, o peritônio e o ligamento falciforme, também podem estar envolvidas. Há uma incidência igual em homens e mulheres e a condição geralmente ocorre da quarta a sétima década de vida. A pneumatose nos neonatos em geral está associada à enterocolite necrosante. A causa da pneumatose intestinal não está completamente esclarecida. Numerosas teorias foram propostas, das quais as dos danos mecânico, mucoso, bacteriano e pulmonar parecem ser as mais promissoras.

A maioria dos casos de pneumatose intestinal está associada à doença pulmonar obstrutiva crônica ou estado imunocomprometido (p. ex., AIDS, após transplante, em associação com leucemia, linfoma, vasculite ou doença vascular do colágeno e em pacientes submetidos à quimioterapia ou uso de corticosteroides). Outras condições associadas incluem situações inflamatórias, obstrutivas ou infecciosas intestinais, condições iatrogênicas como a endoscopia e realização de jejunostomia, isquemia e doenças extraintestinais, como o diabetes. A pneumatose que não está associada a outras lesões é denominada *pneumatose primária*.

Grosso modo, os cistos se assemelham aos linfangiomas císticos ou aos cistos hidáticos. No corte histológico, a porção envolvida tem uma aparência de colmeia. Os cistos têm paredes finas e rompem-se facilmente. A ruptura espontânea dá origem a um pneumoperitônio. Os sintomas são inespecíficos e na pneumatose associada a outros distúrbios os sintomas podem ser os da doença associada. Os sintomas na pneumatose intestinal primária, quando presentes, incluem mais comumente diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos, perda de peso e presença de muco nas fezes. A hematoquezia e a constipação também foram descritas. As complicações associadas à pneumatose intestinal ocorrem em aproximadamente 3% dos casos e incluem o volvo, a obstrução intestinal, a hemorragia e a perfuração intestinal. Usualmente, o pneumoperitônio ocorre nesses pacientes, geralmente em associação ao intestino delgado em vez de pneumatose do intestino grosso. A peritonite é incomum. De fato, a pneumatose intestinal representa um dos poucos casos de pneumoperitônio estéril e deve ser considerada no paciente com ar livre na cavidade abdominal, mas sem evidências de peritonite.

O diagnóstico costuma ser feito radiologicamente pela radiografia simples do abdome ou pelos estudos baritados. Na radiografia simples, a pneumatose cística intestinal aparece como áreas radioluscentes na parede intestinal que devem ser diferenciadas do gás intestinal luminar (Fig. 50-48). A radioluscência pode ser linear ou curvilínea ou aparecer como agrupamentos semelhantes a cachos de uva e/ou pequenas bolhas. De qualquer maneira, os estudos contrastados com bário ou a TC podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico. A visualização de cistos intestinais também foi descrita na ultrassonografia.

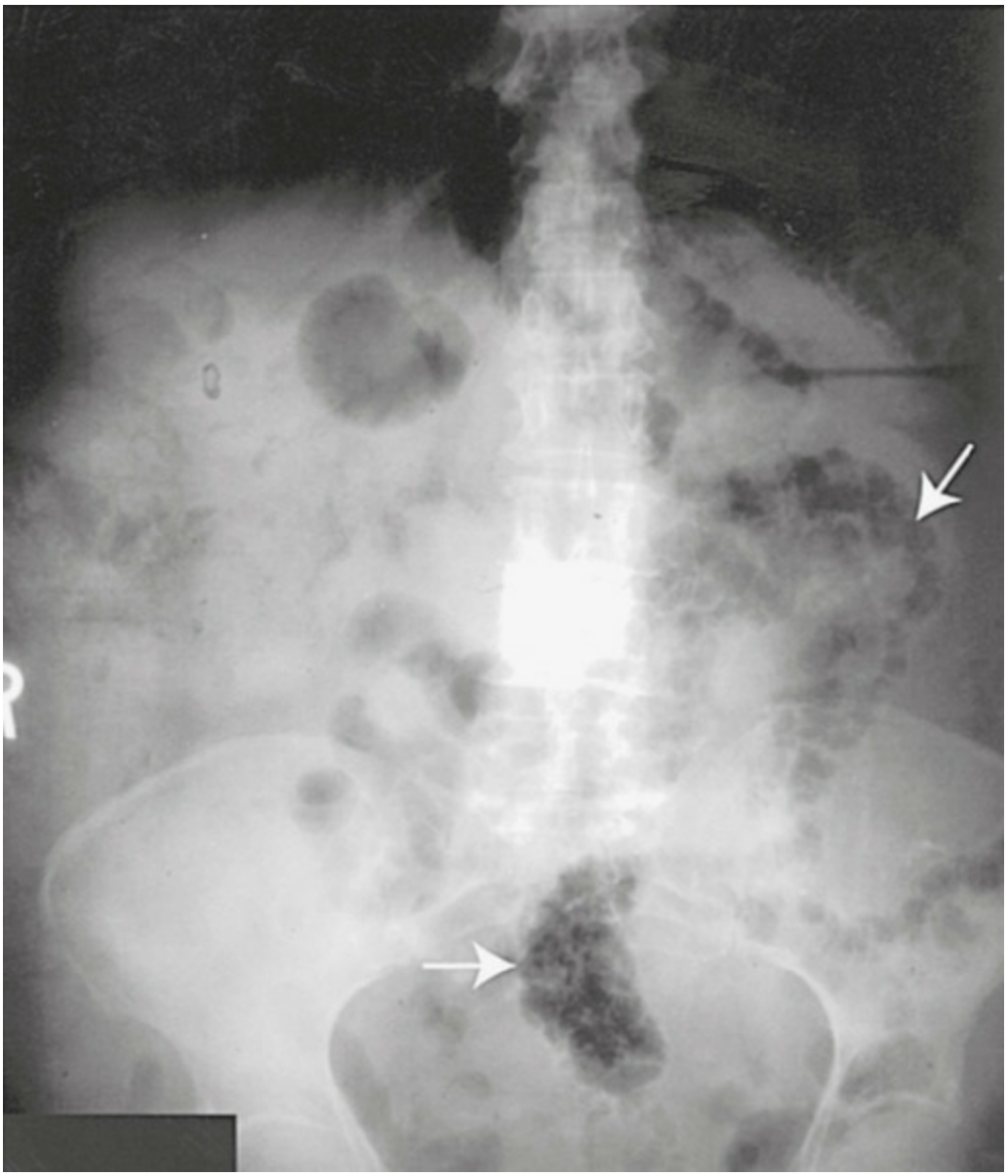


FIGURA 50-48 Radiografia abdominal simples demonstrando pneumomatose intestinal (*setas*). (Cortesia de Dr. Melvyn H. Schreiber, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

Nenhum tratamento é necessário, a menos que ocorra uma das complicações, que são raras, como sangramento retal, volvo induzido pelo cisto ou pneumoperitônio. O prognóstico na maioria dos pacientes é o da doença subjacente. O ponto importante é reconhecer que a pneumatose cística intestinal é uma causa benigna de pneumoperitônio. O tratamento deve ser direcionado à causa subjacente e a intervenção cirúrgica deve ser indicada com base na evolução clínica do paciente.

Síndrome da Alça Cega

Esta é uma condição rara, manifesta por diarreia, esteatorreia, anemia megaloblástica, perda de peso, dor abdominal e deficiências das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), assim como distúrbios neurológicos. A causa subjacente desta síndrome é o hipercrescimento bacteriano em áreas estagnantes do intestino delgado produzidas por redução do calibre intestinal, levando a estenoses, fístulas ou divertículos (p. ex., jejunoileal ou divertículo de Meckel). Sob circunstâncias normais, o trato gastrointestinal superior contém menos de 10^5 bactérias/mL, em grande parte aeróbios Gram-positivos e anaeróbios facultativos. No entanto, com a estase, o número de bactérias aumenta com uma proliferação excessiva de bactérias aeróbicas e anaeróbicas (bacteroides, lactobacilos anaeróbicos, coliformes e enterococos têm a

possibilidade de estar presentes em números variáveis). As bactérias competem pela vitamina B_{12} produzindo deficiência sistêmica de vitamina B_{12} e anemia megaloblástica.

A síndrome pode ser confirmada por uma série de investigações laboratoriais. O crescimento bacteriano pode ser diagnosticado em culturas obtidas através de uma sonda intestinal ou por testes indiretos, como os testes respiratórios da ^{14}C-xilose ou ^{14}C-colilglicina. O uso bacteriano excessivo do substrato ^{14}C leva a um aumento no ^{14}C-CO_2. Uma vez confirmado o supercrescimento bacteriano e a esteatorreia, pode ser realizado um teste de Schilling (absorção de vitamina B_{12} marcada com ^{57}Co), o que deverá revelar um padrão de excreção urinária de vitamina B_{12} assemelhando-se ao da anemia perniciosa (uma perda urinária de 0% a 6% de vitamina B_{12} comparado com o normal de 7% a 25%). Em pacientes com uma síndrome de alça cega, a excreção da vitamina B_{12} não é alterada pelo acréscimo do fator intrínseco, mas o uso de um antibiótico de amplo espectro (p. ex., tetraciclina) deve induzir a absorção da vitamina B_{12} ao normal.

O tratamento dos pacientes com a síndrome da alça cega é a terapia com a vitamina B_{12} por via parenteral e um antibiótico de amplo espectro, mais comumente a tetraciclina ou a amoxacilina/ clavulanato potássico (Augmentin®). Uma alternativa é a combinação de uma cefalosporina (p. ex., cefalexina [Keflex®]) e metronidazol. Se estes agentes não forem eficazes, o cloranfenicol pode ser empregado. Para a maioria dos pacientes, um curso único de terapia (sete a dez dias) é suficiente, e o paciente pode permanecer livre de sintomas por meses. Os agentes pró-cinéticos têm sido empregados sem nenhum sucesso. A correção cirúrgica da condição que produz a estagnação e a síndrome da alça cega proporciona cura permanente e é indicada naqueles pacientes que precisam de uso frequente de antibióticos ou estão em terapia contínua.

Enterite por Irradiação

A radioterapia é comumente empregada como terapia coadjuvante para diversos cânceres abdominais e pélvicos. Além das células tumorais, no entanto, outras células de divisão rápida nos tecidos normais podem ser afetadas pela radiação. O tecido normal circunjacente como o epitélio do intestino delgado pode sofrer efeitos graves, agudos e crônicos. A quantidade de radiação parece se correlacionar com a probabilidade de desenvolvimento da enterite por radiação. Várias complicações tardias graves são incomuns se a dosagem total de radiação for menor do que 4.000 cGy; o risco de morbidade aumenta com as dosagens que excedem 5.000 cGy. Outros fatores, incluindo operações abdominais prévias, doença vascular preexistente, hipertensão, diabetes e tratamento coadjuvante com certos agentes quimioterápicos, como o 5-fluorouracil, a doxorrubicina, a dactinomicina e o metotrexato, contribuem para o desenvolvimento de enterite após os tratamentos radioativos. Um histórico prévio de laparotomia aumenta o risco de enterite, presumivelmente devido às aderências que fixam porções do intestino delgado no campo irradiado. O dano radioativo tende a ser agudo e autolimitado, com sintomas consistindo principalmente em diarreia, dor abdominal e má absorção. Os efeitos tardios da injúria pela irradiação são o resultado de lesões aos pequenos vasos sanguíneos da submucosa, com uma arterite obliterativa progressiva e fibrose submucosa, resultando eventualmente em trombose e em insuficiência vascular[44] (Fig. 50-49). Esta lesão pode produzir necrose e perfuração do intestino envolvido, porém, mais comumente, leva à formação de estreitamentos com sintomas de obstrução ou fístulas no intestino delgado.

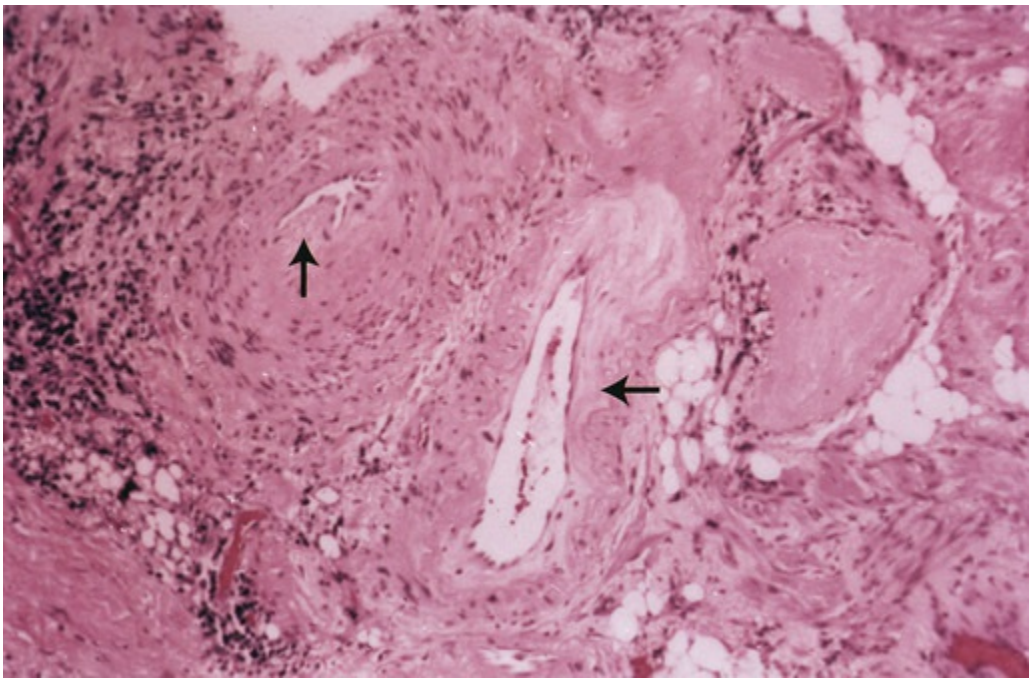


FIGURA 50-49 Fotomicrografia do íleo de um paciente com ulceração e estenose secundária a uma enterite por radiação. Note a arterite obliterativa, as paredes arteriais espessadas e a fibrose submucosa (*setas*), que são achados característicos da lesão crônica pela radiação. (Cortesia de Dr. Mary R. Schwartz, Baylor College of Medicine, Houston.)

A enterite pela radiação pode ser minimizada pelo ajuste dos portais e das dosagens de radiação para se administrar um tratamento específico ao tumor e não aos tecidos circunjacentes. A colocação de marcadores radiopacos, como os clipes de titânio, no momento da intervenção cirúrgica, facilita uma melhor delimitação do tratamento radioterápico. Os métodos utilizados para excluir o intestino delgado do campo de irradiação incluem a reperitonização, a transposição omental e a colocação de telas absorvíveis.

Também foram descritas várias ações farmacológicas para reduzir os efeitos colaterais da enterite por radiação. O sucralfato mostrou-se valioso na prevenção da diarreia associada à radiação abdominal. O superóxido dismutase, um eliminador de radicais livres também, tem sido empregado com sucesso. Outros compostos incluem a glutationa, os antioxidantes (p. ex., vitamina A, vitamina E, betacaroteno) e os antagonistas da histamina. O agente radioprotetor mais eficaz parece ser o amifostine (WR-2721), um composto sulfidrílico que é convertido intracelularmente em um metabólito ativo, o WR-1065, que, por sua vez, se liga aos radicais livres e protege a célula da lesão radioativa. Outros agentes que podem se mostrar úteis na prevenção dos sintomas agudos da enterite aguda pela radiação incluem as fórmulas enterais enriquecidas pela glutamina e os hormônios bombesina, hormônio do crescimento, peptídeo 2 semelhante ao glucagon e o fator de crescimento semelhante à insulina, que mostraram eficácia em estudos experimentais na prevenção ou na redução dos sintomas associados à enterite radioativa.

O tratamento da enterite radioativa aguda é direcionado para o controle dos sintomas. Os antiespasmódicos e os analgésicos podem aliviar a dor abdominal e a cólica, e a diarreia geralmente responde aos opiáceos ou outros agentes antidiarreicos. O emprego dos corticosteroides para a enterite de radiação aguda é de valor duvidoso. A manipulação dietética, inclusive uma dieta elementar oral, tem sido também defendida na melhora dos efeitos agudos da enterite por irradiação, entretanto, apresenta resultados conflitantes.

A intervenção cirúrgica pode ser necessária em um subgrupo de pacientes com os efeitos crônicos da enterite pela irradiação. Este subgrupo de pacientes representa apenas uma pequena percentagem (2% a 3%) do número total de pacientes que receberam uma irradiação abdominal ou pélvica. As indicações para a operação incluem obstrução, formação de fístulas, perfuração e sangramento, com a obstrução sendo a apresentação mais comum. Os procedimentos cirúrgicos incluem uma derivação ou uma ressecção com reanastomose. Os defensores dos procedimentos de derivação acreditam que este procedimento seja mais seguro e controle melhor os sintomas do que a ressecção. Já os seus defensores julgam que as elevadas

taxas de morbimortalidade previamente relatadas com a ressecção e reanastomose refletem anastomose inadequada em um intestino comprometido. Em pacientes que se apresentam com obstrução, deve ser evitada uma lise extensa das aderências. A obstrução provocada por alças intestinais enrijecidas na pelve tem uma melhor aplicação de *bypass*. Se a ressecção e a reanastomose forem planejadas, pelo menos uma das extremidades da anastomose deve ser proveniente do intestino fora do campo de irradiação. Uma incidência tão elevada quanto 50% de deiscência anastomótica foi relatada após a ressecção e a anastomose envolvendo segmentos lesados do intestino, devido à péssima qualidade de cicatrização do tecido irradiado. Os achados macroscópicos podem não ser precisos na avaliação da extensão completa do dano radioativo. Cortes de congelamento e a fluxometria com Doppler laser foram empregados para ajudar na ressecção e na anastomose. No entanto, relatos de sua utilidade clínica são conflitantes. A perfuração intestinal deve ser tratada com ressecção e anastomose. Quando se acredita que a reanastomose não é segura, as extremidades devem ser exteriorizadas.

A enterite pela irradiação pode ser um processo patológico inexorável. Quase a metade dos pacientes que sobrevivem à sua primeira laparotomia para uma lesão intestinal por irradiação necessita de uma operação adicional. Mais de 25% destes pacientes morrem devido à enterite ou pelas complicações do tratamento.

Síndrome do Intestino Curto

A síndrome do intestino curto resulta na redução drástica do comprimento total do intestino delgado que se mostra inadequado para manter a nutrição. Dos casos de síndrome do intestino curto, 75% ocorrem na ressecção intestinal alargada.[45] No adulto, a oclusão mesentérica, volvo do intestino médio e ruptura traumática dos vasos mesentéricos superiores são as causas mais frequentes. Múltiplas ressecções sequenciais, mais associadas à doença de Crohn recorrente, são responsáveis por 25% dos casos. Em neonatos, a causa mais comum é a ressecção intestinal secundária à enterocolite necrosante. Os achados clínicos da síndrome do intestino curto incluem diarreia, deficiência de líquidos e eletrólitos e desnutrição. Outras complicações incluem aumento na incidência de cálculos biliares, devido a uma interrupção da circulação êntero-hepática e de nefrolitíase pela hiperoxalúria. Deficiências nutricionais específicas precisam ser prevenidas, e os níveis têm de ser monitorados; estes nutrientes incluem o ferro, magnésio, zinco, cobre e as vitaminas. A probabilidade de que um paciente com síndrome do intestino curto fique permanentemente dependente de uma NPT é supostamente influenciada pelo comprimento, localização e viabilidade do intestino remanescente. Nos pacientes com síndrome do intestino curto, os níveis pós-absortivos de citrulina plasmática, um aminoácido não proteico produzido pela mucosa intestinal, podem fornecer um indicador para diferenciar a falência intestinal transitória de uma permanente.

O intestino tem a notável capacidade de se adaptar após a ressecção; em muitas instâncias, este processo de adaptação, chamado *hiperplasia adaptativa*, previne de forma efetiva complicações graves resultantes da área de superfície acentuadamente diminuída que fica disponível para a absorção e digestão. No entanto, qualquer mecanismo adaptativo pode ser sobrepujado e a adaptação pode ser inadequada, se houver grande perda intestinal. Apesar de haver uma considerável variação individual, a ressecção de até 70% do intestino delgado em geral pode ser tolerada se o íleo terminal e a válvula ileocecal forem preservados. Mas o comprimento, no entanto, não é o único fator determinante das complicações relacionadas com a ressecção do intestino delgado. Por exemplo, se os dois terços distais do íleo, inclusive a válvula ileocecal, forem ressecados, podem ocorrer anomalias significativas na absorção dos sais biliares e da vitamina B_{12}, resultando em diarreia e anemia, apesar de apenas 25% do comprimento total do intestino delgado terem sido removidos. A ressecção do intestino proximal é muito mais bem-tolerada que a ressecção distal, pois o íleo pode adaptar-se e aumentar a sua capacidade absortiva de forma mais eficiente do que o jejuno.

Tratamento

O aspecto mais importante a ser considerado é a prevenção. Em pacientes com doença de Crohn, devem ser realizadas as ressecções limitadas à complicação em particular. Além disso, durante a operação para problemas relacionados com a isquemia intestinal, a menor ressecção possível deve ser realizada, e, se necessário, devem ser executadas intervenções cirúrgicas para uma segunda visualização (*second look*) para possibilitar que o intestino isquêmico se demarque, desta forma prevenindo uma ressecção desnecessariamente extensa.

Após uma ressecção maciça do intestino delgado, o curso do tratamento pode ser dividido em fases precoce e tardia. Em sua fase inicial, o tratamento é primariamente direcionado para o controle da diarreia,

reposição de líquidos e eletrólitos e instituição imediata de NPT. As perdas podem exceder 5 litros/dia e monitoração da ingestão e débito com reposição adequada devem ser realizados. A diarreia nesta fase aguda pode ter múltiplas causas. Por exemplo, a hipergastrinemia e a hipersecreção gástrica ocorrem após uma ressecção intestinal alargada e contribuem para a diarreia após uma ressecção intestinal delgada maciça. A hipersecreção ácida pode ser tratada com antagonistas do receptor H_2 ou com os bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol. A diarreia também pode ser causada pela ressecção ileal, resultando em uma perturbação na circulação êntero-hepática e quantidades excessivas de sais biliares no cólon. A colestiramina pode ser benéfica quando a diarreia está relacionada com os efeitos catárticos dos sais biliares não absorvidos no cólon. Além disso, o emprego judicioso de agentes que inibem a motilidade intestinal (p. ex., codeína e difenoxilato) pode ser útil. O análogo da somatostatina de ação prolongada, o octreotide, também parece reduzir a diarreia durante a fase inicial da síndrome do intestino curto. Alguns estudos sugerem que o octreotide pode inibir a adaptação do intestino; no entanto, outros estudos não confirmaram este efeito deletério.

Assim que o paciente se recuperar, a nutrição enteral deve ser iniciada, de modo que a adaptação intestinal possa ser iniciada precocemente e prosseguir com sucesso.[46] Os tipos mais comuns de dietas enterais são as dietas elementares (Vivonex®, Flexical®) ou poliméricas (Isocal®, Ensure®). Existe controvérsia quanto à melhor dieta para estes pacientes. Inicialmente, deve-se adotar dieta com alto teor de carboidratos e alto teor proteico que são apropriadas para maximizar a absorção. Os produtos derivados do leite devem ser evitados, e a dieta deve ser iniciada com concentrações iso-osmolares e com pequenas quantidades. Conforme o intestino se adapta, a osmolalidade, o volume e o conteúdo calórico podem ser aumentados. A provisão de nutrientes nas suas formas mais simples é uma parte importante do tratamento. Os açúcares simples, os dipeptídeos e os tripeptídeos são rapidamente absorvidos do trato gastrointestinal. A redução na gordura dietética há muito tem sido considerada como importante no tratamento dos pacientes com síndrome do intestino curto. A suplementação da dieta com 100 g ou mais de gordura, no entanto, deve ser realizada, com o uso de triglicerídeos de cadeia média, que são absorvidos no intestino proximal. Deve-se fornecer uma suplementação de vitaminas, especialmente das vitaminas lipossolúveis, assim como de cálcio, magnésio e zinco. O papel dos hormônios administrados sistemicamente e da glutamina por via enteral está sendo avaliado. Os hormônios neurotensina, bombesina e o peptídeo semelhante ao glucagon-2 (GLP-2) demonstraram um acentuado crescimento da mucosa em vários estudos experimentais e mostraram prevenir a atrofia intestinal associada à NPT; a terapia de combinação parece mais eficaz que a administração dos agentes isolados. Além disso, estudos clínicos limitados usando o GLP-2 mostram melhor absorção intestinal e melhor *status* nutricional em pacientes com síndrome do intestino curto.

Dois outros hormônios não derivados do intestino que foram avaliados extensivamente em vários ensaios clínicos experimentais e limitados a experimentos clínicos incluem o hormônio do crescimento e IGF-1. Em estudo clínico controlado, Byrne *et al.*[47] usaram uma combinação de hormônio do crescimento, glutamina e uma dieta modificada e demonstraram uma redução ou eliminação da necessidade de NPT em alguns pacientes refratários com síndrome do intestino curto grave e dependência da NPT. Entretanto, em um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, Scolapio *et al.*[48] demonstraram apenas discreta melhora na absorção de eletrólitos, mas nenhuma melhora na morfologia do intestino delgado, perdas nas fezes ou absorção de macronutrientes usando a combinação de glutamina e hormônio do crescimento. Dado os resultados conflitantes nestes estudos, a eficácia potencial deste tratamento em pacientes dependentes de NPT ainda precisa ser definida. A combinação de diversos hormônios tróficos com a glutamina e uma dieta modificada podem se mostrar mais eficazes neste grupo de pacientes.

Um número de estratégias cirúrgicas foram tentadas em pacientes que são cronicamente dependentes da NPT, com sucesso limitado; estas incluem procedimentos para retardar o trânsito intestinal, métodos para aumentar a área absortiva e transplante de intestino delgado. Métodos para retardar o trânsito intestinal incluem a construção de diversas válvulas e esfíncteres, com resultados inconsistentes. Foram construídos segmentos antiperistálticos do intestino delgado para retardar o trânsito, possibilitando, desta forma, um tempo adicional de contato para a absorção de nutrientes e de líquidos. Foram descritos sucessos relativos com esta técnica. Outros procedimentos, como a interposição colônica, criação de bolsas intestinais e o marca-passo elétrico retrógrado, foram tentados, mas constatou-se que eles não apresentavam sucesso em humanos e foram, em sua maior parte, abandonados. Os procedimentos cirúrgicos para aumentar a área absortiva incluem o estreitamento do intestino e o procedimento de alongamento originalmente descrito por Bianchi.[49] Este procedimento melhora a função intestinal pela

correção da dilatação e do peristaltismo ineficaz do intestino remanescente, assim como duplicando o comprimento intestinal enquanto se preserva a área de superfície mucosa. Apesar de ser benéfica em pacientes selecionados, as complicações em potencial podem incluir a necrose de segmentos seccionados e deiscências anastomóticas.

O transplante intestinal melhorou com a introdução do novo agente imunossupressor tacrolimus (FK506).[50] Os procedimentos de transplante intestinal têm incluído primariamente enxertos isolados de intestino delgado e enxertos combinados de intestino delgado-fígado com alguns enxertos de grupo mais extensos em uma grande série relatada pelo International Intestinal Transplant Registry. Sob o tratamento com tacrolimus, as taxas de sobrevida em um ano do enxerto e do paciente foram de 65% e de 83%, respectivamente, para o transplante intestinal isolado, e 65% e 68% para o transplante de fígado/intestino delgado. Dos 86 sobreviventes nesta série, 78 interromperam a NPT e estavam recebendo nutrição oral. A maior experiência nos Estados Unidos provém da Universidade de Pittsburgh, onde a taxa relatada de sobrevida do paciente foi de 72% em um ano, 53% em dois anos e 42% em três anos. Atualmente, o transplante do fígado/intestino delgado tem uma taxa de sobrevida similar à dos transplantes renal e cardíaco. Os desafios do transplante do intestino delgado continuam sendo a necessidade de melhor imunossupressão e uma detecção mais precoce da rejeição. Uma alternativa ao transplante intestinal é o transplante de célula-tronco da mucosa, que envolve o transplante de enterócitos em uma biomatriz e a obtenção da regeneração da mucosa intestinal. Este procedimento, no máximo, é preliminar, mas mostrou-se promissor em estudos experimentais.

Compressão Vascular do Duodeno

A compressão vascular do duodeno, também conhecida como *síndrome da artéria mesentérica superior* ou *síndrome de Wilkie*, é uma condição rara caracterizada pela compressão da terceira porção do duodeno pela artéria mesentérica superior, conforme ela passa sobre esta porção do duodeno. Os sintomas incluem náuseas e vômitos, distensão abdominal, perda de peso e dor epigástrica pós-prandial, que varia de intermitente a constante, dependendo da gravidade da obstrução intestinal. A perda de peso costuma ocorrer antes do início dos sintomas e contribui para a síndrome.

Esta síndrome é observada com mais frequência em indivíduos astênicos jovens, com as mulheres sendo mais comumente afetadas que os homens. Os fatores predisponentes para a compressão vascular do duodeno, exceto a perda de peso, incluem a imobilização em posição supina, a escoliose e a colocação de um molde de gesso corporal (algumas vezes chamada de *síndrome do gesso*). Observou-se uma associação entre a compressão vascular do duodeno e a úlcera péptica. A compressão vascular do duodeno foi relatada em associação à anorexia nervosa, e após proctocolectomia e anastomose anal em bolsa em J, ressecção de uma malformação arteriovenosa da medula espinal, reparo de um aneurisma aórtico abdominal e procedimentos ortopédicos, em geral operações da coluna vertebral. Um relato da literatura descreve uma família com preponderância à compressão vascular do duodeno.

O diagnóstico desta condição é feito por meio de seriografia gastrointestinal alta (Fig. 50-50) ou duodenografia hipotônica, que demonstra uma cessação abrupta ou quase total do fluxo do bário do duodeno para o jejuno. A TC tem sido útil em certos casos. O tratamento desta síndrome varia. As medidas conservadoras são tentadas inicialmente e têm sido cada vez mais bem-sucedidas como tratamento definitivo. O tratamento cirúrgico de escolha para a compressão vascular do duodeno é a duodenojejunostomia.

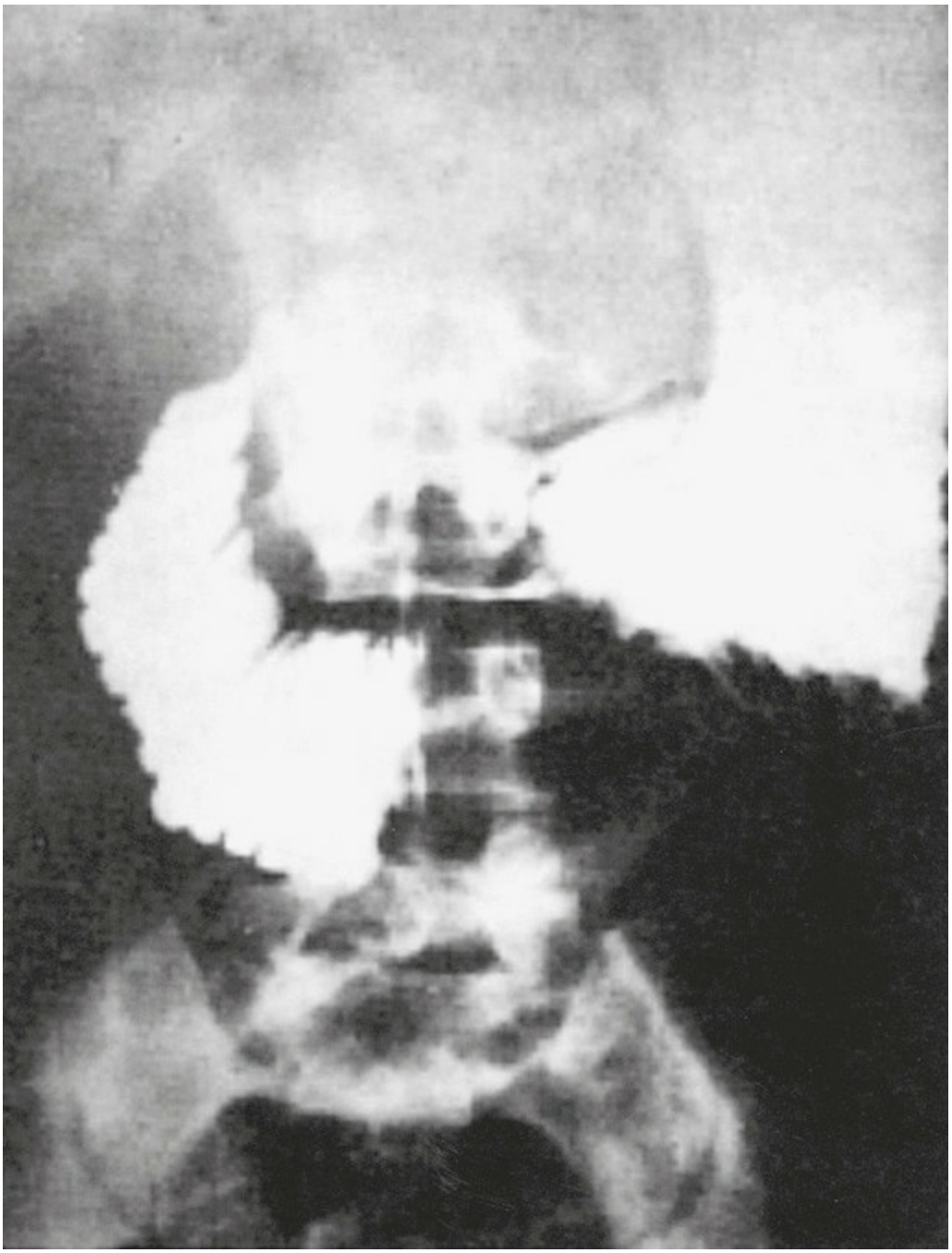


FIGURA 50-50 Radiografia com bário demonstra obstrução da terceira porção do duodeno secundária a uma compressão pela artéria mesentérica superior, como consequência de uma lesão por queimaduras. (Adaptado de Reckler JM, Bruck HM, Munster AM, et al: Superior mesenteric artery syndrome as a consequence of burn injury. J Trauma 12:979-985, 1972.)

Leituras sugeridas

Bianchi, A. From the cradle to enteral autonomy: The role of autologous gastrointestinal reconstruction. *Gastroenterology*. 2006; 130:S138–S146. *Revisão concisa do papel para os procedimentos de alongamento do intestino como uma estratégia cirúrgica para o tratamento da síndrome do intestino curto. Esta revisão é escrita por um dos inovadores dessas técnicas.*

Crohn, B. B., Ginzburg, L., Oppenheimer, G. D. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932; 99:1323–1329. *Este artigo cristaliza sucintamente o curso clínico, diagnóstico diferencial e achados patológicos de ileíte regional em adultos jovens. Embora outros termos tenham sido aplicados para esse processo de doença, com base nas descrições neste artigo clássico, doença de Crohn foi universalmente aceita como o nome.*

Cullen, J. J., Kelly, K. A., Moir, C. R., et al. Surgical management of Meckel's diverticulum: An epidemiologic, population-based study. *Ann Surg*. 1994; 220:564–569. *Este estudo, que foi uma análise cuidadosa realizada, epidemiológica, populacional, desafia o dogma prévio de ressecção seletiva dos divertículos de Meckel descoberta incidentalmente no paciente adulto.*

DeCosse, J. J., Rhodes, R. S., Wentz, W. B. The natural history and management of radiation-induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg*. 1969; 170:369–384. *Este relatório, apresentado na reunião anual da American Surgical Association em 1969, é um artigo que claramente delineia as características clínicas, complicações e tratamento de pacientes com enterite por irradiação.*

Hayanga, A. J., Bass-Wilkins, K., Bulkley, G. B. Current management of small-bowel obstruction. *Adv Surg*. 2005; 39:1–33. *Esta revisão recente resume bem as modalidades atuais para diagnóstico e tratamento da obstrução do intestino delgado.*

Korzenik, J. R., Podolsky, D. K. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:197–209. *Sucinta revisão recente que fornece uma atualizada sinopse de tratamento atual e emergente para DII.*

Schecter, W. P., Hirshberg, A., Chang, D. S., et al. Enteric fistulas: Principles of management. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:484–491. *Esta revisão atualizada fornece um resumo completo das diretrizes de tratamento atuais para as fístulas enterocutâneas e, na era da cirurgia de controle de danos e tratamento do abdome aberto, caracteriza os desafios associados ao gerenciamento do fenômeno apreciado recentemente, referido como fístulas enteroatmosféricas.*

Woodside, K. J., Townsend, C. M., Jr., Evers, B. M. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:742–756. *Revisão completa de tumores carcinoides gastrointestinais e as atuais estratégias de tratamento.*

Referências bibliográficas

1. Moore, K. L., Persaud, T. V.N. The digestive system. In: Moore K.L., Persaud T.V.N., eds. *The developing human: Clinically oriented embryology*. ed 8. PhiladelphiA: Elsevier; 2007:255–286.
2. Chung, D. H., Evers, B. M. The digestive system. In: O' Leary J.P., ed. *The physiologic basis of surgery*. ed 3. PhiladelphiA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:457–490.
3. Dockray, G. J. Gastrointestinal hormones: Gastrin, cholecystokinin, somatostatin, and ghrelin. In: Johnson L.R., Barrett K.E., Ghishan F.K., eds. *Physiology of the gastrointestinal tract*. ed 4. San Diego: Elsevier; 2005:91–120.
4. Gariepy, C. E., Dickinson, C. J. Translation and posttranslation processing of gastrointestinal peptides. In: Johnson L.R., Barrett K.E., Ghishan F.K., eds. *Physiology of the gastrointestinal tract*. ed 4. San Diego: Elsevier; 2005:31–62.
5. Hayanga, A. J., Bass-Wilkins, K., Bulkley, G. B. Current management of small-bowel obstruction. *Adv Surg*. 2005; 39:1–33.
6. Mak, S. Y., Roach, S. C., Sukumar, S. A. Small bowel obstruction: Computed tomography features and pitfalls. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2006; 35:65–74.
7. Schmidt, S., Felley, C., Meuwly, J. Y., et al. CT enteroclysis: Technique and clinical applications. *Eur Radiol*. 2006; 16:648–660.
8. Szomstein, S., Lo Menzo, E., Simpfendorfer, C., et al. Laparoscopic lysis of adhesions. *World J Surg*. 2006; 30:535–540.
9. Sajja, S. B., Schein, M. Early postoperative small bowel obstruction. *Br J Surg*. 2004; 91:683–691.
10. Crohn, B. B., Ginzburg, L., Oppenheimer, G. D. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932; 99:1323–1329.
11. Sartor, R. B. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:390–407.
12. Hanauer, S. B. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(Suppl 1):S3–S9.

13. Gaya, D. R., Russell, R. K., Nimmo, E. R., et al. New genes in inflamatory bowel disease: Lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006; 367:1271–1284.
14. Ahmed, F. E. Role of genes, the environment and their interactions in the etiology of inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006; 6:345–363.
15. Jess, T., Gamborg, M., Matzen, P., et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2724–2729.
16. Rutgeerts, P., Vermeire, S., Van Assche, G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009; 136:1182–1197.
17. Cummings, J. R., Keshav, S., Travis, S. P. Medical management of Crohn's disease. *BMJ*. 2008; 336:1062–1066.
18. D'Haens, G. R., Vermeire, S., Van Assche, G., et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008; 135:1123–1129.
19. Hommes, D. W., Oldenburg, B., van Bodegraven, A. A., et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med*. 2006; 64:219–229.
20. Bratcher, J. M., Korelitz, B. I. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5:9–16.
21. Korzenik, J. R., Podolsky, D. K. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:197–209.
22. Mahid, S. S., Minor, K. S., Stevens, P. L., et al. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:2897–2903.
23. Gardiner, K. R., Dasari, B. V. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2007; 87:587–610.
24. Stocchi, L., Milsom, J. W., Fazio, V. W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: Follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2008; 144:622–627.
25. Eshuis, E. J., Bemelman, W. A., van Bodegraven, A. A., et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: A randomized multicenter trial (LIR!Ctrial). *BMC Surg*. 2008; 8:15.
26. Kunitake, H., Hodin, R., Shellito, P. C., et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:1730–1736.
27. Berman, J., O'Leary, T. J. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*. 2001; 32:578–582.
28. Johnson, M. D., Mackey, R., Brown, N., et al. Outcome based on management for duodenal adenomas: Sporadic versus familial disease. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:229–235.
29. Bilimoria, K. Y., Bentrem, D. J., Wayne, J. D., et al. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249:63–71.
30. Woodside, K. J., Townsend, C. M., Jr., Evers, B. M. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:742–756.
31. Koopmans, K. P., Neels, O. C., Kema, I. P., et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18 F-dihydroxyphenylalanine and 11 C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1489–1495.
32. Rinke, A., Muller, H. H., Schade-Brittinger, C., et al. Placebocontrolled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4656–4663.
33. Modlin, I. M., Pavel, M., Kidd, M., et al. Review article: Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31:169–188.
34. Capdevila, J., Salazar, R. Molecular targeted therapies in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol*. 2009; 4:287–296.
35. Kwekkeboom, D. J., de Herder, W. W., Kam, B. L., et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2124–2130.
36. Jackson, L. N., Evers, B. M. Gastrointestinal lymphomas. In: Yeo C.J., ed. *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. ed 6. PhiladelphiA: Elsevier; 2007:1199–1212.

37. Dematteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1097–1104.
38. Learn, P. A., Sicklick, J. K., DeMatteo, R. P. Randomized clinical trials in gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:101–113.
39. Soltero, M. J., Bill, A. H. The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal. A study of 202 cases of diseased Meckel's diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen-year period. *Am J Surg*. 1976; 132:168–173.
40. Cullen, J. J., Kelly, K. A., Moir, C. R., et al. Surgical management of Meckel's diverticulum. An epidemiologiC, population-based study. *Ann Surg*. 1994; 220:564–569.
41. Zani, A., Eaton, S., Rees, C. M., et al. Incidentally detected Meckel diverticulum: To resect or not to resect? *Ann Surg*. 2008; 247:276–281.
42. Schecter, W. P., Hirshberg, A., Chang, D. S., et al. Enteric fistulas: Principles of management. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:484–491.
43. Joyce, M. R., Dietz, D. W. Management of complex gastrointestinal fistula. *Curr Probl Surg*. 2009; 46:384–430.
44. DeCosse, J. J., Rhodes, R. S., Wentz, W. B., et al. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg*. 1969; 170:369–384.
45. Buchman, A. L. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130:S5–S15.
46. Tappenden, K. A. Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterology*. 2006; 130:S93–S99.
47. Byrne, T. A., Morrissey, T. B., Nattakom, T. V., et al. Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995; 19:296–302.
48. Scolapio, J. S., Camilleri, M., Fleming, C. R., et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: A randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 1997; 113:1074–1081.
49. Bianchi, A. From the cradle to enteral autonomy: The role of autologous gastrointestinal reconstruction. *Gastroenterology*. 2006; 130:S138–S146.
50. Abu-Elmagd, K. M. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: Current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology*. 2006; 130:S132–S137.

CAPÍTULO 51

O apêndice

John Maa and Kimberly S. Kirkwood

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA
APENDICITE
NEOPLASMAS

Cerca de 8% das pessoas nos países ocidentais têm apendicite em algum momento de suas vidas, com uma incidência máxima entre 10 e 30 anos de idade.[1] A apendicite aguda é a emergência cirúrgica geral mais comum, e a intervenção cirúrgica precoce melhora os resultados. O diagnóstico de apendicite pode ser enganoso, sendo importante um alto grau de suspeição para evitar complicações graves dessa doença. *Apendicite perfurada, em todo o mundo, é a principal causa cirúrgica geral de morte.*

Embriologia e anatomia

O apêndice, o íleo e o cólon ascendente derivam do intestino médio. O apêndice aparece primeiro na oitava semana de gestação como uma bolsa para fora do ceco e gradualmente gira para uma localização mais medial, conforme o intestino gira e o ceco torna-se fixo no quadrante inferior direito.

A artéria apendicular, um ramo da artéria ileocólica, supre o apêndice. O exame histológico do apêndice indica que as células caliciformes, que produzem muco, estão espalhadas por toda a mucosa. A submucosa contém folículos linfoides, o que leva à especulação de que o apêndice deve ter uma função imunológica importante, ainda que indefinida, no início do desenvolvimento. Os linfáticos drenam para os linfonodos ileocólicos anteriores. Em adultos, o apêndice não tem nenhuma função conhecida.

O comprimento do apêndice varia de 2 a 20 cm, e o tamanho médio é de 9 cm em adultos. A base do apêndice localiza-se na convergência da tênia ao longo da face inferior do ceco, e essa relação anatômica facilita a identificação do apêndice na operação. A ponta do apêndice pode estar em vários locais. A localização mais comum é retrocecal, mas dentro da cavidade peritoneal. Ela é pélvica em 30% e retroperitoneal em 7% da população.[2] A variedade de localizações da ponta do apêndice provavelmente explica a miríade de sintomas que são atribuíveis ao apêndice inflamado.

Apendicite

Perspectivas Históricas

Em 1886, Reginald Fitz, de Boston, identificou corretamente o apêndice como a causa primária de inflamação do quadrante inferior direito. Ele cunhou o nome *apendicite* e recomendou tratamento cirúrgico precoce da doença. Richard Hall relatou a primeira sobrevivência de um paciente após a remoção de um apêndice perfurado, o que chamou a atenção focalizada sobre o tratamento cirúrgico da apendicite aguda. Em 1889, Chester McBurney descreveu dor migratória característica, bem como localização da dor ao longo de uma linha oblíqua a partir da espinha ilíaca superior anterior até o umbigo. McBurney descreveu uma incisão no quadrante inferior direito do músculo para remoção do apêndice em 1894. A taxa de mortalidade da apendicite melhorou com o uso alargado de antibióticos de amplo espectro na década de 1940. Os avanços têm incluído melhores estudos diagnósticos pré-operatórios, procedimentos radiológicos intervencionistas para drenar abscessos periapendiculares estabelecidos e o uso da

laparoscopia para confirmar o diagnóstico e excluir outras causas de dor abdominal. A apendicectomia laparoscópica foi relatada primeiramente pelo ginecologista Kurt Semm em 1982, mas só ganhou ampla aceitação durante a última década. Outras abordagens minimamente invasivas para apendicectomia têm sido relatadas, incluindo transvaginal[3] e cirurgia laparoscópica de incisão única (SILS)[4]; no entanto, estas ainda não foram amplamente adotadas.

Fisiopatologia

Acredita-se que a obstrução do lúmen seja a maior causa de apendicite aguda.[2] Isso pode ocorrer em razão de fezes espessadas (fecalito e apendicolito), hiperplasia linfoide, matéria vegetal ou sementes, parasitas ou um neoplasma. O lúmen do apêndice é pequeno com relação ao seu comprimento, e essa configuração pode predispor a obstrução de alça fechada. A obstrução do lúmen apendicular contribui para o supercrescimento bacteriano, e a secreção continuada de muco causa distensão intraluminal e maior pressão da parede. A distensão luminal produz a sensação de dor visceral experimentada pelo paciente como dor periumbilical. O dano subsequente da drenagem venosa e linfática leva à isquemia mucosa. Esses achados em combinação promovem um processo inflamatório localizado que pode evoluir para gangrena e perfuração. A inflamação do peritônio adjacente dá origem a dor localizada no quadrante inferior direito. Embora exista variabilidade considerável, a perfuração ocorre tipicamente após pelo menos 48 horas do início dos sintomas e se acompanha por uma cavidade de abscesso envolvido pelo intestino delgado e pelo omento. Raramente, ocorre perfuração livre do apêndice na cavidade peritoneal, que pode ser acompanhada de peritonite e choque séptico e pode ser complicada pela formação subsequente de múltiplos abscessos intraperitoneais.

Bacteriologia

A flora no apêndice normal é semelhante à do cólon, com várias bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas. A natureza polimicrobiana da apendicite perfurada está bem estabelecida. *Escherichia coli, Streptococcus viridans* e espécies de *Bacteroides* e *Pseudomonas* são frequentemente isolados, e muitos outros micro-organismos podem ser cultivados (Tabela 51-1). Entre os pacientes com apendicite não perfurada aguda, as culturas do líquido peritoneal em geral são negativas e têm uso limitado. Entre os pacientes com apendicite perfurada, as culturas do líquido peritoneal são mais suscetíveis de serem positivas, revelando bactérias colônicas com sensibilidades previsíveis. Como é raro que os achados alterem a seleção ou a duração do uso de antibióticos, alguns têm desafiado a prática tradicional de obter culturas.[5]

Tabela 51-1

Bactérias Comumente Isoladas em Apendicite Perfurada

TIPO DE BACTÉRIA	PACIENTES (%)
Anaeróbica	
Bacteroides fragilis	80
Bacteroides thetaiotaomicron	61
Bilophila wadsworthia	55
Peptostreptococcus spp.	46
Aeróbica	
Escherichia coli	77
Streptococcus viridans	43
Estreptococos do Grupo D	27
Pseudomonas aeruginosa	18

Adaptado de Bennion RS, Thompson JE: Appendicitis. In Fry DE (ed): Surgical infections, Boston, 1995, Little, Brown, pp 241–250.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da apendicite pode incluir quase todas as causas de dor abdominal, conforme descrito no clássico tratado *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*.[6] Uma regra útil é nunca colocar a apendicite abaixo de segundo no diagnóstico diferencial de dor abdominal aguda em uma pessoa anteriormente saudável.

Histórico

A apendicite precisa ser considerada no diagnóstico diferencial de quase todo paciente com dor abdominal aguda. O diagnóstico precoce ainda é o objetivo clínico mais importante em pacientes com suspeita de apendicite e pode ser feito primariamente com base no histórico e no exame físico na maioria dos casos. A apresentação típica começa com dor periumbilical, causada pela ativação dos neurônios aferentes viscerais, seguida por anorexia e náuseas. A dor localiza-se, então, no quadrante inferior direito conforme o processo inflamatório evolui para envolver o peritônio parietal sobrejacente do apêndice. Esse padrão clássico de dor migratória é o sintoma mais confiável de apendicite aguda.[7] Uma crise de vômito pode ocorrer, ao contrário dos acessos repetidos de vômito que tipicamente acompanham a gastroenterite viral ou a obstrução do intestino delgado. Surge febre, seguida pelo desenvolvimento de leucocitose. Essas características clínicas podem variar. Por exemplo, nem todos os pacientes tornam-se anoréxicos. Consequentemente, a sensação de fome no paciente adulto com suspeita de apendicite não deve necessariamente ser um obstáculo à intervenção cirúrgica. Pacientes ocasionais têm sintomas urinários ou hematúria microscópica, talvez devido à inflamação dos tecidos periapendiculares adjacentes ao ureter ou bexiga, e isso pode ser enganador. Embora a maioria dos pacientes com apendicite desenvolva um íleo adinâmico e ausência de movimentos intestinais no dia da apresentação, pacientes ocasionais podem ter diarreia. Outros podem apresentar-se com obstrução do intestino delgado relacionada com a inflamação regional contígua. Desse modo, a apendicite precisa ser considerada como causa possível de obstrução do intestino delgado, em especial entre pacientes sem operação abdominal anterior.

Exame Físico

Os pacientes com apendicite aguda tipicamente parecem doentes e ficam deitados no leito. Febre baixa é comum (≈ 38° C). O exame do abdome em geral revela ruídos intestinais reduzidos e sensibilidade focal com retraimento voluntário. A localização exata da sensibilidade é diretamente sobre o apêndice. Geralmente, isso ocorre no ponto de McBurney, localizado a 1/3 da distância ao longo de uma linha

traçada da espinha ilíaca superior anterior até o umbigo; entretanto, o apêndice normal é móvel, então pode se tornar inflamado em qualquer ponto em um círculo de 360 graus ao redor da base do ceco. Assim, o local de dor máxima e sensibilidade pode variar. A irritação peritoneal pode ser desencadeada no exame físico pelos achados de retraimento voluntário e involuntário, percussão, ou sensibilidade de rebote. Qualquer movimento, inclusive tosse (sinal de Dunphy), pode causar aumento da dor. Outros achados podem incluir dor no quadrante inferior direito durante a palpação do quadrante inferior esquerdo (sinal de Rovsing), dor com rotação interna do quadril (sinal obturador, sugerindo um apêndice pélvico) e dor na extensão do quadril direito (sinal do iliopsoas, típico de um apêndice retrocecal). Os exames retal e pélvico têm mais probabilidade de ser negativos. Entretanto, se o apêndice estiver localizado dentro da pelve, a sensibilidade no exame abdominal pode ser mínima, enquanto sensibilidade anterior pode ser provocada durante o exame retal conforme o peritônio pélvico é manipulado. O exame pélvico com movimento cervical também pode produzir dor nesse quadro. Caso o apêndice perfure, a dor abdominal torna-se intensa e mais difusa, e o espasmo muscular abdominal aumenta, produzindo rigidez. A frequência cardíaca aumenta, com uma elevação de temperatura acima de 39°. O paciente pode parecer doente e exige um breve período de reposição com líquido e antibióticos antes da indução da anestesia. Ocasionalmente, a dor pode melhorar um pouco após a ruptura do apêndice por causa de alívio da distensão visceral, embora um verdadeiro intervalo livre de dor seja incomum.

Estudos Laboratoriais

A contagem de leucócitos é elevada, com mais de 75% de neutrófilos na maioria dos pacientes. Uma contagem de leucócitos completamente normal e diferencial é encontrada em cerca de 10% dos pacientes com apendicite aguda. Uma contagem de leucócitos alta (> 20.000/mL) sugere apendicite complicada com gangrena ou perfuração. A urinálise pode também ser útil na exclusão de pielonefrite ou nefrolitíase. Piúria mínima, frequentemente observada em mulheres idosas, não exclui apendicite do diagnóstico diferencial porque o ureter pode estar irritado adjacente ao apêndice inflamado. Embora a hematúria microscópica seja comum na apendicite, a hematúria macroscópica é incomum e pode indicar a presença de um cálculo renal. Outros exames de sangue em geral não são úteis e não são indicados no paciente com suspeita de apendicite.

Estudos Radiográficos

A tomografia computadorizada (TC) é comumente usada na avaliação de pacientes adultos com suspeita de apendicite aguda. Técnicas avançadas de imagem, incluindo o uso de cortes de 5 mm, têm resultado em maior acurácia da TC,[8] que tem uma sensibilidade de cerca de 90% e uma especificidade de 80% a 90% para o diagnóstico de apendicite aguda entre pacientes com dor abdominal. Resultados de um estudo randomizado recente sugeriram que o uso de TC com multidetectores de alta resolução (64-MDCT) com ou sem contraste oral ou retal resulta em mais de 95% de precisão no diagnóstico de apendicite aguda.[9] Em geral, os achados na TC de apendicite aumentam com a gravidade da doença. Achados clássicos incluem um apêndice distendido mais de 7 mm de diâmetro e espessamento circunferencial da parede e realce, que pode dar a aparência de um halo ou alvo (Fig. 51-1). Conforme a inflamação evolui, pode-se ver gordura periapendicular retorcida, edema, líquido peritoneal, fleimão ou um abscesso periapendicular. A TC detecta apendicolitos em cerca de 50% dos pacientes com apendicite e também em uma pequena percentagem de pessoas sem apendicite. Em pacientes com dor abdominal, o valor preditivo positivo do achado de um apendicolito em TC permanece alto (≈ 75%).

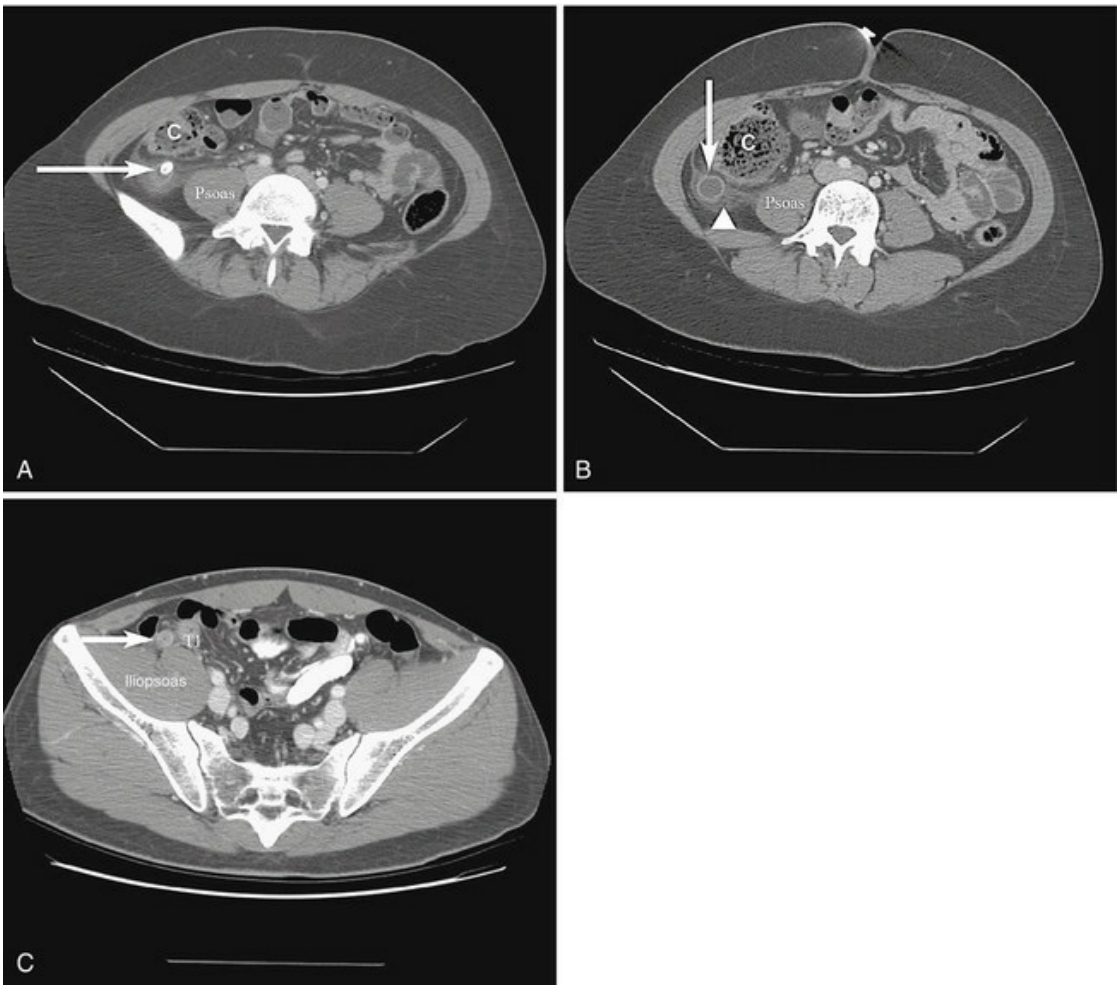


FIGURA 51-1 **A**, TC do abdome ou da pelve em um paciente com apendicite aguda pode revelar um apendicolito (*seta*). **B**, TC mostra um apêndice distendido (*seta*) com líquido periapendicular e espessamento difuso da parede (*seta*). **C**, O apêndice pode ser descrito como tendo estratificação mural, referindo-se às camadas de realce e edema dentro da parede (*seta*); isso também pode ser notado como um sinal. *C*, Ceco; *IT*, íleo terminal.

A TC deveria ser usada rotineiramente na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de apendicite? Não é recomendável, mas um estudo mostrou que o uso liberal de TC provavelmente é justificado porque isso foi creditado com uma incidência decrescente de apendicectomia negativa (*i. e.*, a fração de apêndices patologicamente normais que são removidos).[10] No contexto da dor no quadrante inferior direito típica e sensibilidade com sinais de inflamação em um paciente jovem do sexo masculino, a TC é desnecessária, despende tempo valioso, pode ser interpretada e expõe o paciente aos riscos de reação alérgica ao contraste, nefropatia, pneumonite por aspiração e radiação ionizante. Este último apresenta maior risco em crianças nas quais a taxa de câncer induzido por radiação foi estimada em 0,18% após uma TC abdominal.[11] A TC provou ser mais valiosa em pacientes idosos, nos quais o diagnóstico diferencial é demorado, os achados clínicos podem ser confusos e a apendicectomia acarreta maior risco.[12,13] Em pacientes com sintomas atípicos, a TC pode reduzir a taxa de apendicectomia negativa. Uso liberal de imagem seccional parece mais apropriado e, como sempre, o estudo deve ser realizado apenas em situações em que ela tem um potencial significativo para alterar a gestão. Dado o recente aumento da percepção dos riscos de exposição à radiação cumulativa em adultos jovens submetidos à TC,[14] continua a ser observado se a ressonância magnética (RM) irá substituir a TC como a modalidade preferida para a avaliação do apêndice em pacientes mais jovens.

A morbidade da apendicite perfurada excede muito a de uma apendicectomia negativa. Assim, a

estratégia tem sido estabelecer um limiar baixo o suficiente para a ressecção do apêndice de modo a minimizar os casos de apendicite erroneamente diagnosticados. Com o maior uso da TC, a frequência de explorações negativas tem declinado nos últimos anos, sem uma elevação no número de perfurações. Uma análise de mais de 75.000 pacientes de 1999 a 2000 revelou uma taxa de apendicectomia negativa de 6% em homens e de 13,4% em mulheres.[12]

Dentre os pacientes com dor abdominal, a ultrassonografia tem uma sensibilidade de cerca de 85% e uma especificidade de mais de 90% para o diagnóstico de apendicite aguda. Os achados sonográficos compatíveis com apendicite aguda incluem um apêndice de 7 mm ou mais no diâmetro anteroposterior, uma estrutura luminal não compressível e de parede espessada vista em secção cruzada, referida como *lesão-alvo*, ou a presença de um apendicolito (Fig. 51-2). Em casos mais adiantados, líquido periapendicular ou uma massa podem ser encontrados. A ultrassonografia tem as vantagens de ser uma modalidade não invasiva que não exige preparação do paciente e evita exposição à radiação ionizante. Assim, ela é comumente usada em crianças e em gestantes com achados clínicos equivocados entendidos como sugestivos de apendicite aguda. A ultrassonografia tem sido utilizada para modificar a propensão de 59% das crianças com dor abdominal que já foram avaliadas pela equipe cirúrgica.[15] As desvantagens da ultrassonografia incluem precisão dependente do operador e dificuldade na interpretação das imagens por aqueles que não o operador. Como o desempenho do estudo pode exigir a participação de um radiologista experiente, a ultrassonografia pode não estar facilmente acessível à noite ou em fins de semana. O ultrassom pélvico pode ser especialmente útil na exclusão de doença pélvica, como abscesso tubo-ovariano ou torção ovariana, que pode mimetizar a apendicite aguda.

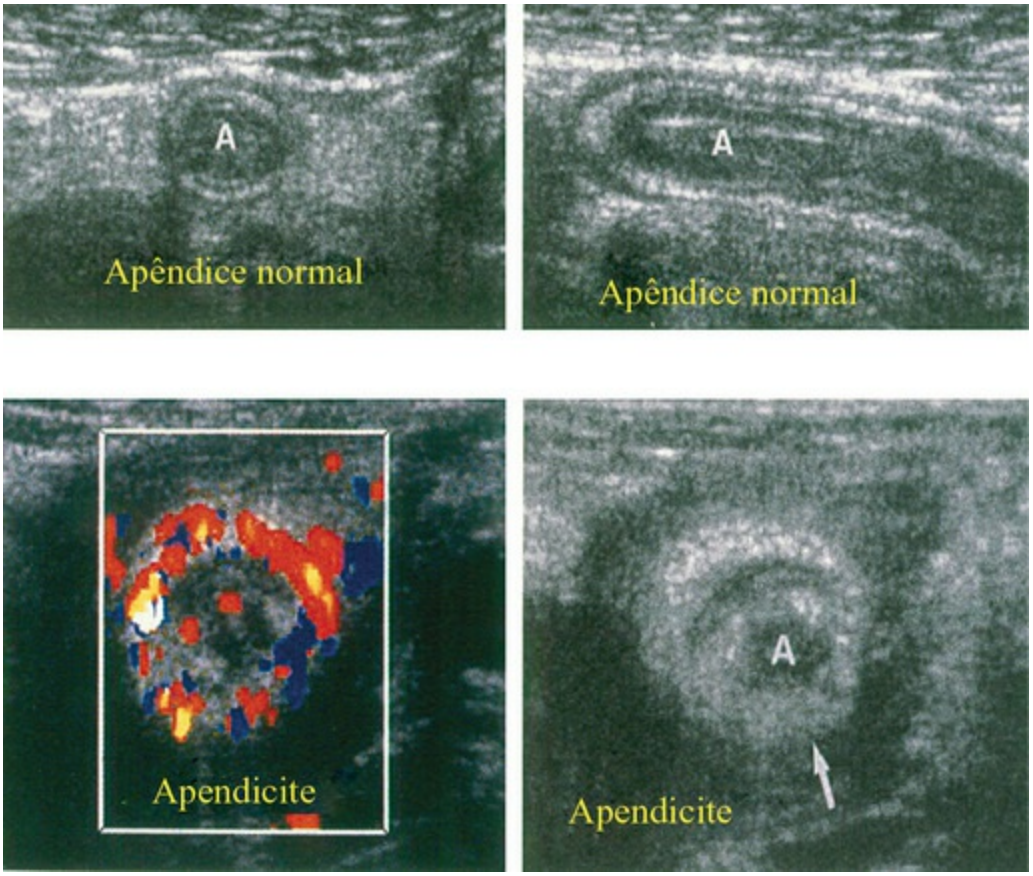


FIGURA 51-2 Ultrassom de um apêndice normal (*topo*) ilustrando a parede delgada em planos coronal (*esquerda*) e longitudinal (*direita*). Na apendicite, há distensão e espessamento da parede (*inferior, direita*), e o fluxo sanguíneo é aumentado, levando ao chamado *anel de aparência de fogo*. *A*, Apêndice.

Embora elas sejam comumente utilizadas, o uso indiscriminado de radiografias simples do abdome na

avaliação dos pacientes com dor abdominal aguda é injustificado. Em um estudo de 104 pacientes com início de dor aguda no quadrante inferior direito, a interpretação das radiografias simples alterou o tratamento de apenas seis pacientes (6%) e, em um caso, contribuiu para uma laparotomia desnecessária.[16] Um apendicolito calcificado é visível em radiografias simples em apenas 10% a 15% dos pacientes com apendicite aguda. Embora sua presença apoie fortemente o diagnóstico em um paciente com dor abdominal, a baixa sensibilidade deste teste o torna de pouco valor na tomada de decisão pré-operatória. As radiografias abdominais podem ser úteis para a detecção de cálculos ureterais, obstrução do intestino delgado ou úlcera perfurada, mas tais condições raramente são confundidas com apendicite. A impossibilidade de o apêndice de encher-se durante um enema de bário tem sido associada à apendicite, mas esse achado carece de sensibilidade e especificidade porque em até 20% dos apêndices normais tal ocorrência não se verifica.

Laparoscopia Diagnóstica

Embora a maioria dos pacientes com apendicite venha a ser precisamente diagnosticada com base na história, exame físico e dados laboratoriais e, se necessário, estudos de imagem, existe um pequeno número no qual o diagnóstico permanece inconclusivo. Para esses pacientes, a laparoscopia diagnóstica pode proporcionar tanto um exame direto do apêndice como uma pesquisa da cavidade abdominal para outras possíveis causas da dor. Usamos essa técnica primariamente para mulheres em idade reprodutiva nas quais o ultrassom ou a TC pélvica pré-operatória falharam em estabelecer um diagnóstico. Preocupações sobre possíveis efeitos adversos de uma perfuração e peritonite sobre uma fertilidade futura algumas vezes levam à intervenção precoce nessa população de pacientes.

Populações de Pacientes Especiais

O diagnóstico de apendicite é particularmente difícil nos mais jovens e idosos. É nesses grupos que o diagnóstico é retardado com mais frequência e ocorre perfuração mais comumente. Os estudos de imagem são mais precisamente considerados aqui. Em função da crescente preocupação sobre cânceres induzidos por radiação entre crianças,[11] a ultrassonografia é a modalidade de imagem preferencial nesse grupo. Para pacientes idosos, a TC oferece a possibilidade de detectar a maior gama de condições, como diverticulite e processo malignos, que partilham o diagnóstico diferencial.

Em neonatos, os achados não focais como letargia, irritabilidade e anorexia podem estar presentes nas fases iniciais da apendicite aguda aliada com vômito, febre e dor conforme a doença evolui. O ultrassom é útil na avaliação de apendicite e outras emergências abdominais agudas, tais como estenose pilórica, em neonatos.

Em crianças em idade pré-escolar, o diagnóstico diferencial inclui intussuscepção, diverticulite de Meckel e gastroenterite aguda. A intussuscepção pode ser diferenciada pela natureza em cólica da dor, com períodos sem dor e a ausência de peritonite. A diverticulite de Meckel é relativamente incomum, mas sua apresentação é semelhante à da apendicite, com a exceção de que a dor e a sensibilidade tipicamente se localizam na região periumbilical. Pode ser difícil distinguir gastroenterite de apendicite aguda em qualquer grupo etário. Usualmente, ocorrem diarreia e vômito precoce e persistentemente na gastroenterite, e a sensibilidade abdominal focal e sinais peritoneais são incomuns. A ultrassonografia deve ser utilizada livremente. É recomendável discutir a importância da reavaliação entre 12 a 24 horas com os pais de uma criança com suspeita de ter gastroenterite caso a mesma apresente piora da dor abdominal ou outros sinais de deterioração clínica, porque a apendicite com diagnóstico incorreto permanece elevada na lista de suposições.

Em crianças em idade escolar, a gastroenterite geralmente apresenta-se com dor abdominal e diarreia sem febre ou leucocitose. O mais comum simulador de apendicite nessa população é a linfadenite mesentérica, que pode ser causada por uma ampla variedade de infecções entéricas.[17] A ultrassonografia pode ser útil na identificação de linfonodos hipertrofiados na região do mesentério ileal, em conjunção com o espessamento da parede ileal e um apêndice normal, em cujo caso a apendicectomia pode ser evitada. A RM pode ser útil para diferenciar achados ambíguos sejam ultrassonográficos ou clínicos. É importante lembrar que a linfadenomegalia mesentérica também pode ser o resultado de apendicite aguda. A doença inflamatória intestinal também deve ser suspeitada em crianças, particularmente se existir uma história de episódios recidivantes de dor abdominal. A constipação e a dor funcional são comuns nesse grupo etário. Embora a constipação possa estar associada à dor relativamente grave, não existem sinais de irritação peritoneal, febre ou leucocitose, e o diagnóstico é apoiado por uma história recente de fezes duras. A dor

funcional costuma ser um pouco mais branda, recidivante e autolimitada.

Em adultos, é importante considerar outras condições inflamatórias regionais, como pielonefrite, colite e diverticulite. A dor e a sensibilidade das pielonefrites são tipicamente localizadas nos flancos e são acompanhadas por febre e contagem de leucometria elevada, bem como por piúria. A colite geralmente é acompanhada de diarreia, e a localização típica da dor segue a trajetória do cólon. Na colite de Crohn, a diarreia é incomum, mas em geral existe um padrão de sintomas recidivantes. O início da diverticulite do lado direito é tipicamente insidioso, se agravando em um período de dias, e envolve uma área mais abrangente do abdome inferior direito do que a apendicite. A TC é útil para identificar os divertículos inflamados e o aumento do espessamento da parede cecal que acompanha esse diagnóstico. O diagnóstico diferencial de apendicite em mulheres em idade fértil é abrangente e é responsável pela maior incidência de diagnósticos falso-positivos neste grupo. As patologias pélvicas que podem mimetizar a apendicite aguda incluem doença inflamatória pélvica (DIP), abscesso tubo-ovariano, ruptura de cisto ovariano ou torção ovariana e gravidez ectópica. Essas condições são tipicamente distintas da apendicite aguda pela ausência de sintomas gastrointestinais. O ultrassom pélvico é especialmente útil nessas pacientes devido às suas altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença pélvica. Se um apêndice normal também for observado, elimina-se a possibilidade de uma apendicite.

A apendicite é a doença cirúrgica não obstétrica mais comum do abdome durante a gravidez. O diagnóstico pode ser difícil porque sintomas de náusea, vômito e anorexia, bem como a contagem de leucócitos elevadas, são comuns durante a gravidez. Além disso, a localização da sensibilidade varia com a gestação. Após o quinto mês de gestação, o apêndice é deslocado superiormente e situa-se acima da crista ilíaca, e a ponta apendicular é deslocada medialmente no quadrante superior direito pelo útero grávido. A ultrassonografia é útil para estabelecer o diagnóstico e a localização do apêndice inflamado. Nos casos em que a ultrassonografia tem falhado, a RM tem sido utilizada com sucesso, evitando, assim, a exposição à radiação ionizante ao feto em desenvolvimento. O principal desafio é reconhecer a possibilidade de apendicite em pacientes grávidas e intervir prontamente, pois a peritonite aumenta significativamente a taxa de perda fetal (2,6% para 10,9% em uma metanálise).[18] O desafio no diagnóstico é equilibrar o risco de perfuração e possibilidade de óbito fetal e parto prematuro na demora do diagnóstico contra o risco de uma apendicectomia branca. A apendicectomia laparoscópica tem sido realizada no segundo trimestre de gravidez, embora faltem dados comparando esta abordagem com o procedimento aberto.

A apendicite em idosos pode ser difícil de diagnosticar porque muitos pacientes demoram para procurar atendimento e o quadro sintomático pode ser atípico. A febre é incomum, a contagem de leucócitos pode ser normal e muitos pacientes idosos com apendicite não experimentam dor no quadrante inferior direito. Aproximadamente 50% dos pacientes idosos são incorretamente diagnosticados no momento da admissão, e têm uma taxa muito mais alta de perfuração no momento da cirurgia devido ao retardo na intervenção cirúrgica.[13] Mais de 50% dos pacientes idosos com apendicite têm perfuração apendicular, em comparação com menos de 20% dos pacientes mais jovens. A diverticulite e a obstrução intestinal são diagnósticos incorretos comuns em pacientes idosos; o diagnóstico diferencial também inclui as doenças malignas do trato gastrointestinal e sistema reprodutor, úlceras perfuradas e colecistite. A TC tornou-se uma ferramenta valiosa na avaliação de dor abdominal entre pacientes idosos e seu uso reduziu a protelação pré-operatória.[13]

Algoritmo Diagnóstico

Os pacientes nos quais o diagnóstico de apendicite está sendo considerado devem ter um parecer cirúrgico (Fig. 51-3). O envolvimento precoce da equipe cirúrgica na avaliação diagnóstica desses pacientes pode aprimorar a acuidade diagnóstica e ajudar a evitar exames de diagnósticos dispendiosos e desnecessários.[19] Médicos experientes diagnosticam apendicite precisamente com base em uma combinação de histórico, exame físico e estudos laboratoriais em cerca de 80% dos casos. Estratificamos os pacientes com base em seus achados clínicos iniciando com os extremos, que são mais fáceis de identificar. Os pacientes com uma alta probabilidade de apendicite não complicada submetem- se à operação. Os pacientes com suspeita de ter um abscesso apendicular submetem-se a exame de imagem adicional, tipicamente ultrassonografia para crianças ou TC para adultos. A etapa seguinte na avaliação dos pacientes nos quais se acredita que a probabilidade de apendicite é baixa, é determinada pela probabilidade e gravidade dos diagnósticos alternativos sob consideração. Muitos desses pacientes receberão alta com uma visita de acompanhamento planejada ou telefonema no dia seguinte. A maioria dos pacientes idosos com dor abdominal submete-se à TC antes da alta em função da elevada prevalência de doenças que demandam intervenção cirúrgica nessa população de pacientes. Acredita-se que os demais pacientes

tenham uma probabilidade intermediária de ter apendicite. As crianças e as gestantes nessa categoria são submetidas, tipicamente, à ultrassonografia abdominal. As mulheres em idade reprodutiva podem ser submetidas à ultrassonografia pélvica, TC ou RM, dependendo do grau de suspeita de doença pélvica. Dentre os pacientes que deveriam ser admitidos de outro modo ao hospital para observação, a TC pode reduzir os custos das internação hospitalar ao reduzir o tempo de permanência da internação. Após os estudos de imagem serem completados, o paciente é reexaminado para determinar se a dor e a sensibilidade se localizaram no quadrante inferior direito. Se o diagnóstico permanecer duvidosos nesse ponto, os pacientes se submetem à laparoscopia diagnóstica, especialmente em mulheres férteis, que são admitidas para observação e reexame, ou recebem alta com acompanhamento no dia seguinte.

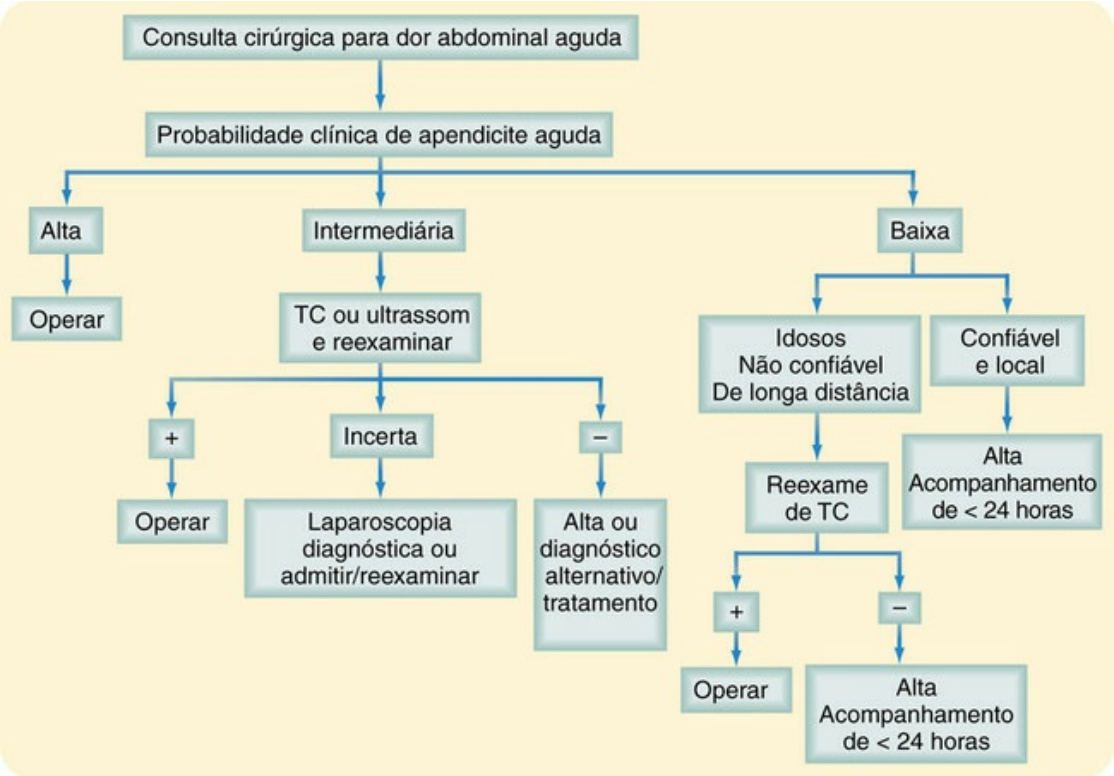


FIGURA 51-3 Algoritmo para avaliação e tratamento de pacientes com possível apendicite aguda com base na avaliação cirúrgica da probabilidade clínica do diagnóstico.

Tratamento

A maioria dos pacientes com apendicite aguda é tratada por remoção cirúrgica imediata do apêndice. Um breve período de reposição HE geralmente é suficiente para assegurar a indução segura da anestesia geral. Antibióticos pré-operatórios cobrem a flora colônica aeróbica e anaeróbica. Para pacientes com apendicite não perfurada, uma dose única pré-operatória de antibióticos reduz as infecções pós-operatórias da ferida e a formação de abscesso intra-abdominal.[20] Os antibióticos orais pós-operatórios não reduzem adicionalmente a incidência de complicações infecciosas nesses pacientes.[21] Para portadores de apendicites perfuradas ou gangrenosas, continuamos com antibióticos intravenosos no período pós-operatório até o paciente estar afebril.[22]

Vários estudos randomizados prospectivos têm comparado a apendicectomia laparoscópica e a aberta, e as diferenças globais nos resultados ainda são pequenas. A porcentagem de apendicectomias realizadas por laparoscopia continua a crescer.[23] Pacientes obesos têm menos dor e hospitalizações mais curtas após apendicectomia laparoscópica *versus* aberta.[24] Pacientes com apendicite perfurada têm taxas menores de infecções da ferida após a remoção laparoscópica do apêndice.[25] Pacientes tratados por laparoscopia têm

resultados de melhor qualidade de vida duas semanas após a cirurgia[26] e taxas mais baixas de readmissão. Em comparação com a apendicectomia aberta, a abordagem laparoscópica envolve custos mais elevados de sala de cirurgia, mas estes têm sido contrabalançados em algumas séries pela menor duração da estadia hospitalar. Para pacientes nos quais o diagnóstico continua duvidoso após a avaliação pré-operatória, a laparoscopia diagnóstica é útil porque permite que o cirurgião examine o restante do abdome, inclusive a pelve, à procura de anormalidades. Nossa prática é realizar apendicectomias por laparoscopia para a maioria dos pacientes, mulheres particularmente férteis, pacientes obesos e casos de dúvida diagnóstica. A reoperação de grande porte no abdome inferior com aderências impede a colocação de porta de acesso laparoscópico segura em raros pacientes. A apendicectomia aberta geralmente é realizada com mais facilidade por uma incisão transversa do quadrante inferior direito (Davis-Rockey) ou uma incisão oblíqua (McArthur-McBurney; Fig. 51-4). Na vigência de um grande fleimão ou dúvida diagnóstica, uma incisão de linha média subumbilical pode ser utilizada. Para casos não complicados, preferimos uma incisão transversa com divulsão dos músculos laterais do abdome sobre o ponto de McBurney. A adoção da anestesia local, antes da incisão, reduz a dor pós-operatória.[27]

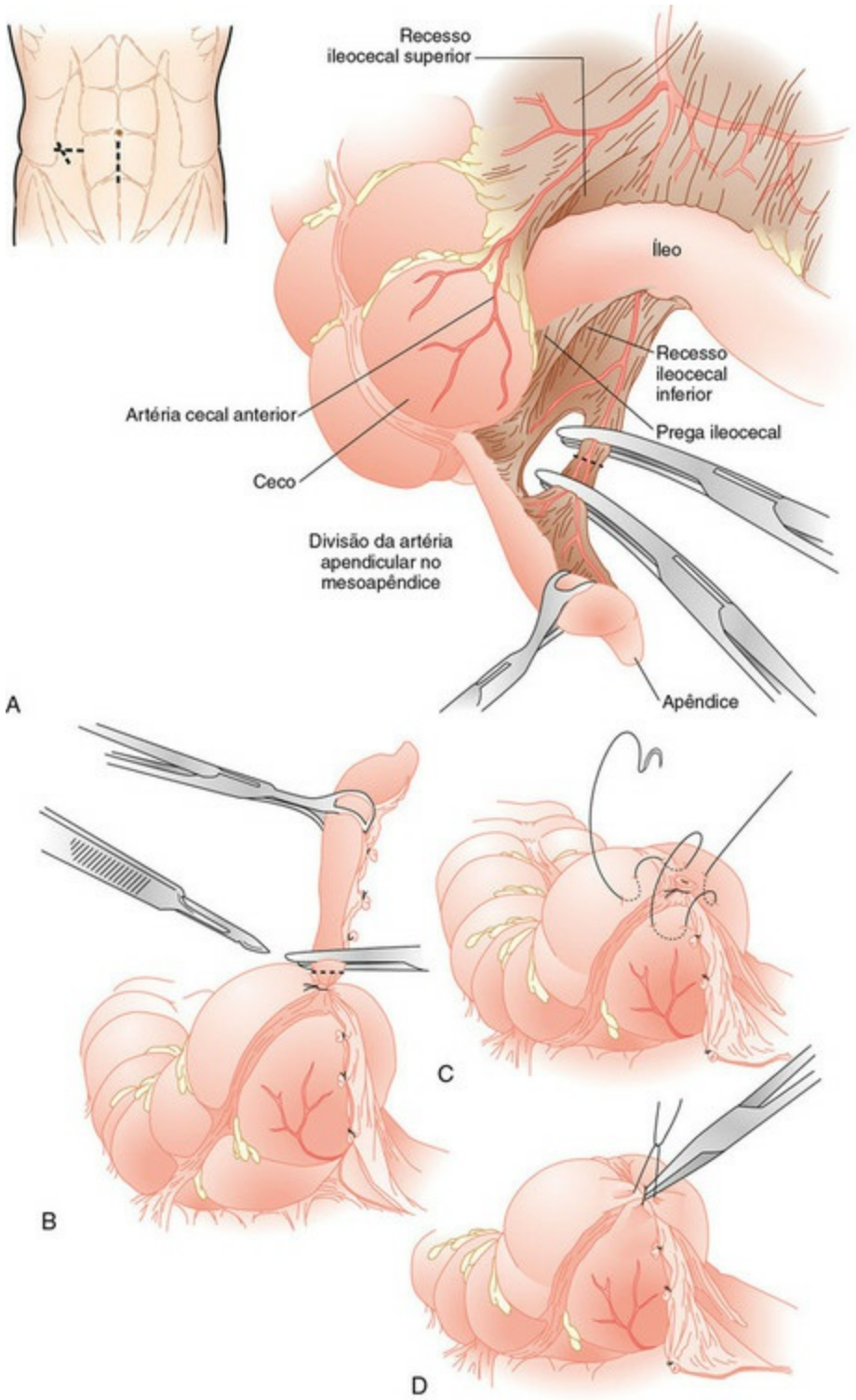


FIGURA 51-4 **A**, *Esquerda*, localização das possíveis incisões para uma apendicectomia aberta. *Direita*, divisão do mesoapêndice. **B**, Ligação da base e divisão do apêndice. **C**, Colocação de sutura em bolsa ou ponto Z. **D**, Inversão do coto apendicular. (De Ortega JM, Ricardo AE: Surgery of the appendix and colon. Em Moody FG [ed]: Atlas of ambulatory surgery, Philadelphia, 1999, WB Saunders.)

Após a abertura do peritônio, o apêndice inflamado é identificado por sua consistência firme e procede-se a sua liberação. Atenção particular é dada à manipulação cuidadosa dos tecidos inflamados para minimizar o risco de ruptura durante o procedimento. Nos casos difíceis, o aumento da incisão e o

desbridamento das aderências seguindo a trajetória da tênia colônica em direção ao ceco facilitará a localização e liberação do apêndice em geral. O mesoapêndice é ligado e seccionado entre pinças (Fig. 51-4*A*). A base do apêndice é esqueletizada em sua junção com o ceco. Um fio absorvível é colocado em torno da base do apêndice, e o mesmo é clampeado, seccionado e ressecado. (Fig. 51-4*B*). Faz-se, então, uma sutura em bolsa de tabaco com fio absorvível ou uma sutura em Z em torno da parede cecal (Fig. 51-4*C*) e o coto apendicular é sepultado no fundo do ceco (Fig. 51-4*D*). A ligadura simples e o sepultamento provavelmente têm resultados equivalentes. Se a base do apêndice e o ceco adjacente estiverem extensamente solidificados, realiza-se uma ressecção ileocecal. A incisão cirúrgica é fechada primariamente na maioria dos casos porque a taxa de infecção da ferida operatória é inferior a 5%.

A apendicectomia laparoscópica oferece a vantagem da laparoscopia diagnóstica combinada com o potencial de recuperação mais rápida e incisões que são menos agressivas. Caso uma TC seja realizada no período pré-operatório, ela deve ser avaliada pelo cirurgião para colher informações que podem ajudar na identificação da posição do apêndice em relação ao ceco. Após a injeção do anestésico local, colocamos uma porta de 10 mm no umbigo, seguida de uma porta de 5 mm na região suprapúbica na linha média e uma porta de 5 mm a meio caminho do trajeto entre as duas primeiras portas e à esquerda do músculo reto do abdome (Fig. 51-5). O laparoscópio de 5 mm e óptica de 30 graus é orientado para a porta central com o cirurgião e o assistente à esquerda do paciente. Com o paciente na posição de Trendelenburg e inclinado para o lado esquerdo, investigando delicadamente o íleo terminal medialmente e seguindo a tênia do ceco caudalmente para localizar o apêndice, que é, então, pinçado. O mesoapêndice é seccionado usando-se um bisturi harmônico de 5 mm ou Liga-Sure, ou entre clipes, dependendo da espessura desse tecido (Fig. 51-5*A*). Em geral envolvemos o apêndice com um ou dois Endoloops absorvíveis colocados na base do apêndice, e, então, colocamos um terceiro Endoloop (≈ 1 cm distalmente) e seccionamos o apêndice (Fig. 51-5*B* e *C*). Nos casos em que a base está endurada e friável, usamos um grampeador endoscópico de 30 mm para seccionar o apêndice. Na maioria dos casos, entretanto, o custo adicional considerável do grampeador é injustificado. Qualquer líquido extravasado é prontamente aspirado e, da mesma forma, qualquer apendicolito identificado é removido para evitar formação de abscesso pós-operatório. O apêndice é colocado em uma bolsa e removido pela porta da cicatriz umbilical (Fig. 51-5*D*). A fáscia a 10 mm do local do trocarte é suturada, e todas as feridas são fechadas primariamente. Aos pacientes, prescreve-se uma dieta sem restrições e medicamento oral após a intervenção cirúrgica. A maioria dos pacientes com apendicite não perfurada recebe alta 24 horas após o procedimento.

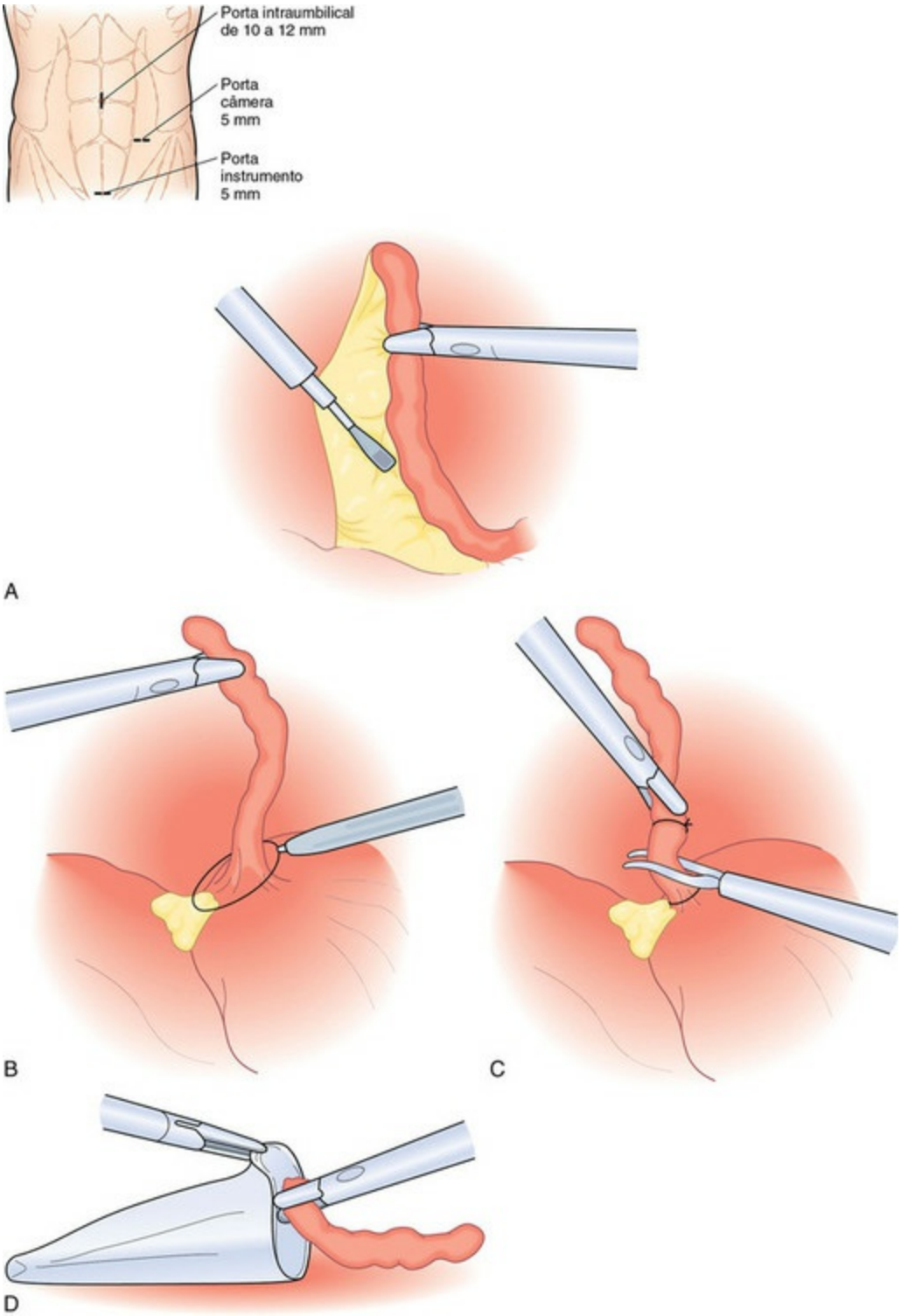


FIGURA 51-5 **A**, *Superior esquerda*, localização das portas locais para apendicectomia laparoscópica. *Direita*, divisão do mesoapêndice com o bisturi harmônico. **B**, Colocação de um Endoloop absorvível que circunda a base do apêndice. **C**, Divisão do apêndice por Endoloops. **D**, Colocação do apêndice em uma bolsa de amostra antes da remoção do apêndice pela porta umbilical.

Apendicite Perfurada

A apendicite perfurada é mais comum em áreas rurais, em idosos e populações não seguradas, que podem

ter dificuldade de acesso aos cuidados médicos. Os pacientes com perfuração do apêndice podem estar muito doentes e exigir várias horas de reposição com líquido e eletrólitos antes da indução segura da anestesia geral. Antibióticos de amplo espectro direcionados contra aeróbios e anaeróbios do intestino são iniciados precocemente na fase de avaliação e reposição. Em crianças, uma abordagem laparoscópica para o apêndice perfurado parece reduzir a incidência de infecções pós-operatórias e íleo e associa-se à hospitalização mais curta e a menores custos.[28] Estudos em adultos sugeriram que os pacientes tratados com sucesso por laparoscopia recebem benefícios semelhantes, embora com um maior risco de conversão para um procedimento aberto do que para pacientes com apendicite simples.[29]

Geralmente, começamos com uma laparoscopia diagnóstica e usamos uma gaze laminada para desfazer suavemente as alças aderentes de intestino delgado afastadas do ceco, liberando-se o apêndice. Dependendo da facilidade de completar essa tarefa, decide-se sobre converter ou não para uma apendicectomia aberta. Uma friabilidade extrema das alças intestinais adjacentes pode tornar necessária a conversão para afastar uma lesão intestinal. Qualquer secreção purulenta encontrada durante a dissecção é aspirada e enviada para cultura e coloração de Gram. A exsudação do retroperitônio gravemente inflamado é facilmente controlada com eletrocauterização ou coagulação por feixe de argônio, se disponível. O mesoapêndice inflamado e endurado é seccionado usando-se o Liga-Sure ou o bisturi harmônico. A tênia do ceco é orientada para a base do apêndice, e o coto é seccionado entre Endoloops ou com um grampeador, dependendo da integridade dos tecidos. Quando o mesoapêndice é densamente aderente ao ceco ou retroperitônio, é útil seccionar o coto do apêndice com um grampeador antes da secção do mesoapêndice. O abdome e a pelve são irrigados e o líquido aspirado. Coloca-se no local um dreno de sucção fechado apenas se existir uma cavidade de abscesso residual bem-definida distante do leito apendicular. Os antibióticos podem ser alterados, se necessário, com base nos resultados da cultura e são mantidos até o paciente estar afebril após a intervenção cirúrgica. Se o procedimento foi convertido para cirurgia convencional, deixa-se a incisão aberta e reparada com fios de sutura de náilon depositados no lugar para fechamento primário retardado se possível após três a cinco dias de trocas. As portas dos trocarteres laparoscópicos são fechadas porque a incidência de infecção é baixa.

Abscesso Apendicular

Os pacientes que se apresentam tardiamente no curso de uma apendicite com massa e febre podem beneficiar-se de um período de tratamento não operatório, que reduz as complicações e a permanência no hospital[30] (Fig. 51-6). Estudos de imagem são úteis para confirmar o diagnóstico e para avaliar o tamanho de qualquer abscesso presente (Fig. 51-7). Pacientes com abscessos volumosos, maiores que 4 a 6 cm, e especialmente naqueles pacientes com abscesso e febre alta, beneficiam-se da drenagem do abscesso. Isso pode ser conseguido pelo acesso transretal ou transvaginal usando-se orientação ultrassônica se o abscesso for devidamente localizado,[31] ou por uma abordagem percutânea orientada por exames de imagem. Os pacientes com abscessos menores ou fleimão podem ser tratados inicialmente, com sucesso, com antibioticoterapia. Os pacientes que continuam a ter febre e leucocitose após vários dias de tratamento não operatório têm probabilidade de necessitar da apendicectomia durante a mesma hospitalização, enquanto aqueles que melhoram de imediato podem aguardar algum tempo para apendicectomia.[32]

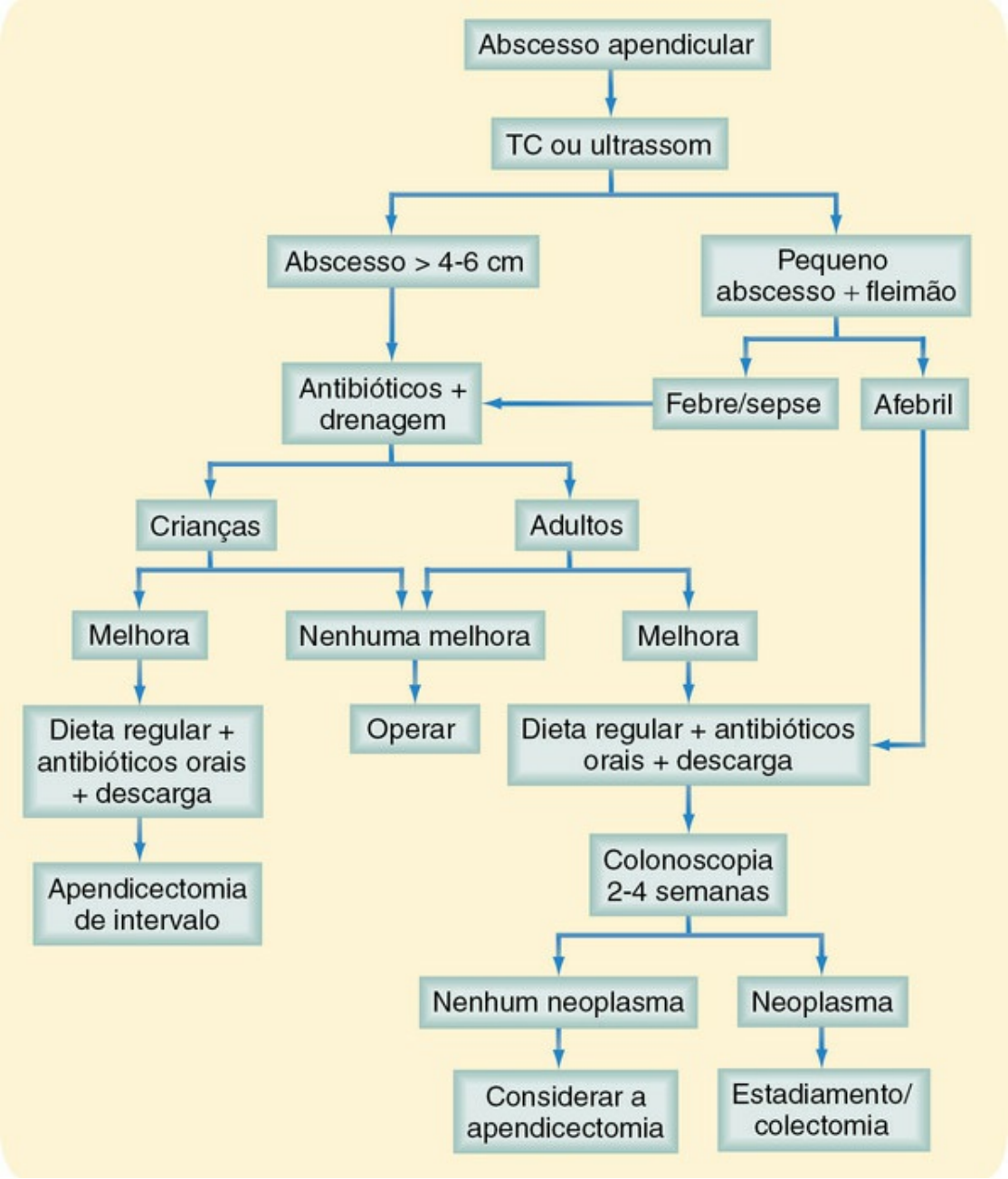


FIGURA 51-6 Algoritmo para o tratamento do abscesso apendicular.

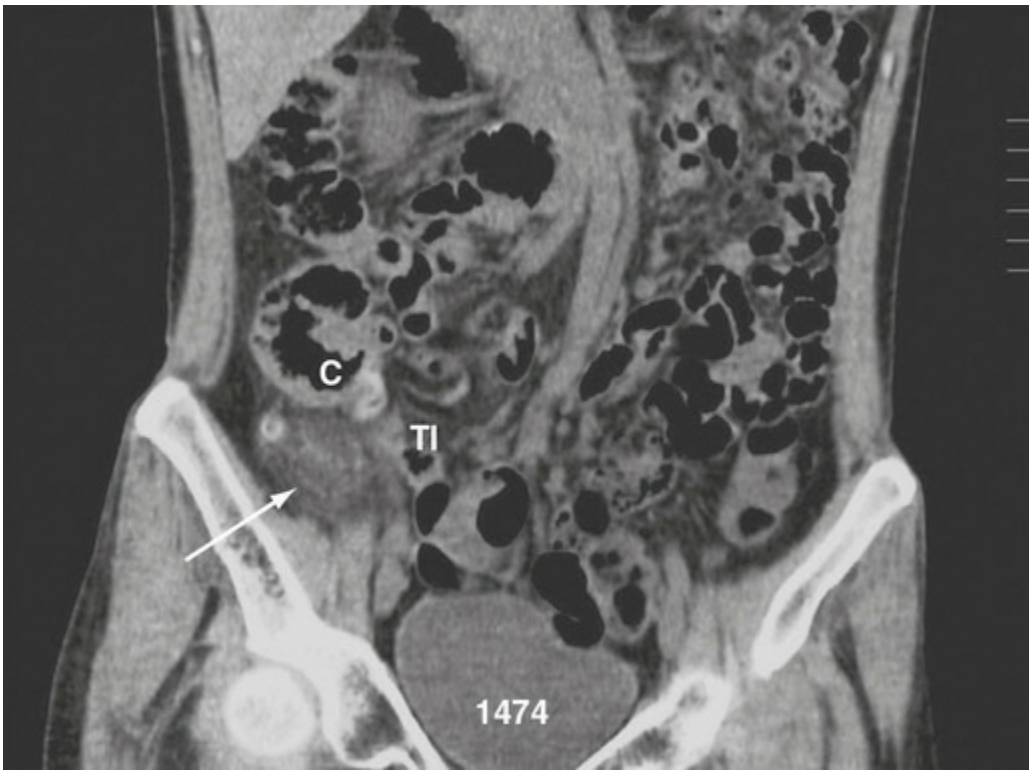


FIGURA 51-7 Tomografia computadorizada sagital do abdome em um paciente com um abscesso periapendicular e apendicite perfurada. A TC revela um apêndice distendido (*seta*) e uma coleção de líquido periapendicular com inflamação. *C*, Ceco; *IT*, íleo terminal.

Após o tratamento não cirúrgico da suspeita de apendicite tardia, pacientes adultos que não foram submetidos recentemente à colonoscopia e/ou o clister opaco deverão fazê-lo porque o câncer de cólon é detectado em apenas 5% dos casos.[33] O risco de apendicite recorrente é de aproximadamente 15% a 25% após o tratamento não cirúrgico, fato que justifica a apendicectomia após o processo ter amenizado. Realizamos esse procedimento com laparoscopia cerca de seis semanas após o acesso inicial de apendicite. A apendicectomia frequentemente pode ser feita como um procedimento ambulatorial e está associada a uma taxa de baixa morbidade. O procedimento é rotineiramente realizado em crianças. A decisão sobre proceder com apendicectomia que teve o processo amenizado para pacientes adultos inclui fatores como idade do paciente, condições comórbidas e operação abdominal prévia.

Apendicite Crônica ou Recidivante

Um pequeno número de pacientes relata crises episódicas de dor abdominal inferior direita na ausência de uma doença febril aguda. Em alguns, identificam-se apendicolitos na TC[34] ou evidência sonográfica de um diâmetro apendicular aumentado[35]; a maioria desses casos terá evidência cirúrgica e patológica de inflamação crônica do apêndice e alívio dos sintomas após apendicectomia. Esses achados apoiam a noção de que a apendicite representa um espectro de alterações inflamatórias que pode, em casos raros, aumentar e diminuir.

O dilema é mais difícil quando o relato de dor não se acompanha de outros achados clínicos ou radiográficos. Esses pacientes caem na categoria daqueles com dor abdominal crônica, e a inflamação apendicular patologicamente confirmada raramente é encontrada nesses pacientes. Procuramos evidências de doença apendicular antes da apendicectomia para dor crônica usando o ultrassom, TC, ou ambos, em combinação com colonoscopia para excluir outras causas de dor.

Apêndice de Aparência Normal

Se um apêndice de aparência normal for identificado no momento da operação, ele deve ser removido? Essa questão surgiu de novo após a introdução da abordagem laparoscópica; falta consenso sobre essa

questão. Embora seja difícil saber como muitos pacientes se beneficiam dessa prática, a remoção do apêndice acrescenta pequena morbidade ao procedimento. Em alguns casos, anormalidades patológicas que não eram evidentes à inspeção visual são identificadas.[36] Nossa prática é remover o apêndice e realizar uma pesquisa completa para outras causas dos sintomas do paciente. Examinamos especificamente o intestino delgado à procura de divertículo de Meckel e doença de Crohn, o mesentério à procura de linfadenopatia e a pelve em busca de abscessos, torção ovariana e hérnias. Os achados da doença de Crohn são observados e a base do apêndice não está envolvida no processo inflamatório, a apendicectomia é aconselhada para evitar confusão futura. Se, no entanto, a base do apêndice está envolvida no processo inflamatório da ileíte, pode ser mais seguro evitar a apendicectomia para minimizar a formação de fístula.

Apendicite em Pacientes Idosos

Os pacientes idosos com apendicite são mais passíveis de retardar a procura por tratamento, e podem se apresentar com achados atípicos e ter uma taxa mais alta de perfuração no momento da apresentação (veja "Populações de Pacientes Especiais"). A TC é largamente usada em pacientes mais velhos tanto para estabelecer o diagnóstico de apendicite como para excluir neoplasmas, diverticulite e outras condições que possam causar confusão. A perfuração e a formação de abscesso são achados operatórios relativamente comuns entre os pacientes idosos com apendicite.[37] A pessoa idosa tem maior incidência de complicações cardiovasculares, renais e pulmonares após apendicectomia. A análise de um grande banco de dados administrativos mostrou que a abordagem laparoscópica associava-se a menor hospitalização e probabilidade maior de alta precoce e exigia menores cuidados de enfermagem do que a apendicectomia convencional para pacientes idosos tanto com apendicite perfurada como não perfurada.[38] Seguindo a comparação de risco entre grupos, os benefícios da apendicectomia laparoscópica parecem ser mais pronunciados para pacientes idosos do que para suas contrapartes mais jovens.[39]

Algoritmo para Tratamento

Nossa abordagem do tratamento da apendicite está resumida na Figura 51-8. Os pacientes são considerados como tendo a denominada *apendicite simples* se a duração dos sintomas for inferior a 48 horas ou os estudos de imagem mostrarem ausência de um grande abscesso ou fleimão. Esses pacientes tipicamente se submetem à apendicectomia. Para pacientes com uma história atípica ou longa e para aqueles que se apresentam durante a fase de recuperação, são realizados estudos de imagem. TC é tipicamente selecionada para mulheres não grávidas e ultrassom para gestantes e crianças. Algumas vezes, descobre-se que esses pacientes têm características radiográficas de apendicite simples e submetem-se à apendicectomia. Mais comumente, um fleimão é encontrado. Um grande abscesso associado (> 4 a 6 cm) é drenado por via percutânea, caso se localize na fossa ilíaca, ou por via transretal, se estiver na pelve inferior. Os pacientes que estão sistemicamente doentes são tratados com antibióticos e repouso intestinal e reavaliados. Se não melhorarem, realizamos uma apendicectomia tradicional. Similarmente, pacientes doentes com um fleimão ou pequenos abscessos são tratados com antibióticos e repouso intestinal e reavaliados para verificar se há sinais de melhora, como descrito anteriormente. Alguns pacientes evoluem para a fase de recuperação da doença aguda e podem ser tratados como pacientes ambulatoriais. Os adultos que são tratados sem cirurgia durante sua apresentação inicial se submetem à colonoscopia duas a quatro semanas após sua doença aguda para excluir colite ou neoplasma. Removemos o apêndice nesses pacientes seis a oito semanas após a apresentação inicial. O procedimento é realizado por laparoscopia como paciente ambulatorial.

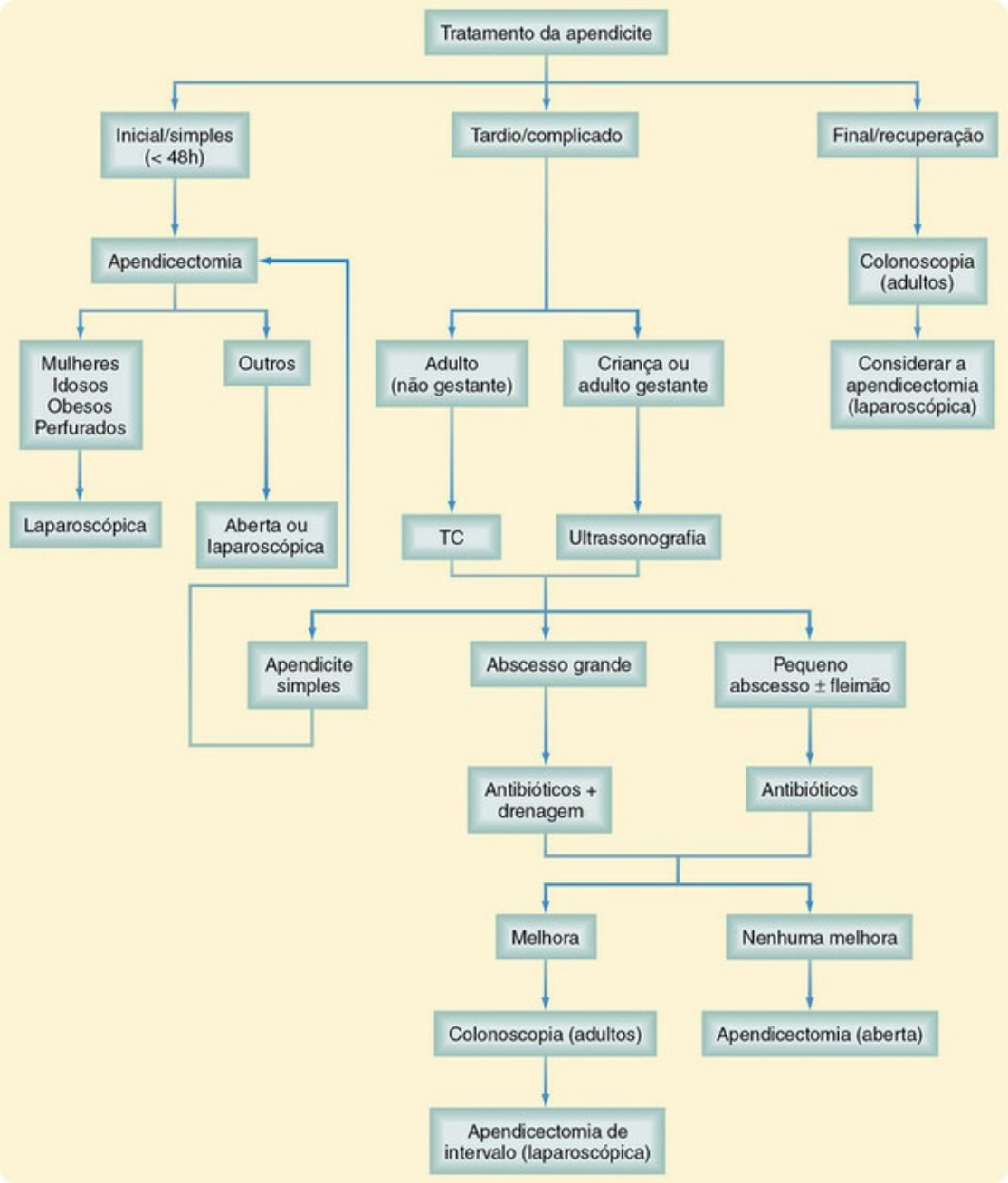


FIGURA 51-8 Algoritmo resumindo o tratamento da apendicite aguda.

Resultados

A taxa de mortalidade após apendicectomia é inferior a 1%. A morbidade da apendicite perfurada é mais alta que a dos casos não perfurados e relaciona-se com maiores taxas de infecção da ferida, formação de abscesso intra-abdominal, maior permanência hospitalar e retorno demorado à atividade plena.

As infecções do local cirúrgico e do espaço profundo ou a formação de abscessos são as complicações mais comuns encontradas após apendicectomia. Cerca de 5% dos pacientes com apendicite não complicada desenvolvem infecções da ferida após apendicectomia tradicional. A apendicectomia laparoscópica tem a uma incidência mais baixa de infecções da ferida; essa diferença é verificada entre grupos de pacientes com apendicite perfurada (14% *versus* 26%).[40] Os pacientes com febre e leucocitose e uma ferida de aparência normal após apendicectomia submetem-se à TC ou ultrassonografia para excluir abscesso intra-abdominal. Da mesma forma, ao drenar secreção purulenta por uma abertura da fáscia durante o exame da ferida, faz-se um estudo de imagem para identificar qualquer coleção líquida intra-

abdominal sem drenagem. Nessa situação, colocamos um dreno percutâneo na coleção para drenar o material infectado para facilitar a cicatrização da ferida. Para abscessos pélvicos que se localizam nas proximidades do reto ou da vagina, preferimos a drenagem transretal ou transvaginal orientada por ultrassom, evitando, assim, o desconforto de um dreno perineal percutâneo.[31]

Ocorre obstrução do intestino delgado em menos de 1% dos pacientes após apendicectomia para apendicite não complicada e em 3% dos pacientes com apendicite perfurada que são acompanhados por 30 anos.[41] Cerca da metade desses pacientes apresenta-se com obstrução intestinal durante o primeiro ano.

O risco de infertilidade após apendicectomia na infância parece ser pequeno. Uma história de apendicite simples ou perfurada foi pesquisada em um grande grupo de pacientes inférteis e comparada com a frequência de apendicite em gestantes; foram encontradas diferenças significativas.[42]

Existem raros relatos de fístulas apendicocutâneas ou apendicovesicais após apendicectomia nas apendicites perfuradas. As fístulas para a pele geralmente cicatrizam-se após qualquer infecção local ser tratada. Fístulas para a bexiga foram diagnosticadas e tratadas por laparoscopia.

Neoplasmas

Os tumores primários do apêndice são raros. Em geral, são diagnosticados após exame histopatológico do apêndice removido por suspeita de apendicite. Embora se acreditasse que os tumores carcinoides fossem os neoplasmas apendiculares mais comuns, a análise do banco de dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostrou que os tumores mucinosos do apêndice são os mais frequentes.[12]

Uma mucocele do apêndice é o resultado de obstrução do orifício apendicular com distensão do apêndice causada por acúmulo intraluminal de material mucoide (Fig. 51-9). Um espectro de alterações histológicas pode ser encontrado na mucosa da mucocele do apêndice, variando de epitélio benigno às alterações invasivas de adenocarcinoma mucinoso.[43] Mucoceles intactas menores que 2 cm são sempre benignas.[44] Uma retenção de cisto resulta da obstrução crônica proximal do lúmen apendicular, geralmente causada por tecido fibroso, o que leva a uma mucocele simples que é revestida por epitélio cuboide plano e é curada por apendicectomia.

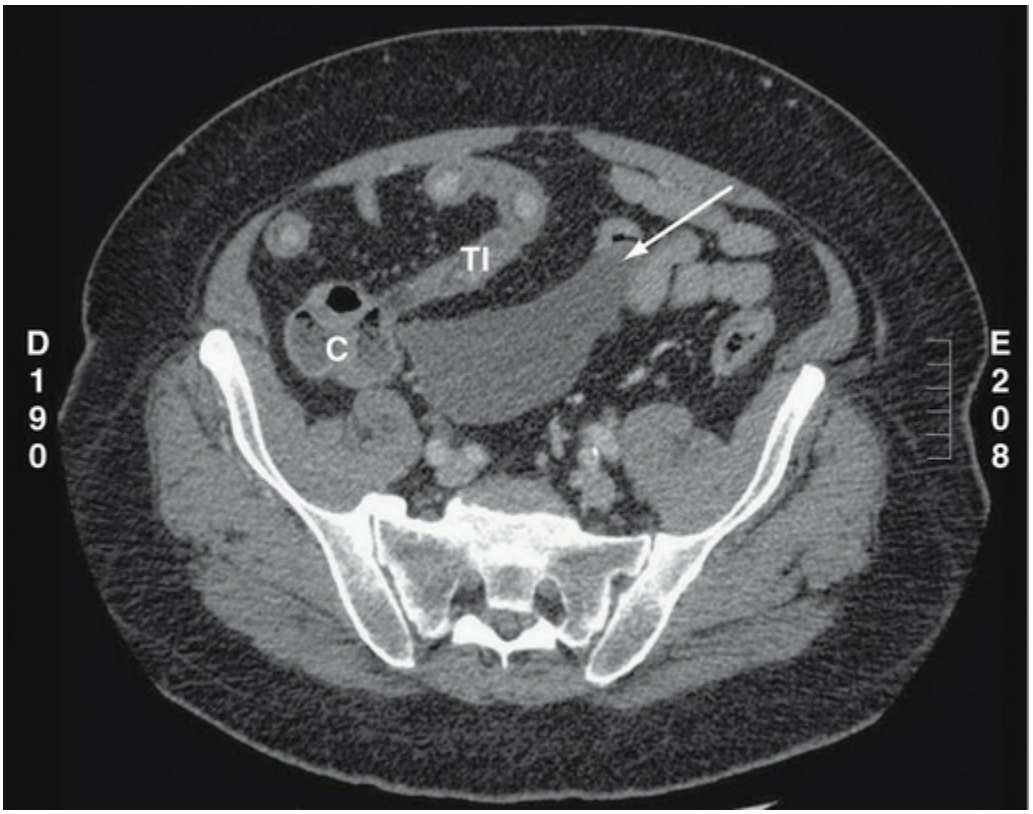


FIGURA 51-9 TC do abdome em um paciente com um mucocele benigno de 10 cm. A imagem axial mostra uma massa medial cheia de líquido distendida até o apêndice (*seta*), sem inflamação associada. *C*, Ceco; *IT*, íleo terminal.

As mucoceles grandes têm maior possibilidade de serem neoplásicas. Todo esforço é feito para manter a mucocele intacta durante sua remoção, incluindo colocar a amostra na bolsa da extração abdominal ou converter um procedimento laparoscópico para tradicional, se necessário.[44] O mesoapêndice é removido com o apêndice para determinar a condição do linfonodo, mas uma hemicolectomia direita não está indicada a menos que haja invasão da base do apêndice pelo tumor.[45] As mucoceles que se romperem são mais prováveis de se associar à disseminação de células epiteliais no líquido mucoide comprometendo toda a cavidade peritoneal, e contribuindo para a formação do denominado *pseudomixoma do peritônio*, ou carcinomatose mucinosa de origem apendicular. O apêndice é a fonte mais comum de coleções líquidas mucoides no abdome. Os pacientes podem se apresentar com apendicite ou em uma forma subaguda, com aumento da circunferência abdominal do acúmulo intraperitoneal de material mucoide. Os estudos de imagem pré-operatórios podem revelar aumento dos ovários devido a aprisionamento de células tumorais mucinosas na intimidade do tecido ovariano, ou coleções líquidas mucinosas focais na pelve, goteira paracólica esquerda, espaço sub-hepático, hilo esplênico e/ou omento. As neoplasias mucinosas apendiculares têm várias características singulares que o cirurgião precisa conhecer. Muitos pacientes têm disseminação peritoneal de células tumorais no momento do diagnóstico, mas a maioria desses neoplasmas não é invasiva.[45] Metástases para o fígado e linfonodos são incomuns, enquanto a recidiva locorregional dos tumores mucinosos, que por fim prejudica a função do intestino delgado, é típica. O volume do tumor peritoneal é um fator prognóstico importante independentemente do grau de diferenciação histológica.[43] Uma abordagem cirúrgica agressiva envolvendo a remoção extensa do peritônio e a quimioterapia intraperitoneal perioperatória podem melhorar a sobrevida desses pacientes, especialmente se realizadas precocemente no curso dessa doença, antes que as células tumorais sejam capturadas pelo tecido fibroso que envolve a víscera.[45]

Os adenocarcinomas do apêndice são diagnosticados em uma taxa de 0,12 casos/1.000.000 anualmente e são encontrados em menos de 1% das amostras de apendicectomia. A maioria é descoberta incidentalmente. O paciente geralmente é mais idoso e a duração dos sintomas costuma ser maior. Uma

anemia branda pode estar presente[46], entretanto, o diagnóstico não é, em geral, feito pré-operatoriamente. O tipo de célula de adenocarcinoma mucinoso é mais comum e tem um melhor prognóstico após a ressecção e análise do tipo celular colônico e/ou anel de sinete, com taxas de sobrevida de cinco anos que se aproximam de 50%.[12] A hemicolectomia direita é recomendada para os casos de tumor com mais de 1 cm.

Os carcinoides apendiculares são tumores neuroendócrinos que, em geral, são do tipo de célula enterocromafínica. Eles frequentemente contêm células mensageiras que expressam a proteína S-100.[47] Embora sejam classificados como processos malignos, a maioria dos carcinoides apendiculares exibe padrões de comportamento benigno. Estes tumores tendem a ocorrer em pacientes na faixa dos 40 anos e a maioria localiza-se no apêndice.[12] Para lesões menores do que 1 cm que estão localizadas na ponta do apêndice, a apendicectomia é curativa em quase 100% dos casos.[12] Os carcinoides apendiculares maiores do que 1 a 2 cm, envolvem a base do apêndice ou invadem o mesoapêndice e podem exibir um comportamento biológico mais agressivo e justificam a indicação de hemicolectomia direita. Um grande estudo com base demográfica mostrou que a histologia da célula caliciforme associava-se a um prognóstico particularmente ruim entre os carcinoides.[48] Como acontece com outros tumores neuroendócrinos, os pacientes com carcinoides apendiculares podem apresentar-se com segundos tumores primários, especialmente dos tratos gastrointestinal e genitourinário, e essa probabilidade foi recém-estimada em 18,2%.[49] Assim, esses pacientes se submetem à colonoscopia e a outros procedimentos de rastreamento, apropriados, com base na idade do paciente e nos fatores de risco adicionais.

Leituras sugeridas

Guller, U., Hervey, S., Purves, H., et al. Laparoscopic versus open appendectomy: Outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg*. 2004; 239:43–52. *Com base em um grande banco de dados nacionais representativos dos Estados Unidos, esta foi a primeira investigação que mostrou que a apendicectomia laparoscópica tem vantagens significativas sobre a abordagem tradicional em relação ao tempo de internação hospitalar, à taxa de liberação de rotina e morbidade hospitalar pós-operatória. As vantagens da laparoscopia para o subconjunto específico de pacientes idosos foram abordadas.*

McGory, M. L., Maggard, M. A., Kang, H., et al. Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:2264–2271. *Com base em uma revisão do banco de dados SEER de 1973 a 2001, este estudo é uma das poucas análises populacionais dos carcinomas do apêndice. Ele contém importantes informações epidemiológicas sobre a incidência de tumores apendiculares carcinoides e não carcinoides. Recomendações de tratamento cirúrgico também são discutidas.*

Prystowsky, J. B., Pugh, C. M., Nagle, A. P. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg*. 2005; 42:688–742. *Uma revisão eloquente e muito legível do assunto, este artigo oferece uma discussão particularmente pensativa da fisiopatologia da inflamação aguda do apêndice.*

Silen, W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen*, ed 20. New York: Oxford University Press; 2000. *Este pequeno tratado fornece um relato magistral de nuances de apresentações clínicas em pacientes com processos inflamatórios abdominais agudos.*

Smith-Bindman, R., Lipson, J., Marcus, R., et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009; 169:2078–2086. *Este estudo de 1.119 pacientes submetidos a 11 dos mais comumente tipos de diagnóstico por tomografia computadorizada usados demonstrou que a dose de radiação liberada é amplamente variável, mesmo dentro do mesmo tipo de exame em hospitais diferentes, e que as doses de radiação*

recebidas pelos pacientes foram substancialmente maiores que o esperado. Estima-se que a radiação recebida pelos pacientes americanos de TC eventualmente resultará em 29.000 novos casos de câncer e 15.000 novas mortes por câncer anualmente nos níveis atuais de uso de TC.

Walsh, C. A., Tang, T., Walsh, S. R. Laparoscopic versus open appendicectomy in pregnancy: A systematic review. *Int J Surg*. 2008; 6:339–344. *Esta revisão de 28 estudos descrevendo a apendicectomia laparoscópica entre 1990 e 2007 caracteriza as taxas de perda fetal, lesões relacionadas com entrada, parto prematuro e outras complicações associadas. Ela também destaca as preocupações relevantes para a intervenção cirúrgica nos três trimestres da gravidez.*

Referências bibliográficas

1. Addiss, D. G., Shaffer, N., Fowler, B. S., et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol*. 1990; 132:910–925.
2. Prystowsky, J. B., Pugh, C. M., Nagle, A. P. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg*. 2005; 42:688–742.
3. Palanivelu, C., Rajan, P. S., Rangarajan, M., et al. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: A unique approach to NOTES — world's first report. *Surg Endosc*. 2008; 22:1343–1347.
4. Chow, A., Purkayastha, S., Paraskeva, P. Appendicectomy and cholecystectomy using single-incision laparoscopic surgery (SILS): The first UK experience. *Surg Innov*. 2009; 16:211–217.
5. Gladman, M. A., Knowles, C. H., Gladman, L. J., et al. Intra-operative culture in appendicitis: Traditional practice challenged. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004; 86:196–201.
6. Silen, W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen*, ed 20. New York: Oxford University Press; 2000.
7. Lee, S. L., Ho, H. S. Acute appendicitis: Is there a difference between children and adults? *Am Surg*. 2006; 72:409–413.
8. Weltman, D. I., Yu, J., Krumenacker, J., Jr., et al. Diagnosis of acute appendicitis: Comparison of 5- and 10-mm CT sections in the same patient. *Radiology*. 2000; 216:172–177.
9. Anderson, S. W., Soto, J. A., Lucey, B. C., et al. Abdominal 64-MDCT for suspected appendicitis: The use of oral and IV contrast material versus IV contrast material only. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193:1282–1288.
10. Hawkins, J. D., Thirlby, R. C. The accuracy and role of cross-sectional imaging in the diagnosis of acute appendicitis. *Adv Surg*. 2009; 43:13–22.
11. Brenner, D., Elliston, C., Hall, E., et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:289–296.
12. McGory, M. L., Maggard, M. A., Kang, H., et al. Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:2264–2271.
13. Storm-Dickerson, T. L., Horattas, M. C. What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? *Am J Surg*. 2003; 185:198–201.
14. Smith-Bindman, R., Lipson, J., Marcus, R., et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009; 169:2078–2086.
15. Kaiser, S., Jorulf, H., Soderman, E., et al. Impact of radiologic imaging on the surgical decision-making process in suspected appendicitis in children. *Acad Radiol*. 2004; 11:971–979.
16. Boleslawski, E., Panis, Y., Benoist, S., et al. Plain abdominal radiography as a routine procedure for acute abdominal pain of the right lower quadrant: Prospective evaluation. *World J Surg*. 1999; 23:262–264.
17. Macari, M., Hines, J., Balthazar, E., et al. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178:853–858.
18. Cohen-Kerem, R., Railton, C., Oren, D., et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*. 2005; 190:467–473.
19. Kosloske, A. M., Love, C. L., Rohrer, J. E., et al. The diagnosis of appendicitis in children: Outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics*. 2004; 113:29–34.

20. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK: Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. Cochrane Database Syst Rev (3):CD001439, 2005.
21. Taylor, E., Berjis, A., Bosch, T., et al. The efficacy of postoperative oral antibiotics in appendicitis: A randomized prospective double-blinded study. *Am Surg*. 2004; 70:858–862.
22. Mazuski, J. E., Sawyer, R. G., Nathens, A. B., et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002; 3:175–233.
23. Nguyen, N. T., Zainabadi, K., Mavandadi, S., et al. Trends in utilization and outcomes of laparoscopic versus open appendectomy. *Am J Surg*. 2004; 188:813–820.
24. Enochsson, L., Hellberg, A., Rudberg, C., et al. Laparoscopic vs open appendectomy in overweight patients. *Surg Endosc*. 2001; 15:387–392.
25. Wei, H. B., Huang, J. L., Zheng, Z. H., et al. Laparoscopic versus open appendectomy: A prospective randomized comparison. *Surg Endosc*. 2010; 24:266–269.
26. Katkhouda, N., Mason, R. J., Towfigh, S., et al. Laparoscopic versus open appendectomy: A prospective randomized double-blind study. *Ann Surg*. 2005; 242:439–448. [discussion 448-450].
27. Lohsiriwat, V., Lert-akyamanee, N., Rushatamukayanunt, W. Efficacy of pre-incisional bupivacaine infiltration on postoperative pain relief after appendectomy: Prospective double-blind randomized trial. *World J Surg*. 2004; 28:947–950.
28. Aziz, O., Athanasiou, T., Tekkis, P. P., et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: A meta-analysis. *Ann Surg*. 2006; 243:17–27.
29. Ball, C. G., Kortbeek, J. B., Kirkpatrick, A. W., et al. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis: An evaluation of postoperative factors. *Surg Endosc*. 2004; 18:969–973.
30. Brown, C. V., Abrishami, M., Muller, M., et al. Appendiceal abscess: Immediate operation or percutaneous drainage? *Am Surg*. 2003; 69:829–832.
31. Sudakoff, G. S., Lundeen, S. J., Otterson, M. F. Transrectal and transvaginal sonographic intervention of infected pelvic fluid collections: A complete approach. *Ultrasound Q*. 2005; 21:175–185.
32. Nadler, E. P., Reblock, K. K., Vaughan, K. G., et al. Predictors of outcome for children with perforated appendicitis initially treated with non-operative management. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5:349–356.
33. Lai, H. W., Loong, C. C., Chiu, J. H., et al. Interval appendectomy after conservative treatment of an appendiceal mass. *World J Surg*. 2006; 30:352–357.
34. Giuliano, V., Giuliano, C., Pinto, F., et al. Chronic appendicitis “syndrome” manifested by an appendicolith and thickened appendix presenting as chronic right lower abdominal pain in adults. *Emerg Radiol*. 2006; 12:96–98.
35. Cobben, L. P., de Van Otterloo, A. M., Puylaert, J. B. Spontaneously resolving appendicitis: Frequency and natural history in 60 patients. *Radiology*. 2000; 215:349–352.
36. Chiarugi, M., Buccianti, P., Decanini, L., et al. What you see is not what you get.” A plea to remove a “normal” appendix during diagnostic laparoscopy. *Acta Chir Belg*. 2001; 101:243–245.
37. Hui, T. T., Major, K. M., Avital, I., et al. Outcome of elderly patients with appendicitis: Effect of computed tomography and laparoscopy. *Arch Surg*. 2002; 137:995–998. [discussion 999-1000].
38. Harrell, A. G., Lincourt, A. E., Novitsky, Y. W., et al. Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly. *Am Surg*. 2006; 72:474–480.
39. Guller, U., Hervey, S., Purves, H., et al. Laparoscopic versus open appendectomy: Outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg*. 2004; 239:43–52.
40. So, J. B., Chiong, E. C., Chiong, E., et al. Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis. *World J Surg*. 2002; 26:1485–1488.
41. Andersson, R. E. Small bowel obstruction after appendicectomy. *Br J Surg*. 2001; 88:1387–1391.
42. Urbach, D. R., Marrett, L. D., Kung, R., et al. Association of perforation of the appendix with female tubal infertility. *Am J Epidemiol*. 2001; 153:566–571.
43. Misdraji, J., Yantiss, R. K., Graeme-Cook, F. M., et al. Appendiceal mucinous neoplasms: A clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:1089–1103.
44. Dhage-Ivatury, S., Sugarbaker, P. H. Update on the surgical approach to mucocele of the appendix. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:680–684.
45. Sugarbaker, P. H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006; 7:69–76.
46. Todd, R. D., Sarosi, G. A., Nwariaku, F., et al. Incidence and predictors of appendiceal tumors in elderly males presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. *Am J Surg*. 2004;

188:500–504.
47. Carr, N. J., Sobin, L. H. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Semin Diagn Pathol*. 2004; 21:108–119.
48. McCusker, M. E., Cote, T. R., Clegg, L. X., et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program. *Cancer*. 2002; 94:1973–1998. [3307–3312].
49. Modlin, I. M., Lye, K. D., Kidd, M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97:934–959.

CAPÍTULO 52

Cólon e reto

Robert D. Fry, Najjia N. Mahmoud, David J. Maron and Joshua I.S. Bleier

EMBRIOLOGIA DO CÓLON E DO RETO
ANATOMIA DO CÓLON, DO RETO E DO ASSOALHO PÉLVICO
FISIOLOGIA DO CÓLON
PREPARO INTESTINAL ANTES DA OPERAÇÃO
DOENÇA DIVERTICULAR
VOLVO COLÔNICO
OBSTRUÇÃO E PSEUDO-OBSTRUÇÃO DO INTESTINO GROSSO
DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA
COLITE INFECCIOSA
ISQUEMIA COLÔNICA
NEOPLASIA
OSTOMIAS INTESTINAIS
DISTÚRBIOS DO ASSOALHO PÉLVICO E CONSTIPAÇÃO
RESSECÇÃO LAPAROSCÓPICA DO CÓLON

Embriologia do cólon e do reto

Nenhuma discussão abrangente sobre a anatomia colorretal está completa sem uma compreensão total da gênese do trato gastrointestinal. O conhecimento da anatomia do desenvolvimento do intestino anterior, médio e posterior estabelece um contexto para considerar as relações anatômicas estruturais e funcionais.

O assoalho endodérmico do saco vitelínico dá origem ao tubo do intestino primitivo. No início da terceira semana de desenvolvimento, o tubo digestório é dividido em três regiões – o intestino médio, que se abre ventralmente, posicionado entre o intestino anterior na cissura cefálica e o intestino posterior na cissura caudal. O desenvolvimento progride através dos estádios de herniação fisiológica, retorno ao abdome e fixação. A aquisição do comprimento e a formação de suprimentos sanguíneos e linfáticos destinados a estas regiões ocorrem durante este período (Fig. 52-1).

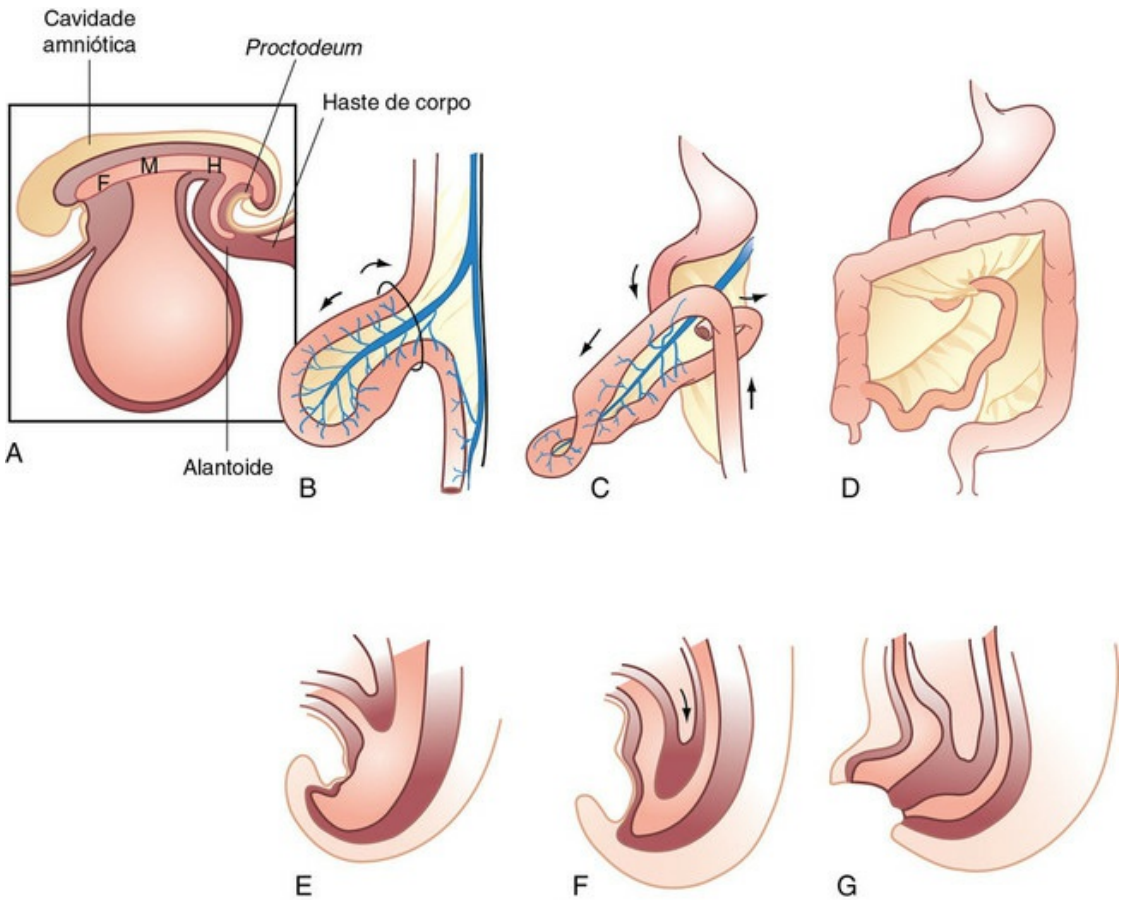


FIGURA 52-1 **A**, Na terceira semana de desenvolvimento, o tubo primitivo pode ser dividido em três regiões: o intestino anterior na dobra cefálica, o intestino posterior, com o seu bolsão ventral alantoico na dobra caudal menor, e o intestino médio, entre estas duas porções. Estádios do desenvolvimento do intestino médio: herniação fisiológica (**B**), retorno ao abdome (**C**), fixação (**D**). Na sexta semana, o septo urogenital migra caudalmente (**E**) e separa os tratos intestinal e urogenital (**F**, **G**). (De Corman ML [ed]: Colon and Rectal Surgery, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 2.)

As estruturas derivadas do intestino anterior terminam na segunda porção do duodeno e dependem da artéria celíaca para o seu suprimento sanguíneo. O intestino médio, que se estende da ampola duodenal até o cólon transverso distal, é dependente da artéria mesentérica superior (AMS). O terço distal do cólon transverso, o cólon descendente e o reto evoluem da cissura do intestino posterior e são supridos pela artéria mesentérica inferior (AMI). Os vasos venosos e linfáticos espelham as suas contrapartes arteriais e acompanham as mesmas divisões embrionárias. Na linha denteada, os tecidos derivados do endoderma fundem-se com o *proctodeum* derivado do ectoderma ou a invaginação proveniente da fossa anal.

O desenvolvimento da parte distal do reto é complexo. A cloaca é uma área especializada do reto distal primitivo composta tanto de tecidos derivados do endoderma quanto do ectoderma. Esta área é incorporada na zona transicional anal, que circunda a linha denteada no adulto. A cloaca existe em um *continuum* com o intestino inferior, mas, aproximadamente em torno da sexta semana, ela começa a dividir-se e diferenciar-se em elementos urogenital anterior e anal e esfincteriano posterior. Ao mesmo tempo, os tratos urogenital e gastrointestinal são separados pela migração caudal do septo urogenital. Durante a 10ª semana de desenvolvimento, o esfíncter anal externo é formado pela cloaca posterior, conforme se completa a descida do septo urogenital. O esfíncter anal interno é formado em torno da 12ª semana, das camadas musculares circulares alargadas do reto.

Anatomia do cólon, do reto e do assoalho pélvico

O cólon e o reto constituem um tubo de diâmetro variável de aproximadamente 150 cm de comprimento. O íleo terminal conecta-se com o ceco via uma invaginação espessada, em formato de um mamilo, a válvula ileocecal. O ceco é segmento dilatado em forma de saco do cólon proximal, com um diâmetro médio de 7,5 cm e 10 cm de comprimento. Embora tenha elasticidade, uma dilatação aguda do ceco até um diâmetro maior de 12 cm, o que pode ser medido por uma radiografia abdominal simples, pode resultar em necrose isquêmica e perfuração da parede intestinal. A intervenção cirúrgica pode ser necessária quando este grau de distensão cecal é causado por obstrução ou pseudo-obstrução (Fig. 52-2).

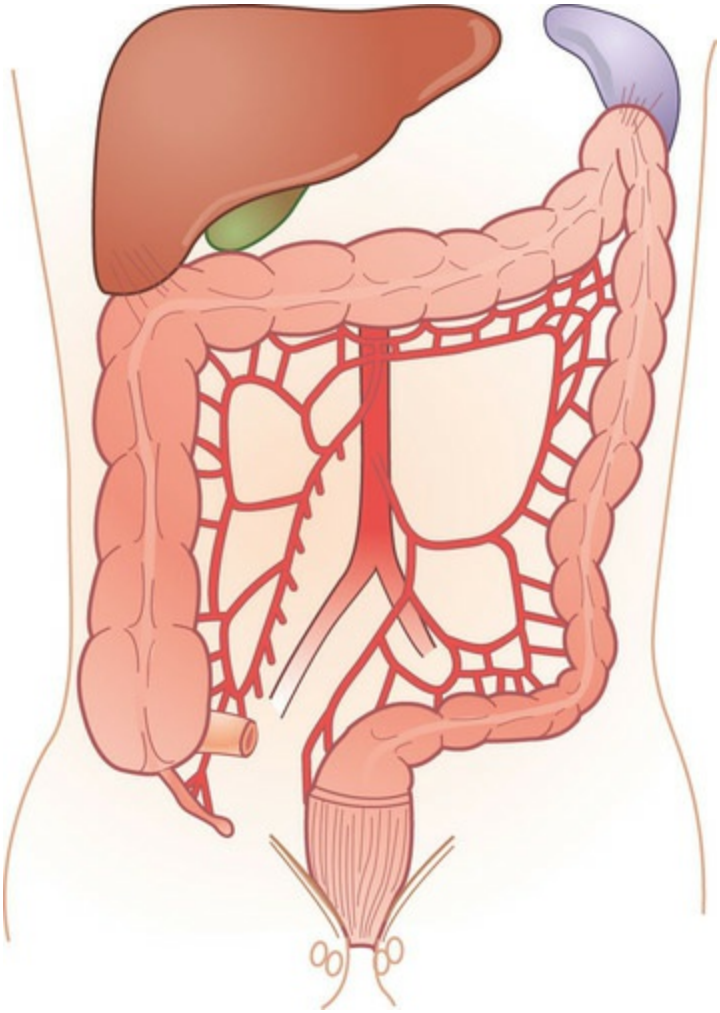


FIGURA 52-2 Anatomia do cólon e reto, visão coronal. O diâmetro do cólon direito é maior do que o diâmetro do lado esquerdo. Note a localização mais alta da flexura esplênica, em comparação com a flexura hepática, e a localização extraperitoneal do reto.

O apêndice se estende do ceco aproximadamente 3 cm abaixo da válvula ileocecal como um tubo alongado com terminação cega de 8 a 10 cm de comprimento. O apêndice proximal é razoavelmente constante em sua localização, enquanto a sua extremidade pode estar localizada em uma grande variedade de posições com relação ao ceco e ao íleo terminal. Mais comumente, ele é retrocecal (65%), seguido pelas posições pélvica (31%), subcecal (2,3%), pré-ileal (1,0%) e retroileal (0,4%). Clinicamente, o apêndice é encontrado na convergência das tênias da parede do colo. Outro auxílio clínico útil para a detecção da localização do apêndice através de uma pequena incisão abdominal é a identificação da cissura de Treves, o único apêndice epiploico antimesentérico normalmente encontrado no intestino delgado, que marca a junção do íleo com o ceco.

O cólon ascendente, com quase 15 cm de comprimento, desloca-se cranialmente em direção do fígado; assim como no cólon descendente, a superfície posterior é fixada no retroperitônio, enquanto as

superfícies lateral e anterior são estruturas intraperitoneais verdadeiras. A linha branca de Toldt representa a fusão do mesentério com o peritônio posterior. Este ponto de referência peritoneal sutil serve ao cirurgião como um guia para a mobilização do cólon e do mesentério do retroperitônio.

O cólon transverso tem aproximadamente 45 cm de comprimento. Situado entre posições fixas nas flexuras hepática e esplênica, ele é totalmente revestido pelo peritônio visceral. O ligamento nefrocólico fixa a flexura hepática e superpõe-se diretamente ao rim direito, ao duodeno e à porta hepatis. O ligamento frenocólico encontra-se ventralmente em relação ao baço e fixa a flexura esplênica no quadrante superior esquerdo. O ângulo da flexura esplênica é mais alto, é mais agudo e está mais profundamente situado do que o da flexura hepática. A flexura esplênica é abordada pela dissecção do cólon descendente ao longo da linha de Toldt, em seguida penetra no omento menor e rebate o omento do cólon transverso. Esta manobra permite que se obtenha a mobilização da flexura com uma tração mínima necessária para esta exposição. Inserido na borda do cólon transverso está o omento maior, uma dupla camada fusionada de peritônio visceral e parietal (quatro camadas no total) que contém quantidades variáveis de gordura armazenada. Clinicamente, ele é importante na prevenção de aderências entre as feridas cirúrgicas abdominais e o intestino subjacente, e com frequência é usado para cobrir as vísceras intraperitoneais conforme as incisões são fechadas. O omento pode ser mobilizado e colocado entre o reto e a vagina após o reparo de uma fístula retovaginal alta ou utilizado para preencher o espaço pélvico e perineal deixado após a excisão do reto. O tecido vivo do omento maior torna-o um bom tampão em situações difíceis, como no tratamento de um duodeno perfurado, onde o fechamento de tecidos inflamados e friáveis é impossível ou pouco recomendável.

O cólon descendente encontra-se ventralmente ao rim esquerdo e estende-se para baixo da flexura esplênica por quase 25 cm. Ele tem um diâmetro menor do que o cólon ascendente. No nível da borda pélvica, há uma transição entre o cólon descendente, de paredes relativamente finas, fixas, e o cólon sigmoide, mais espesso e mais móvel. O cólon sigmoide varia em comprimento de 15 a 50 cm (média, 38 cm) e é bem móvel. Ele é um tubo muscular, de diâmetro pequeno em um mesentério longo e frouxo, que com frequência forma uma alça em ômega na pelve. Muitas vezes, o mesossigmoide está inserido na parede lateral pélvica esquerda, produzindo um pequeno recesso no mesentério conhecido como *fossa intersigmoide*. Esta dobra mesentérica é um ponto de referência cirúrgica para o ureter esquerdo subjacente.

O reto, juntamente com o cólon sigmoide, funciona como reservatório fecal. Há uma certa controvérsia quanto à definição da extensão proximal e distal do reto. Alguns consideram que a junção retossigmoide está no nível do promontório sacral; outros consideram que esteja no ponto no qual as tênias convergem. Anatomistas consideram a linha denteada como a extensão distal do reto, enquanto os cirurgiões entendem que esta união situa-se entre o epitélio colunar e escamoso que existe dentro do canal anal e consideram este como a borda proximal do complexo esfincteriano anal. O reto tem de 12 a 15 cm de comprimento e não possui tênias ou apêndices epiploicos. Ele ocupa a curva sacral na pelve verdadeira e a sua superfície posterior é quase completamente extraperitoneal, pois ela é aderente aos tecidos frouxos pré-sacrais e, portanto, está fora da cavidade peritoneal. A superfície anterior do terço proximal do reto é recoberta pelo peritônio visceral. A reflexão peritoneal é de 7 a 9 cm da margem anal em homens e 5 a 7,5 cm em mulheres. Esse espaço peritonealizado anteriormente é chamado de *saco de Douglas*, ou fundo de saco pélvico, ou saco retouterino e pode servir como local de *metástases por queda* dos tumores viscerais. Estas metástases peritoneais podem formar uma massa no fundo de saco (*prateleira de Bloomer*), que pode ser detectada por um exame retal digital.

O reto possui três involuções ou curvas, conhecidas como *valvas de Houston*. As valvas mediais dobram-se para a esquerda e as proximais e distais para a direita. Estas valvas são mais apropriadamente chamadas dobras, pois não possuem qualquer função específica como impedimento ao fluxo. Elas são perdidas após uma completa mobilização cirúrgica do reto, uma manobra que pode proporcionar quase 5 cm de comprimento adicional ao reto, um processo que facilita muito a possibilidade do cirurgião executar uma anastomose profundamente na pelve.

A face posterior do reto é envolvida por um mesorreto espesso, que lhe é fortemente aderido. Uma camada fina da fáscia de revestimento (fáscia própria) envolve o mesorreto e apresenta uma distinta camada da fáscia pré-sacra contra a qual ela repousa. No curso de uma proctectomia para um câncer retal, obtém-se a mobilização do reto através das dissecção entre a fáscia pré-sacra e a fáscia própria. A ressecção mesorretal total é uma manobra oncológica bem definida que se faz através dos planos tissulares que revestem o reto, para se obter uma dissecção retal e mesorretal relativamente exangue. Os linfáticos estão contidos no mesorreto, e a ressecção total faz parte do princípio básico da operação oncológica de remoção do câncer em continuidade com o seu suprimento sanguíneo e linfático. A ressecção do reto utilizando esta técnica com base na compreensão meticulosa da sua anatomia mostrou-

se capaz de reduzir acentuadamente a incidência de recorrência local após a ressecção do câncer retal.

Fáscia Pararretal

A fáscia endopélvica é uma camada espessa do peritônio parietal que reveste as paredes e o assoalho da pelve. A porção que está intimamente aderida ao periósteo do sacro anterior é a fáscia pré-sacra. A fáscia própria do reto é uma fina condensação da fáscia endopélvica que forma um envoltório em torno do mesorreto e continua distalmente para compor a formação das asas retais laterais. As asas retais laterais ou ligamentos são, na verdade, estruturas anterolaterais contendo a artéria retal média. As asas estão em íntima proximidade com os nervos autônomos mistos (que contêm tanto nervos simpáticos quanto parassimpáticos), e a secção destas estruturas próximas à parede lateral da pelve pode resultar na lesão destes nervos, causando impotência e disfunção da bexiga (Fig. 52-3).

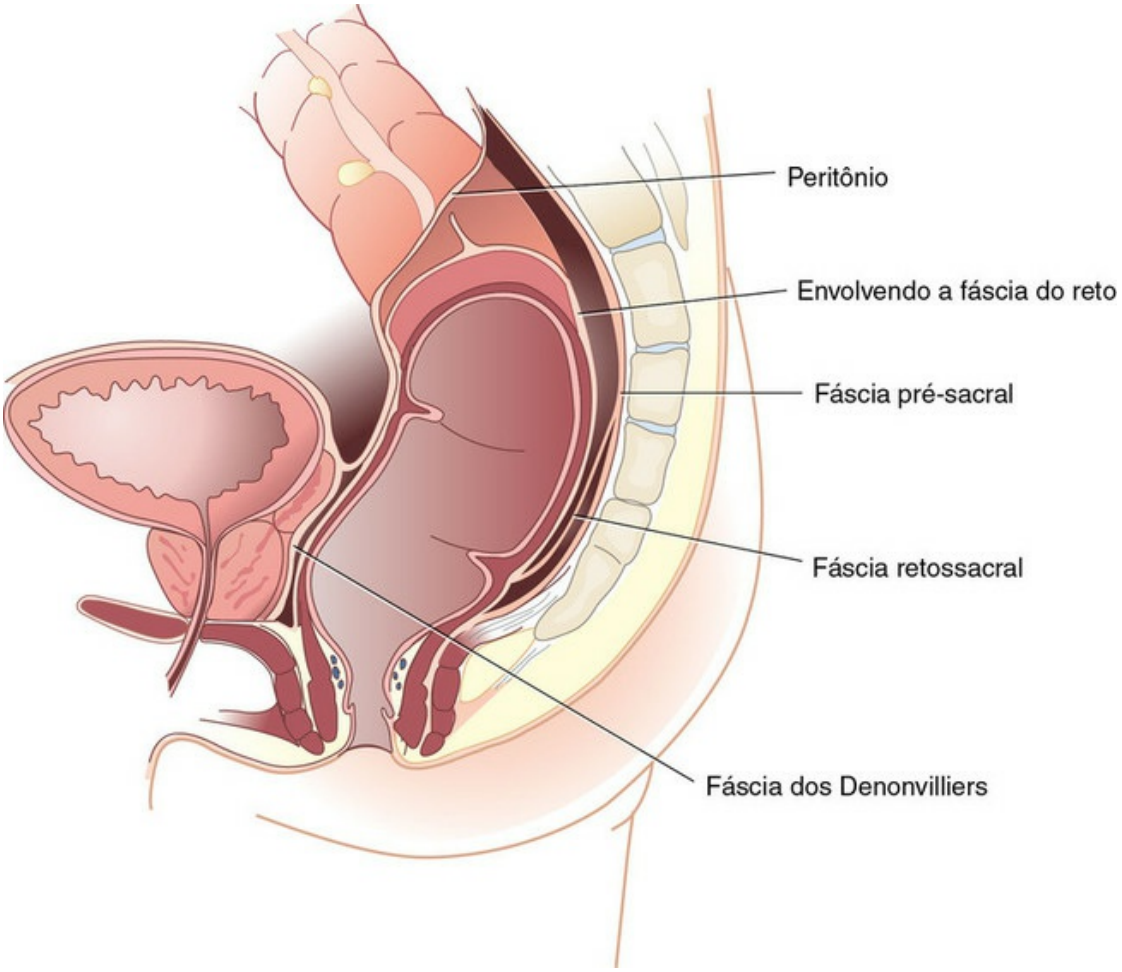


FIGURA 52-3 Fácias endopélvicas. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p.10.)

A fáscia retossacra, ou fáscia de Waldeyer, é uma condensação espessada da fáscia endopélvica conectando a fáscia pré-sacra à fáscia própria no nível de S4 e estendendo-se até o anel anorretal. A fáscia de Waldeyer é um ponto de referência cirúrgico importante, e a sua secção durante a dissecção por ocasião de uma abordagem abdominal proporciona o acesso para a pelve retro-retal. A dissecção entre a fáscia própria e a fáscia pré-sacra acompanha os princípios da oncologia cirúrgica e minimiza os riscos de lesões vasculares e neurais. A ruptura da fáscia pré-sacra pode conduzir à lesão do plexo venoso basivertebral, resultando em uma hemorragia maciça. A ruptura da fáscia própria durante uma operação para um câncer retal aumenta significativamente a incidência de uma recorrência subsequente de câncer na pelve.

O Assoalho Pélvico

Os músculos do assoalho pélvico, como os do mecanismo esfincteriano anal, provêm da cloaca primitiva. O assoalho ou diafragma pélvico é constituído pelos músculos pubococcígeos, ileococcígeos e puborretais, um grupo muscular que, em conjunto, forma o elevador do ânus. O diafragma pélvico encontra-se entre o sacro, a fáscia obturadora, as espinhas isquiáticas e o púbis. Ele forma um assoalho resistente que suporta os órgãos pélvicos e, em conjunto com o esfíncter anal externo, regula a defecação. O hiato do elevador é uma abertura entre as fibras entrecruzadas do pubococcígeo que permite a emersão do canal anal, da uretra e da veia dorsal, em homens, e do canal anal, da uretra e da vagina, em mulheres. O puborretal é uma resistente tipoia em formato de U de músculo estriado que faz um trajeto ao redor do reto, logo acima do nível dos esfíncteres anais. O relaxamento do puborretal fortalece o ângulo anorretal e permite o deslocamento das fezes; a sua contração produz o efeito oposto. O puborretal está em um estado de contração contínua, um fator vital para a manutenção da continência. A disfunção do puborretal é uma causa importante de distúrbios na defecação. O pubococcígeo e o ileococcígeo muito provavelmente participam da continência pela aposição de uma pressão lateral para estreitar o hiato do elevador do ânus (Figs. 52-4 e 52-5).

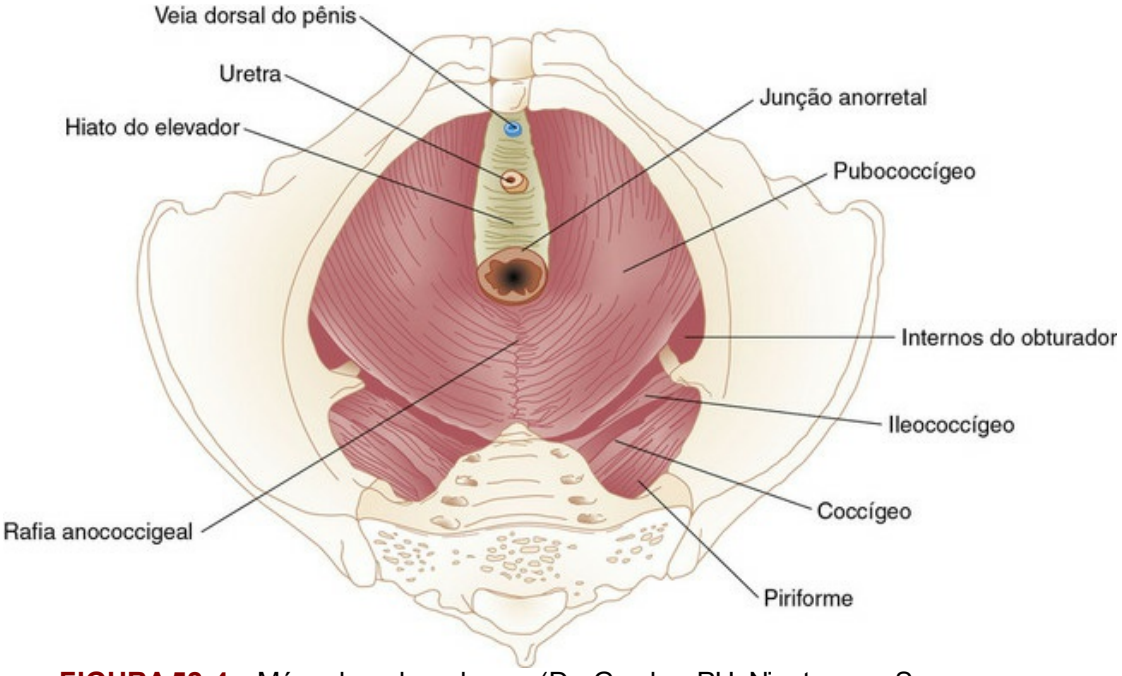


FIGURA 52-4 Músculos elevadores. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 18.)

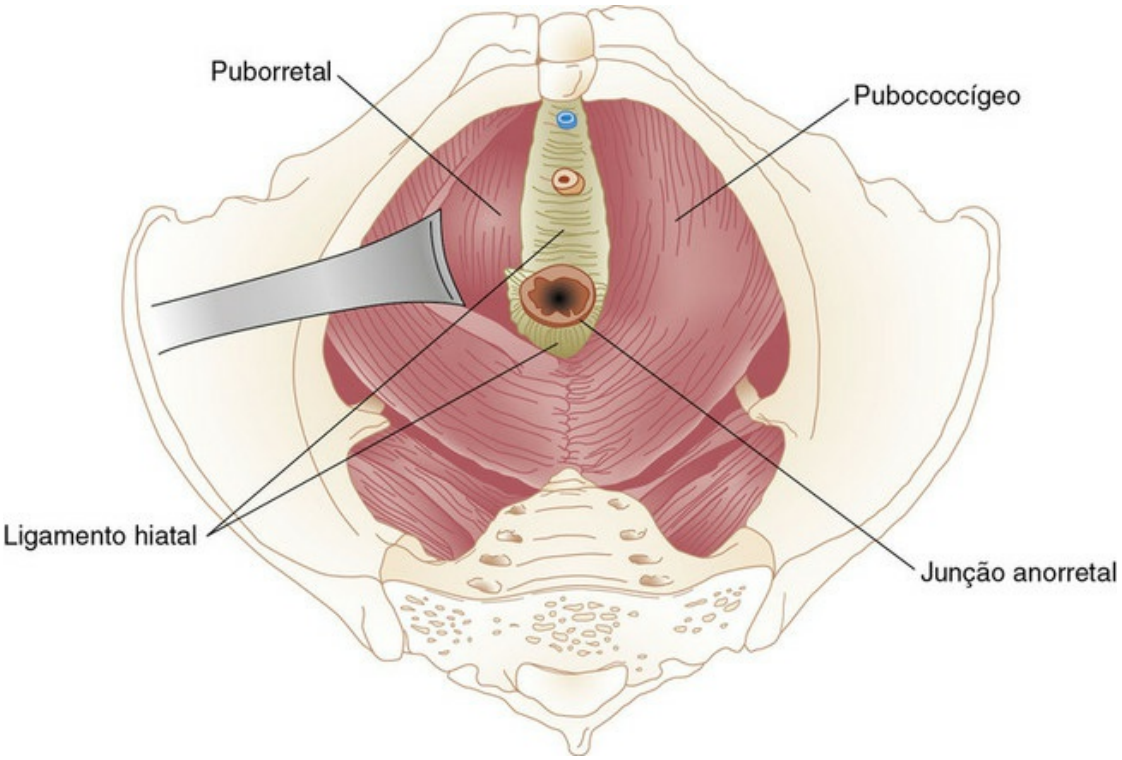


FIGURA 52-5 Ligamento hiatal. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 18.)

Suprimento Arterial e Venoso e Drenagem Linfática

O conhecimento a respeito do desenvolvimento embrionário do trato intestinal fornece fundamentos excelentes para a compreensão do suprimento sanguíneo anatômico. O intestino anterior é irrigado pela artéria celíaca, o intestino médio pela AMS e o intestino posterior pela AMI (Figs. 52-6 e 52-7). A redundância anatômica confere vantagens na sobrevida e, no trato intestinal, esta característica é proporcionada pela ampla comunicação entre as grandes artérias e o suprimento sanguíneo colateral (Fig. 52-8). O território da AMS termina na porção distal do cólon transverso e o da AMI começa na região da flexura esplênica. Um grande vaso colateral, a artéria marginal, conecta estas duas circulações e forma uma arcada contínua ao longo da borda mesentérica do cólon. Os vasos retos provenientes desta artéria ramificam-se a curtos intervalos e irrigam diretamente a parede intestinal (Fig. 52-9). A AMS irriga todo o intestino delgado, dando 12 a 20 ramos jejunais e ileais para a esquerda e até três ramos colônicos principais à direita. A artéria ileocólica é a mais constante destes ramos e irriga o íleo terminal, o ceco e o apêndice. A artéria cólica direita está ausente em 2% a 18% dos casos; quando presente, ela pode originar-se diretamente da AMS ou como um ramo da artéria ileocólica ou da artéria cólica média. Ela supre o cólon ascendente, a flexura hepática e comunica-se com a artéria cólica média através da arcada arterial colateral marginal. A artéria cólica média é um ramo proximal da AMS. Ela geralmente se divide em ramos direito e esquerdo, que irrigam o cólon transverso proximal e distal, respectivamente. As variações anatômicas da artéria cólica média incluem a sua ausência completa em 4% a 20% e a presença de uma artéria cólica média acessória em 10% dos casos. O ramo esquerdo da artéria cólica média pode também suprir o território irrigado pela artéria cólica esquerda através das colaterais da artéria marginal. Esta circulação colateral na área da flexura esplênica é a mais inconsistente do cólon inteiro e tem sido considerada como uma área de *divisor de águas*, no que tange a possibilidade de sobrevir uma isquemia na presença de hipotensão. Em alguns estudos, mais de 50% dos casos não possuem artérias nitidamente identificadas em um pequeno segmento do cólon na confluência dos suprimentos sanguíneos do intestino médio e do intestino inferior. Estes indivíduos dependem das vasas recta adjacentes nesta área para o suprimento arterial à parede intestinal. Na prática, os cirurgiões evitam fazer anastomoses na região da flexura esplênica, por temerem que o suprimento sanguíneo não seja suficiente para permitir a cicatrização da anastomose, uma situação que poderia resultar em uma deiscência anastomótica e sepse.

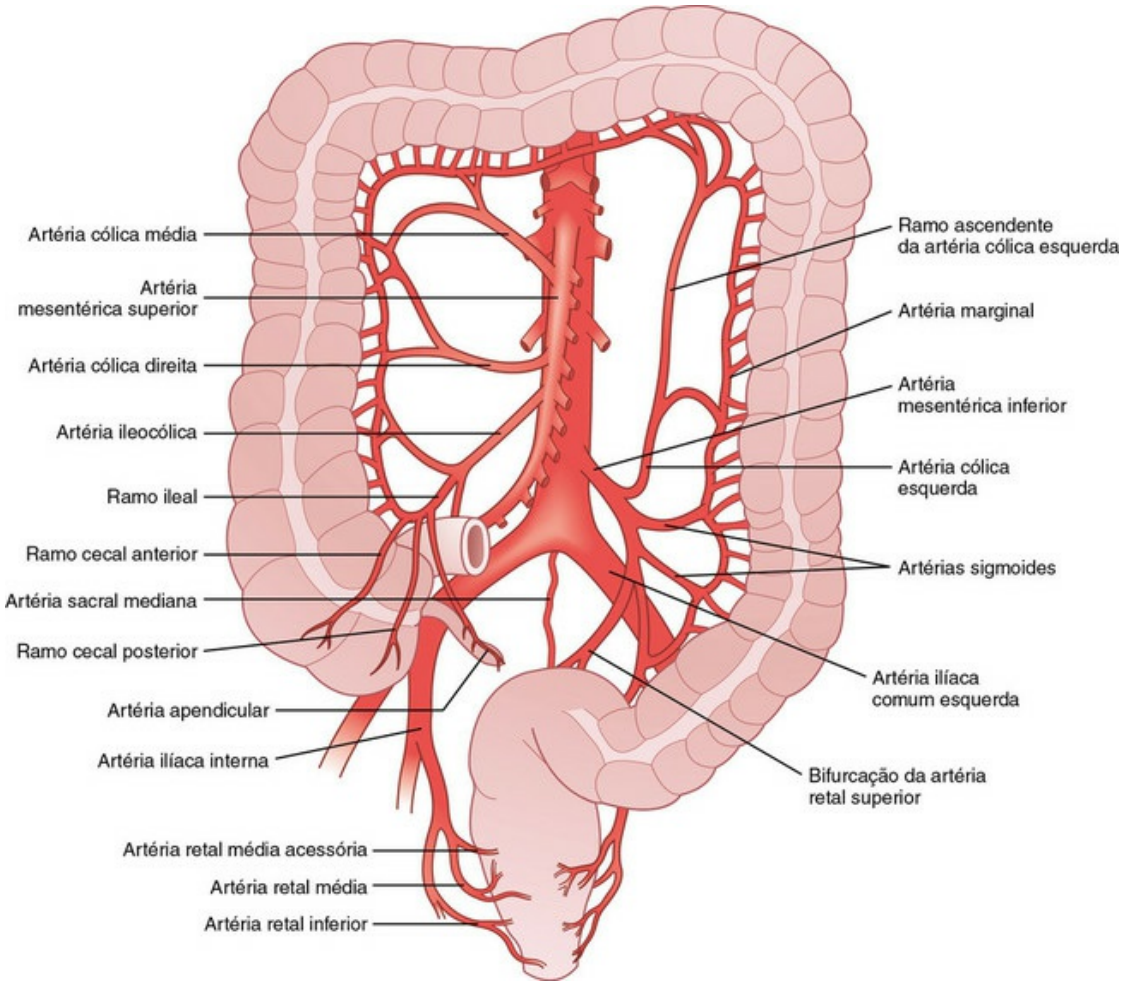


FIGURA 52-6 Suprimento arterial do cólon. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 23.)

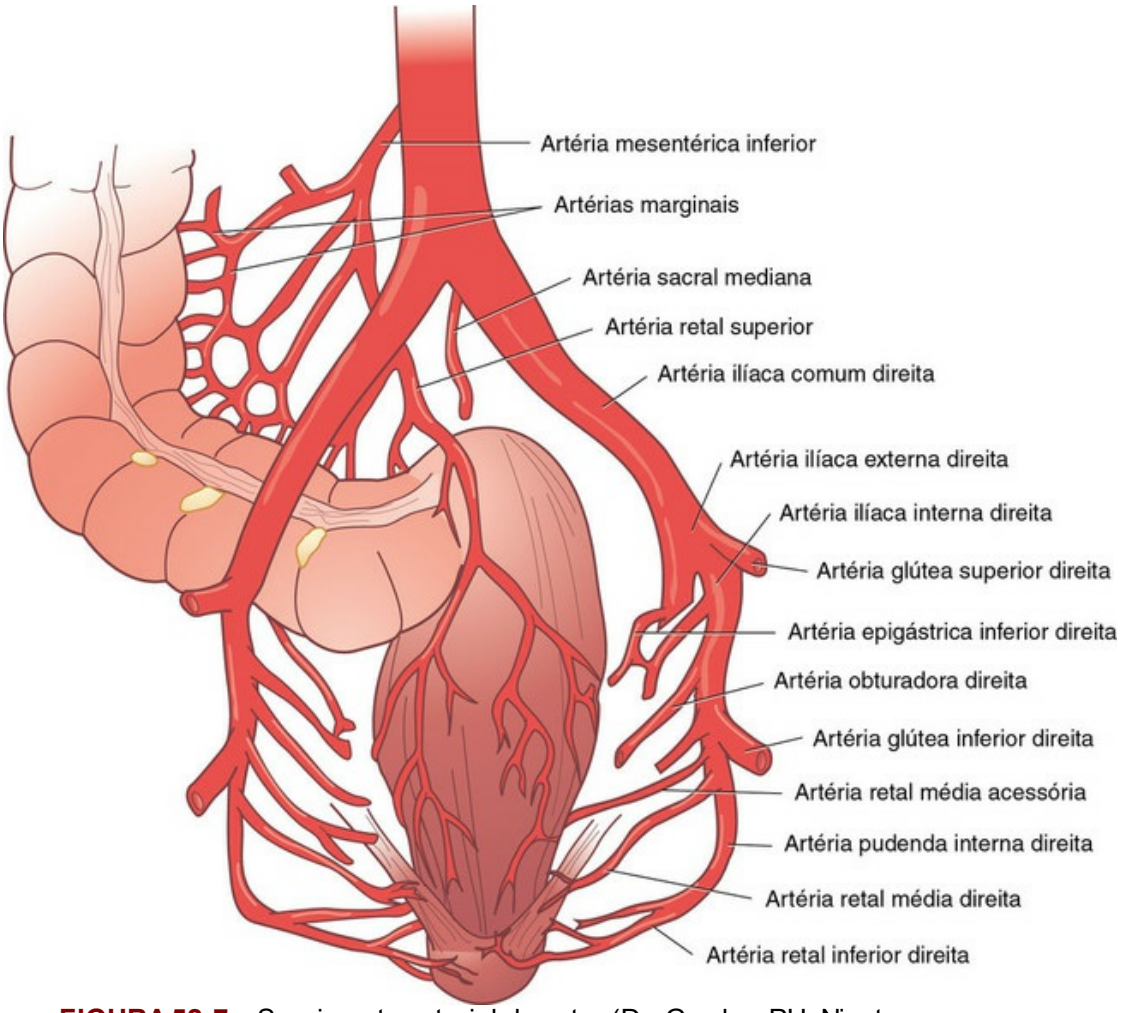


FIGURA 52-7 Suprimento arterial do reto. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 24.)

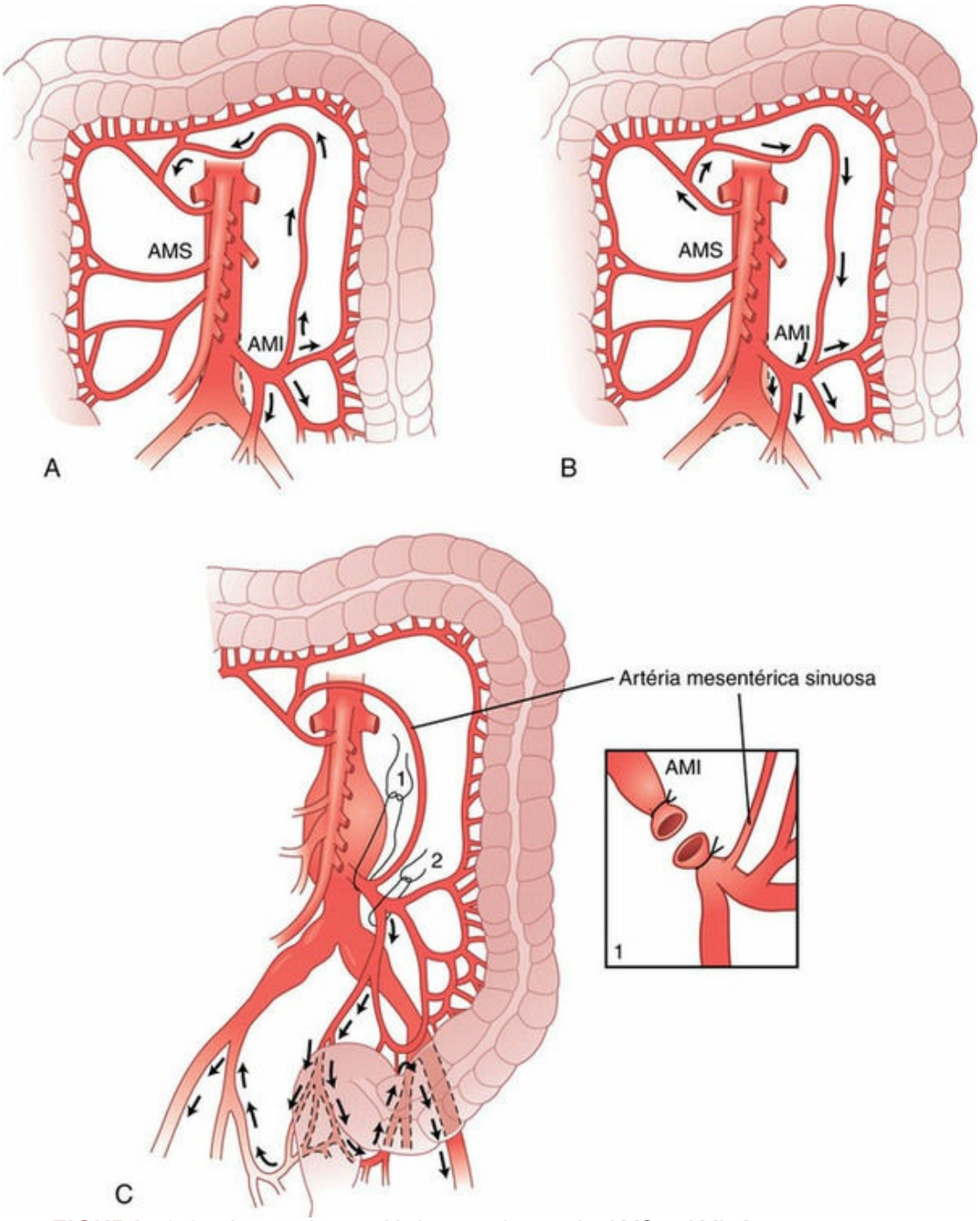


FIGURA 52-8 Anatomia patológica e oclusão da AMS e AMI. **A,** Oclusão da AMS. **B,** Oclusão da AMI. **C,** Ligadura da AMI. 1, localização correta da ligadura (*ver quadro menor*); 2, localização incorreta da ligadura. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 28.)

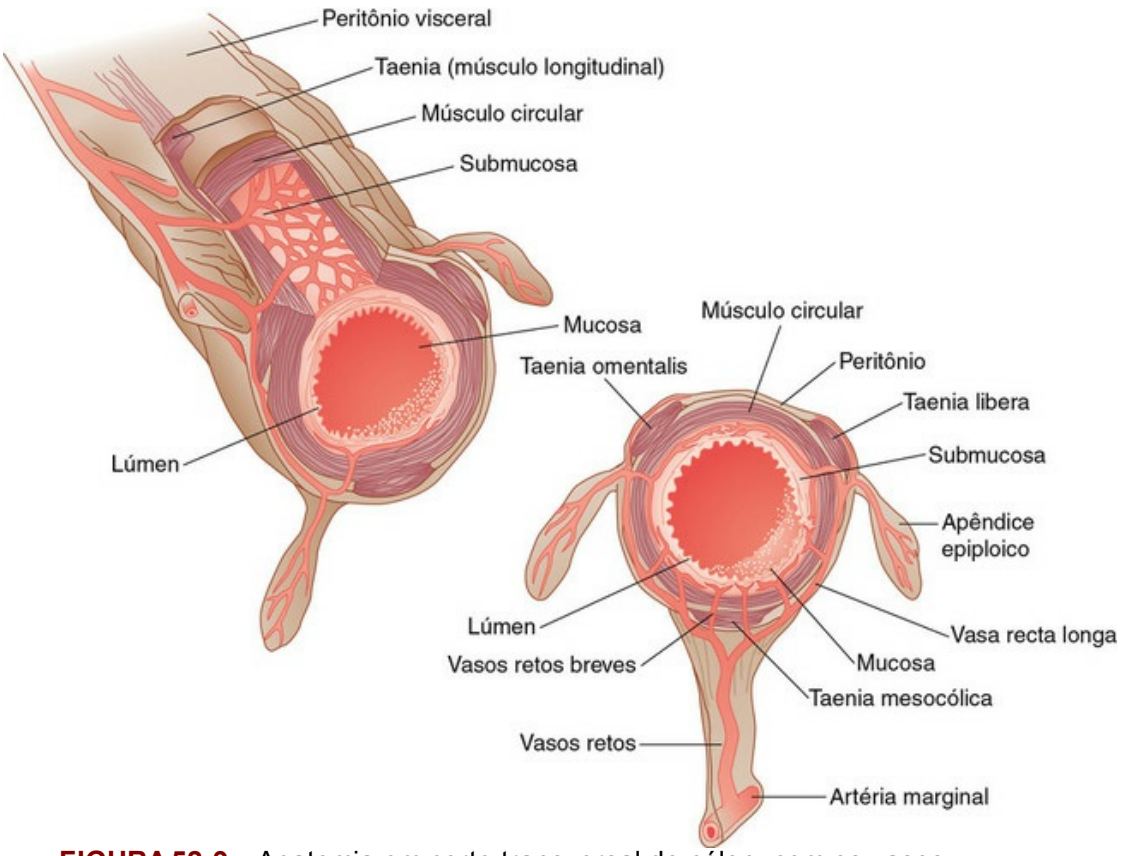


FIGURA 52-9 Anatomia em corte transversal do cólon, com os vasos breves e os vasos retos. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 26.)

A AMI se origina da aorta no nível de L2 a L3, aproximadamente 3 cm acima da bifurcação aórtica. A artéria cólica esquerda é o ramo mais proximal, irrigando a porção distal do cólon transverso, a flexura esplênica e o cólon descendente. Dois a seis ramos sigmoides são acessórios da artéria cólica esquerda e formam arcadas que irrigam o cólon sigmoide e contribuem para a formação da arcada marginal.

O arcada colateral de Riolan foi primeiramente descrita por Jean Riolan (1580-1657) e conecta diretamente as porções proximais às porções da AMS com a AMI e pode servir como um canal vital quando uma ou outra destas artérias está ocluída. Ela também é conhecida como *artéria mesentérica sinuosa* e tem um tamanho bastante variável. O fluxo sanguíneo pode ser anterógrado (estenose da AMI) ou retrógrado (estenose da AMS), dependendo do local da oclusão. Tal obstrução resulta em um aumento no tamanho e na tortuosidade desta artéria sinuosa que pode ser detectado pela arteriografia; a presença de um grande arco de Riolan, portanto, sugere a oclusão de uma das artérias mesentéricas principais (Fig. 52-10).

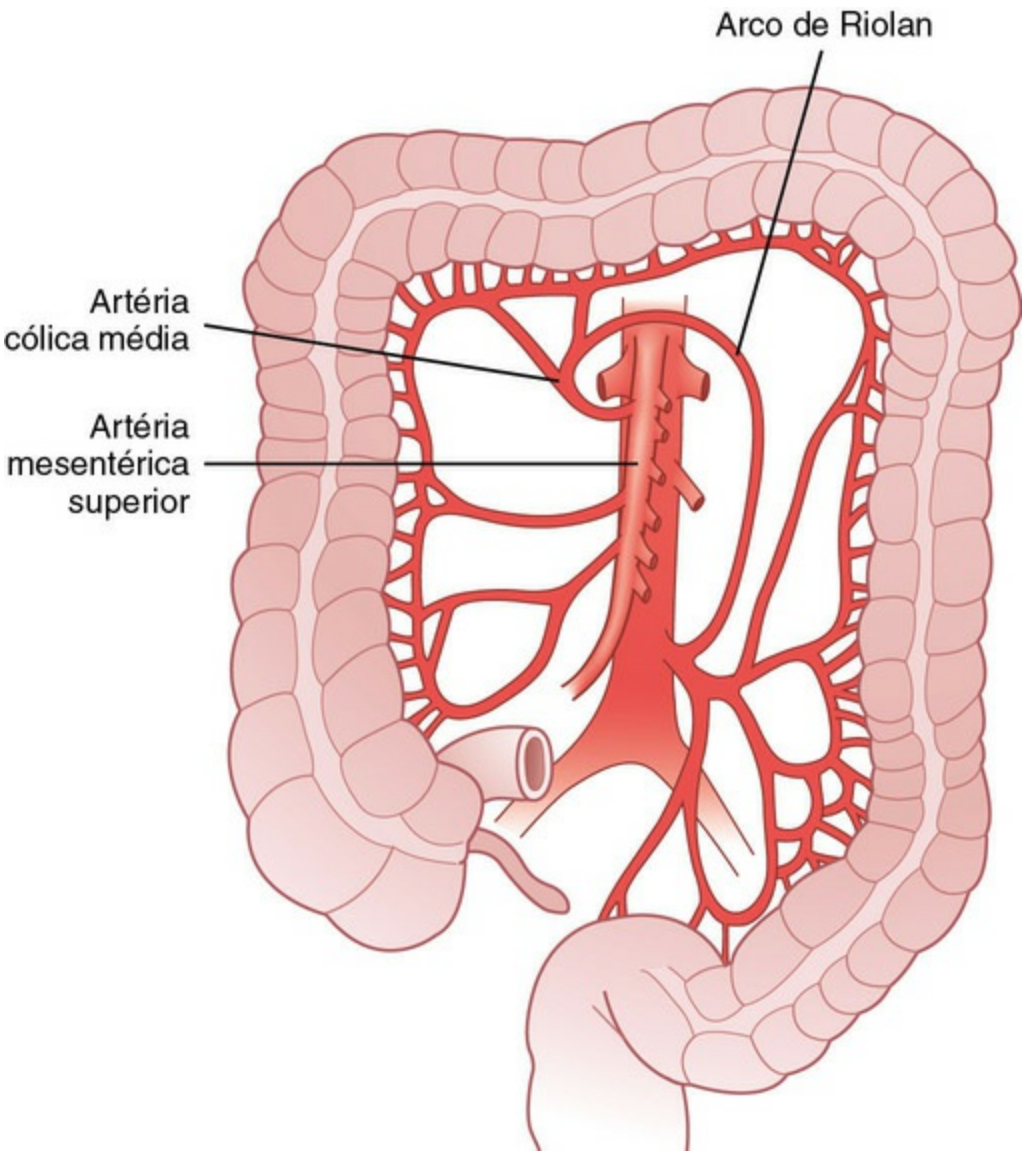


FIGURA 52-10 Arco de Riolan. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 27.)

A AMI termina na artéria retal superior (hemorroidária superior) que faz um trajeto retrorretal no mesorreto, ramificando-se, e então penetrando na submucosa retal. Aqui os capilares formam um plexo submucoso no reto distal, no nível das colunas anais. O canal anal também recebe sangue arterial das artérias retais médias (hemorroidária) e retal inferior (hemorroidária). A artéria retal média é um ramo da artéria ilíaca interna. Ela apresenta um tamanho variável e penetra no reto anterolateralmente, passando ao longo e ligeiramente anterior às asas retais laterais. Ressalte-se que ela está ausente em 40% a 80% dos espécimes estudados. A artéria retal inferior é um ramo da artéria pudenda que é, ela mesma, um ramo mais distal da ilíaca interna. Do canal obturador, ela atravessa a fáscia obturadora, a fossa isquiorretal e o esfíncter anal externo para chegar ao canal anal. Este vaso é identificado durante a dissecção perineal para uma ressecção abdominoperineal.

A drenagem venosa do cólon e do reto espelha o seu suprimento sanguíneo arterial. A drenagem venosa do cólon direito e transverso proximal deságua na veia mesentérica superior, que drena para a veia esplênica para tornar-se a veia porta. O cólon transverso distal, o cólon descendente, o sigmoide e a maior parte do reto drenam para a veia mesentérica inferior, que deságua na veia esplênica à esquerda da aorta. O canal anal é drenado pelas veias retais médias e inferiores para a veia ilíaca interna e subsequentemente para a veia cava inferior. A drenagem venosa bidirecional do canal anal é responsável pelas diferenças nos padrões de metástases dos tumores que ocorrem nesta região (Fig. 52-11).

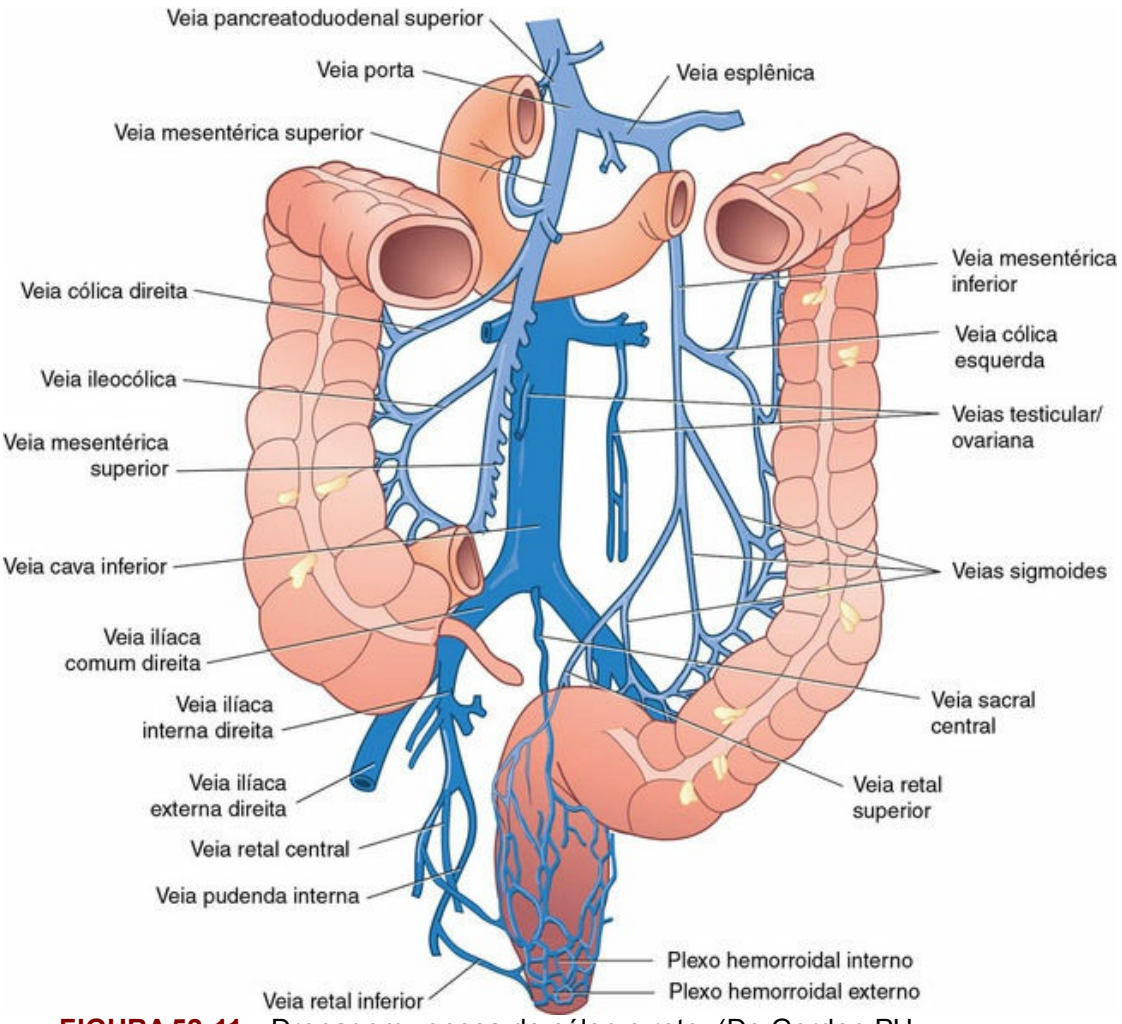


FIGURA 52-11 Drenagem venosa do cólon e reto. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 30.)

A drenagem linfática também acompanha o ordenamento arterial. A parede do intestino grosso é irrigada por uma rica rede de capilares linfáticos que drenam para canais extramurais que acompanham o suprimento arterial. Os linfáticos do cólon e dos dois terços proximais do reto drenam para a cadeia linfonodal para-aórtica, que deságua na cisterna *chily* (Picket). A drenagem linfática do reto distal e do canal anal pode fazer-se para os linfonodos para-aórticos ou, lateralmente, via sistema ilíaco interno, para a bacia linfonodal inguinal superficial. Apesar da linha denteada delimitar grosseiramente o nível onde a drenagem linfática se bifurca, estudos clássicos, de Block e Enquist, usando injeção de corantes, demonstram que a disseminação através dos canais linfáticos até os órgãos pélvicos adjacentes, como a vagina e o ligamento largo, ocorre quando as injeções são administradas até 10 cm proximalmente à linha denteada (Figs. 52-12 e 52-13).

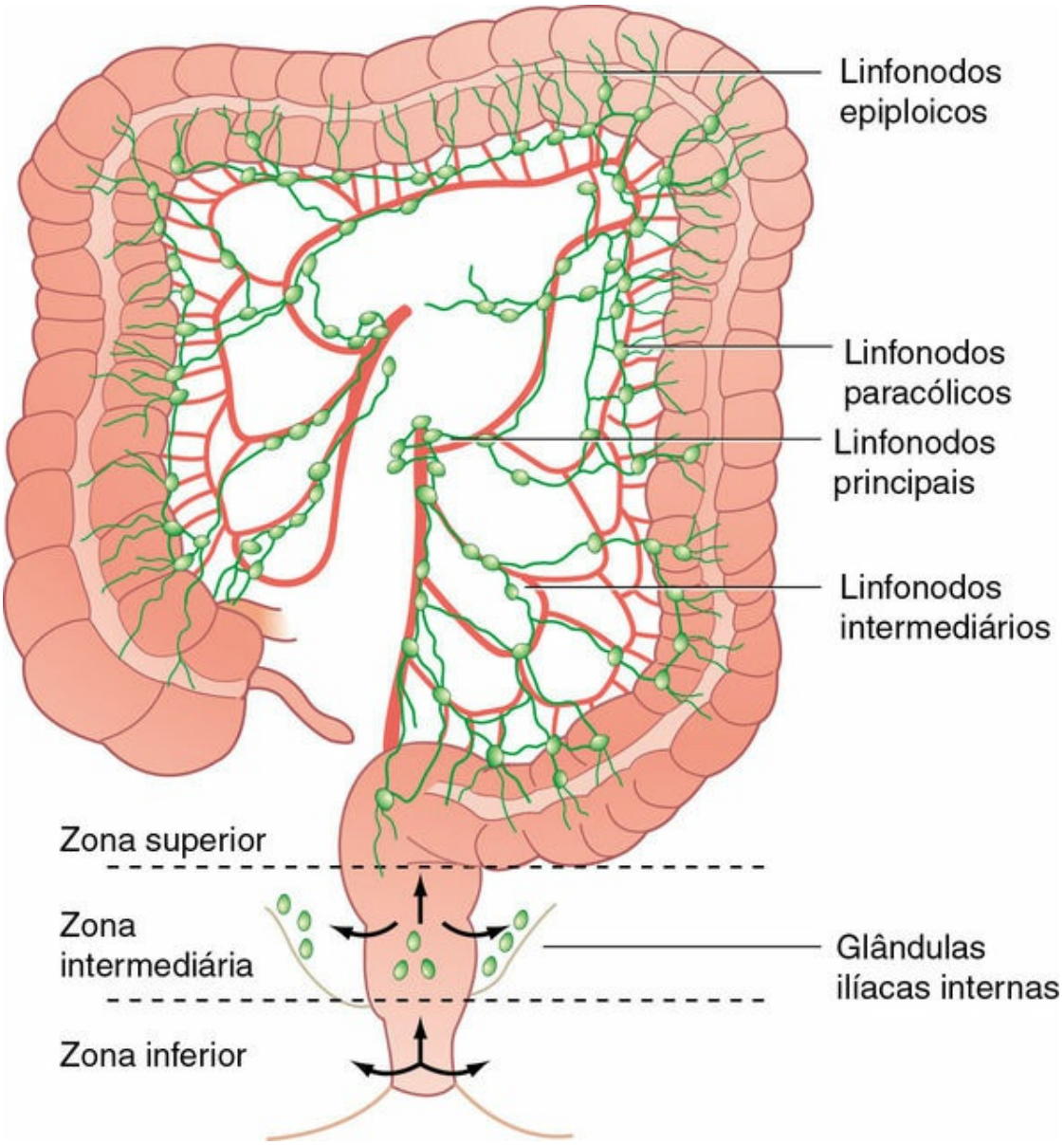


FIGURA 52-12 Drenagem linfática do cólon. (De Corman ML [ed]: Colon and Rectal Surgery, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 21.)

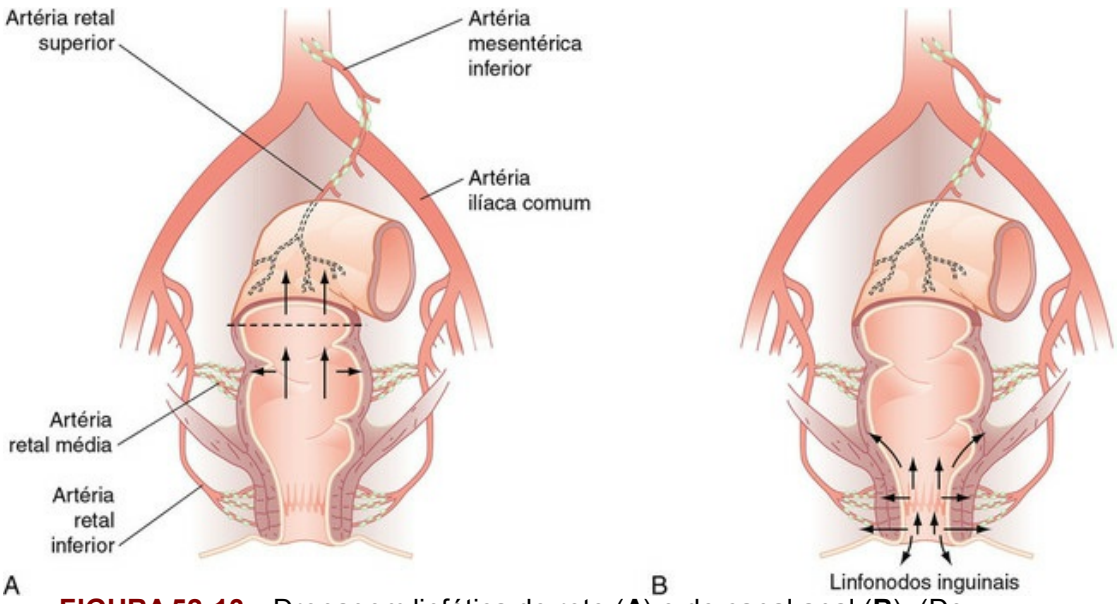


FIGURA 52-13 Drenagem linfática do reto (**A**) e do canal anal (**B**). (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 32.)

Os linfonodos comumente são agrupados em níveis, dependendo da sua localização. Os linfonodos epiploicos estão localizados ao longo da parede intestinal e nos apêndices epiploicos. Os linfonodos adjacentes à artéria marginal são os paracólicos. Os linfonodos intermediários estão localizados ao longo dos ramos principais dos grandes vasos sanguíneos; os linfonodos primários estão localizados na AMS ou AMI. A invasão dos linfonodos pelo câncer metastático é um fator prognóstico importante para os pacientes com câncer colorretal. Uma avaliação patológica acurada dos linfonodos é essencial para um estadiamento preciso, que serve como um determinante para o tratamento dos pacientes com câncer colorretal.

Nervos

Os nervos simpáticos pré-ganglionares de T6 a T12 fazem sinapses nos gânglios pré-aórticos. As fibras pós-sinápticas fazem um trajeto ao longo dos vasos sanguíneos para alcançarem o cólon direito e o transverso. A inervação parassimpática do cólon direito e do transverso provém do nervo vago direito. As fibras parassimpáticas acompanham os ramos da AMS para estabelecer sinapse na parede do intestino. O cólon esquerdo e o reto recebem um suprimento simpático a partir dos nervos esplâncnicos lombares pré-ganglionares de L1 a L3. Estes fazem sinapse no plexo pré-aórtico localizado acima da bifurcação aórtica, e os elementos pós-ganglionares acompanham os ramos da AMI e da artéria retal superior até o cólon esquerdo, o sigmoide e o reto. O reto inferior, o assoalho pélvico e o canal anal recebem nervos simpáticos pós-ganglionares simpáticos do plexo pélvico. O plexo pélvico está aderido às paredes pélvicas laterais e é adjacente às asas laterais. Ele recebe ramos simpáticos provenientes do plexo pré-sacro, que se agrupam no promontório pré-sacro em nervos hipogástricos esquerdo e direito. Estes nervos simpáticos, que caminham para o interior da pelve dorsalmente à artéria retal superior, são responsáveis pela liberação do sêmen para a uretra prostática posterior. A incapacidade de se preservar pelo menos um dos nervos hipogástricos durante a dissecção retal resulta em uma disfunção ejaculatória nos homens.

Os nervos parassimpáticos pélvicos, ou nervos eretores, provêm de S2 a S4. Os nervos parassimpáticos pré-ganglionares mesclam-se com os nervos simpáticos pós-ganglionares, após estes últimos emergirem do forame sacral. Estas fibras nervosas, via plexo pélvico, circundam e inervam a próstata, a uretra, as vesículas seminais, a bexiga e os músculos do assoalho pélvico. A dissecção retal pode lesar o plexo pélvico e as suas subdivisões, resultando em uma bexiga neurogênica e em disfunção sexual. As taxas de disfunção vesical e erétil após operação retal chegam a até 45%. O grau e o tipo de disfunção são afetados pelo nível de lesão neural. Uma ligadura AMI alta, separando os nervos hipogástricos próximo ao promontório sacral, resulta em disfunção simpática, caracterizada por ejaculação retrógrada e disfunção da bexiga. A lesão nos plexos mistos parassimpáticos e simpáticos resulta em

impotência e em uma bexiga atônica.

Fisiologia do cólon

Em geral, a função do cólon é a reciclagem de nutrientes, enquanto a função do reto é a eliminação das fezes. A reciclagem dos nutrientes depende da atividade metabólica da flora colônica, da motilidade colônica e da absorção e secreção da mucosa. A eliminação das fezes envolve a desidratação dos conteúdos colônicos e a defecação.

Reciclagem de Nutrientes

Durante o processo digestivo, os nutrientes ingeridos são diluídos no lúmen intestinal pelas secreções biliopancreáticas e gastrointestinais (GI). O intestino delgado absorve a maioria dos nutrientes ingeridos e alguns dos líquidos e sais biliares secretados no lúmen. No entanto, o conteúdo ileal é ainda rico em água, eletrólitos e nutrientes que resistem à digestão. O cólon tem a função de recuperar estas substâncias e evitar perdas desnecessárias de líquidos, eletrólitos e nitrogênio. Para conseguir isto, o cólon depende fundamentalmente da sua flora bacteriana.

Flora Colônica

Nutrientes são digeridos no lúmen intestinal com o auxílio de secreções biliopancreáticas e GI. Quando o quimo atinge o íleo terminal, a maioria dos nutrientes já foi absorvida, deixando um *succus entericus* composto de líquido rico em eletrólitos, sais biliares e algumas proteínas e amidos que tenham resistido à digestão. Uma quantidade enorme de flora autóctone, consistindo em mais de 400 espécies bacterianas, reside no intestino grosso. O conteúdo do intestino grosso pode conter até 10^{11} a 10^{12} células bacterianas/g, contribuindo com aproximadamente 50% da massa fecal.[1] A maioria dessas espécies colônicas são anaeróbias. Essas bactérias se alimentam de proteínas desprendidas da parede intestinal e carboidratos complexos não digeridos.

A microbiota colônica fornece várias funções importantes para o hospedeiro, incluindo as funções de barreira que ajudam a manter a integridade epitelial, funções nutritivas que utilizam polissacarídeos de plantas, e funções do desenvolvimento que estimulam a diferenciação epitelial celular e angiogênese e, finalmente, funções imunológicas através do intestino. O tecido linfoide associado ao intestino contribui para a imunidade inata e adaptativa.[1] Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produzidos pela degradação microbiana e fermentação de amidos alimentares. Estes ácidos graxos são a principal fonte de nutrição para os colonócitos. Espécies *Bacteroides* predominam em todo o cólon, compreendendo dois terços das contagens totais do cólon proximal e quase 70% das bactérias no reto. *Escherichia, Klebsiella, Proteus, Lactobacillus* e os enterococos são as espécies predominantes de anaeróbios facultativos.

Prebióticos e Probióticos

Os probióticos podem ser definidos como suplementos alimentares que contêm culturas vivas de bactérias e leveduras que são benéficos ao cólon e função do hospedeiro. Os dois agentes mais utilizados são o *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Estudos recentes indicaram que os probióticos podem ter amplos benefícios para a saúde, incluindo a estimulação da função imunológica, efeitos anti-inflamatórios e supressão da colonização enteropatogênica.[2] Além disso, eles podem aumentar a digestibilidade das proteínas dietéticas, intensificar a absorção de aminoácidos e desempenhar um papel terapêutico ou protetor contra *Clostridium difficile* associada à diarreia.[3] O papel final dos probióticos ainda não foi determinado. Há dados conflitantes no que concerne a sua possível eficácia como terapia primária ou como profilaxia contra diarreia recorrente associada com *C. difficile*. Indicações para seu uso estão aumentando, mas têm sido utilizado nas enterocolites necrosantes em neonatos, pacientes com HIV-AIDS e pacientes neutropênicos submetidos à quimioterapia. Ainda que mais pesquisas sejam necessárias, a evidência para o uso de probióticos em diversas situações é animadora.

Os prebióticos são oligossacarídeos não digeríveis (p. ex., inulina) que ajudam o hospedeiro estimulando o crescimento de certas espécies de bactérias intestinais benéficas. Há um crescente volume de dados sugerindo benefícios à saúde; entretanto, no momento ainda há pouca evidência para orientar as recomendações para seu uso.

Fermentação

Ao contrário da maioria dos revestimentos da mucosa do trato GI proximal, a mucosa colônica não recebe sua nutrição primária da corrente sanguínea. Em vez disso, as necessidades nutricionais são supridas do conteúdo luminal do cólon. O butirato AGCC é a fonte de energia primária para colonócito. A maneira que esta interação ocorre ilustra a interação essencial simbiótica entre o cólon e sua flora bacteriana residente.

A principal fonte de energia para as bactérias intestinais é a fibra dietética, composta de carboidratos complexos (amidos e polissacarídeos sem amido [PNAS]). Esta fibra é metabolizada pelo processo de fermentação. Nem todos os carboidratos complexos são fermentados da mesma maneira, o que está por trás de muitas recomendações dietéticas para aumento de volume; lignina e *psyllium* são componentes das plantas que não são fermentados pela flora colônica humana. Eles são hidrofílicos, levando, assim, à reabsorção de água alterando o volume das fezes. As celuloses são parcialmente fermentadas, enquanto as pectinas das frutas são completamente metabolizadas pelas bactérias colônicas. Dietas ricas em PNAS não fermentáveis contribuem para o volume fecal e o tempo de trânsito aumentado; PNAS altamente fermentáveis fornecem um volume mínimo, mas nutrição colonócita aumentada.

Os produtos finais da fermentação são AGCCs e gases – dióxido de carbono, metano e hidrogênio. Além das PNAS, as bactérias colônicas fermentam amidos mal absorvidos e proteínas do trato GI superior, conhecidas como *amidos resistentes*. Embora altamente variável de pessoa para pessoa, com variabilidade diária dependente da dieta, os gases produzidos pela fermentação bacteriana compõem aproximadamente 50% a 75% de flatos, com o restante consistindo de ar deglutido.

A fermentação de proteína, também conhecida como *putrefação*, resulta na formação de metabólitos potencialmente tóxicos, como os fenóis, indóis e aminas. A produção dessas toxinas é inibida por muitas bactérias intestinais pela presença de fontes de energia de carboidratos alternativos. Esse processo é mais acentuado no cólon à medida que as fontes de carboidratos se tornam mais escassas. Estes produtos deletérios do metabolismo bacteriano podem levar à lesão da mucosa e hiperproliferação reativa, que foram hipotetizadas como possível causas de carcinogênese. Além disso, a presença de agentes de volume diminui a pressão intracolônica e pode contribuir para evitar a formação de divertículos colônicos. Verificou-se, então, que o fornecimento de fontes adequadas de várias formas de carboidratos dietéticos pode ter um papel positivo na saúde do cólon. Esses princípios justificam as recomendações para a adoção de dietas com fibras dietéticas, como parte dos dados da evolução da natureza dos probióticos e prebióticos.

Ácidos Graxos de Cadeia Curta

O produto final primário da fermentação bacteriana são AGCCs. A absorção de AGCCs no intestino grosso é eficiente; apenas 5% a 10% são eliminados pelas fezes. Os três ácidos graxos primários produzidos são acetato, propionato e butirato em uma proporção de 3:1:1. Os AGCCs têm papéis-chave no cólon e também no metabolismo humano geral. Eles são metabolizados em três locais principais: (1) os colonócitos utilizam butirato como sua fonte de energia primária; (2) os hepatócitos metabolizam todos os três AGCCs em vários graus para uso na gliconeogênese; e (3) as células musculares oxidam acetato para gerar energia. O metabolismo dos AGCCs pode fornecer até 70% da energia que o colonócito necessita, pode reduzir a oxidação da glicose e poupar outros aminoácidos essenciais para o metabolismo de frenação ileocolônica.[4] Os AGCCs também influenciam a motilidade GI através do mecanismo de freio ileocolônico, que é definido como a inibição do esvaziamento gástrico e nutrientes que a atingem a junção ileocolônica.

O acetato, o AGCC principal no cólon, é primeiramente absorvido e transportado para o fígado, onde é o substrato primário para a síntese de colesterol. A fibra dietética não absorvível, não fermentável, como o *psyllium*, pode diminuir a produção de acetato e pode ter um efeito benéfico sobre os níveis de colesterol. Da mesma forma, o propionato, que tem um papel glicolítico no fígado, pode também reduzir os níveis séricos de lipídios inibindo a síntese de colesterol. O butirato é a fonte primária de energia para as células epiteliais colônicas e também pode desempenhar um papel importante na manutenção da saúde celular por impedir a proliferação de colonócitos neoplásicos, enquanto que, paradoxalmente, é trófico para colonócitos normais. Além disso, o butirato serve para regular e estabilizar moléculas de adesão celular.

Reciclagem da Ureia

Durante muito tempo se acreditou que a ureia era o produto final do metabolismo do nitrogênio em humanos. Isto é verdade no sentido de que os humanos, e os mamíferos em geral, não produzem urease.

No entanto, as colônias bacterianas são ricas em urease. Quando a ureia é marcada com um traçador (p. ex., radioisótopo, isótopo pesado) e IV injetada, 10% do nitrogênio da ureia não são recuperados na urina, mas são incorporados às proteínas corporais. As bactérias que aderem firmemente ao epitélio colônico medeiam este processo de reciclagem da ureia, que produz urease. Uma dieta com baixo teor de proteínas e elevado teor de fibras, como a dos montanheses da Papua, Nova Guiné, aumenta ainda mais a reciclagem da ureia. Estes indivíduos ingerem apenas 10 mg de proteína/kg/dia e apresentam uma saúde normal, com taxas de proteínas normais em suas massas e no soro. A adaptação a esta dieta com um baixo teor de proteínas tornou o cólon muito eficiente na reciclagem de proteínas até o ponto em que ele pode até mesmo absorver alguns aminoácidos essenciais (p. ex., lisina). A reciclagem da ureia foi explorada como uma terapia para a insuficiência renal, pela exclusão dos aminoácidos não essenciais da dieta para promover uma reciclagem máxima de ureia e diminuir a necessidade de diálise.

A única condição patológica na qual a reciclagem da ureia não é benéfica é na insuficiência hepática. Quando o fígado não pode reutilizar o nitrogênio ureico absorvido pelo cólon, a amônia penetra na barreira hematoencefálica e produz falsos neurotransmissores, o que resulta em coma hepático.

Absorção

Estima-se que a área absortiva total do cólon é de aproximadamente 900 cm^2. De 1.000 a 1.500 mL de líquidos são introduzidos no ceco pelo efluente ileal diariamente. O volume total de água nas fezes é de apenas 100 a 150 mL/dia. Esta redução em dez vezes no volume da água através do cólon representa o local mais eficiente de absorção no trato GI por área da superfície corporal. A absorção líquida de sódio é ainda maior. Embora o efluente ileal contenha 200 mEq/litro de sódio, as fezes contêm apenas 25 a 50 mEq/litro. Uma diferença importante entre a absorção de sódio e água no cólon é que, embora a água seja absorvida passivamente, o sódio requer transporte ativo. O sódio é transportado contra um gradiente químico e elétrico à custa de consumo energético.

O epitélio colônico pode utilizar vários tipos de combustível; no entanto, o *n*-butirato é oxidado de preferência à glutamina, glicose ou corpos cetônicos. Pelo fato de as células dos mamíferos não produzirem *n*-butirato, o epitélio colônico depende das bactérias luminares para produzi-lo pela fermentação das fibras dietéticas. A ausência do *n*-butirato, como a que resulta de uma inibição da fermentação pelos antibióticos de amplo espectro, leva a uma menor absorção de sódio e de água e, portanto, à diarreia. De maneira oposta, a perfusão do lúmen colônico com o *n*-butirato estimula a absorção de sódio e de água. O *n*-butirato, o acetato e o propionato são AGCCs produzidos pela fermentação bacteriana; estes constituem os principais ânions nas fezes. Outros efeitos fisiológicos dos AGCCs sobre o cólon incluem a estimulação do fluxo sanguíneo, a renovação das células da mucosa e a regulação do pH intraluminar para a homeostasia da flora bacteriana.

Além da recuperação de sódio e de água, a mucosa colônica absorve ácidos biliares. O cólon absorve os ácidos biliares que escapam à absorção pelo íleo terminal, tornando portanto o cólon parte da circulação entero-hepática. Os ácidos biliares são passivamente transportados através do epitélio colônico pela difusão não iônica. Quando a capacidade absortiva colônica é ultrapassada, as bactérias colônicas desconjugam os ácidos biliares. Os ácidos biliares desconjugados podem, então, interferir na absorção de sódio e de água, levando a uma diarreia secretória ou colerética. A diarreia colerética é observada precocemente após a hemicolectomia direita como um fenômeno transitório e, mais permanentemente, após uma extensa ressecção ileal.

Secreção

O papel fisiológico do cólon é demonstrado em pacientes com insuficiência renal crônica. Os pacientes urêmicos podem permanecer normocalêmicos, mesmo ingerindo quantidades normais de potássio antes de necessitarem de diálise. Este fenômeno está associado a um aumento compensatório na secreção colônica e na excreção fecal de potássio. Este efeito é bloqueado pela espironolactona, o que ilustra o efeito da aldosterona sobre a secreção colônica de potássio. A secreção de potássio requer tanto Na^+, K^+-ATPase e cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ na membrana basolateral quanto um canal de potássio apical.

Muitas formas de colite estão associadas a uma secreção aumentada de potássio, como a doença inflamatória intestinal (DII), a cólera e a shigelose. Além disso, algumas formas de colite prejudicam a absorção colônica ou produzem a secreção de cloreto; exemplos são a colite colagenótica e a colite microscópica e a cloridorreia congênita. O cloro é secretado pelo epitélio colônico a uma velocidade basal, que aumenta em condições patológicas como a fibrose cística e a diarreia secretória. A secreção de cloreto

também requer o acoplamento Na^+, K^+-ATPase e cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ para escapar passivamente através da membrana apical. O cálcio e a adenosina monofosfato cíclica estimulam a secreção de cloro, enquanto o bicarbonato e os AGCCs inibem a secreção de cloro.

A secreção colônica de H^+ e de bicarbonato é acoplada à absorção de Na^+ e de Cl^-, respectivamente. É por meio destes intercâmbios que o cólon está ligado ao metabolismo ácido-base sistêmico. O suprimento de H^+ e de bicarbonato para essas trocas é mantido pela hidratação de CO_2 catalisado pela anidrase carbônica colônica. Modificações no pH sistêmico induzem a alterações na atividade da anidrase carbônica, desencadeando a eliminação do H^+ ou do bicarbonato, conforme a necessidade de restaurar a normalidade do pH sistêmico.

Motilidade

Motilidade colônica é um processo altamente complexo, difícil de investigar por falta de terminologia e medidas padronizadas. Além disso, a circulação através do cólon é relativamente lenta em comparação com o trato GI proximal e os estudos requerem observação prolongada.

Os padrões de motilidade colônica podem ser divididos de forma mais simples em dois padrões primários, a atividade segmentar e a atividade propagada. A atividade segmentar consiste em contrações isoladas ou explosões rítmicas de contrações. O propósito dessas contrações segmentares é impulsionar a matéria fecal distalmente através de um gradiente de pressão orientada em direção ao reto em distâncias descontínuas e permitir a mistura, que promove a absorção ideal. O segundo padrão é a atividade propagada, comumente classificada com base na sua amplitude como a propagação das contrações de baixa amplitude ou alta amplitude.[5] A propagação das contrações de alta amplitude foram historicamente referidas como *movimentos de massa* ou migração motora complexa, cuja função é deslocar grandes volumes de conteúdo intestinal através do cólon. Estas têm um papel importante na defecação, com movimentos de massa que impulsionam volumes maiores de matéria fecal do cólon distal e o cólon descendente para o cólon sigmoide e reto. Pouco se sabe sobre a propagação de contrações de baixa amplitude, mas elas estão associadas à distensão, produção de muco e eliminação de flatos.

Parece haver um ritmo circadiano para a motilidade colônica, com picos máximos de atividade imediatamente após o despertar e após as refeições. O sono está associado a uma diminuição na motilidade colônica.

Não surpreendentemente, a ingestão de alimentos resulta em um aumento da motilidade colônica em geral por aproximadamente 2 horas. Esse reflexo é estimulado não apenas pela distensão gástrica, mas também pelo sistema nervoso central (SNC), iniciado pela visão de alimentos. Além disso, a composição da refeição afeta respostas colônicas. A atividade aumentada em resposta às refeições de carboidratos é curta, enquanto as refeições gordurosas provocam respostas mais demoradas.

Finalmente, o trânsito no cólon é controlado pelo sistema nervoso autônomo. A inervação parassimpática envolve o cólon através de nervos vagos e pélvicos. O sistema nervoso entérico no cólon é disposto em vários plexos — subserosos, mioentéricos (Auerbach), submucoso (Meissner) e o plexo mucoso. A inervação simpática origina-se dos gânglios mesentéricos superior e inferior e atinge o cólon via plexos perivasculares.

Formação das Fezes

A frequência da defecação é tão variável entre os indivíduos quanto a sua percepção da frequência anormal de evacuação. Um indivíduo que tem mais de três evacuações por dia é considerado como tendo diarreia, enquanto menos de três evacuações semanais são consideradas constipação. Qualquer frequência que recaia dentro desta variação é considerada normal, embora muitos indivíduos ainda procurem cuidados médicos para o que eles pensam ser diarreia ou constipação. Muitos fatores influenciam na velocidade de trânsito colônico. O trânsito colônico é mais longo em mulheres em comparação aos homens e mais longo em mulheres após a menopausa do que na pré-menopausa. De maneira oposta, o tempo colônico está reduzido em tabagistas. Em indivíduos normais, a suplementação com APN não reduz o trânsito colônico, apesar de aumentar o peso fecal. Em pacientes com constipação idiopática, no entanto, os APNs sob a forma de sementes de *psyllium* abreviam o trânsito colônico e aumenta o peso fecal.

Defecação

A defecação normal requer um tempo de trânsito colônico adequado, consistência fecal e continência

fecal. A continência fecal implica o adiamento da eliminação de fezes; discriminação entre gás, fezes líquidas ou sólidas e uma eliminação seletiva de gás sem fezes. Há uma certa controvérsia concernente ao papel real do reto sob condições de repouso. Alguns propõem que o reto seja simplesmente um conduto que, sob condições de repouso, deva estar vazio. Se fezes chegarem ao reto, o reflexo inibitório anorretal é disparado, forçando o indivíduo a segurar a defecação pela contração voluntária do esfíncter externo. No entanto, qualquer cirurgião que realiza protossigmoidoscopias rígidas de rotina no seu consultório está bem consciente de que um paciente pode ter o reto cheio de fezes sem qualquer consciência disso. Isto leva ao ponto de vista oposto, que encara o reto como um reservatório. Assim como as fezes disparam um reflexo inibitório anorretal, elas também disparam um reflexo retocólico. Este reflexo permite o enchimento contínuo do reto com material fecal, até que o cólon esteja vazio.

Os mecanismos envolvidos na continência fecal não estão completamente compreendidos. Uma certa capacidade reservatória é necessária para obter-se continência fecal. Um reto rígido, não distensível, como ocorre na proctite por radiação, pode produzir incontinência, mesmo quando os músculos esfincterianos são competentes. Parte das fibras musculares dos esfíncteres interno e externo é necessária para uma continência adequada, embora muitos pacientes tenham parte do seu esfíncter rompido durante uma fistulotomia e ainda permaneçam continentes. Provavelmente, o único fator que sem dúvida é necessário para a continência fecal é a inervação do esfíncter. Fibras nervosas motoras, que produzem a contração das fibras do esfíncter e também toda a inervação sensorial são importantes para esvaziar o reto adequadamente.

Preparo intestinal antes da operação

A depuração das fezes e a redução na concentração de bactérias colônicas intraluminais antes das operações no cólon há muito tempo têm sido orientações básicas da operação. Os organismos microbianos normais, ou autóctones, no cólon constituem mais de 90% do peso seco de fezes, atingindo concentrações de mais de 10^9 organismos/mL de fezes. O *Bacteroides* anaeróbico é o micróbio colônico mais comum, enquanto a *Escherichia coli* é o aeróbio mais frequente. As espécies *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Proteus*, *Klebsiella* e *Streptococcus* também estão presentes em grande número.

O processo de preparação do cólon para uma operação eletiva tradicionalmente envolve dois fatores, a eliminação dos conteúdos fecais (preparação mecânica) e administração de antibióticos eficazes contra bactérias colônicas. A experiência mostra que um cólon não preparado (que contenha fezes intraluminais) impõe uma taxa inaceitavelmente alta de problemas na cicatrização das anastomoses. No entanto, experiências recentes com o reparo primário das lesões colônicas pelos cirurgiões de trauma e relatos de cirurgiões europeus descrevendo operações eletivas conduzidas com segurança sem o emprego de purgação pré-operatória levaram a uma reconsideração concernente ao verdadeiro valor da limpeza do cólon antes da operação. Pelo fato de os colonócitos receberem nutrição proveniente dos ácidos graxos livres intraluminais produzidos pela fermentação realizada pelas bactérias colônicas, existem preocupações de que esta limpeza possa, na realidade, ser prejudicial à cicatrização de uma anastomose colônica. Entretanto, nos Estados Unidos, no momento, o cólon é geralmente limpo em preparação para operações colônicas. Limpeza eficaz é obrigatória para colonoscopia adequada ou a administração de enema com contraste.

Embora o emprego de antibióticos parenterais no pré-operatório seja bem-aceito e validado, a questão relacionada com o uso de antibióticos orais no pré-operatório é controversa. Uma variedade de regimes de preparo intestinal e combinações de antibióticos está atualmente em uso. Não foi encontrada uma nítida superioridade de um sobre o outro; no entanto, para alguns pacientes, certos preparos intestinais podem ter consequências fisiológicas adversas. São úteis o conhecimento da história das práticas de preparo intestinal, as atuais controvérsias e dados.

Os métodos mecânicos para a limpeza do cólon são empregados tanto para a colonoscopia quanto para a operação eletiva. A obstrução completa do intestino e a perfuração em peritônio livre são contraindicações absolutas para o preparo intestinal. Para a colonoscopia, as propriedades das diversas preparações são julgadas com relação à segurança, tolerância do paciente e eficácia ou qualidade da preparação. No passado, quatro a cinco dias de dieta líquida, juntamente com laxativos como a sena, o óleo de rícino e o bisacodil; uma irrigação completa com uma sonda nasogástrica; a irrigação com manitol e enemas repetidos estavam entre os regimes empregados. A tolerância do paciente a estes métodos é péssima e está associada a desidratação, desequilíbrio hidroeletrolítico e cólicas abdominais graves, em geral não bem toleradas pelos pacientes idosos ou enfermos.

Na década de 1980, a solução de polietilenoglicol (PEG), um líquido com base em sulfato de sódio, não

absorvível, foi desenvolvido como uma preparação oral para preparo intestinal mecânico. Solicita-se que os pacientes bebam pelo menos 2 a 4 L da solução além de líquidos adicionais. Cólicas abdominais, náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns da preparação, e os antieméticos profiláticos, com frequência, são administrados rotineiramente. A solução de fosfato de sódio (Fleet's Phospho-soda®) foi desenvolvida em resposta à insatisfação do paciente com o grande volume de líquido necessário com a preparação PEG e constatou-se, na maioria dos estudos, que ela é uma preparação mais tolerável, com taxas mais elevadas de satisfação e anuência do paciente. O menor volume (45 mL tomados duas vezes) parece ser o principal benefício, pois os efeitos colaterais são similares. As pílulas de fosfato de sódio (Visicol®) foram recentemente introduzidas como uma alternativa aos líquidos. O regime consiste em ingerir um total de 40 pílulas, com três pílulas sendo tomadas a cada 15 minutos com 300 mL de líquido. O fosfato de sódio, em forma líquida, ou em pílula, foi ligado com mais frequência do que a PEG a raros, porém graves, desequilíbrios eletrolíticos. Em pacientes com função renal prejudicada, podem ocorrer hiperfosfatemia, hipernatremia, hipopotassemia e hipocalcemia. Por esta razão, a PEG é a preparação intestinal recomendada em pacientes com insuficiência renal, cirrose, ascite ou insuficiência cardíaca congestiva. Investigações recentes avaliando a eficácia do preparo intestinal mecânico enfocaram comparações entre a PEG e as soluções de fosfato de sódio.

Cohen *et al*. defenderam uma preparação intestinal 90% boa ou excelente com fosfato de sódio *versus* 70% com quatro litros de PEG. Frommer constatou que o fosfato de sódio resulta em um intestino mais limpo do que com a PEG, sem diferença nas complicações infecciosas. Por outro lado, Poon *et al*. descobriram que não há diferença na limpeza intestinal quando o volume de PEG é reduzido para dois litros comparado com 90 mL de fosfato de sódio, e o volume reduzido aumenta a anuência do paciente. Um estudo canadense mostrou que o uso de fosfato de sódio está associado com maior aceitação do paciente e uma redução de custos em oito vezes quando comparado com PEG. Por fim, o conforto do paciente e fatores econômicos podem determinar a prática de preparo intestinal mecânico se a eficácia é semelhante.

Para pacientes que irão se submeter a uma colonoscopia, a qualidade do preparo intestinal é essencial para a obtenção de um exame acurado. No entanto, para a ressecção segmentar, a necessidade de um preparo intestinal mecânico está em discussão. Zmora *et al*., em um estudo comparando as complicações infecciosas em intestino mecanicamente preparado (solução de PEG) *versus* intestino não preparado em pacientes submetidos à ressecção segmentar, não encontraram qualquer diferença quanto ao tipo de complicação infecciosa. Ambos os grupos receberam antibióticos parenterais. O estudo observou anastomoses do lado esquerdo apenas e concluiu que não havia nenhuma diferença significativa entre as taxas de infecção global nos preparados (13,2%) *versus* não preparados (12,5%). Além disso, as taxas de infecção de ferida neste estudo não diferiram significativamente, 6,6% no grupo preparado e 10% no grupo não preparado. Embora os estudos deste tipo tenham sido relativamente pequenos e sem peso estatístico, eles apontam para uma futura possibilidade de abolir o desconforto da preparação intestinal e do pequeno risco associado às alterações eletrolíticas e desidratação.

O uso de antibióticos na operação colorretal é uma prática bem estabelecida que reduz as complicações infecciosas. Os casos colorretais eletivos são classificados como limpos-contaminados e, como tal, beneficiam-se da administração de uma dose única de rotina de antibióticos parenterais, 30 minutos antes da incisão. Demonstrou-se que, quando os tempos cirúrgicos são prolongados, doses adicionais em intervalos de quatro horas reduzem a infecção da ferida. Uma vez completada a operação, a administração pós-operatória de antibióticos para um caso limpo-contaminado, como uma ressecção segmentar de rotina, não reduz as complicações infecciosas e pode promover colite pelo *Clostridium difficile*, infecção pela *Candida* e a emergência de resistência antibiótica bacteriana. Polk e Lopez-Mayer mostraram uma redução nas taxas de infecção pós-operatória de 30% para 8% com o uso rotineiro de antibióticos parenterais pré-operatórios; Gomez-Alonzo *et al*. repetiram estes resultados, mostrando uma queda de 39% para 9%. Antibióticos ativos contra aeróbios e anaeróbios são ideais; cefalosporinas de segunda ou terceira geração isoladas ou uma combinação de uma fluoroquinolona mais metronidazol ou clindamicina, são típicos. Teoricamente o emprego de antibióticos orais adicionais para reduzir ainda mais a carga bacteriana é amplamente aceito, mas não está confirmado. Em uma pesquisa de cirurgiões colorretais, 87% relataram que o uso de antibióticos oral e parenteral faz parte de sua rotina de preparação para operações eletivas do cólon. Uma preparação típica consiste de eritromicina (1 g) e neomicina (1 g) dadas em três doses pré-operatórias, um dia antes da cirurgia. No entanto, este regime está associado a uma incidência elevada de náuseas e cólicas abdominais, e alguns cirurgiões preferem prescrever ciprofloxacina ou metronidazol orais.

Em alguns estudos comparando a eficácia dos antibióticos orais com os parenterais, foram observadas

reduções nas taxas de infecção da ferida de 36% para 6,5% com a administração intravenosa, enquanto outros, comparando uma combinação de antibióticos orais mais parenterais *versus* apenas orais, constataram que o acréscimo dos antibióticos intravenosos reduzia as complicações infecciosas pela metade (de 22% para 11%). É notável que não tenha havido nenhum estudo prospectivo randomizado examinando esta questão e que a maioria das revisões retrospectivas tenha um valor estatístico tão baixo. Portanto, ficou claro que os antibióticos parenterais pré-operatórios reduzem as taxas de infecção da ferida, os antibióticos orais não beneficiam nitidamente o paciente, nem pela redução na infecção da ferida cirúrgica nem pela redução nos abscessos ou fístulas intra-abdominais. Talvez a taxa de formação de abscessos intra-abdominais seja mais dependente de fatores técnicos que afetem a integridade da anastomose do que da profilaxia antibiótica.

Doença diverticular

Um divertículo é um saco ou uma bolsa anormal que faz uma protrusão da parede de um órgão oco, que é, para os propósitos desta discussão, o cólon. Um divertículo verdadeiro é composto por todas as camadas da parede intestinal, enquanto um falso divertículo, ou pseudodivertículo, não possui uma das porções da parede intestinal. Os divertículos que comumente ocorrem no cólon humano são protrusões da mucosa através das camadas musculares do intestino. Pelo fato de estas herniações mucosas serem destituídas de camadas musculares normais, eles são pseudodivertículos (Fig. 52-14).

FIGURA 52-14 Raios X do clister opaco com extensa diverticulose do sigmoide.

Diverticulose ou *doença diverticular* são termos empregados para indicar a presença de divertículos colônicos. A diverticulose é uma condição comum na sociedade ocidental e parece ser um infeliz produto da Revolução Industrial. É interessante que parece não haver nenhum espécime de diverticulose colônica nos arquivos dos museus anatômicos ou médicos na Europa anteriores à Revolução Industrial. O processo de trituração da farinha de trigo foi introduzido na Europa aproximadamente um quarto de século anterior ao aparecimento da diverticulose, que foi inicialmente observada na primeira década do século XX. Postulou-se que o consumo diminuído de cereais não processados e o aumento do consumo de açúcar e

de carne pela população geral foram os fatores que, em grande parte, tornaram-se responsáveis pelo aparecimento da diverticulose. Nos últimos 80 anos, a quantidade de fibras consumidas por indivíduos na América do Norte e na Europa Ocidental diminuiu, enquanto a prevalência da diverticulose tem aumentado significativamente. A formação dos divertículos também está relacionada com o envelhecimento. Os divertículos são raros nos indivíduos com menos de 30 anos, mas pelo menos dois terços dos americanos desenvolverão divertículos colônicos por volta dos 80 anos.

Evidências adicionais de que uma dieta com baixo teor em fibra e elevado teor de carboidratos e carne contribui para a incidência da diverticulose é a observação de que a diverticulose é rara em negros subsaarianos africanos, que consomem uma dieta com alto teor de fibras; no entanto, os negros em Johanesburgo que consomem um baixo teor de fibras apresentam a mesma incidência dos brancos sul-africanos.

Patogênese

Os divertículos, na realidade, são herniações da mucosa através do cólon nos locais de penetração da parede muscular pelas arteríolas. Estes locais estão no lado mesentérico das tênias antimesentéricas. Em alguns casos, a arteríola que penetra na parede pode ser deslocada para ficar sobre o domo do divertículo. Esta estrita relação entre a artéria e o divertículo é responsável pela hemorragia maciça que ocasionalmente pode complicar a diverticulose (Fig. 52-15).

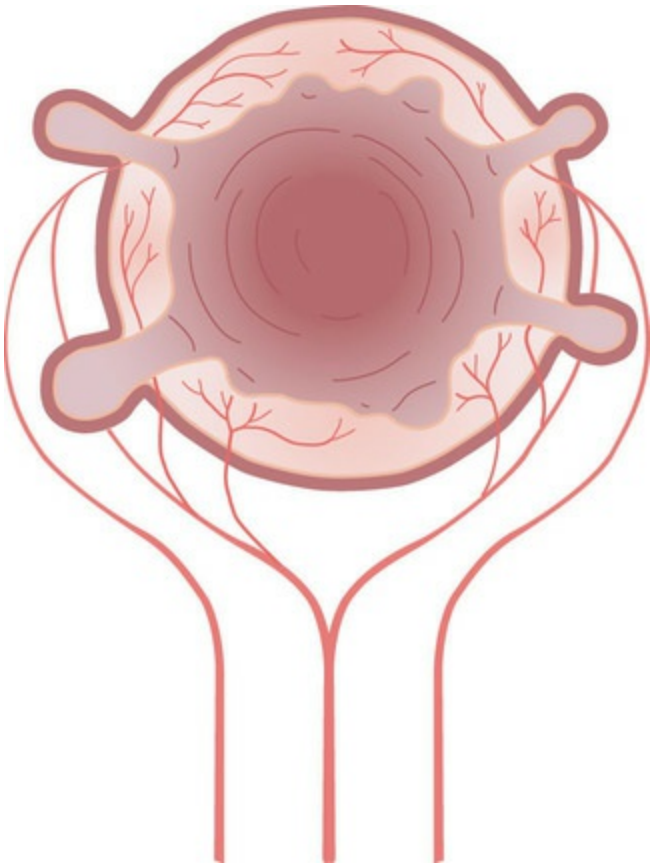


FIGURA 52-15 Patogênese da doença diverticular. Os divertículos são herniações da mucosa através dos pontos de entrada dos vasos sanguíneos pela parede muscular. Pelo fato de estes divertículos serem formados apenas por mucosa em vez de o serem por toda a parede do intestino, eles são chamados *falsos divertículos*. Note que os divertículos formam-se apenas entre as tênias mesentéricas e cada uma das duas tênias laterais. Pelo fato de não haver vasos perfurantes, os divertículos não se formam no lado antimesentérico do cólon.

Frequentemente, ocorre uma notável hipertrofia das camadas musculares da parede colônica associada à diverticulose. Este espessamento da parede colônica, mais comumente afetando o cólon sigmoide, pode preceder o aparecimento de divertículos. Os divertículos afetam mais o cólon sigmoide e são confinados ao sigmoide em quase metade dos pacientes com diverticulose. A segunda área mais envolvida é o cólon descendente (cerca de 40% dos indivíduos afetados), e a totalidade do cólon apresentará divertículos em 5% a 10% dos pacientes com diverticulose. Mesmo em pacientes com divertículos envolvendo todo o cólon, é comum o espessamento muscular característico da doença estar confinado ao sigmoide (Fig. 52-16).

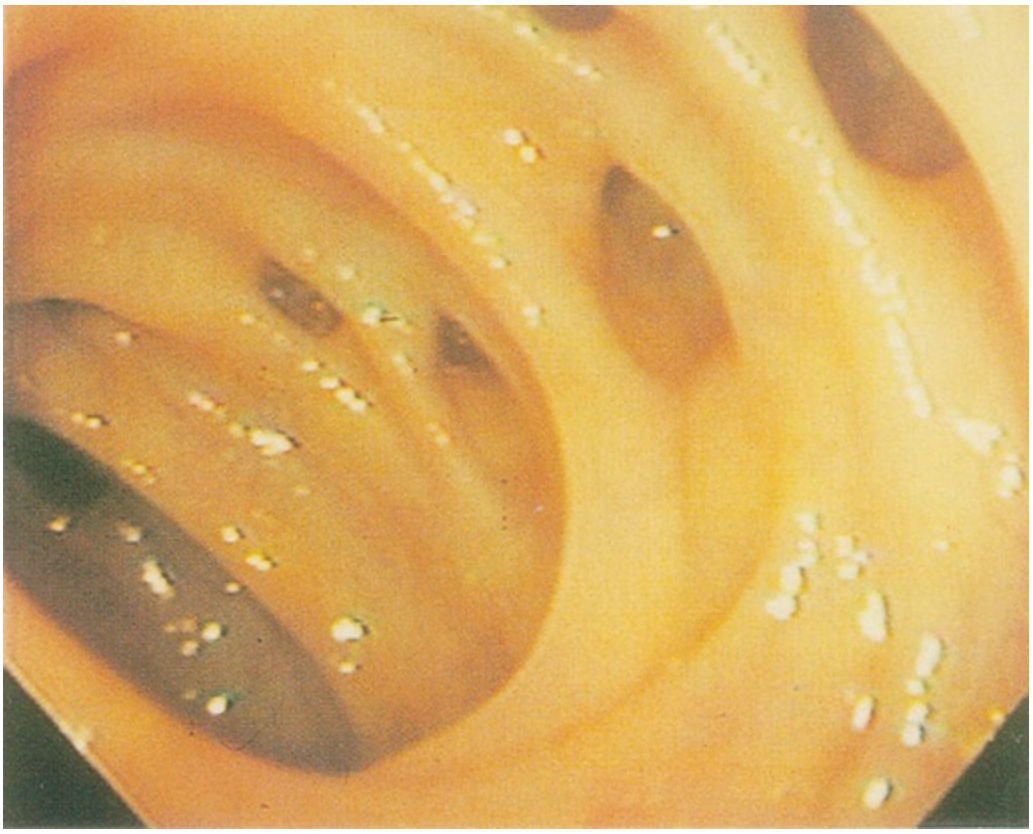


FIGURA 52-16 Visualização colonoscópica dos divertículos.

O cólon sigmoide, o local mais comum de formação diverticular, também é o segmento do cólon com o menor diâmetro luminar. Se o lúmen colônico contém um grande volume de fibras, a pressão contrátil requerida para propelir as fezes para adiante é baixa. Em tais circunstâncias, a pressão colônica no sigmoide está apenas ligeiramente acima da pressão atmosférica. No entanto, com a quantidade diminuída de fibras habitualmente fornecida pelos regimes dietéticos típicos dos dias de hoje, há um conteúdo luminar colônico diminuído, exigindo a geração de pressões colônicas aumentadas para impulsionar as fezes para adiante. Pressões colônicas tão elevadas quanto 90 mm Hg podem ser geradas pela contração de um cólon sigmoide estenosado. Supõe-se que estas pressões intraluminais aumentadas sejam responsáveis pelas herniações da mucosa através dos pontos anatomicamente fracos na parede colônica.

Durante muito tempo tem se especulado que fatores que contribuem para a doença diverticular, ou pelo menos a diverticulite, são o consumo de nozes, pipoca e sementes pequenas, tais como são encontrados nos tomates, sendo assim, pacientes com doença diverticular geralmente são aconselhados a evitar esses alimentos. No entanto, um grande estudo prospectivo de homens sem doença diverticular conhecida não conseguiu detectar um aumento no risco de complicações diverticulares ou de diverticulose.[11]

Diverticulite

A diverticulite é o resultado da perfuração de um divertículo colônico. O termo é, sem dúvida, uma denominação errônea, pois a doença, na realidade, é uma infecção pericólica extraluminar, causada pelo

extravasamento de fezes através do divertículo perfurado. Peridiverticulite seria o termo que mais apropriadamente descreveria o processo infeccioso. O reconhecimento de que a infecção é realmente causada pela perfuração do cólon, um evento muitas vezes controlado pelas defesas naturais do corpo, fornece uma base para compreender os sinais e sintomas da doença e a lógica para determinar o tratamento e testes diagnósticos apropriados.[6,7] O cólon sigmoide é o segmento do intestino grosso com a maior incidência de divertículos e é o local mais frequente para o envolvimento com a diverticulite. Muitos pacientes com diverticulite queixam-se de dor no quadrante inferior esquerdo do abdome, que pode irradiar-se para a área suprapúbica, virilha esquerda ou para as costas. Alterações nos hábitos intestinais são uma queixa muito comum. Este é um processo infeccioso, inflamatório, e o sangramento retal, em geral, não está associado a um ataque de diverticulite.

Os achados físicos dependem do local da perfuração, da quantidade de contaminação e da presença ou ausência de infecção secundária de órgãos adjacentes. O achado físico mais comum é uma dor na parte inferior esquerda do abdome. Pode haver uma defesa voluntária da musculatura abdominal inferior, e a presença de uma massa dolorosa no abdome inferior à esquerda é sugestiva de fleimão ou de abscesso. Pode ser detectada uma distensão da parede abdominal se houver íleo associado ou obstrução do intestino delgado secundária ao processo inflamatório. Um exame vaginal ou retal pode revelar uma massa flutuante dolorosa típica de um abscesso pélvico.

A diverticulite do sigmoide deve ser distinguida do câncer do retossigmoide, embora raramente seja necessário estabelecer a distinção em casos emergenciais. No entanto, a abordagem cirúrgica da diverticulite é significativamente diferente da que é necessária para um câncer de sigmoide perfurado, e se for indicada uma operação de urgência deve-se fazer um esforço para excluir o diagnóstico de câncer. Algumas vezes, um exame sigmoidoscópico limitado pode ser útil em tais circunstâncias. No entanto, o ar não deve ser insuflado através do endoscópio devido à distensão do cólon e à possibilidade de que a pressão colônica possa fazer passar mais bactérias através da perfuração para a cavidade peritoneal. O sigmoidoscópio raramente pode ser avançado além de 12 cm em um paciente com diverticulite, e o exame costuma ser útil apenas para excluir um câncer do reto como uma causa dos sintomas.

Em muitos casos, o diagnóstico de uma diverticulite pode ser presumido com um razoável grau de confiabilidade por uma história e um exame físico cuidadosos, e é razoável começar o tratamento com antibióticos apenas com estas evidências. No entanto, se o diagnóstico for duvidoso, quatro testes diagnósticos podem ser considerados — tomografia computadorizada (TC) do abdome, ressonância magnética (RM), a ultrassonografia abdominal e enema com contraste hidrossolúvel. A TC e a RM fornecem essencialmente as mesmas informações e vantagens. Há mais experiência com a TC, e esta é considerada pela maioria dos cirurgiões como o teste preferido para se confirmar uma suspeita de diverticulite. Ela confiavelmente revela a localização da infecção, a extensão do processo inflamatório, a presença e a localização de um abscesso, e o comprometimento compassivo de outros órgãos, com complicações secundárias, como a obstrução ureteral ou uma fístula para a bexiga. Além disso, um abscesso detectado pela TC pode frequentemente ser drenado com uma abordagem percutânea, com o auxílio de orientação pela TC.

O ultrassom do abdome oferece muitas das vantagens da TC, inclusive a possibilidade de drenagem percutânea de um abscesso, com orientação ultrassonográfica. A seleção do exame, com a escolha de uma TC, uma RM ou um ultrassom varia consideravelmente entre as instituições, mas todos demonstraram ser úteis em estabelecer o diagnóstico de diverticulite, especialmente quando um abscesso complicou a doença.

O emprego do clister opaco na avaliação de um paciente com suspeita de ter uma diverticulite diminuiu consideravelmente devido às vantagens oferecidas pelos testes não invasivos descritos previamente. Um clister acarreta um risco de aumentar a pressão colônica e causar um extravasamento adicional de fezes através do divertículo perfurado. Alguns estudos mostraram uma vantagem do clister opaco em distinguir a diverticulite aguda do câncer perfurado, porém muitos cirurgiões acham que o risco associado a um clister opaco supera o ganho potencial. Se for usado um clister opaco, o agente de contraste deve ser hidrossolúvel. Os clisteres opacos realizados com contrastes hidrossolúveis não acarretam risco de peritonite fecal por bário, mas ainda há um risco considerável de extravasamento do material de contraste do cólon, o que pode agravar a infecção e disseminar a extensão da peritonite.

A diverticulite, obviamente, apresenta-se de várias formas, com um amplo espectro de gravidade, de um único episódio de doença leve autolimitada a episódios repetidos que respondem a antibióticos até uma doença complicada fulminante, caracterizada pela sepse ameaçadora à vida. Hinchey *et al.*[16] descreveram um sistema de classificação prático que fornece uma certa organização do vasto espectro clínico da doença:

- Estádio I: Abscesso pericólico ou mesentérico
- Estádio II: Abscesso pélvico bloqueado
- Estádio III: Peritonite difusa purulenta
- Estádio IV: Peritonite difusa fecal

É evidente que o tratamento apropriado deve ser individualizado com base na gravidade da doença. A American Society of Colon and Rectal Surgeons publicou diretrizes de prática para o tratamento da diverticulite.[8]

Diverticulite não Complicada

A diverticulite não complicada (doença não associada à perfuração livre intraperitoneal, formação de fístula ou obstrução) em muitos casos pode ser tratada com antibióticos ou ambulatorialmente. Se o paciente tiver dor significativa característica de peritonite localizada, hospitalização e antibióticos IV são indicados.[9] O uso de morfina deve ser evitado por causa do aumento na pressão intracolônica associado; tem sido relatado que meperidina pode diminuir a pressão intraluminal e é um analgésico mais apropriado.

Os pacientes com diverticulite não complicada costumam responder imediatamente ao tratamento antibiótico, com melhora acentuada nos sintomas em 48 horas. Após os sintomas terem desaparecido durante pelo menos três semanas, devem ser conduzidos estudos de averiguação para se estabelecer a presença de divertículos e excluir câncer, que pode simular diverticulite. O exame usual é o colonoscópico, que pode visualizar diretamente o lúmen colônico, mesmo na presença de numerosos divertículos. Um clister opaco pode mostrar a extensão da doença diverticular, mas um câncer do sigmoide pode passar despercebido na vigência de numerosos divertículos repletos de contraste no cólon sigmoide, um fato que diminui consideravelmente o valor do clister opaco na avaliação do paciente com diverticulose (Fig. 52-17).

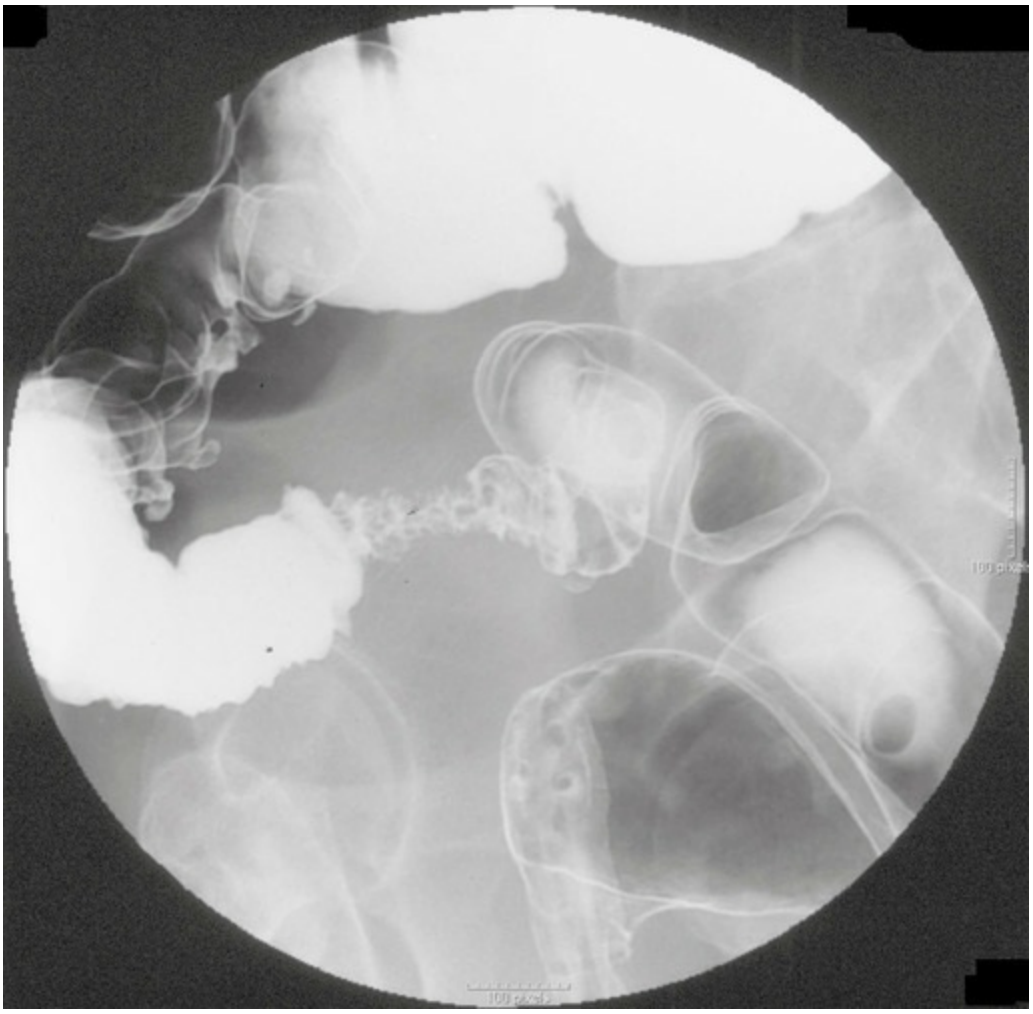


FIGURA 52-17 Radiografia do clister opaco em um paciente com um ataque de diverticulite. Note o estreitamento no sigmoide. A colonoscopia foi necessária para excluir câncer.

Na primeira crise, uma diverticulite não complicada que responde à terapia antibiótica em geral é tratada não cirurgicamente, com a introdução de uma dieta com alto teor de fibra. Um estudo recente baseado na avaliação demográfica mostrou que apenas uma pequena percentagem (5,5%) dos pacientes que se recuperaram do episódio inicial de diverticulite não complicada exigiu colectomia ou colostomia de emergência subsequente.[10] As possibilidades de uma segunda crise de diverticulite são relativamente baixas, menos de 25%. O tratamento de pacientes com menos de 45 anos de idade afetados por uma crise de diverticulite não complicada é um tanto controverso. Muitos cirurgiões recomendam uma sigmoidectomia eletiva após a recuperação em pacientes jovens, pois a história natural da diverticulite no jovem não é bem compreendida e pode haver um elevado risco de recorrência da doença durante o período de vida longa esperada. Entretanto, Vignati *et al.* estudaram 40 pacientes com menos de 50 anos que foram hospitalizados com diverticulite e os acompanharam por até nove anos. Dois terços desses pacientes não necessitaram de operação durante o período de acompanhamento. Esses resultados são similares às expectativas para os pacientes com mais de 50 anos, e os autores concluíram que os mais jovens devem ser tratados da mesma maneira que os pacientes cuja primeira crise de diverticulite ocorre após os 50 anos de idade.

Se o paciente sofre crises recorrentes de diverticulite, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Em geral, tem-se recomendado oferecer a sigmoidectomia após duas crises não complicadas de diverticulite para evitar um futuro episódio complicado que poderia exigir operação de emergência ou uma colostomia. Entretanto, estudos recentes têm lançado alguma dúvida sobre esse conceito. Parece que a necessidade de realizar uma colostomia é maior com a primeira crise de diverticulite, e a recomendação de indicar a sigmoidectomia após duas crises para evitar uma colostomia no futuro precisa ser reconsiderada à luz da

evidência recente. Chapman *et al.*[12] defendem que pacientes com mais de dois episódios de diverticulite não têm um risco aumentado de maus resultados se subsequentemente desenvolverem diverticulite complicada e que morbidade e mortalidade não são significativamente diferentes entre os pacientes com múltiplos episódios de diverticulite em comparação com aqueles que sofreram apenas um ou dois ataques anteriores. Salem *et al.*[13] defendem que a realização de colectomia após o quarto episódio de diverticulite, em vez de após o segundo episódio, em pacientes com mais de 50 anos resulta em uma queda de 0,5% no número de óbitos, e 0,7% nas colostomias e uma redução no custo pecuniário por paciente. A recomendação para sigmoidectomia devido a crises recorrentes de diverticulite obviamente precisa considerar o estado geral do paciente e estilo de vida, a frequência das crises e a debilidade associada a cada ataque.

A diverticulite no hospedeiro imunocomprometido representa um desafio especial para o cirurgião. Acreditamos que a sigmoidectomia eletiva após uma única crise de diverticulite deve ser considerada em tais pacientes devido a sua frágil capacidade para combater uma lesão infecciosa. Presume-se que a terapia clínica seja menos eficaz nesses pacientes, resultando em uma incidência aumentada de operações de emergência. Infelizmente, as taxas de mortalidade após a operação são maiores quando comparadas com os pacientes cujo sistema imune não está comprometido.

Uma tendência que está em crescente na indicação de uma operação eletiva para a doença diverticular é a utilização de uma abordagem laparoscópica. A maioria dos estudos revela uma estada hospitalar de dois a três dias menor para os pacientes submetidos a uma sigmoidectomia por uma abordagem laparoscópica, quando comparados com pacientes que realizaram uma cirurgia tradicional-padrão. Um procedimento laparoscópico auxiliado manualmente tem sido defendido por alguns cirurgiões que acreditam que esta técnica facilita a divulsão dos planos teciduais fusionados e favorece a dissecção romba de trajetos fistulosos.

Diverticulite Complicada

Abscesso

Como observado, um abscesso complicando a diverticulite está geralmente confinado à pelve. Quase sempre os pacientes com abscessos pélvicos causados pela diverticulite têm dor significativa, febre e leucocitose. Os exames abdominal, pélvico ou retal podem detectar uma massa dolorosa, flutuante, e a TC, a RM ou a ultrassonografia confirmarão o diagnóstico e a localização do abscesso. A menos que o abscesso seja muito pequeno (< 2 cm em diâmetro), ele deve ser drenado, e o método preferido de drenagem é pela via percutânea orientada pela TC e/ou pelo ultrassom. Ocasionalmente, um abscesso pélvico pode ser drenado para o lúmen retal através de uma abordagem transanal. Estes métodos de drenagem são preferíveis a uma abordagem transabdominal via laparotomia, que pode possibilitar a disseminação do abscesso por toda a cavidade peritoneal (Fig. 52-18).

FIGURA 52-18 TC da pelve mostra diverticulite com abscesso.

A drenagem adequada de um abscesso, combinada com a administração de antibióticos intravenosos, resulta em uma rápida evolução clínica. Ainda que uma fístula possa sobrevir do cólon sigmoide até o local de inserção do cateter percutâneo que propiciou a drenagem, isto pode ser facilmente manuseado na vigência da operação eletiva, quando a infecção intra-abdominal houver sido reduzida.

A operação eletiva só deve ser executada após o paciente ter se recuperado por completo da infecção, em geral cerca de seis semanas após a drenagem do abscesso. Neste momento, geralmente é exequível a ressecção do cólon sigmoide comprometido seguida de uma anastomose entre o cólon descendente e o reto, evitando-se, desta maneira, uma colostomia. É essencial remover todo o cólon que esteja anormalmente espessado e utilizar o segmento retal que não esteja inflamado ou espessado na porção distal da anastomose. Uma das principais causas de diverticulite recorrente, após a sigmoidectomia, é a não remoção completa de todo o intestino anormalmente espessado que está associado a esta doença. Se o cólon sigmoide distal não for ressecado, a taxa de diverticulite recorrente é desnecessariamente elevada. Benn *et al*. mostraram que a taxa de diverticulite é recorrente em 12% se o sigmoide distal não estiver ressecado em comparação com 6% se a anastomose é na parte superior do reto. Raramente é necessário mobilizar o reto mais do que 2 cm abaixo do promontório sacral para obter um intestino normal para uma anastomose satisfatória. Ainda que os divertículos possam estar presentes ao longo de todo o cólon, não é necessário ressecar todo o cólon em tais circunstâncias; apenas o segmento que esteja espessado e friável (geralmente todo o sigmoide) precisa ser ressecado.

Fístulas

Uma fístula entre o cólon sigmoide e a pele (a qual pode resultar da drenagem percutânea de um abscesso, bexiga, vagina ou intestino delgado) é uma complicação relativamente frequente da diverticulite. Tal fístula costuma formar-se quando um abscesso é drenado ou envolve um órgão adjacente ou a pele. A fonte da infecção (o divertículo perfurado) continua a suprir a fístula, e não se obterá uma cura até que a fonte da manutenção seja erradicada pela ressecção do cólon sigmoide doente. A diverticulite é causa mais comum de fístula entre o cólon e a bexiga do que a doença de Crohn ou câncer. As fístulas sigmóideo-vesicais são mais comuns em homens do que em mulheres, pois o útero impede o sigmoide de aderir à bexiga nas mulheres. As mulheres com fístulas sigmoides geralmente já fizeram uma histerectomia prévia.

Os sintomas de uma fístula sigmóideo-vesical incluem a pneumatúria (com a passagem de ar pela uretra classicamente notada ao final da micção), fecalúria e infecções recorrentes do trato urinário. A fístula pode causar urossepse significativa em homens, com a hipertrofia prostática ocasionando uma obstrução relativa do trato urinário distal. O teste mais confiável para confirmar a suspeita de fístula entre o intestino e a bexiga é a TC, que pode mostrar a presença de ar na bexiga (Fig. 52-19). Um clister opaco não mostrará uma fístula na maior parte das vezes, e uma urografia excretora é ainda menos precisa. Em geral, a cistoscopia revela cistite e edema bolhoso no local da fístula, mas o teste é útil para excluir o câncer (de cólon ou da bexiga) como a causa da fístula.

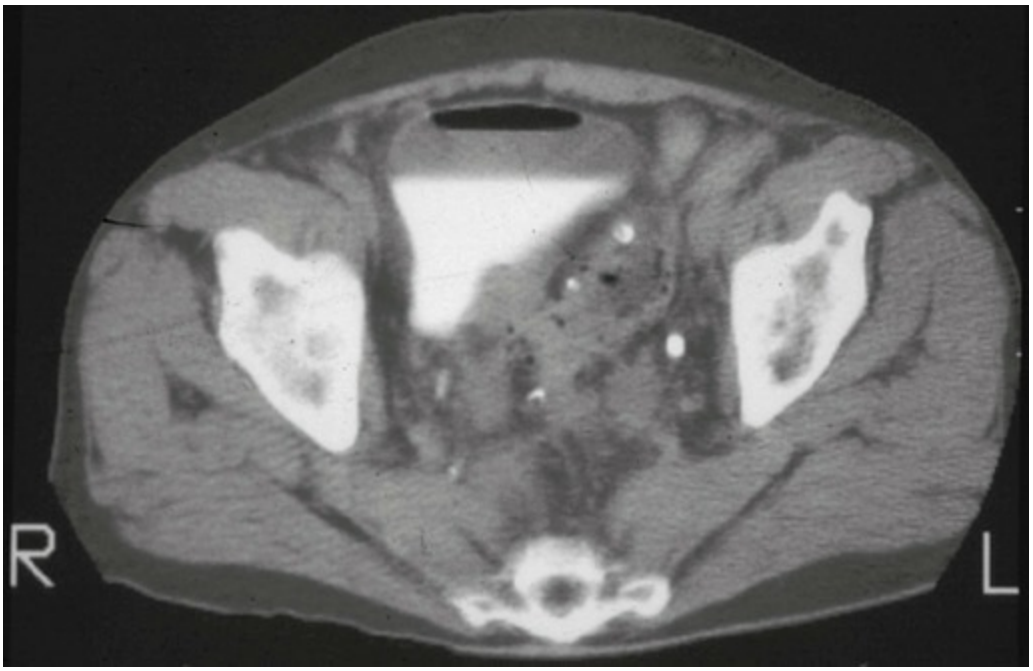


FIGURA 52-19 TC da pelve. O paciente tem diverticulite, e o ar na bexiga indica uma fístula entre o sigmoide e a bexiga.

O tratamento inicial de qualquer fístula causada pela diverticulite é o controle da infecção e a redução da inflamação associada. Uma fístula que seja proveniente do cólon raramente é causa de operação de emergência; de fato, a condição do paciente com frequência melhora quando a drenagem de um abscesso resulta na formação de uma fístula. Os antibióticos devem ser administrados para reduzir a celulite adjacente, e medidas para avaliação diagnóstica devem ser adotadas para confirmar a etiologia da fístula, antes que seja realizada uma operação definitiva. Uma colonoscopia é mandatória para examinar a mucosa do sigmoide e excluir o câncer do cólon (ou a doença de Crohn) como a causa da fístula. Devem ser empregados todos os esforços para se descartar câncer, pois a operação para uma fístula sigmóideo-vesical secundária a um câncer do sigmoide requer uma ressecção em bloco dos órgãos envolvidos, uma operação mais extensa do que é necessário para se tratar uma fístula não maligna e excisar-se o cólon sigmoide doente (porém benigno).

As fístulas causadas pela diverticulite podem ser tratadas com uma operação em um único estádio, retirando-se a fístula e excisando-se o cólon sigmoide, e reconstituindo-se o trânsito por anastomose entre o cólon descendente e o reto. Os órgãos secundários envolvidos (usualmente a bexiga) cicatrizarão assim que a fonte da infecção, o cólon sigmoide, tenha sido removida. Em geral, o defeito na bexiga é tão pequeno que nenhum fechamento é necessário, e ocorrerá a cicatrização se a bexiga for drenada com um cateter de Foley ou uma cistostomia suprapúbica durante sete dias após a intervenção. Aberturas maiores na bexiga podem necessitar de um fechamento com suturas com fios absorvíveis (catgut cromado) associadas a drenagem. Se houver inflamação significativa no abdome e na pelve, apesar de um período de "*repouso*", a utilização de próteses ureterais colocadas pré-operatoriamente pode facilitar a identificação dos ureteres e minimizar sua possível lesão inadvertida. Uma técnica de identificação precoce do ureter é a dissecção na direção proximal até a porção do cólon sigmoide para facilitar a sua ressecção quando um fleimão causado por uma diverticulite altera a anatomia normal.

Peritonite Generalizada

A peritonite generalizada causada pela diverticulite pode ocorrer de duas maneiras: (1) um divertículo pode perfurar para a cavidade peritoneal e a perfuração não ser tamponada pelas defesas normais do organismo ou (2) um abscesso que esteja inicialmente localizado expande-se e subitamente rompe para a cavidade peritoneal desprotegida. Na primeira circunstância, a cavidade peritoneal é contaminada por fezes; na última, a contaminação é proveniente do pus contendo bactérias entéricas. Em qualquer uma das duas situações, o resultado é uma infecção avassaladora que requer uma intervenção cirúrgica imediata. Felizmente, ambas as circunstâncias são relativamente raras.

Os pacientes com peritonite generalizada causada por um divertículo perfurado queixam-se de dor abdominal difusa, com defesa voluntária ou involuntária por todo o abdome. As radiografias abdominais ou as TCs podem revelar ar livre intraperitoneal, mas a ausência de ar extraintestinal não exclui o diagnóstico. Os sinais de sepse generalizada incluem leucocitose, febre, taquicardia e hipotensão. A celiotomia imediata é obrigatória para a identificação e a ressecção do segmento do cólon que contém a perfuração. Em tais circunstâncias, não é seguro restabelecer-se a continuidade intestinal, devido à elevada probabilidade de a anastomose intestinal não cicatrizar, quando confeccionada em um ambiente infectado. A operação apropriada nesta situação é a ressecção do cólon sigmoide doente, a execução de uma colostomia usando-se o cólon descendente não inflamado e a sutura da extremidade distal do reto. Este procedimento é chamado *operação de Hartmann*, em homenagem a Henri Hartmann, cirurgião francês que descreveu esta técnica em 1921. A operação de Hartmann, apesar de ter sido inicialmente descrita para o tratamento do câncer, agora é a técnica mais comum para as operações de emergência necessárias ao controle de uma infecção secundária à diverticulite.

A eliminação da fonte infecciosa pela ressecção do cólon sigmoide perfurado, estabelecendo um desvio para as fezes com uma colostomia e controlando a infecção peritoneal pela irrigação da cavidade peritoneal e administração de antibióticos intravenosos, juntamente com um suporte geral e nutricional apropriados, deve resultar na resolução da infecção. Quando o paciente já tiver se recuperado completamente da doença, em geral após um período de dez semanas, elimina-se a colostomia e executa-se uma anastomose entre o cólon descendente e o reto para o restabelecimento da continuidade intestinal.

Tem havido relatos recentes de sucesso do tratamento da diverticulite aguda complicada por lavagem laparoscópica e antibióticos IV, sem ressecar o segmento lesado.[15] Embora esses relatos sejam intrigantes, a ressecção do segmento perfurado parece a abordagem mais segura neste momento.

Obstrução

A obstrução intestinal associada a doença diverticular ocorre em duas circunstâncias. A primeira é relativamente incomum e é causada por estenose do sigmoide devido a hipertrofia muscular da parede intestinal. Esse tipo de estreitamento raras vezes provoca obstrução mecânica anterógrada, mas às vezes apresenta um problema diagnóstico se um estudo com contraste revelar uma estenose do sigmoide em uma área contendo numerosos divertículos. Pode ser impossível para o radiologista excluir a possibilidade de um câncer como causa do estreitamento. Em tais casos, a estenose pode impedir a passagem de um colonoscópio para uma avaliação adequada, e a sigmoidectomia pode ser a única solução se não se puder excluir câncer.

O tipo mais comum de obstrução intestinal é obstrução do intestino delgado associada ao aspecto infeccioso e inflamatório da diverticulite. O intestino delgado pode tornar-se aderente ao fleimão ou abscesso, com uma obstrução causada pelo processo infeccioso. Em tais circunstâncias, o tratamento adequado é a passagem de uma sonda nasogástrica para reduzir as secreções da parte superior do intestino enquanto se cuida da obstrução com antibioticoterapia para a infecção e drenagem percutânea do abscesso.

Colite Associada à Diverticulose

Recentemente, tem sido dada atenção para uma entidade relativamente incomum associada à doença diverticular, o que pode mimetizar o DII. A entidade é caracterizada por prolapso da mucosa associada com divertículos, hiperplasia glandular e muscularização da lâmina própria. Erosões e deposição de hemossiderina na submucosa podem sugerir semelhanças patológicas e endoscópicas com colite de Crohn ou colite ulcerativa. Em casos graves, a depleção de mucina, distorção estrutural crônica, criptite e abscessos da cripta podem ser detectados.[16] Esta entidade foi designada colite associada à diverticulose (DAC). A preservação do reto é um achado importante para excluir colite ulcerativa fundamental, mas a natureza segmentar da colite de Crohn pode às vezes confundir o diagnóstico.

Em uma tentativa para classificar e definir a DAC, Mulhall *et al.*[17] realizaram uma revisão sistemática da literatura e uma reavaliação dos pacientes de sua própria instituição para definir as características clínicas e patológicas da DAC. As características clínicas foram diarreia, hematoquezia e tenesmo. Diagnóstico endoscópico incluiu equimose eritemal submucosal focal, erosões e úlceras. Achados patológicos foram caracterizados por inflamação que poderia ser compatível com colite ulcerativa ou doença de Crohn em áreas de doença diverticular. Uma vez que a diverticulite simples e DII tinham sido descartadas, 163 pacientes de 227 na revisão sistemática foram considerados com DAC. A maioria desses pacientes puderam ser tratados clinicamente; 25% dos pacientes com DAC apresentaram recorrência, porém mais de 50% destes responderam à terapia clínica subsequente. Alguns pacientes necessitaram cirurgia como última alternativa. Concluiu-se que a DAC é uma entidade clínica distinta que se apresenta com uma colite segmentar e tem uma variedade de características clínicas e patológicas.

Volvo colônico

O volvo é uma condição na qual o intestino sofre uma torção sobre o seu eixo mesentérico, uma situação que resulta em obstrução parcial ou completa do lúmen intestinal e de um grau variável do seu suprimento sanguíneo. A condição geralmente afeta o cólon. Embora o volvo do cólon seja relativamente raro nos Estados Unidos, ficando estatisticamente abaixo do câncer e da diverticulite, ele é responsável por quase 4% dos casos de obstrução do intestino grosso. No entanto, na região conhecida como o *cinto de volvo*, uma área que se estende ao longo da América do Sul, África, Oriente Médio, Índia e Rússia, o volvo colônico é mais comum e é responsável por aproximadamente 50% dos casos de obstrução colônica.

Qualquer porção do intestino grosso pode sofrer torção caso este segmento esteja ancorado a um mesentério longo e frouxo que seja fixo ao retroperitônio por uma base estreita. No entanto, a anatomia mesentérica é tal que o volvo é mais comum no cólon sigmoide, com ocorrências menos frequentes envolvendo o cólon direito e o íleo terminal (em geral denominado *volvo cecal*), o ceco isoladamente (a condição permitida por um ceco muito móvel, chamada *báscula cecal*, que é móvel em uma direção caudal-cefálica) e, mais raramente, o cólon transverso.

Volvo sigmoide é responsável por dois terços dos casos de volvo colônico. Esta condição ocorre devido à existência de um segmento alongado de intestino acompanhado de um mesentério longo com uma inserção parietal muito estreita, uma situação que permite que as duas extremidades do segmento móvel se aproximem e girem em torno da base mesentérica estreitada. Fatores associados incluem a constipação crônica e o envelhecimento, com a média de idade da apresentação tendo iniciado na sétima ou oitava década de vida. Há um aumento na incidência desta condição em pacientes portadores de doenças neuropsiquiátricas e tratados com medicamentos psicotrópicos. Estas medicações podem predispor ao volvo por afetarem a motilidade intestinal. A incidência aumentada de volvo nos chamados *países do cinto de volvo* foi atribuída a uma dieta rica em fibras e vegetais.

Os pacientes com volvo de sigmoide podem apresentar uma obstrução intestinal aguda ou subaguda, com sinais e sintomas indistinguíveis daqueles causados por um câncer do cólon distal. Em geral, há um início agudo de dor abdominal grave, vômitos e obstipação. O abdome costuma estar acentuadamente distendido e timpânico, com a distensão sendo muitas vezes mais exacerbada do que a associada a outras causas de obstrução. Sempre há a possibilidade de que a condição esteja associada à isquemia causada por isquemia mural resultante de uma tensão aumentada da parede intestinal distendida ou pela oclusão arterial causada pela torção do suprimento arterial mesentérico. Portanto, a dor abdominal intensa, sensibilidade de rebote e taquicardia são sinais nefastos.

Pode haver uma história de episódios prévios de volvo agudo que se resolveram espontaneamente. Neste caso, a acentuada distensão abdominal pode ocorrer com dor mínima.

Achados radiográficos costumam ser inconfundíveis ou patognomônicos e possibilitam um diagnóstico e tratamento imediatos (Fig. 52-20). As radiografias abdominais revelam um cólon sigmoide acentuadamente dilatado que se assemelha a um tubo interno dobrado, com seu ápice no quadrante superior direito. Um nível hidroaéreo pode ser visualizado na alça do cólon dilatado, e quase sempre há ausência de ar no reto. A TC, embora não seja necessária para estabelecer o diagnóstico, geralmente revela uma dobra mesentérica característica (Fig. 52-21). Um clister opaco mostra o ponto da obstrução com a deformidade patognomônica em "bico de pássaro", revelando a torção que obstrui o lúmen do sigmoide (Fig. 52-22).

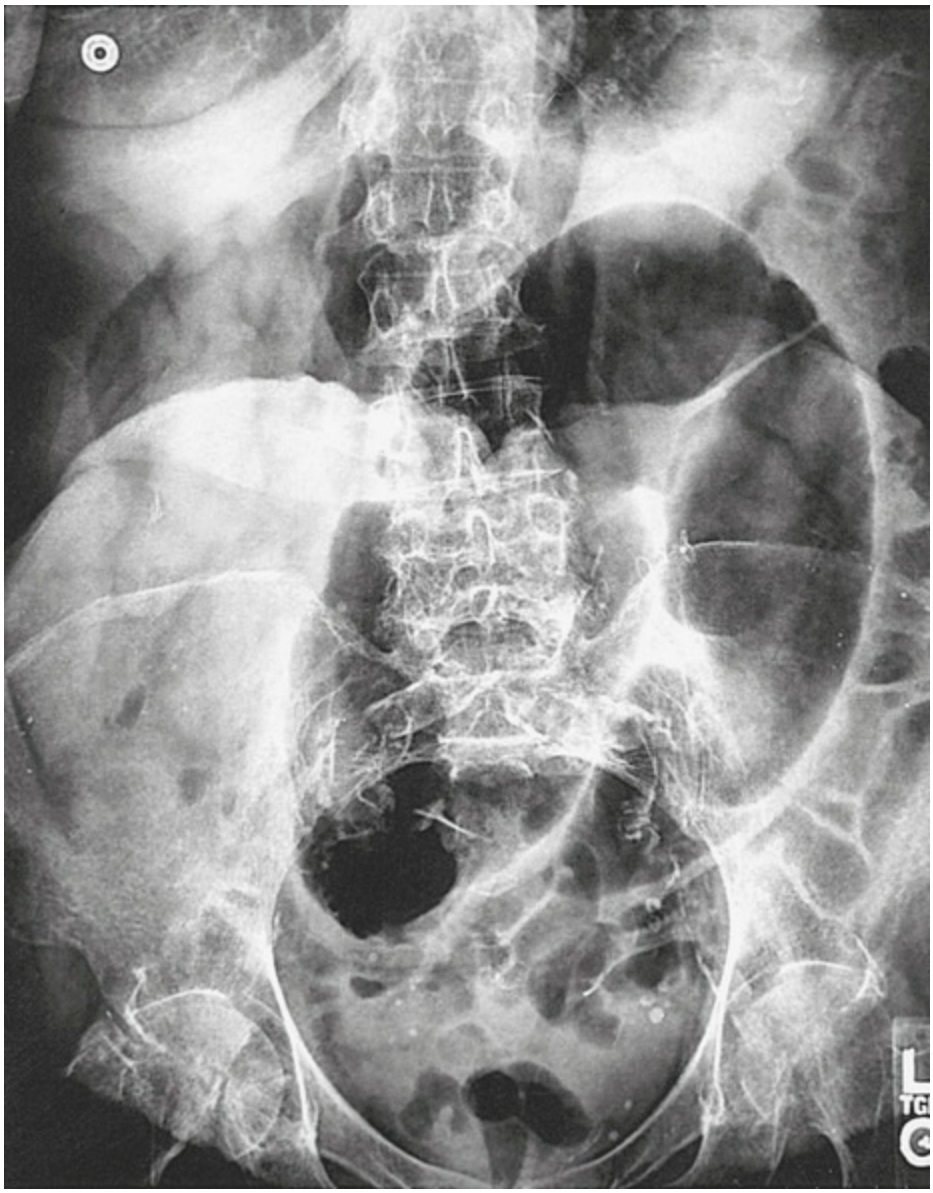


FIGURA 52-20 Radiografia simples de volvo sigmoide. Observe a aparência do tubo interno dobrado.

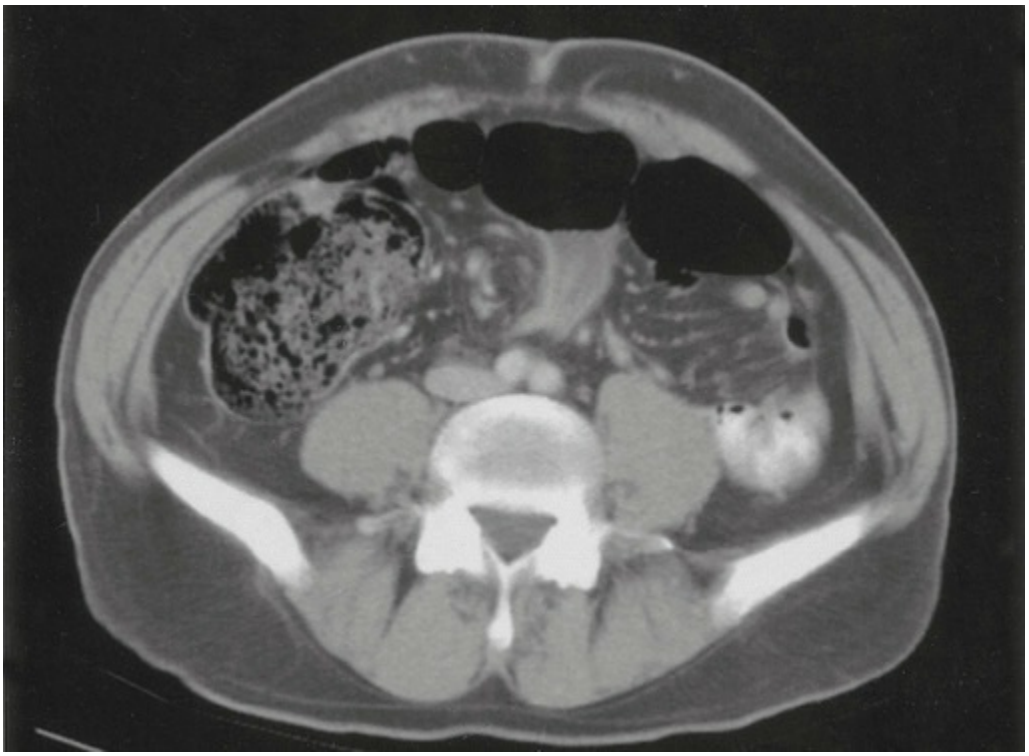


FIGURA 52-21 TC do abdome em paciente com volvo do sigmoide. Note o rodamoinho característico no mesentério.

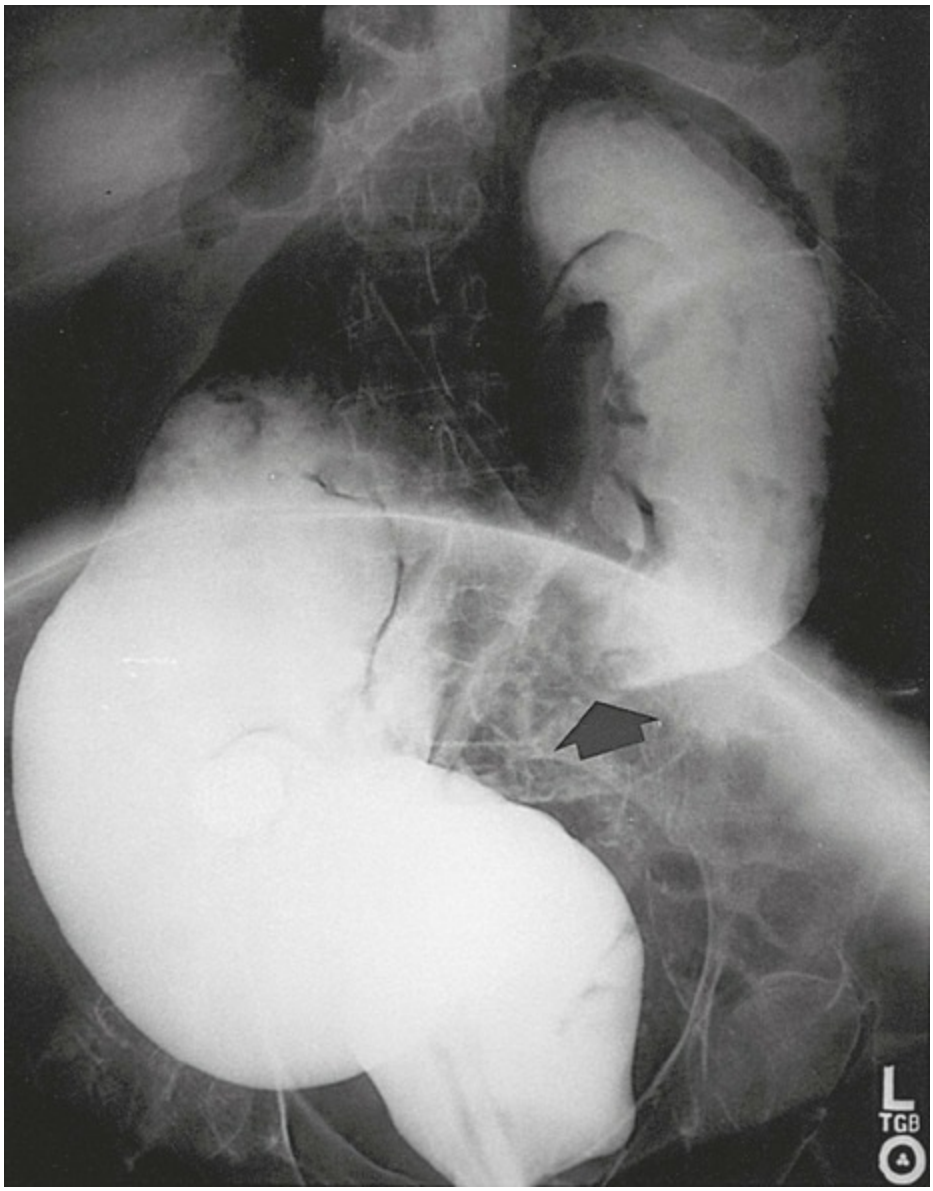


FIGURA 52-22 Raios X de clister opaco do volvo do sigmoide. O agente de contraste e o ar enchem o reto e o cólon sigmoide distal. O agente de contraste para abruptamente no ponto de torção.

O tratamento do volvo do sigmoide começa com uma hidratação apropriada, e, na maioria dos casos, envolve a descompressão não operatória. A descompressão alivia o problema agudo e permite a ressecção como um procedimento eletivo, que pode ser executado com uma morbidade e mortalidade reduzidas. Os pacientes com sinais de necrose colônica não são elegíveis para uma descompressão não operatória.

A descompressão pode ser obtida pela colocação de um tubo retal por meio de um proctoscópio rígido, mas mais frequentemente é usado um sigmoidoscópio flexível. A descompressão resulta em um jato súbito de gás e de líquido, com uma regressão na distensão abdominal. A redução deve ser confirmada pela radiografia do abdome. O tubo retal deve ser fixado à coxa e deixado no local por um a dois dias, para permitir uma descompressão contínua e para prevenir a recorrência imediata do volvo. O intestino, então, pode ser limpo com catárticos para que se realize um exame colonoscópico completo. Se a distorção do volvo não puder ser realizada com um tubo retal ou sigmoidoscópio flexível, a laparotomia com ressecção do cólon sigmoide (operação de Hartmann) está indicada (Fig. 52-23).

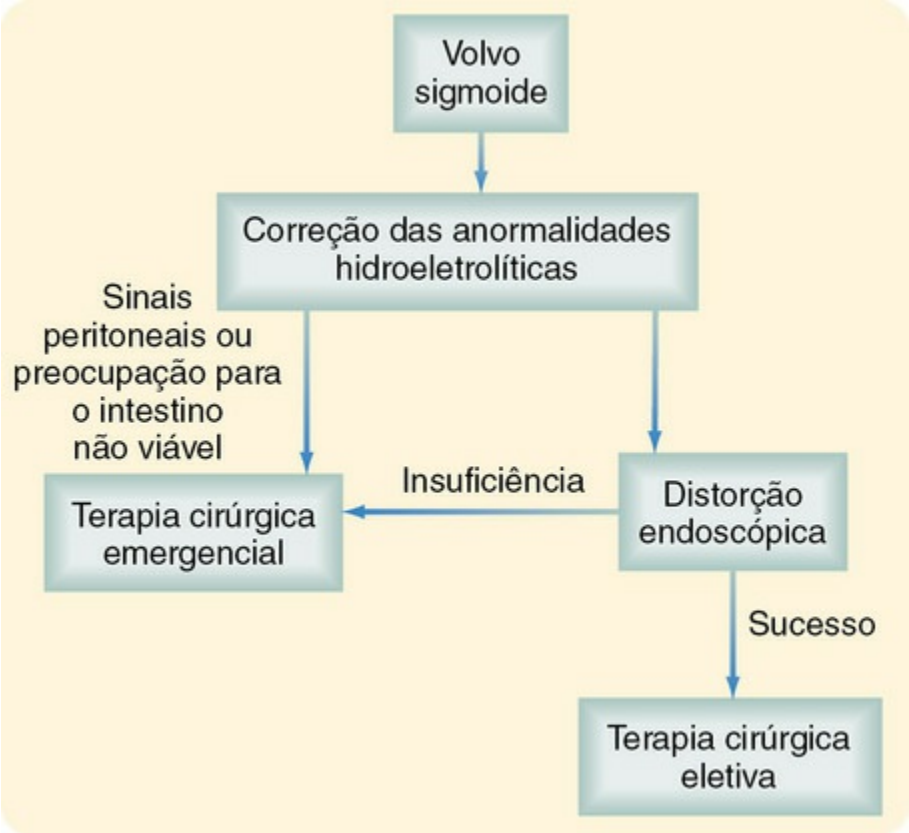


FIGURA 52-23 Algoritmo para o tratamento de volvo.

Mesmo que a distorção do sigmoide seja bem-sucedida, a ressecção eletiva do sigmoide é indicada, na maioria dos casos, devido à elevada taxa de recorrência (que chega a 70%). A colonoscopia deve ser realizada antes da ressecção eletiva para se excluir uma neoplasia associada. A operação pode ser realizada através de uma incisão pequena no quadrante inferior esquerdo ou por uma abordagem laparoscópica. Pelo fato do cólon e do mesentério alongados não precisarem de quase nenhuma mobilização, a ressecção com anastomose primária é facilmente executada.

Para pacientes com sinais de necrose colônica ou nos quais distorção endoscópica do volvo falhou, o tratamento tradicional tem sido uma colectomia sigmoide com o fechamento do reto e colostomia terminal (procedimento de Hartmann). Alguns cirurgiões recentemente têm demonstrado, no entanto, que a ressecção com anastomose primária, com ou sem proteção de uma ostomia proximal (ileostomia ou colostomia transversa), pode ser realizada mesmo no quadro agudo. Para pacientes que tiveram sucesso na distorção endoscópica, mas que tenham comorbidades significativas, colopexia endoscópica também pode ser uma alternativa válida.

Apesar de o termo *volvo cecal* ser tradicionalmente usado na literatura, um volvo verdadeiro do ceco provavelmente nunca ocorre. Há uma doença bem reconhecida na qual o ceco se dobra em uma direção cefálica anteriormente sobre um cólon ascendente fixo. Apesar de ser possível o desenvolvimento de uma gangrena, isto é muito raro, pois não há qualquer obstrução de nenhum grande vaso. Esta báscula cecal comumente causa crises intermitentes de dor abdominal, conforme o ceco móvel propicia episódios intermitentes de obstrução cecal isolada, que são espontaneamente aliviados quando o ceco retorna à sua posição normal.

A condição comumente denominada volvo cecal é na verdade um volvo cecocólico. Consiste em uma rotação axial do íleo terminal, ceco e cólon ascendente, com torção concomitante do mesentério associado. Esta é uma condição relativamente rara, sendo responsável por menos de 2% de todos os casos de obstrução intestinal em adultos e cerca de um quarto de todos os casos de volvo colônico nos Estados Unidos. O volvo cecocólico ocorre devido a uma falta de fixação do ceco ao retroperitônio. Estudos em cadáveres mostraram que 11% a 22% das pessoas têm um cólon direito suficientemente móvel para permitir a ocorrência de um volvo. Os fatores que foram implicados em provocar um volvo cecal incluem operação prévia, gravidez, má rotação e lesões obstrutivas do cólon esquerdo. O volvo cecocólico é um pouco mais comum em mulheres, enquanto que o volvo do sigmoide ocorre com igual

frequência em homens e mulheres. O volvo cecocólico afeta um grupo etário mais jovem (mais comumente ao final dos 50 anos) comparado com o volvo do sigmoide.

A apresentação típica é o início súbito de dor abdominal e distensão. Nas fases iniciais, a dor é leve ou de intensidade moderada. Se a condição não for aliviada e ocorrer isquemia, a dor aumenta significativamente. O exame físico revela uma distensão assimétrica do abdome, com uma massa timpânica palpável no quadrante superior esquerdo ou no mesoabdome. As radiografias simples do abdome revelam um ceco dilatado, que em geral está deslocado para o lado esquerdo do abdome. Muitas vezes o ceco distendido assume um formato em vírgula cheio de gás, cuja concavidade fica de frente inferiormente e para a direita. Às vezes, o ceco distendido aparecerá como um formato circular, com uma densidade triangular estreita apontando superiormente e para a direita. A presença de haustras na alça distendida indica que a alça dilatada é o cólon. A torção resulta em uma obstrução do intestino delgado, e o padrão radiológico de um intestino delgado dilatado pode causar dificuldades diagnósticas.

Apesar de existirem relatos de distorção do volvo cecocólico com um colonoscópio, na maioria dos casos será necessária uma operação para a correção do volvo e prevenção da isquemia. Se a isquemia já ocorreu, obviamente é necessária uma operação de urgência. Enema de contraste às vezes pode ser útil para confirmar o diagnóstico e excluir um carcinoma do intestino distal como causa precipitante do volvo (Fig. 52-24). Embora tenha havido relatos de distorção endoscópica do volvo cecal, a taxa de sucesso é significativamente menor do que no volvo sigmoide e o procedimento está associado com os riscos de aumentar a distensão devido à insuflação de ar durante o procedimento. Portanto, a intervenção cirúrgica é garantida em quase todos os casos de volvo cecocólico.

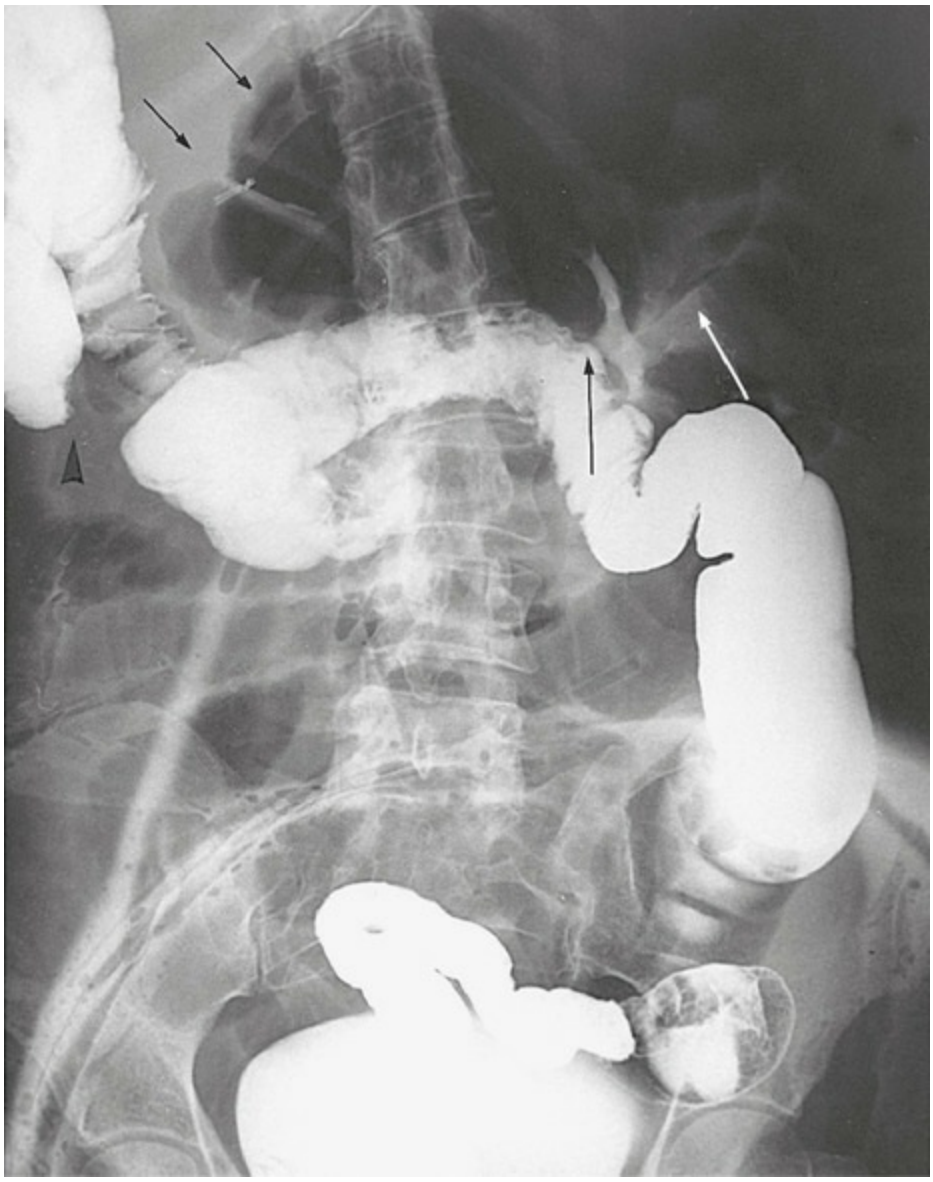


FIGURA 52-24 Raios X de clister opaco em um paciente com volvo cecal. O contraste se interrompe abruptamente na extremidade proximal da flexura hepática (*ponta de seta*). O ceco dilatado, cheio de ar, cruza a linha média do abdome na direção do quadrante superior esquerdo (*setas*). (Cortesia de Dr. Dina F. Caroline, Temple University Hospital, Filadélfia.)

A colectomia direita é o procedimento de escolha. A anastomose primária geralmente é a preferida, a menos que o volvo tenha causado necrose, quando então a ressecção do intestino gangrenoso com uma ileostomia é uma abordagem mais segura. Houve muitos relatos de correção de um volvo cecocólico com cecopexia, o que evitaria a complicação associada a uma anastomose. No entanto, a operação para proporcionar a fixação do ceco na verdade é bastante extensa, envolvendo a elevação e o ancoramento de um retalho de peritônio sobre a superfície do ceco e do cólon ascendente. As taxas de recorrência são elevadas com a cecopexia, e a colectomia direita permanece como o procedimento preferencial para a maioria dos cirurgiões.

O volvo do cólon transverso é raríssimo e tende a estar associado a outras anormalidades, como bandas congênitas, lesões obstrutivas distais e gravidez. As características clínicas são indistinguíveis das outras causas de obstrução do intestino grosso. O exame radiológico não é particularmente útil, pois muitos casos são erroneamente diagnosticados como um volvo de sigmoide. Um estudo contrastado pode mostrar uma deformidade em bico de pássaro, indicando um volvo. Em tais casos, a redução pela colonoscopia pode resultar em distorção e alívio da obstrução. A ressecção eletiva deve seguir-se para

prevenir recorrências.

Obstrução e pseudo-obstrução do intestino grosso

A obstrução do intestino grosso pode ser classificada como dinâmica (mecânica) ou adinâmica (pseudo-obstrução). A obstrução mecânica caracteriza-se por bloqueio do intestino grosso (luminal, mural ou extramural), resultando em maior contratilidade intestinal como resposta fisiológica para aliviar a obstrução. A pseudo-obstrução caracteriza-se pela ausência de contratilidade intestinal, em geral associada a motilidade ausente ou reduzida do intestino delgado e do estômago.

O câncer colorretal é a causa mais comum de obstrução do intestino grosso nos Estados Unidos, enquanto o volvo colônico é a causa mais comum na Rússia, Europa Oriental e África. Cerca de 2% a 5% dos pacientes norte-americanos com câncer colorretal apresentam-se com obstrução completa. As causas intraluminais de obstrução colorretal incluem impactação fecal, bário condensado e corpos estranhos. As causas intramurais, além de carcinoma, incluem inflamação (diverticulite, doença de Crohn, linfogranuloma venéreo, tuberculose e esquistossomose), doença de Hirschsprung (aganglionose), isquemia, radiação, intussuscepção e estreitamento anastomótico. As causas extraluminais incluem aderências (a causa mais comum de obstrução do intestino delgado, mas raramente uma causa de obstrução colônica), hérnias, tumores em órgãos adjacentes, abscessos e volvo.

Os sinais e sintomas de obstrução do intestino grosso dependem da causa e da localização da obstrução. Os cânceres com origem no reto ou cólon esquerdo têm mais probabilidade de obstruir do que os com origem no cólon proximal mais amplo. Independentemente da causa do bloqueio, as manifestações clínicas de obstrução do intestino grosso incluem a impossibilidade de evacuar, ausência de eliminação dos flatos associados ao aumento da distensão abdominal e dor abdominal em cólicas.

O cólon torna-se distendido conforme o gás (cerca de dois terços por gás deglutido, o restante inclui os produtos de fermentação bacteriana), as fezes e líquidos se acumulam proximal ao local de bloqueio. Se a obstrução é o resultado de um segmento do cólon encarcerado por uma hérnia ou por um volvo, o suprimento sanguíneo pode se tornar comprometido ou estrangulado. O retorno venoso é bloqueado inicialmente, causando edema localizado que pode, por sua vez, ocluir o suprimento arterial com resultante isquemia, que, se não for corrigida, pode evoluir para necrose ou gangrena. Inicialmente, o estrangulamento envolve apenas o segmento do intestino encarcerado, mas o cólon proximal a este segmento torna-se progressivamente dilatado em função da obstrução.

Outra via para o comprometimento vascular do cólon obstruído ocorre quando o intestino proximal ao ponto de obstrução se distende com tal intensidade que a pressão intramural no interior da parede intestinal venha a exceder a pressão capilar, privando o intestino de oxigenação adequada. Esse tipo de necrose isquêmica pode ocorrer tanto com obstrução mecânica quanto com pseudo-obstrução.

Ocorre uma obstrução em alça fechada quando as partes proximal e distal do intestino estão ocluídas. Uma hérnia estrangulada ou volvo quase sempre acarreta essa condição. A forma mais comum de obstrução de alça fechada, entretanto, pode ser observada quando um câncer oclui o lúmen do cólon na vigência de uma valva ileocecal continente. Nessa situação, a maior distensão colônica faz com que a pressão no ceco se torne tão elevada que os vasos na parede do intestino são ocluídos, podendo ocorrer necrose e perfuração.

O tratamento da obstrução do intestino grosso obviamente depende de sua etiologia, e tratamentos específicos são abordados na discussão dessas entidades. Entretanto, alguns princípios do diagnóstico e tratamento podem ser generalizados. A obstrução necessita ser aliviada de imediato antes que o comprometimento do suprimento sanguíneo resulte em isquemia e gangrena. O diagnóstico deve ser prontamente estabelecido para orientar o tratamento adequado. A anamnese e o exame físico dão informações importantes. O abdome deve ser palpado à procura de massas, as virilhas inspecionadas para possível detecção de hérnias, e um toque retal deve ser realizado para excluir câncer retal. A radiografia do abdome fornece importante informação com relação à localização da obstrução e, em algumas situações, pode até ser diagnóstica de um volvo. A TC pode ser útil para revelar um processo inflamatório tal como um abscesso associado à diverticulite. Caso haja suspeita de um volvo ou câncer sigmoide distal, um enema com contraste hidrossolúvel pode estabelecer o diagnóstico. As opções de tratamento variam consideravelmente, dependendo do diagnóstico, e é importante estabelecer o diagnóstico antes de uma operação para orientar adequadamente a terapia. Se a causa da obstrução for um câncer do reto distal ou médio, o tratamento mais adequado é o alívio da obstrução com uma colostomia em alça, depois o tratamento do câncer com quimiorradiação neoadjuvante, com o propósito de ressecar a lesão primária posteriormente. Por sua vez, se o câncer localizar-se no cólon sigmoide, as opções cirúrgicas incluem a

operação de Hartmann (sigmoidectomia com colostomia descendente e fechamento do coto retal), sigmoidectomia com anastomose colorretal primária (com ou sem limpeza colônica intraoperatória), ou colectomia abdominal com anastomose ileorretal.

A obstrução colônica localizada à direita, por câncer ou volvo, é geralmente tratada por ressecção e anastomose primária entre o íleo e o cólon transverso.

A pseudo-obstrução do cólon (também chamada *síndrome de Ogilvie*, devido a sua descrição ter sido feita por Sir William Heneage Ogilvie em 1948) descreve uma doença com distensão do cólon, com sinais e sintomas de obstrução colônica, na ausência de uma causa física real de obstrução. Ogilvie descreveu dois pacientes com quadro clínico de obstrução colônica, apesar de um clister opaco normal. Ambos os pacientes submeteram-se a uma laparotomia para este distúrbio, e em nenhum caso havia obstrução mecânica, porém ambos apresentavam uma doença maligna não suspeitada envolvendo a área do plexo celíaco e o gânglio semilunar. A causa da dilatação foi atribuída a uma infiltração maligna dos gânglios simpáticos. Subsequentemente, foram mencionadas numerosas descrições de casos de distensão colônica na ausência de obstrução mecânica e sem comprometimento maligno dos nervos do sistema autônomo visceral. Muito poucos casos de pseudo-obstrução apresentam infiltração maligna dos nervos autônomos como causa; de fato, a patogênese exata dessa síndrome permanece desconhecida e está associada a um grupo heterogêneo de condições.

A pseudo-obstrução primária é um distúrbio da motilidade devido a uma miopatia visceral familiar (síndrome da miopatia de víscera oca) ou um distúrbio difuso da motilidade que envolve a inervação autônoma da parede intestinal. Esta última pode ser modificada por um distúrbio nos hormônios intestinais ou pode ser consequente a uma alteração na inervação autônoma.

A pseudo-obstrução secundária é mais comum e está associada a medicações neurolépticas, opiáceos, doença metabólica grave, mixedema, diabetes melito, uremia, hiperparatireoidismo, lúpus, esclerodermia, doença de Parkinson e hematomas traumáticos retroperitoneais. Um dos mecanismos que supostamente exerce um papel na patogênese é a hiperatividade simpática que sobrepuja o sistema parassimpático. O suporte indireto para esta teoria derivou do sucesso no tratamento da síndrome com neostigmina, um agente parassimpaticomimético. Um apoio adicional provém de relatos de uma resolução imediata da síndrome após a administração de um anestésico epidural, que proporciona um bloqueio simpático.

A pseudo-obstrução pode se apresentar sob as formas aguda ou crônica. A variedade aguda afeta mais comumente os pacientes com doença renal, respiratória, cerebral ou cardiovascular. Ela costuma envolver apenas o cólon, enquanto a forma crônica afeta outras partes do trato gastrointestinal, e em geral se apresenta com surtos de obstrução intestinal subaguda e parcial e tende a recorrer periodicamente.

A pseudo-obstrução colônica aguda deve ser suspeitada quando um paciente clinicamente enfermo subitamente desenvolve distensão abdominal. O abdome é timpânico e não costuma ser doloroso, e habitualmente os movimentos peristálticos estão presentes. As radiografias simples do abdome revelam um cólon distendido, com os segmentos direito e transverso apresentando uma tendência a serem os segmentos mais afetados. O aspecto radiológico é a de uma obstrução do intestino grosso.

A investigação mais importante é um clister opaco com contraste hidrossolúvel, que deve ser realizado quando se suspeita do diagnóstico, contanto que a sua condição esteja estável o suficiente para justificar o procedimento (Fig. 52-25). O clister opaco pode diferenciar a obstrução mecânica da pseudo-obstrução, uma diferenciação essencial para orientar uma terapia apropriada.

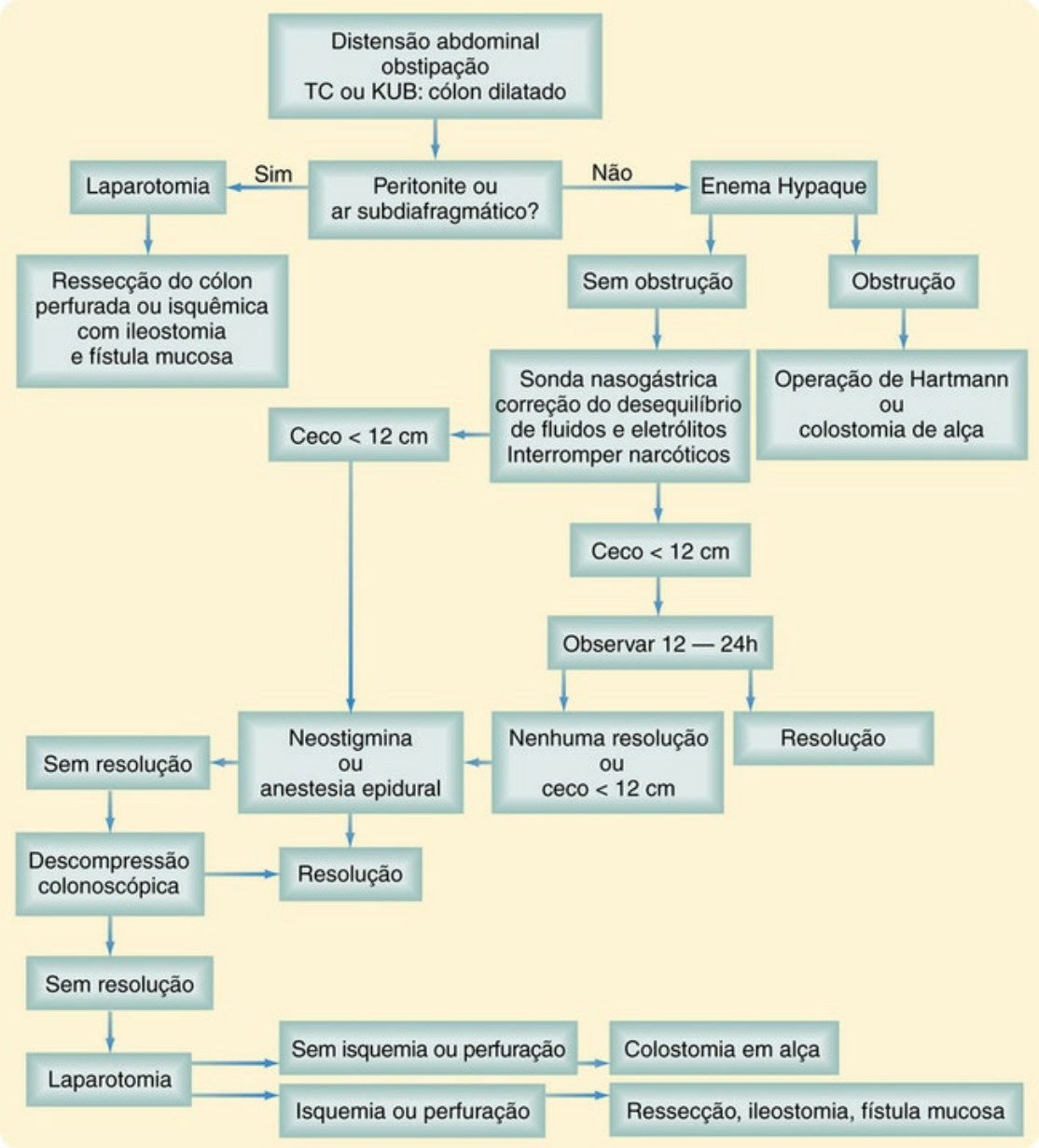


FIGURA 52-25 Algoritmo para tratamento da síndrome de Ogilvie.

A colonoscopia é a intervenção diagnóstica alternativa para a pseudo-obstrução e tem a vantagem de poder ser usada para tratamento. Entretanto, a colonoscopia pode causar ainda mais distensão do cólon proximal, com insuflação de mais ar e, atualmente, o enema com contraste hidrossolúvel geralmente é o exame inicial preferido.

Uma vez que se suspeite de uma pseudo-obstrução aguda, o tratamento deve acompanhar a avaliação diagnóstica. O tratamento inicial inclui a descompressão nasogástrica, a reposição dos déficits de líquidos extracelulares e a correção das anormalidades eletrolíticas. Todas as medicações que inibem a motilidade intestinal, como os opiáceos, devem ser suspensas. A resposta do paciente é monitorada pelos exames abdominais seriados e pelas radiografias. A maioria dos pacientes melhorará com este regime. Até o meio da década de 1990, o tratamento utilizado com mais frequência quando a distensão colônica não se resolvia com medidas de suporte era a descompressão colonoscópica. Ainda que esta abordagem habitualmente fosse bem-sucedida, ela exigia uma equipe especializada e equipamentos adequados e ainda apresentava um risco de perfuração colônica pelo trauma da instrumentação e pela insuflação. Além disso, em muitos casos o procedimento necessitava ser repetido devido à recorrência da distensão colônica.

Bloqueio simpático por anestesia epidural tem se mostrado capaz de aliviar a pseudo-obstrução colônica com sucesso. No entanto, no momento, a tendência tem sido tratar essa condição com neostigmina, um agente parassimpaticomimético. Obviamente, é imperativo que a obstrução mecânica seja afastada (por

um clister opaco com contraste hidrossolúvel e/ou pela colonoscopia) antes da administração de neostigmina, isto porque a elevação subsequente da pressão no cólon contra uma obstrução distal pode causar uma perfuração colônica.

A neostigmina estimula a atividade parassimpática pela competição com a acetilcolina para os sítios de ligação da acetilcolinesterase. No tratamento da pseudo-obstrução colônica, 2,5 mg de neostigmina são administrados IV durante três minutos. A resolução desta condição é esperada em menos de dez minutos após a administração da droga, traduzida pela eliminação de fezes e flatos pelo paciente. As taxas de recorrência após a administração de neostigmina parecem ser muito menores do que aquelas associadas a uma descompressão colonoscópica, com a descompressão satisfatória atingindo cerca de 90% dos pacientes após a administração da medicação.

Um efeito colateral significativo da neostigmina é a bradicardia, e todos os pacientes precisam ser monitorados pela telemetria durante a administração da droga. A atropina deve estar sempre disponível; pacientes com asma ou doença cardíaca significativa não são candidatos a este tipo tratamento.

Se o tratamento com neostigmina, anestesia epidural ou descompressão colonoscópica não forem bem-sucedidos ou se ocorrerem sinais de peritonite ou perfuração intestinal, a laparotomia é mandatória. Na ausência de perfuração ou isquemia, uma colostomia em alça é indicada para aliviar o cólon proximal e distal. Quaisquer áreas de perfuração ou isquemia devem ser ressecadas, o que geralmente requer colectomia direita, ileostomia e fístula mucosa.

Doença intestinal inflamatória

O termo *doença intestinal inflamatória* é geralmente usado para caracterizar duas doenças de causa desconhecida com aspectos gerais semelhantes a colite ulcerativa e a doença de Crohn. A distinção entre as duas entidades em geral pode ser estabelecida com base em critérios clínicos e patológicos, incluindo anamnese e exame físico, estudos radiológicos e endoscópicos, aparência macroscópica e histologia. Entretanto, em cerca de 10% a 15% dos pacientes com doença inflamatória confinada ao cólon, uma distinção clara não pode ser feita, e a doença é rotulada como *colite indeterminada*. O tratamento clínico e cirúrgico da colite ulcerativa e da doença de Crohn em geral difere significativamente, de modo que cada entidade será discutida separadamente. A Tabela 52-1 faz uma comparação das características da colite ulcerativa e da doença de Crohn.

Tabela 52-1

Comparações entre Colite Ulcerativa e Colite de Crohn

	COLITE ULCERATIVA	COLITE DE CROHN
Aparência Macroscópica		
Espessamento da parede	0	4+
Mesentério espessado	0	3+
Serosa na quebra de gordura	0	4+
Doença segmentar	0	4+
Aparência Microscópica		
Transmural	0	4+
Agregados linfoides	0	4+
Granulomas	0	3+
Características Clínicas		
Sangramento retal	3+	1+
Diarreia	3+	3+
Sintomas obstrutivos	1+	3+
Doença anal ou perianal	Rara	4+
Risco de câncer	2+	3+
Doença do intestino delgado	0	4+
Características Colonoscópicas		
Distribuição	Contínua	Descontínua
Doença retal	4+	1+
Friabilidade	4+	1+
Úlceras aftosas	0	4+
Úlceras longitudinais profundas	0	4+
Pedras de pavimentação	0	4+
Pseudopólipos	2+	2+
Tratamento Cirúrgico		
Proctocolectomia total	Curativa	Doença combinada: cólon + reto
Ressecção segmentar	Rara	Ausência de doença anorretal
Bolsa ileal	Preferida pela maioria dos pacientes	Contraindicada
Complicações		
Recorrência pós-operatória	0	4+
Fístulas	Rara	4+
Colangite esclerosante	1+	Rara
Colelitíase	0	2+
Nefrolitíase	0	2+

Colite Ulcerativa

Epidemiologia e Causa

A colite ulcerativa ocorre mais nos países desenvolvidos e é relativamente incomum na Ásia, África e América do Sul. Parece existir uma variação sazonal na atividade da doença, com início e recidiva ocorrendo estatisticamente com mais frequência em agosto e janeiro. A incidência da doença tem-se mantido relativamente estável nos últimos 25 anos, com quatro a seis novos casos relatados por 100.000 adultos brancos por ano, com uma prevalência entre 40 e 100 casos por 100.000. Todas as faixas etárias são suscetíveis, mas a doença afeta mais pacientes com idade inferior a 30 anos de idade. Um pequeno pico secundário na incidência ocorre na sexta década da vida. Ambos os sexos são igualmente afetados, mas a condição é mais comum em brancos, judeus e pessoas com ancestrais do norte da Europa.

Embora a causa da colite ulcerativa seja desconhecida, sua prevalência nos países industrializados e a maior incidência entre indivíduos que migram de áreas de baixo risco para de alto risco sugerem uma influência ambiental. A especulação sobre a influência de fatores dietéticos tem incluído ingesta inadequada de fibras, aditivos químicos dos alimentos, açúcares refinados e leite de vaca. Entretanto, não se demonstrou que qualquer um deles desempenhe um papel definido. Agentes infecciosos, incluindo *C. difficile* e *Campylobacter jejuni*, têm sido implicados na patogênese, mas seu papel não foi confirmado.

O tabagismo parece conferir um efeito protetor contra o desenvolvimento de colite ulcerativa, bem como uma influência terapêutica; foi relatado que a nicotina induz a remissão em alguns casos. Isso contrasta com a doença de Crohn, que é mais comum em tabagistas e parece ser agravada pelo vício. Tanto a colite ulcerativa como a doença de Crohn são mais comuns entre mulheres que usam contraceptivos orais em comparação com aquelas que não usam. Os pacientes que tiveram uma apendicectomia parecem ter um menor risco de desenvolvimento de colite ulcerativa.

Uma história familiar de DII é um fator de risco significativo. Vários estudos têm mostrado a existência de uma correlação familiar na colite ulcerativa explícita e um alto grau de concordância em gêmeos monozigóticos. A predisposição genética para colite ulcerativa não é herdada em um padrão mendeliano clássico, sugerindo a influência de fatores ambientais sobre a suscetibilidade do indivíduo. Duas anormalidades genéticas encontradas em associação com a colite ulcerativa são as variações nos genes de reparo do DNA e genes do complexo de histocompatibilidade principal da classe II. Os pacientes com colite ulcerativa exibem alelos específicos do grupo HLA e DR2 (HLA-DRB1), com uma associação entre determinados alelos e a expressão da doença. O alelo DR1501 associa-se a um curso mais benigno, enquanto o alelo DR1502 está associado com uma forma mais grave da doença.

Outra teoria da etiologia da DII considera uma resposta imunológica alterada a antígenos externos e do hospedeiro. Embora anticorpos anticólon tenham sido identificados no sangue e nos tecidos dos pacientes com DII, existe pouca evidência de que desempenhem um importante papel patogênico. Outros estudos mostraram que uma deficiência das células mediadoras da imunidade, o dano quimiotático dos leucócitos e anormalidades das células auxiliares específicas de antígeno e T supressoras podem estar envolvidos na patogênese.

Características Patológicas

Aparência Macroscópica

A colite ulcerativa é uma doença na qual os processos patológicos principais envolvem a mucosa e a submucosa do cólon, sem comprometimento da camada muscular. Apesar do nome, a ulceração da mucosa não está invariavelmente presente. Na verdade, a aparência macroscópica típica da colite ulcerativa é uma mucosa hiperêmica. É comum mucosa friável e granular nos casos mais graves, e a ulceração pode não ser facilmente evidente, em especial no início do curso da doença. Entretanto, a ulceração pode aparecer e varia amplamente, de pequenas erosões superficiais à ulceração desigual de toda a espessura da mucosa (Fig. 52-26). O reto invariavelmente está envolvido pelo processo inflamatório. De fato, o envolvimento retal (proctite) é o marco referencial da doença, e o diagnóstico deve ser questionado caso a mucosa retal não tenha sido afetada. A inflamação da mucosa estende-se de uma maneira contínua por uma distância variável no cólon mais proximal. Pseudopólipos, ou pólipos inflamatórios, representam a regeneração da mucosa inflamada e são compostos de uma mistura variável de mucosa colônica não neoplásica e lâmina própria inflamada (Fig. 52-27).

FIGURA 52-26 Colite ulcerativa – aparência macroscópica de colite, estendendo-se continuamente do reto (*superior direito*) para o meio – cólon ascendente (*superior esquerdo*). O cólon proximal aparece poupado, com dobras colônica normais. A maioria dos cólons exibe eritema e granularidade da superfície mucosa. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

FIGURA 52-27 Colite ulcerativa, aparência macroscópica de pancolite. Pelo fato de a totalidade do cólon estar envolvida nas alterações inflamatórias, este espécime representa um caso de colite universal ou pancolite. O cólon distal mostra uma grande úlcera longitudinal com mucosa adjacente empilhada. Na porção medial do cólon, a mucosa é relativamente achatada e sem características. No lado direito do cólon existem múltiplas projeções ou pseudopólipos, criando uma aparência de pedras de pavimentação. A válvula ileocecal está edemaciada e irregular, enquanto o íleo terminal foi poupado. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

Como expresso anteriormente, um diagnóstico característico de colite ulcerativa é a detecção de uma inflamação ininterrupta da mucosa colônica começando no reto distal e estendendo-se proximalmente por uma distância variável. Isso se contrapõe à doença de Crohn, na qual segmentos normais do cólon (áreas salteadas) podem estar intercalados entre segmentos distintos de inflamação colônica. Todo o cólon, incluindo o ceco e o apêndice, pode estar envolvido na colite ulcerativa. Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerativa não compromete o íleo terminal, exceto em casos de ileíte por contracorrente, quando a mucosa ileal pode parecer inflamada na presença de envolvimento colônico proximal extenso. Entretanto, em tais casos, os estudos com contraste em geral revelam dilatação do íleo inflamado, em contraposição a este segmento frequentemente estenosado e contraído característico da doença de Crohn.

Ocorrem estenoses em 5% a 12% dos pacientes com CU de longa evolução. Embora tais estenoses sejam benignas com maior frequência e sejam causadas por hipertrofia da muscular, deve-se excluir câncer como causa de qualquer estenose colônica que ocorra no quadro de colite ulcerativa. Três características importantes são diagnósticas de estenoses malignas:

1. Aparecimento tardio no curso da doença (60% após 20 anos da doença *versus* 0% antes de dez anos de doença).
2. Localização proximal à flexura esplênica (86% malignos).
3. Obstrução do intestino grosso em consequência da estenose (Fig. 52-28).

FIGURA 52-28 Raios X de estreitamento na colite ulcerativa crônica. A colonoscopia revelou inflamação crônica, mas nenhuma displasia ou câncer.

Aparência Histológica

O achado microscópico típico na colite ulcerativa é a inflamação da mucosa e da submucosa. A lesão mais característica é o abscesso da cripta, no qual coleções de neutrófilos preenchem, e expandem o lúmen das criptas individuais de Lieberkühn (Fig. 52-29) Os abscessos das criptas, entretanto, não são específicos da colite ulcerativa e podem ser vistos na doença de Crohn e na colite infecciosa. A hematoquezia em geral resulta da acentuada congestão vascular. Podem ser observadas ramificações das criptas na colite ulcerativa crônica o que é uma característica importante. O número de células caliciformes nas criptas está reduzido, bem como a produção de muco.

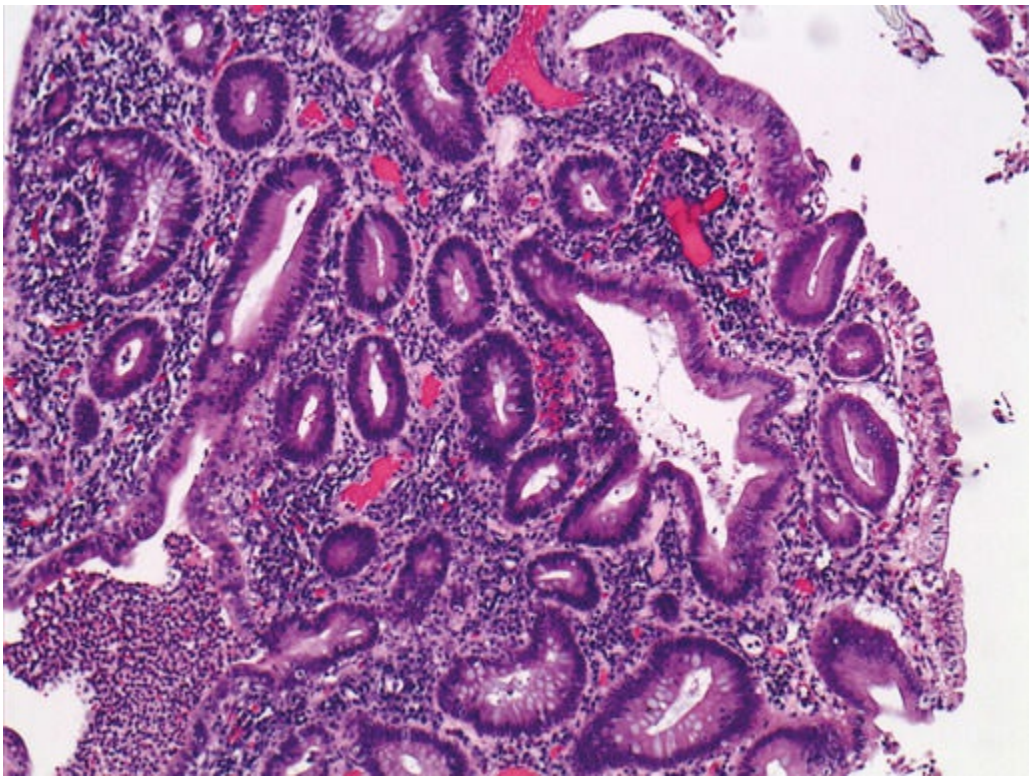


FIGURA 52-29 Seção histológica da colite ulcerativa ativa. Há distorção da arquitetura glandular, manifestada por ramificação irregular e orientação das glândulas em relação à superfície. A lâmina própria é expandida com células inflamatórias, e neutrófilos intraepiteliais estão presentes. Observa-se um abscesso de cripta (*inferior esquerdo*). (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

Tem-se enfatizado que o processo inflamatório na colite ulcerativa poupa as camadas musculares do cólon, uma característica que a diferencia da doença de Crohn (a última se caracteriza por inflamação transmural, ou envolvimento de todas as camadas da parede intestinal). Entretanto, nos raros casos de uma inflamação grave característica de megacólon tóxico em pacientes com colite ulcerativa, todas as camadas do cólon podem estar envolvidas, e sobrevir uma perfuração se o tratamento for retardado. No entanto, o processo inflamatório em tais circunstâncias é atípico e pode relacionar-se com fatores como distensão colônica prolongada com comprometimento vascular.

Vários estudos têm mostrado que os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCAs) com um padrão de coloração perinuclear (pANCA) são vistos em até 86% dos pacientes com colite ulcerativa mucosa. A presença de pANCA tem sido usada como teste diagnóstico para ajudar a diferenciar colite ulcerativa de doença de Crohn.

Quadro Clínico

A colite ulcerativa e a doença de Crohn colônica em geral têm manifestações clínicas semelhantes. Ambas podem apresentar-se com diarreia e eliminação de muco. Os pacientes com colite ulcerativa tendem a maior premência de tratamento do que os portadores da doença de Crohn, provavelmente porque a colite ulcerativa está invariavelmente associada a proctite distal. Também é comum o sangramento retal na colite ulcerativa; embora ele possa estar presente em pacientes com doença de Crohn, mas neste caso, em geral, não é grave. Os pacientes com início agudo de colite ulcerativa normalmente se queixam de desconforto abdominal, mas a dor raras vezes é tão acentuada como a encontrada em pacientes com doença de Crohn. Uma massa abdominal sensível é sugestiva de um fleimão ou abscesso mais comumente associado à doença de Crohn.

A doença perianal é um achado incomum em pacientes com doença ulcerativa, enquanto pode ser o único achado da doença de Crohn. É interessante e igualmente paradoxal que o envolvimento retal esteja

presente em quase 100% dos pacientes com colite ulcerativa, enquanto o envolvimento anal é raro. Em contrapartida, os pacientes com doença de Crohn podem ter mucosa retal normal, embora a doença anal (fissuras, fístulas, abscessos) seja comum.

Manifestações Extraintestinais

As manifestações extraintestinais da colite ulcerativa incluem artrite, espondilite anquilosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária. A artrite, em particular dos joelhos, tornozelos, quadris e ombros, ocorre em cerca de 20% dos pacientes, tipicamente em associação com a maior atividade da doença intestinal. Ocorre espondilite anquilosante em 3% a 5% dos pacientes e é mais prevalente em pacientes positivos para HLA-B27 ou que têm histórico familiar de espondilite anquilosante. Surge eritema nodoso em 10% a 15% dos pacientes com colite ulcerativa e ocorre com frequência associado a artropatia periférica. O pioderma gangrenoso manifesta-se em geral na região pré-tibial como placa eritematosa que evolui para uma ferida ulcerada e dolorosa. A maioria dos pacientes que desenvolvem esta condição têm DII ativa subjacente. A artrite, a espondilite anquilosante, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso melhoram ou têm resolução completa após colectomia.

A colangite esclerosante primária (CEP) ocorre em 5% a 8% dos pacientes com colite ulcerativa. A maioria dos pacientes com DII que desenvolvem CEP têm menos de 40 anos e a maioria são homens. A genética provavelmente tem participação importante na doença porque os pacientes com colite ulcerativa que têm haplótipo HLA-B8 ou HLA-DR3 têm dez vezes maior probabilidade de desenvolver CEP. Os pacientes com CEP e colite ulcerativa têm em geral um curso de doença mais quiescente; entretanto, o risco de câncer do cólon nesses pacientes é até cinco vezes maior que em pacientes com colite ulcerativa isolada. Esses tumores têm mais probabilidade de se originar próximo à flexura esplênica. A CEP pode ser assintomática e diagnosticada apenas por resultados de exames laboratoriais anormais, ou pode se apresentar com sintomas de icterícia obstrutiva e dor abdominal. A doença é progressiva e de evolução fatal, a menos que se realize transplante de fígado. A colectomia não tem efeito sobre o curso da CEP.

Diagnóstico

O exame endoscópico do cólon e reto é essencial no diagnóstico da DII. Na fase aguda da doença, a proctossigmoidoscopia em geral é suficiente porque o reto invariavelmente está inflamado nos pacientes com colite ulcerativa. A colonoscopia oferece pouca informação adicional no quadro agudo e aumenta o risco de perfuração colônica. A presença de doença difusa, confluente, simétrica começando na linha denteada proximalmente é compatível com colite ulcerativa, e a aparência da mucosa pode variar da perda do padrão de vaso normal secundária ao edema nos estádios iniciais da doença até ulceração franca na doença mais avançada. Se a inflamação se estender além do nível do sigmoidoscópio, uma colonoscopia completa deve ser obtida após a doença estar sob controle.

Outras condições que não a colite ulcerativa podem manifestar-se com sintomas semelhantes de diarreia e sangramento, e é importante identificá-las porque o tratamento pode ser consideravelmente diferente. A doença de Crohn tem características semelhantes à colite ulcerativa; entretanto, o reto é poupado em 40% dos pacientes com colite de Crohn, mesmo na presença de doença perianal. Uma radiografia gastrointestinal alta incluindo todo o intestino delgado deve ser obtida para excluir a possibilidade do envolvimento do intestino delgado, um achado que poderia sugerir doença de Crohn. A colite colagenosa é uma condição que em geral ocorre em mulheres com mais de 50 anos de idade. Apresenta-se com diarreia aquosa profusa e caracteriza-se histologicamente por espessamento acentuado da membrana basal subepitelial colônica. Na avaliação endoscópica, a mucosa parece normal na maioria dos pacientes, e o diagnóstico é feito por biópsia endoscópica. O tratamento da colite colagenosa é basicamente clínico.

Além de múltiplas amostras da biópsia da mucosa provenientes de diferentes locais seriados, amostras de fezes devem ser enviadas ao laboratório à procura de bactéria e ovos de parasitas. As condições infecciosas que imitam a colite ulcerativa incluem a colite causada por *C. difficile*, *Entamoeba histolytica*, *C. jejuni* e *Salmonella enteritidis*.

Risco de Carcinoma

Uma das sequelas mais graves da colite ulcerativa mucosa é o desenvolvimento de carcinoma colorretal.[18] Os fatores de risco mais importantes incluem a duração prolongada da doença, doença pancolônica, doença continuamente ativa e intensidade da inflamação. O risco cumulativo de câncer aumenta com a duração da doença, alcançando 25% em 25 anos, 35% aos 30 anos, 45% aos 35 anos e 65% aos 40 anos.

Pacientes com doença restrita ao lado esquerdo do cólon têm menor risco de desenvolver carcinoma do que os pacientes com doença envolvendo todo o cólon. Os carcinomas que surgem na colite ulcerativa tendem a ser tumores pouco diferenciados e altamente agressivos. Como reportado, deve-se presumir que uma estenose colônica no paciente com colite ulcerativa é um carcinoma até prova em contrário. Se não for possível excluir um processo maligno por endoscopia, a presença de uma estenose é uma indicação para intervenção operatória (Figs. 52-30 a 52-32).

FIGURA 52-30 Raios X do clister opaco demonstrando estreitamento no cólon transverso de um paciente com colite ulcerativa, duração de 15 anos.

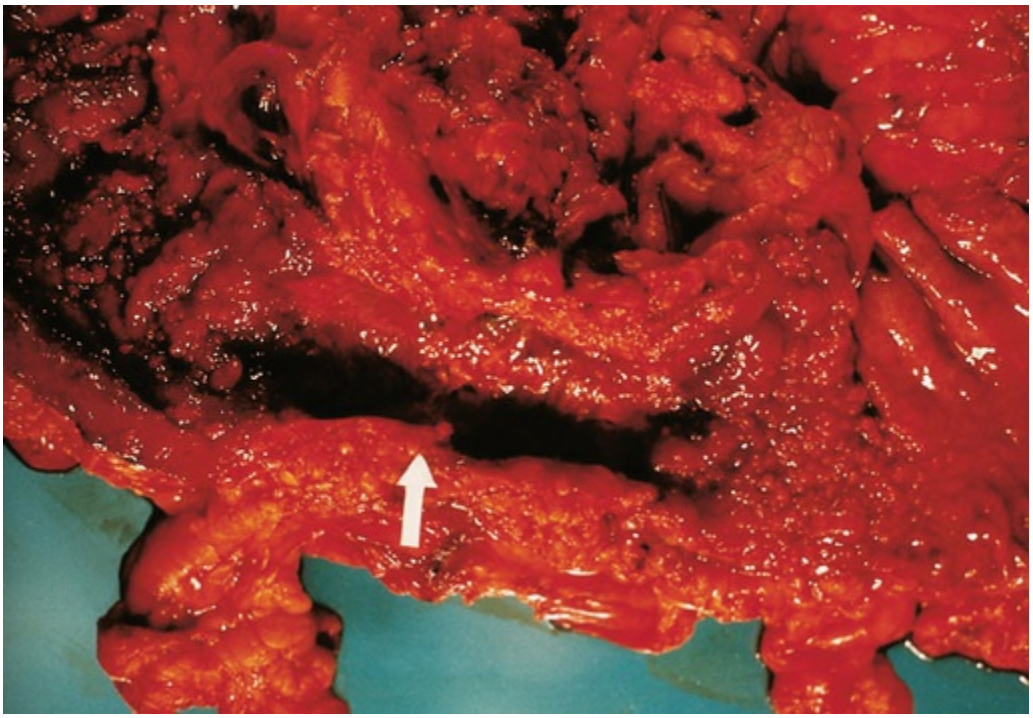


FIGURA 52-31 Cólon ressecado do paciente na Figura 52-30, revelando estreitamento (*seta*) para câncer invasivo. O paciente apresentava metástases hepáticas.

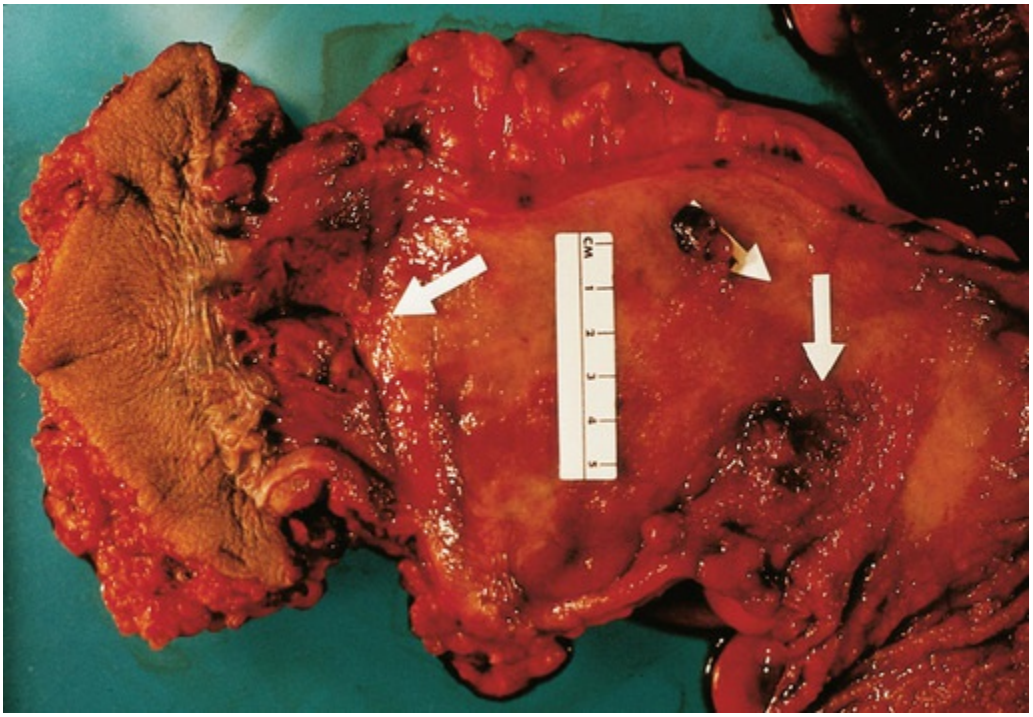


FIGURA 52-32 Reto ressecado do paciente na Figura 52-30 mostrando cânceres invasivos no reto (*setas*).

Existe grande controvérsia com relação ao método ótimo de colonoscopia de rastreamento em pacientes com colite ulcerativa. As diretrizes da American Cancer Society recomendam colonoscopia de vigilância a cada um a dois anos, iniciando oito anos após a detecção da pancolite, e 12 a 15 anos após o início de

colite localizada à esquerda. Essa estratégia baseia-se na premissa de que uma lesão displásica pode ser detectada por endoscopia antes do desenvolvimento de carcinoma invasivo (Fig. 52-33). Tradicionalmente, recomenda-se a retirada de dez amostras randômicas de biópsia; no entanto, ultimamente tem sido sugerido que pelo menos 30 amostras sejam obtidas.

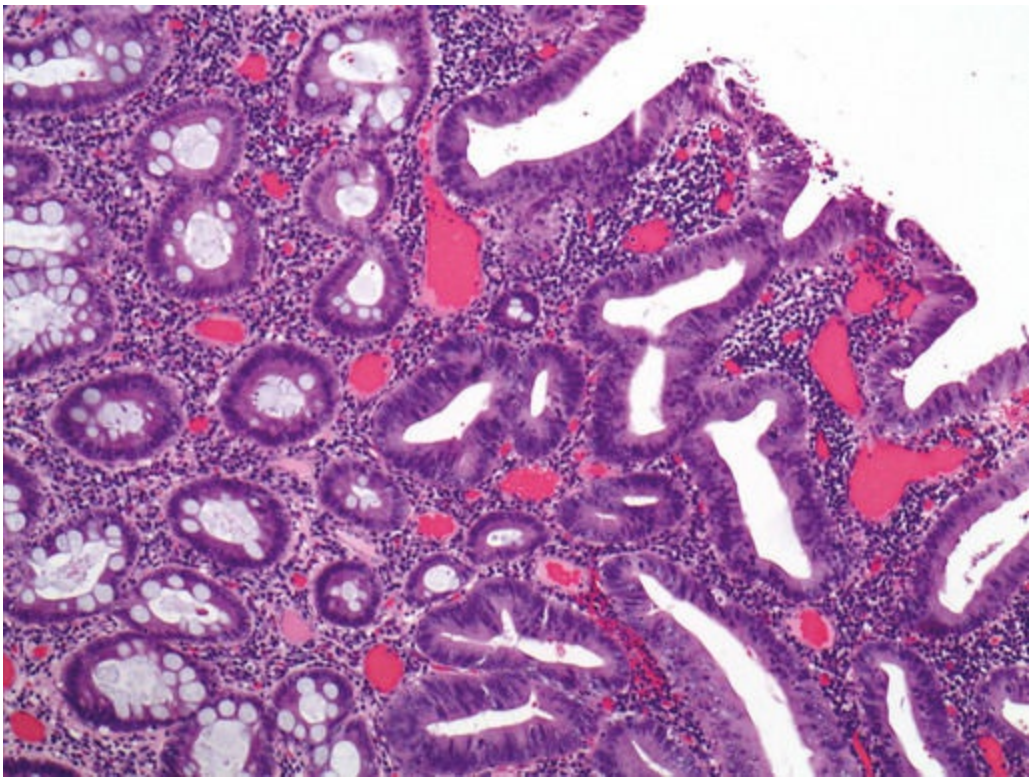


FIGURA 52-33 Plano de displasia de alto grau surgindo na colite ulcerativa. Comparado com o epitélio da cripta normal (*esquerda*), a displasia epitelial de alto grau exibe um aumento da relação núcleo-citoplasma, hipercromaticidade e perda da polaridade (*direita*). (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

O risco de câncer varia com o grau da displasia, mas o carcinoma tem sido encontrado em 10% dos cólons exibindo displasia de baixo grau, em 30% a 40% com displasia de alto grau, e em mais de 50% dos cólons com displasia associada com uma lesão ou uma massa (DALM). Lesões neoplásicas do cólon de pacientes com colite ulcerativa podem desenvolver-se em DALM ou adenoma concomitante, e aproximadamente 25% dos carcinomas em pacientes com colite ulcerativa não estão associados à displasia em outras partes do cólon.

Uma meta-análise de dez estudos prospectivos foi realizada para determinar se a vigilância colonoscópica de displasia era uma alternativa razoável à colectomia profilática.[19] Menos de 3% dos pacientes que não tiveram displasia durante a avaliação inicial desenvolveram evidência de displasia. Nos pacientes com displasia de alto grau, entretanto, descobriu-se que 32% tinham carcinoma invasivo no momento da colectomia. Esses tumores tendem a ser de estados iniciais quando comparados a tumores nos quais o diagnóstico foi feito antes da colectomia. Outros estudos não mostraram benefício da vigilância colonoscópica. Dessa forma, os pacientes necessitam ser informados sobre o potencial da displasia de modo a poderem participar racionalmente de seu tratamento. Quando se descobre displasia de alto grau, a proctocolectomia deve ser recomendada. Isso também é verdadeiro para pacientes que têm DALM. Se for confirmada uma displasia de baixo grau, também deve-se considerar a condição de proctocolectomia.

A citometria de fluxo de biópsias colonoscópicas também pode ser útil na detecção de displasia. Foi encontrada uma forte correlação entre aneuploidia DNA e poliploidia e a presença de displasia. Embora a

presença dessas anormalidades não devesse ser determinante para uma colectomia, elas podem indicar a necessidade de acompanhamento colonoscópico mais frequente.

Tratamento

Terapia Clínica

Há um vasto número de medicamentos disponíveis para o tratamento da colite ulcerativa. Estes medicamentos podem ser agrupados em três categorias – aminossalicilatos, corticosteroides e drogas imunomoduladoras.

Aminossalicilatos

A terapia mais comum no tratamento da colite ulcerativa branda e/ou moderada é feita com aminossalicilatos. A sulfasalazina é composta por uma molécula de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) associada por uma ligação de diazo à sulfapiridina. O 5-ASA é liberado no cólon quando redutases de azo bacterianas clivam a ligação de diazo; entre as suas ações envolvem bloqueio da vias de ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico e dispersão de radicais livres na mucosa colônica. Sua utilidade é limitada pela toxicidade, grande parte da qual é atribuída à porção sulfapiridina da droga. Foram desenvolvidos novos medicamentos 5-ASA como mesalamina (Asacol®, Pentasa®) que não contêm sulfapiridina, minimizando assim os efeitos colaterais. Os salicilatos podem ser usados em doses mais elevadas no tratamento da doença ativa e também podem ter um importante papel na manutenção da remissão com doses mais baixas.

Esteroides

Os corticosteroides são altamente eficazes no tratamento da colite ulcerativa ativa e podem ser administrados por via oral, intravenosa ou tópica através de enemas. Os esteroides atuam bloqueando a fosfolipase A2, reduzindo assim as prostaglandinas e os leucotrienos. Os efeitos colaterais da esteroideterapia, inclusive hipertensão, diabetes melito, osteoporose e maior suscetibilidade a infecção, inviabilizam a terapia a longo prazo com esses medicamentos. Os enemas de hidrocortisona utilizados duas a três vezes por dia em geral são muito eficazes no tratamento da doença limitada ao reto e ao lado esquerdo do cólon; eles têm o benefício de menor absorção e, portanto, menos efeitos colaterais sistêmicos. Os análogos mais recentes de esteroide que foram desenvolvidos atuam localmente no cólon e são então inativados na primeira passagem pelo fígado. A budesonida, um análogo hidrossolúvel da hidrocortisona, tem-se revelado tão efetiva quanto a prednisolona com a vantagem de ter menos efeitos colaterais, incluindo menor supressão adrenal.

Medicamentos Imunomoduladores

Os medicamentos imunomoduladores em geral são usados no tratamento de longa duração de pacientes com colite ulcerativa. A 6-mercaptopurina (6-MP), um análogo da purina, e seu precursor azatioprina, atuam causando rupturas cromossômicas e inibindo a proliferação de células que se dividem rapidamente como os linfócitos (células T mais que células B). A azatioprina e a 6-MP são úteis na indução da remissão em pacientes refratários a 5-ASA, e sua utilização permite que o uso de esteroides seja minimizado em mais da metade dos pacientes. Os efeitos colaterais desses medicamentos acarretam a supressão reversível da medula óssea e pancreatite, e a análise da amplitude dos metabólitos da 6-MP foi proposta como um método para orientar a dosagem no sentido de evitar a toxicidade. A ciclosporina é um imunossupressor usado frequentemente em transplante de órgão sólido que inibe a reprodução do gene da interleucina 2 (IL-2), reduzindo assim a ativação de linfócitos. A ciclosporina tem sérios efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, convulsões e distúrbios linfoproliferativos, e é especificamente reservada para uso na colite ulcerativa aguda grave e na doença de Crohn refratária.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal orientado contra o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e seu receptor, que neutraliza a sua atividade biológica. Ele é administrado IV, usualmente em intervalos de seis semanas após três doses de ataque. O infliximabe mostrou ter uma resposta clínica de quase 70% dos pacientes assim tratados e pode induzir a remissão da colite ulcerativa em um número significativo de pacientes. O tratamento com infliximabe também reduz o risco significativamente da necessidade de intervenção cirúrgica. Os potenciais efeitos colaterais incluem um aumento da suscetibilidade à infecção e o desenvolvimento de linfoma.

Indicações para Operação

As indicações para tratamento cirúrgico da colite ulcerativa mucosa são a colite fulminante com megacólon tóxico, o sangramento maciço, a doença intratável e displasia e/ou carcinoma (Quadro 52-1). A má nutrição e o atraso do crescimento podem demandar ressecção nos pacientes pediátricos e adolescentes.

Quadro 52-1 Colite Ulcerativa — Indicações para Cirurgia

Intratabilidade
Displasia, carcinoma
Sangramento colônico maciço
Megacólon tóxico

Colite Fulminante e Megacólon Tóxico

A colite fulminante geralmente se apresenta com febre alta, dor abdominal intensa, sensibilidade exacerbada, taquicardia e leucocitose. Esses pacientes exigem hospitalização com hidratação intravenosa, descompressão nasogástrica, esteroides intravenosos com doses elevadas se forem dependentes de esteroide e antibióticos de amplo espectro. Pode ser útil a alimentação parenteral, dependendo do estado nutricional e da duração da doença antes do episódio fulminante. É importante haver monitoração do paciente com exames abdominais seriados e controle leucométrico. A deterioração ou ausência de melhora em 48 a 72 horas do início do tratamento clínico justifica uma intervenção urgente porque a taxa de mortalidade aumenta em torno de quatro vezes nos pacientes com perfuração colônica.

O megacólon tóxico é uma condição grave, potencialmente letal que pode ocorrer em pacientes com colite ulcerativa, colite de Crohn e colite infecciosa como colite pseudomembranosa, na qual a infiltração bacteriana das paredes do cólon cria uma dilatação do mesmo que evolui ao ponto de perfuração iminente. Essa descompensação resulta em uma parede adelgaçada do intestino necrótico e no qual a pneumatose pode frequentemente ser observada radiologicamente. Ainda que alguns pacientes com megacólon tóxico tenham sido tratados com sucesso clinicamente, tem sido relatada uma alta taxa de recidiva com subsequente operação de urgência. Se faz necessária estabilização pré-operatória agressiva, usando reposição de volume com soluções de cristaloides para impedir desidratação secundária a perdas de líquido para o terceiro espaço, além de doses generosas de esteroides para pacientes previamente em corticoideterapia aliadas a antibióticos de amplo espectro.

Ainda que tenha sido efetiva a confecção de uma bolsa ileoanal (IPAA) em etapa única para o tratamento do megacólon tóxico, a proctectomia e anastomose em geral são pouco recomendadas no paciente agudamente doente com um intestino não preparado. A proctocolectomia total na urgência implica uma taxa de mortalidade proibitivamente alta, com índices de deiscência da anastomose inaceitavelmente elevados. Embora o objetivo da operação eletiva seja ressecar toda a mucosa colônica ou displásica, na operação emergencial a tentativa é de salvar o paciente em uma situação de risco de óbito. A colectomia abdominal total com ileostomia e preservação do reto é, portanto, a operação preferida para essa condição. Este procedimento pode ser realizado rapidamente com morbidade e mortalidade relativamente baixas, e serve ao principal objetivo que é o de remoção do cólon doente evitando uma dissecção pélvica difícil e alta morbidez.

A preservação do reto deixa a opção de se confeccionar uma anastomose ileorretal no futuro (Fig. 52-34). Isso tem particular importância para os pacientes nos quais o diagnóstico não está claro pois bolsa ileoanal subsequente pode ser contraindicada (p. ex., na doença de Crohn). Existe alguma controvérsia com relação ao tratamento do segmento distal do intestino. O reto remanescente ou retossigmoide pode ser liberado como uma fístula mucosa no subcutâneo, ou fechada como uma bolsa de Hartmann. Cada estratégia de tratamento tem seus proponentes, mas nenhum ensaio prospectivo randomizado foi realizado até hoje mostrando superioridade de qualquer uma dessas opções.

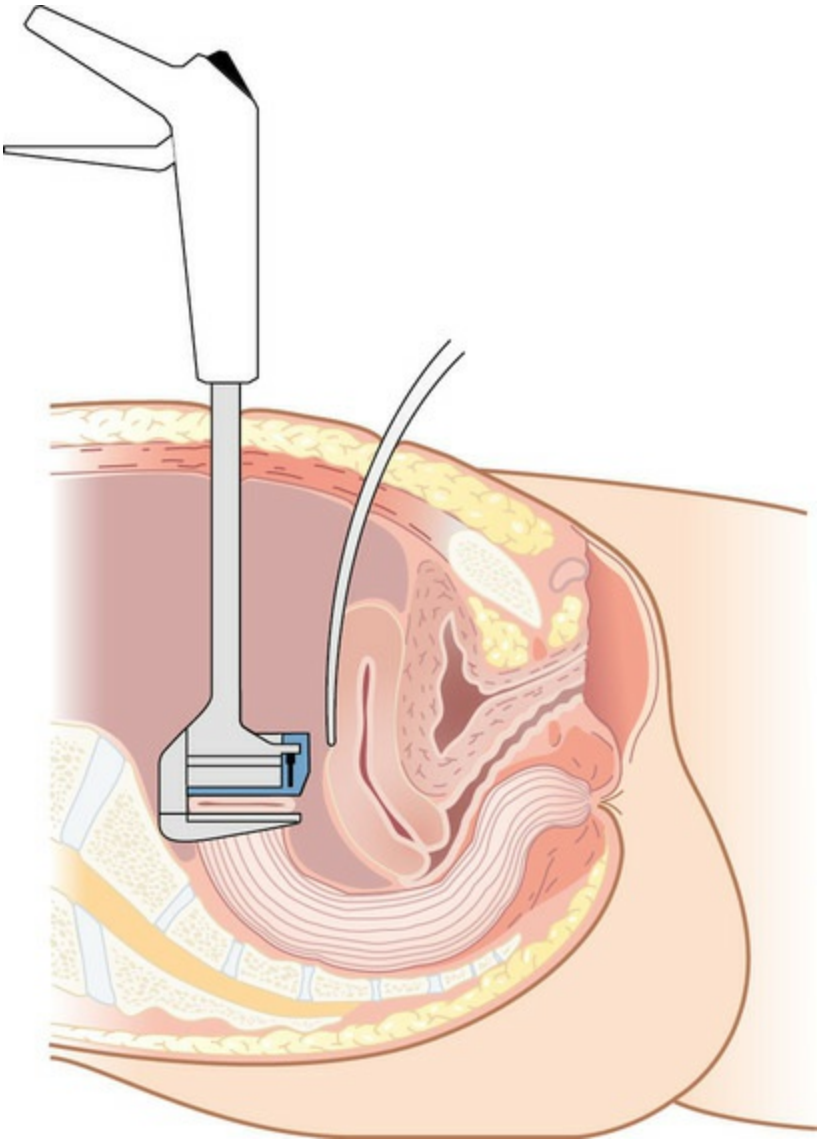


FIGURA 52-34 Fechamento do coto retal após ressecção do cólon.

O denominado procedimento respiradouro (*blow-hole*) foi defendido no passado para o tratamento de pacientes com megacólon tóxico grave nos quais a parede colônica distendida era tão fina e frágil que qualquer manuseio durante a condução de uma operação corria risco de perfuração com contaminação peritoneal maciça. Atualmente, é rara a intervenção operatória ser retardada a tal ponto, mas a operação pode ser vantajosa em tais circunstâncias. A técnica consiste em realizar uma colostomia transversa na pele (*blow-hole*) (e algumas vezes o cólon esquerdo é descomprimido com uma segunda e simultânea colostomia no sigmoide). A confecção de uma ileostomia em alça é um componente essencial dessa operação. A cirurgia em geral tem uma resposta altamente positiva com uma melhora extraordinária da condição do paciente. Após a recuperação da doença aguda (em geral em um período de vários meses), o paciente pode então ser tratado com uma proctocolectomia restauradora com IPAA, ou proctocolectomia total, dependendo das circunstâncias.

Sangramento Copioso

A hemorragia copiosa proveniente da colite ulcerativa é um evento raro, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes que exigem operação. Os pacientes obviamente exigem reposição e estabilização antes da intervenção cirúrgica, com restauração do volume extracelular e infusões conforme o necessário. A colectomia subtotal é o procedimento de escolha e via de regra suficiente. Entretanto, se o sangramento ocorrer na mucosa retal remanescente, pode ser necessária a protectomia de emergência.

Intratabilidade

A colite com sintomas refratários ao tratamento clínico é a indicação mais comum para a intervenção operatória. Os pacientes com doença intratável têm sintomas persistentes como dor abdominal em cólica, evacuações frequentes, tenesmo retal e anemia, que podem resultar em deterioração das relações sociais e profissionais. Tem sido mostrado que a qualidade de vida após a operação para colite ulcerativa melhora, independentemente do procedimento realizado. As complicações da corticoideterapia a longo prazo, como diabetes melito, necrose avascular da cabeça femoral, catarata, problemas psiquiátricos, osteoporose e ganho de peso, são uma indicação frequente para ressecção cirúrgica, mesmo que os sintomas possam ser controlados pela corticoideterapia. A operação eletiva também deve ser considerada em pacientes com manifestações extracolônicas significativas e refratárias às medidas não operatórias.

Displasia ou Carcinoma

O achado de alterações displásicas no cólon e/ou carcinoma é indicação para intervenção cirúrgica (ver anteriormente). A presença de câncer pode influenciar o procedimento de escolha ou a sequência de procedimentos. Ele não exclui a possibilidade da confecção de uma bolsa ileoanal, mas a localização e estádio do câncer devem ser levados em consideração.

Procedimentos Cirúrgicos

As opções cirúrgicas eletivas para a colite ulcerativa incluem proctocolectomia total com ileostomia, proctocolectomia restauradora com IPAA e proctocolectomia total com um reservatório ileal continente (bolsa de Kock). Uma colectomia segmentar da colite ulcerativa (ao contrário da doença de Crohn) tem-se revelado um procedimento inadequado para controle da doença. Por exemplo, no caso de colite circunscrita ao lado esquerdo, uma proctossigmoidectomia com colostomia descendente terminal ou anastomose cólon-anal invariavelmente resulta na recidiva da doença no cólon remanescente em um período curto e é contraindicada.

No passado, a colectomia abdominal com anastomose ileorretal foi defendida para pacientes com colite ulcerativa. No entanto, esses pacientes são extremamente raros. O processo inflamatório típico da colite ulcerativa sempre envolve o reto, e uma anastomose do íleo ao reto inflamado invariavelmente resulta em diarreia intratável. Os pacientes nos quais o reto é de fato poupado e com colite à esquerda mais provavelmente têm doença de Crohn. Nessa situação, uma colectomia segmentar ou colectomia subtotal com anastomose retal é um procedimento apropriado.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Terminal

A proctocolectomia total tem a vantagem de ressecar toda a mucosa doente, evitando assim uma inflamação adicional ou o potencial de evolução para displasia ou carcinoma. A maior desvantagem desse procedimento é a necessidade de uma ileostomia definitiva. Além disso, apesar da melhora no preparo do intestino, e emprego dos antibióticos e o aprimoramento da técnica cirúrgica, uma proctocolectomia total ainda tem uma taxa de morbidade elevada. A maior parte desta morbidade está relacionada com a cicatrização da ferida perineal, aderências, ileostomia e complicações da dissecção pélvica. Os problemas com a ferida perineal podem ser reduzidos caso seja realizada uma proctectomia interesfincteriana. Essa abordagem envolve uma dissecção entre os esfíncteres interno e externo, preservando o esfíncter externo e o elevador do ânus para uma síntese mais segura da ferida perineal.

A proctocolectomia total com ileostomia terminal foi uma das primeiras operações realizadas para colite ulcerativa, e apesar dos avanços nos procedimentos mantenedores do esfíncter, continua a ter importante papel. Os pacientes idosos, aqueles com função esfincteriana deficiente e os pacientes portadores de carcinomas no reto distal podem ser candidatos a esse procedimento. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao local da ileostomia no período pré-operatório nas posições sentada e em pé. O local preferido do estoma deve situar-se entre o corpo do músculo reto do abdome, no ápice da elevação da gordura infraumbilical no lado direito, em um ponto equidistante da crista ilíaca e do umbigo e da linha média.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Continente

A ileostomia continente foi introduzida por Kock em 1969 e tornou-se popular na década de 1970 por oferecer controle das evacuações. Um reservatório de compartimento único é confeccionado promovendo-se a junção em alça do segmento distal do íleo junto após a margem antimesentérica ter sido dividida. Promove-se a intussuscepção do trato de saída de fluxo para o interior do reservatório para criar uma valva que proporcione obstrução para os conteúdos da bolsa (continência). Conforme a bolsa se distende, a pressão sobre a valva provoca seu fechamento, e a retenção de fezes ocorre, permitindo que

os pacientes usem uma simples bandagem sobre o estoma no nível da pele. De duas a quatro vezes por dia, o paciente introduz um tubo pela valva para evacuar a bolsa.

O principal problema com a bolsa de Kock é a alta taxa de complicação demandando reoperações em até metade dos pacientes. O problema mais comum é o deslocamento da valva, que ocorre quando o coto com a intussuscepção everte, e o mamilo "continente" é perdido. Isso faz com que a bolsa seja incapaz de permanecer continente e/ou leve à inviabilidade de entubar a bolsa, ocasionando esvaziamento espontâneo conforme ela transborda. A revisão do mamilo da valva corrige esse problema. Outras complicações incluem inflamação da mucosa da bolsa ileal ("*bolsite*") em 15% a 30% dos casos, formação de fístula (10%) e estenose do estoma (10%).

Desde a introdução da proctocolectomia restauradora e IPAA, a utilização da ileostomia continente tem declinado, sendo raramente utilizada. Taxas de complicação e reoperação altas reduziram o entusiasmo pela técnica. Embora os pacientes com colite ulcerativa nos quais a IPAA é contraindicada possam ser candidatos, na verdade apenas alguns poucos centros utilizam esta operação. O procedimento de Kock não deve ser realizado em pacientes obesos, debilitados ou em qualquer paciente com incapacidade física ou mental que venha a impedir a cateterização segura do reservatório. O procedimento é contraindicado em pacientes com doença de Crohn por causa da alta incidência de sua recorrência.

Proctocolectomia Total com Anastomose Ileal de Bolsa Anal

A proctocolectomia mostrou-se a operação definitiva mais comum para o tratamento cirúrgico da colite ulcerativa, que envolve uma proctocolectomia quase total com preservação do esfíncter anal. O procedimento envolve uma proctocolectomia quase total, com preservação do complexo esfíncter anal. Uma bolsa de compartimento único é formada a 30 cm distais do íleo (Fig. 52-35) e suturada ao ânus usando uma técnica de grampeamento duplo (Fig. 52-36). Alternativamente, uma anastomose realizada manualmente pode ser confeccionada entre a bolsa e o ânus após a ressecção da mucosa retal distal do esfíncter anal interno (mucosectomia; Fig. 52-37).

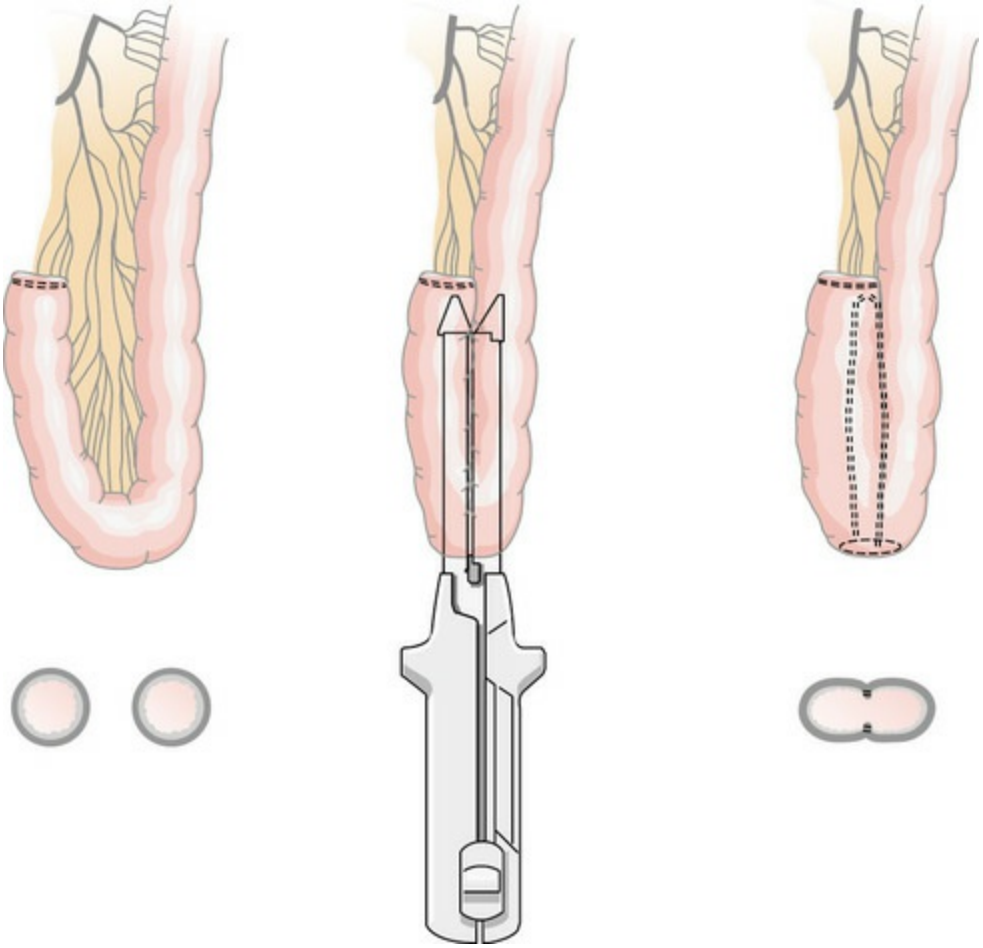


FIGURA 52-35 Criação de uma bolsa ileal em J usando um grampeador linear cortante. Para a substituição do reto, cria-se um reservatório do íleo distal. O grampeador une os dois segmentos do intestino com grampos enquanto secciona a parede interposta. Assim o diâmetro do bolsão criado é duas vezes maior do que o diâmetro original do íleo.

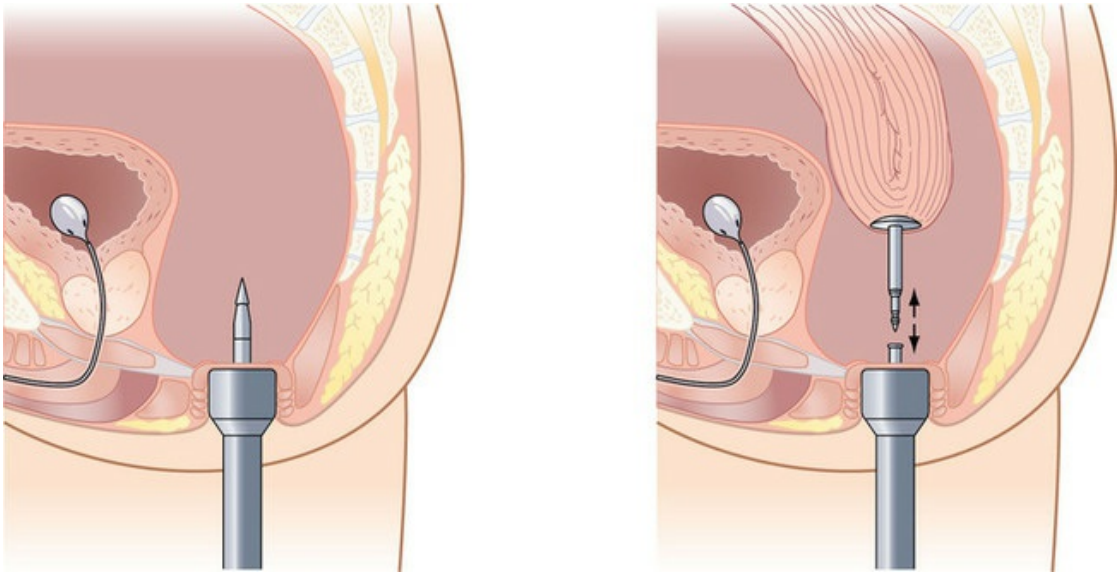


FIGURA 52-36 Confecção de uma anastomose anal com o bolsão ileal com grampos.

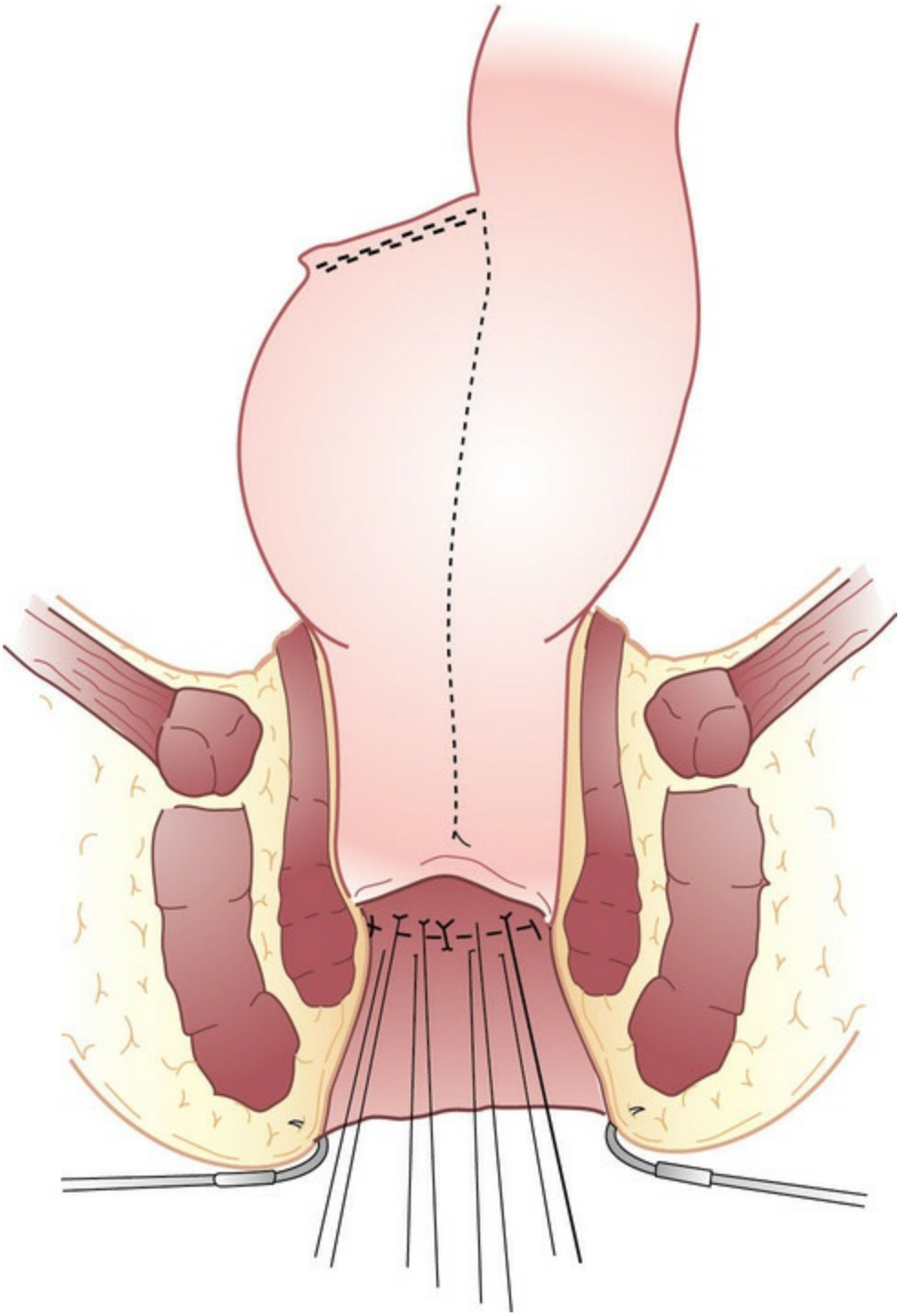


FIGURA 52-37 Anastomose de bolsa ileal suturada à mão após uma mucosectomia anorretal.

Uma consideração fundamental na proctocolectomia da reconstituição do trânsito é a formação de uma anastomose livre de tensão entre o reservatório ileal e a linha denteada anal. Geralmente, há suficiente extensão do mesentérico para a confecção de uma bolsa ileal, formada a partir de 30 cm distais do íleo, para alcançar o ânus sem tensão inaceitável. Entretanto, ocasionalmente, a anatomia será tal que manobras específicas são necessárias para permitir que a bolsa possa alcançar esse nível. Deve ser rotina mobilizar a fixação posterior do mesentério do intestino delgado junto à terceira porção do duodeno, expondo a parte inferior da cabeça do pâncreas. Uma estimativa da facilidade com que a bolsa possa atingir o ânus deve ser feita deslocando-se o vértice do esboço da bolsa a ser confeccionada sobre a sínfise pubiana, com a expectativa de que ela deve se estender 6 cm além do púbis para atingir o canal anal com facilidade (Fig.

52-38). Esta extensão ocasionalmente pode ser obtida sem maiores manobras, mas geralmente um alongamento adicional de 2 a 5 cm será necessário. Para atingir esse alongamento, geralmente seccionamos o remanescente da artéria ileocólica junto de sua origem da AMS (Fig. 52-39). Isso é obtido com a transiluminação do mesentério para visualizar as artérias mesentéricas. A AMS irá propiciar a viabilidade da bolsa após a ressecção da artéria ileocólica. O vértice da bolsa pode ser mobilizado alguns centímetros em qualquer direção para determinar o ponto o mais distante a ser atingido. O peritônio do mesentério pode ser incisado seriadamente em suas superfícies anteriores e posteriores; essas incisões de relaxamento podem propiciar um comprimento adicional de 1 ou 2 cm e são especialmente favoráveis se o mesentério está espessado por aderências de operação anterior (Fig. 52-40). Essas manobras quase sempre serão suficientes para fornecer a extensão adequada do mesentérico para realizar uma anastomose entre o vértice da bolsa ileal e o ânus.

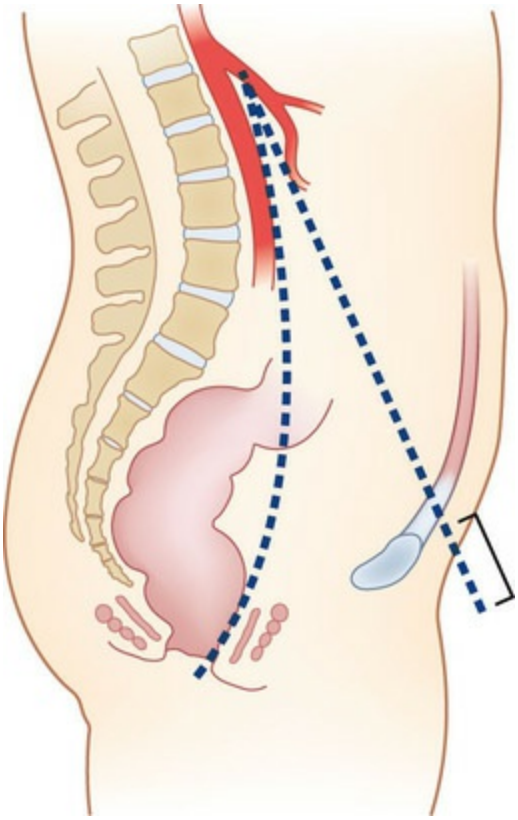


FIGURA 52-38 Fry 1.

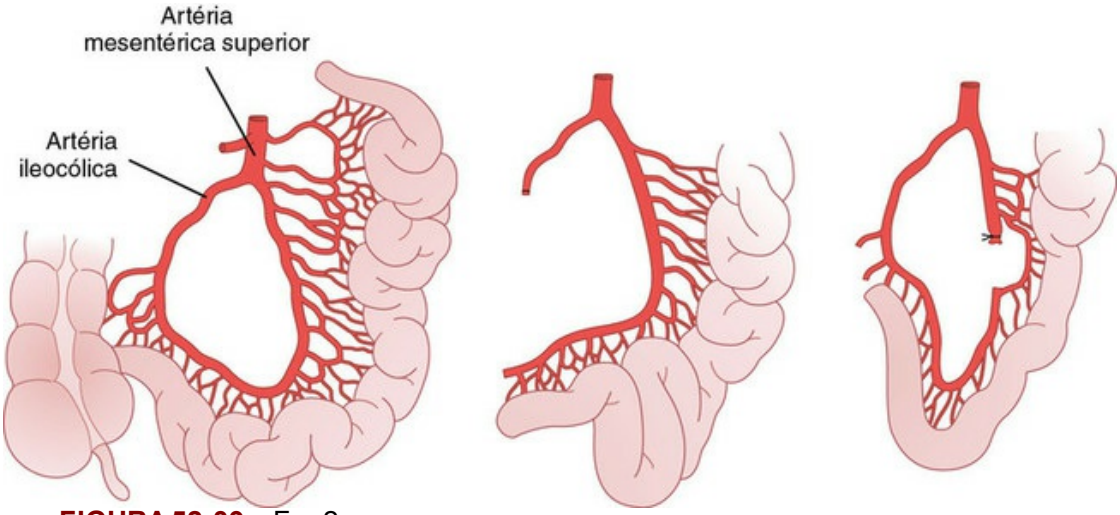


FIGURA 52-39 Fry 2.

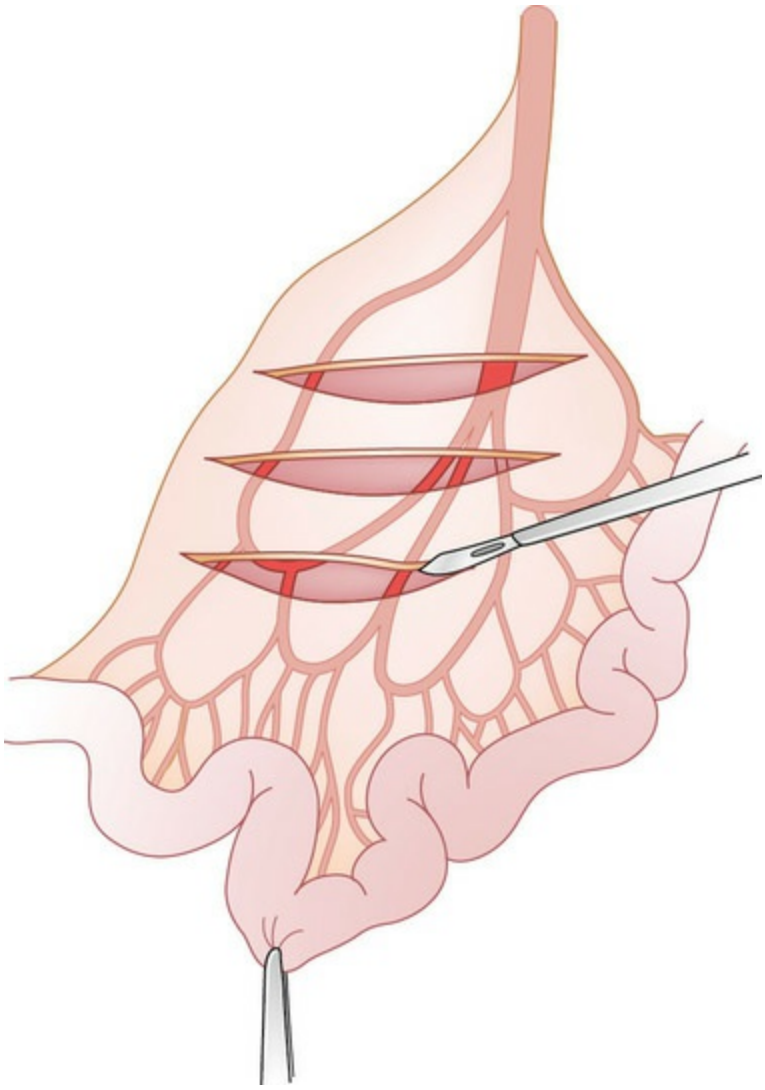


FIGURA 52-40 Fry 3.

Em casos raros, a disposição anatômica pode ser de tal maneira que a bolsa ileal não conseguirá

alcançar o ânus. Tem havido relatos de se obter a extensão do mesentério do intestino delgado através de interposição da veia safena na AMS, mas esta abordagem só deve ser usada como último recurso.[20] Outra alternativa para ser considerada se a bolsa ileal não atingir o ânus, a despeito das manobras descritas, é proceder a rafia da enterotomia ileal no vértice da bolsa, e deixá-la alojada na pelve acima do ânus e confeccionar uma ileostomia na alça proximal da bolsa. Tem havido vários relatos de casos bem-sucedidos de anastomose da bolsa ileoanal obtidos vários meses depois, quando o alongamento mesentérico pós-operatório permitiu obter um tamanho adequado para a bolsa alcançar o ânus.

Existem controvérsias com relação às vantagens de realizar uma mucosectomia, em especial como componente de procedimento rotineiro. A técnica de grampeamento duplo pode deixar um pequeno remanescente de mucosa retal na anastomose, o que, em teoria, estaria sob risco de desenvolvimento de displasia e câncer. Uma vasta análise retrospectiva dos resultados a longo prazo dessa técnica não conseguiu validá-la. Entretanto, a mucosectomia tem sido complicada pelo aparecimento de câncer na área da anastomose e extraluminalmente na pelve, proveniente de ilhas de glândulas remanescentes após a mucosa ser incompletamente removida. Embora o câncer seja raro, a mucosectomia pode ocultar mucosa retal retida em mais de 20% dos pacientes. A técnica de grampeamento duplo permite acompanhamento e biópsia da mucosa remanescente. Evitando-se a mucosectomia, preserva-se a zona de transição anal, que contém as terminações nervosas envolvidas na diferenciação de fezes líquidas e sólidas e de gás, e acredita-se que é isso que proporciona a continência pós-operatória.

Também existe controvérsia com relação ao desvio fecal temporário. A bolsa e anastomose ficam protegidas pela confecção de uma ileostomia em alça para desvio; entretanto, existem alguns proponentes que defendem o procedimento em tempo único sem desvio. Essa abordagem tem a vantagem de uma operação em um tempo, o que evita as complicações que podem ocorrer em uma ileostomia. As desvantagens, entretanto, incluem maior risco de sepse pélvica causada, em geral, por deiscência na linha de sutura da bolsa e/ou da anastomose endoanal. A maioria dos cirurgiões realiza rotineiramente uma operação em dois tempos nos pacientes de alto risco, particularmente naqueles sob corticoideterapia pré-operatória.

Os pacientes que se submetem a proctocolectomia total e IPAA têm usualmente entre cinco e sete evacuações em um período de 24 horas. A função tende a melhorar com o tempo, e diversos estudos vêm mostrando uma redução do número de evacuações diárias a partir dos três a 24 meses seguintes após a reconstituição do trânsito.

A proctocolectomia com reconstituição do trânsito e IPAA associa-se a complicações precoces e tardias. Uma complicação comum é obstrução do intestino delgado, ocorrendo em até 27% dos pacientes. A obstrução intestinal após IPAA tende a ser grave e exige reoperação em quase metade dos casos. Outra complicação significativa é a sepse pélvica. A deiscência da linha de sutura da bolsa é complicação grave que pode levar a abscesso pélvico e ameaçar seriamente a integridade e a funcionalidade da bolsa. O tratamento da sepse pélvica secundária a vazamentos da bolsa em geral exige uma ileostomia de desvio e drenagem eventual do abscesso. A oclusão demorada da ileostomia após a resolução das complicações da IPAA não tem efeitos funcionais deletérios. Uma fístula vaginal com a bolsa produz uma forma de sepse pélvica de difícil tratamento e ocorre em até 7% das mulheres. A persistência da fístula após o desvio cirúrgico (e, em geral, desvio temporário) geralmente significa doença de Crohn subjacente e pode resultar na perda da bolsa em um número significativo de pacientes.

A inflamação da mucosa da bolsa ileal, ou bolsite, ocorre entre 7% a 33% dos pacientes com colite ulcerativa submetidos a IPAA. Ela se manifesta com maior frequência por evacuações, febre, sangramento, câimbras e desidratação. A causa não é conhecida mas pode estar relacionada com a proliferação bacteriana, com a isquemia mucosa e/ou outros fatores locais. Os episódios em geral respondem à reidratação e aos antibióticos orais (em geral metronidazol ou ciprofloxacina). Tem sido relatado recentemente que os probióticos proporcionam respostas extraordinárias em alguns casos de bolsite resistente à antibioticoterapia. O diagnóstico da doença de Crohn também deve ser cogitado nos pacientes com bolsite significativa que não respondem ao tratamento clínico.

Em alguns casos, a distinção pré-operatória entre doença de Crohn e colite ulcerativa pode ser difícil, e o patologista pode rotular a doença como “colite indeterminada”. Pacientes com doença de Crohn não são candidatos a IPAA porque a elevada incidência de inflamação recidivante na bolsa pode causar abscessos, fístulas e perda do reservatório. Os pacientes com colite indeterminada que se submetem a proctocolectomia com reconstituição primária do trânsito e IPAA e que não desenvolvem doença de Crohn têm resultados mais animadores, e os pacientes com colite indeterminada são em geral considerados candidatos a IPAA se entenderem que estão sob maior risco de complicações da bolsa relacionadas com doença de Crohn subjacente.

Resumo das Operações Eletivas

Um resumo do algoritmo sugerido para as operações eletivas para os pacientes com RCU intratável está apresentado na Figura 52-41. Os pacientes idosos e/ou aqueles com incontinência fecal devem ser submetidos a uma proctocolectomia total com ileostomia terminal. Os pacientes mais jovens sem evidência de displasia retal devem se submeter a proctocolectomia e IPAA com uma anastomose por grampeamento duplo e ileostomia em alça. Os pacientes portadores de displasia retal confirmada devem ser tratados com mucosectomia e uma IPAA realizada manualmente. Os pacientes com risco elevado devem ser submetidos a colectomia total com um fechamento de Hartmann e ileostomia terminal.

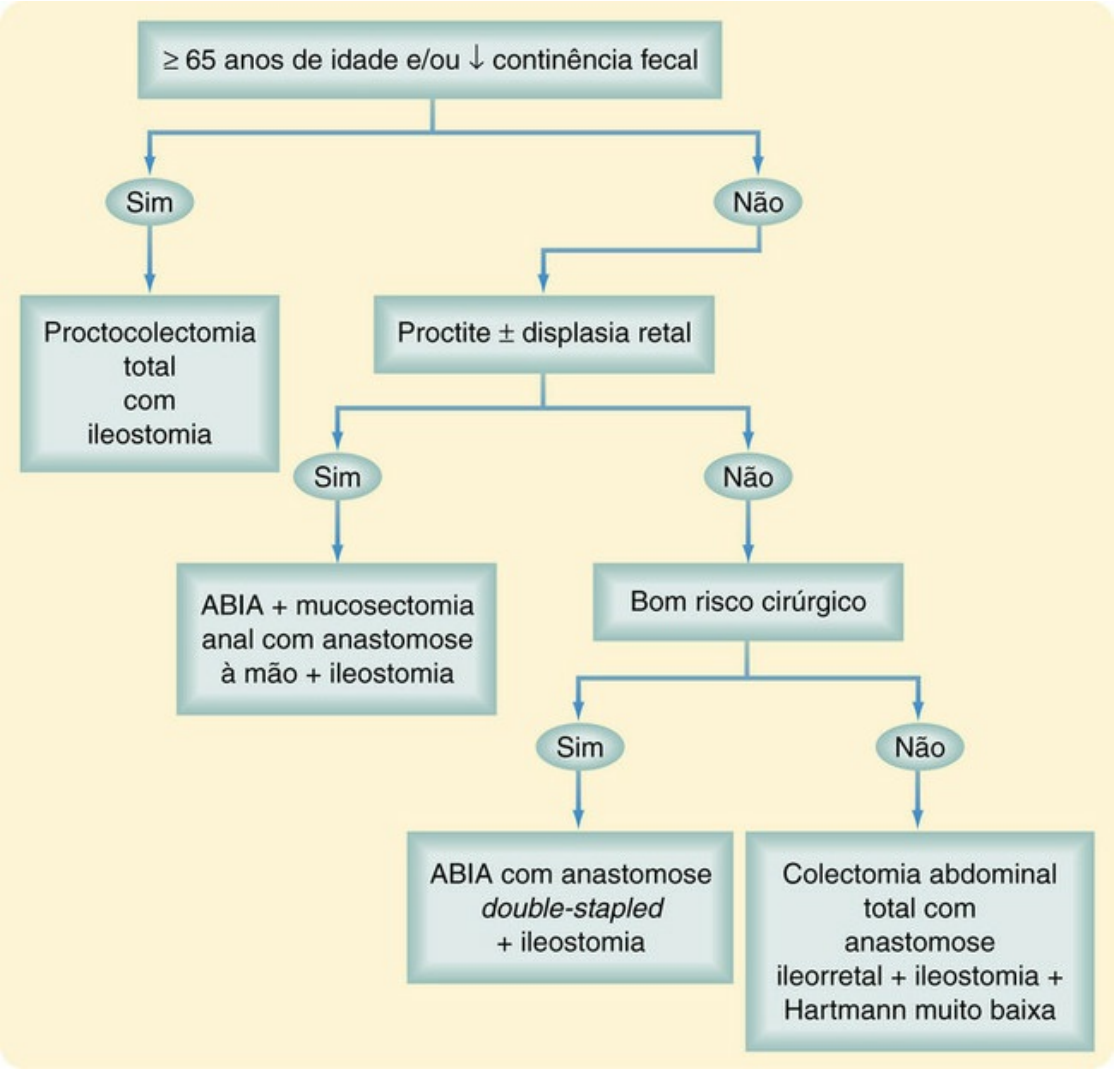


FIGURA 52-41 Operações eletivas para colite ulcerativa.

Cuidados Pós-operatórios

O tratamento pós-operatório após proctocolectomia com reconstituição do trânsito e com IPAA é semelhante a outros procedimentos colorretais significativos. A sonda nasogástrica em geral é removida quando se completa o procedimento, e oferece-se dieta líquida no período inicial de recuperação. A dieta evolui com a reconstituição da função intestinal como evidenciada na função da ileostomia. Caso se utilize dreno pélvico, ele é removido após 48 a 72 horas. Os cateteres da bexiga são mantidos por três a quatro dias, dependendo do grau da dissecção pélvica. Um clister opaco é realizado aproximadamente dez semanas no pós-operatório para assegurar uma IPAA intacta. Se o enema mostrar extravasamento, o exame com contraste é repetido após seis semanas; quase 95% das fístulas anastomóticas cicatrizam na

ausência de sepse pélvica. Se a radiografia não mostrar extravasamento, a ileostomia de divisão é fechada.

Colite de Crohn

Originalmente descrita como ileíte regional, doença de Crohn é uma DII inespecífica que pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal. Dos pacientes com doença de Crohn, 15% têm doença limitada ao cólon. O processo inflamatório pode afetar todo o cólon e imitar colite ulcerativa, ou pode afetar apenas segmentos do cólon (Fig. 52-42). Esta seção discute a colite de Crohn; discussões adicionais sobre a doença de Crohn são encontradas em outras partes deste texto.

FIGURA 52-42 Colite de Crohn. O clister opaco demonstra uma inflamação segmentar do cólon esquerdo, característica da doença de Crohn. O reto é poupado, um achado clínico que é útil para distinguir a colite de Crohn da colite ulcerativa. A mucosa retal é quase sempre afetada em pacientes com colite ulcerativa, enquanto o padrão de inflamação colônica é variável na colite de Crohn.

Epidemiologia e Causa

Um aumento rápido da incidência da doença de Crohn ocorreu entre 1965 e 1980, e, desde então, a

incidência tem aumentado a passos mais lentos. Isso se contrapõe à incidência de colite ulcerativa, que tem sido relativamente constante ao longo do tempo. A incidência de doença de Crohn varia entre 1% e 10% por 100.000, dependendo da disposição geográfica, com a mais alta incidência ocorrendo nos países escandinavos e na Escócia, seguidos pela Inglaterra e América do Norte. Semelhante à colite ulcerativa, existe uma distribuição bimodal de idade com picos entre as idades de 15 e 30 anos e um segundo pico, menor, entre 55 e 80 anos de idade. A doença de Crohn é mais comum entre os pacientes de ascendência judaica e ocorre mais frequentemente em residentes urbanos.

A etiologia da doença de Crohn ainda não foi determinada. Três teorias prevalentes incluem resposta a um agente infeccioso específico, uma barreira mucosa deficiente que permite maior exposição aos antígenos, e uma resposta anormal do hospedeiro aos antígenos dietéticos. Um agente infeccioso que tem gerado algum interesse é *Mycobacterium paratuberculosis*, que foi isolado em até 65% de amostras de tecido provenientes dos pacientes com Crohn. Uma associação estatisticamente significativa entre o início da doença de Crohn e uso anterior de antibióticos também foi observada. O tabagismo parece ser um fator de risco, e após ressecção intestinal, o risco de recidiva está bastante aumentado em tabagistas. Vários estudos também mostraram maior risco nas pacientes que tomam contraceptivos orais.

Avanços recentes na biologia molecular têm intensificado a pesquisa de fatores genéticos e mecanismos patogenéticos na doença de Crohn. Tem sido mostrado que o gene *NOD2/CARD15*, localizado no cromossomo 16, está envolvido na ativação do fator nuclear κ-B (NF-κB), um fator de transcrição que tem participação significativa na doença de Crohn. Genótipos específicos também podem determinar suscetibilidade, localização e comportamento da doença de Crohn.[23]

Características Patológicas

Aparência Macroscópica

A doença de Crohn é uma inflamação predominantemente submucosa caracterizada por uma parede colônica espessada. A mucosa afetada observada por endoscopia em geral é descrita como tendo uma aparência de pedra de paralelepípedo. Na doença grave, a parede do intestino pode ser totalmente coberta por envolvimento da gordura do mesentério, e estenoses podem se desenvolver no intestino delgado e grosso. A mucosa pode apresentar úlceras lineares profundas longas que lembram trilho ou garras de urso (Fig. 52-43). A mucosa normal pode interpor-se entre áreas de inflamação, causando as chamadas “áreas salteadas” características da doença.

FIGURA 52-43 Colite de Crohn. A ulceração linear da mucosa, dando uma aparência de "trilha de estrada de ferro" ou "úlceras em garras de urso".

Aparência Histológica

A doença de Crohn caracteriza-se microscopicamente por comprometimento transmural, edema submucoso, agregação linfoide e, por fim, fibrose. A característica histológica patognomônica da doença de Crohn é o granuloma não caseoso, um agregado bem formado e localizado de histiócitos epitelioides circundados por linfócitos e células gigantes (Fig. 52-44). Granulomas são encontrados em 50% dos espécimes ressecados; entretanto, o número identificado por biópsia colonoscópica é bem menor.

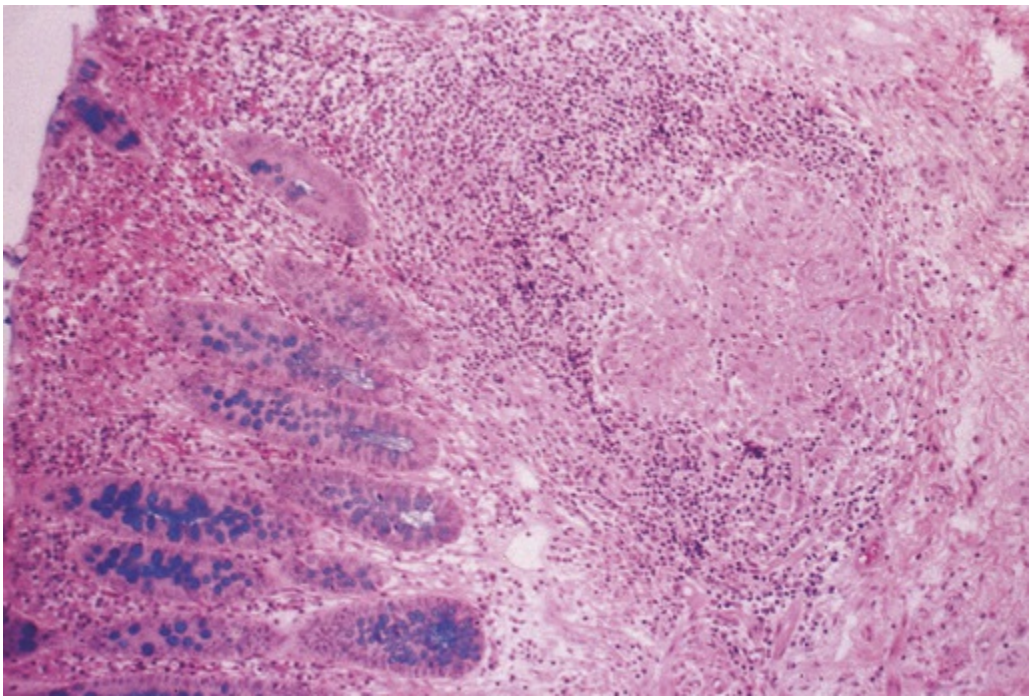


FIGURA 52-44 Colite de Crohn com granuloma não caseoso.

Quadro Clínico

Os pacientes com doença de Crohn podem se apresentar com um amplo espectro de gravidade, de sintomas sutis até a doença fulminante. A tríade característica de sintomas — dor abdominal, diarreia e perda de peso — imita a gastroenterite viral ou síndrome do cólon irritável. Outros sintomas podem incluir anorexia, febre e úlceras aftosas orais recidivantes. Os pacientes com histórico familiar de doença de Crohn tendem a apresentar-se com doença mais extensa. Ao contrário da retocolite ulcerativa, na qual o reto invariavelmente é envolvido, 60% dos pacientes com colite de Crohn têm doença retal. Dois terços dos pacientes com colite de Crohn têm envolvimento de todo o cólon.

A doença anal, incluindo fístulas, fissuras e estenoses anais, pólipos cutâneos edematosos e erosão do anoderma, ocorre em até 30% dos pacientes com doença de Crohn do íleo terminal e em mais de 50% dos pacientes com doença colônica. A doença anal em um paciente com colite sugere o diagnóstico de doença de Crohn, pois a doença anal primária não é comum em pacientes com colite ulcerativa.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da colite de Crohn é feito com a retocolite ulcerativa e vários agentes infecciosos. Como na retocolite ulcerativa, as fezes podem ser enviadas para cultura e pesquisa de ovos e parasitas. O diagnóstico da colite de Crohn é feito por uma combinação de características clínicas, endoscópicas e radiológicas. O clister opaco pode não mostrar quaisquer anormalidades na forma leve da doença e a colonoscopia é o método de diagnóstico mais sensível. A doença em geral tem distribuição desigual; entretanto, alguns pacientes podem apresentar mucosa granular e friável em um padrão contínuo envolvendo o cólon inteiro e o reto. O edema da mucosa e úlceras aftosas estão presentes na fase inicial da doença, com úlceras lineares profundas apresentando-se na fase mais grave e estenose mais prevalente na fase da doença crônica. Às vezes é difícil distinguir a doença de Crohn da retocolite ulcerativa, particularmente se o reto estiver envolvido. Amostras de biópsia devem ser obtidas. Entretanto, a menos que um granuloma seja identificado, a distinção entre as duas doenças ainda pode ser difícil.

Um enema com contraste de ar pode proporcionar informação útil para o diagnóstico e determinar a extensão da doença. Achados radiológicos característicos na colite de Crohn são as lesões salteadas, defeitos de contorno, úlceras longitudinais e transversas, um padrão mucoso do tipo pedra de paralelepípedo, estenose, espessamento da borda haustral e defeitos nodulares irregulares. Uma seriografia do intestino delgado ou enteróclise deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa. O comprometimento do intestino delgado favorece o diagnóstico de doença

de Crohn (Fig. 52-45). A TC pode mostrar espessamento do cólon, adenopatia ou abscesso intra-abdominal.

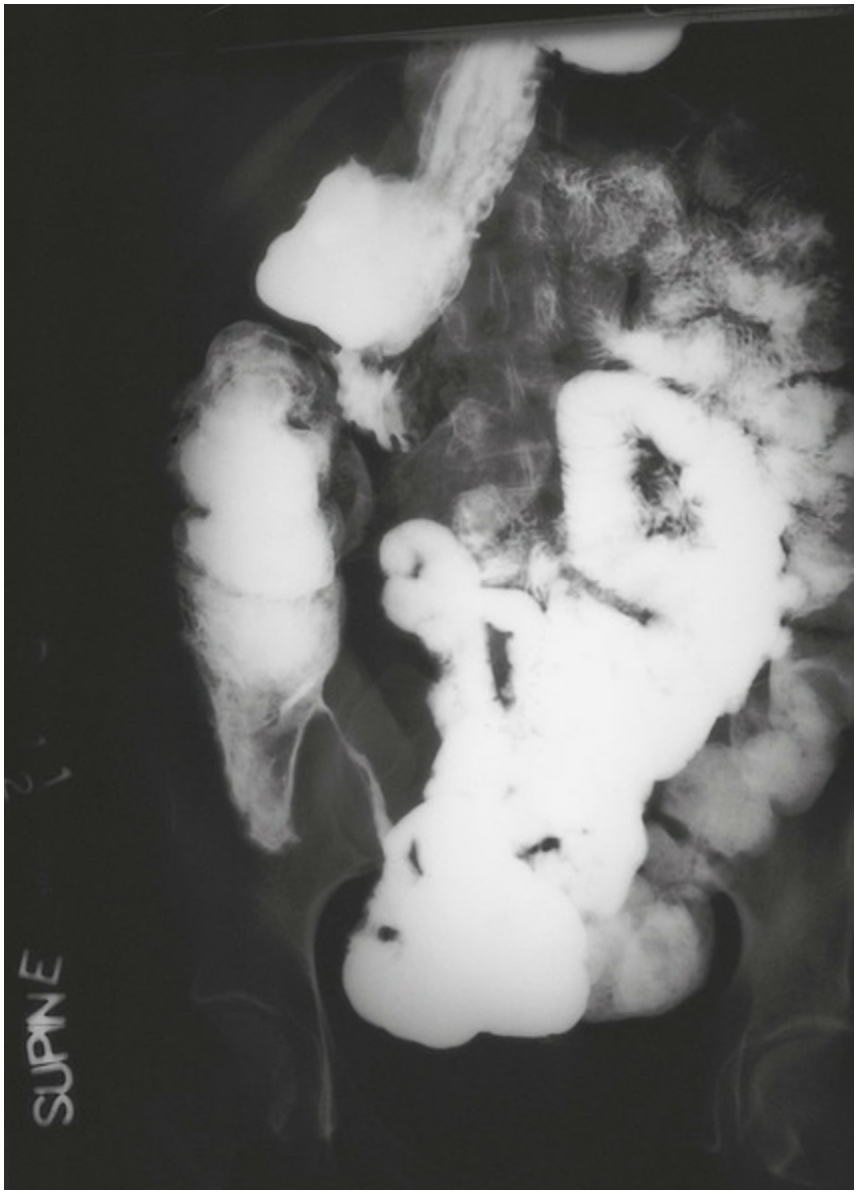


FIGURA 52-45 Estudo contrastado de trânsito do intestino delgado demonstrando o "sinal do cordão" causado pela inflamação e estreitamento do íleo terminal

Tratamento

Terapia Clínica

O tratamento clínico da doença de Crohn é semelhante ao da colite ulcerativa e é feito com aminossalicilatos, esteroides e medicamentos imunomoduladores (p. ex., 6-MP, azatioprina e ciclosporina). Uma droga imunomoduladora que merece menção no tratamento da doença de Crohn é infliximabe, um anticorpo monoclonal anti-TNF-α projetado para bloquear o TNF-α receptor em uma tentativa para diminuir a inflamação. O infliximabe é administrado como infusão intravenosa para tratar a doença de Crohn em pacientes dependentes de esteroides ou intratáveis e tem se revelado útil em pacientes com fístulas cutâneas crônicas. Dois terços dos pacientes com doença de Crohn com fístulas que foram

tratados com infliximabe mostraram uma redução significativa no número de fístulas. O metotrexato também mostrou ser benéfico em pacientes com doença colônica de Crohn que são dependentes de esteroides.

Indicações para Operação

As indicações para operação nos pacientes com colite de Crohn são apresentadas no Quadro 52-2. O tratamento operatório visa aliviar os sintomas quando o tratamento clínico falhou, corrigir as complicações e impedir o desenvolvimento de câncer. Nunca é demais lembrar que a doença de Crohn é uma doença pangastrointestinal, e, portanto, a intervenção cirúrgica pode não curar o paciente.

Quadro 52-2 Colite de Crohn — Indicações para Cirurgia

Intratabilidade
Obstrução intestinal
Abscesso intra-abdominal
Fístulas
Colite fulminante
Megacólon tóxico
Sangramento maciço
Câncer
Retardo no crescimento

Intratabilidade

Os pacientes que não respondem à terapia clínica e permanecem debilitados, em geral são candidatos à intervenção cirúrgica. Como com a retocolite ulcerativa, isso representa a indicação mais comum para tratamento operatório da doença de Crohn.

Obstrução Intestinal

A obstrução intestinal na doença de Crohn pode ser causada por inflamação ativa, uma estenose fibrótica proveniente da doença crônica, ou um abscesso ou fleimão causando um efeito tumoral. Aderências de operações abdominais prévias também precisam ser consideradas. A oclusão envolve o intestino delgado, embora a obstrução do intestino grosso proveniente de estenoses também possa ocorrer. O tratamento inicial é o repouso do intestino, descompressão nasogástrica, líquidos intravenosos e medicamentos anti-inflamatórios, em geral esteroides. A obstrução causada por uma estenose em uma anastomose colônica pode ser tratada por dilatação endoscópica com balão.

Abscesso Intra-abdominal

Um abscesso intra-abdominal na doença de Crohn é o resultado de perfuração intestinal causada por inflamação transmural. Um abscesso normalmente é diagnosticado por TC e pode, em geral, ser tratado sem operação com drenagem percutânea orientada por TC e antibióticos. Se a drenagem percutânea não for exequível ou se o paciente não responder a essa terapia, é indicada laparotomia para drenagem do abscesso e ressecção do intestino comprometido.

Fístulas

Podem se desenvolver fístulas entre o intestino e qualquer outro órgão intra-abdominal, incluindo a bexiga, o intestino, o útero, vagina e estômago. Até 35% dos pacientes com doença de Crohn desenvolvem tais fístulas, a maioria das quais envolve o intestino delgado. As fístulas enteroentéricas ou enterocólicas assintomáticas podem não exigir terapia operatória. Uma fístula comum associada à doença de Crohn é a do ileossigmoide, que geralmente é causada por doença ileal com envolvimento secundário do sigmoide. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos a ressecção do íleo terminal. Quando a inflamação no cólon sigmoide é mínima, o defeito do sigmoide pode ser primariamente fechado. A inflamação extensa no cólon sigmoide, entretanto, também exige ressecção do cólon sigmoide. As fístulas colovesicais e colovaginais exigem ressecção do intestino comprometido e fechamento da bexiga ou vagina com interposição do omento entre o intestino e o órgão contíguo.

As fístulas enterocutâneas na doença de Crohn podem desenvolver-se espontaneamente (em geral com doença ileal) ou como consequência de uma deiscência anastomótica precoce. Os pacientes são

inicialmente tratados com repouso intestinal e drenagem de eventual abscesso intra-abdominal. A nutrição parenteral e o tratamento clínico podem resultar em cura espontânea da fístula; entretanto, o tratamento operatório em geral é necessário.

Colite Fulminante e Megacólon Tóxico

Pacientes com doença de Crohn podem apresentar colite fulminante de maneira semelhante aos pacientes com retocolite ulcerativa apresentando megacólon tóxico. A colite fulminante geralmente se apresenta com febre alta, dor abdominal intensa, hipersensibilidade, taquicardia e leucocitose. Os pacientes devem ser monitorados em uma unidade de tratamento intensivo e receber infusão de líquidos intravenosos, repouso intestinal, antibióticos e esteroides. Se houver evidência de deterioração clínica, ou se não houver nenhuma melhora significativa em 48 a 72 horas, a colectomia subtotal com ileostomia terminal está indicada. Pacientes com megacólon tóxico, causado por doença de Crohn passam por tratamento cirúrgico semelhante aos portadores de megacólon tóxico decorrente de colite ulcerativa. Como o processo patológico na doença de Crohn envolve inflamação de toda a parede do intestino, a dilatação colônica característica de megacólon tóxico pode não ocorrer nos pacientes com doença de Crohn, mas a toxicidade da colite pode não ser menos grave.

Sangramento Volumoso

Pode ocorrer volumoso sangramento, embora menos comum na doença de Crohn que na colite ulcerativa, em até 13% dos pacientes em algumas séries. O íleo terminal representa o local mais comum de sangramento. Se a doença envolver o cólon e poupar o íleo, e o sangramento não responder à terapia clínica, deve ser realizada sigmoidoscopia ou proctoscopia para excluir uma fonte retal. O tratamento operatório apropriado nas raras circunstâncias de sangramento colônico para a colite de Crohn é a colectomia e ileostomia e/ou anastomose ileorretal caso o reto não esteja comprometido.

Câncer

O risco de desenvolvimento de carcinoma do cólon não é tão alto como o risco na colite ulcerativa crônica de longa evolução, mas existe; entretanto, os pacientes com doença ativa crônica exigem acompanhamento colonoscópico periódico e biópsia, pois a presença de displasia de alto grau é uma indicação para colectomia. Os pacientes que se submeteram a derivação intestinal para doença de Crohn têm maior risco de desenvolver carcinoma; portanto, um segmento derivado por doença de Crohn deve ser ressecado sempre que possível.

Manifestações Extracolônicas

As manifestações extraintestinais da doença de Crohn são semelhantes àquelas associadas à retocolite ulcerativa. Com exceção de colangite esclerosante primária, cirrose e espondilite anquilosante, a maioria das manifestações extracolônicas da doença de Crohn melhora após ressecção do intestino doente.

Retardo do Crescimento

Os pacientes jovens com doença de Crohn e colite ulcerativa talvez tenham desenvolvimento mental e de crescimento comprometidos. O atraso do crescimento em geral é o resultado de ingesta calórica inadequada por período prolongado; portanto, o suporte nutricional é um componente importante no tratamento desses pacientes. A ressecção de segmentos comprometidos do intestino antes da puberdade pode ajudar a eliminar o atraso do crescimento e o fechamento prematuro das epífises ósseas.

Procedimentos Cirúrgicos

Como a intervenção cirúrgica não é curativa, a terapia clínica é a base do tratamento da doença de Crohn. As taxas de recidiva após operação são altas, e o risco continua com o passar do tempo. Portanto, um princípio importante no tratamento cirúrgico da doença de Crohn é ressecar bastante o intestino para melhorar os sintomas ou corrigir complicações. O intestino deve ser ressecado com o objetivo de obter margens livres da doença por inspeção macroscópica. As secções por congelamento das bordas de ressecção não são necessárias porque resultados positivos não são preditivos de recidiva pós-operatória. A ressecção de intestino de aparência macroscopicamente normal pode acabar levando à síndrome do intestino curto, com uma superfície absortiva insuficiente para manter a nutrição. Um algoritmo sugerido para operações eletivas para pacientes com doença de Crohn intratável é apresentado na Figura 52-46.

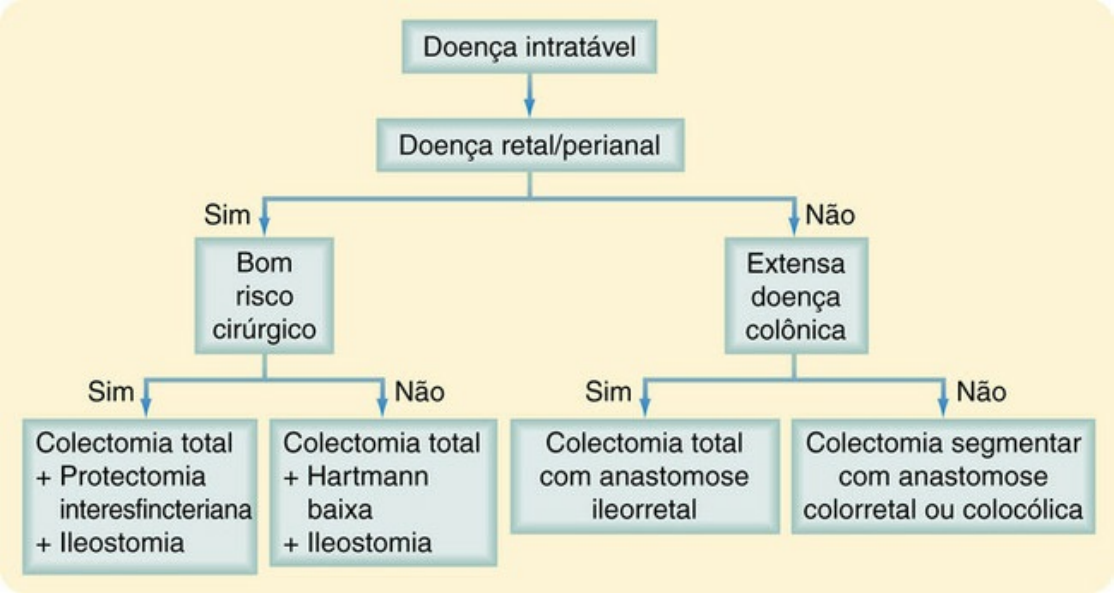


FIGURA 52-46 Operações eletivas para colite de Crohn.

Ressecção Ileocecal

A ressecção ileocecal está indicada para pacientes com doença grave do íleo terminal resultando em obstrução e/ou perfuração. Ela propõe ressecção de cerca de 15 a 30 cm do íleo terminal e ceco, com uma anastomose entre o íleo e o cólon ascendente. O íleo terminal é seccionado 2 cm proximal à doença de Crohn visível macroscopicamente. A estricturoplastia não está indicada para doença do íleo terminal. Na maioria das séries, a taxa de recorrência da doença de Crohn demandando reressecção em pacientes submetidos à ressecção ileocólica, é de aproximadamente 50% em dez anos.

Algumas vezes, os pacientes que apresentam doença aguda ileal distal (febre, dor abdominal no quadrante inferior direito, leucocitose) são diagnosticados incorretamente como apendicite. A terapia tradicional para pacientes com ileíte terminal identificada durante a operação para apendicite tem sido realizar uma apendicectomia quando o ceco é normal, deixar o íleo quieto e tratar com terapia clínica após a operação. Uma experiência contraditória, entretanto, assinalou que 92% dos pacientes com ileíte terminal detectada no momento da operação e que não foram submetidos a ressecção exigiram uma remoção ileocólica para complicações da doença em 12 anos.[24] A ileíte terminal também pode ser causada por *Yersinia enterocolitica* e espécies de *Campylobacter*, sendo a distinção entre esses processos e a doença de Crohn muito difícil no período intraoperatório.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Terminal

A proctocolectomia total com ileostomia terminal envolve a remoção de todo o cólon, reto e ânus e está indicada nos pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon inteiro e o reto, ou quando a incontinência fecal é tão grave que não justifique a preservação do reto. As desvantagens desse procedimento incluem cicatrização retardada, ferida perineal e problemas com má absorção. A protectomia interesfincteriana reduz a incidência de complicações da ferida perineal. O trânsito rápido do intestino delgado e a má absorção de nutrientes podem ocorrer com frequência após esse procedimento em pacientes com doença de Crohn, em comparação com pacientes com retocolite ulcerativa, porque quantidades variáveis de íleo terminal podem estar envolvidas no processo da doença.

Colectomia Total com Anastomose Ileorretal ou Ileostomia Terminal

A colectomia total com anastomose ileorretal está indicada nos pacientes com colite de Crohn que poupa o reto e o ânus, oferece os melhores resultados funcionais nos pacientes que desejam manter a continuidade intestinal. Após esse procedimento, os pacientes podem ter entre quatro e seis evacuações por dia. A maior desvantagem da intervenção cirúrgica é a alta probabilidade de recidiva demandando protectomia e ileostomia complementares. Vários estudos mostraram que aproximadamente 50% dos pacientes necessitam de protectomia em dez anos. Os pacientes de alto risco evoluem melhor após colectomia total e protectomia proximal com fechamento a Hartmann e ileostomia terminal.

Ressecção Segmentar do Cólon

Entre 10% e 20% dos pacientes com colite de Crohn têm doença limitada a um segmento do cólon. A ressecção segmentar do cólon pode portanto ser uma opção em pacientes com doença colônica limitada, associada a estenose ou obstrução. Ela é contraindicada em pacientes com doença retal ou anal grave. Como com a colectomia abdominal e a anastomose ileorretal, a maior desvantagem da ressecção segmentar do cólon é a alta taxa de recidiva demandando operações subsequentes. Em cinco anos, as taxas de recidiva variam entre 30% e 50%, com 60% dos pacientes exigindo reoperação em torno de dez anos. Apesar dessas altas taxas de recidiva, a colectomia segmentar pode ser uma boa opção em pacientes com doença limitada que desejam evitar uma ostomia.

Recidiva Pós-operatória

Vários fatores de risco têm sido identificados para recidiva da doença de Crohn após ressecção, inclusive duração e gravidade da doença antes da ressecção inicial, tabagismo e a presença de granulomas no espécime ressecado. Margens mais longas de ressecção livres de doença e vários tipos de anastomose (*i.e.*, terminolateral e laterolateral) não têm sido implicados nas taxas de recidiva. A taxa de reoperação para pacientes com doença de Crohn é de 4% a 5% ao ano. Nos pacientes com doença de Crohn limitada ao cólon, a proctocolectomia total tem a mais baixa recidiva, com taxas variando entre 10% e 25%, dependendo da duração do acompanhamento.

A manutenção da remissão da doença de Crohn após ressecção ainda é uma área de investigação ativa. As opções incluem tratamento com compostos de 5-ASA, antibióticos e as tiopurinas azotioprina e 6-MP. Uma meta-análise mostrou uma redução de 18% na recidiva pós-operatória em pacientes tratados com 4 g/dia de 5-ASA. O metronidazol administrado por três meses após a cirurgia também tem mostrado diminuir a recorrência; no entanto, os efeitos colaterais do tratamento a longo prazo com essa medicação inviabilizam seu uso rotineiro. Em comparação com 5-ASA, a azotioprina propicia uma redução igual da recidiva pós-operatória, com maior benefício aos pacientes que se submeteram a pelo menos a uma ressecção prévia.[25] A profilaxia deve ser iniciada em duas semanas após a intervenção cirúrgica.

Colite infecciosa

Várias formas de enterite infecciosa despertam a atenção do cirurgião porque podem apresentar-se como um abdome agudo, mascarar doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, resultante de tratamento-padrão para um procedimento cirúrgico (antibióticos profiláticos para operações do intestino), ou evoluir a ponto de ser necessário tratamento cirúrgico. A avaliação inicial do paciente com diarreia sob suspeita de ter doença intestinal inflamatória deve incluir amostras de fezes a serem avaliadas para *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, *Salmonella typhi* e *C. difficile*.

C. jejuni é a principal causa de colite infecciosa no mundo todo e tem se tornado uma das principais causas de diarreia infecciosa nos Estados Unidos. *C. jejuni* é um bastonete curvo Gram-positivo microaerofílico. Os sintomas e achados de enterite por *Campylobacter* são semelhantes a outra DII inespecífica e incluem diarreia sanguinolenta, dor abdominal, febre, náusea e vômito. O megacólon tóxico que resulta de *C. jejuni* é raro, mas tem sido relatado. A avaliação endoscópica em geral mostra uma mucosa edematosa e inflamada, e o exame histológico em geral é inespecífico; a microscopia em campo escuro pode identificar o micro-organismo. O tratamento da enterite por *Campilobacter* é feito com ciprofloxacina.

Y. enterocolitica também pode causar infecção entérica, mais em neonatos, crianças pequenas e adultos jovens. Ela geralmente ocorre na região ileocecal, mimetizando assim apendicite e doença de Crohn. Os pacientes infectados com *Yersinia* se apresentam com diarreia sanguinolenta e dor abdominal. O diagnóstico é feito por isolamento da bactéria nas fezes. Radiograficamente, o íleo terminal pode demonstrar um padrão mucoso nodular, irregular, grosseiro com ulcerações; entretanto, como a doença está confinada à mucosa e submucosa, o característico sinal de cordel visto na doença de Crohn está ausente. A enterite por *Yersinia* em geral é curada com tratamento de apoio isolado; entretanto, nos casos mais graves, os pacientes devem ser tratados com aminoglicosídeos ou trimetoprim-sulfametoxazol.

S. typhi causa enterocolite infecciosa em 16 milhões de pessoas no mundo anualmente e representa a causa da febre tifoide. A invasão da mucosa e submucosa do intestino delgado e cólon provoca uma reação inflamatória e liberação de uma endotoxina da célula bacteriana. Pode ocorrer septicemia grave se o micro-organismo penetrar na corrente sanguínea. Têm sido relatados megacólon tóxico e perfuração intestinal com infecção por *S. typhi*, e, em raras ocasiões, os pacientes podem desenvolver hemorragia digestiva baixa grave. Também foi relatada colecistite gangrenosa com febre tifoide. O diagnóstico baseia-

se na cultura do micro-organismo proveniente de fezes ou sangue. O tratamento clínico inclui tratamento com fluoroquinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. A intervenção cirúrgica se justifica em casos de peritonite secundária à perfuração e geralmente exige ressecção do intestino afetado ou desvio.

C. difficile é um micro-organismo anaeróbico Gram-positivo sob a forma de esporo relacionado com a bactéria que causa tétano e/ou botulismo. O organismo tem duas formas, uma ativa que é infecciosa e difícil de cultivar e que não pode sobreviver no ambiente por períodos prolongados, e um esporo inativo que pode sobreviver por longos períodos no meio ambiente e que é encontrado frequentemente em hospitais, em salas de operação, e em instituições assistenciais. Os esporos podem entrar no trato intestinal e se transformar na forma ativa do micro-organismo. Em geral, o crescimento do micro-organismo ativo é suprimido pela bactéria normal (autóctone) do cólon, mas os antibióticos que suprimem a flora colônica permitem a proliferação do *C. difficile*, que libera toxinas que causam diarreia.

O *C. difficile* produz duas toxinas (A e B), ambas importantes na patogênese da colite pseudomembranosa. A toxina A, que leva diretamente ao desenvolvimento de colite, é liberada pela bactéria e liga-se ao receptor de glicoproteína do colonócito. Isso promove a destruição do colonócito e a liberação de mediadores inflamatórios. A toxina A também é um quimioatraente de neutrófilos e ativa macrófagos e mastócitos, resultando em inflamação adicional e sintomas sistêmicos de sepse. A toxina B também é uma citotoxina potente e tem o potencial de causar colite, mesmo em cepas de *C. difficile* que não produzem toxina A.

A colite por *C. difficile* começa usualmente em quatro a nove dias após o início da antibioticoterapia, embora 25% dos pacientes possam não se tornar sintomáticos até dez semanas após o uso dos antibióticos. Clinicamente, ela pode apresentar-se como diarreia, colite autolimitada, colite pseudomembranosa, megacólon tóxico ou colite fulminante. A diarreia em geral acompanha-se de dor abdominal em cólica e anorexia, e os pacientes também podem ter febre, leucocitose e anormalidades eletrolíticas.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito pela demonstração de toxinas nas fezes com um ensaio ligado a enzima (ELISA). Esse exame pode ser realizado em horas; entretanto, sua acurácia não é de 100%. Portanto, um exame negativo não exclui a doença. O exame preferido para confirmar o diagnóstico é o da citotoxina das fezes, que tem uma alta sensibilidade (94%/100%) e especificidade (99%). Uma amostra de fezes é filtrada e adicionada a fibroblastos cultivados. Um efeito citopático que é neutralizado por antissoro específico confirma o diagnóstico. O exame é caro e exige incubação à noite e um equipamento para cultura de tecido. Se o diagnóstico continuar duvidoso, a proctoscopia ou a sigmoidoscopia flexível pode revelar mucosa inflamada coberta por membranas do tipo placas amareladas, ou pseudomembranas. Essas pseudomembranas são compostas de uma mistura de células inflamatórias, fibrina e componentes bacterianos e celulares; elas são vistas em aproximadamente 25% dos pacientes com doença branda e em 87% dos pacientes com colite fulminante.

O tratamento é norteado pela gravidade da doença. Para os casos brandos (pacientes sem febre, dor abdominal ou leucocitose), a suspensão dos antibióticos pode ser a única medida necessária. Os pacientes com diarreia mais grave ou sintomas tóxicos devem ser tratados pela suspensão dos antibióticos responsáveis pelo problema substituindo-os pela administração de antibióticos direcionados contra *C. difficile*. A vancomicina (oral) ou o metronidazol (oral ou intravenoso) são igualmente eficazes contra o micro-organismo, e a melhora em geral é observada em três dias do início da terapia. O tratamento usualmente estende-se por dez dias, mas ocorre recaída em cerca de 25% dos casos após a suspensão do tratamento. A recidiva é tratada com uma nova série de vancomicina ou metronidazol.

Têm havido relatos de pacientes com colite *C. difficile* refratária, nos quais as bactérias patológicas não podem ser erradicadas com o tratamento prolongado e repetido com vancomicina e/ou metronidazol, em que os sintomas de diarreia e hematoquezia persistem mas não evoluem para um estado de toxicidade grave. Tentativas de restaurar a flora colônica com um transplante fecal, geralmente com fezes obtidas de um doador, membro da família, tiveram relatos de sucesso.[26] Por razões óbvias, este modelo de tratamento não ganhou aceitação popular.

Os casos graves de colite por *C. difficile* podem evoluir para uma doença fulminante como o megacólon tóxico. Nessas circunstâncias, a colectomia abdominal com ileostomia está indicada. Infelizmente, a taxa de mortalidade associada à colite por *C. difficile* de tamanha gravidade para exigir colectomia é maior do que 50%.

Foram feitos relatos de surtos de colite por *C. difficile* especialmente grave que são associados a taxa de mortalidade mais elevada do que a esperada com as cepas usuais. Essas cepas têm um gene defeituoso, *TxcD*, que se associa a produção elevadíssima de toxina pela bactéria. Os exames diagnósticos atualmente usados não conseguem distinguir essa cepa da cepa usual, mas ela responde ao tratamento com

metronidazol ou vancomicina.

Isquemia colônica

A isquemia colônica (IC) é a forma mais comum de isquemia intestinal. A maior parte das crises é transitória e resolve-se espontaneamente; em assim sendo, tal entidade é mal diagnosticada ou reconhecida. Ainda que a etiologia de muitos casos de IC seja obscura, parece haver certa relação com uma operação sobre a aorta, a doença aterosclerótica e as condições que provocam hipotensão transitória. Outros fatores associados à doença incluem o uso de contraceptivos orais, o abuso de cocaína, coagulopatias hereditárias, certos patógenos bacterianos, como o citomegalovírus (CMV) e *E. coli* O157:H7.

Conforme anteriormente descrito, o cólon é irrigado com sangue arterial proveniente da AMS e da AMI. Podem se desenvolver comunicações colaterais entre estas duas grandes artérias; não sendo incomum que a arcada marginal ou a arcada de Riolan propicie uma circulação colateral adequada para irrigar o cólon esquerdo, caso a AMI seja obstruída pela aterosclerose. Na verdade, a AMI com frequência está ocluída em condições tais que requer uma operação sobre a aorta, e em tais circunstâncias a transecção da AMI não requer reimplante. No entanto, nesta situação, o cólon esquerdo fica dependente do suprimento sanguíneo colateral, e a hipotensão transitória no momento do procedimento vascular ou imediatamente após a operação pode resultar em uma lesão isquêmica à mucosa colônica vulnerável.

O espectro da IC inclui isquemia transitória, isquemia crônica e gangrena. A doença costuma ser segmentar. Se a isquemia for limitada à camada mais vulnerável do intestino, a mucosa, a doença pode ser transitória e a recuperação pode ser completa. Uma isquemia mais significativa envolvendo a muscular pode resultar em ulcerações que ao cicatrizarem podem levar a uma estenose crônica por fibrose. A isquemia que afeta a integridade da parede intestinal pode resultar em gangrena com perfuração e peritonite fecal.

Os sinais e sintomas da IC incluem dor abdominal, hematoquezia e febre. Estes sintomas variam consideravelmente dependendo da gravidade da isquemia e do tamanho e espessura do cólon afetado. A isquemia limitada a um pequeno segmento da mucosa pode causar dor abdominal por cólicas e circulação de uma pequena quantidade de sangue; a isquemia mucosa mais significativa pode resultar em dor abdominal mais grave e hipersensibilidade sobre o segmento afetado do cólon, translocação bacteriana, febre, leucocitose e acidose. O comprometimento do suprimento sanguíneo para toda a espessura da parede colônica resulta em dor abdominal, febre, leucocitose, acidose e sinais de peritonite.

Um diagnóstico rápido e acurado permite a instituição de medidas de suporte ou a suspensão das medicações (*i.e.*, anticonceptivos orais) a fim de conter o desenvolvimento da doença e impedir que a isquemia da mucosa progrida até uma gangrena transmural. O diagnóstico precoce obviamente é facilitado por um elevado grau de suspeita para isquemia colônica, no caso de dor abdominal leve a moderada, febre e diarreia sanguinolenta.

A investigação radiológica da IC em geral começa com uma radiografia simples do abdome. O quadro resultante frequentemente é inespecífico, mas achados sugestivos de isquemia colônica incluem íleo, um segmento isolado de cólon distendido ou, mais especificamente, o sinal de uma impressão digital – um sinal causado pelo edema da parede intestinal ou hemorragia submucosa. A presença de ar livre na cavidade intraperitoneal pode resultar de uma gangrena, associada a perfuração intestinal.

O uso de um clister opaco para o diagnóstico da IC aguda tornou-se obsoleto. O risco de perfuração e de peritonite por bário nesta circunstância é inaceitável. Os estudos com contrastes hidrossolúveis também acarretam um risco de perfuração do intestino comprometido e devem ser evitados no quadro agudo. No entanto, os clisteres contrastados são bastante proveitosos e aceitáveis para a detecção e avaliação de uma estenose que pode ter se desenvolvido devido a uma isquemia.

A retossigmoidoscopia flexível proporciona a vantagem da visualização direta da mucosa colônica. As culturas bacterianas ou virais podem ser obtidas, e os espécimes de biópsia podem ser coletados. Infelizmente, as biópsias da mucosa neste caso são inespecíficas e pouco informativas. O segmento do intestino grosso que apresenta maior tendência à isquemia é o sigmoide. Tem sido relatados casos de proctite isquêmica isolada, porém são raros. Todos os segmentos do cólon podem estar envolvidos, mas raramente é necessário visualizar o cólon além do nível da flexura esplênica para estabelecer o diagnóstico. O achado típico é de uma mucosa hemorrágica escurecida. Áreas de inflamação podem estar intercaladas com uma mucosa de aparência saudável. A principal desvantagem do diagnóstico endoscópico da IC é a incapacidade de distinguir entre a gangrena mucosa e a transmural.

A TC com contraste IV é útil em tal situação. Esta modalidade também pode permitir a visualização do

suprimento arterial para todo o intestino. A arteriografia não está indicada, a menos que se suspeite que uma isquemia mesentérica aguda envolva o intestino delgado. A arteriografia não altera o tratamento ou o resultado da IC clinicamente aparente.

O tratamento da IC depende da apresentação e da gravidade dos sinais e sintomas (Fig. 52-47) admissão hospitalar, reposição de líquidos intravenosos, repouso intestinal e medidas gerais de suporte até que o paciente esteja livre da dor geralmente são as condutas para a isquemia da mucosa. Pelo fato de que a perda da integridade da mucosa pode resultar em translocação bacteriana, em geral são empregados antibióticos de amplo espectro para o tratamento da IC. O nível 1 de evidências para o tratamento antibiótico em humanos é inexistente, mas os antibióticos estão associados a uma maior sobrevida em modelos de IC em ratos.

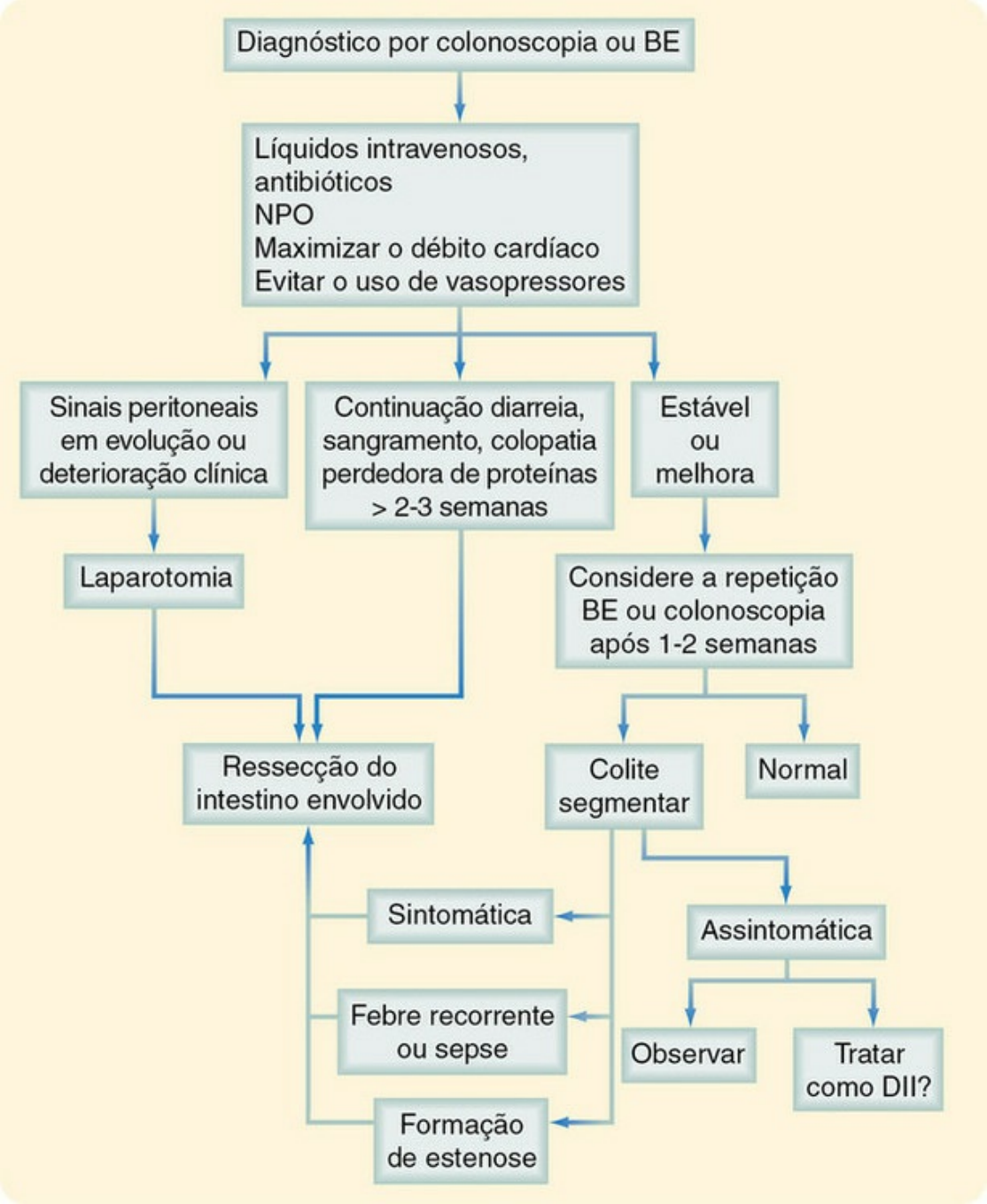


FIGURA 52-47 Tratamento da isquemia colônica. BE, enema de bário.

Há um reconhecido risco de IC após operações na aorta abdominal e este diagnóstico deve ser considerado quando a dor abdominal, febre, leucocitose ou acidose ocorrem após este tipo de cirurgia. A retossigmoidoscopia flexível está indicada para estabelecer o diagnóstico. A monitoração deve ser feita por exames abdominais seriados e registros dos sinais vitais, do débito urinário, pH sanguíneo e leucometria. As medidas de suporte já foram previamente descritas. Quando se suspeita de uma gangrena transmural, há indicação de uma operação imediata.

Embora a intervenção cirúrgica para a IC seja relativamente rara, quando indicada, o procedimento de escolha é a colectomia parcial ou total, com ou sem estoma terminal (Quadro 52-3). Diferentemente da isquemia mesentérica que compromete o intestino delgado, os procedimentos de revascularização para o restabelecimento do fluxo sanguíneo ao cólon não são indicados. As indicações para a operação na IC são bem definidas. A perfuração colônica é uma clara indicação de laparotomia e ressecção do segmento isquêmico, com uma ileostomia ou uma colostomia terminal. A isquemia colônica total é rara, mas já foram relatados casos que simulam uma colite fulminante ou um megacólon tóxico. Estes necessitam de tratamento com colectomia total e ileostomia terminal. Apesar de raro, o sangramento maciço no contexto de uma isquemia colônica aguda é uma ocorrência grave e ameaçadora à vida. A colectomia subtotal com uma ileostomia terminal está indicada nesta situação, a menos que o segmento especificamente envolvido do cólon possa ser identificado e ressecado com precisão

Quadro 52-3 Isquemia Colônica — Indicações para Cirurgia

Indicações Agudas

Sinais peritoneais
Sangramento maciço
Colite fulminante universal com ou sem megacólon tóxico

Indicações Subagudas

Incapacidade de uma colite isquêmica segmentar responder em 2 a 3 semanas, com sintomas contínuos ou com uma colopatia perdedora de proteínas
Aparentemente em cicatrização mas com surtos recorrentes de sepse

Indicações Crônicas

Estenose colônica sintomática
Colite isquêmica segmentar sintomática

As indicações para a operação nas situações subagudas são incomuns. No entanto, os pacientes que permanecem sintomáticos, com dor, sangramento, diarreia ou surtos recorrentes de sepse durante duas a três semanas após o início dos sintomas, sem nenhuma melhora, podem necessitar de operação. Ainda não há consenso sobre quando realizar uma anastomose neste contexto. A natureza da doença e o potencial para complicações sépticas graves jogariam a favor da indicação de um estoma.

As sequelas crônicas da IC incluem a formação de estenose e colite segmentar crônica. As estenoses podem ser sintomáticas, dependendo da sua localização e diâmetro. As estenoses geralmente afetam o cólon sigmoide. As indicações para o tratamento são os sintomas obstrutivos, a dúvida diagnóstica (suspeita de um câncer como uma causa da estenose) e a impossibilidade a um exame endoscópico das lesões colônicas estenosantes situadas no cólon proximal. As estenoses isquêmicas podem ser dilatadas com sucesso pelas técnicas endoscópicas e pela colocação de próteses. No entanto, a ressecção do segmento estenosado com anastomose primária geralmente é defendida para os pacientes de baixo risco cirúrgico.

Os pacientes com uma colite segmentar crônica usualmente têm sintomas intermitentes de dor e sangramento. O exame endoscópico revela inflamação limitada a um segmento do cólon (geralmente o descendente ou sigmoide). As biópsias do tecido friável são pouco reveladoras, mas podem descartar causas infecciosas. Frequentemente, o exame colonoscópico após uma crise de IC, revela uma mucosa completamente normal, corroborando a natureza transitória e intermitente das crises. É raro que os ataques recorram de uma maneira intermitente que demande intervenção cirúrgica.

Neoplasia

O adenocarcinoma do cólon e do reto ocupa a terceira posição como local de novos casos de câncer e de morte em homens (seguindo a próstata e pulmão/brônquio) e mulheres (seguindo mama e pulmão/brônquio) nos Estados Unidos. Calcula-se que em 2009, havia 106.100 novos casos de câncer do cólon (552.010 homens e 54.090 mulheres) e 40.870 novos casos de câncer retal (23.580 homens e 17.290 mulheres) diagnosticados. Em 2009, previa-se que 49.920 americanos (25.240 homens e 24.680 mulheres) morressem de câncer colorretal. A previsão de ocorrência de câncer colorretal nos Estados Unidos é de 5,51% (1 em 18) para homens e de 5,10% (1 em 20) para mulheres. O risco de sobrevir câncer colorretal invasivo aumenta com a idade, com mais de 90% de casos novos diagnosticados em pacientes acima de 50 anos. A incidência de câncer colorretal em homens de 1998 a 2005 diminuiu a uma taxa de 2,8%/ano e para mulheres a uma taxa de 2,2%/ano. O índice de mortalidade para homens e mulheres diminuiu 4,3% anualmente no período de 2002 a 2005. Há um aumento significativo nas taxas de sobrevida em cinco anos nos últimos 30 anos. A sobrevida de cinco anos para câncer de cólon foi 52% de 1975 a 1977, 59% de 1984 a 1986 e 65% de 1996 a 2004. A sobrevida de cinco anos para os norte-americanos com câncer retal foi 49% de 1975 a 1977, 57% de 1984 a 1986 e 67% de 1996 a 2004.[27]

O câncer colorretal ocorre nas formas hereditárias, esporádicas ou familiares. As formas hereditárias têm sido amplamente descritas e caracterizam-se pelo histórico familiar, início da doença nos jovens e presença de outros tumores e defeitos específicos. A polipose adenomatosa familiar (PAF) e o câncer colorretal não poliposo hereditário (CCNPH) têm sido o objeto de inúmeras investigações recentes que proporcionaram hipóteses altamente significativas quanto à patogênese do câncer colorretal.

O câncer colorretal esporádico ocorre na ausência de história familiar, em geral afeta uma população mais idosa (60 a 80 anos de idade) e costuma se apresentar como uma lesão colônica ou retal isolada. As mutações genéticas associadas ao câncer são limitadas ao próprio tumor, ao contrário da doença hereditária, na qual a mutação específica está presente em todas as células do indivíduo afetado. No entanto, a genética do início do câncer colorretal e a sua progressão prosseguem ao longo de vias muito similares, tanto nas formas hereditárias quanto nas formas esporádicas da doença. Estudos dos modelos relativamente raros da doença hereditária aumentaram a compreensão a respeito da genética da forma esporádica, muito mais comum, do câncer.

O conceito de câncer colorretal familiar é relativamente novo. No decorrer da vida o risco da ocorrência de câncer colorretal aumenta para os membros da família nos quais o caso-base é jovem (< 50 anos de idade) e o parente é próximo (primeiro grau). O risco cresce conforme o número de membros da família com câncer colorretal aumenta (Tabela 52-2). Um indivíduo que tem um parente em primeiro grau com diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos de idade, tem risco duas vezes maior de desenvolver câncer do que a população em geral. Esta forma mais sutil de herança tem sido objeto de muita investigação. Os polimorfismos genéticos, os modificadores de genes e os defeitos nas tirosina quinases têm sido implicados nas diversas formas de câncer colorretal familiar.

Tabela 52-2

Risco Familiar e Câncer de Cólon

CONTEXTO FAMILIAR	RISCO APROXIMADO DE CÂNCER DE CÓLON
População geral dos Estados Unidos	6%
Um parente em primeiro grau* com câncer de cólon	Aumento em duas a três vezes
Dois parentes* com câncer de cólon	Aumento em três a quatro vezes
Parente em primeiro grau* com câncer de cólon diagnosticado ≤ 50 anos	Aumento em três a quatro vezes
Um parente em segundo ou terceiro grau †‡ com câncer de cólon	Aumento em 1,5 vez
Dois parentes em segundo ou terceiro grau†‡ com câncer de cólon	Aumento em duas a três vezes
Um parente em primeiro grau* com pólipo adenomatoso	Aumento de duas vezes

*Parentes de primeiro grau incluem pais, irmãos e filhos.

†Parentes de segundo grau incluem avós, tias e tios.

‡Parentes de terceiro grau incluem bisavós e primos.

De Burt RW: Colon cancer screening. Gastroenterology 119:837–853, 2000.

Genética do Câncer Colorretal

O campo da genética do câncer colorretal foi revolucionado em 1988 com a descrição das alterações genéticas envolvidas na progressão de um pólipo adenomatoso benigno para um carcinoma invasivo. Desde então, houve uma explosão de informações adicionais sobre as vias moleculares e genéticas que resultam no câncer colorretal. Os genes de supressão tumoral, os genes de reparo do não pareamento do DNA e os proto-oncogenes contribuem para a neoplasia colorretal, tanto da forma esporádica quanto da hereditária. O modelo de desenvolvimento do adenocarcinoma de Fearon-Vogelstein da neoplasia colorretal representa uma das formas mais conhecidas da carcinogênese (Fig. 52-48). Esta sequência da progressão tumoral envolve danos aos proto-oncogenes e aos genes de supressão tumoral. O modelo de carcinogênese sequencial pode servir para ilustrar como certas mutações precoces produzem defeitos acumulados que resultam em uma neoplasia. As mutações colaboradoras específicas nos genes como polipose adenomatosa (APC) foram intensamente estudadas. É importante considerar este e outros modelos como formas evolutivas das vias de controle do ciclo celular interconectadas e novas funções conhecidas para genes estão se tornando reconhecidas (Tabela 52-3).

Tabela 52-3

Mutações no Gene que Causam Câncer

TIPO DE MUTAÇÃO	GENES ENVOLVIDOS	TIPO DE DOENÇAS CAUSADAS
Linhagem germinativa	*APC*	Polipose adenomatosa familiar
	MMR	CCNPH (síndrome de Lynch)
Somática	Oncogenes: *myc* *ras* *src* *erbB*	Doença esporádica
	Genes supressores de tumorais: *TP53* *DCC* *APC*	
	Genes MMR: *bMSH2* *bMLH1* *bPMS1* *bPMS2* *bMSH6* *bMSH3*	
Polimorfismo genético	*APC*	Câncer de cólon familiar em judeus asquenazes

DCC, molécula deletada no câncer colorretal.

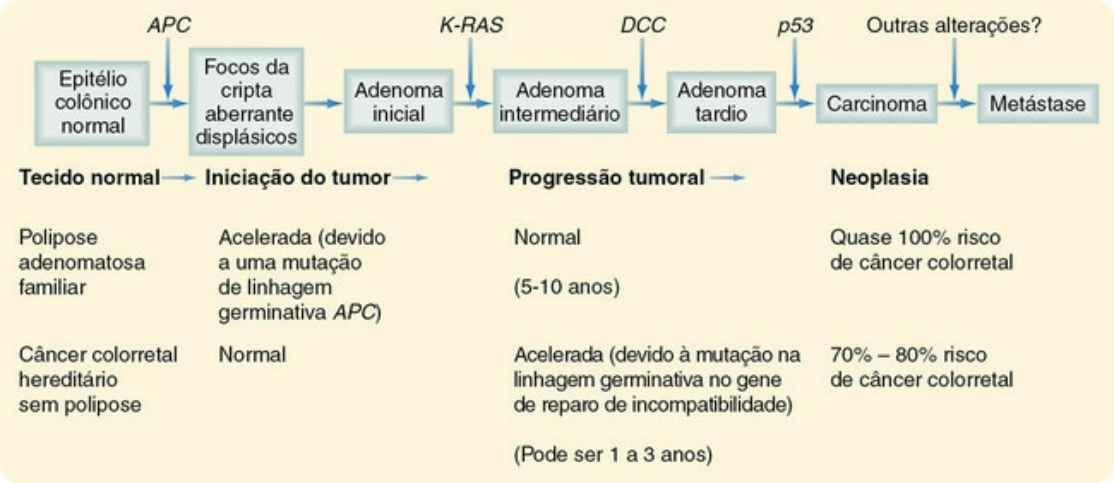


FIGURA 52-48 Sequência adenoma-carcinoma no câncer colorretal esporádico e hereditário. (De Ivanovich JL, Read TE, Ciske DJ *et al.*: A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. AM J Med 107:68-77, 1999.)

Genes Específicos e Mutações

Genes de Supressão Tumoral

Os genes de supressão tumoral produzem proteínas que inibem a formação do tumor pela regulação da atividade mitótica, proporcionando um controle inibitório do ciclo celular. Ocorre formação tumoral quando estes controles inibitórios são desregulados pela mutação. As mutações pontuais, a perda da heterozigosidade (LOH), as mutações estruturais e a hipermetilação são todos tipos de alterações genéticas que podem causar uma alteração no gene de supressão tumoral. Muitas vezes, estes genes são

denominados *genes aduaneiros*, pois eles fornecem uma inibição do ciclo celular e um controle regulatório em pontos de checagem específicos na divisão celular. A falha na regulação da função celular normal pelos genes de supressão tumoral é apropriadamente descrita pelo termo *perda de função*. Ambos os alelos do gene devem ser não funcionantes para iniciar a formação tumoral.

O gene *APC* é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 5q21. O seu produto tem 2.843 aminoácidos em comprimento e forma um complexo citoplásmico com o GSK-3β (uma serina-treonina quinase a β-catenina e a axina. A β-catenina, uma proteína multifuncional, é um componente estrutural das junções aderentes das células epiteliais e do citoesqueleto actina; ela também se liga no citoplasma ao Tcf/LEF e, então, é transportada para dentro do núcleo onde ela ativa a reprodução de genes como o *c-myc* e outros que regulam o crescimento e a proliferação celular. O APC, portanto, participa do controle do ciclo celular pela regulação do conjunto intracitoplasmático de β-catenina.

As proteínas sinalizadoras do Wnt estão intimamente associadas à via *APC*-β-catenina. O *APC* também influencia a proliferação do ciclo celular pela regulação da expressão Wnt. Os produtos do gene Wnt são moléculas sinalizadoras extracelulares que ajudam a regular o desenvolvimento do tecido por todo o organismo. As proteínas sinalizadoras do Wnt estão intimamente associadas à via *APC*-β-catenina. Sob condições normais, níveis de β-catenina intracitoplásmicos reduzidos inibem a expressão de Wnt. No entanto, quando o APC sofre mutação, os níveis de β-catenina se elevam e o Wnt é ativado. A hiperexpressão do Wnt leva à ativação dos genes-alvo Wnt como a ciclina D1 e a *Myc*, que estimulam a proliferação celular e a formação tumoral.

As mutações mais precoces na sequência do adenoma-carcinoma ocorrem no gene *APC*. A alteração fenotípica mais precoce é conhecida como *formação aberrante da cripta*, e as anomalias genéticas mais consistentes dentro destas células são proteínas anormalmente curtas, conhecidas como truncagens do *APC*. A maioria das alterações clinicamente relevantes no *APC* são mutações de truncagem criadas pela reprodução inapropriada de códons de terminação prematura.

Uma mutação de truncagem *APC* de linhagem germinativa é responsável pela doença hereditária autosssômica dominante, a polipose adenomatosa familiar, PAF. Trinta por cento dos casos de PAF são mutações recentes da linhagem germinativa e, portanto, os pacientes apresentam-se sem histórico familiar da doença. A PAF é rara, com uma incidência estimada de 1/8.000 nos Estados Unidos, ocorrendo sem predileção sexual. Ela classicamente se caracteriza por mais de 100 pólipos adenomatosos presentes no cólon e no reto. Estes pólipos, frequentemente chegando a milhares, quase sempre se manifestam em torno do final da segunda e/ou início da terceira década de vida (Fig. 52-49). Pelo fato de alguns destes pólipos prosseguirem ao longo da sequência adenoma-carcinoma, a maioria dos pacientes com PAF morrerá de câncer de cólon por volta da quinta década de vida, na ausência de uma intervenção cirúrgica. A PAF é de grande interesse para aqueles que estudam o câncer colorretal esporádico, pois as mutações de truncagem *APC* similares às encontradas nos pacientes APC ocorrem em 85% dos cânceres colaterais esporádicos.

FIGURA 52-49 Polipose adenomatosa familiar, aparência macroscópica. A mucosa colônica exibe numerosos pequenos pólipos, pediculados e sésseis. Todo o cólon continha centenas de pólipos. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

A maior parte das mutações de truncagem *APC* ocorre na região de agrupamento mutacional do gene, uma área responsável pela ligação da β-catenina. No entanto, existem correlações entre o genótipo e o fenótipo com mutações em outras regiões do gene. Por exemplo, mutações próximas à extremidade 5′ do gene produzem uma proteína truncada e muito curta que causa a síndrome conhecida como *PAF*

atenuada ou PAFA. Estes pacientes geralmente têm muito menos do que centenas de pólipos normalmente associados a PAF, e a doença apresenta uma tendência a poupar o reto.

A PAF clássica caracteriza-se pelas mutações de truncagem que ocorrem no gene do códon 1250 ao códon 1464. As mutações que ocorrem mais distantes ao longo do gene na direção da extremidade 3′ são bastante raras e mais provavelmente resultam em um fenótipo muito mais atenuado ou em nenhuma anormalidade detectável (Fig. 52-50).

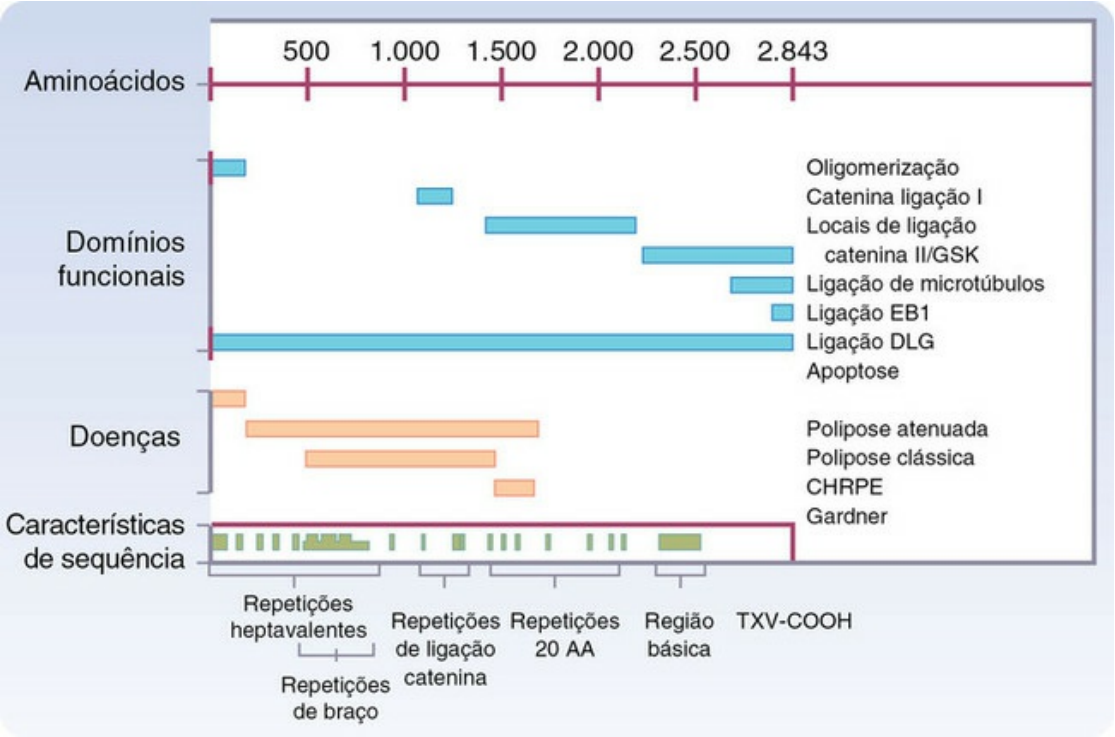


FIGURA 52-50 Propriedades funcionais e patogênicas do APC. O APC é uma proteína heterodímera de 2.843 aminoácidos em comprimento. A figura apresenta os domínios funcionais do APC esquematicamente como *barras azuis* onde as mutações regionais resultam em perda da ligação proteica, conforme descrito na coluna da direita da figura. As mutações nestas regiões resultam em truncagem que pode afetar a estrutura celular e a sinalização celular, como a incapacidade de ligar cateninas e a interferência com a ligação de microtúbulos. Os processos celulares como a apoptose são afetados pelas mutações que ocorrem em muitos sítios ao longo do gene. Alguns efeitos mutacionais são desconhecidos, como aqueles que previnem a ligação EB1 e DLG (proteínas com funções obscuras). As doenças são, da mesma maneira, apresentadas por *barras esverdeadas*. Mutações dentro das regiões apresentadas resultam nos fenótipos doentes descritos na coluna da direita, incluindo polipose atenuada, polipose clássica, CHRPE e síndrome de Gardner (manifestações extraintestinais da PAF). (De Kinzler KW, Volgestein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159-170, 1996.)

A variabilidade do fenótipo PAF também é expressa pela presença ou ausência das manifestações extraintestinais da doença. No passado, o termo *síndrome de Gardner* era usado para descrever a coexpressão de pólipos adenomatosos colônicos profusos, juntamente com osteomas da mandíbula e do crânio, tumores desmoides do mesentério e neoplasias periampulares.

Muitos outros distúrbios associados foram subsequentemente descritos, como os tumores papilares da tireoide, meduloblastomas, pólipos fúndicos gástricos hipertróficos e a hipertrofia congênita do epitélio retiniano pigmentado da íris (HCERPI). A expressão das manifestações extraintestinais da PAF é

dependente da localização da mutação, com a grande maioria destes sinais observados apenas quando a truncagem ocorre em uma área muito pequena da região de agrupamento mutacional.

Outra mutação *APC* implicada em aproximadamente 25% dos cânceres colorretais que afligem os descendentes de judeus asquenazes é a mutação de ponto I1307, causada pela substituição de uma lisina pela isoleucina no códon 1307. Inicialmente, supôs-se que este fosse um polimorfismo genético – uma substituição que não afetava a estrutura da proteína. No entanto, agora, ela é reconhecida como provavelmente a causa mais importante de câncer colorretal familiar nesta população.

Mutações de *MYH* e Polipose Associada a *MYH*

Inúmeras famílias foram caracterizadas com um fenótipo semelhante da PAF ou PAFA, mas sem um gene *APC* de defeito detectável. Em 2002, foi publicado um relato de uma família galesa ("família N") com herança recessiva evidente de múltiplos pólipos colorretais e um câncer. Na análise do tumor *APC*, foram encontradas mutações somáticas frequentes caracterizadas por substituições G:C a T:A tipicamente causadas por lesão oxidativa do DNA. Os autores descobriram que os membros da família afetada tinham duas mutações distintas no gene *MYH*, um gene responsável por reparo-excisão de base e usado para reparar a lesão oxidativa do DNA. Das várias pesquisas subsequentes de parentes com câncer colorretal familiar ou padrões de herança de pólipos, ficou claro que existem múltiplas mutações de *MYH*, e podem coexistir no mesmo paciente.[28] A mutação tem sido caracterizada em populações no norte da Europa, Índia e Paquistão, parece afetar a produção de pólipos e tumores promovendo defeitos de *APC* e é denominada polipose associada a *MYH* (PAM). Embora a proporção de cânceres colorretais atribuível a mutações de *MYH* de linhagem germinativa seja desconhecida, todos os pacientes com mutações bialélicas de *MYH* estão sob maior risco de câncer colorretal. Maiores números de pólipos (100 a 1.000) e mesmo manifestações extracolônicas como adenomas duodenais são associados à presença de mais de uma mutação de *MYH* de linhagem germinativa em um único paciente.

É evidente que o fenótipo da PAM é altamente variável e que o tratamento clínico, por enquanto, deve seguir orientações previamente estabelecidas para PAF e PAFA. A operação nos portadores que têm pólipos é IPAA ou anastomose ileorretal, dependendo do estado do reto. A vigilância colonoscópica e duodenal a cada um ou dois anos para aqueles com mutações bialélicas se justifica, dada a incerteza da história natural da doença.

Ainda não está claro se heterozigotos correm maior risco de câncer colorretal; todos os filhos daqueles com a doença podem ser razoavelmente assegurados de que são heterozigotos a menos que tenham múltiplos pólipos (um evento extremamente improvável). Entretanto, é certo que os pacientes com PAM necessitam ser distinguidos daqueles com PAF ou PAFA porque isso implica maior risco em irmãos do que nos filhos. Para aqueles com mutações bialélicas, a companheira também pode ser testada no improvável evento de ambos os esposos possuírem um alelo de *MYH* recessivo.

O gene supressor tumoral mais frequentemente mutado na neoplasia humana é o *p53* (*TP53*), localizado no cromossomo 17p. As mutações no *p53* estão presentes em 75% dos cânceres colorretais e ocorrem mais tardiamente na sequência adenoma/carcinoma. Sob condições normais, o *p53* age pela indução da apoptose, em resposta ao dano celular, ou por causar uma parada do ciclo celular G_1, permitindo que ocorram os mecanismos de reparo do DNA. Uma das características do *p53* mutado é que ele é incapaz de ativar o gene *BAX* a induzir apoptose. Pelo seu papel na regulação da apoptose, o *p53* é conhecido como o *guardião do genoma*. A minoria dos pacientes com câncer colorretal que têm um *p53* normal nos seus tumores pode ter uma vantagem na sobrevida. Estudos sugerem que a significância prognóstica pode estar relacionada ao estado de tumor *p53*.

Numerosos genes do cromossomo 18q foram implicados no câncer colorretal, inclusive o *SMAD2*, o *SMAD4* e o *DCC*. As proteínas SMAD estão envolvidas na transformação do fator de crescimento β na via de transdução do sinal TGF-β. O *SMAD2* e o *SMAD4* estão mutados em 5% a 10% dos cânceres colorretais esporádicos. O *DCC* é codificado por um gene grande e está envolvido na interação célula a célula ou célula-matriz. Não está claro como o *DCC* está diretamente envolvido na neoplasia colorretal. O *DPC4* é um gene adjacente ao *DCC* e pode ser o gene de supressão tumoral deletado nas mutações 18q.

Genes de Reparo de não Pareamento

Os genes de reparo de não pareamento (MMR) são denominados *genes guardiões*, devido ao seu importante papel no policiamento da integridade do genoma e da correção dos erros de replicação do DNA. Os genes MMR que sofrem uma perda de função contribuem para a carcinogênese pela aceleração do crescimento tumoral. As mutações nos genes MMR (como a *MHL1h*, *MSH2h*, *MSH3h, PMS1h*,

PMS2h e *MSH6h*) resultam na síndrome de câncer colorretal não polipoide hereditário (CCNPH). Aproximadamente 3% dos cânceres colorretais nos Estados Unidos são causados pelo CCNPH. As mutações nos genes MMR produzem instabilidade de microssatélites. Os microssatélites são sequências repetitivas de DNA que parecem estar randomicamente distribuídas ao longo do genoma. A estabilidade destas sequências é uma boa medida da integridade geral do genoma. As mutações do gene MMR resultam em erros na fase S, onde o DNA é recém-sintetizado e copiado. Existe instabilidade de microssatélite em 10% a 15% dos tumores esporádicos e em 95% dos tumores em pacientes com CCNPH. Mesmo assim, apenas 50% dos pacientes com o diagnóstico de CCNPH apresentam mutações MMR prontamente identificáveis.

Oncogenes

Os proto-oncongenes são genes que produzem proteínas que promovem o crescimento e a proliferação celular. As mutações nos proto-oncogenes produzem um ganho de função e podem ser causadas pela mutação em apenas um de dois alelos. Após a mutação, o gene é chamado *oncogene*. A hiperexpressão destes genes orientados para o crescimento contribui para a proliferação descontrolada das células associadas ao câncer. Os produtos do oncogene podem ser divididos em categorias. Por exemplo, os fatores de crescimento (TGF-β, EGF, fator de crescimento semelhante à insulina); os receptores do fator de crescimento (*erbB2*), os transdutores de sinais (*src*, *abl*, *ras*) e os proto-oncogenes nucleares e os fatores de duplicação (*myc*) são todos produtos de oncogenes que parecem ter um papel no desenvolvimento da neoplasia colorretal. O proto-oncogene *ras* está localizado no cromossomo 12, e supõe-se que as mutações ocorram bem precocemente na sequência adenoma-carcinoma. *Ras* mutado foi encontrado nos focos de criptas aberrantes e pólipos adenomatosos. O *ras* ativado leva a uma atividade constitutiva da proteína que estimula o crescimento celular. Dos cânceres de cólon esporádicos, 50% possuem mutações *ras*, e estudos de inibidores da farnesil transferase, que bloqueiam uma etapa na modificação pós-translacional de *ras*, podem ser uma promessa terapêutica.

A Sequência Adenoma-Carcinoma

A sequência adenoma-carcinoma agora é reconhecida como o processo pelo qual a maioria dos carcinomas colorretais se desenvolve. Observações clínicas e epidemiológicas há muito tempo têm sido citadas para corroborar a hipótese de que os carcinomas colorretais evoluem através de uma progressão de pólipos benignos até o carcinoma invasivo, e a elucidação das vias genéticas para o câncer descritas previamente confirmaram a validade desta hipótese. No entanto, antes que a gênese molecular do câncer colorretal fosse apreciada, houve uma considerável controvérsia se o câncer colorretal surge de novo ou evolui de um pólipo que inicialmente era um precursor benigno. Apesar de haver alguns poucos casos documentados de minúsculos cânceres colônicos reaparecendo da mucosa normal, estes casos são raros, e a validade da sequência adenoma-carcinoma é aceita agora por quase todas as autoridades. As observações históricas que levam à hipótese são de interesse, devido às implicações terapêuticas implícitas em uma compreensão da sequência adenoma-carcinoma. As observações que proporcionam um apoio a hipótese incluem o seguinte:

- Constata-se que os adenomas maiores abrigam o câncer com mais frequência do que os menores e, quanto maior o pólipo, maior o risco de câncer. Enquanto as características celulares do pólipo são importantes, com os adenomas vilosos acarretando um risco maior do que os adenomas tubulares, o tamanho de cada pólipo também é importante. O risco de câncer em um adenoma tubular menor que 1 cm de diâmetro é menor que 5%, enquanto o risco de câncer em um adenoma tubular com mais de 2 cm é de 35%. Um adenoma viloso maior que 2 cm de tamanho tem 50% de chance de conter um câncer.
- Encontra-se tecido adenomatoso benigno residual na maioria dos cânceres colorretais invasivos, sugerindo a progressão para câncer a partir das células benignas remanescentes para as predominantemente malignas.
- Pólipos benignos foram observados em desenvolvimento em carcinomas. Tem havido relatos de observações diretas dos pólipos benignos que não foram removidos progredindo ao longo do tempo para a malignidade.
- Os adenomas colônicos ocorrem com mais frequência em pacientes que têm câncer colorretal. Quase um terço de todos os pacientes com câncer colorretal apresentará um pólipo colorretal benigno.
- Os pacientes que desenvolvem adenomas têm um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal.
- A remoção dos pólipos diminui a incidência de câncer. Os pacientes com pequenos adenomas

apresentam um risco 2,3 vezes maior de câncer após a remoção do pólipo comparado com um aumento de oito vezes na incidência de câncer colorretal, em pacientes com pólipos que não se submeteram à polipectomia.

- As populações sob alto risco de câncer colorretal também apresentam uma elevada prevalência de pólipos colorretais.
- Os pacientes com polipose adenomatosa familiar desenvolverão câncer colorretal em praticamente 100% das vezes, na ausência de uma intervenção cirúrgica. Os adenomas que caracterizam esta síndrome são histologicamente os mesmos que os adenomas esporádicos.
- O pico de incidência para a descoberta dos pólipos colorretais benignos é de 50 anos. O pico de incidência para o desenvolvimento do câncer colorretal é de 60 anos de idade. Isto sugere um intervalo de tempo de dez anos para a progressão de um pólipo adenomatoso para um câncer. Estimou-se que um pólipo maior do que 1 cm tem um risco de câncer de 2,5% em cinco anos, 8% em dez anos e 24% em 20 anos.

Essas observações e os estudos de biologia molecular comprovam que a mucosa colônica progride ao longo de estádios até o desenvolvimento eventual de um câncer invasivo. Células epiteliais colônicas perdem a progressão normal para a maturidade e morte celular e começam a proliferação de forma cada vez mais descontrolada. Assim, as células acumulam-se na superfície do lúmen intestinal como um pólipo. Com maior proliferação e uma desorganização celular aumentada, as células estendem-se através da muscular da mucosa para tornarem-se um carcinoma invasivo. Mesmo no estádio avançado, o processo da carcinogênese colorretal em geral acompanha uma sequência ordenada de invasão da muscular da mucosa, do tecido pericólico, linfonodos e, finalmente, metástases a distância (Figs. 52-51 e 52-52).

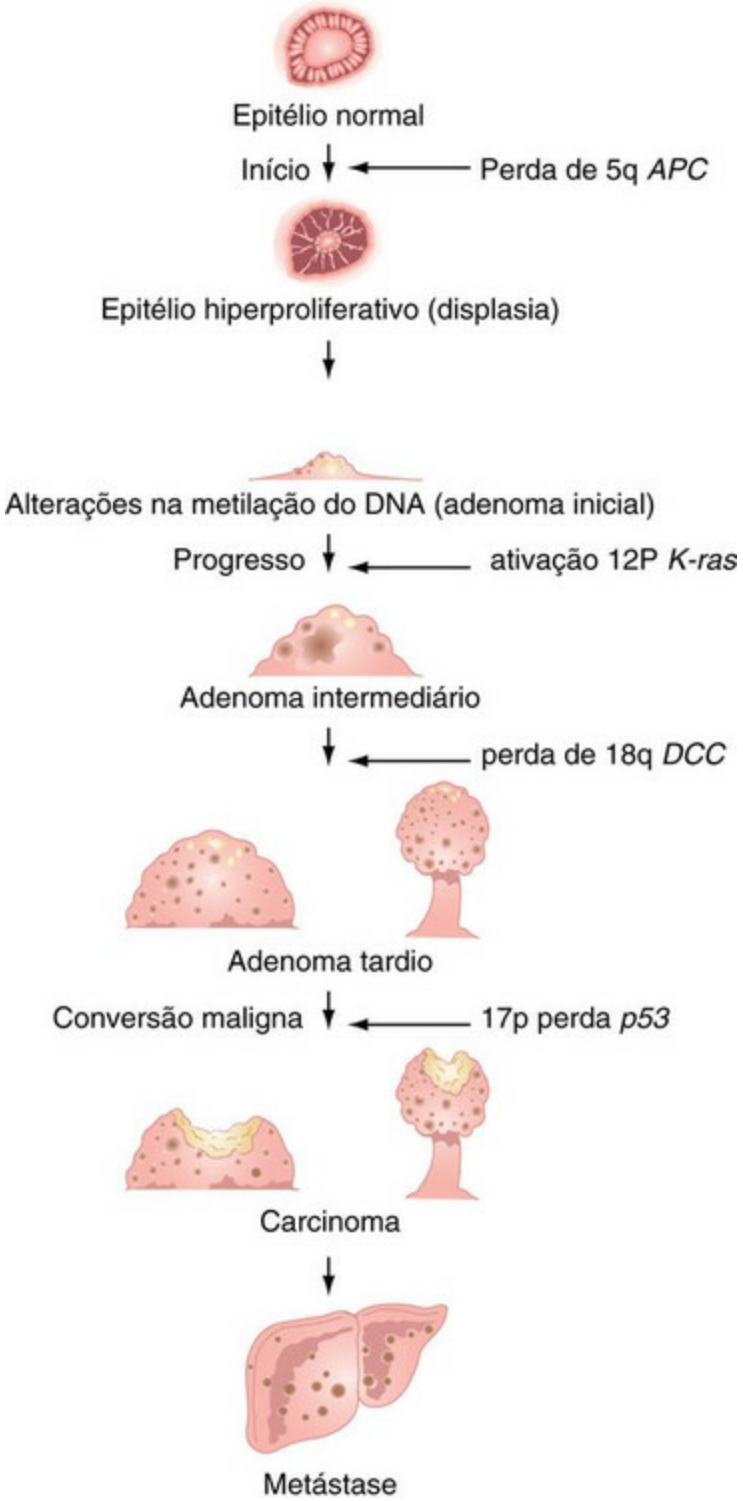


FIGURA 52-51 Modelo de carcinogênese colorretal. (Modificado de Corman ML [ed]: Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p 593.)

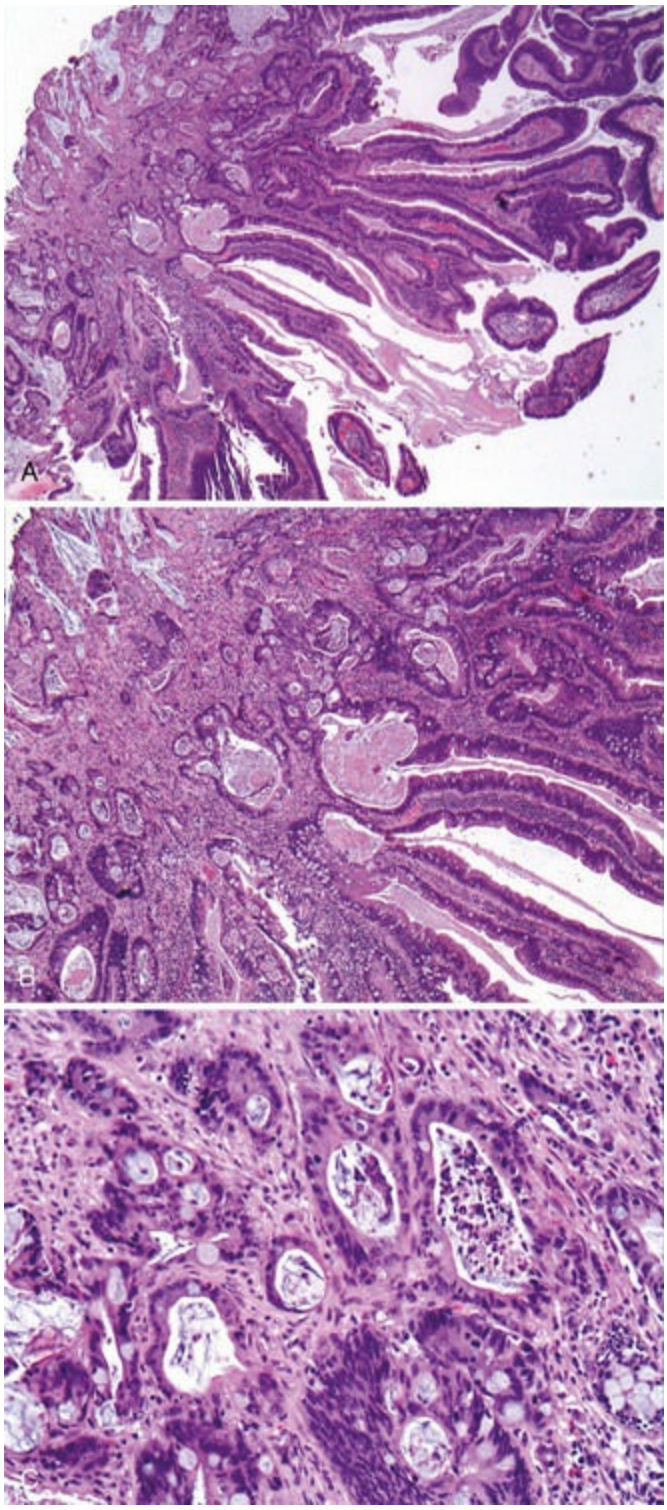


FIGURA 52-52 Adenocarcinoma do cólon surgindo em um adenoma, aparência microscópica. **A**, Adenoma tubuloviloso com projeções digitiformes (*direita*) revela uma profunda área de infiltração de glândulas (*esquerda*). **B**, Glândulas penetraram a mucosa muscular. **C**, Em alta potência, glândulas neoplásicas anguladas com necrose central suja em um estroma desmoplásico. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

Pólipos Colorretais

Um pólipo colorretal é qualquer massa que se projeta para o lúmen do intestino, acima da superfície do epitélio intestinal. Os pólipos que aparecem da superfície mucosa geralmente são classificados pela sua aparência macroscópica como pediculados (com uma haste) (Fig. 52-53) ou sésseis (achatados, sem uma haste; Fig. 52-54). Eles são classificados pela sua aparência histológica como adenoma tubular (com glândulas tubulares ramificadas), adenoma viloso (com longas projeções digitiformes do epitélio superficial) (Fig. 52-55) ou adenoma tubuloviloso (com elementos de ambos os padrões celulares). O pólipo benigno mais comum é o adenoma tubular, que perfaz 65% a 80% de todos os pólipos removidos. Cerca de 10% a 25% dos pólipos são tubulovilosos e 5% a 10% são adenomas vilosos. Os adenomas tubulares são pediculados com maior frequência, e os adenomas vilosos são mais comumente sésseis. O grau de atipia celular é variável, mas em geral há menos atipia nos adenomas tubulares e encontra-se grande atipia ou displasia (alterações celulares pré-cancerosas) com mais frequência nos adenomas vilosos. A incidência de carcinoma invasivo encontrado em um pólipo depende do tamanho e do tipo histológico do pólipo. Como observado, há menos de 5% de incidência de carcinoma em um pólipo adenomatoso menor que 1 cm de diâmetro, enquanto há 50% de chance que um adenoma viloso maior que 2 cm de diâmetro irá conter um câncer.

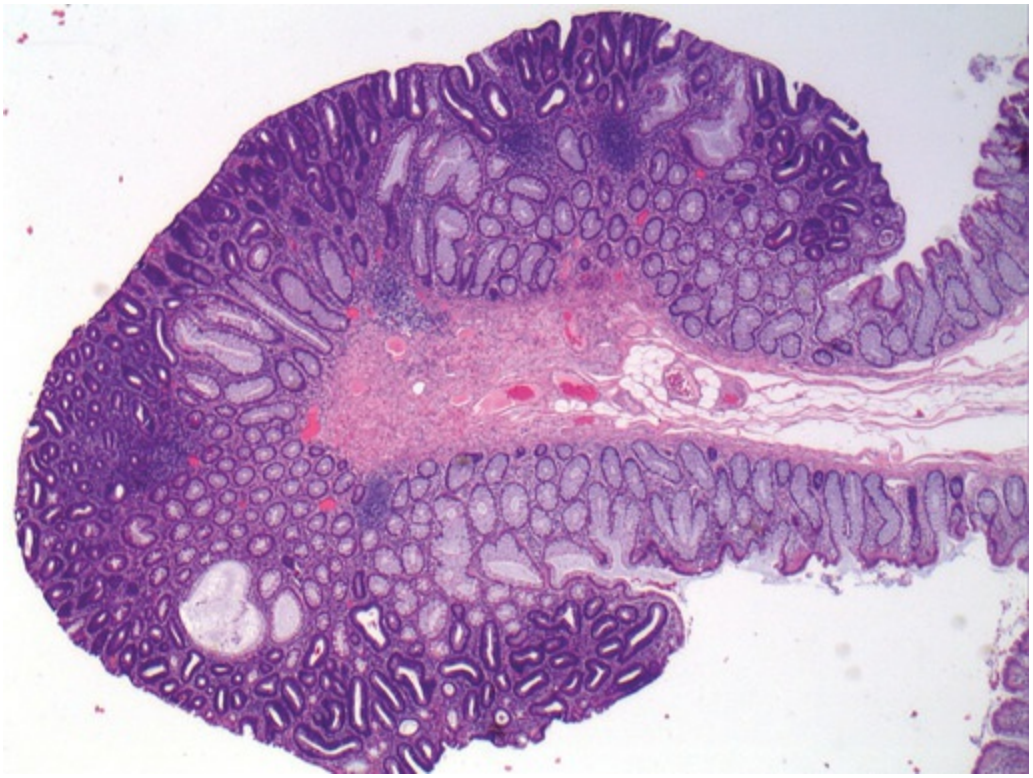


FIGURA 52-53 Pólipo adenomatoso pediculado, aparência microscópica. A cabeça do pólipo é revestida com o epitélio displásico, enquanto a haste é revestida com o epitélio não displásico. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

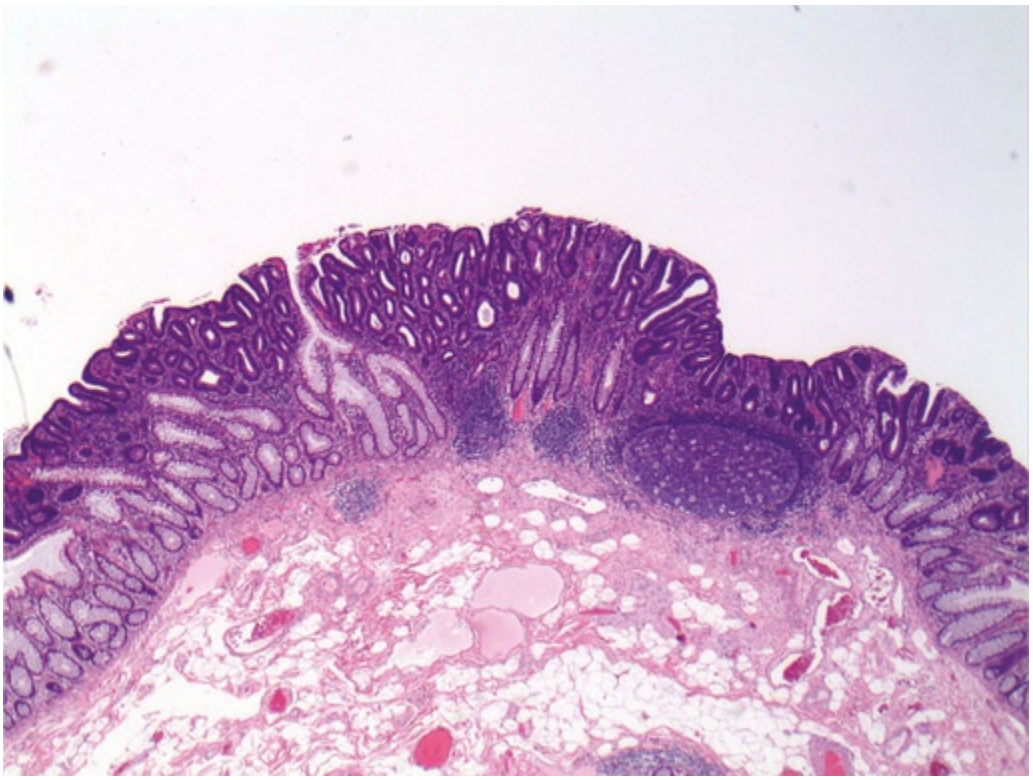


FIGURA 52-54 Pólipo adenomatoso séssil, aparência microscópica. Este pequeno adenoma tubular é chamado *séssil* devido à sua base larga, à preservação da muscular da mucosa subjacente e à ausência de uma haste. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

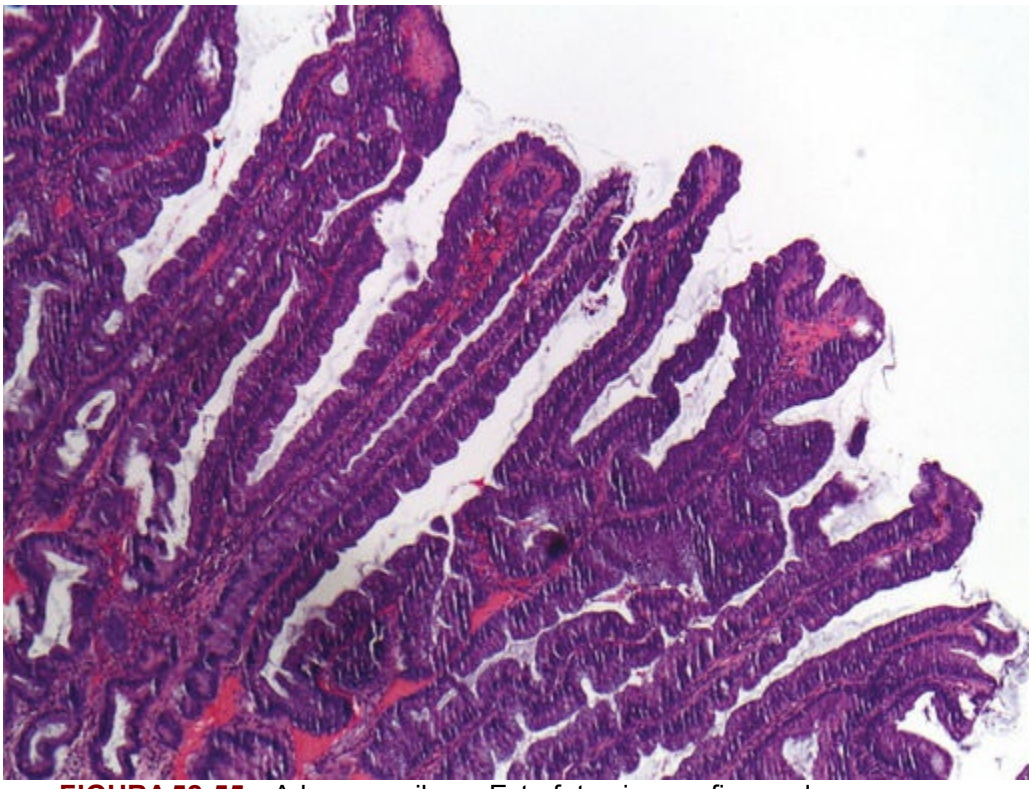


FIGURA 52-55 Adenoma viloso. Esta fotomicrografia revela as projeções digitiformes que dão a aparência de vilos. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

O tratamento do pólipo adenomatoso ou viloso é a remoção, geralmente pela colonoscopia. A presença de qualquer lesão polipoide é uma indicação para colonoscopia e polipectomia, se exequível. Os pólipos pediculados são removidos por uma alça em laço colocada através de um colonoscópio, enquanto os pólipos sésseis (achatados) apresentam problemas técnicos com esta técnica, devido ao risco de perfuração associado à técnica de alça. Apesar de ser exequível elevar o pólipo séssil da muscular subjacente com a injeção de solução salina, permitindo uma excisão endoscópica subsequente, a maioria das lesões sésseis requer colectomia segmentar para a sua remoção completa (Fig. 52-56).

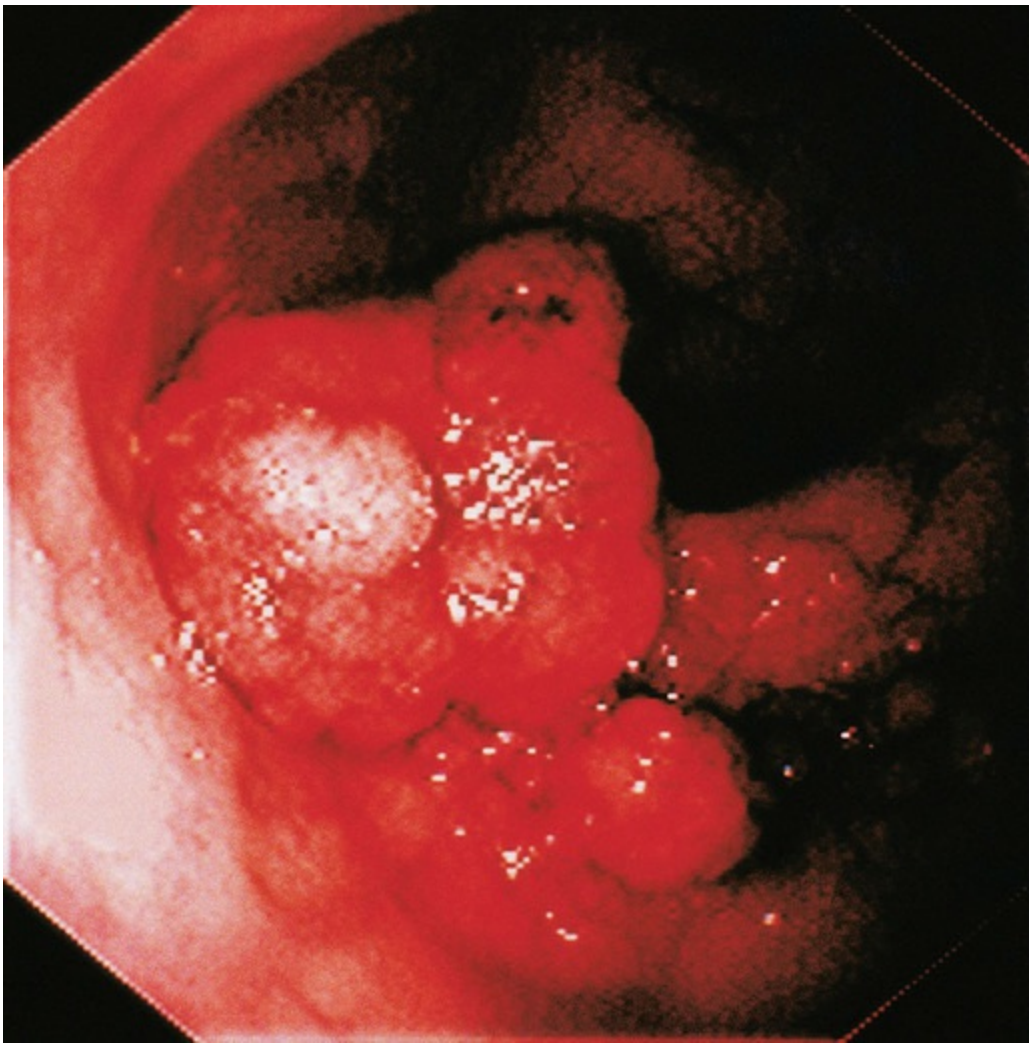


FIGURA 52-56 Visualização colonoscópica de um pólipo séssil. Este pólipo demonstrou ser um carcinoma após ter sido removido por ressecção segmentar.

Conforme já descrito, os pólipos adenomatosos devem ser considerados como precursores do câncer; e o câncer que surge em um pólipo exige uma conduta cuidadosa, para assegurar a adequação do tratamento. O carcinoma invasivo representa uma situação na qual as células malignas se estendem através da muscular da mucosa do pólipo, ou lesão pediculada ou séssil. O carcinoma confinado à muscular da mucosa não se metastatiza, e as anormalidades celulares devem ser descritas como atipia. A excisão completa deste tipo de pólipo é o tratamento adequado.

Se o carcinoma invasivo penetra a muscular da mucosa é necessária a consideração do risco das metástases para os linfonodos e da recorrência local para determinar se é necessária uma ressecção mais extensa. Haggitt *et al.* propuseram uma classificação para pólipos contendo câncer de acordo com a profundidade da invasão conforme a seguir (Fig. 52-57).

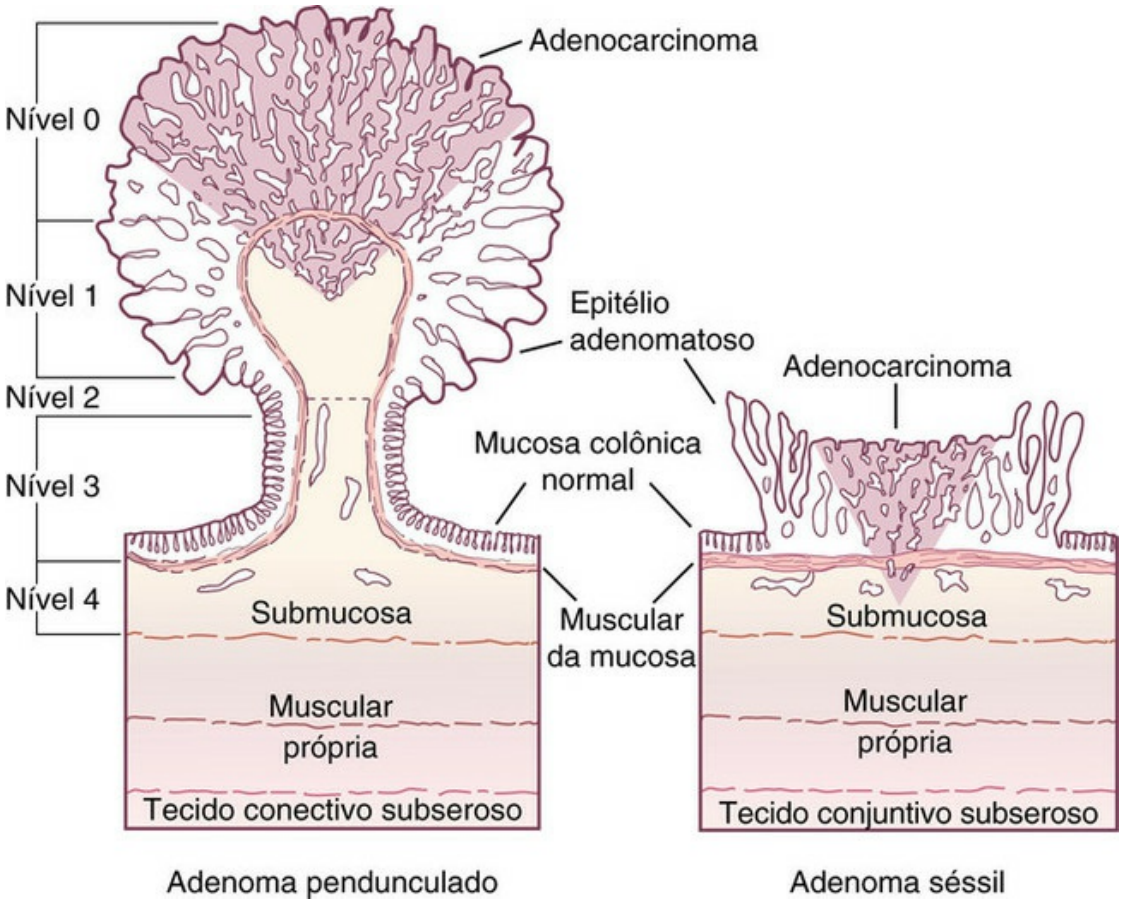


FIGURA 52-57 Marcos anatômicos de adenomas pediculados e sésseis. (De Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, *et al.*: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 89:328-336, 1985.)

- Nível 0: Carcinoma não invade a muscular da mucosa (carcinoma *in situ* ou carcinoma intramural).
- Nível 1: Carcinoma invade a muscular da mucosa penetrando na submucosa, mas é limitado à cabeça do pólipo.
- Nível 2: Carcinoma invade o colo do pólipo (junção entre a cabeça e a haste).
- Nível 3: Carcinoma invade qualquer parte da haste.
- Nível 4: Carcinoma invade a submucosa da parede do intestino abaixo da haste do pólipo, mas acima da muscular própria.

Por definição, todos os pólipos sésseis com carcinoma invasivo são nível 4 pelos critérios de Haggitt.

Se um pólipo contém um carcinoma invasivo pouco diferenciado histologicamente ou se há células cancerosas observadas nos espaços linfovasculares, existe uma chance de mais de 10% de metástases, e estas lesões devem ser tratadas agressivamente. Um pólipo pedunculado com invasão para níveis 1, 2 e 3 tem baixo risco de metástase para linfonodo ou recidiva local, e a excisão completa do pólipo é adequada se os fatores prognósticos deficientes mencionados não estiverem presentes. Um pólipo séssil contendo câncer invasivo tem no mínimo uma chance de 10% de metástase para linfonodos regionais, caso a lesão seja bem ou moderadamente diferenciada, e não haja invasão linfovascular, e a lesão pode ser completamente excisada, a profundidade de invasão pelo câncer pode proporcionar informação prognóstica útil. Há um alto risco de metástase para linfonodo a distância associado a cânceres sésseis no reto, e essas lesões devem ser tratadas agressivamente.

Os pólipos hiperplásicos são os pólipos colônicos mais comuns, mas são geralmente pequenos e compostos de células mostrando desmaturação e hiperplasia. Os pequenos e diminutos pólipos foram considerados como de natureza benigna, sem nenhum potencial neoplásico. A aparência histológica destes pólipos é serrilhada (forma serrilhada; Figs. 52-58 e 52-59). Destes pólipos, 90% são menores que 3 mm de diâmetro, e estas lesões diminutas são geralmente consideradas sem potencial maligno. Entretanto,

alterações adenomatosas podem ser encontradas nos pólipos hiperplásicos e, portanto, os pólipos devem ser excisados para exame histopatológico. Recentemente, estes adenomas serrilhados foram observados como associados ao desenvolvimento de cânceres que predominam no lado direito do cólon, com mais frequência nas mulheres idosas e tabagistas. Eles parecem estar associados com a instabilidade de microssatélite característica de defeitos nos mecanismos de reparação do DNA.

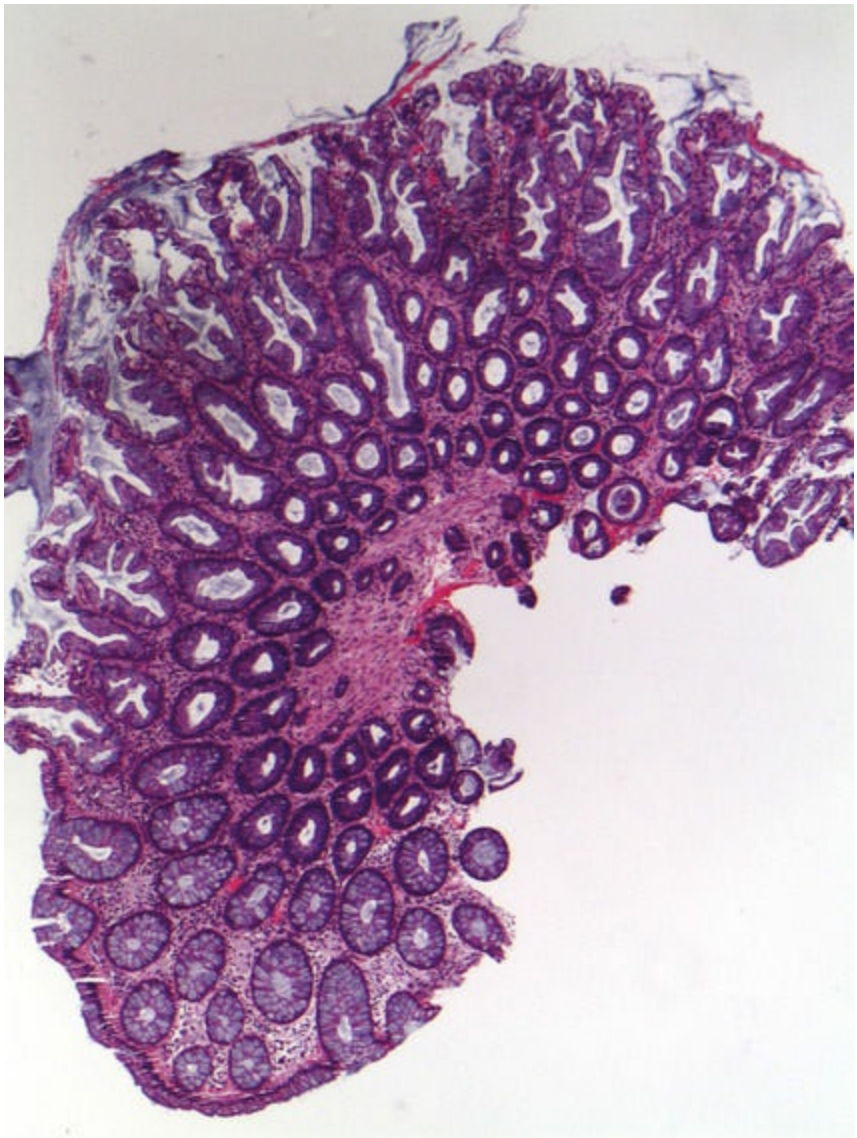


FIGURA 52-58 Pólipo hiperplásico. Criptas alongadas revelam uma aparência serrilhada (forma de serra) ou em forma de estrela. Não há nenhuma displasia epitelial. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

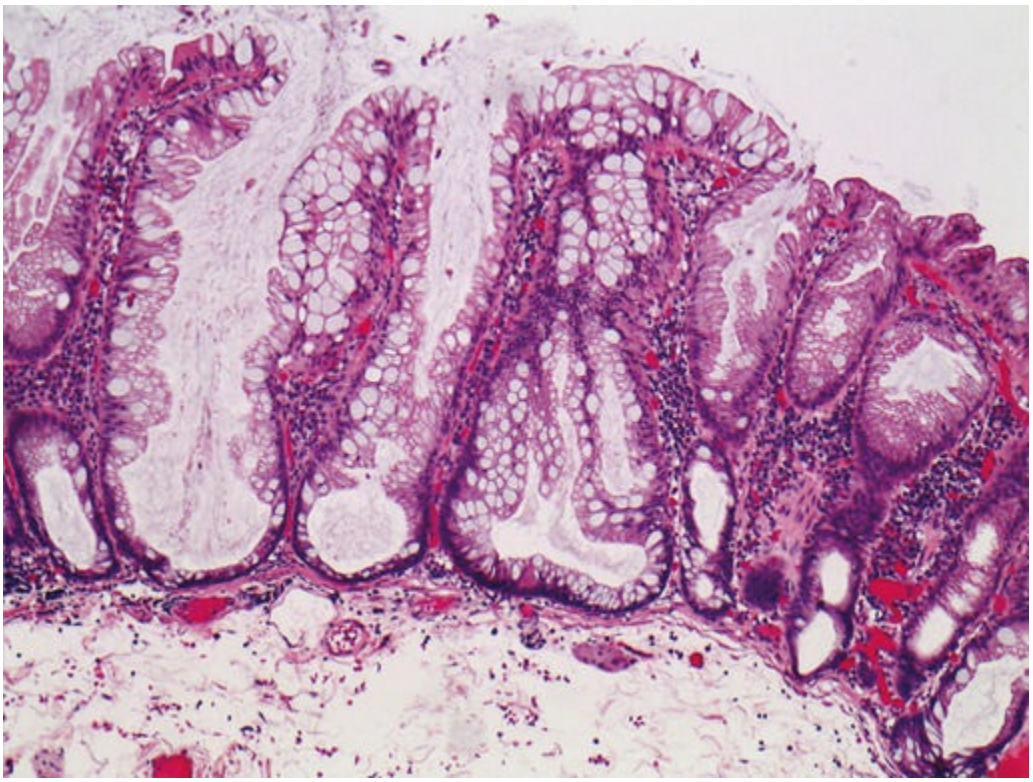


FIGURA 52-59 Adenoma séssil serrilhado. Essa visão mostra dilatação da cripta basilar, epitélio proliferando em forma serrilhada (forma de serra) e a chamada *displasia de arquitetura de cripta* na forma de criptas mal orientadas, com uma cripta se estendendo horizontalmente. Não há nenhuma displasia citológica do epitélio. (Cortesia de Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Filadélfia.)

Síndromes de Câncer Hereditário

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma síndrome autossômica dominante, caracterizada pela combinação de pólipos hamartomatosos do trato intestinal e hiperpigmentação da mucosa bucal, dos lábios e dos dígitos (Tabela 52-4). Os defeitos na linhagem germinativa no gene supressor tumoral serina/treonina quinase 11 (*STK11*) estão implicados nesta doença rara, hereditária, de maneira autossômica dominante. Apesar da síndrome ter sido descrita por Hutchinson, pela primeira vez, em 1896, descrições subsequentes em separado feitas por Peutz e depois por Jeghers, na década de 1940, levaram ao reconhecimento da patologia. A síndrome está associada a um aumento no risco de câncer (2% a 10%) do trato intestinal, do estômago até o reto. Ocorre também risco aumentado de malignidades extraintestinais, como o câncer da mama, do ovário, da cérvix, das tubas uterinas (de Falópio), da tireoide, do pulmão, da vesícula biliar, dos ductos biliares, do pâncreas e dos testículos.

Tabela 52-4

Síndromes de Câncer Hereditárias

	Síndromes de polipose adenomatosa hereditária		Síndromes de Polipose Hamartomatosa hereditária			
CÂNCER DE CÓLON NÃO POLIPOIDE HEREDITÁRIO	POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF) / SÍNDROME DE GARDNER	SÍNDROME DE TURCOT	DOENÇA DE COWDEN	POLIPOSE JUVENIL FAMILIAR	SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	SÍNDRO MYHR (SÍNDR BANNA ZONAN

Características GI						
Pequeno número de pólipos colorretais	Centenas a milhares de pólipos colorretais; adenomas duodenais e pólipos gástricos, geralmente das glândulas do fundo	Pólipos colorretais, que podem ser poucos ou lembram PAF clássica	Pólipos mais comumente do cólon e do estômago	Pólipos juvenis, principalmente no cólon, mas em todo o trato GI; definidos por presença ≥ 10 de pólipos juvenis	Pequeno número de pólipos em todo o trato GI, mas é mais comum no intestino delgado	Pólipos C hamar geraln lipom hemar linfan
Outras Características Clínicas						
Variante de Muir-Torre: adenomas sebáceos, queratoacantoma, epiteliomas sebáceos e epiteliomas basocelulares	Osteomas, tumores desmoides, cistos epidermoides e hipertrofia congênita do epitélio pigmentar retiniano	Tumores cerebrais, incluindo glioblastomas e meduloblastoma cerebelar	Lesões mucocutâneas, adenomas tireoidianos e bócio, fibroadenomas e doença fibrocística da mama, leiomiomas uterinos, macrocefalia	Anormalidades congênitas em pelo menos 20%, incluindo má rotação, hidrocefalia, lesões cardíacas, divertículo de Meckel e linfangioma mesentérico	Lesões pigmentadas da pele; tumores benignos e malignos genitais	Caracterís dismó macro convu compr intele mácul pigme haste do pê
Risco de Malignidade						
Risco de 70%-80% de câncer colorretal durante toda a vida; 30%-60% de risco de vida para câncer de endométrio; ↑ risco de câncer de ovário, carcinoma gástrico, carcinoma de células transicionais dos ureteres e pelve renal, câncer do intestino delgado e carcinomas sebáceos	O risco de câncer colorretal chega a 100%; ↑ risco de malignidade periampular, carcinoma da tireoide, tumores do sistema nervoso central e hepatoblastoma	Carcinoma colorretal e tumores cerebrais	10% de risco para câncer da tireoide e até 50% de risco para o adenocarcinoma de mama em mulheres afetadas	9% a 25% de risco de câncer colorretal; ↑ risco de câncer gástrico, duodenal e pancreático	↑ Risco de malignidade GI e câncer pancreático e adenoma maligno da cérvix; risco desconhecido de câncer de mama	Tumores malig identi risco malig descor
Recomendações de Triagem						
Colonoscopia em 20-25 anos de idade; repetir a cada 1-3 anos; ultrassonografia transvaginal ou aspirado endometrial na idade de 20-25 anos; repetir anualmente (opinião de especialistas somente)	Protossigmoidoscopia flexível de 10-12 anos; repetir a cada 1-2 anos até a idade de 35; após a idade 35 repetir a cada 3 anos; endoscopia a cada 1-3 anos, começando quando pólipos são primeiramente identificados	Mesmo que para polipose; considere também a imagem do cérebro	Exame físico anual, com especial atenção à tireoide; mamografia aos 30, ou 5 anos antes do caso inicial de câncer de mama na família; vigilância de rotina do câncer de cólon (apenas opinião do especialista)	Triagem aos 12 anos de idade, caso os sintomas ainda não tenham surgido; colonoscopia com múltiplas biópsias aleatórias a cada vários anos, (apenas opinião do especialista)	Endoscopia, radiografia do intestino delgado, colonoscopia a cada 2 anos; ultrassonografia pancreática e níveis de hemoglobina anualmente; exame ginecológico, esfregaço cervical, ultrassonografia pélvica anualmente; exame clínico da mama e mamografia aos 25 anos; exame clínico	Não há recom public conhe

					testicular e ultrassom testicular em homens com característica feminilizantes (apenas opinião do especialista)	
Base Genética						
AD	AD	AD	AD	Herança AD em algumas famílias	AD	AD
MLH1 (cromossomo 3 p)	*APC* (cromossomo 5q)	Mutações *APC* identificadas predominantemente em famílias com meduloblastoma cerebelar	*PTEN* (cromossomo 10q)	Subgrupo de famílias com mutação no *SMAD4* (*DRC4*) (cromossomo 10q)	*STK11* (cromossomo 19 p)	*PTEN* (cr 10q) e famíli
MSH2 (cromossomo 2p)						
MSH6/GTMP (cromossomo 2p)						
PMS1 (cromossomo 2q)		*MLH1*, *PMS2* mutações identificadas em famílias com predominância de glioblastomas				
PMS2 (cromossomo 7q)						
Teste Genético						
Testes clínicos dos genes *MLH1* e *MSH2* disponíveis	Testes clínicos do gene *APC* disponível	Testes clínicos de genes *APC* e *MLH1* disponíveis	Teste do gene *PTEN* disponível de pesquisa	Famílias estão sendo coletadas para estudos de pesquisa apenas	Teste do gene *STK11* disponível de pesquisa	Teste do g dispo pesqu

AD, Autossômicos dominantes; *GI*, gastrointestinal; ↑, aumentada.

Os pólipos podem causar sangramento ou obstrução intestinal (pela intussuscepção). Se for necessária uma operação para estes sintomas, deve-se fazer uma tentativa de remover o máximo possível de pólipos com o auxílio de uma endoscopia e uma polipectomia intraoperatória. Qualquer pólipo maior do que 1,5 cm deve ser removido, se possível. É razoável realizar colonoscopia a cada dois anos, e rastreamento periódico para presença de malignidades da mama, da cérvix, do ovário, dos testículos, do estômago e do pâncreas.

Os pólipos juvenis são pólipos benignos compostos de dilatações císticas de estruturas glandulares dentro do estroma fibroblástico da lâmina própria. Eles são relativamente incomuns mas, ainda assim, podem causar sangramento ou intussuscepção. Portanto, os pólipos devem ser tratados pela remoção endoscópica.

A polipose múltipla do colo é uma síndrome autossômica dominante com alta suscetibilidades que acarreta um risco aumentado de câncer, tanto gastrointestinal quanto extraintestinal. A síndrome é usualmente detectada devido ao sangramento GI, intussuscepção ou hipoalbuminemia associada à perda de proteínas através do intestino. Os pólipos juvenis nesta síndrome são predominantemente hamartomas, mas estes últimos podem conter elementos adenomatosos, e pólipos adenomatosos também são comuns. Ocorre um aumento no risco de câncer nos indivíduos afetados, com um potencial de malignidade de pelo menos 10% em pacientes com pólipos juvenis múltiplos. Supõe-se que as mutações no gene supressor tumoral *SMAD4* causem mais de 50% dos casos relatados.

A polipectomia endoscópica deve ser realizada em pacientes com relativamente poucos pólipos juvenis. No entanto, os pacientes com pólipos numerosos devem ser tratados com colectomia total, anastomose ileorretal e rastreamento endoscópico frequente do reto. Se a forma difusa de polipose envolver a mucosa retal, deve-se considerar uma proctocolectomia de reconstituição do trânsito com bolsa ileal.

O PAF é a síndrome de polipose hereditária prototípica. A descoberta do gene responsável pela transmissão da doença, o gene *APC* (adenomatose *polyposi coli*), localizado no cromossomo 5q21,

retardou-se em relação às primeiras descrições dos casos de PAF em um século. Em 1863, Virchow relatou que um menino de 15 anos tinha múltiplos pólipos colônicos. Em 1882, Cripps descreveu a ocorrência de numerosos pólipos colônicos em múltiplos membros de uma família. Em 1927, Cockayne demonstrou que a PAF era geneticamente transmitida de uma maneira autossômica dominante. Dukes foi o primeiro a registrar alguma forma tumoral familiar, que ele relatou com Lockhart-Mummery, em 1930. Durante todo o século XX muitos relatos descreveram diversas manifestações extraintestinais associadas a PAF. Em 1986, Lemuel Herrera demonstrou que a anomalia genética subjacente era uma mutação do gene *APC*.

A expressão comum da síndrome é a presença invariável de múltiplos pólipos colônicos, a ocorrência frequente de pólipos gástricos, duodenais e periampulares e a associação ocasional de manifestações extraintestinais, inclusive cistos epidermoides, tumores desmoides no abdome, osteomas e tumores cerebrais. Pólipos gástricos e duodenais ocorrem em aproximadamente 50% dos indivíduos afetados. A maior parte dos pólipos gástricos representa uma hiperplasia das glândulas fúndicas, em vez de pólipos adenomatosos, e apresentam um potencial limitado de malignidade. No entanto, os pólipos duodenais são adenomatosos e devem ser considerados como pré-malignos. Os pacientes com PAF apresentam risco aumentado de câncer ampular. Os pólipos adenomatosos e o câncer também foram encontrados no jejuno e no íleo dos pacientes com PAF. Malignidades extraintestinais raras em pacientes com PAF incluem os cânceres dos ductos biliares extra-hepáticos, da vesícula biliar, do pâncreas, das adrenais, da tireoide e do fígado. Um marcador interessante para o PAF é a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar retiniano (HCEPR), que pode ser detectada pela oftalmoscopia indireta em cerca de 75% dos indivíduos afetados.

O gene é expresso em 100% dos pacientes com a mutação. A dominância autossômica resulta em expressão em 50% dos descendentes. Há um histórico familiar negativo em 10% a 20% dos indivíduos afetados que aparentemente adquirem a síndrome como resultado de uma mutação espontânea. Todos os pacientes com o gene defeituoso desenvolverão câncer de cólon se deixados sem tratamento. A média de idade para a detecção de um novo paciente com PAF é 29 anos. A média de idade de um paciente no qual se detectou recentemente um câncer colorretal relacionado com o PAF é de 39 anos. As síndromes de polipose com epônimos agora são reconhecidas como pertencentes ao distúrbio de PAF, inclusive a síndrome de Gardner (pólipos colônicos, cistos de inclusão epidermoide, osteomas) e a síndrome de Turcot (pólipos colônicos e tumores cerebrais).

Em geral, os osteomas estão presentes e são proeminências palpáveis no crânio, mandíbula e tíbia dos indivíduos com PAF. Eles são quase sempre benignos. As radiografias do maxilar e da mandíbula podem revelar cistos ósseos, molares supranumerários e impactados ou dentes congenitamente ausentes. Os tumores desmoides podem se apresentar no retroperitônio e na parede abdominal dos pacientes afetados, em geral após uma intervenção cirúrgica. Estes tumores raramente metastatizam, mas com frequência são localmente invasivos e a invasão direta dos vasos mesentéricos, dos ureteres ou das paredes do intestino delgado pode resultar em morte.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com PAF é direcionado à remoção de toda a mucosa colônica e retal afetada. A proctocolectomia de restabelecimento com bolsão ileal e anastomose (ABIA) tornou-se a operação mais preconizada. O procedimento costuma ser acompanhado de uma mucosectomia retal distal, para assegurar que toda a mucosa colônica pré-maligna seja removida e que a ABIA seja confeccionada entre o bolsão ileal e a linha denteada do canal anal. Os pacientes que se submetem a este procedimento devido à PAF apresentam melhor resultado funcional do que os pacientes similarmente tratados para a colite ulcerativa, pois a incidência de inflamação na bolsa ileal (bolsite) é muito menor em pacientes com PAF do que nos pacientes com colite ulcerativa.

Uma abordagem alternativa, a colectomia abdominal total com anastomose ileorretal era empregada frequentemente antes do desenvolvimento da técnica de ABIA, com certas vantagens. Se um paciente com PAF apresenta relativamente poucos pólipos no reto, deve-se considerar esta opção. O cólon é ressecado e confecciona-se uma anastomose entre o íleo e o reto. Tecnicamente, esta é uma operação mais simples de ser realizada e evita-se uma dissecção pélvica. Isto elimina a complicação potencial de lesão aos nervos autonômicos que poderia resultar em impotência. Além disso, há teoricamente menos risco de uma deiscência da anastomose ileorretal, de confecção relativamente simples na cavidade peritoneal, comparada com a longa linha de sutura (ou de grampos) necessária para formar a bolsa ileal e então para confeccionar a anastomose entre a bolsa ileal e o ânus.

Um argumento adicional a favor da colectomia abdominal e anastomose ileorretal é a observação de que sulindac e celecoxib causam a regressão dos pólipos adenomatosos em alguns pacientes com PAF. As desvantagens são que o reto permanece sob alto risco de formação de novos pólipos pré-cancerosos, um exame proctoscópico é necessário a cada seis meses para detectar e eliminar qualquer novo pólipo, e há um risco aumentado definido para câncer do reto com o decorrer do tempo.

Sugeriu-se que o teste genético pode ajudar a se tomar a decisão entre a proctocolectomia de restabelecimento com ABIA e uma colectomia total com anastomose ileorretal. Observou-se que o risco de câncer retal é quase três vezes maior em pacientes com PAF com uma mutação após o códon 1250 do que em pacientes com mutações antes deste códon. Este fato pode influenciar a decisão de oferecer-se uma colectomia total com anastomose ileorretal para pacientes cujas mutações ocorrem proximais ao códon 1250, se o exame proctoscópico não revelar pólipos ou só houver poucos pólipos no reto.

Pacientes que escolhem o tratamento por colectomia total com anastomose ileorretal devem perceber que o risco de desenvolver câncer retal é real e mostrou ser de 4%, 5,6%, 7,9% e 25% em cinco, dez, 15 e 20 anos após a operação, respectivamente. Embora sulindac e celecoxib possam produzir regressão parcial dos pólipos, um exame semestral da mucosa retal é necessário e aproximadamente um terço dos pacientes tratados por colectomia abdominal e anastomose ileorretal desenvolvem polipose ostensiva do reto e necessitarão de protectomia (e ileostomia ou ABIA) dentro de 20 anos.

Como observado, os pólipos do estômago e duodeno não são incomuns em pacientes com PAF. Os pólipos gástricos em geral são hiperplásicos e não precisam de remoção cirúrgica. No entanto, os pólipos duodenais e ampulares em geral são neoplásicos e precisam de atenção. É aconselhável realizar endoscopia digestiva alta a cada dois anos, após os 30 anos e polipectomia endoscópica, se possível, para remover todos os adenomas do duodeno. Se forem identificados pólipos numerosos, a endoscopia, obviamente, deve ser repetida numa frequência maior. Se for detectado um câncer ampular, em um estádio precoce, está indicada uma pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple).

O tumor desmoide abdominal pode ser uma manifestação extraintestinal e ser de difícil avaliação pela PAF. Após os procedimentos cirúrgicos, forma-se um tecido fibroso denso no mesentério do intestino delgado ou na parede abdominal em alguns pacientes com PAF. Se o mesentério for comprometido, o intestino pode ficar encurtado ou ser diretamente comprometido pelo tumor. O tumor localmente invasivo também pode comprimir o suprimento vascular do intestino. Os tumores desmoides pequenos, confinados à parede abdominal, são apropriadamente tratados pela ressecção, mas o tratamento cirúrgico dos desmoides mesentéricos é de risco e em geral inútil. Tem havido relatos esporádicos de regressão dos tumores desmoides após o tratamento com sulindac, tamoxifeno, baixas doses de metotrexato, radioterapia e diversos tipos de quimioterapia. O tratamento inicial geralmente é sulindac ou tamoxifeno.

A capacidade de se identificar uma mutação genética na maioria dos pacientes com PAF (embora a mutação não possa ser identificada em até 20% dos pacientes com uma síndrome de PAF bem documentada, transmissível) permite um método de rastreamento dos membros da família que estejam sob risco de herdarem a mutação. É imperativo que a mutação *APC* seja claramente identificada no DNA de um membro da família que sabidamente tem a doença. O DNA de outros familiares pode então ser analisado diretamente, exigindo apenas uma punção venosa. Se a análise mostra que não hereditariedade do gene *APC* mutado, o indivíduo pode prescrever o rastreamento endoscópico anual e deve fazer apenas uma colonoscopia ocasional.

O CCNPH é a síndrome de câncer colorretal hereditário que com maior frequência ocorre nos Estados Unidos e na Europa Ocidental. Ele é responsável por cerca de 3% de todos os casos de câncer colorretal e por aproximadamente 15% de tais cânceres em pacientes com história familiar de câncer colorretal. O Dr. Alder S. Warthin, professor de patologia da Universidade de Michigan, reconheceu esta síndrome hereditária em 1985. A costureira do Dr. Warthin profetizara que iria morrer de câncer devido ao seu forte passado familiar de câncer endometrial, gástrico e de cólon. As investigações do Dr. Warthin sobre os registros médicos da família dela revelaram um padrão de transmissão autossômico dominante do risco de câncer. Esta família (família G) foi melhor estudada e investigada pelo Dr. Henry Lynch, que descreveu as características importantes da síndrome, inclusive o início do câncer em uma idade relativamente jovem (média de 44 anos), distribuição proximal (70% dos carcinomas estão localizados no cólon direito), a predominância de adenocarcinomas mucinosos e/ou pouco diferenciados (células em sinete), um número elevado de carcinomas sincrônicos e metacrônicos, e, apesar de todos estes indicadores prognósticos desfavoráveis, houve um resultado relativamente satisfatório após a operação. Duas síndromes hereditárias foram inicialmente descritas. A síndrome Lynch I caracterizada pelo câncer do cólon proximal ocorrendo em uma idade relativamente jovem, e a síndrome Lynch II caracterizada por famílias com alto risco de câncer colorretal e carcinomas extracolônicos, como os endometriais, ovarianos, gástricos, do intestino delgado, pancreáticos, ureterais e pelve renal.

Antes de serem compreendidos os mecanismos genéticos subjacentes às síndromes de Lynch, a síndrome era definida pelos consensos de Amsterdã, que requeria três critérios para o seu diagnóstico:

1. Câncer colorretal em três membros da família (parentes em primeiro grau).
2. Comprometimento de pelo menos duas gerações.
3. Pelo menos um indivíduo afetado tendo menos de 50 anos, no momento do diagnóstico.

Esses requisitos foram reconhecidos como sendo excessivamente restritivos, e os consensos de Amsterdã foram modificados e expandiram os carcinomas para incluí-los não apenas os colorretais, mas também os endometriais, ovarianos, gástricos, pancreáticos, do intestino delgado, ureterais e da pelve renal. Uma liberalização adicional para a identificação dos pacientes com CCNPH ocorreu com a introdução dos critérios de Bethesda (Quadro 52-4).

Quadro 52-4 Critérios Clínicos para Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose

Critérios de Amsterdã

Pelo menos três parentes com câncer de cólon e todos os seguintes:

- Uma das pessoas afetada é um parente em primeiro grau das outras duas pessoas afetadas
- Duas gerações sucessivas afetadas
- Pelo menos um caso de câncer de cólon diagnosticado antes dos 50 anos
- PAF excluída

Critérios de Amsterdã Modificados

Mesmos critérios de Amsterdã, exceto que o câncer deve ser associado a CCNPH (cólon, endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal) em vez de especificamente a câncer de cólon

Critérios de Bethesda

Os critérios de Amsterdã ou um dos seguintes:

- Dois casos de câncer associado a CCNPH em um paciente, inclusive câncer sincrônico ou metacrônico
- Câncer de cólon e um parente em primeiro grau com câncer associado a CCNPH e/ou adenoma colônico (um caso de câncer diagnosticado antes dos 45 anos e adenoma diagnosticado antes dos 40 anos)
- Câncer de cólon ou endometrial diagnosticado antes dos 45 anos
- Câncer de cólon do lado direito que tem um padrão não diferenciado (sólido-cribriforme) ou características histopatológicas de células em sinete diagnosticadas antes dos 45 anos
- Adenomas diagnosticados antes dos 40 anos de idade

Os biólogos moleculares assinalaram que o risco aumentado de câncer nestas síndromes deve-se a um mau funcionamento do mecanismo de reparo do DNA. Os genes específicos que se mostraram ser responsáveis pela síndrome são o *MSH2h* (localizado no cromossomo 2p21), o *MLH1h* (3p21), o *MSH6h* (2p16-21) e o *PMS2h* (7p21). Uma mutação no *MSH2h* tem sido responsabilizada pela prevalência do câncer da família G. Mutações no *MSH2h* e/ou no *MLH1h* seriam responsáveis por mais de 90% das mutações identificáveis em pacientes com CCNPH. A diferença inicialmente assinalada nos tipos de cânceres em síndromes de Lynch I e II não podem ser responsáveis por mutações em genes específicos de SRC. A síndrome de câncer familiar envolvendo o *MSH6h* caracteriza-se por uma maior incidência de carcinoma endometrial.

A pedra angular do diagnóstico de CCNPH é uma história familiar aprofundada. Ainda assim, deve ser lembrado que até 20% dos casos recém-descobertos de CCNPH são causados por mutações espontâneas nas linhas germinativas, de modo que uma história familiar pode não refletir acuradamente a natureza genética da síndrome. O carcinoma colorretal e/ou qualquer tipo relacionado com o CCNPH que apareça em uma pessoa com menos de 50 anos de idade deve considerar a suspeita desta síndrome. Podem ser oferecidos aconselhamento genético e testes genéticos. Se for comprovado que o indivíduo tem um CCNPH pela identificação de uma mutação em um dos genes de reparo de não pareamento conhecidos, então outros membros da família podem ser investigados após receberem aconselhamento genético. No entanto, a incapacidade de se identificar uma mutação de um gene de reparo genético de não pareamento em um paciente com um história sugestiva não exclui o diagnóstico de CCNPH. Em até 50% dos pacientes com uma história familiar que nitidamente mostra uma clara suscetibilidade à transmissão do câncer do tipo CCNPH, o teste de DNA não identificará o gene causal.

O tratamento dos pacientes com CCNPH é controverso, mas é óbvia a necessidade de uma estrita

vigilância em pacientes que sabidamente são portadores da mutação. Geralmente, recomenda-se que seja iniciado um programa de acompanhamento de colonoscopia de vigilância por volta dos 20 anos de idade. A colonoscopia deve ser realizada a cada dois anos, até os 35 anos de idade e, a seguir, anualmente. Em mulheres, uma curetagem a vácuo periódica é iniciada na idade de 25 anos, assim como ultrassonografia pélvica e determinação dos níveis de CA-125. Testes anuais para pesquisa de sangue oculto na urina também devem ser executados tendo em vista o risco de câncer pélvico ureteral e renal (Tabela 52-5).

Tabela 52-5

As Recomendações de Polipose Adenomatosa Familiar e Triagem de Câncer Colorretal Hereditário não Polipótico

RISCO DE CÂNCER	RECOMENDAÇÕES DE TRIAGEM
PAF	
Câncer colorretal, 100%	Colonoscopia anualmente, início 10-12 anos de idade
Câncer duodenal ou periampulares, 5-10%	Endoscopia GI superior a cada 1-3 anos, começando aos 20-25 anos de idade
Câncer pancreático, 2%	Possível ultrassonografia abdominal periódica
Câncer de tireoide, 2 %	Exame anual da tireoide
Câncer gástrico, < 1%	Endoscopia gastrointestinal superior para duodenais e periampulares
Câncer do sistema nervoso central, < 1%	Exame físico anual
CCPHN	
Câncer colorretal, 80%	Colonoscopia, a cada 2 anos, começando aos 20 anos de idade, anualmente após os 40 anos de idade, ou 10 anos antes do que no primeiro caso da família
Câncer de endométrio, 40% - 60%	Exame pélvico, ultrassom transvaginal, aspirado endometrial a cada 1-2 anos, começando aos 25-35 anos de idade
Câncer do trato urinário superior, 4% - 10%	Ultrassom e exame de urina a cada 1-2 anos; começam entre 30-35 anos de idade
Câncer da vesícula biliar e do sistema biliar, 2% - 18%	Nenhuma recomendação
Câncer do sistema nervoso central, < 5%	Nenhuma recomendação
Câncer do intestino delgado, < 5%	Nenhuma recomendação

Demonstrou-se que a colonoscopia anual e a remoção dos pólipos, quando encontrados, reduzirão a incidência de câncer de cólon em pacientes com CCNPH. No entanto, houve casos bem documentados de carcinomas de cólon invasivos detectados um ano após uma colonoscopia negativa. É óbvio que a evolução lenta de um pólipo benigno até um câncer invasivo não é uma das características na patogênese dos pacientes com CCNPH, e este fenômeno de carcinogênese acelerada exige exames colonoscópicos frequentes (anuais). Mesmo com exames colonoscópicos anuais, há um risco aumentado de câncer de cólon, mas se o mesmo aparecer enquanto o paciente está sob um programa intensivo de vigilância o estádio do câncer geralmente é favorável (Fig. 52-60).

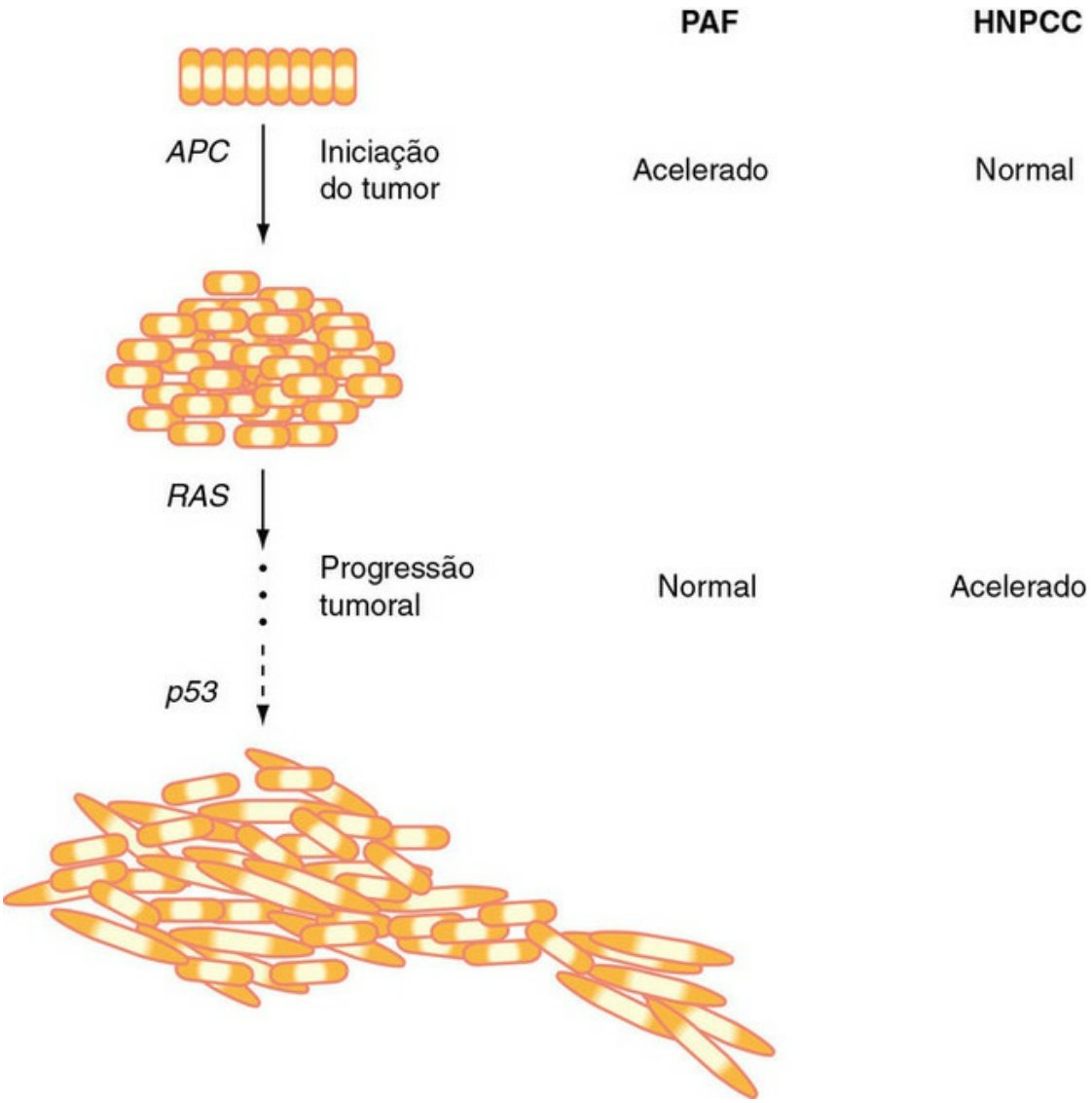


FIGURA 52-60 Comparação do desenvolvimento de câncer em pacientes com PAF e CCNPH. (De Kinzler KW, Volgestein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159-170, 1966.)

Quando se detecta um câncer de cólon em um paciente com CCNPH, uma colectomia total e uma anastomose ileorretal são os procedimentos de escolha. Se o paciente for uma mulher sem nenhum plano de nova gravidez, recomenda-se uma histerectomia total e salpingo-oforectomia bilateral profiláticas. O reto permanece sob risco de desenvolvimento de câncer, e são obrigatórios os exames proctoscópicos anuais, após uma colectomia total. Outras formas de câncer associadas a CCNPH são tratadas de acordo com os mesmos critérios, como nos casos não hereditários. O papel da colectomia profilática para os pacientes com CCNPH foi considerado em alguns casos, mas este conceito não recebeu aceitação universal. É um fato interessante, porém bem documentado, que o prognóstico é melhor para os pacientes com câncer com CCNPH do que para os pacientes sem CCNPH com um câncer no mesmo estádio.

Câncer de Cólon Esporádico

É muito importante o reconhecimento do risco aumentado de carcinoma em pacientes com síndromes de câncer hereditárias, mas, de longe, a forma mais comum de câncer colorretal é esporádica, sem nenhum forte passado familiar associado.

Embora a causa e a patogênese do adenocarcinoma sejam similares em todo o intestino grosso, diferenças significativas no emprego de modalidades diagnósticas e terapêuticas separam os cânceres colônicos dos retais. Essa distinção é em grande parte por causa de confinamento do reto pela pelve

óssea. Esta mobilidade limitada do reto permite que a RM gere melhores imagens e aumente a sua sensibilidade. Além disso, a proximidade do reto com o ânus permite um fácil acesso das sondas ultrassonográficas para uma avaliação mais acurada da extensão da comprometimento da parede intestinal e do envolvimento dos linfonodos adjacentes. A acessibilidade limitada do reto, a proximidade com o esfíncter anal e a íntima associação dos nervos autônomos que inervam a bexiga e a genitália requerem uma consideração especial e única quando se planeja o tratamento para o câncer do reto. Portanto, os adenocarcinomas do cólon e do reto são discutidos em separado.

Os sinais e sintomas do câncer de cólon são variados, inespecíficos e algo dependentes da localização do tumor no cólon, assim como da extensão da estenose do lúmen causada pelo câncer. Nas últimas décadas, a incidência de câncer no cólon direito aumentou em comparação com a do cólon esquerdo e no reto. Isto é uma consideração importante, pois pelo menos metade de todos as lesões malignas de cólon está localizada proximalmente à área que pode ser visualizada pelo retossigmoidoscopia flexível. Os carcinomas colorretais podem sangrar, causando o aparecimento de sangue vermelho-vivo nas fezes. O sangramento proveniente de tumores do cólon direito pode causar fezes escuras, tipo alcatrão (melena). Frequentemente, o sangramento pode ser assintomático e detectado apenas pela anemia, descoberta por um exame rotineiro de hemoglobina. A anemia por deficiência de ferro em homens e/ou em uma mulher que não menstrua deve levar à pesquisa de uma fonte de sangramento proveniente do trato gastrointestinal. Os sangramentos estão frequentemente associados com câncer de cólon, mas, em aproximadamente um terço dos pacientes com um câncer de cólon comprovado, o nível de hemoglobina é normal e os resultados dos exames de fezes são negativos para a pesquisa de sangue oculto.

Os carcinomas localizados no lado esquerdo do cólon com frequência são estenosantes. Os pacientes com câncer de cólon do lado esquerdo podem notar uma modificação nos seus hábitos intestinais, a maioria relatando constipação progressiva. Os carcinomas do sigmoide podem simular uma diverticulite, apresentando-se com dor, febre e sintomas obstrutivos. Pelo menos 20% dos pacientes com câncer do sigmoide também apresentarão doença diverticular, o que torna difícil o diagnóstico correto às vezes. Os carcinomas do sigmoide também podem causar fístulas colovesicais ou colovaginais. Tais fístulas são usualmente causadas pelas diverticulites, mas é imperativo que o diagnóstico correto seja estabelecido, pois o tratamento do câncer de cólon é substancialmente diferente do tratamento da diverticulite.

Os carcinomas no cólon direito com mais frequência se apresentam com melena, fadiga associada à anemia ou, se o tumor for avançado, dor abdominal. Apesar de os sintomas obstrutivos serem mais associados às lesões do cólon esquerdo, qualquer carcinoma colorretal avançado pode causar uma modificação nos hábitos intestinais e obstrução intestinal (Figs. 52-61 e 52-62).

FIGURA 52-61 Raios X de clister opaco demonstrando lesão em núcleo de maçã ou anel de guardanapo causada por um carcinoma constritor.

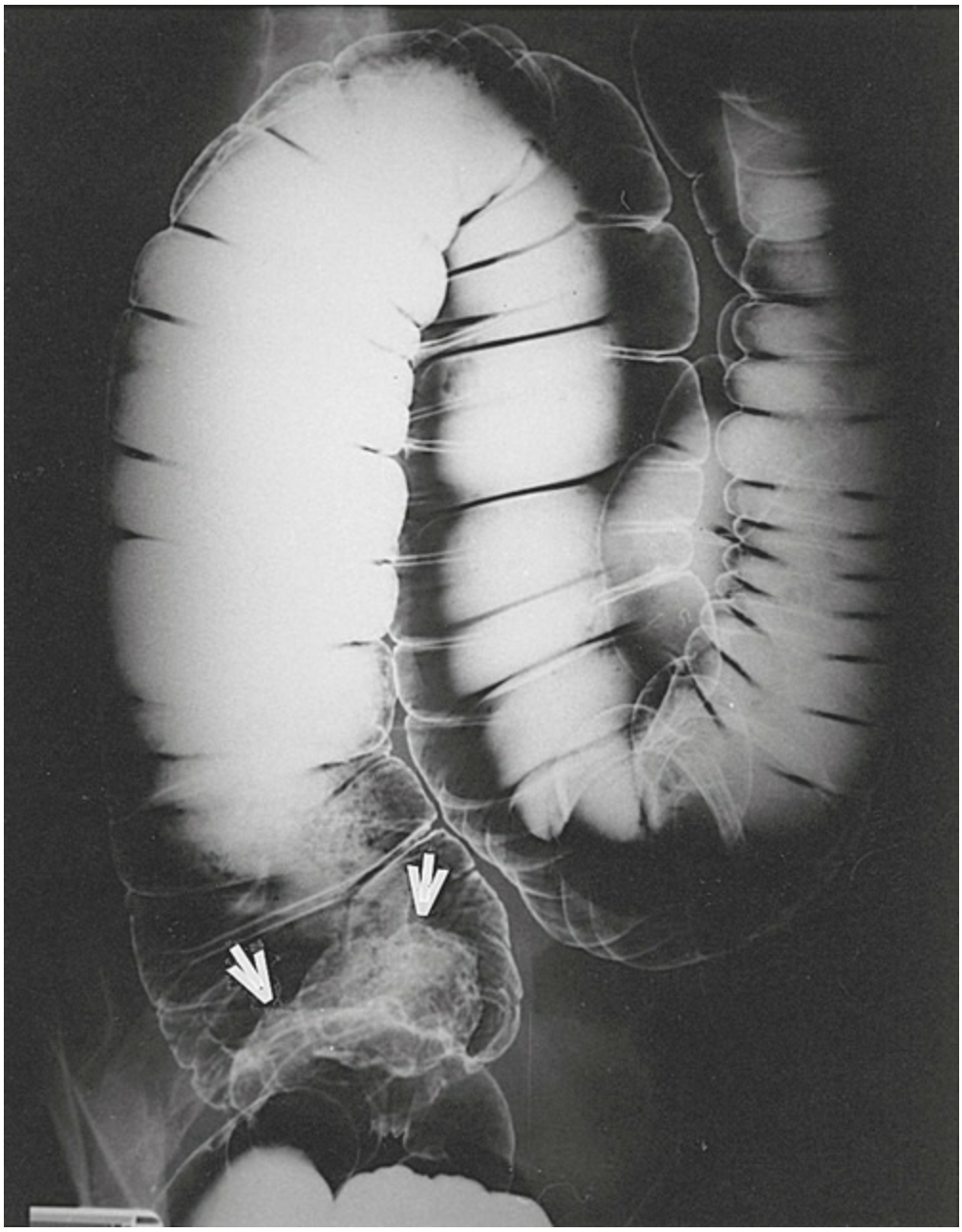


FIGURA 52-62 Raios X de clister opaco demonstrando um carcinoma polipoide que apareceu no ceco de uma mulher de 35 anos de idade (*setas*). (Cortesia de Dr. Dina F. Caroline, Temple University Hospital, Filadélfia.)

A colonoscopia é o exame padrão-ouro para o estabelecimento do diagnóstico do câncer de cólon. Ela permite uma biópsia do tumor para o diagnóstico histopatológico, enquanto propicia a inspeção de todo o cólon para serem excluídos pólipos ou carcinomas metacrônicos (a incidência de um câncer metacrônico é de aproximadamente 3%). A colonoscopia em geral é realizada mesmo após um câncer ser detectado pelo clister opaco, para se obter uma biópsia e para se detectar (e remover) pequenos pólipos que possam deixar de ser diagnosticados pelo estudo contrastado (Fig. 52-63).

FIGURA 52-63 Cólon direito ressecado contendo um grande pólipo benigno séssil adjacente a um carcinoma ulcerado.

Em pacientes com tumores que causem obstrução completa, o diagnóstico é mais apropriadamente estabelecido pela ressecção do tumor sem o benefício de uma colonoscopia pré-operatória. Em muitos casos, um clister opaco com um contraste hidrossolúvel é útil para estabelecer o nível da obstrução. A anastomose primária entre o cólon proximal e o cólon distal ao tumor era evitada no passado na presença de obstrução devido a um elevado risco de deiscência anastomótica associada a tal abordagem. Portanto, tais pacientes em geral eram tratados pela ressecção do segmento do cólon que continha o câncer obstrutivo, fechamento por sutura do sigmoide distal ou do reto e a confecção de uma colostomia (procedimento de Hartmann). A continuidade intestinal poderia ser restabelecida subsequentemente, após o cólon ter sido preparado com purgativos, pela retirada da colostomia e a confecção de uma anastomose colorretal.

Alternativas a esta abordagem têm sido a ressecção do segmento do cólon esquerdo que contém o câncer e o preparo do cólon remanescente que é feito com lavagem com solução salina através de um cateter introduzido na cicatriz apendicular e/ou no íleo para o interior do ceco. Uma anastomose primária entre o cólon devidamente preparado e o reto pode então ser confeccionada sem a necessidade de uma colostomia temporária. Uma terceira abordagem, às vezes utilizada para as lesões obstrutivas do cólon sigmoide, é a ressecção do tumor e de todo o cólon proximal ao tumor e a confecção de uma anastomose entre o íleo e o cólon sigmoide distal (colectomia subtotal e anastomose ileossigmoide). Esta abordagem tem a vantagem de evitar uma colostomia temporária e elimina a necessidade de se procurar lesões sincrônicas no cólon proximal ao câncer. No entanto, os pacientes tratados por esta abordagem podem apresentar evacuações mais frequentes.

Mais recentemente, foram desenvolvidas técnicas endoscópicas que permitem a colocação de uma prótese expansiva transtumoral introduzida com o auxílio de um colonoscópio, recriando um lúmen, aliviando a obstrução e permitindo uma preparação intestinal e operação eletiva com anastomose colorretal primária.

As abordagens acima discutidas referem-se à obstrução do cólon esquerdo. A obstrução completa do cólon direito ou do ceco pelo câncer ocorre com menos frequência. Estes pacientes apresentam-se com sinais e sintomas de uma obstrução do intestino delgado. Quando se suspeita de uma obstrução do cólon proximal, um estudo com um contraste hidrossolúvel pode ser útil para verificar o diagnóstico e avaliar o cólon distal quanto à presença de uma lesão sincrônica. O câncer obstrutivo do cólon proximal é tratado pela hemicolectomia direita com anastomose primária entre o íleo e o cólon transverso.

Os pacientes com tumores que não sejam obstrutivos devem submeter-se a uma avaliação detalhada para a possibilidade de uma doença metastática. Isto inclui um exame físico detalhado, uma radiografia de

tórax, testes de função hepática e dosagem do nível do antígeno carcinoembrionário (CEA). A maioria dos cirurgiões realiza agora TC ou RM do fígado para estudos mais detalhadamente em busca de possíveis metástases e procuram outras doenças intra-abdominais.

A presença de doença metastática hepática não impede a excisão cirúrgica do tumor primário. A menos que a doença metastática hepática seja extensa, a ressecção do tumor primário pode proporcionar excelente paliação. O sangramento e a obstrução causados pelo tumor podem ser evitados, e, se a doença metastática hepática for ressecável, o paciente ainda pode ser curado.

O objetivo da operação para o adenocarcinoma do cólon é a ressecção da lesão primária, com margens adequadas de segurança, uma linfadenectomia regional e o restabelecimento da continuidade do trato gastrointestinal por uma anastomose. A extensão da ressecção é determinada pela localização do câncer, do seu suprimento sanguíneo e do sistema de drenagem linfática, e a presença ou ausência de um comprometimento direto para os órgãos adjacentes. É importante ressecar os linfáticos, que correm em paralelo com o suprimento arterial, na maior extensão possível na tentativa de tornar o abdome livre de metástases linfáticas. Se, subsequentemente, são detectadas metástases hepáticas, elas ainda podem ser ressecadas para a cura em alguns casos se a doença abdominal foi completamente erradicada.

Para se restabelecer a continuidade do trato gastrointestinal, confecciona-se uma anastomose com suturas ou grampos, unindo as extremidades do intestino (grosso ou delgado). É importante que ambos os segmentos do intestino utilizados para a anastomose apresentem um excelente suprimento sanguíneo e que não haja tensão sobre a linha da anastomose. Para as lesões que envolvem o ceco, o cólon ascendente e a flexura hepática, uma hemicolectomia direita é o procedimento de escolha. Isto envolve a remoção do intestino de 4 a 6 cm proximal à válvula ileocecal até a porção do cólon transverso irrigado pelo ramo direito da artéria cólica média (Fig. 52-64). Executa-se uma anastomose entre o íleo terminal e o cólon transverso. Uma hemicolectomia direita alargada é o procedimento de escolha para a maioria das lesões no cólon transverso e envolve a secção das artérias cólicas direita e média nas suas origens, com a remoção do cólon direito e do transverso irrigado por estes vasos. A anastomose é realizada entre o íleo terminal e o cólon esquerdo proximal. Uma hemicolectomia esquerda (*i.e.*, a ressecção da flexura esplênica até a junção retossigmoide) é o procedimento de escolha para os tumores do cólon descendente, enquanto uma sigmoidectomia é apropriada para os tumores do cólon sigmoide. A maioria dos cirurgiões prefere evitar incorporar o cólon sigmoide proximal numa anastomose devido a irrigação quase sempre frágil da AMI e frequente envolvimento do cólon sigmoide com doença diverticular.

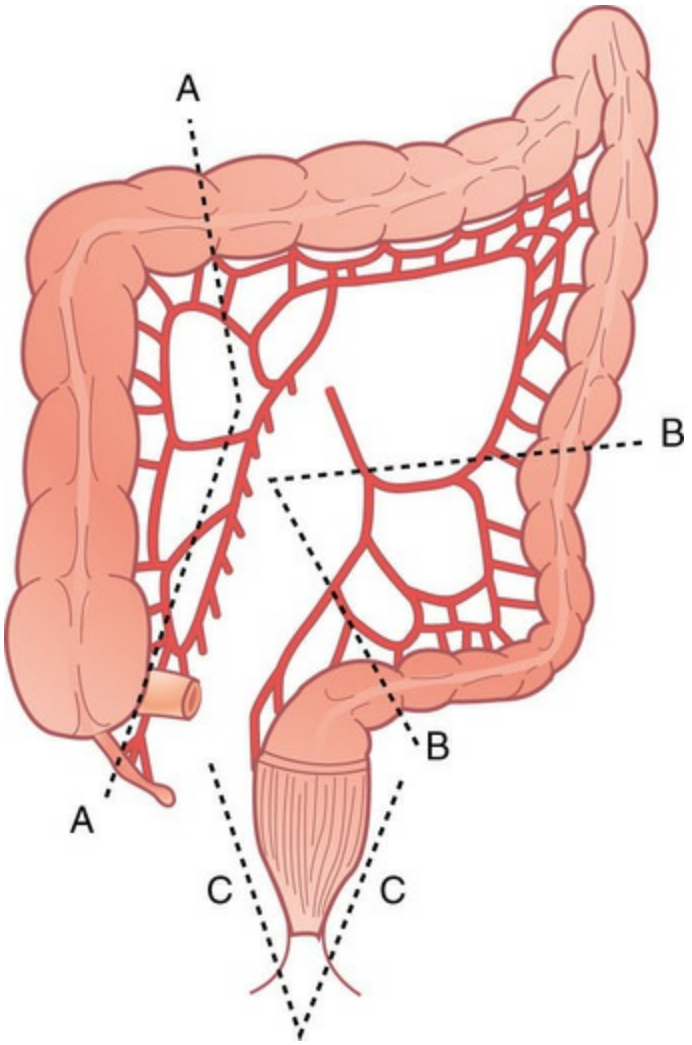


FIGURA 52-64 Procedimentos cirúrgicos para o câncer do cólon direito, diverticulite do sigmoide e câncer retal baixo. **A**, Hemicolectomia direita envolve a ressecção de uns poucos centímetros de íleo terminal e cólon até a divisão dos vasos em segmentos direito e esquerdos. **B**, Sigmoidectomia consiste na remoção do cólon entre o cólon descendente parcialmente retroperitoneal e o reto. Uma ressecção abdominoperineal do reto (**C**) é realizada em uma abordagem combinada através do abdome e do períneo para a ressecção da totalidade do reto e do ânus.

A colectomia abdominal (algumas vezes chamada *colectomia subtotal* ou *colectomia total*) envolve a remoção de todo o cólon do íleo ao reto, com o restabelecimento da continuidade pela anastomose ileorretal. Devido à perda da capacidade absortiva e de armazenamento do cólon, este procedimento causa um aumento na frequência das evacuações. Em geral, os pacientes com menos de 60 anos de idade toleram isto bem, com uma adaptação gradual da mucosa do intestino delgado, aumento na absorção da água e uma frequência evacuatória aceitável de uma a três vezes ao dia. No entanto, nos idosos, a colectomia pode resultar em uma diarreia crônica significativa. A colectomia está indicada para os pacientes com múltiplos tumores primários, para indivíduos com CCNPH e, ocasionalmente, para os pacientes com carcinomas sigmoides completamente obstrutivos.

As chances de que o paciente tenha sido curado com uma operação realizada para remover um câncer colorretal é dependente de vários fatores. Isso inclui os aspectos técnicos da operação, tais como a ressecção completa de todo o tumor, certas propriedades biológicas do câncer, que são mal compreendidas, e estádio da doença.

O estadiamento pode ser definido como um processo pelo qual dados objetivos são reunidos para se tentar definir o estado da progressão da doença. São somados itens em separado de dados para fornecer

um estádio designado para a doença de um paciente, da qual podem ser feitas inferências concernentes à probabilidade relativa de doença residual e, portanto, à possibilidade de cura sem tratamento adicional e a prudência de se considerar um tratamento adicional. O sistema ideal de estadiamento fornece informação definitivamente importante e simples: a operação curou o paciente ou ele morrerá a menos que uma intervenção adicional previna isto? Assim, haveria apenas duas categorias, aqueles que são curados e aqueles destinados a morrer da sua doença. Infelizmente, nenhum sistema atual sequer se aproxima deste objetivo. Ainda assim, devem ser feitas todas as tentativas de se avaliar com precisão a extensão da doença, para fornecer uma orientação quanto ao prognóstico e a necessidade de um tratamento adicional.

Estadiamento

No presente momento, o estádio do tumor é avaliado indicando-se a extensão da penetração do tumor na parede intestinal (estádio T), a extensão de comprometimento dos linfonodos (estádio N) e a presença ou ausência de metástases a distância (estádio M). O processo de estadiamento-padrão baseou-se em um sistema desenvolvido em 1932 pelo Dr. Cuthbert Dukes, um patologista do St. Mark's Hospital em Londres, que mais tarde foi modificada. Esta classificação foi desenvolvida para o câncer retal, mas geralmente era usada também para descrever o estádio do câncer de cólon. A classificação de Dukes é simples de ser lembrada e ainda é muito utilizada. O câncer estádio A de Dukes é limitado à parede intestinal. O câncer estádio B penetra na parede intestinal, e o câncer estádio C indica metástases para os linfonodos. Kirklin *et al.*, da Mayo Clinic, estabeleceram uma distinção entre os tumores que envolvem parcialmente a muscular própria (B1) e aqueles que comprometem completamente esta camada (B2). Astler e Coller separaram ainda mais estes tumores que invadiram os linfonodos mas que não comprometeram a totalidade da parede intestinal (C1) dos tumores que invadiram os linfonodos e envolveram toda a parede (C2). Turnbull *et al.*, da Cleveland Clinic, acrescentaram um estádio D para os tumores com metástases a distância. Todas estas modificações em diversas combinações ainda estão em uso e com frequência são chamadas de *classificações de Dukes modificadas*.

A classificação em uso pela maioria dos hospitais nos Estados Unidos foi desenvolvida pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e aprovada pela International Union Against Cancer (UICC). Essa classificação, conhecida como *TNM* (tumor, linfonodo, metástase) *sistema*, combina informações clínicas obtidas pré-operatoriamente com dados obtidos durante a operação e após o exame histopatológico do espécime. Tem havido numerosas e significativas alterações no sistema desde sua introdução em 1987; a sétima edição do *AJCC Staging Manual* (2010) considera a sobrevida e dados de recidiva que depuram o valor prognóstico de estadiamento preciso do câncer colorretal.[19]

Regras para Classificação

Estadiamento Clínico

Uma avaliação clínica do estádio da doença (TNMc) é baseada em evidências obtidas pela anamnese, exame físico e endoscopia. Exames projetados para detectar doença metastática (M) incluem a radiografia de tórax, TC (incluindo a pelve, abdome, tórax), RM e tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou PET-TC fundidos. O estadiamento clínico em pacientes com câncer retal frequentemente determina se o tratamento adjuvante pré-operatório está indicado. Modalidades para avaliar o estádio pré-operatório do câncer retal incluem ultrassom endorretal (USE), TC pélvica e RM pélvica, com ou sem uma bobina.

Estadiamento Patológico

O exame patológico do espécime ressecado (pTNM) fornece uma base para a consideração da necessidade de tratamento adicional (adjuvante) e prognóstico. Pacientes que receberam um estádio clínico (TNMc) antes do início do tratamento adjuvante pré-operatório, geralmente combinados de quimioterapia e radioterapia, terão um estádio patológico modificado após avaliação do espécime ressecado cirurgicamente; essa fase é indicada por prescrição "y" (ypTNM).

Células cancerígenas confinadas dentro da membrana basal glandular (intraepiteliais) ou lâmina própria (intramucosa) sem extensão através da mucosa muscular não são associadas com um risco de metástase e são definidas como carcinoma *in situ* −pTis.

Dados de sobrevida acumulada revisados pelo AJCC têm permitido o fornecimento de valores prognósticos mais precisos com estratificação ainda maior com base na precisão do estadiamento. Por exemplo, é reconhecido agora que os resultados são diferentes para os tumores dentro da categoria pT4 com base na extensão da doença. Tumores T4 que envolvem a superfície do peritônio visceral (pT4a) têm

um prognóstico melhor do que os tumores que invadem diretamente ou aderem a outros órgãos (pT4b) e a classificação do estadiamento tem sido aperfeiçoada para refletir isso. Além disso, é reconhecido que um número crescente de linfonodos envolvidos está associado com a piora no prognóstico, e o sistema de classificação mais recente leva isso em consideração.

O manual AJCC recente também reconhece fatores prognósticos somados aos níveis de soro CEA que devem ser averiguados. Estes incluem o seguinte: depósitos tumorais – TDs, o número de depósitos tumorais satélites descontínuos da borda do câncer que não estão associados a um linfonodo residual; um grau de regressão tumoral que permite que uma resposta patológica à terapia neoadjuvante seja classificada, a margem de ressecção circunferencial – CRM, a distância da borda do tumor para a margem dissecada mais próxima de ressecção cirúrgica; instabilidade de microssatélite (MSI); invasão perineural – PN, invasão cancerosa histológica dos nervos regionais; e estado de mutação KRAS. A mutação KRAS mostrou estar associada à falta de resposta ao tratamento com anticorpos monoclonais direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer colorretal metastático.

Grau de Regressão do Tumor

Embora os dados não sejam definitivos, parece que uma resposta patológica significativa ao tratamento adjuvante pré-operatório está associada com um melhor prognóstico. Pacientes com doença residual mínima ou nenhuma após a terapia podem ter um prognóstico melhor do que os pacientes com câncer residual extenso. Um grau de regressão de quatro pontos foi desenvolvido para avaliar a resposta à terapia neoadjuvante (Tabela 52-6).

Tabela 52-6

Sistema de Estadiamento TNM da American Joint Committee on Cancer

ESTÁDIO	CARACTERÍSTICAS
Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ* – intraepitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a muscular própria para dentro dos tecidos pericolorretais
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral†
T4b	Tumor invade diretamente ou adere outros órgãos ou estruturas†,‡
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em um a três linfonodos regionais
N1a	Metástase em um linfonodo regional
N1b	Metástase em dois ou três linfonodos regionais
N1c	O tumor deposita na subserosa, tecido mesentérico ou não peritonealizado pericólico ou perirretal sem metástases para linfonodos regionais ou mesentério
N2	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em quatro a seis linfonodos regionais
N2b	Metástase em sete ou mais linfonodos regionais
Metástases a Distância (M)	
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância
M1a	Metástase confinada a um órgão ou local (p. ex., fígado, pulmão, ovário, linfonodo regional)
M1b	Metástases em mais de um órgão/local ou o peritônio

	Grupamento de estádios				
ESTÁDIO	T	N	M	DUKES§	MAC§

0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	R:	R:
	T2	N0	M0	R:	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1 E T2	N1c/N1	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1c/N1	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1 E T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a	—	—
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b	—	—
Grau Histológico (G)					
GX	Grau não pode ser avaliado				
G1	Bem diferenciado				
G2	Moderadamente diferenciado				
G3	Pouco diferenciado				
G4	Indiferenciado				
Tumor Residual (R)					
R0	Ressecção completa, margens histologicamente não negativas, nenhum tumor residual deixado após ressecção (p. ex., tumor primário, os linfonodos regionais)				
R1	Ressecção incompleta, margens histologicamente envolvidas, tumor microscópico permanece após a ressecção da doença macroscópica (tumor primário, os linfonodos regionais)				
R2	Ressecção incompleta, margens macroscopicamente envolvidas ou doença macroscópica permanece após ressecção (p. ex., tumor primário, os linfonodos regionais ou metástases hepáticas)				

*Isto inclui as células cancerosas dentro da membrana basal glandular (intraepitelial) ou da lâmina própria (intramucosa) sem nenhuma extensão através da muscular da mucosa para dentro da submucosa.

†Invasão direta em T4 inclui a invasão de outros órgãos ou outros segmentos colorretais como resultado de exame direto (p. ex., a invasão do cólon sigmoide por um carcinoma do ceco) ou para os cânceres em uma localização retroperitoneal ou subperitoneal, invasão direta de outros órgãos ou estruturas por extensão além da muscular própria (*i. e.*, respectivamente, um tumor na parede posterior do cólon descendente invadindo o rim esquerdo ou a parede abdominal lateral, ou um câncer retal médio ou distal com invasão da próstata, vesículas seminais, a cérvix ou vagina).

‡Tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas, macroscopicamente, é classificado como cT4b. No entanto, se nenhum tumor está presente na adesão, microscopicamente, a classificação deve ser pT1-4a, dependendo da profundidade anatômica da invasão da parede. As classificações V e L devem ser usadas para identificar a presença ou ausência de invasão vascular ou linfática, enquanto o fator PN específico deve ser usado para invasão perineural.

§Dukes B é um composto de melhor (t3 N0 M0) e pior grupos prognósticos (t4 N0 M0), assim como Dukes C (M0 qualquer TN1 e qualquer T N2 M0). MAC é a classificação modificada de Astler-Coller.

De Edge S, Byrd D, Compton C, *et al.* (eds): AJCC Cancer Staging Manual, ed 7, New York, 2010, Springer.

Tratamento e Acompanhamento

Embora o prognóstico possa ser aperfeiçoado por estadiamento patológico cuidadoso e preciso, pacientes

tratados com ressecção apropriada para o estádio I de câncer de cólon geralmente têm uma taxa de sobrevida de cinco anos de aproximadamente 90%. A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com câncer de cólon de estádio II tratado cirurgicamente é aproximadamente 75%. A sobrevida dos pacientes em estádio III, com metástases de linfonodos, é de aproximadamente 50%, e pacientes com doença no estádio IV (metástases distantes) têm um prognóstico ruim, com uma sobrevida de cinco anos de menos de 5%.

O tratamento e o acompanhamento adicionais dos pacientes submetidos a colectomia segmentar por câncer do cólon é direcionado pelo estádio da doença. Cerca de 85% das recidivas são detectadas em dois anos após a ressecção, de modo que a estratégia de acompanhamento deve ser especialmente cuidadosa durante esse período.

Uma estratégia razoável para acompanhar os pacientes com estádio I de câncer de cólon é um exame colonoscópico um ano após a operação, não só para avaliar a anastomose mas também para detectar qualquer pólipo novo ou esquecido. A colonoscopia deve ser repetida anualmente se quaisquer pólipos forem detectados e removidos, até um exame revelar a ausência de pólipos. Assim a colonoscopia deve ser oferecida a cada cinco anos, a menos que uma forte história familiar ou outro fator de risco genético esteja presente, caso em que exames endoscópicos mais frequentes são obviamente indicados. Um nível de CEA deve ser obtido a cada três meses durante os dois primeiros anos, mesmo que o CEA pré-operatório estivesse normal. Um nível crescente de CEA exige exames adicionais para pesquisar doença metastática, incluindo uma TC (ou RM) do abdome e tórax, e possivelmente um PET. O objetivo do exame de acompanhamento estrito é detectar recidiva precoce que é tratável. Metástases hepáticas ou pulmonares isoladas são receptivas a ressecção, com uma taxa de sobrevida em cinco anos de 20%. Metástases múltiplas ou irressecáveis podem responder aos modernos agentes quimioterápicos.

O tratamento pós-operatório dos pacientes com estádio II de câncer do cólon é um pouco controvertido. Até hoje, nenhum grande ensaio randomizado mostrou benefício da quimioterapia adjuvante para esse grupo heterogêneo de pacientes. Uma tentativa de estratificar os pacientes pode identificar um subgrupo que se beneficiaria da quimioterapia. A taxa de sobrevida em cinco anos dos pacientes com estádio IIA da doença é de 85%, em comparação com 72% para o estádio IIB da doença, que é de fato pior que para aqueles pacientes com estádio IIIA da doença positiva para nódulo. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) sugere atualmente uma série de quimioterapia adjuvante com base em 5-flurouracil (5-FU) para pacientes em estádio II com pelo menos um indicador prognóstico ruim incluindo amostragem insuficiente de linfonodo (< 12 nódulos ressecados com o espécime), lesões T4, histologia pouco diferenciada, ou perfuração intestinal. Se esquemas baseados em oxaliplatina devem ser usados na doença em estádio II além de 5-FU/leucovorin ainda é assunto controvertido, mas a prática atual em muitas áreas parece favorecer a adição de oxaliplatina no estádio inicial da doença. O acompanhamento adicional dos pacientes em estádio II inclui nível de CEA a cada três meses durante dois anos, depois a cada seis meses por um total de cinco anos, e TC do abdome e tórax anualmente, pelo menos nos três primeiros anos.

Os pacientes com estádio III da doença claramente se beneficiam da quimioterapia adjuvante. A adição de oxaliplatina ao esquema de 5-FU/leucovorin (FOLFOX) tem resultado em melhora da taxas de sobrevida sem doença em três anos para 78% (em comparação com 73% com 5-FU/leucovorin isoladamente). O irinotecan (Camptosar®) tem sido investigado como adição à terapia baseada em 5-FU no quadro adjuvante, com base em seu benefício contra doença metastática. Infelizmente, o irinotecan não mostrou eficácia no quadro adjuvante e não é atualmente usado para o tratamento dos pacientes em estádio III.

O método de liberação dos agentes quimioterapêuticos está evoluindo. A infusão contínua de 5-FU é agora em geral considerada como superior às infusões de *bolus*, com menos toxicidade. Uma fluoropirimidina oral, capecitabina (Xeloda®), mostrou ser pelo menos equivalente ao 5-FU IV e pode ter eficácia superior.

O tratamento dos pacientes em estádio IV depende da localização e extensão das metástases. Lesões hepáticas ou pulmonares isoladas podem ser tratadas com ressecção. A quimioterapia está indicada com novos agentes excitadores complementando os esquemas de 5-FU, que ainda é a pedra angular da terapia. Os agentes mais recentes que têm demonstrado ser eficazes para doença metastática e que estão sendo estudados no cenário adjuvante são anticorpos monoclonais bevacizumab (Avastin®), cetuximabe (Erbitux®) e panitumumabe (Vectibix®). Cetuximab, anticorpo monoclonal (camundongo-humano) quimérico e panitumumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, se ligam a e inibem o EGFR, o qual é superexpresso em 60% a 80% dos cânceres colorretais e está associado a um menor tempo de

sobrevida. Cetuximab e panitumumabe são eficazes apenas em tumores que não apresentam uma mutação do gene KRAS. Assim, testes genéticos agora são recomendados para confirmar a ausência de mutações de KRAS (indicando a presença do gene KRAS tipo selvagem) antes de recomendar o uso de inibidores do EGFR.[23] Estes agentes têm mostrado eficácia clínica em pacientes com câncer colorretal metastático, tanto como monoterapia como em combinação com irinotecan e FOLFOX. O bevacizumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, também melhorou a sobrevida quando adicionado a esquemas que incluem irinotecan, 5-FU/leucovarin, ou oxaliplatina.

Câncer Retal

Os carcinomas que surgem nos 15 cm distais do intestino grosso partilham muitas das características genéticas, biológicas e morfológicas dos carcinomas do cólon. Entretanto, a anatomia singular do reto, com sua localização retroperitoneal na pelve estreita e proximidade dos órgãos urogenitais, nervos autônomos e esfíncteres anais, faz com que o acesso cirúrgico seja relativamente difícil. Além disso, a dissecção precisa dos planos anatômicos apropriados é essencial porque a dissecção medial para a fáscia endopélvica que reveste o mesorreto pode condenar o paciente a recidiva local da doença, e a dissecção lateral ao espaço anatômico avascular corre o risco de lesionar os nervos autônomos mistos, causando impotência em homens e disfunção da bexiga em ambos os sexos.

Além disso, as propriedades biológicas do reto, combinadas com sua distância anatômica do intestino delgado, conferida por sua localização pélvica retroperitoneal, fornece uma oportunidade de tratamento por radioterapia que não é exequível em tumores do cólon. O intestino grosso pode tolerar doses de radiação apropriadamente liberadas de até 6.000 cGy, enquanto tais níveis de irradiação objetivando tumores do cólon incluiriam o intestino delgado no campo de tratamento. O intestino delgado não pode suportar doses de radiação desse nível sem complicações de enterite por irradiação, incluindo estenose, hemorragia e perfuração.

O tratamento do câncer retal mudou de maneira significativa nos últimos 25 anos, e existe controvérsia considerável hoje em dia com relação ao papel preciso da operação, radioterapia e quimioterapia e o tempo ideal de cada modalidade com relação às outras. Embora a informação dos ensaios clínicos tenha proporcionado dados que apoiam o tratamento multimodal do câncer retal, os critérios para a seleção de pacientes ainda são controvertidos. No entanto, algumas generalidades podem ser feitas:

- A radioterapia oferece benefício significativo para muitos pacientes com câncer retal, e a irradiação pré-operatória é superior à irradiação pós-operatória. A radiação pré-operatória (combinada com quimioterapia) foi geralmente reservada para os cânceres retais distais localmente avançados (até 10 cm da borda anal, estádio II ou maior), mas uma análise baseada em um estudo cooperativo de sete anos do National Research Council (NRC) do Reino Unido e o National Cancer Institute of Canada (NCIC) revelou que a radiação pré-operatória a curto prazo (25 Gy durante cinco dias) resulta em uma redução significativa na taxa de recorrência local e melhor sobrevida livre de doença para todos os estádios do câncer retal.[29]
- A quimioterapia que mostrou eficácia no cenário adjuvante no tratamento do câncer de cólon também é benéfica no cenário adjuvante para pacientes com câncer retal. A combinação de radiação neoadjuvante (pré-operatória) (geralmente, 4.500 a 5.040 cGy) com infusão de 5-FU–leucovorin (e, mais recentemente, com a adição de oxaliplatina) muitas vezes resulta em uma redução drástica no tamanho do tumor (*downstaging*) e pode resultar na erradicação aparentemente completa do tumor em até 25% dos casos.[30,31] Embora o interesse em se usar a quimiorradiação como o único tratamento para pacientes que mostraram uma resposta clínica completa à quimiorradioterapia tenha crescido, a capacidade de prever quais pacientes realmente têm uma resposta completa parece ser difícil. Pelo menos uma série mostrou que uma resposta clínica completa ocorre em apenas 10% dos pacientes tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante.[32] Há um interesse considerável em esclarecer os fatores associados a erradicação completa do câncer retal por tratamento conservador, e estratégias e métodos para predizer a resposta clínica completa têm atraído interesse internacional.[33]
- A quimiorradioterapia neoadjuvante pode aumentar a possibilidade de o cirurgião poder preservar a continência retal por diminuição do carcinoma, e, em alguns casos, reduzindo o tamanho do tumor para permitir a obtenção de uma margem livre de câncer na extensão distal da ressecção, sem o que não poderia ser conseguida tal margem livre da doença que permitiria uma anastomose no canal anal sem essa redução.[34]
- A melhor série do tratamento neoadjuvante ainda não foi determinada. Na Europa, a curta série de

irradiação (25 Gy), seguida por operação extirpativa (ou ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal), é a abordagem mais comum. Nos Estados Unidos, os cânceres retais em estádio II ou mais alto são tratados em sua maioria com quimiorradiação pré-operatória consistindo em 4.500 a 5.040 cGY de radiação junto com quimioterapia infusional baseada em 5-FU. A radiação é liberada durante um período de cinco a seis semanas, e a operação (ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal) é realizada seis a dez semanas após ser completada a radioterapia. Um estoma de desvio (ileostomia ou colostomia transversa) é geralmente confeccionado (com reto irradiado) para proteger a anastomose, e o estoma é então fechado dez semanas mais tarde, quando estudos mostram cicatrização satisfatória da anastomose. Na Europa, um estoma de desvio em geral não é realizado, e as taxas de deiscência anastomótica parecem ser baixas.

- A terapia neoadjuvante não é um substituto para o procedimento cirúrgico realizado adequadamente. Como discutido mais adiante, a dissecção no plano próprio é essencial para atingir margens adequadas e remover os linfáticos retais que podem abrigar metástases. Uma ressecção mesorretal total é adequada para câncer do reto médio e distal, mas o mesorreto pode ser seccionado abaixo de um carcinoma do reto proximal (> 10 cm acima do ânus) para permitir a preservação do reto distal para a anastomose. Se uma ressecção mesorretal total for realizada e os esfíncteres anais forem preservados, a anastomose para estabelecer continência necessitará juntar o cólon ao ânus.

O sintoma mais comum de câncer retal é a hematoquezia. Infelizmente, isso em geral é atribuído a hemorroidas, e o diagnóstico correto é consequentemente retardado até o câncer ter atingido um estádio avançado. Outros sintomas incluem secreção de muco, tenesmo e alteração nos hábitos intestinais.

O diagnóstico diferencial de carcinoma retal inclui colite ulcerativa, proctocolite de Crohn, proctite por irradiação e a procidência. Algumas vezes, o denominado *prolapso retal oculto* ou intussuscepção recidivante do sigmoide no reto pode produzir uma úlcera retal solitária que imita um câncer que ulcera. Acredita-se que o trauma crônico da intussuscepção recidivante resulta em ulceração da mucosa retal. Em vez de uma úlcera retal solitária, esse trauma da mucosa proveniente da intussuscepção algumas vezes pode produzir a entidade colite cística profunda, uma lesão polipoide que se caracteriza pela presença de epitélio colunar benigno e cistos mucosos localizando-se profundos à muscular da mucosa. Esse padrão histológico pode ser confundido com adenocarcinoma invasivo, sendo obviamente importante reconhecer essa entidade completamente benigna.

A avaliação pré-operatória dos pacientes com câncer retal é semelhante àquela descrita para pacientes com câncer de cólon, com algumas diferenças significativas – a exigência de caracterização precisa do câncer com relação à proximidade dos esfíncteres anais e a extensão da invasão, conforme determinado pela profundidade de penetração na parede intestinal e disseminação para linfonodos adjacentes. Um exame colonoscópico completo deve ser realizado para excluir tumores sincrônicos no cólon, mas a localização precisa do tumor retal é melhor determinada por um exame com um proctossigmoidoscópio rígido. Esse exame deve ser feito mesmo que o tumor tenha sido diagnosticado na colonoscopia, porque o protoscópio flexível pode não medir acuradamente a distância exata do tumor para o esfíncter anal. A profundidade da penetração pode ser estimada por exame retal digital (superficialmente tumores invasivos são móveis, enquanto as lesões tornam-se presas e fixas com uma maior extensão da invasão), e USE ou RM com exploração endorretal pode proporcionar uma avaliação bastante acurada da extensão da invasão da parede intestinal (Fig. 52-65).[35]

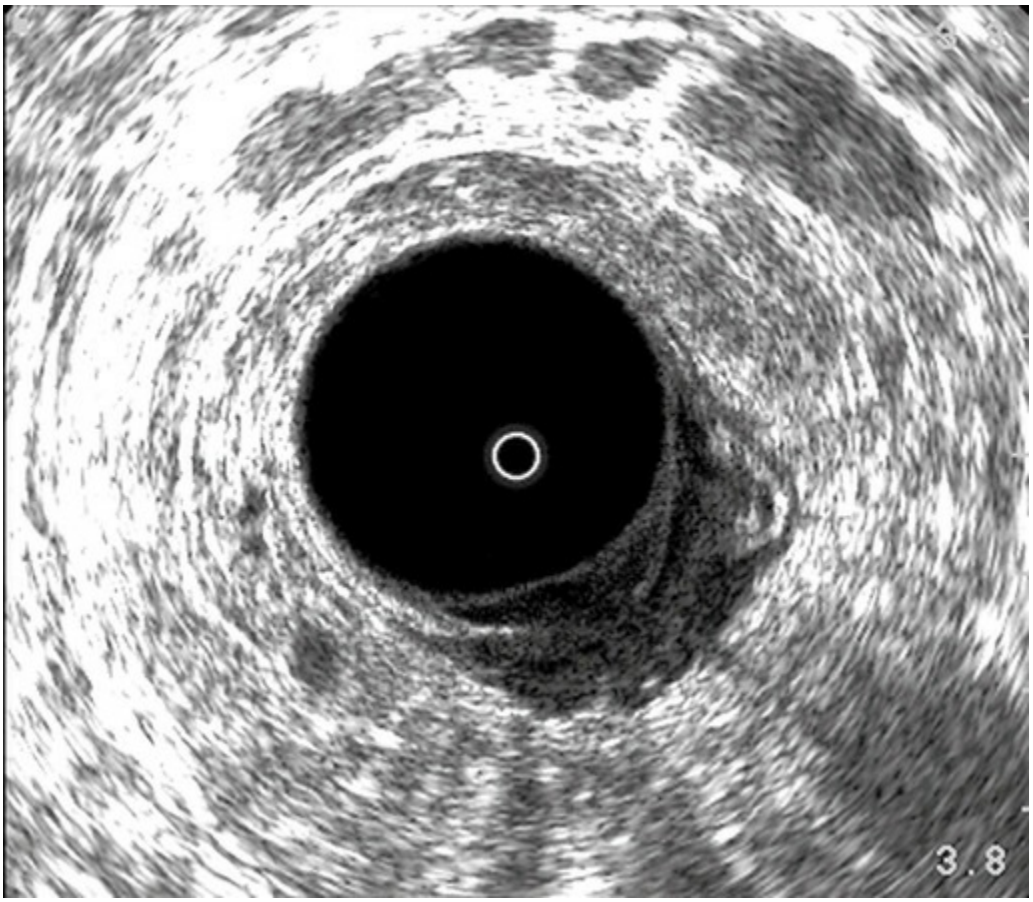


FIGURA 52-65 Ultrassom endorretal de paciente com câncer retal T3 N1. O câncer penetrou através de todas as camadas da parede retal e um linfonodo aumentado é nitidamente visível.

Os tumores localizados nos 3 a 5 cm distais do reto representam o maior desafio para o cirurgião. A avaliação adequada e completa dos tumores nessa localização é mandatória para a seleção do tratamento adequado. Se o tumor estiver confinado à submucosa (uT1, N0), a ressecção por uma abordagem transanal é uma opção atraente. Em tais circunstâncias, a incidência de metástases linfáticas é menos de 8%, um fator que deve ser considerado ao se contemplar a morbimortalidade que poderia estar associada a uma ressecção abdominoperineal no paciente frágil ou mais idoso.[36] Os carcinomas nessa localização que invadem ou envolvem a parede muscular do reto têm uma alta incidência de recorrência local após a ressecção transanal (>20%), e deve-se considerar o tratamento mais agressivo do que a ressecção local. O curso preferido de tratamento exige consideração de muitos fatores, inclusive a saúde geral do paciente e preferências. Entretanto, deve-se considerar um tratamento mais agressivo para o câncer retal T2: ou quimioterapia ou ressecção cirúrgica formal (proctectomia com excisão mesorretal total).

Após a localização e estadiamento do câncer serem determinados, várias opções precisam ser consideradas para o tratamento do câncer retal. Outras considerações importantes incluem a presença ou ausência de condições comórbidas e o hábito corporal do paciente (um homem obeso com pelve estreita apresenta dificuldades técnicas diferentes de uma mulher com uma pelve ampla). A operação apropriada deve ser realizada para erradicar o tumor e preservar a função na maior extensão possível. Os seguintes procedimentos são úteis em determinadas circunstâncias.

Ressecção Local

A ressecção local do câncer retal pode ser apropriada para um pequeno carcinoma no reto distal que não tenha envolvido a muscular. Nesta situação deve ser realizada uma abordagem transanal que em geral envolve a ressecção de toda a espessura da parede retal subjacente ao tumor. As ressecções locais não permitem a remoção completa dos linfonodos no mesorreto, e, portanto, o estadiamento operatório é limitado. Além disso, o tratamento definitivo dos carcinomas retais T1 por ressecção local mostrou estar

associado com taxas de recorrência de três a cinco vezes maiores em comparação com os carcinomas de estádios similares tratados por ressecção cirúrgica radical.[37] A operação está indicada para os tumores com mobilidade e menores do que 4 cm de diâmetro, e que envolvam menos de 40% da circunferência da parede retal e que estão localizados até 6 cm da margem anal. Estes tumores devem ser estádio T1 (limitados à submucosa) ou T2 (limitados à muscular própria), bem ou moderadamente diferenciados à histopatologia e sem nenhuma invasão vascular ou linfática. Não deve haver evidências de doença linfonodal na ultrassonografia pré-operatória ou na RM. A obediência a estes princípios resulta em taxas de recorrência locais aceitáveis, comparadas com o tratamento pela ressecção abdominoperineal. A ressecção local também é útil para a paliação de um câncer mais avançado, em pacientes com grandes comorbidades, nos quais uma operação extensa acarretaria um elevado risco de morbidade ou de mortalidade. Diversas abordagens técnicas foram descritas para se obter uma ressecção local transanal, inclusive o emprego de um proctoscópio especial equipado com uma câmara de magnificação (microcirurgia endoscópica transanal), mas todas as abordagens precisam da excisão completa do carcinoma com margens adequadas de tecido normal. Embora muitos cirurgiões suturem o defeito retal após a ressecção local, este procedimento não é obrigatório, pois o local da operação está abaixo da reflexão peritoneal. Infelizmente, com a experiência que tem sido acumulada com esta abordagem, tornou-se claro que o acompanhamento rigoroso é obrigatório, aproximadamente 8% das lesões T1 recidivam e a taxa de recorrência para lesões T2 excedem os 20% em algumas séries. Como observado, a maioria dos médicos acredita que a ressecção local não é o tratamento adequado para o câncer retal T2 e um tratamento adicional é necessário, radioterapia adjuvante mais quimioterapia ou ressecção radical (ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal).

Microcirurgia Endoscópica Transanal

A microcirurgia endoscópica transanal (MET) é uma abordagem para ressecção local de tumores retais favoráveis (cânceres T1 e pólipos sésseis) por um instrumento projetado para proporcionar acesso ao reto médio e proximal. O instrumento endocirúrgico é um proctoscópio grande (4 cm de diâmetro) por meio do qual quatro funções (insuflação com dióxido de carbono, irrigação com água, sucção e monitoramento da pressão intrarretal) são simultaneamente reguladas. A microcirurgia endoscópica transanal em si é fechada e selada, de modo que o reto se distende quando o dióxido de carbono é insuflado no sistema. Essa distensão facilita a visualização captada por lentes binoculares anexadas ao sistema.

O endoscópio é inserido no ânus e posicionado para fornecer proporcional visualização e acesso ao tumor. O posicionamento é fundamental para o sucesso da operação, e o paciente precisa ser colocado na posição apropriada na mesa de operação para permitir que o aparelho seja posicionado adequadamente em uma localização estável. Os instrumentos da operação são então inseridos através de portas no sistema, e usados para remover o tumor sob visão direta. As vantagens da técnica incluem a excelente exposição dos tumores em uma área de difícil acesso. Entretanto, a técnica é um pouco difícil de realizar, o equipamento é caro e o número de lesões acessíveis a essa abordagem é relativamente pequeno. As complicações associadas à técnica são as mesmas da ressecção local transanal padrão – sangramento, retenção urinária, perfuração na cavidade peritoneal e extravasamento de fezes. A dilatação dos esfíncteres anais pelo anuscópio pode associar-se a incontinência fecal subsequente, mas isso parece ser um problema transitório na maioria das circunstâncias.

Fulguração

Essa técnica, que erradica o câncer usando um dispositivo de eletrocautério que fulgura o tumor, criando uma escara que envolve toda a espessura no sítio tumoral, requer um avanço da fulguração para o domínio da gordura perirretal, envolvendo, desta forma, tanto o tumor quanto a parede retal. O procedimento pode ser usado apenas para as lesões abaixo da reflexão peritoneal. As complicações associadas a esta abordagem são febre pós-operatória e sangramento significativo, que pode ocorrer até dez dias após a operação. Obviamente, esta técnica não pode fornecer uma amostra para avaliar o estádio patológico, já que o tumor e as margens tumorais são desintegradas pela fulguração. Este procedimento é reservado para pacientes com um risco cirúrgico proibitivo e uma expectativa de vida limitada, no entanto, este procedimento vem sendo substituído gradativamente pela ressecção transanal, que apresenta a vantagem do exame e do estadiamento mais adequado do espécime.

Ressecção Abdominoperineal

A ressecção completa do reto e do ânus pela dissecção concomitante através do abdome e do períneo, com o fechamento através de suturas do períneo e a confecção de uma colostomia, permanente foi primeiramente descrita por Ernest Miles e por isso algumas vezes é denominada *procedimento de Miles*. O reto e o cólon sigmoide são mobilizados através de um acesso transabdominal. A dissecção pélvica, realizada através da incisão abdominal, mobiliza o mesorreto em continuidade com o reto, que contém o tumor. A dissecção pélvica é executada no nível dos músculos elevadores do ânus. A porção perineal da operação resseca o ânus, os esfíncteres anais e o reto distal. Embora existam diferentes abordagens para realizar essa operação, a experiência recente tem mostrado que a colocação do paciente em posição prona para a ressecção abdominoperineal permite a obtenção de uma amostra mais segura (margens mais amplas de tecido normal), com uma redução nas margens circunferenciais positivas, que deve reduzir a incidência de recidiva local.[38] Uma ressecção abdominoperineal está indicada quando o tumor compromete os esfíncteres anais ou é próximo demais dos esfíncteres para obter margens seguras e/ou adequadas, ou em pacientes nos quais uma operação preservadora não é possível, tendo em vista a impossibilidade de haver o controle pré-operatório dos esfíncteres. A realização de uma colostomia irá fornecer uma qualidade de vida superior quando comparada a anastomose coloanal em pacientes idosos ou em um paciente cujo esfíncter foi comprometido por parto, irradiação ou operações anorretais prévias.[39]

Ressecção Anterior Baixa

A ressecção do reto através de uma abordagem abdominal oferece a vantagem de remover completamente a porção do intestino que contém o câncer e o mesorreto, a qual comporta os canais linfáticos que drenam o leito tumoral. O termo *ressecção anterior* (uma abreviação do termo mais correto *proctossigmoidectomia anterior com anastomose colorretal*) envolve a ressecção do reto proximal ou do retossigmoide acima da reflexão peritoneal. O termo *ressecção anterior baixa* se refere a uma operação que abrange uma ressecção do reto abaixo da reflexão peritoneal através de uma abordagem abdominal. O cólon sigmoide quase sempre está incluso na peça ressecada, pois a diverticulose com frequência envolve o sigmoide, e em muitos casos o suprimento sanguíneo ao sigmoide não é adequado para manter uma anastomose, se a AMI for seccionada. Para carcinomas que comprometem a metade inferior do reto, todo o mesorreto (que contém os canais linfáticos que drenam o leito tumoral) deve ser removido em continuidade com o reto. Esta técnica, excisão total do mesorreto, produz a ressecção completa de um pacote intacto do reto e do seu mesorreto adjacente, envolvido na fáscia pélvica visceral com margens circunferenciais não envolvidas. O emprego da técnica da ressecção total do mesorreto resultou em um aumento significativo nas taxas de sobrevida de cinco anos (50% a 75%), redução na taxa de recorrência local (de 30% para 5%) e uma queda na incidência de impotência e disfunção da bexiga (de 85% para menos de 15%).

A continuidade intestinal é restabelecida criando-se uma anastomose entre o cólon descendente e o reto, o que foi enormemente facilitado pela adoção de dispositivos de grampeamento circular. Após se completar a anastomose colorretal, ela deve ser inspecionada com um proctoscópio inserido através do ânus. Se houver preocupação com a integridade da anastomose ou se o paciente tiver recebido uma quimiorradioterapia em altas doses no pré-operatório, uma colostomia proximal temporária ou ileostomia deve ser feita para permitir a cicatrização completa da anastomose.[39,40] O estoma pode ser fechado em aproximadamente dez semanas se a proctoscopia e exames radiológicos contrastados constatarem a integridade da anastomose.

Uma anastomose terminoterminal entre o cólon descendente e o reto distal ou o ânus pode resultar em uma alteração significativa do hábito intestinal atribuída à perda da capacidade retal normal (Fig. 52-66). Os pacientes tratados com esta operação muitas vezes experimentam frequentes evacuações em pequenas quantidades (síndrome da ressecção anterior baixa ou empilhamento). Este problema pode ser resolvido construindo-se uma bolsa colônica em J (Fig. 52-67).[41] Conforme a experiência tem sido acumulada com esta abordagem, parece que a melhora na função intestinal é significativa para os carcinomas localizados no reto distal, mas, se a anastomose é realizada acima de 9 cm da borda anal, há pouco benefício de uma bolsa em J, em comparação com uma anastomose terminoterminal. Os ramos da bolsa em J devem ser relativamente curtos (6 cm), pois os pacientes com bolsas em J maiores apresentam uma incidência significativa de dificuldade com a evacuação. Geralmente procura-se evitar utilização do cólon sigmoide, como o componente proximal da anastomose colorretal, pois o suprimento de sangue ao sigmoide da AMI pode ser deficiente e a presença de doença diverticular, comum no cólon sigmoide, muitas vezes é considerada um fator de risco de deiscência anastomótica. No entanto, um estudo mostrou resultados satisfatórios na construção da bolsa colônica em J com o sigmoide (em vez do cólon descendente).[42]

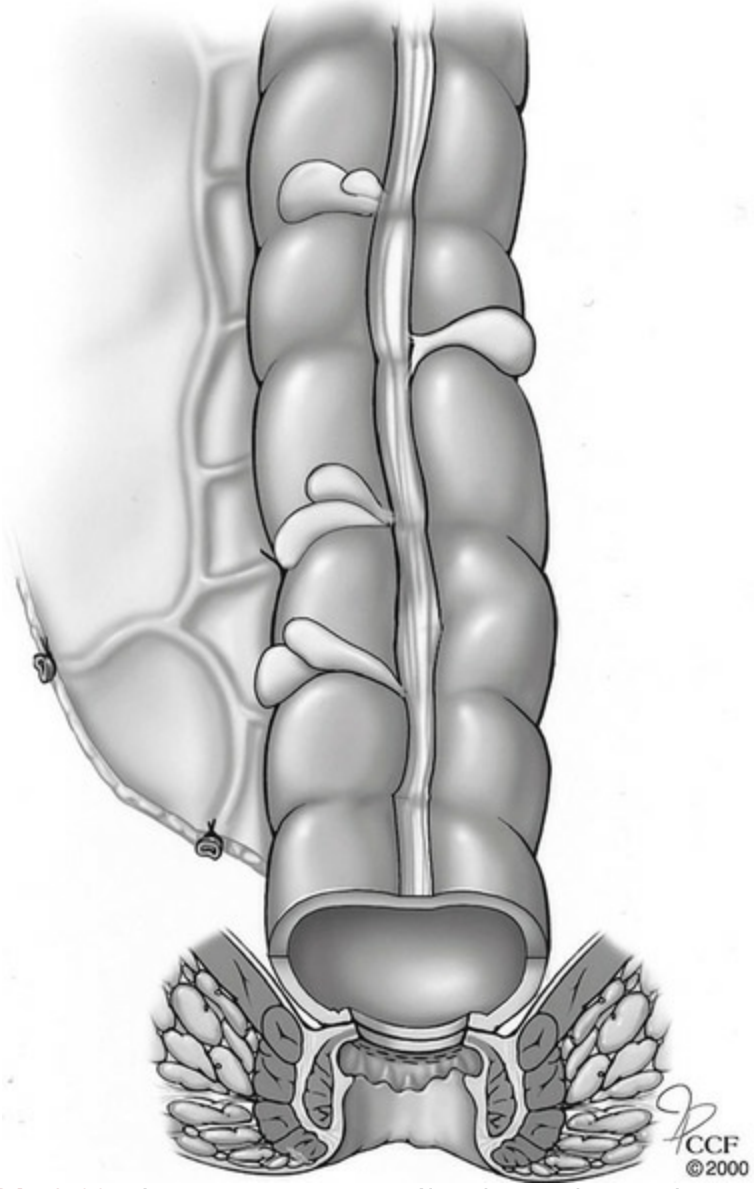


FIGURA 52-66 Anastomose entre o cólon descendente e ânus, após a ressecção completa do reto. Em muitos pacientes, a ausência do reto resulta em defecações frequentes do intestino delgado, um fenômeno conhecido como “evacuações fragmentadas” ou “síndrome da ressecção anterior baixa do reto”. (Cortesia Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

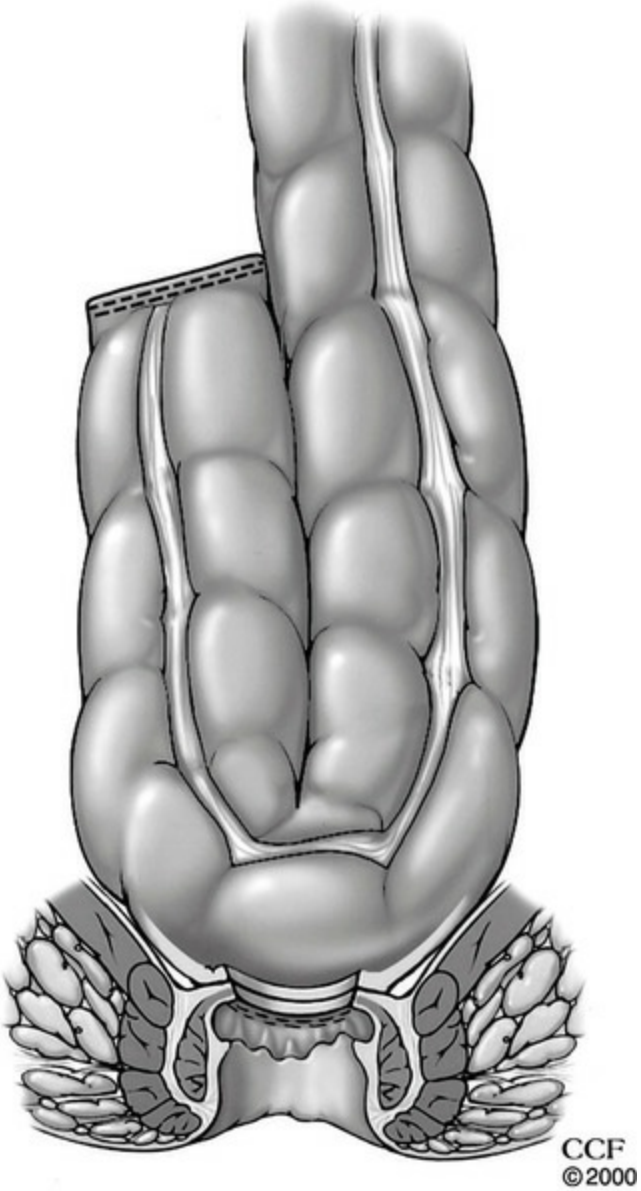


FIGURA 52-67 Bolsa em J confeccionada do cólon descendente para a porção proximal em forma de anastomose coloanal. Isso aumenta sua capacidade para diminuir a frequência dos movimentos intestinais. (Cortesia Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

Em pacientes obesos e/ou com uma pelve estreita, pode não ser tecnicamente exequível construir uma bolsa J como componente proximal da anastomose pélvica inferior, pois o volume da bolsa simplesmente não se encaixará em uma pelve estreita. Em tais circunstâncias, pode ser elaborado um reservatório com uma coloplastia. Esta técnica proporciona um reservatório distal fazendo-se uma colotomia de 8 a 10 cm, 4 a 6 cm da extremidade seccionada do cólon. A colotomia é fechada transversalmente para proporcionar um espaço retal e capacitância (Figs. 52-68 e 52-69).[43]

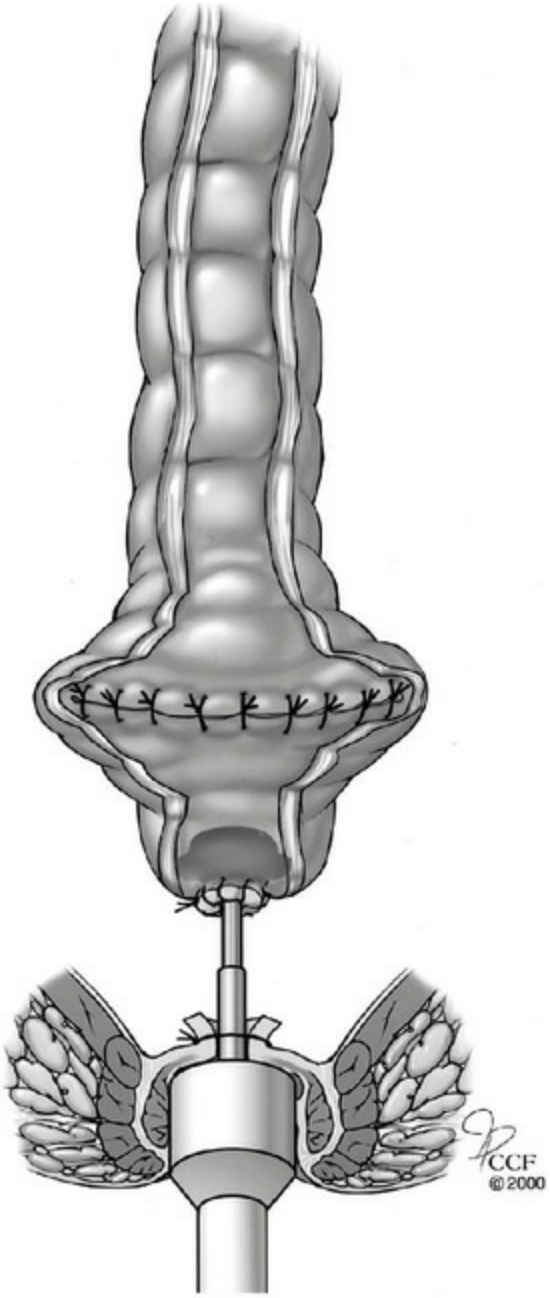


FIGURA 52-68 Uma coloplastia é realizada fazendo-se uma colotomia de 8 a 10 cm de 4 a 6 cm da extremidade seccionada do cólon. A colotomia longitudinal é feita entre as tênias no lado antimesentérico. Ela é fechada transversalmente com suturas absorvíveis. Uma anastomose terminoterminal com grampeamento então une o cólon ao reto ou ânus distal. (Cortesia Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

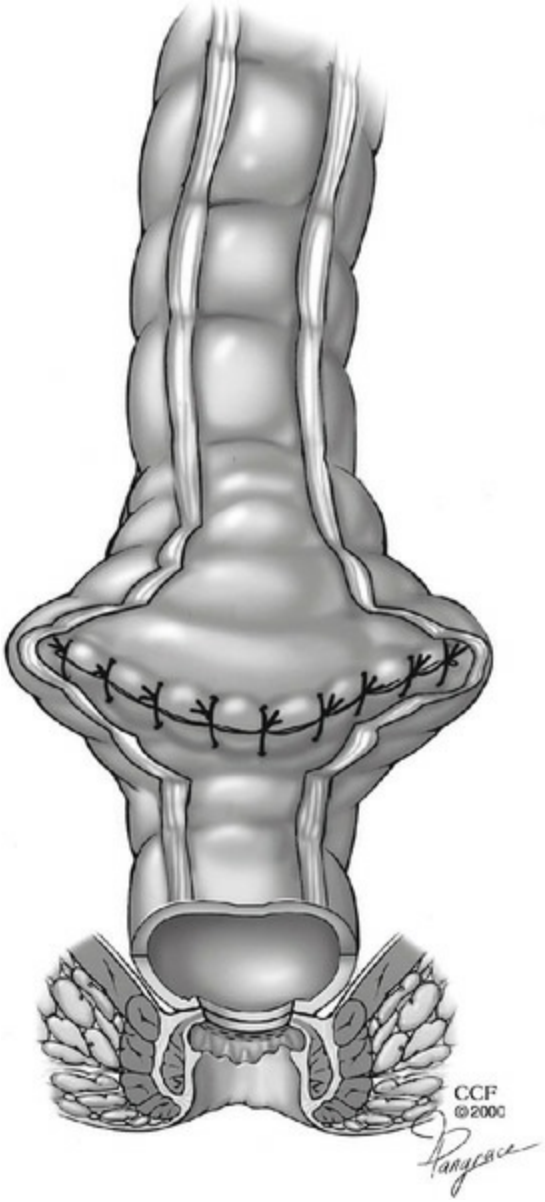


FIGURA 52-69 Coloplastia com anastomose grampeada completada. (Cortesia Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

Ressecção Abdominoperineal Poupadora de Esfíncter com Anastomose Coloanal

A ressecção abdominoperineal às vezes é necessária porque um câncer no reto distal não pode ser ressecado com margens adequadas e ao mesmo tempo preservar o esfíncter anal. Entretanto, tem-se mostrado que, em alguns casos, o uso de irradiação pré-operatória e quimioterapia contrai o tumor em uma extensão que margens aceitáveis podem ser alcançadas. Se os esfíncteres anais não necessitarem ser sacrificados para se obter margens adequadas com base nos princípios oncológicos, um estoma permanente pode ser evitado poupando uma ressecção abdominoperineal do esfíncter, com uma anastomose entre o cólon e o canal anal.[44] Esse procedimento tem particular aplicação para pacientes jovens com tumores retais que têm constituição corporais favoráveis e esfíncter pré-operatório com boa função. A operação pode ser conduzida de várias formas, mas todos os métodos envolvem a mobilização do cólon sigmoide e do reto pélvico por uma abordagem abdominal, dissecando a mucosa retal dos esfíncteres anais no nível da linha denteada, e completando a ressecção do reto mais distal com a abordagem anal. Uma anastomose é então realizada entre o cólon descendente e o ânus, com frequência

usando uma bolsa em J ou o procedimento de coloplastia descrito para a anastomose colorretal baixa. A anastomose é feita com suturas colocadas com uma abordagem transanal pelo cirurgião no campo perineal.

Prevenção e Rastreamento do Carcinoma Colorretal

A prevenção do carcinoma pode ser dividida em uma discussão da prevenção primária e da prevenção secundária. Prevenção primária é a identificação de fatores ambientais responsáveis pelo câncer e subsequente modificação desses fatores para reduzir o risco (p. ex., modificação dietética, evitar perigos ambientais, quimioprevenção). Prevenção secundária envolve encontrar uma lesão precursora ou um câncer em um estádio no qual podem ser prevenidas as metástases e a morte.

O rastreamento do câncer é a pedra angular da prevenção secundária. O câncer colorretal é uma doença previdente. É essencial uma compreensão sobre os fatores de risco definidos e das opções de rastreamento para todos os profissionais de saúde. A nossa compreensão a respeito da história natural do câncer colorretal, das condições pré-cancerosas, dos fatores de risco do paciente e da eficácia das opções de rastreamento, atualmente, estão em curso. Em assim sendo, a obtenção de uma flexibilidade básica com as evidências atuais deve ser o objetivo.

O câncer colorretal é um candidato ideal para as estratégias de rastreamento:

1. É um problema comum e grave.
2. Existem lesões precursoras.
3. Tem um crescimento lento.
4. Exames específicos estão disponíveis.

Em 1993, o National Polyp Study Workgroup publicou um importante estudo documentando uma redução de 76% a 90% na incidência de câncer colorretal, comparada com as populações de referência quando os pólipos adenomatosos do cólon são removidos endoscopicamente. Um ano antes disto, tanto Selby quanto Newcomb assinalaram, independentemente, uma redução de 60% a 70% na mortalidade por câncer retal após a sigmoidoscopia e a polipectomia. Certamente, a intervenção resultou em redução na mortalidade.

Muito mais controversa é a escolha do método de rastreamento. Esta área da prevenção está mudando rapidamente e as alterações se processam frequentemente. Os pacientes são estratificados pelo risco de acordo com a frequência e o método de rastreamento ditados pelo grupo (Tabela 52-5). A maioria dos pacientes (70%) é classificada como de risco mediano: estes pacientes não têm historia pessoal ou familiar de câncer colorretal ou de pólipos e nenhuma doença predisponente, como colite ulcerativa ou doença de Crohn.

O grupo de risco de mais difícil definição é o classificado como moderado. O American College of Gastroenterologists tem estratificado esses pacientes em dois grupos. Pacientes com um parente de primeiro grau com câncer colorretal diagnosticado após os 60 anos têm duas vezes mais probabilidade de ser indivíduos de risco para desenvolvimento de câncer colorretal. Além do mais, a sua possibilidade de desenvolver câncer colorretal em torno dos 40 anos é a mesma da população geral com a idade de 50 anos. Portanto, estes indivíduos são considerados como de risco moderadamente aumentado – as recomendações para o rastreamento são as mesmas das utilizadas no paciente de risco mediano, mas devem ter início em torno dos 40 anos. Os pacientes com uma forte história familiar de câncer colorretal comportam aqueles com múltiplos parentes em primeiro grau com câncer colorretal ou um único parente de primeiro grau com câncer diagnosticado quando tinha menos de 60 anos de idade. A estimativa global de desenvolvimento de câncer para este grupo é de três a quatro vezes, em média. Os pacientes considerados de alto risco de desenvolvimento de um câncer colorretal são portadores da síndrome de câncer hereditário, como a PAF ou o CCNPH, ou aqueles com colite ulcerativa ou de Crohn.

Talvez o teste de rastreamento mais frequentemente empregado e menos compreendido seja a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF). Ele tem a vantagem de ser pouco dispendioso, e ainda de ser facilmente interpretado pelos médicos responsáveis pelos cuidados primários. Em estudos randomizados, o uso de PSOF, isoladamente, anualmente, avaliando o exame com amostra de três fezes consecutivas, produziu uma redução da taxa de mortalidade específica para o câncer de 33%. Infelizmente, a taxa de falso-negativo, utilizando-se o PSOF isoladamente, é inaceitavelmente alta. Apenas 30% a 50% dos carcinomas foram detectados na maioria das séries. Um relatório do Veterans Administration Study Group mostrou que apenas 24% dos carcinomas colorretais produzem um resultado positivo. Somente 7,0% dos pacientes com pólipos tinham um PSOF positivo (em comparação com 6,4% de pacientes livres de pólipo). Assim, o PSOF isoladamente não é um teste confiável para pólipos ou câncer colorretal em qualquer grupo de risco.

Para os indivíduos considerados de risco mediano, a utilização da PSOF com a retossigmoidoscopia flexível a intervalos de cinco anos é considerada aceitável como uma opção de rastreamento. Em 2001, o Veterans Administration Cooperative Study Group publicou os resultados de um importante estudo (2.885 pacientes) comparando a PSOF e retossigmoidoscopia flexível com colonoscopia. Todos os pacientes foram submetidos a PSOF seguida por colonoscopia completa. A retossigmoidoscopia flexível foi cuidadosamente documentada. Apesar da retossigmoidoscopia isoladamente ter identificado 70,3% de todos os carcinomas, a combinação de PSOF e de retossigmoidoscopia flexível fracassou em detectar 24% dos carcinomas proximais. A retossigmoidoscopia flexível é um instrumento valioso, que pode ser realizada em consultório ou ambulatorialmente pelos médicos generalistas sem um preparo intestinal completo. Entretanto, o péssimo preparo, o desconforto do paciente e a técnica variável podem limitar sua acurácia. Os pólipos detectados pela retossigmoidoscopia flexível devem estimular um exame colonoscópico completo. A retossigmoidoscopia flexível isolada ou com PSOF não é adequada para pacientes com forte história familiar ou grupo de alto risco.

O clister opaco com duplo contraste (CODC), no passado, era a pedra angular do diagnóstico para a doença do trato gastrointestinal baixo. O advento dos fibroscópios flexíveis alterou substancialmente sua utilização. Mesmo assim, ele manteve o seu lugar no armamentário de rastreamento para o chamado paciente de risco mediano. Em 2000, o National Polyp Study Work Group comparou CODC e colonoscopia em um estudo duplo-cego prospectivo em pacientes com história de pólipos. Todos os 862 analisados se submeteram a ambos os tipos de exame. Os colonoscopistas não conheciam os resultados do clister opaco prévio. Dessas colonoscopias, 45% revelaram pólipos adenomatosos, comparados com apenas 26% do CODC. A taxa de detecção do CODC é altamente influenciada pelo tamanho da lesão. Apenas 48% dos pólipos com 1,0 cm ou mais de diâmetro foram detectados no CODC.

A colonoscopia é considerada o padrão-ouro para a triagem. Ela é o exame de escolha para pacientes com risco médio e tem a vantagem de fornecer uma forma de interferir na história natural do câncer colorretal, facilitando a polipectomia endoscópica.[45] Entretanto, tem algumas desvantagens. É o método de rastreamento mais invasivo. A perfuração colônica (1/2.000 a exames de 2.500), bem como um sangramento significativo (<1% dos exames), pode ocorrer. A colonoscopia requer preparo intestinal completo acompanhado de jejum, sedação e um endoscopista habilidoso. Finalmente, a colonoscopia é o teste de rastreamento disponível mais dispendioso. Mesmo considerando-se essas limitações, o emprego da colonoscopia tornou-se de uso rotineiro. Ela está entre os testes indicados para o rastreamento de indivíduos de risco mediano. Na verdade, pode ser o teste de custo-benefício mais eficaz, se for realizado uma vez a cada dez anos, conforme é recomendado. Para aqueles com maior risco do que o habitual, a colonoscopia é mandatória para triagem inicial e também para o acompanhamento. Várias pesquisas têm tentado estabelecer estatísticas de acurácia confiáveis para a colonoscopia. Estudos de detecção de lesões (*back to back*) mostraram um percentual de falha de diagnóstico de 15% dos pólipos. Um grupo de trabalho do National Polyp Study Work Group, revelou que o exame colonoscópico teve uma taxa global de 20% de pólipos não diagnosticados. Certamente, o padrão-ouro poderia ser melhorado, particularmente para pólipos menores do que 1,0 cm de diâmetro.

Ostomias intestinais

Ocasionalmente, o trato intestinal precisa ser interrompido e exteriorizado à pele para desviar resíduos corporais, temporária ou permanentemente, por uma soma de razões. Uma ostomia é uma abertura artificial do trato intestinal ou urinário à parede abdominal. As técnicas de realização de uma ostomia foram desenvolvidas para proporcionar uma cura ou paliação para doenças benignas ou malignas, ou fornecer desvio dos resíduos até que sejam atingidas condições que permitam o restabelecimento da continuidade intestinal normal.

Tipos Básicos

Uma colostomia é uma derivação realizada pela abertura do cólon e a sua exteriorização na pele da parede abdominal. As colostomias podem ser temporárias ou permanentes, dependendo da doença e das condições para que são criadas. Entretanto, algumas considerações técnicas cuidadosas e um planejamento apropriado devem ser obedecidos para a criação de qualquer colostomia, pois a história mostrou que mesmo colostomias temporárias podem vir a ser permanentes em um número significativo de pacientes.[46]

Uma colostomia pode ser indicada para desviar o trânsito colônico temporariamente de um processo patológico no cólon ou reto, como um câncer retal obstrutivo ou fleimão do cólon sigmoide associado à diverticulite distal. Tal colostomia é geralmente uma colostomia em alça usando o cólon transverso. Em outras circunstâncias é mais apropriada uma colostomia terminal, em que a extremidade do sigmoide ou, mais comumente, cólon descendente é exteriorizado na pele da parede abdominal. Uma colostomia terminal é um componente essencial de uma protectomia abdominal realizada para o câncer retal. Como observado, a ressecção do cólon sigmoide com fechamento do coto retal e a realização de uma ostomia do cólon descendente é geralmente referida como a *operação de Hartmann* (Fig. 52-70). Essa técnica pode ser uma abordagem extremamente útil para pacientes com diverticulite e alguns pacientes com câncer retal.

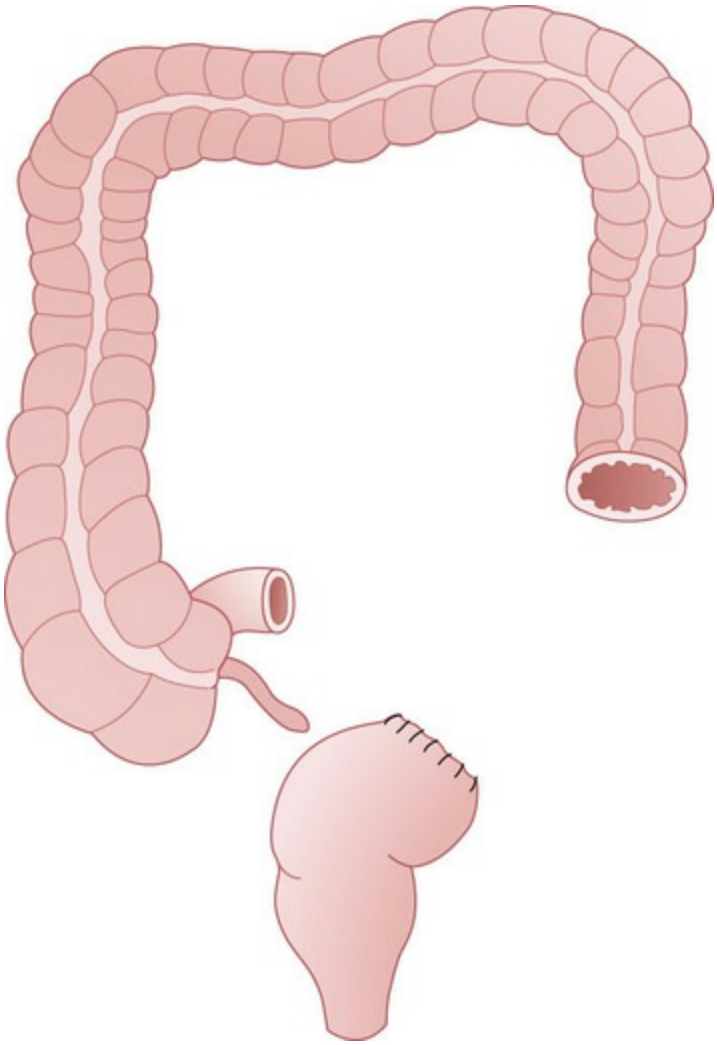


FIGURA 52-70 Operação de Hartmann.

Uma ileostomia é a exteriorização do íleo na pele da parede abdominal. Conforme descrito para colostomia, a ileostomia também pode ser confeccionada como uma alça ou estoma terminal. Uma ileostomia temporária em alça pode ser confeccionada para proteger uma anastomose distal, como uma anastomose coloanal em um paciente que tenha sido submetido a quimiorradioterapia pré-operatória para câncer retal, ou para proteger uma anastomose de bolsa ileal anal em um paciente tratado com proctocolectomia restauradora para colite ulcerativa. Uma ileostomia terminal é necessária se o cólon e o reto tiverem de ser ressecados e o esfíncter anal não puder ser preservado. A indicação mais comum para uma ileostomia terminal permanente é a doença de Crohn com comprometimento grave anorretal.

Um conduto urinário é um método compensatório da perda ou anomalia grave da bexiga urinária. A construção de um conduto urinário envolve o isolamento de um segmento do intestino, geralmente íleo, com restabelecimento da continuidade do intestino remanescente. Uma extremidade do conduto é exposta na parede abdominal como uma ostomia e a outra extremidade é fechada. Os ureteres são implantados na bolsa intestinal, que serve como um conduto para a excreção de urina. Avanços significativos nas técnicas de reconstrução da bexiga têm feito o uso do conduto ileal urinário menos frequente do que nas últimas décadas.

Considerações Fisiológicas e Implicações Práticas

Colostomia

Para fins práticos, as propriedades fisiológicas dominantes do cólon proximal são a conclusão da digestão de carboidratos complexos pela fermentação, retenção de eletrólitos e absorção de água. O cólon mais distal participa pelo menos de uma extensão nesses processos e serve como um reservatório para a

eliminação dos resíduos oriundos da digestão. As características de motilidade do cólon são a segmentação e movimentos de propulsão de massa. O suprimento sanguíneo para o cólon ascendente e o transverso é da AMS, enquanto o suprimento sanguíneo para o cólon sigmoide é principalmente da AMI, embora haja normalmente comunicação colateral entre essas fontes arteriais pela artéria marginal. Em alguns casos, a comunicação colateral via artéria marginal não é suficiente para uma satisfatória irrigação cólon sigmoide, por isso é geralmente preferido confeccionar uma colostomia distal com o cólon descendente, que tem um suprimento de sangue mais confiável, que o cólon sigmoide (especialmente se a AMI foi ligada). Além disso, o cólon sigmoide é muitas vezes acometido por diverticulose e o consequente espessamento da parede colônica associado com esse processo de doença, assim o cólon descendente mais flexível e amplo é a escolha mais apropriada para uma colostomia no lado esquerdo.

Quanto mais proximal for o local do cólon selecionado para uma colostomia, o efluente será mais líquido, irritante e com odor fétido. As colostomias do cólon descendente têm fezes formadas e são consequentemente mais fáceis de cuidar com uma bolsa de ostomia bem ajustada, enquanto colostomias transversais que eliminam quantidades significativas de líquido fecaloide são mais difíceis de cuidar. As colostomias do cólon direito são particularmente problemáticas, porque há uma grande quantidade de efluente líquido fétido que é difícil de conter com um dispositivo de coleta (bolsa).

Além disso, as características da motilidade do cólon são tais que quanto mais próximo do local do cólon selecionado para confeccionar uma colostomia, maior é a probabilidade de prolapso através do estoma. Isso é estressante para o paciente e torna extremamente difícil a manutenção da ostomia. Como regra geral, é muito mais fácil cuidar de uma ileostomia com técnicas modernas de enterostomia do que cuidar de uma colostomia umectada ou uma colostomia confeccionada no cólon proximal.

As colostomias transversas, embora às vezes muito úteis para proteger uma anastomose distal ou desviar conteúdos colônicos de uma obstrução distal, devem quase sempre ser consideradas como um desvio temporário para um problema transitório. Uma colostomia em alça transversal confeccionada no nível da pele irá desviar completamente o fluxo fecal por um período de pelo menos seis semanas, mas, com o passar do tempo e a maturação natural da colostomia, o esporão, ou parede posterior da colostomia, irá retrair e o estoma não irá desviar o fluxo completamente. Além disso, a incidência de prolapso é significativamente alta nas colostomias em alça transversal e aumenta com o tempo. De forma surpreendente, é geralmente (mas não sempre) o segmento distal da colostomia em alça que prolaba através do estoma.

Ileostomia

O íleo terminal normalmente libera até dois litros de *succus entericus* ao ceco durante um período de 24 horas. Há uma notável adaptação após a construção de um estoma do íleo distal, após várias semanas a capacidade absortiva do íleo aumenta à medida que aproximadamente 900 mL de efluente deverão ser produzidos pelo íleo durante um período de 24 horas. Entretanto, a adaptação intestinal não pode compensar completamente a perda da capacidade absortiva do cólon, e pacientes com ileostomia precisam estar cientes da necessidade de aumentar sua ingestão de líquido. O cloreto de sódio suplementar pode ser necessário para ileostomizados, embora a adição liberal de sal na dieta diária geralmente seja suficiente.

O quimo ileal é líquido e contém substâncias digestivas que são normalmente inativadas no cólon. Se a pele adjacente para a ileostomia é exposta ao efluente, pode ocorrer erosão significativa da pele periostomal. Portanto, a ileostomia é confeccionada para se projetar além da superfície da pele como uma torneira que derrama o conteúdo ileal em uma bolsa de enterostomia equipada para proteger a pele abdominal na base da ileostomia, a fim de que a pele não sofra uma agressão das propriedades corrosivas do efluente ileal.

Considerações Logísticas

Caso seja antecipado que a criação de um estoma, colostomia ou ileostomia, será parte de uma operação, devem ser feitas preparações apropriadas para otimizar o resultado do procedimento. A consulta com um terapeuta de enterostomia pré-operatória é útil na maioria das circunstâncias. Essa consulta oferece a oportunidade para educação, aconselhamento e seleção do local apropriado à confecção da ostomia. Tal preparação aumenta significativamente a satisfação dos pacientes e os níveis de qualidade de vida dos pacientes que necessitam de estomas permanentes ou temporários.[47]

O local preferido de um estoma deve ser em uma área da parede abdominal anterior onde não há dobras que poderiam impedir a vedação satisfatória do orifício da bolsa com a pele periostomal. O estoma deve ser visível ao paciente – não na parte inferior de um panículo generoso em um indivíduo obeso – e

facilmente acessível. A maioria dos cirurgiões pensam ser desejável trazer o estoma através do músculo reto, atravessando uma abertura de tamanho apropriado (2 cm) que não interfira no suprimento sanguíneo para o estoma, mas também não resulte em uma hérnia periostomal. Em um paciente de tamanho normal, o local preferido para a localização do estoma é através do músculo reto, ligeiramente inferior ao umbigo no ápice do monte de tecido natural do abdome (Fig. 52-71).

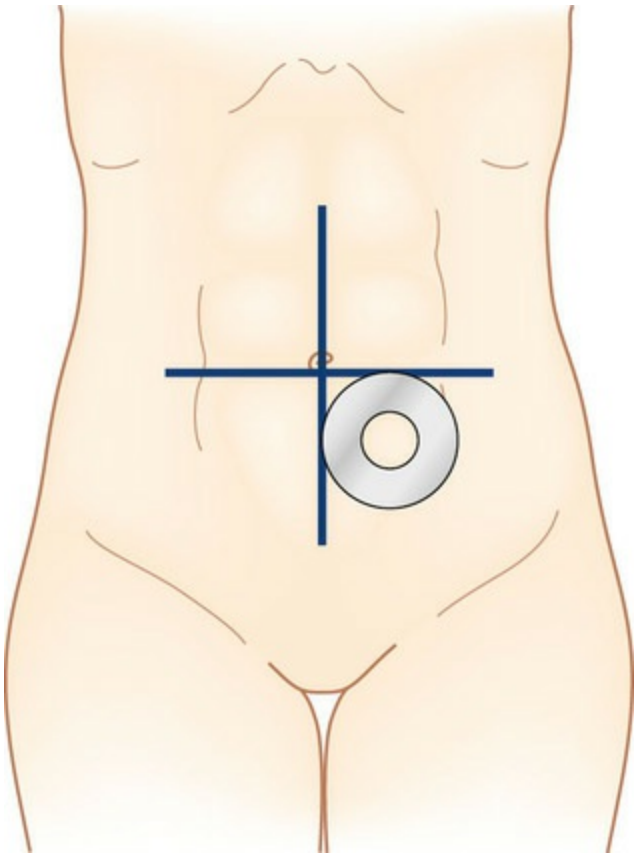


FIGURA 52-71 Selecionar um local.

Considerações Técnicas

Colostomia

Colostomia Descendente Terminal

Como observado, é geralmente preferível utilizar o cólon descendente, em vez de cólon sigmoide, para a criação de uma colostomia. A indicação mais comum para uma colostomia descendente terminal é a ressecção abdominoperineal para câncer retal. Neste caso, recomenda-se ligar a AMI próximo da aorta (por razões anatômicas e oncológicas; ver adiante). O cólon sigmoide deve ser ressecado com o reto, tomando-se o cuidado para preservar o mesentério do cólon descendente. O suprimento de sangue para o cólon descendente será mantido através da circulação colateral da arcada marginal, e esta circulação colateral é melhor mantida ligando-se a AMI próximo de sua origem. O cólon é mobilizado da parede abdominal posterior e da fáscia pré- renal (de Gerota) de tal maneira que todo o cólon descendente e seu mesentério acomodem-se anteriormente ao intestino delgado (Fig. 52-72). Utilizando esta técnica, não há nenhuma fixação lateral remanescente do mesentério do cólon para que o intestino delgado sofra uma torção em torno e não é necessário aproximar o mesentério do cólon descendente para junto do peritônio lateral para prevenir uma hérnia interna.

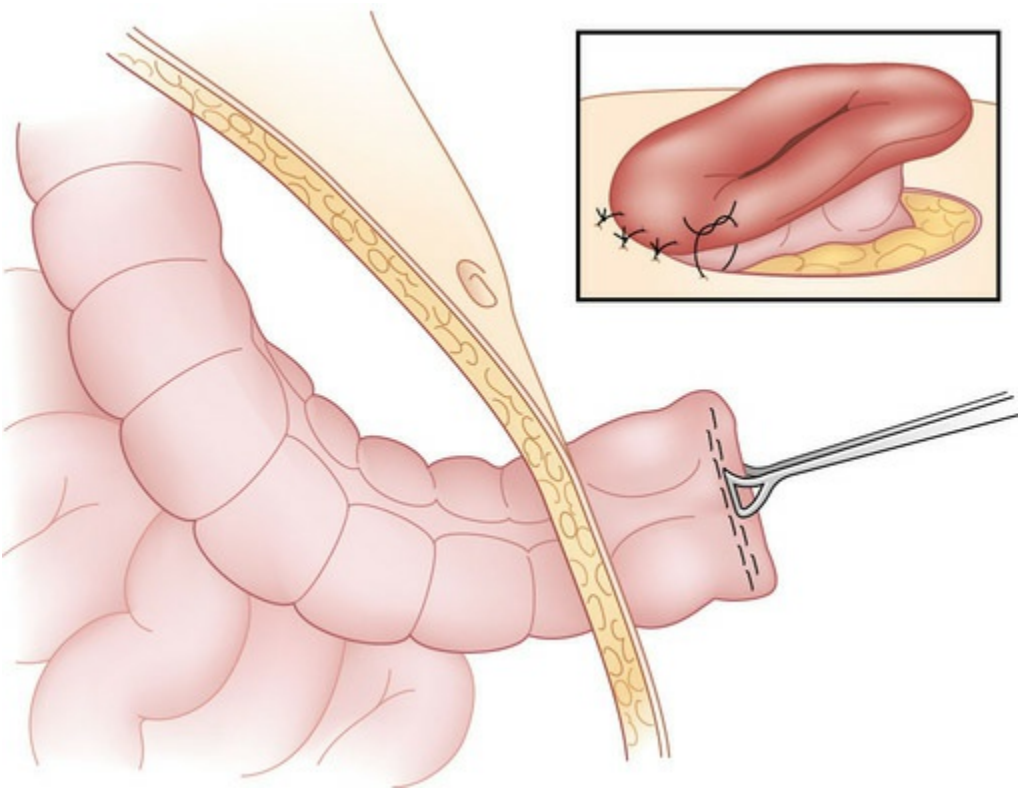


FIGURA 52-72 Colostomia terminal.

A extremidade fechada do cólon descendente é transportada através de uma abertura da parede abdominal criada através do músculo reto esquerdo no local selecionado e delimitado antes da operação. A colostomia é maturada aproximando-se a parede do cólon à pele com suturas de fios absorvíveis interrompidas. Alguns cirurgiões colocam as suturas de maneira tal que possa elevar a bolsa da colostomia ligeiramente acima do nível da pele, mas isso não é necessário com um cólon descendente porque o efluente não será líquido e nem corrosivo e a manutenção de uma bolsa de colostomia não requer a eversão da ostomia.

Colostomia em Alça

Uma colostomia em alça pode fornecer o desvio de uma obstrução distal (p. ex., câncer retal, diverticulite) enquanto simultaneamente descomprime o segmento do cólon, até então obstruído. O tipo mais comumente realizado de colostomia em alça é o modelo em alça transversa, mas, como observado, este estoma tem as desvantagens no caso de efluentes líquidos, prolapso eventual e desvio completo apenas temporário. Embora uma colostomia em alça transversal possa ser indicada em certas circunstâncias, deve-se considerar este tipo de ileostomia e/ou uma colostomia em alça descendente. O primeiro modelo é mais fácil de se cuidar em relação a manutenção da bolsa coletora e o segundo, por ter um efluente mais consistente, tem menor perda de líquidos, além de ter menor chance de prolapso da colostomia situada mais distalmente. A técnica de confecção de uma colostomia em alça descendente modificada é essencialmente a mesma para a transversal; e esta, em geral, é tecnicamente mais fácil porque é mobilizada na parte média do abdome.

O cólon transverso é mobilizado através de uma abertura da parede abdominal, previamente selecionada no ponto médio de uma linha traçada da espinha ilíaca anterossuperior à cicatriz umbilical. A alça é exteriorizada e o cólon é sustentado por uma haste plástica de estoma (Fig. 52-73). A superfície antimesentérica do cólon é seccionada por uma incisão longitudinal e as bordas da colostomia resultantes são suturadas à parede abdominal com pontos separados de fios absorvíveis. A haste de sustentação deve ser removida após o quinto dia de pós-operatório. Este estoma irá propiciar um desvio completo de fezes e gases do cólon proximal, enquanto simultaneamente exterioriza o cólon distal. No entanto, após um período de aproximadamente seis semanas, a parede posterior do estoma (esporão) irá se retrair e as fezes do cólon proximal podem extravasar para o segmento distal.

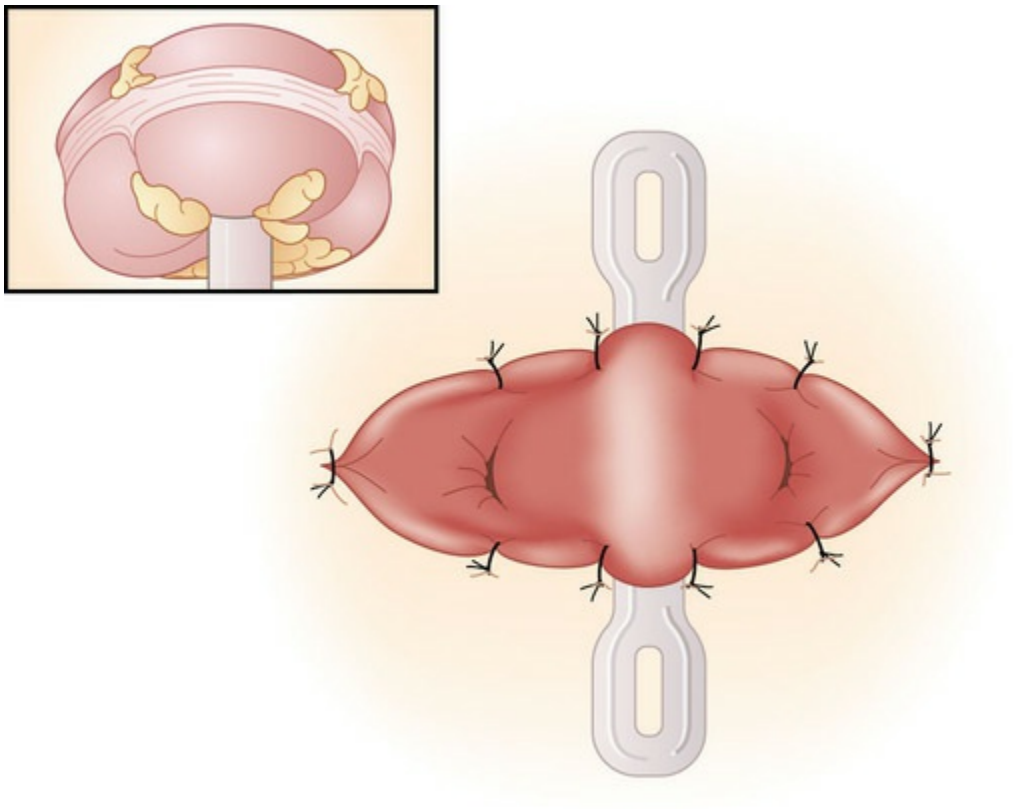


FIGURA 52-73 Colostomia em alça.

Ileostomia

Na realização de uma ileostomia, o íleo é mobilizado através da parede abdominal em um local previamente selecionado antes da operação para assegurar que seja o ponto ideal para manter a vedação de uma bolsa de ileostomia (*i. e.,* afastado de sulcos naturais da parede abdominal, cicatrizes, hérnias). Um segmento de pele em formato de disco é ressecado, e a dissecção é orientada longitudinalmente através da porção central do músculo reto do abdome e em seguida executa-se a incisão da fáscia posterior (Fig. 52-74). A abertura da parede abdominal deve ser de aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, ou seja, possibilitando a introdução de dois dedos (Fig. 52-75). Um segmento suficiente do íleo bem vascularizado é mobilizado através da parede abdominal para permitir a criação de um esporão que se projetará acima do nível da pele, permitindo que o conteúdo ileal seja expelido em uma bolsa ajustada à pele circunjacente (Fig. 52-76). A ileostomia é completada suturando-se a borda da ferida da parede abdominal ao íleo seccionado englobando o tecido subdérmico da pele abdominal no local do estoma, a fim de manter a configuração evertida do estoma (Figs. 52-77 e 52-78).

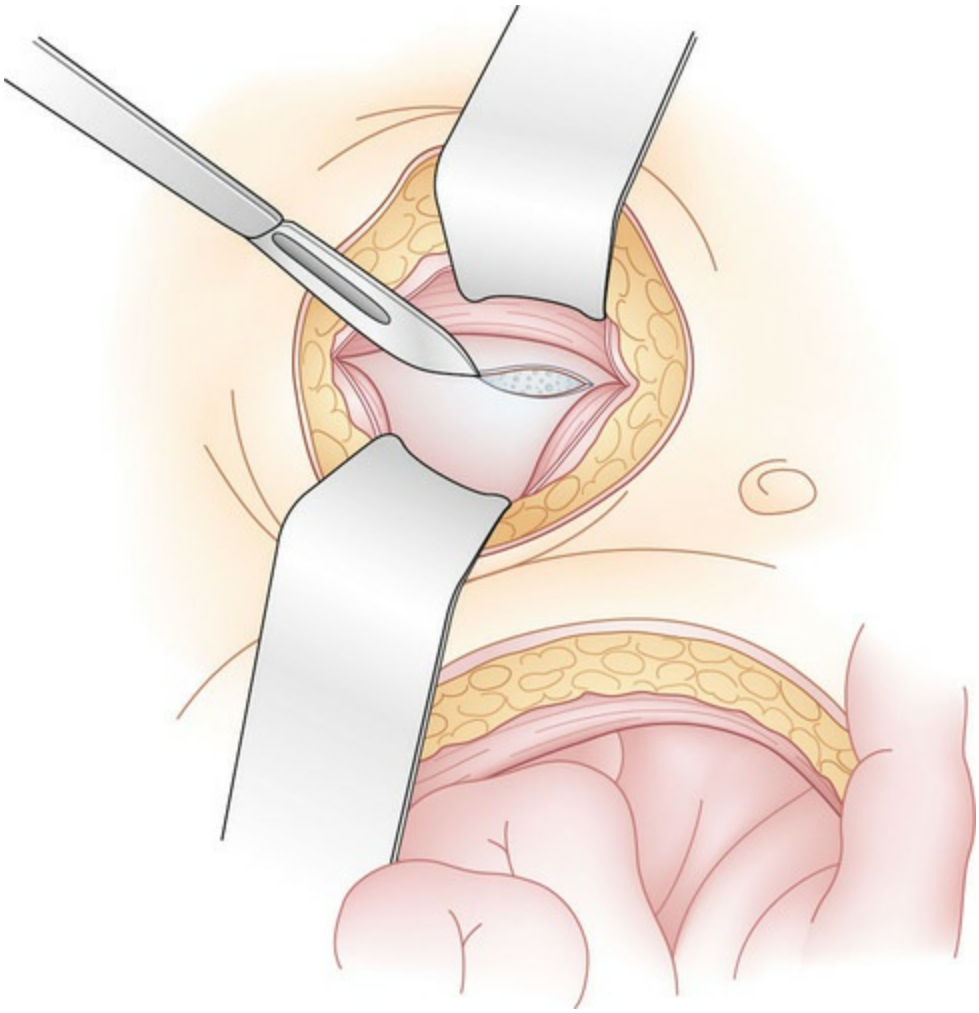


FIGURA 52-74 Fáscia divisora para ileostomia.

FIGURA 52-75 Abertura para ileostomia.

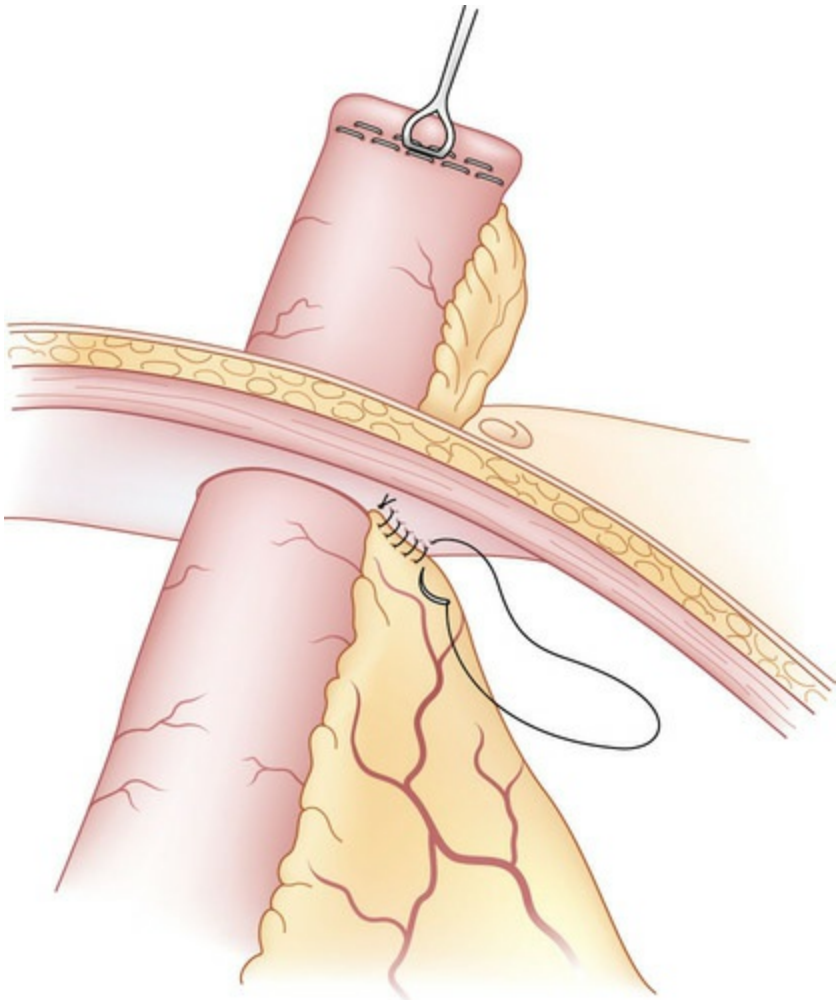


FIGURA 52-76 Íleo trazido através da abertura.

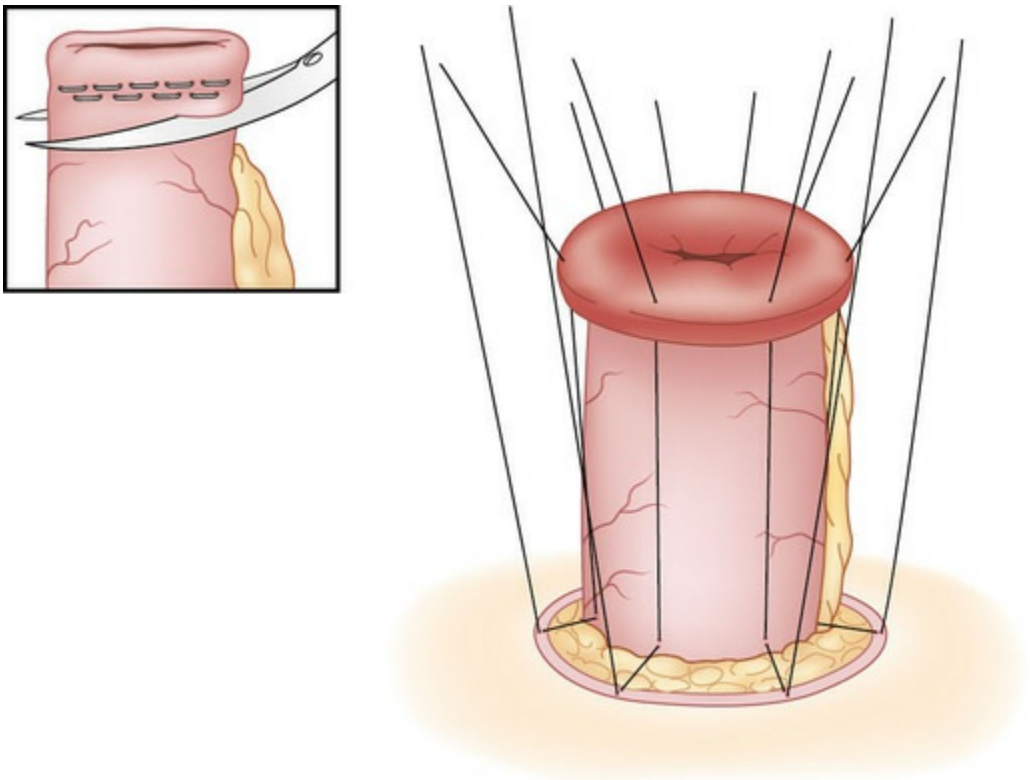


FIGURA 52-77 Ileostomia em amadurecimento.

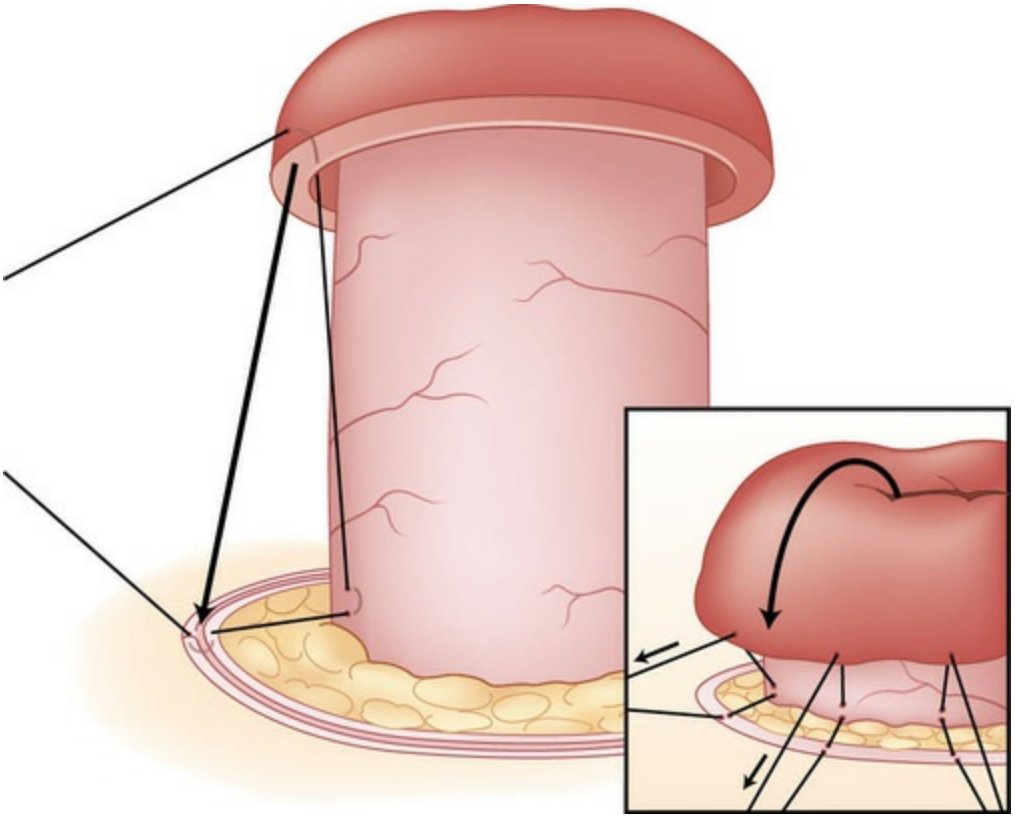


FIGURA 52-78 Criando ileostomia de torneira.

Usando esses mesmos princípios, uma ileostomia em alça pode ser realizada (Figs. 52-79 e 52-80). A

ileostomia em alça pode ser confeccionada sobre uma haste, mas esta não é necessária para manter a configuração da ostomia. Alguns cirurgiões preferem não usar uma haste de sustentação, pois pode interferir com a manutenção de vedação da bolsa coletora. Se for usado um bastonete de sustentação da ileostomia, este pode ser removido no quinto dia pós-operatório.

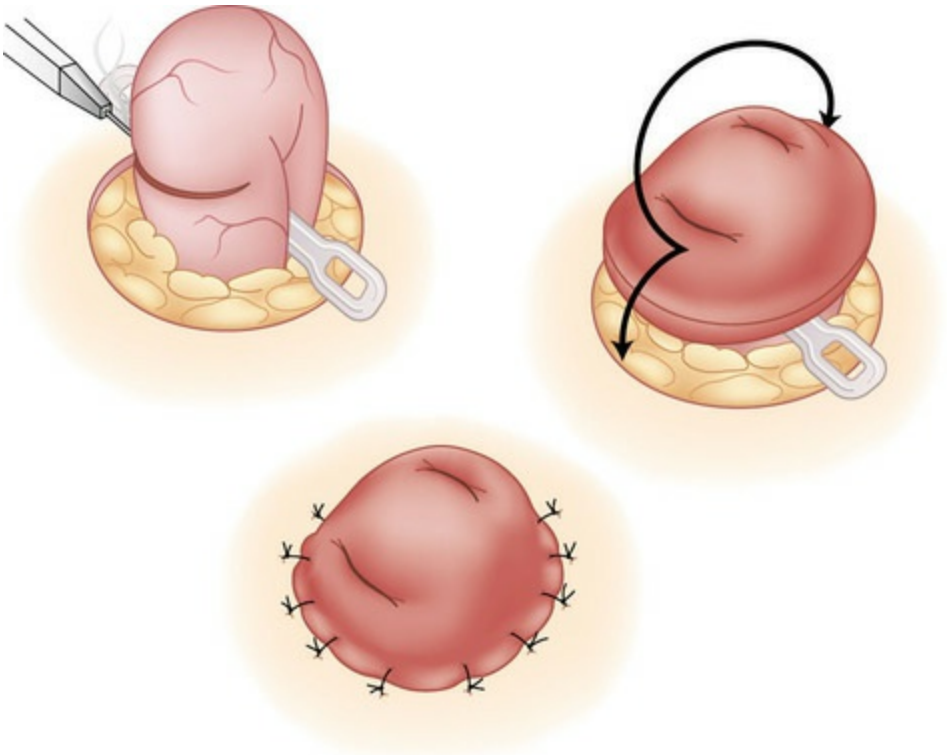


FIGURA 52-79 Concluindo ileostomia em alça.

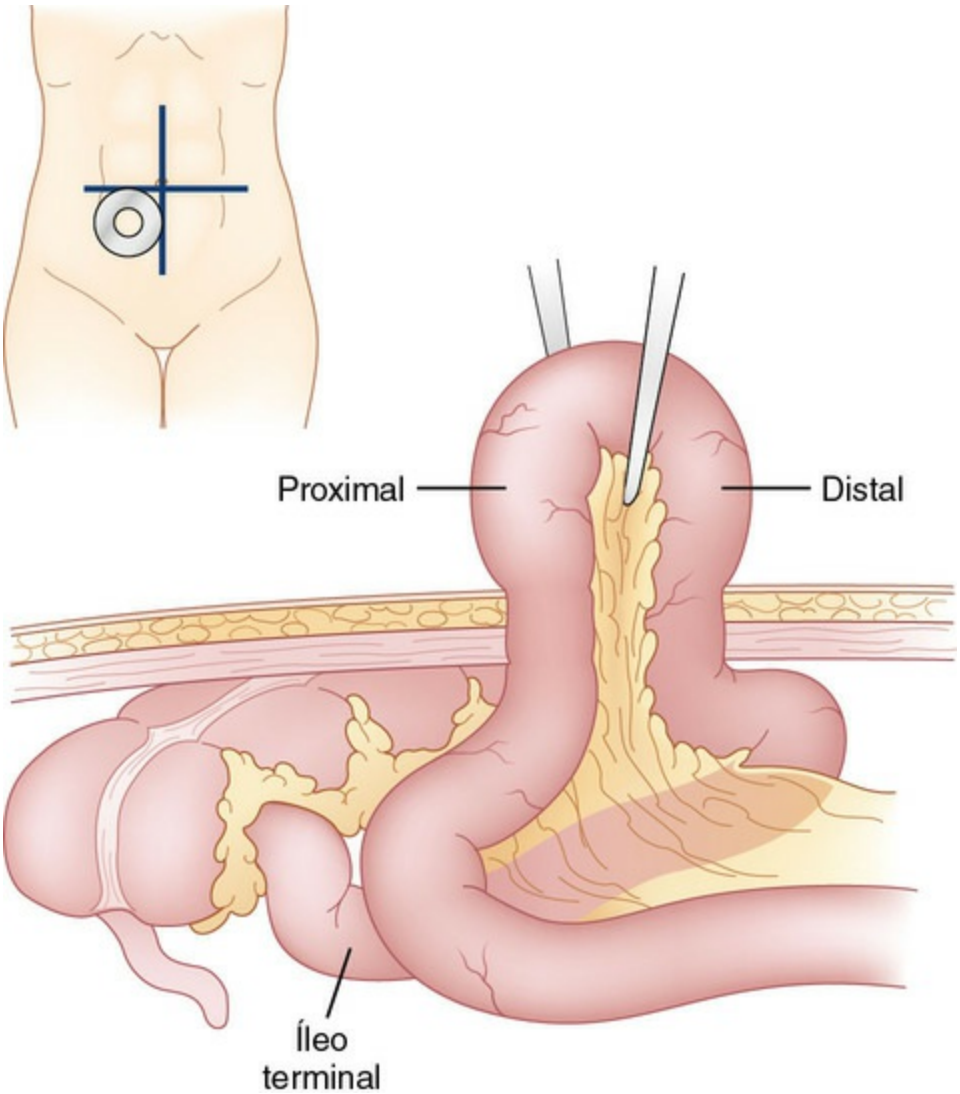


FIGURA 52-80 Ileostomia em alça em continuidade.

Distúrbios do assoalho pélvico e constipação

Os distúrbios do assoalho pélvico podem ser classificados como primariamente colorretais, urológicos ou ginecológicos. Com frequência, os problemas que exigem a atenção de vários especialistas se apresentam de forma sincrônica, uma condição conhecida como *prolapso complexo*. O prolapso retal (procidência), a enterocele, a retocele e os distúrbios funcionais dos músculos do assoalho pélvico (*anismus*, espasmo do elevador) estão entre os distúrbios do assoalho pélvico tratados pelos cirurgiões. Um distúrbio funcional é definido pela presença associada de uma anatomia normal e uma função anormal. Os cirurgiões frequentemente são consultados a respeito de distúrbios funcionais do intestino grosso ou do assoalho pélvico. Em geral, esses problemas não precisam de intervenção cirúrgica; de fato, a literatura cirúrgica está repleta de exemplos de fracassos cirúrgicos para a correção desses problemas. No entanto, os sinais e sintomas destes distúrbios simulam doenças cirúrgicas e precisam de um reconhecimento e um tratamento adequados. Embora a constipação crônica seja considerada um exemplo de problema funcional, a cirurgia é uma alternativa para alguns pacientes que não conseguem tratamento médico. A avaliação cirúrgica e o tratamento destes distúrbios são discutidos nesta seção.

Diagnóstico: Exames e Avaliação

Exames de Laboratório de Fisiologia Anorretal

Os exames da fisiologia anorretal referem-se à avaliação sistemática das pressões do canal anal em

repouso e após compressão, dos reflexos anais, das velocidades de condução do nervo pudendo e do revigoramento da fibra muscular pela eletromiografia (EMG). As medidas das pressões do canal anal (manometria) envolvem o emprego de balões cheios de água, ligados a cateteres e transdutores colocados no canal anal. A medida das pressões em repouso e após compressão em diversos pontos do canal anal reflete a potência, o tônus e a função dos esfíncteres interno e externo. Valores normais em repouso e após compressão são de 40 a 80 mm Hg. As pressões em repouso refletem a função do esfíncter interno, enquanto a pressão de compressão mede a força de pressão do esfíncter externo (músculo voluntário). A medida das pressões do canal anal é útil na avaliação das condições que variam da incontinência até a defecação obstrutiva. O revigoramento EMG refere-se ao potencial de ação da unidade motora do músculo puborretal e é comparado nos estados de repouso, e na compressão e empuxo (simulação da defecação). Uma elevação nas fibras de recrutamento durante o esforço é patognomônico da síndrome puborretal paradoxal ou contração inapropriada puborretal. Os tempos de latência do nervo motor pudendo (TLNMTP) são medidos com um transdutor especial ligado a um aparelho semelhante a uma luva projetado para ser usado sobre o dedo e a mão. Um exame retal digital é necessário com a aplicação do eletrodo digital à direita e à esquerda do complexo constituído pelo elevador do ânus. Valores entre 1,8 e 2,2 milissegundos são normais. Valores prolongados são observados em lesões traumáticas da vagina e do canal anal (de etiologia obstétrica), dano às raízes nervosas sacrais ou em doenças crônicas como o diabetes.

Defecografia

A defecografia é uma modalidade extremamente útil para determinar a natureza precisa das diversas anormalidades do assoalho pélvico. A pasta de bário é colocada tanto na vagina quanto no reto, após o paciente ingerir um contraste hidrossolúvel para opacificar o intestino delgado. Conforme o paciente evacua a pasta de bário retal, podem ser registradas anomalias que ocorrem durante o ato da defecação com um videoteipe fluoroscópico. Uma importante quantidade de informações funcionais e anatômicas pode ser coletada com este teste. A presença de múltiplas anormalidades anatômicas, como retocele, enterocele e prolapso do vestíbulo vaginal, pode ser avaliada eficientemente. Problemas funcionais, como a síndrome paradoxal puborretal, apresentam padrões de defecografia muito característicos e podem ser avaliados desta maneira. Muitos problemas anatômicos que contribuem para isto podem ser prontamente identificados.

Prolapso Retal (Procidência)

Causas e Sintomas

A maior parte das informações relativas a como os pacientes desenvolvem um prolapso retal baseia-se na observação das características clínicas daqueles que sofrem deste problema. A condição foi documentada em Corpus Hipocrático e, desde então, as descrições das causas e dos procedimentos foram as mais numerosas. No entanto, evoluíram duas teorias competitivas acerca do prolapso retal. Alexis Moschcowitz propôs, em 1912, que um prolapso retal era causado por uma herniação por deslizamento do fundo de saco de Douglas, através da fáscia do assoalho pélvico, na face anterior do reto. A sua teoria baseou-se no fato de que o assoalho pélvico dos pacientes com prolapso é móvel e não possui uma sustentação e na observação de que outras estruturas adjacentes podem ocasionalmente ser visualizadas juntamente com os componentes retais do prolapso. Com o advento da defecografia, em 1968, no entanto, Broden e Snellman mostraram, convincentemente, que a procidência era basicamente uma intussuscepção retal de toda a espessura, começando aproximadamente 7,5 cm acima da linha denteada e estendendo-se além da borda anal. Ambas as explicações levam em consideração a fragilidade do assoalho pélvico nos casos de prolapso retal, e o conceito de herniação e a observação de que estas alterações anatômicas que caracterizam esta condição.

As mulheres com 50 anos ou mais têm seis vezes mais probabilidade em relação aos homens de apresentarem prolapso retal. O pico de incidência é a sétima década, em mulheres, enquanto os relativamente poucos homens que são afligidos por esta síndrome podem desenvolver prolapso com a idade de 40 anos ou menos. Uma das características marcantes dos pacientes jovens do sexo masculino é a tendência de apresentarem distúrbios psiquiátricos, e muitos estão institucionalizados. Os pacientes jovens do sexo masculino com procidência também têm a tendência a tomar medicações constipantes e relatam sintomas significativos relacionados com a função intestinal.

Anatomia e Fisiopatologia

Frequentemente, constata-se nos pacientes com prolapso características anatômicas específicas. Diástase do elevador do ânus, fundo de saco anormalmente profundo, cólon sigmoide redundante, esfíncter anal distendido ou frouxo e perda das inserções sacrais retais são comumente descritos.

Grandes revisões de casos, com o objetivo de elucidar outros fatores predisponentes, corroboram várias observações. A constipação crônica e/ou de longa data consequente a um componente de esforço para a defecação está presente em mais de 50% dos pacientes enquanto a experiência com diarreia é de 15%. Contrariando a presunção comum de que o prolapso retal é consequência da multiparidade, 35% das pacientes com prolapso retal são nulíparas. Uma vez que o prolapso seja aparente, a incontinência fecal torna-se uma característica sintomática predominante, ocorrendo em 50% a 75% dos casos. A neuropatia pudenda bilateral proximal está presente em pacientes com um prolapso incontinente e é responsável pela atrofia por denervação da musculatura esfincteriana externa. Este achado está ausente em controles normais. Especula-se que o dano ao nervo pudendo é responsável pelo enfraquecimento do assoalho pélvico e do esfíncter anal e pode ser a causa subjacente de um espectro de distúrbios do assoalho pélvico. O dano ao nervo pudendo pode resultar de trauma direto (p. ex., lesão obstétrica), doenças crônicas (p. ex., diabetes) e processos neoplásicos causando lesões às raízes nervosas sacrais.

Os sintomas de prolapso progridem à medida que ele evolui. Com frequência, o prolapso inicialmente ocorre com a defecação e/ou ao esforço, e reduzindo de forma espontânea posteriormente. Os pacientes descrevem uma massa ou um grande bolo que eles precisam empurrar de volta após a defecação (Fig. 52-81). A queixa primária pode ser a incontinência fecal associada resultante do prolapso ou uma sensação umectante crônica e drenagem mucosa na área perineal. Os prolapsos pequenos ou espontaneamente redutíveis podem evoluir até um reto cronicamente prolapsado, que necessita de uma redução digital. A mucosa retal cronicamente prolapsada pode ficar espessada, ulcerada e causar um sangramento significativo. Ocasionalmente, a vigência de um prolapso retal pode ser bastante problemática, quando o segmento prolapsado fica encarcerado abaixo do nível do esfíncter anal. Está indicada nesta situação uma terapia cirúrgica emergencial.

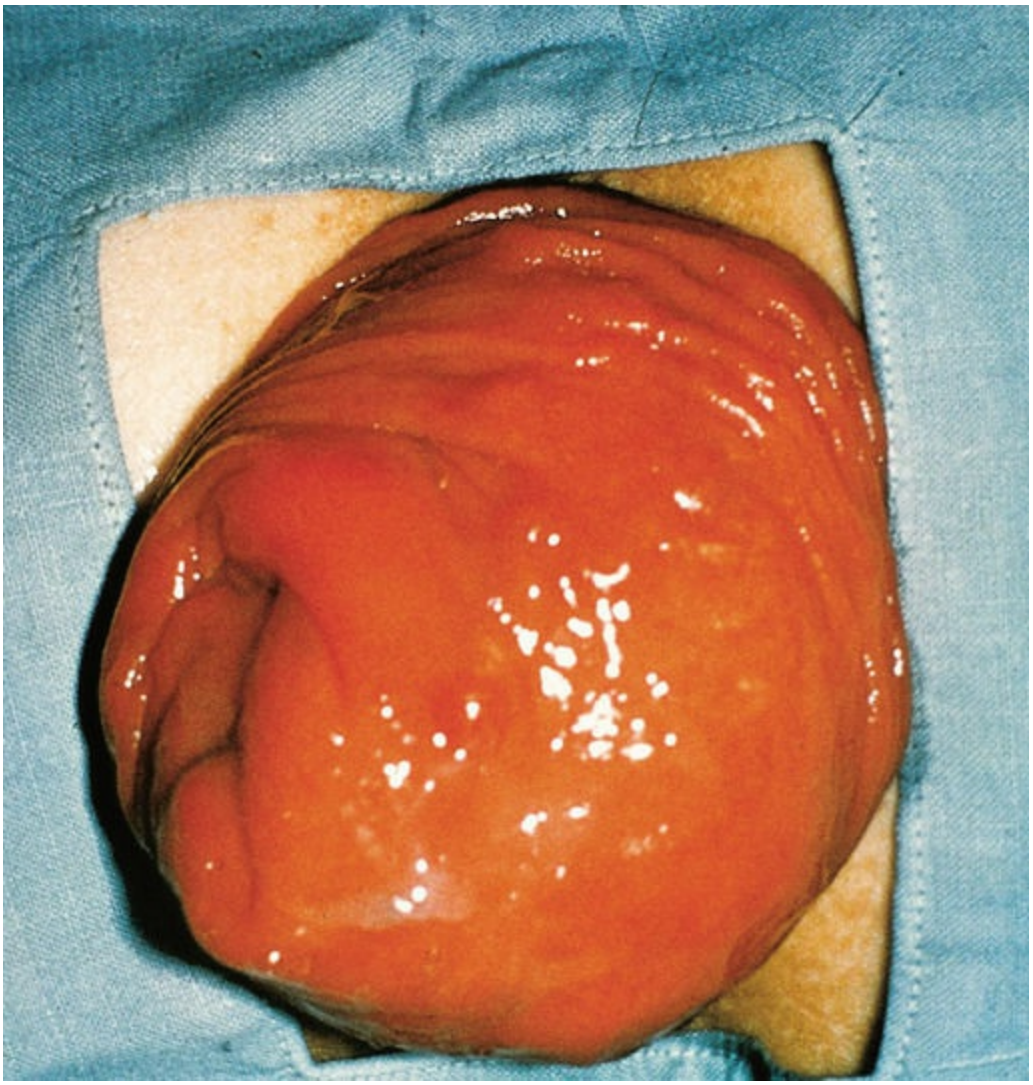


FIGURA 52-81 Procidência ou prolapso retal. Todo o reto fez protrusão através do canal anal.

Diagnóstico Diferencial e Investigação

Um problema comum para o diagnóstico é a possível confusão com as hemorroidas internas encarceradas prolapsadas. Estas condições podem ser diferenciadas pela inspeção da direção das pregas do tecido prolapsado. No caso de um prolapso retal, as pregas sempre são concêntricas, enquanto o tecido hemorroidário desenvolve invaginações radiais que definem botões hemorroidários. As hemorroidas prolapsadas e encarceradas produzem uma dor extrema e podem ser acompanhadas de febre e retenção urinária. A menos que esteja encarcerado, o prolapso retal é facilmente redutível e indolor.

Antes da intervenção cirúrgica, deve-se realizar a coleta de uma história cuidadosa, um exame físico e colonoscopia. Dos pacientes com prolapso retal, 35% se queixam de incontinência urinária e outros 15% têm um significativo vestíbulo vaginal prolabado. Estes achados necessitarão de avaliação e de uma potencial intervenção cirúrgica multidisciplinar.

Caso se suspeite do diagnóstico pela história, mas este não for detectado no exame físico, pode-se obter uma confirmação solicitando ao paciente que produza o prolapso pelo esforço sentado em um vaso sanitário. A inspeção do períneo com o paciente em uma posição sentada ou acocorada é útil para este propósito. No caso em que o prolapso é ainda obscuro, a defecografia (ver anteriormente) pode revelar o problema.

Ainda que incomum, uma neoplasia pode ser a fonte inicial de uma intussuscepção retal. Por esta razão e pelo fato de os pacientes idosos apresentarem um risco significativo de neoplasia colorretal, uma colonoscopia ou um clister opaco devem preceder a operação. Um achado significativo na inspeção

colonoscópica pode modificar a abordagem cirúrgica.

A manometria anal e o tempo de resposta das terminações nervosas do nervo pudendo podem ser solicitados no pré-operatório para avaliar com maior clareza os sintomas de incontinência. Entretanto, os resultados deste teste raramente mudam a estratégia cirúrgica. Um achado do aumento da condução nervosa (dano ao nervo) pode representar uma significância pós-operatória expressiva para a continência, ainda que maiores estudos sejam necessários para sua confirmação. Pacientes com evidências de lesões dos nervos podem apresentar uma taxa maior de incontinência após a correção cirúrgica do prolapso. Esperam-se pressões de compressão ou de repouso anal diminuídas nesta condição e podem anteceder o desenvolvimento real do prolapso. Os estudos manométricos de rotina para um prolapso óbvio em geral não são realizados.

Reparo Cirúrgico

O número de procedimentos descritos na literatura, historicamente e em anos recentes, é assombroso. Mais de 50 tipos de reparos foram utilizados, a maior parte apenas de interesse histórico. As abordagens incluíram de maneira geral a cerclagem anal, a ressecção da mucosa, a proctossigmoidectomia perineal, a ressecção anterior, com ou sem retopexia, apenas a retopexia e uma enorme quantidade de procedimentos envolvendo o emprego de uma tela sintética afixada à fáscia pré-sacra. O aparente entusiasmo e engenhosidade dos cirurgiões na sua busca para definir a operação ideal para o prolapso apenas servem para delinear a sua evasividade. Duas abordagens predominantes, a abdominal e a perineal, são consideradas no reparo cirúrgico do prolapso retal. A abordagem cirúrgica é ditada pelas comorbidades do paciente, preferência e experiência do cirurgião e idade do paciente. Geralmente, supõe-se que a abordagem perineal resulta em menor morbidade peroperatória e menos dor e uma duração hospitalar reduzida. Essas vantagens foram, até recentemente, consideradas como superadas por uma maior taxa de recorrência, mas os dados são obscuros neste ponto, no entanto, uma operação perineal apropriadamente executada pode proporcionar os mesmos bons resultados a longo prazo que um procedimento abdominal. Este ponto será esclarecido pelas avaliações a longo prazo em andamento. O advento das opções laparoscópicas também pode fornecer vantagens, mas por ora os dados sobre recidiva são escassos.

Reparo de Ripstein

O reparo de Ripstein tem muitos defensores. Ele envolve a colocação de uma prótese de tela em torno do reto mobilizado, com a fixação da tela à fáscia pré-sacral abaixo do promontório. As taxas de recorrência para este procedimento variam de 2,3% a 5%. O intestino é preparado mecanicamente para este procedimento com polietilenoglicol ou solução de fosfato de sódio. O procedimento envolve a mobilização do reto de ambos os lados e posteriormente até o cóccix. A secção da porção superior dos ligamentos retais laterais tem sido descrita, mas alguns defendem deixá-los completamente intactos devido às taxas de constipação pós-operatória serem 50% maiores em pacientes com asas laterais seccionadas. Após a mobilização do reto, uma faixa de 5 cm de uma tela retangular é colocada em torno da sua face anterior no nível da reflexão peritoneal, e ambos os lados da tela são fixados por uma sutura com fios não absorvíveis à fascia pré-sacra, a cerca de 1 cm da linha média. As suturas são usadas para fixar a tela ao reto tracionado e este é puxado para cima e posteriormente. Vários materiais têm sido experimentados para proteger o reto, incluindo o enxerto autólogo de fáscia lata, produtos sintéticos não absorvíveis como Marlex® (Chevron Phillips Chemical, The Woodlands, Tex), Teflon® (DuPont, Wilmington, Del) e próteses absorvíveis como ácido poliglicólico. As taxas de recidiva para todos os materiais utilizados é inferior a 10%, embora os tempos de acompanhamento e os critérios de avaliação entre estudos tenham variado, não sendo possível estabelecer comparações definitivas. As complicações incluem a obstrução do intestino grosso, em migração da tela através do intestino, a lesão e/ou a fibrose ureteral, a obstrução do intestino delgado, a fístula retovaginal e a impactação fecal. As taxas de morbidade pós-operatória são de 20%, porém a maioria destas complicações são mínimas. Apesar da retopexia com tela resultar em melhora significativa na incontinência fecal (50%), nenhuma operação de prolapso retal deve ser defendida como um procedimento seguro para se restabelecer a continência; especialmente naqueles pacientes com prolapso por períodos acima de dois anos devem ser advertidos quanto à possibilidade de que a incontinência poderá persistir.

Uma complicação significativa desta operação é a incidência de constipação de início recente ou de agravamento de uma já preexistente. Quinze por cento dos pacientes experimentam constipação pela primeira vez após a retopexia de Ripstein e pelo menos 50% daqueles que estão constipados no pré-operatório pioram. Enquanto algumas destas dificuldades são atribuídas às complicações do procedimento,

como uma redução do lúmen provocada pela tela, a obstrução no nível do reparo ou uma disfunção retal após a secção da asa lateral, será encontrado um subgrupo de pacientes com uma constipação de trânsito lento, caracterizando um distúrbio global da motilidade. Alguns autores defendem estudos de trânsito pré-operatórios de rotina para selecionar os pacientes, mas em geral uma boa história sobre os hábitos intestinais será suficiente. A etiologia de qualquer problema de defecação ou de obstrução grave ininterrupta no pós-operatório será investigada com um clister opaco e, talvez, com um estudo do intestino delgado. Estenoses, obstruções, aderências e fístulas podem ser identificadas pela radiografia.

As fibras, os líquidos e os emolientes das fezes são úteis no tratamento da constipação funcional, após os reparos do prolapso retal de qualquer tipo. Ocasionalmente, laxativos leves, como o leite de magnésia, o citrato de magnésio e/ou as terapias com base no polietileno podem ser necessários por curtos períodos de tempo. Tratamentos mais modernos para a constipação envolvem a administração oral de agonistas do receptor 5-HT4 (maleato de tegaserod) e podem ser valiosos no tratamento no curto prazo deste problema.

Procedimento de Wells

O procedimento de Wells é uma alternativa técnica utilizando uma prótese que reduz a incidência de obstrução retal pela eliminação da tela colocada anteriormente. A tela é fixada à face posterior da fáscia própria do reto e depois à fáscia pré-sacra, conforme descrito. A esponja de Ivalon (álcool polivinil) é um método que, em certo período, foi muito popular entre os cirurgiões europeus, mas atualmente perdeu consistência. A esponja é colocada posteriormente na parte profunda da pelve, de maneira similar à da técnica de Wells. De fato, Wells inicialmente descreveu este procedimento. Apesar dos resultados com taxas de recorrência pós-operatórias terem sido tão bons quanto aqueles que envolviam uma tela sintética não absorvível e os distúrbios de evacuação relatados terem sido poucos, uma característica perturbadora da esponja de Ivalon é uma taxa elevada de abscesso pélvico, obrigando a remoção da esponja. Apesar do polivinilglicol ser um carcinógeno indutor de sarcomas em ratos, este efeito não foi assinalado em humanos.

Ressecção Retopexia

A retopexia com ressecção é uma técnica que foi primariamente descrita por Frykman e Goldberg, em 1969, e popularizada nos Estados Unidos nos últimos 35 anos (Fig. 52-82). A ausência de uma tela artificial, a facilidade da operação e a redução do cólon sigmoide redundante são as principais vantagens do procedimento. Os índices de recorrência são baixos, variando de 2% a 5%, e as principais taxas de complicações variam de 0% a 20% e se relacionam com uma obstrução ou uma deiscência anastomótica. Basicamente, o cólon sigmoide e o reto são mobilizados no nível dos elevadores. Os ligamentos laterais são seccionados, mobilizados da parte profunda da pelve e suturados à fáscia pré-sacra. O mesentério do cólon sigmoide é, então, seccionado, com preservação da AMI, e uma anastomose livre de tensão é obtida. Uma versão modificada deste procedimento envolve a preservação das asas laterais e o ancoramento unilateral do mesentério retal ao sacro, no nível do promontório sacral. A ressecção do sigmoide é uma característica singular e controversa deste procedimento. Ela parece reduzir a constipação em 50% dos pacientes que se queixam deste sintoma, em alguns estudos. Outros questionam que a sigmoidectomia é uma operação inadequada para um problema crônico de motilidade que afeta todo o intestino, e estes pacientes devem ser formalmente avaliados no pré-operatório, e recomenda-se uma colectomia subtotal, se for detectada inércia colônica. Digno de nota, em pacientes que se queixavam de incontinência antes da operação, este sintoma melhorava em quase 35%, mesmo com a ressecção do sigmoide. Uma variante deste procedimento envolve não realizar a ressecção do sigmoide nos pacientes que não relatam história alguma de constipação e cuja queixa predominante seja a incontinência fecal.

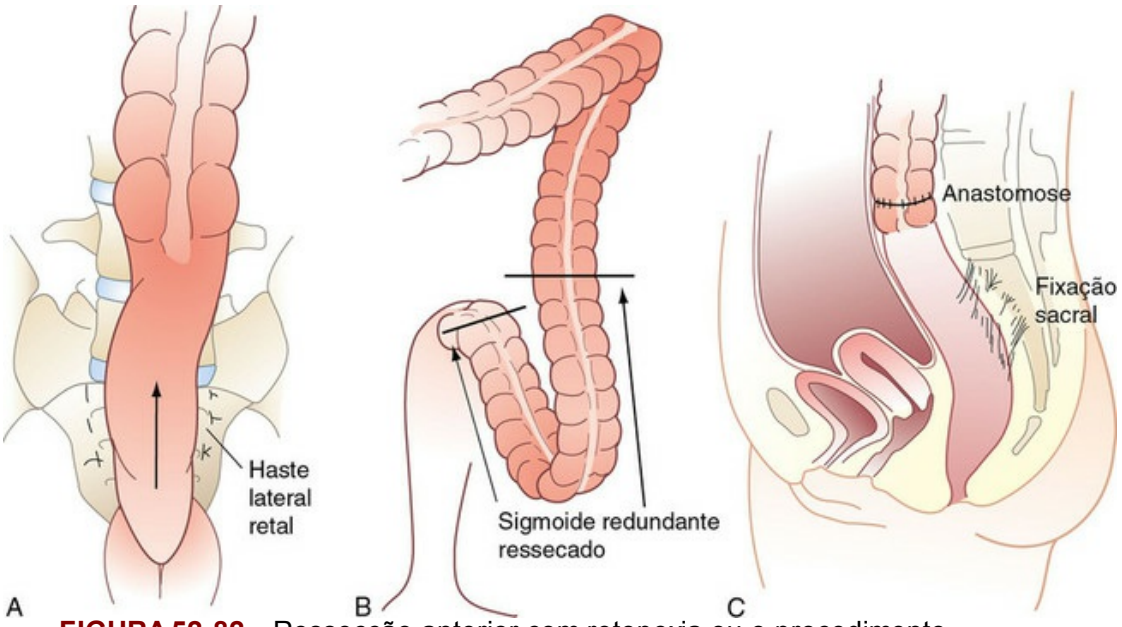
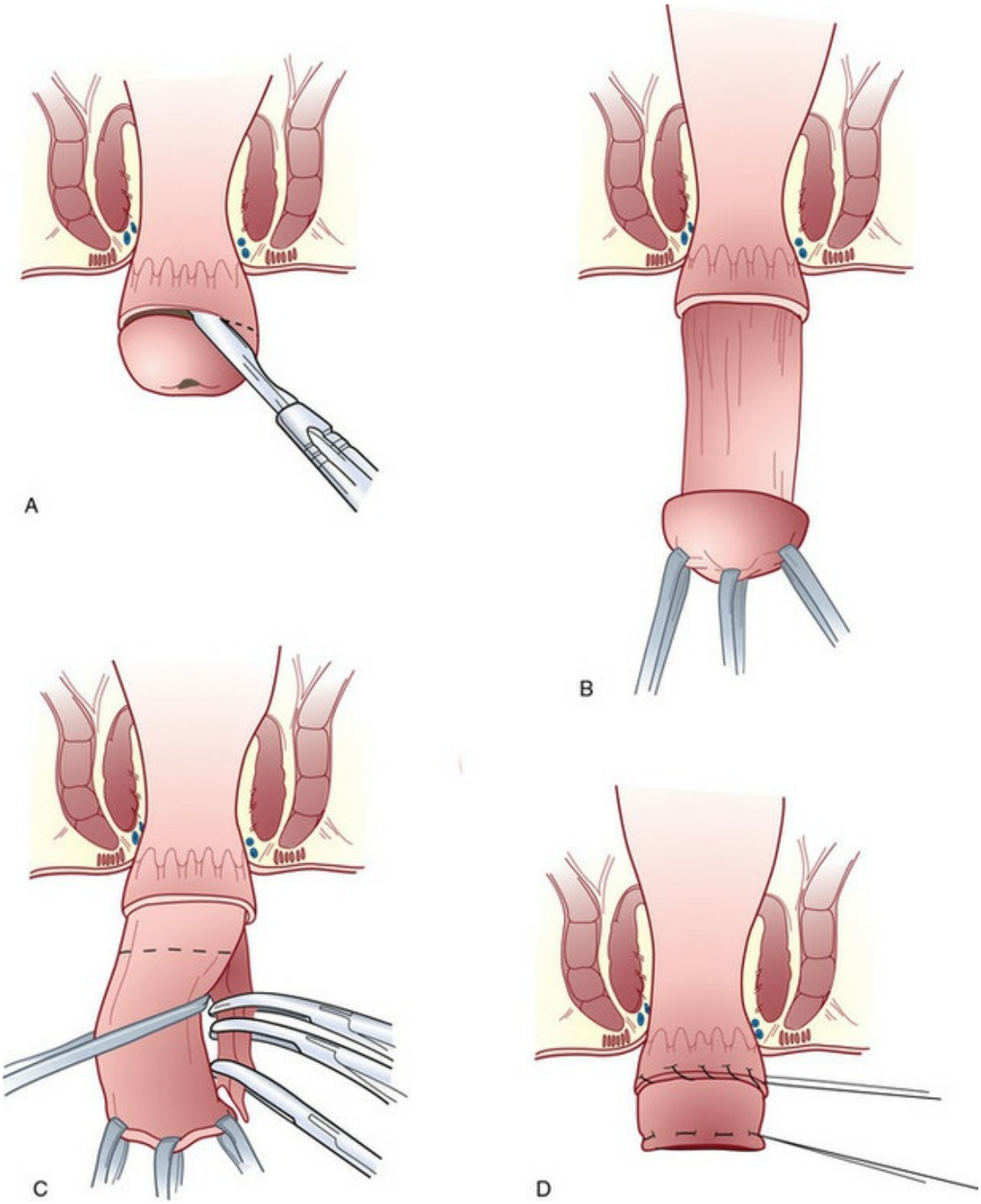


FIGURA 52-82 Ressecção anterior com retopexia ou o procedimento de Frykman-Goldberg para o prolapso retal. **A,** Após mobilização completa pela dissecção romba, os tecidos laterais à parede retal são removidos lateralmente. **B,** Ressecção do cólon sigmoide redundante. **C,** A anastomose é completada e são colocadas as suturas de retopexia. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St Louis, 1999, Quality Medical Publishing.)

Proctossigmoidectomia Perineal e o Procedimento de Altemeier

A proctossigmoidectomia perineal foi introduzida primeiro por Mikulicz, em 1899, e permaneceu sendo o tratamento de eleição para o prolapso na Europa durante muitos anos. Miles defendia este procedimento no Reino Unido e ele foi introduzido nos Estados Unidos por Altemeier na Universidade de Cincinnati. Conforme as abordagens abdominais obtiveram resultados favoráveis, principalmente devido às taxas de recorrência reduzidas, a abordagem perineal foi cada vez mais reservada apenas para casos com maiores riscos cirúrgicos. No entanto, uma renovação de interesse pela técnica resulta de recentes estudos que mostraram reduções nas taxas de recorrência, além do que inúmeros cirurgiões consideram esta técnica quando reparam o prolapso em homens jovens que estão sob um risco maior de lesão de nervos autônomos que resultem em impotência.

O procedimento de Altemeier combina uma proctossigmoidectomia perineal com uma elevatoroplastia anterior (Fig. 52-83). Este último procedimento é realizado para corrigir a diástase do elevador do ânus comumente associada a esta condição. Teoricamente, o restabelecimento da continência fecal é obtido por esta manobra adicional. Como sempre, o intestino grosso é exonerado mecanicamente. O paciente é colocado em uma posição prona em canivete com a bexiga drenada por um cateter de Foley. A mucosa retal é pinçada serialmente com clampes de Babcock ou de Allis até que se detecte um prolapso em toda a textura. Uma incisão circunferencial abrangendo toda a espessura é feita 1,5 cm proximal à linha denteada. A reflexão peritoneal inferior em geral pode ser incisada anteriormente e penetra-se na cavidade peritoneal. Os mesentérios do reto e do cólon sigmoide são clampeados em sequência e ligados, até que nenhuma parte do intestino permaneça redundante. O cólon é seccionado neste ponto e executa-se uma anastomose entre o cólon e o canal anal com suturas manuais ou através de grampeamento.


A
B
C
D

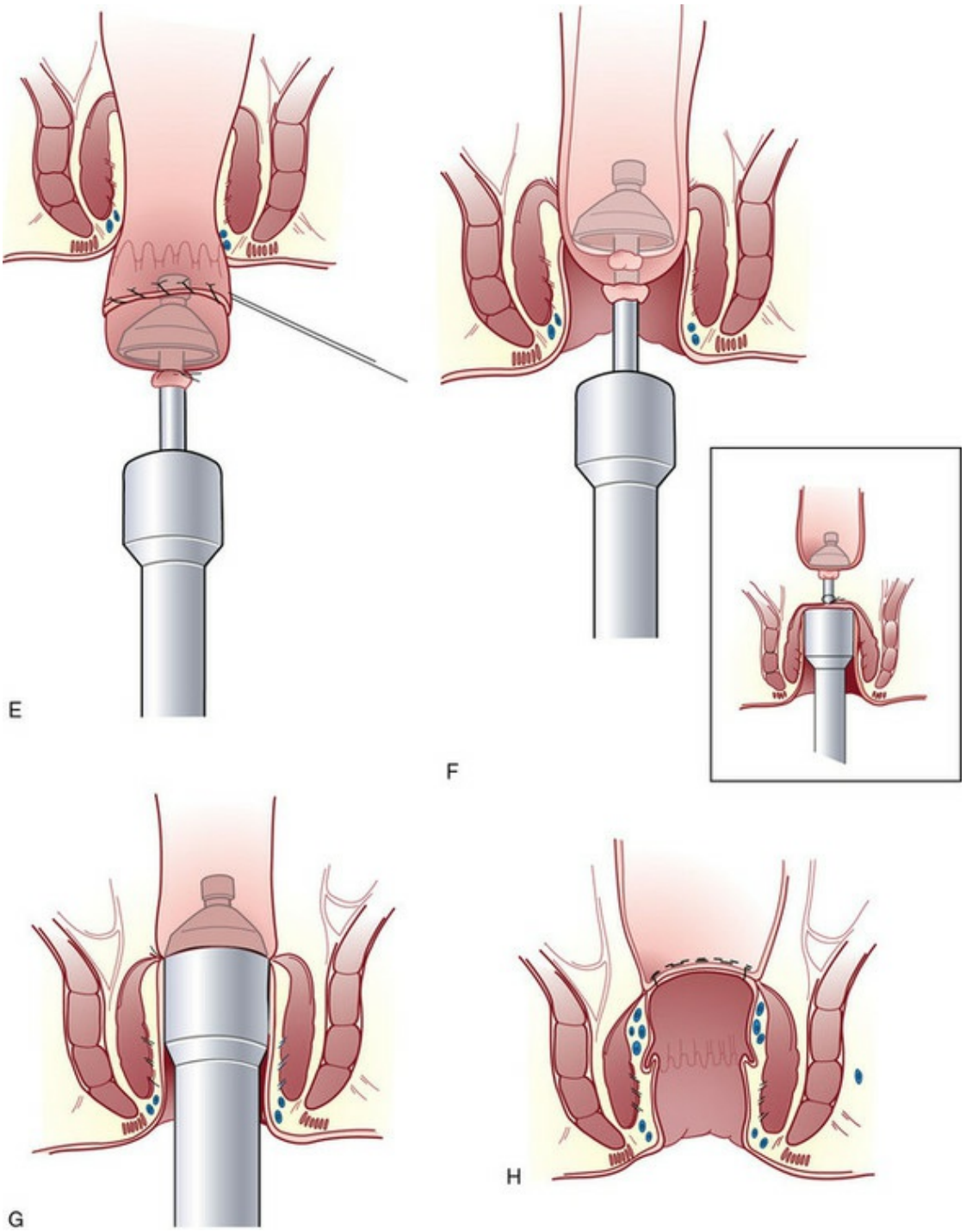


FIGURA 52-83 Retossigmoidectomia perineal de Altemeier. **A,** Incisão circunferencial do reto proximal à linha denteada. **B,** Liberação do reto e do cólon sigmoide redundantes. **C,** Ligadura do suprimento sanguíneo para o reto. **D,** Colocação de sutura em bolsa no intestino proximal e excisão do cólon redundante e reto; ponto de *whip* colocado no coto retal.**E,** Sutura em bolsa proximal ancorada ao redor do eixo central. **F,** Intestino proximal avançado através do ânus e pontos em bolsa distais são amarrados. **G,** Aproximação da bigorna à cápsula e ativação do grampeador. **H,** Anastomose completada. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and practice of surgery forthe colon, rectum and anus, ed 2, St Louis, 1999, Quality Medical Publishing.)

Os pacientes submetidos a uma proctossigmoidectomia perineal em geral são mais idosos, com

significativamente mais comorbidades do que aqueles que são selecionados para o reparo abdominal. Os índices de complicações ficam abaixo de 10% e os de recorrência foram relatados como sendo tão elevados quanto 16%, embora, conforme mencionado, séries recentes tenham mostrado percentuais de recorrência significativamente mais baixos. As complicações incluem o sangramento, proveniente da linha de grampeamento, ou da sutura, abscesso pélvico e, raramente, deiscência da linha de sutura, com evisceração perineal. A ausência de incisão abdominal, redução na dor e na permanência hospitalar tornam este procedimento uma opção atraente.

Cerclagem Anal

A cerclagem anal é uma das técnicas cirúrgicas mais antigas descritas para o tratamento do prolapso retal. Thiersch descreveu a cerclagem anal com fio de prata em 1891. Desde então, ela foi realizada com uma ampla gama de materiais, como o fio de aço inoxidável, a tela não absorvível, pequenas bandas de Silastic®, a sutura de náilon e o polipropileno. Esta alternativa é realizada pela maioria dos cirurgiões nos pacientes de alto risco cirúrgico, pois ela pode ser feita sob anestesia local. Com o paciente em posição prona em canivete, ou em posição de litotomia, é feita a antissepsia da área anal e colocados campos. Realizam-se duas pequenas incisões laterais, e, em seguida, com um fio em uma agulha curva transpassa-se a parede retal para o lúmen e o traz para fora amarrando-o e sepultando-o. Isto é feito repetidas vezes até se obter a redução do calibre retal. O orifício assim calibrado deverá permitir a introdução de um dedo indicador com facilidade. A cerclagem anal não corrige a incontinência fecal associada ao prolapso, e a taxa de recorrência é muito alta (>30%). Além disso, embora o percentual de mortalidade seja de 0%, a taxa de morbidade é elevada. Pode ocorrer erosão do fio de aço para dentro do esfíncter, formação de uma fístula anovaginal, encarceramento do prolapso retal, impactação fecal e infecção. Há relatos de taxas de reoperação de 7% a 59%. A segurança das atuais técnicas anestésicas e a baixa morbidade e o relativo sucesso funcional da protectomia perianal tornaram a cerclagem anal, em grande parte, uma coisa do passado.

Prolapso Interno e Síndrome da Úlcera Retal Solitária

Duas áreas de controvérsia relacionadas com o prolapso retal envolvem o tratamento da síndrome de úlcera retal solitária (SURS) e a intussuscepção interna da mucosa retal. Apesar de ser identificada como uma úlcera, a patologia macroscópica da SURS pode variar de uma úlcera típica em formato de cratera com uma depressão fibrinosa central a uma lesão polipoide. Ela sempre está localizada na face anterior do reto, 4 a 12 cm da borda anal, e supostamente corresponde à localização da "tipoia" puborretal anal. Em muitos casos, ela está, mas não exclusivamente, associada à intussuscepção interna ou a um prolapso retal em toda a espessura. No entanto, os pacientes típicos são jovens e mulheres, com uma média de 25 anos e uma história de esforço e dificuldade de evacuação.

A úlcera retal em geral é detectada na proctoscopia ou sigmoidoscopia flexível e comumente se apresenta com sangramento retal, no caso de um esforço excessivo, ou de constipação. A etiologia da SURS permanece algo obscura, mas especula-se que seja consequente a uma isquemia crônica. Supõe-se que a prega retal com a úlcera forme o ponto de direção de uma intussuscepção para dentro do canal anal. O esforço crônico, repetido, ou o prolapso deste ponto de direção produziria a isquemia, a degradação tecidual e a ulceração. Uma possível autodesimpactação digital também pode ser um fator contribuinte. A histologia revela uma camada espessa de fibrose obliterando a lâmina própria. Outros achados patológicos comuns incluem a presença de glândulas repletas de muco numa localização não convencional na submucosa e revestidas pelo epitélio colônico normal (*i.e.*, colite cística profunda). Diferenciar a SURS da doença maligna, da infecção ou da doença de Crohn é importante, mas não difícil. A localização anterior no contexto dos sintomas clássicos e os achados patológicos são conclusivos.

A avaliação diagnóstica pela defecografia é o procedimento radiológico de escolha e em geral revela o distúrbio subjacente. O prolapso retal com espessura plena, o prolapso interno, a síndrome puborretal paradoxal (incapacidade de relaxamento da musculatura do assoalho pélvico ao esforço) e pregas retais espessadas são achados comuns.

Dados sobre o tratamento deste distúrbio incomum são retrospectivos e poucos estudos têm sido feitos, mas foram realizadas várias observações em comum. Em geral, um terço dos pacientes com SURS também sofre de um prolapso retal em toda a espessura. Os reparos do prolapso abdominal resultaram em uma taxa de cura de 80% em pacientes com SURS e prolapso retal em toda a espessura. No mesmo estudo, os pacientes tratados com o mesmo procedimento para o prolapso da mucosa e SURS evoluíram muito pior – apenas 25% dos pacientes responderam à intervenção cirúrgica. Na maioria dos estudos, o

tratamento dietético, a restrição do assoalho pélvico (*biofeedback*) e o uso a curto prazo de medicações anti-inflamatórias tópicas contendo mesalamina resultam na remissão para aqueles com prolapso interno ou disfunção da musculatura pélvica. O diagnóstico imediato do problema subjacente e o tratamento apropriado podem ser difíceis, mas são as chaves para a resolução do problema. Em geral, a excisão local resulta em uma ferida maior, que não cicatriza e realmente não tem nenhum papel no tratamento. Muito raramente, os sintomas de sangramento intenso, dor e espasmo podem precisar de uma colostomia sigmoide de desvio temporário.

A intussuscepção interna foi descrita pela primeira vez no final da década de 1960, quando a defecografia foi desenvolvida e passou a ser usada de forma disseminada. A condição também é chamada *prolapso interno* ou *oculto* e é limitada à mucosa e à submucosa retal, que se separa da camada muscular da mucosa e desliza para baixo ao longo do canal anal (Fig. 52-84). A intussuscepção interna pode ser identificada em uma proporção significativa da população assintomática e parece representar uma variante do normal. No entanto, existem defensores do reparo do prolapso interno quando este é encontrado em pacientes que se queixam de disfunção na defecação. O procedimento de ressecção da mucosa transanal de Delorme envolve a remoção circunferencial do canal anal redundante e da mucosa retal distal e a imbricação da camada muscular com suturas verticais seriadas. Embora resultados satisfatórios tenham sido relatados para esse procedimento na década de 1990, a experiência recente tem sido desencorajadora, tendo diminuído o entusiasmo relativo ao procedimento.

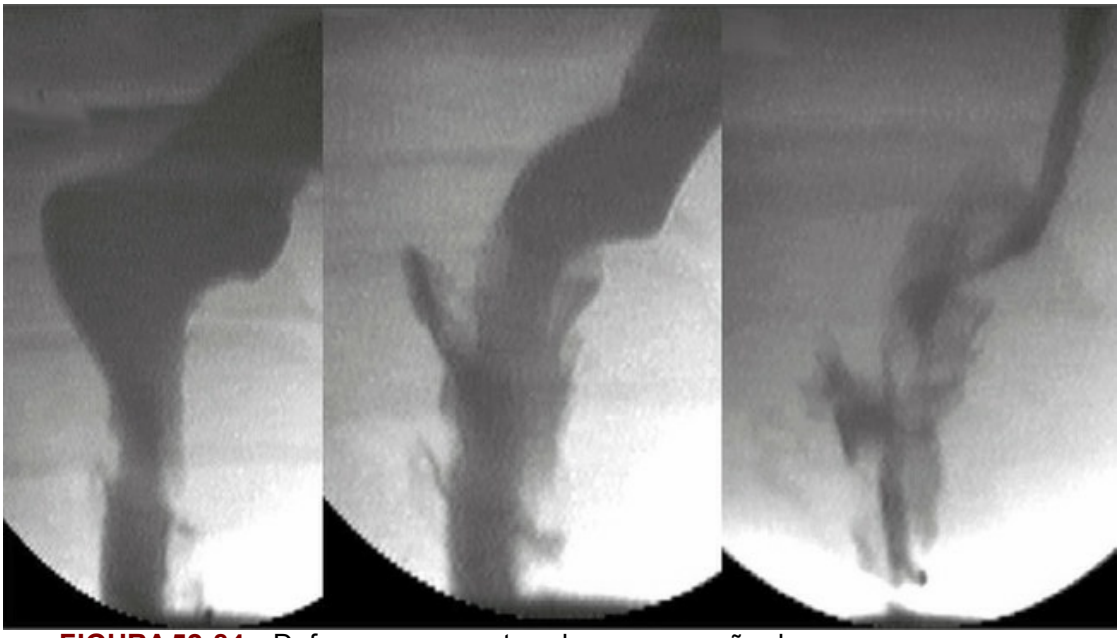


FIGURA 52-84 Defecograma mostrando a progressão da intussuscepção interna.

Os reparos abdominais, como o de Ripstein, também foram considerados como uma alternativa para os pacientes sintomáticos. Infelizmente, os resultados destes estudos não são conclusivos. Em pacientes que receberam reparos por uma abordagem abdominal, apenas 24% a 38% relataram qualquer tipo de melhora, enquanto um número significativo apresentou piora. Como o SURS, o tratamento de pacientes com defecação incompleta ou obstruída deve ser inicialmente avaliado com defecografia. Até então os estudos não sustentaram a intervenção cirúrgica para estes distúrbios quando há apenas a intussuscepção interna.

Retocele

Uma retocele é uma projeção sacular anormal do reto proximal que se estende do reto distal para o canal anal distal. Ela geralmente começa logo acima do complexo esfincteriano (Figs. 52-85 e 52-86). A causa da retocele é multifatorial. O estiramento da fáscia endopélvica, de uma lesão prévia do assoalho pélvico, seguida por uma pressão intra-abdominal cronicamente aumentada, causam uma herniação em toda a espessura do reto para dentro da vagina. As pressões retais tendem a ser maiores do que as presentes na vagina; portanto, as pressões tendem a empurrar o reto anteriormente e estirar e desviar também o septo

retovaginal. O principal sintoma da retocele é o aprisionamento das fezes, uma forma de obstrução à defecação. As mulheres descrevem precisar de uma pressão vaginal para reduzir o abaulamento, estirando eficazmente o reto anterior e possibilitando a defecação.

FIGURA 52-85 Exame anorretal digital demonstrando uma retocele anterior fazendo protrusão do introito vaginal.

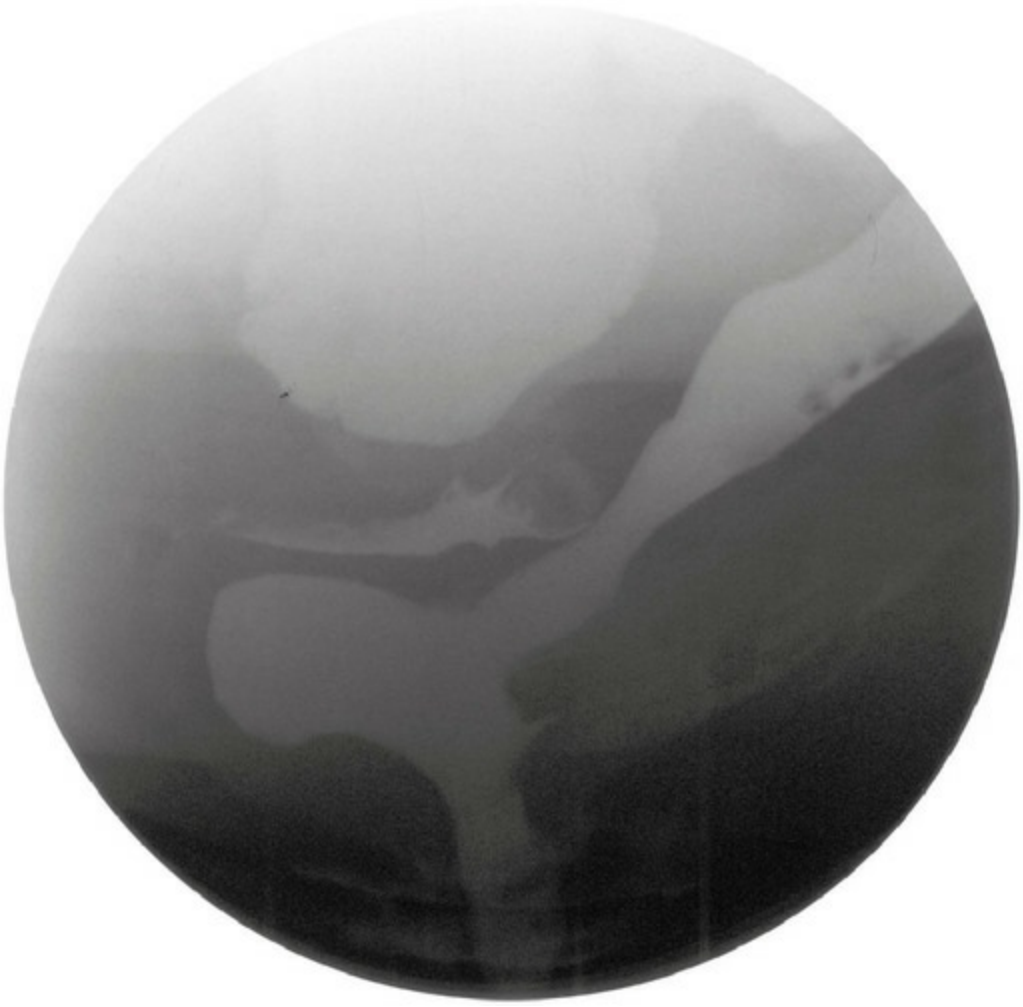


FIGURA 52-86 Radiografia com triplo contraste demonstrando uma grande retocele anterior. O material de contraste também é observado na vagina e no intestino delgado.

Os critérios para a intervenção cirúrgica incluem um aprisionamento sintomático das fezes que precise de uma evacuação digital ou de um suporte vaginal, e uma retocele grande fazendo protrusão e que empurra a mucosa vaginal para além do introito, produzindo secura, ulcerações e desconforto. Embora pequenas retoceles sejam comuns, é raro que uma retocele com menos de 2 cm seja sintomática.

Existem duas abordagens cirúrgicas principais para as retoceles, transanal e transvaginal. Apesar da abordagem transvaginal ter sido criticada pelos cirurgiões devido ao fato de o reparo ser feito no lado de baixa pressão do septo retovaginal, ela apresenta determinadas vantagens. O intestino é preparado e a paciente é colocada em posição de litotomia. Após a injeção submucosa de lidocaína com 1% de epinefrina, um segmento em tira da vagina é ressecado, começando-se no introito vaginal e continuando-se até o ápice vaginal. O tamanho deste segmento é determinado pela extensão da retocele. O objetivo é ressecar um segmento em toda a espessura da vagina, dissecar e reduzir uma enterocele, se esta for encontrada no septo retovaginal, e então obliterar o fundo de saco suturando-se e fechando-se as bordas seccionadas da vagina e permitindo-se que o espaço contraia-se por fibrose.

De maneira alternativa, foram descritas várias abordagens para a correção transanal da retocele. Esta técnica, provavelmente, foi melhor descrita por Sullivan, que espera que 80% dos pacientes apresentem resultados de bons a excelentes. Executa-se uma incisão longitudinalmente no reto sobre o abaulamento acima dos esfíncteres. O tamanho da incisão varia com a extensão da retocele. A vagina subjacente é exposta e imbricada para obliterar o saco, e o reto é separadamente imbricado e fechado sobre este com suturas com fios absorvíveis. Infelizmente, não existem comparações diretas na literatura entre estas duas técnicas. No entanto, os cirurgiões apresentam um argumento pouco substanciado de que um reparo com base no lado de alta pressão ou do abaulamento retal pode reduzir a recorrência. Não importa qual a técnica, a seleção do paciente e o seu acompanhamento são cruciais. Em um determinado estudo, apenas

54% dos pacientes que se submeteram a um reparo da retocele obtiveram um alívio dos seus sintomas de defecação obstruída. A síndrome do puborretal paradoxal não foi descartada e foi responsável pela continuação dos problemas. A terapia pós-operatória com *biofeedback* é apropriada nestes casos. A avaliação com a defecografia é muito útil para distinguir estes problemas no pré-operatório.

Constipação

A constipação é um sintoma muitas vezes usado pelos pacientes para descrever problemas muito diferentes. Ela ocorre com frequência em populações mais idosas; em uma pesquisa, 50% das mulheres e 30% dos homens com mais de 65 anos estavam afetados. Embora a constipação funcional pareça ocorrer com mais frequência nos idosos, um pequeno subgrupo de pacientes se apresenta em uma idade muito jovem com sintomas graves e sem remissão. Esses pacientes são avaliados diferentemente (ver adiante). Apesar da maioria dos indivíduos descreverem a constipação em termos de frequência reduzida de evacuações, mais de 25% usam este termo para descrever o esforço excessivo ou uma sensação de defecação incompleta. Fezes normais têm frequências que variam de três vezes por semana para três vezes ao dia. As causas da constipação são numerosas, mas a avaliação da constipação é relativamente direta, e são poucas as indicações para operação (Fig. 52-87). A avaliação inicial da constipação deve fornecer informações quanto ao início dos sintomas (se são agudos), frequência de evacuações, alterações na conformação das fezes, presença ou ausência de sangue nas fezes, novas medicações e qualquer doença recém-diagnosticada. O exame físico deve sempre incluir um exame retal e proctoscopia. Uma constipação de início recente pode ser dividida em categorias para considerações diagnósticas adicionais. Estas categorias são depressão ou debilitação, medicações novas, doenças endócrinas como hipotireoidismo e obstrução da defecação. Para nosso propósito, enfatizaremos causas cirurgicamente corrigíveis, reconhecendo que a maioria das constipações é crônica e funcional e é tratada simplesmente pelo acréscimo de líquidos e fibras à dieta.

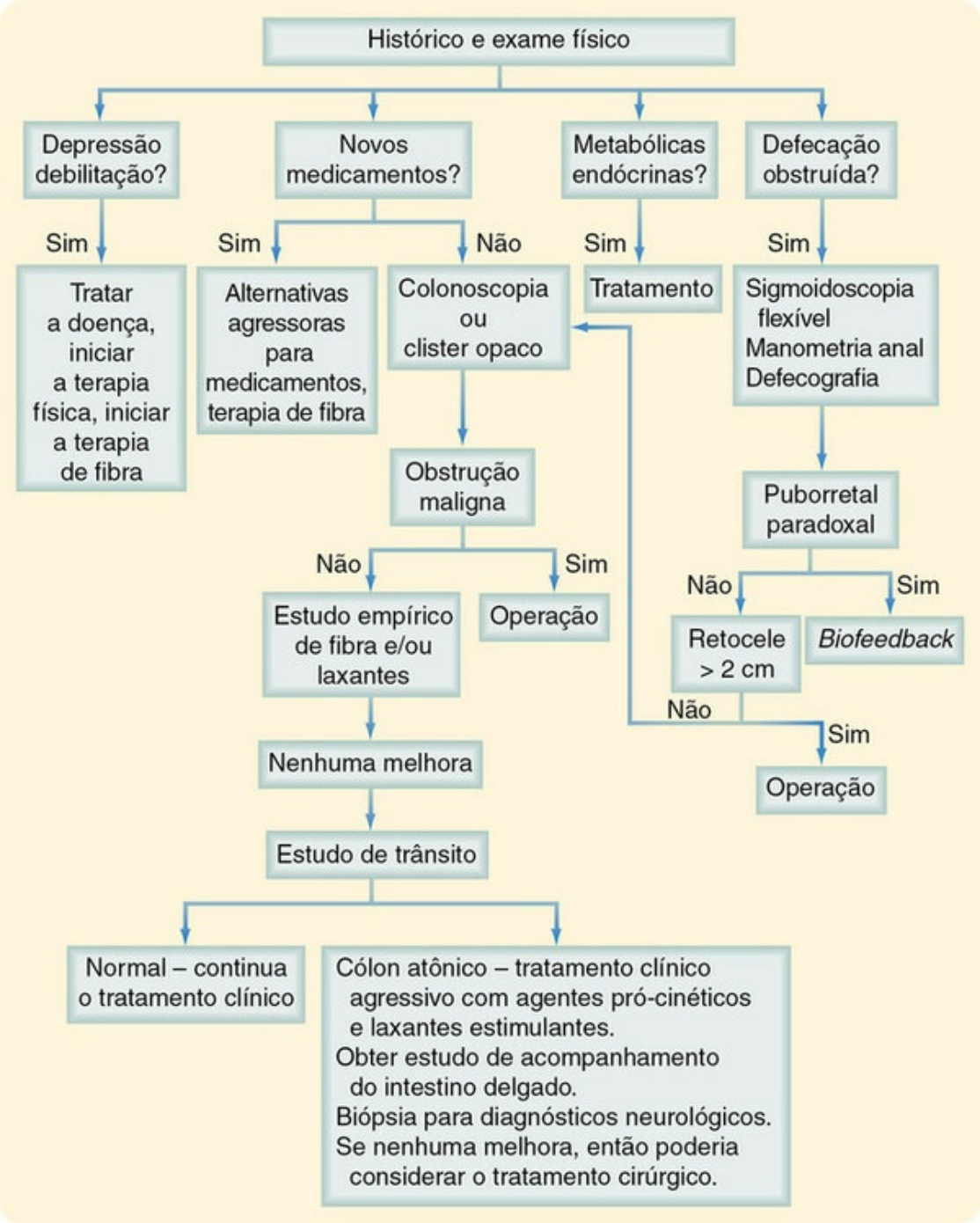


FIGURA 52-87 Algoritmo para tratamento de pacientes com constipação.

Um paciente cujos sintomas sejam compostos de esforço e defecação incompleta com uma frequência normal de evacuações deve ser avaliado quanto a uma defecação obstrutiva. A melhor maneira de obter mais informações é através do exame físico e da defecografia. As retoceles sintomáticas são aquelas que conseguem esvaziar completamente no defecograma. Anormalidades anatômicas associadas (p. ex., prolapso do vestíbulo vaginal, enterocele) podem ser corrigidas. A manometria anal com o estudo eletromiográfico é um instrumento investigatório inestimável para o paciente com uma anatomia normal e suspeita de uma síndrome puborretal paradoxal. A terapia de *biofeedback* está indicada nestes casos. Às vezes, coexistem a retocele cirurgicamente corrigível e os distúrbios defecatórios funcionais. Nesta situação, o *biofeedback* em geral é iniciado e então realiza-se subsequentemente o reparo da retocele.

A preocupação primária do médico que avalia a constipação de início recente é descartar uma lesão maligna do intestino grosso. Um paciente que se apresenta com queixas de alteração aguda nos hábitos

intestinais deve ser avaliado com uma colonoscopia na ausência de causas óbvias, como uso de narcóticos. As medicações suspeitas devem ser imediatamente interrompidas e a reavaliação deve ocorrer logo depois. Nenhuma melhora ou presença de fezes guáiaco-positivas deve levar a um exame colonoscópico. Um enema de bário é aceitável, mas a sigmoidoscopia flexível, mesmo combinada com teste de fezes guáiaco, não consegue detectar 25% das malignidades do lado direito. Um exame colonoscópico normal é tranquilizador e deve resultar em terapia dietética. A ingesta de líquidos deve ser aumentada para 2 L/dia, no mínimo, e a terapia com fibras deve ser instituída. Deve-se evitar bebidas com cafeína. Existem muitas outras estratégias com base em laxativos para o tratamento a curto prazo da constipação funcional. O fracasso a longo prazo na resposta a estas estratégias requer uma investigação adicional.

Estudos de Trânsito

A medida do tempo do trânsito colônico é um auxílio valioso no estabelecimento do diagnóstico de constipação de trânsito lento ou inércia colônica. Apesar de existirem muitas técnicas diferentes para avaliar os tempos de trânsito colônicos, dois dos principais objetivos do teste são estabelecer os valores de trânsito do intestino total e segmentar. Um teste muito comum e simples foi projetado por Martelli, para fazer ambas as coisas. Solicita-se ao paciente que evite o uso de laxativos ou medicações constipantes, como os suplementos de ferro, por três a quatro dias antes do teste. O paciente ingere uma cápsula contendo 20 marcadores rádio-opacos e é realizada uma radiografia abdominal em cada dia subsequente, durante um total de sete dias, ou até que os marcadores sejam expelidos. As cápsulas são quantificadas em três áreas do cólon – direita, esquerda e retossigmóidea. Os indivíduos normais expelem 80% dos marcadores até cinco dias após a sua ingestão. A constipação de trânsito lento é diagnosticada em pacientes que não satisfazem estes critérios.

Constipação de Trânsito Lento: Inércia Colônica

Estima-se que 2% da população sofre de constipação funcional crônica, sem remissão. A causa desta síndrome não é bem compreendida, mas tem sido sugerido que a maioria das alterações da motilidade da constipação de trânsito lento pode ser de origem neuropática e há evidências sugerindo que alterações sutis do sistema nervoso entérico, não evidente ao exame histológico convencional, podem estar presentes nesses pacientes.[48] A maioria dos pacientes são do sexo feminino, com uma média de menos de 30 anos de idade. A maioria destes indivíduos relatará que já eram constipados quando crianças e que a constipação piorou durante a adolescência e o início da idade adulta. A frequência das evacuações é amplamente variável e oscila de uma a duas vezes por semana a uma a cada duas a três semanas. A dor abdominal, a intumescência e as náuseas acompanham a constipação e fazem com que o paciente se sinta indisposto. O uso frequente de laxativos sem prescrição médica e enemas caracteriza este grupo, e são comuns condições psiquiátricas associadas, como depressão. Como a doença maligna neste grupo é excessivamente rara, ela deve ser descartada. Um clister opaco é um exame inicial útil. Não somente ele faz um rastreamento das lesões grandes e óbvias, mas a morfologia do cólon e a presença de dilatação também podem ser avaliadas. Um estudo de trânsito é o passo diagnóstico seguinte. As biópsias em geral não estão indicadas, a menos que haja uma forte suspeita de constipação neuropática. Pode ser encontrada uma perda do plexo argirófilo com um aumento acentuado nas células de Schwann, que indicam um dano extrínseco ao plexo mioentérico. Supõe-se que esta lesão resulte do abuso crônico de laxativos. Um atraso no esvaziamento gástrico e do intestino delgado tem sido observado em alguns pacientes, implicando um problema de motilidade global. Este problema de motilidade pode ser responsável pelos resultados cirúrgicos variáveis notados na literatura.

Um regime intestinal agressivo é sempre o primeiro curso de ação após o diagnóstico de uma constipação com trânsito lento. Uma combinação de laxativos, fibras e soluções com base no polietileno-glicol pode ser útil. Uma nova classe de laxativos foi aprovada para uso a curto prazo: os agonistas do receptor 5-HT_4. Estes podem se mostrar benéficos e merecem investigação.

A indicação cirúrgica para a inércia colônica idiopática é controversa. O procedimento mais descrito é a colectomia subtotal com anastomose ileorretal. Tradicionalmente, apenas os pacientes com sintomas no caso de megacólon ou megarreto foram considerados para intervenção cirúrgica, mas agora mais pacientes com cólon de calibre normal e constipação refratária grave estão sendo encaminhados para cirurgia. Os custos e a inconveniência associada à terapia clínica para a constipação crônica grave não são pouco consideráveis. Intuitivamente, a intervenção cirúrgica pode parecer uma opção atraente. No entanto, os dados concernentes a uma cura duradoura são pouco claros. Na maioria das séries que

incluíram mais de 20 pacientes e que tinham mais de dois anos de acompanhamento, os resultados variaram de 33% a 94% de sucesso (defecação regular sem o emprego de laxativos). A ampla variação dos resultados é preocupante. Notou-se que, com frequência, os sintomas de náusea, empachamento e dor abdominal podem persistir e ser acompanhados de uma diarreia persistente. Assim, muitos pacientes trocam um complexo sintomático por outro. Houve alguns poucos estudos prospectivos exercendo um critério de seleção bastante estrito para a operação, que incluía resultados de defecografia normais e atraso difuso no tempo de trânsito. Estes pacientes parecem lidar melhor no acompanhamento, desfrutando uma taxa de sucesso de 94%, conforme definido pela pontuações de satisfação do paciente de bom ou excelente. A colectomia total com anastomose ileorretal é uma opção para pacientes com inércia colônica de calibre normal, mas não deve ser defendida como uma solução perfeita. Critérios de seleção cuidadosos aplicados a indivíduos motivados e psicologicamente bem ajustados levam aos melhores resultados cirúrgicos a longo prazo.

Constipação de Trânsito Lento: Inércia Colônica com Megacólon

Um subgrupo pequeno, porém importante, da constipação é o de origem neural. Em contraste com a inércia colônica com um cólon normal, como um grupo, 50% destes pacientes são homens. A intervenção cirúrgica em geral está indicada nestes casos, pois a terapia clínica eventualmente fracassa. Entre estas entidades, a doença de Chagas, a doença de Hirschprung do adulto e a displasia intestinal neuronal serão consideradas. Comumente, todas estas etiologias se apresentarão como uma constipação de trânsito lento na presença de um cólon dilatado. Um reto dilatado é um achado variável e tipicamente está ausente na doença de Hirschprung.

Às vezes, a doença de Hirschprung é diagnosticada em na fase adulta. Estes pacientes em geral são homens jovens, com cerca de 20 anos, e com queixas de problemas de evacuação durante toda a vida. É comum, nestes casos, estar envolvido um segmento muito curto e distal do reto. O restante do cólon está dilatado pela obstrução parcial crônica distal. É típica a ausência das fezes do reto distal, similar ao achado no exame físico em crianças. Outra característica é o clister opaco mostrar um reto distal estenosado, com um cólon proximal dilatado. Os achados na manometria anal revelam um reflexo inibitório retoanal (RIRA) ausente, indicando que o reto perdeu a sua capacidade mediada pela via nervosa de relaxar-se em resposta a uma carga de fezes. O diagnóstico histológico é feito por biópsia da mucosa do reto distal, pelo menos 3 cm acima da linha denteada, para evitar o segmento normalmente aganglionar nesta área. As biópsias de sucção da mucosa e em saca-bocado superficiais são diagnósticas e podem ser realizadas no consultório. A coloração da submucosa e da lâmina própria com a acetilcolinesterase revela um número aumentado de fibras nervosas coradas de marrom e é considerado como 99% precisa para se estabelecer o diagnóstico. Uma discussão das intervenções cirúrgicas para este problema é encontrada em outras partes deste texto (Cap. 67, “Cirurgia Pediátrica”).

O megacólon é a complicação mais comum da tripanossomíase intestinal. O organismo envolvido é o *Trypanosoma cruzi*, um parasita endêmico na América do Sul. O dano nervoso que resulta da tripanossomíase causa megacólon e megarreto. A impactação fecal e o volvo do sigmoide são as complicações mais comuns. A colectomia total para este problema resulta em um reto discinético residual; portanto, os procedimentos de abaixamento com ressecção do cólon e do reto e a criação de um reservatório ileal (bolsa em J ileal ou bolsa de Park) são as alternativas preferenciais

A displasia intestinal neuronal descreve dois tipos distintos de defeitos congênitos dos gânglios murais intestinais. O tipo A é observado principalmente em crianças e consiste em hipoplasia da inervação simpática. O tipo B está presente tanto em crianças quanto em adultos e caracteriza-se pela displasia do plexo submucoso, resultando em uma propulsão anterógrada fraca das fezes. Histologicamente, a hiperplasia e gânglios gigantes com sete a dez células nervosas estão presentes. A coloração pela acetilcolinesterase mostra um plexo denso de fibras parassimpáticas com uma atividade aumentada. A terapia laxativa nestes indivíduos é em geral uma estratégia a curto prazo e, na maioria dos pacientes, o tratamento fracassa. A ressecção cirúrgica com anastomose ileorretal é o tratamento de escolha.

Ressecção laparoscópica do cólon

As primeiras ressecções colônicas laparoscópicas foram realizadas em 1991. A experiência reunida pelos cirurgiões que realizaram a colecistectomia laparoscópica proporcionou o estímulo para o desenvolvimento da ressecção colônica laparoscópica. Os pacientes submetidos a uma colecistectomia laparoscópica tinham incisões menores, menos dor no pós-operatório, estadas hospitalares mais curtas e retornavam mais rápido ao trabalho. Estes benefícios foram obtidos enquanto se preservavam os aspectos

técnicos da remoção da vesícula biliar consagrados pelo tempo.

Os objetivos da colectomia laparoscópica são similares aos da colecistectomia laparoscópica. Os requisitos técnicos e os princípios da ressecção colônica não podem ser comprometidos em um esforço de se evitar os prejuízos de uma incisão-padrão na linha média. O retorno mais rápido à atividade física precisa ser proporcionado com confiança. Em quase todos os estudos que investigaram a implementação da ressecção colônica laparoscópica para diversas doenças, os pacientes receberam alta dois a três dias antes em relação aos pacientes que foram tratados com ressecção colônica a céu aberto. A colectomia laparoscópica não foi associada à incidência aumentada de complicações. Tem sido sugerido que a função do sistema pulmonar e o sistema imunológico são melhor mantidos após operações laparoscópicas. A satisfação com a imagem corpórea consequente ao menor tamanho da incisão tem sido assinalada. Os benefícios da ressecção colônica laparoscópica foram constatados em todos os grupos etários, inclusive nos idosos.

O retorno mais rápido da função intestinal facilitou a alta hospitalar mais precoce. O movimento propulsivo do intestino em um paciente cirúrgico não alimentado é dependente do complexo motor migratório. Este é inibido pela manipulação intestinal, ingesta de opiáceos e níveis de catecolaminas (hormônio de estresse). Formulou-se a hipótese de que a ressecção colônica laparoscópica proporciona um retorno mais precoce da função intestinal, pois ocorre menor manuseio do intestino e o benefício de incisões menores inclui uma menor liberação de catecolaminas e menor exigência de sedativos opiáceos.

Praticamente, todas as doenças do cólon e do reto que são passíveis de tratamento cirúrgico são suscetíveis de tratamento por uma abordagem laparoscópica. A ileocecotomia para a doença de Crohn, a ressecção do cólon direito, esquerdo e anterior baixa para os pólipos e para o câncer de cólon, a ileostomia e a criação de uma colostomia e/ou para o seu fechamento, a ressecção sigmoide para a diverticulite e a proctocolectomia com a formação de bolsa em J ileoanal para a colite ulcerativa são todos processos realizados regularmente em centros com cirurgiões de cólon e de reto que têm um treinamento avançado em laparoscopia. As indicações cirúrgicas são as mesmas para a abordagem feita por uma incisão-padrão ou pela técnica laparoscópica. O cirurgião laparoscópico essencialmente realiza uma operação comprovada por uma técnica que reduz o tamanho da incisão abdominal.

Existem várias nuances das técnicas empregadas pelos cirurgiões laparoscópicos. As técnicas laparoscópicas de ressecção do cólon envolvem a mobilização laparoscópica do(s) segmento(s) colônico(s) lesado(s). O benefício da recuperação pós-operatória da ressecção colônica laparoscópica não é alterado se forem empregadas técnicas assistidas manualmente ou se a secção e a anastomose intestinais forem realizadas intra ou extracorporalmente.

Na primeira década após o desenvolvimento da colectomia laparoscópica, existia uma preocupação de que a ressecção laparoscópica do cólon para câncer pudesse não atingir taxas de cura estabelecidas pelas operações oncológicas-padrão. Tais preocupações pareciam especialmente pertinentes em vista de um relato da Europa em 1994 de uma alta taxa de recidiva do carcinoma no local da porta. Conforme a experiência se acumula, este tipo de recidiva parece equivalente à recidiva do carcinoma na incisão dos pacientes tratados pela operação convencional.

Se a intervenção cirúrgica for conduzida corretamente, as margens de ressecção proximal e distal e a coleta de linfonodos são as mesmas, se usada uma abordagem de incisão laparoscópica ou convencional. Um estudo multi-institucional aleatório prospectivo de pacientes submetidos à ressecção do carcinoma do cólon curativo foi publicado em 2004,[49] e a experiência subsequente confirmou a validade da colectomia laparoscópica como uma operação oncológica viável.[50] Esses estudos mostraram a não inferioridade da colectomia laparoscópica quando comparada com a operação conduzida através de uma incisão convencional na linha média. Nas mãos de cirurgiões experientes, a colectomia laparoscópica revelou-se não só segura mas também igualmente eficaz com relação a sobrevida. O estudo também mostrou menor demanda de medicamentos para dor e menor permanência hospitalar dos pacientes no grupo laparoscópico.

Considerações Técnicas e Destaques

Equipamento

A realização de uma ressecção laparoscópica do cólon exige instrumentos que permitirão o manuseio adequado do intestino delgado e grosso. Usamos uma pinça de Babcock atraumática de 5 mm. Um instrumento selante de vaso permite a secção eficiente das estruturas vascularizadas no interior do abdome. Embora nem sempre necessários, temos acesso imediato aos instrumentos endoscópicos de ligadura de alça se os pedículos vasculares sangrarem após a ligadura.

Posicionamento e Colocação de Portais

Embora existam muitas posições de portais relatadas, as preferências individuais determinam a prática. Existem algumas constantes importantes. Antes de tudo estão o desenvolvimento e a utilização de uma estrutura e rotina operatória padronizadas. Desenvolvem-se competências que são benéficas para toda a equipe operatória se cada operação não for realizada como se fosse a primeira do cirurgião. Em geral, todos os portais deveriam ser separados por quatro dedos de largura. A visualização é otimizada pela colocação do portal da câmera tão distante quanto possível de um instrumento de mão. A posição do paciente com pernas separadas permite que o cirurgião fique de pé entre as pernas do paciente e aumenta a capacidade de alcançar todos os quadrantes do abdome.

Conversão

Às vezes, independentemente da experiência do cirurgião, a conclusão de uma operação exige que se faça uma incisão maior. Existem muitas razões para a conversão, inclusive aderências de operação anterior, sangramento, obesidade, incapacidade de identificar estruturas-chave (como o ureter). Consideramos a conversão não como uma imperfeição técnica, mas, ao contrário, como uma etapa eventualmente necessária para assegurar uma intervenção cirúrgica adequada. Os pacientes cujas operações foram convertidas da laparoscopia para a cirurgia aberta não experimentaram resultados adversos a longo e curto prazos. Nosso conselho é converter precocemente em uma intervenção cirúrgica tradicional para minimizar o tempo operatório. Parte da curva de aprendizado na colectomia laparoscópica é o reconhecimento precoce da necessidade de converter uma operação laparoscópica.

Procedimentos

Ressecção do Cólon Direito

Nossa técnica emprega quatro portais, com um deles criado para câmera através de uma incisão infraumbilical de 10 mm. Duas portas de 5 mm são colocadas no quadrante inferior esquerdo. O primeiro é dois a três dedos superior e medial à espinha ilíaca anterossuperior. O seguinte é quatro dedos acima desta. A mobilização começa no íleo terminal e prossegue para a flexura hepática. O omento é então ressecado do cólon transverso. As conexões da flexura hepática são seccionadas com um instrumento selante de tecido. Uma vez mobilizado, geralmente criamos uma janela em torno do pedículo ileocólico em direção a sua origem e o secionamos. Uma extensão inferior de 3 a 5 cm do local de inserção da câmera é criada e um protetor de incisão é colocado na ferida. O íleo terminal, cólon direito, flexura hepática e cólon transverso são liberados na ferida incisional. A secção do intestino e a anastomose por grampeador são realizadas extracavitariamente da maneira-padrão. Retornamos a anastomose para o abdome.

A Figura 52-88 ilustra a colocação-padrão do portal. A Figura 52-89 mostra o cólon direito mobilizado ressecado para remover um pólipo endoscopicamente irressecável descoberto na colonoscopia. É importante notar a tatuagem da tinta que marcava o local do pólipo. A Figura 52-90 representa doença de Crohn ileocecal, mobilizada e então liberada através de uma incisão de 4 cm. A Figura 52-91 representa o resultado cosmético pós-operatório típico de uma ressecção laparoscópica do cólon direito.

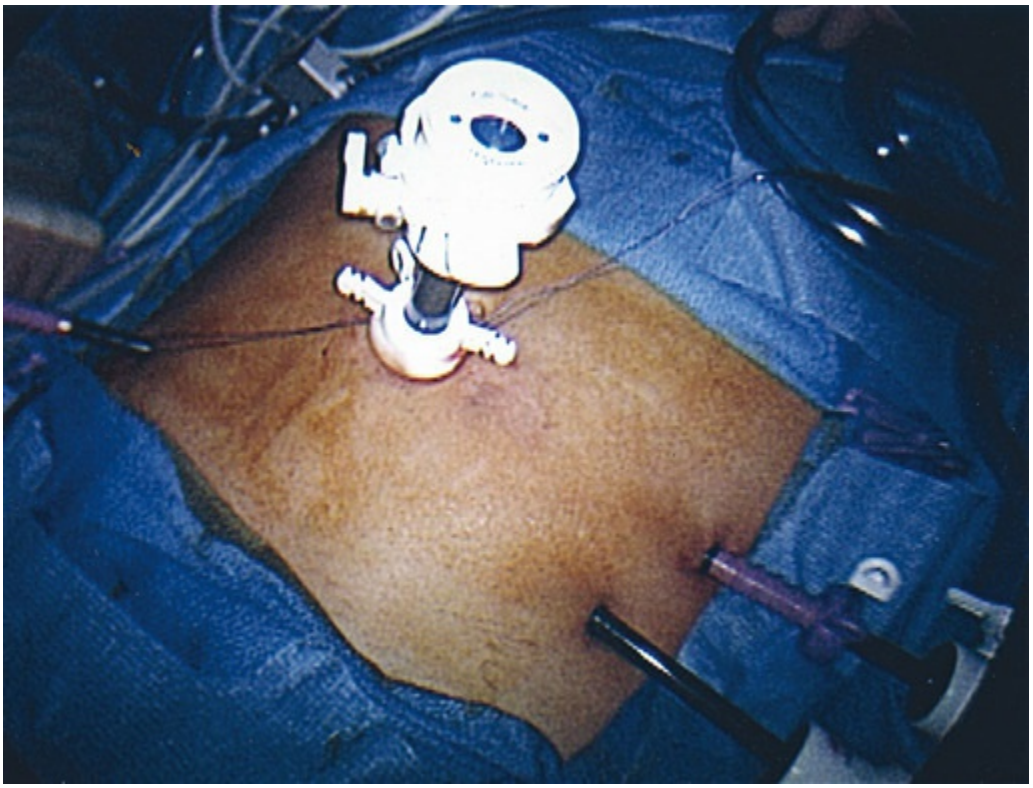


FIGURA 52-88 Colocação de porta-padrão para a ressecção do cólon direito.

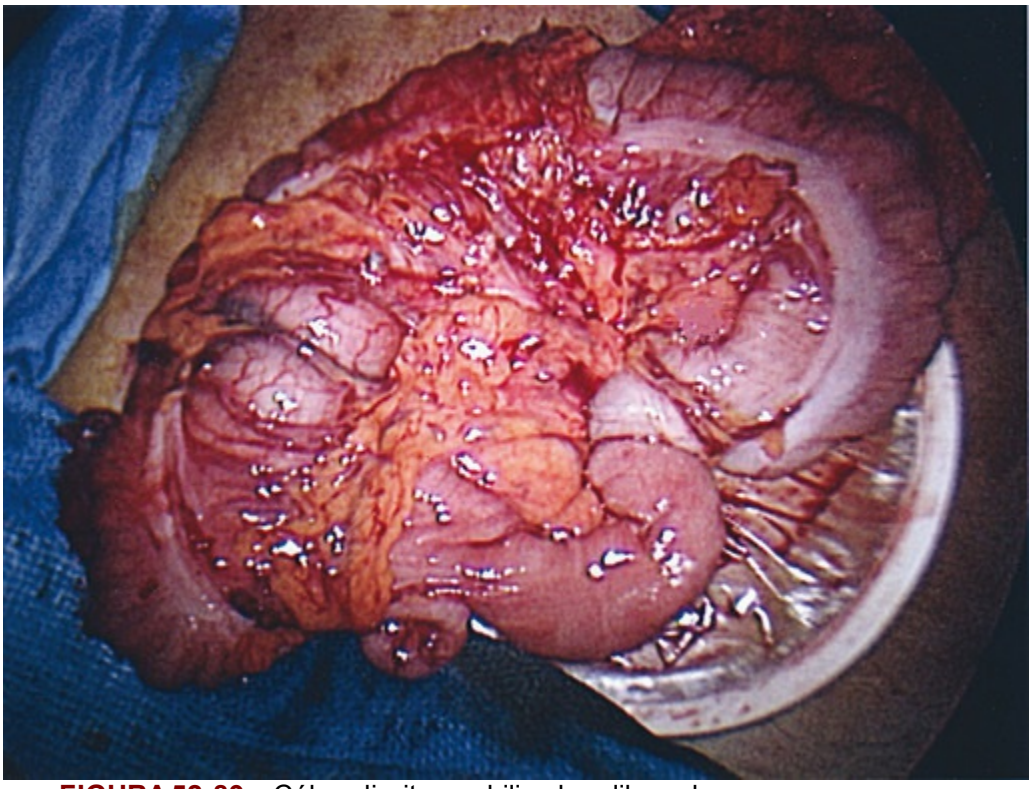


FIGURA 52-89 Cólon direito, mobilizado e liberado por uma pequena ferida de linha média. O cólon direito está sendo ressecado para excisão de um pólipo irressecável endoscopicamente descoberto na colonoscopia. É importante notar a tatuagem de tinta que marcava o local do pólipo.

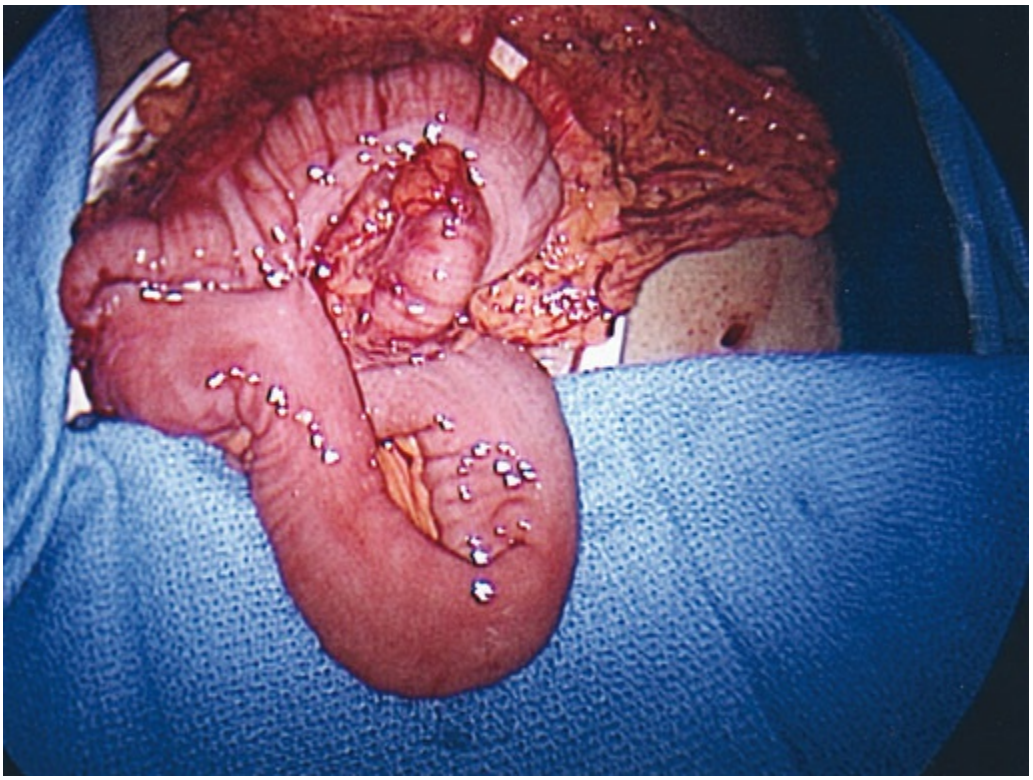


FIGURA 52-90 Ressecção do cólon direito completada com anastomose ileotransversa do cólon. A anastomose exteriorizada está pronta para retornar ao abdome.

FIGURA 52-91 Resultado cosmético pós-operatório imediato após colectomia abdominal total.

Ressecção Laparoscópica do Cólon com o Auxílio Manual

Mesmo que o cirurgião tenha habilidade e deseje mobilizar completamente o cólon e separar toda a vasculatura dentro da cavidade abdominal, o espécime precisa ser removido. Os cirurgiões e os fabricantes de instrumentos têm tirado vantagem da necessidade de se fazer uma incisão de alguns centímetros para a ressecção do espécime. Os instrumentos manuais permitem que o cirurgião coloque uma única mão no abdome do paciente através dessa incisão sem perda do pneumoperitônio. Essas técnicas trazem de volta o sentido do toque manual para o cirurgião, facilitando manobras como rotura de um fleimão diverticular fora da parede lateral pélvica, ressecção de uma fístula colovesical e rapidez da secção das estruturas vasculares. Os instrumentos manuais reduzem o limiar dos cirurgiões de tentar técnicas laparoscópicas. A Figura 52-92 ilustra a ressecção de uma fístula colovesical que se formou em consequência de uma diverticulite. Os benefícios da recuperação são semelhantes, quer por técnicas laparoscópicas, com o auxílio da mão, quer seja realizada uma operação laparoscópica "pura".

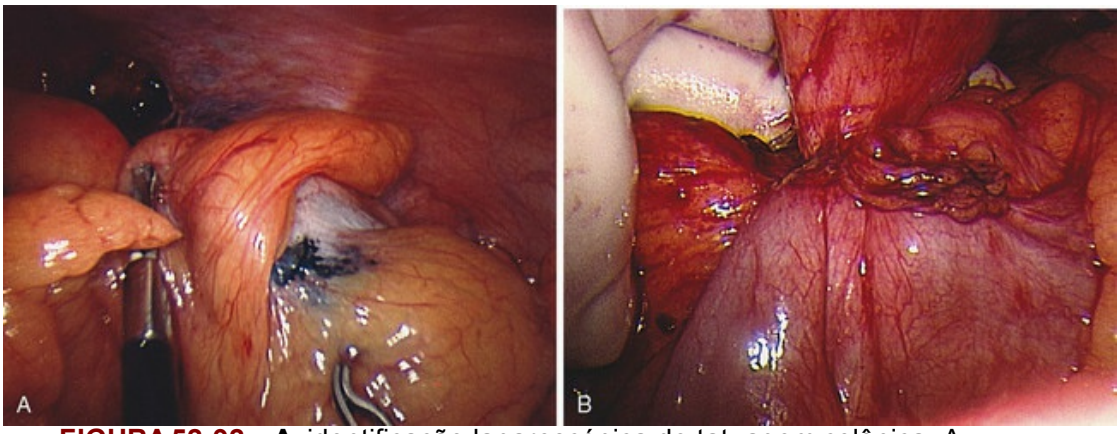


FIGURA 52-92 **A,** identificação laparoscópica de tatuagem colônica. A tinta na parede do cólon corresponde à localização endoluminal de um pólipo. **B,** Divisão auxiliada com a mão de uma fístula colovesical.

Claramente, existem várias abordagens para colectomia. Muitos cirurgiões realizam uma abordagem medial para lateral quando o pedículo vascular é seccionado precocemente na intervenção cirúrgica. Acreditamos que seja importante para o cirurgião estar seguro com todas as técnicas de mobilização.

Leituras sugeridas

Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2050–2059. *Um estudo multicêntrico demonstrando resultados semelhantes para colectomia laparoscopicamente assistida e colectomia aberta realizada para câncer de cólon.*

Corman M.L., ed. Colon and rectal surgery, ed 5, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. *Visão do cirurgião de todo o espectro de cirurgia do cólon e do reto. Dispersas por todo o texto estão 139 miniaturas biográficas dos cirurgiões históricos cheios de diversão factoide.*

Dukes, C. E. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932; 35:323–332. *Uma classificação do câncer retal que forneceu informações prognósticas com base na profundidade de penetração do tumor e na presença ou ausência de metástases linfáticas.*

Gordon P.L., Nivatvongs S., eds. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus, ed 3, London: Informa Healthcare, 2007. *Este texto fornece excelentes ilustrações anatômicas e descrições detalhadas de todos os aspectos das doenças do cólon, reto e ânus. A discussão sobre os abscessos anorretais e fístula no ânus é particularmente útil.*

Haggitt, R. C., Glotzbach, R. E., Soffer, E. E., et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985; 89:159159–159336. *Descrição dos critérios de Haggitt, uma classificação para pólipos com adenocarcinoma que avalia o potencial de malignidade de acordo com a profundidade da invasão*

Keighley M.R.B., Williams N.S., eds. Surgery of the anus, rectum, and colon, ed 3, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. *Este texto abrangente de dois volumes foi ampliado para incluir procedimentos laparoscópicos e adicionou um número de contribuintes que são autoridades reconhecidas em seus campos. Excelentes ilustrações acompanham um texto lúcido.*

Miles, W. E. Pathology of spread of cancer of rectum and its bearing on surgery of cancerous rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1931; 52:350–359. *Artigo clássico descrevendo as vias linfáticas em que se dissemina o câncer retal, fornecendo a lógica para ressecção abdominoperineal como uma operação superior a protectomia.*

Wolff B.G., Fleshman J.W., Beck D.E., et al, eds. The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. New York: Springer, 2007. *Este texto é patrocinado pela American Society of Colon and Rectal Surgeons, com capítulos escritos por autoridades reconhecidas em seu campo.*

Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988; 319:525–532. *Uma excelente descrição das vias moleculares mais comuns no desenvolvimento de adenocarcinoma colorretal.*

Referências bibliográficas

1. Pai, R., Kang, G. Microbes in the gut: A digestable account of host-symbiont interactions. *Indian J Med Res*. 2008; 128:587–594.
2. Parkes, G. C., Sanderson, J. D., Whelan, K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:237–244.
3. McFarland, L. V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *Anaerobe*. 2009; 15:274–280.
4. Wong, J. M., de Souza, R., Kendall, C. W., et al. Colonic health: fermentation and short-chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40:235–243.
5. Bassotti, G., de Roberto, G., Castellani, D., et al. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:2691–2696.
6. Sheth, A. A., Longo, W., Floch, M. H. Diverticular disease and diverticulitis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1550–1556.
7. Janes, S. E., Meagher, A., Frizelle, F. A. Management of diverticulitis. *BMJ*. 2006; 332:271–275.
8. Rafferty, J., Shellito, P., Hyman, N. H., et al. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:939–944.
9. Rocco, A., Compare, D., Caruso, F., et al. Treatment options for uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43:803–808.
10. Anaya, D. A., Flum, D. R. Risk of emergency colectomy and colostomy in patients with diverticular disease. *Arch Surg*. 2005; 140:681–685.
11. Strate, L. L., Liu, Y. L., Syngal, S., et al. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA*. 2008; 300:907–914.
12. Chapman, J. R., Dozois, E. J., Wolff, B. G., et al. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? *Ann Surg*. 2006; 243:876–883.
13. Salem, L., Veenstra, D. L., Sullivan, S. D., et al. The timing of elective colectomy in diverticulitis: a decision analysis. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:904–912.
14. Ouaissi, M., Maggiori, L., Alves, A., et al. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: A comparative study of Crohn's disease vs ulcerative colitis in 34 patients. *Colorectal Dis*. 2011; 13:684–688.
15. Alamili, M., Gogenur, I., Rosenberg, J. Acute complicated diverticulitis managed by laparoscopic lavage. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:1345–1349.
16. West, A. B. The pathology of diverticulitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42:1137–1138.
17. Mulhall, A. M., Mahid, S. S., Petras, R. E., et al. Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:1072–1079.
18. Kiran, R. P., Khoury, W., Church, J. M., et al. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience. *Ann Surg*. 2010; 252:330–335.
19. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al, eds. AJCC cancer staging manual, ed 7, New York: Springer-Verlag, 2010.
20. Metcalf, D. R., Nivatvongs, S., Sullivan, T. M., et al. A technique of extending small-bowel mesentery for ileal pouch-anal anastomosis: Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:363–364.
21. Remzi, F. H., Fazio, V. W., Gorgun, E., et al. The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:470–477.
22. Shen, B., Fazio, V. W., Remzi, F. H., et al. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2796–2807.
23. Karapetis, C. S., Khambata-Ford, S., Jonker, D. J., et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359:1757–1765.
24. Schmidt, C. E., Bestmann, B., Kuchler, T., et al. Ten-year historic cohort of quality of life and sexuality in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:483–492.
25. Ardizzone, S., Maconi, G., Sampietro, G. M., et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 127:730–740.
26. Silverman, M. S., Davis, I., Pillai, D. R. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:471–473.
27. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., et al. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010.
28. Sampson, J. R., Jones, S., Dolwani, S., et al. MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochem Soc*

Trans. 2005; 33:679–683.
29. Stephens, R. J., Thompson, L. C., Quirke, P., et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: Data From the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4233–4239.
30. Guillem, J. G., Diaz-Gonzalez, J. A., Minsky, B. D., et al. cT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*. 2008; 26:368–373.
31. Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:90–99.
32. Nyasavajjala, S. M., Shaw, A. G., Khan, A. Q., et al. Neoadjuvant chemo-radiotherapy and rectal cancer: Can the UK watch and wait with Brazil? *Colorectal Dis*. 2010; 12:33–36.
33. O'Neill, B. D., Brown, G., Heald, R. J., et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007; 8:625–633.
34. Rengan, R., Paty, P., Wong, W. D., et al. Distal cT2N0 rectal cancer: Is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol*. 2005; 23:4905–4912.
35. Branagan, G., Chave, H., Fuller, C., et al. Can magnetic resonance imaging predict circumferential margins and TNM stage in rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:1317–1322.
36. Okabe, S., Shia, J., Nash, G., et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:1032–1039. [discussion 1039-1040].
37. Bentrem, D. J., Okabe, S., Wong, W. D., et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: Transanal excision or radical surgery? *Ann Surg*. 2005; 242:472–477.
38. West, N. P., Finan, P. J., Anderin, C., et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3517–3522.
39. Cornish, J. A., Tilney, H. S., Heriot, A. G., et al. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:2056–2068.
40. Matthiessen, P., Hallbook, O., Rutegard, J., et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: A randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007; 246:207–214.
41. Ho, Y. H. Techniques for restoring bowel continuity and function after rectal cancer surgery. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:6252–6260.
42. da Silva, G. M., Kaiser, R., Borjesson, L., et al. The effect of diverticular disease on the colonic J pouch. *Colorectal Dis*. 2004; 6:171–175.
43. Remzi, F. H., Fazio, V. W., Gorgun, E., et al. Quality of life, functional outcome, and complications of coloplasty pouch after low anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:735–743.
44. Rullier, E., Laurent, C., Bretagnol, F., et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: The end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg*. 2005; 241:465–469.
45. Baxter, N. N., Goldwasser, M. A., Paszat, L. F., et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009; 150:1–8.
46. Francone, T. D., Saleem, A., Read, T. A., et al. Ultimate fate of the leaking intestinal anastomosis: Does leak mean permanent stoma? *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:987–992.
47. American Society of Colon Rectal Surgeons Committee Members; Wound Ostomy Continence Nurses Society Committee Members. ASCRS and WOCN joint position statement on the value of preoperative stoma marking for patients undergoing fecal ostomy surgery. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007; 34:627–628.
48. Bassotti, G., Villanacci, V. Slow transit constipation: A functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:4609–4613.
49. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2050–2059.
50. Jayne, D. G., Thorpe, H. C., Copeland, J., et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010; 97:1638–1645.

CAPÍTULO 53

Ânus

Heidi Nelson

DOENÇAS DO CANAL ANAL
DOENÇAS DO ASSOALHO PÉLVICO
DOENÇAS ANAIS BENIGNAS COMUNS
DOENÇAS ANAIS BENIGNAS MENOS COMUNS
DOENÇAS NEOPLÁSICAS

Doenças do canal anal

O canal anal pode ser o sítio de lesões raras. No entanto, a maioria das doenças que aparecem nesta área são comuns e benignas, porém podem ser incapacitantes e interferir na qualidade de vida dos pacientes. Além do mais, em muitos casos, esses transtornos são erroneamente diagnosticados ou tratados de forma inadequada, levando, às vezes, a consequências desastrosas. Um melhor conhecimento sobre a anatomia funcional desta porção do trato gastrointestinal, assim como das recentes modificações na nossa compreensão sobre a sua fisiologia e a do assoalho pélvico, deve facilitar o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios e resultar em prognósticos mais favoráveis.

Anatomia

O canal anal, que se estende por uma distância de aproximadamente 4 cm do anel anorretal até a pele da margem anal, é a porção mais distal do canal alimentar. O seu revestimento, assim como a sua musculatura, tem características importantes que, juntamente com as estruturas do assoalho pélvico, contribuem significativamente para a regulação da defecação e da continência. Suas bordas incluem o cóccix posteriormente, fossa isquiorretal e seu conteúdo bilateralmente e a área perineal e a vagina nas mulheres e uretra nos homens anteriormente.

Musculatura do Canal Anal

A musculatura do canal anal com o seu aparelho esfincteriano é o canal muscular terminal do trato gastrointestinal e pode ser conceitualizada como duas estruturas tubulares superpondo-se uma a outra. O componente interno é a continuação da camada circular lisa do reto, formando o esfíncter espessado e arredondado que termina 1,5 cm abaixo da linha denteada, na posição ligeiramente cefálica ao esfíncter anal (sulco interesfincteriano). O componente externo é uma camada contínua do músculo estriado constituindo o assoalho pélvico, que é composto pelo músculo elevador do ânus, músculo puborretal e esfíncter externo (Fig. 53-1). Este último é elíptico e envolve o canal anal e o esfíncter interno, além do qual ele termina em uma porção subcutânea. As outras duas porções, isto é, as divisões superficial e profunda, constituem uma unidade muscular, que é contínua superiormente com os músculos puborretal e elevador do ânus. O esfíncter externo, os músculos bulboesponjosos e o transverso perineal encontram-se centralmente no períneo para formarem o corpo perineal. A configuração em formato de funil dos músculos elevadores do ânus pareados constitui a maior parte do assoalho pélvico, e as suas fibras se decussam medialmente com o lado contralateral para se fusionarem com o corpo perineal em torno da próstata e/ou da vagina.

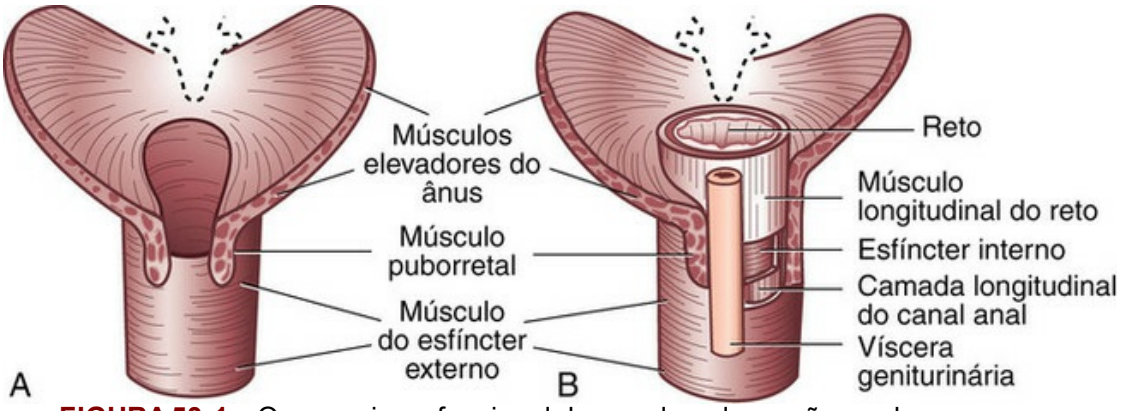


FIGURA 53-1 O mecanismo funcional do canal anal compõe-se de dois componentes, visceral e somático, cada um dos quais é tubular. O tubo visceral é envolvido por um tubo de músculo esquelético, por meio do qual a continência é mantida. **A**, Representação diagramática do componente muscular esquelético. **B**, Composição após a inserção de um simples componente visceral. (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1-12, 1976.)

O esfíncter interno é inervado pelo sistema nervoso autônomo, é independente do controle voluntário, enquanto o esfíncter externo é inervado pelo ramo retal inferior do nervo pudendo interno e pelo ramo perineal do quarto nervo sacro e tem controle voluntário.

Revestimento do Canal Anal

O epitélio que reveste o canal anal faz transição gradativamente do epitélio normal para o escamoso, da pele pilosa para o epitélio colunar gastrointestinal em curta distância entre a margem anal e a porção superior do canal anal (Fig. 53-2). Na margem, a pele se torna anoderma, que é um revestimento escamoso modificado sem anexos cutâneos, tais como o pelo. No nível da linha denteada, o epitélio escamoso e colunar se fundem; isso é referido como zona de transição anal. Finalmente, direcionado para a parte superior do canal anal, o revestimento se torna exclusivamente de epitélio gastrointestinal colunar. Estas distinções epiteliais são úteis para a compreensão da base e o tratamento de condições benignas e malignas. Por exemplo, as fístulas que desenvolvem hidrosadenite supurativa apenas podem surgir dos anexos da pele, assim, este distúrbio ocorre apenas abaixo da linha pectínea, tipicamente fora da margem anal. Em contraste, as fístulas que são derivadas de doença criptoglandular surgem dentro das glândulas no nível da linha denteada e fístulas de Crohn se originam no trato gastrointestinal acima da linha denteada. Estas distinções ajudam a diferenciar os diagnósticos. Para os casos de câncer, a histopatologia é a chave para entender a origem provável, o comportamento e manejo da doença. As lesões escamosas que surgem na pele da margem anal ou anoderma são tratadas com ressecção ampla como nos cânceres de pele (lesões de margem) ou com quimioterapia e por irradiação (canal anal). Os adenocarcinomas no reto distal ou dentro do canal anal são geralmente tratados com ressecção cirúrgica do reto, com o uso de quimioterapia e radioterapia adjuvante.

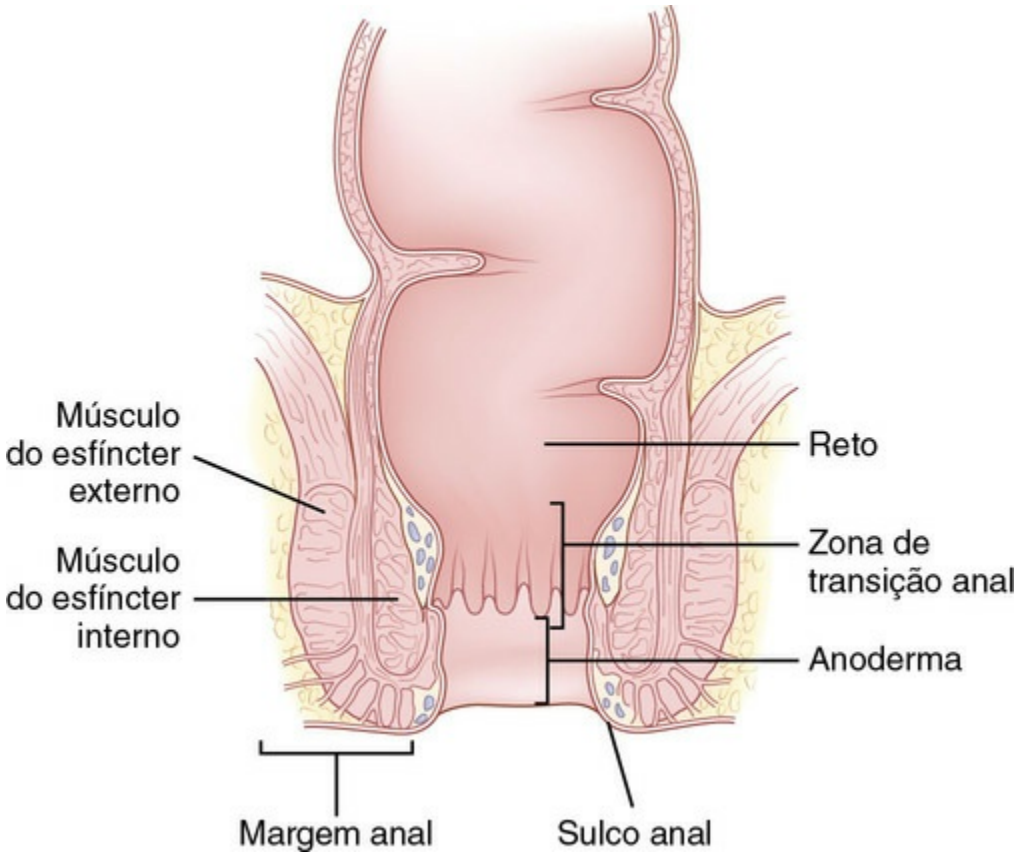


FIGURA 53-2 O canal anal se estende por uma distância de 2 a 4 cm da margem anal para o topo da musculatura do canal anal. O epitélio que reveste o canal anal gradativamente transita da pele normal, escamosa e pilosa para o epitélio colunar gastrointestinal. Entre a margem anal e a linha denteada, o revestimento é referido como anoderma, e da linha denteada para a parte superior do canal anal, é referido como a zona de transição anal.

O revestimento também fornece pistas para o padrão de inervação ou percepção sensorial e pode ajudar a orientar a abordagem cirúrgica adequada. As hemorroidas externas abaixo da linha denteada são sensíveis ao toque e, portanto, a anestesia (geral ou locorregional) é necessária para tratamento cirúrgico. As hemorroidas internas acima da linha denteada podem ser manipuladas sem a necessidade de anestesia, de uma maneira análoga ao tratamento de pólipos gastrointestinais.

Fisiologia

A fisiologia do canal anal e do assoalho pélvico é complexa, mas o advento de meios mais sofisticados de avaliação da sua função, como a manometria, a defecografia, o teste da evacuabilidade e a eletromiografia, tem melhorado a compreensão a respeito deles. A principal função do canal anal é a regulação da defecação e a manutenção da continência. A capacidade de controlar a defecação depende das funções coordenadas das atividades sensoriais e musculares do ânus; da complacência, do tônus e da evacuabilidade do reto; das atividades musculares do assoalho pélvico; e da consistência, do volume e do momento dos movimentos fecais colônicos. As perturbações em qualquer uma destas funções críticas podem resultar em uma incontinência fecal (Tabela 53-1).

Tabela 53-1

Causas Comuns de Incontinência Fecal

CATEGORIA	MECANISMO	CAUSAS COMUNS
Funcional	Impactação fecal; esfíncter anal interno dilatado	Dissinergia do assoalho pélvico (dificuldade de relaxamento do esfíncter ao defecar), efeito colateral de medicamentos, idiopático, lesão da medula espinal
	Diarreia; trânsito rápido e/ou volumoso	Síndrome do intestino irritável; causas infecciosas e metabólicas de diarreia
	Cognitivas, psicológicas; indiferença social	Demência, psicose, extravasamento por vontade própria
Fraqueza do esfíncter	Lesão do músculo esfincteriano	Trauma obstétrico, acidente de automóvel, trauma de corpo estranho
	Lesão do nervo pudendo	Trauma obstétrico, neuropatia periférica diabética, esclerose múltipla, idiopática
	Lesão do sistema nervoso central	Espinha bífida, traumatismo raquimedular, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla
Perda sensorial	Lesão do nervo aferente: não é possível detectar o enchimento retal	Neuropatia diabética, lesão da medula espinal, esclerose múltipla

Adaptado de Whitehead WE, Wald A, Norton NJ: Treatment Options for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 44:131–142, 2001.

O canal anal, que tem um comprimento médio de 4 cm, alonga-se com compressão do esfíncter externo e encurta-se com o esforço. A pressão em repouso, ou tônus, que depende em grande parte do esfíncter interno, tem em média 90 cm de H_2O e é menor em mulheres e em pacientes idosos do que em homens e pacientes mais jovens. Esta zona de alta pressão aumenta a resistência à passagem das fezes. A pressão de compressão, gerada pela contração do esfíncter anal externo e do músculo puborretal, mais do que duplica a pressão de repouso do canal intra-anal. Este pico dura no máximo um minuto e, consequentemente, a pressão de compressão serve apenas para impedir o extravasamento na apresentação do conteúdo retal ao canal anal proximal em momentos inapropriados. O principal mecanismo que proporciona continência é a pressão diferencial entre o reto (6 cm de H_2O) e o canal anal (90 cm de H_2O). O ângulo anorretal é produzido pela tração anterior do músculo puborretal, conforme ele circunda o reto no anel anorretal e contribui para a continência fecal. Este ângulo pode agir como um retalho ou tem uma função semelhante à do esfíncter. Manobras que tornam este ângulo mais agudo aumentam a continência, enquanto aqueles que retificam favorecem a defecação.

A sensação anorretal permite a discriminação do caráter do conteúdo entérico (gás, líquido ou sólidos) e a detecção da necessidade de eliminar aquele conteúdo por meio de receptores sensoriais localizados na parede muscular retal ou na musculatura do assoalho pélvico. O fato de tais sensações persistirem após a proctectomia e a anastomose ileoanal sugere que os receptores estão situados no assoalho pélvico. Para o conteúdo entérico atingir o canal anal para a sua discriminação, o esfíncter interno precisa relaxar-se enquanto o reto se distende e se contrai (reflexo inibitório anorretal). Este reflexo envolve neurônios inibitórios do plexo mioentérico, que inervam o esfíncter interno e os nervos intramurais, e os neurotransmissores. O relaxamento transitório do esfíncter anal interno traz o conteúdo retal em contato com a mucosa sensorial do canal anal proximal, de modo que este possa ser reconhecido. Outros fatores importantes para a continência incluem a complacência, o tônus e a capacidade retal; o enchimento e o esvaziamento retal; e o volume e a consistência das fezes.

Avaliação Diagnóstica do Ânus

A avaliação sistemática dos distúrbios anorretais inclui história e exame físico meticulosos da área do canal anal antes de exames laboratoriais diferenciados.

História

Os sintomas importantes incluem sangramento, dor, corrimentos (mucoide, purulento ou fecal) e modificações nos hábitos intestinais. Também é de importância primordial conhecer doenças associadas, medicações, história familiar, tendência hemorrágica e manifestações durante viagens ou contatos sexuais.

O sangramento é um sintoma de apresentação comum tanto de doenças benignas quanto de malignas do ânus e do intestino grosso. Detalhes quanto ao tipo do sangramento podem ajudar a diferenciar as doenças anorretais das do intestino grosso. A anamnese quanto ao tipo de sangramento deve incluir se o sangue é escuro ou vermelho-vivo ou está associado a coágulos, se ele está misturado a fezes ou está separado, e se ele pinga dentro do vaso sanitário ou apenas aparece no papel higiênico. O sangue que goteja separado das fezes, se é vermelho-vivo é mais comumente observado nas hemorroidas internas sangrantes. O

sangue no papel higiênico pode estar associado a uma doença hemorroidária mínima, mas também a fissuras anais. Coágulos ou melena indicam sangramento colônico ou mais proximal, respectivamente. Embora uma história cuidadosa sobre o sangramento possa sugerir uma etiologia específica, sempre se deve levar em consideração uma avaliação do intestino mais proximal, para excluir a possibilidade de doenças mais graves, como o câncer. Isto é particularmente importante quando o exame não pode confirmar uma fonte de sangramento; quando os pacientes estão sob um maior risco de câncer devido à idade ou pela história familiar; e quando o sangramento não para imediatamente após o tratamento da fonte presumida. Quando existem dúvidas, avaliar o intestino proximal.

A dor anorretal que ocorre imediatamente após a evacuação é descrita como forte e em geral está associada a uma fissura anal. A dor que pode ou não estar relacionada com a evacuação é de natureza pulsátil e com mais frequência é observada com um abscesso ou uma fístula de fraca drenagem. É provável que a dor sem nenhuma relação com a evacuação esteja associada à proctalgia fugaz ou à síndrome do elevador do ânus, uma condição relacionada com episódios dolorosos de curta duração (< 20 a 30 minutos) que muitas vezes ocorrem durante a noite e aliviam com uma caminhada, banhos quentes ou outras manobras. Para assegurar-se das modificações nos hábitos intestinais, é necessário estabelecer por meio de perguntas cuidadosas o padrão prévio do hábito intestinal. Na verdade, a constipação pode significar condições diversas para pacientes diferentes, e é importante saber se a condição é recente ou crônica para determinar o curso da investigação.

Exame Físico

A posição lateral esquerda, com as nádegas projetando-se ligeiramente além da borda da mesa, e a posição prona, em canivete, são adequadas para a avaliação das doenças anais. A inspeção com uma boa iluminação deve preceder qualquer outro tipo de exame. Pregas cutâneas, escoriações, cicatrizes ou quaisquer modificações na coloração ou aparência da pele perianal são facilmente identificadas. Um ânus distendido pode indicar incontinência e possível prolapso. A inspeção enquanto se faz esforço pode ajudar a determinar a presença de um prolapso hemorroidário ou retal em mulheres multíparas, e um ânus que faz uma protrusão pode ser indicação de uma síndrome do períneo descendente. Um exame digital cuidadoso e sistemático com dedo indicador bem lubrificado gradualmente inserido dentro do canal anal ajuda o examinador a avaliar qualquer massa, enduração ou estreitamento, assim como avaliar o tônus em repouso e a força da pressão de compressão do esfíncter anal. Em homens, a próstata deve ser palpada; em mulheres, a parede vaginal posterior deve ser empurrada para a frente para se detectar retocele.

Após a avaliação preliminar ter sido completada, a proctossigmoidoscopia após preparo com enemas possibilita uma visão satisfatória do anorreto. Os sinais precoces de inflamação mucosa incluem a perda do padrão vascular com eritema, granularidade, friabilidade e até mesmo ulcerações. Lesões macroscópicas, como pólipos ou carcinomas, devem ser prontamente identificadas. Qualquer área ou massa suspeita deve ser colhida para biópsias, com a permissão do paciente, de modo que possa se estabelecer um diagnóstico histopatológico preciso. Ao se retirar o endoscópio, a área anorretal pode ser avaliada quanto ao prolapso mucoso, hemorroidas, fissuras, pólipos e assim por diante. O anuscópio também pode ser utilizado para o mesmo propósito; ele otimiza a avaliação das lesões confinadas ao ânus.

Outras investigações podem incluir o clister opaco, a sigmoidoscopia ou a colonoscopia flexível e o exame das fezes, especialmente quando se suspeita de uma diarreia infecciosa ou de uma doença sexualmente transmissível (DST). Estudos especiais, como a manometria, a defecografia e a eletromiografia, podem ajudar na avaliação da incontinência anorretal, na constipação ou em qualquer outro distúrbio do assoalho pélvico. A ultrassonografia e a ressonância magnética (RM) mostraram-se promissoras na avaliação de processos anorretais supurativos. As indicações e a utilidade destes exames serão discutidas posteriormente sob os distúrbios específicos.

Doenças do assoalho pélvico

Incontinência

Uma State-of-the-Science Conference on Prevention of Fecal and Urinary Incontinence in Adults do National Institutes of Health (NIH) foi realizada em 2007.[1] Várias conclusões importantes foram expressadas, incluindo que a incontinência fecal e urinária afetará mais de 25% de todos os adultos nos Estados Unidos durante suas vidas. A incontinência fecal é agora reconhecida como tendo efeitos graves, fazendo as pessoas sofrerem desconforto físico, vergonha, estigma e isolamento social. Além disso, o consenso concluiu que os custos financeiros e carga de cuidados são substanciais e podem estar

subestimados por causa das subnotificações.

Avaliação Clínica

A determinação da extensão e da natureza do problema deve começar pela distinção entre a incontinência verdadeira (*i. e.*, a perda completa de fezes sólidas) e uma incontinência mínima, (*i. e.*, saída ocasional de fezes por extravasamento ou urgência). O extravasamento do muco proveniente das hemorroidas com prolapso ou de um grande pólipo viloso secretor, urgência por colite ou proctite e incontinência por transbordamento pela impactação fecal pode ser confundido com a incontinência verdadeira. Após a incontinência verdadeira ser estabelecida, a gravidade da incapacitação deve ser avaliada pesquisando-se informações sobre o controle de flatos, fezes líquidas ou sólidas e o efeito sobre o estilo de vida e as atividades (Tabela 53-1).[2]

Os defeitos no esfíncter podem ser resultado de um trauma por procedimentos cirúrgicos prévios para as hemorroidas, fissuras ou fístulas; uma dilatação forçada do canal anal; uma lesão por empalamento; ou lesões obstétricas decorrentes de uma laceração e/ou de uma ruptura de um reparo por episiotomia, ou indiretamente pelo estiramento do nervo pudendo durante o parto, que pode se desenvolver décadas depois. O resultado do consenso do NIH concluiu que para a incontinência fecal, uma episiotomia de rotina é o fator de risco mais preventivo, mas que fatores de risco adicionais incluem o sexo feminino, idade avançada e doenças neurológicas, com contribuições também da massa corporal, diminuição da atividade, depressão e diabetes. A investigação da incontinência fecal deve incluir uma avaliação das alterações gastrointestinais associadas, como diarreia, que pode agravar os problemas da continência (Fig. 53-3).[3] O exame físico deve confirmar um tônus fraco em repouso e alteração da pressão de compressão ou um ânus dilatado e a presença de cicatrizes, defeitos, deformidades ou anormalidades de buraco de fechadura. O exame também pode excluir a presença de prolapso, hemorroidas ou outras anormalidades anorretais contribuintes ou associadas. A endoscopia exclui os diagnósticos de proctite, impactação fecal, pólipos retais e colite cística profunda.

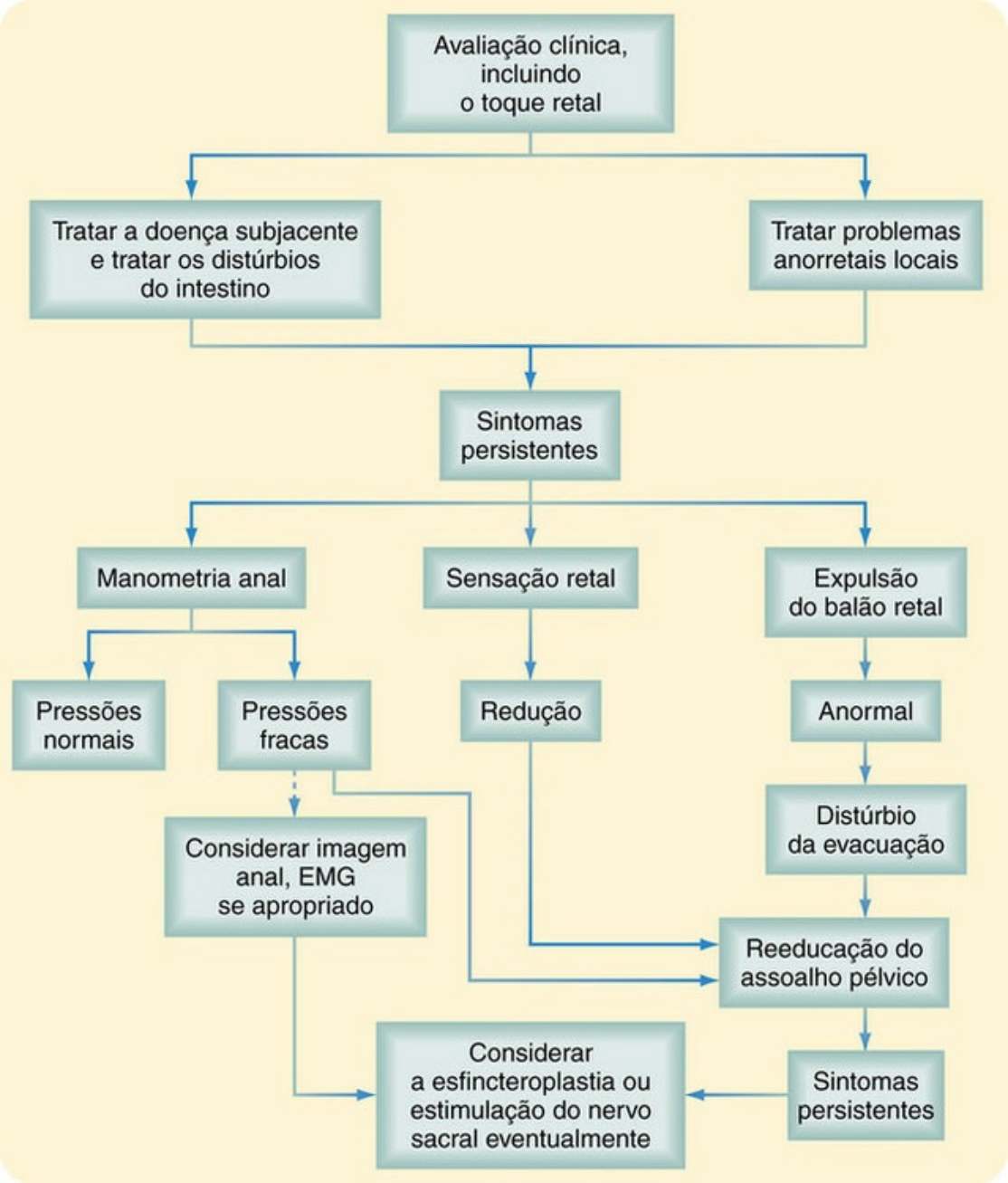


FIGURA 53-3 Avaliação clínica de incontinência fecal. *EMG*, Eletromiograma. (De Whitehead W, Bharucha AE: Diagnosis and tratment of pelvic floor disorders: What's new and what to do. Gastroenterology 138:1231–1235, 2010.)

Exames adicionais podem ser restritos a uns poucos testes, dependendo da extensão dos achados no exame.[4,5] A manometria anal confirma o grau de lesão do esfíncter interno e externo medindo-se, respectivamente, as pressões em repouso e de contração. A manometria também pode identificar uma assimetria, sugerindo defeitos anatômicos passíveis de reparo. A ultrassonografia endoanal foi recomendada para detectar defeitos ocultos e, em alguns centros de excelência, é considerada como a mais acurada dos métodos clínicos ou convencionais de avaliação. Finalmente, a eletromiografia do assoalho pélvico pode ser usada para diferenciar entre fontes anatômicas e neurogênicas da incontinência, e o teste de latência motora do nervo pudendo terminal pode predizer a probabilidade de um reparo bem-sucedido.

Tratamento

Tratamento Médico

O tratamento médico é uma opção de escolha para casos de incontinência leve e fragilidade generalizada, nos quais os defeitos anatômicos reparáveis não são identificados. Uma abordagem de primeira linha inclui o uso de dieta e medicamentos para retardar o trânsito e aumentar a consistência das fezes. Juntamente com exercícios para o esfíncter, isto pode melhorar os sintomas e restaurar a função normal para casos leves.[4] O treinamento de *biofeedback* enfatiza o fortalecimento da musculatura anal para melhora do controle anorretal e, como resultado, têm sido assinaladas taxas de sucesso variável de aproximadamente 75% para pelo menos uma modesta redução na frequência da incontinência, e com 50%, realizando a continência completa. Um programa de tratamento intestinal tem sido uma abordagem bem-sucedida para pacientes com anomalias anorretais, doença de Hirschsprung e espinha bífida.[6] É importante notar que o tratamento clínico também pode ser considerado complementar à terapia cirúrgica e pode ser realizado antes ou após a cirurgia para otimizar os resultados cirúrgicos.

Tratamento Cirúrgico

À gama de opções cirúrgicas da abordagem tradicional para o reparo do esfíncter junta-se a técnica mais recente de estimulação do nervo sacral e a etapa final da criação de uma colostomia. Para defeitos anatômicos, a abordagem cirúrgica mais comum é a esfincteroplastia direta, na qual as extremidades musculares são separadas e dissecadas, reaproximadas e suturadas (Fig. 53-4).[7] O desvio fecal não é normalmente necessário para esses reparos a menos que haja circunstâncias atenuantes. A esfincteroplastia está associada a baixas taxas de morbimortalidade e índices razoáveis de sucesso com resultados bons a excelentes obtidos em 55% a 68% dos pacientes,[4] mas pode-se esperar que o reparo direto dos danos da porção anterior do esfíncter provenientes de lesões obstétricas restabeleça a continência fecal em 59% dos pacientes. Uma avaliação dos resultados de dez anos após o reparo do esfíncter anal sugeriu continuada deterioração da função ao longo do tempo. Para os defeitos não anatômicos, o reparo pós-anal tem sido defendido por alguns cirurgiões, mas deve ser reservado para pacientes altamente selecionados.

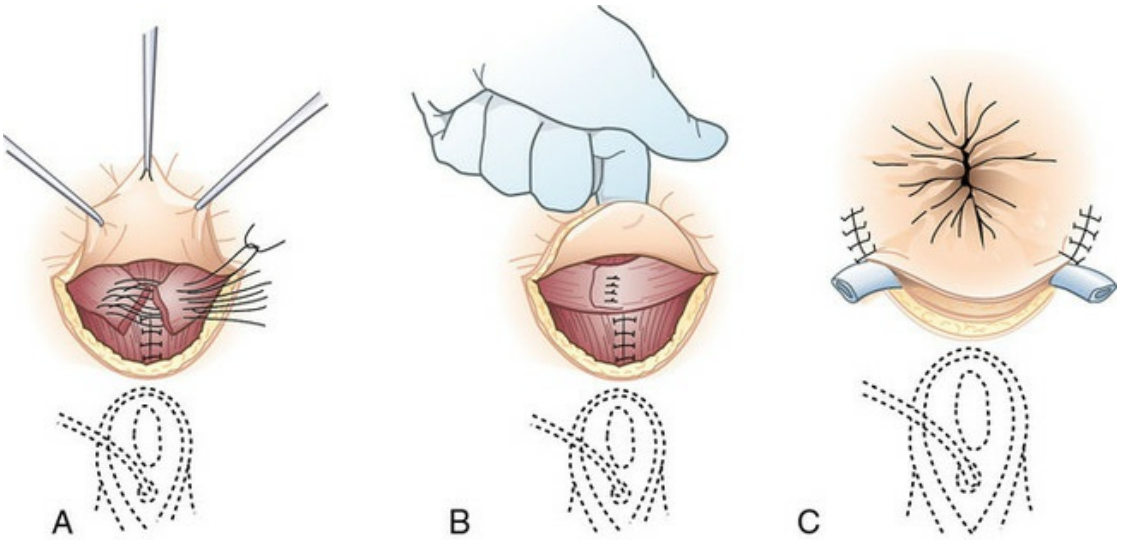


FIGURA 53-4 Esfincteroplastia de superposição. **A**, Faz-se uma incisão curvilínea no meio do caminho entre o ânus e o introito, limitada na sua extensão posterolateral para evitar uma lesão ao nervo pudendo. As extremidades do esfíncter externo são dissecadas, a cicatriz é excisada, quando é extensa, e as extremidades musculares são reaproximadas usando-se a técnica de suturas de superposição. Os músculos elevadores do ânus também são reaproximados. **B**, Julga-se o grau de firmeza pelo exame digital retal. **C**, As bordas da ferida cirúrgica são fechadas sobre drenos, às vezes utilizando-se uma configuração em Y para alongar o corpo perineal. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Abordagens altamente especializadas para tratar a incontinência fecal incluem graciloplastia dinâmica, estimulação do nervo sacral e uso de um esfíncter artificial do intestino. A transposição do músculo gracilis é reservada para pacientes nos quais a maior parte do esfíncter anal está ausente e requer uma reconstrução total. Estimulação do nervo sacral, em contraste, é especificamente para pacientes nos quais o esfíncter anal está intacto, mas há inervação inadequada. Com seleção adequada, as taxas de sucesso podem ser tão altas quanto 70%, pelo menos a curto prazo. Finalmente, as complicações associadas ao esfíncter artificial que incluem erosão, infecção e obstrução na defecação, têm limitado o entusiasmo por essa abordagem.

Prolapso do Reto

Patogênese e Apresentação Clínica

O prolapso do reto, ou procidência, é um problema incomum de etiologia obscura, caracterizado pela eversão em toda a espessura da parede retal através do ânus. A causa exata é obscura, mas o distúrbio tende a predominar em mulheres, que se esforçam excessivamente e nos portadores de doenças mentais crônicas. O conceito de que o prolapso retal é o resultado de uma intussuscepção ou dobramento do reto ou do retossigmoide foi fortemente defendido. Conforme a intussuscepção progride caudalmente, o intussuscepto gradualmente desloca a parede retal superior longe das sustentações sacrais e laterais. Com o esforço continuado, o intestino continua a deslocar-se de dentro para fora ou até que inicialmente a junção mucocutânea e, por fim, a parede retal evertam-se completamente. Este fenômeno progressivo pode explicar por que alguns pacientes têm prolapso oculto e por que o mesentério sigmoide pode alongar-se, o fundo de saco pode aprofundar-se e a musculatura do assoalho pélvico pode progressivamente se enfraquecer. Tais achados foram implicados como causais, mas é mais provável que eles sejam o resultado de um processo prolongado de prolapso gradual do reto.

Os sintomas de prolapso precoce podem ser vagos, incluindo-se o desconforto ou uma sensação de evacuação incompleta durante a defecação. É comum uma longa história de constipação e esforço excessivo. Quando o prolapso é completo, nota-se a protrusão do reto como uma massa durante e após a defecação. Em pacientes com prolapso oculto, uma percepção de pressão e uma sensação de evacuação

incompleta podem ser os únicos sintomas.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação pré-operatória do paciente deve enfocar o estabelecimento da extensão do prolapso, estado de saúde geral do paciente, presença de condições associadas, como constipação e distúrbios do assoalho pélvico e complicações, como a incontinência. Todos esses fatores influenciam o tratamento cirúrgico e clínico. Na história, quase 50% dos pacientes apresentam constipação e a maioria tem incontinência fecal.[8,9] Observando o paciente enquanto ele ou ela está se esforçando na cadeira sanitária, a presença e extensão do prolapso podem ser verificadas. O prolapso completo mostra uma protrusão retal em toda a extensão com anéis concêntricos (Fig. 53-5). Pacientes idosos e frágeis e aqueles sob alto risco de comorbidades ou com expectativa de vida limitada são ideais para os procedimentos perianais. Os pacientes jovens, particularmente aqueles com constipação ou evidências de transtornos da defecação, evoluem melhor com a ressecção e a fixação, usando-se as abordagens a céu aberto ou a laparoscopia.

FIGURA 53-5 Prolapso retal completo. A parede retal evertida aparece como uma massa tubular composta de várias dobras mucosas concêntricas. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

As avaliações gastrointestinais baixas completas são realizadas conforme indicadas. Na endoscopia, podem estar presentes um rubor da mucosa retal anterior ou uma úlcera retal solitária, de 6 a 8 cm, pode estar presente. Numerosos exames adicionais podem ser solicitados, mas apresentam um valor limitado e não são necessariamente requeridos. A manometria identifica a presença de danos esfincterianos, mas não prediz uma recuperação. Uma latência motora anormal do nervo pudendo prediz um alto risco de incontinência anal pós-operatória, mas raramente influencia o tratamento. A defecografia pode mostrar a extensão do prolapso, e estudos de trânsito podem indicar a extensão da constipação. Tendo em vista que

pacientes com prolongamento significativo no tempo de trânsito tendem a responder melhor a uma ressecção colônica mais extensa, isto pode ser adotado em pacientes selecionados que sofrem de constipação.

Correção Cirúrgica

Duas abordagens gerais são usadas para se obter uma correção cirúrgica do prolapso retal, a perineal, que inclui os procedimentos de Delorme e Altemeier, e a abdominal, que inclui, mas não está limitada à, ressecção anterior, com ou sem retopexia e fixação por tela. A abordagem perineal é menos agressiva para o paciente, porém apresenta uma elevada taxa de recorrência; portanto, é ideal para os pacientes com alto risco cirúrgico e uma expectativa de vida limitada. Já a abordagem abdominal é indicada para os pacientes jovens e saudáveis, pois eles podem tolerar o procedimento com um baixo risco e apresentam menor possibilidade de sofrer uma recorrência que necessite de uma reoperação.

Procedimentos Perineais

O procedimento de Delorme é essencialmente uma proctectomia mucosa e um procedimento de plicatura da mucosa (Fig. 53-6). Ele é idealmente aplicado a pacientes com até 3 a 4 cm de prolapso, mesmo que o tubo mucoso ressecado possa se estender até 15 cm. Mesmo em pacientes idosos fragilizados, o procedimento de Delorme está associado com baixas taxas de mortalidade e morbidade maior, aproximadamente 1% e 14%, respectivamente.[9] A incontinência melhora em até 69% dos pacientes. A recorrência do prolapso não é incomum e é provavelmente subestimada, pois esse procedimento é realizado em pacientes com expectativa de vida limitada e, portanto, a curto prazo.

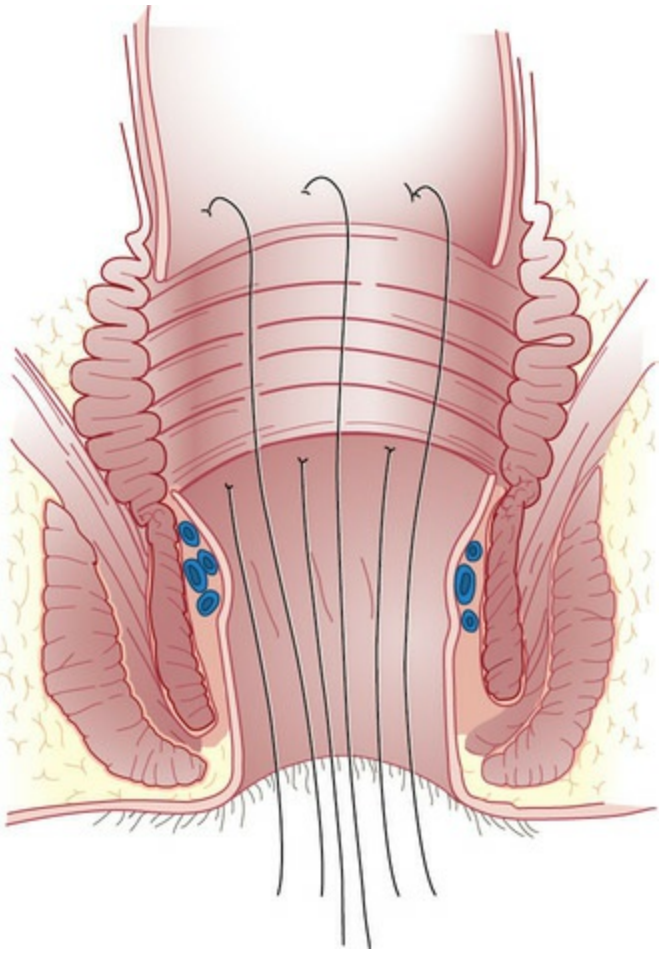


FIGURA 53-6 Representação esquemática do reparo de Delorme do prolapso retal completo. A protectomia mucosa é seguida por uma plicatura muscular, anastomosando a extensão proximal do sítio de ressecção mucoso à mucosa distal, logo proximal à linha denteada. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

O procedimento de Altemeier é similar ao procedimento de Delorme, mas em vez de uma ressecção mucosa, é realizada uma ressecção total da parede retal, começando 1 a 2 cm acima da linha denteada. O intestino e o mesentério associado são ressecados. Pelo fato de se penetrar na cavidade pélvica, é importante evitar lesar o intestino delgado. É realizada uma anastomose após se fazer uma ressecção em extensão completa. Para os pacientes com incontinência, pode-se acrescentar uma plástica dos elevadores à ressecção. Os resultados são similares aos descritos para o procedimento de Delorme.[8]

Procedimentos Abdominais

As opções abdominais incluem a ressecção intestinal e a retopexia, com ou sem tela, realizada isolada ou conjuntamente. Uma completa mobilização do reto é necessária para os procedimentos abdominais; há discussões sobre a preservação ou não das asas laterais.[10] Admite-se que preservação das asas produz melhores resultados funcionais, mas há um maior risco de recorrência. Embora a totalidade do reto seja mobilizada para o nível dos elevadores, se a ressecção e a anastomose estão sendo realizadas, deve ser feita alta, ou seja, além do baixo reto, essencialmente uma ressecção anterior. Isto minimiza o risco de complicações anastomóticas. A retopexia é realizada ancorando-se o reto aos tecidos pré-sacrais. A ressecção com a retopexia está associada a baixas taxas de recorrência (0% a 9%) e pode ser realizada com segurança, com índices de morbimortalidade compatíveis com qualquer ressecção do intestino grosso. A constipação melhora em até 50% dos pacientes e a incontinência na maioria dos pacientes.

Apenas a retopexia com a fixação por tela é um procedimento bem delineado como alternativa de eleição em alguns centros. Os riscos de ressecção e de anastomose são evitados, e as taxas de recorrência em

geral são baixas. No entanto, as complicações podem resultar na presença de corpo estranho, e os sintomas de constipação com frequência são agravados. Os procedimentos abdominais podem ser realizados por meio de uma laparotomia-padrão ou com a utilização de técnicas laparoscópicas. Os resultados sugerem que a recuperação pós-operatória tem a característica de ser mais rápida após a ressecção laparoscópica com retopexia. Além do mais, as taxas de morbidade, de mortalidade, de recorrência e de melhora funcional são as mesmas com as técnicas laparoscópica e a céu aberto.

Incontinência e *Biofeedback*

Como a incontinência resultante de uma distensão crônica pode ou não causar um dano permanente ao nervo pudendo, muitos pacientes notam melhora na continência após o reparo do prolapso. O papel do *biofeedback* para o tratamento da incontinência pós-operatória persistente ou para a prevenção da recorrência do prolapso em pacientes com disfunção óbvia do assoalho pélvico e uma tendência a distensões excessivos não foi bem equacionado. No entanto, ela pode ser benéfica para alguns pacientes e não é invasiva, o que estimula o seu uso em pacientes selecionados.

Retocele

Avaliação Clínica

Os pacientes com uma retocele apresentam-se com um abaulamento ou um prolapso da parede retal anterior para dentro da vagina. Os sintomas atribuíveis à retocele incluem a apresentação de um abaulamento vaginal, a incapacidade de evacuar completamente durante a defecação e, na maioria dos casos, a necessidade de evacuação digital através da vagina ou do reto, ou do períneo. A causa da retocele permanece desconhecida; é provavelmente multifatorial porque ela está associada a uma série de distúrbios do assoalho pélvico, incluindo a constipação, contração muscular paradoxal e neuropatias e/ou danos anatômicos durante o parto.[11] A retocele pode coexistir com outros distúrbios da defecação, como a constipação de trânsito lento ou disfunção do assoalho pélvico, incluindo prolapso de órgãos pélvicos, nos quais fatores como idade, obesidade, constipação, operação pélvica, e condições médicas e pulmonares podem desempenhar importantes papéis. Os distúrbios associados devem ser corrigidos para que seja alcançada a resolução de todos os sintomas. Um exame físico cuidadoso revelará o tamanho do defeito a partir do qual o reto faz o prolapso que se estende até a vagina.

A defecografia, que pode mostrar uma informação dinâmica sobre o processo de esvaziamento retal, é o único teste especificamente diagnóstico para uma retocele.[11] É provavelmente o teste mais útil para a compreensão da relevância da retocele no processo de defecação, mesmo que não haja nenhuma correlação exata entre qualquer achado individual de teste e os resultados da cirurgia. Mais exames e avaliações colorretais podem ser pedidos, se necessário, para outros sintomas ou distúrbios coexistentes.

Tratamento

A otimização da função intestinal pela dieta adequada, suplementos de fibras e bons hábitos intestinais sempre é apropriada como conduta complementar. As terapias clínicas, especificamente o *biofeedback*, apresentaram um sucesso limitado, proporcionando alívio apenas parcial, na maioria dos pacientes, mas um grande alívio em apenas uma minoria de pacientes.[12]

Tratamento Cirúrgico

Os pacientes com as retoceles devem ser considerados para a correção cirúrgica se esta é maior do que 2 cm e o paciente tem que realizar a defecação digitalmente assistida.[13] Embora os cirurgiões ginecológicos muitas vezes realizem um reparo transvaginal, o defeito entre a vagina e o reto pode ser corrigido usando uma abordagem transperineal, com ou sem tela, incluindo uma plástica dos elevadores, ou usando um reparo transanal, com um retalho de mucosa anal e uma técnica de plicatura sem tela. O reparo deve se estender de 7 a 10 cm acima do canal anal. A melhora sintomática pode ocorrer em 73% a 79% dos pacientes apropriadamente selecionados. Os resultados mais satisfatórios podem ser esperados em pacientes que têm uma retocele pequena, e que necessitam de evacuação digitalmente assistida e não têm evidência de anismo e podem ser tratados usando uma abordagem transperineal.

Doenças anais benignas comuns

Hemorroidas

Apresentação Clínica e Avaliações Diagnósticas

No canal anal normal há formações proeminentes, altamente vascularizadas que formam um adensamento submucoso espessado contendo músculo liso e tecido conjuntivo elástico. Eles estão localizados nos quadrantes laterais esquerdo, anterior direito e posterior direito do canal para auxiliarem na continência anal. O termo *hemorroidas* deve ser restrito às situações clínicas nas quais estas protuberâncias são anormais e produzem sintomas. A causa das hemorroidas permanece desconhecida. Elas podem não passar de um deslizamento caudal das protuberâncias anais, associado a gravidade, esforço e hábitos intestinais irregulares. As hemorroidas podem ser classificadas como externas ou internas; o diagnóstico baseia-se na história, no exame físico e na endoscopia. As hemorroidas externas são revestidas com anoderma e são distais à linha denteada; elas podem dilatar-se, causando desconforto e dificuldades de higiene, mas causam forte dor apenas se estiverem verdadeiramente trombosadas. As hemorroidas internas podem ter um sangramento indolor vermelho-vivo, ou um prolapso associado à defecação. As hemorroidas internas são classificadas de acordo com a extensão do prolapso, que influencia nas opções de tratamento (Tabela 53-2). O paciente pode relatar gotejamento ou até mesmo esguicho de sangue no vaso sanitário. O sangramento oculto crônico, levando a uma anemia, é raro, e outras causas de anemia devem ser pesquisadas. O prolapso abaixo da área da linha denteada pode ocorrer, especialmente com o esforço, e pode causar extravasamentos mucoso e fecal, além de prurido. A dor em geral não está associada a hemorroidas não complicadas, porém, com mais frequência, a fissuras, abscessos ou trombose das hemorroidas externas.

Tabela 53-2

Hemorroidas Internas: Graduação e Tratamento

GRADUAÇÃO	SINAIS E SINTOMAS	TRATAMENTO
Primeiro grau	Sangramento; sem prolapso	Modificações dietéticas
Segundo grau	Prolapso com redução espontânea	Ligadura
	Sangramento, vazamento	Coagulação Modificação dietética
Terceiro grau	Prolapso necessitando redução digital	Hemorroidectomia cirúrgica
	Sangramento, vazamento	Ligadura com elásticosModificações dietéticas
Quarto grau	Prolapsada, não pode ser reduzida	Hemorroidectomia cirúrgica
	Estrangulada	Hemorroidectomia de urgênciaModificação dietética

Modificações dietéticas incluem aumento do consumo de fibras, farelo, ou *psyllium* e água. As modificações dietéticas são sempre apropriadas para o tratamento das hemorroidas, se não no cuidado agudo, então, para tratamento crônico e para a prevenção de recorrência após bandagem e/ou cirurgia.

O exame físico deve incluir a inspeção durante o esforço, preferivelmente em um lavatório; o exame retal digital; e a anuscopia (Fig. 53-7). O exame digital propicia a avaliação de uma doença hemorroidária interna e externa e do tônus do canal anal e a exclusão de outras lesões, especialmente neoplasias retais ou do canal anal baixas. Devido ao fato de que praticamente todos os sintomas anorretais são atribuídos a "hemorroidas" pelos pacientes, é essencial que outras doenças anorretais sejam consideradas e excluídas. A anuscopia é o exame decisivo, mas uma proctossigmoidoscopia com aparelho flexível sempre deve ser acrescentada para afastar inflamação proximal, ou mesmo uma neoplasia. A colonoscopia ou o clister opaco devem ser acrescentados se a doença hemorroidária for inexpressiva, e a história for pouco característica, se o paciente tiver mais de 40 anos ou se houver fatores de risco para o câncer de cólon, como história familiar. Dependendo do grau da doença, o tratamento poderá ser de natureza clínica e/ou cirúrgica.

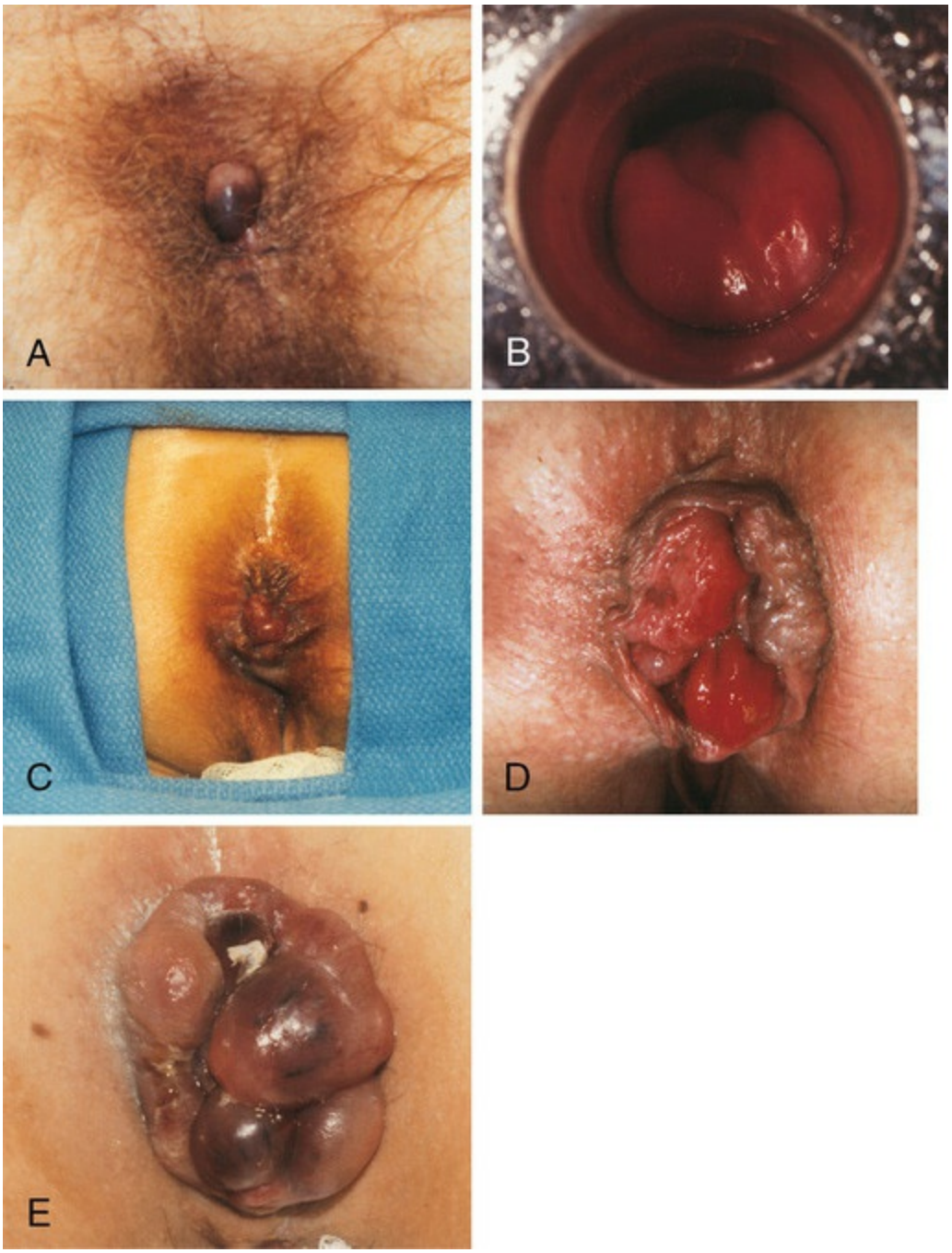


FIGURA 53-7 Hemorroidas. **A**, Externa trombosada. **B**, De primeiro grau, vista por meio de um anuscópio. **C**, De segundo grau, com prolapso interno, reduzida espontaneamente. **D**, Interna, prolapsada, de terceiro grau, precisando de uma redução manual. **E**, Estrangulada interna de quarto grau e trombosada externamente. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Tratamento

Tratamento não Cirúrgico

Em muitos pacientes, os sintomas hemorroidários podem ser minimizados ou aliviados por medidas simples, como melhor higiene local, evitar esforços excessivos e alterações de hábitos dietéticos suplementados pela medicação para obter fezes moles e regulares (Tabela 53-2). Uma vasta gama de

suplementos de fibras agora estão disponíveis sem prescrição médica. Os sintomas de sangramento, mas não de prolapso, podem ser significativamente reduzidos ao longo de um período de 30 a 45 dias com o emprego de suplementos de fibras. Os supositórios sem prescrição médica e as pomadas anais, apesar de populares, nunca foram testados quanto à sua eficácia. Mesmo que todos os pacientes devam receber orientação sobre as recomendações dietéticas e de fibras, os pacientes com prolapso e hemorroidas internas e externas beneficiam-se de intervenções adicionais.

Na ausência de hemorroidas externas sintomáticas, as hemorroidas internas de segundo e algumas de terceiro grau podem ser tratadas através de procedimentos em consultório que produzam fixação mucosa. Embora tenham sido adotadas a escleroterapia, a coagulação com infravermelho, a sonda de calor e a eletrocoagulação bipolar, o procedimento mais simples, mais eficaz e mais largamente utilizado é a ligadura com elástico. Este tipo de tratamento pode ser realizado no consultório, sem sedação, usando-se um anuscópio (Fig. 53-8). Preferencialmente, apenas um único pedículo por vez deve receber a ligadura. Devido a sepse perineal grave e até mortes terem sido registradas após a ligadura, os pacientes devem ser orientados para retornar ao serviço de emergência em caso de dor recorrente ou injustificada, dificuldade de micção ou presença de febre. Com uma ou mais aplicações, os sintomas são aliviados em 79% dos pacientes.[14] Devido ao risco de sangramento e sepse, é aconselhável que os pacientes não estejam fazendo uso de medicamentos antiplaquetários e/ou anticoagulantes e que a profilaxia da endocardite bacteriana subaguda seja adotada para os pacientes de risco. A ligadura com elástico deve ser evitada em pacientes imunodeficientes.

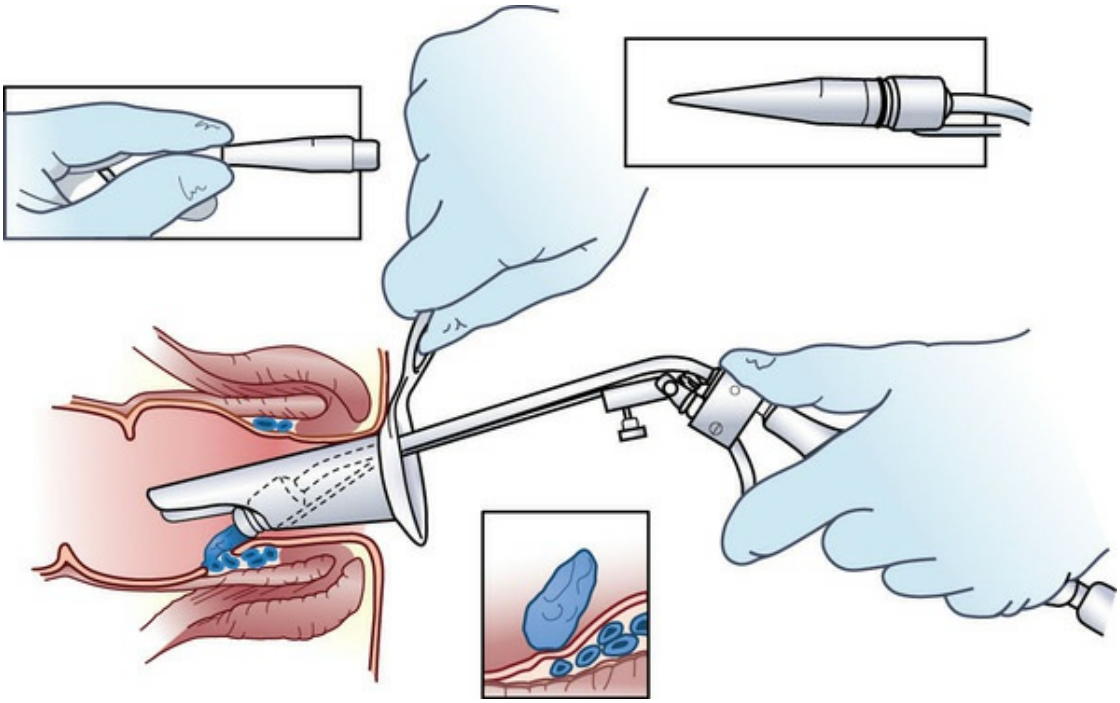


FIGURA 53-8 A faixa é avançada para dentro da extremidade do instrumento ligador usando-se um ancoramento cônico (*quadros menores*). A hemorroida é identificada em um nível proximal à linha denteada; esta área é testada quanto à sensação antes da bandagem. A oclusão do portal de sucção do instrumento de ligação traz a hemorroida para a extremidade aberta do ligador, e, neste momento, o instrumento é disparado. A hemorroida com uma bandagem se encolhe tipicamente em uma semana. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Tratamento Cirúrgico

A hemorroidectomia é a medida mais adequada de curar a doença hemorroidária e deve ser considerada sempre que os pacientes não responderem satisfatoriamente às tentativas repetidas do tratamento

conservador; se as hemorroidas estão muito prolapsadas e necessitam de uma redução digital; se as hemorroidas se complicam pelo estrangulamento ou doenças associadas, como ulcerações, fissuras, fístulas; ou se as hemorroidas estão associadas a hemorroidas externas sintomáticas ou grandes plicomas anais. A escolha da anestesia deve ser individualizada, com base na preferência do paciente, na sua constituição e no estado clínico. Na maioria dos casos, a anestesia local ou regional com uma sedação leve pode ser usada eficazmente. Para uma simples hemorroida externa e/ou trombosada, a ressecção no consultório pode ser realizada precocemente no curso da doença, durante o período de dor exacerbada (Fig. 53-9). Para tratar hemorroidas internas e/ou externas complexas, pode-se realizar uma hemorroidectomia aberta ou fechada como um procedimento ambulatorial.

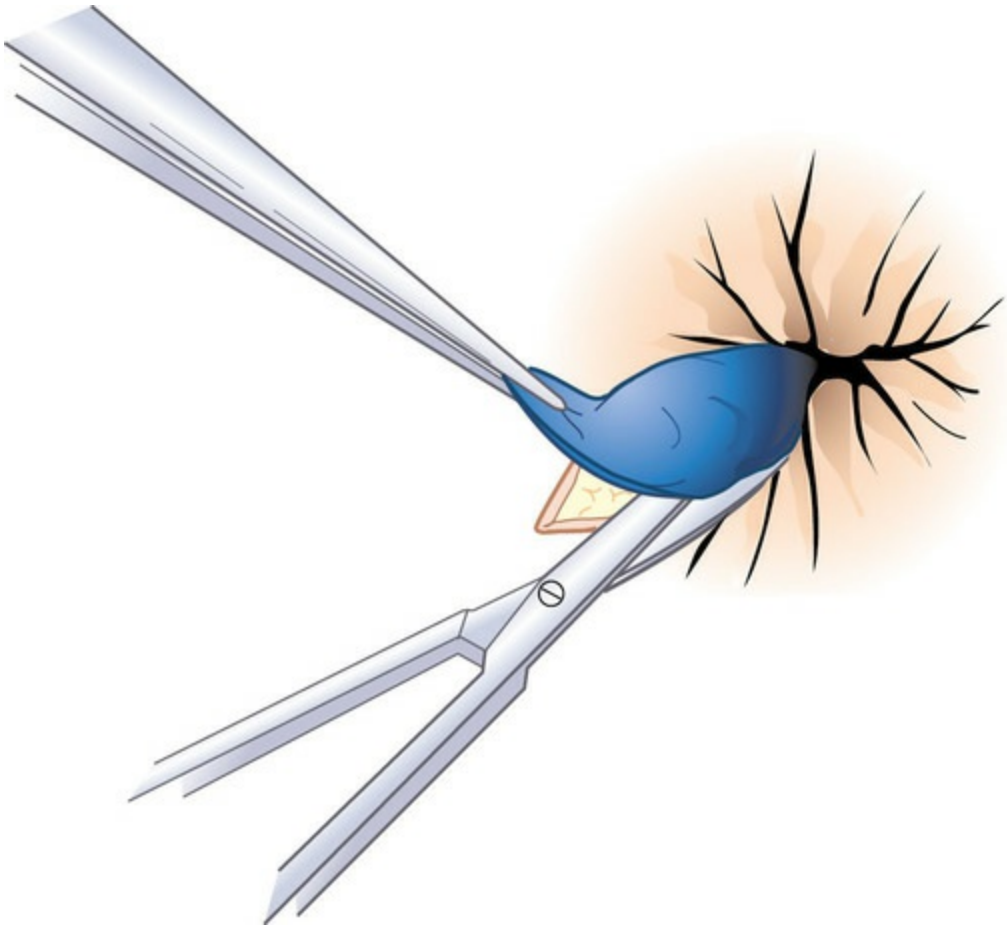


FIGURA 53-9 Excisão de uma hemorroida trombosada externa. A área é infiltrada com anestésico local e a hemorroida trombosada é excisada. A ferida cirúrgica é deixada aberta. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

A hemorroidectomia fechada proporciona uma ressecção simultânea de hemorroidas internas e externas (Fig. 53-10). As avaliações pré-operatória e intraoperatória determinam o número e a localização das hemorroidas que precisam de ressecção; geralmente, três ramos são identificados nas posições anterior direita, posterior direita e lateral esquerda. O emprego de um anuscópio cirúrgico, como o de Fansler, assegura que seja preservado anoderma suficiente para se evitar a complicação a longo prazo como a estenose anal. As complicações pós-operatórias são impactação fecal, infecção, retenção urinária e, raramente, sangramento arterial. Geralmente os pacientes são recuperados para voltar ao trabalho dentro de uma a duas semanas. Como alternativa à técnica fechada, as incisões cirúrgicas podem ser mantidas abertas para reduzir a dor pós-operatória, mas à custa de tempos mais longos para a cicatrização.

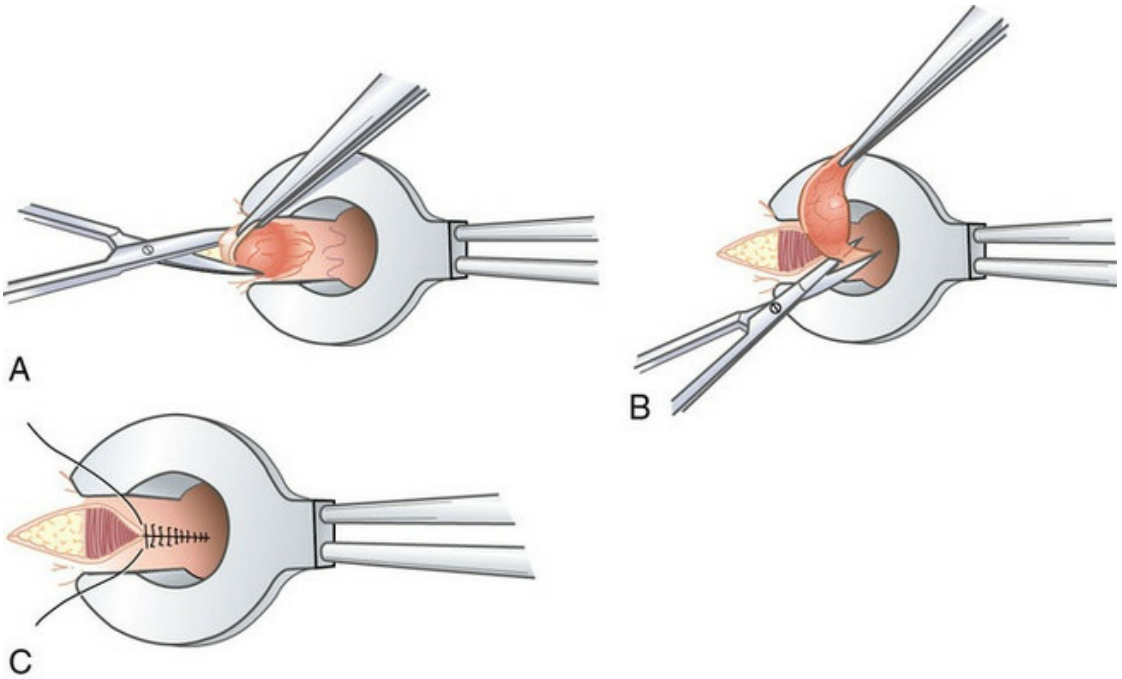


FIGURA 53-10 Hemorroidectomia fechada. **A**, O tecido hemorroidário é excisado com instrumentos, começando-se logo além do seu componente externo e trabalhando-se proximalmente; termina-se com a ressecção do componente interno. **B**, Os músculos esfincterianos são preservados, dissecando-se apenas os tecidos proximais a eles. **C**, O pedículo é transfixado e o defeito é fechado com uma sutura contínua absorvível. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Novas técnicas e tecnologia têm sido aplicadas ao tratamento cirúrgico das hemorroidas com a perspectiva de minorar a dor pós-operatória. As duas principais modalidades destes tratamentos envolvem a aplicação do ultrassom ou do bisturi harmônico (Soma, Bloomfield, Conn) e LigaSure (Covidien, Boulder, Colo), respectivamente, ou uma nova abordagem cirúrgica para ressecção hemorroidária. Ambas as modalidades de aplicação removem o plexo hemorroidário em excesso e coagulam e/ou selam os vasos sanguíneos simultaneamente, com lesão térmica lateral mínima ao tecido vizinho. Acredita-se que a redução do trauma à mucosa em torno do canal anal e do esfíncter anal subjacente reduzirá o edema pós-operatório e a dor. Poucos estudos têm comparado os resultados do emprego das novas tecnologias com a hemorroidectomia tradicional.[15] Esses estudos mostraram que há uma redução da dor pós-operatória e uso de analgésico nos grupos bisturi harmônico ou Liga-Sure quando comparados com as técnicas tradicionais, mas no que tangem às taxas de sucesso a curto prazo os resultados são semelhantes.

Outra técnica operatória desenvolvida para tratar prolapso circunferencial e o sangramento das hemorroidas foi primariamente descrita por Longo. Assim, o tratamento comumente referido como hemorroidectomia por grampeamento e/ou hemorroidopexia por grampeamento, resseca uma porção circunferencial da mucosa retal inferior e a mucosa e a submucosa do canal anal superior seguida da reanastomose com um grampeador circular. Como resultado, as protuberâncias anais prolapsadas são retraídas para sua posição anatômica normal dentro do canal anal. A hemorroidectomia por grampeador é realizada usando-se um aparelho constituído por obturador e grampeador circular (Fig. 53-11). Para realizar o procedimento, o tecido hemorroidário deve ser primeiro reduzido e o canal anal paulatinamente dilatado para facilitar a introdução do grampeador. Uma sutura em bolsa é realizada 3 a 4 cm acima da linha denteada. Na execução desta sutura há que se incorporar todo o tecido circunferencialmente redundante, tendo-se o cuidado de evitar uma sutura total da parede retal que envolveria a parede vaginal em mulheres. Se a sutura for colocada muito perto da linha denteada, pode gerar ou produzir dor grave e prolongada ou atendimento de urgência. Se a sutura é colocada muito cefalicamente ou não inclui a incorporação de tecido circunferencial, ela provavelmente não resolverá todos os sintomas.

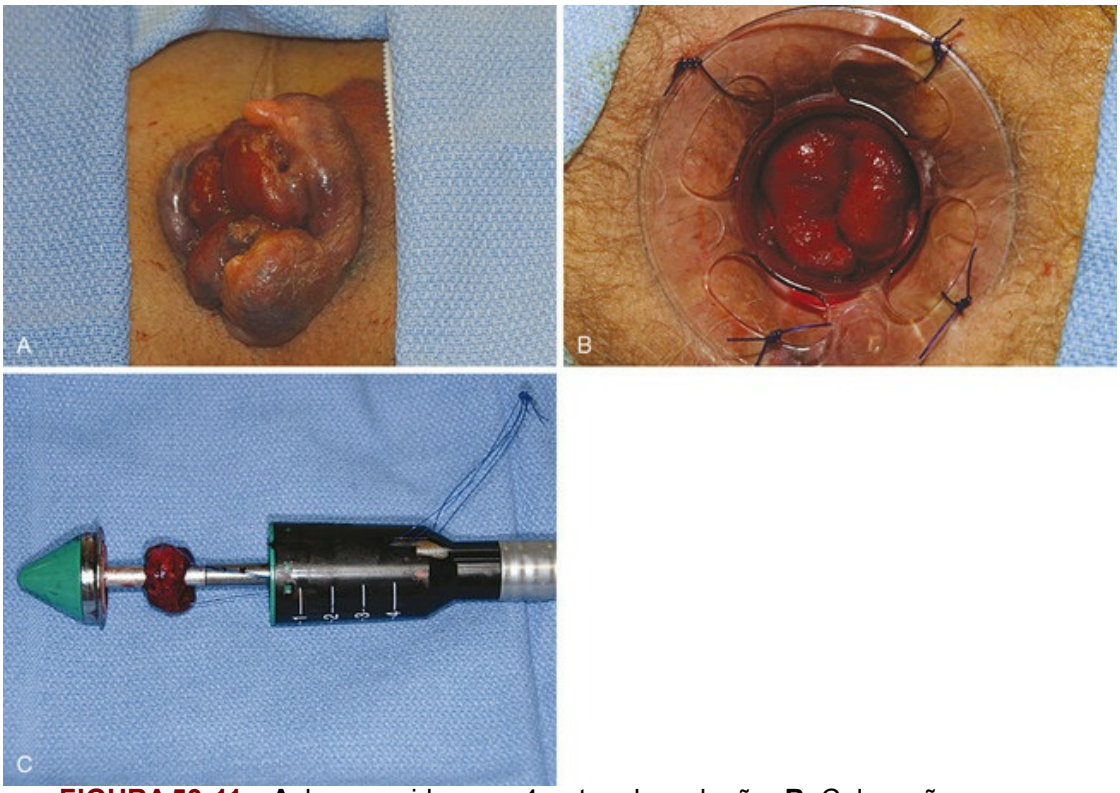


FIGURA 53-11 **A**, hemorroida grau 4 antes da redução. **B**, Colocação do obturador dispositivo de grampeamento. **C**, Dispositivo de grampeamento com excisão circunferencial da mucosa anal canal e mucosa das hemorroidas.

Uma revisão sistemática e uma meta-análise de comparações randomizadas prospectivas de hemorroidopexia por grampeamento com hemorroidectomia convencional foi realizada.[16] Esta revisão da literatura envolveu 29 ensaios clínicos aleatórios, representando 2.056 pacientes. Concluiu-se que a hemorroidopexia por grampeamento oferece alguns benefícios a curto prazo em relação à abordagem convencional. A incidência total de complicações foi a mesma para ambas as abordagens, mas a hemorroidopexia por grampeamento estava associada a uma maior taxa de recorrência da doença. Relatos de complicações graves da hemorroidopexia por grampeamento, incluindo perfuração retal, fístulas retovaginais, sepse pélvica grave e deiscência anastomótica, parecem ter regredido conforme os cirurgiões adquiriram experiência com a técnica.

Fissuras Anais

Apresentação Clínica e Avaliações Diagnósticas

Uma fissura anal é uma úlcera linear envolvendo a metade inferior do canal anal, em geral localizada na comissura posterior na linha média (Fig. 53-12). Com frequência, é denominada erroneamente *fissura retal*, mas, de fato, estas lesões na verdade envolvem apenas os tecidos anais e tipicamente são mais bem observadas inspecionando-se o sulco anal com uma separação da fenda glútea. A localização pode variar, e é observada uma fissura na linha média anterior, com mais frequência em mulheres, embora a maioria das fissuras em mulheres e em homens esteja localizada na linha média posterior. Os achados associados característicos incluem uma hemorroida-sentinela e um plicoma, externamente, e uma papila anal dilatada, internamente. As fissuras fora destas duas localizações devem levantar a possibilidade de doenças associadas, especialmente doença de Crohn, hidrosadenite supurativa ou DSTs. Pelo fato de envolver o epitélio escamoso, altamente sensível, as fissuras no ânus com frequência são uma doença dolorosa. Com a defecação, a úlcera distende-se, causando dor e ligeiro sangramento.

FIGURA 53-12 Fissura anal posterior. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

O diagnóstico é feito pela história típica de dor e sangramento com a defecação, especialmente se associada à constipação prévia e confirmada pela inspeção ao se examinar a parte posterior do ânus. O exame digital e proctoscópico pode desencadear forte dor, interferindo com a capacidade de visualizar a úlcera. Deve ser realizado um exame endoscópico, mas ele pode ser retardado por quatro a seis semanas, até que a dor se resolva com o tratamento médico, ou até que o paciente seja operado naqueles casos refratários à terapia clínica.

Patogênese

A causa exata das fissuras anais é desconhecida, mas muitos fatores parecem prováveis, como a passagem de fezes volumosas e duras, que pode ser o fator iniciante, dieta inapropriada, operação anal prévia, trabalho de parto laborioso e abuso de laxantes. Muitos autores têm assinalado pressões maiores que as normais no estado de repouso do canal anal e também fluxo sanguíneo anal reduzido na linha média posterior. Portanto, acredita-se que as fissuras anais são o resultado de hipertonia do esfíncter anal e isquemia mucosa subsequente. Mais informações sobre a patogênese das fissuras anais levou à introdução de várias novas abordagens médicas.

Tratamento

O conceito de que o fluxo sanguíneo reduzido e hipertonia contribuem para as fissuras anais facilitou o desenvolvimento de novas terapias. De acordo com este novo entendimento da patogênese da fissura anal, o objetivo da terapia é propiciar o relaxamento do esfíncter interno sem causar incontinência fecal. Em função desse objetivo, várias abordagens farmacológicas foram introduzidas, incluindo a utilização do óxido nítrico tópico (p. ex., nitroglicerina), bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina, diltiazem) e injeções botulínicas. Esses agentes foram comparados entre si e com resultados cirúrgicos; revisões

dessas comparações têm sido publicadas.[17,18]

Optar por um tratamento clínico e/ou cirúrgico é uma questão que agora parece ser critério do paciente e médico responsável. Conforme as terapias médicas evoluíam, supunha-se que todos os pacientes deveriam ser abordados inicialmente com tratamento clínico conservador, para afastar o risco de incontinência fecal a longo prazo. Entretanto, esse conceito foi questionado por vários ensaios prospectivos aleatórios comparando-se a esfincterotomia interna lateral com as terapias médicas, incluindo abordagens tópicas (p. ex., nitroglicerina) e botulínica. Os pacientes que tiveram a esfincterotomia interna lateral estavam mais satisfeitos, apresentaram taxas curativas mais duráveis e nenhuma diferença nos índices de complicações, incluindo incontinência fecal a longo prazo. Com base nos resultados favoráveis desses estudos, pareceria razoável para um paciente e o médico selecionarem uma abordagem clínica e/ou cirúrgica que pudesse ser aplicável àquele caso específico. Por exemplo, um paciente com sintomas leves e de curta duração pode obter bom resultado com um tratamento curto de terapia tópica, deixando a cirurgia reservada para os casos que não evoluíram para a cura. Em contraste, um paciente que apresenta uma fissura profunda e dor crônica provavelmente obteria um alívio mais rápido com uma esfincterotomia interna lateral, e a toxina botulínica ficaria reservada para doença refratária.

Tratamento Médico

As terapias médicas para as fissuras anais estão ganhando popularidade, particularmente para as fissuras agudas, isto é, aquelas que se apresentam três a seis semanas após o início dos sintomas. A terapia tradicional de primeira linha para as fissuras agudas foi o tratamento com banhos tépidos em semicúpio e farelo ou agentes produtores de aumento de volume fecal, com taxas de cicatrização da fissura em torno de 87%. A hidrocortisona e a lidocaína foram historicamente recomendadas como terapias tópicas locais para as fissuras agudas; no entanto, avaliações prospectivas aleatórias não mostraram nenhum benefício sobre banhos tépidos de assento e farelo. Como melhorar os hábitos dietéticos e a evacuação dos pacientes é uma boa estratégia a longo prazo para reduzir problemas anais, do cólon e do reto, e, em geral para reduzir o risco de fissuras especificamente, a orientação sobre a dieta adequada e a instituição de aumento do volume fecal por agentes comerciais (p. ex., sementes de *psyllium*) são sempre indicadas.

Os pacientes com fissuras crônicas devem iniciar um tratamento local vigoroso da fissura, mas devem também iniciar outras terapias simultaneamente, incluindo a nitroglicerina ou o dinitrato de isossorbida, que teoricamente produzem uma "esfincterotomia química reversível". Para a nitroglicerina, os efeitos colaterais limitantes são as cefaleias e as taquifilaxias, que podem ser reduzidas instruindo-se o paciente a deitar-se enquanto se aplica o unguento. A utilização tópica de diltiazem (2%) produz menos efeitos colaterais e eficácia similar à da nitroglicerina. Cicatrização da fissura pode ser antecipada em aproximadamente 70% dos pacientes com fissuras crônicas, com o uso da nitroglicerina ou diltiazem.

O conceito de esfincterotomia química reversível também foi aplicado a técnica da injeção esfincteriana interna de toxina botulínica (Botox®), uma técnica que produz transitoriamente a desnervação do músculo estriado, levando à paralisia muscular e relaxamento. Tem sido recomendada como um tratamento não cirúrgico, com um baixo risco de complicações. Acredita-se que, no tratamento da fissura anal crônica, esse relaxamento do esfíncter anal interno promova aumento do fluxo sanguíneo para a pele perianal prejudicada, permitindo a cicatrização da fissura. A literatura assinalou uma taxa de sucesso que variou de 60% a 80%. O efeito colateral mais comum associado à toxina botulínica é a incontinência temporária ao flatos em até 10% dos pacientes, ainda que ocasionalmente possa ocorrer incontinência fecal temporária. Infelizmente, não há nenhuma padronização na administração da toxina botulínica quanto a dose apropriada, local de aplicação ou do número de injeções, que podem contribuir para o sucesso variável que tem sido relatado. Entretanto, para os pacientes que não responderam às medidas dietéticas padronizadas e à terapia clínica, como a nitroglicerina tópica ou os bloqueadores dos canais de cálcio e que estejam em alto risco de complicações da operação, ou para aqueles que querem evitar a operação, a injeção de toxina botulínica pode ser um tratamento alternativo razoável.

Tratamento Cirúrgico

Os pacientes com fissuras crônicas e graves e aqueles que foram tratados com terapia médica e fracassaram podem se beneficiar da cirurgia. O procedimento mais utilizado é a esfincterotomia interna lateral parcial, que pode ser realizada usando-se a técnica fechada ou aberta (Fig. 53-13), dependendo da preferência do cirurgião, treinamento e experiência. Apesar da esfincterotomia aberta ser mais atraente do ponto de vista de treinamento, pois o esfíncter interno pode ser visto diretamente e a extensão da secção pode ser mais prontamente quantificada, os resultados da literatura não corroboram maiores taxas de melhora para a técnica aberta e em geral descrevem uma maior frequência de complicações. Um estudo

prospectivo aleatório recente examinou a extensão da esfincterotomia interna, com a esfincterotomia até a linha denteada *versus* até o nível do ápice da fissura.[19] A avaliação mostrou que a esfincterotomia à linha denteada proporciona alívio rápido da dor e cicatrização da fissura, mas com alteração pós-operatória significativa quanto a incontinência fecal em comparação com a esfincterotomia que é feita até o ápice da fissura. A continência completa foi preservada em 89% a 98% dos pacientes avaliados. A cura em quatro semanas ocorreu em 87% a 96% dos pacientes tratados com cirurgia. A experiência do autor tem mostrado que quando cuidadosamente questionados muitos pacientes podem ter leve incontinência antes da esfincterotomia de modo que há que se ter cuidado para não comprometer ainda mais a função de esfíncter.

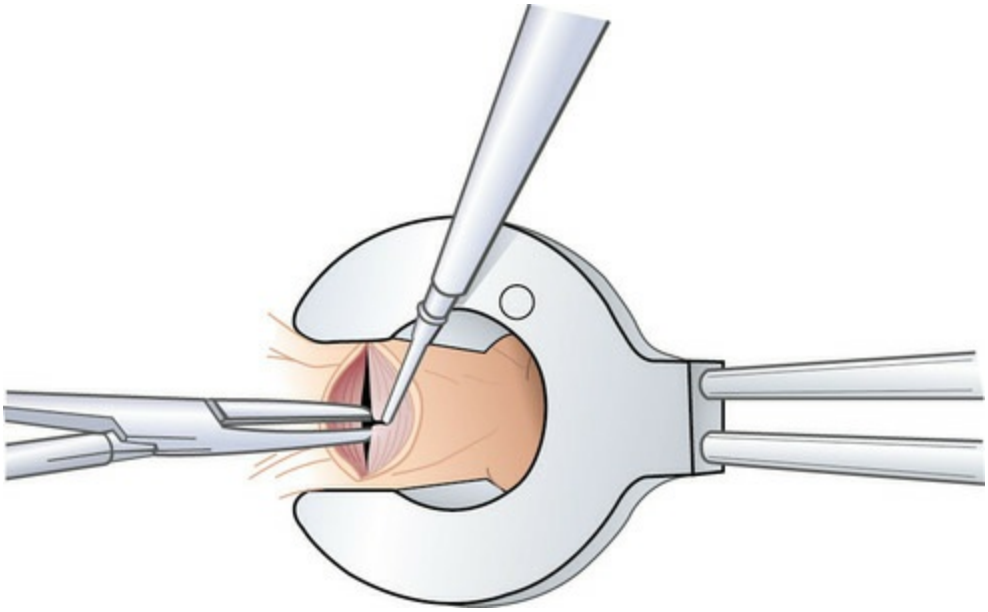


FIGURA 53-13 Esfincterectomia interna lateral parcial, técnica fechada. Com um anuscópio cirúrgico no local, faz-se uma pequena incisão transversal ao longo do sulco interesfincteriano. A mucosa é elevada e o esfíncter interno subjacente é elevado e seccionado para liberar a banda apertada. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Uma abordagem cirúrgica alternativa é o do avanço retalho anorretal. O procedimento de retalho é particularmente atraente para os pacientes com pressões anais baixas, isto é, aqueles nos quais a esfincterectomia prévia fracassou, apesar de uma redução pós-operatória na pressão anal, e para aqueles com acentuada estenose anal. O tratamento das fissuras no contexto de doença de Crohn é discutido mais adiante.

Supuração Anorretal

Embora a supuração anorretal possa ter muitas causas, de longe a mais comum é uma infecção inespecífica de origem criptoglandular. Outras causas são raras, exceto pela doença de Crohn e a hidrosadenite supurativa. A patogênese dos abscessos e fístulas em geral é a mesma, com o abscesso representando a fase aguda, e a fístula, a sequela crônica.[20]

Abscessos

As infecções originam-se no plano interesfincteriano, mais provavelmente em uma das glândulas anais. Isto pode resultar em um abscesso interesfincteriano simples ou pode estender verticalmente no sentido cranial ou caudal (Fig. 53-14), horizontalmente (Fig. 53-15), ou circunferencialmente (Fig. 53-16), com várias apresentações clínicas.

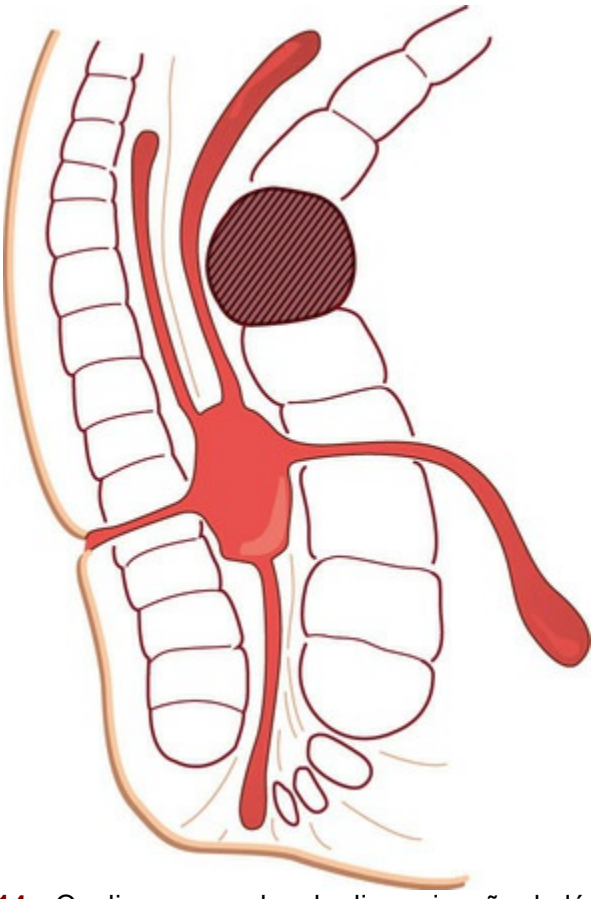


FIGURA 53-14 Os diversos modos de disseminação do lócus primário na zona interesfincteriana do meio do canal anal. O músculo puborretal foi hachuriado para o seu fácil reconhecimento. (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD, *et al.*: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:4, 1976.)

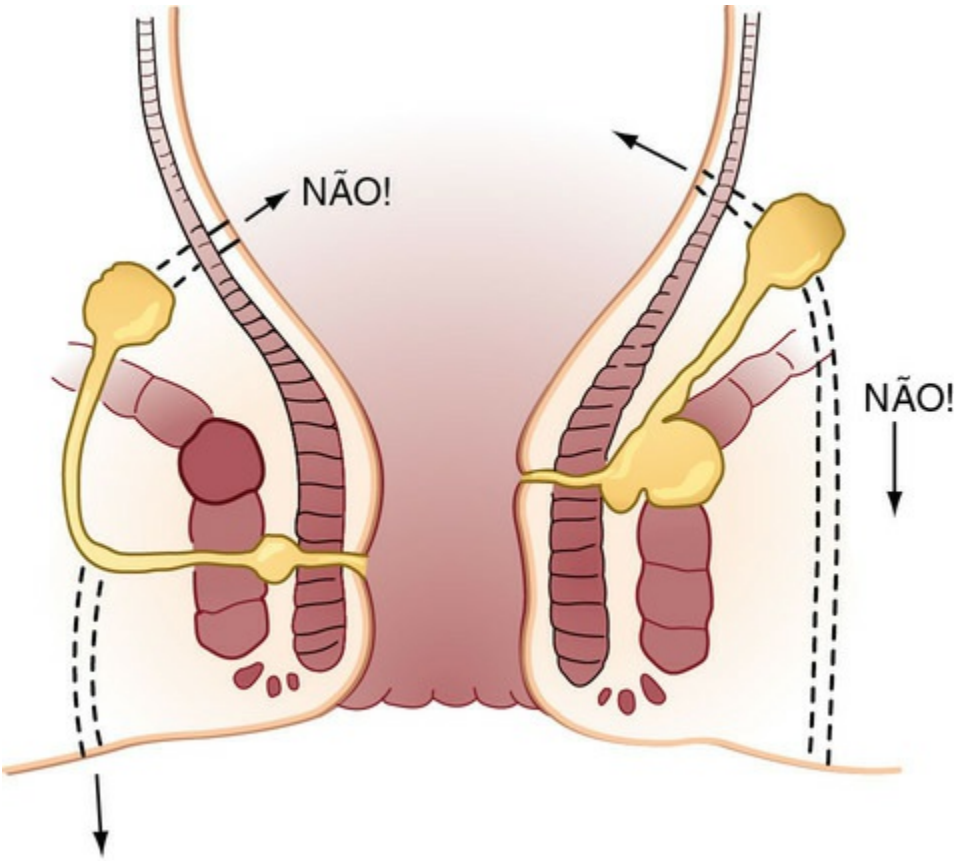


FIGURA 53-15 Dois modos de formação de um abscesso pararretal agudo. É essencial que a drenagem seja executada de uma maneira apropriada ao tipo. Se for realizada incorretamente, pode seguir-se uma fístula extraesfincteriana ou supraesfincteriana diferente. (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula- in-ano. Br J Surg 63:10, 1976.)

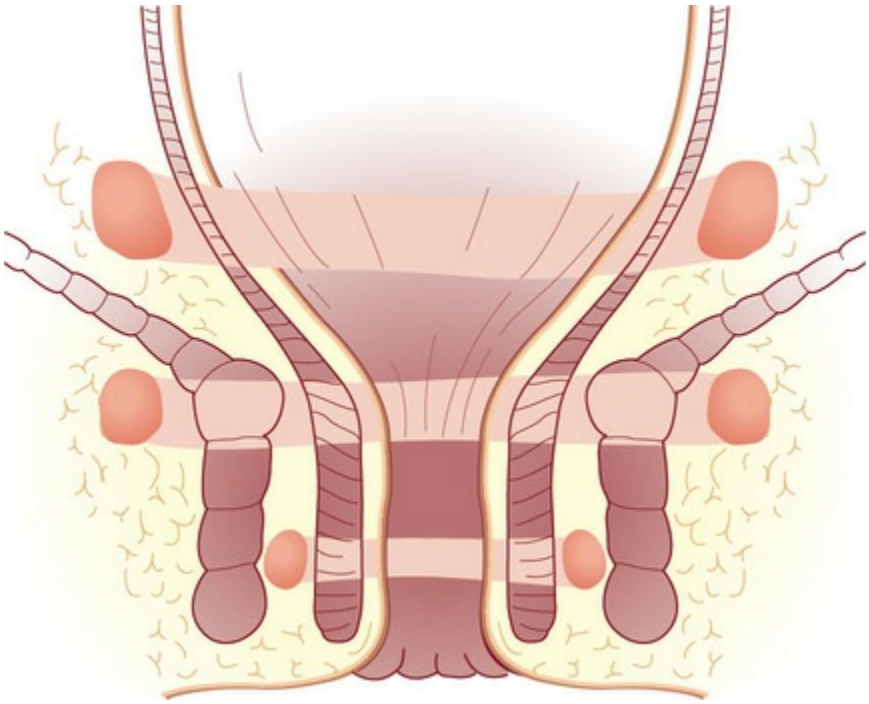


FIGURA 53-16 O diagrama ilustra os três planos nos quais pode ocorrer a disseminação circunferencial ou em "ferradura". (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:11, 1976.)

Apresentações Clínicas de Vários Tipos de Abscessos

Um abscesso interesfincteriano é limitado ao sítio primário da origem, e pode ser assintomático ou resultar em dor latejante intensa, que se assemelha à dor de uma fissura. A dor que persiste após o tratamento adequado de uma fissura coexistente deve levantar suspeita de um abscesso interesfincteriano subjacente, não reconhecido. Um abscesso perianal resulta da disseminação descendente da infecção interesfincteriana para a margem anal e se apresenta como um edema doloroso, que pode ser erroneamente interpretado como uma hemorroida externa trombosada.

Se a infecção se dissemina cranialmente, pode desenvolver-se um abscesso intermuscular na intimidade da parede retal ou em um abscesso supraelevador, dependendo da posição em relação ao músculo longitudinal que a infecção fez o seu trajeto. Estes abscessos são de difícil diagnóstico, pois o paciente pode queixar-se de um vago desconforto e as manifestações externas estão ausentes, e a presença de uma enduração retal e edema pode ser claramente estabelecida apenas com o auxílio de um exame sob anestesia.

A disseminação horizontal da infecção pode fazer um trajeto através do esfíncter interno para o interior do canal anal, ou na direção oposta, através do esfíncter interno, para o interior da fossa isquiorretal, para formar um abscesso. Este pode ser volumoso, especialmente se for negligenciado ou tratado apenas com antibióticos, e se permitir que ele se expanda até o assoalho da fossa isquiorretal, ou até mesmo através dela para o espaço supraelevador, após ultrapassar os músculos elevadores do ânus, e, caudalmente, até a pele perianal. O paciente pode queixar-se de dor e de febre antes de se detectar uma massa eritematosa. Por fim, é visível uma tumoração óbvia, vermelha e flutuante. O processo infeccioso pode se disseminar circunferencialmente abrangendo toda a circunferência interesfincteriana, do espaço supraelevador ou da fossa isquiorretal, produzindo o complexo abscesso em ferradura.

Tratamento

Os abscessos devem ser drenados quando são diagnosticados. Na maioria dos casos, os abscessos simples e superficiais podem ser drenados sob anestesia local no consultório, em pacientes saudáveis. Pacientes que manifestam sintomas sistêmicos, aqueles que estão imunocomprometidos por qualquer motivo (incluindo a AIDS, diabetes, terapias de câncer ou imunossupressão medicamentosa crônica) e aqueles com abscessos complicados complexos deverão ser tratados em ambiente hospitalar.

Um abscesso interesfincteriano deve ser drenado seccionando-se o esfíncter interno no nível do abscesso. Para um abscesso perianal, uma simples ressecção da pele é tudo o que é necessário (Fig. 53-17). Os abscessos intermusculares e supraelevadores, se não são uma extensão de abscesso isquiorretal, devem ser drenados para o reto inferior e canal anal superior. Um abscesso isquiorretal requer uma drenagem local imediata e ampla, por uma incisão cruciforme apropriada, através da pele e do tecido subcutâneo sobrejacente ao espaço infectado. Às vezes, estes abscessos são profundos e pode ser necessária a localização do material purulento através de uma punção com agulha para orientar o cirurgião de modo a otimizar o local da incisão cutânea. A cavidade deve ser explorada delicadamente com o dedo, para romper as loculações. Os abscessos tratados inadequadamente podem levar a infecções devastadoras, necrosantes do períneo, que podem disseminar-se e tornarem-se letais. O fracasso da resposta ao tratamento local e/ou abscessos recorrentes podem sugerir uma drenagem inadequada com pus residual, a presença de uma fístula ou imunoincompetência. Nestas circunstâncias, os antibióticos podem ser úteis, juntamente com o exame sob anestesia, após a avaliação preliminar pela tomografia computadorizada (TC) da pelve e do períneo. Para o abscesso em ferradura, o espaço pós-anal profundo deve ser drenado posteriormente, através de uma incisão posterior na linha média, que se estende da porção subcutânea do esfíncter externo sobre o abscesso até a ponta do cóccix, separando o esfíncter externo superficial e, desta forma, removendo o soalho do espaço pós-anal e a sua extensão isquioanal (Fig. 53-18). As incisões para-anais devem ser feitas e os sedenhos colocados para a drenagem de extensões anteriores de um abscesso em ferradura.

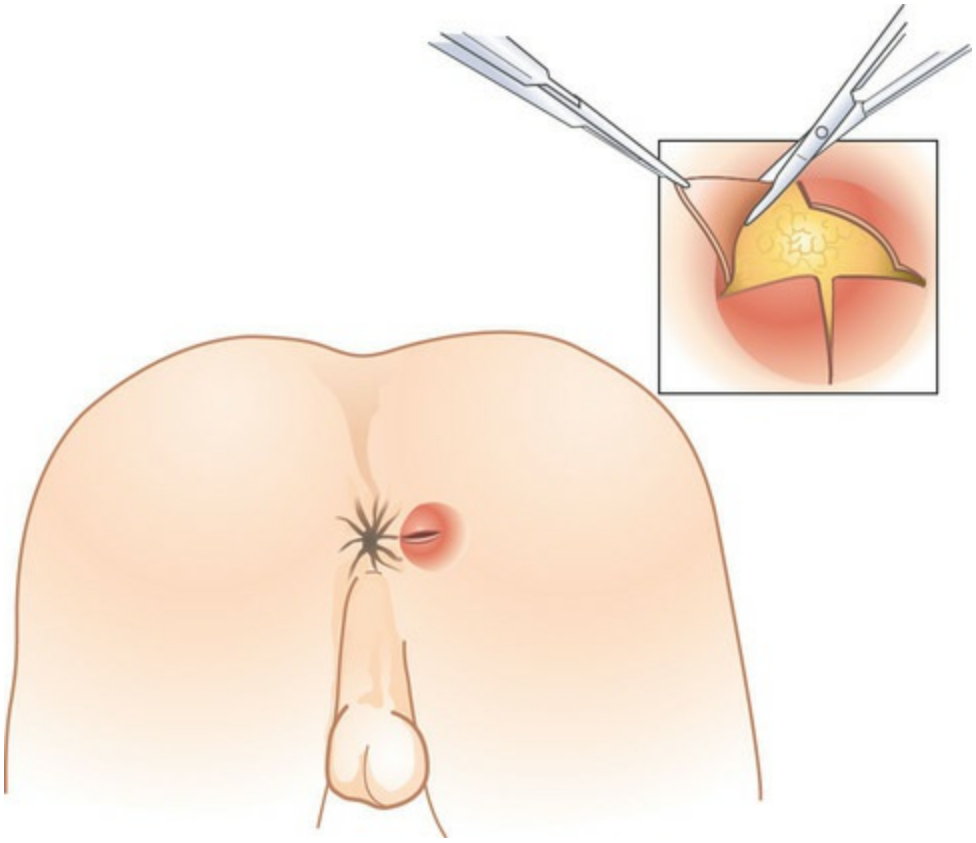


FIGURA 53-17 Incisão e drenagem do abscesso anorretal. Executa-se uma incisão crucial, e a ferida cirúrgica é explorada para loculações. As bordas da ferida cirúrgica são mantidas abertas para facilitar uma drenagem apropriada pela excisão das bordas cruciais (*quadro pequeno*) e tamponamento da cavidade. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

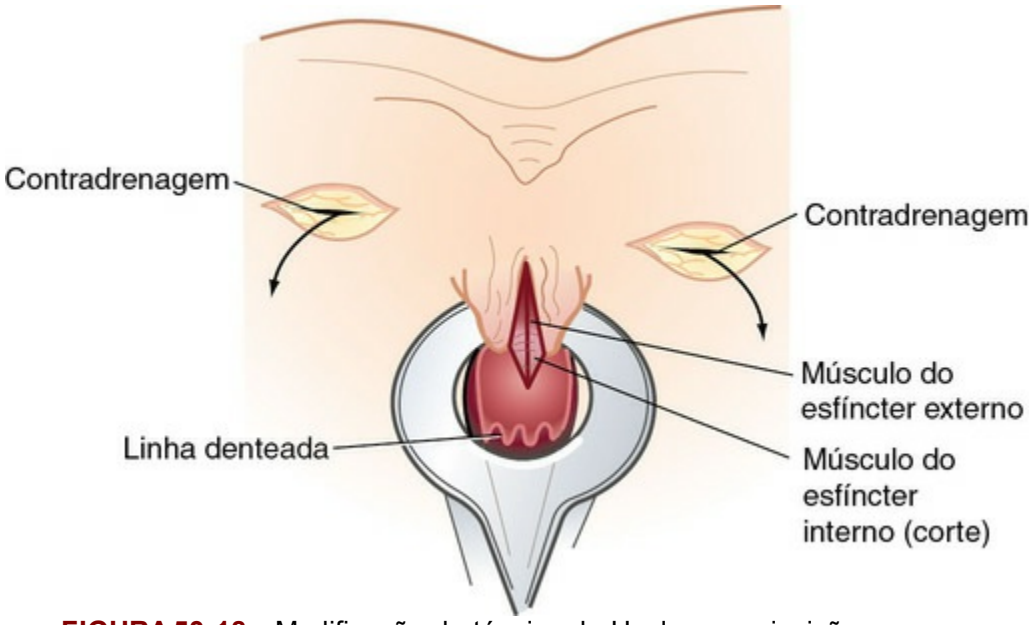


FIGURA 53-18 Modificação da técnica de Hanley para incisão e drenagem de um abscesso em ferradura. (De Gordon PH: Anorectal abscesses and fistula-in-ano. In Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 2nd ed, St. Louis, Quality Medical, 1992, p. 232.)

Fístula Anal

A infecção anorretal pode ser complicação de uma fístula anal em aproximadamente 25% dos pacientes durante a fase aguda da mesma e/ou nos seis meses subsequentes.[21] A maioria das fístulas deriva de uma infecção que se origina nas glândulas do canal anal, na linha denteada. O trajeto de uma fístula é determinado pela anatomia local; mais comumente, elas fazem uma trajetória para dentro dos planos fasciais ou gordurosos, especialmente o espaço interesfincteriano entre o esfíncter interno e externo, para o interior da fáscia isquiorretal. Em tais casos, o trajeto cursa diretamente para a pele perineal. Em alguns casos também pode ocorrer um envolvimento circunferencial na fossa isquiorretal, com o trajeto dirigindo-se de uma fossa para a contralateral, através do reto posterior, formando uma fístula denominada de fístula em ferradura. As fístulas geralmente são classificadas em quatro categorias anatômicas principais, conforme descrito por Parks *et. al.* [22] (Quadro 53-1; Fig. 53-19).

Quadro 53-1 Classificação de Fístulas Anorretais

Interesfincterianas (mais comum): O trajeto da fístula é confinado ao plano interesfincteriano.

Transesfincterianas: A fístula conecta o plano interesfincteriano com a fossa isquiorretal por perfurar o esfíncter externo.

Supraesfincterianas: Semelhante a transesfincterianas, mas a faixa alça sobre o esfíncter externo e pode perfurar o elevador do ânus.

Extraesfincterianas: O trajeto passa pelo reto, pele perineal, completamente externo ao complexo esfincteriano.

Adaptado de Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1–12, 1976.

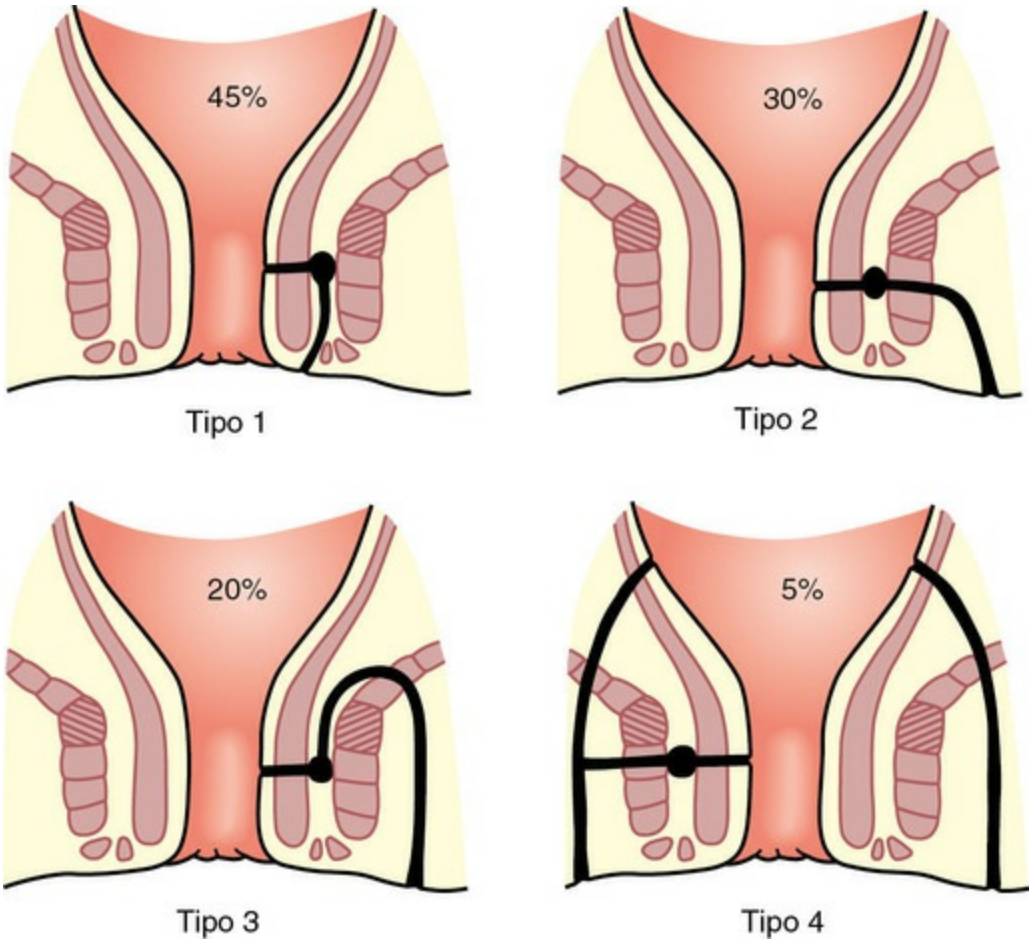


FIGURA 53-19 Os quatro tipos anatômicos principais de fístulas. A massa esfincteriana externa é encarada como a pedra angular, e os prefixos trans, supra e extra referem-se a isto. O músculo puborretal foi hachuriado para o seu fácil reconhecimento. *Tipo 1*, interesfincteriano; *tipo 2*, transesfincteriano; *tipo 3*, supraesfincteriano; *tipo 4*, extraesfincteriano. (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:5, 1976.)

Apresentações Clínicas

As fístulas interesfincterianas são as fístulas anais mais comuns, e, na maioria dos casos, a infecção se estende caudalmente até a margem anal. No entanto, existem algumas variantes deste tipo de fístula que são menos comuns e mais complexas de serem tratadas. Por exemplo, o trajeto pode ser feito cranialmente na parede retal (trajeto mais superior), com ou sem uma abertura perineal. Raramente, uma fístula interesfincteriana se origina na pelve a partir do cólon.[22] Nas fístulas transesfincterianas, o trajeto ultrapassa o esfíncter externo para caminhar através da fossa isquiorretal e terminar na pele perineal. Se ela evoluir através do músculo em um nível mais baixo, ela não é complicada, e é facilmente controlada; se, no entanto, ela alcançar a porção superior do esfíncter (trajeto alto às cegas), constitui um dilema terapêutico mais complicado. Na verdade, ela pode ser identificada digitalmente através da parede do reto, e pode levar o cirurgião a criar uma conexão artificial para investigar uma situação que pode ser de difícil correção. As fístulas supraesfincterianas são raras, de difícil tratamento e podem ser problemáticas se tratadas por cirurgiões inexperientes.

O trajeto pode primeiro caminhar cranialmente em relação ao plano interesfincteriano, antes de assumir uma direção lateral sobre o vértice do músculo puborretal e, finalmente, para baixo, através da fossa isquiorretal para a pele perineal. Pelo fato da sua trajetória ser feita acima de todos os músculos essenciais para a continência, a secção de todos os músculos externos resulta em incontinência. Além do mais, a fístula pode ter uma extensão adicional para o interior da pelve que corre em paralelo com o reto (trajeto

alto e cego). Nesta circunstância, pode ser palpada uma área endurada através da parede retal. Finalmente, a fístula extraesfincteriana é rara, e o seu tratamento é também problemático. Ela faz um trajeto da pele do períneo para a parede retal acima do elevador do ânus, que ela ultrapassa. O trajeto cursa por fora do aparelho esfincteriano. As causas principais são trauma, externo ou interno (p. ex., perfuração pelo osso de um peixe de uma das paredes do reto), carcinoma ou doença de Crohn. O tratamento é difícil, longo e costuma terminar em colostomia.

Tratamento

Uma fístula pode, em primeiro lugar, se apresentar como um abscesso agudo ou, algumas vezes, apenas como um ponto de drenagem que pode irritar a pele perineal. No exame, a enduração subcutânea pode ser identificada da abertura externa até o canal anal. O exame digital pode revelar um nódulo palpável na parede do canal anal, o que constitui uma indicação para abertura primária. Uma sonda pode ser introduzida delicadamente (e não com força) pela abertura cutânea externa até a abertura interna do canal anal.

O tratamento da fístula no ânus deve seguir as seguintes sequências:

1. Sob anestesia, a palpação de uma enduração, seguida de uma anuscopia para inspeção e uma exploração meticulosa ao longo da linha denteada para que se permita uma definição acurada da anatomia anormal. A regra de Goodsall (Fig. 53-20) é útil para identificar a anatomia das fístulas simples. Se a abertura interna não puder ser delineada pela exploração direta, ela deve ser delimitada explorando-se a abertura externa, ou injetando-se azul de metileno no trajeto, usando-se uma sonda de alimentação pediátrica (Fig. 53-21*A*).

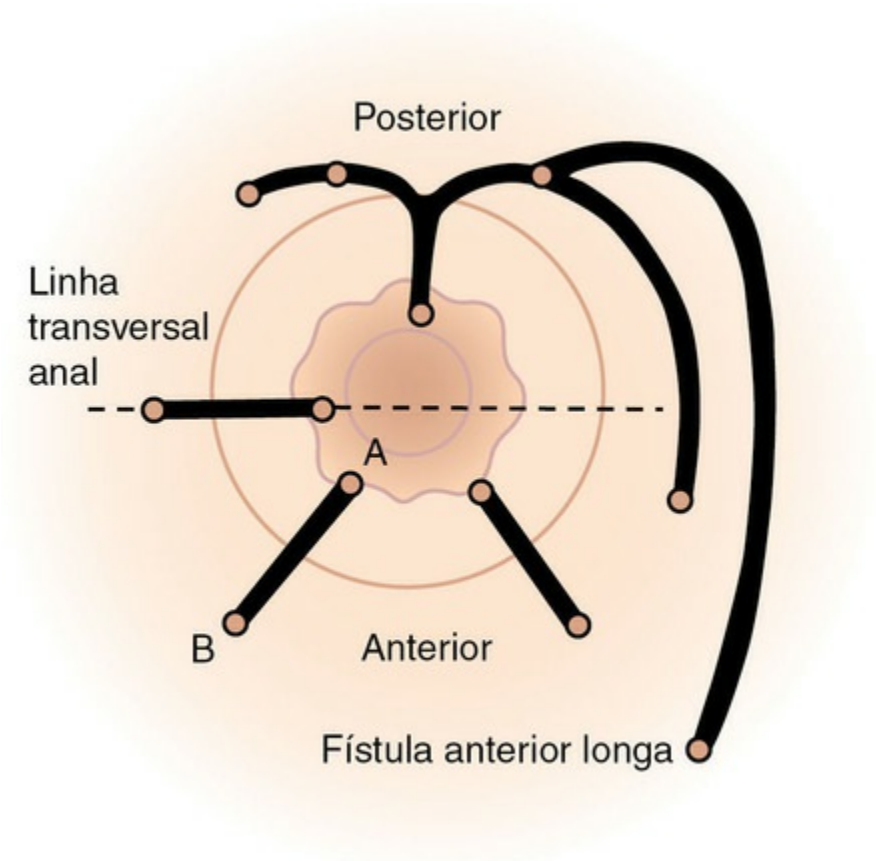


FIGURA 53-20 A regra de Goodsall. A relação habitual dos orifícios fistulosos primários e secundários é diagramada. O orifício interno (orifício primário) é marcado como A. A regra prediz que se uma linha for traçada transversalmente através do ânus, uma abertura externa (B) anterior a esta linha levará a um trajeto radial reto, enquanto uma abertura externa que se encontre posterior à linha levará a um trajeto curvo e a uma abertura interna na comissura posterior. A longa fístula anterior é uma exceção a esta regra. (De Schrock TR: Benign and malignant disease of the anorectum. In Fromm O [ed]: Gastrointestinal Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1985, p. 612.)

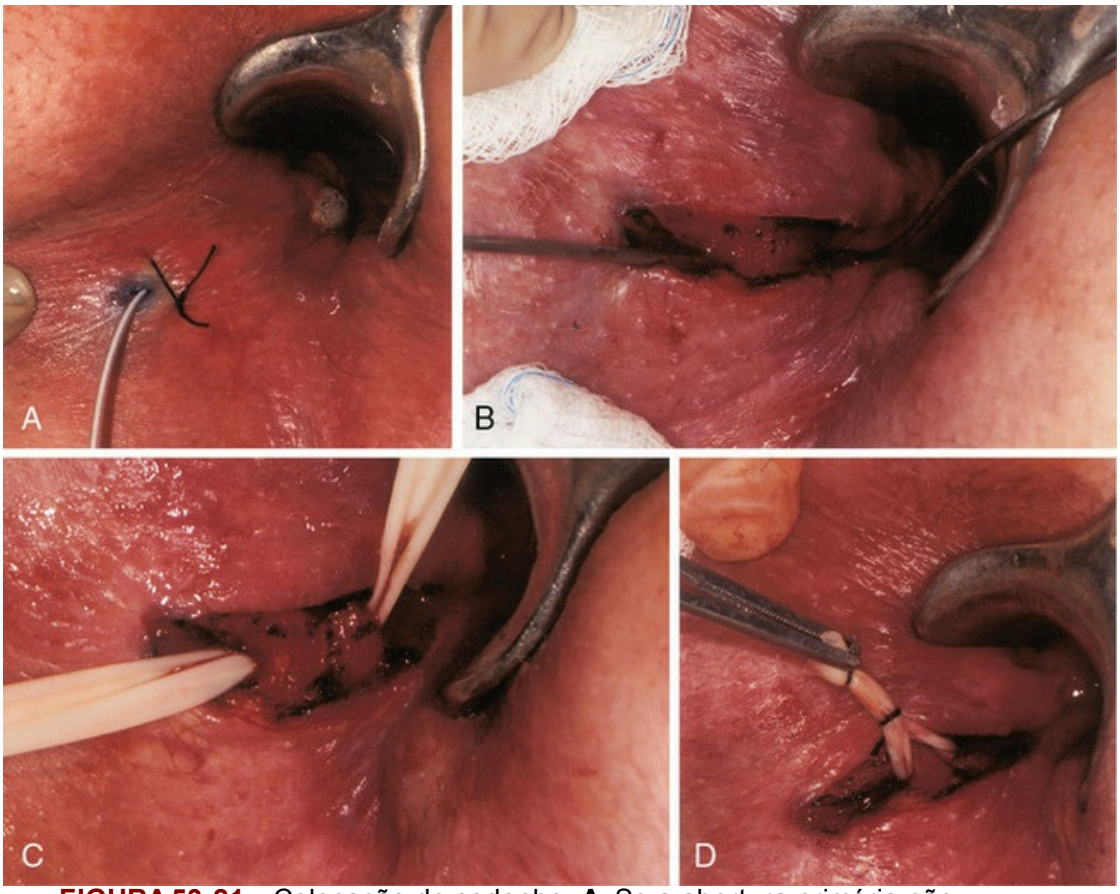


FIGURA 53-21 Colocação de sedenho. **A**, Se a abertura primária não puder ser identificada por uma exploração delicada ao longo da linha denteada, as injeções de azul de metileno mais peróxido podem delinear melhor a fonte interna da fístula. **B**, Uma sonda é passada das aberturas primárias para as secundárias, e a pele sofre incisão para revelar o trajeto e o músculo esfincteriano interposto. **C**, Um sedenho cortante elástico pode ser colocado quando um músculo amplo requer secção. **D**, O sedenho é apertado na sala de operação e novamente uma ou duas vezes no consultório para permitir a fibrose e a transecção gradual do esfíncter. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

2. A drenagem de uma infecção interesfincteriana primária em todos os tipos de fístulas, assim como dos trajetos primários através do esfíncter externo e trajetos secundários dentro da fossa anorretal, é uma peça-chave. Para as fístulas superficiais, envolvendo pequenas porções da musculatura esfincteriana, a fistulotomia simples primária é definitiva. Para fístulas anteriores em mulheres e fístulas envolvendo mais de 25% a 50% musculosa musculatura esfincteriana, a colocação de um sedenho deve ser preferida à fistulotomia primária (Fig. 53-21*B* a *D*).
3. Um acompanhamento e cuidados pós-operatório da ferida cirúrgica por uma equipe de médicos e enfermeiros envolvem banhos em semicúpio e curativos da ferida para assegurar a cicatrização da profundidade da ferida para a superfície. Um sedenho de náilon monofilamentar, fixado frouxamente ao redor do trajeto fistuloso, pode ser utilizado para drenar o trajeto transesfincteriano acima das válvulas anais para uma fístula supraesfincteriana. O sedenho pode ser removido dois a três meses depois, e, nesta fase, o trajeto pode ter cicatrizado espontaneamente. Se não, ele deve ser seccionado, pois a fibrose pode causar uma separação mínima das extremidades seccionadas. Para fístulas transesfincterianas contínuas, pode se colocar e amarrar um sedenho (um fio) cortante no próprio consultório. Isto secciona o esfíncter gradualmente ao longo de várias semanas e minimiza o defeito esfincteriano e o risco de uma incontinência fecal significativa.

Em circunstâncias raras envolvendo fístulas complexas, profundas ou recorrentes, são recomendadas alternativas mais recentes à fistulotomia, para evitar a complicação da incontinência fecal. Atualmente,

existem duas terapias que usam material biológico para promover o fechamento de fístulas sem seccionar o músculo esfíncter, injeção de cola de fibrina no interior da fístula e inserção de uma pequena porção de submucosa suína (SIS). Acredita-se que esses dois produtos promovam a cicatrização do trato ao fornecer matriz extracelular de origem natural para atuar como suporte, permitindo a invaginação do tecido do hospedeiro para incorporação e remodelagem. A cola de fibrina é um sistema multicompetente com agentes primários sendo o fibrinogênio do plasma humano acumulado e a trombina. Uma vez preparados, os componentes da cola de fibrina são injetados no trajeto da fístula anal. Em alguns minutos, a cola endurece e preenche todo o trajeto. Inicialmente, foram relatadas taxas de cicatrização da fístula da ordem de quase 70%. Uma revisão abrangente da literatura mostrou que a injeção de cola de fibrina propiciou resultados bem-sucedidos para cura de fístula que variava de 14% a 60%.[20] Esta revisão incluía um estudo aleatório de controle da cola de fibrina em comparação com o tratamento-padrão de fístulas; não foi demonstrada nenhuma diferença na taxa de cicatrização ou satisfação do paciente com o procedimento. A única diferença real foi que os pacientes de cola de fibrina retornaram ao trabalho mais cedo do que os pacientes tratados convencionalmente.

Com base nessa premissa de proporcionar um arcabouço para o crescimento do tecido, um produto está agora comercialmente disponível, a Surgisis Fistula Plug (Cook Biotech, West Lafayette, Ind). Esse dispositivo em forma de cone é feito de SIS de suíno. Ele é inserido na fístula e, a seguir, fixado à abertura interna e externa da fístula anal com sutura de fios absorvíveis. Com o tempo, o tecido da parede da fístula crescerá para o interior do plugue de SIS e substituirá a matriz do plugue com tecido novo e viável que oblitera o trajeto da fístula. Existe apenas um trabalho recentemente publicado sobre o uso de um plugue de SIS no tratamento de fístulas anais benignas.[23] Nessa pequena série, os pacientes foram tratados ou com cola de fibrina ou com plugue SIS. O fechamento da fístula após três meses atingiu a 60% no grupo tratado com cola e em 87% no grupo tratado com o plugue SIS. Embora a taxa de sucesso de cura da fístula para os dois produtos seja variável ou relativamente desconhecida em virtude de sua introdução recente, o benefício é a não ocorrência de lesão permanente ao mecanismo do esfíncter anal e, portanto, não há risco de incontinência relacionado ao tratamento. Caso nenhuma das modalidades funcione para fechar a fístula, pelo menos o paciente não será prejudicado.

As fístulas altas difíceis e persistentes podem ser tratadas pelo avanço de um retalho deslizante composto de mucosa, submucosa e músculo circular para recobrir a abertura interna. A regra de Goodsall (Fig. 53-20) é de pouca ajuda na definição da anatomia de fístulas complexas e recorrentes. Os testes diagnósticos, como a RM pélvica ou o ultrassom endorretal, e o tratamento feito por um especialista podem ser úteis.

Doença Pilonidal

As infecções pilonidais e os seios pilonidais crônicos usualmente ocorrem na linha média da pele sacrococcígea de homens jovens. Apesar da patogênese exata da doença pilonidal permanecer sem definição e ser controversa, o pelo parece exercer um papel central no processo da infecção e na perpetuação do tecido de granulação nos seios. Isso é consistente com a observação clínica de que muitos pacientes com cistos pilonidais são hirsutos e que a doença pilonidal raramente ocorre em pacientes com menos pelos. É incomum que a doença pilonidal seja confundida com distúrbios clínicos, tais como fístulas anais, distúrbios cutâneos, doenças malignas subjacentes ou seios sacrococcígeos verdadeiros.

Tratamento

Tratamento Agudo

Os pacientes que se apresentam agudamente com doença de início recente podem ter um abscesso doloroso, flutuante, ou um orifício de drenagem infectado. Ambos podem ser tratados com terapias simples em consultório, com os procedimentos mais definitivos sendo reservados a pacientes que sofrem de uma recorrência. Os abscessos podem ser drenados no consultório ou na emergência com anestesia local. Usualmente, a flutuação estende-se de cada lado da fenda glútea na linha média, e a incisão e a drenagem até os tecidos subcutâneos fora da linha média proporcionam a melhor drenagem e cicatrização mais rápida. Para os abscessos e as fístulas, o pelo deve ser removido da ferida, e a pele local deve ser depilada semanalmente para impedir a reintrodução do pelo. Enquanto a curto prazo a depilação com gilete é recomendada, a longo prazo não é aconselhável uma depilação com lâminas de barbear; não há nenhuma eficácia comprovada em casos não cirúrgicos e, quando realizada como um complemento a longo prazo

para a operação, aumenta as taxas de recorrência. A depilação a laser [24] também pode ser usada para efetuar a remoção duradoura do pelo, especialmente se repetida.[25,26] Preferencialmente, esses pacientes devem ser observados semanalmente no consultório para cuidados da ferida até que haja uma cicatrização completa. A maioria não necessita de cuidados adicionais; e os que demandam podem ser tratados conforme descrito na seção a seguir.

Tratamento Cirúrgico

Para pacientes com infecções recorrentes, justifica- se o tratamento cirúrgico definitivo. Têm sido descritos numerosos procedimentos na literatura, variando de uma simples incisão com drenagem até a confecção de complexos retalhos plásticos para a obliteração da fenda.

Estudos comparativos neste campo são raros. A maioria dos relatórios está limitada a uma única abordagem cirúrgica, com apenas alguns ensaios prospectivos aleatórios disponíveis na literatura atual. Em um estudo comparativo, de retalho de avanço complexo em V-Y, que foi publicado, não deve ser superior aos métodos simples de sutura primária.[27] Em outro estudo, o fechamento alternativo de Bascom foi idealizado como método capaz de oferecer cura mais presumível do que a cirurgia simples de Bascom. O desenvolvimento de um esquema de classificação para a doença pilonidal pode ajudar com estudos comparativos futuros porque provavelmente há inúmeros fatores do paciente que contribuem para as causas e/ou fracassos de um determinado procedimento.

A abordagem mais simples para a doença pilonidal crônica é a técnica ambulatorial da ressecção da lesão na linha média e sutura primária.[28] Esta abordagem foi estudada em 103 pacientes em uma única instituição, com acompanhamento a longo prazo tendo mostrado resultados excelentes. Os pacientes com doença crônica ou aguda, mas não inflamatória foram tratados com três dias de antibióticos orais pré-operatórios e a cirurgia foi realizada sob anestesia local. O azul de metileno foi injetado na fístula ou fenda, o qual corou o tecido a ser ressecado. As suturas incluíram a incorporação da fáscia sacral profunda e uma drenagem a vácuo instituída. Três pacientes apresentaram recorrência; nos demais, a cicatrização ocorreu entre dez e 16 dias após a operação. Na rafia primária, a ausência de drenagem da ferida foi associada a uma maior frequência de infecções de feridas maiores e menores e deiscência.

Uma alternativa à simples ressecção e rafia é a marsupialização. Neste procedimento, as áreas de depressões na linha média e seios são removidas e a ferida é reduzida em seu tamanho por sutura das bordas à sua base fibrosa. Isso pode reduzir o tempo de cicatrização da ferida e pode ser eficaz na remoção de trajetos fistulosos extensos, mas requer frequentes consultas para cuidado meticuloso da ferida durante várias semanas. Esta abordagem é atraente devido à sua baixa taxa de reinfecção e deiscência da ferida.

Várias abordagens mais complicadas da doença pilonidal foram descritas, incluindo ressecções romboide, retalhos de Limberg e ressecções oblíquas com retalhos de avanço da fáscia do glúteo maior bilateral, e fechamento de fenda de Bascom e retalhos de avanço V-Y.[27] A ressecção oblíqua e fechamento de Bascom baseiam-se na necessidade de se fazer uma rafia na linha média para facilitar a cicatrização. Na maioria dos procedimentos, o fechamento com retalho complexo é reservado para os casos refratários, para os quais as medidas simples falharam.

Doenças anais benignas menos comuns

Fístula Retovaginal

Uma fístula retovaginal é uma comunicação entre as superfícies revestidas por um epitélio do reto e da vagina. As pacientes em geral se queixam que eliminam gás, muco, sangue e/ou fezes através da vagina. As fístulas retovaginais podem ser congênitas ou adquiridas por trauma, doença inflamatória intestinal, irradiação, neoplasia, infecção ou outras causas raras. Para aquelas fístulas associadas a um passado de trauma, a manometria anal e o ultrassom endoanal podem avaliar a gravidade do esfíncter subjacente e ajudar a orientar as terapias cirúrgicas. As fístulas retovaginais são classificadas como altas ou baixas, dependendo se podem ser corrigidas por abordagem transabdominal ou transperineal, respectivamente.

Reparo Cirúrgico

As fístulas retovaginais não precisam ser corrigidas imediatamente. O retardo da internação depende da doença subjacente, tamanho da fístula, presença de inflamação ativa e gravidade dos sintomas. Algumas

fístulas podem se fechar espontaneamente, enquanto outras, como aquelas associadas a DII, podem cicatrizar apenas com terapia clínica. As fístulas retovaginais altas precisam de uma abordagem transabdominal, enquanto as fístulas retovaginais baixas podem ser acessadas pelas vias transvaginal, transretal, transperineal, transesfincteriana ou transanal.

As abordagens cirúrgicas mais comuns para a fístula baixa —, uma verdadeira fístula anovaginal típica — são melhor tratadas pelo avanço de retalho endorretal, esfincteroplastia e os procedimentos transperineais.[29] Um retalho de avanço endorretal consiste de um fragmento de mucosa retal e do esfíncter interno subjacente que é avançado ou deslizado para cobrir a abertura da fístula primária no reto ou ânus após a abertura da fístula e o músculo subjacente, reaproximado. O retalho é mais adequado para a primeira tentativa de reparo e/ou em pacientes sem evidências de um defeito esfincteriano subjacente e, consequentemente, associado a uma taxa de cicatrização de 50%. O reparo transperineal resseca completamente o trajeto fistuloso e obtém uma reaproximação primária dos músculos interno, externo e elevadores em camadas definidas. As taxas de sucesso chegam a 85% a 100% em pacientes com alterações esfincterianas associadas, nas quais outros procedimentos já falharam.[29]

Para as fístulas retovaginais altas, é necessária uma abordagem transabdominal. Se uma porção ou a totalidade do reto é sacrificada depende da natureza e da extensão da doença subjacente. Esta abordagem envolve a mobilização do septo retovaginal, a abertura da fístula e um fechamento do leito dos defeitos retais e vaginais. Em alguns casos, não é necessária ressecção retal, e um pedículo de tecido vivo pode ser interposto às duas estruturas anastomóticas para suplementar o reparo. Quando os tecidos retais estão envolvidos por alterações graves provocada pela irradiação, DII ou neoplasia, é necessária a ressecção retal. Sempre que possível, o aparelho esfincteriano deve ser preservado usando uma ressecção baixa anterior ou anastomose coloanal.[29] O resultado favorável desses procedimentos vai depender da doença subjacente, da seleção dos pacientes e da experiência e conhecimentos do cirurgião.

No caso da doença de Crohn, a fístula anovaginal baixa representa um desafio singular. O reparo primário evita a necessidade de um estoma permanente e pode ser obtido em até 68% dos pacientes usando-se uma diversidade de retalhos de avanço horizontais, lineares e em manguito.

Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS

As DSTs, previamente denominadas doenças venéreas, são excedidas em frequência apenas pelo resfriado comum e pela influenza. Parceiros múltiplos e um intercurso anal aumentam o risco de transmissão de DSTs.[30] As DSTs podem ser bacterianas, virais ou de origem parasitária (Quadro 53-2), e uma variedade de práticas sexuais pode favorecer o seu desenvolvimento.

Quadro 53-2 Organismos que Causam Doenças Sexualmente Transmissíveis

Bacteriana

Neisseria gonorrhoeae
Treponema pallidum
Haemophilus ducreyi
Espécies de *Chlamydia*
Shigella flexneri
Campylobacter spp.

Viral

Herpes simples
Papilomavírus humano
Molusco contagioso

Parasitárias

Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Cryptococcus spp.
Isospora belli

Quadro Clínico

Os pacientes com DSTs bacterianas podem não apresentar sintoma algum ou ter queixas de prurido, corrimento retal sanguinolento ou mucopurulento, tenesmo, dor perineal ou retal, diarreia ou febre. Dependendo do agente etiológico, a proctoscopia pode revelar proctite, corrimento (mucopurulento na gonorreia ou na infecção pelas espécies *Campylobacter*, sanguinolento na infecção pelas clamídias), ulcerações anais e abscessos. O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos e no exame físico, incluindo a endoscopia e as culturas de fezes ou das amostras do corrimento. O tratamento baseia-se no agente causal.

Os pacientes com DSTs virais podem queixar-se de dor anorretal, corrimento, sangramento e prurido. No *molluscum contagiosum*, o paciente tem lesões dérmicas indolores que são achatadas, arredondadas e umbilicadas. A endoscopia pode revelar vesículas, úlceras e friabilidade difusa, como no herpes ou nas verrugas anais e nos condilomas. O diagnóstico baseia-se nas culturas, nas curetagens e/ou na biópsia excisional. O tratamento ideal do herpes é o aciclovir, enquanto as demais lesões virais são tratadas pela cicatrização ou ressecção.[30]

Os pacientes com DSTs parasitárias apresentam sintomas mais sistêmicos, como febre, cólicas abdominais e diarreia sanguinolenta. Ulcerações causadas por *Entamoeba histolytica* são tipicamente em forma de ampulheta, enquanto são mais difusas quando causadas por *Giardia lamblia*. O diagnóstico baseia-se nos espécimes de biópsia ou em curetagem e colorações específicas. A *E. histolytica* e a *G. lamblia* são tratadas com metronidazol, e a *Isospora belli* é tratada com cotrimoxazol.

Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Doença anorretal é comum em pacientes que são positivos para infecção pelo HIV, que afeta cerca de um terço dos pacientes em algum momento de sua doença. Dor anorretal, presença de uma tumoração e sangramento pelo reto são as queixas mais frequentes. Em uma série consecutiva de 260 pacientes HIV positivos, as doenças de ocorrência mais frequente foram condilomas (42%), fístulas (34%) e fissuras (32%).[31] Para as doenças infecciosas benignas, as fissuras e as úlceras são os problemas mais comumente encontrados. Isso é excepcionalmente diferente de pacientes com HIV negativos, nos quais a apresentação primária do diagnóstico são hemorroidas e máculas na pele.[32] Ao examinar pacientes com HIV, é importante distinguir entre as fissuras anais que são passíveis de tratamento clínico ou esfincterotomia interna lateral e úlceras anais que respondem melhor a avaliação cirúrgica, biópsia, cultura viral, desbridamento e tratamento antiviral tópico. Herpes, citomegalovírus e *Chlamydia* spp. são os agentes infecciosos mais típicos.

Os distúrbios neoplásicos em pacientes HIV positivos incluem os condilomas, a neoplasia intraepitelial anal, o carcinoma epidermoide e o sarcoma de Kaposi, e a incidência de cada um deles é maior nos pacientes HIV positivos do que nos pacientes HIV negativos.[31-33] Embora as terapias para o condiloma anal não sejam baseadas no estado do HIV, as taxas de recorrência parecem ser maiores em pacientes com HIV positivo do que naqueles com HIV negativo. Para o tratamento do carcinoma de células escamosas *in situ* e o invasivo parece que a contagem de CD4 e o tratamento concomitante com a terapia antirretroviral são as chaves para o sucesso com a excisão local e a radio/quimioterapia, respectivamente. As estratégias de melhor prática para as condições anorretais que complicam o HIV tendem a evoluir conforme são desenvolvidas terapias mais eficazes para tratar pacientes infectados pelo HIV.

O condiloma anal e infecções pelo vírus do papiloma humano são considerados como doenças sexualmente transmissíveis. Devido ao seu potencial neoplásico, particularmente em pacientes com HIV, eles serão discutidos mais adiante (veja “Distúrbios Neoplásicos”).

Hidrosadenite Supurativa

A hidrosadenite supurativa é um processo inflamatório crônico que afeta as glândulas apócrinas da região perianal, caracterizada por abscessos e formações sinusais. Apesar das recentes investigações dermatológicas questionarem o sítio de origem da hidrosadenite, implicando a infundibulofoliculite espongiforme oclusiva, uma doença folicular, a hidrosadenite, tradicionalmente, tem sido considerada o resultado de restos queratóticos que formam tampões na glândula apócrina. O evento formador de tampões é seguido pela proliferação bacteriana, infecção supurativa, ruptura da glândula e disseminação da inflamação aos tecidos subcutâneos circunjacentes. Numerosos trajetos e criptas se desenvolvem e os

tecidos tornam-se fibróticos e espessados pela resposta inflamatória persistente. Vários fatores têm sido implicados no desenvolvimento e perpetuação da hidrosadenite, incluindo o uso de agentes depilatórios, higiene pessoal inadequadas, roupas apertadas e sintéticas e antitranspirantes. Os organismos bacterianos mais comumente identificados incluem *Streptococcus milleri*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus hominis*.

Quadro Clínico

Clinicamente, os pacientes podem queixar-se de queimação, coceira e hiper-hidrose. Os pacientes afetados com frequência apresentam pele seborreica e, algumas vezes, comprometimento de outras áreas onde as glândulas sudoríparas apócrinas estão presentes, como nas axilas e nas regiões mamárias, inguinais e genital. As áreas afetadas têm um aspecto purpúreo com drenagem de pus aquoso. Em casos avançados, são prontamente identificados numerosos trajetos fistulosos e a aparência é clássica (Fig. 53-22). Quando a condição se apresenta precocemente, e existem trajetos fistulosos limitados em torno dos tecidos anais e perianais, a hidrosadenite precisa ser diferenciada de outros tipos de fístulas, como as que são provenientes da doença de Crohn ou de criptas infectadas. As fístulas provenientes da hidrosadenite surgem distalmente à linha denteada na pele anal, permitindo a sua diferenciação das fístulas criptoglandulares, que se comunicam com a linha denteada, e da doença de Crohn, que podem fazer um trajeto até o anorreto proximal à linha denteada (Fig. 53-23).[34] Hidrosadenite é mais comum em mulheres e negros; entretanto, a hidrosadenite perianal é mais comum em homens.

FIGURA 53-22 Hidrosadenite supurativa. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

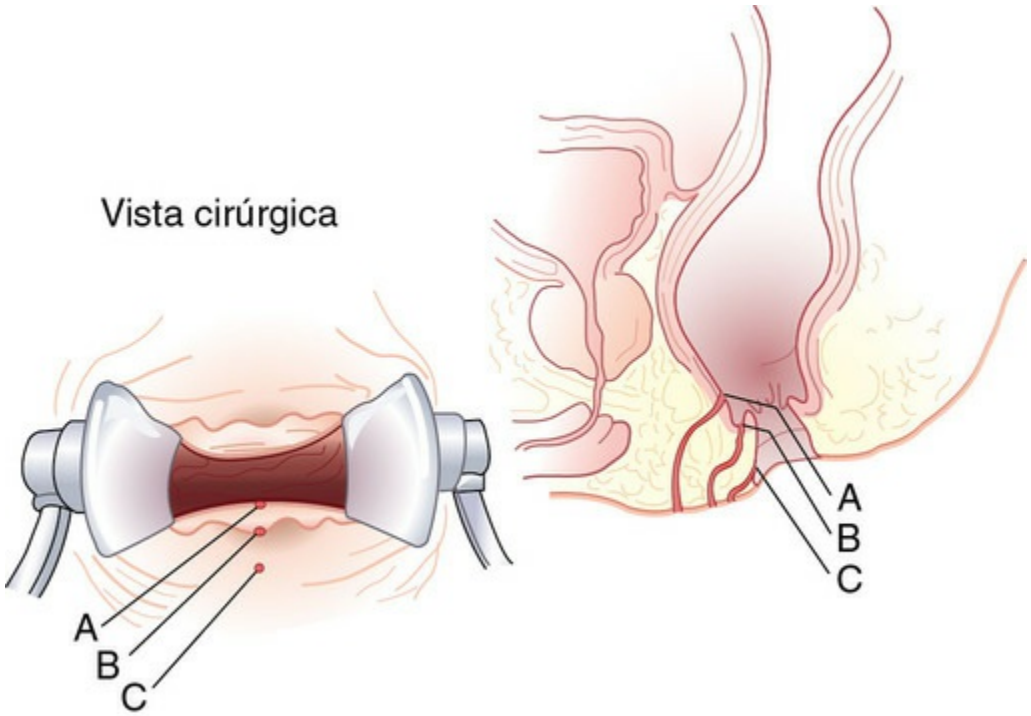


FIGURA 53-23 Relações dos trajetos fistulosos na doença de Crohn, acima da linha denteada (A); doença com abscesso/fístula criptoglandular na linha denteada (B); e hidrosadenite supurativa distal à linha denteada (C). (De Culp CE: Chronic hidradenitis supurativa of the anal canal: A surgical skin disease. Dis Colon Rectum 26:669-676, 1983.)

Tratamento

A hidrosadenite perianal pode apresentar-se em um de vários estados, de formas de início agudo a tardio crônico e grave e pode se apresentar isoladamente ou com complicações associadas, como fibrose anal grave e incontinência ou mesmo coapresentação com malignidades escamosas. Para excluir a possibilidade de câncer coexistente, biópsias devem ser realizadas com indicações liberais. Para uma doença em fase precoce, limitada, deve-se enfatizar a incisão e a drenagem de infecções e a prevenção de recorrências. O papel dos antibióticos orais, por exemplo, a eritromicina, não foi estabelecido, mas em muitos casos são recomendados. Apesar de não ser comprovado, a limpeza frequente, o banho em água tépida, a proscrição de roupas sintéticas e apertadas e irritantes químicos locais podem ajudar a prevenir doença adicional ou reduzir a gravidade da doença.

Quando os trajetos sinusais da hidrosadenite estão bem-estabelecidos, mas são relativamente superficiais, eles podem ter a sua parte superior removida ou ficar abertos.[34] Pelo fato de estes trajetos serem revestidos por epitélio, o assoalho pode ser preservado; isto facilita a cicatrização rápida e minimiza as cicatrizes. Para uma doença mais extensa e mais profunda, pode ser necessária uma ressecção mais ampla. Embora se suponha que uma excisão ampla seja mais eficaz para os casos avançados, ela está associada a taxas de recorrência de aproximadamente 50%, quando se considera a doença no mesmo sítio e em novos locais. Em casos de uma ressecção ampla e agressiva, as feridas maiores podem ser tratadas primariamente com uma cicatrização retardada, retalhos ou enxertos cutâneos. O fechamento da ferida pode ser adaptado às condições específicas de cada paciente. Os enxertos cutâneos oferecem a vantagem de uma cobertura precoce da ferida com redução na dor e tempo para completar a cicatrização, mas requer a adesão ao tratamento com um delicado cuidado pós-operatório da ferida cirúrgica. A cicatrização por segunda intenção requer um cuidado da ferida menos delicado, mas necessita de dois a três meses para ser obtida uma cicatrização completa.

Doença de Crohn do Anorreto

Quadro Clínico

As manifestações anais da doença de Crohn podem ser devastadoras devido à sua natureza dolorosa e ameaça à continência fecal do paciente. Quase 20% dos portadores da doença de Crohn irão apresentar-se com um comprometimento anal, como fissuras, fístulas ou abscessos. Os sintomas e sinais da doença de Crohn anal podem incluir dor, edema, sangramento, extravasamento ou incontinência franca e febre. A dor pode ser causada por escoriação da pele e maceração, hemorroidas, fissuras ou abscesso e doença fístular (Fig. 53-24). Bolhas edematosas, purpúreas, são características da doença. O sangramento pode ser proveniente de uma proctite distal, de fissuras, de hemorroidas ou de fístulas de granulação. O extravasamento pode resultar de uma mucosa retal em prolapso, extravasamento de fezes líquidas, drenagem de um abscesso ou pobre continência. Esta continência deficiente pode ser o resultado de um dano esfincteriano causado pela doença ou por uma operação agressiva, fístulas anoperineais, fístulas retovaginais ou perda da complacência retal.

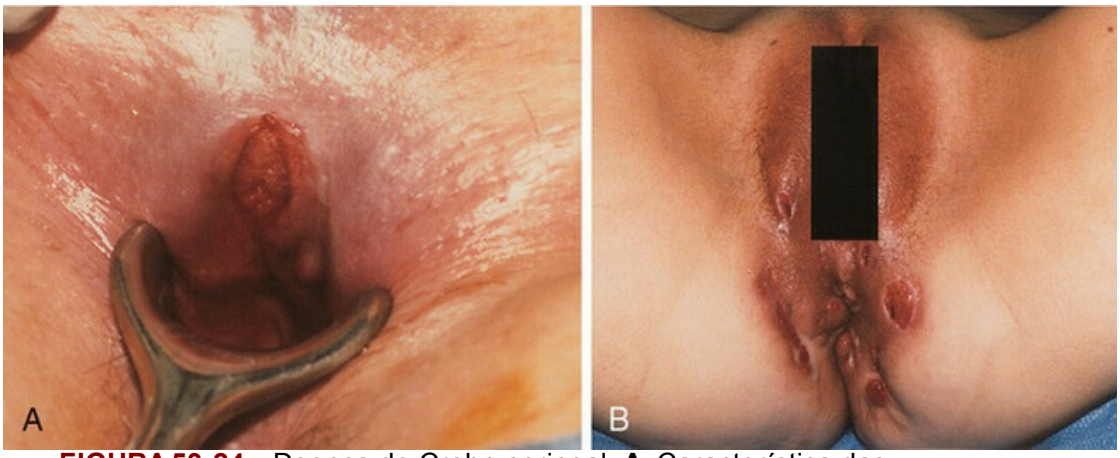


FIGURA 53-24 Doença de Crohn perineal. **A**, Característica das fissuras de Crohn são as bordas irregulares, ulceração profunda e tecido de granulação. **B**, Crohn perianal fora de controle com múltiplas fístulas presentes que podem se apresentar como um períneo em "regador de água". (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Avaliação e Tratamento

Na avaliação de um paciente com doença de Crohn e novos sintomas anais, é essencial estabelecer se o problema está relacionado com a provável manifestação da doença de Crohn no ânus ou é apenas uma coincidente doença anal. Os pacientes com doença de Crohn, especialmente doença quiescente, podem apresentar doenças anorretais comuns. É importante que o exame anorretal seja realizado por um médico familiarizado com as condições comuns e a apresentação típica da doença de Crohn anal, e que o exame seja completo (incluindo endoscopia) e não doloroso. Isto pode requerer anestesia para fins diagnósticos e terapêuticos. Se o paciente não tiver doença de Crohn retal ou anal que seja óbvia e tenha um ânus de aparência normal, mas com uma fissura simples, fístula ou abscesso, pode representar a manifestação de um não Crohn dessas condições comuns. Na ausência de evidências de Crohn retal ou perianal, estas condições podem ser tratadas mais adequadamente usando-se abordagens-padrão. Embora se recomende cautela com relação a abordagens agressivas, quando se trata um paciente com Crohn e problemas anorretais, também é desencorajado um tratamento subótimo de condições sintomáticas.

Quando o médico suspeita do envolvimento perianal da doença de Crohn, é necessária uma abordagem de tratamento mais complexa. Por exemplo, para as fissuras de Crohn que se apresentam como lesões múltiplas, superficiais e na linha média, os pacientes com lesões típicas responderão às medidas conservadoras com banhos em semicúpio, laxantes e analgésicos orais. Aqueles que apresentam ulcerações mais profundas, como as do Crohn verdadeira, podem necessitar de tratamento médico para controlar a doença. A esfincterotomia e a fissurectomia devem ser evitadas quando estiver presente uma doença de Crohn perianal. No caso de doença anorretal supurativa causada por doença de Crohn

subjacente, recomenda-se uma combinação de terapia médica e cirúrgica (Fig. 53-25).[35-37] Para abscesso primário, este deve ser drenado sob anestesia; isto permite uma avaliação do tecido retal adjacente, bem como a drenagem adequada da infecção. Se houver uma fístula verdadeira, pode ser colocado um sedenho principalmente no momento da drenagem da infecção ou secundariamente quando se desenvolve uma fístula. Na presença de uma fístula média para baixo, terapia local e/ou fistulotomia primária ou colocação de sedenho pode ser complementada com o uso de ciprofloxacina e metronidazol. Quando as fístulas são mais complexas ou graves, os sedenhos são necessários para manter a drenagem, enquanto o paciente recebe infliximab ou azatioprina e mercaptopurina. Os pacientes com fístula grave devem estar preparados para a possibilidade de exigir colostomia de desvio e/ou mesmo protectomia em algum momento. O tratamento antibiótico da doença de Crohn está associado à cura completa em 48% e 24% nas cicatrizações. Para os pacientes mais complexos tratados com azatioprina e mercaptopurina, 39% podem esperar uma resposta completa. O uso de infliximabe está associado com 50% ou mais da redução no número de fístulas abertas em 68% dos pacientes.

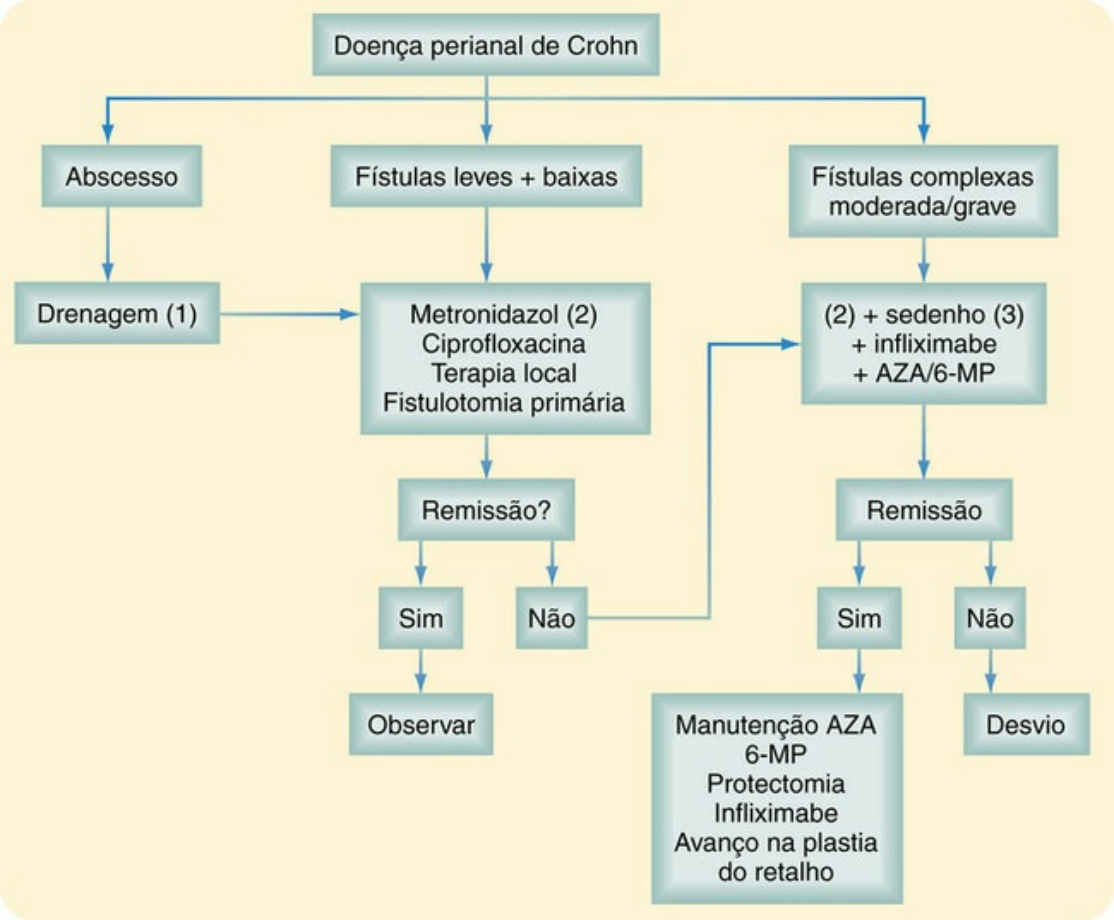


FIGURA 53-25 Algoritmo de tratamento para fístula da doença de Crohn perianal. Abscessos primários requerem drenagem completa. As fístulas são tratadas por uma combinação de terapia médica e cirúrgica, com a proctectomia e desvio reservados para casos graves e refratários. (De Rutgeerts P. Review article: Treatment of perianal fistulizing Crohn's. Aliment Pharmacol Ther 20:160–110, 2004.)

Doenças neoplásicas

As neoplasias da área anal são raras e representam um amplo espectro de tumores benignos e malignos (Quadro 53-3). As lesões benignas podem variar de doença de Bowen inocuosa *in situ* para lesões

verrucosas clinicamente agressivas; as lesões malignas variam de cânceres de células escamosas em estádios iniciais favoráveis situados na margem anal para adenocarcinoma do canal anal e o melanoma. Em todos os casos, é essencial considerar a localização do tumor com referências identificadas claramente, tais como a margem anal, a linha denteada e o anel anorretal. Por várias razões, a anatomia do ânus deve ser diferenciada em duas partes, borda anal e canal anal. Apesar de nem sempre ser possível determinar prontamente a origem anatômica exata de um grande e volumoso tumor anal, distinguir os tumores da borda do canal anal é altamente relevante para o tratamento destes tumores. Por exemplo, conforme é descrito com mais detalhes mais adiante, um tumor de células escamosas da borda anal é tratado com ressecção, similar a qualquer câncer de pele, mas o câncer de células escamosas do canal anal é tratado com radioterapia e quimioterapia.

Quadro 53-3 Resumo dos Tumores Anais e Tratamento

Tumores da Margem Anal

Neoplasia Intraepitelial Anal

Mapeamento de lesão precisa
- Excisão ou ablação focal
- Ácido tricloroacético imiquimod ou 80 %
- Acompanhamento

Doença de Bowen

Mapeamento de lesão precisa
- Excisão local ampla para doença confluente, com reparo de retalho como indicado
- Excluir a presença de componente invasivo localmente ou neoplasia ginecológica associada

Doença de Paget

Mapeamento de lesão precisa
- Excisão local ampla com reparo de retalho conforme indicado
- Excluir malignidade subjacente
- APR e tratamento de quimioterapia ou radioterapia se adenocarcinoma invasivo presente

Carcinoma Basocelular e de Células Escamosas da Margem Anal

Excisão local com margens livres
- Radioterapia para lesões complexas primárias ou recorrentes de modo a evitar APR

Carcinoma Verrucoso

Excisão local ampla; APR se extensa
- Terapia de modalidade combinada se ocorreu transformação para câncer de células escamosas

Tumores do Canal Anal

Câncer Epidermoide

Excisão local se T1 for favorável
- Modalidade combinada, radioterapia com feixe externo mais 5-FU e mitomicina
- APR se houver falha do tratamento local ou incontinente ou recidiva após quimioterapia e radioterapia combinadas
- Terapia tripla modalidade em lesões T3 e T4 volumosas (papel de APR controverso)

Adenocarcinoma

APR com 5-FU e radioterapia como indicado

Melanoma

APR ou excisão local para atingir uma ressecção R0

Historicamente, a distinção entre a borda anal e o canal anal foi mascarada por duas diferentes

definições publicadas, uma que reconhecia a linha denteada (canal anatômico) e outra que referenciava a borda anal (canal cirúrgico) como verdadeiro limite. Felizmente, a American Joint Commission on Cancer (AJCC) recentemente reconheceu[38] a borda anal como linha de demarcação entre a margem anal e tumores do canal anal (Fig. 53-2). Esta definição é mais fácil de ser aplicada porque a maioria dos médicos pode facilmente determinar a localização de um tumor anal como dentro ou fora da borda anal usando apenas a inspeção — ou seja, sem o auxílio de um anuscópio ou proctoscópio. Porém, diferenciar tumores originários do reto, canal anal e borda anal será sempre difícil para os tumores que são volumosos e que envolvem um ou outro local. Nesses casos, deve-se considerar o epicentro da tumoração junto com a histopatologia. Do ponto de vista prático, os adenocarcinomas mais volumosos do reto distal ou canal anal proximal vão receber os mesmos cuidados de volumosos carcinomas escamosos da borda anal os quais serão tratados da mesma forma, não importa o local exato de origem.

Avaliação Clínica

A avaliação pré-operatória deve incluir história e exame físico completos. A natureza e a duração dos sintomas anais locais, como tumoração, sangramento e prurido, e as manifestações a distância, como perda de peso, devem ser avaliadas. A área perianal deve ser examinada com meticulosidade quanto às alterações cutâneas. O toque digital ajuda a estabelecer a localização do tumor ou a sua fixação, e a integridade do mecanismo esfincteriano. A anuscopia ou a proctossigmoidoscopia rígida pode mensurar o tamanho e a localização do tumor em relação à linha denteada, orla anal ou ao anel anorretal. O exame objetivando a detecção da presença de organomegalia e adenopatia inguinal, assim como a realização de uma TC, radiografia de tórax e avaliações dos sintomas de localização, é importante quando se avalia uma lesão maligna. Dada a relevância do tamanho do tumor e do envolvimento nodal para estadiamento, é importante dispor de um ultrassom endorretal ou ressonância magnética pélvica para fins de estadiamento.

Tumores da Margem Anal

A configuração da borda anal é considerada pele e contém anexos cutâneos típicos, como o pelo. Os processos neoplásicos que envolvem exclusivamente a pele da margem anal podem ser tratados como lesões da pele de qualquer outro sítio. Conforme discutido aqui, inúmeras condições pré-cancerosas envolvem a borda e canal anal, como condiloma, neoplasia intraepitelial anal e carcinoma de células escamosas. Cada uma destas consideradas separadamente, mas elas realmente representam um *continuum* clínico.

Condiloma Acuminado

O condiloma acuminado é uma doença verrucosa perineal, causada pelo papilomavírus humano (HPV); alguns tipos são transmitidos por contato sexual. Certos tipos, como o HPV-6 e HPV-11, são encontrados nas verrugas benignas, enquanto outros, como o HPV-16 e HPV-18, são mais agressivos e associados à displasia e a progressão para câncer. A incidência de HPV aumentou consideravelmente desde a década de 1960 e é a DST mais comum observada pelos cirurgiões colorretais, com um milhão de novos casos anualmente. A maioria dos pacientes com condiloma acuminado têm história de intercurso anal receptivo; a ocorrência de infecção por HPV anal está fortemente relacionada à imunossupressão associada ao HIV.

Quadro Clínico

Os sintomas habituais são o prurido anal, o sangramento, a dor, o corrimento e a umidificação local. O exame revela, em geral, verrugas róseo-esbranquiçadas que podem coalescer para formar uma tumoração, frequentemente com odor fétido (Fig. 53-26). A anuscopia pode revelar a extensão da invasão do canal anal. Uma forma avolumada da doença raramente é observada (doença de Buschke-Löwenstein). Tais lesões podem invadir, fistular e estarem associadas a um carcinoma verrucoso e a carcinomas de células escamosas. O diagnóstico baseia-se na inspeção direta do períneo e dos órgãos genitais; a anuscopia e a protossigmoidoscopia necessitam ser realizadas, pois a doença se estende intra-analmente e uma pequena porcentagem de pacientes apenas apresenta doença intra-anal. O diagnóstico deve ser confirmado histopatologicamente. As verrugas anais têm que ser diferenciadas dos condilomas do *molluscum contagiosum*, da sífilis secundária e da papila anal dilatada.

FIGURA 53-26 Condilomas acuminados perianais.

Avaliação Diagnóstica

A chave para o tratamento bem-sucedido do paciente com o condiloma acuminado é o estabelecimento da extensão da doença, a fonte da infecção, a presença de condições subjacentes que contribuem e risco de degeneração para malignidade. Não é incomum para estes pacientes ter outros sítios ativos da doença em redor do períneo ou genitais. Essas regiões devem ser tratadas concomitantemente como verrugas anais para erradicar toda a doença e minimizar o risco de recidiva. Além disso, o parceiro sexual está em risco de contrair ou portar doença e idealmente deve ser avaliado e tratado para prevenir recidivas.

Quando um paciente tem condiloma acuminado, é apropriado para o médico verificar o estado de seu sistema imunológico. O paciente pode ter comprometimento imunológico causado por medicamentos de transplante, condições oncológicas e tratamentos ou infecção pelo HIV. Esta informação pode ser importante para o médico compreender as condições que contribuem para o risco de haver uma condição pré-maligna. Embora a maioria dos condilomas sejam lesões benignas inofensivas, alguns são indicativos de doenças mais graves como neoplasia intraepitelial anal (NIA) ou uma forma mais grave da infecção pelo HPV. No decurso de avaliar e tratar um paciente com condiloma acuminado, este deve ser questionado e testado sobre a possibilidade de ser portador de HIV, de modo que amostras de tecidos devem ser obtidas para avaliação de HPV e NIA. Uma anuscopia de alta resolução ou colposcopia pode ajudar a localizar os locais de lesões de alto risco. O algoritmo da Figura 53-27 mostra a avaliação de risco e as estratégias diagnósticas e terapêuticas.[39]

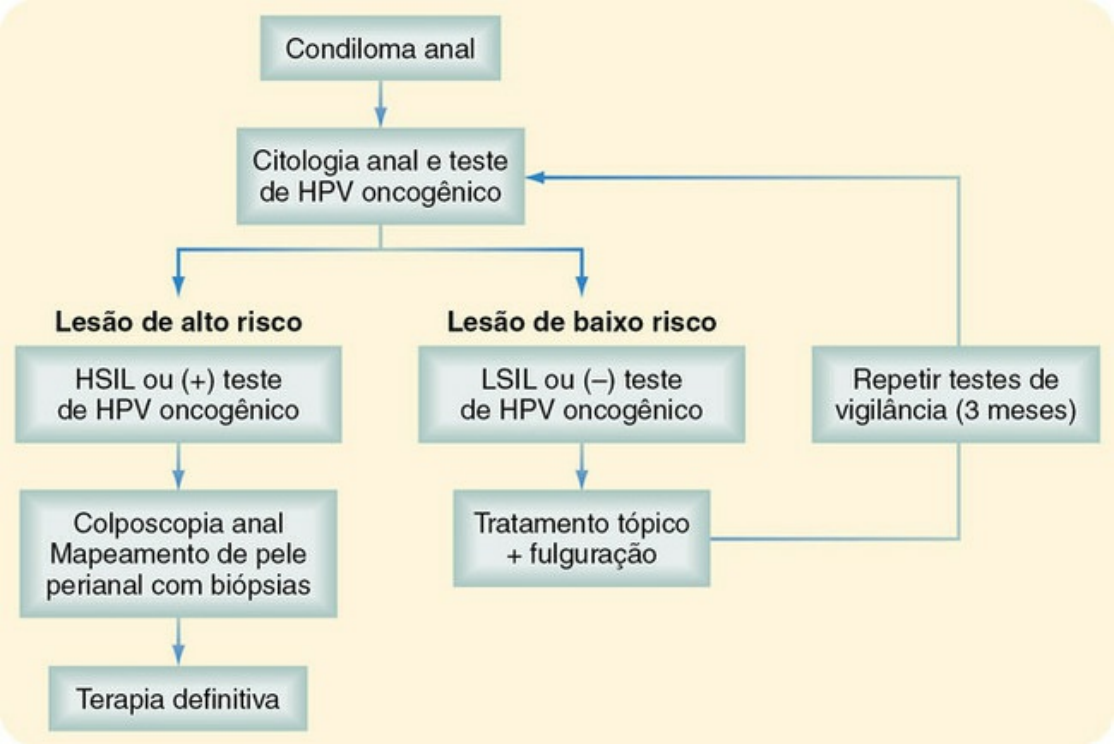


FIGURA 53-27 Algoritmo de tratamento para tratar pacientes com condiloma anal. *HSIL*, lesão escamosa intraepitelial de alto grau; *LSIL*, lesão intraepitelial de baixo grau. (De Papaconsatntinou HT, Lee AJ, Simmang CL, *et al*. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. J Surg Res 127:8-13, 2005.)

Tratamento

Muitos tratamentos foram propostos e empregados, mas nenhum oferece uma resolução completa do processo patológico. A podofilina, que é citotóxica aos condilomas, mas irritante para a pele normal, pode ser aplicada às verrugas. A sua avaliação deve ser limitada a uma doença mínima e às verrugas extra-anais, e não deve ser repetida devido às complicações locais e à potencial toxicidade sistêmica. Ela não precisa de anestesia e não é dispendiosa, mas os resultados com frequência são desapontadores. O ácido dicloroacético (ácido bicloroacético) pode ser utilizado para destruir tanto as verrugas perianais quanto intra-anais e é menos irritante do que a podofilina. A taxa de recorrência com ambos os agentes é muito maior do que com a ressecção cirúrgica. As abordagens imunológicas precoces para o tratamento de verrugas perianais se restringem a aplicação de injeções de interferon. Uma abordagem mais recente à terapia imune é a aplicação tópica de creme de imiquimod, que cria uma resposta inflamatória que erradica a infecção viral. A recomendação mais comum é a aplicação tópica de imiquimod 5% creme três vezes por semana (seis a dez horas) até que se obtenha uma inflamação visível.[40] Isso pode ser usado como tratamento primário ou como adjuvante após a ressecção inicial ou ablação de condilomas e após HPV e testes de NIA completos.

A eletrocauterização com a ponta de uma agulha é eficaz e largamente empregada, com frequência em combinação com uma ressecção. É necessária anestesia local, regional ou geral. O laser com dióxido de carbono também pode ser eficaz, mas é mais dispendioso e não oferece benefícios adicionais. Com qualquer uma das técnicas, os gases devem ser aspirados. A excisão com tesouras pequenas é preferida, pois ela é precisa, porém uma amostra tecidual minimiza a destruição da pele sobrejacente e pode ser usada em lesões maiores (Fig. 53-28). Uma anestesia geral ou regional é necessária. Nenhuma opção terapêutica é completamente satisfatória; todas elas estão associados a uma possibilidade significativa de recorrência. A combinação dos tratamentos pode ser valiosa. Pelo fato de haver recorrência frequente, recomenda-se um acompanhamento rigoroso dos pacientes.

FIGURA 53-28 Excisão nítida de condiloma perianal é facilitada elevando-se a lesão pela injeção de um agente anestésico local. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Neoplasia Intraepitelial Anal

Avaliação Diagnóstica

A história clínica apropriada, incluindo a atividade sexual, deverá avaliar os riscos da exposição aos HIV e HPV positivos. A subtipagem HPV irá identificar pacientes de alto risco para câncer, incluindo os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 e 52 e de baixo risco, tipos 6, 11, 42, 43 e 44.[41] Os pacientes positivos para HPV devem ser avaliados quanto a outras partes genitais de possível envolvimento viral e devem ser considerados para tratamento com imidazoquinolonas tópicas na doença perianal e futuramente com vacinas antivirais. Os pacientes com HIV devem ser tratados e os portadores de doença ativa rigorosamente acompanhados. Pelo menos uma série de pacientes com imunossupressão com acompanhamento de longo prazo mostrou risco aumentado para o desenvolvimento subsequente de carcinoma anal invasivo de células escamosas durante o controle.[42]

Tratamento

Além de se diagnosticar e tratar as condições virais subjacentes, a doença neoplásica precisa, ela própria, ser devidamente diagnosticada e mapeada, e tratada de acordo com sua extensão e localização. As lesões *in situ* que se mostram unifocais e identificadas visualmente podem ser tratadas com mapeamento e ressecção capaz de obter margens negativas. As feridas resultantes das ressecções geralmente necessitam de uma síntese do ferimento com outra aproximação além da primária; os retalhos de avanço V-Y funcionam satisfatoriamente para a maioria desses defeitos (Fig. 53-29). A doença multifocal pode ser mapeada em vários níveis e em quatro quadrantes. A doença perianal multifocal pode ser tratada com imiquimod ou com ácido tricloroacético a 80%. A doença multifocal do canal anal é tratada pela ablação da lesão. O tratamento com imiquimod tem estado associado a completa depuração clínica e histológica da NIA em alguns relatos.[43] Todos os casos devem ser rigorosamente monitorados para evitar recorrência e

doença invasiva. Uma estratégia de tratamento para a observação do NIA proposta por Shepard considera o grau de NIA e o estado imune do paciente. Os que têm grau NIA 1 ou 2 e sem comprometimento imune podem ser revistos a cada 12 meses na ausência de novas lesões suspeitas. Os pacientes com grau NIA 3 ou imunocomprometido e NIA grau 1 ou 2 devem ser reavaliados a cada quatro ou seis meses e tratados para quaisquer lesões suspeitas.

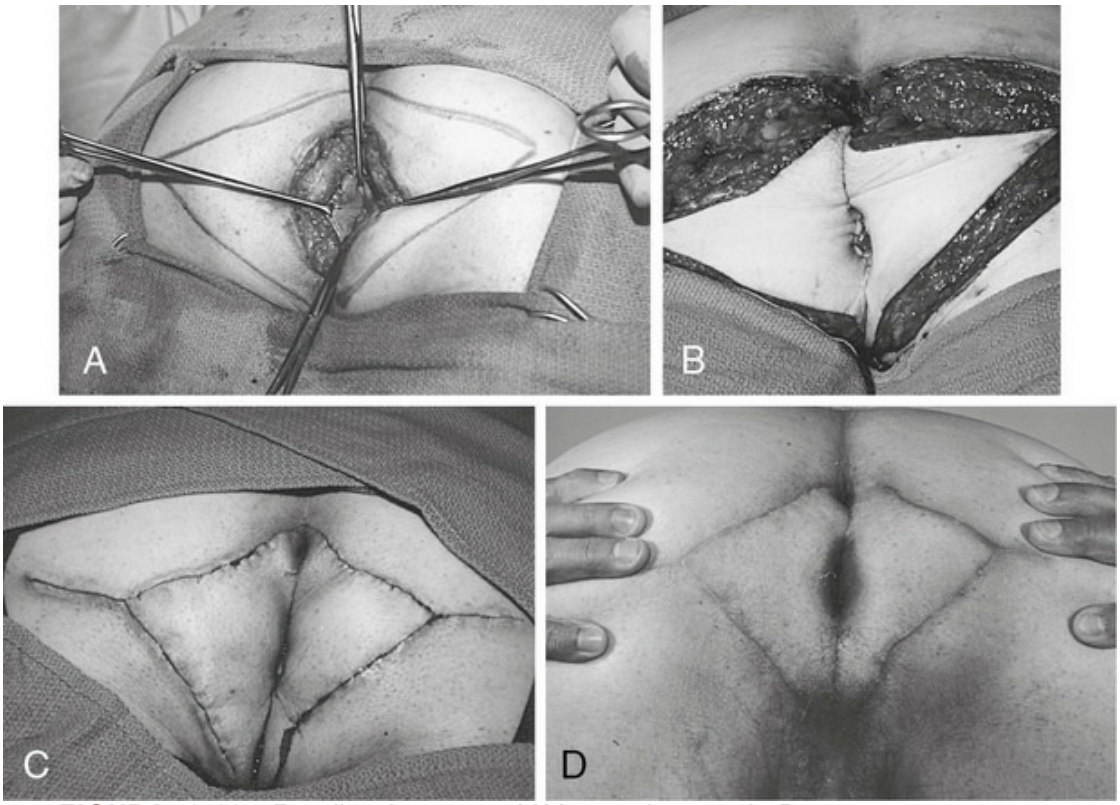


FIGURA 53-29 Retalho de avanço V-Y para doença de Bowen perianal. **A**, Excisão circunferencial é realizada com margens amplas, histologicamente negativas para doença de Bowen. O defeito residual será fechado pelo avanço rodeando ilhas em formato de V de pele e tecido subjacente. As pinças Allis expõem o canal anal. **B**, Em formato de V os retalhos são avançados e anastomosados ao canal anal residual na linha denteada. **C**, Fechamento das feridas, o retalho converte as feridas em formato de V em linhas de sutura em forma de Y. **D**, Seis meses após a cirurgia, as cicatrizes perianais são macias, complacentes e sem estenose. O paciente tem o tônus do esfíncter normal e um bom resultado funcional. (De Nelson H, Dozois RR: Anal Neoplasms. Perspect Colon Rectal Surg. 07:22, 1994.)

Doença de Bowen

O carcinoma anal de células escamosas *in situ* (ou doença de Bowen) foi descrito pela primeira vez por John T. Bowen, em 1912, e assinalado novamente como neoplasia intraepitelial anal (NIA) em 1985.[44] A exata relação entre as duas condições ainda não foi estabelecida: as histologias são as mesmas e as distinções clínicas são desafiadoras, pois trata-se de achados raros. Do ponto de vista da perspectiva histórica, a doença de Bowen foi descrita antes do reconhecimento do HPV e antes da epidemia do HIV; assim, a contribuição das infecções virais à doença de Bowen original não está estabelecida. Doença de Bowen normalmente se apresenta como uma única área confluente de carcinoma de células escamosas *in situ* tratada com ressecção alargada. NIAIII foi recentemente descrita no contexto do HIV e é difusa, de locais não confluentes de displasia, não passível de ressecção segmentar.

Os pacientes com a doença de Bowen perianal se apresentam, usualmente, sem sintomas ou com queixas mínimas, como queimação ou prurido. As alterações da pele variam (Fig. 53-30) e podem mostrar alterações eritematosas, espessamento e fissuras, ou placas marrom-avermelhadas ou mesmo nódulos. A diferenciação entre esses achados físicos sutis e a psoríase, eczema, leucoplaquia e infecções moniliais pode ser difícil. A descrição da NIA considera a doença tanto perianal quanto do canal anal. Ela pode ser completamente assintomática e detectada durante uma operação para tratamento de outras condições como hemorroidas, ou como parte de um programa de triagem para indivíduos de alto risco. Menos importante que a distinção entre a doença de Bowen e a NIA são os pontos que versam sobre as estratégias diagnósticas e terapêuticas que deverão ser consideradas uma vez confirmada a histopatologia. A doença de Bowen confluente geralmente é tratada com ressecção local ampla ou, como mais recentemente relatado, com 16 semanas de 5-fluorouracil tópico.[45]

FIGURA 53-30 Doença de Bowen. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Carcinoma Verrucoso

O carcinoma verrucoso, também referido como tumor de Buschke-Löwenstein, ou condiloma acuminado gigante, é mal definido e melhor considerado como uma lesão intermediária, entre o condiloma acuminado e carcinomas invasivos de células escamosas, com base na sua causa comum de HPV.[45] As lesões extensas similares às verrugas são complacentes e de crescimento lento. Elas podem fistulizar, se tornar infectadas e sofrer degeneração maligna.[46] A ressecção local ampla radical ou ressecção abdominoperineal (APR) está indicada. Pode-se esperar um péssimo prognóstico para os tumores que evoluem para um carcinoma invasivo de células escamosas, apesar de alguns poderem responder favoravelmente à radioterapia e quimioterapia combinadas.

Carcinoma de Células Escamosas

Apesar do comportamento oncológico do carcinoma de células escamosas assemelhar-se ao dos tumores cutâneos em outras partes do corpo, a localização destas lesões resulta em sintomas específicos do local, como uma tumoração, prurido crônico, sangramento, dor e fístulas e condilomas associados.[46] É recomendada uma ressecção local alargada para o carcinoma de células escamosas da borda anal em fase precoce com excelentes resultados. Em um estudo, a radioterapia foi aplicada em pacientes com tumores da margem anal, mas 33% apresentaram efeitos colaterais a longo prazo.[47] A irradiação é reservada para aqueles que não podem ser tratados com ressecção local ou aqueles com doença recorrente que desejam evitar uma ressecção abdominoperineal. A linfadenectomia é indicada para aqueles raros pacientes (< 10%) que se apresentam com evidências de metástases para os linfonodos regionais.

Doença de Paget

A doença de Paget de localização anal é um adenocarcinoma intraepitelial raro. A presença do adenocarcinoma intraepitelial, em uma área de epitélio escamoso, levou à especulação quanto à origem das células de Paget. Várias hipóteses foram propostas, incluindo a possibilidade de que elas seriam derivadas de células-tronco epidérmicas pluripotentes, que crescem das células apócrinas e/ou glândulas sudoríparas e/ou são metastáticas de adenocarcinomas subjacentes. Diferente da doença de Bowen, a doença de Paget é mais comum em pacientes idosos, e está associada a carcinoma subjacente em 50% a 86% dos pacientes e tem um péssimo prognóstico.[46] A aparência típica da doença de Paget é a de uma placa eczematoide bem demarcada com ulcerações branco-acinzentadas ou lesões papilares (Fig. 53-31). Conforme ocorre com a doença de Bowen, a doença de Paget pode apresentar uma aparência variável e, por vezes, sutil, e pode ser confundida com outras doenças dermatológicas, como a hiperceratose, eczema ou o líquen escleroso e atrófico. A histopatologia, mostrando a presença de células de Paget positivas para o ácido periódico de Schiff, confirma o diagnóstico.

FIGURA 53-31 Doença de Paget. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

O tratamento baseia-se na extensão local da doença e da presença ou ausência de doenças malignas subjacentes. A doença de Paget mais limitada pode ser amplamente ressecada, e o defeito fechado primariamente e/ou com retalhos de avanço V-Y. As biópsias do canal anal proximal e margens cutâneas anais distais podem ajudar a mapear a extensão da ressecção. Os pacientes tratados com reparo de grandes lesões perianal por ressecção alargada da doença de Paget apresentam resultados funcionais aceitáveis e qualidade de vida semelhante aos de uma população normal. Uma alternativa à ressecção alargada para pacientes sem câncer invasivo e que são maus candidatos à operação é submetê-los a uma seção de ácido retinoico (0,025%), aplicado topicamente na área afetada até que gere desconforto e, então, possa ser aplicado em dias alternados. A observação nessas circunstâncias é aconselhável enquanto as biópsias são recomendadas para os portadores de sintomas.[48] Os pacientes com adenocarcinoma retal subjacente devem ser submetidos à APR, enquanto os portadores de carcinoma epidermoide do canal anal podem ser tratados com quimioterapia e radioterapia combinada. Para os pacientes com um componente invasivo, as taxas de sobrevida global de cinco anos livre da doença é de 59% e 64%, respectivamente. É de fundamental importância fazer um acompanhamento rigoroso.

Carcinoma de Células Basais

O carcinoma de células basais é um tipo raro de tumor do canal anal. Macroscopicamente, estas lesões apresentam as mesmas bordas peroladas, com depressão central, como outras lesões de células basais da pele (Fig. 53-32). Ocasionalmente, pode ser difícil diferenciar um carcinoma cloacogênico (ou basaloide) proveniente da zona transicional de um câncer de células basais proveniente da pele do ânus. A distinção é crucial devido a enorme diferença de comportamento e baseia-se na localização e características histopatológicas.[45] Usualmente esses tumores podem ser tratados adequadamente por ressecção local ampla, reservando o APR para lesões extensas.[46] Tendo em vista que quase um terço dos pacientes pode

ter reincidência, um rigoroso acompanhamento deve ser adotado.

FIGURA 53-32 Carcinoma basocelular da margem anal. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Neoplasias Malignas do Canal Anal

Carcinoma Epidermoide

Os tumores que surgem no canal anal, ou na zona transicional e que têm um epitélio escamoso, basaloide, cloacogênico ou mucoepidermoide compartilham um comportamento similar na apresentação clínica, na resposta ao tratamento e no prognóstico[46] e são considerados coletivamente. Eles se apresentam como uma massa, algumas vezes com sangramento e prurido (Fig. 53-33). No momento do diagnóstico, quase 25% destes são superficiais ou *in situ*, metade é menor que 3 cm e a outra metade é maior. Aproximadamente 71% têm penetração profunda do tumor, 25% são linfonodos positivos e 6% apresentam metástases a distância.

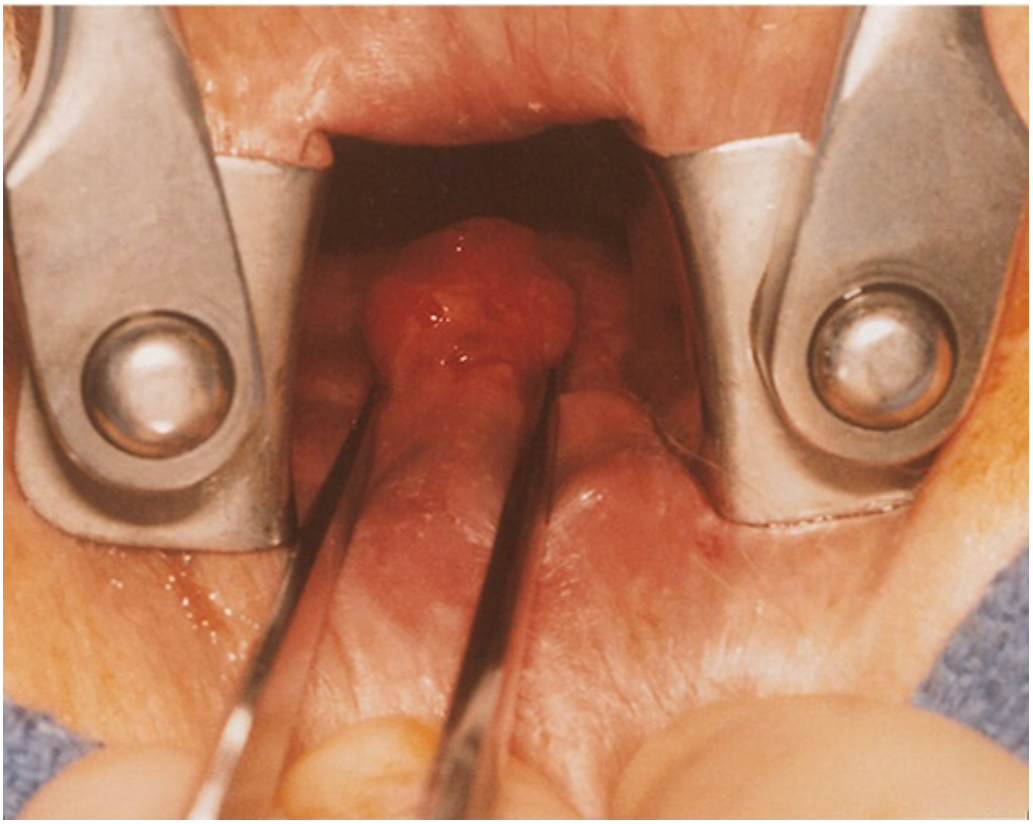


FIGURA 53-33 Carcinoma de células escamosas do canal anal. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

O estadiamento AJCC para câncer do canal anal é baseado na profundidade e infiltração local de órgãos adjacentes ou estruturas (Fig. 53-34; Tabela 53-3).[38] O tamanho do tumor primário é considerado a medida de sua maior dimensão. Um tumor de 2 cm ou menor é designado T1, mais de 2 cm, mas não mais que 5 cm, é T2, e maior que 5 cm é T3. Qualquer tumor de tamanho que invada uma estrutura local é designado como T4.

Tabela 53-3

Classificações de Estadiamento TNM para Malignidades Anais

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ* (doença de Bowen, lesão intraepitelial escamosa de alto grau [HSIL], neoplasia intraepitelial anal II-III [NIA II-III])
T1	Tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor maior que 2 cm, mas não mais que 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgãos adjacentes (p. ex., vagina, uretra, bexiga*)
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo perirretal
N2	Metástase em ilíaca e/ou inguinal interna unilateral
N3	Metástase em linfonodos perirretais e inguinais e/ou ilíacos internos e/ou linfonodos inguinais bilaterais
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância

Grupos de Estádios			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

*A invasão direta da parede retal, pele perirretal, tecido subcutâneo ou esfíncter músculo(s) não é classificada como T4.

De Edge S, Byrd D, Compton C, *et al.* (eds): AJJ cancer staging manual, ed 7, New York, 2010, Springer.

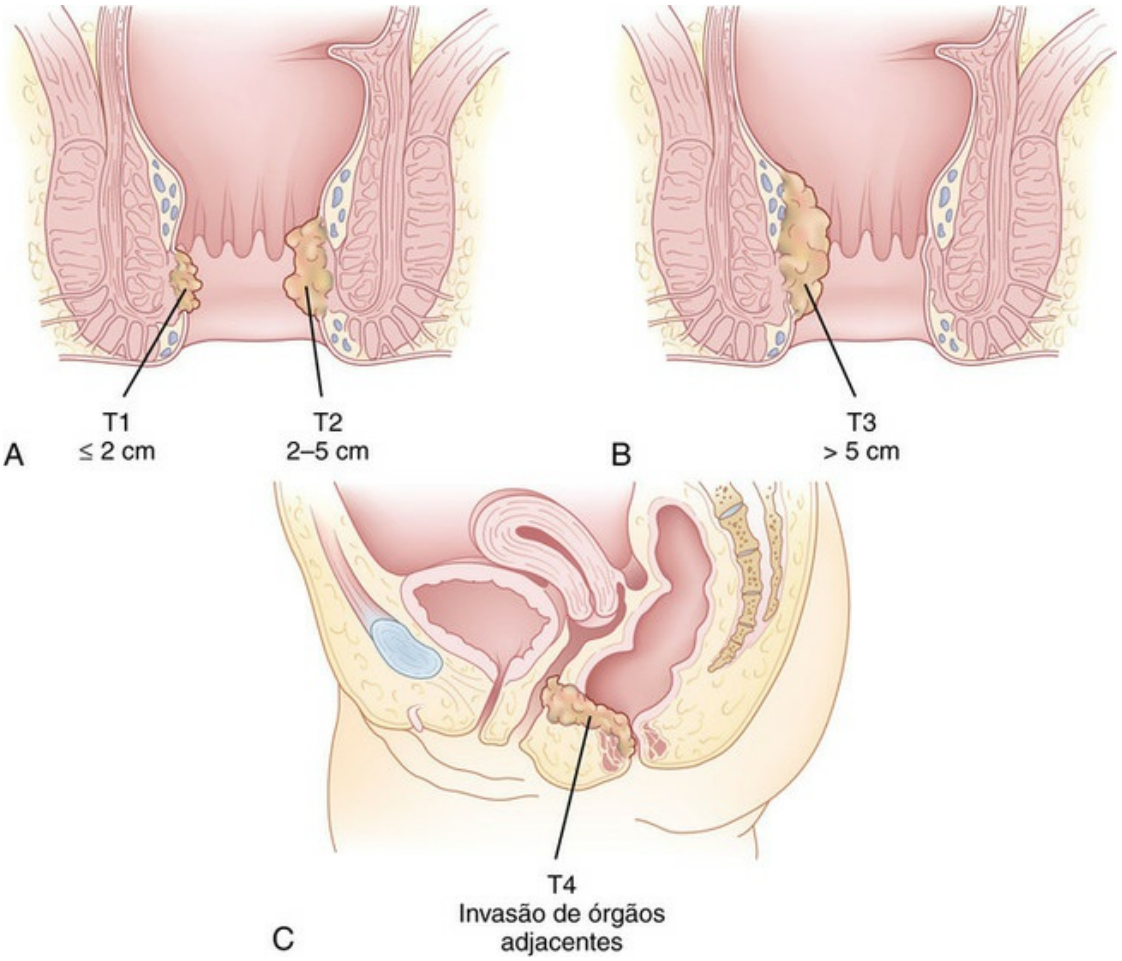


FIGURA 53-34 Estadiamento dos tumores primários (T) do canal anal. **A**, Maior dimensão do tumor T1 é de 2 cm ou menos e tumores T2 são maiores que 2 cm, mas não mais que 5 cm. **B**, Tumores T3 são maiores que 5 cm. **C**, Tumores T4 podem ser de qualquer tamanho. Eles invadem órgãos adjacentes ou estruturas como a vagina, uretra ou bexiga.

No passado, as modalidades de tratamento restringiam-se a cirurgia e/ou radioterapia isoladas. Os pacientes com tumores limitados ao tecido epitelial, ou subepitelial, foram tratados pela ressecção local e os portadores de lesões mais avançadas, pela APR. A introdução de uma terapia multimodal, combinando a radioterapia e a quimioterapia, deu esperança de se preservar a continência anorretal e evitar a colostomia, além de oferecer uma vantagem similar na sobrevida. Mantendo este conceito, a ressecção local isolada permanece uma opção para as lesões superficiais em estádio precoce, que têm sido associadas a sobrevidas variáveis (61% a 87%; 100% em pelo menos um estudo) se a lesão for menor do que 2 cm. Apesar de algumas pequenas lesões superficiais poderem ser tratadas com uma ressecção local, a maioria dos pacientes é submetido a quimioterapia e a radioterapia combinadas, por ser o tratamento mais adequado.

A terapia da modalidade combinada evoluiu como a alternativa preferida à operação radical, pois, em teoria, a mortalidade e a morbidade cirúrgicas são, em grande parte, evitadas, a continuidade intestinal é preservada, e a sobrevida compara-se favoravelmente com a que ocorre após a operação. Nigro *et al.* foram os primeiros a defender a radioterapia junto com a quimioterapia como o tratamento definitivo para as lesões malignas epidermoides do canal anal. O atual protocolo de Nigro inclui a radioterapia com raios externos para o tumor pélvico e linfonodos pélvicos e inguinais, até uma dose total de 3.000 cGy, começando no dia 1, utilizando 15 frações (200 cGy/dia). A quimioterapia sistêmica inclui o 5-fluorouracil (5-FU), 1.000 mg/m^2 por 24 horas como infusão contínua por quatro dias, com início no dia 1 e novamente no dia 28 (total de dois ciclos). Mitomicina C é administrada como um *bolus* IV com 15 mg/m^2, começando apenas no dia 1. Muitos centros modificaram as doses da irradiação pélvica,

aproximando-as das doses do câncer retal. Embora alguns estudos tenham descrito resultados comparáveis, utilizando a radioterapia isoladamente, estudos atuais defendem o uso contínuo de 5-FU e mitomicina C. Apesar da radioterapia associada a quimioterapia terem substituído em grande parte a necessidade de APR nos carcinomas do canal anal, existem subgrupos de pacientes nos quais a ressecção abdominoperineal pode ser considerada apropriada ou uma terapia de modalidade única, e/ou mesmo a multimodal. Tais grupos incluiriam pacientes que já estejam necessitando de um estoma para resolver a incontinência fecal, e aqueles para os quais a quimioterapia e/ou a radioterapia sejam contraindicadas e nos portadores da doença que não se resolve completamente após a radioterapia associada a quimioterapia. Em pacientes tratados com APR na doença localmente recorrente ou persistente, a sobrevida atuarial em cinco anos é relatada em 57%.[49]

Apesar das altas taxas de sucesso com a combinação da irradiação associada a quimioterapia, alguns casos de doença localizada avançada sofrem recaída ou apresentam respostas incompletas no leito do tumor locorregional. O tratamento dos pacientes com doença recorrente ou persistente com intervenção cirúrgica ou com irradiação e quimioterapia adicionais dependerá da disposição e da anuência desses pacientes em se submeterem à operação. O tratamento-padrão de candidatos cirúrgicos é a APR. Entre 50% e 57% dos pacientes tratados com APR podem esperar uma sobrevida de cinco anos.[50] Em contrapartida, apenas 27% dos pacientes tratados com irradiação e quimioterapia à base de cisplatina podem esperar tal resultado

Nos portadores de carcinoma celular escamoso anal no contexto da infecção pelo HIV, o tratamento-padrão não é tão bem tolerado como na população em geral. Historicamente, a quimiorradioterapia-padrão tem estado associada com uma taxa de 50% de toxicidade hematológica aguda grave. Na era atual de tratamento do HIV, o consenso é que protocolos-padrão para quimioterapia e radioterapia devem ser tentados, independentemente do status de HIV. Em um estudo, os índices de sobrevida dois anos para as taxas de HIV positivos foram os mesmos dos pacientes HIV negativos, 77% e 75%, respectivamente.[51]

Melanoma

O melanoma do canal anal é um tumor raro que pode se apresentar como uma tumoração acompanhada de dor e/ou sangramento e ainda pode ser amelanótico e identificado durante o exame histopatológico de uma amostra de hemorroidectomia (Fig. 53-35). O panorama global para pacientes com melanoma anal é sombrio, com taxas de sobrevida em cinco anos dependentes da extensão da doença – 32%, 17% e 0%, para doença local, regional e disseminada, respectivamente.[52] Embora a difusão da doença correlacione-se com o resultado a longo prazo, a extensão da cirurgia não. Se melhores resultados podem ser obtidos com APR *versus* ressecção local permanece uma área de controvérsia. No entanto, conseguir uma ressecção R0 é a chave para alcançar taxas de sobrevida de cinco anos ideal, com 19% de sobrevida de cinco anos para casos R0 e 6% de sobrevida em cinco anos para os casos com margens comprometidas.

FIGURA 53-35 Melanoma amelanótico do canal anal. (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minn.)

Adenocarcinoma

Os adenocarcinomas verdadeiros do canal anal são supostamente oriundos do epitélio colunar dos ductos do canal e são raros. Por exemplo, em um dos principais centros de referência do câncer, apenas 34 pacientes foram diagnosticados e tratados com esta condição durante um período de 20 anos. Pode ser difícil estabelecer a diferenciação entre o carcinoma retal distal do câncer do canal anal verdadeiro, todavia o tratamento para ambos é o mesmo. Recomenda-se que estes pacientes sejam tratados com quimioterapia, radioterapia com irradiação externa e terapia multimodal, consistindo na ressecção abdominal perineal. Esta abordagem é superior à ressecção local[53] e radioterapia isolada.

Outros Tumores

Os sarcomas do tecido conjuntivo, como o leiomiossarcoma, o rabdomiossarcoma e o mioblastoma, são

raros no canal anal. O linfoma do ânus é incomum. Tumores carcinoides ocasionalmente podem se originar de células endócrinas do canal anal e APR pode ser necessária, especialmente para aquelas com mais de 2 cm.

Leituras sugeridas

Abbasakoor, F., Boulos, P. B. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005; 92:277–290. *Uma revisão abrangente da evolução diagnóstica e tratamento de questões pertinentes à neoplasia intraepitelial anal.*

Billingham, R. P., Isler, J. T., Kimmins, M. H., et al. The diagnosis and management of common anorectal disorders. *Curr Probl Surg*. 2004; 41:586–645. *Uma análise profunda de abordagens diagnósticas e terapêuticas atuais para condições comuns do ânus e do reto distal.*

Czito, B. G., Willett, C. G. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2009; 11:186–192. *A autoria multidisciplinar desta publicação inequivocamente oferece uma descrição detalhada das práticas atuais no tratamento de câncer anal.*

Hulme-Moir, M., Bartolo, D. C. Hemorrhoids. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001; 30:183–197. *Este artigo fornece uma revisão abrangente, bem referenciada da classificação, causas, anatomia, diagnóstico e tratamento das hemorroidas.*

Nelson R: Nonsurgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev (4):CD003431, 2006. *Uma análise baseada em evidências de melhores dados sobre abordagens não cirúrgicas para fissura anal crônica.*

Nelson R: Operative procedures for fissure in ano. Cochrane Database Syst Rev (2):CD002199, 2005. *Uma análise baseada em evidências dos melhores dados em cinco diferentes abordagens cirúrgicas para fissura anal crônica.*

NIH state-of-the-science conference statement on prevention of fecal and urinary incontinence in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2007; 24:1–37. *Documento resumido da conferência state-of-the-science conduzida pelo National Institutes of Health sobre o tema da incontinência urinária e fecal.*

Parks, A. G., Gordon, P. H., Hardcastle, J. D. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976; 63:1–12. *Uma descrição clássica da doença supurativa anorretal, este artigo inclui a fase aguda (abscessos) e crônica (fístulas). As descrições anatômicas de dados e esquemas de classificação são relevantes ainda hoje.*

Ryan, D. P., Compton, C. C., Mayer, R. J. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*. 2000; 342:792-800. *Uma análise abrangente da associação epidemiológica, terapias primárias e os resultados esperados para pacientes com carcinoma do canal anal.*

Referências bibliográficas

1. NIH state-of-the-science conference statement on prevention of fecal urinary incontinence in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2007; 24:1–37.
2. Sagar, P. M., Pemberton, J. H. Anorectal and pelvic floor function. Relevance of continence, incontinence, and constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996; 25:163–182.
3. Whitehead, W. E., Bharucha, A. E. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: What's new and what to do. *Gastroenterology*. 2010; 138:1231–1235.

4. Whitehead, W. E., Wald, A., Norton, N. J. Treatment options for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:131–142.
5. Rudolph, W., Galandiuk, S. A practical guide to the diagnosis and management of fecal incontinence. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77:271–275.
6. Bischoff, A., Levitt, M. A., Bauer, C., et al. Treatment of fecal incontinence with a comprehensive bowel management program. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1278–1283.
7. Galandiuk, S., Roth, L. A., Greene, Q. J. Anal incontinence-sphincter ani repair: Indications, techniques, outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394:425–433.
8. Kimmins, M. H., Evetts, B. K., Isler, J., et al. The Altemeier repair: Outpatient treatment of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:565–570.
9. Lechaux, J. P., Lechaux, D., Perez, M. Results of Delorme's procedure for rectal prolapse. Advantages of a modified technique. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38:301–307.
10. Bachoo P, Brazzelli M, Grant A: Surgery for complete rectal prolapse in adults. Cochrane Database Syst Rev (2):CD001758, 2000.
11. Goh, J. T., Tjandra, J. J., Carey, M. P. How could management of rectoceles be optimized? *ANZ J Surg*. 2002; 72:896–901.
12. Mimura, T., Roy, A. J., Storrie, J. B., et al. Treatment of impaired defecation associated with rectocele by behavorial retraining (biofeedback). *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:1267–1272.
13. Van Laarhoven, C. J., Kamm, M. A., Bartram, C. I., et al. Relationship between anatomic and symptomatic long-term results after rectocele repair for impaired defecation. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:204–210.
14. Bayer, I., Myslovaty, B., Picovsky, B. M. Rubber band ligation of hemorrhoids. Convenient and economic treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 23:50–52.
15. Khan, S., Pawlak, S. E., Eggenberger, J. C., et al. Surgical treatment of hemorrhoids: Prospective, randomized trial comparing closed excisional hemorrhoidectomy and the Harmonic Scalpel technique of excisional hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:845–849.
16. Shao, W. J., Li, G. C., Zhang, Z. H., et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 2008; 95:147–160.
17. Nelson R: Operative procedures for fissure in ano. Cochrane Database Syst Rev (2):CD002199, 2005.
18. Nelson R: Nonsurgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev (4):CD003431, 2006.
19. Elsebae, M. M. A study of fecal incontinence in patients with chronic anal fissure: Prospective, randomized, controlled trial of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *World J Surg*. 2007; 31:2052–2057.
20. Whiteford, M. H., Kilkenny, J., 3rd., Hyman, N., et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:1337–1342.
21. Henrichsen, S., Christiansen, J. Incidence of fistula-in-ano complicating anorectal sepsis: A prospective study. *Br J Surg*. 1986; 73:371–372.
22. Parks, A. G., Gordon, P. H., Hardcastle, J. D. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976; 63:1–12.
23. Johnson, E. K., Gaw, J. U., Armstrong, D. N. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:371–376.
24. Petersen, S., Wietelmann, K., Evers, T., et al. Long-term effects of postoperative razor epilation in pilonidal sinus disease. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:131–134.
25. Lukish, J. R., Kindelan, T., Marmon, L. M., et al. Laser epilation is a safe and effective therapy for teenagers with pilonidal disease. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:282–285.
26. Conroy, F. J., Kandamany, N., Mahaffey, P. J. Laser depilation and hygiene: Preventing recurrent pilonidal sinus disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61:1069–1072.
27. Nursal, T. Z., Ezer, A., Caliskan, K., et al. Prospective randomized controlled trial comparing V-Y advancement flap with primary suture methods in pilonidal disease. *Am J Surg*. 2010; 199:170–177.
28. Tocchi, A., Mazzoni, G., Bononi, M., et al. Outcome of chronic pilonidal disease treatment after ambulatory plain midline excision and primary suture. *Am J Surg*. 2008; 196:28–33.
29. Saclarides, T. J. Rectovaginal fistula. *Surg Clin North Am*. 2002; 82:1261–1272.
30. El-Attar, S. M., Evans, D. V. Anal warts, sexually transmitted diseases, and anorectal conditions associated with human immunodeficiency virus. *Prim Care*. 1999; 26:81–100.

31. Barrett, W. L., Callahan, T. D., Orkin, B. A. Perianal manifestations of human immunodeficiency virus infection: Experience with 260 patients. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41:606–611.
32. Nadal, S. R., Manzione, C. R., Galvao, V. M., et al. Perianal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:649–654.
33. Place, R. J., Gregorcyk, S. G., Huber, P. J., et al. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:506–512.
34. Culp, C. E. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis Colon Rectum*. 1983; 26:669–676.
35. Poupardin, C., Lemann, M., Gendre, J. P., et al. Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30:247–252.
36. Schwartz, D. A., Pemberton, J. H., Sandborn, W. J. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001; 135:906–918.
37. Rutgeerts, P. Review article: Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(Suppl 4):106–110.
38. American Joint Committee on Cancer:. *AJCC cancer staging manual*, ed 7. New York: Springer; 2010.
39. Papaconstantinou, H. T., Lee, A. J., Simmang, C. L., et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res*. 2005; 127:8–13.
40. Schofer, H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol*. 2007; 157(2):52–55.
41. Chang, G. J., Berry, J. M., Jay, N., et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: A prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:453–458.
42. Scholefield, J. H., Castle, M. T., Watson, N. F. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005; 92:1133–1136.
43. Palefsky, J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4:52–56.
44. McCance, D. J., Clarkson, P. K., Dyson, J. L., et al. Human papillomavirus types 6 and 16 in multifocal intraepithelial neoplasias of the female lower genital tract. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985; 92:1093–1100.
45. Graham, B. D., Jetmore, A. B., Foote, J. E., et al. Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:444–450.
46. Nelson, H., Dozois, R. R. Anal neoplasms. *Perspect Colon Rectal Surg*. 1994; 7:16–36.
47. Khanfir, K., Ozsahin, M., Bieri, S., et al. Patterns of failure and outcome in patients with carcinoma of the anal margin. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:1092–1098.
48. McCarter, M. D., Quan, S. H., Busam, K., et al. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:612–616.
49. Mariani, P., Ghanneme, A., De la Rochefordiere, A., et al. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:1495–1501.
50. Pocard, M., Tiret, E., Nugent, K., et al. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41:1488–1493.
51. Gervaz, P., Buchs, N., Morel, P. Diagnosis and management of anal cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10:502–506.
52. Podnos, Y. D., Tsai, N. C., Smith, D., et al. Factors affecting survival in patients with anal melanoma. *Am Surg*. 2006; 72:917–920.
53. Chang, G. J., Gonzalez, R. J., Skibber, J. M., et al. A twenty-year experience with adenocarcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:1375–1380.

CAPÍTULO 54

O fígado

Jason K. Sicklick, Michael D'Angelica and Yuman Fong

PERSPECTIVAS HISTÓRICAS
ANATOMIA E FISIOLOGIA
HIPERTENSÃO PORTAL
DOENÇAS INFECCIOSAS
NEOPLASIAS
HEMOBILIA
HEPATITE VIRAL E O CIRURGIÃO

Perspectivas históricas

A anatomia da superfície do fígado foi descrita há 2.000 anos a.C. pelos antigos babilônios. Até mesmo Hipócrates entendeu e descreveu a gravidade da lesão hepática. Em 1654, Francis Glisson foi o primeiro médico a descrever a anatomia essencial dos vasos sanguíneos do fígado com precisão. As primeiras operações no fígado são descritas como ressecções rudimentares do fígado eviscerado a partir de um trauma penetrante. O primeiro caso documentado de hepatectomia parcial é atribuído a Berta, em 1716, que ressecou uma parte do fígado de um paciente que se apunhalou.

No final do século XIX, as primeiras gastrectomias e colecistectomias foram realizada na Europa. Naquela época, a cirurgia no fígado era considerada perigosa e até mesmo impossível. Em 1897, Elliot, em sua descrição sobre a cirurgia hepática por trauma, disse que o fígado era "tão friável, tão repleto de vasos, que se tornava impossível de ser suturado e que parecia inviável suturar grandes feridas hepáticas." Os cirurgiões europeus iniciaram a experimentação de técnicas de operação eletiva do fígado em animais no final do século XIX. O crédito da primeira ressecção eletiva do fígado é uma questão controversa e muitos cirurgiões têm sido referenciados, mas certamente ocorreu durante esse período.

O início do século XX testemunhou pequenos avanços, porém, significativos, com relação à operação do fígado. As técnicas para sutura de grandes vasos hepáticos e o uso do cautério para pequenos vasos foram utilizados e publicados. O avanço mais significativo da época provavelmente foi o de J. Hogarth Pringle. Em 1908, ele descreveu a compressão digital dos vasos hilares para controlar o sangramento hepático decorrente de lesões traumáticas. A era moderna da operação hepática iniciou com o melhor conhecimento da anatomia do fígado e da ressecção anatômica do fígado. A primeira ressecção anatômica do fígado foi atribuída a Lortat-Jacob, que realizou uma hepatectomia "direita" em 1952 na França. Pack, de Nova York, e Quattelbaum, da Geórgia, realizaram uma operação similar no ano seguinte, e era improvável que tivessem algum conhecimento sobre o relato de Lortat-Jacob. Descrições da anatomia segmentar do fígado feitas por Couinaud, Woodsmith e Goldburne em 1957 contribuíram de forma inequívoca para a evolução da moderna da cirurgia hepática.

Apesar destes avanços, nas décadas de 1950 a 1980, a operação hepática estava marcada por altas taxas de morbimortalidade operatória. Os índices de mortalidade superiores a 20% eram comuns e geralmente estavam relacionados com hemorragia maciça. Muitos cirurgiões relutaram em realizar a cirurgia hepática devido a estes resultados e é compreensível que muitos médicos tenham se sentido inseguros em encaminhar os pacientes para uma hepatectomia. Com o apoio dos pacientes e suas famílias,

bem como com a persistência dos cirurgiões, a operação hepática passou a ser realizada. Não é possível listar aqui todos eles, mas cirurgiões como Blumgart, Bismuth, Longmire, Fortner, Schwartz, Starzl e Ton merecem ser referenciados.

Os avanços na anestesia, nos cuidados intensivos, na antibioticoterapia e nas técnicas radiológicas intervencionistas também contribuíram para a segurança da cirurgia hepática. Atualmente, a hepatectomia total com transplante de fígado, bem como a hepatectomia parcial de doadores vivos já se tornou rotina em centros transplantadores. As hepatectomias parciais para as mais diversas indicações são realizadas em centros especializados em todo o mundo, com índices de mortalidade de 5% ou menos. A hepatectomia parcial em fígados normais é atualmente realizada, com taxas de mortalidade de 1 a 2%.

A cirurgia hepática aberta é realizada com segurança e a sua livre utilização no tratamento de uma ampla variedade de doenças é agora uma realidade. Além disso, as abordagens minimamente invasivas para operação hepática foram desenvolvidas e agora estão sendo realizadas em números cada vez mais significativos. Entretanto, a curva de aprendizado permanece íngreme e as indicações para esta técnica ainda estão sendo cuidadosamente definidas. As técnicas de termoablação para tratar tumores hepáticos, incluindo a ablação por radiofrequência e micro-ondas, cresceram exponencialmente em popularidade. Finalmente, as técnicas para aprimorar a segurança da ressecção hepática adicional, como a embolização da veia porta para induzir a hipertrofia pré-operatória do futuro fígado remanescente (FRF), foram desenvolvidas e agora estão sendo amplamente utilizadas.

Anatomia e fisiologia

Anatomia

Anatomia Macroscópica

O conhecimento acurado da anatomia do fígado é um requisito imprescindível para a realização de operações no fígado ou na árvore biliar. Com o desenvolvimento da cirurgia hepática durante as últimas décadas, tem-se prestado mais atenção na anatomia hepática complexa além da observação dos mínimos detalhes da superfície do fígado. A utilização do ligamento falciforme como o único marcador dos lados direito e esquerdo do fígado é coisa do passado e as contribuições anatômicas de Couinaud (ver adiante) com a descrição segmentar do fígado deveriam ser adotadas e estudadas pelos que desejam aprender a cirurgia hepática.

Descrição Geral e Topografia

O fígado é um órgão sólido, cuja massa corporal (1.200 a 1.600 g) ocupa quase inteiramente o quadrante superior direito do abdome. A margem costal coincide com a borda inferior do fígado e sua superfície superior é coberta pelo diafragma. Grande parte do fígado direito e a maior parte do fígado esquerdo estão envolvidas pela caixa torácica. O fígado estende-se superiormente até a altura da quinta costela à direita e da sexta costela à esquerda. Na superfície posterios, situa-se a veia cava inferior (VCI). Uma parte do fígado estende para o lado esquerdo do abdome. Ele estende-se em direção ao epigástrio para situar-se sobre a superfície anterior do estômago abaixo das porções centrais e esquerdas do diafragma. A face superior do fígado é convexa e moldada pelo diafragma, enquanto a face inferior é ligeiramente côncava, terminando de uma forma abrupta e aguçada.

O fígado é revestido pelo peritônio, exceto no leito da vesícula biliar, na *porta hepatis* e na face posterior do fígado de cada lado da VCI em duas áreas em forma de cunha. A região do fígado à direita da VCI é chamada de *área desnudada* do fígado.

As duplicações peritoneais sobre a superfície do fígado são denominadas *ligamentos*. As duplicações peritoneais diafragmáticas constituem o ligamento coronariano, cujas bordas laterais em cada lado formam os ligamentos triangulares direito e esquerdo. Do centro do ligamento coronariano emerge o ligamento falciforme, que se estende anteriormente como uma fina membrana que liga a superfície do fígado ao diafragma, à parede abdominal e ao umbigo.

O ligamento redondo (veia umbilical obliterada) corre pela borda inferior do ligamento falciforme do umbigo à cicatriz umbilical. Esta situa-se na superfície inferior da porção esquerda do fígado e contém o pedículo portal esquerdo. Nas primeiras descrições da anatomia hepática, o ligamento falciforme – o marcador de superfície mais evidente do fígado, foi usado como o divisor dos lobos direito e esquerdos do fígado. No entanto, esta descrição é incorreta e de pouca utilidade para o cirurgião hepatobiliar (ver adiante mais detalhes da anatomia segmentar).

Sobre a superfície posterior da porção esquerda do fígado, partindo do ramo esquerdo da veia porta no

hilo hepático em direção à veia hepática esquerda e a VCI, está o ligamento venoso (seio venoso obliterado), que também corre em um sulco (Fig. 54-1). O sangue venoso portal e arterial hepático penetra no fígado pelo hilo e se distribui por todo o fígado como uma unidade única do pedículo-portal, que também inclui um ducto biliar. Esta unidade é revestida por um folheto peritoneal que tem origem no hilo hepático. A drenagem venosa ocorre através das veias hepáticas direitas, médias e esquerdas que drenam diretamente para a VCI supra-hepática.

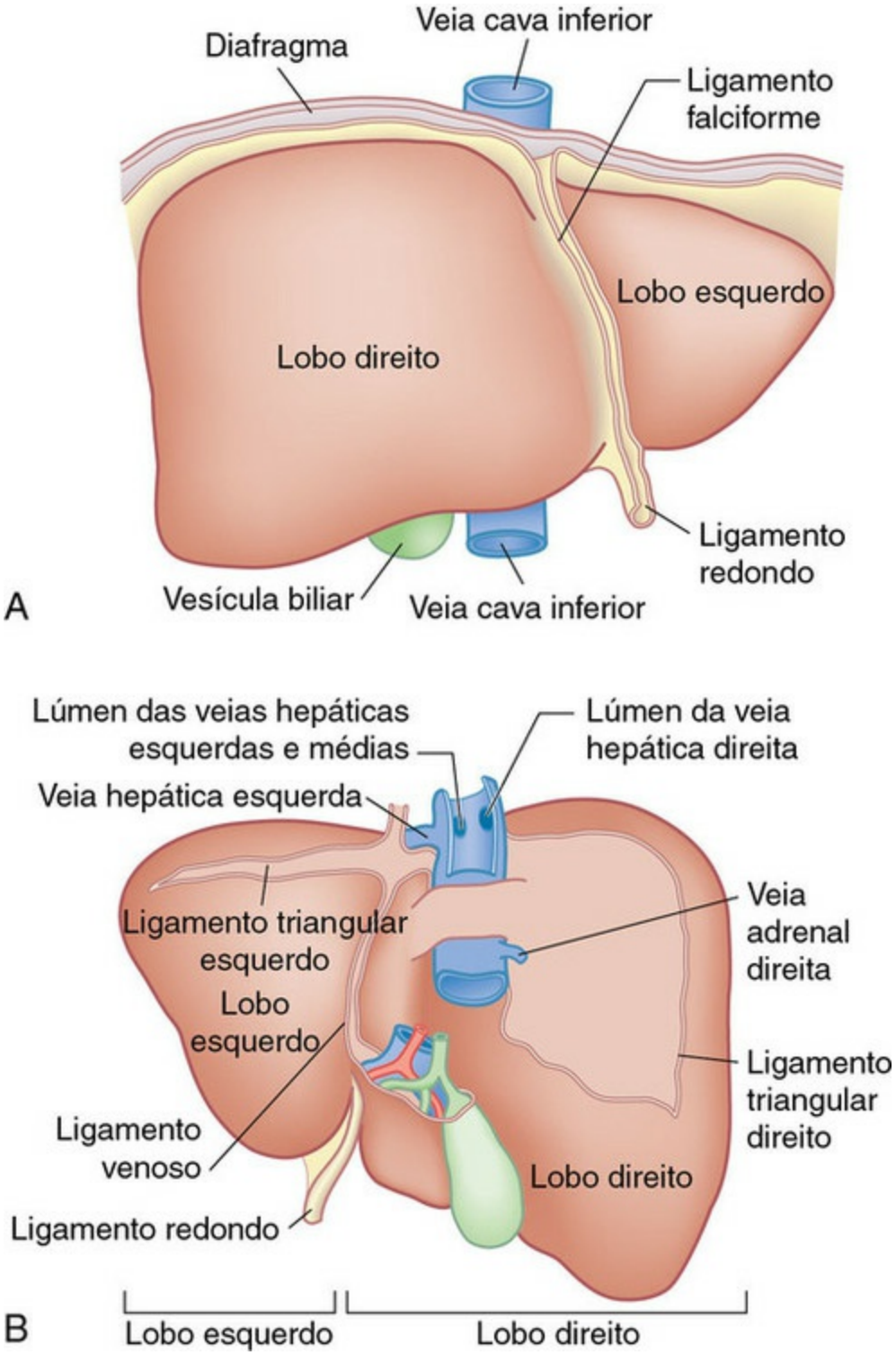


FIGURA 54-1 **A**, Historicamente, o fígado foi dividido em lobos direito e esquerdo pela marcação externa do ligamento falciforme. Sobre a

superfície inferior do ligamento falciforme, o ligamento redondo pode ser visto entrando na fissura umbilical. **B**, A superfície posterior e inferior do fígado. O fígado envolve a veia cava inferior (VCI) posteriormente em uma ranhura. O lúmen das três maiores veias hepáticas (VHE, VHM, VHD) e a veia adrenal direita podem ser vistos diretamente entrando na VCI. A área nua, limitada pelos ligamentos triangulares direito e esquerdo, é ilustrada. À esquerda da VCI, encontra-se o lobo caudado, que é limitado em seu lado esquerdo por uma fissura contendo o ligamento venoso. O omento menor termina junto à borda do ligamento venoso e, assim, o lobo caudado acha-se dentro do omento menor, e o restante do fígado localiza-se no compartimento supracólico. Uma camada de tecido fibroso pode ser vista ligando o lobo direito ao lobo caudado, posteriormente à VCI circundando-a. Este ligamento de tecido deve ser seccionado no lado direito, quando o fígado direito for isolado da VCI. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Desenvolvimento Normal/Embriologia

O fígado em desenvolvimento compartilha uma origem comum com a árvore biliar e o pâncreas. Durante a embriogênese, os sinais são transmitidos do mesênquima cardíaco e do septo transverso. As moléculas que regulam este fenômeno (p. ex., FGF, BMP, Wnt) começaram a ser elucidadas. O primórdio do fígado começa a se formar na terceira semana de desenvolvimento como uma excrescência do epitélio endodérmico, conhecida como *divertículo hepático* ou broto hepático, conhecido como o *campo hepático*. A conexão entre o divertículo hepático e o futuro duodeno contrai-se para formar o ducto biliar, e uma evaginação do ducto biliar forma a vesícula biliar e o ducto cístico. As células hepáticas desenvolvem cordões e misturam-se com as veias vitelinas e umbilicais para formar os sinusoides hepáticos. Simultaneamente, as células hematopoiéticas, células de Kupffer e tecido conjuntivo formam-se a partir do mesoderma do septo transverso. O mesoderma do septo transverso conecta o fígado à parede abdominal ventral e intestino anterior. Como o fígado cresce na cavidade abdominal, estas estruturas são alongadas até formarem finas membranas que se transformam no ligamento falciforme e no ligamento hepatogástrico, respectivamente. O mesoderma sobre a superfície do fígado em desenvolvimento diferencia-se em peritônio visceral, exceto na parte superior, onde é mantido o contato entre o fígado e o mesoderma (futuro diafragma), formando uma área nua, desprovida de peritônio visceral (Fig. 54-2).

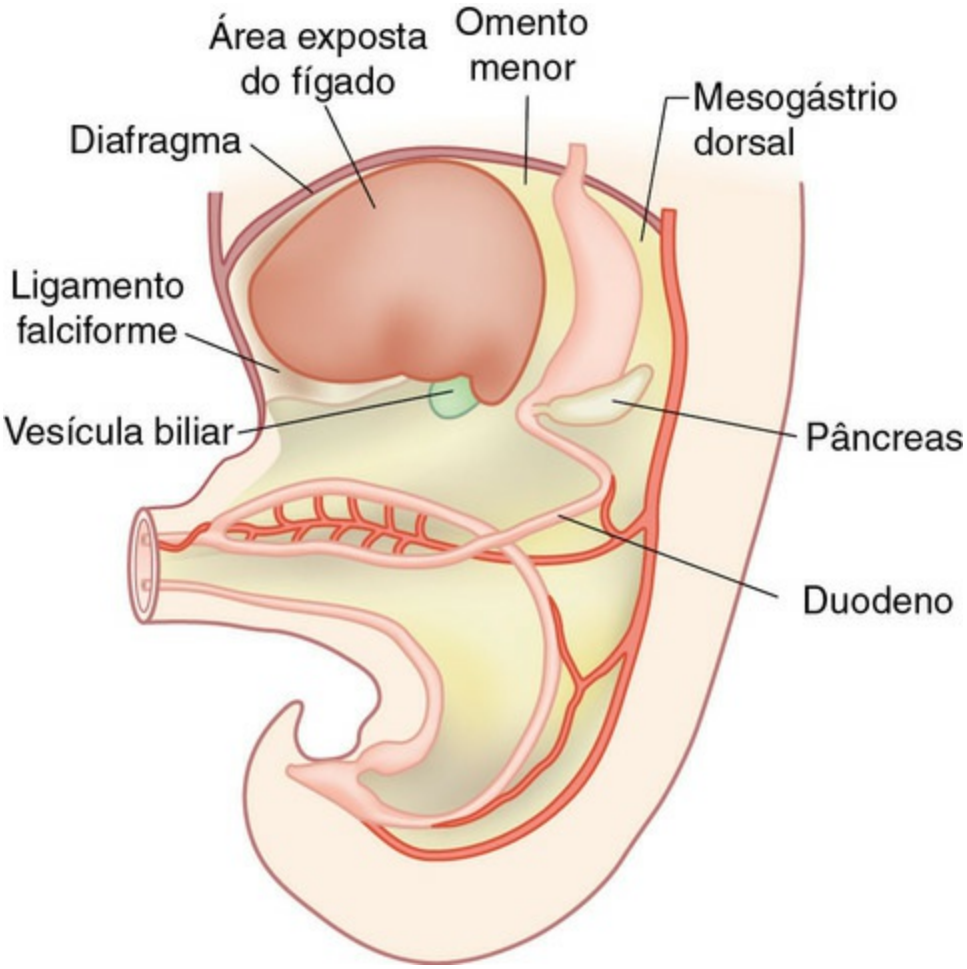


FIGURA 54-2 Um embrião de aproximadamente 36 dias é mostrado. As extensões do septo transverso podem ser vistas desenvolvendo-se à medida que o fígado se protrai na cavidade abdominal, alongando-se e formando o omento menor e o ligamento falciforme. O fígado está completamente envolvido pelo peritônio visceral, exceto por uma pequena porção próxima ao diafragma, conhecida como área nua. (De Sadler TW: Lagman's Medical Embriology, 5th ed. Baltimore, William & Wilkins, 1985.)

O fígado primitivo desempenha um papel importante na circulação fetal. As veias vitelinas levam sangue do saco vitelino ao seio venoso e, por fim, formam uma rede de veias em torno do tubo digestório anterior (futuro duodeno) que drena para os sinusoides hepáticos em desenvolvimento. Estas veias vitelinas se fundem para formar as veias porta, mesentérica superior e esplênica. O seio venoso, que desemboca no coração fetal, transforma-se no canal hepatocardíaco e depois nas veias hepáticas e na VCI supra-hepática. As veias umbilicais que são paralelas desde o início levam o sangue oxigenado até o feto. No início, as veias umbilicais drenam para os seios venosos, mas depois de cinco semanas começam a drenar para os sinusoides hepáticos. A veia umbilical direita desaparece e a veia umbilical esquerda passa a drenar diretamente no canal hepatocardíaco, ultrapassando os sinusoides hepáticos através do ducto venoso. No fígado do adulto, o resquício da veia umbilical esquerda transforma-se no ligamento redondo, que estende-se pelo ligamento falciforme na intimidade da cicatriz umbilical, e o restante do ducto venoso transforma-se no ligamento venoso na inserção do omento menor, sob o lobo esquerdo do fígado (Fig. 54-3).

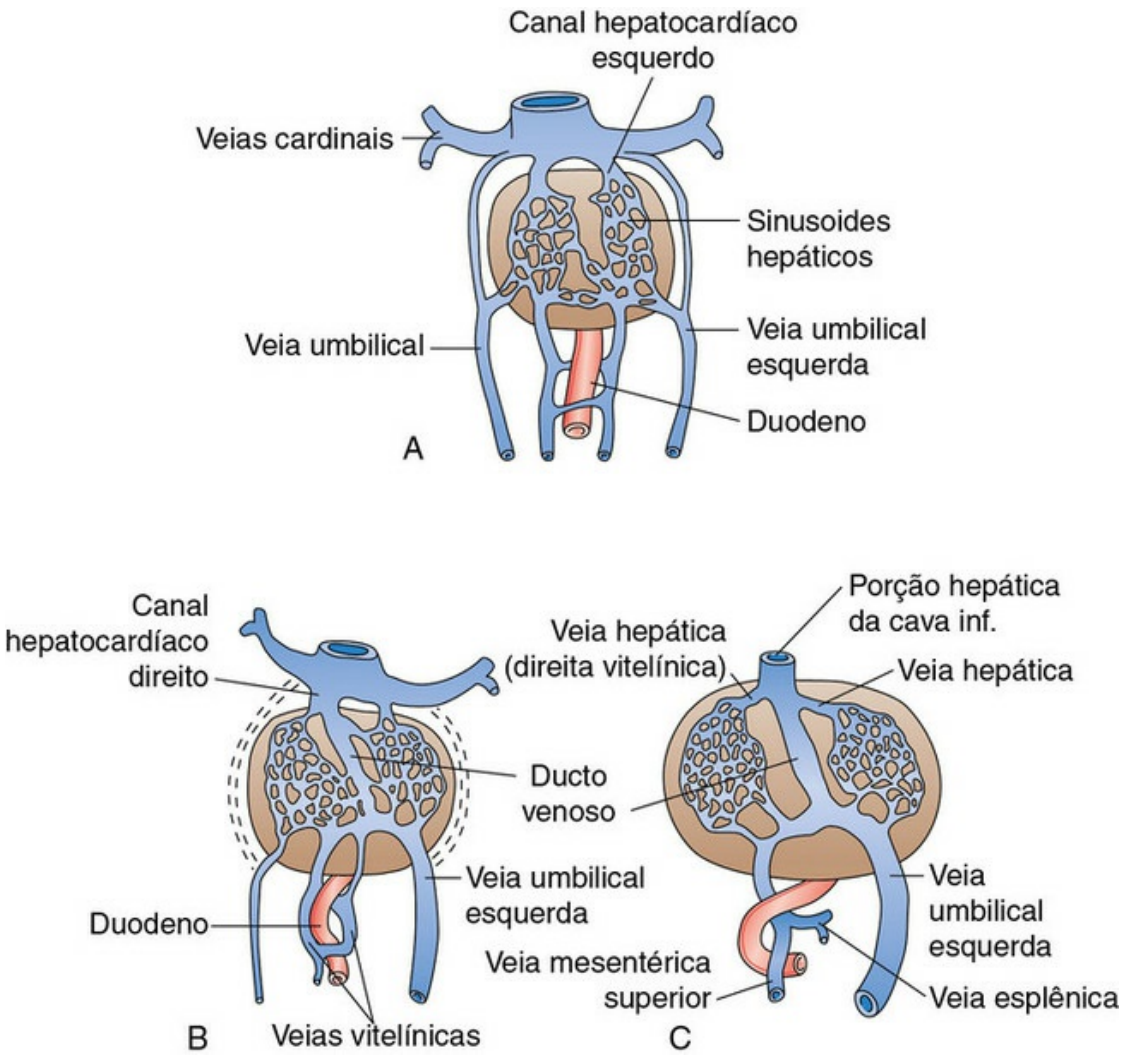


FIGURA 54-3 **A**, Desenvolvimento das veias umbilical e vitelínicas de um embrião de 5 semanas. Os sinusoides hepáticos desenvolveram-se, e, embora existam canais que perpassem estes sinusoides, as veias vitelínicas e umbilical estão começando a drenar para eles. **B**, No segundo mês, as veias vitelínicas drenam diretamente para os sinusoides hepáticos. Os ductos venosos se formaram e recebem sangue oxigenado da veia umbilical esquerda, perpassam os sinusoides hepáticos e entram diretamente no canal hepatocardíaco. **C**, Por volta do terceiro mês, as veias vitelínicas formam o sistema porta (veias esplênica, mesentérica superior e porta). A veia umbilical direita desapareceu, e a veia umbilical esquerda (futuro ligamento redondo) drena para os sinusoides venosos, perpassando os sinusoides hepáticos. Note o desenvolvimento da veia cava inferior e das veias hepáticas. (De Sadler TW: Langman's medical embryology, ed 5, Baltimore, 1985, William & Wilkins.)

O fígado fetal desempenha importante papel na hematopoiese. Na 10ª semana de gestação, o fígado compreende 10% do peso corporal fetal devido ao desenvolvimento dos sinusoides hepático e hematopoiese ativa. Durante os dois últimos meses de vida intrauterina a hematopoiese hepática diminui e o peso do fígado cai para 5% do peso corporal.

Em torno da 12ª semana de gestação, a bile é formada nos hepatócitos e secretada para os dúctulos biliares de cada lóbulo hepático. Simultaneamente, as células epiteliais dos ductos biliares (colangiócitos) se desenvolvem ao longo dos ductos biliares intra e extra-hepáticos enquanto a vesícula biliar completa o seu desenvolvimento. Em conjunto, isso permite a drenagem da bile para o intestino anterior.

O fígado do adulto é um sistema complexo de numerosos tipos celulares, incluindo hepatócitos, colangiócitos, células neuroendócrinas, precursores hepáticos (conhecidos como *células ovais*), células mesenquimais miofibroblásticas (conhecidas como *células estreladas* e miofibroblastos portais), macrófagos residentes (conhecidos como *células de Kupffer*) e células endoteliais vasculares.

Anatomia Funcional

Historicamente, o fígado era dividido em lobos direito e esquerdo, determinados pelos ramos das veias porta e artérias hepáticas. Esta descrição não somente era supersimplificada, como também era anatomicamente incorreta em relação ao suprimento sanguíneo hepático. Depois, desenvolveu-se uma compreensão mais acurada da anatomia lobar do fígado. O fígado é dividido em lobos direito e esquerdo, determinados pelos ramos das veias porta e hepática.

Nossa compreensão da anatomia hepática funcional tem se tornado mais sofisticada. Resumidamente, um plano sem qualquer demarcação superficial, conhecido como *fissura porta* ou linha de Cantlie, partindo da vesícula biliar para o lado esquerdo da VCI. Isso divide o fígado em lobos direito e esquerdo. O lobo direito é dividido em setores anteriores e posteriores. O lobo esquerdo é dividido em um setor medial, também conhecido como o *lobo quadrado*, que se encontra à direita do ligamento falciforme e fissura umbilical e um setor lateral, também conhecido como o *segmento lateral esquerdo*, que está à esquerda dessas estruturas. Este sistema, embora anatomicamente mais correto, é somente suficiente para a mobilização do fígado e procedimentos hepáticos simples e não compreende a anatomia segmentar mais intrincada e funcional que é essencial de ser compreendida antes de se realizar uma operação hepatobiliar complexa.

A anatomia funcional do fígado (Figs. 54-4 e 54-5) é composta de oito segmentos, cada um deles fornecido por uma única tríade portal (também chamada de *pedículo*) composta da veia porta, artéria hepática e ducto biliar. Estes segmentos são classificados em quatro setores separados por cissuras contendo as três principais veias hepáticas. Os quatro setores são ainda mais organizados em fígado direito e esquerdo. Os termos fígado *direito* e *esquerdo* são preferíveis aos termos *lobo direito* e *lobo esquerdo* porque não há nenhuma marca externa que permita a identificação do fígado direito e esquerdo. Este sistema foi originalmente descrito em 1957 por Woodsmith e Goldburne e por Couinaud. Ele define a anatomia hepática, porque é mais relevante para a operação do fígado. A anatomia funcional é mais frequentemente vista como imagens transversais (Fig. 54-6).

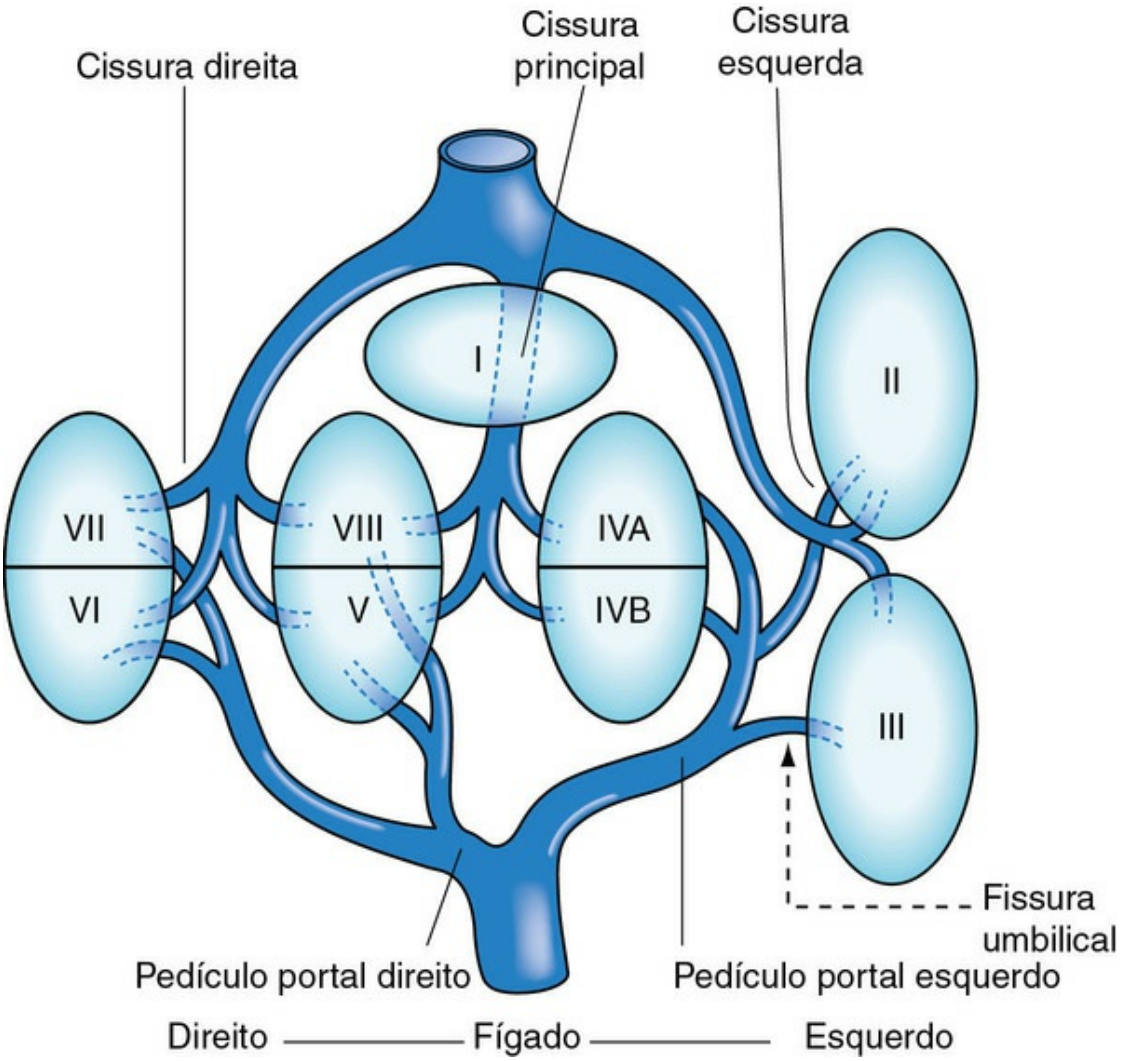


FIGURA 54-4 Demonstração esquemática da anatomia segmentar do fígado. Cada segmento recebe seu próprio pedículo portal (tríade formada por veia porta, artéria hepática e ducto biliar). Os oito segmentos estão ilustrados e os quatro setores, divididos pelas três veias hepáticas principais que correm nos sulcos, são mostrados. A fissura umbilical (não uma cissura) contém o pedículo portal esquerdo. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

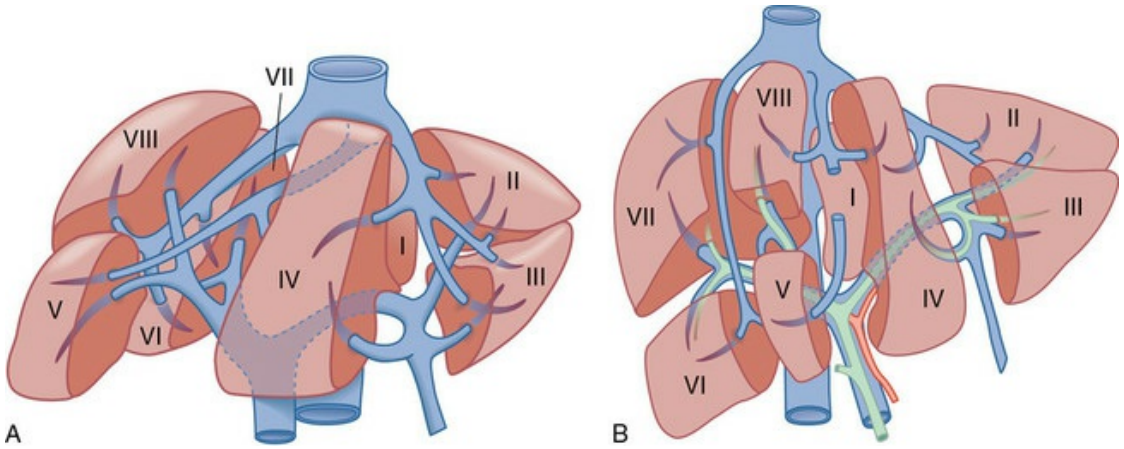


FIGURA 54-5 Anatomia segmentar do fígado. **A,** Como vista em laparotomia na posição anatômica **B,** Na posição *ex vivo*. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 3-34.)

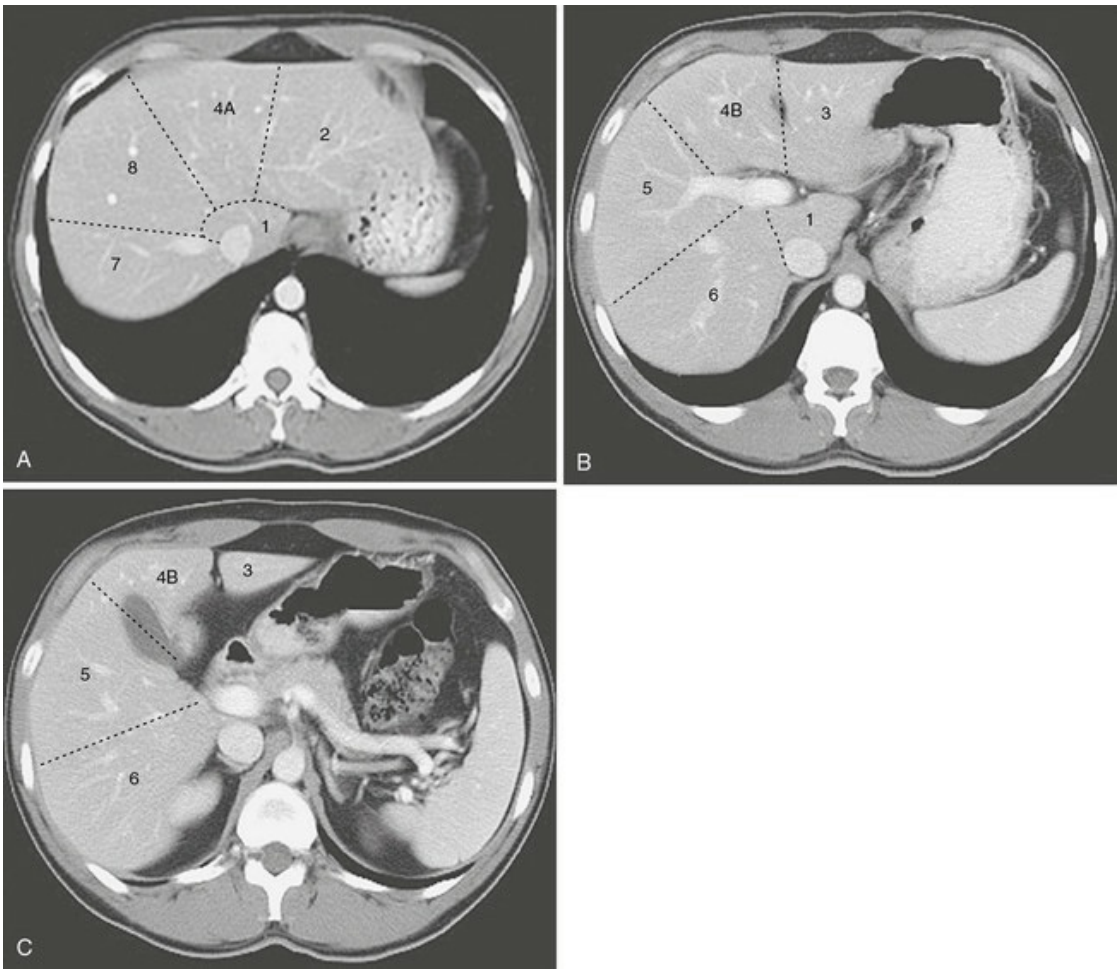


FIGURA 54-6 Anatomia segmentar do fígado é demonstrada em três níveis nas imagens de TC contrastadas. **A**, No nível das veias hepáticas, o segmento 1 é visto posteriormente "abraçando" a veia cava. O segmento 2 é separado do segmento IVA pela veia hepática esquerda. O segmento 4A é separado do segmento 8 pela veia hepática média e o segmento 8 é separado do segmento 7 pela veia hepática direita. **B**, No nível da bifurcação da veia porta, o segmento 3 é visto, já que se fixa inferiormente em sua posição anatômica e é separado do segmento 4B pela fissura umbilical. Observe que o segmento 2 não é visto neste nível. Ramos terminais da veia hepática média separam o segmento 4B do segmento 5, e ramos terminais da veia hepática direita separam o segmento 5 do segmento 6. Observe que os segmentos 4A, 8, e 7 não são vistos neste nível. Segmento 1 é visto posterior à veia porta e "envolvendo" a veia cava. **C**, Abaixo da bifurcação portal, podem ser vistas as pontas inferiores dos segmentos 3 e 4B. Os ramos terminais da veia hepática média e a vesícula biliar marcam a separação do segmento 4B do segmento 5. Segmentos 5 e 6 são separados pelos ramos distais da veia hepática direita. Observe como o fígado direito localiza-se bem inferior em relação ao fígado esquerdo. Anatomia segmentar do fígado é demonstrada em três níveis nas imagens de TC contrastada.

A cissura principal contém a veia hepática média, que corre na direção anteroposterior da fossa da vesícula biliar para o lado esquerdo da veia cava e divide o fígado em hemifígados direito e esquerdo. A linha da cissura principal também é conhecida como linha de Cantlie (ver anteriormente). O fígado direito é dividido em segmentos anteriores (segmentos 5 e 8) e posteriores (segmentos 6 e 7) pela cissura direita, que contém a veia hepática direita. O pedículo portal direito é composto da artéria hepática direita, veia

porta e ducto biliar e se divide em pedículos anteriores direitos e posteriores direitos, que suprem os segmentos do setor anterior e posterior.

O fígado esquerdo tem uma cissura visível ao longo de sua superfície inferior, chamada de *cissura umbilical*. O ligamento redondo (contendo o remanescente da veia umbilical) penetra nessa cissura. O ligamento falciforme é contíguo à cicatriz umbilical e ao ligamento redondo. A cicatriz umbilical não é uma cissura e não contém a veia hepática; ela envolve o pedículo portal esquerdo, que acomoda a veia porta esquerda, artéria hepática e ducto biliar. Este pedículo corre nessa cissura e se ramifica para perfundir o fígado esquerdo. O fígado esquerdo é dividido em segmentos anteriores (segmentos 3 e 4) e segmento posterior (segmento 2, o único setor composto de um único segmento) pela cissura esquerda. A cissura esquerda corre posteriormente ao ligamento redondo e contém a veia hepática esquerda.

No hilo hepático, a tríade portal direita tem um pequeno curso extra-hepático de aproximadamente 1 a 1,5 cm, antes de penetrar no parênquima e ramificar-se nos ramos segmentares anterior e posterior. A tríade portal esquerda, entretanto, tem um longo curso extra-hepático de até 3 a 4 cm e corre em sentido transversal ao longo da base do segmento 4 em uma bainha peritoneal que constitui a extremidade superior do omento menor. Esse tecido conjuntivo é conhecido como *placa hilar* (Fig. 54-7). A continuação da tríade portal esquerda corre anterior e inferiormente na cissura umbilical e dá ramos aos segmentos 2 e 3 e ramos recorrentes ao segmento 4.

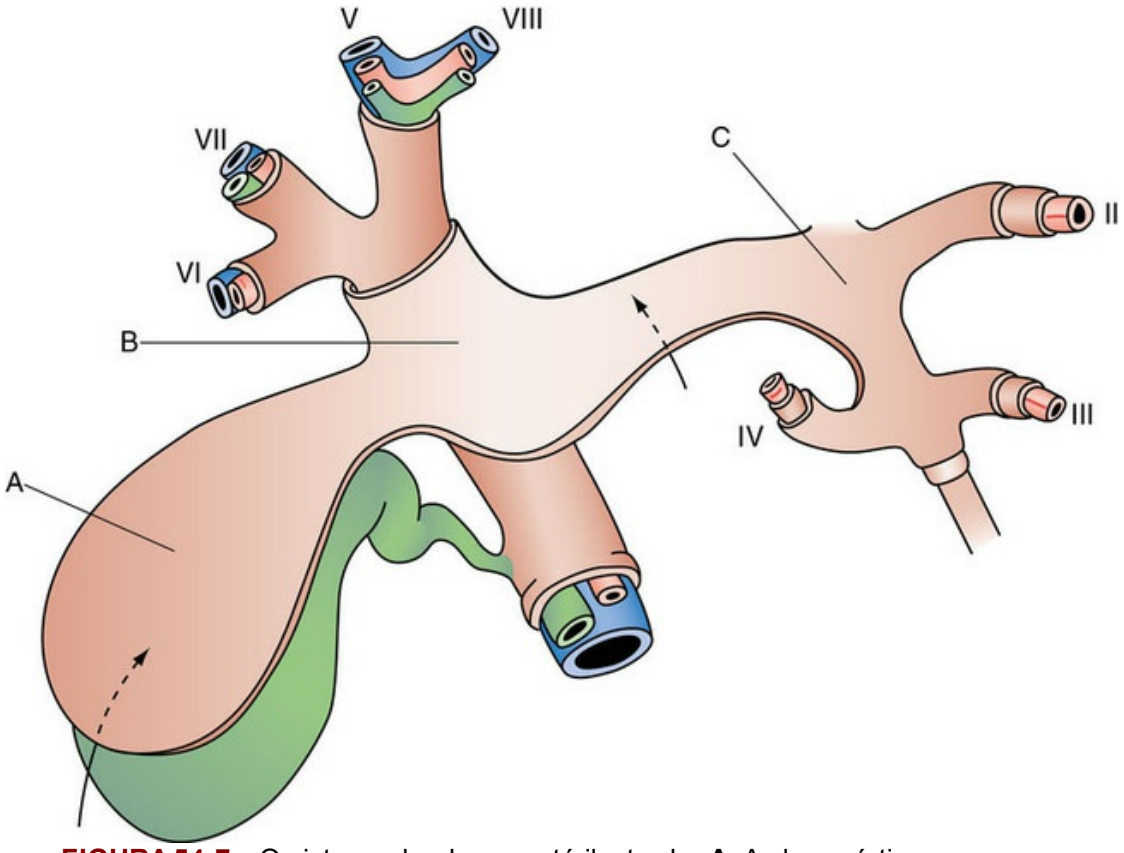


FIGURA 54-7 O sistema de placas está ilustrado. **A**, A placa cística entre a vesícula biliar e o fígado. **B**, A placa hilar na confluência biliar na base do segmento IV. **C**, A placa umbilical acima da porção umbilical da veia porta. As setas mostram o plano de dissecção da placa cística para colecistectomia e a placa hilar para exposição da confluência do ducto hepático e o ducto hepático principal esquerdo. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 3-34.)

O lobo caudado (segmento 1) é a porção dorsal do fígado. Ele envolve a VCI com sua superfície posterior e localiza-se posteriormente à tríade portal esquerda, na parte inferior, e às veias hepáticas

esquerda e média, na parte superior. A superfície principal do lobo caudado fica à esquerda da VCI mas, na parte inferior, ela passa entre a VCI e a tríade portal esquerda e funde-se ao fígado direito (segmentos 6 e 7). Esta parte do lobo caudado é conhecida como a *porção direita* ou *processo caudado*. A porção esquerda do lobo caudado localiza-se na bursa do omento menor e é coberta na parte anterior pelo ligamento gastro-hepático (omento menor) que a separa dos segmentos 2 e 3 na parte anterior. O ligamento gastro-hepático prende-se ao ligamento venoso (remanescente do seio venoso) ao longo da borda esquerda da tríade portal esquerda (Fig. 54-8).

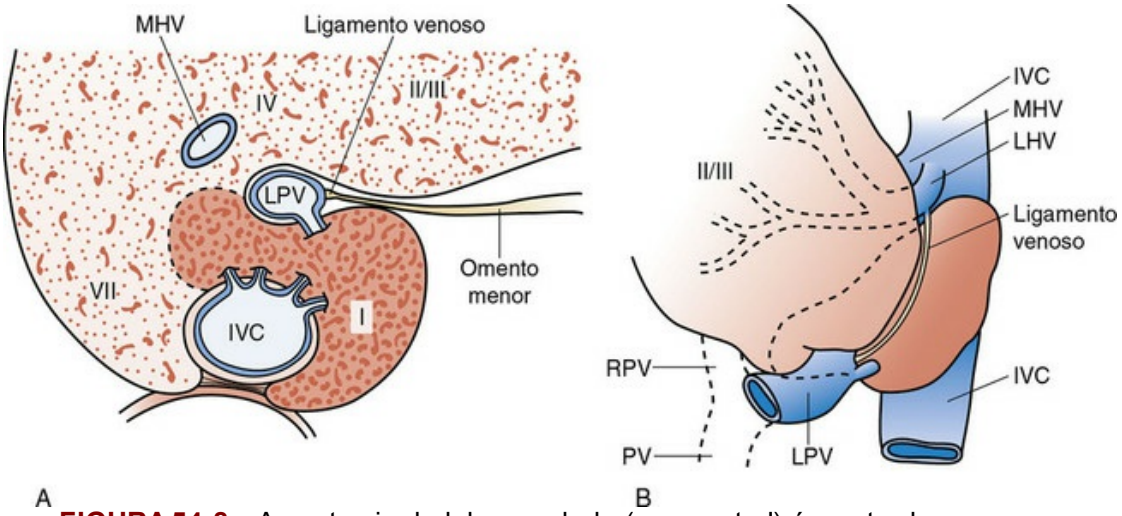


FIGURA 54-8 A anatomia do lobo caudado (segmento I) é mostrada. **A**, Vista em corte transversal, a maior parte do caudado está à esquerda da veia cava inferior (VCI) e localiza-se posterior ao omento menor, que separa o caudado dos segmentos II e III. A terminação do omento menor no ligamento venoso é demonstrada. O caudado cursa para a direita, insinuando-se entre a VCI e a veia porta esquerda (VPE), onde ele se une ao fígado direito. Observe a proximidade da veia hepática média (VHM) com estas estruturas. **B**, Segmentos II e III foram rodados para a direita do paciente, expondo o lado esquerdo do caudado. VHE, veia hepática esquerda; VP, veia porta. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

O influxo vascular e a drenagem biliar para o lóbulo caudado provêm dos sistemas direito e esquerdo. O lado direito do lóbulo caudado, o processo caudado, em grande parte, deriva seu suprimento venoso portal da veia porta direita ou da bifurcação da veia porta principal. A porção esquerda do lóbulo caudado deriva seu influxo venoso portal da veia porta principal esquerda. Em geral, o suprimento arterial e a drenagem biliar da porção direita se fazem através do sistema setorial posterior direito, e o da porção esquerda se processa através dos principais vasos esquerdos. A drenagem venosa hepática do lóbulo caudado é singular porque um número de pequenas veias posteriores drena diretamente na VCI.

A borda posterior do lado esquerdo do lóbulo caudado termina em um componente fibroso que se prende ao pilar direito do diafragma e também caminha, posteriormente, atrás da VCI e liga-se ao segmento 7 do fígado direito. Em até 50% das pessoas, este componente fibroso é composto parcial ou completamente de parênquima hepático. Assim, o tecido hepático pode envolver completamente a VCI. Essa estrutura é conhecida como *ligamento da veia cava* e é importante reconhecê-la quando mobilizamos o fígado direito ou o lóbulo caudado para afastá-los da veia cava.

Raramente, são encontradas variações anatômicas no fígado. A ausência completa do fígado esquerdo já foi assinalada. Como também já se descreveu uma língua de tecido que se estende além da parte inferior do fígado direito (lobo de Riedel). Foram observados raros casos de fígado supradiafragmático, na ausência de um saco herniário.

Veia Porta

A veia porta fornece cerca de 75% do aporte sanguíneo hepático. Apesar de ser pós-capilar e extremamente desoxigenada, sua taxa de fluxo elevado fornece 50 a 70% de oxigênio do fígado. A ausência de válvulas no sistema venoso portal fornece um sistema que pode acomodar um elevado fluxo de baixa pressão por causa da fraca resistência. Isso permite a medição da pressão venosa portal em qualquer ponto ao longo do sistema.

A veia porta forma-se atrás do colo do pâncreas, na confluência da veia mesentérica superior e da veia esplênica, na altura da segunda vértebra lombar. O comprimento da veia porta principal varia de 5,5 a 8 cm, e o seu diâmetro, em geral, é em torno de 1 cm. Em posição cefálica à sua formação, atrás do colo do pâncreas, a veia porta passa atrás da primeira porção do duodeno e no interior do ligamento hepatoduodenal, onde corre na margem direita do omento menor, geralmente atrás do ducto biliar e da artéria hepática.

A veia porta divide-se nos ramos principais direito e esquerdo no hilo hepático. O ramo esquerdo da veia porta corre transversalmente ao longo da base do segmento 4 e para o interior da cissura umbilical, onde emite os ramos para os segmentos 2 e 3 e emite ramo para o segmento 4. A veia porta esquerda também emite os ramos posteriores para o lado esquerdo do lobo caudado. A veia porta direita tem um pequeno curso extra-hepático e penetra no parênquima hepático, onde se divide em ramos setoriais anterior e posterior. Eventualmente estes ramos setoriais podem ser extra-hepáticos; saindo da veia porta principal antes da sua bifurcação. Geralmente existe um pequeno ramo do processo caudado da veia porta principal direita ou na bifurcação da veia porta direita, que sai posteriormente para nutrir esta porção do fígado (Fig. 54-9).

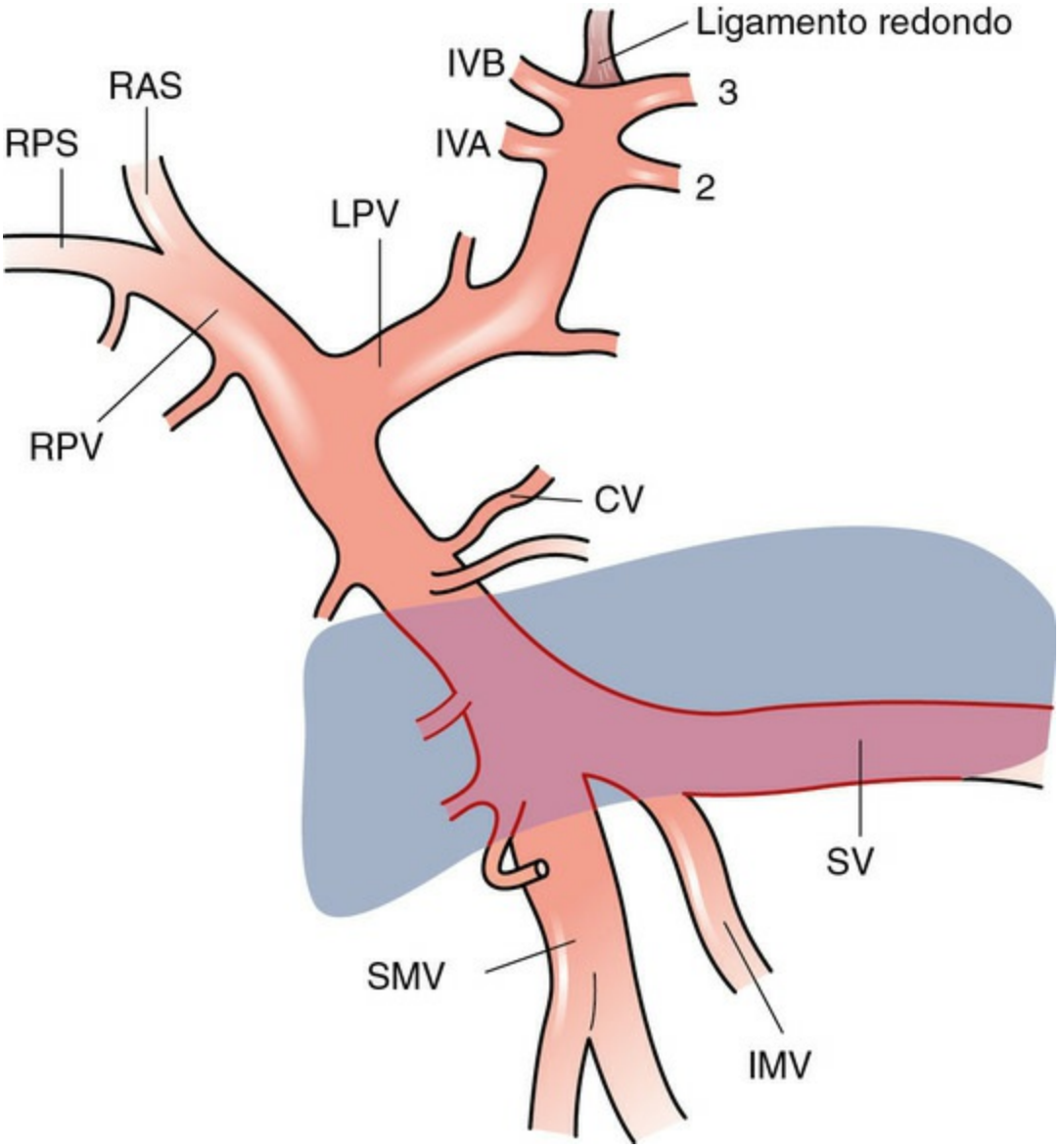


FIGURA 54-9 A anatomia da veia porta é demonstrada. A veia mesentérica superior (VMS) une-se à veia esplênica (VE) posterior ao colo do pâncreas (*sombreado*) para formar a veia porta. Observe a entrada da veia mesentérica inferior (VMI) na veia esplênica – o arranjo anatômico mais comum. Em seu trajeto superior na borda do omento menor posterior ao ducto biliar comum e à artéria hepática, a veia porta recebe efluente venoso da veia coronária (VC). No hilo hepático, a veia porta bifurca-se em uma veia porta direita maior e uma veia porta esquerda menor. A veia porta esquerda corre transversalmente na base do segmento IV e entra na fissura umbilical para suprir os segmentos do fígado esquerdo. Logo antes da fissura umbilical, a veia porta esquerda (VPE) geralmente dá origem a um ramo considerável para o lobo caudado. A veia porta direita (VPD) entra no parênquima hepático e divide-se em um ramo setorial anterior direito (SAD) e setorial posterior direito (SPD). Ela também dá origem a um ramo posterior para o lado direito do lobo caudado/processo caudado. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Existem várias conexões entre os sistemas venosos sistêmicos e portal. Sob condições de alta pressão

venosa portal, estas conexões portossistêmicas podem dilatar-se devido ao fluxo colateral. Este conceito é revisto de forma detalhada mais adiante neste capítulo, mas as colaterais portossistêmicas mais importantes são as seguintes: (1) as veias submucosas do estômago proximal e esôfago distal recebem o fluxo portal das veias gástricas curtas e da veia gástrica esquerda e podem resultar em varizes, com potencial para hemorragia; (2) as veias da parede abdominal e umbilical recanalizam o ligamento redondo do fluxo através da veia umbilical, resultando na denominada cabeça de medusa; (3) o plexo hemorroidário superior recebe o fluxo portal das veias afluentes mesentéricas inferiores e pode formar volumosas hemorroidas; e (4) outras comunicações retroperitoneais produzem efeitos colaterais que podem tornar perigosas algumas operações abdominais.

A anatomia da veia porta e seus ramos é relativamente constante e tem muito menos variação do que a dos sistemas arterial e biliar hepáticos. A veia porta raramente é encontrada em posição anterior ao colo do pâncreas e do duodeno. A conexão da veia porta diretamente com a veia cava já foi descrita. Muito raramente, uma veia pulmonar pode conectar-se com a veia porta. Finalmente, pode haver uma ausência congênita do ramo esquerdo da veia porta. Nessa situação, o seu ramo direito cursa através do fígado direito e circunda perifericamente para suprir o fígado esquerdo, ou a veia setorial anterior direita pode emergir da veia porta esquerda.

Artéria Hepática

A artéria hepática, representando o alto fluxo arterial sistêmico oxigenado, fornece cerca de 25% do aporte total do sangue hepático e 30% a 50% de sua oxigenação. Pequenas artérias peri-hepáticas, oriundas das artérias frênica inferior e gastroduodenal, também nutrem o fígado. Estes vasos são fontes importantes de fluxo sanguíneo colateral, no caso de oclusão do influxo arterial hepático principal. No caso de ligadura da artéria hepática esquerda ou direita, as colaterais intra-hepáticas quase que imediatamente fornecem o fluxo sanguíneo nutriente.

A descrição anatômica mais comum do suprimento arterial e da árvore biliar só está presente em cerca de 60% dos casos (Fig. 54-10). O tronco celíaco nasce diretamente da aorta, imediatamente abaixo do hiato aórtico do diafragma e dá origem a três ramos – artéria esplênica, artéria gástrica esquerda e artéria hepática comum. A artéria hepática comum passa por diante e para a direita ao longo da borda superior do pâncreas e caminha para o lado direito do omento menor, onde ascende em direção ao hilo hepático, anteriormente à veia porta e à esquerda do ducto biliar. No ponto em que a artéria hepática comum começa a se dirigir para cima em direção ao hilo hepático, dá origem à artéria gastroduodenal, seguida pela artéria supraduodenal e depois pela artéria gástrica direita. A artéria hepática comum após a origem da artéria gastroduodenal é chamada de *artéria hepática própria*; ela se divide em artérias hepáticas direita e esquerda no hilo. A artéria hepática esquerda se direciona verticalmente pela cissura umbilical para suprir os segmentos 2, 3 e 4. A artéria hepática esquerda geralmente também dá origem a um ramo da artéria hepática média que se dirige para o lado direito da fissura umbilical e supre o segmento 4. Geralmente, a artéria hepática direita corre posteriormente ao ducto biliar hepático comum e penetra no triângulo de Calot, delimitada pelo ducto cístico e hepático comum e a borda do fígado, onde origina-se à artéria cística, que supre a vesícula biliar e então continua e penetra no fígado direito.

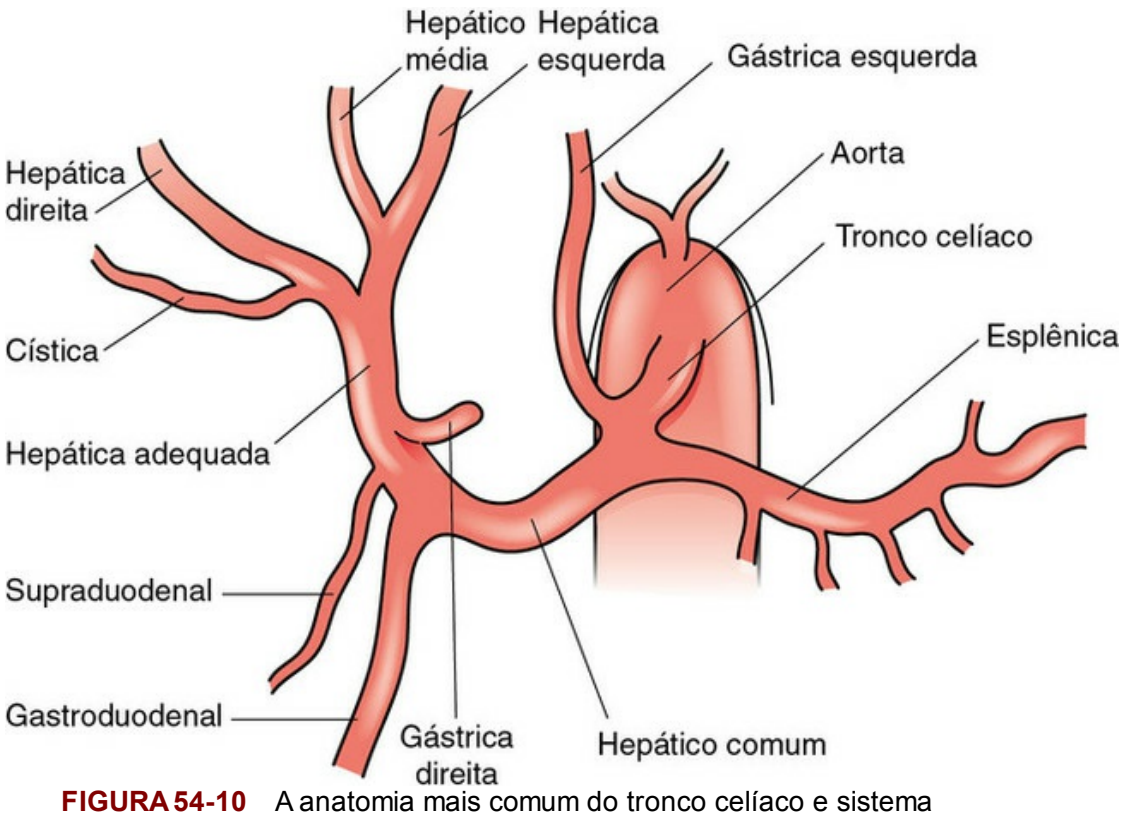


FIGURA 54-10 A anatomia mais comum do tronco celíaco e sistema arterial hepático é demonstrada. O tronco celíaco, logo abaixo do hiato diafragmático, trifurca-se em artérias esplênica, gástrica esquerda e hepática comum. A artéria hepática comum dirige-se para a direita e volta-se, superiormente, em direção ao hilo. No ponto desta volta, a artéria gastroduodenal se origina e a artéria hepática própria é formada. A artéria hepática própria dá origem às artérias hepáticas direita e esquerda no hilo. Observe a artéria hepática média originando-se da artéria hepática esquerda proximal, que segue para suprir o segmento IV. A artéria cística mais comumente tem origem na artéria hepática direita dentro do triângulo de Calot. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Ao contrário da veia porta, a anatomia da artéria hepática é extremamente variável (Fig. 54-11). Um vaso acessório pode ser descrito como uma origem aberrante de um ramo que é um acréscimo ao padrão de ramificação normal. Um vaso substituto é descrito como uma origem aberrante de um ramo que é adicional ao padrão normal. Usualmente, a artéria hepática origina-se do tronco celíaco. No entanto, os ramos ou todo o sistema arterial hepático podem se originar da artéria mesentérica superior (AMS). As artérias hepáticas direita e esquerda podem também se originar separadamente no tronco celíaco. As artérias hepáticas direitas substitutas ou acessórias originam-se da AMS numa proporção que varia de 11% a 21%. Neste caso, o vaso substituto ou acessório passa por trás da cabeça do pâncreas, posteriormente, à veia porta no espaço porto caval. A artéria hepática direita, em seu padrão normal de ramificação, também pode cursar anteriormente ao ducto hepático comum. Uma artéria hepática esquerda substituta ou acessória está presente em 3,8% a 10% das vezes, originando-se da artéria gástrica esquerda, cursa no interior do omento menor em direção à cissura umbilical. Outras variações importantes incluem a origem da artéria gastroduodenal, a qual já foi observada originando-se da artéria hepática direita e, ocasionalmente, duplicada. A anatomia da artéria cística também é variável; o conhecimento destas variações é de particular importância na execução da colecistectomia (Fig. 54-12). Uma artéria cística acessória pode se originar da artéria hepática comum ou da artéria gastroduodenal, onde cursa anteriormente ao ducto biliar. A artéria cística pode se originar em qualquer lugar da artéria hepática comum, da artéria gastroduodenal ou diretamente do tronco celíaco. Estas variantes das artérias císticas

podem cursar anteriormente ao ducto biliar e não estão necessariamente presentes no triângulo de Calot. Todas essas variações na anatomia arterial hepática têm uma grande importância nas ressecções hepáticas ou na execução de procedimentos de radiologia intervencionista.

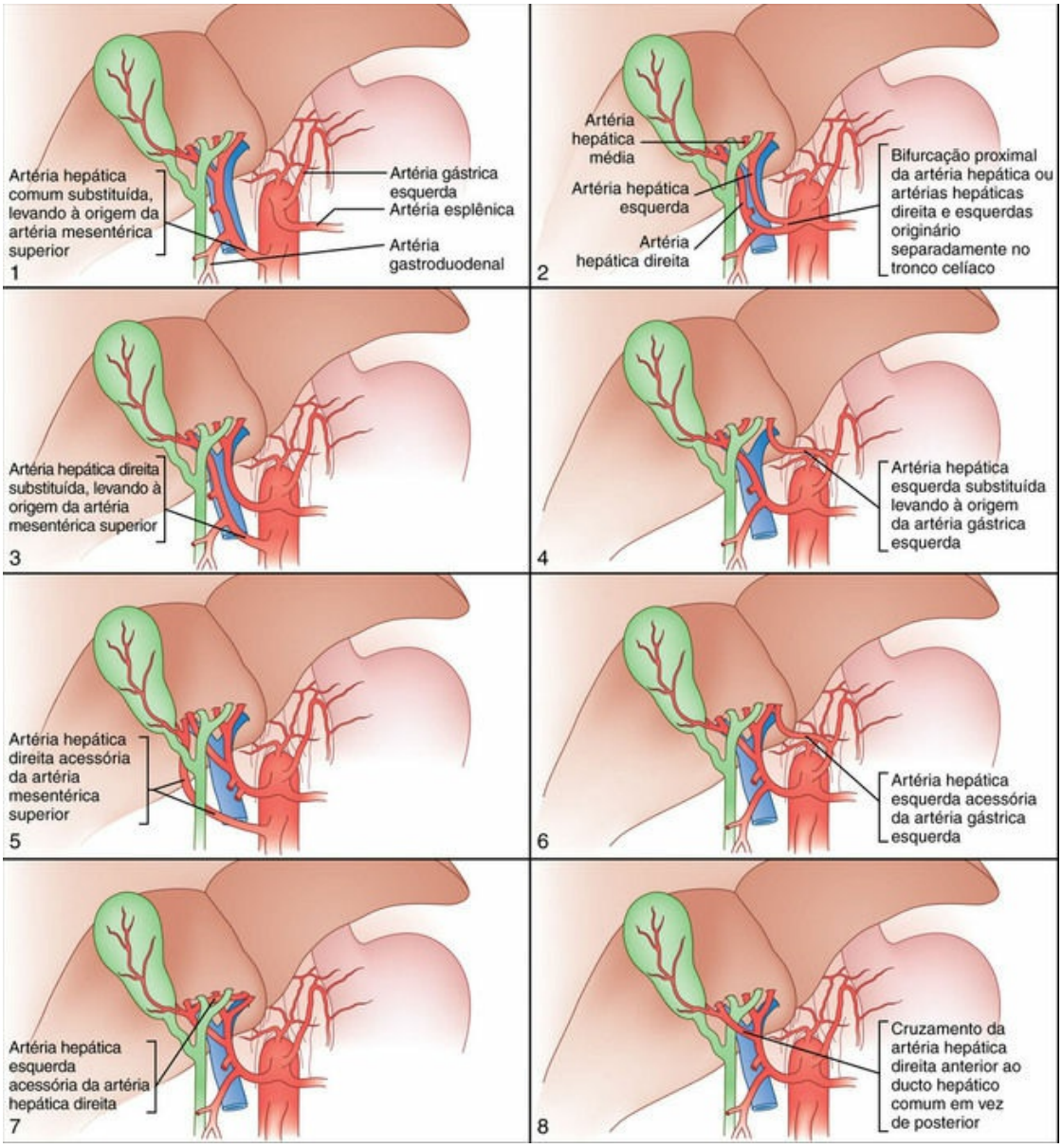


FIGURA 54-11 A anatomia variável da artéria hepática é demonstrada. A artéria hepática comum pode se originar da artéria mesentérica superior, e não do tronco celíaco. Uma artéria hepática substituta ou acessória origina-se da artéria mesentérica superior e corre posterior à cabeça do pâncreas, para a direita da veia porta e atrás do ducto biliar comum, no interior do hilo. Uma artéria hepática esquerda substituta ou acessória origina-se da artéria gástrica esquerda e corre através do omento menor na fissura umbilical. (Netter illustration de www.netterimages.com. © Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.)

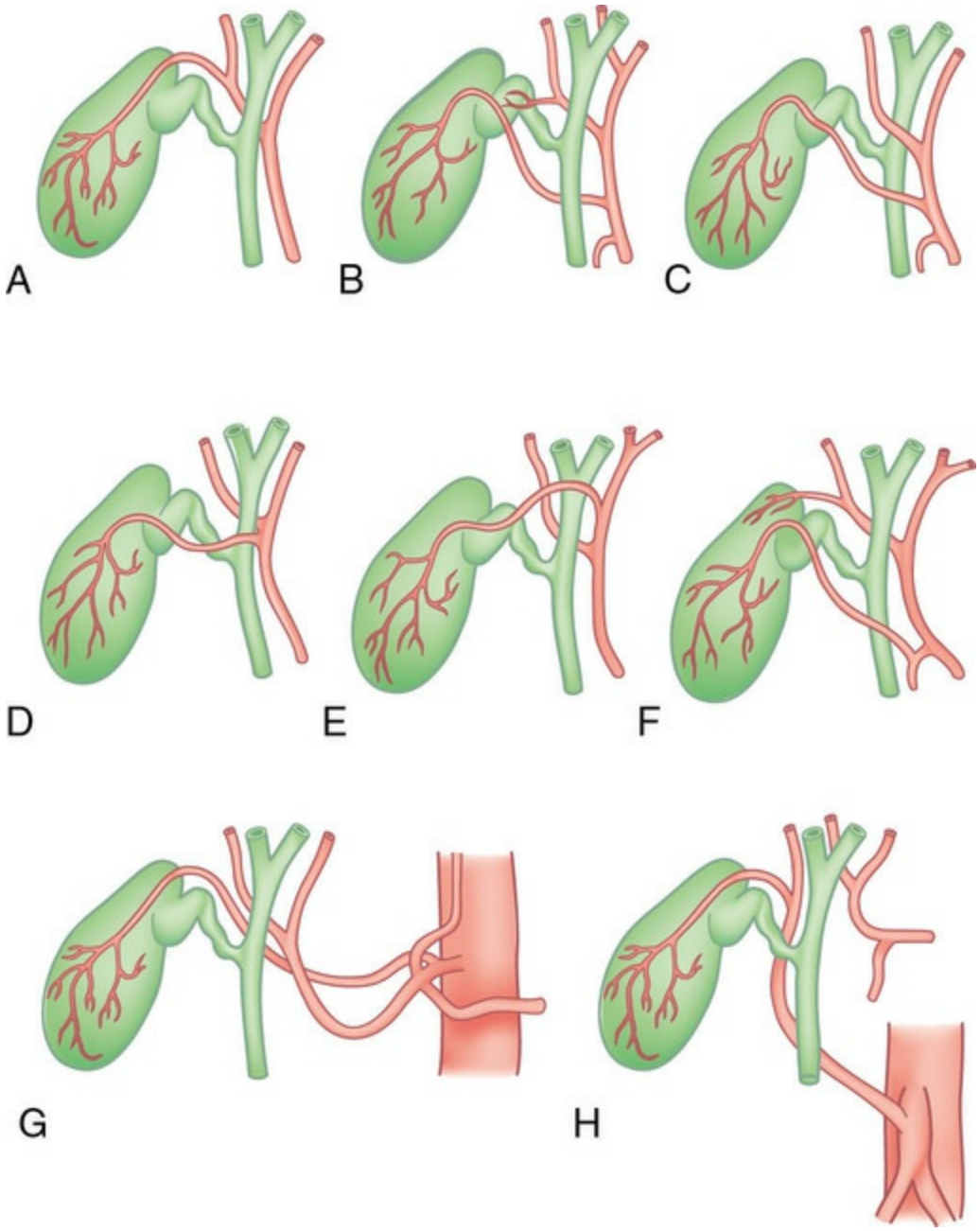


FIGURA 54-12 Variações na anatomia da artéria cística são demonstradas. **A**, Anatomia mais comum. **B**, Artéria cística dupla — uma originada da artéria hepática própria. **C**, Origem da artéria hepática própria e cursando anterior ao ducto biliar. **D**, Originando-se da artéria hepática direita e cursando anterior ao ducto biliar. **E**, Originando-se da artéria hepática esquerda e cursando anterior ao ducto biliar. **F**, Originando-se da artéria gastroduodenal. **G**, Originando-se do tronco celíaco. **H**, Originando-se de uma artéria hepática direita acessória. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Veias Hepáticas

As três principais veias hepáticas drenam da superfície posterossuperior do fígado diretamente para a VCI (Figs. 54-4, 54-5 e 54-6). A veia hepática direita cursa na cissura direita (entre os segmentos anteriores e posteriores do fígado direito) e drena a maior parte do fígado direito tendo um curto (1 cm) trajeto extra-

hepático no lado direito da VCI. Na maioria das vezes, as veias hepáticas esquerda e média juntam-se na intimidade do parênquima e entram no lado esquerdo da VCI como um vaso único, embora em alguns casos possam entrar separadamente. A veia hepática esquerda cursa na cissura esquerda entre os segmentos 2 e 3 e drena os segmentos 2 e 3; a veia hepática média cursa na cisura portal entre o segmento 4 e o setor anterior do fígado direito, composto dos segmentos 5 e 8, e drena o segmento 4 e uma parte do setor anterior do fígado direito. A veia umbilical (veia adicional) cursa por baixo do ligamento falciforme, entre as veias esquerda e média, e costuma afluir para a veia hepática esquerda. Um número de pequenos ramos venosos posteriores derivados do setor posterior direito e do lobo caudado drenam diretamente na VCI. Comumente, encontra-se uma veia hepática direita acessória substancial localizada inferiormente. Há também muitas vezes uma tributária venosa a partir do lobo caudado que drena superiormente para a veia hepática esquerda.

Sistema Biliar

Os ductos biliares intra-hepáticos constituem as porções terminais dos ramos ductais hepáticos direito e esquerdo que invaginam da cápsula de Glisson no hilo, juntamente com a veia porta correspondente e ramos da artéria hepática, formando a cobertura peritoneal da tríade portal também conhecida como *pedículos portais*. Juntamente com este pedículo portal intra-hepático, os ramos ductais biliares situam-se superiormente à veia porta, enquanto os ramos arteriais hepáticos correm inferiormente. O ducto hepático esquerdo drena os segmentos 2, 3 e 4, que constituem o fígado esquerdo. Os ramos ductais do fígado esquerdo juntam-se para formar o ducto principal esquerdo na base da cissura umbilical, onde cursa em sentido transversal, em direção à base do segmento 4 para se juntar ao ducto hepático direito no hilo. Em sua porção transversal, o ducto hepático esquerdo drena de um a três pequenos ramos do segmento 4. O ducto hepático direito drena o fígado direito e é formado pela união entre o ducto setorial anterior (que drena os segmentos 5 e 8) e o ducto setorial posterior (que drena os segmentos 6 e 7). O ducto setorial posterior cursa na direção horizontal e posterior, enquanto o ducto setorial anterior cursa verticalmente. O ducto hepático direito principal bifurca-se bem acima do ramo D da veia porta. O ducto hepático direito, que é bem curto, encontra o ducto hepático esquerdo (mais longo), formando uma confluência anterior ao ramo direito da veia porta, constituindo o ducto hepático comum. O lobo caudado (segmento 1) tem sua própria drenagem biliar, que é geralmente através dos sistemas direito e esquerdo. No entanto, em até 15% dos indivíduos, a drenagem é através do sistema esquerdo e, em 5%, é através do sistema direito.

O ducto hepático comum drena inferiormente. Abaixo do ponto de emersão do ducto cístico, é referido como o ducto biliar comum (colédoco). O ducto biliar comum geralmente mede de 10 a 15 cm de comprimento e tem em média até 6 mm de diâmetro. O colédoco cursa no lado direito do ligamento hepatoduodenal (borda livre do omento menor) à direita da artéria hepática e anterior à veia porta. O colédoco continua inferiormente por trás da primeira porção do duodeno e na cabeça do pâncreas em direção inferior e levemente à direita. O colédoco distal intrapancreático junta-se com o ducto pancreático principal (Wirsung) formando ou não um canal comum e penetra na segunda porção do duodeno através da papila major duodenal ou ampola de Vater. Na junção coledocoduodenal, um aparelho muscular complicado, conhecido como *esfíncter de Oddi*, regula o fluxo biliar e previne o refluxo do conteúdo duodenal para a árvore biliar. Este esfíncter é composto por três partes: (1) o esfíncter coledocociano, que é um músculo circular que regula o fluxo biliar e o esvaziamento da vesícula biliar; (2) o esfíncter pancreático, presente em graus variáveis, que circunda o ducto pancreático intraduodenal; e (3) o esfíncter ampolar que é constituído de um músculo longitudinal, o qual previne o refluxo duodenal.

A vesícula biliar é um reservatório de bile localizado na superfície inferior dos segmentos 4 e 5 do fígado, usualmente fazendo uma impressão na superfície do fígado. Um folheto peritoneal cobre a maior parte da vesícula biliar, exceto na porção aderente ao fígado. Aqui, a vesícula biliar adere ao fígado por uma camada de tecido fibroconectivo conhecida como a *placa cística*, uma extensão da placa hilar (Fig. 54-7). A vesícula biliar é variável em tamanho, mas geralmente tem aproximadamente 10 cm de comprimento e 3 a 5 cm de largura, e é composta de um fundo, corpo, infundíbulo e colo, que continua como ducto cístico. Em geral o fundo projeta-se além da borda do fígado anteriormente e a vesícula, quando dobrada sobre si mesma, é definida como um "*barrete frígio*". Continuando na direção do ducto biliar, o corpo da vesícula biliar localiza-se próximo da segunda porção do duodeno e do cólon transverso. O infundíbulo (ou bolsa de Hartmann) inclina-se para diante ao longo da borda livre do omento menor e pode recobrir o ducto cístico. A porção da vesícula biliar entre o infundíbulo e o ducto cístico é referida como colo. O ducto cístico é variável em seu comprimento, curso e inserção na via biliar principal. A primeira porção do ducto cístico geralmente é tortuosa e contém duplicações mucosas conhecidas como válvulas espirais (Heister) que regulam o enchimento e esvaziamento da vesícula biliar. Em geral, o cístico

se junta ao ducto hepático para formar o ducto biliar comum.

O conhecimento das múltiplas e frequentes variações na anatomia da árvore biliar é imprescindível para a realização de procedimentos hepatobiliares. As anomalias da confluência ductal hepática são comuns e estão presentes em aproximadamente 1/3 dos pacientes. As anomalias mais comuns da confluência biliar envolvem variações na drenagem dos ductos setoriais direitos. Geralmente, este é o ducto setorial posterior. A confluência pode ser uma trifurcação do ducto setorial anterior direito, do ducto setorial posterior direito e dos ductos hepáticos esquerdos. Cada um dos ductos setoriais direitos pode drenar no ducto hepático esquerdo, ducto hepático comum, ducto cístico ou, raramente, a vesícula biliar (Fig. 54-13).

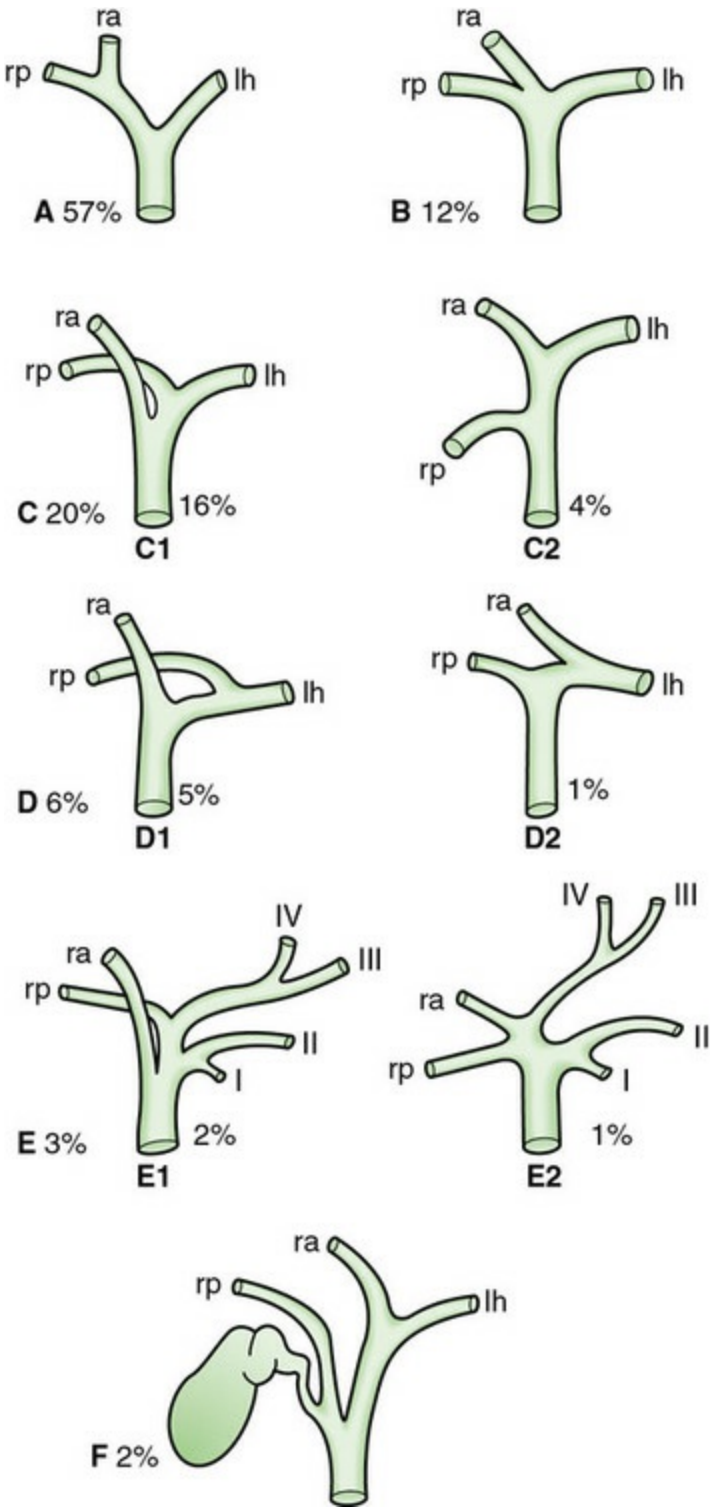


FIGURA 54-13 Variações da confluência do ducto hepático. **A**, Anatomia mais comum. **B**, Trifurcação na confluência. **C**, Ambos os ductos setoriais direitos drenam no ducto hepático comum. **D**, Ambos dos ductos setoriais direitos drenam para o ducto hepático esquerdo. **E**, Ausência de uma confluência do ducto hepático. **F**, Ausência do ducto hepático direito e drenagem do ducto setorial posterior direito para o ducto cístico. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. LH Blumgart, Fong Y (eds): Surgery of the liver and biliary tract. London, 2000, WB Saunders, pp 3-34.)

As anomalias da vesícula biliar são raras. A agenesia da vesícula biliar, a vesícula bilobular com um ou dois ductos, septações e o divertículo congênito da vesícula biliar têm sido descritos. As anomalias da localização da vesícula biliar são mais comuns e incluem uma posição intra-hepática ou, mais raramente, podem aparecer no lado esquerdo do fígado. A vesícula biliar também pode ter um pedículo mesentérico que pode predispor à torção.

A posição e a conexão do ducto cístico no sistema ductal principal são variáveis. Os ductos císticos duplos drenando uma vesícula biliar unilocular e a drenagem nos ramos de ductos hepáticos já foram registrados. Geralmente o ducto cístico se junta ao ducto hepático comum em um determinado ângulo, mas pode correr paralelo e conectá-lo de maneira mais distal. Na última situação, o cístico pode se fundir ao ducto hepático, ao longo do seu curso paralelo, pela conexão com o tecido conjuntivo interposto. O ducto cístico também pode seguir um curso espiral anterior ou posteriormente e se conectar com o lado esquerdo do ducto hepático. Finalmente, o ducto cístico pode ser muito curto, ou até mesmo estar ausente (Fig. 54-14).

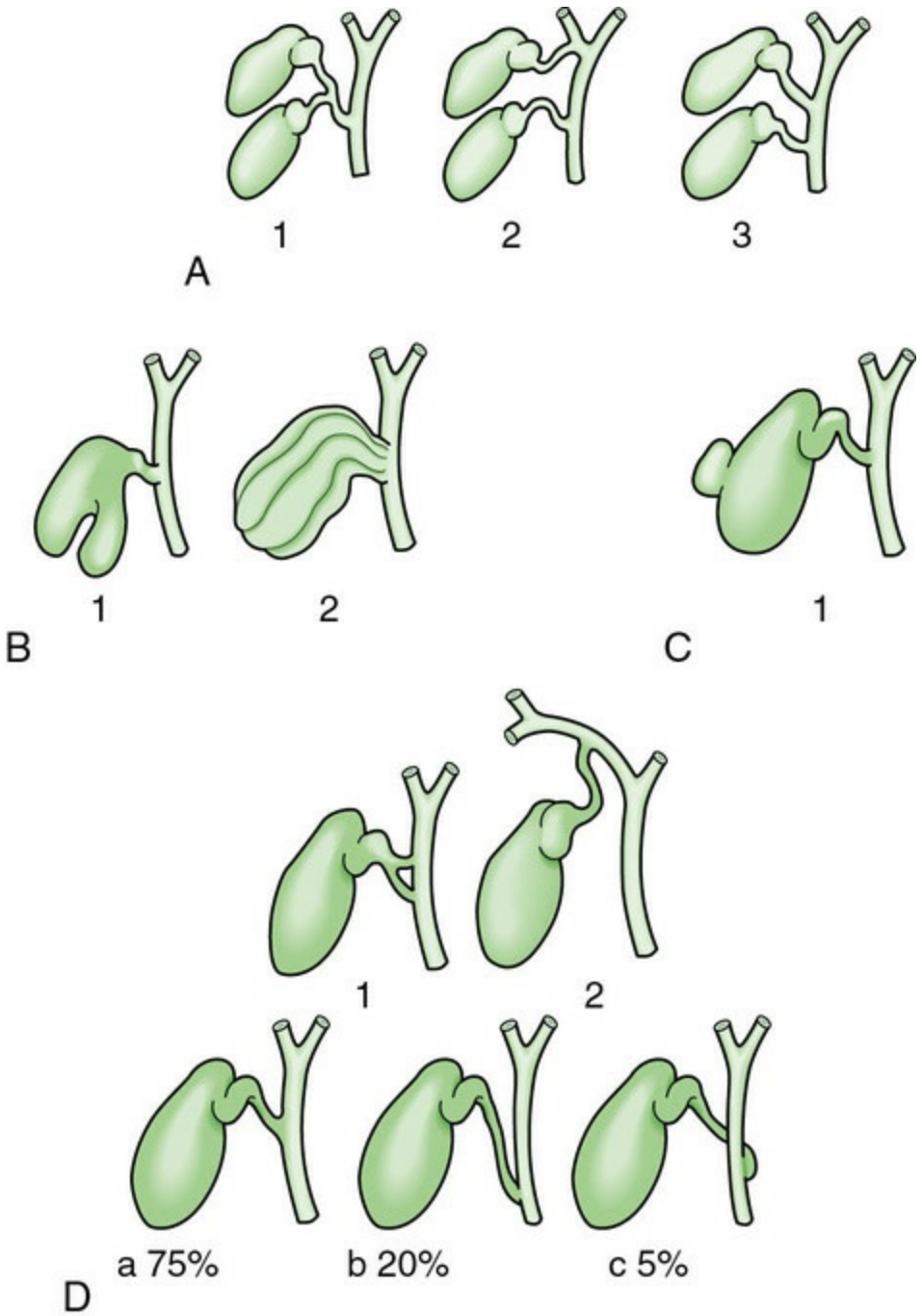


FIGURA 54-14 Variações na anatomia da vesícula biliar e ducto cístico. **A**, Vesícula bilobular. **B**, Septações da vesícula biliar. **C**, Divertículo da vesícula biliar. **D**, Variações na anatomia do ducto cístico. Os três tipos de união do ducto cístico e ducto hepático comum estão ilustrados. (De Blumgart LH, Hann LE: Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 3-34.)

O ducto biliar infra-hilar e supraduodenal são predominantemente supridos por dois vasos axiais que seguem na posição de 3 e 9 horas. Os vasos têm origem nas artérias pancreaticoduodenal superior, hepática direita, cística, gastroduodenal e retroduodenal. Estimou-se que apenas 2% do suprimento arterial para esta porção do ducto biliar é segmentar e deriva diretamente da artéria hepática comum. O ducto biliar e sua bifurcação no hilo obtêm seu suprimento arterial de uma rica rede de múltiplos pequenos ramos dos vasos circundantes. Da mesma forma, o ducto biliar retropancreático obtém seu suprimento arterial

da artéria retroduodenal, que fornece uma rica rede de múltiplos pequenos ramos (Fig. 54-15). A drenagem venosa do ducto biliar assemelha-se ao suprimento arterial e drena para o sistema venoso portal. A drenagem venosa da vesícula biliar escoa para as veias que drenam o ducto biliar e não flui diretamente para a veia porta.

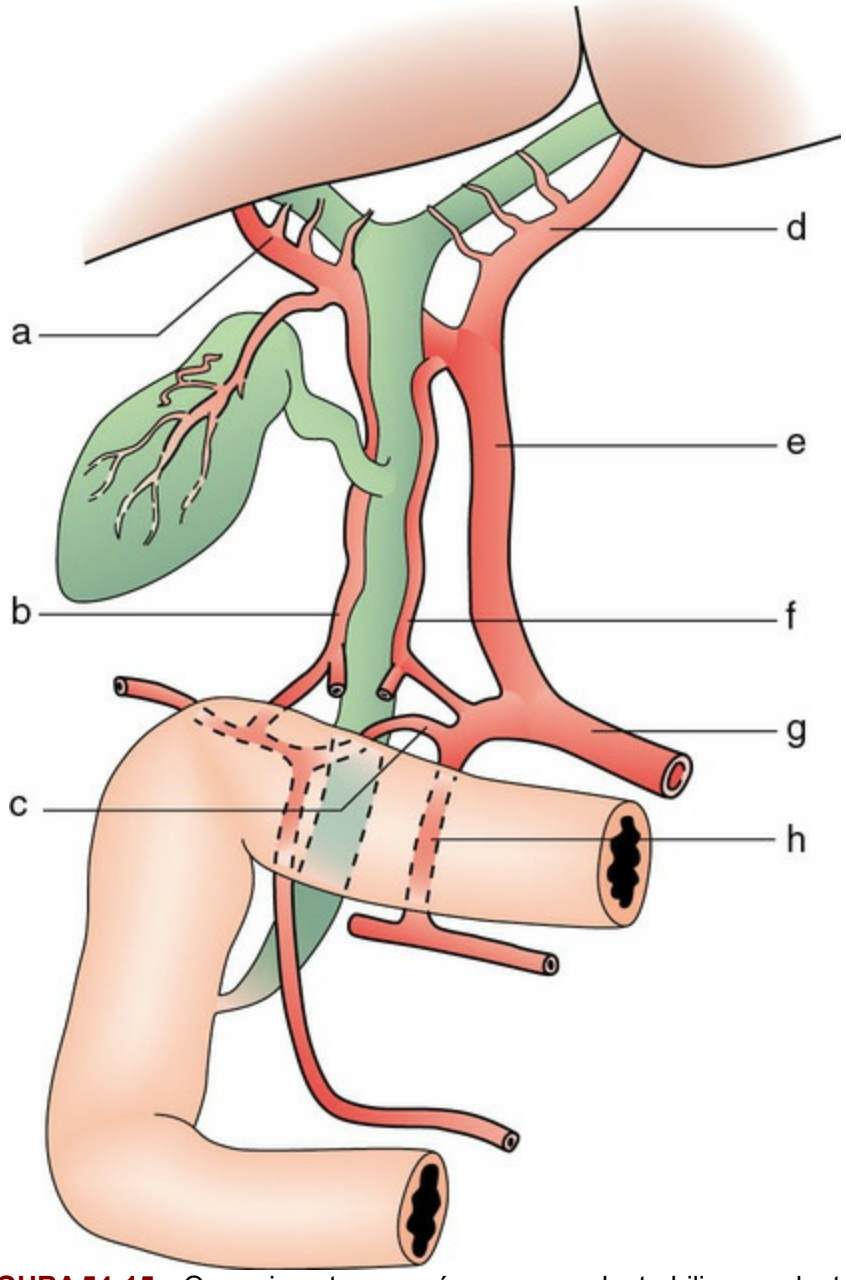


FIGURA 54-15 O suprimento sanguíneo para o ducto biliar e o ducto hepático comum é ilustrado. **A**, Artéria hepática direita. **B**, Artéria 09:00. **C**, Artéria retroduodenal. **D**, Artéria hepática esquerda. **E**, Artéria hepática própria. **F**, Artéria 03:00. **G**, Artéria hepática comum. **H**, Artéria gastroduodenal. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 3-34.)

Nervos

A inervação do fígado e trato biliar é de via fibras simpáticas originárias de T7 até T10, bem como fibras parassimpáticas de ambos os nervos vagos. As fibras simpáticas passam através dos gânglios celíacos, liberando as fibras pós-ganglionares para o fígado e os ductos biliares. O gânglio celíaco do lado direito e o nervo vago direito formam um plexo de nervos hepáticos anteriores que acompanham a artéria hepática. O gânglio celíaco do lado esquerdo e o nervo vago esquerdo formam um plexo hepático posterior que cursa posteriormente ao ducto biliar e a veia porta. As artérias hepáticas são supridas pelas fibras simpáticas, enquanto a vesícula biliar e os ductos biliares extra-hepáticos recebem a inervação das fibras simpáticas e parassimpáticas. A importância clínica destes nervos ainda não é bem compreendida. A distensão aguda do fígado e, consequentemente, da cápsula de Glisson, podem resultar em dor no quadrante superior direito, que pode ser referida no ombro direito consequente à irritação do nervo frênico diafragmático.

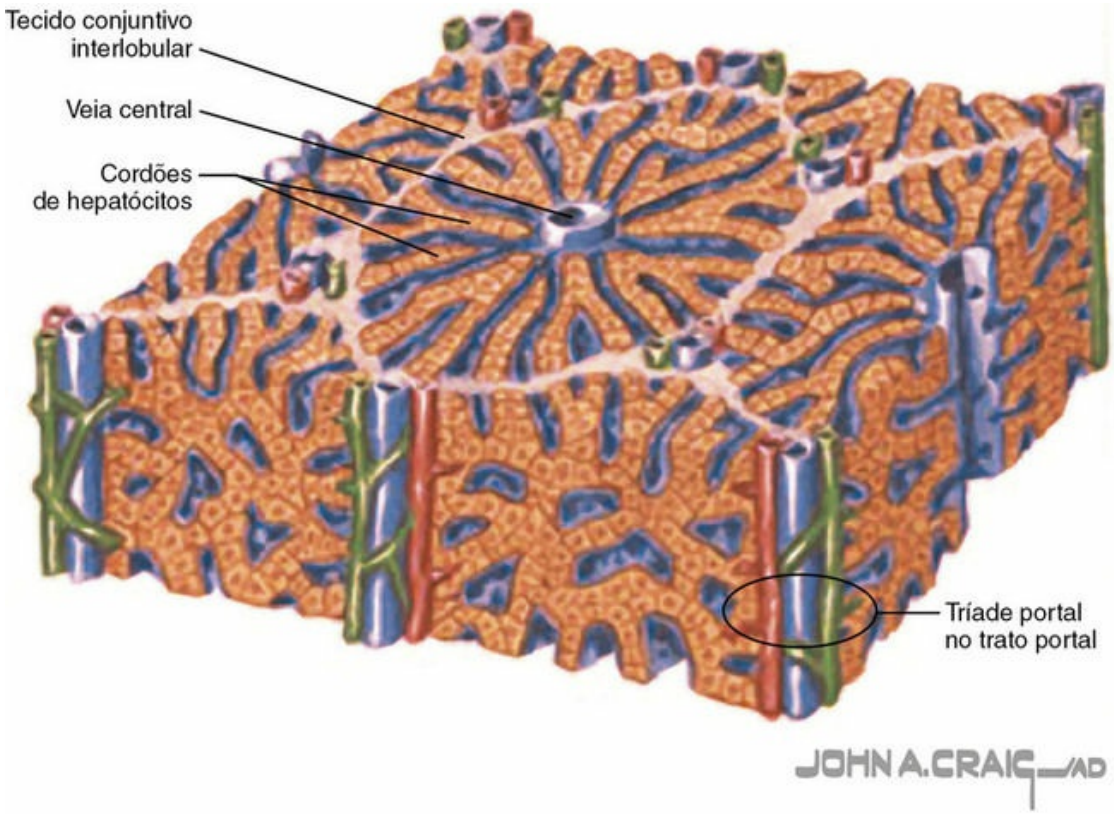
Linfáticos

Grande parte da drenagem do fígado é feita para os linfonodos do ligamento hepatoduodenal. A partir deste ponto, a drenagem linfática se faz ao longo da artéria hepática para os linfonodos celíacos e daí para a cisterna linfática (cisterna de Piquet). A drenagem linfática também pode seguir as veias hepáticas para os linfonodos da área supra-hepática e também para a região do hiato diafragmático. Em geral, a drenagem linfática da vesícula biliar e da maior parte do trato biliar extra-hepático drena para os linfonodos do ligamento hepatoduodenal. Essa drenagem pode seguir ao longo da artéria hepática para os linfonodos do tronco celíaco, mas também pode fluir para os linfonodos atrás da cabeça do pâncreas ou para o do sulco aortocaval.

Anatomia Microscópica

Unidade Funcional do Fígado

A organização do parênquima hepático nas unidades funcionais microscópicas tem sido descrita de várias maneiras e é conhecida como ácino ou lóbulo (Fig. 54-16), conforme conceituado por Rappaport e, mais recentemente, modificada por Matsumoto e Kawakami.[6] Um lóbulo consta de uma vênula hepática central terminal envolta por quatro a seis tríades portais terminais, formando uma unidade poligonal. Esta unidade é revestida na sua periferia por ramos da tríade portal terminal. Entre as tríades portais terminais e a vênula hepática central, os hepatócitos são dispostos em placas, na espessura de uma célula, envolta em cada um dos lados pelo endotélio e sinusoides repletos de sangue. O sangue flui pela tríade porta terminal através dos sinusoides para a vênula hepática terminal. A bile é formada nos hepatócitos e flui para os canalículos terminais, que se formam nas paredes laterais do hepatócito intercelular. Estas finalmente coalescem em ductos biliares e fluem na direção das tríades portais. Esta unidade hepática funcional constitui a base estrutural para as muitas funções secretoras e metabólicas do fígado.



Lóbulo Hepático. Fígado disposto como uma série de lóbulos hexagonais, cada um composto de uma série de cordões hepatócitos (placas) intercalados com sinusoides. Cada lóbulo circunda uma veia central e é ligado por 6 tríades portais periféricas (magnificação baixa).

FIGURA 54-16 Ilustração esquemática de um lóbulo hepático visto como uma unidade poliédrica tridimensional As tríades portais terminais (artéria hepática, veia porta e ducto biliar) estão em cada canto e dão origem aos ramos ao longo das laterais do lóbulo. Os hepatócitos são em lâminas de célula única com sinusoides em cada extremidade alinhados radialmente em direção a uma vênula hepática central. (De Netter FH: Netter anatomy collection, Elsevier.)

Entre a tríade portal terminal e a vênula hepática central, existem três zonas que diferem na sua composição enzimática, bem como na exposição ao sangue oxigenado e nutrientes. Há questionamentos sobre a forma dessas zonas e seu relacionamento com a unidade básica lobular, mas, em geral, as zonas 1 a 3 se afastam da tríade portal terminal em direção à vênula hepática central. A zona 1 (zona periportal) é um ambiente rico em nutrientes e oxigênio. As zonas 2 (zona intermediária) e 3 (zona perivenular) são expostas a ambientes que são mais pobres em oxigênio e nutrientes. As células das demais zonas diferem enzimaticamente e respondem de forma diferente à hipóxia e à exposição a toxinas. Esta disposição anatômica também explica o fenômeno da necrose centrolobular decorrente da hipotensão, com a zona 3 sendo a mais suscetível à diminuição da oferta de oxigênio.

Microcirculação Hepática

O sistema portal com seus ramos venosos e arteriais terminais supre diretamente os sinusoides hepáticos com sangue. Os ramos portais fornecem um fluxo constante, mas mínimo dentro deste sistema de baixo volume; os ramos arteriais suprem os sinusoides com aporte ativo, mas de baixo volume que aumenta o fluxo nos sinusoides. Os ramos arteriais hepáticos terminam em um plexo em torno dos dúctulos biliares terminais e fornecem nutrientes. Os fluxos da veia porta e arterial variam inversamente nos sinusoides e podem ser compensatórios. O controle local do fluxo sanguíneo para os sinusoides provavelmente depende da contração dos esfíncteres arteriolares e do conteúdo das células radiadas ou miofibroblastos portais. O sangue dos sinusoides flui diretamente para as vênulas hepáticas terminais no centro de um lóbulo funcional. Esse processo resulta em um fluxo unidirecional de sangue para o fígado a partir das

zonas 1 a 3.

Os sinusoides do lóbulo hepático alinhados pelo endotélio, compõem a unidade funcional do fígado, onde o fluxo aferente do sangue transita pelo parênquima funcional hepático antes de drenar para as vênulas hepáticas (Fig. 54-17). Os sinusoides hepáticos têm de 7 a 15 µm de largura, mas podem aumentar de tamanho por até dez vezes. Isso produz uma baixa resistência e baixa pressão (geralmente 2 a 3 mm Hg) sistêmica. As células endoteliais sinusoidais representam 15 a 20% do total da massa celular hepática.

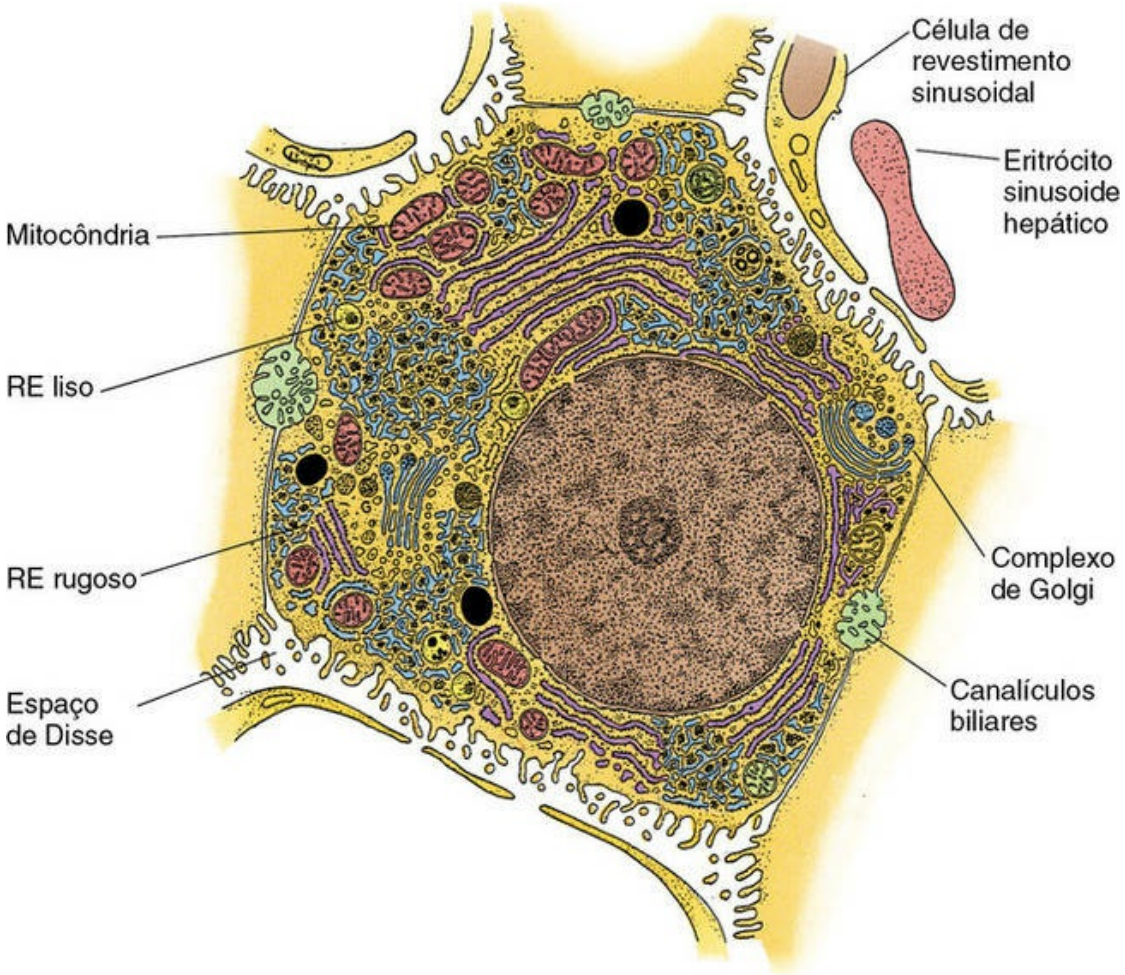


FIGURA 54-17 Um hepatócito e seus domínios sinusoidais e laterais. RE, retículo endoplasmático. (De Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. The liver. Na Ross RH, Reith EJ, Romrell LJ: Histology A Text and Atlas. Baltimore, Williams & Wilkins; 1989, pp. 471-478.)

Células endoteliais sinusoidais são separadas dos hepatócitos pelo espaço de Disse (espaço perissinusoidal). Este é um compartimento de fluido extravascular dentro do qual os hepatócitos projetam microvilosidades, o que permite que proteínas e outros componentes do plasmáticos sinusoides sejam captados pelos hepatócitos. Dentro desse espaço, as células endoteliais são especializadas na medida em que carecem de junções intercelulares e uma membrana basal, mas contêm múltiplas fenestrações. Essa disposição possibilita o máximo contato das membranas dos hepatócitos com este compartimento de fluido extravascular e sangue no espaço sinusoidal. Assim, este sistema permite um movimento livre bidirecional de solutos (substâncias de peso molecular alto e baixo) para o interior e para fora dos hepatócitos, promovendo um enorme potencial de filtração. Por outro lado, as fenestrações das células endoteliais restringem o movimento de moléculas entre os sinusoides e os hepatócitos e variam em resposta aos mediadores exógenos e endógenos.

Outros tipos de células são encontrados junto a ordenação sinusoidal. As células de Kupffer, oriundas

do sistema macrófago-monocítico, são células irregulares em formato de estrela que também margeiam os sinusoides, insinuando-se entre as células endoteliais. As células de Kupffer são fagocíticas, podem migrar dos sinusoides para áreas lesadas e desempenham um papel importante no aprisionamento de substâncias estranhas e participam do início de uma reação inflamatória. Importantes antígenos classe II do complexo de histocompatibilidade são mensageiros das células de Kupffer, mas não têm uma apresentação antigênica eficiente como fazem os macrófagos em outras partes do corpo. Existem outras células linfoides no parênquima hepático, como as células *natural killer* (NK), as células *natural killer* T (NKT), CD4 T e as células T CD8. Elas suprem o fígado com um sistema imunológico inato. As células hepáticas estreladas, previamente conhecidas como *células de Ito*, são ricas em conteúdo retinoide (responsável pela sua identificação fenotípica) encontradas no espaço de Disse. Elas têm processos dendríticos que se comunicam com as microvilosidades dos hepatócitos e também se envolvem nas células endoteliais. As principais funções dessas células estreladas incluem o armazenamento de vitamina A e a síntese de colágeno extracelular e outras proteínas da matriz extracelular. Nas lesões hepáticas agudas e crônicas, as células estreladas hepáticas são ativadas para um estado miofibroblástico associado a alterações morfológicas, contratilidade celular, diminuição da vitamina intracelular e produção de matriz extracelular. Finalmente, as células estreladas desempenham um papel central no desenvolvimento e progressão da fibrose hepática para a cirrose e são o alvo para o desenvolvimento de tratamentos antifibróticos.

Hepatócitos

O hepatócito é uma célula multifuncional complexa e é responsável por até 60% da massa celular e 80% da massa citoplasmática do fígado (Fig. 54-17). Morfologicamente, o hepatócito é uma célula poliédrica com um núcleo central esférico. Como observado, os hepatócitos estão dispostos em um grupo de camadas celulares únicas revestidas em cada lado por sinusoides repletos de sangue. Cada hepatócito tem contato com hepatócitos adjacentes, com o espaço biliar (canalículo biliar) e com o espaço perissinusoidal, tornando possível que essas células realizem sua ampla gama de funções. Dentre as muitas funções essenciais dos hepatócitos, estão as seguintes: (1) captação, armazenamento e liberação de nutrientes; (2) síntese de glicose, ácidos graxos, lipídios e proteínas plasmáticas numerosas (incluindo a proteína C-reativa e albumina); (3) produção e secreção da bile para a digestão de gorduras dietéticas; e (4) degradação e inativação de toxinas.

Para realizar estas funções, a membrana plasmática do hepatócito é organizada de maneira específica em três domínios específicos. A membrana sinusoidal é exposta ao espaço de Disse e tem múltiplas microvilosidades que fornecem uma superfície especializada no transporte ativo de substâncias entre o sangue e o hepatócito. O domínio lateral existe entre os hepatócitos vizinhos e contém as *gap junctions (junções fendidas)* que sustentam a comunicação intercelular. A membrana canalicular é um tubo contendo microvilosidades, formado por dois hepatócitos lado a lado. Esses canículos biliares são obliterados por zônulas ocludentes (junções íntimas), que impedem o escapamento da bile. O canalículo biliar forma um anel em torno do hepatócito e drena para pequenos ductos biliares, conhecidos como *canais de Hering* que, por último, deságuam em um ducto biliar na tríade portal. A membrana canalicular contém sistemas de transporte ativo que dependem da adenosina trifostato (ATP) que possibilitam aos solutos serem secretados na membrana canalicular mesmo contra elevados gradientes de concentração.

O hepatócito é uma das células mais diversificadas e metabolicamente ativas no corpo, como se verifica pela sua abundância de organelas. Existem 1.000 mitocôndrias/hepatócito, que ocupam cerca de 20% do volume celular. As mitocôndrias geram energia (ATP) através da fosforilação oxidativa e as produzem para as necessidades metabólicas do hepatócito. As mitocôndrias do hepatócito também são essenciais para a oxidação do ácido graxo. O anticorpo monoclonal HepPar1 (hepatócito parafina-1) identifica um antígeno único na mitocôndria hepatócita e é amplamente utilizado para identificar hepatócitos ou neoplasias hepatocelulares em exame imuno-histoquímico.

Um vasto e complexo sistema de membranas interconectadas compostas de retículo endoplasmático liso e rugoso e o aparelho de Golgi compreendem o que é conhecido como a *fração microssômica do hepatócito*. Estes complexos têm uma variada gama de funções, incluindo: (1) secreção e síntese de proteínas estruturais; (2) metabolismo de lipídios e glicose; (3) produção e metabolismo do colesterol; (4) a glicolisação das proteínas secretoras; (5) formação e secreção de bile; e (6) metabolismo de drogas. Finalmente, os hepatócitos também contêm lisossomos, que são vesículas de membrana intracelulares únicas que contêm inúmeras enzimas. Essas vesículas armazenam e degradam substâncias exógenas e endógenas. Uma coordenação dessas numerosas organelas no hepatócito possibilita que estas células realizem uma gama variada de funções.

Funções

A disposição anatômica singular do fígado, já descrita, produz uma aspecto angular sobre qual das funções múltiplas centrais e críticas deste órgão podem ser executadas. O fígado é o centro da homeostasia metabólica. Ele serve como sítio regulador para o metabolismo da energia, coordenando a captação, o processamento e a distribuição de nutrientes e seus produtos energéticos. O fígado também sintetiza um grande número de proteínas, enzimas e vitaminas que participam de uma gama extremamente ampla de funções orgânicas. Por último, o fígado desintoxica e elimina muitas substâncias exógenas e endógenas, agindo como um grande filtro do corpo humano. As seções a seguir resumirão esta ampla gama de funções.

Energia

O fígado é o principal intermediário entre as fontes dietéticas de energia e os tecidos extra-hepáticos que requerem esta energia. A natureza crítica e central do fígado na regulação do metabolismo energético do corpo é evidenciada pelo fato de que, apesar de responsável por apenas 4% do peso corporal total, o fígado consome cerca de 28% do fluxo sanguíneo corporal total e 20% do oxigênio consumido. O fígado também utiliza cerca de 20% da ingestão calórica total do corpo.

O fígado recebe os subprodutos dietéticos através da circulação portal e classifica, metaboliza e os distribui para a circulação sistêmica. Também desempenha um papel importante na regulação das fontes sistêmicas de energia, como ácidos graxos e glicerol dos tecidos adiposos, lactato, piruvato e certos aminoácidos do músculo esquelético. As duas maiores fontes de energia que o fígado libera na circulação extra-hepática são a glicose e o acetoacetato. A glicose origina-se da glicogenólise do glicogênio armazenado e da gliconeogênese do lactato, piruvato, glicerol, propionato e alanina. O acetoacetato origina-se da β-oxidação dos ácidos graxos. Além disso, os lipídios acumulados, como os triacilgliceróis e os fosfolipídios, são sintetizados e armazenados como lipoproteínas pelo fígado. Estas podem circular sistemicamente para captação pelos tecidos periféricos. Estas funções complexas e essenciais são reguladas por hormônios, estado nutricional geral do organismo e as necessidades dos tecidos que obrigatoriamente precisam de glicose.

Heterogeneidade Funcional

Para aumentar a complexidade metabólica do fígado, os hepatócitos variam em sua função, dependendo de sua localização dentro do lóbulo funcional. Esta heterogeneidade funcional dos hepatócitos está anatomicamente relacionada com a sua localização dentro das três zonas do lóbulo e especialmente relacionada com a distância a partir da tríade portal. Por exemplo, as células localizadas na zona periportal (zona 1) são expostas a uma alta concentração de substratos. Assim, a captação de oxigênio dos solutos é maior aqui. Uma função importante dos hepatócitos é sua habilidade de alterar sua funcionalidade metabólica e serem recrutados para realizar funções específicas sob várias condições fisiológicas independentemente da localização anatômica. Os sinusoides na zona periportal são mais afilados e mais tortuosos, facilitando a maior captação de substrato pelo hepatócito nesta área. Ao contrário, os sinusoides da zona 3 (perivenosos) têm fenestrações mais amplas, permitindo a captação de moléculas maiores. Os sinusoides também variam de acordo com a forma e a função.

A estrutura enzimática, as membrana das proteínas plasmáticas e a ultraestrutura também são heterogêneas entre a população hepatocítica. Esta inconstância da proteína celular também ocorre com base na localização do hepatócito intralobular. A captação e liberação de glicose, a formação da bile e a síntese de albumina e fibrinogênio acontecem na zona periportal, enquanto o catabolismo da glicose, o metabolismo xenobiótico e a síntese de α_1-antitripsina e α-fetoproteína (AFP) ocorrem na zona perivenosa. Outro exemplo da heterogeneidade enzimática conforme as zonas lobulares é a localização das enzimas cíclicas da ureia na zona 3 adjacente à veia hepática terminal. A heterogeneidade funcional do hepatócito e sua relação anatômica com a unidade lobular são responsáveis pelos padrões de danos decorrentes das lesões metabólicas ou fisiológicas no fígado.

Fluxo Sanguíneo

Há um duplo suprimento sanguíneo para o fígado proveniente da veia porta e artéria hepática. A veia porta fornece cerca de 75% do aporte sanguíneo para o fígado, que é pobre em oxigênio porém rico em nutrientes. A artéria hepática fornece os outros 25% do aporte sanguíneo, que é rico em oxigênio e representa o fluxo sanguíneo arterial sistêmico. O grande volume de fluxo da veia porta é responsável por

50% a 70% da oxigenação do fígado. No geral, o fluxo sanguíneo hepático representa cerca de 25% do débito cardíaco, demonstrando o seu papel fundamental no metabolismo de todo o corpo. O fluxo sanguíneo hepático diminui durante o exercício e aumenta após a ingestão de alimentos. Os carboidratos têm o efeito mais profundo sobre o fluxo sanguíneo hepático. A pressão arterial hepática representa pressão arterial sistêmica. A pressão portal é geralmente de 6 a 10 mm Hg e a sinusoidal é geralmente de 2 a 4 mm Hg.

O fluxo sanguíneo hepático é regulado por vários fatores. As diferenças nas pressões do vaso aferente e eferente, bem como dos esfíncteres musculares localizados na entrada e na saída dos sinusoides, desempenham um importante papel. O tônus muscular do esfíncter é regulado pelo sistema nervoso autônomo, hormônios circulantes, sais biliares e metabólitos. Os fatores endógenos específicos conhecidos por alterar o fluxo sanguíneo hepático incluem glucagon, histamina, bradicinina, prostaglandinas, óxido nítrico e muitos hormônios do tubo digestório como gastrina, secretina e colecistocinina. Os sinusoides também são reguladores primários do fluxo sanguíneo hepático através da contração e expansão das suas células endoteliais, células de Kupffer e células estreladas hepáticas.

Foi assinalada uma relação unilateral recíproca entre a artéria hepática e o fluxo da veia porta. O aumento do fluxo arterial hepático promove diminuição no fluxo da veia porta, mas o oposto não ocorre. A compensação arterial hepática, entretanto, não oferece uma compensação completa para apoiar o parênquima hepático na oclusão total da veia porta, que é provavelmente a causa da atrofia ipsilateral neste caso. A evidência experimental sugere que o acúmulo de adenosina no fígado desempenha um papel importante nesta resposta compensatória arterial hepática.

Formação de Bile

A produção e a secreção de bile são as principais funções do fígado. A bile tem um duplo papel. O primeiro é descartar substâncias secretadas na bile e o segundo é fornecer os sais biliares entéricos para ajudar na emulsão das gorduras. A bile é uma substância que contém solutos orgânicos e inorgânicos produzidos por um processo ativo de secreção e concentração subsequente desses solutos. A concentração dos solutos inorgânicos na bile na via biliar principal assemelha-se ao plasma (Tabela 54-1). No caso da perda de bile (p. ex., por uma fístula biliar externa), elevadas concentrações de proteína e eletrólitos devem ser repostas. A osmolaridade da bile é de aproximadamente 300 mOsmol/kg devido aos solutos inorgânicos. Os principais solutos orgânicos da bile são ácidos biliares, pigmentos biliares, colesterol e fosfolipídios.

Tabela 54-1

Concentrações de Soluto da Bile Hepática

SOLUTO	CONCENTRAÇÃO
Na+	132-165 mEq/L
K+	4,2-5,6 mEq/L
CA2+	1,2-4,8 mEq/L
Mg2+	1,4-3,0 mEq/L
CL−	96-126 mEq/L
HCO_3^-	17-55 mEq/L
Ácidos biliares	3-45 mM
Fosfolipídios	25-810 mg/dL
Colesterol	60-320 mg/dL
Proteína	300-3.000 mg/L

Em geral, os componentes da bile são absorvidos da corrente sanguínea através dos sinusoides para dentro do hepatócito, pela membrana sinusoidal. A bile é secretada pelos hepatócitos dentro de canalículos através das microvilosidades especiais contidas nas membranas laterais dos hepatócitos que formam estes canalículos. As junções apertadas ao longo das membranas canaliculares impedem o escape de bile no estado normal. Isso também fornece uma via para secreção paracelular de solutos e água na bile. Por último, os canalículos coalescem em ductos maiores contendo epitélio biliar, que depois formam a árvore biliar intra-hepática e extra-hepática. Portanto, o fígado serve, em parte, como uma estrutura epitelial que

movimenta os solutos do sangue para a bile e propicia a via de excreção da bile para os intestinos.

Aproximadamente 1.500 mL de bile são secretados diariamente e grande parte deste (≈80%) é secretada pelos hepatócitos para os canalículos. Tal fluxo de bile canalicular é o resultado do fluxo de água em resposta ao transporte ativo de solutos. Os ácidos biliares são transportados do sangue sinusoidal para o hepatócito por transporte ativo que requer ATP. O transporte intracelular para a membrana canalicular ocorre através das proteínas biliares acopladas aos ácidos, transportadas por um sistema vesicular derivado do complexo de Golgi. Os ácidos biliares são então ativamente bombeados para dentro dos canalículos através de um sistema de transporte ativo que requer ATP. Sabe-se que o fluxo biliar tem uma associação linear com a secreção de ácido biliar, conhecida como *fluxo biliar ácido-dependente*. Como os ácidos biliares formam micelas na bile e não são provedores de potencial osmótico, é provável que o fluxo relacionado com a secreção de ácido biliar seja secundário aos íons que acompanham os ácidos biliares (contraíons). O fluxo biliar pode também ocorrer na ausência da secreção do ácido biliar e é conhecido como *fluxo biliar ácido-independente*. A evidência experimental sugere que o fluxo biliar ácido-independente é, pelo menos em parte, resultado da secreção biliar de glutationa.

Uma vez que a bile tenha passado do canalículo para os dúctulos biliares e depois aos ductos biliares principais, ela sofre nova reabsorção e secreção. As células epiteliais do revestimento biliar reabsorvem e secretam, ativamente, água e eletrólitos. A secreção costuma processar-se através de um canal de cloreto, que é ativado pela secretina (o seu ativador mais poderoso) e sua subsequente ativação pela produção de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc). Geralmente existe uma secreção líquida, de água e eletrólitos, sendo responsável por outros 20% da secreção biliar. Finalmente, a bile se torna altamente enriquecida em íons de bicarbonato. Muitas substâncias orgânicas, como a glutationa são degradadas na árvore biliar. Muitas drogas podem ser secretadas dentro da árvore biliar de uma forma altamente concentrada (p. ex., ceftriaxona). A vesícula biliar atua como um reservatório da árvore biliar, cuja função é armazenar a bile no estado de jejum. A vesícula biliar reabsorve água, concentra a bile armazenada e secreta mucina. A contração da vesícula biliar é mediada hormonalmente (amplamente através da colecistocinina) em resposta a uma refeição, com o simultâneo relaxamento do esfíncter de Oddi e liberação da bile no duodeno.

Circulação Êntero-hepática

Os sais biliares são produzidos inicialmente no fígado e secretados para serem usados na árvore biliar e no intestino. Os sais biliares primários, ácidos cólicos e ácidos quenodesoxicólicos, são produzidos no fígado a partir do colesterol e depois conjugados com glicina ou taurina dentro do hepatócito. Uma vez lançados no intestino, os ácidos biliares primários são modificados pelas bactérias intestinais, formando os ácidos biliares secundários ácido desoxicólico e ácido litocólico. Os ácidos biliares são reabsorvidos passivamente no jejuno e ativamente no íleo. Assim, os ácidos biliares voltam para o sistema portal venoso, e até 90% dos ácidos biliares são extraídos pelos hepatócitos. Apenas uma pequena fração passa para a circulação sistêmica devido à eficiente extração hepática, responsável pelos baixos níveis de ácidos biliares plasmáticos. Após a extração hepática, os ácidos biliares são recirculados no canalículo e de volta para a árvore biliar, completando o circuito. Uma pequena parte dos ácidos biliares intestinais não é absorvida pelo sistema porta e é excretada nas fezes. Assim, a secreção ativa dos sais biliares pelo hepatócito para a bile e dos enterócitos ileais para a veia porta é o motor da circulação êntero-hepática.

A circulação êntero-hepática é mais que um único mecanismo para reutilizar fisiologicamente os ácidos biliares valiosos. Esta circulação da bile constitui o principal mecanismo para eliminar o excesso de colesterol, pois o colesterol é consumido durante a produção de sais biliares e é excretado nas fezes por micelas, formadas pelos solutos biliares orgânicos. Sais biliares também desempenham um papel crítico na absorção de gorduras dietéticas, vitaminas lipossolúveis (p. ex., vitaminas A, D, E e K) e drogas lipofílicas. O movimento da água dos hepatócitos para a bile e a absorção da água através do intestino delgado também são regulados pelos sais biliares. A circulação êntero-hepática, portanto, é fundamental para as inúmeras solubilizações, transporte e funções regulatórias.

Metabolismo da Bilirrubina

A bilirrubina é o resultado da degradação da heme. Uma fase inicial da degradação da heme, responsável por 20% da bilirrubina, ocorre a partir das hemoproteínas (enzimas contendo heme) e em torno de três dias após a sua marcação com heme radioativo. Uma fase tardia da degradação da heme, responsável por 80% da bilirrubina, é de eritrócitos senescentes. Isso ocorre em aproximadamente 110 dias após a administração de heme radioativo marcado e é consistente com o tempo de vida dos glóbulos vermelhos.

Inicialmente, a heme é desdobrada em biliverdina, de cor esverdeada, pela heme oxigenase e, depois, é transformada em bilirrubina, de cor alaranjada, pela biliverdina redutase.

A bilirrubina circulante está ligada à albumina que protege muitos órgãos dos efeitos potencialmente tóxicos deste composto. O complexo bilirrubina-albumina penetra no sangue sinusoidal hepático, onde entra no espaço de Disse através de grandes fenestrações sinusoidais. A bilirrubina é dissociada neste espaço. A bilirrubina livre é então confinada no hepatócito onde é conjugada à ácido glicurônico. Depois, a bilirrubina conjugada é secretada de uma forma dependente de energia na bile canalicular, vencendo um elevado gradiente de concentração. Em seguida a bilirrubina é secretada com a bile no trato gastrointestinal. No trato gastrointestinal, a bilirrubina é desconjugada pelas bactérias intestinais para um grupo de compostos conhecido como *urobilinogênios*. Mais tarde, estes urobilinogênios são oxidados e reabsorvidos na circulação êntero-hepática e secretados na bile. Um pequeno percentual do urobilinogênio reabsorvido é excretado na urina. Este urobilinogênio oxidado é responsável por compostos coloridos que contribuem para a cor amarela da urina e a cor marrom das fezes.

Há muito tempo que a bilirrubina tem sido considerada um composto tóxico e é o agente responsável pela encefalopatia neonatal e o dano coclear secundário à grave hiperbilirrubinemia (*kernicterus*) não conjugada. A ligação da bilirrubina à albumina protege os tecidos da exposição à bilirrubina. No entanto, os locais de ligação podem ser saturados pela grande quantidade de bilirrubina ou modificados por agentes de ligação (p. ex., várias drogas). O mecanismo da toxicidade da bilirrubina parece estar relacionado com seus efeitos. A bilirrubina livre pode desfazer a fosforilação oxidativa, inibir a ATPase, reduzir o metabolismo da glicose e inibir um amplo espectro de atividade da proteína cinase.

As derivações portossistêmicas, que ocorrem na cirrose e hipertensão portal, diminuem a depuração hepática inicial da bilirrubina, resultando em um pequeno aumento da hiperbilirrubinemia não conjugada. Vários distúrbios podem resultar em uma hiperbilirrubinemia sérica não conjugada, incluindo hiperbilirrubinemia neonatal (ver anteriormente), uma bilirrubina aumentada decorrente de síndromes hemolíticas e deficiências enzimáticas, como as síndromes hereditárias de Crigler-Najjar e Gilbert. Os distúrbios da hiperbilirrubinemia sérica não conjugada incluem as colestases, as síndromes de Rotor e Dubin-Johnson.

Metabolismo dos Carboidratos

O fígado é o centro do metabolismo dos carboidratos porque é o maior regulador do armazenamento e da distribuição de glicose para os tecidos periféricos e, em particular, para os tecidos glicose-dependentes como o cérebro e os eritrócitos. Tanto o fígado quanto os músculos são capazes de armazenar glicose na forma de glicogênio, mas apenas o fígado é capaz de desdobrar o glicogênio para produzir glicose para a circulação sistêmica. O glicogênio que é quebrado só pode ser usado no músculo e, portanto, não é uma fonte de glicose sistemicamente circulante.

Após a alimentação, o carboidrato absorvido através dos intestinos (principalmente a glicose) circula sistemicamente. Carboidratos que chegam ao fígado são rapidamente convertidos em glicogênio para armazenamento. O fígado contém até 65 g do glicogênio/kg de tecido hepático. O excesso de carboidrato é convertido em ácidos graxos e armazenado no tecido adiposo. No estado pós-absortivo, não existe mais nenhuma glicose sistêmica oriunda diretamente do tubo digestório e o fígado torna-se fonte primária de glicose circulante pela degradação de glicogênio. Isto é fundamental para o cérebro e os eritrócitos que necessitam da glicose para o seu próprio metabolismo. No estado pós- absortivo, a maioria dos tecidos passa a necessitar dos ácidos graxos derivados do tecido adiposo como seu principal combustível. Um músculo altamente ativo pode esgotar o seu próprio glicogênio e depender da glicose derivada do fígado como substrato no estado pós-absortivo. Após 48 horas de jejum, o glicogênio hepático esgota-se e o fígado passa da degradação de glicogênio para a gliconeogênese. O substrato para a gliconeogênese hepática vem, principalmente, dos aminoácidos (principalmente a alanina) derivados da degradação muscular, mas vem também do glicerol derivado da degradação do tecido adiposo. Durante o jejum prolongado, os ácidos graxos da degradação do tecido adiposo são β-oxidados no fígado, que libera corpos cetônicos que depois se tornam o principal combustível para o cérebro.

A transição dentro e fora destes vários estados metabólicos e a regulação do metabolismo dos carboidratos são influenciadas principalmente pela concentração de glicose no sangue sinusoidal e hormônios (p. ex., insulina, catecolaminas, glucagon). No estado de jejum, durante o metabolismo anaeróbico, é produzido lactato, sobretudo pelo músculo. O fígado utiliza este lactato, que é convertido em piruvato que penetra nas vias gliconeogênicas para produzir glicose. Esse ciclo é conhecido como o *ciclo de Cori*.

Nas doenças do fígado, são comuns os distúrbios do metabolismo do carboidrato. Os cirróticos

frequentemente mostram tolerância anormal à glicose. Seu mecanismo não está completamente esclarecido, mas provavelmente está relacionado com resistência à insulina. Esse fenômeno não é causado pelo desvio de glicose sanguínea para fora do fígado. A hipoglicemia é uma entidade incomum na doença hepática crônica devido à resiliência notável do fígado e sua função metabólica. Somente com a perda maciça de hepatócitos na falência hepática fulminante é que a gliconeogênese fracassa e então sobrevém a hipoglicemia.

Metabolismo Lipídico

Os ácidos graxos são sintetizados no fígado no decorrer dos estados de excesso de glicose, quando se excedeu a capacidade do fígado para armazenar glicogênio. Os adipócitos têm uma capacidade limitada para sintetizar os ácidos graxos. Portanto, o fígado é a fonte predominante de ácidos graxos sintetizados, embora sejam amplamente armazenados no tecido adiposo. Durante a lipólise, ácidos graxos livres são transportados para o fígado, onde são metabolizados. Os ácidos graxos no fígado sofrem esterificação com glicerol para formar triglicerídios para armazenamento ou transporte, ou sofrem β-oxidação, gerando energia na forma de ATP e corpos cetônicos. Em geral, este processo é regulado pelo estado nutricional, com o jejum favorecendo a oxidação e o estado pós-prandial favorecendo a esterificação.

Existe um ciclo constante de ácidos graxos entre o fígado e o tecido adiposo que está sob um delicado equilíbrio, o qual pode ser facilmente alterado, resultando em infiltração gordurosa do fígado. Alguns fatores influenciam este equilíbrio; por exemplo, a captação hepática de ácidos graxos é uma função das concentrações plasmáticas. Embora não haja nenhum limite à capacidade do fígado para esterificar os ácidos graxos, sua habilidade para dispor ou degradar os ácidos graxos é limitada, como é sua capacidade de secretar os triglicerídeos na forma de lipoproteínas. Portanto, as condições de aumento dos ácidos graxos circulantes podem facilmente substituir a capacidade do fígado para lidar com elas, resultando em acúmulo gorduroso no fígado. Isso é conhecido como *esteatose* ou, quando associada à inflamação crônica nos casos mais avançados, esteato-hepatite. Algumas condições têm sido associadas à esteatose hepática, como diabetes, uso de esteroides, fome, obesidade e quimioterapia citotóxica intensa. O fígado gorduroso associado ao consumo de álcool tem inúmeras causas; está relacionado com aumento da lipólise, reduzida oxigenação e aumento na esterificação dos ácidos graxos hepáticos e também pode estar relacionado com fome relativa no alcoolismo crônico.

Metabolismo das Proteínas

O fígado também é fundamental para o metabolismo de proteínas e está envolvido na síntese e no catabolismo de proteínas em energia ou formas de armazenamento, na administração do excesso de aminoácidos e eliminação de nitrogênio. A proteína ingerida é quebrada em aminoácidos que circulam por todo o corpo, em que eles são usados como blocos de construção de proteínas, enzimas e hormônios. O excesso de aminoácidos não utilizado nos tecidos periféricos é geralmente administrado pelo fígado, onde é oxidado para liberar energia (produzindo 50% das necessidades energéticas do fígado) ou convertido em glicose, corpos cetônicos ou gorduras. Quando os aminoácidos são catabolizados para a produção de energia por todo o corpo, há produção de amônia, glutamina, glutamato e aspartato. Estes produtos são essencialmente processados no fígado, onde o nitrogênio é convertido em ureia através do ciclo da ureia e esta é então excretada na urina. Assim, o fígado é fundamental e crítico para o equilíbrio do nitrogênio corporal e o metabolismo dos aminoácidos.

Como o fígado pode catabolizar grande parte dos aminoácidos produzindo energia ou outras formas de energia estocável como a glicose e/ou gorduras, uma importante exceção são os aminoácidos de cadeia ramificada. Os aminoácidos de cadeia ramificada não podem ser catabolizados no fígado e são em grande parte metabolizados pelo tecido muscular. Foi postulado que isso pode atuar como uma *rede de segurança* que ajuda a poupar o fígado de algumas das necessidades do metabolismo de proteínas e aminoácidos.

O fígado também é o principal local de síntese para muitas proteínas envolvidas em funções abrangentes e importantes como coagulação, transporte, ligação de cobre e ferro e inibição da protease. Estas proteínas incluem ceruloplasmina, armazenamento de ferro e proteínas de ligação e α_1-antitripsina. A albumina é produzida exclusivamente no fígado e é uma proteína predominante da seroaglutinação. A insuficiência hepática ou as alterações genéticas específicas podem resultar na modificação das quantidades e da função destas proteínas, com efeitos patológicos variados.

O fígado também é responsável pela chamada resposta da fase aguda, que é uma replicação sintetizada pela proteína resultante de um trauma e/ou infecção. Seu objetivo é impedir o dano ao órgão, manter a função hepática vital e controlar os mecanismos de defesa. Esta resposta é estimulada pelas citocinas pró-

inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF), os quais induzem a expressão gênica das proteínas dessa fase aguda no fígado. Algumas das proteínas da falência hepática aguda são α_1- α_2-, e β-globulina, bem como soro amiloide A e proteína C-reativa. Uma parte igualmente importante desta resposta é a sua consequência. As citocinas anti-inflamatórias, tais como as antagonistas dos receptores IL-1, IL-4 e IL-10, parecem desempenhar importante papel. A resposta da fase aguda ocorre no período de 24 a 48 horas, mas, no contexto de lesão contínua, esse período pode se alongar.

Metabolismo das Vitaminas

Junto com o intestino, o fígado é responsável pelo metabolismo das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. Estas vitaminas são obtidas de forma exógena e absorvidas no intestino. Sua absorção intestinal adequada é extremamente dependente da micelarização apropriada do ácido graxo, que requer a presença de ácidos biliares.

A vitamina A é da família retinoide e está envolvida na visão normal, no desenvolvimento do embrião e na regulação do gene no adulto. O armazenamento de vitamina A acontece exclusivamente no fígado e ocorre nas células hepáticas estreladas. O excesso de ingestão de vitamina A pode resultar em toxicidade hepática. A vitamina D está envolvida na homeostasia do cálcio e fósforo. Uma das etapas de ativação de vitamina D (25-hidroxilação) ocorre no fígado. A vitamina E é um poderoso antioxidante e protege as membranas da peroxidação lipídica e da formação de radicais livres. Finalmente, a vitamina K é um cofator crítico translacional na γ-carboxilação e na síntese hepática dos fatores II, VII, IX e X, bem como a proteína C-reativa e a proteína S, chamadas de *cofatores da vitamina K*. As síndromes colestáticas podem resultar de uma inadequada absorção destas vitaminas secundárias à reduzida micelarização no intestino. As síndromes de deficiência de vitamina associadas as doenças ósseas metabólicas (deficiência de vitamina D), distúrbios neurológicos (deficiência de vitamina E) e coagulopatia (deficiência de vitamina K) podem ocorrer subsequentemente.

O fígado também está envolvido na captação, armazenamento e metabolismo de várias vitaminas hidrossolúveis, incluindo a tiamina, riboflavina, vitamina B_6, vitamina B_{12}, ácido fólico, biotina e ácido pantotênico. O fígado é responsável pela conversão de algumas destas vitaminas hidrossolúveis em coenzimas, transformando algumas em metabólitos e usando algumas para circulação êntero-hepática (p. ex., vitamina B_{12}).

Coagulação

O fígado responde pela síntese de quase todos os fatores de coagulação identificados, bem como de muitos dos componentes do sistema fibrinolítico e várias proteínas regulatórias plasmáticas de coagulação e fibrinólise. Conforme assinalado, o fígado é fundamental para a absorção da vitamina K, pois sintetiza os fatores de coagulação dependentes desta vitamina e contém a enzima que ativa estes fatores. Além disso, o sistema reticuloendotelial do fígado remove os fatores de coagulação ativados, os complexos ativados dos sistemas de coagulação e fibrinolítico e os produtos finais da degradação da fibrina. As doenças do fígado são frequentemente associadas à trombocitopenia, anormalidades qualitativas plaquetárias, deficiência de vitamina K com modulação alterada de fatores de coagulação da vitamina K dependente e da coagulação intravascular disseminada (CID). Não é surpreendente, porém, que a doença do fígado esteja fortemente associada aos distúrbios da coagulação que são um desafio constante.

A varfarina, um dos anticoagulantes mais utilizados na prática médica, atua no fígado bloqueando a ativação dos fatores II, VII, IX e X dependentes da vitamina K. O fator VII tem a meia-vida mais curta dos fatores de coagulação, e sua deficiência é manifestada, clinicamente, como a alteração do tempo de protrombina. Os pacientes com disfunções hepáticas complexas têm um TP anormal.

Metabolismo de Drogas e Toxinas (Xenobióticos)

O corpo humano é exposto a uma enorme quantidade de substâncias químicas estranhas durante toda a vida. Isto representa um desafio à nossa capacidade de se desintoxicar e eliminar estas substâncias potencialmente lesivas. Muitas destas substâncias não são incorporadas ao metabolismo celular e são conhecidas como xenobióticos. O fígado desempenha um papel fundamental no controle destas substâncias, através de um enorme e complexo número de enzimas e vias de reação que são cada vez mais reconhecidos à medida que novas substâncias são descobertas.

De modo geral, as reações hepáticas aos xenobióticos são classificadas em reações da fase I e II. As reações da fase I, através da oxidação, da redução e da hidrólise, aumentam a polaridade e,

consequentemente, a solubilidade da água dos compostos. Em contrapartida, isto permite uma excreção mais fácil. É importante compreender que as reações da fase I nem sempre desintoxicam e podem, na verdade, criar metabólitos tóxicos. Reações de fase I ocorrem no citocromo P450 (CYP) do sistema. Reações da fase II geralmente atuam para criar um subproduto menos tóxico ou menos ativo. Normalmente, isto ocorre através das reações de transferase na qual um composto é muitas vezes acoplado a um conjugado, tornando os xenobióticos menos inócuos.

Regeneração

O fígado apresenta a exclusiva capacidade de ajustar o seu volume às necessidades corpóreas. Isto é clinicamente observado em sua regeneração após a hepatectomia parcial ou após uma lesão tóxica. Também é observado no transplante de fígado, conforme o tamanho do fígado do doador se ajusta ao novo hospedeiro. Esta qualidade é conservada de forma evolutiva, devido às funções cruciais do fígado e ao fato de que este é a primeira linha da exposição para os agentes tóxicos ingeridos.

A regeneração do fígado é uma resposta hiperplásica de todos os tipos de célula do fígado nas quais a anatomia microscópica funcional do fígado é mantida. A maioria das informações que temos sobre a resposta regenerativa do fígado baseia-se em trabalhos experimentais em roedores. Em geral, os hepatócitos quiescentes penetram rapidamente no ciclo celular após a hepatectomia parcial. A síntese máxima de DNA do hepatócito ocorre de 24 a 36 horas após a hepatectomia parcial, e a síntese máxima de DNA dos outros tipos de célula ocorre 48 a 72 horas após. A maior parte do aumento da massa hepática em ratos é observada três dias após a hepatectomia parcial e geralmente é quase completa após sete dias.

Na década de 1960, foi reconhecido que fatores circulantes eram os responsáveis, em parte, pela resposta regenerativa e, nos últimos 40 anos, muitas pesquisas focaram no controle genético e humoral da regeneração hepática. Os principais fatores circulantes identificados (especialmente a partir de estudos com roedores) são o fator de crescimento do hepatócito, o fator de crescimento epidérmico, os fatores transformadores de crescimento, insulina, glucagon, bem como as citocinas TNF-α, IL-1 e IL-6. Estes fatores, quando introduzidos em um hospedeiro normal, não resultam em crescimento hepático, indicando que os hepatócitos devem ser preparados de alguma forma antes de responder a estes fatores de crescimento. O notável progresso na compreensão da regeneração hepática é resultado do desenvolvimento de melhores técnicas biológicas moleculares e genéticas. Centenas de genes envolvidos em todas as fases de regeneração foram identificados por técnicas de ordenação do RNA. Além disso, inúmeras vias citocina dependentes e fator de crescimento independentes já foram definidas. No entanto, uma descrição completa está além do escopo deste capítulo e muitas dúvidas ainda permanecem.

Evoluções Futuras

O estudo do fígado e da sua fisiologia continua sendo um campo extraordinariamente excitante. Assim como os campos da biologia molecular e da manipulação genética desabrocharam, o mesmo aconteceu com o campo da hepatologia. Em carência de opções alternativas ao transplante para pacientes em estádios terminais de falência do fígado, a engenharia dos tecidos e as tentativas para se produzir suporte funcional hepático exógeno continuam sendo investigadas. A reestruturação populacional do fígado com células transplantadas – os hepatócitos ou progenitoras hepáticas e células-tronco — pode também oferecer opções futuras para os pacientes com insuficiência hepática. Embora a identificação de marcadores específicos confiáveis para células-tronco hepáticas tenha sido imprecisa, os conceitos dos progenitores e células-tronco do fígado, e sua utilidade potencial para repopulação hepática, ganharam aceitação, tornando isso uma área excitante da pesquisa. As comparações genéticas em curso sobre fígados normais e doentes utilizando novas técnicas de biologia molecular e celular fornecerão pistas sobre a regulação genética de doenças hepáticas. Grandes avanços foram feitos quanto à efetividade da terapia do gene, e muitos grupos continuam a estudar as estratégias da terapia do gene direcionada ao fígado para o tratamento dos distúrbios adquiridos e hereditários. Estudos de biologia molecular em andamento estão pesquisando a regulação do ciclo celular hepático, com implicações para a hepatocarcinogênese. Estudos de pesquisa sobre a patogênese da fibrose hepática e, talvez mais excitante, como reverter este processo, estão em andamento e provavelmente resultarão em avanços significativos no futuro.

Avaliação da Função do Fígado

Uma enorme variedade de testes está disponível para avaliar as doenças hepáticas. A triagem de doença

hepática, a avaliação da função hepática, o diagnóstico dos distúrbios específicos e o prognóstico são fundamentais no tratamento da doença hepática. Para o cirurgião, a avaliação da função hepática e a estimativa da capacidade de um resíduo hepático ser suficiente após a ressecção do fígado também são de evidente importância. Infelizmente, a maioria das avaliações da doença hepática é grosseira e carece de sensibilidade, especificidade e precisão. Dividimos estes testes de função hepática em três categorias — triagem de rotina, testes diagnósticos e quantitativos específicos.

Exames de Triagem de Rotina

Exames de sangue são frequentemente utilizados para determinar se há patologia no sistema hepatobiliar. Em geral, os exames-padrão da função do fígado (LFTs) não são testes de função e nem sempre são específicos para a doença hepática. No entanto, são valiosos como uma ferramenta de triagem geral que pode fornecer indicações básicas para reconhecer a presença de indícios de doença e funções hepáticas sobre a causa dessa doença. Os níveis de bilirrubina total, bilirrubina direta (conjugada) e bilirrubina indireta (desconjugada) podem ser afetados por uma gama de processos que estão relacionados com o metabolismo da bilirrubina. A hiperbilirrubinemia desconjugada pode ser um reflexo do aumento da produção de bilirrubina (p. ex., hemólise), efeitos das drogas, distúrbios enzimáticos hereditários e icterícia fisiológica do recém-nascido. Geralmente, a hiperbilirrubinemia conjugada é um resultado da colestase ou da obstrução biliar mecânica, mas também pode ser vista em alguns distúrbios hereditários, ou na doença hepatocelular.

As transaminases alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) são os marcadores séricos mais comuns da necrose hepatocelular, mostrando a fuga destas enzimas intracelulares para circulação no dano ao hepatócito. AST é encontrada em outros órgãos como o coração, músculo e rim, mas a ALT é específica do fígado. No entanto, o grau de elevação desses níveis de enzima nunca mostrou ter valor prognóstico. A fosfatase alcalina (FA) aparece no fígado, ductos biliares, ossos, intestinos, placenta, rim e leucócitos. As determinações de isoenzimas podem ser úteis às vezes para distinguir a origem de uma FA elevada. Elevações dos níveis de FA nas doenças hepatobiliares são secundárias à colestase ou obstrução biliar. Tais elevações são causadas por aumento da produção desta enzima. O nível de FA também pode estar aumentado na doença maligna do fígado. Gama-glutamil transpeptidase (GGT) é uma enzima encontrada em muitos órgãos além do fígado, como os rins, vesículas seminais, baço, pâncreas, coração e cérebro. Seu nível pode ser elevado em doenças que afetam qualquer um desses tecidos. Ela é alterada pelo consumo de álcool e está elevada na obstrução biliar. Assim, é também um marcador não específico da hepatopatia, mas pode ser útil para determinar se um nível elevado de FA é decorrente de doença hepática. A nucleotidase também é encontrada em uma ampla variedade de órgãos além do fígado, mas níveis elevados são bastante específicos para a doença hepática. Como a GGT, ela pode ser útil para determinar se um nível elevado de FA é secundário à doença hepática.

A albumina é sintetizada exclusivamente no fígado, de modo que pode ser usada como uma medida geral da função hepática. Como a desnutrição crônica e a lesão/inflamação aguda podem diminuir a síntese de albumina, estes fatores devem ser levados em consideração na avaliação de um baixo nível de albumina sérica. Tendo em vista a notável capacidade de síntese proteica do fígado, a hipoalbuminemia é um marcador de doença hepática grave. Entretanto, apresenta pouquíssima sensibilidade e grandes regressões da função hepática são necessárias para serem refletidas nos níveis de albumina. Em geral, é mais útil na doença hepática crônica.

Os fatores de coagulação são amplamente sintetizados no fígado; as anormalidades da coagulação podem ser um marcador da síntese da disfunção hepática. As medidas dos fatores específicos de coagulação como os fatores V e VII, foram usadas para avaliar a função hepática na população transplantada. O tempo de protrombina é o melhor teste para medir os efeitos da doença hepática na coagulação e, em geral, é um marcador da doença hepática crônica avançada. A doença hepática também pode afetar a coagulação através da coagulação intravascular e da má absorção de vitamina K.

Testes Diagnósticos Específicos

Uma vez que os testes de triagem aliados às observações clínicas tenham indicado doença do fígado, os testes específicos podem ser utilizados para ajudar a elucidar a etiologia e orientar o tratamento caso necessário. Os estudos sorológicos para hepatite são importantes para determinar a presença de hepatite viral. Os anticorpos autoimunes são usados para diagnosticar a cirrose biliar primária (antimitocondrial), a colangite esclerosante primária (antineutrofílica) e hepatite autoimune. Os níveis de α_1-antitripsina e ceruloplasmina auxiliam no diagnóstico de deficiência de α_1-antitripsina e doença de Wilson,

respectivamente. Os marcadores tumorais como alfafetoproteína (AFP) e antígeno carcinoembrionário (CEA) podem ajudar no diagnóstico e acompanhamento dos tumores primários e metastáticos do fígado.

Em geral, os testes funcionais hepáticos discutidos nesta seção são rotineiros, inespecíficos e de pouco ou nenhum valor prognóstico. Muitas tentativas foram feitas para a formulação de testes dinâmicos e quantitativos da função hepática, com base na capacidade do fígado para remover várias substâncias administradas de forma exógena. Apesar dos muitos anos de pesquisa, ainda não se tem certeza se estes testes de função hepática são melhores que os sistemas de escores derivados dos testes simples de sangue e das observações clínicas. Por exemplo, o teste respiratório de aminopirina tem como base liberação de CYP de aminopirina radiomarcada. Um teste respiratório mensurando o CO_2 radiomarcado, como resultado da degradação da aminopirina, é realizado após a administração, em um tempo determinado. Os resultados dependem fundamentalmente da massa hepática funcional, que costuma não se esgotar até a doença hepática em seu estádio final. Existem resultados de estudos comparando o teste respiratório de aminopirina com função hepática-padrão e a classificação de sistemas; seu principal valor parece ser o prognóstico na doença hepática crônica, mas claramente não é um teste efetivo para detectar a disfunção hepática subclínica.

As substâncias como a antipirina e a cafeína podem avaliar a função hepática de uma maneira similar, com resultados equivalentes. O exame de depuração da lidocaína fornece informações similares ao teste da aminopirina porque tem como base sua depuração pelo teste de CYP hepático. A depuração da lidocaína é dependente do fluxo sanguíneo e um complexo processo de distribuição, mas a mensuração de um de seus metabólitos, a monoetilglicinaexilidida (MEGX), simplificou enormemente o teste. Ele mostrou ter algum valor prognóstico na população de transplantados. O teste de eliminação de galactose baseia-se no papel do fígado na fosforilação da galactose e na sua conversão em glicose. A taxa na qual a galactose é eliminada da corrente sanguínea pode ser uma medida da função hepática. Os problemas relacionados com este teste são o fato de que as enzimas envolvidas são geneticamente heterogêneas, além da ocorrência de um considerável metabolismo extra-hepático. Além disso, várias amostras de sangue são necessárias, o que torna o teste desconfortável. O valor deste teste está na possibilidade de avaliar o prognóstico dos pacientes com doença hepática crônica, melhor do que uma triagem. O verde de indocianina é um corante eliminado pelo fígado por um processo mediado por um carreador e excretado na bile. Este corante é rapidamente captado na corrente sanguínea e não é metabolizado. Este é o único teste que mostrou ter algum significado prognóstico em paciente cirróticos submetidos à ressecção do fígado, embora ainda não haja estudos universais comprobatório sobre o mesmo e também uma aceitação universal.

Testes Quantitativos

Finalmente, foi proposta uma enorme quantidade de sistemas de escores com base na observação clínica e nos testes sanguíneos-padrão. O sistema mais usado é a modificação de Pugh dos escores de Child (Tabela 54-2). Embora todos estes sistemas estejam longe de serem perfeitos e também não sejam universalmente aceitos, o escore de Child-Pugh é o mais utilizado em pacientes cirróticos que necessitam de uma cirurgia hepática. As taxas de mortalidade e sobrevivência após a hepatectomia mostram uma correlação com este escore, mas nem sempre estão relacionadas com a falência do fígado. Pacientes Child-Pugh classe B e C têm maior mortalidade após hepatectomia parcial que os pacientes Child-Pugh classe A, que podem suportar uma hepatectomia alargada.[1,2] A presença de hipertensão portal tem se mostrado um preditor de resultados ruins após uma hepatectomia parcial. A presença de hipertensão portal em pacientes cirróticos geralmente se manifesta como trombocitopenia, esplenomegalia e presença de varizes intra-abdominais em imagiologia ou endoscopia. A melhor evidência de hipertensão portal é a medida dos níveis pressóricos por encunhamento através das veias supra-hepáticas e obter uma pressão superior a 10 mm Hg, cujos resultados mostraram estar fortemente correlacionados à insuficiência hepática pós-operatória.

Tabela 54-2

Classificação de Child-Pugh

	Nº de pontos		
FATOR	1	2	3
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de protrombina (segundos aumentados)	1-3	4-6	>6
Ascite	Nenhum	Leve	Moderada
Encefalopatia	Nenhum	Mínimo	Avançada

Classe A, 5-6 pontos; Classe B, 7-9 pontos; Classe C, 10-15 pontos.

Hipertensão portal

Atualmente, ainda não existe tratamento eficaz para os cirróticos. Como resultado, o tratamento tem sido focado no controle da hipertensão portal e suas complicações. O principal desafio para o hepatólogo e/ou cirurgião que está tratando dos pacientes com doença hepática terminal e cirrose é determinar quando o tratamento definitivo (p. ex., transplante de fígado), em vez de tratamento paliativo (p. ex., intervenções para prevenir hemorragia varicosa recorrente), deve ser utilizado.

Definição

Como é sabido, o fígado tem uma dupla vascularização composta pela veia porta e artéria hepática. O fluxo sanguíneo hepático é de 1.500 mL/minuto. Isto representa aproximadamente 25% do débito cardíaco. A veia porta contribui com 2/3 do fluxo sanguíneo hepático total, enquanto a perfusão arterial hepática é responsável por mais de 50% do suprimento de oxigênio do fígado. O volume de fluxo venoso portal é regulado indiretamente pela vasoconstrição e vasodilatação do leito arterial esplâncnico. Em contraste, arteríolas hepáticas respondem a catecolaminas circulantes e estimulação nervosa simpática; assim, o fluxo arterial hepático é regulado diretamente.

A hipertensão porta é definida por uma pressão portal maior do que 5 mm Hg. Entretanto, pressões mais elevadas são necessárias para iniciar a estimulação para o desenvolvimento da circulação colateral portossistêmica (8 a 10 mm Hg). Os vasos colaterais geralmente se desenvolvem onde a circulação venosa portal e sistêmicas estão em estreita proximidade (Fig. 54-18). A rede colateral composta pelas veias gástricas curtas e coronarianas drena para a veia ázigos e é clinicamente a mais importante, pois é responsável pela formação de varizes esofagogástrica. No entanto, outros locais onde se inclui a veia umbilical recanalizada através da veia porta esquerda para o sistema venoso epigástrico (cabeça de medusa), os vasos colaterais retroperitoneais e o plexo venoso hemorroidário fazem parte do conjunto de possibilidades que podem compor o sistema varicoso. Além de vasos colaterais extra-hepáticos, uma fração significativa do fluxo venoso portal atravessa os *shunts* anatômicos e fisiológicos (p. ex., capilarização dos sinusoides hepáticos) intra-hepáticos. À medida que a perfusão portal hepática diminui, o fluxo arterial hepático geralmente aumenta (resposta de tampão).[3]

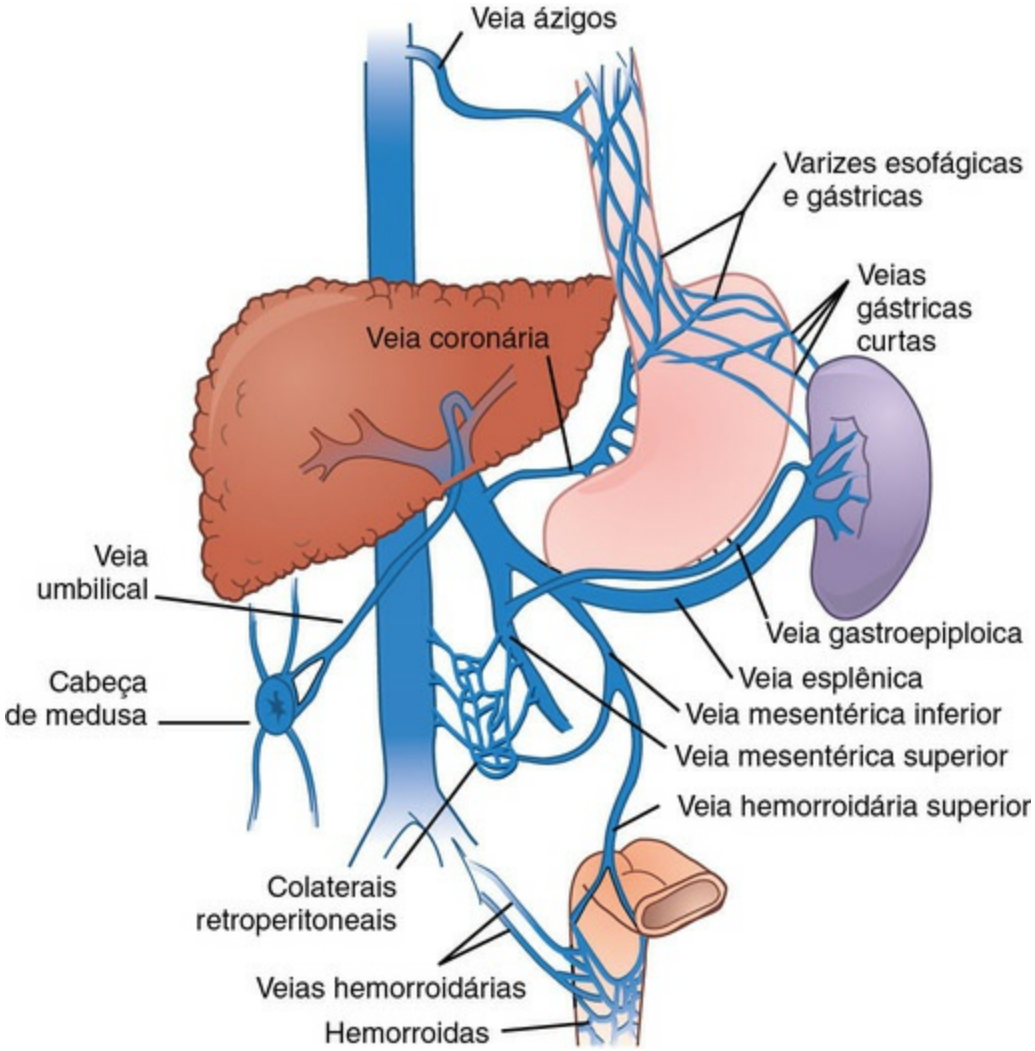


FIGURA 54-18 Vias colaterais portossistêmicas se desenvolvem onde os sistemas venosos portais sistêmicos e venosos estão em aposição bem próxima. (De Rikkers LF: Portal hypertension. Na at Miller [ed]: Physiology basis of modern surgical care, St Louis, 1988, Mosby, pp 417-428.)

Fisiopatologia

A hipertensão portal geralmente ocorre devido a maior resistência ao afluxo venoso portal de localização pré-hepática, intra ou pós- hepática. Vários fatores podem contribuir para isso, incluindo os seguintes: (1) maior resistência passiva secundária à fibrose e nódulos regenerativos; (2) aumento da resistência vascular hepática causada por vasoconstrição ativa, norepinefrina, endotelina e outros vasoconstritores humorais; (3) aumento do fluxo venoso portal secundário para a hiperdinâmica circulação sistêmica e hiperemia esplâncnica. O último é um contribuinte importante para a manutenção da hipertensão portal com o desenvolvimento sistêmico das colaterais. Infelizmente, as causas exatas permanecem desconhecidas, mas os hormônios esplâncnicos, a diminuição da sensibilidade da vasculatura esplâncnica às catecolaminas e o aumento da produção de óxido nitroso e prostaciclina podem estar envolvidos. A compreensão da fisiopatologia da hipertensão portal pode ter implicações terapêuticas, pois estes fatores podem representar alvos para o tratamento.

A causa mais comum de hipertensão portal pré-hepática é a trombose da veia porta. Esta é responsável por aproximadamente 50% dos casos da hipertensão portal em crianças. Quando a veia porta é trombosada na ausência de doença hepática, vasos colaterais portal hepatopetal (para o fígado) se desenvolvem para restaurar a perfusão portal. Esta combinação é denominada *degeneração cavernomatosa da veia porta*. A trombose da veia esplênica isolada (hipertensão portal esquerda) é geralmente secundária

a pancreatites e/ou neoplasia. O resultado é a hipertensão venosa gastroesplênica, com a veia mesentérica superior e a pressão portal venosa normal. A veia gastroepiploica esquerda torna-se o maior vaso colateral das varizes gástricas, que se desenvolvem em vez de varizes esofagianas. É importante reconhecer essa variante de hipertensão portal porque ela é facilmente revertida pela esplenectomia isolada.

O local de resistência aumentada na hipertensão portal intra-hepática pode ser no nível pré-sinusoidal, sinusoidal ou pós-sinusoidal. Frequentemente, mais de um nível pode estar envolvido. A causa mais comum de hipertensão pré-sinusoidal intra-hepática é esquistossomose. Além disso, muitas causas de cirrose alcoólica podem resultar em hipertensão portal pré-sinusoidal. Por outro lado, a, cirrose alcoólica – que é a causa mais comum de hipertensão portal nos Estados Unidos – geralmente provoca aumento da resistência no nível de fluxo portal sinusoidal (secundária à deposição de colágeno no espaço de Disse) e pós-sinusoidal (secundária à regeneração de nódulos distorcidos das pequenas veias hepáticas).

As causas pós-hepáticas ou pós-sinusoidais da hipertensão portal são raras; elas incluem síndrome Budd-Chiari (trombose da veia hepática), pericardite constritiva e insuficiência cardíaca. Raramente, o aumento do fluxo venoso portal sozinho, secundário à esplenomegalia volumosa (p. ex., hipertensão portal idiopática) ou uma fístula arteriovenosa esplâncnica, causam hipertensão portal.

Avaliação da Doença Hepática Crônica e Hipertensão Portal

Os principais aspectos da avaliação de um paciente com suspeita de doença hepática crônica ou complicações de hipertensão portal são os seguintes: (1) o diagnóstico da doença hepática subjacente; (2) a estimativa da reserva funcional hepática; (3) a definição da anatomia venosa portal e avaliação hemodinâmica hepática; e (4) a identificação do local de hemorragia gastrointestinal superior, se presente. Essas categorias diagnósticas assumem diferentes graus de importância, dependendo da situação clínica. Por exemplo, a estimativa da reserva funcional hepática é útil para determinar o risco associado à intervenção terapêutica e está indicado tratamento definitivo (p. ex., transplante hepático) ou tratamento paliativo (p. ex., ligadura endoscópica de varizes ou um procedimento de *shunt*).

Hemorragia Varicosa

O sangramento das varizes esofagogástricas é a única complicação da hipertensão portal mais ameaçadora à vida. Ele é responsável por aproximadamente 1/3 de todas os óbitos em pacientes com cirrose. Aproximadamente 50% destas mortes são causadas por sangramento incontrolável. O risco de óbito por sangramento está principalmente relacionado com a reserva funcional hepática subjacente. Os pacientes com obstrução venosa portal extra-hepática e função hepática normal raramente morrem de varizes hemorrágicas, enquanto aqueles com cirrose descompensada (p. ex., a classe de Child-Pugh C) podem alcançar uma taxa de mortalidade superior a 50%. Uma vez controlado, o risco de ressangramento das varizes ocorre nos primeiros dias após o início da hemorragia; esta possibilidade diminui rapidamente entre esse período e a sexta semana. Subsequentemente, o risco retorna à taxa pré-hemorrágica.

Tratamento

A terapia para hipertensão portal e hemorragia varicosa evoluiu ao longo do tempo e agora engloba um espectro de modalidades de tratamento em que terapias sequenciais são muitas vezes necessárias.[4,5] Os tratamentos conservadores são geralmente os preferidos para pacientes com sangramento agudo; são muitas vezes de alto risco cirúrgico devido à função hepática descompensada. Entretanto, apenas um tratamento associado com mínima morbimortalidade deve ser considerado para profilaxia, pois cerca de 2/3 dos pacientes com varizes jamais irão sangrar.

O tratamento de emergência deve ser conservador, sempre que possível. A abordagem endoscópica (p. ex., esclerose ou ligadura) tem se tornado a base do tratamento não cirúrgico da hemorragia aguda porque o sangramento pode ser controlado em mais de 85% dos pacientes. Isto permite um controle clínico para a melhora da função hepática, resolução de ascite e encefalopatia, e melhora da nutrição antes do tratamento definitivo para a prevenção de sangramento recorrente ser instituída. A farmacoterapia pode também ser adotada e vários estudos têm sugerido que ela pode ser tão eficaz quanto a abordagem endoscópica. O tamponamento com balão, que é raramente usado, pode salvar vidas em pacientes com hemorragia exsanguinante quando outros métodos conservadores não são bem- sucedidos. Uma derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) é outra opção de tratamento no qual uma conexão é criada percutaneamente no fígado, entre a porta e a circulação sistêmica, para reduzir a pressão portal em pacientes com complicações relacionadas à hipertensão portal. O TIPS substituiu *shunts* cirúrgicos para

tratar a hemorragia digestiva alta aguda quando a farmacoterapia e o tratamento endoscópico não conseguem controlar o sangramento. Como resultado, a intervenção cirúrgica de emergência na maioria dos centros é reservada para pacientes selecionados que não são candidatos a TIPS.

Farmacoterapia

A terapia médica deve ser iniciada no começo do sangramento varicoso. Considerando que as infecções são comuns em pacientes com sangramento varicoso, a antibioticoterapia profilática deve ser iniciada. Isso mostrou reduzir a taxa de infecção em mais de 50%, diminuir o ressangramento e melhorar a sobrevida. Estudos randomizados mostraram também que a somatostatina e seu análogo octreotide de mais longa ação, são tão eficazes quanto o tratamento endoscópico para controle da hemorragia digestiva varicosa aguda. Devido aos efeitos colaterais mínimos e a facilidade de administração, o octreotide agora é comumente usado como complemento à terapia endoscópica. Na verdade, a combinação da terapia endoscópica e octreotide é mais eficaz no controle do sangramento que o octreotide isolado e é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes. Em casos graves de hemorragia, a vasopressina pode ser usada para reduzir o fluxo sanguíneo esplâncnico. Entretanto, devido aos efeitos adversos sistêmicos da vasopressina, a nitroglicerina deve ser infundida simultaneamente e então monitorada, tendo em vista o controle da pressão arterial.

Tamponamento de Varizes

Alguns estudos controlados mostraram que o tamponamento com balão é tão eficaz quanto a farmacoterapia e a terapia endoscópica para controlar a hemorragia digestiva aguda alta. As principais vantagens do tamponamento das varizes usando o balão de Sengstaken-Blakemore são a imediata cessação do sangramento em mais de 85% dos pacientes, bem como a disponibilidade difundida desse dispositivo (Fig. 54-19). No entanto, também existem desvantagens significativas do tamponamento com balão, incluindo hemorragia recorrente frequente em até 50% dos pacientes, após o esvaziamento do balão, desconforto considerável para o paciente e uma alta incidência de complicações graves quando usado incorretamente por um profissional de saúde inexperiente.

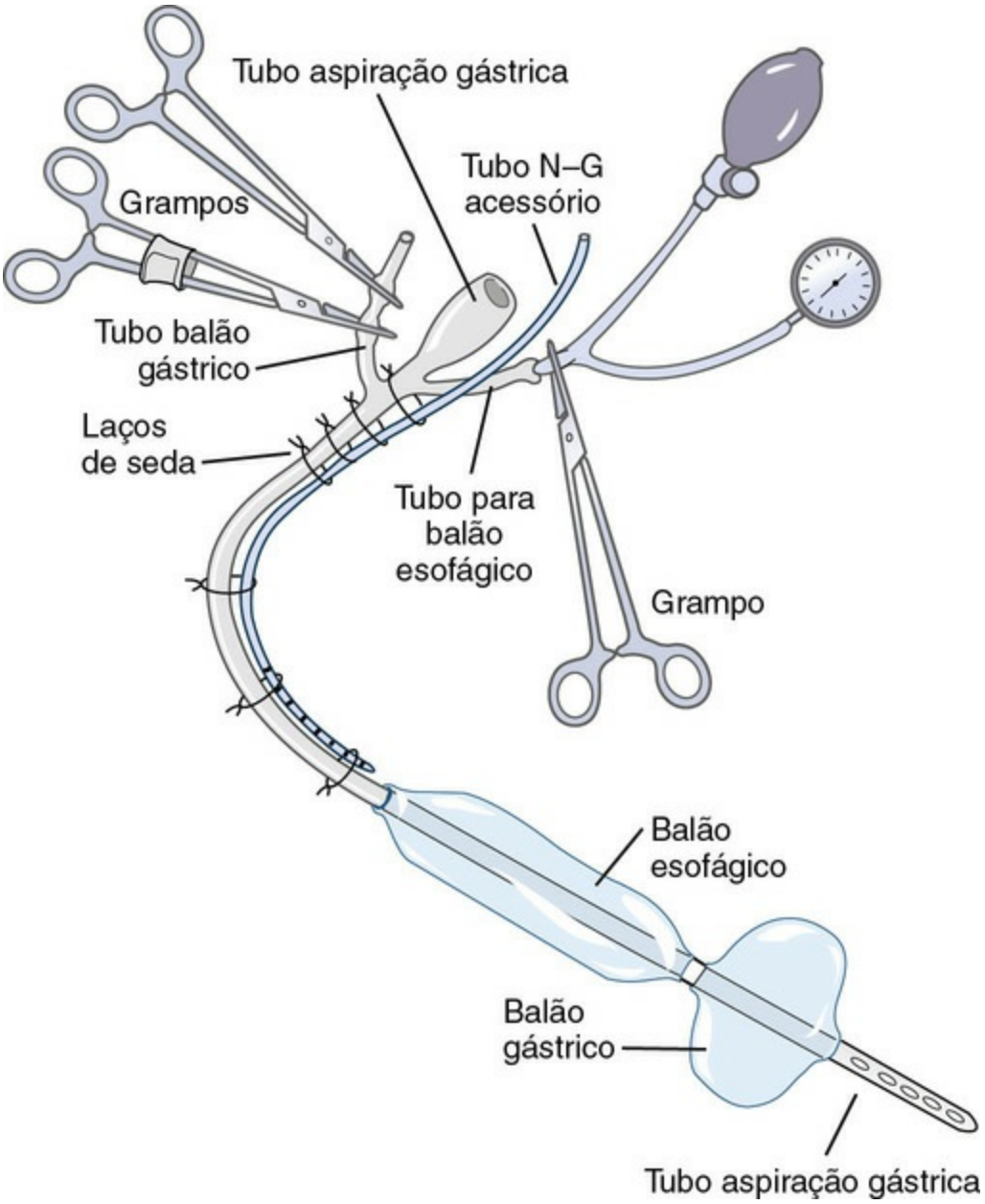


FIGURA 54-19 Sonda de Sengstaken-Blakemore modificada. Observe a sonda nasogástrica acessória para aspiração de secreções acima do balão esofágico e os dois grampos, presa com fita, para evitar a descompressão inadvertida do balão gástrico. (De Rikkers LF: Portal Hypertension. Em Goldsmith H [ed]: Practice of surgery, Philadelphia, 1981, Harper & Row, pp 1-37.)

Abordagens Intervencionistas

Na maioria das instituições, o TIPS tornou-se o tratamento de escolha para as hemorragias varicosas agudas quando a farmacoterapia e o tratamento endoscópico falham.

Abordagens Cirúrgicas

Os procedimentos cirúrgicos são geralmente reservados para as situações nas quais o TIPS não está indicado ou não está disponível. A seleção da operação de emergência apropriada deve ser guiada principalmente pela experiência do cirurgião. Embora as terapias não cirúrgicas sejam eficazes na maioria dos pacientes com hemorragia varicosa aguda, uma operação de emergência deve ser prontamente realizada quando medidas menos invasivas não conseguem controlar a hemorragia ou não estão indicadas.

As situações mais comuns que necessitam de cirurgia de urgência ou emergência são falhas do tratamento endoscópico, fracasso da terapia endoscópica a longo prazo, hemorragia por varizes gástricas ou gastropatia portal hipertensiva e insucesso na colocação do TIPS.

A transecção esofágica com um grampeador é rápida e relativamente simples, mas as taxas de ressangramento após esse procedimento são elevadas. Além disso, há pouca evidência de que as taxas de mortalidade sejam menores do que após a descompressão portal.

Uma operação de *shunt* comumente realizada em situações de emergência é o *shunt* porto-cava porque é rápida e efetivamente descomprime a circulação venosa portal. Resultados impressionantes foram obtidos por Orloff *et al.*[6], mas não por outros, quando um *shunt* porto-cava de emergência foi utilizado como terapia de rotina para hemorragia varicosa aguda. Em pacientes que não estão ativamente sangrando no momento da cirurgia e naqueles nos quais o sangramento está temporariamente controlado pela farmacoterapia ou tamponamento com balão, uma operação mais complexa, como a derivação esplenorrenal distal, pode ser apropriada. A principal desvantagem da cirurgia de emergência é que as taxas de mortalidade excedem 25% na maioria das séries relatadas. A mortalidade pós-operatória precoce geralmente está relacionada com *status* da reserva funcional hepática, e não ao tipo de operação de emergência selecionado.

Prevenção da Hemorragia Varicosa Recorrente

Depois que um paciente tem sangramento de varizes, a probabilidade de um episódio subsequente ultrapassa os 70%. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com hemorragia varicosa têm doença hepática crônica, o desafio do tratamento a longo prazo é a prevenção de hemorragia recorrente e a manutenção de uma função hepática satisfatória. As opções disponíveis para o tratamento definitivo incluem farmacoterapia, e a repetição do tratamento endoscópico, o TIPS, as operações de *shunts* (p. ex., não seletiva, seletiva, parcial), e os vários procedimentos não *shunts* e transplante de fígado. O esquema de tratamento mais eficaz geralmente requer duas ou mais destas terapias na sequência. Na maioria dos centros, o tratamento inicial consiste em farmacoterapia ou terapia endoscópica com descompressão portal por meio de TIPS ou um *shunt* cirúrgico reservado para os fracassos do tratamento de primeira linha. O transplante hepático é utilizado para pacientes com doença hepática em estádio final.

Farmacoterapia

Uma meta-análise de estudos controlados com beta- adrenérgico não seletivo tem demonstrado que esse tratamento diminui significativamente a probabilidade de hemorragia recorrente e mostra uma tendência de redução da mortalidade.[7] A combinação de betabloqueadores e nitrato de ação prolongada (p. ex., mononitrato 5-isossorbida) mostrou ser mais eficaz do que a ligadura varicosa.[8] A terapia de associação é também mais eficaz do que o betabloqueador isoladamente. A farmacoterapia a longo prazo deve ser utilizada apenas em pacientes complacentes que são observados cuidadosamente por seu médico.

Terapia Endoscópica

Vários ensaios controlados e uma meta-análise comparando escleroterapia endoscópica com as ligaduras de varicosas têm mostrado uma vantagem significativa com esta última técnica. As complicações são menos frequentes após a ligadura das varizes e menos sessões de tratamento são necessárias para erradicar as mesmas (Fig. 54-20). Também, as taxas de ressangramento e mortalidade parecem ser menores após a ligadura varicosa. A combinação de ligadura de varizes e farmacoterapia com betabloqueadores não seletivos é mais eficaz que a ligadura varicosa isolada.[9]

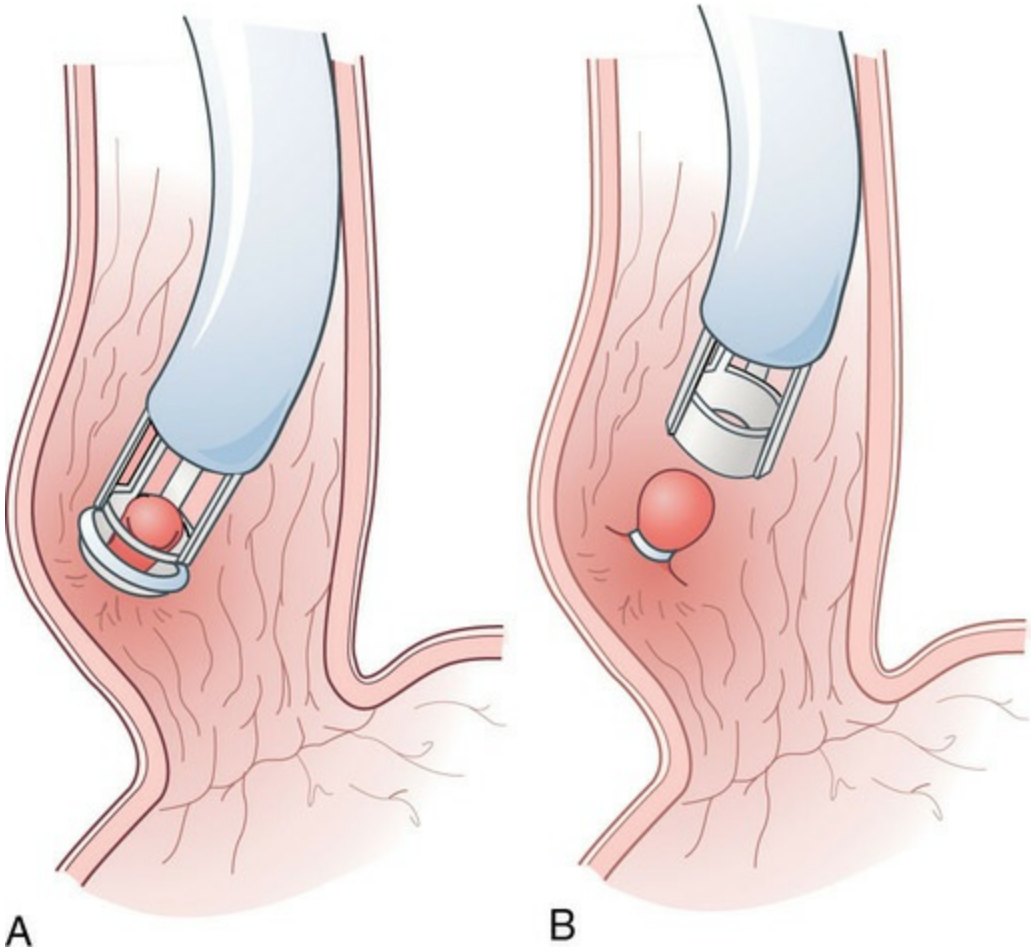


FIGURA 54-20 Ligadura endoscópica de varizes esofágicas. **A**, A variz é atraída para o ligador pela sucção. **B**, O anel O é aplicado. (De Turcotte JG, Roger SE, FE Eckhauser: Portal hypertension. In Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT [eds]: Surgery: Scientific principles and practice, 1993, Philadelphia, JB Lippincott, p 899.)

Vários estudos controlados comparando a terapia endoscópica crônica ao tratamento clínico convencional foram realizados. Ainda que poucos pacientes que receberam tratamento endoscópico, além do tratamento médico, tenham experimentado ressangramentos em todas as investigações, a taxa de recorrência foi de aproximadamente 50% nos pacientes sob a terapia endoscópica. O ressangramento é mais frequente no primeiro o ano após o episódio inicial. A taxa de ressangramento diminui em cerca de 15% anualmente. Embora um único episódio de hemorragia recorrente não signifique fracasso da terapia, a hemorragia descontrolada, os vários episódios de ressangramentos volumosos, a hemorragia de varizes gástricas e a gastropatia hipertensiva implicam a necessidade da substituição da terapia endoscópica por outra modalidade de tratamento. Ocorre fracasso do tratamento endoscópico secundário há ressangramentos em até um terço dos pacientes. Assim, a terapia endoscópica é uma abordagem inicial racional para muitos pacientes que apresentam sangramento de varizes esofágicas, mas o tratamento subsequente com TIPS, uma operação de não derivação (*shunt*), um procedimento de *shunt* ou mesmo um transplante de fígado deve ser indicado para uma porcentagem significativa de pacientes. Por causa das suas taxas de fracassos relativamente elevadas, uma sessão de terapia endoscópica repetida não deve ser adotada para pacientes que não dispõem de possibilidade de atendimento rápido por viverem a longa distância de uma assistência médica avançada.

Terapia Intervencionista

O TIPS está sendo cada vez mais utilizado como um tratamento definitivo para os pacientes que sangram de hipertensão portal (Fig. 54-21). A principal limitação do TIPS, entretanto, é uma alta incidência (até 50%) de estenose ou trombose do *shunt* no primeiro ano. A estenose do *shunt*, geralmente é secundária à

hiperplasia da neointimal, e é mais frequente que a trombose e pode ser resolvida por dilatação do TIPS com balão ou, em alguns casos, pela realização de um *shunt* secundário. A oclusão total de *shunt* ocorre em 10 a 15% dos pacientes. A estenose e a trombose do *shunt* são muitas vezes seguidas por hemorragia hipertensiva portal recorrente. A estenose do TIPS e/ou a oclusão podem se tornar menos frequentes de acordo com o aprimoramento do TIPS (p. ex., *stents* revestidos).

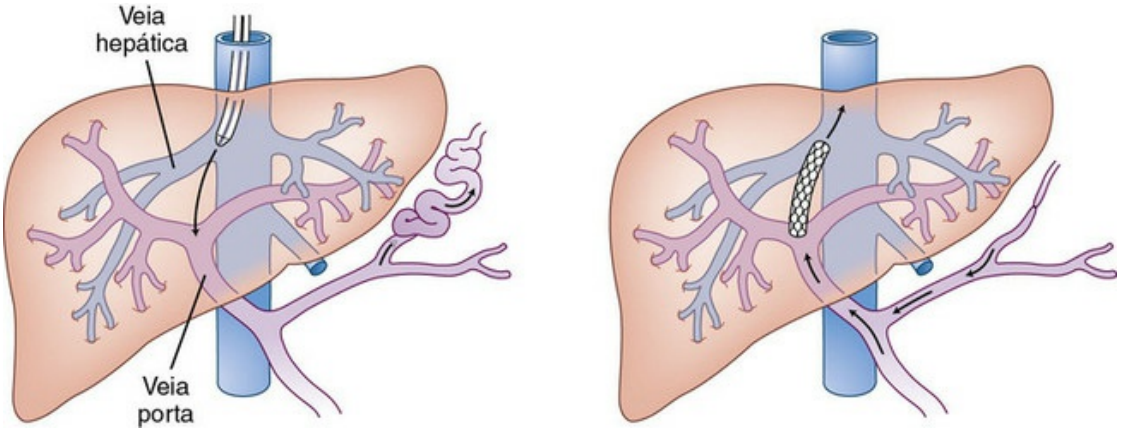


FIGURA 54-21 Hepatócitos. Organelas intracelulares são representadas. Observam-se os sinusoides alinhados endotelialmente nos dois lados da célula. Entre as microvilosidades da membrana plasmática do hepatócito e sinusoides, fluido extracelular espaço de Disse é demonstrado. Ao longo da membrana plasmática intercelular lateral, canalículos biliares são formados pelas células adjacentes onde microvilos se estendem para o canalículo. Visualizando a célula em três dimensões, canalículos biliares formam um anel ao redor de cada hepatócito.

Os TIPS foram comparados com estudos de terapia endoscópica sequencial em 11 estudos aleatórios controlados. Menor número de pacientes ressangram após o TIPS (19%) quando comparado com o tratamento endoscópico (47%), mas a encefalopatia foi significativamente mais comum em pacientes com TIPS (34%). As disfunções do TIPS foram observadas em 50% dos pacientes. A principal vantagem do TIPS é que é uma abordagem não cirúrgica. Assim, parece ser a terapia ideal quando é necessária descompressão portal apenas a curto prazo. Os candidatos a transplante hepático que não obtiveram êxito na terapia endoscópica e/ou farmacológica, portanto, são adequados para o TIPS seguidos de transplante quando um órgão doador se torna disponível. Como resultado, o paciente é protegido contra a possibilidade de sangramento nesse ínterim, e o procedimento de transplante pode ser facilitado pela menor pressão portal. Outro grupo de pacientes nos quais o TIPS pode ser vantajoso inclui aqueles com descompensação funcional hepática avançada que provavelmente não sobreviveriam tempo suficiente sem o aporte do TIPS. Porque funcionam como uma derivação portossistêmica laterolateral, o TIPS também é eficaz para o tratamento da ascite clinicamente intratável.

Tratamento Cirúrgico

As derivações portossistêmicas são seguramente o meio mais eficaz de prevenção das hemorragias recorrentes em pacientes com hipertensão portal. Esses procedimentos são eficazes, porque descomprimem o sistema venoso portal em diferentes níveis de intensidade por derivação do fluxo portal para a menor pressão do sistema venoso sistêmico. Entretanto, o desvio do sangue portal, que contém hormônios hepatotrópicos, nutrientes e toxinas cerebrais também é responsável por consequências adversas das operações de derivações – ou seja, encefalopatia portossistêmica e insuficiência hepática exacerbada. Conforme for, se descomprimem completamente, compartimentalizam ou descomprimem parcialmente a circulação venosa portal, as derivações portossistêmicas podem ser classificadas como não seletivas, seletiva ou parcial. Além da descompressão varicosa, *shunts* seletivo e parcial portossistêmicos também têm o objetivo de preservar a perfusão portal hepática e, portanto, prevenir ou minimizar as consequências adversas desses procedimentos.

Shunts não Seletivos

As derivações não seletivas usualmente utilizadas, para desviar completamente o fluxo portal, são os *shunts* porto-cava terminolateral (fístula de Eck), *shunt* porto-cava laterolateral, *shunts* de interposição porto-cava calibrado e *shunt* esplenorrenal convencional (Fig. 54-22). A derivação porto-cava terminolateral é o protótipo de *shunts* não seletivos e é o único procedimento de derivação que tem sido comparado com o tratamento clínico convencional em estudos randomizados controlados. A Figura 54-23 mostra dados da sobrevida de quatro estudos controlados da derivação porto-cava terapêutico, realizada em pacientes com hemorragia varicosa prévia. As causas mais comuns de êxito letal em pacientes tratados clinicamente e derivados foram ressangramento e aceleração de insuficiência hepática, respectivamente. Embora não possa ser mostrada nenhuma vantagem da sobrevida para pacientes com *shunt*, todos estes estudos tinham um viés cruzado em favor dos pacientes tratados clinicamente, vários dos quais receberam um *shunt* quando apresentaram a hemorragia varicosa recorrente intratável. Além disso, quase todos os pacientes do estudo eram portadores de cirrose alcoólica; portanto, esses resultados não necessariamente se aplicam a outras causas de hipertensão portal. Outros achados importantes desses estudos randomizados incluem um controle confiável dos sangramentos em pacientes derivados que apresentam taxas de, ressangramento varicoso em mais de 70% dos pacientes tratados clinicamente, além de apresentarem encefalopatia, muitas vezes intensa, em 20 a 40% dos pacientes com derivações.

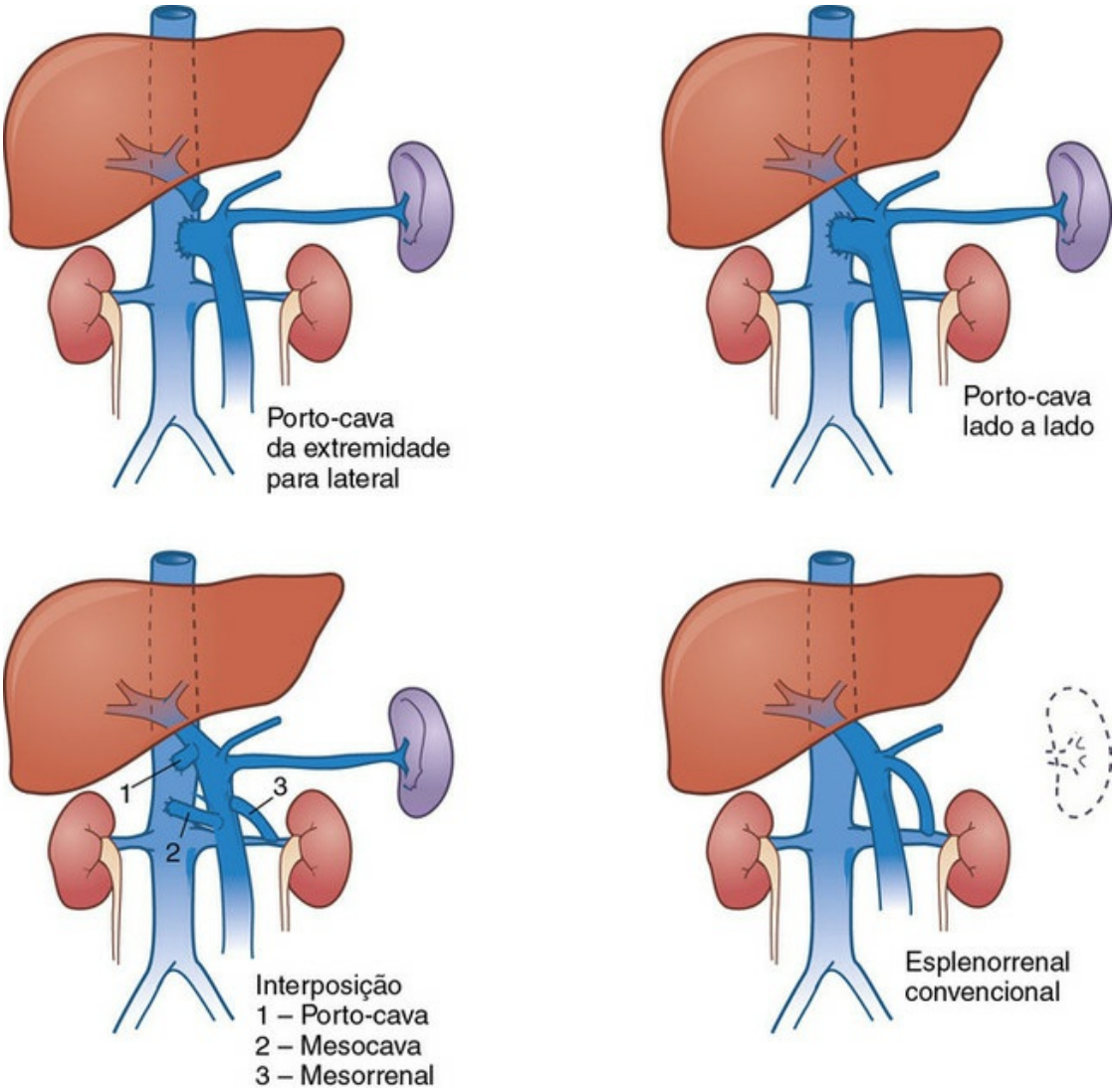


FIGURA 54-22 *Shunts* não seletivos desviam completamente o fluxo sanguíneo portal para fora do fígado. (De Rikkers LF: Portal hypertension. Em Moody F G, Carey L C, Scott Jones RS, *et al.* (eds): Surgical treatment of digestive disease, Chicago, 1986, Year Book Medical, pp 409-424.)

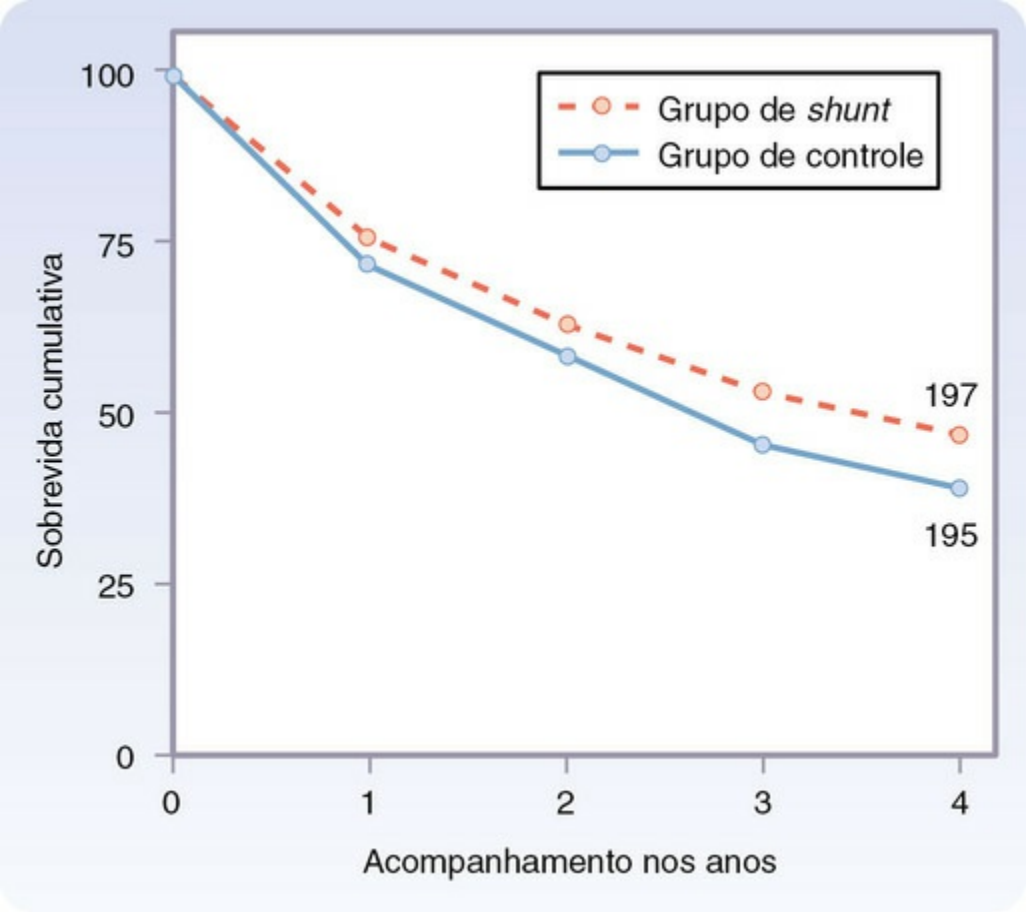


FIGURA 54-23 Dados de sobrevivência cumulativa de quatro estudos controlados do *shunt* porto-cava *versus* tratamento clínico convencional. (De Boyer TD: Portal hypertension and its complications: Bleeding esophageal varices, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. In Zakim D, Boyer TD [eds]: Hepatology: A textbook of liver disease, Philadelphia, 1982, WB Saunders, pp 464-499.)

Todas as demais derivações não seletivas assinaladas na Figura 54-22 mantêm a continuidade da veia porta, ou seja, conectam a veia porta e os sistemas venosos sistêmicos de forma laterolateral. Portanto, esses procedimentos descomprimem a circulação venosa esplâncnica e a rede sinusoidal intra-hepática. Como o fígado e os intestinos são importantes colaboradores para a formação da ascite, os *shunts* portossistêmicos laterolaterais são os procedimentos de derivação mais eficazes para aliviar a ascite, bem como para prevenir sangramento varicoso recorrente. Quando se desvia completamente o fluxo portal, como no *shunt* porto-cava terminolateral, no entanto, *shunts* lado a lado também aceleram a insuficiência hepática e também levam à encefalopatia pós-*shunt* com elevada frequência.

A esplenorrenal convencional consiste na anastomose da porção proximal da veia esplênica proximal com a veia renal. A esplenectomia também é realizada. Por ser de menor calibre do que a porção distal, este tipo de derivação é mais sujeito a trombose. Embora em uma série inicial tenha sido observado que a encefalopatia pós-*shunt* era menos comum após a derivação esplenorrenal convencional do que após o *shunt* porto-cava, análises subsequentes sugeriram que esta reduzida frequência de encefalopatia estaria provavelmente relacionada com a restauração da perfusão hepática portal após trombose do *shunt*, desenvolvido em muitos pacientes. Uma derivação esplenorrenal convencional de calibre suficiente para permanecer patente se dilata gradualmente e eventualmente proporciona uma descompressão portal completa pela derivação do fluxo portal. Uma suposta vantagem do procedimento é que o hiperesplenismo é eliminado pela esplenectomia. A trombocitopenia e leucopenia que acompanham a hipertensão portal, no entanto, raramente são de importância clínica, tornando a esplenectomia um processo desnecessário na maioria dos pacientes.

Em resumo, os *shunts* não seletivos efetivamente descomprimem as varizes. Por causa da derivação completa do fluxo portal, entretanto, elas são complicadas por frequente encefalopatia pós-operatória e

insuficiência hepática progressiva. Os *shunts* laterolaterais não seletivos efetivamente aliviam a ascite e previnem a hemorragia varicosa. Atualmente os *shunts* não seletivos são raramente indicados. O TIPS, também um *shunt* não seletivo, é a terapia de escolha para a maioria das situações nas quais os *shunts* não seletivos eram usados anteriormente (p. ex., pacientes com sangramento de varizes e ascite clinicamente intratável). Geralmente, um *shunt* não seletivo é realizado apenas quando não se pode utilizar o TIPS ou quando há uma tentativa fracassada de sua utilização.

Shunts seletivos

As deficiências clínicas e hemodinâmicas de *shunts* não seletivos estimularam o desenvolvimento do conceito de descompressão seletiva das varizes. Em 1967, Warren *et al*. introduziram esplenorrenal distal e, no ano seguinte, Inokuchi *et al*. relataram seus resultados iniciais com o *shunt* de veia gástrica esquerda com a cava. Este último procedimento consiste na interposição de um enxerto entre a veia gástrica (coronária estomáquica) esquerda e a VCI. Portanto, ele atua diretamente e seletivamente na descompressão das varizes esofagogástricas. No entanto, apenas uma minoria de pacientes com hipertensão portal tem anatomia apropriada para esta operação; a experiência com ela tem sido limitada ao Japão e estudos não controlados têm sido realizados

A derivação esplenorrenal distal consiste na anastomose da extremidade distal da veia esplênica à veia renal esquerda e ligadura de todos os vasos colaterais (p. ex., veia coronária e veias gastroepiploica), que conectam a veia mesentérica superior aos componentes gastroesplênicos da circulação venosa esplâncnica (Fig. 54-24). Isso resulta na separação da circulação venosa portal em um circuito venoso descomprimido gastroesplênico e alta pressão no sistema venoso mesentérico superior que continua para perfundir o fígado. Embora o procedimento seja tecnicamente difícil, pode ser empregado com eficiência por cirurgiões bem treinados que têm domínio dos princípios da cirurgia vascular.

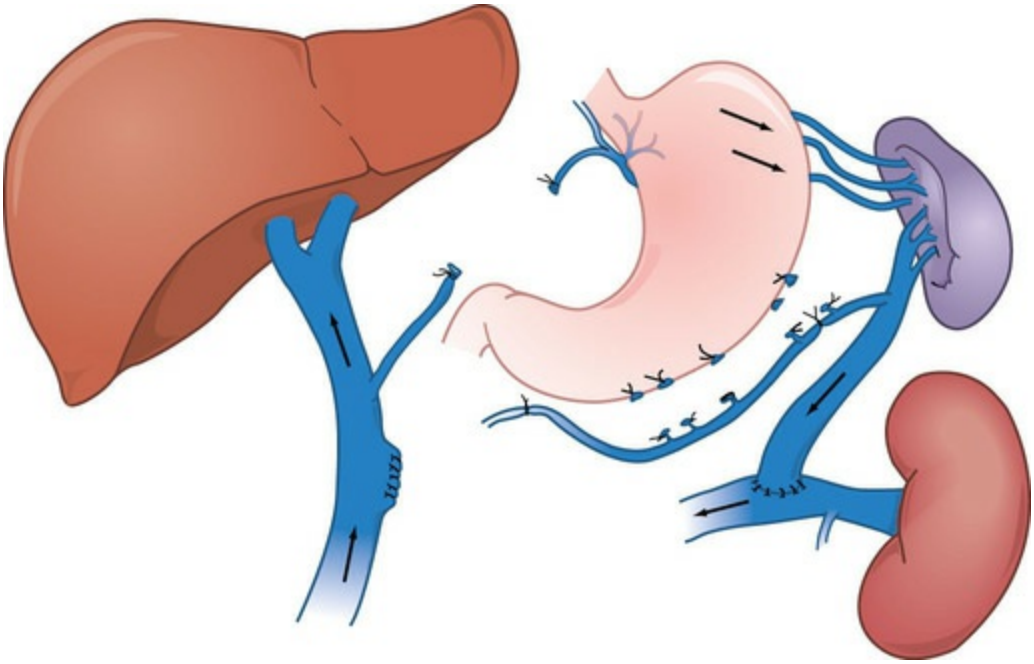


FIGURA 54-24 Esplenorrenal distal fornece seletiva descompressão varizes das veias gástricas curtas, baço e veia esplênica à veia renal esquerda. Perfusão portal hepática é mantida pela interrupção da veia umbilical, veia coronária, veia gastroepiploica e quaisquer outros colaterais proeminentes. (De Salam AA: Distal splenorenal shunts: Hemodynamics of total versus selective. In Baker RJ, Fischer JE (eds): Mastery of surgery, ed 4, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1357-1366.)

Nem todos os pacientes são candidatos a derivação esplenorrenal distal. Devido à hipertensão sinusoidal e mesentérica serem conservadas e importantes vias linfáticas seccionadas durante a dissecção da veia

renal esquerda, a esplenorrenal distal tende a agravar em vez de aliviar a ascite. Assim, pacientes com ascite clinicamente intratáveis não devem ser submetidos a esse procedimento. No entanto, a maior parte dos pacientes que desenvolvem ascite transitória após o controle de uma hemorragia varicosa é candidata a uma derivação seletiva. Outra contraindicação para uma derivação esplenorrenal distal é esplenectomia prévia. O diâmetro de veia esplênica com menos de 7 mm é uma contraindicação relativa ao procedimento, porque a incidência de trombose da derivação é alta quando se usa uma veia de pequeno diâmetro. Embora a descompressão varicosa seletiva seja um conceito fisiológico seguro, a esplenorrenal distal permanece controversa após uma vasta experiência clínica de quase 40 anos.

Embora o *shunt* esplenorrenal distal proporcione a conservação do fluxo portal em mais de 85% dos pacientes durante o pós- operatório precoce, o sistema venoso mesentérico de alta pressão gradualmente cria colaterais para o *shunt* de baixa pressão, resultando em perda do aporte portal em aproximadamente 50% dos pacientes por ano. O grau e a duração da preservação do fluxo portal dependem da causa da hipertensão portal e os detalhes técnicos da operação, na medida em que as circulações mesentérica e gastroesplênica venosa são desconectadas. Embora o fluxo portal seja mantido na maioria dos pacientes com cirrose alcoólica e hipertensão portal não cirrótica (p. ex., trombose da veia porta), o aporte sanguíneo portal estabelece rapidamente colaterais com o *shunt* em pacientes com cirrose alcoólica.

A modificação do *shunt* esplenorrenal distal em consequência de ligadura proposital ou acidental da veia coronária estomáquica resulta na perda precoce do fluxo portal. Mesmo quando todos os vasos colaterais importantes são ligados, o fluxo portal pode ser gradualmente desviado através de uma rede colateral pancreática (sifão pancreático). Essa via pode ser desconectada por toda a extensão da veia esplênica com o pâncreas, ou seja, a desconexão esplenopancreática, que resulta em melhor preservação da perfusão portal hepática, especialmente em pacientes com cirrose alcoólica. No entanto, esta abordagem do procedimento o torna tecnicamente mais difícil, além de apresentar uma desvantagem significativa em uma era em que menos *shunts* estão sendo realizados por causa do aumento do uso da terapia endoscópica, TIPS e transplante de fígado.

Seis das sete comparações controladas de *shunt* esplenorrenal distal para derivações não seletivas incluíram pacientes cirróticos predominantemente alcoólicos. Nenhum desses estudos mostrou uma vantagem para qualquer procedimento em relação a sobrevida a longo prazo. Três dos estudos encontraram uma frequência menor de encefalopatia após a derivação esplenorrenal distal, enquanto outros estudos não mostraram nenhuma diferença na incidência desta complicação pós-operatória. Em contrapartida com a sobrevida, encefalopatia é um ponto subjetivo que foi avaliado com vários métodos nos ensaios. Outro ponto importante, comparando-se os tratamentos para hemorragia varicosa, foi a eficácia com que o sangramento recorrente foi impedido. Em quase todas as séries não controladas e controladas da derivação esplenorrenal distal, esse procedimento foi equivalente a *shunts* não seletivos na prevenção de hemorragia recorrente. Principalmente por causa desses resultados inconsistentes de estudos controlados, não há consenso sobre qual procedimento de *shunt* é superior em pacientes com cirrose alcoólica. Quanto à qualidade de vida (p. ex., taxa de encefalopatia inferior) os resultados foram melhores no grupo de derivação esplenorrenal distal em três dos estudos, e parece haver uma vantagem na descompressão seletiva das varizes, mesmo nesta população.

Consideravelmente, menos dados estão disponíveis sobre derivação seletiva na hipertensão portal não cirrótica e cirrose alcoólica. Porque a perfusão portal hepática após a derivação esplenorrenal distal é melhor preservada nessas categorias de doença, se poderia esperar resultados mais animadores. Um único estudo controlado em pacientes com esquistossomose (hipertensão portal pré-sinusoidal) mostrou uma frequência menor de encefalopatia após *shunt* esplenorrenal distal do que após um *shunt* esplenorrenal convencional (não seletivo). Outra grande série da Emory University mostrou que *shunt* esplenorrenal distal está associado a melhor sobrevida em pacientes com cirrose não alcoólica que naqueles com cirrose alcoólica. No entanto, isso não foi um achado consistente em todos os centros em que foram realizados *shunts* esplenorrenais distais.

Vários estudos controlados também têm comparado a derivação esplenorrenal distal com a terapia endoscópica sequencial. Nessas investigações, as hemorragias recorrentes foram mais efetivamente eliminadas pela derivação seletiva do que pela escleroterapia. No entanto, a perfusão portal hepática manteve-se em uma fração significativamente maior nos pacientes submetidos à escleroterapia. Apesar dessa vantagem hemodinâmica, as taxas de encefalopatia foram semelhantes após as duas terapias.

Dois estudos norte-americanos foram diferentes em relação ao efeito destes tratamentos na sobrevida a longo prazo. A escleroterapia com intervenção cirúrgica para um terço de insucesso de escleroterapia resultou na sobrevida significativamente melhor do que o de *shunt* seletivo isolado, enquanto 85% dos insucessos de escleroterapia poderiam ser salvos por cirurgia. Em contraste, uma investigação semelhante conduzida em uma área esparsamente populosa (planícies montanhosas do oeste) mostrou uma sobrevida

superior após a *shunt* esplenorrenal distal. Apenas 31% dos fracassos das escleroterapias poderiam ser salvos por cirurgia neste estudo. Os resultados de sobrevida destes dois estudos sugerem que a terapia endoscópica é um tratamento inicial racional para pacientes com sangramento de varizes se o insucesso da escleroterapia for reconhecido e estes pacientes forem prontamente submetidos ao TIPS ou cirurgia. Entretanto, os pacientes que vivem em áreas remotas são menos suscetíveis de ser recuperados por cirurgia de *shunt* quando o tratamento endoscópico falha, portanto, uma derivação seletiva pode ser o tratamento inicial mais aconselhável para tais pacientes.

Em uma comparação não randomizada do TIPS, o *shunt* esplenorrenal distal teve menores taxas de sangramento recorrente, encefalopatia e trombose de *shunt*. A ascite era menos prevalente após TIPS. Um estudo multicêntrico aleatório comparando TIPS e *shunt* esplenorrenal distal para o tratamento eletivo de sangramento de varizes em pacientes cirróticos com bom risco mostrou resultados no geral equivalentes para estes dois procedimentos. As taxas de ressangramento não foram significativamente diferentes entre a derivação esplenorrenal distal (6%) e TIPS (11%), mas isso representa a menor taxa de ressangramento publicada após o uso do TIPS. Isto foi provavelmente secundário à vigilância meticulosa da patência do TIPS por ultrassonografia e angiografia. Reintervenção frequente em pacientes com TIPS (82% em comparação com 11% dos pacientes de *shunt* esplenorrenal distal) foi necessária para obter esses resultados. Neste estudo, a sobrevida e a encefalopatia pós-*shunt* foram semelhantes depois dos dois procedimentos.

Shunts Parciais

Os objetivos dos *shunts* parciais e seletivos são os mesmos: (1) descompressão eficaz de varizes; (2) preservação da perfusão portal hepática; e (3) manutenção de alguma hipertensão portal residual. As tentativas iniciais de derivação parcial consistiam na anastomose veia a veia de pequeno calibre. Em geral, essas são trombosadas ou dilatadas com o tempo e, assim, tornam-se *shunts* não seletivos.

Mais recentemente, foi descrita uma interposição de *shunt* porto-cava de pequeno diâmetro usando um enxerto de politetrafluoretileno, combinado com ligadura da veia coronária e outros vasos colaterais (Fig. 54-25). Quando a prótese é de 10 mm ou menos de diâmetro, a perfusão portal hepática é preservada na maioria dos pacientes, pelo menos durante o período pós-operatório precoce. A experiência com essa prótese com *shunt* de pequeno diâmetro é que menos de 15% dos *shunts* trombosaram, e a maioria destes tem sido realizada com êxito por técnicas radiológicas intervencionistas. Um pequeno ensaio aleatório prospectivo de *shunts* com interposição parcial porto-cava (8 mm de diâmetro) não seletivos (16 mm de diâmetro) mostrou uma frequência menor de encefalopatia após o *shunt* parcial, mas a sobrevivência foi similar após ambos os tipos de *shunts*. Em outro estudo clínico controlado, o *shunt* de interposição de pequeno diâmetro foi assinalado com uma taxa de fracasso menor que TIPS.

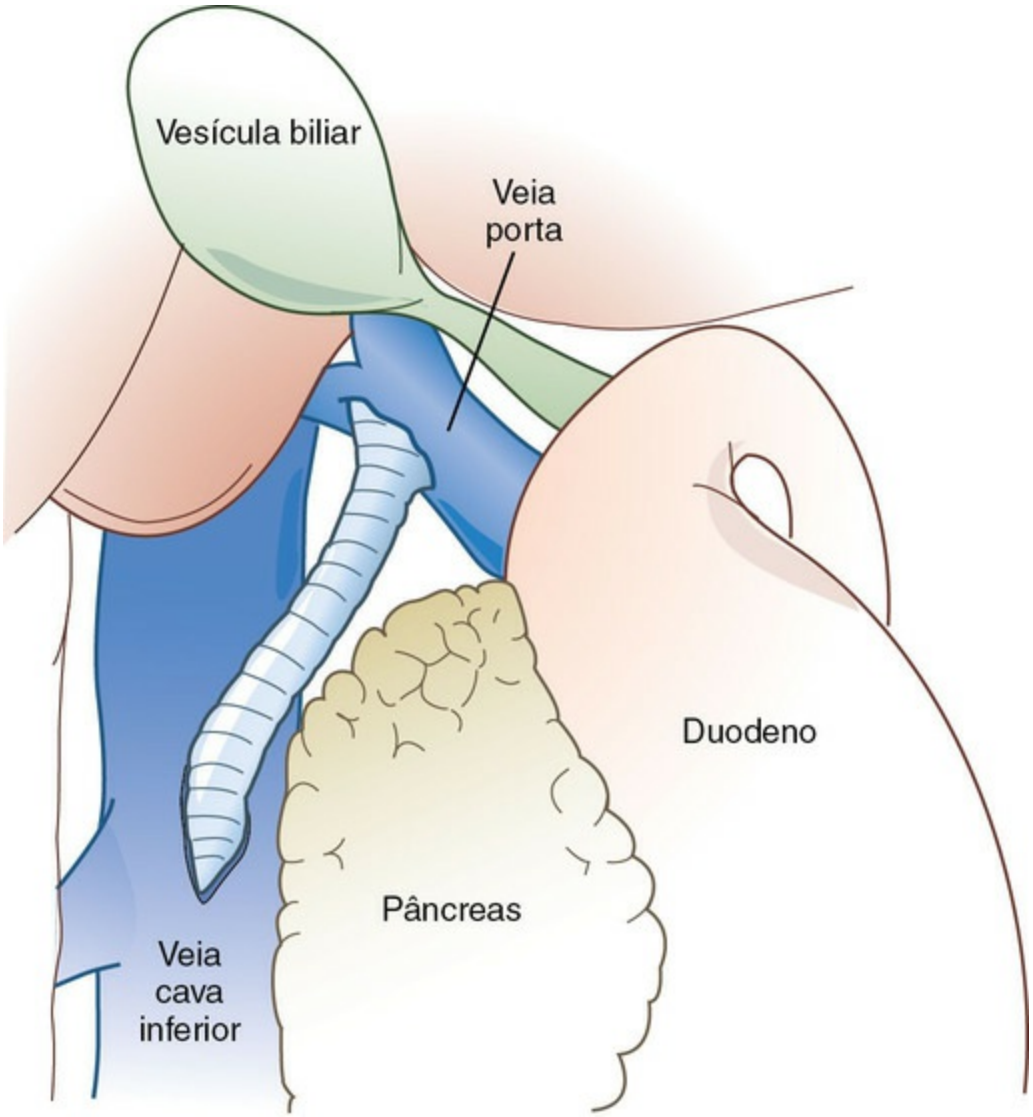


FIGURA 54-25 Uma interposição de *shunt* porto-cava de diâmetro pequeno (8 a 10 mm) parcialmente descomprime o sistema venoso portal e pode preservar a perfusão portal hepática. (De Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR: A systematic appraisal of portacaval H-graft diameter: Clinical and hemodynamic perspectives. Ann Surg 204:356-363, 1986.)

Transplante Hepático

O transplante de fígado não é um tratamento para sangramento varicoso em si, mas deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam insuficiência hepática terminal, se for acompanhado por sangramento ou não. O transplante em pacientes que sangraram secundariamente à hipertensão portal é a única terapia que lida com a doença hepática subjacente, além de fornecer a descompressão portal confiável. Devido a fatores econômicos e um suprimento limitado de doadores de órgãos, o transplante de fígado não está disponível para todos os pacientes. Além disso, o transplante não é indicado para algumas das causas mais comuns de sangramento varicoso, como a esquistossomose (função hepática normal) e alcoolismo ativo (recusa).

Há evidências acumuladas que sangramentos varicosos com reserva funcional hepática compensada (Child-Pugh classe A e B+) são inicialmente melhores servidos por estratégias de não transplante. O tratamento de primeira linha para tais pacientes deve ser a terapia farmacológica e endoscópica. Para aqueles que não respondem ao tratamento de primeira linha, pode ser realizada uma derivação cirúrgica ou TIPS. Estes também podem ser aplicados sob circunstâncias em que o tratamento farmacológico ou

endoscópico seria arriscado, como pacientes com varizes gástricas e geograficamente separados de atendimento terciário.

Os pacientes com sangramento de varizes, que são candidatos a transplante incluem cirróticos alcoólicos e abstinentes com reserva funcional hepática limitada (Child-Pugh classe B e C) ou uma qualidade de vida ruim secundária à doença (p. ex., encefalopatia, fadiga, dor óssea). Nesses pacientes, a hemorragia aguda deve ser tratada com terapia endoscópica e farmacoterapia e candidatura a um transplante do paciente imediatamente ativado. Se a farmacoterapia e o tratamento endoscópico são ineficazes, o TIPS deve ser inserido como uma ponte de curto prazo para o transplante.

Se um procedimento de não transplantação (p. ex., *shunt* cirúrgico ou TIPS) é realizado inicialmente, esses pacientes devem ser cuidadosamente avaliados em intervalos regulares de seis a 12 meses. O transplante hepático deve ser considerado quando outras complicações da cirrose se desenvolvem ou quando a descompensação hepática funcional é evidente clinicamente ou por avaliação cuidadosa com LFTs quantitativas.

Algoritmo para o Tratamento da Hemorragia Varicosa

Em resumo, um algoritmo para tratamento definitivo da hemorragia varicosa é mostrado na Figura 54-26. Os pacientes inicialmente são agrupados de acordo com sua candidatura ao transplante. Essa decisão é baseada em uma série de fatores, incluindo a causa de hipertensão portal, a abstinência de alcoólicos cirróticos, presença ou ausência de outras doenças e idade fisiológica em vez de cronológica. Os candidatos a transplante com função hepática descompensada ou uma qualidade de vida ruim secundária à doença hepática devem ser submetidos a transplante assim que possível.

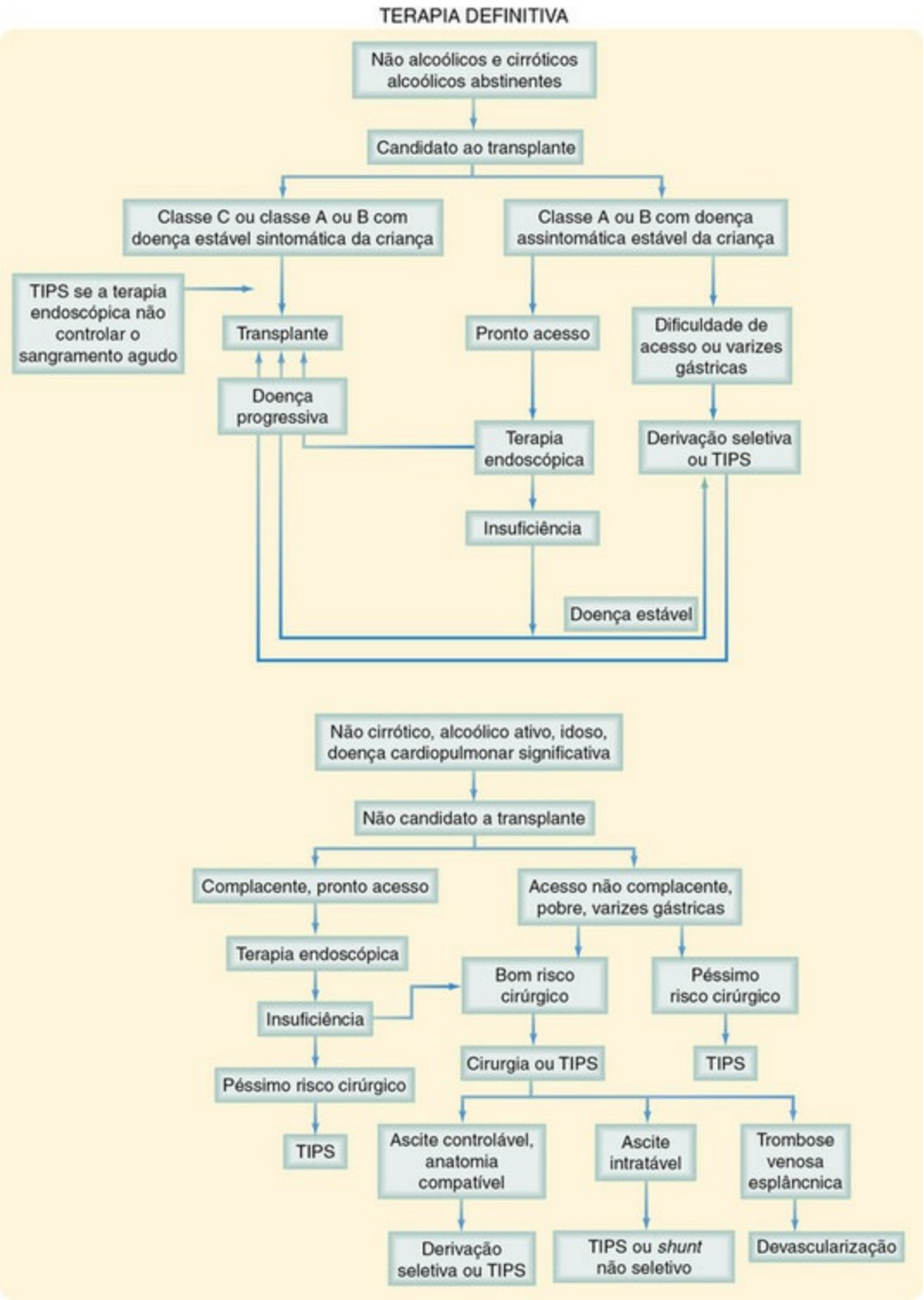


FIGURA 54-26 Algoritmo para terapia definitiva de hemorragia varicosa (Ver texto para detalhes). (Adaptado de Rikkers LF: Portal hypertension. Em BA Levine, E Copeland, Howard R, *et al.* [eds]: Current Practice of Surgery, vol. 3, New York, 1995, Churchill Livingstone.)

A maioria dos candidatos a transplante e não transplante futuro deve passar por tratamento endoscópico inicial e/ou farmacoterapia a menos que apresentem sangramento de varizes gástricas ou gastropatia hipertensiva portal ou vivam em uma área geográfica distante e com acesso limitado ao atendimento terciário de emergência. Os pacientes que vivem em locais distantes e aqueles que tenham tido fracasso na

terapia endoscópica e medicamentosa devem receber um *shunt* seletivo ou TIPS. Um estudo controlado aleatório recente mostrou que esses procedimentos são eficazes se for feito um cuidadoso acompanhamento de TIPS patentes.

Até que os avanços na tecnologia do TIPS sejam totalmente alcançados, é provável que o *shunt* esplenorrenal distal permaneça uma solução a longo prazo mais durável e uma alternativa razoável para o fracasso do TIPS. Entretanto, o TIPS tem sido uma alternativa bastante utilizada, até porque restam alguns poucos cirurgiões com experiência nas operações de *shunts*. Portanto, é provável que os *shunts* cirúrgicos venham a desempenhar um papel ainda menor que agora no tratamento do sangramento varicoso futuro. Os pacientes com ascite clinicamente intratável, além de sangramento varicoso são melhor tratados com o TIPS quando medidas menos invasivas não conseguem controlar o sangramento. Se o TIPS eventualmente falhar, um *shunt* laterolateral convencional pode então ser executado se o paciente tem função hepática razoável e não é um candidato ao transplante. Por outro lado, o TIPS é claramente indicado para pacientes com insucesso no tratamento endoscópico que podem necessitar de transplante em um futuro próximo e para candidatos acometidos de deterioração funcional hepática avançada. Os candidatos ao transplante futuro devem ser cuidadosamente monitorados para que se submetam a transplante no momento apropriado antes de se tornarem pacientes com riscos cirúrgicos elevados.

O algoritmo do tratamento para sangramento varicoso mudou consideravelmente desde a década de 1970, quando a terapia endoscópica, o transplante de fígado e o TIPS tornaram-se disponíveis para estes pacientes. As operações sem transplantes agora são menos frequentemente necessárias, os resultados da sobrevida são melhores porque os pacientes de alto risco operatório são tratados por outros meios, e a cirurgia de emergência foi praticamente eliminada.

Doenças infecciosas

Abscesso Piogênico

Epidemiologia

Ochsner e DeBakey, em seu clássico artigo sobre abscesso piogênico do fígado em 1938, descreveram 47 casos e revisaram a literatura mundial. Esta foi a maior experiência naquela época e a primeira tentativa séria de estudo desta doença. Naquele tempo, o abscesso piogênico do fígado era principalmente uma doença de pessoas na faixa etária entre 20 e 30 anos e resultante da apendicite aguda. Com as marcantes modificações no atendimento médico desde então, e notadamente a utilização de antibióticos eficazes, o tratamento de efeito imediato para as doenças inflamatórias agudas aliadas ao envelhecimento da população se alterou, e o espectro desta doença mudou. O abscesso hepático piogênico é observado agora principalmente em pacientes de 50 a 60 anos e mais frequentemente está relacionado com doença do trato biliar ou é criptogênico em sua natureza.

No entanto, a incidência de abscesso piogênico do fígado permaneceu semelhante. Em 1938, Ochsner e DeBakey registraram uma incidência de hospitalizações 8/100.000, enquanto em 1975, Pitt e Zuidema registraram 13/100.000 hospitalizações. Estudos de duas grandes séries de necrópsia, um de 1901 e outro de 1960, relataram incidências similares de abscesso hepático piogênico, 0,45% e 0,59%, respectivamente. Estudos mais recentes da década de 1980 até os dias atuais sugeriram pequenos, mas significativos, aumentos na incidência de abscesso hepático piogênico que atingiu a ordem de 22/100.000 hospitalizações.[10] Estes números podem estar diminuindo segundo dados recentes. Isto pode refletir uma melhora na qualidade das técnicas de imagem, além da maior disponibilidade propiciando sua utilização com mais frequência. As práticas de admissão hospitalar também afetam esses números. Um estudo demográfico recente nos Estados Unidos calculou uma incidência anual de 3,6 casos/100.000 habitantes.[11] Não há nenhuma diferença significativa de gênero, etnia ou geográfica na frequência da doença; a relação homem-mulher é de aproximadamente 1,5 para 1. As comorbidades associadas ao abscesso piogênico são cirrose, insuficiência renal crônica e um histórico de malignidade.

Patogênese

O fígado está provavelmente exposto a cargas bacterianas venosas portais regularmente e geralmente elimina esta carga bacteriana sem problemas. O desenvolvimento de um abscesso hepático ocorre quando o inóculo da bactéria, independentemente da rota de exposição, excede a capacidade do fígado de eliminá-la. Isso resulta em uma invasão tecidual, infiltração de neutrófilos e formação de um abscesso organizado.

As rotas potenciais de exposição hepática às bactérias são a árvore biliar, veia porta, artéria hepática, extensão direta de um nicho nas proximidades de infecção e trauma. Um resumo da contribuição relativa destas rotas para a formação do abscesso hepático encontra-se na Tabela 54-3.

Tabela 54-3

Abscessos Piogênicos Atribuíveis a Causas Específicas (%)

		Causa					
ANO DO RELATÓRIO	N° DE DOENTES	VEIA PORTA	ARTÉRIA HEPÁTICA	ÁRVORE BILIAR	EXTENSÃO DIRETA	TRAUMA	CRIPTOGÊNICA
1927-1938: Um estudo*	622	42	—	—	17	4	20
1945-1982: Oito estudos	521	17	9	38	10	4	16
1970-1999: Oito estudos	1.264	5	3	38	1	2	43

*Este é o estudo clássico de Ochsner DeBakey que revisou 286 casos anteriormente relatados e 47 novos casos.

Ochsner, DeBakey M, Murray S: Pyogenic abscess of the liver. AM J Surg 40:292–319, 1938.

Atualmente, as infecções da árvore biliar são a causa mais comum de abscesso hepático. A obstrução biliar resulta na estase da bile, com o potencial para a colonização bacteriana, infecção e ascensão para o fígado. Este processo é conhecido como colangite supurativa ascendente. A natureza da obstrução biliar está mais relacionada com doença litiásica ou malignidade. Na Ásia, os cálculos intra-hepáticos e as colangites (colangite piogênica recorrente [CRP]; ver adiante) são uma causa comum, enquanto no Ocidente a obstrução maligna tornou a causa mais predominante. Outros fatores associados a maior risco incluem a doença de Caroli, ascaridíase biliar e cirurgia do trato biliar. Os pontos comuns entre todas as causas de abscesso hepático a partir da árvore biliar são a obstrução e a presença de bactérias no trato biliar. Além disso, a anastomose biliar-entérica prévia também tem sido associada à formação dos abscessos hepáticos, provavelmente por causa da livre exposição da árvore biliar aos micro-organismos entéricos.

O sistema venoso portal drena o trato gastrointestinal, e assim qualquer doença infecciosa neste segmento pode resultar na infecção ascendente da veia porta (pileflebite), com a exposição do fígado a grande quantidade de bactérias. Historicamente, a apendicite não tratada foi considerada a causa mais comum do abscesso hepático mas, com o advento dos antibióticos e o desenvolvimento do tratamento efetivo e imediato das infecções abdominais agudas, as infecções provenientes da veia porta para o fígado tornaram-se menos comuns. As causas mais usuais de pileflebite são a diverticulite, apendicite, pancreatite, doença inflamatória do tubo digestório, doença inflamatória pélvica, víscera oca perfurada ou a onfalite no recém-nascido. O abscesso hepático também tem sido associado à neoplasia colorretal.

Qualquer infecção sistêmica (p. ex., endocardite, pneumonia, osteomielite) pode resultar em bacteremia e na infecção do fígado via artéria hepática. A formação de microabscessos múltiplos é uma descoberta relativamente comum na necrópsia de pacientes com sepse, mas estes pacientes não costumam ser incluídos na análise do abscesso piogênico do fígado. O abscesso hepático a partir das infecções sistêmicas também pode refletir uma resposta imune alterada, como as que ocorrem em pacientes com doença maligna, com síndrome de deficiência imunoadquirida ou distúrbios da função granulocítica. As crianças com doença granulomatosa são particularmente suscetíveis.

O abscesso hepático pode ser o resultado da extensão direta de um processo infeccioso. Os exemplos comuns incluem colecistite supurativa, abscesso subfrênico, abscesso perinefrético ou até a fístula biliar para o intestino.

Os traumas penetrantes ou contusos podem resultar em hematoma hepático ou em áreas de necrose hepática que podem evoluir posteriormente para um abscesso. A bactéria pode ter sido introduzida a partir do trauma ou a área afetada pode ser a fonte da bacteremia sistêmica. Os abscessos hepáticos associados ao trauma podem se apresentar de forma retardada até várias semanas após a lesão. Outros mecanismos de necrose hepática iatrogênica, como a embolização da artéria hepática ou mais recentemente os procedimentos ablativos térmicos, podem complicar e contribuir para a formação de abscessos. Esta é uma complicação incomum destes procedimentos, e é observada com mais frequência quando há

anastomose bilioentérica prévia.

Na maioria das vezes não se encontra uma causa para o abscesso hepático. Os abscessos criptogênicos predominam em muitas séries e são mais comuns em alguns relatos de casos. As possíveis explicações para um abscesso hepático criptogênico são as patologias abdominais não diagnosticadas, processo infeccioso resolvido no momento da apresentação, ou fatores do hospedeiro, como diabetes ou malignidade, tornando o fígado mais suscetível a bacteremia transitória da artéria hepática ou da veia porta. Em pacientes com abscessos hepáticos criptogênicos que fizeram tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia, tem sido defendida a necessidade de ser realizada uma pesquisa cuidadosa de sua causa. Em séries que avaliam a colonoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) em pacientes com abscesso criptogênico, o resultado tem sido baixo e frequentemente só se tornam positivas em pacientes com algum achado objetivo que pudesse ter sugerido uma anormalidade subclínica (p. ex., a bilirrubina levemente elevada). Em geral, estes pacientes deveriam se submeter a uma meticulosa anamnese e a um exame físico detalhado acompanhados de exames laboratoriais minuciosos, à procura de anormalidades no trato intestinal ou na árvore biliar. Além do mais, os procedimentos invasivos e/ou estudos de imagem devem ter como base suspeitas clínicas levantadas por esta investigação.

Patologia e Microbiologia

A maioria dos abscessos hepáticos envolve o hemifígado direito, sendo esta topografia responsável por cerca de 75% dos casos. A explicação para isto não é conhecida, mas tem sido cogitada a possibilidade da existência de um fluxo sanguíneo laminar preferencial para o lado direito. O fígado esquerdo está envolvido em aproximadamente 20% dos casos; enquanto o lobo caudado só raramente é envolvido (5%). O comprometimento bilobar com abscessos múltiplos é raro. Aproximadamente 50% dos abscessos hepáticos são solitários. O tamanho dos abscessos hepáticos pode variar de menos de 1 mm a 3 ou 4 cm de diâmetro, podendo ser multiloculados ou uma cavidade única. Na exploração abdominal esses abscessos aparecem escurecidos na superfície do fígado e são flutuantes à palpação, embora as lesões mais profundas possam não ser visíveis e difíceis de serem percebidas. A inflamação contígua pode causar aderência às estruturas locais.

Os estudos de microbiologia dos abscessos hepáticos tiveram resultados variáveis, por uma série de razões. Nas primeiras séries, os abscessos estéreis eram comumente registrados, mas é provável que refletissem técnicas de cultura inadequadas, enquanto nas séries modernas muito poucos abscessos são pesquisados antes da administração de antibióticos. Além disso, a heterogeneidade das vias de infecção faz com que a microbiologia seja variada. Os abscessos decorrentes da pileflebite ou da colangite tendem a ser polimicrobianos, com uma elevada preponderância de Gram-negativos. As infecções sistêmicas, por outro lado, geralmente causam infecção com um único organismo.

Embora a taxa de esterilidade registrada por Ochsner em 1938 tenha sido de cerca de 50%, séries dos anos de 1990 registram abscessos estéreis em 10% a 20% dos casos. Muitos abscessos hepáticos são polimicrobianos e respondem por cerca de 40% dos casos. Tem sido sugerido que os abscessos solitários são mais suscetíveis de ser polimicrobianos. Os organismos anaeróbicos estão envolvidos em cerca de 40% a 60% dos casos. Os germes mais comuns são a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae*. Outros micro-organismos comumente encontrados são *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., *Streptococcus viridans* e *Bacteroides* spp. Muitas vezes a *Klebsiella* está associada com abscessos com formação de gás. Os *Enterococcus* e *Streptococcus viridans* são geralmente encontrados nos abscessos polimicrobianos enquanto as infecções estafilocócicas são causadas por um único organismo. Os organismos mais raramente encontrados (< 10% das culturas) incluem *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, estreptococos beta-hemolíticos, estreptococos microaerofílicos, *Fusobacterium*, *Clostridium* e outros raros anaeróbios. As hemoculturas são positivas em aproximadamente 50% a 60% dos casos. Vale lembrar que micro-organismos altamente resistentes em pacientes com cateteres biliares, múltiplos episódios de colangite e uso repetido de antibióticos estão sendo encontrados conforme o uso destes cateteres se torna mais comum. Os abscessos hepáticos fúngicos e micobacterianos são raros e estão quase sempre relacionados com imunossupressão associada à quimioterapia.

Quadro Clínico

A descrição clássica dos sintomas de abscesso hepático é febre, icterícia e dor no quadrante superior direito, com sensibilidade à palpação. Infelizmente, este quadro está presente apenas em 10% dos casos. Febre, calafrios e dor abdominal são os sintomas mais comuns, mas uma ampla gama de sintomas inespecíficos podem estar presentes (Tabela 54-4). Um estudo recente em Taiwan, de 133 pacientes,

observou febre em 96% dos pacientes, calafrios em 80%, dor abdominal em 53% e icterícia em 20%. Muitos destes sintomas, como mal-estar ou vômitos eram de natureza constitucional. O comprometimento do diafragma pode resultar em tosse ou dispneia. Raramente, os pacientes podem apresentar peritonite secundária à ruptura do abscesso. Os casos de ruptura para o espaço pleural ou pericárdio têm sido registrados, mas são raros. A apresentação dos sintomas é variável, abrangendo desde uma doença aguda até um quadro crônico que dura meses. Tem sido sugerido que o quadro agudo está associado à doença abdominal identificável, enquanto o quadro crônico estaria frequentemente associado ao abscesso criptogênico. Uma complicação rara e específica dos abscessos hepáticos por *Klebsiella* é endoftalmite endógena, que ocorre em cerca de 3% dos casos. Esta grave complicação é mais comum em pacientes diabéticos. O diagnóstico e tratamento precoce são a melhor oportunidade de preservar a função visual.

Tabela 54-4

Abscessos Piogênicos com Sintomas Observados (%)

								Sintoma	
Ano do relatório	Nº de doentes	FEBRE, CALAFRIOS	SUDORESE NOTURNA	MAL-ESTAR	ANOREXIA, PERDA DE PESO	NÁUSEAS, VÔMITO	DIARREIA	DOR ABDOMINAL	DOR TOR
1927-1938: Um estudo*	333	94	—	—	—	33	—	92	
1945-1982: Oito estudos	494	88	8	58	62	40	17	66	
1970-1995: Dez estudos	1.314	72	9	25	33	30	14	59	

*Este é o estudo clássico Ochsner/DeBakey que revisou 286 casos anteriormente relatados e 47 novos casos.

Ochsner, DeBakey M, Murray S: Pyogenic abscess of the liver. AM J Surg 40:292–319, 1938.

No exame físico, a febre e a dor no quadrante superior direito são os achados mais frequentes. A hipersensibilidade está presente em 40% a 70% dos pacientes. Além disso, a icterícia pode ser encontrada em aproximadamente 25% dos casos e é geralmente secundária à doença biliar subjacente. O comprometimento torácico tem sido frequentemente encontrado em aproximadamente 25% dos pacientes e a hepatomegalia também é habitualmente observada em cerca de 50%. A ascite, a esplenomegalia e a sepse grave são sinais incomuns em abscessos hepáticos.

As alterações não específicas dos exames de sangue são comuns em abscessos piogênicos. A leucocitose está presente em 70% a 90% dos pacientes e a anemia é encontrada com frequência. A anormalidades dos resultados de LFT estão geralmente presentes. O nível de FA está levemente elevado em 80% dos pacientes, enquanto a bilirrubina total está elevada de 20% a 50% das vezes. As transaminases estão um pouco elevadas em aproximadamente 60% dos pacientes. As anormalidades graves da função hepática quase sempre estão associadas à doença biliar subjacente. A hipoalbuminemia ou elevações do TAP e INR podem estar presentes e refletir um grau de cronicidade. Nenhum destes exames de sangue especificamente ajuda a diagnosticar um abscesso hepático. No entanto, juntos, eles podem sugerir uma anormalidade no fígado que sempre conduz aos estudos de imagem.

O elemento mais importante para a elaboração do diagnóstico do abscesso hepático é o estudo dos exames de imagens radiográficas. As radiografias do tórax são anormais em cerca de 50% dos casos, e os achados costumam refletir uma doença subdiafragmática, como elevação do hemidiafragma direito, derrame pleural direito ou atelectasia. Eventualmente, estas alterações podem ser encontradas no lado esquerdo, no caso de um abscesso comprometendo o lobo esquerdo do fígado. As radiografias simples abdominais em raros casos podem ajudar. Elas podem mostrar níveis hidroaéreos ou gás na veia porta (Fig. 54-27).

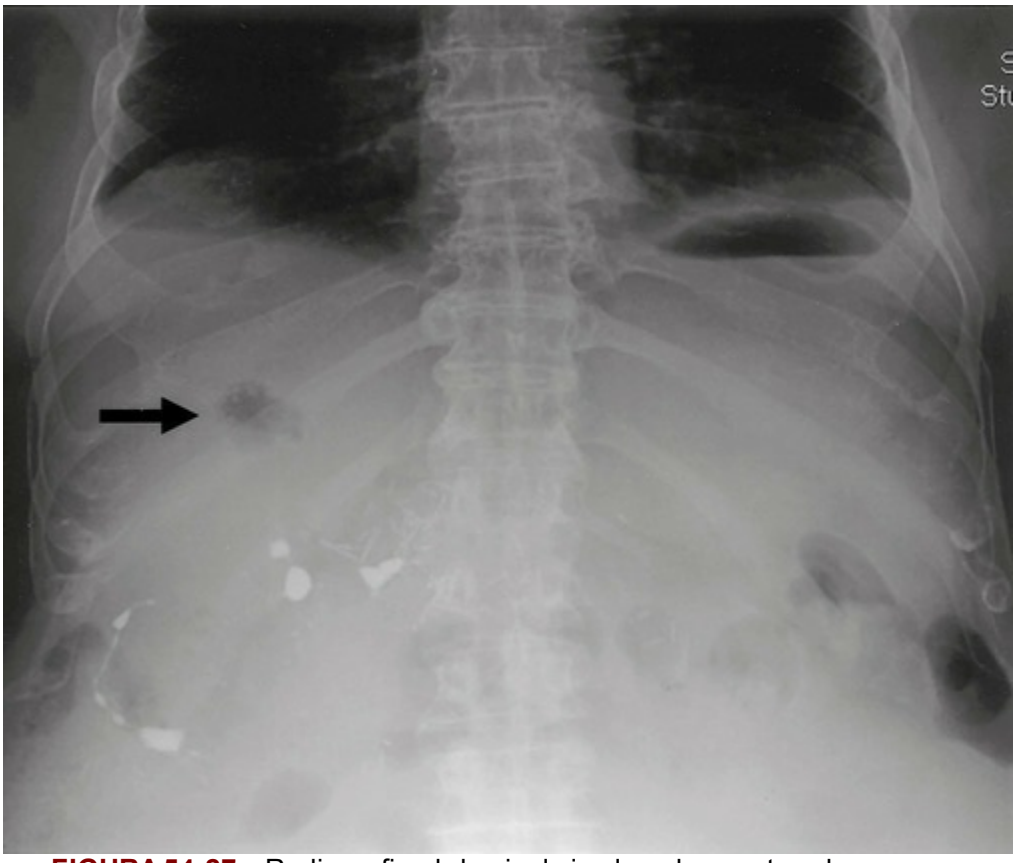


FIGURA 54-27 Radiografia abdominal simples, demonstrando uma concentração anormal de ar no quadrante superior direito consistente com um abscesso hepático piogênico (*seta preta*).

O ultrassom e a TC são os principais exames para o diagnóstico do abscesso hepático. O ultrassom mostra uma área arredonda ou oval menos ecogênica que o fígado circundante. O ultrassom pode distinguir confiavelmente lesões sólidas das císticas. As limitações do ultrassom são sua incapacidade de visualizar as lesões da cúpula do fígado o que significa uma modalidade dependente da capacidade de quem faz o exame. A sensibilidade do ultrassom no diagnóstico do abscesso hepático é de 80% a 95%. A TC mostra achados similares ao ultrassom, e as lesões são de menor densidade do que o parênquima hepático adjacente. A TC de alta definição pode identificar abscessos muito pequenos e pode mais facilmente focalizar pequenos abscessos múltiplos. Em geral, a parede do abscesso realça bastante o meio de contraste da TC. A sensibilidade da TC no diagnóstico de abscesso hepático é de 95% a 100%. A TC e o ultrassom são úteis no diagnóstico de outras patologias intra-abdominais, como doença biliar (ultrassom) ou distúrbios inflamatórios, tais como apendicite e/ou diverticulite (TC). A ressonância magnética (RM) pode ser útil para identificar a causa de muitas massas hepáticas e proceder a avaliação da árvore biliar das diferentes patologias, mas não parece ter nenhuma vantagem sobre a TC no que tange ao diagnóstico de abscesso hepático.

Diagnóstico Diferencial

Distinguir o abscesso piogênico de outras doenças infecciosas císticas do fígado como abscesso amebiano ou cisto equinocócico é importante por causa das diferenças no tratamento. O abscesso piogênico (ver adiante) é tratado com antibióticos e drenagem. O abscesso amebiano é tratado principalmente com antibióticos, enquanto os cistos equinocócicos muitas vezes necessitam de intervenção cirúrgica. Na maioria das vezes, os cistos equinocócicos podem ser diagnosticados pela história e pelos achados radiológicos característicos (ver adiante). O quadro clínico do abscesso amebiano e piogênico é praticamente idêntico, com algumas exceções perceptíveis, que são fundamentais para a distinção de ambos (Tabela 54-5). Os abscessos amebianos geralmente ocorrem em jovens homens hispânicos, enquanto o abscesso piogênico tende a ocorrer em pacientes com 50 a 60 anos de idade, sem predominância de sexo ou raça. A febre é comum em ambos, mas os calafrios e os sintomas de uma

bacteremia grave são mais comuns no abscesso piogênico. Os testes sorológicos para anticorpos *Entamoeba histolytica* estão quase sempre presentes nos abscessos amebianos, mas são incomuns em pacientes com abscesso piogênico. Um estudo recente comparou 471 pacientes com abscesso amebiano e 106 pacientes com abscesso piogênico com idade acima de 50 anos, e também detectou problemas pulmonares no exame físico, além de múltiplos abscessos com titulação sorológica baixa nos abscessos amebianos, como preditores independentes de abscesso piogênico. Ocasionalmente, para diferenciar as duas patologias torna-se necessário que se faça uma aspiração ou uma prova terapêutica com antibióticos. Infelizmente, a aspiração só diagnostica o abscesso amebiano em 10% a 20% dos casos.[12]

Tabela 54-5

Características de Abscessos Hepáticos Amebianos *versus* Abscessos Piogênicos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ABSCESSO AMEBIANO	ABSCESSO PIOGÊNICO
Idade (anos)	20-40	>50
Razão homem-mulher	≥10 : 1	1.5 : 1
Solitário *versus* múltiplo	80% Solitário*	50% Solitário
Localização	Geralmente fígado direito	Geralmente fígado direito
Viagem em área endêmica	Sim	Não
Diabetes	Incomuns (≈2%)	Mais comuns (≈27%)
Uso de álcool	Comum	Comum
Icterícia	Incomum	Comum
Bilirrubina elevada	Incomum	Comum
Fosfatase alcalina elevada	Comum	Comum
Hemocultura positiva	Não	Comum
Sorologia amebiana positiva	Sim	Não

*Em abscesso amebiano agudo, 50% são solitários.

Tratamento

Antes da utilização dos antibióticos e do uso de rotina dos procedimentos de drenagem, o abscesso piogênico hepático não tratado era sempre fatal. Somente com a clássica revisão de Ochsner e DeBakey em 1938, foi que a rotina da drenagem cirúrgica passou a ser empregada e foram observadas reduções drásticas na mortalidade. A drenagem cirúrgica aberta de abscessos piogênicos foi o único tratamento (com a adição de antibióticos eventualmente) para abscesso hepático até a década de 1980. Desde então, as técnicas de drenagem percutânea invasivas diminuíram e cederam lugar ao tratamento com antibióticos IV. Geralmente a laparotomia é reservada para os casos de fracasso da drenagem percutânea.

Uma vez suspeitado o diagnóstico de abscesso hepático piogênico deve-se, imediatamente, iniciar a administração de antibióticos de largo espectro por via intravenosa, a fim de controlar a bacteremia progressiva e suas complicações associadas. As culturas de sangue e as culturas do abscesso a partir de aspiração devem ser enviadas para culturas aeróbicas e anaeróbicas. Em pacientes imunossuprimidos, as culturas micobacterianas e fúngicas do aspirado devem ser consideradas. Pacientes com risco de infecções amebianas devem ter o sangue coletado para estudos sorológicos amebianos. Até que as culturas identifiquem especificamente o micro-organismo agressor, antibióticos de amplo espectro, cobrindo organismos Gram-negativos, Gram-positivos e anaeróbicos devem ser utilizados. São recomendadas combinações como ampicilina, aminoglicosídeos e metronidazol ou cefalosporina de terceira geração com metronidazol. A duração do tratamento antibiótico não é muito definida e deve ser individualizada de acordo com o sucesso do procedimento de drenagem. Deve-se continuar com os antibióticos enquanto houver evidência de infecção como febre, calafrios ou leucocitose. As recomendações costumam ser de duas semanas ou mais de tratamento.

Os procedimentos de drenagem percutânea para abscessos hepáticos piogênicos foram descritos primeiramente em 1953, mas não ganharam ampla aceitação até a década de 1980 com o desenvolvimento dos exames de imagem de alta definição e a experiência com técnicas radiológicas intervencionistas. Nos últimos 25 anos, a drenagem percutânea por cateter se tornou o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes (Fig. 54-28). As taxas de sucesso abrangem 66% a 90%.[11,13] As vantagens óbvias são a

simplicidade do tratamento (em geral executado na hora do diagnóstico radiológico) e o fato de se evitar a anestesia geral e a laparotomia. As contraindicações relativas à drenagem percutânea por cateter incluem a presença de ascite, coagulopatia ou a proximidade com estruturas vitais. A drenagem percutânea de abscessos múltiplos geralmente é a que proporciona maior taxa de fracasso, mas a maioria dos relatos mostra um alto índice de sucesso para abordagens percutâneas, reservando a cirurgia para os insucessos. Um estudo retrospectivo comparando a drenagem cirúrgica com a percutânea de abscessos volumosos (>5 cm) mostrou melhor taxa de sucesso com a drenagem cirúrgica. Apesar disso, 2/3 dos tratamentos percutâneos foram bem-sucedidos, e as taxas de morbidade e mortalidade gerais foram semelhantes. Não se dispõe de uma comparação prospectiva randomizada entre a terapia percutânea e cirúrgica para os abscessos hepáticos. No entanto, algumas séries têm sugerido que na maioria dos casos há taxas similares de sucesso e mortalidade. As séries modernas tentando comparar estas duas técnicas retrospectivamente, devem ser interpretadas com cautela, porque a maioria dos pacientes tratados cirurgicamente não obteve sucesso com as técnicas menos invasivas. A operação deve ser reservada para os pacientes que necessitam de tratamento cirúrgico da doença primária (p. ex., apendicite), ou para aqueles que não obtiveram sucesso com as técnicas percutâneas. Deve-se notar que os procedimentos de drenagem laparoscópica foram relatados com algum sucesso e isso pode ser considerado uma opção razoável para ser utilizada em casos selecionados.[10]

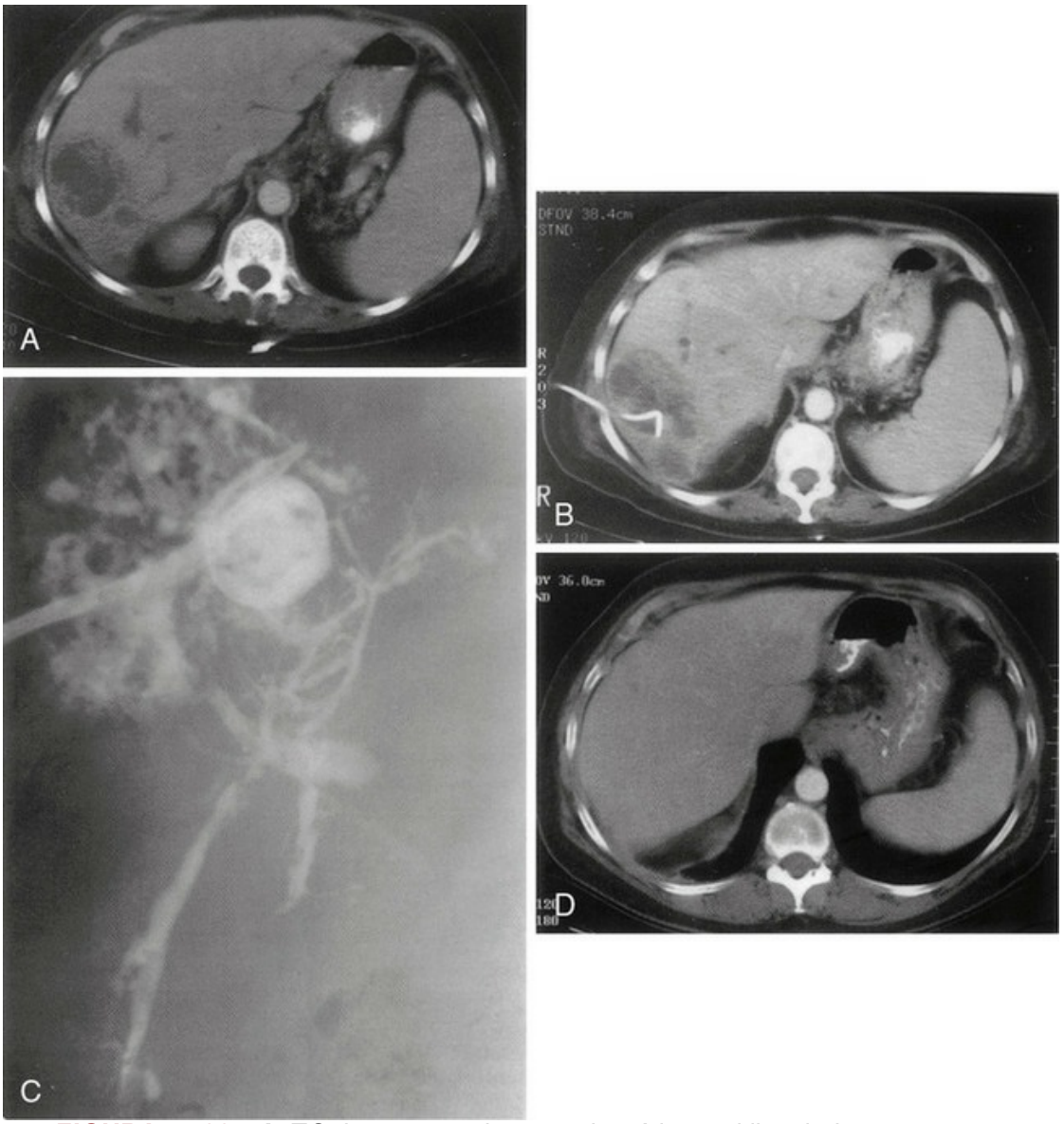


FIGURA 54-28 **A**, TC demonstra abscesso hepático multiloculado no fígado direito. **B**, TC no momento da drenagem percutânea. **C**, Estudo com contraste através do cateter de drenagem demonstra aspecto típico irregular loculado, como também comunicação com a árvore biliar. **D**, TC de acompanhamento 3 meses após tratamento demonstra resolução completa do abscesso. (De Brown KT, Getrajdman GI: Interventional radiologic techniques in the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 575-594.)

A aspiração percutânea sem a colocação de um dreno foi investigada por vários grupos. As taxas de sucesso são geralmente 60% a 90% e são um pouco semelhantes às da drenagem percutânea por cateter.[13] A maioria dos pacientes, entretanto, necessita de mais de uma aspiração e 25% dos pacientes necessitam de três ou mais intervenções. Um estudo randomizado avaliou a aspiração percutânea *versus* a drenagem percutânea por cateter. As taxas de sucesso foram de 60% no grupo de aspiração e 100% no grupo de cateter. Todos, exceto um paciente no grupo de aspiração teve uma única aspiração. Outro estudo clínico randomizado de 64 pacientes comparou a aspiração exclusiva com drenagem por cateter. Houve resultados semelhantes em termos de taxa de sucesso de tratamento, internação hospitalar, duração da antibioticoterapia e mortalidade. No grupo com aspiração exclusiva, 40% necessitaram de duas aspirações e 20% necessitaram de três aspirações. Em geral, a drenagem por cateter permanece o

tratamento de escolha, embora um estudo de uma única aspiração seja razoável e deva ser considerado.

Alguns pesquisadores têm relatado sucesso com antibióticos isoladamente. A maioria destes pacientes, entretanto, teve uma aspiração diagnóstica e, assim, pelo menos uma drenagem parcial. Além disso, outras séries relataram que o tratamento antibiótico sem drenagem acarreta uma mortalidade proibitivamente alta (59% a 100%). Em pacientes que não são candidatos à cirurgia ou que se recusam a qualquer procedimento invasivo, é razoável uma tentativa com tratamento antibiótico. Entretanto, isto não é recomendado em outras situações.

Eventualmente, a ressecção do fígado é necessária no abscesso hepático. Isto pode acontecer devido a uma malignidade hepática infectada, hepatolitíase ou estenose biliar intra-hepática. Se a destruição hepática decorrente da infecção for grave, alguns pacientes poderão se beneficiar com a ressecção.

Resultados

A mortalidade por abscesso hepático piogênico melhorou dramaticamente nos últimos 70 anos. Antes do uso rotineiro da drenagem cirúrgica, os abscessos piogênicos eram sempre fatais. Com o uso rotineiro da drenagem cirúrgica e o uso de antibióticos IV, a mortalidade foi reduzida para aproximadamente 50%, um resultado que permaneceu relativamente constante de 1945 até o início de 1980. Desde então, a mortalidade tem sido reduzida para 10% a 20% e a série da década de 1990 mostrou uma taxa de mortalidade abaixo de 10%.[13] Uma série mais recente do Memorial Sloan-Kettering relatou uma mortalidade de 3%. Vários estudos analisaram fatores preditivos de mau prognóstico em pacientes com abscesso hepático piogênico. A presença de malignidade, fatores associados à malignidade (icterícia, resultados LFT acentuadamente elevados) e sinais de sepse parecem ser um marcador consistente de mau prognóstico. Sinais de doença crônica como hipoalbuminemia também estão frequentemente associados a um resultado desfavorável. Finalmente, sinais de infecção grave, como leucocitose exacerbada, pontuações APACHE II elevadas (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), ruptura abscesso, bacteremia e choque também estão associados a altos índices de mortalidade.

Abscesso Amebiano

Epidemiologia

A amebíase é certamente uma doença dos países tropicais e em desenvolvimento, mas é também um problema significativo nos países desenvolvidos, por causa da imigração e das viagens entre países. A *E. histolytica* é endêmica no México, na Índia, na África e em algumas regiões das Américas Central e do Sul. Em 1995, a Organização Mundial de Saúde estimou que 40 a 50 milhões de pessoas no mundo sofrem de colite amebiana ou abscesso amebiano do fígado, resultando em 40.000 a 100.000 mortes por ano.[12] Antes disso, as estimativas de amebíase não eram confiáveis porque a *E. histolytica* (forma patogênica) não era diferenciada da *Entamoeba dispar* (forma não patogênica). Pensava-se que homossexuais do sexo masculino com diarreia abrigavam *E. histolytica*, mas, na verdade, descobriu-se serem infectados com *E. dispar*, que não requer tratamento. Estudos epidemiológicos abordando especificamente infecções de *E. histolytica* estimaram que cerca de 55% das pessoas em regiões endêmicas são infectadas, embora menos de 50% sejam sintomáticos.

Ao contrário dos abscessos hepáticos piogênicos, os pacientes com abscessos amebianos do fígado tendem a ser homens de origem latina, entre 20 e 40 anos de idade, com um histórico de viagem a (ou originários de) uma área endêmica. Condições de vida como a pobreza e as aglomerações populacionais estão associadas a taxas mais elevadas da infecção. Uma predominância de sexo masculino maior do que 10:1 tem sido registrada em quase todos os estudos. Devido a razões incertas, as mulheres que menstruam apresentam baixa incidência de amebíase e a gravidez parece eliminar esta resistência. É comum o relato de que o consumo frequente de álcool pode tornar o fígado mais suscetível à infecção amebiana. A imunidade diminuída do hospedeiro também parece ter uma certa participação neste problema. Pacientes com abscesso hepático amebiano sem histórico de viagem para uma área endêmica têm imunossupressão associada, como a infecção pelo HIV, desnutrição, infecção crônica ou uso crônico de esteroide.

Patogênese

A *E. histolytica* é um protozoário e existe como um trofozoíto ou como um cisto. Todas as demais espécies no gênero *Entamoeba* são consideradas não patogênicas e nem todas as linhagens da *E.*

histolytica são consideradas virulentas. A ingestão de cistos de *E. histolytica* através de um ciclo fecal-oral é a causa da amebíase. Os humanos são os principais hospedeiros e a principal fonte de infecção é o contato humano com um portador do cisto. Legumes e água contaminada também são vias de infecção humana. Uma vez ingeridos os cistos não são degradados no estômago e passam para os intestinos, onde o trofozoíto é liberado e passa para o cólon. No cólon, o trofozoíto pode invadir a mucosa e provocar a doença.

Acredita-se que os trofozoítos atingem o fígado através do sistema venoso portal. Não há evidências de que os trofozoítos passem através dos linfáticos. Conforme sugerido por seu nome, trofozoítos de *E. histolytica* podem desagregar ou destruir os tecidos através de um conjunto complexo de eventos, incluindo aderência celular, ativação celular e subsequente liberação de enzimas, resultando em necrose. O principal mecanismo talvez seja a hidrólise celular enzimática. Os abscessos amebianos do fígado são formados por uma necrose hepática progressiva e localizada, resultando em uma cavidade contendo detritos proteináceos acelulares cercados por um halo de trofozoítos amebianos invasivos. O início de um abscesso hepático amebiano está associado a um acúmulo de leucócitos polimorfonucleares, que depois são desintegrados pelos trofozoítos.

Os anticorpos antiamebianos desenvolvem-se rapidamente em pacientes com doença invasiva ou abscesso hepático amebiano. Os anticorpos de imunoglobulina secretória A (IgA) mostraram inibir a adesão ao epitélio colônico *in vitro*. No entanto, o desenvolvimento destes anticorpos não impede a progressão da doença. De forma curiosa, crianças que não apresentam IgG antiamebiana apresentam resistência inata à infecção invasiva, sugerindo uma resposta alternativa imunomediada. Atualmente, aceita-se que haja uma resposta mediada pelas células T *helper* como o principal mecanismo de resistência.

Patologia

O abscesso amebiano hepático é essencialmente o resultado da necrose de liquefação do fígado, produzindo uma cavidade cheia de sangue e tecido hepático liquefeito. O aspecto deste fluido é tipicamente descrito como *molho de anchova*, e é inodoro, a menos que haja infecção bacteriana secundária. A necrose hepática progressiva continua até atingir a cápsula de Glisson e ser bloqueada, uma vez que a cápsula é resistente à hidrólise pela ameba. Assim, os abscessos amebianos tendem a se localizar sob a cápsula do fígado. Devido à elevada resistência da cápsula de Glisson, a cavidade é envolvida pela tríade portal, protegida por esta bainha peritoneal. Inicialmente, a cavidade formada é maldefinida, com nenhuma resposta fibrosa real em torno de suas bordas. Entretanto, um abscesso crônico pode desenvolver uma cápsula fibrosa podendo até se calcificar. Como os abscessos piogênicos, os abscessos amebianos tendem a ocorrer principalmente no lado direito do fígado.

Quadro Clínico

Cerca de 80% dos pacientes com abscesso amebiano do fígado apresentam sintomas que duram desde alguns dias a quatro semanas. A permanência dos sintomas é de cerca de dez dias. Os sinais e queixas clínicas que aparecem estão resumidos na Tabela 54-6. O quadro clínico usual é um paciente na faixa etária entre 20 e 40 anos de idade, com história de ter estado em alguma área endêmica e que aparece com febre, calafrios, anorexia, dor no quadrante superior direito, dor à palpação e hepatomegalia. Usualmente a dor abdominal é constante, fastidiosa e localizada no quadrante superior direito. Embora alguns estudos relatem números mais elevados, aproximadamente 25% dos pacientes têm diarreia, a despeito da infecção colônica obrigatória. O abscesso hepático sincrônico é encontrado em 1/3 dos pacientes com colite amebiana ativa. A icterícia, consequente a um volumoso abscesso comprimindo a árvore biliar, não é tão rara quanto antes se aceitava, e calcula-se que cerca de 22% dos pacientes apresentem esta característica em nível mundial. A perda de peso e mialgias podem ocorrer quando os sintomas já perduram por semanas. Dor no ombro direito ou pleurítica pode ocorrer se houver irritação do hemidiafragma direito. Os sintomas e a dor à palpação podem estar localizados no epigástrio ou no lado esquerdo, se o abscesso estiver na porção esquerda do fígado. A ruptura para o peritônio com peritonite ocorre raramente; quando sobrevém em geral decorre de abscesso do lado esquerdo. Há relatos de casos raros de ruptura para o espaço pleural, pericárdio e outros órgãos intra-abdominais.

Tabela 54-6

Sinais, Sintomas e Achados Laboratoriais no Abscesso Hepático Amebiano*

PARÂMETRO	MÉDIA	FAIXA	Nº DOS CASOS REVISTOS
Sinais e Sintomas			
Dor abdominal (%)	92	73-100	1.701
Febre (%)	90	72-100	2.192
Sensibilidade abdominal (%)	78	40-100	1.424
Hepatomegalia (%)	62	20-100	1.539
Anorexia (%)	47	28-89	499
Perda de peso (%)	39	11-83	871
Diarreia (%)	23	12-40	1.426
Icterícia (%)	22	5-50	1.630
Testes Laboratoriais			
Cistos nas fezes, trofozoítas (%)	12	4-30	4.908
Amebas no aspirado do cisto (%)	42	30-76	1.402
Hemoglobina (g/dL)	12,1	10,2-12,8	229
Fosfatase alcalina (% >120 U/litro)	76	65-91	589
Bilirrubina total (g/dL)	1,4	0,8-2,4	509
Albumina (g/dL)	2,8	2,3-3,4	404
AST (× limite superior ao normal)	1,7	1,0-2,5	459

*Em uma revisão da literatura extensa.

A anormalidades laboratoriais são comuns nos abscessos amebianos (Tabela 54-6). Nos casos típicos os pacientes têm uma leucocitose sem eosinofilia. A anemia é comum. Anormalidades leves dos resultados LFT, incluindo os níveis de albumina, TP-INR, FAL, AST e bilirrubina, são típicos. O mais comum é um nível elevado de TP-INR. Como mais de 70% dos pacientes com abscesso hepático amebiano não têm ameba detectável em suas fezes, a avaliação laboratorial mais útil é o estudo dos anticorpos antiamebianos circulantes, que estão presentes em 90% a 95% dos pacientes. Muitos testes sorológicos foram criados ao longo dos anos. Um teste indireto de hemaglutinina foi amplamente usado no passado e tem uma sensibilidade de 90%. Este teste foi posteriormente substituído pelos imunoensaios enzimáticos (EIAs) que são simples, de rápida realização e menos dispendiosos. O EIA tem uma sensibilidade em torno de 99% e uma especificidade maior do que 90% em pacientes com abscesso hepático amebiano. Infelizmente, a presença de anticorpos pode refletir uma infecção antiga e a interpretação pode ser problemática nas áreas endêmicas. Estudos progressivos estão voltados para a identificação específica dos antígenos *E. histolytica,* em uma tentativa de identificar uma infecção aguda.

Os pacientes que se apresentam com quadro agudo (sintomas <10 dias) *versus* aqueles com um quadro crônico (>2 semanas) diferem clinicamente. As manifestações agudas são mais intensas com febre alta, calafrios e dor abdominal significativa. Na crise aguda, metade dos pacientes apresenta lesões múltiplas, enquanto na manifestação crônica mais de 80% dos pacientes têm uma única lesão no lado direito do fígado. Uma evolução tende a continuar na fase aguda, mas a resposta à terapia é semelhante em ambos os grupos.

Os estudos por imagem são fundamentais para o diagnóstico do abscesso amebiano do fígado. Radiografias simples de tórax são anormais em aproximadamente 50% dos casos, geralmente mostrando um diafragma direito elevado, derrame pleural ou atelectasia. O ultrassom abdominal tem um índice de precisão de cerca de 90% quando combinado com uma história e um quadro clínico característico. Os achados típicos da ultrassonografia abdominal são uma lesão arredondada próxima à cápsula do fígado (ver comentários anteriores) sem ecos significativos nas bordas, interpretados como parede de abscesso. O conteúdo da cavidade é, em geral, hipoecoico e heterogêneo (Fig. 54-29). Os dados do ultrassom são assinalados em 40% a 70% dos casos. Provavelmente a TC abdominal seja mais sensível que o ultrassom e é útil na diferenciação entre abscesso amebiano e piogênico, com o realce da borda circunferencial (Fig. 54-30). A TC também pode ser útil na identificação de cistos simples e tumores necróticos. A RM do fígado não mostra uma nítida vantagem sobre a TC ou o ultrassom nos casos típicos, mas pode ser útil na diferenciação das lesões atípicas. Os estudos da medicina nuclear, como a cintilografia com gálio ou a

varredura com ^{99m} tecnécio podem ajudar na diferenciação dos abscessos piogênicos dos amebianos, porque estes últimos normalmente não contêm leucócitos e, portanto, não aparecem nestas varreduras.[14]

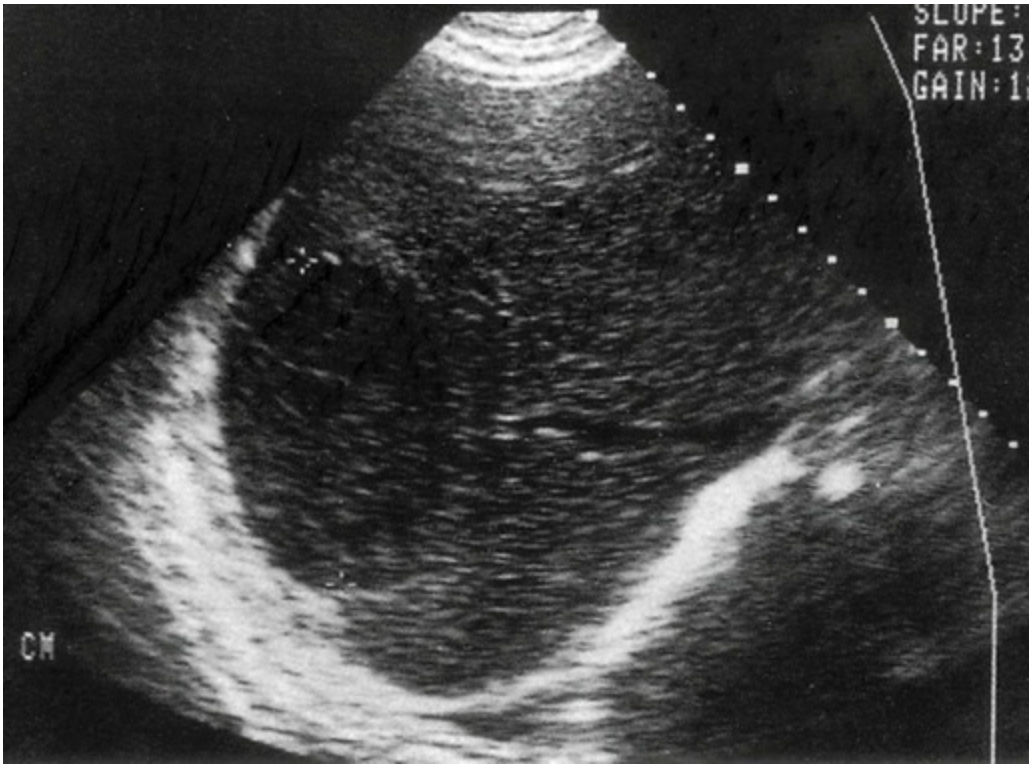


FIGURA 54-29 Ultrassonografia típica de um abscesso hepático amebiano. Observe a localização periférica, formato arredondado com discreta borda e ecos internos. (De Thomas PG, Ravindra KV: Amebiasis and biliary infection. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1147-1166.)

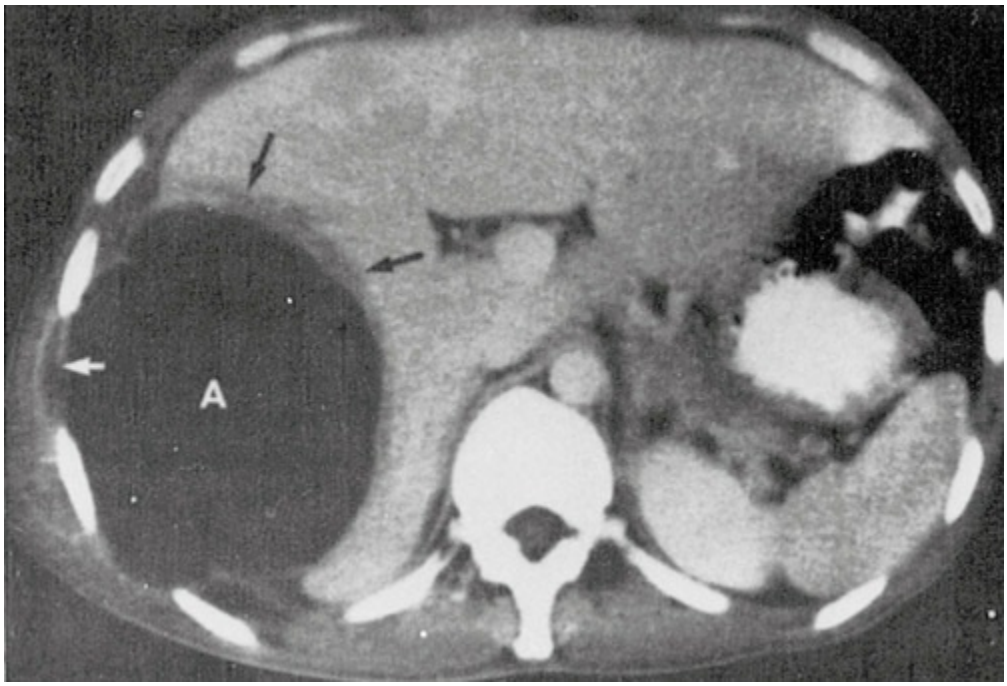


FIGURA 54-30 Imagem de TC de abscesso amebiano. A lesão apresenta localização periférica e é arredondada. A borda não exibe realce, mas há edema periférico (*setas pretas*). Observe a extensão para o espaço intercostal (*seta branca*).

Quando a conduta anteriormente descrita não é ainda definitiva e o diagnóstico incerto persiste, duas opções devem ser consideradas. Primeiro, pode ser utilizado um teste terapêutico com drogas antiamebianas. Caso ocorra uma melhora rápida, isso confirma o diagnóstico. Em situações em que a sorologia amebiana é inconclusiva e um teste terapêutico dos antibióticos é considerado inadequado ou falhou em aliviar os sintomas, a segunda opção, uma aspiração diagnóstica, deve ser considerada. Um abscesso piogênico teria bactérias e leucócitos enquanto um abscesso amebiano conteria o chamado típico *molho de anchova*. As culturas do abscesso amebiano geralmente são negativas e não contêm leucócitos. Em pacientes nos quais a doença neoplásica ou hidática compõe o diagnóstico diferencial, a aspiração não deve ser realizada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de um abscesso amebiano do fígado pode ser abrangente e inclui doenças como hepatite viral, doença equinocócica, colangite, colecistite ou até outras patologias abdominais inflamatórias, como a apendicite. As lesões malignas do fígado também podem ter manifestações similares, em situações atípicas. Eventualmente, as doenças pulmonares primárias devem ser consideradas. Geralmente, a distinção mais importante a ser feita é entre o abscesso piogênico e o amebiano. Os elementos essenciais deste problema estão resumidos na Tabela 54-5 e na seção anterior sobre abscesso piogênico.

Tratamento

O principal tratamento para abscesso amebiano é metronidazol (750 mg por via oral, três vezes ao dia por dez dias), que é curativo em mais de 90% dos pacientes. Em geral, a melhora clínica ocorre em três dias. Outros nitroimidazóis (secnidazol, tinidazol) também são eficazes e são muito utilizados fora dos Estados Unidos. Se a resposta ao metronidazol for baixa ou se a droga não for tolerada, outros agentes podem ser empregados. A emetina é eficaz contra a amebíase invasiva (principalmente no fígado), mas requer injeções intramusculares e produz graves efeitos colaterais cardíacos. Uma opção mais atraente é a cloroquina, mas é um agente menos eficaz. Após o tratamento do abscesso do fígado, recomenda-se que os agentes luminais sejam administrados, para tratar o estado de portador. Os agentes luminais eficazes para a amebíase incluem o iodoquinol, a paramomicina e o fluorato de diloxanida.

A aspiração terapêutica por agulha dos abscessos amebianos tem sido sugerida. Pequenos ensaios clínicos randomizados comparando o metronidazol com ou sem aspiração mostraram benefícios com a

aspiração, mas nenhuma importante melhora para justificar a aspiração de rotina. Em geral, a aspiração é recomendada em caso de diagnóstico ainda não confirmado (ver texto anterior), a falta de resposta à terapia com metronidazol no intervalo de três a cinco dias e/ou nos abscessos considerados como de alto risco de ruptura. Os abscessos maiores que 5 cm de diâmetro e no fígado esquerdo parecem estar afeitos a um maior risco de ruptura, e a aspiração deve ser considerada.

Resultados

Embora o abscesso hepático amebiano geralmente responda rapidamente ao tratamento clínico, existem complicações incomuns que devem ser consideradas. A complicação mais frequente do abscesso amebiano é a ruptura para o peritônio, cavidade pleural ou pericárdio. O tamanho do abscesso parece ser o mais importante fator de risco para a ruptura e a sua incidência geral varia de 3% a 17%. A maioria das rupturas para o peritônio tende a ser contida pelo diafragma, pela parede abdominal e/ou omento, mas a ruptura pode fistulizar para uma víscera oca. Uma ruptura peritoneal costuma se manifestar em forma de dor abdominal, peritonite e/ou uma massa ou uma distensão generalizada. No passado, defendia-se a prática da laparotomia para este tipo de complicação, mas, atualmente, muitos casos são tratados com sucesso pela drenagem percutânea. A laparotomia está indicada em casos de diagnóstico duvidoso, perfuração de víscera oca, fistulização, resultando em hemorragia ou sepse e fracasso da terapia conservadora. A ruptura para o espaço pleural costuma resultar em um volumoso e rápido derrame, que colaba o pulmão comprometido. O tratamento consiste na toracocentese, mas se há uma infecção bacteriana secundária, podem ser necessárias abordagens cirúrgicas mais agressivas. A ruptura pode ocorrer para os brônquios e, em geral, melhora com a drenagem postural e broncodilatores. Raramente, um abscesso do lado esquerdo pode romper para o pericárdio e pode se apresentar como um derrame pericárdico assintomático ou mesmo um tamponamento. Isso deve ser tratado com aspiração ou drenagem através de uma janela pericárdica. Outras complicações incluem a compressão da árvore biliar ou da VCI por abscessos volumosos e o desenvolvimento de um abscesso cerebral.

A taxa de mortalidade para todos os pacientes com abscesso amebiano do fígado é de 5% e não parece ser afetada pela inclusão da aspiração na associação com a terapia com metronidazol ou na cronicidade dos sintomas. Quando um abscesso rompe, a taxa de mortalidade é de 6% até 50%. Os fatores independentemente associados ao mau prognóstico têm níveis elevados de bilirrubina sérica (>3,5 mg/dL), encefalopatia, hipoalbuminemia (<2,0 g/dL), múltiplas cavidades dos abscessos, volume do abscesso superior a 500 mL, anemia e diabetes. Embora a melhora clínica após um tratamento adequado com agentes antiamebianos seja a regra, a resolução radiológica da cavidade do abscesso é geralmente retardada. O tempo médio para a resolução radiológica é de três a nove meses e, em alguns pacientes, pode levar anos. Vários estudos têm mostrado que mais de 90% das lesões visíveis desaparecem radiologicamente, mas uma pequena porcentagem de pacientes persiste com uma lesão residual clinicamente irrelevante.

Cisto Hidático

A doença hidática ou equinococose é uma zoonose que ocorre primariamente nas áreas de criação de carneiros no mundo, mas pode ser comum no mundo todo, porque o cachorro é hospedeiro definitivo. A equinococose é endêmica nos países do Mediterrâneo, Oriente Médio, leste da Ásia, América do Sul, Austrália, Nova Zelândia e leste da África. Os seres humanos contraem a doença de cães, mas não há nenhuma transmissão de humano para humano.[15,16]

Existem três espécies que causam a doença hidática. *Echinococcus granulosus* é a mais comum e *Echinococcus multilocularis* e *Echinococcus ligartus* respondem por um pequeno número de casos. Os cachorros são os hospedeiros derradeiros do *E. granulosus*, no qual a tênia adulta fica presa às vilosidades do íleo. Até milhares de ovos são eliminados diariamente e depositado nas fezes do cão. O carneiro é o hospedeiro intermediário usual, mas os humanos são hospedeiros intermediários acidentais. Os humanos são o estádio final do parasita. No duodeno humano, o embrião parasítico libera uma oncosfera contendo pequenos ganchos que penetram na mucosa, permitindo o acesso à corrente sanguínea. No sangue, a oncosfera atinge o fígado (com mais frequência) ou pulmões, onde o parasita desenvolve seu estádio larvário conhecido como cisto hidático.

Três semanas após a infecção, um cisto hidático visível desenvolve-se e depois cresce lentamente de uma forma esférica. Um pericisto — cápsula fibrosa derivada do tecido hospedeiro, desenvolve-se ao redor do cisto hidático. A parede do cisto tem duas camadas, uma membrana gelatinosa externa (ectocisto) e uma membrana germinal interna (endocisto). As progênies são pequenas massas celulares

intracísticas dentro das quais as futuras cabeças dos vermes se desenvolvem em escoleces. Em um hospedeiro definitivo, os escoleces se desenvolveriam em tênia adulta, mas no hospedeiro intermediário elas só podem se diferenciar em um novo cisto hidático. As progênies livres e os escoleces são encontrados no fluido hidático e formam a chamada areia hidática. O cisto-filho é uma verdadeira réplica do cisto-mãe. Os cistos hidáticos podem desaparecer com a degeneração das membranas, o desenvolvimento dos vacúolos císticos e a calcificação da parede. A calcificação do cisto hidático nem sempre significa que o cisto esteja inerte.

Os cistos hidáticos são diagnosticados igualmente em homens e mulheres na média de idade de 45 anos. Aproximadamente 75% dos cistos hidáticos estão localizados no fígado direito e são solitários. As manifestações clínicas dos cistos hidáticos são extremamente assintomáticas, até ocorrerem as complicações. Os sintomas mais comuns que se apresentam são dor abdominal, dispepsia e vômito. O sinal mais frequente é a hepatomegalia. Icterícia e febre estão presentes em aproximadamente 8% dos pacientes. Uma superinfecção bacteriana de um cisto hidático pode ocorrer e manifestar-se como um abscesso piogênico. A ruptura do cisto para a árvore biliar ou para a árvore brônquica ou a ruptura para peritônio livre, cavidades pleural ou pericárdica podem ocorrer. As rupturas em peritônio livre podem resultar em equinococose disseminada e/ou uma reação anafilática potencialmente fatal. Nos casos de diagnósticos duvidosos uma bateria de testes sorológicos está disponível para avaliar a resposta a anticorpos, mas todos são marcados pela baixa sensibilidade e especificidade.

O ultrassom é usualmente utilizado no mundo inteiro para o diagnóstico de equinococose devido à sua disponibilidade, preço e acurácia. Vários achados ultrassonográficos podem ser diagnósticos e dependem do estádio do cisto no momento do exame. Um cisto hidático simples é bem-delimitado com sinais de germinação na membrana cística e pode conter areia hidática hiperecogênica de flutuação livre. Uma aparência em roseta é observada quando os cistos piogênicos estão presentes. O cisto pode ser preenchido por uma massa amorfa que pode levar a um diagnóstico equivocado. As calcificações na parede do cisto são bastante sugestivas de doença hidática e podem ser úteis no diagnóstico (Fig. 54-31). Achados similares são detectados na TC e RM. Estes estudos também podem avaliar a doença extra-hepática e mostraram relações anatômicas hepáticas detalhadas com o cisto. Nos pacientes com suspeita de comprometimento biliar, podem ser necessárias a CPRE ou a colangiografia trans-hepática percutânea (CTP).

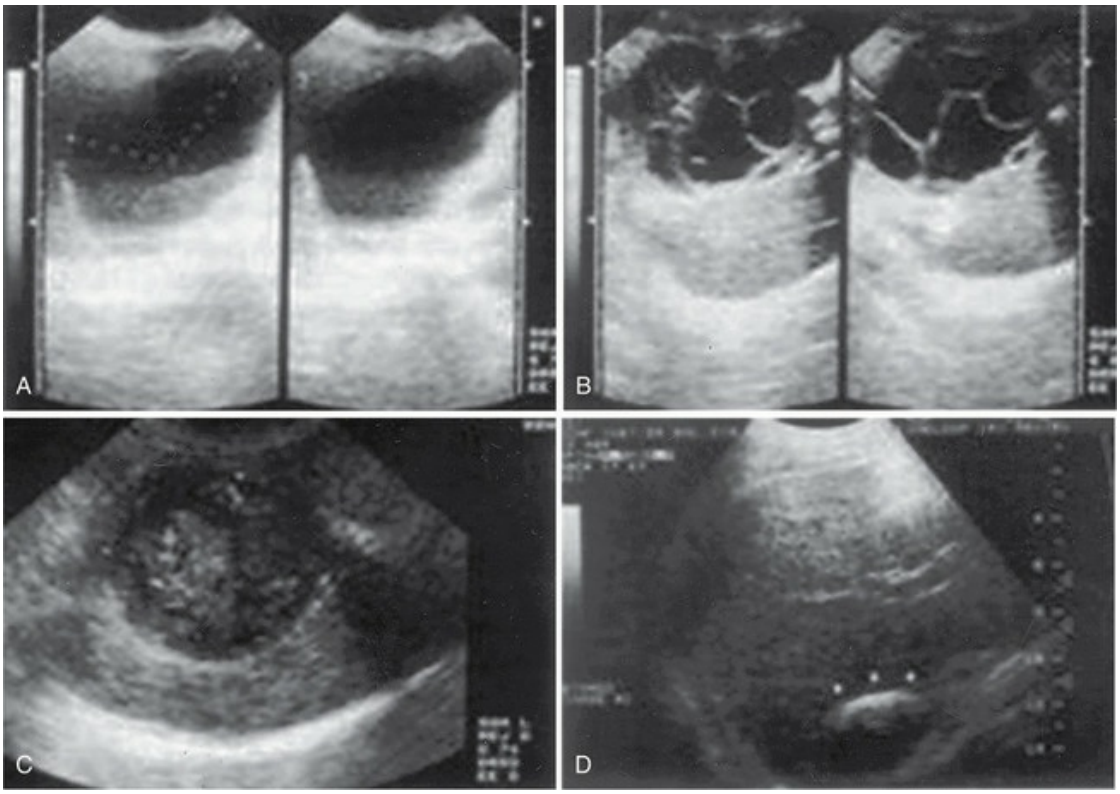


FIGURA 54-31 Ultrassonografia demonstra características típicas de cisto hidático em estádios variados. **A**, Cisto hidático simples com "areia hidática". **B**, "Cistos-filhos e avôs" e aspecto típico de roseta. **C**, Cisto hidático preenchido por massa amorfa dando um aspecto sólido ou semissólido. **D**, Cisto calcificado com aspecto de "casca de ovo". (De Thomas PG, Ravindra KV: Amebiasis and biliary infection. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1147-1166.)

O tratamento dos cistos hidáticos hepáticos é primariamente cirúrgico. Em geral, a maioria dos cistos deveria ser tratada, mas em pacientes idosos com cistos pequenos, assintomáticos e calcificados, a conduta conservadora é adequada. No preparo para uma operação os corticosteroides pré-operatórios têm sido recomendados, mas não são aceitos universalmente. O anestesiologista deve dispor de epinefrina e corticosteroides disponíveis em caso de uma reação anafilática. Muitas operações têm sido realizadas e geralmente o abdome está completamente protegido, o fígado é mobilizado e o cisto é exposto. A proteção do abdome é importante porque pode ocorrer ruptura que resulta em anafilaxia e implante difuso. Em geral, o cisto é aspirado através de um sistema de sucção fechada e lavado com agente escolicida como a solução salina hipertônica. Em seguida o cisto é curetado e, posteriormente, seguido por várias possibilidades como a excisão (ou pericistectomia), procedimentos de marsupialização, deixando o cisto aberto, drenagem do cisto, omentoplastia ou até a ressecção hepática parcial. A pericistectomia total e/ou hepatectomia parcial formal também podem ser realizadas sem adentrar no cisto (Fig. 54-32). As abordagens cirúrgicas (drenagem e evacuação) conservadoras e radicais (ressecção) parecem ser igualmente eficazes no controle da doença, embora um estudo prospectivo nunca tenha sido realizado. Quando a comunicação com o ducto biliar é diagnosticada no pré ou no ato operatório, deve ser meticulosamente examinada. Em geral, uma sutura simples é suficiente, mas maiores reparos biliares através de abordagens do ducto biliar comum podem ser necessários. As técnicas laparoscópicas para drenagem e curetagem dos cistos têm sido relatadas em várias séries, com resultados animadores. Os índices de recorrência após o tratamento cirúrgico giram em torno de 1% a 20%, mas em geral são 5% ou menos em centros experientes.

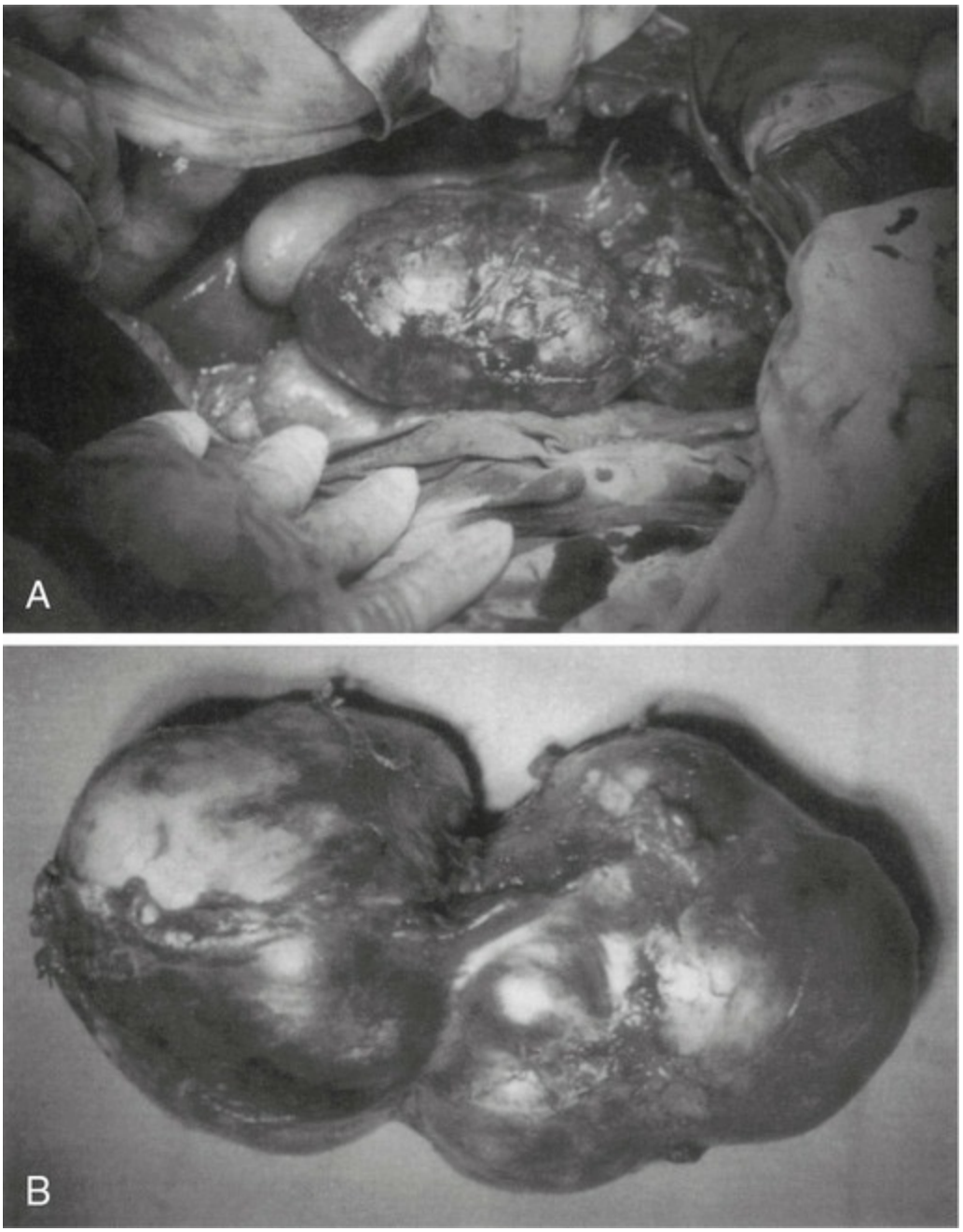


FIGURA 54-32 **A**, cisto hidático periférico do fígado esquerdo. **B**, Amostra intacta após pericistectomia. Observe que o pericisto inteiro foi removido. (De MN Milicevic: Hydatid disease LH Blumgart, Fong Y (eds): Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 1167-1204.)

No passado, a aspiração dos cistos hidáticos era contraindicada devido ao risco de ruptura e disseminação descontrolada. No entanto, a aspiração percutânea e a injeção de agentes escolicidas têm sido relatadas com bastante sucesso em pacientes altamente selecionados. Esta técnica é conhecida como *PAIR* (punção, aspiração, injeção e reaspiração) e tem sido mais aceita em algumas instituições. Dois estudos randomizados, um comparando operação e PAIR (= 50) e outro comparando PAIR e tratamento medicamentoso, mostraram taxas de sucesso similares. Estes estudos têm amostragens pequenas e apresentam problemas metodológicos significativos, para se chegar a conclusões definitivas.[17] Embora a intervenção cirúrgica permaneça como o tratamento de escolha, estudos prospectivos adicionais são claramente necessários para avaliar esta técnica interessante e potencialmente útil. O tratamento da equinococose com albendazol ou mebendazol é eficaz na redução de cistos em muitos pacientes com *E.*

granulosus, mas o desaparecimento do cisto ocorre em menos de 50% dos pacientes. O tratamento pré-operatório pode diminuir o risco de disseminação e é uma prática razoável e segura.[15] A terapia sem ressecção definitiva ou drenagem deve ser considerada apenas para doença amplamente disseminada ou candidatos cirúrgicos fracos.

Colangite Piogênica Recorrente

A CPR é uma síndrome de ataques repetidos de colangite secundária a cálculos biliares e estenoses que comprometem os ductos intra e extra-hepáticos. A condição tem muitas denominações, mas habitualmente é conhecida como colangio-hepatite oriental ou hepatolitíase. A doença é quase exclusiva de asiáticos. No entanto, também é encontrada em imigrantes asiáticos em todo o mundo. Homens e mulheres são igualmente afetados e, historicamente, a doença acomete em uma idade precoce (20 a 40 anos) em pacientes das classes socioeconômicas mais baixas.[18]

A etiologia da CPR é desconhecida, mas está relacionada com a infecção recorrente dos ductos biliares com bactérias do tubo digestório. Finalmente, os cálculos e estenoses desenvolvem-se na árvore biliar, mas não se sabe o que ocorre primeiro. Os cálculos são de bilirrubinato e em alguns pacientes nenhum cálculo é encontrado, apenas lama biliar. Foi observada uma associação entre CPR e infecção por *Clonorchis sinensis* e *Ascaris lumbricoides*, mas jamais se provou uma verdadeira relação causal.

Estenoses podem ser detectadas em qualquer lugar da árvore biliar, mas geralmente envolvem os ductos intra-hepáticos principais, e mais frequentemente o ducto hepático esquerdo. A vesícula biliar só é comprometida em cerca de 20% dos casos. A cirrose e a insuficiência hepática só são observadas em doença de longa evolução, em geral após várias operações. Outras complicações incluem fístula coledocoduodenal e pancreatite aguda decorrentes de cálculos no ducto biliar comum. Tem sido observado um aumento na incidência de colangiocarcinoma, mas é difícil provar uma relação causal.

O paciente típico com CPR é jovem, asiático, pertencente a uma classe socioeconômica baixa e apresenta-se com surtos repetidos de colangite. Os sintomas e as manifestações são os mesmos da colangite: estes incluem febre, dor abdominal no quadrante superior direito e icterícia. A obstrução biliar quase sempre é parcial e, portanto, a icterícia acentuada e o prurido não são comuns. Em geral, há leucocitose e os resultados alterados dos TFHs são compatíveis com obstrução biliar. A avaliação da distribuição anatômica da doença é fundamental para a formulação de um plano terapêutico consistente. A combinação de ultrassom, TC, colangiografia direta e RM é, na maioria das vezes, necessária para uma avaliação completa destes pacientes. A colangiografia retrógrada realizada endoscopicamente e/ou direta por via trans-hepática muitas vezes são estudos de imagens fundamentais. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) pode combinar a imagem em corte seccional e a colangiografia em um exame não invasivo e pode substituir a colangiografia direta.

Nas manifestações agudas, a maioria dos pacientes melhora com a conduta conservadora, dando tempo para os estudos radiológicos e para o planejamento de uma operação definitiva que é o tratamento de escolha. Se a intervenção for necessária durante a fase aguda, ela deve focar uma adequada descompressão da árvore biliar através da exploração do ducto biliar comum ou da papilotomia endoscópica com colocação de um *stent*. Embora abordagens não cirúrgicas como litotomia colangioscópica trans-hepática percutânea (LCTP) tenham sido desenvolvidas, o tratamento cirúrgico permanece como preferencial. LCTP geralmente é utilizada em pacientes com risco cirúrgico elevado e naqueles nos quais o tratamento cirúrgico não foi bem-sucedido. Taxas de resolução dos cálculos são elevadas (> 80%) e necessárias para um resultado bem-sucedido a longo prazo. Infelizmente, a recorrência de cálculos é comum e está relacionada com a presença de estenoses biliares.[19]

Na operação definitiva, o objetivo é retirar os cálculos da árvore biliar e derivar ou proceder a estricturoplastia para expandir as estenoses. Muitos casos apenas requerem uma exploração do ducto biliar comum, com ou sem hepatojejunostomia. Em casos complicados, providencia-se um acesso permanente à árvore biliar para procedimentos radiológicos intervencionistas, pelo alongamento da extremidade da alça de hepaticojejunostomia em Y de Roux até a pele ou espaço subcutâneo que tem sido uma abordagem bem-sucedida (Fig. 54-33). Outros procedimentos potencialmente necessários incluem a estricturoplastia e a hepatectomia parcial. Esta última é considerada para pacientes com estenoses intra-hepáticas, atrofia hepática, abscesso hepático ou suspeita de colangiocarcinoma.[20]

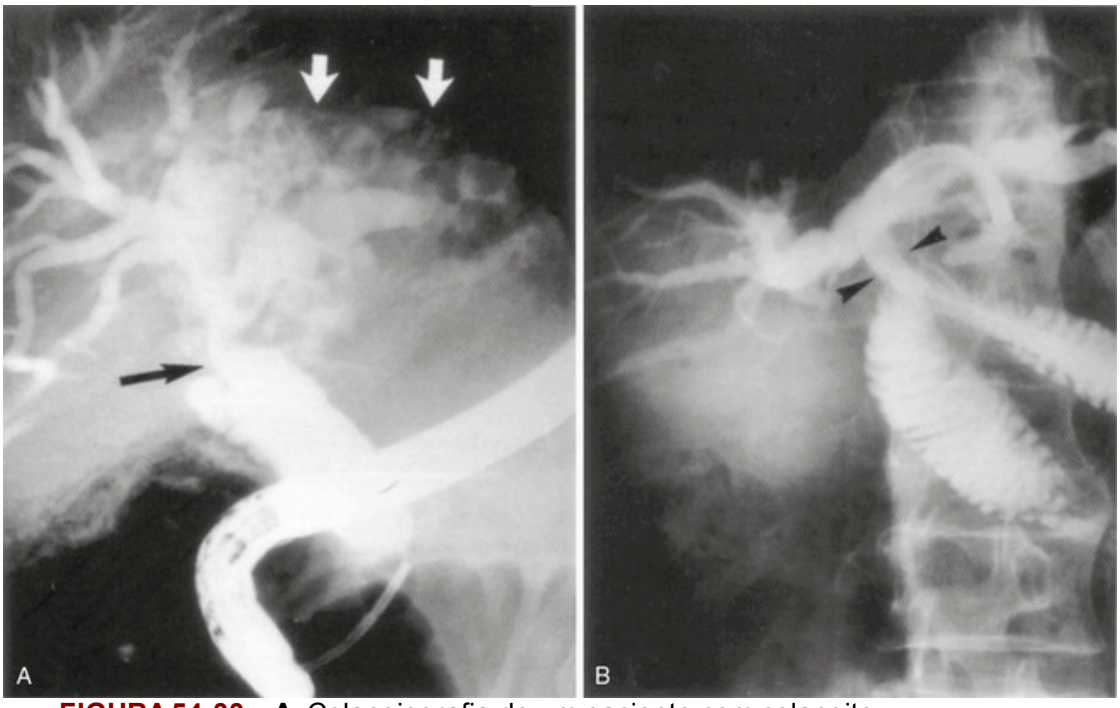


FIGURA 54-33 **A**, Colangiografia de um paciente com colangite piogênica recorrente e uma estenose do ducto hepático comum (*seta preta*). Há vários cálculos no interior dos ductos esquerdos dilatados (*setas brancas*). **B**, Uma hepatojejunostomia para o ducto do segmento III (*cabeças de setas*) foi realizada, e um coledocoscópio flexível é mostrado passando através da anastomose nos ductos periféricos esquerdos. Todos os cálculos foram retirados. (De Fan ST, Wong J: Recurrent pyogenic cholangitis. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1205-1225.)

Em uma grande série da Ásia, onde a hepatectomia é liberalmente aplicada, as taxas de mortalidade cirúrgica são de 1%. Além disso, com o tratamento agressivo, há uma taxa de liberação de cálculos de 100%. Os resultados a longo prazo são excelentes, com taxas de recorrências de litíase inferiores a 5%. A sobrevida a longo prazo está relacionada principalmente com presença de colangiocarcinoma, que é encontrado em cerca de 10% dos casos. Os paciente particularmente complicados podem ter uma maior taxa de recorrência dos sintomas.

Neoplasias

Neoplasias Benignas Sólidas

Estima-se que os nódulos benignos do fígado estejam presentes em cerca de 10% a 20% da população em países desenvolvidos. Com o uso crescente dos exames radiológicos que progridem rapidamente, estas entidades têm sido encontradas com mais frequência. É fundamental que haja a familiaridade com os aspectos clínicos, evolução, características das imagens e as indicações cirúrgicas para estes tumores. Muitas lesões benignas podem ser corretamente identificadas pelos modernos exames por imagem, tais como TC, ultrassonografia e RM. Em alguns casos, a investigação dos marcadores tumorais séricos (AFP, CEA) e a de um tumor primário no caso de suspeita de metástase devem ser realizadas. A ressecção pode ser necessária para fazer um diagnóstico definitivo. As técnicas laparoscópicas para avaliação, biópsia e ressecção tornaram-se, também, uma importante ferramenta diagnóstica.[21,22]

Adenoma Hepático

O adenoma hepático (AH) é uma proliferação benigna relativamente rara dos hepatócitos no contexto de um fígado normal. Ele é encontrado predominantemente em mulheres jovens (com idade entre 20 a 40 anos) e está geralmente associado ao uso de hormônios esteroides a longo prazo, tais como pílulas anticoncepcionais orais (POPs). A relação homem-mulher é de aproximadamente 11:1. AH são geralmente únicos, mas lesões múltiplas têm sido relatadas em 12% a 30% dos casos. A presença de dez ou mais adenomas denomina-se *adenomatose*. Curiosamente, os casos com múltiplos adenomas não estão associados ao uso de contraceptivo oral e não têm uma predominância tão elevada em mulheres. Histologicamente o AH é composto de cordões de hepatócitos benignos contendo grande quantidade de glicogênio e gordura. Os dúctulos biliares não são observados histologicamente e a arquitetura normal do fígado está ausente nessas lesões. A hemorragia e a necrose são comumente encontradas.[23] Estudos moleculares recentes indicam sinais genéticos com um maior risco de transformação maligna.[24]

Os pacientes com AH apresentam sintomas em cerca de 50% a 75% dos casos. A dor abdominal no quadrante superior direito é comum e pode estar relacionada com hemorragia no tumor ou com sintomas locais compressivos. O exame físico geralmente é normal e os marcadores tumorais são normais. Podem ocorrer graves manifestações com uma ruptura em peritônio livre e sangramento. A TC costuma mostrar uma massa heterogênea bem-delimitada que exibe realce precoce na fase arterial. A RM do AH tem características específicas de imagem, incluindo nódulo bem-demarcado contendo gordura ou hemorragia. Embora no passado os estudos de imagem carecessem de precisão para diagnosticar o AH, as técnicas modernas podem identificar a maioria destes tumores.[25,26] Por último, a ressecção pode até ser necessária para explicitar o diagnóstico nos casos difíceis.

Os dois maiores riscos do AH são a ruptura (com hemorragia intraperitoneal que constitui ameaça potencial à vida) e a transformação maligna. É difícil quantificar o risco de ruptura, mas estima-se que seja de 30% a 50% e pode estar relacionado com o tamanho. Embora existam inúmeros registros de transformação do AH em carcinoma hepatocelular (HCC), o verdadeiro risco de transformação é provavelmente baixo.

Pacientes que apresentam hemorragia aguda necessitam de cuidados emergenciais. Se possível, a embolização da artéria hepática constitui uma manobra temporária útil. Uma vez estabilizados e adequadamente recuperados, são necessárias laparotomia e ressecção do nódulo. As massas sintomáticas devem ser ressecadas da mesma forma. As pacientes com AH assintomático devido a contraceptivos orais podem ser observadas após a interrupção do uso de pílulas, embora a progressão e a ruptura tenham sido observadas nesta situação. O comportamento do AH durante a gravidez é imprevisível e ressecção antes de uma gravidez programada é geralmente recomendada. Em geral, o cirurgião deve comparar os riscos da conduta expectante e estudos em série por imagem e medidas de AFP, com os riscos da ressecção. A ressecção geralmente é recomendada por causa da baixa mortalidade em mãos experientes e os mencionados riscos de observação. As condições da margem não são importantes nestas ressecções, podendo ser realizadas ressecções limitadas. O tratamento da adenomatose é controverso, mas grandes lesões provavelmente devem ser ressecadas devido ao risco de ruptura, enquanto o risco de malignidade é baixo nas lesões menores do que 5 cm.[27] Ocasionalmente, o transplante de fígado é necessário para formas agressivas de adenomatose.[28,29]

Hiperplasia Nodular Focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor benigno do fígado mais comum e é predominantemente encontrado em mulheres jovens. Em geral, a HNF é uma pequena (< 5 cm) massa nodular crescendo em um fígado normal que compromete igualmente o fígado direito e esquerdo. A massa é caracterizada por uma mácula fibrosa central com septos irradiados, embora nenhuma mácula central seja observada em aproximadamente 15% dos casos (Fig. 54-34). Microscopicamente, HNF contém cordões de hepatócitos de aparência benigna e segmentados por múltiplos septos fibrosos originários da mácula central. A vascularidade hepática típica não é observada, porém, um epitélio biliar atípico é encontrado disseminado por toda a lesão. Em geral a mácula central contém uma grande artéria que se estende em pequenos ramos dispostos em um padrão radial.

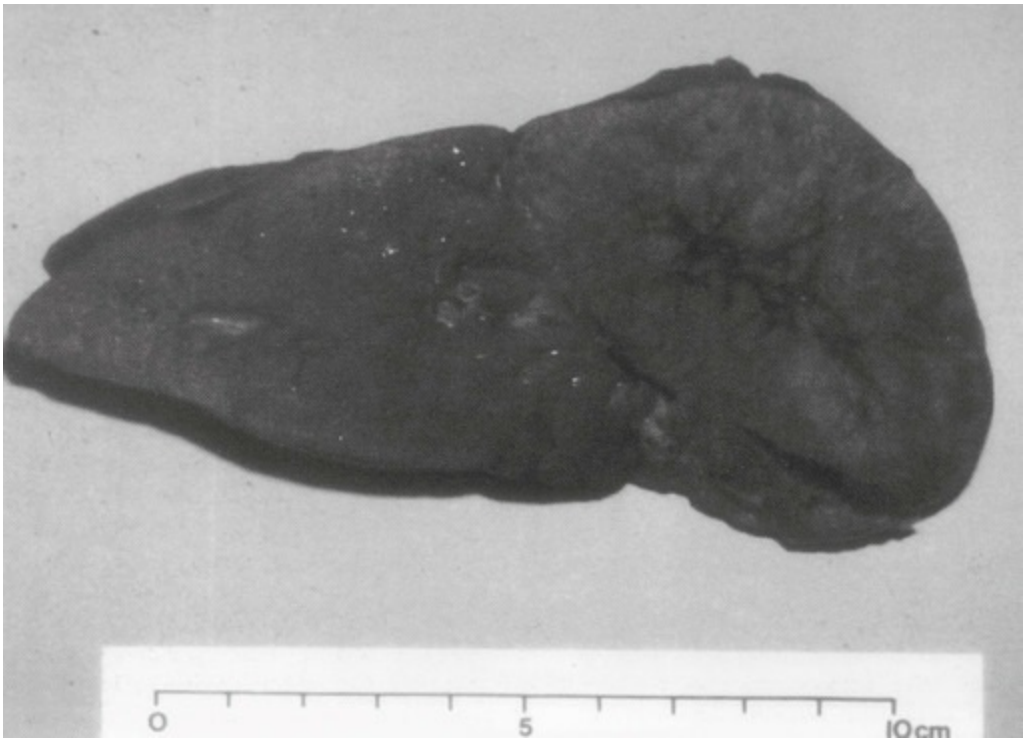


FIGURA 54-34 Corte transversal de uma hiperplasia nodular focal ressecada. Note a cicatriz central bem-definida. (De Hugh TJ, Poston GJ: Benign liver tumors and masses. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1397-1422.)

A etiologia da HNF não é conhecida e a teoria mais aceita é que estaria relacionada com o desenvolvimento de uma malformação vascular. Os hormônios femininos e os agentes contraceptivos orais têm sido implicados no desenvolvimento e crescimento da HNF, mas a associação é frágil e difícil de ser provada. Têm sido registrados casos ocasionais de resolução dos sintomas após a interrupção do uso dos agentes contraceptivos orais. Formas não típicas da HNF têm sido descritas. HNF telangiectásico, com ou sem atipia e a forma mista hiperplásica e adenomatosa são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos. Embora possa haver riscos de ruptura e/ou degeneração maligna, isso permanece duvidoso. Esses HNFs ocorrem mais frequentemente em homens e são mais difíceis de caracterizar radiologicamente.

A maioria dos pacientes com HNF se apresenta como um achado incidental na laparotomia ou, mais comumente, em estudos de imagem. Se os sintomas forem observados, quase sempre se apresentam como dores abdominais imprecisas de modo que têm sido descritos vários sintomas não específicos. Muitas vezes, é difícil atribuir estes sintomas relatados à presença da HNF e, portanto, outras possíveis causas devem ser investigadas. O exame físico geral é irrelevante e anormalidades leves da função hepática podem ser detectadas. Os níveis de AFP sérica estão normais.

Com os progressos dos exames de imagens hepatobiliares, a maioria dos casos de HNF tem sido diagnosticada radiologicamente com razoável segurança. A TC contrastada e a RM tornaram-se métodos seguros de diagnóstico da HNF. Estes exames geralmente mostram um nódulo homogêneo com uma mácula central que rapidamente se exacerba durante a fase arterial pós-contraste. Quando não se observa nenhuma mácula central, entretanto, o diagnóstico radiológico torna-se difícil para se diferenciar uma adenoma celular hepático (ACH) de um nódulo maligno, especialmente CHC fibrolamelar, sendo que algumas vezes é praticamente impossível. Ocasionalmente, torna-se necessária a confirmação histológica e a ressecção é recomendada para o diagnóstico definitivo. A aspiração por agulha fina para o diagnóstico de HNF tem sido sugerida, mas muitas vezes não é esclarecedora.

A história natural da HNF ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, a maioria das HNFs é de tumores benignos de natureza indolente. Os pacientes permanecem assintomáticos por períodos longos. A ruptura, o sangramento e o infarto são extremamente raros e a degeneração maligna da HNF jamais foi assinalada. O tratamento da HNF depende de um diagnóstico correto e dos sintomas. Os pacientes assintomáticos com características radiológicas típicas não exigem tratamento. Se o diagnóstico é impreciso, a ressecção pode ser necessária para a confirmação histológica. Os pacientes sintomáticos devem ser meticulosamente investigados quanto a possibilidade de outra doença, com o objetivo de esclarecer os sintomas. A observação cuidadosa dos doentes com HNF sintomática através de estudos de imagem em série é razoável porque os sintomas melhoram em um número significativo de casos. Os pacientes com HNF sintomática persistente ou que apresentem uma massa crescente devem ser considerados para ressecção. Como a HNF é um diagnóstico de doença benigna, a ressecção deve ser realizada com taxa mínima de morbimortalidade.[30]

Hemangioma

O hemangioma é o tumor benigno mais comum do fígado. Ele ocorre em mulheres mais do que em homens (proporção 3:1) e em uma média de idade de aproximadamente 45 anos. Os hemangiomas capilares pequenos não têm importância clínica, enquanto os volumosos hemangiomas cavernosos despertam a atenção do cirurgião de fígado (Fig. 54-35). Os hemangiomas cavernosos estão associados à HNF e são considerados malformações vasculares congênitas. O crescimento do hemangioma é por ectasia em vez de neoplasia. São normalmente solitários, menos de 5 cm de diâmetro e ocorrem com uma incidência igual em hemifígados direito e esquerdo. As lesões maiores do que 5 cm são arbitrariamente chamadas *hemangiomas gigantes*. A involução ou trombose dos hemangiomas pode resultar em massas fibróticas densas que podem ser difíceis de diferenciar de uma lesão maligna. Microscopicamente, são revestidos por endotélios, com espaços preenchidos de sangue separados por finos septos fibrosos.[31]

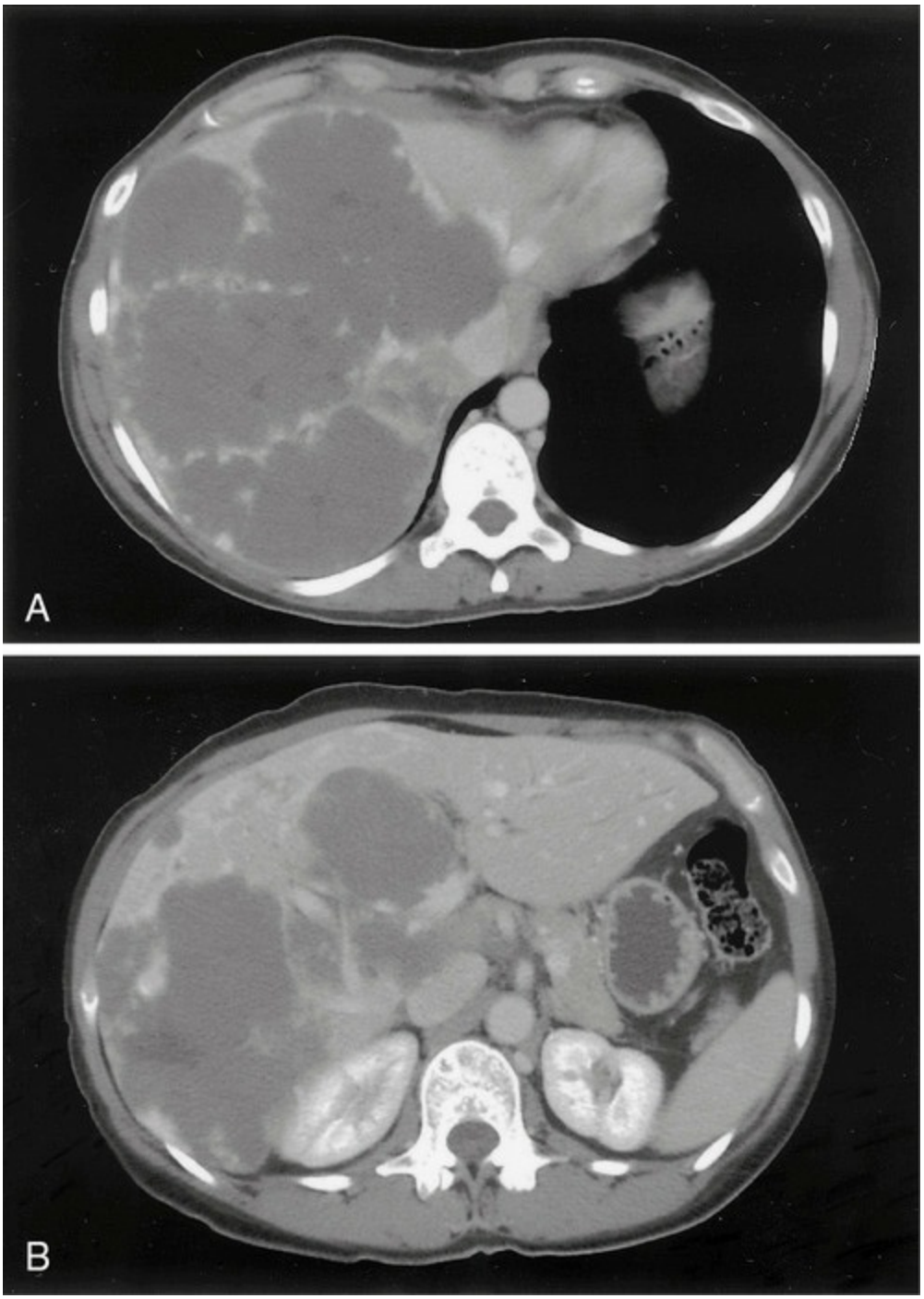


FIGURA 54-35 **A** e **B**, Imagens de TC de um grande hemangioma cavernoso mostrando o deslocamento das veias hepáticas esquerda e média e compressão da veia porta esquerda. O nódulo era sintomático e foi necessária uma hepatectomia direita estendida para que fosse removido.

Geralmente, os hemangiomas são assintomáticos e são encontrados incidentalmente em exames de imagem. Grandes nódulos compressivos podem causar leves sintomas abdominais superiores. Os sintomas atribuídos a um hemangioma do fígado demandam uma investigação em relação a outra doença, porque em cerca da metade dos casos será encontrada outra causa dos sintomas. Uma rápida expansão ou trombose aguda pode ocasionalmente causar sintomas. A ruptura espontânea dos hemangiomas do fígado é muito rara. Uma síndrome com associação de trombocitopenia e coagulopatia de consumo, conhecida como *síndrome de Kasabach-Merritt,* é rara mas bem-definida.

Os TFHs e os marcadores tumorais usualmente são normais nos hemangiomas hepáticos. A investigação radiológica pode esclarecer o diagnóstico na maioria dos casos. A TC e a RM em geral são suficientes se for observado um típico padrão de preenchimento nodular periférico. Exames de eritrócitos marcados por isótopos radioativos são testes precisos, mas raramente são necessários se TC e RM de alta definição estão disponíveis. A biópsia percutânea de um hemangioma suspeito é potencialmente perigosa e inexata. Portanto, não é recomendada.

A história natural do hemangioma hepático é geralmente benigna; parece que a maioria permanece estável por longos períodos de tempo, com um baixo risco de ruptura ou hemorragia. O crescimento e o aparecimento dos sintomas realmente ocorrem, porém, eventualmente, requerem ressecção. Não há registro de degeneração maligna de hemangioma hepático. Um paciente assintomático com o diagnóstico confirmado pode ficar em simples observação. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos a uma avaliação global em busca de explicações alternativas para os sintomas, mas são elegíveis à ressecção caso nenhuma outra causa seja encontrada. A ruptura, a mudança de tamanho e o desenvolvimento da síndrome de Kasabach-Merritt são indicações para ressecção. Em raros casos de diagnóstico impreciso, a ressecção pode ser necessária para se elaborar um diagnóstico definitivo. A ressecção dos hemangiomas hepáticos deve ser realizada com o mínimo de morbimortalidade. A ressecção é realizada com mais frequência pela enucleação com controle do fluxo arterial, mas as ressecções anatômicas têm sido defendidas por alguns cirurgiões. A cirurgia em hemangioma central volumoso pode ser associada à morbidade significativa.

Os hemangiomas hepáticos em crianças são comuns, sendo responsáveis por aproximadamente 12% de todos os tumores hepáticos na infância. São geralmente multifocais e podem comprometer outros órgãos. Hemangiomas volumosos em crianças podem resultar em insuficiência cardíaca congestiva secundária ao *shunt* arteriovenoso. Os hemangiomas infantis sintomáticos não tratados estão associado a uma mortalidade de 70%. Por outro lado, quase todos os pequenos hemangiomas capilares têm resolução espontânea. O hemangioma infantil sintomático pode ser tratado com embolização terapêutica; a terapia médica deve ser iniciada para o controle da insuficiência cardíaca congestiva. Os agentes quimioterápicos e a irradiação têm sido utilizados, mas a experiência é limitada. A ressecção pode ser necessária para as lesões sintomáticas e/ou casos de ruptura.

Outros Tumores Benignos

A maioria dos tumores sólidos benignos do fígado é AH, HNFs ou hemangioma, mas existem outros tumores benignos hepáticos. Entretanto, estes são raros e podem ser difíceis de diferenciar da malignidade. Os nódulos macrorregenerativos ou *hiperplasia adenomatosa* são nódulos simples ou múltiplos, bem-delimitados, corados pela bile, abaulados e que ocorrem primariamente em pacientes com doença crônica do fígado. Essas lesões têm potencial maligno e podem ser difíceis de distinguir do CHC. Hiperplasia regenerativa nodular (HRN) é um processo benigno micronodular difuso (geralmente <2 cm) associado a doenças linfoproliferativas, doenças vasculares do colágeno e o uso de esteroides ou quimioterapia. A HRN não tem potencial maligno e não está associada à cirrose. A biópsia pode ser necessária para distingui-la de nódulos malignos.

Os hamartomas mesenquimais (HMs) são tumores solitários raros responsáveis por 5% dos tumores hepáticos em crianças. Em geral, são massas císticas volumosas encontradas no hemifígado direito, que se apresentam com distensão abdominal indolor progressiva. A ressecção de HM pode ser necessária em casos de lesões volumosas que causam efeito compressivo.

Os tumores gordurosos do fígado raramente são encontrados, mas geralmente podem ser identificados pelas características típicas de TC ou RM. Os tumores gordurosos do fígado incluem os lipomas primários, mielolipomas (que contêm tecido hematopoético), angiolipomas (que contêm vasos sanguíneos) e angiomiolipomas (que contêm músculo liso). Da mesma forma, a alteração gordurosa focal no fígado pode ser confundida com um processo neoplásico e está se tornando mais comum pelo aperfeiçoamento dos estudos por imagem e pelo aumento da incidência de esteatose hepática.

Os tumores fibrosos benignos do fígado podem se tornar volumosos e sintomáticos, e exigir ressecção. Os pseudotumores inflamatórios do fígado são massas localizadas constituídas de células inflamatórias que podem simular uma neoplasia. A causa destas lesões inflamatórias é desconhecida, mas pode estar relacionada com vasos trombosados ou abscessos precedentes. Outros tumores hepáticos benignos raros incluem os leiomiomas, mixomas, schwannomas, linfangiomas e teratomas.

Os cistadenomas biliares intra-hepáticos ou adenomas do ducto biliar são extremamente raros, mas podem causar sintomas biliares. Hamartomas biliares ou hiperplasia biliar são comuns e são frequentemente observados como pequenas lesões de superfície branca que podem simular pequenos tumores metastáticos na exploração abdominal. Restos embriológicos das adrenais e pancreáticos também

têm sido encontrados no fígado.

Neoplasias Primárias Sólidas Malignas

Carcinoma Hepatocelular

Epidemiologia

O CHC é o tumor maligno primário mais frequente do fígado e uma das neoplasias mais comuns em todo o mundo, respondendo por mais de 1 milhão de mortes anualmente. A distribuição geográfica do CHC está nitidamente relacionada com a incidência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB). A maior incidência da doença (>10 a 20 casos/100.000) é encontrada no sudeste da Ásia e África tropical. A incidência mais baixa (1 a 3 casos/100.000) é encontrada na Austrália, América do Norte e Europa. Em áreas de acometimento elevado, os índices são variáveis. Por exemplo, Taiwan tem uma incidência de 150 casos/100.000 e Singapura tem uma incidência de 28 casos/100.000. Evidências epidemiológicas sugerem que o CHC está em grande parte relacionado com fatores ambientais; a incidência de CHC em imigrantes eventualmente envolve a população local após várias gerações. Uma exceção a esta observação é que os brancos que vivem nas áreas de grande prevalência tendem a ter uma baixa incidência de CHC. Provavelmente, isto está relacionado com a continuação do estilo de vida e dos fatores ambientais de seu país de origem. É provável que a variação e a taxa de incidência entre imigrantes estejam relacionadas com a proporção ao número de VHB. Um aumento significativo no percentual de CHC nos Estados Unidos e outros países ocidentais tem sido observado nos últimos 35 anos. A explicação para essa crescente incidência não é conhecida, mas a ocorrência da hepatite C (HCV) e os processos imigratórios têm sido apontados como possíveis responsáveis.[32]

O CHC é duas a oito vezes mais comum em homens do que em mulheres em áreas de baixa e alta incidências. Embora os hormônios sexuais possam desempenhar um pequeno papel no desenvolvimento do CHC, a maior incidência em homens provavelmente está relacionada com altas taxas dos fatores de riscos associados, como infecção por VHB, cirrose, fumo, consumo em excesso de álcool e a elevada síntese de DNA hepático na cirrose. Em geral, a incidência de CHC aumenta com a idade, mas observou-se a tendência para desenvolver CHC mais cedo, em áreas de incidência elevada. Por exemplo, em Moçambique, 50% dos pacientes com CHC tinham idade inferior aos 30 anos. Isto poderia estar relacionado com a possibilidade de se contrair a infecção em diferentes faixas etárias e a história natural da hepatite B e infecções pela C.

Fatores Causais

Foram observadas numerosas associações entre infecções virais hepáticas, exposições ambientais, consumo de álcool, fumo, doenças metabólicas genéticas, cirrose e desenvolvimento do CHC. Em geral, 75% a 80% dos casos de CHC estão relacionados com VHB (50 a 55%) ou infecções HBC (25% a 30%). Também está claro, de acordo com pesquisas, que o desenvolvimento do CHC é um processo complexo de várias etapas e que envolve diferentes fatores de risco.[33,34]

Após muitos anos de pesquisa, se estabeleceu uma evidente associação entre a infecção persistente por VHB e o desenvolvimento do CHC. Em estudo, observou-se uma incidência cinco a 100 vezes maior de CHC em indivíduos infectados com VHB comparados com indivíduos não infectados. Outra evidência inclui as seguintes observações: (1) as áreas geográficas com elevados índices de infecção por VHB também têm altos índices de CHC; (2) a infecção por VHB precede o aparecimento de CHC; (3) a sequência da infecção por VHB para cirrose e para o CHC está bem documentada e (4) o genoma do VHB é encontrado no genoma do CHC. O VHB não apresenta oncogenes conhecidos, mas a mutagênese insercional em hepatócitos pode ser um fator que contribui para o desenvolvimento do CHC. Outro mecanismo proposto está relacionado com a cirrose e a inflamação hepática crônica, que está presente em 60% a 90% dos pacientes com infecção por VHB e CHC. A cirrose não é um pré- requisito para o desenvolvimento do CHC relacionado com o VHB. O risco de CHC não está simplesmente relacionado com a presença do VHB, mas requer uma infecção crônica (*i.e.*, antígeno de superfície de hepatite B cronicamente positivo). Há uma possibilidade maior de infecção persistente (estado de portador) quando esta é adquirida no nascimento ou na primeira infância. A agregação familiar de CHC está provavelmente relacionada com a transmissão precoce e vertical do vírus e com o estabelecimento do estado de portador crônico.

Descobriu-se que a hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica no Japão,

Europa e Estados Unidos, onde existe um índice relativamente baixo de infecção pelo VHB. Os anticorpos contra o VHC são encontrados em 76% dos pacientes com CHC no Japão e na Europa e em 36% dos pacientes nos Estados Unidos. A infecção por VHB e VHC são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do CHC, mas podem agir sinergicamente quando um indivíduo está infectado por ambos os vírus. Embora a história natural da infecção pelo HCV não esteja completamente esclarecida, ela parece ser uma infecção crônica, com um curso benigno inicial. No entanto, pode ocorrer o desenvolvimento final de cirrose e CHC. Os estudos sobre as taxas de progressão para cirrose têm estipulado um tempo médio de 30 anos, mas estas variam de menos de 20 a 50 anos. Os fatores associados a progressão mais rápida incluem sexo masculino, uso crônico de álcool e idade mais avançada no momento da infecção. O VHC é um vírus RNA que não se integra no genoma do hospedeiro e, portanto, a patogenia do CHC relacionada com o VHC pode ser devida à inflamação crônica e à cirrose e não à carcinogênese diretamente.[35]

A verdadeira relação entre a cirrose e o CHC é muito difícil de se confirmar e sugestões causais continuam sendo especuladas. A cirrose não é requisito para o desenvolvimento de CHC, nem o CHC é um resultado inevitável da cirrose. A relação da cirrose e do CHC complica-se ainda mais pelo fato de que eles têm associações comuns. Além disso, algumas associações (p. ex., a infecção por VHB, a hemocromatose) estão relacionadas com o alto risco de CHC, enquanto as demais (p. ex., o álcool, a cirrose biliar primária) estão relacionadas com baixo risco de CHC. Trabalhos com fígados cirróticos com taxas elevadas de replicação de DNA estão associados ao desenvolvimento de CHC.

O consumo crônico do álcool e do fumo está associado ao risco elevado de CHC, podendo existir um efeito sinérgico com a infecção por VHB e VHC. O álcool causa cirrose, mas nunca se demonstrou que haja atividade diretamente carcinogênica nos hepatócitos. Assim, o álcool provavelmente age como um cocarcinógeno. O tabagismo tem estado associado ao desenvolvimento de CHC, mas a evidência não é consistente e o risco de contribuição independentemente da hepatite viral é provavelmente pequeno. A aflatoxina produzida pela espécie *Aspergillus* é uma poderosa hepatotoxina. Com a exposição crônica, a aflatoxina age como um carcinógeno e aumenta o risco de CHC. O fungo agressor cresce em grãos, amendoins e produtos alimentícios em regiões tropicais e subtropicais. A ingestão de alimentos contaminados resulta na exposição à aflatoxina. Nos Estados Unidos, os níveis de aflatoxina em alimentos potencialmente comprometidos são controlados.

Outras substâncias químicas também têm sido implicadas como carcinógenos relacionados com CHC. Estes incluem nitritos, hidrocarbonetos, solventes, pesticidas e cloreto de vinila. O Thorotrast® (dióxido de tório coloidal) é um meio angiográfico usado nos anos 1930. Emite altos níveis de irradiação de longa duração e tem sido responsabilizado pela fibrose hepática, angiossarcoma, colangiossarcoma e CHC. As associações com doenças hepáticas metabólicas hereditárias como a hemocromatose hereditária, a deficiência de α_1-antitripsina e a doença de Wilson, também foram incluídas como fatores de risco para CHC. As associações com utilização de hormônios como o uso de agentes contraceptivos orais e os esteroides anabolizantes também têm sido sugeridas, porém, sem muita ênfase e estão provavelmente relacionadas com adenoma e CHC bem-diferenciado. Várias pesquisas têm procurado relações do CHC com diabetes, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica.[32,36,37]

Quadro Clínico

Na maioria das vezes, os pacientes com CHC são homens com 50 a 60 anos de idade com queixas de dor abdominal no quadrante superior direito, perda de peso e massa palpável. Em países onde o VHB é endêmico, as apresentações em idades mais jovens são comuns e provavelmente estão relacionadas com a infecção na infância. Infelizmente, nas populações não rastreadas, o CHC tende a iniciar os sintomas em um estádio avançado, sem sintomas iniciais. A manifestação nos estádios avançados é sempre com leve dor abdominal no quadrante superior direito que às vezes se irradia para o ombro direito. Os sintomas não específicos de malignidade avançada como anorexia, náuseas, letargia e perda de peso são comuns. Outra manifestação habitual do CHC é a descompensação hepática em um paciente com cirrose inicial identificada ou até em pacientes sem cirrose previamente conhecida.

CHC pode se apresentar como uma ruptura, com início súbito de dor abdominal seguida por choque hipovolêmico secundário ao sangramento intraperitoneal. Outras manifestações raras incluem a oclusão da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari), icterícia obstrutiva, hemobilia ou febre de origem desconhecida. Menos de 1% dos casos de CHC apresentam-se com síndrome paraneoplástica, que pode ser hipercalcemia, hipoglicemia e eritrocitose. Pequenos tumores descobertos por acaso estão se tornando manifestação mais comum devido ao conhecimento dos fatores de risco específicos, programas de

rastreamento e o uso crescente de exames de imagem abdominais de alta resolução.

Diagnóstico

A investigação radiológica é parte fundamental no diagnóstico de CHC. No passado, o rastreamento do fígado com radioisótopos e a angiografia eram métodos comuns de diagnóstico, mas o ultrassom, a TC e a RM substituíram totalmente estes estudos. O ultrassom desempenha um papel significativo no rastreamento e na detecção precoce do CHC mas, em geral, o diagnóstico definitivo e o planejamento de tratamento contam com a TC e/ou a RM. A TC com meio de contraste e os protocolos por RM que têm como objetivo o diagnóstico do CHC aproveitam a hipervascularidade destes tumores e tanto a imagem quanto os padrões de intensificação pelo contraste são fundamentais. A TC e a RM também avaliam a extensão da doença em termos de metástases peritoneais, metástases ganglionares e a extensão do comprometimento vascular e biliar. A detecção de trombos moles e/ou tumorais no sistema venoso hepático ou portal também é importante e ser feita com qualquer uma dessas modalidades (Fig. 54-36).

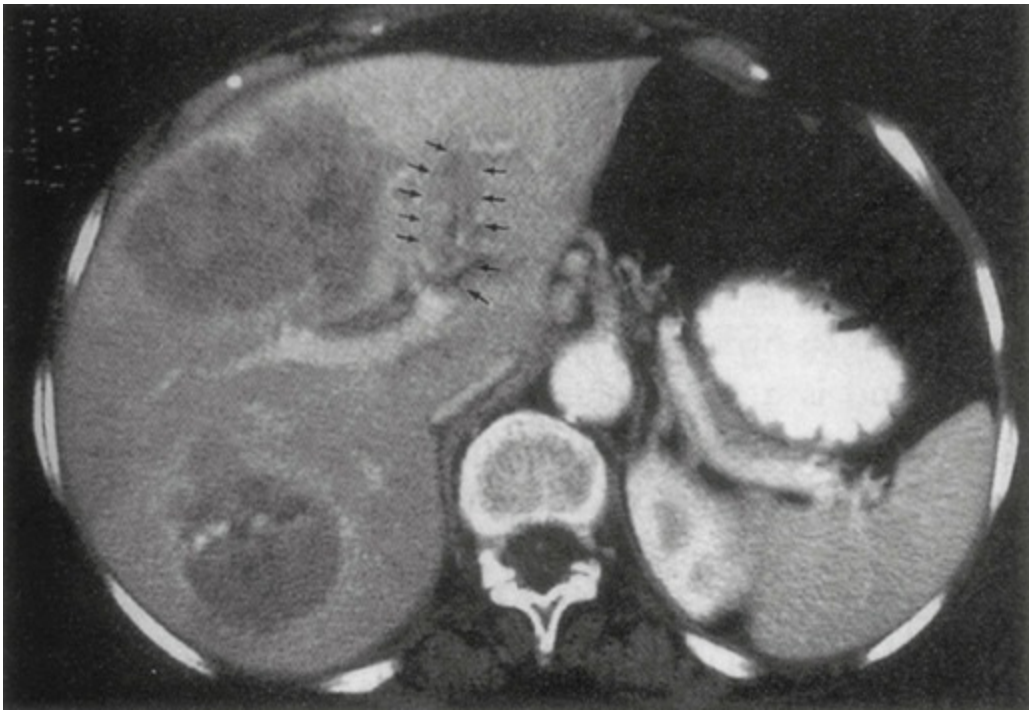


FIGURA 54-36 Imagem de TC com contraste mostra carcinoma hepatocelular multifocal. A veia porta esquerda está invadida pelo tumor. (De Roddie ME, Adam A: Computed tomography of the liver and biliary tree. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 309-340.)

As dosagens de AFP podem ser muito úteis no diagnóstico de CHC. Observa-se um nível de AFP maior que 20 ng/mL em aproximadamente 75% dos casos documentados de CHC. As elevações falso-positivas de AFP sérico podem ser observadas nas doenças inflamatórias do fígado, como a hepatite viral ativa crônica. A especificidade e valores preditivos positivos de AFP melhoram com níveis elevados (p. ex., 400 ng/mL), mas à custa de sensibilidade. Com os avanços na tecnologia de imagem e a habilidade de detectar tumores menores, a AFP é largamente usada como testes complementares em pacientes com nódulos hepáticos. Os níveis de AFP são de suma importância na monitoração de pacientes portadores de nódulos hepáticos a fim de detectar qualquer alteração de seus níveis, nas possíveis recidivas da neoplasia.

Atualmente, o diagnóstico de CHC pode ser feito de acordo com as diretrizes da Barcelona -2000 European Association for the Study of the Liver (EASL) Conference[38] e sucessivas modificações da American Association for the Study of Liver Disease (AASLD).[39] O diagnóstico de CHC é feito de acordo com os critérios do International Working Party. Para nódulos hepáticos de 1 a 2 cm de tamanho, uma cintilografia de fase tripla TC e RM deve mostrar características típicas do CHC – aumentando

arterialmente a massa com estudo contrastado em fases tardias – para confirmar o diagnóstico. Se as características atípicas aparecem nas imagens, uma biópsia deve ser obtida para o diagnóstico histológico. Para nódulos hepáticos maiores que 2 cm, uma cintilografia de fase tripla TC ou RM é necessária se as características típicas do CHC são identificadas em combinação com um nível de AFP acima de 200 ng/mL. Se as características típicas aparecem nas imagens, é confirmado o diagnóstico de CHC. Se observam-se características atípicas, então a biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico histológico.

Os pacientes com fatores de risco e características radiológicas sugestivas, com ou sem um nível elevado de AFP, que são candidatos à terapia cirúrgica potencialmente curativa não requerem biópsia pré-operatória, a menos que o diagnóstico seja duvidoso. A aspiração percutânea por agulha fina do CHC leva a um pequeno risco de implante celular tumoral (estimado em cerca de 1%) e ruptura/sangramento (sobretudo em fígados cirróticos).

Uma vez que tenha sido feito o diagnóstico de CHC, o paciente deve ser testado para estabelecer um plano de tratamento adequado. Muitos pacientes com CHC têm duas doenças, e a sobrevida está tão relacionada com o tumor como também com a cirrose. O estadiamento inclui a dimensão da doença e a extensão da investigação de cirrose.

Ao avaliar a extensão da doença neoplásica, os sítios comuns de metástase devem ser considerados. O CHC metastatiza comumente para o pulmão, osso e peritônio. A historia pré-operatória deve focalizar os sintomas referentes a estas áreas. A extensão da doença neoplásica no fígado, inclusive a invasão macrovascular e a presença de múltiplos nódulos hepáticos, também deve ser considerada. Uma imagem abdominal transversal, incluindo imagens de fase arterial (ver anteriormente), fornece informações sobre a dimensão da doença no fígado, bem como doença peritoneal. A TC do tórax pré-operatória é obrigatória porque as metástases pulmonares são geralmente assintomáticas. A rotina de rastreamento dos ossos não é realizada, a menos que existam sintomas ou sinais sugestivos.

A avaliação da função hepática é imprescindível no estudo das opções de tratamento para um doente com CHC. A ressecção do fígado é a proposição do tratamento ideal para CHC e o risco de insuficiência pós-operatória do fígado e/ou morte deve ser considerado. Este risco está relacionado ao grau da cirrose, hipertensão portal, a extensão do fígado ressecado (reserva funcional hepática) e a resposta regenerativa potencial. Outros tratamentos bem-sucedidos estão disponíveis para CHC, como técnicas ablativas, técnicas de embolização e transplante de fígado. Portanto, há que se fazer uma avaliação completa do tumor e da função hepática. Uma série de testes de função hepática está disponível, geralmente divididos em avaliação clínica e testes funcionais, e há muitos esquemas de avaliação clínica (ver anteriormente). No entanto, a classificação de Child-Pugh é usada mais frequentemente. Os pacientes de classe C de Child-Pugh não são candidatos à terapia de ressecção enquanto Child-Pugh classe A costumam tolerar alguns tipos de ressecção hepática. Muitos consideram pacientes Child-Pugh classe B como candidatos à operação, mas são geralmente limítrofes e a terapia deve ser individualizada.

Fora dos sistemas de escore, foi recentemente mostrado que a hipertensão portal significativa, independentemente dos valores bioquímicos, é fortemente preditiva de insuficiência hepática pós-operatória e óbito. A hipertensão portal pode ser avaliada diretamente através da medida da pressão encunhada da veia hepática, mas é geralmente óbvia em estudos por imagem de alta qualidade na forma de esplenomegalia, fígado de aspecto cirrótico e varizes. Exames de sangue geralmente mostram acentuadas citopenias. Tipicamente, os pacientes apresentam trombocitopenia. Testes da função hepática têm sido descritos, mas não são rotineiramente utilizados na maioria dos centros porque os resultados dos estudos avaliando o seu valor preditivo foram inconclusivos.

A laparoscopia tem sido empregada como uma ferramenta de estadiamento no CHC, e um em cada cinco pacientes é poupado da laparotomia não terapêutica. A laparoscopia fornece informações adicionais sobre a extensão da doença no fígado, doença extra-hepática e a cirrose. A indicação da laparoscopia é ditada pela extensão da doença e é apenas seletivamente empregada. A presença de cirrose clinicamente aparente, evidência radiológica de invasão vascular ou tumores bilobares aumentaram sua indicação para 30%, enquanto sem estes fatores apenas em 5% dos casos a laparoscopia deve ser empregada.

Existem vários sistemas de estadiamento para o CHC, mas nenhum se mostrou particularmente superior; eles provavelmente dependem da população específica que está sendo estadiada, bem como da causa do CHC nesse grupo em particular. O sistema de estadiamento TNM não é utilizado de rotina para o CHC pois ele não prediz de forma precisa a sobrevida, porque não leva em consideração a função hepática. Além disso, o sistema de estadiamento TNM depende da patologia que está frequentemente disponível no pré-operatório. O sistema de estadiamento de Okuda é mais antigo, porém simples e eficaz, e leva em consideração a função hepática e os fatores relacionados com o tumor. Ele adiciona um único ponto para a presença de tumor envolvendo mais de 50% do fígado, presença de ascite, nível de albumina

inferior a 3 g/dL e nível de bilirrubina acima de 3 mg/dL. O sistema de estadiamento de Okuda distingue confiavelmente pacientes com um prognóstico proibitivamente ruim e com potencial de sobrevivência a longo prazo. O sistema de estadiamento mais bem validado é o Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), que foi acuradamente desenvolvido e prospectivamente validado (Tabela 54-7). Um exemplo de um sistema de estadiamento que é provavelmente demográfico-específico é o Chinese University Prognostic Index (IPUC), que leva em consideração o estadiamento TNM, sintomas, ascite, níveis de AFP, bilirrubina e fosfatase alcalina e parece ser francamente aplicado ao CHC relacionado com o VHB na China.

Tabela 54-7

Escore do Câncer de Fígado do Grupo Italiano*

PARÂMETROS CLÍNICOS	VALORES DE CORTE	PONTOS
Classe de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morfologia do tumor	Uninodular, extensão de 50% <	0
	Extensão de 50% <multinodular	1
	Maciça ou extensão >50%	2
AFP (ng/dL)	<400	0
	>400	1
Trombose da veia porta	Não	0
	Sim	1

*Pontuação varia de 0 a 6; uma pontuação de 4 a 6 é geralmente considerada doença avançada, enquanto uma pontuação de 0 a 3 tem o potencial de sobrevida a longo prazo.

Patologia

Histologicamente o CHC é classificado em bem pouco ou moderadamente diferenciado. Todavia, o grau histológico do CHC nunca se mostrou preciso para prever resultados. Grosso modo, os padrões de crescimento de CHC foram classificados de várias formas. O esquema mais utilizado classifica o CHC em três padrões de crescimento distintos que mostram relação díspar com o resultado. O tipo pediculado de CHC está conectado ao fígado por um pequeno pedículo vascular e é facilmente ressecado sem sacrificar uma grande quantidade de tecido hepático não neoplásico. Este tipo de tumor pode crescer ao tamanho substancial sem comprometer muito tecido normal do fígado. O tipo expansivo de CHC é bem-demarcado e sempre contém uma cápsula fibrosa. Caracteriza-se pelo crescimento que desloca as estruturas vasculares, e não as invade. Esse tipo é geralmente ressecável. O outro tipo de CHC é o *infiltrativo*, que tende a invadir as estruturas vasculares mesmo sendo um nódulo de tamanho pequeno. Ressecar o tipo infiltrativo é possível, mas é comum serem encontradas margens histológicas comprometidas. Pequenos tumores (<5 cm) geralmente não se enquadram em qualquer um desses grupos e muitas vezes são classificados como uma entidade separada.

Por último, o CHC pode apresentar-se de maneira multifocal. É provável que muitos CHC comecem como um tumor único e múltiplas lesões-satélites podem se desenvolver secundárias à invasão da veia porta e a metástases intraparenquimatosas. É provável que os tumores multifocais no fígado representem o estádio final do CHC, com múltiplas metástases e vários tumores primários.

Tratamento

Há um grande número de opções de tratamento para pacientes com CHC, refletindo a heterogeneidade desta doença e a falta de um tratamento superior comprovado, exceto a ressecção total (Quadro 54-1). A decisão sobre o tratamento para qualquer paciente deve levar em consideração o estádio de malignidade, a condição do paciente e do fígado e a experiência do(s) médico(s).

Quadro 54-1 Opções de Tratamento para Carcinoma

Hepatocelular

Cirúrgica

Ressecção
  Transplante hepático ortotópico

Ablativo

Injeção de etanol (EtOH)
  Injeção de ácido acético
  Ablação térmica (crioterapia, ablação por radiofrequência, micro-ondas)

Transarterial

Embolização
  Quimioembolização
  Radioterapia

Combinação Transarterial e Ablativa: Radioterapia com Feixe Externo

Sistêmica
  Quimioterapia
  Hormonal
  Imunoterapia

A ressecção completa do CHC, seja pela hepatectomia parcial, seja pela hepatectomia total e transplante, é a única modalidade de tratamento com potencial curativo. No entanto, apenas 10% a 20% dos doentes são considerados como tendo doença ressecável. As taxas de mortalidade para a hepatectomia parcial variam de 1% a 20% mas, se realizada em doentes sem cirrose avançada, séries mais modernas apresentam taxa de mortalidade inferior a 5%. Os progressos na técnica cirúrgica têm permitido o desenvolvimento de ressecções segmentares limitadas, as quais preservam o funcionamento do fígado e melhoram a recuperação pós-operatório. A seleção do paciente apropriado para a ressecção é crítica e deve levar em conta a condição do fígado e a extensão da doença. Os pacientes com cirrose Child-Pugh classe B ou C ou hipertensão portal não toleram ressecção. O volume do FRF é também uma consideração importante e está associado a complicações pós-operatórias e mortalidade. A embolização pré-operatória da veia porta é uma estratégia eficaz para aumentar o volume e da função do FRF e deve ser usada liberalmente em pacientes com cirrose Child-Pugh classe A com um FRF pequeno (*i.e.*, <30% a 40% do volume total de fígado), que estão sendo considerados para uma ressecção maior. Os índices gerais de sobrevida pós-ressecção para CHC vão de 58% a 100% em um ano, de 28% a 88% em três anos, de 11% a 75% em cinco anos e 19% a 26% em dez anos. Estes resultados obviamente dependem do estádio do tumor e grau de cirrose em cada série particular. Juntas, elas dão uma noção das possibilidades.

Foi identificada uma variedade de fatores prognósticos preditivos de sobrevida após ressecção, mas nenhum deles contempla unanimidade. Os fatores prognósticos negativos mais citados são: tamanho do tumor, cirrose, padrão de crescimento infiltrativo, invasão vascular, metástase intra-hepática, tumores multifocais, metástase de linfonodos, margem inferior a 1 cm e a inexistência de uma cápsula. Os melhores resultados são encontrados em pacientes com pequenos tumores únicos, porém somente o tamanho não contraindica ressecção. Tumores multifocais e invasão de vasos importantes estão geralmente associados a prognóstico ruim, mas alguns grupos defendem a ressecção em pacientes altamente selecionados.[1,41]

Teoricamente, o transplante hepático ortotópico (THO) é o tratamento ideal para CHC, pois aborda a disfunção hepática e cirrose, e o CHC. As limitações do transplante são a necessidade de imunossupressão crônica e a falta de doadores de órgãos. Existe interesse crescente no uso de hepatectomia parcial de doadores vivos que resolve o último ponto, mas permanece uma abordagem um tanto controversa. Série inicial de transplante para CHC apresentavam taxas elevadas de recorrência e sobrevida a longo prazo relativamente pobre, atribuídas ao fato de que a maioria destes pacientes tinha sido transplantada para doença avançada. Aperfeiçoamentos na seleção – ou seja, pacientes com tumores únicos menores que 5 cm, ou no máximo três tumores e 3 cm de tamanho — obtiveram melhores resultados.[42] Taxas de sobrevida a longo prazo com critérios de seleção mais rigorosos atingiram de 50% a 85%. Estudos

começaram a expandir as indicações para THO sem um efeito importante sobre a sobrevida a longo prazo, mas provavelmente um aumento nas taxas de recorrência global. É difícil comparar os resultados da ressecção com transplante e os dois devem ser vistos como complementares e não competitivos.[43] Pacientes com cirrose avançada (classe Child B e C) e CHC inicial devem ser considerados para transplante enquanto aqueles com cirrose Child A apresentam resultados similares com transplante e ressecção, e provavelmente devem ser ressecados.[44-46]

Várias outras terapias ablativas locais não cirúrgicas estão disponíveis para o tratamento de CHC. A injeção percutânea de etanol (PEI) é uma técnica útil para o tratamento de pequenos tumores. O tumor é eliminado pela combinação de desidratação celular, necrose de coagulação e trombose vascular. A maioria dos tumores menores que 2 cm pode ser eliminada com uma única aplicação de PEI, mas os tumores maiores podem exigir várias injeções.

A sobrevida a longo prazo após PEI para tumores menores que 5 cm tem sido relatada como variando de 24% a 40%, mas não há estudos randomizados comparando PEI com ressecção. A injeção percutânea de ácido acético é uma técnica semelhante à PEI, com poder necrosante maior, sendo útil em tumores septados.

As técnicas termoablativas térmicas que congelam ou aquecem os tumores para destruí-los tornaram-se populares. A crioterapia utiliza uma criossonda especial para congelar e então derreter o tumor e o tecido circundante do fígado resultando em necrose. A crioterapia geralmente é realizada por laparotomia ou laparoscopia e, mais recentemente, tem sido realizada por técnicas percutâneas. Sua vantagem é que a coleta de gelo que se forma é facilmente monitorada pelo ultrassom. As desvantagens incluem hipotermia, limitando a utilização do congelamento próximo aos grandes vasos sanguíneos, e um índice de complicação relativamente elevado que vai de 8% a 41%. As taxas de sobrevida relatadas em dois anos para a crioablação do CHC, de 30% a 60%, mas nenhum estudo comparativo para ressecção foi realizado. A ablação por radiofrequência (RFA) utiliza corrente alternada de alta frequência para criar calor em torno de uma agulha inserida, resultando em temperaturas superiores a 60 °C (140° F) e a morte imediata da célula. Embora inicialmente utilizados para tumores menores, os avanços na tecnologia têm criado RFA comprovadamente capazes de tratar tumores medindo 7 cm. Não obstante, a eficácia da RFA para CHCs maiores que 3 cm é limitada por causa de maior taxa de recidiva local. A RFA também é limitada pelo efeito protetor dos grandes vasos sanguíneos que dissipam a energia, não realizando uma boa ablação nestas áreas. A RFA pode, facilmente, ser realizada de forma percutânea com índices muito baixos de complicação, e novas técnicas de orientação das punções estão sendo desenvolvidas. Estudos recentes sugeriram que RFA é superior à PEI para CHC localizado no controle local do tumor, mas não aumenta a sobrevida. Dados recentes também sugeririam que a ressecção pode ser superior à RFA para pequenos carcinomas hepatocelulares.[47] Entretanto, não existem dados a longo prazo para RFA do CHC.[48]

A terapia transarterial para CHC baseia-se no fato de que a maior parte do suprimento de sangue do tumor origina-se da artéria hepática. A quimioterapia de infusão arterial hepática que utiliza cinco compostos à base de fluoruracil, cisplatina e doxorrubicina foi pouco estudada. Foram relatadas taxas de resposta de 25% a 60%, mas a necessidade de uma laparotomia para colocar a bomba e a toxicidade hepática associada limita a aplicabilidade desta abordagem de selecionar pacientes.

Da mesma maneira, a embolização transarterial percutânea pode induzir necrose isquêmica no CHC, resultando em taxas de resposta de até 50% (Fig. 54-37). As tentativas para melhorar a eficácia da embolização arterial incluem a adição de agentes quimioterápicos (quimioembolização) às partículas de embolização mole e óleos como o óleo etiodado (Ethiodol®) que são seletivamente absorvidos pelos CHCs.[49] Estudos aleatórios não mostraram que a quimioembolização é superior à embolização complacente sozinha com relação a sobrevida. No entanto, um estudo recente sugeriu uma melhora no controle local.[50] Sete estudos aleatórios compararam embolização ou quimioembolização para um tratamento conservador. Dois destes estudos e meta-análise confirmaram a vantagem na sobrevida geral das estratégias de embolização.[51] A seleção de candidatos apropriados para embolização é importante e o tratamento deve ser limitado a pacientes com função hepática preservada e tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular. Uma seleção incorreta resultará em uma maior incidência de insuficiência hepática induzida pelo tratamento, comprometendo os benefícios potenciais.

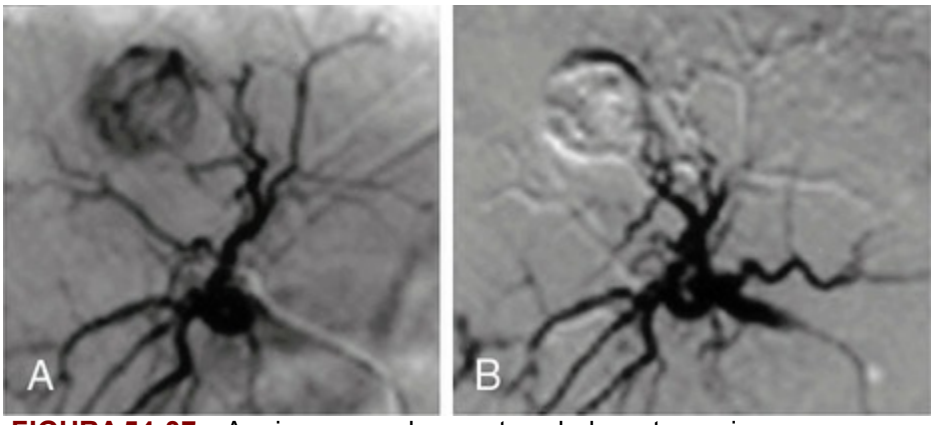


FIGURA 54-37 Angiogramas demonstrando hepatocarcinomas hipervasculares antes (**A**) e após (**B**) embolização.

A radioterapia externa (EBRT) exerce um papel limitado no tratamento do CHC, embora possam aparecer algumas respostas ocasionais. A EBRT é limitada pela lesão ao parênquima normal do fígado e aos órgãos circundantes, mas os métodos mais recentes de radioterapia que respeitam as bordas tumorais e técnicas de barreira respiratória estão aumentando a utilidade desta modalidade de tratamento. As injeções intra-arteriais de iodo-131 com lipiodol ou ítrio-90 em microesferas de vidro têm sido utilizadas para centralizar a irradiação localizada para o CHC, com registros de significativos índices de resposta. A radioterapia transarterial é uma terapia potencialmente promissora para o CHC como terapia primária ou adjuvante.

A quimioterapia sistêmica com uma variedade de agentes (p. ex., cisplatina, doxorrubicina, etoposide, 5-FU, mitomicina C, amsacrina, mitoxantrona, picibanil, tamoxifeno, uracil, VM-26) foi ineficaz e tem tido um papel mínimo para o tratamento do CHC. As taxas de respostas estão geralmente abaixo de 20% e têm curta duração. A imunoterapia sistêmica e a terapia hormonal foram utilizadas em um pequeno número de pacientes com CHC com alguns resultados iniciais promissores, mas é necessário um estudo posterior para definir o papel dessas terapias.

Com a grande quantidade de estratégias de tratamento disponíveis para CHC, não é de se surpreender que foram tentadas combinações de terapias e estratégias adjuvantes ou neoadjuvantes, juntamente com a ressecção. Dois estudos randomizados mostraram um benefício de sobrevida para as estratégias adjuvantes específicas, após a ressecção do CHC. A primeira é o uso de ácido poliprenoico retinoide e a segunda é o tratamento transarterial de iodo-131 com lipiodol. São esperados maiores estudos para confirmar estas estratégias promissoras.

Mais recentemente, o sorafenib, um tratamento molecular direcionado que inibe as serina-treonina quinases Raf-1 e B-raf, a atividade do receptor de tirosina quinase do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1, 2 e 3 e fator de crescimento derivado de plaquetas- B (PDGF -β) foi avaliada. Llovet *et al.* [52] avaliaram 599 pacientes aleatoriamente com estádio avançado de CHC e nível de cirrose Child-Pugh A para sorafenib oral ou placebo. A média de sobrevida global foi 10,7 meses no grupo sorafenibe e 7,9 meses no grupo do placebo (P <0,001), uma diferença de 2,8 meses. O tempo médio para a progressão radiológica foi 5,5 meses no grupo sorafenibe e 2,8 meses no grupo placebo (P <0,001, uma diferença de 2,2 meses. Nenhum grupo mostrou quaisquer respostas completas por critérios radiológicos. Embora o perfil do evento adverso do sorafenibe fosse semelhante ao do grupo do placebo, isso e estudos anteriores mostraram que sorafenibe é mais bem-tolerada em pacientes com cirrose Child-Pugh classe A.

Variantes Distintas de CHC

O CHC fibrolamelar é uma variante do CHC com características clínicas extremamente diferentes, resumidas na Tabela 54-8. Esse tumor geralmente ocorre em pacientes mais jovens, sem história de cirrose. Em geral o tumor é bem-delimitado, encapsulado e pode ter uma área fibrótica central. A mácula central pode dificultar a distinção entre este tumor e a HNF. Histologicamente, o CHCF é composto de grandes células tumorais poligonais, envolvidas em um estroma fibroso formando estruturas lamelares (Fig. 54-38). O CHCF não produz AFP, mas está associado a níveis elevados de neurotensina. Em geral, o CHCF tem um prognóstico melhor que o CHC, provavelmente relacionado com elevadas taxas de ressecabilidade, ausência de doença hepática crônica e um curso mais indolente. A sobrevida a longo prazo pode ser esperada em cerca de 50% a 75% dos pacientes após ressecção completa, mas a recidiva é

comum e ocorre em pelo menos 80% dos pacientes. A presença de metástases para linfonodos prediz um pior prognóstico. A ressecção de metástases linfonodais e da doença recidivada tem sido defendida em razão da ausência de uma terapia alternativa e a possibilidade de sobrevida a longo prazo.

Tabela 54-8

Comparação do Padrão de Carcinoma Hepatocelular e Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar

PARÂMETRO	CHC	CHCF
Razão homem-mulher	2 : 1-8 : 1	1 : 1
Idade média (anos)	55	25
Tumor	Invasiva	Bem-circunscritas
Ressecabilidade	<25%	50%-75%
Cirrose	90%	5%
AFP-positivo	80%	5%
Hepatite B positiva	65%	5%

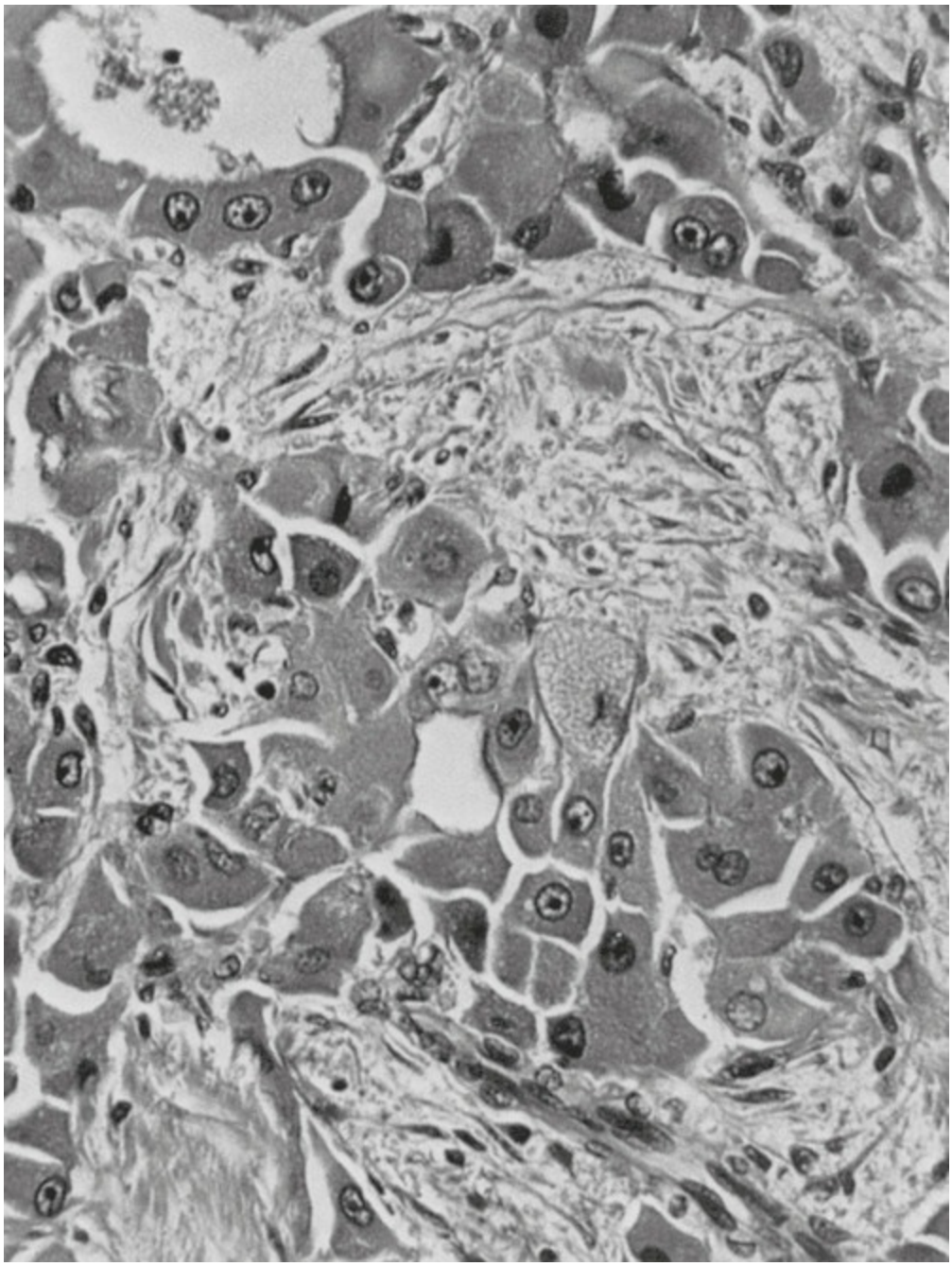


FIGURA 54-38 CHCF. Colágeno abundante é evidente, interconectando aglomerados de células. As células são muitas vezes em lâminas de camada única. Um ácino está presente no campo superior esquerdo.

Em alguns casos, o CHC pode se apresentar como uma mistura de tumor hepatocelular-colangiocelular, com a presença de diferenciação celular de ambos os tipos. Não se sabe se são dois tumores diferentes crescendo um dentro do outro, ou se são diferenciações misturadas no mesmo tumor. Estes tumores mistos tendem a ter um prognóstico pior do que o padrão do CHC.

Uma variante de células claras do CHC também existe, na qual as células contêm um citoplasma claro. Estes tumores podem se assemelhar a neoplasias de células renais. Esta variante de células claras pode ter um prognóstico melhor que o padrão do CHC, mas isso ainda é objeto de discussão. Tem sido relatada uma variante celular pleomórfica ou gigante do CHC. As células deste tipo são multinucleadas, pleomórficas, grandes e provavelmente oriundas das células hepáticas primárias. Alguns CHCs mostram evidência de diferenciação sarcomatoide e são conhecidos como variante sarcomatoide ou carcinossarcoma. Estes tumores tendem a não produzir AFP e têm uma maior incidência de metástases.

O CHC na infância é uma entidade distinta que totaliza quase 1/4 dos tumores de fígado em crianças. Na Ásia, a hepatite viral está associada ao CHC infantil, mas não tanto como nos Estados Unidos. Outras doenças hepáticas metabólicas hereditárias (ver anteriormente) são frequentemente associadas a CHC infantil. Assim como no CHC em adulto, a ressecção completa é o único tratamento potencialmente curativo. Existe uma grande incidência de multifocalidade, invasão vascular e metástases extra-hepáticas, resultando em índices de sobrevida relativamente baixos, de 10% a 20%.

Colangiocarcinoma Intra-hepático

O colangiocarcinoma é uma neoplasia rara com incidência de 1 a 2 por 100.000 nos Estados Unidos e pode desenvolver-se em qualquer lugar ao longo da árvore biliar, a partir da ampola de Vater para os ductos biliares intra-hepáticos periféricos. A maioria (40% a 60%) destes tumores envolve a confluência biliar (tumor de Klatskin), mas aproximadamente 10% emanam dos ductos intra-hepáticos, apresentando-se como um nódulo hepático. O colangiocarcinoma intra-hepático (CIH) é a segunda neoplasia hepática primária mais comum e também é conhecida como colangiocarcinoma periférico ou carcinoma colangiolar. Estudos sobre a incidência e a história natural do CIH ficaram confusos pelo fato de que muitas séries incluem o colangiocarcinoma hepatocelular misto, conforme já mencionado. Além disso, é provável que no passado muitos destes tumores tenham sido erroneamente considerados adenocarcinoma metastático em virtude da biópsia não conseguir diferenciar os dois.

Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento do colangiocarcinoma (todos os tipos) incluem colangite esclerosante primária, doença cística coledocociana e colangite piogênica recorrente. Evidências epidemiológicas recentes associaram CIH com infecção por VHB, infecção por VHC, infecção pelo HIV, cirrose e diabetes.[53-55] Aumentos no diagnóstico de CIH nos Estados Unidos estão provavelmente relacionados com melhor reconhecimento da doença e, talvez, ao aumento das infecções por VHC nos anos 1960 e 1970.

A manifestação clínica do CIH é semelhante à do CHC. Os sintomas mais comuns são dor abdominal no quadrante superior direito e perda de peso. A icterícia ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes. Os pacientes têm apresentado maiores números de massas hepáticas incidentalmente nas imagens de cortes transversais. Ao contrário do CHC, o nível de AFP é sempre normal, embora os níveis de CEA ou CA 19-9 possam estar elevados em alguns casos. Mais frequentemente, a procura de um tumor primário com endoscopia e exames de imagem do tórax será realizada e não produzirá qualquer informação. Se realizada uma biópsia, é muitas vezes tida como adenocarcinoma e/ou adenocarcinoma de origem desconhecida. Na TC e na RM, o CIH é observado como um nódulo hepático que pode estar associado à dilatação biliar periférica. Tipicamente o nódulo tem maior captação periférica ou central nas varreduras com meio de contraste de amplificação. Frequentemente são encontradas metástases intra-hepáticas, metástases para os linfonodos e o crescimento ao longo da árvore biliar.

A ressecção completa é o melhor tratamento para o CIH. As taxas de ressecabilidade geralmente variam até 60% e a sobrevida a longo prazo em doentes não ressecados é rara. Caso tenha sido completamente ressecado, os índices de sobrevida de três anos são de 16% a 61% e os índices de sobrevida de cinco anos variam de 24% a 44%. Os fatores associados a um pior resultado incluem metástases intra-hepáticas, metástase para os linfonodos, invasão vascular e margens positivas. Pouco se sabe sobre a eficácia da quimioterapia e radioterapia para o CIH devido a raridade da doença. Assim, sua aplicação não é rotina. A quimioterapia é considerada totalmente ineficaz para o CIH, porém, melhoras na quimioterapia para outros tumores gastrointestinais poderão trazer resultados mais animadores. Quimioterapia intra-arterial na artéria hepática tem sido estudada e pode ser uma abordagem promissora.

Outras Neoplasias Malignas Primárias

O hepatoblastoma é o tumor hepático primário mais comum em crianças. Existem aproximadamente 50 a 70 novos casos/ano nos Estados Unidos. Foram documentados raros casos de hepatoblastoma em adultos mas, em geral, a média da idade de manifestação é de 18 meses e quase todos os casos ocorrem antes dos três anos. O hepatoblastoma foi associado com a síndrome de polipose familiar. Existem vários subtipos histológicos, mas, na maioria dos casos, o tumor é originário dos hepatócitos fetais ou embriônicos e sempre existem elementos mesenquimatosos presentes. Esse tumor geralmente se apresenta como uma massa assintomática. A trombocitose e a anemia leve são comumente encontradas quando do diagnóstico. Os níveis de AFP séricos estão elevados em 85% a 90% dos pacientes e podem servir como marcador importante para resposta terapêutica. A maioria dos estudos apoia o uso da quimioterapia seguida da ressecção, e a sobrevida parece depender da ressecção completa. A quimioterapia pode ser útil nos

tumores de baixo estádio, facilitando a ressecção. Nos pacientes sem doença metastática ou naqueles com a variante anaplásica, podem ser esperados índices de sobrevida longos, de 60% a 70%, com a ressecção completa. Curiosamente 50% dos pacientes com metástase pulmonar podem ser curados com a ressecção do tumor hepático e quimioterapia e/ou ressecção da metástase pulmonar.

Os sarcomas raramente podem se manifestar como tumores primários do fígado e devem sempre ser considerados como lesões metastáticas até prova o contrário. É provável que o angiossarcoma seja o sarcoma hepático primário melhor documentado, devido à sua conhecida associação à exposição ao cloreto de vinil ou ao Thorotrast®. O angiossarcoma geralmente se manifesta como múltiplos nódulos hepáticos e pode ocorrer na infância. A sobrevida tardia é rara no angiossarcoma hepático primário. Outros sarcomas, incluindo o leiomiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma embrionário e tumores rabdoides hepáticos primários foram descritos, mas são raros. As duas últimas lesões são geralmente vistas na população pediátrica.

O linfoma não Hodgkin pode se manifestar primariamente no fígado, com ou sem doença extra-hepática. O linfoma hepático primário deve ser tratado da mesma maneira como o linfoma em outras partes do corpo, se o diagnóstico puder ser feito antes da ressecção.

Os tumores neuroendócrinos hepáticos primários ou tumores carcinoides têm sido descritos. Distinguir o raro tumor neuroendócrino hepático primário de uma lesão metastática pode ser uma tarefa difícil, porque o tumor primário extra-hepático pode ficar radiologicamente oculto e o fígado é o sítio mais comum para metástases.

Os tumores de células malignas germinais do fígado, incluindo os teratomas, os coriocarcinomas e os tumores do saco vitelino são muito raros e estão presentes sobretudo na população pediátrica.

O hemangioendotelioma epitelioide do fígado é um tumor vascular maligno raro que se manifesta como múltiplos nódulos hepáticos bilaterais. Metástases extra-hepáticas ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes e o comportamento clínico é imprevisível, com alguns pacientes apresentando um curso indolente prolongado. A maioria dos pacientes acaba morrendo de insuficiência hepática, mas foram registrados casos de transplantes bem-sucedidos.

Tumores Metastáticos

Os tumores malignos mais comuns do fígado são as lesões metastáticas. O fígado é um sítio comum de metástases oriundas dos tumores gastrointestinais, provavelmente devido à disseminação através do sistema venoso portal. Para o cirurgião, o tumor metastático mais relevante do fígado é o câncer colorretal, devido ao potencial para a ressecção curativa. No entanto, um grande número de outros tumores comumente se metastatizam para o fígado, incluindo cânceres do sistema gastrointestinal superior (estômago, pâncreas, biliar), sistema geniturinário (rim, próstata), sistema neuroendócrino, mama, globo ocular (melanoma), pele (melanoma), tecidos moles (sarcoma retroperitoneal) e sistema ginecológico (ovário, endométrio, colo). A grande maioria dos tumores hepáticos metastáticos que apresentam doença extra-hepática concomitante terá doença hepática irressecável ou não será curável com a ressecção, limitando o papel do cirurgião ao de selecionador de casos. Vale a pena reenfatizar que adenocarcinoma metastático no fígado de origem desconhecida é frequentemente um colangiocarcinoma intra-hepático primário, e este diagnóstico sempre deve se ter em mente.

Tradicionalmente, o carcinoma que se dissemina para um local distante foi considerado uma doença sistêmica, no qual terapias locorregionais (p. ex., cirurgia) não são eficazes. Alguns tumores metastáticos para o fígado, em particular o câncer colorretal metastático, têm demonstrado ser uma exceção a esta regra. Mais de 35 anos de pesquisa clínica vêm documentando que o câncer colorretal metastático isolado no fígado pode ser ressecado, com potencial de sobrevida a longo prazo e mesmo cura.[56-58] Os avanços da quimioterapia sistêmica e regional também têm ampliado o número de pacientes passíveis de serem tratados por terapia cirúrgica e provavelmente também têm melhorado a sobrevida a longo prazo após uma ressecção.[59] A seleção paciente é o aspecto mais importante da terapia cirúrgica para a doença metastática no fígado e no acompanhamento clínico dos pacientes ressecados foram identificados aqueles que teriam mais probabilidade de se beneficiar. Embora a sobrevida a longo prazo seja comum e ocorra em até 50% a 60% dos pacientes nas séries atuais, as reocorrências e a terapia multimodal são comuns, ocorrendo em aproximadamente 75% dos pacientes. Então, expectativas realistas e informação sincera ao doente são importantes aspectos do tratamento. Outros tumores que se manifestam como metástase hepática isolada também podem ser ressecados com cura potencial, mas os dados sobre estes outros tumores são esparsos e menos convincentes do que para o câncer colorretal.

Metástase Colorretal

Existem mais de 50.000 casos de metástases hepáticas colorretais por ano nos Estados Unidos. A maioria dos casos está associada à doença disseminada e/ou doença hepática não ressecável. Estima-se que aproximadamente 5% a 10% desses pacientes são candidatos à ressecção hepática potencialmente curativa. Com taxas de melhora na resposta à quimioterapia moderna e os avanços na cirurgia hepática, no entanto, mais pacientes no presente momento são candidatos à hepatectomia que no passado; atualmente, até 20% dos pacientes podem ser candidatos. No passado distante, portadores de metástases colorretais hepáticas geralmente manifestavam sintomas e sinais de malignidade avançada como dor, ascite, icterícia, perda de peso e massa palpável. A apresentação com estes sintomas é sinal de mau prognóstico; poucos desses pacientes são candidatos à terapia além de quimioterapia ou cuidado paliativo. Isto levou muitos profissionais a acompanhar cuidadosamente os pacientes com câncer colorretal primário ressecado que são potencialmente candidatos à terapia agressiva, com exame físico seriado, e estudos por imagem, TFHs e níveis de CEA. Embora não comprovadas pelos estudos randomizados, as observações clínicas indicaram que os pacientes que devem ser cuidadosamente acompanhados com esses testes são aqueles geralmente com doença metacrônica ressecável e um maior potencial de sobrevida a longo prazo. Além destes pacientes, descobriu-se que alguns apresentam doença metastática sincrônica no momento do diagnóstico de câncer colorretal primário na imagem pré-operatória ou na laparotomia.[57,58,60]

O CEA normalmente é secretado apenas na vida intrauterina, mas também o é pela maioria dos carcinomas colorretais. Embora o CEA elevado não seja específico para a recidiva do câncer colorretal, o aumento do CEA em exames seriados e a detecção de um novo nódulo sólido nos estudos de imagem são diagnósticos de doença metastática. Os TFHs elevados são comuns no carcinoma colorretal metastático no fígado, mas não são eficazes como ferramenta de rastreamento. Os níveis elevados dos testes mais comuns são aqueles de FA, GGT e desidrogenase láctica (LDH). Imagem das metástases hepáticas são geralmente identificadas com TC de alta resolução. A maioria dos médicos usa cortes finos (5 mm) de alta resolução, técnicas helicoidais contrastadas dinâmicas. As imagens são obtidas com contraste venoso na fase venosa portal para maximizar o realce do parênquima hepático, o que aumenta a diferença entre o parênquima e o tumor. RM com contraste pode ser útil para caracterizar lesões hepáticas de significado incerto (ver anteriormente).

Quando um paciente com metástases hepáticas colorretais é considerado um candidato para terapia cirúrgica, deve ser realizada uma completa investigação da doença. A colonoscopia deve ser realizada caso tenha mais de um ano desde o último exame para afastar a possibilidade de recorrência local ou lesões colorretais metacrônicas. Devem ser obtidas imagens completas do abdome e da pelve. TC do tórax geralmente é realizada, mas é de baixo rendimento. Muitos estudos avaliaram o benefício adicional do PET *scan* em detectar doença extra-hepática oculta. Cerca de 25% dos pacientes sofrem alteração no seu tratamento com base nos achados do PET *scan*, porém, isto é altamente variável, dependendo da qualidade da imagem seccional e da seleção do paciente (Fig. 54-39). Laparoscopia para estadiamento antes da laparotomia definitiva identifica cerca de 50% dos pacientes não ressecáveis. Em geral, 10% dos pacientes são poupados de uma laparotomia não terapêutica e o rendimento da laparoscopia correlaciona-se com o número de fatores prognósticos ruins presentes, permitindo que seja usada de maneira seletiva.

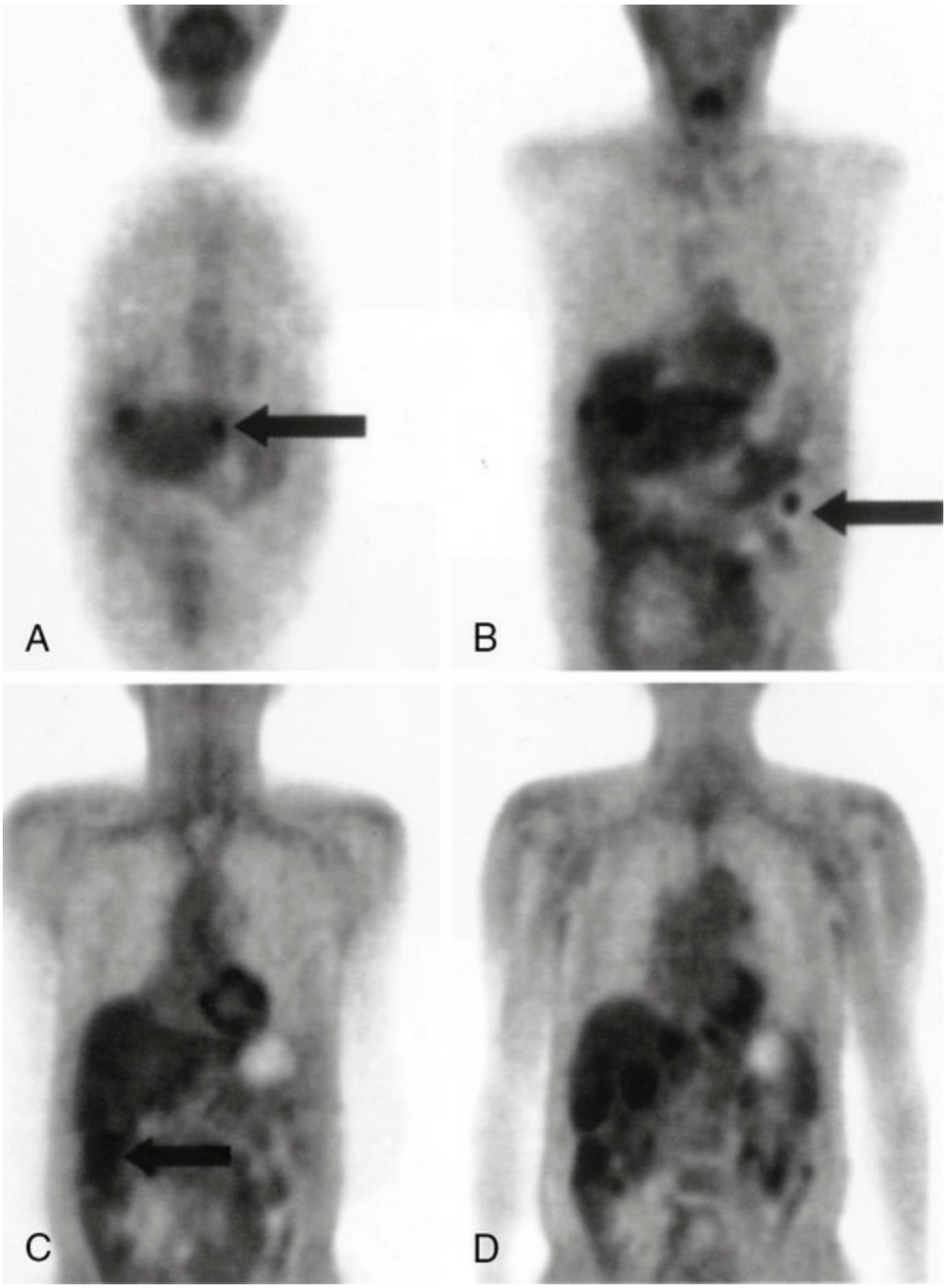


FIGURA 54-39 Tomografia de emissão de pósitrons em um paciente diagnosticado com câncer colorretal metastático sincronicamente no fígado após ressecção do tumor do cólon. A tomografia demonstra atividade hipermetabólica por todo o fígado, mas também mostra duas áreas no quadrante superior esquerdo compatíveis com uma lesão omental, bem como uma recorrência anastomótica. A TC recente demonstrou apenas doença hepática. (De Akhurst T, Larson SM: The role of nuclear medicine in the diagnosis and management of hepatobiliary diseases. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the liver and biliary tract, London, 2000, WB Saunders, pp 271-308.)

Até agora, um estudo prospectivo comparando operação sem tratamento ou quimioterapia isoladamente não foi realizado, nem é provável que seja feito. Então, a razão para a ressecção hepática vem de comparações retrospectivas entre estas estratégias de tratamento. O cirurgião tem que compreender a

história natural das metástases hepáticas do câncer colorretal que são deixadas sem tratamento ou tratadas com quimioterapia sistêmica com o objetivo de interpretar de forma correta os dados de sobrevida associados à hepatectomia. Antes dos anos 1980, a maioria das metástases hepáticas era deixada sem tratamento. Dois estudos importantes identificaram, retrospectivamente, pacientes com metástases únicas isoladas e/ou tumores múltiplos, mas ressecáveis, que não receberam tratamento. Um estudo mostrou sobrevida de 10% em três anos e o outro a sobrevida de 2% em cinco anos para pacientes com doença limitada e potencialmente ressecável. Esses estudos deixaram claro que a sobrevida a longo prazo é extremamente rara sem tratamento e também está estreitamente relacionada com o volume de doença no fígado. No passado, a quimioterapia sistêmica baseada no 5-FU foi extremamente ineficaz como terapia única para metástases colorretais hepáticas, com sobrevida média de cerca de 12 meses e índices parciais de resposta de 20% a 30%. Os avanços importantes na quimioterapia sistêmica para metástases de câncer colorretal estão sendo alcançados atualmente. A quimioterapia de combinação, incluindo 5-FU com irinotecan ou oxaliplatina combinada com anticorpos direcionados antiangiogênicos como bevacizumab (anticorpo anti-VEGF) ou cetuximab (Erbitux®; anticorpos de fator de crescimento antiepidermal) agora resultaram em taxas de resposta de mais de 50% e a sobrevida média de 20 meses ou mais para pacientes com doença avançada.[56] Embora a sobrevida e as taxas de respostas tenham melhorado, um resultado consistente durável e a sobrevida de cinco anos são achados raros com a administração de quimioterapia isolada.

As hepatectomias parciais esporádicas realizadas para tratar o câncer colorretal metastático antes da década de 1980 eram vistas com grande ceticismo. A elevada morbimortalidade da operação hepática naquela época e a razão questionável para a ressecção das metástases hematogênicas eram os pontos principais. Durante os últimos 30 anos, grandes séries mostraram que a operação do fígado pode ser praticada com um índice aceitável de segurança e que os doentes com metástase isolada ou metástases ressecáveis têm potencial para sobrevida mais longa. Os índices de sobrevida de cinco anos vão de 25% a 58%. Também há uma clara tendência de sobrevida maior nas séries mais recentes (Tabela 54-9). A mortalidade peroperatória em centros experientes é consistentemente inferior a 5% e em muitas séries atuais é inferior a 2%. Quase todos mostram que quase 50% dos pacientes submetidos à ressecção hepática por câncer colorretal metastático sobreviverão por três anos e 20% sobreviverão por dez anos. Apesar da baixa mortalidade cirúrgica, deve-se registrar que a operação do fígado está, ainda, associada a índices significativos de morbidade de 30% a 50%. As intercorrências mais comuns são sangramento, fístula biliar, abscesso e complicações cardiorrespiratórias. Com melhorias na quimioterapia, uma proporção maior de pacientes submetidos à hepatectomia tem sido tratada pré-operatoriamente. No entanto, alguns estudos mostraram que a quimioterapia pré-operatória está associada à toxicidade hepática (esteatose e síndrome obstrutiva sinusoidal) e taxas mais elevadas de insuficiência hepática pós-operatória.

Tabela 54-9

Resultados da Ressecção Hepática por Metástase Colorretal*

			Taxa de Sobrevida (%)			
ESTUDO (ANO)	Nº DE PACIENTES	TAXA DE MORTALIDADE OPERATÓRIA (%)	1 ANO	5 ANOS	10 ANOS	SOBREVIDA MÉDIA (MO)
Adson, 1984	141	2	82	25	—	24
Hughes, 1986	607	—	—	33	—	—
Schlag, 1990	122	4	85	30	—	32
Doci, 1991	100	5	—	30	—	28
Gayowski, 1994	204	0	91	32	—	33
Scheele, 1995	469	4	83	33	20	40
Fong, 1995	577	4	85	35	—	40
Jenkins, 1997	131	4	81	25	—	33
Rees, 1997	150	1	94	37	—	
Jamison, 1997	280	4	84	27	20	33
Fong, 1999	1.001	3	89	37	22	42
Minagawa, 2000	235	0	—	35	26	37
Scheele, 2000	597	—	—	36	—	35
Choti, 2002	226	1	—	40†	26	46
Abdalla, 2004	190	—	—	58	—	Não atingido
Nicoli, 2004	228	0,9		16	9	
Andrés, 2008	210	0,5	95	40	—	—
de Jong, 2009	243	—	—	47	—	36
House, 2010	1.600					
1985-1998	1.037	2,5	—	35	16	43
1999-2004	563	0,5	—	43	—	64

*Em séries selecionadas com mais de 100 pacientes.

†A taxa de sobrevida em 5 anos nos pacientes operados no período de tempo mais atual neste estudo foi de 58%.

Com estas grandes séries, aprendemos muito sobre os fatores prognósticos, bem como verificamos que os pacientes são mais suscetíveis de se beneficiar da ressecção hepática por metástase colorretal. Embora nem todos os estudos concordem, verificou-se que fatores de mau prognóstico incluem metástases extra-hepáticas, linfonodos envolvidos com o tumor colorretal primário, apresentação sincrônica (ou intervalo livre de doença mais curto), maior número de tumores, comprometimento bilobar, nível de elevação do CEA de mais de 200 ng/mL, tamanho do tumor hepático superior a 5 cm e margens histológicas comprometidas. Em uma série de 1.001 ressecções hepáticas do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), uma análise multivariável[61] identificou cinco fatores pré-operatórios como mais influentes no resultado – tamanho maior que 5 cm, intervalo livre de doença inferior a um ano, mais de um tumor, linfonodo-positivo primário e nível de CEA superior a 200 ng/mL. Utilizando estes cinco fatores, desenvolvemos um escore de risco que prevê a recidiva após a ressecção do fígado (Tabela 54-10).

Tabela 54-10

Escore de Risco Clínico e Sobrevida em 1.001 Pacientes Submetidos à Ressecção Hepática por Câncer Colorretal Metastático*

	Taxa de Sobrevida (%)			
PONTUAÇÃO	1 ANO	3 ANOS	5 ANOS	SOBREVIDA MÉDIA (MO)
0	93	72	60	74
1	91	66	44	51
2	89	60	40	47
3	86	42	20	33
4	70	38	25	20
5	71	27	14	22

*Cada um dos cinco fatores de risco seguintes é igual a um ponto: linfonodos positivos primário, intervalo livre de doença <12 meses, >um tumor, tamanho >5 cm, nível carcinoembrionário antígeno >200 ng/mL. Pontuação é o número total de pontos em um paciente individual.

Adaptado de Fong Y, Fortner J, sol RL, *et al.*: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230:309–318, 1999.

Tradicionalmente, a presença de doença extra-hepática, quatro ou mais metástases hepáticas, margens exíguas e incapacidade de ressecar a doença por completo no fígado têm sido consideradas contraindicações à hepatectomia. A única destas contraindicações históricas que permanece atualmente é a incapacidade de ressecar toda a doença. Relatos recentes têm mostrado que a hepatectomia de quatro ou mais metástases está associada a uma sobrevida de aproximadamente cinco anos de 33% dos pacientes, apesar das altas taxas de recidivas. Ainda que a margem cirúrgica exígua tenha se mostrado associada ao resultado, é frequentemente confundida por sua relação com o mau prognóstico geral do tumor (*i.e.*, tumores sincrônicos múltiplos). No entanto, o envolvimento das margens não parece excluir a possibilidade de sobrevida a longo prazo, mas pacientes com margens positivas tendem a evoluir mal. Todavia, tentativas de se obter margens amplas com mais de 1 cm são apropriadas, quando possível.[62] A ressecção de metástases extra-hepáticas que se apresentam simultaneamente com metástases hepáticas recentemente mostrou estar associada à sobrevida a longo prazo em casos altamente selecionados.[63] Os locais que parecem estar associados aos melhores resultados nesta situação são as metástases pulmonares limitadas, recorrências locorregionais do tumor primário e linfonodos portais. A seleção do doente é importante e geralmente requer quimioterapia pré-operatória para excluir a evolução e estabelecer o controle do quadro sistêmico da doença.

Embora a sobrevida tardia após a ressecção hepática por metástase colorretal seja claramente possível, a recidiva da doença é muito comum. Em geral, recorrem em aproximadamente 75% dos pacientes, mas em situações de alto risco (p. ex., quatro ou mais tumores, doença extra-hepática) as taxas de recorrências se aproximam de 100%. Cerca da metade das recidivas se assesta isoladamente no fígado e um pequeno número destes doentes (cerca de 5% de todos os doentes que se submetem à ressecção hepática) são candidatos a uma segunda ressecção. Estes doentes altamente selecionados que passam por uma segunda ressecção do fígado com completa remoção de toda a doença podem esperar maiores índices de sobrevida de cinco anos, variando de 30% a 40%. As recidivas pulmonares limitadas e isoladas também podem ser ressecadas com potencial de maior sobrevida a longo prazo. Além disso, múltiplas linhas eletivas de quimioterapia agora estão disponíveis, associadas com o prolongamento da sobrevida. Devido ao potencial para futuras intervenções terapêuticas efetivas após a ressecção hepática, os pacientes selecionados para tal tratamento devem ser acompanhados com determinações no nível de CEA seriadas e estudos de imagem para detectar recorrência em uma fase precoce, potencialmente tratável.

A quimioterapia adjuvante tem sido utilizada como uma tentativa de reduzir a recorrência e melhorar a sobrevida a longo prazo. Ensaios clínicos randomizados prospectivos têm mostrado um benefício da quimioterapia intra-arterial hepática adjuvante, mas tem havido uma deficiência de estudos prospectivos randomizados que abordem o papel da quimioterapia sistêmica adjuvante.

Recentemente, um estudo controlado randomizado foi reportado sobre este tópico; o estudo EORTC

intergrupo selecionou 364 pacientes de várias instituições randomizados em dois grupos – 182 pacientes foram tratados com cirurgia isolada e 182 com cirurgia e quimioterapia sistêmica.[64] Três ciclos de quimioterapia sistêmica com 5-FU–ácido fólico mais oxaliplatina (FOLFOX4) foram administrados no pré-operatório e pós-operatório no grupo de quimioterapia. Entre os pacientes selecionados após aleatorização dos pacientes a taxa de sobrevida livre da doença em três anos foi 28,1% no grupo com cirurgia isolada e 36,2% no grupo com cirurgia e quimioterapia (P = 0,041. Quando os pacientes foram analisados globalmente, não houve nenhuma diferença significativa no resultado. Embora este estudo forneça evidência de que a quimioterapia sistêmica perioperatória é capaz de retardar a recorrência da doença, há pouca diferença nas recorrências desses grupos. Além disso, o benefício da quimioterapia adjuvante pode estar relacionado à melhor seleção dos pacientes; na avaliação mais próxima da curva de sobrevivência, a principal diferença entre os grupos ocorre em sua aferição inicial.

Outro estudo randomizado multicêntrico realizado por Portier *et al.*[65] abordou a mesma pergunta. Esse estudo selecionou 173 pacientes aleatoriamente em um grupo que teve ressecção hepática isolada (87 pacientes) e um segundo grupo (86 pacientes) que teve ressecção hepática e quimioterapia sistêmica por seis meses após a operação (5-FU–ácido fólico). Mesmo que este esquema de quimioterapia não seja padrão, a taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 26,7% para pacientes que tiveram cirurgia isolada e 33,5% para pacientes que tiveram operação associada à quimioterapia (P = 0,028). Como no estudo anterior, a diferença na sobrevida livre da progressão foi pequena entre os dois grupos. Em resumo, há evidências clínicas de nível 1 que a quimioterapia sistêmica adjuvante, quando combinada com a ressecção hepática, melhora modestamente a sobrevida livre da progressão da doença em pacientes com metástases hepáticas colorretais.

A quimioterapia neoadjuvante para metástases ressecáveis é também uma estratégia comum para tratar doença sistêmica oculta e pode ser útil na seleção de um pequeno grupo de pacientes (<10% <) que melhoram durante a quimioterapia e apresentam um pobre prognóstico após hepatectomia. Um estudo randomizado prospectivo feito pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) começou selecionando pacientes para estudar o valor da quimioterapia adjuvante nesses pacientes.

Um argumento mais convincente para a terapia adjuvante com o uso da quimioterapia de infusão arterial hepática (IAH) pode ser defendido.[66,67] A justificativa para a quimioterapia pela artéria hepática tem como base o fato de que as metástases hepáticas se processam através do suprimento de sangue da artéria hepática. A infusão regional de agentes quimioterápicos, como a fluorodesoxiuridina (FUDR), tem índices de atuação hepática de 90%, oferecendo altas concentrações locais com toxicidade sistêmica mínima. Além disso, aproximadamente 50% de todas as recidivas após hepatectomia envolvem o fígado, assim, por controle hepático, é provável que se possa melhorar o resultado a longo prazo. Existe, claramente, uma elevada taxa de resposta com quimioterapia IAH, quando comparada com a quimioterapia sistêmica. Um estudo do MSKCC comparando a quimioterapia IAH associada à quimioterapia sistêmica e apenas a quimioterapia sistêmica, mostrou índices significativamente baixos de recidiva (9% e 36%, respectivamente) e uma vantagem na sobrevida de dois anos (86% *vs.* 72%, respectivamente).[68] Outros estudos mostraram que a quimioterapia IAH com FUDR foi mais eficaz que a hepatectomia isolada, com melhora significativa da sobrevida livre de doença.

Para pacientes com doença irressecável a quimioterapia sistêmica pré-operatória e IAH têm mostrado a possibilidade de converter alguns pacientes candidatos à ressecção. Uma importante observação nesses pacientes é que o resultado após a ressecção completa parece ser tão boa quanto aqueles que eram ressecáveis na apresentação inicial. As estratégias para ampliar os limites na ressecção do fígado utilizaram ressecções segmentares com preservação de parênquima, operações em dois estádios e técnicas ablativas térmicas como a crioablação ou RFA. Mais recentemente, ablação por micro-ondas está sendo estudada como um tratamento para esses pacientes,[69] mas não existem resultados a longo prazo. Assim, tumores bilobares múltiplos podem ser extirpados pela combinação de ablação e ressecção com preservação de parênquima hepático suficiente. Em nossa série de pacientes com doença hepática extensa tratada com uma combinação de ressecção e ablação, a sobrevida de três anos foi de 47%.[70]

Em resumo, o tratamento de metástases hepáticas colorretais está evoluindo a passos largos e progressos na operação hepática e quimioterapia aumentaram de forma significativa as perspectivas dos pacientes. A quimioterapia que melhorou a sobrevida a longo prazo somente com esta modalidade é extremamente rara. As combinações de quimioterapia e ressecção das metástases hepáticas estão associadas à sobrevida a longo prazo em até 50% a 60% dos pacientes. A sobrevida a longo prazo também parece ser possível em pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas extensas e doença extra-hepática limitada.[63] A ressecção de metástases hepáticas parece ser uma modalidade de tratamento

extremamente importante que é necessária para a possibilidade de sobrevivência a longo prazo.

Metástases Neuroendócrinas

As metástases hepáticas decorrentes dos tumores neuroendócrinos são comuns, mas variam de acordo com o tipo de tumor primário. Exemplos de tumores primários que geralmente metastatizam para o fígado são os gastrinomas, os glucagonomas, os somatostatinomas e os neuroendócrinos não funcionais. Os insulinomas e carcinoides funcionais metastatizam para o fígado com menos frequência.

Existem duas questões a considerar quando se escolhe a terapia apropriada para tumor neuroendócrino metastático. Primeiro, estes tumores são indolentes e de crescimento lento, e a sobrevida tardia é comum, mesmo na ausência de tratamento. Logo, avaliar os efeitos de qualquer tratamento é muito difícil. Segundo, esses tumores frequentemente secretam neuropeptídios funcionais que podem criar síndromes debilitantes de excesso hormonal, portanto, o objetivo do tratamento é focado mais frequentemente na qualidade de vida, em vez de prolongamento da vida.

Existem várias terapias não cirúrgicas eficazes para as metástases neuroendócrinas no fígado. Os análogos da somatostatina de longa duração são muito úteis para aliviar os sintomas hormonais e podem desempenhar também um papel terapêutico importante. Os tumores do fígado também podem ser tratados pela embolização da artéria hepática ou abordagens termoablativas. As combinações destas terapias podem ser muito eficazes como citorredutoras para aliviar os sintomas do excesso hormonal.

A ressecção hepática pode ter papel importante nos doentes cujo tumor pode ser completamente ressecado. Como estes tumores têm evolução lenta, qualquer terapia deve ser feita com morbidade mínima. Esse foi o caso dos centros hepatobiliares experimentais.[71] Taxas de sobrevida de cinco anos acima de 50% a 75% podem ser esperadas caso seja realizada uma ressecção completa. As comparações retrospectivas sugeriram que esta sobrevida é melhor que a sobrevida dos pacientes não tratados, mas o viés de seleção responde por pelo menos uma parte desta diferença. Devido a raridade deste diagnóstico não existem dados prospectivos. Outro papel desempenhado pela operação é nos doentes em que a terapia medicamentosa fracassou e têm sintomas importantes provocados pelo excesso hormonal. Se o estadiamento pré-operatório sugere que pelo menos 90% dos tumores podem ser removidos sem risco cirúrgico proibitivo, a citorredução cirúrgica é razoável. A melhora dos sintomas pode ser esperada na maioria dos doentes, caso a citorredução adequada seja realizada. As ressecções formais com margens alargadas não são necessárias para os tumores neuroendócrinos e técnicas como a enucleação ou a ressecção em cunha são opções razoáveis. As abordagens termoablativas como a crioablação ou RFA também são alternativas atrativas neste tipo de cirurgia citorredutora. Recentemente, a RFA laparoscópica tem sido utilizada, embora o acompanhamento a longo prazo ainda não esteja disponível.[72]

Metástases Colorretais e não Neuroendócrinas

Outros tumores podem se apresentar como metástases isoladas no fígado, mas estas são situações incomuns e, portanto, os dados para essas situações são escassos.[73] Existem muitos tumores que podem se apresentar dessa forma, incluindo o de a mama, pulmão, melanoma, sarcoma de tecidos moles, Wilms, melanoma ocular, gastrointestinais superiores (gástrico, pâncreas, esôfago, vesícula biliar), adrenocortical, tumores urológicos (bexiga, célula renal, próstata, testículo) e tumores ginecológicos (útero, cérvix, ovário). Alguns princípios gerais devem ser considerados no manejo destes tumores, pois o comportamento das metástases isoladas no fígado é semelhante àquele do câncer colorretal metastático. O prognóstico tende a ser sombrio se houver doença extra-hepática, tumores múltiplos, tumores volumosos ou um pequeno intervalo livre de doença, de modo que os doentes necessitam ser cuidadosamente selecionados para a operação com base nestes fatores.

Embora existam alguns raros registros de sobrevida tardia após a ressecção das metástases isoladas do fígado a partir de tumores gastrointestinais do trato superior, geralmente estes doentes têm um prognóstico sombrio e a ressecção hepática não é recomendada. Na maioria das séries, a ressecção de metástases hepáticas de tumores geniturinários tem o melhor prognóstico e, para doentes bem-selecionados, esta ressecção deve ser considerada. Pacientes com tumor de mama, melanoma e sarcoma raramente se apresentam com metástases isoladas no fígado e, com um intervalo livre da doença prolongada e/ou longa estabilidade na quimioterapia, a ressecção hepática deve ser considerada. Em geral, a ressecção hepática para os tumores metastáticos não colorretais e não neuroendócrinos tem de ser considerada e só deve ser utilizada nas situações mais favoráveis (ver anteriormente). A ressecção hepática também pode ser uma terapia eficaz para tumores sintomáticos em pacientes que tenham uma razoável

expectativa de vida e nenhuma outra terapia eficaz.

Neoplasias Císticas

Cistos Simples

Os cistos simples do fígado contêm líquido seroso, não se comunicam com a árvore biliar e não apresentam septações. Em geral, eles são esféricos ou ovoides e podem chegar ao tamanho de 20 cm. Podem comprimir o fígado normal induzindo à atrofia regional e às vezes à hipertrofia compensatória. Em 50% dos casos os cistos são únicos. Histologicamente, uma única camada de células cuboides ou colunares sem atipia alinha esses cistos. Na maioria dos casos, os cistos simples são considerados malformações congênitas.

Cistos simples são achados relativamente comuns em adultos e são principalmente descobertas radiológicas assintomáticas incidentais. Eventualmente, um cisto volumoso causará sintomas. Embora a TC mostre relações anatômicas, o ultrassom é o melhor exame para confirmar um cisto único simples de parede fina. A doença hidática, o cistadenoma e o tumor neuroendócrino metastático são os diagnósticos diferenciais mais importantes a se considerar. Uma parede espessa ou nodular levanta a suspeita de um cistadenoma, mas também pode representar hemorragia no interior do cisto. A complicação mais comum é o sangramento intracístico, mas em geral ele é raro. O tratamento dos cistos hepáticos simples só está indicado se eles forem sintomáticos ou exista suspeita diagnóstica. Como muitos cistos são assintomáticos, deve ser realizada uma avaliação completa da etiologia dos sintomas antes de atribuí-los ao cisto. O tratamento não cirúrgico consiste na aspiração e injeção de um agente esclerosante. Poucos estudos têm documentado o acompanhamento a longo prazo da escleroterapia para cistos hepáticos. A terapia cirúrgica é realizada pela fenestração ou pela extirpação da porção do cisto que é extra-hepática. Isto pode ser realizado na laparotomia com bons resultados a longo prazo ou por meio de abordagens laparoscópicas. Esta última abordagem é a de preferência atual, mas a eficácia a longo prazo não tem sido comprovada.[74]

Cistadenoma e Cistadenocarcinoma

O cistadenoma do fígado é uma neoplasia rara que geralmente se apresenta como uma massa cística volumosa, geralmente de 10 a 20 cm. O cisto tem uma superfície externa globular com múltiplos cistos e lóculos de vários tamanhos. O fluido contido nesses cistos quase sempre é mucinoso. Microscopicamente, as células cuboides ou colunares atípicas repousam sobre uma membrana basal, com estroma do tipo ovariano, alinhando os cistos. O epitélio geralmente forma projeções polipoides ou papilares.

O cistadenoma do fígado afeta sobretudo as mulheres acima de 40 anos. Embora muitos cistadenomas sejam assintomáticos, os sintomas podem incluir dor abdominal, anorexia, náusea e distensão abdominal. Na maioria dos casos, o diagnóstico é suspeitado por uma combinação de imagens de cortes seccionais (TC ou RM) e ultrassom. O ultrassom quase sempre mostra uma estrutura cística com uma espessura da parede variável, nodularidade, septações e lóculos cheios de fluido. Por outro lado, a TC com contraste mostra um aumento da captação na parede do cisto e nos septos. A doença hidática deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial. Os cistadenomas tendem a crescer lentamente, mas podem eventualmente evoluir para sua contraparte maligna, cistadenocarcinomas.

O cistadenocarcinoma é um tumor maligno extremamente raro com mínimo registro de sua história natural e de seu prognóstico após a ressecção. A degeneração maligna é sugerida com frequência nas imagens com grandes projeções e uma parede marcadamente espessada. O tratamento do cistadenoma ou cistadenocarcinoma é a excisão completa e pode ser realizada com uma enucleação se não houver evidência de malignidade invasiva. Os riscos de recorrência de uma ressecção incompleta e/ou o desenvolvimento de um cistadenocarcinoma devem ser considerados.

Doença Policística do Fígado

Os cistos múltiplos do fígado são usualmente encontrados em pacientes adultos com doença renal policística autossômica dominante hereditária. Histologicamente, são lesões semelhantes aos cistos simples (ver anteriormente). A principal diferença entre as duas entidades é o número de cistos. Quando presentes em pacientes adultos com doença renal policística, esses cistos são sempre múltiplos. Além disso, pode haver numerosos cistos hepáticos microscópicos, além dos macrocistos visíveis a olho nu. Apesar dos inúmeros cistos no fígado, o parênquima e a função hepática quase sempre são preservados. Os cistos

hepáticos são precedidos pelos cistos renais e sua prevalência na doença renal policística do adulto aumenta com a idade. Nos pacientes com menos de 20 anos, a incidência de cistos no fígado é 0%, entretanto, na faixa etária com mais de 60 anos, é de 80%.

Os cistos do fígado em pacientes adultos com doença renal policística em geral são assintomáticos mas, em alguns pacientes, numerosos cistos volumosos podem causar dor e distensão abdominal. Os resultados LFT quase sempre são normais. Raras complicações podem ocorrer; estas incluem infecção e sangramento intracístico. O ultrassom e a TC mostram múltiplos cistos simples por todo o fígado e rins. O tratamento da doença policística é reservado para os sintomas graves relacionados com cistos volumosos e/ou complicações. O tratamento inclui a aspiração percutânea com ou sem escleroterapia, fenestração do cisto (via laparotomia ou laparoscopia), ressecção hepática e transplante hepático ortotópico. O transplante de fígado só é utilizado em casos de doença progressiva, após a fenestração ou a ressecção por disfunção hepática. No contexto de falência renal, um transplante combinado de rim e fígado pode ser conveniente.

Cistos do Ducto Biliar

Os cistos do ducto biliar ou cistos coledococianos são dilatações congênitas da árvore biliar, que, na maioria dos casos, são diagnosticadas na infância, mas podem se manifestar na idade adulta. Tendo em vista o risco de malignidade e a colangite recorrente, o tratamento é a ressecção com restabelecimento da continuidade biliar-entérica. A maioria dos cistos do ducto biliar envolve a árvore biliar extra-hepática, mas nos cistos do tipo IV, há envolvimento do ducto biliar extra-hepático e os ductos intra-hepáticos. Em contraposição, a doença de Caroli (tipo V) é caracterizada por múltiplos cistos intra-hepáticos. Assim, os cistos do ducto biliar devem ser considerados no diagnóstico diferencial de um paciente com múltiplas lesões císticas hepáticas. As lesões intra-hepáticas dos cistos do ducto biliar tipo IV e a doença de Caroli são dilatações segmentares multifocais dos ductos biliares separadas por partes dos ductos biliares de calibre normal. Aproximadamente 50% dos casos de doença de Caroli estão associados à fibrose hepática congênita; os cistos estão difusamente localizados por todo o fígado. Nos demais 50% dos casos, as dilatações podem estar confinadas a uma parte do fígado, geralmente o hemifígado esquerdo. A colangite bacteriana recorrente normalmente domina o curso clínico destas doenças, e a morte quase sempre sobrevém em torno dentro de cinco a dez anos se não houver um tratamento adequado. Quando os cistos intra-hepáticos dos ductos biliares são localizados, a ressecção hepática com ou sem reconstrução biliar é a conduta mais adequada. O tratamento do comprometimento hepático difuso é inexpressivo e, nos casos complicados, o procedimento mais eficaz é o transplante.

Princípios da Ressecção Hepática

Embora as ressecções do fígado já fossem realizadas no final dos anos de 1800, só em 1952 Lortat-Jacob executou a primeira e verdadeira hepatectomia direita anatômica. Esse evento marcou a era da moderna da cirurgia hepática. No entanto, as primeiras séries foram marcadas pela alta morbimortalidade decorrente das volumosas perdas sanguíneas intraoperatórias. As séries dos anos 1970 e 1980 sempre registraram índices de mortalidade superiores a 10%, chegando a 20% sobretudo nas grandes ressecções. Esta mortalidade elevada limitava a abordagem cirúrgica sobre o fígado e havia muita relutância em indicá-la como alternativa de tratamento. Nas últimas três décadas, foram assinalados avanços técnicos notáveis que alteraram totalmente os resultados operatórios dos pacientes submetidos à cirurgia hepática. A compreensão de que a maioria das perdas sanguíneas durante a ressecção hepática vinha das veias hepáticas levou os cirurgiões a realizar essas operações com uma baixa pressão venosa central (PVC). Realiza-se uma hepatectomia parcial através de uma linha central com o paciente em uma posição de Trendelenburg discreta aliada a uma restrição hídrica e vasodilatadores, se necessário, para manter uma PVC inferior a 5 mm Hg. Outro avanço importante foi uma melhor compreensão da anatomia segmentar do fígado, tornando a dissecção intra-hepática mais segura e precisa. Existem várias técnicas para seccionar o tecido hepático e muitos métodos para coagular e controlar os vasos.sanguíneos. O conceito mais importante, no entanto, é a secção do tecido hepático e que essa dissecção seja feita por um cirurgião que tenha um completo conhecimento da anatomia vascular do fígado.

Em centros de excelência, a mortalidade peroperatória é em torno de 5% ou menos e depende de alguns fatores. Os três fatores mais críticos relacionados com a morbidade operatória são perda sanguínea, quantidade de fígado normal ressecado, e condição do fígado (p. ex., cirrose). Uma hepatectomia parcial deve ser realizada com esses fatores em mente para minimizar a morbidade. Em uma revisão de mais de 1.800 ressecções hepáticas durante um período de dez anos de MSKCC, a mortalidade operatória foi de

3,1%.[75] A perda sanguínea média foi de 600 mL e dois terços dos pacientes não necessitaram de transfusão de glóbulos vermelhos. A morbidade geral pós-cirúrgica foi de 45%, mas a permanência média no hospital foi de oito dias. A morbidade esteve relacionada principalmente com perda sanguínea e com extensão da ressecção. As ressecções menores estiveram associadas a uma taxa de mortalidade de 1%. A maioria das complicações e óbitos foi observada em tumores biliares complexos, cirróticos com CHC e ressecções alargadas. Melhoras dos resultados após hepatectomia parcial em centros hepatobiliares experientes mostraram taxas de mortalidade que giram em torno de 1 a 2%, com poucos pacientes necessitando de transfusões sanguíneas peroperatórias. Como resultado da crescente segurança da operação hepática, a ressecção do fígado tornou-se o tratamento mais adequado para muitas condições hepáticas malignas e benignas.

As fístulas biliares são um problema nos casos que requerem reconstituição biliar complexa, mas também podem ocorrer em cerca de 10% a 20% das hepatectomias sem reconstrução biliar. A ligadura cuidadosa dos canalículos biliares apresenta importância óbvia para minimizar esta complicação. Devido à capacidade de regeneração do fígado, as ressecções de até 80% de fígados não cirróticos podem ser realizadas com compensação funcional dentro de poucas semanas. Tendo em vista que muitas ressecções englobam tumores e fígado normal, o conceito de volume FRF e parênquima funcional hepático são importantes, porque muitas vezes há hipertrofia compensatória do fígado normal quando tumores ocupam uma parcela significativa do volume hepático. O risco de insuficiência hepática é mínimo caso a redução do parênquima hepático funcional seja inferior a 50%, mas tende a crescer quando este número se aproxima de 20% a 25%. Os pacientes com cirrose têm taxas bastante elevadas de insuficiência hepática pós-operatória devido à reduzida capacidade regenerativa consequente ao comprometimento da função hepática primária. A deficiência funcional hepática, a falência de múltiplos órgãos e o óbito são sérios riscos essenciais à realização de ressecções hepáticas alargadas em paciente cirróticos. Em geral, pacientes com cirrose Child B, C ou hipertensão portal não toleram ressecções hepáticas, e a sua seleção é primordial. A ascite e as complicações infecciosas também são problemas comuns após a ressecção do fígado. Uma estratégia para minimizar a disfunção hepática pós-operatória e a morbidade após hepatectomia alargada é embolizar percutaneamente a veia porta do lado do fígado a ser ressecado. Em aproximadamente quatro semanas ocorre atrofia do parênquima hepático a ser ressecado e hipertofia do FRF. Por sua vez, isso aumenta o volume relativo do FRF.

As técnicas de ressecção do fígado diferem de acordo com a doença que está sendo tratada. Nas doenças hepáticas benignas, que necessitam de ressecção, as indicações para operação são os sintomas ou a infecção. A remoção do fígado normal deve ser mínima nestes casos e técnicas como a enucleação são adequadas, embora uma ressecção maior possa ser necessária ocasionalmente. Para a doença maligna, a obtenção de uma margem de tecido normal é fundamental e as ressecções anatômicas formais produzem os melhores resultados. As técnicas como as ressecções em cunha quase sempre resultam em elevados índices de comprometimento das margens e recidiva da doença e devem ser utilizadas com cautela e de forma limitada.

O conhecimento pormenorizado da anatomia do fígado é essencial para a prática da operação hepática segura (ver anteriormente). Desafortunadamente, descrições detalhadas e complicadas da anatomia e ressecções hepáticas comuns podem confundir sobretudo o estudante e/ou mesmo o cirurgião pouco experiente. Uma reunião de consenso em 2000 conduzida em Brisbane, Austrália, com o auxílio da American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), traçou diretrizes para as principais abordagens (Tabela 54-11; Fig. 54-40). Em geral, o termo *lobectomia* não é o mais adequado porque não há delimitações externas no fígado que evidenciem um lobo. Na dúvida, deve-se sempre ter em mente a anatomia segmentar do fígado para a efetivação da ressecção. Lembre-se que o fígado direito é composto de segmentos de 5 a 8 e a *hepatectomia direita* ou a *hemi-hepatectomia direita* são termos utilizados para a ressecção destes segmentos. De 2 a 4 segmentos compreendem o fígado esquerdo e a *hepatectomia esquerda* ou *hemi-hepatectomia esquerda* são termos apropriados para a ressecção destes segmentos. A hepatectomia direita pode ser estendida mais à esquerda para incluir o segmento 4 e a hepatectomia esquerda pode ser estendida para a direita para incluir os segmentos 5 e 8. Termos como *hepatectomia estendida direita-esquerda*, *segmentectomia direita-esquerda*, ou *trissegmentectomia* são apropriados para descrever estas ressecções. A exérese dos segmentos 2 e 3 é uma ressecção sublobular realizada com frequência e é quase sempre conhecida como segmentectomia lateral esquerda e setorectomia lateral esquerda. Outras ressecções sublobares comuns, tais como aquelas do setor posterior direito (segmentos 6 e 7) ou o setor anterior direito (segmentos 5 e 8) são chamadas de setorectomia posterior direita e setorectomia anterior direita, respectivamente. As ressecções de um único segmento ou bissegmentares podem ser simplesmente referidas através de uma descrição numérica dos segmentos a serem ressecados.

Tabela 54-11

Nomenclatura para a Maioria das Grandes Ressecções Hepáticas Anatômicas Comuns*

SEGMENTOS†	COUINAUD, 1957	GOLDSMITH E WOODBURNE, 1957	BRISBANE, 2000
V-VIII	Hepatectomia direita	Lobectomia hepática direita	Hemi-hepatectomia direita
IV-VIII‡	Lobectomia direita	Lobectomia hepática direita estendida	Trisseccionetomia direito
II-IV	Hepatectomia esquerda	Lobectomia hepática esquerda	Hemi-hepatectomia esquerda
II, III	Lobectomia esquerda	Segmentectomia lateral esquerda	Seccionetomia lateral esquerda
II, III, IV, V, VIII‡	Hepatectomia esquerda estendida	Lobectomia esquerda estendida	Trisseccionetomia esquerda

*A terminologia original baseia-se em descrições anatômicas de Couinaud e Goldsmith e Woodburne.

†Consulte a Figura 54-31-E.

‡Outro nome comum para essas operações é trissegmentectomia direita ou esquerda.

Adaptado de Terminology Committee of the International Association Hepato-Pancreatico-Biliary: The Brisabane 2000 terminology of liver anatomy and resections, 2000 (http://www.ahpba.org/assets/documents/Brisbane_Article.pdf).

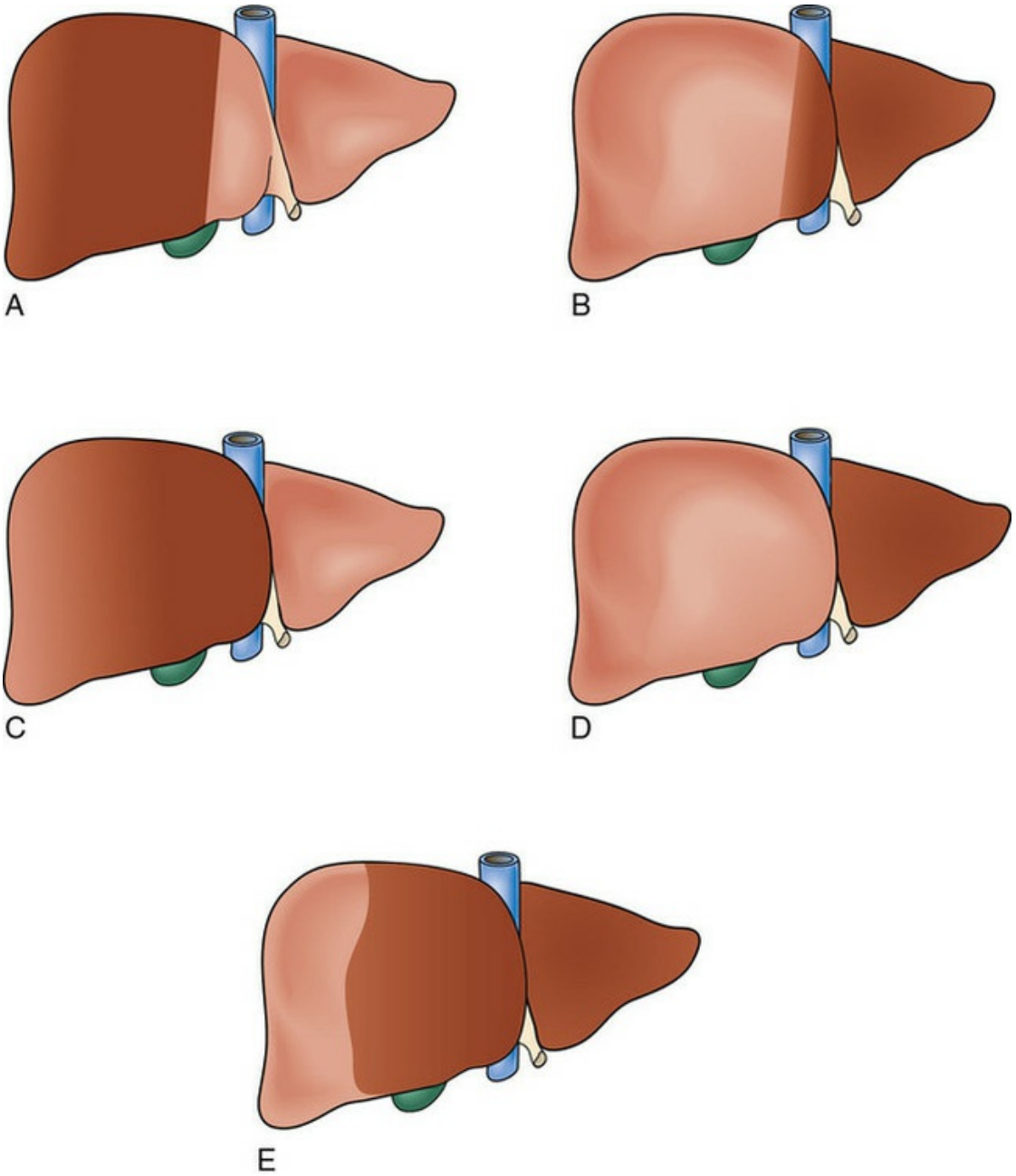


FIGURA 54-40 As principais ressecções hepáticas comumente realizadas estão indicadas pelas áreas sombreadas. **A**, Hepatectomia direita, lobectomia hepática direita, ou hemi-hepatectomia direita (segmentos V-VIII). **B**, Hepatectomia esquerda, lobectomia hepática esquerda, ou hemi-hepatectomia esquerda (segmentos II-IV). **C**, Lobectomia direita, lobectomia hepática direita estendida ou trissetorrectomia direita (trissigmentectomia) (segmentos IV-VIII). **D**, Lobectomia esquerda, segmentectomia lateral esquerda ou setorrectomia lateral esquerda (segmentos II-III). **E**, Hepatectomia esquerda estendida lobectomia esquerda estendida ou trissegmentectomia esquerda (segmentos II, III, IV, V, VIII). Ver Tabela 54-11. (De Blumgart LH, Jarnagin W, Fong Y: Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1639-1714.)

Uma discussão pormenorizada das técnicas de ressecções hepáticas está além do escopo deste capítulo

e, em geral, requer treinamento da especialidade, mas princípios gerais podem ser abordados. As ressecções hepáticas devem considerar a doença a ser tratada e os objetivos da operação, seja a respeito de uma margem com ressecção negativa na vigência de uma malignidade e/ou a ressecção de tecido benigno para aliviar os sintomas. A porção do fígado a ser ressecada deve sê-lo com segurança, considerando-se o influxo (veia porta, artéria hepática e ducto biliar) e o fluxo (veias hepáticas) e também a preservação do fígado remanescente com um tamanho adequado e com aporte arterial, drenagem biliar e venosa intactos.

A abordagem mais comum para uma ressecção anatômica, bem como a sequência ideal, seria a mobilização do fígado a ser ressecado, a dissecção das estruturas hilares de afluxo e das vias de drenagem venosa, ligadura das estruturas na mesma sequência, seguida de secção do parênquima. A mobilização do fígado envolve secção dos ligamentos triangulares direito ou esquerdo, liberando o fígado do diafragma. Frequentemente, o fígado deve ser mobilizado completamente e afastado da veia cava inferior (que é fixa) e isto requer dissecção cuidadosa e ligadura de múltiplos ramos venosos retroperitoneais da cava retro-hepática. Para as exéreses maiores, a veia hepática da porção do fígado ressecado é frequentemente isolada antes da ressecção. Existem várias técnicas de dissecção, controle e ligadura dos vasos de influxo. O controle clássico do influxo é obtido por dissecção do hilo hepático com abordagem da veia porta e artéria hepática para o hemifígado a ser ressecado. Estes podem ser ligados por sutura manual e/ou com grampeadores vasculares. A não ser que a proximidade do tumor obrigue, defendemos a secção do ducto biliar no interior do parênquima hepático para minimizar a possibilidade de lesões biliares contralaterais relacionadas com anomalias anatômicas. O controle do influxo pode também ser obtido pela dissecção do pedículo portal intra-hepático para a secção anatômica do fígado a ser ressecado. Tenha sempre em mente que as estruturas de influxo invaginam com o peritônio no hilo hepático e cursam intra-hepaticamente como um pedículo revestido composto por três estruturas de influxo. O pedículo de influxo pode ser isolado realizando-se hepatotomias em flancos ou por secção do parênquima para o pedículo de interesse. O pedículo pode ser ligado com um grampeador vascular, mas a ligadura com sutura é algumas vezes necessária. Classicamente, a veia hepática é seccionada em sua porção extra-hepática, podendo também ser utilizado um grampeador vascular.

A veia hepática pode também ser ligada no interior do parênquima hepático para a sua secção. Há vários métodos de secção do parênquima, variando de bisturis ultrassônicos complexos a coaguladores com energia de radiofrequência ou uma simples técnica de "esmagamento" com pinça hemostática e subsequente ligadura. Em mãos experientes, todas estas podem ser usadas para minimizar a perda de sangue e é importante desenvolver uma técnica específica que seja de realização confortável. Finalmente, a secção parenquimatosa é a dissecção da anatomia intra-hepática, o controle das estruturas vasculares e biliares, a redução das perdas sanguíneas e, principalmente, evitar a lesão do futuro fígado remanescente.

Hemobilia

Um caso de hemobilia letal secundária a um trauma abdominal penetrante foi descrito por Glisson em 1654. Somente em 1948 Sandblom cunhou o termo *hemobilia* em seu artigo sobre o tema. A hemobilia é definida como o sangramento para a árvore biliar decorrente de uma comunicação anormal entre um vaso sanguíneo e o ducto biliar. Trata-se de uma condição rara, que é sempre difícil de ser distinguida das causas mais frequentes de sangramento gastrointestinal. As causas mais comuns de hemobilia são as lesões iatrogênicas, trauma acidental, cálculos biliares, tumores, doenças inflamatórias e/ou doenças vasculares. Uma hemobilia volumosa é algo raro, enquanto a pequena hemobilia sem consequência hemodinâmica é um problema comum da doença litiásica biliar ou de procedimentos hepáticos intervencionistas.

Causas

A causa mais comum de hemobilia é o trauma iatrogênico do fígado e da árvore biliar. Antes da década de 1980, a proporção de hemobilia atribuída ao trauma acidental comparada com o trauma iatrogênico era de 2:1, mas o trauma iatrogênico é agora considerado como a principal causa de hemobilia em 40% a 60% dos casos. A biópsia percutânea resulta em hemobilia em menos de 1% dos casos, mas os procedimentos de drenagem biliar trans-hepática percutânea (DBTP) trazem uma incidência de 2% a 10%. Da mesma forma, a exploração cirúrgica da árvore biliar pode resultar em hemobilia por lesão direta ou pela formação de pseudoaneurisma arterial. Inúmeros casos de hemobilia após colecistectomia têm sido relatados. A hemobilia secundária a lesão acidental é mais comum no trauma abdominal fechado do que no penetrante. A incidência de hemobilia documentada após importante trauma hepático varia de 0,2% a 3%. Os fatores

de risco para o desenvolvimento da hemobilia após trauma acidental são a ruptura hepática central com uma cavidade e a consequente utilização de tamponamento abdominal e drenagem inadequada. A vesícula biliar pode ser a causa do sangramento decorrente de trauma, cálculos biliares ou colecistite alitiásica. A doença vascular primária, como o aneurisma, a angiodisplasia ou os hemangiomas são causas raras de hemobilia. Os tumores malignos do fígado, árvore biliar, vesícula biliar e pâncreas, bem como infecções parasitárias, abscessos hepáticos e colangite, são causas incomuns de hemobilia.

Quadro Clínico

O sangramento venoso portal para a árvore biliar é raro, pequeno e autolimitado, a menos que a pressão portal esteja elevada. A hemobilia, discreta em geral segue uma evolução clínica assintomática. No entanto, a hemobilia arterial, a fonte mais comum, pode ser expressiva. As sequelas clínicas da hemobilia estão relacionadas com a perda de sangue e a formação de coágulos potencialmente obstrutivos na árvore biliar. A clássica tríade de sintomas e sinais de hemobilia são dor abdominal superior, hemorragia gastrointestinal alta e icterícia. Em alguns relatos, os três estavam presentes em 22% dos pacientes. Os sintomas e sinais de uma volumosa hemobilia são melena (90% dos casos), hematêmese (60% dos casos), cólica biliar (70% dos casos) e icterícia (60% dos casos). O sangramento gastrointestinal alto visto em associação com sintomas biliares deve sempre aumentar a suspeita de hemobilia. Um aspecto interessante da hemobilia é a tendência para apresentações tardias, até semanas após o evento causal inicial, bem como a recorrência e o sangramento durante meses e mesmo anos. Coágulos na árvore biliar podem mascarar como cálculos se a hemobilia passa despercebida. Estes coágulos podem causar colangite, pancreatite e colecistite.

Exames Diagnósticos

Uma vez levantada a suspeita de hemobilia, a primeira avaliação deve ser feita pela endoscopia digestiva alta, que afasta outras causas de hemorragia e pode identificar o sangramento a partir da papila duodenal. No entanto, a endoscopia apenas é diagnóstica de hemobilia em aproximadamente 10% dos casos. Uma vez que seja diagnóstica e a conduta conservadora seja planejada, não é necessário mais nenhum exame. O ultrassom ou a TC podem ser úteis para mostrar um tumor intra-hepático ou um hematoma. Uma evidência de sangramento ativo na árvore biliar pode ser observada na TC com contraste na forma de coágulos intraluminares e dilatação biliar. A TC também pode mostrar os fatores de risco associados à hemobilia, como as lesões cavitárias centrais e aneurismas. Atualmente, a angiografia arterial é considerada a melhor alternativa quando se suspeita de hemobilia e identificará a causa do sangramento em cerca de 90% dos casos. A colangiografia mostra coágulos na árvore biliar, que podem simular estenoses ou pequenas falhas de enchimento. Estas últimas podem ser difíceis de diferenciar dos cálculos.

Tratamento e Resultados

O tratamento da hemobilia deve concentrar-se em parar o sangramento e reparar a obstrução biliar. Muitos casos de hemobilias discretas podem ser tratados de forma conservadora, com a correção da coagulopatia, adequada drenagem biliar (somente se necessário) e observação cautelosa. Em uma recente revisão de 171 casos registrados de 1996 a 1999, 43% dos casos foram tratados de forma conservadora e com êxito. A primeira linha de terapia para uma hemobilia volumosa é a embolização transarterial (ETA), e têm sido registrados índices de sucesso em 80% a 100% dos casos. A angiografia com ETA é indicada para uma hemobilia volumosa que requer transfusão de sangue (Fig. 54-41).

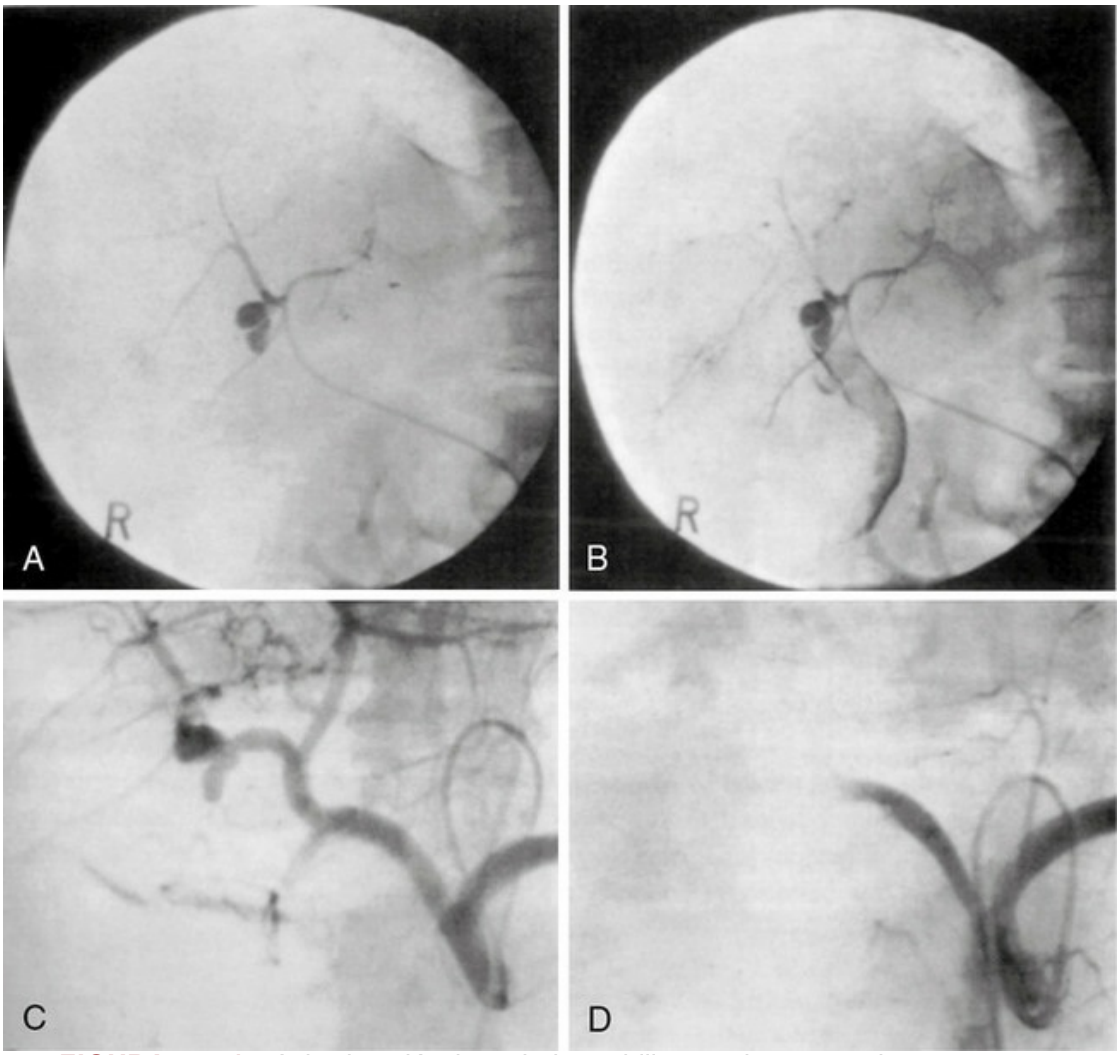


FIGURA 54-41 Achados clássicos de hemobilia são demonstrados. Após uma colecistectomia complicada, um pseudoaneurisma iatrogênico desenvolveu-se e rompeu para a árvore biliar. Hemobilia importante foi o resultado. O diagnóstico foi feito por endoscopia e por embolização arterial. **A**, Arteriografia demonstrando um pseudoaneurisma da artéria hepática no hilo. **B**, Poucos segundos após, o contraste é visto entrando no ducto hepático com evidência de coágulo na árvore biliar. **C** e **D**, O mesmo aneurisma antes e após embolização bem-sucedida. (De Sandblom JP: Hemobilia and bilhemia. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1319-1342.)

A intervenção cirúrgica está indicada quando a terapia conservadora e a ETA fracassaram. É importante observar que o tratamento cirúrgico de hemobilia raramente é necessário e, até mesmo em casos nos quais a laparotomia pode estar indicada por outras razões, a ETA ainda é a terapia adequada para a hemobilia devido à baixa morbidade. Em geral, as abordagens cirúrgicas envolvem a ligadura de vasos sangrantes, excisão do aneurisma ou a ligadura não seletiva de uma artéria hepática principal. A ressecção hepática pode ser necessária após uma ligadura arterial malsucedida ou para casos de trauma grave ou tumor. A hemorragia da vesícula biliar ou a colecistite hemorrágica exigem a colecistectomia. Existem relatos isolados de conduta bem-sucedida na hemobilia com coagulação endoscópica, somatostatina e vasopressina. O tratamento da hemobilia após DBTP em geral consiste na remoção do cateter ou na substituição por cateteres mais longos, mas pode exigir ETA.

Quando do relato de Sandblom na década de 1970, a mortalidade por hemobilia era pelo menos de 25%. Um estudo de 1987 observou uma mortalidade de 12%. Em uma revisão de casos de 1996 a 1999, apenas quatro mortes foram registradas. Existe uma redução na mortalidade por hemobilia e provavelmente está

relacionada com dois fatores. Primeiro, a incidência das pequenas hemobilias aumentou devido ao crescente número de procedimentos hepáticos percutâneos. Segundo, os progressos na angiografia seletiva e ETA contribuíram muito para a melhora do tratamento.

Bilhemia

A bilhemia é uma condição extremamente rara, na qual a bile flui para a corrente sanguínea, seja através das veias hepáticas ou dos ramos da veia porta. Este fluxo ocorre no contexto de pressão intrabiliar elevada, que excede a pressão do sistema venoso. A causa pode ser a erosão de cálculos biliares para a veia porta ou trauma acidental/iatrogênico. A condição pode ser fatal pela embolização de grandes quantidades de bile nos pulmões. Geralmente, entretanto, o fluxo biliar é baixo e as fístulas se fecham espontaneamente. A apresentação clínica é caracterizada pelo aumento da icterícia, acentuada hiperbilirrubinemia direta sem elevação dos níveis de enzima hepatocelular (AST, ALT) e septicemia. Este diagnóstico é melhor identificado pela CPRE. O tratamento é direcionado para a redução das pressões intrabiliares através de próteses ou papilotomia.

Hepatite viral e o cirurgião

As epidemias de icterícia foram observadas nas civilizações antigas e registradas por Hipócrates. Durante a Segunda Guerra Mundial essas epidemias foram chamadas de *icterícia catarral*. Mais de 28.000 casos foram documentados à época. Os estudos epidemiológicos dos anos 1940 documentaram a diferença entre a hepatite de origem sanguínea (hepatite B) e a hepatite entérica (hepatite A). A descoberta mais importante foi a do antígeno Austrália por Blumberg *et al*. em 1965. Este antígeno foi comprovado como o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e forneceu meios de diferenciar os dois tipos de hepatite, além de caracterizar a epidemiologia desta doença. Esta descoberta também levou ao desenvolvimento de vacinas contra o VHB baseadas neste antígeno, com óbvios e profundos efeitos em todo o mundo. Outras pesquisas levaram à descoberta do vírus delta (hepatite D) e da hepatite C (explicitando os casos de hepatite não A e não B). A hepatite E foi descoberta como uma forma única enteral da hepatite infecciosa; o vírus da hepatite G, descoberto em 1995, ainda está sendo definido.

A hepatite viral é um grande problema de saúde pública e é a causa mais comum de doença hepática em todo mundo. Embora a hepatite aguda fulminante seja incomum, há mais de 5 milhões de pessoas que sofrem de hepatite crônica. Estima-se que mais de 15.000 doentes morrem anualmente de hepatite viral nos Estados Unidos. A hepatite viral não é uma doença cirúrgica, mas tem importantes consequências para os cirurgiões e os pacientes cirúrgicos. Para qualquer cirurgião envolvido com operações hepáticas, o estado funcional do fígado é de extrema importância. Os pacientes com hepatite viral crônica demandam uma atenção especial antes de qualquer intervenção cirúrgica. Além disso, a hepatite viral crônica é uma causa comum de CHC. Finalmente, o risco de transmissão do paciente para o cirurgião e vice-versa é uma questão sobre a qual todos os cirurgiões devem estar cientes.

Definição

A hepatite viral é uma infecção do fígado por um dos seis vírus conhecidos que têm composições e estruturas genéticas diferentes. VHA, VHC, VHD, VHE e VHG têm genomas RNA, enquanto o VHB tem um genoma de DNA que se replica através de intermediários de RNA. VHA e VHE são responsáveis por formas de hepatites epidêmicas e são transmitidos pela via fecal-oral. O vírus da hepatite B (VHB) é o único com potencial para integrar-se com os genomas dos hospedeiros, embora isso não seja necessário para sua reprodução. O vírus da hepatite C (VHC) reproduz-se no citoplasma dos hepatócitos e tem mecanismos complexos de evitar a imunidade do hospedeiro através de áreas hipervariáveis em seu genoma. O VHD requer a presença de coinfecção por VHB para a reprodução e a infectividade e pode alterar o curso clínico da infecção pelo VHB. O VHG foi descoberto recentemente e apresenta semelhanças com o VHC, mas não tem associação definitiva com a hepatite clínica.

Diagnóstico

O Tabela 54-12 resume os testes sorológicos e suas implicações para o VHA, VHB e VHC. O diagnóstico da infecção do VHA depende da determinação dos anticorpos para o VHA. Os anticorpos IgM e IgG estão presentes no início da infecção, mas apenas o IgG persiste por longo tempo. O antígeno do VHA e os testes para o RNA do VHA foram desenvolvidos, mas costumam ser restritos aos laboratórios de pesquisa.

Tabela 54-12

Avaliação Sorológica das Hepatites Virais mais Comuns

VÍRUS	NOME DO ANTÍGENO	INTERPRETAÇÃO	NOME DE ANTICORPO	INTERPRETAÇÃO
VHA	Antígeno VHA	Infecção aguda	Anti-VHA IgM	Infecção aguda
			IgG anti-VHA	Imunidade
	HBsAg	Infecção aguda ou crônica	Anti-HBs	Imunidade
	HBeAg	Replicação do VHB, infectividade	Anti-HBc	Todas as fases da infecção
			Anti-HBe	Convalescença tardia
VHC	Nenhum	—	Anti-VHC	Convalescença tardia ou infecção crônica

A infecção por VHB foi caracterizada por muitos antígenos e anticorpos (Fig. 54-42). O HBsAg é o marco do diagnóstico da infecção por VHB e aparece no soro de uma a dez semanas após a infecção; geralmente desaparece em quatro a seis meses, mas a persistência no soro implica infecção crônica. Os anticorpos anti-HBs em geral aparecem após o desaparecimento do HBsAg e marcam a cura após a infecção por VHB. Os anticorpos anti-HBs também são induzidos pela vacina contra o VHB. O antígeno core da hepatite B (HBcAg) é um antígeno intracelular que não é detectável no soro. Por outro lado, anticorpos anti-HBc são detectáveis no início após a infecção e persistem após a recuperação e nas infecções crônicas. O antígeno "e" da hepatite B (HBeAg proteína secretora) é um marcador da reprodução e da infectividade do VHB. Geralmente está presente no início e pode persistir por anos como infecção crônica, mas geralmente desaparece dentro de meses na ausência de infecção crônica. A soroconversão aos anticorpos anti-HBe está usualmente associada com a resolução da infecção e também mostrou que muitos pacientes que tenham soroconvertido frequentemente apresentam VHB DNA mensuráveis, embora a níveis baixos. A quantificação do VHB DNA no soro tornou-se a forma mais precisa de avaliar a atividade do VHB. Evidência recente tem mostrado que muitos pacientes nos quais se pensava resolvida a VHB aguda podem ter infecção viral persistente e estar em risco de desenvolver hepatite crônica ou sua reativação.

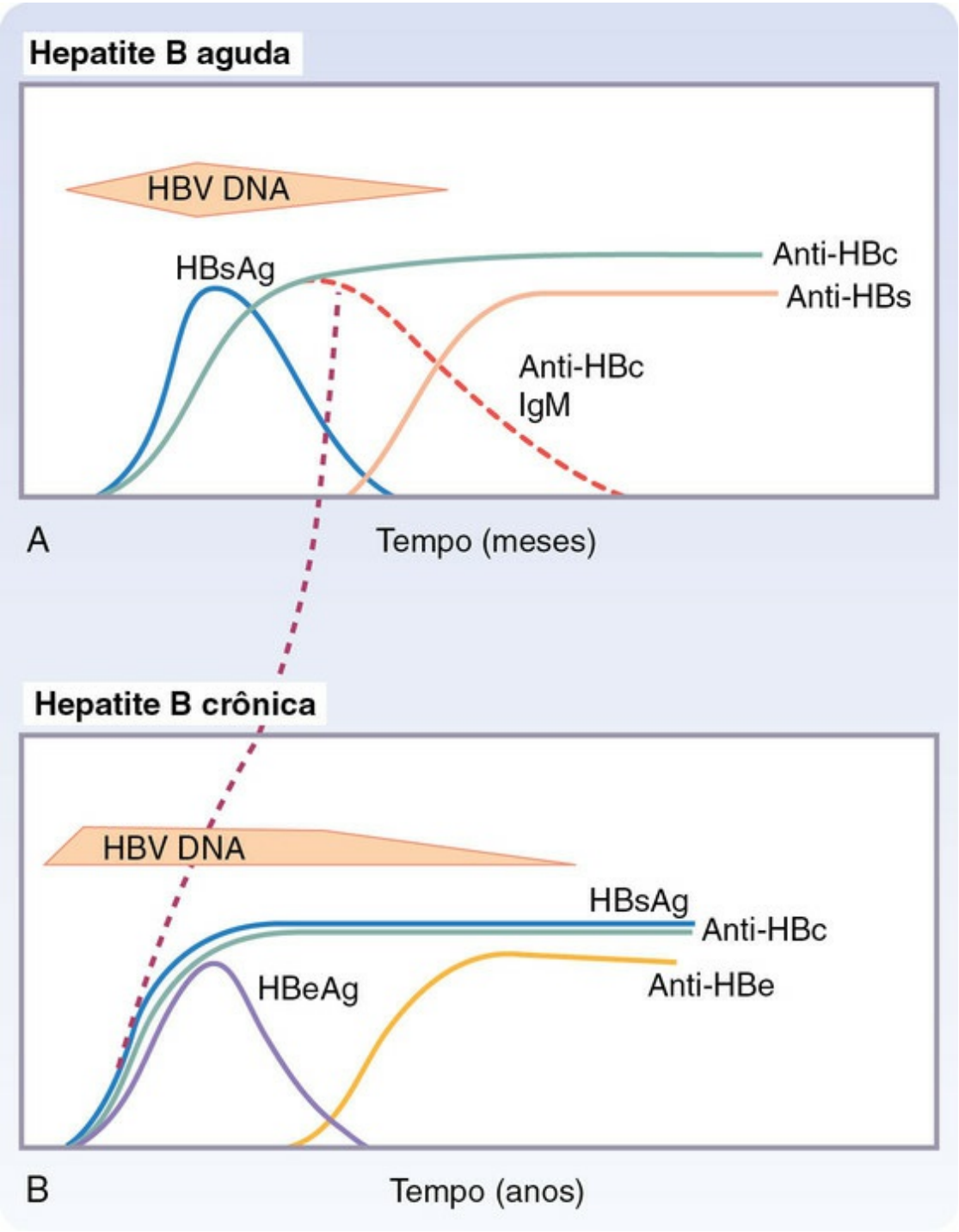


FIGURA 54-42 Marcadores sorológicos na hepatite aguda pelo vírus B (VHB) (**A**) e infecção crônica pelo VHB (**B**). (De Doo EC, Lian TJ: The hepatitis viruses. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC [eds.]: Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp. 725-744.)

O diagnóstico da infecção por VHC depende da detecção de anticorpos contra vários antígenos do VHC. Os imunoensaios atuais são altamente sensíveis e específicos. Não há testes específicos de antígeno VHC, mas há uma variedade de testes quantitativos e qualitativos para VHC RNA, que se tornaram importantes na confirmação do diagnóstico em casos obscuros e na avaliação das respostas à terapia.

A coinfecção por VHD nos pacientes infectados com o VHB recebe um diagnóstico mais seguro pela detecção do RNA do VHD, que pode ser medido no soro. O antígeno do VHD pode ser detectado nos espécimes de fígado. A infecção VHE pode ser diagnosticada pela quantidade de anticorpos no soro ou

pela detecção do vírus ou seus componentes nas fezes, soro, ou no fígado em si.

Epidemiologia e Transmissão

A incidência de VHA tem reduzido drasticamente desde a introdução de vacinas eficazes, porém a vacinação não é rotina em todos os países. A hepatite A é comum em países do terceiro mundo, com taxas de soropositividade quase 100% em algumas populações. A infecção ocorre na infância e é facilitada pela falta de higiene e condições sanitárias. Os índices de infecção são muito mais baixos nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, cerca de 10% das crianças e 35% dos adultos foram infectados pelo VHA. Apesar da disponibilidade da vacinação, 6.000 casos foram relatados nos Estados Unidos em 2004, provavelmente representando 60.000 casos estimados em todo o país. A via primária de infecção pelo VHA é a fecal-oral. A maioria dos casos de V HA ocorre como consequência da ingestão de água ou alimentos contaminados e o contato de pessoa para pessoa. A transmissão parenteral é possível, mas incomum. A transmissão sexual foi documentada em homens homossexuais.

A hepatite B é um problema de saúde em todo o mundo. Há mais de 300 milhões de portadores e 250.000 óbitos associadas anualmente. A prevalência da infecção pelo VHB tem uma considerável variação geográfica. Áreas de baixa prevalência como os Estados Unidos e Europa Ocidental têm taxas de portadores de 0,1 a 2%. Nestas regiões, a transmissão é geralmente por relação sexual ou uso de drogas intravenosas (IVDA). Os índices de portadores em áreas de prevalência intermediária, como Japão e Singapura, são de 3% a 5%. Em áreas de alta prevalência, como o sudeste da Ásia e a África subsaariana, os índices de portadores variam de 10% a 20%. Nas áreas de alta prevalência, a transmissão ocorre em grande escala no período perinatal e na transmissão horizontal na infância.

A infecção pelo VHB associada à transfusão de hemoderivados era muito comum nos anos 1960, e naquela época o risco foi estimado em 50%. Atualmente os programas de rastreamento e limitação de doação de sangue para doadores voluntários diminuíram o risco de contrair o VHB pela transfusão de sangue para 1 em 63.000. A transmissão percutânea através do uso de agulha contaminada é a maior rota de infecção pelo VHB e é muito comum entre os usuários de droga intravenosa. Nos países de baixa prevalência, a transmissão sexual é muito comum e estima-se que nos Estados Unidos sejam responsáveis por cerca de 30% dos casos. Existe uma incidência particularmente elevada em homens homossexuais e em homens heterossexuais com múltiplas parceiras sexuais. A infecção perinatal pelo VHB é responsável por menos de 10% dos casos nos Estados Unidos, mas é muito comum em áreas endêmicas, com índices de transmissão de 90% em alguns lugares. A transmissão horizontal entre crianças é comum e é provável que esteja relacionada com pequenas escaras na pele ou nas mucosas. O VHB é o vírus transmitido com maior frequência entre os profissionais de saúde, e a transmissão geralmente ocorre de paciente para paciente ou de paciente para profissional. O risco de transmissão com agulha tem sido relacionado à positividade de HBeAg. Têm sido registrados casos raros de transmissão de médico para paciente.

Nos Estados Unidos, a hepatite C é a causa mais comum de doença crônica do fígado com uma prevalência estimada de 1,8%, sendo responsável por 3,9 milhões de pessoas infectadas. Novos casos têm ocorrido em uma população mais jovem (20 a 39 anos) e o fator de risco mais comum é IVDA. Os profissionais de saúde têm índices maiores como portadores do que o público em geral. A transmissão entre profissionais de saúde é geralmente relacionada a acidentes com agulhas e o risco de transmissão é maior que a do VHB e HIV. No passado, as transfusões de sangue eram as maiores fontes da infecção pelo VHC e responsável por cerca de 85% dos casos. Atualmente, menos de 2% das infecções agudas são causadas por transfusões e o risco de transmissão associada à transfusão é estimado em cerca de 1 em 10.000. Embora o VHC nunca tenha sido registrado no sêmen, estima-se que aproximadamente 20% das infecções por VHC são causadas por transmissão sexual. A possibilidade de transmissão sexual parece estar relacionada com outras doenças sexualmente transmissíveis. Alguns parceiros sexuais monogâmicos que têm relações sexuais com pessoas infectadas pelo VHC apresentam resultado positivo ao teste do VHC na ausência de outros fatores de risco, mas isso é bastante raro. A transmissão perinatal tem sido assinalada, mas raramente. Cerca de 30% a 40% dos casos de VHC não têm nenhum fator de risco identificável.

A infecção por VHD ocorre no mundo inteiro, com uma distribuição variável que se iguala à infecção pelo VHB. Cerca de 5% dos doentes HBsAg positivos também contraem a infecção pelo VHD. A transmissão do VHD é parenteral e só pode ocorrer em pacientes previamente infectados pelo VHB.

O VHE é endêmico nas regiões sudeste e central da Ásia e ocorre com baixa frequência em outras áreas do mundo. Em geral os distúrbios do VHE são elevados, afetando centenas a milhares de pessoas ao mesmo tempo, quase sempre após fortes chuvas e inundações. Há uma incidência particularmente alta e mortalidade elevada em gestantes. A transmissão é fecal-oral e geralmente relacionada com a ingestão de

água contaminada ou alimentos. A transmissão pessoa a pessoa e a vertical são raras.

Patogênese e Apresentação Clínica

A patogênese da lesão hepática a partir destas infecções virais não é totalmente elucidada. Para todos os vírus discutidos nesta seção, a inflamação hepática parece ser causada por citotoxicidade direta ou fenômenos imunológicos relacionados. Uma combinação destes dois mecanismos provavelmente seria a responsável pelas lesões hepáticas.

Os seres humanos são os únicos hospedeiros do VHA e nenhum reservatório de infecção foi identificado. Após ingestão oral, o VHA sobrevive ao pH ácido do suco gástrico, mas o mecanismo de captação hepática não é conhecido. A infecção pelo VHA resulta na inflamação aguda do fígado e não tem nenhuma sequela crônica associada. Os dados mais recentes sugerem que a lesão ao hepatócito é mais por uma resposta imunopatológica em vez de hepatotoxicidade direta. A maioria das crianças com infecção pelo VHA com menos de dois anos é assintomática, enquanto nos pacientes pediátricos com mais de 5 anos, 80% irão apresentar sintomas. A hepatite fulminante se desenvolve em 1% a 5% dos casos e a mortalidade é geralmente inferior a 1%.

Cerca de 70% dos pacientes com infecção aguda por VHB têm hepatite subclínica ou anictérica, os outros 30% apresentam hepatite ictérica. O período de incubação por VHB varia de um a quatro meses. A síndrome prodrômica de aparente doença sorológica pode desenvolver-se, e isso é acompanhado por uma infinidade de sintomas como mal-estar, anorexia e náusea. Os sintomas duram cerca de dez dias e depois são seguidos por icterícia em 30% dos pacientes. Os sintomas clínicos geralmente desaparecem em três meses. A insuficiência hepática fulminante desenvolve-se em 0,1% a 0,5% dos pacientes. Cerca de 80% dos pacientes com hepatite fulminante relacionada ao VHB morrerão, a menos que o transplante de fígado seja realizado.

O risco de infecção crônica pelo VHB está relacionado com a competência imunológica e a idade. Os adultos imunocompetentes apresentam um risco inferior a 5%, enquanto 30% das crianças e 90% dos bebês desenvolverão doença crônica. A maioria dos pacientes com infecção crônica pelo VHB é assintomática, mas alguns podem experimentar exacerbações dos sintomas. Os exames laboratoriais podem ser totalmente normais em portadores do VHB ou pequenas elevações das transaminases podem ser as únicas descobertas. A progressão para cirrose é marcada pela disfunção da síntese hepática e pelas frequentes citopenias relacionadas com hiperesplenismo. Manifestações extra-hepáticas da infecção pelo VHB, causadas por complexos imunes circulantes, ocorrem em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes; estas incluem poliarterite nodosa, glomerulonefrite, crioglobulinemia essencial mista e acrodermatite papulosa. As sequelas da infecção por VHB crônica variam de inexistência de cirrose, CHC, insuficiência hepática e morte. Tem sido observado que doentes nos quais se julgava resolvidas suas infecções podem sofrer uma reativação, especialmente durante um período de imunossupressão. Em áreas não endêmicas o risco a longo prazo parece ser baixo, mas em áreas endêmicas, a infecção crônica por VHB é uma causa importante de morbimortalidade.

A infecção aguda por VHC geralmente se apresenta com pequena elevação das concentrações de enzimas hepatocelulares. Em geral, 80% dos casos ocorrem de cinco a 12 semanas após a infecção. Os sintomas ocorrem em menos de 30% dos pacientes e geralmente são tão leves e inespecíficos que não afetam as atividades cotidianas. A icterícia ocorre em menos de 20% dos pacientes e a falência hepática fulminante decorrente do VHC é extremamente rara. A infecção crônica pelo VHC se desenvolve em aproximadamente 2/3 dos pacientes; o outro terço parece ter resolução espontânea da infecção. A maioria dos pacientes com infecção crônica pelo VHC é assintomática, sem evidência de doença hepática ostensiva e apenas apresentam concentrações das enzimas hepatocelulares levemente elevadas. Apesar deste tranquilo curso clínico, os pacientes com infecção por VHC têm risco de desenvolver cirrose e CHC. Algumas estimativas assinalam o risco de cirrose em 2% a 20% em um intervalo de 20 a 30 anos. A possibilidade de desenvolver CHC a partir desse estado tem sido estimada em 1% a 4% por ano. A evolução da lesão hepática pode ser variável e vários fatores parecem afetar sua taxa. Os fatores associados à evolução mais rápida incluem sexo masculino, idade mais avançada no momento da infecção, imunossupressão (p. ex., infecção pelo HIV), coinfecção pelo VHB, consumo moderado de álcool e obesidade. As manifestações extra-hepáticas, como linfoma e doenças autoimunes podem ocorrer com a infecção pelo VHC e podem relacionar-se aos imunocomplexos circulantes.

A manifestação clínica da infecção por VHD está relacionada com a complexa relação entre o grau da infecção por VHB e por VHD. A coinfecção com alta expressão de VHB e VHD resulta em taxas mais altas de hepatite aguda fulminante. A superinfecção em portador prévio de VHB geralmente resulta em lesão hepática crônica rapidamente progressiva. Algumas formas mais leves de infecção por VHD estão

associadas à diminuição da manifestação do VHD e à supressão da infecção pelo VHB.

Hepatite E tem um quadro histológico diferente das outras hepatites virais, um tipo colestático de hepatite é visto em mais de 50% dos pacientes. O VHE é introduzido oralmente, e não se sabe como atinge até o fígado. O período de incubação do VHE varia de duas a nove semanas. A apresentação mais comum da doença é a hepatite aguda ictérica; a maioria das séries relata icterícia em mais de 90% dos pacientes. As formas assintomáticas da doença ocorrem e, provavelmente, são mais comuns que a forma ictérica, mas a real incidência não é conhecida. Em geral, a doença é autolimitada, mas a insuficiência hepática fulminante pode ocorrer em um pequeno percentual de pacientes. No total, é provável que a taxa de mortalidade seja significativamente menor que 1%. As mulheres grávidas tendem a apresentar uma evolução clínica mais grave com taxas de mortalidade que variam de 5% a 25%.

Prevenção

A profilaxia do VHA depende de medidas sanitárias e administração de imunoglobulina (Ig). O desenvolvimento de vacinas VHA seguras e eficazes, no entanto, fez o uso da pré-exposição ao Ig desnecessário. A imunoglobulina sérica ainda é a terapia mais eficaz para a profilaxia pós-exposição e pode ser administrada com segurança para a imunização ativa. Nos Estados Unidos, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaram recentemente a vacinação universal de crianças com base na segurança e eficácia da vacina em populações de alto risco. Os pesquisadores de saúde pública estão investigando esquemas de vacinação para erradicar o VHA nas populações de alto risco em nível mundial. No entanto, as análises de custo-benefício não sustentaram este tipo de conduta. Da mesma forma, a profilaxia do VHE tem como foco as medidas sanitárias, em particular, as estratégias direcionadas à água que se bebe. Infelizmente, VHE Ig não foi bem-sucedido na prevenção pré-exposição e/ou pós-exposição da infecção por VHE, enquanto os anticorpos anti-VHE parecem ser eficazes para atenuar a síndrome clínica. As vacinas para infecção por VHE foram desenvolvidas e avaliadas em ensaios clínicos.

Avanços notáveis foram feitos na prevenção da infecção pelo VHB. No passado, a prevenção da infecção por VHB era limitada à imunização passiva com imunoglobulina contendo altos títulos de anticorpo para HBsAg. Atualmente, a imunização com imunoglobulina só é usada na profilaxia pós-exposição. As vacinas que contêm HBsAg foram desenvolvidas com um perfil de boa segurança e eficácia. Estas vacinas são utilizadas primeiramente para a profilaxia pré-exposição, mas também podem ser usadas em uma situação pós- exposição, juntamente com Ig. A vacinação VHB é recomendada para grupos de alto risco, como os profissionais de saúde. Também existem programas de vacinação do VHB para prevenir a transmissão perinatal; atualmente, todas as crianças de 11 ou 12 anos de idade devem ser vacinadas, se isso não foi feito anteriormente. Foram desenvolvidas vacinas alicerçadas no DNA de VHB, e a vacina combinada de VHB e VHA foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2001. Embora nenhuma vacina esteja disponível para o VHD, a prevenção eficaz do VHB evita a infecção pelo VHD.

A única estratégia preventiva eficaz para a infecção por VHC é baseada nos princípios de saúde pública voltados para os grandes fatores de risco de transmissão. Formalmente preparada, a imunoglobulina anti-VHC tem sido avaliada em inúmeros estudos e jamais comprovou evitar a hepatite não A e não B relacionadas com as transfusões. Atualmente, o rastreamento dos doadores de sangue tornou esta questão irrelevante. Infelizmente, devido a vários obstáculos, uma vacina bem-sucedida contra o VHC ainda não foi desenvolvida.

Tratamento

O tratamento da infecção por VHA ou VHE é de suporte e, geralmente, tem como objetivo a correção da desidratação e a provisão de absorção calórica adequada. Embora a fadiga possa demandar períodos significativos de repouso, a hospitalização geralmente não é necessária, exceto em casos de insuficiência hepática fulminante.

O tratamento da infecção por VHB é recomendado para pacientes com doença ativa crônica. As duas terapias aprovadas são interferon-α (IFN-α) e o análogo da lamivudina nucleosídea. O IFN-α é um agente imunomodulador com algumas propriedades antivirais que pode induzir uma resposta virológica em 35% a 40% dos pacientes. O benefício a longo prazo com a terapia IFN-α não está definitivamente comprovado. Muitos nucleosídeos análogos para o tratamento do VHB têm sido desenvolvidos e é provável que atuem através da inibição da síntese de DNA. Eles têm índices de resposta viral similares ao IFN-α, não são onerosos, são administrados via oral e apresentam poucos efeitos colaterais. Por outro lado, os nucleosídeos análogos sempre demandam uma terapia de longa duração (> 1 ano) e tem sido registrado o

desenvolvimento de mutantes resistentes de VHB. Estudos randomizados mostraram que a lamivudina oral foi eficaz na redução do risco de progressão da cirrose e do CHC. Novos agentes antivirais estão em desenvolvimento e são passíveis de melhorar os resultados.

Nos últimos 20 anos, ocorreram importantes avanços no tratamento da infecção pelo VHC. O benefício de utilização do IFN-α no tratamento das hepatites não A e não B foi mostrado na íntegra em 1986, antes da descoberta do VHC. Com o atual regime de tratamento com IFN-α, uma resposta viral completa (definida como a perda sustentada do RNA sérico viral) ocorre em 12% a 20% dos pacientes. A adição de ribavirina ao IFN-α resultou em índices de respostas positivas de 35% a 45%. Nos estudos mais recentes, o tratamento PEG-IFN-α e ribavirina por 48 semanas resultou em depuração viral em 55% dos pacientes. O genótipo específico parece ser preditor da resposta com alguns tipos resultando em taxas de resposta de 80% e outros de 45%. Recaídas podem sobrevir, mas geralmente ocorrem com a monoterapia ou na redução do curso da terapia. Como a terapia com IFN-α apresenta efeitos colaterais significativos, controvérsias, como as indicações de tratamento e doses/duração ideais de tratamento ainda estão sendo avaliadas.

Leituras sugeridas

Blumgart, L. H. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*, ed 4. Philadelphia: Elsevier; 2008. *Uma revisão clínica abrangente da anatomia hepatobiliar. O texto é especificamente orientado em direção à cirurgia do fígado e árvore biliar. Abrange anatomia, fisiopatologia, imunologia, biologia molecular, genética, diagnóstico e tratamento. Além disso, é acompanhada por um DVD com vídeos detalhados dos procedimentos laparoscópicos, permitindo efetivamente usá-lo como um atlas cirúrgico.*

Blumgart, L. H. *Video atlas: Liver, biliary and pancreatic surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2011. *Este vídeo-atlas inclui uma extensa biblioteca de vídeos narrados e legendados que apresentam histórico, evidência radiológica e procedimentos cirúrgicos para cirurgia hepática e biliar. Também inclui abordagens laparoscópicas para ressecções hepáticas.*

El-Serag, H. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res*. 2007; 37(Suppl 2):S88–S94. *Uma recente revisão abrangente e concisa do assunto.*

Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230:309–318. *No momento da publicação, esta foi a maior série de única instituição de ressecção hepática por metástase de câncer colorretal. Um sistema de classificação dos prognósticos muito útil é apresentado e permanece extremamente importante na avaliação atual dos pacientes.*

Foster, J. H., Berman, M. M. *Solid liver tumors*. Philadelphia: WB Saunders; 1977. *Uma clássica e abrangente monografia que contém uma história completa da cirurgia hepática.*

House, M. G., Ito, H., Gonen, M., et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010; 210:744–752. *Este estudo analisa os fatores associados às diferenças nos resultados a longo prazo após ressecção hepática por câncer colorretal metastático. Apesar da piora das características clínicas e patológicas, as taxas de sobrevida após ressecção hepática por metástase colorretal melhoraram, o que pode ser atribuído a melhorias na seleção, tratamento cirúrgico e quimioterapia.*

Jarnagin, W. R., Gonen, M., Fong, Y., et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002; 236:397–406. *Uma das maiores séries de ressecções hepáticas que mostra a notável melhora nos resultados peroperatórios.*

Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378–390. *A primeira fase III do teste clínico aleatório em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado que mostrou um benefício da média de sobrevida melhor e o tempo de progressão radiológica para pacientes tratados com um agente quimioterápico em comparação com pacientes que receberam placebo.*

Ochsner, A., DeBakey, M., Murray, S. Pyogenic abscess of the liver. *Am J Surg*. 1938; 40:292–319. *Um estudo clássico de referência em abscessos piogênicos do fígado. Essa foi a primeira tentativa séria para estudar abscessos hepáticos e chegou à era moderna do tratamento.*

Sandhu, B. S., Sanyal, A. J. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2005; 9:715–732. *Esta é uma revisão abrangente, excelente e prática do tratamento da ascite em pacientes com cirrose.*

Wright, A. S., Rikkers, L. F. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:992–1005. *Esta é uma revisão concisa e bastante abrangente do tratamento de pacientes com sangramento varicoso. Tratamento do paciente com sangramento agudo e prevenção de ressangramento são discutidos em detalhes.*

Referências bibliográficas

1. Schiffman, S. C., Woodall, C. E., Kooby, D. A., et al. Factors associated with recurrence and survival following hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *J Surg Oncol*. 2010; 101:105–110.
2. Kusano, T., Sasaki, A., Kai, S., et al. Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35:1179–1185.
3. Biernat, J., Pawlik, W. W., Sendur, R., et al. Role of afferent nerves and sensory peptides in the mediation of hepatic artery buffer response. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56:133–145.
4. de Franchis, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010; 53:762–768.
5. Garcia-Tsao, G., Bosch, J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:823–832.
6. Orloff, M. J., Orloff, M. S., Orloff, S. L., et al. Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg*. 1995; 180:257–272.
7. Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 1997; 25:63–70.
8. Villanueva, C., Minana, J., Ortiz, J., et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001; 345:647–655.
9. de la Pena, J., Brullet, E., Sanchez-Hernandez, E., et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: A multicenter trial. *Hepatology*. 2005; 41:572–578.
10. Fong, Y., Wong, J. Evolution in surgery: Influence of minimally invasive approaches on the hepatobiliary surgeon. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10:399–406.
11. Meddings, L., Myers, R. P., Hubbard, J., et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: Incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:117–124.
12. Salles, J. M., Salles, M. J., Moraes, L. A., et al. Invasive amebiasis: An update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5:893–901.
13. Mezhir, J., Fong, Y., Jacks, L., et al. Current management of pyogenic liver abscess: Surgery is

now second-line treatment. *J Am Coll Surg*. 2010; 975–983.
14. Benedetti, N. J., Desser, T. S., Jeffrey, R. B. Imaging of hepatic infections. *Ultrasound Q*. 2008; 24:267–278.
15. Dziri, C., Haouet, K., Fingerhut, A., et al. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: Where is the evidence? *World J Surg*. 2009; 33:1266–1273.
16. Agayev, R. M., Agayev, B. A. Hepatic hydatid disease: Surgical experience over 15 years. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55:1373–1379.
17. Nasseri Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R: Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. Cochrane Database Syst Rev CD003623, 2006.
18. Nguyen, T., Powell, A., Daugherty, T. Recurrent pyogenic cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:8–10.
19. Chen, C., Huang, M., Yang, J., et al. Reappraisal of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for primary hepatolithiasis. *Surg Endosc*. 2005; 19:505–509.
20. Mori, T., Sugiyama, M., Atomi, Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20:1117–1137.
21. Buell, J. F., Cherqui, D., Geller, D. A., et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg*. 2009; 250:825–830.
22. Sasaki, A., Nitta, H., Otsuka, K., et al. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *Br J Surg*. 2009; 96:274–279.
23. Huurman, V. A., Schaapherder, A. F. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010; 27:56–60.
24. Rebouissou, S., Bioulac-Sage, P., Zucman-Rossi, J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol*. 2008; 48:163–170.
25. Curvo-Semedo, L., Brito, J. B., Seco, M. F., et al. The hypointense liver lesion on T2-weighted MR images and what it means. *Radiographics*. 2010; 30:e38.
26. Assy, N., Nasser, G., Djibre, A., et al. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:3217–3227.
27. Deneve, J. L., Pawlik, T. M., Cunningham, S., et al. Liver cell adenoma: A multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:640–648.
28. Wellen, J. R., Anderson, C. D., Doyle, M., et al. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: Case report and review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2010; 14:E16–E19.
29. Vetelainen, R., Erdogan, D., de Graaf, W., et al. Liver adenomatosis: Re-evaluation of a cause and management. *Liver Int*. 2008; 28:499–508.
30. Koffron, A., Geller, D., Gamblin, T. C., et al. Laparoscopic liver surgery: Shifting the management of liver tumors. *Hepatology*. 2006; 44:1694–1700.
31. Kamaya, A., Maturen, K. E., Tye, G. A., et al. Hypervascular liver lesions. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009; 30:387–407.
32. El-Serag, H. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res*. 2007; 37(Suppl 2):S88–S94.
33. Bartosch, B., Thimme, R., Blum, H. E., et al. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*. 2009; 51:810–820.
34. Stefaniuk, P., Cianciara, J., Wiercinska-Drapalo, A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:418–424.
35. Tsai, W. L., Chung, R. T. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2010; 29:2309–2324.
36. Siegel, A. B., Zhu, A. X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Two growing epidemics with a potential link. *Cancer*. 2009; 115:5651–5661.
37. Davila, J. A., Morgan, R. O., Shaib, Y., et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population-based case control study. *Gut*. 2005; 54:533–539.
38. Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J. M., et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001; 35:421–430.
39. Bruix, J., Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42:1208–1236.
40. Weitz, J., D'Angelica, M., Jarnagin, W., et al. Selective use of diagnostic laparoscopy prior to planned hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2004; 135:273–281.
41. Pawlik, T. M., Poon, R. T., Abdalla, E. K., et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic

predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2005; 140:450–457.
42. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693–699.
43. Llovet, J. M., Fuster, J., Bruix, J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 30:1434–1440.
44. Capussotti, L., Ferrero, A., Vigano, L., et al. Liver resection for HCC with cirrhosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35:11–15.
45. Llovet, J. M., Schwartz, M., Mazzaferro, V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005; 25:181–200.
46. Facciuto, M. E., Rochon, C., Pandey, M., et al. Surgical dilemma: Liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and outwith Milan criteria. *HPB (Oxford)*. 2009; 11:398–404.
47. Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010; 252:903–912.
48. Bruix, J., Sala, M., Llovet, J. M. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127:S179–S188.
49. Mabed, M., Esmaeel, M., El-Khodary, T., et al. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009; 18:492–499.
50. Malagari, K., Pomoni, M., Kelekis, A., et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:541–551.
51. Yopp, A. C., Jarnagin, W. R. Randomized clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:151–162.
52. Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378–390.
53. Jamal, M. M., Yoon, E. J., Vega, K. J., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:5274–5278.
54. El-Serag, H. B., Engels, E. A., Landgren, O., et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology*. 2009; 49:116–123.
55. Endo, I., Gonen, M., Yopp, A. C., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008; 248:84–96.
56. Maithel, S. K., D'Angelica, M. I. An update on randomized clinical trials in advanced and metastatic colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:163–181.
57. Carpizo, D. R., D'Angelica, M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol*. 2009; 10:801–809.
58. Tomlinson, J. S., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4575–4580.
59. Poultsides, G. A., Servais, E. L., Saltz, L. B., et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3379–3384.
60. Gold, J. S., Are, C., Kornprat, P., et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg*. 2008; 247:109–117.
61. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230:309–318.
62. Are, C., Gonen, M., Zazzali, K., et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007; 246:295–300.
63. Carpizo, D. R., Are, C., Jarnagin, W., et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: Results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2138–2146.
64. Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1007–1016.

65. Portier, G., Elias, D., Bouche, O., et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4976–4982.
66. Kemeny, N., Capanu, M., D'Angelica, M., et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009; 20:1236–1241.
67. Kemeny, N., Jarnagin, W., Gonen, M., et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3303–3309.
68. Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A. M., et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999; 341:2039–2048.
69. Martin, R. C., Scoggins, C. R., McMasters, K. M. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:171–178.
70. Kemeny, N. E., Melendez, F. D., Capanu, M., et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3465–3471.
71. Que, F. G., Sarmiento, J. M., Nagorney, D. M. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 574:43–56.
72. Mazzaglia, P. J., Berber, E., Milas, M., et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142:10–19.
73. D'Angelica, M., Jarnagin, W., Dematteo, R., et al. Staging laparoscopy for potentially resectable noncolorectal, nonneuroendocrine liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:204–209.
74. Mimatsu, K., Oida, T., Kawasaki, A., et al. Long-term outcome of laparoscopic deroofing for symptomatic nonparasitic liver cysts. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56:850–853.
75. Jarnagin, W. R., Gonen, M., Fong, Y., et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002; 236:397–406.

CAPÍTULO 55

Sistema biliar

Patrick G. Jackson and Steven R.T. Evans

ANATOMIA E FISIOLOGIA
CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FISIOPATOLOGIA DAS VIAS BILIARES
DOENÇA BILIAR BENIGNA
DOENÇA BILIAR MALIGNA
METÁSTASES E OUTROS TUMORES

Anatomia e fisiologia

A anatomia biliar é extremamente variável, e o conhecimento preciso das variantes normais e anatômicas é crucial para a intervenção cirúrgica nas vias biliares. O ducto biliar comum (DBC) caminha por trás do duodeno e penetra na ampola de Vater, compondo o esfíncter de Oddi. No duodeno, o ducto biliar comum pode se unir ao ducto pancreático na parede do duodeno, dentro do pâncreas antes da inserção na parede duodenal, ou pode penetrar no duodeno separadamente do ducto pancreático (Fig. 55-1). A parte mais inferior do ducto biliar comum distal é envolvida pela cabeça do pâncreas. Acima dessa parte, o colédoco é dividido em segmentos retroduodenal e supraduodenal. A conexão do ducto cístico estabelece distinção do ducto hepático comum acima e do ducto biliar comum abaixo.

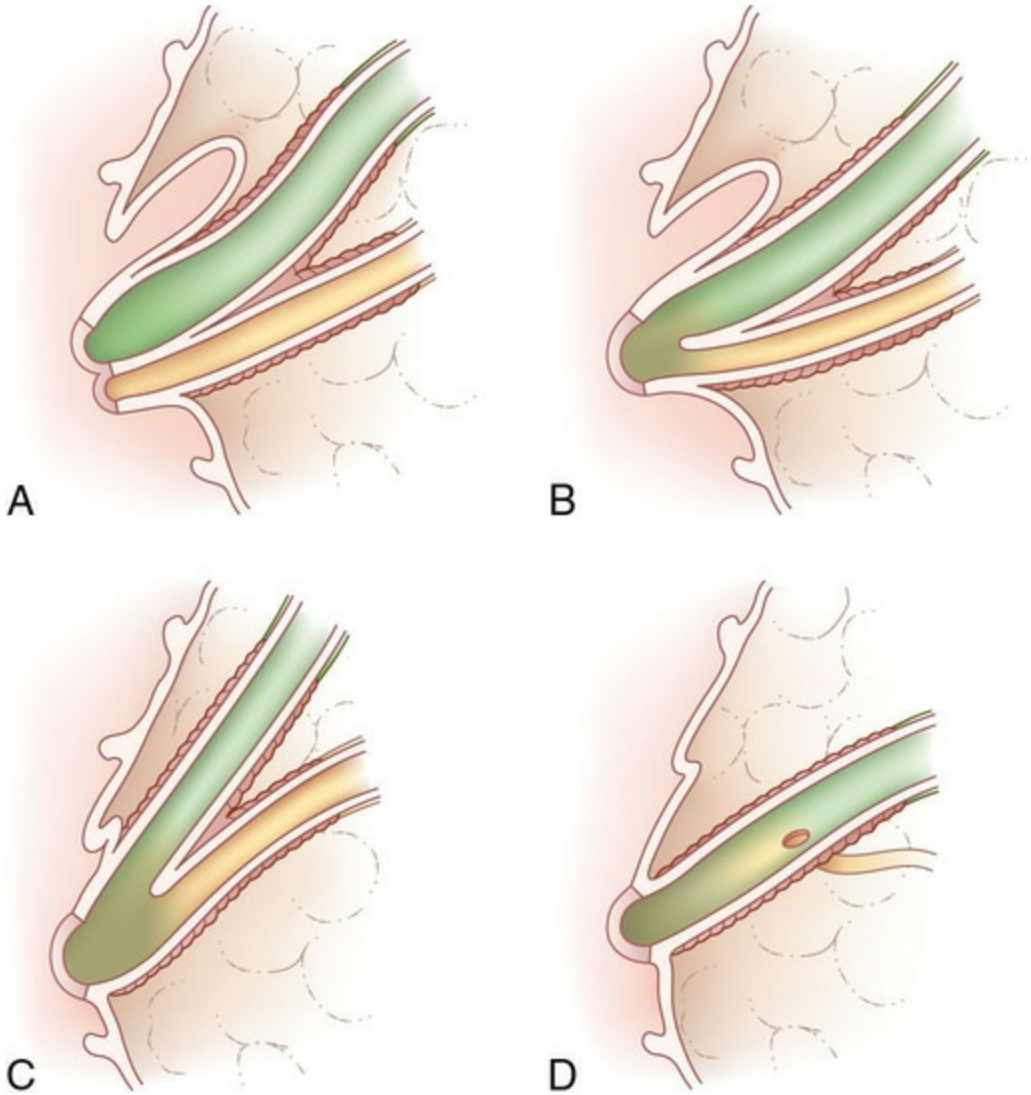


FIGURA 55-1 Padrões de junção e inserção do ducto biliopancreático na parede duodenal.

O ducto cístico drena a vesícula biliar, que é dividida em colo, infundíbulo ou bolsa de Hartmann, corpo e fundo. Tem aproximadamente o tamanho e o formato de uma lâmpada comum, a vesícula biliar armazena de 30 a 60 mL de bile como reserva extra-hepática. A vesícula está aderida à superfície inferior do fígado e é envolvida por ele em várias partes de sua circunferência. Apesar de algumas vesículas serem envoltas pelo parênquima hepático, outras se fixam por um ligamento do mesentério, predispondo ao volvo. A fixação da vesícula no fígado se faz numa depressão na face interna do fígado denominada *fossa da vesícula biliar,* que serve como marco divisório do lóbulo esquerdo e direito do fígado (Fig. 55-2). No local onde a vesícula se acopla ao fígado, não existe a cápsula de Glisson e essa superfície comum propicia a drenagem venosa e linfática da vesícula. O ducto cístico une-se ao ducto biliar principal em um ângulo agudo em relação ao ducto biliar comum e pode variar entre 1 e 5 cm de comprimento. Há variações na junção do cístico, incluindo no ducto hepático direito (Fig. 55-3). No colo da vesícula biliar, assim como o ducto cístico, encontram-se dobras da mucosa em formato de espiral denominadas válvulas de Heister, que atuam com o objetivo de impedir que os cálculos biliares entrem no ducto biliar comum, apesar da distensão e pressão intraluminal. A bolsa de Hartmann pode ocultar o ducto hepático comum ou o ducto hepático direito, expondo, desse modo, essas estruturas a risco quando da realização de uma colecistectomia laparoscópica.

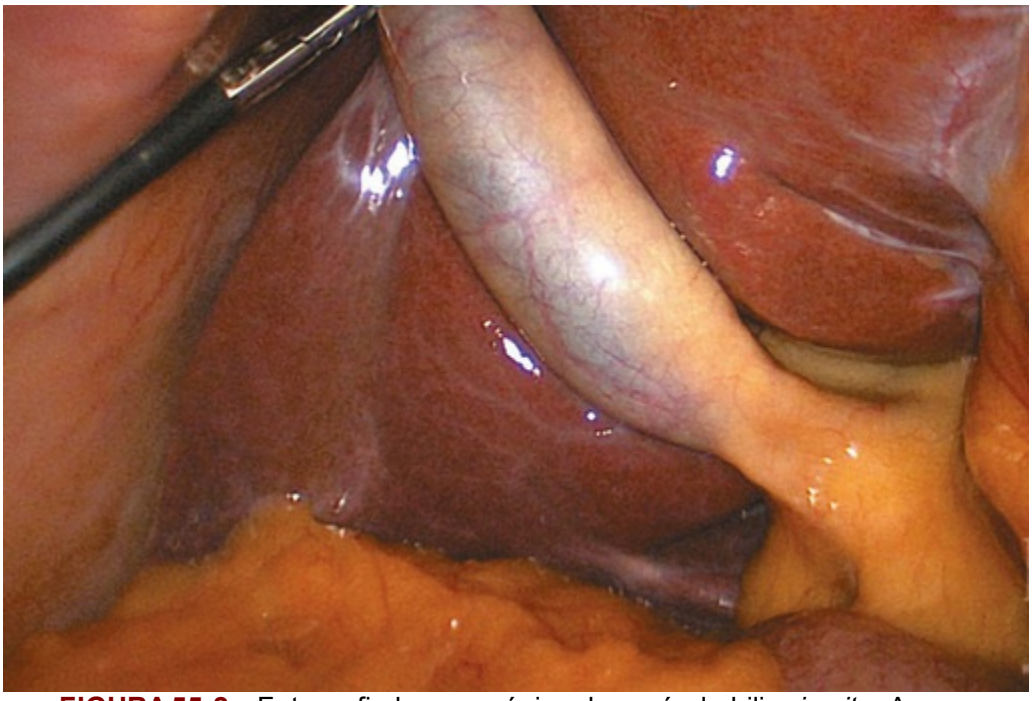


FIGURA 55-2 Fotografia laparoscópica da vesícula biliar *in situ*. A vesícula biliar é suspensa pelo fundo para expor o infundíbulo e a *porta hepatis*.

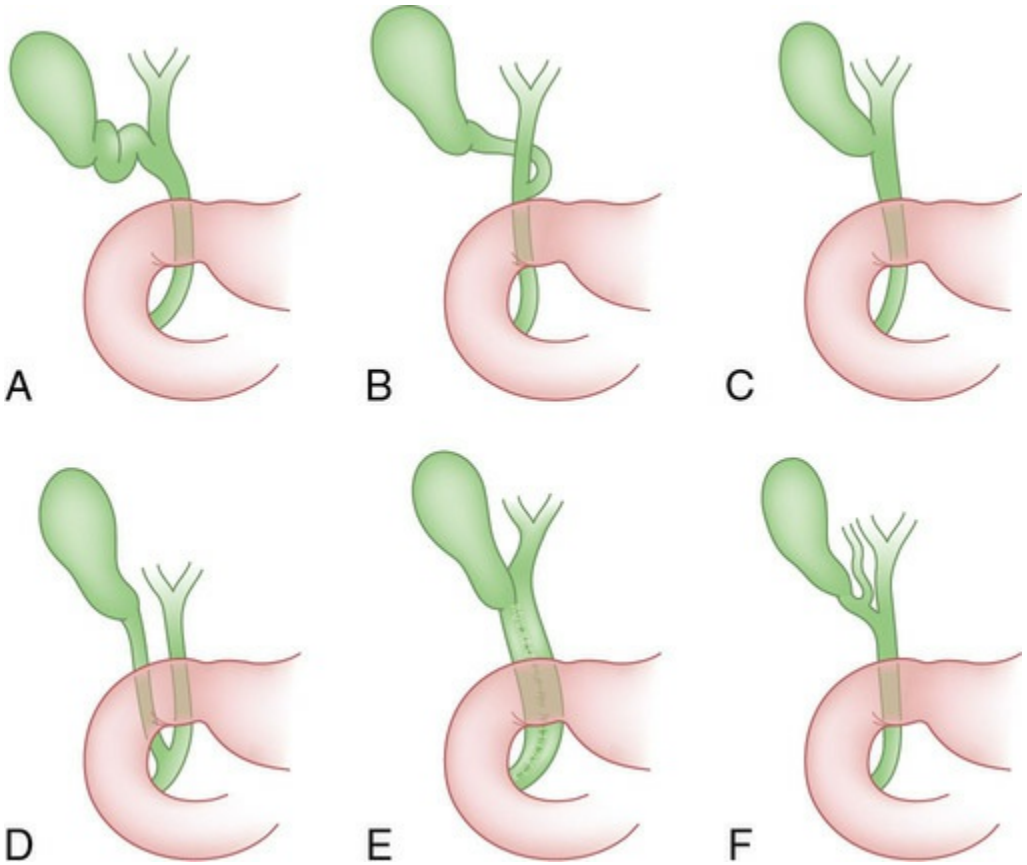


FIGURA 55-3 Variabilidades na anatomia do ducto cístico. O conhecimento destas variações é importante para tentar evitar dano inadvertido às vias biliares durante a colecistectomia.

Acima do cístico encontra-se o ducto hepático comum, drenando o sistema de ductos hepáticos esquerdo e direito. A confluência dessas estruturas ocorre na placa hilar, que é uma extensão da cápsula de Glisson. A ausência de estruturas vasculares sobre os ductos biliares nesse local possibilita a exposição da bifurcação através da incisão dessa camada na base do segmento IV, afastando o fígado dessas estruturas, procedimento conhecido como descolamento da placa hilar, que geralmente é utilizado para expor as vias biliares extra-hepáticas para ressecção ou reconstrução.

Anatomia Vascular

A anatomia segmentar do parênquima hepático baseia-se no suprimento e drenagem vascular, e o escoamento biliar se faz pelo segmento ductal correspondente. O parênquima hepático é dividido em dois lobos, sendo cada um deles subdivididos em segmentos lobares (Fig. 55-4) para definir a ressecção anatômica básica do fígado. O lobo esquerdo é composto por segmentos médio e lateral. O lobo direito é dividido em segmento posterior e anterior. Alternativamente, o parênquima hepático pode ser dividido segundo a drenagem venosa hepática e o fluxo portal específicos, possibilitando uma avaliação mais precisa da patologia e da anatomia. Nesse sistema de classificação, conforme preconizado por Couinard,[1] o fígado é composto por oito segmentos. O segmento I refere-se ao lobo caudado. O lobo esquerdo do fígado, suprido pela veia porta esquerda, compõe os segmentos II ao IV. O lobo esquerdo é subdividido posteriormente pelo ligamento falciforme, que separa os segmentos II e III, também conhecido como segmento lateral esquerdo, do segmento IV. No segmento lateral esquerdo, o segmento II encontra-se acima da inserção da veia porta e o segmento III encontra-se abaixo dela. O segmento IV é igualmente dividido em segmentos IVA, acima, e segmento IVB abaixo da inserção da veia porta. A veia porta direita irriga o lobo direito do fígado e o divide em setor posterior e anterior. Cada setor é, então, subdividido de acordo com sua localização relacionada à veia porta. O segmento V é irrigado pela ramificação inferior do setor anterior e o segmento VIII é suprido pela ramificação superior. No setor posterior, o segmento VI é provido pela ramificação inferior enquanto o segmento VII é suprido pela ramificação superior. Há três

grandes veias hepáticas que drenam para a veia cava inferior, além de várias veias pequenas que drenam diretamente do lobo direito. A veia hepática direita responde pela maior parte da drenagem venosa do lobo direito e normalmente fica na fissura intersegmentar entre os setores anterior e posterior do lobo direito. A veia hepática média drena o segmento medial do lobo esquerdo e uma pequena quantidade de porções mediais dos segmentos V e VIII. Na maioria dos casos, e veia hepática média se funde com a veia hepática esquerda que drena o segmento lateral esquerdo.

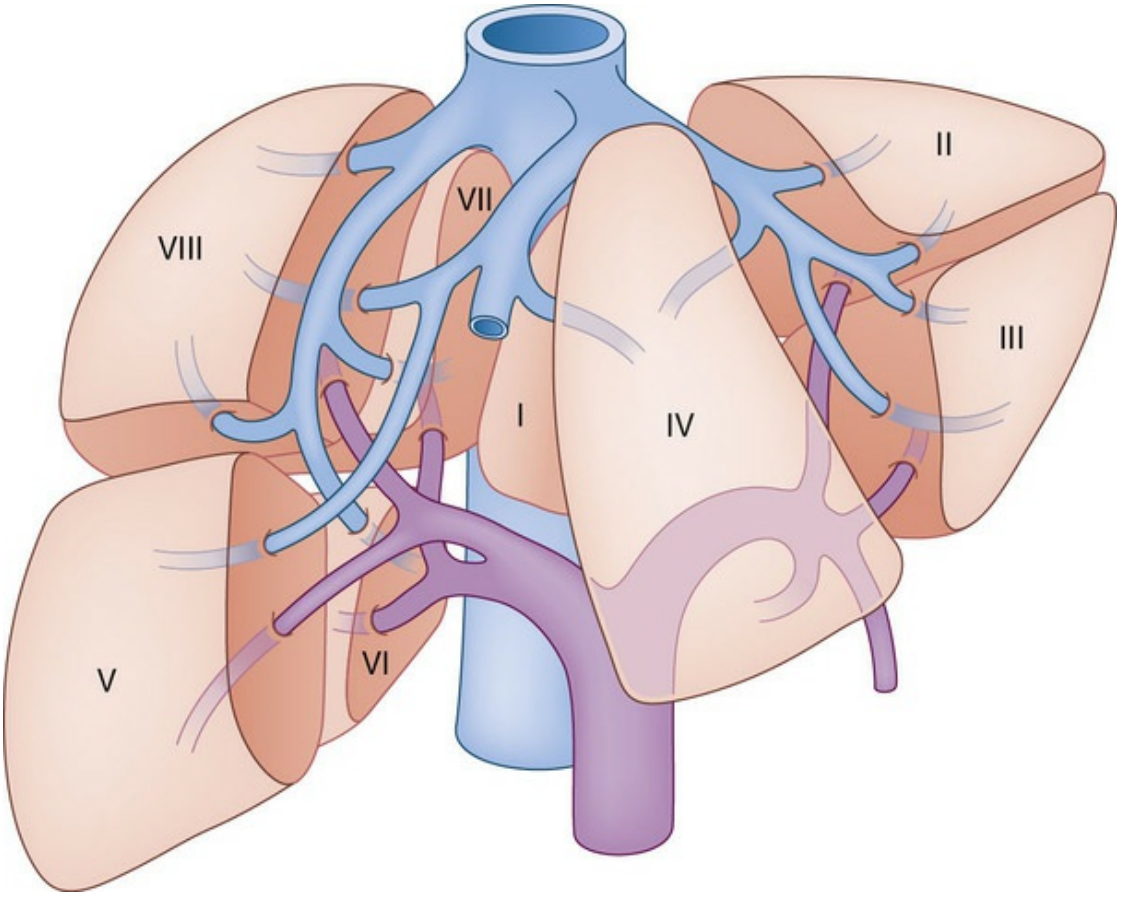


FIGURA 55-4 Anatomia segmentar de Couinard. Uma segmentectomia lateral esquerda envolve a ressecção de parte do lobo esquerdo na lateral do ligamento falciforme. Uma lobectomia esquerda inclui os segmentos lateral e medial, que se estendem até a fossa vesicular. Uma lobectomia direita remove a parte do fígado lateral à fissura interlobar na fossa vesicular. Uma trissegmentectomia resseca a maior parte do parênquima do fígado, poupando apenas o segmento lateral esquerdo. Segmento I é o lobo caudal. Segmentos II e III são supridos pela ramificação lateral da veia portal esquerda, com o segmento II acima da passagem da veia portal e o segmento III abaixo. Segmento IV é suprido pela ramificação medial da veia porta esquerda e é subdividido em IVA, acima e IVB abaixo da veia porta segmentar. Segmento V é suprido pela distribuição inferior da ramificação anterior da veia porta direita e o segmento VIII recebe o fluxo da distribuição superior desta ramificação. Igualmente, a respeito da ramificação posterior da veia porta direita, o segmento VI encontra-se inferior a veia porta enquanto o segmento VII encontra-se superior.

Ao contrário do fígado, onde a maior parte da perfusão vem do fluxo venoso portal, toda a árvore biliar é suprida somente pela vasculatura arterial. Esta combinação anatômica a torna particularmente suscetível a lesões isquêmicas em níveis intra e extra-hepáticos. O ducto biliar inferior, abaixo do bulbo duodenal,

recebe sua nutrição de tributárias das artérias pancreaticoduodenal posterossuperior e gastroduodenal. As pequenas ramificações se aglutinam para formar os dois vasos que acompanham o ducto biliar comum à esquerda e à direita. Com a dissecção muito próxima do tecido areolar circundante do ducto biliar, os vasos podem ser lesados, colocando o ducto biliar em risco de uma lesão isquêmica. A posição superior do ducto biliar comum, do bulbo duodenal ao ducto cístico, e os ductos hepáticos comuns recebem seu suprimento sanguíneo da artéria hepática direita e da artéria cística. À medida que a artéria hepática própria ascende pelo lado anteromedial da veia porta, ela se divide em artérias hepáticas esquerda e direita. Na maioria dos casos, a artéria hepática direita passa por trás do ducto hepático comum para suprir o lobo direito do fígado. Após ultrapassar este ducto, a artéria hepática direita passa pelo triângulo de Calot, margeando com o ducto cístico, o hepático comum e a borda do fígado. Neste triângulo, a artéria hepática direita emite a artéria cística para a vesícula biliar e corre o risco de ser lesada durante a colecistectomia. Uma artéria hepática direita acessória ou similar, quando presente, passa através do espaço porta-cava e ascende para o lobo direito ao longo da borda lateral do ducto biliar comum. Uma estrutura pulsátil na borda lateral da porta durante uma manobra de Pringle identifica essa anomalia.

Normalmente, a artéria cística deriva da artéria hepática direita, que pode cursar por trás ou pela frente do ducto biliar comum para suprir a vesícula biliar. Semelhante à variabilidade do ducto cístico, a artéria cística pode derivar da artéria hepática direita, esquerda, própria, comum, gastroduodenal ou mesentérica superior. Embora variável, a artéria cística geralmente está acima do cístico e está normalmente associada a um linfonodo, conhecido como linfonodo de Calot (Fig. 55-5). Por coletar parte da drenagem linfática da vesícula biliar, o linfonodo de Calot pode estar dilatado no caso de uma doença na vesícula, seja inflamatória ou neoplásica.

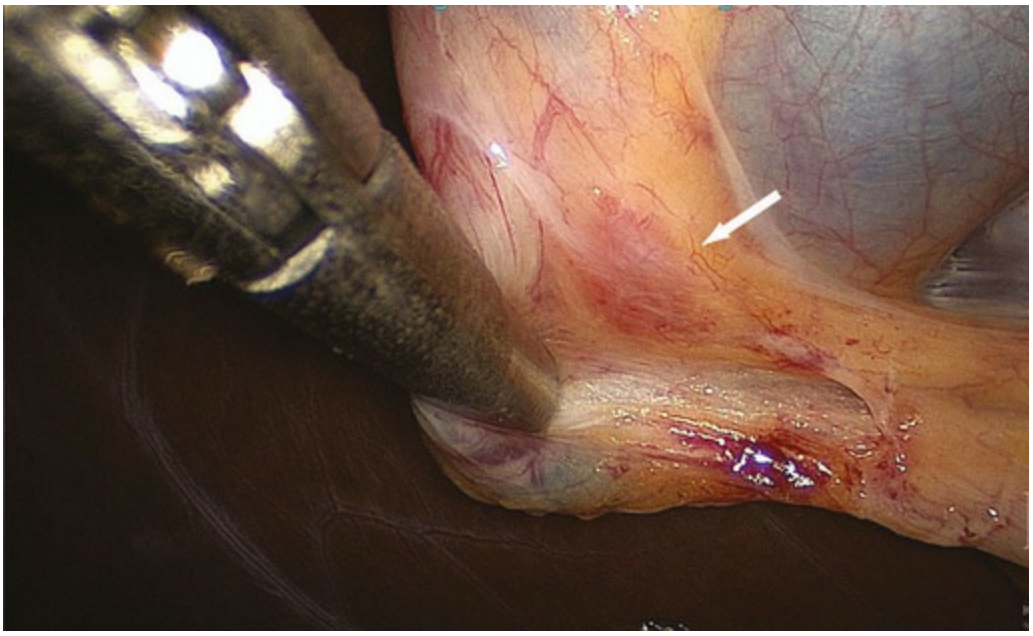


FIGURA 55-5 Foto operatória de triângulo de Calot. Este linfonodo (*seta*) é útil para a identificação da localização comum da artéria cística.

Tanto intra-hepático quanto imediatamente extraparenquimatoso, o ducto biliar encontra-se acima das veias portas correspondentes, que, por sua vez, situam-se acima do suprimento arterial (Fig. 55-6). Mantendo um trajeto extra-hepático mais longo antes de adentrar no fígado, o ducto hepático esquerdo caminha sob a borda do segmento IV antes de passar por cima e por trás da veia porta esquerda. Na sua trajetória ele pode receber alguns ramos subsegmentares do segmento IV. O ducto esquerdo drena os segmentos II, III e IV, com o ramo distal drenando o segmento IVa. Além do superolateral, surgem os ductos que drenam o segmento IVb, e mais adiante do ducto esquerdo encontram-se os ductos para os segmentos II e III. Essa conexão de ductos pode geralmente ser encontrada na parte posterior e lateral do recesso umbilical. O lobo caudado drena através de pequenos ductos que deságuam no sistema de ductos hepáticos esquerdo e direito. A drenagem do sistema do ducto direito inclui os segmentos V, VI, VII e VIII e é substancialmente mais curto que o ducto esquerdo, bifurcando-se quase imediatamente. A fusão de

dois ductos setoriais, posterior e anterior, cria esse ducto hepático direito curto. O ducto setorial anterior corre em direção vertical para drenar os segmentos V e VIII, enquanto o ducto setorial posterior segue um curso horizontal para drenar os segmentos VI e VII.

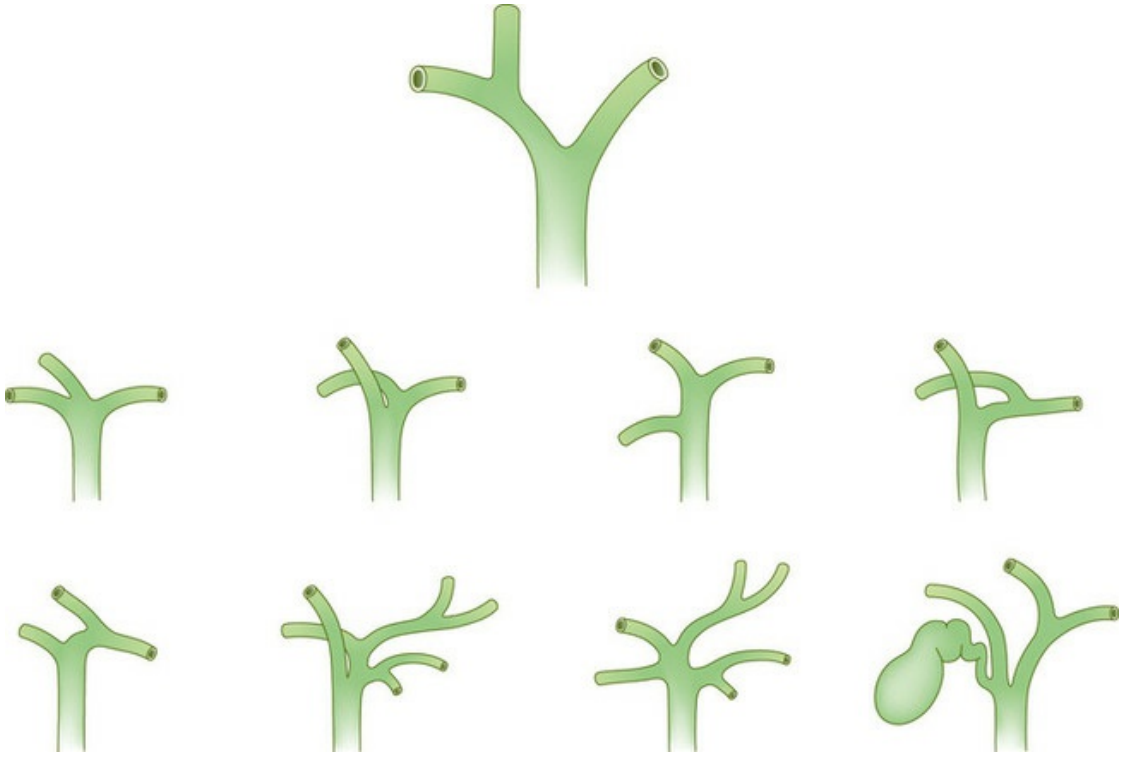


FIGURA 55-6 Anatomia biliar segmentar do lobo hepático.

Fisiologia

A secreção biliar dos hepatócitos desempenha dois importantes papéis na fisiologia humana. Primeiro, sendo o fígado o principal local de desintoxicação e reciclagem celular, o transporte biliar possibilita a excreção de toxinas e metabólitos celulares normais. Segundo, os sais biliares têm um papel crucial na absorção da maioria dos lipídios. A bile é secretada pelo canalículo biliar, que circunda cada hepatócito. Dentro do lóbulo hepático, esses canalículos se unem para formar pequenos ductos biliares, eventualmente entrando na tríade portal. Quatro a seis tríades portais se associam para criar um lóbulo hepático, a menor unidade funcional do fígado identificada pela vênula hepática central terminal. No lado oposto da superfície canalicular dos hepatócitos encontra-se a superfície sinusoidal, que se conecta com o espaço de Disse. Nessa área de contato, o hepatócito é responsável pela absorção dos componentes circulantes da bile, uma etapa importante na circulação êntero-hepática da bile. Uma vez absorvida e excretada pelo canalículo biliar, as junções apertadas *(tight junctions)* da árvore biliar mantêm esses componentes na via secretória. A secreção de componentes biliares para a árvore biliar constitui um grande estímulo para o fluxo biliar, e o volume desse fluxo é um processo osmótico. Uma vez que os sais biliares se associam para formar bolsas esféricas denominadas micelas, eles próprios não produzem nenhuma atividade osmótica. Em vez disso, os cátions secretados na árvore biliar juntamente com o ânion do sal biliar fornecem a carga osmótica para retirar água pelo ducto e aumentar o fluxo para manter a bile eletroquimicamente neutra. Por essa razão, a bile mantém sua osmolaridade aproximadamente comparável à do plasma.

Embora certa quantidade do fluxo biliar seja livre de sal, servindo para excretar toxinas e metabólitos do organismo, grande parte do fluxo depende de estímulo neural, humoral e químico. A atividade vagal induz a secreção biliar, assim como o hormônio gastrointestinal secretina. A colecistoquinina (CKK), secretada pela mucosa intestinal, serve para produzir a secreção biliar e a contração da parede da vesícula biliar, aumentando, por isso, a excreção da bile nos intestinos.

Os sais biliares, tais como os ácidos cólico e desoxicólico, são originariamente derivados do colesterol e

secretados no canalículo biliar como ácido cólico e seu metabólito, o ácido desoxicólico. O fígado, na verdade, produz somente uma pequena quantidade da reserva total de sal biliar utilizado diariamente, porque a maioria dos sais biliares é reciclada após sua utilização no lúmen intestinal (Fig. 55-7). Após a passagem pelo trato intestinal e sua reabsorção pelo íleo terminal, os ácidos biliares são transportados de volta para o fígado para reciclagem junto a albumina. Menos de 5% dos sais biliares são perdidos pela evacuação. Quando uma quantidade suficiente de sais biliares atinge o lúmen colônico, a poderosa propriedade detergente dos sais biliares pode causar inflamação e diarreia.

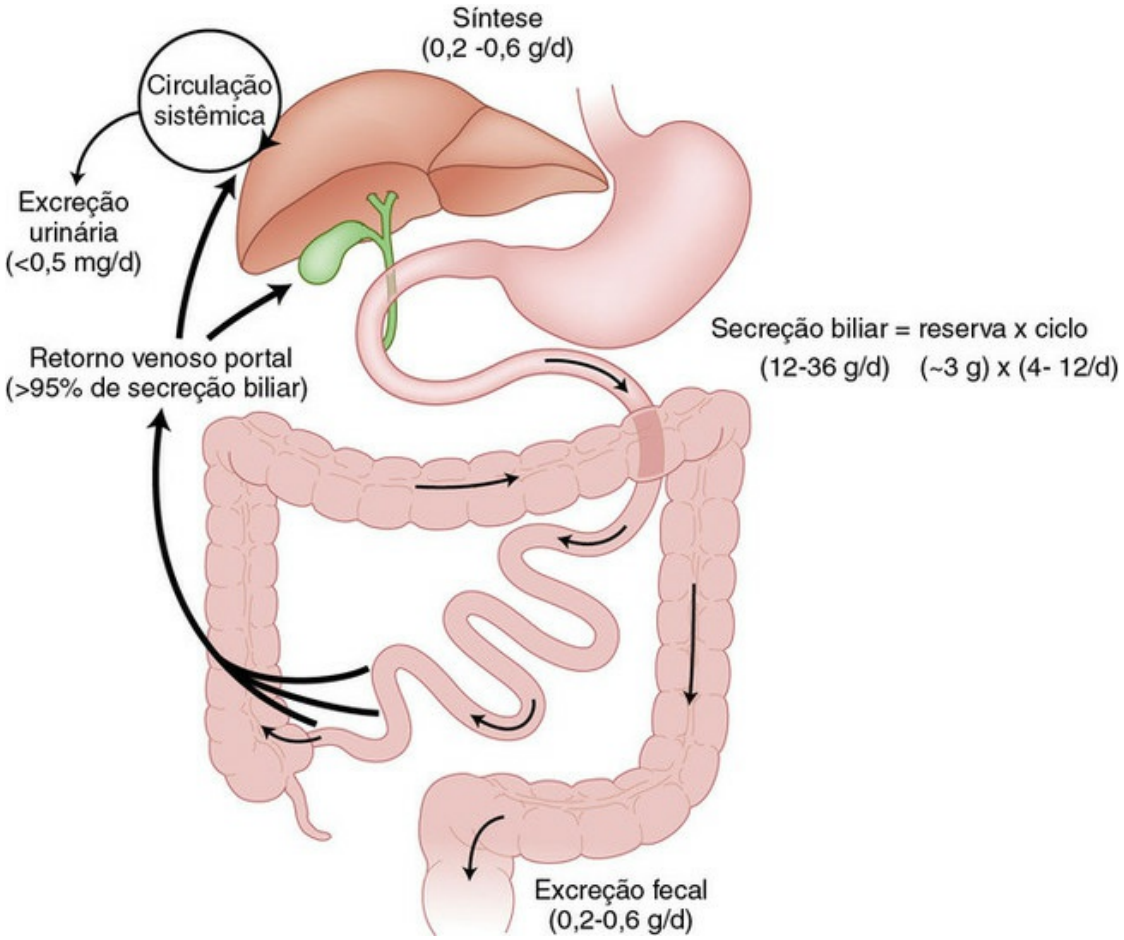


FIGURA 55-7 Circulação êntero-hepática.

A passagem dos sais biliares através do espaço de Disse possibilita a absorção no hepatócito em um processo eficiente que envolve o cotransporte de sódio e vias livres de sódio, vários ânions orgânicos são transportados, incluindo a bilirrubina não conjugada ou indireta. O transporte dos sais biliares pela membrana canalicular continua sendo a etapa limitante na excreção de sal biliar. Dada a grande diferença de concentração dos sais biliares, o transporte da bile até um gradiente extremo de concentração é dependente de trifosfato de adenosina (ATP).

Além dos sais biliares, a bile contém proteínas, lipídios e pigmentos. Os principais componentes lipídicos da bile são fosfolipídios e colesterol. Estes lipídios não somente descartam o colesterol das lipoproteínas de baixa e alta densidade, mas também servem para proteger hepatócitos e colangiócitos da natureza tóxica da bile. As fontes da maior parte do colesterol biliar são as lipoproteínas circulantes e a síntese hepática. Por isso, a secreção biliar do colesterol serve, na verdade, para excretar colesterol do organismo. Estes lipídios formam micelas e por meio disso possibilitam a absorção de lipídios dietéticos.

Embora o colesterol, sais biliares e fosfolipídios desempenhem um importante papel na homeostase nutricional, a bile também serve como a principal rota de liberação de toxinas exógenas e endógenas. Um exemplo do sistema de liberação é o da bilirrubina. Os pigmentos da bile, tais como a bilirrubina, são produtos derivados da hemoglobina e da mioglobina. Eles são transportados no sangue juntamente com a albumina e levados até o hepatócito. Aqui, eles são transferidos para o retículo endoplasmático e se unem

para formar glucoronídeos, também conhecido como bilirrubina conjugada ou direta. São os pigmentos biliares que dão cor à bile e, quando convertidos em urobilinogênio pelas enzimas bacterianas nos intestinos, dão às fezes sua coloração característica.

Em jejum, a bile secretada cursará pelas vias biliares até o intestino e será reabsorvida. Além disso, a bile será depositada na vesícula biliar, que serve como local de armazenamento extra-hepático da bile secretada. Para armazenar a bile secretada, a vesícula é extremamente eficiente na absorção de água e, assim, na concentração de componentes biliares. Esta absorção é um processo osmótico realizado pelo transporte ativo de NaCl. Com a absorção de NaCl e água através do epitélio da vesícula, a composição química da bile muda no lúmen da vesícula. O aumento na concentração de colesterol, além de cálcio, que não é eficientemente absorvido reduz a estabilidade do colesterol-fosfolipídios das vesículas. A reduzida estabilidade da vesícula predispõe à nucleação desse grupo inativo de colesterol e, desse modo, à formação de cálculo de colesterol. O colo da vesícula e o ducto cístico também secretam glicoproteínas para ajudar a proteger a vesícula da ação detergente da bile. Estas glicoproteínas também promovem a cristalização do colesterol.

A vesícula acumula bile por meio de um mecanismo retrógrado. Com o aumento na atividade tônica do esfíncter de Oddi no estado de jejum, a pressão no ducto biliar comum aumenta. Esse aumento na pressão possibilita o preenchimento da vesícula com uma pressão intraluminal mais baixa, que é capaz de armazenar até 600 mL da produção diária de bile. A passagem de gordura, proteína e ácido pelo duodeno induz a secreção de CCK pelas células epiteliais do duodeno. A colecistoquinina, como o próprio nome sugere, causa contrações vesiculares, com pressão intraluminal de até 300 mm Hg. A atividade vagal também inclui o esvaziamento da vesícula, mas é um estímulo menos intenso para a contração da vesícula do que a CCK.

A porção distal do ducto biliar cursa através do esfíncter de Oddi (Fig. 55-8). A musculatura deste esfíncter é independente da parede intestinal do duodeno e responde de forma diferente ao controle neuro-humoral. Este esfíncter muscular, que normalmente mantém alta atividade tônica e fásica é inibido pela CCK. Com o relaxamento do esfíncter induzido pela CCK, a bile flui mais facilmente pela árvore biliar. Coordenado com a contração da vesícula, o relaxamento desse esfíncter possibilita a evacuação de até 70% do conteúdo da vesícula no prazo de duas horas a contar da secreção da CCK. Durante o estado de jejum, o trajeto oblíquo do ducto biliar pela parede duodenal e a atividade tônica do esfíncter impedem que o conteúdo do duodeno possa refluir para as vias biliares.

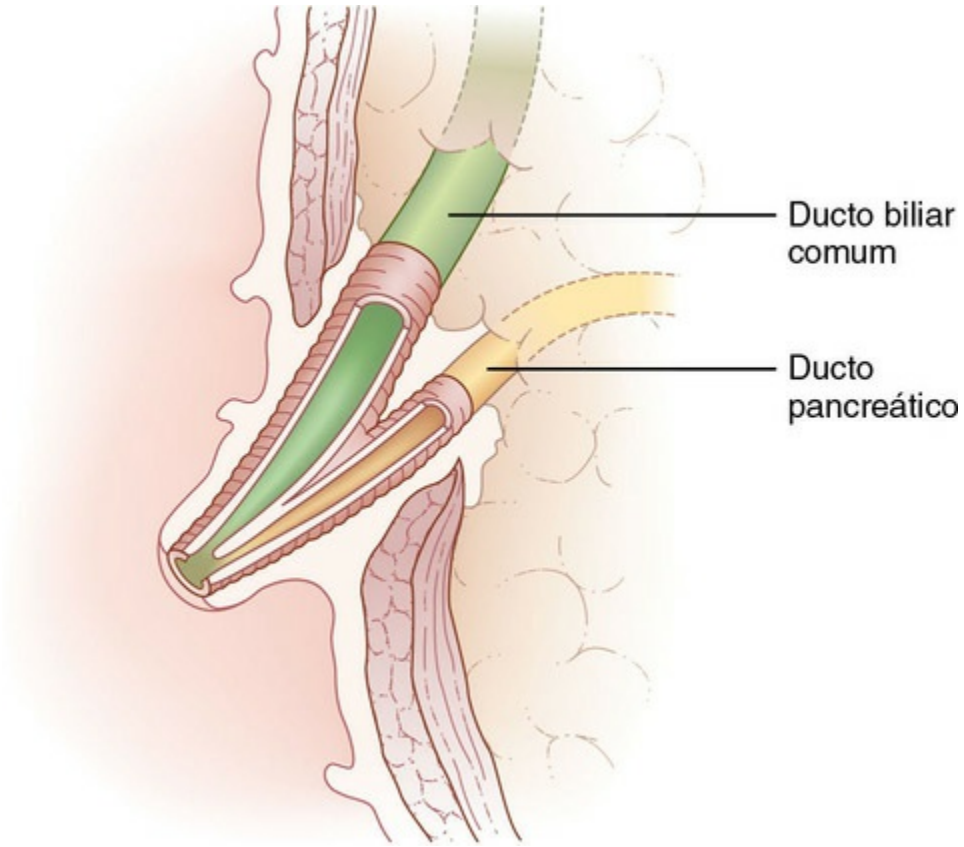


FIGURA 55-8 Esfíncter de Oddi. Por ser o esfíncter responsável pelo controle da maior parte do fluxo biliar, este mantém uma alta concentração tônica, mas é inibido pela CCK.

Considerações gerais sobre a fisiopatologia das vias biliares

Sintomas

As manifestações sintomáticas comuns da doença da árvore biliar são dor em cólica, febre e icterícia. Como é visto em outras estruturas tubulares, a dor associada a outros sintomas pode ser da obstrução com pressão intraluminal aumentada, infecção com seu processo inflamatório associado, ou ambos. A obstrução geralmente precederá à infecção, porque a estase da bile é um fator estimulante da infecção biliar, em associação com a quantidade suficiente de inóculo infeccioso num portador suscetível.

Dor

A dor originária do trato biliar é geralmente denominada *cólica biliar*, na verdade, uma denominação errônea porque o padrão da dor não é de cólica por sua natureza. Essa dor é normalmente constante, localizada no quadrante superior direito ou epigástrio, e pode estar associada às refeições. A dor no quadrante superior direito que aparece uma hora ou mais após uma refeição é frequentemente causada pela contração da vesícula induzida pela secreção da CCK. Quando o lúmen da vesícula não consegue se esvaziar completamente por causa de um cálculo no colo vesicular, ativa as terminações das fibras viscerais da dor, causando dores no epigástrio e/ou no quadrante superior direito. A mesma obstrução luminal da cólica biliar, só que associada à estase suficiente, pressão, e inóculo bacteriano, provoca infecções. Com este comprometimento, a dor do quadrante superior direito decorrente da cólica biliar virá associada à hipersensibilidade localizada na palpação do quadrante superior direito. Especificamente, a interrupção da respiração quando o examinador exerce uma pressão constante sob a borda costal direita, conhecida como um sinal de Murphy, sugere inflamação das superfícies peritoneal parietal e visceral, e pode ser percebida em doenças como colecistite aguda e hepatite. Alternativamente, a cólica biliar na

ausência de infecção e/ou inflamação não está associada a nenhum sinal e/ou sintoma na vigência do exame físico.

Febre

Embora a cólica biliar não esteja usualmente associada a outras manifestações sistêmicas, a infecção e/ou inflamação da vesícula e/ou árvore biliar usualmente causará febre. Pode ser observada em várias doenças inflamatórias, mas a febre associada à dor no quadrante superior direito é altamente sugestiva de processo infeccioso na árvore biliar. Com acesso direto e imediato ao parênquima hepático metabolicamente ativo, a infecção da vesícula e da árvore biliar induz a secreção de citocinas e, dessa forma, provoca manifestações sistêmicas diretas.

Icterícia

A icterícia, causada pela elevação do nível sérico de bilirrubina, pode ser notada na esclerótica, no freio lingual ou na pele. São necessários níveis séricos de bilirrubina acima de 2,5 mg/dL para detectar rotineiramente uma icterícia na esclerótica, e níveis acima de 5 mg/dL irão se manifestar como icterícia cutânea. A impossibilidade de excretar a bile do fígado para os intestinos é um pré-requisito para o aparecimento da icterícia. Sendo assim, embora ambas estejam associadas à febre e à dor, a colecistite aguda não causa a icterícia vista na infecção da árvore biliar, conhecida como colangite ascendente. A constatação de febre, dores no quadrante superior direito, e icterícia, conhecida como tríade de Charcot, sugerem o bloqueio da secreção biliar do fígado, não apenas da vesícula biliar. Com a adição de hipotensão e alteração do status mental, passa a ser conhecida com pêntade de Reynolds, e os pacientes apresentarão manifestações sistêmicas de choque de origem biliar. A icterícia é normalmente dividida em clínica, resultante de um processo hepatocelular e cirúrgica, consequente a uma obstrução da árvore biliar.

Exames de Laboratório

Embora denominados *de provas da função hepática*, a maioria dos exames laboratoriais examinam uma série de aspectos de atividades hepáticas e metabólicas. Os exames mais utilizados para a avaliação da fisiologia biliar incluem a determinação dos níveis de bilirrubina, fosfatase alcalina, vista em qualquer processo colestático, e transaminase sérica, sugerindo evidências de lesões hepatocelulares. A bilirrubina pode ser dividida nas formas conjugadas e não conjugadas, tornando possível a delineação da causa baseada na localização celular da disfunção. Em outras palavras, a hiperbilirrubinemia pode ser provocada pela síntese aumentada de bilirrubina, retenção inadequada do hepatócito da bilirrubina não conjugada, baixa conjugação intracelular, transporte e excreção intracelular reduzida da bilirrubina conjugada, ou obstrução da árvore biliar. Embora haja uma supersimplificação de um processo complexo, as disfunções incluem a conjugação que se manifestará como níveis elevados de bilirrubina não conjugada.

Exames de Imagem

Radiografias

As radiografias são de uso limitado na avaliação geral da árvore biliar. Os cálculos da vesícula não são regularmente observados em radiografias e, mesmo quando visualizados, raramente alteram a abordagem. Sendo assim, o papel das radiografias na avaliação de possíveis doenças biliares limita-se a exclusão de outros diagnósticos, tais como úlcera duodenal com ar livre na cavidade abdominal, obstrução intestinal e pneumonia do lóbulo inferior direito causando dores no quadrante superior homólogo.

Ultrassom

O ultrassom transabdominal é um exame sensível, barato, confiável e reprodutível para avaliar a maior parte da árvore biliar, podendo diferenciar pacientes com icterícia clínica daqueles com icterícia cirúrgica. Consequentemente, essa modalidade é aceita como um estudo preferencial para a avaliação inicial da icterícia e/ou dos sintomas de doenças biliares. A visualização de um ducto biliar comum dilatado na vigência de icterícia sugere uma obstrução do ducto por litíase, geralmente associada à dor, ou de um tumor, que é usualmente indolor (Fig. 55-9). As doenças da vesícula biliar são regularmente diagnosticadas pelo ultrassom, porque sua localização superficial sem gases no intestino possibilita a avaliação pelas ondas sonoras. O ultrassom tem uma elevada especificidade e sensibilidade para colelitíase.

A densidade dos cálculos na vesícula possibilita a reverberação vibrante da onda de som, que mostra um foco ecogênico com uma característica sombreada por trás do cálculo (Fig. 55-10). A maioria dos cálculos na vesícula, exceto os impactados, se moverão com as alterações da posição do paciente. Essa característica torna possível a diferenciação com os pólipos da vesícula, que são fixos, e da lama biliar que se deslocará mais lentamente e não têm o padrão ecogênico definido dos cálculos na vesícula. As alterações patológicas vistas em algumas doenças da vesícula podem ser identificadas na ultrassonografia. Por exemplo, o espessamento da parede da vesícula e o líquido pericolecístico observados na colecistite são visíveis no ultrassom (Fig. 55-11). A vesícula em porcelana, com sua parede calcificada pode ser identificada como um foco ecogênico curvo-linear por toda a parede da vesícula, com sombreamento posterior (Fig. 55-12). Além da divisão da icterícia em clínica e cirúrgica, o ultrassom pode às vezes identificar a causa da icterícia obstrutiva, detectando cálculos comuns no ducto biliar e/ou mesmo um colangiocarcinoma.

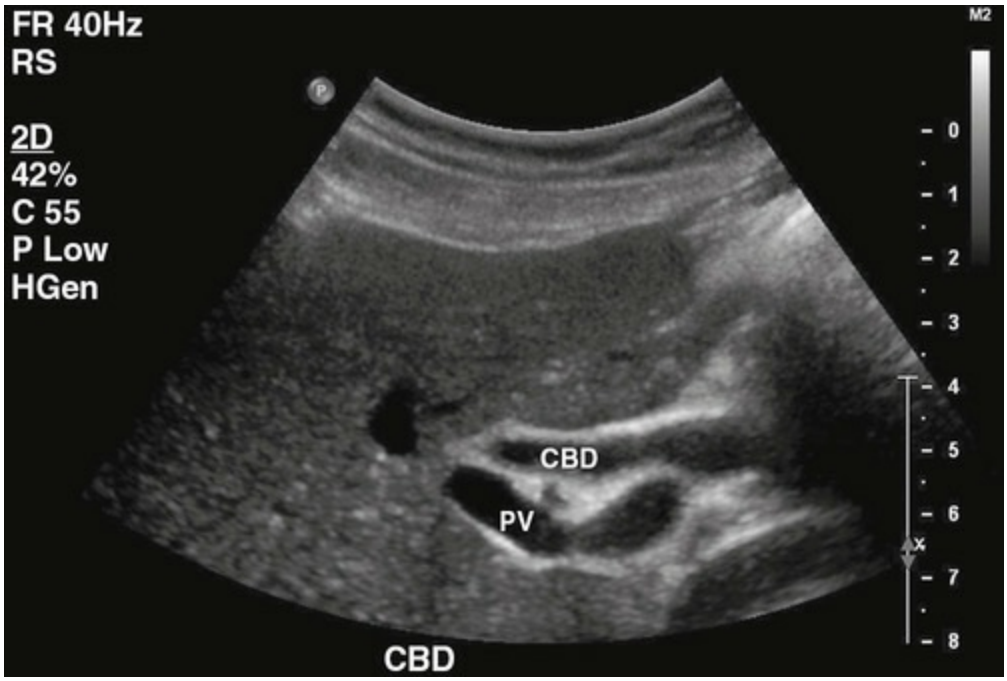


FIGURA 55-9 Ultrassom da árvore biliar dilatada. O CBD está dilatado. À medida que viaja paralelo a veia portal (PV), fica fácil identificar. A imagem das fibras paralelas do ducto e das veias ajuda a garantir que o diâmetro do ducto comum não está superestimado por uma visão tangencial, o que aumentaria artificialmente o diâmetro anteroposterior.

FIGURA 55-10 Ultrassom de um cálculo na vesícula no cólon da vesícula. A parede ecogênica definida do cálculo (*seta*) com uma listra sombreada posterior característica sob o cálculo, ajuda a diferenciá-la de outros achados intraluminais.

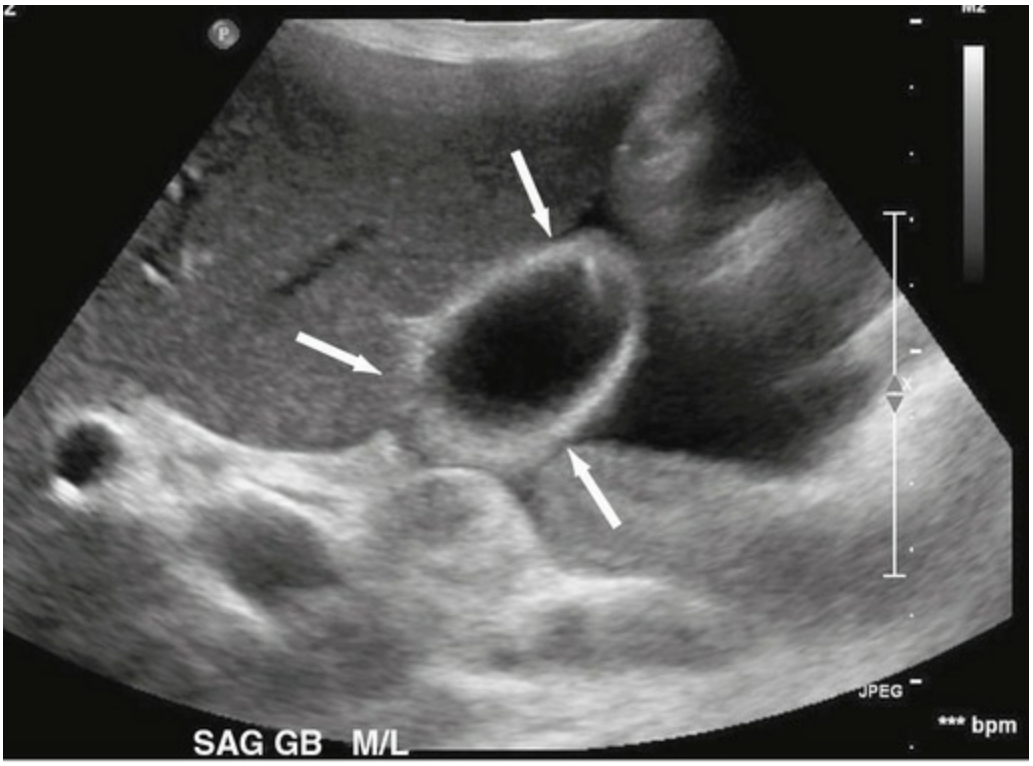


FIGURA 55-11 Ultrassom com colecistite aguda e parede da vesícula espessada (*setas*).

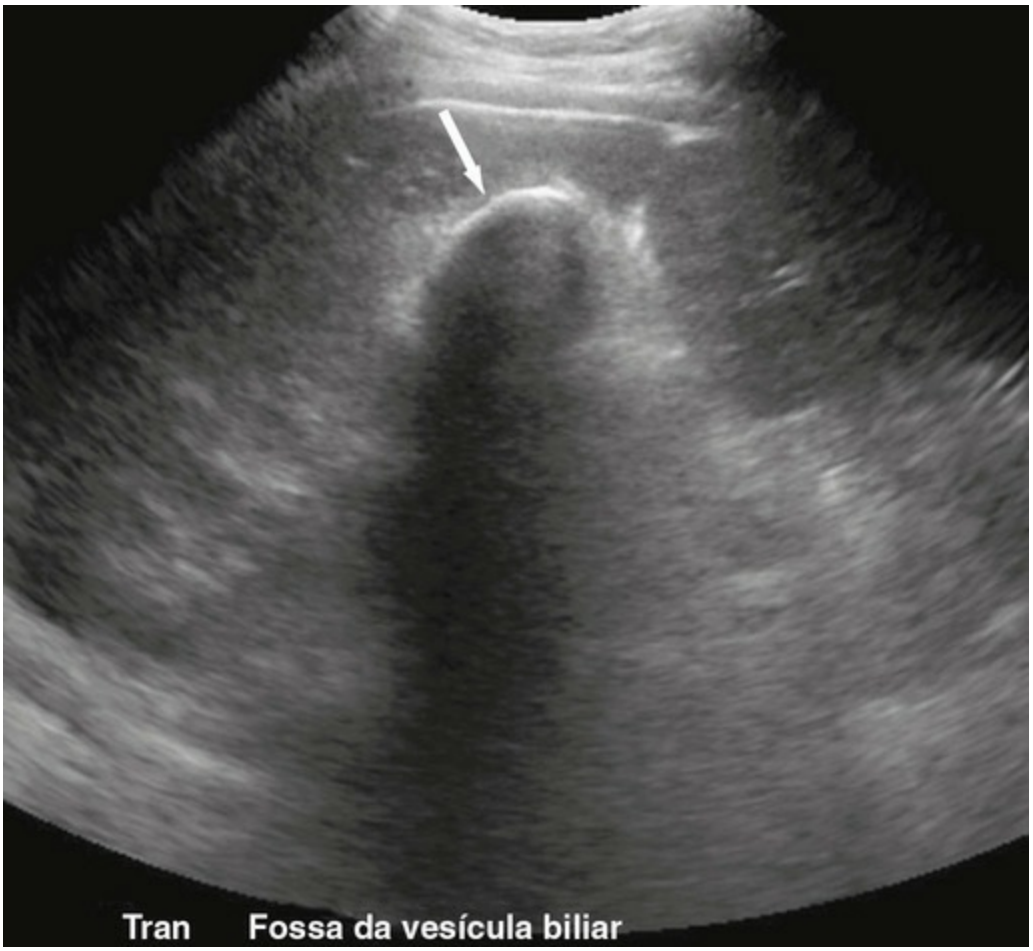


FIGURA 55-12 Ultrassom da vesícula de porcelana. O foco ecogênico definido curvo-linear (*seta*) combinado com sombreamento posterior substancial ajuda a confirmar este diagnóstico.

Cintilografia Hepática por Ácido Iminodiacético

Embora incapaz de fornecer uma delineação anatômica precisa da fisiopatologia, a cintilografia do trato biliar, também denominada de escaneamento hepático pelo ácido iminodiacético (HIDA, pode ser utilizada para avaliar a secreção fisiológica da bile. A injeção de um ácido iminodiacético, que é processado no fígado e secretado na bile, possibilita a identificação do líquido biliar. Sendo assim, a impossibilidade de se encher a vesícula duas horas após a injeção sugere obstrução do ducto cístico, como se observa na colecistite aguda (Figs. 55-13 e 55-14). Além disso, o escaneamento pode identificar uma obstrução da árvore biliar e também um extravasamentos da bile, que podem ser importantes no pós-operatório. Os escaneamentos por HIDA também podem ser usados para determinar funções da vesícula, porque a injeção de CCK durante o escaneamento vai mostrar a ejeção fisiológica da vesícula. Isso pode ser importante em pacientes que se queixam de dores mas que não têm cálculos, como se verifica em alguns pacientes que sentem dor por esvaziamento lento, conhecido como discinesia biliar. Como um teste de medicina nuclear, o exame mostra o fluxo fisiológico, mas não propicia bons detalhes anatômicos, e nem pode identificar os cálculos.

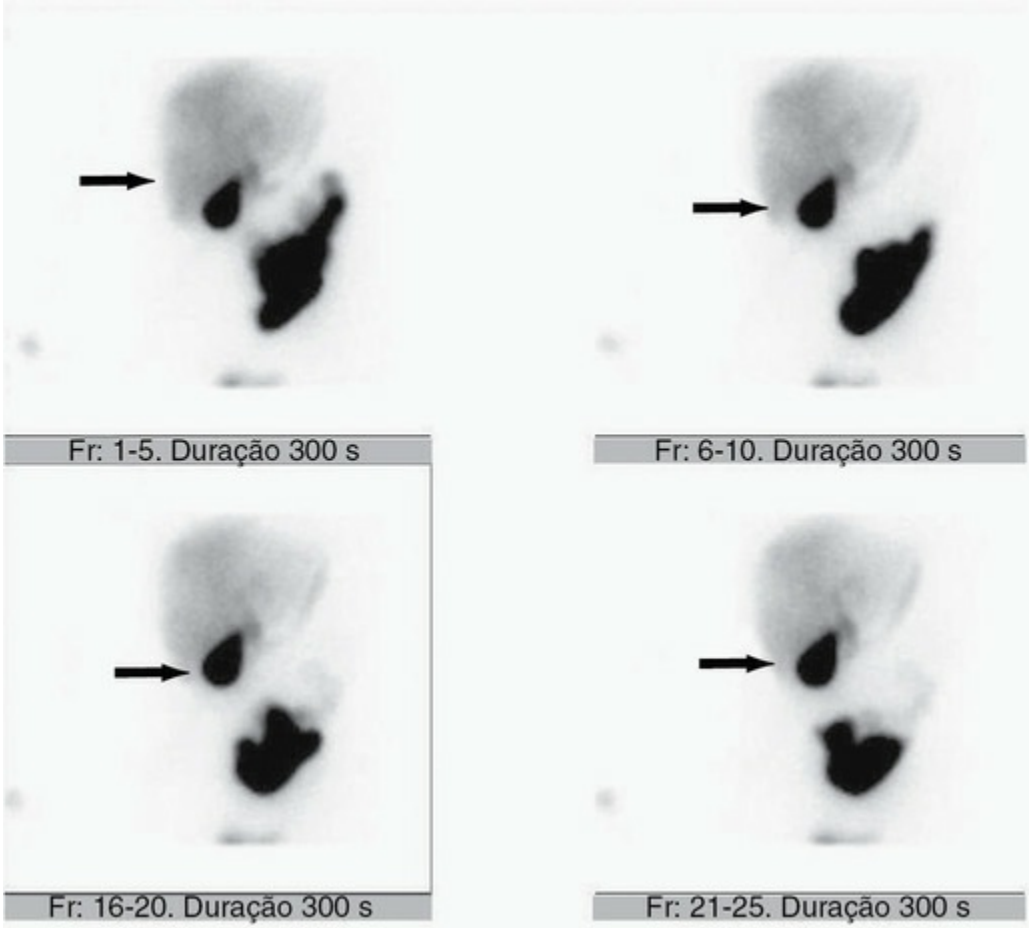


FIGURA 55-13 Escaneamento por HIDA mostrando enchimento da vesícula. Com o enchimento da vesícula (*setas*) o diagnóstico de colecistite aguda é efetivamente eliminado.

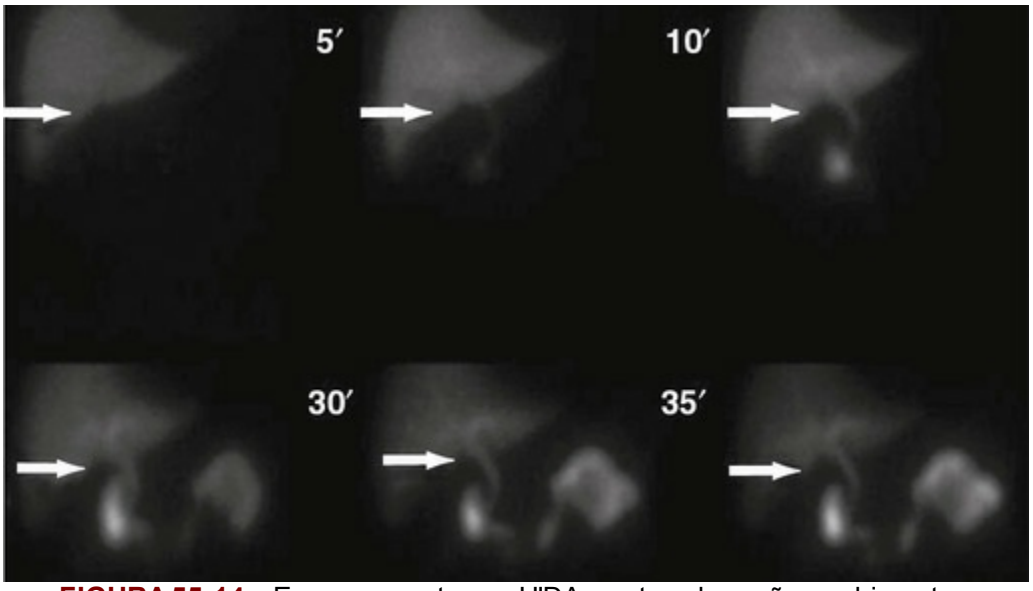


FIGURA 55-14 Escaneamento por HIDA mostrando o não enchimento da vesícula. Com o não enchimento da vesícula (*setas*), mesmo nas imagens tardias, a HIDA confirma oclusão do ducto cístico, característica da colecistite aguda.

Tomografia Computadorizada

Embora o ultrassom seja usualmente a primeira opção de exame para a identificação da patologia biliar, a tomografia computadorizada proporciona informações anatômicas superiores. Porque a maioria dos cálculos na vesícula são radiograficamente isodensos para a bile, muitos serão indistinguíveis da bile. Entretanto, como a ultrassonografia depende do operador e não da constituição anatômica da árvore biliar, a TC pode ser utilizada para identificar a causa e o local da obstrução (Fig. 55-15). Quando realizada para avaliar o parênquima pancreático e/ou hepático ou possíveis processos neoplásicos, a TC é fundamental para o planejamento pré-operatório, sobretudo na utilização de imagens das fases de excreção tardias, venosa portal e/ou arterial, observadas na TC de tripla fase (TC tridimensional), que tem essencialmente substituído o diagnóstico angiográfico do fígado.

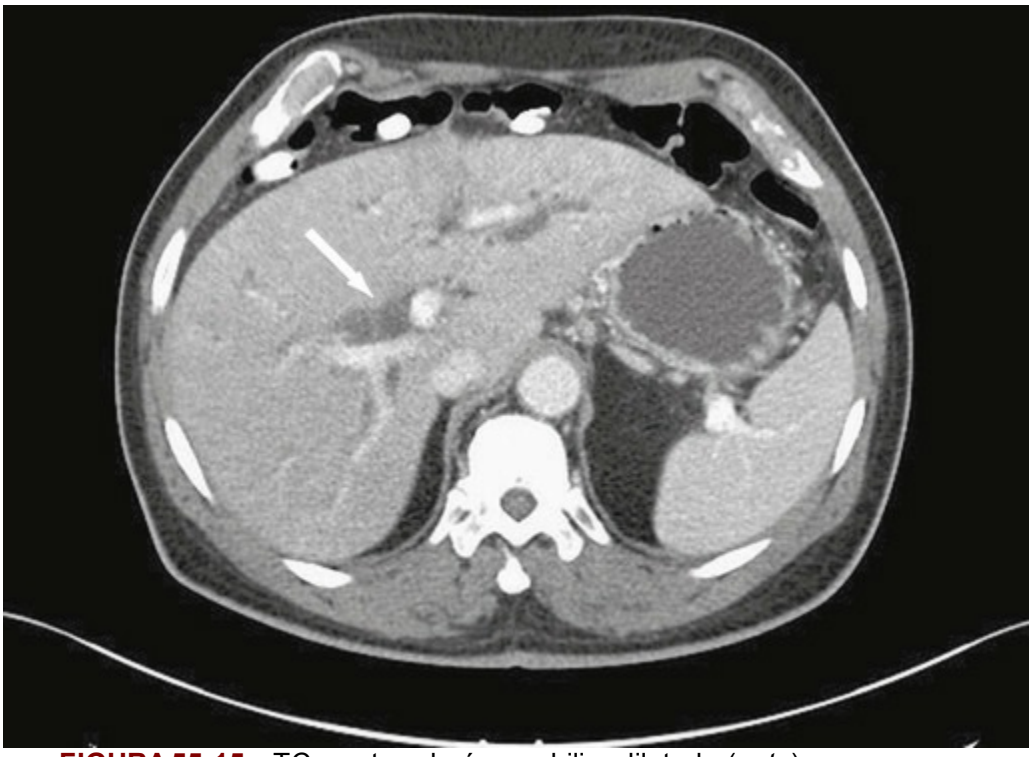


FIGURA 55-15 TC mostrando árvore biliar dilatada (*seta*) na confluência do portal. Essa dilatação se estende para o início do pâncreas.

Ressonância Magnética e Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) usa a água da bile para delimitar a árvore biliar e, assim, fornecer uma definição anatômica de qualidade do pâncreas e da árvore biliar intra e extra-hepática. Embora o manejo da maioria dos pacientes com patologia biliar não requeira uma avaliação dos detalhes anatômicos mostrado pelos cortes das imagens seccionais, a RM não é invasiva, não requer exposição à irradiação, e pode se mostrar extremamente útil quando se planeja a ressecção de neoplasias pancreáticas e biliares ou o manejo de patologia biliar complexa. Utilizando a água existente na bile, pode-se fazer uma colangiopancreatografia (Fig. 55-16).

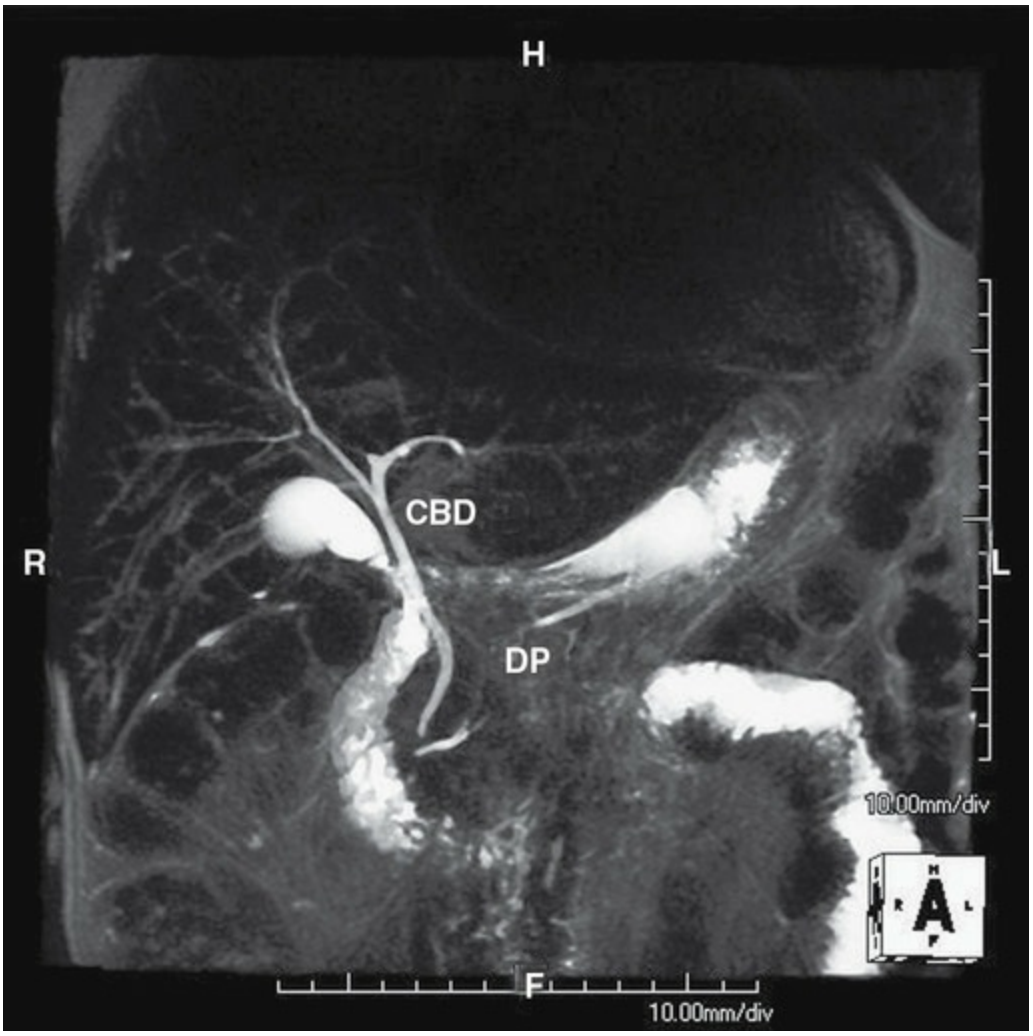


FIGURA 55-16 Imagem de MRCP normal. Note o CBD normal e o ducto pancreático (DP).

Colangiopancreatografia Retrógada Endoscópica

A colangiopancreatografia endoscópica retrógada (CPRE) é um exame invasivo usando-se a endoscopia e a fluoroscopia para injetar o contraste através da ampola de Vater para se obter imagem da árvore biliar (Fig. 55-17). Embora tenha uma taxa de complicação de até 10%, sua maior utilidade está na capacidade de diagnosticar e tratar muitas doenças da árvore biliar. Para pacientes com obstruções malignas, a CPRE pode ser utilizada para proporcionar não só a coleta de amostras de tecidos para o diagnóstico como também descomprimir uma obstrução, mas não prepara os pacientes adequadamente. Várias doenças benignas, como a coledocolitíase, podem ser objetivamente tratadas por meios endoscópicos. A CPRE também tem se mostrado extremamente útil nos diagnósticos e tratamento de complicações de cirurgias biliares.

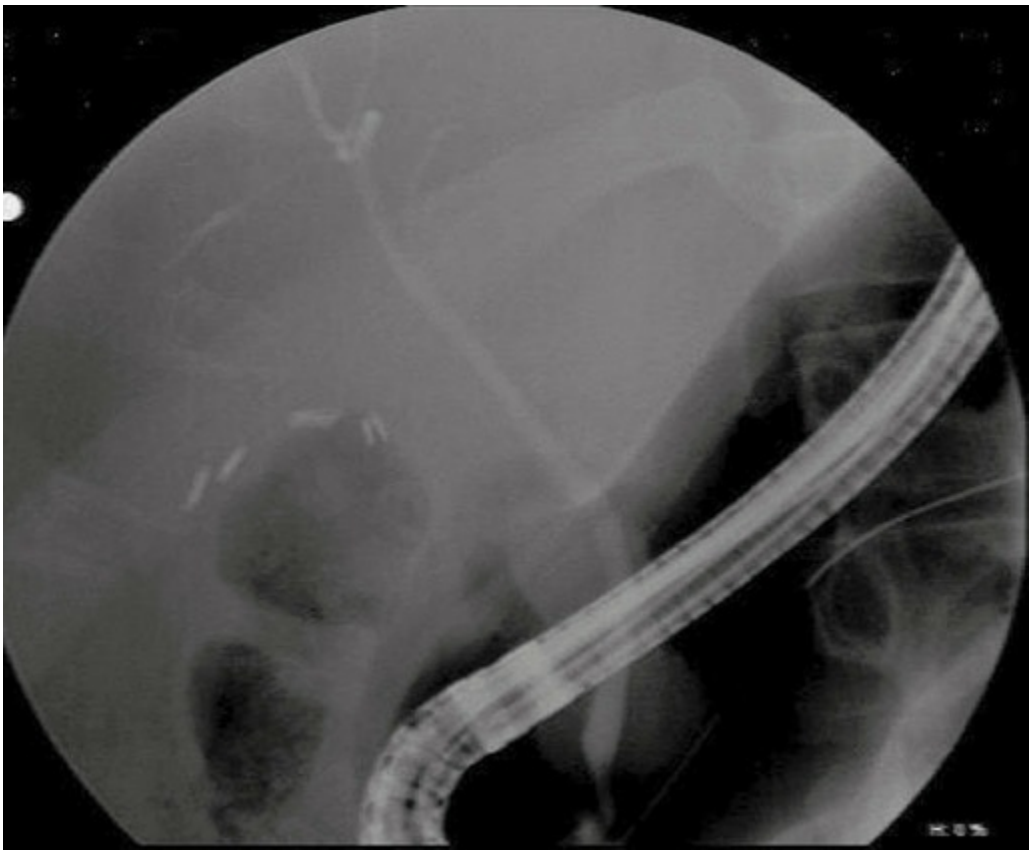


FIGURA 55-17 Imagem de uma CPRE normal.

Colangiografia Trans-hepática Percutânea

As técnicas radiológicas intervencionistas podem ser usadas na avaliação da anatomia biliar. Assemelhada à CPRE, a colangiografia trans-hepática percutânea (PTC) é um procedimento invasivo utilizado para estudar a árvore biliar. Uma agulha é introduzida diretamente no fígado para acessar um dos ramos dos condutos biliares, e o trajeto é então usado para inserir cateteres trans-hepáticos. Utilizado para pacientes com doenças biliares intra-hepáticas ou em quem a CPRE não é tecnicamente viável, a PTC pode descomprimir obstruções biliares, colocar um *stent* em obstruções não operatórias, e fornecer informações anatômicas para reconstruções biliares.

Colangiografia Intraoperatória

Outra ferramenta de imagem para diagnosticar anormalidades no trato biliar é a utilização da colangiografia intraoperatória. Com uma injeção através de um cateter inserido pelo ducto cístico durante a colecistectomia ou por outro ponto da árvore biliar, a colangiografia intraoperatória pode ajudar a delimitar a anatomia biliar anômala, identificar a coledocolitíase, ou orientar a reconstrução biliar. Alguns cirurgiões indicam a colangiografia de rotina durante a colecistectomia. Os defensores da colangiografia de rotina defendem que lesões comuns do colédoco são menos frequentes quando a colangiografia é utilizada rotineiramente. Entretanto, como ela aumenta o tempo operatório e a exposição fluoroscópica à cirurgia, muitos cirurgiões utilizam a colangiografia intraoperatória seletivamente durante a colecistectomia. As indicações para o uso seletivo da colangiografia incluem dor prévia à intervenção operatória, função hepática anormal, anatomia biliar alterada ou anômala, ou incapacidade de fazer a CPRE após a colecistectomia, árvore biliar dilatada, ou qualquer suspeita pré-operatória de coledocolitíase (Quadro 55-1).

Quadro 55-1 Indicações para Colangiografia Seletiva

Dor na hora da cirurgia

Painel funcional hepático anormal
Anatomia biliar anômala ou confusa
Incapacidade de fazer CPRE pós-operatório
Árvore biliar dilatada
Qualquer suspeita de coledocolitíase

Ultrassonografia Endoscópica

Embora de uso limitado na avaliação dos distúrbios da vesícula ou de doenças intra-hepáticas da árvore biliar, a ultrassonografia endoscópica (UE) é valiosa no acesso ao ducto biliar comum distal e à ampola. Com a aposição próxima do ducto biliar comum distal e do pâncreas ao duodeno, as ondas de som provocadas pela UE fornecem uma avaliação detalhada do ducto biliar e da ampola e tem-se mostrado mais útil na avaliação da invasão de tumores nas estruturas vasculares. As ecoendoscopias são subdivididas em aquelas que escaneiam perpendicularmente o eixo ao longo do endoscópio, conhecidas como endoscopias radiais, e aquelas que escaneiam paralelamente, conhecidas como endoscopias lineares. As endoscopias radiais são mais úteis para fornecer uma avaliação tomográfica (Fig. 55-18), enquanto a endoscopia linear pode guiar intervenções como biópsias com agulhas sob orientação de ultrassom em tempo real (Fig. 55-19).

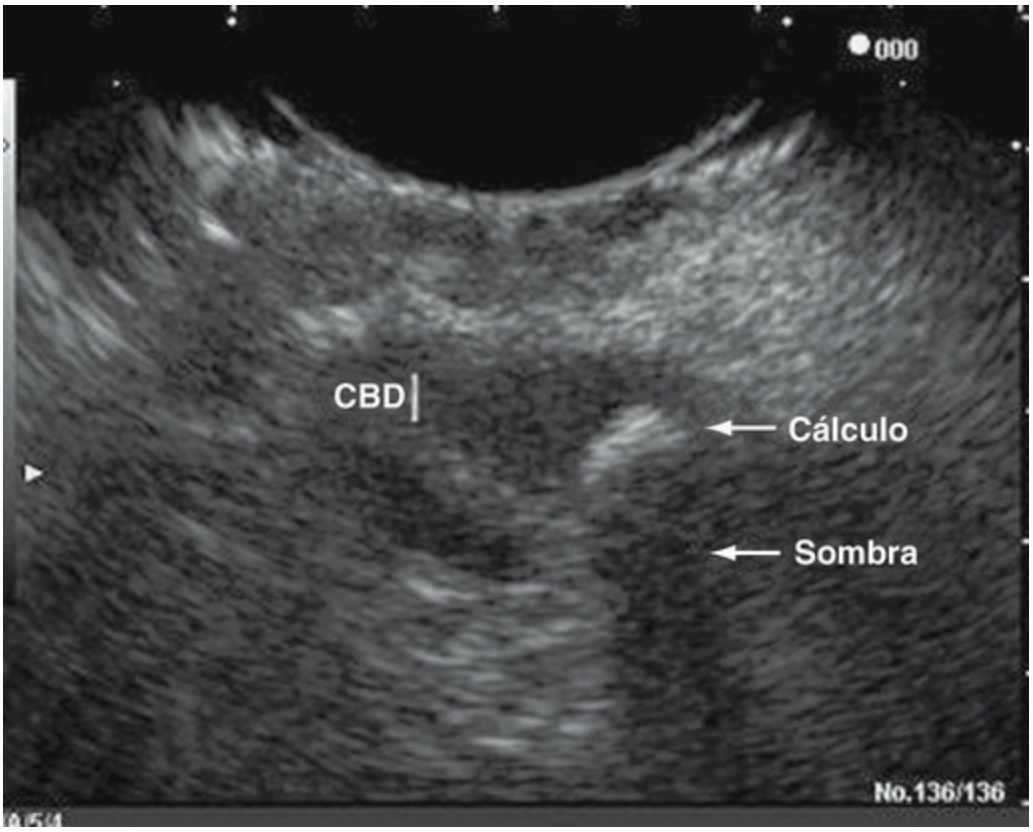


FIGURA 55-18 UE radial mostrando coledocolitíase no CBD distal.

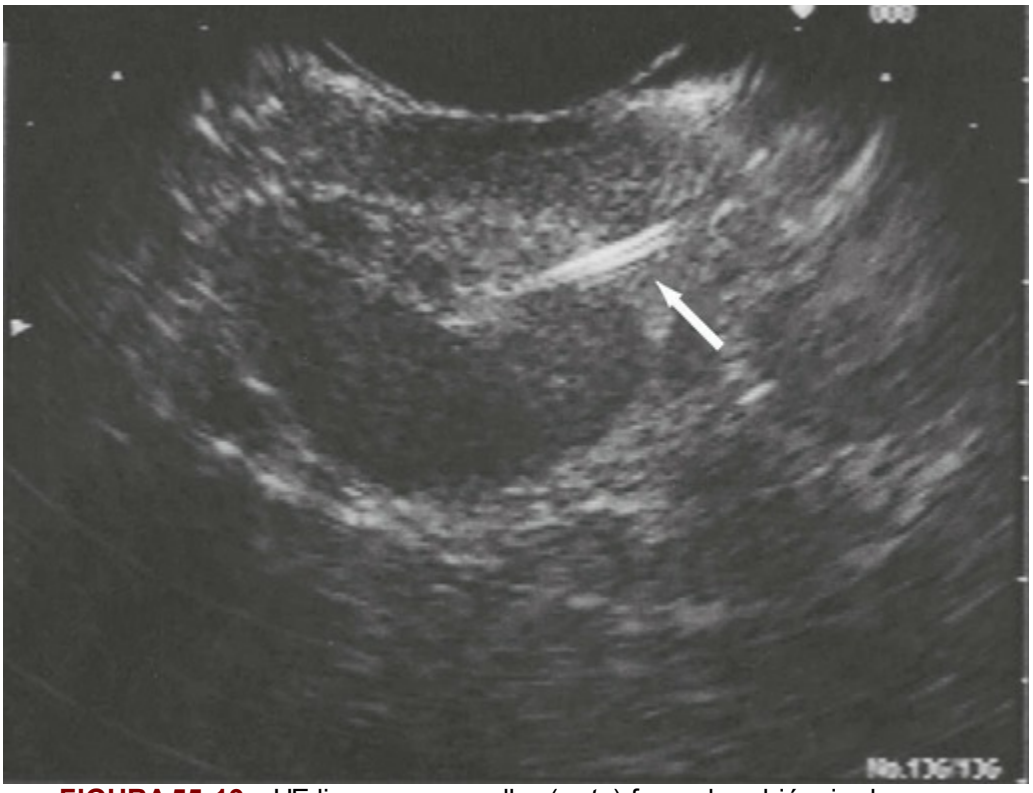


FIGURA 55-19 UE linear com agulha (*seta*) fazendo a biópsia de um nódulo linfático.

Tomografia com Emissão de Pósitrons com Fluorodeoxiglicose

A tomografia com emissão de pósitrons utilizando fluorodeoxiglicose (FDG-PET) explora a diferença metabólica entre um tecido ativo altamente metabólico, como uma neoplasia, e um tecido normal. Com a injeção de uma molécula de glicose radiomarcada, a FDG-PET pode diferenciar lesões malignas das benignas, detectar recidivas e identificar doenças metastáticas. Infelizmente, a FDG-PET não consegue mostrar a carcinomatose e, devido ao metabolismo do sistema imunológico, tem valor limitado em termos de infecções e inflamações.

Bacteriologia

Sem intervenção biliar prévia, a maior parte da bile é considerada estéril. Entretanto, com a presença de cálculos ou obstruções, cresce a probabilidade de contaminação bacteriana. Com a nucleação da bile e formação de cálculos na vesícula, os cálculos podem criar um reservatório para as bactérias, mas a fonte da bactéria não é clara. Assim, a maior parte da bactibilia é causada por aeróbios Gram-negativos, passagem ascendente da bactéria do duodeno para a árvore biliar que é uma suspeição comumente levantada para a contaminação bacteriana. Os tipos mais comuns de bactérias encontradas nas infecções biliares são Enterobactérias, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter*, seguidas de *Enterococcus* spp. A estase aumenta a probabilidade da contaminação bacteriana da bile.

Os antibióticos profiláticos devem ser usados na maioria dos pacientes submetidos às intervenções de suas árvores biliares, como CPRE e PTC. Para cobrir as espécies bacterianas mais comuns, uma cefalosporina ou fluoroquinolona de primeira ou segunda geração deve ser utilizada. Para aqueles submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva consequente a cólicas biliares, não é necessário nenhum antibiótico profilático. Entretanto, os antibióticos devem ser utilizados por qualquer paciente com infecções comprovadas e/ou suspeitas da árvore biliar, como colecistite aguda ou colangite ascendente, e devem ser selecionados para cobrir bactérias Gram-negativas e anaeróbios.

Doença biliar benigna

Cálculos Biliares

Os cálculos biliares podem ser subclassificados em dois principais subtipos, dependendo da origem do soluto que precipita em um cálculo. Mais de 70% de cálculos biliares na América são formados por precipitação de colesterol e cálcio, sendo que cálculos de colesterol puro envolvem apenas uma pequena (<10%) parte. Os cálculos pigmentares, mais adiante subclassificados em pretos e castanhos, são causados por precipitação de pigmentos biliares concentrados, substâncias derivadas da hemoglobina. Quatro principais fatores explicam a maioria das formações de cálculos – supersaturação da bile secretada, concentração de bile na vesícula, nucleação de cristais, e desmotilidade da vesícula. Alta concentração de colesterol e lipídio na secreção biliar do fígado constitui condição de predisposição à formação de cálculos de colesterol, enquanto o aumento no processamento da hemoglobina é visto na maioria dos pacientes com cálculos pigmentares. Uma vez na vesícula, a bile é concentrada através da absorção de água e NaCl, aumentando a concentração solutos biliares e cálcio. A respeito dos cálculos de colesterol (Fig. 55-20), o colesterol se precipita na forma de cristais quando sua concentração na vesícula excede a sua solubilidade (Fig. 55-21).[2] Este processo de formação de cristais é acelerado por agentes pronucleares, incluindo glicoproteínas e imunoglobulinas. Finalmente, a motilidade anormal da vesícula pode elevar a estase, conferindo mais tempo para que os solutos se precipitem na vesícula. Por essa razão, a elevada formação de cálculos pode estar relacionada às condições do esvaziamento prejudicado da vesícula, tais como longos períodos de jejum, nutrição parenteral total, pós-vagotomia e uso de análogos da somatostatina.

FIGURA 55-20 Vesícula com cálculos de colesterol amarelos característicos.

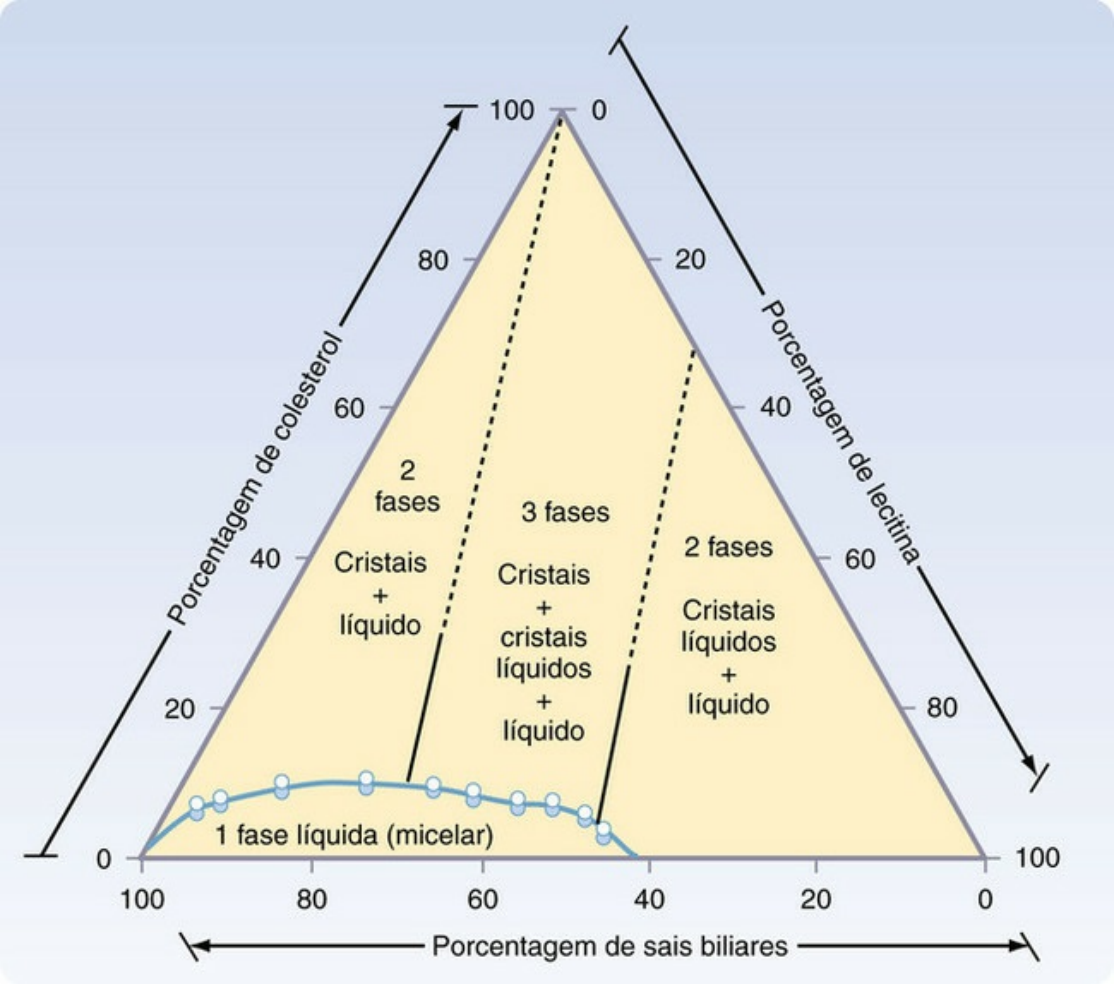


FIGURA 55-21 Triângulo de solubilidade. Com os três principais componentes da bile que determinam a solubilidade e estabilidade do colesterol, cada um pode ser quantificado pelo % molar para mostrar uma proporção relativa aos outros dois. O colesterol é completamente solúvel apenas na pequena área do canto inferior esquerdo, onde existe uma solução micelar transparente, abaixo dos *círculos fechados.* Bem acima disso, na área entre os *círculos abertos* e *fechados,* o colesterol é supersaturado, mas estável, e por isso somente cristalizado com estase. No resto do triângulo, o colesterol é significativamente supersaturado e instável. Nessa região, cristais se formam imediatamente. (De Admirand WH, Small DM: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man J Clin Invest 47:1043–1052, 1968.)

Os cálculos pigmentares podem ser divididos em cálculos pretos, como verificado no caso de condições hemolíticas e cirrose, ou cálculos marrons, que são normalmente encontradas nos ductos biliares. A diferença na cor se dá em razão da incorporação do colesterol nos cálculos castanhos. Uma vez que os cálculos pretos se formam em estados hemolíticos da concentração de bilirrubina, eles são encontradas quase exclusivamente na vesícula. Alternativamente, os cálculos marrons são encontrados nas vias biliares e sugerem um distúrbio da motilidade biliar e infecção bacteriana associada.

História Natural

A vasta maioria dos cálculos biliares são assintomáticos, sendo frequentemente identificados por ocasião de uma laparoscopia, realizada por outras razões, ou de uma laparotomia. Para se tornar sintomático, o cálculo deve obstruir uma estrutura visceral, tal como o ducto cístico. As cólicas biliares, causadas pelo bloqueio temporário do ducto cístico, normalmente ocorrem após uma refeição na qual a secreção da CCK

causa a contração da vesícula. Os cálculos que não obstruem o ducto cístico ou se deslocam por toda a árvore biliar até o intestino sem impactação não causam sintomas. Apenas 20% a 30% dos pacientes com cálculos assintomáticos desenvolverão sintomas dentro de 20 anos e, devido ao fato de aproximadamente 1% dos pacientes com cálculos assintomáticos desenvolverem complicações antes do aparecimento de sintomas, a colecistectomia profilática não se justifica em pacientes assintomáticos.

Certos subgrupos de pacientes, entretanto, constituem um grupo de alto risco, assim a colecistectomia profilática deve ser considerada. Entre esses pacientes estão aqueles com anemias hemolíticas, tal como a anemia falciforme. Estes pacientes têm um índice extremamente elevado de formação de cálculos pigmentares, e a colecistite pode precipitar uma crise. Nos pacientes com a parede da vesícula calcificada, denominado vesícula em porcelana, aqueles com cálculos volumosos (> 2,5 cm), e aqueles com um longo canal comum de ducto biliar e pancreático têm risco maior de um carcinoma e devem considerar a colecistectomia. Além disso, pacientes com cálculos assintomáticos que se submetem à cirurgia bariátrica também podem se beneficiar da colecistectomia. A rápida perda de peso não só favorece a formação de cálculo, mas, também, após o desvio gástrico, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para remover as cálculos do ducto comum biliar com colangite ascendente é extremamente desafiadora e normalmente malsucedida. Finalmente, em razão de a infecção grave colocar a vida do paciente imunocomprometido em risco, alguns cirurgiões especializados em transplantes recomendam a colecistectomia profilática antes da realização de um transplante de órgão.

Tratamento de Colelitíase não Cirúrgica

O tratamento médico de cálculos biliares é normalmente malsucedido e raramente utilizado. As opções incluem terapia de dissolução oral, dissolução de contato, que requer a canulação da vesícula e a injeção de solvente orgânico, e a litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Com as estratégias de dissolução ocorrem taxas inaceitáveis de recorrência de até 50% de modo que limitam sua aplicação ao mais seleto grupo de pacientes. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque tem uma taxa de recorrência mais baixa, aproximadamente 20%, e pode ser usada em pacientes com um único cálculo de 0,5 a 2 cm de tamanho. O uso difundido, a segurança e a eficácia da colecistectomia laparoscópica têm alterado as terapias não operatórias a pacientes que apresentam risco proibitivo a anestesia geral.

Colecistite Crônica

Crises recorrentes de cólicas biliares, que apenas obstruem temporariamente o ducto cístico e não causam colecistite aguda, podem causar inflamação e estenose do colo da vesícula e do ducto cístico. Este processo, denominado *colecistite crônica*, causa fibrose como resposta histológica dos repetidos episódios de inflamação. O diagnóstico de colecistite crônica pode ser confundido com o de cólica biliar porque é o resultado de crises recorrentes. Por essa razão, a apresentação é de colelitíase sintomática ou cólica biliar. Dor após a ingestão de uma refeição gordurosa, com o concomitante aumento da secreção da CCK em resposta a gordura intraluminal duodenal é clássica das cólicas biliares, embora apenas 50% dos pacientes relatem uma associação com os alimentos. A dor causada pelos cálculos normalmente se localizam no epigástrio ou no quadrante superior direito e podem se irradiar para a escápula. Essas crises de dor geralmente duram algumas horas. Dor que perdura por mais de 24 horas ou associada à febre sugere colecistite aguda. A dor decorrente da cólica biliar, mesmo na ausência de colecistite, pode causar outros sintomas gastrointestinais, tais como distensão, náusea e até mesmo vômito.

Cálculos sintomáticos constituem um perfil diferente de risco comparado a pacientes com cálculos assintomáticos, com grande probabilidade de complicações. Assim, uma colelitíase sintomática tem indicação para a colecistectomia. Para a realização de uma colecistectomia com cálculos sintomáticos, é necessária a presença de sintomas e comprovação dos cálculos.

Diagnóstico

O diagnóstico de colelitíase sintomática, a manifestação clínica de colecistite crônica, depende de uma história consistente de doença do trato biliar. A ultrassonografia abdominal mostra de forma confiável a presença de colelitíase. A ultrassonografia pode fornecer outras informações importantes, tais como a dilatação do colédoco, pólipos na parede da vesícula, vesícula em porcelana ou evidência de processo parenquimal hepático. A colesterolose, ou o acúmulo do colesterol encontrado nos macrófagos da mucosa da vesícula, também pode ser identificada (Fig. 55-22). Mesmo na ausência ostensiva de cálculos, a chamada *lama biliar* detectada na ultrassonografia, com sintomas relevantes, é consistente com cólica

biliar.

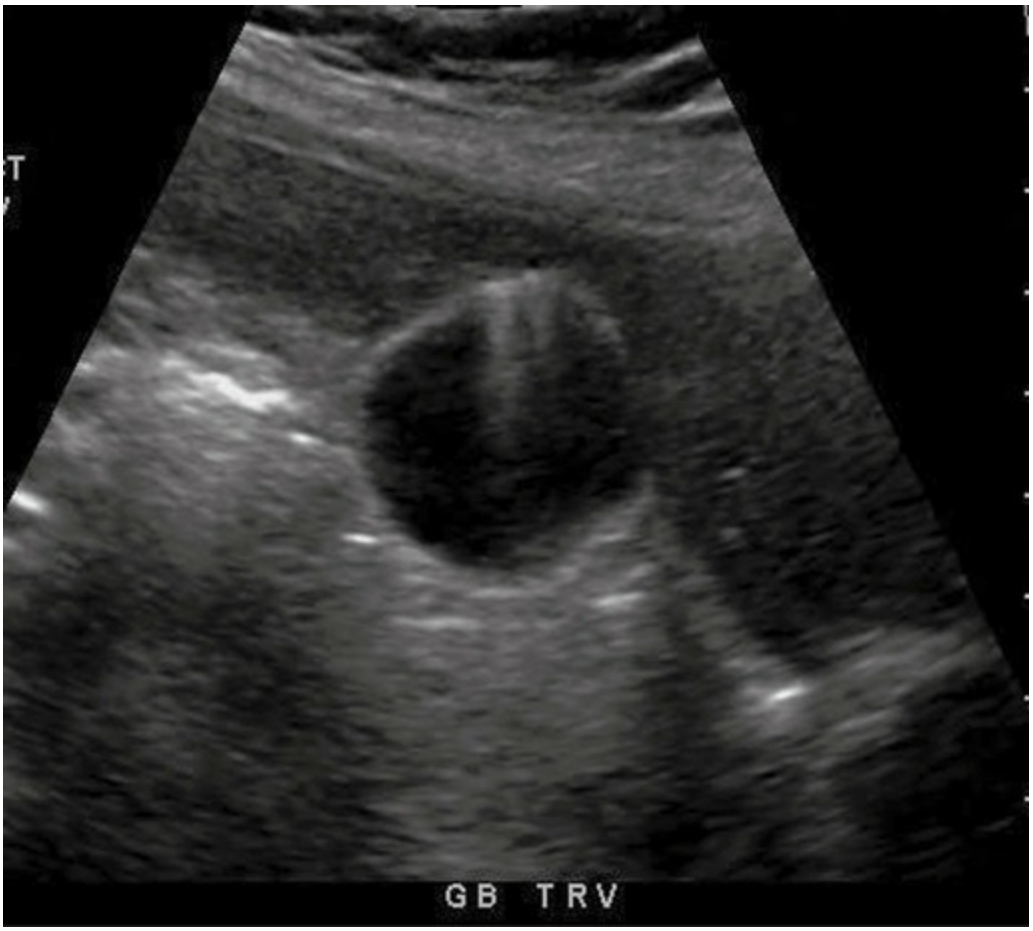


FIGURA 55-22 Ultrassonografia de colesterolose.

Tratamento

Pacientes com sintomas condizentes com cálculos biliares devem ser submetidos a colecistectomia eletiva. Esta apresenta baixo risco, mas não é livre de complicações, então é importante que se faça uma avaliação dos riscos e benefícios. Devido ao fato de que pacientes com sintomas discretos apresentam um baixo índice de complicações (1% a 3%/ano), a adoção de mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida é apropriada para essa população. Os pacientes com sintomas mais intensos ou recorrentes apresentam um índice mais alto de complicações da doença (7% ao ano), portanto a colecistectomia laparoscópica eletiva é justificável. Em mais de 90% dos pacientes, a colecistectomia é curativa, deixando-os livres dos sintomas.

Colecistite Aguda Litiásica

A obstrução do ducto cístico pela impactação eventual de um cálculo causa colecistite aguda litiásica. A impactação temporária, como ocorre com a cólica biliar, não provoca inflamação quando a obstrução se resolve. Se não há resolução, entretanto, a inflamação continua, com edema e hemorragia subserosa, evoluindo para um processo conhecido como colecistite aguda. A infecção da bile represada é um fenômeno secundário; o problema fisiopatológico é a obstrução do ducto cístico não resolvido. Sem a resolução da obstrução, a vesícula irá evoluir para isquemia e necrose. Eventualmente, uma colecistite aguda se torna colecistite gangrenosa aguda e, quando complicada por infecção com organismos de formação gasosa, constitui a colecistite enfisematosa aguda (Fig. 55-23).

FIGURA 55-23 Tomografia computadorizada de colecistite enfisematosa. Significativas mudanças na inflamação pericolecística e ar na parede da vesícula (*setas*) são sinais de colecistite enfisematosa.

Apresentação

As modificações inflamatórias na parede da vesícula produzem febre, dor no quadrante superior direito, hipersensibilidade à palpação, e defesa no quadrante superior direito. Este processo causa uma dificuldade na inspiração e dor com leve pressão abaixo da margem costal direita; este achado é conhecido como sinal de Murphy. Uma hipersensibilidade e um sinal de Murphy positivo ajudam a distinguir a colecistite aguda da cólica biliar, onde não há processo inflamatório. Uma vez que o ducto biliar comum não está obstruído, a icterícia intensa num quadro de colecistite aguda é rara e deve levantar suspeita de colangite, com obstrução do colédoco, ou síndrome de Mirizzi, onde uma inflamação ou cálculo no colo da vesícula leva o problema para todo o sistema biliar, com obstrução do ducto hepático comum. As elevações moderadas nos níveis de fosfatase alcalina, bilirrubina e transaminase, e leucocitose confirmam o diagnóstico de colecistite aguda.

Diagnóstico

A ultrassonografia transabdominal é uma ferramenta sensível, acessível e confiável para o diagnóstico de colecistite aguda, com uma sensibilidade de 85% e especificidade de 95%. Além de identificar os cálculos biliares, o ultrassom pode mostrar líquido pericolecístico, espessamento da parede da vesícula, e até um sinal de Murphy ultrassonográfico, documentando hipersensibilidade especificamente na topografia da vesícula (Fig. 55-24). Na maioria dos casos, uma história precisa e exame físico bem-conduzido, auxiliados por estudos laboratoriais e uma ultrassonografia, confirmam o diagnóstico de colecistite aguda. Em casos atípicos, uma cintilografia pode ser utilizada para comprovar a obstrução do ducto cístico, que atesta o diagnóstico da colecistite aguda. O preenchimento da vesícula durante a cintilografia afasta o diagnóstico de colecistite. Uma tomografia computadorizada pode revelar achados semelhantes ao ultrassom no caso de coleção pericolecística, espessamento da parede da vesícula, e alterações enfisematosas, mas a TC é menos sensível para o diagnóstico de colecistite aguda do que o ultrassom.

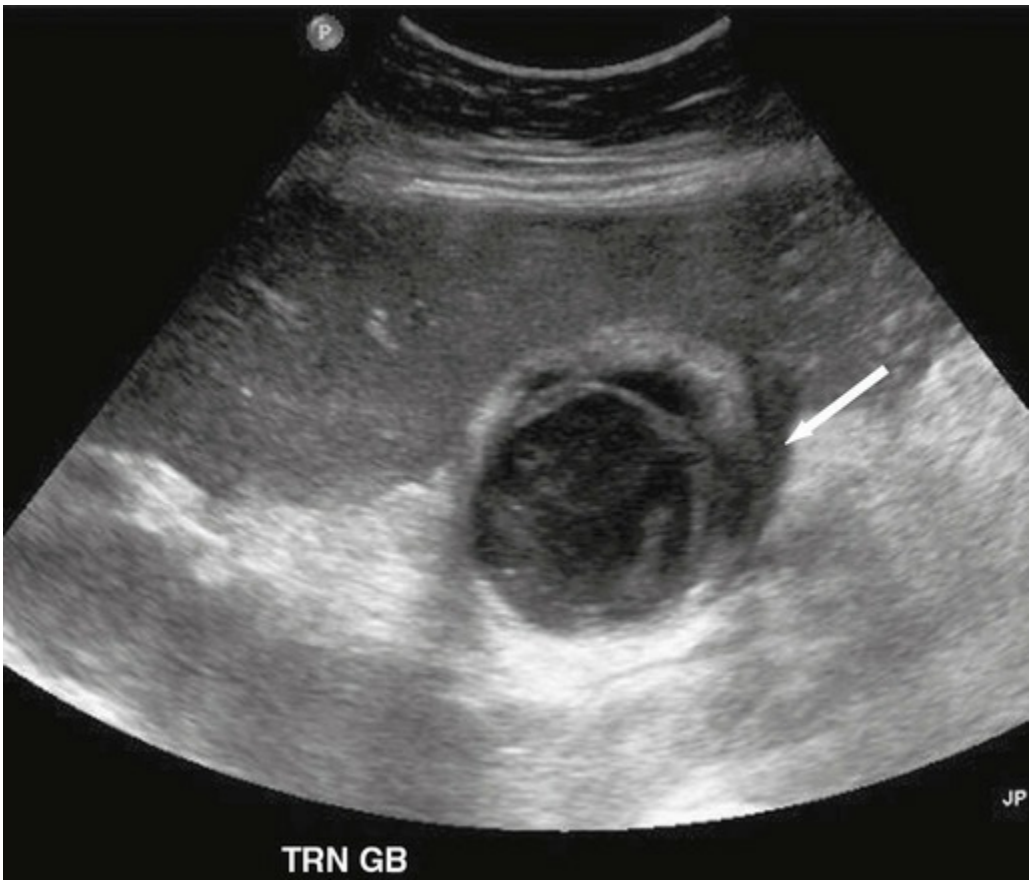


FIGURA 55-24 Ultrassom do fluido pericolecístico. O espessamento da parede da vesícula com fluido pericolecístico (*seta*) indica colecistite aguda.

Tratamento

Embora a infecção seja um evento secundário que segue a estase e a inflamação, a maioria dos casos de colecistite aguda é complicada pela superinfecção da vesícula inflamada. Deste modo, suspende-se a ingesta oral dos pacientes e inicia-se a reposição hídrica e eletrolítica e a antibioticoterapia parenterais. Considerando que as bactérias aeróbias Gram-negativas são os organismos mais comumente encontrados na colecistite aguda, seguidas por anaeróbios e aeróbios Gram-positivos, justifica-se a administração de antibióticos de amplo espectro. Uma sedação com opiáceos parenteral é geralmente necessária para controlar a dor.

A colecistectomia, seja aberta ou laparoscópica, é o tratamento de escolha para a colecistite aguda. O momento da intervenção operatória nos casos de colecistite aguda tem sido fonte de questionamentos. No passado, muitos cirurgiões defendiam a protelação da colecistectomia, com pacientes sendo tratados de forma não cirúrgica durante sua internação inicial e recebiam alta com a resolução dos sintomas. Uma colecistectomia era realizada num intervalo de aproximadamente seis semanas do primeiro episódio. Estudos recentes mostram que quando realizada na fase inicial do processo (na primeira semana), a cirurgia pode ser feita por via laparoscópica com morbimortalidade e duração da internação igual ou superior a colecistectomia aberta, bem como com uma taxa de conversão semelhante.[3] Além disso, aproximadamente 20% dos pacientes inicialmente admitidos para controle não operatório não tiveram sucesso no tratamento médico anterior à colecistectomia planejada e necessitaram de intervenção cirúrgica. A terapia inicial não cirúrgica é ainda uma opção viável para pacientes que apresentam uma fase de evolução demorada e deve ser decidida individualmente.

Como o processo inflamatório ocorre na porta hepática, a conversão precoce para a colecistectomia aberta deve ser considerada quando a delineação da anatomia não está clara ou quando a intervenção cirúrgica não pode ser feita por via laparoscópica. No caso de inflamação substancial, uma colecistectomia parcial, cortando a vesícula transversalmente no infundíbulo com cauterização da mucosa

remanescente (técnica de Thorek), é aceitável para evitar lesão do colédoco. Alguns pacientes apresentam colecistite aguda, mas têm risco cirúrgico proibitivo. Para esses pacientes, a drenagem percutânea da vesícula deve ser considerada. Frequentemente realizada sob orientação de ultrassonografia sob efeito de anestesia local com alguma sedação, este tipo de procedimento pode funcionar como uma medida contemporizadora drenando a bile infectada. A drenagem percutânea possibilita melhora nos sintomas e da fisiologia, autorizando a postergação da colecistectomia para três a seis meses, mas sob observação médica.

Coledocolitíase

A coledocolitíase, ou cálculo no ducto biliar comum, é classificada pelo seu ponto de origem, como cálculos primários no colédoco surgindo inicialmente no ducto biliar comum e cálculos secundários passando da vesícula para o colédoco. A coledocolitíase primária é usualmente de cálculos pigmentares marrons, que são uma combinação de pigmentos biliares precipitados e colesterol. Os cálculos marrons são mais comuns nas populações asiáticas e estão associados a uma infecção bacteriana no ducto biliar. A bactéria secreta uma enzima que hidrolisa a bilirrubina glucorinídea para formar bilirrubina livre, quando então se precipita. A maior parte das litíases do colédoco encontradas nos Estados Unidos é secundária, e são denominadas *cálculos residuais do colédoco* quando encontradas num período de dois anos após a colecistectomia.

Muitos cálculos do colédoco são clinicamente silenciosos e podem ser identificadas por uma colangiografia, se realizada rotineiramente durante a colecistectomia. Sem dor ou um quadro de funções hepáticas anormais, uma situação em que a colangiografia seletiva não é realizada, 1% a 2% dos pacientes apresentam cálculo residual após a colecistectomia. Quando realizada rotineiramente, a colangiografia intraoperatória identifica coledocolitíase em aproximadamente 10% de pacientes assintomáticos, sugerindo que a maior parte dos casos de coledocolitíase permanece clinicamente silenciosa.[4,5]

Quando não é clinicamente silencioso, o cálculo no colédoco pode apresentar sintomas que vão de cólica biliar a manifestação clínica de icterícia obstrutiva, tais como colúria, icterícia na esclerótica e acolia fecal. A icterícia com coledocolitíase é mais provável de ser dolorosa, pois o começo da obstrução é agudo, causando rápida distensão do ducto biliar e irritação das fibras que causam a dor. A febre, um sintoma comum, pode estar associada à dor no quadrante superior direito e icterícia, uma constelação chamada de tríade de Charcot. Esta tríade sugere colangite ascendente e, se não tratada, pode evoluir para choque séptico. Acrescida de hipotensão e alterações no estado mental, com evidência de choque, a tríade de Charcot é conhecida como pêntade de Reynolds.

Diagnóstico

Na vigência de coledocolitíase, alterações das funções hepáticas são comuns, mas não são sensíveis e/ou específicas e, com a superinfecção, uma leucocitose também pode ocorrer. A ultrassonografia pode mostrar coledocolitíase ou apenas dilatação do ducto biliar. Em pacientes com cólica biliar, cálculos ou icterícia, o colédoco dilatado (>8 mm) representa forte indício de coledocolitíase, ainda que cálculos no ducto comum não sejam detectados por meio de uma ultrassonografia. Mesmo sem sintomas de cólica biliar, uma dilatação do colédoco, sem a visualização da presença de cálculos, sugere coledocolitíase.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é altamente sensível e específica para coledocolitíase (Fig. 55-25) e geralmente pode ser terapêutica por remover os cálculos dos ductos em aproximadamente 75% dos pacientes durante o primeiro procedimento e em 90% com a repetição da CPRE. Durante o procedimento endoscópico, uma esfincterotomia é realizada seguida por uma varredura com balão para a remoção dos cálculos residuais, porém este procedimento apresenta uma taxa de complicação de 5% a 8%. As indicações de CPRE pré-operatória antes da colecistectomia incluem colangite, pancreatite biliar, experiência limitada do cirurgião na exploração do ducto comum e pacientes com múltiplas comorbidades.

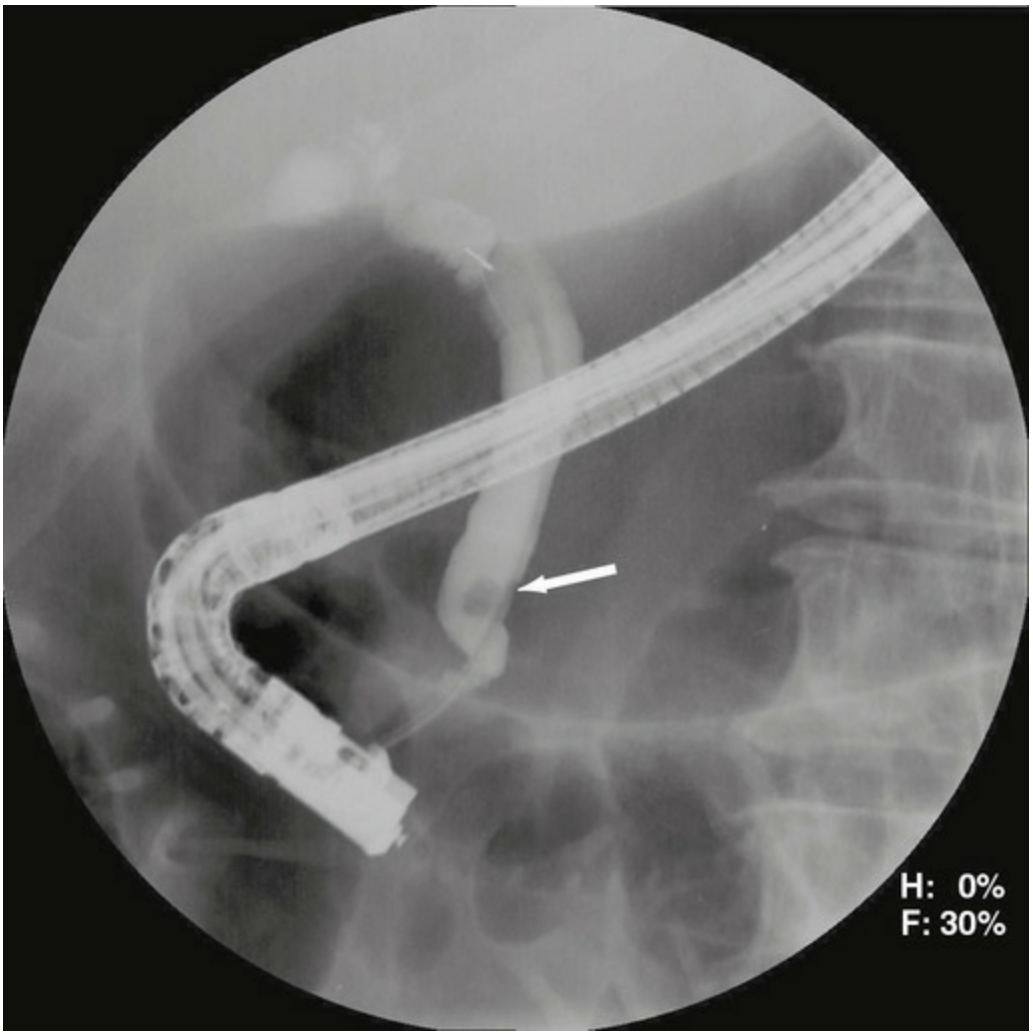


FIGURA 55-25 CPRE com coledocolitíase. Com injeção retrógrada de contraste, um defeito de preenchimento notado no lúmen do ducto comum biliar (*seta*) identifica coledocolitíase. A CPRE também pode ser utilizada para remover cálculos via esfincterotomia e balões ou cestos.

Alternativamente, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP) é altamente sensível (>90%) com quase 100% de especificidade para o diagnóstico de cálculos no colédoco (Fig. 55-26). Como um exame não invasivo, a MRCP proporciona uma imagem precisa da árvore biliar mas, na vigência de coledocolitíase, não enseja solução terapêutica. Um colangiograma por MRCP elimina a necessidade de CPRE. Entretanto, uma coledocolitíase identificada por MRCP requer intervenção por meio de outros métodos. Com mais cirurgiões tornando-se adeptos da laparoscopia para exploração do colédoco, a incapacidade da MRCP de remover os cálculos do ducto comum tem menos relevância clínica.

FIGURA 55-26 MRCP com coledocolitíase. O ducto comum biliar dilatado termina abruptamente, com um defeito de preenchimento intraluminal convexo (*seta*) consistente com coledocolitíase.

A colangiografia percutânea trans-hepática (PTC) também pode ser usada para diagnosticar e tratar coledocolitíase. A PTC é um exame invasivo com uma taxa de complicação semelhante à da CPRE. Embora requeira menos habilidade e tenha custo menos oneroso, a PTC é igualmente eficiente em pacientes com sistema de ducto biliar dilatado, mas menos eficiente no caso de árvore biliar não dilatada.

A ultrassonografia deve ser utilizada rotineiramente para avaliação da vesícula e da árvore biliar, mas os estudos remanescentes devem ser selecionados com base na probabilidade da descoberta de cálculos no colédoco. Os pacientes com risco mais elevado, tais como aqueles com colangite ou árvore biliar dilatada, devem ser submetidos a uma CPRE. Os que têm risco mais baixo podem ser submetidos à colecistectomia laparoscópica com colangiografia, e possível exploração laparoscópica do colédoco, ou MRCP, dependendo da habilidade do cirurgião. Geralmente, uma coledocolitíase identificada mas não removida durante a colecistectomia exige uma CPRE para a retirada do cálculo.

Tratamento

Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada

A esfincterotomia endoscópica com extração de cálculos é efetiva para o tratamento da coledocolitíase. Quando utilizada no pré-operatório, pode evitar um procedimento aberto e, quando malsucedida em remover os cálculos, altera a tomada de decisão intraoperatória. Razões comuns para o fracasso da terapia endoscópica incluem cálculos grandes, cálculos intra-hepáticos, cálculos múltiplos, anatomia gástrica ou duodenal alterada, cálculos impactados ou divertículos duodenais. A esfincterotomia com extração de

cálculos não elimina o risco de doença litiásica biliar recorrente. Quando tratado com CPRE e esfincterotomia, quase 50% dos pacientes têm recorrência dos sintomas de doença do trato biliar se não tratados também com colecistectomia.[6] Mais de um terço destes pacientes eventualmente irão necessitar de colecistectomia, sugerindo que deva ser indicada a pacientes que apresentam coledocolitíase. Curiosamente, pacientes mais idosos (>70 anos), têm um taxa de apenas 15% de recorrência dos sintomas, então a colecistectomia deve ser indicada seletivamente para essa população de pacientes.

Exploração Laparoscópica do Ducto Biliar Comum

No momento da colecistectomia, uma colangiografia intraoperatória ajuda a identificar a coledocolitíase. Uma exploração laparoscópica do ducto biliar comum pode ser realizada como uma tentativa de tratar a doença litiásica do trato biliar em um único cenário, sem a necessidade de um procedimento e de uma anestesia adicional. O acesso ao ducto comum com um coledocoscópio de pequeno calibre é introduzido via ducto cístico ou através de uma incisão separada no próprio colédoco. Na abordagem transcística, o cístico é dilatado e um colangioscópio flexível é introduzido para baixo no interior do ducto biliar comum. Para uma abordagem transcística em caso de um cístico fino, este pode ser dilatado com um dilatador flexível introduzido através de um guia, utilizando-se a técnica de Seldinger. Dado o ângulo de junção do cístico no colédoco, os cálculos no ducto hepático comum acima da junção do cístico não são acessíveis através da via transcística. Outras contraindicações da abordagem transcística incluem um ducto curto, friável, cálculos numerosos (mais que oito), no ducto biliar comum, e cálculos grandes (> 1 cm), o que seriam difíceis ou impossíveis de extrair através de um orifício no cístico. Em qualquer uma destas situações, uma incisão separada pode ser feita no colédoco, sendo a única contraindicação a de um ducto comum fino que pode se tornar estenosado ao ser suturado.

Exploração Aberta do Colédoco

Com o uso crescente dos métodos endoscópicos e laparoscópicos, a frequência de exploração aberta do colédoco tem diminuído. A exploração aberta deve ser utilizada quando os métodos laparoscópicos e endoscópicos não são factíveis para retirar cálculos no colédoco, ou quando é necessária drenagem biliar concomitante. A exploração aberta traz uma baixa morbidade (8% a 15%) e mortalidade (1% a 2%), com uma baixa taxa de cálculos residuais (5%). Os cálculos impactados na ampola de Vater se apresentam como um problema difícil para CPRE e exploração do colédoco. Quando são feitas tentativas sem sucesso para remover cálculos impactados na vigência de uma árvore biliar não dilatada, uma esfincteroplastia transduodenal pode prover uma drenagem. Em um cenário similar, mas com a árvore biliar dilatada, a drenagem da árvore biliar através de uma coledocoenterostomia pode ser bem-sucedida. As duas opções para drenagem são a de coledoduodenostomia e uma coledocojejunostomia em Y de Roux. A junção com o duodeno pode ser realizada rapidamente com uma única anastomose (Fig. 55-27). Essa disposição anatômica continua possibilitando acesso endoscópico a toda a árvore biliar. A desvantagem dessa abordagem é que o ducto biliar distal a anastomose não drena bem e pode coletar debris que obstruem a anastomose ou o ducto pancreático dilatado, um processo conhecido como *sump syndrome*. A técnica de anastomose ao jejuno em Y de Roux oferece drenagem excelente da árvore biliar sem o risco de *sump syndrome*, mas não possibilita avaliação endoscópica futura da árvore biliar.

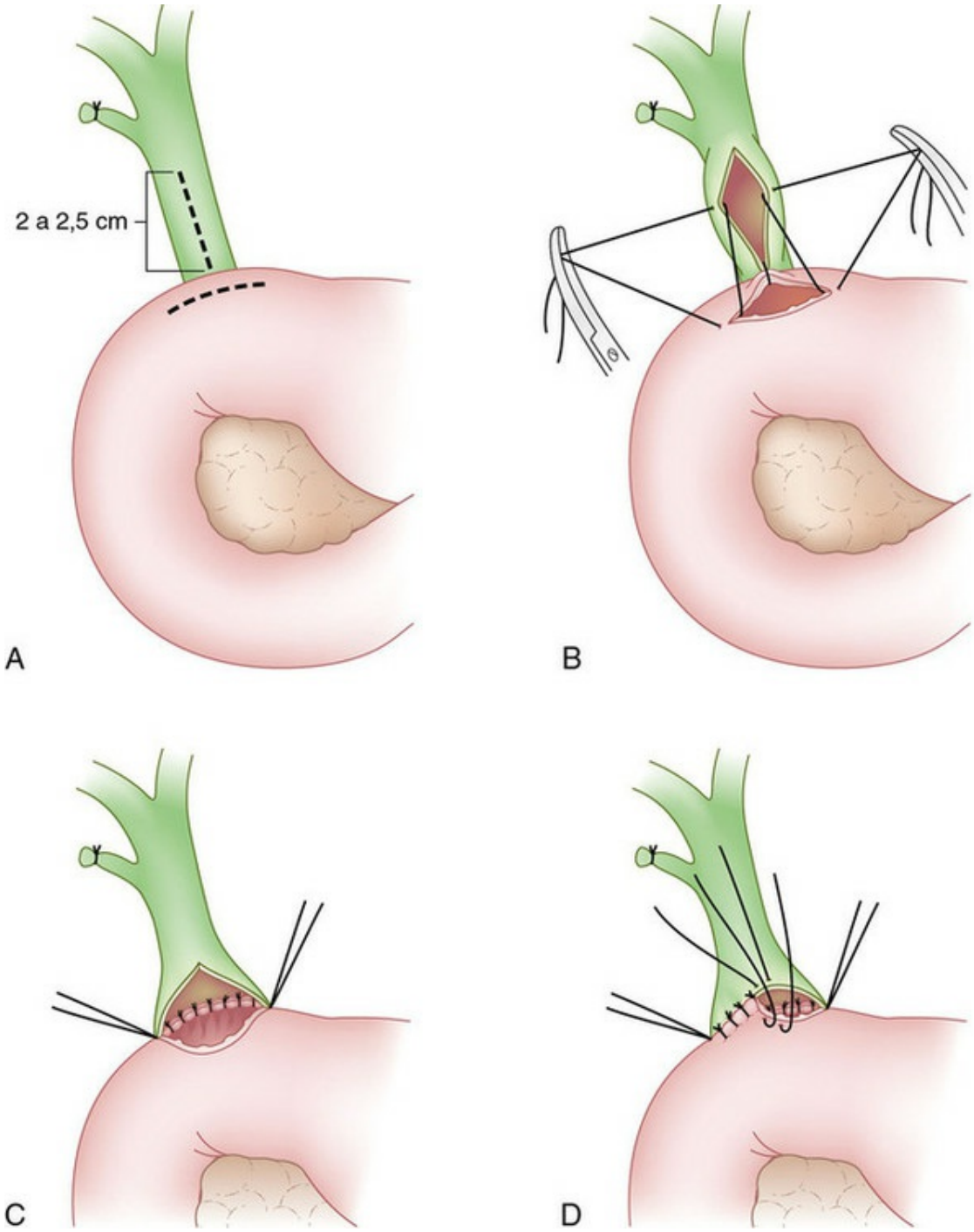


FIGURA 55-27 Coledocoduodenostomia. Em caso de um ducto comum dilatado com impossibilidade de retirar todos os cálculos do ducto biliar comum, uma anastomose pode ser realizada entre o ducto comum e o duodeno adjacente. Embora mantenha a possibilidade de tratamento endoscópico futuro, essa técnica traz o risco de *sump syndrome* no ducto distal não drenado.

Cálculos intra-hepáticos, que são quase sempre uniformemente pigmentados de castanho, representam um desafio de tratamento diferente dos cálculos secundários do ducto biliar comum. Relativamente incomuns no Ocidente quando comparados a populações asiáticas, esses cálculos tendem a ocorrer especialmente em pacientes com estase da árvore biliar, tais como aqueles com estenose, parasitos, cistos coledocianos ou colangite esclerosante. Como esses cálculos coletam em sítios acima da obstrução, a abordagem trans-hepática para colangiografia é geralmente mais bem-sucedida. Cateteres de drenagem

percutânea são deixados no local e dilatados progressivamente para realizar extração percutânea de cálculos intra-hepáticos. O tratamento a longo prazo de cálculos intra-hepáticos deve ser cuidadosamente relacionado com a doença, mas frequentemente requer hepaticojejunostomia para melhor drenagem biliar. O uso liberal da coledoscopia no momento do procedimento de drenagem assegura a remoção de todos os cálculos presentes. Esta abordagem possibilita uma taxa de depuração dos cálculos de mais de 90%.

Pancreatite Biliar

A pancreatite ocorre devido a migração dos cálculos através do esfíncter de Oddi e o bloqueio temporário das secreções pancreáticas exócrinas. A fisiopatologia geralmente envolve a elevação temporária de pressões ductais pancreáticas ocasionando uma inflamação secundária do parênquima pancreático. Ao contrário da vesícula biliar, na qual o alívio da obstrução é acompanhado por resolução da dor, os sintomas na pancreatite persistem apesar da passagem do cálculo. Com o diagnóstico de pancreatite na qual a causa é incerta, o ultrassom ajudará a identificar cálculos e talvez evidenciar coledocolitíase ou um ducto biliar dilatado. Usualmente, os cálculos responsáveis pelo processo passam espontaneamente mas ainda podem causar pancreatite grave. Em muitos casos de pancreatite biliar, a fisiopatologia da pancreatite é autolimitada. Se, por avaliação clínica, a pancreatite é grave, a CPRE precoce para remover o cálculo que pode não haver migrado está indicada e mostrou reduzir a morbidade do episódio de pancreatite.[7] Para prevenir um futuro episódio de pancreatite biliar, deve-se garantir uma colecistectomia videolaparoscópica; geralmente isto é recomendado durante a mesma internação, imediatamente antes da alta. Se houver suspeita de coledocolitíase, deve ser realizada colangiograma intraoperatório se o ducto não foi previamente desobstruído de cálculos pela CPRE.

Discinesia Biliar

Os pacientes podem se apresentar com sintomas clássicos de doença biliar litiásica mas não há evidências de cálculos ou lama. Em alguns casos, a disfunção da vesícula provoca dor, mesmo na ausência de cálculo. Esses pacientes terão outros diagnósticos excluídos pela TC e endoscopia alta, e devem ser submetidos a uma cintigrafia com HIDA com estimulação CCK, na qual o radiomarcador ácido iminodiacético irá se coletar na vesícula. O paciente recebe uma dose IV de CCK e a porcentagem de ejeção da vesícula em resposta ao CCK é calculada. Uma fração de ejeção menor que um terço em 20 minutos seguida a administração de CCK em pacientes sem cálculos é considerada diagnóstica de discinesia, e deve ser manejada com colecistectomia. Os sintomas de discinesia são completamente responsivos a colecistectomia, com mais de 85% dos pacientes mostrando melhora ou resolução. Nos casos de resposta negativa, a CPRE com esfincterotomia provou ser útil.

Disfunção do Esfíncter de Oddi

A disfunção do esfíncter de Oddi, que se manifesta como dor do trato biliar, com função hepática normal e pancreatite recorrente, pode ser causada por um esfíncter de Oddi estruturalmente anormal ou histologicamente normal mas funcionalmente anormal. Com a lesão do esfíncter de Oddi consequente a trauma, a pancreatite, a passagem de cálculos e/ou anomalias congênitas, inflamação e fibrose subsequente conduzem a elevação da pressão esfincteriana. Alternativamente, os pacientes podem ter pressão esfincteriana elevada na ausência de fibrose, sugerindo espasmo do componente muscular. Esse subgrupo de pacientes pode apresentar evidência de motilidade alterada em outro lugar do trato gastrointestinal. O diagnóstico da disfunção do esfíncter de Oddi pode ser suspeitado em pacientes com dor biliar e um diâmetro coledociano maior do que 12 mm. O ducto biliar nesses pacientes tende a aumentar o diâmetro em resposta a CCK, tal como o ducto pancreático após a administração de secretina. A manometria também tem sido utilizada para fazer o diagnóstico, com pressões maiores que 40 mm Hg predizendo boa resposta à terapia. O tratamento consiste em esfincterotomia endoscópica ou esfincteroplastia transduodenal, com resultados aproximadamente equivalentes nas duas abordagens. Em pacientes com evidência objetiva de disfunção do esfíncter de Oddi, a secção do esfíncter poderá melhorar ou resolver a dor em 60% a 80% dos pacientes.

Cirurgia para Doença Biliar Litiásica

Colecistectomia Laparoscópica

Após o advento da cirurgia laparoscópica, cujo acesso é realizado por pequenas incisões ocasionando

menos dor e hospitalização mais curta, os cirurgiões têm realizado um número crescente de colecistectomias laparoscópicas. Muitas colecistectomias são realizadas por cólica biliar, mas a cirurgia pode ser executada de forma segura em um quadro de inflamação aguda. A colecistite aguda propicia um tempo operatório mais longo e uma taxa de conversão maior para um procedimento aberto do que quando a colecistectomia é realizada de forma eletiva. A anestesia geral com relaxamento muscular é necessária quando se realiza a colecistectomia laparoscópica. Portanto, uma contraindicação ao procedimento é a incapacidade de tolerar a anestesia geral. Outros incluem doença hepática terminal com hipertensão portal, impedindo a dissecção portal segura, e coagulopatia. Como a maior parte do pneumoperitônio para a intervenção laparoscópica é realizada utilizando-se CO_2 e apresenta inúmeros efeitos fisiológicos adversos, doença pulmonar obstrutiva crônica, com baixa capacidade para troca gasosa, e insuficiência cardíaca congestiva são consideradas indicações relativas.

O preparo dos pacientes, a indução da anestesia, a utilização de campos estéreis são realizados igualmente a uma colecistectomia aberta. Embora o uso da sonda vesical dependa do cenário clínico, uma sonda nasogástrica é utilizada para descomprimir o estômago e auxiliar na exposição do abdome superior. O acesso à cavidade peritoneal e à criação do pneumoperitônio podem ser realizados pela técnica aberta ou fechada. A técnica aberta consiste em fazer uma pequena incisão na cicatriz umbilical, seccionando-a internamente em direção à fáscia da parede abdominal, incisando o peritônio diretamente, e inserindo um trocarte rombo, conhecido como cânula de Hasson. Alternativamente, na técnica fechada, faz-se uma incisão e uma agulha é inserida no interior da cavidade peritoneal para insuflar o abdome antes do posicionamento de qualquer trocarte. Seguindo a estabilização do pneumoperitônio com CO_2, é realizada uma breve exploração e portas adicionais de 5 mm são colocadas na linha axilar anterior direita, linha hemiclavicular e subxifoide (Fig. 55-28). À porta lateral a linha axilar anterior é utilizada para elevar o fundo da vesícula para cima em direção ao ombro direito. Essa retração fornece exposição do infundíbulo e da porta hepatis. O trocarte na linha hemiclavicular é utilizado para pinçar o infundíbulo da vesícula, retraindo-o inferolateralmente para expor o triângulo de Calot (Figs. 55-29 e 55-30). Tracionando a bolsa de Hartamnn lateralmente, o ducto cístico não se localiza mais paralelamente ao ducto hepático comum.

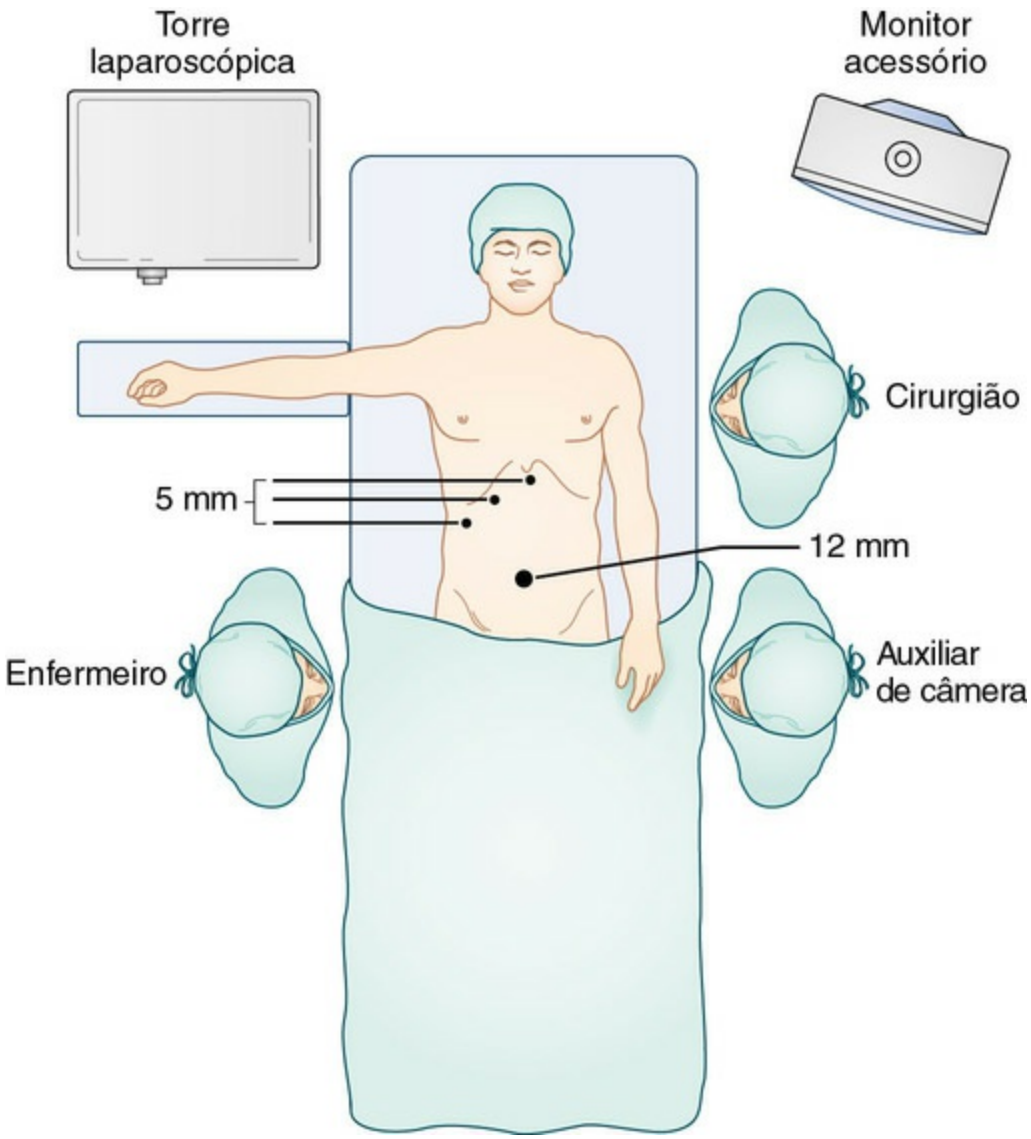


FIGURA 55-28 Portais de colecistectomia laparoscópica. O auxiliar utiliza o portal periumbilical para obter acesso para a câmera e o portal mais lateral para elevar o fundo e expor o colo. O cirurgião pode fornecer tração inferolateral do infundíbulo e abrir a visão crítica de segurança.

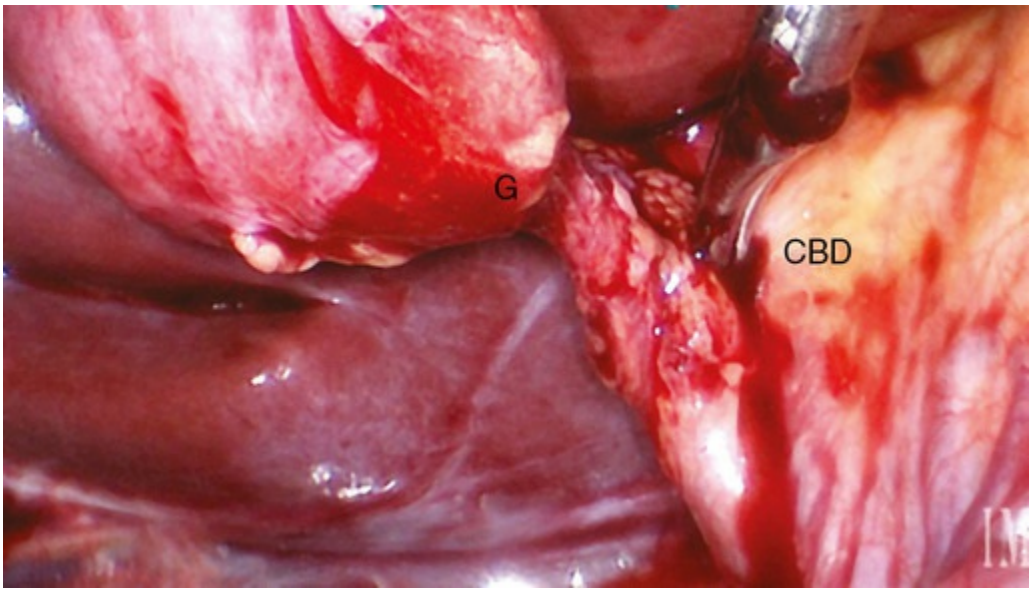


FIGURA 55-29 Visão laparoscópica da porta e do infundíbulo da vesícula, sem tração inferolateral do infundíbulo. Note que ao infundíbulo da vesícula (G) está imediatamente adjacente ao CBD.

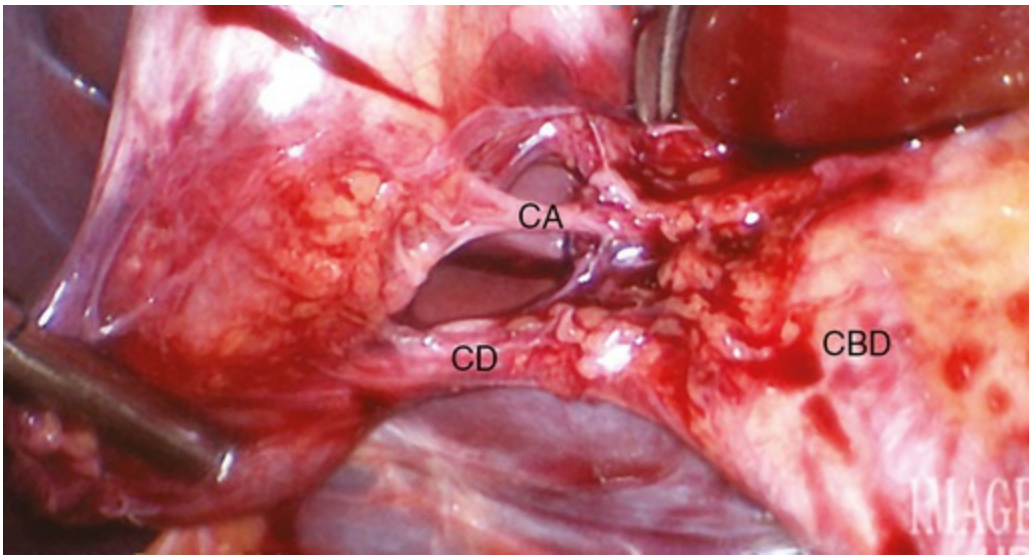


FIGURA 55-30 Visão laparoscópica do mesmo paciente como na Figura 55-29, mas com tração inferolateral do infundíbulo. Note a mudança do ângulo do ducto cístico (CD) comparado ao CBD. A ferramenta de dissecção indica a localização da artéria hepática direita. O elemento-chave nesta visão para minimizar a lesão do CBD é a identificação da artéria cística (CA) e do ducto entrando na vesícula, com a visão inferior do segmento hepático V de cada lado da artéria e do ducto.

A dissecção é então direcionada ao longo do infundíbulo nas superfícies anterior e posterior para expor a base da vesícula. Essa dissecção eventualmente irá retirar todo o tecido fibrogorduroso do triângulo de Calot. A tração inferolateral do infundíbulo possibilita então a identificação de duas estruturas entrando na vesícula, o ducto cístico e a artéria cística. Um ponto de referência útil para localizar a artéria cística é um linfonodo sobrejacente, conhecido como linfonodo de Calot. A visão do leito hepático através do espaço entre o cístico e a artéria cística e acima desta é conhecida como a visão crítica de segurança, e minimiza

o risco de lesão iatrogênica do ducto biliar (Fig. 55-31).[8] Após uma dissecção adequada, são colocados clipes no cístico e na artéria cística. Se uma colangiografia for realizada, o cístico é apenas clipado junto à vesícula e, então, é incisado na parte anterior por onde será introduzido o cateter colangiográfico para se realizar a colangiografia pela introdução do contraste na árvore biliar. Constatando-se que a colangiografia é normal, ou se a mesma não for realizada, o ducto cístico é clipado duplamente e seccionado entre os clipes. A artéria previamente clipada é também seccionada e a vesícula é dissecada do leito hepático utilizando o eletrocautério. Como a drenagem venosa da vesícula se faz diretamente para o interior do fígado através de vênulas, deve ser obtida uma rigorosa hemostasia durante este tempo cirúrgico. Os clipes do cístico e da artéria cística são examinados minuciosamente antes da complementação da dissecção do fundo, porque a tração superior do fundo proporciona a exposição da porta e do triângulo de Calot. A vesícula biliar, então, é mobilizada para a retirada da cavidade abdominal através do portal umbilical. No cenário de uma colecistite aguda, ou se a vesícula foi eventualmente aberta durante a dissecção, uma bolsa plástica deve ser utilizada para a recuperação. Qualquer cálculo que foi desprendido durante uma colecistectomia também deve ser recuperado.

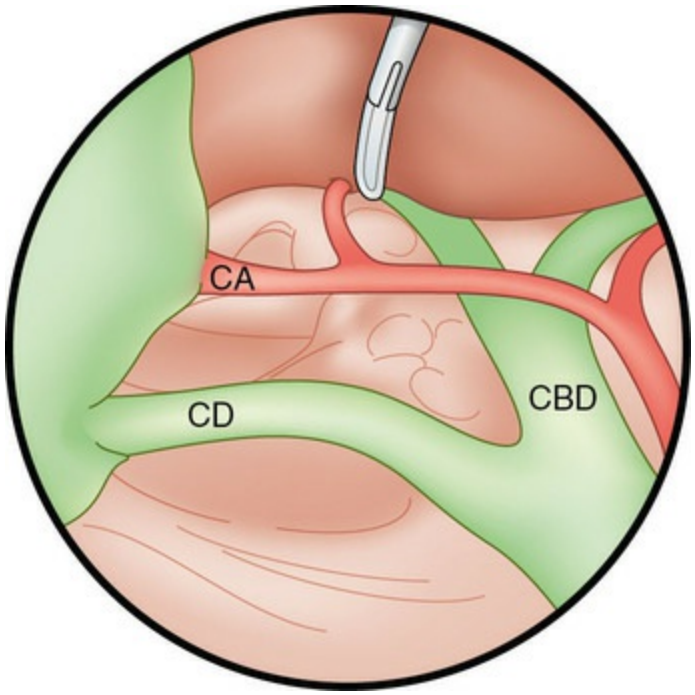


FIGURA 55-31 Uma representação artística da Figura 55-30, mostrando a anatomia oculta.

As opiniões são prontamente consideradas em relação a realização de uma colangiografia seletiva e/ou de rotina, com dados que defendem cada uma delas. A colangiografia de rotina poderá identificar cálculos ocultos em menos de 10% dos pacientes, e a história natural desses cálculos assintomáticos sugere que eles irão permanecer assim. A lesão iatrogênica do ducto biliar ocorre menos frequentemente quando a colangiografia é realizada de rotina.[9-10] Entretanto, mesmo quando realizados rotineiramente, os colangiograma são mal-interpretados e, consequentemente, não previnem adequadamente uma lesão.[11] Em muitos casos de colecistectomia laparoscópica realizada por cólica biliar, um colangiograma não irá alterar o tratamento. Além disso, aumenta o tempo cirúrgico e adiciona uma exposição à fluoroscopia. As indicações de colangiografia quando seletiva incluem dor inexplicada no pré-operatório da colecistectomia, qualquer suspeita de coledocolitíase prévia ou atual, sem estudo ductal prévio, qualquer dúvida sobre a delineação anatômica durante a colecistectomia, dosagem pré-operatória elevada de enzimas hepáticas, colédoco dilatado nos exames de imagem pré-operatórios e suspeita de lesão biliar intraoperatória. Embora tão acurada quanto a colangiografia para identificação da coledocolitíase, a ultrassonografia laparoscópica é altamente operador-dependente e necessita de instrumentação adicional e nem sempre está disponível.

Colecistectomia Aberta

Como a colecistectomia laparoscópica tem se tornado o procedimento de escolha para o tratamento das diferentes doenças da vesícula biliar, a experiência com a colecistectomia convencional diminuiu drasticamente. A colecistectomia aberta geralmente é realizada seguindo a conversão de uma abordagem laparoscópica ou como uma etapa durante outra cirurgia, como uma duodenopancreatectomia. A colecistectomia convencional pode ser realizada através de uma incisão mediana ou subcostal direita. A tração do segmento IV fornece exposição ao ducto e artéria cística. Com tração inferolateral similar ao infundíbulo da vesícula, o ducto cístico é desviado do seu alinhamento com o ducto comum, para sua identificação e secção. A identificação e ligadura prévia da artéria cística impedem a perda de sangue durante a cirurgia, mas podem se tornar laboriosas na vigência de uma inflamação. Outra abordagem do infundíbulo da vesícula biliar pode ser feita a partir da liberação do fígado seguindo o curso fundo-cístico. Neste modelo, as fixações da vesícula são seccionadas, possibilitando a tração inferolateral de toda a vesícula para ampliar o triângulo de Calot e identificar o ducto apropriado e a artéria. Quando realizada em colecistite grave, a liberação da vesícula do seu leito pode estar associada a perda sanguínea substancial, mas com a remoção da vesícula infectada e o isolamento da área com compressas, o sangramento geralmente é devidamente controlado.

Exploração Laparoscópica do Colédoco

Devido ao risco de uma colangite ascendente, pancreatite biliar ou fístula do coto do cístico, devem ser feitos todos os esforços para remover os cálculos localizados do colédoco. Muitos fatores são altamente relevantes para a decisão a respeito da abordagem ao colédoco com litíase. A experiência do cirurgião e/ou do endoscopista é importante na determinação se a remoção intraoperatória ou a CPRE pós-operatória serão mais adequadas e com menor morbidade. Os aspectos anatômicos tais como calibre do colédoco, tamanho e número dos cálculos devem ser considerados. Como a experiência com cirurgia laparoscópica tem aumentado, este tipo de abordagem para a retirada do colédoco da árvore biliar tem se tornado mais prevalente. Com a identificação de um cálculo no colédoco, este pode ser irrigado em associação com a administração de glucagon para relaxar o esfíncter de Oddi. Se essa técnica falhar para retirar o cálculo, um cateter balão ou uma bolsa (*basket)* podem ser introduzidos sob orientação fluoroscópica para tentar retirá-lo. Se ainda assim for malsucedido, está indicada a coledoscopia flexível. As duas alternativas laparoscópicas comuns para explorar o colédoco para remoção de cálculos incluem a abordagem transcística e/ou coledocotomia. Na transcística, após o término da colangiografia, um fio guia é colocado através do cístico no interior do colédoco. Através da técnica de Seldinger ou uso de um cateter balão, o cístico é progressivamente dilatado para possibilitar a passagem de um coledocoscópio flexível. Alternativamente, um uteroscópio flexível pode ser utilizado. Para a introdução do coledocoscópio de fibra óptica através do sistema ductal, um sistema de irrigação com água é acoplado o que possibilita a infusão contínua até a extremidade do coledocoscópio. Se disponível, a imagem do coledocoscópio é projetada em um canto da tela da laparoscopia. Com o cirurgião mantendo o coledocoscópio no interior do ducto cístico, e o assistente ajustando sua extremidade distal (ponta), e mantendo o lúmen na tela, o coledocoscópio flexível é introduzido no colédoco até a sua porção distal. Com a identificação do colédoco em questão, um *basket* é introduzido para extrair o cálculo, retirando-o junto com o coledocoscópio.

Em uma abordagem laparoscópica para coledocotomia, uma incisão longitudinal é feita no colédoco (*i. e.*, abaixo do junção cístico-coledociana). Para expor o colédoco, dois fios de reparo são colocados de cada lado da coledocotomia realizada (Fig. 55-32). O tamanho da incisão deve ser pelo menos a largura do diâmetro do maior cálculo. O coledocoscópio pode então ser manejado para a porção distal do colédoco e a extração do cálculo ser realizada como descrito anteriormente. Após o término da exploração, um dreno em T deve ser colocado via coledocotomia e o ducto biliar suturado utilizando-se fio 4,0 absorvível. Uma colangiografia via tubo T comprova a remoção dos cálculos.

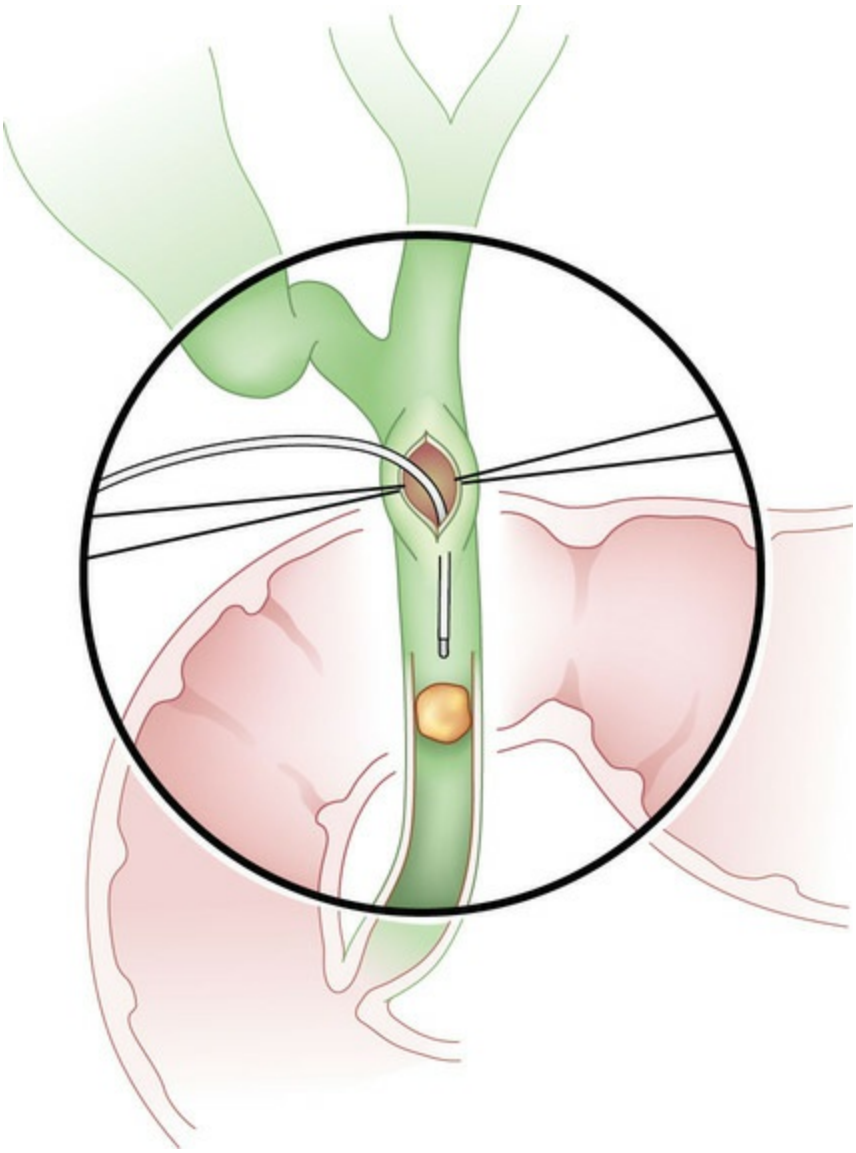


FIGURA 55-32 Coledocotomia laparoscópica para exploração do ducto biliar comum.

Além de ser tecnicamente mais fácil, porque não requer suturas laparoscópicas, a abordagem transcística evita a colocação de um tubo T. A contraindicação da abordagem transcística inclui cálculos numerosos (mais que oito), cálculo maior que 1 cm, cálculos intra-hepáticos, e um ducto cístico que não possibilite a dilatação e passagem do coledocoscópio. Dada a necessidade da síntese por suturas da incisão no colédoco, a única contraindicação a abordagem por coledocotomia é o ducto biliar de menor calibre (<6 mm), que pode ser estenosado com a sutura. Ambas as abordagens são adequadas para remoção de cálculos, com a maioria dos estudos mostrando uma taxa de *clearance* do ducto de 75% a 95%. Isso é comparável ao da colecistectomia laparoscópica seguida por CPRE pós-operatória, com a única diferença sendo um menor tempo de hospitalização e menor honorário médico para pacientes submetidos a exploração do ducto biliar comum, porque a colecistectomia e a retirada de cálculos são realizadas no mesmo procedimento.[12]

Exploração do Colédoco por Cirurgia Convencional

Com o avanço da laparoscopia, endoscopia e técnicas percutâneas, a exploração através da cirurgia convencional do ducto biliar tem se tornado menos comum. Quando a cirurgia convencional é, por outro lado, necessária, ou se existe cirurgia prévia tal como um desvio gástrico (*bypass*) tornando outras técnicas malsucedidas, a remoção da coledocolitíase deve ser realizada pela via convencional. O acesso ao

colédoco é feito através de incisão mediana ou subcostal direita. A manobra de Kocher deve ser realizada para expor a porção distal do colédoco. A palpação cuidadosa do ducto biliar distal frequentemente evidenciará o cálculo em questão, que pode ser ordenhado caudalmente. Como na abordagem laparoscópica, pontos de reparo são colocados e uma coledocotomia é realizada no ducto biliar supraduodenal. No caso de colédocos dilatados com múltiplos cálculos em um paciente mais idoso, a coledocotomia pode ser transversa e utilizada para coledocostomia posterior, se necessário. Na maioria dos pacientes, uma incisão longitudinal é apropriada. A irrigação do ducto através de uma cânula de borracha maleável frequentemente removerá o(s) cálculo(s). Cateteres de balão, com orientação fluoroscópica, bolsas (*basket)* podem ser utilizados para remover o cálculo. Os coledocoscópios flexíveis são utilizados para visualizar o ducto biliar distal. Com a completa remoção dos cálculos um tubo em T é posicionado e uma colangiografia é realizada antes do fechamento para comprovar a inexistência de cálculo residual.

Na presença de cálculos residuais no colédoco, alguns pacientes devem ser selecionados para um procedimento de drenagem. Com ductos biliares dilatados, múltiplos cálculos distais impactados, uma estenose do ducto distal com cálculos, cálculos intra-hepáticos ou cálculos coledocianos primários, os procedimentos de drenagem oferecem melhores resultados a longo prazo. Neste caso, as opções incluem coledocostomia e hepaticojejunostomia em Y de Roux. Uma coledocoduodenostomia laterolateral ou terminolateral é uma abordagem rápida e segura que torna possível uma intervenção endoscópica futura da árvore biliar superior, se necessário. Na técnica laterolateral, entretanto, deixando o ducto biliar distal em continuidade, os pacientes estarão sob o risco da *sump syndrome*, na qual o ducto biliar distal que não drena bem pode coletar debris e mesmo materiais alimentares. Oclusões da ampola, com pancreatite subsequente, ou anastomoses com colangite, têm sido relatadas. Uma alternativa à duodenostomia é a coledocojejunostomia em Y de Roux. Utilizando uma alça de delgado de 60 cm para drenagem, a oclusão por restos alimentares é rara, mas o tratamento endoscópico do colédoco é impossível.

Cálculos impactados na ampola de Vater que não podem ser removidos via coledocotomia ou múltiplos cálculos em uma árvore biliar não dilatada podem ser tratados com esfincteroplastia transduodenal (Figs. 55-33 e 55-34). Após completar a manobra de Kocher, uma duodenotomia longitudinal é realizada na parede lateral. A compressão da parede lateral contra a parede medial possibilitará a palpação da ampola para planejar o posicionamento de uma duodenotomia apropriadamente. Com a identificação da ampola de Vater, uma incisão é feita na posição correspondente às 11 horas, sendo cada lado elevado com os pontos de reparo. O ducto pancreático geralmente penetra na ampola de Vater em posição correspondente às 5 horas e deve ser evitado. *Clamps* retos sequenciais devem ser colocados ao longo da incisão da ampola a fim de orientar a visualização para uma boa hemostasia. Com pontos separados, a mucosa duodenal é suturada à mucosa do colédoco com pontos de sutura absorvíveis 4,0. Uma esfincterotomia de 1,5 cm geralmente é suficiente para possibilitar a retirada dos cálculos e a drenagem subsequente. O fechamento da duodenotomia longitudinal deve ser realizado de forma transversa para evitar estenose duodenal futura.

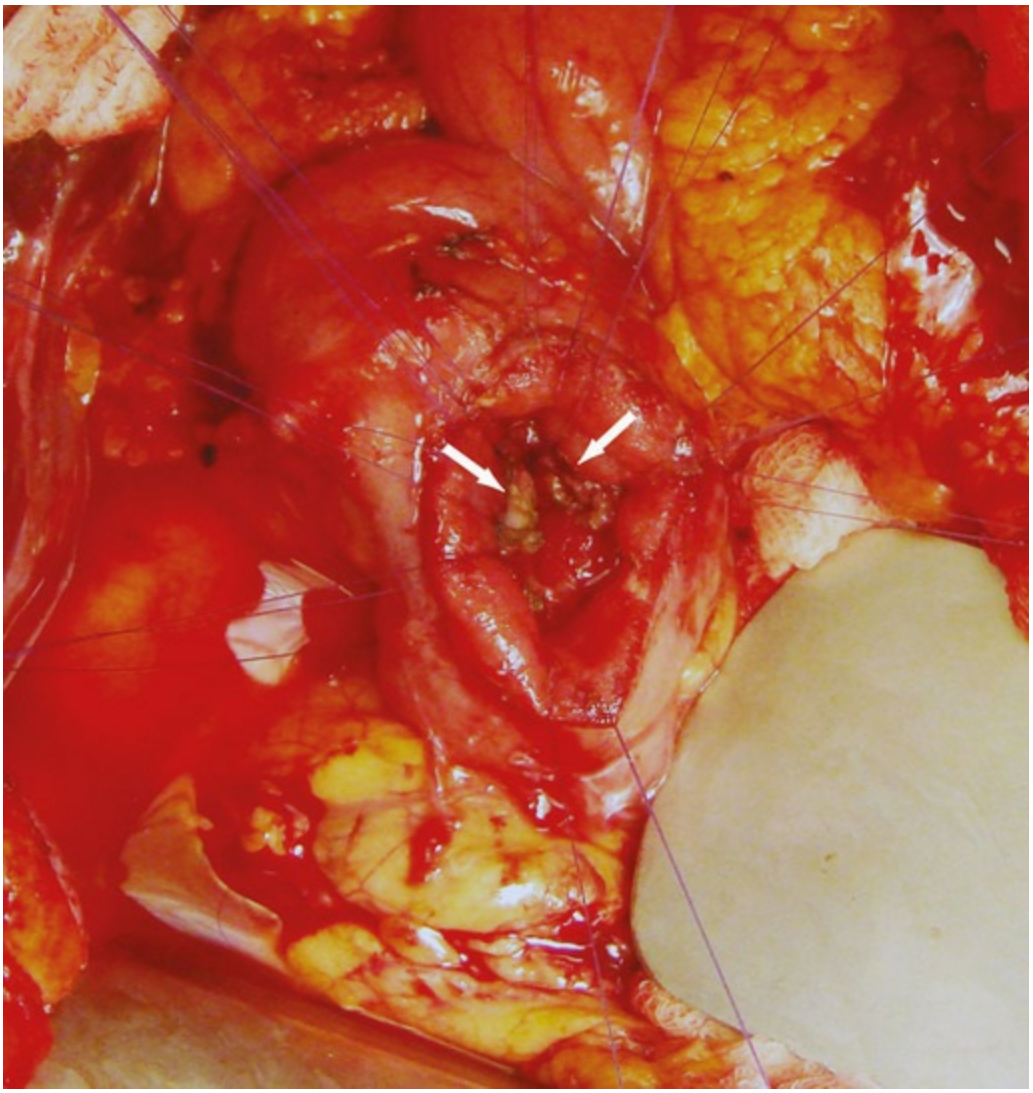


FIGURA 55-33 Esfincteroplastia transduodenal. Note a abertura generosa do ducto distal comum com aproximação ducto-mucosa sequencial (*setas*).

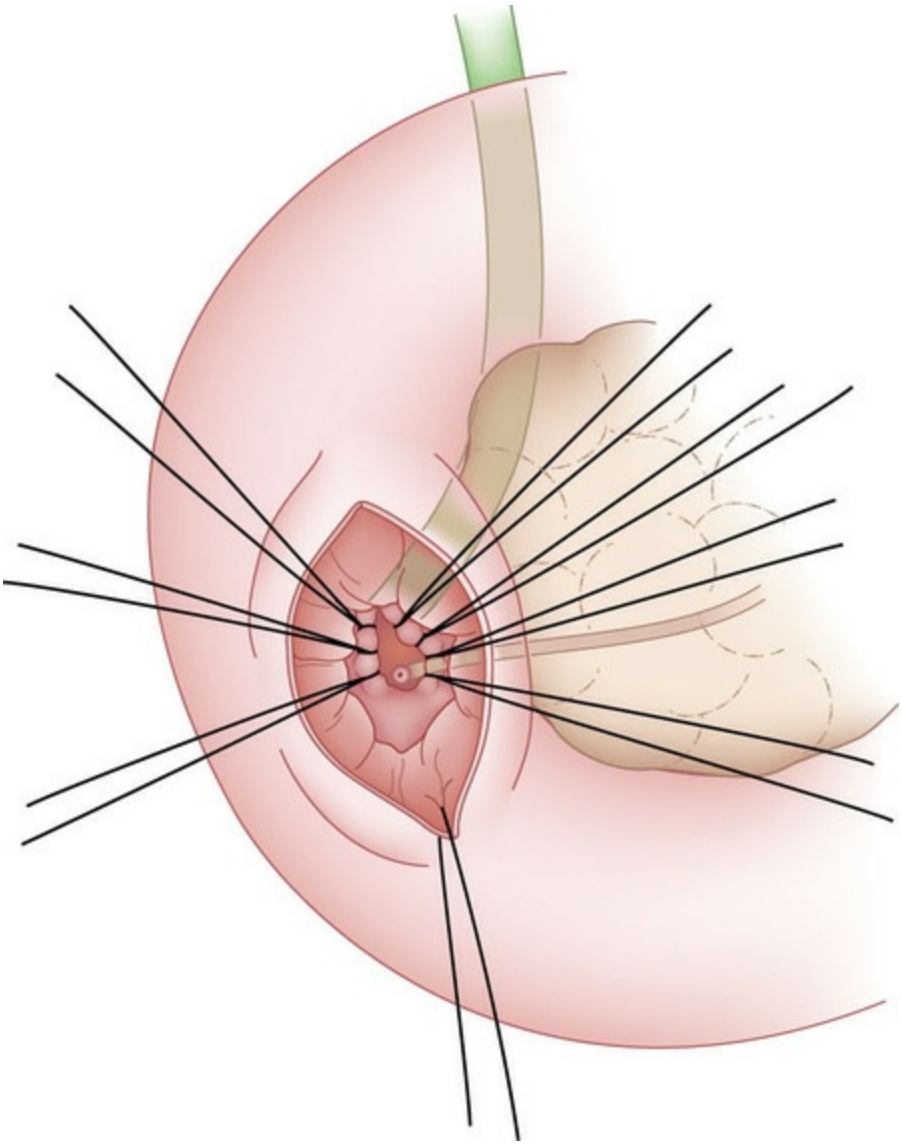


FIGURA 55-34 Esfincteroplastia transduodenal.

Síndromes Pós-colecistectomia

Lesão do Ducto Biliar

Ainda que sejam vistas em qualquer cirurgia envolvendo a dissecção do andar superior do abdome, as lesões que ocorrem na vigência de uma colecistectomia contribuem com mais de 80% de todas as lesões iatrogênicas do ducto biliar. Durante a laparoscopia ou colecistectomia convencional, a lesão do colédoco é uma complicação incomum mas devastadora. A inflamação na veia porta, a anatomia biliar variável, uma exposição inapropriada, tentativas agressivas de hemostasia, e inexperiência do cirurgião são fatores de risco comumente citados. Embora os relatos iniciais sugerissem que a inexperiência cirúrgica, realizando menos de 20 colecistectomias laparoscópicas, estava fortemente correlacionada com lesão do colédoco, as evidências sugerem que a má percepção visual é responsável por 97% das lesões biliares iatrogênicas enquanto a habilidade técnica e/ou familiaridade com o procedimento contribuem para apenas 3%.[13] Com suficiente retração cefálica do fundo da vesícula, o ducto cístico fica junto do colédoco, correndo em um plano paralelo. Sem a tração inferolateral do infundíbulo da vesícula biliar para separar essas estruturas, a dissecção aparente do cístico pode, de fato, incluir o colédoco, colocando-o em risco. Retraindo a bolsa de Hartmann inferolateralmente, e alargando o triângulo de Calot, o cístico é afastado da veia porta, e não mais caminha paralelamente com o ducto hepático. O uso de um laparoscópio de 30 graus é útil para fornecer visualização adequada da visão crítica de segurança durante a laparoscopia. Também, em muitos

casos, um viés de confirmação ocorre, no qual os cirurgiões tendem a confiar na evidência que suporta a sua percepção enquanto simultaneamente não consideram possibilidades visuais que sugerem uma alternativa diferente. Erros de confirmação ajudam a explicar o porquê de muitas lesões do ducto biliar serem identificadas somente no pós-operatório.

A natureza multifatorial das lesões biliares enfatiza o conceito pelo qual evitar tais lesões consiste na adoção de diferentes mecanismos protetores. O conhecimento da anatomia biliar normal e anatomia aberrante pelo cirurgião, o uso de laparoscópio com ângulo, tração e contratração direta e apropriada, suspeita de achados que alteram a perspectiva corrente, e um baixo índice de conversão para cirurgia convencional podem ajudar a minimizar a possibilidade de lesão biliar. Embora o uso da colangiografia de rotina ou seletiva seja controverso, as evidências sugerem que a colangiografia não evita completamente a lesão do ducto biliar, mas pode reduzir sua incidência e a extensão da injúria.[14] A classificação original de reconstrução biliar foi baseada na classificação de Bismuth, e foi modificada por Strasberg. A classificação das lesões de ducto biliar é determinada pela localização da lesão e ajuda a orientar a reconstrução cirúrgica tardia (Fig. 55-35).[15] Dentre as estenoses do ducto biliar, tipos E1 e E2 que envolvem o ducto hepático comum, mas não a bifurcação, enquanto o tipo E1 mantém mais de 2 cm do ducto hepático comum abaixo da bifurcação e tipo E2 sendo até 2 cm da confluência. Estenoses tipo E3 ocorrem na confluência preservando os ductos extra-hepáticos e, no tipo E4, o processo estenosante inclui a árvore biliar extra-hepática. As estenoses do tipo E5 envolvem a anatomia aberrante do ducto hepático direito, com lesão do ducto aberrante e do ducto hepático comum.

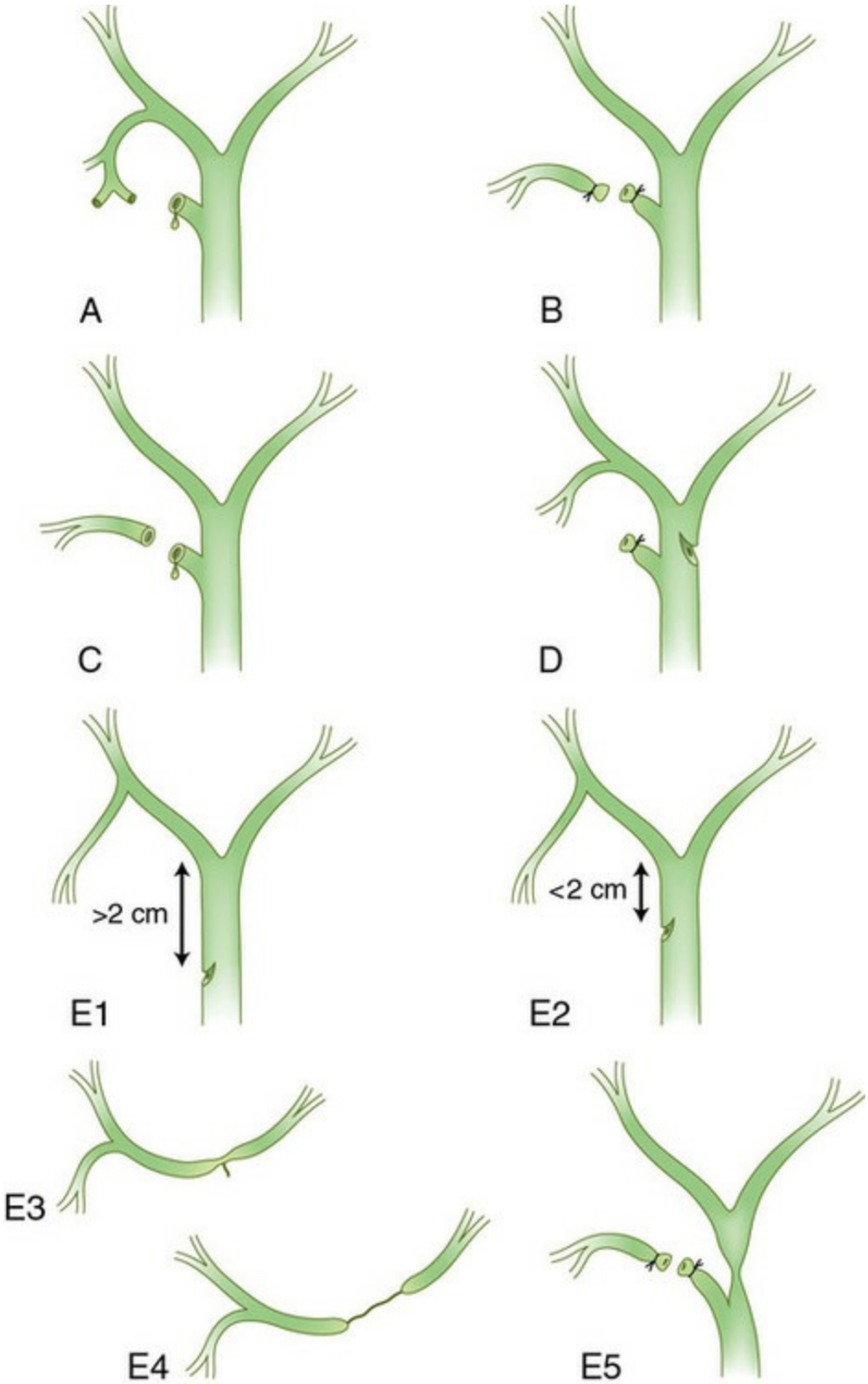


FIGURA 55-35 Classificação de Strasberg de estenoses pós-operatórias do ducto biliar comum.

Apresentação

A lesão do ducto biliar pode ser identificada no intraoperatório mas geralmente se apresenta no período pós-operatório. Extravasamento de bile na cavidade peritoneal, com peritonite biliar subsequente, tende a se apresentar mais precocemente do que a estenose do ducto biliar que está associada com icterícia. Em caso de fístula biliar, os pacientes podem se apresentar com febre, aumento de dor abdominal, icterícia ou drenagem de bile pela incisão. Alternativamente, a lesão do ducto biliar que não drena bile geralmente se

apresenta com icterícia, com ou sem dor.

Além de tudo, apenas 10% das estenoses pós-operatórias do ducto biliar são reconhecidas na primeira semana após a intervenção e aproximadamente 70% são diagnosticadas em torno de seis meses da cirurgia inicial. Não obstante o tempo da apresentação, o reparo adequado e o resultado subsequente dependem do diagnóstico, conhecimento eficiente da anatomia, execução de uma anastomose sem tensão, e do uso liberal de *stents* transanastomóticos.

Tratamento

Reconhecimento na Vigência da Colecistectomia

Quando suspeitada no perioperatório, a conversão para um procedimento convencional e uso da colangiografia auxiliam a conceber o manejo. Os objetivos do tratamento imediato da lesão do ducto biliar podem incluir manutenção do tamanho do ducto, eliminação de qualquer extravasamento de bile que iria afetar o tratamento subsequente e a realização de um reparo sem tensão.

No adulto, para ductos menores que 3 mm, que segundo a colangiografia drenam apenas um único segmento ou subsegmento hepático, a ligadura simples deve ser suficiente como tratamento. Os ductos maiores que 3 mm geralmente drenam mais que um único segmento do fígado e, portanto, se seccionados, devem ser reimplantados na árvore biliar. Se a lesão ocorre com um ducto maior, mas não é causada por eletrocautério e envolve menos que 50% da circunferência da parede, um dreno T é colocado através da lesão, que é efetivamente uma coledocotomia, e geralmente possibilitará a cicatrização sem a necessidade de anastomose bilioentérica subsequente. Qualquer lesão provocada por eletrocautério, na qual a extensão do dano térmico pode não se manifestar imediatamente, ou qualquer lesão envolvendo mais do que 50% da circunferência requer ressecção do segmento lesado com anastomose para restabelecer a continuidade bilioentérica. Quando o defeito é menor que 1 cm, e não adjacente a bifurcação do ducto hepático, a mobilização com anastomose terminoterminal do ducto biliar pode constituir uma alternativa aceitável. Essa abordagem deve ser acompanhada com a colocação de um dreno em T transanastomótico. Esse dreno deve ser inserido através de uma coledocotomia separada, e não exteriorizar pelo ducto biliar através da anastomose. Para assegurar uma reconstituição sem tensão, uma manobra de Kocher generosa, mobilizando o duodeno e a cabeça pancreática, além do retroperitônio, é necessária.

As lesões adjacentes à bifurcação ou envolvendo uma separação de 1 cm entre os cotos do ducto biliar requerem anastomose com o trato gastrointestinal. Neste caso, o coto distal é sepultado e o coto proximal debridado até o tecido normal. A escolha da reconstrução depende da localização e da extensão da lesão, história prévia de tentativa de reparo, e predileção do cirurgião. Lesões baixas do ducto biliar podem ser reimplantadas no duodeno, embora a nova anastomose coledocoduodenal possa trazer o risco de uma fístula duodenal. A coledocoduodenostomia possibilita a intervenção endoscópica se necessária, mas a realização em Y de Roux para uma reconstrução pode ser adotada em lesões em qualquer parte da árvore biliar. Todavia, muitas lesões ductais ocorrem na porção da árvore biliar junto do hilo, impossibilitando, uma anastomose sem tensão com o duodeno. Por conseguinte, em quase todos os casos de lesão do ducto biliar, uma ressecção do segmento lesado com anastomose mucosa-mucosa utilizando uma alça jejunal em Y de Roux é mais adequada. O uso de *stent* transanastomótico tem evidenciado a eficácia em mostrar a patência da anastomose, além de prover uma maior duração da patência do *stent* e o consequente desfecho mais favorável.

Como a maioria das lesões do ducto biliar, e, portanto, a maior parte dos reparos imediatos, ocorrem em centros onde as reconstruções biliares são realizadas pouco frequentemente, muitas reconstituições imediatas são sub-relatados na literatura. Entretanto, a importância do julgamento cirúrgico e a experiência em reconstrução biliar não podem ser superestimadas. Apesar dos relatos de fracasso nas tentativas prévias de reconstrução não mostrarem lesões tratadas imediatamente com sucesso, eles enfatizam o valor da experiência no tratamento de lesões do ducto biliar.[18] Por essa razão, quando alguém se confronta com uma lesão do ducto biliar e nenhum cirurgião com experiência em reconstrução biliar está disponível, a colocação de um dreno e a transferência imediata para um centro especializado é a estratégia de tratamento mais apropriada.

Identificação após Colecistectomia

Diagnóstico e Tratamento. Os pacientes acometidos de lesão de ducto biliar diagnosticada no pós-operatório são geralmente encontrados com icterícia com um nível elevado de fosfatase alcalina, ou com fístula do ducto lesionado. A fístula pode se manifestar como drenagem biliosa por um dreno posicionado

no leito sub-hepático no momento da cirurgia ou drenagem de bile pela incisão cirúrgica. Sem um sítio para drenagem externa, a drenagem de bile se apresenta como um bilioma, seja estéril ou infectado, ou com ascite biliar.

O diagnóstico de lesão iatrogênica do ducto biliar deve ser suspeitado em qualquer paciente que se apresente com sintomas novos ou exacerbados após uma colecistectomia videolaparoscópica. Alterações nos níveis de bilirrubina e fosfatase alcalina séricas podem ser observadas, mesmo no primeiro dia após a lesão. Sintomas de dor no ombro, dor pós-prandial, febre, mal-estar tendem a aparecer após alguns dias, porque a colecistectomia laparoscópica em geral, é bem tolerada. Queixas que persistem ou aumentem com o tempo devem elevar a suspeita de lesão do ducto biliar.

Paciente com suspeita de lesão do ducto biliar deve ser submetido a exames de imagem para verificar a possível presença de coleção líquida e analisar a árvore biliar. A ultrassonografia pode alcançar esses objetivos, mas como a drenagem percutânea pode ser necessária e a delineação anatômica é valiosa, a TC com cortes transversais geralmente fornecerá dados mais úteis. Alguns cirurgiões defendem o uso da cintigrafia com radionucleotídio para confirmar fístula biliar, mas com qualquer confirmação, a TC será necessária para programar o tratamento. Além disso, a isquemia é uma causa mais frequente de estenose do ducto biliar. No caso de uma lesão ductal, 20% ou mais dos pacientes irão apresentar lesões vasculares concomitantes não reconhecidas.[19]

Na identificação tardia da lesão do ducto biliar, três objetivos devem orientar a terapia (Quadro 55-2). Primeiro, o controle da infecção com drenagem de qualquer coleção líquida para minimizar o processo inflamatório. A inflamação na *porta hepatis* que conduz a fibrose, aumenta aumenta a formação de estenoses. Antibióticos de largo espectro, descompressão da árvore biliar, e drenagem, seja percutânea ou cirúrgica, de qualquer coleção líquida alcançará esse objetivo. Com o controle da sepse, não há cirurgia na reconstrução biliar. De fato, com o tempo, a resolução da inflamação periportal auxilia na possibilidade de uma reconstituição durável. Adicionalmente, a retração de um ducto biliar lesado no interior do hilo hepático, associado a inflamação desta região, torna difícil o reparo com sucesso em um cenário de pós-operatório imediato. Por isso, embora a reexploração imediata para tratar a lesão tão precoce quanto possível seja tentada, o manejo satisfatório a longo prazo das lesões do ducto biliar identificadas no pós-operatório, depende de um planejamento ponderado para sua reconstrução.

Quadro 55-2 Objetivos no Tratamento de Lesões Iatrogênicas do Ducto Biliar

1. Controle de infecção limitando inflamação
   - Antibióticos parenterais
   - Drenagem percutânea de coleções fluidas periportais
2. Delineação anatômica clara e completa de toda a anatomia biliar
   - MRCP/PTC
   - CPRE (especialmente se há suspeita de lesão do ducto cístico)
3. Restabelecimento da continuidade bilioentérica
   - Anastomose sem tensão, mucosa-mucosa
   - Hepaticojejunostomia de Y de Roux
   - *Stents* transanastomóticos de longa permanência se há o envolvimento da bifurcação ou mais alto

Um segundo objetivo do tratamento é o conhecimento preciso e completo da anatomia biliar através do estudo colangiográfico. Sem colangiografia pré-operatória, qualquer tentativa no reparo será certamente malsucedida. A colangiografia deve mostrar a anatomia intra-hepática e a bifurcação do ducto biliar. Para pacientes com continuidade do ducto biliar, a CPRE pode ser possível, mas a PTC é geralmente de maior valor. A PTC poderá mostrar a árvore biliar intra-hepática, identificar a localização da lesão, indicar o local da drenagem da bile, até mesmo contribuir para o fechamento da fístula (Fig. 55-36). Cateteres biliares percutâneos podem ser deixados *in loco* durante a reconstrução para auxiliar na dissecção e prover a drenagem pós-operatória. A PTC pode ser combinada com CPRE quando necessário, dependendo do sítio e extensão da lesão. Pequenas fístulas biliares com continuidade do ducto biliar e fístulas do coto cístico podem ser tratadas com sucesso via colocação de próteses endoscópicas e esfincterotomia.

FIGURA 55-36 Colangiografia trans-hepática percutânea de lesão do ducto biliar. Note o extravasamento de contraste (*seta*) e o dreno de Jackson-Pratt (JP) colocado no momento da cirurgia inicial.

O terceiro objetivo do tratamento é restabelecer a drenagem bilioentérica duradoura. Embora a combinação de dilatações biliares endoscópicas e percutâneas e/ou uso de *stents* possam estabelecer a continuidade, a reconstrução cirúrgica apresenta maior taxa de patência. Para se obter um reparo durável e bem-sucedido, a anastomose deve ser realizada entre um ducto biliar minimamente inflamado e o intestino utilizando-se uma sutura mucosa-mucosa livre de tensão. Quando a anastomose está cerca de 2 cm da bifurcação do ducto hepático, ou envolve ductos intra-hepáticos, a utilização de *stent* por longo período parece aumentar a patência. Se a bifurcação está envolvida, deve ser utilizado *stent* em ambos os ductos direito e esquerdo. Quando a reconstrução envolve o ducto biliar comum ou ducto hepático a mais de 2 cm da bifurcação, o uso de *stents* não é necessário; por essa razão, em dreno trans-hepático colocado no pré-operatório ou um tubo em T introduzido no intraoperatório propiciará adequada descompressão no período pós-operatório imediato.

No ato cirúrgico, a liberação das aderências para o duodeno e do cólon para o fígado devem ser seccionadas. A *porta hepatis* pode ser envolvida com um dreno de Penrose. Ainda que o ducto biliar possa estar na borda lateral da *porta hepatis*, a acentuada fibrose e o processo inflamatório podem tornar essa identificação difícil. Cateteres de drenagem biliar percutânea colocados no pré-operatório podem auxiliar essa dissecção. Além disso, clipes da cirurgia prévia podem ser identificados. Se necessário, uma agulha de pequeno calibre conectada a uma seringa pode ser utilizada para aspirar e identificar o ducto biliar enquanto é afastada a possibilidade de uma lesão inadvertida de estruturas vasculares (Fig. 55-37). Uma vez identificado, o segmento estenosado é seccionado e sepultado. Uma vez acima dessa estenose, apenas um segmento limitado de ducto biliar (<5 mm) está dissecado livremente. Qualquer dissecção posterior do ducto normal pode levar ao risco de um comprometimento vascular do segmento que será utilizado na anastomose. A preservação da árvore biliar tanto quanto possível permanece como o principal objetivo da reconstrução. Em sequência, o ducto biliar pode ser aberto e percutaneamente o cateter introduzido através da incisão. Neste momento, um fio guia pode ser utilizado para orientar a troca do cateter por uma sonda de Silastic, se apropriado, ou, então, o cateter deixado no lugar para uma descompressão pós-operatória. A anastomose mucosa-mucosa pode ser criada de um forma terminolateral para a alça jejunal em Y de Roux. Na vigência de uma inflamação importante na bifurcação, outra opção de reconstrução

envolve a anastomose em alça de Roux ao ducto hepático esquerdo. Como assinalado, o ducto hepático esquerdo mantém um comprimento substancial extraparenquimatoso, possibilitando que essa porção do ducto normal seja utilizada para uma anastomose. Antes de utilizar esse segmento para a drenagem de todo o fígado, a colangiografia deve confirmar que a bifurcação biliar está francamente patente, assegurando consequentemente a drenagem do lobo direito através da bifurcação para o sistema ductal esquerdo.

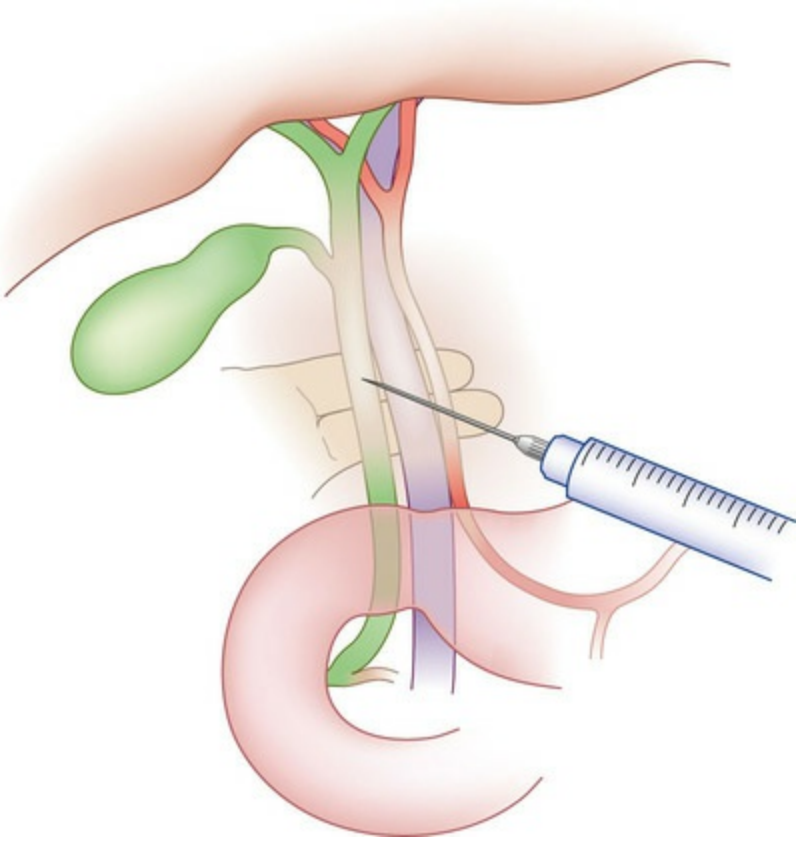


FIGURA 55-37 Aspiração com agulha da porta para identificar a CBD em caso de inflamação substancial.

Radiologia Intervencionista e Técnicas Endoscópicas

Embora as taxas de patência a longo prazo sejam menores do que aquelas vistas com a reconstrução cirúrgica, técnicas não cirúrgicas podem ser utilizadas. Quando o ducto permanece com continuidade, o manejo trans-hepático das estenoses do ducto biliar pode ser realizado utilizando-se uma fluoroscopia, com sedação e anestesia local. Com o acesso percutâneo à árvore biliar, um fio guia é introduzido para transpor a estenose. Utilizando técnicas de dilatação com balão, a estenose é dilatada e um cateter é colocado para descomprimir o sistema e ajudar na cicatrização (a Fig. 55-38 mostra a resolução do processo), entretanto, se necessário, novas dilatações orientadas são repetidas. Essas abordagens têm sido bem-sucedidas em até 70% dos pacientes. As complicações, embora frequentes, são geralmente limitadas e incluem colangite, hemobilia e fístulas biliares requerendo intervenções subsequentes. A dilatação endoscópica com balão para resolução de estenoses do ducto biliar são geralmente reservadas para os casos de estenoses primárias dos ductos biliares de pacientes que foram submetidos à coledocoduodenostomia para reconstrução, uma vez que a alça de Roux geralmente não possibilita estratégias endoscópicas. Consequentemente, as séries são limitadas, mas os resultados são animadores, com 88% dos pacientes respondendo a terapia e com uma taxa de complicação de 8% de pancreatite e colangite.

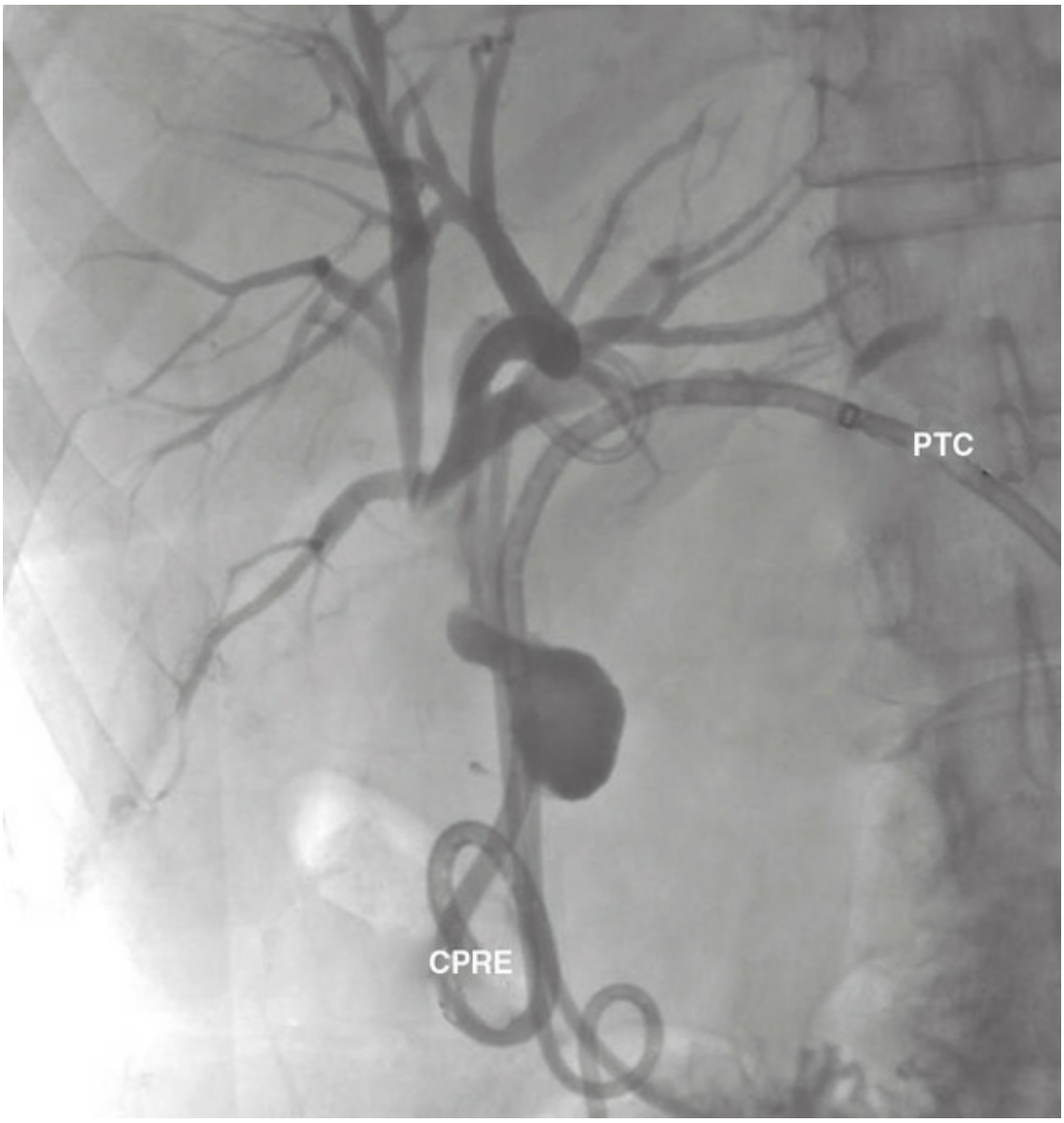


FIGURA 55-38 Cateter de PTC (PTC) transpassando uma lesão iatrogênica do ducto biliar. Esse cateter foi utilizado para guiar a colocação de prótese por CPRE em um pouco provável candidato cirúrgico com lesão iatrogênica mas com continuidade do ducto biliar comum.

Resultados

As resoluções bem-sucedidas podem ser obtidas em pacientes submetidos a reconstituição bilioentérica, conforme têm mostrado muitas séries com mais de 90% dos pacientes sem icterícia e/ou colangite. Elevadas taxas de sucesso são geralmente alcançadas quando as lesões são identificadas precocemente e os pacientes são encaminhados imediatamente para centros com experiência. Em muitos estudos, a referência para centros que realizam cirurgia biliar complexa rotineiramente estava associada com melhor sucesso a longo prazo.[21] Em um estudo revisando os relatos de 85 pacientes, o reparo primário pelo cirurgião foi bem-sucedido em apenas 17% dos pacientes, enquanto a reparação realizada secundariamente pelo mesmo cirurgião foi invariavelmente malsucedida. Comparativamente, nos centros de referência de cirurgia biliar, a taxa de sucesso gira em torno de 94% na primeira tentativa de reparo. Fatores independentes relacionados com as recorrências das estenoses incluem colangite prévia à reconstituição, reparo primário nas primeiras três semanas da lesão inicial e colangiografia inadequada. O número de tentativas de reparo está inversamente relacionado com a possibilidade de resultados satisfatórios a longo

prazo. Em alguns estudos, os resultados são geralmente melhores se utilizados *stents* transanastomóticos durante a reconstituição.[22] Doença hepática crônica e fibrose hepática estão associadas a taxa de mortalidade maior e percentual de sucesso menor.

Dada as definições variáveis dos resultados, e acompanhamento a longo prazo insuficiente, é difícil a comparação entre tratamento cirúrgico e manejo não cirúrgico, fluoroscópico e endoscópico. Embora não haja estudos randomizados prospectivos, tratamento cirúrgico geralmente relata acompanhamento mais longo com taxas de sucesso mais elevadas, definidas como ausência de sintomas, icterícia ou colangite. Duas grandes revisões retrospectivas foram realizadas e ambas mostraram melhores resultados com a terapia cirúrgica, com morbidade e mortalidade menores consequentes a tratamento cirúrgico quando comparadas com as estratégias não cirúrgicas.

Cálculos Perdidos

Na era da colecistectomia laparoscópica, a abertura inadvertida da vesícula biliar, com liberação de cálculos intracavitários não é infrequente, ocorrendo de 20% a 40% das colecistectomias. Fatores de risco para uma perfuração intraoperatória da vesícula incluem colecistite, presença de cálculos pigmentados, número de cálculos (>15), e a realização da cirurgia por um residente de cirurgia. Infelizmente, a perda de cálculos durante a colecistectomia pode trazer consequências significativas, sobretudo tardias, tais como abscesso crônico, fístula, infecção de ferida e obstrução intestinal.[23] A maior parte dos cálculos extraviados se depositam na bolsa de Morrison e no espaço retro-hepático junto à parede abdominal, podendo desenvolver um abscesso crônico nesta topografia. A possibilidade de desenvolver complicações de cálculos perdidos é difícil de quantificar porque a comunicação do cirurgião em relação a perfuração da vesícula é variável e um retardo substancial frequentemente existe entre a colecistectomia e a complicação dos cálculos perdidos. Com base nos estudos disponíveis, os cálculos perdidos não implicam, necessariamente, uma conversão para cirurgia aberta; o tratamento deve incluir irrigação generosa, tentativa exaustiva de recuperar os cálculos perdidos, antibioticoterapia e a descrição de perfuração no relato operatório.

Dor Pós-colecistectomia

Embora incomum, dor similar à cólica biliar pode persistir ou recorrer em seguida à colecistectomia. Uma investigação completa da árvore biliar deve ser empreendida após a colecistectomia se a dor recorrer. A recidiva da dor, se associada a outros achados como icterícia, febre ou calafrios dias e/ou semanas após a colecistectomia, aumenta a suspeita de coledocolitíase residual ou fístula biliar. Outros problemas da árvore biliar produzem quadro similar, tais como disfunção do esfíncter de Oddi. Estenoses biliares pós-operatórias que usualmente se apresentam com icterícia, são geralmente identificadas no primeiro ano após a colecistectomia e podem se apresentar com dor ou febre se apenas um ducto lobar estiver obstruído. No cenário de um quadro hepático normal, outras causas de dor no quadrante superior direito devem ser investigadas.

Cálculos Biliares Residuais

Cálculos residuais do colédoco, ou cálculos secundários do ducto comum, podem ser identificados por até dois anos após a colecistectomia. Os cálculos secundários do ducto comum, que por definição se originam na vesícula e passam para o colédoco, são geralmente cálculos de colesterol e frequentemente se tornam sintomáticos semanas após a colecistectomia. Os pacientes irão se queixar de dor lancinante no quadrante superior direito, com icterícia. Febre, completando a tríade de Charcot, também é comum. Uma hiperbilirrubinemia e um nível elevado de fosfatase alcalina devem aumentar a suspeita de um cálculo residual. A ultrassonografia pode não mostrar dilatação ductal biliar intra-hepática se o cálculo não o oclui totalmente ou a obstrução é precoce. A remoção endoscópica desses cálculos via esfincterotomia generosa é na maioria das vezes bem-sucedida (Fig. 55-39).

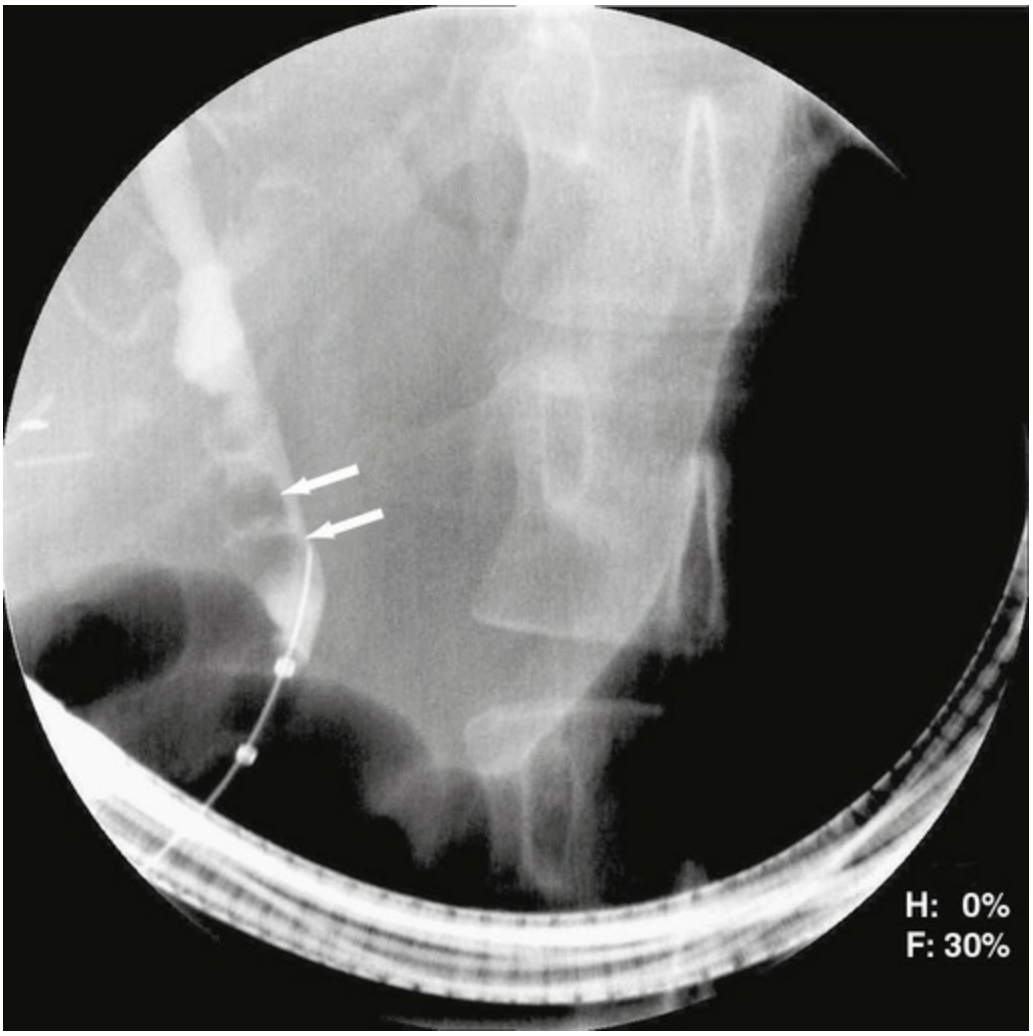


FIGURA 55-39 CPRE mostrando múltiplos cálculos retidos do ducto biliar comum (*setas*).

Fístula Biliar

Após a colecistectomia, os pacientes podem apresentar uma fístula do cístico ou de um ducto de Luschka não identificado. Febre, calafrios, dor no quadrante superior direito, icterícia, drenagem de bile pela incisão cirúrgica e/ou por um dreno, ou anorexia persistente ou distensão devem aumentar a suspeita de uma fístula biliar. Embora possa ser visto após qualquer colecistectomia, aquelas realizadas por colecistite aguda envolvem um risco maior. Com inflamação e fibrose em torno de um ducto cístico obstruído, clipes colocados no ducto podem não oclui-lo completamente ou se deslocar quando há resolução do processo inflamatório. Os pacientes, em geral, irão apresentar sintomas uma semana após a colecistectomia em decorrência de bile extravasada. Após o exame clínico, a TC deve ser realizada objetivando identificar a presença de líquido no quadrante superior direito compatível com um bilioma. Não apenas a reexploração, em geral, é malsucedida diante deste cenário, como também dificulta a tentativa de reconstrução tardia que pode ser necessária. Uma colangiografia endoscópica deve ser realizada, com drenagem percutânea de qualquer coleção líquida (Fig. 55-40). Se a fístula é do coto cístico, uma esfincterotomia com colocação de uma prótese no colédoco irá possibilitará o fechamento sem necessidade de intervenção cirúrgica. A reexploração neste cenário é reservada para pacientes com evidência de choque séptico ou àqueles nos quais a drenagem percutânea não está acessível. Se a drenagem percutânea não for factível devido ao intestino sobrejacente, ou a coleção líquida não for localizada e, por isso, não for acessível para drenagem percutânea, deve ser considerada uma lavagem laparoscópica do abdome e colocação de dreno sub-hepático. Nenhuma tentativa deve ser feita para reparar a fístula, porque qualquer intervenção é quase sempre malsucedida e aumenta o risco de lesão adicional da árvore biliar. A persistência da fístula biliar

por mais de seis semanas deve aumentar a suspeita de lesão do ducto biliar não reconhecida, deste modo é mandatório uma colangiografia completa por MRCP e repetir a CPRE. Similar às lesões do ducto biliar comum, o tratamento cirúrgico de uma fístula ductal é mais satisfatório, uma vez que o processo inflamatório já esteja resolvido.

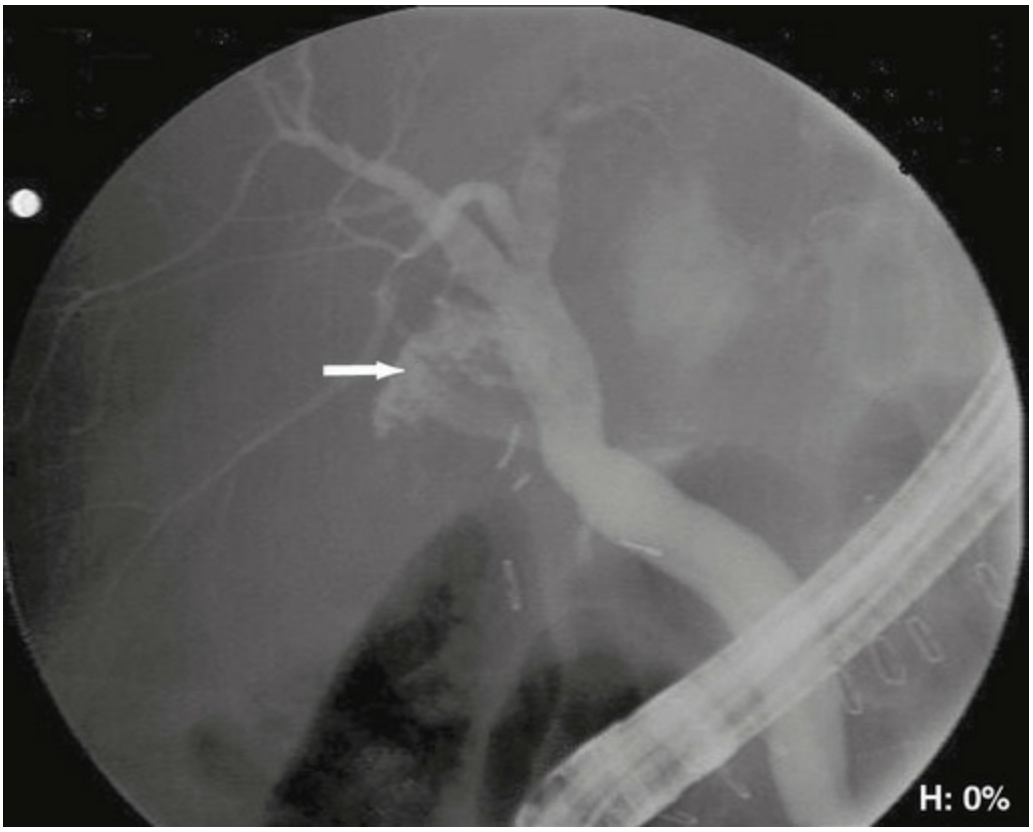


FIGURA 55-40 CPRE mostrando fístula do coto do ducto cístico (*seta*).

Íleo Biliar

Um volumoso cálculo na vesícula biliar pode causar inflamação substancial e eventualmente fistulizar para a luz do duodeno adjacente. O cálculo pode ter tamanho suficiente para causar uma oclusão do intestino delgado. A uma obstrução mecânica provocada por um cálculo migrando através de uma fístula colecistoentérica espontânea é dada a designação errônea de íleo biliar. A maior parte dessas fístulas ocorre em pacientes idosos e podem ser causadas por inflamação da vesícula ou simplesmente necrose por pressão.

Apresentação e Diagnóstico

Os pacientes irão se apresentar com evidência clínica de obstrução mecânica do intestino delgado na ausência de história de cirurgia prévia ou hérnia. O quadro de sintomas referidos a árvore biliar é variável. Embora muitos pacientes apresentem dor constante consequente da obstrução, outros podem se apresentar com simples desconforto episódico porque o cálculo obstrui apenas intermitentemente o trato intestinal. O sítio mais comum de impactação é o íleo distal, uns poucos centímetros proximal a válvula ileocecal, onde o lúmen do íleo diminui (Fig. 55-41). As radiografias mostram níveis hidroaéreos sugestivos de obstrução do intestino delgado, embora o cálculo em questão possa ou não ser identificado. Pneumobilia, que pode apenas ser identificada pela TC, é um achado ubíquo, porque a fístula que faculta a passagem de um cálculo para o duodeno torna possível que o ar penetre na vesícula e árvore biliar (Fig. 55-42).

FIGURA 55-41 TC de um cálculo (*seta*) obstruindo o íleo distal.

FIGURA 55-42 TC de uma fístula colecistoduodenal (*seta*).

Tratamento

A exploração e enterotomia são necessárias para resolver a obstrução. Uma incisão longitudinal é feita na borda antimesentérica do íleo, alguns centímetros afastado do local onde o cálculo está impactado. Este pode ser ordenhado em direção cranial e retirado através da enterotomia. O sítio da impactação pode ter risco de sofrer isquemia e necrose por pressão, com perfuração eventual. Por essa razão, caso haja qualquer dúvida em relação a não viabilidade dessa região, deve-se promover uma ressecção. O restante do intestino deve ser investigado, porque aproximadamente 10% dos pacientes terão múltiplos cálculos volumosos que migrarão pela fístula. Embora alguns cirurgiões defendam o tratamento cirúrgico da fístula bilioentérica no mesmo ato cirúrgico, o processo inflamatório intenso do quadrante superior direito pode complicar a colecistectomia e o reparo duodenal. Além disso, como muitos desses pacientes são idosos, seu estado fisiológico global pode não possibilitar o reparo da fístula em uma situação de emergência. O tratamento em um tempo deve ser realizado em pacientes saudáveis sem alterações inflamatórias importantes no quadrante superior direito. A enterectomia com a retirada do cálculo em questão deve ser suficiente para pacientes com múltiplas comorbidades. Uma segunda cirurgia deve ser considerada para evitar a possibilidade de complicações biliares futuras.

Colangite Aguda

A colangite aguda é causada por uma infecção bacteriana aguda e ascendente da árvore biliar causada por uma obstrução. Embora os cálculos sejam a causa mais comum, a colangite ascendente pode ser encontrada em qualquer fenômeno obstrutivo, incluindo neoplasias. Os dois fatores necessários para o desenvolvimento de colangite aguda são bactérias na árvore biliar e obstrução do fluxo, com aumento da pressão intraluminal. A fonte de bactibilia em pacientes com colangite aguda é incerta, porque a cultura da bile é muitas vezes estéril. Com obstrução por um cálculo, a bactibilia pode ser identificada em até 90% dos pacientes. Os patógenos mais comuns são *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* e *Citrobacter* spp.

A apresentação clássica da colangite é a da tríade de Charcot, com febre, icterícia e dor no quadrante superior direito. Todos os três achados são encontrados em menos de 50% dos pacientes, com icterícia sendo esta a mais variável. Quando a infecção começa a se manifestar com choque, os dois achados adicionais de alterações no estado mental e hipotensão se juntam a tríade de Charcot, se tornando a pêntade de Reynolds. Com a obstrução aguda de uma estrutura visceral tubular, a dor pode ser intensa, mas geralmente não está associada a sensibilidade abdominal.

Diagnóstico

Como em qualquer infecção intra-abdominal grave, não são incomuns a taquicardia e manifestações de choque. A lesão hepatocelular da infecção e inflamação têm correlação com o nível das transaminases e da fosfatase alcalina sérica que geralmente estão significantemente elevados. A ultrassonografia deve ser o primeiro exame a ser utilizado e comumente mostra dilatação da árvore biliar. A cintilografia com HIDA deve ser interpretada com cautela, porque a infecção da árvore biliar reduz a secreção desses agentes para o seio da árvore biliar. A TC pode ser útil identificando o local da obstrução, ainda que nem sempre a causa. A colangiografia via CPRE ou PTC é fundamental, não apenas para o diagnóstico, mas também para o tratamento. Essas duas modalidades podem usualmente identificar a localização e a causa da obstrução, drenar a árvore biliar, com amostra para cultura, além da biópsia da lesão, se necessário.

Tratamento

A colangite aguda é uma condição clínica grave que pode progredir rapidamente para choque séptico e óbito. A hidratação adequada e antibióticos IV devem ser iniciados imediatamente. Muitos pacientes irão se beneficiar do tratamento clínico, então as medidas para o diagnóstico precoce devem ser efetivadas para identificar a localização e a causa da obstrução. Outros, entretanto, não responderão ao tratamento clínico e irão evoluir para o choque. Esses pacientes requerem descompressão emergencial da árvore biliar. Historicamente, isso poderia apenas ser alcançado por via cirúrgica, com altas morbidade e mortalidade. A remoção dos cálculos pode ser efetuada por meios endoscópicos, provendo, portanto, uma vantagem sobre os métodos percutâneos, que simplesmente descomprimem a árvore biliar obstruída. Se os métodos endoscópicos e percutâneos estão indisponíveis ou são malsucedidos, a drenagem cirúrgica consiste em exploração do ducto biliar comum com posicionamento de um tubo em T. Dada a natureza instável do paciente, a intervenção cirúrgica definitiva para remover a causa é protelada até que o paciente esteja estabilizado e a colangite controlada e o diagnóstico confirmado.

Colangite Piogênica Recorrente

A colangite piogênica recorrente é causada por colangio-hepatite ou cálculos intra-hepáticos e é mais comumente encontrada nas populações do leste asiático. Patógenos biliares tais como *Clonorchis sinensis* e *Ascaris lumbricoides* povoam a árvore biliar. Esses e outros patógenos secretam uma enzima que hidrolisa glucuronídeos de bilirrubina hidrossolúveis para formar bilirrubina livre, que então precipitam para formar cálculos pigmentares marrons. Esses cálculos podem parcialmente ou completamente obstruir a árvore biliar, causando episódios recorrentes de colangite e eventualmente abscessos e/ou mesmo cirrose. A cronicidade da infecção e inflamação coloca esses pacientes sob risco de desenvolvimento de colangiocarcinoma. É incerto se o evento inicial incitante é a infecção causando estenose inflamatória ou a estenose inflamatória causando a infecção subsequente da bile estagnada.

Apresentação

A colangite piogênica recorrente tende a ocorrer da terceira a quarta década de vida, afetando igualmente homens e mulheres. A apresentação clínica é de colangite com febre, dor no quadrante superior direito e icterícia. Devido a infecção, inflamação e cálculos, comumente presentes em um padrão segmentar ou lobar, a icterícia tende a ser leve. Estudos sorológicos são similares a outras causas de colangite, com leucocitose e níveis elevados de bilirrubina e fosfatase alcalina. O diagnóstico é geralmente feito com uma combinação da TC ou MRCP com CPRE (Fig. 55-43). Atrofia lobar ou segmentar ou hipertrofia podem ser observadas em casos crônicos.

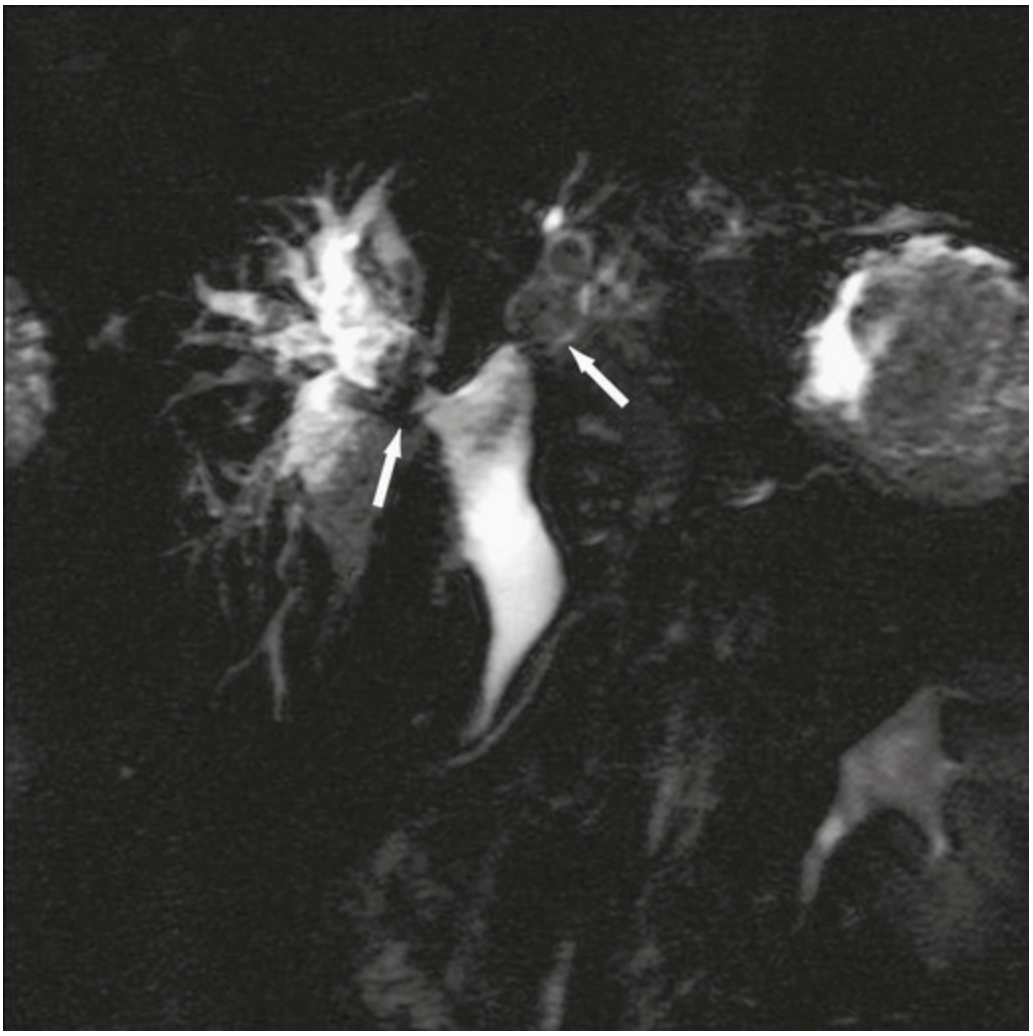


FIGURA 55-43 MRCP de colangite piogênica recorrente. Falhas de enchimento devido a cálculos intraluminais são notadas em ambos os lobos (*setas*).

Tratamento

Na vigência de um ataque agudo, o tratamento conservador com antibióticos parenterais, hidratação IV, e analgésicos geralmente é suficiente. Na falência dessa abordagem, com deterioração clínica, é mandatória a drenagem biliar via CPRE ou métodos percutâneos. Uma vez que a crise tenha cedido, uma completa investigação da anatomia da árvore biliar irá auxiliar no tratamento objetivo. A abordagem cirúrgica definitiva é quase sempre necessária. Os objetivos do tratamento cirúrgico são três: (1) remover todos os cálculos; (2) *bypass*, ampliar ou ressecar todas as estenoses; e (3) promover drenagem biliar adequada. A variabilidade da apresentação e da localização da doença tem estimulado o desenvolvimento de inúmeras operações para alcançar esses objetivos. A presença de estenoses intra-hepáticas envolve um caso complicado que pode exigir ressecção, estenoseplastia ou jejunostomia hepaticocutânea. Quando a retirada de todos os cálculos não é possível, ou a necessidade futura de tratamento endoscópico é antecipada, o coto terminal da alça de Roux para uma hepaticojejunostomia pode ser exteriorizado na parede abdominal como um estoma para fornecer fácil acesso para coledocoscopia. Tendo em vista o risco de colangiocarcinoma, a doença afetando predominantemente um lobo, este deve ser ressecado, em pacientes com reserva hepática adequada.

Doença Biliar não Calculosa

Colecistite Aguda Alitiásica

A obstrução do cístico na ausência de cálculos é conhecida como colecistite alitiásica. Embora a fisiopatologia exata seja pobremente compreendida, a concentração de solutos biliares e estase na vesícula biliar certamente têm um papel importante. Os fatores de risco para o desenvolvimento de colecistite alitiásica são: idade avançada, doenças graves, queimaduras, trauma, uso prolongado de nutrição parenteral total, diabetes e imunossupressão. O processo da doença geralmente é mais fulminante do que o da colecistite litiásica e pode progredir para gangrena e perfuração da vesícula.

O quadro clínico da colecistite alitiásica pode ser similar ao da doença calculosa, com febre, anorexia e dor no quadrante superior direito. Considerando que muitos desses pacientes estão criticamente graves, a história pode ser impossível de ser obtida e o exame físico pode não ser confiável. O exame minucioso da febre na unidade intensiva pode revelar uma parede da vesícula biliar espessada, com coleção pericolecística circundada (Fig. 55-44). Uma cintilografia com HIDA pode fazer o diagnóstico, mas também ter uma taxa de falso-positivo de até 40%.

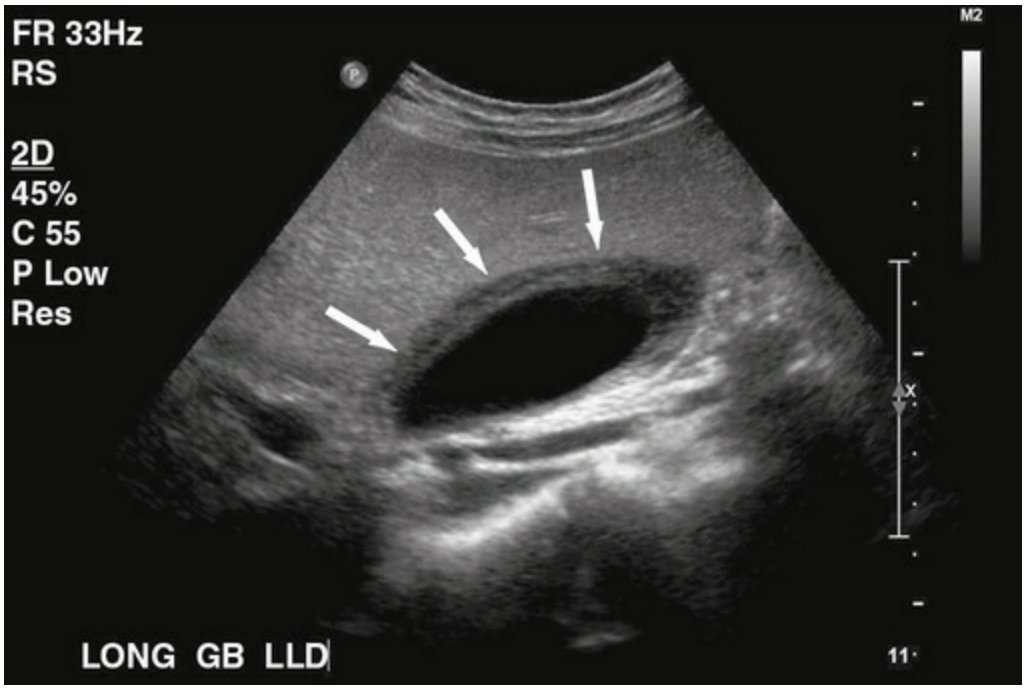


FIGURA 55-44 Ultrassonografia da vesícula biliar com colecistite aguda calculosa. Uma parede da vesícula difusamente espessada (*setas*) é altamente sugestiva de colecistite.

O tratamento da colecistite alitiásica é similar àquele da colecistite litiásica, ou seja, a colecistectomia terapêutica. Dada a inflamação intensa e o alto risco de gangrena da vesícula, um procedimento convencional é geralmente o mais adotado. Entretanto, muitos desses pacientes estão criticamente graves e não podem tolerar a agressão de uma laparotomia, justificando o porquê das taxas de mortalidade da colecistectomias para colecistites litiásicas ser de quase 40%. Tendo em vista este problema, a drenagem percutânea de uma vesícula distendida e inflamada é realizada em pacientes instáveis e incapazes de tolerar uma laparotomia. O dreno de colecistostomia, que é utilizado para drenar a vesícula, pode ser posicionado por ultrassonografia ou guiado por TC. Aproximadamente 90% dos pacientes melhoram com uma drenagem percutânea e o dreno pode ser eventualmente retirado. Se os estudos de imagens de controle continuarem a mostrar a ausência de cálculos, a colecistectomia é, geralmente, desnecessária.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária (PSC) é um processo idiopático, provavelmente autoimune, que afeta a árvore biliar intra e extra-hepática. Embora a causa seja desconhecida, está associada com outras doenças autoimunes, tais como colite ulcerativa e tireoidite de Riedel. Como o nome sugere, a doença causa inflamação e cicatrização da árvore biliar e deve ser diferenciada da colangite esclerosante secundária, que envolve um quadro clínico similar, mas tem uma causa identificável, tais como malignidade, infecção ou

isquemia. A doença da PSC é caracterizada por uma colestase crônica progressiva, e evolui com uma taxa imprevisível para cirrose biliar e eventualmente óbito por falência hepática. Embora historicamente o diagnóstico tenha sido feito apenas nos estádios avançados da doença, o entendimento do problema, bem como a frequência aumentada de análises da função hepática e difusão do uso de CPRE, tem contribuído para o diagnóstico precoce, sobretudo na fase assintomática. O quadro microscópico é o de inflamação, fibrose e colestase. Na ausência de manipulação da árvore biliar prévia, a colangite aguda ascendente é incomum nos pacientes que se apresentam com PSC.

Apresentação Clínica

O quadro clínico da PSC é variável, mas a maioria dos pacientes apresentam fadiga, prurido e icterícia. Esse complexo de sintomas estimula o médico a realizar CPRE, embora muitos pacientes apresentem os sintomas por 12 a 24 meses antes que o diagnóstico seja efetivado. As anormalidades observadas na colangiografia confirmam o diagnóstico. Elevações assintomáticas dos níveis séricos da fosfatase alcalina também podem ocorrer e estar associadas a evidência de lesão hepatocelular e hiperbilirrubinemia antes da manifestação clínica dos sintomas. Testes de função hepática alterados em um paciente acompanhando com doença inflamatória intestinal devem aumentar a suspeita de PSC. A elevação de anticorpos perinuclear anticitoplasma do neutrófilo (pANCAs) pode ser vista em 80% dos pacientes. A gravidade da doença não está correlacionada com a titulação dos pANCA.

A CPRE é a via preferida para a colangiografia, e pode mostrar a característica multifocal, dilatações e estenoses difusamente distribuídas nas árvores biliares intra e extra-hepáticas. As estenoses sequenciais, dilatação proximal e estenose mais proximal criam um padrão descrito como colar de contas. PTC é frequentemente insatisfatória porque os ductos proximais geralmente estão ambos fibrosados e não dilatados. Outros achados colangiográficos são múltiplas evaginações que simulam divertículos dos ductos biliares e múltiplas estenoses de segmento curto. MRCP também pode ser útil para o diagnóstico e monitoração da doença, mas não propicia intervenções que podem ser úteis, como a dilatação com balão ou uso de prótese (Fig. 55-45). A biópsia hepática tende a mostrar fibrose peridural concêntrica em "casca de cebola". Conforme a doença avança, ocorre uma fibrose periportal, progredindo para necrose em ponte e eventualmente cirrose biliar. Infelizmente, a PSC está associada a colangiocarcinoma, e a diferenciação entre as estenoses da PSC e as do colangiocarcinoma pode ser desafiadora.

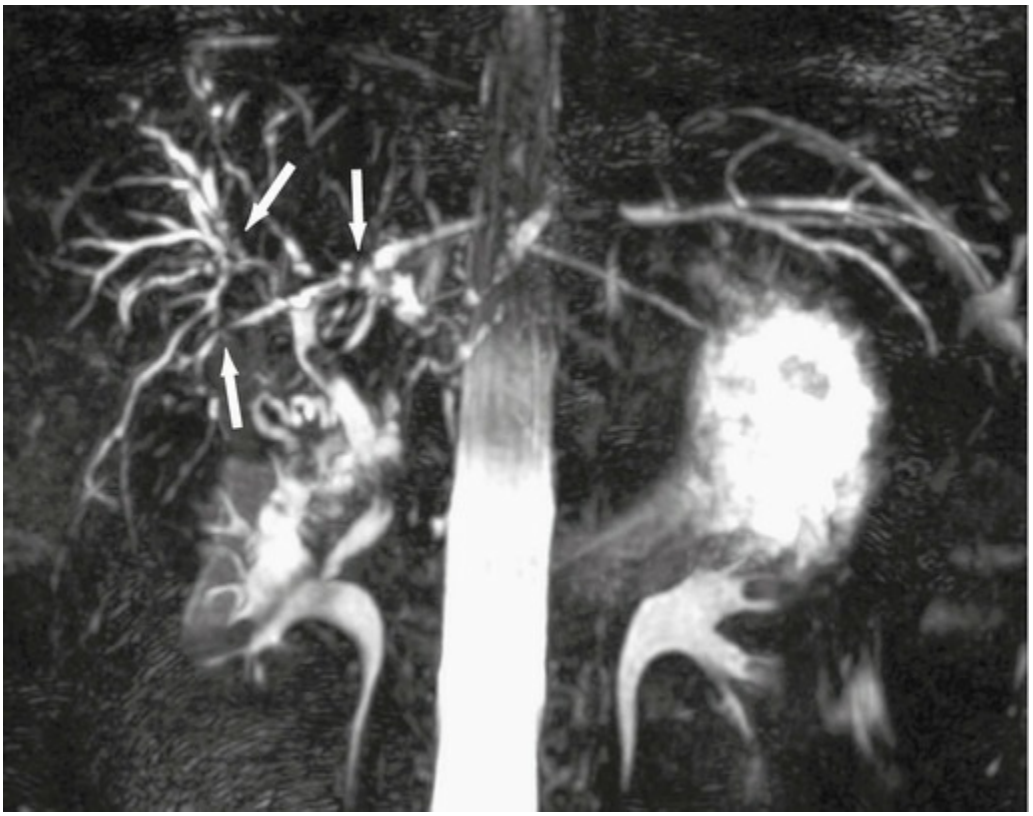


FIGURA 55-45 MRCP mostrando colangite esclerosante primária. Note as estenoses multiníveis (*setas*).

Tratamento

Não existe tratamento clínico efetivo para a PSC. Embora alguns trabalhos experimentais com o ácido ursodexosicólico tenham mostrado melhora dos testes de função hepática e do aspecto histológico quando comparado com o controle, isso não resultou em nenhuma melhora clínica quando seguido a longo prazo. Precocemente na doença, com sintomas leves, observação é uma abordagem razoável. A intervenção deve ser especificamente adaptada ao padrão da doença e suas manifestações clínicas. O tratamento clínico geralmente é direcionado para o processo de doença hepatobiliar sobrejacente; esses são agentes coleréticos, tais como o ácido ursodexosicólico, agentes imunossupressores, e agentes antifibrogênicos, tais como a colchicina. Entretanto, nenhum desses agentes têm mostrado benefício consistente. Quando realizado em um paciente sintomático, o tratamento endoscópico, consistindo de dilatação de estenoses com balão, tem mostrado aliviar o prurido, reduzindo a intensidade da colangite, e até mesmo prolongando a sobrevida.

Com a ausência de um tratamento clínico efetivo e durável nesta doença progressiva, e em última análise, fatal, propaga-se uma abordagem cirúrgica agressiva. As opções incluem procedimentos de reconstrução biliar e transplante hepático. Embora associada a colite ulcerativa, a proctocolectomia não parece afetar a progressão ou sobrevida da doença biliar em pacientes com ambos, colite ulcerativa e PSC. A reconstituição biliar é uma opção para pacientes com uma estenose prevalente na bifurcação hepática, para isso uma ressecção dessa região com colocação de *stents* de Silastic de longo prazo pode ser realizada. Com aumento do sucesso do transplante ortotópico de fígado, o uso de procedimentos de reconstrução biliar tem diminuído.

O transplante ortotópico de fígado parece ser a única opção de tratamento para tentar salvar os pacientes com disfunção hepática progressiva por PSC. As taxas de sobrevida para pacientes submetidos a transplante hepático por PSC é aproximadamente equivalente aos transplantados por outras doenças terminais não infecciosas do fígado, com taxa de sobrevida em cinco anos variando de 75 a 85%.[24] Embora o desenvolvimento do colangiocarcinoma em um fígado com PSC possa ser considerado como contraindicação ao transplante, alguns centros têm mostrado excelentes taxas de sobrevida, de até 70% em cinco anos, para pacientes com doença limitada com colocação intra-hepática que são submetidos a

um extenso protocolo de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes seguidos pelo transplante.[25] Como esses resultados não têm sido reproduzidos em outro lugar, o uso de transplante hepático para o tratamento de colangiocarcinoma ocorrendo em um quadro de PSC é limitado a protocolos experimentais. Após o transplante hepático, muitos pacientes com PSC desenvolvem estenoses, aumentando a possibilidade de recorrência da doença no fígado doador. A biópsia pode mostrar idênticos achados como o da doença primária, mas isso é obviamente complicado pela possibilidade de desenvolvimento de colangite esclerosante secundária a isquemia, infecção ou rejeição. Mesmo com o desenvolvimento das estenoses, a progressão da doença geralmente não segue o curso agressivo pela qual a PSC é conhecida.

Estenoses Biliares

As estenoses benignas do ducto biliar têm numerosas causas e geralmente afeta a árvore biliar extra-hepática, embora a colangio-hepatite também possa criar estenose biliar intra-hepática. Qualquer processo inflamatório ocorrendo ao longo do trajeto do ducto biliar comum causa uma estenose. Por exemplo, o processo inflamatório fibrótico de uma pancreatite crônica pode criar uma estenose da porção intrapancreática do ducto biliar. O padrão colangiográfico dessa estenose é o de uma estenose longa (2 a 4 cm), lisa e gradualmente afilada, do colédoco distal.

As estenoses podem ocorrer na porção média do ducto comum e estão frequentemente associadas a um processo na vesícula biliar. Qualquer processo inflamatório que envolva a vesícula e o cístico secundariamente pode inflamar o colédoco, causando uma obstrução. Alternativamente, um cálculo grande na bolsa de Hartmann comprime o ducto biliar adjacente e causa uma estenose aparente. Ambas são conhecidas com o diagnóstico de síndrome de Mirizzi (Fig. 55-46). Os pré-requisitos para essa síndrome, caracterizada por uma patologia da vesícula biliar causando icterícia obstrutiva, inclui um ducto cístico que curse paralelo ao ducto hepático comum, um cálculo impactado no colo da vesícula ou cístico, e uma obstrução do colédoco causada pelo cálculo ou resposta inflamatória. A inflamação resultante pode causar uma fístula colecistocoledociana. O tratamento da síndrome de Mirizzi é a colecistectomia, que pode requerer reparo do ducto hepático comum; quando existe uma grande fístula, pode ser necessária uma coledocojejunostomia.

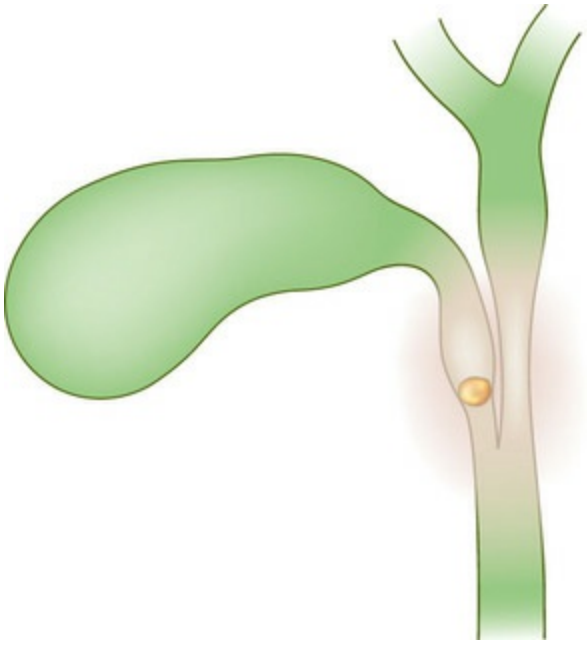


FIGURA 55-46 Síndrome de Mirizzi. Obstrução do ducto biliar por um processo inflamatório é a marca desta síndrome; a fístula colecistocoledociana pode ou não estar aparente.

Outras estenoses da árvore biliar são estenoses inflamatórias das coledocolitíases de longa duração, que tendem a ocorrer na porção intrapancreática do colédoco, e estenoses do esfíncter de Oddi. A CPRE com esfincterotomia, dilatação com balão, e a colocação de *stents* é geralmente vista como o tratamento

primário para estenoses benignas do colédoco, para fazer o diagnóstico e potencialmente tratar o processo. Os tratamentos endoscópicos e percutâneos podem oferecer sucesso a longo prazo em mais de 50% dos pacientes. Quando há insucesso, o tratamento cirúrgico com anastomose entre a árvore biliar com uma alça em Y de Roux tem mostrado resultados satisfatórios de até 90%.

Cistos Biliares

Os cistos da árvore biliar são raros, ocorrendo em menos que 1/100.000 pacientes, mas são mais comuns nos descendentes asiáticos e são três a oito vezes mais frequentes em mulheres do que em homens. Os cistos biliares, conhecidos como cistos do colédoco, são considerados condições pré-malignas que necessitam de ressecção cirúrgica. São comumente diagnosticados na infância, mas muitos só são identificados na idade adulta. Embora não provado, a teoria comumente aceita da sua patogênese baseia-se na tese de junção pancreaticobiliar anômala (APBJ; Figs. 55-47 e 55-48).

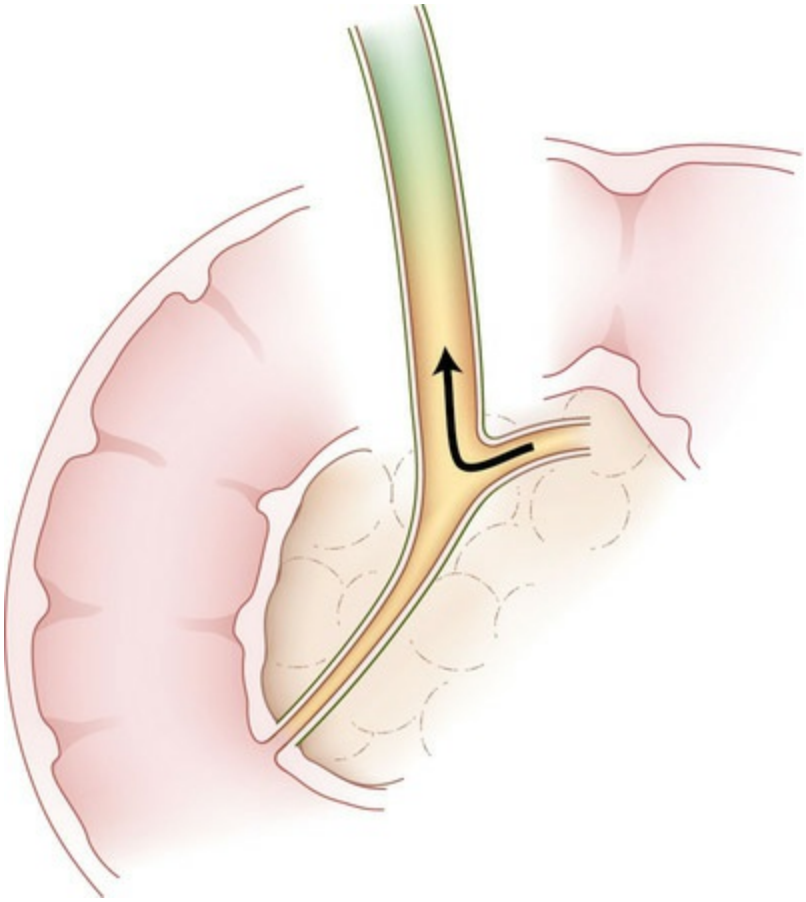


FIGURA 55-47 Junção pancreaticobiliar anômala. Com a fusão do CBD e do ducto pancreático muito antes de passarem através da parede duodenal, as secreções pancreáticas podem refluir no interior do CBD e podem causar dano ao ducto comum por pressão ou lesão química.

FIGURA 55-48 MRCP mostrando junção pancreaticobiliar anômala com canal comum longo. O ducto pancreático se funde com o CBD (*seta fina*) e o canal comum penetra no duodeno (*seta grossa*). Também nota-se nesta ilustração a dilatação fusiforme apenas do ducto biliar extra-hepático, como visto no cisto coledociano tipo I.

Com APBJ, o ducto pancreático e a árvore biliar se fundem para formar um canal comum antes de penetrar através da parede duodenal; APBJ é vista em até 90% dos pacientes com cistos coledocianos. Os ductos fundidos formam um longo canal comum, que possibilitam que a secreção pancreática reflua no interior da árvore biliar. Como o ducto pancreático tem pressões secretórias maiores que a árvore biliar, as secreções exócrinas pancreáticas refluem para o colédoco e podem inflamar e lesar a árvore biliar, resultando em degeneração cística.

A classificação original para cistos coledocianos de Alonso-Lej *et al.*, foi modificada por Todani *et al.* para incluir doença cística intra-hepática (Fig. 55-49).[26] O cisto coledociano mais comum, tipo I, envolve apenas a árvore biliar extra-hepática e é geralmente uma dilatação fusiforme. Os cistos tipo II surgem como um divertículo sacular do ducto biliar comum e podem ser confundidos com uma vesícula acessória. Os cistos tipo III apresentam uma dilatação cística do ducto biliar comum intramural, na intimidade da parede do duodeno, e também são conhecidos como coledococeles. Os cistos envolvendo a árvore biliar intra e extra-hepática são conhecidas como tipo IVa, sendo o tipo IVb representado por múltiplos cistos confinados à árvore biliar extra-hepática. Os cistos tipo V, também conhecidos como doença de Caroli, envolvem apenas os ductos intra-hepáticos. Os cistos tipo IV podem ser solitários mas geralmente envolvem difusamente todos os segmentos. Embora classificados como uma única doença, as discussões continuam quanto a possibilidade de constituírem mais de uma entidade patológica.

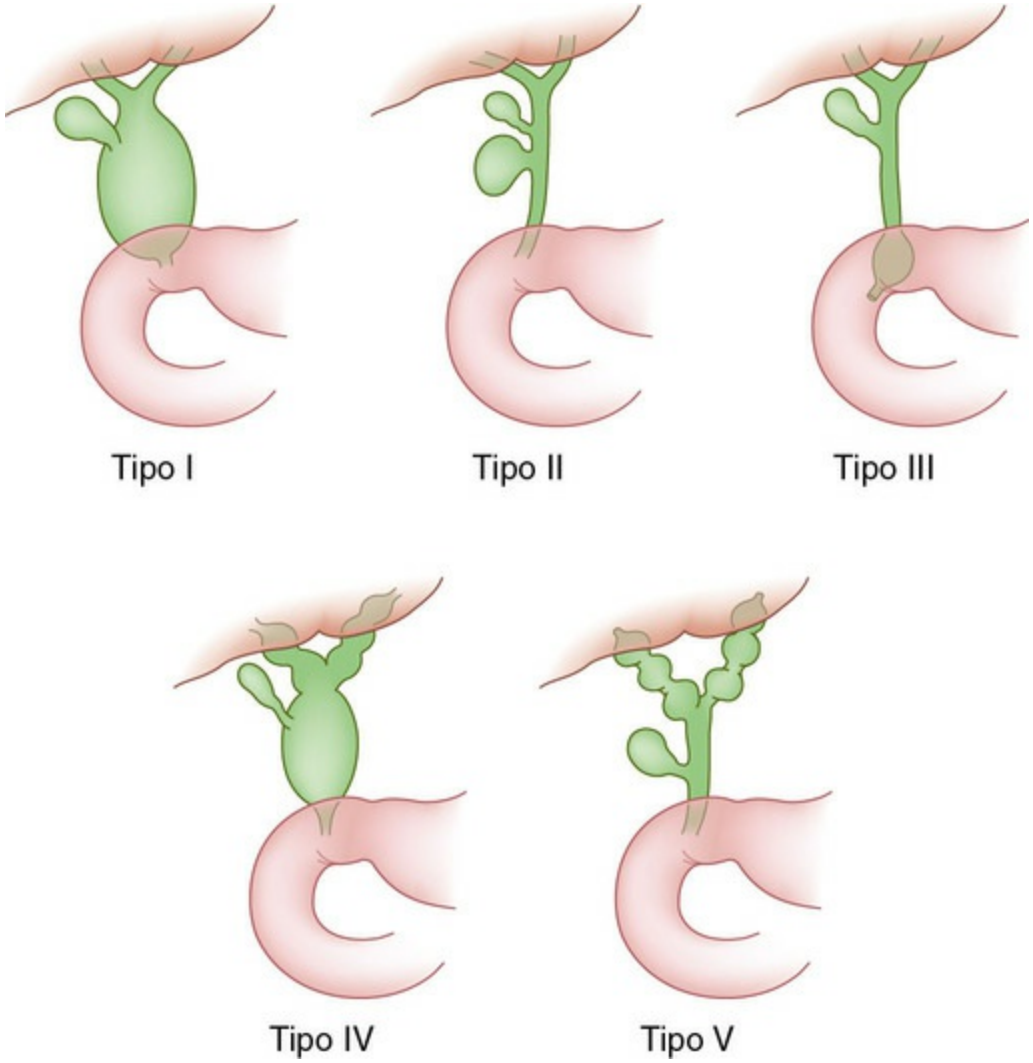


FIGURA 55-49 Classificação dos cistos coledocianos.

Apresentação

A apresentação clássica de icterícia, dor no quadrante superior direito e uma massa palpável na parte superior do flanco direito raramente ocorrem. Muitos pacientes têm dois ou três sintomas, com icterícia sendo o sintoma mais consistente antes de ser submetido a qualquer exame de imagem para o diagnóstico. Outros sintomas incluem náusea, prurido, e perda de peso. A doença de longa data pode induzir a lesão crônica do fígado como a cirrose. Colangite, pancreatite, fibrose hepática e malignidade têm sido relatadas na vigência do diagnóstico. Um achado incomum é o de uma ruptura aguda do cisto, com peritonite biliar subsequente.

A maioria das lesões biliares císticas são originalmente identificadas e subsequentemente diagnosticadas por exames de imagens, porque a apresentação de sintomas comuns é inespecífica. Com vulgarização da TC, o diagnóstico de um cisto coledociano é suspeitado, mas posteriormente classificado com MRCP. Na vigência de um cisto coledociano, o segmento biliar superior torna-se difícil de preencher, e, portanto, deve ser avaliado por via retrógrada. Tendo em vista este fato, a MRCP ajuda na realização de um colangiograma completo. O ducto biliar distal é difícil de ser avaliado pela MRCP, então a CPRE é mais útil para avaliar a árvore biliar distal e a junção ducto pancreático biliar. Exames laboratoriais podem identificar colestase e icterícia. Em estádios avançados da doença, pode-se observar a lesão hepática secundária e evidência de cirrose.

Como os cistos coledocianos são condições pré-malignas, a apresentação característica de um cisto coledociano pode ser a de um colangiocarcinoma. A incidência de malignidade em pacientes com cistos biliares varia de 10% a 30%. A patogênese parece ser a de um defeito genérico, porque toda a árvore biliar está sob risco, mesmo em porções não dilatadas, e a excisão completa de um cisto coledociano benigno

não elimina a possibilidade do desenvolvimento de um colangiocarcinoma subsequente.

A degeneração maligna do cisto é comum e cogita-se ser relacionada a irritação mucosa crônica pelo refluxo de enzimas pancreáticas.

Tratamento

O tratamento cirúrgico do cisto coledociano consiste na ressecção completa do cisto e reconstrução biliar apropriada. Historicamente, realizava-se a drenagem entérica do cisto sem ressecção, mas essa abordagem é complicada pela estase biliar recorrente, infecção e desenvolvimento de malignidade. Cistos tipo I são tratados por excisão cirúrgica completa, colecistectomia e hepaticojejunostomia em Y de Roux. A extensão proximal da ressecção deve continuar até a árvore biliar não dilatada e pode requerer anastomose com os ductos hepáticos esquerdo e direito. Se há fibrose pericística substancial, um plano intramural pode ser necessário para ressecar todo o epitélio enquanto deixa-se a camada externa fibrótica do cisto no lugar. O ducto distal é sepultado, com cuidado para não lesar o ducto pancreático. Os cistos tipo II devem ser ressecados completamente, e na presença de ABPJ, é apropriado um desvio entérico por uma hepaticojejunostomia em Y de Roux. Os cistos tipo III são incomuns e devem ser abordados por via transduodenal. Como a patogênese de cistos tipo III não é clara, e pode não envolver a ABPJ, a drenagem por via endoscópica pode ser suficiente. Na vigência de obstrução, a excisão transduodenal ou esfincteroplastia pode ser realizada. O tratamento cirúrgico para cistos tipo IV deve ser individualizado para a anatomia envolvida. Cistos tipo IV afetando apenas o ducto biliar extra-hepático devem ser tratados similarmente aos cistos do tipo I, com ressecção e hepaticojejunostomia. Os que apresentam extensão intra-hepática envolvendo apenas um lobo podem ser tratados com hepatectomia parcial e reconstrução. O tratamento cirúrgico da doença de Caroli varia da ressecção, se a doença é unilobar, até transplante hepático quando é detectada doença difusa.

Lesões Polipoides da Vesícula Biliar

São massas benignas da vesícula biliar comuns, e consistem de pseudotumores e adenomas. Pseudotumores são posteriormente divididos em pólipos de colesterol e adenomiomatose. Pólipos de colesterol se apresentam com lesões ecogênicas pediculadas da vesícula biliar, geralmente menores que 1 cm, e frequentemente múltiplos. Alternativamente, adenomiomatose é observada como uma lesão séssil localizada comumente no fundo da vesícula, com características microcísticas dentro da lesão, frequentemente maiores que 1 cm (Fig. 55-50). Os adenomas são proliferações benignas da parede da vesícula que podem ser difíceis de diferenciar de um adenocarcinoma no pré-operatório, porque a única diferença é a invasão transmural, e detectá-la por ultrassonografia pode ser um desafio. Tamanho maior que 10 mm é um fator de risco para adenocarcinoma, junto com crescimento, presença de cálculos na vesícula biliar, e idade acima dos 60 anos. O tratamento de toda lesão polipoide sintomática da vesícula biliar é a colecistectomia. Pacientes com uma lesão polipoide e fatores de risco para adenocarcinoma ou aqueles suspeitos de apresentar câncer *in situ* ou invasivo devem ser submetidos a colecistectomia convencional, porque a perfuração durante a laparoscopia pode disseminar células tumorais por toda a cavidade peritoneal. As lesões assintomáticas menores do que 10 mm, sem outro fator de risco e sem características ultrassonográficas sugerindo malignidade podem ser observadas com ultrassonografia seriada.

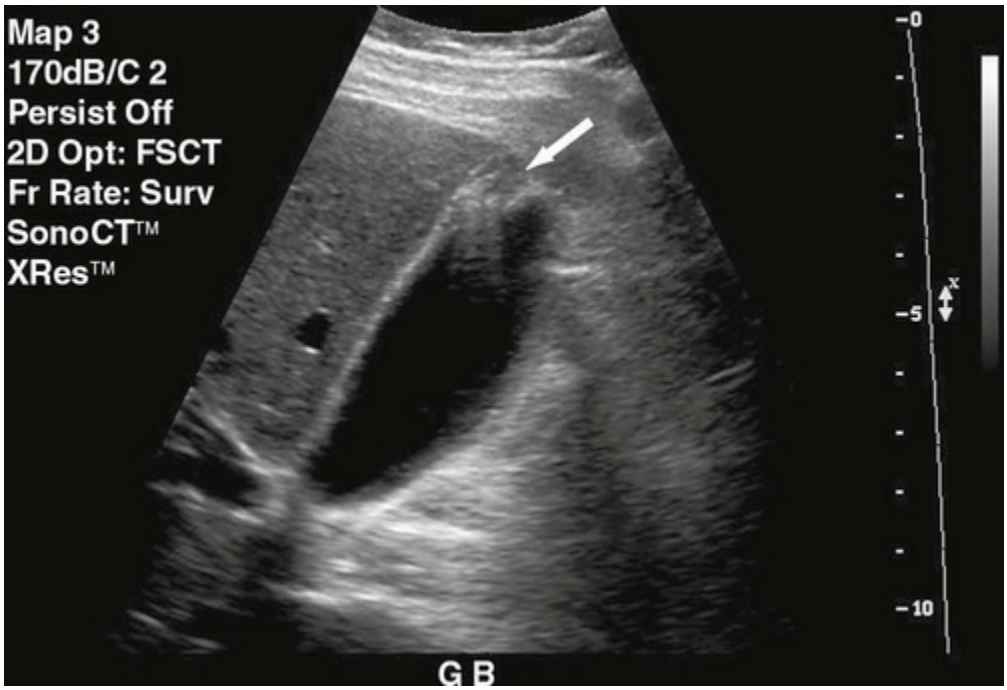


FIGURA 55-50 Ultrassonografia de adenomiomatose. Observa-se no fundo da vesícula um espessamento séssil (*seta*), com microcistos menores no interior, consistente com adenomiomatose.

Tumores Biliares Benignos

As proliferações intraluminais benignas da árvore biliar são incomuns, mas usualmente são adenomas. Essas lesões são proliferações gelatinosas ocorrendo principalmente no ducto biliar periampular se originando do epitélio glandular. A apresentação é de obstrução biliar, com icterícia e, às vezes, dor no quadrante superior direito. O tratamento consiste na ressecção completa com uma margem de epitélio normal, porque uma ressecção incompleta do epitélio comprometido traz um alto risco de recorrência. Essas lesões ocorrem no ducto periampular, então uma abordagem transduodenal pode ser utilizada.

As lesões inflamatórias da árvore biliar, conhecidas como pseudotumores ou doença benigna fibrosante, podem ser confundidas com colangiocarcinoma. Quando esse processo ocorre após uma intervenção cirúrgica da árvore biliar, a estenose tumor-símile pode ser o resultado da isquemia do ducto, com inflamação e fibrose subsequente. Alternativamente, pseudotumores podem ocorrer de novo; esses comumente afetam a árvore biliar extra-hepática acima da bifurcação.

Doença biliar maligna

Câncer da Vesícula Biliar

O carcinoma da vesícula biliar é uma neoplasia agressiva que traz um prognóstico sombrio. Os pacientes não têm sintomas específicos de apresentação, e, portanto, é comum a identificação em estádio avançado. O prognóstico desfavorável decorre da alta proporção de pacientes apresentando-se com doença avançada. Para pacientes com doença no estádio inicial, justifica-se uma abordagem cirúrgica mais agressiva.

Incidência

O carcinoma da vesícula geralmente se apresenta na sexta e sétima décadas de vida e é duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens. A etnia tem um papel importante no desenvolvimento do câncer da vesícula, com a maior incidência em mulheres da Índia e Paquistão. Entre a população norte-americana, americanos nativos e imigrantes da América Latina têm as maiores taxas.

Causa

Embora não provado cientificamente, a teoria prevalecente em relação ao câncer da vesícula, baseia-se na inflamação crônica com proliferação epitelial subsequente. Por conseguinte, a presença de colelitíase é considerada como fator de risco primário, e cálculos maiores (>3 cm) trazem um risco aumentado de desenvolvimento de câncer. Mais de 80% dos pacientes com carcinoma de vesícula têm colelitíase, e a lesão maligna da vesícula é aproximadamente sete vezes mais comum nos litiásicos do que em pacientes alitiásicos. O tipo de cálculo não se correlaciona com a incidência de câncer da vesícula. Outros fatores de risco incluem entidades que também podem causar inflamação na parede da vesícula, tais como APBJ, cistos de colédoco e PSC.

Vesícula em porcelana e pólipos de vesícula maiores que 10 mm são fatores de risco adicionais para o desenvolvimento do carcinoma. A calcificação extensa da parede da vesícula pode fragilizá-la, levando ao que se denomina de *vesícula em porcelana*, e leva a um risco de desenvolvimento de carcinoma.[27]

Patologia e Estadiamento

O carcinoma da vesícula é geralmente adenocarcinoma e espécimes patológicos mostram a progressão da displasia para carcinoma *in situ* e para carcinoma invasivo, como tem sido descrito para outros carcinomas e são estadiados utilizando-se o sistema de estadiamento *standard* TNM (Tabela 55-1).[28] Um pequeno subgrupo de carcinoma da vesícula é do subtipo papilar e envolve um prognóstico significativamente melhor. Essas lesões tendem a ter um curso indolente e são comumente limitadas a parede da vesícula no momento do diagnóstico (Fig. 55-51). Muitos carcinomas da vesícula, entretanto, têm doença sistêmica no momento do diagnóstico, com doença nodal em 35% e metástase a distância em 40%. A base de drenagem nodal do carcinoma da vesícula inclui o ligamento hepatoduodenal. Dali, linfonodos desenvolvidos podem se expandir para linfonodos para-aórticos próximo ao tronco celíaco e linfonodos pancreatoduodenais ao redor da artéria mesentérica superior. Como a drenagem venosa da vesícula inclui tributárias venosas diretas para o parênquima hepático, esses tumores podem disseminar diretamente no interior do segmento IV do fígado. Além disso, a disseminação transperitoneal é comum e pode evoluir para carcinomatose.

Tabela 55-1

Estadiamento do Câncer de Vesícula Biliar

Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular
T1a	Tumor que invade a lâmina própria
T1b	Tumor que invade a camada muscular
T2	Tumor que invade o tecido conjuntivo perimuscular, sem extensão além da serosa ou intra-hepática
T3	Tumor que perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou que invade diretamente o fígado e/ou outro órgão ou estrutura adjacente, tais como estômago, o duodeno, o cólon, o pâncreas, o omento e as vias biliares extra-hepáticas
T4	Tumor que invade a veia porta principal ou a artéria hepática, ou que invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas
Linfonodos Regionais	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos ao longo do ducto cístico, do ducto biliar comum, da artéria hepática e/ou da veia porta
N2	Metástase para linfonodos periaórticos, pericavais, da artéria mesentérica superior e/ou do tronco celíaco
Metástases a Distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Estádio Anatômico e Grupos Prognósticos			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIIA	T3	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, e cols (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7 ed, New York, Springer, pp 213-214.

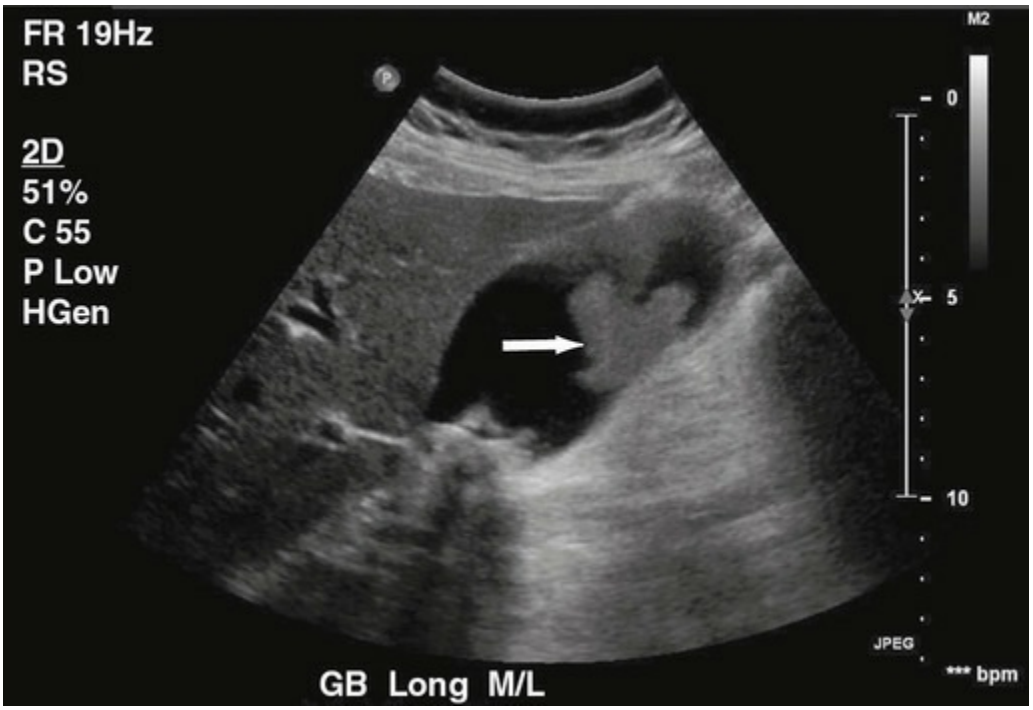


FIGURA 55-51 Ultrassonografia mostrando massa polipoide intraluminal na parede da vesícula biliar (*seta*) mas sem extensão extraluminal.

Apresentação Clínica

Como 90 % das neoplasias têm origem no fundo ou no corpo da vesícula, muitas não apresentam problemas até que a doença esteja avançada (Fig. 55-52). Sintomas de colecistite aguda, com obstrução do colo da vesícula, podem predizer um melhor prognóstico porque os pacientes com esses sintomas podem se apresentar em estádios precoces da doença. A perda de peso, icterícia ou massa abdominal estão associadas com estádios avançados da doença. Alguns pacientes descrevem sintomas de colecistite crônica na qual a dor se alterou recentemente em qualidade ou frequência. Outras queixas comuns incluem dor epigástrica crônica, saciedade precoce e plenitude.

FIGURA 55-52 TC mostrando câncer de vesícula biliar com invasão no interior do duodeno e parênquima hepático.

Diagnóstico

A ultrassonografia é geralmente o primeiro exame a ser utilizado na avaliação de dor no quadrante superior direito. Os achados ultrassonográficos do carcinoma da vesícula incluem uma lesão de forma irregular no espaço sub-hepático, massa heterogênea no lúmen da vesícula, e um espessamento assimétrico da parede da vesícula biliar. (Fig. 55-53). O achado de um pólipo com tamanho acima de 10 mm aumenta a suspeita de câncer de vesícula.

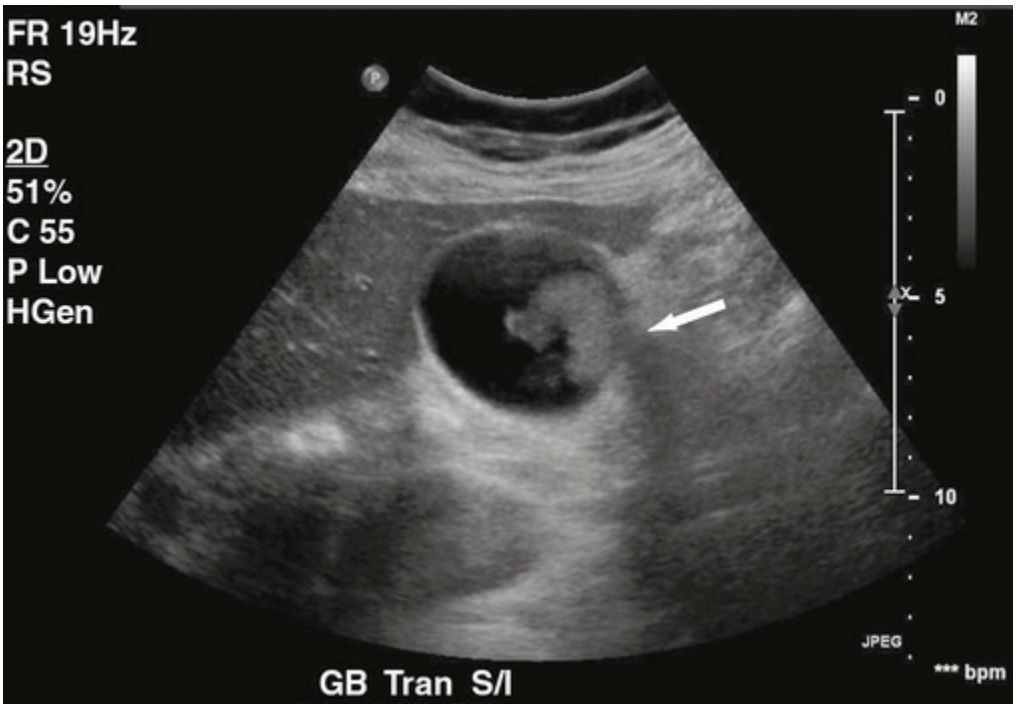


FIGURA 55-53 Ultrassonografia de massa na vesícula biliar com perda da continuidade da parede da vesícula (*seta*), sugerindo crescimento intraluminal.

A TC pode ser útil no estadiamento e, por conseguinte, no tratamento do câncer de vesícula. Embora a sensibilidade da TC para detecção da extensão direta no fígado seja baixa, a TC pode mostrar metástase peritoneal, metástases hepáticas parenquimatosas, linfadenopatia, e envolvimento vascular adjacente (Fig. 55-54). A colangiografia pode auxiliar a delinear a localização da obstrução em pacientes com câncer de vesícula, mas a maior parte desses pacientes são incuráveis. A TC trifásica (tridimensional) pode ser utilizada para identificar o envolvimento arterial hepático ou venoso portal. No quadro de irressecabilidade (envolvimento da veia porta ou hepático extenso) ou incurabilidade (metástases hepáticas ou peritoneais), métodos percutâneos para diagnóstico tecidual comprobatório devem ser utilizados.

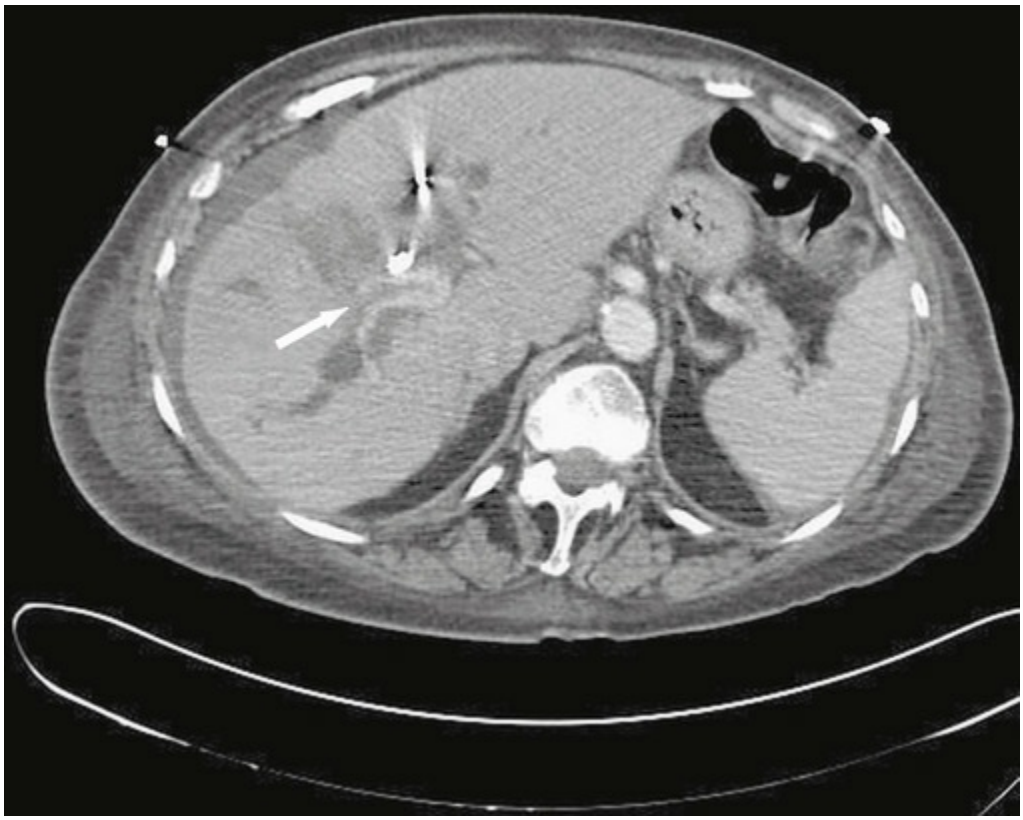


FIGURA 55-54 TC mostrando massa na vesícula com invasão local no interior da veia porta (*seta*).

Tratamento

A ressecção do câncer de vesícula biliar continua sendo o único potencial de cura. Pacientes com câncer de vesícula podem ser divididos em quatro subgrupos específicos de apresentação – pacientes com um pólipo incidental nos exames de imagem, pacientes com um achado incidental de câncer de vesícula biliar no momento ou logo após a colecistectomia, pacientes com suspeita pré-operatória de câncer de vesícula e pacientes com doença avançada no diagnóstico.

Pacientes com Achados Incidentais

Pólipos da Vesícula

Como os pólipos da vesícula maiores de 10 mm acarretam risco elevado de malignidade, a colecistectomia é o tratamento de escolha, e deve ser realizada por uma abordagem convencional, porque a perfuração laparoscópica em caso de carcinoma pode converter uma doença curável em uma incurável.

Carcinoma da Vesícula após a Colecistectomia

Com o achado de carcinoma após a colecistectomia, o tratamento subsequente depende do grau de penetração na parede da vesícula e margens cirúrgicas. Com lesões T1a, nas quais o carcinoma envolve a lâmina própria mas não invade a camada muscular, a colecistectomia deve ser suficiente para o tratamento. A possibilidade de doença linfonodal nestas circunstâncias é menor que 3%. Para aquelas que penetram na camada muscular mas não no tecido conectivo profundo ou serosa, classificadas com lesões T1b, a colecistectomia é suficiente contanto que as margens de ressecção estejam negativas. Com lesões T1b e invasão perineural, linfática ou vascular, a possibilidade de doença linfonodal aumenta significativamente e, portanto, uma colecistectomia alargada está indicada. A colecistectomia alargada é direcionada para obtenção de um ressecção R0 da doença, incluindo as bases da drenagem linfática. Portanto, deve ser incluída a ressecção dos linfonodos pericoledocianos, periportais, hepatoduodenais, celíacos direitos e pancreaticoduodenais posteriores. A ressecção do ducto cístico, incluindo a mucosa

não comprometida, pode requerer ressecção do ducto hepático comum com uma reconstrução em Y de Roux. Como a extensão local no interior do parênquima hepático é comum, resseca-se 2 cm de deste parênquima hepático aparentemente normal e que compõe a fossa da vesícula. Como têm sido relatadas recorrências nos locais dos portais, mesmo com doença *in situ*, todos os locais de portais também devem ser ressecados. O tratamento de pacientes com lesões T2, na qual o câncer se estende além da muscular mas não além da serosa, está indicado com uma abordagem similar com colecistectomia radical, porque mais de 40% desses pacientes têm metástases linfonodais e até 25% têm margens positivas quando tratados apenas com colecistectomia *standard* apenas.

Pacientes com Suspeita Pré-operatória de Carcinoma da Vesícula

Aos pacientes nos quais a avaliação pré-operatória sugere possivelmente câncer ressecável sem doença metastática deve ser oferecida uma tentativa de ressecção, mesmo sabendo-se que a sobrevida é pobre quando comparada aqueles achados incidentalmente. Esses pacientes tendem a apresentar com doença locorregional avançada e podem requerer ressecção hepática extensa. Como a intervenção cirúrgica provê a única chance de cura ou prolongamento da vida, a ressecção radical deve ser considerada para candidatos cirúrgicos adequados. Essa cirurgia começa com uma laparoscopia diagnóstica para identificar metástases hepáticas ou peritoneais de pequeno tamanho que iriam impedir a ressecção, evitando, portanto, uma cirurgia desnecessária. Em caso de doença metastática, estratégias não cirúrgicas devem ser utilizadas para paliação de sintomas. A ressecção radical em caso de lesões T3 ou T4 incluem pelo menos os segmentos IVb e V, mas mais frequentemente requer uma hepatectomia central, incluindo os segmentos IV, V e VIII. Se necessário, para atingir um status de margens R0, uma trissegmentectomia direita pode ser usada. A extensão direta do tumor para estruturas adjacentes tais como a flexura hepática não é uma contraindicação para ressecção enquanto margens negativas possam ser obtidas e toda a doença ressecada. A citorredução sem a possibilidade de ressecção completa não tem fundamento no tratamento do câncer de vesícula.

Pacientes com Doença Avançada na Apresentação

Muitos pacientes com neoplasia de vesícula se apresentam com doença avançada, então o objetivo da terapia é o tratamento paliativo dos sintomas. Os sintomas comuns que requerem paliação incluem icterícia, dor, e obstrução intestinal. A icterícia pode ser tratada por colocação endoscópica de *stents* biliares e próteses metálicas endobiliares autoexpansíveis que oferecem uma solução durável, com menor necessidade de intervenções repetidas do que as próteses plásticas. A dor é geralmente tratada com sedativos orais, mas pode evoluir para a necessidade de sedação com opiáceos parenterais em ambiente hospitalar. A neurólise percutânea do gânglio celíaco pode auxiliar na paliação da dor. A oclusão intestinal é geralmente uma obstrução ao esvaziamento gástrico em consequência da extensão local do tumor e é geralmente tratada com *stents* endoscópicos na parede duodenal. Infelizmente, nem quimioterapia, nem radioterapia mostraram benefícios de sobrevida no tratamento do câncer de vesícula.

Sobrevida

A sobrevida dos pacientes diagnosticados com câncer de vesícula é dependente do estádio da doença na apresentação e de se a ressecção cirúrgica é realizada. Fatores independentes que afetam a sobrevida incluem status T, status N, diferenciação histológica, e envolvimento do ducto biliar comum.[29] Os avanços no tratamento cirúrgico e a extensão da ressecção levaram a uma melhora na sobrevida, embora a maioria dos pacientes se apresentem em estádio avançado e não sejam candidatos a ressecção. Pacientes com lesão T1a, limitados a mucosa e lâmina própria, têm um prognóstico excelente. A ressecção completa de lesões T1b com margens negativas também proporciona um prognóstico favorável. A sobrevida de pacientes com lesões T2 depende do status linfonodal e a ressecção radical nesta situação aumentou a sobrevida em cinco anos de aproximadamente 20% para mais de 60%. A sobrevida em cinco anos de pacientes com lesões T3 é menor que 20%, e pacientes com lesões T4 têm a sobrevida média em meses. Pacientes com doença metastática na apresentação têm uma sobrevida mediana de 13 meses. Como muitos pacientes com câncer de vesícula se apresentam com doença avançada, a sobrevida global do câncer de vesícula é menor que 15%.

Câncer do Ducto Biliar

O colangiocarcinoma é uma doença rara que acarreta um prognóstico sombrio. Historicamente, a

avaliação e o manejo do colangiocarcinoma necessitaram de uma divisão arbitrária do ducto biliar em terços, baseada na localização da obstrução. As lesões do terço médio, entretanto, são decididamente raras, então as investigações têm sido focadas recentemente em lesões peri-hilares e intra-hepáticas, conhecidas como lesões proximais, *versus* aquelas acometendo a região periampular, denominada doença distal. Mais de dois terços de todos os colangiocarcinomas envolvem a árvore biliar proximal, junto a bifurcação, conhecidos como tumores de Klatskin (Tabela 55-2).

Tabela 55-2

Estadiamento do Câncer do Ducto Biliar Intra-hepático

Tumor Primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ* (tumor intraductal)
T1	Tumor solitário sem invasão vascular
T2a	Tumor solitário com invasão vascular
T2b	Tumores múltiplos, com ou sem invasão vascular
T3	Tumor perfurando o peritônio visceral ou envolvendo estruturas locais extra-hepáticas por extensão direta
T4	Tumor com invasão periductal
Linfonodos Regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástases a Distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

Estádio Anatômico e Grupos Prognósticos			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IVA	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, e cols (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7 ed, New York, Springer, pp 203-204.

Fatores de Risco

Embora muitos pacientes com colangiocarcinoma não apresentem causa identificável, o risco do desenvolvimento de colangiocarcinoma parece se correlacionar com inflamação crônica na árvore biliar e proliferação celular compensatória. Entretanto, um número de doenças predisponentes acarreta um risco aumentado de desenvolvimento do colangiocarcinoma. Lesões congênitas, tais como cistos coledocianos, predispõem ao desenvolvimento do colangiocarcinoma pela exposição do epitélio biliar a secreções

pancreáticas tóxicas. O colangiocarcinoma é mais prevalente no sudeste asiático, onde a infecção pelos parasitas hepáticos *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini* causam inflamação biliar crônica, com obstruções e estenoses. A colangite piogênica recorrente é caracterizada pela formação de cálculos primários do ducto biliar com infecção e acarreta um risco de desenvolvimento do colangiocarcinoma. Finalmente, PSC, com suas estenoses multifocais autoimunes das árvores biliares intra e extra-hepáticas, envolve um risco aumentado de colangiocarcinoma. Apesar de casos esporádicos de colangiocarcinoma tenderem a ocorrer na bifurcação, pacientes com PSC podem ter doença multifocal, que é não passível de ressecção. Medicações e carcinógenos químicos têm estado associados com o desenvolvimento de colangiocarcinoma, incluindo Thorotrast®, contraceptivos orais, asbestos e tabagismo.

Estadiamento e Classificação

Os três subtipos patológicos distintos incluem colangiocarcinoma esclerosante, papilar e nodular. O colangiocarcinoma esclerosante tende a ocorrer nos ductos biliares proximais, causando fibrose periductal em um padrão concêntrico e uma oclusão ductal circunferencial. Os subtipos papilar e nodular tendem a ocorrer em colangiocarcinomas distais e se apresentam como crescimento intraluminal. No subtipo nodular, uma tumoração firme baseada na parede do ducto pode ser vista crescendo no interior do lúmen ductal, enquanto o subtipo mais comum, o papilar, aparece como uma lesão polipoide que é de consistência mole, com menos fibrose periductal e um prognóstico melhor.

O estadiamento do colangiocarcinoma depende do sistema de estadiamento TNM, mas é significativamente baseado na localização anatômica. As três subdivisões dos estádios incluem intra-hepático (Tabela 55-2), extra-hepático (Tabela 55-3) e ducto biliar distal (Tabela 55-4).[28] Similar a muitos adenocarcinomas, a invasão local direta e a disseminação linfonodal regional são comuns e predizem pior prognóstico. Tumores confinados ao ducto biliar (T1), e aqueles se estendendo além do ducto biliar mas sem invadir estruturas adjacentes tais como a artéria hepática ou veia porta (T2), apresentam um prognóstico significativamente melhor do que aqueles que invadem qualquer estrutura adjacente. Os dois fatores patológicos que mais influenciam no prognóstico subsequente são a ressecção completa até margens livres (R0) e a ausência de metástases linfonodais.

Tabela 55-3

Estadiamento para Câncer do Ducto Biliar Peri-hilar

Tumor Primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor confinado ao ducto biliar, sem extensão além da camada muscular ou tecido fibroso
T2a	Tumor invadindo além da parede do ducto biliar para o tecido adiposo circunjacente
T2b	Tumor invade o parênquima hepático adjacente
T3	Tumor invade ramos unilaterais da veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou os ductos biliares secundários bilateralmente; ou ductos biliares secundários unilateralmente com envolvimento contralateral da veia porta ou artéria hepática
Linfonodos Regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase para linfonodos regionais (incluindo linfonodos ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
N2	Metástase para linfonodos periaórticos, pericavais, artéria mesentérica superior, e/ou artéria celíaca
Metástases a Distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

Estádio Anatômico e Grupos Prognósticos			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2a-b	N0	M0
Estádio IIIA	T3	N0	M0
Estádio IIIB	T1-3	N1	M0
Estádio IVA	T4	N0-1	M0
	Qualquer T	N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, e cols (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7 ed, New York, Springer, pp 213-214.

Tabela 55-4

Estadiamento para Câncer do Ducto Biliar Distal

Tumor Primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar
T2	Tumor invade além da parede do ducto biliar
T3	Tumor invade a vesícula, pâncreas, duodeno, ou outros órgãos adjacentes sem envolver do tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T4	Tumor invade o tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
Linfonodos Regionais (N)	
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástases a Distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

Estádio Anatômico e Grupos Prognósticos			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio Ia	T1	N0	M0
Estádio Ib	T2	N0	M0
Estádio IIa	T3	N0	M0
Estádio IIb	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

De Edge SB, Byrd DR, Compton CC, e cols (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7 ed, New York, Springer, pp 213-214.

Apresentação Clínica

A apresentação do colangiocarcinoma depende do local de origem e manifestações de obstrução biliar nesta topografia. A icterícia indolor é um sintoma comum, mas pacientes com obstrução unilobar de um ducto biliar podem evoluir com atrofia lobar unilateral e hipertrofia lobar contralateral subsequente (Fig. 55-55). A compensação hepática resultante pode postergar o diagnóstico até estádios tardios da doença. Consequentemente, o colangiocarcinoma causando obstrução biliar na bifurcação hepática ou abaixo dela, tende a se apresentar em estádios mais precoces que os colangiocarcinomas intra-hepáticos. Com a obstrução da árvore biliar, as manifestações comuns de hiperbilirrubinemia direta, como prurido, colúria e esteatorreia podem ser observadas. Os colangiocarcinomas tendem a se disseminar em uma via submucosa, com invasão perineural associada, mas queixas de dor constante na apresentação sugerem doença mais avançada.

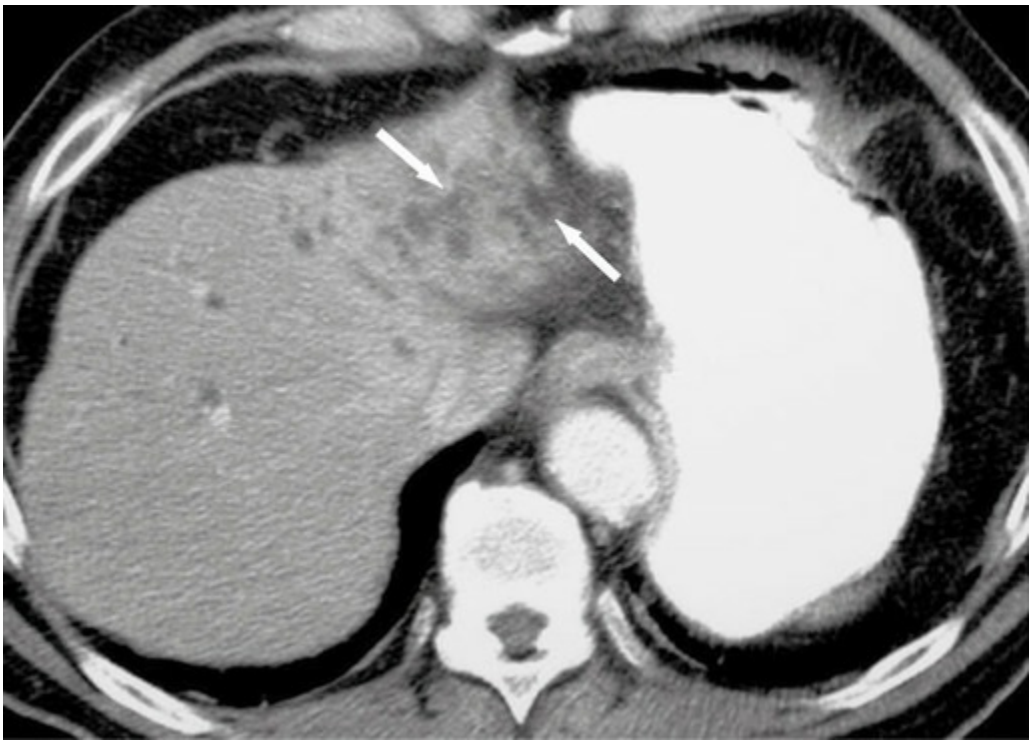


FIGURA 55-55 TC com colangiocarcinoma com atrofia lobar esquerda causada por obstrução do ducto esquerdo. Notadas raízes biliares dilatadas no lobo esquerdo atrofiado (*setas*).

Diagnóstico e Avaliação de Ressecabilidade

No momento da internação, a maioria dos pacientes apresenta manifestações de icterícia obstrutiva com hiperbilirrubinemia e um nível elevado de fosfatase alcalina. Outros marcadores de função hepática, tais como tempo de protrombina e dosagem de albumina, geralmente não são afetados, a menos que ocorram tardiamente na doença ou na obstrução biliar de evolução longa. Marcadores tumorais, incluindo antígeno carcinoembriogênico (CEA) e antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), não são confiáveis para o diagnóstico de colangiocarcinoma, mas podem ser avaliados no pós-operatório na vigilância de recorrência.

A avaliação radiológica da icterícia inclui uma ultrassonografia do quadrante superior direito, que pode mostrar dilatação ductal intra-hepática, mas geralmente não identifica o local da obstrução. Com colangiocarcinomas hilares, a vesícula e a árvore biliar extra-hepática visualizadas geralmente estão descomprimidas, enquanto lesões distais apresentam dilatação biliar ductal extra-hepática e distensão da vesícula. Cortes transversais de TC tornam possível não apenas a avaliação de doença metastática, mas também a possibilidade de ressecabilidade. A localização do tumor pode ser identificada e sua relação com estruturas vasculares também pode ser avaliada. A identificação de uma anatomia aberrante e a determinação de envolvimento lobar ou segmentar por TC são úteis para o planejamento pré-operatório.

Formalmente, a TC isoladamente é insuficiente para a avaliação da viabilidade e adequação da ressecção. A colangiografia por MRCP, PTC ou CPRE auxilia a determinar a extensão proximal da ressecção. A colangiografia endoscópica envolve o risco adicional de colangite pela introdução de bactérias entéricas no interior de uma porção não drenada da árvore biliar. Metástases intra-hepáticas bilobares ou qualquer doença extra-hepática são contraindicações para uma ressecção, como também o envolvimento de ramos ductais biliares secundários bilaterais. Como a exérese completa (R0) é a única estratégia que permite a possibilidade de cura, outras contraindicações à ressecção incluem o envolvimento do ramo principal da veia porta (Fig. 55-56), o comprometimento lobar arterial hepático bilateral, e atrofia lobar com envolvimento da veia porta ou ramos biliares contralaterais. O comprometimento de estruturas vasculares unilobares é tratado com ressecção primária do lobo afetado em continuidade e, portanto, não é uma contraindicação.

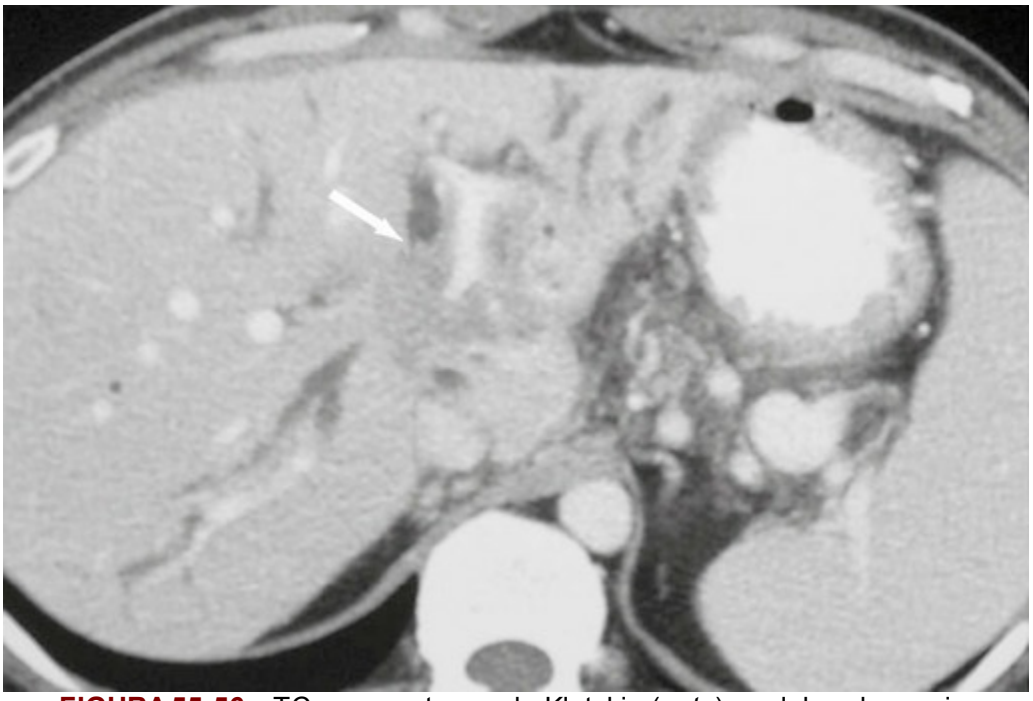


FIGURA 55-56 TC com um tumor de Klatskin (*seta*) englobando a veia porta principal, consistente com doença irressecável.

O diagnóstico por amostra tecidual prévia à ressecção em pacientes cirúrgicos é desnecessário. Com icterícia obstrutiva, a citologia biliar e a escovação são pouco confiáveis, e, deste modo, uma citologia negativa não exclui malignidade. Por conseguinte, uma tentativa invasiva de estabelecer um diagnóstico antes da ressecção acarreta riscos mas não altera o manejo subsequente. Estabelecer um diagnóstico por amostra tecidual (biópsia) é apenas importante quando o paciente não é um candidato cirúrgico. Entretanto, a drenagem biliar pré-operatória pode ser útil em casos selecionados. Em pacientes com colangiocarcinoma distal, a drenagem biliar pré-operatória aumenta a taxa de complicações infecciosas da ressecção, mas é geralmente útil para aqueles com hiperbilirrubinemia pré-operatória (nível de bilirrubina > 10 mg/dL) e naqueles casos com um intervalo prolongado entre a internação e a ressecção. Para pacientes com colangiocarcinoma hilar, a ressecção hepática continua sendo um fator importante na estratégia cirúrgica. No caso de uma obstrução biliar completa, a ressecção hepática apresenta um risco adicional de sangramento, sepse e insuficiência hepática. Nesse caso, a drenagem dos segmentos obstruídos, mas não comprometidos, pode aumentar a hipertrofia pós-ressecção do fígado remanescente,[30,31] porém pode aumentar as complicações infecciosas peroperatórias.[32]

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

Com a suspeita clínica de colangiocarcinoma em candidatos cirúrgicos adequados sem contraindicações à ressecção, a exploração deve ocorrer, mesmo na ausência de diagnóstico por biópsia tecidual confirmada. Entre 7% a 15% dos pacientes submetidos a ressecção por suspeita de malignidade biliar são portadores de doenças benignas. Alternativamente, mais do que 50% dos pacientes submetidos a exploração apresentam achados que impedem a ressecção, tais como metástases peritoneais, metástases hepáticas ou lesões localmente avançadas.

Colangiocarcinoma Distal

O colangiocarcinoma distal é tratado com duodenopancreatectomia. Como essas lesões tendem a crescer em um plano submucoso, um exame histopatológico de congelamento da margem proximal do ducto biliar ajuda a assegurar uma ressecção R0. Esta continua sendo um dos fatores prognósticos mais importantes para essa doença, com taxas de sobrevida em cinco anos de até 50% em pacientes linfonodo-negativos com ressecção R0.

Colangiocarcinoma Proximal

O tratamento cirúrgico do colangiocarcinoma proximal envolve a ressecção de tecido linfonodal regional e ressecção em bloco do colédoco com parênquima hepático necessário para obter margens livres da doença. A classificação do tumor de Bismuth-Corlette avaliando as ramificações biliares auxilia no planejamento cirúrgico (Fig. 55-57).[33] As lesões tipos I e II são tratadas com ressecção do ducto comum, colecistectomia e uma margem de ressecção de 5 a 10 mm. As lesões tipo II também podem necessitar de ressecção hepática parcial, que comumente inclui a exérese do lobo caudado. A ressecção do ducto biliar e tecido linfonodal requer a esqueletização da artéria hepática e veia porta. A reconstituição é realizada utilizando-se uma alça de jejuno em Y de Roux. As lesões tipo III e IV podem envolver ressecções complexas e reconstruções da veia portal, artéria hepática, ou ambos. Com a ressecção de ductos biliares secundários, o uso de *stents* transanastomóticos é feito de forma liberal para possibilitar a cicatrização e mesmo a confirmação da integridade da anastomose.

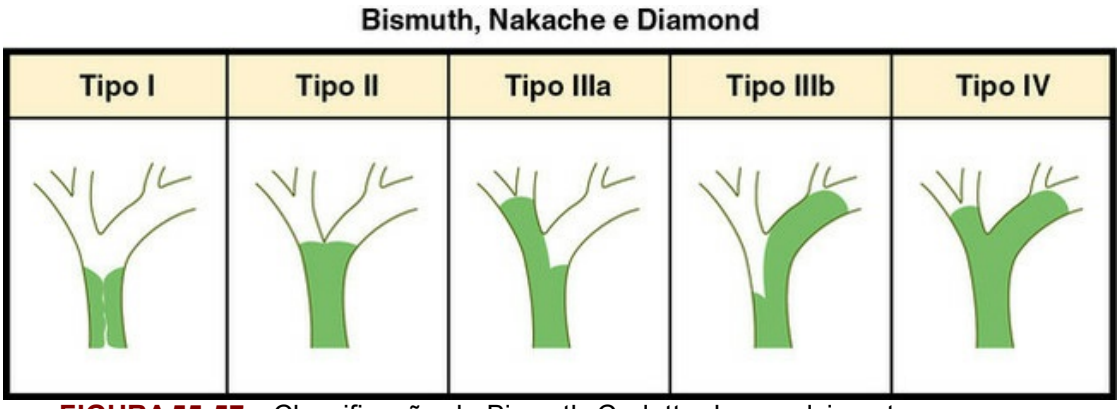


FIGURA 55-57 Classificação de Bismuth-Corlette de envolvimento tumoral.

Uma melhora substancial na sobrevida a longo prazo tem se correlacionado com a extensão aumentada da ressecção hepática para obter margens de ressecção negativas. O conceito de margens negativas é variável, porém é importante por estar associado ao resultado.[34] A sobrevida em cinco anos, tão altas como 59%, têm sido relatadas em séries selecionadas e, com ressecção vascular e técnicas de reconstrução, as taxas de ressecabilidade também se elevam.[35] O aumento da magnitude da operação tem sido correlacionado com uma expectativa da elevação do índice da mortalidade operatória de 2% a 4% e 3% a 11%.

Paliação

Em pacientes portadores de doença irressecável, ou considerada incurável, pré-operatoriamente, devem ser utilizadas todas as tentativas de minorar seus sintomas de forma não cirúrgica. Os objetivos da paliação devem incluir o alívio da icterícia, o controle da dor, e a atenuação da obstrução duodenal, se necessário. A paliação cirúrgica não tem mostrado prolongar a sobrevida ou reduzir as taxas de complicação, devendo ser, deste modo, reservada para candidatos comprovadamente irressecáveis ou metastáticos no momento da cirurgia. Dependendo da localização da obstrução biliar, acessos percutâneos ou endoscópicos objetivando uma drenagem podem ser utilizados, e a colocação de um *stent* metálico autoexpansível oferece uma solução durável. Quando são utilizados *stents* plásticos, pode ser necessária manipulação adicional ou colocação de *stents* subsequentes. Para colangiocarcinomas distais, a CPRE é a via preferida da drenagem não cirúrgica, enquanto a PTC é mais útil nos tumores proximais. A drenagem de lobos atróficos com *stents* não melhora a paliação da doença. A dor pode ser tratada com sedativos opiáceos orais. Opiáceos IV e mesmo infiltrações percutâneas do plexo celíaco têm mostrado algum benefício. Para os colangiocarcinomas distais, nos quais pode ocorrer a obstrução duodenal, a colocação de próteses duodenais por via endoscópica pode aliviar a obstrução nesta condição pré-terminal.

Tratamento Clínico

A quimioterapia tem sido capaz de propiciar um aumento da sobrevida em pacientes com

colangiocarcinoma. Adicionalmente, a radioterapia não mostrou afetar a sobrevida de forma prospectiva. Por essa razão, nem quimioterapia nem radioterapia são utilizadas rotineiramente no contexto do tratamento adjuvante e neoadjuvante. Embora alguns estudos prospectivos tenham assinalado um pequeno benefício na sobrevida com a radioterapia adjuvante, estudos prospectivos de radioterapia adjuvante não mostraram qualquer benefício em pacientes completamente ressecados. A radioterapia pode oferecer uma pequena vantagem em sobrevida quando utilizada como complemento da ressecção na vigência de doença residual microscópica. A maioria dos estudos têm relatado uma resposta clínica de menos de 10%. Mesmo na ausência de dados que sustentem, a quimiorradioterapia adjuvante é utilizada de rotina em muitos centros, mas entendemos que deva ser limitada a pacientes com doença linfonodal, àqueles com ressecção R1, ou nos que compõem o grupo de ensaios clínicos.

Resultados

A sobrevida a longo prazo é altamente dependente do estádio da doença na internação e quando a exérese cirúrgica obtém margens livres da doença. Com o uso da ressecção do ducto comum com hepatectomia parcial, o índice de margens negativas tem aumentado para mais de 75%. Isso resultou em um aumento na sobrevida em cinco anos de 20% a 45% na maioria das séries. Embora as taxas de morbidade de 35% a 50% sejam comuns, as taxas de mortalidade são geralmente baixas (<10%). Em caso de carcinomas do ducto biliar distal, as taxas de ressecção são geralmente maiores, com sobrevida em cinco anos, similares entre os pacientes submetidos a ressecções R0. Como não há alternativa terapêutica confiável, a sobrevida média de pacientes não ressecados varia de cinco a oito meses.

Como margens negativas são mais fáceis de se obter explantando o fígado, alguns preconizam hepatectomia total com transplante hepático como tratamento.[36] Infelizmente, a experiência inicial com transplante terapêutico foi envolvida pelas altas taxas de mortalidade e recorrência. Mesmo as ressecções mais radicais e agressivas com transplantes multiviscerais não têm mostrado benefício de sobrevida. Por essa razão, na ausência de um estudo clínico específico, o colangiocarcinoma é considerado uma contraindicação para o transplante. Entretanto, alguns centros têm tentado quimioirradiação neoadjuvante seguida por exploração para a avaliação de ressecabilidade e metástases, e finalmente transplante, com aumento da sobrevida em comparação com a ressecção simples.[37] Até o presente, o papel do transplante no manejo do colangiocarcinoma é, na melhor das hipóteses, controverso, e deve ser limitado a protocolos de pesquisa.

Metástases e outros tumores

Qualquer tumor primário e/ou metastático afetando o fígado pode causar obstrução biliar. Os exemplos mais comuns incluem doença linfonodal portal de adenocarcinoma, tais como carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma pancreático e carcinoma colorretal. Os linfonodos metastáticos podem comprimir o ducto biliar comum em qualquer ponto ao longo de sua extensão. O linfoma pode afetar a cadeia portal linfonodal e, quando restrito aos linfonodos periportais, é extremamente difícil de diferenciá-lo do colangiocarcinoma. O posicionamento de *stents* plásticos temporários para aliviar a obstrução é geralmente a única intervenção biliar terapêutica viável, porque os linfomas geralmente irão responder a quimioterapia e a obstrução usualmente será resolvida.

Lesões primárias do fígado ou doença metastática podem obstruir a árvore biliar por compressão direta ou extensão, como observado no carcinoma hepatocelular, mas esse fenômeno não cria um crescimento biliar intraluminal. Raramente, as células tumorais podem realmente penetrar na árvore biliar e embolizar distalmente. Os cistoadenomas ou cistoadenocarcinomas biliares intra-hepáticos podem obstruir o ducto biliar diretamente ou pelo deslocamento de mucina que eles produzem.

Leituras sugeridas

Endo, I., Gonen, M., Yopp, A. C., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008; 248:84–96. *Esse artigo documenta o aumento da ressecção hepática, técnicas de reconstrução vascular, e resultados em pacientes com colangiocarcinoma.*

Heimbach, J. K., Gores, G. J., Haddock, M. G., et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006; 82:1703–1707. *Esse artigo mostra os resultados impressionantes vistos no manejo do colangiocarcinoma quando quimiorradioterapia neoadjuvante é combinada com transplante hepático em ensaios clínicos estritamente controlados.*

Massarweh, N. N., Flum, D. R. Role of intraoperative cholangiography in avoiding bile duct injury. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:656–664. *Esse artigo sumariza o debate atual em relação ao papel da colangiografia em minimizar as taxas de danos e lesões ao ducto biliar.*

Nuzzo, G., Giuliante, F., Giovannini, I., et al. Advantages of multidisciplinary management of bile duct injuries occurring during cholecystectomy. *Am J Surg*. 2008; 195:763–769. *Esse artigo enfatiza a importância do manejo multidisciplinar e os papéis relativos a cirurgia, acesso percutâneo, e terapia endoscópica no cuidado coordenado as lesões biliares.*

Sicklick, J. K., Camp, M. S., Lillemoe, K. D., et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg*. 2005; 241:786–792. *Esse artigo sumariza uma grande série de injúrias do ducto biliar e as estratégias utilizadas no reparo.*

Strasberg, S. M., Hertl, M., Soper, N. J. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995; 180:101–125. *Esse artigo sumariza um grande conjunto de dados de lesões biliares ocorridas durante colecistectomia laparoscópica e cria um esquema de classificação pelos padrões de injúria.*

Todani, T., Watanabe, Y., Narusue, M., et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977; 134:263–269. *Esse é um clássico artigo resumindo o sistema de classificação para cistos de colédoco e sua associação com câncer.*

Walsh, R. M., Henderson, J. M., Vogt, D. P., et al. Long-term outcome of biliary reconstruction for bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomies. *Surgery*. 2007; 142:450–456. *Esse artigo enfatiza os detalhes do tratamento cirúrgico e o uso de stents de longa data no tratamento das injúrias biliares.*

Way, L. W., Stewart, L., Gantert, W., et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg*. 2003; 237:460–469. *Antes desse artigo, a maioria das análises de lesões biliares atribuía o erro à inexperiência. Analisando os fatores humanos, esse artigo observa os padrões de análise, explicando, assim, porque mesmo cirurgiões hepatobiliares experientes podem lesar um ducto biliar na realização dessa cirurgia.*

Referências bibliográficas

1. Couinard, C. Les envelopes vasculobiliares de foie ou capsule de Glisson: Leur interet dans la chirurgie vesiculaire, les resections hepatique et l'abord du hile du foie. *Lyon Chir*. 1954; 49:589–615.
2. Admirand, W. H., Small, D. M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest*. 1968; 47:1043–1052.
3. Gurusamy, K., Samraj, K., Gluud, C., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2010; 97:141–150.

4. Petelin, J. B. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2003; 17:1705–1715.
5. Horwood, J., Akbar, F., Davis, K., et al. Prospective evaluation of a selective approach to cholangiography for suspected common bile duct stones. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92:206–210.
6. Lee, J. K., Ryu, J. K., Park, J. K., et al. Roles of endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55:1981–1985.
7. van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., de Vries, A. C., et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: A prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2009; 250:68–75.
8. Strasberg, S. M., Hertl, M., Soper, N. J. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995; 180:101–125.
9. Ito, K., Ito, H., Tavakkolizadeh, A., et al. Is ductal evaluation always necessary before or during surgery for biliary pancreatitis? *Am J Surg*. 2008; 195:463–466.
10. Boerma, D., Rauws, E. A., Keulemans, Y. C., et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: A randomised trial. *Lancet*. 2002; 360:761–765.
11. Adamsen, S., Hansen, O. H., Funch-Jensen, P., et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: A prospective nationwide series. *J Am Coll Surg*. 1997; 184:571–578.
12. Rogers, S. J., Cello, J. P., Horn, J. K., et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg*. 2010; 145:28–33.
13. Way, L. W., Stewart, L., Gantert, W., et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg*. 2003; 237:460–469.
14. Massarweh, N. N., Flum, D. R. Role of intraoperative cholangiography in avoiding bile duct injury. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:656–664.
15. Bismuth, H., Majno, P. E. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg*. 2001; 25:1241–1244.
16. Lillemoe, K. D. Current management of bile duct injury. *Br J Surg*. 2008; 95:403–405.
17. Sicklick, J. K., Camp, M. S., Lillemoe, K. D., et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: Perioperative results in 200 patients. *Ann Surg*. 2005; 241:786–792. [discussion 793-785].
18. Nuzzo, G., Giuliante, F., Giovannini, I., et al. Advantages of multidisciplinary management of bile duct injuries occurring during cholecystectomy. *Am J Surg*. 2008; 195:763–769.
19. Schmidt, S. C., Langrehr, J. M., Hintze, R. E., et al. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy. *Br J Surg*. 2005; 92:76–82.
20. Misra, S., Melton, G. B., Geschwind, J. F., et al. Percutaneous management of bile duct strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: A decade of experience. *J Am Coll Surg*. 2004; 198:218–226.
21. Goykhman, Y., Kory, I., Small, R., et al. Long-term outcome and risk factors of failure after bile duct injury repair. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:1412–1417.
22. Walsh, R. M., Henderson, J. M., Vogt, D. P., et al. Long-term outcome of biliary reconstruction for bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomies. *Surgery*. 2007; 142:450–456.
23. Zehetner, J., Shamiyeh, A., Wayand, W. Lost gallstones in laparoscopic cholecystectomy: all possible complications. *Am J Surg*. 2007; 193:73–78.
24. Mottershead, M., Neuberger, J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:3388–3395.
25. Rea, D. J., Heimbach, J. K., Rosen, C. B., et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005; 242:451–458. [discussion 458-461].
26. Todani, T., Watanabe, Y., Narusue, M., et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977; 134:263–269.
27. Stephen, A. E., Berger, D. L. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery*. 2001; 129:699–703.
28. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al, eds. AJCC cancer staging manual, ed 7, New York: Springer, 2010.
29. D'Angelica, M., Dalal, K. M., DeMatteo, R. P., et al. Analysis of the extent of resection for

adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:806–816.
30. Ito, F., Cho, C. S., Rikkers, L. F., et al. Hilar cholangiocarcinoma: Current management. *Ann Surg*. 2009; 250:210–218.
31. Kennedy, T. J., Yopp, A., Qin, Y., et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009; 11:445–451.
32. Ferrero, A., Lo Tesoriere, R., Vigano, L., et al. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction. *World J Surg*. 2009; 33:318–325.
33. Bismuth, H., Nakache, R., Diamond, T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992; 215:31–38.
34. DeOliveira, M. L., Cunningham, S. C., Cameron, J. L., et al. Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007; 245:755–762.
35. Endo, I., Gonen, M., Yopp, A. C., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008; 248:84–96.
36. Alessiani, M., Tzakis, A., Todo, S., et al. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation. *J Am Coll Surg*. 1995; 180:1–9.
37. Heimbach, J. K., Gores, G. J., Haddock, M. G., et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006; 82:1703–1707.

CAPÍTULO 56

Pâncreas exócrino

Eric H. Jensen, Daniel Borja-Cacho, Waddah B. Al-Refaie and Selwyn M. Vickers

ANATOMIA
EMBRIOLOGIA
FISIOLOGIA
PANCREATITE AGUDA
PANCREATITE CRÔNICA
NEOPLASIAS CÍSTICAS DO PÂNCREAS
ADENOCARCINOMA DO PÂNCREAS EXÓCRINO
TRAUMA PANCREÁTICO

Anatomia

O pâncreas médio pesa entre 75 e 125 g e mede de 10 a 20 cm. Encontra-se no retroperitônio um pouco anterior à primeira vértebra lombar e é anatomicamente dividido em quatro partes: cabeça, colo, corpo e cauda. A cabeça fica à direita da linha central dentro da alça em C do duodeno, imediatamente anterior à veia cava na confluência das veias renais. O processo uncinado estende-se da cabeça do pâncreas atrás da veia mesentérica superior (VMS) e termina adjacente à artéria mesentérica superior (AMS). O colo é o segmento curto do pâncreas que imediatamente sobrepõe-se à VMS. O corpo e a cauda do pâncreas estendem-se através da linha central, anterior à fáscia de Gerota e levemente em direção cefálica, terminando no hilo esplênico (Fig. 56-1).

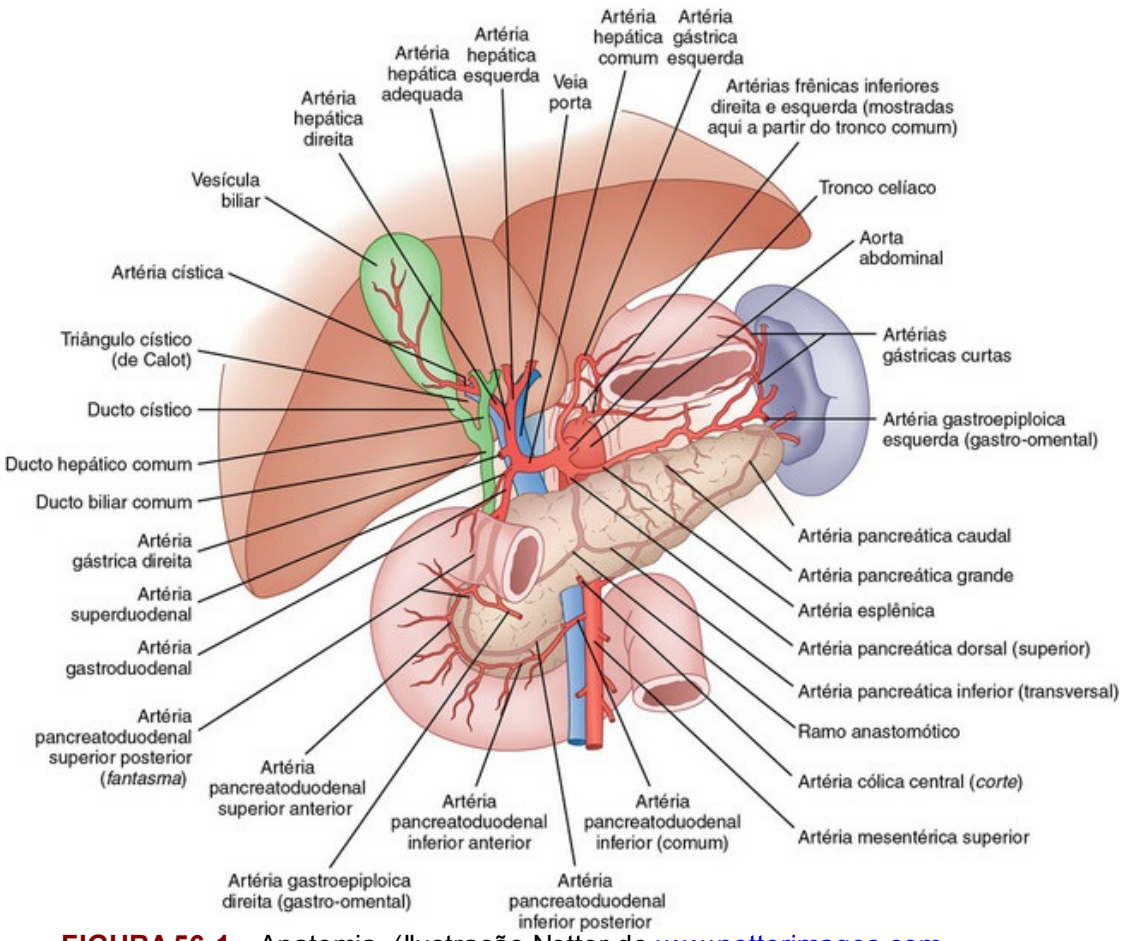


FIGURA 56-1 Anatomia. (Ilustração Netter de www.netterimages.com. © Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.)

Suprimento de Sangue Arterial

O pâncreas é nutrido por uma complexa rede arterial que tem origem no tronco celíaco e na AMS. A cabeça e o processo uncinado são nutridos pelas artérias pancreatoduodenais (anterior e posterior), que proveem superiormente da artéria hepática por meio da artéria gastroduodenal direita (AGD) e inferiormente da AMS. O colo, o corpo e a cauda recebem o sangue arterial do sistema arterial esplênico. Inúmeras pequenas ramificações originam-se ao longo da artéria esplênica, fornecendo fluxo do sangue arterial para a porção superior do órgão. A artéria pancreática dorsal origina-se da artéria esplênica e caminha posteriormente paralela ao corpo da glândula para tornar-se a artéria pancreática inferior. Esta, então, percorre a borda inferior do pâncreas, terminando em sua cauda.

Drenagem Venosa

A drenagem venosa acompanha o suprimento arterial, com o fluxo sanguíneo da cabeça do pâncreas drenando para as veias pancreatoduodenais anteriores e posteriores. A veia pancreatoduodenal posterossuperior penetra na VMS lateralmente na borda superior do colo do pâncreas. A veia pancreatoduodenal anterossuperior conecta-se com a veia gastroepiploica direita pouco antes de sua confluência com a VMS na borda inferior do pâncreas. As veias pancreatoduodenais anterior e posteroinferior conectam-se com a VMS ao longo da borda inferior do processo uncinado. O restante do corpo e a cauda são drenados por meio do sistema venoso esplênico.

Embriologia

O pâncreas exócrino desenvolve-se a partir da quarta semana de gestação. As células-tronco pluripotentes epiteliais do pâncreas dão origem às linhas celulares exócrinas e endócrinas, bem como à intricada rede

ductal pancreática. Inicialmente, os brotos dorsal e ventral crescem da endoderme duodenal primitiva (Fig. 56-2*A*). O broto dorsal normalmente aparece primeiro e essencialmente se desenvolve na parte superior da cabeça, colo e cauda do pâncreas desenvolvido. O broto ventral desenvolve-se como parte do divertículo hepático e mantém a comunicação com a árvore biliar por todo o desenvolvimento. O broto ventral irá se tornar a parte inferior da cabeça e do processo uncinado da glândula. Entre a quarta e a oitava semana, o broto ventral sofre uma rotação posterior em sentido horário para fundir-se com o broto dorsal (Fig. 56-2*B*). Em aproximadamente oito semanas de gestação, os brotos dorsal e ventral estarão fundidos (Fig. 56-2*C*).

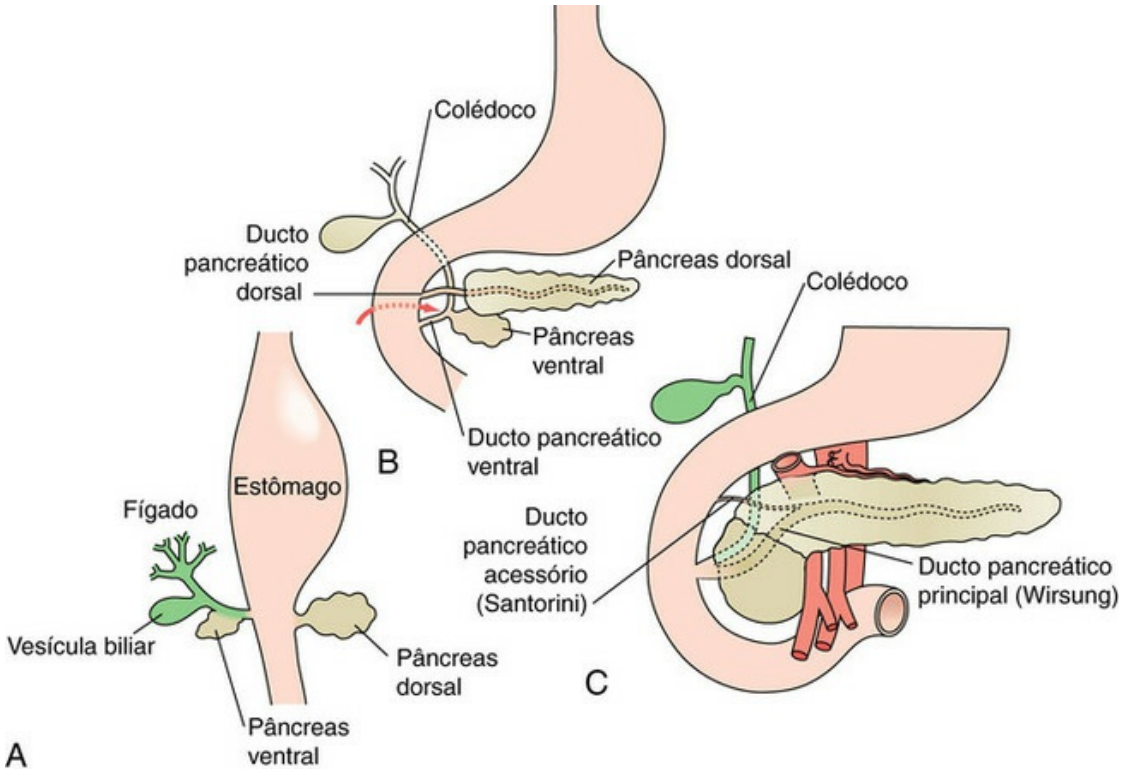


FIGURA 56-2 Desenvolvimento embriológico do pâncreas.

O primórdio da formação e diferenciação do broto pancreático do broto ventral hepático-biliar depende da expressão da proteína *homeobox* duodenopancreática 1 (PDX1) e do fator de transcrição específico do pâncreas 1 (PTF1). Na ausência da expressão da PDX1 em camundongos, a agenesia pancreática ocorre, indicando sua importância nas primeiras fases da organogênese. A expressão do PTF1 é a primeira a ser detectada após a PDX1 nas células da endoderme precoce, que se tornarão o pâncreas dorsal e ventral. Pela análise da linhagem, 95% das células acinares expressam o PTF1. Nos camundongos, o PTF1 é nulo e os ácinos não se formam. O ponto sinalizador da incisura também é essencial para o ducto e para a diferenciação acinar. Na ausência da sinalização da incisura, as células embrionárias compromete a linhagem endócrina, sugerindo que a sinalização da incisura é vital para a diferenciação exócrina. Além da PDX1, do PTF1 e da sinalização da incisura, as interações complexas entre os fatores de crescimento mesenquimais, como o fator de crescimento-β transformador (TGF-β), e outros pontos sinalizadores, incluindo o *hedgehog* e o Wnt, parecem desempenhar papéis fundamentais no desenvolvimento do pâncreas.[1] A precisa interação que leva à organogênese normal ainda está por ser definida. A Tabela 56-1 resume os fatores e os pontos que afetam o desenvolvimento do pâncreas.

Tabela 56-1

Fatores Moleculares e Caminhos Associados à Organogênese Pancreática

MUTAÇÃO	RELEVÂNCIA
PDX1	Papel fundamental na diferenciação exócrina; camundongos *knockout* desenvolvem brotos pancreáticos primitivos, exceto a gênese do órgão.
PTF1	A coexpressão com *PDX1* determina as células progenitoras para o destino pancreático.
Incisura sinalizando o caminho	Suprime a diferenciação endócrina, promovendo o desenvolvimento exócrino.
Hedgehog sinalizando o caminho	A inibição do *hedgehog* nas células *PDX1*-positivas leva à iniciação da diferenciação da endoderme para a linhagem do pâncreas.
Wnt sinalizando o caminho	A sinalização de Wnt complexo é importante em todos os aspectos do desenvolvimento do pâncreas; a falta da sinalização de Wnt resulta na ausência do tecido acinar.

Pâncreas Divisum

Durante a organogênese normal, os brotos dorsal e ventral usualmente se fundem para formar um ducto comum, que penetra no duodeno junto com o ducto biliar, através da ampola de Vater. A insuficiência dos ductos dorsal e ventral para fundir-se durante a embriogênese resulta no pâncreas divisum, uma condição identificada por um ducto pancreático ventral e por um ducto biliar comum, que penetra no duodeno através da papila major, ao passo que um ducto pancreático dorsal entra por uma papila minor, que é ligeiramente proximal (Fig. 56-3). Como a maioria das secreções pancreáticas exócrinas cursam através do ducto dorsal, o pâncreas divisum pode levar a uma condição de obstrução parcial provocada por uma papila minor, levando à contrapressão crônica no ducto. Essa obstrução relativa do fluxo tem sido responsabilizada pelo desenvolvimento da pancreatite aguda ou crônica recidivante. Embora 10% da população seja afetada pelo pâncreas divisum, raramente os indivíduos envolvidos com este problema desenvolvem pancreatite.

FIGURA 56-3 CPRM mostrando pâncreas divisum, com o dreno do ducto pancreático dorsal através da papila menor e do ducto pancreático ventral unindo o dreno da árvore biliar através da papila maior.

Pâncreas Anular

O pâncreas anular resulta da migração aberrante do broto pancreático ventral, que evolui para o tecido pancreático circunferencial ou semicircunferencial que envolve a segunda porção do duodeno. Essa anormalidade pode estar associada com outros defeitos congênitos, incluindo a síndrome de Down, a má rotação, a atresia intestinal e má formações cardíacas. Se os sintomas de obstrução ocorrerem, o *bypass* cirúrgico através da duodenojejunostomia está indicado.

Pâncreas Ectópico

O pâncreas ectópico pode surgir em qualquer sítio do intestino anterior primitivo, porém é mais frequente no estômago, duodeno e divertículo de Meckel. Clinicamente, os nódulos ectópicos podem resultar na obstrução do intestino provocada por uma intussuscepção, um sangramento ou uma ulceração. Eles podem, às vezes, ser encontrados incidentalmente como nódulos amarelos que surgem da submucosa. Ainda que tenha havido raros relatos da emergência de um adenocarcinoma no tecido pancreático ectópico, a ressecção não é necessária a menos que os sintomas sobrevenham.

Fisiologia

O pâncreas humano é uma glândula complexa, com funções endócrinas e exócrinas. É principalmente composto por células acinares (85% da glândula) e ilhotas celulares (2%) incorporadas em uma matriz extracelular complexa, que compreende 10% da glândula. Os 3%-4% restantes da glândula são compostos

pelo sistema do ducto epitelial e vasos sanguíneos.

Principais Componentes do Suco Pancreático

A principal função do pâncreas exócrino é fornecer a maioria das enzimas necessárias para a digestão alimentar. As células acinares sintetizam muitas enzimas (proteases) que digerem as proteínas alimentícias, como tripsina, quimotripsina, carboxipeptidase e elastase. Sob condições fisiológicas, as células acinares sintetizam essas proteases como pró-enzimas inativas que são armazenadas como grânulos zimogênicos intracelulares. Com a estimulação do pâncreas, essas pró-enzimas são secretadas no ducto pancreático e terminam no lúmen duodenal. A mucosa duodenal sintetiza e secreta a enteroquinase, que é a enzima essencial na ativação enzimática da tripsina a partir do tripsinogênio.[2] A tripsina também desempenha um importante papel na digestão proteica pela ativação e difusão da enzima pancreática por meio da autoativação do tripsinogênio e outras pró-enzimas, como o quimotripsinogênio, procarboxipeptidase e proelastase. A Figura 56-4 resume os mecanismos da secreção exócrina pancreática.

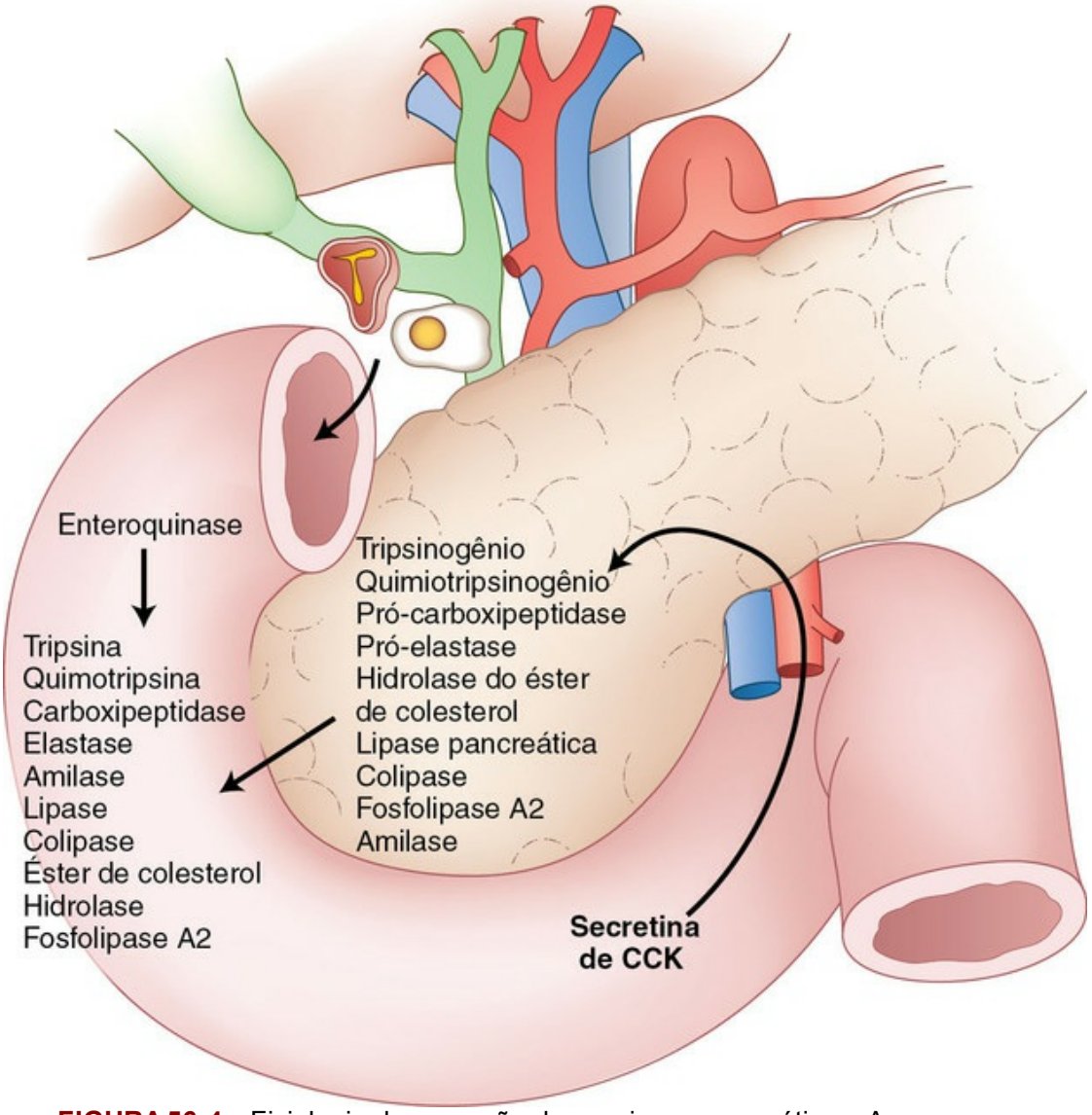


FIGURA 56-4 Fisiologia da secreção das enzimas pancreáticas. A presença de peptídeos e ácidos graxos dos alimentos desencadeia a liberação de CCK. A CCK induz a liberação de enzimas pancreáticas para o lúmen duodenal. Em contraposição, as células S localizadas no duodeno liberam secretina em resposta à acidificação do duodeno. A secretina induz a secreção de HCO_3^- das células pancreáticas para o duodeno.

Além da produção de protease, as células acinares também produzem amilase e lipase pancreática, também denominadas *hidrolase de éster de glicerol*, como enzimas ativas. Com exceção da celulose, a amilase pancreática hidrolisa os grandes polissacarídeos em pequenos oligossacarídeos, que podem ser posteriormente digeridos pelas oligossacaridases presentes no epitélio duodenal e jejunal. A lipase pancreática hidrolisa as gorduras ingeridas em ácidos graxos e 2-monoglicerídeos. Além da lipase pancreática, as células acinares produzem outras enzimas que digerem a gordura, porém elas são secretadas como pró-enzimas, como as proteases mencionadas anteriormente. Essas incluem colipase, hidrolase e fosfolipase do éster de colesterol A2. A principal função da colipase é aumentar a atividade da lipase pancreática. Os ésteres de colesterol são clivados pela hidrolase do éster de colesterol em colesterol livre e um ácido graxo, a fosfolipase A2 hidrolisa os fosfolipídios e as células acinares pancreáticas também secretam a desoxirribonuclease e a ribonuclease. Essas enzimas são necessárias para a hidrólise do DNA e RNA, respectivamente.

As enzimas pancreáticas são inativas no interior das células acinares porque são sintetizadas e armazenadas como enzimas inativas. Além desse mecanismo autoprotetor, as células acinares sintetizam um inibidor da tripsina o qual também protege as células acinares da autodigestão, porque combate a ativação prematura do tripsinogênio dentro das células acinares. O inibidor de tripsina pancreática é codificado pelo gene inibidor de protease serina de Kazal tipo 1 *(SPINK-1)*. As mutações genéticas *SPINK-1* estão associadas ao desenvolvimento da pancreatite crônica, sobretudo na infância.

A principal função das células do ducto pancreático é fornecer água e eletrólitos necessários para diluir e distribuir as enzimas sintetizadas pelas células acinares. Ainda que a concentração de sódio e potássio sejam semelhantes à sua concentração respectiva no plasma, o conteúdo de bicarbonato e cloreto variam significativamente, de acordo com a fase da secreção.

O mecanismo responsável pela secreção de bicarbonato foi descrito pela primeira vez em 1988 com base em estudos *in vitro*. De acordo com esse modelo, o CO_2 extracelular é difundido através da membrana basolateral das células ductais. Uma vez que o CO_2 está no interior das células do ducto pancreático, é hidratado pela anidrase carbônica intracelular; como resultado desta reação, o HCO_3^- e o H^+ são produzidos. A membrana apical das células do ducto pancreático contém um permutador de ânion que secreta HCO_3^- intracelular no lúmen da célula e favorece a troca de Cl^- luminal dentro do epitélio ductal. Estudos recentes mostraram que esse permutador interage com o regulador de condutância transmembranal da fibrose cística (CFTR). Isso pode estar relacionado com a incapacidade dos pacientes com fibrose cística em secretar água e bicarbonato. Embora a natureza desse trocador não tenha sido completamente elucidada, é possível que esse permutador de ânion seja membro da família SLC26. Essa família contém diferentes permutadores de ânion que transportam ânions monovalentes e divalentes, como o Cl^- e o HCO_3^-. Alguns desses permutadores são conhecidos por interagirem com o CFTR.

Além do HCO_3^-, CO_2 a hidratação também gera os íons H^+, que são secretados pelos permutadores Na^+ e H^+ presentes na membrana basolateral das células ductais. Esses permutadores pertencem à família do gene *SLC9*. Sua principal função é manter o pH intracelular dentro de uma faixa fisiológica. Além disso, a membrana basolateral das células ductais contém múltiplos Na^+, K^+-ATPases que propiciam a força primária que direciona a secreção de HCO_3^-; o Na^+,K^+-ATPase controla o gradiente Na^+, também usado para eliminar o H^+. Por fim, os canais de K^+ presentes na membrana das células acinares controlam o potencial da membrana para permitir a recirculação dos íons K^+ trazidos pela bomba de Na^+, K^+ para o interior da célula. A Figura 56-5 ilustra a secreção de HCO_3^- para dentro das células do ducto pancreático.

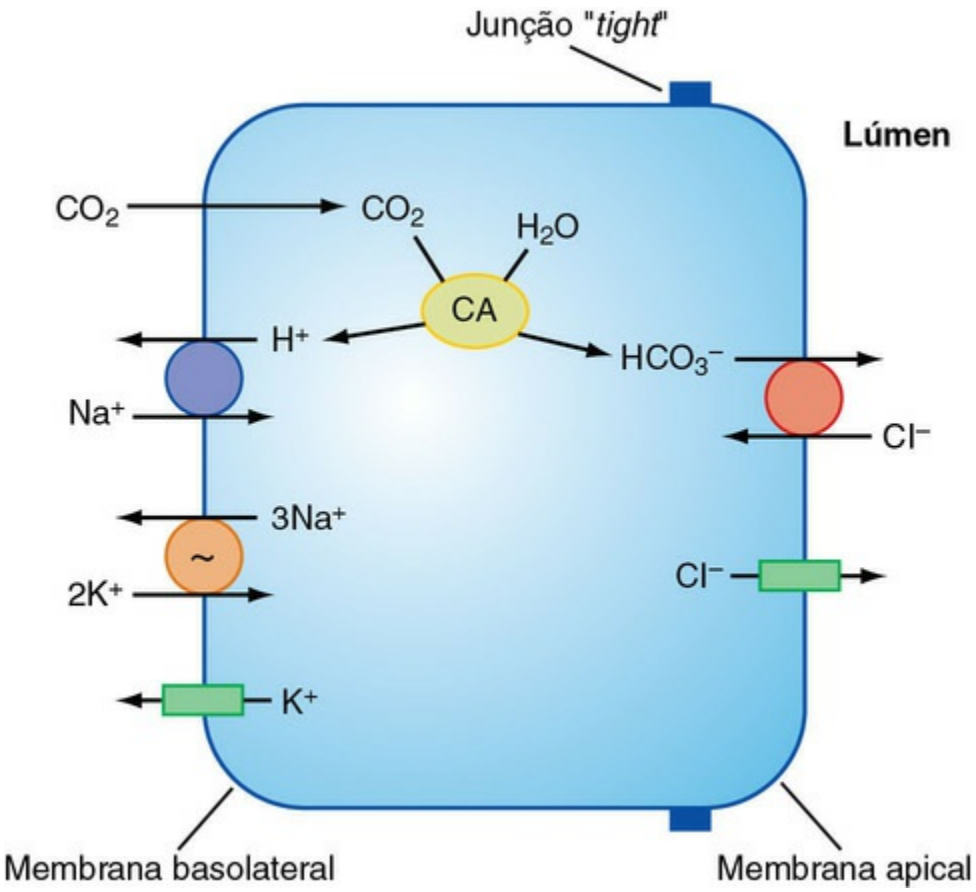


FIGURA 56-5 Mecanismo celular proposto para secreção de HCO_3^- pelo epitélio do ducto pancreático. (De Steward MC, Ishiguro H, Case RM: Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. Annu Rev Physiol 67:377–409, 2005.)

Uma vez que o HCO_3^- secretado pelas células do ducto pancreático alcança o lúmen duodenal, ele neutraliza o ácido hidroclorídrico secretado pelas células parietais. As enzimas pancreáticas são inativadas em um pH baixo; portanto, o bicarbonato pancreático fornece um pH ideal para a função enzimática da célula acinar. O pH ideal para a função da quimotripsina e tripsina é de 8,0 a 9,0, para amilase pH ideal é 7,0 e para lipase é de 7,0 a 9,0.

Fases e Regulação da Secreção Pancreática

A secreção exócrina pancreática ocorre durante o período interdigestivo e após a ingestão de alimentos, que também é conhecido como *período digestivo*. As mesmas fases de secreção que foram identificadas no estômago durante o período digestivo também foram descritas na secreção pancreática. A primeira fase é a cefálica, em que o pâncreas é estimulado pelo nervo vago em resposta à visão, ao olfato ou paladar dos alimentos. Essa fase geralmente é mediada pela liberação de acetilcolina nas extremidades distais das fibras pós-ganglionares. O principal efeito da acetilcolina é induzir a secreção de enzimas da célula. Essa fase representa de 20% a 25% da secreção diária de suco pancreático.

A segunda fase da secreção pancreática é conhecida como a *fase gástrica*. É mediada pelos reflexos vagovagais desencadeados pela distensão gástrica após a ingestão de alimentos. Esses reflexos induzem a secreção das células acinares. Ela representa 10% do suco pancreático produzido diariamente.

A fase mais importante da secreção pancreática é a fase intestinal, que representa de 65% a 70% da secreção total de suco pancreático. É mediada pela secretina e colecistoquinina (CCK). A acidificação do lúmen duodenal induz a liberação de secretina pelas células S. A secretina foi o primeiro hormônio polipeptídeo identificado há mais de 100 anos. É o mediador mais importante da secreção de água, bicarbonato e outros eletrólitos para o duodeno. Os receptores de secretina estão localizados na membrana basolateral de todas as células do ducto pancreático, mas não podem ser identificados em outros

componentes pancreáticos, como ilhotas celulares, vasos sanguíneos ou matriz extracelular. Os receptores de secretina são membros da superfamília do receptor acoplado à proteína G. O efeito mais importante do estímulo da secretina é um aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP), que ativa o permutador de ânion HCO_3^--Cl^- na membrana apical das células do ducto pancreático. Ele também aumenta a atividade da anidrase carbônica da enzima, a excreção de H^+ extraducto celular e a atividade de CFTR.

A presença de lipídio, proteína e carboidratos no lúmen duodenal induz a secreção do fator liberador de CCK e monitora o peptídeo. Ambos os peptídeos induzem a liberação de CCK pelas células I presentes na mucosa duodenal. Enquanto a secretina é o principal mediador da secreção de água e bicarbonato na fase intestinal, a CCK é o principal mediador da secreção das enzimas pancreáticas. A CCK exerce inúmeros efeitos:

1. Transita pela corrente sanguínea e induz a liberação das enzimas pancreáticas pelas células acinares.
2. Induz os reflexos vagovagais duodenais que provocam a liberação de acetilcolina, peptídeo intestinal vasoativo e peptídeo liberador de gastrina, que promove a liberação das enzimas pancreáticas.
3. A CCK provoca o relaxamento do esfíncter de Oddi. Também, deve-se notar que a CCK potencializa os efeitos da secretina, e vice-versa.

Pancreatite aguda

A incidência de pancreatite aguda (PA) cresceu durante os últimos 20 anos. A PA é responsável por mais de 300.000 internações em hospitais anualmente nos Estados Unidos. A maioria dos pacientes apresenta uma evolução branda e autolimitada; entretanto, de 10% a 20% dos pacientes têm uma resposta inflamatória rapidamente progressiva associada à duração prolongada da estadia no hospital, além da morbimortalidade significativa. Os pacientes com pancreatite branda têm uma taxa de mortalidade de menos de 1%, mas na pancreatite grave, essa taxa alcança entre 10% a 30%.[3] A causa de óbito mais comum nesse grupo de pacientes é a síndrome da falência múltipla dos órgãos. A mortalidade na pancreatite tem uma distribuição bimodal; nas primeiras duas semanas, também conhecida como *fase inicial*, a síndrome da disfunção múltipla dos órgãos é o resultado final de uma cascata inflamatória intensa desencadeada inicialmente pela inflamação pancreática. A mortalidade após duas semanas, também conhecida como *período final*, é frequentemente causada por complicações sépticas.[4]

Fisiopatologia

O exato mecanismo pelo qual os fatores predispostos, como o etanol e os cálculos biliares, produzem a pancreatite não é totalmente conhecido. A maioria dos pesquisadores acredita que a PA é o resultado final da ativação enzimática pancreática anormal dentro das células acinares. Os estudos de imunolocalização mostraram que após 15 minutos de lesão pancreática, tanto os grânulos de zimogênio quanto os lisossomos colocalizam-se dentro das células acinares. O fato de a colocalização de zimogênio e lisossoma ocorrer antes da elevação do nível de amilase, do edema pancreático e de outros marcadores da pancreatite estarem evidentes sugere que a localização é uma etapa inicial na fisiopatologia e não uma consequência da pancreatite. Além disso, a resposta inflamatória vista na PA pode ser evitada se as células acinares forem pré-tratadas com inibidores de catepsina B. Os estudos *in vivo* mostraram que os camundongos com queda da catepsina B têm uma diminuição significativa na gravidade da pancreatite.[2]

A ativação enzimática pancreática intra-acinar induz a autodigestão do parênquima pancreático normal. Em resposta a esse insulto inicial, as células acinares liberam citosinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucinas (IL)-1, -2 e -6, e mediadores anti-inflamatórios como o antagonista receptor IL-10 e IL-1. Esses mediadores não iniciam a lesão pancreática, mas propagam sistematicamente a resposta local. Como resultado, o TNF-α, IL-1 e IL-7, neutrófilos e macrófagos são recrutados para o parênquima pancreático e provocam a liberação de mais TNF-α, IL-1, IL-6, metabólitos de oxigênio reativo, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas e leucotrienos. A resposta inflamatória local futura agrava a pancreatite porque aumenta a permeabilidade e produz lesão da microcirculação do pâncreas. Em casos graves, a resposta inflamatória provoca hemorragia local e necrose pancreática. Além disso, alguns dos mediadores inflamatórios liberados pelos neutrófilos agravam a lesão pancreática porque provocam a ativação enzimática pancreática.[5]

A cascata inflamatória é autolimitada em aproximadamente 80%-90% dos pacientes. No entanto, nos pacientes remanescentes, um ciclo vicioso de lesão pancreática recorrente e reação inflamatória sistêmica

persistem. Em um pequeno número de pacientes, há uma liberação massiva de mediadores inflamatórios à circulação sistêmica. Os neutrófilos ativos medeiam a lesão pulmonar e induzem a síndrome da angústia respiratória em adultos, frequentemente observada em pacientes com pancreatite grave. A mortalidade observada na fase inicial de pancreatite é resultado dessa resposta inflamatória persistente. Um resumo da cascata inflamatória encontrada na PA é mostrado na Figura 56-6.

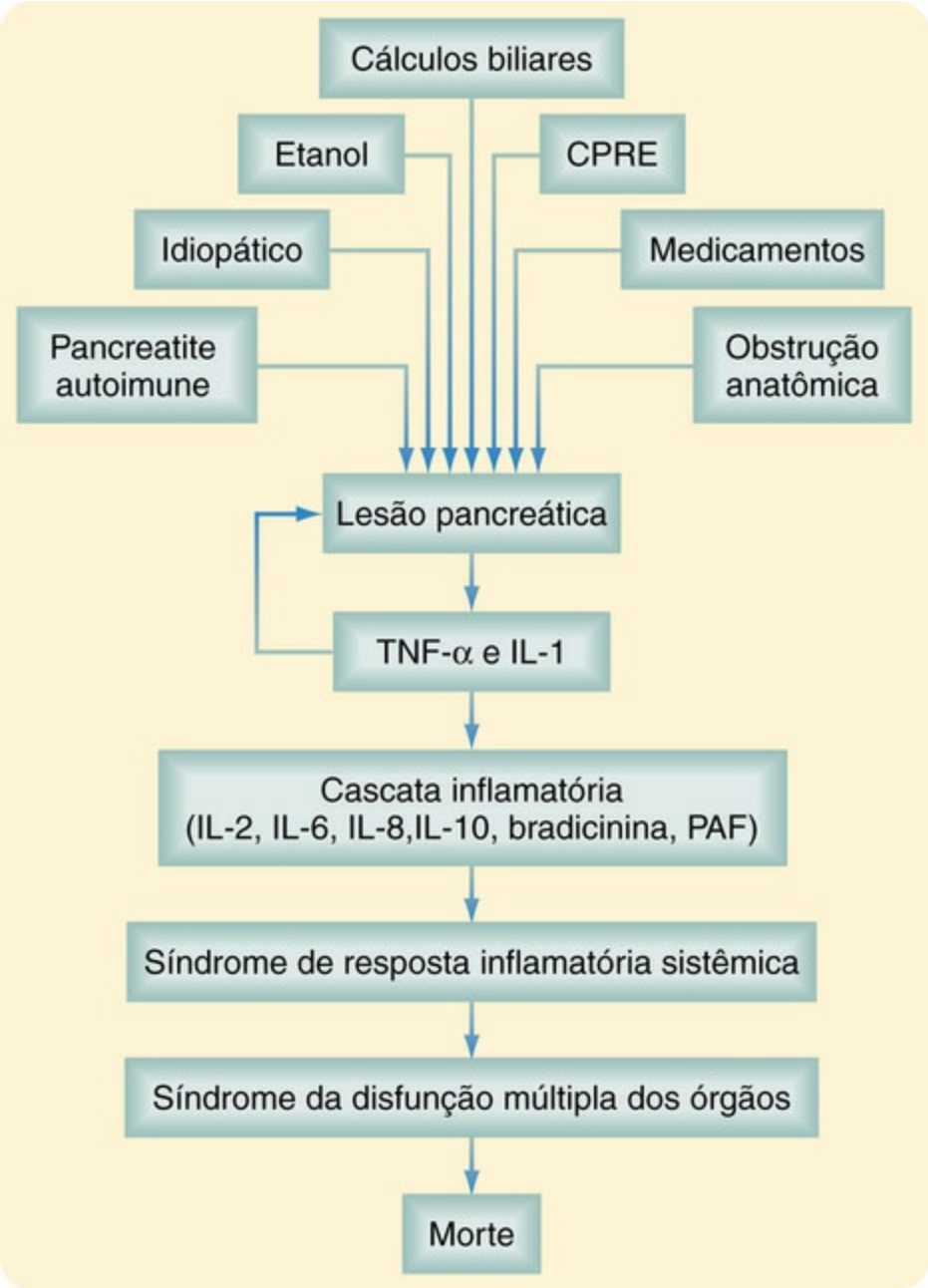


FIGURA 56-6 Fisiopatologia da pancreatite aguda grave. A lesão local induz a liberação de TNF-α e IL-1. Ambas as citocinas produzem mais lesão pancreática e amplificam a resposta inflamatória ao induzir a liberar de outros mediadores inflamatórios, que causam lesão do órgão distante. Essa resposta inflamatória anormal é responsável pela mortalidade vista durante a fase inicial da pancreatite aguda.

Fatores de Risco

Os cálculos biliares e o abuso de etanol representam de 70% a 80% dos casos de PA. Em pacientes pediátricos, o trauma fechado abdominal e as doenças sistêmicas são as duas condições mais comuns que levam à doença. A pancreatite autoimune e a induzida por medicamentos devem ter um diagnóstico diferencial de pacientes com condições reumatológicas como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren.

Pancreatite Biliar ou Pancreatite por Cálculos Biliares

A pancreatite por cálculos biliares é a causa mais comum de PA no oeste dos Estados Unidos, representando 40% dos casos no país. A incidência geral de PA nos pacientes com doença sistêmica do cálculo biliar é de 3% a 8%. É mais observada em mulheres entre 50 e 70 anos de idade. O mecanismo exato que desencadeia a lesão pancreática ainda não está completamente esclarecido, porém duas teorias têm sido propostas.[6] Na teoria obstrutiva, a lesão pancreática é o resultado de pressão excessiva no interior do ducto pancreático. Essa pressão intraductal elevada é consequência da secreção contínua do suco pancreático na presença de obstrução do ducto pancreático. A segunda teoria, ou refluxo, propõe que os cálculos que ficam impactados na ampola de Vater formam um canal comum que permite o refluxo de sais biliares para o pâncreas. Estudos com modelos animais mostraram que os sais biliares provocam necrose das células acinares porque aumentam a concentração de cálcio no citoplasma; no entanto, isso nunca foi comprovado em humanos.[2]

Lesão Induzida pelo Álcool

O consumo excessivo de etanol é a segunda causa mais comum de PA no mundo. Representa 35% dos casos e é mais prevalente em jovens do sexo masculino (de 30 a 45 anos de idade) do que no feminino. Contudo, apenas de 5% a 10% dos pacientes que ingerem álcool desenvolvem PA. Os fatores que contribuem para a pancreatite induzida por etanol incluem abuso do consumo de etanol (>100 g/dia por pelo menos cinco anos), fumo e predisposição genética. Em comparação com os não fumantes, o risco relativo da pancreatite induzida pelo álcool em fumantes é de 4,9.[7]

O álcool tem inúmeros efeitos deletérios no pâncreas. Ele desencadeia acessos pró-inflamatórios como o fator nuclear κB (NF-κB), que aumenta a produção de TNF-α e IL-1. Também aumenta a expressão e a atividade das caspases. As caspases são proteases que medeiam a apoptose. Além disso, o álcool reduz a perfusão pancreática, induz o espasmo do esfíncter de Oddi e obstrui os ductos pancreáticos por meio da precipitação das proteínas no lúmen dos ductos.[8]

Obstrução Anatômica

O fluxo anormal do suco pancreático para o duodeno pode resultar na lesão pancreática. A pancreatite aguda foi descrita em pacientes com tumores pancreáticos, parasitas e anomalias congênitas.

O pâncreas divisum é uma variação anatômica presente em 10% da população. Sua associação com a PA é controversa. Os pacientes com essa variação têm de 5% a 10% de risco durante a vida de desenvolver PA provocada pela obstrução do fluxo de saída através da papila minor. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com papilotomia minor e colocação de *stent* pode ser benéfica para esses pacientes.

As obstruções anatômicas infrequentes que têm sido associadas com a PA incluem infecção por *Ascaris lumbricoides* e pâncreas anular. Embora o câncer pancreático não seja comum, os pacientes com câncer pancreático normalmente não desenvolvem PA.

Pancreatite Induzida por Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

A PA é a complicação mais comum após a CPRE, ocorrendo em até 5% dos pacientes. A PA ocorre com mais frequência em pacientes que se submeteram a procedimentos terapêuticos em comparação aos procedimentos diagnósticos. Também é mais comum em pacientes com tentativas múltiplas de canulações do esfíncter de Oddi e visualização anormal dos ductos pancreáticos secundários após injeção de contraste. A evolução clínica é leve em 90%-95% dos pacientes.[8]

Pancreatite Induzida por Medicamentos

Até 2% dos casos de PA são provocados por medicamentos. Os agentes mais comuns incluem: sulfonamidas, metronidazol, eritromicina, tetraciclinas, didanosina, tiazidas, furosemida, inibidores de redutase (estatinas) 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), azatioprina, 6-mercaptopurina, ácido 5-aminossalicílico, sulfassalazina, ácido valproico e acetaminofeno. Mais recentemente, os agentes antirretrovirais usados para o tratamento de AIDS têm sido implicados na PA.

Fatores Metabólicos

A hipertrigliceridemia e hipercalcemia também podem levar a lesões pancreáticas. A lesão pancreática direta pode ser induzida por metabólitos triglicerídeos. É mais comum em pacientes com hiperlipidemia tipo I, II ou V. Deve ser suspeitada em pacientes com um nível de triglicerídeo mais alto do que 1.000 mg/dL. Um nível de triglicerídeo acima de 2.000 mg/dL confirma o diagnóstico. A hipertrigliceridemia secundária ao hipotireoidismo, diabetes melito e álcool normalmente não induz a PA.

A hipercalcemia é postulada como indutora de lesão pancreática por meio da ativação do tripsinogênio para tripsina e precipitação intraductal do cálcio, levando à obstrução ductal e aos ataques subsequentes de pancreatite. Cerca de 1,5% a 13% dos pacientes com hiperparatireoidismo desenvolvem PA.[8]

Condições Diversas

O trauma abdominal fechado e o penetrante podem estar associados com PA em 0,2% a 1% dos casos, respectivamente. A hipotensão intraoperatória prolongada e a manipulação pancreática excessiva durante uma cirurgia abdominal também podem resultar em PA. A isquemia pancreática em associação com a inflamação pancreática aguda pode desenvolver embolização da artéria esplênica. Outras causas raras incluem ferroadas de escorpião venenoso e úlceras duodenais perfuradas.

Manifestações Clínicas

O sintoma cardinal da PA é a dor epigástrica e/ou periumbilical que se irradia para as costas. Até 90% dos pacientes têm náusea e/ou vômito, que normalmente não aliviam a dor. A natureza da dor é constante; portanto, se a dor desaparecer ou diminuir, outro diagnóstico deve ser considerado.

A desidratação, o turgor cutâneo, a taquicardia, a hipotensão e as membranas mucosas secas são comuns em pacientes com PA. Os portadores de desidratação grave e/ou idosos também podem desenvolver alterações no estado mental.

O exame físico do abdome varia de acordo com a gravidade da doença. Com a pancreatite leve, o exame físico do abdome pode ser normal ou revelar somente a sensibilidade epigástrica discreta. A distensão abdominal significativa, associada com rebote e rigidez abdominal, está presente na pancreatite grave. É importante que se observe que a natureza da dor descrita pelo paciente pode não estar relacionada com o exame físico ou com o grau de inflamação pancreática.

Os achados raros incluem equimose do flanco e periumbilical (sinais de Grey Turner e de Cullen, respectivamente). Ambos são indicativos de sangramento retroperitoneal associado com pancreatite grave. Os pacientes com coledocolitíase ou edema significativo da cabeça do pâncreas que comprime a porção intrapancreática do colédoco podem apresentar icterícia. A macicez à percussão e os ruídos respiratórios reduzidos no hemitórax esquerdo ou, com menos frequência, no direito, sugerem derrame pleural secundário à PA.

Diagnóstico

A base do diagnóstico de PA são os achados clínicos associados a uma elevação dos níveis das enzimas pancreáticas no plasma. Uma elevação de três vezes ou mais dos níveis de amilase e lipase confirma o diagnóstico. A meia-vida sérica de amilase é mais curta se comparada com a lipase. Em pacientes que não são atendidos na emergência nas primeiras 24-48 horas após o início dos sintomas, a determinação dos níveis de lipase passa a ser um indicador mais sensível e confiável para estabelecer o diagnóstico. A lipase também é um marcador mais específico da PA porque os níveis da amilase sérica podem estar elevados em inúmeras condições, como na úlcera peptídica perfurada, isquemia mesentérica, salpingite e macroamilasemia.

Os pacientes com PA são usualmente hiperglicêmicos; eles também podem ter leucocitose e elevação anormal dos níveis das enzimas do fígado. A elevação dos níveis de aminotransferase da alanina no soro

no contexto de PA confirmada pelos níveis elevados de enzimas pancreáticas têm um valor preditivo positivo de 95% no diagnóstico da pancreatite biliar aguda.[6]

Estudo de Imagens

Embora as radiografias simples do abdome não sejam úteis para diagnosticar a pancreatite, elas podem excluir outras condições, como a úlcera péptica perfurada. Os achados não específicos em pacientes com PA incluem: níveis hidroaéreos sugestivos de íleo, sinal de interrupção abrupta do cólon (interrupção abrupta do cólon transverso na topografia pancreática) como resultado do espasmo colônico na flexura esplênica e alargamento da alça C duodenal provocado pelo volumoso edema da cabeça do pâncreas.

A utilidade do ultrassom para diagnosticar a pancreatite é limitada pela gordura intra-abdominal e gás intestinal elevados como resultado do íleo. No entanto, esse exame sempre deve ser solicitado para os pacientes com PA por causa de sua elevada sensibilidade (95%) em diagnosticar cálculos biliares. A elevação combinada da transaminase hepática e dos níveis de enzimas pancreáticas, e a presença de cálculos biliares detectados na ultrassonografia têm uma sensibilidade (97%) e especificidade (100%) ainda maior para o diagnóstico de pancreatite biliar aguda.

Atualmente, a tomografia computadorizada com contraste (TC) é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o pâncreas, sobretudo se o estudo for realizado por um aparelho de TC multidetector. A fase de contraste mais importante para analisar o parênquima pancreático é a fase venosa portal (de 65 a 70 segundos após a injeção), que possibilita a avaliação da viabilidade e do grau de infiltração peripancreática e a presença de ar ou líquido livres na cavidade abdominal. A TC sem contraste também pode ser válida nos casos de pacientes com insuficiência renal ao identificar a presença de líquidos e/ou o ar extraluminal.[9]

A ressonância magnética abdominal (RM) também é útil para avaliar a extensão da necrose, o grau de inflamação e a presença de líquido livre intracavitário. Contudo, seu custo e disponibilidade a limitam, e o fato de os pacientes que necessitam de ressonância estarem gravemente doentes e terem que ficar em unidades de tratamento intensivo, constitui outro fator limitante na sua aplicabilidade na fase aguda. Embora a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) não seja indicada no âmbito da PA, ela possui um papel importante na avaliação dos pacientes com pancreatite inexplicada ou recorrente porque possibilita a visualização completa da anatomia do ducto biliar e pancreático. Além disso, a administração IV de secretina aumenta a secreção do ducto pancreático, que causa uma distensão transitória do ducto pancreático. Por exemplo, a secretina da CPRM é útil em pacientes com PA e sem evidência de uma condição predisponente para afastar a possibilidade de pâncreas divisum, a neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) ou a presença de um pequeno tumor no ducto pancreático.[9]

No âmbito da pancreatite por cálculo biliar, o ultrassom endoscópico (USE) pode desempenhar um papel importante na avaliação de uma coledocolitíase. Diferentes estudos mostraram que a CPRE de rotina por suspeita de pancreatite por cálculo biliar não revela nenhuma evidência de obstrução na maioria dos casos e pode realmente agravar os sintomas em decorrência da manipulação da glândula. O USE provou ser sensível para identificação da coledocolitíase; ele permite que o exame da árvore biliar e do pâncreas seja feito sem risco de agravamento da pancreatite. Em pacientes em que a coledocolitíase é confirmada pelo USE, a CPRE pode ser usada seletivamente como medida terapêutica.

Avaliação da Gravidade da Doença

O primeiro sistema de pontuação criado para avaliar a gravidade da PA foi introduzido por Ranson *et al.* em 1974.[10] Ele prevê a gravidade da doença com base em 11 parâmetros obtidos no momento da internação e/ou 48 horas depois. A taxa de mortalidade da PA está diretamente relacionada ao número de parâmetros que são positivos. A pancreatite grave é diagnosticada se três ou mais dos critérios de Ranson forem preenchidos. A principal desvantagem é que isso não prevê a gravidade da doença no momento da internação, porque seis parâmetros somente são avaliados após 48 horas de internação. A pontuação de Ranson tem um valor preditivo positivo baixo (50%) e um valor preditivo negativo alto (90%). Portanto, ela é usada principalmente para eliminar a pancreatite grave ou prever o risco de mortalidade.[11] A pontuação de sintomas originais criada para avaliar a gravidade da doença e sua gradação para a pancreatite biliar aguda é mostrada nos Quadros 56-1 e 56-2.

Quadro 56-1 Critérios Prognósticos de Ranson para a

Pancreatite de não Cálculo Biliar

Na apresentação

- Idade >55 anos
- Nível de glicose no sangue >200 mg/dL
- Eritrócitos >16.000 células/mm^3
- Nível de lactato desidrogenase >350 UI/L
- Aspartato aminotransferase >250 UI/L

Após 48 horas de admissão

- Hematócrito*: Redução de >10%
- Nível de cálcio sérico <8 mg/dL
- Déficit de base >4 mEq/L
- Nível de nitrogênio na ureia sanguínea†: Aumento de >5 mg/dL
- Necessidade de líquidos >6 litros
- PaO_2 <60 mm Hg

A pontuação de Ranson ≥3 define a pancreatite grave.

Quadro 56-2 Critérios Prognósticos de Ranson para a Pancreatite por Cálculo Biliar

Na apresentação

- Idade > 70 anos
- Nível de glicose no sangue >220 mg/dL
- Eritrócitos >18.000 células/mm^3
- Nível de lactato desidrogenase >400 UI/L
- Nível de aspartato aminotransferase >250 UI/L

Após 48 horas de admissão

- Hematócrito*: Redução de >10%
- Nível de cálcio sérico <8 mg/dL
- Déficit de base >5 mEq/L
- Nível de nitrogênio na ureia sanguínea†: Aumento de >2 mg/dL
- Necessidade de líquidos >4 litros
- PaO_2: Não disponível

A pontuação de Ranson ≥3 define a pancreatite grave.

A gravidade da PA também pode ser abordada pelo uso da pontuação Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). Com base na idade, no estado de saúde prévio e nas 12 medidas fisiológicas de rotina do paciente, o APACHE II proporciona uma avaliação geral da gravidade da doença. Uma pontuação do APACHE II de oito ou mais critérios define a pancreatite grave. A principal vantagem é que ela pode ser adotada na internação e repetida a qualquer momento. No entanto, é complexa, não específica para PA e é fundamentada na idade do paciente, o que claramente eleva o pontuação da gravidade da PA. O APACHE II tem um valor preditivo positivo de 43% enquanto o negativo é de 89%.[11]

Usando as características de imageamento, Balthazar *et al.*[12] estabeleceram o índice de gravidade da TC. O índice correlaciona os achados da TC com as respostas do paciente. O índice de gravidade da TC é mostrado na Tabela 56-2.

Tabela 56-2

Índice de Gravidade da Tomografia Computadorizada (CTSI) para Pancreatite Aguda

CARACTERÍSTICA	PONTOS
Inflamação Pancreática	
Pâncreas normal	0
Alargamento pancreático focal ou difuso	1
Alterações pancreáticas intrínsecas com mudanças inflamatórias da gordura pancreática	2
Coleta única de fluido/ou fleimão	3
Duas ou mais coletas de fluido ou gás, no ou adjacente ao pâncreas	4
Necrose Pancreática	
Nenhum	0
≤30%	2
30%-50%	4
>50%	6

CTSI, 0-3, mortalidade 3%, morbidade 8%; CTSI, 4-6, mortalidade 6%, morbidade 35%; CTSI, 7-10, mortalidade 17%, morbidade 92%.

Em 1992, o International Symposium on Acute Pancreatitis definiu a pancreatite grave como a presença de complicações pancreáticas locais (necrose, abscesso ou pseudocisto) ou qualquer evidência de falência dos órgãos. A pancreatite grave é diagnosticada se há evidências de insuficiência dos órgãos ou complicação pancreática local (Quadro 56-3).

Quadro 56-3 Critérios de Atlanta para Pancreatite Aguda

Falência de Órgãos Conforme Definida

Choque (pressão arterial sistólica <90 mm Hg)
Insuficiência pulmonar (PaO_2 <60 mm Hg)
Insuficiência renal (nível de creatinina >2 mg/dL após a reanimação por fluidos)
Sangramento GI (>500 mL/24 h)

Complicações Sistêmicas

Coagulação intravascular disseminada (contagem de plaquetas ≤100.000)
Fibrinogênio <1 gr/L
Produtos da degradação da fibrina >80 µg/dL
Distúrbio metabólico (nível de cálcio ≤7,5 mg/dL)

Complicações Locais

Necrose
Abscesso
Pseudocisto
A pancreatite grave é definida pela presença de qualquer evidência de falência de órgãos ou de uma complicação local.

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador inflamatório que aumenta em 48-72 horas após o início da pancreatite e está relacionado à gravidade da doença. Um nível de PCR de 150 mg/mL ou mais define a gravidade da pancreatite. A grande limitação é que ela não pode ser usada na internação; a sensibilidade da avaliação diminui se os níveis de PCR forem dosados dentro de 48 horas após o início dos sintomas. Além da PCR, inúmeros estudos mostraram outros marcadores bioquímicos (p. ex., níveis séricos de

procalcitonina, IL-6, IL-1, elastase) que estão relacionados com a gravidade da doença. Entretanto, sua limitação principal é o custo e o fato de eles não serem facilmente disponíveis.

Tratamento

Independente da causa ou da gravidade da doença, a base do tratamento da pancreatite crônica é a reposição agressiva de líquidos e eletrólitos pelo uso de uma solução isotônica de cristaloides. A taxa de reposição deve ser individualizada e ajustada com base na idade, comorbidades, sinais vitais, estado mental, turgor cutâneo e débito urinário. Os pacientes que não respondem à reposição inicial por hidratação ou têm comorbidades renais, cardíacas ou respiratórias significativas, muita vezes exigem monitoramento invasivo com acesso venoso central e um cateter de Foley vesical.

Além da reanimação por reposição hídrica, os pacientes com PA exigem oximetria do pulso contínua porque uma das complicações sistêmicas mais comuns da PA é a hipoxemia provocada por lesão pulmonar aguda associada com essa doença. Os pacientes devem receber oxigênio complementar para manter a saturação arterial acima de 95%.

Também é essencial estabelecer analgesia efetiva. Os sedativos opiáceos são usualmente utilizados e, em especial, a morfina. Um dos efeitos fisiológicos assinalados após a administração sistêmica de morfina é um aumento no tônus no esfíncter de Oddi, no entanto, não há evidência de que os opiáceos exerçam um impacto negativo no resultado dos pacientes com PA.

Não há benefício comprovado no tratamento da PA com antiproteases (p. ex., gabexato mesilato, aprotinina), inibidores do fator ativador de plaquetas (p. ex., lexipafant) ou inibidores de secreção pancreática.[3]

O suporte nutricional é vital para o tratamento da PA. A alimentação oral pode ser impossível em função do íleo persistente, da dor ou da entubação. Além disso, 20% dos pacientes com PA grave desenvolvem dor recorrente logo após a via oral ser reiniciada. As principais opções para fornecer esse apoio nutricional são a alimentação enteral e a nutrição parenteral total (NPT). Embora não haja diferença na taxa de mortalidade entre ambos os tipos de reposição, a nutrição enteral está associada com menos complicações infecciosas e reduz a necessidade de cirurgia pancreática. Embora a NPT forneça as exigências mais nutricionais, ela está associada com atrofia mucosa, redução do fluxo sanguíneo intestinal, risco aumentado de crescimento bacteriano excessivo e translocação bacteriana elevada. Além disso, os pacientes com NPT têm maiores possibilidades de infecções além de maior número de complicações metabólicas (p. ex., hiperglicemia, desequilíbrio hidroeletrolítico). Sempre que possível, a nutrição enteral deve ser utilizada, em vez da NPT.

Dado o aumento significativo da mortalidade associada com as complicações sépticas na pancreatite grave, inúmeros médicos defenderam o uso de antibióticos profiláticos, sobretudo nos anos 1970. As meta-análises recentes e as revisões sistemáticas que avaliaram diversos testes aleatórios de controle comprovaram que os antibióticos profiláticos não reduzem a frequência da intervenção cirúrgica, a necrose infectada nem a mortalidade em pacientes com pancreatite grave. Além disso, elas estão associadas com a infecção por cocos Gram-positivos, como o *Staphylococcus aureus* e a infecção por *Candida*, que são vistos em 5% a 15% dos pacientes.[13]

Considerações Especiais

Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

A CPRE precoce, com ou sem esfincterotomia, foi inicialmente defendida para reduzir a gravidade da pancreatite, porque a teoria obstrutiva defende que a lesão pancreática é o resultado da obstrução do ducto pancreático. Contudo, três testes aleatórios mostraram que a CPRE somente é benéfica para os pacientes com pancreatite biliar aguda grave. O uso de rotina da CPRE não está indicado para pacientes com pancreatite leve porque a obstrução do ducto biliar normalmente é transitória e cessa 48 horas após o início dos sintomas. Além da pancreatite biliar aguda grave, a CPRE está indicada para os pacientes que desenvolvem colangite e para aqueles com obstrução persistente do ducto biliar mostrada por outras modalidades de imageamento, como o USE. Por fim, em pacientes idosos, com estado de saúde precário ou com comorbidades graves que impedem a cirurgia, a CPRE com esfincterotomia é uma alternativa segura para evitar a pancreatite biliar recorrente.

Colecistectomia Laparoscópica

Na ausência do tratamento definitivo, 30% dos pacientes com pancreatite biliar aguda terão crises recorrentes. Com exceção dos pacientes idosos e aqueles com estado precário, a colecistectomia laparoscópica está indicada para todos os pacientes com pancreatite aguda leve de natureza biliar.[3] Vários estudos têm mostrado que a colecistectomia laparoscópica, na vigência da internação hospitalar inicial, é um procedimento seguro que diminui a recorrência da doença.[6] A coledocolitíase pode ser excluída por meio da colangiografia intraoperatória, CPRE, ou exploração endoscópica do ducto biliar comum.

Para os pacientes com pancreatites graves, a cirurgia precoce pode aumentar a morbidade e a duração da internação hospitalar.[14] As recomendações atuais sugerem o tratamento conservador por pelo menos seis semanas antes da colecistectomia laparoscópica ser realizada nessas circunstâncias. Essa abordagem tem morbidade significativamente reduzida.[6]

Complicações

Coletas de Coleções Líquidas Estéreis Peripancreáticas Infectadas

A presença de coleção líquida na cavidade abdominal durante um episódio de PA tem sido descrita em 30%-57% dos pacientes.[3] Ao contrário dos pseudocistos e das neoplasias císticas do pâncreas, as coleções líquidas não são circundadas nem envolvidas pelo epitélio ou pela cápsula fibrótica. O tratamento é de suporte porque a maioria das coleções líquidas será reabsorvida espontaneamente pelo peritônio. A presença de febre, contagem de eritrócitos elevada e dor abdominal sugerem infecção desta coleção e a aspiração percutânea deve ser comprobatória. A drenagem percutânea e a administração de antibióticos IV devem ser instituídas caso a infecção persista.

Necrose Pancreática e Necrose Infectada

A necrose pancreática é a presença de parênquima pancreático não viável e/ou da gordura peripancreática; ela pode estar presente como uma área focal ou com envolvimento difuso da glândula. A TC contrastada é o método mais confiável para diagnosticar a necrose pancreática. É vista como área de densidade baixa (<40 a 50 HU) após a injeção de contraste IV. O parênquima normal geralmente tem uma densidade de 100 a 150 HU.[9] Até 20% dos pacientes com PA desenvolvem necrose pancreática. É importante identificar e realizar um tratamento adequado desta complicação porque a maioria dos pacientes que desenvolvem falência de múltiplos órgãos tem pancreatite necrosante; a necrose pancreática foi comprovada em até 80% dos casos de necropsias dos pacientes que foram a óbito após um episódio de PA.[4]

A principal complicação de necrose pancreática é a infecção. O risco está diretamente relacionado ao volume da necrose; em pacientes nesta fase do envolvimento da glândula pancreática, em que haja menos de 30% da glândula, o risco de infecção é de 22%. Já o risco será de 37% nos pacientes com necrose pancreática que envolve entre 30%-50% da glândula e ascende a 46% se mais de 70% da glândula for afetada.[4] Essa complicação está associada com a translocação bacteriana que habitualmente envolve a flora entérica, como os bastonetes Gram-negativos (p. ex., *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas* spp.) e *Enterococcus* spp.

A necrose pancreática infectada deve ser suspeitada em pacientes com febre prolongada, contagem de eritrócitos elevada ou deterioração clínica progressiva. A evidência de ar no interior da necrose pancreática observada em uma TC confirma o diagnóstico, mas é um achado raro. Se a necrose infectada for suspeitada, a aspiração por agulha fina (AAF) pode ser realizada. Uma coloração e/ou cultura Gram-positiva estabelece o diagnóstico. Embora as culturas positivas sejam comprobatórias, uma revisão recente mostrou que, apesar das culturas pré-operatórias negativas, 42% dos pacientes com o chamado *mal-estar persistente* terão necrose infectada.[15] A Figura 56-7 ilustra a fisiopatologia da infecção da necrose pancreática.

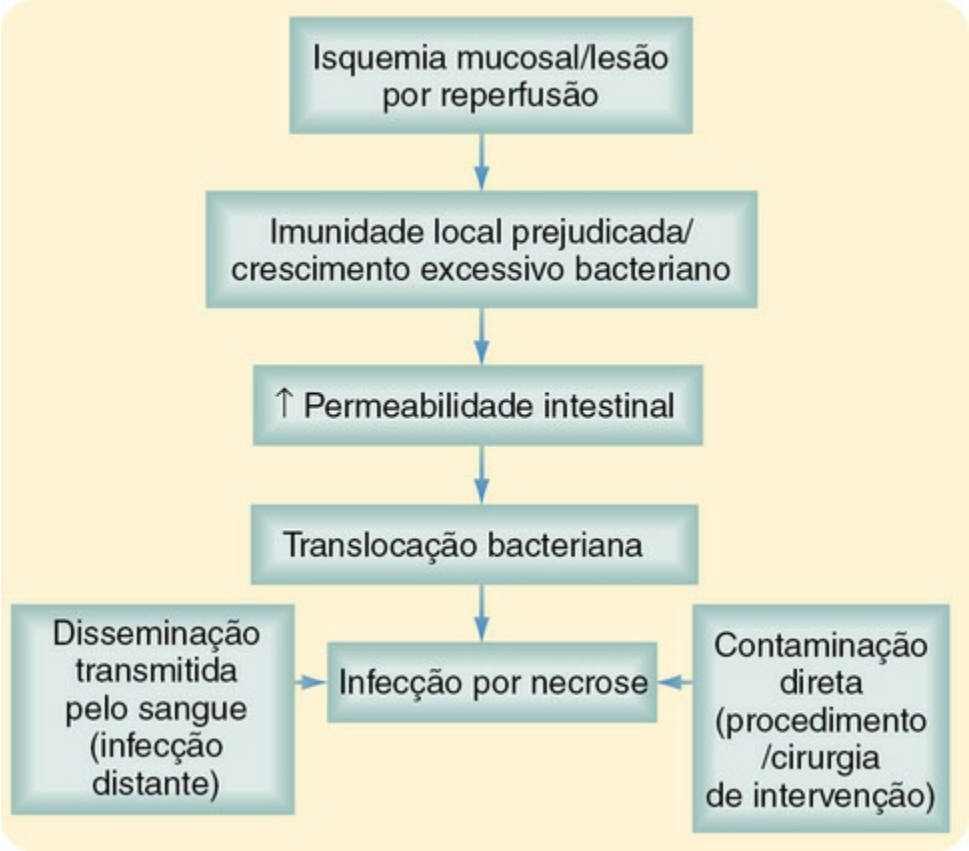


FIGURA 56-7 Fisiopatologia da infecção por necrose pancreática. A lesão inflamatória aguda que ocorre durante as primeiras 48-72 horas provoca isquemia mucosal e lesão por reperfusão. Ambos os efeitos favorecem o crescimento excessivo bacteriano porque alteram a imunidade local. A isquemia mucosal também produz um aumento na permeabilidade das células intestinais, que é iniciada 72 horas após o episódio agudo, mas normalmente se eleva 1 semana depois. Esses episódios transitórios de bacteremia são associados com a infecção por necrose pancreática. Com menos frequência, as fontes distantes de infecção, como pneumonia, infecção do trato vascular ou urinário associada com as linhas centrais e com os cateteres, são associadas com bacteremia e necrose pancreática. Por fim, a contaminação local após os procedimentos cirúrgicos ou de intervenção como a CPRE é responsável pela infecção por necrose.

Uma vez que a infecção tenha sido demonstrada, os antibióticos IV devem ser administrados. Em função de sua penetração no pâncreas e na cobertura do espectro, os carbapenemas constituem a primeira opção de tratamento. A terapia alternativa inclui: quinolonas, metronidazol, cefalosporinas de terceira geração e piperacilina.

O tratamento definitivo para necrose pancreática infectada é o desbridamento cirúrgico com necrosectomia, irrigação contínua e exposição do órgão (Fig. 56-8). A taxa geral de mortalidade após necrosectomia em cirurgia aberta é de 25% a 30%.[15] Os resultados dependem do tempo em que os pacientes são submetidos à cirurgia, sendo que as primeiras intervenções nos primeiros 14 dias têm taxa de mortalidade de 75%; aqueles que se submeteram à cirurgia entre 15-29 dias tiveram taxas de mortalidade de 45% enquanto após os 30 dias a taxa de mortalidade foi de 8%, respectivamente.[16] Como o resultado da morbimortalidade tem sido elevado com o desbridamento aberto, as técnicas endoscópicas e laparoscópicas estão sendo usadas com mais frequência. Ambas podem vir a oferecer resultados semelhantes, com esperança de reduzir a morbimortalidade peroperatória, embora não haja dados de nível 1.

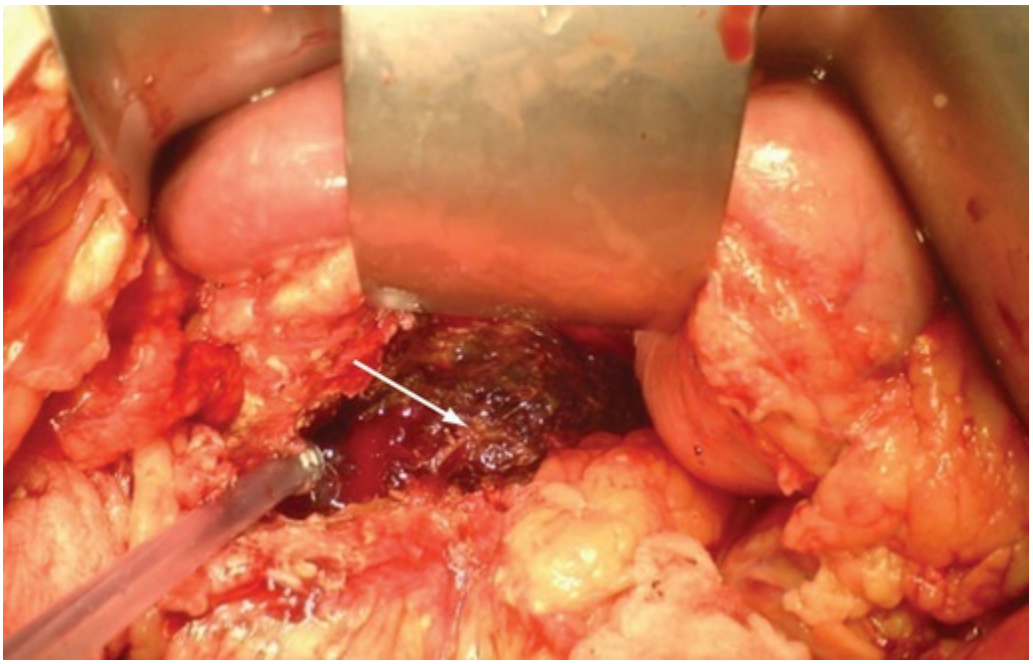


FIGURA 56-8 Necrose pancreática infectada. Esse homem de 45 anos tinha pancreatite induzida por etanol. Quatro semanas após do episódio inicial, o paciente desenvolveu febre (39,5° C [103° F]), hipotensão e leucocitose (19.000 células/mm^3). A TC documentou necrose pancreática envolvendo 35% da glândula. Após a AAF, a coloração de Gram documentou a presença de bastonetes Gram-negativos. A laparotomia exploratória indicou necrose pancreática envolvendo, principalmente, o corpo da glândula (*seta*). O paciente foi tratado com necrosectomia, dreno fechado e meropenem IV. A cultura final documentou a presença de *Escherichia coli*. O paciente recebeu alta 56 dias após o episódio inicial.

Pseudocistos Pancreáticos

Os pseudocistos pancreáticos ocorrem em 5% a 15% dos pacientes que têm retenção de secreções peripancreáticas após a PA. Por definição, a cápsula de um pseudocisto é composta por colágeno e tecido de granulação e não é revestida pelo epitélio.[17] A reação fibrótica exige pelo menos de quatro a oito semanas para se desenvolver. A Figura 56-9 mostra a TC de um pseudocisto localizado na cauda do pâncreas.

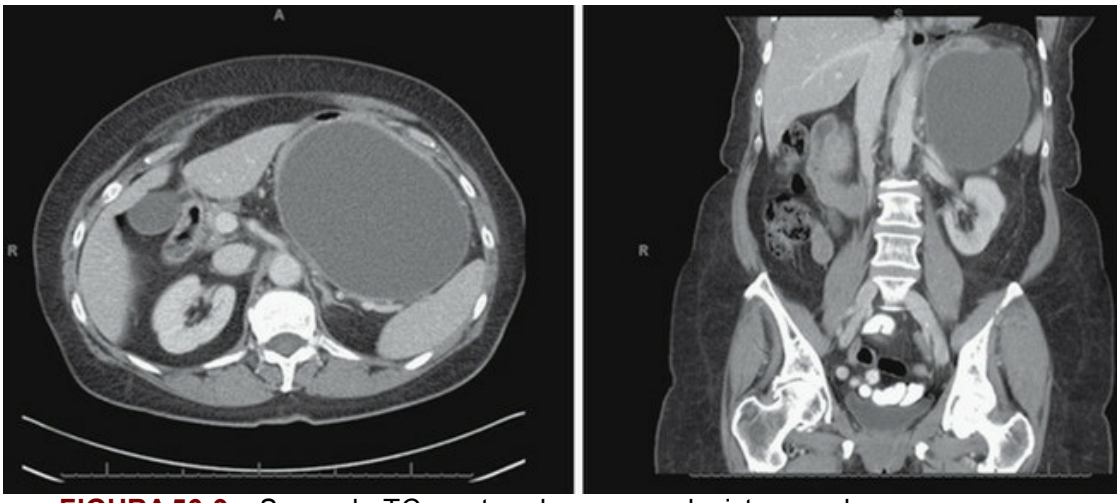


FIGURA 56-9 *Scans* de TC mostrando um pseudocisto grande surgindo na cauda do pâncreas.

Acima de 50% dos pacientes com pseudocistos apresentarão sintomas. As queixas de dor persistente, saciedade inicial, náusea, perda de peso e níveis elevados das enzimas pancreáticas no plasma sugerem esse diagnóstico, sendo este corroborado pela a TC e/ou RM. O USE com a AAF deve ser indicado para pacientes cujo diagnóstico de pseudocisto pancreático não está claro. O quadro característico dos pseudocistos pancreáticos inclui altos níveis de amilase associados com a ausência de mucina e baixos níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA).

A observação está indicada para os pacientes assintomáticos, isto porque tem sido assinalada a regressão espontânea em até 70% dos casos; isso é especialmente verdadeiro para os pacientes com pseudocistos menores de 4 cm de diâmetro, localizados na cauda, e sem evidência de obstrução ou comunicação com o ducto pancreático principal.[17] As terapias invasivas são indicadas para os pacientes sintomáticos ou quando a diferenciação entre a neoplasia cística e o pseudocisto não for possível. Como a maioria dos pacientes são tratados com procedimentos descompressivos e não com ressecção, é fundamental ter um diagnóstico histopatológico. A drenagem cirúrgica tem sido a abordagem tradicional para os pseudocistos pancreáticos. No entanto, há uma evidência crescente de que as drenagens endoscópicas transgástrica e transduodenal são abordagens seguras e eficazes para os pacientes com pseudocistos em marcado contato (definido em <1 cm) com o estômago e o duodeno, respectivamente. Além disso, a drenagem transpapilar pode ser tentada nos pseudocistos pancreáticos que têm comunicação com o ducto pancreático principal. Para os pacientes nos quais a estenose do ducto pancreático está associada com um pseudocisto pancreático, a dilatação endoscópica e a colocação de *stent* são indicadas.

A drenagem está indicada para os pacientes com pseudocistos pancreáticos que não podem ser tratados com técnicas endoscópicas nos quais o tratamento endoscópico fracassou. O tratamento definitivo depende da localização do cisto. Os pseudocistos pancreáticos justagástricos devem ser tratados com cistogastrostomia. Neste procedimento, uma gastrostomia prévia deve ser realizada. Uma vez que o pseudocisto foi localizado, ele é drenado através da parede posterior do estômago usando-se um grampeador linear. O orifício na parede anterior do estômago é obliterado com sutura dupla. Os pseudocistos pancreáticos localizados na cabeça do pâncreas que estão em contato com a parede duodenal são tratados com uma cistoduodenostomia. Por fim, alguns pseudocistos não estão em contato nem com o estômago nem com o duodeno. O tratamento para esses pacientes é uma cistojejunostomia em Y de Roux. A enterostomia cística cirúrgica é considerada bem-sucedida quando atingir a drenagem imediata do cisto em mais de 90% dos casos. Após a resolução inicial, a ocorrência de pseudocisto recorrente pode sobrevir em até 12% dos casos no período de acompanhamento a longo prazo, dependendo da localização do cisto e da causa subjacente da doença.[17]

As complicações dos pseudocistos pancreáticos são sangramento e fístula pancreatopleural secundária à erosão vascular e pleural, respectivamente, obstrução do ducto biliar e duodenal, ruptura na cavidade abdominal e infecção. A drenagem percutânea somente está indicada para os pacientes sépticos secundários à infecção do pseudocisto, porque é acompanhada de uma alta incidência de fístula externa.

Ascites Pancreáticas e Fístulas Pancreatopleurais

Embora rara, a ruptura completa do ducto pancreático pode levar ao acúmulo significativo de secreções. Essa condição deve ser suspeitada em pacientes com um episódio de PA, que desenvolvem uma distensão abdominal significativa e que têm líquido livre na cavidade abdominal. A paracentese diagnóstica normalmente mostra níveis elevados de amilase e de lipase. O tratamento consiste na drenagem abdominal combinada com colocação endoscópica de um *stent* pancreático através da ruptura. O insucesso dessa terapia exige tratamento cirúrgico que consiste na ressecção distal e fechamento do coto proximal.

A ruptura do ducto pancreático posterior no espaço pleural tem sido assinalada raramente. Os sintomas que sugerem essa condição são: dispneia, dor abdominal, tosse e dor torácica. O diagnóstico deve ser confirmado através dos raios X torácicos, toracentese e TC. A Figura 56-10 mostra uma grande efusão pleural do lado esquerdo provocada por uma fístula pancreatopleural. Os níveis de amilase acima de 50.000 UI no líquido pleural confirmam o diagnóstico. É mais comum após a pancreatite alcoólica e, em 70% dos pacientes, está associada com pseudocistos pancreáticos. O tratamento inicial exige drenagem torácica, apoio nutricional parenteral e administração de octreotide. Até 60% dos pacientes responde a essa terapia. A drenagem torácica também deve ser associada com a esfincterotomia endoscópica e a colocação de *stent*. Pacientes que não respondem a essas medidas necessitam de tratamento cirúrgico, assim como foi descrito para ascite pancreática.

FIGURA 56-10 Efusão pleural esquerda massiva secundária à fístula pancreatopleural.

Complicações Vasculares

A pancreatite aguda raramente está associada com complicações da árvore vascular. O vaso mais envolvido é a artéria esplênica, mas tem sido assinalado que as artérias mesentérica superior, cística e gastroduodenal também podem ser afetadas. Suspeita-se que é a elastase pancreática que lesa os vasos,

levando à formação de pseudoaneurisma. O rompimento espontâneo resulta no sangramento volumoso. As manifestações clínicas incluem dor abdominal de início abrupto, taquicardia e hipotensão. Se possível, a embolização arterial deve ser tentada para controlar o sangramento.[9] Os casos refratários exigem ligadura do vaso afetado. A mortalidade varia de 28% a 56%.

A inflamação pancreática também pode produzir trombose vascular; o vaso envolvido costuma ser a veia esplênica, mas, nos casos graves, pode se estender para o sistema venoso portal. Exames de imagem mostram a esplenomegalia, as varizes gástricas e a oclusão da veia esplênica. Tromboses têm sido descritas na fase inicial do processo agudo; no entanto, a maioria dos pacientes pode ser abordada com um tratamento conservador. Os episódios recorrentes de sangramento gastrointestinal superior provocado por hipertensão venosa devem ser tratados com esplenectomia.

Fístula Pancreatocutânea

A frequência das fístulas pancreáticas é baixa. Somente 0,4% dos pacientes desenvolvem essa complicação após um episódio agudo. Contudo, sua incidência aumenta em pacientes com outras complicações após a PA – 4,5% em pacientes com pseudocistos pancreáticos (4,5%) e 40% em pacientes com necrose infectada após desbridamento cirúrgico.[15] O tratamento deve ser conservador para a maioria dos pacientes.

Pancreatite crônica

Ao contrário da PA, o marco histológico da pancreatite crônica é a inflamação persistente e a fibrose irreversível associada com atrofia do parênquima pancreático. Esses aspectos histológicos estão associados com a dor crônica e a insuficiência endócrina e exócrina que reduzem significativamente a qualidade de vida nesses pacientes. A pancreatite crônica afeta entre 3 e 10/100.000 pessoas.

Fatores de Risco

A causa e a frequência específica de cada condição variam entre os países, situação ou condição hospitalar e a prática do encaminhamento. Em geral, o consumo excessivo de álcool é a causa mais comum da pancreatite crônica (de 70% a 80% dos casos), especialmente em hospitais urbanos. Condições tais como obstrução crônica do ducto, trauma, pâncreas divisum, distrofia cística da parede duodenal, hiperparatireoidismo, hipertrigliceridemia, pancreatite autoimune, pancreatite tropical e pancreatite hereditária são raras e representam menos de 10% de todos os casos. No entanto, a pancreatite hereditária, a crônica e a autoimune não são comuns em centros especializados. Em até 20% dos pacientes, uma causa definida não pode ser comprovada e casos raros são considerados idiopáticos.[18]

Abuso de Álcool

O abuso de álcool prolongado é o fator de risco mais importante associado com a pancreatite crônica. O fato de que somente de 3% a 7% dos consumidores de álcool em excesso desenvolvem pancreatite crônica sugere que o álcool é apenas um cofator e que outros agentes ou elementos são necessários para desenvolver essa complicação. O álcool exerce diversos efeitos nocivos no pâncreas – aumenta a concentração total de proteína no suco pancreático, promove a síntese e a secreção de litostatina pelas células acinares e aumenta a secreção de glicoproteína 2 (GP2) no suco pancreático. Esses fatores levam à precipitação, à formação subsequente de tampões de proteína e, eventualmente, a cálculos no ducto pancreático. Como resultado da obstrução, as células acinares não podem mais secretar as enzimas pancreáticas e ficam predispostas a autodigestão. Além disso, diversos produtos do metabolismo do álcool, como ésteres de etil do ácido graxo e espécies de oxigênio reativo, provocam fragilidade das organelas intra-acinares, tais como os grânulos de zimogênio e os lisossomos, que levam à ativação anormal da enzima pancreática nas células acinares. Acetaldeído, outro metabólito do álcool, provoca lesão acinar direta. O consumo crônico de álcool está associado com a atividade elevada de NF-κβ, perfusão reduzida na microcirculação do pâncreas e níveis elevados de cálcio intracelular.[18]

A identificação das células estreladas pancreáticas (PSCs) no final dos anos 1990 é uma das descobertas mais importantes na fisiopatologia da pancreatite crônica.[19] As PSCs são fibroblastos quiescentes especializados encontrados na base das células acinares. Uma vez estimuladas, as PSCs diferenciam-se em miofibroblastos ativados, que sintetizam as proteínas que formam a matriz extracelular.

Os exemplos dessas proteínas incluem colágeno I e III, fibronectina, laminina e metaloproteinases da matriz. As PSCs têm respostas semelhantes como as células estreladas hepáticas; a necrose crônica e a inflamação (necroinflamação) induzem a liberação dos mediadores inflamatórios, como o fator de crescimento derivado de plaquetas, TGF-β, TNF-α, IL-1 e IL-6 que são conhecidos por ativar as PSCs. Consequentemente, a síntese de colágeno e de outros componentes conduz ao aumento da fibrose pancreática. Postulou-se que a necroinflamação crônica induzida por etanol ativa as PSCs e induz a fibrose pancreática. Curiosamente, também foi mostrado que o álcool e alguns de seus metabólitos (p. ex., acetaldeído) provocam ativação direta das PSCs.

Embora tenham sido avaliadas somente em estudos pré-clínicos, as novas terapias que visam à ativação das PSCs estão sendo investigadas. Tem sido assinalado que os antioxidantes, inibidores da enzima conversora de angiotensina, ligantes do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR-γ) e a vitamina A inibem a atividade das PSCs.

Tabagismo

Os estudos epidemiológicos têm mostrado que o fumo aumenta o risco de pancreatite crônica induzida pelo álcool. Os fumantes ativos desenvolvem pancreatite crônica bem mais cedo do que os não fumantes. Além disso, o risco de calcificações pancreáticas e de diabetes melito está aumentado em pacientes que fumam quando comparados com os não fumantes.

Mutações Genéticas

Sob condições fisiológicas, a ativação da enzima pancreática é estritamente controlada. As mutações nas proteínas que regulam essa ativação aumentam o risco de pancreatite crônica. As mutações no gene tripsinogênio catiônico (também conhecido como gene da *protease de serina 1* [*PRSS1*]) são comuns na pancreatite crônica hereditária. O *PRSS1* está localizado no cromossomo 7 e regula a produção de tripsinogênio; as mutações nesse gene estão associadas com a ativação intra-acinar do tripsinogênio. As mutações do *PRSS1* foram documentadas na pancreatite hereditária, mas são incomuns em outras formas de pancreatite crônica.

O SPINK-1 é um peptídeo secretado pelas células acinares que regula a ativação prematura do tripsinogênio. Como as mutações de *SPINK1* estão presentes em 1%-2% dos pacientes saudáveis, embora a prevalência da pancreatite crônica seja bem menor, supõe-se que elas não sejam suficientes para desencadear a inflamação pancreática. No entanto, elas reduzem o limiar para desenvolver e influenciar a gravidade da doença. As mutações de *SPINK1* são mais prevalentes na pancreatite alcoólica, hereditária e idiopática.

A secreção de bicarbonato e cloreto nas secreções respiratórias e pancreáticas é regulada pelo gene *CFTR*. As mutações de *CFTR* afetam a secreção normal de bicarbonato, diminuem o volume do suco pancreático e aumentam a concentração de enzimas pancreáticas no ducto pancreático. As mutações homozigóticas de *CTFR* resultam da fibrose cística; as mutações heterozigóticas brandas predispõem a insuficiência exócrina pancreática e a pancreatite crônica. A prevalência das mutações do gene *CFTR* é mais elevada em pacientes com pancreatite alcoólica, idiopática e hereditária, em comparação à população geral.

Tipos de Pancreatite Crônica

Pancreatite Autoimune

A pancreatite autoimune é um distúrbio inflamatório crônico que envolve o pâncreas. Pelo menos duas variantes histológicas diferentes foram definidas. O tipo 1 é o mais comum; é caracterizado pelos densos infiltrados linfoplasmacíticos periductais, pela fibrose cumulativa estoriforme e pela venulite obliterante. As células plasmáticas normalmente têm uma coloração positiva para a imunoglobulina G4 (IgG4). No tipo 2, o pâncreas é infiltrado por neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas que destroem e obliteram o epitélio no ducto pancreático. A pancreatite autoimune é mais comum em homens do que em mulheres. Até 80% dos pacientes têm mais de 50 anos de idade. Os pacientes com pancreatite autoimune podem desenvolver sintomas agudos como icterícia ou PA, mimetizando os pacientes com adenocarcinoma pancreático. Entretanto, a maioria dos pacientes com pancreatite crônica desenvolve desconforto abdominal associado à distensão abdominal e elevação dos níveis de amilase e lipase.

Pancreatite Tropical

A pancreatite tropical não é comum nos Estados Unidos; é mais frequente nas áreas tropicais a 30 graus da linha do equador, sobretudo na Índia. Sua fisiopatologia não foi completamente delineada, mas está associada com a ingestão de mandioca e com as mutações de *SPINK1*. Até 45% a 50% dos pacientes com pancreatite tropical têm mutações de *SPINK1*.

Pancreatite Idiopática

Entre 10% a 20% dos pacientes com pancreatite crônica, não há evidências de uma causa definida que predisponha à doença. O domínio futuro da alterações genéticas associadas com a pancreatite crônica certamente poderá permitir a identificação de indivíduos de risco mais alto de desenvolvimento dessa doença.

Manifestações Clínicas

A dor é a principal manifestação clínica da pancreatite crônica. Inicialmente precipitada pela ingesta oral, a intensidade, frequência e duração da dor gradualmente aumentam com a evolução da doença. A qualidade de vida desses pacientes está significativamente afetada pela diminuição da ingestão oral, interferências com as atividades diárias e dependência de medicamentos sedativos para controle da dor. Náuseas e vômitos não são comuns em seu início; contudo, podem ocorrer à medida que a doença progride.

A inflamação pancreática e a fibrose não somente afetam os ductos pancreáticos, como também diminuem o número e a função das células acinares. É necessário que pelo menos 90% da glândula sejam desfuncionalizados antes da esteatorreia, diarreia e que outros sintomas sobrevenham em decorrência da má absorção. Em casos graves, as doenças associadas com a deficiência das vitaminas solubilizadas pelas gorduras, tais como sangramento, osteopenia e osteoporose associam-se. A insuficiência exócrina ocorre em 80%-90% dos pacientes com pancreatite crônica de longa duração.

A pancreatite crônica também afeta as populações de células das ilhotas. Como consequência, 40% a 80% dos pacientes terão manifestações clínicas de diabetes melito. A prevalência depende da condição predisposta e do início dos sintomas. O diabetes melito ocorre com frequência muitos anos após o início da dor abdominal e da insuficiência exócrina pancreática.

A icterícia ou a colangite ocorrem em 5% a 10% dos pacientes em função da fibrose da porção distal do colédoco. Fibroses extensas na cabeça do pâncreas também podem obstruir o duodeno, levando a náuseas, vômitos e dor abdominal intensa. O sangramento gastrointestinal alto secundário à trombose da veia porta ou esplênica é uma manifestação rara de pancreatite crônica.

Diagnóstico

Estudo de Imagens

O diagnóstico da pancreatite crônica pode ser desafiador no início da evolução da doença pelo fato de a correlação entre os sintomas e as alterações estruturais vistas nos estudos de imagens ser inadequada. Os achados da TC mais comuns na pancreatite crônica são: o ducto pancreático dilatado (68%), a atrofia do parênquima (54%) e as calcificações pancreáticas (50%; Fig. 56-11). Outros achados são: derrame peripancreático, edema pancreático focal, dilatação do ducto biliar e contorno do parênquima pancreático irregular. A TC tem uma sensibilidade de 56% a 95% e uma especificidade de 85% a 100% para o diagnóstico de pancreatite crônica. Além de estabelecer o diagnóstico, a TC é especialmente útil para avaliar as complicações, como ruptura do ducto pancreático, pseudocistos, trombose da veia porta ou esplênica e pseudoaneurismas da artéria pancreatoduodenal.

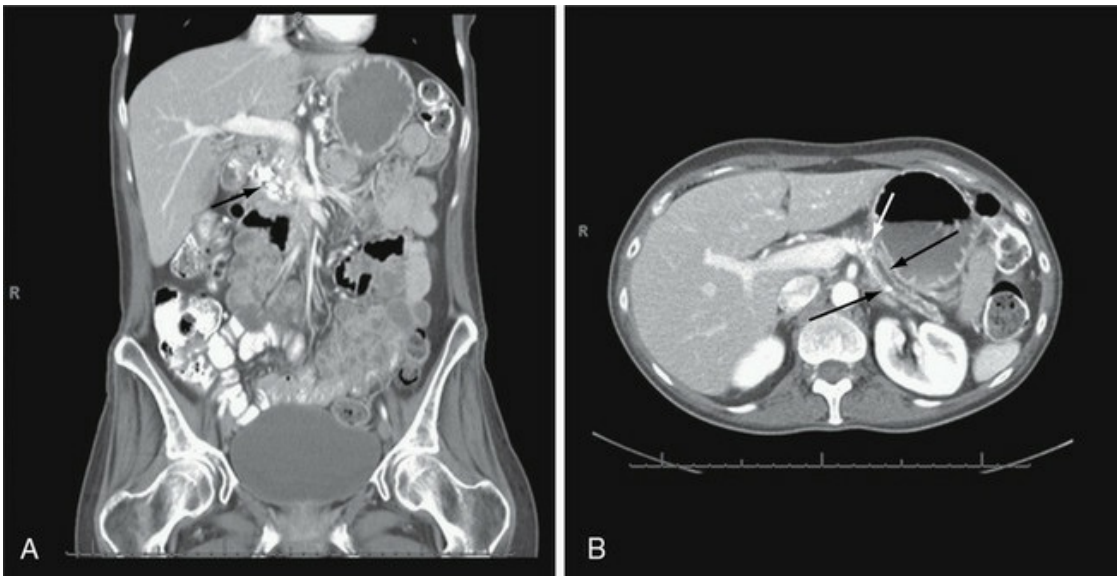


FIGURA 56-11 Achados típicos de TC associados com pancreatite crônica. A dilatação do ducto pancreático (*seta longa*) e as calcificações intrapancreáticas, que também são típicas da pancreatite crônica (*seta pequena*), são mostradas.

A RM é uma alternativa confiável para avaliar os pacientes com pancreatite crônica. A sensibilidade para o diagnóstico das calcificações pancreáticas é inferior, mas a RM é útil para detectar mudanças no parênquima pancreático sugestivo de inflamação crônica, como mudanças na intensidade, atrofia pancreática e irregularidades no contorno. Além disso, a CPRM com injeção de secretina é particularmente útil para avaliar as estenoses intraductais e a ruptura do ducto pancreático.

Embora a CPRE tenha sido historicamente considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da pancreatite crônica, o advento de CPRM e USE associados a secretina diminuiu significativamente seu papel como teste diagnóstico. As indicações atuais são os pacientes para os quais os outros testes diagnósticos, incluindo TC e CPRM, são contraindicados ou falharam na corroboração do diagnóstico. A CPRE deve ser considerada uma modalidade terapêutica em pacientes que desenvolvem complicações do ducto pancreático passíveis de terapia endoscópica, como estenose, cálculos, pseudocistos e estenose biliar.

O USE surgiu nos últimos 25 anos como a técnica mais precisa para diagnóstico da pancreatite crônica em pacientes com doença de alteração mínima ou nos estádios iniciais. Recentemente, um grupo de profissionais especializados em endossonografia definiu os critérios necessários para diagnosticar a pancreatite crônica, conhecidos como *critérios de Rosemont* (Quadro 56-4). A evidência histopatológica de inflamação, atrofia e fibrose é o padrão-ouro para o diagnóstico da pancreatite crônica, no entanto, a evidência atual não apoia a obtenção de biópsia por agulha guiada pelo ultrassom (Tru-Cut) para diagnosticar essa doença.[20]

Quadro 56-4 Consenso Baseado no Ultrassom Endoscópico para o Diagnóstico da Pancreatite Crônica

Aspectos Parenquimais

Critério principal A

- Focos hiperecoicos com sombreamento pós-acústico

Critério principal B

- Lobularidade em favo de mel*

Critérios secundários

- Focos hiperecoicos, de não sombreamento, com ≥3 mm de comprimento e de largura
- Lobularidade incluindo três ou mais lóbulos não contíguos no corpo ou na cauda
- Cistos pancreáticos ≥2 mm no eixo curto

• Pelo menos três fitas†

Aspectos Ductais

Critério principal A

• Cálculos do ducto pancreático principal‡

Critérios secundários

• Contorno do ducto pancreático principal irregular
• Ramos laterais dilatados§
• Dilatação do ducto pancreático principal (≥3,5 mm no corpo ou ≥1,5 mm na cauda)
• Margem do ducto pancreático principal hiperecoico >50% do ducto pancreático principal no corpo e na cauda*

Diagnóstico de Pancreatite Crônica

Pancreatite crônica consistente

• Um critério principal A + três ou mais critérios secundários
• Um critério principal A + critério principal B
• Dois critérios principais A

Sugestivo de pancreatite crônica¶

• Um critério principal A + menor do que três secundários
• Critério principal B + três ou mais critérios secundários
• Cinco ou mais critérios secundários

Pancreatite crônica indeterminada¶

• 3-4 critérios secundários na ausência de um principal
• Critério principal B + menor do que três critérios secundários

Normal

• Menos do que três critérios secundários

---

†As fitas sao definidas como linhas hiperecoicas com ≥3 mm de comprimento vistas em pelo menos duas direções diferentes no corpo ou na cauda do pâncreas.

‡A presença de cálculos no ducto pancreático principal, independente de sua localização, é o achado mais preditivo de pancreatite crônica.

§Definidos como pelo menos três estruturas anecoicas tubulares, cada uma com ≥1 mm de largura, brotamento do ducto pancreatico principal.

*Definido como lobularidade que inclui pelo menos três lóbulos contíguos no corpo ou na cauda. Deve ser avaliado no corpo e na cauda.

¶Com pancreatite crônica sugestiva e indeterminada, o diagnóstico precisa ser confirmado com outra modalidade de imageamento.

Adaptado de Catalano MF, Sahai A, Levy M, *et al.*: USE-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. Gastrointest Endosc 69:1251–1261, 2009.

Testes Funcionais

A medida da elastase fecal nível 1 é o teste não invasivo preferido para diagnosticar a insuficiência exócrina pancreática. Ele quantifica a concentração da elastase fecal 1 pelo uso de anticorpos de elastase 1 anti-humanos monoclônicos ou policlônicos. Uma concentração de elastase fecal 1 acima de 200 µg/g de fezes é normal; uma concentração de elastase fecal 1 entre 100 e 200 µg/g define uma insuficiência pancreática de leve a moderada. Por fim, a concentração de elastase fecal 1 abaixo de 100 µg/g estabelece o diagnóstico de insuficiência exócrina pancreática grave.

O teste da estimativa da gordura e do peso fecal mede o teor de gordura das fezes após uma ingestão nutricional de 100 g de gordura/dia por três dias. Se o teor de gordura das fezes exceder 7 g/dia, o diagnóstico de esteatorreia é estabelecido.

Tratamento

Tratamento Clínico

O objetivo principal do tratamento desses pacientes é a paliação dos sintomas. O tratamento ideal exige que uma equipe multidisciplinar adote um plano terapêutico sistematizado e bem estruturado. A orientação do paciente é um componente importante porque a evidência atual sugere que essa doença é irreversível, porém a progressão da doença pode ser retardada se a condição predisposta for erradicada. Os pacientes devem ser fortemente encorajados a parar de beber e fumar.

Como a maioria dos pacientes desenvolve dor durante a história natural da doença, a seleção de analgésicos é a base do tratamento. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem a primeira linha de tratamento. A dor de moderada a grave que não responde aos AINEs deve ser tratada com tramadol ou propoxifeno. Finalmente, os pacientes com dor intensa que não respondem a essas recomendações devem ser tratados com sedativos potentes de longa duração. As medidas adjuvantes para evitar que o vício, depressão e a má qualidade de vida sejam considerados para os pacientes com dor intensa e que precisam de sedativos não podem ser subestimadas. Os medicamentos alternativos úteis no tratamento de outras condições associados com a dor crônica, como os antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação seletiva de serotonina, inibidores combinados de recaptação de serotonina e norepinefrina e inibidores $\alpha 2\delta$, também podem ser considerados.

Não há dúvidas a respeito dos benefícios digestivos da reposição da enzima pancreática em pacientes com insuficiência exócrina pancreática. Entretanto, é controverso dizer se a reposição da enzima pancreática ajuda a controlar a dor crônica observada nessa condição. Os estudos terapêuticos com enzimas pancreáticas devem durar pelo menos seis semanas e devem ser administrados com os inibidores da bomba de prótons porque a supressão ácida gástrica aprimora os efeitos das enzimas pancreáticas não revestidas.[18]

Terapia de Intervenção: Tratamento Endoscópico

A CPRE é o método de eleição primária para o tratamento da obstrução do ducto pancreático sintomático com dilatação associada com a colocação do *stent* de polietileno. Usualmente são necessárias inúmeras sessões tendo em vista a recorrência dos sintomas. É importante observar que o diagnóstico diferencial das estenoses do ducto pancreático inclui o carcinoma pancreático. Somente após uma rigorosa avaliação com TC, CPRM e/ou USE, e a possibilidade de malignidade totalmente afastada, o tratamento endoscópico deve ser considerado. A ressecção cirúrgica está indicada se houver qualquer suspeita de malignidade.

A extração dos cálculos endoscopicamente deve ser considerada para pacientes com dor e dilatação do ducto pancreático. A litotripsia extracorpórea por onda de choque seguida por CPRE terapêutica pode ser exigida para o tratamento dos cálculos volumosos impactados. A taxa de sucesso varia de 44% a 77% com essa técnica.

A obstrução biliar provocada por pancreatite crônica ocorre em 10% dos pacientes e é melhor tratada com *bypass* cirúrgico. O alívio temporário da obstrução com o uso de *stents* de plástico está indicado para os pacientes com colangite ou para aqueles que estão gravemente malnutridos.

Tratamento Cirúrgico

Diversos fatores, incluindo a dor intratável, a obstrução biliar, pancreática ou duodenal, a formação de pseudocisto ou pseudoaneurisma e a incapacidade de afastar a possibilidade de malignidade, podem exigir intervenção cirúrgica. A escolha do procedimento cirúrgico depende dos sintomas que exigem a paliação e da presença ou ausência de dilatação ductal pancreática. Em geral, os pacientes com um ducto pancreático dilatado (definido com um diâmetro de >7 mm) exige um procedimento de descompressão e os pacientes com ducto pancreático normal exigem um procedimento de ressecção. Diversos quadros clínicos que exigem intervenção cirúrgica são aqui descritos.

Dilatação do Ducto Pancreático Secundária aos Cálculos ou Estenoses Ductais

A dilatação do ducto pancreático é definida como sendo a de um ducto pancreático principal de pelo menos 7 mm de diâmetro. A dilatação do ducto pancreático pode ser secundária a um único cálculo ou estenose; no entanto, muitas vezes é causada por estenoses e cálculos múltiplos no ducto pancreático. A dilatação do ducto pancreático observada na pancreatite crônica é descrita como uma cadeia de lagos, que reflete a presença de dilatações múltiplas e estenoses. Quando acompanhada de dor intratável, essa condição é melhor tratada com pancreatojejunostomia em Y de Roux laterolateral, também conhecida como *procedimento modificado de Puestow*.

Executa-se uma incisão ao longo da superfície anterior do pâncreas para a abertura do ducto pancreático. Amostras de tecido pancreático são retiradas e enviadas para a análise histopatológica por congelamento para eliminar a possibilidade de malignidade subjacente. A extensão da ressecção proximal fica a 1 cm do duodeno e o limite distal fica entre 1 e 2 cm da extremidade do pâncreas. Após a retirada dos cálculos, um Y de Roux-padrão é executado para criar uma pancreatjejunostomia laterolateral. A principal vantagem oferecida por esse procedimento é a preservação do parênquima, que mantém as funções endócrina e exócrina. O procedimento modificado de Puestow proporciona paliação da dor em 80% dos casos; entretanto, 30% dos casos terão recorrência, usualmente após três a cinco anos da cirurgia. Os procedimentos descompressivos aliviam temporariamente a obstrução ductal, mas, na maioria dos casos, eles não modificam a história natural da doença e a pancreatite crônica progride. Outros fatores associados com a recorrência são a continuidade do tabagismo e da ingestão de álcool após a cirurgia, fracasso na descompressão adequada da cabeça e do processo uncinado e a extensão da pancreatojejunostomia.[21]

Em 1987, Andersen e Frey[22] descreveram a ressecção da cabeça do pâncreas com pancreatojejunostomia logitudinal como um procedimento alternativo. A abordagem cirúrgica é semelhante ao procedimento de Puestow; no entanto, quando a superfície anterior do ducto pancreático estiver completamente exposta, a porção anterior do ducto da cabeça também é ressecada, deixando 1 cm de tecido pancreático junto à borda duodenal. A Figura 56-12 mostra imagens intraoperatórias de um procedimento de Frey. Essa modalidade de tratamento também é uma alternativa para os pacientes com um ducto pancreático dilatado secundário a uma estenose benigna localizada na cabeça do pâncreas associado com uma inflamação grave, cicatrizes ou hipertensão portal envolvendo a cabeça do pâncreas que exclui uma pancreatoduodenectomia. A principal desvantagem é a remoção do parênquima pancreático. Um estudo recente mostrou que 62% dos pacientes estão completamente livres de dor e 95% dos pacientes têm controle satisfatório da dor após esse procedimento. Na mesma série, 34% dos pacientes desenvolveram insuficiência pancreática endócrina ou exócrina.[23]

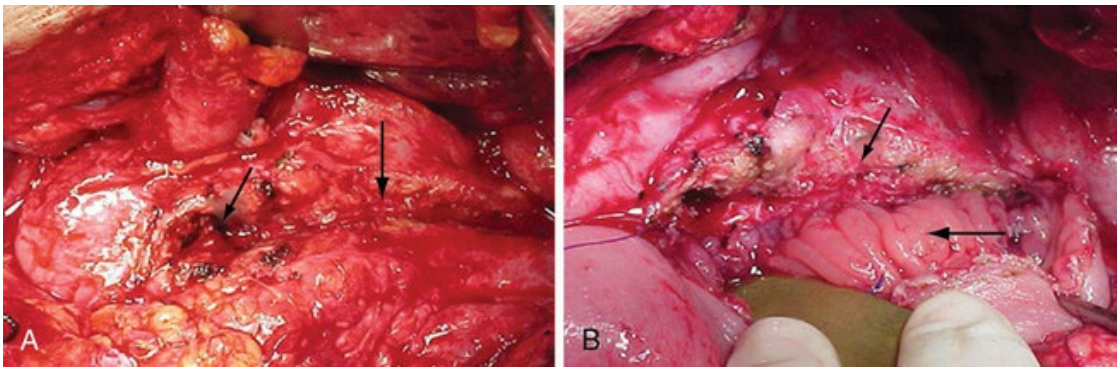


FIGURA 56-12 Procedimento de Frey, fotografias intraoperatórias. **A,** Dilatação significativa do ducto pancreático principal no nível da cabeça (*seta curta*) e corpo do pâncreas (*seta grande*) após a superfície anterior do pâncreas ter sido aberta. **B,** Anastomose lado a lado entre o ducto pancreático (*seta curta*) e jejuno (*seta grande*).

Dilatação do Ducto Pancreático Secundária a Estenose e/ou Cálculo Único

Ocasionalmente, a estenose única proximal da papila produz dilatação do ducto pancreático. Como alternativa aos procedimentos de Puestow ou de Frey, uma pancreatoduodenectomia pode ser realizada

para aliviar a obstrução. Esse procedimento será descrito posteriormente no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma pancreático. Deve-se enfatizar que esse tipo de abordagem está absolutamente contraindicado se mais de uma obstrução ductal estiver presente. As obstruções distais únicas podem, ocasionalmente, ser tratadas com uma pancreatectomia distal. A principal desvantagem de ambos os procedimentos é que eles podem ser associados com a insuficiência pancreática porque o parênquima normal é ressecado.

Massa Inflamatória Focal sem Dilatação Significativa do Ducto Pancreático

Em uma pequena percentagem de pacientes com pancreatite crônica, uma massa predominante na cabeça ou, menos comum, na cauda do pâncreas, sem qualquer evidência de dilatação do ducto pancreático, é observada. A pancreatite crônica de longa duração também é um fator de risco para desenvolver carcinoma pancreático; portanto, mesmo em pacientes com história conhecida de pancreatite crônica, identificar uma massa focal é preocupante porque pode representar uma área de adenocarcinoma pancreático que se desenvolveu no âmbito da pancreatite crônica. A ressecção é recomendada para candidatos a cirurgia a fim de evitar qualquer erro no diagnóstico.

Envolvimento Glandular Difuso sem Dilatação do Ducto Pancreático

Os procedimentos descompressivos e as ressecções pancreáticas segmentares estão associados com uma taxa elevada de fracasso neste grupo de pacientes. Os que não respondem às terapias médicas e endoscópicas exigem tratamento cirúrgico. Este é mais eficaz para eliminar a dor, e a cirurgia é a pancreatectomia total. No entanto, esse procedimento é invariavelmente associado com o diabetes melito. Ao contrário do diabetes melito tipo 1, a gravidade e o risco de hipoglicemia são elevados nesses pacientes.[24] Em 1977, pesquisadores da University of Minnesota descreveram um autotransplante da ilhota após pancreatectomia total para evitar os efeitos do diabetes induzido cirurgicamente. Na experiência daqueles autores, um terço dos pacientes que passaram por esse procedimento ficaram independentes de insulina, o segundo exigia insulina intermitentemente, e o terceiro era totalmente dependente. De acordo com esse estudo, 90% tiveram alívio ou redução da dor e 50% estavam aptos a interromper o uso de sedativos opiáceos. Resultados semelhantes foram mostrados pela University of Cincinnati; até dois terços dos pacientes tinham função completa ou parcial das ilhotas e 40% eram insulinodependentes. O uso de opiáceos foi interrompido em 66% dos pacientes.[25] Embora os resultados preliminares tenham sido controversos, a implantação de rotina desta intervenção operatória foi controversa. As maiores limitações associadas a esse procedimento são o custo e a falta de instalações de processamento das ilhotas.

Estreitamentos Biliares

As lesões crônicas e a fibrose da cabeça do pâncreas resultam na compressão externa da porção intrapancreática do colédoco. Até um terço dos pacientes com pancreatite crônica desenvolve evidência radiológica da dilatação coledociana; entretanto, a obstrução biliar significativa ocorre em 6% dos pacientes.[39] As estenoses biliares normalmente aparecem como uma redução simétrica de longa extensão do calibre ductal que envolve a porção pancreática do colédoco na CPRM ou CPRE (Fig. 56-13). A terapia hídrica e eletrolítica IV ou antibiótica e a descompressão do ducto biliar com *stents* de plástico estão indicadas para pacientes que apresentam colangite. A pancreatoduodenectomia está indicada para pacientes com malignidade que não pode ser excluída antes da cirurgia. Uma hepatojejunostomia em Y de Roux é um tratamento alternativo para pacientes sem evidência de malignidade ou com muitas lesões significativas que impossibilitam a ressecção da cabeça do pâncreas.

FIGURA 56-13 Estreitamento do ducto biliar secundário à pancreatite crônica. Essa CPRM indica a dilatação do colédoco (*seta grande*) secundária à estenose no nível da porção intrapancreática do colédoco (*seta pequena*).

Estenose Duodenal

Até 1,2% dos pacientes com pancreatite crônica desenvolvem estenoses duodenais.[39] As manifestações clínicas são: dor abdominal, náusea, vômito e perda de peso significativa. Os diagnósticos diferenciais incluem outras causas de obstrução secundária da saída gástrica, as malignidades gastrointestinais altas e gastroparesia. Os pacientes severamente malnutridos exigem hidratação IV, suporte nutricional e descompressão gástrica por sonda nasogástrica. O tratamento permanente exige uma gastrojejunostomia.

Pseudocistos Pancreáticos

Os pseudocistos pancreáticos desenvolvem-se com mais frequência em pacientes com pancreatite crônica em comparação com a PA. Até 30%-40% dos pacientes desenvolvem pseudocistos durante a evolução de sua doença. Apenas 10% dos pacientes têm regressão espontânea dos pseudocistos pancreáticos. A remissão espontânea é menos propensa de ocorrer nesses pacientes porque os pseudocistos pancreáticos surgem com mais frequência no âmbito da obstrução do ducto pancreático. As indicações para o tratamento são os sintomas secundários à compressão gástrica, duodenal ou biliar ou às complicações associadas, como sangramento, fístulas pancreatopleurais, ruptura ou sangramentos espontâneos. As

modalidades alternativas no tratamento são drenagem endoscópica e cirúrgica (ver anteriormente).

Neoplasias císticas do pâncreas

Os tumores císticos são a segunda neoplasia pancreática exócrina mais comum, sucedendo apenas os adenocarcinomas do pâncreas na incidência. Dados os avanços dos estudos de imagem transversais modernos, a identificação de lesões císticas do pâncreas está se tornando comum. Os cirurgiões devem estar familiarizados com as características e tratamentos dessas lesões para adotar o tratamento individual de maneira correta.

Tipos de Neoplasias Císticas

Neoplasia Cística Mucinosa

Nos anos 1970, os espectros clínico-patológicos dos tumores císticos mucinosos e séricos foram descritos. As neoplasias císticas mucinosas (NCMs) são as neoplasias císticas mais comuns do pâncreas.[26] Esses tumores transpõem o espectro histológico benigno para carcinomas invasivos. As NCMs contêm epitélio produtor de mucina e são identificados histologicamente pela presença de células ricas em mucina e estroma similar ao do ovário (Fig. 56-14). O exame de coloração do estrogênio e da progesterona é positivo na maioria dos casos. É muito observado em mulheres jovens, porém a média da idade da apresentação é em torno dos 50 anos. Os homens raramente são afetados. As NCMs normalmente são encontradas no corpo e na cauda do pâncreas, mas podem ocorrer em qualquer outro local. Embora a NCM incidental esteja ficando cada vez mais comum, é apresentada com dor abdominal vaga em até 50% de pacientes. Uma história de pancreatite pode ser encontrada em até 20% dos pacientes, o que explica o diagnóstico comumente errôneo de pseudocisto.

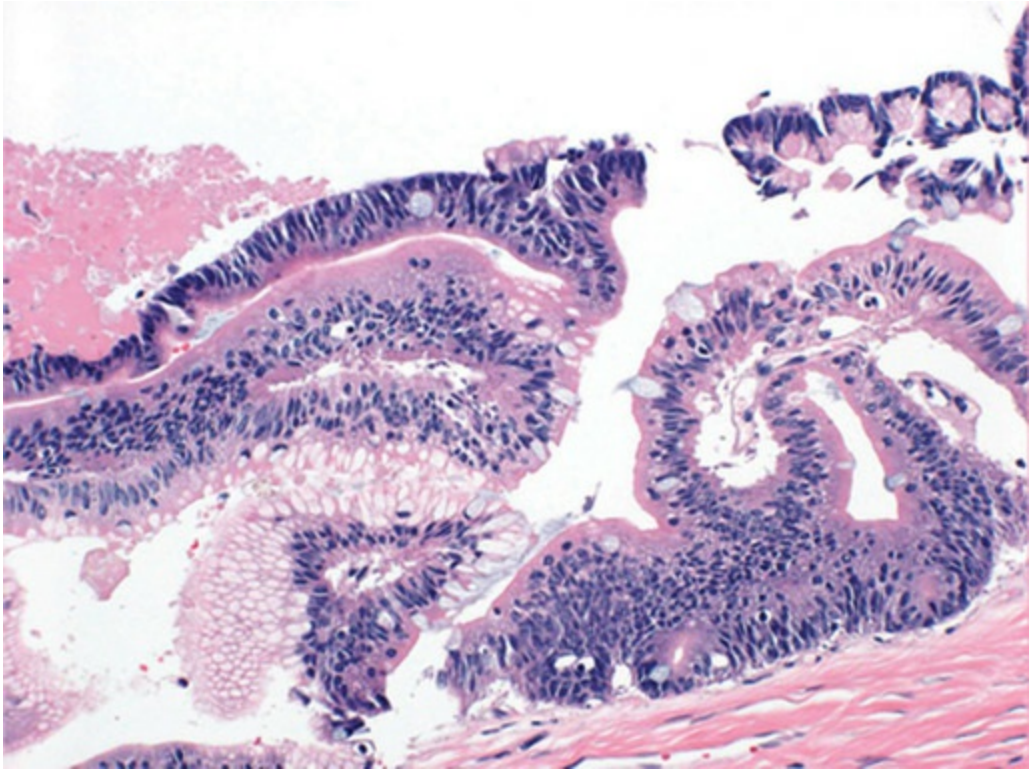


FIGURA 56-14 O estroma como o ovário é uma característica muito vista na NCM.

A característica radiológica de uma NCM na TC é a presença de um cisto solitário, que pode ter septações finas e ser circundado por um rebordo de calcificação (Fig. 56-15). As imagens com cortes seccionais podem não ser capazes de distinguir entre as NCMs benignas e malignas; no entanto a presença

de calcificação do tipo casca de ovo, de tumor maior ou de um nódulo mural nas imagens com cortes seccionais sugere malignidade.

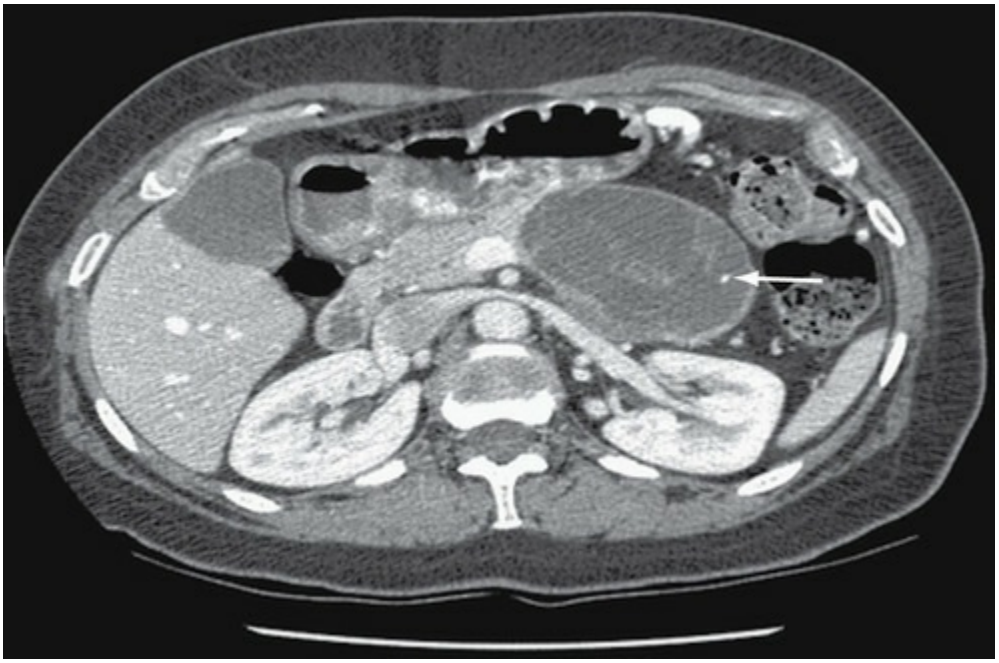


FIGURA 56-15 TC da neoplasia cística mucinosa da cauda do pâncreas mostrando um grande cisto multiloculado na ausência de comunicação ductal pancreática.

O USE e a análise da secreção cística desempenham um importante papel no diagnóstico da NCM e outras neoplasias císticas. A AAF com análises da secreção cística das NCMs mostra o aspirado rico em mucina e níveis elevados de ACE (>192 ng/mL; escala do registro). A Figura 56-16 ilustra a sensibilidade e a especificidade do ACE na identificação das neoplasias mucinosas com base na aspiração por agulha fina. Diferente dos pseudocistos, as NCMs normalmente têm níveis baixos de amilase na secreção do cisto. Essas análises de líquido secretório proporcionam um diagnóstico preciso em até 80% dos casos.[27] A Tabela 56-3 resume os aspectos distintos das neoplasias císticas do pâncreas.[28]

Tabela 56-3

Definindo as Características dos Pseudocistos e das Neoplasias Císticas Pancreáticas

CARACTERÍSTICAS	PSEUDOCISTO	NCS	NCM	IPMN
Epidemiologia				
Sexo	F = M	F >> M (4 : 1)	F >>> M (10: 1)	F = M
Idade (anos)	40-60	60-70	50-60	60-70
Achados de imagens				
Localização	Distribuído uniformemente	Distribuído uniformemente	Cabeça << corpo/cauda	Cabeça > difuso > corpo/cauda
Aparência	Cisto grande, redondo, de parede espessa; atrofia da glândula ± calcificação	Diversos cistos pequenos separados por septações internas com calcificações estelares centrais	Macrocisto septado, de parede espessa, com contorno suave; ± componente sólido, calcificações de casca de ovo	Massa policística mal demarcada, lobulada, com dilatação dos ductos principais ou do ramo
Comunicação com os ductos	Sim	Não	Muito rara	Sim
Análise do líquido cístico				
Citologia	Células inflamatórias	Células ricas em glicogênio escassas, com coloração positiva do Ácido Periódico de Schiff	Camadas e aglomerados de células colunares que contêm mucina	Células altas, colunares, que contêm mucina
Coloração de mucina	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva
Amilase	Muito alta	Baixa	Baixa	Alta
ACE	Baixa	Baixa	Alta	Alta

NCS, Neoplasia cística sérica.

De Tran Cao HS, Kellogg B, Lowy AM, *et al.*: Cystic neoplasms of the pancreas. Surg Oncol Clin N Am 19:267–295, 2010.

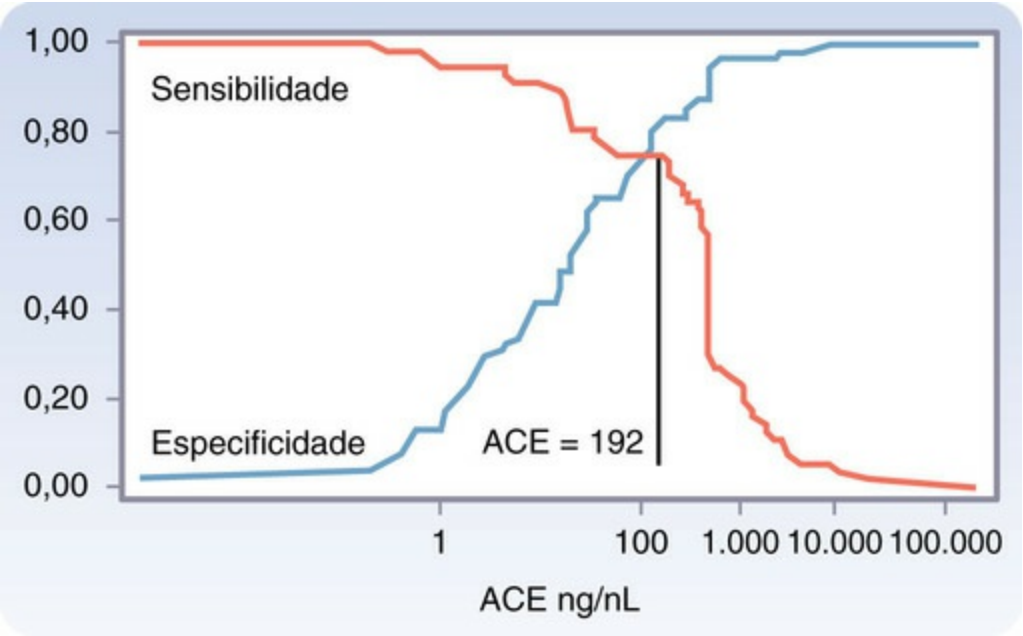


FIGURA 56-16 Curvas de sensibilidade e especificidade das concentrações líquidas de ACE do cisto (ng/mL; escala de registro) para diferenciação entre as lesões císticas mucinosas e não mucinosas. Um valor de corte ideal de 192 ng/mL relacionado com o cruzamento das curvas de sensibilidade e de especificidade. (De Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, *et al.*: Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 126:1330–1336, 2004.)

A ressecção pancreática é o tratamento-padrão para as NCMs, dado o potencial para transformação maligna. Na ausência de malignidade invasiva, a ressecção é curativa e nenhuma vigilância é necessária. O prognóstico dos pacientes que se submetem à pancreatectomia para as NCMs invasivas é sombrio, embora seja mais favorável do que o de adenocarcinoma ductal do pâncreas. As NCMs invasivas exibem um crescimento mais lento, envolvimento nodal menos frequente e comportamento clínico menos agressivo em comparação com o adenocarcinoma ductal; pode-se esperar uma sobrevida de cinco anos de 50% a 60% após a ressecção. Apesar da experiência limitada com NCMs invasivas, a maioria dos centros oferece quimioterapia sistêmica adjuvante após a ressecção cirúrgica, sobretudo quando a doença nodopositiva está presente.

Neoplasia Cística Sérica

Em comparação com as NCMs, as neoplasias císticas séricas (NCSs) têm uma predileção pela cabeça do pâncreas e ocorrem em pacientes com uma média de idade mais alta. Os pacientes muitas vezes apresentam dor abdominal vaga e perda de peso e icterícia obstrutiva com menos frequência. Grosso modo, as NCSs são massas volumosas, bem circunscritas. O exame microscópico revela pequenos cistos multiloculados ricos em glicogênio. A calcificação central, com septos radiantes dando a aparência de queimadura de sol, é um sinal radiográfico de identificação na TC em 10%-20% dos pacientes (Fig. 56-17). Com o advento do USE, esses achados podem agora ser melhor delineados. Recentemente, a quantificação proteica do fluido cístico foi observada entre as NCSs e as IPMNs, com discriminação precisa em 92% dos pacientes.[29] Embora os tumores císticos séricos sejam considerados benignos, a pancreatectomia é sugerida quando o diagnóstico de malignidade é incerto, ou em cistadenomas séricos sintomáticos. Os pacientes com um tumor maior que 4 cm são mais propensos de serem sintomáticos e exibem uma taxa de crescimento médio mais rápida do que os pacientes com tumores menores de 4 cm. Dessa forma, ao selecionar os pacientes com lesões volumosas (>4 cm) ou de crescimento rápido, a ressecção de uma NCS é apropriada.

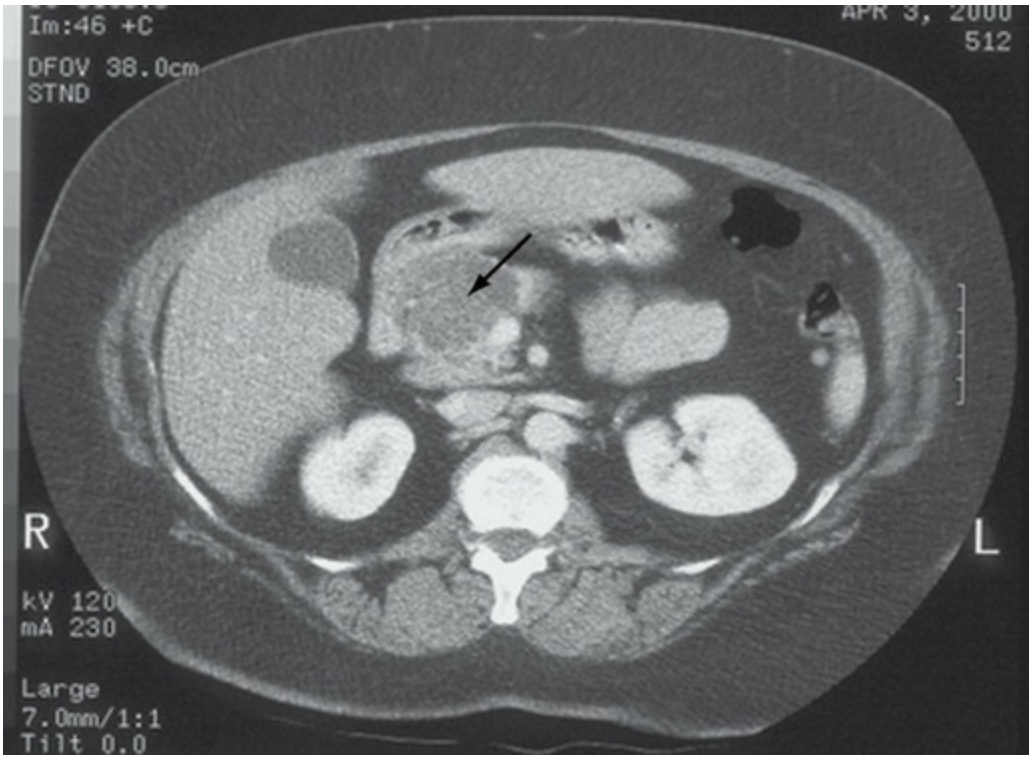


FIGURA 56-17 *Scan* de TC da neoplasia cística sérica. A *seta* ilustra a aparência de queimadura de sol e calcificação central.

Neoplasia Intraductal Mucinosa Papilar

As IPMNs receberam diversos nomes, como carcinoma secretor de mucina, adenoma viloso do ducto de Wirsung, adenocarcinoma papilar intraductal difuso, cistadenoma intraductal, ectasia do ducto mucinoso e tumor mucinoso papilar intraductal. Descritas primeiro por Ohashi, as IPMNs do pâncreas normalmente apresentam-se entre a sexta e a sétima décadas da vida. As IPMNs compreendem um amplo espectro de alterações epiteliais, incluindo adenoma benigno, limítrofe, carcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Os pacientes com IPMNs invasivas tendem a ser 6,4 anos mais velhos do que os pacientes com adenomas e lesões limítrofes. As IPMNs parecem não mostrar predileção racial, como assinalado por diversos estudos de pacientes com diferentes etnias.[30]

As IPMNs são caracterizadas pela extensão em que envolvem os ductos pancreáticos. As neoplasias que afetam somente os pequenos ramos laterais são chamadas de *IPMNs do ramo lateral* ou *do ducto do ramo,* ao passo que aquelas que envolvem o ducto pancreático principal são denominadas de *IPMNs do ducto principal*. As IPMNs dos ramos laterais que se estendem para o ducto principal são denominadas de *IPMNs de tipo misto*.

Neoplasia Intraductal Mucinosa Papilar do Ramo Lateral

Como o nome indica, uma IPMN do ramo lateral envolve a dilatação dos ramos laterais do ducto pancreático que se comunicam com o conduto principal, mas não o envolvem. As IPMNs do ramo lateral podem ser focais, envolvendo um ramo lateral único, ou multifocais, com lesões císticas múltiplas por todo o trajeto do pâncreas. O risco de degeneração maligna foi descrito nas IPMNs dos ramos laterais e está diretamente relacionado ao tamanho da dilatação cística. Outras características preditivas do risco de malignidade são os nódulos murais ou espessamento da parede cística. Além disso, diversos sintomas clínicos têm sido associados com o risco elevado de malignidade, como icterícia, dor e diabetes.[30,31] Para as lesões assintomáticas menores do que 3 cm, o risco de malignidade invasiva é pequeno e, portanto, a vigilância sequencial tem sido proposta.[32] Um esquema de avaliação clínica para o tratamento da IPMN do ramo lateral é mostrado na Figura 56-18. Para os indivíduos que tiveram pequenas IPMNs (<1 cm) descobertas acidentalmente, a vigilância com TC ou RM por um ano é apropriada. Para aqueles com cistos assintomáticos entre 1 e 3 cm, o acompanhamento de estudos por imagens por seis meses é apropriado, seguido por avaliação anual caso nenhuma mudança no tamanho tenha ocorrido. Cistos maiores do que 3 cm devem ser ressecados cirurgicamente porque têm risco elevado de desenvolver malignidade. Qualquer paciente com sintomas ou características preocupantes relacionados às IPMNs do ramo lateral (p. ex., icterícia, nódulo mural, ducto pancreático principal dilatado, dor, diabetes) devem ser submetidos a ressecção cirúrgica, porque o risco de malignidade em pacientes sintomáticos é elevado. No geral, o risco de malignidade invasiva no âmbito da IPMN do ramo lateral é de aproximadamente 10% a 15%.

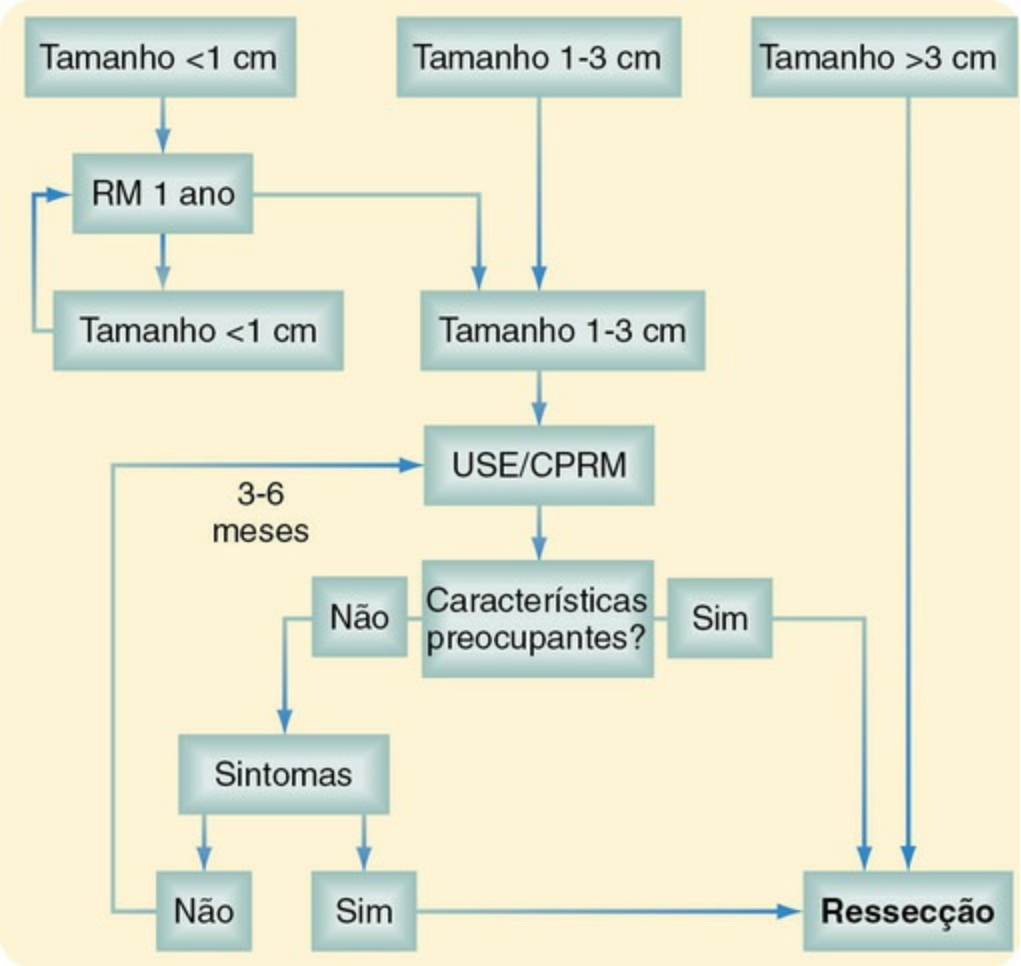


FIGURA 56-18 Algoritmo para o tratamento de IPMN do ramo esquerdo.

Neoplasia Intraductal Mucinosa Papilar do Ducto Principal

Ao contrário da IPMN do ramo lateral, a IPMN do ducto principal com dilatação cística ductal anormal, associada com metaplasia colunar e secreções mucinosas espessas, pode ser drenada de uma papila patulosa pela intervenção endoscópica (Fig. 56-19). O envolvimento do ducto pancreático principal pode ser focal ou difuso; e é mais relevante por apresentar um risco significativamente elevado de degeneração maligna. Os indivíduos com IPMN do ducto principal têm de 30% a 50% de risco de abrigar o câncer pancreático invasivo no momento da avaliação. Assim, a ressecção cirúrgica é a base do tratamento. A Figura 56-20 mostra a IPMN do ducto principal com dilatação do todo o ducto pancreático.

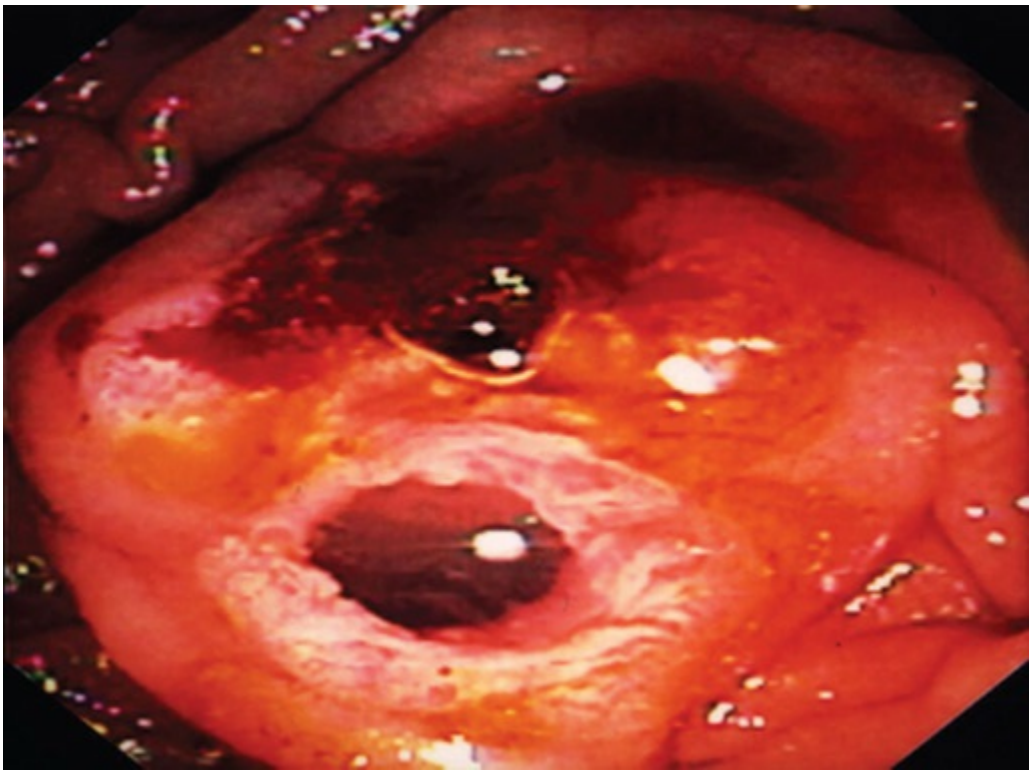


FIGURA 56-19 Visualização endoscópica clássica de IPMN mostrando exsudação líquida viscosa de uma ampola patulosa de Vater.

FIGURA 56-20 Imageamento transversal de IPMN do ducto principal por toda a glândula pancreática e uma ampola proeminente de Vater.

Diferente dos pacientes com adenocarcinomas ductais pancreáticos (ACDPs), 50% dos pacientes com IPMNs do pâncreas queixam-se de dor abdominal e até 25% apresentam PA, o que não surpreende que tenha tido o diagnóstico de pancreatite crônica em muitos casos. Muitos investigadores estudaram os marcadores clínicos e patológicos como preditores de malignidade e descobriram que a icterícia, nível elevado de fosfatase alcalina sérica, nódulos murais, diabetes e ducto pancreático principal com 7 mm de diâmetro ou mais têm estado associados com as IPMNs invasivas.[30,31] Em nível molecular, as investigações recentes utilizando a análise de gama genômica das neoplasias císticas pancreáticas mostraram que as IPMNs têm diversas alterações citogenéticas distintas que as dividem em uma entidade do adenocarcinoma ductal do pâncreas.

As características radiográficas das IPMNs na TC pancreática podem mostrar um ducto pancreático principal dilatado, cistos de diversos tamanhos e, possivelmente, nódulos murais (Fig. 56-20). A CPRM e o USE são importantes estudos para o diagnóstico e para a avaliação de pacientes com IPMN suspeita. A CPRM pode permitir a localização de nódulos murais para a classificação e pré-tratamento da IPMN do ramo lateral e do ducto principal. O USE pode avaliar o ducto pancreático e analisar os componentes líquidos e sólidos da neoplasia. O líquido aspirado normalmente é viscoso, claro e contém mucina. Os estudos de citologia mostram um líquido rico em mucina com celularidade variável; as células mucinosas colunares com atipia variável também podem ser observadas. Como nas NCMs e nas IPMNs dos ramos laterais, os aspirados líquidos caracteristicamente revelam um nível elevado de ACE (>192 ng/mL; escala de registro). Deve-se observar que essa elevação do nível de ACE não é um preditor de malignidade invasiva, somente da presença de metaplasia mucinosa.

Neoplasia Intraductal Mucinosa Papilar do Tipo Misto

A IPMN do tipo misto representa uma IPMN de um ramo lateral que se estende para envolver o ducto pancreático principal em graus variados. As IPMNs de tipo misto devem crescer em indivíduos com cistos do ramo lateral que exibem dilatação a montante do ducto pancreático, porque isso é uma indicação

de envolvimento do ducto principal. O comportamento biológico das IPMNs de tipo misto assemelha-se ao das IPMNs do ducto principal, com um risco significativo de malignidade invasiva no momento da avaliação (de 30% a 50%). Como a IPMN do ducto principal, a ressecção cirúrgica está indicada para o tratamento de IPMN do tipo misto.

Tratamento: Ressecção Cirúrgica para Neoplasia Intraductal Mucinosa Papilar

A pancreatectomia parcial é o tratamento indicado para as IPMNs do ducto principal, sintomáticas e do ramo mais volumoso (>3 cm), ou das IPMNs com um componente invasivo; no entanto, a extensão ideal de ressecção pancreática para alguns pacientes permanece desconhecida. Muitos cirurgiões de pâncreas recomendam a pancreatectomia com o conhecimento de que a doença está localizada com mais frequência na cabeça da glândula, apesar das alterações ductais poderem se estender para envolver outras partes do pâncreas.[33] A pancreatectomia parcial também elimina o risco de diabetes leve, que acompanha a pancreatectomia total. Embora alguns investigadores continuem a defender a pancreatectomia total para o tratamento de qualquer IPMN, a evidência de apoio a essa abordagem está diminuindo com um acompanhamento maior dos pacientes tratados por pancreatectomia parcial R0 e R1. É apropriado recomendar pancreatectomia parcial e discutir o tratamento do remanescente pancreático com o paciente antes da operação, aconselhando-o de que cerca de 15% dos casos exigem conversão para pancreatectomia total para atingir as margens de ressecção do parênquima negativas. Os limites cirúrgicos são avaliados de maneira intraoperatória e as margens adicionais são obtidas por carcinomas *in situ* e/ou câncer invasivo.

Os resultados de sobrevida são significativamente melhores em pacientes com IPMNs do que em pacientes com ACDPs. Sohn *et al*.[34] analisaram uma série de 136 pacientes com IPMNs; as taxas de sobrevida para os pacientes com IPMNs não invasivas são de 97% em um ano, 94% em dois anos e 77% em cinco anos. Quando o grupo de pacientes com IPMNs não invasivas foi analisado mais profundamente, nenhuma diferença na sobrevida foi encontrada entre os pacientes com IPMNs e aqueles com IPMNs limítrofes. Por outro lado, houve uma diferença significativa na taxa de sobrevida entre os pacientes com IPMNs não invasivas e aqueles com IPMNs invasivas. As taxas de sobrevida de um, três e cinco anos para pacientes com IPMNs invasivas foram de 72%, 58% e 43%, respectivamente. Portanto, a sobrevida é claramente dependente do componente invasivo da lesão.

Está cada vez mais claro de que nem todos os pacientes com IPMNs precisam de cirurgia. Um consenso recente recomendou a observação para os pacientes com IPMN ductal assintomática dos pequenos ramos (<3 cm) que não têm nodularidade associada.[32] Um plano para observação para uma intervenção retardada nesses pacientes é razoável porque os riscos de malignidade com pequenos tumores ductais do ramo são baixos, e na maioria dos pacientes são assintomáticos e com idade mais avançada e o tempo exigido para desenvolver uma lesão invasiva pode ser maior do que a expectativa de vida do paciente.

Adenocarcinoma do pâncreas exócrino

Epidemiologia

Em 2009, estimou-se que o ACDP afetaria aproximadamente 42.470 indivíduos nos Estados Unidos e 35.240 morreriam em decorrência da doença. Embora seja o nono diagnóstico de câncer mais comum, o câncer pancreático é o quarto tipo de câncer que mais leva ao óbito por ano. Apesar dos avanços significativos no tratamento de outros carcinomas, o prognóstico do câncer pancreático permanece desfavorável. No geral, menos de 5% dos indivíduos sobrevivem cinco anos a partir do diagnóstico. Os homens são um pouco mais afetados do que as mulheres, com uma proporção de incidência de 1,3:1. Os afro-americanos têm um risco um pouco maior de desenvolver câncer pancreático e morrer em decorrência dessa doença em comparação com os brancos. O risco de câncer pancreático aumenta depois dos 60 anos de idade; a média da idade quando do diagnóstico é de 72 anos.[35]

Fatores de Risco

Fatores de Risco e Causas Ambientais

Embora a causa de câncer pancreático permaneça obscura, diversos riscos ambientais estão associados com sua incidência elevada. O fator de risco mais relacionado é o hábito de fumar. Diversos estudos epidemiológicos mostraram uma associação com a quantidade e a duração da história de tabagismo com um risco elevado de câncer pancreático. Em média, os fumantes enfrentam um aumento de uma a três vezes maior para o desenvolvimento de câncer pancreático em comparação com os não fumantes. O risco parece ter uma associação linear, com a incidência de câncer pancreático diretamente relacionada ao número de maços fumados por ano (maços/dia × número de anos fumando). Assim como os outros carcinomas, o risco de câncer pancreático persiste por muitos anos depois que o indivíduo para de fumar. Ao longo dos anos, supôs-se que diversos fatores, incluindo pancreatite crônica, diabetes e exposição ocupacional, tivessem contribuído com um risco elevado de câncer pancreático, no entanto, os dados demográficos foram um tanto controversos. É possível que esses fatores estejam associados com um risco elevado, mas a grandeza do risco é incerta. A obesidade tornou-se recentemente o foco da investigação; inúmeros autores descobriram que os pacientes obesos podem ter três vezes mais chances de desenvolver câncer pancreático do que os indivíduos não obesos. O fato de que a obesidade em si ou uma de suas comorbidades relacionadas esteja associada com uma incidência mais elevada de câncer pancreático vista nesta população permanece incerto.

Fatores de Risco Hereditários

Inúmeros fatores de risco hereditários identificados estão associados às maiores probabilidades do desenvolvimento de câncer pancreático. A Tabela 56-4 resume diversas mutações genéticas conhecidas e sua significância clínica.

Tabela 56-4

Fatores de Risco Hereditários Associados com o Desenvolvimento de Câncer Pancreático

GENE	SÍNDROME ASSOCIADA	SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA
PRSS1	Pancreatite familiar	A mutação resulta na pancreatite crônica e em 40% do risco de vida de ACDP.
STK11	Síndrome de Peutz-Jeghers	A mutação resulta no aumento de >100 vezes do risco de ACDP.
CDKN2A	Nevo atípico familiar e síndrome do melanoma múltiplo	A mutação leva ao risco elevado de melanoma e ao aumento de >40 vezes do risco de ACDP.
CTFR	Fibrose cística	As secreções espessas resultam na pancreatite crônica e no aumento de 30 vezes do risco de ACDP.
BRCA2	Câncer de mama e de ovário hereditário	A mutação resulta no risco elevado de câncer de mama e de ovário e no aumento de 10 vezes no risco de ACDP.
MLH1	Síndrome de Lynch	A mutação do gene de reparo de incompatibilidade leva ao risco elevado de câncer de cólon e no aumento de oito vezes do risco de ACDP.
APC	Polipose adenomatosa familiar	A mutação resulta no polipose coli e no câncer de cólon com um aumento de quatro vezes no risco de ACDP.

Pancreatite Familiar (Mutação do Gene *PRSS1*)

Há muito se observou que os indivíduos com pancreatite familiar têm um risco elevado de câncer pancreático. Diferente da pancreatite crônica esporádica, essa associação é mais uniformemente aceita. As mutações no gene tripsinogênio catiônico (*PRSS1*) levam a uma atividade da tripsina elevada e às condições inflamatórias crônicas do pâncreas. Os indivíduos com pancreatite familiar têm 50 vezes mais possibilidade de desenvolver carcinomas pancreáticos se comparados com os indivíduos não afetados.[36,37]

Síndrome de Peutz-Jeghers (Mutação do Gene *STK11*)

Os indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers são caracterizados pelo desenvolvimento de pólipo harmatomatosos gastrointestinais e lesões mucocutâneas pigmentadas. O papel específico do *STK11* não está definido, embora seja possível que ele aja como gene supressor genético, com perda de heterozigosidade levando ao desenvolvimento de tumores gastrointestinais. Além dos carcinomas gastrointestinais, os indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers têm maiores possibilidades de apresentar carcinomas do pulmão, ovário, mama, útero e testículo. O risco de carcinoma pancreático na vigência da

síndrome de Peutz-Jeghers é 100 vezes maior do que em indivíduos não afetados.[36,37]

Fibrose Cística (Mutação do Gene *CFTR*)

Embora a causa permaneça obscura, portadores da fibrose cística (mutação do gene *CFTR*) têm até 30 vezes mais chances de desenvolver câncer pancreático do que a população em geral. Postula-se que seu risco elevado é provocado pela condição inflamatória crônica do pâncreas, resultado de longo período de secreções espessas e obstrução ductal parcial.[36,37]

Nevo Atípico Familiar e Síndrome do Melanoma Múltiplo (Mutação do Gene *CDKN2A*)

O *CDKN2A* codifica a proteína p16 que normalmente inibe a proliferação celular ao ligar-se às quinases dependentes de ciclina (CDKs). As mutações do CDKN2A levam a uma ativação do ciclo celular não inibido e à proliferação. Embora mais observado por seu risco elevado em associação com melanoma, os indivíduos com mutações do *CDKN2A* têm um aumento de até 20 vezes de risco para desenvolvimento de câncer pancreático.[36,37]

Câncer Hereditário de Mama e de Ovário (Mutação do Gene *BRCA2*)

Embora a linha germinativa das mutações de *BRCA* seja mais reconhecida por causa de sua associação com o câncer de mama, descobriu-se que 10% dos indivíduos de famílias com alto risco de câncer pancreático (pelo menos dois parentes de primeiro grau com câncer de pâncreas) têm mutações do *BRCA2*. As mutações da linha germinativa do gene *BRCA2* levam a um risco elevado de câncer pancreático, que é de até dez vezes aquele da população em geral.[36,37]

Síndrome de Lynch (Mutações do Gene de Reparo da Incompatibilidade)

Embora muito associada com cânceres de cólon provocados por mutações nos genes de reparo da incompatibilidade *(MLH1, MSH2, MSH6),* a síndrome de Lynch também leva a um risco elevado de câncer pancreático. A instabilidade do microssatélite vista nas células do câncer de cólon também foi observada nas células do câncer pancreático de indivíduos com síndrome de Lynch, o que indica uma causa genética comum. Estima-se que o risco de câncer pancreático é elevado em oito vezes em indivíduos com síndrome de Lynch.[36,37]

Polipose Adenomatosa Familiar (Mutação do Gene *APC*)

A polipose adenomatosa familiar (PAF) resulta da mutação do gene da polipose adenomatosa (*APC*), levando ao desenvolvimento de milhares de pólipos colônicos. Descobriu-se que os indivíduos afetados pela PAF também são significativamente mais propensos a desenvolver câncer de pâncreas, com um aumento estimado de quatro vezes em comparação ao da população geral. Esses dados continuam em observação porque o câncer pancreático nesse âmbito não foi definido.[36,37]

Patogênese do Câncer Pancreático Esporádico

Embora haja diversas formas hereditárias de ACDP, a maioria dos casos é esporádica. Como muitos outros carcinomas, um caminho sequencial foi observado no desenvolvimento de ACDP a partir da neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) para o carcinoma invasivo. Inúmeros supressores de tumor e oncogenes foram identificados por desempenhar um papel significativo na patogênese de ACDP, incluindo *PDX1, KRAS2, CDKN2A/p16, P53* e *DPC4 (SMAD4).*

Progressão Genética da Neoplasia Intraepitelial Pancreática para Adenocarcinoma Ductal Pancreático Invasivo

A PanIN é definida histologicamente por uma anormalidade progressiva do epitélio ductal a partir da metaplasia colunar (PanIN-1A) oriunda do carcinoma *in situ* (PanIN-3). A PanIN-1A é histologicamente caracterizada pela presença do epitélio ductal colunar produtor de mucina que mantém os núcleos homogêneos basalmente localizados sem atipia. O desenvolvimento da arquitetura papilar define a PanIN-1B, mas, por outro lado, é idêntica à PanIN-1A. A PanIN-2 mostra a progressão do crescimento papilar simples para a evidência de atipia nuclear não vista na PanIN-1B. Os núcleos expandidos com aglomeração nuclear e perda de polaridade estão presentes. As anormalidades nucleares proeminentes com

perda de polaridade completa e atipia citológica marcada são características da PanIN-3 (carcinoma *in situ*). Os grupos de células anormais podem ser vistos no lúmen ductal.

O oncogene *KRAS2* é ativado em mais de 95% dos carcinomas pancreáticos e é sugerido como o evento primitivo na tumorigênese. O *KRAS2* é ativado pela mutação pontual (códons 12, 13 ou 61), que provoca ativação constitutiva e perda da regulação de transdução do sinal celular da proteína quinase ativada por mitogênio. A mutação do oncogene *KRAS2* é uma das primeiras anormalidades genéticas identificadas na evolução de PanIN para ACDP e foi observada em 36% dos casos de PanIN-1, 44% de PanIN-2 e 87% de PanIN-3.

CDKN2A/p16, P53 e *DPC4* são genes supressores dos tumores que também aparecem para desempenhar papéis fundamentais no desenvolvimento do ACDP. O *CDKN2A* codifica a proteína p16 que é ligada às quinases dependentes da ciclina (CDK4, CDK6), resultando na parada do ciclo celular. A mutação de *CDKN2A* e a perda de p16 levam a uma privação da regulação do ciclo celular. Como com o *KRAS,* a mutação de *CDKN2A* (perda da expressão de p16) foi identificada em 30% dos casos de PanIN-1, 55% de PanIN-2 e 71% dos casos de PanIN-3. Aproximadamente 90% dos ACDPs mostraram perda da função p16. Da mesma forma, o *p53* codifica a proteína p53, que regula a proliferação celular por meio da interrupção do ciclo celular e dos mecanismos pró-apoptóticos. Embora raros na PanIN, 79% dos ACDPs invasivos demonstram mutações de *p53*, indicando sua importância potencial na transição dos tumores não invasivos para invasivos. Assim, as mutações de *DPC4* ocorrem no final do curso de PanIN para ACDP. Funcionando normalmente como mediadora a jusante relacionada ao TGF-β, a perda de *DPC4* leva à inibição reduzida do crescimento celular e proliferação. A perda da função *DPC4* foi o observada em 20% a 30% da PanIN-3 e nos carcinomas localizados, ao passo que 78% de tumores amplamente metastáticos mostram perda de *DPC4*. A Figura 56-21 mostra as alterações genéticas moleculares envolvidas no caminho da PanIN-ACDP.

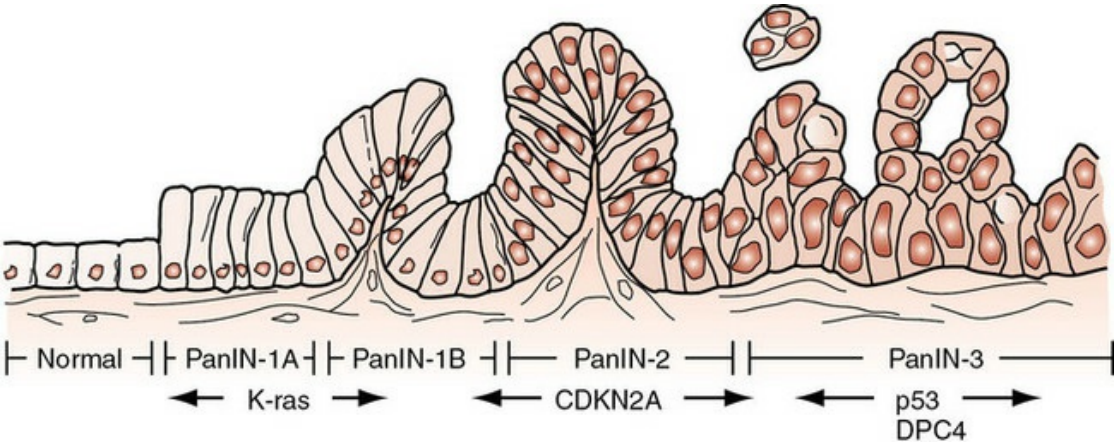


FIGURA 56-21 Progressão genética molecular de PanIN para o adenocarcinoma ductal invasivo. (Adaptado de Wilentz RE, Iacobuzio-Donahoe CA, Argani P, *et al.*: Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: Evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 60:2002–2006, 2000.)

Manifestação Clínica

O principal sintoma apresentado pelos pacientes com ACDPs na região periampular é a icterícia. Embora a icterícia indolor tenha sido frequentemente descrita, um número significativo de pacientes apresentam dor além da icterícia, surgindo no epigástrio e irradiando-se para as costas. A perda de peso também é comum no momento do exame clínico, afetando mais de 50% dos indivíduos. Para os tumores do corpo e da cauda do pâncreas, a dor e a perda de peso são mais comuns na internação. Na maior experiência de uma única instituição publicada até o momento, Winter *et al.*[38] descreveram 1.423 pancreatoduodenectomias para ACDP. A Tabela 56-5 assinala os sintomas mais comuns e sua frequência. Exceto pela icterícia, o exame físico não é muito válido para os pacientes com ACDP. Uma vesícula biliar distendida palpável pode ser identificada em aproximadamente um terço dos pacientes com ACDP periampular, uma associação

descrita, primeiro, por Courvoisier, um cirurgião suíço, em 1890. Ele observou que a coledocolitíase estava comumente associada com uma vesícula biliar fibrótica atrofiada, ao passo que a oclusão progressiva lenta provocada por outras causas, incluindo tumores, era mais provável de resultar em ectasia do órgão. Embora não diagnóstico em si, o sinal de Courvoisier é familiar para os estudantes de medicina como uma característica definida de ACDPs. Com a difusão da doença, um nódulo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow) pode ser palpável, assim como a linfadenopatia periumbilical (nódulo da irmã Maria José). Em casos de disseminação peritoneal, o envolvimento do tumor perirretal pode ser palpável por meio do exame retal digital, conhecido como *prateleira de Blumer*.

Tabela 56-5

Apresentando os Sintomas para os Tumores Periampulares do Pâncreas

APRESENTAÇÃO DE SINTOMAS	FREQUÊNCIA (%)
Icterícia	75
Perda de peso	51
Dor abdominal	39
Náusea/vômito	13
Prurido	11
Febre	3
Sangramento gastrointestinal	1

Diagnóstico

Avaliação Laboratorial

A avaliação laboratorial dos pacientes com suspeita de ACDP deve incluir as provas da função hepática, com um perfil da coagulação e avaliação nutricional. Um nível elevado de bilirrubina é esperado, mas deve-se tomar cuidado com os valores nutricionais, incluindo os níveis de pré-albumina e albumina caso a intervenção cirúrgica seja considerada. Os pacientes com má nutrição devem receber suplementação nutricional pré-operatória. Diversos marcadores tumorais podem ser apropriados na avaliação inicial, incluindo ACE, antígeno de carboidrato 19-9 (CA19-9) e α-fetoproteína. Destes, o CA19-9 é mais sensível para adenocarcinoma pancreático, com uma sensibilidade de aproximadamente 79% e uma especificidade de 82%. Uma limitação notável do teste de CA19-9 no âmbito dos tumores periampulares é a falsa elevação provocada por obstrução biliar, que pode ser enganosa. Além disso, de 10% a 15% dos indivíduos não desenvolvem elevação do nível CA19-9, um achado que tem estado associado ao status negativo do antígeno de Lewis. Ao aceitar essas limitações, o CA19-9 continua a ser o marcador tumoral mais confiável para a avaliação do pré-tratamento e vigilância pós-tratamento do adenocarcinoma pancreático.

Estudo de Imagens

A TC com detectores múltiplos é o estudo de imagem preferencial para a avaliação das lesões do pâncreas. A TC possibilita uma identificação precisa do nível da obstrução biliar, a relação do tumor com a anatomia vascular e a presença da doença regional ou metastática. Para a suspeição de patologia periampular, uma TC trifásica ou tridimensional (não contrastada, arterial e venosa portal) com cortes de 3 mm e reconstituição tridimensional deve ser rotina. Por causa de sua disponibilidade difundida e excelente sensibilidade (85%), a TC tornou-se a principal modalidade do estudo de imagem para a avaliação da suspeita de câncer pancreático.

A CPRE é frequentemente utilizada na avaliação do paciente com icterícia tendo em vista a possibilidade de realizar biópsia e promover a paliação da icterícia, se necessário. Embora a colocação de *stent* biliar paliativo continue sendo rotina para os tumores de ACDP acompanhados de icterícia, sua utilidade é questionável para os pacientes que são candidatos a uma ressecção cirúrgica. A descompressão biliar pré-operatória pode elevar a taxa de infecção da lesão provocando uma bacteriobilia, embora a morbidade e a mortalidade em geral permaneçam inalteradas. Na prática clínica moderna, a CPRE deve ser reservada para casos que exigem intervenção terapêutica ou paliativa, porque as outras modalidades de estudos de imagens oferecem possibilidades diagnósticas superiores sem expressiva capacidade invasiva da CPRE.

O USE está se tornando muito utilizado para a avaliação da suspeita de patologia pancreática. Talvez seu uso mais importante seja a possibilidade de oferecer um diagnóstico pela amostra de coleta tecidual dos tumores suspeitos por meio do utilização de AAF antes de iniciar a terapia sistêmica. A AAF tem uma sensibilidade e especificidade que são fundamentalmente superiores às obtidas pela citologia de escovação, com uma precisão diagnóstica de 92% a 95%. Ela também pode desempenhar um papel crucial na avaliação molecular das amostras tumorais de pacientes que estão sendo submetidos a terapia neoadjuvante. Embora o uso de USE esteja crescendo para a avaliação da vasculatura peritumoral e do linfonodo regional, ele não mostrou oferecer qualquer benefício significativo maior do que a TC na ausência de uma biópsia tecidual por agulha. O USE pode ser benéfico para identificar pequenos tumores que não aparecem na TC e por delinear mais claramente as lesões suspeitas menores de 2 cm; portanto, ele tem um importante papel complementar.

Para os casos que exigem avaliação detalhada da anatomia pancreatobiliar luminal, a CPRM deve ser considerada. A CPRM tornou-se de grande utilidade na investigação das lesões císticas do pâncreas, com sensibilidade e especificidade levemente superiores à TC. A CPRM também dispõe de algumas vantagens sobre a CPRE: é não invasiva, não tem risco de incitar a pancreatite e propicia a reconstrução tridimensional do sistema ductal.

Imageamento Biológico

A tomografia por emissão de pósitron de ^{18}F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) em combinação com a TC tem sido cada vez mais utilizada na avaliação do carcinoma pancreático. A capacidade da FDG-PET em detectar lesões carcinomatosas é fundamentada no princípio de que as células que têm seu metabolismo preferencial ativado irão captar a glicose rotulada como ^{18}F se comparada com os tecidos normais circundantes. Diversos estudos observaram os benefícios potenciais da FDG-PET com TC, incluindo a possibilidade de estabelecer diferenças entre os tumores pancreáticos benignos e malignos (pancreatite autoimune *versus* adenocarcinoma) e também de identificar uma patologia não suspeitada, que altera o planejamento do tratamento clínico em mais de 10% dos casos. Os achados falso-positivos também são possíveis, curiosamente em função das condições inflamatórias, e a proporção de risco-benefício da FDG-PET com TC ainda não foi determinada. Mais estudos serão necessários para esclarecer o papel da FDG-PET com TC na avaliação do câncer pancreático antes que sua utilização de rotina seja defendida.

Estadiamento

O estadiamento do câncer pancreático é fundamentado no sistema tumor-nódulo-metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabela 56-6). Após a confirmação da biópsia, normalmente por meio do USE-AAF, o estadiamento preciso é realizado pela TC de múltiplos detectores do abdome e da pelve com administração de contraste trifásico e reconstrução tridimensional. A radiografia torácica é suficiente para a avaliação da possível metástase pulmonar e deve ser seguida por TC torácica caso qualquer lesão suspeita seja observada. Os indivíduos com tumores de estádios 1A a 2B – tumor confinado ao pâncreas ou tecido peripancreático sem evidência de envolvimento da artéria celíaca ou da AMS e sem evidência de metástase – são considerados possíveis candidatos para ressecção cirúrgica. Os indivíduos com doença em estádio 3 (T4) envolvendo artéria celíaca ou AMS ou estádio 4 (doença metastática) não são candidatos para cirurgia imediata.

Tabela 56-6

Diretrizes AJCC Atuais do Estadiamento para o Câncer Pancreático

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*[*]
T1	Tumor limitado ao pâncreas, 2 cm ou menor em maior dimensão
T2	Tumor limitado ao pâncreas, mais de 2 cm em dimensão maior
T3	O tumor estende-se além do pâncreas, mas sem o envolvimento do eixo celíaco ou da artéria mesentérica superior
T4	O tumor envolve o eixo celíaco ou a artéria mesentérica superior (tumor primário não ressecável)
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase do linfonodo regional
Metástase a Distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Estádio Anatômico-Grupos de Prognóstico			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

[*]Isso também inclui a classificação PanIN-3.

De Edge S, Byrd D, Compton C, *et al.* (eds): AJCC cancer staging manual, ed. 7, Nova York, 2010, Springer.

Após o estudo de imagem por TC, os pacientes são classificados como ressecáveis, ressecáveis limítrofes ou não ressecáveis. Os tumores ressecáveis são definidos como localizados no pâncreas, sem evidência de VMS ou envolvimento da veia porta (*i. e.*, sem fixação, distorção, trombo ou confinamento) e uma superfície gordurosa preservada circundando a AMS e os ramos da artéria celíaca, incluindo a artéria hepática. Os pacientes com estudos de imagens consistentes com portadores de doença ressacável devem ser submetidos a ressecção cirúrgica.

A definição apropriada dos tumores ressecáveis limítrofes continua a evoluir. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define os ressecáveis limítrofes como tumores que exibem uma das seguintes características: (1) invasões das VMS-portais unilaterais ou bilaterais; (2) menos de 180 graus de fixação tumoral na AMS; (3) fixação ou envolvimento da artéria hepática, se ressecável; e (4) oclusão da VMS, se for de um segmento pequeno e reconstituível.[39] Deve-se observar que, historicamente, muitos desses pacientes seriam considerados como portadores de doença localmente avançada e não ressecável (T4), e o

benefício da ressecção arterial na área do envolvimento vascular ainda deve ser determinado. Os procedimentos complexos exigidos para a ressecção cirúrgica dos tumores limítrofes devem ser realizados somente por cirurgiões experientes, ideal no âmbito do estudo clínico.

Os tumores não ressecáveis são aqueles que exibem metástase, incluindo metástase do linfonodo fora da área de ressecção, ascites ou envolvimento vascular além do que foi detalhado aqui.

Laparoscopia

O estadiamento da laparoscopia foi defendido por diversos autores como um meio de reduzir a frequência da laparotomia não terapêutica para pacientes com doença metastática não suspeita ou doença não ressecável avançada localmente identificada no momento da cirurgia. Para pacientes que parecem ressecáveis em estudos de imagens, a laparoscopia indica a doença não ressecável adicional em até 30% dos casos. Outros discutem que, com estudos de imagens atuais usados adequadamente, o benefício da laparoscopia adicional apenas raramente altera o planejamento cirúrgico. Recentemente tem havido um consenso sobre um uso mais seletivo da laparoscopia para aqueles com risco particularmente elevado de doença oculta, incluindo os portadores de tumores maiores (>3 cm), nível significativamente elevado de CA19-9 (>100 U/mL), achados incertos na TC ou tumores no corpo ou na cauda do pâncreas. Pode ser clinicamente prudente considerar também a laparoscopia para os pacientes com indicadores clínicos de doença disseminada, incluindo perda de peso significativa, má nutrição ou dor.[40] Não há dados do nível 1 disponíveis para definir o papel do estadiamento da laparoscopia; logo, o seu uso depende da prudência do cirurgião.

Tratamento

A ressecção cirúrgica continua sendo o único tratamento potencialmente curativo do câncer de pâncreas.

Cirurgia para Tumores da Cabeça do Pâncreas

Para os tumores envolvendo a cabeça do pâncreas, a pancreatoduodenectomia é o procedimento de escolha. Embora descrita, primeiro, por Kausch, em 1909, a técnica tornou-se bastante conhecida após a primeira ressecção cirúrgica bem-sucedida ter sido realizada por Whipple e Parsons e apresentada à American Surgical Association por Parsons em 1935. As primeiras duas tentativas, em 1934, resultaram em mortalidade operatória, mas em 1935, um procedimento de dois estádios, que incluiu descompressão biliar seguida por pancreatoduodenectomia, foi bem-sucedido. A descrição operatória inicial incluiu conexão do pâncreas remanescente sem reanastomose.

O primeiro procedimento de Whipple de um estádio foi relatado por Trimble *et al*. na Johns Hopkins University em 1941.[41] O procedimento Whipple moderno manteve uma mortalidade perioperatória de 25% e uma morbidade bem maior que 50% até o final dos anos 1970. O advento de resultados melhorados para esse procedimento complexo pode ser atribuído a muitos cirurgiões e instituições. Os mais notáveis desta lista de líderes antigos e influentes com relação à mortalidade e resultado melhorados são: Cameron (Johns Hopkins Hospital, Baltimore), Tredi (Mannheim Clinic, Mannheim [Germany]), Warshaw (Massachusetts General Hospital, Boston) e Brennan (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova York). Cada cirurgião e centro realizou mais de 100 procedimentos sem nenhuma morte nos anos 1980 e 1990.

Técnica Cirúrgica

A pancreatoduodenectomia moderna começa com a exploração das superfícies peritoneais para evidência de doença metastática, o que poderia classificar o paciente inoperável. O cólon direito é, então, completamente mobilizado e refletido medialmente (manobra de Cattell-Braasch), expondo a VMS infrapancreática. Uma manobra de Kocher é realizada no nível da borda lateral esquerda da aorta, com atenção a liberação do tecido linfático sobrejacente aos grandes vasos. O mesocólon transverso é liberado da cabeça do pâncreas. A Figura 56-22 mostra a mobilização completa da cabeça do pâncreas e da vesícula biliar. O omento menor é retirado junto com o omento gastrocólico, poupando os vasos gastroepiploicos. A veia gastroepiploica direita é ligada junto a sua confluência com a VMS, possibilitando que a VMS seja dissecada da borda inferior e da parte posterior do colo do pâncreas. A veia cólica média também pode ser sacrificada, se necessário, para permitir a dissecção adequada neste nível.

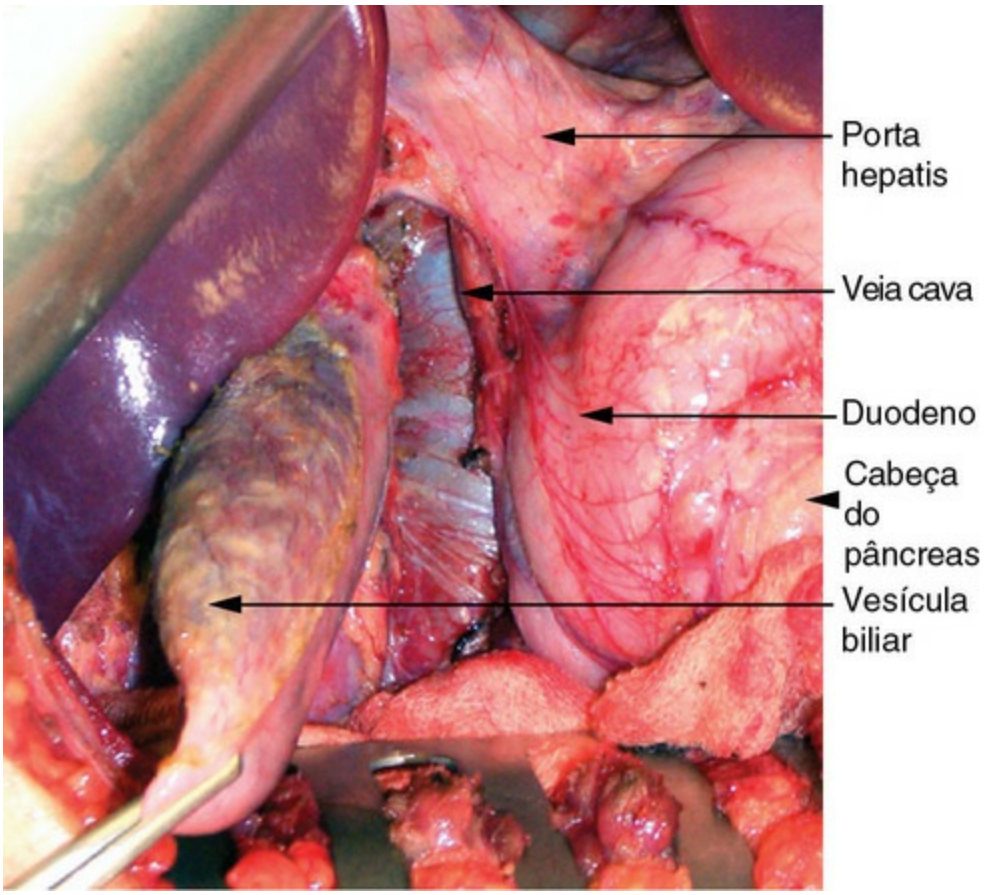


FIGURA 56-22 A mobilização completa da cabeça do pâncreas é mostrada. A veia cava é visível posteriormente. A vesícula biliar foi liberta da fossa da vesícula biliar.

Uma vez que a VMS infrapancreática é dissecada e a cabeça do pâncreas é completamente mobilizada, a vesícula biliar é ressecada e o ducto hepático comum é circunferencialmente dissecado. A secção do ducto hepático comum permite a visualização da VMS suprapancreática. O duodeno é seccionado pelo menos a 2 cm distal do piloro usando-se o eletrocautério ou um grampeador de carga azul. A artéria hepática é exposta proximal e distalmente e avaliada pela sua posição anatômica e/ou aberrante. A artéria gastroduodenal direita (AGD) e a artéria gástrica direita são visualizados. Antes da secção da AGD, o vaso é temporariamente ocluído e o fluxo sanguíneo pela artéria hepática comum distal é assegurado pela avaliação com um Doppler. Essa manobra é vital em pacientes com aterosclerose de origem celíaca para assegurar que o abastecimento de sangue hepático não é dependente do fluxo arterial retrógrado colateral da AMS através da AGD. Uma vez que o fluxo hepático seja confirmado, a artéria gástrica direita e a AGD são ligadas e seccionadas. Se o fluxo na artéria hepática for interrompido por oclusão da AGD, a ressecção somente pode ser processada com a preservação da AGD ou ressecção em enxerto arterial (*bypass*), normalmente como uma interposição aorto-hepática.

Em seguida, o pâncreas é seccionado após a ligadura com quatro pontos das artérias pancreatoduodenais inferiores e superiores. A dissecção romba é usada para separar a veia porta do processo uncinado. Ela inclui, muitas vezes, a ligadura de um ramo superior e inferior da veia porta e a VMS para o processo uncinado. O jejuno é seccionado a uma distância aproximada de 10 cm distal ao ligamento de Treitz e os vasos mesentéricos curtos são seccionados para permitir a rotação retromesentérica do jejuno e terceira e quarta porções do duodeno. A cabeça do pâncreas e o intestino delgado ligado são retraídos para a veia porta para direita e para a veia porta remanescente e a dissecção do processo uncinado é completada.

Com a veia porta completamente liberada, a glândula é afastada mais para a direita para permitir uma completa visualização do processo uncinado e da AMS. O tecido retroperitoneal é dissecado a partir da AMS, permitindo a remoção completa do tecido linfático do lobo caudado e periarterial. A Figura 56-23*A* mostra a anatomia após a ressecção da cabeça do pâncreas e a Figura 56-23*B* mostra a liberação completa

do tecido periarterial da AMS. Se há envolvimento do tumor com o sistema venoso portal ou VMS, como mostrado nas Figuras 56-24*A* e *B*, a ressecção venosa deve ser realizada. As ressecções que compreendem menos de 50% do diâmetro venoso podem ser fechadas primariamente (Fig. 56-24*C*); por outro lado, a ressecção segmentar com anastomose primária ou enxerto de interposição usando a veia jugular ou femoral deve ser realizada.

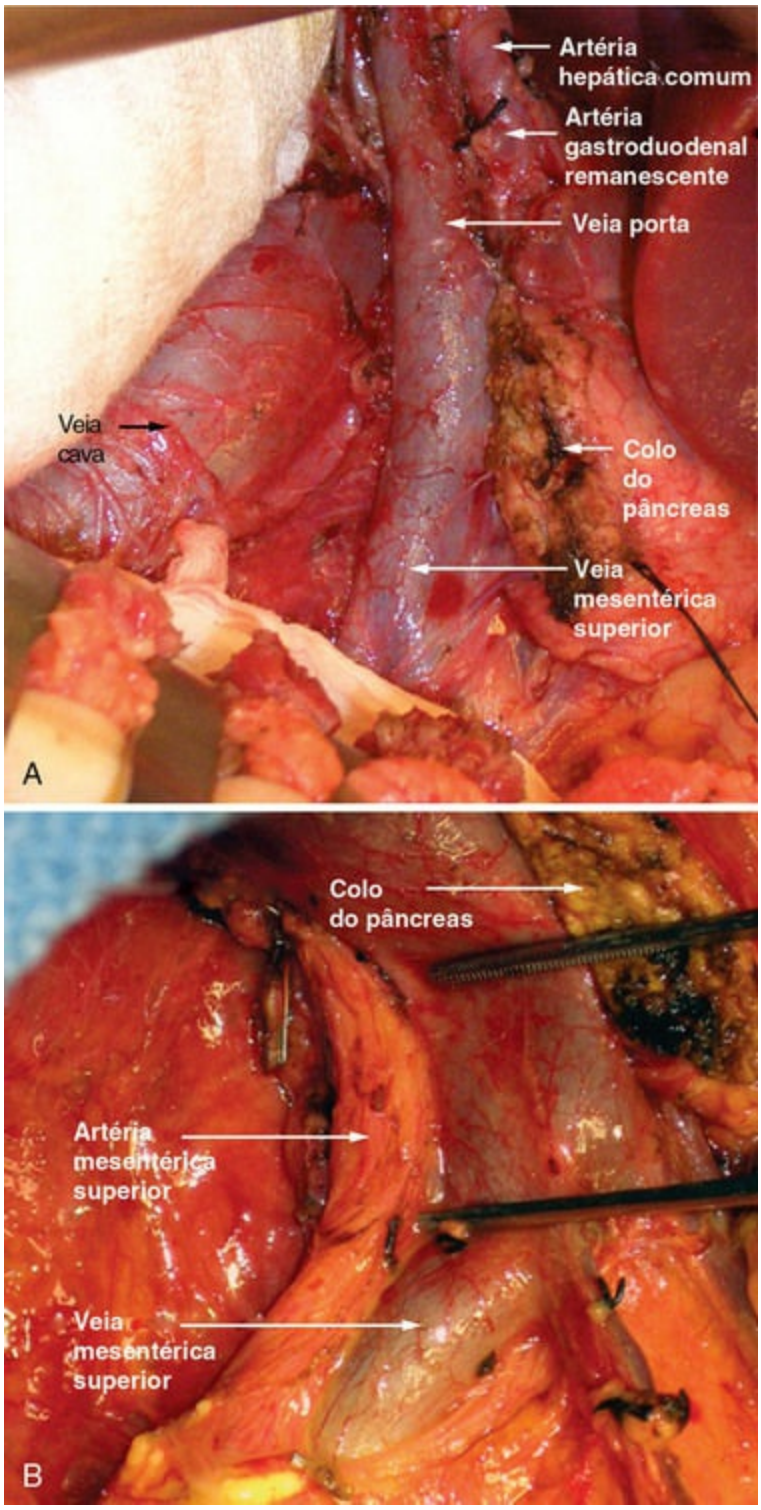


FIGURA 56-23 **A,** Anatomia cirúrgica após a pancreatoduodenectomia. A VMS, veia porta, artéria hepática e veia cava são visualizadas. A ressecção linfática completa é observada. **B,** Dissecção de AMS ilustrando a ressecção completa do tecido linfático periarterial.

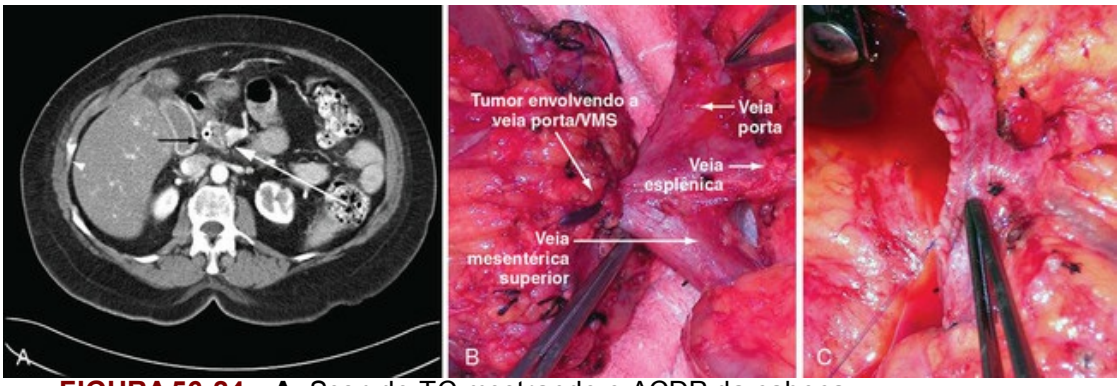


FIGURA 56-24 **A,** *Scan* de TC mostrando o ACDP da cabeça pancreática com envolvimento da confluência veia porta–VMS (*seta grande*). Um *stent* biliar de metal está posicionado (*seta pequena*). **B,** Imagem operatória mostrando o envolvimento do tumor na borda lateral da confluência veia porta–VMS. **C,** Ligadura primária da confluência veia porta–VMS após a remoção do tumor com ressecção da veia lateral.

Reconstrução

Antes da reconstituição, o exame histopatológico por congelamento das margens cirúrgicas deve ser realizado. Uma vez que as amostras se mostrem negativas, o jejuno proximal é mobilizado através do orifício do mesocólon transverso no preparo para a pancreatojejunostomia e hepatojejunostomia. A pancreatojejunostomia é realizada em duas linhas de sutura, anterior e posterior, com o ducto e para a anastomose da mucosa (Fig. 56-25). Um *stent* pancreático interno pode ser colocado quando os ductos têm menos de 5 mm. A anastomose da hepatojejunostomia é feita de 6 a 8 cm abaixo da pancreatojejunostomia no modelo terminolateral. Se o ducto for menor do que 5 mm, ele deve ser gradualmente dilatado para melhorar a patência. Depois disso, uma duodenojejunostomia antecólica é complementada. Os drenos são colocados de maneira seletiva adjacentes à pancreatojejunostomia e à hepatojejunostomia. Da mesma forma, uma jejunostomia alimentar é confeccionada em pacientes selecionados que tenham tido má nutrição pré-operatória significativa (nível de albumina <3,5 g/dL).

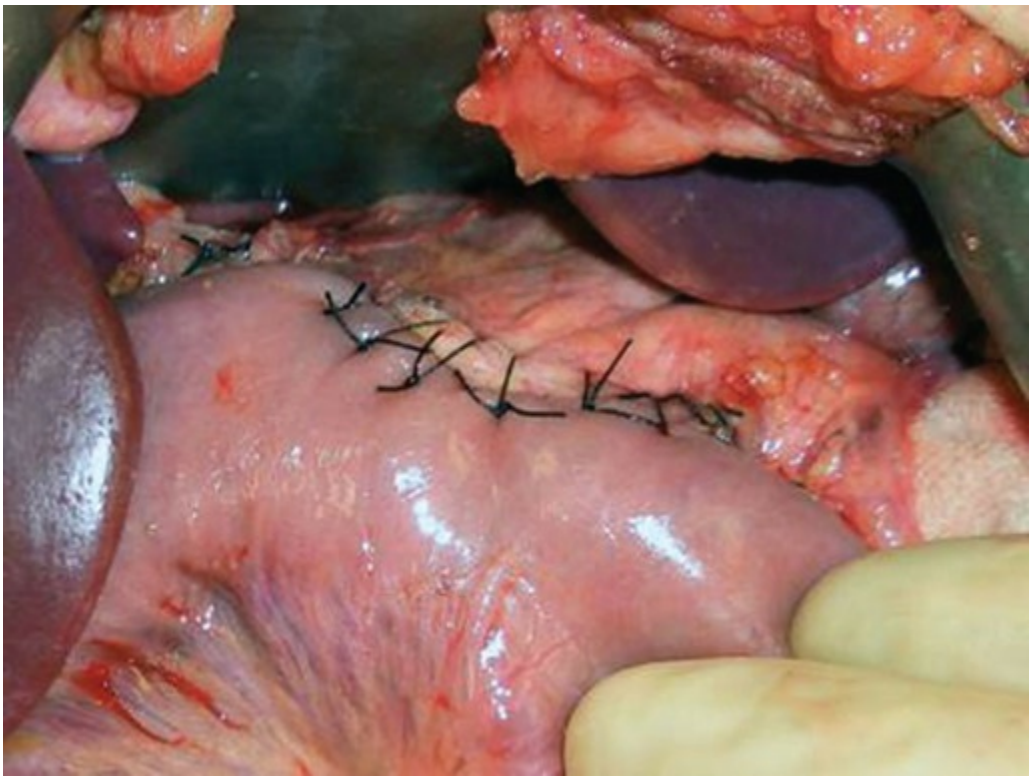


FIGURA 56-25 Pancreatojejunostomia completa.

Cirurgia para Tumores do Corpo e da Cauda do Pâncreas

Os tumores localizados no corpo e na cauda do pâncreas raramente são ressecáveis no momento da apresentação, dada a falta de sintomas com os tumores pequenos. Somente de 5% a 7% dos indivíduos com ACDPs no corpo ou na cauda irão se submeter à cirurgia, e usualmente terão uma sobrevida média significativamente mais curta do que os ACDPs da cabeça do pâncreas, tendo em vista a condição mais avançada dos tumores ressecados. Embora o comprometimento tumoral da artéria ou veia esplênica não exclua a possibilidade de cirurgia, o envolvimento do tronco celíaco é uma contraindicação para uma possível ressecção. Para os tumores ressecáveis, a pancreatectomia e a esplenectomia em bloco devem ser realizadas. Após a inspeção das superfícies peritoneais, os ligamentos gastrocólicos e esplenocólicos e os vasos gástricos curtos são seccionados para expor o pâncreas e o baço. A borda inferior do pâncreas é dissecada, expondo o espaço retroperitoneal atrás da glândula. Esse espaço anatômico pode ser usado para mobilizar completamente o corpo e a cauda do pâncreas anterior à fáscia de Gerota. Na borda superior do pâncreas, a artéria esplênica é circunferencialmente dissecada e ligada e seccionada em sua origem a partir do tronco celíaco. A veia esplênica é cuidadosamente dissecada a partir da parede posterior do pâncreas e da sua confluência com a VMS e seccionada. Neste ponto, o pâncreas distal e o baço são desvascularizados e o colo do pâncreas é seccionado. Uma dissecção medial para lateral é completada e o baço é desconectado de suas ligações peritoneais posteriores para permitir a remoção em bloco do espécime e dos linfonodos circundantes. Diversas técnicas podem ser utilizadas para a ligadura do ducto pancreático remanescente sendo mais comum uma sutura direta ou a utilização de um grampeador linear. Cada técnica é apropriada, com risco semelhante para o desenvolvimento da fístula pancreática.

Pancreatectomia Distal Laparoscópica

Há um interesse crescente no emprego de cirurgia minimamente invasiva para a ressecção dos tumores do pâncreas distal. A pancreatectomia distal laparoscópica (PDL) pode oferecer vantagens sobre a ressecção aberta para selecionar os pacientes com incisões menores e estadia hospitalar reduzida. Em uma revisão de mais de 800 PDLs, Borja *et al.*[42] descreveram uma taxa de morbidade geral de 38% e a permanência hospitalar de cinco dias, quando comparada favoravelmente a uma grande série após pancreatectomia aberta. Embora a PDL seja cada vez mais usada para condições benignas, sua utilidade para o tratamento

de ACDP continua válida. Não houve estudos aleatórios para avaliar a PDL *versus* a ressecção aberta, e poucos estudos relataram os resultados da PDL para as ACDPs. Atualmente, a PDL no âmbito das ACDPs deve ser considerada experimental.

Perspectivas Futuras

Mortalidade Perioperatória: Sobrevida a Longo Prazo

A mortalidade perioperatória tornou-se um raro evento após o procedimento de Whipple, ocorrendo em menos de 2% dos casos em centros altamente especializados. Contudo, apesar da redução significativa na mortalidade, a morbidade continua elevada, ocorrendo após 30% a 50% dos procedimentos.[38] A Tabela 56-7 lista muitas das morbidades perioperatórias mais comuns e suas frequências.

Tabela 56-7

Morbidade após a Pancreatoduodenectomia

COMPLICAÇÕES	FREQUÊNCIA (%)
Esvaziamento gástrico retardado	18
Fístula do pâncreas	12
Infecção da ferida	7
Abscesso intra-abdominal	6
Eventos cardíacos	3
Vazamento biliar	2
Reoperação geral	3

Após a ressecção cirúrgica e a terapia adjuvante para tratar o câncer pancreático, a sobrevida média é de aproximadamente 22 meses, com sobrevida de cinco anos de 15% a 20%. A maioria dos pacientes vivenciam uma recidiva do problema na forma de doença metastática (85%) e, com menos frequência, uma recorrência local (40%). Na ausência da ressecção cirúrgica, os portadores de doença localmente avançada que recebem quimioterapia paliativa podem sobreviver de dez a 12 meses, ao passo que os que têm metástases raramente sobrevivem mais de seis meses. O papel da quimioterapia adjuvante e da irradiação é descrito adiante neste capítulo.

Morbidade

A dificuldade mais comum após a pancreatoduodenectomia é o esvaziamento gástrico retardado, caracterizado pela necessidade de uma aspiração nasogástrica prolongada e/ou incapacidade de ingestão oral tolerada. Há um critério variável utilizado para definir o esvaziamento gástrico protraído, mas 10%/50% dos indivíduos têm alguma alteração na tolerância alimentar após a cirurgia de Whipple. O International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)[43] sugeriu uma definição uniforme para o esvaziamento gástrico protraído para permitir uma investigação mais rigorosa: "a aspiração de qualquer líquido mensurável é feita através do dreno posicionado intraoperatoriamente (ou dreno percutâneo) no terceiro dia pós-operatório, ou, depois, com valores da amilase sérica >3 vezes do normal". Isso é frequentemente descrito após a pancreatoduodenectomia e ocorre entre 5%-22% das cirurgias. Talvez o fator mais preditivo seja a textura do pâncreas, com aspecto gorduroso que mostra um risco significativamente mais elevado de extravasamento. A maioria das fístulas são controladas por cateteres de drenagem posicionados no momento da cirurgia e não exigem reintervenção. Raramente, as fístulas não controladas necessitam da colocação de dreno adicional ou da exploração operatória, às vezes exigindo complementação da pancreatectomia para eliminar a contaminação abdominal futura. A classificação das fístulas pancreáticas é mostrada na Tabela 56-8.

Tabela 56-8

Classificação ISGPF das Fístulas Pancreáticas

	Grau		
PARÂMETRO	A	B	C
Condições médicas	Boa	Normalmente boa	Aparência doentia, ruim
Tratamento específico	Não	Sim/não	Sim
US, TC (se obtidos)	Negativo	Negativo/positivo	Positivo
Drenagem persistente (após 3 semanas)	Não	Geralmente sim	Sim
Reoperação	Não	Não	Sim
Morte relacionada a POPF	Não	Não	Possivelmente sim
Sinais de infecções	Não	Sim	Sim
Sepse	Não	Não	Sim
Readmissão	Não	Sim/não	Sim/não

POPF, Fístula pancreática pós-operatória.

De Bassi C, Dervenis C, Butturini G, *et al.*: Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. Surgery 138:8–13, 2005.

Os extravasamentos anastomóticos da hepatojejunostomia e duodenojejunostomia são raros, e ocorrem após menos de 5% dos procedimentos. As complicações infecciosas (p. ex., abscessos intra-abdominais, infecção do ferimento) são ligeiramente mais comuns e podem exigir intervenção com drenagem percutânea ou trocas dos curativos dos ferimentos abertos.

A insuficiência endócrina e exócrina pancreática pode ocorrer após a pancreatoduodenectomia, porém o risco desses eventos é imprevisível. Para indivíduos com uma glândula normal, a insuficiência pancreática é rara. Contudo, para aqueles com pancreatite crônica preexistente, fibrose da glândula ou resistência à insulina, a reposição de enzima exógena e de insulina normalmente é necessária.

Controvérsias

Procedimento de Whipple com Preservação do Piloro *Versus* não Preservação do Piloro

Descrevemos o procedimento de Whipple com preservação do piloro, que é a operação preferencial de um número cada vez maior de cirurgiões pancreatobiliares. Inicialmente foi proposto como um meio de redução do esvaziamento pós-pancreatectomia e refluxo biliar, que é comum após um procedimento de Whipple sem preservação do piloro. Embora os resultados iniciais tenham sido encorajadores, não houve estudo para sugerir a superioridade de um procedimento de Whipple com preservação do piloro sobre um não preservado. Preferimos a preservação de piloro sempre que possível, mas não hesite em executar um procedimento de Whipple sem preservação do piloro no caso de envolvimento tumoral do duodeno ou preocupação com o aporte sanguíneo duodenal.

Pancreatojejunostomia *Versus* Pancreatogastrostomia

A pancreatojejunostomia continua sendo o calcanhar de Aquiles do procedimento de Whipple devido a frequência das fístulas pancreáticas. Diversos resultados têm se mostrado bem-sucedidos com a pancreatogastrostomia e taxas de deiscência reduzidas em comparação com a pancreatojejunostomia, mas esse achado não foi reprodutível e diversos estudos aleatórios e a maioria dos cirurgiões continuam a preferir a pancreatojejunostomia.[44] Nos casos em que o ducto pancreático não é identificado, a invaginação da glândula para o coto jejunal também pode ser realizada.

Extensão da Linfadenectomia

Dado o fato de que 75% a 80% dos pacientes descobrem que têm envolvimento dos linfonodos (LN) no momento do procedimento de Whipple e, em geral, de 80% a 85% dos pacientes têm recorrência do tumor e óbito relacionado ao tratamento dos carcinomas, alguns cirurgiões sugeriram que a linfadenectomia radical pode melhorar os resultados. A pancreatectomia regional foi proposta inicialmente por Fortner em 1973 e tem sido bastante utilizada no Japão, onde melhoras significativas na sobrevida para os pacientes que se submetem à linfadenectomia alargada têm sido relatadas. Além do LN peripancreático, portal e pilórico, a linfadenectomia inclui a ressecção dos linfonodos (LNs) hilares e retroperitoneais, estendendo-se da origem celíaca para o nível da artéria mesentérica inferior e englobando todo o tecido até o hilo renal lateralmente. Diversos estudos de controle aleatórios que já foram concluídos, não apresentaram evidências de mostrar sobrevida melhorada com a linfadenectomia alargada. Na verdade, mais de um estudo mostrou morbidade crescente associada com a linfadenectomia alargada, incluindo o retardo do esvaziamento gástrico, fístula pancreática e *dumping*.[45] Em vista da evidência atual, a pancreatoduodenectomia é a operação preferencial para o adenocarcinoma pancreático localizado.

Pancreatoduodenectomia Laparoscópica

A primeira pancreatoduodenectomia laparoscópica foi realizada em 1994 por Gagner e Pomp. Desde então, muitos relatos de casos têm ocorrido e pequenas séries foram publicadas, o que mostrou uma viabilidade da abordagem minimamente invasiva. Na maior série dos Estados Unidos até o momento, Kendrick e Cusati[46] relataram resultados de 65 pancreatoduodenectomias laparoscópicas, com índice de morbidade geral de 42% – taxa de fístula pancreática 18%, esvaziamento gástrico retardado 15%, sangramento 8%, infecção da ferida 6%, nova operação 5% e mortalidade de 1,5%. Isso indica que a pancreatoduodenectomia laparoscópica tem resultados a curto prazo semelhantes aos da abordagem pela cirurgia aberta. Dada a complexidade do procedimento e o fato de que as grandes morbidades que seguem a pancreatoduodenectomia não estão relacionadas ao tamanho da incisão, o procedimento laparoscópico de Whipple não foi inteiramente adotado.

Duodenojejunostomia Antecólica *Versus* Duodenojejunostomia Retrocólica

O esvaziamento gástrico retardado é uma ocorrência comum após pancreatoduodenectomia com uma causa indefinida. Os dados emergentes sugerem que a criação de uma duodenojejunostomia antecólica pode melhorar o esvaziamento gástrico em comparação com a técnica retrocólica.

Terapia Adjuvante para Câncer Pancreático

Quimioterapia e Irradiação

Ao longo de 30 anos, têm havido informações conflitantes a respeito dos benefícios da sobrevida da terapia adjuvante após a ressecção cirúrgica do câncer pancreático localizado, sobretudo em relação à radioterapia. Embora a adoção da quimioterapia seja inteiramente aceita, a utilidade da radioterapia tem sido bastante questionada. Nos Estados Unidos, a quimioterapia e a irradiação ainda são bastante usadas, ao passo que os centros europeus interromperam a utilização da radioterapia como parte da terapia adjuvante-padrão por falta de evidências para apoiar um benefício de sobrevida.

Diversos estudos aleatórios tentaram esclarecer os papéis da quimioterapia e da irradiação como tratamento adjuvante de câncer pancreático após a ressecção cirúrgica. A Tabela 56-9 resume os achados de diversos estudos importantes. Em 1974, o Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) iniciou um estudo aleatório prospectivo comparando o 5-fluorouracil (5-FU) adjuvante e a irradiação de 4.000-rad após a ressecção curativa.[47] O estudo terminou prematuramente em função do baixo resultado e da observação de que o grupo da quimiorradiação tinha uma vantagem de sobrevida significativa. Por um período de oito anos, somente 49 pacientes foram selecionados aleatoriamente (43 pacientes foram incluídos na análise final por causa do afastamento de cinco indivíduos e diagnóstico errôneo de um). A sobrevida média para o grupo de quimiorradiação foi de 20 meses em comparação com os 11 meses da observação. Apesar de suas limitações, esse foi o primeiro estudo de controle aleatório que mostrou um benefício de sobrevida geral após a quimiorradiação.

Tabela 56-9

Resumo de Estudos Clínicos Definindo o Papel da Terapia Adjuvante após a Ressecção do Câncer Pancreático

ESTUDO	CONCLUSÕES
GITSG	A quimiorradiação adjuvante com 5-FU e radioterapia 40 Gy melhoram a sobrevida em comparação com a observação sozinha.
ESPAC-1	A quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida; a quimiorradiação é deletéria.
CONKO-001	A gencitabina adjuvante melhora a sobrevida livre de doença em comparação com a observação.
RTOG 97-04	Gencitabina antes e depois da quimiorradiação à base de 5-FU oferece sobrevida geral semelhante em comparação à quimiorradiação com 5-FU, mas com toxicidade significativamente menor.
ESPAC-3	A quimioterapia sozinha com gencitabina oferece sobrevida geral semelhante como 5-FU, mas com toxicidade significativamente menor.

O estudo do European Study Group for Pancreatic Cancer-1 (ESPAC-1) foi um projeto fatorial 2 × 2 que comparou a quimiorradioterapia (5-FU, 20 Gy por duas semanas) com a quimioterapia isolada (5-FU), *versus* observação de quimiorradioterapia e quimioterapia.[48] Em um controle mediano de 47 meses, observou-se que a sobrevida estimada de cinco anos para aqueles que submeteram-se à quimiorradioterapia foi significativamente menor do que para aqueles que não a fizeram (10% *versus* 20%; $P = 0{,}05$). Ao mesmo tempo, os que receberam quimioterapia tiveram uma sobrevida de cinco anos de 21% *versus* 8% para os que não a fizeram ($P < 0{,}009$). Esses achados nos levam à conclusão de que, embora a quimioterapia tenha proporcionado uma melhora significativa na sobrevida em geral, o uso de rotina de quimiorradiação pode ser prejudicial.

Em 2007, o estudo de Charité Onkologie (CONKO-001) de 368 indivíduos selecionados por um período de seis anos avaliou se a quimioterapia com gencitabina (sem irradiação) poderia prolongar a sobrevida livre de doença se comparada com a observação.[49] Os pacientes do estudo receberam seis ciclos de gencitabina (dias 1, 8 e 15 a cada quatro semanas por seis meses) e os resultados foram comparados com a observação isolada. A sobrevida mediana livre de doença foi significativamente melhorada no grupo de gencitabina em comparação com a simples observação (13,4 *versus* 6,9 meses). Houve uma inclinação favorável na sobrevida geral, mas isto não mostrou significância estatística (mediana, 22,1 *versus* 20,2 meses). Esse estudo estabeleceu o uso de gencitabina para o tratamento de câncer pancreático.

O estudo do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 97-04) comparou 5-FU *versus* quimioterapia com gencitabina antes e depois da quimiorradiação com base em 5-FU.[50] A finalidade do estudo foi determinar se a gencitabina oferecia algum benefício de sobrevida sobre 5-FU em combinação com a quimiorradiação com base no 5-FU. Observou-se que, embora a sobrevida geral fosse semelhante (20,5 meses para gencitabina *versus* 16,9 meses para 5-FU; P = NS), a toxicidade relacionada ao tratamento foi significativamente mais elevada no grupo 5-FU. Esses dados incentivaram o uso de gencitabina como agente de primeira linha para a quimioterapia adjuvante, com ou sem irradiação.

O estudo de controle aleatório mais recente a ser completado (ESPAC-3) foi criado para avaliar a sobrevida geral em comparação ao 5-FU (425 mg/m^2 *bolus* IV, administrado nos dias 1 ao 5 a cada 28 dias) *versus* gencitabina (1.000 mg/m^2 IV, dias 1, 8, 15 a cada quatro semanas) após a cirurgia curativa. Nenhum grupo de observação foi incluído por ser antiético, em razão dos dados existentes sugerindo um benefício de sobrevida da quimioterapia sobre a observação isolada. Mais de 1.000 participantes de 16 países foram selecionados aleatoriamente. A sobrevida geral foi semelhante entre os grupos (23,0 meses para 5-FU, 23,6 meses para gencitabina), contudo ficou comprovado que a gencitabina tem menos toxicidade relacionada ao tratamento, com menos efeitos colaterais graves e melhor complacência. Esses resultados estão, atualmente, aguardando publicação, mas apoiam o uso de gencitabina como tratamento de primeira linha. Um estudo aleatório multicêntrico que avalia a eficácia do paclitaxel ligado à albumina e gencitabina no âmbito da doença metastática está atualmente em curso.

As diretrizes NCCN atuais continuam a recomendar gencitabina ou 5-FU isolados, ou em combinação com a quimiorradiação com base em 5-FU, como terapia adjuvante após a ressecção para ACDP. Tendo em vista o pobre prognóstico, a inscrição em estudos clínicos tem sido encorajada.

Papel da Terapia Neoadjuvante

A administração da quimioterapia, com ou sem irradiação, antes da ressecção cirúrgica planejada para

carcinoma pancreático está se tornando cada vez mais comum. A justificativa para a abordagem neoadjuvante é multifacetada. Após a ressecção cirúrgica, cerca de 25% de pacientes não receberam tratamento adjuvante por causa de recusa, complicações cirúrgicas e/ou incapacidade de recuperar-se fisiologicamente. Administrar a terapia previamente à cirurgia propicia que todos os pacientes tenham tratamento multimodais e, ao realizar a terapia em uma glândula intacta com um suprimento de sangue adequado, a eficácia da terapia pode ser maximizada. Além disso, ao tratar pacientes com doença mensurável, a resposta ao tratamento pode ser avaliada com maior rapidez. A progressão da doença durante o tratamento neoadjuvante é indicativa da agressividade biológica do tumor e pode evitar que esses pacientes possam passar por uma cirurgia extensa, que provavelmente não oferecerá nenhum benefício de sobrevida. Por fim, a administração da quimioterapia e da irradiação antes da cirurgia tem sido considerada como um teste de estresse fisiológico e ajuda a selecionar os pacientes que possivelmente não tolerariam o grande estresse de uma ressecção cirúrgica. A terapia neoadjuvante pode proporcionar uma seleção melhorada de pacientes, evitando a cirurgia para aqueles com doença progressiva, para obter assim melhoras nas taxas de margens negativas, como também a redução das metástases LN. Apesar de todos esses benefícios, nenhum estudo mostrou uma melhora na sobrevida geral para os pacientes que recebem quimioterapia e irradiação neoadjuvante.

Em pacientes selecionados, o papel da terapia neoadjuvante é mais claro, especialmente naqueles com envolvimento arterial venoso ou limitado que são classificados como ressecáveis limítrofes. Nesses pacientes, que estão na linha de frente para exploração cirúrgica e que têm um risco significativo de expô-lo à laparotomia não terapêutica, o argumento para a terapia neoadjuvante é reforçado. Para indivíduos com envolvimento significativo da VMS e da veia porta (>180 graus ou envolvimento de pequeno porte), ou comprometimento arterial hepático ou AMS (<180 graus) e que foram tradicionalmente considerados não ressecáveis, a terapia neoadjuvante pode desempenhar um papel importante na identificação do subgrupo de pacientes mais propenso a desfrutar de benefício da terapia multimodal agressiva, incluindo a ressecção cirúrgica com reconstituição vascular.[51] Esse tipo de tratamento agressivo deve ser feito somente por uma equipe multidisciplinar experiente no âmbito de um estudo clínico.

Terapia Paliativa para Câncer Pancreático

Dado que 80% a 85% dos indivíduos com carcinoma pancreático têm doença localmente avançada ou metastática no momento da internação e, portanto, não são candidatos à ressecção cirúrgica, é fundamental que todos os cirurgiões estejam familiarizados com as opções paliativas não operatórias e operatórias. Em geral, o tratamento não operatório deve ser realizado sempre que possível para agilizar a terapia sistêmica e otimizar a qualidade de vida desses pacientes.

Obstrução Biliar

A paliação da obstrução biliar é comumente exigida para pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica. A CPRE com colocação de *stent* de metal oferece uma excelente paliação da icterícia e, em centros universitários de alto movimento, a drenagem biliar bem-sucedida é possível em mais de 90% dos casos. Em pacientes para os quais a paliação endoscópica é impossível, a drenagem biliar percutânea com internação subsequente pode ser necessária. Para pacientes nos quais descobriu-se na laparotomia que têm doença não ressecável, ou para aqueles em que houve fracassos nas medidas não cirúrgicas, um *bypass* entérico biliar pode ser realizado por meio de uma hepatojejunostomia em Y de Roux, com excelente patência a longo prazo.

Obstrução do Esvaziamento Gástrico

Aproximadamente 20% dos pacientes com carcinoma pancreático localmente avançado irão desenvolver obstrução do esvaziamento gástrico. Para aqueles com doença metastática ou lesões comprovadas como não ressecáveis com base nos achados de imagem, que têm sintomas de obstrução do conteúdo gástrico, a colocação de *stent* endoscópico deve ser realizada. A colocação de *stent* endoscópico paliativo tem excelentes resultados no curto prazo, com melhora quase imediata na ingesta oral, porém tem utilidade limitada em proporcionar patência a longo prazo. Por essa razão, os pacientes com carcinoma irressecável no momento da laparotomia podem beneficiar-se da gastrojejunostomia preventiva, sem aumento na morbidade pós-operatória. Para pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica, um *bypass* duplo com hepatojejunostomia e gastrojejunostomia em Y de Roux pode ser realizado.

Alívio de Dor

A dor é um componente comum na história natural do câncer pancreático, afetando a maioria dos pacientes com doença avançada. A paliação da dor é primordial para otimizar a qualidade de vida para os pacientes e deve ser um objetivo principal para os médicos. O tratamento inicial da dor pode incluir anti-inflamatórios ou opiáceos de longa ação, administrados via oral ou via adesivo cutâneo. Para os pacientes com dor que não é bem controlada, ou que sofre de efeitos colaterais pelo uso de sedativos opiáceos, o bloqueio do nervo celíaco deve ser considerado. O procedimento envolve injetar uma combinação de 3 mL de 0,25% de bupivacaína e 10 mL de álcool absoluto em cada plexo celíaco. Para os casos que são descobertos na exploração cirúrgica como não ressecáveis, isso pode ser realizado de maneira intraoperatória, como descrito por Lillemoe *et al*.[52] Para os pacientes com doença não ressecável com base na avaliação do estadiamento, que não passam por uma exploração cirúrgica, a neurólise pode ser alcançada por meio da orientação do USE, com alívio da dor em cerca de 80% dos pacientes.[53] A neurólise percutânea orientada por TC também pode ser realizada.

Trauma pancreático

As lesões pancreáticas são incomuns. O mecanismo de lesão varia de acordo com a idade do paciente. O mecanismo mais comum em pacientes pediátricos é o trauma contuso abdominal. A compressão direta do epigástrio contra a coluna vertebral e um objeto contuso (guidão) é usualmente observada após lesão causada por acidente de bicicleta. O segmento do pâncreas mais frequentemente afetado é o corpo. As lesões penetrantes no abdome são as lesões mais comumente observadas em adultos.[54]

As lesões pancreáticas isoladas são incomuns. Acima de 90% dos pacientes apresentam lesões hepáticas, gástricas, esplênicas, renais, colônicas ou vasculares associadas.[54] O diagnóstico e a terapia em pacientes instáveis com lesões retroperitoneais graves, ferimentos por tiros ou lesão penetrante no abdome normalmente são simples e não requerem maiores avaliações. Os pacientes hemodinamicamente estáveis representam um desafio porque as lesões pancreáticas isoladas usualmente estão associadas com sintomas e sinais físicos discretos ou ausentes. As lesões pancreáticas não diagnosticadas estão associadas com complicações significativas, como abscesso intra-abdominal, fístula ou coletas de secreções, em 60% dos pacientes.[55] As lesões pancreáticas sempre devem ser suspeitadas após a compressão epigástrica durante um acidente de carro ou de bicicleta.

O exame preferencial para avaliar os pacientes com trauma abdominal é a TC do abdome. Achados como hematomas peripancreáticos, presença de líquido no abdome, ou espessamento anormal da fáscia de Gerota sugerem lesão pancreática. Estudos recentes mostraram que a CPRM oferece uma excelente visualização do ducto pancreático, do fluido peripancreático contíguo aos segmentos fraturados do pâncreas e da hemorragia após um trauma não penetrante. Suas principais limitações são: custos elevados, disponibilidade e período de tempo necessário para realizar o estudo. A medida isolada do nível de amilase pancreática não é recomendada porque acima de 40% dos pacientes com ducto pancreático ressecado têm níveis de amilase sérica normal. Os níveis de quantificação sérica aumentam a sensibilidade do ensaio. As elevações do nível de amilase anormal exigem mais estudos de imagens.

O teste mais confiável para demonstrar a integridade do ducto pancreático é o CPRE. No entanto, sua aplicabilidade é frequentemente limitada pelo risco de induzir a pancreatite, a disponibilidade e a gravidade do trauma.

As lesões pancreáticas são classificadas de acordo com o sistema descrito pela American Association for the Surgery of Trauma (AAST; Tabela 56-10.) O tratamento definitivo é fundamentado nos achados cirúrgicos. As maiores ressecções pancreáticas têm sido descritas em pacientes estáveis com lesão pancreática isolada. Entretanto, as ressecções pancreáticas em pacientes instáveis estão associadas à morbidade e à mortalidade significativas. Portanto, a cirurgia de controle de danos está indicada para as lesões complexas ou para pacientes instáveis. A maioria das lesões pancreáticas pode ser temporariamente controlada com drenagens. Uma vez que o insulto fisiológico foi controlado, o tratamento definitivo deve ser considerado, se indicado. Até 75% das mortes ocorrem dentro de 48 a 72 horas após o trauma, e a maioria está relacionada ao choque hipovolêmico.[54]

Tabela 56-10

Associação Norte-americana para Classificação da Cirurgia da Lesão Pancreática Traumática

GRAU		DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Contusão menor com lesão ductal
	Laceração	Laceração superficial sem lesão ductal
II	Hematoma	Contusão maior sem lesão ductal ou perda de tecido
	Laceração	Contusão maior sem lesão ductal ou perda de tecido
III	Laceração	Transação distal ou lesão parenquimal pancreática sem lesão ductal
IV	Laceração	Transação proximal ou lesão parenquimal pancreática envolvendo a ampola
V	Laceração	Rompimento massivo da cabeça pancreática

De Subramanian A, Dente CJ, Feliciano DV: The management of pancreatic trauma in the modern era. Surg Clin North Am 87:1515–1532, 2007.

Leituras sugeridas

Abrams, R. A., Lowy, A. M., O'Reilly, E. M., et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1751–1756. *Uma declaração de consenso a respeito da recomendação da terapia de modalidades múltiplas para otimizar os resultados para os pacientes com câncer pancreático ressecável e ressecável limítrofe.*

Andersen, D. K., Frey, C. F. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2010; 251:18–32. *Revisão histórica das técnicas cirúrgicas para o tratamento de pancreatite crônica.*

Beger, H. G., Rau, B. M. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:5043–5051. *Revisão da fisiopatologia da pancreatite aguda e das estratégias de tratamento clínico.*

Winter, J. M., Cameron, J. L., Campbell, K. A., et al. 1423 pancreatoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10:1199–1210. [discussion 1210-1191]. *Revisão histórica da maior experiência de pancreatoduodenectomia de instituição única*

Gittes, G. K. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol*. 2009; 326:4–35. *Revisão abrangente da embriologia e desenvolvimento pancreático.*

Referências bibliográficas

1. Gittes, G. K. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol*. 2009; 326:4–35.
2. Saluja, A. K., Lerch, M. M., Phillips, P. A., et al. Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol*. 2007; 69:249–269.
3. Whitcomb, D. C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006; 354:2142–2150.
4. Beger, H. G., Rau, B. M. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:5043–5051.
5. Elfar, M., Gaber, L. W., Sabek, O., et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: Relevance to clinical disease. *Surg Clin North Am*. 2007; 87:1325–1340.

6. Larson, S. D., Nealon, W. H., Evers, B. M. Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg*. 2006; 40:265–284.
7. Frossard, J. L., Steer, M. L., Pastor, C. M. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371:143–152.
8. Cappell, M. S. Acute pancreatitis: Cause, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*. 2008; 92:889–923.
9. Saokar, A., Rabinowitz, C. B., Sahani, D. V. Cross-sectional imaging in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45:447–460.
10. Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses, D. F., et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 139:69–81.
11. Gravante, G., Garcea, G., Ong, S. L., et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: A systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009; 9:601–614.
12. Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., et al. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174:331–336.
13. Charbonney, E., Nathens, A. B. Severe acute pancreatitis: A review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008; 9:573–578.
14. Nealon, W. H., Bawduniak, J., Walser, E. M. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg*. 2004; 239:741–749.
15. Rodriguez, J. R., Razo, A. O., Targarona, J., et al. Débridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008; 247:294–299.
16. Besselink, M. G., Verwer, T. J., Schoenmaeckers, E. J., et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007; 142:1194–1201.
17. Lerch, M. M., Stier, A., Wahnschaffe, U., et al. Pancreatic pseudocysts: Observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106:614–621.
18. Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., et al. Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132:1557–1573.
19. Apte, M. V., Haber, P. S., Applegate, T. L., et al. Periacinar stellate-shaped cells in rat pancreas: Identification, isolation, and culture. *Gut*. 1998; 43:128–133.
20. Catalano, M. F., Sahai, A., Levy, M., et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:1251–1261.
21. O'Neil, S. J., Aranha, G. V. Lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *World J Surg*. 2003; 27:1196–1202.
22. Andersen, D. K., Frey, C. F. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2010; 251:18–32.
23. Keck, T., Wellner, U. F., Riediger, H., et al. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: Comparison of Beger and Frey procedures. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:549–556.
24. Heidt, D. G., Burant, C., Simeone, D. M. Total pancreatectomy: Indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:209–216.
25. Blondet, J. J., Carlson, A. M., Kobayashi, T., et al. The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007; 87:1477–1501.
26. Compagno, J., Oertel, J. E. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol*. 1978; 69:573–580.
27. Brugge, W. R., Lewandrowski, K., Lee-Lewandrowski, E., et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004; 126:1330–1336.
28. Tran Cao, H. S., Kellogg, B., Lowy, A. M., et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:267–295.
29. Allen, P. J., Qin, L. X., Tang, L., et al. Pancreatic cyst fluid protein expression profiling for discriminating between serous cystadenoma and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*. 2009; 250:754–760.
30. D'Angelica, M., Brennan, M. F., Suriawinata, A. A., et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg*. 2004; 239:400–408.
31. Salvia, R., Fernandez-del Castillo, C., Bassi, C., et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinical predictors of malignancy and long-term survival following

resection. *Ann Surg*. 2004; 239:678–685. [discussion 685–677].
32. Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6:17–32.
33. Katz, M. H., Mortenson, M. M., Wang, H., et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: An evidence-based approach. *J Am Coll Surg*. 2008; 207:106–120.
34. Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An updated experience. *Ann Surg*. 2004; 239:788–797.
35. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute, 2010. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007).
36. Landi, S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res*. 2009; 681:299–307.
37. Klein, A. P., Hruban, R. H., Brune, K. A., et al. Familial pancreatic cancer. *Cancer J*. 2001; 7:266–273.
38. Winter, J. M., Cameron, J. L., Campbell, K. A., et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10:1199–1210. [discussion 1210-1191].
39. Benson, A. B., 3rd., Abrams, T. A., Ben-Josef, E., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7:350–391.
40. Callery, M. P., Chang, K. J., Fishman, E. K., et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1727–1733.
41. Trimble, I. R., Parsons, J. W., Sherman, C. P. A one-stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*. 1941; 73:711–722.
42. Borja-Cacho, D., Al-Refaie, W. B., Vickers, S. M., et al. Laparo-scopic distal pancreatectomy. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:758–765.
43. Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138:8–13.
44. Wente, M. N., Shrikhande, S. V., Muller, M. W., et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: Systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2007; 193:171–183.
45. Farnell, M. B., Aranha, G. V., Nimura, Y., et al. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: Strength of the evidence. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:651–656.
46. Kendrick, M. L., Cusati, D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: Feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg*. 2010; 145:19–23.
47. Kalser, M. H., Ellenberg, S. S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985; 120:899–903.
48. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:1200–1210.
49. Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:267–277.
50. Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. *Jama*. 2008; 299:1019–1026.
51. Abrams, R. A., Lowy, A. M., O'Reilly, E. M., et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1751–1756.
52. Lillemoe, K. D., Cameron, J. L., Kaufman, H. S., et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. *A prospective randomized trial. Ann Surg*. 1993; 217:447–455.
53. Puli, S. R., Reddy, J. B., Bechtold, M. L., et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009; 54:2330–2337.
54. Stawicki, S. P., Schwab, C. W. Pancreatic trauma: Demographics, diagnosis, and management. *Am Surg*. 2008; 74:1133–1145.
55. Subramanian, A., Dente, C. J., Feliciano, D. V. The management of pancreatic trauma in the modern era. *Surg Clin North Am*. 2007; 87:1515–1532.

CAPÍTULO 57

O baço

Julie Shelton and Michael D. Holzman

ANATOMIA ESPLÊNICA
FUNÇÃO ESPLÊNICA
ESPLENECTOMIA
MORBIDADE TARDIA APÓS ESPLENECTOMIA
TRATAMENTO PROFILÁTICO DE PACIENTES ESPLENECTOMIZADOS

Anatomia esplênica

O baço é um órgão de 80 a 300 g que inicialmente se desenvolve a partir de células mesenquimais no mesogástrio dorsal a partir da quinta semana da embriogênese e instala-se na porção superior esquerda do abdome. Sua superfície superior é coberta pelo diafragma, separando-a da pleura. Deve-se notar, contudo, que o recesso costodiafragmático estende-se além do baço de tamanho normal. As relações viscerais do baço se fazem com a curvatura maior do estômago, a cauda do pâncreas, o rim esquerdo e a flexura esplênica do cólon (Fig. 57-1). Ele é protegido pelas costelas 9, 10, e 11 e é mantido em sua localização por múltiplas reflexões peritoneais, esplenofrênica, gastroesplênica, esplenorrenal e ligamentos esplenocólicos. Em pacientes sem hipertensão portal, os ligamentos esplenofrênico e esplenocólico são relativamente avasculares. No ligamento gastroesplênico cursam os vasos gástricos curtos na sua borda superior e a gastroepiploica esquerda em sua borda inferior. O ligamento esplenorrenal contém a artéria esplênica e a veia, assim como a cauda do pâncreas. A cauda do pâncreas atinge o hilo esplênico em 30% dos indivíduos e penetra cerca de 1 cm no hilo em 70%.

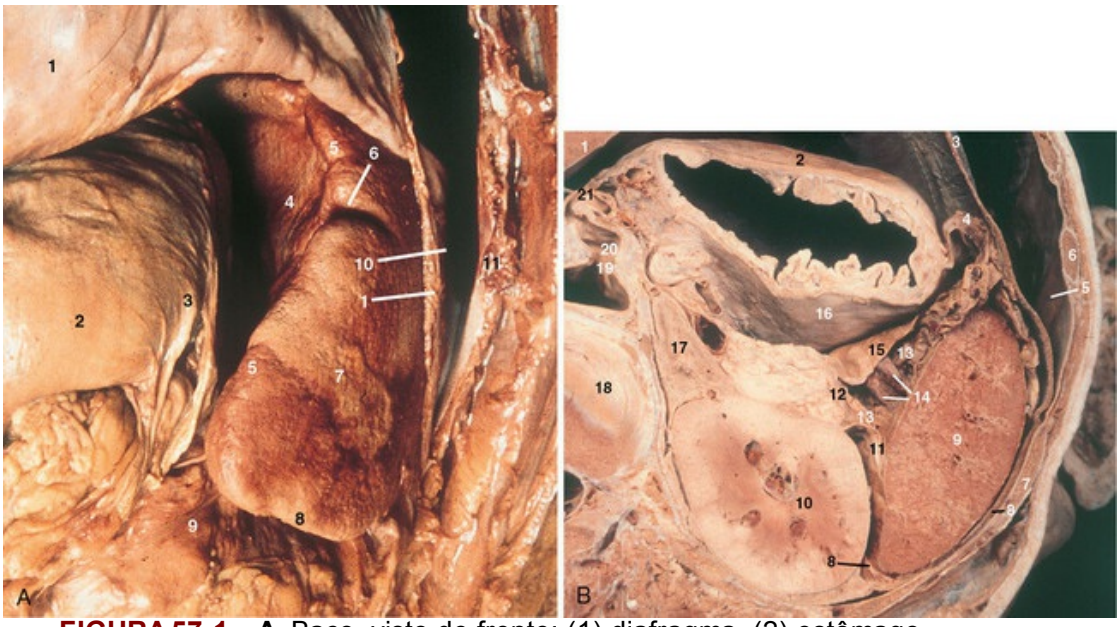


FIGURA 57-1 **A**, Baço, visto de frente: (1) diafragma, (2) estômago, (3) ligamento gastroesplênico, (4) impressão gástrica, (5) borda superior, (6) chanfradura, (7) superfície diafragmática, (8) borda inferior, (9) flexura cólica esquerda, (10) recesso costodiafragmático, (11) parede torácica. As paredes abdominal esquerda superior e torácica anteroinferior foram removidas e parte do diafragma (1), virado para cima, para mostrar o baço na sua posição normal, adjacente ao estômago (2) e ao cólon (9), com a parte inferior contra o rim (parte **B**, 9 e 10). **B,** Baço, em um corte transversal da parte superior esquerda do abdome: (1) lobo esquerdo do fígado, (2) estômago, (3) diafragma, (4) ligamento gastroesplênico, (5) recesso costodiafragmático da pleura, (6) 9ª costela, (7) 10ª costela, (8) peritônio do saco maior, (9) baço, (10) rim esquerdo, (11) camada posterior do ligamento lienorrenal, (12) cauda do pâncreas, (13) artéria esplênica, (14) veia esplênica, (15) camada anterior do ligamento lienorrenal, (16) saco menor, (17) glândula suprarrenal esquerda, (18) disco intervertebral, (19) aorta abdominal, (20) tronco celíaco, (21) artéria gástrica esquerda. Este corte foi feito no nível do disco (18), entre a 12ª vértebra torácica e a 1ª vértebra lombar e é visto a partir de baixo, olhando-se na direção do tórax. O baço (9) encontra-se contra o diafragma (3) e o rim esquerdo (10), mas é separado deles pelo peritônio do saco maior (8). O peritônio por trás do estômago (2) formando parte dos ligamentos gastroesplênico (4) e ileorrenal (15) pertencem ao saco menor (16). (De McMinn RMH, Hutchings RT, Pegington J, Abrahams PH: Color atlas of human anatomy, ed 3, St Louis, 1993, Mosby-Year Book, pp 230 – 231.)

A artéria esplênica, um ramo do tronco celíaco, é um vaso tortuoso que emite múltiplos ramos para o pâncreas e cursa ao longo de sua face posterior (Fig. 57-2). Existem duas matrizes típicas da artéria esplênica — a magistral, que ramifica-se em artérias terminais e polares próxima ao hilo do baço, e a distributiva, que, como o nome indica, dá seus ramos precocemente e afastados do hilo. Usualmente há uma artéria polar superior, que às vezes comunica-se com as artérias gástricas curtas, superiores, média, e artérias terminais inferiores e uma artéria polar inferior. Conhecer estas distribuições variáveis é necessário para realizar ressecções, especialmente nos procedimentos de preservação do baço. Tendo em vista a natureza variável da artéria esplênica, deve-se ter o máximo de cuidado ao atuar próximo a esse vaso e suas tributárias.

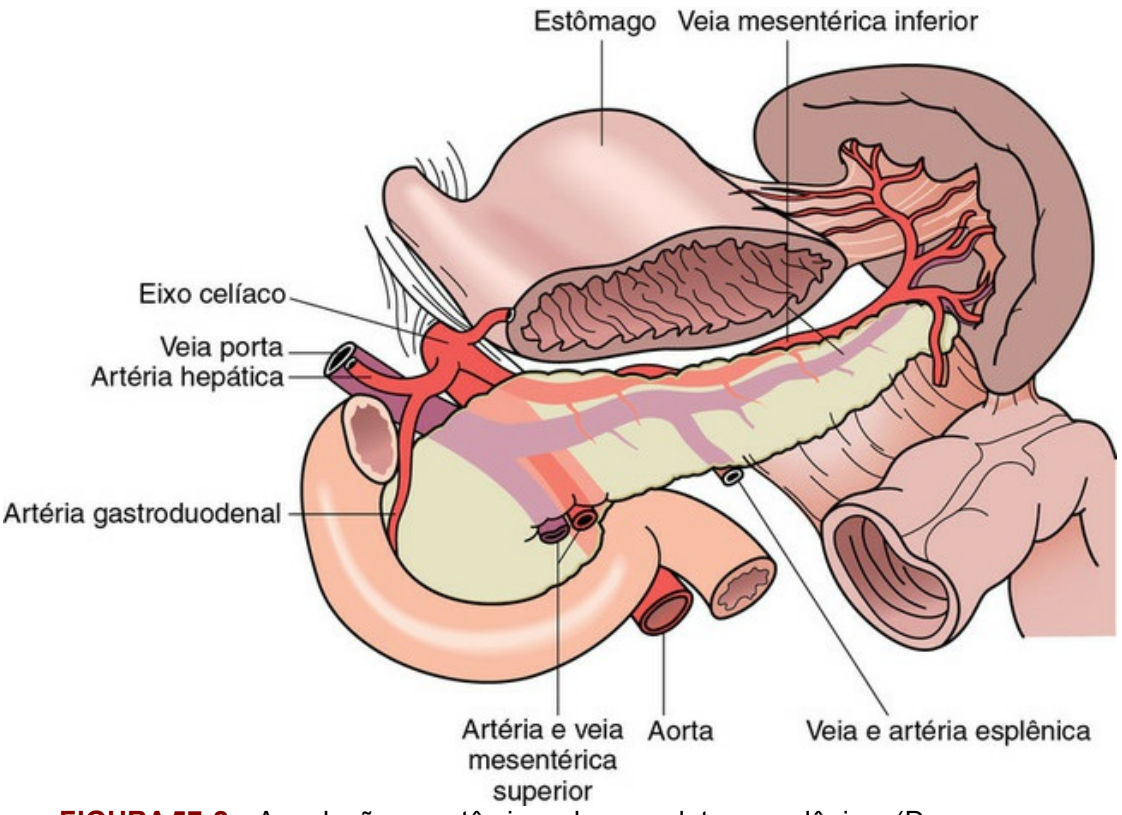


FIGURA 57-2 As relações anatômicas da vasculatura esplênica. (De Economou SG, Economou TS: Atlas of surgical techniques, Philadelphia, 1966, WB Saunders, p 562.)

O baço está envolvido por uma cápsula fibroelástica. As trabéculas que compartimentalizam o baço passam pela cápsula esplênica. O baço também é segmentado pelas divisões dos vasos esplênicos que se ramificam dentro do órgão e fundem-se com essas trabéculas. As arteríolas se ramificam em vasos ainda menores e deixam essas trabéculas para se fundir com a polpa esplênica, onde sua adventícia é substituída por uma cobertura de tecido linfático que se estende até os vasos capilares. Essas bainhas linfáticas compõem a polpa branca do baço e são disseminadas entre os ramos arteriolares como folículos linfáticos. A polpa branca então se funde com a vermelha na zona marginal. É nessa zona que as arteríolas perdem seu tecido linfático e os vasos evoluem para sinusoides e seios esplênicos finos. Os sinusoides então se fundem com as vênulas, drenando para as veias que cursam ao longo das trabéculas para formar as veias esplênicas que espelham suas contrapartes arteriais. A veia esplênica deixa o hilo esplênico, desloca-se posteriormente ao pâncreas, unindo-se com ramos pancreáticos e, muitas vezes, a veia mesentérica inferior, para finalmente receber a veia mesentérica superior, formando a veia porta.

Função esplênica

Durante o desenvolvimento fetal, o baço tem importante função hematopoiética que inclui a produção de glóbulos vermelhos e brancos. Esta produção é assumida pela medula óssea em torno do quinto mês de gestação e, sob condições normais, o baço não tem nenhuma função hematopoiética significativa além deste ponto. Em certas situações patológicas, tais como mielodisplasia, o baço pode readquirir esta função. Além da hematopoiese, a vasculatura especializada do baço está diretamente relacionada às suas funções remanescentes, ou seja purificação e defesa. É provável que a filtração mecânica do baço contribua para o controle da infecção removendo patógenos de dentro das células (p. ex., malária) ou circulante no plasma. Essa filtração pode ser particularmente importante para a depuração de micro-organismos para o qual o hospedeiro não tem um anticorpo específico (Quadro 57-1).

Quadro 57-1 Substâncias Biológicas Removidas pelo Baço

Indivíduos Saudáveis

Membrana de hemácias
- Crateras e depressões da superfície das hemácias
- Corpos de Howell-Jolly
- Corpos de Heinz
- Corpos de Pappenheimer
- Acantócitos
- Hemácias senescentes
- Antígeno particulado

Pacientes com Doenças

Esferócitos (esferocitose hereditária)
- Células falciformes, células com hemoglobina C
- Hemácias revestidas de anticorpos
- Plaquetas revestidas de anticorpos
- Leucócitos revestidos de anticorpos

Adaptado de Eichner ER: Splenic function: Normal, too much and too little. Am J Med 66:311 – 320, 1979.

As funções imunes do baço tornam-se óbvias após a esplenectomia, quando os pacientes ficam significativamente sujeitos ao risco de infecções. A sequela mais grave é a superinfecção pós-esplenectomia (IAPE) com bacteremia, pneumonia ou meningite.[1] Muitos estudos têm mostrado que o risco de IAPE é maior nos primeiros dois anos após a esplenectomia, mas relatos recentes têm mostrado que o risco permanece durante toda a vida. Um terço dos casos ocorre mais de cinco anos após a cirurgia, com a incidência geral relatada de 3,2% e 3,5%. Para aqueles que sofrem a IAPE, a mortalidade ocorre entre 40% e 50%.[2] O risco é maior em pacientes com talassemia e doença falciforme. A IAPE é causada por organismos encapsulados de polissacarídeos, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, e *Haemophilus influenzae*. Estes e outros organismos são identificados e acoplados por anticorpos e componentes do complemento em preparação para a fagocitose por macrófagos no baço. Após a esplenectomia, os anticorpos continuam a acoplar, mas a digestão pelos macrófagos esplênicos já não é possível.

Em pacientes asplênicos tem sido observado que para expressar níveis similares de anticorpos G (IgG) da imunoglobulina pós-vacinação os níveis de anticorpos funcionais se mostraram mais baixos quando comparados com os achados no momento da vacinação de esplenectomizados pós-trauma.[3] Também, em pacientes asplênicos descobriu-se níveis subnormais de IgM e suas células mononucleares do sangue periférico exibem uma resposta suprimida à imunoglobulina. A possibilidade de se desenvolver uma superinfecção em asplênicos, ou hipoesplênico, que não sofreram uma ressecção cirúrgica do baço, deve ser do conhecimento do paciente.[4] Os dados de registros e as recomendações atuais para o acompanhamento a longo prazo devem ser considerados para esta população de risco.[5,6]

Outros fatores que envolvem a resposta imune, tais como a properdina e a tuftsina, opsoninas produzidas no baço, encontram-se com níveis séricos reduzidos após a esplenectomia. A properdina é a globulina proteica também conhecida como *fator P*, e inicia a via alternativa de ativação do complemento; isso eleva a destruição das bactérias, estranhas, e/ou células anormais. A tuftsina, um tetrapeptídeo, aumenta a atividade fagocitária dos fagócitos mononucleares e leucócitos polimorfonucleares. A ausência de um mediador circulante parece resultar da função suprimida dos neutrófilos. O baço também desempenha um papel-chave na clivagem da tuftsina da cadeia pesada de IgG; assim, os níveis circulantes de tuftsina são subnormais em pacientes asplênicos.

A filtração consiste em dois métodos de fluxo de sangue na intimidade do baço, os sistemas fechados e abertos. No sistema fechado, o sangue flui diretamente das artérias às veias. No sistema aberto, a maior parte do fluxo sanguíneo do baço ocorre quando o sangue flui através das arteríolas e é então filtrado através de um parênquima composto de células reticuloendoteliais nos seios esplênicos antes de drenar para o sistema venoso (Fig. 57-3). Os elementos celulares são direcionados a essas células reticuloendoteliais, nas quais os processos celulares de depuração acontecem. Estes incluem a remoção de

células senescentes, inclusão celular (p. ex., eritrócitos nucléolos), parasitas e sequestro de eritrócitos (para maturação) e plaquetas (reservatório). O plasma é direcionado para o tecido linfoide, onde os antígenos solúveis estimulam a produção de anticorpos.

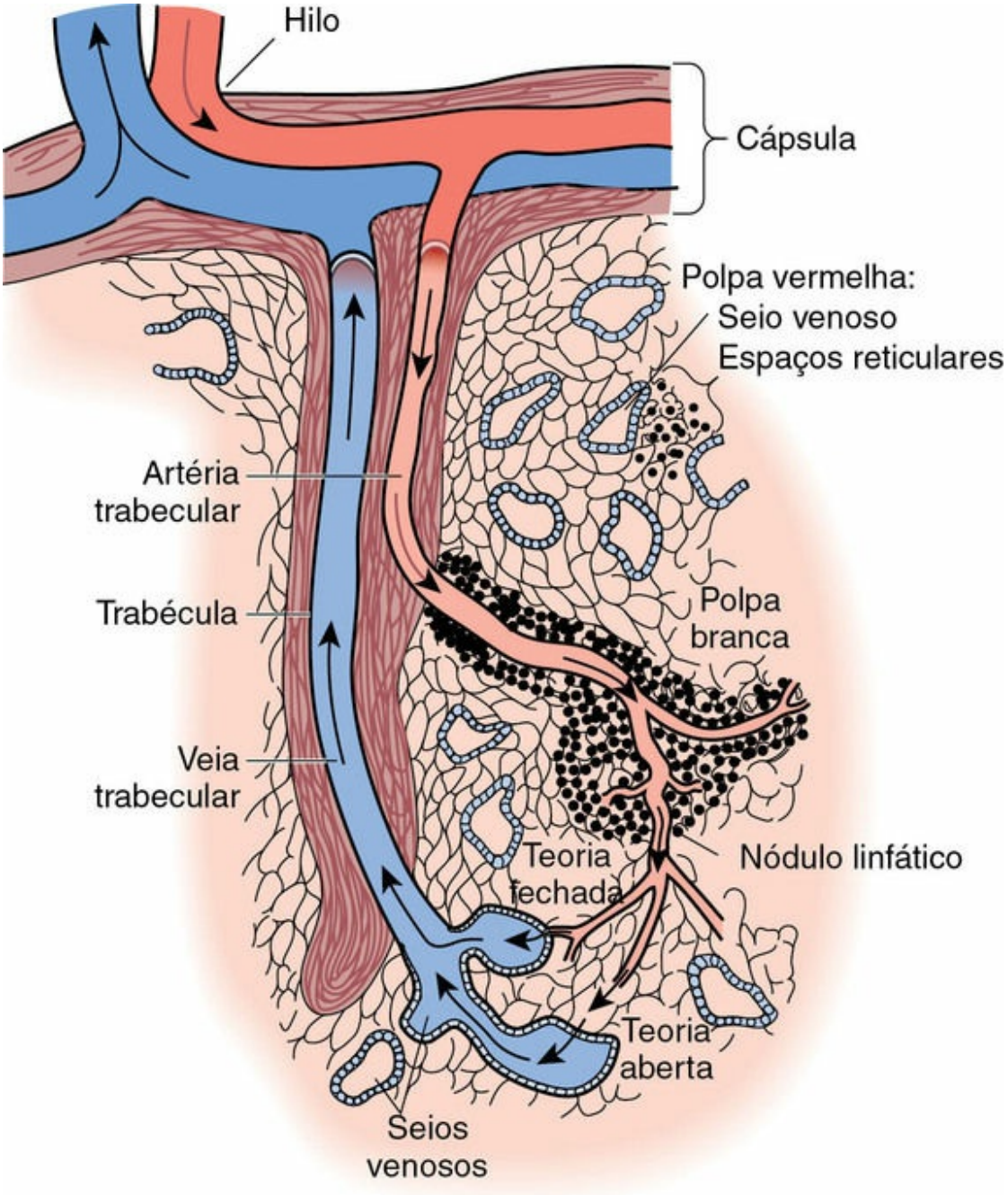


FIGURA 57-3 Estrutura do sinusoide esplênico mostra as rotas de fluxo sanguíneo abertas e fechadas. (De Bellanti JA: Immunology: Basic brocesses. Philadelphia, 1979, WB Saunders.)

A morfologia dos eritrócitos e, portanto, a função dos eritrócitos, é mantida por filtração esplênica. Os glóbulos vermelhos normais são bicôncavos e se deformam facilmente. Essa plasticidade possibilita a passagem através da microvasculatura e otimiza a troca de oxigênio e dióxido de carbono. Os eritrócitos imperfeitos com inclusões como nucléolos, corpúsculos de Howell-Jolly (remanescentes nucleares), corpúsculos de Heinz (hemoglobina desnaturada), corpúsculos de Pappenheimer (grânulos de ferro), acantócitos (células em esporão), codócitos (células-alvo) e pontilhado causam a depuração dessas

hemácias no baço. As hemácias envelhecidas com plasticidade diminuída (>120 dias) são aprisionadas e destruídas no baço.

Os eritrócitos anormais que resultam da anemia falciforme, esferocitose hereditária, talassemia ou deficiência de piruvato quinase também são aprisionadas e destruídas pelo baço. O efeito global é o agravamento da anemia, esplenomegalia e às vezes autoinfarto do baço. Da mesma forma, o baço está envolvido na destruição de plaquetas na púrpura trombocitopênica imune (PTI).

Esplenectomia

A esplenectomia pode ser realizada por inúmeras razões e condições.

Doenças Hematológicas Benignas

Púrpura Trombocitopênica Imune

A PTI, classicamente conhecida como *púrpura trombocitopênica idiopática*, é caracterizada por uma contagem plaquetária baixa apesar da medula óssea normal e ausência de outras causas de trombocitopenia que poderiam ser responsáveis pelo achado. Os autoanticorpos respondem pela destruição plaquetária desordenada mediada por fagocitose de plaquetas superativada no sistema reticuloendotelial. Na medula óssea, quantidades normais (ou às vezes aumentadas) de megacariócitos estão presentes. Persiste, no entanto, uma falência relativa da medula óssea em que a produção não pode corresponder à destruição para uma compensação suficiente.

A apresentação típica da PTI é caracterizada por púrpura, epistaxe e sangramento gengival. Menos comumente, sangramento gastrointestinal e hematúria são observados. A hemorragia intracerebral é uma manifestação rara, mas algumas vezes fatal. O diagnóstico da PTI envolve a exclusão de outras causas relativamente comuns de trombocitopenia – gravidez, trombocitopenia induzida por substâncias (p. ex., heparina, quinidina, quinina, sulfonamidas), infecções virais e hiperesplenismo (Quadro 57-2). A trombocitopenia leve pode ser encontrada em aproximadamente 6% a 8% das gestações normais e em até 25% das mulheres com pré-eclâmpsia. Acredita-se que a trombocitopenia induzida por substâncias ocorre raramente em aproximadamente 20 a 40 casos/milhão de usuários de medicamentos comuns, como trimetoprim-sulfonamida e quinina. Outros medicamentos, tais como sais de ouro, têm uma maior incidência, quase 1% dos usuários.[7] A infecção viral (p. ex., vírus da hepatite C [VHC], HIV, raramente, o vírus Epstein-Barr [EBV]) pode ser responsável por trombocitopenia independente de sequestro esplênico. Mais uma vez, outros processos devem ser descartados, mas profissionais de saúde podem ter certeza desses fatores causais se a contagem de plaquetas mostra melhora com o tratamento bem-sucedido da infecção responsável. A infecção bacteriana, especificamente o *Helicobacter pylori*, também tem sido associada à trombocitopenia relacionada à infecção que melhora com a sua erradicação. Outras causas são listadas no Quadro 57-2; valores laboratoriais anormais causados por aglutinação plaquetária e/ou a presença de plaquetas gigantes não devem ser ignoradas.

Quadro 57-2 Diagnóstico Diferencial de Púrpura Trombocitopênica Imune

Contagem de Plaquetas Falsamente Baixa

Aglomeramento de plaquetas *in vitro* causado por aglutininas ácido tetra-acético etilenodiamina (EDTA)-dependentes ou frio-dependentes

Plaquetas gigantes

Causas Comuns de Trombocitopenia

Gestação (trombocitopenia gestacional, pré-eclâmpsia)

Trombocitopenia induzida por substâncias (substâncias comuns incluem heparina, quinidina, quinina e sulfonamidas)

Infecções virais, como vírus da imunodeficiência humana, rubéola, mononucleose infecciosa

Hiperesplenismo devido à doença hepática crônica

Outras Causas de Trombocitopenia que Foram Confundidas com Púrpura

Trombocitopênica Imune

Mielodisplasia
Trombocitopenias congênitas
Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica
Coagulação intravascular disseminada crônica

Trombocitopenia Associada a Outros Distúrbios

Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico
Distúrbios linfoproliferativos (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin)

Adaptado de George JN, El-Harake MA, Raskob GE: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331:1207 – 1211, 1994.

A PTI é predominantemente uma doença de mulheres jovens; 72% dos pacientes com mais de dez anos de idade são mulheres e 70% das mulheres afetadas têm menos de 40 anos. A PTI manifesta-se um pouco diferente em crianças — ambos os sexos são igualmente afetados, o início é súbito, a trombocitopenia é grave e remissões espontâneas completas são observadas em aproximadamente 80% das crianças afetadas. Meninas com mais de dez anos com púrpura crônica são aquelas nas quais a doença parece persistir.

O tratamento da PTI depende principalmente da gravidade da trombocitopenia.[8] Os pacientes assintomáticos com contagem de plaquetas superior a 50.000/mm^3 podem ser apenas observados sem qualquer outra intervenção. A contagem de plaquetas de 50.000/mm^3 e/ou mais elevada está raramente associada com sequelas clínicas, mesmo com procedimentos invasivos. Pacientes com contagem de plaquetas ligeiramente inferior, entre 30.000 e 50.000/mm^3, podem ser observados, mas com um acompanhamento de rotina porque eles têm maior risco de evoluírem para trombocitopenia grave. O tratamento clínico inicial para pacientes com contagens de plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 e sintomas tais como: sangramento da membrana mucosa, condições de alto risco (p. ex., estilo de vida ativo, hipertensão, doença ulcerosa péptica) ou contagem de plaquetas abaixo de 20.000 a 30.000/mm^3, mesmo sem sintomas, é a administração de glicocorticoides (normalmente, prednisona, 1 mg/kg peso corporal/dia). A resposta clínica com aumentos nos níveis de plaquetas, acima de 50.000/mm^3, é vista em até dois terços dos pacientes dentro de uma a três semanas do início do tratamento. Dos pacientes tratados com esteroides, 25% experimentarão uma resposta completa. Os pacientes com contagem de plaquetas superior a 20.000/mm^3 que permanecem assintomáticos, ou que apresentam menor púrpura como seu único sintoma, não necessitam de internação. Esta pode ser necessária para pacientes cujas contagens de plaquetas permanecem abaixo de 20.000/mm^3 com sangramento de mucosas significativo e é necessária para aqueles que apresentam hemorragia com risco de óbito. A transfusão de plaquetas está indicada apenas para aqueles que sofrem de hemorragia grave. A imunoglobulina intravenosa é importante para o tratamento do sangramento agudo, gravidez, ou para pacientes que estão sendo preparados para uma operação, incluindo a esplenectomia. A dose usual é de 1 g/kg peso corporal/dia por dois dias. Essa dose geralmente aumenta a contagem de plaquetas em três dias; ela também eleva a eficácia das transfusões de plaquetas.

Antes da utilização de glicocorticoides como tratamento para a PTI em 1950, a esplenectomia era o tratamento de escolha.[8] Para os dois terços dos pacientes nos quais os glicocorticoides resultam na normalização da contagem de plaquetas, não é necessário nenhum tratamento adicional. Para pacientes com trombocitopenia grave, com contagens inferiores a 10.000/mm^3 por seis semanas ou mais, e aqueles com trombocitopenia refratária ao tratamento com glicocorticoide ou os que necessitam de doses tóxicas de esteroides para alcançar a remissão, o tratamento de escolha é proceder à esplenectomia. A ressecção esplênica também é o tratamento de escolha para pacientes com resposta incompleta ao tratamento com glicocorticoide e para gestantes no segundo trimestre da gravidez que também fracassaram no tratamento com esteroides ou terapia Ig IV com contagem de plaquetas menor que 10.000/mm^3 sem sintomas, ou ainda, menor do que 30.000/mm^3 com problemas de sangramentos. Não é necessário proceder à

esplenectomia em pacientes que têm contagens de plaquetas superiores a 50.000/mm^3, e tem tido PTI por mais de seis meses, não apresentam sintomas de sangramento e que não estejam engajados em atividades de alto risco. Uma revisão recente dos insucessos de curto e longo prazo da esplenectomia laparoscópica mostrou uma taxa geral de fracassos de aproximadamente 28% em cinco anos após a esplenectomia.[9]

Em uma revisão de 436 artigos publicados de 1966 a 2004 verificou-se que 72% dos pacientes com PTI tiveram uma resposta completa à esplenectomia. A recidiva ocorreu em uma média de 15% dos pacientes (variação de 1% a 51%), com um acompanhamento médio de 33 meses.[10]

Além das taxas de recidivas, preditores de esplenectomia bem-sucedida foram examinados. Das variáveis no modelo multivariado, a idade no momento da esplenectomia foi uma variável independente que mais esteve correlacionada com a resposta.[10] Os pacientes jovens tiveram melhores respostas. As plaquetas marcadas pré-operatoriamente com índio-111 (^{111}In) predominantemente sequestradas dentro do baço apresentaram uma taxa de resposta significativamente maior do que aquelas que tiveram sequestro hepático.[11]

A maioria dos pacientes apresentará melhora na contagem de plaquetas dentro de dez dias após a operação e as respostas de plaquetas durável associam-se a pacientes com contagem de plaquetas de 150.000/mm^3 por dia 3 de pós-operatório ou mais de 500.000/mm^3 por dia de pós-operatório 10. Mesmo com a esplenectomia, entretanto, alguns pacientes podem ter recidivas (~ 12%; variação, 4% a 25%).[12] Uma revisão recente de 1.223 pacientes com PTI estimou a taxa de insucesso a longo prazo da esplenectomia laparoscópica em aproximadamente 8% e aproximadamente 44/.1000 pacientes-anos de acompanhamento.[9] Outro estudo estimou a resposta completa dos pacientes esplenectomizados por PTI em 66%.[10]

Embora uma pesquisa minuciosa em busca de baços acessórios seja feita no início da operação, a procura de um baço acessório não detectado deve ser realizada em pacientes que tenham recaída. Na sua avaliação de 394 pacientes tratados com esplenectomia laparoscópica, Katkhouda *et al.*[12] observaram que 15% dos pacientes tinham baços acessórios. Nos portadores dessa anomalia, o exame de esfregaço de sangue periférico não mostrará a morfologia eritrocitária característica resultante de ressecção do baço. A cintilografia também pode ser útil para determinar a presença e a localização de qualquer tecido esplênico acessório. Os pacientes com PTI crônica devem ter o tecido removido, contanto que possam suportar o risco cirúrgico.

Outras opções de tratamento para esses casos incluem a observação de pacientes estáveis que não estavam sangrando com contagem de plaquetas superior a 30.000/mm^3, e a terapia a longo prazo que deve ser feita com glicocorticoides e tratamento com azatioprina ou ciclofosfamida. As evidências recentes sobre agonistas do receptor de trombopoietina podem oferecer uma nova terapia para pacientes sem resposta à esplenectomia, terapia com imunoglobulina IV e/ou esteroides.[13]

Outras condições associadas à trombocitopenia incluem púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada crônica, trombocitopenia congênita, mielodisplasia, distúrbios autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) e doenças linfoproliferativas (p. ex., leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin).

Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com HIV outrora assintomáticos desenvolverão PTI. A esplenectomia é uma opção de tratamento segura para este grupo de pacientes e, na verdade, pode retardar a progressão da doença.[14,15]

Esferocitose Hereditária

A esferocitose hereditária é uma doença autossômica dominante que afeta a produção de espectrina, uma proteína do citoesqueleto da hemácia. A perda dessa proteína produz glóbulos vermelhos com falta de sua forma bicôncava característica. Isto afeta a conformação dos eritrócitos, pois a falta dessa proteína resulta em eritrócitos rígidos que são pequenos e em formato de esfera. Essas células têm uma fragilidade osmótica aumentada e são mais suscetíveis ao aprisionamento e destruição pelo baço. As características clínicas resultantes são anemia, ocasionalmente com icterícia e esplenomegalia. O diagnóstico é feito pelo exame do esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, aumento da fragilidade osmótica e teste de Coombs negativo.

A anemia resultante pode ser tratada com sucesso com a esplenectomia, mas não ocorre normalização da morfologia eritrocitária. A esplenectomia deve ser adiada até os cinco anos para preservar a função

imunológica do baço e reduzir o risco de IAPE. Assim como em outras anemias hemolíticas, é comum a presença de cálculos biliares pigmentados. A avaliação pré-operatória deve incluir exame com ultrassom; se houver cálculos biliares, a colecistectomia pode ser realizada ao mesmo tempo que a esplenectomia.

Eliptocitose hereditária, piropoiquilocitose hereditária, xerocitose hereditária e hidrocitose hereditária também resultam em anemia secundária a anormalidades da membrana dos glóbulos vermelhos. A esplenectomia está indicada em casos de anemia grave com essas condições, exceto xerocitose hereditária, o que resulta em anemia leve de importância clínica limitada.

Anemia Hemolítica Causada pela Deficiência da Enzima Eritrocitária

A deficiência de piruvato quinase e da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) são as doenças hereditárias predominantes associadas à anemia hemolítica. A deficiência de piruvato quinase é uma doença autossômica recessiva que resulta na conformação diminuída dos eritrócitos e na formação de equinócitos, um tipo de glóbulos vermelhos espiculados. Essa variante morfológica aumenta a probabilidade de que a célula seja aprisionada e destruída pelo baço, que resulta em esplenomegalia, anemia hemolítica, associada à necessidade de transfusão, que pode ser mitigada com uma esplenectomia. Novamente, por diversas razões discutidas anteriormente, a esplenectomia deve ser adiada até cinco anos de idade.

Na deficiência de G6PD, entretanto, a esplenectomia está raramente indicada. Essa condição conectada ao X é tipicamente observada em pessoas de ascendência africana, do Oriente Médio ou do Mediterrâneo. A anemia hemolítica nesses pacientes frequentemente ocorre após infecção ou exposição a certos alimentos, medicamentos ou substâncias químicas. O tratamento primário, portanto, é evitar a exacerbação da doença.

Hemoglobinopatias

Além da anomalia das membranas celulares ou enzimas, anemias hereditárias também podem resultar de deformidade nas moléculas de hemoglobina. A anemia falciforme e a talassemia são duas doenças nas quais as moléculas de hemoglobina exibem defeitos qualitativos ou quantitativos. Esses levam à deformação dos eritrócitos, que podem causar o sequestro esplênico e subsequente destruição.

A anemia falciforme resulta da substituição de um único aminoácido (valina por ácido glutâmico) na sexta posição da cadeia β da hemoglobina A, a qual faz com que as cadeias de hemoglobina, sob condições de oxigênio reduzido, se tornarem rígidas e incapazes de deformar dentro da microvasculatura. Essa rigidez faz com que os eritrócitos venham a assumir alongamentos crescentes ou formato de foice. A doença falciforme resulta da herança homozigota da hemoglobina defeituosa (hemoglobina S), embora o afoiçamento também possa ser visto quando as hemoglobinas são herdadas junto com uma variante da hemoglobina, como a hemoglobina C ou célula falciforme β-talassemia. Em afro-americanos, 8% são heterozigotos para a hemoglobina S (traço falciforme) e cerca de 0,5% são homozigotos para a hemoglobina S. Durante as condições de baixa tensão de oxigênio, essas moléculas de hemoglobina S se cristalizam, provocando a distorção da célula em forma crescente. Essas células disformes são incapazes de atravessar a microvasculatura, o que resulta na oclusão capilar, trombose e finalmente microinfartos. Essa cascata de eventos frequentemente ocorre no baço. Esses episódios de vaso-oclusão e infarto progressivo resultam em autoesplenectomia. O baço, que normalmente é hipertrofiado precocemente na vida, tipicamente atrofia na idade adulta, embora a esplenomegalia possa ocasionalmente persistir.

Outras causas de anemia hemolítica são as talassemias. Estas são herdadas como traços autossômicos dominantes e resultam de uma anormalidade na síntese da hemoglobina que leva a graus variáveis de anemia hemolítica. A esplenomegalia, hiperesplenismo e infarto esplênico, comuns na doença falciforme, também são vistos comumente em talassemias.

O hiperesplenismo e o sequestro esplênico agudo são distúrbios ameaçadores à vida de crianças com anemia falciforme e talassemia. Nessas condições, pode haver crescimento rápido do baço, que resulta em dor intensa e pode necessitar de múltiplas transfusões de sangue. Os pacientes com crises agudas de sequestro esplênico apresentam uma resposta aguda da medula óssea, com eritrocitose, esplenomegalia e anemia grave. Pode haver uma redução concomitante dos níveis de hemoglobina, dor abdominal e colapso circulatório. A reposição com hidratação e transfusões de sangue pode ser seguida por esplenectomia nesses pacientes. O hiperesplenismo relacionado com a doença falciforme é caracterizado por anemia, leucopenia e trombocitopenia exigindo transfusão; estas podem ser reduzidas pela realização da esplenectomia. A esplenomegalia volumosa sintomática que interfere com as atividades diárias também pode ser melhorada pela esplenectomia. Finalmente, nas crianças com anemia falciforme que apresentam

retardo do crescimento ou mesmo a perda de peso por causa do aumento da atividade metabólica e a renovação da proteína total de todo o corpo, a esplenectomia pode minorar esses sintomas.

Os abscessos esplênicos também podem ser vistos em pacientes com anemia falciforme. Esses pacientes apresentam febre, dor abdominal, e sensibilidade esplênica aumentada. A maioria dos pacientes com abscessos esplênicos terão leucocitose, bem como a trombocitose e corpúsculos de Howell-Jolly indicando asplenia funcional. *Salmonella* e *Enterobacter* spp. e outros organismos entéricos são comumente encontrados em pacientes com abscesso esplênico. Esses pacientes necessitam de reanimação com hidratação e transfusões, e podem requerer uma esplenectomia de urgência após a estabilização.

Lesões Malignas

Linfomas

Doença de Hodgkin

A doença de Hodgkin é um linfoma maligno que preferencialmente afeta adultos jovens de 20 a 30 anos de idade. Raramente, os pacientes apresentam sintomas como sudorese noturna, perda de peso e prurido, mas usualmente são acometidos de linfadenopatia assintomática geralmente envolvendo linfonodos cervicais. A doença de Hodgkin é caracterizada histologicamente como celularidade mista com predominância de linfócito, esclerose nodular, ou depleção linfocitária. A doença é estadiada patologicamente de acordo com a classificação de Ann Arbor. Estádio I é uma doença em um único sítio linfático. Estádio II é a doença em duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma. Estádio III indica doença em ambos os lados do diafragma e inclui envolvimento esplênico. Doença em estádio IV é uma doença na qual há disseminação em locais extralinfáticos, como fígado, pulmão ou medula óssea. A adição de um subscrito e os estádios I, II ou III indicam disseminação extralinfática única ou contígua; o subscrito S indica envolvimento esplênico. Os pacientes que apresentam sintomas constitucionais são indicados com um B (presença) e aqueles sem sintomas são marcados com um A (ausência).

Historicamente, os pacientes com doença de Hodgkin eram submetidos a uma laparotomia de estadiamento que incluía esplenectomia para fornecer informações do estadiamento patológico necessário para determinar a terapia apropriada. Isto foi particularmente comum em estádios I e II da doença para descartar envolvimento esplênico ou subdiafragmático. Além da esplenectomia, o procedimento envolvia a linfadenectomia hilar esplênica, biópsia hepática, a biópsia do linfonodo retroperitoneal e biópsia de linfonodo hepatoduodenal e a ooforectomia em mulheres na pré-menopausa. Os métodos de estadiamento evoluíram para incluir técnicas de imagem – tomografia computadorizada (TC), ^{18}F-fluorodesoxiglicose por emissão de pósitrons (PET-FDG) e linfangiografia — tornando os métodos de estadiamento invasivos quase obsoletos. A laparotomia de estadiamento permanece apropriada para pacientes selecionados, como aqueles com doença clínica em estádios iniciais (IA ou IIA) nos quais o estadiamento abdominal irá alterar significativamente a conduta terapêutica. A doença de Hodgkin em estádio inicial é frequentemente curada somente com radioterapia. A laparotomia não está indicada para pacientes com probabilidade de recidiva, aqueles com evidência de envolvimento intra-abdominal nos estudos de imagens e aqueles com sintomas B. Esses pacientes devem receber quimioterapia sistêmica.

Linfomas não Hodgkin (LNH)

A esplenomegalia ou hiperesplenismo é uma ocorrência comum durante o curso do linfoma não Hodgkin (LNH). A esplenectomia está indicada para pacientes LNH com esplenomegalia volumosa, levando à dor abdominal, saciedade precoce e sensação de plenitude. Ela também pode ser indicada para pacientes que desenvolvem anemia, neutropenia e trombocitopenia associada com o hiperesplenismo.

A esplenectomia pode ser fundamental para o diagnóstico e estadiamento dos pacientes com doença esplênica isolada. A neoplasia esplênica primária mais comum é o LNH. Menos de 1% dos pacientes apresenta esplenomegalia sem linfadenopatia; no entanto, 50% a 80% dos pacientes com LNH têm envolvimento do baço.[16] Diz-se que pacientes com doença esplênica isolada clinicamente apresentam linfoma maligno com envolvimento esplênico. A maioria dos pacientes têm LNH de baixo grau, com envolvimento frequente dos linfonodos esplênicos hilares, linfonodos extra-hilares, medula óssea ou fígado. Aproximadamente 75% desses pacientes têm hiperesplenismo clinicamente aparente. Em pacientes com envolvimento predominante do baço, a sobrevida é significativamente melhorada após a esplenectomia em comparação com pacientes semelhantes que não foram submetidos à esplenectomia.

Leucemias

Leucemia de Células Pilosas

A leucemia de células pilosas, uma doença rara que é responsável por aproximadamente 2% das leucemias dos adultos, é caracterizada por esplenomegalia, pancitopenia e células neoplásicas mononucleares no sangue periférico e na medula óssea. As células que dão seu nome à doença são linfócitos B que têm uma ondulação da membrana celular. Essa ondulação leva as células a parecerem ter projeções citoplasmáticas na microscopia eletrônica. Essa doença afeta homens mais idosos que se apresentam com esplenomegalia palpável. Aproximadamente 10% dos pacientes não necessitam de tratamento por causa do curso indolente de sua doença. O tratamento para citopenias ou esplenomegalia usualmente começa com quimioterapia análoga da purina.[17,18] Para carcinomas mais refratários, uma segunda linha de imunoterapia pode ser instituída. Em outros casos, entretanto, a extensão da esplenomegalia ou sintomas de hiperesplenismo, anemia sintomática, infecções de neutropenia ou hemorragia pela trombocitopenia pode levar à esplenectomia. A maioria dos pacientes mostram melhora após o procedimento, com uma resposta que dura aproximadamente dez anos após a esplenectomia e alguns pacientes (≈40% a 60%) mostram a normalização dos exames de sangue após a esplenectomia.[19] Os pacientes com medula óssea difusamente envolvida sem esplenomegalia volumosa são menos responsivos à esplenectomia. Os pacientes com leucemia de células pilosas também têm duas a três vezes maiores riscos de desenvolverem outras neoplasias após o diagnóstico de leucemia de células pilosas. A maioria destas neoplasias são tumores sólidos, como carcinomas de pele, de pulmão, de próstata e adenocarcinomas gastrointestinais. A leucemia de células pilosas se comporta como uma leucemia crônica; muitos pacientes podem alcançar remissão clínica, com uma vida normal ou quase normal.

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença clinicamente heterogênea de linfócitos B caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos relativamente maduros, mas funcionalmente incompetentes. LLC é vista com uma leve predominância em homens, geralmente após os 50 anos de idade. A LLC é estadiada de acordo com o sistema Rai e se correlaciona bem com a sobrevida. LLC de baixo risco (antigamente estádio 0) envolve a medula óssea e linfocitose sanguínea, A LLC de risco intermediário (antigamente estádios I e II) envolve a linfocitose e linfadenopatia em qualquer local ou esplenomegalia, hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia, e a LLC de alto risco (antigamente estádios III e IV) envolve linfocitose e anemia ou trombocitopenia. O sistema Rai ajuda os médicos a determinarem quando a terapia deve ser iniciada. Novos testes moleculares, como os ZAP-70, proteína 70 associada à cadeia zeta (uma proteína intracelular raramente encontrada em células B normais) são cada vez mais úteis para determinar o prognóstico.[20] O tratamento médico, que consiste no emprego de análogos de nucleosídeos ou terapia de combinação, está indicado para pacientes sintomáticos ou àqueles que exibem evidências de progressão rápida da doença. Os anticorpos monoclonais também são usados no tratamento da LLC.

O transplante de medula óssea oferece atualmente a única cura conhecida para LLC. A esplenectomia está indicada para pacientes com esplenomegalia refratária e pancitopenia, que resulta em melhora no exame de sangue em 60% a 70% dos pacientes.[21]

Leucemia Mieloide Crônica

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio mieloproliferativo que se desenvolve como resultado de uma transformação neoplásica dos elementos mieloides. LMC é caracterizada pela substituição progressiva dos elementos diploides normais da medula óssea por células mieloides neoplásicas. Embora a LMC possa ser assintomática no exame clínico, os pacientes comumente apresentam febre, fadiga, mal-estar, efeitos da pancitopenia (infecções, anemia, equimoses) e ocasionalmente esplenomegalia. Um marcador cromossômico, o cromossomo Filadélfia, está altamente associado com LMC e é causado pela fusão de fragmentos de cromossomos 9 e 22. Essa fusão resulta na expressão do produto de gene bcr-abl, uma tirosina-quinase, que então acelera a divisão celular e inibe o reparo do DNA.

A LMC pode ocorrer em pacientes na infância até o idoso. Ela geralmente se apresenta com uma fase crônica assintomática, mas pode progredir para uma fase acelerada associada a febre, sudorese noturna e esplenomegalia progressiva. A fase acelerada pode ser assintomática e ser detectável apenas por alterações no sangue periférico ou na medula óssea. A fase acelerada então pode evoluir para a fase blástica. Essa fase é também caracterizada por febre, sudorese noturna e esplenomegalia, mas também está associada à

anemia, infecções e sangramento.

O produto do gene bcr-abl é o alvo para a terapia com inibidores da tirosina quinase e outras modalidades quimioterápicas. O transplante de medula óssea é uma opção, mas o prognóstico melhorou acentuadamente com o advento das terapias mais recentes, tornando o transplante menos comum. Os estudos avaliando a eficácia de terapias modernas e terapias de combinação estão em andamento. A esplenomegalia sintomática e o hiperesplenismo na LMC podem ser efetivamente tratados com esplenectomia, mas não parece haver um benefício na sobrevida quando realizada durante a fase crônica.[22] A cirurgia está, portanto, reservada para pacientes com sintomas significativos.

Tumores não Hematológicos do Baço

O baço também pode ser o local de doenças metastáticas, observadas em até 7% das necrópsias de pacientes com câncer. Os tumores sólidos que mais frequentemente disseminam para o baço são carcinomas de mama, pulmão e melanoma. Qualquer tumor maligno primário, no entanto, pode metastatizar para o baço.[23] Metástases são frequentemente assintomáticas mas podem estar associadas à esplenomegalia e mesmo ruptura esplênica; assim, a esplenectomia pode proporcionar paliação para pacientes cuidadosamente selecionados com metástases esplênicas sintomáticas.

Os tumores primários do baço comumente são neoplasias vasculares e incluem variantes benignas e malignas. Os hemangiomas são achados frequentes em baços removidos por outros motivos. Os angiossarcomas (ou hemangiossarcomas) do baço geralmente ocorrem espontaneamente, mas têm sido associados a exposições ambientais, tais como dióxido de tório ou ao cloreto de vinil monomérico. Os pacientes com hemangiossarcoma podem apresentar esplenomegalia, anemia hemolítica, ascite, derrame pleural e/ou mesmo ruptura esplênica espontânea. Estes tumores são agressivos e têm um prognóstico ruim. Os linfangiomas, por outro lado, são cistos revestidos por endotélio que despertam a atenção por causa da esplenomegalia secundária a aumento do cisto. Estes são usualmente tumores benignos; no entanto, já foi encontrado linfangiossarcoma dentro linfangiomas. A esplenectomia é adequada para o diagnóstico, tratamento e/ou paliação dessas condições.

Doenças Benignas Diversas

Cistos Esplênicos

Os cistos esplênicos têm sido observados com frequência crescente desde o advento da TC e ultrassonografia. Eles são classificados como cistos verdadeiros, os quais podem ser não parasitários, parasitários ou pseudocistos. Alguns tumores do baço também podem parecer císticos; estes incluem linfangiomas e hemangiomas cavernosos (ver anteriormente).[24] Os cistos primários verdadeiros do baço são responsáveis por aproximadamente 10% de todos os cistos esplênicos não parasitários, enquanto os cistos não parasitários são pseudocistos secundários ao trauma. Os cistos verdadeiros são revestidos por um epitélio escamoso e muitos são considerados congênitos. Essas células epiteliais costumam ser positivas para o antígeno carboidrato 19-9 (CA19-9) e o antígeno carcinoembrionário (CEA) por imuno-histoquímica. Os pacientes com cistos epidermoides esplênicos podem ter níveis séricos elevados de um ou ambos desses marcadores tumorais. Esses cistos, entretanto, são benignos e aparentemente não têm potencial maligno além do tecido inativo circundante.

Os cistos esplênicos verdadeiros são geralmente assintomáticos e são descobertos incidentalmente. Os pacientes podem se queixar de plenitude abdominal, saciedade precoce, dor torácica pleurítica, falta de ar e/ou dor no ombro esquerdo ou dor nas costas. Eles podem também experimentar sintomas renais pela compressão do rim esquerdo. Ao exame físico, uma massa abdominal pode ser palpável. Raramente, os cistos esplênicos apresentam sintomas agudos relacionados à ruptura, hemorragia ou infecção. O melhor método para o diagnóstico é feito pela TC e a intervenção cirúrgica está indicada para aqueles com cistos sintomáticos ou volumosos. A esplenectomia total ou parcial pode proporcionar um tratamento adequado. A esplenectomia parcial tem a vantagem de preservar a função esplênica; 25% do baço parecem ser suficientes para proteger contra pneumonia pneumocócica. Os procedimentos laparoscópicos e abertos possibilitam a esplenectomia total ou parcial, ressecção da parede do cisto ou desencapsulação parcial.[24,25]

A maioria dos cistos esplênicos verdadeiros são os parasitários em áreas de doença hidática endêmica (espécies *Echinococcus*). As imagens radiográficas revelam calcificações da parede do cisto ou cistos-filhos e, embora a doença hidática seja incomum na América do Norte, este diagnóstico deve ser excluído

antes que procedimentos invasivos sejam realizados, o que poderia resultar em extravasamento do conteúdo do cisto. A ruptura do cisto e o derrame do conteúdo na cavidade abdominal podem precipitar um choque anafilático e levar à disseminação intraperitoneal da infecção. O teste sorológico é útil para verificar a presença desses parasitas. A esplenectomia é o tratamento preferencial. Como com os cistos hidáticos hepáticos, os esplênicos podem ser esterilizados pela injeção de uma solução de cloreto de sódio a 3%, álcool e/ou solução de nitrato de prata a 0,5%. Mesmo assim, deve-se tomar cuidados especiais para evitar a sua ruptura intraoperatória.

Os pseudocistos compreendem cerca de 70% a 80% dos cistos esplênicos não parasitários. Em muitos casos,é possível detectá-los por uma história pregressa de trauma. Os pseudocistos do baço não são revestidos por epitélio. A imagem radiológica geralmente revela uma lesão lisa, unilocular, espessa, às vezes com calcificações focais. Os pequenos pseudocistos assintomáticos (<4 cm) não necessitam de tratamento e podem involuir com o tempo. Os pseudocistos sintomáticos, de uma maneira similar ao cisto esplênico verdadeiro, são tratados cirurgicamente com esplenectomia total ou parcial, reenfatizando que a esplenectomia parcial preserva a função esplênica. A drenagem percutânea tem sido defendida como tratamento preferencial dos pseudocistos esplênicos[26] embora, em uma série publicada recentemente, as recidivas fossem comuns e as complicações subsequentes consideradas muito elevadas.[27]

Abscesso Esplênico

O abscesso esplênico é raro, mas é doença potencialmente fatal, com uma incidência de 0,7% nas séries de necrópsias.[28] A taxa de mortalidade por abscesso esplênico varia de 15% a 20% em pacientes previamente saudáveis, com lesões uniloculares isoladas contra 80% para os abscessos múltiplos em pacientes imunocomprometidos. As enfermidades e outros fatores que predispõem a abscesso esplênico incluem doenças malignas, policitemia vera, endocardite, trauma prévio, hemoglobinopatias, infecções do trato urinário, uso de substâncias IV e AIDS.

Aproximadamente 70% dos abscessos esplênicos resultam da disseminação hematogênica dos organismos infecciosos de outras fontes, como na endocardite, osteomielite e substâncias intravenosas. A disseminação também pode ocorrer por infecções contíguas como o cólon, rim ou pâncreas. Os cocos Gram-positivos (comumente *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Enterococcus* spp.) e micro-organismos entéricos Gram-negativos estão frequentemente envolvidos. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* e *Actinomyces* spp. também foram encontrados. Abscessos fúngicos (p. ex., *Candida* spp.) também ocorrem, usualmente em pacientes imunossuprimidos.

Os abscessos esplênicos apresentam sintomas inespecíficos – dor abdominal vaga, peritonite, febre e dor torácica pleurítica. A esplenomegalia não é típica. A TC é o método mais adequado para o diagnóstico; no entanto, o diagnóstico também pode ser feito pelo ultrassom.

O tratamento dos abscessos esplênicos vai depender se o mesmo é unilocular ou multilocular. Em um terço dos pacientes adultos, ele é multilocular, enquanto em um terço das crianças é unilocular. Os abscessos uniloculares frequentemente são passíveis de drenagem percutânea, associada a antibioticoterapia,[29] com taxas de sucesso que variam entre 75% a 90% para lesões uniloculares. As lesões multiloculares, no entanto, geralmente são tratadas com esplenectomia, drenagem do quadrante superior esquerdo e antibióticos.[30] A esplenectomia laparoscópica para tratar o abscesso esplênico tem sido relatada.[31]

Baço Ectópico

O baço ectópico é um achado raro, observado em crianças e em mulheres entre 20 e 40 anos. Duas causas têm sido responsabilizadas. A primeira teoriza que resulta de uma falha para formar as inserções esplênicas peritoneais que mantêm o órgão firmemente em sua posição anatômica habitual. Acredita-se que a incapacidade de formar estes anexos surge da falta de fusão do mesogástrio dorsal à parede abdominal posterior durante a embriogênese. A segunda teoria supõe que em mulheres multíparas, haja alterações hormonais e flacidez abdominal que levariam a um defeito adquirido nos ligamentos esplênicos. De qualquer modo, sem estes anexos, o pedículo esplênico, sendo excepcionalmente longo, ficaria propenso à torção.

A dor abdominal intermitente e a esplenomegalia resultante da congestão venosa e/ou a dor persistente são sugestivas de baço errante, com tensão e/ou torção intermitente do pedículo esplênico. Uma massa móvel pode ser palpável ao exame físico. A TC abdominal com contraste IV é fundamental para a

confirmação do diagnóstico de um baço situado fora da sua topografia usual. Um baço não contrastado ou com aparência de redemoinho do pedículo vascular fornece evidências adicionais para a condição e pode ser útil na escolha da esplenopexia e/ou da esplenectomia.[32]

Outras Considerações

Trauma Esplênico

Consulte o Cap. 18.

Esplenectomia Laparoscópica Eletiva

A esplenectomia laparoscópica é atualmente o método de escolha para ressecar o baço. Essa técnica foi primeiramente descrita em 1991[33] e muitos estudos têm defendido a sua utilização em termos de resultados e segurança do paciente.[12] As desvantagens da técnica laparoscópica estão mais relacionadas ao tempo operatório despendido e às dificuldades de remoção de órgãos volumosos; contudo, o tempo de internação hospitalar reduzido e a recuperação pós-operatória mais rápida atenuam essas limitações. As complicações são relacionadas com as comorbidades dos pacientes.

A esplenectomia laparoscópica tem sido utilizada para doenças esplênicas e é o método preferido para a maioria das situações como traumas ou casos de esplenomegalia restritiva volumosa. Ao se decidir pelo método laparoscópico para a esplenectomia, certas condições devem ser consideradas, tais como indicação cirúrgica (p. ex., doença benigna ou maligna), tamanho esplênico e qualquer das possíveis contraindicações à laparoscopia. O planejamento pré-operatório deve ser auxiliado por estudos de imagens (TC), especialmente com relação à esplenomegalia. Melman e Matthews[34] notaram que baços com dimensões acima de 22 cm no sentido craniocaudal, e com mais de 19 cm de largura, e peso estimado igual ou superior a 1.600 g irão necessitar de procedimentos laparoscópicos associados ao auxílio da mão, ou então de uma esplenectomia convencional. A ressecção laparoscópica pode ser executada em aproximadamente 90% dos pacientes. A possibilidade de conversão da esplenectomia está entre 0% e 20%. A maioria das conversões são causadas por sangramentos intraoperatórios, falta de experiência cirúrgica, aderências proibitivas,[35] esplenomegalia volumosa,[22] e obesidade.[1,15] Como em outros procedimentos laparoscópicos, há uma curva de aprendizagem, mas com o aprimoramento da experiência, a conversão para uma esplenectomia convencional tem declinado.[3,36] As diretrizes recentemente publicadas sobre a esplenectomia laparoscópica reiteram a importância da avaliação pré-operatória no planejamento do procedimento utilizando estudos de imagens para determinar o tamanho, o volume e a possível presença de tecido esplênico acessório, além da escolha de técnicas de auxílio manual (precoce em casos de esplenomegalia), e das contraindicações (p. ex., hipertensão portal, comorbidades médicas importantes) e vacinações esplênicas.[37] As vacinações para *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* devem ser efetuadas 15 dias antes da esplenectomia eletiva ou até 30 dias após uma esplenectomia de emergência para reduzir o risco de IAPE (ver anteriormente).

A recuperação pós-operatória da esplenectomia laparoscópica é rápida, como ocorre com a colecistectomia laparoscópica. O tempo de internação varia de 1,8 a 6 dias; hospitalizações menores são as principais vantagens dos procedimentos laparoscópicos.[16,17] Um estudo prospectivo randomizado controlado comparando as abordagens abertas e as laparoscópicas foi realizado em pacientes com β-talassemia maior. Este estudo mostrou uma menor permanência hospitalar média nos pacientes submetidos às ressecções laparoscópicas mas os tempos operatórios foram mais longos e também ocorreu aumento do número de transfusões de sangue.[38] Não se sabe se esses resultados podem ser generalizados para todos os pacientes com doença esplênica. Várias séries têm comparado a cirurgia laparoscópica com a abordagem pelo acesso convencional e tem sido consistentemente favorecido o procedimento laparoscópico, principalmente em matéria de retomada precoce da dieta, diminuição da dor pós-operatória e menor permanência hospitalar.[11]

O resultado do tratamento é a principal preocupação quando se compara essas abordagens. Os estudos publicados até o momento, concernentes à cirurgia laparoscópica, são equivalentes aos da esplenectomia pelo método convencional. Uma revisão da esplenectomia laparoscópica para doenças malignas,[39] realizada por Burch *et al.*, mostrou que nesta população os benefícios da esplenectomia laparoscópica, eram similares aos dos portadores de doença benigna. Katkhouda *et al.*[12] relataram que no tratamento da

PTI pela cirurgia laparoscópica e a convencional tinham resultados semelhantes.

Como observado, a cirurgia laparoscópica necessita de avaliação cuidadosa para grupos especiais. Na hipertensão portal, por haver elevado risco de hemorragia perioperatória, torna-se proibitiva a realização de uma esplenectomia laparoscópica. A esplenectomia laparoscópica durante a gravidez para tratar a trombocitopenia refratária acarreta uma mortalidade fetal associada de 31%. Há escassa literatura sobre esse raro grupo de pacientes, embora a esplenectomia laparoscópica possa ser realizada durante a gravidez.[37,40]

A técnica laparoscópica pode ser realizada com o paciente em decúbito dorsal ou lateral, e/ou em uma combinação dos mesmos. Após a indução da anestesia geral e a entubação endotraqueal, são introduzidas uma sonda nasogástrica e um cateter urinário. São adotadas precauções antitrombóticas. O posicionamento do paciente é crucial para a conclusão da esplenectomia laparoscópica. Para todas as três posições, o paciente é colocado de modo que o rim possa ser elevado para maximizar o espaço entre a crista ilíaca e a borda costal. O paciente é posicionado de modo que a mesa possa ser flexionada para ampliar o espaço de manobras. Finalmente, o paciente é colocado na posição de Trendelenburg reversa para facilitar o deslocamento das vísceras caudalmente afastadas do quadrante superior esquerdo.

Na posição supina, o cirurgião fica à esquerda do paciente e o primeiro auxiliar e o assistente da câmera ficam à direita do paciente.[35] Pode ser mais fácil para um cirurgião destro trabalhar a partir de uma posição entre as pernas do paciente, com este em posição de litotomia. A instrumentadora fica do lado esquerdo do paciente, próxima ao pé da mesa. Alternativamente, o paciente pode ser colocado em uma posição de decúbito lateral direito a 60 graus usando uma almofada e um apoio (rolo) axilar. Neste caso, o braço esquerdo do paciente é colocado em um suporte de braço ou sustentado por uma tala. Com esta abordagem, o cirurgião e a instrumentadora ficam à direita e os auxiliares à esquerda do paciente. O baço assim será liberado de suas inserções diafragmáticas, o estômago é deslocado pela gravidade e o omento, o cólon e o hilo esplênico ficarão sob algum grau de tensão. Para ambas as abordagens, os monitores de vídeo são colocados de cada lado da mesa, no ou acima do nível dos ombros do paciente.

A colocação dos trocarteres no abdome é feita após o pneumoperitônio ser estabelecido a uma pressão de 12 a 15 mm Hg. Entre três e cinco portas de 2 a 12 mm de diâmetro são utilizadas, com a porta da câmera localizada entre o umbigo e a borda costal. Outros locais das portas são posicionados como representado na Figura 57-4.

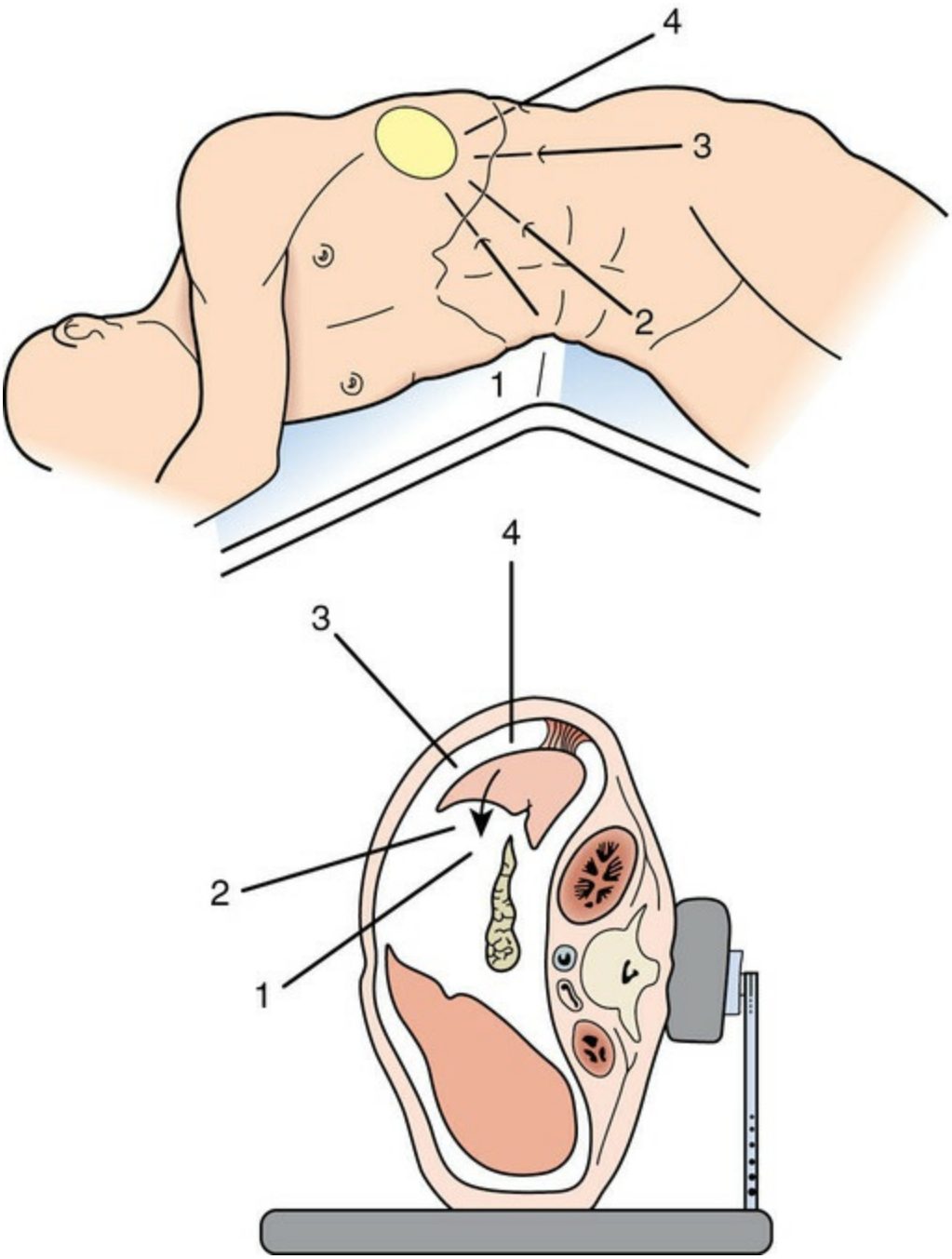


FIGURA 57-4 Posição lateral fixa do paciente para esplenectomia laparoscópica. A mesa está angulada, levando à flexão lateral forçada do paciente e à abertura do espaço costofrênico. Trocarteres são introduzidos junto à margem costal esquerda mais posteriormente. O baço está suspenso por suas inserções peritoneais. As linhas numeradas mostram a posição das entradas laparoscópicas. (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, *et al.*: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:147 – 167, 1998.)

A operação é iniciada com um minuciosa investigação da cavidade abdominal para a pesquisa da possível existência de tecido esplênico acessório (Fig. 57-5); o estômago é afastado para o lado direito para facilitar o exame do ligamento gastroesplênico. O ligamento esplenocólico, o omento maior e o ligamento frenoesplênico são inspecionados a seguir. Os mesentérios dos intestinos delgado e grosso, pelve e seus anexos são examinados. Finalmente, o omento gastroesplênico é aberto e a cauda do

pâncreas é inspecionada para se comprovar se está livre de tecido esplênico.

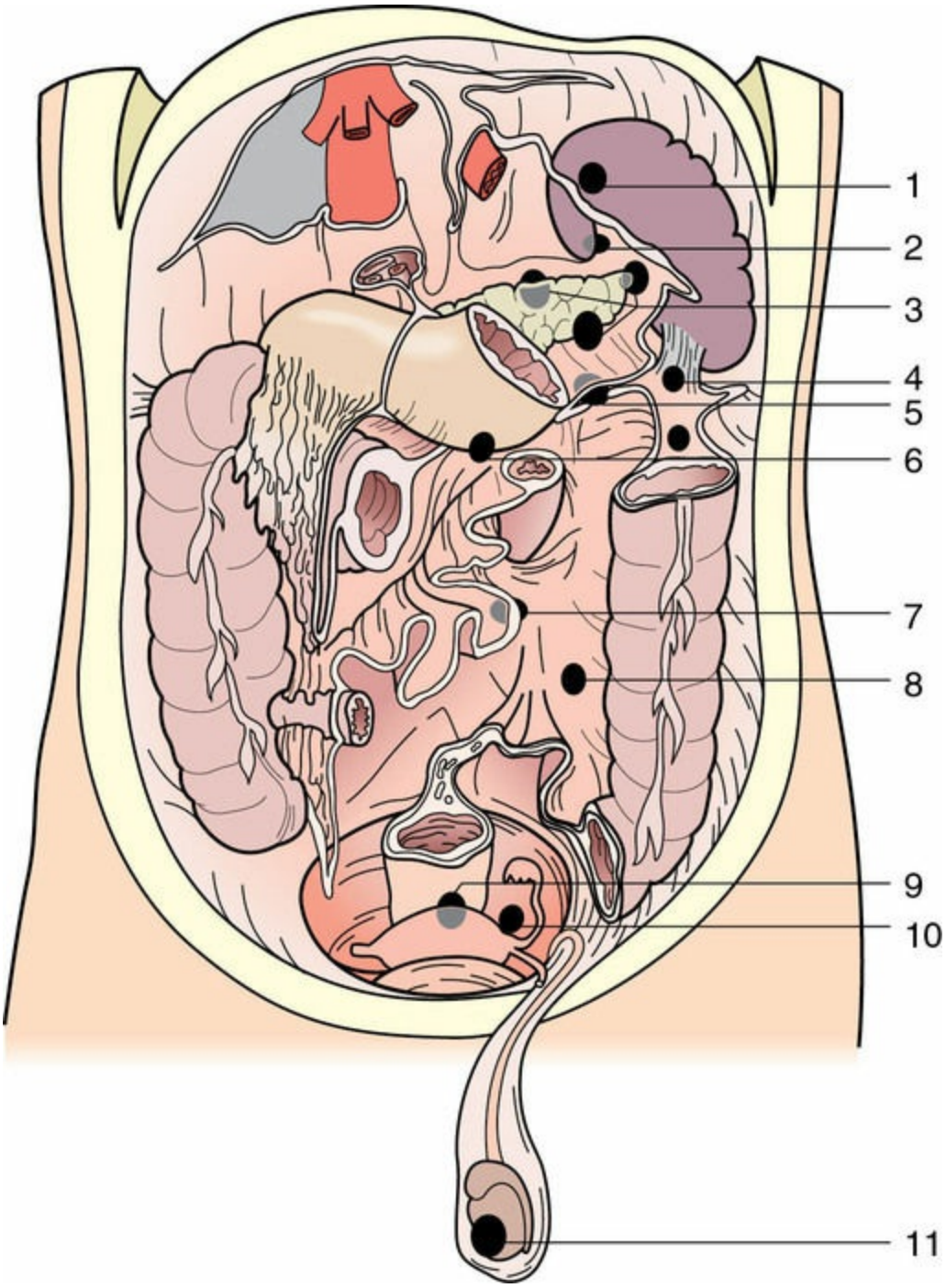


FIGURA 57-5 Localização comum dos baços acessórios. (1) ligamento gastroesplênico, (2) hilo esplênico, (3) cauda do pâncreas, (4) ligamento esplenocólico, (5) mesocólon transverso esquerdo, (6) omento maior junto da grande curvatura do estômago, (7) mesentério, (8) mesocólon esquerdo, (9) ovário esquerdo, (10) saco de Douglas, (11) testículo esquerdo. (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, *et al.*: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:147 – 167, 1998.)

A nossa preferência tem sido a utilização da abordagem em decúbito lateral. A dissecção inicial é feita pela mobilização da flexura esplênica do cólon. Utilizando-se dissecção cortante, o ligamento esplenocólico é seccionado. O baço pode então ser afastado cefalicamente; deve-se tomar cuidado para não romper a cápsula esplênica durante a manipulação. As inserções peritoneais laterais do baço são seccionadas em seguida, usando-se uma tesoura ou bisturi ultrassônico. Um segmento de 1 cm de peritônio é deixado ao longo da face lateral do baço, que pode então ser pinçado para facilitar a tração medial. O omento menor é seccionado e liberado ao longo da borda medial do baço. Continuando a tração cefálica, os vasos gástricos curtos e o pedículo vascular principal podem ser identificados. A cauda do pâncreas também é visualizada e toma-se cuidado para evitá-la conforme se aproxima do hilo esplênico. Os vasos gástricos curtos são ligados e seccionados. Existem várias opções atualmente disponíveis para isso, tais como o dissector ultrassônico, hemoclipes, dispositivos bipolares, Liga-Sure (Covidien, Boulder, Colo) e dispositivos de grampeamento endovascular. Os hemoclipes são usados minimamente em torno da área do hilo esplênico para prevenir interferência com o uso futuro de um dispositivo de grampeamento, que pode levar a sangramento significativo dos vasos hilares inadequadamente ligados.

Após a secção dos vasos gástricos curtos, o pedículo esplênico é cuidadosamente dissecado das faces mediais e laterais. Após as artérias e as veias serem dissecadas, os vasos são seccionados pela aplicação de grampeadores vasculares endoscópicos ou ligaduras por suturas. No modelo de distribuição mais comum, existem múltiplos ramos vasculares que penetram no baço próximo ao hilo, assim a dissecção é realizada a aproximadamente 2 cm da cápsula esplênica. Vários ramos ainda podem ser encontrados, mas estes podem ser individualmente controlados mais facilmente. Um pedículo formado pela artéria e a veia magistral é denominado de *modo magistral*. Se isto for observado, o pedículo é seccionado em bloco, usando um grampeador vascular linear. A cauda do pâncreas, situada a 1 cm do hilo esplênico em 75% dos pacientes, alcança o hilo em 30%, e deve ser bem visualizada para evitar lesões quando o grampeador for utilizado.

O baço então desvascularizado é mantido apenas por um pequeno segmento de tecido esplenofrênico avascular do polo superior. Esse tecido facilita a transferência do baço para uma bolsa de recuperação. Para removê-lo é introduzida uma bolsa de extração confeccionada com náilon resistente à punção que é aprisionada pelo seu cordão, e pode ser mobilizada através de uma porta, geralmente a epigástrica ou supraumbilical. A bolsa é ligeiramente aberta, fornecendo acesso ao baço intra-abdominal. Este é, então, triturado com um fórceps em anel, ou através de fratura digital e removido em fragmentos (Fig. 57-6). Em casos raros, em que se exige o exame patológico de um baço intacto, deve ser feita uma incisão de tamanho suficiente para possibilitar a extração do baço. Toma-se cuidados especiais para evitar a perda de qualquer fragmento esplênico na cavidade abdominal ou em feridas. O laparoscópio é reinserido, em seguida, e o leito esplênico é avaliado quanto à hemostasia. Coloca-se drenos, se necessário. O pneumoperitônio é então desfeito e as incisões de todos as portas dos trocarteres maiores que 5 mm são fechadas.

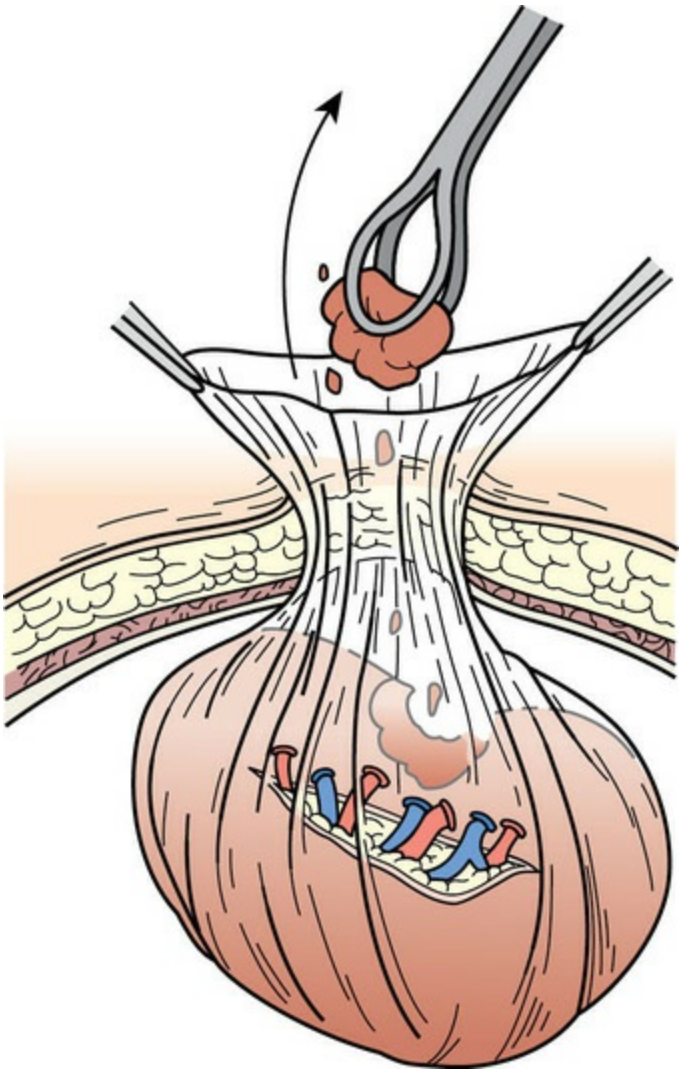


FIGURA 57-6 Extração do baço dentro de uma bolsa plástica resistente. Morcelação instrumental do órgão com fórceps. (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, *et al.*: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:147 – 167, 1998.)

Esplenectomia Robótica

Tem havido poucos relatos de doença esplênica tratada roboticamente e há apenas uma publicação comparando especificamente a esplenectomia robótica e a laparoscópica. Em seu estudo retrospectivo, Bodner *et al.* [41] comparam o tempo de operação, internação hospitalar e os custos. Eles concluíram que embora o procedimento robótico seja exequível e seguro para o paciente, o custo e o tempo da operação são maiores no grupo robótico. Em outro estudo, Corcione *et al.*[42] avaliaram a utilização de um sistema robótico com procedimentos comuns de cirurgia geral. Embora eles tenham notado alguns benefícios (p. ex., a disponibilidade de visão tridimensional, maior facilidade com os instrumentos), eles mostraram preocupações sobre a capacidade de controlar um sangramento com apenas dois instrumentos disponíveis; em uma dessas circunstâncias, eles tiveram que converter para um procedimento de laparoscopia tradicional. Em geral, a utilização do robô para um procedimento simples como a esplenectomia laparoscópica é considerada desnecessária no momento.

Morbidade tardia após esplenectomia

A trombocitose pós-esplenectomia ocorre particularmente em pacientes com distúrbios mieloproliferativos (p. ex., LMC, policitemia vera, trombocitose essencial), que podem resultar em trombose das veias portas, mesentéricas e renais e se tornar ameaçadora à vida dos pacientes porque ela pode levar à hemorragia e/ou ao tromboembolismo. No decorrer da vida o risco de sobrevir uma trombose venosa profunda e de uma embolia pulmonar ainda não foi bem-estabelecido, mas pode ser significativo. Além disso, tem havido relatos de casos de infarto agudo do miocárdio em pacientes esplenectomizados por trombocitose.

A IAPE é a complicação tardia fatal mais comum em esplenectomizados. A infecção pode ocorrer em qualquer momento após a esplenectomia; em uma série recente, a maioria das infecções ocorreu após dois anos da esplenectomia e 42% acima de cinco anos após a ressecção esplênica, embora a incidência verdadeira da IAPE seja difícil de determinar porque a infecção em pacientes esplenectomizados é suscetível de ser subnotificada.

A IAPE usualmente começa com uma fase prodrômica caracterizada por febre e calafrios, e sintomas inespecíficos, como dor de garganta, mal-estar, mialgias, diarreia e vômitos. A pneumonia e a meningite podem estar presentes. Muitos pacientes não têm nenhum sítio focal identificável de infecção e apresentam-se apenas como uma bacteremia primária de alto grau. A progressão da doença é classicamente rápida, com desenvolvimento de hipotensão, coagulação intravascular disseminada, angústia respiratória, coma e óbito dentro de horas após o seu início. Apesar da antibioticoterapia e dos cuidados intensivos, a taxa de mortalidade está entre 50% e 70% para a IAPE ostensiva. Muitos sobreviventes tiveram uma evolução hospitalar longa e complicada, com sequelas graves, como gangrena periférica necessitando de amputação, surdez pela meningite, osteomielite da mastoide, endocardite bacteriana e destruição valvular cardíaca.

O *S. pneumoniae* é o organismo mais frequentemente encontrado na IAPE e estima-se que ele seja responsável por 50% a 90% dos casos. Outros organismos envolvidos na IAPE são *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus* e *Salmonella* spp., outros organismos como *Capnocytophaga canimorsus* podem estar implicados na IAPE como resultado de mordidas de cães.

Em uma série de necrópsias realizadas por Pimpl *et al.*[43] foi identificada pneumonia letal duas vezes mais frequente nos pacientes esplenectomizados do que nos controles. Além disso, a sepse letal com falência múltipla dos órgãos foi identificada em 6,9% dos pacientes esplenectomizados em comparação com 1,5% das necrópsias dos controles. Uma observação intrigante é que o risco da IAPE é maior entre os pacientes que foram submetidos a esplenectomia para tratar doenças malignas e/ou condições hematológicas quando comparados com os que se submeteram à esplenectomia por trauma. O risco também é maior para crianças menores (<4 anos de idade). O risco da IAPE fatal é estimado como sendo de 1/300 a 350 pacientes-anos para as crianças e de 1/800 a 1.000 pacientes anos para os adultos. Um estudo de revisão de 7.872 esplenectomias, incluindo crianças e adultos, revelou 270 episódios de sepse (3,5%), com 169 óbitos (2,1%).[15] A incidência de infecção não fatal e sepse, portanto, é provável que seja significativamente maior.

Tratamento profilático de pacientes esplenectomizados

Imunização

Atualmente, o padrão de tratamento para pacientes pós-esplenectomia inclui imunização com vacina pneumocócica polivalente (PPV23), *H. influenzae* tipo b conjugada e vacina meningocócica polissacarídica até duas semanas da esplenectomia, se o paciente não recebeu estas antes da cirurgia.[3] Apesar desse padrão estabelecido, a literatura relata uma taxa de imunização pós-esplenectomia diversa de 11% a 75%. Isso pode representar a falta de compreensão pelo paciente e pelo orientador sobre o risco de infecção pós-esplenectomia e sepse.[44]

Como tem sido observado, a maioria dos casos de infecção é causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* e, portanto, são potencialmente evitáveis se receberem vacinas profiláticas adequadas. Há relatos de outros organismos menos comuns como causa de infecção pós-esplenectomia.[2] A instrução continuada dos pacientes, familiares e orientadores deve reforçar a necessidade da consulta médica imediata se esses pacientes apresentarem sinais de infecção.

Muitos casos de IAPE tardios ocorreram em pacientes imunocompetentes não imunizados, antes do advento da PPV23 que só foi introduzida em 1983, e que substituiu a vacina valente-14 licenciada em 1977. A PPV23 é composta de preparações purificadas de antígenos polissacarídeos capsulares

pneumocócicos de 23 tipos de *S. pneumoniae* (25 mg cada) que são responsáveis por 88% da doença pneumocócica bacterêmica nos Estados Unidos.

A relação entre titulação de anticorpos e proteção contra doença invasiva não foi estabelecida. A maior parte dos adultos saudáveis mostrou uma elevação duas vezes maior na presença de anticorpo tipo-específico dentro de duas a três semanas após a vacinação. Tem sido fartamente comprovado que após vacinação com PPV23, os níveis de anticorpos declinam após cinco a dez anos, e podem cair a níveis pré-vacinais. Mesmo com a vacinação, o desenvolvimento de um nível protetor do anticorpo contra pneumococos gira apenas em torno de 50%. As vacinas atualmente disponíveis estimulam uma resposta independente de células T e não produzem uma elevação sustentada nos títulos de anticorpos. Assim, a capacidade de definir a necessidade de revacinação com base na sorologia continua a representar um desafio clínico.

A revacinação de rotina de indivíduos imunocompetentes não é recomendada pelo U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A revacinação é, entretanto, recomendada para indivíduos de alto risco. Candidatos à revacinação com PPV23 são os seguintes:

Pessoas que receberam a vacina valente-14 que não correm maior risco de infecção pneumocócica letal (p.ex., pacientes asplênicos):

- Adultos de alto risco que receberam a vacina valente-23 seis anos antes.
- Adultos com risco mais elevado que mostraram um rápido declínio nos níveis de anticorpos pneumocócicos (p. ex., pacientes com síndrome nefrótica, insuficiência renal e transplantados).
- Crianças de alto risco (p. ex., asplênicos, síndrome nefrótica, anemia falciforme), que devem ter dez anos de idade na revacinação

Somente uma dose de revacinação com PPV23 foi recomendada para esses indivíduos de alto risco, e ela deve ser administrada cinco anos após a dose inicial. Rutherford *et al.*[45] examinaram a eficácia e a segurança da revacinação pneumocócica após esplenectomia por trauma. Dos 45 pacientes aos quais foi oferecida a revacinação com dois ou mais anos após a vacinação primária, 24 pacientes mostraram uma falta de entendimento do estado pós-esplenectomia, confirmando a pequena compreensão do paciente sobre o risco pós-esplenectomia. Após a revacinação, 48% dos pacientes mostraram no mínimo um aumento de duas vezes em pelo menos uma titulação (pneumococo sorotipos 6 e 23).

O CDC concluiu que, apesar da orientação ao médico e ao paciente, panfletos e braceletes de alerta médico, a compreensão do paciente sobre os riscos do estado pós-esplenectomia é insuficiente. Eles recomendam que todos os pacientes esplenectomizados, incluindo aqueles com esferocitose hereditária, sejam revacinados entre dois e seis anos após a esplenectomia. Essas recomendações incluem a determinação dos títulos de anticorpos pneumocócicos após a imunização de todo paciente esplenectomizado porque os não responsivos à vacinação podem estar em risco elevado de IAPE. Acompanhamentos subsequentes dos títulos de anticorpos são recomendados entre três a cinco anos, para avaliar a possível necessidade de revacinação.

Em um esforço para melhorar a imunocompetência do hospedeiro, a preservação esplênica parcial e/ou autotransplante esplênico devem ser considerados porque isso pode melhorar a resposta imune humoral à PPV23.[46] A dificuldade das técnicas de preservação esplênica é a ausência de teste imunológico funcional significativo em humanos. Isto também é verdade para pacientes que se submeteram à embolização por angiografia para interrupção de hemorragia esplênica no trauma. Não há dados disponíveis a respeito do risco desses pacientes para IAPE. Estudos pré-clínicos avaliaram o local ideal e a quantidade de tecido esplênico para um autotransplante. O local mais eficaz de autotransplante esplênico foi a bolsa omental, e cerca de 50% de todo o baço devem ser necessários para a prevenção de sepse pneumocócica. Embora todos os esforços devam ser realizados para preservar o baço nas vítimas de trauma, a estratégia de autotransplante esplênico parece ter aplicabilidade limitada em humanos no presente.

Atualmente, recomenda-se que se processe uma orientação educativa para os pacientes submetidos à esplenectomia, isto porque esses pacientes podem necessitar que a revacinação seja reforçada periodicamente. A comunicação e os esforços educacionais com os cuidadores primários que assumem a orientação médica para os pacientes asplênicos também são extremamente importantes porque a IAPE é preventiva se precauções apropriadas forem tomadas. As diretrizes de imunização do CDC para 2010 recomendaram o seguinte para pacientes asplênicos: tétano (Td/Tdap), papilomavírus humano (HPV), sarampo, caxumba, rubéola (MMR), varicela, herpes-zóster influenza, pneumococos polissacarídicos, hepatite A, hepatite B e vacina meningocócica (Tabela 57-1).

Tabela 57-1

Recomendações de Vacina para Pacientes Asplênicos pelo Centers for Disease Control and Prevention

VACINA	RECOMENDAÇÃO
Tétano (Td/Tdap)	Uma dose a cada 10 anos
Vírus do papiloma humano (HPV)	Três doses para mulheres até 26 anos de idade (0, 2, 6 meses)
Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)	Uma ou duas doses
Varicela	Duas doses (0, 4-8 semanas)
Zóster	Uma dose
Gripe (Influenza)	Uma dose anualmente
Pneumocócica polissacarídica	Uma ou duas doses
Hepatite A	Duas doses (0, 6-12 meses ou 0, 6-18 meses)
Hepatite B	Três doses (0, 1-2 meses, 4-6 meses)
Meningocócica	Uma dose

As recomendações de 2006 da Surgical Infection Society para pacientes de dois a 64 anos de idade são *H. influenzae* tipo B, vacina meningocócica e vacina pneumocócica 23-valente. Várias fontes têm relatado que a vacina pneumocócica conjugada é mais eficaz em pacientes asplênicos que a vacina polissacarídica e deve ser administrada imediatamente após a cirurgia, bem como a cada cinco anos para manter a eficácia. Shatz *et al.*[3] avaliaram as titulações dos anticorpos para a vacinação pneumocócica em pacientes com esplenectomia traumática selecionados aleatoriamente para receber a vacina aos 14 ou 28 dias no pós-operatório. Os trabalhos anteriores com este grupo sugeriram que um retardo no tratamento pode aumentar a produção da titulação; no estudo de controle, eles determinaram que não havia nenhuma diferença estatisticamente significativa na resposta de anticorpos entre os dois grupos.

Apesar da falta de evidência de alto nível e devido ao risco permanente da IAPE, as vacinas mais recomendadas (vacina de *H. influenzae* tipo B, meningocócica, vacina pneumocócica 23-valente) para a imunização imediata contra pneumococos deve ser feita aos 14 dias após a cirurgia ou pelo menos duas semanas antes da esplenectomia eletiva. Para a segurança do paciente, essas vacinas podem ser administradas antes da alta hospitalar nos casos de esplenectomia de emergência. As recomendações atuais são resumidas na Figura 57-7.

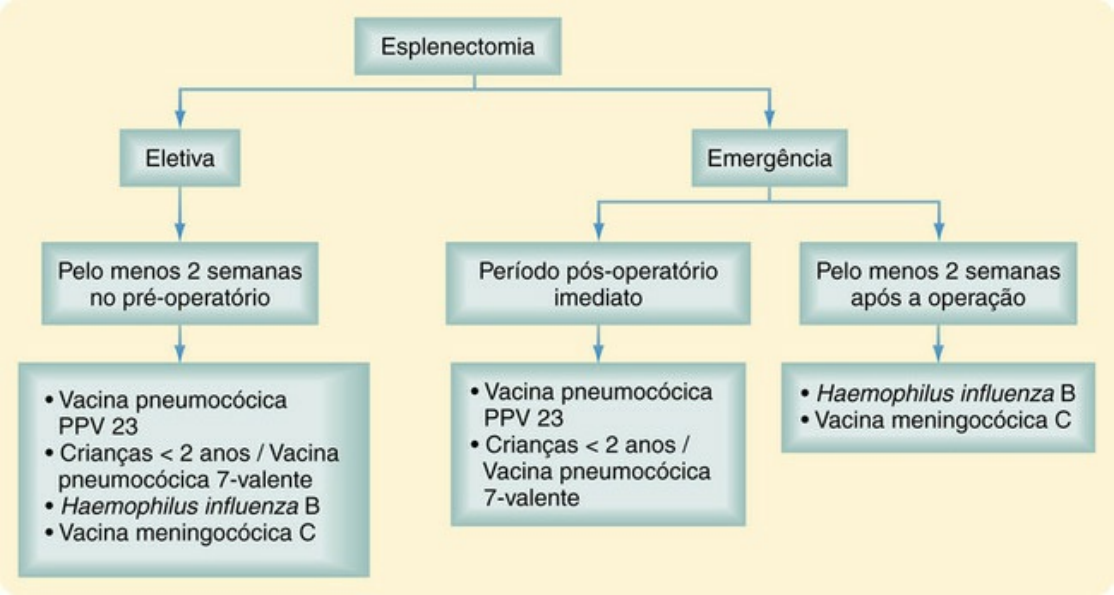


FIGURA 57-7 Esplenectomia imunoprofilaxia fluxograma. (De Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN: Immunoprophylaxis in asplenic patients. Int J Surg 7:421 – 423, 2009.)

Antibióticos

Ainda há controvérsia significativa sobre a profilaxia antibiótica em pacientes esplenectomizados. O principal objetivo desta profilaxia é prevenir a IAPE, especialmente as infecções pneumocócicas secundárias, que têm sido responsabilizadas como sendo a causa da IAPE em 50% a 90% dos pacientes. Entretanto, foi relatada a IAPE secundária à infecção pneumocócica sensível à penicilina em crianças e adultos que receberam profilaxia com penicilina.

Independentemente disso, a profilaxia com penicilina é rotineiramente adotada em crianças, pelo menos durante os primeiros dois anos pós-esplenectomia e alguns autores defendem também essa prática em adultos, embora a evidência para isso seja precária. Outros recomendam profilaxia permanente em adultos e crianças. Essa manutenção do tratamento pode ser inaceitável para os pacientes e há evidências de que não haja nenhuma diferença na incidência de sepse em pacientes esplenectomizados por anemia falciforme, quando a profilaxia antibiótica é interrompida após cinco anos.[47] Outros estudos têm assinalado diferenças significativas na incidência de sepse, com e sem profilaxia antibiótica. Além disso tem sido relatada IAPE em pacientes fazendo uso de medicamentos profiláticos e estes devem estar cientes que, mesmo com cobertura diária com antibióticos, as infecções ainda poderão ocorrer.

Pode ser uma abordagem racional fornecer um suprimento de antibióticos orais (antibióticos profiláticos) para adultos esplenectomizados, com orientação para iniciar a ingesta da medicação tão logo tenha uma doença febril ou calafrios, se não há nenhum acesso imediato à consulta médica. Há evidências de que a possibilidade de IAPE é menor em pacientes que apresentam uma melhor compreensão dos riscos infecciosos da asplenia.[4] Isso ressalta a importância da orientação ao paciente, particularmente em visitas de controle, para possibilitar a continuidade da profilaxia com antibiótico e vacina.

Se o paciente aceitar fazer a profilaxia antibiótica por causa do risco da IAPE para se precaver contra a possibilidade de um alto risco de mortalidade associada, qualquer paciente asplênico que se apresenta com calafrios ou febre deve iniciar imediatamente o tratamento antibiótico empírico agressivo, mesmo sem dados de cultura.

Leituras sugeridas

George, J. N., Woolf, S. H., Raskob, G. E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88:3–40. *Resumo abrangente e orientações práticas para o tratamento da PTI estabelecido pela American Society of Hematology. Fornece uma revisão abrangente das recomendações de tratamento atuais e*

resultados para pacientes pediátricos e adultos com PTI.

Gigot, J. F., Jamar, F., Ferrant, A., et al. Inadequate detection of accessory spleens and splenosis with laparoscopic splenectomy. A shortcoming of the laparoscopic approach in hematologic diseases. *Surg Endosc*. 1998; 12:101–106. *Apesar de ter mais de dez anos, este artigo fornece dicas técnicas boas para o cirurgião. O artigo discute numerosas indicações hematológicas para esplenectomia e seu resultado cirúrgico.*

Habermalz, B., Sauerland, S., Decker, G., et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2008; 22:821–848. *Publicações de um painel de especialistas, usando um processo Delphi para desenvolver diretrizes práticas para esplenectomia laparoscópica. Abrange indicações, avaliação pré-operatória, tratamento e questões operatórias e pós-operatórias.*

Katkhouda, N., Hurwitz, M. B., Rivera, R. T., et al. Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. *Ann Surg*. 1998; 228:568–578. *Grandes séries de pacientes com acompanhamento a longo prazo, mostrando a segurança e eficácia da esplenectomia laparoscópica. A discussão fornece uma extensa revisão da série previamente publicada e compara com as esplenectomias laparoscópicas.*

Spelman, D., Buttery, J., Daley, A., et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J*. 2008; 38:349–356. *Analisa o espectro de organismos causadores e estratégias preventivas recomendadas. Diretrizes de consenso desenvolvidas e discutidas.*

Referências bibliográficas

1. Horowitz, J., Smith, J. L., Weber, T. K., et al. Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies. *Ann Surg*. 1996; 223:290–296.
2. Spelman, D., Buttery, J., Daley, A., et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J*. 2008; 38:349–356.
3. Shatz, D. V., Schinsky, M. F., Pais, L. B., et al. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma*. 1998; 44:760–765.
4. El-Alfy, M. S., El-Sayed, M. H. Overwhelming postsplenectomy infection: Is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J*. 2004; 5:77–80.
5. Spickett, G. P., Bullimore, J., Wallis, J., et al. Northern region asplenia register — analysis of first two years. *J Clin Pathol*. 1999; 52:424–429.
6. Waghorn, D. J. Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001; 54:214–218.
7. Aster, R. H., Bougie, D. W. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Mede*. 2007; 357:580–587.
8. George, J. N., Woolf, S. H., Raskob, G. E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88:3–40.
9. Mikhael, J., Northridge, K., Lindquist, K., et al. Short-term and longterm failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Hematol*. 2009; 84:743–748.
10. Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104:2623–2634.
11. Gigot, J. F., Jamar, F., Ferrant, A., et al. Inadequate detection of accessory spleens and splenosis with laparoscopic splenectomy. A shortcoming of the laparoscopic approach in hematologic diseases. *Surg Endosc*. 1998; 12:101–106.
12. Katkhouda, N., Hurwitz, M. B., Rivera, R. T., et al. Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. *Ann Surg*. 1998; 228:568–578.
13. Kuter, D. J., Bussel, J. B., Lyons, R. M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:395–403.
14. Bernard, N. F., Chernoff, D. N., Tsoukas, C. M. Eff ect of splenectomy on T-cell subsets and plasma HIV viral titers in HIV-infected patients. *J Hum Virol*. 1998; 1:338–345.

15. Hansen, K., Singer, D. B. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol*. 2001; 4:105–121.
16. Morel, P., Dupriez, B., Gosselin, B., et al. Role of early splenectomy in malignant lymphomas with prominent splenic involvement (primary lymphomas of the spleen). A study of 59 cases. *Cancer*. 1993; 71:207–215.
17. Saven, A., Burian, C., Koziol, J. A., et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998; 92:1918–1926.
18. Forconi, F., Sozzi, E., Cencini, E., et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood*. 2009; 114:4696–4702.
19. Goodman, G. R., Bethel, K. J., Saven, A. Hairy cell leukemia: An update. *Curr Opin Hematol*. 2003; 10:258–266.
20. Chiorazzi, N., Rai, K. R., Ferrarini, M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005; 352:804–815.
21. Cusack, J. C., Jr., Seymour, J. F., Lerner, S., et al. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Am Coll Surg*. 1997; 185:237–243.
22. Friedman, R. L., Fallas, M. J., Carroll, B. J., et al. Laparoscopic splenectomy for ITP. The gold standard. *Surg Endosc*. 1996; 10:991–995.
23. Morgenstern, L., Rosenberg, J., Geller, S. A. Tumors of the spleen. *World J Surg*. 1985; 9:468–476.
24. Sardi, A., Ojeda, H. F., King, D., Jr. Laparoscopic resection of a benign true cyst of the spleen with the harmonic scalpel producing high levels of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. *Am Surg*. 1998; 64:1149–1154.
25. Breitenstein, S., Scholz, T., Schafer, M., et al. Laparoscopic partial splenectomy. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:179–181.
26. Pachter, H. L., Hofstetter, S. R., Elkowitz, A., et al. Traumatic cysts of the spleen – the role of cystectomy and splenic preservation: Experience with seven consecutive patients. *J Trauma*. 1993; 35:430–436.
27. Wu, H. M., Kortbeek, J. B. Management of splenic pseudocysts following trauma: A retrospective case series. *Am J Surg*. 2006; 191:631–634.
28. Gadacz, T. R. Splenic abscess. *W orld J Surg*. 1985; 9:410–415.
29. Gleich, S., Wolin, D. A., Herbsman, H. A review of percutaneous drainage in splenic abscess. *Surg Gynecol Obstet*. 1988; 167:211–216.
30. Green, B. T. Splenic abscess: Report of six cases and review of the literature. *Am Surg*. 2001; 67:80–85.
31. Carbonell, A. M., Kercher, K. W., Matthews, B. D., et al. Laparoscopic splenectomy for splenic abscess. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2004; 14:289–291.
32. Sayeed, S., Koniaris, L. G., Kovach, S. J., et al. Torsion of a wandering spleen. *Surgery*. 2002; 132:535–536.
33. Delaitre, B., Maignien, B. [Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case.]. *Presse Med*. 1991; 20:2263.
34. Melman, L., Matthews, B. D. Current trends in laparoscopic solid organ surgery: Spleen, adrenal, pancreas, and liver. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:1033–1046. [vii].
35. Flowers, J. L., Lefor, A. T., Steers, J., et al. Laparoscopic splenectomy in patients with hematologic diseases. *Ann Surg*. 1996; 224:19–28.
36. Romanelli, J. R., Kelly, J. J., Litwin, D. E. Hand-assisted laparoscopic surgery in the United States: An overview. *Semin Laparosc Surg*. 2001; 8:96–103.
37. Habermalz, B., Sauerland, S., Decker, G., et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2008; 22:821–848.
38. Konstadoulakis, M. M., Lagoudianakis, E., Antonakis, P. T., et al. Laparoscopic versus open splenectomy in patients with beta thalassemia major. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2006; 16:5–8.
39. Burch, M., Misra, M., Phillips, E. H. Splenic malignancy: A minimally invasive approach. *Cancer J*. 2005; 11:36–42.
40. Gernsheimer, T., McCrae, K. R. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14:574–580.
41. Bodner, J., Kafka-Ritsch, R., Lucciarini, P., et al. A critical comparison of robotic versus

conventional laparoscopic splenectomies. *World J Surg*. 2005; 29:982–985.
42. Corcione, F., Esposito, C., Cuccurullo, D., et al. Advantages and limits of robot-assisted laparoscopic surgery: Preliminary experience. *Surg Endosc*. 2005; 19:117–119.
43. Pimpl, W., Dapunt, O., Kaindl, H., et al. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg*. 1989; 76:517–521.
44. Brigden, M. L. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*. 2001; 63:499–506. [508].
45. Rutherford, E. J., Livengood, J., Higginbotham, M., et al. Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J Trauma*. 1995; 39:448–452.
46. Leemans, R., Harms, G., Rijkers, G. T., et al. Spleen autotransplantation provides restoration of functional splenic lymphoid compartments and improves the humoral immune response to pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1999; 117:596–604.
47. Falletta, J. M., Woods, G. M., Verter, J. I., et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr*. 1995; 127:685–690.

SEÇÃO 11

Tórax

OUTLINE

Capítulo 58: Pulmão, parede torácica, pleura e mediastino

Capítulo 59: Cardiopatias congênitas

Capítulo 60: Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana

Capítulo 61: Doença cardíaca adquirida: valvular

CAPÍTULO 58

Pulmão, parede torácica, pleura e mediastino

Joe B. Putnam, Jr.

ANATOMIA
SELEÇÃO DE PACIENTES PARA OPERAÇÕES TORÁCICAS
PULMÃO
CÂNCER DE PULMÃO
TRAQUEIA
INFECÇÕES PULMONARES
HEMOPTISE MACIÇA
ENFISEMA E DOENÇA PULMONAR DIFUSA
METÁSTASES PULMONARES
TUMORES PULMONARES DIVERSOS
PAREDE TORÁCICA
SÍNDROME DO DESFILADEIRO TORÁCICO
PLEURA
MEDIASTINO

O termo *tórax* designa a área entre o pescoço e o abdome fechado por costelas, esterno e vértebras radialmente, estreito torácico superiormente e o diafragma inferiormente. O tórax sustenta e protege os órgãos torácicos internos, fornece a força inspiratória negativa que inicia a ventilação e a força expiratória positiva necessária para vocalização e cria um suporte para pescoço, extremidades superiores, estruturas torácicas e abdome. Fazem parte das principais estruturas torácicas coração e pulmões, parede torácica, incluindo musculatura sobrejacente, costelas, esterno, vértebras, diafragma, traqueia e grandes vasos.

Anatomia

Os órgãos torácicos são protegidos pelo arcabouço ósseo e musculatura torácica sobrejacente. A pleura parietal, o revestimento interno da parede torácica, é separada da pleura visceral, o revestimento externo do pulmão, por uma pequena quantidade de líquido pleural. A pleura parietal reveste a parede torácica, mediastino, diafragma e pericárdio. A pleura visceral reveste o pulmão e separa os lobos um do outro. O espaço pleural é um espaço potencial que pode comprimir o coração ou pulmões com líquido, tumor ou infecção. Os espaços pleurais direito e esquerdo são separados entre si pelo mediastino.

O arcabouço ósseo é coberto por três grupos de músculos – os músculos primários e secundários para respiração e aqueles que ancoram a extremidade superior ao corpo (Fig. 58-1). Os músculos primários incluem o diafragma e os músculos intercostais. Os músculos intercostais dos espaços intercostais incluem músculos externo, interno, e transverso ou mais interno. Onze espaços intercostais, cada um associado numericamente a costela superior, contêm os feixes intercostais (veia, artéria e nervo) que se

estendem ao longo da borda inferior de cada costela. Todos os espaços intercostais são mais largos anteriormente e cada feixe intercostal se afasta da costela posteriormente e se torna mais centralmente localizado dentro de cada espaço. As camadas de músculos intercostais auxiliam a respiração e protegem as estruturas torácicas. Os músculos extrínsecos do tórax, o músculo grande dorsal, o músculo serrátil anterior, os músculos peitorais maior e menor e os músculos cervicais (músculos esternocleidomastóideo, escaleno) inserem-se no arcabouço ósseo e protegem a própria parede torácica, e podem auxiliar nos esforços de ventilação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

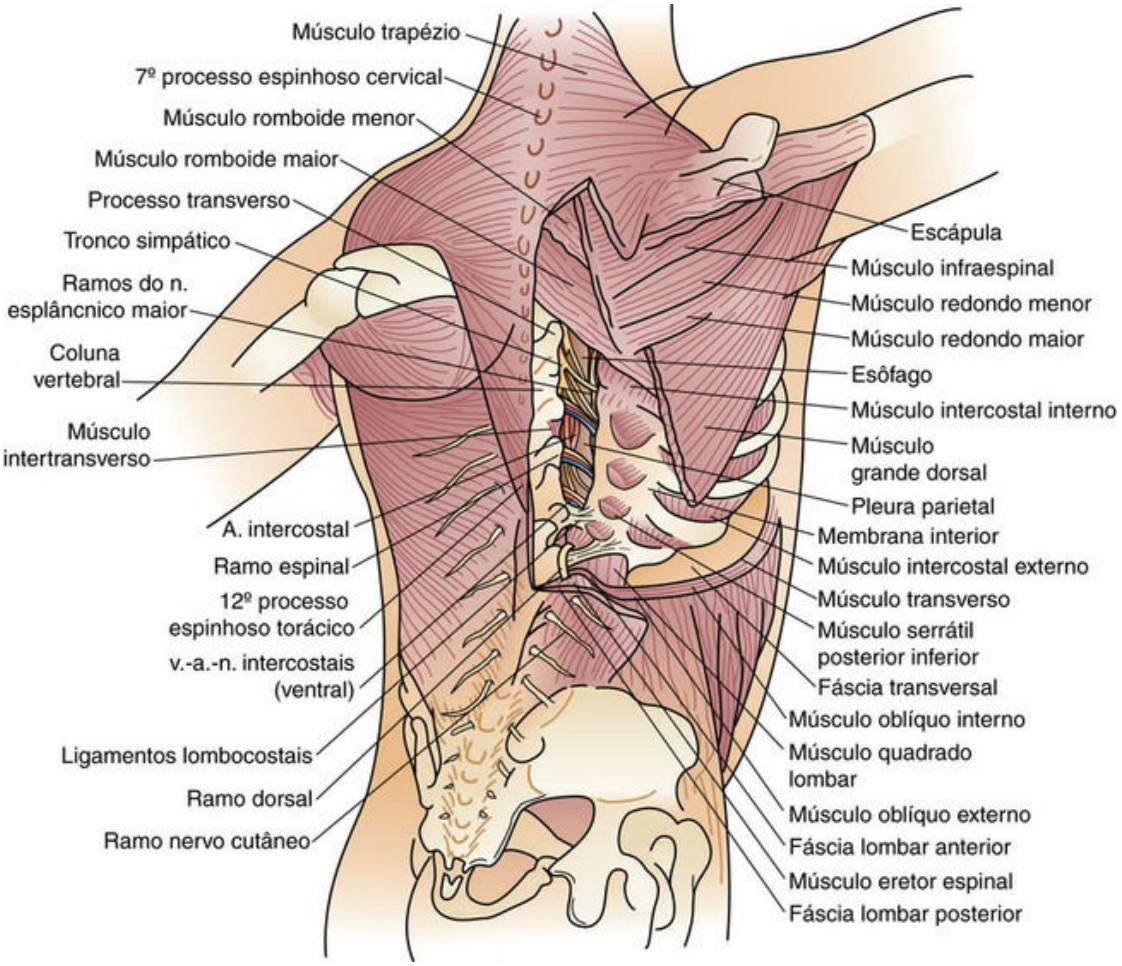


FIGURA 58-1 Musculatura da parede torácica. (De Ravitch MM, Steichen FM: Atlas of General Thoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os músculos secundários consistem em esternocleidomastóideo, serrátil posterior e elevadores costais. O terceiro grupo muscular ancora a extremidade superior ao corpo. Os músculos peitoral maior e menor se situam anterior e superficialmente. Musculatura superficial posterior inclui o trapézio e grande dorsal. Músculos profundos incluem o serrátil anterior e posterior, elevadores e romboides maior e menor. Esses músculos superficiais e profundos ajudam a manter a escápula junto à parede torácica. No desconforto respiratório, os músculos grande dorsal, peitoral e deltoide formam um sistema terciário para assistência ventilatória por meio da fixação das extremidades superiores.

O arcabouço ósseo consiste em 12 costelas perifericamente estendendo das vértebras posteromedialmente ao esterno ou arco costal anteriormente (Fig. 58-2). As costelas 11 e 12 são flutuantes e não estão ligadas diretamente ao esterno. As costelas de números 1 a 5 estão diretamente ligadas ao esterno pelas cartilagens costais. As costelas inferiores (6 a 10) coalescem no arco costal. A primeira costela é relativamente plana, densa e vai da primeira vértebra torácica até o manúbrio para criar o estreito torácico (Fig. 58-3). Através desta área relativamente pequena passam os grandes vasos, traqueia, esôfago e inervação da extremidade superior, diafragma e laringe. Trauma nessa área,

manifestado por uma fratura da primeira costela, é a consequência de uma força mecânica significativa com probabilidade de lesão a uma ou mais dessas estruturas. Outras estruturas no interior do estreito torácico incluem o nervo frênico, o nervo laríngeo recorrente no sulco traqueoesofágico, que reaparece em torno da aorta no ligamento arterioso à esquerda e ao redor da artéria inominada à direita, e a inserção do ducto torácico posteriormente na junção da veia subclávia com a veia jugular interna esquerda. As costelas restantes gradualmente inclinam-se para baixo. Cada costela é composta de cabeça, pescoço e haste. Cada cabeça tem uma faceta superior, que se articula com o corpo vertebral acima dela, e uma faceta inferior, que se articula com a vértebra torácica correspondente àquela costela, estabelecendo a articulação costovertebral. O pescoço da costela tem um tubérculo com uma faceta articular; esta se articula com o processo transverso, criando a articulação costotransversal e transmitindo força a caixa posterior.

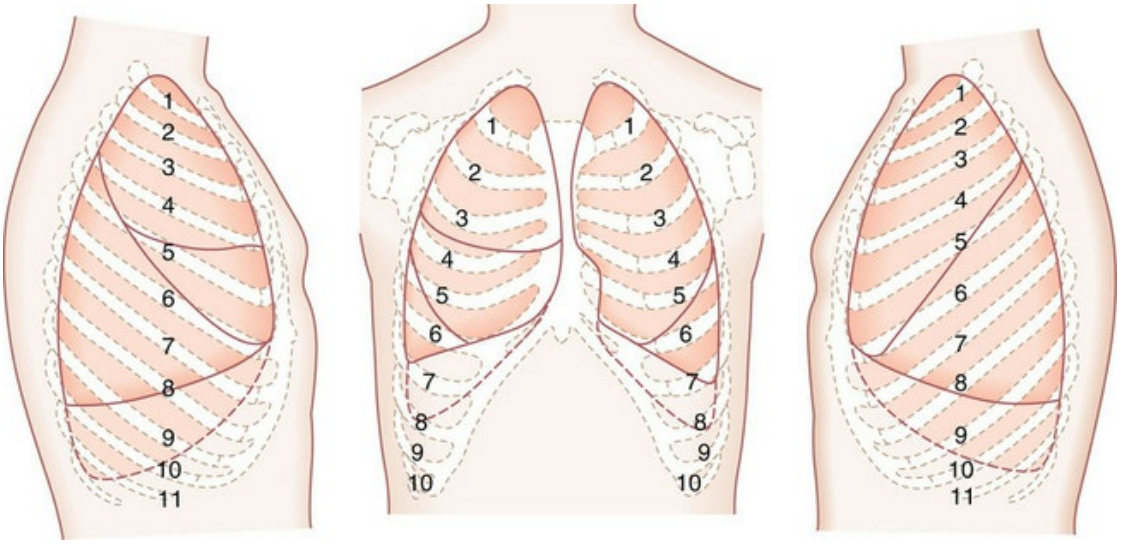


FIGURA 58-2 As relações dos lobos dos pulmões com as costelas e as reflexões pleurais na respiração. A anatomia topográfica e a relação das fissuras dos lobos com as costelas na inspiração e na expiração são importantes na avaliação da radiografia de tórax posteroanterior e lateral de rotina.

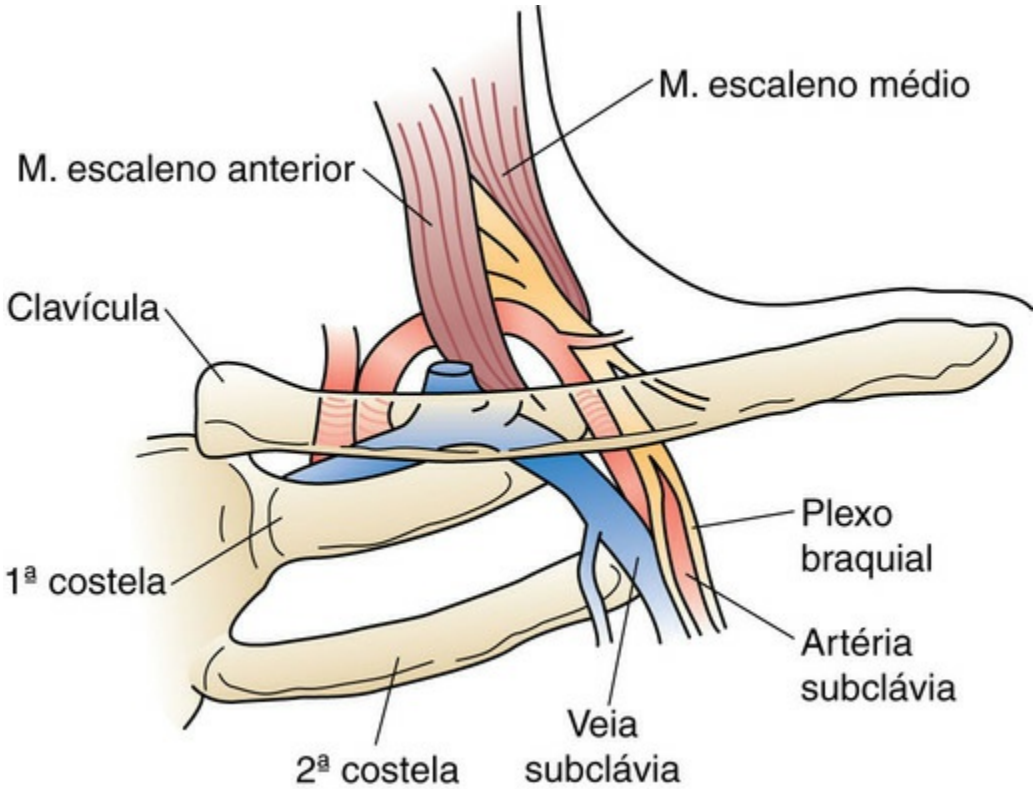


FIGURA 58-3 Relação do feixe neurovascular com os músculos escalenos, clavícula e primeira costela. (De Urschel HC: Thoracic outlet syndromes. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL, *et al*. [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, ed 6, Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 567.)

O esterno é achatado, 15 a 20 cm de comprimento, aproximadamente 1,0 a 1,5 cm de espessura e composto do manúbrio, corpo e xifoide. O manúbrio articula-se com cada clavícula e a primeira costela. O manúbrio se une ao corpo do esterno no ângulo de Louis, que corresponde ao aspecto anterior da junção da segunda costela. O ângulo de Louis é uma referência anatômica superficial para o nível da carina. As inserções cartilaginosas das costelas verdadeiras ao esterno, juntamente com os músculos intercostais e hemidiafragmas, permitem o movimento das costelas com a respiração.

A traqueia em adultos tem aproximadamente 12 cm de comprimento, com 18 a 22 anéis cartilaginosos. O diâmetro interno é de 2,3 cm lateralmente e 1,8 cm anteroposteriormente. A laringe termina com a borda inferior da cartilagem cricoide. A cricoide é o único anel completamente cartilaginoso na traqueia. A traqueia começa aproximadamente 1,5 cm abaixo das pregas vocais e não está rigidamente fixada aos tecidos circunjacentes. O movimento vertical é possível com facilidade. O ponto mais rígido da fixação se dá onde o arco aórtico forma uma alça sobre o brônquio-fonte esquerdo. A artéria inominada cruza sobre a traqueia anterior em uma direção inferolateral esquerda para anterolateral direita alta. A veia ázigo arqueia-se sobre o brônquio-fonte direito proximal, conforme faz o seu trajeto da região posterior para a anterior para esvaziar-se na veia cava superior. O esôfago está intimamente ligado à traqueia membranosa e está à esquerda da linha média da traqueia. Os nervos laríngeos recorrentes correm no sulco traqueoesofágico tanto à direita quanto à esquerda. O suprimento sanguíneo para a traqueia é lateral e segmentar das tireoidiana inferior, torácica interna, intercostal suprema e artérias brônquicas. Uma dissecção circunferencial com mais de 1 a 2 cm durante a reconstrução traqueal pode levar à insuficiência vascular, necrose ou deiscência da anastomose.

O desenvolvimento pulmonar começa em cerca de 21 a 28 dias de gestação. O estádio final do desenvolvimento alveolar, com sacos aéreos rodeados por todos os lados por capilares, ocorre de aproximadamente sete meses a termo. Proliferação alveolar continua após o nascimento. Existem cerca de 20 milhões de alvéolos ao nascimento, que aumentam para cerca de 300 milhões de alvéolos por volta dos 10 anos de idade, sem nenhum aumento adicional após esta época. Existem 23 gerações de brônquios entre a traqueia e os alvéolos terminais. No pulmão, 80% do seu volume é ar, 10% é sangue e aproximadamente 10% é tecido sólido. Os alvéolos compõem cerca de 50% do volume pulmonar total.

Os pulmões são divididos em cinco lobos, com vários segmentos de cada lobo (Fig. 58-4). O pulmão direito é composto de três lobos, superior, médio e inferior. Duas fissuras separam estes lobos. A fissura maior, ou oblíqua, separa o lobo inferior dos lobos superior e médio. A fissura menor, ou horizontal, separa o lobo superior do lobo médio. O pulmão esquerdo possui dois lobos — o lobo superior e lobo inferior. A língula corresponde embriologicamente ao lobo médio direito. Uma única fissura oblíqua separa os lobos.

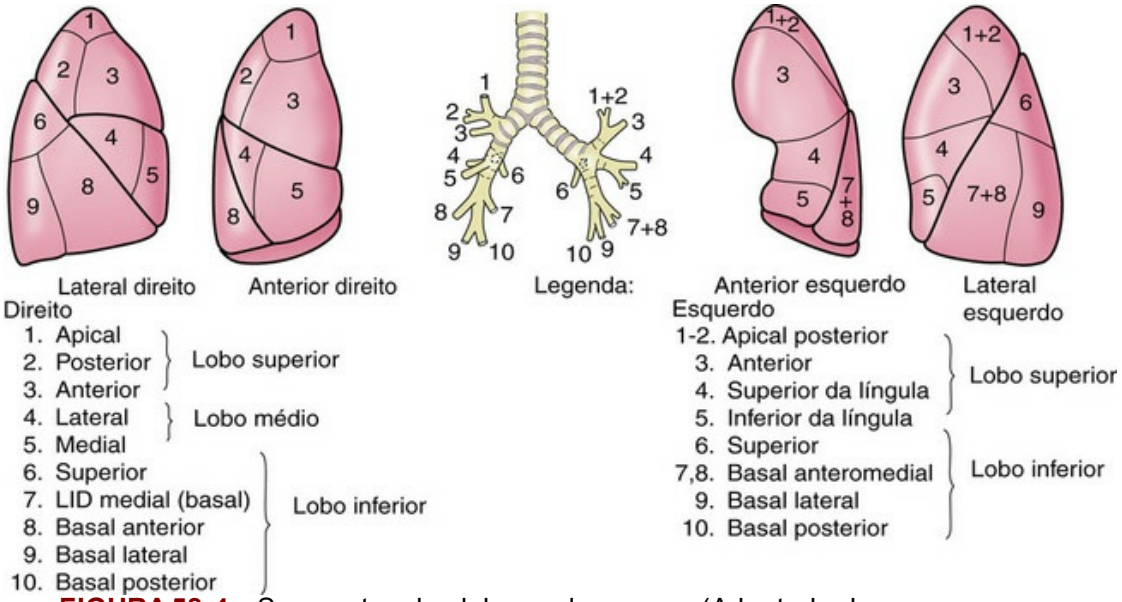


FIGURA 58-4 Segmentos dos lobos pulmonares. (Adaptado de Jackson CL, Huber JF: Correlated applied anatomy of the bronchial tree and lungs with a system of nomenclature. Dis Chest 9:319, 1943.)

Os segmentos broncopulmonares são divisões de cada lobo que contêm suprimentos arterial, venoso e brônquico anatomicamente separados. Existem 10 segmentos broncopulmonares à direita e oito segmentos broncopulmonares à esquerda.

O suprimento sanguíneo pulmonar é duplo. Sangue não oxigenado circula do ventrículo direito através da artéria pulmonar para cada pulmão. Após a oxigenação nos pulmões, o sangue retorna ao átrio esquerdo através das veias pulmonares. A irrigação sanguínea para os brônquios é procedente da circulação sistêmica, por meio de artérias brônquicas que têm origem na aorta torácica superior ou no arco da aorta, seja como ramos independentes seja em uma combinação com as artérias intercostais.

Vasos linfáticos estão presentes por todo o parênquima pulmonar e a pleura e gradualmente coalescem na direção das áreas hilares dos pulmões. Em geral, a drenagem linfática proveniente dos pulmões afeta os linfonodos ipsilaterais; no entanto, o fluxo de linfa do lobo inferior esquerdo pode drenar para os linfonodos mediastinais direitos. A drenagem linfática dentro do mediastino movimenta-se cefalicamente. O parênquima pulmonar não contém suprimento nervoso.

A pleura visceral é separada da pleura parietal, por uma pequena quantidade de líquido pleural que permite o movimento quase sem atrito durante a respiração. A irrigação da pleura parietal vem de artérias sistêmicas e veias, incluindo as artérias intercostal posterior, mamária interna, mediastinal anterior, frênica superior e as veias sistêmicas correspondentes. A irrigação da pleura visceral é sistêmica e pulmonar. A drenagem linfática da pleura parietal é para os linfonodos regionais, incluindo os linfonodos intercostais, mediastinais e frênicos. Linfáticos da pleura visceral seguem os vasos linfáticos pulmonares superficial e drenam para os linfonodos mediastinais. A pleura parietal subjacente às costelas apresenta ricas terminações nervosas dos nervos intercostais. Portanto, é necessária generosa anestesia local para a inserção de um dreno torácico. A pleura visceral é inervada pelos ramos vagais e o sistema simpático.

Os limites anatômicos do mediastino incluem estreito torácico superiormente, diafragma inferiormente, esterno anteriormente, a coluna vertebral posteriormente e medialmente a pleura parietal. Tumores torácicos que penetram através da pleura (por definição) invadem o mediastino. Tradicionalmente, o mediastino pode ser dividido em compartimentos anterossuperior, médio e posterior. Não há planos

anatômicos específicos que definam essas áreas. Gordura e linfonodos são encontrados em todo o mediastino.

O compartimento anterossuperior inclui a glândula timo. Os lobos direito e esquerdos do timo se estendem às áreas cervicais; estas porções do timo devem ser ressecadas para fornecer a extirpação completa da glândula.

Mediastino médio contém coração, pericárdio, grandes vasos, incluindo aorta ascendente, transversa e descendente, veia cava superior e inferior, artéria e veias pulmonares, traqueia e brônquios e nervos frênico, vago e laríngeo recorrente. O nervo frênico entra no tórax através do estreito torácico na face anterior do músculo escaleno anterior.

O nervo vago entra no estreito torácico através da bainha da carótida. Encontra-se anteriormente à subclávia e posterior à artéria inominada à direita. O nervo laríngeo recorrente direito passa em torno da artéria inominada para inervar a prega vocal direita. O nervo vago então continua posteriormente no sulco traqueoesofágico para inervar a traqueia e inferiormente para inervar o esôfago. Do lado esquerdo, o vago entra no tórax através do estreito torácico e, ao sair da bainha da carótida, se move ao longo da face anterior do arco aórtico. O nervo laríngeo recorrente se origina do nervo vago, passa sob o ligamento arterioso, continua superiormente sob a aorta e se localiza no sulco traqueoesofágico quando inerva a prega vocal esquerda. O vago esquerdo continua posteriormente dentro do mediastino posteriormente ao longo do esôfago para inervar a traqueia e o esôfago.

O mediastino posterior contém as estruturas entre o coração e o pericárdio e traqueia anteriormente, e a coluna vertebral e espaço paravertebral posteriormente. Mediastino posterior contém o esôfago, aorta descendente, veias ázigos e hemiázigos, ducto torácico, cadeia simpática e linfonodos. O ducto torácico origina-se da cisterna quilosa, no abdome. Entra no tórax através do hiato aórtico em uma posição anterolateral e segue superiormente imediatamente à direita da linha média do tórax ao longo da superfície anterolateral da coluna vertebral. Aproximadamente no nível de T5, cruza para a esquerda e continua superiormente para terminar, posteriormente, na junção das veias jugular e subclávia esquerdas

A borda inferior do mediastino é o diafragma, que separa o conteúdo abdominal, do tórax. Hérnias através do hiato esofágico (hérnias paraesofágicas) ou através do forame de Bochdalek (posteriormente) ou do forame de Morgagni (anteriormente), podem ser identificadas inicialmente como uma massa mediastinal.

Cada raiz espinal deixa o forame neural do corpo vertebral e bifurca-se para formar um ramo do nervo intercostal, para inervar a pele e a musculatura intercostal e um ramo para o gânglio simpático. Nervos intercostais inervam a pele e a musculatura dos músculos intercostais. A raiz espinal divide logo que sai do forame neural. Um ramo vai para o nervo intercostal e um reside na goteira vertebral posterior para formar o gânglio simpático. O tronco simpático torácico é composto de vários gânglios que se encontram ao longo das costelas. O gânglio mais superior é o gânglio estrelado.

Seleção de pacientes para operações torácicas

A avaliação fisiológica do paciente cirúrgico torácico deve ser individualizada para cada paciente, mas geralmente enfatiza a função pulmonar e cardíaca. A avaliação da capacidade do paciente de tolerar a ressecção pulmonar, do ponto de vista cardiopulmonar é fundamental para a seleção de pacientes para cirurgia. Pacientes com doença pulmonar avançada e disfunção pulmonar grave podem ter um risco proibitivo, o que pode existir em mais de um terço dos pacientes com doença pulmonar ressecável.[1]

O tabagismo é associado a aumento de até seis vezes na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias.[2] Se o paciente for fumante, ele ou ela deve parar de fumar imediatamente. O médico deve comunicar claramente essa mensagem. Embora existam poucos estudos específicos para a ressecção pulmonar, há evidências de que a abstinência de fumo pré-operatória por período de quatro a oito semanas é necessária para reduzir a incidência de complicações. Idealmente, os pacientes devem parar de fumar por um mínimo de duas semanas e preferencialmente quatro a oito semanas antes da cirurgia,[3] apesar de cessação do tabagismo em qualquer momento é valiosa.[4] Programas de cessação do tabagismo podem ser úteis para estes pacientes, e eles podem necessitar de assistência farmacológica. Esta combinação pode ter aumentado a eficácia nos esforços de cessação do tabagismo.

Antes da operação e no período perioperatório, profilaxia de trombose venosa profunda é fornecida por heparina subcutânea e/ou meias de compressão sequencial. Além disso, antibióticos perioperatórios são usados para minimizar as complicações das infecções. A morbidade pós-operatória também pode ser minimizada pelo controle adequado da dor, que facilita a deambulação precoce. O uso rotineiro de um

cateter epidural torácico (ou analgesia controlada pelo paciente [PCA]) proporciona controle excelente da dor. A espirometria de incentivo ajuda a expandir o pulmão e reduz a incidência de morbidades pulmonares. A pressão aérea positiva (BIPAP nasal) para pacientes com apneia obstrutiva do sono pode retardar ou eliminar a necessidade de entubação ou reentubação após ressecção pulmonar. Mobilização precoce é essencial para evitar a maioria das complicações perioperatórias.

Avaliação Fisiológica

Antes de cirurgias torácicas, os pacientes podem ser avaliados por uma combinação de estudos fisiológicos.[5] Uma radiografia simples de tórax é comumente obtida (Fig. 58-5). A espirometria mede os volumes pulmonares (Fig. 58-6) e as propriedades mecânicas da elasticidade do pulmão, retração e complacência. Testes de função pulmonar (Fig. 58-7) também avaliam funções de troca gasosa, como Dlco (difusão de monóxido de carbono no pulmão).

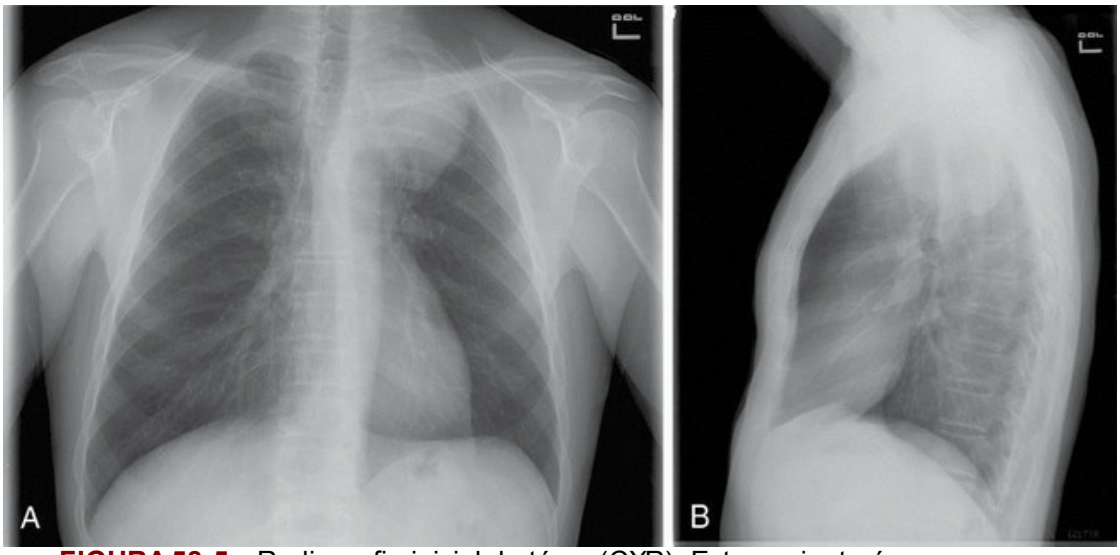


FIGURA 58-5 Radiografia inicial de tórax (CXR). Este paciente é um homem de 67 anos de idade com perda de peso de 4,5 kg em quatro semanas e uma história de tabagismo 35 maços-anos. Ele parou de fumar há 10 anos. Tinha uma dor no ombro por quatro meses com nenhuma dispneia, tosse, hemoptise ou outros sintomas. Massagem e outra manipulação musculoesquelética não melhoraram seus sintomas. A radiografia do tórax com incidências posteroanterior **(A)** e perfil **(B)** demonstra uma massa no lobo superior esquerdo com 8,4 cm. Observa-se algum desvio da traqueia distal.

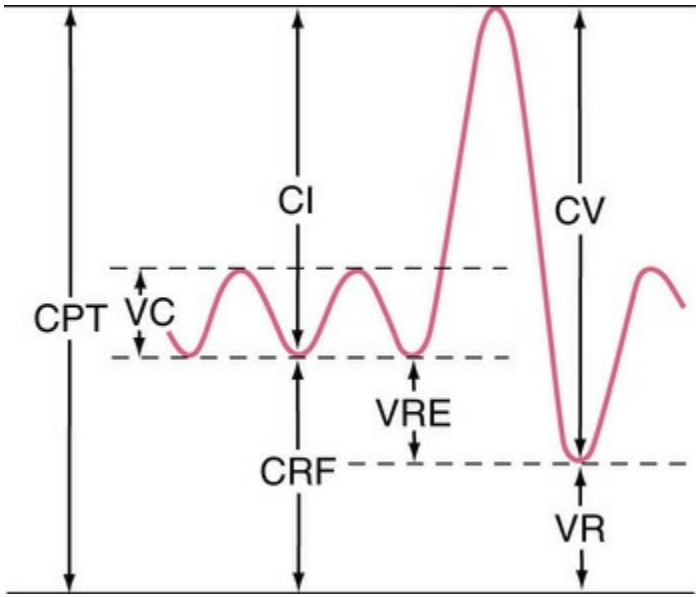


FIGURA 58-6 Espirometria com subdivisões dos volumes pulmonares. *VRE*, volume de reserva expiratório; *CRF*, capacidade residual funcional, que é volume pulmonar ao final da expiração; *CI*, capacidade inspiratória; *VR*, volume residual, que é volume pulmonar após a expiração forçada do CRF; *CPT*, capacidade pulmonar total; *CV*, capacidade vital, que é volume máximo de gás inspirado a partir do VR; *VC*, volume corrente. 1. CPT 2. CV 3. CI 4. CRF 5. VRE 6. VC 7. VR

Seção de Medicina Pulmonar
Relatório de Função Pulmonar

Sobrenome:		Primeiro Nome:	
Identificação:			
Idade:	56 anos	Sala:	Paciente ambulatorial
Sexo:	Masculino	Raça:	Caucasiana
Altura:	1,65 m	Médico:	
Peso:	88,5 kg	Operador:	
Data:			
Tempo			

Espirometria	Pred	Pré-BD	% Pred	Pós-BD	% Pred	% Chg
CVF.....[L]	3,48	3,07	88	3,07	88	0
VEF_1.....[L]	2,83	2,23	79	2,26	80	1
VEF_1/CV.....[%]	80,81	72,26	89	69,78	86	–3
FEF 25–75.....[L/s]	3,01	1,37	45	1,46	49	7
FEP.....[L/s]	7,57	6,43	85	7,10	94	10
CIVF.....[L]	3,48	3,09	89	3,24	93	5
VIF_1.....[L]		3,09		3,24		5
VIF_1/CVF..... [%]		100,00		100,00		0

Volumes Pulmonares	Pred	Medido	% Pred
CVL.....[L]	3,48	3,04	87
CPT.....[L]	5,51	5,54	101
VR.....[L]	1,96	2,49	127
VR/CPT.....[%]	35,9	45,0	125
CRF-Box.....[L]	2,24	3,01	134

Difusão de RU	Pred	Medido	% Pred
DLCO-RU.....[mL/min/mm Hg]	22,59	23,81	105
DLCO-Hb.....[mL/min/mm Hg]	22,6	24,2	107
VA.....[L]		5,27	
DLCO/VA.....[mL/min/mm Hg/L]	3,93	4,52	115
Hb.....[g/100 mL]		14,1	

Interpretação

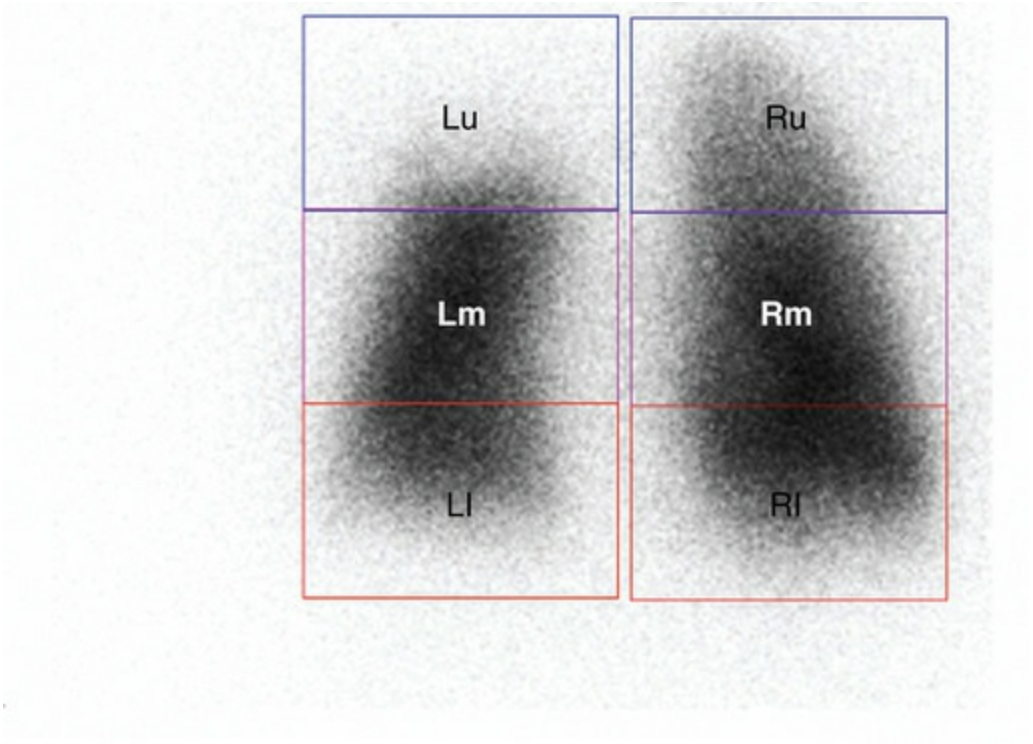
A espirometria revela uma redução isolada nos fluxos médios expiratórios consistentes com um defeito obstrutivo das pequenas vias aéreas. O volume residual aumentado (VR) é consistente com o aprisionamento do ar. Após a inalação de um broncodilatador, não houve melhora no defeito obstrutivo em vias aéreas. A capacidade de difusão é normal.

FIGURA 58-7 Relatório de função pulmonar. O relatório de função pulmonar fornece dados espirométricos completos com base nos valores previstos para a altura e o peso. Neste paciente, o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) é de 2,26 L após os broncodilatadores, o que é 80% do previsto. A capacidade difusora do monóxido de carbono (Dlco) é de 23,81 mL/min/mm Hg; que é 105% do previsto. *FEF*, fluxo expiratório forçado; *VIF_1*, volume inspiratório forçado em 1 segundo; *CVIF*, capacidade vital inspiratória forçada; *CRF*, capacidade de reserva funcional, *CVF*, capacidade vital forçada; *Hb*, hemoglobina; *FEP*, pico do fluxo expiratório; *RU*, respiração única; *CVL*, capacidade vital lenta; *CPT*, capacidade pulmonar total; *VA*, volume alveolar; *CV*, capacidade vital.

O volume expiratório forçado (VEF) em um segundo (VEF_1) previsto para o pós-operatório é o preditor mais comum e importante da reserva pulmonar pós-operatória. A maioria dos pacientes com um VEF_1 superior a 60% do previsto tolerará uma lobectomia anatômica, dependendo de outros fatores avaliáveis. Se o VEF_1 é menos de 60% do previsto, testes adicionais podem ser considerados em uma tentativa de estimar o VEF_1 previsto para o pós-operatório (ppo VEF_1). A cintilografia pulmonar

quantitativa de ventilação-perfusão é usada para auxiliar no cálculo da função pulmonar pós-operatória residual após ressecção. Pacientes com um ppo VEF_1 de 35% a 40% funcionalmente devem tolerar a operação.

Cintilografia quantitativa de perfusão envolve a injeção de partículas de albumina radiomarcadas Tc^{99m}, seguida pela inspeção visual das imagens planares (Fig. 58-8). Perfusão quantitativa fornece uma medida da função relativa de cada lobo e pulmão, permitindo uma previsão da função pulmonar após ressecção pulmonar:



	Pulmão esquerdo		Pulmão direito	
	%	Kct	%	Kct
Zona superior:	4,7	22,66	9,5	46,27
Zona média:	24,0	116,91	28,3	138,05
Zona inferior:	13,2	64,20	20,3	99,02
Total do pulmão:	41,8	203,77	58,2	283,34

FIGURA 58-8 O relatório da cintilogafia quantitativa de perfusão do pulmão disponibiliza o volume pulmonar e a perfusão para cada pulmão. Em um paciente com um grande tumor hilar esquerdo, a perfusão pode ser reduzida no pulmão esquerdo envolvido em comparação com o pulmão direito não envolvido. A função prevista do pulmão direito pós-pneumectomia esquerda pode ser obtida ao multiplicar a porcentagem de perfusão do pulmão direito (58,2%) pelo melhor VEF_1 (2,26 L). O valor resultante, 1,31 L, 46,5% previstos, é o VEF_1 previsto para o pós-operatório (após a pneumectomia esquerda). Esse valor sugere que uma pneumectomia esquerda seria funcionalmente tolerada.

$$VEF_1\ ppo = VEF_1\ pré\text{-}operatório \times (1 - fração\ de\ segmentos\ funcionais\ a\ serem\ ressecados)$$

Um VEF_1 pós-operatório menor que 30% do previsto acarreta um risco pós-operatório maior de dependência de oxigênio e até mesmo de respirador, mas uma decisão de negar a ressecção cirúrgica para esse grupo de pacientes deve ser considerada individualmente, porque alguns ficarão melhor do que o esperado com seleção cuidadosa e em centros experientes. Finalmente, no período pós-operatório imediato, o VEF_1 ppo objetivamente calculado provavelmente não será o real devido à deambulação limitada, dor ou outros fatores emocionais ou físicos.

A capacidade de difusão do monóxido de carbono (Dlco) pode ser medida por vários métodos, embora o teste de respiração única seja mais comumente realizado. A Dlco mede a taxa na qual as moléculas testadas, tais como as de monóxido de carbono, se movimentam do espaço alveolar para se combinar com a hemoglobina nos eritrócitos do sangue. A Dlco é determinada calculando-se a diferença entre as amostras de gás inspirado e expirado. Os valores de Dlco inferiores a 40% a 50% estão associados a um aumento no risco perioperatório.[6]

A relação VEF_1 com capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) descreve a relação entre o VEF_1 e o volume pulmonar funcional. Na doença obstrutiva, a relação é baixa (VEF_1 é baixo e o CVF é alto); na doença restritiva, a relação é aproximadamente normal, pois tanto o VEF_1 quanto o CVF estão reduzidos.

As curvas de fluxo-volume derivadas da espirometria descrevem a relação entre o volume pulmonar e o fluxo aéreo conforme as variações no volume pulmonar durante uma expiração e uma inspiração forçadas. O teste típico consiste na respiração em repouso e, a seguir, um esforço inspiratório máximo até a capacidade pulmonar total, e depois, um esforço expiratório máximo até o volume residual, concluindo com um esforço inspiratório máximo, até a capacidade pulmonar total.

Teste de Exercício Cardiopulmonar

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) pode ser extremamente útil para a avaliação de candidatos marginais (VEF_1 ppo ou Dlco ppo <50% previsto) ou para pacientes que parecem incapacitados mais do que o esperado nas medições de espirometria simples. TECP formal inclui uma eletrocardiografia (ECG) em exercício, resposta da frequência cardíaca ao exercício e as medições de ventilação minuto e captação de oxigênio/min. TECP permite um cálculo do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ máx) e fornece informações sobre a função cardiopulmonar em geral (eixo cardiopulmonar) que não podem ser determinadas a partir de outros estudos objetivos. TECP pode identificar doença cardíaca clinicamente oculta e fornece uma avaliação mais precisa da função pulmonar do que a espirometria e Dlco, que tendem a superestimar a perda funcional após ressecção.

O risco de morbidade e mortalidade perioperatória de um paciente pode ser estratificado pelo $\dot{V}O_2$ máx. Aqueles como $\dot{V}O_2$ máx acima de 20 mL/kg/min não estão em um risco aumentado para complicações ou morte após a ressecção de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Um nível inferior a 15 mL/kg/min está associado a um risco aumentado e $\dot{V}O_2$ máx menos de 10 mL/kg/min indica risco muito elevado, geralmente, impedindo a operação.[7,8] Alguns advogaram subir escadas como uma medida adequada da avaliação cardiopulmonar pré-operatória.[9] Dada a ampla disponibilidade de testes mais objetivos e não invasivos padronizados para a função cardiopulmonar, o desempenho do teste de subir escadas não deve ser usado como único critério para determinar a adequação fisiológica para a ressecção de câncer de pulmão. Em pacientes que se submetem a uma avaliação para a operação de redução volumétrica do pulmão ou para o transplante pulmonar, o teste de caminhada durante seis minutos é usado para medir a reserva cardíaca e pulmonar. Solicita-se aos pacientes que caminhem o mais distante e rápido que possam durante este período. As distâncias de mais de 300 m sugerem uma evolução não complicada.

A medida da função do diafragma por fluoroscopia, o *sniff test*, é necessária para determinar a simetria de esforço e excluir o movimento paradoxal do diafragma. Movimento paradoxal – elevação de um hemidiafragma com contração ativa ou retração do outro diafragma – sugere paresia ou paralisia. Este

achado pode sugerir um motivo específico para a falta de ar. Plicatura do diafragma pode ser terapêutica.

Nenhum resultado de teste isoladamente deve ser visto como uma contraindicação absoluta para a ressecção cirúrgica. Embora a avaliação fisiológica para pacientes submetidos à espirometria normal e com mínima comorbidade seja razoavelmente simples, pacientes com índices marginais no pré-operatório devem ser considerados individualmente.

Incisões Torácicas

A escolha da incisão depende da operação, condição fisiológica do paciente e antecipação dos benefícios e limitações da abordagem planejada.

Cirurgia torácica assistida por vídeo (VATS) e outras técnicas minimamente invasivas foram desenvolvidas para tratar a maioria dos problemas torácicos, incluindo câncer de pulmão, tumores mediastinais, doenças pleurais e doenças parenquimatosas e diagnóstico e estadiamento das neoplasias malignas torácicas. Técnicas minimamente invasivas parecem diminuir a dor e o trauma cirúrgico de incisões, reduzir a hospitalização e melhorar a convalescença. São feitas pequenas incisões para a câmera e outros instrumentos, dependendo da localização do tumor. As costelas não são afastadas. Melhores óticas e iluminação permitem excelentes visualização e exposição.

A toracotomia posterior ou posterolateral é usada para operações sobre um hemitórax, ressecção pulmonar, cirurgia ou ressecção esofágica ou ressecções de porções da parede torácica. O paciente é colocado em decúbito lateral. Uma incisão oblíqua é feita posteriormente ou uma incisão axilar vertical é feita imediatamente anterior ao músculo grande dorsal.

A toracotomia anterior ou anterolateral é criada por uma incisão curvilínea abaixo da borda inferior do músculo peitoral maior no sulco inframamário. A esternotomia mediana é realizada empregando uma incisão vertical partindo da fúrcula esternal até o xifoide. Uma serra esternal, então, é usada para seccionar o esterno na linha média. Com uma retração suave, o esterno pode ser afastado cerca de 8 a 10 cm para permitir acesso ao mediastino, coração, grandes vasos e tórax direito e esquerdo. A pleura pode ser aberta em cada lado para explorar o hemitórax. O esterno é fechado com fios de aço inoxidável.

A esternotomia transversa ou incisão *clamshell*, é maior do que uma esternotomia mediana e mais desconfortável para o paciente. Esta incisão combina duas incisões de toracotomia anterior na dobra inframamária com a secção transversa do esterno no quarto espaço intercostal. Ambas as artérias mamárias internas são ligadas. Esta abordagem é ideal para acessar tanto o hilo direito quanto o esquerdo, assim como proporciona uma excelente exposição para os grandes tumores mediastinais, dissecções hilares bilaterais, operação de transplante pulmonar ou metástases nas regiões anteriores de ambos os pulmões.

Pulmão

Lesões Congênitas

Várias anormalidades pulmonares congênitas podem ocorrer como consequência de distúrbios na embriogênese.[10] Agenesia bilateral dos pulmões é fatal. Agenesia unilateral pode ocorrer mais frequentemente à esquerda (≈70%) do que à direita (≈30%), com uma relação homem-mulher mais que 2:1.

Pode ocorrer hipoplasia dos pulmões como resultado de uma interferência no desenvolvimento do sistema alveolar, durante os dois últimos meses de gestação. A hérnia de Bochdalek é a causa mais frequente da hipoplasia. As condições associadas à hipoplasia dos pulmões incluem o oligo-hidrâmnio, a síndrome da barriga em ameixa (deficiência na musculatura abdominal, anormalidades geniturinárias), a síndrome da cimitarra (veia pulmonar anormal drenando para a veia cava inferior, demonstrada como um crescente ao longo da borda cardíaca direita na angiografia cardíaca) e a dextrocardia. A hipoplasia pulmonar isolada é rara.

A doença da membrana hialina (ou síndrome de angústia respiratória do bebê) é frequente em bebês prematuros (24 a 28 semanas de gestação) e em bebês de mães diabéticas. Neste momento na gestação, o bebê tem um sistema de surfactante imaturo. A doença da membrana hialina se desenvolve nos alvéolos, causando congestão e um pulmão macroscopicamente de aparência purpúreo-escura. Não raro acontece a angústia respiratória, precisando de altas concentrações de oxigênio. Radiografia de tórax demonstra uma aparência de vidro fosco devido do edema intersticial. Conforme as necessidades de oxigênio e de pressão pelo respirador aumentam para contrabalançar este edema intersticial, frequentemente ocorre pneumotórax. Destes bebês, 10% a 30% não sobrevivem.

Lesões Císticas

As lesões císticas congênitas ocorrem secundariamente à separação dos remanescentes pulmonares das ramificações brônquicas. Clinicamente, cerca de um terço dos pacientes é assintomático; um terço tem tosse e um terço tem infecção ou, raramente, hemoptise. O tratamento pode ser com antibióticos ou, para casos localizados mais graves, a ressecção. Qualquer lesão cística torácica que esteja aumentando de tamanho em radiografias seriadas deve ser considerada para ressecção.

Um cisto broncogênico provém de um divertículo traqueal ou brônquico (ver adiante, "Tumores e Cistos Mediastinais"). Este divertículo torna-se completamente separado da traqueia e é encontrado como uma massa assintomática nas radiografias de tórax de rotina. A tomografia computadorizada (TC) do tórax demonstra esta anormalidade como uma massa homogênea, bem circunscrita e adjacente à traqueia (Fig. 58-9). O cisto broncogênico é responsável por 10% das massas mediastinais em crianças e está localizado no mediastino médio. O tratamento consiste na excisão, mesmo se o paciente estiver assintomático, para confirmar o diagnóstico.

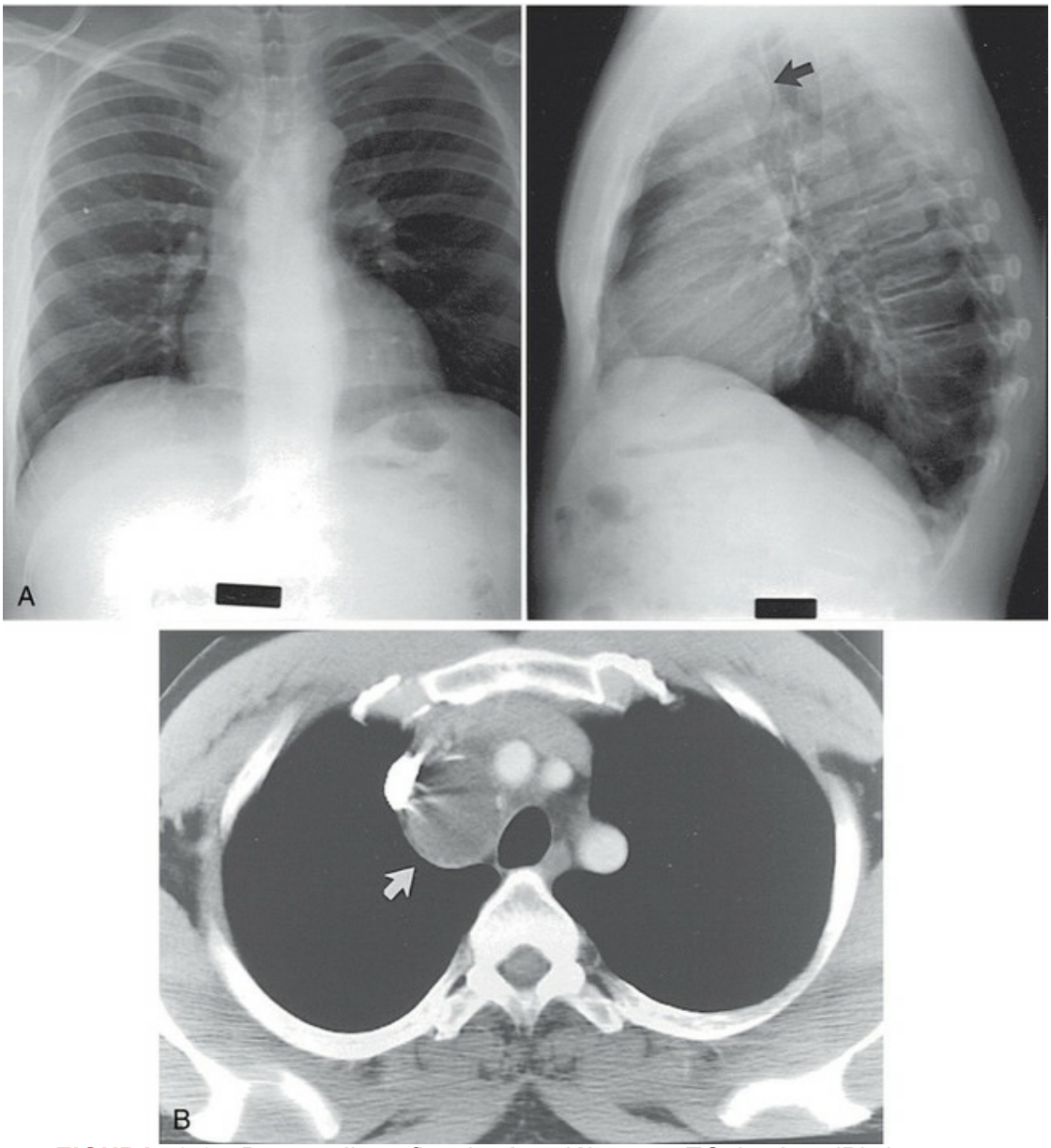


FIGURA 58-9 Duas radiografias de tórax **(A)** e uma TC do tórax **(B)** de um paciente com um cisto broncogênico (*seta*).

Fibrose cística é uma doença autossômica recessiva mais comumente encontrada em brancos. Aproximadamente 20% dos pacientes com fibrose cística sobrevivem até 30 anos de idade. A insuficiência pulmonar é a causa mais frequente de morte na maioria dos pacientes. Um muco excessivamente espesso acarreta rolhas, infecções recorrentes, bronquite e bronquiectasias. Também se encontra pneumotórax secundário ao aprisionamento aéreo. A fibrose e as alterações císticas são identificadas nos exames histopatológicos. O cisto de tensão pode ser uma complicação da doença cística. Um aumento rápido no tamanho do cisto pode acarretar distúrbios de ventilação, assim como desvio no mediastino. A ressecção, geralmente a lobectomia, corrige este problema. Pneumatoceles podem-se desenvolver como resultado de infecção por *Staphylococcus aureus* na infância. Podem ser grandes e causar complicações mecânicas, que podem desaparecer completamente, quando a pneumonia se resolve. A ressecção pode ser necessária.

Malformações Broncopulmonares Congênitas

Enfisema lobar[10] é a lesão cística congênita mais frequentemente ressecada (50%). O início da angústia respiratória rapidamente progressivo em geral ocorre de quatro a cinco dias a várias semanas após o nascimento. Raramente se dá após os seis meses de idade. O enfisema lobar afeta predominantemente o lobo superior. A bronquiolite é a causa mais comum. O tratamento é a lobectomia.

Malformações adenomatoides císticas congênitas são a segunda lesão cística congênita mais comumente ressecadas. Estão intimamente relacionadas com um hamartoma sem cartilagem. Os bronquíolos terminais proliferam, levando à malformação adenomatoide. O pulmão apresenta o aspecto de um queijo suíço e à palpação parece como uma grande massa de borracha. Com o aprisionamento de ar e a hiperdistensão pode ocorrer angústia respiratória, que é facilmente aliviada pela lobectomia.

Sequestro pulmonar é uma área de tecido pulmonar embrionário, separado do pulmão, que recebe o suprimento de sangue de uma artéria sistêmica anômala da aorta, não da artéria pulmonar. Esta condição ocorre secundária a um broto pulmonar acessório caudal ao pulmão normal, mas com falta de absorção dos vasos esplâncnicos circunjacentes primitivos. Durante o desenvolvimento pulmonar, o sequestro interlobar (75%) ocorre precocemente. Mais tarde, após a formação da pleura, sequestro extralobar (ELS) ocorre (25%), principalmente no lado esquerdo (66%) e é completamente circundado por sua própria pleura. O suprimento sanguíneo do ELS é geralmente da aorta torácica ou abdominal superior para veias sistêmicas (ázigos ou hemiázigos). ELS é mais comum em homens. Recomenda-se a ressecção. O sequestro intralobar (ILS) ocorre principalmente em lobos inferiores (>95%) e é igualmente distribuído entre os lobos inferiores direito e esquerdo. Suprimento sanguíneo do ILS é da aorta torácica descendente, que geralmente atravessa o ligamento pulmonar. A drenagem venosa é através das veias pulmonares. Noventa e cinco por cento do suprimento sanguíneo sistêmico para o sequestro pulmonar provêm da aorta torácica.

Anomalias Congênitas da Traqueia e dos Brônquios

Atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica é a anomalia mais frequente da traqueia em lactentes (ver adiante, “Traqueia”). Atresia brônquica é a segunda mais frequente lesão pulmonar congênita após a fístula traqueoesofágica.[11] O tecido pulmonar distal à atresia expande e se torna enfisematoso como resultado da entrada de ar através dos poros de Kohn. Sem nenhuma saída para o ar ou para o muco devido a este coto brônquico cego, pode ocorrer o enfisema pelo aprisionamento do ar ou o desenvolvimento de uma mucocele. Radiografia de tórax pode demonstrar hiperinsuflação de um lobo ou segmento. A densidade oval pode ser identificada entre o pulmão hiperinflado e o hilo. O lobo superior esquerdo é o mais frequentemente envolvido de todos os lobos pulmonares. O diagnóstico pode ser confirmado com broncografia ou TC. O cirurgião deve descartar um tampão mucoso, adenoma, compressão vascular e sequestro.

A agenesia traqueal é um fenômeno raro e fatal. A traqueia está ausente da laringe até a carina e os brônquios se comunicam com o esôfago.

A estenose traqueal também é rara e consiste em hipoplasia generalizada, uma traqueia semelhante a um funil e malformações brônquicas e segmentares. O brônquio do lobo superior direito pode provir diretamente da traqueia e estar associado a uma artéria pulmonar esquerda aberrante (a chamada *alça da artéria pulmonar*). Os anéis vasculares circulares completos são comuns. O reparo é feito pela incisão da traqueia verticalmente e pelo alargamento do lúmen traqueal.

A traqueomalacia pode ser identificada pela broncoscopia. O cirurgião notará uma acentuada variação do lúmen traqueal com a inspiração e a expiração. Os anéis traqueais são ineficazes em manter o lúmen da traqueia, e, com a pressão intratorácica negativa, a traqueia colaba-se. Com a pressão positiva exercida

pela expiração, a traqueia expande-se. Acontece então uma dificuldade respiratória proveniente da traqueia que se colaba intermitentemente. Alívio da compressão extrínseca é necessário. Colocação de *stent* em adultos ou reparo primário pode ser necessária. Esta condição pode ter uma predisposição congênita, mas é mais frequentemente observada em adultos com DPOC.

Distúrbios Vasculares Congênitos

Podem ocorrer distúrbios vasculares congênitos dos pulmões.[12] Na Síndrome de Swyer-James-Macleod, há um pulmão hiperlucente idiopático. Este problema desenvolve-se devido a infecções pulmonares crônicas, como a bronquiectasia. Conforme a consolidação persiste, o suprimento sanguíneo arterial pulmonar reduzido pode causar a chamada autopneumectomia e um pulmão hipertransparente.

A síndrome da Cimitarra está associada a um pulmão direito hipoplásico, com drenagem da veia pulmonar para a veia cava inferior. Geralmente, a anomalia é corrigida usando-se um suporte cardiopulmonar extracorpóreo. A confecção de uma anastomose entre a veia pulmonar e o átrio esquerdo através de uma comunicação interatrial corrige esse problema.

As malformações arteriovenosas pulmonares podem existir como uma ou mais conexões entre as artérias e as veias pulmonares, desviando o sangue do leito capilar pulmonar. Esta conexão resulta em uma derivação direita-esquerda. Aproximadamente um terço destes pacientes tem telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Osler-Weber-Rendu). Aproximadamente 50% das malformações são pequenas (<1 cm) e tendem a ser múltiplas. Além disso, 50% são maiores que 1 cm, geralmente menor que 5 cm e tendem a ser subpleurais. Essas lesões precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com hemoptise cujo caso não seja explicado com base na broncoscopia ou nas imagens de rotina. Ressecção local ou embolização com cateter dessas lesões pode ser curativa.

Uma alça vascular pulmonar consiste em uma artéria pulmonar esquerda anômala ou aberrante, que causa obstrução das vias aéreas e está associada a outras anomalias. A artéria pulmonar esquerda aberrante provém da artéria pulmonar direita (principal) e cursa entre a traqueia e esôfago para suprir o pulmão esquerdo. Mais de 90% dos pacientes apresentam sibilância e estridor. A esofagoscopia mostrará o vaso anômalo anterior ao esôfago; a broncoscopia ou a broncografia demonstrará o vaso posterior à traqueia. A correção cirúrgica requer a exploração do tórax esquerdo, a secção da artéria e uma sutura do vaso o mais distal possível dentro do mediastino. Reanastomose à artéria pulmonar principal é então realizada.

Anéis vasculares[13] representam 7% de todos os problemas cardíacos congênitos.[14] O anel vascular mais comum é um duplo arco aórtico, que ocorre em 60% dos casos. O arco direito, ou posterior, é o maior e dá origem às artérias carótida direita e subclávia direita. O anel envolve a traqueia e esôfago. Um abaulamento posterior é notado no esôfago após a deglutição do bário. Uma simples secção corrige a anomalia. Um arco aórtico direito com artéria subclávia esquerda retroesofágica e um ligamento arterial esquerdo ocorre em 25% a 30% dos pacientes com anéis vasculares. Defeitos intracardíacos ocorrem com o duplo arco aórtico. A maioria destes bebês precisa de intervenção cirúrgica nas primeiras semanas ou nos primeiros meses de vida.

A maior parte dos pacientes com anéis vasculares precisa apenas de uma história cuidadosa e de uma esofagoscopia com bário para o diagnóstico. Caracteristicamente, não é necessária broncoscopia ou esofagoscopia, pois pode ser prejudicial; a aortografia acrescenta pouca informação adicional. O reparo é realizado através do tórax esquerdo. Realiza-se a secção do arco menor, geralmente o esquerdo. O ligamento é seccionado, e a traqueia e o esôfago são liberados dos tecidos circunjacentes. Quando ocorre uma artéria subclávia direita retroesofágica com ligamento esquerdo, o paciente pode-se queixar de disfagia, que é referida como disfagia lusória. O diagnóstico diferencial inclui as doenças neuromotoras e as estenoses do esôfago.

Câncer de pulmão

Câncer de pulmão é um problema significativo para a saúde global. Nos Estados Unidos em 2010, houve uma estimativa 222.550 novos casos de câncer de pulmão e dos brônquios.[15] Câncer de pulmão é a causa mais frequente de morte por câncer em homens e mulheres e é responsável por 14,5% de todos os diagnósticos de câncer e 27,6% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos. Mortes por câncer de pulmão excedem todas as mortes por câncer de mama, próstata e colorretal juntas. Desde 1987, mais mulheres morreram de câncer de pulmão do que o câncer de mama. Em homens e mulheres, alterações na incidência de câncer de pulmão e a taxa de mortalidade refletem provavelmente o uso decrescente do

cigarro durante os últimos 50 anos e possivelmente a detecção mais precoce de cânceres pulmonares menores e assintomáticos. Entretanto, a cessação do tabagismo em mulheres tem ficado para trás em relação aos homens, e a incidência de câncer de pulmão em mulheres continua a aumentar. Homens afro-americanos têm maior incidência e maior taxa de mortalidade por câncer de pulmão e dos brônquios.

O tabagismo é inequivocamente o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer pulmonar. Outros fatores ambientais que podem predispor ao câncer pulmonar incluem as substâncias industriais, como o amianto, o arsênico, o cromo ou o níquel, químicos orgânicos, radônio ou exposição iatrogênica à radiação, poluição do ar e outros fatores como a fumaça do cigarro no ambiente (secundária) em não fumantes.

Radônio é a segunda principal causa de câncer de pulmão nos Estados Unidos e está associado a aproximadamente 18.000 mortes/ano por câncer de pulmão.[16] Radônio é um gás radioativo natural liberado pela degradação normal de urânio no solo. A inalação está associada a um risco à saúde. Testes baratos estão disponíveis para determinar a quantidade de radônio presente na casa de uma pessoa.

O tratamento ideal do câncer de pulmão requer diagnóstico preciso e estadiamento clínico antes do seu início. A base anatômica para estadiamento (tumor, linfonodos, metástases) inclui as propriedades físicas do tumor e a presença de metástases regionais ou sistêmicas. Base biológica para estadiamento (marcadores moleculares prognósticos para a sobrevida, bem como indicadores preditivos de resposta à terapia) será incorporada em sistemas de estadiamento no futuro. Ensaios clínicos estão disponíveis para participação de pacientes para melhor entender e avaliar os diversos tratamentos.[17] O *National Cancer Institute Clinical Trials Cooperative Group Program* conduz ensaios clínicos para pacientes com câncer de pulmão e outras doenças malignas nos Estados Unidos.[18]

Patologia

A patologia do câncer de pulmão foi recentemente revisada em detalhes.[19] Desenvolvimento de câncer de pulmão segue uma progressão de alterações histológicas que resulta de tabagismo e inclui o seguinte: proliferação das células basais; (2) o desenvolvimento de núcleos atípicos com nucléolos proeminentes; (3) estratificação; (4) desenvolvimento de metaplasia escamosa; (5) carcinoma *in situ*; e (6) carcinoma invasivo.

O adenocarcinoma (ADC) do pulmão[20] é o tipo histológico mais frequente, sendo responsável por aproximadamente 45% de todos os cânceres pulmonares. O ADC do pulmão desenvolve-se das células produtoras de muco do epitélio brônquico. Características microscópicas consistem em células cuboides a colunares com um adequado a abundante citoplasma róseo ou vacuolizado e algumas evidências de formação de glândulas. A maioria destes tumores (75%) está localizada perifericamente. O ADC do pulmão tende a apresentar metástase mais precocemente do que o carcinoma de células escamosas (CCE) do pulmão e mais frequentemente para o sistema nervoso central (SNC). O carcinoma broncoalveolar (BAC) é um tipo de ADC, mas às vezes pode ser uma doença mais indolente. Ela é bem diferenciada e se dissemina ao longo das paredes alveolares, sem invasão do estroma, vasos sanguíneos ou pleura. O BAC pode- -se apresentar como um nódulo solitário, múltiplos nódulos ou infiltrados parenquimatosos difusos. A maioria dos adenocarcinomas, incluindo aqueles com um componente de BAC, poderiam ser categorizadas como ADC, subtipo misto, porque componentes invasivas podem estar presentes.[21] BAC pode exigir ressecção para confirmar o diagnóstico. Um foco solitário é tratado de maneira similar à do ADC. Doença multifocal geralmente não é passível de ressecção cirúrgica.

O CCE do pulmão ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com câncer pulmonar. Cerca de dois terços destes tumores estão localizados centralmente e tendem a se expandir sobre os brônquios, causando compressão extrínseca. Estes tumores apresentam uma tendência a sofrer necrose central e cavitação. O CCE tende a apresentar metástase mais tarde do que o ADC. Microscopicamente, queratinização, estratificação e formação de pontes intercelulares estão identificadas. O CCE pode ser mais prontamente detectado pela citologia do escarro do que o ADC.

O diagnóstico de carcinoma indiferenciado de grandes células pode ser feito em cerca de 10% de todos os cânceres pulmonares. Características citológicas específicas de CCE ou de ADC estão ausentes. Estes tumores tendem a ocorrer perifericamente e podem dar metástases em um período relativamente precoce. No microscópio, estes tumores mostram células anaplásicas, pleomórficas, com núcleos vesiculares ou hipercromáticos e citoplasma abundante. A histopatologia neuroendócrina no ADC também pode estar relacionada com um prognóstico pior e é de certo modo mais comum na variante de células grandes.

O câncer de pequenas células pulmonares representa aproximadamente 20% de todos os cânceres

pulmonares; cerca de 80% estão localizados centralmente. A doença caracteriza-se por uma tendência muito agressiva de produzir metástases. Dissemina-se muito precocemente para os linfonodos mediastinais e sítios a distância, especialmente medula óssea e cérebro. O câncer pulmonar de pequenas células parece ser proveniente de células derivadas da crista neural embrionária. No microscópio, aparecem como folhas ou agrupamentos de células com núcleos escuros e muito pouco citoplasma. Esta aparência semelhante a aveia na microscopia forneceu o termo de *carcinoma* tipo *oat cell* para esta doença. Os grânulos neurossecretórios são evidentes na microscopia eletrônica. Este tumor é estadiado como estádio limitado (doença restrita ao hemitórax ipsilateral, no interior de uma área de irradiação única) ou em estádio extenso (doença metastática evidente). Estes tumores são frequentemente avançados na apresentação, com uma tendência agressiva a produzir metástase. A quimiorradioterapia é geralmente usada para o tratamento. Irradiação craniana profilática deve ser considerada se o paciente com doença limitada ou extensa responde bem à quimioterapia de primeira linha. Resposta completa pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes; no entanto, a taxa de sobrevida em cinco anos é de apenas 5%. Pacientes com doença em estádio inicial clínico (p. ex., tumor <3 cm de tamanho, sem metástase nodal e sem metástases extratorácicas) podem ser considerados para ressecção cirúrgica, seguida de terapia sistêmica adjuvante. Estadiamento pré-ressecção inclui tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-fluorodesoxiglicose (PET-FDG), TC cerebral ou ressonância magnética (RM) e mediastinoscopia. Metástases mediastinais no estadiamento clínico sugerem doença avançada e melhor tratada com quimiorradioterapia.

Os cânceres pulmonares comumente dão metástases para os linfonodos pulmonares e mediastinais (disseminação linfática). A disseminação hematogênica do câncer de pulmão é indiscriminada, e praticamente todas as áreas do organismo estão sob risco. Metástases para as glândulas adrenais, cérebro, pulmão e ossos são comuns. ADC é mais provável de produzir metástase para o SNC. Metástases ósseas são osteolíticas. Metástases extratorácicas podem ocorrer sem metástases para linfonodos hilares ou mediastinais.

Rastreamento

Pacientes com câncer de pulmão, frequentemente, estão com doença em estádio avançado e sintomas na apresentação inicial. O parênquima pulmonar não contém terminações nervosas e tumores podem crescer despercebidos até que os sintomas de dor, hemoptise ou pneumonia obstrutiva se desenvolvam. Com o aumento do uso de TC nos Estados Unidos, os cânceres pulmonares assintomáticos menores estão sendo identificados.

Rastreamento para câncer de pulmão reduz a mortalidade por câncer de pulmão.[22] O *National Lung Screening Trial* (NLST) randomizou participantes para fazer três exames anuais com tomografia computadorizada helicoidal de baixa dose ou com radiografia de tórax (CXR); 53.454 pacientes foram incluídos. Participantes estavam entre as idades de 55 e 74 anos e eram tabagistas ou ex-tabagistas (≥30 maços-ano no início do estudo). Participantes não tinham sinais ou sintomas de câncer de pulmão no momento de entrada no estudo. Menos mortes de câncer de pulmão ocorrem no grupo de TC (n = 356) em comparação com o grupo CXR (n = 443). O NLST demonstrou que a triagem com TC helicoidal de baixa dose em pacientes de alto risco reduziu a taxa de morte por câncer de pulmão em 20% (IC de 95%, 6,8-26,7; p = 0,004), e reduziu todas as causas de mortalidade em 6,7% (IC de 95%, 1,2-13,6; p = 0,02). O estudo foi fechado precocemente, dada a diferença significativa entre os dois braços.

No presente, rastreamento em massa para detecção de câncer de pulmão inicial em indivíduos assintomáticos não é recomendado. Entretanto, pacientes com história de tabagismo significativa e abrangidos nos critérios de elegibilidade de NLST, podem optar por se submeter a testes para detecção de câncer de pulmão em estádio precoce com base na consulta e na avaliação individual por seus próprios médicos – fazendo o modelo de decisão compartilhada. Rastreamento de pacientes assintomáticos pode identificar achados inespecíficos, causando ansiedade desnecessária no paciente e família. Pacientes em áreas endêmicas de histoplasmose e com uma história de tabagismo e um nódulo pulmonar recém-descoberto podem ser desafiadores. Atualização relacionada com a tomada de decisão compartilhada para o teste de detecção precoce para câncer de pulmão não está programada até que os resultados de estudos clínicos prospectivos estejam disponíveis.

Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de pulmão pode ser desafiador.[23] Muitas condições benignas simulam o câncer

de pulmão. O exame físico deve concentrar-se sobre o sistema cardiorrespiratório. Além disso, a presença de linfonodos supraclaviculares, identificada por cuidadoso exame dos gânglios linfáticos cervicais e supraclaviculares, sugere doença avançada (estádio N3 para carcinomas não pequenas células – NSCLC) e terapia que não seja ressecção é recomendada. As síndromes paraneoplásicas são manifestações a distância do câncer de pulmão (não metástases), conforme revelado nos sintomas extratorácicos não metastáticos. O câncer de pulmão afeta estes locais extratorácicos pela produção de uma ou mais substâncias biológicas ou bioquímicas.

NSCLC ocorre tipicamente em pacientes com 50 a 70 anos de idade e que têm história de tabagismo. Pacientes desenvolvem sintomas de acordo com o impacto físico de crescimento do tumor dentro do parênquima pulmonar. Sintomas como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise são relacionados com a presença do tumor e suas interações com as estruturas do pulmão e da parede torácica.[24]

A confirmação patológica de NSCLC pode ajudar o paciente e médico nas discussões de risco e benefício para as opções de tratamento específico. Diretrizes para manuseio de nódulo pulmonar indeterminado ou solitário (NPS) estão disponíveis.[25] Sob certas circunstâncias, um NPS pode ser considerado benigno com confiança adequada na ausência de um diagnóstico patológico. NPSs que são totalmente calcificados ou radiologicamente estáveis por TC do tórax por um mínimo de dois anos são possivelmente benignos.[26,27] Revisão de antigas radiografias ou outros estudos de imagem prévios ajudará na avaliação de alterações da lesão.

Em pacientes com um NPS clinicamente suspeito e fibrobroncoscopia (FOB) e/ou aspiração com agulha transtorácica (TTNA) não diagnósticas, meios mais invasivos para o diagnóstico estão indicados. Se a informação histológica é necessária para avaliar risco e benefício para o paciente, a estratégia menos invasiva possível seria necessária. Novas técnicas incluem broncoscopia com navegação eletromagnética[28] para combinar imagens de TC de nódulos pulmonares pequenos periféricos com introdução de pequenos cateteres broncoscópicos guiados em tempo real para melhorar o acesso para biópsia. Em paciente fisiologicamente bem com um NPS suspeito, uma ressecção em cunha, não anatômica, fornece o diagnóstico. Confirmação de NSCLC pelo patologista deve ser seguida por ressecção definitiva no mesmo tempo cirúrgico. Para um NPS na ausência de um diagnóstico de câncer e que não pode ser removido por ressecção em cunha, uma lobectomia pode ser considerada para o diagnóstico (e tratamento). Uma pneumectomia não deve ser realizada sem um diagnóstico de câncer.

Até um terço dos pacientes com NSCLC tem derrame pleural no momento da apresentação. Amostragem de líquido pleural com toracocentese é necessária para exame citológico.

Derrame pleural maligno (MPE; T4) representa uma contraindicação à ressecção; entretanto, muitos derrames pleurais nesse cenário podem ter uma causa simpática ou reativa.

A broncoscopia é recomendada antes de qualquer ressecção pulmonar planejada. O cirurgião também irá avaliar independentemente (através de broncoscopia) a anatomia endobrônquica para excluir segundo tumor primário endobrônquico e garantir que todos os cânceres conhecidos irão ser abrangidos pela ressecção pulmonar planejada. Quando uma ressecção com pneumectomia ou broncoplastia é programada para um tumor central, a avaliação do cirurgião com broncoscopia é fundamental para determinar se a ressecção completa (R0) pode ser obtida.

TTNA guiada por TC ou fluoroscopia é particularmente útil na avaliação de lesões periféricas menores que 3 cm de diâmetro, mas é limitada por uma alta taxa de exames não diagnósticos. Uma TTNA não diagnóstica não afasta completamente malignidade; câncer de pulmão pode ser excluído apenas na presença de um diagnóstico alternativo benigno específico. TTNA não é rotineiramente recomendada para o paciente com boa reserva funcional e apropriado para a cirurgia (p. ex., pacientes com estádio I ou II). Se o paciente tiver linfonodos duros e palpáveis na área cervical ou supraclavicular, aspiração com agulha fina (PAAF) ou biópsia pode fornecer um diagnóstico preciso da doença N3. De outro modo, a biópsia de um linfonodo superficial ou de um linfonodo escaleno pode ser realizada para obter tecido para uma avaliação adicional.

Estadiamento

O estadiamento é uma descrição da extensão do câncer baseada em semelhanças na sobrevida para um grupo de pacientes com essas características. O sistema de estadiamento cria uma descrição abreviada das características do tumor, linfonodos e metástases do paciente para facilitar a escolha do tratamento ideal e avaliar os resultados com base no estádio clínico e patológico. O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a *International Union Against Cancer* (UICC) têm trabalhado para estabelecer e divulgar

diretrizes de sistema de estadiamento. O atual sistema de estadiamento internacional para NSCLC[29] fornece a base para agrupamentos de pacientes com estádios específicos e é usado para as recomendações atuais de tratamento.

A responsabilidade do médico é garantir com maior grau possível de certeza o estádio clínico ou extensão da doença e recomendar terapia ou uma combinação terapêutica de maior eficácia. Estadiamento ideal ajuda o médico a oferecer as melhores recomendações para intervenções terapêuticas para o paciente. O estádio clínico é a estimativa melhor e final do médico da extensão da doença com base em todas as informações disponíveis de estudos invasivos e não invasivos e antes do início da terapia definitiva. O estádio patológico é a determinação da extensão física da doença com base no exame histológico dos tecidos ressecados, incluindo os linfonodos hilares e mediastinais.

Avaliação dos Estádios

Estádio T (Tumor)

À medida que aumenta o tamanho do tumor, diminui a sobrevida. Radiografia de tórax e TC do tórax e abdome superior, incluindo o fígado e suprarrenais, são os estudos de imagens mais frequentes realizados em pacientes com câncer de pulmão (Fig. 58-10). A radiografia de tórax fornece informações sobre o tamanho, o formato, a densidade e a localização do tumor primário e sua relação com às estruturas mediastinais. TC do tórax fornece mais detalhes do que a radiografia de tórax sobre características do tumor e informações sobre a relação do tumor com o mediastino, parede torácica e diafragma, bem como invasão de vértebras ou estruturas mediastinais (T4 clínico). MRI pode complementar a TC nesses pacientes (T4). MRI cerebral deve ser reservada para pacientes com câncer estádio I ou II de câncer que apresentam novos sintomas neurológicos apenas (p. ex., vertigem, dor de cabeça), para todos os pacientes com câncer estádio III ou IV,[30] e aqueles com carcinoma de pequenas células ou tumores do sulco superior (tumor de Pancoast), porque estes pacientes têm uma maior incidência de metástases ocultas do cérebro.

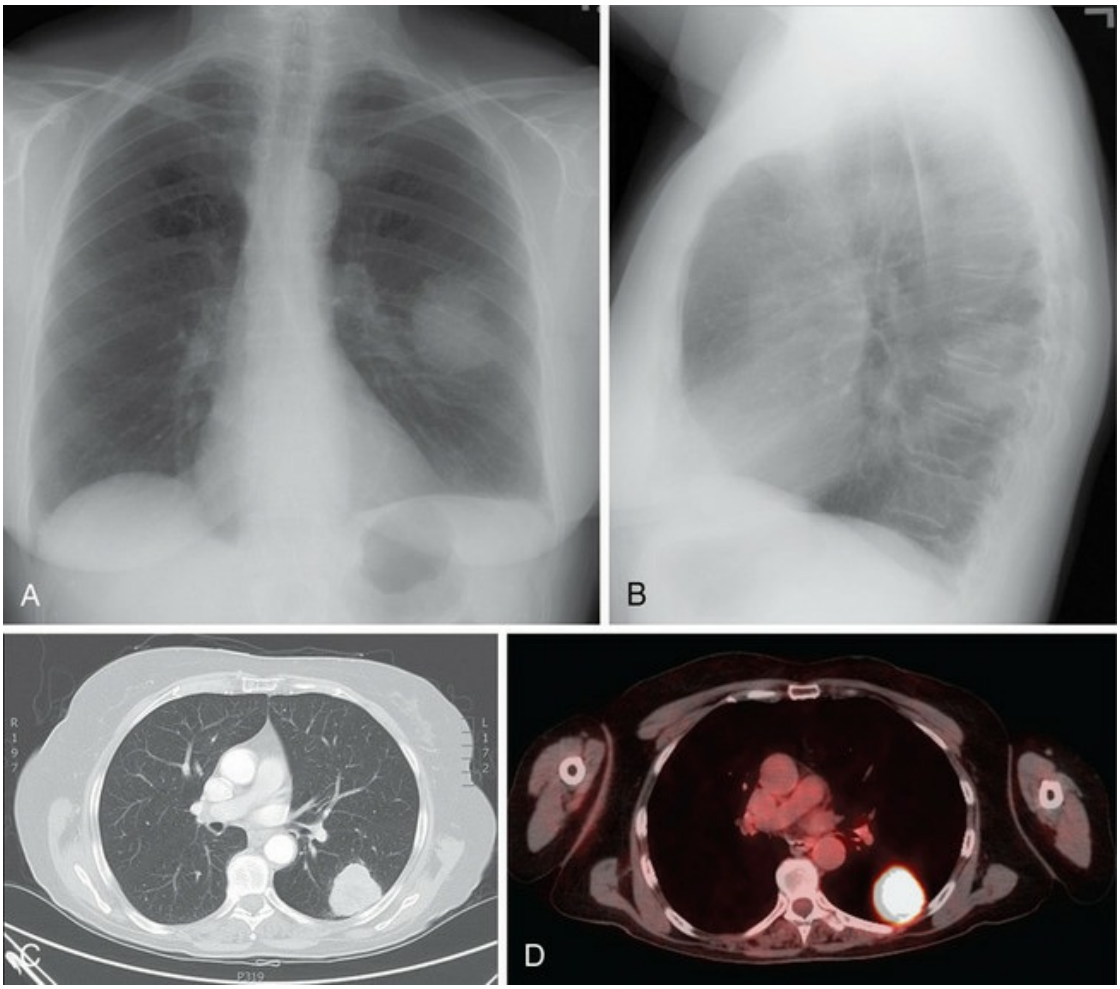


FIGURA 58-10 Avaliação radiográfica para qualquer paciente com câncer pulmonar conhecido ou suspeito inclui uma radiografia simples de tórax anteroposterior **(A);** e perfil **(B).** Outros estudos comumente realizados incluem a tomografia computadorizada (TC) do tórax **(C).** Avaliação de radiografias simples e TC guiam avaliações subsequentes. FDG-PET com fusão das imagens de TC **(D)** fornece a capacidade de correlacionar a atividade metabólica com achados físicos. Embora a FDG-PET utilize o metabolismo aumentado na maioria dos neoplasmas para criar a imagem de FDG-PET, outros processos, como infecção, inflamação ou sequelas de trauma ou fraturas podem ser identificados também. Locais de metabolismo aumentado devem ser cuidadosamente avaliados para metástases.

Estádio N (Nodal)

Determinação de metástases para linfonodos mediastinais constitui um ponto crítico do estadiamento e nas recomendações de tratamento.[30] Metástases para linfonodos mediastinais estão presentes em 26% a 32% dos pacientes no momento do diagnóstico e inicialmente avaliadas com TC do tórax. Linfonodos podem estar aumentados normalmente por infecção (p. ex., histoplasmose, bronquite ou pneumonia prévias) ou outros processos inflamatórios. Adenopatia mediastinal é frequentemente definida como linfonodos com mais de 1 cm, no menor diâmetro, em imagens tomográficas axiais. Na ausência de linfonodos mediastinais com mais de 1 cm de diâmetro, a probabilidade de doença N2 ou N3 é baixa. Se linfonodos mediastinais com mais de 1 cm são identificados, o tecido linfonodal deve ser examinado (p. ex., por ultrassonografia endobrônquica, mediastinoscopia cervical, ultrassonografia esofágica, VATS) para evidência histológica de metástases antes da ressecção definitiva.

A TC tem uma sensibilidade registrada para avaliação dos linfonodos mediastinais no NSCLC de 57% a

79%, com um valor preditivo positivo de apenas 56%.[30] O critério tamanho na TC não é totalmente confiável para a determinação do envolvimento dos linfonodos mediastinais. Linfonodos mediastinais maiores são mais propensos a serem associados a metástases (>70%); entretanto, linfonodos de tamanho normal (<1 cm) têm uma chance de 7% a 15% de terem metástases.

PET[31] pode auxiliar na avaliação da extensão local e a presença de metástases ocultas ou conhecidas baseada no aumento diferencial do metabolismo da glicose por células cancerosas em comparação com os tecidos normais (Fig. 58-11). A PET não é um estudo específico do câncer, pois o metabolismo da glicose celular alta é observado em processos inflamatórios, além de malignidade. Confirmação histológica de comprometimento dos linfonodos mediastinais suspeitos está indicada antes da decisão final. Outras áreas de captação de FDG devem ser consideradas para a avaliação de evidência histológica de NSCLC. FDG-PET, juntamente com a TC pode produzir aumento da sensibilidade e especificidade na determinação do estádio de pacientes com câncer pulmonar antes de intervenções de tratamento.[32] Reed *et al.*[33] determinaram que PET e TC juntos são melhor do que qualquer das duas isoladamente para determinar a adequação do paciente para ressecção. O valor preditivo negativo de PET para metástases de linfonodos mediastinais de NSCLC foi de 87%.

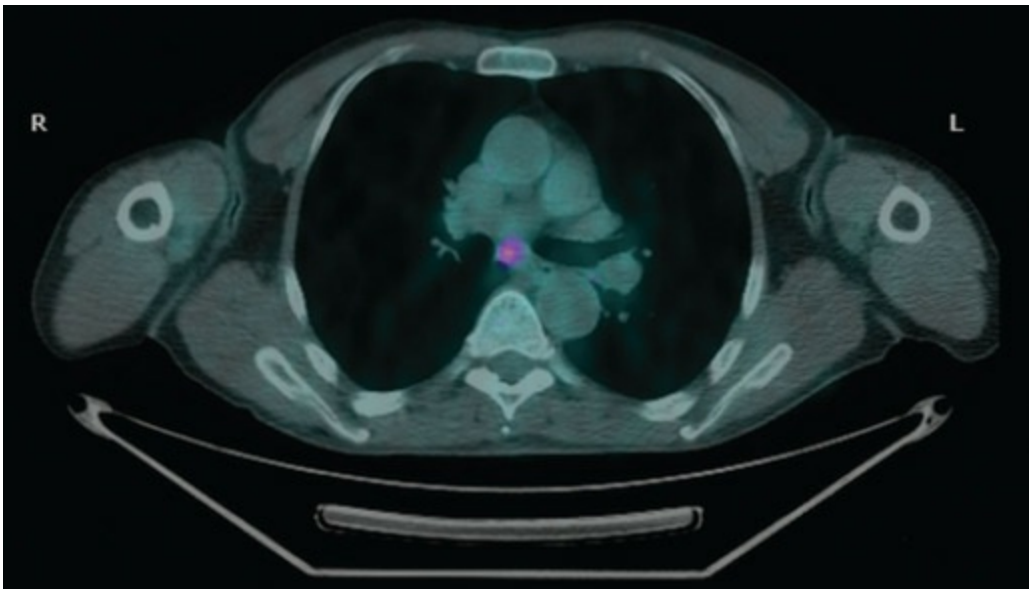


FIGURA 58-11 Um linfonodo subcarinal tem discreta captação do FDG. Com base nestes achados, o estadiamento invasivo adicional é justificado incluindo a broncoscopia e o estadiamento invasivo dos linfonodos mediastinais. O ultrassom endobrônquico com aspiração transtraqueal com agulha pode ser realizado com visualização em tempo real para facilitar a colocação de agulha transtraqueal. Outras estações podem também ser biopsiadas. Se necessário, a mediastinoscopia cervical é realizada com biópsia dos linfonodos paratraqueal alto (2R e 2 L), paratraqueal baixo (4R e 4 L), pré-traqueal (3A) e subcarinais (7). Se os linfonodos aortopulmonares do lado esquerdo foram captantes de FDG, procedimento de Chamberlain (a mediastinotomia anterior) ou VATS com biópsia dos gânglios linfáticos de janela aortopulmonar (AP), ou linfonodos hilares também poderiam ser realizados. Avaliação adicional do paciente poderia ser justificada se o paciente for considerado um candidato a cirurgia.

Estadiamento invasivo inclui a mediastinoscopia cervical (CME) ou a mediastinotomia (procedimento de Chamberlain), ultrassonografia endobrônquica (EBUS) e ultrassonografia esofágica (EUS).[34] CME é tradicionalmente indicada para pacientes com NSCLC operável e com linfonodos paratraqueais ou subcarinais aumentados, particularmente se o câncer for proximal, se uma pneumectomia é planejada ou

se o paciente tem um risco aumentado para a ressecção planejada. CME é comumente realizada para a biópsia de linfonodos paratraqueais bilaterais (níveis 2 e 4) e subcarinais (nível 7). A mediastinotomia é usada para ter acesso ao mediastino, após a ressecção da segunda cartilagem costoesternal, e avaliar a janela aortopulmonar (nível 5) ou linfonodos do mediastino anterior (nível 6). CME tem um valor preditivo negativo (VPN) acima de 90%, pode ser realizada como um procedimento ambulatorial e está associada a uma baixa taxa de complicações significativas. Quando a avaliação patológica por congelação não demonstrar comprometimento linfonodal maligno, a mediastinoscopia pode ser seguida por ressecção sob a mesma anestesia. O uso de CME, independentemente de evidências radiológicas de envolvimento linfonodal (mediastinoscopia de rotina), não é uma abordagem custo-benefício e pouco contribui para a precisão do estadiamento em pacientes com uma adequada avaliação pré-operatória não invasiva.[35]

Técnicas para coleta de amostras adicionais podem ser úteis.[30,34] EBUS pode ser mais sensível que a mediastinoscopia. Combinando EBUS e estadiamento cirúrgico pode fornecer maior sensibilidade para metástases de linfonodos mediastinais do que estadiamento cirúrgico isoladamente e evitar toracotomias desnecessárias.[36] A técnica de VATS pode avaliar os linfonodos aumentados nos níveis 5 ou 6, bem como nos níveis 8 ou 9 ou nível 7 mais baixo. Aspiração guiada por EUS pode ser facilmente usada com agulhas transesofágica de linfonodos subcarinais e da janela anteroposterior esquerda (AP).[30]

Metástases extratorácicas ou distantes (M1b) são comuns em câncer de pulmão. Além de uma anamnese e exame físico e técnicas-padrão de estadiamento, avaliação adicional para doença metastática é indicada apenas para casos selecionados.[30] Se doença metastática é suspeitada com base nos resultados de imagem, uma amostra de tecido deve ser obtida para confirmar a presença ou ausência de metástases.[34] Nódulos no pulmão contralateral caracterizam uma doença metastática (M1a), assim como derrame pleural neoplásico (MPE) e carcinomatose pleural.

Envolvimento metastático adrenal está presente em até 7% dos pacientes na apresentação. A avaliação-padrão de TC do tórax também deve incluir avaliação do abdome superior para incluir o fígado e glândulas adrenais. Lesões adrenais indeterminadas na TC podem ser avaliadas com MRI ou biópsia percutânea guiada por TC.

Sistema Atual de Estadiamento da *American Joint Committee on Cancer*

A International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) está tentando no seu projeto de estadiamento de câncer de pulmão incluir todos os grupos de tratamento e diagnóstico, coletar dados para análise e reformar futuras revisões do estadiamento.[37] As descrições atuais do AJCC para estadiamento do câncer de pulmão refletem o impacto do projeto de estadiamento do câncer pulmonar do IASLC.[38] O IASLC coletou mais de 100.000 casos de NSCLC tratados entre 1990 e 2000. Cada paciente teve um mínimo de cinco anos de acompanhamento e todas as modalidades de tratamento foram incluídas. Foram apresentados mais 81.000 casos que eram elegíveis para análise, incluindo 67.725 pacientes com NSCLC e 13.290 pacientes com carcinoma de pequenas células. Sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier. Grupos prognósticos foram criados usando análises de regressão de Cox e os resultados foram interna e externamente validados. Agrupamento por estádios foram revisados para refletir essas análises e validado interna e externamente.[29] Validação externa foi avaliada com o programa de banco de dados americano – vigilância, epidemiologia e resultados finais (Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER). Os dados coletados foram retrospectivos e não foi realizada uma auditoria dos dados; entretanto, informações foram fornecidas por centros confiáveis, o que facilitou a coleta de dados e análise de uma grande população de pacientes. Projetos futuros certamente incluirão coleção de dados prospectivos[39] e características proteômicas e genômicas.

Estão incluídas as definições TNM (Tabela 58-1), características nodais (Quadro 58-1) e agrupamentos de estádios e subgrupos TNM com sobrevida (Tabela 58-2). Outros esquemas foram criadas para o mapa linfonodal[40] e as características de T.[41]

Quadro 58-1 Mapa de Definições de Linfonodos

Linfonodos N2*

1. Linfonodos mediastinais mais altos: linfonodos que se encontram acima de uma linha horizontal na borda superior da veia braquiocefálica (inominada esquerda) onde ela ascende para a esquerda, cruzando em frente à traqueia na sua linha média.
2. Linfonodos paratraqueais superiores: linfonodos que se encontram acima de uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e abaixo do limite inferior dos linfonodos do número 1.
3. Linfonodos pré-vasculares e retrotraqueais: linfonodos pré-vasculares e retrotraqueais podem ser designados como 3A e 3P. Os linfonodos na linha média são considerados ipsilaterais.
4. Linfonodos paratraqueais inferiores: linfonodos paratraqueais inferiores à direita encontram-se à direita da linha média da traqueia entre uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e uma linha que se estende pelo brônquio-fonte direito na margem superior do brônquio do lobo superior e contido dentro do envoltório pleural mediastinal; os linfonodos paratraqueais inferiores à esquerda encontram-se à esquerda da linha média da traqueia, entre uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e uma linha que se estende pelo brônquio-fonte esquerdo no nível da margem superior do brônquio do lobo superior esquerdo, medial ao ligamento arterial e contido no envoltório pleural mediastinal.

Classificação do linfonodo regional (N2)

5. Subaórtico (janela aortopulmonar): linfonodos subaórticos são laterais ao ligamento arterial ou a aorta ou a artéria pulmonar esquerda e proximal ao primeiro ramo da artéria pulmonar esquerda e encontram-se dentro do envoltório pleural mediastinal.
6. Linfonodos para-aórticos (aorta ascendente ou frênico): linfonodos que se encontram anterior e lateralmente à aorta ascendente e ao arco aórtico ou à artéria inominada, por baixo de uma linha tangencial à margem superior do arco aórtico.
7. Linfonodos subcarinais: linfonodos que se encontram caudalmente à carina da traqueia, mas não estão associados aos brônquios ou artérias do lobo inferior dentro do pulmão.
8. Linfonodos paraesofágicos (abaixo da carina): linfonodos adjacentes à parede do esôfago e à direita ou esquerda da linha média, excluindo-se os linfonodos subcarinais.
9. Linfonodos do ligamento pulmonar: linfonodos que se encontram dentro do ligamento pulmonar, inclusive aqueles na parede posterior e na parte inferior da veia pulmonar inferior.

Linfonodos N1†

10. Linfonodos hilares: os linfonodos lobares proximais, distais à reflexão pleural mediastinal e os linfonodos adjacentes ao brônquio intermediário à direita; radiologicamente, a sombra hilar pode ser criada pelo aumento tanto dos linfonodos hilares quanto interlobares.
11. Linfonodos interlobares: linfonodos que se encontram entre os brônquios lobares.
12. Linfonodos lobares: linfonodos adjacentes aos brônquios lobares distais.
13. Linfonodos segmentares: linfonodos adjacentes aos brônquios segmentares.
14. Linfonodos subsegmentares: linfonodos ao redor dos brônquios subsegmentares.

---

*Todos os linfonodos N2 (designados com um único dígito) encontram-se dentro do envoltório pleural mediastinal.

†Todos os linfonodos N1 se situam distais a reflexão pleural mediastinal e dentro da pleura visceral.

De Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718–1723, 1997.

Tabela 58-1

Descritores de T, N e M para Estadiamento do Câncer de Pulmão

Tumor Primário (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado, ou é provado pela presença de células malignas no escarro ou no lavado brônquico, mas não é visualizado por imagem ou broncoscopia
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤ 3 cm em sua maior dimensão, rodeado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar (*i.e.*, não no brônquio principal)* • T1a Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão • T1b Tumor > 2 cm, mas ≤ 3 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 3 cm e ≤ 7 cm ou tumor com qualquer das seguintes características‡ • Envolve brônquio principal, ≥ 2 cm da carina • Invade pleura visceral • Associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar, mas não envolve todo o pulmão • T2a Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm em sua maior dimensão • T2b Tumor > 5 cm mas ≤ 7 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 7 cm ou um que invade diretamente qualquer uma das seguintes: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou • Tumor no brônquio principal <2 cm distal à carina*, mas sem o envolvimento da carina; ou • Atelectasia ou pneumonite obstrutiva associadas de todo o pulmão; ou • Nódulo(s) tumoral separado no mesmo lobo
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes: mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina; ou • Nódulo(s) tumoral separado em um lobo diferente ipsilateral
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos peribrônquicos ipsilateral e/ou hilares ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão direta
N2	Metástases em linfonodos mediastinais ipsilateral e/ou subcarinal(is)
N3	Metástase em linfonodos mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral, ou supraclavicular
Metástases Distantes (M)	
MX	Metástases a distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância • M1a Nódulo(s) tumoral separado em um lobo contralateral; tumor com nódulos pleurais ou derrame pleural (ou pericárdico) maligno† • M1b Metástases a distância

*A disseminação tumoral superficial de qualquer tamanho com seu componente invasivo limitado à parede brônquica, que pode-se estender proximalmente ao brônquio principal, é também classificado como T1.

†A maioria dos derrames pleurais (e pericárdicos) do câncer de pulmão são devidos a tumor. Em alguns pacientes, entretanto, vários exames citológicos de líquido pleural (pericárdio) são negativos para tumor, e o líquido não é hemorrágico nem é um exsudato. Quando estes elementos e o julgamento clínico consideram que o derrame não está relacionado com o tumor, o derrame deve ser excluído como um elemento de estadiamento, e o paciente deve ser classificado como T1, T2, T3 ou T4.

‡Tumores T2 com essas características são classificados T2a se ≤5 cm ou se o tamanho não pode ser determinado e T2b se > 5 cm, mas ≤7 cm.

Adaptado de Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al.*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2:706 – 714, 2007; and Edge SB, Byrd DR, Compton CC, *et al.*: AJCC cancer staging manual, ed 7, New York, 2010, Springer.)

Tabela 58-2

Classificação TNM – Agrupamento por Estádios da 7ª Edição do AJCC

				Sobrevida de 5 Anos (%)	
ESTÁDIO	T	N	M	ESTÁDIO CLÍNICO	ESTÁDIO PATOLÓGICO
Câncer oculto	TX	N0	M0	Não calculado	
0	Tis	N0	M0	Não calculado	
IA	T1a/b	N0	M0	50	73
IB	T2a	N0	M0	43	58
IIA	T2b	N0	M0	36	46
	T1a/b; T2a	N1	M0		
IIB	T2b	N1	M0	25	36
	T3	N0	M0		
IIIA	Qualquer T1; T2	N2	M0	19	24
	T3	N1/N2	M0		
	T4	N0/ N1	M0		
IIIB	T4	N2	M0	7	9
	Qualquer T	N3	M0		
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a/b	2	13

De Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al.*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2:706-714, 2007. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, *et al.*: AJCC Cancer Staging Manual, ed 7, New York, 2010, Springer.

O esquema de classificação dos linfonodos mediastinais e regionais é apresentado na Figura 58-12. Este mapa apresenta uma representação gráfica dos linfonodos mediastinais e pulmonares em relação a outras estruturas torácicas para dissecção ideal e marcação anatômica pelo cirurgião.

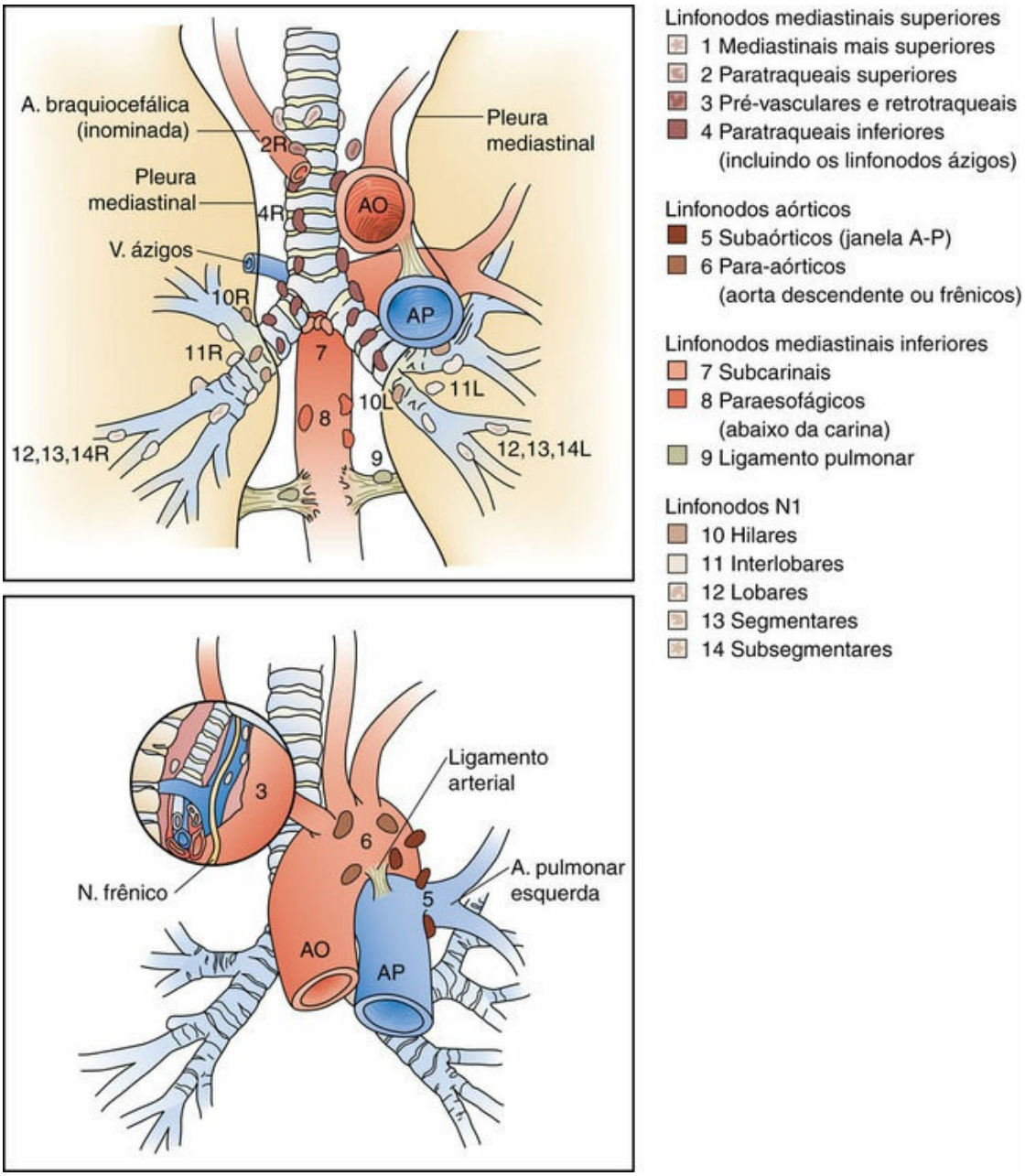


FIGURA 58-12 Localização e estação dos linfonodos regionais. AO, aorta; AP, artéria pulmonar. (De Mountain CF, Libshitz HI, Hermes KE: Lung Cancer: A Handbook for Staging, Imaging, and Lymph Node Classification. Houston, 1999, Mountain, pp 1-71.)

Tumor (T)

No projeto de estadiamento de câncer de pulmão do IASLC, mais de 18.000 pacientes tiveram um tumor T1 a T4 com dissecção dos linfonodos N0 e ressecção R0.[42] T1 foi dividido em T1a (≤2 cm) e T1b (>2 até 3 cm). T2 foi dividido em T2a (>3 até 5 cm) e T2b (>5 até 7 cm). T2c seria tumor com mais de 7 cm; no entanto, esses pacientes tinham uma sobrevida que foi estatisticamente semelhante para a sobrevida dos pacientes de T3. Então cânceres pulmonares maiores que 7 cm são classificados como T3.

Outros descritores T2, como a invasão pleural visceral e atelectasia parcial (menos de todo o pulmão), não puderam ser avaliados por causa do pequeno número de pacientes e dados inconsistentes. No atual sistema de estadiamento AJCC, nódulos no mesmo lobo foram classificados como T3, nódulos em um lobo diferente foram classificados como T4, e um nódulo em um lobo contralateral seria designado como M1a, a menos que haja evidência convincente para sugerir tumores primários sincrônicos.

Tumores T3 podem ser caracterizados como um tumor com invasão da pleura, pericárdio ou diafragma, um tumor endobrônquico a menos de 2 cm da carina, ou uma obstrução tumoral causando atelectasia de todo o pulmão e, como observado, dois nódulos no mesmo lobo.

Tumores T4 envolvem as estruturas mediastinais, como o coração, grandes vasos, esôfago e traqueia, bem como o corpo vertebral ou carina. Dois nódulos, cada um em dois lobos separados ipsilaterais, também são caracterizados como T4.

Metástase pleural, ou MPE, foi alterada de T4 (na sexta edição AJCC) para M1. Pacientes previamente classificados como um T4 clínico baseado em MPE, derrame pericárdico maligno ou nódulos pleurais, agora são classificados como M1 clínico baseado em péssima sobrevida que lembra muito mais pacientes com doença metastática.

Linfonodos (N)

A característica nodal e as designações não mudaram nas diretrizes atuais do AJCC.[43] Mais de 67.000 pacientes tiveram características do T, N e M, bem como uma descrição do tipo histológico e sobrevida; 38.265 pacientes tinham doença nodal clínica e 28.371 tiveram informações patológicas do estadiamento linfonodal. Estudos de estadiamento clínicos incluíram testes como imagens diagnósticas, TC e mediastinoscopia. Toracotomia para estadiamento foi excluída. PET não era amplamente utilizada internacionalmente nesta coorte durante este período. Um novo mapa linfonodal internacional foi proposto combinando os aspectos integrantes dos mapas japonês – Naruke e norte-americano – Mountain.[44] De nota especial, os autores propuseram regiões radiográficas para o localização de linfonodos mediastinais específicos, particularmente com integração com a TC, para orientar o estadiamento radiológico dos pacientes com NSCLC.

Metástases (M)

Metástases foram divididas em M1a e M1b.[45] Pacientes com metástase no pulmão contralateral apenas foram designados como M1a e metástases para regiões fora do pulmão ou pleura foram designadas como M1b. Um segundo nódulo no lobo ipsilateral não primário, anteriormente designado como M1, foi alterado para T4M0. Nessa situação, o paciente recebeu a benefício da dúvida na abordagem, isto porque pode representar um segundo primário.

Resultados do Tratamento do Câncer de Pulmão Segundo o Estádio

A escolha da terapia inicial, se terapia com uma única modalidade ou multimodal, depende do estádio clínico do paciente na apresentação e da disponibilidade de protocolos prospectivos. No entanto, as opções de tratamento podem variar mesmo entre os diferentes subgrupos de pacientes dentro do mesmo estádio clínico. O estadiamento pré-tratamento permanece o ponto crítico antes do início da terapia. Com os esforços atuais, as taxas de sobrevida de cinco anos por estádio patológico são 73% para estádios IA, 58% para IB, 46% para IIA, 36% para IIB, 24% para IIIA, 9% para IIIB e 13% para IV.[29] Tratamento para câncer de pulmão pode ser aproximadamente agrupado em três categorias principais:

1. Tumores estádios I e II estão contidos dentro do pulmão e podem ser completamente ressecados pela cirurgia. Recentemente, a radioterapia estereotáxica tem tido bons resultados iniciais em pacientes selecionados não passíveis de ressecção.[46]
2. Doença em estádio IV inclui doença metastática e geralmente não é tratada por cirurgia, exceto para pacientes que necessitam de tratamento cirúrgico paliativo. Terapias sistêmicas para doença metastática são comuns. Terapias-alvo têm fornecido a pacientes cuidadosamente selecionados excelentes resultados.
3. Os tumores ressecáveis estádios IIIA e IIIB são tumores localmente avançados com metástases para os linfonodos mediastinais ipsilaterais (estádio IIIA, N2) ou envolvendo estruturas mediastinais (T4N0M0). Estes tumores, pela sua natureza avançada, podem ser removidos mecanicamente com a intervenção cirúrgica; no entanto, a cirurgia não controla as micrometástases que existem no campo operatório, nem a doença sistêmica. Combinações de quimioterapia e radioterapia são usadas para doença localmente avançada ou antes da ressecção.

Carcinoma pulmonar deve ser ressecado quando a doença local pode ser controlada, a condição física do paciente pode tolerar a ressecção planejada e a reconstrução e a mortalidade operatória antecipada são menores que a sobrevida de cinco anos para o estádio específico. Condições como a síndrome da veia cava superior, invasão tumoral através do mediastino para a artéria pulmonar principal, metástases

linfonodais N3, doença pleural ou pericárdica maligna e metástases extratorácicas têm maior risco que o benefício para a maioria dos pacientes. Alguns centros têm tido bons resultados com ressecção e reconstrução da traqueia, átrio, grandes vasos ou outras estruturas mediastinais ou vertebrais. Essas são operações complexas que necessitam de equipes dedicadas durante o perioperatório e cuidado multidisciplinar. Pacientes com fístula traqueoesofágica por tumor de esôfago ou por carcinoma de pulmão têm uma expectativa de vida limitada. Cuidados paliativos devem ser considerado.

Terapia Local para Câncer de Pulmão de Células não Pequenas Inicial

NSCLC estádios I e II podem ser tratados com segurança apenas com cirurgia e dissecção dos linfonodos mediastinais e, na maioria dos pacientes, proporciona sobrevida a longo prazo.[47,48] Ressecção anatômica, lobectomia, com dissecção e amostragem dos linfonodos mediastinais sistemática, é o procedimento de escolha para o câncer de pulmão limitado a um lobo (Fig. 58-13). O American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) definiu uma estratégia de amostragem sistemática para linfonodos mediastinais específicos.[49] No mínimo, tecido nodal (não tecido adiposo) das estações 2R, 4R, 7, 8 e 9 para os cânceres do lado direito e estações 4L, 5, 6, 7, 8, e 9 para os cânceres do lado esquerdo deve ser coletado. Linfadenectomia mediastinal deve incluir a exploração e remoção dos linfonodos das estações 2R, 4R, 7, 8 e 9 para os cânceres do lado direito e estações 4L, 5, 6, 7, 8 e 9 para os cânceres do lado esquerdo.

RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA

DIAGNÓSTICO:
1) EXCISÃO LINFONODOS 4R: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
2) EXCISÃO LINFONODOS 2R: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
3) EXCISÃO LINFONODO PRÉ-CARINAL: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
4) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 4: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
5) EXCISÃO LINFONODO NÍVEL 2L: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
6) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 7: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
7) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 8: ENVOLVIDO PELO ADENOCARCINOMA METASTÁTICO.
8) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 11: 1 LINFONODO, NEGATIVA PARA MALIGNIDADE (0/1).
9) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 10: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.
10) PULMÃO, LOBO INFERIOR ESQUERDO, LOBECTOMIA: ADENOCARCINOMA POUCO DIFERENCIADO, SEMELHANTE AO ANTERIOR (VER S10-37167), TIPO PREDOMINANTEMENTE SÓLIDO, 4,9 CM NA MAIOR EXTENSÃO, INVADINDO A PLEURA VISCERAL; MARGENS DE RESSECÇÃO NEGATIVAS PARA MALIGNIDADE; PRESENÇA DE INVASÃO DE GRANDES VASOS; ENFISEMA CENTROACINAR.
11) EXCISÃO LINFONODOS NÍVEL 5: FRAGMENTOS DE LINFONODO, NEGATIVO PARA MALIGNIDADE.

COMENTÁRIOS: Esses achados correspondem a estádio patológico IIIA (pT2a, pN2, pM n/a), segundo a 7a Edição do AJCC.

Resumo dos Achados do Carcinoma Pulmonar

Tipo de amostra: lobectomia
Lateralidade: esquerda
Local do tumor: lobo inferior
Tamanho do tumor: 4,9 × 4,1 × 3,8 cm
Focalidade tumor: unifocal
Tipo histológico: adenocarcinoma
Grau histológico: pouco diferenciado
Invasão da Pleura Visceral: presente (confirmado com coloração de elastina)
Extensão direta do tumor: limitada aos pulmões e pleura visceral
Venosa (invasão de grandes vasos): presente
Arterial (invasão de grandes vasos): negativo
Linfático (invasão de vasos pequenos): negativo
Efeito do tratamento: n/a

Margens 1,1 cm a partir da margem do parênquima

Testes auxiliares:
Análise mutacional EGFR: sim
Análise mutacional KRAS: sim
Outros (especificar): ALK
Estadiamento patológico (pTNM): IIIA
Tumor primário: pT2a
Linfonodos regionais: pN2
Metástases a distância: pM n/a

FIGURA 58-13 Relatório estruturado da patologia de uma lobectomia inferior esquerda. O resumo dos achados do câncer de pulmão é útil na identificação de fatores críticos para o estadiamento patológico e que pode influenciar a sobrevida subsequentemente. Hoje, testes auxiliares para análise mutacional do EGFR, KRAS e ALK são feitos rotineiramente. Já existem agentes direcionados e outros estão sendo desenvolvidos, para tratamento de tumores com essas características.

Operações menores como ressecção em cunha ou segmentectomia podem ser consideradas para pacientes com alto risco para lobectomia.[50] Estudos clínicos prospectivos estão em andamento para avaliar o papel da cirurgia conservadora de parênquima, como cunha apenas em comparação com lobectomia em pacientes selecionados com pequenos tumores (NSCLC) periféricos. Estes estudos prospectivos estão avaliando o papel da ressecção em cunha, com ou sem braquiterapia com ^{131}I, ablação com radiofrequência e ressecção em cunha, em comparação com a radioterapia estereotáxica corporal.[51] Pacientes com NSCLC que invadem a parede torácica podem ser ressecados com lobectomia e a ressecção da parede torácica em bloco.

Outras modalidades de controle local incluem radioterapia estereotáxica corporal (SBRT).[46] Tratamento com 54 Gy em três frações parece ser bem tolerado, com bons resultados iniciais. Estudos clínicos prospectivos (ACOSOG Z4099/RTOG 1021) estão em andamento para avaliar pacientes de alto risco

(incapazes de tolerar uma lobectomia) com NSCLC inicial randomizados entre ressecção em cunha e SBRT.

Terapia Neoadjuvante e Adjuvante

Câncer pulmonar em estádio avançado, particularmente com disseminação linfonodal, tipicamente não pode ser considerado uma doença tratada efetivamente com uma única modalidade. Sobrevida após ressecção pode ser melhorada em pacientes selecionados com quimioterapia adjuvante. O International Adjuvant Lung Trial (IALT)[52] recrutou 1.867 pacientes com NSCLC estádios I e II completamente ressecados. Esses pacientes foram randomizados para observação ou quimioterapia. A radioterapia foi realizada a critério da instituição. O grupo de tratamento recebeu um dos quatro regimes adjuvantes duplos baseados em cisplatina.[53] A sobrevida aumentou em 5% no grupo de quimioterapia adjuvante. Todos os pacientes estadiados como IB a IIB foram então considerados para a quimioterapia adjuvante após ressecção.[47]

A operação isolada para câncer de pulmão estádio IIIA (N2), IIIB, ou IV raramente é realizada; no entanto, pacientes selecionados podem se beneficiar de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento.[54] Ressecção de metástase cerebral isolada é justificada para melhora nos sintomas, qualidade de vida e sobrevida. O tumor pulmonar primário pode então ser tratado de acordo com o estádio T e N. É necessário tratamento adicional além da ressecção.

Mesmo com ressecção completa, os pacientes com NSCLC ressecável têm péssima sobrevida. Terapia pré-operatória (indução ou neoadjuvante) tem sido avaliada; paclitaxel e carboplatina pré--operatória seguidas por cirurgia foram comparadas com a cirurgia isolada em pacientes com NSCLC estádio inicial. Sobrevida mediana global (SG) foi de 41 meses no braço apenas com cirurgia e 62 meses no braço com quimioterapia pré-operatória (taxa de risco [HR], 0,79; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,60 a 1,06; $P = 0,11$). Sobrevida mediana livre de progressão foi de 20 meses para a operação isolada e 33 meses para quimioterapia pré-operatória (HR, 0,80; 95% IC, 0,61 a 1,04; $P = 0,10$). Sobrevida global e sobrevida livre de progressão (PFS) foram maiores com quimioterapia pré-operatória, embora as diferenças não tenham atingido significância estatística.[55]

Quimiorradioterapia de indução foi avaliada para o tratamento de NSCLC estádio clínico IIIA (N2).[56] Em um estudo fase III, quimioterapia e radioterapia concomitantes seguidas de ressecção foram comparadas com quimioterapia-padrão e radioterapia definitiva concomitantes sem ressecção. A sobrevida global mediana foi semelhante nos dois grupos (≈23 meses). PFS foi melhor no grupo cirúrgico (mediana, 12,8 *versus* 10,5 meses; $P = 0,017$). Os autores notaram que pneumectomia foi associada a resultados desfavoráveis e OS foi melhor para pacientes submetidos à quimiorradioterapia de indução e lobectomia. Em pacientes selecionados com NSCLC estádio IIIA quimiorradioterapia de indução seguida por ressecção é um tratamento alternativo à quimiorradioterapia isoladamente.

Pacientes com câncer no ápice do pulmão e extensão local para o estreito torácico podem ter dor no ombro e braços, síndrome de Horner e ocasionalmente parestesia na distribuição do nervo ulnar da mão (quarto e quinto dedos; Fig. 58-14). Os pacientes com todas essas características podem ser classificados como tendo síndrome de Pancoast. A dor é procedente das raízes nervosas C8 e T1. O envolvimento dos nervos simpáticos pode resultar em síndrome de Horner – miose, ptose, anidrose e enoftalmia. Tipicamente, a primeira, a segunda e terceira costelas estão envolvidas e requerem ressecção, mas a coluna óssea e os espaços intraforaminais também podem estar envolvidos. É necessário realizar uma RM juntamente com a TC, para o planejamento do procedimento cirúrgico. Terapia pré-operatória inclui quimiorradioterapia.[57,58]

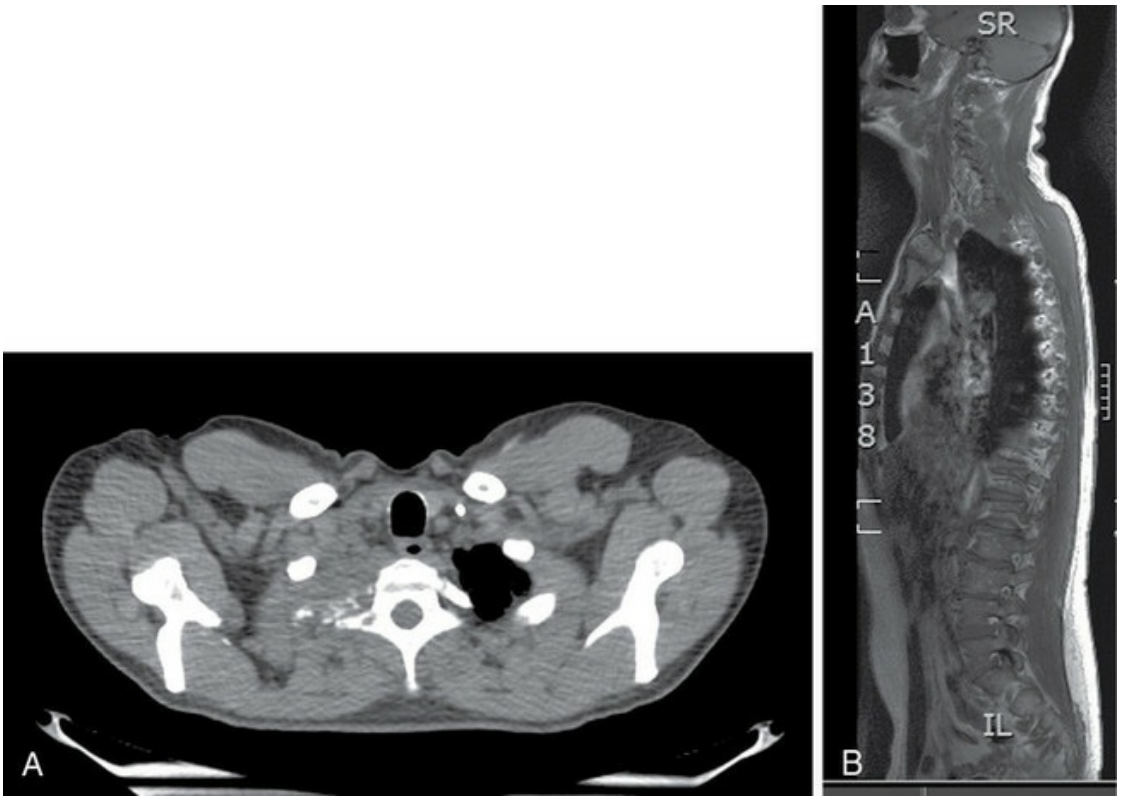


FIGURA 58-14 O paciente é um homem de 50 anos de idade com um tumor do sulco superior direito. Exames de imagens revelaram massa apical direita. Biópsia transtorácica foi positiva para adenocarcinoma pouco diferenciado (carcinoma de pulmão não pequenas células). O ultrassom endobrônquico para estadiamento mediastinal foi negativo. Indução com quimiorradioterapia foi dada com 48 Gy em 24 frações em um mês com quimioterapia (carboplatina AUC de 5 + pemetrexed 500 mg/m^2). **A,** TC do tórax demonstra que a massa está presente no ápice do tórax com destruição completa da face posterior da segunda costela direita e erosão cortical do corpo vertebral T2 direito secundário à massa. O paciente tem a mão esquerda dominante. **B,** A RM da coluna torácica demonstra massa pulmonar apical direita, consistente com um tumor de Pancoast envolvendo a face lateral direita do corpo vertebral T2, faceta articular e processos transversos. Também houve extensão para o forame neural e o comprometimento das raízes nervosas à direita em T1-2 e T2-3. Não houve nenhuma extensão para o canal central ou o envolvimento da medula espinal; TC da cabeça: nenhum achado agudo envolvendo o cérebro. A ressecção completa foi realizada com duas equipes cirúrgicas: cirurgia torácica e neurocirurgia. O tumor foi ressecado com lobectomia superior direita em bloco com parede torácica e uma porção do corpo vertebral. A estabilização da coluna foi necessária.

Tratamento da Doença Metastática

Doença metastática (NSCLC estádio IV) é geralmente incurável.[59] Desempenho e qualidade de vida caem. Pacientes e familiares devem ser informados sobre o diagnóstico e possíveis resultados do tratamento. As decisões de tratamento devem respeitar os desejos do paciente e familiares e expectativas realistas devem ser estabelecidas e monitoradas durante o tratamento.

A quimioterapia utilizando a combinação de uma platina com outra droga foi bem tolerada e associada a uma melhora modesta na sobrevida.[53] A adição de bevacizumab (um anticorpo monoclonal contra o

receptor do fator de crescimento endotelial vascular) à paclitaxel e carboplatina tem melhor sobrevida em comparação com os pacientes tratados apenas com paclitaxel e carboplatina.[60] Quimioterapia de indução seguida pela radioterapia parece melhorar a sobrevida em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado e não ressecáveis, conforme demonstrado em estudos randomizados prospectivos.[61] Nesses estudos, combinação com quimioterapia à base de cisplastina apresentou melhora na sobrevida. Estratégias adicionais para identificar as características moleculares do tumor como parte do estadiamento inicial também podem melhorar a sobrevida através da criação de melhores modelos para o tratamento do NSCLC. Avanços na biologia tumoral tornaram disponíveis marcadores preditivos de resposta às mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)[62] e da quinase do linfoma anaplásico (ALK), uma proteína quimérica originalmente identificada no linfoma anaplásico de grandes células.[63] Estes estudos concentraram esforços para descobrir mutações genéticas-alvo em cânceres pulmonares específicos. Mutações no gene *EGFR* predizem fortemente a resposta aos inibidores do EGFR. Ensaios clínicos têm demonstrado sobrevida livre de progressão significativa em pacientes com NSCLC metastático tratado com gefitinib e quimioterapia dupla com base em platina, em comparação com a quimioterapia isolada.[64,65] Terapias-alvo em adição a outra droga ou isoladamente, podem limitar a toxicidade e melhorar os resultados em comparação com esquemas quimioterápicos atuais.

Surgem questões relacionadas a qualidade de vida em pacientes com NSCLC metastático. Ocorrem dispneia pelo MPE, síndrome da veia cava superior, fístula traqueoesofágica, metástases ósseas e dor. Nutrição e hidratação se tornam problemas significativos. A paliação dos sintomas pode ser realizada com bons resultados.[66]

Traqueia

A posição da traqueia pode ser de até 50% cervical, com hiperextensão no paciente jovem. A localização da carina se dá no nível do ângulo de Louis, anteriormente, e no nível da vértebra T4, posteriormente. A estenose da traqueia implica prejuízos funcionais significativos. Uma traqueia normal de 2 cm tem uma velocidade de pico de fluxo expiratório de 100%. Uma abertura de 10 mm fornece uma velocidade de pico de fluxo expiratório de 80%. Com 5 a 6 mm, é obtida apenas uma taxa de fluxo expiratório de 30%. A traqueostomia é uma das operações mais comumente realizadas. A traqueostomia percutânea é frequente,[67] embora procedimentos abertos possam ser selecionados. A infecção e a inflamação são causas incomuns de obstrução traqueal.

Neoplasias primárias da traqueia[68,69] incluem o CCE em aproximadamente dois terços dos pacientes e o carcinoma adenoide cístico em outros pacientes. O CCE pode ser focal, difuso ou múltiplo. A aparência física pode ser exofítica ou ulcerada. Um terço destes tumores traqueais primários tem extensa disseminação local, ou metástases, na apresentação inicial. O carcinoma adenoide cístico (previamente chamado *cilindroma*) apresenta propensão para disseminação intramural e perineural. No carcinoma adenoide cístico as margens negativas são importantes. A avaliação das margens com controle através de biópsia de congelação deve ser realizada na ressecção da estenose. As características clínicas incluem dispneia aos esforços, sibilos, tosse com ou sem hemoptise e infecções pulmonares recorrentes.

O comprometimento da traqueia por carcinoma broncogênico extenso localmente pode contraindicar a ressecção. O comprometimento da traqueia causado por contiguidade de carcinoma esofágico pode necessitar de tratamento paliativo ou *stent*.

Trauma Traqueal

A lesão penetrante na traqueia em geral é cervical; as lesões penetrantes que envolvem a traqueia mediastinal muitas vezes são letais. As lesões cervicais penetrantes não raramente envolvem o esôfago, e a lesão esofágica associada deve ser excluída pelo esofagograma com bário ou esofagoscopia. Pode ser necessária uma exploração do pescoço. O trauma contuso ao pescoço ou à traqueia pode produzir lacerações, secções ou lesões por esmagamento tanto da traqueia cervical quanto da mediastinal. As características clínicas de uma lesão traqueal são sugeridas pela presença de ar no subcutâneo do pescoço, insuficiência respiratória e hemoptise. O diagnóstico é feito pela broncoscopia. O manuseio anestésico com máscara laríngea pode ser útil para o exame inicial para uma visualização completa das vias aéreas antes da entubação endotraqueal. O reparo primário da lesão traqueal pode ser conseguido com exploração cervical. Ruptura brônquica pode necessitar de uma toracotomia. A toracotomia direita

proporciona excelente visualização da carina e brônquio principal esquerdo proximal.

Estenose traqueal pós-entubação pode ocorrer devido à irritação laríngea ou traqueal pelo tubo endotraqueal. Tubos endotraqueais com balonete de baixa pressão reduziram a necrose de pressão. A estenose traqueal pode se apresentar com dispneia de esforço, estridor ou sibilância, que é facilmente observada e talvez episódios de obstrução por pequenas quantidades de muco. No entanto, o manuseio emergencial da obstrução pode incluir sedação, ar umidificado ou epinefrina racêmica por nebulizador. Além disso, a dilatação sob anestesia geral pode ser útil.

A fístula traqueoesofágica adquirida é o resultado de uma entubação prolongada com erosão posterior. O reparo envolve a separação da traqueia e esôfago, reparo do trajeto fistuloso e interposição de tecido normal, como os músculos, entre as duas estruturas.

A fístula traqueoinominada pode resultar de uma erosão pelo uso prolongado de um balonete inferior e anteriormente à traqueia. Um estoma inapropriadamente baixo pode aumentar ainda mais a probabilidade de erosão direta da traqueia pela artéria inominada. A extremidade do tubo endotraqueal pode predispor a erosões ou granulomas dentro da traqueia. A fístula traqueo inominada pode se apresentar com hemorragia exsanguinante súbita ou com uma ou mais hemorragias sentinelas. A investigação destes episódios de hemorragias sentinelas é imperativa.

O tratamento cirúrgico dos problemas traqueais pode ser complexo. A anestesia geral inalatória é empregada, e a indução poderá levar um longo tempo se a estenose for pronunciada. O paciente deve ser mantido respirando espontaneamente, se possível. Se a estenose for menor que 5 a 6 mm, a dilatação pode ser necessária com o broncoscópio rígido antes de passar um tubo endotraqueal. Isto pode ser realizado com uma broncoscopia rígida. Se a estenose for mais de 5 a 6 mm, o tubo endotraqueal pode ser posicionado até um ponto acima da estenose para indução. Estenoses subglóticas precisam ser dilatadas para entubação. O tubo endotraqueal frequentemente passa ao longo dos tumores.

A abordagem cervical geralmente é usada para tumores da metade superior da traqueia, e todas as estenoses benignas da traqueia, pois estas geralmente ocorrem como resultado da colocação de tubo endotraqueal. Ocasionalmente, pode ser necessário abrir o esterno superior (Fig. 58-15). A toracotomia – posterolateral (quarto interespaço) é usado para tumores da metade inferior da traqueia, e reconstrução da carina. Broncoscopia rígida para diagnóstico, biópsia, dilatação, ou morcelização do tumor ou outras modalidades de tratamento, como o tratamento com laser, podem ser necessárias se o tumor não puder ser imediatamente ressecado (Fig. 58-16).

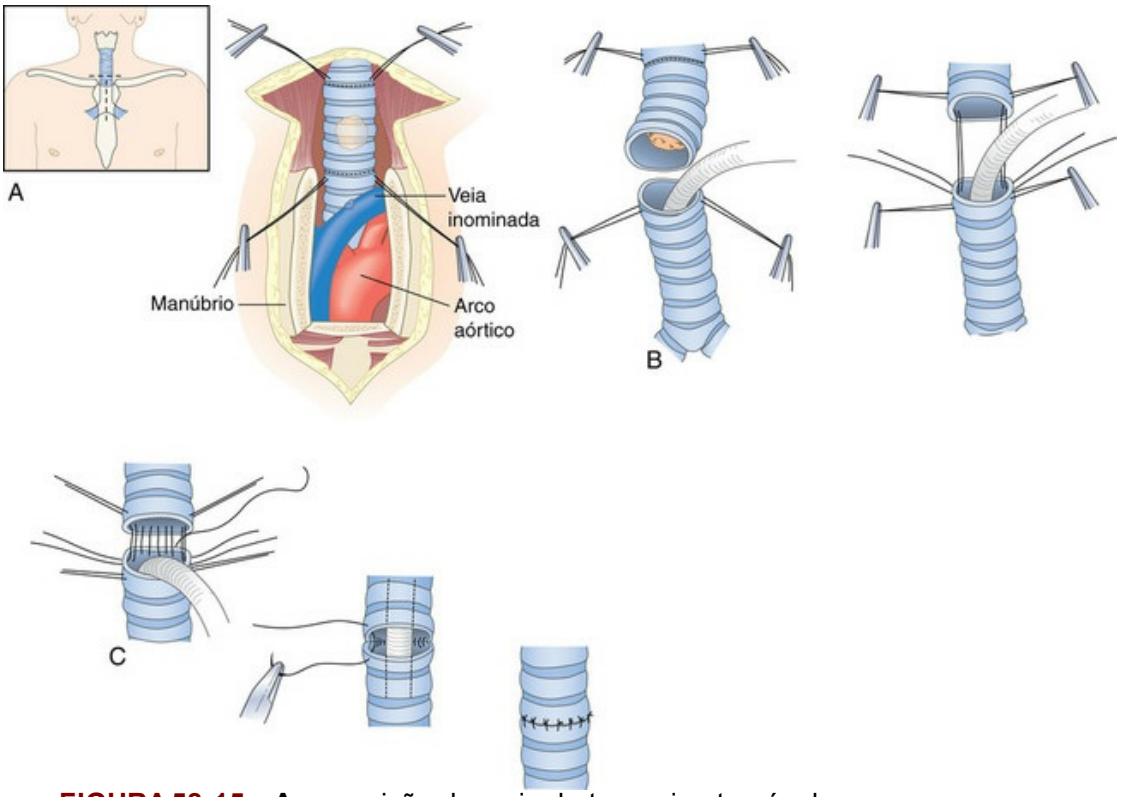


FIGURA 58-15 **A,** exposição do meio da traqueia através de uma incisão cervical e esternotomia parcial. A extensão da ressecção foi marcada com pontos de sutura. **B,** Após a secção distal, um tubo endotraqueal aramado e estéril é introduzido. Após a ressecção proximal, duas suturas são feitas nas margens dos anéis cartilaginosos. Uma sutura contínua, simples completa a anastomose da parede membranosa. **C,** Neste ponto, o tubo endotraqueal original é posicionado na parte distal da traqueia, de modo que a anastomose possa ser completada com suturas interrompidas, simples entre os anéis cartilaginosos.

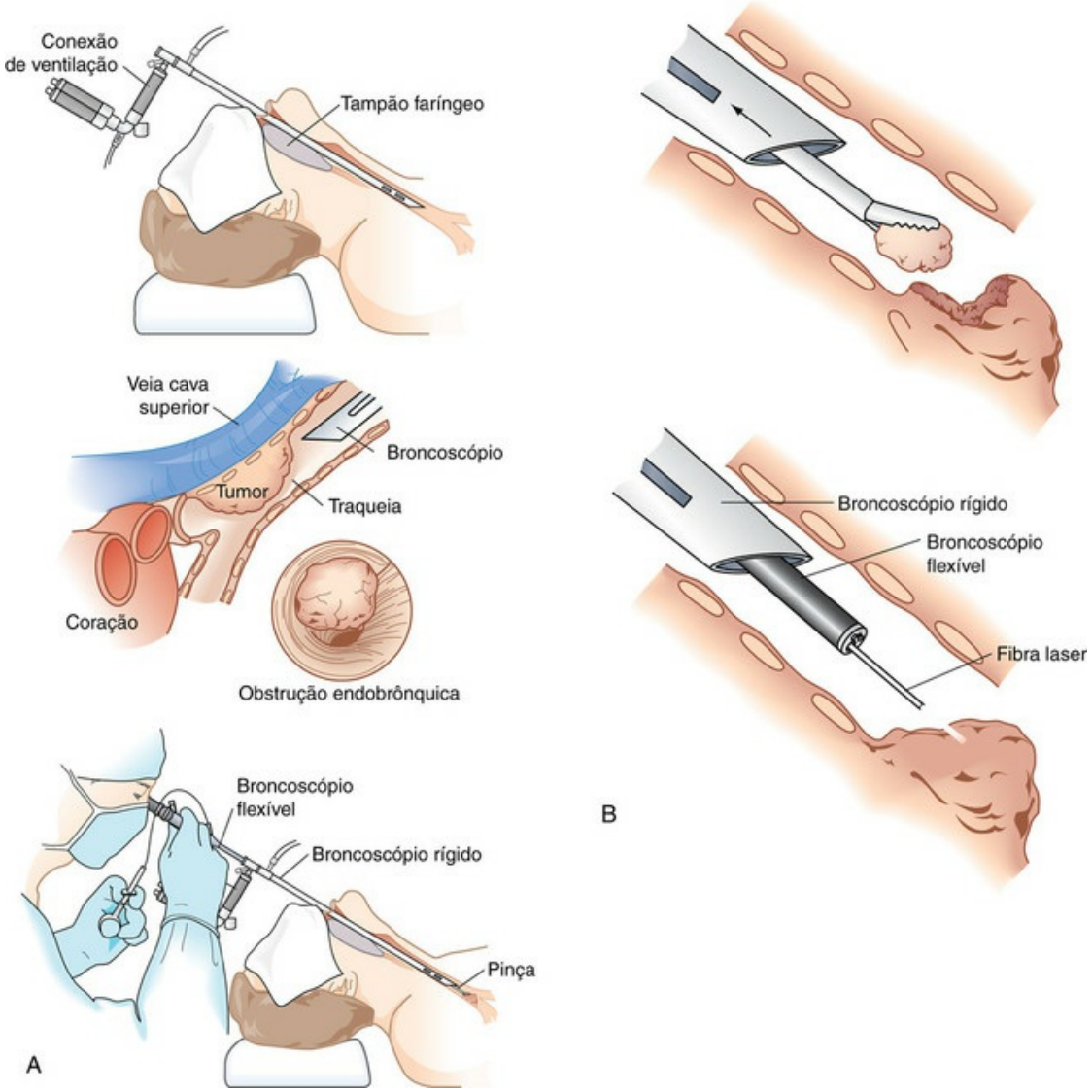


FIGURA 58-16 **A,** Técnica apropriada para a broncoscopia rígida em um paciente com uma massa traqueal. *Superior*, Tamponamento da faringe é mostrado aqui e usado para proteger o esôfago. O cirurgião deve ser cauteloso, porque o tamponamento pode mover-se e pode obstruir a laringe. Remoção completa do tamponamento no final da operação é realizada. *No meio*, É mostrado um tumor quase completamente obstrutivo. *Parte inferior*, Coloca-se um broncoscópio flexível na luz do broncoscópio rígido para a biópsia. Isto protege a via aérea. **B,** Uma técnica para a ressecção endoscópica de uma massa traqueal com um broncoscópio rígido sem (*no alto*) e com (*inferior*) uso de *laser*. (De Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G, Fried MP: Laser resection of endobronchial lesions: Use of the rigid and flexible bronchoscopes. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg 3:93, 1992.)

Em geral, a quantidade máxima de traqueia que pode ser ressecada é de aproximadamente 5 cm, mas varia de pessoa para pessoa. Várias técnicas são usadas para mobilizar a traqueia e fazer um reparo sem tensão excessiva sobre a anastomose. Abordagem cervical anterior, mais a mobilização da traqueia e flexão do pescoço, podem permitir 4 a 5 cm de ressecção traqueal. Uma liberação supra-hióidea pode permitir 1 cm de comprimento adicional. Mobilização do hilo direito, juntamente com a divisão do pericárdio ao redor do hilo direito, pode permitir 1,4 cm adicionais.

A estenose da laringe subglótica ou uma estenose cricoide é um procedimento técnico desafiador. Os nervos recorrentes inervam a laringe logo superiormente à cricoide posterolateral de cada lado. Se as

lesões traqueais apenas comprometerem a superfície anterior, a cricoide anterior pode ser removida e a traqueia distal biselada para se parear aos defeitos. Esta manobra poupa os nervos laríngeos recorrentes. Com o comprometimento circunferencial, pode ser necessário realizar laringectomia.

A reconstrução da parte inferior da traqueia é realizada no quarto espaço intercostal direito. Realiza-se a entubação da traqueia distal ou do brônquio principal esquerdo. A reconstrução da carina geralmente é realizada para tumores e é a opção mais viável de reconstruções alternativas.

As contraindicações ao reparo traqueal incluem: (1) problema laríngeo tratado inadequadamente, que não inclui a paralisia de uma prega vocal; (2) necessidade de suporte ventilatório ou traqueostomia permanente para pacientes com esclerose amiotrófica lateral, miastenia *gravis* ou tetraplegia; (3) uso de esteroides em altas doses; e (4) traqueostomia inflamada ou recente. Reserva pulmonar ruim não é contraindicação para o reparo em pacientes que foram desmamados do respirador.

Infecções pulmonares

Infecções pulmonares, necessitando de intervenções cirúrgicas são raras em comparação com infecções do espaço pleural. As características clínicas são similares às da pneumonia, incluindo febre, tosse, leucocitose, dor pleurítica e produção de escarro. Pergunta-se especificamente ao paciente sobre a aspiração de um corpo estranho. A avaliação inclui radiografia de tórax e, frequentemente, a TC do tórax e abdome superior. A broncoscopia pode ser realizada para aspirar secreções e, quando se suspeita do diagnóstico, para afastar câncer, corpos estranhos ou estenoses brônquicas. Podem ser obtidas culturas para facilitar o tratamento com antibiótico. O tratamento médico deve ser otimizado; isto inclui abstinência do cigarro, drenagem postural, medicações broncodilatadoras e antibióticos orais.

Bronquiectasia

A bronquiectasia é uma infecção da parede brônquica e do pulmão circunjacente com gravidade suficiente para causar a destruição e a dilatação das vias aéreas. Esta condição está diminuindo em frequência e em gravidade com o uso dos antibióticos. Existem numerosos fatores predisponentes, como a fibrose cística, a deficiência de α_1-antitripsina, diversos estados de imunodeficiência, a síndrome de Kartagener (sinusite, bronquiectasia, *situs inversus* e hipomotilidade ciliar) e obstrução brônquica por um corpo estranho, linfonodos extrínsecos que comprimem os brônquios, neoplasias ou tampões mucosos. A distribuição ocorre primariamente nos segmentos basais dos lobos inferiores. As alterações destrutivas e a dilatação dos brônquios acompanham a infecção. A hemoptise maciça é rara. Frequentemente, os sintomas podem ser controlados com o tratamento clínico, como antibioticoterapia crônica e drenagem postural. Na doença limitada a apenas um lobo o melhor tratamento é o cirúrgico. Se existirem bronquiectasias bilaterais, o tratamento clínico deverá ser continuado.

Abscessos Pulmonares

A incidência de abscesso pulmonar está diminuindo em frequência como resultado do uso de antibióticos. Um abscesso pulmonar pode ocorrer por uma infecção em um brônquio obstruído. A bacteremia por *Staphylococcus*, frequentemente, está associada a abscesso pulmonar. A pneumonia necrosante pela *Klebsiella* spp. pode rapidamente destruir o pulmão envolvido com mínima reação circunjacente. A ruptura de um abscesso pulmonar pode dar origem a um empiema e a um pneumotórax. O abscesso pulmonar também pode estar superposto a anormalidades estruturais, como cisto broncogênico, sequestro, bolha ou cavidades por tuberculose e fungos. A radiografia de tórax e TC de tórax podem demonstrar um nível hidroaéreo dentro da cavidade do abscesso.

O diagnóstico diferencial de um nível hidroaéreo mediastinal ou torácico inclui empiema loculado, divertículo epifrênico e uma cavidade por tuberculose ou fungo ou câncer de pulmão com cavitação (geralmente o carcinoma de células escamosas). As cavidades tuberculosas e fúngicas não retêm fluido, portanto, um nível hidroaéreo não está presente. Entretanto, podem conter resíduos ou uma bola fúngica. Infecção por *Aspergillus* spp. pode-se manifestar dessa maneira. O tratamento clínico é com antibióticos e cuidados pulmonares (p. ex., reexpansão). Broncoscopia pode ser usada no tratamento para ajudar diretamente na drenagem da cavidade através do cateterismo transbrônquico da cavidade. A maioria dos pacientes (85% a 95%) responde ao tratamento clínico com redução rápida do líquido, colapso das paredes e completa cicatrização em três a quatro meses. Os pacientes com sintomas de longa duração, com mais de três meses antes do tratamento ou com cavidades maiores do que 4 a 6 cm apresentam menor probabilidade de resposta.

Terapia cirúrgica é indicada para a cavidade persistente (≥2 cm e espessas), incapacidade de eliminar a sepse após oito semanas de terapia, hemoptise e exclusão de câncer. Se um abscesso pulmonar se romper para cavidade pleural, uma simples drenagem é suficiente, e o paciente é tratado para o empiema ou fístula broncopleural. A lobectomia é em geral necessária; a taxa de mortalidade é de 1% a 5%. Às vezes, pode ser necessária uma drenagem externa em pacientes criticamente enfermos se já ocorreu uma sínfise pleural.

Outras Doenças Broncopulmonares

Alterações broncopulmonares causadas por doença inflamatória dos linfonodos geralmente são o resultado de tuberculose ou histoplasmose. Podem ocorrer atelectasia lobar, hemoptise ou broncolitíase. Doença compressiva brônquica geralmente ocorre no lobo médio. Mais de 20% são causadas por câncer. Esta condição resulta em infecções de repetição na mesma área do pulmão, que em geral responde a antibióticos. A broncoscopia é essencial para se descartar o câncer ou corpo estranho e para avaliar a presença de uma estenose. É necessária terapia clínica para tratar a infecção. A intervenção cirúrgica é indicada no tratamento da broncoestenose, da bronquiectasia irreversível ou de infecções recorrentes e graves.

A broncolitíase é um nódulo calcificado intimamente aderido a um brônquio. Pode ocorrer uma hemoptise mesmo com uma radiografia de tórax negativa. Um sangramento súbito causado pela erosão de uma pequena artéria brônquica ou da mucosa por uma espícula no nódulo calcificado causa esta hemoptise. Ocorre sangramento vermelho-vivo; geralmente cessa com sedação e antitussígeno. Este tipo de hemoptise quase nunca é maciça (≥600 mL em 24 horas). A broncoscopia é possível durante um episódio de sangramento para localizar o sítio de sangramento. Devem ser excluídas lesões nasais ou faríngeas ou hematêmese proveniente de uma fonte gastrointestinal (GI).

A pneumonia em organização pode substituir o parênquima pulmonar por um tecido cicatricial ou uma atelectasia persistente, ou uma consolidação. Se a sombra ou massa persiste além de seis a oito semanas, a ressecção é realizada para excluir carcinoma. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia, anomalia congênita e aneurisma da aorta.

Infecções Micobacterianas

A tuberculose infecta cerca de 7% dos pacientes expostos e se desenvolve em 5% a 10% dos pacientes infectados. Inicialmente ocorre uma infecção primária. A resposta exsudativa progride para uma necrose caseosa. A tuberculose pós-primária tende a ocorrer nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores. A cicatrização ocorre com fibrose e retração. Uma caseificação extensa com cavidade pode ocorrer precocemente. Áreas coalescentes de necrose caseosa podem formar cavidades. Frequentemente, ocorrem septações e lobulações incompletas. Erosões de septações irrigadas pelas artérias brônquicas causam hemoptise e podem ser infectadas secundariamente.

O tratamento clínico é com isoniazida (INH), rifampicina, etambutol, estreptomicina ou pirazinamida.[70] A broncoscopia pode ser necessária para pacientes que não respondem ao tratamento clínico. O câncer deve ser excluído, se há massa recém-identificada na radiografia de tórax, mesmo com um teste cutâneo positivo para a tuberculose e escarro positivo para o bacilo acidorresistente.

Terapia cirúrgica pode ser considerada quando o tratamento clínico falha e escarro persistentemente tuberculose positivo permanece, assim como quando sequelas cirurgicamente corrigíveis de tuberculose podem ser potencialmente perigosas para o paciente.[71,72] Isto não é o mesmo tratamento para micobactérias atípicas; muitos desses pacientes permanecem clinicamente bem, mesmo com escarro positivo. Indicações para cirurgia incluem os seguintes:

1. Cavidade positiva aberta após três a seis meses de tratamento clínico, especialmente se micobactéria resistente
2. Destruição pulmonar, atelectasia, bronquiectasia, broncoestenose passíveis de ressecção
3. Cavidades negativas abertas se de paredes espessas, resposta lenta ou paciente não confiável
4. Exclusão de câncer
5. Hemoptise recorrente ou persistente, se mais de 600 mL de sangue são perdidos em 24 horas ou menos

Opções cirúrgicas incluem a ressecção, com preservação do tecido pulmonar bom. Complicações cirúrgicas dobram se o escarro é positivo para *Mycobacterium tuberculosis* e reduzem se o tecido pulmonar remanescente estiver completamente expandido dentro do tórax. As complicações infecciosas incluem o empiema, a fístula broncopleural, a disseminação endobrônquica da doença e estão associadas a uma maior taxa de mortalidade. A infecção tuberculosa do espaço pleural, sem destruição pulmonar, é

tratada primariamente por meios clínicos.

A toracoplastia ou interposição de retalho muscular pode ser usada para controlar o espaço pleural residual pós-empiema. Terapia de colapso, com toracoplastia ou plombagem, raramente é usado para tratar doença parenquimatosa sozinha.

Infecções Fúngicas e Parasitárias

O tratamento cirúrgico das infecções fúngicas inclui o diagnóstico e o tratamento das complicações da doença fúngica. Frequentemente, o câncer precisa ser excluído, ou outras condições infecciosas ou benignas confirmadas. Pode-se considerar o tratamento clínico como abordagem inicial para as doenças fúngicas nos pulmões e como parte do tratamento global do paciente.

Os pacientes imunocomprometidos sofrem de aspergilose como a infecção oportunística mais frequente, seguida pela candidíase, nocardiose e mucormicose. Os pacientes habituais, ou imunocompetentes, podem ser afetados por histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose. Ambos os grupos podem ser afetados pela actinomicose e a criptococose. Embora a *Nocardia* e *Actinomyces* spp. sejam bactérias, geralmente são discutidas juntamente com as infecções fúngicas. O diagnóstico é frequentemente feito pelo exame do escarro usando preparações de hidróxido de potássio (Fig. 58-17). As culturas têm um péssimo resultado e podem levar algum tempo para que os resultados sejam obtidos; a citologia com o esfregaço de Papanicolaou pode ser melhor. Coloração com metenamina de prata é usada para avaliação microscópica. A maioria das infecções são autolimitadas e não requerem tratamento. Os agentes antifúngicos intravenosos ou orais podem ser usados para o tratamento destas doenças.

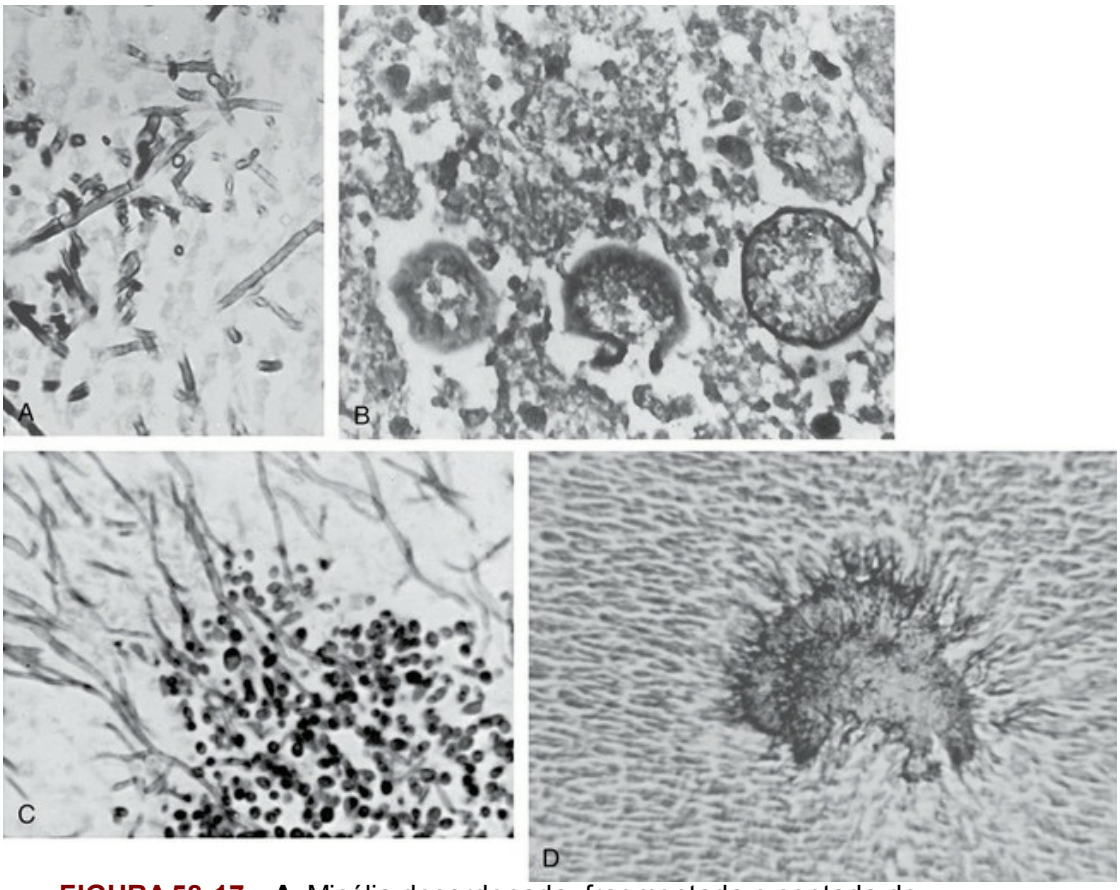


FIGURA 58-17 **A,** Micélia desordenada, fragmentada e septada de *Aspergillus fumigatus*. **B**, Cortes microscópicos de um granuloma coccidioide (400 ×) mostra esférulas empacotadas com endosporos. **C**, *Candida albicans* com formas micelial e leveduriformes. **D**, Grânulo actinomicótico mostra ramificação de filamentos de uma colônia microscópica de *Actinomyces israelii* (Coloração de Gomori, 250 ×). (**A** e **C,** de Takaro T: Thoracic mycotic infections. In Lewis' Practice of Surgery. New York, 1968, Hoeber Medical Division, Harper & Row. **B,** de Scott S, Takaro T: Thoracic mycotic and actinomycotic infections. In Shields TW [ed]: General thoracic surgery, ed 4, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins.)

Aspergilose é uma infecção oportunista, caracterizada por septos grosseiros fragmentados e hifas (Fig. 58-17*A*). Existem três tipos de aspergilose — aspergiloma, aspergilose pulmonar invasiva e aspergilose broncopulmonar alérgica. Aspergiloma é a forma mais comum de aspergilose. O fungo coloniza uma cavidade pulmonar existente, comumente uma cavidade por tuberculose. A radiografia de tórax pode demonstrar uma radiotransparência crescente ao lado de uma massa arredondada. Cavidades podem-se formar por causa da destruição do parênquima pulmonar subjacente e debris e hifas podem coalescer e formar uma bola fúngica, que fica livre na cavidade e pode mover-se com alteração na posição do paciente. Invasão e destruição dos vasos sanguíneos parenquimatosas ocorrerem nesta cavidade. Pacientes com bola fúngica, aspergiloma, são de alto risco para hemorragia fatal, e são tratados agressivamente e se submetem à ressecção, quando possível.[73] Envolvimento e destruição dos vasos sanguíneos parenquimatosos ocorrem. A ressecção profilática é controvertida, embora alguns autores recomendem a ressecção, se a doença estiver presente em pacientes de baixo risco. Cirurgia é indicada para tratamento ou hemoptise maciça ou recorrente, ou para afastar a possibilidade de neoplasia.[74] O procedimento de escolha é a lobectomia. A operação pode ser complexa, com uma resposta inflamatória significativa no hilo. A aspergilose invasiva ocorre em pacientes imunocomprometidos e apresenta-se com dor torácica, tosse e hemoptise. O tratamento é primariamente clínico, embora a biópsia de pulmão possa ser necessária para o diagnóstico. A aspergilose alérgica é diagnosticada por broncoscopia, e representa a

reação alérgica à colonização crônica com fungos. Geralmente é tratada clinicamente. Em casos raros, a ressecção é realizada para as bronquiectasias localizadas.

A histoplasmose é a mais comum de todas as infecções fúngicas nos Estados Unidos e geralmente é uma doença fúngica sistêmica grave.[75] Infecção por *Histoplasma capsulatum* é endêmica nos vales dos rios Mississippi e Ohio, bem como partes do sudoeste dos Estados Unidos. Uma elevada percentagem de pacientes é afetada, geralmente com uma forma subclínica desta doença. Um inóculo, da forma micelial encontrada no solo, materiais em decomposição e guano de morcego ou de pássaro, pode produzir uma doença pneumônica aguda em hospedeiros imunocompetentes e, em geral, resolve-se sem tratamento específico. A forma em levedura existe nos macrófagos, ou dentro do citoplasma dos alvéolos. O exame patológico demonstra granulomas (semelhantes à tuberculose) ou granulomas epitelioides caseosos. A reação linfogênica ao *Histoplasma* causa aumento dos linfonodos mediastinais e pode acarretar uma síndrome do lobo médio, bronquiectasia, divertículo de tração esofagiano, broncolitíase com hemoptise, fístula traqueoesofágica, pericardite constritiva, mediastinite fibrosante com síndrome da veia cava superior ou outros problemas relacionados com a compressão das estruturas mediastinais. Além dos sintomas compressivos, a linfadenopatia causada por histoplasmose pode confundir a avaliação radiológica dos linfonodos mediastinais em pacientes com câncer de pulmão e pode complicar a ressecção pulmonar.

A coccidiodomicose é endêmica no sudoeste e está localizada no solo. Ela fica em segundo lugar apenas para a histoplasmose em frequência. Inalação do organismo resulta em uma doença pulmonar primária que é geralmente autolimitada (Fig. 58-17*B*). Em áreas endêmicas, a coccidiodomicose é uma causa frequente de nódulos pulmonares, e a ressecção pode ser necessária para a exclusão da presença de malignidade. Tratamento médico é preferido. A cirurgia pode ser considerada para tratamento da doença cavitária, ou de suas complicações.

Criptococose é o segundo tipo letal mais comum de doença fúngica após a histoplasmose. Os pulmões frequentemente são comprometidos. Envolvimento do SNC com meningite é a causa mais frequente de morte. Qualquer paciente com o diagnóstico de criptococose pulmonar deve ser submetido à punção lombar para a exclusão de um comprometimento do SNC. Pode ser necessário operar a fim de fazer uma biópsia pulmonar a céu aberto para diagnóstico ou para excluir o câncer.

A mucormicose é uma infecção rara, oportunista e rapidamente progressiva que ocorre em pacientes imunocomprometidos, inclusive naqueles com diabetes. A aparência é de um mofo preto; com ramificações de hifas não septadas e amplas. A infecção provoca trombose dos vasos sanguíneos e infarto do tecido pulmonar. Clinicamente, a forma rinocerebral ocorre com muito mais frequência do que a forma pulmonar com consolidação e cavidades. O tratamento clínico é a cessação de esteroides e drogas antineoplásicas; a anfotericina e o controle do diabetes são iniciados. A doença frequentemente está muito avançada para um tratamento efetivo. O tratamento cirúrgico e clínico agressivos pode melhorar essa condição, que geralmente tem um prognóstico grave.

Candida é uma pequena levedura de paredes finas que ocorre em pacientes imunocomprometidos (Fig. 58-17*C*). O comprometimento pulmonar isolado é raro. A biópsia cirúrgica pode ser necessária para confirmar o diagnóstico.

Pneumocystis jiroveci (antigamente, *Pneumocystis carinii*) é uma infecção oportunista que é positiva na coloração de metenamina de prata. O lavado broncoalveolar obtém o diagnóstico em mais de 90% dos pacientes. No entanto, pode ser necessária uma biópsia pulmonar para a confirmação do diagnóstico.

A cirurgia também pode ser usada para tratamento das sequelas e complicações das infecções parasitárias. As infecções com a *Entamoeba histolytica*, em geral, são limitadas à parte inferior do tórax direito e estão relacionadas com a extensão de um abscesso hepático abaixo do diafragma por meio de uma extensão direta ou linfática para o tórax direito. O metronidazol (Flagyl®) quase sempre é eficaz, apesar de uma drenagem pleural associada poder ser necessária para o tratamento do empiema. A ressecção aberta infrequentemente é necessária. De modo semelhante, pode ocorrer infecção pelo *Echinococcus* spp. O cisto hidático pode romper-se, inundando o pulmão ou produzindo uma grave reação de hipersensibilidade. Um abscesso pulmonar pode ocorrer com compressão das vias aéreas, dos grandes vasos ou do esôfago. Cirurgia, se possível, pode incluir simples enucleação por clivagem de planos entre o cisto e o tecido normal. Aspiração e administração de solução salina hipertônica a 10% pode ser feita antes da enucleação. A pressão positiva nos pulmões deve ser mantida até que o cisto esteja fora para impedir a contaminação, disseminação ou reações de hipersensibilidade. Pode ser considerada a terapia não cirúrgica para um pequeno cisto calcificado assintomático. Paragonimíase é outra infecção comum e a causa da hemoptise na Ásia. Em áreas endêmicas, a prevalência pode atingir 5%, e a hemoptise pela paragonimíase deve ser diferenciada da tuberculose ou câncer pulmonar.[76]

Actinomicose é causada por uma bactéria que não é encontrada livre na natureza. Produz uma infecção

endógena anaeróbica crônica profunda no interior de uma ferida. Grânulos de enxofre drenados de fístulas infectadas são microcolônias (Fig. 58-17*D*). A forma cervicofacial é a mais comum. A forma torácica geralmente ocorre como doença parenquimatosa pulmonar semelhante ao câncer. O tratamento clínico geralmente é feito como penicilina. A intervenção cirúrgica pode ocasionalmente ser necessária para a excisão radical da doença da parede torácica e do empiema.

A nocardiose é causada por bactérias anaeróbicas amplamente disseminadas no solo e nos animais domésticos. Inicialmente era rara, embora sua incidência seja crescente em pacientes imunocomprometidos. A nocardiose se assemelha à actinomicose, por invadir a parede do tórax e produzir abscesso subcutâneos e fístulas que drenam grânulos de enxofre. A cirurgia é realizada para excluir câncer, obter um diagnóstico ou tratar as complicações da doença. A terapia clínica pode incluir as sulfonamidas.

Hemoptise maciça

A hemoptise maciça pode ser definida como uma perda maior que 500 a 600 mL de sangue proveniente dos pulmões em 24 horas. Entretanto, as vias aéreas proximais podem ser ocluídas com até 150 mL de sangue coagulado e mesmo uma hemoptise de volume ainda menor pode ser ameaçadora à vida.[77] A atual taxa de mortalidade é de aproximadamente 13% e está mais relacionada com a asfixia do que à exsanguinação. O diagnóstico e o tratamento da hemoptise maciça caracteristicamente incluem radiografia de tórax e broncoscopia rígida de emergência. As principais causas de hemoptise maciça são a tuberculose, bronquiectasia e câncer. Broncoscopia flexível geralmente é inadequada para o tratamento da hemoptise, mas pode ser considerada para o diagnóstico, localização da fonte do sangramento ou observação, se o sangramento ativo tiver parado.[78] A mortalidade operatória é alta nas situações de ressecção cirúrgica de urgência ou emergência.

O tratamento conservador pode consistir simplesmente em manter uma via aérea funcional e pérvia, broncoscopia para remoção de sangue e coágulos da via aérea, supressão da tosse (com codeína) e monitoramento até estabilização clínica.

Cateterismo com angiografia para a hemoptise maciça pode ser considerado para pacientes com hemoptise e incapacidade de localizar o local de sangramento.[79] Os riscos relacionados com este procedimento incluem isquemia medular e consequente paralisia. A embolização com pequenas partículas de álcool polivinil ou outros materiais sintéticos oclui vasos no nível periférico. A embolização, se necessário, pode ser repetida.

Enfisema e doença pulmonar difusa

Enfisema

O enfisema pulmonar é definido como uma dilatação e destruição dos espaços aéreos terminais. Esta destruição leva à formação de pequenas cavitações denominadas *blebs*, coleções aéreas subpleurais, separadas do pulmão por uma fina cobertura pleural, com apenas mínima comunicação alveolar ou bolhas propriamente ditas, maiores que os *blebs*, e já com certa destruição do parênquima pulmonar subjacente. Enfisema bolhoso (Fig. 58-18) pode ser congênito, sem doença pulmonar difusa associada ou surgir como uma complicação da DPOC, quadro este que tende a ser, em geral, mais difuso. O desafio é distinguir a incapacitação funcional relacionada com as bolhas daquela causada pelo enfisema crônico ou pela bronquite crônica. A Dlco – prova de difusão pulmonar do monóxido de carbono – é um bom índice para a avaliação do estado de gravidade da doença pulmonar generalizada. Na angiografia pulmonar, as bolhas aparecem como áreas não contrastadas, por não terem vasos sanguíneos. As bolhas podem comprimir o pulmão normal com compressão associada da vasculatura pulmonar relativamente normal. O DPOC pode mostrar um estreitamento e afilamento abrupto dos vasos. O tratamento cirúrgico inclui a ressecção da bolha para promover a preservação e a reexpansão do tecido pulmonar remanescente funcionante. É suficiente apenas a simples remoção da(s) bolha(s) isoladamente. A lobectomia raramente está indicada, pois sacrifica desnecessariamente parênquima pulmonar funcionante, fator relevante na tentativa de preservar a independência da função respiratória destes pacientes que, em razão de sua doença de base, já contam com prejuízo pulmonar significativo.

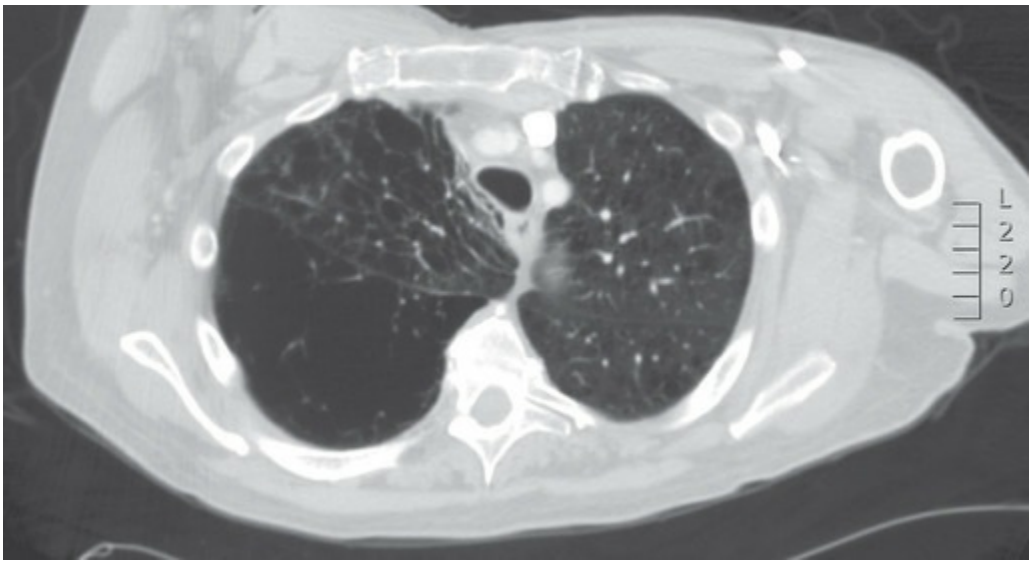


FIGURA 58-18 Enfisema bolhoso. O paciente é tabagista crônico (>100 anos-maço) e desenvolveu enfisema pulmonar. O segmento superior do lobo inferior direito está completamente destruído e as bolhas resultantes comprimem o restante do parênquima pulmonar funcionante.

O tratamento do enfisema é primariamente clínico, mas alguns casos têm indicação cirúrgica. Apesar de o enfisema ser difuso dentro dos pulmões, algumas áreas podem estar piores do que outras. Estas áreas podem ser identificadas pela TC e a cintilografia de perfusão. Frequentemente, a doença predomina nos lobos superiores e nos segmentos superiores dos lobos inferiores. A cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) remove áreas de maior comprometimento enfisematoso. O parênquima remanescente expande-se com a melhora da complacência pulmonar, levando a uma melhor aeração e perfusão do pulmão remanescente, bem como a uma melhora na mecânica ventilatória da caixa torácica. O National Emphysema Trial (NETT) comparou a CRVP com tratamento clínico. Pacientes com enfisema pulmonar predominantemente nos lobos superiores e menor capacidade de exercício apresentaram mortalidade inferior com CRVP que a terapia clínica.[80] Em pacientes com enfisema difuso ou predominante em lobos inferiores e alta capacidade de exercício, mortalidade foi maior no grupo cirúrgico. Resultados a longo prazo têm sido favoráveis.[81] Terapias endoscópicas foram desenvolvidas, incluindo *bypass* de vias aéreas e válvulas unidirecionais. Esses dispositivos estão ainda em fase experimental.

Transplante de pulmão é realizado para DPOC (incluindo casos de deficiência de α_1-antitripsina), fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar primária, fibrose cística e bronquiectasia.[82] As taxas de sobrevida após o transplante de pulmão (todos os pulmões) são aproximadamente 78% em um ano, 56% em cinco anos e 30% em 10 anos.[83] Imunossupressão crônica é necessária. Transplante pulmonar unilateral é melhor tolerado do que o transplante pulmonar bilateral; entretanto, o transplante pulmonar bilateral é mais frequentemente realizado e tem uma vantagem na sobrevida após um ano.

Doença Pulmonar Difusa

O papel do cirurgião na doença pulmonar difusa é obter um diagnóstico, geralmente por biópsia pulmonar aberta após outros métodos (p. ex., biópsia percutânea com agulha ou broncoscopia com biópsia transbrônquica) falharem. A radiografia de tórax pode demonstrar um padrão alveolar (com infiltrado e broncogramas aéreos) ou um padrão intersticial (aparência de vidro fosco ou granular indicando um aumento difuso no interstício) (Quadro 58-2). Os pacientes podem ser levemente sintomáticos e necessitam de biópsia para confirmar ou excluir um diagnóstico específico antes de iniciar a terapia clínica agressiva, como ciclofosfamida para granulomatose de Wegener, ou podem estar em estado grave, na unidade de terapia intensiva, necessitando de ventilação mecânica.

Quadro 58-2 Classificação das Doenças Pulmonares Difusas

Infecções (Mais Comumente Causam Doença Focal, Formação de Granulomas)

Vírus — especialmente influenza, citomegalovírus
Bactérias — tuberculose, todos os tipos de bactérias habituais, febre macular das Montanhas Rochosas
Fungos — todos os tipos podem causar doença difusa
Parasitos — *Pneumocystis* sp, toxoplasmose, paragonimíase, entre outros

Causas Ocupacionais

Micropartículas minerais
Fumaças de produtos químicos — NO_2 (doença do ensacador de silos), Cl, NH_3, SO_2, CCl_4, Br, HF, HCl, HNO_3, querosene, acetileno

Neoplasias

Linfangite carcinomatosa
Metástases hematogênicas
Leucemia, linfoma, carcinoma bronquioloalveolar

Causas Congênitas/Genéticas

Síndrome de Niemann-Pick, síndrome de Gaucher, neurofibromatose e fibrose tuberosa

Causas Metabólicas/Outras

Doença hepática, uremia, doença inflamatória intestinal

Agentes Físicos

Radiação, toxicidade pelo O_2, lesão térmica, lesão por explosão

Insuficiência Cardíaca e Embolia Pulmonar Múltipla

Causas Imunológicas

Pneumonia por Hipersensibilidade

Antígenos inalados
Pulmão do fazendeiro (actinomicose)
Bagaçose (cana-de-açúcar)
Trabalhadores com malte (*Aspergillus* sp.)
Bissinose (algodão)

Reações Medicamentosas

Hidralazina, bussulfan, nitrofurantoína (Macrodantina®), hexametônio, metissergida, bleomicina

Colagenoses

Esclerodermia, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture

Outros

Sarcoidose
Histiocitose
Hemossiderose idiopática
Proteinose alveolar pulmonar
Fibrose intersticial difusa, fibrose pulmonar idiopática
Pneumonia intersticial descamativa
Pneumonia eosinofílica (Nota: algumas são causadas por drogas, actinomicose ou parasitos)
Linfangioleiomiomatose

A sarcoidose afeta o pulmão em 90% dos pacientes com este diagnóstico, causando sintomas como dispneia e tosse seca. Os focos de granulomas epitelioides não caseosos podem ser encontrados em qualquer parte do corpo. Queixas respiratórias insidiosas, sem sintomas constitucionais, são vistas em 40% a 50%, fibrose pulmonar progressiva grave pode-se desenvolver em 10% a 20% e linfonodos mediastinais hilares bilaterais estão envolvidos em 60% a 80% dos pacientes. Biópsia de pulmão por via broncoscópica é o procedimento diagnóstico inicial. Se necessário, os linfonodos mediastinais podem ser biopsiados. Os corticosteroides podem ser usados no tratamento.

A biópsia pulmonar pode ser necessária para alterações parenquimatosas intersticiais progressivas sem diagnóstico. O procedimento pode ser realizado usando técnicas minimamente invasivas. As biópsias são encaminhadas para anatomia patológica, pesquisa de germes comuns, fungos e bacilos álcool-ácido resistentes. Em pacientes imunocomprometidos, a cultura de *Nocardia* deve ser considerada. Se possível, o cirurgião deve biopsiar mais de uma área do pulmão. Um método é ressecar a região que parece pior radiograficamente e a área com aparência mais normal. O pulmão com aparência normal pode exibir uma doença em estádio mais precoce e pode ajudar o patologista a fazer o diagnóstico. A biópsia de congelação só é utilizada para confirmar se foram obtidas amostras adequadas do processo patológico. No quadro agudo de um paciente criticamente doente, uma biópsia pulmonar aberta é realizada apenas quando os resultados irão modificar significativamente o tratamento subsequente, como o início do tratamento baseado no protocolo para antibióticos experimentais ou para retirar cuidado inútil.

Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

Síndrome da angústia respiratória adulta é um processo biológico e clínico complexo. Trata-se de deterioração aguda da função pulmonar que ocorre na ausência de edema pulmonar, pneumonia ou exacerbação de um DPOC. Aproximadamente 50.000 casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos, com uma taxa de mortalidade de 30% a 40%.

A apresentação clínica inicial de dispneia, taquipneia, hipoxemia e leve hipocapnia é inespecífica. Uma radiografia de tórax pode mostrar infiltrados bilaterais difusos secundários a um aumento no líquido intersticial. Patologicamente, ocorre uma congestão vascular com colapso alveolar, edema e infiltração de células inflamatórias. O mecanismo subjacente é um aumento da permeabilidade capilar pulmonar, com o extravasamento de líquido e proteínas para dentro do interstício e dos alvéolos. Os leucócitos são os mediadores mais proeminentes desta lesão. Estímulos como a sepse ativam a via do complemento, causando o recrutamento dos leucócitos para o local da infecção. O pulmão libera mediadores potentes, como radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico e proteases. Se a doença subjacente não é controlada, estas alterações progridem para trombose vascular e fibrose intersticial e deposição proteica nos alvéolos. Este processo causa hipoxemia, hipertensão pulmonar, retenção de CO_2, infecções secundárias e, eventualmente, insuficiência ventricular direita, hipóxia e morte. Outros critérios refletem o déficit de oxigenação, com a queda da relação PaO_2/FIO_2 para níveis inferiores a 200. Além disso, edema pulmonar está presente sem insuficiência cardíaca e a pressão capilar pulmonar é menor que 18 mm Hg (edema pulmonar não cardiogênico).

O tratamento é de suporte e direcionado para melhorar a oxigenação. É útil manter a concentração de oxigênio inspirado e a pressão expiratória final positiva o mais baixas possível para garantir uma oxigenação e uma troca gasosa adequadas.[84] Volumes correntes são mantidos baixos.[85] Adoção de decúbito ventral ou mudanças frequentes de posição no leito não melhoram os resultados desses pacientes.[86]

Metástases pulmonares

As metástases pulmonares isoladas representam manifestação singular da disseminação sistêmica de uma neoplasia primária. Estes pacientes, com metástases localizadas apenas dentro dos pulmões, podem ser mais passíveis de opções de tratamento local do que outros pacientes com metástases em múltiplos órgãos.[87] Embora tumores primários possam ser localmente controlados com cirurgia ou radioterapia, metástases a distância são geralmente tratadas com quimioterapia sistêmica. A radioterapia pode ser usada para tratar ou paliar as manifestações locais da doença metastática, particularmente em casos de metástases ósseas que cursam com dor. A ressecção de metástases pulmonares solitárias e múltiplas de sarcomas e de diversas outras neoplasias primárias vem sendo empregada com taxas de sobrevida a longo prazo melhores em até 40% dos pacientes assim tratados. Portanto, as metástases pulmonares isoladas

são tratáveis.

Certas características clínicas (indicadores prognósticos) podem ser usadas para selecionar pacientes com expectativas de sobrevida livre de doença e global mais favoráveis. Os pacientes nos quais é possível realizar a ressecção completa de todas as metástases apresentam taxas de sobrevida maiores do que aqueles pacientes cujas metástases são irressecáveis. Aproximadamente 20% a 30% de todos os pacientes com metástases pulmonares ressecáveis podem alcançar índices de sobrevida a longo prazo superior a cinco anos. Estatísticas de sobrevida melhores e mais consistentes do que as apresentadas ainda dependem de progressos em áreas relativas às formas de controle local, terapias sistêmicas e ao aporte específico de quimioterápicos para os pulmões.

Tratamento Cirúrgico

Preditores de sobrevida foram estudados retrospectivamente para diversos tipos de tumores primários. Estes preditores podem permitir ao médico identificar e selecionar os pacientes que tendem a ser mais beneficiados com a metastasectomia pulmonar. Os pacientes devem apresentar quadro radiologicamente suspeito de metástase pulmonar, ausência de metástases extratorácicas descontroladas ou não tratadas, controle do tumor primário, reserva fisiológica e função pulmonar suficiente para tolerar a cirurgia, além da presumida ressecabilidade completa das lesões pulmonares. Independentemente da histologia, os pacientes com metástases pulmonares isoladas nos pulmões que tenham sido completamente ressecadas apresentam melhores taxas de sobrevida quando comparados com os pacientes com metástases irressecáveis. A ressecabilidade completa se correlaciona de forma consistente com as melhores taxas de sobrevida pós-operatória para os pacientes portadores de metástases pulmonares. Em uma série de mais de 5.000 pacientes com metástases tratadas cirurgicamente, a taxa de sobrevida atuarial global em cinco anos foi de 36%. Indicadores clínicos favoráveis incluíram um intervalo livre de doença maior do que três anos, metástase única e tipo histológico compatível com tumor de células germinativas.[88] Sarcomas de tecidos moles de todos os tipos predominantemente metastatizam para os pulmões. A tomografia computadorizada geralmente subestima o número de metástases em cerca de 50% a 100% dos casos.

A ressecção pode ser realizada com segurança. Procedimentos abertos ou minimamente invasivos podem ser usados, com morbidade e mortalidade mínima. Pacientes com metástases pulmonares também podem ser submetidos à metastasectomias por mais de uma vez, com expectativas de sobrevida prolongada após a ressecção completa. Procedimentos VATS limitam a habilidade do cirurgião de palpar o pulmão para identificar metástases ocultas.[89] Acompanhamento com exames de imagem pós-operatórios em intervalos regulares é recomendado para a monitoração de possíveis recidivas.

Tumores pulmonares diversos

Tumores pulmonares de crescimento lento podem surgir do epitélio, ductos e glândulas da árvore brônquica e são responsáveis por 1% a 2% de todas as neoplasias pulmonares. A maioria é de baixo grau de malignidade.

Os tumores carcinoides (1% das neoplasias pulmonares) se originam de células enterocromafins (APUD [***a***mine ***p***recursor ***u***ptake ***d***ecarboxylase]) no epitélio brônquico. Eles apresentam reações histológicas positivas para a coloração pela prata e para a cromogranina. Colorações e exames especiais podem identificar grânulos neurossecretórios pela microscopia eletrônica. Estes tumores carcinoides típicos (menos malignos) são os mais indolentes do espectro de tumores neuroendócrinos pulmonares, que incluem o carcinoide atípico, carcinoma indiferenciado de grandes células e carcinoma de pequenas células (o mais maligno).[90] Achados histológicos incluem menos de 2 a 10 mitoses/10 campo alta potência (HPF). Os tumores periféricos em geral são assintomáticos, apesar de os tumores centrais poderem produzir tosse, hemoptise, infecção recorrente ou pneumonia, bronquiectasias, abscesso pulmonar, dor ou sibilos. Os sintomas podem persistir por muitos anos sem diagnóstico, particularmente se o componente endobrônquico obstruir apenas parcialmente a via aérea. Síndrome carcinoide (rubor, taquicardia, sibilos e diarreia) não é comum e ocorre com tumores grandes ou doença metastática extensa. A broncoscopia quase sempre é positiva, a menos que o nódulo ou a massa sejam periféricos. A maioria dos carcinoides podem ser identificados desta forma e, embora tendam a sangrar, geralmente podem ser biopsiados com segurança.

Carcinoides atípicos podem apresentar comprometimento linfonodal ou invasão vascular, além de metástases.[91] Podem estar localizados nos brônquios principais (20%), brônquios lobares (70% a 75%)

ou brônquios periféricos (5% a 10%); raramente ocorrem na traqueia. É possível haver invasão local com envolvimento do tecido peribrônquico. Na broncoscopia, a maioria dos carcinoides é séssil, apesar de uns poucos serem polipoides. A histologia revela pequenas células uniformes com núcleos ovais e cordões entrelaçados de estroma de tecido conjuntivo vascular. As mitoses são infrequentes, mas, ocasionalmente, notam-se células bizarras. Os carcinoides atípicos são mais pleomórficos e têm mais mitoses (> 2 a 10 mitoses/CGA) do que o carcinoide típico. Eles apresentam nucléolos mais proeminentes, porém são mais uniformes e têm mais citoplasma do que o carcinoma *oat cell*. Estes tumores são mais agressivos, com taxa de sobrevida em cinco anos de aproximadamente 60%. Eles tendem a evoluir com metástase para o fígado, osso ou glândulas adrenais. A microscopia eletrônica pode ser empregada para identificar grânulos neurossecretórios.

A ressecção cirúrgica é padrão, com remoção completa do tumor aliada à preservação do pulmão tanto quanto possível. A lobectomia é o procedimento mais comum; a remoção endoscópica pode ser empregada apenas para os raros casos de tumores polipoides, se a toracotomia for contraindicada. A taxa de sobrevida normalmente é de 85% em cinco a 10 anos. Os tumores neuroendócrinos de grandes células e o carcinoma de pequenas células não são habitualmente tratados com cirurgia e podem ser tratados de forma mais adequada com uma combinação de quimioterapia e radioterapia; a sobrevida destes pacientes é limitada.

O carcinoma adenoide cístico é uma neoplasia maligna de crescimento lento que envolve a traqueia e os brônquios-fonte, semelhante aos tumores das glândulas salivares.[92] O carcinoma adenoide cístico é mais maligno do que os tumores carcinoides e apresenta uma ligeira preponderância feminina. O tumor tipicamente compromete a traqueia inferior, carina e saída dos brônquios principais. O estridor não raro é o sintoma de apresentação dos tumores adenoide císticos, pois estes são mais encontrados na traqueia e nos brônquios-fonte. Um terço dos pacientes apresenta doença já metastática no momento do tratamento. Estes pacientes apresentam comprometimento dos linfáticos perineurais, linfonodos regionais ou fígado, ossos ou rins. O tumor nasce dos ductos na submucosa e estende-se proximal e distalmente neste plano. O exame microscópico demonstra células com grandes núcleos, um pequeno citoplasma e espaços císticos circunjacentes (tipo pseudoacinar) e uma aparência de queijo suíço para o tipo medular. O tratamento é ressecção completa em bloco, com a conservação do tecido pulmonar tanto quanto possível.[93] Radioterapia isolada pode ser eficaz para pacientes inelegíveis à ressecção cirúrgica.

Os tumores benignos do pulmão são responsáveis por menos de 1% de todas as neoplasias pulmonares e têm origens mesodérmicas (Quadro 58-3). Os hamartomas são os tumores pulmonares benignos mais frequentes; e, na realidade, consistem em elementos de tecido normal encontrados em uma localização anormal. Hamartomas se manifestam pelo hipercrescimento de cartilagem, normalmente são identificados entre 40 e 60 anos de idade e apresentam uma predominância de homem-mulher de 2:1. Eles são geralmente periféricos e de crescimento lento. A radiografia de tórax geralmente demonstra lesões de 2 a 3 cm que são nitidamente demarcadas e frequentemente lobuladas. Em geral não são calcificados, mas a presença de calcificação "em pipoca" na radiografia de tórax pode fornecer o diagnóstico de hamartoma. Malformação adenomatoide cística pode representar um hamartoma adenomatoso, que ocorre em lactentes, como cistos ou elementos imaturos no pulmão.

Quadro 58-3 Tumores Pulmonares Diversos

Hamartoma

Tumores de Origem Epitelial

Papiloma: único ou múltiplo, epitélio escamoso, ocorre na infância, provavelmente viral, pode precisar de ressecção brônquica, mas usualmente recidiva

Pólipo: metaplasia escamosa inflamatória em haste; a ressecção brônquica pode ser necessária; estes geralmente não recidivam

Tumores de Origem Mesodérmica

Fibroma: o tumor mesodérmico mais frequente

Condroma

Lipoma

Leiomioma: intrabrônquico ou periférico; ressecção limitada

Tumor de Células Granulares

Rabdomioma
Neuroma
Hemangioma: subglótico na laringe ou na parte superior da traqueia de bebês; radioterapia
Linfangioma: similar ao higroma cístico — obstrução das vias aéreas superiores em neonatos
Hemangioendotelioma: pulmões de recém-nascidos, muitas vezes progressivo e letal
Linfangiomiomatose: condição rara, lentamente progressiva — morte por insuficiência pulmonar; lesões finas, multinodulares, perda do parênquima e padrão em colmeia; geralmente em mulheres nos seus anos reprodutivos
Fístula arteriovenosa: congênita, *shunt* direito-esquerdo; cianose, dispneia aos esforços, baqueteamento digital; abscesso cerebral; associado à telangiectasia hemorrágica hereditária dos lobos inferiores

Tumores Inflamatórios e Pseudotumores

Granuloma plasmocitário
Pseudolinfoma
Xantoma

Teratoma

As malignidades de baixíssimo grau incluem o hemangiopericitoma ou o blastoma pulmonar que provém do tecido pulmonar embrionário. O tratamento é a ressecção. *Tumorlets* são lesões proliferativas epiteliais que podem se assemelhar ao *oat cell* ou ao carcinoide. São achados incidentais tipicamente observados no exame de espécimes pulmonares ressecados. Eles raramente metastatizam.

Os sarcomas primários do pulmão ocorrem raramente. A ressecção, similar ao carcinoma de pulmão, é possível para 50% a 60% dos pacientes.[94] O prognóstico dos pacientes com leiomiossarcoma é excelente, com um aproximadamente 50% taxa de sobrevida em cinco anos; todos os demais apresentam péssimas expectativas de vida.

O linfoma pulmonar geralmente ocorre como um linfoma disseminado comprometendo o pulmão. O linfoma disseminado ocorre em 40% dos pacientes com doença de Hodgkin e em 7% dos pacientes com doença não Hodgkin. O linfoma primário do pulmão é raro. O diagnóstico quase sempre é feito durante a intervenção cirúrgica. Deve ser realizada uma avaliação meticulosa para outros sítios primários de linfoma quando se suspeita de um linfoma pulmonar primário no pré-operatório.

Parede torácica

Pectus Excavatum

Pectus excavatum é a deformidade mais comum da parede torácica, ocorrendo em 1 a 400 crianças, com predominância no sexo masculino (4:1).[95] Mais de 30% dos pacientes têm história familiar de anomalias da parede torácica. *Pectus excavatum* refere-se a depressão esternal (deprimido anteroposteriormente) causada por crescimento ou desenvolvimento desigual das costelas inferiores e cartilagens costais, geralmente após a terceira costela. O esterno não é deprimido igualmente ou simetricamente, mas também é rodado. Esta síndrome pode estar associada a outras anormalidades musculoesqueléticas. A maioria dos pacientes são assintomáticos, mas alguns têm diminuição da capacidade de exercício ou da reserva pulmonar. Os pacientes são avaliados com radiografia simples de tórax, TC, estudos da função pulmonar, exames de ventilação perfusão pulmonar e outros estudos fisiológicos.

Reparo cirúrgico de *pectus excavatum* pode ser realizado por várias técnicas, incluindo osteotomia esternal, osteotomia com barra posterior ou outra estabilização (p. ex., uma placa de metal), regularizando o esterno e estabilizando-o, através da colocação de uma prótese para preencher o defeito ou posicionando um suporte esternal (posterior) interno, que é mais eficaz em pacientes mais jovens. Técnicas abertas geralmente requerem a dissecção e afastamento dos músculos retos abdominais e peitoral maior bilateralmente. As cartilagens costais envolvidas são removidas, deixando o pericôndrio. O esterno é mobilizado e estabilizado. Os músculos são aproximados na linha média após concluído o reparo.

Pectus carinatum (também chamado *peito de pombo*) refere-se a protrusão anterior do esterno e cartilagens costais e ocorre com predominância no sexo masculino (4:1). Essa condição é

aproximadamente cinco vezes menos frequente que o *pectus excavatum*.

Síndrome de Poland é uma doença não familiar rara de causa desconhecida que ocorre em 1/30.000 nascimentos. As características incluem ausência do músculo peitoral maior, ausência ou hipoplasia do músculo peitoral menor, ausência de cartilagens costais, hipoplasia da mama e tecido subcutâneo (incluindo o mamilo) e várias possíveis anomalias nas mãos.

Tumores da Parede Torácica

Tumores da parede torácica são raros.[96] Os tumores mais frequentes da parede torácica são, na realidade, metástases para a parede torácica de outros tumores primários. Tumores primários da parede torácica são tipicamente sarcomas da parede torácica (costela). Tumores ósseos primários também podem ocorrer em costelas, escápula e esterno (Tabela 58-3).

Tabela 58-3

Classificação dos Tumores da Parede Torácica

TIPO	BENIGNO	MALIGNO
Tecido Ósseo		
Osso	Osteoma osteoide	Osteossarcoma
	Cisto ósseo aneurismático	Sarcoma de Ewing
Cartilagem	Encondroma	Condrossarcoma
	Osteocondroma	
Fibroso	Displasia fibrosa	Histiocitoma fibroso maligno
Medula	Granuloma eosinofílico	Plasmocitoma
Vascular	Hemangioma	Hemangiossarcoma
Partes Moles		
Adiposo	Lipoma e variações	Lipossarcoma
Músculo	Leiomioma	Leiomiossarcoma
	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Neural	Neurofibroma	Neurofibrossarcoma
	Neurilemoma	Schwannoma maligno
		Tumor do Askin (tumor neuroectodérmico primitivo)
Fibroso	Desmoide	Fibrossarcoma

Adaptado de Faber LP, Somers J, Templeton AC: Chest wall tumors. Curr Probl Surg 32:661–747, 1995.

A apresentação clínica dos tumores da parede torácica pode variar desde uma massa crescente indolor até a presença de uma lesão dolorosa e/ou vegetante. Dor pode ocorrer quando há invasão periosteal. Extensão local do tumor para o pulmão ou mediastino pode criar sintomas associados. A avaliação requer a realização de exames de imagem como a radiografia de tórax, TC e PET-TC com FDG. A RM é eficaz para caracterizar tumores envolvendo o estreito torácico superior ou ápice da parede torácica, que pode envolver o plexo braquial e também para os tumores que invadem ou comprimem os corpos vertebrais. Confirmação histológica é necessária. Uma biópsia com agulha grossa cortante é frequentemente eficaz. Biópsia incisional com mínima contaminação do campo cirúrgico pode ser necessária para tumores maiores. Consideração para ressecção futura pode determinar o tamanho e localização da incisão da biópsia incisional. Ressecção e reconstrução com retalhos musculares e/ou próteses podem ser realizadas, com excelentes resultados.[97] Uma abordagem multidisciplinar da estratégia terapêutica do paciente será complementada por uma equipe de várias especialidades na sala de operação.

Tumores Ósseos

Tumores ósseos benignos incluem a displasia fibrosa, que é responsável por aproximadamente 30% destes tumores. Os condromas são responsáveis por 15% a 20% das lesões benignas da parede torácica e originam-se na junção costocondral anterior. Osteocondroma ocorre comumente em homens jovens como um tumor assintomático que se origina do córtex da costela. Granuloma eosinofílico é um componente

benigno da histiocitose fibrosa maligna e afeta principalmente os homens. Envolvimento do crânio e costelas é comum; manifestando-se como lesões expansivas na avaliação radiológica. A biópsia excisional é indicada para lesões solitárias e radioterapia para lesões múltiplas. Cistos ósseos aneurismáticos ocorrem nas costelas e podem estar associados a trauma local prévio. Características radiográficas incluem uma lesão lítica "em explosão" (Fig. 58-19). A ressecção é recomendada para diagnóstico e alívio da dor.

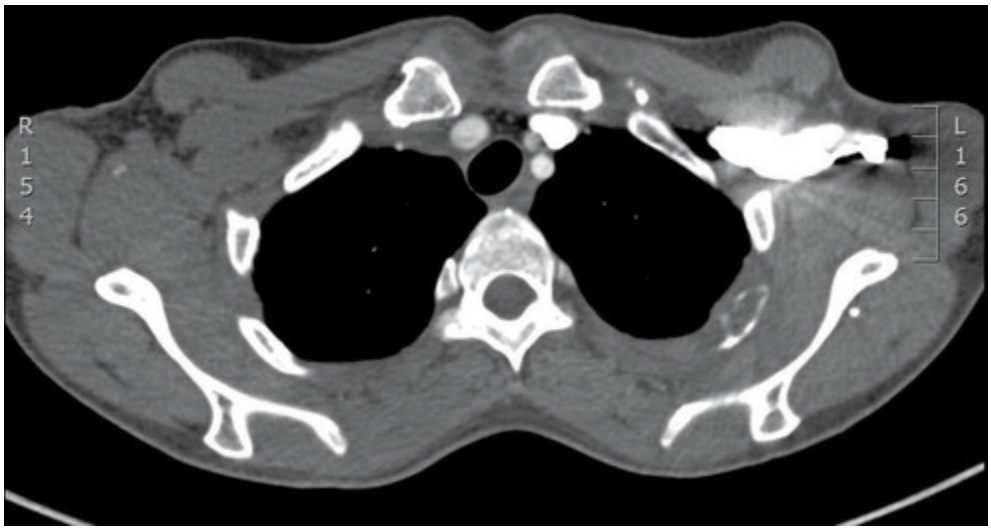


FIGURA 58-19 Cisto ósseo aneurismático.

Tumores ósseos malignos incluem condrossarcoma como a neoplasia maligna óssea mais comum da parede torácica, sendo responsável por 20% de todos os tumores ósseos; estes surgem na terceira e quarta décadas. Características radiográficas incluem uma massa tumoral mal definida que destrói o osso cortical. A ressecção com margens amplas (3 a 5 cm) é o tratamento de escolha. Sobrevida de cinco anos é de aproximadamente 70% após a ressecção completa. Osteossarcoma (sarcoma osteogênico) surge, geralmente, nos ossos longos dos adolescentes e adultos jovens. Osteossarcomas primários no tórax são responsáveis por 10% a 15% dos tumores malignos. O tumor cresce rapidamente; características radiológicas incluem um padrão em "explosão solar" na radiografia de tórax. Sarcoma de Ewing comumente surge nos ossos da pelve, úmero ou fêmur de homens jovens. É o terceiro tumor maligno da parede torácica mais comum (5% a 10%). Características radiográficas incluem uma aparência tipo em "casca de cebola", com elevação periosteal e remodelação óssea. Uma sobrevida em cinco anos de 50% pode ser obtida com a terapia multimodal. O plasmocitoma solitário é um tumor raro que ocorre em homens mais velhos como um tumor solitário doloroso decorrente de plasmócitos. Mieloma múltiplo é o mesmo tumor ocorrendo em mais de um local. Características radiográficas incluem uma lesão osteolítica, com aspecto de "saca-bocado" no osso. Doença sistêmica pode ser confirmada usando eletroforese de proteínas séricas, urinálise (proteinúria de Bence Jones) e biópsia aspirativa de medula óssea. Recomenda-se a ressecção completa como forma de tratamento de um plasmocitoma solitário.

Tumores de Partes Moles

Sarcomas de tecidos moles são os tumores malignos primários da parede torácica mais comuns.[98] Agulha ou biópsia incisional é realizada para estabelecer o diagnóstico (Fig. 58-20). É necessária a ressecção completa com margem local ampla (3 a 5 cm). Estes tumores não devem ser enucleados, apesar da presença de uma pseudocápsula. A ressecção completa está associada a excelente controle local e sobrevida prolongada. Combinações de quimioterapia e radioterapia podem ser usadas como componentes do plano de tratamento multidisciplinar.

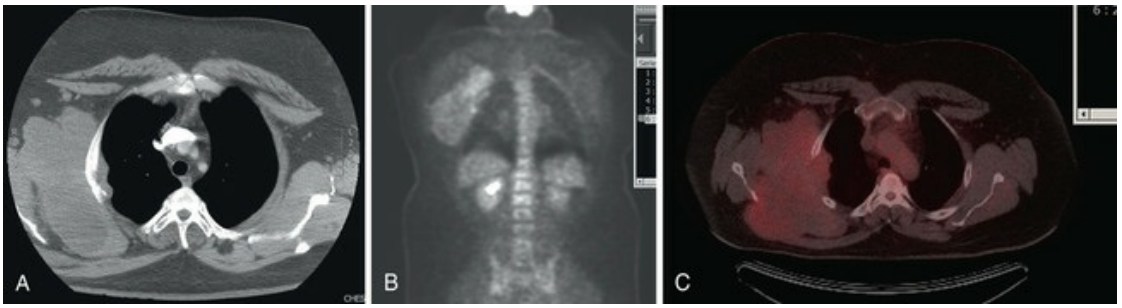


FIGURA 58-20 **A,** Tumor primário de parede torácica (tumor desmoide), em situação posterolateral direita, é evidenciado aqui por tomografia computadorizada (TC). **B,** PET mostra a pouca avidez da lesão pelo marcador. Não há evidências de metástases a distância. **C,** Imagem fundida do PET com a TC (PET-TC). A ressecção do tumor incluiu a musculatura e a parte óssea da parede torácica. Reconstrução com material protético e retalho muscular foi necessária.

Tumores Metastáticos

Neoplasmas metastáticos podem envolver a parede torácica por extensão direta, metástase linfática ou metástase hematogênica. Câncer de pulmão e câncer de mama podem envolver a parede torácica por extensão direta e, se identificada, a ressecção da parede torácica deve ser realizada simultaneamente (em bloco) com a ressecção do tumor primário.

Reconstrução

A necessidade de reconstrução da parede torácica será determinada pelo tamanho, localização, comprometimento funcional e estético resultante da ressecção. Prevenção de tórax instável e manutenção da estabilidade fisiológica requerem julgamento cuidadoso sobre a escolha da reconstrução protética e/ou com tecido autólogo disponíveis, incluindo retalhos miocutâneos e transferência do retalho de tecido livre.

Infecções da Parede Torácica

Infecções da parede torácica podem ocorrer após cirurgia torácica, trauma torácico ou outras intervenções. Carcinoma de mama inflamatório não é uma infecção, mas pode simular processo infeccioso da parede torácica. Uma biópsia pode ser necessária para confirmar o diagnóstico. A doença de Mondor, tromboflebite das veias superficiais da mama e da parede torácica anterior, também não são uma infecção. Ultrassom ou biópsia pode ser necessária para confirmar o diagnóstico. Síndrome de Tietze ou costocondrite, em geral é autolimitada e pode ser tratada com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e repouso. Por causa do suprimento sanguíneo limitado à cartilagem, infecções nessa área podem ser difíceis de diagnosticar. Desbridamento e reconstrução podem ser necessários. Infecções da ferida esternal são complicações após cirurgia cardíaca ou esternotomia mediana. Infecções primárias espontâneas da parede torácica podem surgir de várias fontes como consequência da imunossupressão, organismos resistentes a drogas, incluindo tuberculose ou infecção pelo HIV.

Trauma da Parede Torácica

Trauma à parede torácica é comum. Radiografia simples do tórax e TC de tórax são realizadas, geralmente como parte da avaliação secundária no trauma da parede torácica. TC pode identificar anormalidades nas costelas, parênquima pulmonar e outros. O trauma fechado da parede torácica comumente causa contusão de tecidos da parede torácica em si, bem como do parênquima pulmonar subjacente. Cuidados de suporte são indicados nesta situação.

Fraturas de costelas são talvez a lesão traumática mais comum apresentada após trauma fechado na parede torácica. Os sintomas incluem dor na inspiração e ponto de sensibilidade localizado. As radiografias simples podem confirmar o diagnóstico. Fraturas do primeiro e/ou segundo arcos costais podem ocorrer após trauma de grande magnitude ou lesão de alta velocidade. Por causa do tamanho e da espessura da primeira costela, uma energia muito intensa é necessária para que ela frature. Este evento traumático está

associado à ruptura aórtica. Contusão ou lesão das estruturas subjacentes deve ser sempre considerada na presença de qualquer fratura de costela. Contusão do parênquima pulmonar e/ou lesão do baço, fígado, diafragma ou rim podem ocorrer. Tratamento com analgesia e bloqueios anestésicos pode ser útil no tratamento das fraturas costais. Tórax instável pode ocorrer em casos de fraturas costais múltiplas; isso resulta em uma parede torácica instável na qual se apresenta o movimento paradoxal durante a respiração (p. ex., depressão da área traumatizada durante a inspiração e a expansão da mesma durante a expiração). O tórax instável é frequentemente associado a uma contusão pulmonar subjacente e deve ser abordado com alívio da dor, estabilização da parede torácica ou até mesmo suporte ventilatório.

Lesões esternais são incomuns e podem resultar de trauma fechado do tórax anterior, normalmente a partir de uma lesão contusa contra o volante durante um acidente de automóvel. Uma injúria cardiovascular subjacente deve ser considerada, como ruptura aórtica, contusão cardíaca, hemopericárdio e/ou arritmia. Monitoração cardíaca contínua, reavaliação cardiológica seriada com modalidades como eletrocardiograma, dosagem de enzimas cardíacas e ecocardiograma são usados para excluir estas lesões. Fraturas da clavícula podem estar associadas à lesão de grandes vasos ou do plexo braquial. Estabilização e suporte são recomendados.

Síndrome do desfiladeiro torácico

Síndrome do desfiladeiro torácico (*Thoracic Outlet Syndrome* – TOS) refere-se à compressão dos vasos subclávios e nervos do plexo braquial na região do introito cervicotorácico. Os sintomas geralmente se desenvolvem secundariamente ao comprometimento neural; no entanto, também há registro de sintomas indicativos de compressão vascular e neurovascular.[99] A TOS acomete principalmente mulheres de meia-idade. Vasos subclávios e plexo braquial podem ser comprimidos em vários pontos ao longo de seu trajeto desde o introito cervicotorácico até a emergência dos membros superiores (Fig. 58-21). De medial para lateral, estas regiões anatômicas são o triângulo escaleno (comporta a artéria subclávia e nervos do plexo braquial), o espaço costoclavicular (comporta sobretudo a veia subclávia) e o espaço subcoracoide (artéria, veia, nervos).

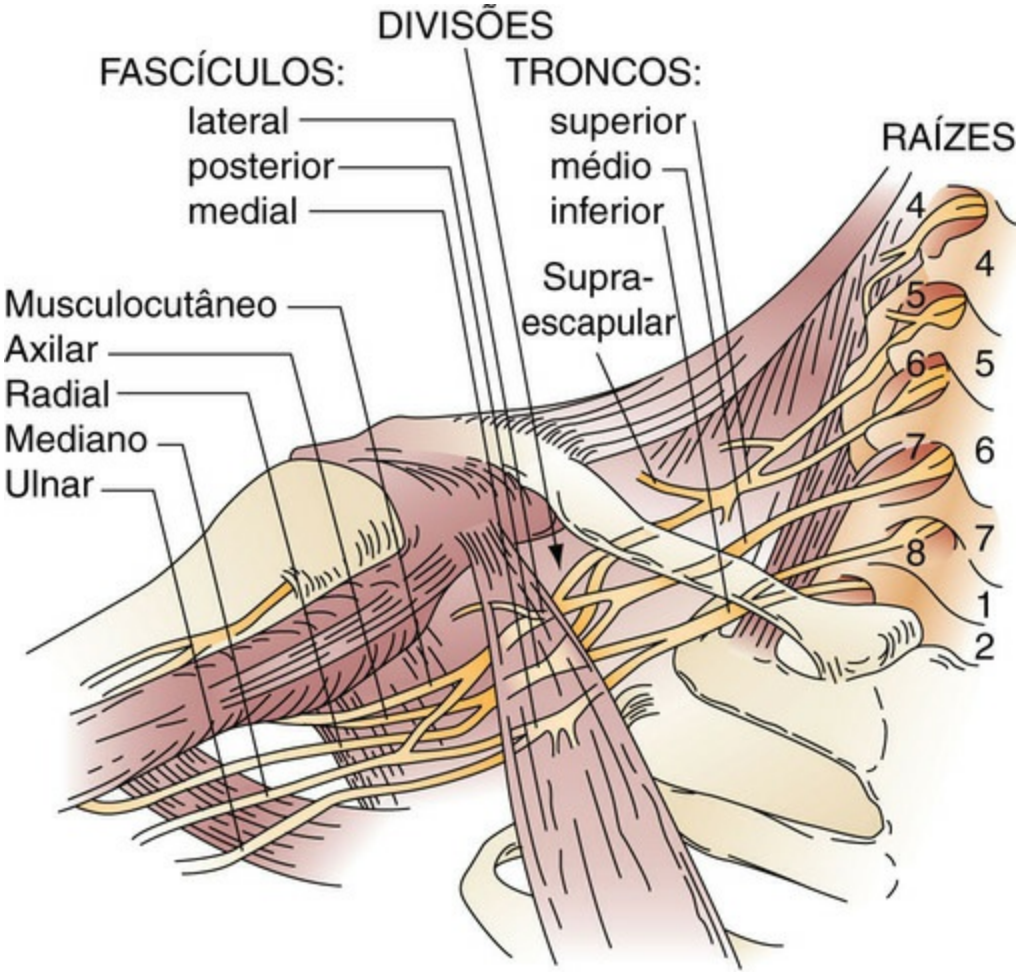


FIGURA 58-21 Visualização detalhada do plexo braquial. (A partir de Urschel HC, Razzuk M: Upper plexus thoracic outlet syndrome: Optimal therapy. Ann Thorac Surg 63:935–939, 1997.)

Diagnóstico

Os sintomas associados a TOS variam, dependendo da estrutura anatômica que é comprimida. Em mais de 90% dos casos, as manifestações neurogênicas são relatadas. Sintomas de compressão da artéria subclávia incluem fadiga, paresia, frieza, claudicação de membros superiores, trombose e parestesia. Pode ocorrer trombose com embolização distal, raramente, produzindo sintomas vasomotores (fenômeno de Raynaud) na mão ou alterações isquêmicas. Compressão venosa resulta em edema, distensão venosa, circulação colateral e cianose do membro afetado. TOS venosa pode ser caracterizada por edema da extremidade superior, distensão venosa ou trombose de esforço, também conhecida como síndrome de Paget-Schroetter.

O diagnóstico de TOS neurogênica inicialmente é feito com base na clínica. A avaliação para TOS inclui exames de imagem da coluna cervical e tórax.[100] A costela cervical ou alterações ósseas degenerativas da coluna cervical podem estar presentes, e a RM ou a mielografia cervical às vezes podem ser úteis para excluir estreitamento do forame intervertebral ou discopatia cervical. Estudos com Doppler ou outros exames de imagem vascular (p. ex., angiografia, venografia) podem ser indicados se a extensão do comprometimento vascular não puder ser determinada clinicamente ou se houver suspeita de um aneurisma ou trombose venosa. TOS neurogênico precisa ser confirmado com estudos de condução nervosa para localizar a área de lentificação da condução nervosa e excluir outras síndromes de compressão, tais como a síndrome do túnel do carpo. A eletroneuromiografia e outros exames de condução nervosa são úteis para a exclusão de síndrome do túnel do carpo. Pacientes com diminuição moderada a grave da condução nervosa geralmente respondem ao tratamento conservador. TOS vascular deve ser confirmado por exames específicos.

Testes Diagnósticos

Manobras clínicas realizadas para avaliar um paciente com suspeita de TOS são realizadas para identificar a perda ou diminuição do pulso radial ou reproduzir os sintomas neurológicos. É preciso que haja fundada suspeita clínica de TOS. Os chamados testes provocativos têm a finalidade de reproduzir sintomas da TOS no paciente. Esses testes incluem os seguintes:

Teste de Adson (Escaleno)

O paciente inspira maximamente e mantém sua respiração enquanto o pescoço é estendido e a cabeça é girada para o lado afetado. Esta manobra estreita o espaço entre os músculos escalenos anterior e médio, resultando em compressão da artéria subclávia e do plexo braquial. Diminuição ou perda do pulso radial ipsilateral sugere compressão.

Teste de Halsted (Costoclavicular)

O paciente é instruído a colocar os ombros em uma posição "militar" (hiperestendido para trás e para baixo) para estreitar o espaço costoclavicular entre a primeira costela e a clavícula, causando compressão neurovascular. Reprodução dos sintomas neurológicos ou diminuição ou perda do pulso radial ipsilateral sugere compressão.

Teste de Wright (Hiperabdução)

O braço do paciente é hiperabduzido 180 graus, o que determina compressão das estruturas neurovasculares pelo tendão peitoral menor, cabeça do úmero e processo coracoide, no nível do espaço subcoracoide. Diminuição ou perda do pulso radial ipsilateral sugere compressão.

Teste de Roos

O paciente abduz o braço envolvido 90 graus, com rotação externa do ombro. Mantendo esta posição corporal, o teste de Roos modificado é realizado ao se solicitar que o paciente abra e feche a mão repetidamente durante três minutos, na tentativa de reproduzir os sintomas. Além disso, comprometimento neurogênico pode ser detectado usando testes provocativos como percussão do nervo (sinal de Tinel) ou flexão do cotovelo ou pulso (sinal de Phalen).

Tratamento

Resultados do tratamento da TOS são variáveis, porque não há critérios diagnósticos objetivos claramente estabelecidos, além do quadro clínico em si. O tratamento inicial da TOS é não cirúrgico. A fisioterapia é fundamental. É importante evitar esforços de repetição nos membros superiores, bem como trauma muscular local. As indicações para cirurgia incluem falha do tratamento conservador, sintomas neurológicos progressivos, velocidades de condução do nervo mediano ou ulnar prolongada, estreitamento ou oclusão da artéria subclávia e trombose da veia subclávia ou axilar. Ensaios clínicos, assim como um maior consenso acerca do conceito de resultado terapêutico, são necessários para confrontar os resultados da cirurgia da TOS em comparação com o tratamento clínico.[101] As taxas de sucesso com a cirurgia só chegam a 70% em cinco anos. Sintomas recorrentes podem conduzir à indicação cirúrgica em até um terço dos pacientes.

Pleura

Derrames Pleurais

O espaço pleural é um espaço virtual normalmente definido por uma pequena quantidade de líquido pleural que separa as pleuras visceral e parietal. Distúrbios do espaço pleural, benignos e malignos, podem perturbar o equilíbrio da produção de fluido e sua absorção, levando a vários problemas de espaço pleural, incluindo compressão por ar, líquido ou doença tumoral sobre o pulmão ipsilateral ou o coração, além de infecção, dispneia e disfunção respiratória. As causas de derrames pleurais variam, como se pode ver no Quadro 58-4.

Quadro 58-4 Derrames Pleurais

Causas de Derrame Transudativo

Insuficiência cardíaca congestiva
Cirrose
Síndrome nefrótica
Hipoalbuminemia
Retenção/sobrecarga hídrica
Embolia pulmonar
Colapso lobar
Síndrome de Meigs

Causas dos Derrames Exsudativos

Neoplásicas

Carcinoma pulmonar primário, pleural ou metastático
Linfoma
Mesotelioma

Infecciosas

Pneumonia bacteriana (derrames parapneumônicos)/Empiema
Tuberculose
Fúngica
Viral
Parasitárias

Doenças Vasculares/Colagenoses

Artrite reumatoide
Granulomatose de Wegener
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Churg-Strauss

Causas Abdominais/Gastrointestinais

Perfuração esofágica
Abscesso subfrênico
Pancreatite, pseudocisto pancreático
Síndrome de Meigs

Outros

Quilotórax
Uremia
Sarcoidose
Pós-revascularização do miocárdio
Radiação/Trauma
Síndrome de Dressler
Embolia pulmonar com infarto
Asbestose

O movimento de líquido através das membranas pleurais é governado pela lei de Starling que rege o fluxo capilar. A quantidade de líquido pleural é controlada por um equilíbrio de pressão oncótica e hidrostática entre o espaço pleural e os capilares pleurais. Sob circunstâncias normais, a resultante pressórica move líquido da pleura parietal para o espaço pleural. Estima-se que 5 a 10 litros de líquido sejam produzidos e fluam para o espaço pleural por um período de 24 horas. No entanto, o volume normal de líquido pleural é mínimo. O equilíbrio de forças favorece a reabsorção de líquido da cavidade pleural através da pleura visceral. Entretanto, sob condições fisiológicas, a maior parte do líquido é reabsorvida através de vasos linfáticos da pleura parietal porque o componente proteico que entra no espaço pleural não pode passar pela pleura visceral que é relativamente impermeável. A pleura parietal e seus vasos linfáticos têm capacidade significativa para a reabsorção de proteínas e líquidos. Um pequeno desequilíbrio entre acúmulo e absorção levará ao desenvolvimento de um derrame pleural. Os fatores causais incluem aumento da pressão hidrostática, a pressão intrapleural negativa, permeabilidade capilar aumentada, pressão oncótica plasmática diminuída e/ou capacidade de drenagem linfática diminuída ou interrompida.

Caracteriza-se o líquido pleural como transudato ou exsudato. Transudatos são derrames pobres em proteínas e resultam em mudança no equilíbrio líquido do espaço pleural. Derrames exsudativos são ricos em proteínas e podem estar relacionados com comprometimento da reabsorção pleural ou linfática. Para definição entre transudato e exsudato, o líquido é avaliado pelos chamados critérios de Light.[102,103] Um exsudato é definido como (1) uma relação entre a dosagem de proteínas no líquido e a proteína sérica superior a 0,5, (2) uma relação entre a dosagem de desidrogenase láctica (LDH) do líquido e do sangue maior que 0,6 ou (3) um nível de LDH no líquido pleural correspondente a 1,67 vezes, ou mais, o nível sérico normal de LDH. Além disso, o líquido pleural deve ser avaliado por suas características visuais (p. ex., seroso, sanguinolento, leitoso, turvo, francamente purulenta). Além disso, fazem parte da avaliação mínima do líquido pleural as seguintes análises: citopatologia (pesquise da células neoplásicas), contagem celular (citometria) global e específica, coloração pelo método de Gram, BAAR, cultura para germes aeróbicos e anaeróbicos, cultura para fungos e tuberculose, dosagem de pH, glicose, LDH e proteína total/frações.

As metas gerais do tratamento dos pacientes com derrame pleural incluem a obtenção de um diagnóstico, alívio ou eliminação de sintomas como dispneia, otimização funcional do paciente, abreviar ou evitar a hospitalização e minimizar os custos da assistência.

Derrames Pleurais Benignos

A maioria dos derrames pleurais benignos é transudato, fluindo livremente e sem loculação. O tratamento deve ser direcionado à causa subjacente, como insuficiência cardíaca congestiva, ascite ou desnutrição. Sintomas normalmente são dispneia ou tosse. Líquido pleural pode ser identificado em uma radiografia de tórax na posição ortostática; 300 mL de líquido são suficientes para determinar o velamento do ângulo costofrênico. O exame clínico pode detectar 500 mL de líquido ou mais. A toracocentese, como abordagem inicial, em teoria, deve atingir a drenagem completa com vistas ao diagnóstico e tratamento. Além disso, o ideal é que haja reexpansão pulmonar completa à radiografia. Falha na reexpansão pulmonar após o esvaziamento do derrame sugere um pulmão encarcerado, que pode necessitar de descorticação, particularmente se persistirem sintomas como dispneia. Alívio dos sintomas com toracocentese geralmente indica o derrame pleural como causa dos mesmos. Ocasionalmente, os sintomas não são aliviados pela toracocentese e outro diagnóstico deve ser procurado.

Recidivas do derrame podem ocorrer, e toracocenteses repetidas podem ser realizadas. Terapias alternativas, como a drenagem torácica fechada (toracostomia) ou drenagem associada à videotoracoscopia, com ou sem pleurodese química e mecânica, podem ser consideradas. Aposição pleural visceral e parietal é condição indispensável para obter sucesso com a pleurodese. Tanto a drenagem isolada como aquela associada à videotoracoscopia podem ter fins diagnósticos (coleta de material) e também terapêuticos (evacuação do derrame). Agentes esclerosantes podem ser utilizados para promover a sínfise pleural. A pleurodese mais eficiente é realizada com uma suspensão de 5 g de talco em 100 mL de solução salina colocada através do dreno torácico. Esclerosantes alternativos incluem doxiciclina (300 a 500 mg) e outras substâncias. Biópsias pleurais ou ressecção em cunha do pulmão podem ser realizadas por videotoracoscopia, se necessário, para esclarecer o diagnóstico. Abrasão pleural mecânica ou pleurodese química com talco é a forma habitual de pleurodese por videotoracoscopia. O talco é insuflado dentro do hemitórax para cobrir todas as superfícies pleurais viscerais. Pleurectomia normalmente não é necessária; no entanto, derrame pleural persistente e pulmão encarcerado podem não responder às medidas mais conservadoras. Descorticação pode ser necessária em alguns casos.

Derrame Pleural Maligno

Pacientes com neoplasia maligna atual ou prévia podem desenvolver um derrame pleural maligno; 25% dos quais não terão confirmação citológica de câncer no líquido após duas toracocenteses. A drenagem pode ser necessária para alívio da dispneia (Fig. 58-22).

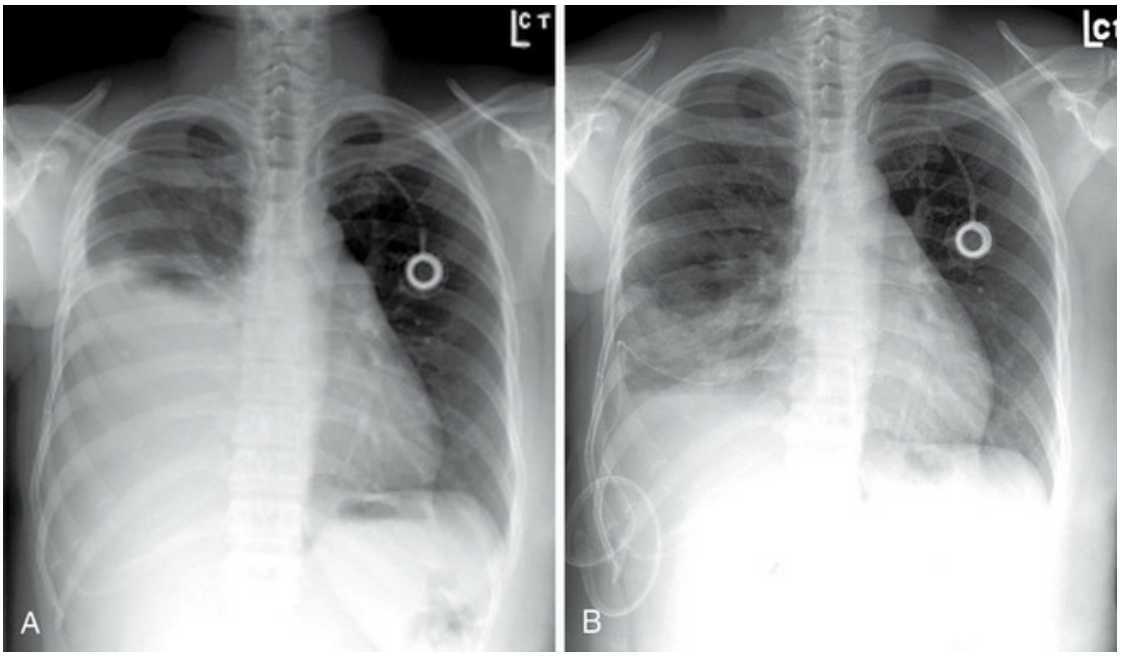


FIGURA 58-22 **A,** Derrame pleural maligno, causando dispneia. Um cateter pleural foi colocado com o paciente no nível ambulatorial para facilitar a drenagem em casa e evitar a dispneia. Não houve necessidade de hospitalização. **B,** Após a drenagem. Um cateter pleural é eficaz em pacientes com pulmão encarcerado. Esvaziamentos diários reduziram o comprometimento do pulmão contralateral e evitaram o desvio do mediastino.

Derrame pleural maligno é um derrame com citopatologia positiva. Nem todos os derrames pleurais associados a malignidade são causados por envolvimento pleural direto ou metastático. Existem outros mecanismos para o seu desenvolvimento (p. ex., obstrução brônquica ou linfática, hipoproteinemia e acúmulo a partir de envolvimento infradiafragmático). Ainda que avaliações citológicas repetidas da efusão pleural atinjam altos valores preditivos positivos e negativos, as limitações deste procedimento diagnóstico são inegáveis. Após três toracocenteses, 70% a 80% dos pacientes terão um câncer diagnosticado. A videotoracoscopia, por sua vez, é diagnóstica em 92% dos pacientes.

Um paciente com um derrame pleural maligno tem uma expectativa de vida limitada (sobrevida média de 90 dias).[104] Pacientes com câncer de mama e derrame pleural maligno apresentam uma sobrevida média de aproximadamente cinco meses; aqueles com linfoma tipicamente têm uma média de sobrevida mais longa.[105] O tratamento local de derrames malignos não afeta o processo de doença sistêmica, mas pode fornecer alívio sintomático significativo. As complicações do tratamento incluem hemotórax, loculação do líquido, empiema, insucesso de pleurodese (com recorrência do derrame) e encarceramento pulmonar causado por um pulmão inexpansível. Pleurodese mecânica com pleurectomia cirúrgica aberta é um procedimento de exceção, reservado para pacientes com falhas de outras terapias e que têm uma expectativa de vida razoavelmente longa. Um estudo de fase 3 demonstrou que um cateter intravenoso pleural crônico é tão eficaz quanto a drenagem torácica seguida de pleurodese com doxiciclina.[106] A pleurodese pelo dreno com talco diluído em solução fisiológica é tão eficaz quanto a pleurodese com talco polvilhado diretamente por videotoracoscopia.[107] Um algoritmo de tratamento para o paciente com derrame pleural maligno é mostrado na Figura 58-23.

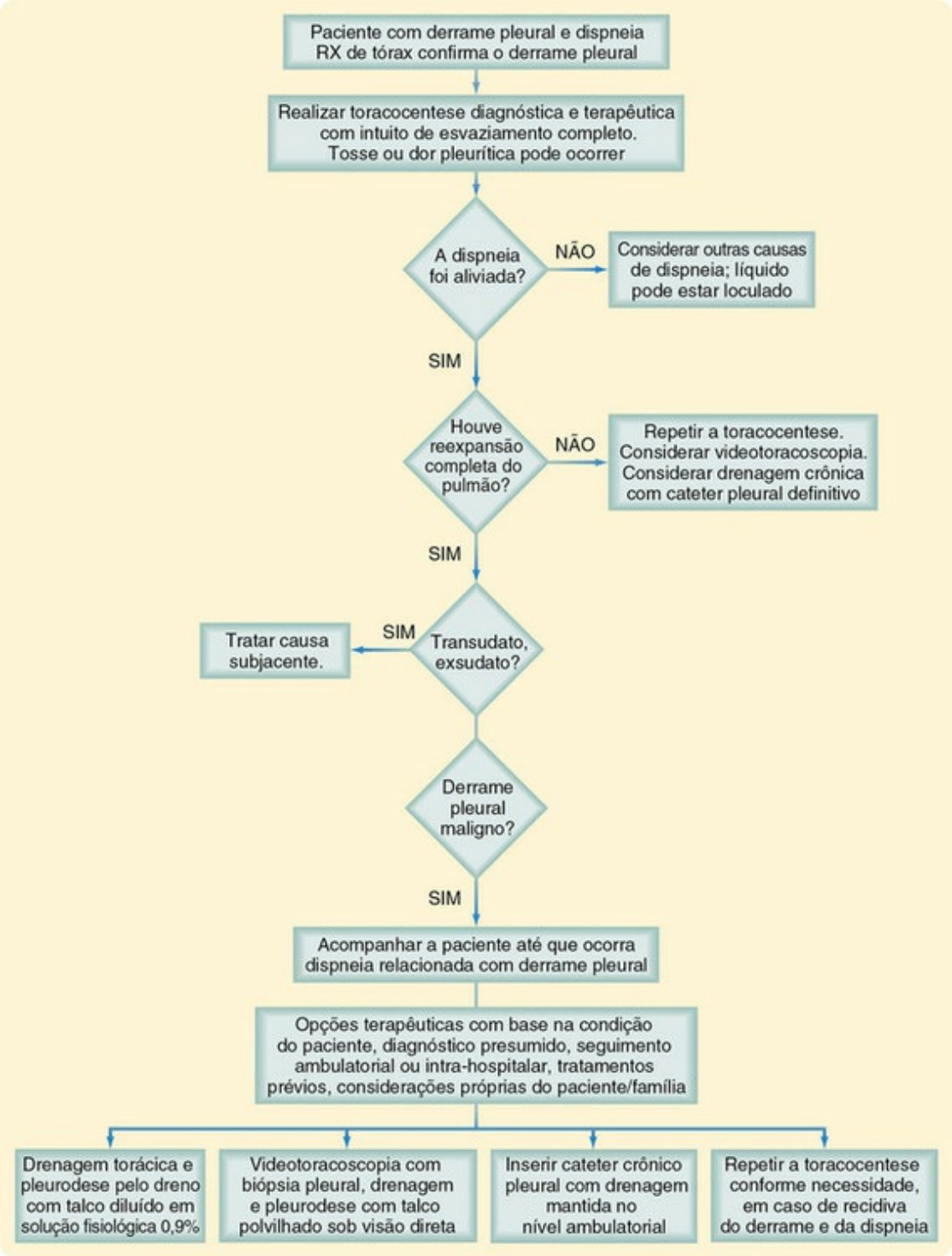


FIGURA 58-23 Algoritmo para facilitar o tratamento de pacientes com derrame pleural.

Empiema

Empiema é uma infecção do espaço pleural e comumente corresponde a um exsudato.[108] O empiema progride em fases sendo a primeira delas uma fase aguda com líquido fluido (fase 1 – exsudativa) e que pode ser drenado completamente com um dreno torácico ou cateter de pequeno calibre. A evolução do empiema normalmente piora conforme o líquido se torna mais turvo e espesso e começa a desenvolver loculações (fase 2 – fibrinopurulenta). Traves de fibrina e material mucopurulento se desenvolvem dentro

do espaço pleural contribuindo para a compressão do parênquima pulmonar subjacente. A fase crônica ou organizada (fase 3) é refletida no encarceramento pulmonar, a partir do espessamento da pleura visceral por uma carapaça proteica e neovascularizada que restringe a expansão pulmonar e, assim, encarcera o pulmão.

Uma empiema ocorre tipicamente após um derrame pleural reativo em consequência de uma infecção pulmonar.[109] Historicamente, no passado, a etiologia mais comum era pneumonia estreptocócica ou pneumocócica; atualmente, no entanto, organismos Gram-negativos e anaeróbicos são causas comuns de empiema. Empiema tuberculoso também pode ocorrer. Empiema pode ocorrer após trauma ou cirurgia torácica (a partir de um espaço pleural residual ou fístula broncopleural), contaminação hematogênica do espaço pleural, ruptura de um abscesso pulmonar ou mediastinal ou perfuração esofágica.

Os sintomas tipicamente incluem sintomas constitucionais de febre, mal-estar geral, perda de apetite e perda de peso. Tosse e dispneia são comuns se houver infecção pulmonar. A avaliação inclui uma radiografia de tórax, em incidências posteroanterior e em perfil, além de TC do tórax e abdome superior.

Tratamento do empiema depende da extensão da doença e sua localização.[110] Drenagem completa da loja empiemática é necessária. Antibióticos e cuidados de suporte (p. ex., líquidos, nutrição, cuidados com a pele) são geralmente iniciados no diagnóstico. Uso local de agentes fibrinolíticos como ativadores do plasminogênio tecidual pode ser eficaz em casos com leves loculações.

Uma drenagem completa e eficaz do empiema é necessária para um resultado bem-sucedido. Esta drenagem pode ser facilmente obtida com a inserção de um dreno torácico, com ou sem ressecção associada de um segmento costal para melhor acomodação do dreno e melhor drenagem. A técnica pode ser usada eficazmente e pode minimizar o tempo cirúrgico para pacientes criticamente doentes ou sépticos. Expansão completa do pulmão pode não ocorrer no momento da cirurgia, mas, com o tempo e drenagem, o pulmão tipicamente reexpande e fecha o espaço. Descorticação, cirurgia torácica videoassistida e toracotomia, com desbridamento ou descorticação formal no empiema estádio posterior, são reservados para falhas no tratamento com sintomas persistentes de dispneia, loculações, ou sepse persistente.[111]

Fístulas broncopleurais pós-lobectomia ou pneumonectomia tendem a predispor a empiema. O tratamento da fístula broncopleural exigirá a avaliação da causa subjacente da fístula, drenagem da infecção e obliteração do espaço pleural residual, com cuidados gerais de suporte. Empiema crônico com um espaço pleural residual pode ser tratado com drenagem, drenagem tubular aberta, ou com a confecção de uma pleurostomia (retalho de Eloesser), ou então com mioplastia (transposição muscular eventual e fechamento da cavidade e da pele). Ressecção pulmonar ou pleuropneumonectomia é raramente solicitada.[112]

Quilotórax

Quilotórax ocorre quando a linfa do ducto torácico se acumula no espaço pleural.[113] Quilo é um líquido branco leitoso com alta concentração de triglicerídeos, quilomícrons e glóbulos brancos. É nutricionalmente rico e depende do estado nutricional e dietético do paciente. Pode ser claro. Quilotórax tem causas múltiplas (Quadro 58-5).

Quadro 58-5 Quilotórax

Traumático (Tórax e Pescoço)

Fechado
Penetrante

Iatrogênico

Cateterismo, particularmente a veia subclávia
Pós-operatório
Excisão dos linfonodos supraclaviculares/cervical
Dissecções linfonodais radicais do pescoço ou tórax
Ressecção pulmonar, esofágica ou mediastinal
Reparo de aneurisma torácico
Simpatectomia
Cirurgia cardiovascular para cardiopatias congênitas

Neoplasias

Linfoma, pulmão, esôfago ou neoplasias mediastinais
Carcinoma metastático

Infeccioso

Linfadenite tuberculosa
Mediastinite
Linfangite ascendente

Outros

Linfangioleiomiomatose
Trombose venosa

Congênito

Sintomas de quilotórax são semelhantes aos de qualquer derrame pleural (p. ex., dispneia, tosse). Além disso, devido as consequências nutricionais da perda crônica de quilo (p. ex., perda de gordura, proteína) e ao volume do vazamento (0,5 a 3,0 litros/dia), reposição de líquidos e suporte nutricional, além da correção do problema subjacente são necessários. O diagnóstico pode ser feito com toracocentese ou drenagem do derrame quiloso. Análise do líquido pleural com presença de quilomícrons confirma o diagnóstico. Medidas conservadoras, como uma dieta de triglicerídeos de cadeia média ou mesmo nutrição parenteral total são utilizadas inicialmente. Se medidas conservadoras falham, a intervenção cirúrgica pode ser considerada entre sete e 14 dias. Comumente, a ligadura do ducto torácico no ponto onde este entra no tórax através do hiato diafragmático é obtida através de uma toracotomia direita ou toracoscopia. Colocação de óleo de oliva ou sorvete por uma sonda nasogástrica no momento da cirurgia pode aumentar a drenagem de linfa para o campo operatório e ajudar a identificar a área de ruptura do ducto torácico. Técnicas percutâneas com oclusão do ducto têm sido propostas.[114]

Pneumotórax

Pneumotórax é o acúmulo de ar no espaço pleural. Ele pode ocorrer após trauma, cirurgia, punção com agulha, inserção de cateter venoso central, aumento da pressão da ventilação mecânica, ou em consequência de doença pulmonar (p. ex., DPOC, fibrose cística ou fibrose pulmonar) ou outras condições (p. ex., pneumotórax catamenial; Quadro 58-6). Pneumotórax espontâneo ocorre em consequência da ruptura de *blebs* subpleurais (primário) ou alguma outra doença pulmonar (secundário). Pneumotórax hipertensivo ocorre quando o ar continua a se acumular no espaço pleural sem descompressão. Este problema resulta em pressão intratorácica positiva causando compressão do pulmão e mediastino, desvio do mediastino para o tórax contralateral e diminuição na ventilação e retorno venoso. Colapso cardiopulmonar e óbito podem acontecer. Descompressão imediata com jelco grosso ou colocação de um dreno torácico são procedimentos salvadores nesta situação.

Quadro 58-6 Pneumotórax

Espontâneo

Primário
Secundário
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- Doença bolhosa
- Fibrose cística
- *PCP* -relacionado
- Cistos congênitos
- Fibrose pulmonar idiopática (IPF)
- Embolia pulmonar

Catamenial

Neonatal

Traumático

Penetrante
Fechado

Iatrogênico

Ventilação mecânica
Punção com agulha: Toracocentese, punção diagnóstica de nódulo pulmonar, inserção linha venosa central
Pós-operatório

Outros

Perfuração esofágica

Sintomas de pneumotórax incluem dor e dispneia. Pacientes com pneumotórax espontâneo são geralmente jovens altos e magros. Exames de imagem para o diagnóstico incluem radiografia de tórax e, ocasionalmente, TC. *Blebs* apicais e bolhas são comumente encontrados. TC deve ser reservada para pacientes com suspeita de outras doenças pulmonares associadas. O enfisema subcutâneo pode ou não estar presente.

O tratamento depende do tamanho do pneumotórax e dos sintomas. Pneumotórax menor pode ser acompanhado; o quadro pode resolver espontaneamente, particularmente nos casos que ocorrem após punção com agulha para biópsia de pulmão. Progressão de tamanho do pneumotórax requer intervenção com drenagem.

O pneumotórax espontâneo inicial pode ser tratado com drenagem com cateter ou inserção de dreno torácico comum, com resolução do espaço aéreo e a cessação do escape de ar. Vazamento de ar persistente (>72 horas) ou falha do pulmão para expandir completamente sugere que alguma intervenção adicional pode ser necessária.

A intervenção cirúrgica é recomendada para pacientes que têm uma persistência ou recorrência de pneumotórax espontâneo ou que desenvolveram um pneumotórax contralateral. Atividades de alto risco (p. ex., mergulhadores, pilotos de avião) devem ser evitadas. O reparo cirúrgico geralmente inclui toracoscopia para identificar bolhas apicais, que são ressecadas com grampeadores endoscópicos. Realiza-se a abrasão mecânica da pleura parietal. Pleurodese com talco em pacientes com neoplasia maligna ou em pacientes mais velhos pode ser considerada.

Mesotelioma

O mesotelioma é uma neoplasia rara que surge de células mesoteliais que revestem a pleura parietal e visceral e pode se apresentar de forma localizada ou difusa. A patologia dos tumores pleurais foi recentemente revisada.[115] O mesotelioma se desenvolve a partir das células mesoteliais que revestem a cavidade pleural. Subtipos histológicos incluem o mesotelioma epitelial, o subtipo sarcomatoide e o subtipo de histologia mista.[116] Histologia epitelial pura tem o prognóstico mais favorável.

A variante localizada, o tumor fibroso solitário da pleura, é uma neoplasia benigna rara que geralmente se apresenta como um tumor bem encapsulado que não está associado à exposição ao asbesto. Historicamente, este foi classificado como um mesotelioma benigno. Tipicamente, as lesões são diagnosticadas como uma massa assintomática em uma radiografia de tórax. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha.

Mesotelioma pleural maligno difuso se apresenta como um tumor localmente agressivo comumente associado à exposição ao asbesto (75%). Um período de latência longo entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento da doença tem sido relatado. Diagnóstico por imagem inclui radiografia simples do tórax, TC e RM. PET-CT com FDG é útil para determinar a extensão da invasão tumoral e para a avaliação de metástases ocultas, incluindo metástases mediastinais. Ecocardiografia para determinar o envolvimento cardíaco também pode ser usada. O diagnóstico é feito com biópsia pleural, que pode incluir a toracocentese ou biópsia pleural com agulha, ou ainda biópsias incisionais via toracoscopia ou por técnicas abertas.

A sobrevida para esta doença é baixa, de quatro a 12 meses. O tratamento inclui quimioterapia,

radioterapia e pneumonectomia extrapleural (pleuropneumonectomia). Terapia multimodal combinada é comumente usada. Pneumonectomia extrapleural e pleurectomia total são as duas opções cirúrgicas comumente usadas.[117,118] Pacientes com linfonodos mediastinais negativos, margens negativas e histologia epitelioide podem atingir uma sobrevida em cinco anos de 46% após pneumonectomia extrapleural com quimio e radioterapia adjuvantes.[119] Outras técnicas incluem quimioterapia pré-operatória seguida pneumonectomia extrapleural e radioterapia conformacional para a superfície pleural.[120] Mesmo com tratamento, a sobrevida permanece ruim e são necessárias terapias melhores.

Mediastino

Anormalidades mediastinais podem se apresentar como uma massa assintomática identificada na radiografia de tórax de rastreamento ou com sintomas significativos, incluindo hipóxia, edema facial e desconforto respiratório agudo. Os sintomas estão relacionados com o envolvimento específico das estruturas mediastinais. O diagnóstico é necessário para otimizar o planejamento do tratamento.[121] Punção aspirativa citológica com agulha fina, biópsia histológica com agulha cortante ou biópsia cirúrgica podem ser utilizadas para o diagnóstico e determinar o tratamento ideal. Simples observação de uma massa mediastinal raramente pode ser justificada. Essas lesões devem ser removidas profilaticamente para obter um diagnóstico definitivo, controle local e evitar sintomas futuros. Se houver câncer, terapia adjuvante administrada após ressecção completa pode tratar doença microscópica melhor do que a doença volumosa.

Massas mediastinais diferem entre adultos e crianças.[122] As massas mediastinais de tumores e cistos mais comuns (Quadro 58-7) em adultos são timomas e cistos tímicos (26,5%), tumores neurogênicos (20,0%), tumores de células germinativas (13,8%), linfomas (12,7%), cistos enterogênicos (10,3%), cistos pleuro-pericárdicos (6,7%) e outros (10,0%). Em uma série combinada de 718 crianças com massas mediastinais, tumores neurogênicos (41,6%), tumores de células germinativas (13,5%), cistos primários (13,4%) e linfomas (13,4%) foram diagnosticados com mais frequência. Os timomas e cistos pericárdicos são incomuns em crianças.

Quadro 58-7 Classificação dos Cistos e Tumores Mediastinais Primários

Timoma

Benigno
Maligno

Linfoma

Doença de Hodgkin
Linfoma linfoblástico
Linfoma de grandes células

Tumores de Células Germinativas

Teratodermoide (benigno, maligno)
Seminoma
Não seminoma
- Embrionário
- Coriocarcinoma
- Endodérmico

Carcinomas Primários

Tumores Mesenquimais

Fibroma/fibrossarcoma
Lipoma/lipossarcoma
Leiomioma/leiomiossarcoma

Rabdomiossarcoma
Xantogranuloma
Mixoma
Mesotelioma
Hemangioma
Hemangioendotelioma
Hemangiopericitoma
Linfangioma
Linfangiomioma
Linfangiopericitoma

Tumores Endócrinos

Bócio tireoidianos intratorácico
Adenoma de paratireoide, carcinoma
Carcinoides

Cistos

Broncogênico
Pericárdico
Entérico
Tímico
Ducto torácico
Outros

Hiperplasia Linfonodal Gigante

Doença de Castleman

Condroma

Hematopoiese Extramedular

Tumores Neurogênicos

Neurofibroma
Neurilemoma
Paraganglioma
Ganglioneuroma
Neuroblastoma
Quimiodectoma
Neurossarcoma

Neoplasias malignas mediastinais compõem cerca de 25% a 50% das massas mediastinais em adultos. Timomas, linfomas, tumores de células germinativas, carcinomas primários e tumores neurogênicos são as mais comuns. Carcinomas primários do mediastino constituem até 10% das massas mediastinais primárias e precisam ser diferenciados de timomas malignos, tumores de células germinativas, tumores carcinoides, linfomas, extensão mediastinal de carcinomas broncogênicos e tumores metastáticos, que podem ter uma aparência semelhante por microscopia óptica comum.

Muitas lesões mediastinais ocorrem em locais característicos dentro do mediastino (Fig. 58-24). Aproximadamente 50% de todas as massas mediastinais estão localizadas no mediastino anterossuperior, com o restante dividido entre o mediastino posterior e médio. Além disso, a localização da massa pode explicar alguns dos sintomas típicos relacionados com uma lesão mediastinal por causa da compressão ou invasão de estruturas mediastinais adjacentes.

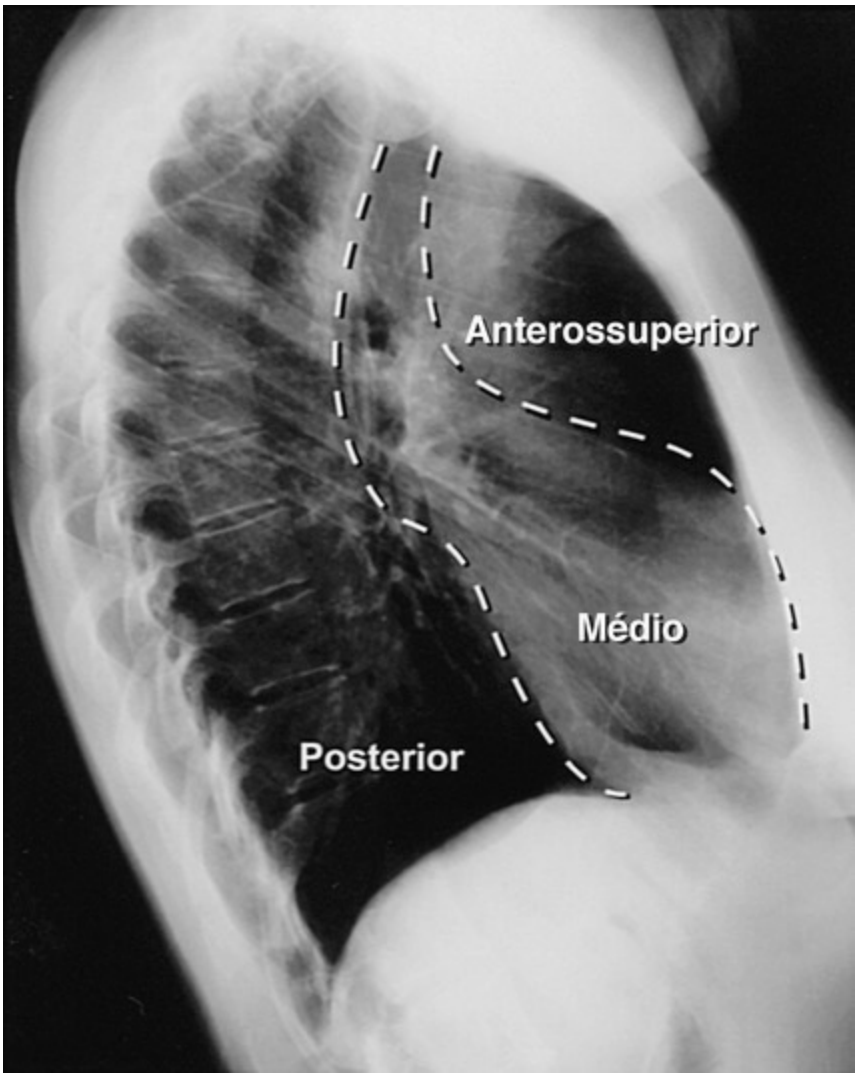


FIGURA 58-24 Radiografia de tórax lateral demonstrando o mediastino dividido em três subdivisões anatômicas.

Anatomia

Compartimento Anterossuperior

O compartimento anterossuperior do mediastino é limitado anteriormente pela superfície óssea interna do esterno, posteriormente pelo pericárdio parietal e lateralmente pelas pleuras. Tumores do mediastino anterior incluem timomas, teratomas, tumores de células germinativas, um espectro de linfomas, incluindo doença de Hodgkin e bócio tireoidiano. Na maioria dos casos, o tecido (biópsia) é necessário para o diagnóstico; punção-biópsia por agulha fina é geralmente insuficiente.

Os timomas são, geralmente, a neoplasia mais frequente do mediastino anterior; linfomas vêm a seguir em incidência. Neoplasias de células germinativas incluem teratomas benignos e malignos, coriocarcinoma, seminoma e tumor de células embrionárias. Os teratomas ocorrem em adultos jovens. As gônadas são o sítio primário mais comum, seguidas pelo mediastino. A maioria das neoplasias de células germinativas são benignas, mas 20% são malignas. Teratomas malignos podem produzir níveis séricos elevados de α-fetoproteína e antígeno carcinoembrionário (CEA). Doença endócrina da tireoide e paratireoide pode ocorrer no mediastino anterior como resultado de sua posição anatômica no adulto (bócio subesternal) ou desenvolvimento embrionário (Fig. 58-25). Os tumores carcinoides podem ser encontrados dentro do timo. Carcinomas primários do mediastino são frequentemente irressecáveis e respondem mal ao tratamento.

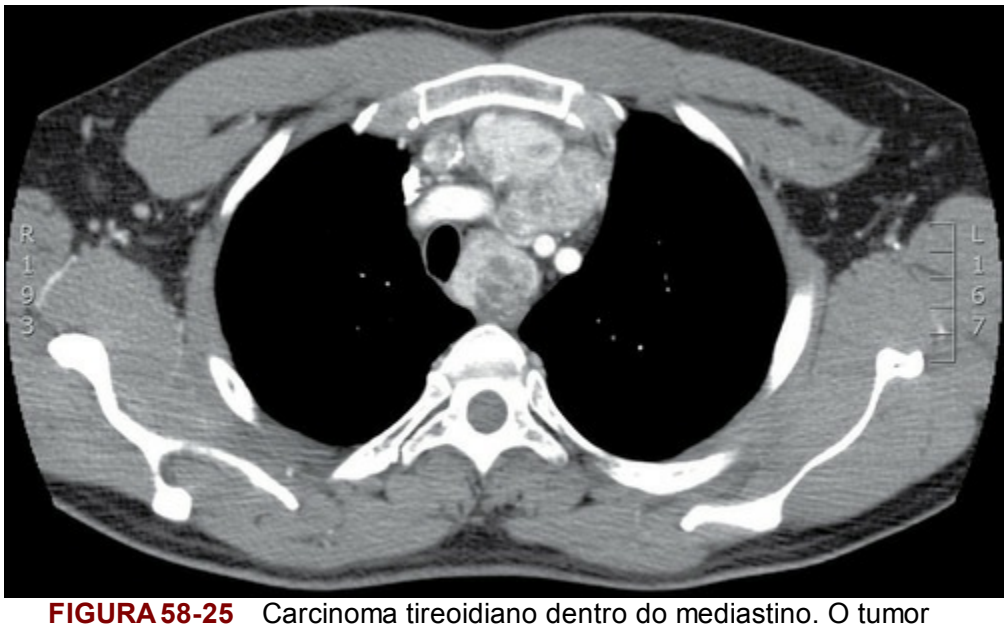


FIGURA 58-25 Carcinoma tireoidiano dentro do mediastino. O tumor foi ressecado através de esternotomia mediana. Não foi identificada nenhuma invasão e foi realizada a ressecção completa.

Compartimento Médio

O mediastino médio (ou visceral) se estende a partir de um plano que corta o estreito torácico superior (superiormente), o pericárdio anteriormente e a superfície anterior das vértebras posteriormente. As estruturas que passam pelo estreito torácico superior também estão contidas neste compartimento. Os linfomas podem ocorrer no mediastino médio. Tumores do coração e grandes vasos podem ser considerados tumores do compartimento médio, bem como tumores do esôfago, traqueia, carina e emergência dos brônquios-fontes. Doenças benignas como cistos pericárdicos e cistos broncogênicos também ocorrem aqui.

Compartimento Posterior ou dos Sulcos Paravertebrais

O compartimento posterior é delimitado pelo compartimento médio anteriormente e pelo ângulo costofrênico lateralmente. Tumores neurogênicos geralmente são os tumores primários mais comuns do mediastino posterior; aproximadamente 25% destes tumores são malignos. Estão localizados dentro do sulco paravertebral e podem erodir a vértebra adjacente ou costelas. Schwannomas e neurilemomas são os tumores neurogênicos mais comuns. Neurofibromas surgem da bainha do nervo e suas fibras e ocorrem em pacientes de meia-idade. Em crianças, ganglioneuroma é o tumor neurogênico mais comum. Frequentemente, o tumor atinge um tamanho grande antes da apresentação dos sintomas. Níveis elevados de catecolaminas podem produzir sintomas. Ressecção cirúrgica desses tumores neurogênicos geralmente é o procedimento de escolha.

O desenvolvimento embrionário das células da crista neural estrutura a base para a formação dos tumores neuroendócrinos no mediastino; 1% dos feocromocitomas ocorrem dentro do mediastino. Quimiodectomas ou paragangliomas podem surgir de tecidos quimiorreceptores em torno da aorta e grandes vasos, incluindo a carótida. Os sintomas podem resultar da produção de catecolaminas e podem ser aliviados por ressecção cirúrgica.

Tumores e Massas Mediastinais

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Em adultos, aproximadamente um terço dos pacientes pode desenvolver sintomas relacionados com uma massa mediastinal, incluindo tosse, dispneia e dor torácica. Os sintomas podem variar amplamente e se relacionam com o tamanho (fadiga, perda de peso), a localização, a extensão da compressão ou invasão das estruturas mediastinais (síndrome de veia cava superior) e a produção de hormônios, marcadores ou

outras substâncias (p. ex., resultando na miastenia *gravis,* fadiga, sudorese noturna). Tumores mediastinais maiores são mais propensos a produzir sintomas; lesões benignas são mais frequentemente assintomáticas. Síndrome da veia cava superior (obstrução da veia cava superior, com edema de membros superiores, pescoço e cabeça), tosse, rouquidão (por envolvimento do nervo laríngeo recorrente), dispneia secundária ao volume tumoral ou paralisia do nervo frênico, e/ou disfagia ocorrem com compressão ou invasão das estruturas mediastinais. Outras manifestações incluem síndrome de Horner e a síndrome de Pancoast.

Infecções no mediastino são devastadoras. Por causa dos finos e extensos planos intersticiais entre as principais estruturas, infecções em uma porção limitada do mediastino podem-se disseminar verticalmente ou horizontalmente e se tornar extensas. Infecções polibacterianas secundárias à uma perfuração de esôfago são particularmente ameaçadoras à vida. O tratamento consiste em antibióticos e drenagem cirúrgica.

Síndromes clínicas específicas podem ocorrer como resultado de tumores mediastinais. O exame físico pode revelar edema da cabeça, pescoço ou extremidades superiores. Dispneia pode resultar de compressão da traqueia, brônquios ou do parênquima pulmonar. Sintomas respiratórios recorrentes podem ocorrer por algum tempo, até que uma radiografia de tórax é obtida e a anormalidade identificada. Pneumonia obstrutiva, infecção de cistos de duplicação entérica ou pericárdicos benignos podem produzir febre ou sepse. Miastenia *gravis* pode acompanhar a existência de timomas. Além disso, os timomas podem resultar em problemas autoimunes, como hipogamaglobulinemia, anemia aplástica e degeneração do músculo liso. Doença de Hodgkin mediastinal pode produzir uma febre intermitente (sintoma de Pel-Ebstein). Pacientes com hipertensão secundária a um feocromocitoma, tireotoxicose relacionada com um bócio, hipercalcemia associada a hipogamaglobulinemia, carcinoma ou adenoma paratireoide ectópica mediastinal devem ser avaliados cuidadosamente; achados mediastinais podem afetar as recomendações terapêuticas subsequentes.

Avaliação e Diagnóstico por Imagem

Exames diagnósticos de imagem geralmente incluem uma radiografia de tórax simples tomada em dois planos, posteroanterior e lateral esquerdo, que fornecem informações básicas sobre a localização da massa dentro do mediastino. Dada a propensão conhecida de lesões específicas ocorrerem nos compartimentos anterior, visceral (médio) ou sulco paravertebral (posterior), com base na anatomia e desenvolvimento embrionário dos órgãos cervicotorácicos, um diagnóstico diferencial pode ser obtido.

A fluoroscopia dinâmica do diafragma ou *sniff* teste, é utilizada para avaliar o movimento paradoxal do diafragma na inspiração rápida, o que pode ser indicativo de paralisia do nervo frênico. A TC do tórax substituiu a radiografia simples do tórax como o procedimento diagnóstico de escolha para massas mediastinais. A RM pode aumentar as capacidades diagnósticas da TC. Massas mediastinais como timoma podem ser avaliadas no que tange à extensão da compressão ou invasão possíveis da artéria pulmonar, veia inominada ou veia cava superior. Avaliação da extensão da invasão do plexo braquial, grandes vasos, corpo vertebral, forame neural e coluna vertebral pode ser facilmente realizada por RM.

Ecocardiografia e PET-CT com FDG têm sido comumente utilizadas. Alta captação do FDG é mais frequentemente relacionada com invasão em carcinomas do timo e timomas invasivos.

Tumores mediastinais podem secretar hormônios específicos ou marcadores biológicos. Adenomas ou carcinomas funcionantes das paratireoides podem secretar paratormônio. Os feocromocitomas podem secretar várias catecolaminas (no soro e urina), que podem causar hipertensão. Carcinomas podem secretar CEA. Neoplasias de células germinativas não seminomatosos podem secretar α-fetoproteína ou β-gonadotrofina coriônica humana (β-hCG). Testes cutâneos para tuberculose, histoplasmose e coccidioidomicose também pode produzir resultados positivos. Outros testes diagnósticos para tuberculose mediastinal incluem a citologia do escarro, radiografia simples de tórax e citologia urinária.

Diagnóstico Histológico

Uma massa mediastinal não pode ser tratada até que um diagnóstico seja obtido. Embora o diagnóstico radiológico possa ser suficiente para cistos mediastinais, uma amostra de tecido para o diagnóstico definitivo é necessária para massas sólidas. Biópsia com agulha cortante ou mesmo punção aspirativa com agulha fina guiadas por TC de uma massa mediastinal podem fornecer material suficiente para o diagnóstico de carcinoma tímico ou outras neoplasias definidas. Para linfomas em particular e os timomas e tumores neurais, maiores quantidades de tecido podem ser necessárias para análise anatomopatológica. Nesses pacientes, a biópsia com agulha grossa, mediastinoscopia ou biópsia intratorácica (via toracoscopia ou toracotomia aberta) pode ser considerada. A microscopia eletrônica pode ser necessária

para confirmação de algumas histologias específicas. Para os linfomas recorrentes após a quimioterapia, a técnica aberta para biópsia incisional costuma ser necessária.

Esternotomia mediana fornece uma abordagem visual direta para o mediastino e pode ser usada para tratamento de uma ampla gama de doenças mediastinais. Cirurgia robótica e VATS são técnicas minimamente invasivas cada vez mais utilizadas para o tratamento destes tumores não invasivos. Acessos mais extensos incluem a esternotomia transversa ou incisão tipo *clam-shell*. Considerações anestésicas incluem evitar obstrução da via aérea, entubação traqueal com o paciente acordado, além de evitar o uso indiscriminado de bloqueadores neuromusculares ou outras drogas com potencial de bloqueio neuromuscular.

Tipos de Tumores e Cistos Mediastinais

Cistos Primários

Cistos primários correspondem a aproximadamente 20% das massas mediastinais nas maiores séries registradas. Os cistos são caracterizados pelo órgão do qual se originam e podem ser broncogênico, pericárdico, entérico, tímico ou de natureza inespecífica. Mais de 75% dos pacientes são assintomáticos, e estes tumores raramente causam morbidade; entretanto, com a proximidade a estruturas vitais dentro do mediastino e aumento de seu tamanho, o cisto pode causar problemas significativos. É necessário um diagnóstico de características benignas ou malignas. Cistos benignos podem ser ressecados com técnicas minimamente invasivas.

Cistos broncogênicos representam a maioria dos cistos primários do mediastino (Fig. 58-9). Originam-se como sequestros do intestino anterior, o antecedente embriológico da árvore traqueobrônquica e podem estar situados dentro do parênquima pulmonar ou no mediastino. Cistos broncogênicos geralmente estão localizados próximo à traqueia ou brônquios e podem ser imediatamente posteriores à carina. Raramente, existe uma conexão ao brônquio; entretanto, quando ocorre, esses cistos podem ser infectados. Diagnóstico por imagem pode revelar um nível hidroaéreo no mediastino. Dois terços dos cistos broncogênicos são assintomáticos. Em lactentes, os cistos causam comprometimento respiratório grave por compressão da traqueia ou brônquios. Recomenda-se a ressecção.

Os cistos pericárdicos são o segundo tipo mais frequente de cistos mediastinais e ocorrem nos ângulos cardiofrênicos, principalmente à direita (70%). Esses cistos podem ou não se comunicar com o pericárdio. Normalmente, líquido claro é encontrado. As características dos cistos pericárdicos incluem localização no ângulo cardiofrênico, aparência característica, bordas lisas e valores de atenuação para o líquido do cisto próximo aos da água na imagem por TC. Punção aspirativa com agulha e acompanhamento clínico podem ser suficientes. A ressecção pode ser usada para o diagnóstico e para excluir tumores malignos.

Cistos entéricos ou cistos de duplicação se originam do intestino anterior primitivo, que evolui para a divisão superior do trato gastrointestinal. Esses cistos são geralmente ligados ao esôfago. Os sintomas ocorrem à medida que o cisto aumenta de tamanho, com compressão do esôfago e disfagia. Cistos neuroentéricos estão associados a anomalias da coluna vertebral. Recomenda-se a excisão.

Neoplasmas Primários Mediastinais

Timoma

A patologia dos timomas foi recentemente revisada.[123] Timoma é a neoplasia mais comum do compartimento anterossuperior. O pico de incidência é entre a terceira e quinta décadas, mas pode ocorrer durante toda a vida adulta. Timoma é raro nas primeiras duas décadas de vida. Em uma radiografia, timoma pode aparecer como uma pequena massa bem circunscrita, ou como uma volumosa massa lobulada confluente com as estruturas mediastinais adjacentes (Fig. 58-26). Sintomas na apresentação podem estar relacionados com os efeitos de massas locais causando dor torácica, dispneia, hemoptise, tosse e síndrome da veia cava superior, ou então também podem ocorrer síndromes sistêmicas causadas por mecanismos imunológicos. A síndrome mais comum é a miastenia *gravis;* outras incluem aplasia pura de células vermelhas, aplasia pura de células brancas, anemia aplástica, síndrome de Cushing, hipogamaglobulinemia, hipergamaglobulinemia, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, hipercoagulopatia com trombose, artrite reumatoide, megaesôfago e miocardite granulomatosa. Tratamento cirúrgico precoce da miastenia *gravis* e timomas pequenos é muitas vezes realizado. Quando a timectomia é realizada precocemente no curso da miastenia gravis, uma porcentagem

maior de timomas revela-se benigna.

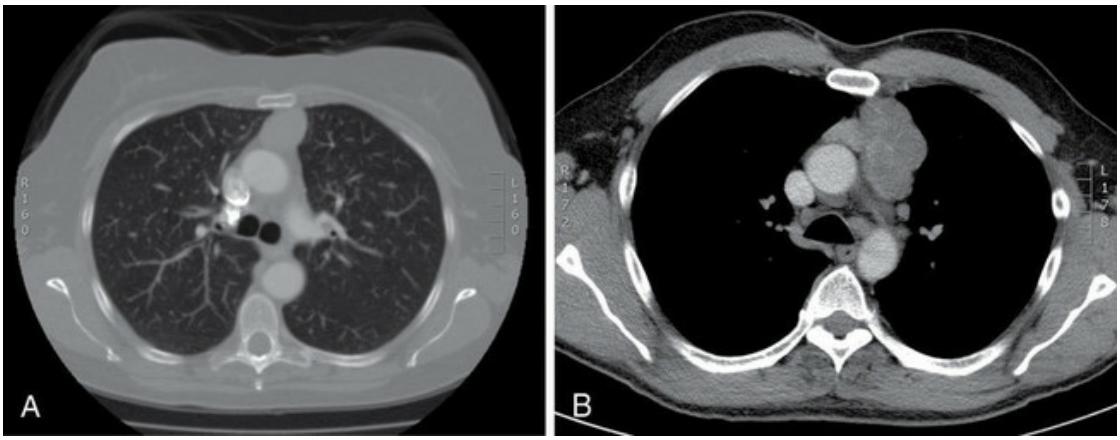


FIGURA 58-26 **A,** TC de tórax de um paciente com miastenia *gravis* e timoma. O timoma é pequeno, com um plano de clivagem entre o tumor e o pericárdio. **B,** TC de tórax de um paciente com uma massa mediastinal mais volumosa. Localização, características e tamanho devem ser analisados. Foi realizada biópsia com agulha cortante transtorácica. Marcadores para tumores de células germinativas foram normais. Histopatologia confirmou timoma. Subsequentemente, foi ressecado um timoma 6,5 cm. Não havia nenhuma invasão do pericárdio e foi realizada a ressecção completa (R0).

A diferenciação entre doença benigna e maligna é determinada pela presença de invasão de estruturas adjacentes, metástases ou evidência microscópica de invasão capsular. Tumores menores que 3 cm são frequentemente benignos; no entanto, a determinação de malignidade (invasão) pode ser difícil para pacientes com tumores de 3 a 5 cm de tamanho. Para tumores maiores que 5 cm, um processo maligno pode estar presente.

Sempre que possível, tratamento para timoma é a excisão, sem remover ou lesionar estruturas vitais.[124] Mesmo com timomas encapsulados, a timectomia estendida com a erradicação de todo tecido areolar gorduroso mediastinal acessível é realizada para garantir a remoção de todo o tecido tímico ectópico e reduzir o risco de recorrência do tumor. Proteção e preservação do nervo frênico são componentes fundamentais da timectomia.

O manejo perioperatório dos pacientes com miastenia *gravis* é extremamente importante para prevenir complicações. Inibidores de anticolinesterase devem ser suspensos para diminuir a quantidade de secreções pulmonares e evitar fraqueza colinérgica inadvertida. A plasmaférese é usada rotineiramente dentro de 72 horas antes da timectomia. Na maioria dos pacientes, a plasmaférese é eficaz no controle de fraqueza generalizada.

As taxas de sobrevida baseiam-se no estadiamento da doença. Um tumor no estádio I caracteriza-se como um tumor encapsulado, sem evidência de invasão capsular macro ou microscópica; o tumor em estádio II exibe crescimento pericapsular adentro da gordura adjacente ou pleura mediastinal ou invasão microscópica da cápsula tímica; o tumor em estádio III invade órgãos adjacentes; o estádio IVa é caracterizado por metástases intratorácicas; e o tumor em estadio IVb caracteriza-se por metástases extratorácicas (incomuns). A ressecção completa (R0) é necessária e, para pacientes com timoma estádio I, ressecção isolada é suficiente, sem a necessidade de terapia adjuvante. O uso de radioterapia adjuvante para a doença de estádio II e III é uma prática comum. Tumores maiores que 5 cm, tumores localmente invasivos, tumores irressecáveis e tumores metastáticos são tratados de acordo com os protocolos que incluem quimioterapia neoadjuvante seguida por exploração cirúrgica, com o objetivo de ressecção completa e radioterapia pós-operatória (adjuvante). Regimes baseados na cisplatina têm taxas de resposta excelente.[125]

Timomas invasivos exigem ressecção radical em bloco das estruturas envolvidas, o que pode incluir a reconstrução vascular da veia cava superior, veia inominada ou seus ramos.[126] Usando essa abordagem

agressiva para obter uma ressecção completa, uma diferença significativa nas taxas de sobrevida em cinco anos tem sido vista em pacientes com timomas estádio III (94%) em comparação com aqueles com ressecção incompleta (35%). Timomas frequentemente recorrem e tem sido recomendada reoperação para doença recorrente.

Tumores de Células Germinativas

Tumores de células germinativas se originam das células germinativas primordiais que falham em completar sua migração da crista urogenital e se situam no mediastino. Depois das gônadas, o mediastino anterossuperior é o local primário mais comum destes tumores. Embora estas lesões sejam idênticas histologicamente aos tumores de células germinativas encontrados nas gônadas, eles não são considerados metástases mediastinais de tumores primários gonadais. As recomendações atuais para avaliar os testículos de um paciente com tumor mediastinal de células germinativas são um exame físico cuidadoso e uma ultrassonografia dos testículos. A biópsia é reservada para achados positivos. Biópsia "cega" sem alterações gonadais ou orquidectomia estão contraindicados.

Teratomas

Os teratomas são as neoplasias mediastinais de células germinativas mais comuns e geralmente estão localizados no mediastino anterossuperior. São compostos por vários elementos teciduais derivados das três camadas embrionárias primitivas (endoderma, mesoderma e ectoderma), estranhas à área em que ocorrem. O pico de incidência é na segunda e terceira décadas de vida. Não há nenhuma predisposição de gênero. Evidências radiológicas de tecido normal (p. ex., dentes bemformados ou calcificações globulares, uma massa gordurosa) em localização anormal podem ser consideradas específicas. Cisto teratodermoide (dermoide) é a forma mais simples de um teratoma, sendo composto por derivados da camada epidérmica, incluindo glândulas dérmicas e epidérmicas, cabelos e material sebáceo. Os teratomas são histologicamente mais complexos. O componente sólido do tumor geralmente contém elementos bem diferenciados do osso, cartilagem, dentes, músculo, tecido conjuntivo, tecido fibroso e linfoide, nervo, timo, mucoso e glândulas salivares, pulmão, fígado ou pâncreas. Teratomas malignos são diferenciados dos teratomas benignos, pela presença de tecido primitivo (embrionário) ou de componentes malignos. Os teratomas imaturos (malignos) contêm combinações de tecidos epitelial e conjuntivo maduros com áreas imaturas de tecido mesenquimal e neuroectodérmico. Os teratomas com componentes malignos são divididos em categorias com base nos elementos presentes.

Diagnóstico e terapia estão fundamentados na ressecção cirúrgica. Para os tumores benignos muito volumosos ou com envolvimento de estruturas mediastinais adjacentes, de modo que a ressecção completa seja impossível, a ressecção parcial pode ser resolutiva, frequentemente sem recidiva. Para os teratomas malignos, a quimioterapia e radioterapia combinadas com excisão cirúrgica, devem ser individualizadas, conforme o tipo de componente maligno contido no tumor. O prognóstico geral para os teratomas malignos é ruim.

Tumores Malignos de Células Germinativas (não Teratomas)

Tumores malignos de células germinativas ocorrem predominantemente no mediastino anterossuperior, com acentuada predominância no sexo masculino, que ocorre geralmente na terceira e quarta décadas de vida.[127] A maioria dos pacientes apresenta sintomas de dor torácica, tosse, dispneia e hemoptise; a síndrome da veia cava superior ocorre comumente. Uma grande massa mediastinal anterior é identificada no diagnóstico por imagem. Para determinar a disseminação intratorácica da doença, TC e RM são úteis para definir a extensão da neoplasia e envolvimento de estruturas mediastinais. Dosagens séricas de α-fetoproteína e β-hCG são úteis para diferenciar seminomas de não seminomas, além de serem ferramentas úteis na avaliação da resposta à terapia e diagnóstico de recidiva ou falha de tratamento. Seminomas raramente produzem β-hCG e nunca produzem α-fetoproteína; em contrapartida, mais de 90% dos não seminomas secretam um ou ambos os hormônios. Esta diferenciação é importante porque seminomas são radiossensíveis e não seminomas são relativamente radiorresistentes.

Seminomas

Seminomas constituem 50% dos tumores malignos de células germinativas; e geralmente permanecem intratorácicos. Os sintomas estão relacionados com os efeitos mecânicos do tumor sobre as estruturas mediastinais e pulmonares adjacentes. A síndrome da veia cava superior ocorre em 10% a 20% dos pacientes. Estes tumores são sensíveis à radioterapia e quimioterapia. A terapia é determinada pelo estádio

da doença. Ressecção citorredutora antes da quimioterapia ou radioterapia é desnecessária. O tratamento consiste em terapia local e sistêmica – quimioterapia com cirurgia de resgate ou quimiorradioterapia combinada. A radioterapia pode ser considerada para a doença em estádio inicial, mas não é recomendada para doença regional. Quimioterapia à base de platina é comum. Ocasionalmente, a excisão é possível sem lesão de estruturas vitais e pode ser recomendada. Quando a ressecção completa é possível, o uso de terapia adjuvante é desnecessário. Quando a excisão não é possível, uma biópsia de tamanho suficiente é necessária para estabelecer o diagnóstico.

Tumores não Seminomatosos

Tumores de células germinativas não seminomatosos malignos incluem coriocarcinomas, carcinomas de células embrionárias, os teratomas imaturos, teratomas com componentes malignos e tumores do seio endodérmico (saco vitelino), que ocorrem principalmente em homens na terceira ou quarta década de vida. Diagnóstico por imagem revela uma massa mediastinal anterior grande com extensão frequente para o pulmão, parede torácica e estruturas mediastinais. Neoplasias de células germinativas são tumores mais agressivos e mais frequentemente apresentam-se disseminados no momento do diagnóstico. Os tumores não seminomatosos raramente são responsivos à radioterapia, e produzem β-hCG ou α-fetoproteína em mais de 90% dos casos. Todos os pacientes com coriocarcinoma e alguns pacientes com tumores de células embrionárias têm níveis elevados de β-HCG. A α-fetoproteína geralmente encontra-se elevada em pacientes com carcinomas de células embrionárias e tumores do saco vitelino. Não seminomas primários mediastinais, mas não tumores de células germinativas testiculares, estão associados ao desenvolvimento de malignidades hematológicas raras, como leucemia megacariocítica aguda, doença sistêmica de mastócitos e histiocitose maligna, bem como outras anormalidades hematológicas, incluindo síndrome mielodisplásica e trombocitopenia idiopática refratária ao tratamento.

Atualmente, o tratamento destes tumores não seminomatosos é com regimes baseados em cisplatina e etoposide. Doença avançada, invasão de estruturas torácicas e metástases impedem a ressecção cirúrgica. Os marcadores séricos (α-fetoproteína ou β-HCG) são seguidos para avaliar a resposta ao tratamento sistêmico. Se uma resposta sorológica e radiológica completa é alcançada, os pacientes são cuidadosamente observados. Se a doença progride durante a terapia, é iniciada a quimioterapia de resgate. Intervenção cirúrgica pode ser necessária para estabelecer um diagnóstico histológico em pacientes sem elevações de α-fetoproteína ou níveis de β-HCG ou ainda para ressecção de resgate de lesões residuais após o tratamento.[128] A patologia do espécime ressecado pós-quimioterapia parece ser o mais importante preditor de sobrevida. A presença de doença residual ativa após quimioterapia prenuncia um mau prognóstico e a necessidade de quimioterapia adicional. Quando necrose tumoral ou teratoma benigno é encontrado durante a exploração cirúrgica após quimioterapia, um prognóstico excelente ou intermediário é conferido, respectivamente.

Tumores Neurogênicos

Tumores neurogênicos geralmente estão localizados no mediastino posterior e se originam dos gânglios simpáticos (ganglioma, ganglioneuroblastoma e neuroblastoma), nervos intercostais (neurofibroma, neurilemoma e neurossarcoma) e células paraganglionares (paraganglioma). Embora o pico de incidência ocorra em adultos, tumores neurogênicos constituem uma percentagem proporcionalmente maior das massas mediastinais em crianças. Mais tumores neurogênicos em adultos são benignos, mas uma porcentagem maior de tumores neurogênicos são malignos em crianças.

O tumor neurogênico mais comum é o neurilemoma ou schwannoma, que se origina das células de Schwann perineurais. São tumores benignos, de crescimento lento, que frequentemente surgem de uma raiz nervosa espinal, mas podem envolver qualquer nervo torácico. Estes tumores são bem circunscritos e possuem uma cápsula definida. Eles surgem da bainha do nervo e comprimem as fibras nervosas extrinsecamente. O pico de incidência destes tumores é entre a terceira e quinta décadas de vida, com homens e mulheres sendo igualmente afetados.

Muitos desses tumores são assintomáticos. Sintomas como dor ocorrem por compressão ou invasão de nervos intercostais, osso e parede torácica. Tosse e dispneia são causadas por compressão da árvore traqueobrônquica, e as síndromes de Pancoast e Horner se originam a partir do envolvimento neural no nível braquial e cervical. Aproximadamente 10% dos tumores neurogênicos têm extensões na coluna vertebral. Eles são denominados *tumores em ampulheta* devido à sua forma característica, com componente paraespinal relativamente grande e porção intraespinal menor, ligadas por um istmo estreito de tecido atravessando o forame intervertebral. Pacientes com tumores paravertebrais devem ter uma RM para avaliar a presença e extensão do tumor e sua relação com o forame neural e o espaço intraespinal.

Durante a ressecção, o componente intraespinal deve ser removido primeiro via laminectomia posterior. Esta abordagem minimiza o potencial de hematoma da coluna vertebral, isquemia da medula e paralisia. Então, é necessária uma abordagem transtorácica separada para ressecção do componente intratorácico.

Neuroblastomas se originam do sistema nervoso simpático. A localização mais comum para um neuroblastoma é no retroperitônio; no entanto, 10% a 20% ocorrem primariamente no mediastino. Estes tumores são neoplasias altamente invasivas que metastatizam frequentemente antes do diagnóstico. A maioria destes tumores ocorre em crianças de quatro anos de idade ou menos. Uma coleta de urina de 24 horas para medir os níveis de catecolaminas é obtida em crianças com uma massa mediastinal posterior. A terapia é determinada pelo estádio da doença – estádio I, excisão cirúrgica; estádio II, ressecção e radioterapia; estádios III e IV, terapia multimodal usando cirurgia citorredutora, radioterapia e poliquimioterapia, bem como uma exploração cirúrgica em um segundo momento para ressecar a doença residual, quando necessário. Agentes quimioterápicos incluem cisplatina, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposide.

Tumores Ganglionares

Ganglioneuroblastomas são compostos de células ganglionares maduras e imaturas. O tratamento varia desde excisão cirúrgica isolada até várias estratégias quimioterápicas, dependendo das características histológicas, idade no diagnóstico e estádio da doença. Ganglioneuromas são tumores benignos originados da cadeia simpática que são compostos de células ganglionares e fibras nervosas. Estes tumores se apresentam em uma idade precoce e são os tumores neurogênicos mais comuns que ocorrem durante a infância. Localização usual é a região paravertebral. Estes tumores são bem encapsulados e, quando seccionados, frequentemente exibem áreas de degeneração cística. A excisão cirúrgica é curativa.

Paraganglioma (Feocromocitoma)

Paragangliomas mediastinais são tumores raros, representando menos de 1% de todos os tumores mediastinais e menos de 2% de todos os feocromocitomas. Embora a maioria seja encontrada no sulco paravertebral, um número crescente ocorre em estruturas arco branquial, paragânglios coronários e aortopulmonares, átrios e ilhas de tecido no pericárdio. Embora os feocromocitomas adrenais frequentemente produzam adrenalina e noradrenalina, paragangliomas extra-adrenais raramente secretam epinefrina. Paragangliomas múltiplos são encontrados em 10% dos pacientes. Estes tumores são mais comuns em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla, histórico familiar da doença e síndrome de Carney (condroma pulmonar, leiomiossarcoma gástrico e paraganglioma extra-adrenal funcionante). Em pacientes que tiveram a excisão de um feocromocitoma adrenal e continuam a ter sintomas, uma lesão extra-adrenal é procurada, com especial atenção para o mediastino. Localização do tumor é facilitada através do uso de TC e cintilografia com ^{131}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG), particularmente quando os tumores são hormonalmente ativos. Quando apropriada, a ressecção cirúrgica é o tratamento ideal. Em pacientes com tumores que envolvem o mediastino médio, *bypass* cardiopulmonar pode ser necessário para permitir a ressecção. Embolização pré-operatória da lesão para reduzir o sangramento perioperatório pode ser considerada. Apesar de 50% dos tumores parecerem morfologicamente malignos, doença metastática raramente se desenvolve.

Linfomas

Embora o mediastino esteja frequentemente envolvido em pacientes com linfoma em algum momento durante o curso da sua doença, ele raramente é o único local da doença no momento da apresentação. Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin são entidades clínicas distintas, com características que se sobrepõem. Os pacientes geralmente apresentam sintomas; dor torácica, tosse, dispneia, rouquidão e síndrome da veia cava superior são as manifestações clínicas mais comuns. Sintomas sistêmicos inespecíficos de febre e calafrios, perda de peso e anorexia são frequentemente observados e são importantes no estadiamento dos pacientes com linfoma de Hodgkin. Sintomas característicos de linfoma Hodgkin incluem dor no peito após o consumo de álcool e as febres cíclicas primeiramente descritas por Pel e Ebstein.

Excisão cirúrgica de toda a doença raramente é possível, e o papel primário do cirurgião é fornecer tecido suficiente para o diagnóstico e ajudar no estadiamento patológico. Uma biópsia por agulha é frequentemente ineficaz, porque amostras maiores de tecido são necessárias para fazer um diagnóstico histológico, particularmente com lesões do tipo esclerose nodular. Toracoscopia, mediastinoscopia, ou a mediastinotomia e, raramente, toracotomia ou esternotomia mediana podem ser necessários obter tecido suficiente. O papel da laparotomia de estadiamento foi minimizado, e sua indicação atual é apenas para

pacientes com doença clinicamente limitada que optam por tratamento limitado.

Pacientes com linfoma não Hodgkin geralmente apresentam sintomas devido ao envolvimento de estruturas mediastinais adjacentes. Síndrome da veia cava superior é relativamente comum. Linfoma linfoblástico ocorre predominantemente em crianças, adolescentes e adultos jovens e representa 60% dos casos de linfoma mediastinal não Hodgkin.

Após o tratamento de linfomas, anormalidades radiográficas residuais dentro do mediastino são comumente observadas (64%-88%). TC não pode diferenciar a fibrose ou a necrose de tumor residual. PET-TC com FDG mostrou-se uma ferramenta promissora como uma forma não invasiva para detectar doença mediastinal ativa e predizer a recaída em pacientes com linfoma, mas confirmação histológica é necessária. Biópsia com agulha não fornece material diagnóstico suficiente. Biópsia incisional transtorácica sob anestesia geral é muitas vezes necessária dada a fibrose significativa que permanece após a terapia.

Tumores Endócrinos

Tumores da Tireoide

Embora a extensão subesternal de bócio cervical seja comum, tumores tireoidianos totalmente intratorácicos são raros e constituem apenas 1% de todas as massas mediastinais em série coletadas. Estes tumores se originam do tecido tireoidiano heterotópico, que ocorre mais comumente no mediastino anterossuperior, mas também podem ocorrer no mediastino médio entre a traqueia e o esôfago, bem como no mediastino posterior. Embora possa haver uma conexão demonstrável com a glândula cervical (geralmente uma faixa de tecido conjuntivo fibroso), uma glândula tireoide intratorácica verdadeira deriva seu suprimento sanguíneo dos vasos torácicos. Extensões subesternais de bócio cervical geralmente podem ser excisadas usando uma abordagem cervical.

Tumores de Paratireoide

Embora as glândulas paratireoides possam ocorrer no mediastino em 10% dos pacientes, são geralmente acessíveis através da incisão cervical. Mais frequentemente, estes adenomas são encontrados no mediastino anterossuperior (80%), perto do polo superior do timo, ou incorporado neste. Essa relação anatômica é o resultado da embriogênese comum da glândula paratireoide inferior a partir da terceira fenda branquial. As glândulas paratireoides superiores e os lobos laterais da glândula tireoide são derivados da quarta bolsa branquial. Por migrarem com os lobos laterais da glândula tireoide para uma posição paraesofágica, adenomas das paratireoides também podem ser encontrados no mediastino posterior.

Mais frequentemente, o adenoma de paratireoide mediastinal pode ser excisado após uma exploração negativa da região cervical, através da incisão cervical existente. Em geral, o suprimento vascular se estende dos vasos sanguíneos cervicais. Em pacientes com hiperparatireoidismo persistente após a exploração cervical, se estudos de localização mostrarem focos de paratireoide residual no mediastino, exploração mediastinal usando uma esternotomia mediana ou toracoscopia é indicada.

Carcinomas das paratireoides têm sido relatados e geralmente são hormonalmente ativos. Pacientes diferem na apresentação clínica, pois muitas vezes têm maiores níveis séricos de cálcio e manifestam sintomas mais graves de hiperparatireoidismo. Quando possível, a ressecção é a terapia ideal.

Tumores Neuroendócrinos

Tumores neuroendócrinos mediastinais, tumores carcinoides, originam-se das células enterocromafins localizadas no timo, ocorrem comumente em homens com 40 e 50 anos e geralmente estão localizados no mediastino anterossuperior. Estes tumores são agressivos e 20% apresentam disseminação metastática para linfonodos mediastinais e cervicais, fígado, osso, pele, pulmões já no início da apresentação. Mais de 50% dos tumores neuroendócrinos tímicos são hormonalmente ativos, muitas vezes associados à síndrome de Cushing devido a produção de hormônio adrenocorticotrófico, menos frequentemente associados a síndromes de neoplasia endócrina múltipla e apenas raramente associados a síndrome carcinoide (0,6%). Se possível, recomenda-se ressecção; entretanto, metástases e invasão local muitas vezes impedem a excisão completa. Terapia adjuvante é controversa, mas a irradiação provavelmente deve ser adicionada, particularmente em pacientes com invasão capsular.

Leituras sugeridas

Colice, G. L., Shafazand, S., Griffin, J. P., et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer

being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:161S–177S.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Non-small cell lung cancer* 2011; (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) *Diretrizes para diagnóstico, tratamento e vigilância são publicadas por várias organizações baseadas em evidências e consenso de especialistas. Dois conjuntos de diretrizes recentes para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas foram publicados pelo American College of Chest Physicians e o National Comprehensive Cancer Network.*

The National Lung Screening Trial Research and Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365:395–409. *Triagem para câncer de pulmão foi avaliada pelo National Lung Screening Trial. Menos mortes relatadas por câncer ocorreram na população pesquisados TC em comparação com a população avaliada com raios x de tórax.*

Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non – small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:351–360. *Terapia adjuvante após ressecção completa de NSCLC demonstrou melhorar a sobrevida em pacientes selecionados. A International Lung Adjuvant Trial (IALT) prova que a quimioterapia adjuvante com base em platina melhora a sobrevida em comparação com nenhum tratamento.*

Dresler, C. M., Olak, J., Herndon, J. E., 2nd., et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural eff usion. *Chest*. 2005; 127:909–915. *Estudo prospectivo e randomizado avaliando a pleurodese com talco diluído pelo dreno versus a pleurodese com insuflação de talco por videotoracoscopia. Não houve diferença entre os grupos com relação ao benefício dapleurodese, mas a videotoracoscopia tem a vantagem de drenar completamente a cavidade, possibilitar a biópsia da pleura e proporcionar a aplicação do talco sob visão direta.*

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:706–714.

Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., et al. *AJCC cancer staging manual*, ed 7. New York: Springer; 2010.

Pao, W. Defining clinically relevant molecular subsets of lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 58(Suppl 1):S11–S15. *O estadiamento para carcinoma de pulmão de células não pequenas mudou significativamente com os resultados da International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Este conjunto de dados foi predominantemente baseado em cirurgia, a mais internacional em extensão e validadas interna e externamente. Estes resultados formaram a base para o AJCC e UICC sistemas de estadiamento. Futuros sistemas de estadiamento podem avaliar as características moleculares do tumor como prognóstico (de sobrevivência) e características preditivas (de resposta).*

Fernando, H. C., Schuchert, M., Landreneau, R., et al. Approaching the high-risk patient: Sublobar resection, stereotactic body radiation therapy, or radiofrequency ablation. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:S2123–S2127.

Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010; 303:1070–1076. *Novos métodos de controle local de pequena estão sendo estudados. Esta revisão recente das opções de tratamento local avaliado linfadenectomia, radioterapia estereotáxica corporal e radiofrequência. Estudos clínicos estão em andamento para avaliar estas opções de tratamento prospectivamente.*

Walsh, G. L., Davis, B. M., Swisher, S. G., et al. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121:48–60. *Uma das maiores séries em tumores da parede torácica primária.*

Referências bibliográficas

1. Baser, S., Shannon, V. R., Eapen, G. A., et al. Pulmonary dysfunction as a major cause of inoperability among patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006; 7:344–349.
2. Bluman, L. G., Mosca, L., Newman, N., et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1998; 113:883–889.

3. Thomsen T, Villebro N, Moller AM: Interventions for preoperative smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev (7):CD002294, 2010.
4. Mason, D. P., Subramanian, S., Nowicki, E. R., et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:362–370.
5. Colice, G. L., Shafazand, S., Griffin, J. P., et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:161S–177S.
6. Poonyagariyagorn, H., Mazzone, P. J. Lung cancer: preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29:271–284.
7. Beckles, M. A., Spiro, S. G., Colice, G. L., et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003; 123:105S–114S.
8. Walsh, G. L., Morice, R. C., Putnam, J. B., Jr., et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58:704–710.
9. Brunelli, A., Sabbatini, A., Xiume, F., et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27:367–372.
10. Mendeloff, E. N. Sequestrations, congenital cystic adenomatoid malformations, and congenital lobar emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 16:209–214.
11. Jaquiss, R. D. Management of pediatric tracheal stenosis and tracheomalacia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 16:220–224.
12. Pegoli, W., Mattei, P., Colombani, P. M. Congenital intrathoracic vascular abnormalities in childhood. *Chest Surg Clin North Am*. 1993; 3:529–546.
13. Maldonado, J. A., Henry, T., Gutierrez, F. R. Congenital thoracic vascular anomalies. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48:85–115.
14. Bonnard, A., Auber, F., Fourcade, L., et al. Vascular ring abnormalities: A retrospective study of 62 cases. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:539–543.
15. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60:277–300.
16. Field, R. W. Environmental factors in cancer: Radon. *Rev Environ Health*. 2010; 25:23–31.
17. U.S. National Institutes of Health: 2011 (http://clinicaltrials.gov).
18. National Cancer Institute. NCI's clinical trials cooperative group program, 2011,. (http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/NCI/clinical-trials-cooperative-group).
19. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., et al, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. IARC Press: Lyon, France, 2004:10–124.
20. Motoi, N., Szoke, J., Riely, G. J., et al. Lung adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:810–827.
21. Travis, W. D., Garg, K., Franklin, W. A., et al. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: The clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria. *J Thorac Oncol*. 2006; 1:S13–S19.
22. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365:395–409.
23. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:149S–160S.
24. Alberts, W. M. Introduction: Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007; 132:20S–22S.
25. Gould, M. K., Fletcher, J., Iannettoni, M. D., et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:108S–130S.
26. Ost, D., Fein, A. M., Feinsilver, S. H. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003; 348:2535–2542.
27. Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003; 123:89S–96S.
28. Makris, D., Scherpereel, A., Leroy, S., et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy

for small peripheral lung lesions. *Eur Respir J*. 2007; 29:1187–1192.
29. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:706–714.
30. Silvestri, G. A., Gould, M. K., Margolis, M. L., et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:178S–201S.
31. Juweid, M. E., Cheson, B. D. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2006; 354:496–507.
32. Fischer, B., Lassen, U., Mortensen, J., et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009; 361:32–39.
33. Reed, C. E., Harpole, D. H., Posther, K. E., et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126:1943–1951.
34. Detterbeck, F. C., Jantz, M. A., Wallace, M., et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:202S–220S.
35. Yap, K. K., Yap, K. S., Byrne, A. J., et al. Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared with routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:1033–1040.
36. Annema, J. T., van Meerbeeck, J. P., Rintoul, R. C., et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:2245–2252.
37. Shepherd, F. A., Crowley, J., Van Houtte, P., et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions: The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:1067–1077.
38. Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., et al. *AJCC cancer staging manual*, ed 7. New York: Springer; 2010.
39. Giroux, D. J., Rami-Porta, R., Chansky, K., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:679–683.
40. American Joint Committee on Cancer. AJCC 7th edition staging posters, 2011. (http://www.cancerstaging.org/staging/index.html).
41. Rice, T. W., Murthy, S. C., Mason, D. P., et al. A cancer staging primer: Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:826–829.
42. Rami-Porta, R., Ball, D., Crowley, J., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:593–602.
43. Rusch, V. W., Crowley, J., Giroux, D. J., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:603–612.
44. Rusch, V. W., Asamura, H., Watanabe, H., et al. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:568–577.
45. Postmus, P. E., Brambilla, E., Chansky, K., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:686–693.
46. Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010; 303:1070–1076.
47. Scott, W. J., Howington, J., Feigenberg, S., et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:234S–242S.
48. Kozower, B. D., Sheng, S., O'Brien, S. M., et al. STS database risk models: Predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90:875–881.
49. Darling, G. E., Allen, M. S., Decker, P. A., et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141:662–670.

50. Schuchert, M. J., Pettiford, B. L., Keeley, S., et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84:926–932.
51. Fernando, H. C., Schuchert, M., Landreneau, R., et al. Approaching the high-risk patient: Sublobar resection, stereotactic body radiation therapy, or radiofrequency ablation. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:S2123–S2127.
52. Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:351–360.
53. Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92–98.
54. Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., Jr., et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:243S–265S.
55. Pisters, K. M., Vallieres, E., Crowley, J. J., et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1843–1849.
56. Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:379–386.
57. Komaki, R., Roth, J. A., Walsh, G. L., et al. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48:347–354.
58. Martinod, E., D'Audiffret, A., Thomas, P., et al. Management of superior sulcus tumors: Experience with 139 cases treated by surgical resection. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:1534–1539.
59. Socinski, M. A., Crowell, R., Hensing, T. E., et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:277S–289S.
60. Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:2542–2550.
61. Jett, J. R., Schild, S. E., Keith, R. L., et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:266S–276S.
62. Pao, W. Defining clinically relevant molecular subsets of lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 58(Suppl 1):S11–S15.
63. Pao, W., Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12:175–180.
64. Takeda, K., Hida, T., Sato, T., et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol*. 2010; 28:753–760.
65. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:121–128.
66. Kvale, P. A., Selecky, P. A., Prakash, U. B. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:368S–403S.
67. Kornblith, L. Z., Burlew, C. C., Moore, E. E., et al. One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: Time to change the gold standard. *J Am Coll Surg*. 2011; 212:163–170.
68. Honings, J., Gaissert, H. A., Ruangchira-Urai, R., et al. Pathologic characteristics of resected squamous cell carcinoma of the trachea: Prognostic factors based on an analysis of 59 cases. *Virchows Arch*. 2009; 455:423–429.
69. Webb, B. D., Walsh, G. L., Roberts, D. B., et al. Primary tracheal malignant neoplasms: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *J Am Coll Surg*. 2006; 202:237–246.
70. Blumberg, H. M., Burman, W. J., Chaisson, R. E., et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:603–662.
71. Pezzella, A. T., Fang, W. Surgical aspects of thoracic tuberculosis: A contemporary review—part 1. *Curr Probl Surg*. 2008; 45:675–758.
72. Sihoe, A. D., Shiraishi, Y., Yew, W. W. The current role of thoracic surgery in tuberculosis management. *Respirology*. 2009; 14:954–968.

73. Regnard, J. F., Icard, P., Nicolosi, M., et al. Aspergilloma: A series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69:898–903.
74. Domej, W., Hermann, J., Krause, R., et al. [Lung cavities, mycetomas and hemoptysis. *] Wien Med Wochenschr*. 2007; 157:466–472.
75. Hage, C. A., Wheat, L. J., Loyd, J., et al. Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29:151–165.
76. Jeon, K., Koh, W. J., Kim, H., et al. Clinical features of recently diagnosed pulmonary paragonimiasis in Korea. *Chest*. 2005; 128:1423–1430.
77. Dudha, M., Lehrman, S., Aronow, W. S., et al. Hemoptysis: Diagnosis and treatment. *Compr Ther*. 2009; 35:139–149.
78. Shigemura, N., Wan, I. Y., Yu, S. C., et al. Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:849–853.
79. Chun, J. Y., Morgan, R., Belli, A. M. Radiological management of hemoptysis: A comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:240–250.
80. Fishman, A., Martinez, F., Naunheim, K., et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348:2059–2073.
81. Sanchez, P. G., Kucharczuk, J. C., Su, S., et al. National Emphysema Treatment Trial redux: Accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140:564–572.
82. Verleden, G. M., Dupont, L. J., Van Raemdonck, D. E., et al. Lung transplantation: A 15-year single-center experience. *Clin Transpl 121-130*. 2007.
83. Hertz, M. I., Aurora, P., Christie, J. D., et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Introduction to the 2010 annual reports. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29:1083–1088.
84. Malhotra, A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 357:1113–1120.
85. Briel, M., Meade, M., Mercat, A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:865–873.
86. Taccone, P., Pesenti, A., Latini, R., et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302:1977–1984.
87. Sternberg, D. I., Sonett, J. R. Surgical therapy of lung metastases. *Semin Oncol*. 2007; 34:186–196.
88. Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113:37–47.
89. Internullo, E., Cassivi, S. D., Van Raemdonck, D., et al. Pulmonary metastasectomy: A survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:1257–1266.
90. Detterbeck, F. C. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:998–1005.
91. Davini, F., Gonfiotti, A., Comin, C., et al. Typical and atypical carcinoid tumours: 20-year experience with 89 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009; 50:807–811.
92. Maziak, D. E., Todd, T. R., Keshavjee, S. H., et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway: Thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112:1522–1531.
93. Gaissert, H. A., Grillo, H. C., Shadmehr, M. B., et al. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1889–1896.
94. Blackmon, S. H., Rice, D. C., Correa, A. M., et al. Management of primary pulmonary artery sarcomas. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:977–984.
95. Huddleston, C. B. Pectus excavatum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 16:225–232.
96. Walsh, G. L., Davis, B. M., Swisher, S. G., et al. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121:48–60.
97. Chang, R. R., Mehrara, B. J., Hu, Q. Y., et al. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: A 10-year experience. *Ann Plast Surg*. 2004; 52:471–479.
98. Gross, J. L., Younes, R. N., Haddad, F. J., et al. Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors. *Chest*. 2005; 127:902–908.
99. Sanders, R. J., Hammond, S. L., Rao, N. M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg*.

2007; 46:601–604.
100. Demondion, X., Herbinet, P., Van Sint Jan, S., et al. Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *Radiographics*. 2006; 26:1735–1750.
101. Povlsen B, Belzberg A, Hansson T, et al.: Treatment for thoracic outlet syndrome. Cochrane Database Syst Rev (1):CD007218, 2010.
102. Colice, G. L., Curtis, A., Deslauriers, J., et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: An evidence-based guideline. *Chest*. 2000; 118:1158–1171.
103. Light, R. W., Macgregor, M. I., Luchsinger, P. C., et al. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972; 77:507–513.
104. Putnam, J. B., Jr., Light, R. W., Rodriguez, R. M., et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999; 86:1992–1999.
105. Heffner, J. E., Nietert, P. J., Barbieri, C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest*. 2000; 117:79–86.
106. Warren, W. H., Kalimi, R., Khodadadian, L. M., et al. Management of malignant pleural effusions using the pleurx catheter. *Ann Thoracic Surg*. 2008; 85:1049–1055.
107. Dresler, C. M., Olak, J., Herndon, J. E., 2nd., et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005; 127:909–915.
108. Brims, F. J., Lansley, S. M., Waterer, G. W., et al. Empyema thoracis: New insights into an old disease. *Eur Respir Rev*. 2010; 19:220–228.
109. Light, R. W. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:75–80.
110. Molnar, T. F. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32:422–430.
111. Coote N, Kay E: Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001956, 2005.
112. Deschamps, C., Bernard, A., Nichols, F. C., 3rd., et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: Factors affecting incidence. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72:243–247.
113. Nair, S. K., Petko, M., Hayward, M. P. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32:362–369.
114. Cope, C. Management of chylothorax via percutaneous embolization. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10:311–314.
115. Churg, A., Roggli, V., Galateau-Salle, F., et al. Tumours of the pleura. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., et al, eds. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004:128–136.
116. Travis, W. D. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:1645–1658.
117. Teh, E., Fiorentino, F., Tan, C., et al. A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. *J R Soc Med*. 2011; 104:69–80.
118. Cao, C. Q., Yan, T. D., Bannon, P. G., et al. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:1692–1703.
119. Sugarbaker, D. J., Wolf, A. S. Surgery for malignant pleural mesothelioma. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4:363–372.
120. Ahamad, A., Stevens, C. W., Smythe, W. R., et al. Intensity-modulated radiation therapy: A novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55:768–775.
121. Whitten, C. R., Khan, S., Munneke, G. J., et al. A diagnostic approach to mediastinal abnormalities. *Radiographics*. 2007; 27:657–671.
122. Donahue, J. M., Nichols, F. C. Primary mediastinal tumors and cysts and diagnostic investigation of mediastinal masses. In: Shields T.W., LoCicero J., III., Reed C.E., et al, eds. *General thoracic surgery*. ed 7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:2195–2199.
123. Müller-Hermelink, H. K., Engel, P., Kuo, T. T., et al. Tumours of the Thymus. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., et al, eds. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004:148–151.
124. Falkson, C. B., Bezjak, A., Darling, G., et al. The management of thymoma: A systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:911–919.
125. Kim, E. S., Putnam, J. B., Komaki, R., et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with

induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: Final report. *Lung Cancer*. 2004; 44:369–379.
126. Wright, C. D. Extended resections for thymic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:S344–S347.
127. Kesler, K. A., Einhorn, L. H. Multimodality treatment of germ cell tumors of the mediastinum. *Thorac Surg Clin*. 2009; 19:63–69.
128. Walsh, G. L., Taylor, G. D., Nesbitt, J. C., et al. Intensive chemotherapy and radical resections for primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69:337–343.

CAPÍTULO 59

Cardiopatias congênitas

Charles D. Fraser, Jr. and Kathleen E. Carberry

HISTÓRIA E OUTRAS CONSIDERAÇÕES
CIRURGIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
ANATOMIA, TERMINOLOGIA E DIAGNÓSTICO
CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS
VISÃO GERAL DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
VENTRÍCULO ÚNICO
ANOMALIAS DIVERSAS
RESUMO

Este capítulo visa fornecer aos estudantes de medicina, aos residentes de cirurgia geral e aos cirurgiões gerais uma ferramenta de trabalho para ajudá-los a compreender os aspectos da anatomia e da fisiologia em pacientes que se apresentam para procedimentos cirúrgicos gerais no tratamento de lesões cardíacas congênitas reparadas ou não reparadas. A extensão do escopo e do campo da cirurgia cardíaca congênita em franca evolução impede um estudo exaustivo de todos os aspectos desta especialidade. Vários textos excelentes e completos sobre cirurgia cardíaca congênita serão referenciados neste capítulo, e o leitor é encorajado a usá-los para a compreensão adicional das lesões a serem revisadas. Atualmente, o cirurgião geral praticante precisa estar muito bem familiarizado com os conhecimentos básicos da anatomia e fisiologia cardíacas, bem como com os desarranjos específicos associados às várias lesões cardíacas congênitas conhecidas. Além disso, existem poucos pacientes com lesões cardíacas congênitas complexas que podem ser considerados curados de seu problema cardíaco, mesmo após a cirurgia reconstrutora bem-sucedida. Assim, é imperativo que o cirurgião geral que precisa realizar uma operação não cardíaca em um paciente esteja familiarizado com as questões específicas que exigem especial atenção para esses pacientes com cardiopatia congênita.

História e outras considerações

A era do tratamento cirúrgico para anomalias cardíacas congênitas foi iniciada em novembro de 1944, quando o Dr. Alfred Blalock e os colaboradores Vivien Thomas e Dr. Helen Taussig combinaram seus talentos e visão para tratar uma criança que estava morrendo em razão de cardiopatia congênita (CC) cianótica.[1] Esta operação paliativa envolveu a criação cirúrgica de uma conexão sistêmica da artéria pulmonar em pacientes que sofrem de fluxo sanguíneo pulmonar inadequado. O procedimento foi chamado, desde então, de miraculoso e levou o epônimo de *shunt* de Blalock-Taussig (*shunt* BT) durante os anos seguintes, agora já passados 60 anos. O notável sucesso deste conceito simples e reprodutível da natureza da operação em crianças que sofrem de condições cardíacas tem encorajado cirurgias inovadoras subsequentes a se aventurarem dentro do coração congenitamente malformado. Em primeiro lugar, dos pais foi solicitado que servissem como um oxigenador biológico utilizando a técnica de circulação cruzada controlada; logo depois, a bomba de derivação mecânica cardiopulmonar de oxigenação foi desenvolvida.[2,3] Com o auxílio dessa capacidade para manter a circulação do paciente durante a

exploração intracardíaca, os cirurgiões têm atacado, em sequência, praticamente cada anomalia cardíaca congênita descrita. A perspectiva de sobrevida significativa para pacientes nascidos com lesões cardíacas congênitas que, de outra maneira, seriam devastadoras é certa atualmente em quase todos os casos, se não em todos.

Essa história de sucesso possibilitou, como resultado, o desenvolvimento de uma população extensa e em constante crescimento de adultos com CC reparada ou não reparada; nos Estados Unidos, as estimativas para o ano de 2005 indicavam mais de 1 milhão de pessoas sobrevivendo com lesões cardíacas congênitas reparadas ou submetidas a tratamento paliativo.[4] Essa realidade tem sido associada a novos desafios na manutenção clínica em andamento desses pacientes, com foco especial no cuidado daqueles com lesões cardíacas congênitas que se apresentam para operação para doenças não cardíacas. Subespecialidade em evolução de CHD adulta aponta para as necessidades únicas dessa população de pacientes.

Cirurgia das cardiopatias congênitas

Antes de iniciarmos uma revisão deste campo, vale a pena descrever o ambiente no quais os pacientes com CC buscam e recebem cuidados médicos. Com o desenvolvimento de métodos sofisticados de ultrassonografia fetal, é possível identificar uma grande percentagem de crianças que exige operação para CC ainda durante a vida intrauterina (Fig. 59-1). Embora ainda não confirmado como taxas de sobrevida global, o diagnóstico fetal de CC complexa afeta os pais e a equipe de tratamento clínico. Isso é particularmente importante no tratamento de lesões que dependem da patência persistente do ducto arterioso para a sobrevida pós-natal. Nesses indivíduos, a sobrevida após o parto implica a manutenção da patência do ducto durante todo o processo de infusão intravenosa (IV) da prostaglandina E1 (PGE1) iniciada na sala de aplicação através de um cateter na veia umbilical.

FIGURA 59-1 Ecocardiograma fetal normal (quatro câmaras; e*squerda*) e ecocardiograma fetal de uma criança com HLHS (*direita*). *LV*, Ventrículo esquerdo; *MV*, válvula atrioventricular esquerda (válvula mitral).

Sabe-se que um número crescente de lesões cardíacas congênitas está associado a mutações genéticas específicas, muitas delas claramente herdadas e algumas presumivelmente esporádicas. Como tal, é frequente a realização de uma análise cromossômica em indivíduos diagnosticados com anormalidades cardíacas estruturais importantes; essa análise pode ser executada durante a vida fetal por meio da amniocentese. A avaliação cromossômica é benéfica para a família ao planejar o risco dessa ocorrência em proles futuras. Para o médico, o conhecimento de anormalidades cromossômicas em seus pacientes, como sequência DiGeorge, síndrome velocardiofacial e síndrome de Marfan, auxilia na prestação de tratamento médico agudo.

Em termos gerais, o momento da operação para vários quadros cardíacos congênitos depende da sintomatologia presente e das expectativas de complicações adicionais associadas. As crianças que apresentam fluxo sanguíneo pulmonar limitado ou conexões pulmonares atréticas exigem, geralmente, operação durante os primeiros dias de vida e, às vezes, dentro de algumas horas após o parto. As lesões associadas a um hiperfluxo sanguíneo pulmonar que resultam em insuficiência cardíaca precoce, que se manifestam por recusa alimentar, taquipneia ou, mesmo, insuficiência respiratória. Esses pacientes são

operados durante a infância para melhorar os sintomas e prevenir o desenvolvimento de doença vascular pulmonar.

Bebês prematuros e de baixo peso ao nascer com CC apresentaram necessidade cirúrgica com mais frequência. Esta estratégia de tratamento exige planejamento cuidadoso e coordenação entre cirurgia, anestesia, suporte cardiológico, cuidados intensivos e equipes de neonatologia. Recentemente, em nossa instituição, Texas Children's Hospital, operamos, com sucesso, um bebê de 800 g com transposição das grandes artérias (TGA).

A especialidade de cirurgia para CC é atualmente reconhecida como uma subespecialidade da cirurgia cardiotorácica. Os cirurgiões especializados nesta atividade foram previamente certificados em cirurgia cardiotorácica pelo American Board of Thoracic Surgery (ABTS) e receberam treinamento em cirurgia para CC, com bolsa de estudos complementar nos Estados Unidos ou em outros países. Em 2009, o ABTS ofereceu um processo de certificação formal para treinamento de subespecialidade em cirurgia cardíaca congênita. Atualmente existem 10 programas de residência cirurgia cardíaca de cardiopatias congênita aprovados pelo conselho de credenciamento para pós-graduação em educação médica. A maioria das operações cardíacas pediátricas é realizada em hospitais infantis de grande porte e multidisciplinares, em associação com programas formais focados no cuidado desses pacientes complexos. A equipe de tratamento inclui anestesiologistas, perfusionistas e profissionais de enfermagem cardiopediátrica especializados. Unidades de terapia intensiva voltadas para a cardiologia pediátrica foram desenvolvidas para otimizar a oportunidade de recuperação dos pacientes.

Historicamente, cardiologistas pediátricos forneceram o tratamento clínico dos pacientes nascidos com CC. A cardiologia pediátrica também está evoluindo. Com os avanços da tecnologia baseada no cateterismo intervencionista, lesões anteriormente tratadas com intervenção cirúrgica estão sendo manejadas atualmente pela intervenção de cardiologistas pediátricos. Como exemplos, incluem-se o dispositivo de fechamento de defeitos septais atriais e ventriculares, a oclusão de um canal arterial persistente (PDA, *patent ductus arteriosus*) e a dilatação ou colocação de um *stent* em vasos estenóticos, tanto na circulação sistêmica quanto na pulmonar. Para uma análise recente mais aprofundada desta especialidade, consulte o excelente texto técnico elaborado por Mullins.[5]

A situação dos cuidados para adultos com CC não é organizada como para crianças. Essa questão é de especial interesse para o cirurgião geral que precisa operar um paciente adulto com doença coronariana significativa. Uma mensagem primordial deve ser clara para o cirurgião geral neste contexto: deve-se presumir que, em pacientes com lesões cardíacas congênitas anteriormente reparadas, mesmo sem sintomatologia cardíaca evidente, existe a possibilidade de complicações cardiorrespiratórias perioperatórias importantes. De maneira mais simples, a presença de uma cicatriz cirúrgica no tórax de um paciente com CC conhecida não sugere que a lesão tenha sido curada. Com isso em mente, o cirurgião geral pode encontrar um desafio para determinar a melhor fonte para uma consulta qualificada deste paciente. Atualmente, muitos cardiologistas adultos não estão adequadamente capacitados em CC para fornecer consulta competente a pacientes adultos com doença coronariana.

Em contrapartida, os cardiologistas pediátricos não são instruídos em cardiologia e medicina adulta; muitos deles se sentem desconfortáveis fornecendo consulta a pacientes adultos com doença coronariana. Como observado, subespecialidade de CC adulta ainda está se desenvolvendo, não obstante existem médicos que têm sido orientados especificamente para cuidar desses pacientes. Isso ressalta a necessidade de o cirurgião geral praticante se tornar familiarizado com as questões específicas que se referem aos pacientes com doença coronariana, a fim de garantir que os problemas anatômicos e fisiológicos únicos foram avaliados adequadamente. Adultos portadores de cardiopatias congênitas que se apresentam para atendimento em um centro sem especialista qualificado devem ser avaliados por um cardiologista pediátrico em coordenação com um cardiologista de adultos. É igualmente importante: tanto os anestesiologistas quanto os prestadores de cuidados intensivos a esse paciente devem ter ampla compreensão funcional das complexidades e nuanças do seu quadro cardíaco.[6] O tratamento anestésico de pacientes portadores de CC e selecionados para procedimentos cirúrgicos gerais é complicado e pode tornar-se desastroso, se gerenciado de modo inadequado.

Anatomia, terminologia e diagnóstico

Anatomia e Terminologia

Um dos aspectos mais intimidantes para o estudante de CC consiste em desenvolver um nível de conforto com a terminologia utilizada para descrever lesões específicas. Para começar, é obrigatória a

compreensão completa e sólida da anatomia cardíaca normal. Existem vários textos excelentes sobre este assunto; em particular, o editado por Wilcox *et al.*[7] é especialmente conciso e claro. Uma dificuldade que desafia a compreensão adequada da anatomia é o uso frequente de abreviações e de epônimos para várias lesões congênitas – por exemplo, transposição congênita corrigida das grandes artérias (ccTGA), inversão ventricular e transposição L; todos descrevem o mesmo coração, mas nenhum oferece uma descrição anatômica completa. A menos que esclarecida de outra maneira para todas as partes envolvidas nos cuidados com esses pacientes complicados, a descrição anatômica precisa ser segmentada e completa para evitar erros ou má interpretação da anatomia.

Ao se descrever lesões cardíacas congênitas, é usada uma abordagem segmentar para determinar a relação entre os vários elementos estruturais. O *situs* descreve a relação de lateralidade: *situs solitus* (normal), *situs inversus* (reverso) ou *situs ambiguous* (indeterminado). Os elementos cardíacos descritos incluem (em sequência) átrios, ventrículos e grandes vasos. A relação entre as conexões também precisa ser compreendida – as conexões são concordantes (como átrio direito conectando-se ao ventrículo direito) ou discordantes (como ventrículo direito conectando-se à aorta). A lateralidade de câmaras deve ser esclarecida – um átrio direito morfológico pode estar localizado no lado esquerdo do paciente. A seguir, devem-se avaliar a relação e a conexão das válvulas cardíacas; essas conexões podem apresentar-se normais, estenóticas, atréticas ou muito abertas. Para o cirurgião geral, é importante observar que a lateralidade anormal das estruturas cardíacas está frequentemente associada a relações anormais dos órgãos torácicos e abdominais. Recomenda-se uma avaliação completa da anatomia do paciente antes da intervenção cirúrgica.

Há duas escolas de descrição da morfologia cardíacas amplamente aceitas e aplicadas. A nomenclatura de Van Praagh usa abreviações para descrever a relação dos átrios, a curvatura ventricular e a posição da aorta sequencialmente. A primeira letra descreve o *situs* das câmaras atriais (e normalmente dos órgãos abdominais): S para *situs solitus* (normal), I para *situs inversus* (reverso) ou A para *situs ambíguos* (indeterminado). A segunda letra descreve a relação da curvatura dos ventrículos; *D* para curvatura "dextra" ou topologia do lado direito (normal) ou *L* para para topologia do lado esquerdo. A terceira e última letra descreve a relação da válvula aórtica com a válvula pulmonar, D para direita e E para esquerda (Fig. 59-2).

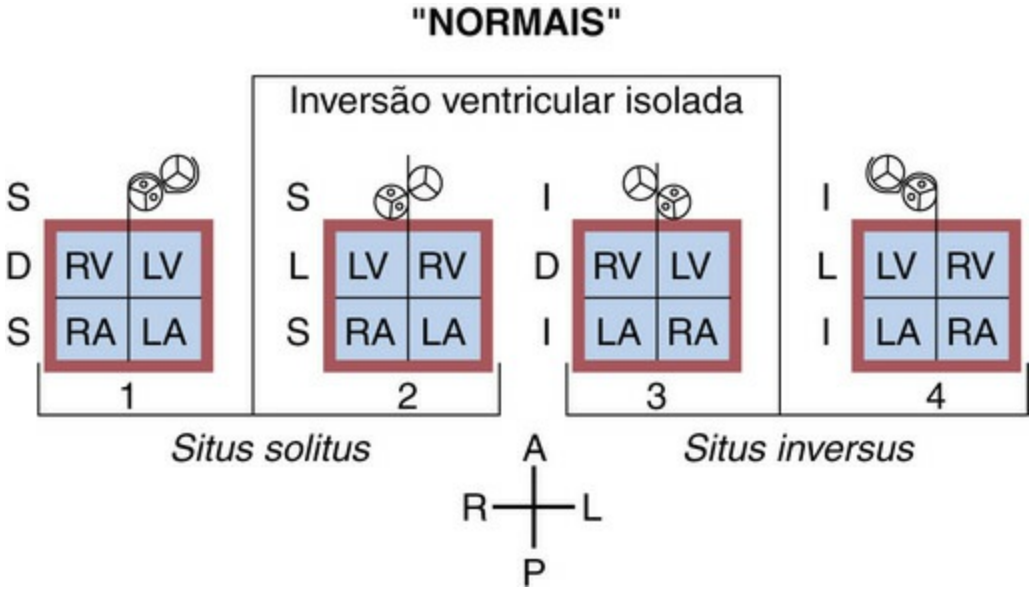


FIGURA 59-2 Esquema mostrando a morfologia cardíaca para corações normais – ou seja, corações com concordância atrioventricular e ventriculoarterial usando a nomenclatura de Van Praagh. A *linha vertical* acima do quadro indica a posição do septo ventricular. (De Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: General considerations: Anatomy, dimensions and terminology. Em Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery, ed 2, New York, 1993, Churchill Livingstone.)

A nomenclatura de Anderson é mais longa, porém seja talvez mais simples de entender. As descrições envolvem, novamente, a relação sequencial das estruturas. Começando pelos átrios, as conexões e relações são descritas em sequência. Por isso, descreve-se a lateralidade atrial, acompanhada da sequência de conexões aos ventrículos e, a seguir, aos grandes vasos. Por exemplo, *situs solitus* atrial (normal) com discordância atrioventricular (reversa) e discordância ventriculoarterial (reversa) descreve o coração mencionado como transposição corrigida, ou S, L, L pela nomenclatura de Van Praagh (Fig. 59-3).

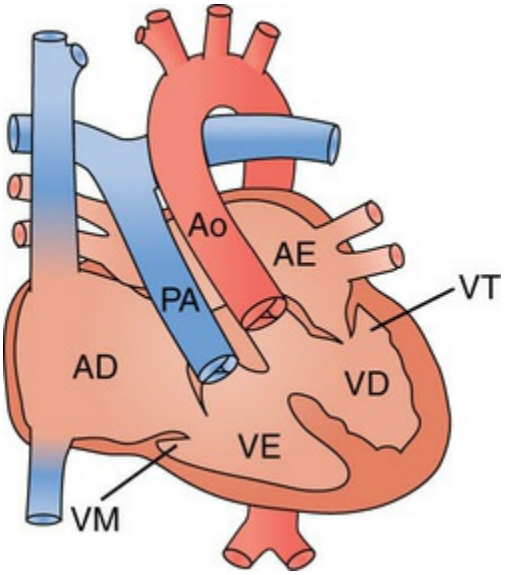


FIGURA 59-3 Transposição das grandes artérias congenitamente corrigida. *Situs solitus* atrial (normal) atrial com discordância atrioventricular e discordância ventriculoarterial usando a nomenclatura de Anderson, S, L, L pela Van Praagh. *Ao*, Aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *VM*, válvula atrioventricular esquerda (mitral); *AD*, átrio direito; *VD*, ventrículo direito, *VT*, válvula atrioventricular direita (tricúspide).

Diagnóstico

Como ocorre com todos os aspectos da operação, existem várias ferramentas diagnósticas altamente sofisticadas disponíveis para examinar função e a anatomia cardíacas. Apesar da ampla disponibilidade e aplicação dessas ferramentas, nenhuma substitui ou elimina a necessidade de anamnese e exame físico. A maioria dos pacientes que tem uma história de CC torna-se muito bem informada sobre as especificidades de suas condições cardíacas, assim como seus pais. A revisão detalhada da história clínica anterior do paciente é absolutamente obrigatória. Isso inclui assegurar, se possível, os registros de todos os relatórios anteriores sobre diagnósticos e procedimentos. É extremamente perturbadora a observação de quão frequentemente se elabora uma assunção incorreta sobre a anatomia e a história cirúrgica anterior do paciente e, em geral, o relatório operatório ou o sumário clínico anteriores poderiam facilmente esclarecer o mal-entendido.

Em particular, em adultos com CC, existem pontos específicos da história médica que devem ser elucidados. Uma história de palpitações, síncope e déficit neurológico deve ser mais investigada. A incidência de arritmias significativas em determinadas categorias de adultos com CC é alta e, em muitos casos, merece investigação mais aprofundada, incluindo monitoração contínua (Holter), estudo eletrofisiológico e/ou testes provocativos.

Exame Físico

Um exame físico completo em um paciente com CC previamente reparada geralmente resultará em informações cruciais para o planejamento adequado de um procedimento cirúrgico geral. Os pacientes precisam estar completamente despidos, e o exame deve ser completo. Em muitos pacientes cianóticos, as

alterações de cor podem ser proeminentes, especialmente no leito ungueal, nos lábios e nas mucosas. Em outros, a cianose pode ser mais sutil, dando ao paciente uma aparência acinzentada ou, mesmo, pálida. As incisões cirúrgicas anteriores precisam ser observadas e conciliadas com a história clínica conhecida. Incisões de toracotomia em ambos os lados podem indicar um *shunt* BT anterior utilizando a artéria subclávia dividida e voltada para baixo ou com um enxerto com interposição de prótese, denominada *shunt* BT *modificado*. Em pacientes com arco aórtico esquerdo, a incisão de toracotomia à esquerda estará presente caso uma correção préviade coarctação tenha sido executada. Esternotomia mediana ou toracotomia anterior podem indicar operação anterior intra ou extracardíaca.

Um exame vascular completo é negligenciado frequentemente em pacientes com doença coronariana. É importante avaliar os pulsos e obter medições de pressão arterial em todas as quatro extremidades. Pacientes com *shunt* BT atual ou anterior geralmente apresentam pulsos diminuídos ou ausentes na extremidade superior correspondente ao eprocedimento prévio. Isso também pode ser verdadeiro na extremidade superior esquerda em pacientes com correções anteriores de coarctação, especialmente se a angioplastia da subclávia com enxerto tiver sido realizada (técnica de Waldhausen). Além disso, uma história de correção de coarctação anterior não garante que os pulsos das extremidades inferiores e as pressões arteriais sejam normais. Pacientes submetidos a cateterismo cardíaco anterior podem apresentar vasos femorais ocluídos ou cronicamente estenosados. Todas essas questões podem ser significativas para a monitoração e o acesso vascular em um paciente a ser submetido a um procedimento de cirurgia geral.

Neste capítulo, será revisado o procedimento de Fontan para paliação de ventrículo único. Resumidamente, essa operação resulta em hipertensão venosa sistêmica significativa, geralmente na faixa de 12 a 15 mmHg. Nos pacientes com circulação de Fontan, o exame físico pode revelar congestão hepática, ascite, edema pedal, varicosidades venosas e distensão venosa jugular. Em alguns indivíduos, pode-se suspeitar de cirrose hepática macronodular com base na presença de uma borda firme e fibrótica do fígado.

Livros têm sido dedicados ao exame físico dos pacientes com cardiopatia, e o debate completo deste tema, particularmente as especificidades da auscultação cardíaca, está além do nosso escopo aqui. Em geral, porém, o exame cardíaco inclui uma avaliação do ritmo do paciente, do ponto de impulso máximo e da natureza de quaisquer sopros auscultados. Deve-se enfatizar, também, que a ausência de um sopro cardíaco significativo não descarta uma cardiopatia significativa.

Testes Diagnósticos

Oximetria de Pulso

Oximetria de pulso das quatro extremidades é uma parte essencial da avaliação clínica de um paciente com CC suspeita. Em pacientes com circulação dependente do ducto para a parte inferior do corpo (coarctação aórtica severa ou interrupção do arco aórtico), cianose diferencial pode estar presente. Isso indica a ejeção de sangue venoso sistêmico dessaturado através do canal para a aorta descendente, em contraste com o sangue venoso pulmonar totalmente saturado ejetado para a aorta ascendente e, desse modo, para as extremidades superiores. Saturação de base (ar ambiente) deve ser documentada em todos os pacientes para os quais uma intervenção cirúrgica é antecipada a fim de estabelecer a sua normalidade.

Radiografia Simples

A radiografia de tórax padrão com projeções anteroposterior e lateral ainda é um componente essencial da avaliação de um paciente com doença coronariana. Os elementos padronizados a serem examinados incluem pesquisa do esqueleto, avaliação do diafragma e das sombras hepáticas e localização da bolha gástrica. Os campos pulmonares são avaliados quanto à pletora pulmonar (arterial ou venosa), à doença alveolar e à presença de efusões. A silhueta cardíaca pode revelar informações muito importantes, como: proporção cardiotorácica indicativa de cardiomegalia ou de efusão pericárdica, presença de dilatação atrial, presença ou ausência da sombra da artéria pulmonar e lateralidade do arco aórtico (Fig. 59-4).

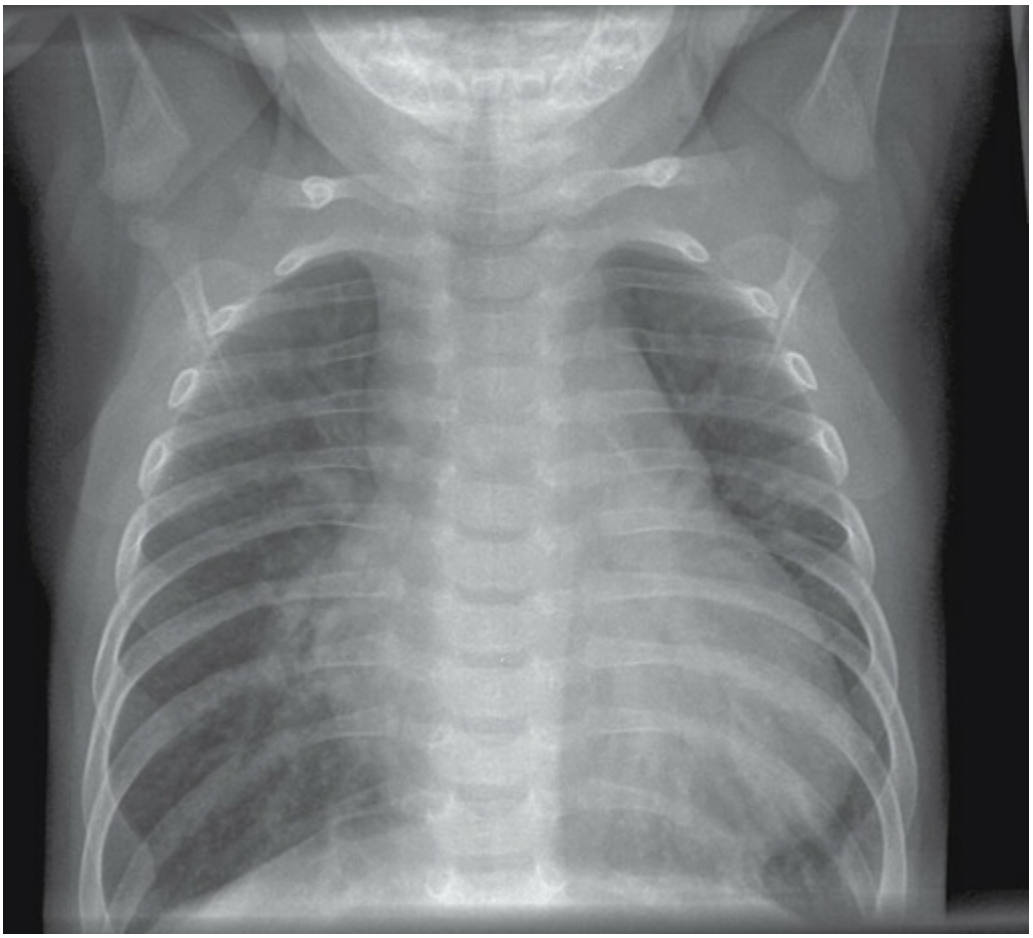


FIGURA 59-4 Cardiomegalia e marcas vasculares pulmonares aumentadas em paciente com defeito do septo atrioventricular, forma completa.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) tem importância significativa na avaliação de pacientes com CC. A frequência e o ritmo devem ser observados, incluindo a presença ou a ausência de atividade de ondas P e o eixo. Muitos pacientes com CC, especialmente aqueles com quadros complexos, como a síndrome da heterotaxia, podem exibir atividade do nó sinusal desordenada ou ausente, dando origem a um ritmo juncional predominante, que pode comprometer significativamente o débito cardíaco. A duração e o eixo de QRS levam a informações importantes a respeito da demora da condução e das forças ventriculares anormais. Por exemplo, sabe-se que pacientes com defeitos do septo atrioventricular apresentam desvio do eixo esquerdo. Além disso, em pacientes submetidos a correção de certas formas de CC, pode haver uma predisposição precoce ou tardia a disritmias malignas. É particularmente importante elucidar histórias de palpitações de um paciente com CC reparada ou não; a história pode justificar investigações complementares por meio da monitoração contínua de 24 horas do ECG (Holter).

Ecocardiografia

A investigação por imagens não invasiva está agora bem estabelecida como a principal modalidade de diagnóstico para cardiopatia estrutural. Para a maioria dos pacientes, detalhes anatômicos excelentes podem ser obtidos por meio da investigação transtorácica (bidimensional). As imagens padronizadas incluem projeções subcostal, supraesternal, paraesternal e subxifoide e são orientadas em ambas as direções de eixo curto e longo. Além disso, informações hemodinâmicas significativas podem ser inferidas por meio das velocidades eco-Doppler do fluxo sanguíneo e interpretadas usando a fórmula de Bernoulli modificada (gradiente de pressão = $4V^2$, em que V é a velocidade do eco em m/s). Para avaliar apropriadamente a lesão cardíaca do paciente, podem ser executadas análises segmentadas das estruturas,

conexões e válvulas cardíacas. A estimativa quantitativa da fração de ejeção, da fração de encurtamento e da velocidade do fluxo de entrada valvular ajudará na avaliação da função cardíaca. Para a maioria dos portadores de CC, as informações diagnósticas adequadas podem ser obtidas por meio da ecocardiografia, sob os cuidados de um cardiologista pediátrico qualificado.

Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada

A ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) são adjuntos à ecocardiografia para avaliação não invasiva estrutural e funcional do coração. A RM tem sido utilizada mais frequentemente para fornecer detalhes anatômicos em corações com malformação congênita, na qual haja detalhes ecocardiográficos ou elementos que estejam faltando. Essa modalidade já se comprovou particularmente útil na investigação por imagem dos grandes vasos extracardíacos e das conexões venosas pulmonares e sistêmicas e no fornecimento de estimativas precisas de função cardíaca, especialmente a fração de ejeção do ventrículo direito. A TC também pode ser usada para a obtenção desses detalhes por imagem, mas tem o potencial de associação prejudicial com a exposição significativa à radiação.

Cateterismo Cardíaco

O cateterismo cardíaco já é, há muito tempo, considerado o padrão-ouro para a investigação diagnóstica por imagem de corações com malformações congênitas. Com a sofisticação da ecocardiografia, porém, este não é mais o caso para a maioria dos pacientes. Entretanto, existem ainda circunstâncias nas quais o cateterismo cardíaco diagnóstico é necessário para a obtenção de detalhes anatômicos precisos. Isso pode ser verdadeiro para pacientes que apresentam janelas ecocardiográficas pobres, embora mesmo essa questão possa estar familiarizada. Mais frequentemente, existem especificidades de detalhes anatômicos que nem a ecocardiografia nem a RM podem delinear, como estenoses do ramo da artéria pulmonar (ou segmentar), origem e curso de vasos colaterais e conexões fistulosas e comunicações intracardíacas (defeitos septais) não esclarecidas por outras modalidades de imagem.

Mais comumente, porém, o cateterismo cardíaco diagnóstico é executado para se obter informações hemodinâmicas necessárias à elaboração de uma avaliação informada das consequências das lesões cardíacas do paciente. Por meio de medições oximétricas, dados de pressão e determinação do débito cardíaco de termodiluição, pode-se avaliar com precisão o perfil hemodinâmico do paciente. Os dados medidos ou derivados incluem a pressão venosa central, a pressão atrial, as pressões ventriculares (incluindo a pressão diastólica final), a fração do *shunt* (em caso de comunicação interartrial ou interventricular), as pressões das artérias pulmonares, a pressão de cunha dos capilares pulmonares, a pressão arterial sistêmica e a oximetria segmentar das várias estruturas cardíacas, incluindo retornos venosos sistêmico e pulmonar (Fig. 59-5). Assim, obtêm-se informações essenciais sobre a presença e o grau do *shunt*, a resistência vascular sistêmica e pulmonar e a função cardiopulmonar. Em determinados contextos clínicos, esses dados são obrigatórios para uma estratégia bem-sucedida de tratamento clínico. Isso pode ser particularmente verdadeiro para o paciente adulto com CC necessitando de cirurgia não cardíaca.

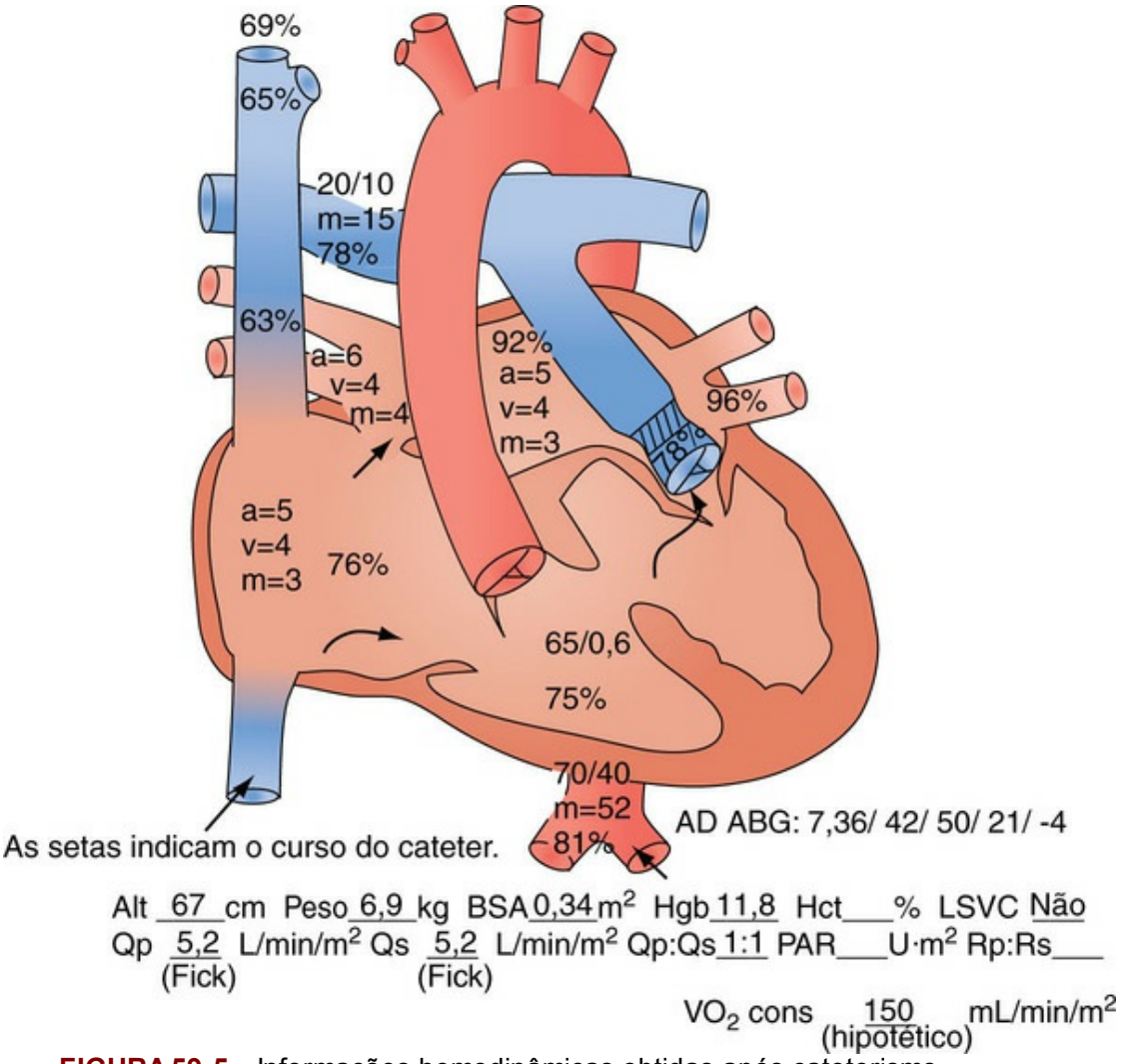


FIGURA 59-5 Informações hemodinâmicas obtidas após cateterismo cardíaco. As setas indicam o curso do cateter.

Uma compreensão completa da fisiologia cardiorrespiratória normal é essencial na interpretação de dados obtidos por cateterismo cardíaco no paciente com CC. Especificamente, a faixa de pressão normal, as ondas de pulso e as saturações de oxigênio para as várias câmaras cardíacas devem ser comparadas com os dados obtidos em uma circulação desajustada. As várias câmaras cardíacas possuem ondas de pulso normal. Nos átrios, existem ondas características – a onda correspondente à contração atrial, a onda c equivalente ao fechamento da válvula atrioventricular e a onda v correspondente ao enchimento atrial do retorno venoso contra a válvula atrioventricular fechada. Médias tipicamente normais do átrio direito variam de pressões de 1 a 5 mmHg, e a pressão atrial esquerda varia de 2 a 10 mmHg. Em corações normais, o traçado da pressão ventricular direita demonstra inflexão superior mais gradual, quando comparado com a pressão do ventrículo esquerdo. Preenchimento ou pressões diastólicas finais pressões situam-se entre 2 e 10 mmHg em corações normais. A pressão sistólica ventricular direita normal varia de 15 a 30 mmHg (e assim como a pressão sistólica arterial pulmonar), e a pressão sistólica ventricular esquerda varia de 90 a 110 mmHg.

Em corações normais, existe um *shunt* pequeno e fisiologicamente insignificante direito-esquerdo, o qual resulta do desencontro entre ventilação e perfusão nos pulmões e do retorno venoso coronariano diretamente para o ventrículo esquerdo (retorno venoso pelas veias de Tebesio). Esse *shunt* fisiológico representa menos de 5% do débito cardíaco e, em circunstâncias normais, não produz dessaturação arterial sistêmica detectável. Por isso, um quadro de dessaturação arterial sistêmica significativo representa um achado patológico coerente com doença pulmonar, *shunt* intracardíaco ou ambos. Como observado anteriormente, a origem e o grau do *shunt* intracardíaco podem ser avaliados por estudos com eco. Entretanto, em determinadas circunstâncias, o cateterismo cardíaco é necessário para medir a oximetria

cardíaca e calcular a fração de derivação, chegando-se, assim, ao grau de resistência vascular pulmonar e sistêmica. Usando a derivação do Princípio de Fick, a relação do fluxo sanguíneo pulmonar (QP) e o fluxo sanguíneo sistêmico (QS) pode ser determinada, como segue:

$$QP/QS = (SaO_2\ sat - (MO_2\ sat) / (PO_2\ sat) - PaO_2\ sat)$$

em que SaO_2 sat é a saturação de oxigênio arterial sistêmico, MO_2 sat é a saturação de oxigênio venoso misturado, PO_2 sat é a saturação de oxigênio venosa pulmonar, e PaO_2 sat é a saturação do oxigênio arterial pulmonar.

Assim, um paciente com M sat de 60%, Po_2 sat de 100%, Sao_2 sat de 100%, e PaO_2 sat de 80%,

$$Qp / Qs = (100 - 60) / (100 - 80) = 40 / 20 = 2 : 1$$

O cálculo das resistências vasculares também pode ser extremamente importante na determinação da operabilidade do paciente com doença coronariana. Em muitos contextos, a medição exata da resistência vascular é desnecessária com base em evidências clínicas. Por exemplo, na criança pequena com um grande VSD visto no ecocardiograma, os achados clínicos de taquipneia, cardiomegalia e insuficiência de crescimento confirmam um grande *shunt* esquerdo-direito e, assim, inferem a resistência vascular pulmonar aceitável. Em circunstâncias mais obscuras, porém, o cálculo preciso dessa resistência pode ser muito importante na tomada de decisão clínica. A resistência vascular pulmonar pode ser calculada a partir dos dados obtidos no cateterismo cardíaco, a saber:

$$\text{Resistência vascular pulmonar (Rp)} = (\text{pressão arterial pulmonar média [em mmHg]} - \text{pressão atrial esquerda média [em mmHg]}) / (\text{fluxo sanguíneo pulmonar [Qp, em litros/min/m}^2\text{]}).$$

Em geral, os pacientes com Rp elevada são avaliados adicionalmente com vasodilatação – hiperventilação, hiperoxigenação e óxido nítrico inalado – para determinar se a resistência é responsiva. Essas informações podem ser cruciais em pacientes que, de outra maneira, seriam candidatos marginais.

Por fim, deve-se mencionar que o cateterismo cardíaco está em franco desenvolvimento como o principal método terapêutico para um grande número de defeitos importantes da estrutura cardíaca. Em muitos hospitais infantis, incluindo o Texas Children's Hospital, nos Estados Unidos, a maioria dos cateterismos é executada mais para procedimentos de intervenção do que para fins diagnósticos. Isso pode ser particularmente pertinente para o cirurgião geral que enfrenta o tratamento de um paciente com correção prévia pelo cateterismo intervencionista para um defeito cardíaco. Por exemplo, o paciente pode ter tido, no passado, defeito do septo interatrial ou VSD fechado com um dispositivo oclusor. Essa informação pode ter ramificações importantes para a exposição a infecções e para o acesso vascular.

Cuidados perioperatórios

O tratamento perioperatório do paciente com CC não reparada ou aliviada pode ser uma proposição extremamente desafiadora. Padrões hemodinâmicos, respiratórios e farmacológicos de manipulações adequadas para corações estruturalmente normais podem ser totalmente inadequados no tratamento da

doença coronariana complexa. Isso é especialmente verdadeiro na sala de operação e nos ambientes de terapia intensiva. As regras gerais incluem o conhecimento completo da anatomia intracardíaca do paciente e da fisiologia esperada. Certamente, é possível que se cometam erros de tratamento graves com base em expectativas fisiológicas incorretas, caso a compreensão da anatomia do paciente seja insatisfatória. Por exemplo, em um paciente portador da tetralogia de Fallot não reparada associada a uma obstrução importante da via de saída de fluxo do ventrículo direito, espera-se a demonstração de certo grau de dessaturação arterial sistêmica. Entretanto, o paciente com tetralogia de Fallot reparada sem *shunts* intracardíacos residuais precisa estar completamente saturado. Este não é um cenário clínico raro – um paciente com diagnóstico cardíaco específico, apesar de ter sido submetido a uma correção bem-sucedida, mas que continua sendo considerado, incorretamente, portador de uma perturbação fisiológica.

Armadilhas da Anestesia

Fornecer tratamento anestésico fisiológico pode ser difícil em pacientes com CC, especialmente em situações como paliação crônica de ventrículo único, cardiopatia congênita sem correção, cianose crônica e defeitos intracardíacos residuais. É importante notar que os paradigmas padronizados de tratamento anestésico podem ser completamente inadequados e potencialmente desastrosos nos casos de doença coronariana complexa. A compreensão completa e abrangente da anatomia do paciente é obrigatória, junto ao conhecimento do potencial para resposta não esperada aos agentes anestésicos e ao tratamento de ventilação. O campo da anestesia pediátrica para casos de CC evoluiu em relação a essa necessidade clínica específica, e o trabalho recente de Andropoulos *et al.* é uma fonte excelente de consulta.[8]

Vários pontos sobre tratamento anestésico merecem discussão. A primeira questão envolve o acesso vascular para tratamento intra e pós-operatório. Em pacientes com doença coronariana complexa, especialmente aqueles que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos anteriores e cateterismo, a obtenção de acesso vascular apropriado pode ser desafiadora. Normalmente, é necessário um cateter venoso central de grosso calibre e múltiplas vias para a reanimação apropriada e monitoração das pressões de enchimento das cavidades direitas. Em alguns pacientes, a colocação de um cateter de termodiluição na artéria pulmonar (oximétrico) deve ser considerada, pois não se pode presumir que essas pressões tenham correlação satisfatória com o volume ou a situação funcional do coração esquerdo (como nos pacientes submetidos ao procedimento de Fontan). As opções para o acesso central incluem as vias percutâneas da jugular interna ou da subclávia, com uma segunda opção de acesso femoral comum à veia cava inferior (VCI). Pode ocorrer dificuldade de acesso em casos de cateterismo anterior ou reconstrução venosa; essa situação pode ser tratada com a ajuda da instalação de cateter orientado por ultrassom, que se tornou padrão em muitos cenários de operação cardíaca. Acesso arterial para a monitoração da pressão contínua e amostragem é importante em muitos pacientes. A canulação percutânea da artéria radial pode ser prontamente executada na maioria dos pacientes; entretanto, os valores da pressão arterial das extremidades superiores podem mostrar-se artificialmente alterados por *shunts* arteriais sistêmico-pulmonares, por operação anterior do arco aórtico (especialmente a coarctação) e por anormalidades de origem vascular (origem aberrante da subclávia proveniente da aorta descendente).

Manuseio da ventilação pulmonar no período perioperatório de cardiopatias congênitas exige compreensão especial. Em casos de *shunts* esquerdo-direito potencialmente significativos (como um VSD não reparado), a hiperventilação e a hiperoxigenação causarão excesso de fluxo sanguíneo pulmonar e potencial redução do débito cardíaco sistêmico. Em muitos pacientes, em especial naqueles portadores de ventrículo único aliviado, a ventilação de pressão positiva, particularmente da pressão positiva expiratória final (PEEP, *positive end-expiratory pressure*), influenciará, negativamente, a hemodinâmica após o procedimento de Fontan. Extubação precoce nessa população pode ser feita para limitar os efeitos deletérios da PEEP na circulação de Fontan. Dados iniciais mostraram que essa medida melhora os resultados para esses pacientes e reduz os custos hospitalares.[9] Finalmente, a manipulação farmacológica do desempenho cardíaco e da resistência vascular sistêmica e pulmonar é um adjunto importante no manejo perioperatório de pacientes com doença coronariana. Em geral, a infusão de uma dose baixa de epinefrina (0,05 µg/kg/min) com acréscimo de inibidor da fosfodiesterase é um coquetel farmacológico eficaz para promover o estado inotrópico cardíaco, reduzir a resistência cardíaca sistêmica e pulmonar e limitar a taquicardia. Outros agentes empregados incluem, com frequência, a dopamina, a vasopressina, o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina. A analgesia e a sedação perioperatórias apropriadas também representam aspectos importantes do tratamento do paciente.[10]

Resultados Neurológicos

Com as expectativas de praticamente 100% de sobrevida após a cirurgia para CC, a ênfase foi colocada sobre os resultados neurológicos em longo prazo e a qualidade de vida desses pacientes. O potencial de agressão neurológica em crianças após CC origina a natureza de sua doença (p. ex., defeitos cianóticos, estado de baixo débito cardíaco, síndromes genéticas, efeitos da circulação extracorpórea, parada circulatória). Há também evidências sugerindo que talvez os pacientes com CC sejam geneticamente predispostos ao insulto neurológico. Recentemente, a idade gestacional foi considerada um fator importante a ser levado em conta na otimização de resultados neurológicos.[11]

Visão geral das cardiopatias congênitas

Defeitos Associados ao Aumento do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Persistência do Canal Arterial

O quadro cardíaco congênito de persistência do canal arterial (PDA) é um achado frequente. O canal arterial é necessário durante a gestação para desviar o sangue do ventrículo direito da vasculatura pulmonar; o fluxo do canal é no sentido da artéria pulmonar para a aorta durante a gestação. Durante o parto, após a primeira respiração do recém-nascido, o fluxo do canal inverte-se e torna-se da esquerda para a direita na maior parte dos indivíduos. Na maioria das pessoas, durante as primeiras horas ou dias da vida pós-natal, o canal arterial fecha-se espontaneamente, tornando-se completamente fechado por volta de duas a três semanas de vida.

Na ausência de outras lesões cardíacas congênitas – embora o canal arterial possa estar presente em associação com outras condições cardíacas estruturais e, em alguns pacientes, ser necessário para o fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar –, o canal arterial transforma-se em doença em relação à presença e ao grau de *shunt* esquerdo-direito. O grau de derivação produzido está relacionado com o tamanho e a geometria do ducto e com a resistência vascular pulmonar. Um canal arterial patente pode ser responsável por uma proporção Qp:Qs significativa e resultar em supercirculação pulmonar, sobrecarga de volume do coração esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Um grandPDA irrestrito será associada à hipertensão pulmonar; se não tratada, esta seguirá a doença vascular pulmonar irreversível (síndrome de Eisenmenger) e, finalmente, prosseguirá para insuficiência cardíaca direita e pulmonar, apenas tratável por transplante pulmonar. Mesmo com uma pequena e restrita pressão, há um risco contínuo de congestão pulmonar e sobrecarga de volume cardíaco esquerdo; endocardite é sempre preocupante, mesmo para pequenos PDAs. Assim sendo, recomenda-se a interrupção de todos os casos de PDA.

O padrão-ouro de tratamento para a correção de canal arterial persistente é a operação, a qual geralmente é executada por toracotomia esquerda e divisão, ligação ou grampeamento do canal (Fig. 59-6). Esse procedimento precisa ser de baixo risco e estar associado a um potencial mínimo de persistência. Apesar disso, a natureza invasiva desse método comprovado levou ao desenvolvimento de estratégias alternativas para a oclusão ductal. De uma perspectiva cirúrgica, muitos canais arteriais são passíveis de grampeamento toracoscópico por meio de incisões muito pequenas; a oclusão de um canal arterial persistente com ajuda de robôs tem sido executada em muitos pacientes, apresentando resultados satisfatórios.[12] No momento, porém, a maioria dos canais arteriais persistentes é ocluída no laboratório de cateterismo cardíaco por meio de vários dispositivos de oclusão. Mesmo a correção de grandes defeitos em bebês pequenos tem sido tratada com sucesso. Os efeitos em longo prazo decorrentes da permanência desses dispositivos na árvore vascular ainda não estão completamente esclarecidos; entretanto, o fechamento bem-sucedido com esses dispositivos parece ser um tratamento extremamente eficaz e duradouro.[13]

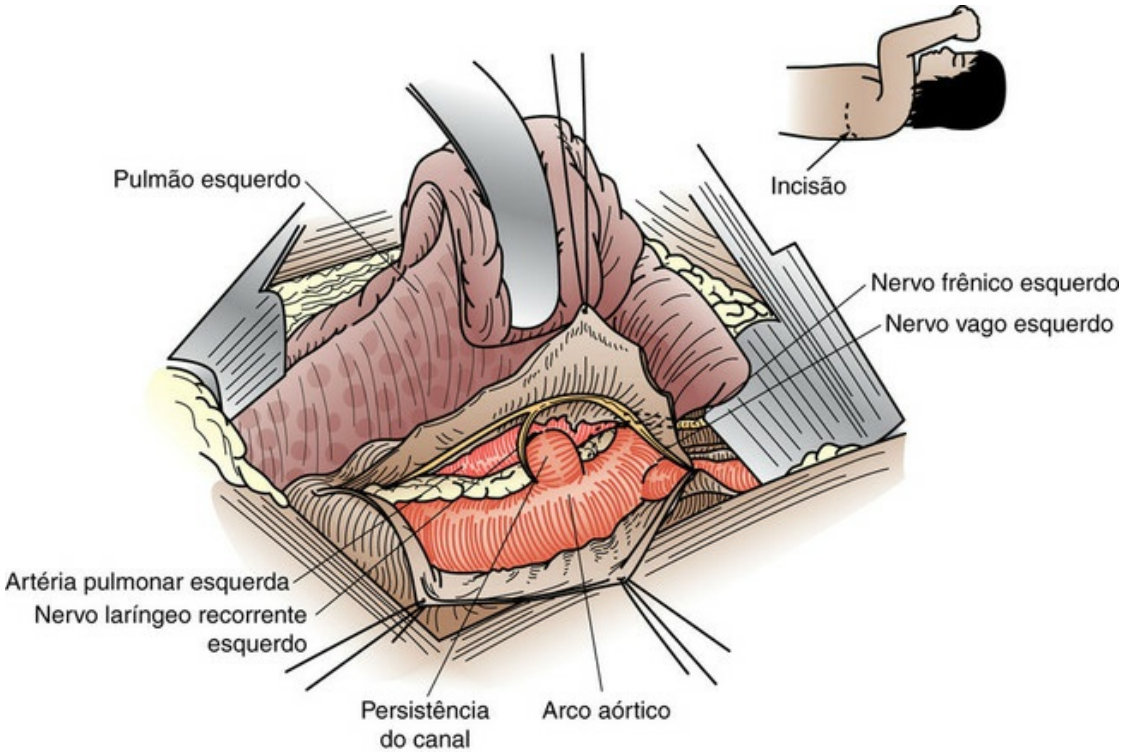


FIGURA 59-6 Relações anatômicas do canal arterial persistente, visíveis na toracotomia esquerda. (De Castaneda AR, Jones RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Patent ductus arteriosus. Em Castaneda AR, Jones RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Cardiac surgery of the neonate and infant, Philadelphia, 1994, WB Saunders.)

Um PDA em um paciente adulto pode ser desafiadora. Como observado, PDA de longa duração pode estar associada à doença vascular pulmonar. Evidentemente, um *shunt* direito-esquerdo em um canal arterial persistente é motivo de preocupação significativa e justifica investigação complementar. Em adultos portadores de PDA, a parede arterial pode calcificar-se, tornando perigosa qualquer tentativa de ligação ou divisão. Nesses pacientes, a oclusão ductal pode exigir ressecção da aorta descendente adjacente ou placa de enxerto ou substituição por um segmento curto de enxerto (Dacron).

Defeito do Septo Aortopulmonar (Janela Aortopulmonar)

O defeito septal aortopulmonar é a existência de comunicação entre a aorta ascendente e, normalmente, o tronco da artéria pulmonar. Esse defeito é raro e relaciona-se com a origem embriológica comum do tronco arterial e a falha de separação completa para a aorta e a artéria pulmonar. Defeitos são classificados por sua localização: tipo I é proximal, logo acima dos seios aórticos; tipo II é mais distal na aorta ascendente e, frequentemente, envolve a origem da artéria pulmonar direita; e tipo III é mais distal e associado a uma origem separada da artéria pulmonar direita da aorta (Fig. 59-7). Um defeito septal aortopulmonar pode ocorrer isoladamente ou associado a outros quadros, como o arco aórtico interrompido (IAA, *interrupted aortic arch*) e a origem anômala de uma artéria coronária. Esses defeitos são tipicamente grandes e responsáveis por um grande *shunt* esquerdo-direito com pressões sistêmicas da artéria pulmonar. As crianças com esse problema apresentam-se, geralmente, com ICC, recusa alimentar e infecções respiratórias frequentes. O diagnóstico pode ser feito por ecocardiografia, RM ou cateterismo.

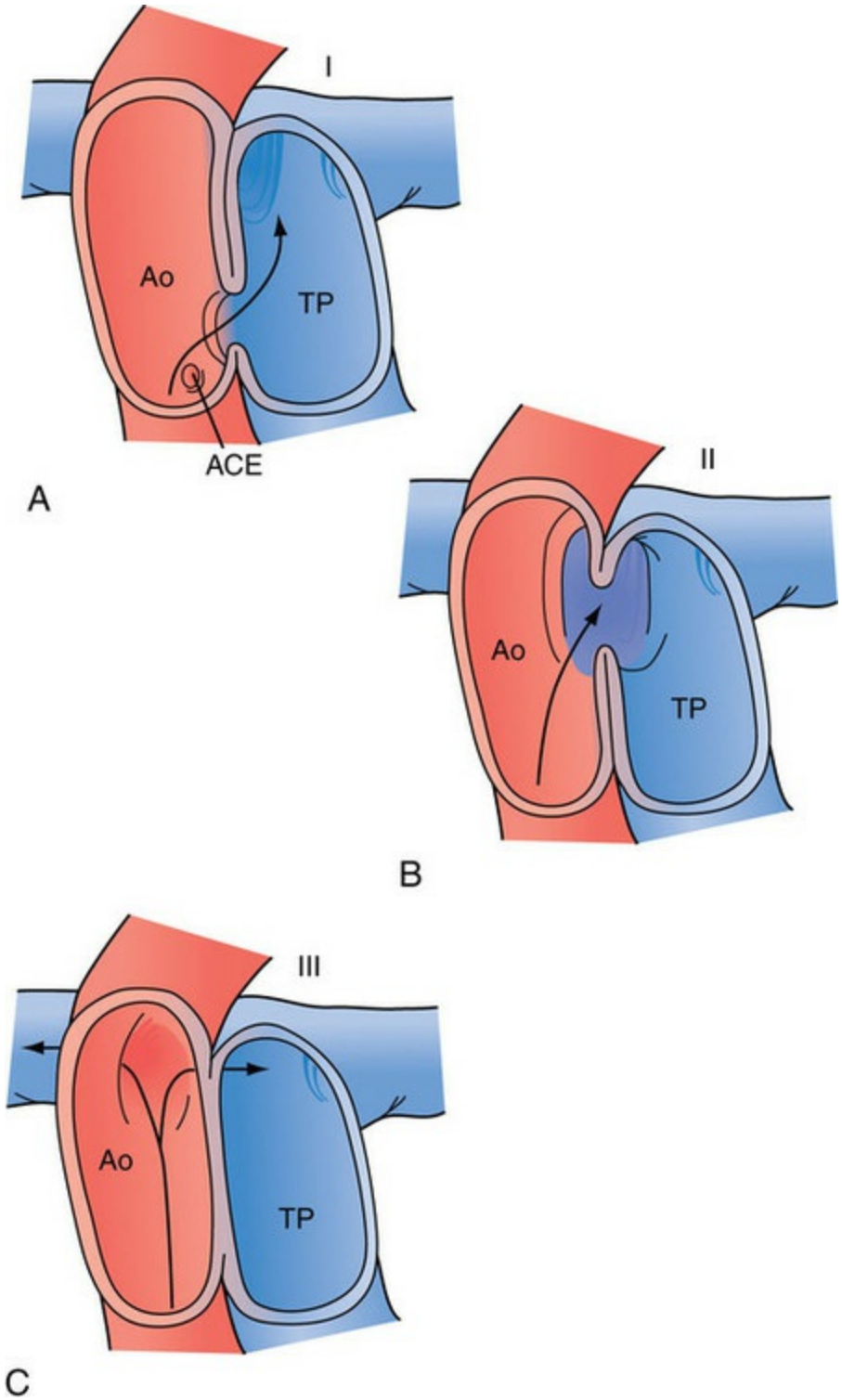


FIGURA 59-7 Anatomia e classificação da janela aortopulmonar. **A,** No tipo I, a comunicação ocorre entre a aorta ascendente (Ao) e o tronco pulmonar (TP) na parede média posterior da aorta ascendente. O orifício da artéria coronária esquerda (ACE) pode ficar próximo ao defeito. **B,** No tipo II, o defeito é mais distal na direção cefálica na aorta ascendente. **C,** No tipo III, o defeito é mais posterior e lateral na aorta. A comunicação é com a artéria pulmonar direita, que pode estar completamente separada do tronco pulmonar. (Adaptada de Fraser CD: Aortopulmonary septal defects and patent ductus arteriosus. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 664-666.)

Todos os defeitos septais aortopulmonares são fechados cirurgicamente; essa lesão não é elegível ao fechamento com cateterismo, e essa tentativa é perigosa. Um defeito pequeno pode ser ligado por meio de uma toracotomia ou esternotomia mediana, mas esse método não é recomendado em virtude do risco significativo de ruptura ou fechamento incompleto. Fechamento cirúrgico é realizado com circulação extracorpórea. As opções para fechamento incluem divisão completa e reconstrução com placas separadas dos defeitos dos grandes vasos, ou um tipo de fechamento em sanduíche, usando um retalho para construir uma parede comum de intervenção; ambos os métodos são eficazes (Fig. 59-8).

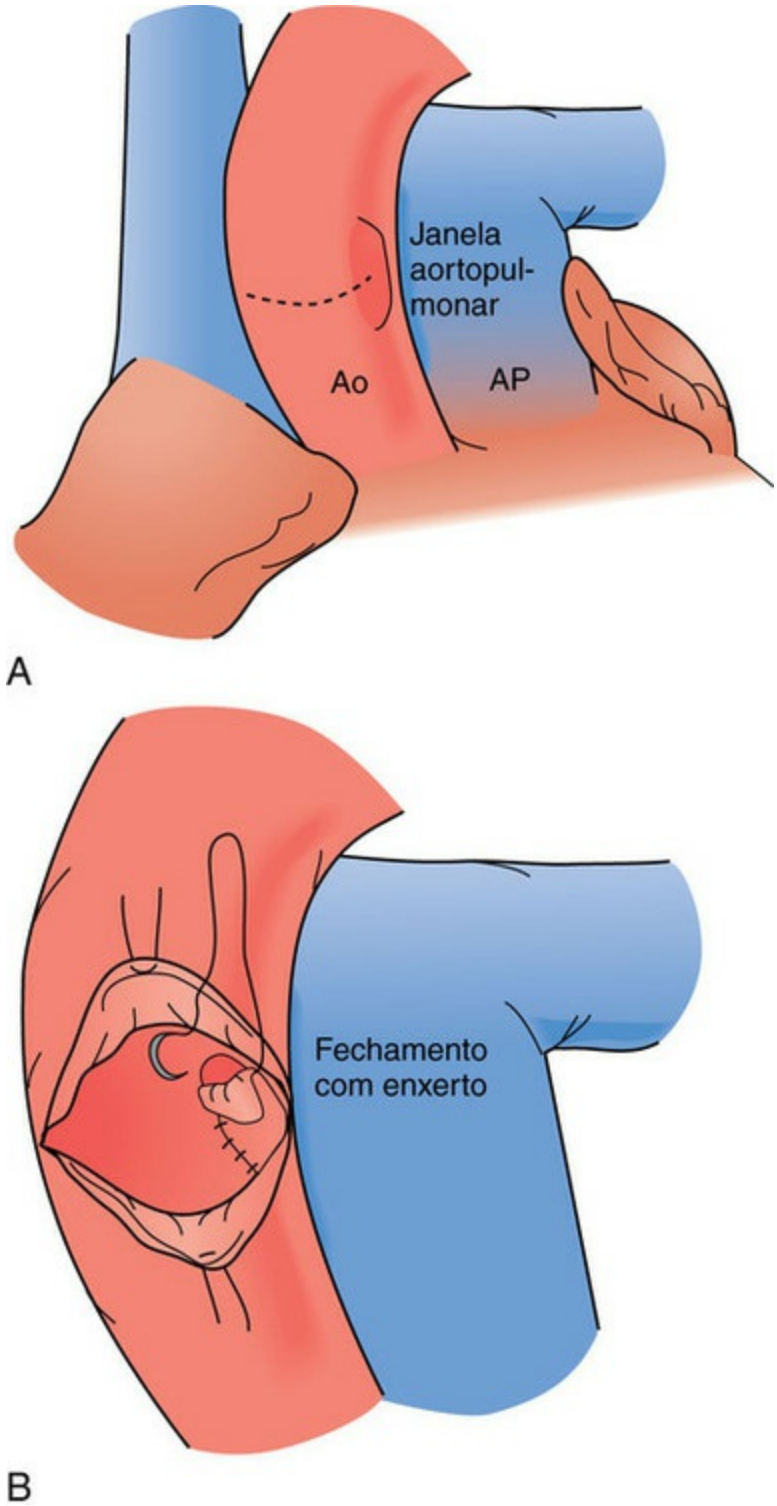


FIGURA 59-8 **A,** Exposição cirúrgica da janela aortopulmonar inclui uma incisão transversa na aorta ascendente (Ao). **B,** A janela aortopulmonar é fechada suturando-se um enxerto sobre o lado aórtico do defeito. *AP*, Artéria pulmonar. (Adaptada de Fraser CD: Aortopulmonary septal defects and patent ductus arteriosus. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 664–666.)

Defeito do Septo Interatrial

O defeito do septo interatrial (ASD) isolado é uma das lesões cardíacas congênitas mais comuns. Os ASDs mais frequentemente encontrados dizem respeito a um defeito na parede interatrial verdadeira, definida pela fossa oval. O defeito desenvolve-se em virtude do fechamento incompleto do forame oval patente embriológico e, por isso, é o resultado do fechamento incompleto do *septum primum*. Embora a terminologia possa causar confusão, esses defeitos são tipicamente chamados de defeitos septais atriais de *ostium secundum*. Eles se apresentam em uma ampla variedade de configurações, desde pequenos defeitos únicos para múltiplas fenestrações até a completa ausência do *septum primum*. O *septum* pode estender-se desde o orifício da veia cava inferior até a parede atrial superior adjacente à raiz aórtica (Fig. 59-9).

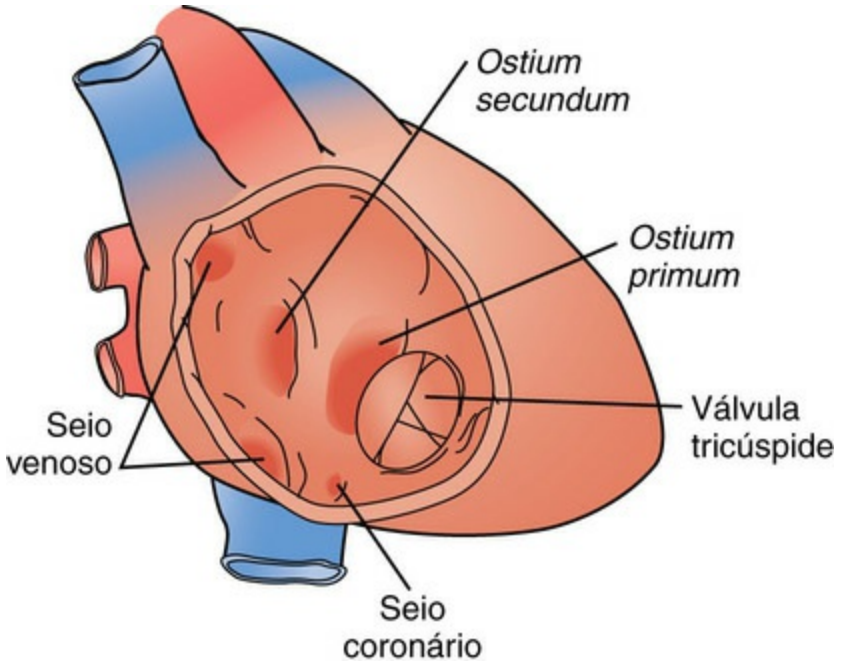


FIGURA 59-9 Tipos de defeitos do septo interatrial visualizados através do átrio direito – *ostium secundum*, *ostium primum* e seio venoso. (Adaptada de Redmond JM, Lodge AJ: Atrial septal defects and ventricular septal defects. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 580.)

Nos ASDs, a principal alteração fisiopatológica diz respeito a um *shunt* significativo esquerdo-direito no âmbito da resistência vascular pulmonar normal. Deve-se enfatizar, entretanto, que mesmo em caso de Rp normal, os pacientes com ASD são capazes de apresentar *shunts* direito-esquerdo transitórios, especialmente durante quadros de pressão intratorácica elevada. Os efeitos do *shunt* esquerdo-direito crônico (que, em alguns pacientes, produz uma Qp:Qs > 3:1) incluem sobrecarga de volume e dilatação do coração direito. A maioria das crianças não se mostra nitidamente sintomática, mas pode exibir certa intolerância ao exercício ou infecção frequente do trato respiratório. Em geral, os sintomas tornam-se mais evidentes na vida adulta e incluem dispneia de esforço, palpitações e, por fim, evidência da insuficiência do coração direito. Doença vascular pulmonar não é um típico o*stium secundum*, mas pode-se demonstrar ASD em um paciente com hipertensão pulmonar primária. Uma forma rara de apresentação diz respeito ao potencial de *shunt* direito-esquerdo no nível atrial; o risco sempre presente de êmbolo paradoxal e acidente vascular cerebral deve ser considerado quando recomendado o fechamento de ASD.

A maioria dos centros recomenda esse fechamento antes da idade escolar. A terapia-padrão para ASD desde 1950 foi fechamento cirúrgico com circulação extracorpórea. O defeito é fechado com sutura direta, pericárdio autólogo ou prótese de enxerto arterial (Fig. 59-10). Este é um método eficaz, com risco perioperatório associado baixo, incluindo a ausência virtual de defeitos residuais ou recorrentes, como observado em um estudo.[14] Técnicas minimamente invasivas para fechamento de ASD também ganharam popularidade.

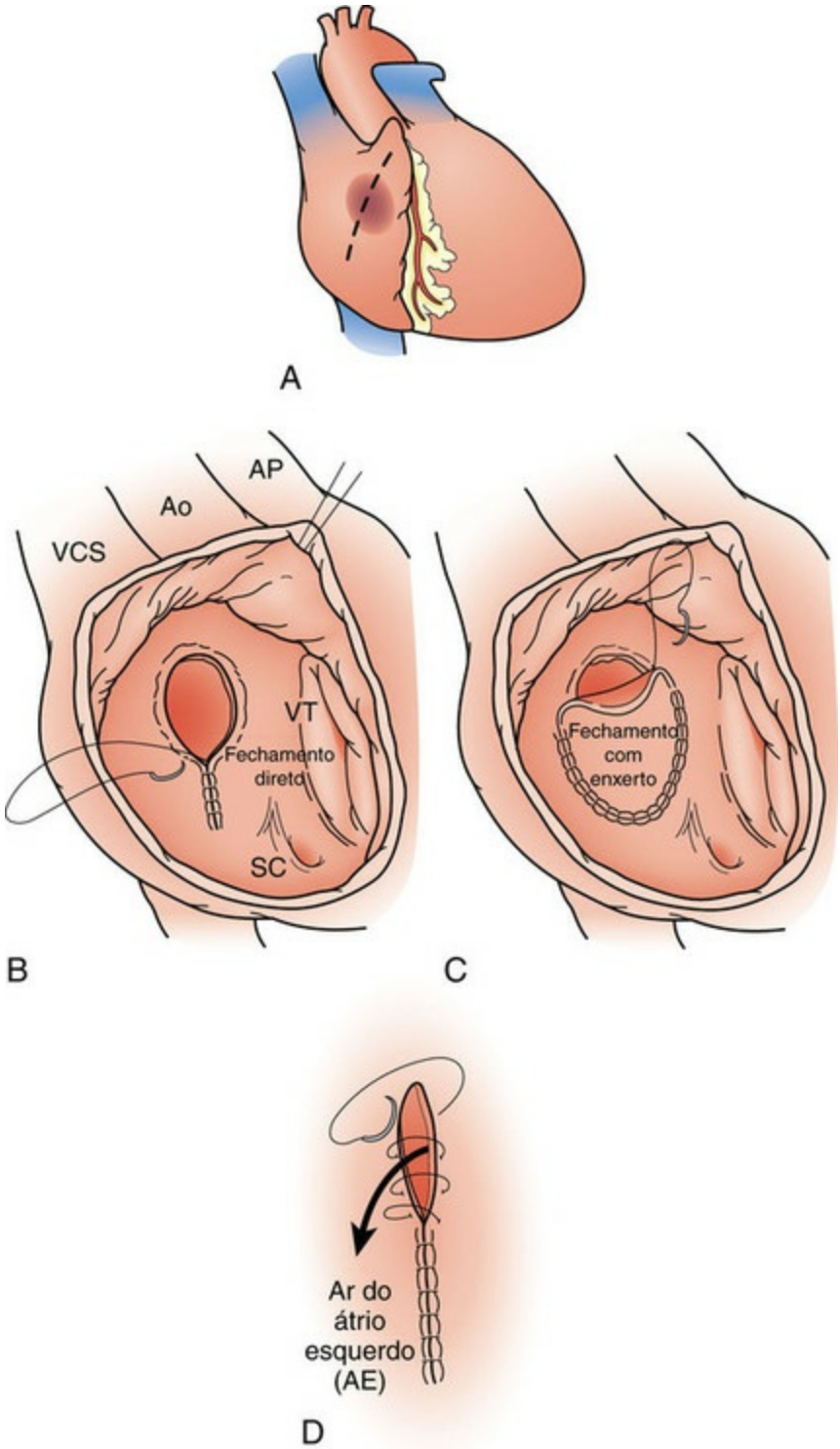


FIGURA 59-10 Correção cirúrgica do defeito do septo interatrial. **A,** Atriotomia direita. **B,** Fechamento com enxerto. **C,** Fechamento com enxerto. **D**, Expurgando o ar do átrio esquerdo (AE). *Ao*, Aorta; *SC*, seio coronário; *VCS, veia cava superior AP*, artéria pulmonar; *VT*, válvula tricúspide. (Adaptada de Redmond JM, Lodge AJ: Atrial septal defects and ventricular septal defects. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 583.)

O potencial de fechamento de defeitos por métodos não cirúrgicos levou ao desenvolvimento das

terapias à base de cateterismo, aplicadas atualmente de maneira ampla a um grande número de pacientes em todo o mundo para tratamento de ASD. O dispositivo mais usado é o Amplatzer™ septal (St. Jude Medical, St. Paul, Minn), de nitinol malha metal, que é colocado por via percutânea e entregue com orientação fluoroscópica e ecocardiográfica. Relatórios iniciais indicaram um índice aceitável de complicações relacionadas com o procedimento e fechamento bem-sucedido.[15] É claro, porém, que os efeitos em longo prazo de ter um dispositivo nas estruturas cardíacas móveis não são completamente compreendidos. Vários relatos recentes documentaram uma incidência alarmante de erosão pelo aparelho através da parede atrial e na aorta ascendente adjacente, bem como interrupção do sistema de condução.[16,17] Um caso recente de endocardite tardia grave envolvendo um dispositivo de Amplatzer™ para ASD anteriormente implantado tem destacado a necessidade de observação contínua das consequências em longo prazo de se implantar próteses na circulação.[18]

Defeitos do septo atrial tipo seio venoso ocorrem como resultado de mau alinhamento embriológico entre a veia cava superior (VCS) ou VCI. Esses defeitos não estão associados à fossa oval e relacionam-se frequentemente com o retorno venoso pulmonar anômalo parcial. Um seio venoso superior ASD ocorre no átrio, próximo ao orifício da VCS. Essa lesão está associada, em geral, à drenagem anômala de uma porção do pulmão direito para o interior da VCS. Um seio venoso inferior ASD situa-se baixo no átrio, normalmente estendendo-se para a VCI. Essa lesão está tipicamente associada à drenagem venosa pulmonar anômala de todo o pulmão direito para o interior da VCI (potencialmente intra-hepática); o roubo pulmonar e uma artéria sistêmica anormal com perfusão para o lobo inferior direito (com origem da aorta abdominal) também podem estar presentes. Em pacientes com retorno venoso pulmonar anômalo total (TAPVR, *total anomalous pulmonary venous return*) para a VCI, a veia pulmonar anômala pode ser prontamente visível na radiografia simples do tórax e foi descrita como semelhante a um sabre (síndrome da cimitarra), descrita pela primeira vez por Sabiston e Neill.[19]

A operação para ASDs do seio venoso é recomendada pelas mesmas razões fisiopatológicas que para ASDs de *ostium secundum*. A correção não tem indicação para as técnicas de cateterismo terapêutico, e a operação é mais complicada do que aquela para ASD de *ostium secundum* isolado. Os defeitos do seio venoso superior com retorno venoso pulmonar anômalo parcial (PAPVR, *partial anomalous pulmonary venous return*) para a VCS podem ser corrigidos com septo de enxerto intracardíaco, mas, na presença de drenagem alta das veias pulmonares anômalas, pode ser necessária a operação de translocação da VCS (procedimento de Warden).[20] A operação para ASD do seio venoso inferior com veia em cimitarra pode ser mais complicada, com potencial de envolver a necessidade de uma placa no interior da veia cava inferior intra-hepática, o que pode exigir períodos de parada circulatória com hipotermia.

Defeito do Septo Interventricular (VSD)

Um VSD é uma comunicação patológica envolvendo um defeito no septo interventricular. Os defeitos são classificados conforme sua localização e as estruturas ao redor. Os pacientes podem mostrar-se totalmente assintomáticos, dependendo do tamanho e da localização do VSD, junto às lesões associadas e à resistência vascular pulmonar. Em termos de morfologia cardíaca normal e resistência vascular pulmonar apropriada, o *shunt* em pacientes com VSD é da esquerda para a direita; a proporção Qp:Qs depende do tamanho do defeito e da resistência pulmonar. Defeitos grandes resultam em grandes *shunts*, pressões altas da artéria pulmonar e do ventrículo direito e excesso significativo de circulação pulmonar, ICC e sobrecarga de volume no coração esquerdo. Nesses casos, o fluxo sanguíneo pulmonar irrestrito expõe o paciente ao risco de doença vascular pulmonar e síndrome de Eisenmenger.

O septo ventricular pode ser mais bem considerado como a via de sangue e a anatomia cardíaca associada. Por isso, o aspecto ventricular direito do septo tem uma porção de entrada, uma porção mediomuscular, porções apical, posterior anterior e de saída e um componente subaórtico. Esse conhecimento ajuda na classificação dos VSDs. Além disso, esses defeitos são compreendidos em relação às suas origens embriológicas e apresentam propensões variáveis para a redução espontânea de tamanho ou o fechamento.

Defeito do Septo Interventricular Perimembranoso

O VSD perimembranoso ocorre na porção membranosa do septo interventricular; suas margens associadas incluem o anel da válvula atrioventricular direita, o septo muscular e, em potencial, o anel aórtico. Os defeitos podem ser grandes e apresentam prolapso associado das cúspides da válvula aórtica

não coronariana ou coronária direita. Os VSDs perimembranosaos mostram realmente potencial para fechamento espontâneo, em especial os defeitos pequenos que se evidenciam cedo na infância.

Defeito do Septo Interventricular Muscular

O VSD muscular ocorre em todos os aspectos do septo interventricular muscular. Margens desses defeitos são totalmente musculares. As lesões podem apresentar-se isoladas ou envolver várias aberturas no septo (septo em "queijo suíço"). Os defeitos pequenos têm grande potencial para a regressão ou o fechamento espontâneo.

Defeito do Septo Interventricular Subarterial (Supracristal ou de Saída)

O VSD subarterial ocorre em associação com o anel da válvula aórtica, válvula pulmonar ou ambos. Os defeitos são quase sempre relacionados com significativo prolapso da cúspide da válvula aórtica adjacente, geralmente da coronária direita cúspide, que pode levar à distorção da cúspide significativa, insuficiência da válvula aórtica e, mesmo, perfuração da cúspide. O único mecanismo para fechamento espontâneo desses defeitos está relacionado com o prolapso da cúspide e a distorção da válvula e, em geral, não é um arranjo completo ou favorável. Todos esses defeitos são corrigidos cirurgicamente, por causa do risco contínuo de lesão à válvula aórtica (Fig. 59-11).

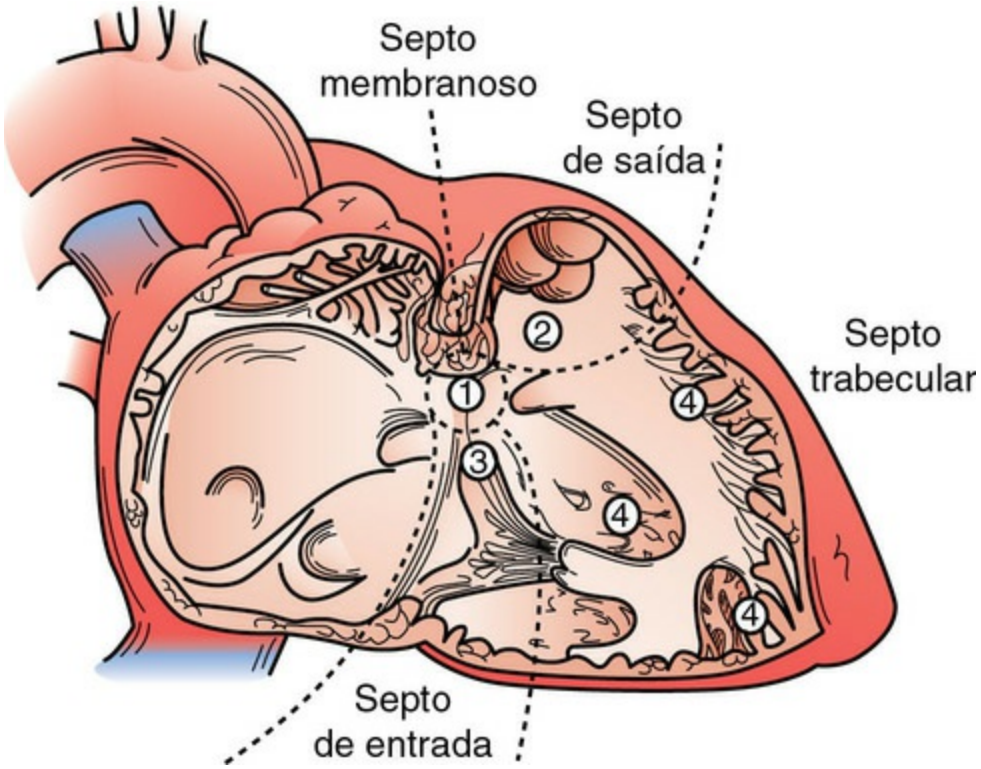


FIGURA 59-11 Localização dos VSDs no septo ventricular (vista do septo ventricular do lado direito). 1, Perimembranosa; 2, VSD subarterial; 3, VSD tipo do septo atrioventricular; 4, VSD muscular. (De Tchervenkov CI, Shum-Tim D: Ventricular Septal Defect. Em Baue AE, Geha AS, Hammond GL [eds]: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery, ed 6, Stamford, Conn, Glenn 1996, Appleton & Lange.)

As indicações de operação para fechamento de VSDs dependem do tamanho do defeito, do grau de derivação e das lesões associadas. Por isso, os bebês que apresentam VSDs de grande porte, insuficiência cardíaca refratária e grandes *shunts* são submetidos à correção cirúrgica dos defeitos ainda no período neonatal, independentemente de idade ou tamanho. Os outros defeitos são tratados com base nas

preocupações contínuas com o *shunt* esquerdo-direito, distorção da cúspide da válvula aórtica e risco de endocardite. Pacientes assintomáticos com evidência de *shunts* significativos e cardiomegalia são propostos para a terapia cirúrgica. O fechamento profilático de defeitos pequenos em pacientes assintomáticos com coração de tamanho e função normais é defendido por alguns cirurgiões, em virtude do risco permanente de endocardite e do risco comparativamente mais baixo da intervenção cirúrgica.

Embora terapias baseadas em cateterismo terapêutico para alguns VSDs tenham sido desenvolvidas, em particular defeitos musculares, essa modalidade de terapia é ainda não amplamente aplicável à maioria dos VSDs.[21] A relação complexa de muitos defeitos, incluindo a associação estreita com a válvula aórtica e o tecido de condução cardíaca, faz com que a tecnologia existente seja menos ideal. Atualmente, a cirurgia permanece o modo primário de terapia para fechamento do VSD. Defeitos são abordados com o auxílio de circulação extracorpórea e podem ser fechados com vários materiais, incluindo pericárdio autólogo (nossa preferência), Dacron, politetrafluoretileno e material de homoenxerto. No fechamento cirúrgico de VSDs, o risco é baixo e a expectativa de fechamento completo é elevada.[22] Situações anatômicas desafiadoras, como septo em "queijo suíço" ou VSDs musculares apicais múltiplas, podem ser inicialmente aliviadas limitando-se o fluxo sanguíneo pulmonar com uma faixa de artéria pulmonar e postergando a operação de correção na vida do paciente.

Defeito do Septo Atrioventricular (Defeito do Canal Atrioventricular)

Os defeitos septais atrioventriculares (AVSDs) representam uma constelação complexa de lesões cardíacas envolvendo a deficiência do septo atrial, do septo ventricular e das válvulas atrioventriculares. Essa lesão resulta do desenvolvimento embriológico inadequado envolvendo os coxins endocardíacos – daí o termo *defeito do coxim endocardíaco* ser aplicado com frequência. Os AVSDs podem dividir-se em: *parcial,* não envolvendo nenhum componente em nível ventricular; intermediário ou de transição, envolvendo VSD pequeno e restritivo; ou completo, envolvendo VSD grande e não restritivo. O tecido da válvula atrioventricular mostra-se sempre anormal em um AVSD, embora a variação individual seja significativa em termos de intensidade da malformação valvular e, portanto, da função da válvula. Os AVSDs completos são vistos, com frequência, em pacientes com trissomia 21, mas também afetam pacientes com cromossomos normais. A morfologia dos defeitos septais neste quadro é diferente do que se discutiu anteriormente. Nesse defeito, o ASD é denominado *primum* e está distintamente separada da fossa oval. Observa-se o deslocamento do nodo atrioventricular e do feixe de His para o aspecto inferior do defeito *primum* e da junção atrioventricular, um aspecto de importância crítica durante o reparo cirúrgico. Os pacientes com AVSD possuem *VSD de entrada* que pode estender-se para a região subaórtica e envolver um componente de desalinhamento do septo. O suporte cordal das válvulas atrioventriculares tem relação variável com o septo interventricular. A relação do suporte cordal e superior em ponte componente da válvula atrioventricular (AV) esquerda tem sido usada para classificar AVSD completo, conforme descrito por Rastelli *et al.*[23]: tipo A com folheto superior e suporte cordal dedicados ao lado esquerdo do septo interventricular; tipo B com suporte cordal sobreposto, compartilhado; e tipo C com um componente folheto superior esquerdo flutuante e suporte cordal do lado direito do septo interventricular (Fig. 59-12).

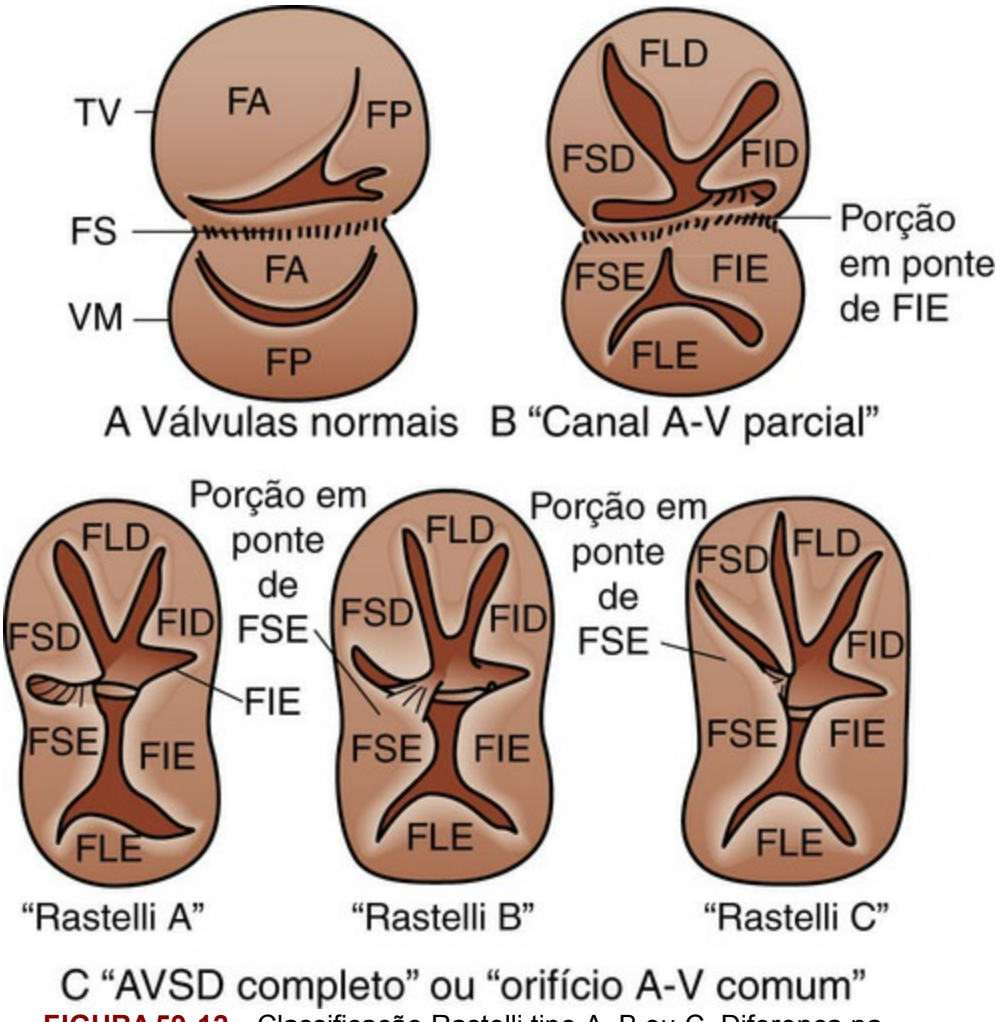


FIGURA 59-12 Classificação Rastelli tipo A, B ou C. Diferença na morfologia da válvula em canal normal **(A),** canal parcial **(B)** e defeito completo de canal **(C)**. *FA*, Folheto anterior; *A-V*, atrioventricular; *VM*, válvula mitral; *FP*, folheto posterior; *FID*, folheto inferior direito; *FLD*, folheto lateral direito; *FSD*, folheto superior direito; *VT*, válvula tricúspide. (De Kirklin JW, Pacifico AD, Kirklin JK: The surgical treatment of atrioventricular canal defects. Em Arciniegas E [ed]: Pediatric cardiac surgery. Chicago, 1985, Year Book Medical.)

Em geral, os pacientes com AVSD completo se apresentam na infância com grandes *shunts* esquerdo-direito, cardiomegalia e ICC. Sem tratamento cirúrgico, os pacientes manifestam insuficiência grave de crescimento, suscetibilidade a infecções respiratórias intensas e potencial para desenvolvimento precoce de doença vascular pulmonar. A correção cirúrgica é recomendada na infância (geralmente antes dos seis meses de vida), mas pode ser necessário no recém-nascido em pacientes com insuficiência cardíaca refratária, especialmente quando associada a anomalias do arco aórtico. Os pacientes com defeitos parciais ou intermediários podem ter a operação adiada até mais tarde na infância, dependendo do grau de derivação atrial e da presença de regurgitação da válvula atrioventricular. AVSD também pode apresentar-se em formas desequilibradas, com dominância de componentes do lado direito ou esquerdo. Em indivíduos afetados, o reparo biventricular não é possível, e os pacientes são tratados ao longo de uma via de ventrículo único. AVSD também pode ser encontrado em associação com tetralogia de Fallot. Essa combinação está associada à cianose, e a correção é mais desafiadora do que para qualquer condição considerada isoladamente.

A cirurgia é o principal modo de terapia para pacientes com AVSD. Objetivos operatórios incluem fechamento completo dos ASDs e VSDs e uso efetivo do tecido da válvula AV disponível para atingir a competência da válvula. Como observado anteriormente, o tecido de condução deslocado para baixo deve ser protegido para evitar a complicação do bloqueio atrioventricular induzido pela operação cirúrgica (Fig.

59-13). A abordagem é feita com ajuda de circulação extracorpórea. Os componentes septais atrial e ventricular são fechados com *patch* comum (método de *patch* único) ou com *patch* separados (técnica do duplo-*patch*). Acreditamos que o método com duplo-*patch* é superior na preservação do tecido da válvula AV (Fig. 59-14).[24] O componente crítico da correção situa-se na plastia da válvula; em geral, após suspender o tecido valvular para o septo reconstruído, a linha de coaptação entre os componentes dos folhetos superior e inferior (fenda) é fechada. No entanto, deve-se ter cuidado para evitar a estenose valvular.

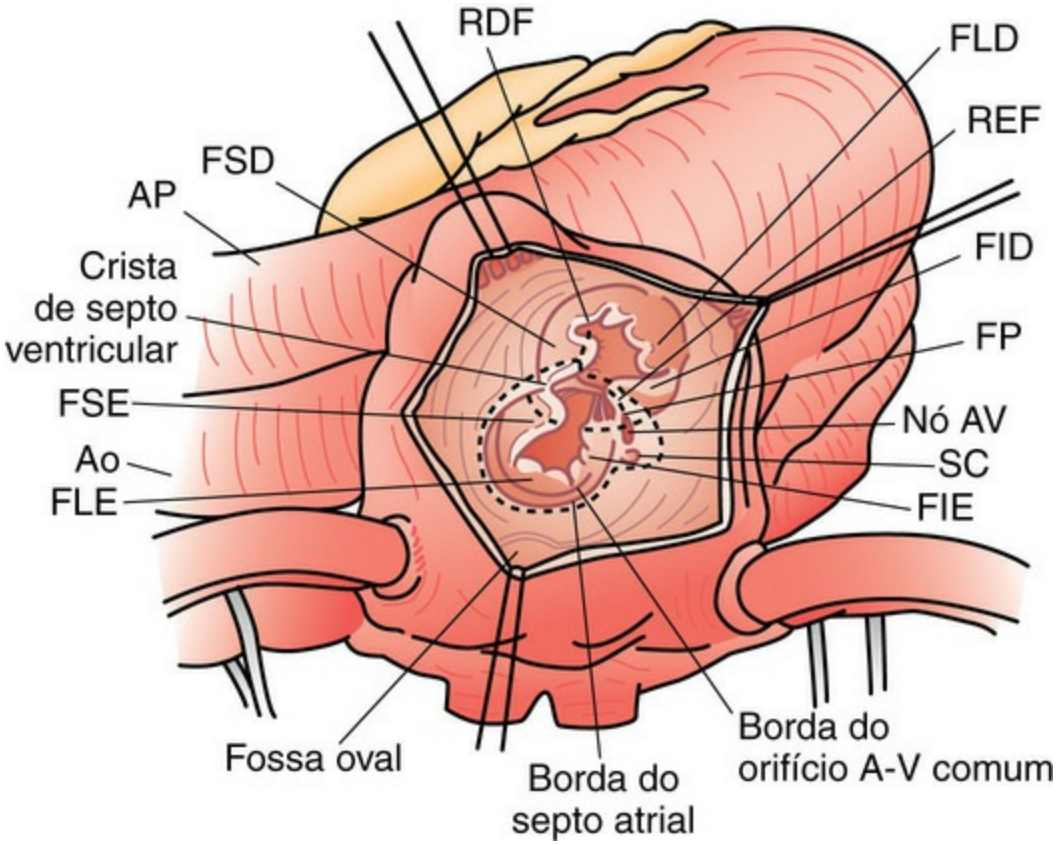


FIGURA 59-13 Posição do sistema de condução no defeito do septo atrioventricular completo (AVSD). São demonstradas as relações anatômicas e a morfologia da válvula A-V comum. A visão é feita através de uma atriotomia direita. *Ao*, Aorta; *REF*, ramo esquerdo do feixe; *SC*, seio coronário; *FIE*, folheto inferior esquerdo; *FLE*, folheto lateral esquerdo; *FSE*, folheto superior esquerdo; *AP*, artéria pulmonar; *FP*, feixe penetrante; *RDF*, ramo direito do feixe; *FID*, folheto inferior direito; *FLD*, folheto lateral direito; *FSD*, folheto superior direito. (De Bharati S, Lev M, Kirklin JW: Cardiac surgery and the conducting system. New York, 1983, Churchill Livingstone.)

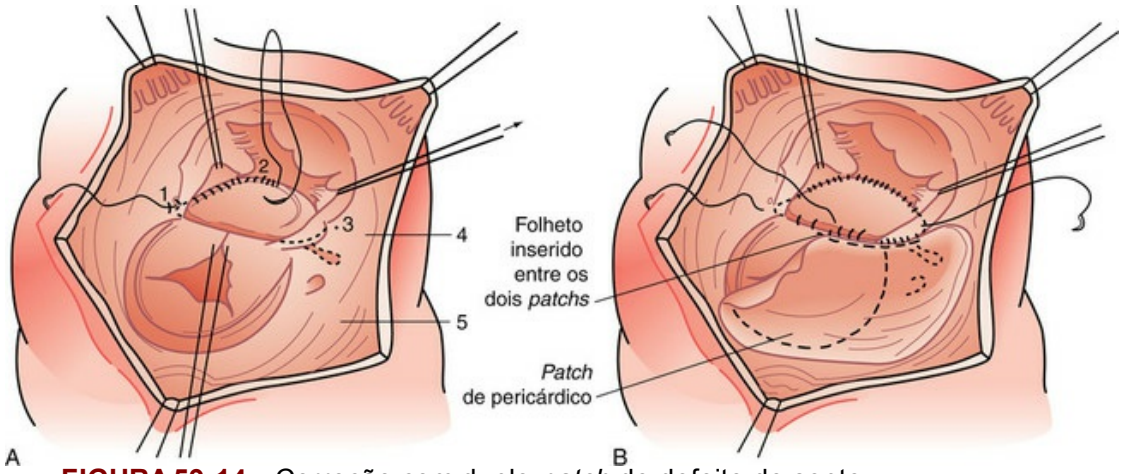


FIGURA 59-14 Correção com duplo-*patch* do defeito do septo atrioventricular de forma completa. **A,** O primeiro *patch* corrige o VSD, e o segundo é usado para o ASD. **B,** Observar a posição do seio coronário e do sistema de condução em relação à linha de sutura do *patch* da ASD para evitar lesão do nó AV. (De Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac surgery, New York, 1986, Churchill Livingstone.)

Os cuidados perioperatórios são prognósticos de uma correção precisa e hemodinamicamente favorável. Pacientes com hiperfluxo pulmonar de longa duração podem ter um potencial para a crise hipertensiva pulmonar perioperatória precoce. Isso pode exigir terapia, incluindo sedação contínua, hiperventilação e, possivelmente, óxido nítrico inalado.

Paciente Adulto com Defeito do Septo Atrioventricular

Um número de pacientes com AVSD parcial ou transitório sobrevive na idade adulta sem cirurgia. Nesses indivíduos, as anomalias apresentam-se de várias formas, mas podem mostrar intolerância intensa ao exercício, evidência de disfunção do coração direito, certa elevação da resistência vascular pulmonar e, possivelmente, arritmias atriais, incluindo a fibrilação atrial. Nesses últimos casos, recomenda-se, em geral, o cateterismo cardíaco para descartar lesões ocultas às artérias coronárias e avaliar a resistência vascular dos pulmões. Apesar disso, na falta de contraindicação cirúrgica óbvia, a intervenção cirúrgica é recomendada para adultos com AVSD não reparado para eliminar o *shunt* esquerdo-direito crônico e reparar as válvulas atrioventriculares normalmente insuficientes.

Em contrapartida, existem atualmente pacientes em boas condições na vida adulta e portadores de AVSD já reparado anteriormente. Eles podem apresentar uma série de achados que incluem arritmias atrial e ventricular, insuficiência valvular ou estenose, além de disfunção do coração direito. Em muitos deles, uma segunda operação reparadora pode ser necessária. Além disso, para um paciente com AVSD anteriormente corrigido que precise de uma operação não cardíaca, devem-se esperar problemas hemodinâmicos em potencial, que poderão afetar o curso perioperatório.

Tronco Arterial Comum (*Truncus Arteriosus*)

O quadro de *truncus arteriosus* ou tronco arterial comum resulta da falha de separação do tronco arterial embrionário e das válvulas semilunares. O quadro está quase sempre associado ao VSD grande e não restritivo, tipicamente perimembranosa e relacionada com vários graus de cavalgamento do tronco do septo interventricular, incluindo a associação total do *truncus* com o ventrículo direito. A condição é classificada pela relação das origens das artérias pulmonares: no *truncus arteriosus* tipo I, há um demonstrável tronco da artéria pulmonar com origens subsequentes dos ramos da artéria pulmonar; no *truncus arteriosus* tipo II, ramos da artéria pulmonar surgem intimamente, mas separadamente do tronco; e no *truncus arteriosus* tipo III arterial, ramos da artéria pulmonar são amplamente separados na origem na aorta ascendente (Fig. 59-15).

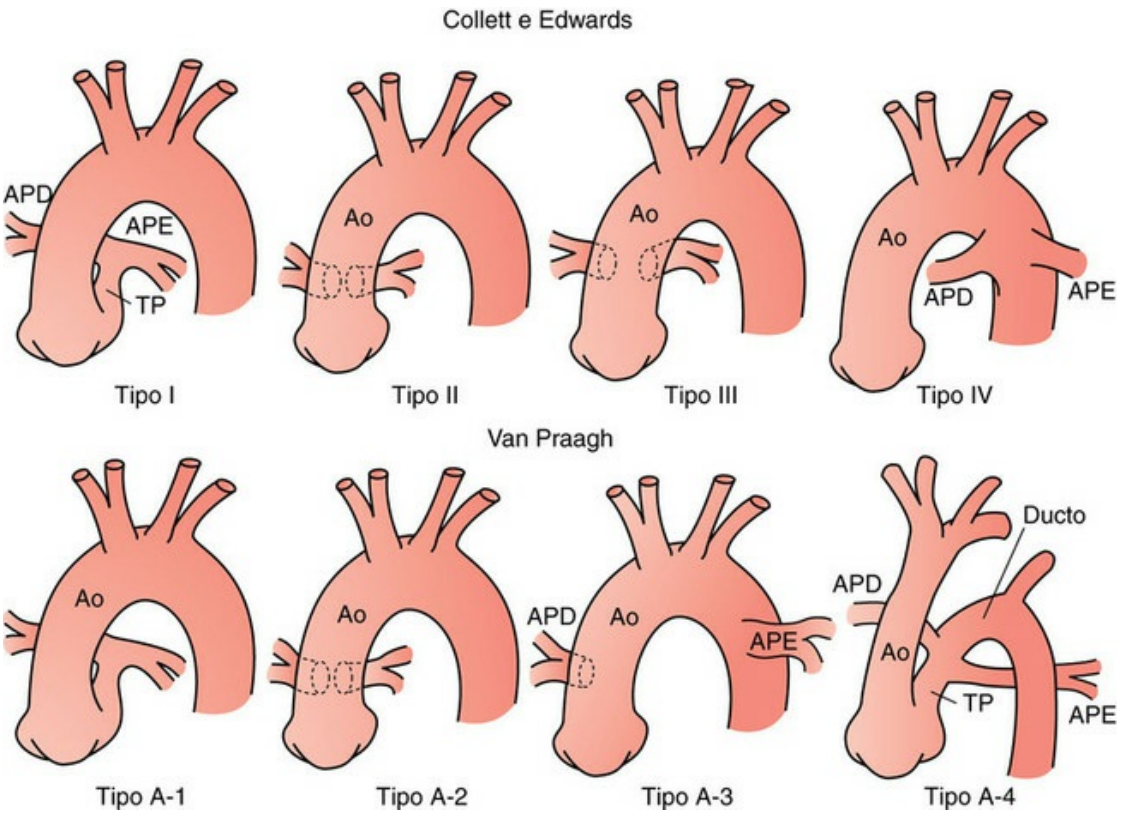


FIGURA 59-15 Classificações de Collett-Edwards e de Van Praagh para tronco arterial comum (consulte o texto para mais detalhes). *Ao*, Aorta; *TP*, tronco pulmonar; *RPE*, ramo pulmonar esquerdo; *RPD*, ramo pulmonar direito. (Adaptada de St Louis JD: Persistent truncus arteriosus. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 690.)

Diferentemente do defeito septal aortopulmonar, os pacientes portadores de *truncus* possuem uma válvula de saída única de morfologia altamente variável. A válvula pode apresentar uma aparência normal, com três reimunizações cúspides semelhantes de uma válvula aórtica normal. Em outros pacientes, a válvula truncal pode mostrar-se significativamente malformada, com cúspides múltiplas, folhetos dismórficos e relações anormais de comissuras. A morfologia e o funcionamento da válvula truncal têm papel significativo nos sintomas do paciente e na dificuldade da operação. Pacientes com *truncus* frequentemente sofrem de anormalidades do óstio coronário, incluindo origem justocomissural e curso intramural. Em até 25% dos recém-nascidos que apresentam *truncus*, observa-se uma interrupção associada do arco aórtico. As anormalidades da gênese tímica, da função das células T e da homeostasia do cálcio podem ser vistas com frequência neste grupo de pacientes, em associação com a deleção do cromossomo 22 (síndrome de DiGeorge).

Os pacientes portadores de *truncus arteriosus* evidenciam, no período neonatal, fluxo sanguíneo pulmonar não restrito e pressão sistêmica da artéria pulmonar. Com a queda esperada da resistência vascular pulmonar no período pós-natal, o excesso significativo da circulação pulmonar e a ICC, os pacientes podem apresentar pressão de pulso de grande amplitude, em virtude da compensação diastólica de sangue para a vasculatura pulmonar. Essa situação será mais exacerbada posteriormente na presença de insuficiência significativa da válvula truncal, resultando em perfusão sistêmica insatisfatória e colapso cardiovascular. Algumas crianças inicialmente podem ser tratadas clinicamente (p. ex., diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e digoxina) e suporte nutricional reforçado (por meio de sonda gástrica); entretanto, esse tratamento é temporário. Nos poucos indivíduos que conseguem superar a fase da infância satisfatoriamente, a doença vascular pulmonar irreversível se desenvolverá rapidamente, e os pacientes se tornarão inelegíveis à operação. Em outros casos, a ICC refratária resulta em ganho de peso insatisfatório, insuficiência respiratória e suscetibilidade a infecções. Em muitos recém-nascidos com *truncus* não corrigido, o comprometimento hemodinâmico profundo coloca o paciente em alto risco de

enterocolite necrosante (NEC, *necrotizing enterocolitis*). Pacientes com *truncus arteriosus* e IAA têm fluxo sanguíneo sistêmico dependente do ducto. Portanto, são dependentes de PGE1 IV para manter a patência ductal até se submeterem à correção. Dadas essas considerações, recomenda-se que mais pacientes recém-nascidos sejam submetidos acorreção em suas primeiras semanas de vida.

A correção cirúrgica é executada mediante circulação extracorpórea, e os componentes desse procedimento abrangem divisão do tronco comum e reconstrução das artérias pulmonares confluentes do ramo central. O grande VSD é fechadocom um enxerto, normalmente por meio de uma ventriculotomia direita. Em pacientes com válvulas truncais anormais e insuficientes, pode ser necessário a plastia das válvulas. Na operação inicial, a substituição da válvula truncal não é comum; a maioria das válvulas pode ser, ao menos, parcialmente reparada para fornecer ao paciente uma válvula aórtica adequada. A seguir, deve-se estabelecer a continuidade entre ventrículo direito e artéria pulmonar. A maioria dos cirurgiões prefere interpor um conduto valvulado entre a ventriculotomia direita e a bifurcação da artéria pulmonar (Fig. 59-16).

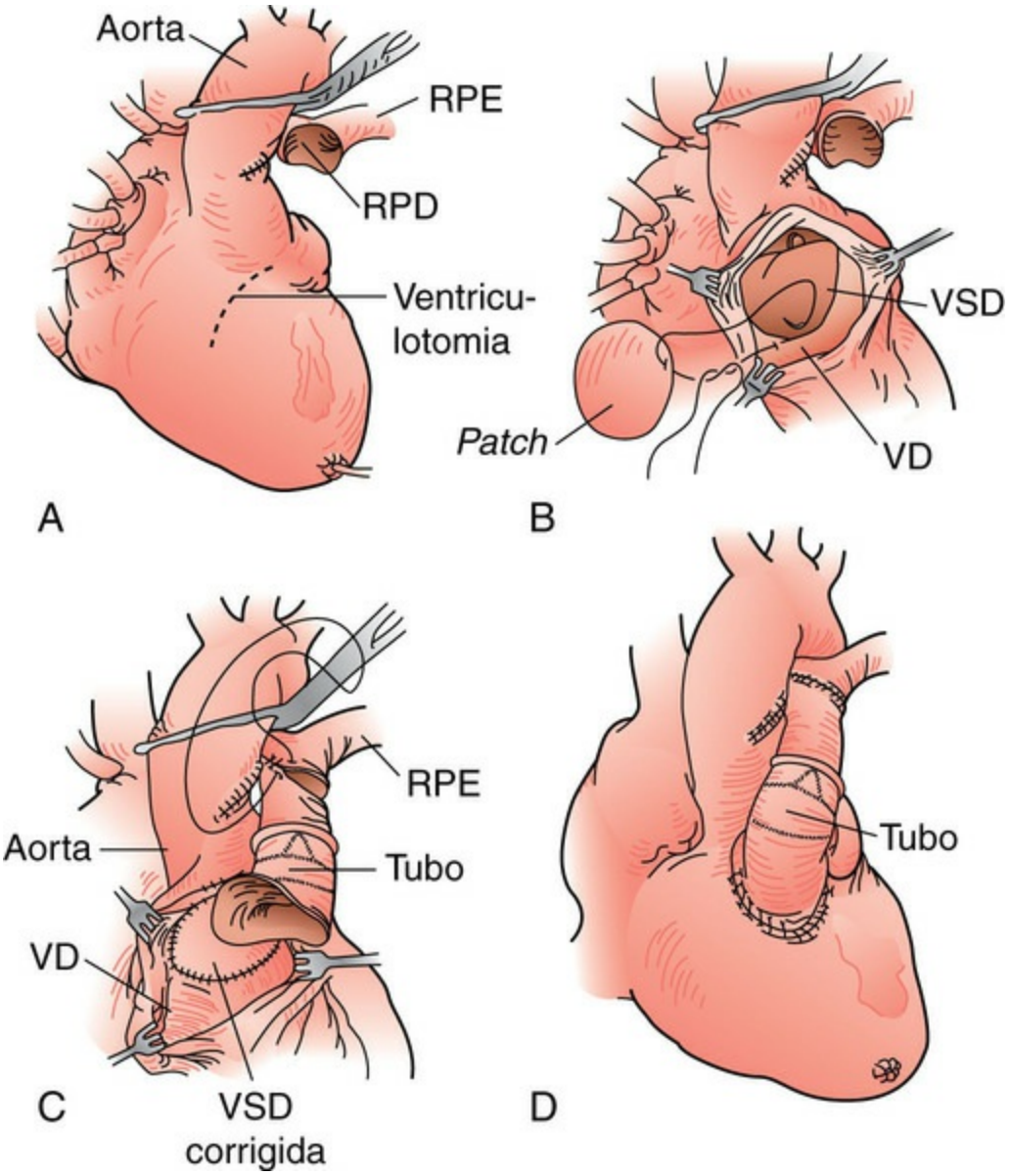


FIGURA 59-16 Correção cirúrgica do *truncus arteriosus*. **A,** A origem do tronco arterial é excisada, e o defeito truncal é fechado com sutura direta. A incisão é feita na porção alta do ventrículo direito (VD). **B,** VSD é fechado com prótese. **C,** Implante de um tubotubo valvulado nas artérias pulmonares. **D,** Anastomose entre a extremidade proximal do tubo e o ventrículo direito. *RPE*, ramo pulmonar esquerdo; *RPD*, ramo pulmonar direito. (De Wallace RB: Truncus arteriosus. Em Sabinston DC Jr, Spencer FC [eds]: Gibbons surgery of the chest, ed 3, Philadelphia, 1976, WB Saunders.)

As opções de condutos são limitadas e incluem homoenxertos (da artéria pulmonar ou da aorta, valvulados) ou heteroenxertos (bovinos ou porcinos). Experiências recentes com um conduto valvulado comercialmente disponível, de veia jugular bovina preservada com glutaraldeído (Contegra, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, EUA), são estimulantes.[25] O reparo bem-sucedido do *truncus* em crianças por meio de anastomose direta e recoberta por enxerto entre a bifurcação da artéria pulmonar e a ventriculotomia direita também já foi informado.[26] Infelizmente, nenhuma opção disponível oferece ao paciente a solução vitalícia de uma conexão capaz de crescimento somático junto a uma válvula pulmonar durável e competente. Assim, espera-se que todos os lactentes com *truncus* submetidos à correção bem-sucedida, venham a exigir várias cirurgias cardíacas subsequentes, à medida que o crescimento afetar seu

conduto de artéria pulmonar-ventricular direito. Experiências recentes com uma válvula pulmonar montada em cateter e inserida percutaneamente têm sido estimulantes como solução provisória para esses pacientes, visando limitar o número necessário de reoperações cardíacas.[27]

Um número crescente de adultos tem sobrevivido após reparo de *truncus arteriosus* na infância. É evidente que todos eles exigem vigilância cardiológica longitudinal diligente e que muitos deles requerem nova operação. As questões mais preocupantes incluem disritmias ventriculares tardias, geralmente relacionadas com a cicatrização cirúrgica de ventriculotomia direita anterior, estenose do ramo das artérias pulmonares, estenose ou insuficiência do conduto ventrículo direito-artéria pulmonar, insuficiência da válvula truncal e disfunção ventricular direita.[28]

Anomalias de Conexão do Retorno Venoso

Conexão Anômala do Retorno Venoso Pulmonar Total

Esse defeito resulta da falha embrionária de conexão do seio venoso pulmonar do feto ao átrio esquerdo. Trata-se de um quadro fatal, que se apresenta em várias formas clínicas e pode estar associado à cardiopatia estrutural complexa adicional, incluindo o quadro de ventrículo único. No TAPVR, o retorno venoso pulmonar pode tomar uma ou várias vias para voltar por fim, ao coração direito. Pode-se prever a sobrevivência inicial na presença de uma via não obstruída e comunicação não restrita no nível atrial, de modo que a mistura intracardíaca suficiente forneça oxigenação sistêmica adequada ao paciente. Pacientes com TAPVR sofrem dessaturação em graus variados, dependendo da adequação da via anômala, mistura atrial e função pulmonar. Os drenos de conexão venosa anormal em vários padrões típicos.

No TAPVR supracardíaco, as veias pulmonares drenam para uma veia vertical, que corre no sentido cranial para se unir a uma veia sistêmica. No padrão mais comum, a veia vertical corre anteriormente à artéria pulmonar esquerda para se unir à veia inominada esquerda. Essa veia pode correr posteriormente à artéria pulmonar esquerda, resultando em compressão da via venosa pulmonar entre a artéria pulmonar esquerda e o brônquio principal esquerdo (denominada *torno da artéria pulmonar*). A veia vertical também pode unir-se à VCS ou à veia ázigos. No TAPVR intracardíaco, as veias pulmonares drenam para o seio coronário e, na maioria dos casos em que este seio esteja intacto, para o átrio direito. Essa variante raramente se mostra obstruída e pode não ser diagnosticada até mais tardiamente na vida de alguns pacientes. No TAPVR infracardíaco, as veias verticais descem em direção caudal pelo diafragma para se unirem ao ducto venoso embriológico e, daí, pelo fígado para se unirem à VCI. Essa variação está quase sempre obstruída em algum nível (Fig. 59-17). No TPAVR misto, a via venosa pulmonar drena em várias vias para alcançar o coração. Com frequência, nesse tipo de defeito, uma ou várias veias pulmonares se conectarão à VCS e outras escoarão para uma conexão infra ou supracardíaca.

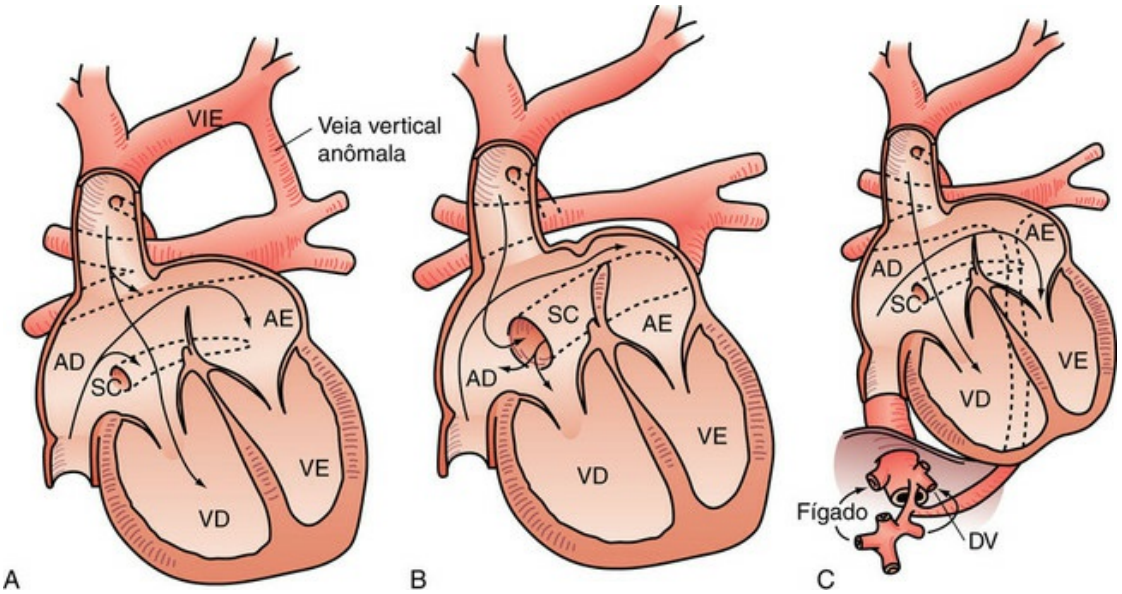


FIGURA 59-17 Tipos de conexão anômala do retorno venoso pulmonar total (TAPVC). **A,** Tipo supracardíaco com a veia vertical unindo-se à veia inominada esquerda (VIE). **B,** Tipo intracardíaco com conexão ao seio coronário. **C,** Tipo infracardíaco com drenagem pelo diafragma através de conexão com uma veia inferior. *SC*, Seio coronário; *DV*, ducto venoso; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *AD*, átrio direito; *VD*, ventrículo direito. (De Hammon JW Jr, Bender HW Jr: Anomalous venous connections: Pulmonary and systemic. Em Baue AE [eds]: Glenn's thoracic and cardiac surgery, ed 5, Norwalk, Conn, 1991, Appleton & Lange.)

Conexão Anômala do Retorno Venoso Pulmonar Total Obstruído

A obstrução do TAPVR é uma das poucas emergências cirúrgicas verdadeiras na cardiopatia congênita. É diagnosticada com avaliação ecocardiográfica transtorácica quando a condição é suspeita. A condição ocorre quando um dos padrões de drenagem está obstruído, resultando em hipertensão venosa pulmonar grave. Os efeitos secundários incluem edema pulmonar, hipertensão da artéria pulmonar e hiponímia profunda. Enfisema pulmonar intersticial e pneumotórax franco podem desenvolver-se durante a tentativa de suporte ventilatório vigoroso em crianças com dessaturação profunda. Pacientes com TAPVR obstruído podem apresentar-se *in extremis* algumas horas após o nascimento e não responderão aos esforços de reanimação. O único tratamento eficiente é a correção cirúrgica de emergência, independentemente da gravidade da condição pré-operatória do paciente.

Para outras formas de TAPVR, a correção cirúrgica eletiva é recomendada após o diagnóstico confirmado. Às vezes, o diagnóstico só ocorre mais tarde, na infância, nos pacientes com veia vertical não obstruída e comunicação atrial amplamente patente. Esses pacientes são submetidos à correção eletiva para aliviar a cianose, a mistura intracardíaca e a sobrecarga de volume no coração direito.

A correção cirúrgica de TAPVR exige circulação extracorpórea e, com frequência, períodos de hipotermia profunda e parada circulatória. Os princípios da correção incluem a identificação da confluência venosa pulmonar e das veias pulmonares individuais. Constrói-se uma anastomose entre a confluência venosa e o átrio esquerdo usando-se a abordagem superolateral[29], com o coração refletido para o lado direito do paciente, ou uma incisão diretamente pelo septo interatrial e pela região correspondente da parede atrial direita posterior. O ASD e o canal arterial persistente que está tipicamente presente são fechados também (Fig. 59-18).

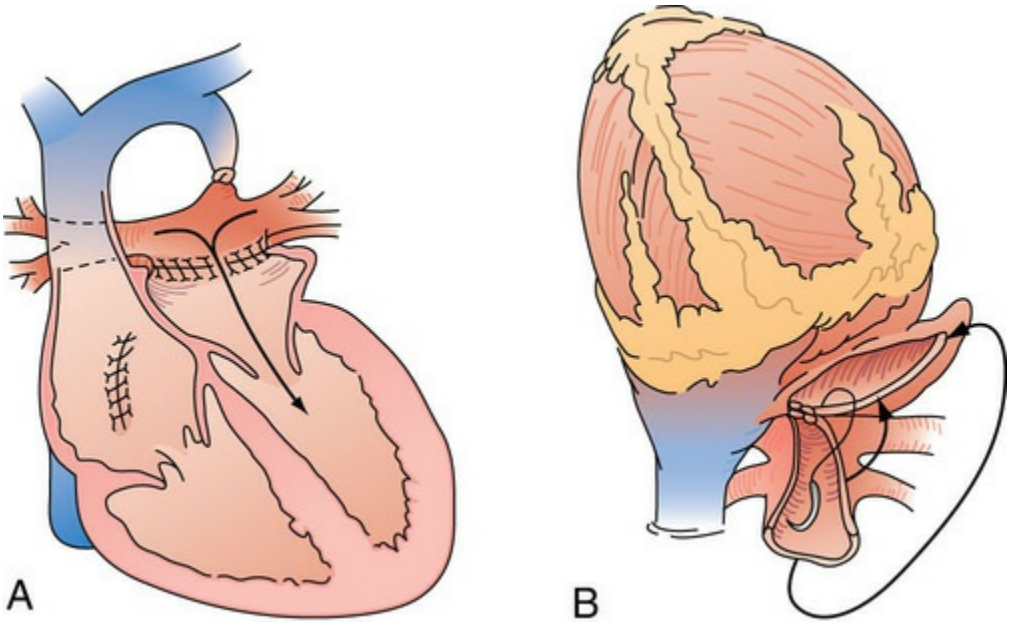


FIGURA 59-18 **A,** Correção supracardíaca do retorno venoso pulmonar (CATRPV) por meio de uma abordagem superior. **B,** Correção infracardíaca. A elevação do ápice do coração para o lado direito expõe o átrio esquerdo e a confluência pulmonar. Cria-se a anastomose, conforme demonstrado. (De Lupinetti FM, Kulik TJ, Beekman RH et al: Correction of total anomalous pulmonary venous connection in infancy. J Thorac Cardiovasc Surg. 106:880, 1993.)

Cor *Triatriatum*

Trata-se de um quadro raro no qual a veia pulmonar penetra na câmara posterior ao átrio esquerdo com uma pequena conexão para o átrio esquerdo ou direito. Esses pacientes exibem evidência de hipertensão pulmonar e dessaturação variável. A descompressão cirúrgica é necessária para aliviar a obstrução venosa pulmonar e é obtida com a ressecção da membrana entre a câmara venosa pulmonar e o átrio esquerdo.

Uma consequência temível do TAPVR ocorre na presença de um processo progressivo e maligno de esclerose que envolve as veias pulmonares individuais. Esse processo pode ser iniciado por uma operação inexata, resultando em obstrução da confluência venosa e veias individuais, ou progredir independentemente de manipulação cirúrgica. Esse quadro pode evoluir para estenoses venosas pulmonares intrapulmonares. Uma técnica para tratar essas estenoses venosas pulmonares individuais foi desenvolvida e usa um retalho pediculado do pericárdio adjacente para aumentar os orifícios venosos pulmonares (técnica sem sutura), mas esse método não se aplica a todos os pacientes com obstrução venosa pulmonar. A dilatação realizada por cateterismo, e o uso de *stents* vêm sendo testados nesse tratamento, mas com pouco sucesso. Nos casos mais sérios, a única opção cirúrgica de algum significado é o transplante de pulmão.

Conexão Anômala do Retorno Venoso Sistêmico

As anomalias congênitas de conexão anômala do retorno venoso sistêmico podem ocorrer isoladamente ou associadas a outros defeitos significativos da estrutura cardíaca. No caso de um coração que seria normal, a anomalia não tem significado fisiológico. O exemplo mais comum é uma VCS esquerda persistente que drena para o seio coronário. Na ausência de comunicação intracardíaca ou falta de teto do seio coronário, esse defeito só tem significado anatômico. Em muitos casos, uma VCS esquerda persistente ocorre sem uma veia inominada de comunicação. Esse quadro torna-se importante em situações de oclusão mecânica, que pode ser vista com trauma ou entubação venosa crônica com trombose. A descoberta incidental de uma VCS esquerda persistente, que parece penetrar no coração à radiografia do tórax, é comum após a colocação de uma linha central jugular interna esquerda. Uma VCS esquerda persistente torna-se mais significativa em pacientes que precisam de operação intra ou extracardíaca. Se a veia drenar para um seio coronário sem teto em um paciente a ser submetido a uma situação atrial, ele estará profundamente

dessaturado após a operação. Essa situação exige a reconstrução do seio coronário ou algum outro método para redirecionar a VCS esquerda para o átrio direito.

Uma VCI interrompida geralmente ocorre em associação com outra cardiopatia congênita estrutural. A drenagem da VCI nessa situação vai para a veia ázigos (continuação áziga) ou para a veia hemiázigos e, por fim, para a VCS. Nesses pacientes, as veias hepáticas drenam para o átrio como uma confluência comum ou como veias individuais. O significado fisiológico de uma VCI interrompida está relacionado com a lesão cardíaca coexistente e com a necessidade de se observar a anormalidade da drenagem venosa sistêmica ao se executar a operação de correção. Em pacientes que necessitam de operação não cardíaca ou intervenção com cateterismo, a presença de uma VCI interrompida é observada ao se tentar passar um cateter venoso a partir da virilha em direção ao coração.

Cardiopatia Congênita Cianótica

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot é uma forma comum de CC cianótica e, provavelmente, a lesão mais estudada na era da correção cirúrgica para CC. Muitos acreditam que o Johns Hopkins Hospital foi o berço da cirurgia cardíaca. A primeira operação bem-sucedida paliativa para tetralogia de Fallot foi realizada por Blalock em novembro de 1944, auxiliado pelo seu técnico de laboratório.[1] Blalock foi incentivado pela Taussig, a matriarca da cardiologia pediátrica (Fig. 59-19). Até mais recentemente, algum grau de controvérsia cercou o grau relativo de contribuição por esses três indivíduos em trazer frutos a este evento histórico. Na verdade, todos eles foram participantes significativos nesse avanço clínico tão importante. Embora trabalhasse na Vanderbilt Medical School, o Dr. Blalock encarregou seu técnico de laboratório, Vivien Thomas, um jovem muito capaz, do desenvolvimento de um modelo cirúrgico de hipertensão pulmonar. Thomas e Blalock desenvolveram um método de anastomose da artéria subclávia esquerda à artéria pulmonar esquerda dividida em um cão. Thomas desenvolveu os detalhes técnicos, incluindo a habilidade com os instrumentos cirúrgicos necessários, e comandou a operação. Este trabalho, porém, não produziu o efeito desejado; na verdade, a resistência vascular canina é infinitamente baixa e o animal não desenvolveu a vasculatura com hipertensão pulmonar. Apesar disso, a técnica foi desenvolvida e publicada cerca de 10 anos antes da aplicação clínica, em 1944.

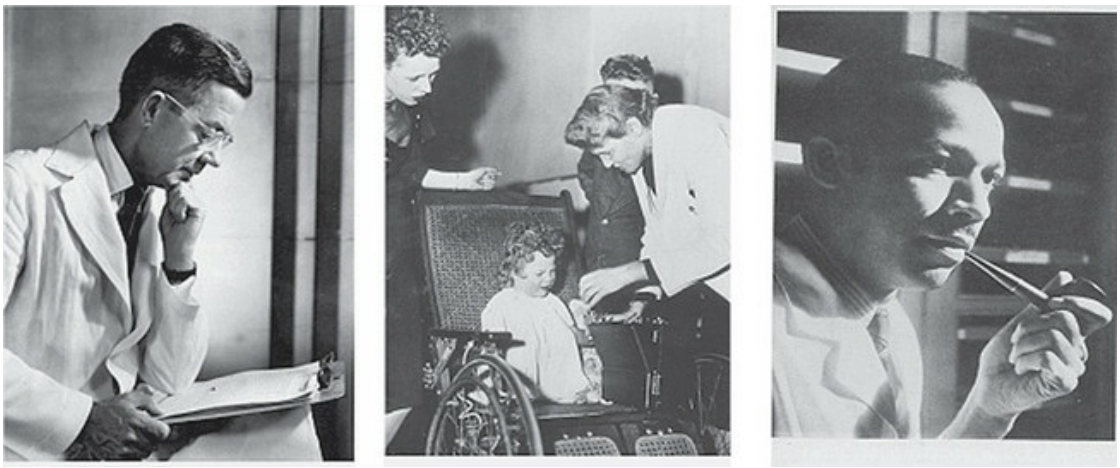


FIGURA 59-19 Drs. Alfred Blalock, Helen Taussig e Vivien Thomas.

Blalock subsequentemente tornou-se parte da equipe de cirurgia na Universidade Johns Hopkins. Taussig já tinha, nesta época, estabelecido uma boa reputação no diagnóstico meticuloso de lesões cardíacas congênitas complexas. Ela tinha uma grande clínica para crianças com cianose grave, conhecidos como *blue babies*. Mediante sua sugestão (e provavelmente insistência), Dr. Blalock foi convencido a tentar uma operação paliativa para a tetralogia de Fallot, construindo, em um ser humano, a anastomose da subclávia para a artéria pulmonar, que havia sido aperfeiçoada em laboratório de pesquisa (Fig. 59-20). O Dr. Blalock executou a operação em condições e com instrumentos que seriam considerados extremamente rudimentares pelos padrões atuais. Thomas ficou atrás de Blalock durante essa operação e em muitos casos subsequentes, fornecendo instruções e incentivo. O sucesso clínico foi

um evento de grandes proporções; literalmente centenas de pacientes viajaram para Johns Hopkins para tratamento cirúrgico, e a era da cirurgia cardíaca foi introduzida (Essas contas históricas são factuais, resultado de entrevistas pessoais com muitos dos presentes naquele evento, incluindo Drs. Vivien Thomas, Taussig, J. Alex Haller e Denton Cooley.)

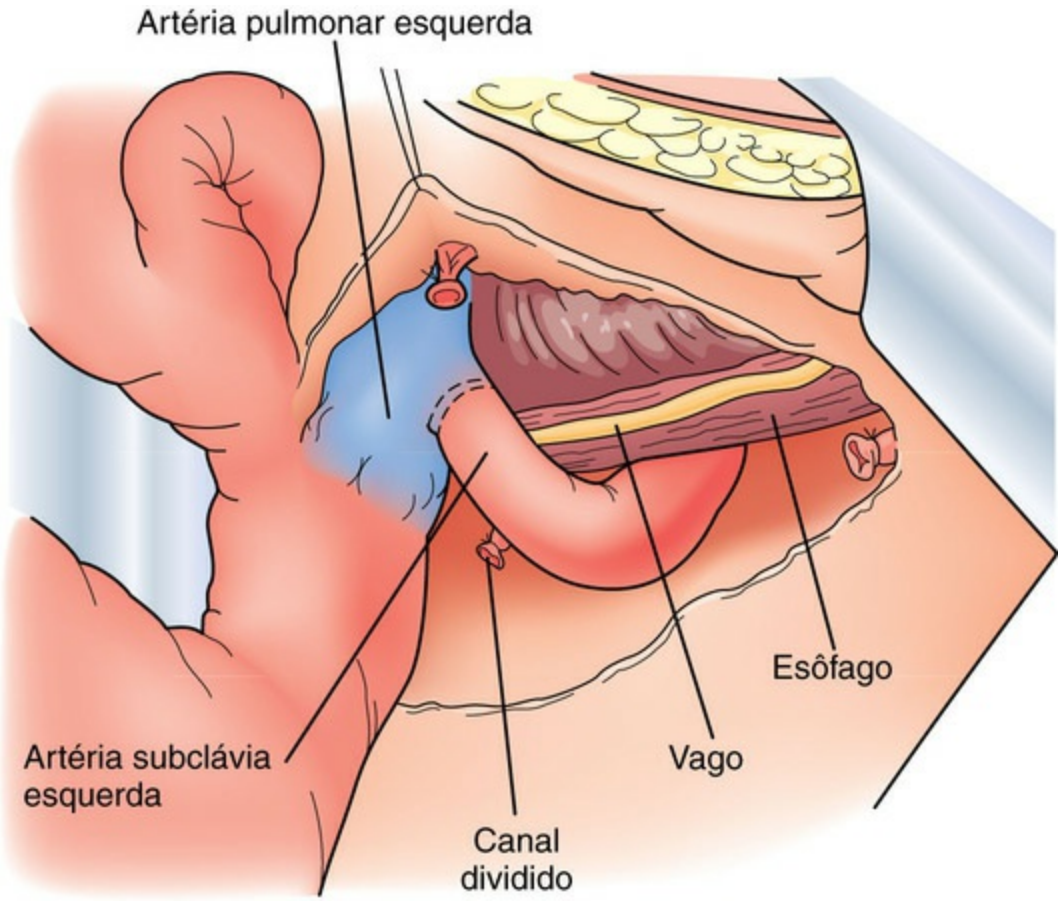


FIGURA 59-20 *Shunt* de Blalock-Taussig.

A parte histórica do desenvolvimento do *shunt* BT tem relevância para a prática da cirurgia cardíaca congênita atual. Primeiro, é importante reconhecer os fatos que cercam essa conquista. Segundo, esse conceito notavelmente simples continua sendo uma técnica aplicada, com frequência, para crianças com fluxo sanguíneo pulmonar inadequado. Finalmente, ao longo de praticamente 75 anos de tratamento de tetralogia de Fallot, milhares de pacientes têm sido tratados com sucesso, mas a maioria não é curada; muitos exigem nova operação cardíaca, mesmo após operações corretivas.

A principal anomalia morfológica da tetralogia de Fallot é o desalinhamento anterior do septo infundibular, que deixa uma deficiência na região subaórtica – um desalinhamento nao VSD. Ele geralmente é perimembranoso, grande e não restritivo. O grau relativo de desalinhamento influencia a relação da aorta com o septo interventricular, produzindo vários graus de cavalgamento aórtico. O desvio de septo infundibular produz diferentes graus de RVOTO. O caminho do fluxo sanguíneo pulmonar pode ser impedido em vários níveis, incluindo o infundíbulo, a válvula pulmonar e o anel e, o mais importante, a ramificação das artérias pulmonares. A hipertrofia ventricular direita secundária ocorre em relação ao grau e à duração da obstrução e é progressiva, contribuindo para a tendência de a lesão piorar com o tempo (Fig. 59-21).

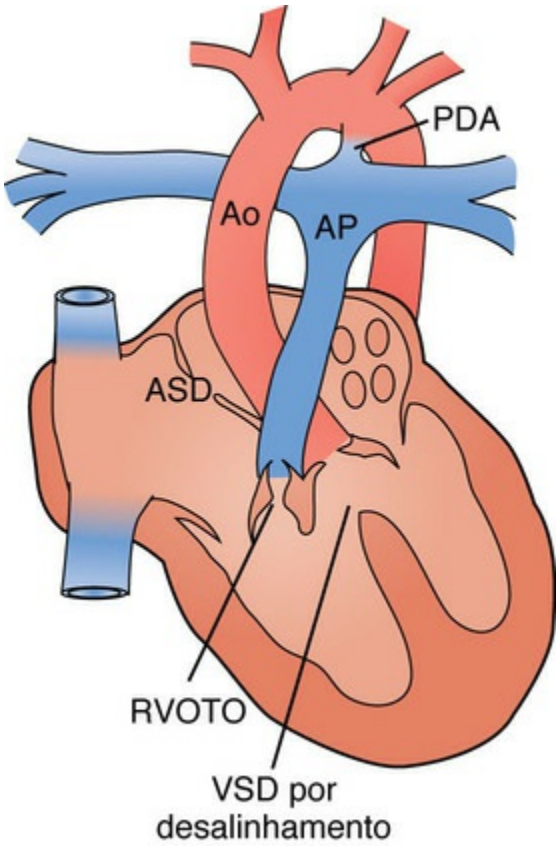


FIGURA 59-21 Anatomia da tetralogia de Fallot. VSD por desalinhamento, dextroposição da aorta, obstrução da via de saída do ventrículo direito (RVOTO) e subsequente hipertrofia ventricular direita. *Ao*, Aorta; *AP*, artéria pulmonar. (Adaptada de Davis S: Tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 756.)

A fisiopatologia da tetralogia de Fallot diz respeito ao *shunt* de sangue venoso sistêmico dessaturado através do VSD para se misturar com o débito cardíaco sistêmico. Quanto maior o grau de obstrução ao fluxo sanguíneo pulmonar, maior o *shunt* direito-esquerdo e, portanto, pior a dessaturação. Há vários modos de apresentação. Recém-nascidos com tetralogia de Fallot e RVOTO grave podem apresentar, logo após o nascimento, cianose profunda; alguns necessitam de PGE para manter a patência do canal para uma oxigenação adequada. A outra extremidade do espectro ocorre em crianças com pouca obstrução infundibular e válvula pulmonar e artérias pulmonares ramificadas normais. Esses pacientes podem apresentar fluxo livre da esquerda para a direita através do VSD e, às vezes, sofrer hipercirculação pulmonar e ICC (a chamada tetralogia de Fallot *pink*). A maioria das crianças se apresenta entre esses dois extremos: um grau de estenose infundibular inicialmente leve a moderado progride com o tempo e torna-se intenso, com piora da dessaturação. A crise de tetralogia de Fallot ocorre quando há uma alteração aguda no estado inotrópico cardíaco, muitas vezes no contexto de agitação e desidratação. A estenose infundibular piora, e os pacientes tornam-se profundamente dessaturados; esse quadro pode ser extremamente grave e levar ao dano cerebral ou à morte. As modalidades de tratamento agudo incluem sedação, hidratação, aumento sistêmico de pós-carga (agonistas α-adrenérgicos), betabloqueadores para reduzir o estado inotrópico e, inclusive, entubação endotraqueal com oxigenoterapia suplementar.

A história natural da tetralogia de Fallot não tratada é sombria, com a maioria das crianças sucumbindo à devastação da cianose progressiva antes dos 10 anos de idade. A cirurgia continua sendo a base do tratamento. O tratamento baseado em cateterismo terapêutico pode ser usado para contemporizar, mas a tetralogia de Fallot é uma cardiopatia cirúrgica. Os princípios da correção cirúrgica incluem fechamento com enxerto do VSD, alívio de todos os níveis de RVOTO e estenose da artéria pulmonar. O método clássico decorreção da tetralogia de Fallot usa a incisão longitudinal através da via de saída de fluxo do ventrículo direito (RVOT), a qual fornece uma projeção transventricular excelente do VSD, que é fechado

com um enxerto. A artéria pulmonar, a válvula pulmonar e o anel são incisados, se estenóticos, aplicando-se, então, o enxerto à RVOT. Esta técnica foi usada durante muitos anos, mas tem uma característica de complicação da extensa ventriculotomia com disfunção concomitante do ventrículo direito e, com frequência, insuficiência pulmonar importante (Fig. 59-22). Um método alternativo, a abordagem transatrial ou transpulmonar, proposto pela primeira vez por Imai, ganhou popularidade. Nesta técnica, o fechamento do VSD e a ressecção da RVOT são realizados por meio de uma atriotomia direita através da válvula tricúspide. O tronco pulmonar e o anel pulmonar só serão incisados quando estenóticos, mas não há incisão infundibular transmural. Esse procedimento é tecnicamente mais difícil que o método clássico, mas pode oferecer ao paciente uma melhor função de ventrículo direito a longo prazo (Figs. 59-23 a 59-25). O procedimento foi aperfeiçoado com a estratégia de proteger o infundíbulo (RVIS), reduzindo o tamanho da incisão e preservando a válvula pulmonar. A estratégia RVIS inclui um algoritmo para o momento ideal para a correção que considera o peso do paciente, a idade e o quadro clínico geral (Fig. 59-26). Os resultados iniciais com essa abordagem demonstraram RV preservada.[30]

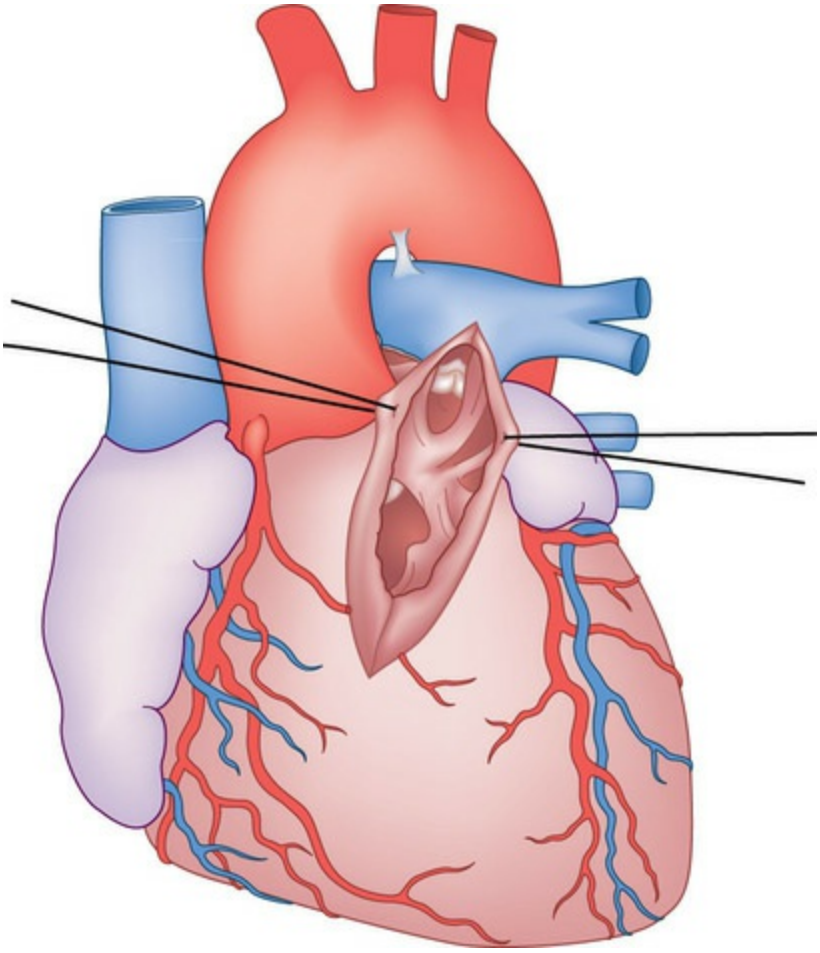


FIGURA 59-22 Ventriculotomia direita longa na abordagem transventricular clássica. (De Morales DL, Zanini F, Heinle JS: Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. Ann Surg. 250: 611-617, 2009.)

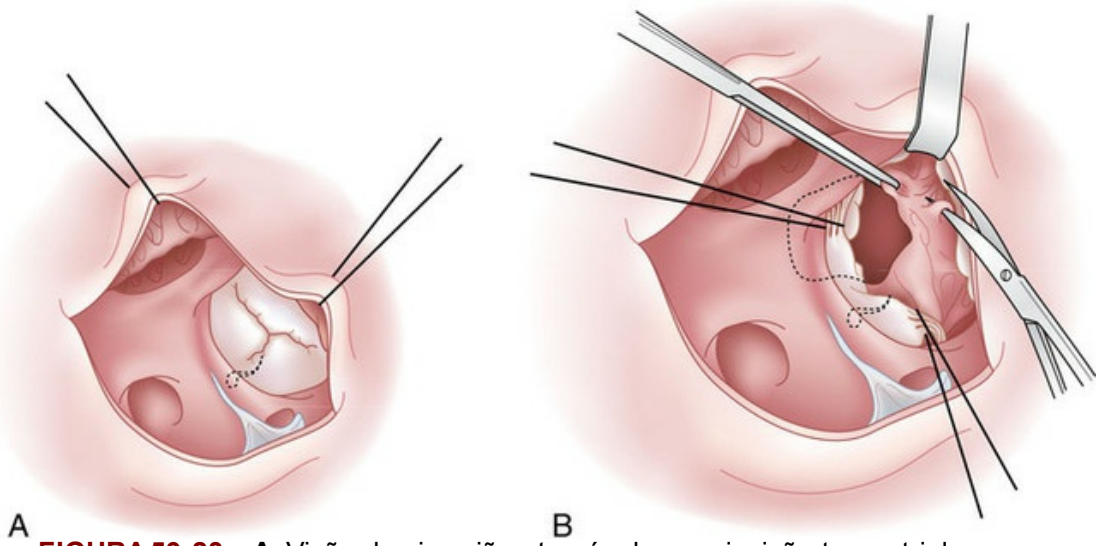


FIGURA 59-23 **A,** Visão do cirurgião através de uma incisão transatrial na abordagem transatrial/transpulmonar. **B,** Ressecção muscular de via de saída através de atriotomia direita. (De Morales DL, Zanini F, Heinle JS: Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. Ann Surg. 250:514-617, 2009.)

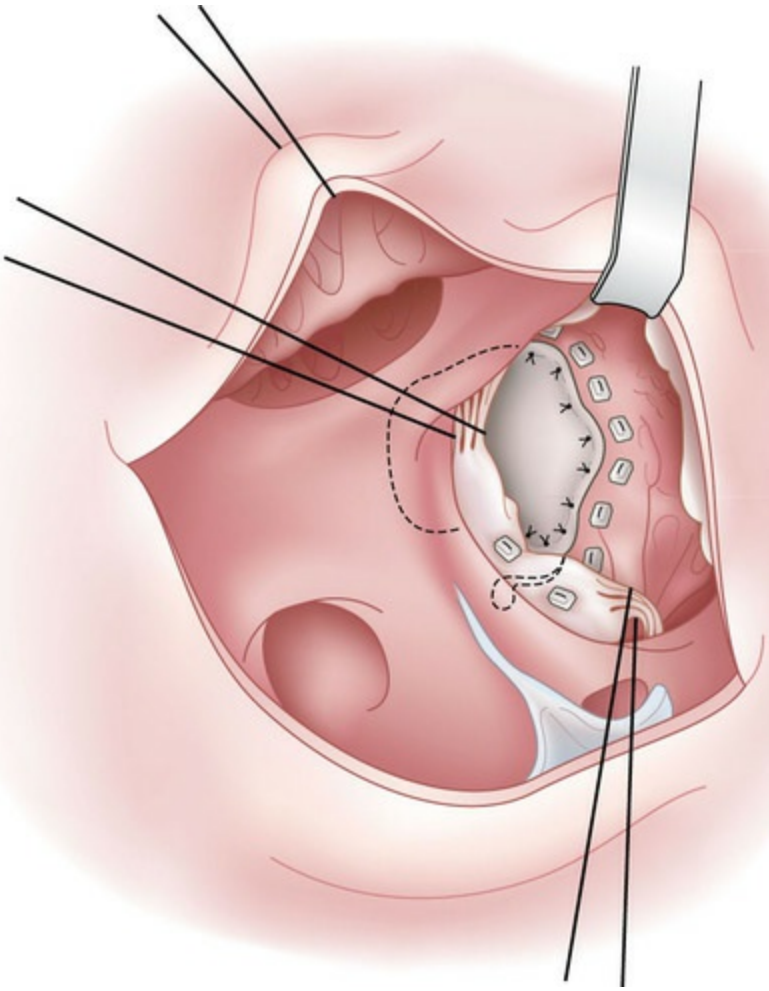


FIGURA 59-24 Correção da VSD patch com pontos apoiados em *pledgets* em torno do defeito e no anel da válvula tricúspide a fim de evitar o sistema de condução. (De Morales DL, Zanini F, Heinle JS: Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. Ann Surg 250:514-617, 2009.)

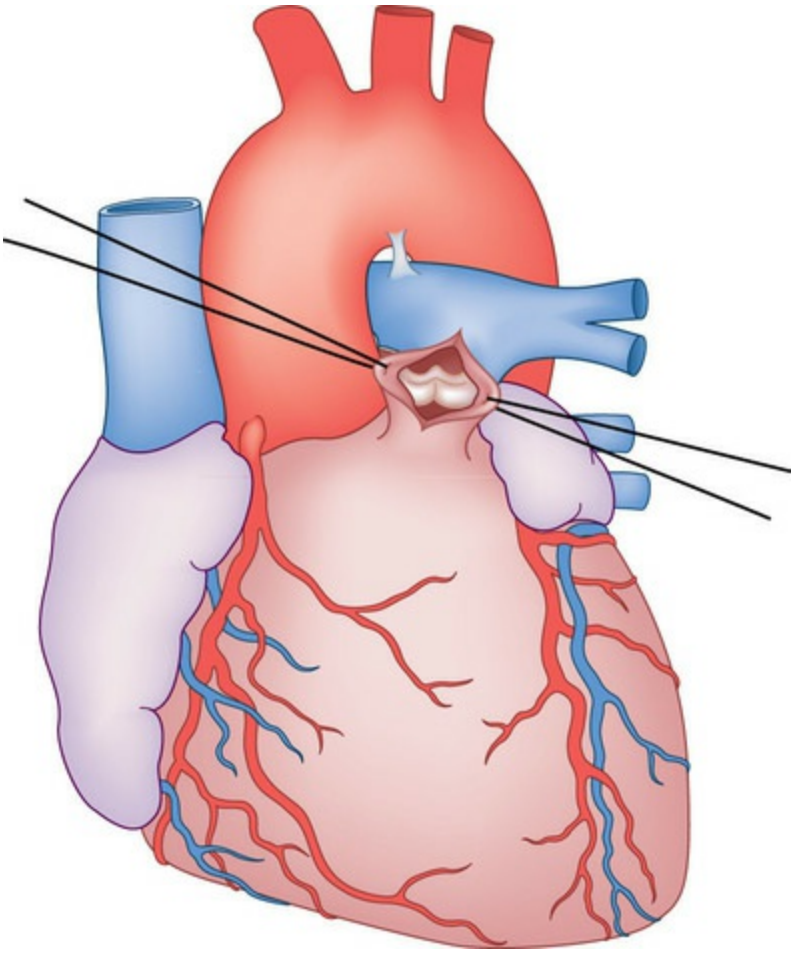


FIGURA 59-25 Mini-incisão transanular na abordagem transatrial transpulmonar. (De Morales DL, Zanini F, Heinle JS: Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. Ann Surg 250: 514-617, 2009.)

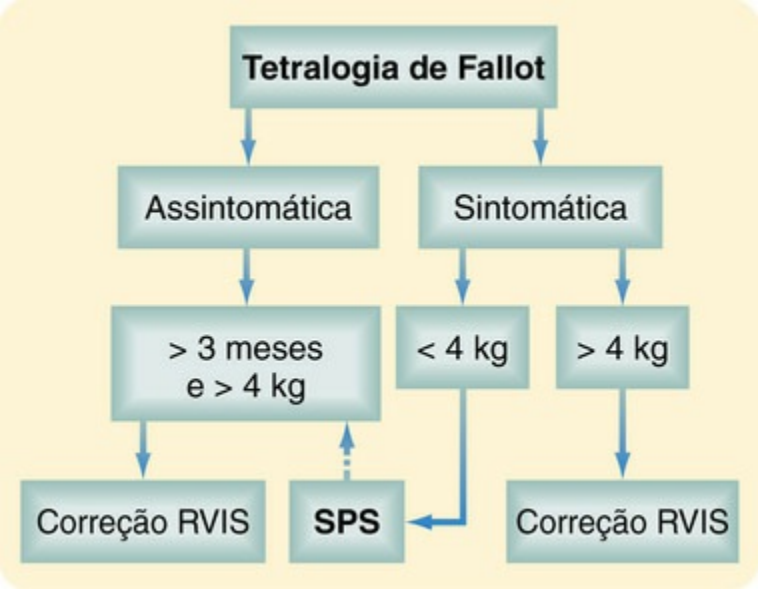


FIGURA 59-26 Algoritmo para a estratégia de poupar a incisão infundibular no ventrículo direito (RVIS). O objetivo desta estratégia é minimizar a incisão no VD e preservar a válvula pulmonar. É um método individualizado que considera o peso do paciente, a idade e o quadro clínico geral. (De Morales DL, Zanini F, Heinle JS: Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. Ann Surg 250:514-617, 2009.)

As sequelas a longo prazo da correção da tetralogia de Fallot ainda estão sendo avaliadas. Já está devidamente esclarecido que, para a maioria dos pacientes, a correção bem-sucedida da tetralogia de Fallot na infância não significa que eles estejam "curados". Com a idade os pacientes submetidos à correção da tetralogia de Fallot podem desenvolver complicações em longo prazo. Pacientes com incisões longas da RVOT (transanular) terão, necessariamente, insuficiência pulmonar intensa e um infundíbulo não contrátil. Com o tempo, os efeitos da sobrecarga crônica do volume do coração direito resultarão em dilatação e redução de função do ventrículo direito, com insuficiência progressiva da válvula tricúspide e aumento da pressão venosa central. Esses pacientes podem apresentar hepatomegalia, edema periférico e intolerância intensa ao exercício. As disritmias podem ocorrer com frequência; os pacientes com ventriculotomia direita significativa desenvolvem cicatrização endocardíaca, que pode ser o substrato para a taquicardia ventricular. A dilatação atrial direita crônica pode, por fim, levar a arritmias atriais, incluindo a taquicardia atrial e a fibrilação. Em função dessas e de outras questões em potencial após a correção da tetralogia de Fallot, os pacientes requerem acompanhamento clínico cuidadoso e vitalício. Muitos deles vão precisar de nova intervenção, como nos casos de pacientes com insuficiência pulmonar intensa e crônica, indicada quando a dilatação e a disfunção do ventrículo direito se tornarem significativas. Nesses casos, será necessária a implantação de uma válvula pulmonar competente para aliviar a sobrecarga crônica do ventrículo direito. Essas questões são particularmente importantes no paciente com reparo de tetralogia de Fallot que se apresenta para uma operação não cardíaca. Deve-se proceder à avaliação cuidadosa da anatomia e da função cardíacas do paciente, incluindo a ecocardiografia, a monitoração com Holter e, às vezes, o cateterismo cardíaco.

Atresia Pulmonar com Septo Interventricular Íntegro

Atresia pulmonar com septo interventricular íntegro (PA-IVS) apresenta-se com dessaturação profunda e ducto dependente pulmonar em recém-nascidos no fluxo de sangue. A morfologia cardíaca nesta condição varia amplamente. No quadro mais grave, os pacientes possuem ventrículo direito muito pequeno, folhetos muito finos da válvula atrioventricular (tricúspide) e, com frequência, circulação coronariana dependente do ventrículo direito. Neste cenário, o ventrículo direito precisa permanecer hipertenso para fornecer fluxo a esses segmentos da circulação coronariana. Na outra extremidade do espectro anatômico, os pacientes apresentam válvula atrioventricular e ventrículo direito relativamente normais. A maioria dos pacientes fica entre os dois extremos, com certo grau de subdesenvolvimento da válvula e do ventrículo

direito.

Uma vez que, ao nascer, a criança é dependente do ducto, deve-se avaliar se o coração direito terá capacidade de, por fim, dar suporte à circulação biventricular. Se a circulação coronariana é verdadeiramente dependente do ventrículo direito, descomprimi-lo resultará em insuficiência coronariana. Nessas situações, um *shunt* BT paliativo será criado em antecipação à promoção do paciente abaixo de uma via de ventrículo único. Em outros casos, a válvula pulmonar com atresia deverá ser aberta com dilatação percutânea por balão ou por valvulotomia cirúrgica aberta. Com o tempo, o ventrículo direito hipertensivo e aparentemente subdesenvolvido melhorará em tamanho e função e será capaz de suportar todo, ou uma proporção significativa, o débito cardíaco. Na apresentação inicial, muitos pacientes exibem um grande forame oval patente ou um ASD; naqueles com ASD restritivo e coração direito marginal, a septostomia (balão) permite um *shunt* direito-esquerdo no nível atrial até que o ventrículo direito melhore. Por fim, se o ventrículo direito for adequado, o ASD poderá ser fechado.

Atresia Pulmonar com Defeito do Septo Interventricular

Atresia pulmonar com VSD (PA-VSD) é morfologicamente semelhante à tetralogia de Fallot, com exceção de uma válvula pulmonar atrésica. Os pacientes podem apresentar artérias pulmonares confluentes e de tamanho normal com perfusão por um canal arterial persistente. Nos casos mais graves, as artérias pulmonares são descontínuas e os pulmões apresentam perfusão variável por pequenas artérias pulmonares do ramo nativo, além de vasos colaterais musculares que se originam da aorta descendente e dos vasos braquiocefálicos. Essas macroartérias colaterais aortopulmonares (MAPCA, *major aortopulmonary collateral arteries*) tendem a desenvolver estenoses intensas à medida que são expostas à pressão arterial sistêmica. Muitas delas acabam por se fechar em um índice previsível durante a infância. E, uma vez que elas podem fornecer o único suprimento de sangue para alguns segmentos pulmonares, os pacientes se tornarão progressivamente dessaturados.

O objetivo da terapia cirúrgica para PA-VSD é a correção biventricular, a fim de se obterem saturações arteriais sistêmicas e carga cardíaca normais. Em pacientes portadores de artérias pulmonares nativas confluentes de calibre adequado, o VSD será fechado cirurgicamente, interpondo-se um tubo valvulado (com homo ou heteroenxerto) entre o ventrículo direito e a bifurcação pulmonar. Em pacientes com PA-VSD e MAPCA, as artérias pulmonares devem ser reparadas por conexão dos vários segmentos do pulmão em um tronco comum mediante um processo conhecido como *unifocalização de artéria pulmonar*.[31] Dependendo da fonte e do tamanho das MAPCAs e artérias pulmonares nativas, isso pode ser um procedimento cirúrgico desafiador, mas o objetivo é construir uma árvore pulmonar mais próxima possível do normal, de modo que a correção biventricular seja viável (ver anteriormente).

Questões de longo prazo da correção de PA-VSD são semelhantes a essas preocupações descritas anteriormente para a tetralogia de Fallot. O acréscimo de um tubo ventrículo-artéria pulmonar assegura a necessidade de nova operação, porque nenhum conduto atualmente disponível oferece o potencial de crescimento somático ou uma válvula infinitamente durável.

Estenose da Válvula Pulmonar

Os pacientes com estenose isolada da válvula pulmonar (PS, *pulmonary stenosis*) são, quase sempre, tratados na infância por valvulotomia pulmonar percutânea com balão. Os resultados em prazo intermediário desse tratamento são satisfatórios; entretanto, todos os pacientes mantêm uma insuficiência significativa da válvula pulmonar e, por fim, chegam à necessidade de substituição da válvula.

Anomalias Conotruncais

Transposição das Grandes Artérias

A transposição das grandes artérias (TGA) é uma lesão cardíaca congênita cianótica comum. Nesta seção, a discussão envolve apenas a TGA com presença de dois ventrículos bons e capazes de função independente, como ventrículo direito e ventrículo esquerdo. A TGA normalmente também é conhecida como D-TGA por sua relação com a alça "D" normal, ou do ventrículo direito, que ocorre associada à conexão ventrículo arterial discordante e conexão atrioventricular normal. A TGA ocorre no quadro de septo interventricular intacto (TGA-IVS) ou com VSD associado (TGA-VSD). Nesse último quadro, pode haver hipoplasia do arco aórtico associada e coarctação. No outro extremo, pode manifestar-se estenose pulmonar e subpulmonar intensa (obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo [LVOTO, *left ventricular outflow tract obstruction*]) ou, mesmo, atresia pulmonar.

Os pacientes com TGA-IVS apresentam-se tipicamente no período pós-natal com cianose profunda (associada ao fechamento normal do canal arterial perinatal). Se não houver ASD significativo, a cianose será intensa e levará à morte, quando não tratada. Administração de PGE1 IV é praticamente bem-sucedida no restabelecimento da patência do canal para melhorar a saturação arterial do paciente, fornecendo *shunt* esquerdo-direito e melhora do fluxo sanguíneo pulmonar.

Na maioria dos pacientes, a septostomia atrial por balão (BAS, *balloon atrial septostomy*) é executada (por via percutânea ou pela veia umbilical ou femoral) para permitir a mistura no nível atrial (Fig. 59-27). Esse procedimento é usualmente eficaz, permitindo mistura suficiente no nível atrial para que o paciente seja adequadamente saturado (70% a 80%).

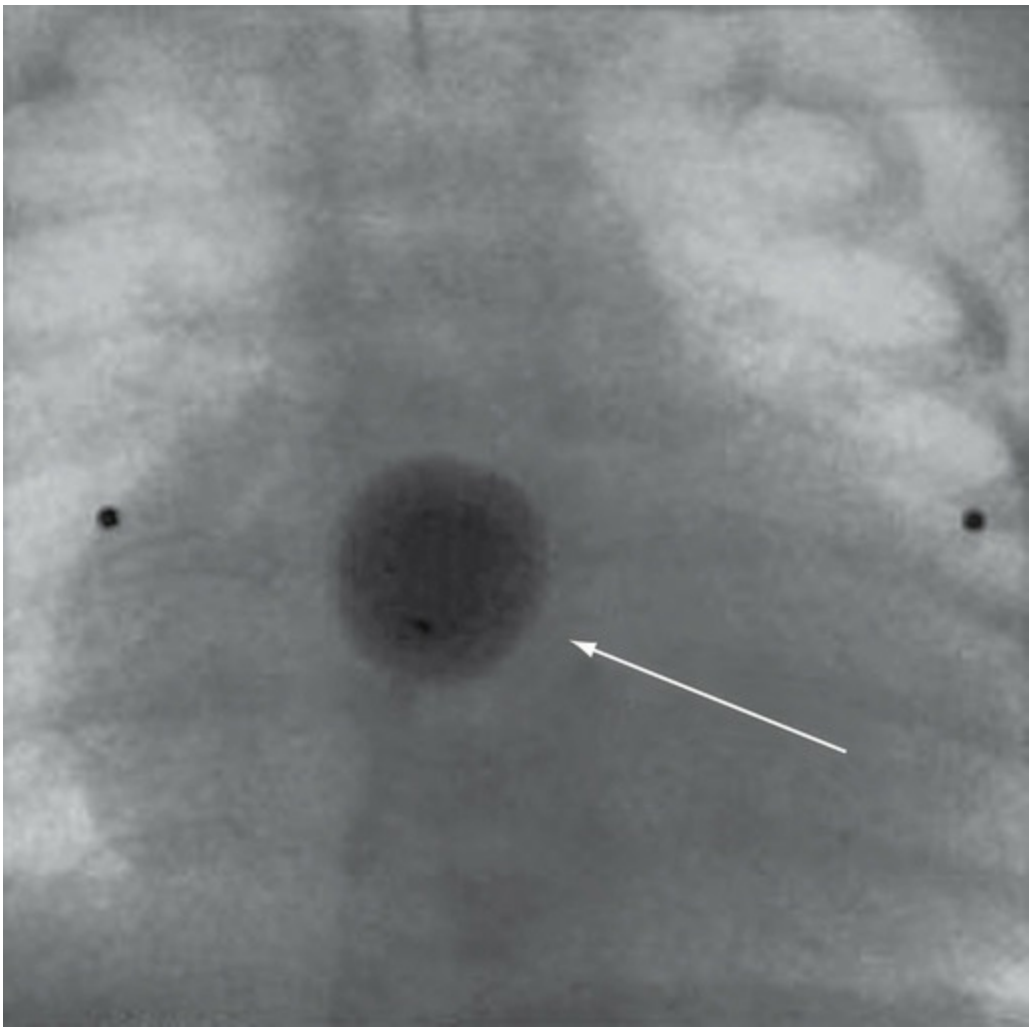


FIGURA 59-27 Angiograma durante septostomia atrial com balão. A *seta* indica o cateter-balão inflado no septo atrial. O cardiologista que conduz o procedimento forçará a passagem do balão pelo forame oval patente para criar uma comunicação interatrial *secundum sem* obstrução.

Após o procedimento, pode-se suspender a infusão da prostaglandina. Na TGA com VSD significativo, em geral, existe derivação suficiente no nível da VSD para promover a saturação sistêmica adequada; na verdade, nos pacientes com VSDs significativas, o sintoma predominante pode ser supercirculação pulmonar e ICC. Pacientes com TGA-PA apresentam, nitidamente, fluxo sanguíneo pulmonar dependente do ducto. Nos pacientes com TGA-VSD e hipoplasia ou coarctação do arco aórtico, a PGE1 pode ser necessária para manter a patência do ducto e a perfusão sistêmica. A ecocardiografia é a principal modalidade diagnóstica para TGA.

O tratamento da TGA evoluiu significativamente nos últimas 60 anos de tratamento cirúrgico para CC.

O sucesso inicial foi alcançado por reconstrução cirúrgica para criar uma correção fisiológica. A operação de inversão atrial envolve uma série de enxertos intra-atriais, usando um adesivo canal (procedimento de Mustard)[32] ou dobramento da parede atrial nativa e do septo interatrial (procedimento de Senning).[33] Ambos os procedimentos alcançam o mesmo resultado fisiológico; o sangue venoso sistêmico é redirecionado para o ventrículo esquerdo (e, assim, a circulação pulmonar), e o sangue venoso pulmonar, para o ventrículo direito. Após a correção bem-sucedida no nível atrial, os pacientes ficam totalmente saturados, mas permanecem com o ventrículo direito morfológico, dando suporte a todo o débito cardíaco sistêmico. Infelizmente, em muitos (talvez finalmente todos) pacientes submetidos ao procedimento de troca atrial, o ventrículo direito fica disfuncional ao longo do tempo, o que se manifesta por dilatação, fração de ejeção diminuída, insuficiência tricúspide e arritmias. A observação de problemas com o ventrículo direito sistêmico em pacientes após a operação de troca atrial foi o impulso primário por trás do desenvolvimento e aplicação da operação de troca arterial (ASO, *arterial switch operation*), que é agora considerada o tratamento cirúrgico mais apropriado para pacientes com TGA. Atualmente, as taxas de sobrevida operatória para a ASO têm sido de quase 100%.[34,35]

A ASO fornece correção fisiológica e anatômica da TGA ao estabelecer concordância ventriculoarterial. A operação envolve transecção e translocação dos grandes vasos mal posicionados. A exigência tecnicamente desafiadora da ASO é a translocação das artérias coronárias para a raiz pulmonar (a neoaorta). Como observado, existem numerosos padrões de ramificação possíveis para as artérias coronárias em TGA – alguns são facilmente transferidos em ASO, enquanto outros são mais desafiadores (incluindo óstio coronariano único e curso intramural; Fig. 59-28).[36] No entanto, precisas técnicas cirúrgicas foram descritas e aplicadas com sucesso a todos os padrões coronarianos de ramificação. Por esse fato e pelo benefício confirmado de se alinhar o ventrículo esquerdo morfológico à circulação sistêmica, a ASO é oferecida a todos os pacientes com TGA, independentemente do padrão de ramificação coronariana. Por isso, não há necessidade de definição anatômica precisa antes da operação; todos os pacientes serão submetidos à ASO.[34] Na maioria dos pacientes submetidos à ASO, a bifurcação da artéria pulmonar é movida anteriormente à neoaorta reconstruída, para minimizar o potencial de distorção da artéria pulmonar e a compressão das artérias coronárias translocadas – a manobra de LeCompte (Fig. 59-29). Embora haja tendências interinstitucionais em termos de nuances de tratamento de TGA, a estratégia cirúrgica a seguir é geralmente aceita para esse grupo de pacientes.

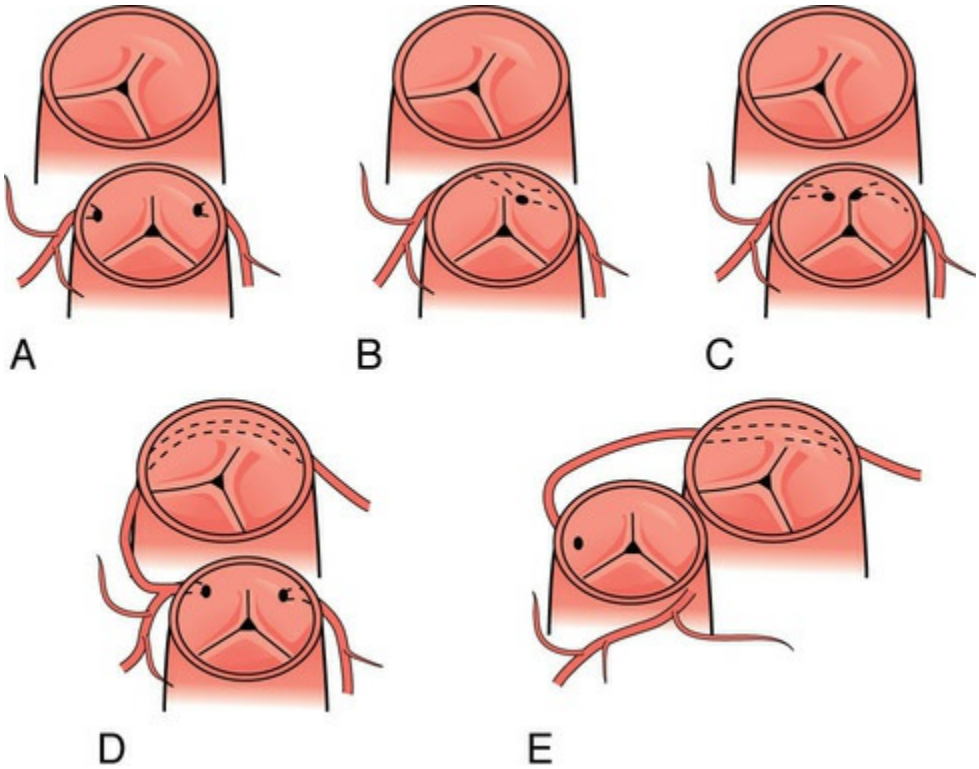


FIGURA 59-28 Cinco configurações básicas de artéria coronária, conforme descrito por Yacoub e Radley-Smith. (Adaptada de Mee R: The arterial switch operation. In Stark J, de Leval M [eds]: Surgery for congenital heart defects, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 484.)

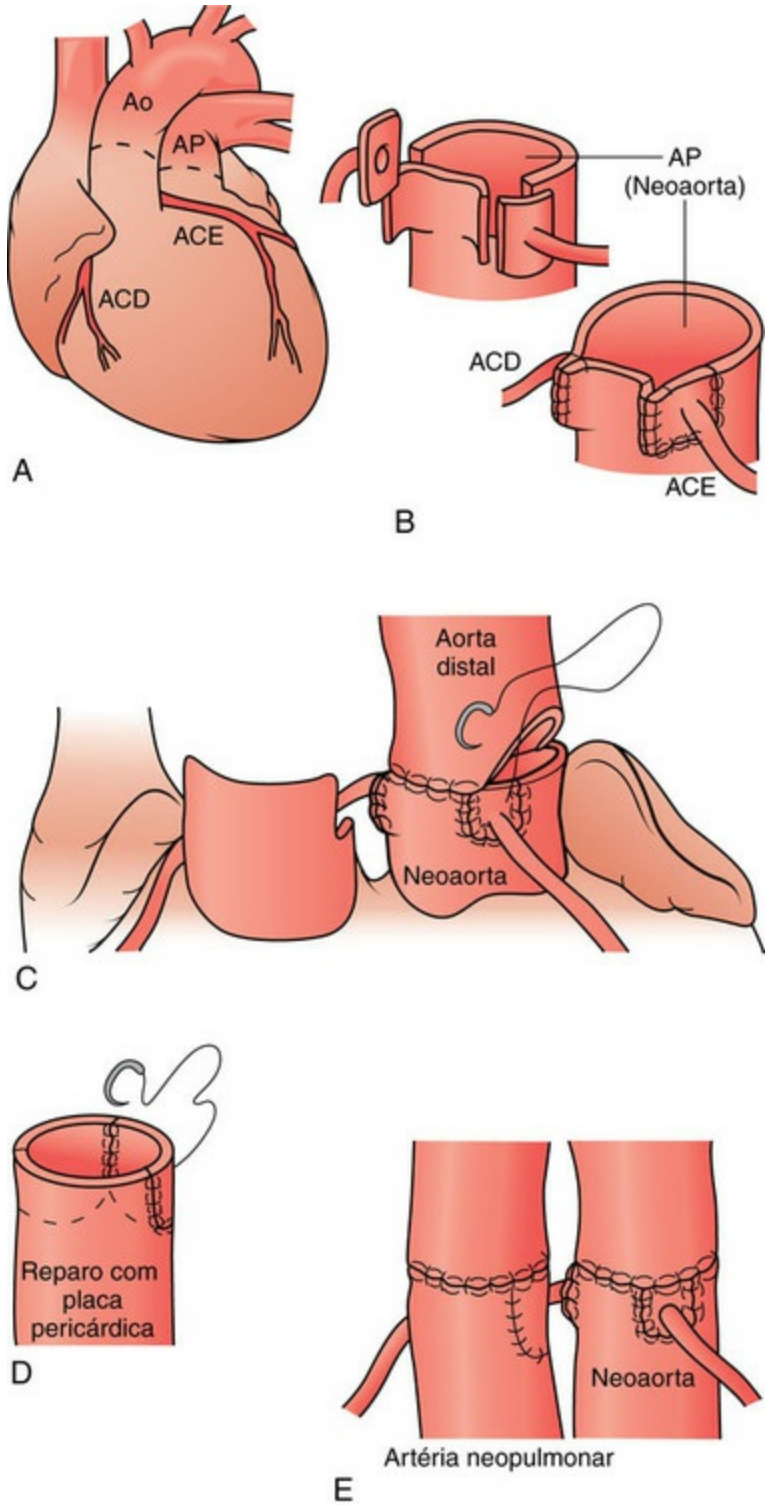


FIGURA 59-29 Operação de inversão arterial. **A**, A aorta (Ao) e a artéria pulmonar (AP) são seccionadas acima dos seios de Valsalva. **B**, As coronárias são retiradas da aorta e implantadas na artéria pulmonar, com suturas contínuas. **C,** Aorta distal é levada para trás da artéria pulmonar (manobra de LeCompte) e anastomosada à neoaorta. **D,** Placas separadas de pericárdios são suturados para substituir o tecido das coronárias retirado da artéria coronária da aorta**. E,** Correção concluída. *ACE*, artéria coronária esquerda; *ACD*, artéria coronária direita. (Adaptada de Karl TR, Kirshbom PM: Transposition of the great arteries and the arterial switch operation. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children,

Philadelphia, 2006, Mosby, p. 721.)

Transposição de Grandes Artérias – Septo Interventricular Íntegro

Após BAS e desmame da PGE, se possível, recém-nascidos com TGA-IVS são submetidos à ASO eletiva nos primeiros dias ou semanas de vida. Em raras ocasiões, os pacientes demonstram dessaturação profunda e refratária a BAS e PGE1; assim, recomenda-se a ASO de emergência. Constatamos que isso é necessário em um paciente durante a última década, em uma experiência que envolveu mais de 200 ASOs. Para as outras crianças, a ASO precisa ser executada em uma ocasião oportuna, mas não de emergência. Mesmo na presença de saturações sistêmicas adequadas, o ventrículo esquerdo morfológico do paciente funciona em um ambiente de baixa pressão – dando suporte à circulação pulmonar. Por isso, a massa e a função do ventrículo esquerdo sofrerão involução rápida nas primeiras semanas de vida. Por volta de seis semanas após o nascimento, o ventrículo esquerdo pode mostrar-se incapaz de dar suporte à carga de trabalho sistêmica normal após a ASO. Assim, o momento oportuno preferido para a intervenção cirúrgica está entre as duas primeiras semanas de vida.

Transposição de Grandes Artérias – Defeito do Septo Interventricular com ou sem Hipoplasia do Arco Aórtico

Há vários modos de apresentação para pacientes com TGA-VSD. Naqueles com VSD pequeno e restritivo à pressão, os sintomas são semelhantes àqueles do quadro de TGA-IVS. Nesses pacientes, a ASO é exigida o mais cedo possível, junto ao fechamento do VSD antes da involução do ventrículo esquerdo. Em pacientes com TGA e VSD não restritivo, pode ocorrer mistura adequada para permitir uma saturação arterial sistêmica razoável. Nesse quadro, o ventrículo esquerdo permanece carregado de pressão e, portanto, não sofre involução; por isso, a necessidade de promoção precoce para a ASO é menos premente. Muitos recém-nascidos com TGA e VSD de grande porte são relativamente assintomáticos logo após o nascimento; eles progridem para o desenvolvimento de ICC nos dois primeiros meses de vida, à medida que ocorre a queda normal da resistência pulmonar. Nossa preferência para esse grupo de pacientes é segui-los rigorosamente quanto à evidência de ICC e executar ASO semisseletiva e fechamento do VSD nas primeiras quatro a seis semanas de vida. Alguns centros preferem prosseguir com essa operação mais cedo; isso parece ser uma questão de preferência do cirurgião e não demonstrou afetar o resultado em longo prazo. Em pacientes com TGA-VSD com hipoplasia ou coarctação do arco, é necessária a operação precoce. Nesse caso, o tratamento preferido envolve a correção completa em um só estádio, incluindo ASO, fechamento do VSD e correção do arco aórtico.

Transposição das Grandes Artérias – Estenose Pulmonar com Defeito do Septo Interventricular –Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo ou Atresia Pulmonar

A questão que preocupa neste grupo de pacientes é o grau de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (LVOTO). Em pacientes portadores de TGA-VSD e de LVOTO orgânico com válvula pulmonar relativamente normal, a estratégia de tratamento é aquela descrita anteriormente para a inversão arterial, fechamento de VSD e ressecção da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. A situação torna-se mais complexa no caso de PS grave ou PA. Esses pacientes podem ser dependentes do canal arterial, como recém-nascidos (PA), e exigir correção completa do recém-nascido ou um *shunt* de Blalock paliativo no período neonatal, seguido de correção biventricular mais tarde na infância (nossa preferência). Nesses pacientes, o objetivo é obter a correção biventricular para criar uma conexão não obstruída entre o ventrículo esquerdo morfológico e a circulação sistêmica. Várias operações já foram descritas e utilizadas com sucesso nesses quadros.

O procedimento de Rastelli envolve um septo de enxerto interventricular que conecta o ventrículo esquerdo à aorta por meio do VSD. Em geral, coloca-se, então, um conduto ventrículo direito-artéria pulmonar para se obter o fluxo sanguíneo pulmonar. As preocupações incluem o potencial para obstrução LVOT (no ou abaixo do nível do VSD) e certa necessidade de revisão futura do tubo ventrículo direito-artéria pulmonar. O procedimento REV é designado para minimizar o potencial de obstrução LVOT e usar todas as conexões de tecido-tecido nativo possíveis, a fim de limitar a necessidade potencial para a operação futura. Esse procedimento envolve a ressecção do cone muscular entre a aorta e o tronco pulmonar, o septo interventricular do ventrículo esquerdo para a aorta e a translocação do tronco da artéria pulmonar nativa ao ventrículo direito (por uma manobra de LeCompte), sem o uso de um tubo de

intervenção. A opção final implica a translocação da raiz aórtica, que inclui ressecção de toda a aorta nativa e das origens coronárias, ressecção do cone muscular interveniente e translocação posterior da raiz aórtica à raiz pulmonar aumentada cirurgicamente, a fim de se atingir a conexão direta entre o ventrículo esquerdo e a aorta. O VSD é, então, fechado e interpõe-se um tubo ou cria-se uma conexão direta entre o ventrículo direito e as artérias pulmonares.

Transposição das Grandes Artérias em Adultos

O prognóstico em longo prazo de pacientes adultos que se submeteram a correção de TGA na infância ainda não está completamente compreendido; entretanto, está claro que todos esses pacientes exigem vigilância vitalícia e possuem o potencial de desenvolvimento de problemas cardíacos anatômicos e funcionais significativos. Os pacientes tratados com a operação no nível atrial apresentam um ventrículo direito morfológico, que suporta sua circulação sistêmica, a qual tem previsão de falhar em muitos deles. Embora completamente saturados, esses pacientes podem apresentar-se mais tarde com sinais e sintomas de ICC e disritmia. Para indivíduos seriamente afetados, a única opção realista pode ser, por fim, o transplante cardíaco.

Os problemas em longo prazo relacionados com a ASO são menos compreendidos. Apesar dos avanços técnicos nos métodos de reconstrução, ainda há uma incidência perturbadora de pós-operatório supravalvular e estenose de ramo pulmonar. A raiz da neoaorta pode dilatar-se em alguns pacientes submetidos à ASO, levando à insuficiência neoaórtica e à distorção da artéria coronária. O destino dos óstio coronários translocados cirurgicamente é incerto; há claramente um risco para morte cardíaca súbita e tardia, relacionada com a insuficiência coronariana não suspeitada observada em outra parte neste capítulo. Para pacientes adultos submetidos à cirurgia não cardíaca após cirurgia prévia de CC complexa, incluindo TGA, um alto índice de suspeita é justificado.

Ventrículo Direito com Dupla Via de Saída

Esse quadro (DORV, *double outlet right ventricule*) ocorre quando os dois grandes vasos estão anatomicamente comprometidos com o ventrículo direito. Essa condição pode estar associada a um VSD subaórtico, a um VSD não comprometido (remoto) ou a um VSD subpulmonar (anomalia de Taussig-Bing). Como acontece com outras condições cardíacas complexas, o objetivo do tratamento relaciona-se com as condições hemodinâmicas presentes e os sintomas do paciente. O objetivo final é obter a circulação biventricular, quando possível. Os pacientes podem manifestar cianose intensa e necessitar de terapia corretiva ou de paliação no período neonatal. Ao contrário, podem evidenciar fluxo de sangue pulmonar não restrito e desenvolver ICC. O desafio de uma correção biventricular está relacionado com a obtenção de saídas não obstruídas dos ventrículos direito e esquerdo. Em pacientes com DORV com VSD subaórtico e obstrução RVOT, a reconstrução é semelhante àquela para a tetralogia de Fallot. As comunicações interventriculares mais remotas podem exigir dilatação com reparo de túnel interventricular. Para a anomalia de Taussig-Bing, a relação do VSD com a artéria pulmonar torna a ASO um procedimento de escolha. Em geral, esses pacientes apresentam, com frequência, obstrução VSVD e hipoplasia do arco aórtico, que exigem atenção à época da correção completa. Para indivíduos raros, a relação dos grandes vasos e complexidade do VSD impede a correção biventricular e o paciente deve ser tratado como tendo um ventrículo único funcional.

Transposição das Grandes Artérias Congenitamente Corrigida (L-Transposição)

A ccTGA, ou L-TGA, descreve uma constelação de condições com a característica comum de discordância atrioventricular e ventriculoarterial. Isso pode ocorrer em associação com VSD, estenose pulmonar ou subpulmonar e válvula AV esquerda deslocada (válvula AV tipo ebstenoide esquerda). Na ccTGA, a válvula atrioventricular esquerda (mitral) morfológica fica do lado direito e está associada ao ventrículo esquerdo morfológico; a válvula atrioventricular direita (tricúspide) está associada ao ventrículo direito morfológico. Os pacientes portadores desse quadro são “morfologicamente corretos”, pois, na ausência de derivação no nível ventricular, eles se mostram totalmente saturados, daí o termo *transposição corrigida*. A idade e o modo de apresentação do paciente neste quadro dependem da contribuição de defeitos associados e da função do ventrículo direito morfológico, que atua como ventrículo sistêmico. Há controvérsia quanto ao momento e o modo de tratamento cirúrgico para pacientes apresentando várias manifestações de ccTGA.

Transposição das Grandes Artérias com Septo Interventricular Íntegro Congenitamente Corrigida

Os pacientes com ccTGA-IVS podem mostrar-se totalmente assintomáticos durante a infância e o começo da vida adulta. Com frequência, o diagnóstico é feito incidentalmente. Em outros pacientes, a doença se apresenta com sintomas de ICC associada à disfunção do ventrículo direito ou insuficiência da válvula atrioventricular esquerda. Existe também elevada incidência de bloqueio cardíaco completo em pacientes com ccTGA, e a primeira manifestação pode ser essa disritmia com sintomas associados.

Os pacientes portadores de ICC representam um desafio de tratamento. Para pacientes com ccTGA e função preservada do ventrículo direito, a plastia da válvula AV esquerda ou substituição podem ser considerados. Infelizmente, em muitos desses pacientes, a insuficiência da válvula pode ser mais uma manifestação de declínio sistêmico do ventrículo direito com troca septal e dilatação do anel que uma doença intrínseca da válvula. Neste contexto, a substituição da válvula não corrigirá a progressão da disfunção do ventrículo direiro. Para pacientes com disfunção do ventrículo direito sistêmica, uma opção para o tratamento é por meio da reconstrução complexa conhecida como uma *dupla troca* (Fig. 59-30). Esse procedimento inclui a correção no nível atrial em combinação com a correção no nível arterial para alinhar o ventrículo esquerdo morfológico com a circulação sistêmica. Em praticamente todos os pacientes com ccTGA-IVS e disfunção do ventrículo direito (e na ausência de LVOTO estrutural), um período de retreinamento do ventrículo esquerdo será necessário antes do procedimento de dupla correção. Refere-se ao fato de que o ventrículo esquerdo estaria funcionando na circulação pulmonar de baixa pressão e será incapaz de executar o trabalho sistêmico. O retreinamento ou condicionamento do ventrículo esquerdo exige a criação cirúrgica de uma estenose pulmonar (PS) pela colocação de uma faixa de artéria pulmonar. A maioria dos cirurgiões concorda que o ventrículo esquerdo deve trabalhar na, ou muito próximo da, pressão arterial sistêmica durante muitos meses (nossa preferência é por um mínimo de seis meses) antes da operação de dupla correção. Esse procedimento é uma operação tecnicamente desafiadora, com risco perioperatório significativo. Em virtude do pequeno número de pacientes tratados em todo o mundo com essa estratégia cirúrgica complicada, os dados disponíveis sobre os resultados agudos e em médio prazo são limitados.[37] Uma preocupação é a habilidade em longo prazo de o ventrículo esquerdo retreinado funcionar como ventrículo sistêmico. Apesar disso, pacientes com ccTGA e função reduzida do ventrículo direito têm, por outro lado, prognóstico ruim e, como tal, a complexidade e o risco do processo de duplo-switch parecem justificados. A outra única opção cirúrgica para esses pacientes é o transplante cardíaco.

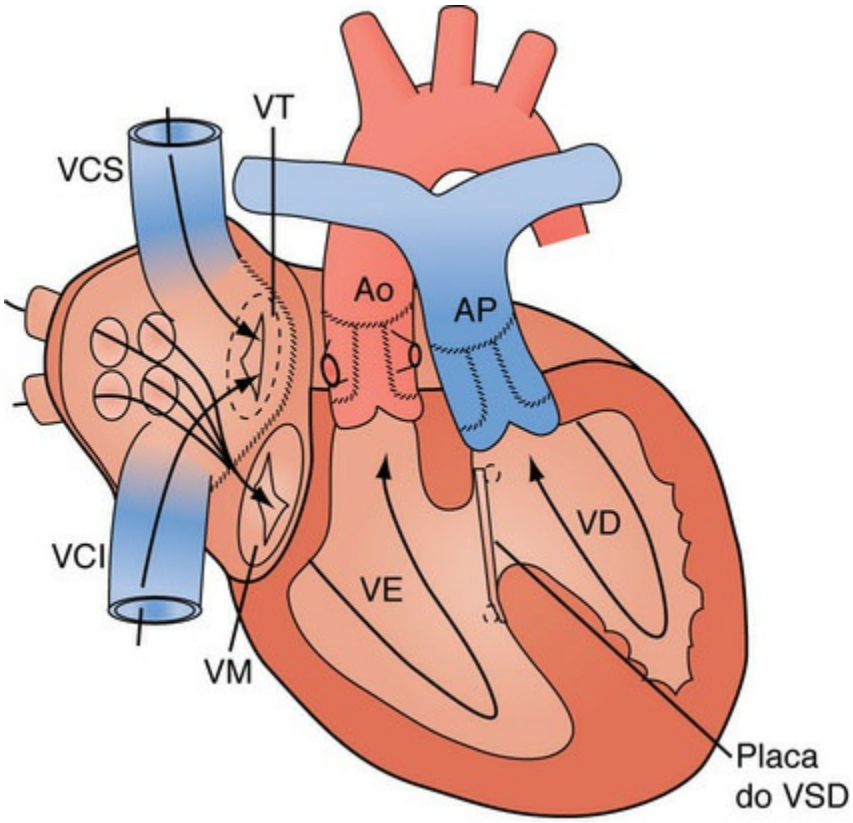


FIGURA 59-30 Operação de duplo-*switch* (Operação de Senning e inversão arterial). *Ao*, Aorta; *VE*, ventrículo esquerdo; *VM*, válvula mitral; *AP*, artéria pulmonar; *VT*, válvula tricúspide. (Adaptada de Karl TR, Cochrane AD: Congenitally corrected transposition of the great arteries. *In* Mavroudis C, Backer CL [eds]: Pediatric cardiac surgery. Philadelphia, Mosby, 2003, p. 488.)

Transposição das Grandes Artérias com Defeito do Septo Interventricular e Estenose Pulmonar Congenitamente Corrigida

Nessa categoria, os pacientes frequentemente estão bem equilibrados e apresentam cianose leve, com sintomas mínimos na infância, enquanto outros com estenose pulmonar mais intensa ou atresia pulmonar evidenciam-se logo cedo com cianose sintomática. O tratamento para a criança nitidamente cianótica com ccTGA-PS é inicialmente paliativo, na forma do *shunt* de Blalock. O objetivo final para todos os pacientes é a circulação biventricular com saturação normal de oxigênio arterial. Para esses pacientes, uma opção é o fechamento cirúrgico do VSD e a colocação de um tubo entre o ventrículo esquerdo morfológico e as artérias pulmonares para aliviar a obstrução pulmonar. Esse reparo clássico beneficia o paciente ao separar as circulações sistêmica e pulmonar e permitir as tensões normais de oxigênio. Nos pacientes submetidos à correção clássica, a preocupação é a necessidade de o ventrículo morfológico direito atuar independentemente como ventrículo sistêmico após a operação. Como observado anteriormente, a habilidade do ventrículo direito em dar suporte à circulação sistêmica pode ser um problema em longo prazo, em alguns pacientes. Como tal, uma estratégia alternativa é colocar um septo entre o fluxo de saída do ventrículo esquerdo para a aorta através do VSD, executando a seguir a correção no nível atrial para redirecionar o retorno venoso sistêmico e pulmonar e, por fim, colocar um tubo a partir do ventrículo direito morfológico para as artérias pulmonares. Essa opção é uma modificação do dupla correção, que permite ao paciente o benefício de um ventrículo esquerdo sistêmico. Uma vez que o ventrículo esquerdo já vinha trabalhando na pressão sistêmica antes da correção, o período de retreinamento não será necessário.

Os pacientes adultos com ccTGA, com ou sem operação anterior, merecem atenção cuidadosa antes de qualquer operação não cardíaca. Esses pacientes podem ter várias questões cardíacas complexas em andamento, incluindo distúrbio de ritmo, disfunção ventricular e insuficiência valvular.

Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

LVOTO pode apresentar-se isoladamente ou em combinação com outras lesões cardíacas complexas. As consequências fisiológicas de uma LVOTO intensa podem ser catastróficas, incluindo o débito cardíaco sistêmico diminuído e a enorme sobrecarga de pressão do ventrículo esquerdo. Recém-nascidos com LVOTO intensa podem apresentar choque, com perfusão periférica reduzida, cardiomegalia e congestão pulmonar. Nesses bebês o risco de enterocolite necrosante (NEC) é significativo. Em crianças mais velhas, o início gradual de LVOTO pode ser inicialmente assintomático, manifestando-se somente com o tempo, pela redução da tolerância ao exercício e pelo declínio da função do ventrículo esquerdo. Os pacientes com LVOTO intensa e cardiomegalia estão em elevado risco de isquemia do miocárdio e morte cardíaca súbita. O ECG em repouso muitas vezes demonstrará a hipertrofia do VE, com um padrão de tensão. Se realizado, um teste de esforço pode demonstrar depressão preocupante do segmento ST e disritmias ventriculares. A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica para pacientes com LVOTO. Em casos raros, pode-se considerar a aplicação do cateterismo cardíaco diagnóstico para delinear o nível de obstrução.

Estenose da Válvula Aórtica

Estenose aórtica valvular congênita (AS) é uma causa comum de LVOTO. O grau de obstrução pode variar de leve em pacientes com válvula aórtica bicúspide congênita a intenso naqueles com hipoplasia anular e crítico, como com comissuras da válvula não identificáveis. Os bebês que se apresentam com AS crítica geralmente já são sintomáticos no começo da vida, apresentando-se com choque e função ventricular profundamente deprimida. Atualmente, esses pacientes são, quase todos, levados ao laboratório de cateterismo cardíaco para a valvulotomia aórtica por balão. Esse procedimento pode salvar vidas ao aliviar a AS e permitir a recuperação da função ventricular. Para a maioria dos pacientes, porém o procedimento é paliativo, com incidência significativa de recorrência da AS ou desenvolvimento de insuficiência aórtica significativa após o procedimento. Em pacientes com AS refratária à dilatação com balão, pode ser necessária a valvulotomia aberta da aorta (Fig. 59-31). A valvulotomia cirúrgica, especialmente em bebês pequenos com dimensatilde;o adequada do anel, pode ser realizada mediante uma incisão precisa descendente por uma comissura ou rafe rudimentar para melhorar a mobilidade da cúspide.

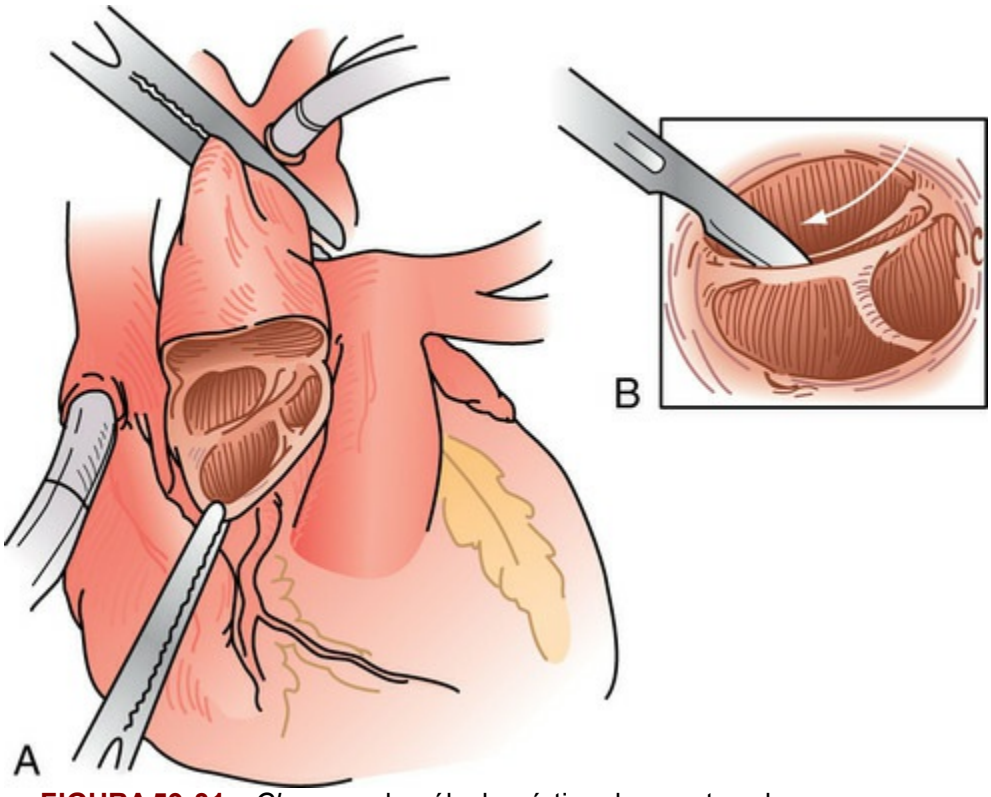


FIGURA 59-31 *Close-up* da válvula aórtica demonstrando uma valvulotomia cirúrgica. **A,** A válvula é bicúspide com rafe proeminente no folheto anterior da válvula. **B,** O orifício é ampliado com a incisão da comissura fundida entre os dois folhetos. (De Chang AC, Burke RP: Left ventricular outfl ow tract obstruction. Em Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessell DL [eds]: Pediatric cardiac intensive care. Baltimore, 1998, Williams & Wilkins.)

A AS recorrente após o balonamento prévio pode ser passível de repetição da dilatação; entretanto, quando associada à insuficiência aórtica significativa, o paciente irá requerer cirurgia. Insuficiência aórtica grave após dilatação com balão prévio geralmente está relacionada com uma cúspide extirpada. Nesses casos, o reparo valvular pode ser possível, mas a substituição pode ser necessária. Uma série recentemente publicada confirmou a utilidade dos procedimentos de reparo da válvula aórtica, o que é uma opção particularmente atraente para crianças em crescimento.[38]

A decisão de substituir a válvula aórtica em crianças em fase de crescimento é perturbada pela falta de uma válvula aórtica ideal substituta, ou seja, uma válvula capaz de manter a durabilidade por toda a vida, de crescimento somático apropriado, facilmente implantável e que não exija tratamento anticoagulação. Os critérios para a substituição de válvula aórtica estão além do escopo deste capítulo; entretanto, um quadro de AS valvular intensa não passível de abertura por cateter ou valvulotomia é, nitidamente, uma indicação apropriada. As opções para substituição da válvula aórtica em crianças incluem próteses mecânicas, heteroenxerto, homoenxerto e autoenxerto pulmonar. A prótese mecânica pode ser considerada na infância, mas o tamanho da válvula deve ser suficiente para permitir função adequada à medida que a criança cresce. A maioria dos cirurgiões e cardiologistas recomenda a anticoagulação terapêutica em crianças com prótese de válvula mecânica; isso pode ser uma proposição desafiadora e potencialmente perigosa em crianças e adolescentes em fase de crescimento. Assim, muitos cirurgiões acreditam que o risco para esse tratamento clínico supera o benefício potencial de uma válvula teoricamente durável.

Os heteroenxertos de válvula aórtica têm sido historicamente associados à durabilidade limitada em crianças e, é claro, também não são capazes de crescimento somático. Próteses de heteroenxerto atualmente disponíveis não fizeram uso suficiente em crianças para fornecer dados úteis sobre a durabilidade melhorada. Válvulas aórticas de cadáveres humanos (homoenxerto aórtico) têm sido usadas extensivamente em crianças e adultos jovens. Essas válvulas são implantadas tipicamente como uma reposição completa de raiz aórtica, o que exige a implantação de óstio coronariano. Por isso, a operação

para colocação de homoenxerto aórtico é consideravelmente mais complexa e com potencial de risco mais alto. Os aspectos positivos do homoenxerto aórtico incluem a durabilidade melhorada em comparação com o heteroenxerto e a não necessidade da anticoagulação. Apesar disso, a falha dessas válvulas será inevitável, exigindo nova reposição complicada da raiz aórtica.

A reposição de raiz aórtica com autoenxerto pulmonar (operação de Ross) envolve a translocação da válvula pulmonar para a posição aórtica, com substituição subsequente da válvula pulmonar por homoenxerto ou heteroenxerto valvulado (Fig. 59-32). As vantagens teóricas do procedimento de Ross incluem o potencial para crescimento somático, a não necessidade de anticoagulação e a possibilidade de durabilidade prolongada. O entusiasmo com essa operação tem sido balanceado pelo reconhecimento de que a necessidade de dissecção cardíaca de extensão para cultivar o autoenxerto, junto a um processo mais complexo de implantação, está associada a um risco cirúrgico aumentado. Além disso, a raiz pulmonar sem suporte pode dilatar na presença de pressão arterial sistêmica, levando à insuficiência aórtica progressiva do autoenxerto. Essa observação levou a várias modificações da técnica de implantação para dar suporte ao anel aórtico e, mesmo, ao segmento do seio. Dadas essas considerações e a necessidade certa de reoperação para substituir o tubo entre ventrículo direito e artéria pulmonar, é necessária muita cautela na aplicação da operação de Ross.[39]

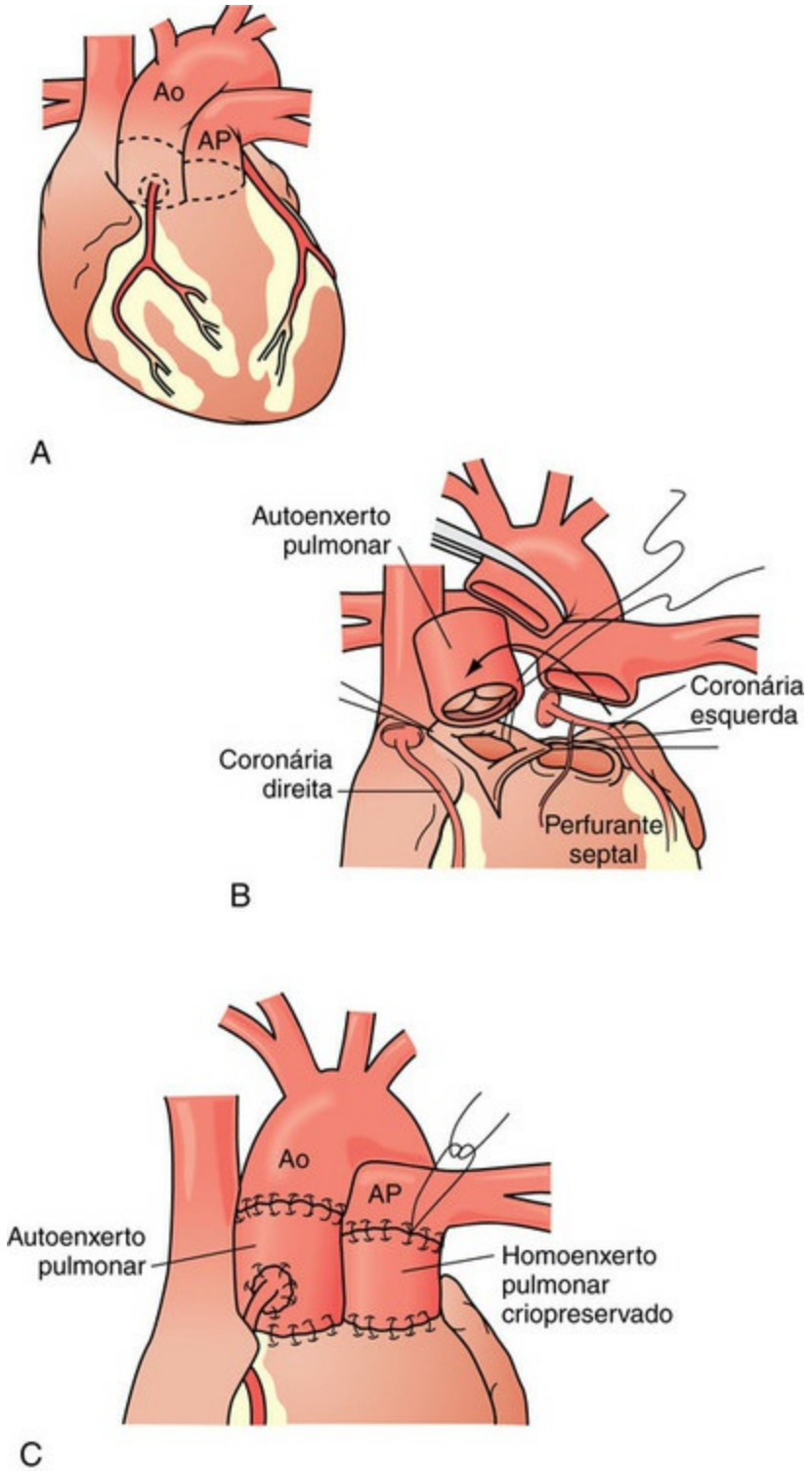


FIGURA 59-32 Operação de Ross. **A,** As grandes artérias são seccionadas transversalmente, acima da borda sinotubular. As artérias coronárias são retiradas usando-se botões da parede da artéria coronária. **B,** O autoenxerto pulmonar é retirado da via de saída do ventrículo direito e, então, a extremidade proximal do autoenxerto é anastomosada ao anel. **C,** Os botões de artéria coronária são, então, implantados no autoenxerto pulmonar com suturas. *Ao*, Aorta; *AP* artéria pulmonar. (Adaptada de St Louis JD, Jaggers J: Left ventricular outflow tract obstruction. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 615.)

Estenose Subaórtica Fibromuscular

Essa condição corresponde ao estreitamento progressivo do LVOT relacionado com uma membrana fibrosa densa encontrada normalmente em associação com a protrusão assimétrica do septo interventricular na via de saída. A membrana é frequentemente concêntrica e torna-se densamente aderente ao septo e à válvula mitral. A membrana progride na direção e, eventualmente, sobre a superfície das cúspides da válvula aórtica, o que leva a LVOTO progressiva, retração da cúspide da válvula aórtica e insuficiência aórtica.

A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica na avaliação do grau de obstrução e progressão de estenose subaórtica. Infelizmente, não é necessária a avaliação de graus sutis de extensão de cúspides.[40] O cateterismo cardíaco raramente é necessário para diagnosticar esta condição; dilatação com balão é inútil no tratamento da LVOTO.

A cirurgia é o principal tratamento para estenose subaórtica, mas há discordância sobre as indicações cirúrgicas. A maioria dos cirurgiões acredita que a nova manifestação de qualquer grau de insuficiência aórtica associada a uma membrana subaórtica, independentemente do gradiente de pressão, é indicação para operação. Em outros pacientes, um gradiente crescente de LVOT, hipertrofia do VE associada e substrato anatômico apropriado são indicações aceitáveis para a operação.

A operação para estenose subaórtica envolve uma ressecção transaórtica da membrana subaórtica, incluindo todos os anexos à válvula atrioventricular esquerda (mitral), ao septo e às cúspides da válvula aórtica. A seguir, executa-se, na maioria dos pacientes, uma miectomia septal junto à ressecção da membrana (Fig. 59-33). As complicações incluem recorrência da membrana, lesão ao feixe de HIS e criação de VSD iatrogênico. Não obstante, com uma técnica cuidadosa, o risco dessas complicações é minimizado.

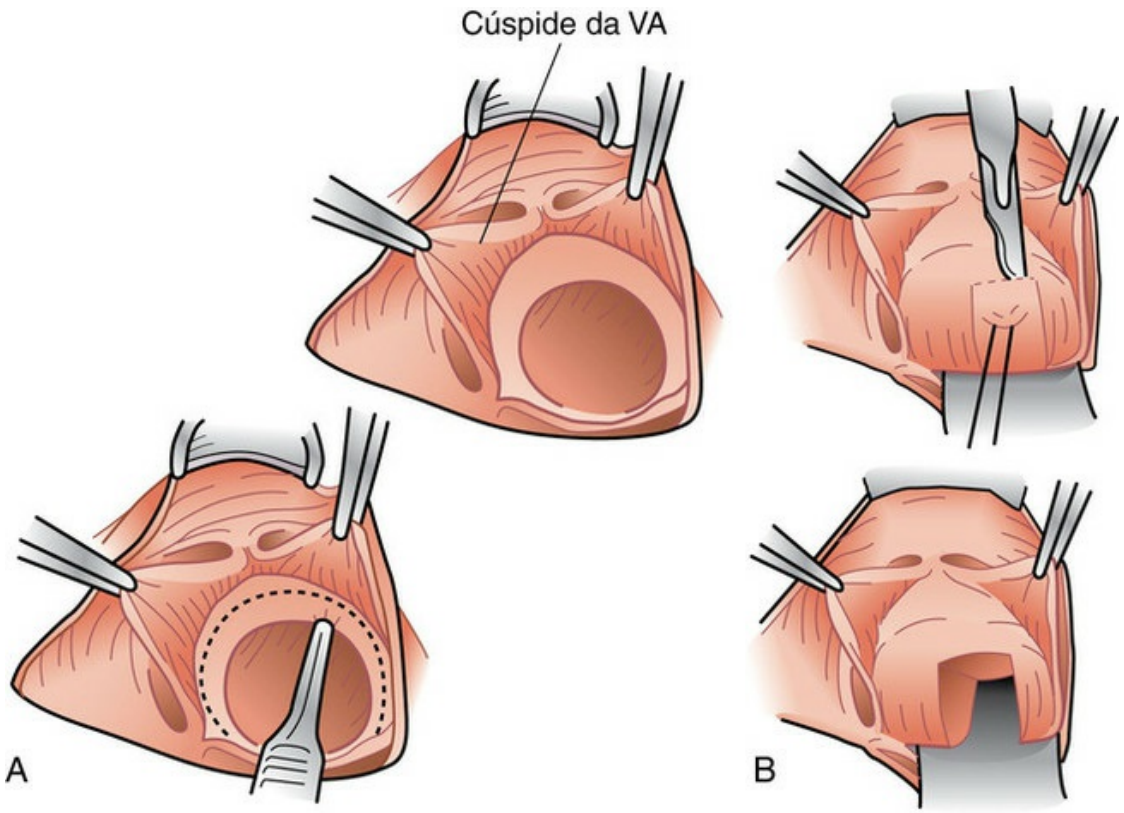


FIGURA 59-33 **A,** Ressecção da estenose subaórtica. A aorta é aberta em orientação oblíqua, e os folhetos da válvula aórtica são afastados para expor a membrana subaórtica. A membrana é ressecada em toda a circunferência, ao longo da *linha tracejada.* **B,** Isso geralmente é combinado com uma ressecção muscular. (De de Leval M: Surgery of the left ventricular outflow tract. Em Stark J, de Leval M [eds]: Surgery for congenital heart defects, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.)

Estenose do Túnel Subaórtico

Essa é a forma mais grave de LVOTO, frequentemente associada à hipoplasia do anel aórtico e à estenose aórtica valvular. Em casos mais intensos, a LVOTO não é elegível somente à ressecção subaórtica. Nessas situações, pode ser necessário um procedimento de dilatação da raiz aórtica para aliviar a obstrução (aortoventriculoplastia ou procedimento de Konno). Essa reconstrução complexa está associada à necessidade de substituição valvular aórtica, usando uma das opções anteriormente mencionadas. Também é digno de nota que todos os graus de LVOTO podem ser vistos em associação com um número de lesões obstrutivas no lado esquerdo do coração (síndrome de Shone[41]), o que pode exigir reconstrução extensa.

Anomalias do Arco Aórtico

Coarctação da Aorta

A coarctação da aorta é uma das lesões cardíacas congênitas mais frequentemente encontradas. Essa condição tem uma ampla variedade de apresentações, desde o recém-nascido intensamente sintomático com ICC e função ventricular deprimida até o adulto com hipertensão proximal e sintomas mínimos. A coarctação é classificada em relação à associação com o ligamento arterioso e o arco aórtico. Um quadro de coarctação aórtica infantil ou pré-ductal é observado em combinação com um grande canal arterial persistente, o qual pode ter fluxo predominantemente direito-esquerdo para a aorta descendente inferior. Nesse quadro, o paciente depende do canal para o fluxo de sangue sistêmico até que a coarctação seja reparada, e uma infusão de PGE1 deve ser mantida para prevenir o fechamento do canal. A coarctação periductal ou justoductal ocorre na região da inserção do canal e é distal ao istmo aórtico, que pode ser normal ou hipoplásico (Fig. 59-34).

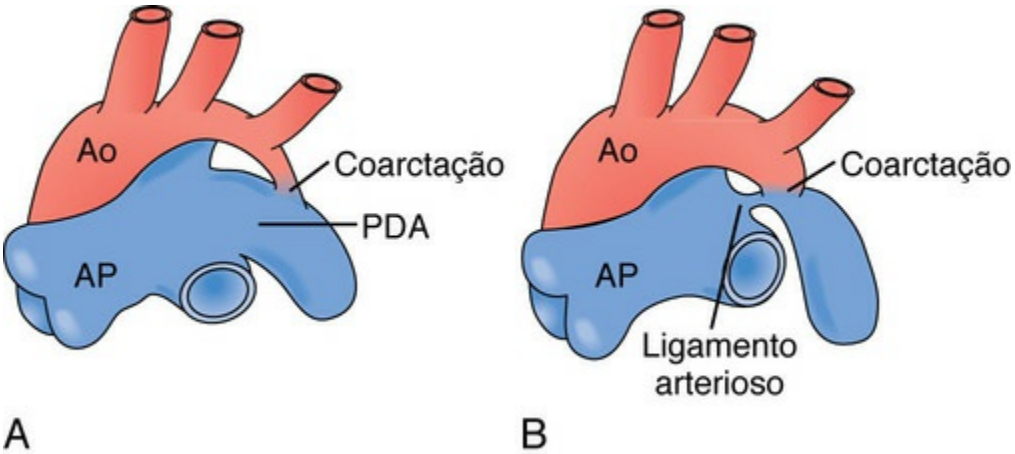


FIGURA 59-34 Coarctação da aorta (Ao). **A,** Coarctação infantil ou pré-ductal. **B,** Coarctação adulta. *AP*, artéria pulmonar. (De Backer CL, Mavroudis C: Coarctation of the aorta. Em Mavroudis C, Backer CL [eds]: Pediatric heart surgery. Philadelphia, Mosby, 2003, p.252.)

A coarctação da aorta com ou sem hipoplasia do arco aórtico associa-se, com frequência, a anomalias intracardíacas, incluindo múltiplas lesões obstrutivas do coração esquerdo (p. ex., estenose mitral, hipoplasia de câmara esquerda, fibroelastose endocardíaca, estenose subaórtica-aórtica) conhecidas como síndrome de Shone.[41] Os pacientes com grandes VSDs podem apresentar, na infância, coarctação aórtica intensa, com ou sem estenose subaórtica.

A coarctação da aorta pode ser suspeitada ao exame clínico por um gradiente de pressão sanguínea significativo da extremidade superior-inferior e pulsos pedais e femorais diminuídos ou ausentes. Em pacientes mais velhos com artérias colaterais intercostais bem desenvolvidas, pode-se auscultar um sopro contínuo no tórax posterior. Atualmente, a ecocardiografia é a principal modalidade diagnóstica para a coarctação da aorta. A RM e a angiografia por TC também podem ser úteis em alguns pacientes. Em casos raros, exige-se o cateterismo cardíaco para definir a anatomia, porém essa modalidade é, hoje, mais frequentemente usada para tratamento, incluindo a dilatação por balão com ou sem colocação de *stents*.

Estratégias de tratamento para coarctação da aorta evoluíram significativamente desde o primeiro tratamento cirúrgico bem-sucedido há quase 70 anos. Os recém-nascidos que se apresentam com coarctação aórtica intensa, com ou sem fluxo sanguíneo sistêmico dependente do ducto, são mais bem tratados por operação. O entusiasmo inicial sobre a dilatação com balão nesses pacientes diminuiu à medida que foi ficando claro que existe elevada incidência de coarctação recorrente após a dilatação neonatal.[42] A maioria dos cirurgiões cardíacos congênitos executa o reparo isolado da coarctação por meio de uma incisão de toracotomia esquerda (terceiro ou quarto interespaço), usando ressecção da coarctação e anastomose primária. Para pacientes com hipoplasia relativa do arco aórtico distal, a anastomose pode ser trazida ao longo da curva menor do arco aórtico, usando-se um método terminoterminal "estendido". Outros métodos incluem a aortoplastia com retalho da artéria subclávia (técnica de Waldhausen) e a aortoplastia com enxerto protético. Estes últimos métodos são usados agora menos frequentemente do que anastomose direta (Fig. 59-35). O tratamento pelo cateterismo terapêutico como indicação inicial para a coarctação aórtica permanece controversa na opinião da maioria dos cirurgiões. Embora essa técnica tenha sido amplamente aplicada, sua comparação real com a intervenção cirúrgica exige estudos prospectivos complementares. Há várias preocupações sobre a angioplastia para coarctação. A dilatação com balão resulta em ruptura transmural da parede aórtica em muitos pacientes, e há um risco agudo e contínuo para a formação de aneurisma. Para limitar esse risco e minimizar o potencial de recorrência, foi feito uso de *stents* para tratamento de coarctação. As questões óbvias de preocupação incluem o crescimento somático e o risco vitalício potencial de um dispositivo de metal colocado na aorta descendente.

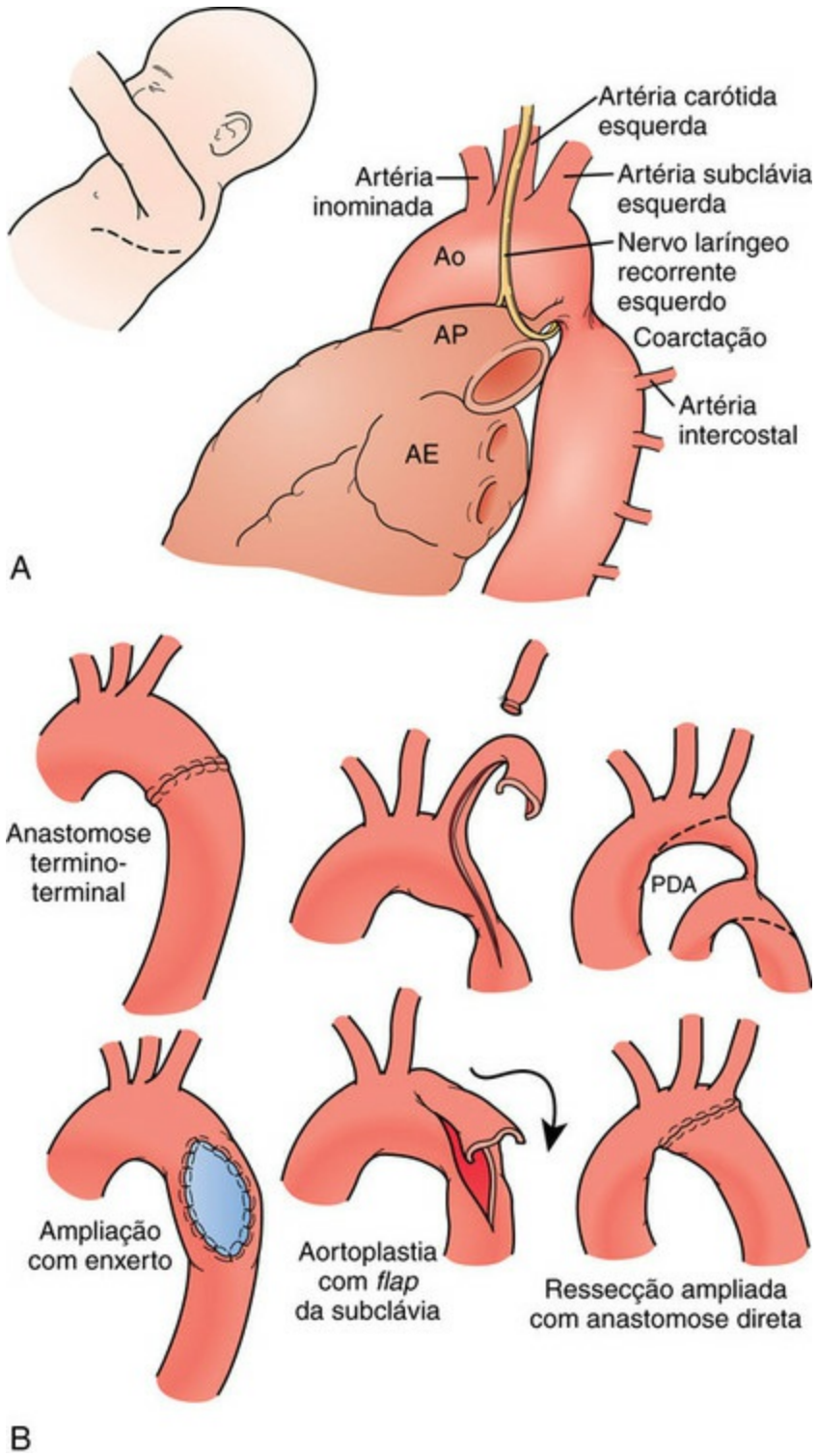


FIGURA 59-35 Correção cirúrgica da coarctação da aorta. **A,** Incisão cirúrgica e visão da anatomia. **B,** Quatro técnicas diferentes são mostradas: anastomose terminoterminal; ampliação com enxerto; aortoplastia com *flap* da subclávia e ressecção ampliada com anastomose direta. *Ao*, Aorta; *AE*, átrio esquerdo; *AP* artéria pulmonar. (Adaptada de Hastings LA, Nichols DG: Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 635.)

Outra questão controversa cerca o tratamento concomitante de coarctação e doença intracardíaca significativa. Várias séries já demonstraram resultados superiores para a terapia simultânea em grupos selecionados de pacientes, incluindo neonatos com grandes VSDs e coarctação com hipoplasia do arco. Nossa abordagem incluiu correção completa de defeitos intracardíacos, juntamente ao avanço do arco aórtico por meio de esternotomia mediana em circulação extracorpórea.

Arco Aórtico Interrompido

Esse quadro (IAA, *interrupted aortic arch*) resulta da falta de fusão apropriada e da involução dos arcos aórticos fetais. Trata-se de uma condição fatal, se não tratada, e o IAA está frequentemente associado à doença intracardíaca grave. O IAA é classificado com base no nível de interrupção: o tipo A é distal à artéria subclávia esquerda; o tipo B ocorre entre as artérias subclávia esquerda e carótida comum; e o tipo C se dá proximal à artéria subclávia esquerda (Fig. 59-36). O achado de uma artéria subclávia direita aberrante é comum (retroesofágica) a partir da aorta descendente. A sobrevida dos pacientes com IAA é prognosticada inicialmente com base na patência do canal; por isso, é necessária a infusão de PGE1 para estabilizar os pacientes. O diagnóstico é confirmado por ecocardiografia; outros métodos, incluindo o cateterismo cardíaco, raramente são necessários.

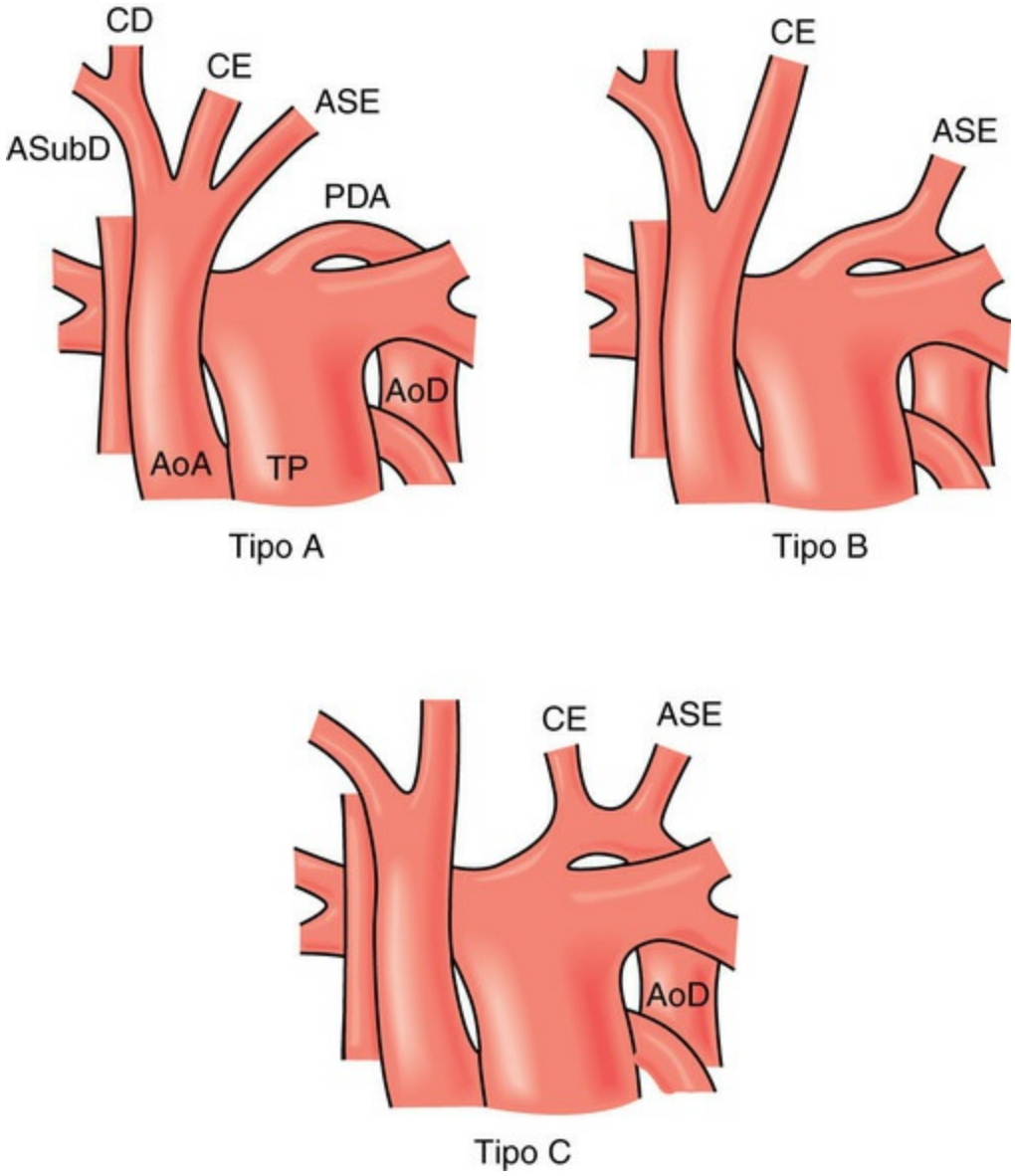


FIGURA 59-36 Classificação de interrupção do arco aórtico. *AoA*, Aorta ascendente; *AoD*, aorta descendente; *ACE*, artéria carótida comum esquerda; *ASE*, artéria subclávia esquerda; *TP*, tronco pulmonar; *CD*, artéria carótida comum direita; *ASubD*, artéria subclávia direita. (Adaptada de Monro JL: Interruption of aortic arch. Em Stark J, de Leval M [eds]: Surgery for congenital heart defects, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 299.)

No período neonatal, o IAA exige tratamento cirúrgico que envolve, caracteristicamente, a correção simultânea de lesões intracardíacas (Fig. 59-37). A correção pode ser conseguida com a ajuda de uma prótese para ampliar o arco aórtico, embora o Texas Children's Hospital tenha informado, recentemente, uma série confirmando que um reparo primário de tecido-tecido pode ser feito na maioria dos pacientes e minimiza o potencial para obstrução recorrente do arco aórtico.[43]

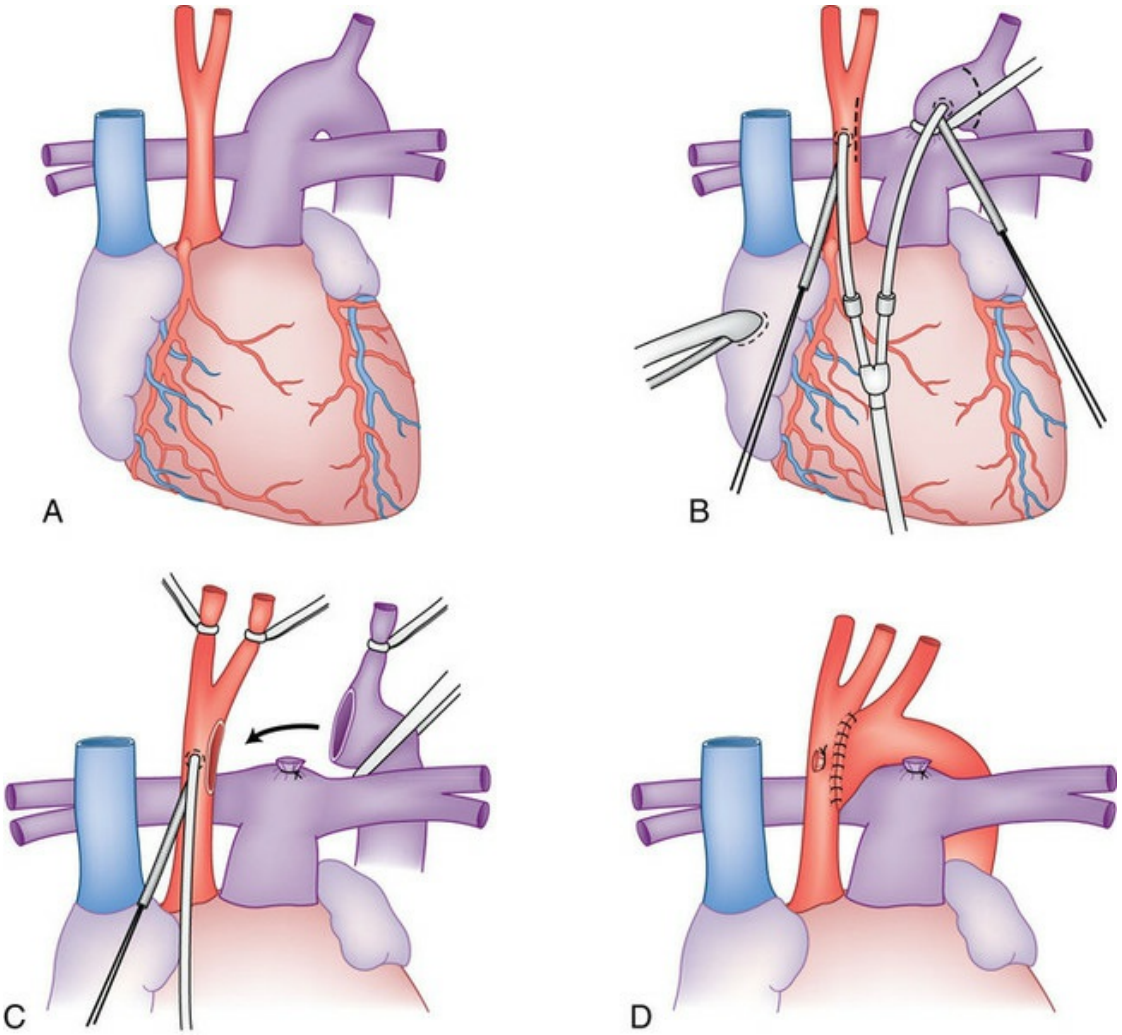


FIGURA 59-37 **A,** Interrupção do arco aórtico tipo B. **B,** Canulação e local de incisão para correção. A aorta torácica descendente é puxada para cima pelo mediastino **(C)** e anostomosada na aorta ascendente por sutura terminolateral **(D)**. (De Hirooka K, Fraser CD: Onestage neonatal repair of complex aortic arch obstruction or interruption. Tex Heart Inst J 24:317-321, 1997.)

Ventrículo único

A fisiologia de ventrículo único é uma forma frequente de CC. Os pacientes podem apresentar-se como recém-nascidos com fluxo sanguíneo pulmonar inadequado, fluxo sanguíneo pulmonar excessivo ou circulações equilibradas. O ventrículo único pode ter morfologia direita, esquerda ou indeterminada. O tratamento cirúrgico é exigido para fornecer oxigênio sistêmico adequado ao mesmo tempo que protege a vasculatura pulmonar. A função do ventrículo único deve ser preservada para propiciar ao paciente o melhor resultado possível em longo termo.

A rápida evolução da paliação bem-sucedida para pacientes com várias formas de ventrículo único desde 1970 levou a uma população grande e crescente de adultos com ventrículo único. Para a maioria desses pacientes, a atenção cardíaca vitalícia é necessária e o potencial para a reoperação cardíaca é elevado. O tratamento dos pacientes nessa categoria que se apresentam para operação não cardíaca pode ser difícil.

Uma discussão exaustiva sobre as várias formas de ventrículo único está muito além do escopo deste capítulo. Como tal, essa discussão ficará limitada às formas comuns de ventrículo único direito e esquerdo, a fim de fornecer exemplos das estratégias de tratamento cirúrgico para essa entidade.

Atresia da Tricúspide

A atresia da tricúspide (TA, *tricuspid atresia*) é a lesão-modelo de ventrículo único para a qual a maioria das nossas estratégias paliativas atuais foi desenvolvida. Pacientes com TA apresentam um único ventrículo esquerdo morfológico e podem ter os grandes vasos normalmente relacionados ou transpostos (Fig. 59-38). Eles podem apresentar fluxo sanguíneo pulmonar excessivo e exigir bandagem da artéria pulmonar logo cedo na infância, para aliviar a circulação pulmonar excessiva e a ICC. Do lado oposto, os pacientes podem ter estenose pulmonar (PS) ou atresia pulmonar e necessitar da criação de um *shunt* de Blalock para fornecer fluxo sanguíneo pulmonar adequado e oxigenação sistêmica.

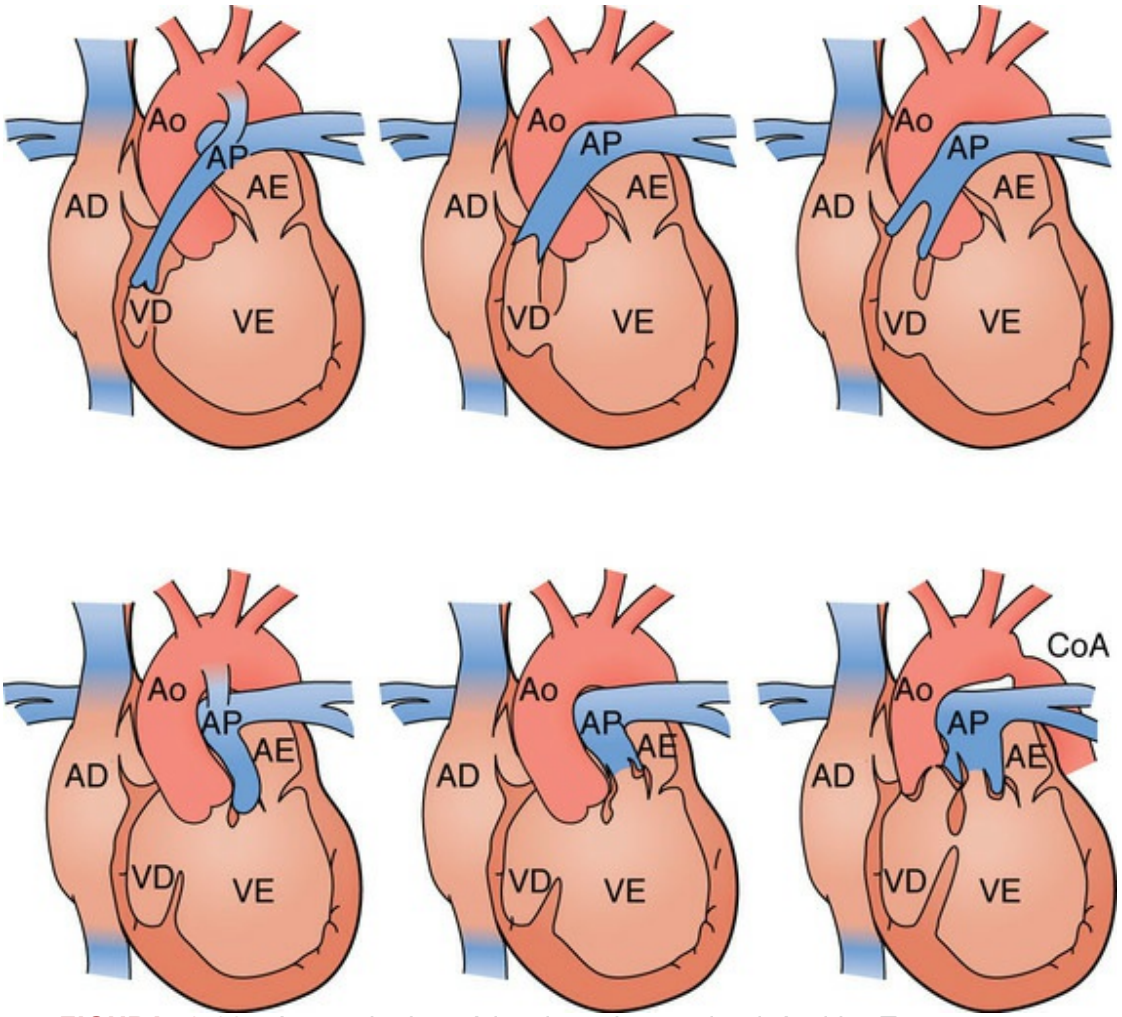


FIGURA 59-38 Anatomia dos vários tipos de atresia tricúspide. *Topo*: grandes vasos normalmente relacionados. *Embaixo*: d-transposição dos grandes vasos. *Ao*, Aorta; *CoA*, coarctação da aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *AP*, artéria pulmonar; *AD*, átrio direito; *VD*, ventrículo direito. (Adaptada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 800-801.)

Como observado, os objetivos paliativos iniciais para pacientes com TA incluem a oxigenação sistêmica adequada, a proteção da função ventricular e o crescimento arterial pulmonar adequado. Pacientes com fluxo sanguíneo dependente do ducto exigem um *shunt* de Blalock ainda no período neonatal. Nossa preferência é a construção do *shunt* para a artéria pulmonar direita morfológica por meio de toracotomia direita. Isso permite que o fluxo do desvio seja controlado pelo tamanho da artéria subclávia. Além disso, a artéria pulmonar direita é tipicamente mais longa e corre em plano mais horizontal, em comparação com a

artéria pulmonar esquerda. Isso facilita a distorção de um ramo lobar. O objetivo do *shunt* é proteger as artérias pulmonares, promover o desenvolvimento adequado da artéria pulmonar e dar suporte à oxigenação arterial sistêmica para os primeiros quatro a seis meses de vida, até o próximo estádio planejado de paliação (veja, a seguir, os procedimentos de Glenn e de Fontan). O *shunt* não é projetado para uso em longo prazo; por isso, na maioria dos pacientes, seleciona-se um pequeno enxerto de interposição (PTFE expandido – 3 a 4 mm). Na era inicial de paliação de ventrículo único, vários *shunts* menos bem controlados foram construídos, incluindo o Blalock clássico (artéria subclávia nativa dividida para a artéria pulmonar ramificada), o de Pott (artéria pulmonar esquerda lado a lado com a aorta descendente) e o de Waterston (artéria pulmonar direita lado a lado com a aorta ascendente) (Fig. 59-39). Essas conexões nativas de tecido-tecido são capazes de crescimento somático, mas apresentam riscos de confusão para o excesso de circulação pulmonar, hipertensão da artéria pulmonar (potencialmente irreversível) e distorção da artéria pulmonar ramificada com hipoplasia. Durante os primeiros estádios de desenvolvimento da paliação para ventrículo único, muitos pacientes foram tratados com controles insatisfatórios desses *shunts*. Assim, há muitos adultos que apresentam complicações desses procedimentos, incluindo sobrecarga crônica do volume cardíaco e função ventricular reduzida, distorção ou isolamento, doença vascular pulmonar e cianose profunda. Esses pacientes, caso se apresentem para operação não cardíaca, serão difíceis de tratar.

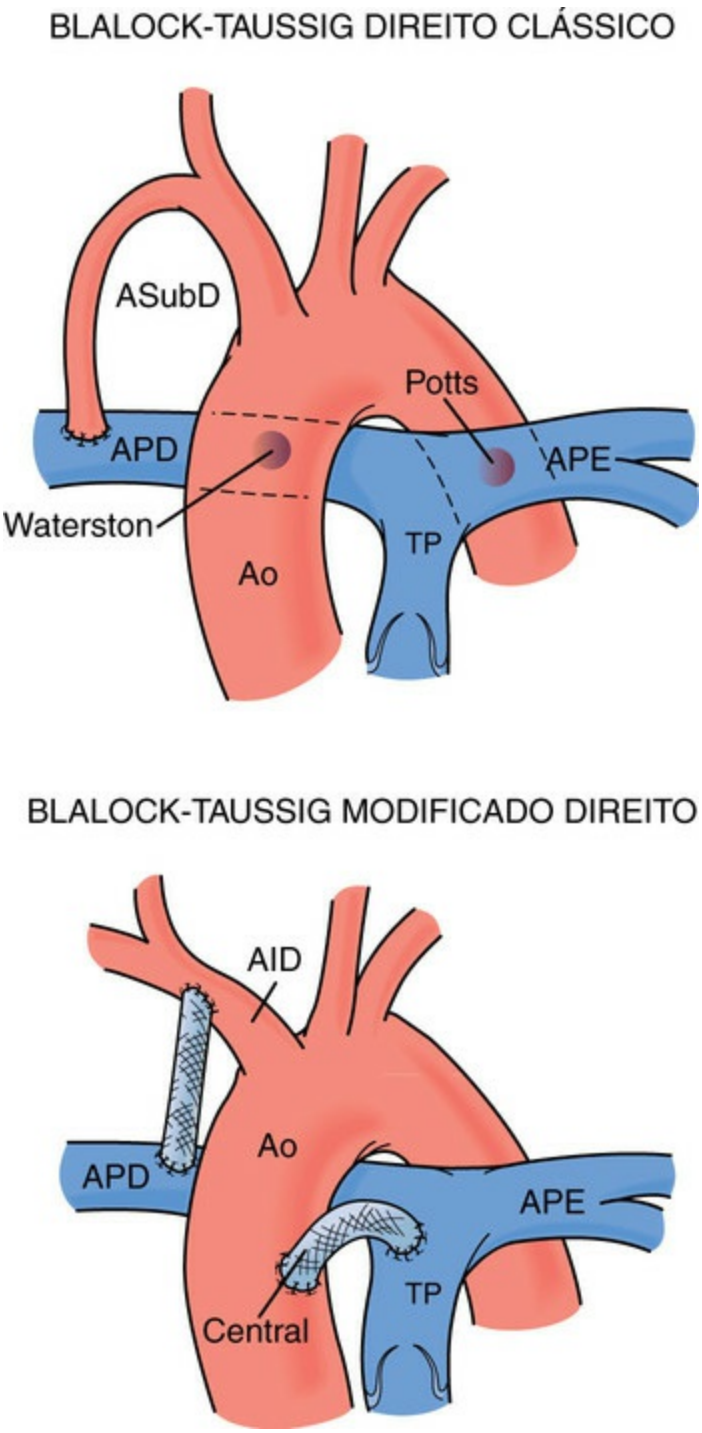


FIGURA 59-39 *Shunts* sistêmico-pulmonares. *Ao*, aorta; *TP,* tronco pulmonar; *APE*, artéria pulmonar esquerda; *AID*, artéria inominada direita; *APD,* artéria pulmonar direita; *ASubD*, artéria subclávia direita. (Adaptada de Marino BS, Wernovsky G, Greeley WJ: Single-ventricle lesions. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 793.)

Síndrome da Hipoplasia do Coração Esquerdo

Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) é o protótipo único ventrículo direito. Os pacientes com esse quadro apresentam estruturas inadequadas do coração esquerdo, que variam desde a estenose

aórtica e da válvula mitral com hipoplasia ventricular esquerda até a ausência quase completa das estruturas do coração esquerdo com atresia aórtica e mitral (AA-MA). Neste último quadro, a aorta ascendente é geralmente muito pequena (1 a 2 mm) e perfundida por fluxo retrógrado do arco aórtico fornecido pelo PDA. Na SHCE, o fechamento do canal resulta em colapso cardiovascular rápido com hipoperfusão sistêmica profunda e hipóxia, seguido de morte. Portanto, os pacientes diagnosticados no período anterior ao nascimento devem nascer em um hospital qualificado para a instituição imediata do tratamento clínico apropriado, incluindo estabelecimento de acesso vascular adequado (cateter na artéria umbilical) e instituição de PGE1 IV para manter a patência do canal. Os pacientes não diagnosticados no parto terão, caracteristicamente, um período inicial de graça de poucas horas, mas, com o início do fechamento do canal, essas crianças se tornarão criticamente doentes e exigirão reanimação agressiva para sobreviverem. Sem tratamento, a SHCE é um quadro uniformemente fatal. Esse fato é extremamente doloroso, visto que, de outra forma, a maioria das crianças com SHCE seria normal (Fig. 59-40).

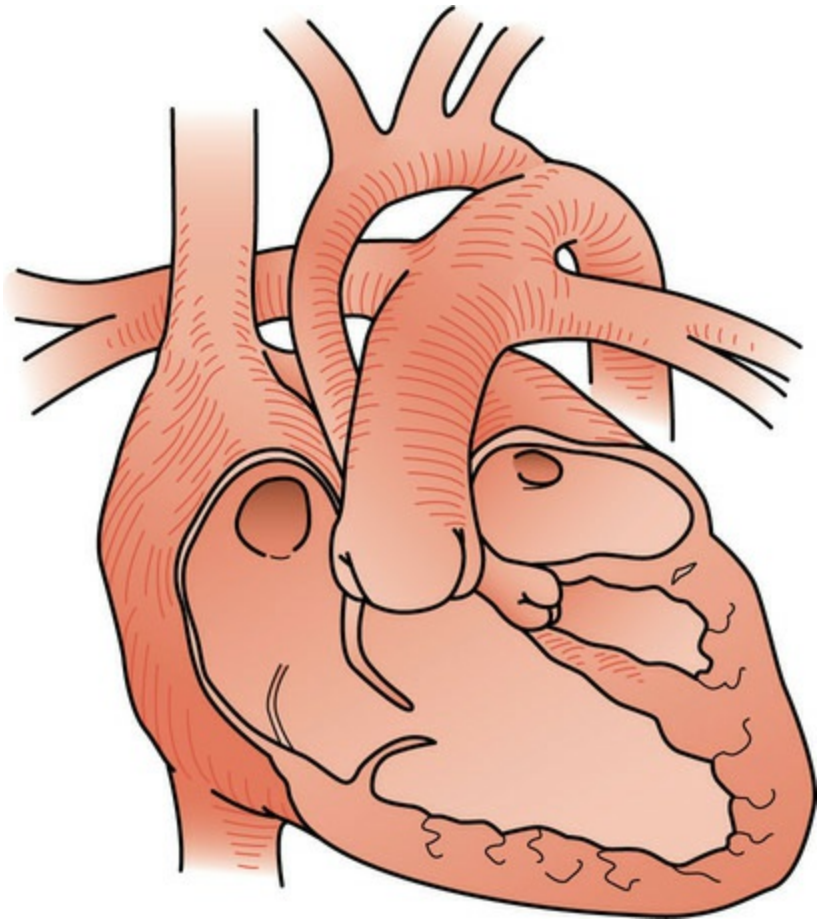


FIGURA 59-40 Anatomia da síndrome da hipoplasia do coração esquerdo. A aorta ascendente diminuta se origina de um ventrículo esquerdo visivelmente hipoplásico. O canal arterial é grande, conduz o fluxo em direção à circulação sistêmica. O ventrículo direito está hiperatrofiado, e a artéria pulmonar mostra-se dilatada. (De Wernovsky G, Bove EL: Single ventricle lesions. Em Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessell DL [eds]: Pediatric cardiac intensive care, Baltimore, 1998, Williams & Wilkins.)

Após o parto, o tratamento clínico visa manter a patência do canal e equilibrar o fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar. O equilíbrio das circulações torna-se cada vez mais desafiador com o declínio normal da resistência vascular pulmonar (PVR) do neonato, resultando em excesso maciço de circulação pulmonar. À medida que essa circulação excessiva aumenta, o bebê se torna taquipneico e pode manifestar perfusão sistêmica reduzida. A NEC é um risco significativo para essas crianças, e muitos centros evitam

a nutrição enteral na presença de qualquer problema de má perfusão visceral, buscando minimizar esse potencial. Outras manobras clínicas incluem hipoventilação deliberada, baixa concentração de oxigênio inspirado e dióxido de carbono adicional para tentar aumentar a PVR e, com isso, limitar o fluxo pulmonar. Essas opções têm utilidade limitada em recém-nascidos com SHCE; com o passar dos dias ou semanas, as crianças tornam-se progressivamente doentes, com congestão pulmonar e débito cardíaco sistêmico marginal. As crianças mais afortunadas, que conseguem sobreviver, têm o potencial de desenvolver aumento da PVR com a idade. Sabe-se, também, que existe uma associação entre a idade avançada (>30 dias de vida) e o aumento da taxa de mortalidade cirúrgica.

No período neonatal, a operação é a única opção realista para a sobrevida em longo prazo de bebês nascidos com SHCE. Atualmente, os resultados paliação cirúrgica se tornaram sinônimo da reputação do centro de tratamento e dos cirurgiões. Assim como com a TA, os pacientes com SHCE exigem uma abordagem de paliação em estádios. Na experiência de todos os centros, o primeiro estádio é o mais desafiador e arriscado. As várias opções de primeiro estádio são descritas nas seções a seguir.

Transplante Cardíaco Neonatal

O transplante é uma opção teoricamente atraente em bebês com SHCE, substituindo o coração malformado por outro de estrutura normal. O Dr. Leonard Bailey tem sido um campeão influente dessa abordagem e foi o primeiro a informar resultados animadores com o transplante em recém-nascidos com SHCE.[44] Além disso, embora o risco de rejeição e de infecção esteja sempre presente em crianças com transplante, a sobrevida significativa em longo prazo é possível, e a qualidade de vida dos pacientes é muito boa. Obviamente, a opção pelo transplante cardíaco é limitada pelo pequeno número de corações de doadores adequados e, para a maioria das crianças com SHCE, a espera por um enxerto de doador não é bem-sucedida. Isso levou a maioria dos centros, incluindo o Texas Children's Hospital, a abandonar o transplante cardíaco como forma primária de terapia para a maioria dos bebês com essa síndrome.

Operação de Norwood

Após o trabalho inicial e o sucesso no Boston Children's Hospital, Norwood *et al.* do Philadelphia Children's Hospital ganharam atenção internacional pelo desenvolvimento e implementação de uma técnica de reconstrução para aliviar os recém-nascidos com SHCE; essa metodologia agora carrega o epônimo utilizado o procedimento de Norwood.[45] Isso foi sendo gradualmente aperfeiçoado como experiência acumulada. O método mais comum envolve a conexão cirúrgica do tronco da artéria pulmonar dividida ao arco aórtico reconstruído. Em quase todas as crianças com SHCE, existe hipoplasia do arco aórtico com coarctação associada. Assim, um aspecto crítico dessa operação é a reconstrução do arco aórtico para fornecer fluxo sanguíneo sistêmico livre. A maioria dos cirurgiões usa alguma forma de material protético, geralmente a colocação de homoenxerto de artéria pulmonar. Alguns relataram realizar a reconstrução arco sem a necessidade de material adicional. Após a reconstrução do arco aórtico, o tronco da artéria pulmonar dividida é anastomosada ao arco e pequena aorta ascendente para criar uma confluência neoaórtica que fornece o débito sistêmico do ventrículo direito. O aspecto desafiador da reconstrução envolve a conexão precisa dessa aorta ascendente, geralmente minúscula, com a confluência do arco e o coto do tronco da artéria pulmonar. A chance de torção e, assim, de insuficiência coronariana é alta. O elemento final da reconstrução clássica de Norwood é a criação de uma fonte controlada de fluxo sanguíneo pulmonar na forma de um *shunt* BT modificado (Fig. 59-41).

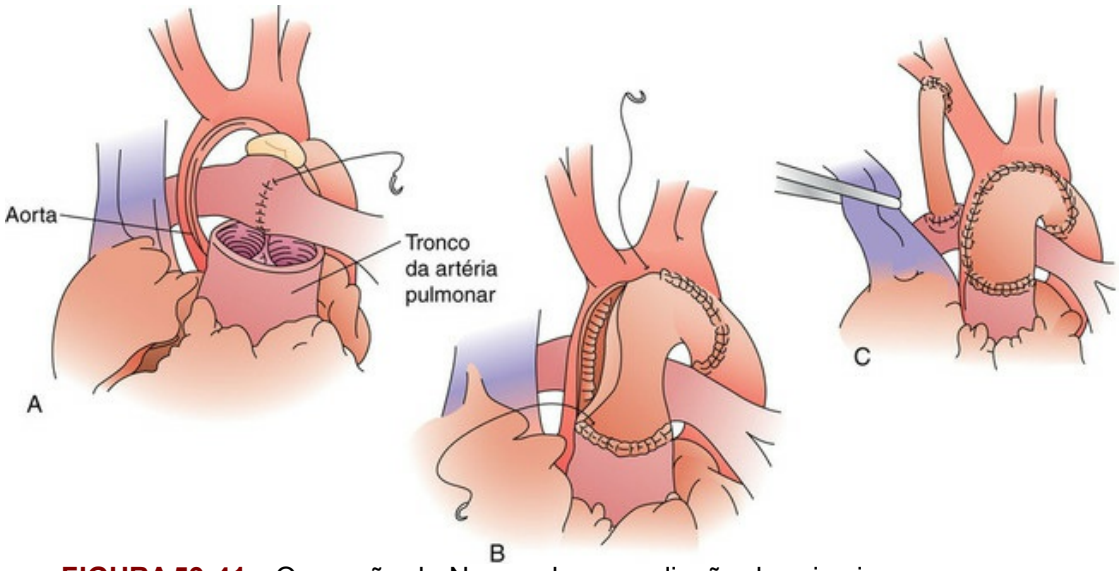


FIGURA 59-41 Operação de Norwood para paliação do primeiro estádio da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. **A,** Tronco pulmonar principal (TP) é seccionado proximal à bifurcação, o canal arterial é ligado e seccionado e o arco aórtico é aberto longitudinalmene a partir do nível da secção do tronco pulmonar até um ponto distal à inserção do canal, na aorta descendente. **B,** Um segmento de homoenxerto é cortado com forma e tamanho apropriados. O segmento é suturado no local, criando um trajeto sem obstrução para o fluxo do ventrículo direito à artéria pulmonar e aorta. **C,** Um enxerto tubolar de politetrafloroetileno (PTFE) é interposte entre a artéria inominada até a artéria pulmonar direita. A septectomia atrial também é feita enquanto o paciente estiver sob parada circulatória. (De Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Hypoplastic left heart syndrome. Em Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Cardiac surgery of the neonat and infant, Philadelphia, 1994, WB Saunders.)

Modificação de Sano da Operação de Norwood

Conseguir a sobrevivência após o procedimento de Norwood é uma proposição desafiadora, que envolve inúmeros detalhes técnicos e clínicos. Na melhor das hipóteses, após o procedimento de Norwood, o paciente mostra-se frágil, com equilíbrio delicado entre fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar. Esse fato e a observação de resultados amplamente diferentes para o procedimento levaram a vários avanços importantes no tratamento dessas crianças. Uma questão relaciona-se com a dificuldade de equilibrar o *shunt* da artéria pulmonar, que reduz a pressão arterial diastólica (e, por conseguinte, pressão de perfusão coronariana) sistêmica e a carga de volume do coração. Sano *et al.*[46] da Universidade de Okayama, no Japão, foram os primeiros a relatar uma série de bebês submetidos à operação de Norwood bem-sucedida, mas com a modificação de um tubo ventrículo direito-artéria pulmonar (RV-PA) em vez de um *shunt* de Blalock. A vantagem teórica dessa abordagem é o aumento da pressão diastólica, produzindo uma fisiologia semelhante à circulação, criada pela bandagem pulmonar comparada com o *shunt*. Relatórios iniciais com esse método foram encorajadores, embora pacientes pareceram tornar-se dessaturados mais rapidamente como quando comparados com pacientes com *shunts*. Os efeitos em longo prazo da ventriculotomia direita sobre a função cardíaca ainda são desconhecidos. Em um relatório recentemente publicado, pacientes submetidos à operação de Norwood foram aleatorizados para receber um *shunt* RV-PA ou *shunt* de Blalock-Taussig modificado. Doze meses após a aleatorização, a sobrevida livre de transplante foi maior no grupo do *shunt* RV-PA, assim como a taxa de reintervenções planejadas e complicações.[47]

Procedimento Híbrido

A noção de uma terapia combinada entre a cardiologia intervencionista e a cirurgia para o primeiro estádio da paliação tem obtido atenção significativa. A ideia é minimizar o risco da primeira operação com a bandagem das artérias pulmonares do ramo e inserindo-se um *stent* no canal, para manter a patência. Esse arranjo híbrido é desenhado para permitir a sobrevivência do recém-nascido a fim de que uma reconstrução mais completa possa ser executada mais tarde na infância, quando a criança for maior. Parece haver uma curva de aprendizado significativa com esta abordagem, como em qualquer procedimento novo, e a incidência de complicações justifica um estudo mais aprofundado. Dados recentes mostraram que a prevalência de NEC após o procedimento híbrido é significativa e comparável a relatos após o procedimento de Norwood.[48] Além disso, as características concernentes incluem o efeito da bandagem sobre o crescimento em longo prazo da artéria pulmonar, o fato de que perfusão cardíaca é ainda retrógrada através do arco aórtico e o perfil de risco da reconstrução mais extensa tardiamente na vida. A posição real desse modo de terapia ainda está para ser esclarecida, mas ela representa uma direção importante de progresso para otimizar a oportunidade de sobrevivência para essas crianças.

Operação de Fontan

O objetivo em longo prazo de paliação para ventrículo único é otimizar a função ventricular e promover a oxigenação sistêmica. Como já observado, pacientes com ventrículo único que recebem tratamento de *shunt* ou de bandagem impõem preocupações contínuas, incluindo a dessaturação sistêmica, a mistura intracardíaca continuada e a sobrecarga crônica de volume cardíaco. A estratégia atual para tratar essas questões usa a conexão direta entre os ramos das artérias pulmonares e o retorno venoso sistêmico, como proposto inicialmente por Fontan na década de 1970.[49] A operação de Fontan é, atualmente, a melhor escolha de tratamento crianças nascidas com todas as variedades de ventrículo único e, em pacientes adequados, fornece paliação aceitável em longo prazo. Deve-se reconhecer, entretanto, que a circulação de Fontan não é normal e, mesmo na melhor das circunstâncias, resulta em alteração significativa na fisiologia cardiorrespiratória normal.

A circulação de Fontan é estabelecida ligando-se o retorno venoso sistêmico diretamente nas artérias isoladas do ramo pulmonar, sem uma fonte de força interveniente. Por isso, na circulação de Fontan, o fluxo de sangue é passivo, sendo promovido somente pelo diferencial de pressão entre o sistema venoso sistêmico e o átrio venoso pulmonar. Assim, qualquer impedimento ao fluxo na via sistêmico-pulmonar resultará em resultado insatisfatório do procedimento. Critérios estabelecidos para a criação de uma circulação de Fontan efetiva incluem: habilidade de conectar cirurgicamente o retorno venoso sistêmico às artérias pulmonares de maneira não obstruída, arquitetura e resistência normal das artérias pulmonares, drenagem venosa pulmonar normal e baixa pressão do átrio esquerdo, ausência de regurgitação significativa da válvula atrioventricular, função ventricular satisfatória (e, com isso, baixa pressão ventricular diastólica final baixa) e saída arterial sistêmica desobstruída, além de funcionamento satisfatório da válvula aórtica. O comprometimento de qualquer um desses elementos pode prejudicar a qualidade da circulação de Fontan.

A operação de Fontan sofreu várias modificações técnicas nos quase 40 anos de aplicação bem-sucedida em pacientes com fisiologia de ventrículo único. Muitos pacientes sofreram uma conexão atriopulmonar na qual a aurícula direita aberta sofria anastomose direta com a bifurcação da artéria pulmonar, com fechamento cirúrgico do ASD. Muitos desses pacientes manifestam atualmente dilatação extrema do átrio direito, com resultante de fluxo lento, congestão hepática e disritmias atriais (Fig. 59-42). Atualmente, a modificação mais amplamente praticada do procedimento de Fontan é a ligação cavopulmonar total (TCPC, *total cavopulmonary connection*). Descrita pela primeira vez pelo Professor DeLeval, essa operação envolve a ligação da VCS dividida nas porções superior e inferior da artéria pulmonar direita (tipicamente um pouco deslocada), junto à criação de um canal para direcionar o fluxo da VCI para as artérias pulmonares. O canal pode ser criado usando um túnel lateral construído cirurgicamente no átrio direito (Fig. 59-43) ou interpondo um tubo entre a VCI e as artérias pulmonares (Fontan extracardíaco; Fig. 59-44).

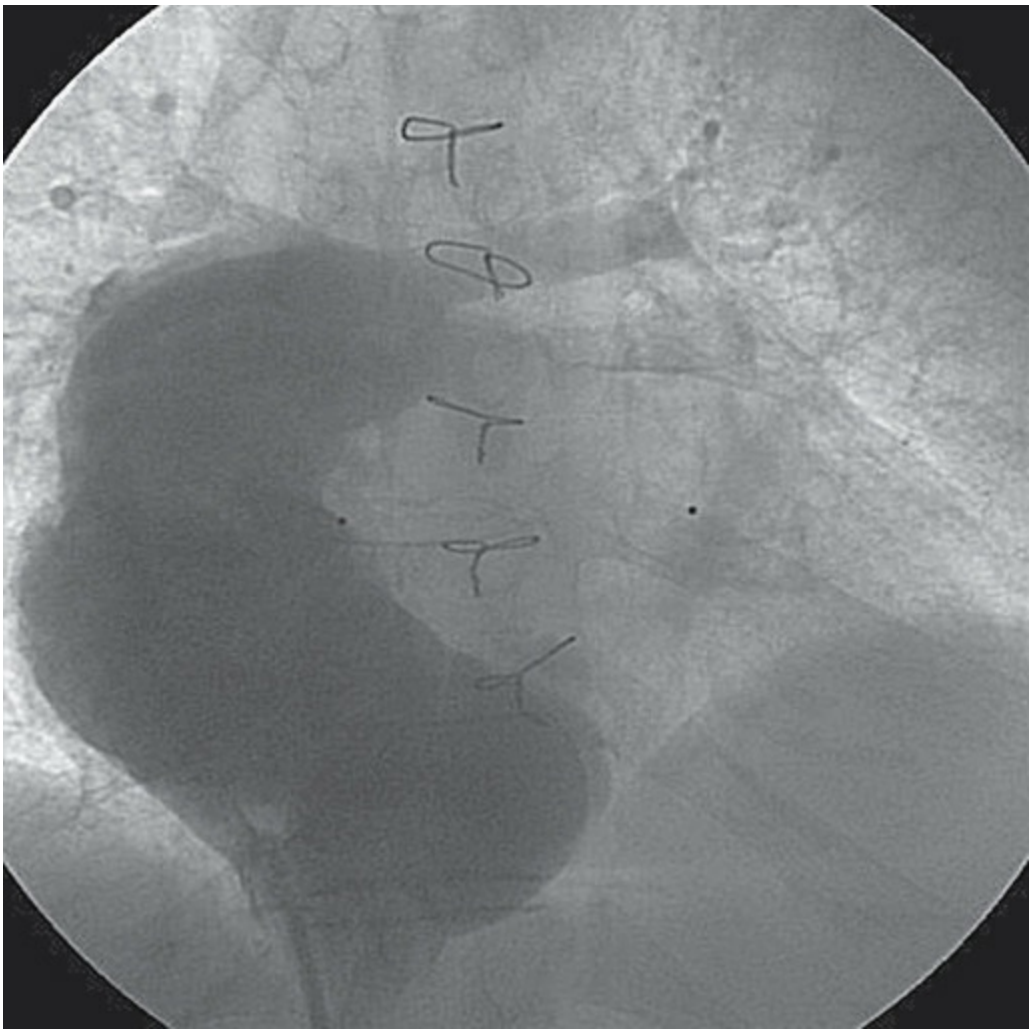


FIGURA 59-42 Angiograma de um átrio direito dilatado em paciente com conexão atriopulmonar de Fontan.

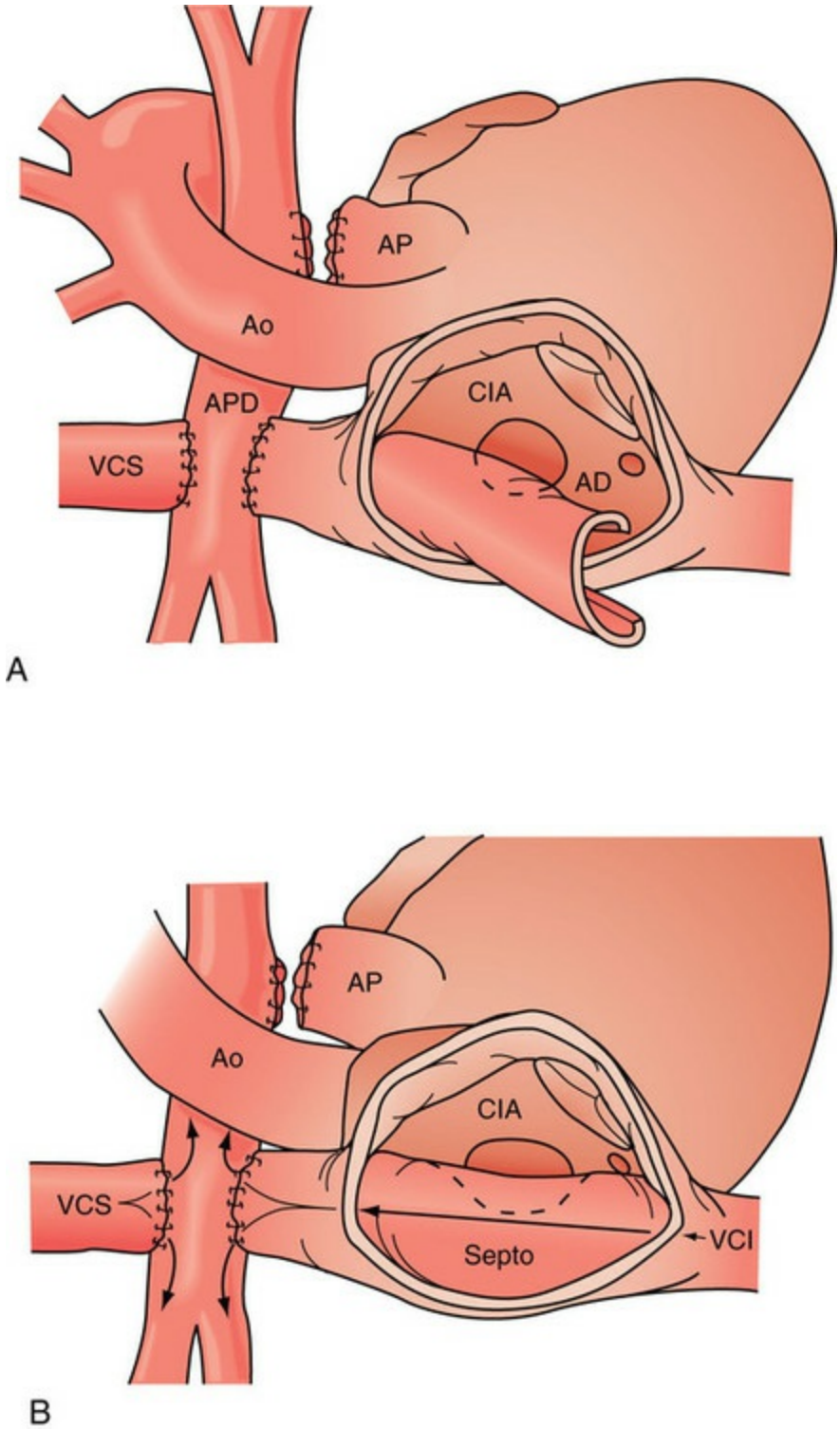


FIGURA 59-43 **A, B,** Túnel lateral na operação de Fontan com. *Ao*, Aorta; *AP*, artéria pulmonar; *AD*, átrio direito; *APD* ramo direito da artéria pulmonar. (Adaptada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 813.)

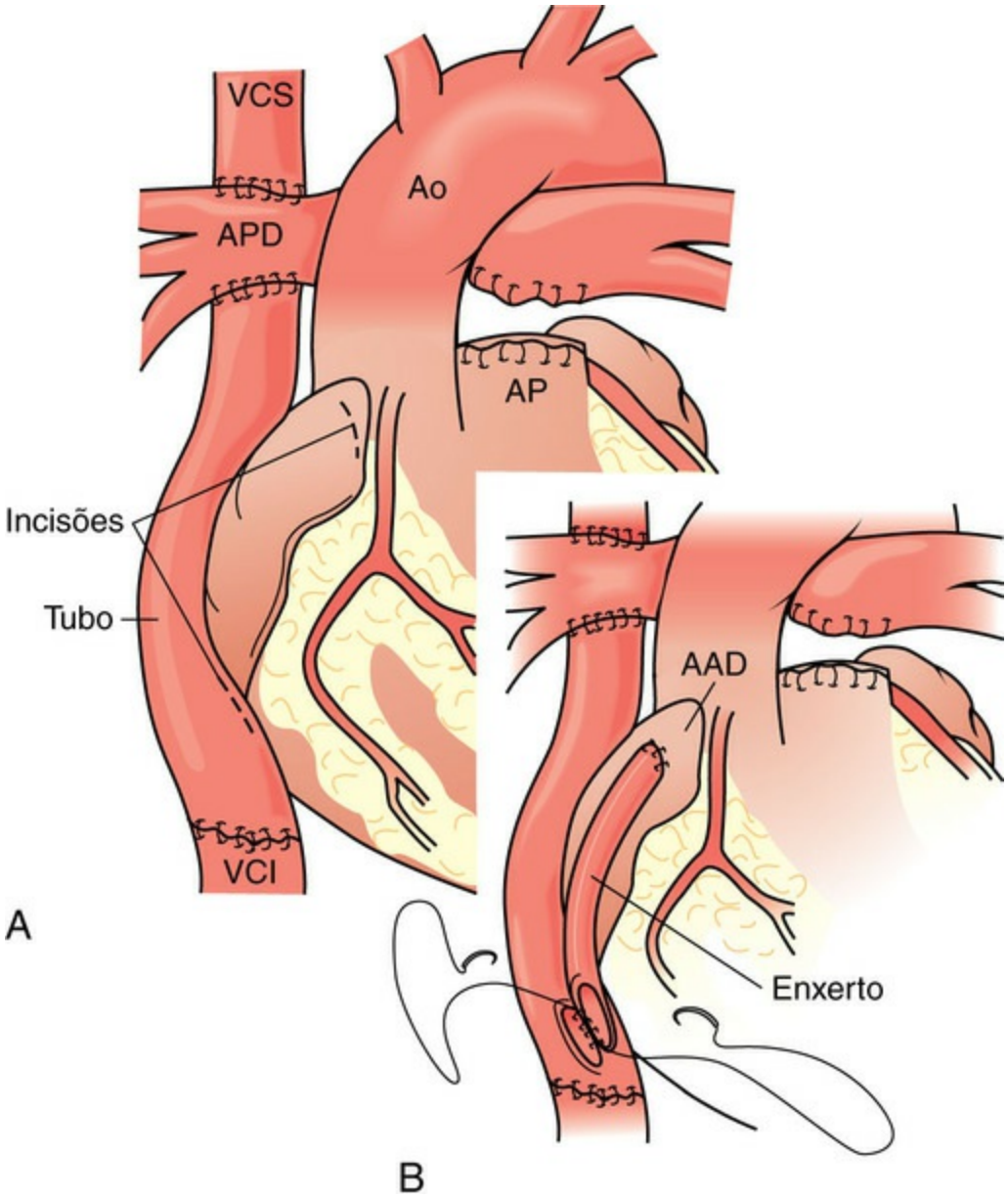


FIGURA 59-44 **A,** Operação de Fontan extracardíaco. **B,** Criação de fenestração em um Fontan extracardíaco usando enxerto entre o tubo extracardíaco e o apêndice atrial direito (AAD). *Ao*, Aorta; *AP*, artéria pulmonar; *APD*, artéria pulmonar direita. (Adaptada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 814.)

A alteração a partir de uma circulação carregada de volume em pacientes com ventrículo único desviado ou com bandagem para a circulação de Fontan resulta em descarga aguda de volume do ventrículo sistêmico. No coração cronicamente sobrecarregado, essa alteração aguda pode ser mal tolerada e resultar em disfunção diastólica e complacência ventricular reduzida. Para lidar com esse problema, os pacientes com ventrículo único passam, em geral, por um estádio interveniente de paliação na forma de uma anastomose cavopulmonar superior e bidirecional (desvio de Glenn). Esse desvio bidirecional é construído por meio de anastomose da extremidade da VCS dividida que sobe em direção à cabeça com o aspecto superior da artéria pulmonar direita (Fig. 59-45). Outras fontes de fluxo sanguíneo pulmonar são normalmente eliminadas e, por isso, o coração fica descarregado de volume; entretanto, o débito cardíaco sistêmico é mantido, porque o retorno da VCI fica preservado. Após o desvio de Glenn, os pacientes ficam totalmente saturados; em geral, eles apresentam saturações de aproximadamente 80%. Com o

tempo, o ventrículo descarregado se remodela, e o paciente é promovido à reoperação e conclusão da circulação de Fontan.

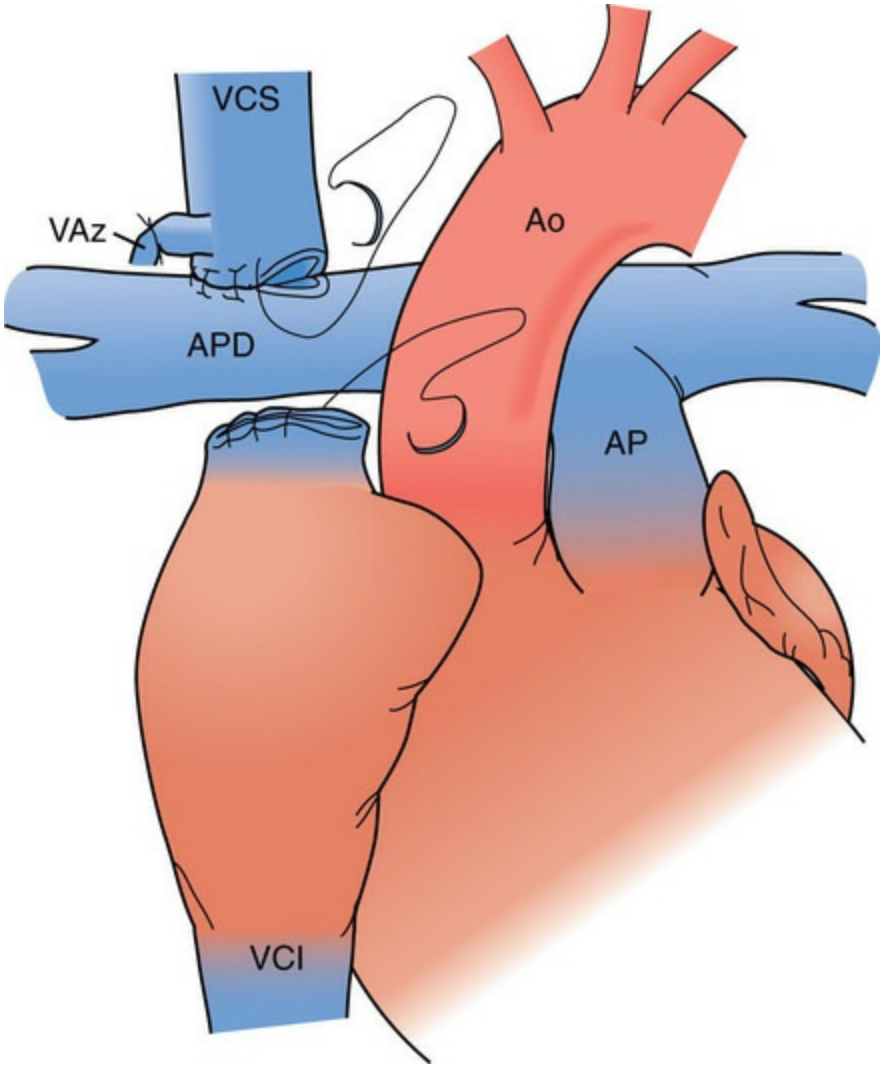


FIGURA 59-45 *Shunt* de Glenn bidirecional. *Ao*, Aorta; *VAz*, veia ázigos; *AP*, artéria pulmonar; *APD*, artéria pulmonar direita. (Adaptada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. Em Nichols DG, Ungerleider R, Spevak PJ, et al., editors: Critical heart disease in infants and children, Philadelphia, 2006, Mosby, p. 809.)

Observe que os cuidados perioperatórios do paciente Fontan podem ser desafiadores. As alterações agudas em carga de volume cardíaco podem afetar negativamente o débito cardíaco. Mesmo em pacientes com conexões de Fontan supostamente ideais, a pressão venosa central aumenta agudamente para 12 a 15 mmHg. As consequências desse aumento pressão venosa incluem efusões pleurais, congestão hepática e ascite. Em candidatos marginais de Fontan, alguns cirurgiões rotineiramente colocam um vazamento, ou fenestração intencional; o objetivo aqui é preservar o carregamento do volume ventricular sistêmico e diminuir a congestão venosa sistêmica à custa de algum grau de dessaturação causada por desvio direito-esquerdo. A prática de rotina após fenestração que foi examinada e alguns dados iniciais mostraram que resultados excelentes podem ser obtidos com a aplicação altamente seletiva de fenestração, que reduz os riscos desse procedimento, incluindo embolia sistêmica e hipóxia.[50] Qualquer impedimento ao fluxo sanguíneo pulmonar passivo inibirá o fluxo de Fontan e resultará em insuficiência cardíaca direita. Ventilação com pressão positiva, especialmente em níveis elevados de PEEP, impedirá o fluxo sanguíneo pulmonar no paciente de Fontan. Em contrapartida, a extubação precoce e a ventilação espontânea efetiva

melhorarão o fluxo sanguíneo pulmonar neste paciente. Dados recentes têm sugerido que extubação precoce na sala de operação para pacientes após o procedimento de Fontan melhora a hemodinâmica, diminui o tempo de internação para pacientes e reduz os custos hospitalares.[9]

As complicações crônicas de viver com uma circulação de Fontan ainda estão se desdobrando, mas incluem congestão hepática crônica e cirrose, enteropatia perdedora de proteína, arritmias atriais e doença da estase venosa. O tratamento de pacientes com falha na circulação de Fontan é especialmente desafiador. Esses pacientes estão em alto risco de comprometimento cardíaco intenso ao se submeterem à anestesia geral com ventilação de pressão positiva ou a qualquer procedimento envolvendo grandes trocas de fluido, incluindo a operação abdominal. Os pacientes com congestão hepática crônica podem desenvolver um quadro de coagulopatia relacionado com a redução na produção de fatores.

Anomalias diversas

Anéis Vasculares e Alças (*Slings*) da Artéria Pulmonar

Anéis Vasculares

Anéis vasculares são anormalidades do arco aórtico e seus ramos, comprimindo a traqueia, o esôfago ou ambos. O anel pode ser completo ou parcial. A funda de artéria pulmonar ocorre quando a artéria pulmonar esquerda surge da artéria pulmonar direita, passando à esquerda entre a traqueia e o esôfago. A traqueia pode mostrar-se comprimida, a cartilagem pode estar mole ou pode ocorrer estenose intrínseca da traqueia na forma de anéis completos de cartilagem. A categorização desses defeitos é útil para a descrição:

Anéis Vasculares Completos

- Arco duplo: arcos iguais ou arco esquerdo ou direito dominante (Fig. 59-46).

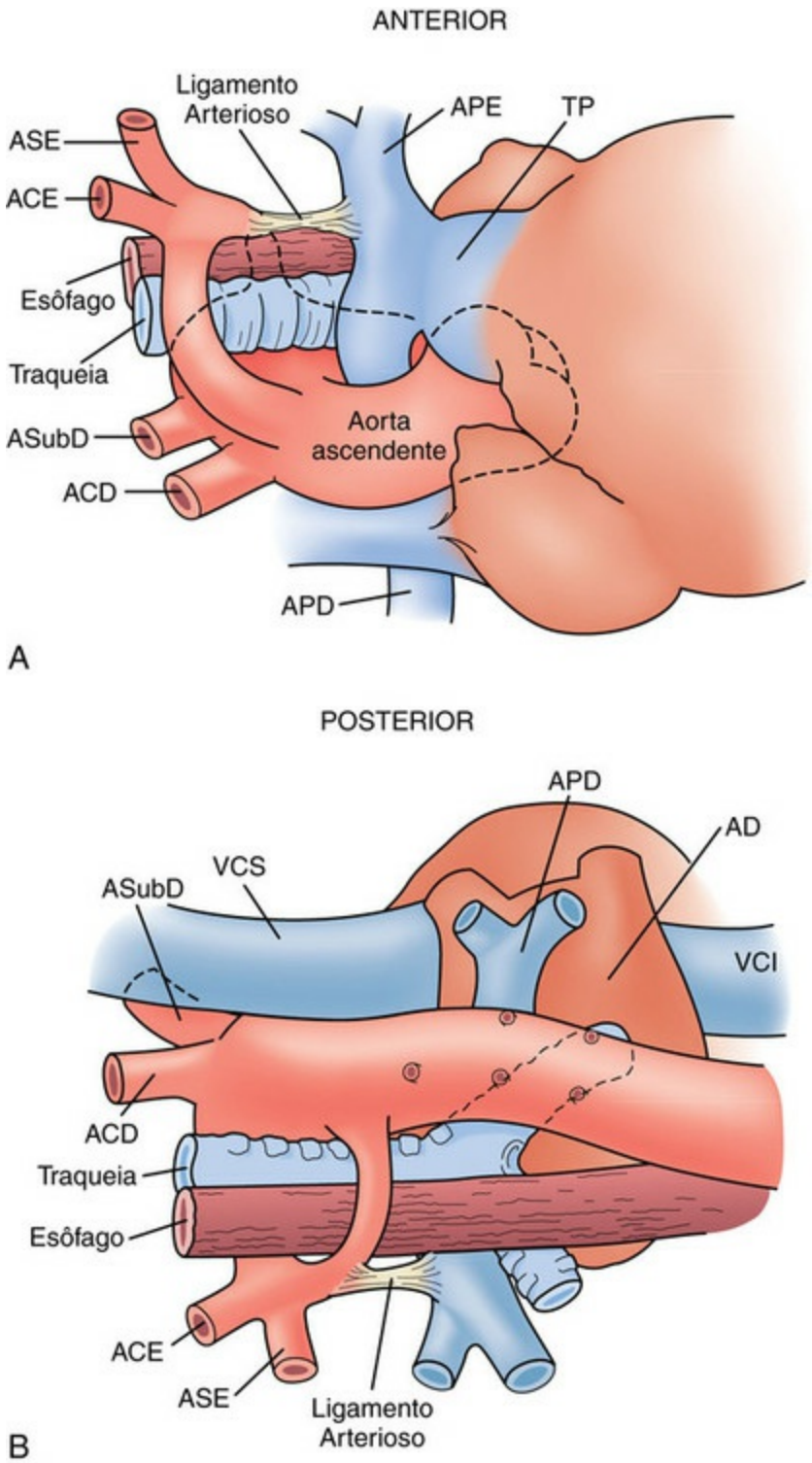


FIGURA 59-46 Duplo arco aórtico, posterior **(A)** e superior **(B)**. *ACE*, Artéria carótida comum esquerda; *APE*, artéria pulmonar esquerda; *ASE*, artéria subclávia esquerda; *TP*, tronco pulmonar; *AD*, átrio direito; *ACD*, artéria carótida comum direita; *ASubD*, artéria subclávia direita. (Adaptada de Jonas RA: Comprehensive surgical management of congenital heart disease. Nova York, Oxford University Press, 2004, p. 499.)

• Arco direito: ligamento arterioso esquerdo originário de artéria subclávia anômala esquerda.
• Arco direito: ramificação de imagem espelhada com ligamento esquerdo proveniente da aorta

descendente.

Anéis Vasculares Parciais

- Arco esquerdo: artéria subclávia direita aberrante.
- Arco esquerdo: compressão da artéria inominada.

Anéis da Artéria Pulmonar

O arco aórtico duplo é a forma mais comum de anel completo. Dois arcos surgem da aorta ascendente, formando um anel verdadeiro. O arco esquerdo geralmente é menor. O complexo do ligamento esquerdo-arco direito é formado a partir da persistência do quarto arco direito e regressão do quarto arco esquerdo. A artéria subclávia esquerda de origem totalmente anômala geralmente está associada a um divertículo em sua base (divertículo de Kommerell). Em anéis parciais, a forma mais comum é a artéria subclávia direita aberrante surgindo distalmente à artéria subclávia esquerda com um arco esquerdo. A artéria subclávia direita passa atrás do esôfago, da esquerda para a direita. A compressão da artéria inominada surge de origem mais posterior e à esquerda dessa artéria, a partir do arco esquerdo, levando à compressão anterior da traqueia.

Diagnóstico e Indicações para Intervenção

Os sintomas refletem o grau de compressão da traqueia e do esôfago, assim como a presença de traqueomalacia coexistente ou estenose dos anéis completos. Os sintomas do trato respiratório superior predominam, com tosse metálica característica, infecções respiratórias recorrentes, recusa alimentar e, às vezes, problemas de motilidade esofágica. Nas crianças, a documentação de um anel é indicação para operação. Pacientes mais velhos geralmente são assintomáticos. De início, o diagnóstico é feito pelo elevado índice de suspeita, e a ingestão de bário é a primeira investigação. A ecocardiografia pode documentar um padrão anormal de ramificação de vasos da cabeça e do pescoço, excluindo as anormalidades intracardíacas. A RM fornece os detalhes anatômicos completos.

Operação

A maioria dos anéis vasculares é acessível por meio de uma toracotomia posterolateral esquerda; a exceção é o arco esquerdo com ligamento do lado direito. Executa-se a divisão do anel e, no caso de arco duplo, a preservação do arco dominante. A preservação do nervo laríngeo recorrente é importante. A experiência inicial com correção endoscópica roboticamente assistida por anéis vasculares também foi relatada. Alças *(slings)* da artéria pulmonar são abordadas através da linha média; atualmente, o uso de *bypass* cardiopulmonar facilita a reconstrução traqueal e a relocação da artéria pulmonar direita (Fig. 59-47). A correção pode ser obtida com baixo risco. Os sintomas podem levar meses para se resolver, com resolução lenta da traqueomalacia subjacente.

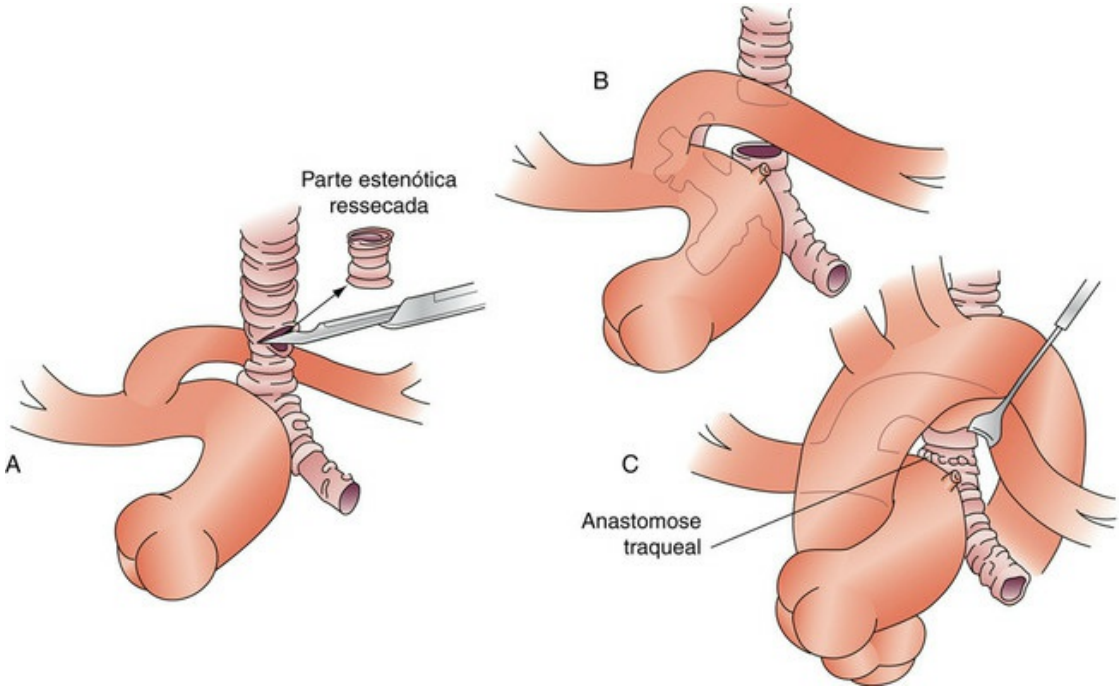


FIGURA 59-47 Métodos para o tratamento de *sling* da artéria pulmonar com estenose associada da traqueia usando *bypass* cardiopulmonar. **A,** Ressecção do segmento lesado da traqueia. **B,** Translocação anterior da artéria pulmonar esquerda após transecção da traqueia. **C,** Anastomose direta da traqueia. (De Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Vascular rings, slings, and tracheal anomalies. Em Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Cardiac surgery of the neonate and infant, Philadelphia, 1994, WB Saunders.)

Anomalias de Artéria Coronária

Essas anomalias ocorrem como resultado de origem, terminações e curso anômalos e formação de aneurisma. Dessas variáveis, apenas o aparecimento de uma artéria coronária esquerda surgindo da artéria pulmonar (ALCAPA, *anomalous left coronary artery rising from the pulmonary artery*) e as fístulas artérias coronarianas serão discutidos aqui.

Artéria Coronária Esquerda Anômala Originando da Artéria Pulmonar

A ALCAPA é rara e frequentemente letal no início da vida. Se não tratada, a mortalidade chega a 90%.

Anatomia e Fisiopatologia

Em termos de desenvolvimento, a falha da conexão normal do broto da artéria coronária à aorta resulta em conexão anormal à artéria pulmonar. A origem anormal pode estar situada no tronco da artéria pulmonar ou nos ramos proximais. As anormalidades associadas são raras, mas seu reconhecimento é importante, pois a diminuição da pressão da artéria pulmonar pela ligação de PDA ou o fechamento de um VSD pode ser fatal se a anomalia ALCAPA não for observada. No útero, com pressões iguais da aorta e da artéria pulmonar, pode ocorrer a perfusão satisfatória da anomalia. Após o nascimento, há queda da pressão arterial pulmonar, bem como diminuição da perfusão da artéria coronária esquerda. A isquemia provoca função ventricular prejudicada e infartações do miocárdio, levando à dilatação do ventrículo esquerdo. Disfunção do músculo papilar causa regurgitação mitral. Desenvolvimento colateral coronariano precoce pode impedir a infartação.

Diagnóstico e Indicações para Intervenção

A ALCAPA é suspeita em qualquer criança com regurgitação mitral, disfunção ventricular ou cardiomiopatia dilatada. As crianças apresentam débito cardíaco baixo e insuficiência cardíaca sistêmica. A

amamentação também pode precipitar a morte súbita e angina em lactentes. A morte súbita já foi descrita em crianças mais velhas. O ECG pode refletir alterações isquêmicas e, geralmente, confirma o diagnóstico. No entanto, considerando-se que esse diagnóstico é frequentemente confundido com cardiomiopatia dilatada, há um argumento a favor da cateterismo de todos os pacientes com cardiomiopatia dilatada, nos quais a anatomia da artéria coronária não pode ser claramente definida na ecocardiografia. Achados secundários de câmaras cardíacas dilatadas e anormalidades da motilidade parietal segmentar juntamente à regurgitação mitral podem provocar a busca de ALCAPA. Diagnóstico de lesão ALCAPA é uma indicação para intervenção.

Operação

Em geral está presente certo grau de disfunção ventricular. O suporte inotrópico pré-operatório e a otimização da hemodinâmica podem ser necessários antes da intervenção cirúrgica. A cardiomiopatia intensa pode, raramente, precisar de transplante cardíaco. A experiência atual indica que a criação de um sistema coronariano duplo é segura e reprodutível e oferece a melhor oportunidade para recuperação da função.[51] As considerações cirúrgicas incluem a proteção ótima do miocárdio e a prevenção da distensão do coração esquerdo. Atualmente, o procedimento de escolha é o reimplante direto da lesão ALCAPA na aorta ascendente (Fig. 59-48). Às vezes, a mobilidade limitada da artéria coronária impedirá o reimplante e será necessária a criação cirúrgica de um túnel ligando aorta-artéria pulmonar-artéria coronária. Não se recomenda a ligação da lesão ALCAPA.

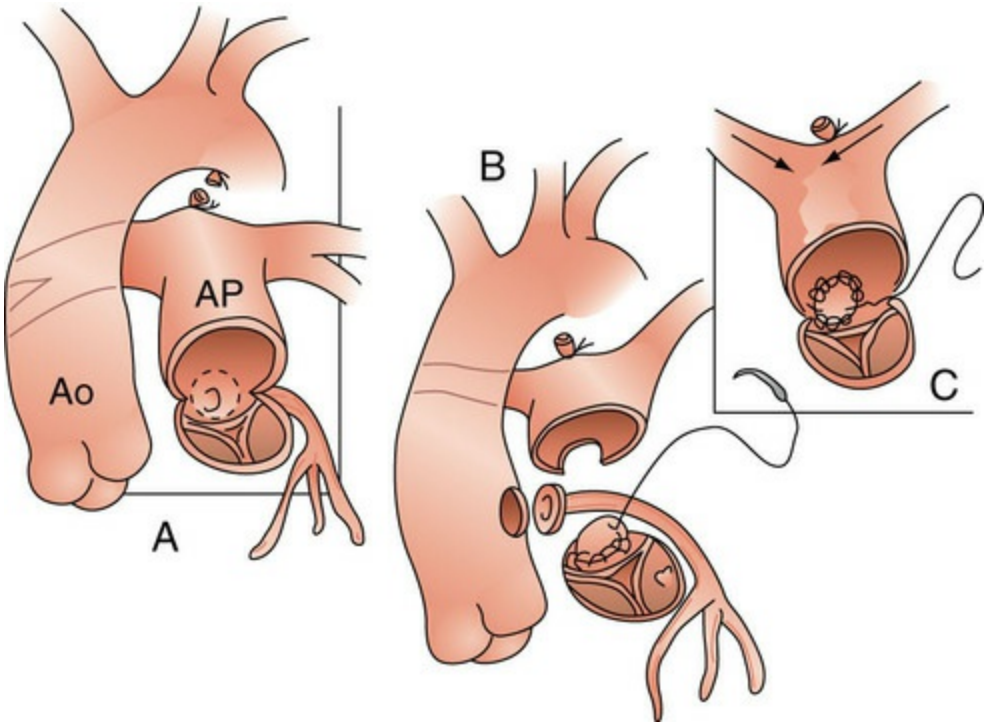


FIGURA 59-48 Reimplante direto da ALCAPA. **A,** Retirada da artéria com origem anômala na pulmonar (PA). **B,** Reimplante do óstio coronariano na aorta. **C,** Reconstrução daAP com pericárdio autólogo. *Ao*, Aorta. (De Vouhe PR, Tamisier D, Sidi D, et al: Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: Results of isolated aortic reimplantation. Ann Thorac Surg 54:621-626, 1992.)

O tratamento pós-operatório é direcionado para manter a perfusão coronariana e o débito cardíaco adequados. O suporte mecânico do coração pode ser temporariamente necessário. A regurgitação mitral normalmente melhora, e a substituição da válvula raramente é necessária. A intervenção atual apresenta baixo índice de mortalidade cirúrgica. Os riscos de não sobrevivência relacionam-se com a disfunção ventricular pré-operatória e o choque cardiogênico. A correção de Takeuchi está associada a complicações do túnel, como obstrução, vazamento, dano à válvula aórtica e RVOTO em longo prazo.

Fístula Arteriovenosa e Aneurismas Coronarianos

A fístula isolada da artéria coronária é mais rara que a lesão ALCAPA. A drenagem da fístula de artéria coronária é relatada como terminando mais frequentemente no lado direito do coração ou da artéria pulmonar que no lado esquerdo. Um desvio do sistema de alta pressão da artéria coronária para o interior de uma câmara cardíaca de baixa pressão pode resultar em roubo coronário e certo grau de sobrecarga de volume cardíaco. Os aneurismas de artéria coronária estão associados à doença de Kawasaki.

Diagnóstico e Indicações para Intervenção

A apresentação depende do tamanho do comprometimento funcional produzido pela isquemia e sobrecarga de volume. A ecocardiografia pode ser capaz de delinear a anomalia, mas a angiografia é diagnóstica. Os detalhes da anatomia coronariana são essenciais para determinar a intervenção. O cateterismo intervencionista é útil para a obliteração de fístulas e de aneurismas terminais.

Operação

Se a lesão não for adequada à intervenção transcateter, o caminho será a operação. As opções incluem ligadura com sutura *bypass*, *bypass* cardiopulmonar e aneurismectomia com fechamento da fístula. As taxas de mortalidade precoce e tardia são baixas. Os índices de mortalidade precoce e tardia são baixos, e os fatores de risco para morte e disfunção ventricular dizem respeito a insuficiência da artéria coronária e infartação após a ligação da fístula ou da aneurismectomia.[52]

Anomalia de Ebstein da Válvula Tricúspide

Essa lesão é um defeito raro no qual os anexos da válvula tricúspide estão deslocados para o interior do ventrículo direito em vários graus. A anomalia de Ebstein inclui um espectro de anormalidades que envolvem certo deslocamento da válvula atrioventricular direita (tricúspide), tamanho variável do ventrículo direito e obstrução variável do fluxo pulmonar de saída. Anormalidades associadas são ASD, atresia pulmonar e ccTGA. Os folhetos posterior e septal da válvula tricúspide encontram-se em vários graus de deslocamento em direção ao ápice do ventrículo direito, resultando em uma porção atrializada do ventrículo. O folheto anterior permanece grande e em forma de vela. A principal questão hemodinâmica é a incompetência da tricúspide com redução do fluxo de sangue pulmonar e, na presença de ASD, um desvio direito-esquerdo causando cianose. Essa incompetência duradoura leva à sobrecarga de volume de um ventrículo direito anormal. A obstrução variável da via de saída pulmonar limitará o fluxo de sangue pulmonar efetivo. Se o fluxo de sangue pulmonar adequado exigir patência ductal continuada, então, a necessidade de intervenção neonatal será quase certa.

Diagnóstico e Intervenção

As formas mais intensas da anomalia de Ebstein apresentam-se com cianose na infância. Neonatos doentes tendem a manifestar a forma intensa da doença, com o ventrículo direito grosseiramente ineficiente composto pela alta resistência pulmonar do neonato ou atresia da válvula pulmonar. O índice de mortalidade neste grupo é alto. Pacientes mais velhos apresentam insuficiência cardíaca e podem sofrer cianose. As arritmias supraventriculares e a síndrome da pré-excitação, Wolff-Parkinson-White, estão associadas à anomalia de Ebstein. A ecocardiografia é diagnóstica. Neonatos criticamente doentes têm índices ruins de sobrevivência, e a operação só é indicada após a estabilização com PGE1 e ventilação controlada. Na criança mais velha, a cianose e a insuficiência cardíaca são indicações para intervenção, embora recentemente, a intervenção precoce no paciente assintomático, antes da dilatação excessiva do ventrículo direito, tenha sido ativamente aplicada.

Operação

Em neonatos criticamente doentes, podem ser necessárias a paliação e a criação de um desvio arterial sistêmico-pulmonar após a estabilização. A operação prosposta por Starnes permitiu a salvação em casos anteriormente sem esperança. Essa operação consiste em fechamento com retalho do orifício da válvula tricúspide, septectomia atrial e desvio arterial sistêmico-pulmonar. Em pacientes com formas menos graves da doença, a plastia ou substituição valvular tricúspide também é uma opção.[53] Técnicas cirúrgicas para o tratamento da anomalia de Ebstein têm evoluído, e os resultados estão melhorando para esse grupo

de pacientes desafiadores (Fig. 59-49).[54]

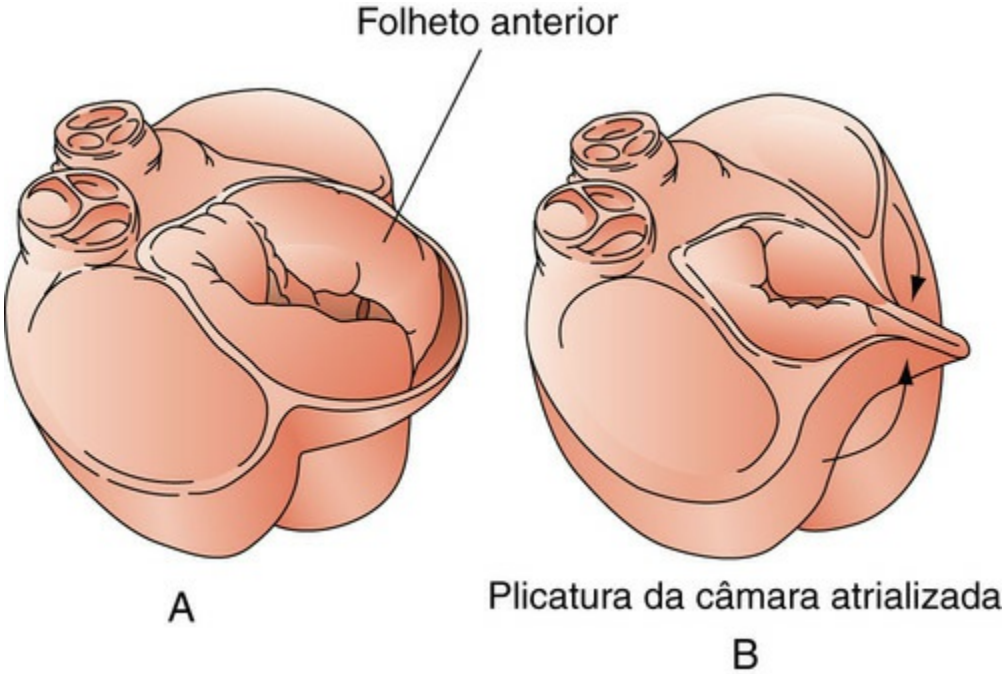


FIGURA 59-49 Correção da malformação de Ebstein usando a técnica de Carpentier. **A,** Os folhetos anterior e posterior da válvula tricúspide são destacados do anel. **B,** O átrio é pregueado reduzindo o diâmetro do anel. Os folhetos destacados são suturados ao anel. (De Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Ebstein's anomaly. Em Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Cardiac surgery of the neonate and infant, Philadelphia, 1994, WB Saunders.)

Anomalias da Válvula Mitral

A maioria das anormalidades da válvula atrioventricular esquerda, ou mitral, está associada a outras lesões complexas (p. ex., complexo de Shone). Mais frequentemente, a doença da válvula mitral em crianças é de natureza inflamatória, ou seja, uma doença reumática ou endocardite infectante. Ela também pode estar associada à doença vascular do colágeno e à síndrome de Marfan.

Estenose Mitral

A estenose mitral é causada por obstrução nos níveis supravalvular, valvular ou subvalvular, de modo isolado ou em combinação. A estenose supravalvular é atribuída a um anel de tecido fibroso situado acima do anel da válvula mitral ou anexo aos folhetos proximais. A estenose valvular envolve os folhetos, com fusão da comissura ocorrendo com ou sem hipoplasia do anel da válvula. A hipoplasia da válvula mitral está associada, em geral, à hipoplasia ventricular esquerda. Frequentemente, os folhetos e o aparelho subvalvular também são displásicos. A fusão dos folhetos pode levar a um orifício acessório e produzir estenose mitral em um nível puramente valvular (conhecido como *válvula mitral de orifício duplo*). Três tipos de estenose subvalvular foram reconhecidos – válvula mitral, válvula paraquedas e ausência de um ou ambos os músculos papilares. A regurgitação mitral resulta da dilatação anelar secundária, de fendas isoladas congênitas da válvula e do prolapso dos folhetos a partir de cordas anormais ou de inserção de músculo papilar.

A ecocardiografia é diagnóstica. A intervenção inclui a valvuloplastia por balão, particularmente para formas selecionadas de estenose mitral reumática e intervenção cirúrgica. A intervenção é programada para evitar sequelas irreversíveis relacionadas com a sobrecarga de volume ou a hipertensão pulmonar. A intervenção cirúrgica visa preservar a válvula mitral, e técnicas de valvuloplastia têm valiosas aplicações

nas crianças. Próteses são as opções menos desejáveis. As válvulas bioprotéticas ou de tecido precisam ser evitadas nas crianças. A colocação supra-anelar da prótese pode ser necessária e a de repetição é garantida.

Resumo

Este capítulo fornece uma revisão básica das principais lesões cardíacas congênitas e uma estrutura do diagnóstico e do tratamento desses quadros. Deve-se enfatizar que, para a maioria dos pacientes, o diagnóstico de CC, seja tratada cirurgicamente ou não, carrega implicações por toda a vida. Para pacientes com CC e que se apresentam para operação não cardíaca, a compreensão completa da anatomia e da fisiologia peculiares do paciente é obrigatória para a formação de uma estratégia de tratamento racional. O leitor é direcionado a vários textos sobre doença coronariana para uma revisão mais completa de cada uma das lesões revisadas neste capítulo.

Leituras sugeridas

Bailey, L. L., Nehlsen-Cannarella, S. L., Doroshow, R. W., et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1986; 315:949–951. *Esta referência clássica descreve o primeiro relatório sobre transplante cardíaco em recém-nascidos com SHCE. Embora com aplicabilidade restrita por causa da limitação de órgãos de doadores, o transplante cardíaco neonatal forneceu uma nova opção de sobrevivência às crianças nascidas com SHCE.*

Blalock, A., Taussig, H. B. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*. 1945; 128:189–202. *Este artigo descreve o procedimento cirúrgico que deu início à era da cirurgia cardíaca eletiva. O estudo relatou a experiência inicial com tratamento cirúrgico paliativo de pacientes com estenose ou atresia pulmonar usando o shunt de Blalock-Taussig.*

Fontan, F., Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971; 26:240–248. *Este artigo representa um marco na evolução do tratamento cirúrgico dos pacientes com fisiologia de ventrículo único. Ele descreveu a primeira operação corretiva para pacientes com atresia tricúspide. Embora procedimentos anteriores, fornecidos por vários desvios arteriais sistêmico-pulmonares, tenham melhorado a condição clínica dos pacientes, o sangue sistêmico ainda era uma mistura de sangue oxigenado e desoxigenado. A operação de Fontan redireciona fluxo de sangue das veias cavas superior e inferior para os pulmões a fim de que o sangue retorne ao coração e, posteriormente, para a circulação sistêmica apenas oxigenado.*

Kirklin, J. W., Dushane, J. W., Patrick, R. T., et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): Report of eight cases. *Mayo Clin Proc*. 1955; 30:201–206. *Esse artigo importante demonstrou que reparos abertos de defeitos cardíacos congênitos, usando oxigenador de bomba mecânica, poderiam ser executados com risco mínimo para o paciente.*

Mustard, W. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1964; 55:469–472. *Esta referência clássica descreve uma das primeiras abordagens cirúrgicas para o tratamento de D-TGA. Embora a operação de troca arterial seja atualmente o tratamento cirúrgico mais adequado para D-TGA, há muitos pacientes adultos congênitos que têm sido aliviados para a operação de Mustard. A compreensão da operação e da fisiologia resultante é essencial às estratégias gerais de tratamento cirúrgico para as operações não cardíacas.*

Nichols D.G., Ungerleider R.M., Spevak P.J., et al, eds. Critical heart disease in infants and children, ed 2, Philadelphia: Mosby, 2006. *Este livro fornece uma revisão abrangente e atual da cardiopatia em lactentes e crianças. O texto contém várias ilustrações cirúrgicas e imagens diagnósticas para complementar o material didático.*

Norwood, W. I., Lang, P., Casteneda, A. R., Campbell, D. N. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981; 82:511–519. *Neste artigo referencial, Norwood et al. informam os resultados da então nova técnica cirúrgica reconstrutora para aliviar recém-nascidos com a SHCE. Até a operação de Norwood, a única opção de sobrevivência para pacientes com essa síndrome era o transplante cardíaco. Na maioria dos centros atuais, a operação de Norwood é o modo primário de terapia para a maior parte dos neonatos com SHCE.*

Senning, A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959; 45:966–980. *Esta referência clássica descreve a abordagem cirúrgica inicial ao tratamento da D-TGA. Embora a*

operação de troca arterial seja o tratamento cirúrgico preferido atualmente para a D-TGA, há muitos pacientes adultos com o problema congênito na comunidade submetidos ao procedimento de Senning. A compreensão da operação e da fisiologia resultante é essencial às estratégias gerais de tratamento cirúrgico para as operações não cardíacas.

Warden, H. E., Cohen, M., Read, R. C., Lillehei, C. W. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: Physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. *J Thorac Surg*. 1954; 28:331–341. *Este artigo referencial descreve a técnica de circulação cruzada para facilitar o fluxo auxiliar (bypass) cardiopulmonar e a correção intracardíaca de lesões cardíacas congênitas. Lillehei et al. documentam o uso bem-sucedido da circulação cruzada para corrigir defeitos como a comunicação interventricular.*

Wilcox, B., Cook, A., Anderson, R. *Surgical anatomy of the heart*, ed 3. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2004. *Este texto fornece um excelente manual de referência para a compreensão da anatomia complexa do coração. Contém diagramas em cortes e é um recurso valioso para qualquer estudante de cirurgia cardíaca.*

Referências bibliográficas

1. Blalock, A., Taussig, H. B. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*. 1945; 128:189–202.
2. Warden, H. E., Cohen, M., Read, R. C., et al. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: Physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. *J Thorac Surg*. 1954; 28:331–341.
3. Kirklin, J. W., Dushane, J. W., Patrick, R. T., et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): Report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955; 30:201–206.
4. Williams, R. G., Pearson, G. D., Barst, R. J., et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:701–707.
5. Mullins, C. E. *Cardiac catheterization in congenital heart disease: Pediatric and adult*. Malden Mass: Blackwell Futura; 2006.
6. Cannesson, M., Earing, M. G., Collange, V., et al. Anesthesia for noncardiac surgery in adults with congenital heart disease. *Anesthesiology*. 2009; 111:432–440.
7. Wilcox, B. R., Cook, A. C., Anderson, R. H. *Surgical anatomy of the heart*, ed 3. Cambridge England: Cambridge University Press; 2004.
8. Andropoulos, D. B., Stayer, S. A., Russell, I. A., et al. *Anesthesia for congenital heart disease*, ed 2. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
9. Morales, D. L., Carberry, K. E., Heinle, J. S., et al. Extubation in the operating room after Fontan's procedure: Effect on practice and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:576–581.
10. Perioperative management of patients with congenital heart diseaseNichols D.G., Ungerleider R., Spevak P.J., et al, eds. Critical heart disease in infants and children, ed 2, Philadelphia: Mosby, 2006.
11. Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137:529–536.
12. Suematsu, Y., Mora, B. N., Mihaljevic, T., et al. Totally endoscopic robotic-assisted repair of patent ductus arteriosus and vascular ring in children. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:2309–2313.
13. Thanopoulos, B. V., Eleftherakis, N., Tzannos, K., et al. Further experience with catheter closure of patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder in children. *Am J Cardiol*. 2010; 105:1005–1009.
14. Hopkins, R. A., Bert, A. A., Buchholz, B., et al. Surgical patch closure of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77:2144–2149.
15. Knepp, M. D., Rocchini, A. P., Lloyd, T. R., et al. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis*. 2010; 5:32–37.
16. Clark, J. B., Chowdhury, D., Pauliks, L. B., et al. Resolution of heart block after surgical removal of an amplatzer device. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1631–1633.
17. Piatkowski, R., Kochanowski, J., Scislo, P., et al. Dislocation of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(1007):e1–e2.
18. Slesnick, T. C., Nugent, A. W., Fraser, C. D., Jr., et al. Images in cardiovascular medicine.

Incomplete endothelialization and late development of acute bacterial endocarditis after implantation of an Amplatzer septal occluder device. *Circulation*. 2008; 117:e326–e327.
19. Neill, C. A., Ferencz, C., Sabiston, D. C., et al. The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage "scimitar syndrome". *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1960; 107:1–21.
20. DiBardino, D. J., McKenzie, E. D., Heinle, J. S., et al. The Warden procedure for partially anomalous pulmonary venous connection to the superior caval vein. *Cardiol Young*. 2004; 14:64–67.
21. Crossland, D. S., Wilkinson, J. L., Cochrane, A. D., et al. Initial results of primary device closure of large muscular ventricular septal defects in early infancy using perventricular access. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 72:386–391.
22. Scully, B. B., Morales, D. L., Zafar, F., et al. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:544–549.
23. Rastelli, G. C., Weidman, W. H., Kirklin, J. W. Surgical repair of the partial form of persistent common atrioventricular canal, with special reference to the problem of mitral valve incompetence. *Circulation*. 1965; 31(Suppl 1):31–35.
24. Bakhtiary, F., Takacs, J., Cho, M. Y., et al. Long-term results after repair of complete atrioventricular septal defect with two-patch technique. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1239–1243.
25. Morales, D. L., Braud, B. E., Gunter, K. S., et al. Encouraging results for the Contegra conduit in the problematic right ventricle-to-pulmonary artery connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 132:665–671.
26. Chen, J. M., Glickstein, J. S., Davies, R. R., et al. The effect of repair technique on postoperative right-sided obstruction in patients with truncus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:559–568.
27. Vezmar, M., Chaturvedi, R., Lee, K. J., et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in the young: 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3:439–448.
28. Tlaskal, T., Chaloupecky, V., Hucin, B., et al. Long-term results after correction of persistent truncus arteriosus in 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37:1278–1284.
29. Fraser, C. D.J. "Lateral" approach to surgical repair of total anomalous pulmonary venous return. *Oper Tech Thor Cardiovasc Surg*. 2006; 11:275–285.
30. Morales, D. L., Zafar, F., Heinle, J. S., et al. Right ventricular infundibulum sparing (RVIS) tetralogy of Fallot repair: A review of over 300 patients. *Ann Surg*. 2009; 250:611–617.
31. Davies, B., Mussa, S., Davies, P., et al. Unifocalization of major aortopulmonary collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect is essential to achieve excellent outcomes irrespective of native pulmonary artery morphology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138:1269–1275. [e1261].
32. Mustard, W. T. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1964; 55:469–472.
33. Senning, A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959; 45:966–980.
34. Dibardino, D. J., Allison, A. E., Vaughn, W. K., et al. Current expectations for newborns undergoing the arterial switch operation. *Ann Surg*. 2004; 239:588–596.
35. Angeli, E., Formigari, R., Pace Napoleone, C., et al. Long-term coronary artery outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 38:714–720.
36. Yacoub, M. H., Radley-Smith, R. Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction. *Thorax*. 1978; 33:418–424.
37. Ly, M., Belli, E., Leobon, B., et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35:879–883.
38. Bacha, E. A., McElhinney, D. B., Guleserian, K. J., et al. Surgical aortic valvuloplasty in children and adolescents with aortic regurgitation: Acute and intermediate effects on aortic valve function and left ventricular dimensions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135:552–559.
39. Shinkawa, T., Bove, E. L., Hirsch, J. C., et al. Intermediate-term results of the Ross procedure in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1827–1832.
40. Booth, J. H., Bryant, R., Powers, S. C., et al. Transthoracic echocardiography does not reliably predict involvement of the aortic valve in patients with a discrete subaortic shelf. *Cardiol Young*. 2010; 20:284–289.
41. Shone, J. D., Sellers, R. D., Anderson, R. C., et al. The developmental complex of "parachute mitral valve," supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J*

Cardiol. 1963; 11:714–725.
42. Cowley, C. G., Orsmond, G. S., Feola, P., et al. Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. *Circulation*. 2005; 111:3453–3456.
43. Morales, D. L., Scully, P. T., Braud, B. E., et al. Interrupted aortic arch repair: Aortic arch advancement without a patch minimizes arch reinterventions. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:1577–1583. [discussion 1583-1574].
44. Bailey, L. L., Nehlsen-Cannarella, S. L., Doroshow, R. W., et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1986; 315:949–951.
45. Norwood, W. I., Lang, P., Casteneda, A. R., et al. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981; 82:511–519.
46. Sano, S., Ishino, K., Kado, H., et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: A multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1951–1957.
47. Ohye, R. G., Sleeper, L. A., Mahony, L., et al. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med*. 2010; 362:1980–1992.
48. Luce, W. A., Schwartz, R. M., Beauseau, W., et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12:46–51.
49. Fontan, F., Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971; 26:240–248.
50. Salazar, J. D., Zafar, F., Siddiqui, K., et al. Fenestration during Fontan palliation: Now the exception instead of the rule. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140:129–136.
51. Alsoufi, B., Sallehuddin, A., Bulbul, Z., et al. Surgical strategy to establish a dual-coronary system for the management of anomalous left coronary artery origin from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:170–176.
52. Valente, A. M., Lock, J. E., Gauvreau, K., et al. Predictors of long-term adverse outcomes in patients with congenital coronary artery fistulae. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3:134–139.
53. Starnes, V. A., Pitlick, P. T., Bernstein, D., et al. Ebstein's anomaly appearing in the neonate. A new surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101:1082–1087.
54. Brown, M. L., Dearani, J. A., Danielson, G. K., et al. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(1136):1120–1136. [e1121-1127].

CAPÍTULO 60

Doença cardíaca adquirida: insuficiência coronariana

Raja R. Gopaldas, Danny Chu and Faisal G. Bakaeen

FISIOLOGIA E ANATOMIA CORONARIANAS
HISTÓRIA DA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ATEROSCLERÓTICA
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICAS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
INDICAÇÕES PARA REVASCULARIZAÇÃO CORONARIANA
ADJUNTOS À RVM
CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS
MÉTODOS ALTERNATIVOS DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA
REOPERAÇÃO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
COMPLICAÇÕES MECÂNICAS DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
POPULAÇÕES DE PACIENTES ESPECIAIS E ENXERTOS CORONARIANOS

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos Estados Unidos. A doença arterial coronariana, que é responsável por mais de 50% das mortes cardiovasculares, teve um custo direto de mais de US$ 80 bilhões em 2010. Nos Estados Unidos, aproximadamente 1 milhão de pessoas sofrem infarto agudo do miocárdio (IAM) anualmente por causa de doença coronária aterosclerótica. Apesar de avanços recentes na intervenção percutânea reduzirem o número de encaminhamentos para intervenção cirúrgica, a revascularização miocárdica (RVM) ainda continua sendo um dos tratamentos mais eficazes para doença arterial coronariana e é a cirurgia cardíaca mais comumente realizada nos Estados Unidos.

Fisiologia e anatomia coronarianas

Considerações Anatômicas

As artérias coronárias são os condutos predominantes de suprimento de sangue ao coração. Elas se originam dos seios de Valsalva, que são protuberâncias saculares elásticas da raiz aórtica. As artérias coronárias são os primeiros ramos arteriais da aorta e geralmente duas estão presentes. Elas são designadas como direita e esquerda de acordo com a câmara embriológica que irrigam predominantemente. A artéria coronária esquerda (ACE) se origina do seio coronário esquerdo, que é localizado posteromedialmente, enquanto a artéria coronária direita (ACD) surge do seio coronário direito, que é localizado anteromedialmente. A ACE, também chamada de *tronco da artéria coronária esquerda*, tem aproximadamente 2 a 3 cm de comprimento e segue uma direção posterolateral esquerda, posterior ao tronco da artéria pulmonar, e se divide em artéria interventricular anterior (AIA) e artéria circunflexa. A AIA corre em uma direção anterolateral à esquerda do tronco pulmonar e corre anteriormente ao longo do septo interventricular. Os ramos diagonais da AIA irrigam a parede anterolateral do ventrículo esquerdo. A AIA é considerada o vaso cirúrgico mais importante porque irriga mais de 50% da massa ventricular

esquerda e a maior parte do septo interventricular. A AIA tem vários ramos perfurantes septais que suprem o septo interventricular do aspecto anterior. A AIA se estende ao longo do septo interventricular até o ápice do coração, onde pode formar uma anastomose com a artéria descendente posterior (DP), que, na maioria das vezes, é um ramo do sistema da artéria coronária direita (Fig. 60-1).

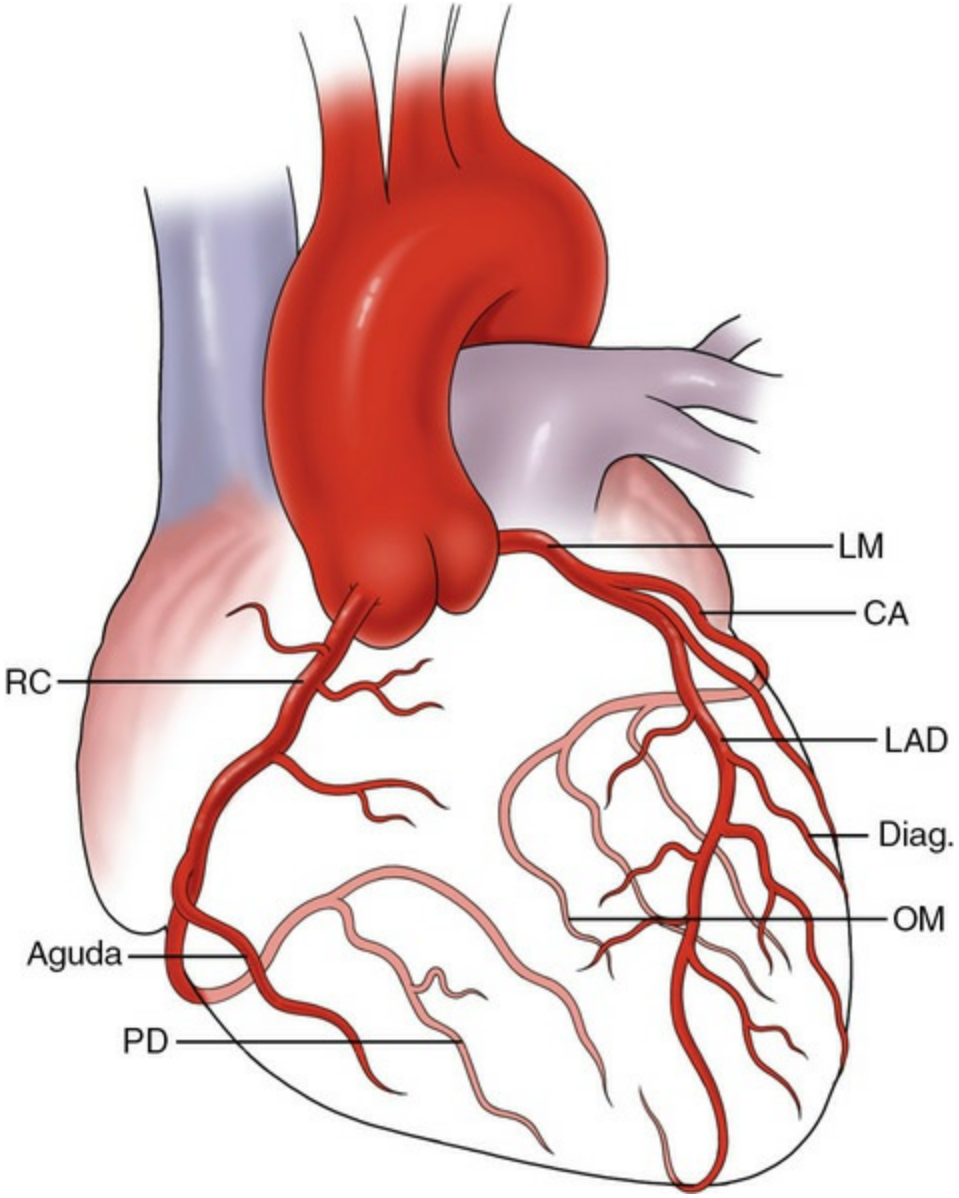


FIGURA 60-1 Anatomia da vasculatura coronariana normal.

A artéria circunflexa passa através do sulco atrioventricular (AV) e segue um curso para a direita, através do sulco AV, dando origem a ramos de maneira perpendicular que se estendem em direção ao ápice do coração, sem, no entanto, atingi-lo. Estes ramos são denominados marginais obtusos, sendo designados numericamente em ordem crescente de proximal para distal. A artéria coronária circunflexa geralmente termina como o ramo posterolateral esquerdo, após se dirigir de modo perpendicular para o ápice do coração.

O termo *ramus intermedius* ou *diagonalis* é utilizado para designar um vaso coronário epicárdico dominante que se origina de ocasional trifurcação do tronco da artéria coronária esquerda. Este ramo geralmente tem seu trajeto inicial na altura do apêndice atrial esquerdo, que é usado como um ponto de referência para identificá-lo e se dirige para a parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Esse ramo pode ser intramiocárdico e de difícil localização no ato operatório.

A CD irriga a maior parte do ventrículo direito e a parte posterior do ventrículo esquerdo. A CD emerge

do seu óstio no seio coronário direito, passa profundamente no sulco AV direito e, então, prossegue para um trajeto sobre a superfície anterior do coração. Na extremidade superior da margem aguda do coração, a CD volta-se posteriormente na direção da *crux cordis* e quase sempre se bifurca na DP e na artéria posterolateral direita. A CD também emite múltiplos ramos ventriculares direitos (ramos marginais agudos). Ocasionalmente, as DP se originam tanto da ACD quanto da ACE e a circulação é considerada como sendo codominante. A artéria do nódulo AV provém da CD em cerca de 90% dos pacientes, e a artéria do nódulo sinoatrial provém da CD proximal em 50% dos pacientes. Outros ramos proeminentes que nascem da CD incluem a artéria marginal aguda e os ramos ventriculares anteriores. Embora a origem da DP frequentemente seja utilizada clinicamente para definir a dominância de circulação no coração, os anatomistas a definem com base no local de origem da artéria sinoatrial. A Tabela 60-1 resume a hierarquia da anatomia coronariana.

Tabela 60-1

Arquitetura Anatômica das Artérias Coronárias

VASOS	RAMOS
Tronco da artéria coronária esquerda	Artéria interventricular anterior Artéria circunflexa Rama intermediária
Artéria interventricular anterior	Artérias diagonais Ramos perfurantes septais
Artéria coronária circunflexa	Ramo obtuso marginal Artéria posterolateral esquerda
Artéria coronária direita	Artéria aguda marginal Artéria ventricular posteriorArtéria posterolateral direita

Todas as artérias perfurantes septais da AIA dão origem a uma infinidade de ramos, denominados *vasos de resistência*, que atravessam perpendicularmente a parede ventricular. Esses vasos desempenham um papel crucial na troca de nutrientes e de oxigênio com o miocárdio, formando uma vasta rede de plexos capilares. O plexo capilar oferece um dissipador de baixa resistência para possibilitar um aumento desimpedido do fluxo sanguíneo arterial quando a demanda de oxigênio aumenta. Isso é importante porque o leito vascular do miocárdio extrai oxigênio em sua capacidade máxima, mesmo em circunstâncias de baixa demanda, não possibilitando nenhuma margem para ainda mais a extração de oxigênio quando a demanda é alta.

Uma rede intrincada de veias drena a circulação coronária. A circulação venosa pode ser dividida em três sistemas – o seio coronário e suas tributárias, as veias ventriculares direitas anteriores e as veias tebesianas. O seio coronário drena, predominantemente, o ventrículo esquerdo e recebe 85% do sangue venoso coronariano. Ele se encontra posteriormente ao sulco AV posterior e drena no átrio direito. As veias ventriculares direitas anteriores fazem o seu trajeto através da superfície do ventrículo direito para o sulco AV direito, onde penetram diretamente no átrio direito ou formam a pequena veia cardíaca, que penetra o átrio direito diretamente ou se une ao seio coronário logo proximalmente ao seu orifício. As veias tebesianas são pequenos tributários venosos que drenam diretamente para as câmaras cardíacas e saem primariamente no átrio direito e ventrículo direito. A compreensão da anatomia do seio coronário é essencial para a colocação da cânula de cardioplegia retrógrada durante a circulação extracorpórea.

Fisiologia e Regulação do Fluxo Sanguíneo Coronariano

A pressão aórtica é um fator importante na manutenção da perfusão miocárdica. Durante condições de repouso, o fluxo sanguíneo coronário é mantido em um nível constante ao longo de uma ampla gama de pressões de perfusão aórtica (70 a 180 mmHg) através do processo de autorregulação.

Como o miocárdio tem uma alta taxa de uso de energia, o fluxo sanguíneo coronariano normal é em média de 225 mL/min (0,7 a 0,9 mL/g de miocárdio/min) e libera 0,1 mL/g/min de oxigênio do miocárdio. Sob condições normais, mais de 75% do oxigênio é extraído no leito capilar coronariano, para que qualquer demanda de oxigênio adicional somente possa ser atingida pelo aumento do fluxo sanguíneo. Isso ressalta a importância do fluxo sanguíneo coronariano desobstruído para a função miocárdica adequada. O Quadro 60-1 resume as características únicas do fluxo sanguíneo coronariano.

Quadro 60-1 Características Únicas do Fluxo Sanguíneo Coronariano

- Autorregulado mesmo em ampla variação de pressão
- Fluxo sanguíneo: 0,7 a 0,9 mL/g de miocárdio por minuto
- Extração de oxigênio de 75%
- O sangue do seio coronário é o mais desoxigenado do corpo
- Aumento de 4 a 7 vezes no fluxo com aumento da demanda
- 60% do fluxo ocorre durante a diástole
- Suprimento de oxigênio limitado pelo fluxo sanguíneo

Em resposta ao aumento da carga, como a causada pelo exercício extenuante, o coração saudável pode aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico de quatro a sete vezes. O aumento do fluxo sanguíneo ocorre através de vários mecanismos. Fatores metabólicos neuro-humorais locais causam vasodilatação coronariana quando estresse e demanda metabólica aumentam, diminuindo a resistência vascular coronariana. Isso resulta em aumento da oferta de sangue rico em oxigênio, mimetizando o fenômeno de hiperemia reativa. Quando ocorre uma oclusão transitória da artéria coronária, como durante a realização de uma operação sem circulação extracorpórea, com o coração batendo, o fluxo sanguíneo imediatamente aumenta acima do fluxo basal normal e depois retorna gradualmente ao seu nível basal. O mecanismo autorregulador responsável é guiado por vários fatores metabólicos, incluindo CO_2, O_2, íons hidrogênio, lactato, íons potássio e adenosina. Desses, a adenosina é um dos principais agentes do mecanismo autorregulador. A adenosina é um potente vasodilatador e sendo um produto de degradação da trifosfato de adenosina (ATP), se acumula no espaço intersticial e relaxa o músculo liso vascular. Isto resulta em relaxamento vasomotor, vasodilatação coronariana e fluxo sanguíneo aumentado. Outra substância que desempenha um papel importante é o óxido nítrico (ON), que é produzido pelo endotélio. Sem o endotélio, as artérias coronárias não sofrem autorregulação, sugerindo que o mecanismo para a vasodilatação e hiperemia reativa seja dependente do endotélio.

A compressão extravascular das artérias coronárias durante a sístole também desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo. Durante a sístole, as pressões intracavitárias geradas dentro da parede ventricular esquerda excedem a pressão intracoronária, e o fluxo sanguíneo é impedido. Portanto, aproximadamente 60% do fluxo sanguíneo coronariano ocorre durante a diástole. Durante o exercício, o aumento da frequência cardíaca e a redução do tempo diastólico podem comprometer o tempo de fluxo, mas isso pode ser compensado por mecanismos vasodilatadores dos vasos coronários. Acúmulo de placas ateroscleróticas e oclusão coronariana fixa prejudicam significativamente os mecanismos compensatórios coronarianos. Isso constitui a base para os testes de esforço induzidos pelo exercício, em que o aumento da atividade ou exercício desmascara doença coronariana subjacente.

História da cirurgia de revascularização da artéria coronária

Uma das primeiras tentativas de revascularização miocárdica foi feita pelo Dr. Arthur Vineberg, do Canadá. Ele operou uma série de pacientes que apresentaram sintomas de isquemia miocárdica e implantou a artéria torácica interna esquerda diretamente no miocárdio. A operação não implicava anastomose direta para qualquer vaso coronário e era realizada no coração batendo através de toracotomia anterolateral esquerda. Dr. Michael DeBakey realizou um enxerto de veia safena aortocoronária direita que foi bem-sucedida, em 1964. Dr. Mason Sones, que é considerado o pai do cateterismo cardíaco, ajudou a estabelecer a cirurgia de revascularização do miocárdio (RVM) na artéria coronária como terapia planejada e consistente em pacientes com doença coronariana documentada angiograficamente.

O desenvolvimento da *máquina coração-pulmão artificial* e a demonstração de uso clínico bem-sucedido pelo Dr. John Heysham Gibbon,na década de 1950 e o avanço das técnicas de cardioplegia anos mais tarde pelo Dr. Gerald Buckberg possibilitaram aos cirurgiões realizar a anastomose coronária com parada do coração e um campo cirúrgico relativamente sem sangue, aumentando assim a segurança e a precisão da anastomose coronariana. Na década de 1990, o advento de aparelhos que poderiam estabilizar atraumaticamente o coração forneceram outra via para o desenvolvimento de técnicas de revascularização

miocárdica sem o uso de circulação extracorpórea (CEC). Hoje, um arsenal de técnicas, desde a operação de RVM com CEC convencional a abordagens minimamente invasivas robóticas e percutâneas, está disponível para tratar a doença arterial coronariana. A Tabela 60-2 resume o cronograma dos principais eventos históricos no desenvolvimento da cirurgia de revascularização miocárdica.

Tabela 60-2

Evolução de Intervenções Cirúrgicas sobre a Artéria Coronária: Linha do Tempo

1950	A. Vineberg	Implantação direta da artéria torácica interna no miocárdio
1953	J. H. Gibbon	Primeiro uso bem-sucedido da máquina de circulação extracorpórea
1962	F. M. Sones	Sucesso com a cine-angiografia
1964	M. E. DeBakey	Primeira revascularização da artéria coronária bem-sucedida
1964	T. Sondergaard	Introduzido o uso rotineiro de cardioplegia para proteção miocárdica
1964	D. A. Cooley	Uso rotineiro de parada normotérmica para todos os casos cardíacos
1968	R. Favoloro	Primeira série grande demonstrando o sucesso da operação de RVM
1973	V. Subramanian	Revascularização miocárdica com o coração batendo
1979	G. Buckberg	Introduzido o uso de cardioplegia sanguínea como método de escolha para a proteção miocárdica

Doença arterial coronariana aterosclerótica

A aterosclerose coronariana é um processo que começa precocemente na vida do paciente. Artérias de resistência são os mais suscetíveis e artérias intramiocárdicas, as menos. Fatores de risco para aterosclerose incluem níveis plasmáticos elevados de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc), tabagismo, hipertensão, diabetes melito, idade avançada, baixos níveis plasmáticos de colesterol HDL (HDLc) e um histórico familiar de doença arterial coronariana prematura.

Evidências epidemiológicas sugerem que a aterosclerose coronariana está intimamente ligada ao metabolismo de lipídios, especificamente LDLc. O desenvolvimento de substâncias hipolipemiantes resultou em uma redução significativa na mortalidade por doença coronariana. Em um estudo observacional dos pacientes que receberam terapia com estatinas e sabidamente eram portadores de doença arterial coronariana (DAC), o tratamento com estatinas foi associado com melhora na sobrevida em todos os grupos etários.[1] O maior benefício na sobrevida foi encontrado em pacientes no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-US), um biomarcador de inflamação.[2] Estudos animais e humanos demonstraram que a terapia com estatina também modifica a composição de lipídios no interior das placas, reduzindo a quantidade de LDLc e estabilizando a placa através de vários mecanismos, incluindo a redução no acúmulo de macrófagos, degradação de colágeno, redução na expressão de protease das células musculares lisas e diminuição da expressão do fator tecidual.

Patogênese

A principal causa de doença coronariana aterosclerótica é lesão endotelial induzida por uma deposição inflamatória e de lipídios na parede do vaso coronário. Existem evidências de que uma resposta inflamatória está envolvida em todos os estádios da doença, desde o depósito inicial até formação e ruptura da placa com trombose da artéria coronária. Placas vulneráveis ou de alto risco que são propensas à ruptura caracterizam-se pelos seguintes aspectos:

1. Um núcleo lipídico grande, mole e excêntrico
2. Uma capa fibrosa fina
3. Inflamação dentro da capa e da adventícia
4. Neovascularização da placa aumentada
5. Evidências de remodelamento para fora ou positivo do vaso

Capas fibrosas mais finas estão sob maior risco de ruptura, provavelmente por causa de um desequilíbrio entre a síntese e degradação da matriz extracelular na capa fibrosa, que resulta em redução global no colágeno e matriz nos componentes (Fig. 60-2). Degradação da matriz aumentada causada pela degradação da matriz por uma metaloproteinase mediada por células inflamatórias ou redução na produção de matriz extracelular resulta em capas fibrosas mais finas. Nem todas as rupturas de placa são sintomáticas; isto depende da trombogenicidade dos componentes da placa. O fator tecidual dentro do

núcleo lipídico da placa, secretado pelos macrófagos ativados, é um dos mais potentes estímulos trombogênicos. A ruptura de uma placa vulnerável pode ser espontânea ou causada por extrema atividade física, estresse emocional grave, exposição a substâncias ao frio ou infecção aguda.

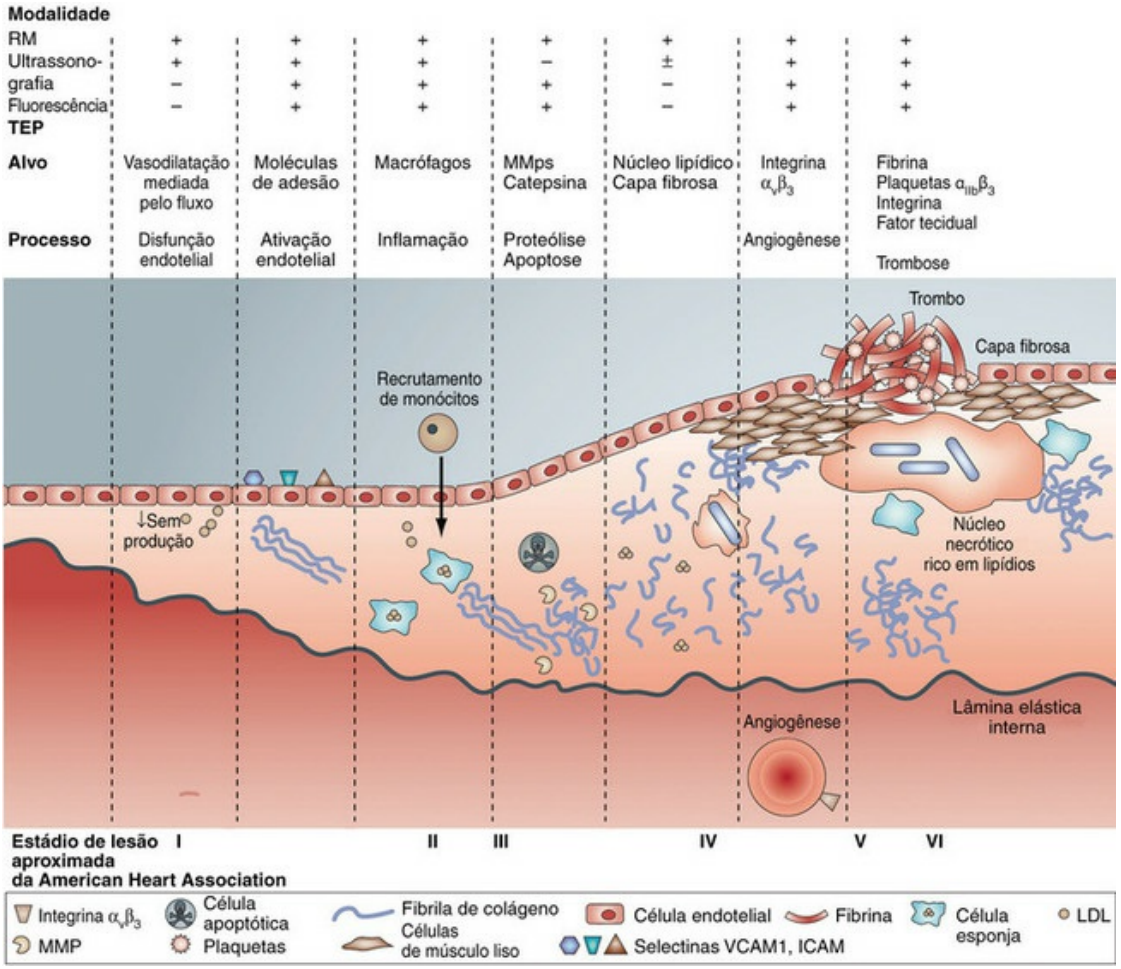


FIGURA 60-2 Componentes da placa aterosclerótica. Afinamento da capa fibrosa eventualmente resulta em ruptura da placa com extrusão de material lipídico altamente trombogênico para dentro da artéria coronária. Isso causa uma oclusão aguda da artéria coronária, resultando em infarto do miocárdio. (Adaptada de Choudhury RP, Fuster V, Fayad ZA. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. Nature Rev Drug Discov 3:913–925, 2004.)

Obstruções Coronarianas Fixas

Mais de 90% dos pacientes com doença cardíaca isquêmica sintomática apresentam aterosclerose avançada em decorrência de obstrução fixa. As placas ateroscleróticas das artérias coronárias são concêntricas (25%) ou excêntricas (75%). As lesões excêntricas comprometem apenas uma porção do lúmen, e mediante remodelamento vascular, o lúmen arterial pode permanecer patente até o final do processo patológico. O impacto de uma estenose coronariana sobre o fluxo sanguíneo coronário pode ser apreciado no contexto da lei de Poiseuille. Reduções no diâmetro luminal de até 60% apresentam impacto mínimo sobre o fluxo; mas quando a área transversal do vaso diminuiu 75% ou mais, o fluxo sanguíneo coronário fica significativamente comprometido. Clinicamente, essa perda de fluxo muitas vezes coincide com o início da angina de esforço. Uma redução de 90% no diâmetro luminal resulta em angina em repouso.

Manifestações clínicas e diagnósticas da doença arterial coronariana

Quadro Clínico

O sintoma mais comum de DAC é a angina. Ela pode ser acompanhada por dispneia ou confundida com um distúrbio gastrointestinal. Os sintomas geralmente são exacerbados ou incitados por esforço, mas regridem com repouso. Angina instável engloba angina em repouso, angina de início recente e angina acelerada e é normalmente indicativa de isquemia grave e IM iminente. No entanto, nem todos os casos de angina são necessariamente indicativos de DAC, porque os processos de doença de outros sistemas podem imitar aqueles da angina. Aproximadamente 15% dos pacientes com DAC se apresentam com angina.

O termo *síndrome coronariana aguda* (STA) evoluiu para se referir a uma constelação de dados clínicos que indicam isquemia miocárdica. Ela engloba a elevação do segmento ST típica do infarto agudo do miocárdio (IAM) e o infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IMSSSST). O IAM geralmente se apresenta como dor torácica que pode estar associada a náuseas, diaforese, ansiedade e dispneia esmagadora. Sintomas de hipoperfusão também podem incluir tonturas, fadiga e vômitos. A frequência cardíaca e a pressão arterial, inicialmente, podem ser normais, porém ambas se elevam em resposta à duração e à gravidade da dor. Perda da pressão arterial é indicativa de choque cardiogênico e indica um prognóstico pior. Pelo menos 40% da massa ventricular deve estar envolvida para ocorrer choque cardiogênico. A primeira manifestação de DAC em 40% dos pacientes ocorre de início súbito com um ritmo ventricular não perfusivo, como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular.

A taxa de mortalidade pré-hospitalar para infarto agudo do miocárdio (IAM) é de aproximadamente 50%. Dos pacientes que chegam ao hospital, outros 25% morrem durante a internação hospitalar e outros 25% morrem no primeiro ano.[3,4] Complicações mecânicas de IAM incluem comunicação interventricular (CIV), ruptura do músculo papilar e ruptura ventricular livre. Eles geralmente ocorrem aproximadamente em 7 a 10 dias após o IAM inicial.

Exame Físico

Alguns achados clínicos são comuns e estão relacionados com as manifestações sistêmicas da aterosclerose. O exame do fundo de olho pode revelar um sinal em fio de cobre, hematoma retiniano ou trombose secundária a uma doença vascular oclusiva e hipertensão. Xantelasma e halo corneano são características observadas em casos de hipercolesterolemia. Outras manifestações clínicas são causadas por sequelas de DAC, como observado no Quadro 60-2.

Quadro 60-2 Sequelas de Doença Arterial Coronariana: Apresentação Clínica

Pulsação anormal das veias do pescoço, que podem ser vistas em pacientes com bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau ou ICC:

- Bradicardia – uma apresentação sutil de isquemia envolvendo o território coronariano direito com bloqueio cardíaco
- Pulso fraco ou filiforme sugestivo de batimentos ectópicos ou extrassístoles
- Terceira bulha cardíaca é notada com elevadas pressões de enchimento ventricular, como ocorre na ICC
- Quarta bulha cardíaca, que é comumente ouvida em pacientes com DAC aguda e crônica
- Sopros cardíacos da insuficiência mitral causados por músculos papilares isquêmicos
- Sopro sistólico de ejeção indicativo de estenose aórtica, que pode contribuir para isquemia coronariana
- Sopros holossistólicos causados pela ruptura do septo ventricular
- Manifestações de ICC, como estertores, hepatomegalia, dor no quadrante superior direito do abdome, ascite, edemas periférico e pré-sacral acentuados

Uma avaliação vascular é essencial para qualquer paciente que apresente doença coronariana, uma vez

que a aterosclerose é um processo sistêmico. Além disso, se a cirurgia está sendo planejada, as extremidades devem ser avaliadas para quaisquer cicatrizes cirúrgicas prévias ou fraturas que potencialmente poderiam impedir o uso da veia safena.

Testes Diagnósticos

Estudos Bioquímicos

Pacientes com suspeita de ter uma SCA devem passar por testes sanguíneos apropriados. Os níveis sanguíneos de creatinina quinase miocárdica e cerebral (CK-MB) e troponina T ou I devem ser avaliados pelo menos com 6 a 12 horas de intervalo. Testes laboratoriais adicionais incluem um hemograma completo, painel metabólico abrangente e perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, LDLc, HDLc). Peptídeo natriurético cerebral (PNC) elevado e níveis altos de PCR sugerem um pior prognóstico.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é útil para identificar causas de desconforto no peito ou dor que não sejam DAC. Radiografia de tórax não detecta DAC diretamente; apenas identifica sequelas, como cardiomegalia, edema pulmonar e derrame pleural, que são indicativos de insuficiência cardíaca. Evidências de calcificações nas artérias coronárias, embora sugestivas de DAC, não refletem a gravidade da doença.

Eletrocardiograma de Repouso

Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso deve ser obtido em pacientes com suspeita de DAC ou suas sequelas. O ECG é avaliado quanto a evidências de hipertrofia ventricular esquerda, depressão ou elevação do segmento ST, extrassistolia ou ondas Q. Além disso, as arritmias (fibrilação atrial ou taquicardia ventricular) e os defeitos de condução (bloqueio do fascículo anterior esquerdo, bloqueio do ramo direito, bloqueio do ramo esquerdo) são sugestivos de DAC e de infarto do miocárdio. Uma elevação persistente do segmento ST ou uma onda Q em evolução são consistentes com uma lesão miocárdica e isquemia em evolução. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam resultados eletrocardiográficos normais, apesar de ter DAC significativa, e 50% dos ECG obtidos durante a dor torácica em repouso serão normais, indicando a natureza imprecisa do teste.

Estratificação de Risco e Testes Adicionais

Com base na idade, histórico clínico, sintomatologia, sinais físicos e testes diagnósticos, pacientes com DAC são classificados como de baixo, intermediário ou alto risco. Tal estratificação possibilita ao médico determinar a intensidade da terapia clínica e a indicação de angiografia coronariana.

Pacientes de risco baixo a intermediário podem ser tratados precocemente com uma estratégia conservadora fazendo-se teste de estresse para estratificação de risco adicional. A escolha para realizar os testes de estresse depende do paciente, do ECG em repouso e da capacidade de realizar exercício.

Um teste ergométrico com monitoração de ECG é útil em desmascarar DAC subjacente e é um teste de triagem mais confiável do que um ECG em repouso em pacientes com mais de 40 anos. O protocolo de Bruce é o protocolo de exercício de esteira padronizado mais comumente utilizado. O protocolo envolve cinco sessões de 3 minutos de exercício de esteira, cada uma projetada para provocar maior demanda miocárdica de oxigênio do que a última, para determinar o limiar isquêmico do paciente. Um protocolo típico requer que o paciente gaste aproximadamente 12 equivalentes metabólicos (Met) de energia para garantir um teste completo. Um ECG positivo durante o exercício pode mostrar um achatamento progressivo do segmento ST ou uma depressão do segmento ST conforme o exercício progride. Durante a fase de recuperação, depressão do segmento ST pode persistir, com segmentos inapropriados e inversão da onda T. Achados adicionais associados a um prognóstico adverso e presença de doença oclusiva multiarterial incluem a interrupção do exercício pela presença de sintomas com menos de 6 MET, a falha da pressão arterial sistólica em aumentar a mais de 120 mmHg e o aparecimento de arritmias ventriculares. Para detecção de DAC, a sensibilidade e especificidade de um ECG com exercício chegam a 70% e 80%, respectivamente (Quadro 60-3).

Quadro 60-3 Testes de Estresse para Identificar a Doença Arterial Coronariana

Eeltrocardiograma de Estresse com Exercício (Teste Ergométrico)*

- Protocolo de Bruce (veja infra)
- Cinco etapas de 3 minutos de exercício na esteira
- Determina o limiar isquêmico
- 12 equivalentes metabólicos do gasto energético são necessários para o teste completo
- Baixo custo e curta duração
- Altamente sensível na doença multiarterial

Limitações:

- Sensibilidade subótima
- Taxa baixa de detecção de doença de um vaso
- Não diagnóstico quando o ECG de base é anormal
- Baixa especificidade em mulheres na pré-menopausa
- Muitos não conseguem atingir 12 mets para um teste completo ou não atingem uma resposta apropriada de frequência cardíaca

Imagens SPECT de perfusão obtidas com exercício ou com uso de fármacos

- Avaliação simultânea da perfusão e função
- Maiores sensibilidade e especificidade do que o ECG de de exercício
- Análise quantitativa de imagem

Limitações:

- Tempo de procedimento longo com $99^{m}Tc$
- Custo mais elevado
- Exposição à radiação
- Imagens de baixa qualidade em pacientes obesos

Ecocardiografia de Estresse Farmacológico/Exercício

- Maiores sensibilidade e especificidade do que o ECG de exercício
- Comparável com estresse com dobutamina
- Tempo de exame curto
- Identificação de anormalidades cardíacas estruturais
- Avaliação simultânea da perfusão com agentes de contraste
- Sem radiação

Limitações:

- Diminuição da sensibilidade para a detecção de doença de um vaso ou estenose leve
- Altamente dependente do operador
- Nenhuma análise quantitativa de imagem
- Imagem ruim em alguns pacientes
- Zona de infarto mal definida

---

*Comumente conhecido como teste da esteira.

Condições que impedem a interpretação precisa do ECG de estresse incluem terapia com digoxina, depressão do segmento ST em repouso (≥1 mm) generalizada, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo, e outras anormalidades de condução. Para pacientes com essas condições e aqueles incapazes ao exercício, um teste de estresse farmacológico com uma modalidade de imagem usando um agente de radionuclídeos como tálio ou cintilografia com sestamibi, dependentes de múltiplas aquisições digitalizadas [MUGA], ou por emissão de pósitrons (PET), deve ser considerado. A ecocardiografia pode ser considerada como uma alternativa. Agentes de estresse farmacológico incluem dipiridamol, dobutamina e

adenosina.

Ecocardiografia

Muitos pacientes operados de RVM também passam por ecocardiografia transtorácica pela equipe de avaliação cardiológica para estimar as anormalidades da parede ventricular e a fração de ejeção. Indicações comuns para um ecocardiograma em repouso incluem sopros cardíacos e suspeita de um problema estrutural, como estenose ou insuficiência aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose ou regurgitação mitral e insuficiência cardíaca congestiva. Dilatação ventricular e afilamento da parede são outras características observadas no ecocardiograma em pacientes com DAC crônica isquêmica ou infarto prévio.

Avaliação por Tomografia Computadorizada

A avaliação por tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD), uma das modalidades de imagens mais recentes, possibilita a visualização das artérias coronárias, especialmente dos enxertos para as artérias coronárias. Estudos indicaram que a sensibilidade e especificidade da TCMD aproximam ou excedem aquelas de outros métodos não invasivos de visualizar a anatomia coronariana, sendo especialmente úteis na DAC proximal e na avaliação dos enxertos para as artérias coronárias. Tecnologia mais recente melhora a TCMD convencional adicionando mais matrizes para o processo de imagem, sendo atualmente disponíveis as TCMD com 128 canais. Estes tomógrafos podem adquirir imagens do miocárdio em 1 segundo, expondo o paciente a radiações menores do que com os tomógrafos tradicionais. Embora seja ainda preferível que os pacientes tenham frequência cardíaca relativamente baixa durante exames de imagem (para reduzir artefatos), a tecnologia avançou significativamente, produzindo imagens semelhantes àquelas geradas pela angiografia convencional, que é o padrão-ouro.[6]

Ressonância Magnética e Ressonância Magnética à Base de Gadolínio

Perfusão miocárdica por ressonância magnética (RM) através da primeira passagem tem sido considerada uma boa alternativa para teste de isquemia cardíaca nuclear e de viabilidade. No entanto, o procedimento não ganhou popularidade porque experiência e treinamento especial são necessários para realizar esse tipo de imagens e interpretar os resultados.

Cateterismo Cardíaco e Intervenção

O cateterismo cardíaco permanece o padrão-ouro para avaliar a anatomia das artérias coronárias. Angiografia coronariana de alta qualidade é essencial para identificar a DAC e avaliar sua extensão e gravidade. O cateterismo cardíaco é comumente realizado introduzindo-se uma bainha vascular curta autosselante em uma das artérias femorais. O acesso vascular também pode ser obtido através de uma artéria braquial ou radial. A angiografia é feita por meio de cateteres ocos pré-formados (5 ou 6 Fr), que são colocados sob orientação fluoroscópica de modo retrógrado através da aorta para os óstios das artérias coronárias e de enxertos coronarianos. Uma solução de contraste radiográfico é injetada através do cateter para opacificar o lúmen das artérias coronárias. Imagens são registradas em uma rápida sucessão, em filme ou em formato digital. O cirurgião usa as imagens de angiografia coronariana para determinar o número e a localização de alvos coronarianos onde serão construídas as anastomoses (Figs. 60-3, 60-4 e 60-5).

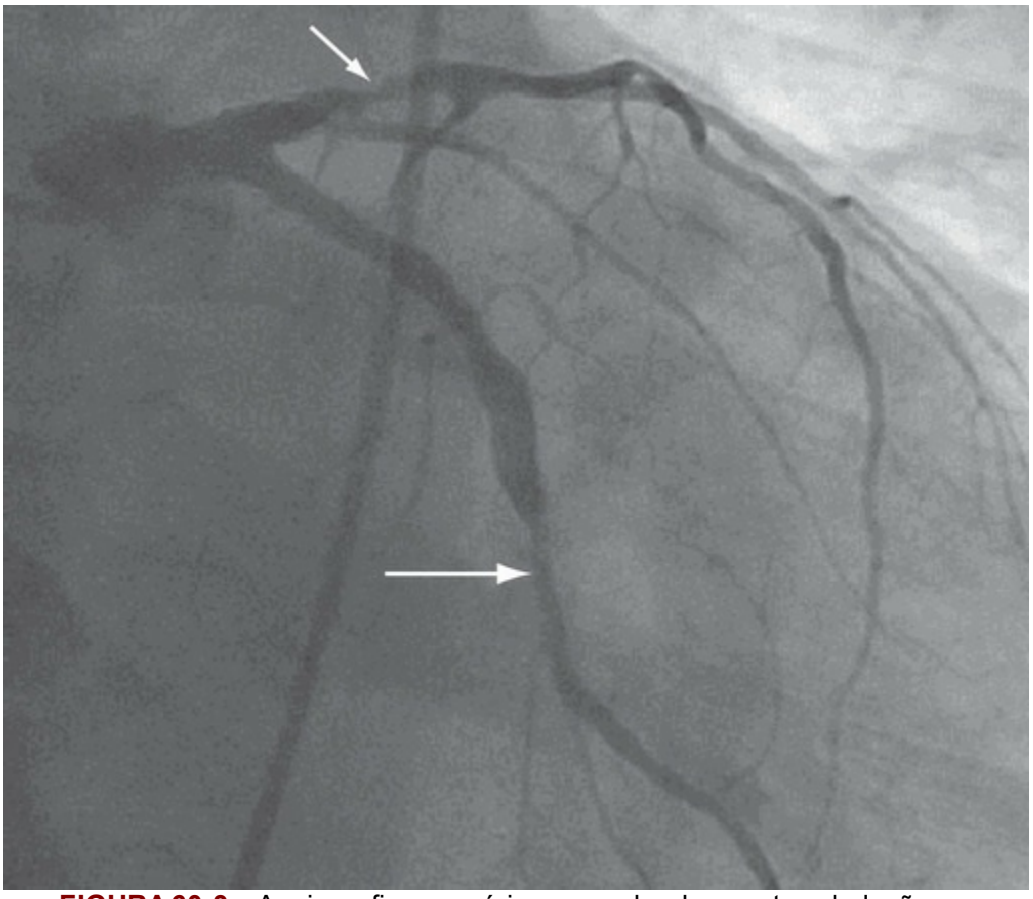


FIGURA 60-3 Angiografia coronária esquerda, demonstrando lesões hemodinamicamente graves na artéria torácica interna esquerda (*seta pequena*) e na artéria circunflexa (*seta grande*).

FIGURA 60-4 Angiografia coronária direita demonstrando lesões hemodinamicamente significativas (*seta*). A artéria coronária direita termina como uma artéria descendente posterior no sistema direito dominante.

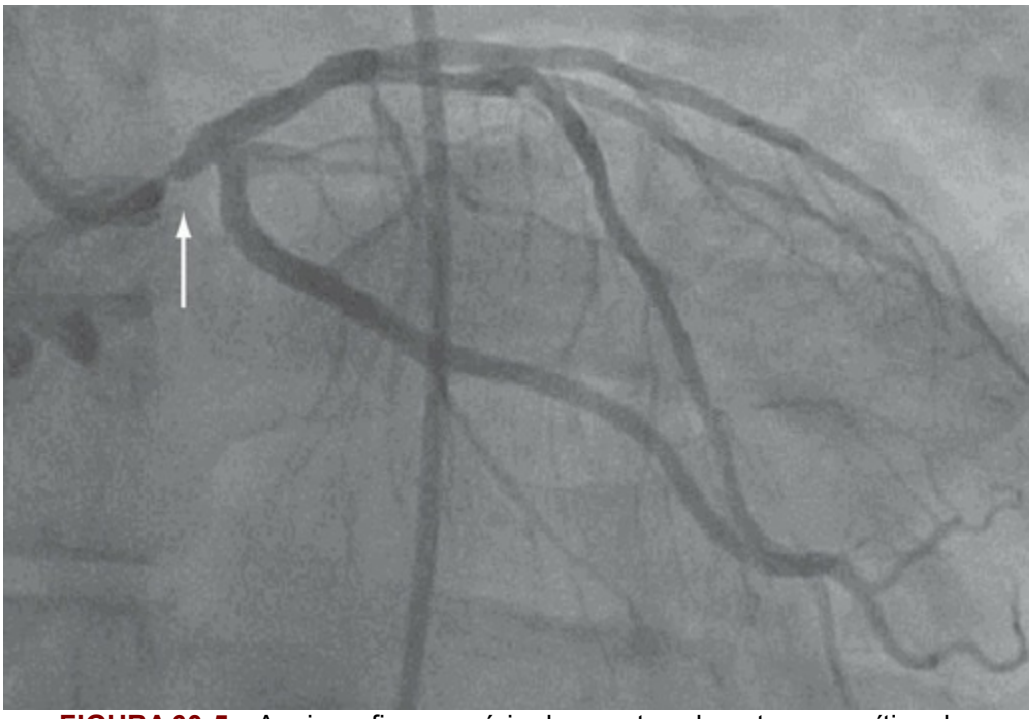


FIGURA 60-5 Angiografia coronária demonstrando estenose crítica do tronco da artéria coronária esquerda (*seta*).

Outras informações obtidas de cateterismo cardíaco incluem calcificação coronariana e aórtica, função ventricular, e, se a ventriculografia é realizada, regurgitação mitral. Injeção de contraste dentro da raiz aórtica fornece imagens úteis da raiz aórtica e da aorta, sendo feita quando indicada.

O cateterismo cardíaco direito é usado para medir as pressões venosas centrais, atrial direita, ventricular direita e da artéria pulmonar e as pressões pulmonares encunhadas, bem como o débito cardíaco. Ele também pode ser usado para identificar desvios intracardíacos, avaliar arritmias e iniciar a estimulação cardíaca temporária. Cateterismo cardíaco direito pré-operatório é usado seletivamente e em geral não é necessário a menos que se suspeite de disfunção ventricular direita ou doença vascular pulmonar.

Técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) atualmente em uso incluem dilatação por balão, dilatação com o suporte de *stent*, aterectomia, e ablação de placa com uma variedade de aparelhos, trombectomia com dispositivos de aspiração, imagens especializadas e avaliação fisiológica com dispositivos intracoronários.

Stens na artéria coronária foram um avanço substancial na prevenção de reestenose após angioplastia. Embora recuo do *stent* ou compressão do mesmo não sejam problemas completamente insignificantes, a maior causa de perda de lúmen em artérias coronárias com *stent* é a hiperplasia neointimal. Este é o principal mecanismo de estenose intra-*stent* e resulta da proliferação celular inapropriada – daí, o advento dos *stents* eluidores de substâncias citotóxicas.

Indicações para revascularização coronariana

O Quadro 60-4 resume as indicações para revascularização miocárdica. As primeiras quatro indicações são tratadas preferencialmente por ICP, enquanto as indicações de 5 a 7 são preferencialmente tratadas por revascularização cirúrgica. As duas últimas indicações constituem emergência cirúrgica. Embora esta estratificação seja ampla e forneça uma visualização da abordagem, cada paciente deve ser estratificado com base no risco antes do início de uma estratégia adequada. Quando possível, a estratificação de risco adequada é imprescindível para determinar o equilíbrio de riscos e benefícios do tratamento clínico, ICP e RVM.

Quadro 60-4 Indicações para Revascularização Coronariana

1. Angina que não responde à terapia clínica

2. Angina instável
3. Insuficiência cardíaca congestiva com miocárdio viável
4. Choque cardiogênico
5. Tronco de coronária esquerda com estenose >50 %
6. Doença equivalente de tronco de coronária esquerda – uma combinação de lesões hemodinamicamente significativas, envolvendo a circunflexa proximal e a ITA proximal
7. DAC concomitante de três vasos, FE <50% e diabetes
8. Oclusão coronariana aguda após ICP
9. Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio

Angina Crônica Estável

Uma estratégia de redução de risco cardiovascular é essencial para o tratamento de pacientes com angina crônica estável. Em 2007, novas diretrizes atualizaram as existentes para angina crônica estável desde 2002 feitas pelas American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC). [7] As estratégias de redução de risco cardiovascular incluíram parar de fumar, ter a pressão arterial controlada, dietas pobres em lipídios, atividade física, uso de agentes antiplaquetários, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), controle de peso, tratamento do diabetes e vacinação contra a gripe. Tais estratégias de redução de risco devem ser usadas para todos os pacientes, independentemente do tipo de intervenção planejada na artéria coronária.

Revascularização com Enxerto *Versus* Tratamento Clínico

Nas décadas de 1970 e de 1980, vários estudos clínicos prospectivos e aleatórios avaliaram os benefícios na sobrevida da operação de RVM em pacientes com angina crônica estável. Os mais influentes desses estudos foram o Veterans Administration Study of Chronic Stable Angina (VA Study), European Coronary Surgery Study (ECAS), e Coronary Artery Surgery Study (CASS). Esses estudos demonstraram que a RVM tem benefícios significativos, resultando em uso disseminado da RVM para tratar pacientes com DAC. Eles também ajudaram a identificar categorias específicas de pacientes com angina que apresentavam maior probabilidade de se beneficiar com RVM, ou seja, pacientes com lesões de tronco de coronária esquerda, lesões em uma (monoarterial), duas (biarterial) ou três (triarterial) artérias com comprometimento proximal, e doença triarterial com comprometimento da função ventricular esquerda.

Na prática atual da medicina, os resultados desses estudos devem ser encarados com cautela devido a avanços das modalidades terapêuticas que não eram disponíveis naquele momento. Muitos pacientes não estavam medicados com aspirina ou betabloqueadores e a maioria dos pacientes não recebereu enxerto da artéria torácica interna (ATI). Agentes hipolipemiantes, inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio não estavam disponíveis. Além disso, pacientes jovens e mulheres foram excluídos da maioria dos estudos. No entanto, estudos comparativos modernos mostraram uma vantagem persistente da revascularização sobre tratamento clínico ideal, especialmente em pacientes de alto risco com doença coronariana mais grave.

Intervenção Coronária Percutânea *Versus* Tratamento Clínico

Nos anos 1980, a ICP foi introduzida como uma alternativa à operação de RVM. Embora a taxa de sucesso sintomática de curto prazo para ICP seja próxima de 85% a 90%, a utilidade da ICP permanece controversa para pacientes com angina cujos sintomas estão adequadamente controlados com a terapia médica.[8,9] Os principais resultados do estudo VA Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) não revelaram diferenças significativas no objetivo primário de mortalidade ou infarto do miocárdio não fatal ou os principais desfechos secundários, durante um período acompanhamento médio de 4,6 anos em pacientes com DAC estável que foram aleatorizados para receber terapia médica ideal (TMI), com ou sem ICP. [10]

Revascularização Miocárdica Cirúrgica *Versus* Intervenção Coronária Percutânea

Era Pré-*stent*

Um dos primeiros estudos em larga escala, prospectivos e aleatórios de ICP e RVM foi o Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), relatado em 1996. [11] Pacientes com doença multiarterial foram aleatoriamente atribuídos a RVM ou ICP e foi feito acompanhamento por uma média de 5,4 anos. A curto prazo, a incidência de infarto do miocárdio foi maior no grupo de RVM (4,6% *versus* 2,1%), mas as taxas de acidente vascular encefálico (AVE) foram semelhantes (0,8% para RVM *versus* 0,2 %para ICP). Cinco anos após o tratamento, a taxa de sobrevida foi de 89,3% para a coorte de RVM e de 86,3% para a coorte de ICP (P = 0,19). Dos pacientes de ICP, no entanto, 54% precisaram procedimentos adicionais de revascularização, enquanto apenas 8% dos pacientes operados de RVM necessitaram de repetição da revascularização. Assim, embora a ICP não comprometa a taxa de sobrevida de 5 anos em pacientes com doença multiarterial, a revascularização subsequente, incluindo a RVM, era necessária mais frequentemente. Entre os pacientes diabéticos, a taxa de sobrevida de 5 anos para pacientes operados de RVM foi acentuadamente maior (80,6% *versus* 65,5 %).

Era *Stent* Metal Convencional

Nos anos 1990, os *stents* coronarianos foram introduzidos para tratar a ocorrência problemática de reestenose após ICP. Seis estudos aleatórios compararam ICP com *stent* e RVM. [12-14] Exceto para a análise Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME), esses ensaios inscreveram pacientes com risco relativamente baixo e sem comorbidades graves, com função ventricular normal e apenas dois vasos coronarianos comprometidos e passíveis de ICP e RVM. Todos estes estudos mostraram taxas de sobrevida semelhantes, mas houve maiores taxas de revascularização em pacientes com *stents* metálicos. Uma metanálise de quatro estudos aleatórios mostrou que ICP com *stent* está associada a um perfil de segurança a longo prazo semelhante ao da RVM. Entretanto, como resultado persistente da repetição de menores índices da revascularização em pacientes submetidos à RVM, taxas de evento adverso principal geral, cardíaca e cerebrovascular foram significativamente menores no grupo de RVM em 5 anos.[15] Embora esses estudos aleatórios sejam frequentemente usados para demonstrar a equivalência de sobrevida da operação de RVM e ICP em pacientes com DAC multiarterial, os estudos foram subdimensionados, os pacientes eram de baixo risco e o acompanhamento foi muito curto. Em contraposição, um grande estudo de registro no estado de NovaYork demonstrou que pacientes com doença vascular com comprometimento coronariano duplo ou triplo têm sobrevida maior com RVM do que com ICP e *stent*. [16] A análise deste grande banco de dados de mais de 50.000 pacientes demonstrou que durante o acompanhamento de 3 anos, a repetição da revascularização foi 11 vezes maior no grupo de angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) (37% *versus* 3,3% de RVM). Além disso, a mortalidade após 3 anos foi significativamente mais alta no grupo de ACTP.

Era de *Stent* Farmacológico

Os defensores da implantação de *stent* farmacológico (SF) afirmam que a melhora na tecnologia tornou os resultados de estudos aleatórios e controlados (EAC) favorecendo a RVM obsoleta. Entretanto, em pacientes com doença multiarterial, ICP com SF pode produzir taxas de sobrevida equivalentes às associadas à RVM apenas se a redução na taxa de reestenose se traduzir em mortalidade reduzida. Além disso, não foi demonstrado nenhum benefício de mortalidade do SF em comparação com *stents* metálicos; em uma metanálise de 11 EAC de ICP com SF *versus stents* metálicos, nenhum dos estudos descobriu um benefício de mortalidade com SF. [17]

A avaliação da sinergia entre ICP com *stent* no ensaio Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) comparou o uso de ICP com *stent* e RVM para pacientes com DAC em tronco de coronária esquerda ou triarterial não tratada anteriormente. Em 12 meses, eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos principais foram significativamente mais frequentes no grupo de ICP (17,8% *versus* 12,4%). Este achado foi atribuído principalmente ao maior uso de vigilância por imagens no grupo de RVM (13,5% *versus* 5,9%). Apesar de taxas semelhantes de morte e infarto do miocárdio, o acidente vascular encefálico foi significativamente mais provável de ocorrer em pacientes de RVM (2,2% *versus* 0,6%). No entanto, os resultados do estudo sugerem que RVM ainda permanece como uma opção favorável no cuidado de pacientes com DAC de tronco de coronária esquerda ou triarterial.

É provável que o uso de um SF ou qualquer *stent* não garanta um benefício de mortalidade porque os eventos coronarianos subsequentes são frequentemente relacionados com a progressão da doença nas artérias que não a artéria com *stent* ou em outros segmentos da artéria com *stent*. Em contraste, a RVM trata a estenose presente no momento da cirurgia e quaisquer estenoses adicionais que se desenvolvem proximal à revascularização miocárdica no futuro.

Finalmente, é preciso lembrar que a RVM tem uma longa história, com estudos que relatam mais de 2 décadas de acompanhamento, enquanto relatos sobre o desempenho de SF são recentes. Esta é uma limitação importante em comparações de durabilidade e custo-efetividade dos procedimentos. Relatos de trombose precoce de um SF têm ditado o uso de um esquema de dupla antiagregação plaquetária por pelo menos 1 ano após a implantação de *stent*. Clopidogrel é normalmente usado em conjunto com aspirina, mas existem outros mais potentes agentes antiplaquetários no horizonte. O aumento do risco de sangramento e adicional custo da terapia antiplaquetária dupla são importantes limitações do tratamento com SF.

Em resumo, em comparação com ICP, RVM confere sobrevida em longo prazo superior em pacientes com lesões anatômicas específicas (p. ex., doença multiarterial, tronco de coronária esquerda, doença de um e dois vasos com obstrução proximal) e está associada com menos intervenções subsequentes.

Síndromes Coronarianas Agudas

Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST

Pacientes que se apresentam com angina instável (AI) ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) podem ter sintomas associados que conferem um alto risco de morte em curto prazo que exige intervenção invasiva. Duas vias de tratamento são usadas no tratamento de pacientes de AI-IAMSSST: a estratégia invasiva precoce e uma estratégia conservadora inicial. Pacientes tratados com uma estratégia invasiva geralmente sofrem angiografia coronariana dentro de 4 a 24 horas de internação.[2] Estimar o risco de resultados adversos é fundamental para determinar qual estratégia é melhor para um paciente individual. Pacientes de alto risco que se beneficiam da terapia invasiva incluem aqueles com angina recorrente, isquemia em repouso, a atividade de baixo nível apesar de terapia intensiva, níveis elevados de biomarcadores cardíacos (troponinas), nova depressão do segmento ST, sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou de regurgitação mitral, resultados de testes não invasivos sugestivos de alto risco, instabilidade hemodinâmica, taquicardia ventricular sustentada, ICP nos últimos 6 meses, RVM anterior e função ventricular esquerda deprimida (<40%).

Segundo a AHA/ACC/American Association for Thoracic Surgery (AATS), AI -IAMSSST e características associadas com alto risco de morte em curto prazo ou IAM não fatal indicam revascularização da artéria presumidamente prejudicada. Essas indicações são semelhantes à revascularização miocárdica em pacientes com angina crônica estável. [18]

Terapia Adjuvante para Intervenção Coronária Percutânea

Para minimizar as complicações de oclusão coronariana aguda e reestenose após ICP com *stent*, a revascularização atual com cateter agora inclui uso adjuvante (*i.e.,* além de aspirina) dos inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa e inibidores do receptor de difosfato de adenosina (ADP), as tienopiridinas, como o clopidogrel. A terapia antiplaquetária mostrou reduzir o risco de eventos cardíacos em pacientes que se apresentam com síndrome coronariana aguda. No entanto, todas as terapias antiplaquetárias eficazes também aumentam o risco de sangramento.

Para pacientes que receberam clopidogrel em antecipação a ICP, mas que não foram submetidos a esta modalidade terapêutica, é preferível esperar 5 dias para que cesse a ação do medicamento antes de prosseguir com a RVM a menos que o paciente esteja instável e precise de RVM urgente.

Elevação do Segmento ST no Infarto Agudo do Miocárdio

Intervenção Coronária Percutânea *Versus* Tratamento Médico para Infarto Agudo do Miocárdio

Em geral, a ICP tem uma vantagem de sobrevida em relação aos trombolíticos como tratamento inicial para IAMCSST. Por outro lado o uso tardio de ICP como adjunto à terapia clínica, incluindo a terapia com trombolíticos, não afeta a sobrevida. Na avaliação Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) IIB,[19] a taxa de 30 dias do ponto final composto de morte, infarto do miocárdio não fatal e AVE incapacitante não fatal foi de 9,6% para pacientes com ICP e de 13,7% para receptores de trombolíticos.

Dados observacionais prospectivos coletados do Second National Registry of Myocardial Infarctation

entre junho de 1994 e março de 1998 acompanharam uma coorte de 27.080 pacientes consecutivos com IAM associado com elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo. Estes pacientes foram todos tratados com angioplastia primária; o estudo revelou que as chances ajustadas de mortalidade foram significativamente maiores (62% *versus* 41%) para pacientes com tempo de porta a balão de mais de 2 horas. Quanto maior o tempo de porta a balão, maior o risco de mortalidade, enfatizando que o tempo de porta a balão tem um impacto significativo sobre os resultados para pacientes com IAM. [20]

Com base em evidências, as instalações de ICP têm sido necessárias para estabelecer um destino de tempo de porta a balão em 90 minutos. Dependendo das instalações disponíveis em uma região particular, é responsabilidade pessoal de serviços médicos de emergência determinar se o objetivo pode ser alcançado pela transferência do paciente para uma instituição capaz de fazer ICP. Se isso não puder ser realizado, uma estratégia de tratamento médico deve ser considerada, com o objetivo um tempo de porta a agulha de 30 minutos ou menos.[21]

Papel da RVM

Embora um número crescente de pacientes seja submetido à cateterização precocemente após um IAM, o tratamento inicial é dirigido pelo intervencionista, o que diminuiu significativamente o papel da RVM de emergência. Em geral, os pacientes que se submetem à RVM precocemente após o IAM estão em estado pior e os esforços para melhorar a função miocárdica são tipicamente refratários à terapia clínica. Esses pacientes geralmente têm maior incidência de comorbidades e tendem a exigir a inserção de balão intra-aórtico (BIA). O momento ideal da RVM após IAM não está bem estabelecido. Uma revisão de California Discharge Data identificou 9.476 pacientes que foram hospitalizados por IAM e posteriormente foram operados de RVM. Destes, 4.676 (49%) estavam no grupo de RVM precoce, e 4.800 (51%) estavam no grupo de RVM tardia. A taxa de mortalidade foi maior entre pacientes que foram operados de RVM no dia 0 (8,2%) e diminuiu para um nadir de 3,0% entre os pacientes que foram operados de RVM no dia 3. O tempo médio para RVM foi de 3,2 dias. A RVM precoce foi um preditor independente de mortalidade, sugerindo que a RVM pode ser mais bem adiada por 3 ou mais dias após a internação de IAM em casos não urgentes.[22]

O ensaio SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) mostrou a vantagem de sobrevida de revascularização de emergência *versus* estabilização clínica inicial em pacientes nos quais o choque cardiogênico se desenvolveu após o IAM. Uma subanálise que comparara os efeitos de ICP e RVM na sobrevida entre 30 dias e 1 ano mostrou que as taxas de sobrevida foram semelhantes em ambos os pontos temporais. Entre os pacientes submetidos aleatoriamente à revascularização de emergência, na análise SHOCK aqueles tratados com a RVM tiveram uma maior prevalência de diabetes e pior doença coronariana do que aqueles tratados com ICP. No entanto, as taxas de sobrevida foram semelhantes.[23]

Em pacientes com IAM, a RVM é geralmente realizada em conjunto com uma operação para tratar uma complicação específica, tal como angina refratária pós-infarto, ruptura de músculo papilar com regurgitação mitral e defeito septointerventricular pós-infarto. O fundamento para cirurgia de urgência ou de emergência é frequentemente baseado em alto risco de mortalidade precoce por causa de complicações mecânicas.

Avaliação Pré-operatória

O sucesso da revascularização coronariana depende da investigação adequada e da seleção do paciente. Comorbidades que afetam os resultados de RVM e que tipicamente são incorporadas em modelos de risco incluem idade, sexo, urgência de procedimento, fração de ejeção, necessidade de suporte circulatório mecânico, infarto do miocárdio, tabagismo, uso de substâncias imunossupressoras, intervenções coronarianas prévias, presença de hipertensão, diabetes, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. Além disso, a gravidade da angina, conforme designada pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS), e a gravidade da insuficiência cardíaca, conforme avaliada pela New York Heart Association (NYHA), são variáveis de risco importantes.

Na investigação pré-operatória para pacientes a serem submetidos à RVM, são importantes:

1. História detalhada e exame físico completo, incluindo avaliação dos condutos arteriais ou venosos a serem utilizados
2. Pesquisa de medicamentos utilizados, incluindo inibidores da ECA, betabloqueadores, agentes antiplaquetários e anticoagulantes

3. Ultrassonografia duplex carotídea em pacientes que apresentam sopro clínico ou estão em alto risco para doença cerebrovascular
4. Ecocardiografia para avaliar a função ventricular e a integridade estrutural das válvulas e câmaras cardíaca
5. Estudo de viabilidade cardíaca para pacientes em alto risco ou candidatos cirúrgicos a reoperação e em pacientes com doença cardíaca avançada com fração de ejeção deprimida
6. Cateterismo cardíaco para delinear a anatomia coronariana
7. Radiografia de tórax
8. Perfil de coagulação e plaquetas, painel metabólico e hemograma

Dependendo dos achados destes testes, os pacientes podem necessitar de investigação adicional. Em circunstâncias emergenciais, vários desses testes podem ser dispensados para que a revascularização imediata possa ser realizada.

Técnica de Revascularização Miocárdica: Convencional com Posicionamento

Cardiopulmonar

Anestesia geral com um tubo endotraqueal de lúmen único é a técnica anestésica de escolha. O isoflurano é a melhor inalação anestésica para cirurgia cardíaca. Após a indução anestésica e colocação de acesso necessário e o monitoramento de linhas, o paciente é posicionado em decúbito dorsal, com coxim debaixo das omoplatas. Os braços são dobrados ao lado do paciente, com preenchimento adequado para minimizar a chance de qualquer lesão nervosa. Normalmente, um cobertor aquecido é colocado sob o paciente para auxiliar no reaquecimento após hipotermia controlada durante a circulação extracorpórea. Todo o tórax, o abdome e as extremidades inferiores são preparados. A preparação circunferencial das extremidades inferiores é importante, pois a perna pode ter de ser manobrada durante a retirada da veia safena. Se o uso da artéria radial está sendo contemplado, o braço também tem de ser circunferencialmente preparado e posicionado a 90 graus do leito em um suporte para braço. A maioria dos pacientes tem uma linha venosa central na veia jugular interna ou um cateter de Swan-Ganz, e o anestesiologista deve ter acesso contínuo a estas linhas, mas sem comprometer a ação do cirurgião. Pontos de ancoragem sobre os lençóis são designados adequadamente para possibilitar que as linhas de circulação extracorpórea sejam presas sem comprometer a esterilidade.

Circulação Extracorpórea

Circulação extracorpórea (CEC) é o estabelecimento de oxigenação artificial e perfusão do corpo humano, desviando todo o retorno do sangue venoso do corpo para a máquina de circulação extracorpórea e retornando o sangue oxigenado de uma maneira controlada, pressurizada. O estabelecimento de CEC é um passo crítico para qualquer grande procedimento cardíaco e possibilita o controle completo da operação.

Os componentes básicos de um circuito da bomba de circulação extracorpórea são cânulas venosas para drenar o retorno do sangue venoso, reservatório venoso que coleta o sangue por gravidade, oxigenador, trocador de calor, bomba de perfusão sanguínea, filtro na linha arterial e cânula arterial (Fig. 60-6). Os condutos de sangue são projetados para minimizar a turbulência, cavitação e alterações na velocidade do fluxo sanguíneo, que são prejudiciais para a integridade dos componentes das células sanguíneas. O circuito contém um espaço morto criado pela tubulação e bomba, de modo que um determinado volume de solução não sanguínea é necessário preencher este circuito. A solução de preenchimento do circuito consiste em uma solução salina balanceada e, frequentemente, uma solução com amido. Sangue homólogo ou plasma fresco congelado (PFC) pode ser adicionado se o paciente for anêmico ou se um problema de sangramento for previsto. O circuito tem múltiplos portais ou acessos para obter amostras de sangue para exames laboratoriais e infundir sangue, hemoderivados, cristaloides ou fármacos.

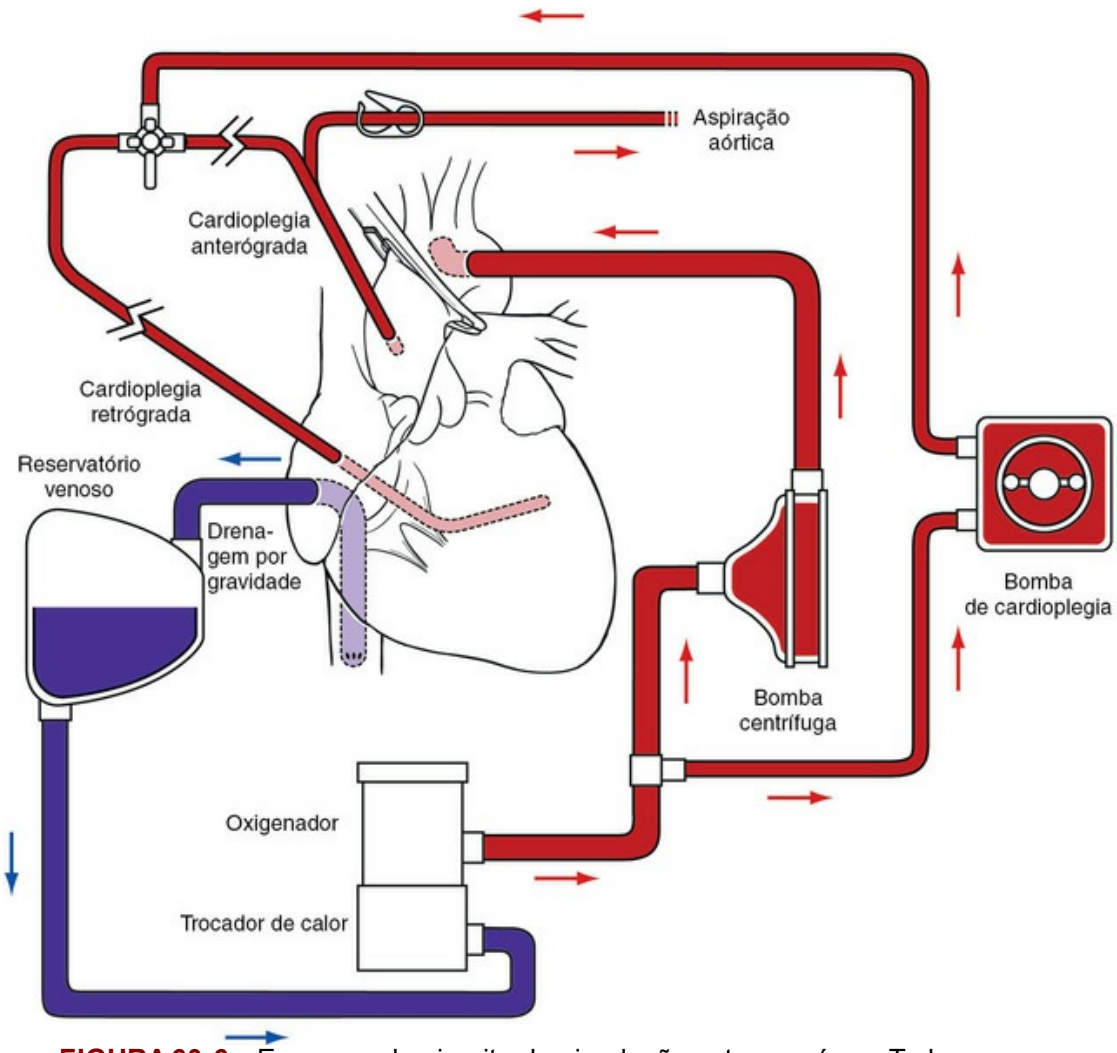


FIGURA 60-6 Esquema do circuito de circulação extracorpórea. Todo retorno cardíaco de sangue venoso é drenado para um reservatório venoso e oxigenado, tendo a temperatura regulada antes de ser bombeado de volta na circulação arterial através de uma bomba centrífuga. O local mais comum para o retorno de sangue arterial ao paciente é a aorta ascendente, mas locais alternativos incluem a artéria femoral ou a artéria axilar direita em circunstâncias especiais (ver infra). Um circuito paralelo com sangue oxigenado é misturado com cardioplegia fria (4 °C) na proporção de 4:1 e administrado de maneira retrógrada ou anterógrada para realizar a parada cardíaca. A cardioplegia anterógrada é administrada pela raiz aórtica e a retrógrada, através do seio coronariano. Durante a administração de cardioplegia retrógrada, o efluxo de sangue do óstio coronariano é sifonado através da cânula de cardioplegia anterógrada aórtica para o reservatório de cardiotomia, um circuito de retorno paralelo conectado ao reservatório venoso (não mostrado), e que também ajuda a manter o coração descomprimido durante a fase de parada cardíaca.

Os componentes suplementares incluem um sistema de sucção para cardiotomia, para coletar o sangue não diluído ou "limpo" a partir das câmaras cardíacas abertas e do campo cirúrgico. Este sangue é filtrado e retorna à bomba de perfusão sem bolhas gasosas. O sangue diluído do campo operatório e misturado com citocinas inflamatórias ou gordura é coletado através de um dispositivo separado que concentra hemácias lavadas antes de retorná-las diretamente para o paciente.

Um dispositivo para a infusão de cardioplegia consiste em uma bomba em separado, um reservatório e um trocador de calor. Ele é usado para administrar sangue frio enriquecido de potássio ou soluções

cristaloides na circulação coronariana para parar e proteger o coração.

Uso de CEC requer a supressão da cascata de coagulação com heparina porque os componentes da bomba de derivação e da ferida cirúrgica são poderosos para a formação de trombo. Um protocolo rigoroso de anticoagulação deve ser assegurado antes do início de circulação extracorpórea. O líquido utilizado na bomba e circuitos da CEC é pré-misturado com 4 U/mL de heparina e o paciente é heparinizado sistemicamente com 300 U/kg antes da canulação. O tempo de coagulação ativada (TCA) obtido aproximadamente 3 minutos após a injeção de heparina deve ser mais de 400 segundos antes de a canulação ser iniciada e deve ser mantido por mais de 450 segundos durante a CEC, com doses intermitentes de heparina administradas durante a operação.

As bombas usuais são bombas de rolete, que consistem em tubo circunferencial espremido por um rolete do lado de fora, forçando o sangue em uma direção. Esse mecanismo de bomba está associado a taxas mais altas de hemólise do que as bombas centrífugas, sendo usadas preferencialmente em aspiradores e para infusão de cardioplegia. A principal bomba sistêmica é uma bomba centrífuga que consiste em um cone de vórtice embutido de poliuretano alojado em uma câmara cônica. O vórtice gira em cerca de 2.000 a 5.000 rpm, gerando assim força centrífuga para bombear o sangue. Em virtude de o fluxo ser inteiramente causado por um vórtice não turbulento gerado em um cone, esse mecanismo é quase atraumático para as células do sangue e, portanto, está associado com menos hemólise do que o mecanismo de bomba de rolete (Fig. 60-7).

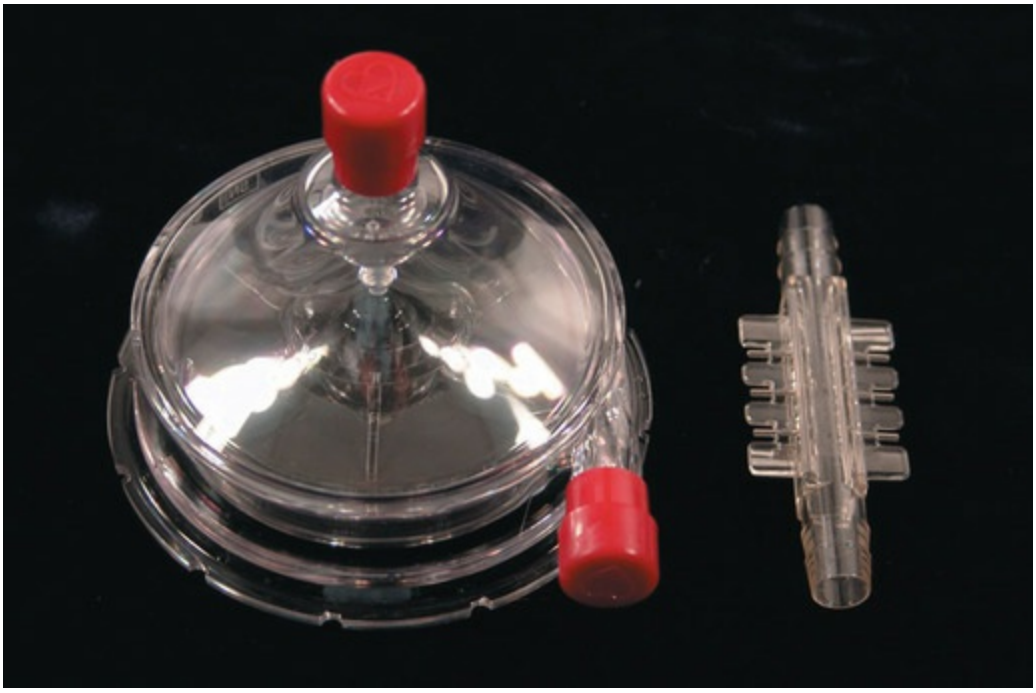


FIGURA 60-7 Bomba centrífuga usada na maioria dos circuitos de circulação extracorpórea. Toda a unidade que é estéril contém um cone que gira entre 2.000 a 5.000 rpm, gerando um vórtice poderoso não turbulento. Um fluxômetro (mostrado) deve ser usado com estas bombas, uma vez que o volume final do fluxo sanguíneo gerado depende da resistência de saída, em vez da rpm. As bombas de rolete convencionais são usadas para os circuitos auxiliares, como os circuitos de aspiração, de cardioplegia e de cardiotomia.

Proteção Neurológica durante a Circulação Extracorpórea

A incidência de AVE após a CEC é de aproximadamente 2,5%, mas os déficits neurocognitivos são mais frequentes. Assim, várias providências devem ser tomadas durante a CEC para minimizar o risco de insultos neurológicos, incluindo manter a perfusão cerebral adequada, minimizar microêmbolos eliminando o uso desnecessário de aspiração para o reservatório de cardiotomia, minimizar a manipulação aórtica

usando técnicas de um único pinçamento quando possível e instituir a hipotermia moderada.

O consumo de oxigênio de um paciente em CEC a temperaturas normais é, em média, de 80 a 125 mL/min/m^2, similar ao do adulto anestesiado sem CEC. Entretanto, com o uso de hipotermia, o consumo de oxigênio é significativamente menor e o fluxo sanguíneo gerado na perfusão pode ser reduzido para menos de 2,2 mL/min/m^2. Isto se deve ao consumo médio de oxigênio do corpo reduzir-se em 50% para cada 10 °C de diminuição na temperatura corporal. Abaixo de 28 °C, uma velocidade de fluxo de 1,6 L/min/m^2 pode ser mantida por até 2 horas. Desvantagens significativas do emprego de uma hipotermia significativa para acomodar velocidades de fluxo mais lentas incluem tempo extra para o reaquecimento do paciente e alterações associadas que ocorrem na reatividade dos elementos sanguíneos, particularmente das plaquetas, podendo resultar em maior propensão ao sangramento uma vez que o paciente esteja sendo reaquecido.

Esternotomia Mediana

A abordagem mais comum para realizar a revascularização é a esternotomia mediana, embora a toracotomia anterolateral seja usada em certas circunstâncias. Uma esternotomia tradicional começa no ponto médio do manúbrio e vai até o apêndice xifoide. O esterno é dividido ao meio com uma serra esternal. É essencial que uma suave força para cima e uma inclinação para trás sejam aplicadas à serra para impedi-la de envolver o pulmão ou tecidos moles no mediastino anterior. Uma vez completada a esternotomia, o periósteo das tábuas anterior e posterior é cauterizado e um agente hemostático passivo como cera óssea ou uma mistura reconstituída de vancomicina pode ser usado para prevenir sangramento da medula. A consideração mais importante durante a esternotomia é permanecer na linha média, porque a causa mais comum de deiscência esternal é uma esternotomia mediana fora da linha média e o consequente fechamento tecnicamente abaixo do ideal. Outros problemas potenciais associados com a esternotomia incluem lesão indireta no fígado e lesão direta ao coração, pulmões e veia inominada.

Escolha do Conduto e Dissecção

Artéria Torácica Interna Esquerda

Em um estudo seminal da Cleveland Clinic, Loop *et al.*,[24] mostraram melhora da sobrevida de 10 anos em pacientes que receberam um enxerto de artéria torácica interna esquerda (ATIE). Os pacientes que receberam enxerto de veia safena (EVS) tinham 1,6 vez mais risco de morte do que pacientes que receberam um enxerto de ATIE. A taxa de patência a longo prazo do enxerto de ATIE demonstrou ser aproximadamente 95% e 90% em 10 e 20 anos, respectivamente. As melhores taxas de patência são obtidas quando a ATIE é usada como um enxerto pediculado in situ e é anastomosada à artéria interventricular anterior (AIA).

Artéria Torácica Interna Bilateral

Embora os dados disponíveis sejam fracos, têm sido sugerido que o uso de enxertos de artéria torácica interna bilateral (ATIB) melhora a sobrevida e reduz significativamente a necessidade de reoperação. No entanto, em comparação com enxertos de veia safena, enxertos de ATIB associam (duas vezes) maior incidência de infecção da ferida esternal profunda e um prolongamento de 30-45 minutos de cirurgia. Esses enxertos são mais bem utilizados por cirurgiões experientes em pacientes mais jovens, não diabéticos, não obesos. Três grandes estudos que abalaram o equilíbrio em favor da ATIB foram o da Cleveland Clinic (1999 e 2004), no qual estes escores foram usados para combinar com receptores de enxertos de ATIE e ATIB; ao metanálise de Oxford (2001) e um estudo retrospectivo do Japão (2001). A esqueletização dos enxertos de ATIB pode reduzir a taxa de complicação da ferida.

A artéria torácica é dissecada após a esternotomia. Um afastador especialmente elaborado é usado para elevar o hemitórax apropriado, normalmente o do lado esquerdo, para dissecar a ATIE. Expor adequadamente a superfície inferior do esterno é essencial para a dissecção bem-sucedida da artéria torácica interna (Fig. 60-8). A artéria pode ser usada como um pedículo que inclui duas veias e tecidos moles ao seu redor, sendo dissecada desde o nível da veia subclávia até a bifurcação da artéria para os ramos epigástricos superiores e musculofrênicos. O método alternativo de dissecção é a dissecção esqueletizada, na qual apenas a artéria torácica interna é dissecada da parede torácica.

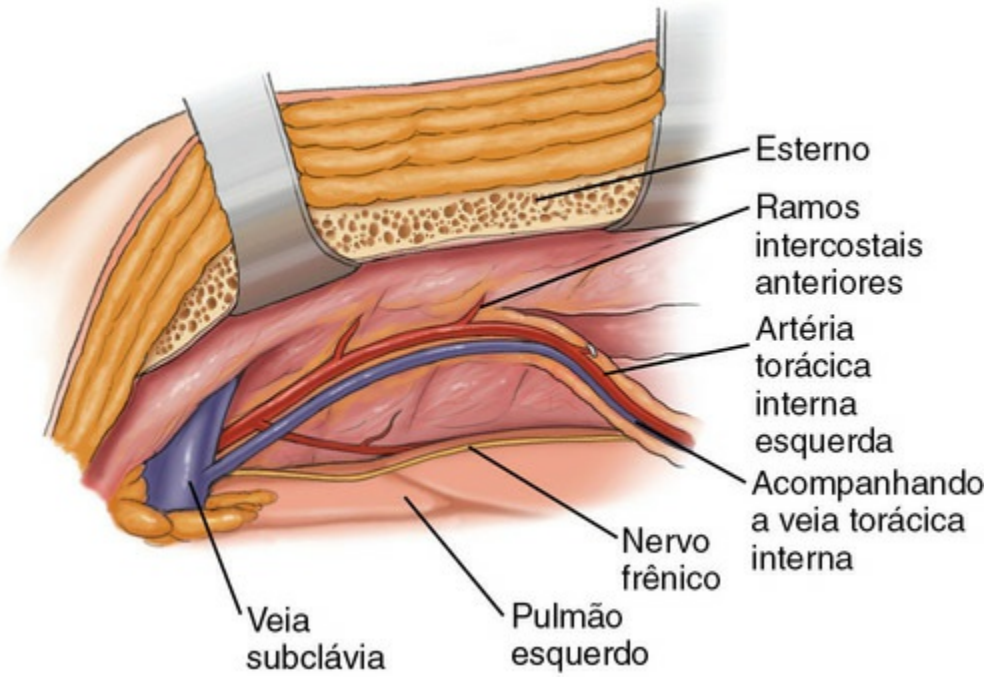


FIGURA 60-8 Visão dos cirurgiões durante a dissecção da artéria torácica interna esquerda. Um afastador de mamária é usado para elevar o hemitórax esquerdo, proporcionando visualização adequada. A artéria torácica interna é dissecada da parede torácica como um pedículo com sua veias acompanhantes. Eletrocautério de baixa voltagem com técnica de não manipulação é crucial para a dissecção atraumática deste importante enxerto. Compreender a relação do nervo frênico e da veia subclávia é importante para prevenir lesão dessas estruturas durante a dissecção da artéria torácica interna esquerda.

O princípio básico da dissecção da artéria torácica interna depende exclusivamente da técnica sem manuseio da artéria, usando eletrocautério com baixa voltagem, e o uso de clipes nos ramos intercostais anteriores. Deve-se tomar cuidado durante a dissecção para identificar o curso do nervo frênico e evitar lesioná-lo. Isso é particularmente importante durante a dissecção da artéria torácica interna direita, porque o nervo frênico está mais intimamente relacionado a ela, ao nível do segundo ou terceiro espaço intercostal. A artéria torácica interna é um vaso frágil e o manuseio direto ou a tração indevida devem ser evitados, pois podem causar dissecção traumática do vaso. A extremidade distal da artéria torácica interna deve ser dividida somente depois que o paciente é heparinizado completamente para evitar trombose do conduto. Uma vez que a artéria torácica interna é dividida, a extremidade distal é espatulada apropriadamente para confeccionar a anastomose.

Veia Safena

Enxertos feitos dessa veia têm uma taxa de patência de 90% em 1 ano (BARI).[25] Acima de 5 anos de cirurgia, aterosclerose do enxerto se desenvolve em um número substancial deles. Aos 10 anos pós-cirurgia, apenas 60% a 70% dos enxertos são patentes e 50% das pessoas têm evidência angiográfica da aterosclerose.

Enquanto a esternotomia está sendo feita, uma equipe separada começa a dissecção da veia safena ou da artéria radial. A dissecção da veia safena pode ser realizada por técnicas abertas ou endoscópicas. O método convencional de dissecção da veia safena implica fazer uma grande incisão ao longo de todo o comprimento da veia escolhida. Alternativamente, uma técnica tipo ponte pode ser usada, na qual sejam realizadas diversas incisões de 1 a 2 polegadas, com pontes intactas de pele entre elas. As complicações mais comuns associadas com incisões muito longas são dor, cicatrização lenta e deiscência, o que é agravado pelo fato de que um número significativo de pacientes operados de RVM tem diabetes ou doença vascular periférica. O uso de técnicas endoscópicas ou pontes alivia significativamente, mas não elimina inteiramente esses problemas. Existem alguns centros que evitam inteiramente a dissecção endoscópica da veia na suposição de que a técnica seja muito traumática para a veia, podendo estar associada a trauma da

íntima, prejudicando a patência a longo prazo do conduto. Estudos recentes mostraram a patência do enxerto reduzida nas veias dissecadas endoscopicamente. Esses relatórios foram baseados na análise *post-hoc* de dados de ensaios projetados para avaliar outros aspectos da revascularização coronariana.[26] Uma vez que a veia é extraída e os ramos são ligados, o enxerto é embebido em solução salina heparinizada enquanto aguarda para ser implantado. As veias são geralmente usadas de maneira invertida e, portanto, podem não necessitar de valvotomia. Uma configuração típica de uso de pontes em doença de artéria coronária triarterial é mostrada na Figura 60-9.

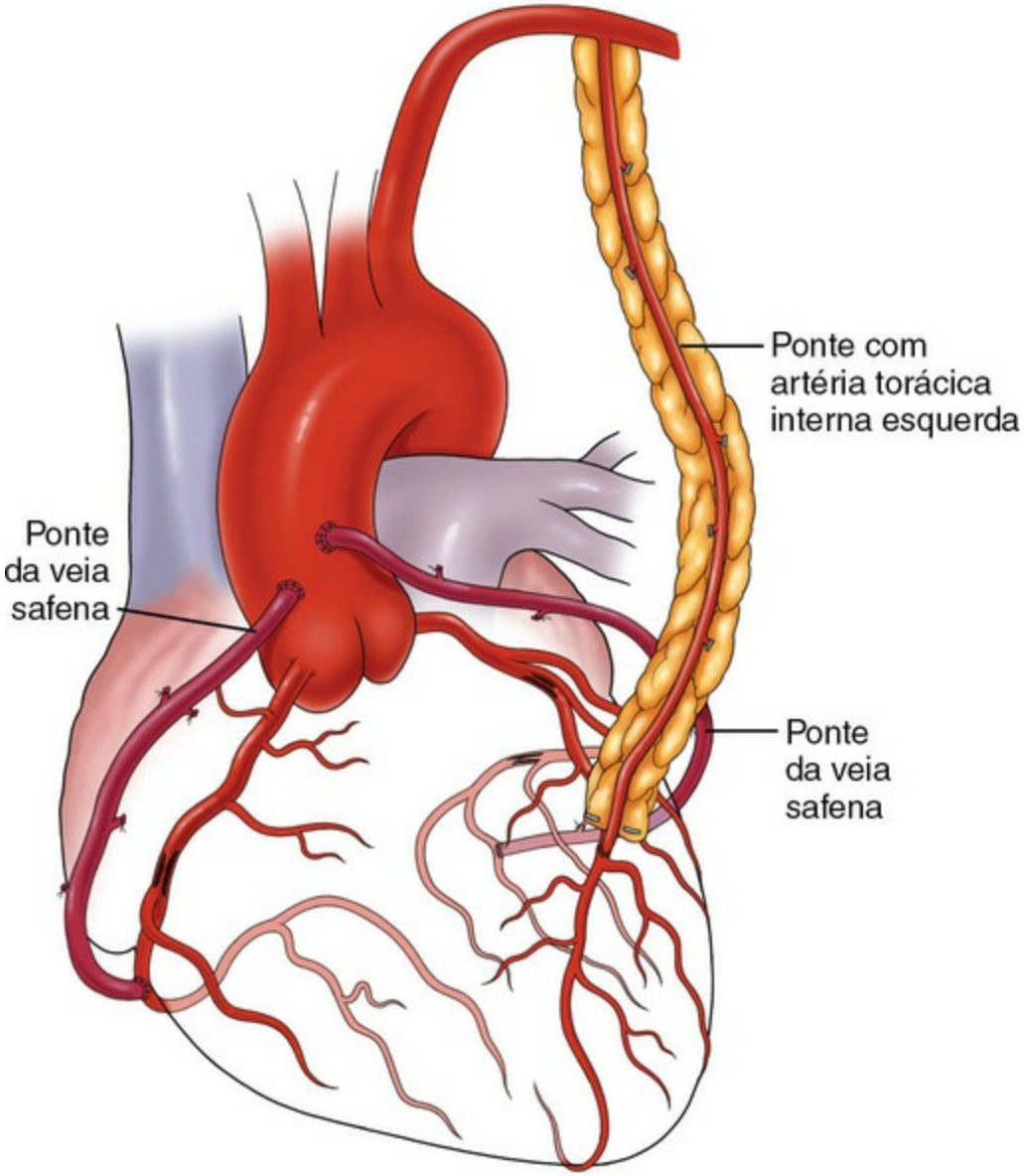


FIGURA 60-9 Configuração típica para uma RVM em DAC triarterial. A artéria torácica interna esquerda é anastomosada à artéria interventricular anterior. Pontes aortocoronárias são criadas usando a veia safena invertida, anastomosada com a artéria coronária direita distal e um ramo da artéria coronária circunflexa obtuso marginal. A artéria coronária circunflexa é normalmente evitada como um alvo para revascularização por ser localizada no sulco atrioventricular, sendo difícil de visualizar.

Condutos alternativos podem ser necessários em pacientes que tiveram RVM feita anteriormente, cirurgia vascular periférica com o uso de condutos de veia, ou amputações das extremidades inferiores, e

aqueles com veias safenas não utilizáveis devido a varicosidades graves. Outras manifestações de insuficiência venosa também podem causar problemas. Além disso, pacientes que apresentam aorta ascendente gravemente calcificada podem não ser passíveis de ponte coronária baseada em veia porque a anastomose na aorta ascendente é complicada. Nesses casos, estratégias alternativas de pontes aortocoronarias incluem revascularização arterial total com pedículos da artéria mamária bilateral (Fig. 60-10). Além disso, a artéria mamária pode ser usada como o conduto principal do qual ainda mais condutos arteriais podem ser ramificados, evitando-se, deste modo, qualquer manipulação aórtica.

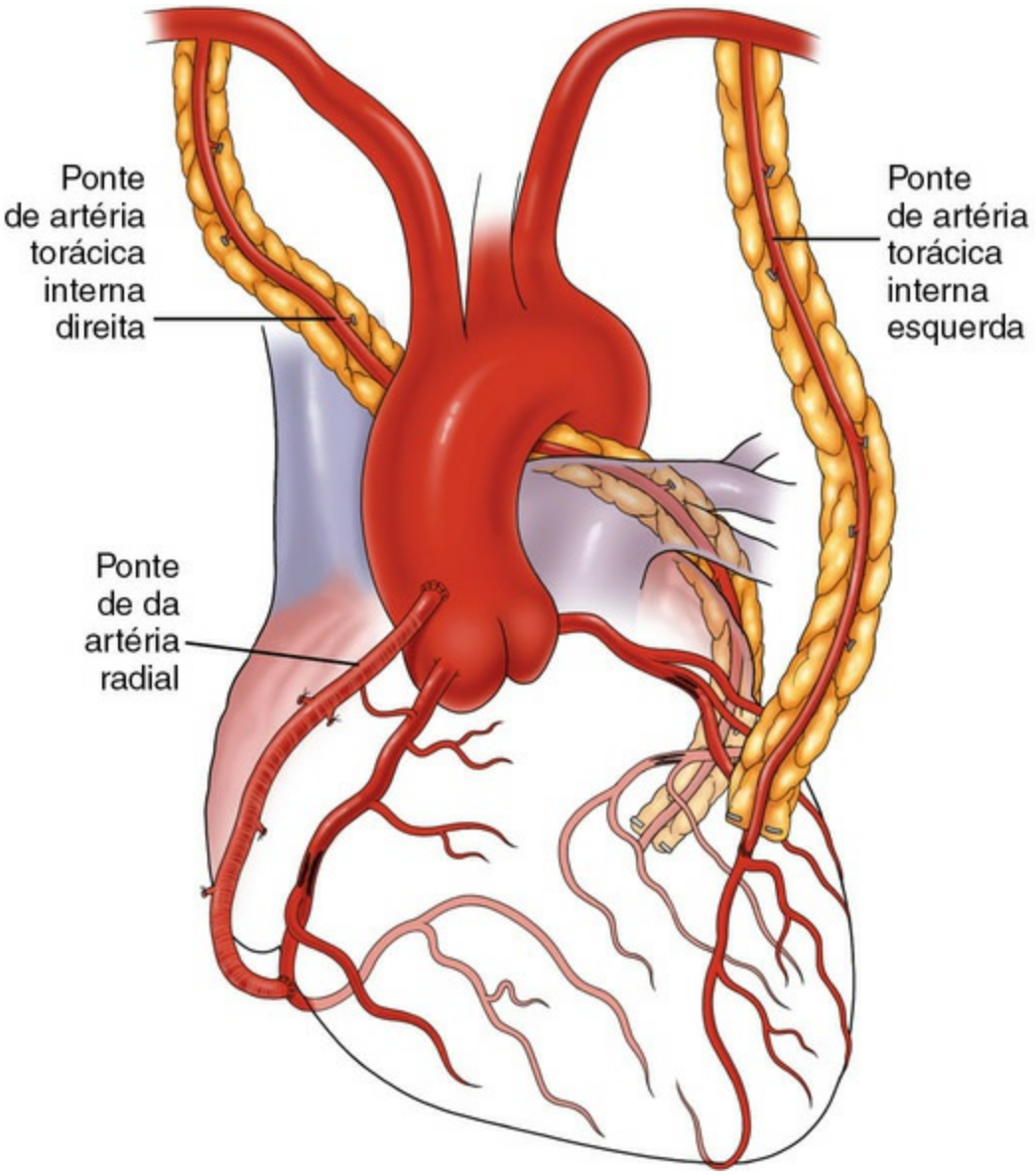


FIGURA 60-10 Revascularização arterial total usando artéria torácica bilateral e artéria radial. A artéria torácica mamária interna direita, anastomosada a um ramo obtuso marginal, tem seu trajeto retroaórtico, por trás da aorta e da artéria pulmonar, pelo seio transverso.

Outros Condutos

Artéria Radial

Em 1 ano, condutos de artéria radial têm uma taxa de oclusão de aproximadamente 10% e outros 15% têm estreitamento angiográfico difuso (sinal do cordão), que indica um enxerto ruim. É interessante que a

isquemia induzida é incomum em áreas miocárdicas irrigadas por enxertos de artéria radial com sinal do cordão, de modo que a patência desses enxertos pode melhorar com o tempo à medida que a estenose do vaso nativo progride. Em 5 anos, a taxa de patência é de 80% a 85%. Enxertos radiais são mais propensos do que enxertos venosos a se tornar ocluídos ou ter um espasmo difuso quando transplantados para uma artéria coronária que não seja gravemente estenótica por causa do fluxo competitivo do vaso coronariano nativo, resultando em um ponto de estagnação retrógrada no ducto.

Artéria Gastroepiploica

Bergsma *et al.*,[27] em 1998, usaram enxertos de artéria gastroepiploica em conjunto com enxertos de ATIB para revascularização arterial total e relataram um dos melhores resultados para o conduto AGE. Em 5 anos, a taxa de sobrevida livre de angina foi 86% e a taxa de patência do enxerto AGE foi de 90%. O conduto AGE é sensível ao fluxo competitivo e é mais bem utilizado como enxerto pediculado do que como enxerto livre.

Canulação para Circulação Extracorpórea

A canulação para o estabelecimento de CEC começa após a dissecção dos condutos a serem utilizados, e quando a preparação estiver concluída, o pericárdio é aberto e o timo é dividido ao longo do plano de fusão embrionária. O paciente é totalmente heparinizado na dose de 3 mg/kg. Uma sutura em bolsa é criada na superfície anterior da aorta ascendente distal no local da canulação. A sequência de bolsa aórtica deve envolver uma espessura parcial da aorta, incorporando a adventícia e média, evitando a camada íntima. É essencial que o local da canulação esteja livre de placas calcificadas ou ateroma para minimizar a possibilidade de embolização e sangramento no local de canulação. Palpação manual, comumente praticada, é um método de avaliação não confiável. O uso de ecodoppler transesofágico ou epiaórtico deve ser feito sempre que houver suspeita de doença aórtica. A presença de cálcio em outras partes da aorta ascendente pode impedir a aplicação segura do pinçamento aórtico. Embora a canulação da aorta possa ser uma tarefa simples, a perda do controle do local da canulação da aorta ou dissecção inadvertida poderia levar a uma situação catastrófica.

Com um bisturi afiado, a camada adventícia é exposta e é feita uma incisão de espessura total. A cânula aórtica é inserida com bisel apontando em direção ao arco aórtico. Torniquetes são usados para proteger a cânula na posição. Após o ar ser retirado da cânula, ela é conectada à linha arterial do circuito de circulação extracorpórea. Locais alternativos de canulação arterial incluem a artéria femoral e a artéria axilar direita, que são utilizadas em reoperações ou casos em que pode ser necessária a reconstrução concomitante e complexa da aorta ascendente e arco aórtico. A canulação da artéria axilar geralmente é obtida através de um enxerto de 8 mm com anastomose terminolateral entre o enxerto e a artéria axilar.

Para canulação venosa, uma sutura em bolsa é colocada em torno do apêndice atrial direito. A ponta do apêndice é amputada e uma cânula venosa de estádio duplo é inserida e posicionada com a ponta no nível do diafragma. A cesta da cânula de estádio duplo deve ficar dentro do átrio direito para capturar drenagem da veia cava superior (VCS) para o átrio direito (Figs. 60-11 e 60-12).

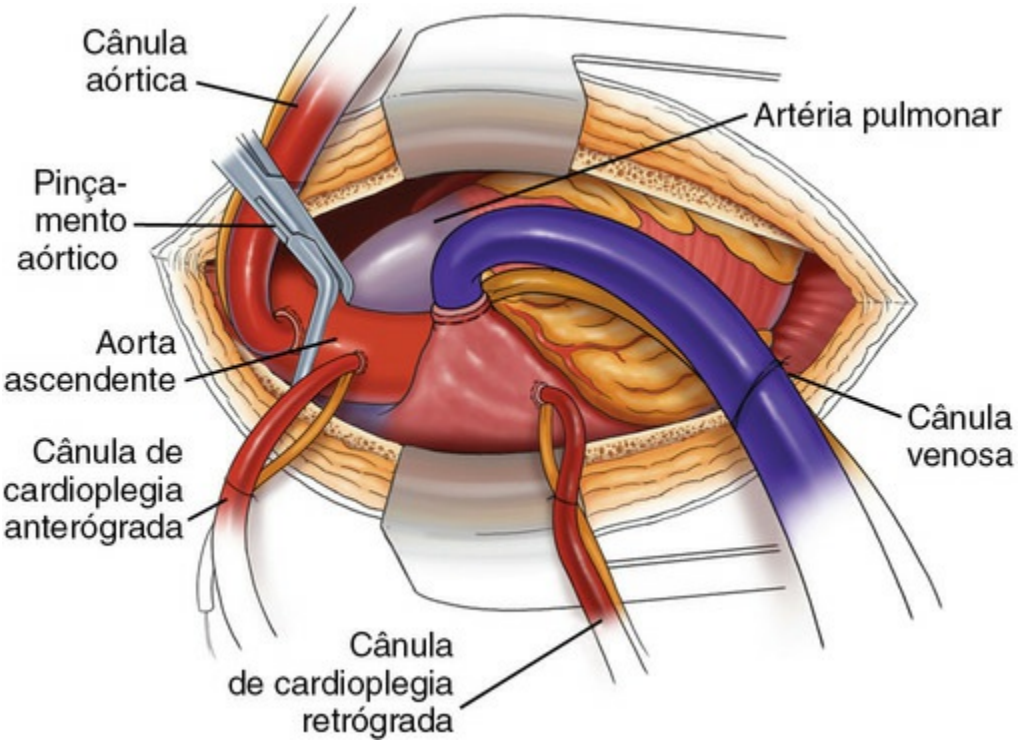


FIGURA 60-11 Visão do cirurgião do coração após canulação. Pinçamento aórtico excluindo a raiz aórtica e os vasos coronários do restante da circulação sistêmica. Isto possibilita a administração de cardioplegia em circuito fechado sem que haja lavagem da cardioplegia para fora do sistema coronariano pelo sangue sistêmico durante a fase de parada cardíaca. A aplicação da pinça aórtica impede o fluxo sanguíneo para as artérias coronárias, possibilitando ao cirurgião realizar as anastomoses distais em um campo operatório sem sangue.

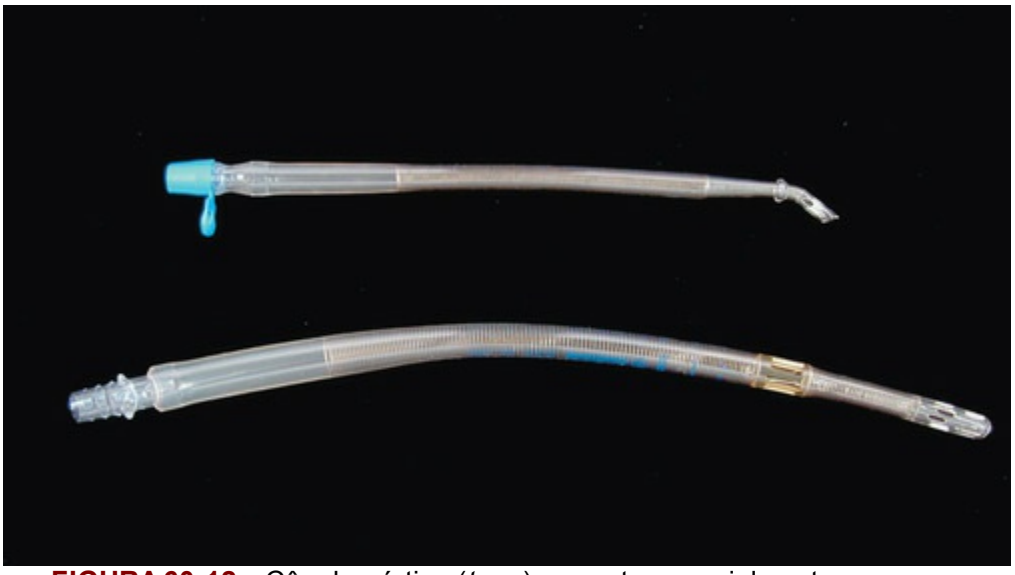


FIGURA 60-12 Cânula aórtica (*topo*): a ponta especialmente elaborada é angulada para possibilitar o fluxo laminar de sangue no arco aórtico. Cânula venosa de duplo estádio (*inferior*): o primeiro estádio é a cesta fenestrada que geralmente fica ao nível das veias hepáticas e captura todo o retorno venoso da veia cava inferior. A segundo estádio da cesta permanece dentro do átrio direito e capta o retorno venoso da veia cava superior, veia ázigo, seio coronário e drenagem colateral direta para dentro do átrio direito. A drenagem venosa é um sifão passivo auxiliado por gravidade.

Parada Cardíaca e Proteção Miocárdica

Com o início da circulação extracorpórea, o fluxo saguíneo para o coração pode ser interrompido. Para atingir a parada cardíaca, uma solução rica em potássio (cardioplegia) é injetada em vasos coronários. Isto requer que o fluxo sanguíneo coronariano seja completamente isolado da circulação sistêmica, o que é feito aplicando-se uma pinça cruzada à aorta ascendente proximal à cânula aórtica.

Existem várias opções diferentes de administração de soluções de cardioplegia. Uma envolve uma abordagem balanceada; a solução cardioplégica é administrada anterógrada através da aorta ascendente proximal e retrógrada através de um cateter no seio coronário inserido por uma sutura em bolsa colocada no átrio direito usando-se cânulas especiais (Fig. 60-13). A extensa rede de colaterais entre as veias e as artérias coronárias e a escassez de válvulas dentro do sistema venoso coronariano asseguram a distribuição relativamente homogênea da cardioplegia, quando se utiliza a abordagem retrógrada. Os pacientes com lesões proximais de alto grau, sobretudo aqueles com vasos colaterais subótimos, podem se beneficiar da aplicação de ambas as técnicas. Após a administração inicial da cardioplegia, doses adicionais quase sempre são administradas a cada 15 a 20 minutos.

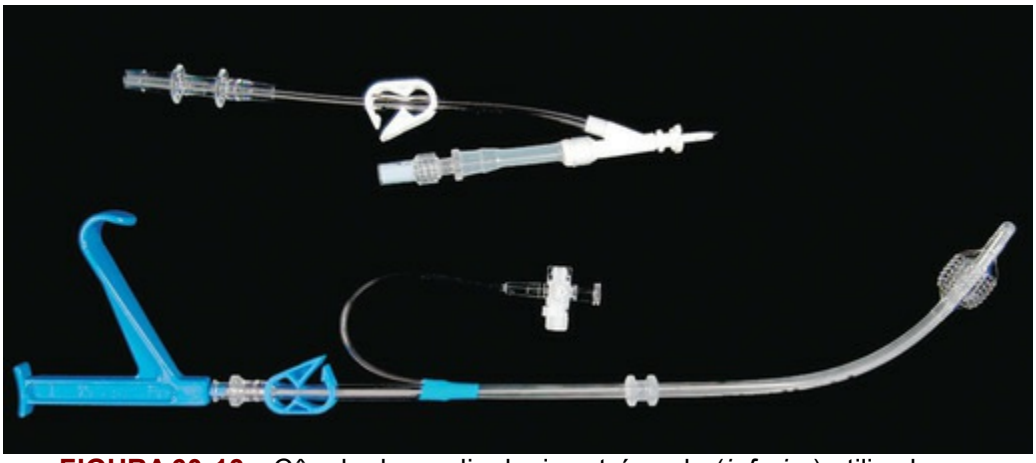


FIGURA 60-13 Cânula de cardioplegia retrógrada (*inferior*) utilizada para administração de cardioplegia para o seio coronário. O balão insuflado distende-se, formando um selo apenas quando é administrada cardioplegia. Cânula de cardioplegia anterógrada (*topo*) usada para administrar cardioplegia pela raiz aórtica. O orifício lateral funciona para aspirar a raiz aórtica.

Uma linha de cardioplegia anterógrada com uma derivação ao circuito é inserida na aorta ascendente. Isso é para possibilitar a administração de cardioplegia anterógrada e também para aspirar e descomprimir a aorta ascendente enquanto a cardioplegia retrógrada é administrada ao seio coronário. A drenagem para o reservatório de cardiotomia também funciona para manter as artérias coronárias livres de qualquer sangue, fornecendo assim ao cirurgião um campo cirúrgico sem sangue para fazer as anastomoses distais. A aspiração da aorta ascendente tem uma função importante na descompressão do ventrículo esquerdo, enquanto o coração está parado (Figs. 60-6 e 60-11).

A tarefa mais importante para garantir a proteção miocárdica é estabelecer a completa parada diastólica do coração liberado. Nesta situação, o consumo miocárdico de ATP é extremamente baixo e possibilita a preservação máxima dos miócitos. Em uma operação de RVM convencional com CEC total, a descompressão do ventrículo esquerdo, resfriamento sistêmico, resfriamento tópico e parada diastólica do coração com cardioplegia potássica servem para diminuir o consumo miocárdico de oxigênio. Aproximadamente 40% da demanda metabólica miocárdica é eliminada quando CEC total é estabelecido antes que a parada diastólica ou resfriamento sejam instituídos.

Identificação do Alvo para a Anastomose Distal

Uma vez que a parada diastólica do coração é bem-sucedida, artérias coronárias alvo são identificadas. Algumas destas artérias coronárias são intramiocárdicas e, portanto, podem não ser diretamente visíveis. Uma vez identificado um vaso-alvo, ele é aberto com uma lâmina afiada. Normalmente a arteriotomia é de aproximadamente 5 mm de comprimento. O conduto a ser utilizado é espatulado e suturado de modo terminolateral com a artéria coronária escolhida usando-se sutura de Prolene 7-0. Este componente da operação é tecnicamente o mais desafiador e exige precisão. O fluxo e a integridade de cada conduto venoso são testados ao preenchê-lo com sangue frio ou mistura de cardioplegia. A anastomose da ATIE para a AIA é geralmente a última a ser realizada (Fig. 60-14), porque é melhor evitar manipulação do coração, uma vez que essa anastomose tenha sido feita para evitar avulsão da ATIE. Fazer anastomoses com a artéria interventricular posterior (AIP) e com ramos marginais obtusos (MO) requer que o ápice do coração seja levantado de seu leito no pericárdio.

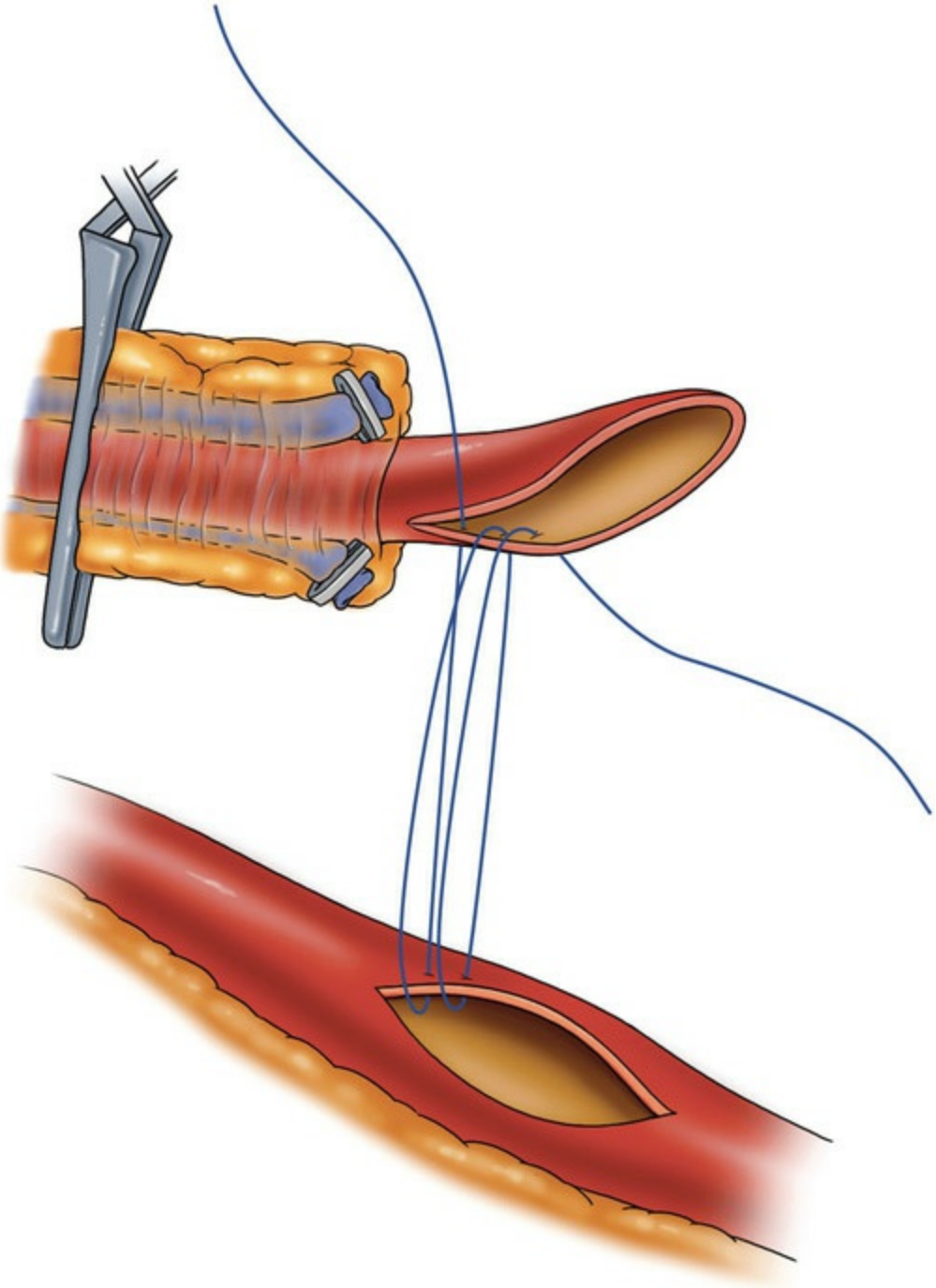


FIGURA 60-14 Técnica de construção das anastomoses distais: artéria torácica interna esquerda para a artéria descendente anterior esquerda – visão ampliada do cirurgião. A arteriotomia longitudinal de 5 mm é feita na artéria coronária a ser anastomosada. A extremidade distal da artéria torácica interna esquerda é espatulada para um tamanho correspondente na artéria coronária. Sutura de Prolene 7-0 é usada para criar a anastomose com uma técnica tipo paraquedas.

Normalmente, um único segmento do conduto é anastomosado em cada alvo distal planejado. Ocasionalmente, um único conduto pode ser usado para fornecer sangue para dois alvos, o que é conhecido como uma *anastomose sequencial*. Esta é uma boa técnica para usar quando há escassez de enxertos de veia disponíveis ou quando os vasos-alvo são pequenos. Nesses casos, essa técnica garante maior taxa de fluxo sanguíneo através do conduto venoso, reduzindo o risco de trombose do enxerto (Fig. 60-15).

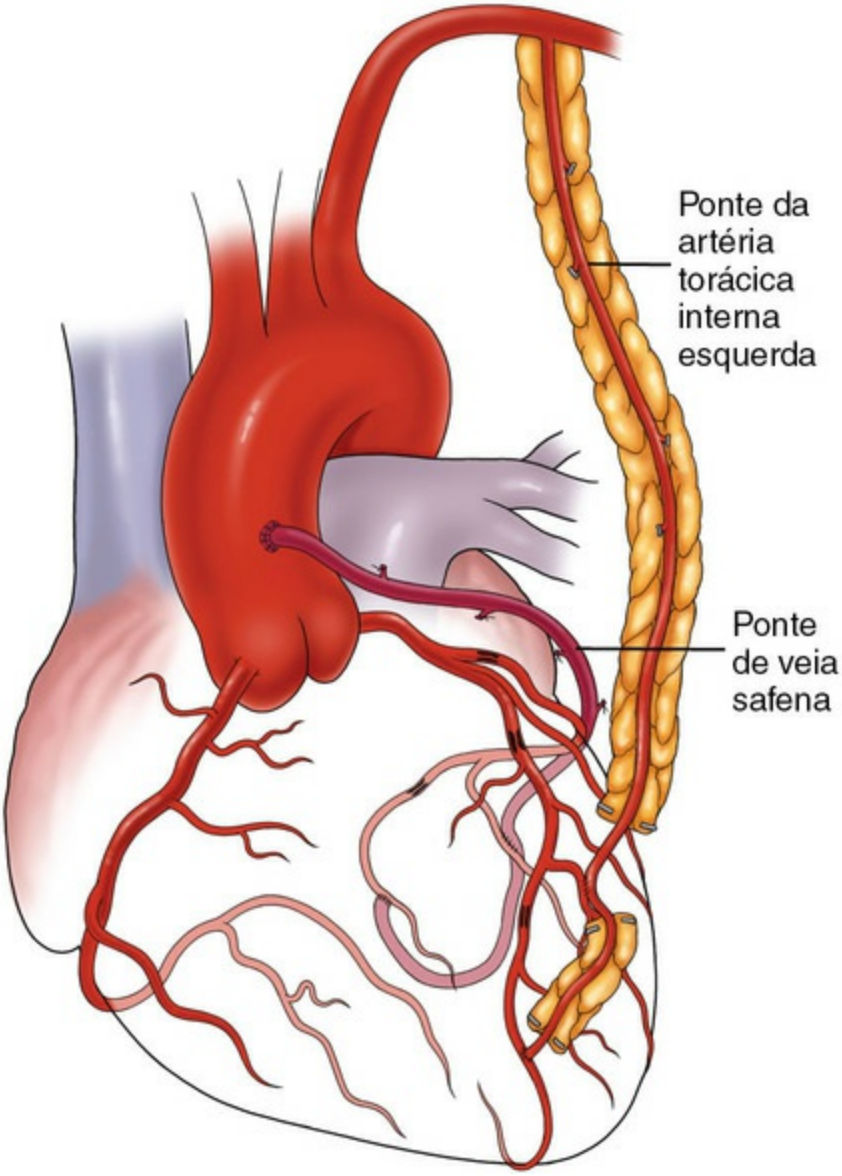


FIGURA 60-15 Configuração alternativa para uma RVM coronariana triarterial. Artéria torácica interna esquerda anastomosada sequencialmente a um ramo diagonal e à artéria interventricular anterior esquerda distal. A veia safena é usada de modo revertido na configuração de anastomose sequencial para a artéria coronária posterolateral esquerda e o ramo obtuso marginal da artéria coronária circunflexa. A configuração ideal depende da extensão e da distribuição das obstruções coronarianas.

Quando está sendo completada a última anastomose distal, o paciente é aquecido de volta à temperatura fisiológica. O pinçamento aórtico é liberado após a dose final de cardioplegia morna ser administrada, que ajuda na eliminação de radicais livres acumulados no miocárdio. Um pinçamento parcial é então aplicado à aorta ascendente e as anastomoses proximais são construídas de modo terminolateral com suturas de Prolene 5-0. Se houver preocupações sobre a qualidade da aorta, uso de pinça parcial deve ser evitado em favor de uma técnica de pinçamento único. Esta última abordagem envolve a construção das anastomoses proximais e distais com o coração parado.

Em pacientes nos quais a aorta ascendente é calcificada ou um pedículo da artéria mamária livre precisa ser usado, é usado um padrão de ramificação da anastomose proximal. Isso preserva o comprimento da veia até certo ponto, mas também minimiza o número de aortotomias, especialmente se a aorta ascendente é curta ou um procedimento aórtico concomitante for realizado. O ar vai sendo retirado da aorta

ascendente conforme o pinçamento aórtico vai sendo liberado, após o qual o ar é retirado dos enxertos.

Desmame da Circulação Extracorpórea

O desmame começa depois de um conjunto de parâmetros fisiológicos ter sido assegurado, como se segue:

1. Retomada da atividade rítmica eletromecânica
2. Temperatura fisiológica >36,5 °C
3. Disponibilidade de volume de sangue de reserva adequada
4. Restauração sistêmica dos níveis normais de potássio
5. Retomada da ventilação com uma gasometria arterial aceitável

Algumas outras ações que podem ser consideradas neste ponto são colocações temporárias de fios de marcapasso e inserção de um balão intra-aórtico (BIA), se necessário. Tipicamente, os fluxos de circulação extracorpórea são progressivamente diminuídos conforme os seguintes parâmetros são cuidadosamente observados:

1. Dados do cateter de Swan-Ganz
2. Observações visuais diretas do volume de câmara e função cardíaca
3. O ecocardiograma transesofágico

A maioria dos pacientes geralmente apresenta uma resposta inflamatória sistêmica transitória, causando vasodilatação que se torna mais pronunciada conforme eles são aquecidos. Assim, a administração de líquidos intravasculares para restaurar o déficit de volume ou vasoconstritores compressores pode ser necessária para manter a pressão arterial sistêmica. Agentes inotrópicos podem ser usados se a função ventricular não é adequada. Desmame da circulação extracorpórea é a responsabilidade principal do cirurgião e requer comunicação dinâmica entre o perfusionista e o anestesiologista.

Uma vez realizado o desmame da circulação extracorpórea, a cânula venosa é removida e a sutura em bolsa é amarrada. Uma vez confirmado que o coração está fornecendo a perfusão satisfatória, a protamina é administrada. O monitoramento cuidadoso é necessário porque as reações adversas à protamina variam de hipotensão transitória a anafilaxia fatal. Tais reações exigem a retomada da circulação extracorpórea.

Hemostasia

Com a protamina sendo administrada, a hemostasia é prontamente realizada. Conforme o paciente é reaquecido, os vasos sanguíneos que tinham sido coagulados podem dilatar-se e sangrar novamente. A hemorragia persistente deve alertar o cirurgião para as seguintes causas possíveis:

1. Aspectos da técnica cirúrgica
2. Disfunção plaquetária
3. Reversão de protamina inadequada
4. Hipotermia

Pode ser necessária a administração de sangue e hemoderivados.

Fechamento Esternal e Conclusão da Operação

O posicionamento adequado do dreno torácico e do marca-passo temporário deve ser verificado. O esterno é aproximado com fios de aço inoxidável. Os tecidos moles e a pele são fechados em camadas com suturas absorvíveis. O Quadro 60-5 destaca todas as principais etapas da operação com enxertos usados como pontes da aorta para a artéria coronária.

Quadro 60-5 Principais Etapas na RVM com CEC

- Indução da anestesia e estabelecimento da monitoração intraoperatória
- Posicionamento e uso de antibiótico profilático
- Esternotomia mediana ou abordagem adequada
- Dissecção e avaliação de condutos a serem utilizados
- Heparinização e canulação para circulação extracorpórea
- Estabelecimento de circulação extracorpórea
- Parada cardíaca e proteção do miocárdio
- Identificação de vasos-alvo e construção de anastomoses distais

- Restauração da atividade miocárdica eletromecânica
- Criação das anastomoses proximais
- Desmame da circulação extracorpórea
- Avaliação e estabelecimento de adjuntos necessários — inotrópicos, BCIA, fios de marca-passo
- Reversão da anticoagulação e estabelecimento de hemostasia
- Avaliação de locais cirúrgicos e estabelecimento de drenagem cirúrgica
- Fechamento de esternotomia

Adjuntos à RVM

Ecocardiografia Transesofágica

Usar a ecocardiografia transesofágica (ETE) possibilita a avaliação de anormalidades do movimento da parede ventricular e a detecção de quaisquer anomalias na válvula ou câmara que possam alterar a estratégia da operação. Alguns achados da ETE podem afetar a condução da operação, como a descoberta incidental de forame oval patente (FOP) ou fibroelastoma das válvulas. Piora da regurgitação mitral de início recente ou agravada após RVM sugere isquemia inferior da parede e pode indicar a reavaliação da revascularização ou plastia ou substituição. Além disso, ETE ajuda na avaliação da fração de ejeção e do *status* do volume do coração após a cirurgia.

Inotrópicos e Farmacoterapia

Parada cardioplégica causa acúmulo de ácido lático e isquemia miocárdica transitória. Após o restabelecimento da perfusão, os ventrículos são mais rígidos e exigem maiores pressões de enchimento para manter o volume sistólico adequado. Além disso, CEC pode causar vasodilatação. Assim, a epinefrina como agente inotrópico é ideal para manter a contratilidade adequada na fase de recuperação inicial e durante o desmame da circulação extracorpórea. Alfa-agonistas como norepinefrina, fenilefrina e vasopressina podem ser usados para contrabalançar os efeitos da vasodilatação inflamatória. Em pacientes com depressão da função miocárdica, com insuficiência cardíaca esquerda ou direita, dobutamina ou um inibidor da fosfodiesterase como milrinona podem ser necessários para melhorar a contratilidade miocárdica e diminuir a pós-carga ou resistência vascular pulmonar. Como hipotensão arterial é um efeito colateral comum dessas substâncias o volume sistêmico deve ser adequado e um alfa-agonista pode ser necessário. Os bloqueadores dos canais de cálcio ou nitroglicerina podem ser necessários em pacientes com hipertensão preexistente. É essencial procurar manter uma pressão arterial média (PAM) maior que 60 mmHg no período pós-operatório inicial, mas hipertensão arterial deve ser evitada porque ela coloca estresse sobre um miocárdio que está tentando se recuperar e aumenta o risco de sangramento das linhas de sutura anastomótica. O tratamento de pressão arterial exige uma compreensão dos princípios fisiológicos e farmacológicos envolvidos. É necessário um equilíbrio voltado para a manutenção da pressão sistêmica adequada, débito cardíaco e perfusão periférica, minimizando o estresse miocárdico. O débito urinário é o indicador mais confiável de perfusão de órgãos periféricos.

Balão de Contrapulsação Intra-aórtico

Para pacientes que apresentam disfunção miocárdica profunda e não respondem à reposição de volume e terapia farmacológica significativa, suporte de balão de contrapulsação intra-aórtico (BCIA) pode ser indicado. O BCIA é um balão de silástico especial, com capacidade de 40 a 60 mL, que está posicionado na aorta descendente após a a origem da artéria subclávia esquerda. O balão é projetado para ser ativamente insuflado e desinsuflado durante cada ciclo cardíaco; seu tempo é controlado por um computador especialmente projetado com a entrada de um traçado de linha arterial ou ECG. O balão intra-aórtico tem a vantagem única de diminuição do trabalho miocárdico e do consumo de oxigênio, aumentando a perfusão coronariana. O balão é ativamente esvaziado antes que comece a sístole cardíaca, assim, diminuindo a impedância ventricular esquerda (VE) e auxiliando a ejeção de sangue. O balão infla ativamente no momento do fechamento da válvula aórtica, devendo ser programado para ocorrer na incisura dicrótica do traçado da linha arterial. Isto aumenta a pressão de perfusão diastólica e melhora o fluxo sanguíneo coronariano, os quais diminuem o índice de tempo-tensão e aumentam o índice de tempo-pressão diastólica, aumentando assim a relação de oferta à demanda miocárdica de oxigênio. O uso de BCIA é absolutamente contraindicado em pacientes com regurgitação aórtica e dissecção aórtica, sendo

relativamente contraindicado em pacientes com doença vascular periférica ou aneurisma aórtico.

Cuidados pós-operatórios

O cuidado pós-operatório na unidade de terapia intensiva (UTI) começa com uma avaliação do exame físico e dos dados hemodinâmicos. A drenagem proveniente do dreno mediastimal deve ser registrada e avaliada a cada hora. Os ajustes iniciais do respirador devem ser feitos para serem pareados aos da sala de operação. São feitos ajustes adicionais do ventilador de acordo com os gases do sangue pós-operatório. Uma pressão expiratória final positiva (PEEP, do inglês, *positive end-expiratory pressure*) alta deve ser evitada em pacientes com instabilidade hemodinâmica. A modalidade ideal de ventilação é aquela com a qual a equipe cirúrgica ou intensiva esteja confortável. Uma radiografia de tórax é obtida para confirmar a posição do tubo endotraqueal, linhas centrais, cateter de Swan-Ganz e BCIA e identificar pneumotórax, atelectasia, edema pulmonar ou derrame pleural. Estudos laboratoriais iniciais devem incluir hemoglobina, hematócrito, eletrólitos, ureia, creatinina e os níveis de gases no sangue arterial, contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tromboplastina parcial.

O paciente deve ter um ECG que possibilite avaliar anormalidades da onda ST-T, um cateter arterial para medir a pressão arterial e uma linha para medir a pressão venosa central, temperatura corporal e oximetria de pulso. Em pacientes selecionados, as pressões da artéria pulmonar e o débito cardíaco são monitorados continuamente usando-se um cateter de Swan-Ganz. Avaliação neurológica deve ser completada tão logo o paciente acorde, para assegurar que não ocorreu nenhum acidente vascular encefálico.

As considerações iniciais durante as primeiras 12 horas após a operação devem ser a manutenção de uma pressão arterial adequada, de débito cardíaco, da correção de distúrbios da coagulação, correção da hipocalcemia, estabilização do volume intravascular e normalização da resistência vascular periférica. Isto frequentemente envolve a administração de soluções cristaloides, sangue ou produtos do sangue, agentes inotrópicos, cálcio e vasodilatadores e/ou vasoconstritores.

Alguns dos objetivos no período pós-operatório são os seguintes:

1. Evitar acentuadas elevações na pressão arterial
2. Manter a pressão de perfusão adequada (60 a 80 mmHg)
3. Manter a temperatura corporal superior a 36,5 °C pelo aquecimento do paciente com cobertores de ar quente
4. Manter o débito cardíaco adequado e um índice cardíaco de 2,2 mL/min/m^2
5. Manter oxigenação venosa mista em 60%
6. Reduzir a pós-carga, conforme apropriado, para minimizar o trabalho miocárdico
7. Repor o volume com cristaloides ou produtos sanguíneos, conforme necessário
8. Manter hemoglobina maior do que 8 g/dL ou maior que 10 g/dL em pacientes mais velhos ou naqueles com doença cerebrovascular grave
9. Manter pH homeostático. Acidose metabólica pode ser causada por hipoperfusão devido a baixo débito cardíaco, ressuscitação ruim, hipovolemia ou isquemia orgânica por embolia
10. Monitorar o estado vascular periférico e neurológico
11. Manter ritmo sinusal ou outro ritmo mas com frequência de 70 a 100 batimentos/min
12. Monitorar e tratar arritmias cardíacas pós-operatórias
13. Garantir o controle adequado da dor para minimizar as flutuações na pressão arterial e estresse miocárdico
14. Manter os níveis de glicemia abaixo de 180 mg/dL. Infusão de insulina com base em esquemas padronizados deve ser iniciada se necessário.

Cuidado Pulmonar

É desejável iniciar o processo de desmame ventilatório assim que o paciente despertar, estiver hemodinamicamente estável com drenagem torácica mínima e possa manter volume corrente espontâneo e frequência respiratória satisfatória. Tosse e exercícios de respiração com precauções esternais apropriadas são essenciais para a recuperação pós-operatória. Uma função pulmonar pós-operatória subótima pode precisar de terapia adicional, inclusive emprego de broncodilatadores, mucolíticos e fisioterapia respiratória. Embora os beta-adrenérgicos, broncodilatadores e N-acetilcisteína sejam coadjuvantes úteis, eles têm a capacidade de induzir fibrilação atrial.

Após a extubação, é importante proporcionar ao paciente alívio suficiente da dor para minimizar o

estresse emocional, a tosse escassa e a relutância em iniciar a deambulação. Dor não aliviada também pode ser uma fonte de taquicardia, hipertensão arterial, isquemia miocárdica, atelectasia, hipoxia e pneumonia.

Alta da Unidade de Terapia Intensiva

Antes que o paciente deixe a UTI, cateteres desnecessários devem ser removidos. Drenos de tórax são removidos em cerca de 48 horas quando a drenagem combinada de todos os drenos é inferior a 200 mL e a radiografia de tórax não revela derrame. A remoção dos fios de marca-passos atriais e ventriculares temporários muitas vezes é adiada para o terceiro dia de pós-operatório.

Resultados

Mortalidade Hospitalar

Sete variáveis principais – operação de emergência, idade, cirurgia cardíaca prévia, gênero, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), estenose da porcentagem do número principal, tronco de coronária esquerda com mais de 70% de estenose – têm o maior impacto sobre a mortalidade na RVM. Outras variáveis são importantes, mas têm impacto menor quando comparados a estas variáveis; estes incluem IAM recente (<1 semana), gravidade de angina, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), regurgitação mitral (RM), diabetes, doença vascular periférica (DVP), insuficiência renal e nível de creatinina.

Em cirurgia cardíaca, a mortalidade operatória tradicionalmente tem incluído mortalidade no hospital e em 30 dias. A mortalidade para RVM é de 1% a 3% nas séries mais modernas. Resultados ponderados tornaram-se o padrão-ouro quando relatados e comparados com os resultados de cirurgia cardíaca. O banco de dados da Society of Thoracic Surgeons (STS) é o maior banco de dados voluntário até o momento. A STS desenvolveu uma calculadora de risco que estima a morbidade e a mortalidade para um perfil de risco de determinado paciente. A taxa de mortalidade observada e esperada (O/E) para uma instituição ou determinado cirurgião pode ser determinada.

Sobrevida em Longo Prazo

A sobrevida após a RVM está relacionada a comorbidades cardíacas e não cardíacas. Fatores de risco para aterosclerose, particularmente o tabagismo, hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes, estão associados à diminuição da sobrevida.

Nenhum estudo longitudinal sobre RVM conseguiu obliterar o impacto negativo da função anormal de VE na sobrevida tardia. A revascularização incompleta está associada à diminuição da sobrevida, enquanto a revascularização completa, o uso da ATIE e, em alguns estudos, o uso de ATIB estão associados à melhora da sobrevida.

O estudo CASS documentou sobrevida global de 96%, 90%, 74%, 56% e 45% em 1, 5, 10, 15 e 18 anos pós-operatório, respectivamente. [28] Estes números são inferiores para a população norte-americana pareada por idade e inferiores para a moderna série de pacientes que recebem enxertos com artérias torácicas internas únicos ou bilaterais.

Morbidade

Tamponamento

O tamponamento pericárdico é causado pela formação de um coágulo pericárdico e pela compressão do coração. A condição deve ser suspeitada se o paciente exibir evidências de baixo débito cardíaco, hipotensão, taquicardia e elevada pressão venosa central (PVC). A quantidade de drenagem mediastinal não é confiável na previsão de tamponamento, embora a queda abrupta na dreno torácico mediastinal deva levantar suspeita de tamponamento causado pela ausência de drenagem do sangue. O alargamento do mediastino na radiografia de tórax e a evidência de derrame pericárdico pela ecocardiografia devem confirmar o diagnóstico.

Na eventualidade de haver um cateter de Swan-Ganz posicionado e as pressões do coração direito e esquerdo forem monitoradas, a pressão venosa central e a pressão capilar pulmonar encunhada geralmente estão elevadas e equalizadas. A manifestação mais precoce de tamponamento é uma queda brusca na saturação de oxigênio venoso misto. Uma vez feito o diagnóstico, o paciente deve retornar à sala de operação para a evacuação do coágulo e alívio da compressão. Se a condição do paciente estiver se

deteriorando rapidamente, a incisão da esternotomia deve ser aberta à beira do leito.

Sangramento Pós-operatório

A combinação de heparinização, hipotermia, CEC e reversão com a protamina está associada a um risco aumentado de sangramento após a operação de RVM. O sangramento após operação de RVM que precise de transfusão e/ou reoperação para controlá-lo está associado a um aumento significativo de morbidade e de mortalidade. Uma minoria de pacientes submetidos a procedimentos cardíacos (15% a 20%) consome mais de 80% dos produtos de sangue transfundidos na operação. O sangue deve ser considerado como um recurso escasso que carrega riscos significativos e benefícios não comprovados. Existe um subgrupo de pacientes de alto risco que exige múltiplas medidas de prevenção para reduzir a chance de sangramento pós-operatório. Nove variáveis se destacam como indicadores importantes de risco (Quadro 60-6).

Quadro 60-6 Fatores de Risco para Sangramento Pós-operatório

- Idade avançada
- Volume pré-operatório baixo de eritrócitos (anemia pré-operatória ou dimensão corporal pequena)
- Medicamentos antiplaquetários ou antitrombóticos pré-operatórios
- Procedimentos complexos ou de reoperação
- Operações de emergência
- Comorbidades não cardíacas do paciente
- Insuficiência renal
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Insuficiência cardíaca congestiva

As técnicas de conservação do sangue com base em evidências incluem as seguintes:

1. Substâncias que aumentam o volume de sangue pré-operatório (p. ex., eritropoetina) ou diminuem o sangramento pós-operatório (p. ex., épsilon-ácido aminocaproico). A aprotinina atualmente é proibida nos Estados Unidos, porque alguns estudos mostraram aumento da mortalidade, acidente vascular encefálico e insuficiência renal quando administrados a pacientes de cirurgia cardíaca.
2. Salvamento sanguíneo intraoperatório e intervenções poupadoras de sangue
3. Outras intervenções que protegem o sangue do próprio paciente do estresse da operação (como a pré-doação autóloga e a hemodiluição normovolêmica).
4. Algoritmos de transfusão de sangue específicos institucionais, previamente testados

Apesar dos esforços na conservação do sangue para limitar o sangramento perioperatório e a transfusão de sangue, 2% a 3% dos pacientes exigirão reexploração devido ao sangramento e até 20% deles apresentarão sangramento excessivo exigindo transfusão após a operação. O sangramento superior a 500 mL, na primeira hora, ou um sangramento persistente de mais de 200 mL por hora, nas 4 horas seguintes, são indicações de exploração do mediastino. A exploração também estará indicada se for identificado um grande hemotórax na radiografia de tórax ou ocorrer tamponamento pericárdico. Geralmente, um local específico de sangramento não é identificado. O Quadro 60-7 resume as causas comuns de sangramento pós-operatório imediato.

Quadro 60-7 Causas de Sangramento Pós-operatório Imediato

Cirúrgicas

- Conduto
- Anastomoses
- Locais de canulação
- Leito da artéria torácica interna
- Veias tímicas
- Borda pericárdica

- Locais de passagem do fio de aço esternal
  Disfunção plaquetária
  Reversão de protamina inadequada
  Hipotermia

Complicações Neurológicas

Existem dois tipos de déficit neurológico após a RVM – déficit do tipo I, no qual há um déficit neurológico focal, e déficit do tipo II, que se manifesta como encefalopatia inespecífica. Em 1996, um estudo prospectivo institucional mostrou resultados adversos em 6% dos pacientes, distribuídos igualmente entre os dois tipos de déficit. A mortalidade foi de 20% para o tipo I, que é duas vezes a mortalidade para o déficit de tipo II. Idade (especialmente acima de 70 anos) e hipertensão são fatores de risco consistentes para ambos os tipos. Histórico de anormalidade neurológica prévia, diabetes e aterosclerose da aorta são fatores de risco para déficit neurológico do tipo I. Aterosclerose significativa da aorta ascendente exige uma abordagem cirúrgica que minimiza a possibilidade de êmbolos ateroscleróticos. Pacientes com estenose carotídea concomitante correm maior risco de complicações neurológicas. Uma abordagem envolve um procedimento em estádios, no qual o leito vascular mais sintomático e mais crítico é primeiramente abordado. Caso contrário, uma abordagem combinada pode ser usada, mas com aumento do risco global.

Mediastinite

A incidência de infecção da ferida esternal profunda é de 1% a 4% nos pacientes operados de RVM. Fatores de risco incluem obesidade, reoperação, diabetes e duração e complexidade da operação. O usa da ATIB pode aumentar o risco de complicações da ferida esternal em pacientes de alto risco. O uso de antibiótico profilático e um protocolo rigoroso para controlar a glicemia para menos de 180 mg/dL, por insulina IV contínua, demonstrou reduzir significativamente a incidência de mediastinite. O fechamento da ferida com mobilização da musculatura da parede do tórax e do abdome e o desbridamento precoce melhoram os resultados. Mais recentemente, bons resultados também têm sido relatados com o uso de aspiradores de feridas após desbridamento adequado. [29]

Disfunção Renal

Mangano *et al.,*[30] relataram uma incidência de disfunção renal pós-operatória (DRP) em 7,7% dos pacientes, com taxas de mortalidade de 0,9%, 19% e 63% em pacientes sem DRP, pacientes com DRP sem necessidade de diálise e pacientes que necessitaram de diálise, respectivamente. Estes dados foram confirmados em um grande estudo realizado nos Estados Unidos em Hospitais de Veteranos (VA). [31]

Coadjuvantes Médicos para o Tratamento Pós-operatório

Os seguintes medicamentos são considerados componentes essenciais no tratamento pós-operatório dos pacientes operados de RVM:

1. Aspirina, 81 a 325 mg por via oral ou retal, é iniciada no mesmo dia após a RVM, a menos que o paciente esteja sangrando devido à disfunção plaquetária. Isso é uma qualidade do índice de atendimento, sendo benéfico a longo prazo devido à maior patência do enxerto.
2. Betabloqueadores devem ser iniciados após todos os inotrópicos serem desmamados. O objetivo é manter uma frequência cardíaca de 60 a 80 batimentos/min com pressão de perfusão média adequada.
3. Redução da pós-carga é importante em todos os pacientes com uma fração de ejeção (FE) baixa. Redução da pós-carga é iniciada após todos os inotrópicos terem sido desmamados e o bloqueio beta adequado ser obtido. Os inibidores da ECA são substâncias de primeira linha para a redução da pós-carga. Os níveis de creatinina devem ser monitorados.
4. Para o tratamento antiarrítmico, a amiodarona é usada em muitos centros cardíacos como forma profilática ou tratamento contra fibrilação atrial. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença intersticial pulmonar preexistente ou aqueles que tomam warfarina concomitante. Um intervalo QT prolongado é uma contraindicação.
5. Furosemida, um diurético, é iniciada no primeiro dia de pós-operatório; o objetivo é manter um balanço hídrico negativo. Gráficos de entrada e saída, níveis de creatinina, exame físico e radiografia de tórax

ajudam a orientar a dose de furosemida.

Métodos alternativos de revascularização miocárdica

Derivação Cardiopulmonar com Parada Hipotérmica por Fibrilação Ventricular

Parada fibrilatória hipotérmica é uma boa alternativa para a parada cardioplégica convencional, evitando pinçamento aórtico. Embora a parada cardioplégica ofereça proteção miocárdica máxima, possibilitando um alvo imóvel estável para o cirurgião realizar anastomoses distais, nem todos os pacientes são passíveis de parada cardíaca por cardioplegia. Em pacientes com uma aorta extensivamente calcificada, a aplicação de pinçamento aórtico cruzada pode ser problemática, sendo associada a uma maior incidência de acidente vascular encefálico.

Nesses casos, uma estratégia de parada hipotérmica por fibrilação ventricular pode ser usada, uma vez que a manipulação aórtica é minimizada. Uma vez iniciada a circulação extracorpórea, o paciente é resfriado até 28 °C. O coração começa a fibrilar em aproximadamente 32 °C. Uma cânula para drenagem ventricular esquerda é introduzida através da veia pulmonar superior direita para garantir a descompressão do VE. Manipular os alvos distais e proximais é semelhante às técnicas sem CEC de RVM (OPCAB, do inglês, *off-pump* CABG) porque as coronárias ainda são completamente perfundidas enquanto são realizadas as anastomoses. Oclusores coronarianos de silicone podem ser necessários. Em pacientes com calcificação aórtica extensa, pode não haver qualquer espaço para a colocação de uma cânula aórtica ou enxerto de veia proximal na aorta ascendente. Nesses casos, a artéria axilar direita pode ser usada para perfusão arterial e a veia safena pode ser anastomosada à artéria inominada se esta estiver livre da doença, ou pode-se utilizar uma abordagem de vascularização arterial total com o uso de uma ou ambas as artérias torácicas internas.

Uma vez que sejam feitas as anastomoses, o paciente é reaquecido à temperatura fisiológica e o coração é desfibrilado para ritmo sinusal. O uso de parada cardíaca com fibrilação ventricular hipotérmica está contraindicado em pacientes com incompetência significativa da válvula aórtica, porque o ventrículo se distenderia com o exagerado refluxo sanguíneo através da válvula insuficiente, uma vez que em fibrilação ventricular nenhum volume sistólico é gerado. O aumento da tensão da parede ventricular e o consumo de energia podem levar à isquemia miocárdica.

Circulação Extracorpórea sem Pinçamento Aórtico

O uso da circulação extracorpórea sem pinçamento aórtico é uma estratégia seletiva para pacientes que têm uma fração de ejeção baixa e sofreram infarto do miocárdio recentemente. A lógica por trás dessa abordagem é que o miocárdio está gravemente comprometido e iria tolerar mal qualquer comprometimento isquêmico. Apesar de técnicas atualmente disponíveis para proteção miocárdica, há sempre certo grau de isquemia associada à parada cardíaca cardioplégica. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes com doença coronariana grave e miocárdio atordoado, nos quais a proteção do ventrículo com cardioplegia uniforme pode ser difícil de obter e pode ser usada uma proteção miocárdica com uso de CEC, sem pinçamento aórtico. As coronárias continuam a ser perfundidas e a exposição e o manuseio das anastomoses são semelhantes àqueles para OPCAB. O uso da CEC libera o ventrículo e oferece uma margem de segurança para manipular o coração e visualizar todos os alvos que precisam ser atingidos. O uso de BCIA deve ser considerado para a maioria desses pacientes, pois sua hemodinâmica é precária.

Operação de Revascularização Miocárdica sem CEC

Circulação extracorpórea é associada com uma resposta inflamatória sistêmica causada pelo contato de componentes sanguíneos com a superfície do circuito extracorpórea. Isso contribui para sangramento pós-operatório, disfunção cognitiva, tromboembolismo, retenção de líquidos e disfunção orgânica reversível. A OPCAB elimina o uso de um circuito de circulação extracorpórea e pode reduzir potencialmente a algumas complicações associadas à CEC. Uma onda de entusiasmo inicial foi temperada, ficando o número de casos de OPCAB nos Estados Unidos estabilizado em 20% nos últimos anos. Isso é devido à complexidade técnica adicional de OPCAB e vários relatos sobre seus resultados.

Puskas *et al.*,[32] compararam os principais eventos adversos intra-hospitalares e a sobrevida em longo prazo após RVM sem CEC (OPCAB) *versus* RVM com CEC em 12.812 pacientes submetidos à RVM isolada de 1997 a 2006. A OPCAB foi associada a uma redução significativa na mortalidade operatória e

AVE. A OPCAB, entretanto, não oferece uma vantagem na sobrevida a longo prazo. O mesmo grupo e outros grupos também demonstraram a vantagem característica de OPCAB em mulheres e em pacientes de alto risco.[33] Usando dados nacionais americanos em uma coorte de 63.000 pacientes, Chu *et al.,*[34] têm mostrado que a tradicional operação de RVM com CEC e OPCAB tem taxas semelhantes de mortalidade hospitalar (3,0% *versus* 3,2%) e AVE pós-operatório (1,8% *versus* 1,7%). No entanto, os pacientes sem CEC tinham mais tempo de internação e custos hospitalares maiores do que pacientes operados de RVM com CEC.

Tendo em conta a controvérsia persistente que circunda os benefícios da OPCAB, o estudo multicêntrico do VA, Randomized On/Off Bypass (ROOBY), foi iniciado[35] Pacientes agendados para revascularização cirúrgica foram submetidos aleatoriamente à RVM com CEC ou à OPCAB. A proporção de pacientes com menos enxertos do que o originalmente planejado foi maior nos pacientes operados sem CEC do que naqueles operados com uso de CEC. Angiogramas de acompanhamento demonstraram que a taxa de patência do enxerto foi menor no grupo de OPCAB do que no grupo com CEC (82,6% *versus* 87,8%). Não houve diferenças entre os dois métodos de RVM quanto aos resultados neuropsicológicos ou ao uso a curto prazo de recursos financeiros. O estudo concluiu que em 1 ano de acompanhamento, pacientes no grupo CEC apresentaram piores resultados compostos e patência do enxerto pior do que os pacientes no grupo com CEC.

O benefício primário de OPCAB é presumivelmente o efeito neuroprotetor causado pela ausência de manipulação aórtica. Patel e associados[36] estudaram 2.327 pacientes consecutivos, divididos em três grupos – com CEC, sem CEC com manipulação aórtica (com o uso da aorta como origem do enxerto utilizado) e sem CEC e sem manipulação aórtica (origem pediculada). Neste estudo, a CEC foi um fator de risco para o déficit neurológico focal, mas não houve diferenças nos déficits focais entre os pacientes de operados sem CEC com ou sem manipulação aórtica. Apesar de este estudo também corroborar o conceito de que a CEC pode estar associada a mais eventos neurológicos, isto não parece estar relacionado com a manipulação aórtica, conforme definido pelos investigadores. Hammon *et al.,*[37] em um estudo aleatório, demonstraram que a técnica cirúrgica é importante na determinação do resultado cognitivo após a RVM. Todos os pacientes em seu estudo fizeram exames neuropsicológicos 11, no pré-operatório e em 1 semana, 6 semanas e 6 meses no pós-operatório consecutivamente. Exames neuropsicológicos foram realizados em 107 pacientes sem déficits neurológicos pós-operatórios durante os quatro testes. Aos 6 meses, 26% dos 27 pacientes com pinçamento aórtico tiveram déficits neuropsicológicos, 27% dos 26 pacientes operados de RVM sem CEC tiveram déficits neuropsicológicos, e apenas 9% dos 54 pacientes operados com um único pinçamento aórtico apresentaram déficits neuropsicológicos (P = 0,067) quando comparados com RVM com CEC e múltiplos pinçamentos aórticos. Os resultados sugerem que CEC não é o fator mais importante na determinação do resultado e, quando cuidadosamente realizado com pinçamento aórtico único e mínima manipulação aórtica, é igual ou pode ser superior à operação sem CEC. Foi inferido que hipotermia leve em cirurgia com CEC é adicionalmente neuroprotetora, que é um benefício que não é possível com OPCAB.

A técnica e a estratégia cirúrgica para OPCAB diferem significativamente da operação de RVM com CEC. Certos adjuntos são necessários para fornecer uma exposição adequada dos vasos coronários. Uma vez que o coração está completamente contrátil e mantendo a perfusão sistêmica, a manipulação deve ser feita de uma maneira planejada e sistemática. Ambos os espaços pleurais são abertos para possibilitar a mobilização ampla do coração para visualizar os alvos coronarianos, especialmente nas paredes lateral e inferior. As áreas mais importantes do miocárdio são revascularizadas primeiro, para minimizar o tempo de isquemia, melhorar a reserva miocárdica e possibilitar a manipulação mais complexa do coração para se atingir outros alvos coronarianos. Anastomoses originadas das artérias torácicas internas são feitas primeiro porque não necessitam de uma anastomose proximal, proporcionando assim o fluxo sanguíneo coronariano imediato para o vaso ravascularizado.

Uma vez que o vaso-alvo é selecionado, uma pequena área da artéria coronária é exposta proximal e distal à área planejada de anastomose para possibilitar a colocação de alças de silicone ou clampes tipo *bulldog* para controle proximal e distal. Um oclusor coronário também pode ser usado. Dois tipos de estabilizadores são usados para estabilizar o miocárdio (Fig. 60-16). O primeiro dispositivo é um estabilizador de sucção tipo polvo, com um braço que tem na ponta um sistema de sucção com duas hastes que fixam o local da artéria coronária alvo, ligado a um braço versátil multifuncional. O sistema de sucção é posicionado de modo que as hastes fiquem paralelas ao alvo coronariano e a sucção seja aplicada, imobilizando uma pequena área do miocárdio, e o braço que conecta o dispositivo de sucção ao afastador de tórax é fixo na posição. O segundo dispositivo consiste em uma ventosa que é aplicada ao

ápice do coração e usada para levantá-lo de seu leito para visualizar sua face posterior. Uma tipoia anexada ao pericárdio posterior possibilita que o coração seja elevado para fora e melhore a visualização dos alvos posteriores.

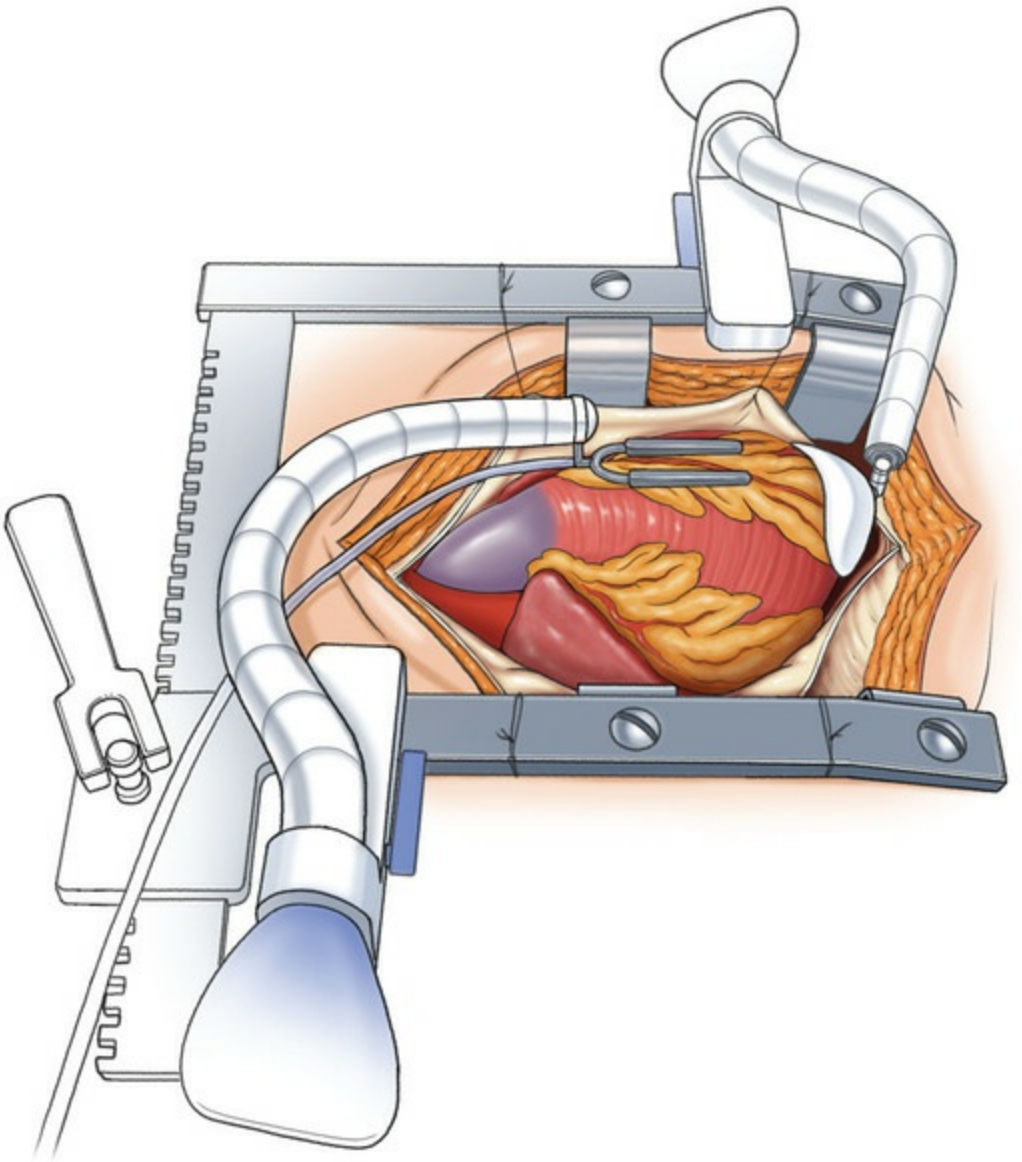


FIGURA 60-16 RVM sem CEC requer o uso de estabilizadores com braço multiarticular assistidos a vácuo para posicionar o coração e estabilizar o miocárdio. Isto minimiza o movimento do coração, possibilitando assim ao cirurgião viável a realização das anastomoses distais. Aqui, o estabilizador está posicionado em preparação para a criação de uma anastomose para a artéria intervantricular anterior.

A heparinização completa não é necessária; geralmente, é usada 50% da dose usual. O sucesso da operação requer esforços coordenados entre o cirurgião e o anestesiologista para que seja mantida uma perfusão sistêmica adequada durante toda a operação, possibilitando um ambiente confortável em que o cirurgião possa operar. Betabloqueadores de curta ação para reduzir a frequência cardíaca e constritores alfa para manter a perfusão sistêmica são coadjuvantes importantes para isso.

Os cuidados pós-operatórios na RVM sem CEC são significativamente diferentes em comparação com aqueles de pacientes submetidos à RVM com CEC, principalmente devido aos efeitos inflamatórios reduzidos, que são mais proeminentes na RVM com CEC. Esses pacientes não apresentam resposta

vasodilatadora ou grandes perdas de líquidos vistas na RVM com CEC. Em vez disso, esses pacientes se comportam mais como aqueles que foram submetidos a uma grande operação de cirurgia geral e requerem profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) e de úlcera de estresse e um controle pós-operatório equilibrado de líquidos. Em nossa prática, todos os pacientes submetidos à revascularização sem CEC são colocados em aspirina e clopidogrel (Plavix) no dia da cirurgia.

RVM da Artéria Coronária Direta Minimamente Invasiva

RVM da artéria coronária direta minimamente invasiva (RVMACMI) descreve qualquer técnica de revascularização da artéria coronária que utiliza uma abordagem minimamente invasiva, como uma toracotomia anterolateral (Fig. 60-17), miniesternotomia ou a abordagem subxifoide, sem o uso de um robô. Na maioria das vezes a RVMACMI é realizada com o coração batendo e envolve a revascularização da parede anterior. Uma metanálise de todos os estudos publicados com o uso de RVMACMI realizada a partir de janeiro de 1995 até outubro de 2007 revelou morte precoce e tardia (>30 dias) de 1,3% e 3,2%, respectivamente. Dos enxertos que foram estudados angiograficamente imediatamente após a cirurgia, 4,2% estavam ocluídos e 6,6% tinham uma estenose significativa (50% a 99%). Após 6 meses de acompanhamento, 3,6% estavam ocluídos e 7,2% tinham estenose significativa. [38] São necessários resultados do acompanhamento em longo prazo, prospectivos e aleatórios em estudo de grande coorte de pacientes comparando RVMACMI com procedimentos de revascularização padrão. Embora RVMACMI ofereça diversas vantagens, como evitar a esternotomia e CEC, está sujeita às mesmas limitações de OPCAB, além de seus próprios desafios técnicos, e a ter território de revascularização limitado.

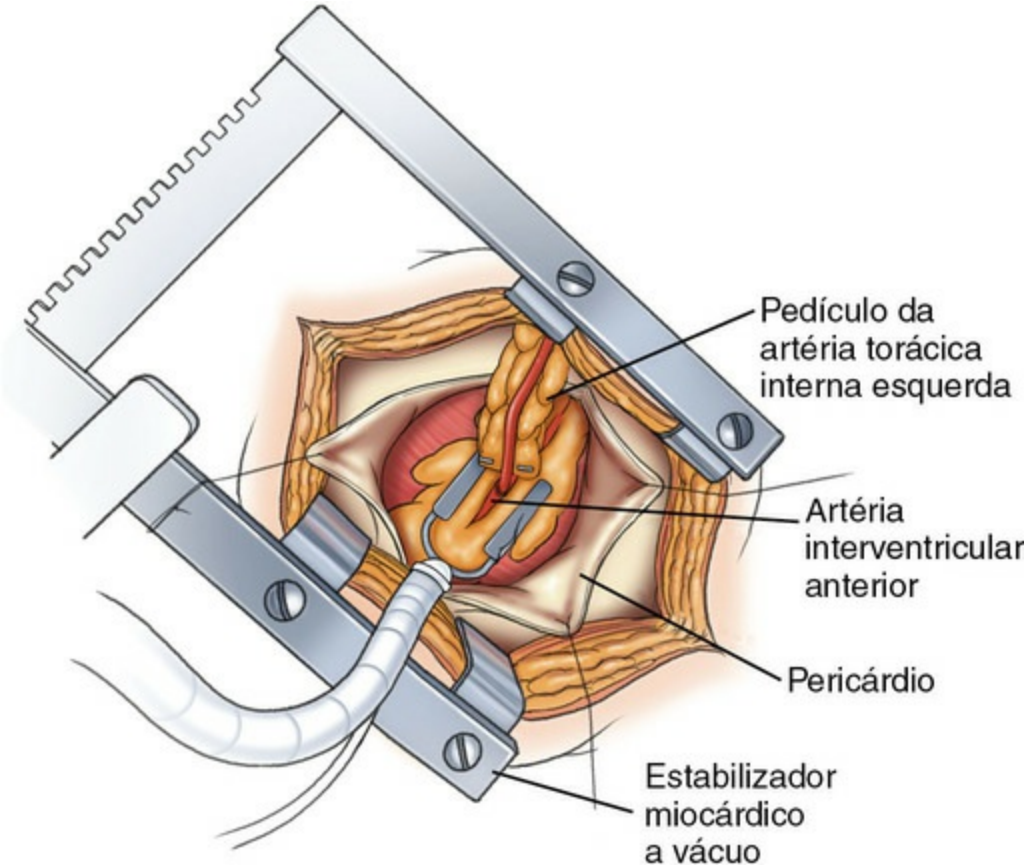


FIGURA 60-17 Abordagem por toracotomia esquerda para realizar RVM sem CEC com anastomose entre a artéria torácica interna esquerda e a artéria interventricular anterior. Isso é comumente usado na RVM minimamente invasiva (RVMMI). Estabilizadores miocárdicos são essenciais para esta técnica.

RVM Totalmente Endoscóopica com o Uso de Robótica

Avanços rápidos na tecnologia levaram à aplicação da operação de RVM robótica. Sistemas microcirúrgicos roboticamente assistidos apresentam a vantagem teórica de intensificar a destreza cirúrgica e minimizar a natureza invasiva da operação arterial coronariana convencional. O sistema da Vinci (Intuitive Surgical, Mountain View, Calif) é o mais comumente usado. Ele consiste em três componentes principais – o módulo computadorizado controlador, a interface entre cirurgião e dispositivo, e a instrumentação de interface específica do paciente. Ele possibilita a manipulação cirúrgica em tempo real, aumento de destreza em vários graus de liberdade e magnificação óptica do campo operatório, tudo através de portais de acesso mínimos. Esta tecnologia mostrou ter uso significativo em operações de reparo da válvula mitral e em outras especialidades cirúrgicas.

Em um estudo multicêntrico totalmente endoscópico da RVM de artéria coronariana (TECAB, do inglês, *totally endoscopic coronary artery bypass*), 98 pacientes que necessitavam de revascularização da AIT foram matriculados em 12 centros.[39] O procedimento foi realizado com CEC femorofemoral, oclusão aórtica por balão endoaórtico e toracoscopia. Todos os aspectos do procedimento foram realizados com o sistema robótico, desde a dissecção da artéria torácica interna até a anastomose coronária. TECAB robótico foi realizado sem mortalidade e com morbidade baixa, sendo as taxas de patência e reintervenção angiográficas encorajadoras, mas abaixo das ideais.

Oehlinger *et al.,*[40] demonstraram a praticabilidade desse procedimento na maior série de um centro único, de 2001 a 2007, com 100 pacientes. Todos os pacientes receberam enxertos da ATIE para a AIT usando o sistema da Vinci. Não houve nenhuma mortalidade perioperatória. Em toda a série destes pacientes, a sobrevida de 5 anos pós-operatória, o desaparecimento da angina e a ausência dos principais eventos adversos cardíacos e cerebrais foram de 100%, 91% e 89%, respectivamente. A curva de aprendizagem nos tempos operatórios trouxe melhorias na evolução clínica continuada, mesmo nestes 100 procedimentos, embora a curva tenha sido íngreme durante a experiência inicial.

As atuais limitações incluem sua falta de aplicabilidade a todos os pacientes, tempo de sala de operação prolongado, aplicabilidade limitada para acessar todos os vasos, o custo, e oportunidades limitadas para o treinamento. No entanto, ao longo do tempo, o uso da cirurgia robótica é suscetível de ser mais um nicho para um subconjunto de cirurgiões adaptado para uma população específica.

Revascularização Transmiocárdica com *Laser*

Pacientes com angina crônica intensa e refratária à terapia clínica e que não possam ser completamente revascularizados com intervenção com cateter percutâneo ou com RVM representam verdadeiros desafios clínicos. Revascularização transmiocardiana com *laser* (RVTML), como terapia única ou como adjunta à RVM, pode ser apropriada para alguns desses pacientes. A STS Evidence-Based Workforce, nos Estados Unidos, revisou as evidências disponíveis e recomenda o uso da RVTML para pacientes com fração de ejeção superior a 0,30 e angina de classe III ou IV no escore do Canadian Cardiovascular System, que é refratária à terapia clínica máxima.[41] Estes pacientes deverão ter isquemia reversível da parede livre do ventrículo esquerdo e DAC correspondendo às regiões de isquemia miocárdica. Em todas as regiões do miocárdio, a doença coronariana não deve ser passível de RVM ou ICP.

RVTML utiliza um feixe de *laser* de alta energia para criar canais transmurais miocárdicos que originalmente foram utilizados com a finalidade de proporcionar acesso direto ao sangue oxigenado na cavidade do VE. Isto não é considerado o mecanismo pelo qual a RVTML causa redução nos sintomas de doença cardíaca isquêmica. Embora tenha sido documentado certo grau de neovascularização local, a magnitude das alterações não é responsável por qualquer aumento substancial na perfusão miocárdica. Um dos mecanismos propostos relaciona um efeito local sobre a sinalização neuronal cardíaca. Formulou-se a hipótese de que a lesão tecidual local pela RVTML danifica os neurônios sensoriais ventriculares e os axônios eferentes autonômicos, e isto acarreta desnervação cardíaca local e alívio anginoso. Independentemente do mecanismo, a terapia com RVTML está associada à melhora reprodutível nos sintomas. Pacientes mostram uma melhora persistente na classe anginosa, usando a classificação da CCS.[8] Esta melhora é obtida em 60% a 80% dos pacientes dentro de 6 meses após a operação.

Procedimentos Híbridos

É geralmente aceito que a anastomose coronariana da ATIE-AIT é o componente mais importante da RVM e que confere benefício a longo prazo inigualável por qualquer outra intervenção. ICP com *stents*

farmacológicos (SF) produziram resultados competitivos em comparação aos enxertos da veia para alvos que não a AIT. Isto levou a uma abordagem integrada à revascularização coronariana, chamada de *procedimento híbrido*. Esse procedimento consiste na criação de uma anastomose ATIE-AIT minimamente invasiva em conjunto com SF para as outras artérias coronárias que não a ATIE.

Esta abordagem teve sucesso no início, mas existem muitas armadilhas em potencial. Os custos do procedimento podem ser maiores que aqueles da RVM isolada ou do implante de SF isolado. O momento e o estadiamento dos procedimentos são incertos e dados limitados estão disponíveis sobre os resultados em longo prazo.

Reoperação para doença arterial coronariana

Em 5 anos, 15% dos pacientes operados com RVM apresentam recorrência dos sintomas, tipicamente angina. Isto aumenta para aproximadamente 40% em 10 anos. Os sintomas recorrentes quase sempre indicam progressão da doença na circulação coronariana nativa ou doença no enxerto. Na maioria dos casos, as indicações para prosseguir com a angiografia coronariana, ICP com ou sem *stent* e/ou repetição da operação de RVM são as mesmas da primeira operação. Os pacientes considerados candidatos à reoperação de RVM geralmente são mais velhos, têm DAC mais difusa e apresentam função ventricular diminuída. Os fatores que aumentam o risco de reoperação incluem ausência de enxerto de ATI, idade mais jovem no momento da primeira operação, revascularização incompleta prévia, insuficiência cardíaca congestiva e angina classe III ou IV da Classificação da New York Heart Association.

Aspectos técnicos da reoperação de RVM diferem significativamente do procedimento primário. A reentrada no tórax e a dissecção dos antigos enxertos podem ser desafiadoras. Preparação para canulação femoral para CEC femorofemoral ou canulação axilar deve ser considerada com disponibilidade preventiva de produtos sanguíneos. A repetição da esternotomia normalmente é concluída com uma serra oscilatória, iniciando-se a liberação do coração com uma abordagem subxifoide. Lesões do ventrículo direito, da aorta ou dos enxertos venosos são as prinipais preocupações. Um enxerto de ATIE malposicionado na operação prévia também está em risco durante a esternotomia. Se houver uma lesão cardíaca ou vascular, um assistente une o esterno para tamponar o sangramento adicional, e canulação rápida dos locais alternativos é iniciada com a instituição da circulação extracorpórea. Tomografias computadorizadas pré-operativas são úteis no planejamento da operação.

Uma vez completada a esternotomia, o restante das estruturas cardíacas aderentes é dissecado da parte inferior do esterno para permitir a colocação de um afastador esternal. Nenhum retrator deve ser colocado a menos que o coração seja adequadamente dissecado; isto irá resultar em ruptura da aorta ou ventrículo direito, que pode ser difícil de controlar.

As próximas etapas são voltadas para o estabelecimento de locais para canulação. O átrio direito e a aorta são dissecados. A liberação do restante do coração pode ser realizada em CEC. As áreas de canulações prévias e enxertos de veias são as regiões mais aderentes, enquanto a face diafragmática é menos aderente e fornece um bom ponto de partida para ganhar a entrada no plano correto.

A manipulação dos antigos enxertos é mantida ao mínimo para evitar microembolização do leito coronariano distal. Isolamento do pedículo da ATIE é geralmente necessário e deve ser cuidadosamente realizado, com a possibilidade de se iniciar rapidamente a CEC caso haja uma lesão inadvertida (Fig. 60-18). O resto da operação prossegue de maneira semelhante à RVM primária e pode ser realizado com ou sem CEC. Em alguns casos, a cirurgia poderia ser realizada através de uma abordagem por toracotomia anterolateral esquerda. Normalmente, isso é usado em pacientes que tiveram mediastinite anterior ou esternotomias múltiplas, ou quando uma área extensa do coração é aderente ao esterno, impedindo uma entrada segura. O conduto venoso é anastomosado à aorta descendente nestes casos (Fig. 60-19).

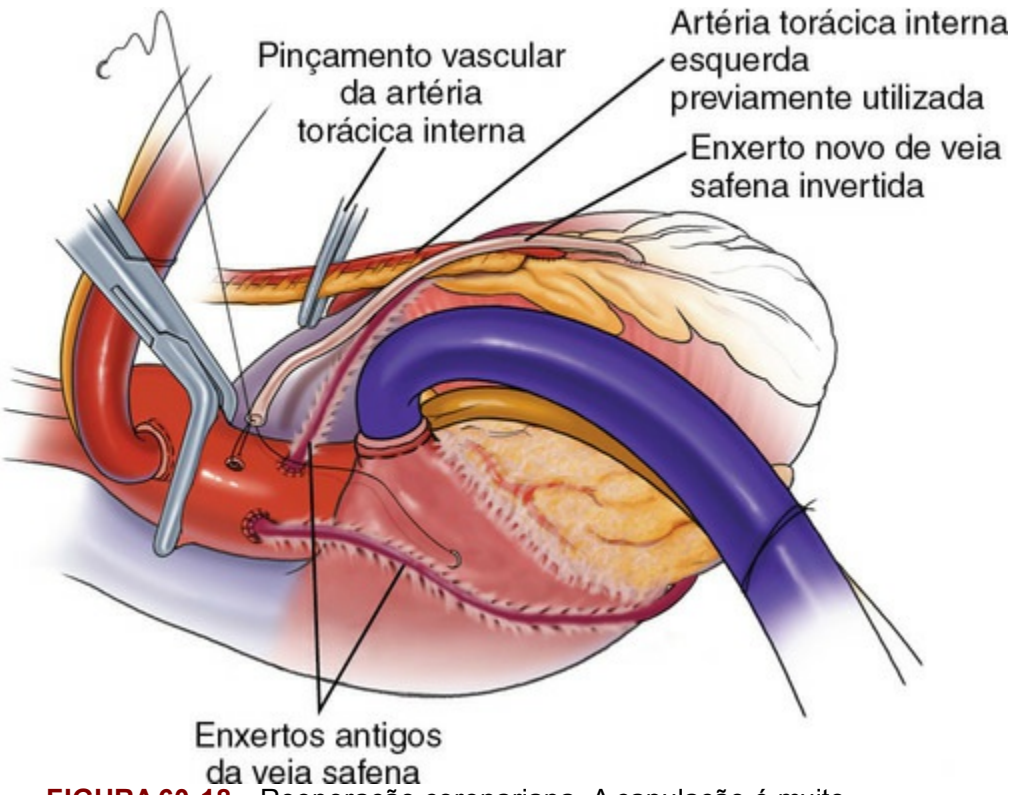


FIGURA 60-18 Reoperação coronariana. A canulação é muito semelhante à da primeira operação na maioria dos casos de revascularização da artéria coronária. Entretanto, a identificação dos alvos coronarianos é muito mais difícil devido às aderências cirúrgicas. O trajeto dos enxertos prévios é útil para identificar os alvos coronarianos. Além de pinçamento da aorta acima das anastomoses proximais dos enxertos de veia safena construídos na operação anterior, a artéria torácica interna esquerda previamente utilizada deve ser dissecada, isolada e pinçada, se possível. Uma técnica de pinçamento aórtico único é a preferida, pois evita a dissecção trabalhosa e potencialmente perigosa em torno da aorta proximal que pode ser necessária para se fazer um pinçamento lateral parcial.

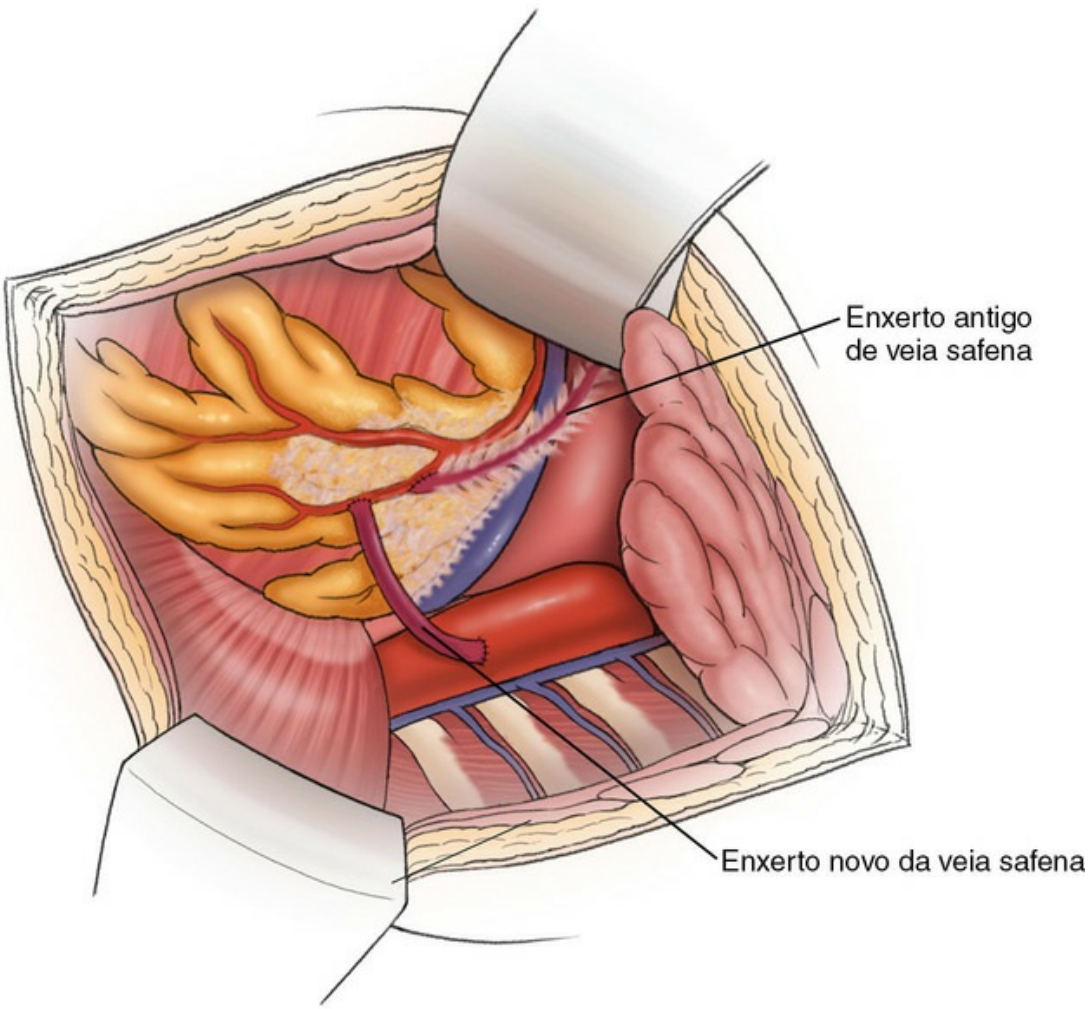


FIGURA 60-19 Abordagem por toracotomia esquerda para a doença arterial coronariana recidivada. Esta abordagem evita os perigos de uma esternotomia, por vezes difícil de ser feita, sendo usada como alternativa em alguns casos. Enxerto da veia safena entre a aorta torácica descendente e a artéria obtusa marginal.

Resumindo, algumas das dificuldades únicas que poderiam ser encontradas ao se refazer RVM são as seguintes:

1. Lesão cardíaca durante a esternotomia
2. Lesão ao pedículo mamário
3. Espaço limitado na aorta ascendente para a colocação de novos enxertos
4. Incapacidade de identificar alvos distais por causa de cicatrizes e aderências
5. Disponibilidade de condutos
6. Maior risco de infarto do miocárdio perioperatório porque a embolização ateroembólica de enxertos de veia doente e doença coronariana difusa impedem a cardioplegia ideal
7. Maior sangramento devido à resposta inflamatória maior e a aderências cardiopericárdicas
8. Lesão de artéria pulmonar durante o pinçamento da aorta

Nas séries mais publicadas, a taxa de mortalidade da reoperação de RVM excede a do RVM primária; em algumas séries, tem sido relatado ser tão alta quanto 10%. Além disso, em geral a sobrevida do paciente e o desaparecimento da angina ao longo do tempo são diminuídos.

Complicações mecânicas de doença arterial coronariana

Aneurisma Ventricular Esquerdo

A incidência de aneurismas ventriculares após IAM tem declinado devido a terapias intervencionistas

precoces. Dos aneurismas ventriculares esquerdos, 90% são o resultado de um IAM secundário à oclusão aguda da ATIE transmural. Os pacientes podem desenvolver um aneurisma (pseudoaneurisma) 48 horas após o infarto, mas a maioria dos pacientes o desenvolve dentro de semanas. Aproximadamente dois terços dos pacientes que desenvolvem aneurismas ventriculares permanecem assintomáticos.

A taxa de sobrevida em 10 anos é de 90% para pacientes assintomáticos e de 50% em pacientes sintomáticos. As causas mais comuns de morte são as arritmias (>40%), insuficiência cardíaca congestiva (>30%) e infarto do miocárdio recorrente (>10%). O risco de tromboembolismo é baixo e anticoagulação a longo prazo não é recomendada a menos que haja um trombo mural. O diagnóstico é quase sempre feito pela ecocardiografia. As cintilografias com tálio ou PET são úteis para detectar a extensão do aneurisma e a viabilidade das regiões adjacentes.

Cirurgia para aneurisma ventricular esquerda é indicada se o paciente está programado para ser submetido à RVM devido a doença arterial coronariana sintomática, haja ruptura contida e/ou evidências de um falso aneurisma, ou o paciente experimente um evento tromboembólico apesar da anticoagulação. A taxa de sobrevida em 5 anos após a operação foi relatada como variando entre 60% e 80%. Em geral, o tratamento cirúrgico do aneurisma ventricular esquerdo, em conjunto com a operação de RVM, resulta em alívio da angina e resolução dos sintomas de insuficiência cardíaca para a maioria dos pacientes. *Restauração ventricular cirúrgica* é um termo técnico que descreve a ressecção cirúrgica do aneurisma com reconstrução da forma geométrica ventricular nativa. Isso é idealmente realizado com CEC, sem parada cardioplégica, quando a válvula aórtica for competente. O aneurisma é reconhecido pelo movimento paradoxal das paredes em comparação com o restante do miocárdio viável do VE. O aneurisma é aberto e um ponto de sutura de Fontan é colocado na junção do miocárdio viável não viável, que pode ser identificado manualmente com o coração batendo. Retalho de Dacron ou de pericárdio bovino é usado para excluir o aneurisma, sendo a parede do aneurisma fechada sobre este retalho.

Duas complicações potencialmente agudas que requerem intervenção cirúrgica são a comunicação interventricular pós-infarto e a regurgitação mitral pós-infarto causada pela ruptura do músculo papilar.

Comunicação Interventricular

Ocorre em menos de 1% dos pacientes e está associada a uma oclusão aguda da ATIE O defeito é mais comum em homens (3:2) e tipicamente se apresenta em 2 a 4 dias após o infarto. No entanto, uma CIV que ocorre nas primeiras 6 semanas após um infarto ainda é considerada aguda. A CIV geralmente fica localizada na porção anterior ou apical do septo ventricular. Uma CIV posterior ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes e é causada por infarto do miocárdio na parede inferior por oclusão do sistema da CD ou um ramo distal da artéria coronária esquerda. Um infarto transmural é um pré-requisito para uma CIV ocorrer. Sopro cardíaco sistólico novo, intenso, após um IAM, sugere o diagnóstico; o ecocardiograma é eficaz para determinar o tamanho e o caráter da CIV, bem como o grau da desvio sanguíneo da esquerda para a direita. O cateterismo cardíaco direito mostra um aumento nos níveis de saturação do oxigênio no ventrículo direito e artéria pulmonar. O defeito é geralmente cerca de 1 a 2 cm de tamanho.

Após o diagnóstico ser estabelecido, os pacientes devem ser submetidos a cateterismo cardíaco esquerdo para caracterizar o grau de DAC, a magnitude da disfunção do VE e a presença de insuficiência da válvula mitral. Cerca de 60% dos pacientes com CIV pós-infarto apresentam DAC significativa em um vaso não relacionado. A taxa de mortalidade no paciente sem tratamento é elevada, com 25% dos pacientes morrendo em 24 horas por insuficiência cardíaca refratária. A sobrevida dos pacientes em 1 semana, 1 mês e mais de 1 ano é de 50%, 20% e menos de 3%, respectivamente.

Os pacientes considerados candidatos a ser operados devem ser tratados precocemente com o fechamento do defeito e operação de RVM concomitante. Na ausência de insuficiência cardíaca congestiva refratária e instabilidade hemodinâmica, a taxa de sobrevida pode chegar a 75%. A técnica de exclusão de infarto é usada para reparar a CIV e é tecnicamente um dos procedimentos mais desafiadores. O ventrículo esquerdo é aberto longitudinalmente sobre o infarto e o defeito é avaliado. CIV múltiplas podem estar presentes e miocárdio necrosado é desbridado em tecido viável. Uma retalho de Dacron ou pericárdio bovino é suturado ao lado ventricular esquerdo do defeito septal, sendo incorporado no fechamento da ventriculotomia (Fig. 60-20). Nesse método, a face posterior da placa, portanto, é ancorada ao septo viável remanescente e a face anterior é incorporada à parede ventricular livre, formando o septo neointerventricular. Tiras de feltro são usadas para sustentar o fechamento.

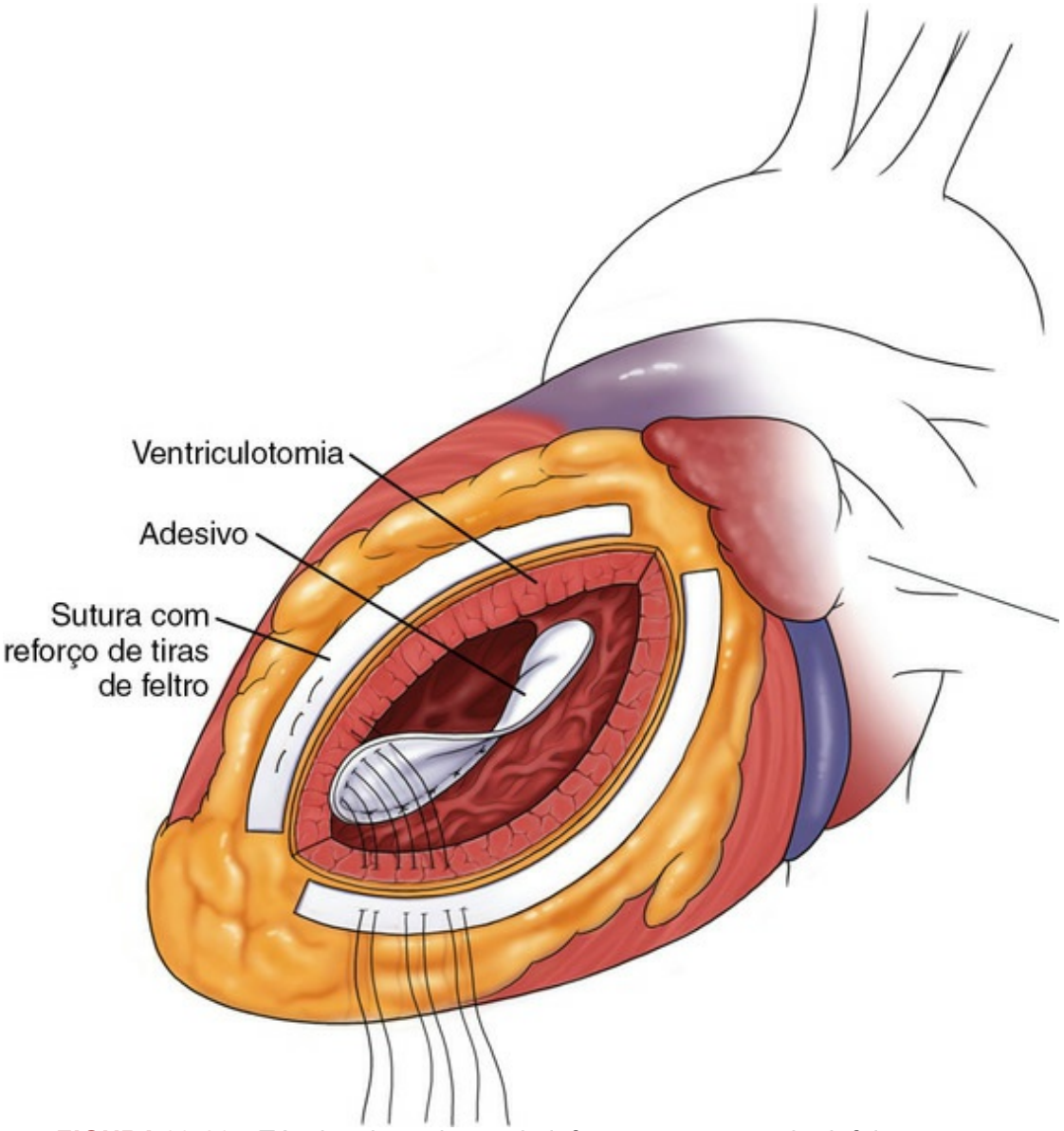


FIGURA 60-20 Técnica de exclusão de infarto para reparo de defeito septal ventricular agudo secundário ao infarto agudo do miocárdio. Uma ventriculotomia é feita através da zona de infarto e todo o músculo necrótico é desbridado. O reparo é realizado com um retalho de tecido suturado na face ventricular esquerda do septo. Tiras de feltro são utilizadas para reforçar o fechamento da ventriculotomia. É essencial que todas as suturas incorporem miocárdio saudável para garantir a durabilidade do reparo.

Regurgitação Mitral

Aproximadamente 40% dos pacientes que sofrem um IAM desenvolvem regurgitação mitral isquêmica (RMI) crônica, detectável pela ecocardiografia com Doppler de fluxo em cores. Em 3% a 4% dos casos o grau de regurgitação mitral é de moderado a grave.

A causa de RMI crônica é a disfunção isquêmica do músculo papilar e dilatação do VE associadas à dilatação do anel mitral e à restrição do folheto posterior. A operação para a RMI crônica geralmente é realizada em base eletiva. Ela consiste em revascularização miocárdica e reparo completo da válvula mitral com o uso de anuloplastia com anel.

A RMI aguda pode ocorrer como resultado da necrose do músculo papilar e ruptura causada pela

oclusão das artérias epicárdicas sobrejacentes que dão origem aos vasos penetrantes que irrigam os músculos papilares. O músculo papilar posterior está envolvido três a seis vezes mais frequentemente do que o músculo anterior (Fig. 60-21), e o tronco do músculo papilar ou uma das cabeças na qual as cordas tendíneas se inserem podem romper-se parcial ou totalmente.

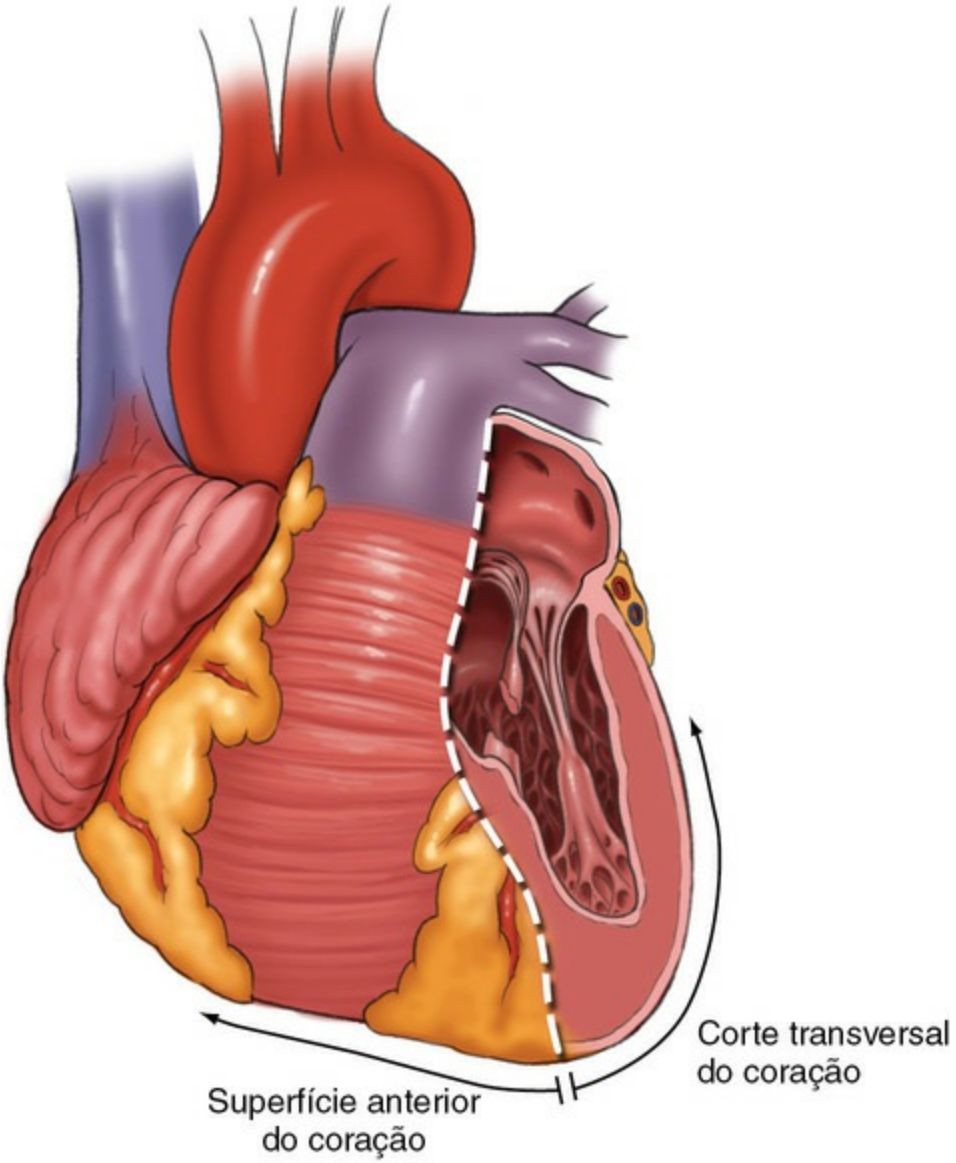


FIGURA 60-21 Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio: ruptura aguda do músculo papilar (mostrado aqui) e defeito septal ventricular agudo são duas sequelas em pacientes que sofrem de zonas extensas de infarto. Ruptura do músculo papilar aguda resulta em regurgitação mitral aguda que se manifesta como choque cardiogênico e descompensação pulmonar imediata. Se o paciente é um candidato, a substituição da válvula mitral é a única opção.

Na maioria dos casos, a intervenção cirúrgica imediata proporciona a melhor possibilidade para a sobrevida. Preditores de mortalidade intra-hospitalar incluem ICC, insuficiência renal e DAC multiarterial. O tratamento cirúrgico emergencial, geralmente, envolve a troca valvular mitral e operação de RVM concomitante. A taxa de mortalidade hospitalar pode chegar a 50% no quadro agudo. Plastia mitral não deve ser tentada em casos agudos, porque pode não ser possível em ruptura do músculo papilar, e requer prolongamento do tempo do pinçamento aórtico (em comparação com a troca valvar mitral), que não é

ideal em um quadro agudo. Operações em pacientes com complicações mecânicas agudas de IAM são desafiadoras; o cirurgião tem que se antecipar e estar preparado para o implante de um aparelho de assistência ventricular esquerda se houver impossibilidade do desmame da CEC (Fig. 60-22).

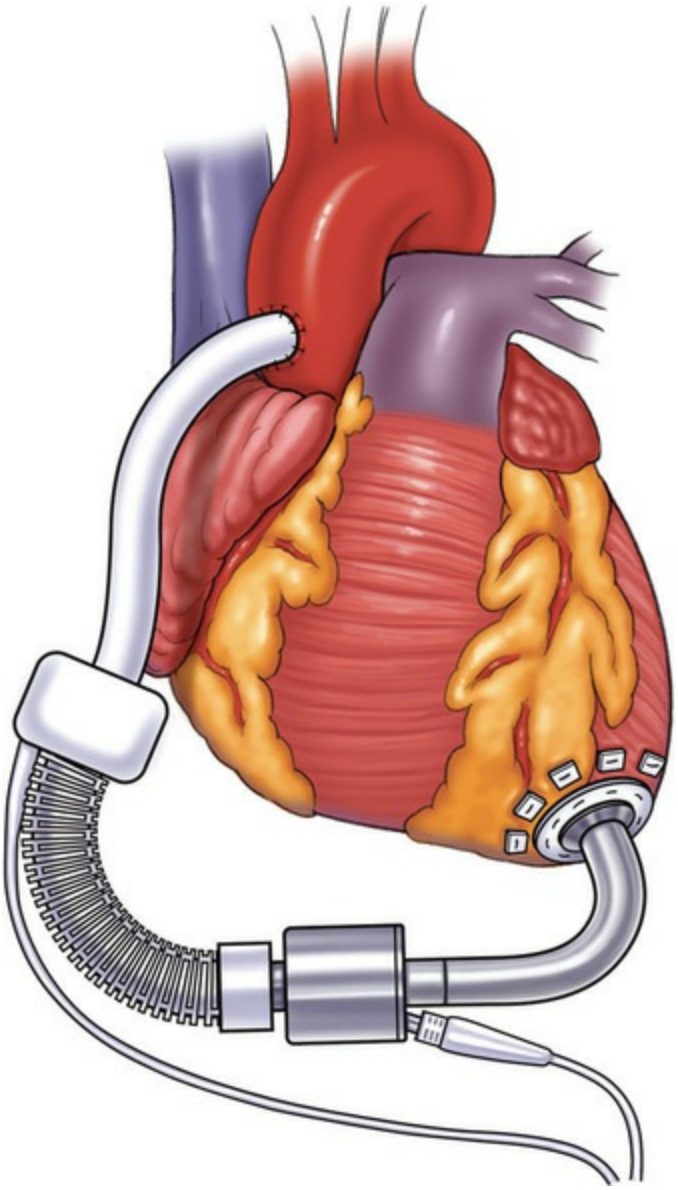


FIGURA 60-22 Aparelho de assistência ventricular esquerda com fluxo axial é usado como suporte circulatório mecânico temporário ou ponte para transplante em paciente com cardiomiopatia terminal devido à doença arterial coronariana não suscetível à cirurgia de revascularização miocárdica. O influxo de sangue para a bomba é do ápice do ventrículo esquerdo. O sangue então é bombeado para a aorta ascendente através de enxertos especialmente projetados que são incorporados com a bomba. As bombas axiais são menos volumosas e relativamente fáceis de implantar. Elas têm apenas um único componente móvel, que é o rotor axial.

Populações de pacientes especiais e enxertos coronarianos

Pacientes com Diabetes

Taxas de mortalidade e morbidade após a RVM são maiores em pacientes diabéticos do que na população em geral. O estudo BARI demonstrou que os benefícios da RVM em pacientes diabéticos com doença multiarterial eram superiores aos de qualquer outra modalidade de tratamento

Pacientes mais Velhos

Aproximadamente 10% dos pacientes submetidos à RVM têm mais de 80 anos. A idade é um preditor independente de morbidade e mortalidade cirúrgicas.[42] A RVM não deve ser negada para pacientes com base isoladamente na idade, embora ela deva ser considerada na estratificação de risco. Medidas adequadas devem ser feitas previamente com a expectativa de que apenas um em cinco pacientes será capaz de ir para casa sem apoio adicional.

Mulheres

Embora as mulheres para todos os grupos etários apresentem menor incidência de DAC que os homens, ela ainda é a principal causa de morte em mulheres nos Estados Unidos. Historicamente, manifestações graves e complicações associadas à DAC em mulheres eram consideradas incomuns. Exame do banco de dados da STS em dois estudos separados revelou que a taxa de mortalidade operatória é maior em mulheres – 3,15% *versus* 2,61% em homens.[43,44]

Com a evolução de estratégias, estudos foram concebidos para avaliar aspectos específicos da RVM que beneficiariam mulheres. OPCAB tem demonstrado resultados favoráveis em mulheres. Uma revisão recente de 42.477 pacientes no STS National Cardiac Database revelou que as mulheres têm um risco ajustado significativamente maior de morte, ventilação mecânica prolongada e maior tempo de permanência hospitalar do que os homens na RVM com CEC. Em contraste, entre os casos de OPCAB, as mulheres apresentavam um risco menor de uma reexploração do que os homens e um risco semelhante de morte, infarto do miocárdio, e ventilação mecânica prolongada e permanência hospitalar.[45]

Pacientes com Doença Renal

A insuficiência renal também é um fator de risco independente para a sobrevida após a operação de RVM. O nível de creatinina pré-operatória maior que 1,4 a 2,5 mg/dL é independentemente associado com um aumento de duas vezes na mortalidade.[46] Em um estudo retrospectivo[47] de 59.576 pacientes submetidos a RVM ou ICP, foi demonstrado um benefício na sobrevida em pacientes submetidos à RVM com um nível de creatinina sérica superior a 2,5 mg/dL. As taxas de sobrevida em 1, 2 ou 3 anos foram de 84,1%, 77,4% e 65,9% para a operação de RVM, quando comparadas com 70,8%, 51,9% e 46,1% para a ICP. Este efeito foi mais dramático em pacientes diabéticos. A sobrevida em longo prazo também é afetada pela presença de disfunção renal pré-operatória, especialmente se o *clearance* de creatinina for menor que 30 mL/min.[48] Embora RVM em pacientes com insuficiência renal e falência esteja associada a maiores morbidade e mortalidade, a RVM está associada a melhor sobrevida quando comparada à ICP.

Pacientes Obesos

A incidência de insuficiência renal pós-operatória, ventilação mecânica prolongada e infecção da ferida esternal é significativamente maior em pacientes obesos. Extremos de peso são fatores de risco para mortalidade na RVM.

Crescente evidência tem sugerido que a obesidade e insuficiência renal estão associadas a aumento de inflamação sistêmica, trombogenicidade e disfunção endotelial. Pacientes obesos com insuficiência renal pré-operatória tiveram maiores taxas de infarto do miocárdio pós-operatório e síndrome de baixo débito cardíaco e maior permanência hospitalar do que os pacientes sem insuficiência renal pré-operatória em um estudo retrospectivo de uma única instituição com 10.000 pacientes.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Scott Weldon e Michael DeLaflor pelos serviços gráficos, Johnny Airheart pelo suporte fotográfico, Dr. Chinnapapu Muthusamy pela assistência com questões de revisão e Dr. Stephen N. Palmer por organizar as referências e revisão da edição.

Leituras sugeridas

Chu, D., Bakaeen, F. G., Dao, T. K., et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:1820–1826. *Este estudo foi uma comparação nacional de RVM sem CEC versus RVM com CEC nos Estados Unidos. O estudo destaca o fato de que a OPCAB não produz menor mortalidade ou acidente vascular encefálico pós-operatório do que a operação de RVM com CEC. A OPCAB foi associada com menor tempo de internação e menor custo hospitalar.*

Edwards, F. H., Carey, J. S., Grover, F. L., et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66:125–131. *Este estudo analisou os resultados de mais de 300.000 pacientes do banco de dados da STS, usando análise multivariada e modelo de estratificação de risco para comparar os resultados de pacientes do sexo feminino. O sexo feminino foi um preditor independente de mortalidade mais alta em pacientes de risco baixo a moderado, mas não em pacientes de alto risco.*

Gopaldas, R. R., Chu, D., Dao, T. K., et al. Predictors of surgical mortality and discharge status after coronary artery bypass grafting in patients 80 years and older. *Am J Surg*. 2009; 198:633–638. *Este estudo foi uma comparação nacional de octogenários com pacientes mais jovens que foram operados de RVM. Embora a mortalidade neste subgrupo de pacientes idosos tenha sido aceitável em 7%, apenas 21% destes pacientes tiveram alta para casa de modo rotineiro. Os pacientes restantes necessitaram de cuidados especializados adicionais, tais como serviços domiciliares de saúde e serviços de reabilitação.*

Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity im a randomizes Trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997; 96:1761-L1769. *Resultados do acompanhamento de estudo clínico randomizado mostraram que pacientes com diabetes melito que foram atribuídos a receber RVM tinham uma notável redução na mortalidade em comparação com ICP. Este benefício foi atribuído predominantemente ao uso da ATIE.*

Loop, F. D., Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986; 314:1–6. *Este foi um estudo retrospectivo que avaliou 5.931 pacientes submetidos à RVM operados em uma única instituição e compararam os resultados de pacientes que tiveram um enxerto de artéria torácica interna com aqueles que tinham apenas enxertos de veia. Os achados deste estudo de referência estabeleceu a superioridade da artéria torácica interna em comparação com qualquer outro conduto. Durante um período de 10 anos, pacientes que tiveram apenas enxertos de veia tinham um risco de mortalidade 1,6 vez maior quando comparados com aqueles que tinham enxertos de artéria torácica interna.*

Lopes, R. D., Hafley, G. E., Allen, K. B., et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:235–244. *Neste estudo retrospectivo, avaliou-se os efeitos da dissecção endoscópica da veia safena na trombose do enxerto venoso e nos resultados clínicos. Mostrou-se que a dissecção endoscópica da veia safena foi um fator associado de modo independente*

com a falência do enxerto de veia safena e com resultados clínicos adversos, em comparação com a dissecção convencional da veia safena.

Parisi, A. F., Khuri, S., Deupree, R. H., et al. Medical compared with surgical management of unstable angina: 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. *Circulation*. 1989; 80:1176–1189. *Este estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, do VA comparou o tratamento cirúrgico com o tratamento clínico e estabeleceu o princípio de superioridade na sobrevida com a intervenção cirúrgica para doença coronariana trivascular sobre o tratamento clínico.*

Peduzzi, P., Kamina, A., Detre, K. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for Stable Angina. *Am J Cardiol*. 1998; 81:1393–1399. *Este estudo avaliou os resultados de 22 anos da cirurgia de RVM primária com enxertos de veia safena em comparação com a terapia clínicaprimária na sobrevida, na incidência de infarto do miocárdio, na reoperação e no estado sintomático em 686 pacientes com angina estável que participaram Veterans Affairs Cooperative Study de Coronary Bypass Surgery. Esse estudo forneceu fortes evidências de que a RVM primária não melhorou a sobrevida dos pacientes de baixo risco e não reduziu o risco global de infarto do miocárdio. O benefício de sobrevida precoce com a cirurgia em pacientes de alto risco não se traduziu em taxas de sobrevida em longo prazo, que se tornaram comparáveis em ambos os grupos de tratamento.*

Serruys, P. W., Ong, A. T., van Herwerden, L. A., et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:575–581. *O resultado final demonstrou que os principais eventos cardíacos e cerebrovasculares eram maiores nos pacientes submetidos à revascularização com stent em comparação com a RVM. Isto foi impulsionado pela maior necessidade de repetição da revascularização no grupo de stent.*

Shroyer, A. L., Grover, F. L., Hattler, B., et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:1827–1837. *Este foi um estudo multicêntrico, randomizado, do Veterans Affairs, comparando RVM convencional com CEC e RVM sem CEC, tendo arrolado 2.203 pacientes. O ponto final primário do estudo foi composto de morte por qualquer causa, repetição da revascularização miocárdica ou infarto do miocárdio não fatal dentro de 1 ano após a cirurgia. Em 1 ano de acompanhamento, pacientes no grupo sem CEC apresentaram piores resultados compostos e pior patência do enxerto. O benefício presumido de resultados neuropsicológicos inferiores não foi demonstrado em pacientes de RVM sem CEC.*

White, H. D., Assmann, S. F., Sanborn, T. A., et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation*. 2005; 112:1992–2001. *Este estudo randomizado foi projetado para comparar a cirurgia com intervenção coronária percutânea em pacientes que apresentaram choque cardiogênico. O estudo avaliou a mortalidade de 30 dias a 1 ano e demonstrou resultados comparáveis entre os dois grupos, embora os pacientes que foram operados de RVM apresentassem maior prevalência de diabetes e pior doença arterial coronariana.*

Referências bibliográficas

1. Allen Maycock, C. A., Muhlestein, J. B., Horne, B. D., et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1777–1785.
2. de Winter, R. J., Windhausen, F., Cornel, J. H., et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005; 353:1095–1104.
3. Solomon, S. D., Zelenkofske, S., McMurray, J. J., et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005; 352:2581–2588.
4. Boersma, E., Mercado, N., Poldermans, D., et al. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2003; 361:847–858.
5. Stein, P. D., Beemath, A., Kayali, F., et al. Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med*. 2006; 119:203–216.
6. Lell, M., Hinkmann, F., Anders, K., et al. High-pitch electrocardiogram-triggered computed tomography of the chest: initial results. *Invest Radiol*. 2009; 44:728–733.
7. Fraker, T. D., Jr., Fihn, S. D., Gibbons, R. J., et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2264–2274.
8. Parisi, A. F., Khuri, S., Deupree, R. H., et al. Medical compared with surgical management of unstable angina: 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. *Circulation*. 1989; 80:1176–1189.
9. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina:. The second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997; 350:461–468.
10. Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol*. 2009; 104:1–4.
11. Influence of diabetes on 5-year mortality morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997; 96:1761–1769.
12. Goy, J. J., Kaufmann, U., Goy-Eggenberger, D., et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: The SIMA trial Stenting vs Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:1116–1123.
13. Rodriguez, A., Bernardi, V., Navia, J., et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:51–58.
14. Serruys, P. W., Unger, F., Sousa, J. E., et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001; 344:1117–1124.
15. Daemen, J., Boersma, E., Flather, M., et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: A meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation*. 2008; 118:1146–1154.
16. Serruys, P. W., Ong, A. T., van Herwerden, L. A., et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:575–581.
17. Babapulle, M. N., Joseph, L., Belisle, P., et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004; 364:583–591.
18. ACC/AHA. 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;

116:803–877.
19. Berger, P. B., Ellis, S. G., Holmes, D. R., Jr., et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: Results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation*. 1999; 100:14–20.
20. Cannon, C. P., Gibson, C. M., Lambrew, C. T., et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000; 283:2941–2947.
21. Antman, E. M., Hand, M., Armstrong, P. W., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117:296–329.
22. Weiss, E. S., Chang, D. D., Joyce, D. L., et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135:503–511. [511.e1-e3].
23. White, H. D., Assmann, S. F., Sanborn, T. A., et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation*. 2005; 112:1992–2001.
24. Loop, F. D., Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986; 314:1–6.
25. Holmes, D. R., Jr., Kim, L. J., Brooks, M. M., et al. The effect of coronary artery bypass grafting on specific causes of long-term mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134:38–46. [46.e1].
26. Lopes, R. D., Hafley, G. E., Allen, K. B., et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:235–244.
27. Bergsma, T. M., Grandjean, J. G., Voors, A. A., et al. Low recurrence of angina pectoris after coronary artery bypass graft surgery with bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. *Circulation*. 1998; 97:2402–2405.
28. Myers, W. O., Blackstone, E. H., Davis, K., et al. CASS Registry long-term surgical survival. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:488–498.
29. Cowan, K. N., Teague, L., Sue, S. C., et al. Vacuum-assisted wound closure of deep sternal infections in high-risk patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:2205–2212.
30. Mangano, C. M., DIAMondstone, L. S., Ramsay, J. G., et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*. 1998; 128:194–203.
31. Peduzzi, P., Kamina, A., Detre, K. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for Stable Angina. *Am J Cardiol*. 1998; 81:1393–1399.
32. Puskas, J. D., Kilgo, P. D., Lattouf, O. M., et al. Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:1139–1146.
33. Puskas, J. D., Thourani, V. H., Kilgo, P., et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:1142–1147.
34. Chu, D., Bakaeen, F. G., Dao, T. K., et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:1820–1827.
35. Shroyer, A. L., Grover, F. L., Hattler, B., et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:1827–1837.
36. Patel, N. C., Deodhar, A. P., Grayson, A. D., et al. Neurological outcomes in coronary surgery: Independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74:400–406.
37. Hammon, J. W., Stump, D. A., Butterworth, J. F., et al. Coronary artery bypass grafting with single cross-pinçamento results in fewer persistent neuropsychological deficits than multiple pinçamento or off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84:1174–1179.
38. Kettering, K. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008; 49:793–800.

39. Bonatti, J., Schachner, T., Bonaros, N., et al. Effectiveness and safety of total endoscopic left internal mammary artery bypass graft to the left anterior descending artery. *Am J Cardiol*. 2009; 104:1684–1688.
40. Oehlinger, A., Bonaros, N., Schachner, T., et al. Robotic endoscopic left internal mammary artery harvesting: What have we learned after 100 cases? *Ann Thorac Surg*. 2007; 83:1030–1034.
41. Bridges, C. R., Horvath, K. A., Nugent, W. C., et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77:1494–1502.
42. Gopaldas, R. R., Chu, D., Dao, T. K., et al. Predictors of surgical mortality and discharge status after coronary artery bypass grafting in patients 80 years and older. *Am J Surg*. 2009; 198:633–638.
43. Edwards, F. H., Carey, J. S., Grover, F. L., et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66:125–131.
44. Hartz, R. S., Rao, A. V., Plomondon, M. E., et al. Effects of race, with or without gender, on operative mortality after coronary artery bypass grafting: A study using The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:512–520.
45. Puskas, J. D., Edwards, F. H., Pappas, P. A., et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84:1447–1456.
46. Litmathe, J., Kurt, M., Feindt, P., et al. The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57:460–463.
47. Szczech, L. A., Reddan, D. N., Owen, W. F., et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2001; 60:292–299.
48. van Straten, A. H., Soliman Hamad, M. A., van Zundert, A. A., et al. Preoperative renal function as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: Comparison with a matched general population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138:971–976.

CAPÍTULO 61

Doença cardíaca adquirida: valvular

David A. Fullerton and Alden H. Harken

PERSPECTIVAS HISTÓRICAS
CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS
VALVA MITRAL
VALVA AÓRTICA
TÉCNICAS OPERATÓRIAS
RESULTADOS CIRÚRGICOS
ESCOLHA DAS PRÓTESES VALVARES

As valvas cardíacas estenóticas ou insuficientes criam demandas hemodinâmicas sobre um ou ambos os ventrículos cardíacos. Os mecanismos compensatórios dos ventrículos permitem que o coração tolere estas lesões por períodos variáveis de tempo, algumas vezes por anos, antes que seja necessária a intervenção cirúrgica. Por fim, lesões valvulares significativas acabam por produzir disfunções ventriculares sistólicas e/ou diastólicas, levando à insuficiência cardíaca. Como regra geral, a operação para as lesões valvares estenóticas pode ser adiada até que o paciente apresente sintomas. No entanto, a insuficiência valvar pode produzir uma disfunção ventricular significativa antes de desenvolver sintomas; pode estar indicada uma operação em pacientes que ainda não apresentam sintomas. Entre as valvas cardíacas, as valvas aórtica e mitral são, de longe, as que apresentam maior probabilidade de adquirir doença e, portanto, são o foco deste capítulo.

Perspectivas históricas

A insuficiência cardíaca secundária à estenose mitral já era bem reconhecida ao final do século XIX, e os esforços para a sua correção cirúrgica começaram muito antes da máquina de circulação extracorpórea estar disponível.[1] Em 1897, Samways sugeriu (mas nunca executou) a possibilidade de dilatação de uma valva mitral estenótica. Com base nos seus próprios estudos de necropsia da doença cardíaca reumática, em Londres, Brunton, em 1902, propôs a intervenção cirúrgica para a estenose mitral pela passagem retrógrada de um dilatador, através da parede do ventrículo esquerdo, até o orifício valvar mitral. Sua proposta foi desprezada pelos cirurgiões londrinos, e Brunton nunca tentou esta manobra. O conceito, porém, foi aplicado 20 anos depois, em Boston, quando apareceu, em 1923, o primeiro relato de uma correção cirúrgica bem-sucedida da estenose mitral; Cutler e Levine relataram o alívio bem-sucedido de estenose mitral pela incisão da valva com um bisturi inserido mediante ventriculotomia apical esquerda. Em 1925, Soutter realizou a primeira comissurotomia mitral fechada bem-sucedida, no London Hospital, pela introdução do seu dedo indicador através da aurícula esquerda. Apesar do sucesso de Soutter, ele não recebeu mais nenhum encaminhamento de pacientes, e passaram-se mais 20 anos antes de o procedimento tornar-se disseminado. Em junho de 1948, Bailey, na Filadélfia, e Harken, em Boston, realizaram uma comissurotomia mitral fechada bem-sucedida. Posteriormente, esta foi amplamente empregada para a estenose mitral.

Em meados da década de 1970, a técnica fechada foi suplantada pela comissurotomia mitral a céu aberto. Apesar de a comissurotomia mitral fechada ter obtido boa paliação da estenose mitral para aquela

era, a comissurotomia mitral aberta ofereceu várias vantagens. Primeira, é possível realizar valvoplastia sob visão direta. A razão primária para o fracasso da comissurotomia mitral fechada era a estenose residual, e não a reestenose. Em mais de 75% dos pacientes, o aparelho subvalvar mitral contribui significativamente para a estenose. A técnica a céu aberto permite secção precisa e máxima não apenas das comissuras fusionadas, como também das cordoalhas fusionadas. Além disso, o cálcio pode ser desbridado da válvula e qualquer insuficiência mitral residual, corrigida no momento da operação. Finalmente, a técnica fechada apresenta a desvantagem de, potencialmente, poder desalojar um trombo atrial esquerdo, resultando em embolização intraoperatória e acidente vascular encefálico (AVE). Hoje, entretanto, a comissurotomia mitral aberta é raramente realizada; ela foi suplantada pela valvuloplastia mitral por balão por meados de 1990.

As tentativas cirúrgicas para a correção da estenose aórtica também começaram no início do século XX. [1] Em 1912, Tuffier, em Paris, tentou a dilatação digital transaórtica de uma valva aórtica estenótica. Em Charleston, Carolina do Sul, em 1948, Smithy realizou a primeira valvulotomia aórtica bem-sucedida em uma mulher de 21 anos, de Ohio. Smithy morreu no mesmo ano de estenose aórtica, na idade de 34 anos. Três anos depois, na Filadélfia, Bailey relatou uma valvotomia aórtica bem-sucedida pela inserção de um dilatador mecânico através das válvulas estenóticas de pacientes, para abrir as comissuras fusionadas. Em 1952, Hufnagel e Harvey, na Georgetown University, colocaram a primeira prótese valvular de bola na aorta descendente de um paciente com insuficiência aórtica. A operação da valva aórtica sob visão direta precisou aguardar o desenvolvimento da circulação extracorpórea por Gibbon em 1954. Em 1955, Swann realizou a primeira valvulotomia aórtica bem-sucedida, usando hipotermia e oclusão das veias cavas. Inicialmente, as operações a céu aberto nas valvas aórticas eram limitadas à comissurotomia da válvula aórtica e ao desbridamento das válvulas aórticas calcificadas. Harken, em Boston, em 1960, e Starr, em Portland, em 1963, relataram a substituição da valva aórtica por uma prótese. Em 1962, Ross, em Londres, realizou com sucesso substituição valvar com um enxerto ortotópico. Em 1967, Ross realizou o primeiro autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross) para a correção da estenose aórtica. Em meados da década de 1960, foram implantadas válvulas aórticas de porco montadas em próteses, mas estas válvulas fixadas em formaldeído rapidamente se degeneravam. Em 1974, Carpentier, em Paris, relatou a longevidade superior da válvula de porco preservada com glutaraldeído, e daí em diante seu uso foi bem-estabelecido. Em 1981, próteses mecânicas de duplo folheto foram amplamente implantadas nas posições mitrais e aórtica e suplantaram o uso de próteses mecânicas de valvular de bola. Em meados de 1990, as biopróteses de pericárdio bovino demonstraram ter durabilidade similar às porcinas e ambas as próteses biológicas se tornaram amplamente implantadas. Em 2004, a maioria das válvulas implantadas nos Estados Unidos eram válvulas de tecido. Em 2002, a substituição transcateter de valva aórtica foi realizada por Cribier, em Rouen, França.

Considerações diagnósticas

A doença cardíaca valvular pode ser sugerida pela história do paciente ou por sopro cardíaco detectado ao exame físico. Independentemente da lesão valvar em questão, a ecocardiografia deve ser empregada para avaliar a gravidade da estenose, da regurgitação, ou de ambas. Informações disponíveis a partir do ecocardiograma incluem a definição da anatomia valvar, a avaliação da função contrátil ventricular, a determinação da magnitude da regurgitação valvar empregando-se o mapeamento por Doppler com fluxo colorido e a determinação da gravidade da estenose valvar.

A ecocardiografia transtorácica é absolutamente não invasiva e pode fornecer as informações necessárias. Se for preciso mais informações, a ecocardiografia transesofágica pode oferecer melhor definição da anatomia das valvas aórtica e mitral; é também uma modalidade de imagem mais sensível para a detecção da regurgitação mitral.

Apesar de a maioria das lesões valvares poder ser diagnosticada com precisão pela ecocardiografia, o cateterismo cardíaco pode ser necessário para confirmar o diagnóstico ou fornecer informações adicionais concernentes à função ventricular. Antes da operação, pode ser necessário excluir a presença de doença arterial coronariana. As áreas valvares mitral ou aórtica podem ser determinadas no cateterismo cardíaco empregando-se a fórmula de Gorlin,[2] que permite o cálculo da área valvar, como a seguir:

$$\text{Área valvar} = \text{fluxo através da valva} / (C \times [\sqrt{\text{gradiente transvalvar médio}}])$$

em que C é uma constante empírica: 44,5 para a valva aórtica e 38 para a valva mitral.

Valva mitral

Anatomia Cirúrgica da Valva Mitral

A função normal da valva mitral depende da interação coordenada entre o aparelho valvar mitral, que inclui o anel valvar mitral, os folhetos valvares, as cordas tendíneas e os músculos papilares ventriculares esquerdos. A valva mitral normal possui dois folhetos: o anterior (ou folheto aórtico) e o posterior (ou folheto mural). Dois músculos papilares têm origem na parede ventricular esquerda: o posterior (ou posteromedial) e o anterior (ou anterolateral). Cada um dos folhetos da valva mitral é conectado a cada um dos músculos papilares por tendões, as cordas tendíneas.

Os folhetos são suspensos a partir do anel mitral, uma estrutura colagenosa que circunda o orifício entre o átrio e ventrículo esquerdos. Embora os dois folhetos apresentem aproximadamente a mesma área de superfície, eles têm formatos muito diferentes (Fig. 61-1). O folheto anterior é retangular. A sua base está inserida no anel mitral, anteriormente, com largura da sua base de cerca de um terço da circunferência do anel mitral. Esta inserção do folheto anterior ao anel mitral estende-se ao anel aórtico através do tecido fibroso, fornecendo uma "continuidade fibrosa" entre as valvas aórtica e mitral; o folheto anterior da valva mitral é imediatamente visível assim que o cirurgião olha para baixo através da valva aórtica. O folheto posterior é retangular e sua inserção no anel mitral estende-se por aproximadamente dois terços da circunferência do anel mitral. Os dois folhetos são separados por duas comissuras distintas.

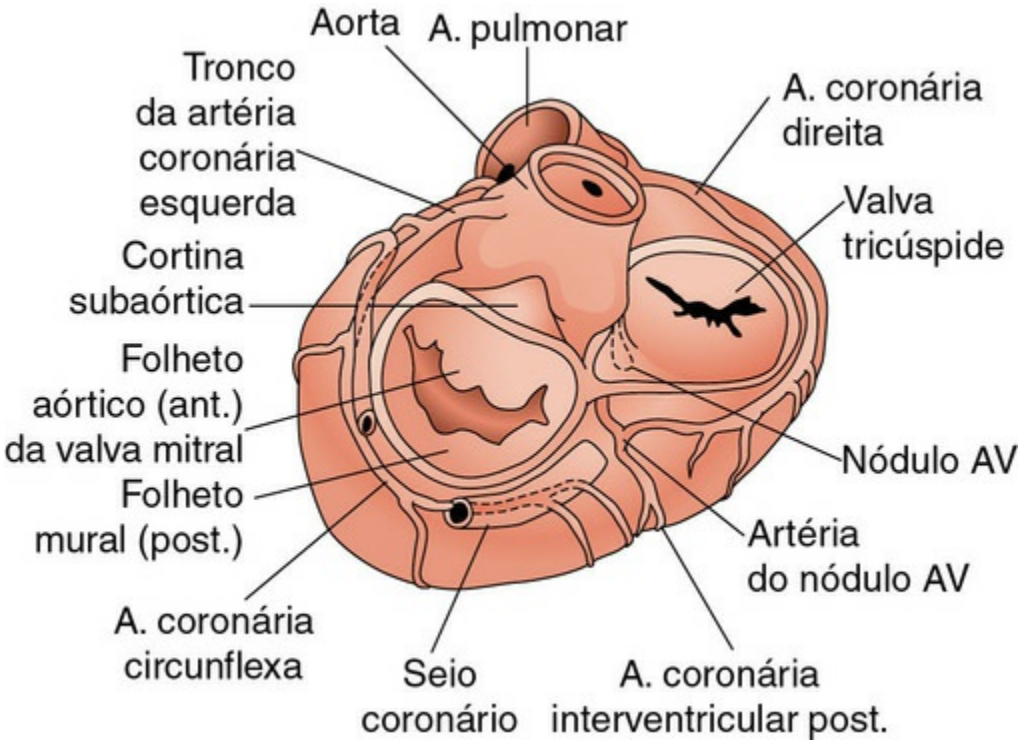


FIGURA 61-1 Anatomia da valva mitral e sua relação com outras estruturas cardíacas. Pontos de referência anatômicos importantes incluem a relação da valva mitral com a valva aórtica, artéria coronária circunflexa e nódulo atrioventricular (AV). (De Buchanan SA, Tribble CG: Reo perative mitral replacement. In Kaiser LR, Kron IL, Spray TL [eds]: Mastery of cardiothoracic surgery. Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p 351.)

Existem três pontos de referência importantes (Fig. 61-1). Primeiro, a artéria coronária circunflexa corre ao longo da superfície epicárdica do coração sobrejacente ao anel mitral posterior. Poucos milímetros de músculo atrial esquerdo separam a artéria do anel, tornando-a suscetível a lesões durante a operação valvar mitral. Segundo, a valva aórtica está muito próxima do folheto anterior da valva mitral (continuidade aortomitral). A válvula não coronariana da valva aórtica, portanto, é suscetível a lesões durante a operação mitral. Terceiro, o nódulo atrioventricular está localizado profundamente em relação à comissura posteromedial da valva mitral.

Estenose Mitral

Causas

A febre reumática é a principal causa de estenose mitral, e cerca de dois terços dos pacientes com estenose mitral reumática são do sexo feminino. A febre reumática geralmente ocorre na infância ou na adolescência (idade média, 8 a 12 anos) e cria uma infiltração inflamatória do miocárdio e das valvas. Talvez em virtude de esta doença afligir pessoas jovens e muitos anos se passarem antes de os sintomas se manifestarem, muitas vezes é difícil obter uma história prévia de febre reumática. Conforme a valva mitral cicatriza após febre reumática aguda, o aparelho mitral lentamente se deforma, e a doença permanece caracteristicamente assintomática durante pelo menos 10 anos. Os sintomas comumente aparecem durante a terceira ou a quarta década de vida. A cicatrização da inflamação proveniente da febre reumática, por fim, causa espessamento e encurtamento das cúspides e das comissuras da valva mitral, com fusão e encurtamento concomitantes das cordas tendíneas. A estrutura do aparelho valvar então se calcifica e estreita-se, tornando-se afunilada. Tais espessamento e fusão da valva não somente criam estenose, mas também, frequentemente, impedem o fechamento completo da valva. De todos os pacientes com doença valvar mitral reumática, aproximadamente a metade apresenta estenose e regurgitação mitral combinadas.

Outras causas de estenose mitral são muito menos comuns do que a febre reumática e incluem tumor carcinoide maligno, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Raramente a malformação congênita

da valva pode causar estenose mitral, e a estenose mitral congênita quase nunca é uma lesão cardíaca isolada.

Fisiopatologia

A área de corte transversal da valva mitral normal é de 4 a 6 cm^2. Uma área valvar mitral de 2 cm^2 é considerada estenose mitral "moderada", e uma área de 1 cm^2, estenose mitral "grave". Sob condições normais, não existe nenhum gradiente pressórico através da valva mitral, e a pressão atrial esquerda normalmente é menor do que 15 mmHg. Conforme a valva mitral se torna mais estreitada, é necessário um gradiente pressórico cada vez maior para mobilizar o sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo através da valva mitral durante a diástole; um gradiente transvalvar de 10 mmHg indica uma estenose mitral grave. A significância do gradiente transvalvar é que a pressão atrial esquerda progressivamente aumenta conforme a valva mitral se torna mais estenótica. Por sua vez, a pressão atrial esquerda aumentada é transmitida, retrogradamente, para dentro das veias pulmonares, capilares pulmonares e, por fim, artérias pulmonares. Uma pressão atrial esquerda de cerca de 25 mmHg aumenta a pressão capilar pulmonar o suficiente para produzir edema pulmonar.

A gravidade da obstrução através da valva é determinada pelo gradiente transvalvar e pela velocidade do fluxo através da valva. A velocidade do fluxo é uma função tanto do débito cardíaco quanto da frequência cardíaca; em razão de o fluxo através da valva mitral ocorrer durante a diástole e a diástole ser encurtada conforme a frequência cardíaca se eleva, uma frequência cardíaca mais rápida com qualquer débito cardíaco aumenta o gradiente transvalvar e eleva a pressão atrial esquerda. A contribuição da contração (*kick*) atrial ao débito cardíaco é particularmente importante na estenose mitral; ela disponibiliza até 30% do gradiente transvalvar. Assim, o início dos sintomas é geralmente associado a atividades de esforço ou perda da contração atrial com o início da fibrilação atrial.

Para a manutenção de um enchimento ventricular esquerdo adequado através de uma valva de 1 cm^2, por exemplo, é necessário um gradiente pressórico de 20 mmHg. Uma pressão diastólica final ventricular esquerda normal de 5 mmHg resulta em pressão atrial esquerda de 25 mmHg. A pressão atrial esquerda irá elevar-se ainda mais se a velocidade de fluxo através da valva aumentar (débito cardíaco aumentado), o tempo de trânsito através da valva diminuir (tempo diastólico diminuído) ou se o *kick* atrial for perdido (fibrilação atrial).

A hipertensão pulmonar é um componente importante da fisiopatologia da estenose mitral e, quando grave, pode dominar o quadro clínico. Pelo menos três mecanismos fisiopatológicos contribuem para a hipertensão pulmonar observada na doença valvar mitral de longa data: (1) pressão atrial esquerda aumentada transmitida retrogradamente para dentro da circulação arterial; (2) remodelamento vascular da vasculatura pulmonar em resposta à obstrução crônica à drenagem venosa pulmonar ("componente fixo"); e (3) vasoconstrição arterial pulmonar ("componente reativo").

Diagnóstico

Sintomas

A dispneia é o principal sintoma da estenose mitral. Dispneia é tipicamente provocada por esforço ou associa-se com início abrupto de fibrilação atrial. O débito cardíaco aumentado, ou uma maior frequência cardíaca com o esforço, ou a perda do *kick* atrial e a taquicardia com a fibrilação atrial resultam em aumento no gradiente transvalvar. Isto, por sua vez, aumenta a pressão atrial esquerda, e as veias e os capilares pulmonares ficam ingurgitados, produzindo a sensação de dispneia e promovendo edema pulmonar. Se o aumento atrial esquerdo for suficiente para comprimir as estruturas circunjacentes, o paciente poderá queixar-se de disfagia ou de rouquidão. Uma elevação acentuada na pressão atrial esquerda pode produzir hemoptise.

Exame Físico

O ventrículo esquerdo tipicamente tem um tamanho normal e o *ictus cordis*, portanto, não está deslocado. O sopro da estenose mitral é mais audível no *ictus*. Ele é um sopro diastólico de timbre baixo, em ruflar, que diminui com a inspiração e aumenta durante a expiração, podendo reduzir-se acentuadamente com a manobra de Valsalva. Um estalido de abertura precede o sopro, é audível no *ictus* e representa a excursão completa dos folhetos valvares mitrais. Se os folhetos mitrais estiverem rígidos ou calcificados, o estalido de abertura poderá não ser audível. Em pacientes com hipertensão pulmonar, sinais de uma pressão

ventricular direita e pressão venosa central elevadas podem predominar no quadro clínico. Os achados clínicos, como veias distendidas no pescoço, hepatomegalia, ascite e edema periférico, combinados com um componente pulmonar da segunda bulha (P_2) hiperfonético audível, sugerem hipertensão pulmonar significativa.

Testes Diagnósticos

Radiografia de Tórax

Vários achados podem ser notados na radiografia de tórax. A silhueta cardíaca pode ter o tamanho normal, mas o átrio esquerdo encontra-se aumentado. O átrio esquerdo aumentado de tamanho pode ser visualizado como uma dupla densidade por trás do átrio direito na projeção posteroanterior, ou deslocando o brônquio-fonte esquerdo para cima. Na projeção lateral, o átrio esquerdo aumentado pode deslocar o esôfago posteriormente. É possível observar a calcificação dos folhetos mitrais ou do anel mitral. A hipertensão venosa pulmonar deve ser suspeitada quando as artérias pulmonares estiverem aumentadas de tamanho e houver cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar.

Ecocardiografia

O ecocardiograma é o principal instrumento usado para confirmar o diagnóstico. Usando-se o ecocardiograma, a área valvar mitral pode ser determinada por dois mecanismos. Primeiro, a área valvar mitral pode ser diretamente determinada pela ecocardiografia com a planimetria. Segundo, a medida da velocidade do fluxo sanguíneo através da valva pela ecocardiografia com Doppler permite o cálculo do gradiente transvalvar. Como o gradiente transvalvar persiste por mais tempo quanto mais intensa a estenose da valva, o tempo necessário para que o gradiente transvalvar diminua pode ser medido e é chamado de pressão de meia-vida. A área valvar mitral pode então ser calculada usando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Área valvar mitral} = 220 / \text{meia} - \text{vida pressórica}$$

Cateterismo Cardíaco

Embora raramente necessária, a estenose mitral também pode ser diagnosticada pelo cateterismo cardíaco. Entretanto, antes de submeter o paciente a uma correção cirúrgica da estenose mitral, o cateterismo cardíaco deve ser realizado naqueles com história de angina e os com idade superior a 50 anos para que se exclua doença arterial coronariana. No momento do cateterismo cardíaco, a pressão atrial esquerda pode ser diretamente determinada (por punção transatrial) ou inferida pela pressão capilar pulmonar. A medida simultânea da pressão diastólica ventricular esquerda permite o cálculo do gradiente transvalvar; um gradiente transvalvar superior a 10 mmHg é consistente com estenose mitral significativa. Usando-se a fórmula de Gorlin, a área valvar mitral (AVM) pode ser calculada como a seguir:

$$\text{AVM} = F / (38 \times [\sqrt{\Delta p}])$$

em que ΔP é o gradiente transvalvar diastólico médio (mmHg); F, o fluxo mitral diastólico médio em mililitros por segundo (derivado do débito cardíaco medido e da determinação de uma duração diastólica) e 38 é uma constante.

História Natural

Atualmente, é impossível saber precisamente a história natural da estenose mitral por causa da intervenção

cirúrgica bem-sucedida. No entanto, dados coletados do período anterior ao uso disseminado da operação para estenose mitral indicavam que, após o diagnóstico, a sobrevida média entre os pacientes com estenose mitral assintomática era de 15 a 20 anos; por outro lado, em pacientes com sintomas, a sobrevida média era de apenas 2 a 7 anos.[3] A distensão do átrio esquerdo predispõe à fibrilação atrial e à formação de trombo intra-atrial associado. Até 20% dos pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial podem sofrer embolização sistêmica, especialmente acidentes vasculares encefálicos.

Tratamento

O paciente assintomático em ritmo sinusal requer apenas profilaxia contra a endocardite bacteriana. Quando surgem os sintomas, o tratamento clínico da estenose mitral inclui diuréticos para reduzir a pressão atrial esquerda e esforços para manter o ritmo sinusal com agentes betabloqueadores ou bloqueadores do canal do cálcio. A digoxina é útil no controle da frequência ventricular em pacientes que estejam em fibrilação atrial. Os pacientes em fibrilação atrial devem ser anticoagulados com terapia crônica usando-se warfarina sódica (Coumadin) para reduzir o risco de embolização sistêmica.

Intervenção mecânica para estenose mitral deve ser considerada quando os pacientes desenvolvem sintomas, aparecem evidências de hipertensão pulmonar ou a área valvar mitral é reduzida para aproximadamente 1 cm^2. Outras condições que devem estimular a consideração de uma intervenção cirúrgica incluem embolização sistêmica, piora da hipertensão pulmonar e endocardite. As opções para o alívio mecânico da estenose mitral incluem valvuloplastia mitral por balão, valvoplastia cirúrgica aberta (comissurotomia) e troca valvar mitral.

Valvuloplastia Mitral por Balão

Primeiramente realizada em 1984, a valvuloplastia mitral por balão tornou-se o tratamento de escolha para pacientes selecionados com estenose mitral.[4] A ecocardiografia pode ser usada para determinar os pacientes considerados bons candidatos, tais como aqueles com valvas flexíveis mas sem calcificação valvar ou deformações nas cordas tendíneas. As contraindicações a este procedimento incluem presença de regurgitação mitral moderada, espessamento e calcificação dos folhetos mitrais e cicatrização e calcificação do aparelho subvalvar.[5] Realizada na sala de cateterismo cardíaco sob orientação fluoroscópica, a técnica envolve o avanço de um ou dois cateteres-balão através do septo interatrial e a insuflação do balão dentro da valva mitral estenótica.

A valvuloplastia mitral por balão proporcionou bons resultados a curto e médio prazo em pacientes apropriadamente selecionados. A insuflação do balão deve aumentar a área valvar mitral para aproximadamente 2 cm^2. Este aumento na área valvar mitral quase sempre está associado a um declínio significativo na pressão atrial esquerda e no gradiente transvalvar e a pelo menos 20% de aumento no débito cardíaco. A taxa de mortalidade associada à valvuloplastia mitral por balão é de 0,5% a 2%. Outros riscos associados a este procedimento incluem embolismo sistêmico, perfuração cardíaca e criação de uma regurgitação mitral; o risco de cada uma destas complicações é de 1% a 2%. Demonstrou-se que uma resistência vascular pulmonar aumentada era normalizada após valvuloplastia por balão bem-sucedida. Cerca de 10% dos pacientes permanecem com uma comunicação interatrial residual. Três anos após a valvuloplastia por balão, pelo menos 66% dos pacientes não precisam de uma intervenção subsequente. Em pacientes apropriadamente selecionados, os resultados da valvuloplastia por balão compararam-se favoravelmente com os da valvoplastia cirúrgica.[6]

Comissurotomia Mitral Aberta

A valvoplastia cirúrgica aberta (comissurotomia) não é comumente realizada e foi largamente suplantada pela valvuloplastia mitral por balão. No entanto, o procedimento permite o exame cuidadoso da valva mitral e cordas tendíneas sob visualização direta e remoção de trombo atrial esquerdo. O trombo atrial esquerdo se origina na aurícula esquerda; este procedimento aberto permite o fechamento cirúrgico do orifício do apêndice de dentro do átrio esquerdo, reduzindo o risco de embolização subsequente. O cirurgião então pode seccionar com um instrumento as comissuras e os folhetos fusionados, mobilizar cordoalhas retraídas e desbridar calcificações. Além disso, a reconstrução da valva pode eliminar regurgitação mitral preexistente. A presença de regurgitação mitral significativa, no entanto, pode estimular a consideração de troca da valva mitral.

A taxa de mortalidade associada à valvoplastia mitral aberta é menor que 2%.[6] Quando executada em

pacientes apropriadamente selecionados, cerca de 75% não precisarão de intervenções posteriores na valva mitral nos próximos 5 anos. Entretanto, em razão da menor morbidade relacionada ao procedimento, a valvuloplastia por balão é o procedimento de escolha.

Troca da Valva Mitral

A valva mitral deve ser substituída quando a valvoplastia não é possível pela densa calcificação dos folhetos ou do aparelho subvalvar ou em razão de uma regurgitação mitral concomitante. Independentemente de se implantar prótese biológica ou metálica, devem ser feitos esforços para que seja preservada a continuidade entre o ápice ventricular esquerdo e o anel mitral, proporcionada pelas cordas tendíneas. Isso pode facilmente conseguido pela preservação do folheto posterior da valva mitral nativa.

A contribuição do aparelho mitral à função ventricular esquerda tem sido apreciada recentemente.[7] Proporciona-se vantagem mecânica ao ventrículo esquerdo pela sua conexão com o seu ápice (por meio dos músculos papilares) ao anel mitral através das cordas tendíneas; a eliminação desta conexão pela remoção de todo o aparelho mitral acarreta perda na função ventricular esquerda. Dados convincentes de animais de laboratório e em humanos demonstraram que a preservação de pelo menos algumas das cordas tendíneas no momento da troca valvar mitral resulta em função ventricular esquerda muito melhor a longo prazo do que a troca valvar mitral com secção das cordas tendíneas. Portanto, se for necessária a troca valvar mitral, deverão ser feitos esforços para preservar o folheto posterior e, em alguns casos, o folheto anterior da valva mitral nativa.

A taxa de mortalidade operatória associada à troca valvar mitral para a estenose mitral é de 2% a 10%.[8] A mortalidade cirúrgica aumenta com a idade avançada e na presença de doença coronariana. A hipertensão pulmonar normalmente se resolve após a troca valvar, mas várias semanas ou meses podem ser necessários. A taxa de sobrevida em 5 anos após a troca é de 70% a 90%.[6,9]

Regurgitação Mitral

Causas

A competência da valva mitral requer um aparelho valvar mitral intacto. A anormalidade de quaisquer um de seus componentes pode produzir regurgitação mitral – os folhetos mitrais, as cordas tendíneas, o anel valvar mitral ou os músculos papilares. Mundialmente, a febre reumática permanece a causa mais comum de regurgitação mitral; ela resulta em uma deformidade e em uma retração dos folhetos e no encurtamento da cordoalha. Os folhetos podem ser perfurados secundariamente a um trauma ou por endocardite infecciosa. A calcificação do anel mitral pode resultar em rigidez anular e impedir o fechamento da valva, e a dilatação do anel mitral resultante da dilatação do ventrículo esquerdo, da mesma forma, pode impedir a aposição dos folhetos durante a sístole.

A ruptura de cordas tendíneas pode resultar de trauma, endocardite, febre reumática ou doenças da formação do colágeno; as cordas do folheto posterior rompem mais frequentemente do que as do folheto anterior. O prolapso da valva mitral é encontrado em 2% da população dos Estados Unidos e mais de 5% dos pacientes com prolapso da valva mitral desenvolvem regurgitação mitral secundária ao alongamento ou ruptura de corda tendínea. A doença arterial coronariana pode produzir um infarto do músculo papilar, resultando em regurgitação mitral. O infarto na distribuição da artéria interventricular anterior pode necrosar o músculo papilar anterolateral, enquanto o músculo posterolateral poderá infartar se o fluxo sanguíneo através da artéria interventricular posterior for interrompido. A regurgitação mitral resultante do infarto do miocárdio caracteristicamente se apresenta como um sopro novo vários dias após o infarto.

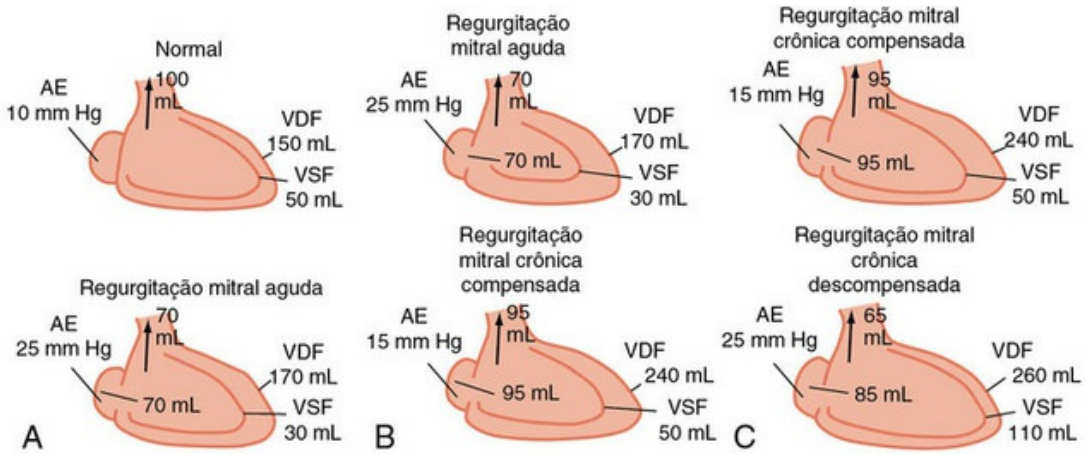
Fisiopatologia

A valva mitral regurgitante oferece uma via alternativa pela qual o sangue pode sair do ventrículo esquerdo. Durante a contração isovolumétrica e a sístole, o sangue preferencialmente é ejetado para dentro do átrio esquerdo, de baixo volume. O volume do fluxo regurgitante (fração regurgitante) depende do tamanho do orifício regurgitante e do gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo.

Pós-carga ventricular aumentada ou volume de ejeção ventricular esquerdo anterógrado diminuído aumentam a pressão ventricular esquerda e, dessa maneira, o gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo. O anel da valva mitral é alargado pela dilatação do ventrículo esquerdo. Portanto, o tamanho do orifício regurgitante está aumentado pela contratilidade ventricular esquerda diminuída, bem como pelas pré e pós-carga ventriculares aumentadas. Como a valva apresenta seu

extravasamento durante a sístole, o volume de um fluxo regurgitante também aumenta conforme se eleva a frequência cardíaca (número de sístoles por minuto).

O mecanismo compensatório pelo qual o ventrículo esquerdo adapta-se para manter um fluxo sanguíneo sistêmico adequado (débito cardíaco anterógrado) é a sobrecarga de volume; ele precisa bombear o volume combinado dos fluxos sistêmico e regurgitante (Fig. 61-2). A sobrecarga volumétrica acarreta dilatação cardíaca, assim como uma hipertrofia ventricular esquerda. Em virtude de o ventrículo esquerdo ejetar para dentro do átrio esquerdo com resistência reduzida, os parâmetros da função sistólica (fração de ejeção) estão aumentados na regurgitação mitral. Conforme ocorre na insuficiência aórtica, no entanto, o ventrículo esquerdo acaba falhando após esta sobrecarga de volume crônica. Parâmetros normais de função sistólica indicam uma disfunção contrátil significativa do ventrículo esquerdo. Uma fração de ejeção inferior a 40%, no caso de regurgitação mitral, indica uma disfunção contrátil ventricular esquerda significativa.



Estádio	Pré-carga SL µm	Pós-carga ESS kdyn/cm²	CS	FE	FR	ESF mL
Normal	2,07	90	N	0,67	0,00	100
RMA	2,25	60	N	0,82	0,50	70

Estádio	Pré-carga SL µm	Pós-carga ESS kdyn/cm²	CS	FE	FR	ESF mL
RMA	2,25	60	N	0,82	0,50	70
CCMR	2,19	90	N	0,79	0,50	95

Estádio	Pré-carga SL µm	Pós-carga ESS kdyn/cm²	CS	FE	FR	ESF mL
CCMR	2,19	90	N	0,79	0,50	95
CDMR	2,19	120	↓	0,58	0,57	65

FIGURA 61-2 Fisiopatologia e compensação para as regurgitações mitrais aguda e crônica. **A,** Com a regurgitação mitral aguda, o volume diastólico final (VDF) aumenta de 150 para 170 mL. Em virtude de o ventrículo esquerdo ejetar sangue tanto na aorta quanto no átrio esquerdo (AE), o volume sistólico final (VSF) diminui de 50 para 30 mL. A fração de ejeção, portanto, aumenta agudamente, mas como uma porcentagem significativa é ejetada para dentro do AE, o volume de fluxo sanguíneo para dentro da aorta (volume de ejeção anterógrado [VEA]) diminui de 100 para 70 mL. O volume regurgitante para dentro do AE aumenta a pressão do AE. **B,** A compensação miocárdica para a regurgitação mitral crônica inclui hipertrofia ventricular esquerda excêntrica. O VDF ventricular esquerdo aumenta de 170 para 240 mL. O ventrículo maior resulta em aumento do volume de ejeção total, assim como do VEA. O aumento do AE eleva sua capacitância, que acomoda o volume regurgitante com pressões menores. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é supernormal. **C,** Por fim, o coração descompensa e a força contrátil (FC) do ventrículo esquerdo declina; o VSF aumenta de 50 para 110 mL conforme o VEA declina. O ventrículo esquerdo dilata, o que compromete ainda mais a capacidade do aparelho mitral em fechar-se; o volume regurgitante aumenta. A fração de ejeção permanece acima do normal até que a função contrátil decline ainda mais. *FE*, fração de ejeção; *ESF*, estresse sistólico final; *FR*, fração regurgitante; *CS*, comprimento do sarcômero. (De Carabello BA: Mitral regurgitation: Basic pathophysiologic principles. Mod Concepts Cardiovasc Dis 57:53; 1988.)

Como ocorre na estenose mitral, a regurgitação mitral resulta em hipertensão atrial esquerda. Esta pressão é transmitida retrogradamente para dentro da circulação pulmonar, e se for suficientemente elevada, produzirá hipertensão pulmonar. A magnitude da pressão atrial esquerda é uma função da complacência do átrio esquerdo. Uma complacência normal ou baixa do átrio esquerdo, como a que pode ocorrer na regurgitação mitral aguda, resulta em elevação relativamente rápida na pressão atrial esquerda. Por outro lado, a sobrecarga volumétrica crônica no ventrículo esquerdo que se desenvolva lentamente pode criar um átrio esquerdo significativamente aumentado e complacente com pressão atrial esquerda relativamente baixa.

Diagnóstico

Sintomas

Os sintomas da regurgitação mitral são os da insuficiência cardíaca – respiração difícil, dispneia aos esforços, ortopneia, edema pulmonar e tolerância ao exercício reduzida. Os sintomas são determinados pelo grau de regurgitação mitral, pela velocidade da sua progressão, pelo grau de hipertensão pulmonar e pela magnitude da disfunção contrátil do ventrículo esquerdo. Por exemplo, pacientes com regurgitação mitral leve podem permanecer assintomáticos durante a maior parte das suas vidas. Por outro lado, os pacientes com regurgitação mitral aguda grave, como a que pode ocorrer com a endocardite ou com a ruptura de cordas tendíneas, podem apresentar edema pulmonar e precisam ser operados urgentemente. O início da fibrilação atrial prejudica o *status* funcional do paciente, mas não no mesmo grau que ocorre na estenose mitral. Com a regurgitação mitral crônica moderada a grave, os pacientes podem permanecer assintomáticos por longos períodos. Entretanto, a ausência de sintomas pode ser muito enganosa, pois a função contrátil do ventrículo esquerdo pode estar lentamente se agravando pela sobrecarga volumétrica. Quando ocorrem sintomas, a disfunção contrátil do ventrículo esquerdo pode ser irreversível.

Exame Físico

Na ausculta cardíaca, um sopro holossistólico é melhor audível no ápice e irradia-se para a axila e região escapular esquerda. O exame pulmonar pode ser significativo pela presença de estertores e de broncospasmo causados pelo aumento no líquido intersticial pulmonar. A lesão da valva mitral deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos pacientes com asma de início na idade adulta.

Testes Diagnósticos

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é notável para aumento atrial esquerdo e, frequentemente, para fibrilação atrial.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é significativa para cardiomegalia e aumento atrial esquerdo. A hipertensão venosa pulmonar pode se manifestar como cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar e edema pulmonar.

Ecocardiografia

O diagnóstico é confirmado pela ecocardiografia. A ecocardiografia transesofágica é particularmente eficaz em fornecer uma explicação anatômica para a regurgitação, como folhetos perfurados, má coaptação dos folhetos ou cordas tendíneas rotas. A ecocardiografia Doppler revela um jato de alta velocidade de fluxo sanguíneo regurgitante para dentro do átrio esquerdo durante a sístole.

Por convenção, a determinação da gravidade da regurgitação mitral é semiquantitativa. A gravidade da regurgitação é calibrada como uma função da distância do anel mitral a partir do qual o jato pode ser visualizado (p. ex., para dentro das veias pulmonares) e pela largura do jato regurgitante. A regurgitação recebe um escore subjetivo de uma escala que vai de 1 (leve) a 4 (grave). A cronicidade da regurgitação pode ser inferida a partir do tamanho do átrio esquerdo; o átrio esquerdo de tamanho aumentado sugere regurgitação mitral crônica. A ventriculografia com contraste, realizada durante um cateterismo cardíaco, da mesma maneira, demonstra uma regurgitação mitral durante a sístole.

História Natural

A história natural da doença é variável, determinada pela causa da regurgitação mitral, pelo volume regurgitante e pela magnitude da disfunção sistólica ventricular esquerda. Os pacientes com uma regurgitação mitral leve caracteristicamente permanecem assintomáticos por anos e raramente chegam a desenvolver regurgitação mitral grave. Conforme é a situação na maioria das doenças valvulares, a história natural da insuficiência mitral é obscura, pois a intervenção cirúrgica alterou efetivamente esta história. Entretanto, na era pré-cirúrgica, cerca de 80% dos pacientes com insuficiência mitral grave sobreviviam 5 anos e 60%, 10 anos.[10,11] Os pacientes com estenose e regurgitação mitral combinadas apresentavam prognóstico pior, com taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 67%.

Tratamento

A diurese e a redução da pós-carga com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são a

pedra angular do tratamento clínico. A importância da redução da pós-carga não pode ser excessivamente destacada. Como o sangue que deixa o ventrículo esquerdo faz um trajeto de menor resistência, a redução da resistência vascular sistêmica aumenta o débito cardíaco sistêmico. No caso de uma insuficiência cardíaca por regurgitação mitral aguda, podem ser necessários vasodilatadores intravenosos (nitroprussiato). Quando as condições do paciente se estabilizam, a conversão para inibidores da ECA orais pode ser obtida. Os diuréticos funcionam não apenas para aliviar o edema pulmonar, mas também para reduzir o diâmetro ventricular esquerdo. O tamanho do anel mitral, portanto, é diminuído e a fração regurgitante, reduzida.

As indicações para a intervenção cirúrgica incluem sintomas que persistem apesar do tratamento clínico, regurgitação mitral grave na presença de anormalidade estrutural identificada, como uma corda tendínea rota, desenvolvimento de hipertensão pulmonar, ou evidências de piora da função contrátil do ventrículo esquerdo, conforme determinado pela ecocardiografia ou pela ventriculografia contrastada.

A disfunção ventricular esquerda assintomática pode se desenvolver insidiosamente. Portanto, pode ser útil acompanhar estreitamente com ecocardiogramas seriados. Dois parâmetros de função ventricular esquerda são úteis na tomada de decisão sobre o tempo de cirurgia – fração de ejeção (FE) e diâmetro sistólico final (DSF). Como a regurgitação mitral reduz a impedância total contra a ejeção ventricular esquerda, a FE deve ser supernormal na presença de uma função contrátil miocárdica normal. FE menor do que 60% sugere disfunção miocárdica, e a mortalidade cirúrgica aumenta.[12] O outro parâmetro útil da função ventricular esquerda é o DSF do ventrículo esquerdo. O DSF é menos dependente da pré-carga do que a FE, e a informação implícita a ela é complementar. Quando o DSF ventricular esquerdo exceder 45 mm, o prognóstico após a intervenção cirúrgica será pior.[13] Mesmo na ausência de sintomas, portanto, os pacientes deverão ser encaminhados para operação quando a FE ventricular esquerda for menor do que 60% ou quando o DSF do ventrículo esquerdo for maior do que 45 mm.[14]

Nestes casos há duas opções cirúrgicas: a plastia valvar mitral ou a troca valvar mitral. Quando possível, a valva deve ser reparada. A decisão final sobre qual dessas opções empregar é feita no intraoperatório, após a inspeção valvar. A plastia da valva mitral apresenta várias vantagens em relação à substituição. Primeira, a função ventricular esquerda é mais bem preservada após a plastia;[15,16] o reparo da válvula preserva a continuidade entre o anel mitral e o músculo papilar ventricular através das cordas tendíneas, proporcionando assim ao ventrículo esquerdo uma vantagem mecânica que pode otimizar sua função. Quando as cordas tendíneas são sacrificadas durante substituição valvar mitral, a fração de ejeção pós-operatória tipicamente se reduz (Fig. 61-3). Mesmo quando a troca valvar mitral é necessária para tratar a regurgitação mitral, as cordas tendíneas devem ser preservadas, se possível.[17]

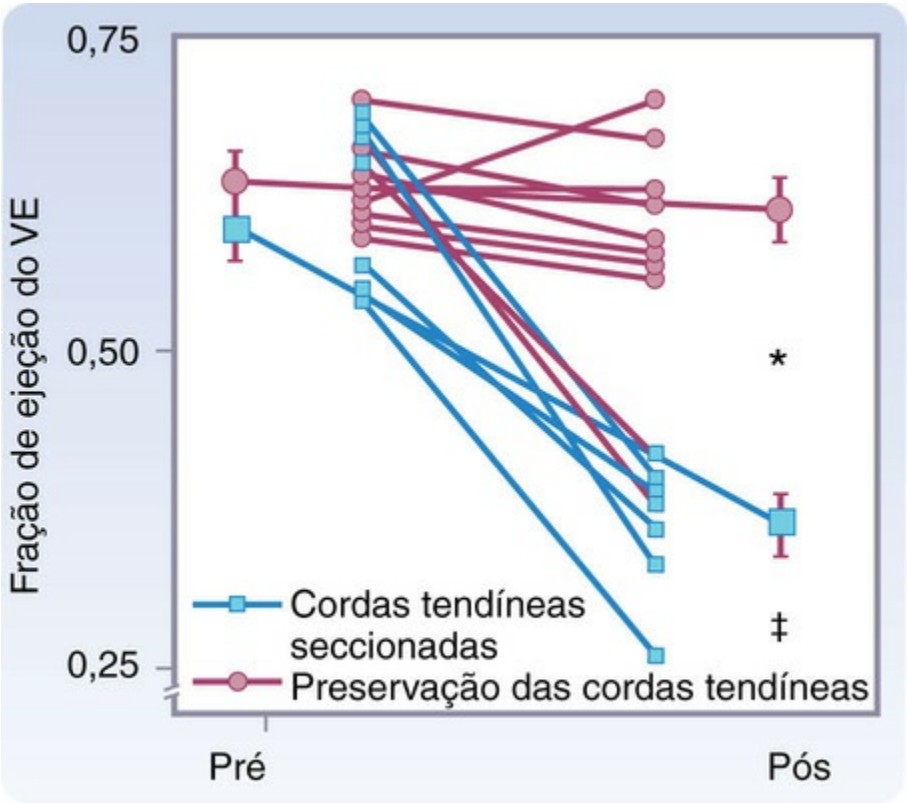


FIGURA 61-3 Fração de ejeção pós-operatória após a troca valvar mitral com (*círculos*) e sem (*quadrados*) preservação das cordas tendíneas. A fração de ejeção diminui significativamente com as cordas tendíneas seccionadas, mas é mantida com a preservação das mesmas. (De Roseate JD, Carabello BA, Ushere BW et al: Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Circulation 86:1718, 1992.)

Segunda, a troca valvar mitral submete o paciente aos riscos associados às próteses valvulares, como o tromboembolismo e o risco de uma endocardite em uma prótese valvular. As válvulas biológicas podem apresentar deterioração estrutural e as próteses valvulares mecânicas obrigam o paciente a uma anticoagulação durante toda a sua vida, com warfarina. Após a plastia valvar mitral, os pacientes em ritmo sinusal não precisam de terapia prolongada com warfarina sódica.

Terceira, a taxa de mortalidade cirúrgica associada à plastia valvar mitral (0% a 2%) é significativamente menor do que a da troca valvar (4% a 8%).[6] Sobrevida a longo prazo também parece ser melhor com o reparo. Esses resultados provavelmente derivam da função ventricular esquerda superior após a plastia mitral do que após a troca valvar.

Os riscos cirúrgicos de plastia mitral ou troca valvar mitral estão aumentados na presença de disfunção ventricular esquerda significativa. No entanto, séries cirúrgicas atuais demonstraram resultados excelentes com a plastia valvar mitral, mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca grave e uma FE ventricular esquerda abaixo de 20%.[18] O estado funcional desses pacientes melhorou significativamente e a necessidade de internação hospitalar para tratamento da insuficiência cardíaca foi acentuadamente reduzida. A preservação do aparelho mitral no momento da plastia é essencial para a obtenção destes resultados.

Valva aórtica

Anatomia Cirúrgica da Valva Aórtica

A valva aórtica normal é composta de três válvulas finas e flexíveis, inseridas no coração na junção da aorta com o ventrículo esquerdo. As válvulas são inseridas dentro dos três seios de Valsalva da aorta

proximal e se reúnem em três comissuras, que criam o formato de uma coroa. Em razão de as artérias coronárias se originarem partir de dois dos três seios de Valsalva, as válvulas aórticas são nomeadas segundo seus seios respectivos como válvula coronariana esquerda, válvula coronariana direita e válvula não coronariana. Existem dois pontos de referência cirúrgicos importantes. Primeiro, a comissura entre as válvulas esquerda e não coronariana está posicionada sobre a válvula anterior da valva mitral. Segundo, a comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana direita está posicionada sobre o feixe esquerdo de His. A lesão a este feixe de condução durante a operação valvar aórtica pode criar um bloqueio de ramo (Fig. 61-4).

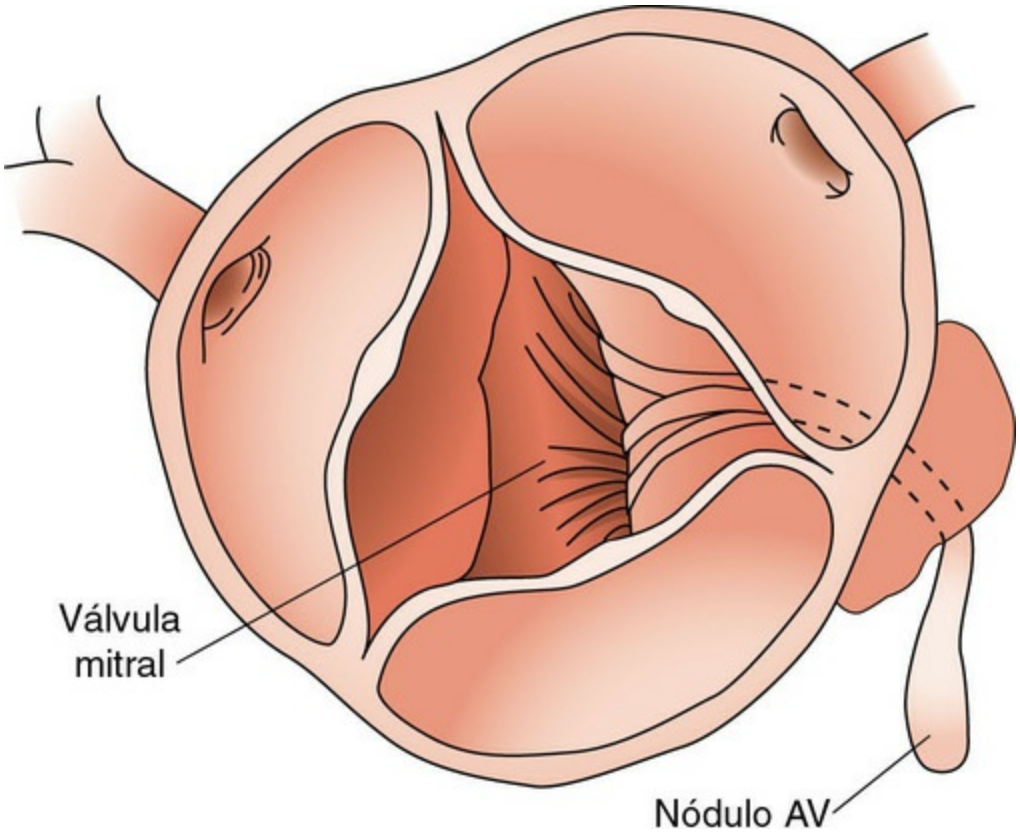


FIGURA 61-4 Anatomia cirúrgica da valva aórtica. A comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana esquerda encontra-se anterior ao feixe esquerdo de His. A lesão a este tecido de condução durante a operação valvar aórtica pode resultar em bloqueio atrioventricular. *AV*, Atrioventricular.

Estenose Aórtica

Causas

A estenose aórtica adquirida quase sempre resulta da calcificação da valva aórtica associada ao envelhecimento. Apesar de o processo ser mais frequentemente idiopático,[19] a febre reumática pode afetar a valva aórtica em um processo similar ao que ocorre na valva mitral. Na estenose aórtica reumatoide, a inflamação produz aderências e fusão das comissuras e das válvulas, com espessamentos e calcificações. A retração das válvulas muitas vezes torna estas valvas tanto regurgitantes quanto estenóticas. O processo inflamatório da febre reumática raras vezes envolve apenas a valva aórtica, em geral envolve também a valva mitral. Na estenose aórtica degenerativa idiopática ou senil, válvulas macroscopicamente normais tornam-se calcificadas como resultado do estresse das válvulas normais nos pontos de flexão, causando uma imobilidade das válvulas. Esta calcificação pode estender-se para baixo e para dentro do folheto anterior da mitral ou para cima, ao longo da aorta, ocasionalmente causando

estenose ostial coronariana.

As anormalidades valvares congênitas podem ser clinicamente significativas imediatamente após o nascimento, como ocorre nas valvas unicúspides ou nas valvas em formato de domo. Os pacientes que nascem com valva aórtica congenitamente bicúspide raramente são sintomáticos na infância, mas apresentam tendência a desenvolver estenose aórtica precocemente na idade adulta. A valva bicúspide produz um fluxo turbulento através das válvulas, acarretando fibrose, calcificação e enrijecimento. Os pacientes com valva aórtica bicúspide apresentam tendência a desenvolver estenose aórtica em idade mais precoce (quinta a sexta década de vida) do que aqueles com valva tricúspide (sétima, oitava ou nona décadas de vida; Fig. 61-5).

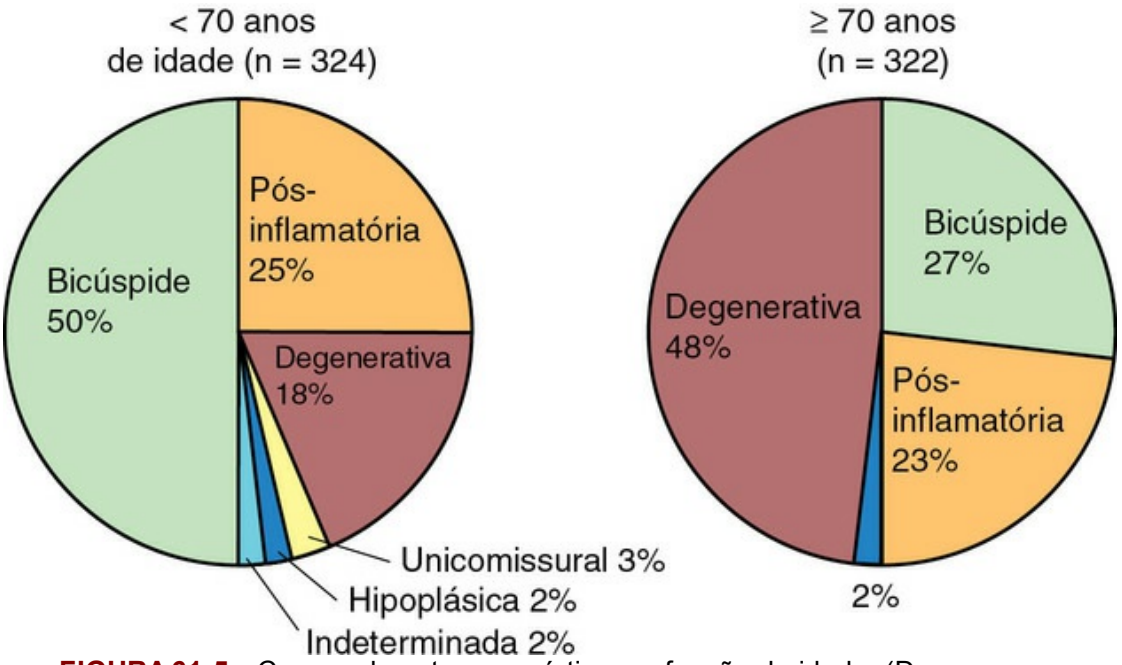


FIGURA 61-5 Causas de estenose aórtica em função da idade. (De Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 62;119–123, 1987.)

Fisiopatologia

Na estenose aórtica adquirida ocorre um estreitamento crônico e progressivo da valva aórtica. Conforme a valva se estreita, a resposta compensatória apropriada do ventrículo esquerdo é a hipertrofia. Conforme o ventrículo se hipertrofia, ele se torna mais rígido à medida que sua complacência diminui; é necessária uma maior pressão diastólica final ventricular esquerda para manter o mesmo volume de débito cardíaco. Para que seja obtida uma pressão diastólica final ventricular esquerda suficientemente alta (enchimento diastólico), o coração se torna cada vez mais dependente do *kick* atrial; a perda deste *kick*, como ocorre com a fibrilação atrial, pode resultar em declínio significativo no débito cardíaco e descompensação hemodinâmica aguda.

Apesar de a hipertrofia ventricular esquerda ser uma resposta biológica apropriada para uma pós-carga crescente, apresenta efeitos prejudiciais. Os efeitos combinados de qualquer um dos seguintes culminarão em aumento na demanda miocárdica de oxigênio: (1) maior massa ventricular esquerda; (2) complacência ventricular esquerda diminuída, resultando em maior tensão parietal ventricular; (3) maior pressão ventricular sistólica; e (4) tempo de ejeção sistólico mais longo. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo arterial coronariano fica comprometido pelo aumento da tensão parietal comprimindo os vasos e pela maior pressão diastólica ventricular esquerda, que reduz a pressão de perfusão da artéria coronária. Esses fatores contribuem para uma perfusão arterial coronariana inadequada do subendocárdio, o que acarreta isquemia crônica. Por sua vez, a isquemia crônica leva à morte celular e à fibrose.

A hipertrofia ventricular esquerda pode permitir ao coração obter um débito cardíaco normal sob

condições em repouso.[20] Para isto, porém, é necessário que exista um gradiente de pressão através da valva, e, conforme a área valvar aórtica (AVA) se torna menor, o gradiente através da valva do ventrículo esquerdo para a aorta aumenta. Esta relação de fluxo através da valva, a área da valva e o gradiente de pressão transvalvar é expressa na fórmula de Gorlin,[2] como a seguir:

$$AVA = F / (44,5 \times [\sqrt{\Delta P}])$$

em que ΔP é o gradiente pressórico médio através da valva, F é igual ao débito cardíaco (em mL/min) dividido pelo período de ejeção sistólica (em s/min), AVA é a área valvar aórtica (em cm^2) e C, uma constante empírica de orifício, 44,5.

Para o cálculo rápido, isto se simplifica para:

$$AVA = \text{Débito cardíaco} / (\sqrt{\text{Gradiente pressórico médio}})$$

A relação do fluxo através da valva aórtica e do gradiente de pressão transvalvar é mostrada na Figura 61-6. Conforme a área valvar diminui para 1 cm^2, ocorre pouca modificação no gradiente transvalvar necessário para gerar o mesmo fluxo, e os pacientes, muitas vezes, não experimentam sintomas. Com uma área valvar de 0,8 cm^2, os pacientes, invariavelmente, apresentam sintomas.

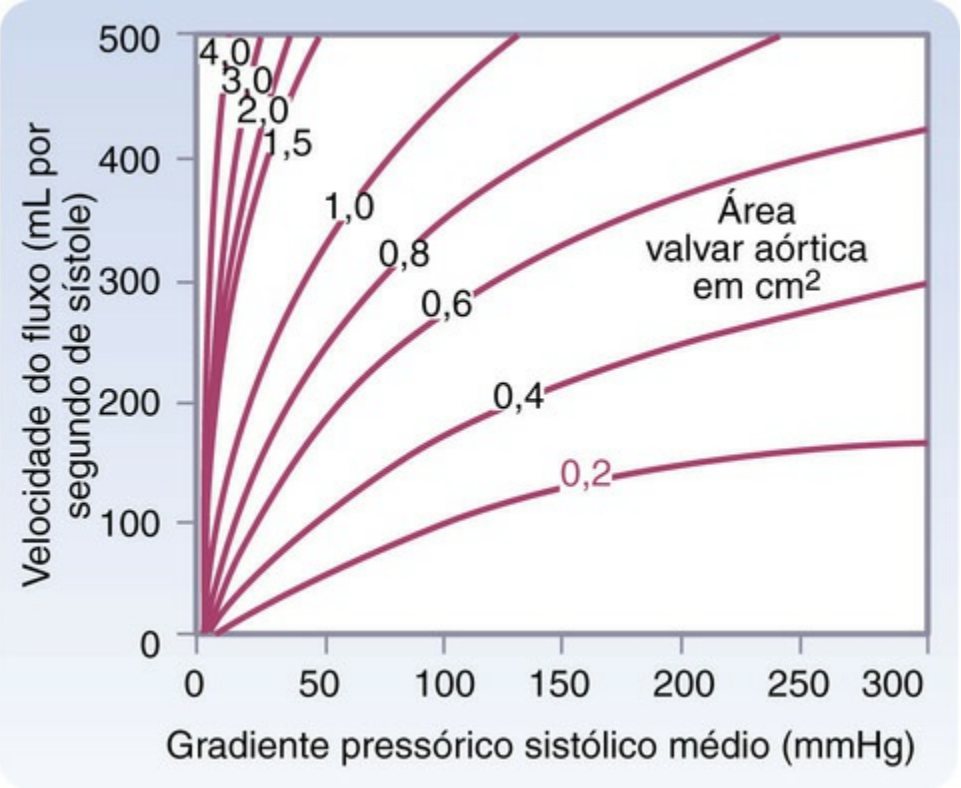


FIGURA 61-6 O gráfico ilustra a relação entre o gradiente pressórico sistólico médio através da valva aórtica e a velocidade do fluxo através da valva aórtica por segundo de sístole, conforme prevista pela fórmula de Gorlin. Conforme a área da valva é reduzida para aproximadamente 0,7 cm^2, pouco aumento no fluxo é obtido apesar de aumentos acentuados no gradiente médio, deste modo definindo a estenose aórtica "crítica". (De Hurst JW, Logue RB, Schlant RC, Wenger NK [eds]: Hurst ' s The heart: Arteries and veins, ed 3, New York, 1974, McGraw-Hill, p 811.)

Diagnóstico

Sintomas

Os sintomas clássicos de estenose aórtica são a angina, síncope e insuficiência cardíaca. Os pacientes podem não apresentar sintomas, até que a área valvar aórtica seja de cerca de 1 cm^2; isto geralmente requer anos. Quando este grau de estenose tiver sido atingido, no entanto, ela poderá estreitar-se ainda mais rapidamente, com início rápido dos sintomas e, ocasionalmente, morte súbita.

Exame Físico

A ausculta do tórax em pacientes com estenose aórtica revela um sopro sistólico melhor audível na base do coração, que se irradia para dentro das artérias carótidas; pode ser difícil de distinguir o sopro da estenose aórtica de um sopro na artéria carótida. Este sopro está associado a uma elevação lenta e prolongada no pulso arterial, chamado de *pulsus parvus et tardus.* O sopro de estenose aórtica grave é suave e de timbre alto e, frequentemente, é descrito como um sopro em "pio de gaivota".

Testes Diagnósticos

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é notável pela hipertrofia ventricular esquerda em 85% dos pacientes e pelas

evidências de aumento atrial esquerdo em 80% dos pacientes. A inversão da onda T e a depressão do segmento ST são comuns.

Radiografia de Tórax

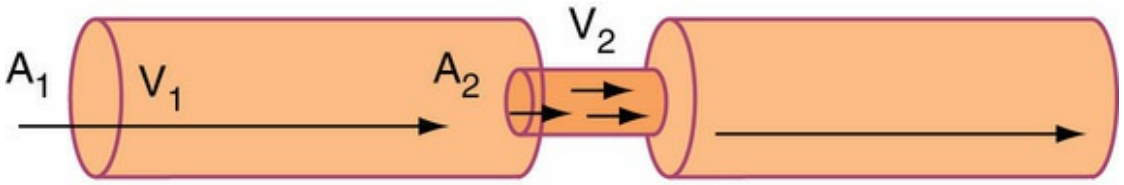
A silhueta cardíaca na radiografia de tórax quase sempre é normal, mas pode revelar dilatação pós-estenótica da aorta ascendente ou calcificação da valva aórtica. Os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca podem apresentar evidências visíveis de edema pulmonar.

Ecocardiografia

A gravidade da estenose aórtica pode ser estimada com precisão pela ecocardiografia. O gradiente transvalvar máximo pode ser calculado a partir da velocidade do sangue que atravessa a valva pela fórmula a seguir:

$$\text{Gradiente} = 4V^2$$

em que V é a velocidade sanguínea máxima medida (em m/s) através da válvula. A determinação ecocardiográfica da velocidade através da valva também pode ser usada para calcular a área valvar aórtica, usando-se a equação de continuidade (Fig. 61-7).[21]



$$A_1 \times V_1 = A_2 \times V_2$$

FIGURA 61-7 Determinação da área valvar aórtica usando a equação de continuidade. Para o fluxo sanguíneo ($A_1 \times V_1$) permanecer constante quando ele atinge uma estenose (A_2), a velocidade precisa aumentar para V_2. A determinação do aumento da velocidade para V_2 pela ultrassonografia com Doppler permite tanto o cálculo do gradiente valvar aórtico quanto a solução da equação para A_2. *A*, Área; *V*, velocidade. (De Carabello BA: Aortic stenosis. In Crawford MH [ed]: Current diagnosis and treatment in cardiology, Norwalk, Conn, 1995, Appleton & Lange, p 87.)

Cateterismo Cardíaco

Se o grau de estenose aórtica não pode ser determinado por ecocardiografia, um cateterismo cardíaco pode ser necessário para o diagnóstico. Depois de medir a pressão ventricular esquerda, um cateter pode ser puxado de volta desde o ventrículo esquerdo até a aorta para determinar o gradiente de pressão transvalvar. Pacientes com angina ou com idade superior a 50 anos devem realizar angiografia coronariana antes da operação valvar aórtica, para que seja excluída a doença arterial coronariana.

História Natural

A história natural da estenose aórtica foi relatada por Ross e Braunwald.[22] A sobrevida dos pacientes não é diminuída até que se desenvolvam sintomas, os quais estão associados à redução na área valvar aórtica dos 3 a 4 cm^2 normais para menos de 1 cm^2. Após os sintomas surgirem, a sobrevida do paciente é

limitada. Os três sintomas principais da estenose aórtica são angina, síncope e insuficiência cardíaca congestiva (Fig. 61-8). A angina quase sempre é o sintoma mais precoce, e a sobrevida média de um paciente com estenose aórtica e angina é de 4,7 anos. Quando um paciente apresenta síncope, a sobrevida é tipicamente inferior a 3 anos. Pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca têm sobrevida média de 1 a 2 anos. A insuficiência cardíaca é o sintoma de apresentação em quase um terço dos pacientes.

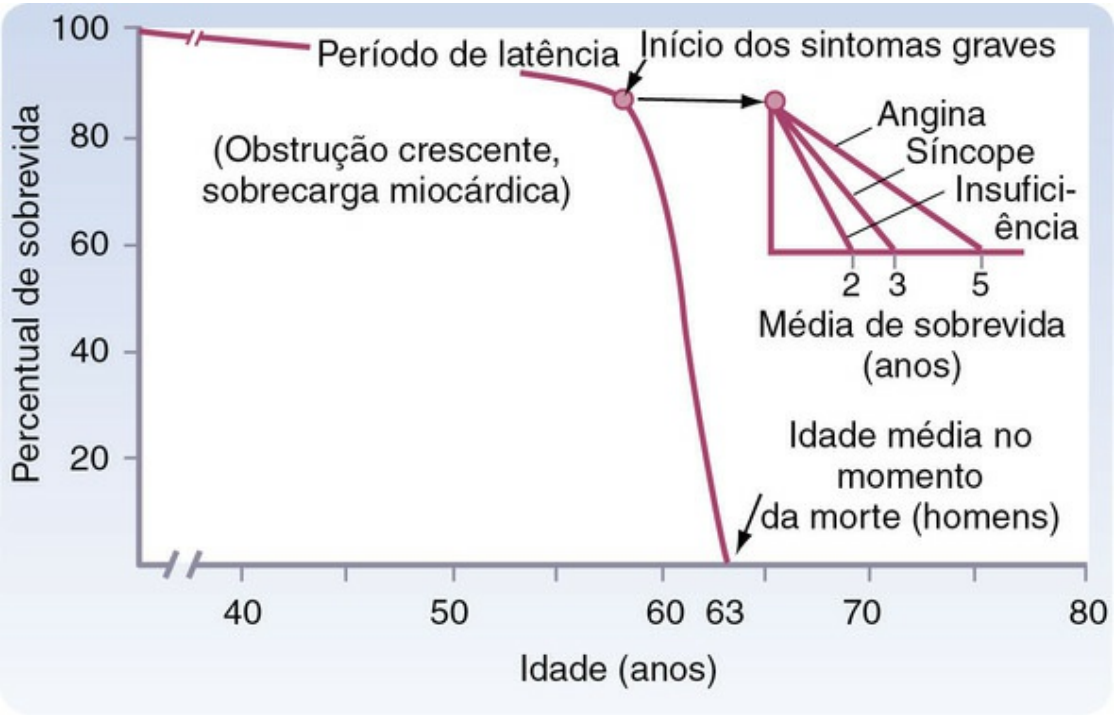


FIGURA 61-8 História natural da estenose aórtica tratada clinicamente. (De Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation 38:61 – 67, 1968.)

Tratamento

A estenose aórtica é uma obstrução mecânica ao fluxo a partir do ventrículo esquerdo. A única terapia eficaz é a troca valvar aórtica. A existência de sintomas é uma indicação para a troca valvar. A questão da troca valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica que não apresentam sintomas está menos esclarecida. Um pequeno número de pacientes assintomáticos desenvolve sintoma subitamente e pode ter morte súbita. Os investigadores concordam, porém, que nos pacientes com estenose aórtica sem sintomas, a sobrevida é excelente.[23-25] O risco de morte súbita em pacientes assintomáticos com estenose aórtica grave com um gradiente transvalvar de 50 mmHg ou superior ou uma área valvar de menos de 0,5 cm^2 é de aproximadamente 4%/ ano.[26] Em um estudo de 113 pacientes assintomáticos com estenose aórtica crítica, 38 apresentaram sintomas dentro de 2 anos. Não ocorreram mortes súbitas em 118 pacientes assintomáticos durante o acompanhamento.[25] Para que sejam mais bem identificados estes pacientes assintomáticos que apresentam probabilidade de ter sintomas, um grupo de 123 adultos (idade média de 63 anos) com estenose aórtica assintomática com um gradiente transvalvar médio inicial de 30 mmHg foi acompanhado prospectivamente. Durante o acompanhamento de 2,5 anos, não ocorreram mortes súbitas. No entanto, a estenose aórtica é uma doença progressiva. Entre os pacientes assintomáticos com uma velocidade transvalvar inicial de mais de 4 m/s (estenose aórtica grave), apenas 21% estavam vivos e sem troca valvar após 2 anos de acompanhamento.[26] Portanto, é apropriado considerar a cirurgia da valva aórtica em pacientes com doença sintomática e assintomática que apresentem evidências de descompensação ventricular esquerda ou um gradiente transvalvar de mais de 4 m/s.

Em pacientes com função ventricular preservada, a substituição valvar aórtica está associada com taxa

de mortalidade cirúrgica de 2% a 8%.[27] Os fatores de risco perioperatórios independentes incluem idade, função ventricular esquerda, classe funcional da New York Heart Association e função pulmonar. Após a substituição valvar aórtica, a taxa de sobrevida projetada em 10 anos pareada para a idade é de 80% a 85%.[28] os sintomas são aliviados em quase todos os pacientes; no entanto, a melhoria na fração de ejeção e a resolução da hipertrofia ventricular podem necessitar de meses para ocorrer. A mortalidade cirúrgica aumenta exponencialmente com a redução na fração de ejeção ventricular esquerda. A substituição valvar aórtica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva acarreta uma mortalidade de mais de 24%. Em pacientes com estenose aórtica e doença arterial coronariana, a troca valvar e a revascularização miocárdica devem ser realizadas associadamente. A mortalidade perioperatória é maior para esses pacientes quando não se faz a revascularização miocárdica concomitante.

Para os pacientes com estenose aórtica grave que não sejam candidatos a substituição valvar aórtica, a valvuloplastia aórtica percutânea por balão pode proporcionar alguma paliação da estenose aórtica. Neste procedimento, um ou dois cateteres-balão podem ser passados através do orifício aórtico e, então, inflados em um esforço de "fraturar" o cálcio que está retardando o movimento das válvulas. Os resultados imediatos revelam aumento na área valvar aórtica de apenas 50%, com uma taxa de mortalidade de 3% a 10%. Os resultados em longo prazo são ainda mais desapontadores: 30% a 35% dos pacientes apresentam recorrência dos sintomas em 6 meses, e a taxa de mortalidade é de 60% após 18 meses do procedimento.[29] Ocorrem recorrência de sintomas, morte, reestenose da valva aórtica ou uma combinação destas em mais da metade dos pacientes em 6 meses. O único papel potencial da valvuloplastia aórtica por balão pode ser nos pacientes idosos, com insuficiência cardíada descompensada devido à estenose aórtica. Nesses pacientes, mesmo um pequeno aumento no orifício da válvula aórtica pode melhorar suficientemente o débito cardíaco e a condição aguda do paciente, reduzindo de modo significativo os riscos cirúrgicos da troca substituição valvar aórtica.

Insuficiência Aórtica

Causas

Insuficiência aórtica pode resultar de doença das válvulas ou da raiz aórtica. A febre reumática pode afetar as válvulas pelo encurtamento da distância da borda livre das válvulas até o anel aórtico, em vez de levar a uma fusão comissural. Isto impede a coaptação das válvulas durante a diástole e resulta em vazamento central. As valvas aórticas bicúspides congênitas caracteristicamente acarretam estenose aórtica, mas podem tornar-se regurgitantes se uma válvula prolapsa. A endocardite pode destruir as válvulas.

A dilatação da raiz aórtica produz regurgitação aórtica, apesar da morfologia normal das válvulas, por impedir a coaptação das válvulas. A mais comum destas lesões é a ectasia anuloaórtica, uma dilatação idiopática da raiz e anel aórticos; conforme os seios de Valsalva e a aorta proximal se dilatam, a coaptação diastólica das válvulas é impedida, resultando em insuficiência valvar. De modo semelhante, a degeneração mixoide da raiz aórtica pode levar à dilatação da raiz, conforme se observa na síndrome de Marfan, na síndrome de Ehlers-Danlos e na necrose cística da média. Estas condições podem acarretar redundância das válvulas, prolapso progressivo e regurgitação. O trauma e a dissecção da parede aórtica poderão produzir regurgitação aórtica se houver perda da suspensão comissural e prolapso das válvulas.

Fisiopatologia

A valva aórtica vaza durante a diástole, o que reduz a pressão diastólica e alarga a pressão de pulso. Como o fluxo sanguíneo coronariano ocorre primariamente na diástole, a menor pressão sanguínea diastólica reduz a perfusão coronariana. Diferentemente da estenose aórtica, na qual o processo lesivo é a sobrecarga do ventrículo esquerdo, a fisiopatologia da insuficiência aórtica deriva da sobrecarga de volume ventricular esquerdo. O aumento do volume diastólico final ventricular esquerdo (pré-carga) é o resultado do enchimento ventricular através da válvula mitral e pela válvula aórtica incompetente. Os pacientes com insuficiência aórtica crônica podem ter volume diastólico ventricular esquerdo maior do que em qualquer tipo de doença cardíaca. No entanto, como a complacência do ventrículo esquerdo frequentemente está aumentada, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo pode estar ou não elevada. Com a dilatação ventricular esquerda, o volume de ejeção anterógrado normal e a fração de ejeção podem ser mantidos pelo aumento nos volumes diastólico final e sistólico final ventriculares esquerdos. De acordo com a lei de Laplace, esta dilatação ventricular esquerda aumenta a tensão parietal do ventrículo esquerdo necessária para desenvolver a pressão sistólica. Tal esforço parietal aumentado não somente

exacerba a demanda miocárdica de oxigênio, mas também inicia a hipertrofia ventricular esquerda e aumenta a massa parietal ventricular esquerda. Por fim, ocorre a fibrose miocárdica.

Com uma insuficiência aórtica bem compensada, o exercício pode ser tolerado, pois a resistência vascular periférica declina, reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo e aumentando o fluxo anterógrado efetivo. Ao mesmo tempo, a frequência cardíaca aumenta, o que encurta o tempo diastólico, deste modo diminuindo o fluxo regurgitante. No entanto, como o ventrículo acaba se descompensando, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumenta, mesmo sem elevação no volume regurgitante aórtico. O volume sistólico final aumenta conforme o volume de ejeção anterógrado declina, pois o esvaziamento ventricular fica prejudicado – o ventrículo falha.

Na insuficiência aórtica grave, um aumento na demanda miocárdica de oxigênio excede o suprimento miocárdico de oxigênio, causando isquemia apesar das artérias coronárias normais. Observa-se aumento da massa ventricular esquerda e da na tensão parietal com pressões diastólicas baixas (pressão de perfusão coronariana baixa). Consequentemente, e em particular com o exercício, quando o período diastólico encurta-se, o fluxo sanguíneo coronariano pode não satisfazer as demandas.

Diagnóstico

Sintomas

Os mecanismos compensatórios da regurgitação aórtica podem permitir que os pacientes permaneçam assintomáticos por longos períodos. Quando esses mecanismos compensatórios começam a falhar, no entanto, a disfunção ventricular esquerda torna-se manifesta e os pacientes experimentam sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas, geralmente resultado de uma elevação na pressão atrial esquerda, incluem dispneia de esforço, ortopneia e dispneia paroxística noturna. A angina noturna ocorre ocasionalmente como resultado de frequência cardíaca baixa e pressão diastólica excessivamente baixa, com um resultante baixo fluxo sanguíneo coronariano.

Exame Físico

O exame físico de pacientes com insuficiência aórtica é característico pela pressão de pulso ampla. Os pulsos periféricos elevam-se e caem abruptamente (pulso de Corrigan ou “em martelo d’água”), a cabeça pode oscilar com cada sístole (sinal de Musset) e os capilares podem ser visivelmente pulsáteis (sinal de Quincke). A ausculta revela um sopro regurgitante de alta frequência, em decrescendo. Um ruflar mesotelediastólico pode ser audível (sopro de Austin-Flint) e representa o fluxo anterógrado rápido através da valva mitral, que se fecha prematuramente como resultado de um enchimento ventricular rápido secundário à regurgitação aórtica.

Testes Diagnósticos

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax revela caracteristicamente uma silhueta cardíaca aumentada, com sombra atrial esquerda alargada e regurgitação aórtica crônica. Com a insuficiência aórtica aguda, no entanto, o tamanho do coração pode não estar aumentado.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma quase sempre é inespecífico, mas pode revelar hipertrofia ventricular esquerda e aumento atrial esquerdo.

Ecocardiografia

A ecocardiografia com Doppler é a técnica não invasiva mais precisa para confirmar o diagnóstico da regurgitação aórtica e determinar a gravidade da insuficiência aórtica. Assim como ocorre com a regurgitação mitral, a gravidade é graduada semiquantitativamente como leve, moderada ou grave.

Cateterismo Cardíaco

A gravidade da regurgitação aórtica pode ser visualizada angiograficamente no cateterismo cardíaco. Como ocorre com a ecocardiografia, a gravidade pode ser graduada subjetivamente de leve a grave.

História Natural

Devido aos mecanismos compensatórios discutidos previamente, os pacientes com insuficiência aórtica crônica podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo. Pacientes com regurgitação aórtica leve a moderada são normalmente assintomáticos e têm excelente prognóstico a longo prazo; a taxa de sobrevida em 10 anos após o diagnóstico é de aproximadamente 85% a 95%. Com regurgitação aórtica mais grave, espera-se que haja sintomas. Quando ocorrem sintomas de insuficiência cardíaca, a sobrevida é acentuadamente reduzida; quase 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca morrem dentro de 2 anos.

Tratamento

A terapia clínica para a regurgitação aórtica baseia-se em uma combinação de redução na pós-carga e em diuréticos. Demonstrou-se que a redução na pós-carga com a nifedipina retarda a necessidade de troca valvar aórtica. Uso crônico de inibidores da ECA é mais comum para a redução da pós-carga.

Os pacientes com insuficiência aórtica sintomática precisam de tratamento cirúrgico, pois o seu prognóstico, quando tratados clinicamente, é apenas de alguns poucos anos. O momento ideal para intervenção cirúrgica em pacientes com ou sem sintomas, entretanto, pode ser uma decisão clínica difícil.[30] Alguns pacientes podem ser tratados com sucesso com diuréticos e redução da pós- -carga por longos períodos. Uma disfunção sistólica ventricular esquerda irreversível significativa pode se desenvolver insidiosamente e antes que ocorram evidências clínicas de insuficiência cardíaca congestiva.

Portanto, os pacientes assintomáticos devem ser cuidadosamente acompanhados com ecocardiografia seriada para evidência de disfunção sistólica, aumentando o diâmetro ventricular esquerdo sistólico final e/ou diminuindo a fração de ejeção ventricular esquerda. A troca valvar aórtica deve ser realizada antes de o ventrículo esquerdo ter se dilatado irreversivelmente. Um diâmetro sistólico final de mais de 55 mm estimado pela ecocardiografia foi associado com disfunção ventricular esquerda irreversível, mesmo após a troca da valva aórtica,[14] de modo que a troca valvar aórtica deve ser realizada antes que o diâmetro ventricular exceda esse tamanho. Além disso, o uso do valor do volume sistólico final pode ajudar a determinar o tratamento para esses pacientes assintomáticos. Quando o volume sistólico final for menor do que 30 mL/m^2, o prognóstico após o tratamento cirúrgico será excelente. A disfunção sistólica progressiva, com volumes sistólicos finais superiores a 90 mL/m^2, tem um péssimo resultado a curto, intermediário e longo prazo. Quando a disfunção ventricular esquerda é notada em pacientes com fração de ejeção diminuída, mesmo apesar da boa tolerância ao exercício, a operação eletiva é recomendada. Tratamento clínico persistente destes pacientes irá comprometer gravemente o resultado cirúrgico e o prognóstico final.

A taxa de mortalidade associada à troca da valva aórtica devido à insuficiência aórtica é de aproximadamente 4% a 6%.[14] A sobrevida a longo prazo é uma função da função ventricular esquerda pré-operatória; resultados precoces e tardios são melhores quando a intervenção cirúrgica precede a descompensação ventricular esquerda.

Técnicas operatórias

Troca Valvar Aórtica

A incisão padrão para a substituição valvar aórtica é a esternotomia mediana. Uma vez feita a incisão, o paciente é conectado a um circuito de circulação extracorpórea pela canulação da aorta ascendente distal e do átrio direito. A proteção miocárdica é obtida pelo resfriamento tópico do miocárdio e pela cardioplegia. A maioria dos cirurgiões usa hipotermia sistêmica moderada (28° a 32 °C) durante o procedimento.

Após o coração fibrilar e ter sido feito o pinçamento aórtico, realiza-se aortotomia transversa aproximadamente a 4 cm distais à origem da artéria coronária direita. A aortotomia é estendida para a esquerda e para a direita, desta forma expondo a valva aórtica (Fig. 61-9). As válvulas aórticas nativas são excisadas, com grande cuidado para remover qualquer partícula de cálcio. Uma vez que os folhetos foram removidos, uma prótese valvar de tamanho apropriado é suturada no local. A aortotomia é fechada, reassume-se a função cardíaca e o paciente é desconectado da circulação extracorpórea.

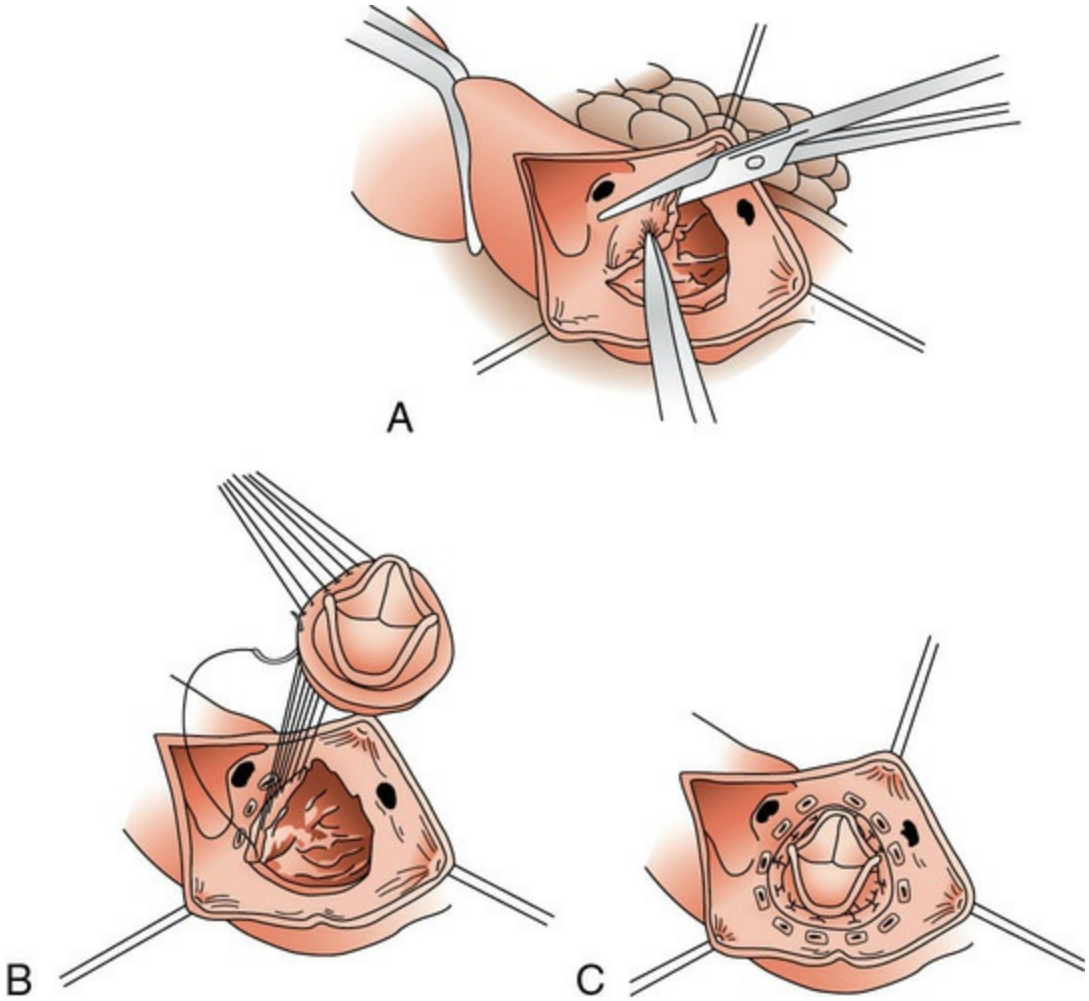


FIGURA 61-9 Troca valvar aórtica. **A**, Os folhetos lesados são excisados e a prótese valvar, suturada no local com pontos interrompidos acolchoados com feltro de Teflon **(B e C)**. (De Albertucci M, Karp RB: Prosthetic valve replacement. In Al Zaibag M, Duran CMG [eds]: Valvular heart disease. New York, 1994, Marcel Dekker, p 615.)

Troca e Plastia da Valva Mitral

A incisão padrão para a substituição valvar mitral é a esternotomia mediana, embora a toracotomia direita possa, algumas vezes, ser apropriada para as reoperações. O paciente é conectado ao tubo arterial do circuito de circulação extracorpórea pela canulação da aorta ascendente distal. A drenagem venosa para a derivação cardiopulmonar é estabelecida pela canulação das veias cavas superior e inferior (canulação bicaval). A proteção miocárdica é obtida pelo resfriamento tópico do miocárdio e pela cardioplegia. A maioria dos cirurgiões usa hipotermia sistêmica moderada (28° a 32 °C) durante o procedimento.

A exposição cirúrgica da valva mitral pode ser particularmente difícil e é obtida usando-se várias incisões diferentes sobre o coração. A incisão mais comum para expor a valva é a atriotomia esquerda executada na parede lateral direita do átrio esquerdo, logo anterior às veias pulmonares esquerdas. Uma abordagem cirúrgica alternativa à valva mitral é feita através de uma incisão no átrio direito, seguida por uma incisão através do septo interatrial, que fornece excelente exposição para o átrio esquerdo e valva mitral.

Uma vez exposta a valva mitral, ela precisa ser cuidadosamente examinada para determinar se pode ser reparada ou precisa ser trocada. Caso a válvula deva ser trocada devem ser feitos esforços para preservar o aparelho valvar mitral nativo para preservar a continuidade mecânica entre o anel da valva mitral e o ápice ventricular esquerdo. Isto geralmente é obtido imbricando-se os folhetos da valva mitral com suturas e colocando-se uma prótese valvar de tamanho apropriado dentro do anel da valva nativa (Fig. 61-10).

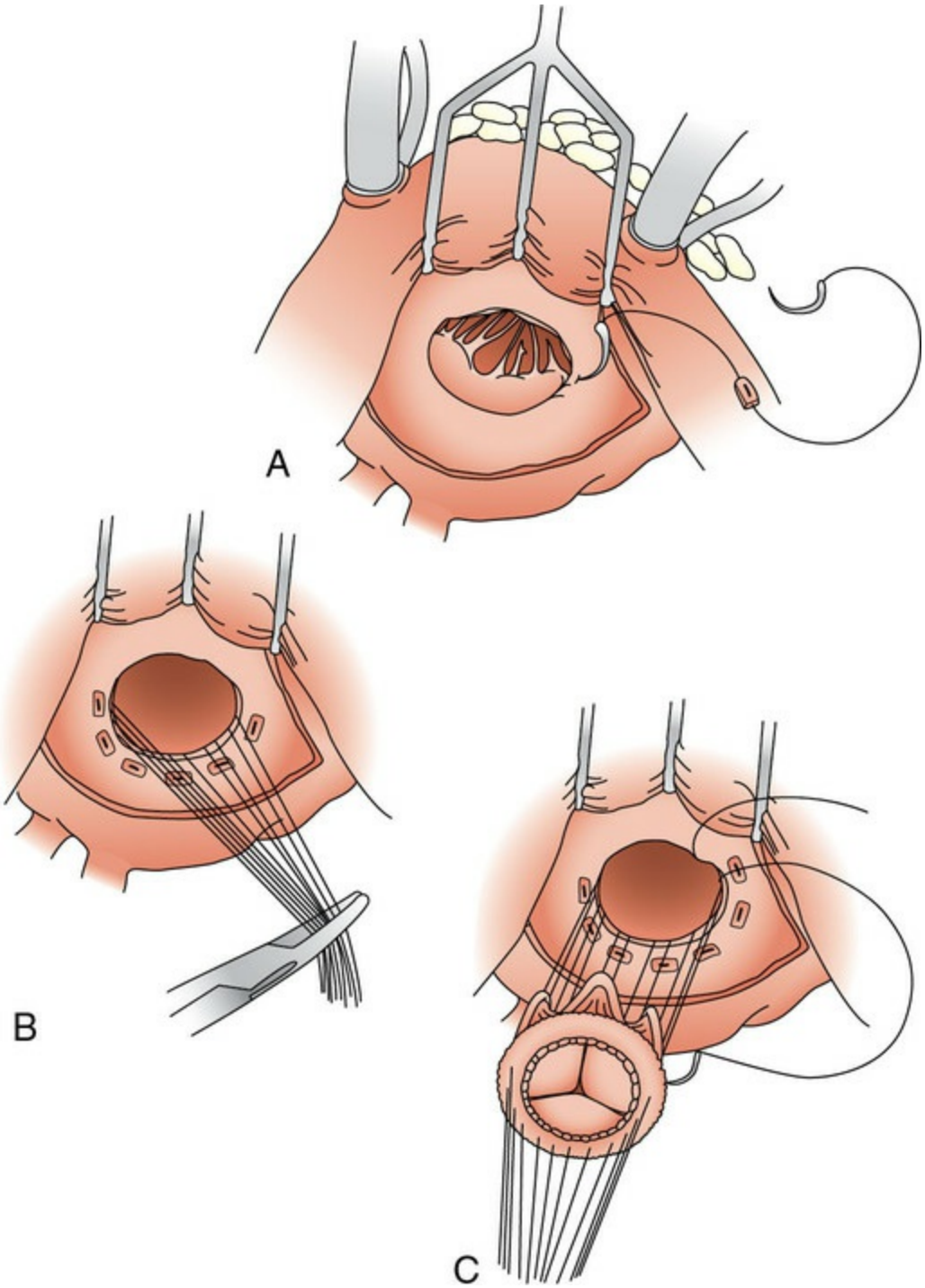


FIGURA 61-10 **A-C,** Troca valvar mitral com preservação do folheto posterior. Isto preserva a conexão anular-apical por meio das cordas tendíneas. (De Albertucci M, Karp RB. Prosthetic valve replacement. In Al Zaibag M, Duran CMG [eds]: Valvular heart disease. New York, 1994, Marcel Dekker, p 613.)

Se a válvula é reparável, várias técnicas cirúrgicas podem usadas para restabelecer a competência valvar. Na maioria dos casos, uma porção incompetente de um ou de ambos os folhetos da valva mitral precisa ser ressecada, e o folheto então é reaproximado (Fig. 61-11). No momento da plastia valvar mitral, a lesão específica responsável pela regurgitação é corrigida. Por exemplo, uma causa comum de regurgitação mitral é a presença de cordas tendíneas rotas. No momento da operação, o folheto prolapsado ou flácido conectado pela corda tendínea rota é ressecado, o folheto é reaproximado primariamente e a circunferência do anel mitral é reduzida, usando-se um anel de anuloplastia. A adequação do reparo é

avaliada sob visão direta pelo enchimento do ventrículo esquerdo com solução salina sob pressão moderada. Após o paciente ter sido desconectado da circulação extracorpórea, a determinação final sobre a competência do reparo é feita usando-se ecocardiografia transesofágica intraoperatória. A durabilidade de uma determinada plastia valvar mitral depende, em grande parte, da doença responsável pela regurgitação. No entanto, na maioria das séries, a taxa de fracasso da valvoplastia mitral para a regurgitação mitral é de menos de 1% por ano. O anel mitral invariavelmente fica dilatado nos casos cirúrgicos de regurgitação mitral, contribuindo para uma péssima coaptação dos folhetos valvares mitrais anterior e posterior durante a sístole. Para retornar o diâmetro alargado do anel mitral ao normal e reforçar o reparo do folheto, sutura-se um anel de anuloplastia ao perímetro do anel mitral.

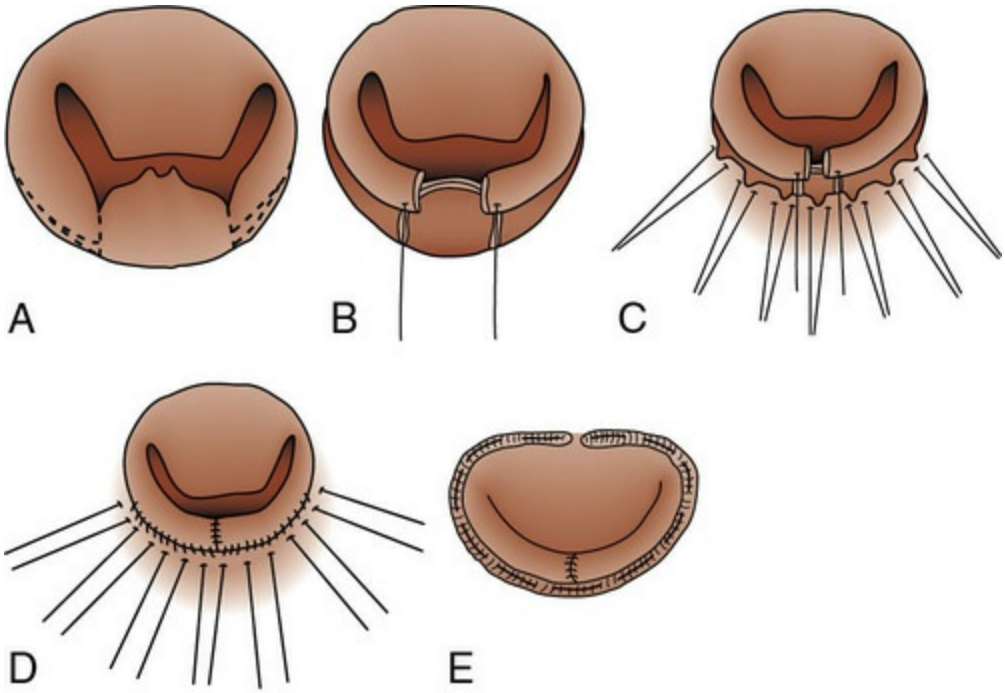


FIGURA 61-11 **A-E,** Exemplo de plastia valvar mitral. Neste exemplo, a lesão específica é um prolapso do folheto posterior. Ele é reparado mediante ressecção do segmento prolabado, reaproximações do folheto e redução da circunferência do anel mitral usando-se um anel de anuloplastia. (De Perier P, Clausnizer B, Mistarz K: Carpentier "sliding leaflet" technique for repair of mitral valve: Early results. Ann Thorac Surg 57:383 – 386, 1994.)

Resultados cirúrgicos

De acordo com o Society of Thoracic Surgeons (STS) National Cardiac Surgery Database, cerca de 100.000 operações valvulares são realizadas nos Estados Unidos anualmente.[31] A taxa de mortalidade operatória para a operação de substituição valvar é influenciada por diversas variáveis, como qual é a valva que está sendo trocada, se uma operação de revascularização miocárdica está sendo realizada durante a mesma operação e outras variáveis específicas dos pacientes.

A taxa de mortalidade cirúrgica no banco de dados da STS para a troca valvar aórtica isolada é de aproximadamente 3,2%. Por outro lado, a taxa de mortalidade operatória para a troca da valva mitral é de 5,7%, em comparação com a mortalidade operatória para o reparo da valva mitral, que é de apenas 1,6%.[32,33] Outros bancos de dados, inclusive o do New York State Department Health Cardiac Surgery Reporting System e Department de Veteran Affairs Cardiac Surgery, encontraram taxas de mortalidade similares para operações valvares cardíacas.[34]

Escolha das próteses valvares

Para a troca da valva aórtica ou mitral, existem duas escolhas principais de próteses valvares cardíacas, mecânicas e biopróteses. As biopróteses são válvulas pericárdicas suínas ou bovinas. O desempenho hemodinâmico das válvulas é semelhante. Os riscos cirúrgicos associados à troca valvar cardíaca não estão associados com a escolha da prótese.

A escolha da prótese valvar precisa ser específica para o paciente. Próteses mecânicas apresentam excelente durabilidade e terão desempenho indefinidamente, sem desintegração estrutural. No entanto, por serem trombogênicas, válvulas mecânicas obrigam o paciente ao uso de anticoagulante por toda a vida (warfarina). Logo, os pacientes com uma válvula mecânica incorrem nos riscos da anticoagulação crônica. As biopróteses não precisam de anticoagulação, mas sofrerão uma desintegração estrutural. A durabilidade de uma bioprótese é inversamente relacionada à idade do paciente quando a válvula é implantada. Se uma bioprótese se deteriora estruturalmente, o paciente necessitará de uma reoperação e de outra troca da válvula. É importante reconhecer que aproximadamente 80% de todas as trocas valvares aórticas e mitrais nos Estados Unidos são realizadas em pacientes com idade superior a 60 anos. A idade do paciente deve ser considerada, pois pode ser perigoso submeter um paciente geriátrico à anticoagulação crônica.

A sobrevida em 10 anos para pacientes após troca valvar aórtica varia de 40% a 75%, com uma média na literatura de aproximadamente 50%.[35] Na maioria das séries publicadas, o tipo de prótese não afeta a sobrevida (Fig. 61-12). Em vez disso, outros fatores específicos do paciente, como idade quando operado e a presença ou ausência de doença arterial coronariana, têm um efeito sobre a sobrevida após a troca da valva. Talvez o mais forte fator de risco específico do paciente seja a presença de insuficiência cardíaca significativa, especialmente em pacientes com estenose aórtica (Fig. 61-13). Independentemente do tipo de prótese valvar implantada, cerca de um terço dos pacientes morre de causas valva relacionadas. Uma consideração importante na escolha da prótese para qualquer paciente é compreender como o paciente individualmente pode ser afetado pela morbidade ou pela mortalidade relacionada à prótese.

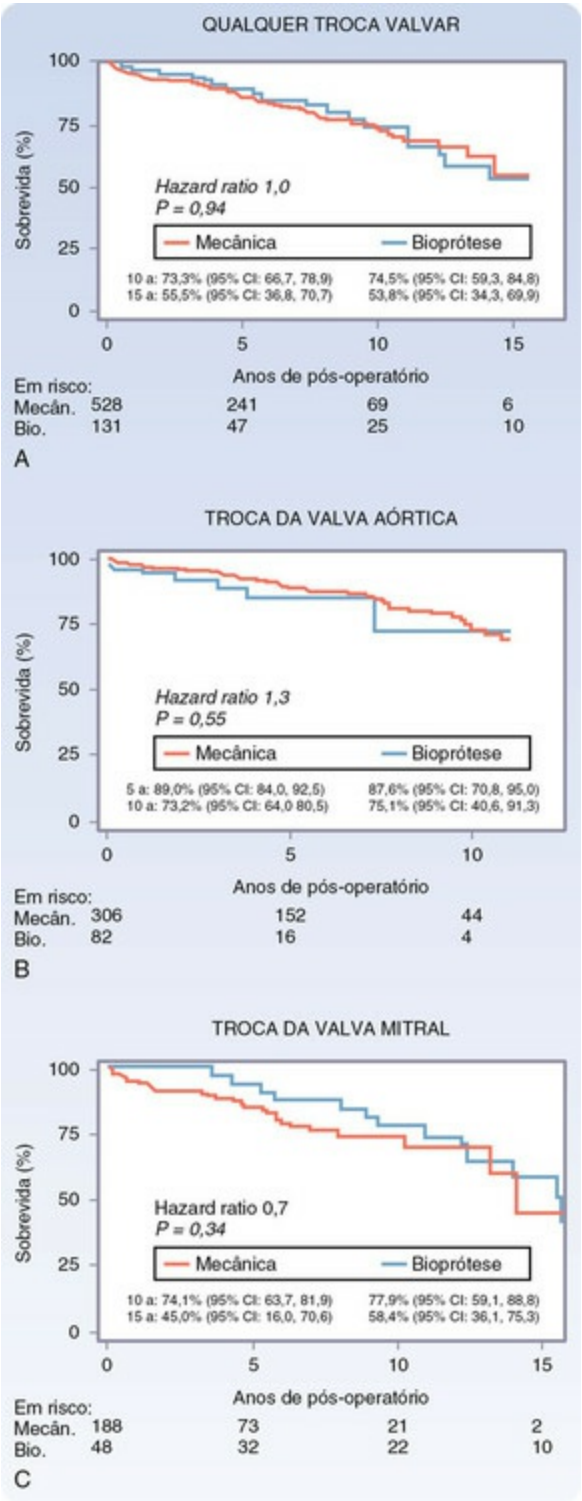


FIGURA 61-12 Sobrevida após a troca da valva aórtica não apresenta diferença entre as biopróteses e as válvulas mecânicas. (De Kulik A, Bedard P, Lam BK, et al: Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. Eur J Cardiothorac Surg 30:485 – 491, 2006.)

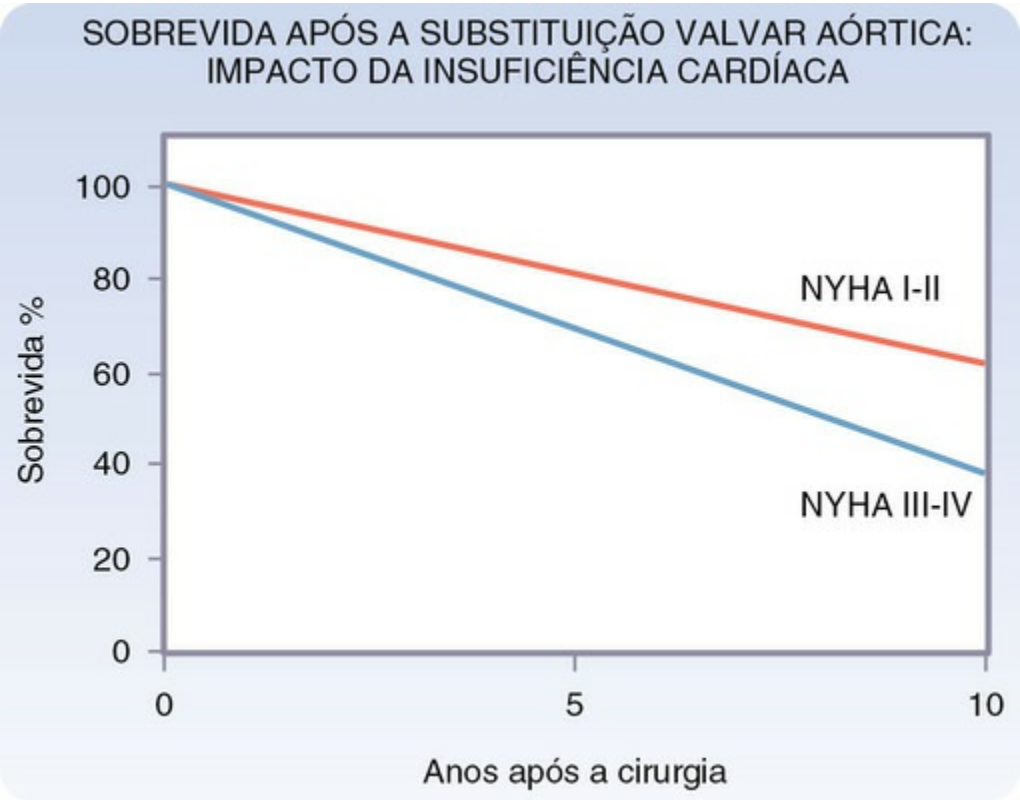


FIGURA 61-13 Sintomas de insuficiência cardíaca são uma indicação para a troca da valva aórtica. Entretanto, pacientes com sintomas da New York Heart Association (NYHA) classes III e IV têm um prognóstico muito pior do que os pacientes com sintomas de classes I e II. (De Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, et al: Survival after valve replacement for aortic stenosis: Implications for decision making. J Thorac Cardiovasc Surg 135:1270 – 1278, 2008.)

As principais causas de morte relacionada à prótese após o implante incluem tromboembolismo, reoperação, sangramento e endocardite de prótese valvar (EPV; Fig. 61-14). A principal causa de morte relacionada à prótese é o tromboembolismo. Em grande parte, em razão de as próteses mecânicas serem trombogênicas, o risco de tromboembolismo é maior com as próteses mecânicas. Em 10 anos após a troca da valva aórtica, o risco de tromboembolismo é de 20% para próteses mecânicas[36] e de 9% para as biopróteses.[37]

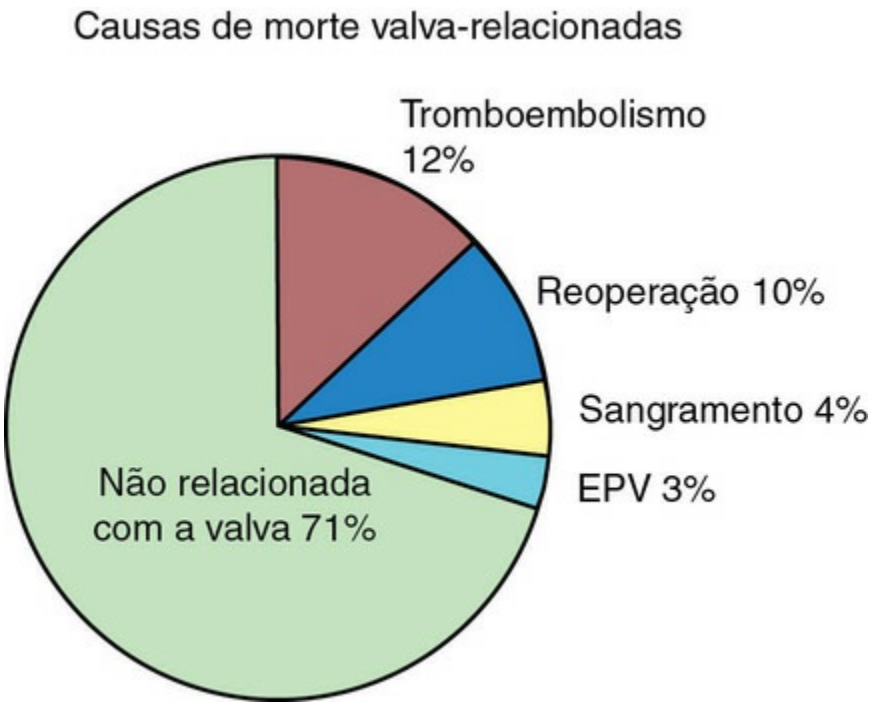


FIGURA 61-14 Causas de mortes valva-relacionadas após a operação de troca valvar. De todas as mortes após a operação valvar, 29% são relacionadas à prótese e 71% não o são. As mortes relacionadas com as próteses são atribuíveis a tromboembolismo, reoperação, sangramento e endocardite da prótese valvar (EPV).

O risco de EPV não é diferente entre as próteses mecânicas e de tecido. É de cerca de 4% ao longo de toda a vida do paciente. No entanto, se ocorrer endocardite da prótese valvar, ela estará associada a uma taxa de mortalidade de 50%.[38]

A escolha da prótese valvar deve considerar os riscos da anticoagulação (prótese mecânica) e a probabilidade e riscos de uma reoperação devido à deterioração estrutural da bioprótese. O risco de complicações hemorrágicas devido à anticoagulação crônica é de 1% a 2%/ano; 4% das mortes relacionadas com a válvula resultam de sangramento (Fig. 61-14). As biopróteses são indicadas para pacientes com contraindicações à anticoagulação por causa de sua ocupação ou condições médicas coexistentes. Da mesma maneira, pacientes clinicamente não aderentes ou cujo nível de anticoagulação não pode ser estritamente monitorado não devem receber próteses mecânicas. Das mortes relacionadas com a válvula, 10% resultam da reoperação, o que afasta alguns pacientes e médicos das biopróteses. No entanto, dados recentes demonstraram que a metodologia estatística atuarial pode superestimar a incidência de deterioração estrutural da valva. Portanto, algumas autoridades recomendam o uso de metodologia estatística real em vez de atuarial (Fig. 61-15). Infelizmente, a reoperação valvar pode não ser totalmente evitada com o uso de uma válvula mecânica. Embora uma válvula mecânica não irá falhar estruturalmente, ela pode se tornar disfuncional por outras razões. A principal causa de tal disfunção é a invaginação do tecido cicatricial para o mecanismo da prótese valvar, causando estenose ou regurgitação (Fig. 61-16). Para ajudar a equilibrar os riscos da anticoagulação e reoperação valvar, a junta de força-tarefa da American Heart Association e American College of Cardiology (ACC/AHA) forneceu diretrizes sobre a escolha da válvula. A força-tarefa recomendou que as biopróteses fossem colocadas em posição aórtica em pacientes com idade superior a 65 anos e na posição mitral em pacientes com mais de 70 anos.[14]

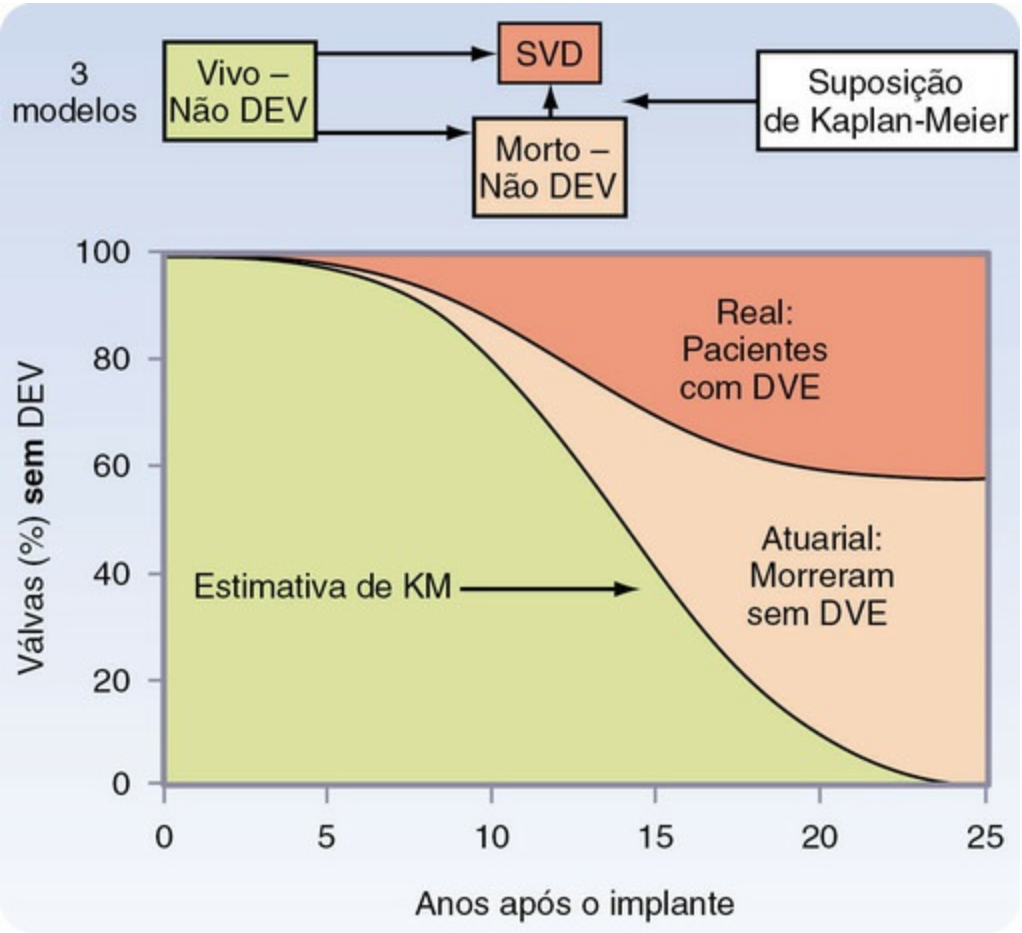


FIGURA 61-15 Análise atuarial pode superestimar a incidência de deterioração estrutural valvar (DEV). A metodologia de Kaplan-Meier usa a suposição de que os pacientes que morreram antes da DEV eventualmente teriam DEV. O grupo de pacientes no grupo é rotulado como tendo DEV virtual. (De Grunkemeier GL, Wu YX: Interpretation of nonfatal events after cardiac surgery: Actual versus actuarial reporting. J Thorac Cardiovasc Surg 122:216 – 219, 2001.)

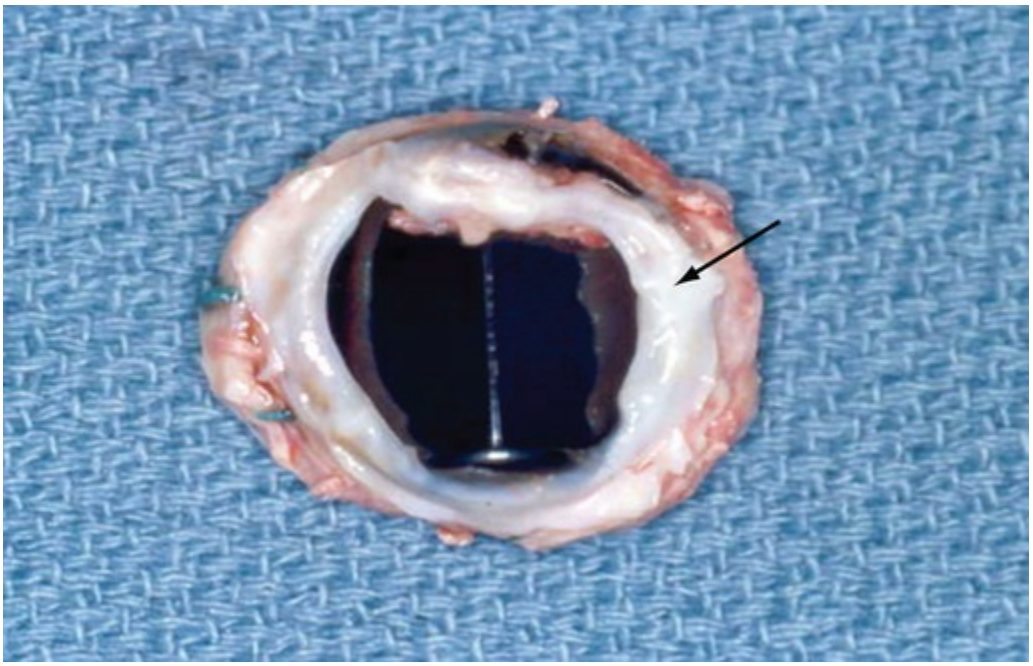


FIGURA 61-16 Embora válvulas mecânicas não falhem estruturalmente, o crescimento de tecido cicatricial (*pannus*) pode tornar uma prótese mecânica disfuncional. Nesta fotografia de uma válvula mecânica explantada, *pannus* é indicado pela *seta*.

Uma tratamento alternativo para a doença valvar aórtica em pacientes jovens é o procedimento de autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross). Inicialmente realizado por Ross, em 1967, o procedimento obteve aceitação mais ampla durante as últimas 2 décadas. O procedimento é particularmente aplicável para crianças e adultos jovens; ele não é comumente realizado em adultos mais velhos. O procedimento envolve o emprego da própria raiz pulmonar do paciente como um autoenxerto para substituir a valva e a raiz aórtica doentes. É usado um homoenxerto pulmonar criopreservado para substituir a raiz pulmonar do paciente (Fig. 61-17). Apesar de ser um procedimento tecnicamente muito exigente, a taxa de mortalidade cirúrgica associada ao procedimento de Ross é de 5% ou menos, e não é diferente da associada à substituição valvar aórtica isolada quando realizada por cirurgiões experientes. Dados de médio prazo têm sugerido uma excelente função do autoenxerto pulmonar; a necessidade de reoperação do autoenxerto é baixa durante a primeira década de pós-operatório. A durabilidade do homoenxerto pulmonar é excelente; 80% dos pacientes estão livres de disfunção do homoenxerto após 16 anos. A anticoagulação crônica não é necessária, e o risco de complicações relacionadas com a válvula é extremamente baixo.[39]

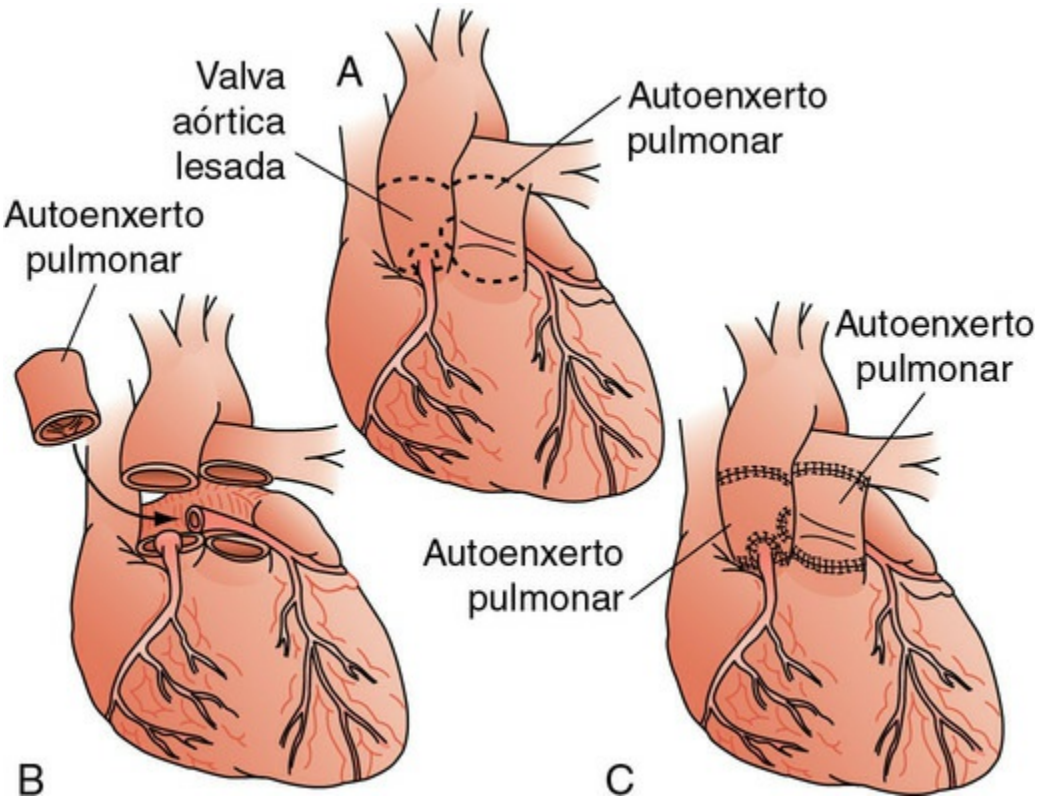


FIGURA 61-17 **A-C,** Autoenxerto pulmonar (Ross). A valva aórtica lesada e a raiz aórtica proximal são excisadas. A valva pulmonar e o tronco da artéria pulmonar (autoenxerto) são excisados e o autoenxerto é usado para substituir a raiz aórtica. Os botões de artérias coronárias são reimplantados na raiz pulmonar. Um homoenxerto é usado para reconstruir a via de saída do ventrículo direito. (De Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL, et al: Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. N Engl J Med 330:1 – 6, 1994.)

Leituras sugeridas

Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American. College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:e1–e142. *Esta é uma referência marcante que se refere a quase todos os aspectos da doença cardíaca valvular, incluindo as indicações para cirurgia.*

Carabello, B. A. Modern management of mitral stenosis. *Circulation*. 2005; 112:432–437. *Esta é uma revisão concisa do tratamento da estenose mitral.*

Gorlin, R., Gorlin, S. G. Hydraulic formula for calculation of area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951; 41:1–29. *Esse estudo forneceu a capacidade de determinar o tamanho do orifício da válvula.*

O' Brien, S. M., Shahian, D. M., Filardo, G., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2 — isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:S23–S42. *Esta é uma compilação útil de dados oriundos da maior base de dados de cirurgia cardíaca do mundo.*

Olesen, K. H. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*. 1962; 24:349–357. *Esse estudo forneceu a história natural da estenose mitral tratada clinicamente.*

Song, J. K., Kim, M. J., Yun, S. C., et al. Long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty versus open cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:103–110. *Esse estudo confirmou o papel da valvuloplastia mitral por balão como tratamento para estenose mitral*

Stewart, R. L., Chan, K. L. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5:29–35. *Esta é uma revisão abrangente do tratamento da estenose aórtica assintomática.*

Ross, J., Jr., Braunwald, E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; 38:61–67. *Este é o estudo clássico que forneceu a história natural da estenose aórtica. Ele continua a orientar a terapia atualmente.*

Referências bibliográficas

1. Westaby, S., Bosher, C. Development of surgery for valvular heart disease. In: Westaby S., Bosher C., eds. *Landmarks in cardiac surgery*. Oxford, England: Isis Medical Media, 2000.
2. Gorlin, R., Gorlin, S. G. Hydraulic formula for calculation of area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951; 41:1–29.
3. Olesen, K. H. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*. 1962; 24:349–357.
4. Carabello, B. A. Modern management of mitral stenosis. *Circulation*. 2005; 112:432–437.
5. Fawzy, M. E., Shoukri, M., Fadel, B., et al. Long-term (up to 18 years) clinical and echocardiographic results of mitral balloon valvuloplasty in 531 consecutive patients and predictors of outcome. *Cardiology*. 2009; 113:213–221.
6. Song, J. K., Kim, M. J., Yun, S. C., et al. Long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty versus open cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:103–110.
7. Solomon, N. A., Pranav, S. K., Naik, D., et al. Importance of preservation of chordal apparatus in mitral valve replacement. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4:253–261.
8. Gammie, J. S., Sheng, S., Griffith, B. P., et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:1431–1437.
9. Ruel, M., Kulik, A., Lam, B. K., et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27:425–433.
10. Rapaport, E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975; 35:221–227.
11. Buja, P., Tatantini, G., Del Bianco, F., et al. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: From paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005; 112:745–758.
12. Heikkinen, J., Biencari, F., Satta, J., et al. Quality of life after mitral valve repair. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14:722–726.
13. Bonow, R. O., Cheitlin, M. D., Crawford, M. H., Douglas, P. S. Task Force 3:Valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1334–1340.
14. Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of.the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:e1–e142.
15. Adams, D. H., Anyanwu, A. Pitfalls and limitations in measuring and interpreting the outcomes of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 13:523–529.
16. Borger, M. A., Adam, A., Murphy, P. M., et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:1153–1161.
17. Muthialu, N., Varma, S. K., Ramanathan, S., et al. Effect of chordal preservation on left ventricular function. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005; 13:233–237.
18. De Bonis, M., Lapenna, E., La Canna, G., et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: Role of the “ edge-to-edge ” technique. *Circulation*. 2005; 112:I402–I408.
19. Rahimtoola, S. H. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:427–439.
20. Anselmi, A., Lotrionte, M., Biondi-Zoccai, G. G., et al. Left ventricular hypertrophy, apoptosis, and progression to heart failure in severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005; 26:2747.
21. Schroeder, R. A., Mark, J. B. Is the valve OK or not? Immediate evaluation of a replaced aortic valve. *Anesth Analg*. 2005; 101:1288–1291.

22. Ross, J., Jr., Braunwald, E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; 38:61–67.
23. Carabello, B. A., Paulus, W. J. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373:956–966.
24. Fullerton, D. A. Aortic valve replacement. In Kaiser L.R., Kron I.L., Spray T.L., eds.: *Mastery of cardiothoracic surgery*, ed 2, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
25. Awais, M., Bach, D. S. Exercise stress testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2009; 18:235–238.
26. Baumgartner, H., Otto, C. M. Aortic stenosis severity: Do we need a new concept? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1012–1013.
27. Stewart, R. L., Chan, K. L. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5:29–35.
28. Puvimanasinghe, J. P., Takkenberg, J. J., Edwards, M. B., et al. Comparison of outcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation. *Heart*. 2004; 90:1172–1178.
29. Andrus, B. W., O'Rourke, D. J. Percutaneous and surgical treatment of aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4:203–920.
30. Stout, K. K., Verrier, E. D. Acute valvular regurgitation. *Circulation*. 2009; 119:3232–3241.
31. O' Brien, S. M., Shahian, D. M., Filardo, G., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2 — isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:S23–S42.
32. Welke, K. F., Peterson, E. D., Vaughan-Sarrazin, M. S., et al. Comparison of cardiac surgery volumes and mortality rates between the Society of Thoracic Surgeons and Medicare databases from 1993 through 2001. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84:1538–1546.
33. Rankin, J. S., Burrichter, C. A., Walton-Shirley, M. K., et al. Trends in mitral valve surgery: A single practice experience. *J Heart Valve Dis*. 2009; 18:359–366.
34. Hannan, E. L., Samadashvili, Z., Lahey, S. J., et al. Aortic valve replacement for patients with severe aortic stenosis: Risk factors and their impact on 30-month mortality. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:1741–1749.
35. Kulik, A., B é dard, P., Lam, B. K., et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30:485–491.
36. Takahashi, T., Hasegawa, Y., Ohshima, K., et al. Long-term follow-up after aortic valve replacement with a small aortic prosthesis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11:245–248.
37. Mistiaen, W., Van Cauwelaert, P., Muylaert, P., et al. Thromboembolic events after aortic valve replacement in elderly patients with a Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127:1166–1170.
38. Mahesh, B., Angelini, G., Caputo, M., et al. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80:1151–1158.
39. Takkenberg, J. J., Klieverik, L. M., Schoof, P. H., et al. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119:222–228.

SEÇÃO 12

Vascular

OUTLINE

Capítulo 62: A aorta

Capítulo 63: Doença oclusiva arterial periférica

Capítulo 64: Trauma vascular

Capítulo 65: Doença venosa

Capítulo 66: Linfáticos

CAPÍTULO 62

A aorta

Margaret C. Tracci and Kenneth J. Cherry, Jr.

DOENÇA ANEURISMÁTICA
DOENÇA OCLUSIVA AORTOILÍACA
DISSECÇÃO AÓRTICA

A discussão da aorta é um tópico amplo, compreendendo o diagnóstico e o tratamento de aneurismas, doença oclusiva e dissecções da aorta torácica e abdominal. Nas duas décadas passadas, o tratamento endovascular proporcionou uma abordagem, frequentemente, com menos morbidade para cada uma dessas entidades nosológicas. A rápida adoção de técnicas e tecnologias endovasculares tem revolucionado o tratamento da doença da aorta. O reparo endovascular dos aneurismas de aorta abdominal (REVA) é atualmente mais realizado do que a cirurgia aberta. O reparo endovascular de aneurismas da aorta torácica (REVAT) é, atualmente, a primeira opção para o tratamento. O novo protocolo do Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC III) recomenda a terapia endovascular como a primeira opção para quase todos os graus de doença oclusiva aortoilíaca (DOAI).

Tentamos tornar este capítulo relevante para os residentes de cirurgia geral em treinamento na segunda década do século XXI, com atenção particular para o fato de que, com o aumento da terapia endovascular, o uso de técnicas reconstrutoras abertas para aorta abdominal e torácica declinou notavelmente. Por todo o país, os residentes de cirurgia geral e vascular agora obtêm menos experiência no tratamento da doença aórtica com cirurgia aberta. Somente alguns centros ainda oferecem rica experiência em cirurgias abertas da aorta e, em particular, dos casos mais complexos. No entanto, o domínio da cirurgia aberta da aorta continua a ser uma necessidade. Calcificações, envolvimento de vasos viscerais, infecções, trauma, artérias de acesso de pequeno diâmetro e falência de endopróteses podem levar à necessidade de reconstrução aberta. O treinamento necessário para adquirir experiência na cirurgia de aorta está mudando. Acreditamos que essas mudanças permitirão não só a manutenção dos padrões atuais com respeito às habilidades cirúrgicas e desfechos, porém também que futuras gerações continuem a realizar avanços no estado da arte da cirurgia vascular.*

Doença aneurismática

Os aneurismas são definidos como o aumento no tamanho em mais de 50% do diâmetro arterial normal, podendo ocorrer em qualquer região da aorta, da raiz até a bifurcação. Apesar de muitos aneurismas não rotos serem assintomáticos, vários fatores de risco para o desenvolvimento, expansão e ruptura dos aneurismas de aorta abdominal (AAA) têm sido identificados (Tabela 62-1). Os fatores de risco para desenvolvimento de um AAA incluem idade, gênero masculino, histórico familiar, uso de tabaco, hipertensão, hiperlipidemia e peso. O desenvolvimento de aneurisma também está associado com a presença de desordens do tecido conjuntivo, com síndrome de Marfan e doença aterosclerótica ou aórtica concomitantes.[1–11] O surgimento de aneurisma da aorta está associado com fatores que resultam no enfraquecimento da parede arterial e no aumento das forças hemodinâmicas locais. Eles podem incluir condições hereditárias, como síndrome de Marfan, aneurisma familiar da aorta torácica, dissecção (DAAT) e manifestação vascular da síndrome de Ehlers-Danlos. Existem também entidades menos definidas que contribuem para a incidência significativamente elevada em pacientes com história familiar de aneurisma. Os fatores que contribuem para a degradação do colágeno e da elastina também estão

associados com doença aneurismática; pesquisas nessa área têm focado o papel da matriz metaloproteinase (MMP) e outros mediadores de tecido com função de enzima. A resposta imune também tem sido implicada na fisiopatologia da formação aneurismática.[12]

Tabela 62-1

Fatores de Risco para Desenvolvimento, Expansão e Ruptura de Aneurisma

SINTOMA	FATORES DE RISCO
Desenvolvimento de AAA	Tabagismo
	Hipercolesterolemia
	Hipertensão arterial sistêmica
	Gênero masculino
	História familiar (predominância masculina)
Expansão de AAA	Idade avançada
	Doença cardíaca severa
	Acidente vascular encefálico prévio
	Tabagismo
	Transplante cardíaco ou renal
Ruptura de AAA	Gênero feminino
	↓VEF_1
	Grande diâmetro do AAA
	Pressão arterial média elevada
	Tabagismo (tempo de consumo ≫ quantidade)
	Transplante cardíaco ou renal
	Estresse na parede do aneurisma — relação crítica entre o estresse e a resistência da parede do aneurisma

Adaptada de Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al: The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. J Vasc Surg 50: S2-S49, 2009.

Diagnóstico

Um aneurisma de aorta abdominal pode ser detectado no exame físico com a palpação de massa pulsátil, mais comumente supraumbilical e na linha mediana. A localização pode, entretanto, ser variável, pois a tortuosidade da aorta pode desenhar a massa palpável lateral e/ou infraumbilical. A sensibilidade do exame físico é, como esperado, dependente do tamanho do aneurisma e do biotipo do paciente.[1]

A detecção e a caracterização dos aneurismas podem ser muito auxiliadas pelas modernas técnicas de imagem. A ultrassonografia tem mostrado sensibilidade e especificidade excelentes (Fig. 62-1).[1] A ultrassonografia pode ser limitada pelo biotipo do paciente e presença de gases intestinais. É um excelente método de triagem, pois evita as complicações associadas com exames invasivos, radiação e meio de contraste. Também deve ser lembrado que a ultrassonografia não é o método ideal para detecção de ruptura, pois não mostra imagens de todas as porções da parede da aorta, e o estado pós-prandial de pacientes examinados de emergência pode adicionalmente excluir a aquisição de imagem de boa qualidade. Tem sido estimado que a ultrassonografia possa falhar em detectar mais de 50% de rupturas de aneurisma.

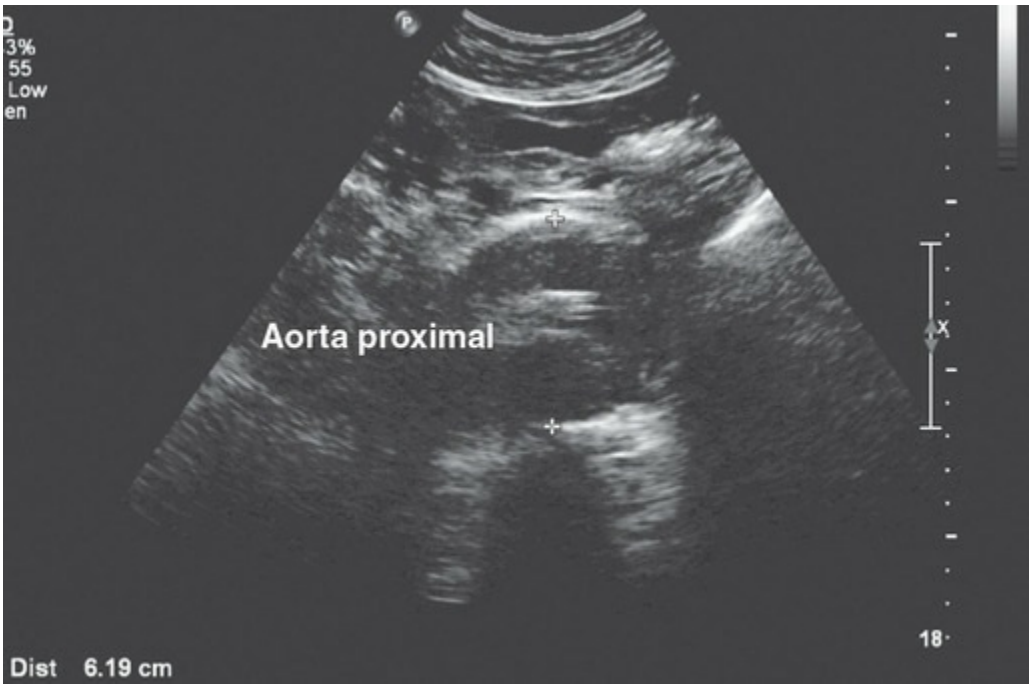


FIGURA 62-1 Escala cinza para imagem ultrassonográfica de corte transverso de um aneurisma aórtico infrarrenal medindo 6,19 cm no diâmetro anteroposterior máximo.

A tomografia computadorizada (TC) proporciona excelente imagem de AAA, com maior reprodutibilidade das medidas do diâmetro do que a ultrassonografia.[1] A TC, particularmente com o uso coadjuvante de contraste iodado para realizar angiotomografia (ATC), proporciona riqueza de informação anatômica, detecta calcificação do vaso, trombos e doença arterial oclusiva concomitante, permite a reconstrução multiplanar e tridimensional, e análise para planejamento cirúrgico (Fig. 62-2). As desvantagens incluem substancial exposição radioativa, particularmente no caso de exames seriados e do uso de meio de contraste iodado em população com elevada incidência de doença renal como comorbidade.

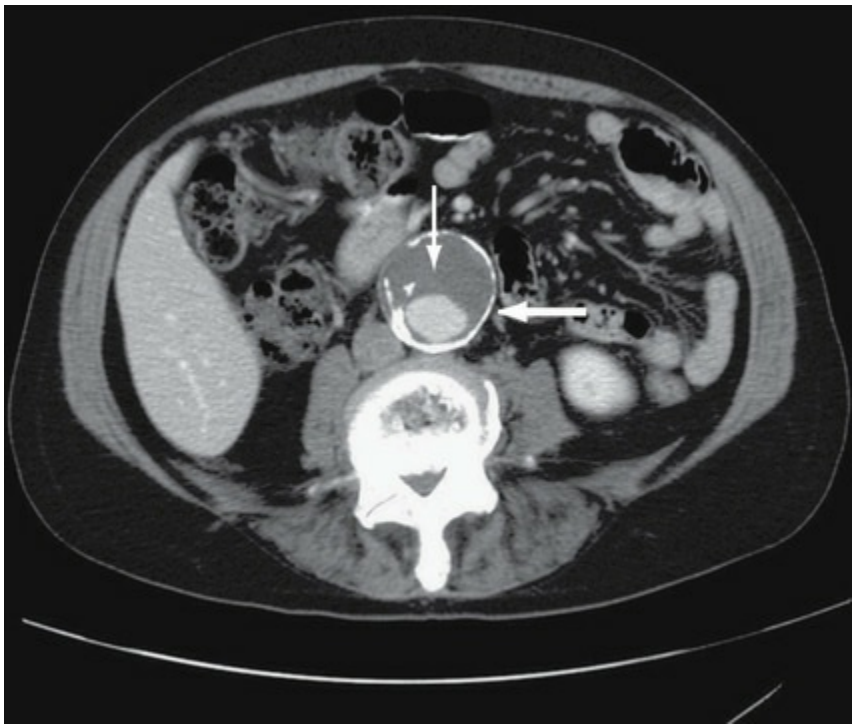


FIGURA 62-2 Imagem em plano axial de ATC de um aneurisma aórtico abdominal infrarrenal demonstrando a parede aórtica com calcificação (*seta grossa*) e trombo intraluminal (*seta fina*).

A imagem da ressonância magnética (RM) e a angiorressonância magnética (ARM) são semelhantes à TC, na sensibilidade para detecção de AAA (Fig. 62-3). Diferentemente da TC, a ARM não mostra calcificação da parede aórtica, o que pode ser importante no planejamento cirúrgico. Apesar de o exame não necessitar do uso de contraste iodado, a ARM utiliza gadolínio, que tem sido associado com desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes com taxa de filtração glomerular baixa (TFG). A capacidade para adquirir imagens dinâmicas quando sincronizada com o ciclo cardíaco pode, finalmente, comprovar sua utilidade clínica.[13]

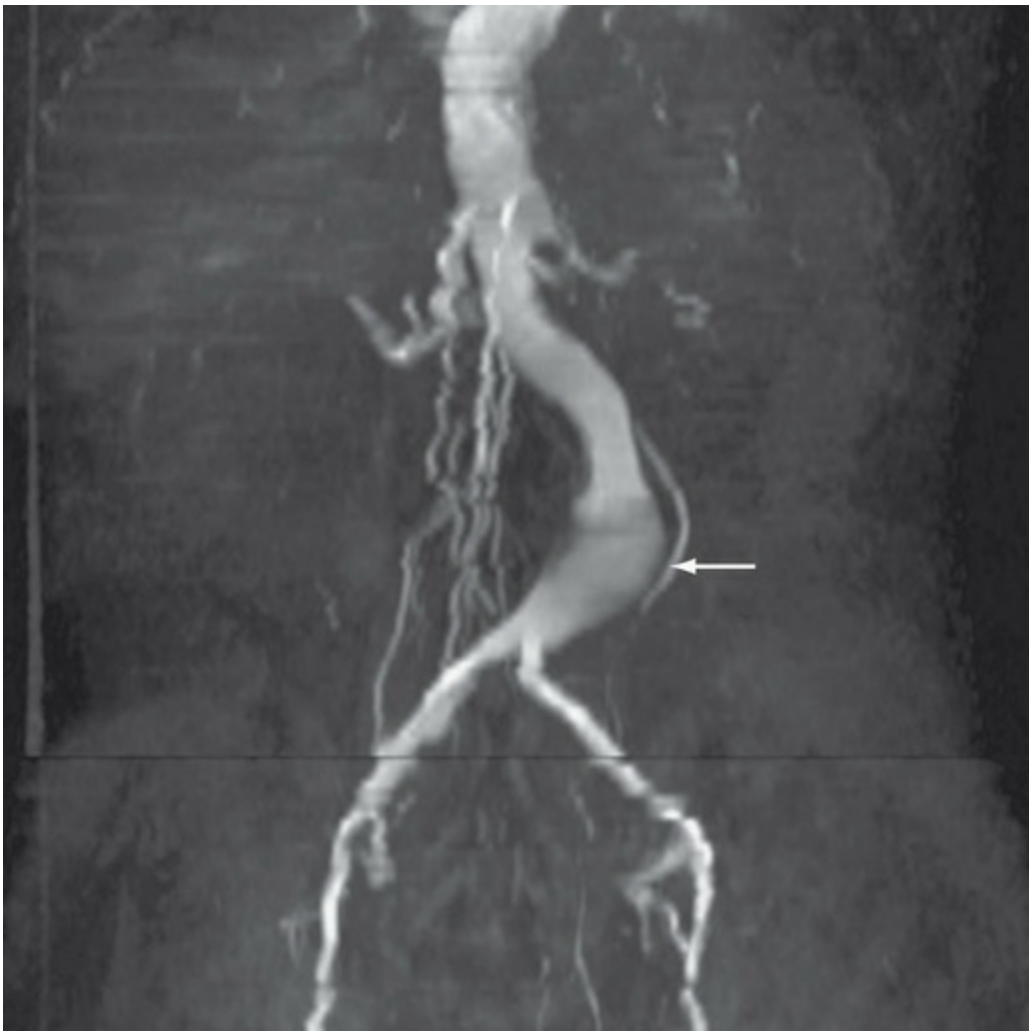


FIGURA 62-3 Vista coronal de ARM de um aneurisma infrarrenal (*seta*).

Risco de Ruptura

Os protocolos para observação e tratamento de AAA são baseados nos dados considerados como fatores de risco para ruptura. Os fatores de risco para ruptura publicados incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo, AAA de grande diâmetro, gênero feminino, transplante cardíaco ou renal e determinados padrões de estresse da parede.[1,14–23] Um substituto mais amplamente adotado para risco de ruptura é o corte transversal máximo do diâmetro aneurismático (Tabela 62-2).

Tabela 62-2

Risco para Ruptura Anual Estimado

DIÂMETRO DO AAA (cm)	RISCO DE RUPTURA (%/ano)
<4	0
4-5	0,5-5
5-6	3-15
6-7	10-20
4-8	20-40
>8	30-50

Adaptada de Brewster DC, Cronenwett JL, Hallet JW Jr et al: Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 37:1106-1117, 2003.

Além disso, apesar de relativa escassez de dados da história natural em relação à taxa de crescimento e ruptura, a maioria dos médicos incorporou em sua prática o conceito de taxa de crescimento como fator de risco para ruptura. Nesse caso, uma taxa de crescimento acima de 5-7 mm/seis meses ou mais que 1 cm/um ano tem sido amplamente adotada como condição para intervenção cirúrgica, independentemente do tamanho do aneurisma. É importante notar que o tamanho é um preditor imperfeito do risco de ruptura porque, em estudos de autopsia, descobriram a evidência de ruptura em mais de 12% de aneurismas com menos de 5 cm de diâmetro.[24] Existem vários modelos de investigação que tentam quantificar o risco de ruptura com base nos cálculos do estresse da parede ou a combinação dos múltiplos fatores que se acredita contribuir no aumento do estresse da parede e/ou na diminuição de sua resistência.

Recomendações para Triagem e Observação

As recomendações para triagem de AAA são baseadas na sensibilidade e especificidade da ultrassonografia de triagem, na determinação adequada dos exames de triagem com base em variada seleção de critérios relacionados a fatores de risco e custo. Uma grande e recente compilação de recomendações baseadas em evidência para triagem e observação de aneurismas de aorta abdominal tem sido proporcionada por protocolos práticos desenvolvidos pelo Clinical Practice Council of the Society for Vascular Surgery (SVS).[1] O comitê da SVS encarregado da revisão dos dados disponíveis para triagem recomendou fortemente um exame de triagem para todos os homens com 65 anos de idade ou mais ou homens com 55 anos de idade ou mais com história familiar de AAA. A triagem de mulheres é também fortemente recomendada para aquelas com 65 anos de idade ou mais com história familiar de AAA ou história de tabagismo. A base de evidência dessas recomendações foi considerada por ser forte no primeiro caso e moderada no seguinte. A US Preventive Services Task Force considerou recomendação mais limitada para um exame de triagem para homens entre 65-75 anos de idade que têm história de tabagismo.[25] É importante notar que as seguradoras de saúde podem não concordar com essas recomendações no momento do repasse financeiro. O Medicare, por exemplo, com o resultado do Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAVE) atua cobrindo a triagem para populações selecionadas (homens com história de tabagismo e homens e mulheres com história familiar de AAA), mas somente como parte da avaliação inicial do exame físico do Medicare.

Uma vez detectado o aneurisma, o SVS Clinical Practice Council recomenda intervalos adicionais para triagem conforme a seguir, com base no tamanho do aneurisma (diâmetro aórtico externo máximo) e risco de ruptura associado[1]:

- Menos que 2,6 cm: não recomenda triagem adicional
- 2,6-2,9 cm: reexaminar em cinco anos
- 3,0-3,4 cm: reexaminar em três anos
- 3,5-4,4 cm: reexaminar em 12 meses
- 4,5-5,4 cm: reexaminar em seis meses

Tratamento

Terapia Medicamentosa

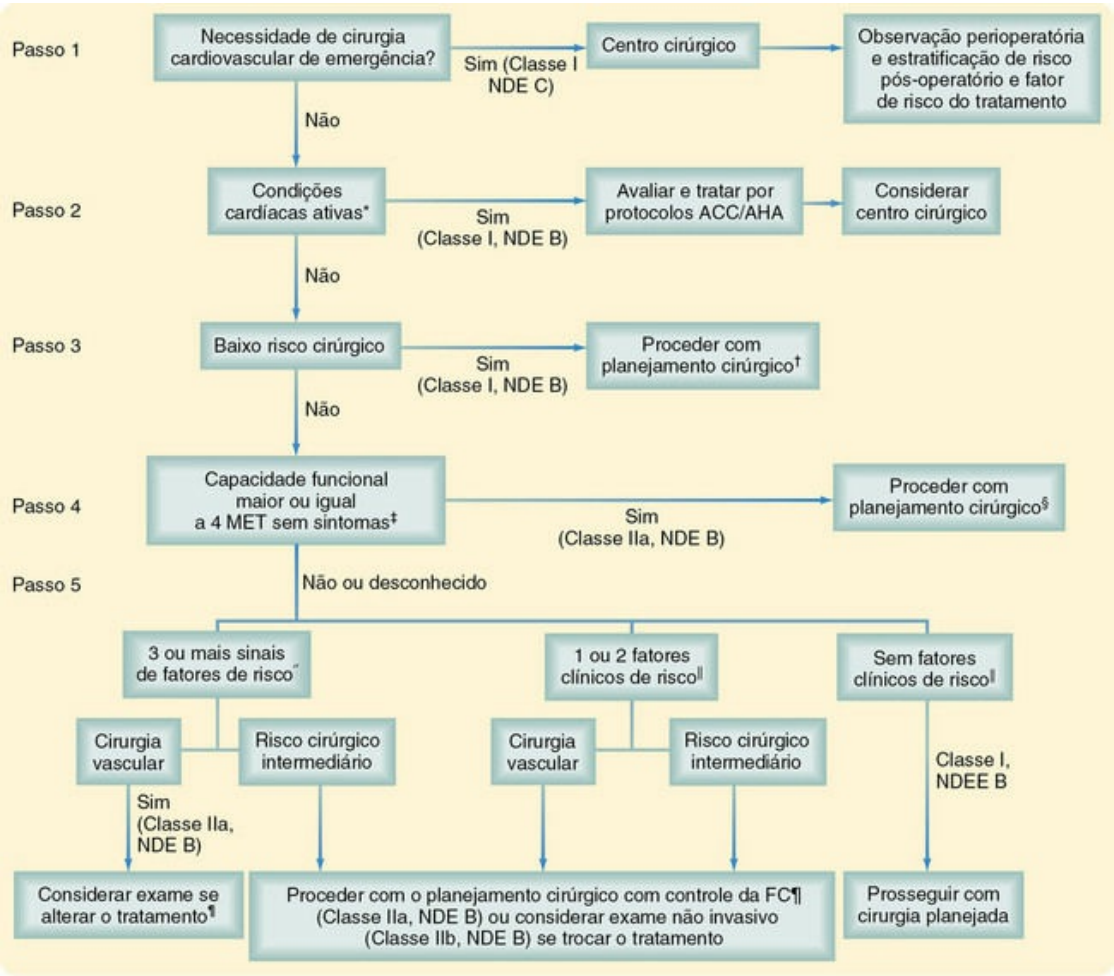
Uma vez diagnosticado um aneurima, podem ser adotadas medidas para otimizar o regime terapêutico do paciente e, potencialmente, minimizar o índice de expansão do aneurisma e de ruptura. Como observado, o tabagismo usual tem sido associado com taxa aumentada de expansão aneurismática. A parada do tabagismo pode também beneficiar, no que diz respeito à morbidade e mortalidade perioperatória, o aneurisma que necessita de reparo. O controle da pressão sanguínea e do índice de aumento da pressão ventricular esquerda (dP/dT) tem sido proposto como importante minimizador do estresse da parede, que pode contribuir para diminuir a expansão ou ruptura do aneurisma. Entretanto, estudos sobre uso de betabloqueadores, como propranolol, para alcançar esses objetivos falharam em mostrar algum efeito sobre a expansão aneurismática. Mais recentemente, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), estatinas e antibióticos (p. ex., doxiclina) têm sido associados com taxa diminuída de expansão.[26]

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é, geralmente, recomendado para aneurismas com mais de 5,5 cm de diâmetro máximo, aqueles que apresentam mais de 5 mm de crescimento em seis meses ou mais de 1 cm em um ano, e aneurisma com anatomia mais sacular do que fusiforme. Entretanto, significativa diferença entre gêneros na história natural de AAA tem emergido, com pesquisas sugerindo que, apesar de as mulheres desenvolverem aneurisma, muitas vezes menos frequentemente que os homens, a prevalência de aneurisma aumenta profundamente com o envelhecimento nas mulheres. Além disso, existe evidência de que o aneurisma em mulheres exiba crescimento mais rápido e ruptura com tamanhos menores (diâmetro médio de 5 cm em mulheres *versus* 6 cm nos homens).[27]

Avaliação Pré-operatória

A avaliação pré-operatória de pacientes com AAA compreende planejamento cirúrgico, como também a identificação e o manejo das comorbidades clínicas importantes, como doença das artérias coronárias (DAC), insuficiência renal, doença arterial periférica oclusiva, diabetes e doença pulmonar obstrutiva. Como a DAC é a causa primária de mortalidade após reparo aberto ou endovascular de AAA, muita atenção tem sido focada na avaliação pré-operatória e no manejo da comorbidade da DAC. Os princípios norteadores dessa avaliação têm sido, tradicionalmente, a identificação da informação que alterará o manejo e a instituição de terapêutica que melhorará a mortalidade relacionada com doença cardíaca. Em 2007, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) publicaram protocolos relacionados à avaliação cardíaca pré-operatória de pacientes submetidos a cirurgia vascular não cardíaca.[28] Esses protocolos estratificam os pacientes de acordo com a presença ou ausência de doença cardíaca sintomática, presença de fatores de risco clínicos significativos (p. ex., angina leve, infarto agudo do miocárdio prévio [IAM], insuficiência cardíaca congestiva compensada [ICC], diabetes melito, insuficiência renal) e o nível, quantificado como equivalente metabólico (MET) da capacidade funcional do paciente. Todos os pacientes devem ser avaliados com eletrocardiograma (ECG) de repouso. O ecocardiograma pode ser utilizado para avaliar a função cardíaca daqueles com história de insuficiência cardíaca ou dispneia. A decisão para proceder com o exame não invasivo em pacientes sem sintomas de doença cardíaca ativa deve ser baseada na capacidade funcional do paciente e na presença de três ou mais fatores de risco adicionais. A angiografia coronariana deve ser considerada para pacientes com evidência de doença cardíaca ativa baseada nas questões de triagem ou evidência de isquemia no exame não invasivo sob estresse. A terapêutica médica coadjuvante pode também servir para reduzir o risco de eventos cardíacos perioperatórios. O uso de betabloqueadores, estatina e aspirina é amplamente aceito; existe também evidência que sustenta o uso de outros anti-hipertensivos durante esse período (Fig. 62-4).[1]



*Veja Tabela 2 para condições clínicas ativas.
†Veja as recomendações para Classe III na Seção 5.2.3, Exame Não invasivo sob estresse.
‡Veja Tabela 3 para nível equivalente de MET estimado.
§Exame não invasivo pode ser considerado antes da cirurgia em pacientes específicos com fatores de risco se puder servir para alterar o tratamento.
‖Fatores clínicos de risco, incluindo doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca prévia ou compensada, diabetes melito, insuficiência renal e doença cerebrovascular.
¶Considerar uso de betabloqueador no perioperatório (Tabela 12) para populações nas quais tem sido demonstrada redução na morbidade/mortalidade cardíaca.
ACC/AHA indica American College of Cardiology/American Heart Association; FC, frequência cardíaca; NDE, nível de evidência; MET, equivalente metabólico.

FIGURA 62-4 Avaliação cardíaca e algoritmo de cuidado para cirurgia não cardíaca baseados nas condições clínicas mórbidas, doença cardiovascular conhecida ou fatores cardíacos de risco para pacientes com 50 anos de idade ou mais idosos. (De Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writting Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery]: Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116: e 418- e-499, 2007.)

A insuficiência renal relacionada à doença renovascular ou renal clínica é um fator de risco bem estabelecido para morbidade e mortalidade no período pós-operatório do AAA. A coexistência de doença

arterial renal oclusiva pode estar presente em 20-38% dos pacientes com AAA.[29] Também o reparo convencional ou endovascular de AAA pode resultar em deterioração adicional da função renal do paciente com doença renal preexistente. O reparo concomitante de doença renal oclusiva clinicamente significativa é apropriado no mesmo tempo cirúrgico do reparo convencional ou endovascular do AAA. Várias estratégias para proteção renal intraoperatória têm sido propostas. As recomendações atuais incluem hidratação adequada, suspensão perioperatória de IECA e BRA, e evitar a hipotensão. Existe evidência confusa no que diz respeito a benefícios de antioxidantes (p. ex., manitol, ácido ascórbico, vitamina E, N-acetilcisteína, alopurinol), e alguns dados sustentam os efeitos benéficos da infusão de fenoldopam.[30,31] Quando o clampeamento suprarrenal é necessário, nós endossamos o uso de perfusão dos rins com salina gelada, administração de furosemida (Lasix®) e manitol antes do clampeamento e uso seletivo de fenoldopam. Uma consideração adicional, particularmente em pacientes com disfunção renal preexistente, é a nefropatia induzida por contraste (NIC) associada com a administração de agentes de contraste iodados para realização de TC ou angiografia. Os dados atuais sustentam a hidratação intravenosa com bicarbonato de sódio ou salina e, possivelmente, o uso de antioxidantes como ácido ascórbico e N-acetilcisteína. Quando REVA é aventado, o dióxido de carbono pode ser utilizado como agente de imagem para aliviar ou minimizar a necessidade de agentes iodados, pois a incidência de NIC está relacionada à quantidade de contraste iodado administrado, idade e função renal prévia.

Os dados são confusos a respeito do impacto sobre a doença pulmonar, particularmente DPOC, em relação à mortalidade após reparo de AAA. Entretanto, existe evidência de que o manejo adequado da comorbidade DPOC possa melhorar a morbidade e a mortalidade.[32] Nós sustentamos a obtenção da avaliação da função pulmonar previamente à cirurgia, incluindo gasometria arterial, para avaliar o risco e nortear o manejo no período perioperatório. Os pacientes que não tiverem boa função pulmonar devem ser avisados do elevado risco de necessitarem de suporte ventilatório prolongado no pós-operatório e da concomitante possibilidade de uma traqueostomia ser necessária durante esse período. A parada do tabagismo previamente à cirurgia pode ser benéfica; isso pode ser ajudado pelo aconselhamento e uma variedade de terapias farmacológicas. Apesar de vários estudos terem sugerido que o início da suspensão do tabagismo pelo menos duas semanas antes da cirurgia pode, atualmente, estar associado a piores desfechos, uma metanálise recente sugeriu que a suspensão do tabagismo em qualquer período de tempo dentro de oito semanas da cirurgia não está associada com taxa mais elevada de complicações globais ou pulmonares no pós-operatório.[33]

A avaliação pré-operatória deve também incluir radiografia de tórax, hemograma completo, parâmetros bioquímicos, estudos sobre a coagulação e urinálise. A radiografia de tórax pode demonstrar evidência de infecção, doença da aorta torácica ou malignidade, todos os quais devem ser completamente investigados antes do reparo de AAA. O uso de vários agentes anticoagulantes é comum em pacientes com AAA, e o manejo é titulado de acordo com a indicação do uso. Os antagonistas de vitamina K devem ser suspensos 5-7 dias antes da cirurgia, e a anticoagulação pode ser mantida, se indicada, utilizando heparina de baixo peso molecular ou não fracionada. As tienopiridinas são, tipicamente, suspensas 7-10 dias antes da cirurgia, apesar de os pacientes em uso de terapia com tienopiridina para *stents* coronarianos farmacológicos necessitarem de avaliação cuidadosa dos méritos em se adiar a cirurgia até que a terapia seja descontinuada à luz do risco associado com sangramento adicional com essas drogas. A aspirina é, tipicamente, mantida no perioperatório porque isso pode conferir algum grau de benefício com relação às complicações cardíacas nesse período.

A avaliação cuidadosa das imagens pré-operatórias é crucial para o planejamento do reparo. Variações anatômicas, como veia renal retroaórtica, veia cava inferior variante ou rim em ferradura, podem afetar significativamente a seleção da abordagem cirúrgica e, se não observadas pré-operatoriamente, podem levar a complicações desastrosas. A TC proporciona adicional vantagem por demonstrar calcificação vascular, permitindo ao cirurgião avaliar a possibilidade do clampeamento das artérias aorta e ilíacas em vários níveis (Fig. 62-5). Os balões oclusivos (*endoclamps*) podem substituir o clampeamento arterial nas artérias muito calcificadas, mais frequentemente nas artérias ilíacas. A calcificação arterial severa determina que a oclusão seja feita com dispositivo pouco agressivo. Finalmente, o tamanho e a patência dos vasos, como as artérias mesentérica inferior, renal acessória, ilíacas e lombares, podem ser avaliados e contribuir adicionalmente para o planejamento pré-operatório.

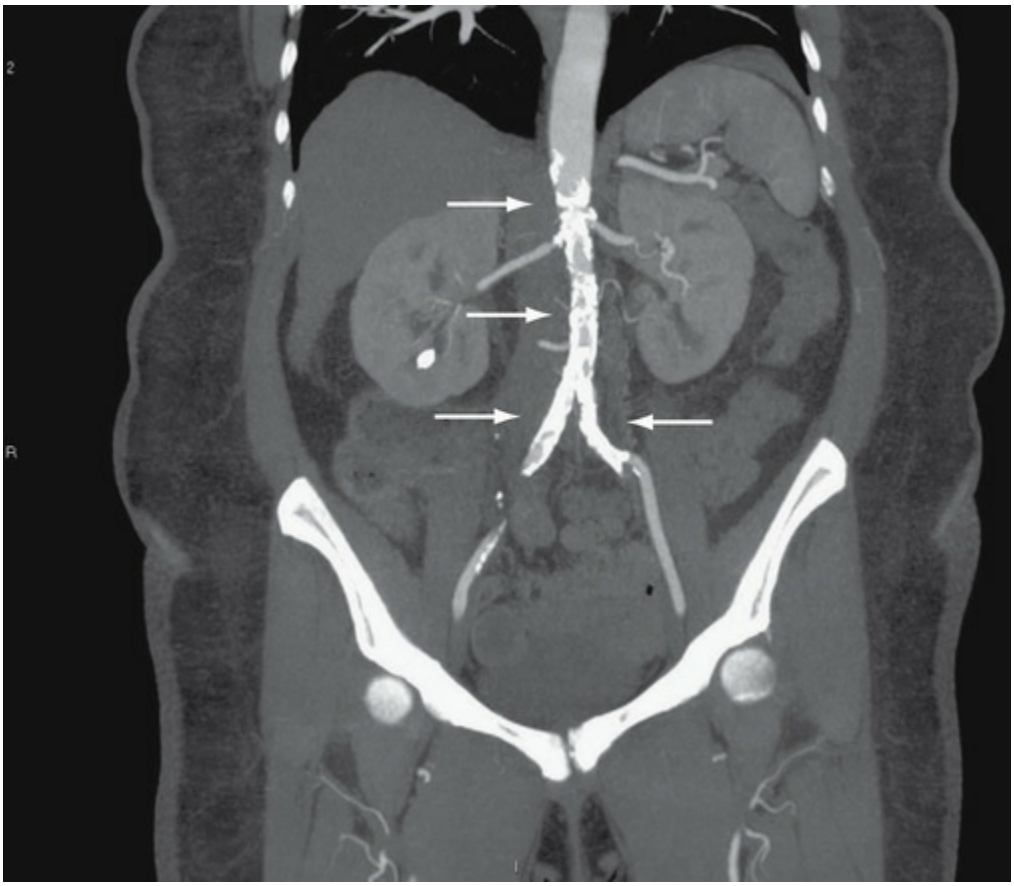
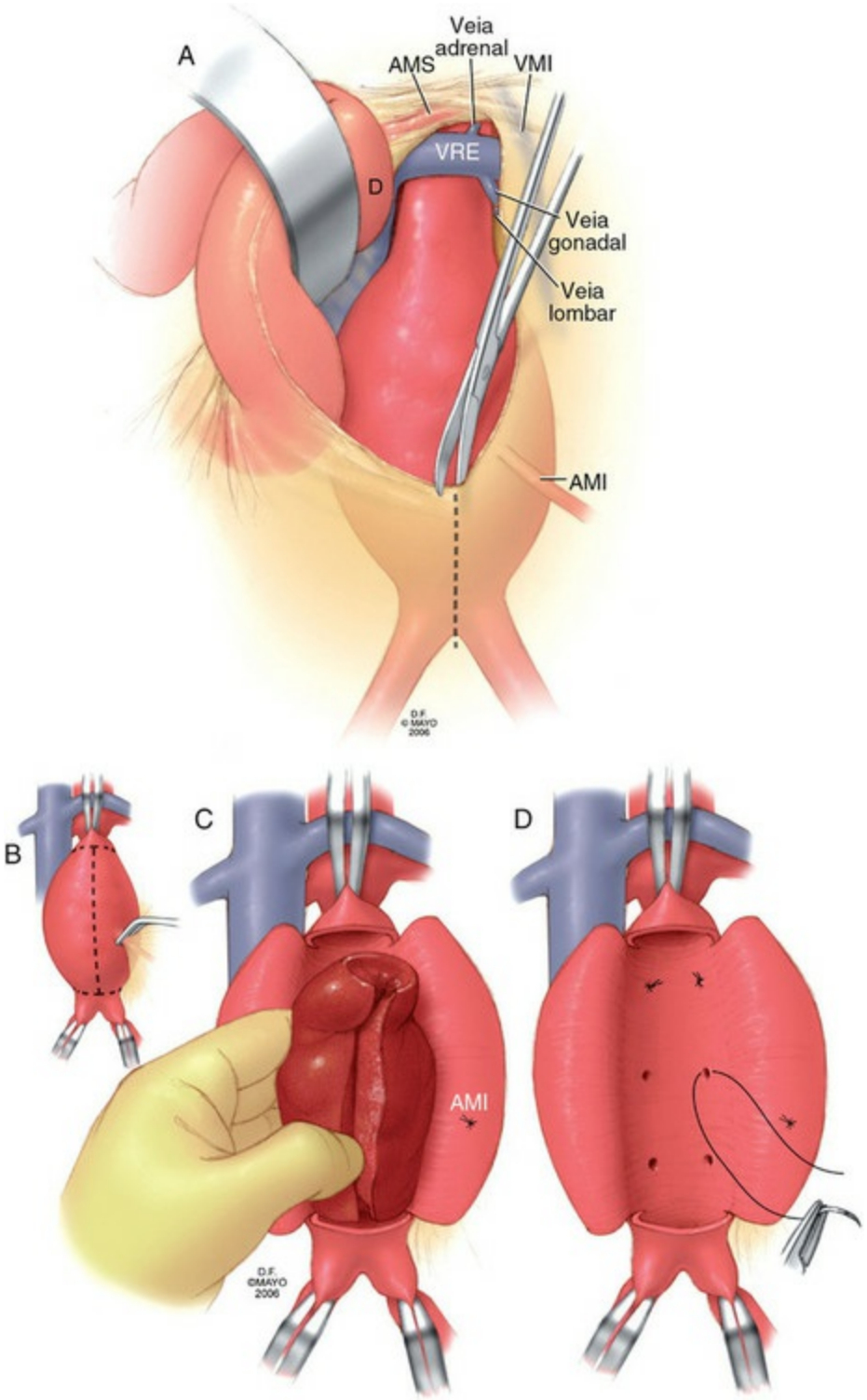


FIGURA 62-5 Reconstrução coronal de ATC demonstrando intensas calcificações (*setas*) se estendendo desde acima das artérias renais até a bifurcação das artérias ilíacas comuns.

Técnica de Reparo por Cirurgia Aberta de Aneurismas Aórticos Abdominais

O reparo de AAA por cirurgia aberta pode ser acompanhado por abordagem transperitoneal ou retroperitoneal. A escolha da técnica pode ser guiada pelas vantagens e desvantagens com o uso de cada uma delas, como também pela experiência e preferência do cirurgião. O reparo transperitoneal via laparotômica com incisão mediana é a abordagem mais amplamente utilizada para aneurisma infrarrenal típico e oferece exposição rápida, excelente acesso para vasos renais e ilíacos, e a capacidade para examinar completamente o conteúdo abdominal. As medidas coadjuvantes para melhorar a exposição ao nível das artérias renais ou acima delas podem incluir ligadura e secção das tributárias da veia renal esquerda (gonadal, lombar e adrenal), se a veia renal esquerda for preservada, ou secção proximal da própria veia renal esquerda. Apesar de os dados serem confusos no que diz respeito ao efeito da ligadura da veia renal esquerda na função renal no pós-operatório, é essencial que essas tributárias sejam preservadas para proporcionar fluxo colateral se a ligadura da veia renal está planejada. Alternativamente, o reparo da veia renal esquerda depois da ligadura tem sido relatado.

O reparo infrarrenal transperitoneal começa com a administração de antibiótico perioperatório, tipicamente uma cefalosporina de primeira geração, e meticulosa preparação da pele dos mamilos até as coxas. Para o tratamento de aneurisma roto, a preparação da pele e a colocação de campos são realizadas previamente à indução da anestesia geral, para permitir rápida exposição e controle, caso a indução venha deflagrar um colapso hemodinâmico. Os campos são colocados no paciente, e ampla incisão mediana para a laparatomia é feita do processo xifoide até logo acima do púbis. A extensão dessa incisão ao longo do processo xifoide pode facilitar a exposição supracelíaca, caso necessário. Se o reparo for eletivo e a imagem pré-operatória demonstrou doença ilíaca necessitando de extensão de enxerto bifurcado para a artéria femoral de um ou dos dois lados, a dissecção da artéria femoral deve ser realizada antes da laparatomia (Fig. 62-6).


A
Veia adrenal
AMS
VMI
VRE
D
Veia gonadal
Veia lombar
AMI
B
C
D
AMI

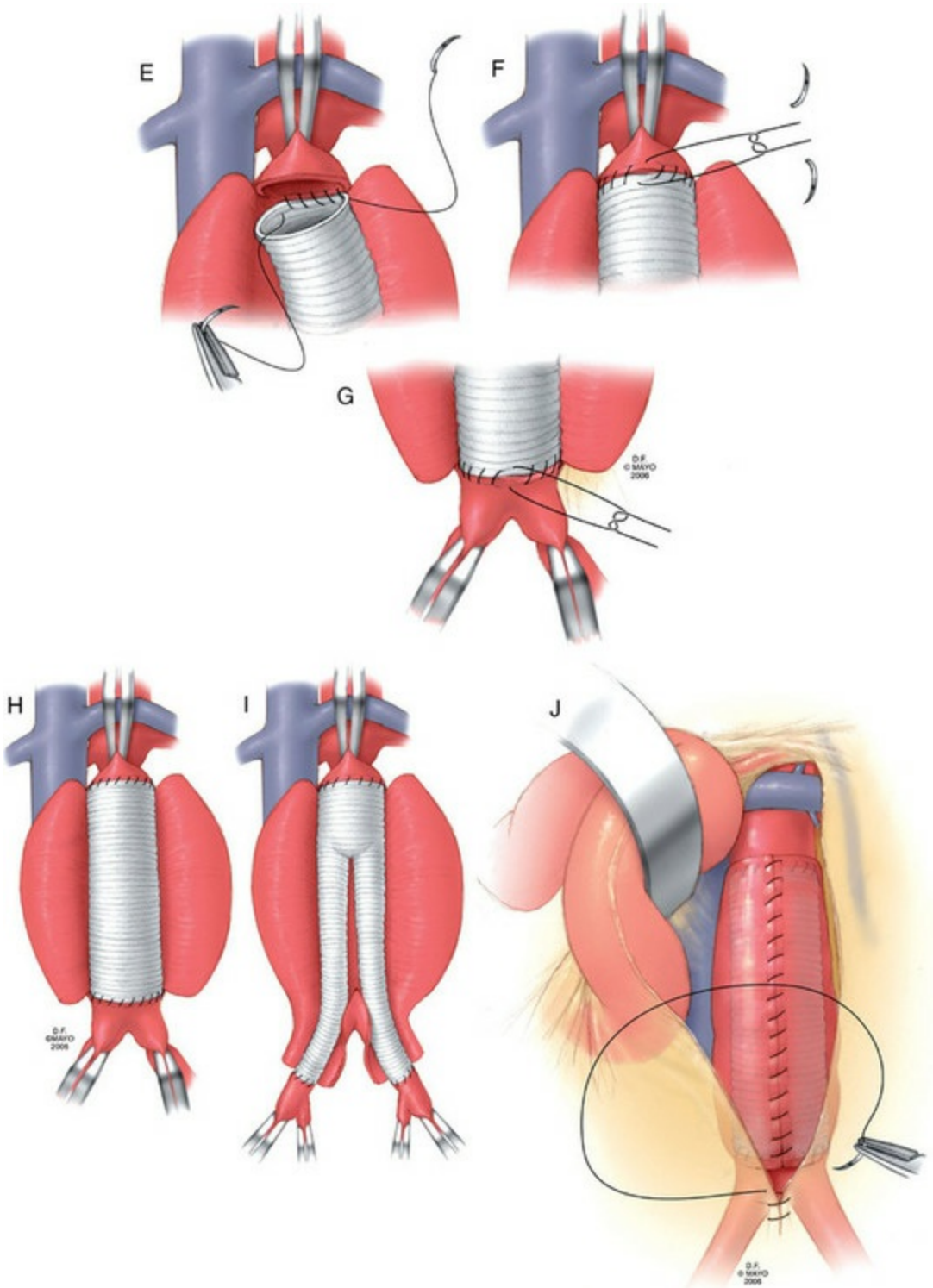


FIGURA 62-6 Técnica de reparo cirúrgico aberto de aneurisma aórtico abdominal infrarrenal utilizando enxerto tubular reto (H) ou configuração bifurcada aortoilíaca ou aortofemoral (I). Observar o fechamento do saco aneurismático sobre o enxerto implantado, com fechamento adicional dos tecidos retroperitoneais para isolar totalmente o duodeno (J). (Cortesia de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

Se a colocação de clampe supracelíaco é antecipada, como no caso de ruptura, o lobo esquerdo do fígado é mobilizado pela secção do ligamento triangular, e o esôfago é identificado e rebatido para a

esquerda do paciente. A colocação de uma sonda nasogástrica facilita a identificação e a proteção do esôfago. As fibras crurais do diafragma são seccionadas proximalmente ao tronco celíaco para proporcionar exposição adequada e mobilização da aorta para clampeamento supracelíaco. Quando for tratamento de aneurisma roto, a colocação de clampe supracelíaco deve facilitar amplamente a ressuscitação e proporcionar a estabilidade hemodinâmica. A preferência do cirurgião direciona a decisão com respeito à administração de heparina intravenosa na ruptura. A administração típica de heparina sistêmica consiste em 100 U/kg intravenosa, que deve ser feita antes do clampeamento.

No caso de ruptura, o cirurgião pode, então, proceder com a dissecção da ilíaca e clampeamento. Uma vez realizados esses tempos, o colo do aneurisma pode ser abordado. Em alguns casos, o clampe proximal pode ser movido para baixo em posição suprarrenal ou infrarrenal nesse estádio, permitindo perfusão da víscera e, idealmente, dos vasos renais.

O reparo eletivo permite realizar a exposição das artérias ilíacas e do colo do aneurisma antes da heparinização e da colocação do clampe. A exposição do colo infrarrenal do aneurisma necessita de mobilização cuidadosa do duodeno, distal ao ligamento de Treitz, para o lado direito do paciente. O retroperitônio pode, então, ser aberto ao nível da bifurcação ilíaca. A mobilização da veia renal esquerda facilita a exposição e o controle do colo do aneurisma. Nesse momento, uma decisão deve ser tomada no que diz respeito à necessidade da secção da veia renal esquerda ou suas tributárias. As artérias ilíacas podem ser expostas pela dissecção cuidadosa no plano anterior avascular, com atenção para a preservação do ureter, que tipicamente cruzará no nível da bifurcação ilíaca, e o simpático pélvico, que cruza a bifurcação e a artéria ilíaca comum esquerda proximal. A extensa dissecção da bifurcação e das artérias ilíacas comuns proximais não é caracteristicamente necessária, pois o clampeamento das ilíacas comuns médias ou distais é mais habitual quando o aneurisma termina no nível ou proximal à bifurcação aórtica, permitindo reparo com um enxerto tubular simples. Quando a doença aneurismática ou oclusiva das artérias ilíacas necessita excluir as artérias ilíacas comuns, podem ser colocados clampes nas artérias ilíacas interna proximal (hipogástrica) e externa. Artérias ilíacas macias podem ser controladas com *vessel loops* colocados pelo método de Potts ou utilizando um torniquete de Rumel. Entretanto, preferimos utilizar os clampes vasculares para evitar a dissecção circunferencial das artérias ilíacas, quando possível, e o risco concomitante de lesão venosa, que pode levar a sangramento catastrófico. As artérias ilíacas severamente calcificadas podem ser controladas com balões oclusivos, apesar de as extremidades proximais poderem necessitar de endarterectomia para permitir anastomose ou sutura.

Conseguida adequada dissecção para permitir controle proximal e distal, e o paciente tendo sido heparinizado, os clampes podem ser colocados e o saco aneurismático aberto. Existem diferentes opiniões no que diz respeito à sequência do clampeamento, com alguns acreditando que a colocação do clampe proximal inicial minimiza o risco de embolização distal. Outros consideram que o clampeamento inicial distal permite o estadiamento do efeito hemodinâmico da colocação do clampe. O saco pode ser aberto logo abaixo do colo do aneurisma e a abertura se estender ao longo do lado direito da superfície anterior do aneurisma, evitando o orifício da artéria mesentérica inferior. As artérias lombares e a artéria sacral média podem ser ligadas dentro do saco para prevenir sangramento de refluxo. Uma artéria mesentérica inferior com sangramento de refluxo pulsátil e ativo ou cronicamente ocluído, como ocorre frequentemente nos aneurismas, pode ser seguramente suturada em sua origem. O pequeno sangramento de refluxo sugere inadequada colateralização e é indicação para reimplante da artéria mesentérica inferior no enxerto principal ou na perna ilíaca esquerda.

Controlado o sangramento de refluxo, a anastomose proximal pode ser realizada em chuleio contínuo terminoterminal, utilizando fios monofilamentares inabsorvíveis, como polipropileno (Prolene®), suturando um enxerto em poliéster de tamanho apropriado *woven* ou *knitted*. Aneurisma terminando no nível da bifurcação aórtica ou antes dela pode ser reparado com enxerto tubular simples, enquanto o envolvimento dos vasos ilíacos pode necessitar de enxerto bifurcado e anastomoses distais nas artérias ilíacas ou femorais. Completada a anastomose proximal, é necessário que a mesma seja examinada pela colocação de um segundo clampe abaixo da anastomose e feita a remoção cuidadosa do clampe proximal. Quaisquer áreas de sangramento podem ser prontamente tratadas com suturas reparadoras nesse momento, previamente à mobilização do enxerto para a anastomose distal. Se um enxerto tubular for suficiente, a anastomose distal pode, similarmente, ser completada por sutura em chuleio contínuo. As anastomoses ilíacas podem, frequentemente, ser realizadas no nível da bifurcação ilíaca, incorporando as artérias ilíacas interna e externa como orifício comum. Se anastomose femoral precisa ser realizada, um túnel retroperitoneal deve ser criado com dissecção romba no plano anatômico avascular anterior à artéria ilíaca externa nativa, passando embaixo do ureter. A perna do enxerto pode, então, ser passada para a incisão inguinal usando um clampe rombo passado cuidadosamente através do túnel inguinal para o

retroperitônio. Antes disso pode ser deixado, identificando esse túnel, uma fita cardíaca estéril ou um dreno passado ao longo do mesmo.

Antes de completar a anastomose distal, os vasos ilíacos, femorais e distais devem, sequencialmente, ser liberados para permitir refluxo e lavagem de qualquer trombo ou desbridamento ateroscleróticos. O clampeamento distal deve ser reaplicado, e o local da anastomose deve ser lavado com salina heparinizada para completar a remoção de eventuais resquícios teciduais ou trombótcos. A seguir, o clampe proximal deve ser removido rapidamente para o fluxo passar através do enxerto e expelir eventuais desbridamento vindos do enxerto. Os clampes proximal e distal podem então ser removidos. É imperativo que as equipes de cirurgia e de anestesia se comuniquem bem durante esse processo, pois o clampeamento e o desclampeamento da aorta produzem efeitos hemodinâmicos profundos. O paciente deve ser bem compensado antes do desclampeamento porque isso é, frequentemente, acompanhado por hipotensão significativa. A liberação vagarosa estadiada das artérias ilíacas ou ramos, no caso de enxerto bifurcado, pode aliviar esse quadro. Bicarbonato de sódio para compensar a acidose e utilização de agentes vasopressores podem ser necessários nesse momento. A artéria mesentérica inferior pode ser reimplantada nesse momento, se necessário, mais comumente como um remendo de Carrel. Se a hemostasia parecer ser adequada em todas as anastomoses e o paciente estiver normotenso, pode ser utilizada protamina em 0,5-1 mg/100 U de heparina administrada.

Realizada a substituição da aorta, a atenção deve ser voltada para a cobertura do enxerto. O saco aneurismático e o retroperitônio podem ser aproximados por cima do enxerto para isolá-lo dos conteúdos abdominais efetivamente e, em particular, da terceira porção do duodeno, que tipicamente repousa logo anteriormente à linha de sutura proximal infrarrenal. As incisões abdominal e, se presente, a inguinal devem ser fechadas meticulosamente. Hérnias, como previamente observado, ocorrem com relativa frequência após aneurismorrafia aberta. Descências, particularmente na região inguinal, podem ser importunas para o paciente e aumentam significativamente o risco de infecção catastrófica no enxerto. Rotineiramente, não drenamos incisões inguinais.

Acredita-se que a abordagem retroperitoneal reduza o estresse fisiológico do paciente e resulte em menos complicações pulmonares pós-operatórias, como também reduz o íleo pós-operatório.[34] Ambas as abordagens estão associadas com índice significativo de complicações na cicatrização da ferida. As incisões medianas para reparo de AAA podem complicar causando defeitos da parede abdominal, aparentes radiograficamente em aproximadamente 20% dos casos, conforme estudos recentes, apesar de as hérnias clinicamente significativas serem menos frequentes. Dor pós-operatória persistente, flacidez da parede lateral e hérnia têm sido descritas como complicações do reparo retroperitoneal. Alguns investigadores relataram ocorrência mais frequente dessas complicações utilizando a técnica retroperitoneal. Com respeito à exposição cirúrgica, a abordagem retroperitoneal fornece maior acesso ao segmento visceral da aorta abdominal e pode ser auxiliada, se necessário, pela extensão torácica da incisão e exposição com ou sem secção do diafragma.

Exposição aórtica retroperitoneal pode ser considerada com o paciente em posição de decúbito lateral direito modificado, com o tórax rodado, mas o quadril relativamente plano para permitir o acesso a ambas as regiões inguinais (Fig. 62-7). Uma incisão curvilínea é feita do rebordo costal até abaixo do umbigo, dependendo da extensão de exposição necessária e biotipo do paciente. O plano retroperitoneal pode ser acessado na borda lateral da bainha do reto. O reto abdominal pode ser rebatido medial ou lateralmente. Alguns cirurgiões preferem a reflexão lateral, pois isso pode resultar em menor possibilidade de causar flacidez da parede abdominal no pós-operatório. Cuidado deve ser tomado para evitar abrir o peritônio. Boa parte da dissecção inicial pode ser feita por dissecção romba com a ajuda de uma turunda manipulada por pinça. Os conteúdos abdominais envolvidos pelo peritônio podem ser deslocados medialmente. O ureter pode ser visualizado e deslocado medialmente. O rim esquerdo pode ser levantado ou mantido *in situ*, embora preferimos a rotação medial do rim, que implica mobilizar a artéria e a veia renal esquerdas. A veia tributária gonadal, entretanto, deve geralmente ser identificada, ligada e seccionada. Proximalmente, o baço é cuidadosamente mobilizado dentro do peritônio que o cobre, para expor o lado inferior do diafragma. As fibras do pilar esquerdo do diafragma, quando seccionadas, expõem as porções supracelíaca e visceral da aorta. A artéria renal esquerda deve estar prontamente acessível, e o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior podem ser mobilizados por dissecção cuidadosa. A artéria renal direita é, frequentemente, difícil de ser isolada antes da aortotomia. Distalmente, as ilíacas são cuidadosamente expostas no plano avascular pela mobilização delicada das estruturas sobrejacentes, incluindo os ureteres. Novamente, a exposição total da ilíaca direita é caracteristicamente mais difícil por essa abordagem, dependendo do biotipo do paciente. A exposição extensiva das porções supracelíaca e visceral da aorta permite o acesso completo, e a decisão a ser tomada no que diz respeito à colocação do

clampe, que pode ser suprarrenal, supramesentérica ou supracelíaca. Os vasos renais e viscerais podem ser controlados por clampeamento, *vessel loops* ou após a aortotomia com a utilização de balões oclusivos, tendo bastante cuidado para evitar dissecção ou embolização. A doença oclusiva ou aneurismática envolvendo vasos renais ou viscerais pode ser prontamente alcançada por essa abordagem. De acordo com as indicações do paciente e a preferência do cirurgião, a circulação extracorpórea pode ser utilizada como auxiliar, o que permite a possibilidade de perfundir os vasos renais e viscerais se uma reconstrução complexa ou prolongada for antecipada.

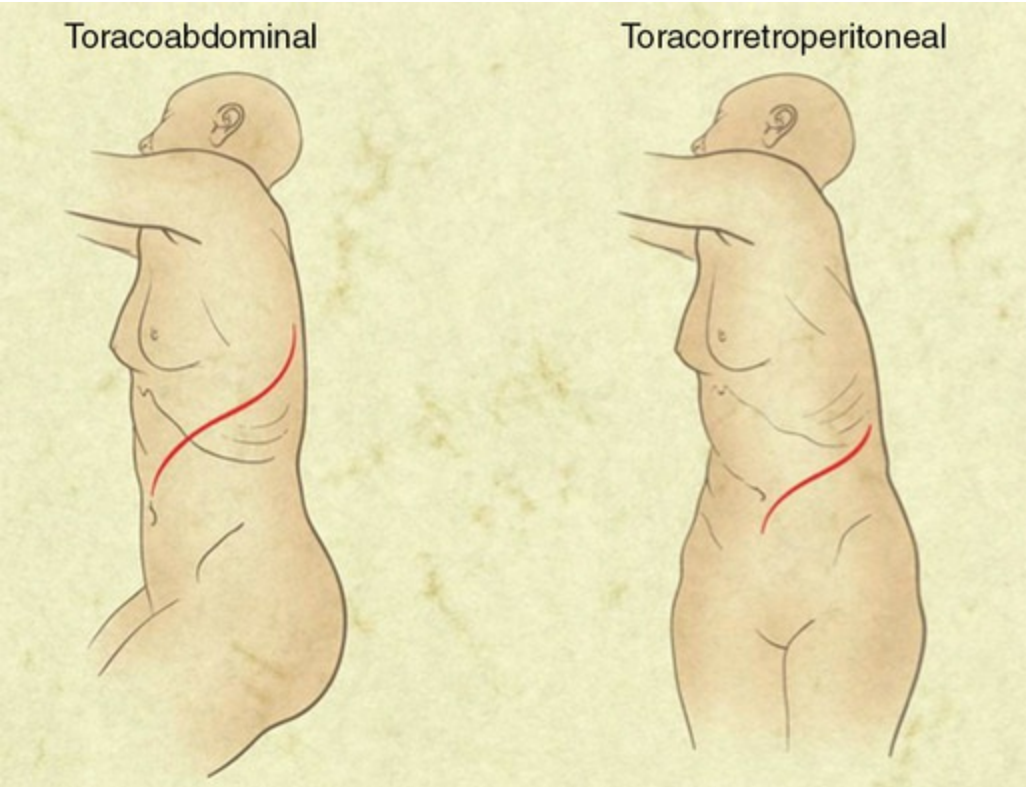


FIGURA 62-7 Posição do paciente e incisões para exposições toracoabdominal e toracorretroperitoneal. Observar a configuração aberta do quadril na última, facilitando o acesso bilateral para as artérias ilíacas e femorais.

Uma vez conseguida a exposição adequada, clampes proximal e distal podem ser colocados. Como na abordagem transperitoneal, o reparo é tipicamente acompanhado pela endoaneurismorrafia utilizando anastomoses terminoterminais proximal e distal para substituir a porção doente da aorta com interposição de enxerto. Uma vez mais, o trombo do aneurisma é removido no momento da aortotomia e as artérias lombares são ligadas dentro do saco. Os mesmos princípios do sangramento de refluxo e da lavagem do enxerto antes de completar a anastomose distal são aplicados. Essa abordagem também permite uma variedade de técnicas para reconstrução da aorta justarrenal, pararrenal e paravisceral. Vasos viscerais podem ser incorporados pela cuidadosa abertura do enxerto, reimplantados individualmente como remendos de Carrel ou revascularizados utilizando pontes com enxertos curtos. Quando os aneurismas toracoabdominais são tratados, a incisão deve ser estendida para dentro do tórax no espaço intercostal apropriado, e o diafragma é seccionado circunferencialmente para fornecer exposição suficiente, que possa estender o reparo para qualquer nível da aorta descendente. A costela pode ser dissecada circunferencialmente e seccionada posteriormente para melhorar a exposição adicional, conforme a necessidade. Quando a hemostasia é alcançada, o saco pode ser fechado de novo sobre o enxerto, apesar de o enxerto colocado retroperitonealmente não ser vulnerável à erosão e à fístula aortoduodenal, como ocorre transperitonealmente (Fig. 62-8).

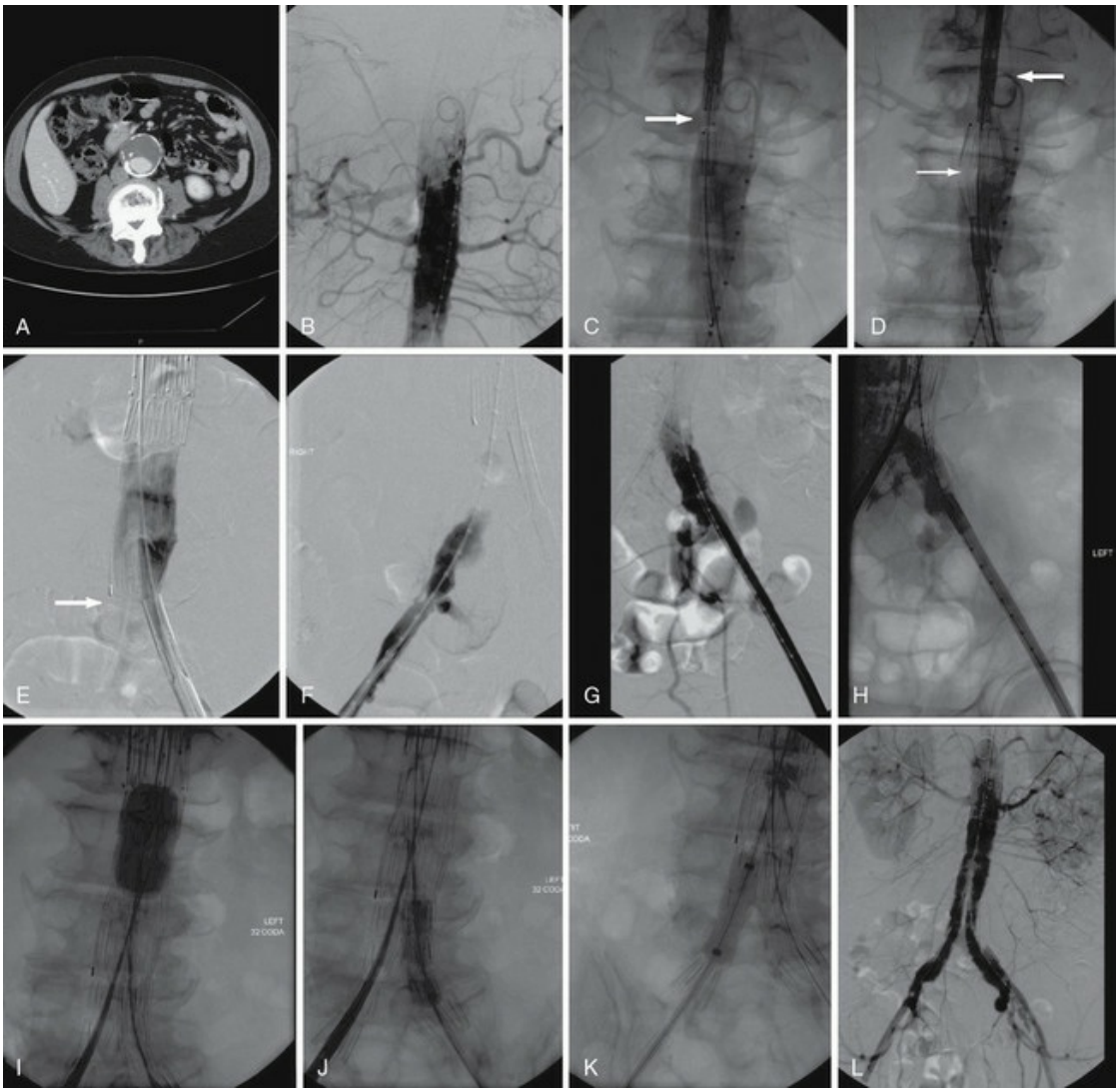


FIGURA 62-8 Técnica de REVA. **A,** Aortografia inicial enchendo as artérias renais. **B,** O dispositivo foi avançado sobre um fio-guia rígido para o nível das artérias renais. **C,** Observar os marcadores radiopacos indicando o início da cobertura com tecido do dispositivo (*seta*). **D,** Bainha do dispositivo retirada permitindo abertura parcial do enxerto proximal (*seta fina*). Observar que a cápsula (*top cap*) continua mantendo fechado o *stent* de fixação suprarrenal (*seta*). **E**, O ramo ilíaco contralateral (*seta*) foi cateterizado; o contraste é injetado utilizando um cateter Rim (*Rösch inferior mesenteric*) para confirmar o sucesso da cateterização antes da colocação da extensão ilíaca. **F-H,** A angiografia de ambas as artérias ilíacas com cateteres calibrados (centimetrados) permite confirmar o comprimento das extensões ilíacas. **I-K**, Balão moldando o enxerto proximal, segmentos de sobreposição ao enxerto principal, ramos ilíacos e zonas de selamento distais dos ramos ilíacos para garantir os selamentos proximal, distal e intercomponente. **L,** Aortografia completa demonstrando o sucesso da exclusão do aneurisma e a ausência de evidência de endovazamento (*endoleak*), que pode se manifestar se o contraste continuar enchendo o saco aneurismático.

A rotação visceral medial, introduzida por Mattox para trauma e adaptada para reconstrução aórtica por Stoney, é uma terceira técnica que pode, através de incisão abdominal, permitir a exposição da aorta abdominal inteira. Essa técnica pode ser utilizada para aneurisma tipo IV ou aneurismas paraviscerais altos,

e é mais bem aplicada em pacientes não obesos ou astênicos, com margens costais estreitas se estendendo para a crista ilíaca.

Manejo Pós-operatório

No período de pós-operatório imediato, os pacientes são internados na unidade de tratamento intensivo, com monitoração cardiopulmonar contínua. Controle adequado da dor, ressuscitação apropriada, oxigenação adequada e controle da frequência cardíaca servem para minimizar o risco de IAM no pós-operatório. A anestesia epidural e a analgesia controlada do paciente são opções excelentes para manejo da dor no pós-operatório; o controle da dor pode realmente diminuir as complicações pós-operatórias.[35] A utilização de profilaxia apropriada para trombose venosa profunda é importante e não tem contraindicação pelo uso de cateter epidural. A atenção para a mobilização precoce e a nutrição do paciente também são essenciais para a recuperação.

Apesar de eventos tardios após o reparo cirúrgico aberto serem relativamente raros, um programa de observação é importante para detectar essas complicações, como a formação de aneurismas anastomóticos ou paranastomóticos, que podem ocorrer em mais de 20% dos pacientes, em qualquer momento até 15 anos de pós-operatório.[36,37] Nós rotineiramente realizamos exames de imagem do paciente com TC imediata e a cada cinco anos após o reparo. A ultrassonografia pode ser utilizada para observação, mas é exame técnico dependente e não tem a sensibilidade da TC para detecção de alterações anastomóticas ou paranastomóticas.

Reparo Endovascular

O reparo endovascular de um AAA foi relatado pela primeira vez por Parodi *et al.,* em 1991[38] e tem sido amplamente adotado. Os primeiros dispositivos aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para REVA foram a endoprótese AneuRx (Medtronic, Minneapolis) e a Ancure (Guidant, Menlo Park, Calif) em 1999. Desde então, outras endopróteses foram aprovadas devido a demonstrações de menores índices de morbidade e mortalidade precoces. A REVA tem suplantado largamente o reparo cirúrgico aberto de aneurismas aórticos infrarrenais em pacientes com anatomia favorável. Várias considerações anatômicas permitem selecionar o paciente com indicação para REVA, incluindo a anatomia do colo do aneurisma (diâmetro, comprimento, forma e angulação) e das artérias ilíacas (calibre, tortuosidade e envolvimento aneurismático). As características dos dispositivos atualmente disponíveis, como sumarizado em suas indicações para uso (IPU), são mostradas na Tabela 62-3. A maioria dos dispositivos disponíveis é de enxerto bifurcado modular consistindo em um corpo aórtico principal para ser utilizado com número variável de componentes de extensão aórtica e ilíaca. Endopróteses aortouni-ilíacos também estão disponíveis e podem ser implantadas, geralmente, associadas com ponte femorofemoral, primariamente ou para salvar um dispositivo bifurcado falido.

Tabela 62-3

Dispositivos para Reparo Endovascular: Indicações para Uso

DISPOSITIVO (FABRICANTE)	MATERIAL DA ENDOPRÓTESE		AORTA DIÂMETRO* (mm)	ILÍACA DIÂMETRO (mm)	ANGULAÇÃO MÁXIMA		OUTROS
AneuRX (Medtronic)	Nitinol, poliéster	21 Fr	20-28 (enxerto)	12-24 (enxerto)	45 graus	15 mm	Aprovação FDA 1999 Sem fixação suprarrenal *Stent* de fixação
Talent (Medtronic)	Nitinol, poliéster	22 Fr	18-32 (aorta) 22-36 (enxerto)	8-22 (ilíaca) 8-24 (enxerto)	60 graus	10 mm	Suprarrenal Extensões cônicas e não cônicas Conversor disponível
Endurant (Medtronic)	Nitinol, poliéster	18 Fr, 20Fr	19-32 (aorta) 22-36 (enxerto)	8-25 (ilíaca) 10-28 (enxerto)	60 graus	10 mm	Fixação suprarrenal Farpas, como a Talent, aprovada para colo de 10 mm Tecido fino, perfil baixo
Zenith (Cook Medical)	Aço inoxidável poliéster	18 Fr, 20 Fr, 22 Fr	18-32 (aorta) 22-36 (enxerto)	7,5–20 (ilíaca) 9-24 (enxerto)	60 graus	15 mm	Stent com farpas de fixação suprarrenal Configuração cônica disponível Zenith Renu aortounilíaca disponível Dimensões do enxerto baseado no diâmetro externo
Excluder (WL Gore)	Nitinol ePTFE	18 Fr, 20 Fr	19-29 (aorta) 23-31 (enxerto)	8-13,5 (enxerto ipsilateral) 12-14,5 (ramo ipsilateral) 8-18,5 (ramo contralateral) 12-20 (ramo contralateral) 10-20 (extensão)	60 graus	15 mm	As dimensões do ramo ipsilateral varia com a dimensão do enxerto principal Ramo contralateral pode ser utilizado como extensão ilíaca Farpas de nitinol proximal
Powerlink (Endologix)	Crômio, cobalto, ePTFE	19 Fr, 21 Fr	18-32 (aorta) 22, 25, 28 (enxerto) 25, 28, 34 (aórtica)	10-23 (ilíaca) 13-16 (enxerto) 16-25 (extensões)	60 graus (colo) 90 graus (ilíaca)	15 mm	Fixa-se na bifurcação aórtica Selamento supra ou infrarrenal com extensão aórtica proximal Sistema IntuiTrak dispensa o cateterismo contralateral
AFX (Endologix)	Crômio, cobalto, ePTFE	17 Fr	18-32 (aorta) 22,25,28 (enxerto) 25, 28, 34 (aórtica)	10-23 (ilíaca) 13-16 (enxerto) 16-25 (extensões)	60 graus (colo) 90 graus (ilíaca)	15 mm	Similar ao design do Powerlink Ramos com múltiplas configurações Sistema de liberação de baixo perfil para o componente bifurcado e para as extensões proximais

*Métodos recomendados para o dimensionamento dos vasos e guia para sobredimensionamento do enxerto varia de acordo com o dispositivo.

Apesar de os índices de morbidade e mortalidade precoces serem mais baixos com REVA, existe um índice global mais elevado de reintervenção para reparo endovascular do que para reparo aberto de aneurismas, e após dois anos não há diferença significativa no índice de mortalidade global.[1] Além disso, a nova tecnologia causou um cenário de complicações inteiramente novo. *Endoleak* é a complicação mais comum após REVA. O *endoleak* tipo I é definido como a falência em selar completamente as zonas de selamento proximal (tipo IA) ou distal (tipo IB). Em geral, o *endoleak* tipo I representa falência para excluir o aneurisma totalmente e deve ser abordado no mesmo tempo da detecção. Insuflação mais agressiva do balão na zona de selamento, colocação de componentes adicionais ao enxerto e de *stent*-balão expansível estão entre as terapêuticas endovasculares mais comuns para *endoleak* tipo I. Os *endoleak*s tipo II são as formas mais comuns e representam enchimento contínuo do saco aneurismático pelos ramos lombares ou artéria mesentérica inferior. O tratamento adicional é indicado se um *endoleak* tipo II é acompanhado por aumento do tamanho do saco. O tratamento pode incluir embolização dos ramos nutrientes pela cateterização seletiva ou punção direta do saco ou ligadura laparoscópica desses vasos. Os *endoleak*s tipo III representam a falência de um componente individual ou do selamento entre os componentes de um sistema modular de enxerto. Assim como os *endoleak*s tipo I, todos os *endoleak*s tipo III devem ser tratados, logo que detectados, pela recobertura da área acometida com novos componentes do enxerto. Os *endoleak*s tipo IV representam porejamento através do material poroso do enxerto e são caracteristicamente autolimitados, resolvendo quando o processo de anticoagulação é revertido. Finalmente, uma entidade conhecida como *endotensão* é, algumas vezes, considerada como um quinto tipo de *endoleak*. Isso representa o crescimento persistente do saco aneurismático na ausência de um *endoleak* detectável. Tem sido proposto que esse fenômeno é causado pela passagem de soro

ultrafiltrado através de tecido excessivamente poroso ou, como alguns acreditam, pela existência de um *endoleak* indetectável de um dos tipos prévios.

A migração do dispositivo, intraoperatoriamente ou posteriormente, pode ocorrer. No caso de REVA, a migração pode ser facilitada pela anatomia desfavorável do colo do aneurisma. Os fabricantes têm tentado resolver essa questão por vários mecanismos, incluindo força radial aumentada, uso de farpas e/ou fixação suprarrenal ou uso de fixação anatômica na bifurcação aórtica. Falência do dispositivo resultante da fratura de componentes metálicos ou falência do tecido também pode ocorrer. Os ramos ilíacos desses dispositivos também estão sujeitos a trombose e oclusão, possivelmente com índice mais elevado do que no caso de enxertos bifurcados colocados durante reparo cirúrgico aberto.[39]

É recomendado que a observação com TC contrastada seja realizada em um, seis e 12 meses após o implante do enxerto e depois anualmente. O interesse sobre a exposição à radiação acumulada ao longo da vida e o uso de agentes de contraste nefrotóxicos tem direcionado a investigação sobre o papel da ultrassonografia na observação do enxerto. Em geral, a periodicidade dos intervalos para realização de exames de imagem ou a substituição da TC pela ultrassonografia é reservada para pacientes que não tiveram *endoleak* detectado pelo procedimento ou durante o acompanhamento inicial. A tecnologia de implante de sensor foi aprovada pela FDA para monitorar a pressão dentro do saco aneurismático. O desenvolvimento dessa tecnologia poderá, finalmente, dispensar a realização da TC de rotina para observação do aneurisma no pós-operatório.

Em 2006, a Agency for Health Research and Quality (AHRQ) publicou uma comparação entre reparo de AAA por REVA e por cirurgia aberta que concluiu o seguinte: "O REVA encurtou o tempo de internação, tem menor morbidade e mortalidade em 30 dias, mas não melhorou a qualidade de vida além de três meses ou sobrevida além de dois anos."[40] Essas vantagens, apesar de limitadas, têm sido suficientes para tornar o REVA mais frequentemente realizado nos últimos anos do que a cirurgia aberta para reparo de aneurismas com anatomia adequada.[41]

Aneurismas Aórticos Torácico e Toracoabdominal

Os aneurismas da aorta torácica descendente podem ser classificados como tipos A, B ou C, dependendo de o aneurisma envolver o terço proximal, médio ou distal da aorta descendente, respectivamente (Fig. 62-9). Os aneurismas toracoabdominais (ATAs) são, tipicamente, distinguidos de acordo com o sistema de classificação de Crawford (Fig. 62-10). Tanto quanto os aneurismas de aorta abdominal, o risco de ruptura é fortemente associado com o tamanho e, de forma menos intensa, com o gênero feminino. Os protocolos atuais recomendam o reparo de aorta torácica descendente com aneurisma de 5,5 cm.

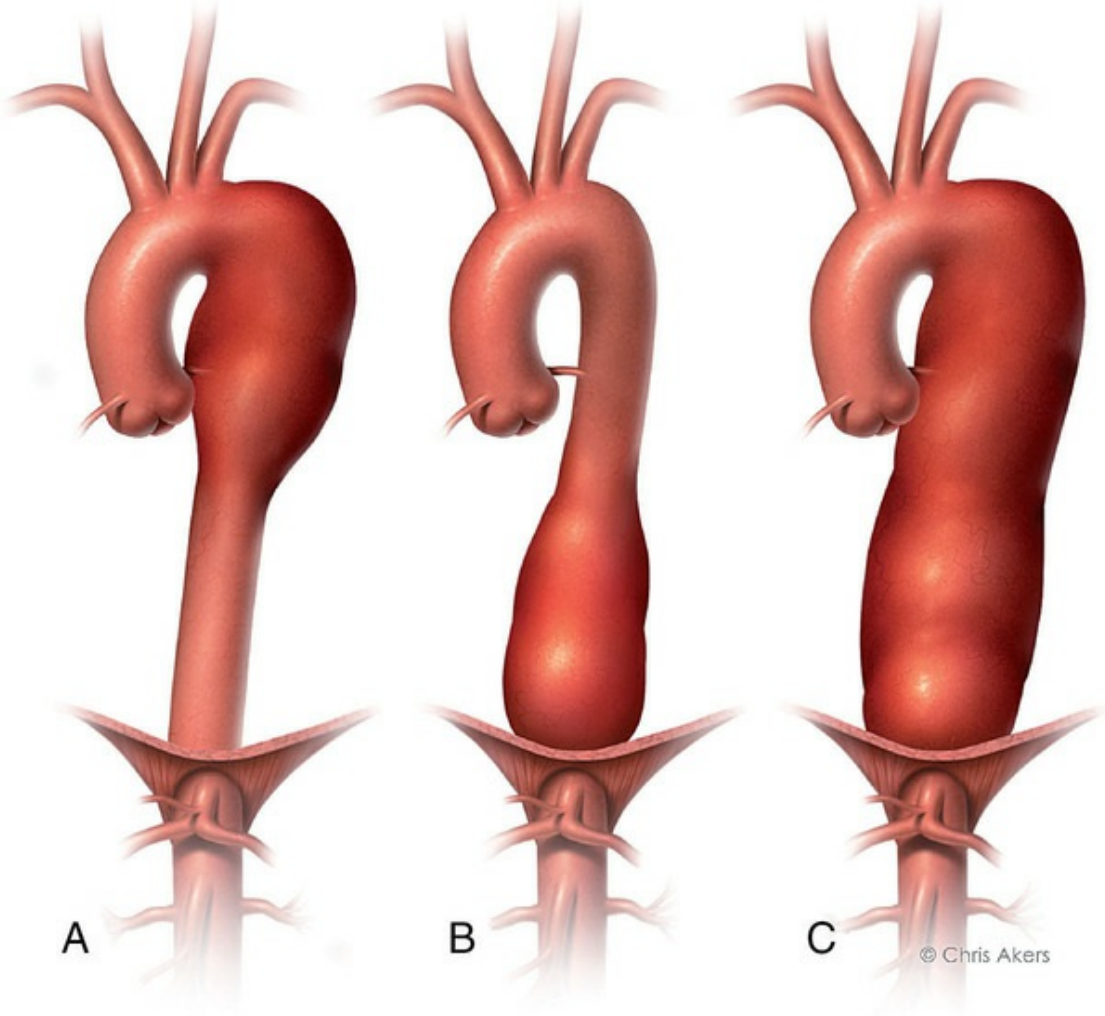


FIGURA 62-9 Classificação do aneurisma de aorta torácica descendente**. A**, Tipo A, distal à artéria subclávia esquerda até o sexto espaço intercostal. **B,** Tipo B, do sexto espaço intercostal até acima do diafragma (12° espaço intercostal). **C,** Tipo C, aorta descendente inteira, distal à artéria subclávia esquerda até acima do diafragma (12° espaço intercostal). (Cortesia de Chris Akers, 2006.)

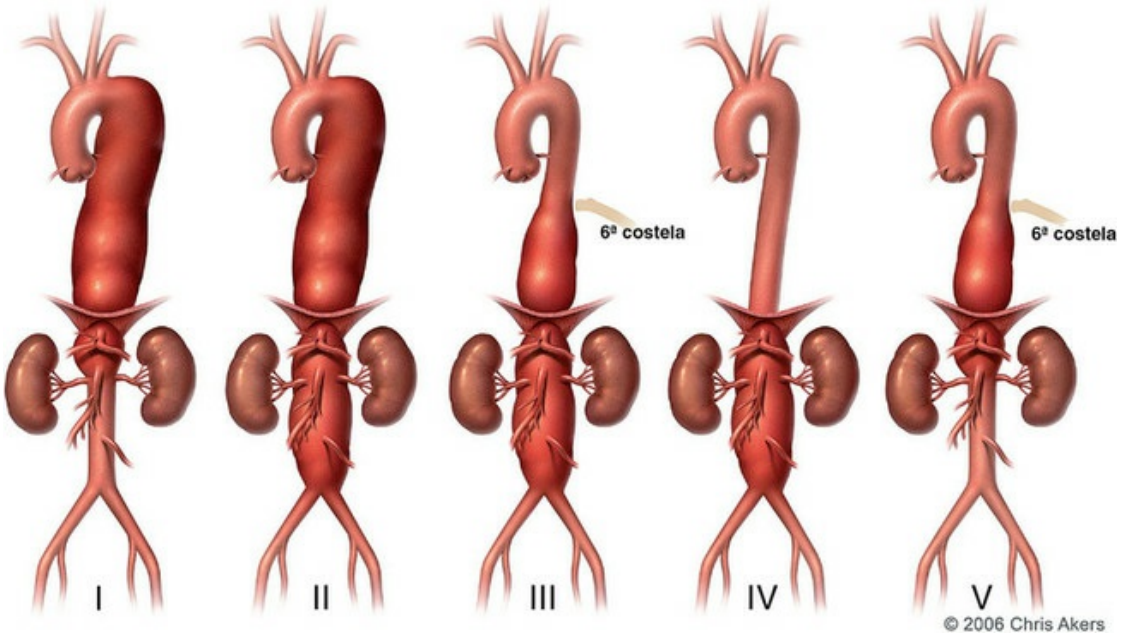


FIGURA 62-10 Classificação de aneurisma de aorta toracoabdominal — extensão I, distal à artéria subclávia esquerda até acima das artérias renais; extensão II, distal à artéria subclávia esquerda até abaixo das artérias renais; extensão III, do sexto espaço intercostal até abaixo das artérias renais; extensão IV, do 12° espaço intercostal até bifurcação aórtica (aneurisma aórtico abdominal total); extensão V, acima do sexto espaço intercostal até logo abaixo das artérias renais. (Modificada da classificação de Crawford.) (Cortesia de Chris Akers, 2006.)

Reparo Aberto dos Aneurismas Torácico e Toracoabdominal

O nível da entrada na cavidade torácica para reparo de aneurismas torácicos ou toracoabdominais é guiado pela extensão proximal do aneurisma, com incisão no quinto ou sexto espaço intercostal, que proporciona excelente exposição da aorta descendente proximal, no oitavo ou nono espaço intercostal para descendente média, e no décimo ou décimo primeiro espaço intercostal para a porção infradiafragmática da aorta. O uso de circulação extracorpórea combinado com o uso seletivo de perfusão aórtica distal e visceral, e parada circulatória hipotérmica, tem alcançado bons resultados em mãos experientes.[42]

Tratamento Endovascular dos Aneurismas Torácico e Toracoabdominal

Em 2005, a FDA aprovou a endoprótese torácica TAG da Gore (WL Gore, Flagstaff, Ariz) para o tratamento de AATD. Desde então, o tratamento com cirurgia aberta de aneurismas da aorta torácica descendente (AATD) tem sido largamente suplantado pela REVAT para lesões anatomicamente adequadas.[43]

Como para as endopróteses de aorta abdominal, o estudo inicial e subsequente tem demonstrado índice significativamente mais baixo de morbidade e mortalidade a curto prazo do que com o reparo aberto. Diferentemente do REVA do AAA, o reparo endovascular do aneurisma de aorta torácica descendente (REVAT) parece oferecer significativa vantagem na mortalidade, a longo prazo, relacionada com o aneurisma.[44] As complicações mais frequentes do reparo endovascular de aneurisma torácico são as relacionados com as lesões nos acessos arteriais, femoral e ilíaco. Pelo fato de os diâmetros em French dos dispositivos de liberação das endopróteses torácicas serem consideravelmente maiores do que aqueles necessários para reparo endovascular do AAA, muitos cirurgiões têm desenvolvido uma alternativa técnica para acesso do dispositivo, realizando a colocação de condutos aórticos ou ilíacos para prevenir a lesão ou ruptura das artérias de acesso à passagem do dispositivo. Devido à introdução de fios-guia, cateteres e outros dispositivos através do arco aórtico, o REVAT carrega o risco adicional de acidente vascular encefálico.[45] O REVAT tem, entretanto, consistentemente alcançado índices mais baixos de mortalidade

precoce e complicações pós-operatórias do que o reparo aberto. Bavaria *et al.*,[46] relataram índices de mortalidade perioperatória de 2,1% *versus* 11,7%; de isquemia de medula espinal de 3% *versus* 14%; de insuficiência respiratória de 4% *versus* 20%; e de insuficiência renal de 1% *versus* 13%, em pacientes de baixo risco após reparo endovascular e aberto, respectivamente.

Várias considerações anatômicas orientam a seleção do paciente para o REVAT. Assim como na REVA, o diâmetro, o comprimento e a configuração do colo proximal do aneurisma devem ser adequados à configuração e às possibilidades dos enxertos disponíveis. Comercialmente, atualmente, os diâmetros das endopróteses torácicas variam de 21-46 mm, criando limitações em pacientes com colos proximais mais largos ou aortas com menor calibre. Configurações cônicas também estão disponíveis. O raio do arco aórtico e da aorta descendente proximal podem também desafiar a conformabilidade do dispositivo, podendo resultar em deformidade em bico de pássaro na liberação e, potencialmente, colapsar o dispositivo com consequente comprometimento da luz aórtica (Fig. 62-11). Adicionalmente, a cobertura de um ou mais vasos supra-aórticos pode ser necessária para alcançar uma área proximal de ancoramento e uma zona de selamento para o enxerto, necessitando de decisões a respeito da reconstrução extra-anatômica. Usualmente, a origem da artéria subclávia esquerda é coberta. As justificativas para reconstrução da artéria subclávia, geralmente por ponte carotídea-subclávia ou transposição da artéria subclávia, incluem a prevenção de claudicação de braço, a preservação do fluxo para uma artéria vertebral esquerda dominante e, talvez o mais importante, a maximização da perfusão colateral da medula espinhal.

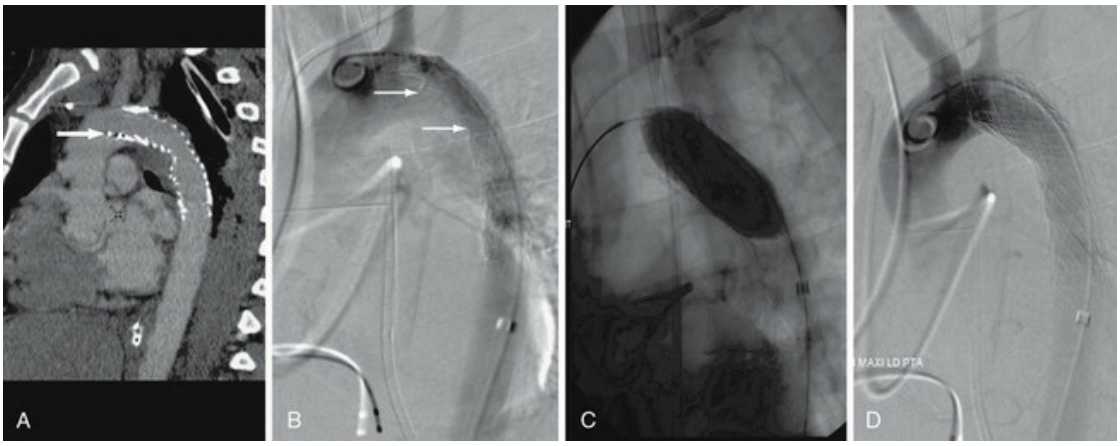


FIGURA 62-11 **A,** TC demonstrando endoprótese torácica em bico de pássaro ao longo da curva menor da aorta, após liberação, projetando a borda da endoprótese para dentro do lúmen (*seta*). **B,** Aortografia torácica demonstrando colapso subsequente da endoprótese causado pela pressão sobre a porção proximal protrusa da endoprótese, resultando em hipoperfusão distal (*setas*). **C, D,** Emprego de stent Palmaz balão expansível para reabrir o enxerto proximal.

Atualmente, o tratamento endovascular para ATA é limitado a alguns centros com acesso a endopróteses fenestradas e ramificadas em pesquisa ou com experiência em criar dispositivos fenestrados ou ramificados customizados (Fig. 62-12), ou utilizando *debranching* (enxertos anterógrados da aorta torácica ou enxertos ilíacos retrógrados para vasos renoviscerais, permitindo a cobertura com endoprótese do segmento visceral) ou técnicas em *snorkel*, chaminé e periscópio (uso de *stents* recobertos estendendo-se dos ramos viscerais para além das extremidades distal ou proximal de uma endoprótese aórtica) para manter a perfusão desses ramos.[47,48]

FIGURA 62-12 Reconstrução de TC demonstrando colocação com sucesso de endoprótese fenestrada para as artérias renais. Notar *stent* renal bilateral que foi implantado pelas fenestrações, preservando a perfusão renal. Observar que a endoprótese tem componente de selamento proximal acima das artérias renais. (Cortesia do Dr. Gilbert R. Upchurch, Jr.)

Doença oclusiva aortoilíaca

Em 1950, a primeira reconstrução aórtica por DOAI (síndrome de Leriche) foi realizada por Jacques Oudot, na França. Ocorreu através de abordagem retroperitoneal utilizando homoenxerto. Seguindo o trabalho investigativo e clínico de Arthur Vorhees, da Universidade de Columbia, enxertos protéticos de Vinyon B e náilon foram utilizados para a reconstrução de doença aórtica oclusiva e aneurismática. Ambos os materiais têm significativos problemas com suas utilizações. Wylie introduziu a endarterectomia aortoilíaca nos Estados Unidos em 1952, e sua técnica foi a mais comumente utilizada durante os anos 1950. Em 1958, DeBakey introduziu os enxertos de Dacron, e o uso de enxertos de Dacron aortofemorais tornou-se a técnica de reconstrução aberta mais amplamente utilizada, apesar de a endarterectomia

aortoilíaca ainda ser realizada em determinados centros, notavelmente em San Francisco, Boston e Portland, Oregon. Ainda é útil para pacientes com doença aortoilíaca confinada à aorta e artérias ilíacas comuns, especialmente aqueles com artéria ilíaca e aorta pequenas, para os quais o reparo endovascular pode não ser bom. Os enxertos arteriais, axilofemoral e femorofemoral foram introduzidos para revascularizar pacientes de alto risco cirúrgico com obstrução aórtica infrarrenal e doença ilíaca unilateral, respectivamente.

O reparo endovascular para doença oclusiva das artérias ilíacas e aorta foi introduzido em 1990. O uso de *kissing stents* e as dimensões das artérias ilíacas comuns, especialmente, permitiram que essa modalidade fosse bem-sucedida para a maioria dos pacientes com doença oclusiva aortoilíaca. O Trans-Atlantic Inter-Society Consensus documentou o tratamento da doença arterial periférica (TASC I) e foi publicado em janeiro de 2000.[49,50]

Esses protocolos foram desenvolvidos para ajudar na escolha racional de uma abordagem aberta ou endovascular para doença aortoilíaca em determinados pacientes. No presente, o tratamento endovascular é o tratamento de escolha para lesões do tipo A (Tabela 63-6). É também a modalidade mais comumente utilizada para lesões do tipo B. Para as lesões do tipo C com doença mais extensa das ilíacas externas ou oclusões bilaterais das ilíacas comuns, o tratamento cirúrgico tem sido recomendado mais frequentemente. Para as lesões do tipo D — isto é, doença extensa das artérias ilíacas externas e comuns —, a cirurgia tem sido o tratamento de escolha. Apesar de tudo, vários autores documentaram grande sucesso com o tratamento endovascular, mesmo nas lesões TASC C e TASC D.[51–53]

A próxima versão de recomendação TASC é esperada para breve; o tratamento endovascular, provavelmente, será o tratamento de primeira linha recomendado para todos os pacientes. Entretanto, é difícil imaginar que a terapia endovascular seja tão boa ou tão duradoura para DOAI em lesões muito extensas, especialmente em pacientes jovens. Principalmente mulheres e homens com artéria ilíaca e aorta muito pequenas podem não responder bem aos métodos endovasculares. É também difícil imaginar sua utilidade para oclusões aórticas justarrenais com trombos crônicos se estendendo para cima, entre as artérias renais, sem aumento desproporcional de insuficiência renal.

Concomitante com a alteração na recomendação TASC, tem ocorrido marcante aumento no uso de técnicas endovasculares na comparação com técnicas abertas. Esse aumento corresponde a melhorias nos sistema de liberação e nos *stents* utilizados, como também a melhora das habilidades dos radiologistas, cardiologistas e cirurgiões vasculares. Upchurch *et al.,*[54] documentaram aumento de 850% no uso de técnica endovascular em 2000, com concomitante diminuição de 16% nos casos abertos. Houve aumento de 34% nas doenças tratadas, sem aumento na prevalência da doença. Essas tendências continuaram e ampliaram o reparo endovascular para DOAI, que foi realizada mais comumente do que o reparo aberto.

As indicações típicas para tratamento da DOAI são claudicação, dor em repouso e risco da viabilidade do membro, manifestado pela perda de tecido, úlceras que não cicatrizam e/ou franca gangrena. A dor em repouso e o risco da viabilidade do membro implicam doença extensa da artéria femoral, incluindo a artéria femoral profunda, os segmentos femoropoplíteos e a doença aortoilíaca. O advento das técnicas endovasculares tem, como observado, ampliado as indicações, com claudicação leve sendo tratada mais frequentemente do que no passado. Existe certamente mais justificativa para colocação de *stents* em estenoses curtas do segmento ilíaco do que para realização de ponte aortofemoral (PAF).

Apesar de tudo, a cirurgia aberta permanece o padrão-ouro para patência de longa duração. Chiu e colegas[55] realizaram uma metanálise de PAF, ponte iliofemoral (PIF) e endarterectomia aortoilíaca. Sua análise alcançou 29 estudos, incluindo 5.738 pacientes com PAF, 11 estudos de 778 pacientes com ponte iliofemoral e 11 estudos de 1.490 pacientes com endarterectomia. A mortalidade operatória foi de 4,1% para PAF, 2,7% para PIF e 2,7% para endarterectomia aortoilíaca. Os índices de morbidade foram 16%, 18,9% e 12,5%, respectivamente. Os índices de patência primária em cinco anos foram 86,3%, 85,3% e 88,3%, respectivamente. Essa metanálise foi publicada em 2009 e mostra que a reconstrução aórtica é ainda o procedimento de escolha em relação à patência a longo prazo A durabilidade da cirurgia aberta pode ser mais interessante para pacientes saudáveis mais jovens que retornam à rotina do que a intervenção endovascular adicional. Similarmente, uma metanálise anterior que cobriu os anos 1970 até 1996 mostrou índices de patência contínua para enxertos na bifurcação aórtica e com declínio da mortalidade e morbidade ao longo do tempo; a mortalidade após 1975 foi de 3,3%.[56]

A ponte axilofemoral é reservada para pacientes de risco cirúrgico muio alto, com dor de repouso e perda de tecido. A preocupação com a baixa patência a torna uma fraca escolha para claudicantes. É utilizada como uma das principais opções para reconstrução no caso de enxertos aórticos infectados ou fístulas aortoentéricas. Essa modalidade é oferecida para um grupo diferente, com risco mais elevado para

PAF. Hertzer *et al.,*[57] relataram mortalidade de 12%, comparada com 5,6% para enxertos femorofemorais e 2,3% para reconstrução aórtica. Para este último grupo, a mortalidade foi de 1,2% para PAF, porém 5,6% para endarterectomia aortoilíaca ou enxerto aortoilíaco.

A doença da artéria ilíaca externa unilateral não responde bem à abordagem endovascular ou a terapia endovascular que falhou é provavelmente mais bem tratada, se possível, por enxerto arterial iliofemoral do que femorofemoral. Ricco e Probst[58] compararam esses dois métodos cirúrgicos em 143 pacientes. A patência primária em cinco anos para enxerto iliofemoral foi de 92,7% *versus* 73,2% para enxerto femorofemoral.

Como em todos os leitos vasculares, o reparo endovascular dos segmentos aortoilíacos necessita de muito mais reintervenção do que a contrapartida aberta, porém a mortalidade é mais baixa. Em alguns centros para tratamento de doença aórtica não houve diferença na mortalidade, porém, em média, a mortalidade no procedimento aberto é de aproximadamente 4%. Em um artigo do grupo de Hertzer,[57] o índice de mortalidade de 2,3% foi relatado para reconstrução aórtica direta. Hertzer e Reed *et al.,*[59] encontraram aumento das oclusões dos membros nos pacientes com artérias pequenas, especialmente mulheres. Índices de patência primária assistida e secundária para reparo endovascular são quase iguais aos índices de patência primária de reconstrução aberta, e isso tem sido racional para a aplicação difusa das técnicas endovasculares para a maioria dos pacientes com DOAI aceitando intervenção repetida como um componente necessário do tratamento.

Vários autores escreveram sobre o tratamento endovascular de lesões TASC C e D, como também oclusão aórtica. Klonaris *et al.,*[60] recomendaram *stent* primário para todas as doenças oclusivas aórticas, incluindo oclusão. Seu estudo, entretanto, não incluiu oclusões aórticas justarrenais em oposição à obstrução aórtica mais distal.

Jongkind *et al.,*[53] revisaram todos os artigos publicados sobre tratamento de lesões TASC C e D de 2000 a 2009. Foram identificados 1.711 pacientes. O sucesso técnico foi alcançado em 86-100% desses estudos. Os sintomas clínicos melhoraram em 83%, e os índices de complicações variaram de 3-45%. Os índices de patência primária oscilaram de 60-86%, e os de patência secundária, de 80-98%.

Higashiura *et al.,*[52] relataram sucesso técnico em 99% de todos os 125 pacientes com lesões TASC C e D. As complicações foram significativamente mais elevadas do que nos pacientes com TASC A e B (9% *versus* 3%). Sua patência em cinco anos foi de 83% entre os relatos mais elevados.

Ye *et al.,*[51] realizaram uma metanálise de pacientes com TASC C e D submetidos a reconstrução endovascular. Os pacientes com TASC C tiveram 93,7% de índice de sucesso com a técnica e índice de patência primária, em um ano, de 89,6%. Os pacientes com TASC D tiveram 90,1% de sucesso com a técnica, e 87,3% mantiveram patência em um ano. Indes *et al.,*[61] em revisão do Nationwide Inpatient Sample para 4.119 pacientes, encontraram procedimentos endovasculares associados com mais baixo custo, menores índices de complicações e tempo de internação mais curto. A mortalidade não foi diferente estatisticamente: 1,8% para reparo endovascular e 2,5% para reparo aberto.

Existe uma terceira opção para reconstrução aórtica — a cirurgia aórtica laparoscópica. Os principais proponentes são da Europa, particularmente França e Québec. Essa técnica não ganhou popularidade nos Estados Unidos.[62]

Apresentação e Avaliação

Os pacientes com DOAI podem se apresentar com claudicação, apresentação muito mais provável para DOAI do que dor em repouso ou perda de tecido. A dor em repouso ou a perda de tecido, como observado, indica doença da artéria femoral, incluindo a femoral profunda, ou segmentos femoropoplíteos, podendo haver lesões também nos segmentos ilíacos e aórtico. Historicamente, o exame físico tem sido acurado nesses pacientes. Pulso femoral diminuído é indicativo de pelo menos doença da artéria femoral comum ou doença aortoilíaca mais proximal. Com o advento da epidemia de obesidade nos Estados Unidos, o exame físico dos pulsos femorais torna-se menos confiável. Consequentemente, o exame vascular laboratorial é mais importante do que no passado. A determinação dos padrões de onda e o índice tornozelo-braço (ITB) são necessários para localizar a doença nos segmentos aortoilíacos, femoropoplíteos ou ambos. Isso também é vital na identificação da existência de DOAI para pacientes com outras doenças, que contribuem para sintomas álgicos nas extremidades inferiores, incluindo claudicação neurogênica, estenose do canal medular e artrite do quadril, isolados ou em combinação com doença arterial.

Como tentativa de diagnóstico de doença oclusiva aortoilíaca, a modalidade mais comumente utilizada para visualizar as artérias é ATC. Existem alguns pacientes nos quais a carga de cálcio é tão elevada que ARM ou arteriografia convencional é necessária para determinar se as áreas calcificadas envolvidas apresentam estenoses severas. Os cirurgiões para os quais o tratamento endovascular é sua primeira escolha podem partir diretamente para arteriografia convencional, com intervenção endovascular planejada no mesmo tempo.

Como em todos os pacientes vasculares, o risco cardíaco é mais elevado durante a cirurgia. Consequentemente, a maioria dos autores recomenda que todos esses pacientes sejam submetidos à avaliação da função cardíaca por teste de estresse. Os pacientes com miocárdio sob risco são usualmente tratados por cardiologistas ou cirurgiões cardíacos antes de serem submetidos à reconstrução aórtica em situação eletiva. Hertzer *et al.,*[57] mostraram marcante diminuição na mortalidade cardíaca quando os pacientes são submetidos no pré-operatório a avaliação cardíaca e tratamento.

Como as técnicas endovasculares ganham mais aceitação, a indicação mais comum para reconstrução aórtica aberta pode ser claudicação ou isquemia severa em casos de múltiplas tentativas falhas de reparo endovascular. Esses *stents* ocluídos tornam a cirurgia mais complexa, frequentemente com necessidade de *clamp*eamento aórtico suprarrenal e profundoplastias mais extensas.

Tratamento

Técnica de Reconstrução Aberta

Ponte Aortofemoral

Para PAF, o paciente é preparado dos mamilos aos joelhos (Fig. 62-13). Se a ponte com enxerto distal concomitante for necessária, o paciente é preparado até os dedos dos pés. Isso deve ser feito para doença em vários níveis, mas somente em presença de isquemia grave ou perda de tecido. Os cateteres epidurais podem ser utilizados para aliviar dor no pós-operatório. São feitas incisões bilaterais inguinais, usualmente em posição vertical ou levemente curvilíneas. As artérias femorais comum, superficial e profunda são dissecadas. É necessário dissecá-las distalmente onde estejam macias e adequadas para anastomose. A maioria dos cirurgiões usa incisão na linha mediana para a exposição aórtica, apesar de a incisão transversa ou a abordagem retroperitoneal poderem ser utilizadas. Somos a favor de uma incisão-padrão mediana com exposição infracólica. Os conteúdos abdominais são mobilizados, permitindo entrada no retroperitônio. Se a víscera mobilizada puder ser deixada dentro da cavidade abdominal, em vez de ser colocada sobre a parede abdominal, a recuperação da função gastrointestinal do paciente usualmente ocorre mais precocemente. Penetra-se no retroperitônio. Deve-se tomar cuidado para manter a dissecção à direita da veia mesentérica inferior, evitando lesão do mesocólon esquerdo. A aorta é dissecada livremente abaixo das artérias renais. O cirurgião precisa lembrar que essa doença se estende a partir das artérias renais e não a partir do nível da veia renal mais inferior. A veia pode ser mobilizada pela secção e ligadura de suas tributárias. Em geral, a exposição necessária para doença oclusiva é menor do que a necessária para doença aneurismática. A aorta é exposta abaixo do nível da artéria mesentérica inferior. Os túneis retroperitoneais são criados, conectando essa ferida com as feridas da região inguinal. Sobre o lado esquerdo, uma contraincisão na goteira lateral até a linha branca de Toldt pode ser necessária. Os túneis devem ser feitos posteriormente aos ureteres. Nós preferimos criar o túnel esquerdo posterior à artéria mesentérica inferior, para permitir que a perna esquerda do enxerto seja isolada do trato gastrointestinal pelo mesocólon esquerdo depois de completada a reconstrução. O paciente é heparinizado.

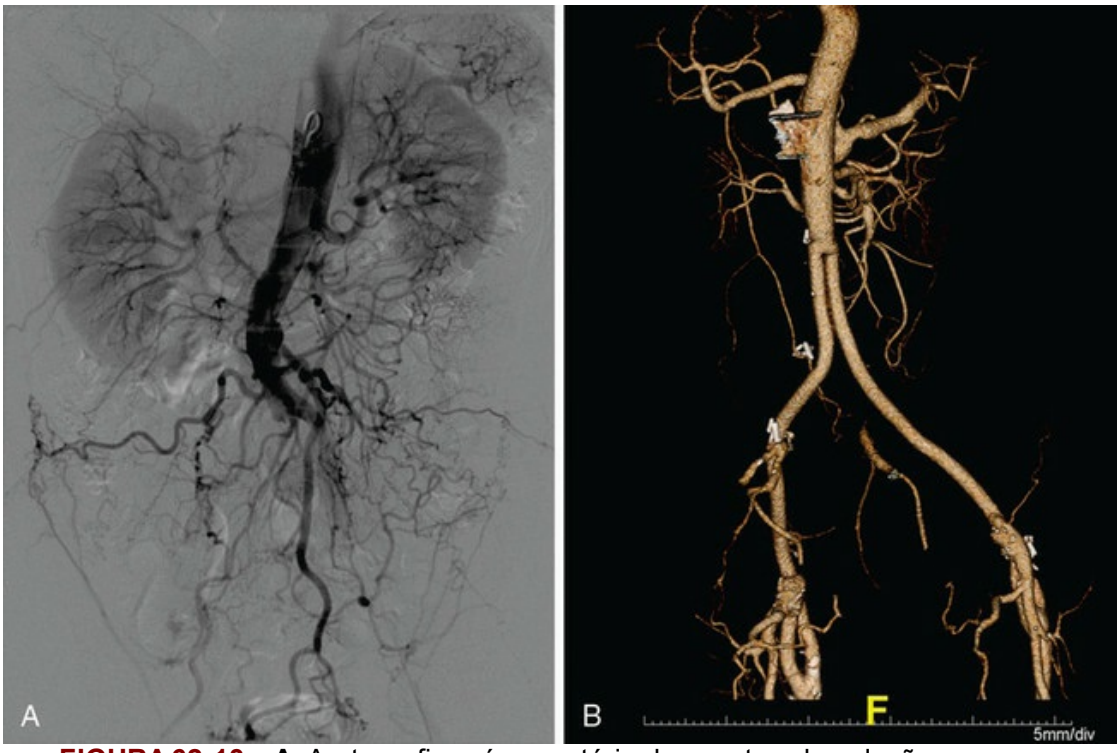


FIGURA 62-13 **A,** Aortografia pré-operatória demonstrando oclusão da aorta distal e das artérias ilíacas com colateralização extensa. **B,** TC pós-operatória, reconstrução tridimensional demonstrando revascularização com ponte aortofemoral.

O controle da aorta e da aorta distal é obtido abaixo das artérias renais. A aorta distal é seccionada. Distalmente, uma porção da aorta é ressecada com uma inclinação e a aorta distal é suturada. Aquela área de excisão deve ser feita proximal à artéria mesentérica inferior. Isto permite colocação confortável de um enxerto terminoterminal. Um enxerto escolhido apropriadamente é posicionado para se adaptar e é suturado na extremidade da aorta proximal utilizando fios de sutura não absorvíveis 3.0 ou 4.0. Se uma extremidade estiver menos sintomática do que a outra, aquele lado é reconstruído primeiro, pois está menos adaptado à isquemia. O enxerto é levado através do túnel para a região inguinal, e o controle das artérias femorais é obtido. Uma arteriotomia é feita desde a artéria femoral comum até o nível apropriado. Em muitos casos, isso deve ser estendido para baixo pela artéria femoral profunda. Se for necessária a endarterectomia das artérias femorais comum e profunda, ela é feita nesse nível. O enxerto é preparado para se ajustar à anastomose femoral e de forma terminolateral. A sutura é realizada em chuleio contínuo utilizando-se fios não absorvíveis 4.0 ou 5.0. O sangramento de refluxo e o sangramento em sentido anterógrado são avaliados previamente. O lado oposto é feito de forma similar. Quando o fluxo é restaurado para os membros, é restaurado primeiramente para a artéria femoral comum, depois para a profunda e, finalmente, para a superficial.

Na aorta, em geral, as anastomoses terminoterminais são realizadas. Elas podem ter menos chance de evoluir com fístula aortoentérica. Têm melhores características de fluxo do que anastomoses proximais terminolaterais. Se o paciente tiver oclusões bilaterais da artéria ilíaca externa, uma anastomose aórtica proximal terminolateral ou reconstrução de uma das artérias ilíacas internas é necessária para assegurar o fluxo sanguíneo para a pelve.

O retroperitônio deve ser cuidadosamente fechado em camadas para isolar o enxerto do trato gastrointestinal. Se o tecido for insuficiente, um retalho de omento deve ser criado e colocado sobre o enxerto para isolá-lo do duodeno.

Ponte Axilofemoral

A ponte axilofemoral (Fig. 62-14) foi introduzida nos anos 1960 para proporcionar fluxo nos pacientes de alto risco para reconstrução aórtica. A utilização tem sido estendida para pacientes que têm infecção no enxerto aórtico ou outros tipos de abdome hostil para os quais a reconstrução aórtica anatômica é considerada muito problemática.

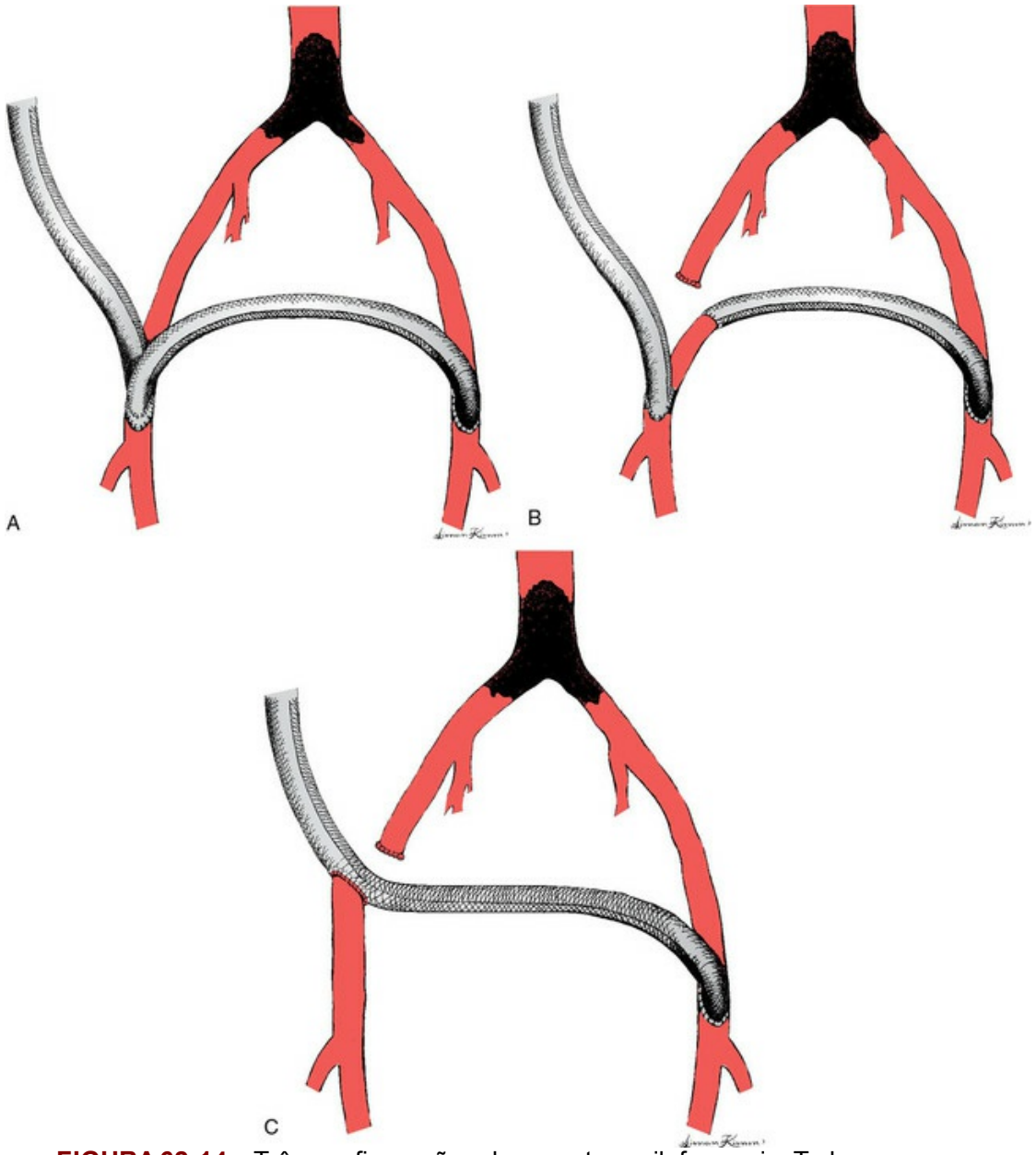


FIGURA 62-14 Três configurações de enxertos axilofemorais. Todos três são mostrados como componentes de enxerto axilofemoral à direita. **A,** Configuração mais utilizada. **B, C,** Modificações descritas por Blaisdell e associados (**B**) e Rutherford e Rainer (**C**), desenhadas para prevenir influxo competitivo a partir do sistema ilíaco ipsilateral. (De Cronenwett J, Johnston KW [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2011, Elsevier.)

O paciente é preparado dos ombros até os joelhos. É nossa prática estender a extremidade superior do lado escolhido a 90 graus. Isso prevenirá que o enxerto fique muito esticado quando o paciente mover a extremidade. Relatos de pseudoaneurismas e rupturas secundárias de enxertos que ficam sob tensão têm sido publicados. Uma incisão transversa é feita no sulco deltopeitoral. A artéria axilar é exposta o mais medialmente possível. Quanto mais medial a anastomose, menos movimentação do enxerto ocorrerá com o uso da extremidade superior. O tendão peitoral menor pode ser seccionado para facilitar essa exposição. Se o tendão não for seccionado, o túnel deve ser posterior ao tendão e, então, levado para a linha axilar média. Em geral, o lado direito é escolhido, se possível, porque a artéria subclávia direita é menos propensa a doença aterosclerótica do que a esquerda. Além disso, se uma reconstrução aórtica tardia vier a ser necessária, o lado esquerdo estará livre para o caso de abordagem retroperitoneal. Incisões bilaterais

na região inguinal são realizadas. Se o túnel que conecta a incisão inguinal ipsilateral com a incisão axilar puder ser feito sem contraincisão, deve-se fazê-lo. Se não, uma contraincisão pode ser feita no flanco do paciente. A contraincisão mostra-se propensa a infecção e tentamos evitá-la. Então, o enxerto é colocado da forma convencional. A porção longa do enxerto deve ter pelo menos 8 mm de diâmetro, preferencialmente 10-12 mm para prevenir estenose funcional. Os índices de mortalidade são mais elevados para aqueles pacientes que foram submetidos à reconstrução aórtica, variando de 10-15%. Isso se dá porque essa população de pacientes é muito mais doente. Os índices de patência primária em cinco anos variam muito, porém um índice de falência de aproximadamente 50% pode ser esperado no período de cinco anos.

Ponte Femorofemoral

As artérias femorais são expostas de forma padronizada. A maioria dos cirurgiões agora prefere colocar o enxerto femorofemoral cruzado em um trajeto em alça de balde (curvilíneo) do que tentar fazer uma reconstrução anterógrada em forma de S. Isso é feito em posição superior ao púbis em nível subcutâneo. Politetrafluoroetileno expandido (PTFE) ou poliéster pode ser utilizado. Os enxertos de pelo menos 7-8 mm são usualmente preferidos. Entretanto, o índice de patência não tem se aproximado tão bem quanto se esperava inicialmente, variando de 60-80% em cinco anos. Ver a Figura 62-15.

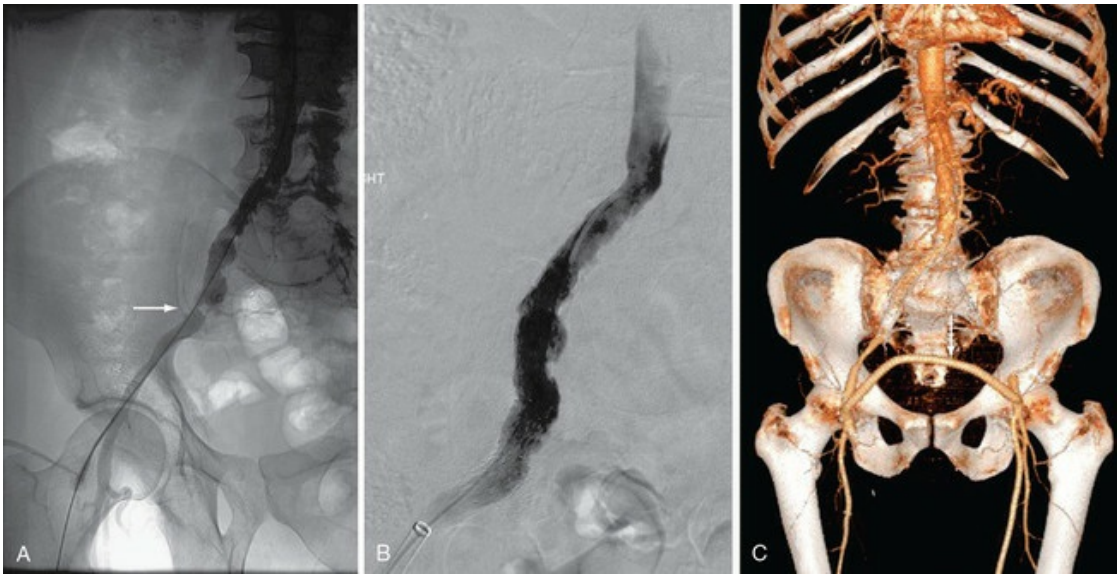


FIGURA 62-15 **A,** Angiografia pré-operatória demonstrando oclusão do sistema ilíaco esquerdo em doença aterosclerótica severa focal da artéria ilíaca direita (*seta*). **B**, Vista magnificada do sistema ilíaco direito após angioplastia e colocação de *stent* para conseguir o influxo adequado para o enxerto femorofemoral. **C,** TC com resconstrução tridimensional demonstrando ponte femorofemoral da direita para esquerda (*seta*).

Ponte Iliofemoral

A reconstrução anatômica de lesões isoladas da artéria ilíaca externa é preferível ao enxerto arterial femorofemoral se a fisiologia e a anatomia do paciente permitirem. Uma incisão no flanco é feita e o plano retroperitoneal é dissecado. A anastomose proximal é realizada na artéria ilíaca comum ou na aorta distal, adotando técnica de sutura terminolateral, terminal no enxerto e, então, é feita a tunelização até a região inguinal. Os índices de patência em cinco anos estão na faixa de 90%. Ver a Figura 62-16.

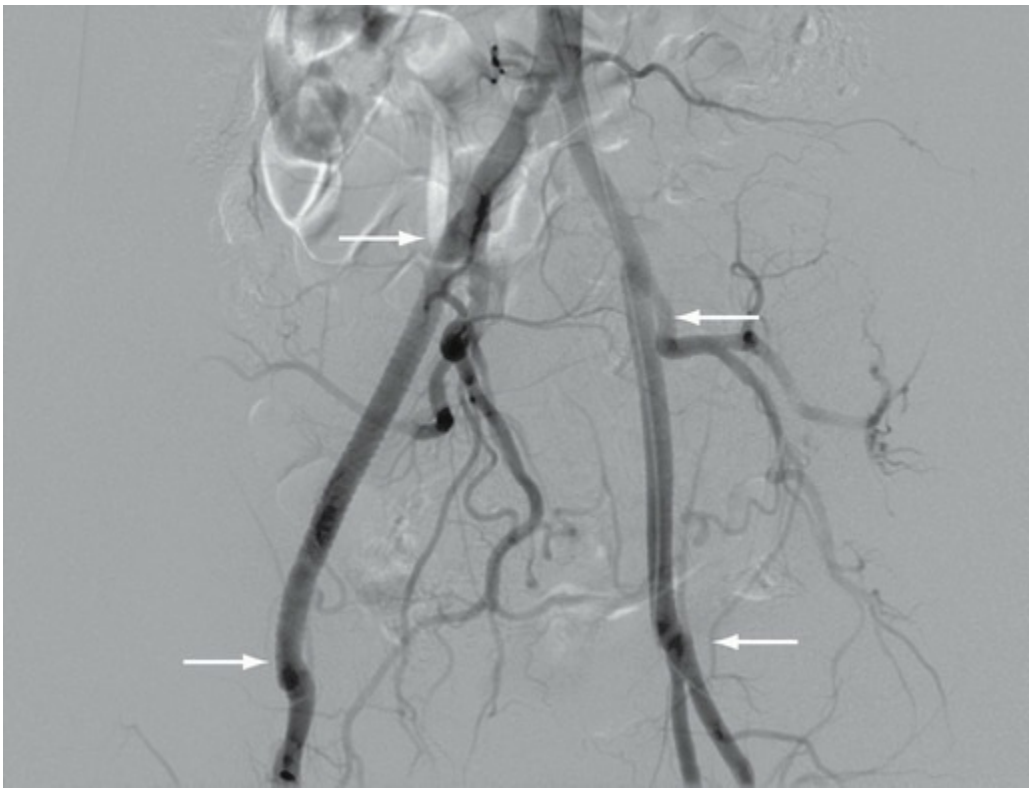


FIGURA 62-16 Arteriografia demonstrando enxertos iliofemorais estendendo-se da artéria ilíaca comum bilateral para as artérias femorais comuns (*setas*).

Endarterectomia Aortoilíaca

Essa cirurgia é usualmente feita através de incisão na linha mediana. Diferentemente da exposição para enxerto aórtico, para a endarterectomia, aorta, artérias ilíacas comuns e origens das artérias ilíacas, interna e externa, necessitam ser expostas circunferencialmente. Além do clampeamento da aorta e artérias ilíacas, também se deve clampear as artérias lombares com pequenos clampes para prevenir sangramento de refluxo incômodo, que impede a endarterectomia acurada. O paciente é heparinizado. O controle das artérias ilíacas e aorta é obtido. Uma aortotomia vertical é feita. Utilizando um dissector de placa, é realizada endarterectomia da aorta englobando as origens das ilíacas comuns. Nesse ponto, incisões transversas (nossa preferência) ou incisões verticais podem ser feitas nas artérias ilíacas comuns distais. Identifica-se o plano da endarterectomia. Pode haver projeção de placa aterosclerótica que se estende pela origem das artérias ilíacas, interna e externa. Estas são dissecadas. Um aterótomo como o de Wylie é utilizado. Usualmente, é passado de maneira retrógrada. Em alguns pacientes com pelve profunda, a passagem de forma anterógrada pode ser mais vantajosa. Um aterótomo de tamanho adequado é selecionado, e a endarterectomia da artéria ilíaca é completada. A placa aterosclerótica da aorta e das artérias ilíacas pode ser retirada como peça única se a endarterectomia ilíaca retrógrada for realizada. As incisões arteriais são fechadas primariamente com fios finos inabsorvíveis após lavagem apropriada e a certeza de que as extremidades estão em boa aposição, livres de placa de ateroma. É interessante notar que, quando o fluxo é restaurado, a aorta permanece essencialmente no mesmo tamanho e as artérias ilíacas comuns tornam-se mais calibrosas. O retroperitônio e o abdome são então fechados de maneira-padrão. Ver a Figura 62-17.

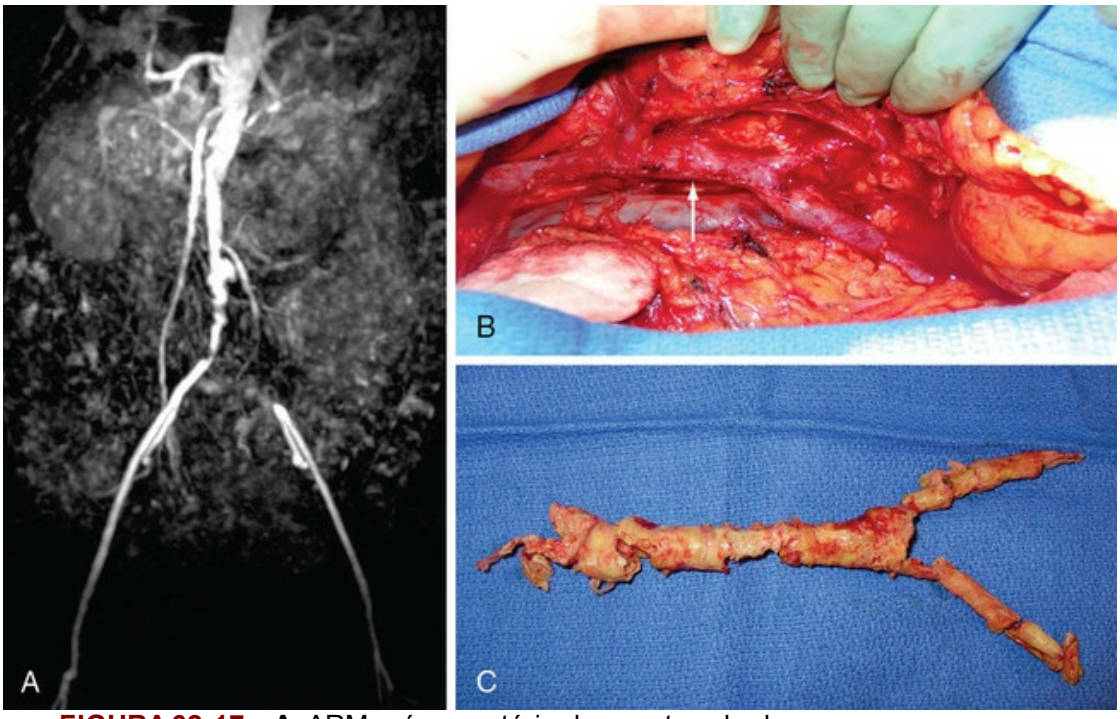


FIGURA 62-17 **A,** ARM pré-operatória demonstrando doença aterosclerótica severa envolvendo a aorta infrarrenal e as artérias ilíacas comuns. **B,** Fotografia intraoperatória de endarterectomia aortoilíaca completada mostrando linha de sutura do fechamento primário (*seta*). **C,** Fotografia da peça intacta demonstrando placa contígua próxima à oclusão.

Complicações da Cirurgia Aórtica

Várias complicações podem surgir no pós-operatório de cirurgia da aorta, tanto para doença oclusiva como aneurismática.[63] Elas podem ser complicações em locais específicos, como infecção da ferida ou hematoma, também comumente vistas nas abordagens endovasculares. Complicações intra-abdominais e sistêmicas são mais preocupantes e com maior morbidade. A isquemia cardíaca é a complicação mais frequente da cirurgia aórtica aberta e, mesmo com cirurgião experiente, pode-se esperar que 50% das mortes relacionadas com reconstrução aórtica serão atribuídas ao coração. Somente uma minoria de pacientes com doença oclusiva tem artérias coronárias normais. Teste de estresse, coronariografia e intervenção coronariana (por cateterismo ou, mais raramente, aberta) têm reduzido os índices de mortalidade para cirurgias aórticas diretas. Alguns centros especializados com protocolos para manejo da avaliação agressiva do coração relataram índices de mortalidade variando de 1-2,5%.[57]

Insuficiência renal é uma complicação comum e pode resultar de embolização por clampeamento, isquemia prolongada do clampeamento suprarrenal, doença arterial renal intrínseca, hipovolemia ou hipoperfusão. É exacerbada pelo reparo aórtico paravisceral e por complicações intraoperatórias. Mais provavelmente, relaciona-se diretamente com a condição cardíaca e renal do paciente no pré-operatório. Avaliação acurada da anatomia do paciente e planejamento pré-operatório preciso para o local do clampeamento e sequência da cirurgia são necessários para minimizar a incidência de insuficiência renal perioperatória.

Disfunção pulmonar é complicação frequente e séria. Isso também é mais prevalente com procedimentos aórticos, proximal e paravisceral. Incisões abdominais transversas, analgesia epidural e abordagens retroperitoneais podem mitigar as complicações pulmonares.

Trombose de extremidade pode ocorrer. Está associada com o gênero feminino, pacientes jovens e pontes extra-anatômicas. Pode ser esperada em 5-10% dos pacientes. [57–59]

Os pseudoaneurismas anastomóticos são uma complicação relativamente frequente da cirurgia aórtica. Isso pode ser um processo estéril ou o resultado de infecção. Esses pseudoaneurismas usualmente

ocorrem mais nas anastomoses femorais do que nas anastomoses ilíacas e aórticas, o que pode refletir o índice mais elevado de complicações na ferida e infecção do enxerto nessa região, e a degeneração clinicamente aparente da região femoral. Os pseudoaneurismas anastomóticos podem resultar de degeneração da linha de sutura. Os verdadeiros aneurismas tendem a ser para-anastomóticos *in natura*, formados na aorta proximal à anastomose com o enxerto na ilíaca ou nas artérias femorais distais ao enxerto. Os aneurismas verdadeiros ocorrem mais frequentemente em pacientes tratados para doença aneurismática do que oclusiva. Hipertensão, DPOC, tabagismo, hiperlipidemia, tipo de sutura, erros técnicos e complicações pós-operatórias das feridas podem estar associados com esse fenômeno.

A detecção do pseudoaneurisma anastomótico na posição ilíaca e aórtica é altamente confiável na imagem. Os estudos prospectivos utilizando imagens de rotina dos enxertos arteriais em uma variedade de posições anatômicas têm demonstrado índices mais elevados de pseudoaneurismas anastomóticos do que aqueles embasados na detecção clínica. Por exemplo, a observação de rotina com ultrassonografia tem demonstrado pseudoaneurismas anastomóticos intra-abdominais em 10% dos pacientes e 6,3% das anastomoses aórticas após a colocação de enxerto aórtico abdominal em intervalo médio de 12 anos após a cirurgia.[34] TC e RM proporcionam excelente visualização de pseudoaneurismas e degeneração aneurismática da área paranastomótica (Fig. 62-18).

FIGURA 62-18 TC demonstrando grande pseudoaneurisma anastomótico originando-se na anastomose femoral direita de um enxerto aortofemoral.

Apesar de alguns pseudoaneurimas anastomóticos serem estéreis, é prudente iniciar avaliação e tratamento para provável infecção. O diagnóstico deve incluir história (p. ex., febre, calafrios, mal-estar, perda de peso), exame físico (p. ex., eritema, massa flutuante, enduração, drenagem ou dor à palpação) e avaliação laboratorial (hemograma completo, hemocultura e cultura de líquidos, proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação). Com respeito a imagens, a ultrassonografia pode demonstrar o pseudoaneurisma em si, como também o líquido perienxerto sugestivo de infecção. TC e RM podem caracterizar esses achados de maneira mais completa (Fig. 62-19). O uso de exames de medicina nuclear, como leucócitos marcados com In^{111} ou Tc^{99m}, tem melhorado muito a habilidade dos cirurgiões para avaliar a presença de infecção de forma não invasiva (Fig. 62-20). Deve ser relembrado que, apesar de as culturas positivas serem definitivas, muitos micro-organismos comuns nas infecções de enxerto são de difícil detecção e podem apresentar múltiplas culturas com resultados negativos, apesar da clara evidência clínica da infecção. Se a investigação diagnóstica apresenta evidência de infecção, o debridamento completo do material infectado acompanhado por reconstrução arterial *in situ* ou extra-anatômica é o tratamento-padrão. Alguns dados recentes sustentaram a utilização de terapêutica endovascular para tratamento de lesões demonstradas como sendo estéreis.[64] Em qualquer evento, o tratamento mais rápido possível é indicado para lesão grande, em expansão ou sintomática. É importante notar que, apesar da infecção de um enxerto ocorrer mais comumente após cirurgia aberta, infecções de enxertos endovasculares também têm sido relatadas.[65]

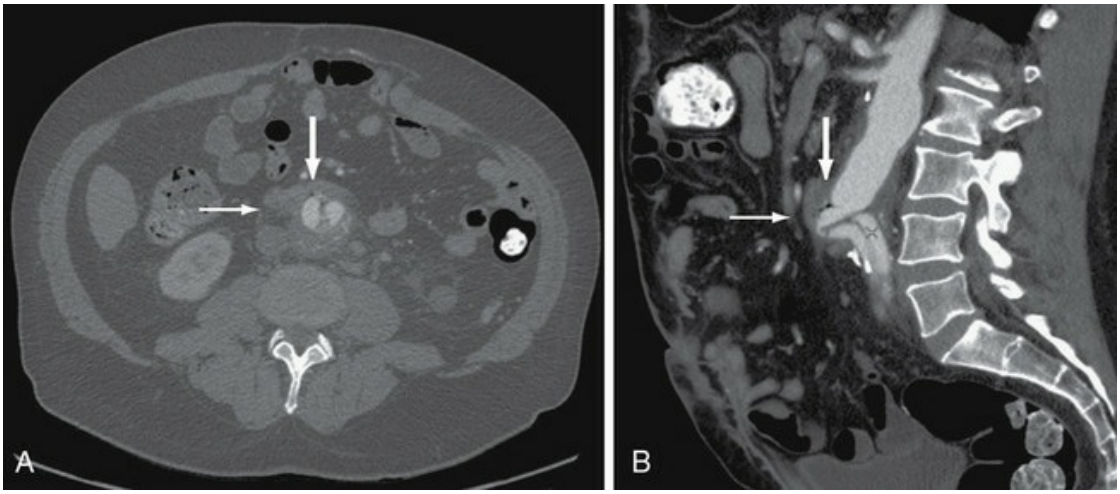


FIGURA 62-19 Vistas axial (**A**) e sagital (**B**) de TC de um enxerto aortofemoral infectado após reparo de um aneurisma infrarrenal. Focos de gás (*setas grossas*) e inflamação extensa (*setas finas*) são visíveis ao redor do enxerto. Notar a tortuosidade das pernas desse enxerto devido a erro técnico.

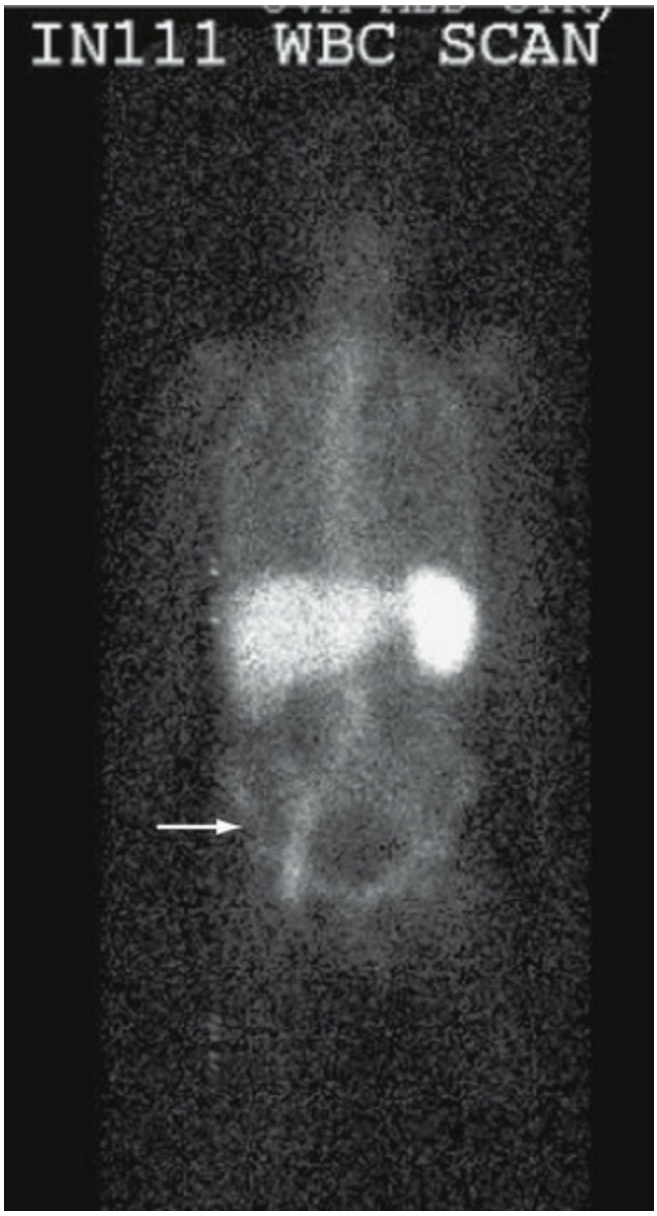


FIGURA 62-20 Imagens de cintilografia com leucócito marcado com In^{111} com retardo de 20 horas demonstra captação anormal ao longo do ramo direito de enxerto aortofemoral (*seta*).

Tratamento Cirúrgico de Pseudoaneurismas Anastomóticos

O tratamento cirúrgico do pseudoaneurisma anastomótico é ditado pela presença ou ausência de infecção, natureza da apresentação e experiência e preferência do cirurgião. Em campo não infectado, o debridamenteo e a interposição do enxerto podem ser suficientes. A infecção extensa deve ser tratada como infecção de enxerto pela remoção do enxerto inteiro afetado seguida do debridamento de todo o tecido infectado e desvitalizado, tradicionalmente acompanhada por reconstrução extra-anatômica. O estadiamento desse processo pela realização de ponte extra-anatômica seguido da realização de debridamentos seriados permite um intervalo de recuperação de vários dias. Assim, historicamente tem havido melhora substancial dos índices de mortalidade e morbidade associados com a ressecção primária do enxerto seguido por reconstrução.[66] A investigação adicional sugeriu que, nos casos de infecção limitada a uma única perna do enxerto, os resultados satisfatórios podem ser alcançados pela ressecção limitada à perna envolvida ou segmento de perna, seguida por reconstrução *in situ* ou extra-anatômica e, de acordo com a preferência do cirurgião, combinada com irrigação estéril com antibiótico no local,

através da colocação de drenos durante a cirurgia.[67] Entretanto, infecção recorrente do enxerto, trombose do enxerto e a complicação quase invariavelmente fatal da infecção do coto da aorta ou ruptura contribuirá significativamente para morbidade, mortalidade e perda do membro após esse procedimento cirúrgico. Debridamento completo, fechamento em camadas e cobertura com retalho pediculado vascularizado do coto aórtico são considerados de grande importância para evitar a última complicação.

A reconstrução *in situ* pode ser realizada pela utilização de um enxerto de poliéster embebido com rifampicina ou impregnado de prata, aloenxerto arterial criopreservado ou aloenxerto de veia safena ou femoral.[67–70] O primeiro deles é o mais rápido, porém provoca índice mais elevado de infecção e resultados reservados por causa dos campos cirúrgicos altamente purulentos. Aqueles que defendem seu uso tendem a utilizar coadjuvantes, como envolver o novo enxerto e as anastomoses em retalhos pediculados vascularizados, irrigação terapêutica com antibiótico ou criação de túneis retroperitoneais limpos. O sistema neoaortoilíaco (SNAI) com reconstrução por autoenxerto venoso descrito por Clagett é um longo procedimento que impõe significativas demandas para os pacientes e equipe cirúrgica, porém possui os menores índices relatados de reinfecção. Os resultados relatados utilizando aloenxerto arterial criopreservado para reconstrução *in situ* são confusos, mas, geralmente, refletem um índice intermediário de reinfecção.[71] O tratamento endovascular das rupturas anastomóticas é, geralmente, limitado aos casos sem evidência de infecção. Pode usar *stents* recobertos com exclusão do pseudoaneurisma ou embolização do pseudoaneurisma, geralmente utilizando dispositivos oclusores ou molas.

A fístula aortoentérica (FAE) representa a mais grave manifestação da infecção do enxerto de aorta. Raramente ocorre como processo primário, geralmente devido à erosão de um aneurisma não tratado no duodeno. Usualmente, a lesão é no ponto de contato da terceira porção do duodeno com a anastomose proximal do enxerto. A FAE tem sido relatada em associação com a colocação de endoprótese aórtica. Essa complicação geralmente se apresenta como sangramento gastrointestinal alto ou baixo de alerta que, se não tratado, pode evoluir com hemorragia exsanguinante. Deve-se suspeitar de FAE quando o sangramento gastrointestinal ocorrer em paciente com história de cirurgia da aorta abdominal ou endoprótese. Apesar de a endoscopia poder confirmar o diagnóstico, a TC é o método diagnóstico mais sensível para demonstração de erosão ou franca exposição do enxerto, usualmente no duodeno. A colocação de enxertos endovasculares no caso de pseudoaneurisma infectado, infecção de enxerto, infecção aórtica primária ou FAE é, talvez, mais bem vista como medida temporária, e é acometida por elevados índices de reintervenção, morbidade e mortalidade.[72]

Dissecção aórtica

A dissecção aórtica ocorre quando uma laceração na camada íntima do vaso permite que o sangue crie um falso canal na parede aórtica, tipicamente entre as camadas média e adventícia. A aorta fica dividida em lumens, verdadeiro e falso, que são separados por um septo denominado *retalho de dissecção*. Várias condições, incluindo desordens do tecido conjuntivo, como síndrome de Marfan, hipertensão e gravidez, estão associadas com o desenvolvimento da dissecção aórtica, bem como o abuso de cocaína e a prática de halterofilismo.[73]

Importantes considerações devem ser feitas diante do diagnóstico de dissecção aórtica. As classificações de DeBakey e Stanford definem as dissecções com base na extensão anatômica. As dissecções tipo I de DeBakey (envolvendo a aorta ascendente e toracoabdominal) e tipo II (limitado à aorta ascendente) correspondem ao tipo A de Stanford (qualquer envolvimento da aorta ascendente), enquanto o tipo IIIa de DeBakey (confinado à aorta torácica descendente) e o tipo IIIb (envolvendo aorta torácica descendente e aorta abdominal) correspondem ao tipo B de Stanford (sem envolvimento da aorta ascendente; Figs. 62-21 e 62-22).

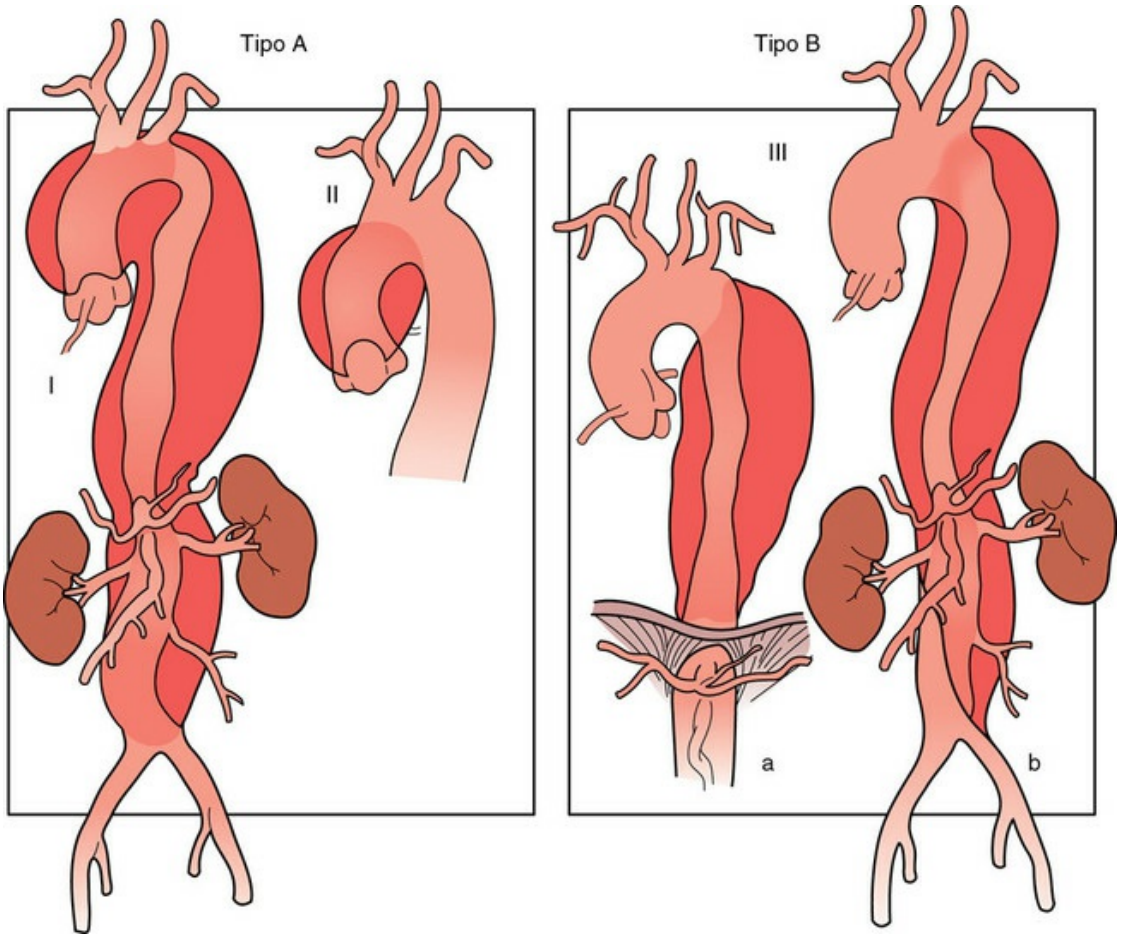


FIGURA 62-21 Sistemas de classificação para dissecção aórtica. O tipo A de Stanford corresponde ao tipo I de DeBakey (envolvendo a aorta ascendente e descendente) e ao tipo II (envolvendo a aorta ascendente). O tipo B de Stanford corresponde ao tipo III de DeBakey (origem da dissecção distal à artéria subclávia esquerda e envolvendo somente a aorta descendente ou a aorta descendente e abdominal).

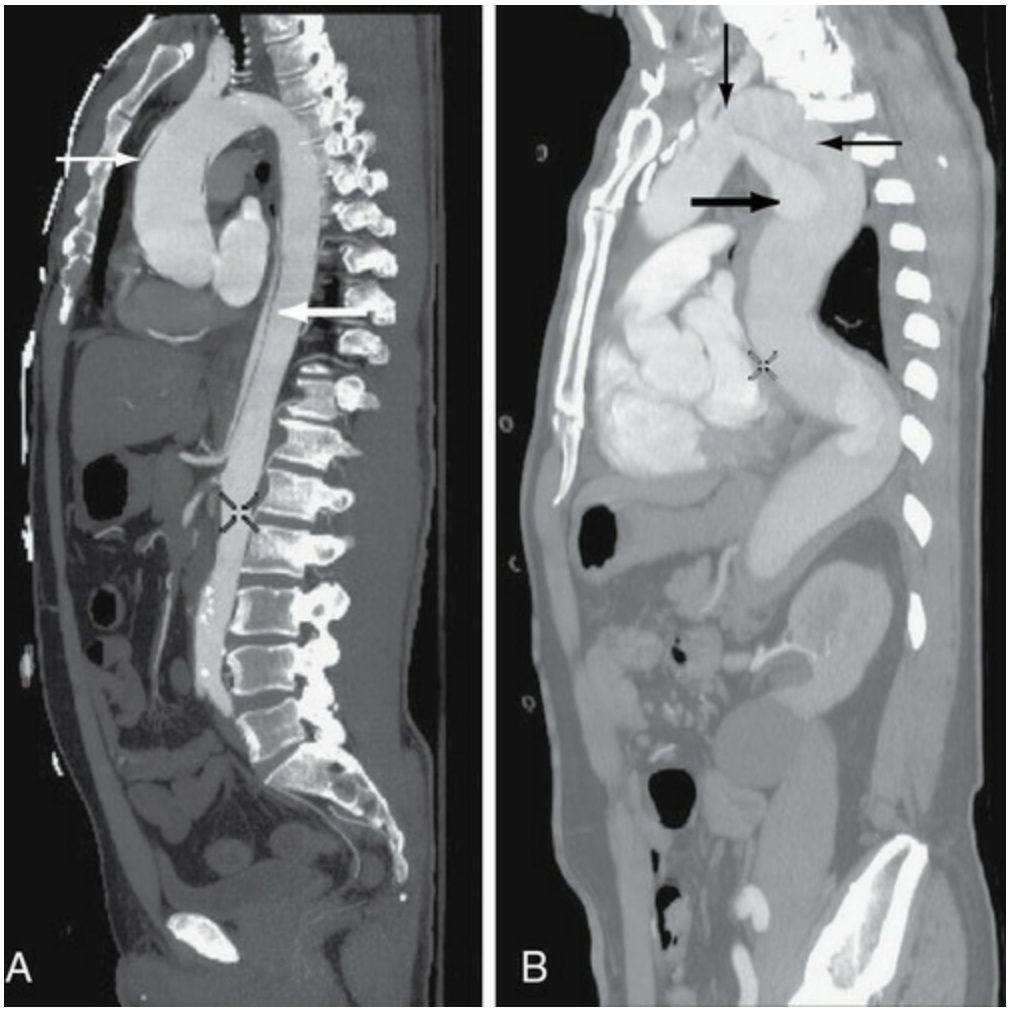


FIGURA 62-22 **A,** Dissecção tipo A de Stanford com retalho de dissecção visível nas aortas ascendente (*seta fina*) e descendente (*seta grossa*). **B,** Dissecção tipo B de Stanford demonstrando fenestração na laceração de entrada proximal distalmente à artéria subclávia esquerda (*seta fina vertical*) e enchimento dos lumens verdadeiro (*seta sólida*) e falso (*seta horizontal fina*) com diferente intensidade do meio de contraste.

A dissecção tipo A tipicamente se apresenta com dor torácica ou dorsal aguda, comumente descrita como dilacerante ou lancinante. Isso pode ser acompanhado por severa hipotensão, particularmente no caso de tamponamento pericárdico ou ruptura da valva aórtica, e hipoperfusão distal, como visto nas dissecções tipo B. Os déficits de pulso distal ou outras evidências de má perfusão de início súbito, dor torácica ou dorsal de grande intensidade devem imediatamente levar à suspeição de dissecção aórtica. TC e ecocardiograma podem não somente diagnosticar dissecção, mas avaliar rapidamente o estado da aorta proximal, permitindo distinção crítica entre as lesões dos tipos A e B. A dissecção tipo A aguda é, geralmente, considerada emergência cirúrgica. Os reparos necessitam da utilização de coadjuvantes, como circulação extracorpórea, e, na ocasião, a troca da valva aórtica adicionalmente à troca da aorta ascendente.[43]

A dissecção tipo B é caracterizada como aguda (≤14 dias do início dos sintomas) ou crônica (>14 dias do início dos sintomas) e, dentro dessas categorias, como complicada e não complicada. As dissecções tipo B agudas também apresentam, frequentemente, dor torácica ou dorsal lancinante, principalmente no caso de hipertensão severa. A má perfusão da medula espinhal, renal, visceral ou das extremidades inferiores pode complicar a evolução. Raramente os pacientes se apresentam com franca ruptura. Anatomicamente, as dissecções tipo B, geralmente, se originam de laceração primária na aorta torácica descendente proximal, logo distal à origem da artéria subclávia esquerda. A extensão é tipicamente anterógrada, estendendo-se até as artérias ilíacas, apesar de a extensão retrógrada poder ocorrer. As

fenestrações ou aberturas no retalho da dissecção (reentradas) podem permitir comunicação entre os lumens, verdadeiro e falso, em intervalos ao longo do comprimento da dissecção.

Úlcera aterosclerótica penetrante (UAP) e hematoma intramural (HIM) também são considerados variantes de dissecção aórtica. A UAP representa ulceração focal da íntima da aorta em região com doença aterosclerótica preexistente. Essas lesões podem, eventualmente, se estender para a média e evoluir para uma dissecção verdadeira. O HIM ocorre quando o trombo intramural é encontrado sem evidência de ruptura intimal associada, possivelmente como resultado da ruptura da *vasa vasorum* na parede aórtica. Similar à UAP, o HIM pode evoluir para dissecção se uma laceração franca da íntima se desenvolver.[74]

A TC permanece como o principal método diagnóstico de imagem, devido à obtenção de dados anatômicos excelentes, capacidade para localizar a entrada da laceração e fenestrações, avaliação da patência dos ramos da aorta e detecção de extravasamento de contraste, consistente com ruptura (Fig. 62-23). Recentemente, o ecocardiograma ganhou técnicas que possibilitam a aquisição de imagens livres de movimento da aorta proximal. A TC está amplamente disponível, e estudos excelentes podem ser obtidos rapidamente com canais multidetectores helicoidais modernos, frequentemente em poucos minutos.[43] Como no estudo de imagem da aorta abdominal, o efeito do contraste iodado sobre a função renal permanece como a principal complicação da TC.

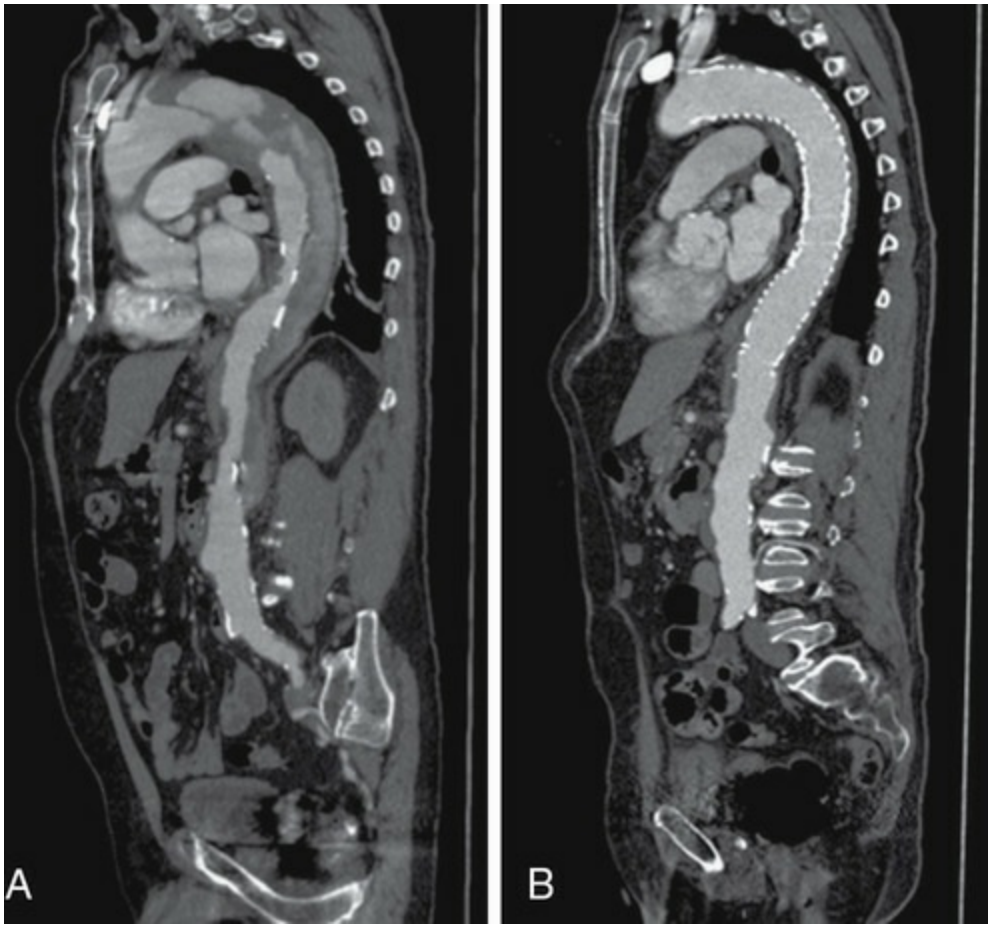


FIGURA 62-23 Imagens de TC, reconstruções MIP, demonstrando dissecção tipo B antes (**A**) e depois (**B**) da colocação de endoprótese torácica. Notar a cobertura da fenestração proximal, resultando em trombose do falso lúmen e remodelamento aórtico.

Imagens de RM consomem, substancialmente, mais tempo para serem obtidas, e sua utilização pode ser limitada por fatores do paciente, como a presença de desbridamento metálicos ou a existência de dispositivos terapêuticos implantados não compatíveis com RNM que contraindicam o seu uso. O eletrocardiograma acoplado à angiorressonância (*ECG gating of contrast-enhanced MRI*), em que

algumas aquisições são feitas de acordo com a fase do ciclo cardíaco, pode proporcionar imagens excepcionais livres de movimento da aorta proximal. Além disso, diferentemente da TC com contraste, a RM permite apreciação da direção do fluxo sanguíneo, como também do cálculo de valores, como pico de fluxo e velocidade.

A angiografia proporciona excelente informação sobre a anatomia e o envolvimento da aorta e seus ramos. Além disso, permite a intervenção nos vasos coronarianos, aorta e seus ramos ao mesmo tempo. O ultrassom intravascular (USIV) tem capacidade para visualizar a anatomia do retalho da dissecção e as fenestrações, a fisiologia da dissecção pela medida das pressões dos lumens, verdadeiro e falso, e diferenciais pressóricos entre as fenestrações.

O tratamento da dissecção do tipo B está evoluindo, particularmente, desde o advento do tratamento endovascular. Tradicionalmente, o manejo do tratamento médico intensivo tem sido parte principal do tratamento para dissecção não complicada, embora as dissecções complicadas por ruptura, expansão aneurismática e evidência de má perfusão ou, de acordo com algumas causas, dor intratável, tenham sido tratadas cirurgicamente.[75] Os ramos aórticos para extremidades inferiores, vísceras e medula espinhal podem se originar dos lumens verdadeiro ou falso. A má perfusão pode resultar da compressão dinâmica do lúmen verdadeiro, trombose de um ou ambos os lumens, ou obstrução estática causada pela extensão da dissecção para dentro do ramo aórtico. Pode manifestar-se com o surgimento de disfunção renal, dor abdominal e isquemia mesentérica, isquemia de extremidade inferior ou disfunção neurológica, variando de parestesia a paraplegia.

O tratamento cirúrgico aberto para dissecção tipo B pode consistir na troca da aorta descendente ou fenestração da aorta abdominal aliviando a má perfusão visceral e do membro. A troca da aorta descendente tem o objetivo de interromper o alargamento e a rotura da mesma, enquanto a fenestração visa somente aliviar a isquemia visceral e para os membros inferiores. Esse procedimento, que é raramente efetivo, envolve a realização de aortotomia transversa (se uma interposição de enxerto for programada) ou longitudinal na aorta dissecada, para ressecar uma porção do retalho da dissecção na aorta paravisceral, no intuito de permitir a perfusão das artérias mesentéricas e renais ou, na aorta infrarrenal, reperfundir os membros inferiores. Um efeito similar pode ser alcançado por via endovascular perfurando o retalho de dissecção no nível da fenestração desejada e alargando essa reentrada provocada utilizando balão de angioplastia. A angioplastia pode ser utilizada isoladamente ou com colocação subsequente de *stent* dentro da fenestração.[76]

Historicamente, o tratamento da dissecção tipo B com cirurgia aberta tem sido associado com índices elevados de morbidade e mortalidade. Uma revisão de dados da International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) mostrou índice global de 29,3% de mortalidade hospitalar entre os pacientes tratados cirurgicamente com dissecação tipo B aguda complicada. Panneton *et al.,* relataram incidência de 43% de mortalidade cirúrgica para fenestração. Dos pacientes relatados no IRAD, 69% foram tratados com troca da aorta descendente, 28% com troca parcial ou total do arco aórtico e 9% com fenestração cirúrgica. As abordagens cirúrgica ou endovascular para revascularização de territórios mal perfundidos por ramos aórticos foram utilizadas em 20% e 9% dos pacientes, respectivamente.[76,77]

Em 1999, Dake *et al.,*[78] relataram a colocação endovascular de endopróteses para dissecção aórtica aguda como alternativa ao tradicional tratamento cirúrgico. O princípio da terapêutica endovascular com endoprótese é a exclusão da entrada da laceração com despressurização do falso lúmen, expansão do lúmen verdadeiro e, idealmente, trombose completa do falso lúmen, geralmente nos primeiros meses após o tratamento. A trombose do falso lúmen pode, então, iniciar o remodelamento aórtico, com aumento do diâmetro do lúmen verdeiro, diminuição do diâmetro do falso lúmen e, em alguns casos, diminuição global do diâmetro aórtico (Fig. 62-24).

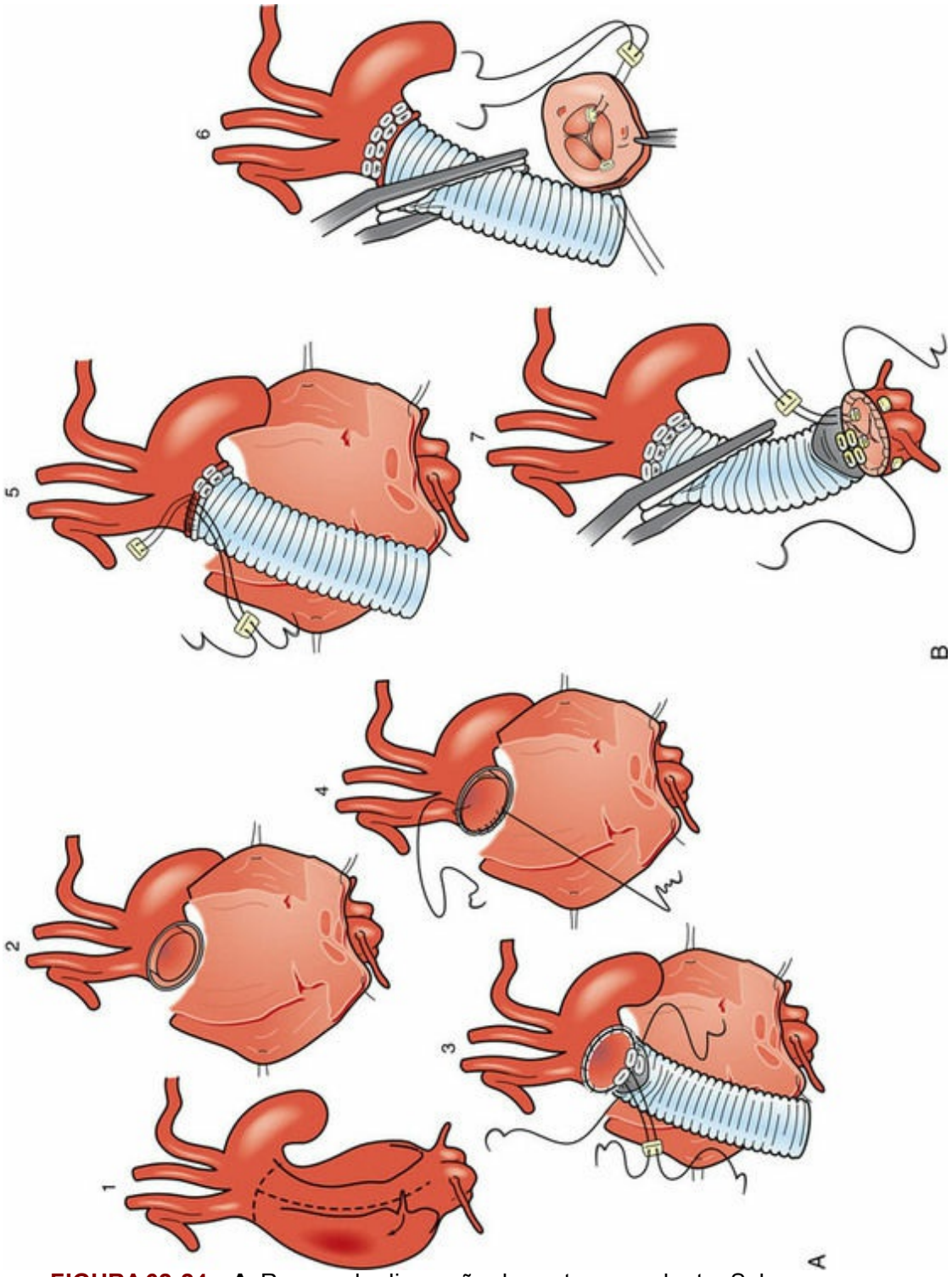


FIGURA 62-24 **A,** Reparo de dissecção de aorta ascendente. Sob parada circulatória, a aorta ascendente e o arco aórticos são abertos, a dissecção é exposta (*1*, *2*). O falso lúmen é obliterado (*3*). O enxerto é suturado ao arco transverso em uma anastomose distal aberta (*4*) **B,** A anastomose distal é reforçada (*5*). A valva aórtica é suspensa (*6*). A anastomose proximal é realizada (*7*).

As técnicas coadjuvantes, como fenestração ou colocação direta de *stent* para restaurar o fluxo dos ramos obstruídos, também são importantes componentes do tratamento moderno da dissecção. Como no tratamento endovascular dos aneurismas aórticos torácicos, a reconstrução cervical dos ramos supra-aórticos pode permitir estender a cobertura de segmentos adicionais do arco aórtico para alcançar uma

zona de selamento proximal adequada para o dispositivo.

No caso de dissecção crônica, geralmente ocorre o progressivo espessamento do retalho da íntima. As fenestrações de reentrada distal estão bem consolidadas, causando mais dificuldade na trombose do falso lúmen do que em uma dissecção aguda e, provavelmente, diminuem a ocorrência global de remodelamento favorável.[74]

As complicações dos procedimentos endovasculares com endopróteses para dissecção geralmente correlacionam-se com aquelas do REVAT. Existem, entretanto, várias complicações primariamente específicas do tratamento da dissecção, incluindo dissecção retrógrada (convertendo uma dissecção tipo B em tipo A), piora da má perfusão e enchimento contínuo do falso lúmen, com incapacidade para a indução da trombose.

No presente momento, existe consenso geral pelo qual o tratamento clínico permanece como padrão no cuidado agudo da dissecção tipo B não complicada. Entretanto, o interesse no potencial para remodelamento aórtico e prevenção de dilatação aneurismática ao longo do tempo tem motivado investigações avaliando o uso precoce da endoprótese *versus* tratamento clínico nessa população. Apesar de uma análise anterior dos resultados ter sido desfavorável para mostrar a vantagem cirúrgica em dois anos, esses achados anteriores demonstraram remodelamento aórtico em 91% dos pacientes com endopróteses *versus* 19% dos pacientes randomizados para tratamento clínico. Esse resultado sustenta a esperança de muitos médicos de que esse tratamento possa finalmente proporcionar vantagem cirúrgica ao longo do tempo e que essa pesquisa possa ajudar na identificação de subgrupos de pacientes mais beneficiáveis.[79]

Referências bibliográficas

1. Chaikof, E. L., Brewster, D. C., Dalman, R. L., et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009; 50:S2–S49.
2. Allardice, J. T., Allwright, G. J., Wafula, J. M., et al. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in men with peripheral vascular disease: screening by ultrasonography. *Br J Surg*. 1988; 75:240–242.
3. O' Kelly, T. J., Heather, B. P. General practice-based population screening for abdominal aortic aneurysms: A pilot study. *Br J Surg*. 1989; 76:479–480.
4. Bengtsson, H., Norrgard, O., Angquist, K. A., et al. Ultrasonographic screening of the abdominal aorta among siblings of patients with abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 1989; 76:589–591.
5. Shapira, O. M., Pasik, S., Wassermann, J. P., et al. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1990; 31:170–172.
6. Webster, M. W., Ferrell, R. E., St Jean, P. L., et al. Ultrasound screening of first-degree relatives of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 1991; 13:9–13.
7. Bengtsson, H., Sonesson, B., Lanne, T., et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in the off spring of patients dying from aneurysm rupture. *Br J Surg*. 1992; 79:1142–1143.
8. MacSweeney, S. T., O' Meara, M., Alexander, C., et al. High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysm in patients with confirmed symptomatic peripheral or cerebral arterial disease. *Br J Surg*. 1993; 80:582–584.
9. Lindholt, J. S., Juul, S., Henneberg, E. W., et al. Is screening for abdominal aortic aneurysm acceptable to the population? Selection and recruitment to hospital-based mass screening for abdominal aortic aneurysm. *J Public Health Med*. 1998; 20:211–217.
10. Lederle, F. A., Johnson, G. R., Wilson, S. E., et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med*. 1997; 126:441–449.
11. van der Gra-af, Y., Akkersdijk, G. J., Hak, E., et al. Results of aortic screening in the brothers of patients who had elective aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 1998; 85:778–780.
12. Wassef, M., Upchurch, G. R., Jr., Kuivaniemi, H., et al. Challenges and opportunities in abdominal aortic aneurysm research. *J Vasc Surg*. 2007; 45:192–198.
13. Engellau, L., Albrechtsson, U., Dahlstrom, N., et al. Measurements before endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. MR imaging with MRA vs. angiography and CT. *Acta Radiol*. 2003; 44:177–184.
14. Venkatasubramaniam, A. K., Fagan, M. J., Mehta, T., et al. A comparative study of aortic wall

stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 28:168–176.
15. Fillinger, M. F., Raghavan, M. L., Marra, S. P., et al. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg*. 2002; 36:589–597.
16. Fillinger, M. F., Marra, S. P., Raghavan, M. L., et al. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg*. 2003; 37:724–732.
17. Hall, A. J., Busse, E. F., McCarville, D. J., et al. Aortic wall tension as a predictive factor for abdominal aortic aneurysm rupture: Improving the selection of patients for abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2000; 14:152–157.
18. Sonesson, B., Sandgren, T., Lanne, T. Abdominal aortic aneurysm wall mechanics and their relation to risk of rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999; 18:487–493.
19. Englesbe, M. J., Wu, A. H., Clowes, A. W., et al. The prevalence and natural history of aortic aneurysms in heart and abdominal organ transplant patients. *J Vasc Surg*. 2003; 37:27–31.
20. Norman, P. E., Powell, J. T. Abdominal aortic aneurysm: The prognosis in women is worse than in men. *Circulation*. 2007; 115:2865–2869.
21. Cronenwett, J. L., Murphy, T. F., Zelenock, G. B., et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1985; 98:472–483.
22. Brown, P. M., Zelt, D. T., Sobolev, B. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg*. 2003; 37:280–284.
23. Brown, L. C., Powell, J. T. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg*. 1999; 230:289–296.
24. Darling, R. C., Messina, C. R., Brewster, D. C., et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation*. 1977; 56:II161–II164.
25. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for abdominal aortic aneurysm, 2005 (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsaneu.htm).
26. Baxter, B. T., Terrin, M. C., Dalman, R. L. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2008; 117:1883–1889.
27. Hannawa, K. K., Eliason, J. L., Upchurch, G. R., Jr. Gender differences in abdominal aortic aneurysms. *Vascular*. 2009; 17(Suppl 1):S30–S39.
28. Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007; 116:e418–e499.
29. Corriere, M., Edwards, M., Hansen, K. J. Abdominal aortic aneurysm and renal artery stenosis. *Vasc Dis Manage*. 2008; 5:16–21.
30. Wijnen, M. H., Vader, H. L., Van Den Wall Bake, A. W., et al. Can renal dysfunction after infra-renal aortic aneurysm repair be modified by multi-antioxidant supplementation? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002; 43:483–488.
31. Hersey, P., Poullis, M. Does the administration of mannitol prevent renal failure in open abdominal aortic aneurysm surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7:906–909.
32. Upchurch, G. R., Jr., Proctor, M. C., Henke, P. K., et al. Predictors of severe morbidity and death after elective abdominal aortic aneurysmectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg*. 2003; 37:594–599.
33. Myers, K., Hajek, P., Hinds, C., et al. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011; 171:983–989.
34. Sicard, G. A., Toursarkissian, B. Midline versus retroperitoneal approach for abdominal aortic aneurysm surgery. In: Calligaro K.D., Dougherty M.J., Holllier L.H., eds. *Diagnosis and treatment of aortic and peripheral arterial aneurysms*. Philadelphia: WB Saunders; 1999:135–148.
35. Nishimori, M., Ballantyne, J. C., Low, J. H. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):2006. [CD005059].
36. Edwards, J. M., Teefey, S. A., Zierler, R. E., et al. Intra-abdominal paraanastomotic aneurysms after aortic bypass grafting. *J Vasc Surg*. 1992; 15:344–350.
37. Ylonen, K., Biancari, F., Leo, E., et al. Predictors of development of anastomotic femoral pseudoaneurysms after aortobifemoral reconstruction for abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg*.

2004; 187:83–87.
38. Parodi, J. C., Palmaz, J. C., Barone, H. D. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991; 5:491–499.
39. Greenhalgh, R. M., Brown, L. C., Powell, J. T., et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010; 362:1863–1871.
40. Wilt, T. J., Lederle, F. A., Macdonald, R., et al. Comparison of endovascular and open surgical repairs for abdominal aortic aneurysm. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006; 144:1–113.
41. Dimick, J. B., Upchurch, G. R., Jr. Endovascular technology, hospital volume, and mortality with abdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg*. 2008; 47:1150–1154.
42. Kouchoukos, N. T., Masetti, P., Murphy, S. F. Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in the management of extensive thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 15:333–339.
43. Hiratzka, L. F., Bakris, G. L., Beckman, J. A., et al. 2010 ACCF/AHA/ AATS/ACR/ASA/ SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121:e266–e369.
44. Makaroun, M. S., Dillavou, E. D., Wheatley, G. H., et al. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2008; 47:912–918.
45. Gutsche, J. T., Cheung, A. T., McGarvey, M. L., et al. Risk factors for perioperative stroke after thoracic endovascular aortic repair. *Ann ThoracSurg*. 2007; 84:1195–1200.
46. Bavaria, J. E., Appoo, J. J., Makaroun, M. S., et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: A multicenter comparative trial. *J Th orac Cardiovasc Surg*. 2007; 133:369–377.
47. Greenberg, R., Eagleton, M., Mastracci, T. Branched endografts for thoracoabdominal aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140:S171–S178.
48. Duwayri, Y., Jim, J., Sanchez, L. Alternative techniques to abdominal debranching. *Vasc Dis Manage*. 2010; 7:E210–E213.
49. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl):S5–S67.
50. Dormandy, J. A., Rutherford, R. B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000; 31:S1–S296.
51. Liu, C. W., Ye, W., Ricco, J. B., et al. Early and late outcomes of percutarreous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011; 53:1728–1737.
52. Higashiura, W., Ichihashi, S., Itoh, H., et al. Long-term outcomes for systematic primary stent placement in complex iliac artery occlusive disease classified according to Trans-Atlantic Inter-Society. Consensus (TASC)-II. *J Vasc Surg*. 2011; 53:992–999.
53. Jongkind, V., Akkersdijk, G. J., Yeung, K. K., et al. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010; 52:1376–1383.
54. Upchurch, G. R., Dimick, J. B., Wainess, R. M., et al. Diffusion of new technology in health care: The case of aorto-iliac occlusive disease. *Surgery*. 2004; 136:812–818.
55. Chiu, K. W., Davies, R. S., Nightingale, P. G., et al. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39:460–471.
56. de Vries, S. O., Hunink, M. G. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta-analysis. *J Vasc Surg*. 1997; 26:558–569.
57. Hertzer, N. R., Bena, J. F., Karafa, M. T. A personal experience with direct reconstruction and extra-anatomic bypass for aortoiliofemoral occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2007; 45:527–535.
58. Ricco, J. B., Probst, H. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2008; 47:45–53.
59. Reed, A. B., Conte, M. S., Donaldson, M. C., et al. The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg*. 2003; 37:1219–1225.
60. Klonaris, C., Katsargyris, A., Tsekouras, N., et al. Primary stenting for aortic lesions: From single

stenoses to total aortoiliac occlusions. *J Vasc Surg*. 2008; 47:310–317.
61. Indes, J. E., Mandawat, A., Tuggle, C. T., et al. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior shortterm clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. *J Vasc Surg*. 2010; 52:1173–1179.
62. Cau, J., Ricco, J. B., Corpataux, J. M. Laparoscopic aortic surgery: Techniques and results. *J Vasc Surg*. 2008; 48:37S–44S.
63. Cherry, K. J. Complications following reconstructions of the pararenal aorta and its branches. In: Towne J.B., Hollier L.H., eds. *Complications in vascular surgery*. ed 2. New York: Marcel Dekker; 2004:275–287.
64. Sachdev, U., Baril, D. T., Morrissey, N. J., et al. Endovascular repair of para-anastomotic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2007; 46:636–641.
65. Heyer, K. S., Modi, P., Morasch, M. D., et al. Secondary infections of thoracic and abdominal aortic endografts. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20:173–179.
66. Reilly, L. M., Stoney, R. J., Goldstone, J., et al. Improved management of aortic graft infection: Theinfluence of operation sequence and staging. *J Vasc Surg*. 1987; 5:421–431.
67. Oderich, G. S., Bower, T. C., Cherry, K. J., Jr., et al. Evolution from axillofemoral to in situ prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. *J Vasc Surg*. 2006; 43:1166–1174.
68. Clagett, G. P., Bowers, B. L., Lopez-Viego, M. A., et al. Creation of a neo-aortoiliac system from lower extremity deep and superfi cial veins. *Ann Surg*. 1993; 218:239–248.
69. Batt, M., Magne, J. L., Alric, P., et al. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: Early and midterm results. *J Vasc Surg*. 2003; 38:983–989.
70. Noel, A. A., Gloviczki, P., Cherry, K. J., Jr., et al. Abdominal aortic reconstruction in infected fields: Early results of the United States cryopreserved aortic allograft registry. *J Vasc Surg*. 2002; 35:847–852.
71. Brown, K. E., Heyer, K., Rodriguez, H., et al. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: A single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg*. 2009; 49:660–666.
72. Lonn, L., Dias, N., Veith Schroeder, T., et al. Is EVAR the treatment of choice for aortoenteric fistula? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010; 51:319–327.
73. Cherry, K. J., Dake, M. D. Aortic dissection. In: Hallett J.W., Mills J.L., Earnshaw J.J., eds. *Comprehensive vascular and endovascular surgery*. ed 2. Philadelphia: Mosby; 2009:517–531.
74. Swee, W., Dake, M. D. Endovascular management of thoracic dissections. *Circulation*. 2008; 117:1460–1473.
75. Estrera, A. L., Miller, C. C., 3rd., Safi, H. J. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation*. 2006; 114:1384–1389.
76. Panneton, J. M., Teh, S. H., Cherry, K. J., Jr., et al. Aortic fenestration for acute or chronic aortic dissection: An uncommon but eff ective procedure. *J Vasc Surg*. 2000; 32:711–721.
77. Trimarchi, S., Nienaber, C. A., Rampoldi, V., et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2006; 114:1357–1364.
78. Dake, M. D., Kato, N., Mitchell, R. S., et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med*. 1999; 340:1546–1552.
79. Nienaber, C. A., Rousseau, H., Eggebrecht, H., et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the Investigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009; 120:2519–2528.

---

*__Nota da Revisão Científica:__ É paradoxal acreditar que as mudanças na cirurgia da aorta permitirão a manutenção dos padrões atuais de habilidades cirúrgicas, considerando que diminuiu muito o número de cirurgias abertas e, consequentemente, a oportunidade para treiná-las.

CAPÍTULO 63

Doença oclusiva arterial periférica

Michael B. Silva, Jr., Lori Choi and Charlie C. Cheng

EPIDEMIOLOGIA

PRINCÍPIO BÁSICO DA DOENÇA VASCULAR

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DO PACIENTE COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

OUTRAS CAUSAS DE ISQUEMIA AGUDA OU CRÔNICA DO MEMBRO

DOENÇA DA ARTÉRIA RENAL

ANEURISMAS ESPLÂNCNICOS: ANEURISMAS DAS ARTÉRIAS ESPLÊNICAS, MESENTÉRICAS E RENAIS

DOENÇA DA CARÓTIDA

ACESSO PARA DIÁLISE

CONCLUSÃO

A especialidade da cirurgia vascular amadureceu nas últimas décadas. Com o advento de novos dispositivos e técnicas, e a expansão das habilidades no manuseio de cateter e fio-guia, o tratamento de quase todas as patologias vasculares está passando por um processo de reavaliação. Cirurgiões são tradicionalmente chamados para fazer o diagnóstico e lidar com os pacientes portadores de patologias vasculares cirúrgicas eletivas, de urgência ou emergência. Apesar de outras especialidades médicas estarem participando desse processo em grau avançado, o cirurgião com habilidades em cirurgias vasculares abertas de grande porte e com experiência em técnicas endovasculares é mais adequado para lidar com esses pacientes. Enquanto nossa população envelhece e o predomínio de doenças vasculares aumenta, junto com a crescente conscientização dos potenciais benefícios terapêuticos por uma população esclarecida, cabe ao especialista vascular ter acesso ao amplo conjunto de ferramentas e técnicas — médicas, cirúrgicas e endovasculares — para suprir as necessidades de nossos pacientes.

Este capítulo abordará a epidemiologia, os princípios básicos, os exames complementares e o tratamento médico das doenças vasculares periféricas. Os tratamentos da isquemia aguda e crônica, por cirurgia aberta e endovascular, serão discutidos. O tratamento do pé diabético, com ênfase em amputações, está incluído. Causas menos comuns de isquemia de membro estão presentes para a conclusão. É discutido o paradigma do tratamento de estenose carotídea, em constante mudança, bem como o da hipertensão renovascular. Será revisado o tratamento do aneurisma esplâncnico e periférico. Finalmente, o acesso arteriovenoso (AV) para o paciente em estádio final de doença renal (EFDR) é apresentado com detalhes porque é um componente importante da prática cirúrgica contemporânea vascular e geral.

Epidemiologia

Doença arterial oclusiva periférica (DAOP), comumente chamada de *doença arterial periférica* (DAP) ou *doença vascular periférica* (DVP), refere-se à obstrução ou deterioração das artérias, exceto as que suprem o coração e dentro do cérebro. Existem vários processos patológicos que manifestam seus efeitos na circulação arterial.

O denominador comum desses processos é o comprometimento da circulação e a isquemia resultante no órgão final envolvido. Muito prevalente em nossa sociedade, a doença oclusiva arterial, em sua interação, constitui a principal causa de morte. Além da morte por infarto do miocárdio ou AVC, a incapacidade significativa e a perda de função por DAP resultam em alto custo na qualidade de vida para a nossa população envelhecida e um custo financeiro direto ao nosso sistema de saúde.

A incidência de DAP sintomática aumenta com a idade em cerca de 0,3%/ano para homens entre 40-55 anos para cerca de 1%/ano para homens acima dos 75 anos. Nos Estados Unidos, a DAP afeta 12%-20% dos americanos com mais de 65 anos.

A DAP é mais predominante na população não branca, e não está totalmente explicado o aumento na incidência dessa comorbidade.[1] Índice tornozelo-braquial (ITB) menor que 0,90 é quase duas vezes mais comum em negros não hispânicos que em brancos. O risco aumenta em fumantes e pacientes com hipertensão (HAS), dislipidemia, estado hipercoagulável, insuficiência renal e diabetes melito (DM) (Fig. 63-1). A predominância de DAP é muito alta em população diabética mais jovem, afetando um em cada três diabéticos com mais de 50 anos. O diagnóstico é crítico porque as pessoas com DAP têm risco de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) 4-5 vezes maior que na população da mesma idade (Fig. 63-2). O risco de DAP também aumenta em indivíduos com mais de 50 anos, homens, obesos ou com histórico familiar de doença vascular, ataque cardíaco ou AVC. Outros fatores de risco que estão sendo estudados incluem níveis de vários mediadores inflamatórios, como proteína C reativa e homocisteína.

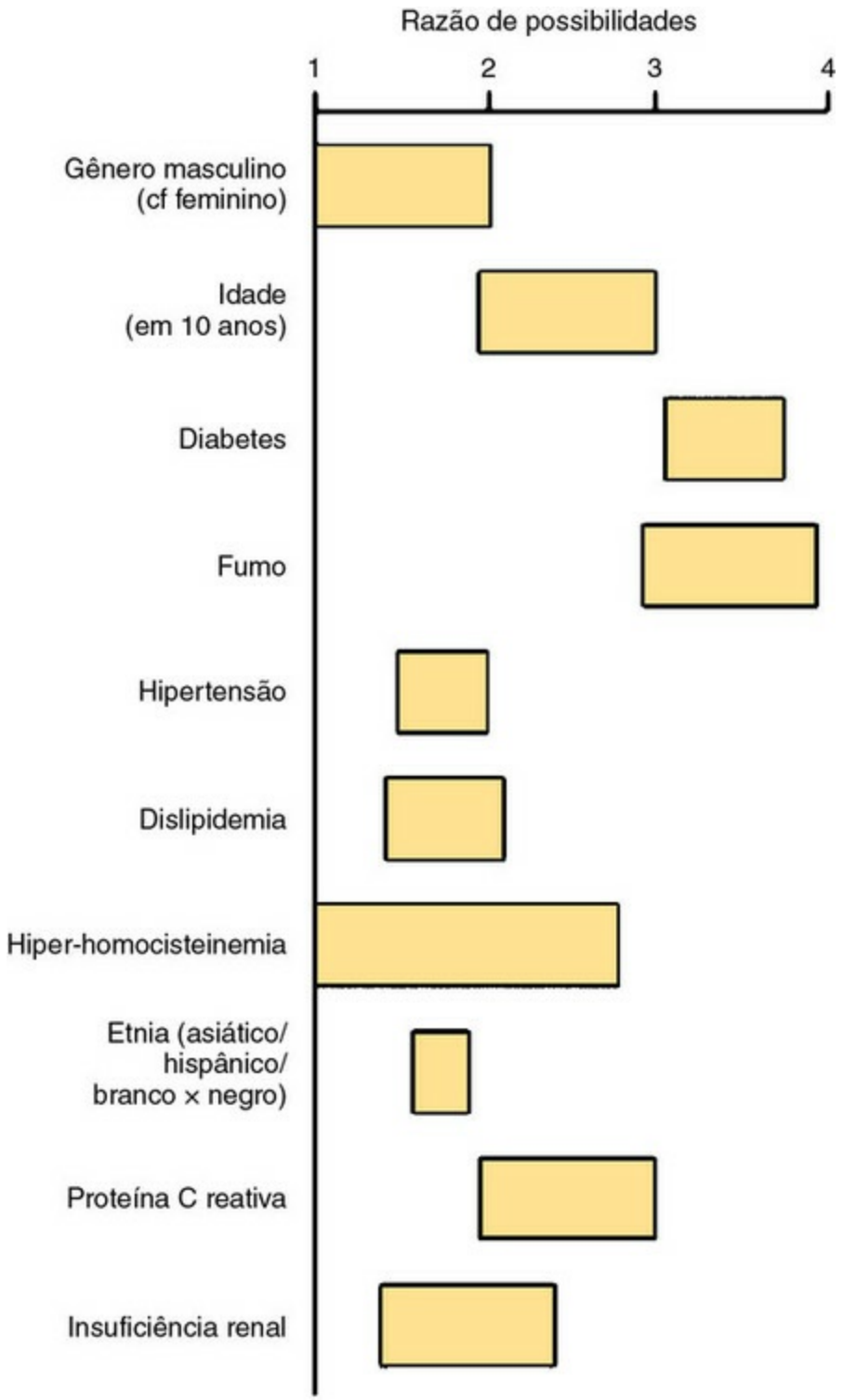


FIGURA 63-1 Fatores de risco para doença arterial periférica sintomática.

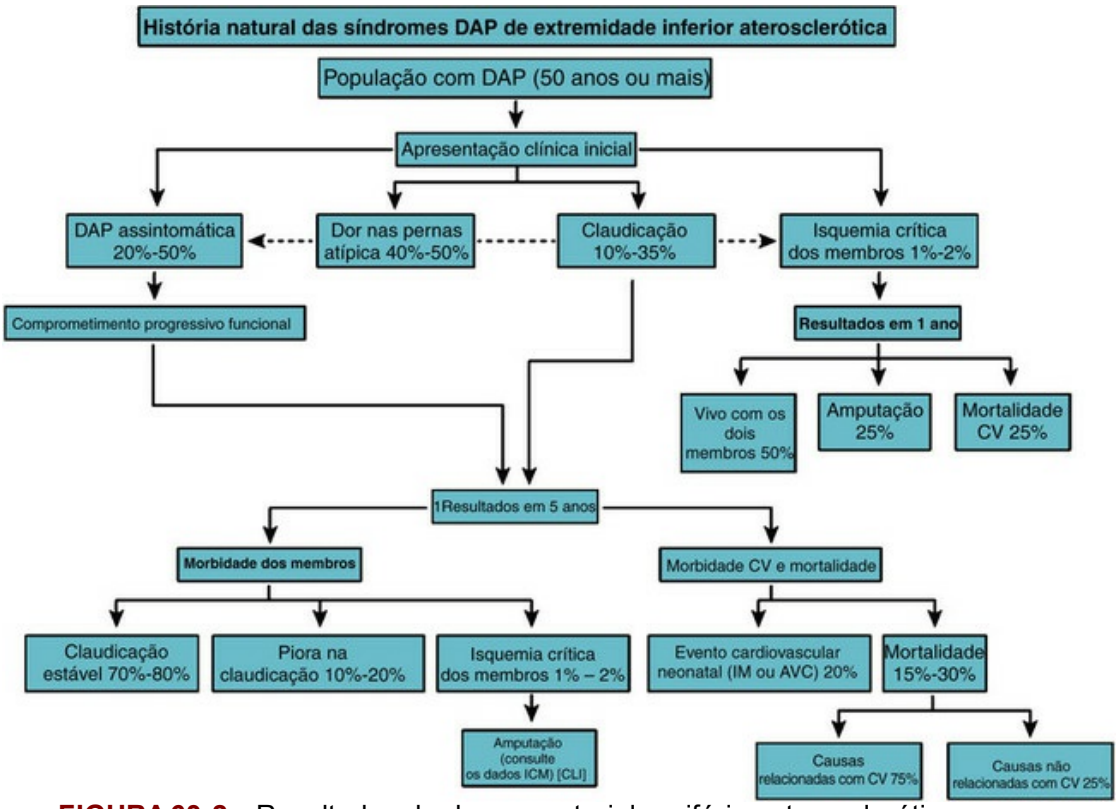


FIGURA 63-2 Resultados da doença arterial periférica aterosclerótica em cinco anos. (De Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al; American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease [lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic]: A collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease] — summary of recommendations. J Vasc Interv Radiol 17:1383–1397, 2006.)

Princípio básico da doença vascular

Microanatomia da Parede Vascular

A parede arterial consiste em três camadas concêntricas:

1. A camada mais interna é a íntima. Estruturalmente, é um tubo de células endoteliais em que o eixo longo de cada célula é orientado longitudinalmente. As células são alinhadas em camada única e interagem com o sangue, fornecendo reatividade metabólica e sinalizando através do transporte de mediadores pela sua arquitetura celular interna. A parte íntima é separada da média pela membrana elástica interna.
2. A parte média é a principal estrutura de suporte para a artéria. É predominantemente composta de células musculares lisas dispostas circunferencialmente, colágeno, elastina e proteoglicanos. Os proteoglicanos são formados de dissacarídeos ligados à proteína; eles servem de material de liga ou cimento nos espaços intersticiais. O suprimento sanguíneo para a parte mais interna da média é feito por difusão direta através da íntima. O suprimento sanguíneo para as camadas mais externas é fornecido pelas artérias penetrantes menores, conhecidas como *vasa vasorum*. A média é separada da

camada mais externa, a adventícia, pela membrana elástica externa.
3. A adventícia contém fibroblastos, colágeno e tecido elástico, e é a camada de força da artéria.

Aterosclerose

A aterosclerose é a patologia mais comum associada a DAP. Há vários termos usados para descrever esse processo que são semelhantes e, mesmo assim, distintos em ortografia e significado, e que normalmente são confundidos. A raiz principal, *athera,* vem do grego e significa "papa de aveia"; um ateroma pode ser literalmente traduzido como uma massa de papa de aveia. A aterosclerose é o endurecimento de uma artéria provocado especialmente por uma placa ateromatosa. O termo *aterogênico* é usado para substâncias ou processos que causam aterosclerose. *Arteriosclerose* é um termo geral que descreve qualquer endurecimento (e perda de elasticidade) de artérias médias ou grandes (do grego *arteria*, significando artéria, e *esclerosis*, significando endurecimento); aterosclerose é qualquer endurecimento (e perda de elasticidade) das arteríolas (pequenas artérias).

Vários fatores causais foram definidos para a arteriosclerose. Hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes melito e exposição a agentes infecciosos ou toxinas como o fumo são fatores de risco importantes e independentes. Pensa-se que o mecanismo comum seja a lesão da célula endotelial, a proliferação de célula muscular lisa, reatividade inflamatória e depósito de placa.

Há vários componentes encontrados na placa aterosclerótica — lipídios, células musculares lisas, tecido conjuntivo e células inflamatórias, geralmente macrófagos. O acúmulo de lipídios é central ao processo e distingue ateromas de outras arteriopatias. Em placas avançadas, é vista calcificação, e áreas erosivas ou ulcerações podem ocorrer, expondo o conteúdo da placa a células pró-trombóticas circulantes. Há uma correlação importante entre morfologia da placa e sequela clínica. O núcleo lipídico da placa pode se tornar uma mistura necrótica de lipídios extracelulares amorfos, proteínas e fatores pró-trombóticos cobertos por uma camada de células musculares lisas de espessura variável, a capa fibrosa. Se a capa fibrosa fina se rompe e os conteúdos do centro lipídico são expostos aos fatores humorais circulantes, o corpo, percebendo a ulceração como uma lesão, mobiliza as plaquetas para o local e inicia a formação de trombos. Dessa forma, uma estenose hemodinamicamente insignificante, de relativo baixo grau pode precipitar uma trombose aguda e resultar em evento isquêmico dramaticamente significativo.

A morfologia da placa pode ser avaliada por ultrassom e ressonância magnética. A placa heterogênea com capa fibrosa fina ou ulceração, frequentemente descrita como instável ou vulnerável, provavelmente é virulenta em sua natureza, com risco elevado de embolização de partículas e potencial trombótico. A isquemia, então, pode resultar de vários possíveis comportamentos da placa, como a invasão no lúmen (estenose ou obstrução) com hipoperfusão, estagnação e trombose; a ruptura da capa fibrosa, induzindo a formação de trombo no lúmen com obstrução total; e embolização dos detritos trombóticos na circulação a jusante.

Apesar de a aterosclerose ser um distúrbio sistêmico, há um interessante padrão de distribuição previsível das placas ateromatosas por toda a árvore arterial que provavelmente é o resultado do estresse hemodinâmico consistente associado ao desenho anatômico humano. As placas tendem a ocorrer em bifurcações ou dobras associadas ao estresse externo repetitivo. As áreas em que o estresse aumenta com distúrbios no fluxo ou turbulência, com vetores lateralizantes e formação de turbilhonamento, são propensas a degeneração ateromatosa. Aorta abdominal infrarrenal, bifurcações ilíacas, bifurcações carotídeas, artérias femorais superficiais na saída do canal de Hunter e óstios das artérias coronárias, renais e mesentéricas são locais comuns da formação de placas. Reciprocamente, as artérias das extremidades superiores e as artérias carótidas, renais e mesentéricas, além de seus óstios, frequentemente estão muito menos envolvidas.

Avaliação e tratamento do paciente com doença arterial periférica

Os pacientes tipicamente são encaminhados a especialistas vasculares para esclarecer o diagnóstico e determinar uma estratégia para o tratamento. O processo envolve avaliação clínica, estabelecendo os detalhes da história clínica do paciente e fazendo exame físico, estudo diagnóstico para esclarecer e localizar o problema, elucidar o potencial da gravidade funcional da condição e finalmente avaliar a gravidade da condição do paciente com os riscos em potencial e benefícios da intervenção terapêutica.

Histórico e Exame Físico

O rápido avanço em tecnologia de imagem e terapias endovasculares mostra o lado de alta tecnologia da cirurgia vascular, mas a base desse campo é de "baixa tecnologia". O histórico e o exame físico podem identificar com precisão o local e a relativa gravidade da doença vascular do paciente.

O sintoma mais comum apresentado na doença vascular da extremidade inferior é a dor. A caracterização da dor — local, precipitação, fatores agravantes e de alívio, duração e evolução — pode permitir o diagnóstico ou exclusão da maioria das doenças arteriais e venosas com alto grau de sensibilidade, mesmo antes de examinar o paciente. O esclarecimento da natureza da dor como ponto inicial permite segregar os pacientes em duas grandes categorias de apresentação para DAP: insuficiência arterial crônica e oclusão arterial aguda.

Insuficiência Arterial Crônica

A apresentação clínica varia de assintomática à perda de tecido. Claudicação intermitente é um sintoma comum no cenário de paciente ambulatorial, e normalmente significa doença oclusiva vascular leve a moderada. Classicamente, a dor ocorre com a atividade ou locomoção e é aliviada com o repouso. Por causa da frequência da doença arterial femoral superficial, o local mais comum da dor é a panturrilha, mas a claudicação também pode envolver coxas ou nádegas porque a doença arterial pode ser localizada no segmento aortoilíaco. A doença arterial normalmente está um nível acima do grupo muscular sintomático. O diagnóstico diferencial da dor na perna é amplo, e as modalidades de tratamento são igualmente discrepantes. A Tabela 63-1 mostra uma abordagem ao diagnóstico diferencial de claudicação.

Tabela 63-1

Diagnóstico Diferencial de Claudicação Intermitente

CONDIÇÃO	LOCAL DA DOR OU DESCONFORTO	CARACTERÍSTICA DO DESCONFORTO	INÍCIO RELATIVO A EXERCÍCIO	EFEITO DO DESCANSO	EFEITO DA POSIÇÃO DO CORPO	OUTRAS CARACTERÍSTICAS
Claudicação intermitente	Músculos das nádegas, coxa ou panturrilha e raramente o pé	Câimbras, dor, fadiga, fraqueza ou dor pura	Após certo grau de exercício	Rapidamente aliviada	Nenhum	Reproduzível
Compressão da raiz do nervo (p. ex., hérnia de disco)	Irradiação para perna, em geral posteriormente	Dor aguda lancinante	Logo, se não imediatamente após o início	Não rapidamente aliviado (geralmente também presente em repouso)	Alívio pode ser ajudado ajustando-se a posição das costas	Histórico de problemas nas costas
Estenose espinal	Quadril, coxa, nádegas (segue dermátomo)	Fraqueza motora mais proeminente que a dor	Depois de andar ou ficar de pé por variáveis períodos de tempo	Aliviado apenas ao parar se a posição é mudada	Alívio por flexão espinal lombar (sentado ou inclinando-se para a frente)	Histórico frequente de problemas nas costas, provocados por pressão intra-abdominal
Artrítico, processo inflamatório	Pé, arco	Dor latejante	Após grau variável de exercício	Não rapidamente aliviado (e pode estar presente em repouso)	Pode ser aliviado não carregando peso	Variável, pode relacionar-se ao nível de atividade
Artrite do quadril	Quadril, coxa, nádegas	Desconforto de dor, geralmente localizado no quadril e na região glútea	Após grau variável de exercício	Não rapidamente aliviado (e pode estar presente em repouso)	Sentar-se mais confortavelmente, peso tirado das pernas	Variável, pode relacionar-se ao nível de atividade, mudanças de clima
Cisto de Baker sintomático	Atrás do joelho, abaixo da panturrilha	Edema, dor, sensibilidade	Com exercício	Presente em repouso	Nenhum	Não intermitente
Claudicação venosa	Perna inteira, mas geralmente pior na coxa e virilha	Apertado, dor explosiva	Depois de andar	Regride lentamente	Alívio rápido após elevação	Histórico de trombose de veia profunda iliofemoral, sinais de congestão venosa, edema
Síndrome compartimental crônica	Músculos da panturrilha	Apertado, dor explosiva	Depois de muito exercício (p. ex., *jogging*)	Regride muito lentamente	Alívio rápido após elevação	Tipicamente ocorre em atletas muito musculosos

Adaptada de Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 31:S1–S296, 2000.

Os pacientes que têm limitação para caminhar por causa de artrite, doença pulmonar grave ou insuficiência cardíaca, ou que têm diabetes com neuropatia, podem não ter dor nas pernas e apresentar

doença inicial avançada. A piora na perfusão leva à isquemia crítica dos membros (ICM), que pode se manifestar por dor em repouso. Descrita como dor que pode ocorrer em repouso, ela acorda o paciente do sono. Pacientes com ICM também apresentam perda de tecido com ulceração ou feridas nos pés que não cicatrizam. Essa dor é normalmente no dorso do pé e é aliviada com pernas pendentes na beira do leito. O paciente também pode ter perda de tecido com ulcerações ou feridas nos pés que não cicatrizam (Tabela 63-2).

Tabela 63-2

Classificação Clínica de Doença Arterial Periférica: Sistemas Fontaine e Rutherford

Classificação Fontaine		Classificação Rutherford	
ESTÁDIO	CLÍNICO	GRAU	CLÍNICO
I	Assintomático	0	Assintomático
IIa	Claudicação leve	1	Claudicação leve
IIb	Claudicação	2	Claudicação moderada
	moderada a severa	3	Claudicação grave
III	Dor isquêmica em repouso	4	Dor isquêmica em repouso
IV	Úlceras ou gangrena	5	Perda de tecido menor
		6	Perda de tecido maior

A avaliação inicial deve incluir a história clínica detalhada, incluindo as comorbidades. Além de doença da artéria coronária (DAC), estenose da artéria carótida (EAC) e histórico de AVC, os fatores de risco para aterosclerose (p. ex., diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, hiper-homocisteinemia) devem ser avaliados e seus níveis de otimização entendidos. Como o tratamento clínico é a base da terapia vascular, uma revisão dos medicamentos do paciente é imperativa, com atenção para a necessidade de agentes antiplaquetários, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (ECA) e estatina como rotina. O uso prévio de heparina, protamina (*neutral protamine Hagedorn*)[2] e insulina NPH deve ser anotado. Alergias aos agentes de contraste ou iodo devem ser documentadas.

O histórico cirúrgico e o exame físico incluem detalhes das incisões cirúrgicas de intervenções anteriores. Muitos pacientes passaram por revascularização do miocárdio; a presença de mamária interna esquerda revascularizando artéria coronária descendente anterior esquerda e a retirada da veia safena para ponte coronariana podem mudar o plano cirúrgico de revascularização periférica. Cateterismo coronariano frequente ou recente (ou angiografia periférica) pode sugerir a mudança do acesso de região inguinal com tecido cicatricial significativo. Os relatos de procedimentos anteriores devem ser revistos para detalhes do acesso ao fechamento ou achados de estenose de artéria periférica. Cirurgia anterior, seja no pescoço, abdome, coluna, articulações ou operações vasculares, podem afetar a decisão, e é importante se esforçar para obter detalhes desses procedimentos. Um histórico familiar de parentes de primeiro grau com aneurisma aórtico abdominal, AVC ou infarto do miocárdio prematuro deve ser buscado.

Uma revisão dos sintomas vasculares pode encontrar presença ou ausência de ataque isquêmico transitório ou AVC, como enfraquecimento unilateral ou déficit sensorial, dificuldade com a fala ou a deglutição, dificuldade de encontrar palavras ou mudanças na memória, tontura, ataques de queda, visão embaçada, fadiga dos braços, perda ou ganho de peso após comer, insuficiência renal ou dificuldade de controle da hipertensão, impotência, claudicação, dor em repouso ou perda de tecido. Assim como para todos os pacientes, um entendimento detalhado do estado funcional do paciente ajuda a delinear as metas da terapia e o risco perioperatório. Pacientes que têm dificuldade nas suas atividades diárias pela doença vascular ou outras comorbidades e não podem dar um quadro preciso de suas funções cardíacas provavelmente necessitarão de exame cardiovascular minucioso (*check-up*). O histórico de tabagismo deve ser documentado, bem como os esforços para parar de fumar.

O exame físico começa com os sinais vitais, que frequentemente revelam hipertensão e taquicardia. A pressão sanguínea nos dois braços deve ser documentada. Presença ou ausência de sopro carotídeo e cardíaco, e os sopros abdominais, do flanco ou da virilha devem ser anotados. O abdome deve ser apalpado para a pulsação aórtica. Cicatrizes de incisões devem ser anotadas. As pulsações da carótida

bilateral, radial, ulnar, femoral, poplítea, da artéria dorsal do pé (DP) e tibial posterior (TP) devem ser apalpadas e anotadas com as amplitudes. Se os pulsos não forem palpáveis, um Doppler de onda contínua pode ser usado para verificar a qualidade e a intensidade do som e a pressão supramaleolar na artéria dorsal do pé e na tibial posterior. Achados físicos comuns de DAP incluem perda de cabelo, pele seca brilhante com hipertrofia das unhas. Em ICM, achados clássicos de rubor e palidez com teste de hiperemia reativa positiva após elevação do membro podem ser observados. Nos casos de dor em repouso grave, os pacientes podem ter edema periférico porque são obrigados a manter as pernas pendentes no leito, na tentativa de aliviar a dor. Os pés devem ser meticulosamente examinados à procura de ulcerações ou sinais de lesões na pele. Deve ser feito exame neurológico documentando a força muscular equivalente, a sensibilidade dos membros e o estado dos pares cranianos.

Exames laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, bioquímica (para avaliar a função renal e a glicose) e lipidograma. O nível de albumina pode ser útil para delinear a adequação do estado nutricional do paciente, se estiver em questão. O nível da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) indica o índice do controle glicêmico do paciente nos últimos 120 dias.

Um eletrocardiograma deve ser obtido. Qualquer teste cardíaco anterior, incluindo ecocardiograma, ecocardiograma por estresse, cintilografia miocárdica sensibilizada com sestamibi adenosina-dobutamina e coronariografia, deve ser reavaliado e anotado no prontuário.

Teste Fisiológico e Imagem

O laboratório vascular é uma ferramenta potente no arsenal da cirurgia. Testes não invasivos confirmam e localizam doenças, fornecem informações essenciais para demonstrar resultados pós-operatórios, permitem o acompanhamento de longo prazo dos enxertos coronários e intervenções percutâneas, e podem detectar a recorrência de doenças silenciosas. Testes feitos comumente em laboratório incluem o índice tornozelo-braço (ITB), o grandiente descendente de pressão segmentar (GDPS), com medida da pressão multissegmentar dos membros inferiores, morfologia das curvas das ondas com Doppler de registro e índice de pressão dedo-braquial (IPDB), registro do volume de pulso (RVP), fotopletismografia (FPG) e ecocolor Doppler arterial. O laboratório vascular representa uma das últimas arenas nas quais os teste indiretos não invasivos são amplamente utilizados como ferramenta diagnóstica.

Independentemente do planejamento para intervenção, é recomendado que pacientes assintomáticos com risco para DAP e aqueles com sintomas passem pelos testes do ITB e do GDPS. Esses exames podem ser realizados com um simples medidor de pressão sanguínea (aparelho de pressão) e uma sonda Doppler de onda contínua. Com o paciente em posição supina, após vários minutos de descanso para permitir que a pressão do membro volte à linha-base, o manguito é inflado no tornozelo, com a sonda Doppler mantida no local do sinal distal na DP ou TP. A pressão sistólica é gravada com a desinflação do manguito de pressão quando o sinal do Doppler retorna. Esse processo pode ser feito com múltiplos medidores para determinar a pressão segmentada (Fig. 63-3), que é útil na localização do nível da lesão obstrutiva (GDPS). O ITB para um membro é calculado usando a pressão mais alta de um dos tornozelos dividida pela pressão braquial mais alta (Tabelas 63-3 e 63-4). Pacientes com ITB de 0,90 ou menos têm risco aumentado em 3-6 vezes de mortalidade cardiovascular.

Tabela 63-3

Correlação Clínica de Diferentes Níveis de ITB*

ITB	APRESENTAÇÃO
1,11 ± 0,10	Normal
0,59 ± 0,15	Claudicação intermitente
0,26 ± 0,13	Dor isquêmica em repouso
0,05 ± 0,08	Perda de tecido

*O diagnóstico de DAP é dado por ITB <0,9. ITB >1,3 é interpretada como anormal por causa das artérias tibiais incomprimíveis, frequentemente observadas no estádio final da insuficiência renal. Exemplo: a ITB é calculada usando a maior pressão dos dois tornozelos (como indicativo de perfusão do membro) e a maior pressão braquial (como indicativo de pressão sistêmica). Neste exemplo, os valores de ITB esquerdo e direito são 0,30.

De Moneta GL, Zaccardi MJ, Olmsted KA: Lower extremity arterial occlusive disease. In Zierler RE, editor: Strandness's duplex scanning in vascular disorders, ed 4, Philadelphia, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health, pp 133–147.

Tabela 63-4

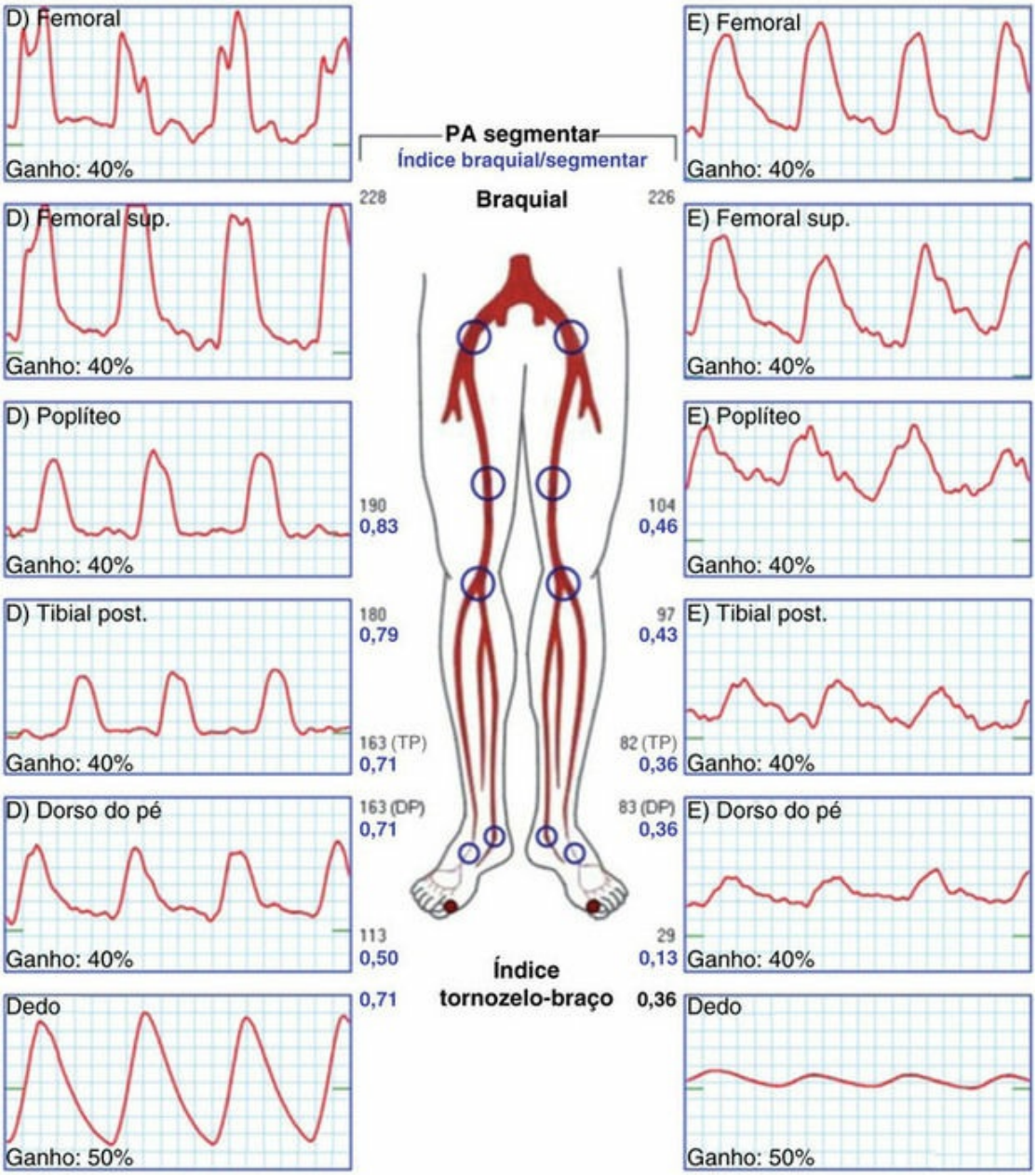
Cálculo de ITB

PARÂMETRO	DIREITO	ESQUERDO
Pressão sanguínea braquial	150 mm Hg	100 mm Hg
Artéria dorsal do pé	50 mm Hg	25 mm Hg
Tíbia posterior	25 mm Hg	50 mm Hg
ITB	0,30	0,30

FIGURA 63-3 A pressão segmentar é medida com a mesma técnica que a pressão no tornozelo, mas com manguitos colocados na parte superior da coxa, na parte inferior da coxa, abaixo do joelho e no tornozelo. (De Kohler TR, Sumner DS: Vascular laboratory: Arterial physiologic assessment. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders.)

Formas análogas de Doppler de onda contínua podem ser obtidas com as pressões segmentares. A FPG usa uma fonte de emissão de luz infravermelha e um fotossensor; é baseada no princípio de que a luz vermelha é diminuída com o aumento do fluxo sanguíneo nos tecidos para gerar uma pressão e uma forma de onda no dígito. O dado gerado nesses estudos deve incluir pressões da artéria braquial bilateral, coxa alta e baixa, panturrilha, DP, TP e dedo do pé com registro das curvas geradas (Fig. 63-4). Uma diminuição na pressão de 20 para 30 mm Hg entre segmentos adjacentes é indicativa de lesão significativa. A forma de curva arterial do Doppler normal demonstra fluxo trifásico com o componente sistólico da curva ascendente, e o fluxo reverso se faz na diástole com o componente da curva abaixo da linha de base. Com a doença obstrutiva, a perda característica inicial é a reversão do componente do fluxo, levando ao fluxo multifásico (anteriormente chamado de *bifásico*). A doença grave leva ao embotamento da forma de onda arterial, com a amplitude e a vertente diminuídas do curso ascendente da curva. Com a piora dos sintomas, o fluxo diastólico fica elevado, resultando em fluxo monofásico. Uma mudança na forma da curva do gráfico pode ser interpretada, juntamente com uma mudança na pressão, como indicativa de doença naquele nível. As limitações do ITB e as determinações da pressão segmentar incluem calcificação parietal, como observado em DM e em pacientes renais crônicos (DREF), levando a pressões elevadas que não refletem precisamente a pressão da perfusão intra-arterial. Com vaso não compressível, um ITB maior que 0,70 com pressão digital absoluta maior que 50 mm Hg, com forma de curva Doppler normal, é indicativo de fluxo preservado porque as artérias digitais são relativamente resistentes à calcificação intramural. A pressão da coxa alta nem sempre diferencia entre doença ilíaca comum, externa, ou femoral comum. Uma estenose proximal pode diminuir o fluxo em toda a extensão abaixo de tal forma que a precisão do gradiente descendente de pressão seja perdida.

Pré-intervenção: isquemia crítica à esquerda



A

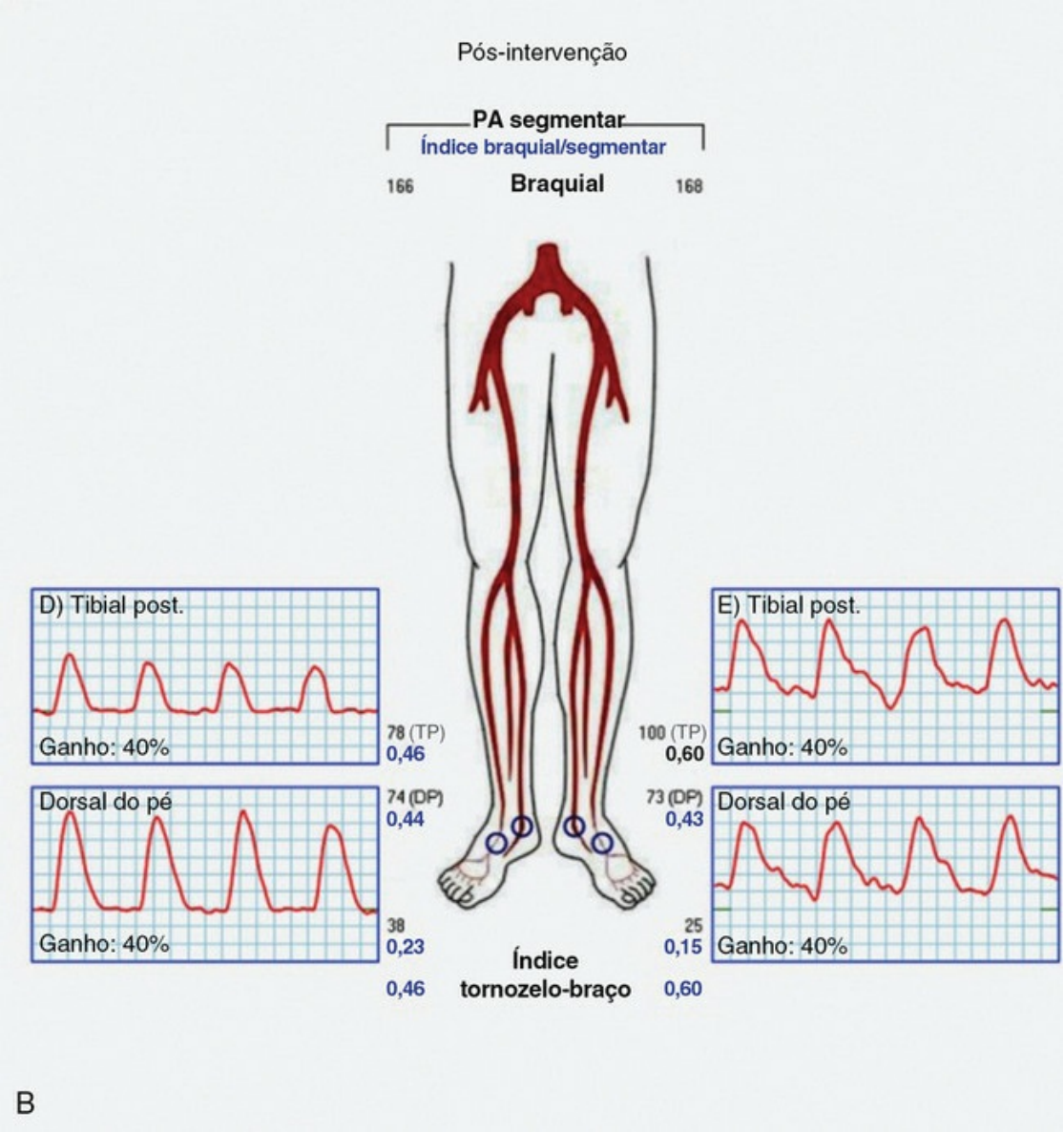


FIGURA 63-4 **A,** Paciente com claudicação severa da perna esquerda e diabetes. As pressões segmentares demonstram obstrução ileofemoral esquerda.
B, Após a derivação ileofemoral esquerdo e a colocação de stent na artéria ilíaca comum, o ITB é significativamente melhorado, e o paciente é assintomático.

Pacientes sintomáticos com pulsos distais palpáveis ou ITB em repouso normal devem passar por teste de esforço com a medida do ITB pós-exercício. A diminuição na resistência vascular periférica que ocorre com a vasodilatação induzida por exercício aumentará a queda na pressão transestenose. Os pacientes passam por teste de ITB em repouso, seguido pelo exercício em esteira até ocorrer o sintoma; a repetição do teste de ITB pode, então, revelar diminuição na pressão do tornozelo de 20 mm Hg ou diminuição no ITB de 0,20. Essas mudanças, ou uma falha no ITB em retornar à linha- base pré-exercício dentro de três minutos, são interpretadas como resultado positivo.

O ecocolor Doppler fornece imagem modo B (escala cinza), espectro Doppler pulsado, e dado de fluxo em cores para análise e, em mãos experientes, pode fornecer informação sensível e específica sobre a aorta, vasos viscerais, renais, ilíacos e vasos dos membros inferiores, incluindo os vasos distais. Os picos de velocidade sistólica (PVS) e de velocidade diastólica são registrados. Curvas espectrais de velocidade são geradas e analisadas. O fluxo de cor é usado para demonstrar vasos patentes, mesmo com fluxo muito baixo, e para distinguir o fluxo anterógrado do retrógrado. Assim como na análise do Doppler de

fluxo contínuo, uma mudança na forma da curva de velocidade de trifásica para monofásica ou um aumento no PVS seguido por uma queda nessa mesma velocidade indica uma lesão hemodinamicamente significativa. Um índice entre o PVS na estenose e o PVS do segmento normal proximal de 2,0 ou mais correlaciona-se com uma estenose de 50% ou mais. A visualização dos segmentos intra-abdominais requer que o paciente esteja em jejum para eliminar os gases intestinais; os estudos podem ser dificultados pelas formas corporais. Calcificação grave nos vasos distais pode impedir a imagem do fluxo (Figs. 63-5 e 63-6).

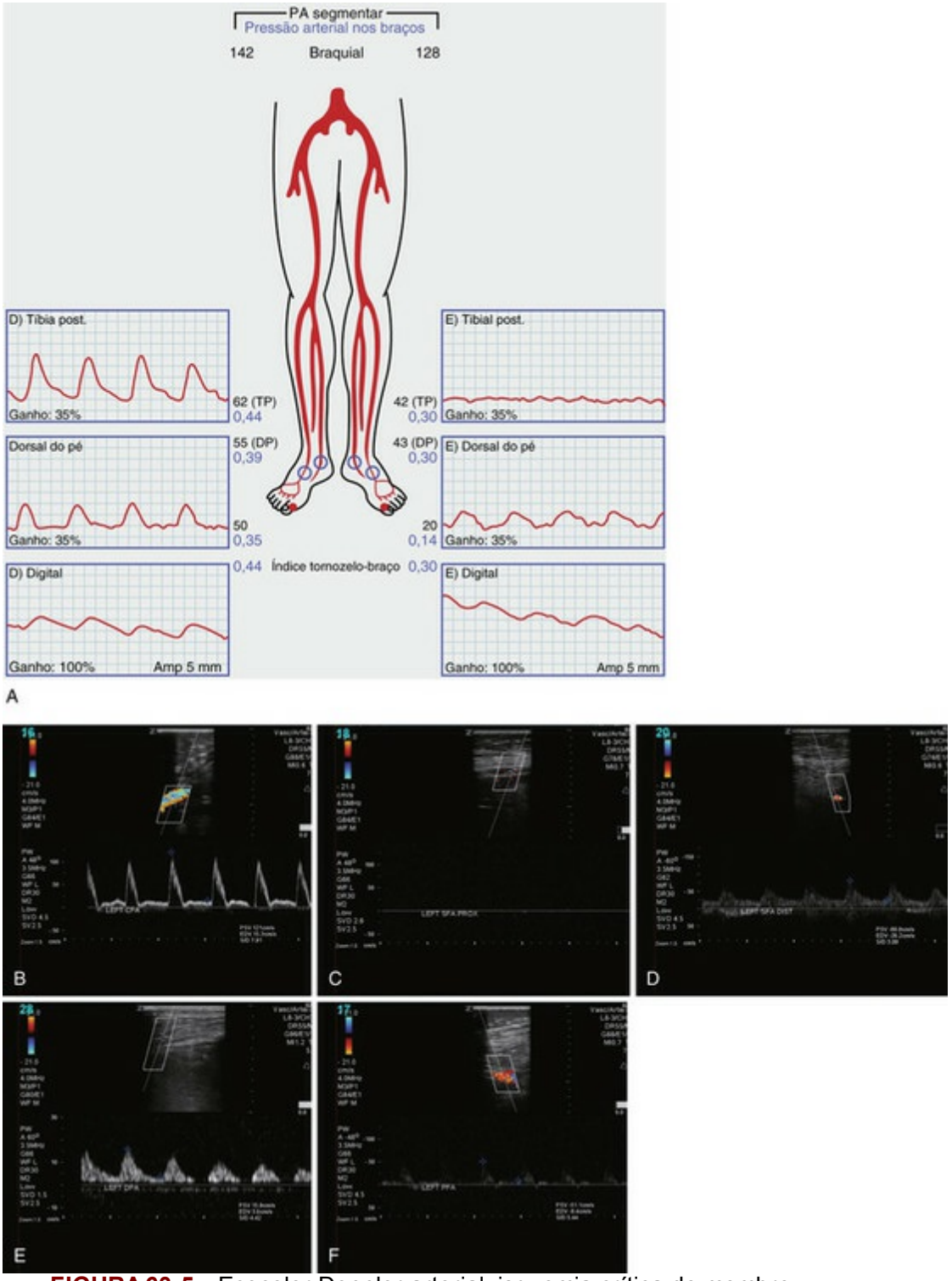


FIGURA 63-5 Ecocolor Doppler arterial, isquemia crítica do membro esquerdo. Embora ITBs e ABIs sejam anormais **(A),** as formas das curvas de velocidade do membro direito são multifásicas e as formas das curvas do lado esquerdo são monofásicas. Imagens de ecocolor Doppler arterial mostram AFS esquerda normal **(B)** e nenhum fluxo na AFS proximal **(C)**; todavia, o fluxo na AFS distal **(D)** e artérias dorsais do pé **(E)** estão presentes por causa da circulação colateral da femoral profunda **(F).**

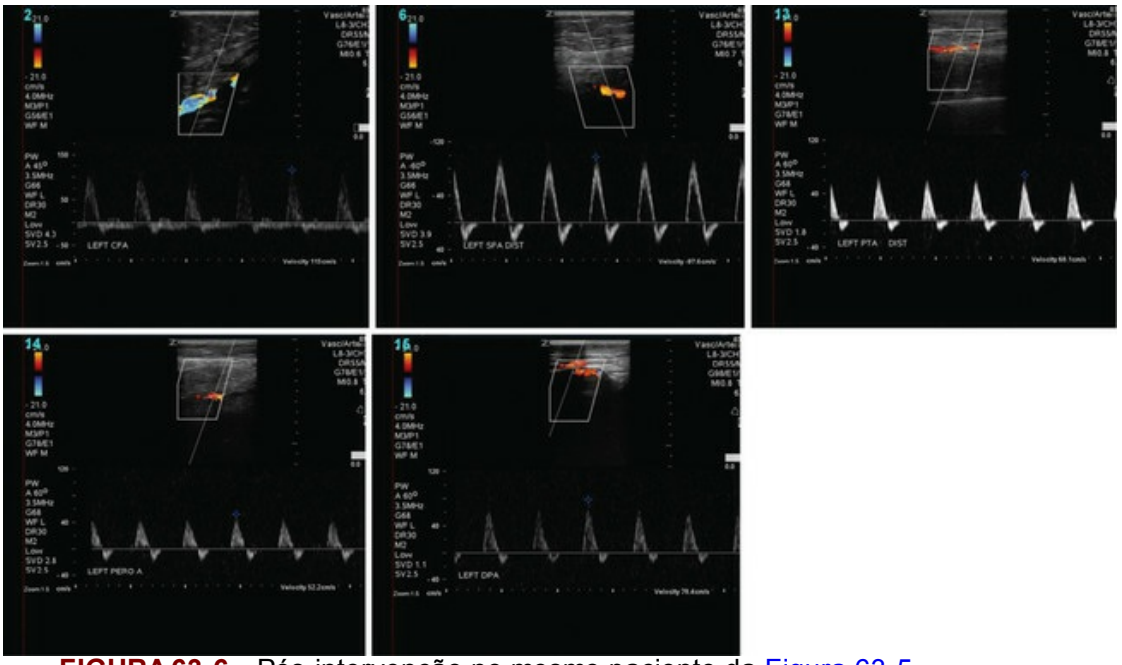


FIGURA 63-6 Pós-intervenção no mesmo paciente da Figura 63-5 mostra fluxo intacto em toda a AFS e melhor fluxo distal.

Estudos por Imagem

Para planejar uma intervenção, são necessários exames de imagens para delinear a localização e a natureza da doença. O padrão-ouro para esses propósitos tem sido a angiografia. Devido à sua natureza invasiva, com risco de complicações, ela tem sido, geralmente, reservada para confirmar o diagnóstico durante a terapia endovascular, servindo como ferramenta indispensável na realização desses procedimentos. Esse algoritmo mudou de alguma forma na prática contemporânea. A maioria das angiografias tem sido terapêutica e não diagnóstica, em lesões que são consideradas de indicação para a intervenção endovascular no mesmo tempo da angiografia inicial. Alternativa menos invasiva é a angiotomografia (ATC) ou a angiorresonância (ARM), que podem oferecer imagens vasculares de excelente padrão, permitindo o planejamento do procedimento cirúrgico aberto ou endovascular sem a necessidade de angiografia pré-operatória na maioria dos casos.

Angiografia

O acesso é feito normalmente através da artéria braquial esquerda ou femoral comum contralateral. Um estudo diagnóstico completo é feito em quatro passos: (1) aortografia abdominal, com cateter de múltiplos orifícios colocado na aorta abdominal, no nível do diafragma, imagem da aorta abdominal, tronco celíaco, artéria mesentérica superior (AMS), artéria mesentérica inferior (AMI) e bifurcação aórtica; (2) angiografia pélvica com cateter de múltiplos orifícios na bifurcação aórtica, imagem das artérias ilíaca comum bilateral, hipogástricas e ilíaca externa, artérias femoral comum e femoral superficial proximal (AFS) e artéria femoral profunda (Fig. 63-7). (3) A artéria femoral comum contralateral, então, é selecionada usando um cateter de orifício terminal, e imagens da AFS contralateral, femoral profunda, poplítea, tibial e dorsal do pé são obtidas após um *bólus* de contraste com movimentação da mesa até o pé ou com injeções de contraste para cada segmento da perna até o pé. (4) A bainha de acesso é recuada até o nível da artéria ilíaca externa ipsilateral distal para obter a imagem do membro ipsilateral. Gradientes de pressão transestenótica e imagens multiplanares podem avaliar a significância de uma lesão estenótica duvidosa. A avaliação completa do afluxo aórtico, ilíaco e das extremidades inferiores bilaterais requer 75-100 mL de contraste.

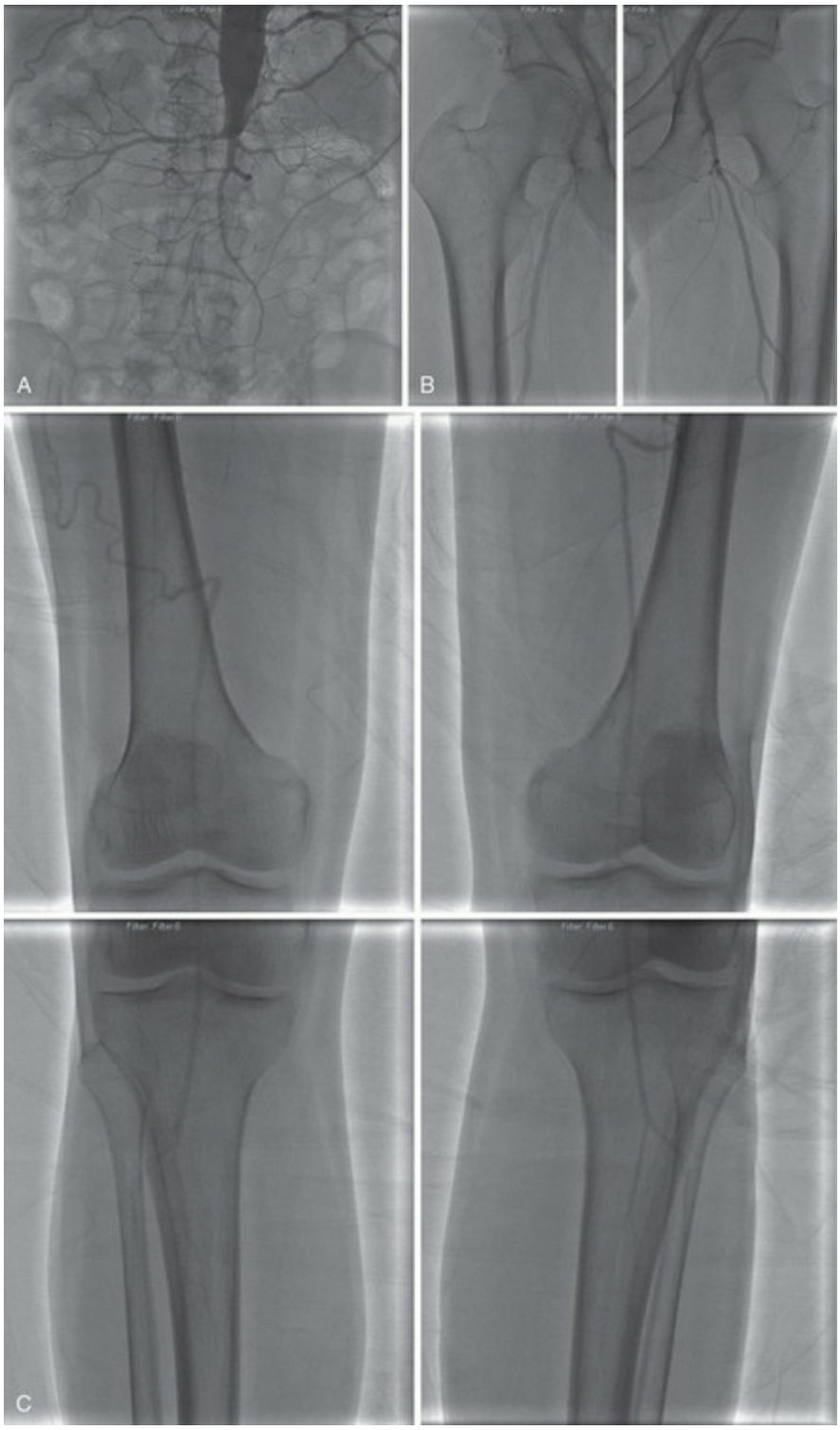


FIGURA 63-7 Aortograma com escoamento da extremidade inferior bilateral, sem subtração. **A,** Aorta obstruída com oclusão da artéria renal esquerda. **B,** Reabitação nas femorais comuns bilaterais, AFS ocluídas. **C,** Reabitação na artéria poplítea acima do joelho direito e na AFS esquerda. Abaixo do joelho, o fluxo tibial proximal bilateral aparece intacto.

As complicações da angiografia diagnóstica e de todos os procedimentos endovasculares incluem hematoma na região inguinal, sangramento retroperitoneal, pseudoaneurisma, e dissecação arterial. Até um pequeno volume de sangue após o acesso arterial braquial pode causar hematoma braquial sintomático, e o

comprometimento neural necessita de exploração e evacuação do hematoma. Essas complicações são reduzidas pelo uso rotineiro do acesso guiado por ultrassom e técnicas de micropunção.

O risco de nefropatia induzida por contraste é limitado pelo uso prudente do contraste, cateterização seletiva, que diminui o volume do *bólus* de contraste necessário para opacificar o vaso, e o uso de contraste de baixa ionicidade ou agentes de contraste iso-osmolar. Os pacientes são orientados para aumentar a hidratação oral na preparação para a arteriografia e após a mesma. Metformina e inibidores da ECA, bem como diuréticos, são suspensos antes do procedimento e até 48 horas após. Há alguma evidência para administração pré-operatória de acetilcisteína, 1.200 mg VO duas vezes ao dia, antes e depois da arteriografia, bem como hidratação IV usando solução salina, metade do normal, com 1,5 ampola de bicarbonato de sódio ou soro glicosado a 5% (D5W), com três ampolas de bicarbonato de sódio. Pacientes com histórico de alergia ao contraste devem ser pré-medicados de acordo com as diretrizes institucionais com esteroides e bloqueadores de histamina (p. ex., difenidramina).

O risco de exposição à radiação para procedimentos diagnósticos é limitado, mas, com a crescente complexidade das intervenções endovasculares, a exposição cumulativa é uma preocupação em potencial para o paciente e para o médico expostos durante o procedimento terapêutico. O monitoramento é essencial e rotineiro.

Angiotomografia

O uso generalizado de múltiplos canais de detectores de TC melhorou sua velocidade, a cobertura do volume e a espessura do corte das imagens de tal forma que um simples *bólus* de contraste pode ser captado enquanto passa pelo sistema arterial. Uma vantagem da ATC (Fig. 63-8*A*) é a contrastação de todo o vaso, fornecendo detalhes para a visualização de trombos e calcificações; a arteriografia tipicamente mostra somente o lúmen da artéria. A angiotomografia produz cortes finos, como de 0,625 mm, que permite reconstrução tridimensional e reformatação multiplanar, que não é alcançada com a arteriografia convencional. As desvantagens da ATC são semelhantes às da arteriografia no que diz respeito ao uso de contraste e radiação ionizante, pois tem potencial para complicações pelo uso de agentes de contrastes iodados e efeito cumulativo significativo de exposição à radiação.

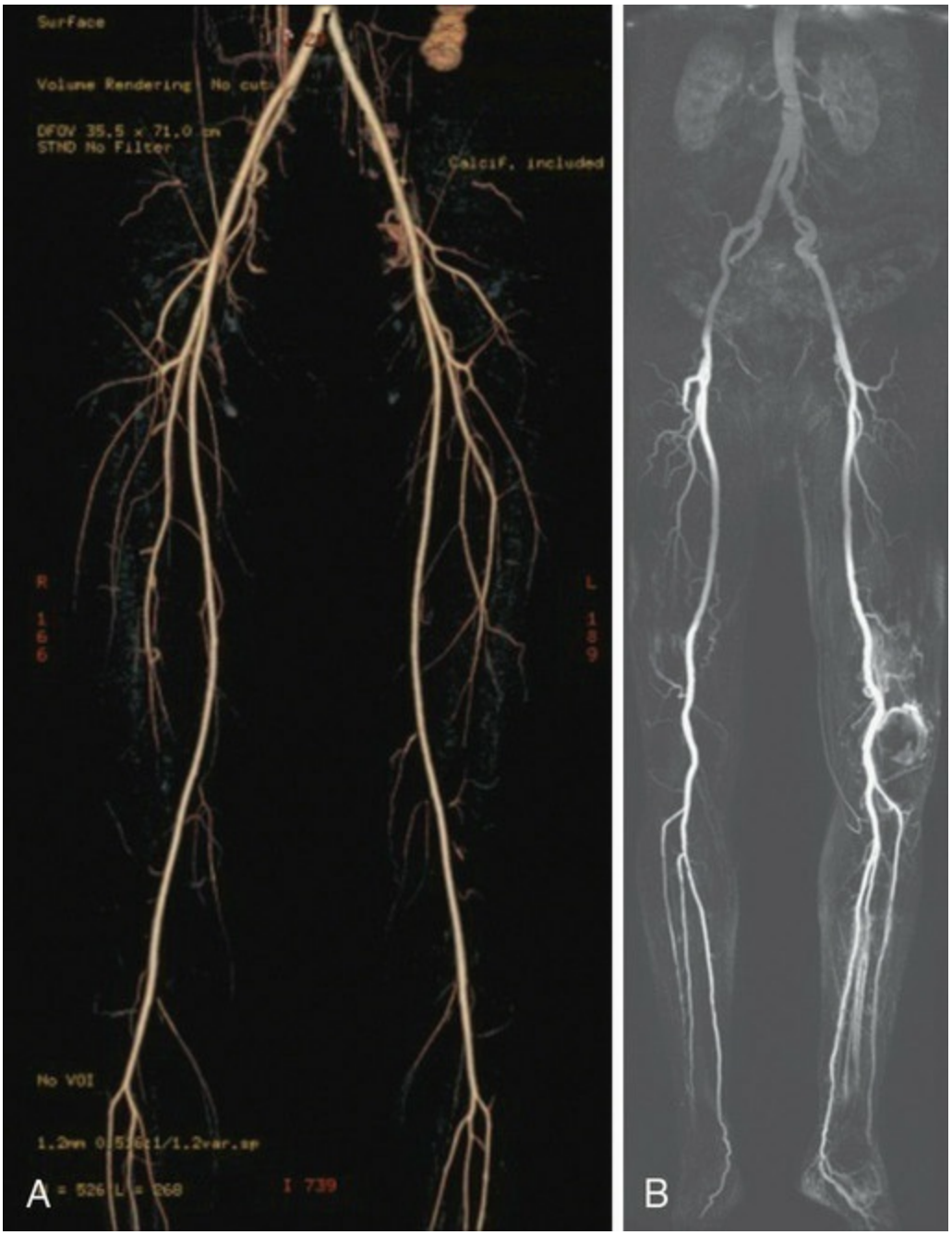


FIGURA 63-8 **A,** Angiotomografia com imagens de reconstrução demonstra artérias ilíacas comuns, ilíaca externa, femoral comum, femoral profunda e superficial, poplítea tibial proximal normais. **B,** Ângio-RNM demonstrando doença tibial distal. (Cortesia do Dr. Douglas Hughes, University of Texas Medical Branch at Galveston [UTMB], Departamento de Radiologia.)

Angiorressonância

Os defensores da ARM por contraste com gadolínio (Fig. 63-8*B*) relatam hipersensibilidade e especificidade dessa modalidade para demonstrar o grau e a extensão da lesão, e até superioridade em definir os vasos distais quando comparada à arteriografia convencional.[3] Desvantagens da ARM incluem o desconforto, a necessidade da cooperação do paciente, o exame mais demorado, o custo, as contraindicações para certos implantes metálicos e relatos de toxicidade renal com o uso do agente de contraste gadolínio. Seu uso é contraindicado em doença renal se houver risco de fibrose sistêmica

nefrogênica. Esta é uma complicação rara associada à administração de agentes à base de gadolínio em pacientes com insuficiência renal tendo índice de filtração glomerular de 30 mL/min ou mais baixo.[4] Os pacientes sensíveis desenvolveram nódulos fibrosos na pele, olhos e articulações. Contratura grave que limita o movimento e comprometimento do coração, fígado e pulmões foram descritos.

Angiografia com Dióxido de Carbono

A angiografia usando CO_2 como meio de contraste pode ser útil em pacientes com insuficiência renal crônica grave. O CO_2 desloca temporariamente o sangue da artéria e ocupa o seu lugar, permitindo a imagem angiográfica. O CO_2 se dissolve rapidamente, mas deve-se dar um intervalo de 3-5 minutos entre as injeções. As limitações do uso desse agente de contraste incluem visualização precária, especialmente dos vasos distais. O *bólus* pode causar desconforto significativo ao paciente. Há relato de complicação do uso de CO_2 causando embolia com isquemia mesentérica. O CO_2 não é utilizado em arteriografia cerebral nem no arco aórtico.

Ultrassom Intravascular

Com as melhorias nos transdutores menores de alta frequência, o uso do ultrassom intravascular (USIV) (Fig. 63-9) vem aumentando. O USIV fornece imagem axial (transversa) de 360 graus do lúmen do vaso ao longo do seu trajeto e dados qualitativos sobre a anatomia da parede do vaso. Tem sido usado nas intervenções periféricas para recanalizar oclusões totais crônicas (OCTs) e para auxiliar o tratamento endovascular da dissecação aórtica. Como ferramenta diagnóstica, coadjuvado pelo ecocolor Doppler, fornece a histologia virtual da parede do vaso, mostrando a delimitação entre o fluxo e o trombo. A histologia virtual atribui cor aos componentes da placa, identificando a placa de densidade fibrosa, fibroadiposa, calcificada e ulcerada. Está demonstrado que esses achados são bem correlacionados com a histologia real na avaliação de doença coronária[5] e das artérias carótidas.[6] O uso de USIV, porém, aumenta o tempo do procedimento e o seu custo limita sua aplicabilidade.

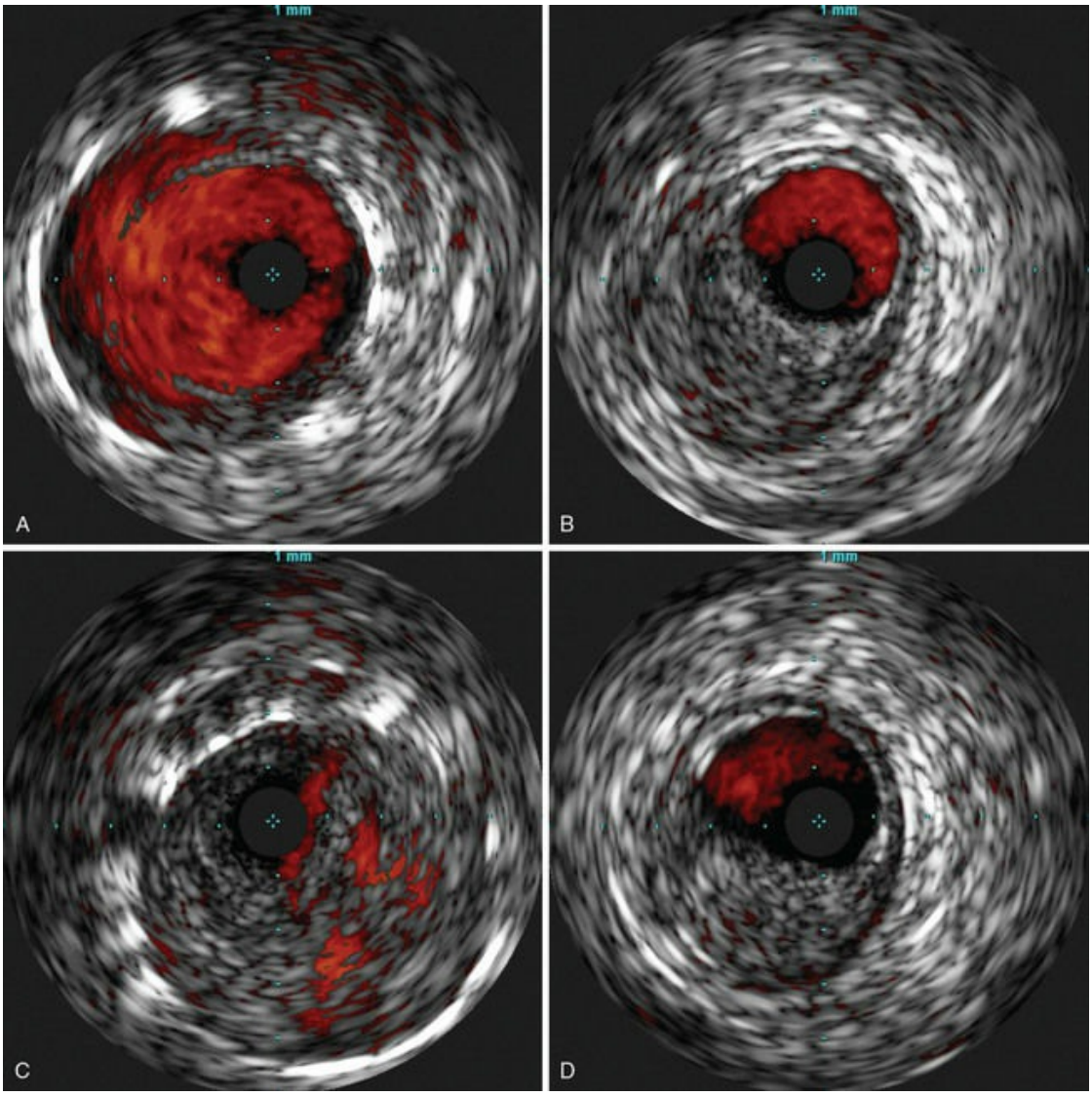


FIGURA 63-9 Ultrassom intravascular. No sentido anti-horário do canto esquerdo: *stent* na artéria ilíaca comum **(A);** trombose no *stent* da artéria ilíaca comum **(B);** placa na artéria ilíaca externa **(C);** placa na artéria ilíaca externa **(D).** (Cortesia do Dr. Syed Gilani, University of Texas Medical Branch at Galveston [UTMB], Departamento de Cardiologia.)

Tratamento

Tramento Clínico

Apesar do envelhecimento populacional e do aumento no número de pessoas afetadas pela doença arterial aterosclerótica, a morbidade do infarto do miocárdio e do AVC tem diminuído. Isso provavelmente é secundário aos avanços no tratamento médico e ao aumento na conscientização das pessoas afetadas quanto à disponibilidade de medicamentos que podem limitar a progressão da doença. A American Heart Association (AHA) publicou diretrizes para a modificação do risco que tem sido cada vez mais agressivo nos esforços para tratar essa importante preocupação da saúde pública. Na prática cirúrgica contemporânea, a modificação do hábito alimentar, o controle de antiagregantes plaquetários e anti-hipertensivos, e as estratégias para parar de fumar estão se tornando padrões no tratamento de pacientes com doença vascular. A Tabela 63-5 resume as diretrizes da AHA para a modificação do fator de risco.

Tabela 63-5

Terapia Clínica para Doença Arterial Periférica

DISTÚRBIO	AGENTE FARMACOLÓGICO RECOMENDADO	PROPÓSITO DA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR	CLASSE DE RECOMENDAÇÕES	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	COMENTÁRIOS
Dislipidemia	Estatina	Terapia com estatinas, com meta de LDL <100 mg/dL	I	B	
		Terapia com estatinas, com meta de LDL <70 mg/dL	II	B	Pacientes de alto risco com fatores de risco múltiplos e/ou mal controlados: DM, abuso continuado de tabaco, síndrome metabólica (TG ≥200 mg/dL + HDL ≤40 mg/dL + não HDL ≥130 mg/dL), síndrome coronariana aguda
	Genfibrozila	Pode ser útil em DAP pts com baixo HDL, LDL normal, TG alto	II	C	Genfibrozila reduz o risco de IM não fatal ou morte cardiovascular em 22% dos pacientes com DAC com baixo HDL; efeitos sobre DAP desconhecidos
Hipertensão		140/90 mm Hg em não diabéticos, 130/80 mm Hg em DM e IRC	I	A	Reduz risco de IM, ICC, morte cardiovascular e AVC
	Betabloqueador	Eficaz, não contraindicado	I	A	Reduz risco de IM e morte em pacientes com DAC; não compromete a distância de caminhada
	Inibidores de ECA	Razoáveis em DAP sintomática para diminuir o risco de eventos cardiovasculares	IIa	B	Em pacientes com DAP sintomática, ramipril reduz risco de IM, derrame ou morte vascular em ≈25%
		Podem ser usados em DAP assintomática para diminuir o risco de eventos cardiovasculares	IIb	C	Nenhuma evidência de eficácia de inibidores de ECA em pacientes com DAP assintomática
Diabetes		Cuidado apropriado do pé; lesões cutâneas, ulcerações devem ser tratadas urgentemente em todos os pacientes diabéticos com DAP da extremidade inferior	I	B	
		HbA1c <7%	IIa	C	Pode ser eficaz para reduzir complicações microvasculares, potencialmente melhora o resultado cardiovascular
Aterosclerose	AAS	75-325 mg VO uma vez ao dia reduz o risco de IM, derrame e morte vascular	I	A	Reduz risco de eventos em 26%-32%
	Clopidogrel	75 mg VO uma vez ao dia, alternativa eficaz para AAS para reduzir o risco de IM, derrame, morte vascular	I	B	Reduz risco de eventos em 23,8%
Fumo		Médicos devem advertir para abandonar o fumo, oferecer terapia médica	I	B	Conselho do médico com acompanhamento frequente: índice de sucesso de 1 ano, 5% sem intervenções do médico: índice de sucesso de 1 ano, 0,1%
					Com substituição da nicotina: índice de sucesso de 1 ano,16%
					Com bupropriona: índice de sucesso de 1 ano, 30%

CRI, insuficiência renal crônica; *ICC*, insuficiência cardíaca congestiva; *IM*, infarto do miocárdio.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation 113:e463–e654, 2006.

Os fatores de risco que contribuem com a DAP são os mesmos que os da aterosclerose:

- Fumo. O tabagismo em qualquer forma é a causa de modificação mais importante de DVP

internacionalmente. Os fumantes têm até 10 vezes mais risco relativo de DVP nos efeitos relacionados com a dosagem. A exposição ao fumo passivo a partir da exposição ambiental também demonstrou promover mudanças no endotélio, o precursor da aterosclerose.

- Dislipidemia. Os níveis do colesterol HDL diminuídos e a elevação no colesterol total, no colesterol LDL e nos triglicerídeos (TG) estão correlacionados com a DAP acelerada. A correção da dislipidemia por dieta e/ou medicação está associada a maior melhora nos índices de ataque cardíaco e AVC em curto prazo. O benefício é ganho, apesar de a evidência atual não demonstrar grande reversão da aterosclerose periférica e/ou coronária.
- Hipertensão. A pressão sanguínea elevada está correlacionada com o risco aumentado de desenvolver DAP e eventos coronários e cerebrovasculares associados (p. ex., ataque cardíaco, AVC).
- Diabetes melito. A presença de DM envolve um risco 2-4 vezes de DVP provocado pela disfunção da célula muscular lisa e endotelial nas artérias periféricas. O diabetes contabiliza até 70% das amputações não traumáticas feitas, e um diabético que fuma tem cerca de 30% de risco de amputação dentro de cinco anos.

Revascularização: Tratamento Cirúrgico

Claudicação Intermitente

Pacientes com claudicação intermitente (CI) são tratados pela modificação do fator de risco para diminuir seu risco de infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Esquema com cilostazol e exercícios supervisionados são recomendados; essas terapias, associadas à modificação do fator de risco (principalmente parar de fumar), demonstraram melhorar a distância de caminhada. Os pacientes são tranquilizados de que estão em risco limitado de perda do membro, aproximadamente 2%-3% em até cinco anos. Apesar de incapacidade significativa poder ocorrer como resultado da CI, os sintomas se mantêm estáveis por causa do desenvolvimento de circulação colateral ou, talvez, alterações no andar que favorecem os grupos musculares não isquêmicos.[7] Porém, 25% dos pacientes com CI terão deterioração no seu curso clínico, normalmente durante o primeiro ano após o diagnóstico; o melhor indicador desse declínio é o ITB inicial. Os pacientes com ITB inicial menor que 0,50 têm risco maior que 2 comparados ao pacientes com ITB maior que 0,50. Pacientes com CI e pressão inicial do tornozelo de 40-60 mm Hg têm índice de perda anual de membro de 8,5%.

Os pacientes que inicialmente apresentam pressão do tornozelo baixa ou ausência de pulso femoral, ou aqueles que retornam com sintomas graves, sem melhora, com estilo de vida limitante e que não responderam adequadamente às medidas não cirúrgicas são considerados para a intervenção (Fig. 63-10).

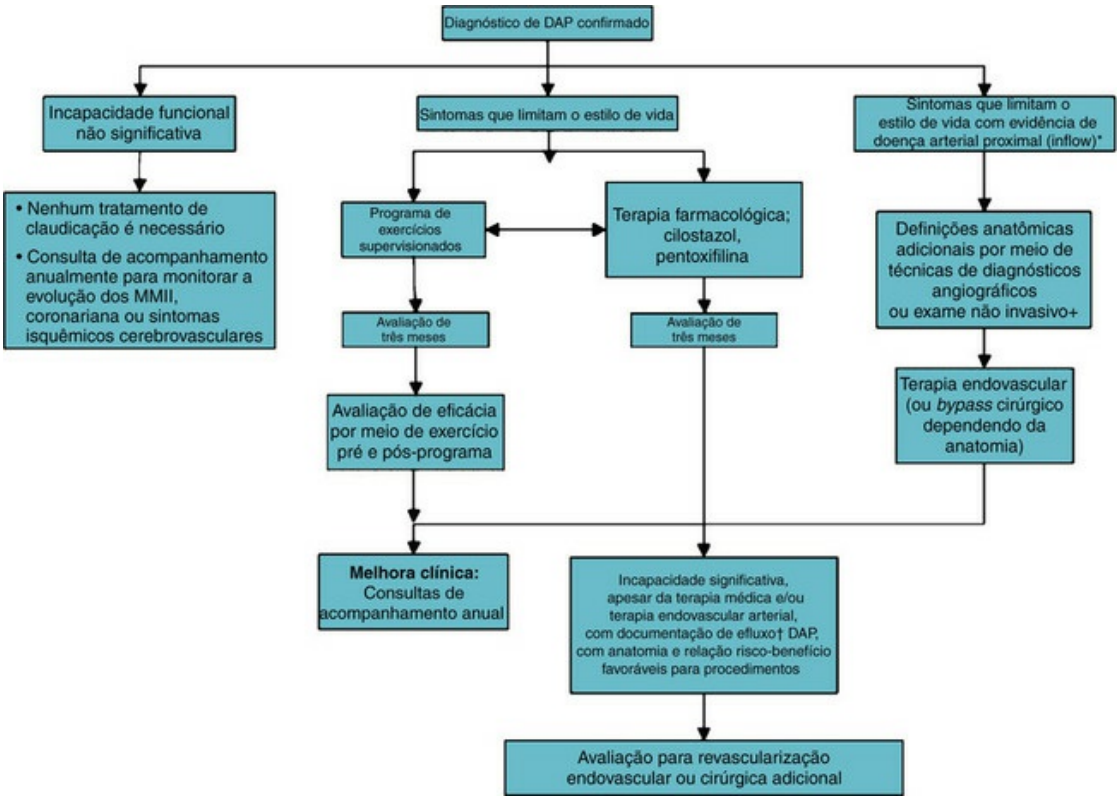


FIGURA 63-10 Algoritmo do tratamento da claudicação intermitente. (De Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II]. J Vasc Surg 45[Suppl]:S5–S67, 2007.)

Isquemia Crítica do Membro

O paciente que inicialmente apresenta dor em repouso ou piora da claudicação para dor de repouso passa pelo mesmo histórico detalhado e exame físico com modificação do fator de risco que os pacientes que apresentam doença mais amena. Porém, como a dor em repouso está associada a risco significativo da perda do membro sem intervenção, exames de imagem para planejar a revascularização são indicados imediatamente aos pacientes se o risco perioperatório não for um empecilho.

De forma semelhante, é oferecido aos pacientes que apresentam úlceras nos pés que não cicatrizam, gangrena seca ou infecção necrosante. É adotado um processo rápido para planejar revascularização que restabeleça o fluxo sanguíneo no pé. No caso de perda de tecido com infecção, a decisão imediata quanto à necessidade de desbridamento cirúrgico ou amputação antes da revascularização deve ser feita. No caso de sepse grave com instabilidade hemodinâmica ou evidência de falência de múltiplos órgãos, os pacientes podem precisar de amputação antes da revascularização. Porém, se um paciente com toxicidade sistêmica da infecção reagir rapidamente à administração de antibióticos IV, a revascularização antes do desbridamento pode minimizar a perda de tecido. Veja a Figura 63-11.

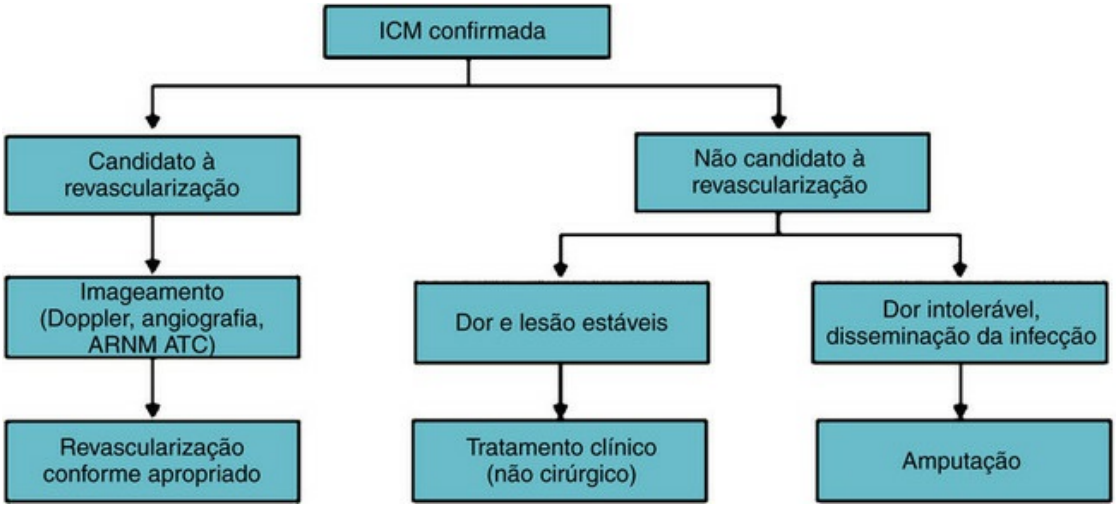


FIGURA 63-11 Algoritmo para o tratamento do paciente de ICM. (De Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II]. J Vasc Surg 45[Suppl]:S5–S67, 2007.)

Pé Diabético

A DVP é comum entre pacientes com diabetes (Fig. 63-12). CI é duas vezes mais comum entre pacientes diabéticos que entre pacientes não diabéticos. Um aumento da hemoglobina glicada ($HgbA_{1C}$) de 1% pode resultar em risco maior que 25% de DAP. Os grandes índices de amputações principais são 5-10 vezes maiores em diabéticos que em não diabéticos. Por causa das relações causais, a American Diabetes Association recomenda uma avaliação do ITB a cada cinco anos em pacientes com diabetes.[8]

FIGURA 63-12 Paciente diabético que apresentou gangrena seca crônica do primeiro pododáctilo direito, com rubor pendente do dorso do pé.

Os cuidados com pacientes diabéticos devem começar com medidas preventivas, e é importante evitar infecções em pacientes com pés não sensíveis por causa da neuropatia. Esstes pacientes precisam usar sapatos adequados permanentemente para protejar os pés. Sapatos adaptados com inserções ortóticas devem ser usados para distribuir o peso por igual e evitar pressão nas cabeças metatársicas do pé.

Os pacientes diabéticos podem não estar cientes da presença de infecções ou lesões ulcerativas por causa da neuropatia periférica, que causa diminuição da sensibilidade. Nessa população, as infecções podem progredir rapidamente, com dano significativo ao tecido por causa da associação de retardo do tratamento e função imunológica comprometida.

No atendimento inicial, um exame físico cuidadoso é importante para planejar o tratamento apropriado. A celulite sobrejacente é avaliada, e qualquer possibilidade de abscesso subjacente é examinada por palpação para avaliar se existe crepitação ou detecção de drenagem de fluido purulento. A celulite não deve ser confundida com rubor pendente provocado por isquemia grave em pacientes com DAP. A presença de um abscesso requer drenagem imediata antes da revascularização.

O estado da circulação arterial é registrado no prontuário. Presença ou ausência de pulso nas extremidades inferiores, ou seja, nas artérias femorais comuns, poplíteas e artérias dos pés, é examinada. O pulso pode ser difícil de apalpar por causa do edema decorrente da infecção do pé; o ecocolor Doppler arterial pode ser útil na avaliação da extensão da doença arterial.

Pacientes diabéticos insulino-dependentes podem ter paredes arteriais calcificadas nas artérias de médio e pequeno calibre, que podem falsamente elevar a pressão da perna. Nessa situação, as pressões digitais do pé podem ser medidas com precisão, e a pressão maior que 30 mm Hg é preditiva de cura após a amputação local ou desbridamento.

Raios X simples com múltiplas incidências do pé podem ajudar a avaliar a extensão da infecção do pé. Gás no tecido mole significa infecção do tecido profundo e necessidade de desbridamento cirúrgico urgente. Osteomielite avançada pode ser detectada; porém, raios X simples podem não mostrar infecção

óssea precoce. A imagem por ressonância magnética (IRM) do pé é uma modalidade de imagem sensível para detectar infecção do tecido mole e osteomielite precoce.

Exame laboratorial de rotina é avaliado para sinais súbitos de sepsis. A piora repentina do controle glicêmico ou um aumento no nível de creatinina é visto com frequência, normalmente sem leucocitose.

Em infecções com celulite apenas e sem envolvimento subjacente do tecido mole, os pacientes são tratados com terapia antibiótica IV. Se a celulite não se resolver em alguns dias, pode não haver cobertura antibiótica adequada, e a presença de infecção do tecido profundo é considerada. A escolha do uso de antibióticos e o pé devem ser reavaliados; o reexame por imagem do pé pode ser necessário.

A causa de celulite persistente e a persistência da infecção estão normalmente na infecção profunda subjacente ou osteomielite. Outros pacientes podem apresentar gangrena, exposição articular ou exposição óssea, ou abscesso. Nesses pacientes, o desbridamento cirúrgico é necessário, além da antibioticoterapia. Pequenas úlceras abertas podem ser tratadas com desbridamento simples, mas normalmente há envolvimento do tecido profundo que não é visível na superfície. Para remover todo o tecido não visível e fazer drenagem ampla, pode ser preciso amputar. Se houver infecção extensiva do pé, com gás, dor na panturrilha ou sepse sistêmica, o paciente pode precisar de amputação como terapia inicial. Após o desbridamento cirúrgico, os pacientes são tratados com cuidado agressivo, usando troca de curativo e antibiótico de amplo espectro contínuo até que chegue o resultado da cultura do material coletado durante a cirurgia, e o uso de antibióticos específicos seja possível. As feridas são avaliadas de perto para infecção persistente que possa precisar de intervenção cirúrgica adicional. Em pacientes com circulação arterial adequada, a ferida pode ser fechada secundariamente após a resolução da infecção.

Todos os pacientes com evidência de doença oclusiva arterial concomitante são considerados para a revascularização da extremidade inferior com cirurgia aberta ou *stent* para otimizar a cicatrização da ferida e salvar o membro.

Amputações da Extremidade Inferior

A amputação, infelizmente, para a maioria dos cirurgiões e seus pacientes, representa uma falha da terapia ou cuidado. O consentimento para essa operação, independentemente do nível, normalmente é imbuída de uma gravidade emocional que outros procedimentos carregam, mesmo mais complexos, perigosos, com risco de vida. Não raro, as amputações em paciente vascular são propensas a complicações, e a necessidade de revisão é comum; desse modo, prolonga o tempo de hospitalização do paciente, alongando o processo de recuperação, diminuindo as chances de recuperação funcional e contribuindo com alto índice de depressão. Por isso, é da incumbência do cirurgião assegurar que todos os passos sejam tomados para minimizar os riscos de complicações locais e sistêmicas.[9]

O índice de mortalidade perioperatória para amputação abaixo do joelho é de 5%-10%, e acima do joelho é ainda maior, 10%-15%, comprovando as reservas limitadas dos pacientes submetidos a esses procedimentos.[10] A cicatrização da amputação abaixo do joelho é precária; quase um terço dos pacientes precisa de desbridamento ou cicatrização por segunda intenção ou conversão para amputação acima do joelho (Fig. 63-13). Apesar de aconselhamento otimista pré-operatório, a recuperação funcional com deambulação é ruim em pacientes com amputação acima do joelho.[11]

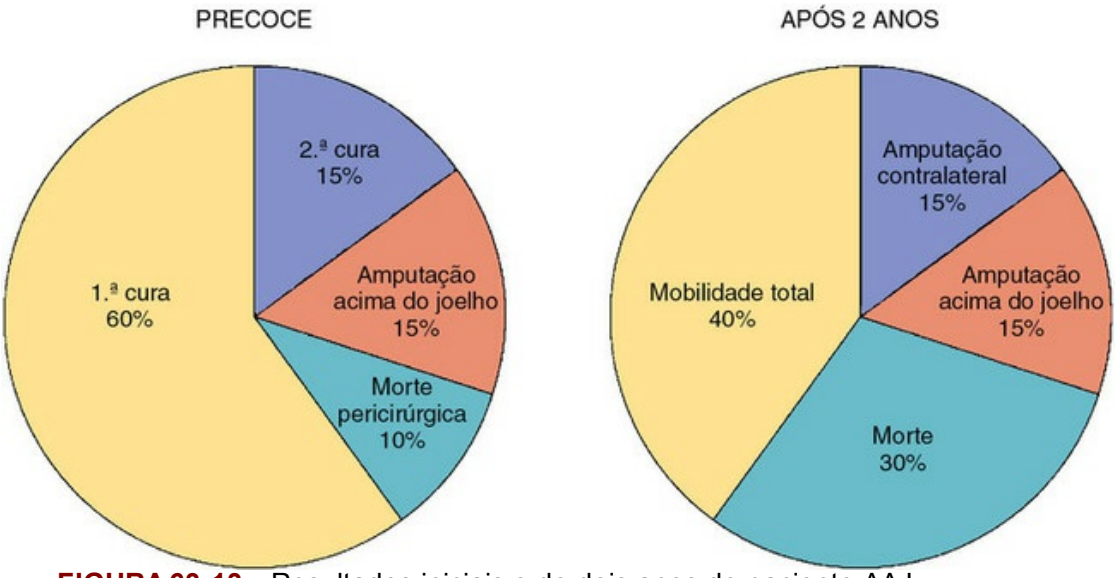


FIGURA 63-13 Resultados iniciais e de dois anos do paciente AAJ (*BKA*). (De Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II]. J Vasc Surg 45[Suppl]:S5–S67, 2007.)

A determinação do nível apropriado da amputação foi extensamente estudada (Tabela 63-6). Em um esforço de preservar o comprimento do membro e diminuir as demandas metabólicas da locomoção, tentam-se as amputações dos dedos e transmetatarsianas (ATM). Além da avaliação clínica, foram estudadas as pressões arteriais segmentares, formas das curvas de velocidade Doppler e a pressão nos dedos do pé. O diabetes, combinado à pressão do dedo do pé menor que 30 mm Hg, foi correlacionado com a falha na cicatrização de amputações menores. A medida da pressão transcutânea O_2 ($TcPO_2$), facilmente obtida através de um pequeno sensor na pele, na área da amputação proposta, tem precisão maior que 87% na predição da cicatrização da ferida. Leitura mais alta que 40 mm Hg está associada a cicatrização de sucesso, enquanto $TcPO_2$ menor que 20 mm Hg está associada a falha. A pressão absoluta do tornozelo maior que 60 mm Hg tem demonstrado predição da cura de amputação abaixo do joelho com precisão de 50%-90%.[12]

Tabela 63-6

Previsão da Cicatrização de Feridas por Estudos Vasculares

		Cicatrização do Corte (%)			
ESTUDO	LIMITE (mm Hg)	ABAIXO DO LIMITE	ACIMA DO LIMITE	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
PPP	40	10	69	72	88
$tcPO_2$	30	14	63	60	87
PADP	30	12	67	63	90
PAT	80	11	45	74	70

ABP, pressão sanguínea do tornozelo; *PPP*, pressão de perfusão da pele; *PAD*, pressão sanguínea do dedo do pé; *tcPo*$_2$, pressão do oxigênio transcutâneo.

Amputação em Raia

Na amputação em raia (parece com uma arraia, que também tem o nome de raia), é feita uma incisão em raquete ao redor da base do dedo afetado. Para amputações do primeiro dedo, o cabo da raquete é orientado ao longo da face medial da cabeça do metatarso; para o quinto dedo, ele é orientado lateralmente. Para os pododáctilos 2.° ao 4.°, a incisão é ao longo da linha mediodorsal (Fig. 63-14). Vasos digitais

vizinhos são cuidadosamente preservados, enquanto os tecidos moles são seccionados. Os tendões extensores são seccionados sob tensão para retrair o máximo possível. O osso é amputado próximo à cabeça do metatarso. Se os ossos sesamoides forem encontrados, devem ser removidos. O tecido mole plantar é seccionado; da mesma maneira, os tendões devem ser seccionados sob tração para retraírem o máximo possível. O tecido mole é suturado sobre a cabeça do metatarso com fios absorvíveis. O manuseio mínimo da pele previne o trauma isquêmico. A pele deve ficar quase sem tensão, do contrário deve ser deixada aberta para fechar por segunda intenção.

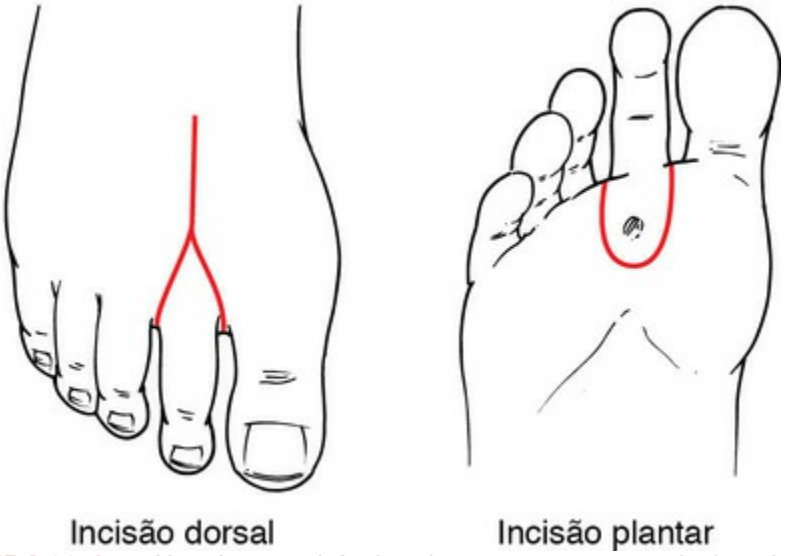


FIGURA 63-14 Abordagem cirúrgica da amputação em raia (arraia). (De Eidt JF, Kalapatapu VR: Techniques and results. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders, pp 1772–1790.)

O primeiro pododáctilo e o primeiro metatarso são importantes para o mecanismo da marcha porque o peso é transferido da região posterolateral do pé, durante o choque do calcanhar, em direção aos pododáctilos mediais, e a transferência do peso para a frente ocorre principalmente pela força transmitida durante o impulso dado pelo primeiro metatarso e primeiro pododáctilo. Por causa da incidência significativa de úlcera de repetição e da necessidade de revisão de até 60% dos pacientes submetidos a amputação pela técnica em raia do primeiro pododáctilo, alguns preferem realizar diretamente a amputação transmetatarsiana nesses pacientes.

A amputação transmetatarsiana pode ser feita quando dois pododáctilos estão envolvidos, e o pé é considerado salvável. Contudo, a amputação em raia de múltiplos pododáctilos deixará o pé estreito, resultando na instabilidade e mudança do mecanismo da marcha e apoio do pé, que pode levar a úlceras de repetição, à complicação da ferida e à necessidade de revisão.

Amputação Transmetatársica

Uma incisão curvilínea é feita acima das cabeças dos metatarsos, com um retalho plantar intencionalmente mais longo (Fig. 63-15). Os tecidos moles anteriores ao osso são seccionados, incluindo os tendões dos músculos extensores. As artérias digitais são ligadas com pontos transfixantes quando necessário. Um afastador periosteal é aplicado para elevar os tecidos moles até o ponto de secção. Uma serra vibratória é usada para seccionar os metatarsos proximais às suas cabeças. Os tendões plantares e tecidos moles plantares são seccionados divididos. A ferida é irrigada usando um sistema de lavagem mecânico, e a revisão da hemostasia é realizada. O tecido mole é reaproximado sobre o osso usando suturas absorvíveis. A pele é reaproximada com manipulação mínima e sem tensão, usando pontos separados com fio de náilon. O paciente é orientado para não carregar peso por pelo menos quatro semanas. No caso de infecção, a amputação em guilhotina pode ser feita, e um curativo a vácuo é aplicado. Após surgir granulação no coto de amputação pode-se colocar um enxerto de pele.

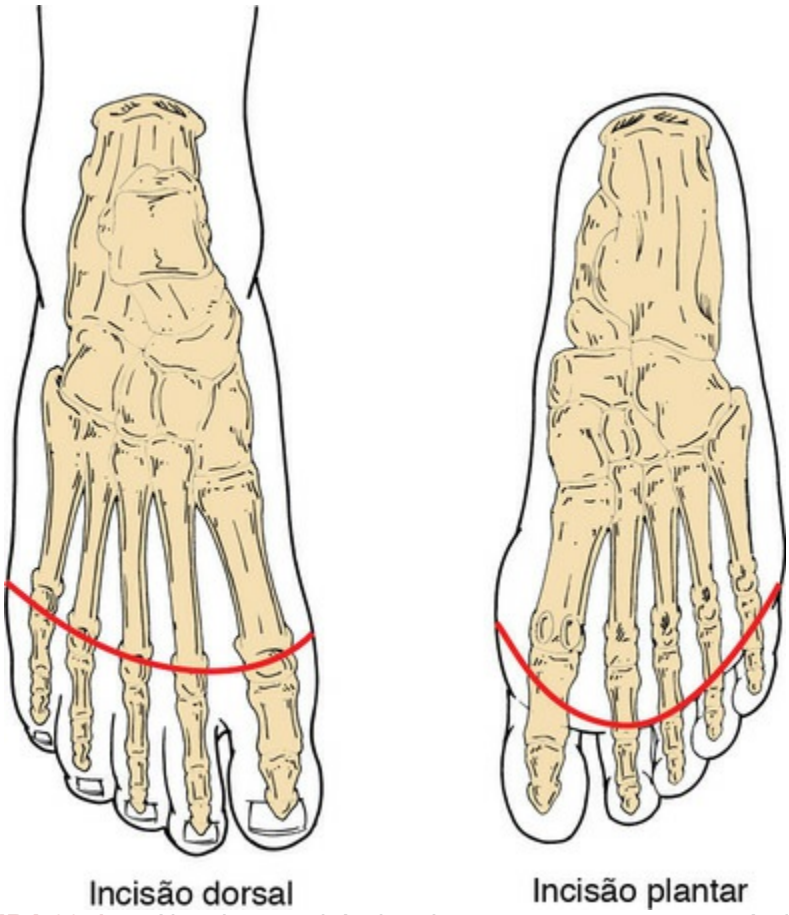


FIGURA 63-15 Abordagem cirúrgica da amputação transmetatársica. (De Eidt JF, Kalapatapu VR: Techniques and results. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders, pp 1772–1790.)

Alternativamente, incisões de amputação transmetatársica proximal incluem as amputações de Lisfranc e Chopart (Fig. 63-16). A amputação de Symes é raramente usada porque é menos funcional para deambulação que a amputação transtibial. Há evidência que demonstra vantagens em fazer revisões múltiplas, se necessário, para a preservação do comprimento do coto de amputação em pacientes diabéticos. Em um estudo, 56% dos pacientes não cicatrizaram a ATM; 32 passaram por amputações do antepé e obtiveram deambulação funcional. A pressão do dedo maior que 50 mm Hg teve valor preditivo positivo de 91% para a determinação de cicatrização das amputações ATM (transmetatarsianas) do antepé.[13]

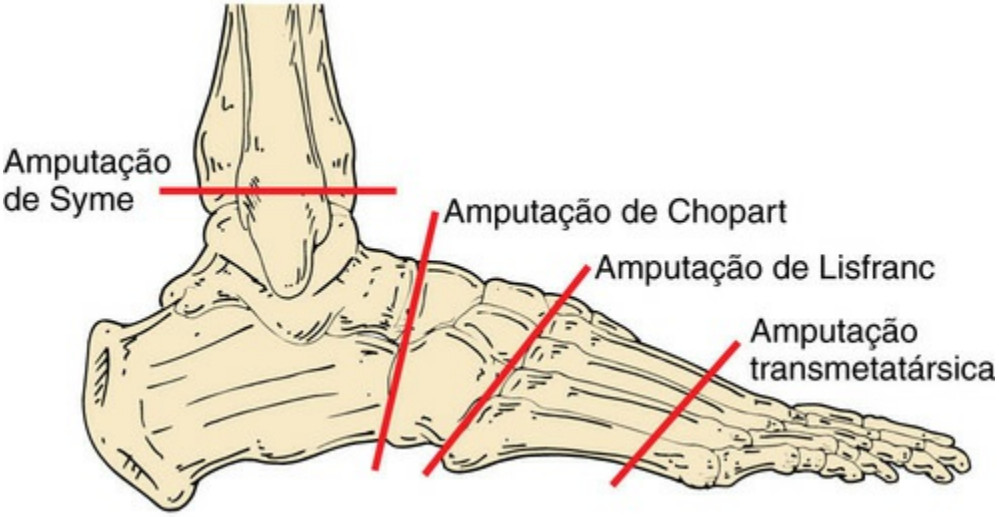


FIGURA 63-16 Abordagens alternativas da amputação distal. (De Eidt JF, Kalapatapu VR: Techniques and results. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders, pp 1772–1790.)

Amputação Abaixo do Joelho

Há múltiplas incisões cutâneas descritas para amputação abaixo do joelho (Fig. 63-17). A mais comum é a do retalho posterior longo. Um torniquete pode ser usado para diminuir a perda de sangue, que pode ser substancial, mesmo em paciente vascular. Cerca de 10 cm abaixo da tuberosidade tibial, é feita uma incisão anterior de dois terços da circunferência. A veia safena magna é seccionada e ligada. Todos os músculos e estruturas moles da loja tibial anterior são seccionados. Feixes vasculares são ligados, incluindo ligadura transfixante, com cuidado porque provavelmente são extremamente calcificados. Os nervos são ligados sob tensão e seccionados para retrair. A tíbia é seccionada com serra vibratória e biselada anteriormente. A fíbula é seccionada cerca de 2 cm proximal à tíbia após seccionar os músculos dos compartimentos anterior, lateral e posterior. A incisão do retalho posterior é feita com o comprimento aproximado de um terço da circunferência da perna. O retalho muscular é criado no plano posterior à tíbia, incluindo os músculos solear e gastrocnêmio. Após irrigação e revisão da hemostasia, a fáscia é reaproximada fazendo sutura com pontos separados de fios absorvíveis. A pele é reaproximada usando suturas com pontos separados de fio monofilamentar ou grampos. Um curativo com gaze e atadura é aplicado. Uma tala gessada ou um imobilizador do joelho bem almofadado é aplicado para prevenir a contratura do joelho.

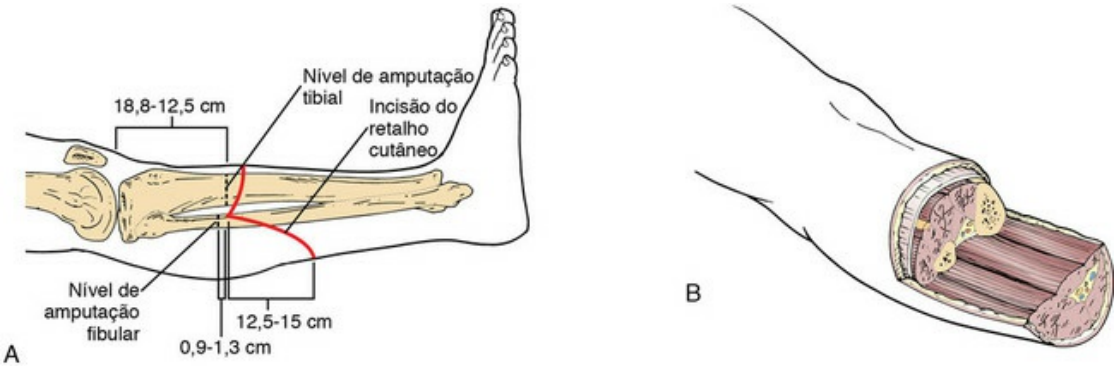


FIGURA 63-17 Abordagem cirúrgica do retalho posterior para AAJ (*BKA*). (De Eidt JF, Kalapatapu VR: Techniques and results. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders, pp 1772–1790.)

No caso de necrose grave com infecção do pé, a amputação transtibial por guilhotina de emergência pode ser feita proximal ao tornozelo, seguida por uma revisão posterior formal. Dois pequenos estudos documentaram melhora no índice de infecção geral com amputação abaixo do joelho estagiada.[14-16]

A crioamputação ou amputação fisiológica foi descrita para isolar o membro infectado ou intensamente isquêmico agudo e preveni-lo de causar efeitos sistêmicos em indivíduo já criticamente doente.[17]

Amputação Acima do Joelho

Em geral, quanto mais longo o coto, melhor. Uma incisão em boca de peixe é feita (Fig. 63-18). A veia safena magna é ligada e seccionada. Sartório, reto femoral e vasto lateral são seccionados. A artéria femoral e a veia são ligadas separadamente com ligadura dupla, sendo uma transfixante. Lateralmente, o vasto lateral e o intermédio são divididos. O afastador periosteal é usado para limpar o fêmur no nível da pele; o osso é seccionado usando serra pneumática, e as arestas e bordas cortantes do coto ósseo são limadas. A artéria femoral profunda e a veia ou suas ramificações são ligadas e seccionadas. O nervo ciático é cortado sob tensão para permitir sua retração máxima. Após a irrigação do coto e a revisão da hemostasia, a fáscia dos músculos é aproximada sobre o osso, fazendo suturas com fios absorvíveis, e a pele é fechada.

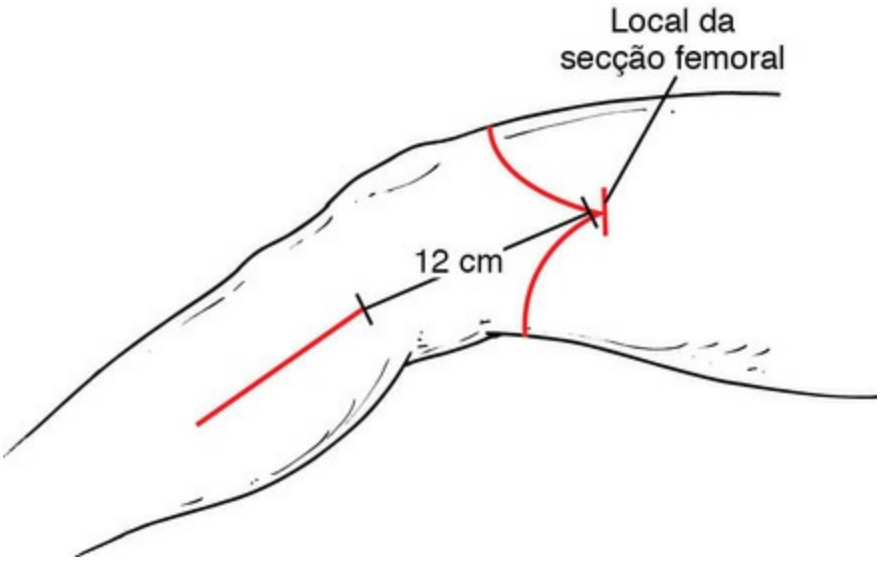


FIGURA 63-18 Abordagem cirúrgica da incisão em boca de peixe para amputação transfemoral (AAJ) [*AKA*]. (De Eidt JF, Kalapatapu VR: Techniques and results. In Cronenwett JL, Johnston W [eds]: Rutherford's vascular surgery, ed 7, Philadelphia, 2010, Saunders, pp 1772–1790.)

As complicações da amputação acima do joelho incluem contratura do quadril; isso, bem como a dificuldade de deambulação, está relacionado com a ação sem oposição dos flexores do quadril. A preservação da função adutora é melhorada com miodese; o comprimento do adutor magno pode ser preservado e ancorado na face lateral do fêmur com auxílio de brocas.[18]

As desarticulações do joelho podem ser usadas como alternativa à amputação acima do joelho em pacientes mais jovens para melhorar a capacidade funcional.

Procedimentos de Revascularização Cirúrgica

Há poucas áreas na medicina hoje nas quais os algoritmos do tratamento mudam com mais rapidez que na doença oclusiva arterial. Atualmente, a decisão de revascularização é baseada nos riscos da intervenção cirúrgica em relação aos benefícios esperados, incluindo a durabilidade do tratamento e as opções para mais intervenção se houver recorrência de sintomas. Os avanços rápidos nas técnicas e dispositivos endovasculares fazem o processo de tomada da decisão terapêutica muito complexo; opiniões sobre qual terapia deve ser usada primeiro são variadas. Em um esforço para caracterizar os pacientes e suas lesões,

e fornecer orientação sobre alternativas de cirurgias abertas *versus* endovasculares, em janeiro de 2000 foi escrito e publicado o Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC), documento sobre classificação e conduta na DAP. Enquanto os padrões de prática amadureciam, um segundo documento TASC II foi lançado mais tarde, em 2007. Esses documentos fornecem classificações de doença aortoilíaca e femoropoplítea, e estratégias para seu tratamento (Tabelas 63-7 e 63-8). As recomendações TASC II declaram o seguinte[8]:

Tabela 63-7

Classificação das Lesões Aortoilíacas do TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)

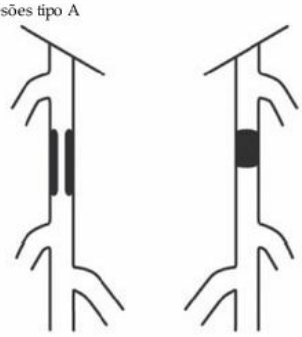
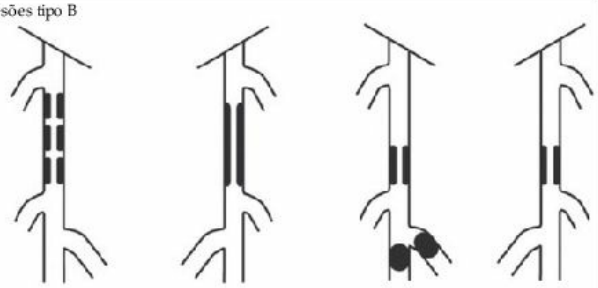
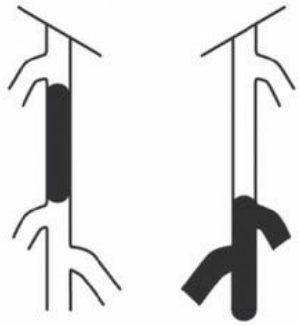
Lesões tipo A	• Estenoses unilaterais ou bilaterais de AIC • Estenose de AIE simples curta (≤3 cm) unilateral ou bilateral
Lesões tipo B	• Estenose curta (≤3 cm) da aorta infrarenal • Oclusão AIC unilateral • Estenose simples ou múltipla totalizando 3-10 cm envolvendo a AIE não se estendendo até a AFC • Oclusão da AIE unilateral não envolvendo as origens de ilíaca interna ou AFC
Lesões tipo C	• Oclusões da AIC bilateral • Estenoses da AIE bilateral de 3-10 cm de comprimento não se estendendo até a AFC • Estenose da AIE unilateral se estendendo até a AFC • Oclusão da AIE unilateral que envolve as origens da ilíaca interna e/ou AFC • Oclusão da AIE unilateral fortemente calcificada com ou sem envolvimento de origens da ilíaca interna e/ou AFC
Lesões tipo D	• Oclusão aortoilíaca infrarenal • Doença difusa envolvendo a aorta e as artérias ilíacas, necessitando de tratamento • Estenoses difusas múltiplas envolvendo AIC, AIE e AFC unilaterais • Oclusões unilaterais de AIC e AIE • Oclusões bilaterais da AIE • Estenoses ilíacas em pacientes com AAA necessitando de tratamento e não tratável por método endovascular para a colocação de endopróteses ou outras lesões que requerem cirurgia aberta aórtica ou ilíaca

AAA, aneurisma aórtico abdominal; *AFC,* artéria femoral comum; *AIC,* artéria ilíaca comum; *AIE,* artéria ilíaca externa

De Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45 (Suppl S):S5–S67, 2007.

Tabela 63-8

Classificação das Lesões Femoropoplíteas do TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)

Lesões tipo A 	• Estenose simples ≤10 cm de comprimento • Oclusão simples ≤5 cm de comprimento
Lesões tipo B 	• Lesões múltiplas (estenoses ou oclusões), cada ≤5 cm • Estenose ou oclusão simples ≤15 cm não envolvendo a artéria poplítea infragenicular • Lesões simples ou múltiplas na ausência de vasos tibiais contínuos para melhorar o influxo para revascularização distal • Oclusão fortemente calcificada ≤5 cm de comprimento • Estenose simples poplítea
Lesões tipo C	• Estenoses ou oclusões múltiplas totalizando >15 cm com ou sem forte calcificação • Estenoses ou oclusões recorrentes que necessitam de tratamento após duas intervenções endovasculares
Lesões tipo D 	• Oclusões totais crônicas de AFC ou AFS (>20 cm, envolvendo a artéria poplítea) • Oclusões totais crônicas da artéria poplítea e dos vasos da bifurcação proximal

AFC, artéria femoral comum; *AFS*, artéria femoral superficial.

De Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45 (Suppl S):S5–S67, 2007.

A terapia endovascular é o tratamento de escolha para lesões do tipo A, e a cirurgia é o tratamento de escolha para lesões do tipo D. O tratamento endovascular é o mais indicado para lesões do tipo B, e a cirurgia é indicada para pacientes de baixo risco com lesões do tipo C. As comorbidades e preferências do paciente, em conjunto com os índices de sucesso de longo prazo, devem ser consideradas quando forem feitas as recomendações de tratamento para lesões dos tipos B e C.

Indiscutivelmente, enquanto a intervenção endovascular não afetar negativamente a opção do paciente de ser submetido a uma cirurgia aberta para reestenose ou reoclusão, a intervenção endovascular pode ser tentada até mesmo para lesões complexas.

Tratamento por Cirurgia Aberta

Doença Aortoilíaca

A maioria dos pacientes com doença oclusiva aortoilíaca é submetida a tratamento endovascular. Quando a doença se torna mais extensa ou envolve as artérias femorais comuns, necessitando de uma abordagem aberta, os pacientes tipicamente passam por *bypass* aortobifemoral com enxerto protético pela abordagem transperitoneal ou retroperitoneal (Fig. 63-19). A imagem pré-operatória deve avaliar os vasos-alvo, normalmente as artérias femoral comum e femoral profunda. As anastomoses proximais podem ser feitas na forma terminoterminal ou terminolateral. Para pacientes com doença oclusiva, a anastomose terminolateral é mais comumente usada porque pode preservar a perfusão da pélvis através das colaterais lombares e artérias ilíacas doentes, mas patentes. Os argumentos para anastomose terminoterminal incluem melhorias nas dinâmicas de fluxo e o potencial para diminuir o contato do enxerto com a alça intestinal. No passado, era prática comum seccionar o corpo do enxerto para deixar corpo mínimo de enxerto aórtico; porém, tornou-se mais popular deixar um segmento mais longo de corpo de enxerto (segmento aórtico) para aumentar o conforto da abordagem endovascular no futuro. É realizada uma dissecação mínima na área da artéria ilíaca comum esquerda para não lesar o plexo simpático e evitar a complicação de ejaculação retrógrada. É uma prática comum fechar o retroperitônio sobre o enxerto para proteger do contato com as alças intestinais sobrejacentes.

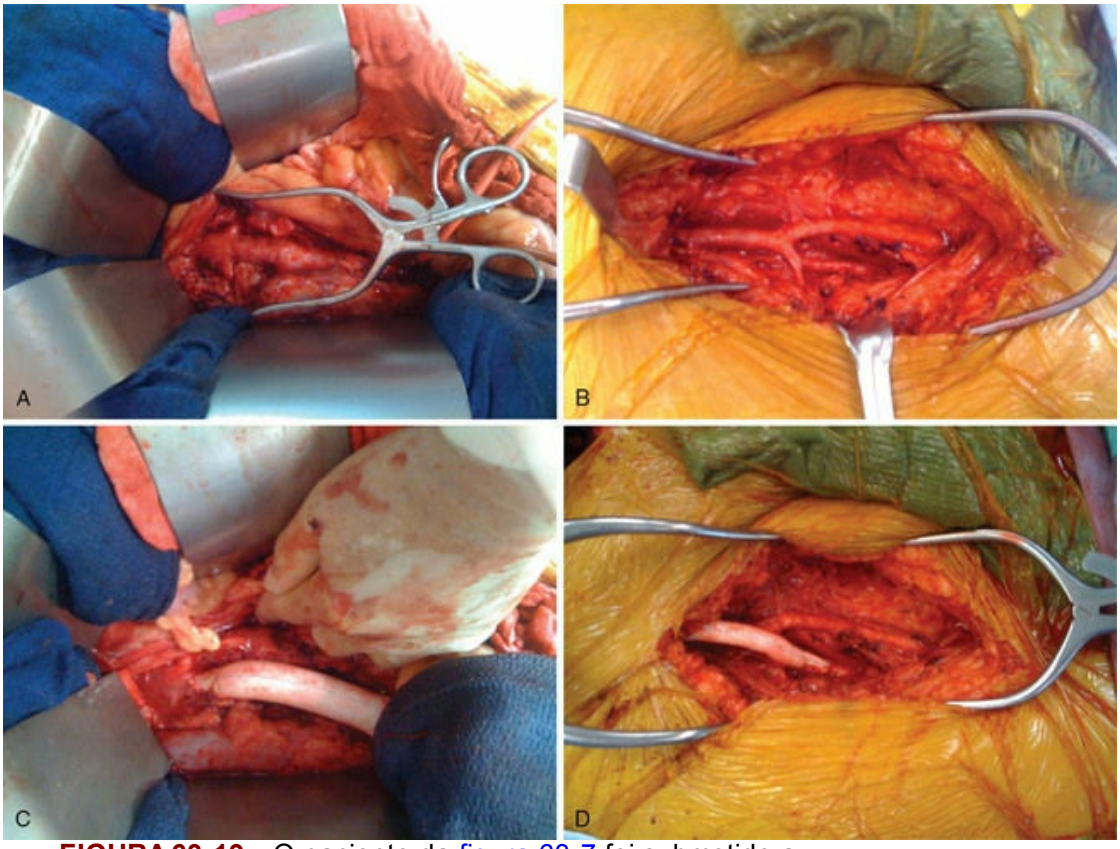


FIGURA 63-19 O paciente da figura 63-7 foi submetido a revascularização aortobifemoral. **A,** Observe as artérias renais bilaterais. A veia renal esquerda foi seccionada. **B,** Exposição das artérias femoral comum direita, profunda e femoral superficial. **C,** Anastomose aórtica terminolateral usando enxerto bifurcado de PTFE. **D,** Anastomose terminolateral com a artéria femoral profunda. O paciente apresentou pulsos distais palpáveis no encerramento do procedimento, apesar das oclusões AFS bilaterais, causadas por oclusão de longo prazo e circulação colateral excelente.

As fontes alternativas de afluxo (doadoras) incluem a aorta torácica, a artéria axilar e a artéria femoral contralateral se a doença for unilateral.

Doença Oclusiva da Extremidade Inferior

Os pacientes com lesões significativas envolvendo a artéria femoral comum e a origem da artéria femoral profunda são normalmente mais bem tratados com exploração cirúrgica da região inguinal para endarterectomia da artéria femoral comum, e profundoasplasia ou *bypass* iliofemoral. Se houver presença concomitante de doença da artéria ilíaca ou femoral superficial (AFS), os pacientes podem passar por procedimentos combinados com *stent* ilíaco por acesso femoral aberto e/ou revascularização da AFS por *bypass* femoropoplíteo ou *stent* da AFS.

Todos os procedimentos de *bypass* são feitos com o paciente em anestesia geral, espinal ou epidural. Um cateter em artéria radial é geralmente utilizado para monitorar continuamente a pressão arterial média. Todos os pacientes recebem tratamento antibiótico profilático.

O controle vascular é realizado delicadamente com pinças vasculares (clampes) delicadas, Silastic (*vessell loop*) ou garrote de Rummel. Heparina, 100-150 U/kg, é aplicada na veia para anticoagulação durante os períodos de oclusão vascular. As anastomoses são realizadas de forma cuidadosa usando pequenas pegadas de sutura aplicadas por igual para incluir todas as camadas da parede do vaso. A arteriografia intraoperatória de avaliação final é feita em todos os *bypasses* para os vasos tibiais distais, bem como nos *bypasses* femoropoplíteos, para avaliar com precisão a técnica e o escoamento. Anastomoses, enxertos e vasos de escoamento são cuidadosamente examinados em múltiplas incidências, e quaisquer defeitos corrigidos antes do fechamento.

Enxertos

Os dois principais tipos de enxertos utilizados para *bypass* das extremidades inferiores são as veias safenas magnas e os enxertos de politetrafluoretileno (PTFE). As veias safenas magnas devem ser usadas preferencialmente em todos os *bypasses*, especialmente nas reconstruções infrapatelares e para os vasos distais. Enxertos de PTFE podem ser usados para *bypass* de segmentos arteriais poplíteos acima do joelho com índices de patência satisfatórios.

Até o momento, a incidência de obstrução dos *bypasses* infrapatelares com enxertos protéticos tem decepcionado, incluindo os *bypasses* para as artérias tibiais, fato que desestimula o seu uso. Recentemente, um novo enxerto de PTFE com uma camada de heparina na superfície luminal demonstrou ser mais resistente à trombose. Apesar de tais enxertos terem vantagem sobre enxertos sem heparina, uma veia safena de tamanho apropriado (4 mm ou maior) ainda é preferível aos enxertos sintéticos por causa de suas propriedades antitrombóticas inatas.

A veia safena magna pode ser implantada *in situ* ou em sentido reverso por causa da presença de válvulas. Uma vantagem do enxerto da veia safena reversa é que as válvulas não precisam ser destruídas com o uso de valvulótomo. No enxerto venoso *in situ*, há melhor proporção de diâmetro para a anastomose proximal e distal — veias da coxa maiores para a artéria femoral comum e veias menores da perna para a artéria da tíbia. Nenhuma dessas configurações demonstrou ser superior, e os cirurgiões usam ambas, dependendo de sua preferência pessoal.

Na ausência da veia safena magna, as veias cefálica e basílica, bem como as veias safenas externas, devem ser avaliadas. Porém, essas veias têm paredes mais finas e podem ter segmentos doentes que parecem normais em uma avaliação externa. Além disso, quando várias veias são anastomosadas para formar um enxerto composto para obter o comprimento adequado, há potencial para complicações técnicas e patência geral reduzida. Há alguma evidência de que o uso de um remendo de veia (*patch*) implantado em uma artéria distal (tibial) seguido de um *bypass* femorodistal protético, com a anastomose da prótese no remendo de veia, melhora a patência. Outros enxertos incluem artérias e veias criopreservadas, que demonstraram ser mais resistentes a infecção em áreas contaminadas.

Para arterioplastia com remendo após endarterectomia existem remendos de PTFE ou Dacron. Remendos de pericárdio bovino também estão disponíveis. Alternativamente, um segmento endarterectomizado de AFS nativa ocluída pode ser usada para arterioplastia com remendo da artéria femoral profunda ou femoral comum, ou como enxerto de segmento curto.

Bypass Femoropoplíteo

O *bypass* femoropoplíteo é utilizado em pacientes com oclusão da femoral superficial e artéria poplítea proximal, havendo um segmento da artéria poplítea distal pérvio desaguando com ramos arteriais da tibial e fibular. Os *bypasses* podem ser realizados mesmo se uma ou mais artérias infrapatelares estiverem

obstruídas.

Uma incisão longitudinal na região inguinal é feita para acessar a artéria femoral comum. A artéria poplítea é exposta medialmente na coxa ou perna. Para *bypass* poplíteo acima do joelho, uma incisão é feita próximo ao joelho para expor a artéria perto do hiato adutor, ou canal de Hunter, distal à doença oclusiva. Para *bypass* poplíteo abaixo do joelho, o espaço poplíteo é acessado. A veia poplítea mais superficial é afastada com um laço de Silastic para auxiliar na dissecação da artéria poplítea subjacente. Se a veia safena for utilizada, incisões cutâneas são feitas diretamente sobre a veia. Pode-se usar uma incisão longa única ou incisões múltiplas menores. Uma única incisão longa ou várias incisões curtas (*skip incision*) podem ser usadas. Alternativamente, a retirada da veia por via endoscópica pode ser realizada. Tunelização na coxa é realizada no espaço anatômico sob o músculo sartório, a menos que um enxerto da veia safena *in situ* seja usado.

Bypass Infrapoplíteo

O *bypass* infrapoplíteo é usado para artérias além da artéria poplítea quando há doença arterial que envolve a artéria poplítea distal ou tibial proximal. A artéria tíbial-alvo deverá ter continuidade luminal para o pé sem obstrução. Com *bypass* femoropoplíteo e infrapoplíteo, a artéria tibial com estenose menor que 50% distal à anastomose distal é aceitável, e nem a ausência de um arco plantar completo ou a presença de calcificação vascular são consideradas contraindicação à revascularização. A artéria femoral comum é geralmente usada como afluxo para esses *bypasses*. *Bypasses* mais curtos são preferíveis por causa da patência melhorada, então a AFS ou a artéria poplítea pode fornecer afluxo se não houver doença arterial proximal. *Bypasses* para as artérias próximas ao tornozelo ou pé podem ser feitos se não houver artéria pérvia mais próxima.

A exposição da artéria tibial posterior é feita por meio de uma incisão na face média da panturrilha. As inserções tibiais do músculo solear são seccionadas para expor a artéria tibial posterior. A secção das veias tibiais sobrejacentes expõe o tronco tibiofibular. O descolamento adicional do músculo solear da tíbia fornece acesso aos ramos terminais, às artérias tibial posterior e fibular. Para alcançar a artéria tibial anterior, é feita uma incisão anterolateral adicional na perna, a meia distância entre a tíbia e a fíbula. A divulsão do músculo tibial anterior e extensor longo expõe o feixe neurovascular. Dissecção posterior adicional permite acesso à membrana interóssea, e uma incisão é feita para permitir a tunelização para a passagem do enxerto de *bypass*. A exposição da artéria fibular pode ser feita através de incisão medial, lateralmente por fibulectomia ou posteriormente por mobilização do tendão de Aquiles.

Complicações

As complicações cirúrgicas incluem infecções da ferida superficial e profunda, incluindo aquelas que envolvem o próprio enxerto. Uma das complicações mais temidas do *bypass* aórtico é a fístula aortoduodenal, que tem índices de mortalidade muito altos. O tratamento é o *bypass* extra-anatômico e a remoção do enxerto, com desbridamento dos tecidos retroperitoneais. As alternativas ao enxerto de *bypass* extra-anatômico são o *bypass in situ* usando as veias femorais superficiais bilaterais, as artérias aortoilíacas criopreservadas ou enxerto de Decron impregnado de antibiótico. No caso de sepse grave, pode ser implantada uma endoprótese como medida temporária, com explantação da endoprótese e do enxerto infectado quando o paciente estiver mais estável. Outras complicações incluem hematoma na virilha, linforreia ou linfocele, compressão do nervo femoral, edema do membro e contratura do joelho.

Tratamento Endovascular

Técnicas endovasculares requerem familiaridade com uma variedade de dispositivos, como fios-guia de vários comprimentos e diâmetros, e flexibilidade com revestimentos hidrofílicos, cateteres com diversas curvaturas para negociar vasos emergindo em ângulos variados, bainhas para passagem dos dispositivos, balões para dilatar as lesões e *stent* com força radial para prevenir o recuo elástico arterial e tratar a doença oclusiva ou dissecações (Fig. 63-20).

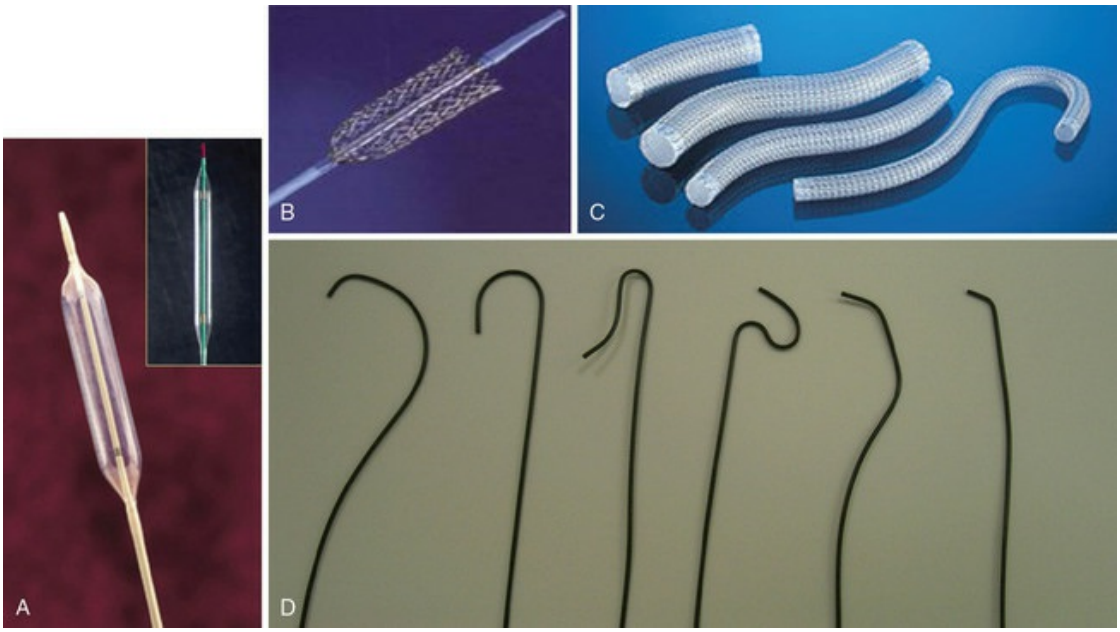


FIGURA 63-20 Sentido horário da esquerda: balão **(A);** *stent* de metal simples **(B);** endoprótese **(C);** cateteres **(D).**

Há grande variedade de dispositivos e técnicas disponíveis para o cirurgião tratar a DAP e a doença aneurismática, mas pouco consenso sobre a melhor escolha. A seguir, apresentam-se alternativas viáveis para restabelecer a continuidade do fluxo sanguíneo; cada método tem seus proponentes entusiasmados.

Angiosplastia Subintimal

Primeiramente descrita em 1987,[19,20] a técnica de angioplastia subintimal envolve o uso de um fio para criar dissecação arterial proposital, começando no segmento proximal da oclusão arterial. Usando esse plano, uma oclusão total crônica (OTC) pode ser recanalizada. Quando o fio ultrapassar a lesão, ele reentra no lúmen arterial verdadeiro. O lúmen falso é tratado com angioplastia por balão para aumentar seu diâmetro. Apesar de os índices de sucesso técnico serem favoráveis, a patência a longo prazo e os índices de salvamento do membro não têm impressionado. Mesmo em revisões mais recentes, o mesmo padrão de resultados prevalece. Em uma revisão de 472 pacientes tratados principalmente por lesões TASC C e D, 63% apresentaram isquemia crítica do membro e o restante apresentou claudicação incapacitante.[21] Lesões estenóticas não foram incluídas. O sucesso técnico foi de 87%, com 73% das falhas provocadas pela inabilidade de reentrar o lúmen verdadeiro. O acompanhamento médio foi de 12,4 meses (variando de 0-48 meses). O aumento médio no ITB foi 0,27, de 0,50 ± 0,16 a 0,77 ± 0,23. Os índices de patência primária foram decepcionantes: 45%, 30% e 25% em 12, 24 e 36 meses, respectivamente. A patência foi maior em membros tratados para claudicação, enquanto a patência reduzida estava significativamente associada às oclusões femorotibiais e isquemia crítica do membro. Em três anos, a patência primária foi 30% para claudicação e 21% para isquemia crítica do membro. Os *stents* convencionais foram usados em 20,3% dos casos de sucesso, mas o uso de *stent* não foi associado a melhora da patência. A recuperação do membro com isquemia crítica (ICM) foi, respectivamente, de 88% em 12 meses, 81% em 24 meses e 75% em 36 meses. A claudicação melhorou em 96,8% dos membros e sustentou em 67% em 36 meses. Em geral, os resultados da angioplastia subintimal como procedimento único para isquemia crítica do membro foram abaixo do esperado; materiais coadjuvantes, como *stents* e endopróteses, frequentemente são usados para aumentar a patência.

Angiosplastia com Balão

A angioplastia com balão, originalmente descrita em 1974, exige primeiro que se ultrapasse a lesão arterial transluminalmente com um fio-guia e depois se infle um balão introduzido sobre o fio no local da lesão. O tratamento é considerado bem-sucedido se a estenose residual for menor que 30% ou não houver gradiente de pressão através da área tratada.

Clark *et al.*[22] relataram uma experiência multicêntrica com angioplastia no registro STAR. Os autores

avaliaram a angioplastia das lesões femoropoplíteas em 219 membros de 205 pacientes. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente com avaliações clínicas, bem como por testes objetivos e/ou ecocolor Doppler. A patência primária em 12, 24 e 36 meses para todos os membros foi de 87%, 80% e 69%, respectivamente. Aos 48 e 60 meses, foi de 55%. Um preditor negativo de patência a longo prazo foi o deságue tibial ruim, especialmente o deságue em um único vaso tibial com 50%-99% de estenose ou oclusão. Diabetes ou insuficiência renal também foi associado a patência mais baixa.

Dorros *et al.*[23] estudaram a viabilidade da angioplastia nos vasos tibiofibulares em uma série não randomizada de 312 pacientes com 417 vasos e 657 lesões. O sucesso técnico geral foi de 92% (98% em lesões estenóticas e 77% em oclusivas); 13 pacientes precisaram de *stent* para retalho de íntima ou dissecação refratária à inflação prolongada do balão. O sucesso foi maior em pacientes com claudicação. Mais especificamente, a claudicação foi aliviada em 98% dos pacientes com estenose e em 86% dos que apresentavam oclusões. A resolução da isquemia crítica do membro foi notada em 98% quando as lesões estenóticas foram tratadas e em 77% dos pacientes com oclusões.

Em um relato subsequente, os mesmos autores avaliaram seus cinco anos de experiência com os mesmos pacientes, mas focaram nos que apresentavam isquemia crítica do membro.[24] Houve 284 membros em 235 pacientes com 529 lesões nos vasos tibiofibulares; 167 (59%) membros precisaram de angioplastia concomitante de lesões em vaso de afluxo para acessar os vasos distais. O acompanhamento foi obtido em 215 (97%) pacientes tratados com sucesso; 8% dos membros precisaram de *bypass* cirúrgico e 9% de amputação, produzindo um índice geral de salvamento de membro de 91% em cinco anos. Como esperado, pacientes Fontaine classe III tiveram significativamente menos cirurgias de *bypass* e amputações comparados a pacientes classe IV.

Giles *et al.*[25] relataram resultados semelhantes em uma série recente de lesões infrapoplíteas causando isquemia crítica de membro. Nessa série de 176 membros em 163 pacientes, 76% deles apresentaram perda de tecido e 15% tiveram dor de repouso. Todas as lesões estavam distribuídas por igual nas quatro classes TASC. O sucesso técnico foi de 93%, com 58% precisando de angioplastia concomitante das lesões femoropoplíteas e 8% necessitando de *stent* coadjuvante para estenose residual. De forma semelhante aos resultados descritos anteriormente, o índice de sucesso foi maior para lesões menos graves (100% para TASC A a C; 75% para TASC D; P <0,0001). Dorros *et al.*,[23] porém, não descreveram suas lesões usando a classificação TASC. O acompanhamento foi feito em duas semanas, a cada três meses por um ano e a cada seis meses depois disso. Na avaliação de patência usou-se ecocolor Doppler e angiografia, quando indicado, seguindo o critério-padrão para patência da Society for Vascular Surgery (SVS). Em um ano, ficaram livres de reestenose, reintervenção ou amputação para TASC A a D, respectivamente, 50%, 39%, 53% e 14%. Isso foi significativamente menor para lesões TASC D e predito por análises univariada e multivariada para ter um índice menor. A patência primária em um ano para TASC A a D foi, respectivamente, de 53%, 58%, 67% e 37%. Novamente, a TASC D foi um preditor de índice mais baixo pela análise multivariada. A recuperação do membro em um ano foi de 84%, com lesão TASC D como preditor para a perda do membro.

Kudo *et al.*[26] publicaram uma experiência de 10 anos de angioplastia para isquemia crítica de membro. Houve 138 membros em 111 pacientes, e a maioria das lesões distais tratadas foram 33% na ilíaca, 30% na femoropoplítea e 37% no grupo abaixo do joelho. Dessas lesões, 91% foram TASC C e D. Os padrões de relato seguiram o critério SVS. Os intervalos de acompanhamento e os estudos usados foram semelhantes ao relatado por Giles *et al.*.[25] Usando a análise Kaplan-Meier, os índices de patência primária e recuperação do membro para grupos femoropoplíteo e abaixo do joelho em três anos foram de 59,4% e 92,7% e 23,5% e 77,3%, respectivamente. Fatores de risco independentes significativos para os resultados incluíram lesões múltiplas de segmentos mais distais e TASC D.

Stent

Sabeti *et al.*[27,28] relataram sua experiência com *stents* de aço inoxidável e nitinol autoexpansível para o tratamento de doenças femoropoplíteas em um estudo revisado retrospectivamente não randomizado. Em seus estudos, 175 pacientes consecutivos apresentavam claudicação (150 pacientes) e isquemia crítica de membro (25 pacientes). *Stents* foram colocados eletivamente após a falha da angioplastia com balão por estenose residual ou dissecação limitante do fluxo. Isso resultou em 123 pacientes tratados com *stents* de aço inoxidável e 52 tratados com *stents* de nitinol. A escolha dos *stents* foi a critério do intervencionista. O comprimento das lesões tratadas variou de 5-6 cm. O ecocolor Doppler com confirmação pela angiografia foi utilizado para acompanhamento. Os índices de patência cumulativa em seis, 12 e 24 meses foram

85%, 75% e 69%, respectivamente, para *stent* de nitinol contra 78%, 54% e 34%, respectivamente, para *stent* de aço inoxidável. Os autores notaram melhora significativa nos índices de patência primária para *stents* de nitinol.

Os mesmos autores também relataram experiência anterior com lesões longas, pelo menos 10 cm, no segmento femoropoplíteo. Somente os *stents* de nitinol foram usados e colocados após a falha primária da angioplastia com balão, como descrito anteriormente. O comprimento médio dos *stents* implantados foi de 16 cm. O acompanhamento médio foi de oito meses, com reestenose em *stent* notada em 40% dos pacientes. A perviedade cumulativa geral de reestenose ao seis e 12 meses foi de 79% e 54%, respectivamente. Isso não foi afetado pelo comprimento do *stent* ou pelo número de *stents* usados. Porém, a patência foi menor no diabetes.

Mais tarde, eles atribuíram aleatoriamente 104 pacientes com lesões estenóticas ou oclusivas de artéria femoral superficial (AFS) para implantar *stent* primário (51 pacientes) ou angioplastia (53 pacientes).[29,30] O comprimento médio das lesões foi de 13,2 cm para o grupo com *stent* e 12,7 cm para o grupo com angioplastia. Em seis meses, o índice de reestenose foi de 24% no grupo com *stent* e de 43% no de angioplastia. Em 12 meses, os índices foram de 37% e 63%, respectivamente. Os resultados se mantiveram em dois anos. Em relato subsequente do mesmo grupo de pacientes, os autores notaram um índice de reestenose de 45,7% para o grupo com *stent* contra 69,2% para o grupo com angioplastia. Durante esse período, a reintervenção também foi menor no grupo de *stent* primário (37% *versus* 53,8%).

Vogel *et al.*[31] também relataram seus resultados de *stent* primário. Havia 41 pacientes com doença femoropoplítea: 37 tinham lesões TASC B e quatro tinham lesões TASC D. O comprimento médio da lesão foi de 6,69 cm. Os índices de patência primária usando a análise de Kaplan-Meier em seis meses, um e dois anos foram, respectivamente, de 95%, 84% e 84%. O índice de recuperação do membro durante período semelhante foi 92%, 89% e 89%, respectivamente. As lesões tratadas nesse estudo foram mais curtas que nas relatadas por Sabeti *et al.*[27,28]

Os resultados a médio prazo foram relatados por Mewissen.[32] Havia 122 pacientes com lesões femoropoplíteas em 137 membros. Destes, 125 membros apresentaram TASC B e C.[33] Os índices de patência primária em seis, 12, 18 e 24 meses foram 92%, 76%, 66% e 60%, respectivamente.

Ferreira *et al.*[34] notaram resultados favoráveis semelhantes em um estudo de longo prazo de lesões femoropoplíteas longas. Nesse relato de 59 pacientes com 74 lesões, houve 16% de lesões em TASC C e 61% em TASC D. O comprimento médio da lesão foi de 19 cm; o acompanhamento médio foi de 2,4 anos. Os índices de patência primária estimados por Kaplan-Meier em um, dois, três, quatro e 4,8 anos foram 90%, 78%, 74%, 69% e 69%, respectivamente. Em outro estudo recente, Baril *et al.*[33] também notaram resultados sustentados no uso de *stent* de nitinol. O estudo revisou retrospectivamente 125 pacientes com 108 lesões TASC B e 32 lesões TASC C. O período médio de acompanhamento foi 12,7 meses; 41 membros experimentaram reestenose ou oclusão em oito meses. Livres de reestenose ou oclusão em 12 meses para a coorte foram 58,9% e 47,9% em 24 meses. Não houve diferença entre lesões TASC B e C.

Com os avanços em tecnologia, a angioplastia e o *stent* de lesões infrapoplíteas estão ganhando aceitação. Kickuth *et al.*[35] recentemente relataram sua experiência inicial com *stent* de nitinol de perfil baixo, autoexpansível. Eles trataram 35 pacientes, 19 com claudicação incapacitante e 16 com isquemia crítica de membro. O *stent* seletivo foi feito após a falha da angioplastia com balão provocada pela estenose residual, recuo elástico ou dissecação limitando o fluxo. A colocação do *stent* foi feita em 22 pacientes com lesões da artéria poplítea distal e em 13 com lesões do tronco tibiofibular. O sucesso técnico foi alcançado em todos os pacientes. Estudos de acompanhamento foram feitos com ecocolor Doppler e angiografia. O índice de patência primária em seis meses foi de 82%. Os autores notaram a viabilidade de tratar lesões infrapoplíteas com o novo *stent* de nitinol.

Recente metanálise foi relatada por Mwipatayi *et al.*[36] comparando a angioplastia com balão ao *stent* para o tratamento de lesões femoropoplíteas. Uma revisão sistemática da literatura foi feita em relatos publicados entre setembro de 2000 e janeiro de 2007. A pesquisa incluiu estudos que relataram resultados de longo prazo de pelo menos um ano. Sete estudos randomizados controlados (ERCs) comparando angioplastia com *stent* foram usados para essa metanálise, um total de 934 pacientes; 482 pacientes foram tratados com *stent* e o restante (452) com angioplastia com balão. Para o grupo com *stent,* os índices de patência primário em um ano variaram de 63%-90% e em dois anos variaram de 46%-87%. No grupo de angioplastia, o comprimento máximo do vaso tratado foi de 30,2 cm com média de 4,3 cm. No grupo com *stent,* o comprimento máximo foi de 32 cm com média de 4,6 cm. O uso de *stents* não melhorou o

índice de patência em um ano. Contudo, as limitações incluem a duração do acompanhamento, o uso de vários *stents* e o uso inconsistente de terapia médica ideal.

Ihnat *et al.*[37] recentemente avaliaram o efeito da gravidade da lesão na obstrução após *stent* do segmento femoropoplíteo. Foram tratados 95 pacientes (109 membros); 71 pacientes (65%) foram tratados para a claudicação e 38 (35%) para ICM. O comprimento médio da lesão foi de 15,7 cm. O tipo de lesão, de acordo com a classificação TASC, foi 39% A, 14% B, 29% C e 18% D. A contagem média do escoamento foi de 4,6. O índice de patência primária geral em 36 meses foi de 52%. O índice de recuperação do membro foi de 75% em pacientes com ICM. Os índices de patência diminuídos foram notados em lesões TASC D e membros com contagem de escoamento inicial ruim.

Endopróteses

Uma das endopróteses mais amplamente usadas (Fig. 63-21) no tratamento de isquemia da extremidade inferior crônica é a endoprótese Viabahn (Gore Medical, Flagstaff, Ariz.). É construída com politetrafluoretileno expandido (ePTFE) linear recoberto externamente por um *stent* de nitinol. A superfície interna é impregnada com heparina. Essa endoprótese é extremamente flexível, adaptando-se bem à anatomia e conformação da AFS.

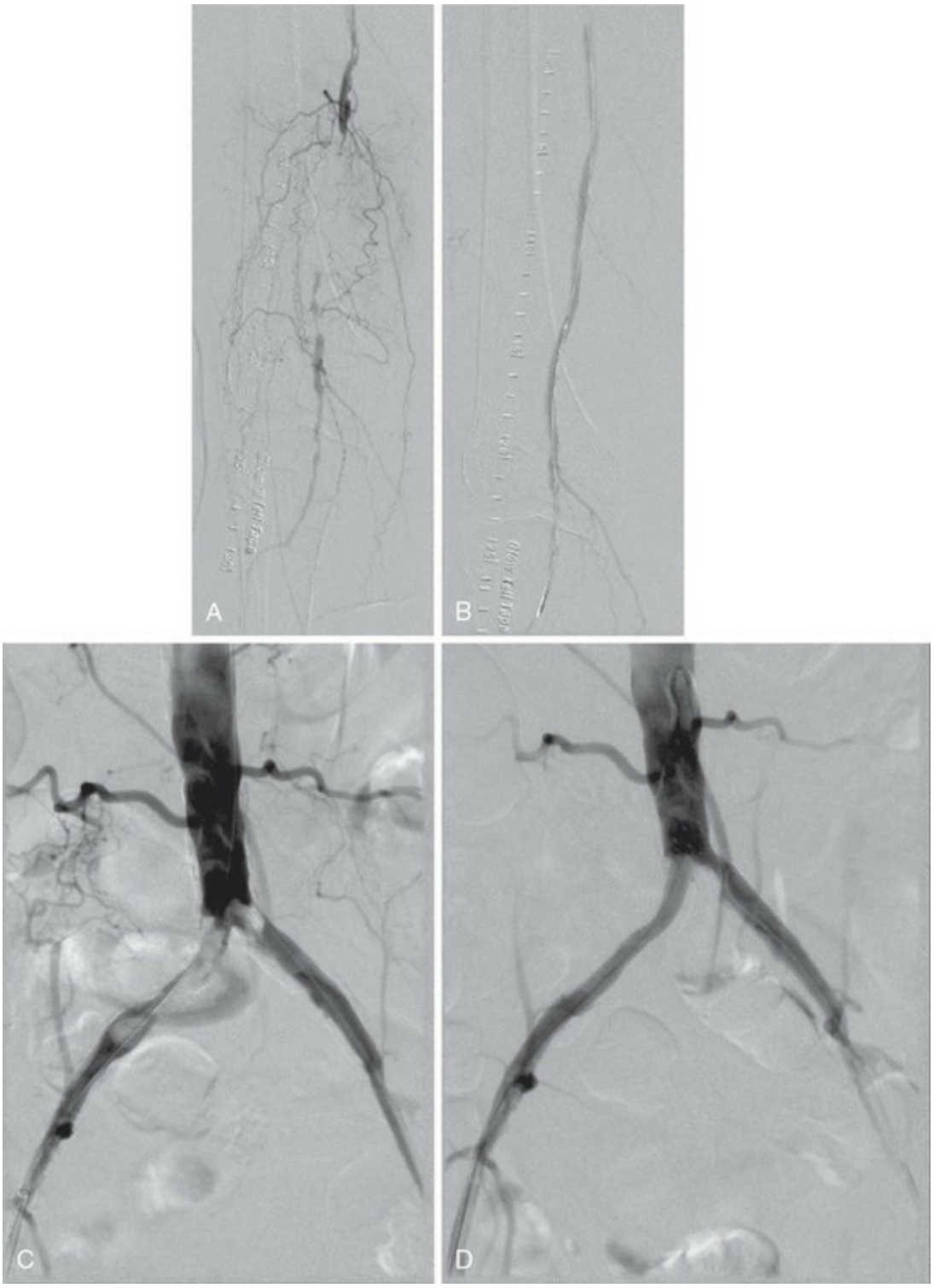


FIGURA 63-21 **A,** Oclusão femoral superficial distal e de artéria poplítea proximal. **B,** Angiografia de conclusão após a recanalização e colocação de *stents*. **C,** Trombos agudos na artéria ilíaca comum bilateral. **D,** Tratamento bem-sucedido com endoprótese. O fluxo foi restaurado sem embolização distal.

Railo *et al.*[38] foram os primeiros a relatar os resultados preliminares em 15 pacientes com lesões femoropoplíteas. Os sintomas de apresentação clínica variaram de claudicação a isquemia aguda da perna, bem como aneurisma roto da artéria poplítea. Os índices de patência primária em um, 12 e 24 meses foram de 100%, 93% e 84%, respectivamente. Não houve perda de membro durante o período de

acompanhamento.

Jahnke *et al.*[39] relataram sua experiência de médio prazo em 52 pacientes com oclusões médias e longas, e estenose do segmento femoropoplíteo. O sucesso técnico foi de 100%; o comprimento médio dos segmentos cobertos foi de 10,9 cm ± 5,13. Houve melhora hemodinâmica inicial, com ITB aumentando de 0,54 ± 0,12 para 0,89 ± 0,14. A duração média do acompanhamento foi de 23,8 meses. Os pacientes foram seguidos com ecocolor Doppler, e os índices de patência primária em 12 e 24 meses foram de 78,4% e 74,1%, respectivamente. O comprimento do enxerto com *stent* implantado não afetou os índices de patência primária.

Em uma experiência de seis anos, Fischer *et al.*[40] avaliaram os resultados de 57 pacientes tratados para estenose (13%) ou oclusão (87%) de AFS. A média do comprimento das lesões tratadas foi de 10,7 cm; 10% sofreram trombose precoce do enxerto dentro de 30 dias. O acompanhamento médio foi de 55 meses (variando de 8-78 meses). Os índices de patência primária para 30 dias e um, três e cinco anos foram de 90%, 67%, 57% e 45%, respectivamente. Em um estudo anterior de longo prazo, Bleyn *et al.*[41] trataram 67 pacientes com comprimento médio da lesão de 14,3 cm. O índice de patência primária em cinco anos foi de 47%.

Os resultados mais recentes foram relatados por Shaikh *et al.*.[42] Eles relataram uma série de 81 pacientes com 98 AFS usando 167 endopróteses; 80% das intervenções foram para lesões TASC C e D. A patência primária em um ano foi de 96%. No seu segundo grupo, 43 pacientes foram randomizados para endoprótese ou intervenções de aterectomia SilverHawk (ev3 Endovascular, Plymouth, Minn.); 23 pacientes foram tratados com Viabahn em 29 AFS e 20 pacientes foram tratados com aterectomia em 23 AFS. O índice de sucesso técnico foi de 100% nos dois grupos. Houve mais complicações significativas no grupo de aterectomia (cinco pacientes [21%]) que no de Viabahn (nenhum paciente). O índice de patência primária de um ano foi de 90% para Viabahn e de 57% para aterectomia SilverHawk.

A comparação do tratamento Viabahn com modalidades diferentes também foi relatada por outros. Saxon *et al.*[43] compararam endoprótese com angioplastia transluminal percutânea (ATP) isolada em um estudo multicêntrico prospectivo randomizado. O grupo com endoprótse tinha 97 pacientes e o de ATP tinha 100. O grupo endoprótese obteve índice de sucesso técnico significativamente mais alto (95% *versus* 66%; P <0,0001). O acompanhamento de um ano examinando com ecocolor Doppler demonstrou que o índice de patência primária foi de 65% para endoprótese e 40% para ATP. Essa melhora foi notada para lesões de pelo menos 3 cm.

Em um estudo prospectivo randomizado, Kedora *et al.*[44] compararam o Viabahn com o *bypass* cirúrgico acima do joelho usando enxerto sintético; 86 pacientes com 100 membros foram randomizados para 50 membros cada para a endoprótese e 50 para o *bypass*. O comprimento médio da artéria com endoprótese foi de 25,6 cm. ITB e ecocolor Doppler foram utilizados para acompanhamento em três, seis, nove e 12 meses. A patência primária em três, seis, nove e 12 meses foi de 84%, 82%, 75,6% e 73,5% para endoprótese, respectivamente. Para *bypass*, foi de 90%, 81,8%, 79,7% e 74,2%, respectivamente. Os autores também notaram índices de reintervenções e patência primária semelhantes.

Outras Modalidades de Angioplastia com Balão

Elas incluem angioplastia com balão de corte (*cutting balloon*) e crioplastia.

Balão de Corte (Cutting Balloon)

O balão de corte foi originalmente desenhado para uso na artéria coronária para lesões resistentes à angioplastia com balão aderente ou lesões reestenóticas intra-*stent* (*in-stent*). O balão apresenta três ou quatro aterótomos ou lâminas microcirúrgicas, montadas longitudinalmente na superfície do balão não aderente. As lâminas escarificam a lesão e dilatam os vasos com menos força que a angioplastia com balão convencional.

Crioplastia

O Sistema PolarCath de angioplastia periférica (Boston Scientific, Natick, Mass.) produz dilatação mecânica e crioterapia através do uso de óxido nitroso. O gás é usado para encher o balão de angioplastia e para resfriar sua superfície a –10 °C. Enquanto o balão é inflado, ele exerce efeitos mecânicos e biológicos. O resfriamento é utilizado para promover apoptose, que reduz o excesso de espessura da íntima das células musculares lisas após angioplastia e deve resultar em redução da reestenose.

Aterectomia

A aterectomia endovascular permite a remoção física do material da placa aterosclerótica do vaso sanguíneo, com o benefício teórico de remover a placa obstrutiva em vez de meramente deslocá-la, como na angioplastia e *stent.* Os cateteres de aterectomia excisional removem e coletam o ateroma, enquanto os dispositivos ablativos fragmentam o ateroma em pequenas partículas. Aterótomos rotativos giram a velocidades de até 8.000 rpm, raspando o material da placa aterosclerótica da superfície luminal da parede arterial e coletando-o em uma câmara de depósito. Séries de pequenos casos relataram sucesso técnico de 87% com a necessidade de procedimentos coadjuvantes como angioplastia com balão ou *stent* em 20%-63%.[45-47] O ITB pós-procedimento melhorou de 0,24-0,36. Os índices de patência em um ano variam de 22%-84% com índices de recuperação do membro de 62%-86%. Alguns estudos relataram patência diminuída quando a lesão-alvo era reestenótica,[46] enquanto outros não o fizeram.[45] Um outro estudo relatou que o tratamento de múltiplos vasos não influenciou a patência ou recuperação de membros, e a terapia coadjuvante não melhorou os resultados.[48]

Um exemplo de aterectomia ablativa inclui a aterectomia a *laser*, um *laser* de luz fria que emite energia xênon ultravioleta em pulsos de curta duração. Sua característica-chave relatada é a habilidade de remover o excesso de tecido sem danificar o tecido circundante, minimizando a reestenose. Quando comparada apenas à angioplastia com balão, não foi relatada diferença em sucesso técnico ou patência de um ano.[49] O maior estudo foi o LACI (Laser Angioplasty for Critical Limb Ischemia: angioplastia a *laser* para isquemia crítica de membro), estudo fase 2 que envolveu 14 locais nos Estados Unidos e Alemanha.[50] Havia 145 pacientes com 155 membros e 423 lesões — 41% AFS, 15% poplítea, 41% infrapoplítea e 70% uma combinação de estenose. O sucesso técnico foi alcançado em 86% dos membros, com a maioria das lesões em TASC C e D. A recuperação do membro em seis meses foi de 93%. Resultados semelhantes foram alcançados por um registro de cinco centros na Bélgica; Bosiers *et al.*[51] apresentaram resultados de 48 pacientes com 51 membros em Rutherford categorias 4, 5 ou 6 que eram candidatos ruins para cirurgia de *bypass.* A recuperação do membro em seis meses foi de 90,5%.

Isquemia Arterial Aguda de Membro

Uma forma prática para lembrar as condições de um membro com isquemia aguda é utilizar a regra dos cinco (ou seis) pês, dependendo da vontade de cada um em incluir frialdade (***poikilothermia***). ***Pain*** (dor), ***pallor*** (palidez), ***pulselessness*** (sem pulso), ***paresthesias*** (parestesia) e ***paralysis*** (paralisia) são frequentemente mencionadas como indicativas de isquemia arterial aguda. Esses sintomas e achados, porém, são frequentemente variáveis em grau e não predizem necessariamente a extensão da doença ou o grau de isquemia. Uma condição semelhante pode ser vista nos casos de trauma contuso ou penetrante, no qual o aporte sanguíneo nativo, não doente, é interrompido repentinamente. É a condição aguda do insulto que leva a essa constelação de sintomas; o membro com isquemia crônica pode não apresentar todos os sintomas referidos na regra dos cinco ou seis pês porque tem circulação colateral. O paciente com isquemia aguda em membro sem isquemia crônica pode ter circulação colateral menos desenvolvida e menos tolerante à isquemia prolongada.

A causa da isquemia aguda de membro normalmente é o tromboembolismo no paciente virgem de intervenção. A fonte do embolismo pode ser o coração, no qual a fibrilação atrial é uma comorbidade observada comumente. Fontes embólicas alternativas incluem os folhetos valvulares, a aorta e as artérias ilíacas que podem alojar trombos, com ou sem doença aneurismática concomitante. Os pacientes com histórico anterior de *bypass* cirúrgico ou colocação de *stent* podem ter oclusão aguda do enxerto ou falha do *stent,* ou podem ter progressão da doença. Esse histórico e o local da lesão oclusiva determinarão a tomada de decisão cirúrgica. A isquemia aguda de membro constitui uma emergência cirúrgica. Como na maioria dos casos de doença vascular, há métodos endovascular e de cirurgia aberta para tomada de decisão sobre a conduta de tratamento.

Como em todos os casos, histórico detalhado e exame físico são necessários para um diagnóstico clínico da gravidade da doença:

- Membros categoria I são viáveis e não ameaçados imediatamente.
- Membros categoria IIa estão ameaçados mas são recuperáveis se tratados.
- Membros categoria IIb são recuperáveis se tratados como emergência.
- Membros categoria III têm isquemia irreversível e não são recuperáveis.

Por isso, os pacientes cujos membros são viáveis e não aparentam ameaça imediata (categoria I), bem como aqueles ameaçados mas recuperáveis sem paralisia, mas com mudanças sensoriais menores

(categoria IIa), são candidatos em potencial para a terapia trombolítica. Os pacientes com os membros ameaçados com alterações neurológicas significativas (categoria IIb) requerem intervenção urgente e podem ser mais bem tratados com intervenção cirúrgica. Os pacientes com isquemia irreversível e membro não recuperável requerem amputação primária (Fig. 63-22).

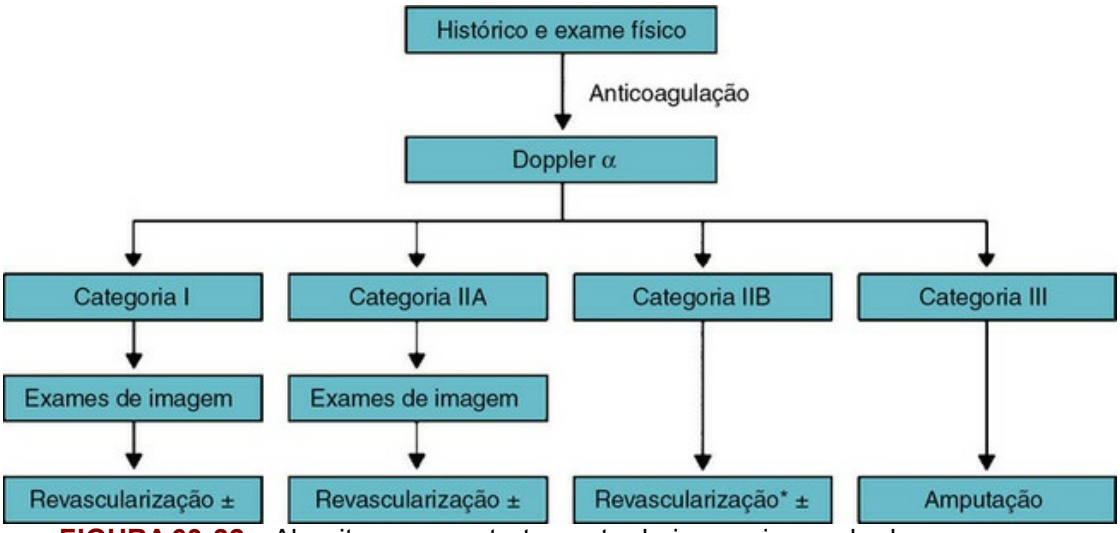


FIGURA 63-22 Algoritmo para o tratamento de isquemia aguda do membro.

Os pacientes com membros viáveis ou minimamente ameaçados são candidatos a terapia trombolítica. Eles não podem ter contraindicação à trombólise, que incluiria diátese hemorrágica ativa, hemorragia gastrointestinal recente (menos de 10 dias), cirurgia intracraniana ou espinal, ou trauma intracraniano nos três meses anteriores. Também os pacientes com AVC recente, dentro de dois meses, representam uma contraindicação absoluta para trombólise. Contraindicações relativas maiores incluem cirurgia ou trauma não vascular principal nos 10 dias anteriores, hipertensão descontrolada, punção de vasos não compressíveis, tumores intracranianos e cirurgia ocular recente. Contraindicações menores para trombólise incluem insuficiência hepática, endocardite bacteriana, gravidez e retinopatia diabética hemorrágica.

Uma alternativa à trombólise é a trombectomia aberta. Os pacientes começam a tomar heparina na apresentação. O controle proximal e distal na artéria femoral ou da artéria poplítea abaixo do joelho é obtido. Uma arteriotomia longitudinal é feita, e o balão de trombectomia é introduzido no sentido proximal e distal, com cuidado, até que surja sangramento de fluxo excelente e sangramento de refluxo razoável. A fluoroscopia pode ser usada para ajudar no procedimento de trombectomia, com contraste usado no balão de embolectomia e na artéria. Uma vez removido com sucesso o coágulo, a artéria é irrigada com solução salina heparinizada, proximal e distalmente antes de recolocar os clampes. A arterioplastia com remendo deve ser considerada para evitar a estenose da artéria. O estudo angiográfico de avaliação é útil para confirmar a remoção dos trombos e identificar a lesão causadora da trombose. Fasciotomia de quatro compartimentos pode ser necessária, dependendo da duração do insulto isquêmico.

As complicações da trombectomia aberta incluem dano à íntima e dissecção. As complicações da trombólise incluem sangramento, que em casos menos graves é do acesso arterial, locais de punção venosa ou cateter de Foley, mas podem ser graves ocorrendo hemotórax, hemorragia gastrointestinal e hemorragia cerebral sintomática.

Se não houver lesão causal, o paciente deve ser submetido a investigação de hipocoagulabilidade. Anticoagulação oral deve ser considerada.

Outras causas de isquemia aguda ou crônica de membro

Arteriopatias não Ateroscleróticas

Outras causas de doença oclusiva arterial, apesar de menos comuns que a aterosclerose no Ocidente, devem ser consideradas em pacientes que não cabem no perfil de fator de risco delineado anteriormente.

Episódio de isquemia digital foi descrito pela primeira vez por Maurice Raynaud em 1862. O fenômeno de Raynaud é caracterizado por vasoespasmo episódico recorrente dos quirodáctilos desencadeado por estímulo, como frio ambiental ou estresse emocional, manifestando-se como mudanças tricolores — branco, azul e vermelho. Inicialmente produz palidez pela exposição ao frio e vasoconstrição, subsequente cianose da hipóxia e, então, rubor pela resposta hiperêmica associada ao reaquecimento. Os quirodáctilos voltam ao normal 10-15 minutos após a remoção do estímulo, e os dedos permanecem normais entre os episódios isquêmicos. Os dedos das duas mãos normalmente estão envolvidos, estendendo-se à articulação metacarpofalângica e poupando os polegares. As extremidades inferiores raramente estão envolvidas. O espectro clínico é amplo, variando de formas mais leves aliviadas evitando o frio a sintomas mais graves de ulceração e perda de tecido devido a oclusões vasculares além do vasoespasmo. O fenômeno de Raynaud secundário pode estar associado a várias doenças do tecido conjuntivo, como esclerodermia ou exposição a drogas, toxinas ou trauma repetitivo.

O predomínio da síndrome de Raynaud (SR) varia com o clima, aproximando-se de 20%-25% em regiões frias e úmidas, como a Escandinávia e o noroeste do Pacífico. Normalmente ocorre em mulheres jovens, com os primeiros sintomas aparecendo em torno dos 14 anos, raramente após os 40 anos. Nesses pacientes, 25% têm histórico familiar de SR em parente de primeiro grau.

A avaliação dos pacientes para SR deve incluir hemograma completo, VHS, titulação do anticorpo antinuclear e fator reumático. Testes laboratoriais vasculares de rotina com fotopletismografia digital e pressão sanguínea digital podem ajudar a distinguir pacientes com doença obstrutiva daqueles com vasos com reação vasoconstritiva anormal. Teste de exposição digital ao frio foi descrito com sensibilidade geral e precisão de aproximadamente 90%.

O ponto central do tratamento conservador é evitar o estímulo frio e emocional. Todos os pacientes com SR devem evitar o uso de tabaco. Os agentes farmacológicos mais amplamente usados são bloqueadores dos canais de cálcio. Os pacientes com úlceras digitais geralmente podem ser curados com cuidados agressivos do local da úlcera e desbridamentos. A intervenção cirúrgica é reservada para pacientes com doença aterosclerótica proximal ou aneurismática, no esforço de eliminar qualquer fonte embólica ou impedimento físico em potencial para perfusão.

Doença de Buerger

A tromboangeíte obliterante, ou doença de Buerger, afeta predominantemente homens jovens, fumantes, com cerca de 30 anos, apresentando isquemia distal de membro e gangrena digital localizada. Tem havido incidência crescente em mulheres, provavelmente por aumento no hábito de fumar das mesmas. Há incidência maior em pacientes com descendência do leste europeu ou descendentes de japoneses. Os elementos diagnósticos incluem início da doença antes dos 45 anos, exposição ao fumo, ausência de lesões arteriais proximal ao joelho ou cotovelo e ausência de outros fatores de risco ateroscleróticos.

A tromboangeíte obliterante é uma vasculite poliarterite nodosa (PAN), com espécimes cirúrgicos demonstrando envolvimentos de artérias e veias. As lesões oclusivas são tipicamente vistas em artérias pequenas e médias. Também ocorre nas porções distais das extremidades superiores e inferiores distais ao cotovelo e joelho. Os pacientes frequentemente têm dor de repouso, ulceração e gangrena digital. A confirmação objetiva pode ser obtida com pletismografia digital dos quatro membros, demonstrando formas de onda arterial obstrutiva em todas as artérias digitais. A arteriografia tipicamente revela os vasos infrageniculares extensamente doentes e oclusões arteriais plantares difusas. O reenchimento dos segmentos arteriais distais é fornecido por vasos colaterais tortuosos, em saca-rolha, o que é patognomônico da doença.

O tratamento requer parada absoluta do tabagismo, que frequentemente resulta em remissão clínica da doença. Úlceras no dedo frequentemente podem cicatrizar com o cuidado agressivo do local da ferida. Até um terço dos pacientes com doença na extremidade inferior eventualmente precisa de amputação maior. *Bypass* arterial distal ou intervenção endovascular deve ser considerado quando for anatomicamente viável para ICM, mas o padrão distoproximal da progressão da doença geralmente impede a revascularização cirúrgica de sucesso. Atualmente, não há tratamento farmacológico eficaz.

Vasculite

O termo *vasculite* se refere ao processo inflamatório envolvendo os vasos sanguíneos resultando em comprometimento transmural, necrose e obstrução ou oclusão do lúmen. Vasos de qualquer diâmetro e localização podem ser afetados. Uma classificação útil para vasculite pode se basear no diâmetro dos vasos envolvidos pelo processo inflamatório — vasculite de grande, médio ou pequeno vaso.

Vasculite de Grande Vaso

A vasculite de grande vaso inclui arterite de células gigantes (ACG), também conhecida como arterite temporal, e arterite de Takayasu. Apesar de ambas as vasculites poderem afetar a aorta e seus ramos principais, a ACG envolve primariamente os ramos extracranianos da artéria carótida. A ACG frequentemente ocorre em pacientes mais idosos, enquanto a arterite de Takayasu aflige pacientes femininos mais jovens, com predomínio maior nos descendentes asiáticos e do leste europeu. As duas condições estão associadas ao desenvolvimento de aneurismas da aorta torácica e abdominal, e à progressão da doença oclusiva na carótida, extremidade superior e artérias visceral e renal.

Arterite de Células Gigantes (Arterite Temporal)

A ACG frequentemente ocorre em pacientes com mais de 55 anos. É duas ou três vezes mais comum em mulheres do que em homens. A incidência anual média é de 18 casos/100.000 em mulheres mais idosas. Afeta principalmente os ramos da artéria carótida externa, apesar de poder envolver qualquer grande artéria do corpo. Os pacientes podem descrever histórico de mialgia febril, com dor e rigidez do quadril, costas e ombros durante quatro semanas ou mais. Os sintomas constitucionais incluem cefaleia, mal-estar, anorexia e perda de peso. Um sintoma característico é dor intensa sobre a artéria temporal, com sensibilidade e nodulações da artéria que frequentemente é bilateral. Até 20% dos pacientes podem desenvolver cegueira unilateral permanente, com um terço deles progredindo à cegueira contralateral dentro de mais uma semana.

O tratamento deve ser imediato, consistindo em doses altas de corticosteroides. Os pacientes com suspeita de ACG devem ser submetidos a biópsia da artéria temporal antes de iniciar a terapia com esteroides. As biópsias da artéria temporal sequencial bilateral podem ser necessárias. A velocidade de hemossimentação está aumentada em 75% dos pacientes, apesar de o nível da proteína C reativa poder ser um indicador mais sensível.

O início precoce da terapia com esteroides pode resultar na prevenção da cegueira e na restauração dos pulsos. Raramente é necessária a revascularização por causa dos vasos colaterais que se desenvolvem; a revascularizacão é relativamente contraindicada durante a fase aguda de ACG.

Doença de Takayasu

A doença de Takayasu ocorre com mais frequência em pacientes do sexo feminino asiático com idades entre 3-35 anos (85%). Os pacientes inicialmente apresentam febre, anorexia e mialgia, seguidas de um segundo estádio de sintomas devido a oclusões de múltiplas artérias, dependendo da localização da doença.

A doença frequentemente afeta a aorta, seus ramos principais e a artéria pulmonar. As lesões normalmente são estenóticas, mas também podem se apresentar como degeneração aneurismática. Quatro padrões de manifestações cardiovasculares foram descritos. O tipo I está localizado no arco aórtico e troncos supra-aórticos. O tipo II envolve a aorta torácica descendente e abdominal. O tipo III envolve os troncos supra-aórticos e a aorta abdominal e seus ramos. O tipo IV envolve as artérias pulmonares.

Os pacientes são mais bem tratados com o tratamento clínico conservador. A intervenção cirúrgica ou endovascular é usada na doença estenótica sintomática, mas só é feita quando o processo inflamatório ativo está sob controle.

Vasculite de Médio Vaso

Poliarterite Nodosa

PAN é uma doença disseminada com necrose arterial transmural das artérias de tamanho médio. Ocorre tipicamente entre 40-60 anos, e é mais comum em homens que em mulheres na proporção de 2:1. As artérias do rim, fígado, coração e trato gastrointestinal são comumente afetadas. É caracterizada pela formação de aneurismas viscerais múltiplos, com consequente risco de ruptura. Alternativamente, o processo inflamatório de PAN pode levar a oclusões arteriais, manifestado como perfuração entérica, sangramento gastrointestinal ou apendicite.

O uso de terapia imunossupressora melhorou profundamente a sobrevivência de cinco anos de 15% para 80%. Os pacientes com sintomas leves podem ser tratados apenas com a terapia de esteroides. Contudo, os pacientes com indicadores prognósticos ruins, como insuficiência renal, requerem a terapia imunossupressora além de esteroides.

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda com predileção para o envolvimento das artérias coronárias em crianças com menos de cinco anos, com pico de incidência com um ano de idade. Meninos são mais afetados que meninas. A característica que distingue a doença de Kawasaki avançada é a formação de aneurisma difuso fusiforme e sacular da artéria coronária.

Pode ocorrer morte por infarto agudo do miocárdio ou arritmia devida a trombose de um aneurisma da artéria coronária. Também pode ocorrer a ruptura do aneurisma. O tratamento com aspirina e imunoglobulina diminuiu a mortalidade nas últimas duas décadas e reduziu o índice de degeneração de aneurisma da artéria coronária. Se não houver resposta com esse esquema terapêutico, uma terapia imunossupressora completa deve ser considerada.

Doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) se manifesta comumente como irite associada a ulcerações oral e mucocutânea genital. Afeta, principalmente, pacientes da região do Mediterrâneo e do Japão. O componente de vasculite da DB envolve os sistemas venoso e arterial. A trombose venosa é o distúrbio vascular mais comum na DB. As lesões arteriais, apesar de menos frequentes, estão associadas a mortalidade mais elevada. A degeneração e a ruptura de aneurima de aorta nesses pacientes é uma causa comum de morte.

Os pacientes com DB e trombose venosa são tratados com anticoagulantes orais a vida toda. A terapia imunossupressora é usada para sintomas não arteriais, como lesões mucocutâneas e doença ocular. O reparo tradicional do aneurisma com interposição de enxerto foi associado a alto índice de trombose e pseudoaneurisma anastomótico. O reparo do aneurisma por via endovascular tem sido adotado como tratamento de escolha.

Síndrome de Cogan

A síndrome de Cogan é uma doença rara que consiste em queratite intersticial e sintomas audiovestibulares. Ocasionalmente pode consistir em aortite com subsequente insuficiência valvular aórtica. Essa síndrome afeta comumente pacientes em sua terceira década. A terapia com alta dose de esteroide pode ser usada para reverter complicações visuais e auditivas. Pode ser preciso uma intervenção cirúrgica para trocar a válvula aórtica, revascularização mesentérica ou reparar o aneurisma aórtico toracoabdominal.

Vasculite de Pequeno Vaso

Vasculite Associada a Anticorpo Citoplásmático Antineutrófilo

As formas principais de vasculite de pequeno vaso estão associadas à presença de anticorpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA), autoanticorpos formados contra as enzimas encontradas em grânulos primários de neutrófilos. Vasculites associadas à ANCA (VAA) incluem granulomatose de Wegener (GW), poliangeíte microscópica (PAM) e síndrome de Churg-Strauss (SCS), e geralmente têm ANCA circulante. A GW é a forma mais comum. A incidência geral de VAA na população é de 10-20 por milhão/ano, afetando homens e mulheres da mesma forma, com pico inicial aos 60 anos. Os pacientes apresentam sintomas constitucionais que incluem febre e perda de peso. A GW é caracterizada pelo envolvimento do sistema renal e respiratório. A PAM é caracterizada pela progressão rápida de glomerulonefrite em quase todos os pacientes. A SCS é caracterizada por rinite alérgica e asma, doença infiltrativa eosinofílica e vasculite de pequeno vaso. O exame diagnóstico deve incluir a avaliação para marcadores inflamatórios e para funções renal e hepática, bem como testes para ANCA, anticorpos antinucleares e fator reumatoide. A vasculite de pequeno vaso pode ser documentada por exames microscópicos de material de biópsia dos tecidos afetados, como pele e rim. O tratamento envolve três etapas usando corticosteroides e terapia imunossupressora: indução de remissão, manutenção da remissão e tratamento de recidivas.

Vasculite Associada a Doenças do Tecido Conjuntivo

A vasculite frequentemente está associada a esclerodermia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. A esclerodermia é caracterizada por oclusão dos pequenos vasos e arteríolas da pele, do trato gastrointestinal, rins, pulmões e coração. A artrite reumatoide tipicamente envolve artérias digitais e pequenos vasos da *vasa nervorum*. Pacientes com lúpus comumente têm síndrome de Raynaud, mas também podem ter aterosclerose dos vasos grandes. O tratamento consiste em terapias com esteroides e imunossupressores.

Arteriopatias Hereditárias

Necrose Cística da Média

A necrose cística da média, anteriormente conhecida como degeneração medial, está associada a distúrbios vasculares do colágeno, síndromes de Ehlers-Danlos e Marfan, com elastólise que degrada o colágeno da camada média da aorta e elastina. O resultado é a dissecação aórtica. Apesar de também ser vista no envelhecimento normal, a necrose cística da média é acelerada pela hipertensão e aterosclerose.

Pseudoxantoma Elástico

O pseudoxantoma elástico é uma doença hereditária, com a maioria dos pacientes demonstrando herança recessiva autossômica. A prevalência é de um em 70.000-160.000. Os pacientes apresentam pele flácida e pápulas cutâneas amarelo-alaranjadas nas áreas intertriginosas. Os sintomas podem incluir claudicação intermitente, angina e dor abdominal. Compromete os vasos cerebrais, coronários, viscerais e periféricos. A doença arterial pode ser vista em jovens (20-30 anos) sem fatores de risco para aterosclerose. A pletismografia digital demonstra ondas de pulso anormais pela perda da retração elástica dos vasos. Estenose e oclusão arterial com calcificação extensa podem ser vistas radiograficamente. As opções do tratamento cirúrgico e endovascular são as mesmas da doença oclusiva aterosclerótica.

Síndrome da Artéria Magna

A síndrome da artéria magna é uma doença caracterizada por elongação, dilatação e tortuosidade arterial. Ocorre em jovens sem evidência de aterosclerose, com incidência familiar em parentes de primeiro grau. Há propensão à formação de aneurisma arterial em múltipos locais. As angiografias mostram dilatação e tortuosidade arterial característica, velocidade lenta do fluxo arterial e aneurismas múltiplos. A velocidade lenta do fluxo arterial dificulta fazer a arteriografia, precisando de grande volume de contraste e injeções múltiplas com retardo na aquisição das imagens. Esses pacientes devem ser avaliados anualmente devido ao desenvolvimento de aneurisma na aorta e nas artérias ilíaca, femoral e poplítea. Os aneurismas sintomáticos ou aqueles cujos diâmetros são 2-2,5 vezes os das artérias normais devem ser reparados. As complicações da oclusão arterial são quase sempre provocadas por trombose ou embolização. Número maior de intervenções cirúrgicas normalmente é necessário por haver aneurismas em múltiplos locais.

Condições Congênitas que Afetam as Artérias

Artéria Ciática Persistente

A artéria ciática no embrião é um vaso que surge da artéria umbilical e supre as extremidades inferiores. Durante o desenvolvimento, essa artéria é substituída pela artéria femoral e a artéria ilíaca externa, e os remanescentes da artéria ciática se transformam na artéria glútea inferior, artéria poplítea distal e artéria fibular. Raramente essa artéria ciática persiste como uma grande artéria que fica localizada na face posterior da coxa, saindo da pélvis para continuar como artéria poplítea. A artéria femoral superficial pode coexistir ou ser hipoplásica ou ausente. Às vezes, isso pode ser detectado em indivíduo com pulso femoral ausente, mas com pulsos distais palpáveis. Porém, a artéria ciática persistente normalmente não é detectada até os pacientes estarem nos seus 50 anos e com sintomas típicos de doença vascular periférica. Até 25% dos pacientes podem apresentar massas glúteas pulsáteis provocadas por degeneração aneurismática. A intervenção cirúrgica é indicada para complicações isquêmicas e aneurismáticas. As opções incluem ligadura arterial, embolização com molas por via endovascular para oclusão de um aneurisma isolado e *bypass* iliopoplíteo ou femoropoplíteo.

Síndrome do Aprisionamento da Artéria Poplítea

Essa síndrome é causada pela relação anatômica anômala entre a artéria poplítea e o músculo gastrocnêmio circundante, que pode ocorrer durante o desenvolvimento embrionário. A variante mais comum (50%) é a localização medial da artéria poplítea em relação à inserção normal medial do músculo gastrocnêmio. A segunda variante mais comum (25%) é a artéria poplítea localizada medial à cabeça do músculo gastrocnêmio inserida anormalmente. Em outras variantes, a artéria poplítea localizada normalmente pode estar comprimida pelos deslizamentos musculares da cabeça medial do músculo gastrocnêmico ou por bandas fibrosas. Os sintomas são provocados pela obstrução da artéria poplítea comprimida pela contração gastrocnêmica. O paciente típico é do sexo masculino, jovem (menos de 30

anos; 90%) sem fatores de risco para doença vascular periférica (DVP); 20% dos pacientes têm o distúrbio bilateralmente. Deve-se suspeitar da síndrome do aprisionamento da poplítea em pacientes mais jovens com claudicação da panturrilha.

O diagnóstico com fotopletismografia e ecocolor Doppler arterial é difícil, e os achados não são específicos. A arteriografia pode não ser específica. A ressonância nuclear magnética e a angiorressonância são as modalidades diagnósticas de escolha porque demonstrarão a relação anômala entre a artéria poplítea e o músculo gastrocnêmio. O tratamento é indicado para pacientes sintomáticos e requer intervenção cirúrgica. A remoção da cabeça do gastrocnêmio medial pode ser suficiente para pacientes com doença arterial leve. Os pacientes com estenose, oclusão arterial ou degeneração aneurismática devem ser tratados com *bypass* usando veias autógenas.

Doença Cística Adventicial

A doença cística Adventicial é outra condição rara que deve ser considerada em pacientes jovens com claudicação. A estenose arterial é provocada pela compressão do lúmen por cistos do tipo sinovial localizados na camada subadventícia da parede arterial. Está comumente localizada na artéria poplítea, mas também pode ser encontrada nas artérias ilíaca e femoral. Os pacientes se apresentam na 4a década, e 80% são homens. O diagnóstico pode ser feito com ultrassonografia, CT ou ressonância. A arteriografia pode mostrar o sinal da cimitarra, com compressão luminal pelo cisto. A artéria é encontrada normalmente, sem sinais de doença aterosclerótica. O tratamento com aspiração por agulha guiada por TC ou ultrassom pode ser usado para cistos pequenos, apesar de poder haver um índice de 10% de recorrência. O *bypass* arterial com veia autógena é usado para pacientes com cistos grandes que provocam compressão arterial ou oclusão.

Aneurismas de Artéria Periférica

Aneurismas das Artérias Poplítea e Femoral

Os aneurismas das artérias poplítea e femoral representam mais de 90% dos aneurismas periféricos, sendo o aneurisma da artéria poplítea o mais comum, 70%. Contudo, eles ainda são relativamente incomuns. A incidência estimada de aneurismas femoral e poplíteo é de aproximadamente 7/100.000 em homens e 1/100.000 em mulheres. O aneurisma femoral normalmente envolve a artéria femoral comum, mas pode se estender ocasionalmente ou ser limitado à artéria femoral superficial no segmento médio da coxa. Os aneurismas femoral e poplíteo estão comumente associados a outros aneurismas, com aproximadamente 80% dos pacientes apresentando aneurismas múltiplos. Em pacientes com aneurisma femoral comum, 90% têm aneurisma aortoilíaco e 60% têm aneurisma femoral bilateral. Em pacientes com aneurisma poplíteo, 70% têm aneurisma aortoilíaco e 50% têm aneurisma poplíteo bilateral. Os aneurismas femoral e poplíteo produzem alta incidência de complicações tromboembólicas, que podem resultar na perda do membro.

Suspeita-se do diagnóstico de aneurisma femoral e poplíteo em pacientes com pulsos de amplitude aumentada que são facilmente palpados. Esses aneurismas devem ser suspeitados em pacientes que apresentem embolização do pé ou isquemia aguda de membro. A angiotomografia e a ultrassonografia podem diagnosticar com precisão os aneurismas femoral e poplíteo. A ultrassonografia deve ser usada em pacientes com aneurismas aortoilíacos para pesquisar aneurismas periféricos. A arteriografia é importante para visualizar aneurismas, e o deságue, para planejar a intervenção cirúrgica.

Os aneurismas femoral e poplíteo devem ser avaliados para tratamento quando o diagnóstico é feito. Por causa da alta incidência de eventos tromboembólicos, esses aneurismas devem ser tratados independentemente do diâmetro. Mesmo aneurismas menores podem provocar complicações isquêmicas do membro. A intervenção cirúrgica de aneurismas femorais consiste em aneurismectomia com interposição dos enxertos. O tratamento dos aneurismas poplíteos normalmente envolve *bypass* usando veias autógenas, com a exclusão do aneurisma para prevenir embolização. Os pacientes com membros isquêmicos pelas complicações embólicas podem precisar de terapia trombolítica para restabelecer o fluxo arterial antes da cirurgia de *bypass*. A restauração endovascular com endopróteses surgiu ultimamente como tratamento de escolha para aneurisma poplíteo (Fig. 63-23).

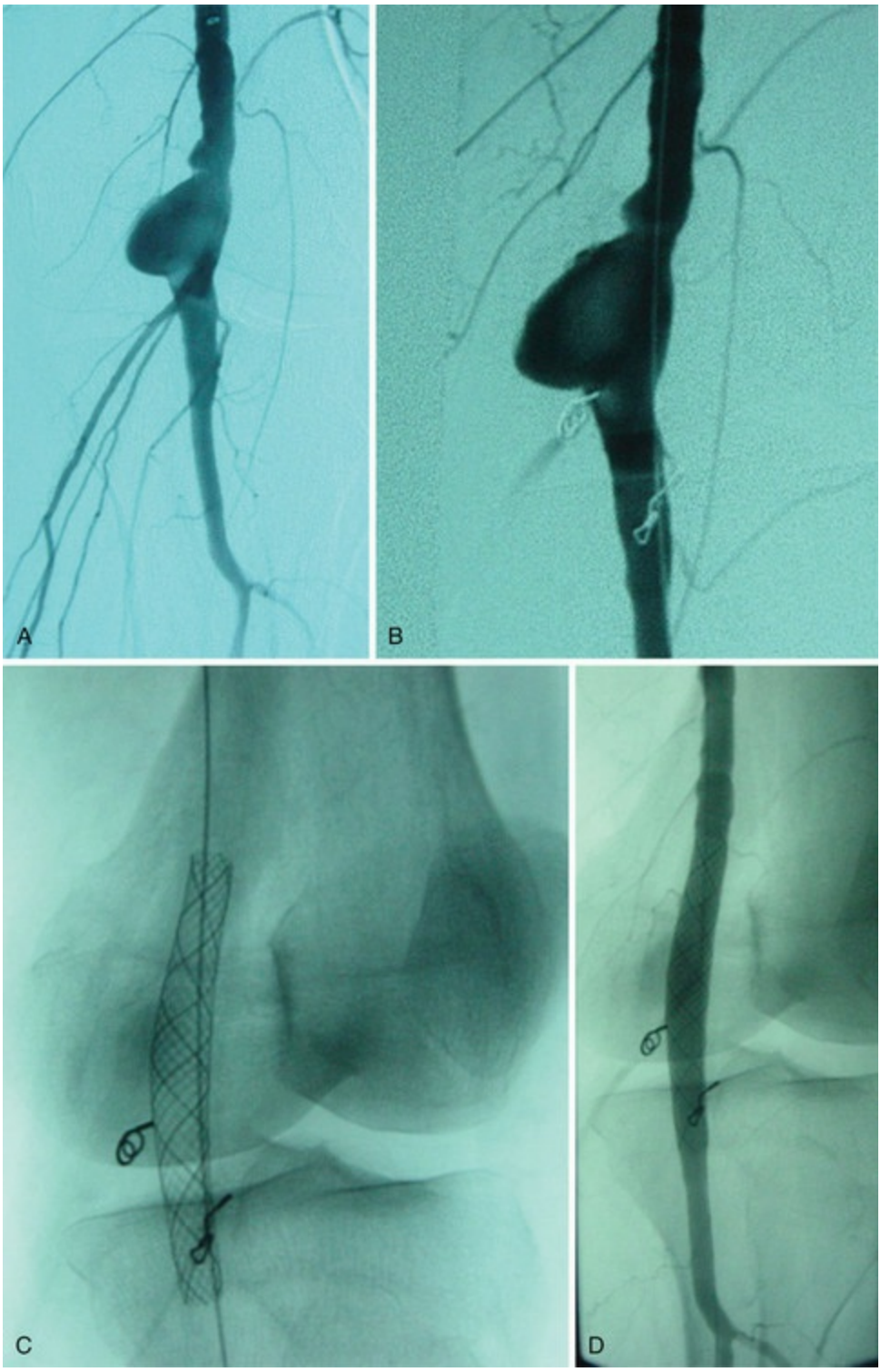


FIGURA 63-23 **A,** Aneurisma poplíteo. **B,** Ramos colaterais de nutrição tratados por embolização com molas. **C,** Colocação de endopróteses para excluir o fluxo da bolsa do aneurisma. **D,** Angiografia de conclusão mostrando reparo bem-sucedido.

Avaliando o Sucesso dos Procedimentos de Revascularização

Mesmo não havendo consenso quanto ao melhor procedimento endovascular a ser usado na maioria dos pacientes, certamente há necessidade de acompanhamento permanente de todos os pacientes tratados para claudicação e ICM. O sucesso final de qualquer intervenção feita, *bypass* endovascular ou cirurgia aberta,

pode ser melhorado através de acompanhamento contínuo do paciente com exame regular do mesmo. Orientação para parar de fumar e técnicas coadjuvantes, como medicamento e substituição da nicotina, são rotineiramente usados para ajudar os pacientes. A administração permanente de agentes antiplaquetários orais (81 mg de aspirina diariamente e 75 mg de clopidogrel diariamente) e terapêutica hipolipemiante agressiva em todos os pacientes que tiveram intervenção vascular é de rotina.

O ecocolor Doppler ganhou aceitação ampla como método de escolha para a vigilância de enxerto ou *bypass* cirúrgico e se tornou padrão para acompanhar os pacientes tratados com terapia endovascular. As diretrizes da prática contemporânea incluem a realização de Doppler ultrassom (DU) antes da intervenção, uma outra após a intervenção para documentar o resultado imediato (o tempo para esse exame varia de um dia a duas semanas após a intervenção) e, depois, exames adicionais aos três e seis meses pós-procedimento. O DU é então feito em intervalos de seis meses. A avaliação da melhora clínica subjetiva contínua e a determinação do ITB são essenciais como medidas coadjuvantes simples que devem ser feitas a cada visita. A maioria dos estudos discutidos anteriormente usou DU como método de imagem para acompanhamento. Apesar de estudos muito antigos e testes coronários terem usado angiografia pós-procedimento (aos seis meses e um ano), a disponibilidade pronta, o risco menor, a sensibilidade provada e a especificidade da DU fizeram dele o método de acompanhamento preferido à angiografia. Quando é identificada alguma alteração, a vigilância de rotina com DU e a angiografia seletiva são o padrão para intervenção aberta e endovascular.

O benefício da vigilância usando DU em enxerto ou *bypass* das extremidades inferiores foi estabelecido. Relatos de Idu *et al.*[52] e Buth *et al.*[53] demonstraram que todos os enxertos de veia evoluíram para oclusão quando foi detectada, pela vigilância por ultrassom, estenose de mais de 70% no diâmetro. Buth *et al.* introduziram mais dois critérios necessários para identificar lesões de alto risco: a velocidade de pico sistólico (VPS) no local da lesão excedendo 300-350 cm/s ou o índice ou razão de velocidade excedendo 3,5 ou 4. O índice é calculado usando a VPS no local da lesão dividida pela VPS de um segmento de enxerto normal próximo à lesão.

Usando o PVS e o índice de velocidade, Mills *et al.*[54] estudaram a história natural dos enxertos de veia autógenos infrainguinais com estenose intermediária e crítica. VPS maior que 300 cm/s ou índice de velocidade maior que 4 foi utilizado para considerar a estenose crítica. Em enxertos com estenose crítica não revisada, quase 80% progrediram para oclusão, todos em quatro meses da detecção por ultrassom. Para enxertos com estenose intermediária, o índice de oclusão não foi diferente do índice de enxertos sem estenose, e a vigilância continuada foi segura e eficaz.

Calligaro *et al.*[55,56] estabeleceram a utilidade da vigilância em enxertos protéticos; 85 *bypasses* protéticos em 59 pacientes foram estudados em um protocolo de vigilância de enxerto. Houve 35 *bypasses* femoropoplíteos, 16 femorotibiais, 15 iliofemorais, 13 axilofemorais e seis femorofemorais. O benefício do ecocolor Doppler foi comparado a outros estudos não invasivos, como mudança nos sintomas, pulso e ITB. O acompanhamento foi feito após uma semana e a cada três meses após o *bypass* inicial ou revisão pós-enxertia, durante uma média de 11 meses. O ecocolor Doppler foi capaz de predizer 81% das falhas em enxerto contra 24% usando avaliações sem ultrassom. Na presença de um estudo normal, a probabilidade de falha no enxerto foi de 7% usando o duplo dado de velocidade Doppler contra 21% com estudos sem ultrassom.

Em recente relato, Carter *et al.*[57] estudaram a história natural de estenose em enxerto por *bypass* das extremidades inferiores com vigilância pelo duplo critério Doppler. Houve 212 enxertos infrainguinais dos membros inferiores em 197 pacientes. Estudos de ultrassom duplo foram feitos em zero, um, três, seis, 12 e 18 meses após a cirurgia, e 56,2% dos enxertos permaneceram patentes durante esse período. Foi notado que enxertos protéticos e *bypasses femorocrurais* tendiam à oclusão sem quaisquer estenoses documentadas anteriormente. Nesse estudo, 40,5% dos procedimentos de recuperação foram feitos aos seis meses. Ao contrário, enxertos venosos tiveram maior probabilidade de desenvolver estenose progressiva antes da oclusão. Os autores concluíram que a vigilância é um método válido para a detecção de lesões de alto risco em enxertos venosos, mas falhou em enxertos protéticos e femorocrurais. Isso é diferente dos achados de Calligaro *et al.*,[55,56] que acharam que a vigilância de enxertos femorotibiais protéticos é benéfica.

Em análise retrospectiva recente, Tinder *et al.*[58] descobriram outros fatores que melhoraram a eficácia de vigilância por DU. Houve 353 *bypasses* venosos infrainguinais implantados em 329 pacientes. Fatores preditivos de estenose detectados durante a vigilância incluíram condutos de safena não únicos, ou seja, segmentos de safena anastomosados uns nos outros, terapia com varfarina e enxerto de *bypass* refeito. Os fatores não preditivos da revisão do enxerto foram indicação de procedimento, nível ITB pós-operatório,

terapia com estatina e orientação do enxerto venoso. Um outro fator preditivo foi o PVS e o índice de velocidade Doppler inicial anormal (PVS de 180-300 cm/s ou índice de velocidade de 2-3,5). Desses enxertos, 40% tiveram revisão mais cedo e índice de patência primária assistida inferior a três anos. Em relato de Passman *et al.*,[59] o PSV e o índice de velocidade Doppler iniciais normais não foram preditivos de patência de longo prazo; 31% dos enxertos tiveram resultados desses dois achados anormais, inicialmente detectados mais de seis meses após a cirurgia.

As características da lesão detectadas durante a vigilância também podem ser usadas para determinar o tipo da necessidade de reintervenção. Gonsalves *et al.*[60] notaram fatores baseados nos dados temporais e de velocidade Doppler. A APTL é recomendada para estenose curta (<2 cm) em veias de bom calibre (≥3,5 mm) detectada mais de três meses após o procedimento de *bypass*. Reparo cirúrgico direto ou substituição é recomendada para estenose precoce (<3 meses) e/ou de longo segmento em veias de pequeno calibre.

Hagino *et al.*[61] também descobriram outras características de lesão de valor preditivo útil. Os enxertos tratados por lesões precoces continuam a ter altos índices de falha, independentemente da técnica empregada, comparados a lesões tardias. As lesões localizadas nas anastomoses foram mais bem tratadas por revisão cirúrgica, apesar de a patência não ter sido diferente daquelas com meios endovasculares. A terapia endovascular foi recomenda para lesões focais tardias envolvendo o segmento médio do enxerto.

Apesar de o uso de DU em acompanhamento endovascular ser intuitivo e consistente com a utilidade observada no manejo do *bypass* cirúrgico, poucos estudos maiores perceberam a sua habilidade de predizer falhas e influenciar nos resultados a longo prazo. Tielbeek *et al.*[62] usaram vigilância por DU, exame clínico e ITB nas lesões femoropoplíteas tratadas com sucesso com intervenções endovasculares. Falha iminente foi considerada quando um índice de VPS estava maior que 2,5. A falha foi diagnosticada como oclusão ou estenose recorrente necessitando de intervenção para sintomas graves. A falha do tratamento foi prevista por DU, com sensibilidade de 86% e especificidade de 75%. Curiosamente a diminuição do ITB foi até mais preditiva, com sensibilidade de 93% e especificidade de 90%.

Em outro estudo, por Spijkerboer *et al.*,[63] 34 segmentos femoropoplíteos foram tratados com APTL. A razão VPS foi determinada com DU antes da APTL, um dia e um ano após a APTL. Todos os segmentos com estenose residual detectados no dia 1 após a APTL ocluíram em um ano. Naqueles segmentos com bons resultados de ultrassom inicial após a APTL houve deterioração em 30%. Isso sugere a necessidade de acompanhamento por DU de rotina mais frequente.

A isquemia crítica de membros (ICM) frequentemente é uma característica do começo do final do jogo na guerra pela sobrevivência em pacientes com doença aterosclerótica difusa. Com sobrevivência de cinco anos conhecida de menos de 50%, essa população é extremamente fragilizada. A melhor chance de o cirurgião ajudar esse grupo de pacientes está em proporcionar intervenção o menos invasiva possível, que aliviará a dor, cicatrizará o tecido e recuperará o membro. O acompanhamento de perto com orientação apropriada é essencial, como é o tratamento clínico intensivo com intervenções repetidas feitas para a melhora das condições clínicas. Essas medidas oferecem a melhor estratégia para a recuperação do membro e melhoram a mortalidade de pacientes com doença vascular. Porém, o determinante final do sucesso é a percepção do paciente de melhora na qualidade do restante de sua vida.

Doença da artéria renal

A hipertensão renovascular ocorre como consequência da diminuição do fluxo sanguíneo renal devido à estenose da artéria renal. O sistema renina-angiotensina é um regulador potente da pressão sanguínea. A renina é uma enzima produzida nas células justaglomerulares das arteríolas aferentes do rim. Ela é liberada na corrente sanguínea em resposta à redução do fluxo sanguíneo renal. Uma vez em circulação, a renina age em um substrato plasmático para produzir angiotensina I. A angiotensina I é convertida em angiotensina II na circulação pulmonar pela enzima conversora da angiotensina (ECA). A angiotensina II, além de ser um vasoconstritor potente do músculo liso das paredes arteriais, estimula a secreção de aldosterona do córtex adrenal. A aldosterona promove a reabsorção de sódio nos túbulos renais, com aumento na retenção de água e expansão do volume total. Os inibidores da ECA, que bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II vasoativa, são uma classe de medicamentos anti-hipertensivos comumente utilizados.

Em pacientes com estenose da artéria renal unilateral (EAR), a renina é produzida e a pressão arterial aumenta em resposta à constrição arterial e retenção de volume. O rim oposto não afetado pode responder bem, excretando o excesso de volume intravascular. Essa condição, de níveis de renina elevados na presença de estenose da artéria renal unilateral e rim contralateral mantendo normovolemia compensatória, é conhecida como *hipertensão dependente de renina*. Em pacientes com EAR bilateral, os níveis de renina se elevam, e o volume se expande e é mantido. Os níveis elevados de renina podem iniciar uma reação de *feedback* causando retenção líquida com expansão persistente de volume, o que resulta em nível plasmático de renina normal ou diminuído, mas também em uma expansão persistente do volume intracelular e intravascular. Portanto, EAR bilateral resulta no que é conhecido como *hipertensão dependente do volume*. O histórico natural de EAR é diminuição progressiva da função renal e piora da hipertensão refratária ao tratamento clínico, presumidamente devido a uma combinação de isquemia e embolização repetitiva.[64-70] A aterosclerose é a causa mais comum de estenose da artéria renal, e a atrofia renal foi observada em pacientes com doença renal aterosclerótica e progressão da estenose.[68,70] A hipertensão diretamente atribuível à EAR é identificada em menos de 5% de todos os pacientes tratados para hipertensão. Contudo, a prevalência de EAR aumenta em certas populações, como pacientes com doença aterosclerótica periférica ou da artéria coronária, pacientes jovens com hipertensão e com uma combinação de hipertensão refratária ao tratamento clínico e insuficiência renal concomitante. A insuficiência renal e a nefropatia isquêmica podem ser resultado direto da estenose da artéria renal. Tanto que 40% dos pacientes com insuficiência renal (DREF) precisando de diálise apresentavam EAR significativa quando avaliados com ecocolor Doppler.[71-73]

Diagnóstico

O diagnóstico de EAR pode ser feito por exame DU das artérias renais. DU combina visualização direta das artérias renais (modo B) com medidas hemodinâmicas nas artérias renais (curvas de velocidade Doppler). Além do mais, a ultrassonografia permite medida direta do tamanho renal. O procedimento identifica a aorta abdominal no nível das artérias renais e grava a velocidade do sangue nesse local, seguido pela identificação e medida da velocidade sanguínea nas artérias renais. Outras medidas incluem aquelas das velocidades dos vasos intrarrenais parenquimais renais nos polos superiores, médios e inferiores dos rins, bem como o tamanho renal. O parâmetro importante é o índice de velocidade entre a aorta e a artéria renal. Se o índice for mais que 3,5, é provável que exista uma estenose de mais de 60%. Se a velocidade da artéria renal é maior que 180 cm/s, também é considerada anormal. O exame é operador-dependente, sendo mais difícil em obesos e quando há gás intestinal. Por isso, o ecocolor Doppler das artérias renais é mais bem realizado no começo da manhã, após o jejum. Sensibilidade e especificidade relatadas variam de 90%-95% e 60%-90%, respectivamente. Em um estudo, se arteriografias renais fossem realizadas em todos os pacientes com ecocolor Doppler positivo, seria encontrada incidência de 2,7% de falso-positivos. Um uso adicional de ecocolor Doppler prediz quais pacientes se beneficiariam da revascularização. O índice de resistência (IRR) é obtido por ultrassonografia Doppler. Ele pode ser expresso pelo seguinte:

$$IRR = 1 - \text{Velocidade diastólica final}/\text{Velocidade sistólica máxima} \times 100$$

O IRR foi preditivo em determinar a resposta da pressão arterial à revascularização. Um IRR maior que 0,80 identificou pacientes com EAR em que a angioplastia ou a cirurgia não melhorou a pressão arterial ou a função renal. Finalmente, a presença de tamanho assimétrico dos rins pode ser uma dica de EAR e isquemia renal subjacentes.

Angiografia por Ressonância Magnética

Essa técnica pode ser usada para o diagnóstico de EAR proximal (e por isso claramente aterosclerótica). Gadolínio é usado como agente de contraste em pacientes com índice de filtração glomerular de >30 mL/min. As reconstruções de imagens são usadas para obter visualizações detalhadas das artérias renais. As limitações incluem o alto custo, a disponibilidade limitada e a necessidade de conhecimento substancial das imagens analisadas. Os resultados para angiotomografia são semelhantes, novamente com desvantagem de ser necessário administrar contraste iodado, com risco de nefropatia.

Outros estudos por imagem, além de ATC e ARM, como angiografia, também permitem o diagnóstico, mas esta última está associada a aumento no custo e morbidade. Na prática, porém, muitas lesões estenóticas da artéria renal são descobertas incidentalmente durante estudos feitos por outras razões.

As dosagens de renina plasmática de sangue obtido da veia renal já foram comumente feitas para validar a significância de uma estenose da artéria renal. Para essa coleta de sangue era necessário colher sangue por cateterismo percutâneo de veias renais e da veia cava inferior. Em pacientes com EAR unilateral, o índice de 1,5 ou maior de renina do rim afetado em relação ao rim oposto é altamente sugestivo de estenose funcionalmente ativante do sistema renina. Em uma série ampla, a presença de índice de renina renal anormal foi preditor de 92% de curabilidade com revascularização; porém, 65% dos pacientes com índices de renina não lateralizante obtiveram cura com a revascularização. Em um esforço de melhorar a sensibilidade e a especificidade do teste, o índice de renina sistêmica-renal foi usado. Isso permite a determinação da significância funcional das lesões bilaterais. O índice é obtido subtraindo a atividade plasmática da renina sistêmica (APR: sangue coletado da veia cava inferior) dos níveis da APR nas veias renais e dividido pela APR sistêmica. Índice acima de 0,24 indica produção excessiva de renina naquele rim, enquanto níveis menores são indicativos da supressão de renina. Porém, dada a natureza invasiva desses testes e da baixa especificidade, amostra de renina da veia renal normalmente é reservada para casos de difícil diagnóstico.

Tratamento

Hipertensão de difícil controle (p. ex., paciente tomando três ou mais medicamentos anti-hipertensivos) ou função renal diminuída e estenose hemodinamicamente significativa são as indicações mais comumente utilizadas para intervenção.

Bypass para Artéria Renal por Cirurgia Aberta

Bypass para artéria renal por cirurgia aberta raramente é realizado como procedimento isolado após o advento do *stent* para artéria renal. Os procedimentos cirúrgicos utilizados para corrigir a estenose da artéria renal incluem *bypass* aortorrenal com enxertos venosos, autoenxertos arteriais (para criança) ou enxertos protéticos, endarterectomia aortorrenal, *bypass* da artéria hepática-artéria renal, *bypass* da artéria gastroduodenal-renal e *bypass* da artéria esplênica-artéria renal. Esses procedimentos, apesar de duráveis e reverenciados por cirurgiões, são obviamente muito invasivos e podem estar associados a morbidade significativa. Eles foram quase universalmente suplantados pelos procedimentos de angioplastia e *stent*.

Stent na Artéria Renal

Valor, Limitações e Técnicas

A terapia percutânea para doença oclusiva renovascular se tornou a alternativa preferida à revascularização renal aberta. No paciente selecionado apropriadamente, a angioplastia e o *stent* na estenose da artéria renal demonstraram ser opções seguras e efetivas para hipertensão grave e nefropatia isquêmica. O tratamento feito por cateterismo, especialmente quando feito com sistemas de baixo perfil, pode ser realizado com morbidade mínima e alto grau de sucesso técnico inicial. Os efeitos benéficos de longo prazo no controle da pressão arterial e da função renal têm sido debatidos, mas parecem válidos.

A angioplastia renal foi realizada pela primeira vez em 1978 por Gruntzig *et al.*,[74] e houve muitas séries demonstrando o sucesso desse procedimento intervencionista. Com o advento do *stent*, a durabilidade, a eficácia e, finalmente, a aceitação do tratamento por cateterismo das lesões da artéria renal aumentaram. Os *stents* foram inicialmente usados para casos de falha técnica imediata, como estenose anatômica residual maior que 30%, gradiente de pressão residual, dissecações pós-angioplastia ou reestenose após angioplastia anterior. *Stent* de rotina em estenose da artéria renal (como coadjuvante da angioplastia com balão), especialmente quando tratando lesões ostiais, se tornou uma prática aceita. O índice de reestenose demonstrou ser significativamente diminuído com a angioplastia e colocação de *stent* quando comparado à angioplastia com balão.[75-77]

Apesar de o número de pacientes curados de hipertensão renovascular após implante de *stent* na artéria renal ter sido demonstrado como de 5% ou menos,[77-79] até 80% dos pacientes tratados demonstraram melhora mensurável no controle da pressão arterial.[76-85] Henry *et al.*[83] relataram uma série de 210 pacientes com hipertensão crônica e pressão arterial diastólica maior que 90 mm Hg que foram submetidos à angioplastia da artéria renal com *stent.* Uma resposta favorável foi demonstrada em 80% dos pacientes, com 35% de cura da hipertensão. Nesse estudo, uma cura hipertensiva foi definida como a pressão diastólica menor que 90 mm Hg sem administração de medicação anti-hipertensiva. Em outra série, dos pacientes tratados com *stent* para EAR associada a hipertensão, função renal comprometida ou ambas, apenas 4,2% obtiveram cura completa, mas 79% se beneficiaram de uma melhora no controle da hipertensão.[78] Uma metanálise de 14 estudos envolvendo angioplastia renal e *stent* verificou cura geral de 20% para hipertensão, com 49% dos pacientes experimentando melhora no controle da hipertensão.[76] Essa metanálise reconheceu a variabilidade entre os critérios relatados para cura entre as diferentes séries de angioplastia renal com *stent.* Com numerosas séries demonstrando benefício da angioplastia e *stent*, também há várias séries randomizadas e controladas que sugerem eficácia menor para o tratamento endovascular da hipertensão renovascular.[86-88]

A melhora do nível de creatinina sérica pode ser vista em cerca de 30% dos pacientes após angioplastia renal com *stent.*[83] Entretanto, uma porcentagem mais alta de pacientes demonstrou benefício clínico da estabilização da creatinina quando *stents* na artéria renal foram colocados para nefropatia isquêmica.[78,89,90] Rundback *et al.*[91] relataram uma série de 45 pacientes com azotemia que receberam *stent* renal para tratar a estenose renal. Um benefício clínico foi definido como melhora ou estabilização dos níveis de creatinina. A tabela de análise de qualidade de vida demonstrou benefício em 12, 24 e 36 meses em 72%, 62% e 54% dos pacientes, respectivamente. Em pacientes com EAR significativa e apenas um rim funcionando, *stent* da artéria renal demonstrou ser uma alternativa segura à cirurgia.[92] Bush *et al.*[93] relataram uma série de 27 pacientes, cada um com apenas um rim funcionando e azotemia, que foram submetidos a tratamento endovascular de EAR significativa. Melhora ou estabilização da função renal foi verificada em 74% dos pacientes.

Há variabilidade entre as séries quanto aos índices de patência de *stent* renal. A incidência relatada de estenose recorrente dos *stents* renais variou de 1,5%[94] a 25%[95] em seis meses. Várias séries de *stent* de artéria renal demonstraram patência de até cinco anos pela tabela de análise de qualidade de vida. Rodriquez-Lopez *et al.*[80] fizeram uma tabela de análise de vida de 108 pacientes submetidos a angioplastia renal e colocação de *stent* primário e descobriram índices de patência primária de 74% e secundária de 85%. Uma série mais ampla de pacientes com *stents* da artéria renal colocados por falha na angioplastia, reestenose, dissecação ou lesões ostiais foi relatada por Henry *et al.*[83] Essa série demonstrou patência primária de 79% e secundária de 98% em cinco anos pela tabela de análise de vida. Blum *et al.*[96] relataram patência secundária de 92% em cinco anos entre pacientes com *stents* da artéria renal colocados por falhas de angioplastia.

Vigilância com ecocolor Doppler é necessária para identificar estenose da artéria renal recorrente.[97,98] Estenose em *stent* é causada mais comumente pela hiperplasia miointimal. O tratamento normalmente consiste em angioplastia repetida e, ocasionalmente, é preciso um novo *stent.* Bax *et al.*[99] relataram uma série de 15 pacientes com 20 *stents* com estenose recorrente; 18 *stents* foram tratados com sucesso com apenas angioplastia e apenas dois precisaram colocar um segundo *stent.* O índice de sucesso das intervenções repetidas foi de 75% em um ano. *Stents* recobertos montados em balão expansível podem ser úteis no futuro para reestenose de artéria renal.

A morbidade e a mortalidade de um procedimento cirúrgico aberto podem ser evitadas preferindo-se o tratamento endovascular de estenose da artéria renal em vez do tratamento cirúrgico aberto. Mackrell *et al.*[100] relataram sua experiência com 165 pacientes que foram submetidos a intervenção endovascular ou cirúrgica para EAR. Eles notaram diferença entre a revascularização cirúrgica aberta de EAR e o tratamento endovascular. Comparando o tratamento endovascular com a revascularização renal cirúrgica e a revascularização renal e aórtica combinada, todos tiveram índices de sucesso técnico excelente, mas o grupo de cirurgia teve índices de morbidade significativamente maior (5,6% *versus* 15% e 23%, respectivamente) e mortalidade também significativemente maior (0% *versus* 9,1% e 8,1%).

Com reconstruções abertas renal e aórtica combinadas, a complexidade da cirurgia é aumentada. O reparo endovascular se tornou popular para o tratamento de aneurismas aórticos abdominais com anatomia aórtica apropriada. EAR na presença de aneurisma aórtico abdominal pode ser tratada antes ou depois da colocação da endoprótese aórtica. Um benefício de colocar o *stent* renal antes da endoprótese é permitir que o *stent* sirva de marcador radiopaco para a origem da artéria renal. Isso pode ajudar no posicionamento e colocação da endoprótese abaixo das artérias renais. Deve-se ter cuidado para não aprisionar a endoprótese ou o sistema de entrega no *stent* se este se projetar no lúmen aórtico.

O sucesso técnico da colocação de *stent* da artéria renal é alto na maioria das séries, com falhas técnicas normalmente ocorridas por mau posicionamento ou implante do *stent*. O acesso para a artéria renal é uma consideração importante para *stent* nessa artéria. O ângulo das artérias renais em relação à aorta e a curta distância da artéria renal além da estenose para colocação segura sobre o fio-guia podem fazer com que o ponto de acesso para *stent* renal pela artéria femoral seja um desafio. Às vezes, a abordagem braquial ou axilar é necessária para superar a angulação da artéria renal ou evitar significativa patologia aórtica e ilíaca. Foi descrito acesso pela artéria radial com angioplastia ou *stent* da artéria renal.[101-104]

Uma limitação técnica que existia para *stent* da artéria renal era o perfil do material que navegava sobre o fio-guia de 0,035 polegada. Essas plataformas requeriam uma bainha de 7 ou 8 Fr, e implantar o *stent* pela femoral em artéria renal angulada era difícil ou, às vezes, impossível. A miniaturização dos balões e *stents* demonstrou ser segura e eficaz no uso coronáriano[105,106] e resultou em tempo de procedimento mais curto e uso de menos contraste.[107] O diâmetro da bainha e do fio-guia foi reduzido com o uso de *stents* montados em balões de perfil menor que utilizam plataformas e fio-guia de 0,014 e 0,018 polegada. Os *stents* montados em balões de angioplastia de perfis menores são mais adequados para negociar os ângulos difíceis. Esses fatores levaram ao uso de rotineiro de sistema de 0,014 polegada para EAR. O que se segue é um guia passo a passo para a nossa técnica preferida para angioplastia de artéria renal com *stents* montados em balões de perfis menores.

Procedimento de Angioplastia Renal com *Stent* Veja a Figura 63-24

Acesso à Artéria Renal e Posicionamento da Bainha-guia

O acesso arterial, femoral ou braquial é uma decisão importante que é feita com facilidade com sistemas de bainha, fio-guia e *stents* montados em balão de baixo perfil. O acesso femoral comum retrógrado é a primeira opção. O acesso braquial é usado em certas circunstâncias, como doença oclusiva aortoilíaca grave, aneurisma aórtico e angulação renal caudal extrema. Na maioria dos casos, é realizada primeiramente uma aortografia anteroposterior (AP) com cateter *pigtail* na posição suprarrenal. A angulação oblíqua às vezes é necessária para visualizar melhor as origens das artérias renais. Para limitar o volume de contraste, uma cateterização seletiva da artéria renal pode ser feita sem prévia aortografia. Agentes de contraste alternativos, como dióxido de carbono e gadolínio, têm sido utilizados com sucesso na angiografia renal e intervenções na artéria renal.[108-116] A maioria das artérias renais pode ser acessada apenas com cateter angulado (Glidecath, Boston Scientific); contudo, algumas precisarão de cateter com formato mais complexo, como o cateter tipo cobra, bastão de pastor ou Simmons. Uma angiografia renal seletiva é obtida a seguir com injeções manuais de contraste ou injeções com seringas injetoras feitas com baixo fluxo e baixa pressão. Todas as fases da circulação renal são visualizadas, incluindo as fases arteriais, parenquimatosas e venosas.

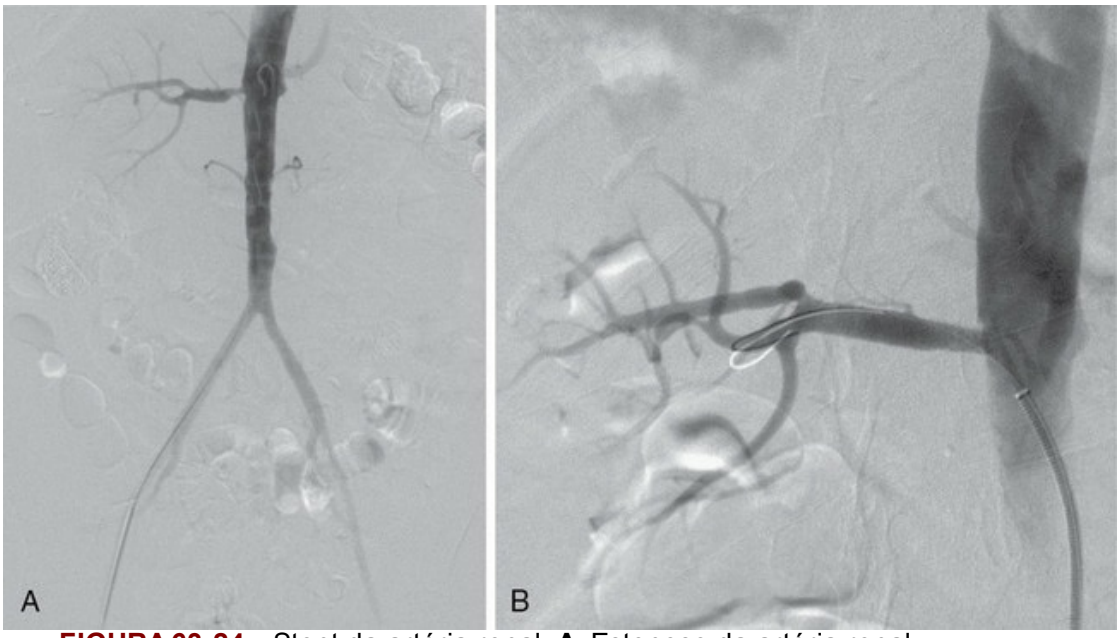


FIGURA 63-24 Stent da artéria renal. **A,** Estenose da artéria renal direita. **B,** Lesão melhorada após a colocação de *stent.*

Um fio-guia de 0,035 polegada (Glidewire, Terumo Medical, Elkton, Md) é então posicionado nos ramos renais terciários. A manutenção da posição e estabilidade do fio-guia se torna difícil por causa do comprimento relativamente curto da artéria renal. Uma bainha-guia de 6 Fr (Pinnacle, Terumo Medical, Eikton, MD) é posicionada na artéria renal proximal. Usando um cateter de apoio de 4 ou 5 Fr para ajudar a manter o fio-guia cruzando a estenose renal, o fio-guia de 0,035 polegada é então trocado por um fio-guia de 0,014 polegada (Spartacore Guidewire, Abbott Vascular, Temecula, Calif.).

Angioplastia Renal

O paciente é heparinizado com um *bólus* IV sistêmico (100 U/kg) após a colocação inicial da bainha femoral ou braquial. Antes da angioplastia, o contraste é injetado pela bainha renal e o intensificador da imagem é posicionado no ângulo adequado para visualização otimizada da artéria renal proximal. Seguindo o fio-guia de 0,014 polegada, um balão de angioplastia é introduzido através da estenose. O diâmetro do balão tem aproximadamente o tamanho da artéria renal nativa normal além da estenose, e não do segmento com dilatação pós-estenótica. Tipicamente, a angioplastia inicial é feita com um balão semicomplacente de 4 mm (CrossSail, Guidant, Santa Clara, CA, ou Gazelle, Boston Scientific, Natick, MA). A natureza complacente do balão dá uma variação de diâmetro acima e abaixo de 4 mm, dependendo da pressão de inflação. Enquanto o balão é inflado, a imagem arquivada é revista para comparar as dimensões do balão de angioplastia com a artéria nativa. Essa comparação será levada em consideração quando se decidir se é preciso um balão de angioplastia maior e que tamanho de *stent* deve ser escolhido.

Colocação do Stent

Realiza-se uma angiografia pós-angioplastia, e a artéria renal é avaliada para estenose residual ou dissecação significativas. Se presente, é implantado um *stent*. Todas as lesões da artéria renal envolvendo a origem da mesma têm indicação para implante *stent.* Um *stent* montado em balão (Niroyal, Boston Scientific/Medi-Tech; ou Palmaz Genesis, Cordis, Miami) de sistema de perfil baixo e fio-guia de 0,014 e 0,018 polegada (balões e *stents* de 0,018 polegada também podem navegar sobre fio-guia de 0,014 polegada). Quando se utilizavam sistemas de alto perfil, a bainha era avançada sobre fio-guia de 0,035 polegada, a bainha guia era avançada pela estenose renal para proteger o *stent* com balão enquanto cruzava a lesão. Com sistemas de perfis menores, isso raramente é necessário. O contraste pode ser injetado pela bainha posicionada próximo ao óstio da artéria renal para confirmar o posicionamento correto do *stent* renal. O *stent* é implantado expandindo o balão de angioplastia até sua pressão nominal predeterminada. Pressões mais altas produzem maior expansão do *stent.* Porém, a pressão de ruptura indicada não deve ser excedida (sempre leia o manual de instruções que acompanha a embalagem para verificar as pressões de ruptura do balão).

Angiografia de Conclusão

Antes da remoção do fio-guia e da bainha, é obtida uma angiografia de conclusão com cateter rabo de porco na aorta. Isso cria um problema interessante: como pode ser obtido um estudo de conclusão de boa qualidade para incluir a origem da artéria renal sem perder o acesso do fio-guia? Isso pode ser feito facilmente utilizando a técnica do duplo fio-guia. A bainha renal é recuada para dentro da aorta infrarrenal enquanto o fio-guia é mantido em posição através da artéria renal tratada. Um segundo fio-guia é introduzido na aorta; um cateter "rabo de porco" 4 Fr é colocado sobre esse fio em posição suprarrenal e através da mesma bainha para obter uma boa imagem da origem da artéria renal.

Dicas Técnicas

1. As artérias renais, muitas vezes, têm origem em posição anterior ou posterior, e a avaliação diagnóstica inicial das origens das artérias renais pode ser melhorada com o intensificador em posição oblíqua.
2. A escolha do cateter para o acesso inicial à artéria renal dependerá da anatomia do paciente. Embora a maioria dos ramos da aorta possa ser acessada com um simples cateter Glidecath angulado, um cateter com formatação adequada, como um cateter cobra ou Simmons, pode ser necessário.
3. A perfuração arterial é possível com o avanço inadvertido do fio-guia no parênquima renal; assim, é preciso ter muita cautela com a ponta do fio durante todo o procedimento.
4. A imagem salva do balão de pré-dilatação totalmente expandida ajudará a calcular o diâmetro da artéria nativa e o tamanho ideal do *stent*.
5. Deve-se tomar cuidado para não dilatar demais e correr o risco de ruptura da artéria renal.
6. Os *stents* colocados para lesões ostiais devem se projetar aproximadamente 2 mm no lúmen da aorta.
7. Sempre leia o manual da embalagem do balão e do sistema de *stent* a respeito da compatibilidade da bainha e fio-guia, compatibilidade do balão e pressão nominal e de ruptura.

A colocação de *stents* na artéria renal pode ser um tratamento eficaz de hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica que evita a morbidade e a mortalidade do tratamento cirúrgico aberto. O papel dos *stents* renais após a angioplastia pode ser discutível; entretanto, há boa evidência para a colocação de *stents* em todas as lesões ostiais. Uma abordagem mais conservadora em relação aos *stents* pode ser usada para estenose não ostial, com o *stent* reservado para falhas de angioplastia. Lesões causadas por displasia fibromuscular geralmente não requerem *stents* coadjuvantes porque elas respondem bem à angioplastia primária. O sucesso técnico de *stents* renais é grande, com a maioria das falhas técnicas causadas pela imprecisão da colocação dos *stents*. O uso de uma plataforma de baixo perfil, como 0,014 ou 0,018 polegada para intervenções arteriais renais percutâneas, reduziu o diâmetro das bainhas necessárias para o acesso e substituiu as plataformas mais incômodas de 0,035 polegada.

Aneurismas esplâncnicos: aneurismas das artérias esplênicas, mesentéricas e renais

O aneurisma arterial esplâncnico mais comum (Fig. 63-25) é o aneurisma da artéria esplênica, responsável por 60% de todos os aneurismas de artéria esplâncnica. Entretanto, ainda é raro, com incidência de 0,78% em pacientes que são submetidos a arteriografia abdominal; é encontrado incidentalmente em 0,1%-10% das autópsias. Aneurismas esplênicos são mais comuns em mulheres que homens, na proporção de 4:1. Gravidez está associada a até 50% de todas as rupturas. A mortalidade total por ruptura é de aproximadamente 25%. Todavia, a ruptura durante a gravidez está associada a alta mortalidade materna (80%) e fetal (90%). Os fatores de risco mais comuns associados a aneurismas esplênicos são gênero feminino, histórico de múltiplas gestações e hipertensão portal.

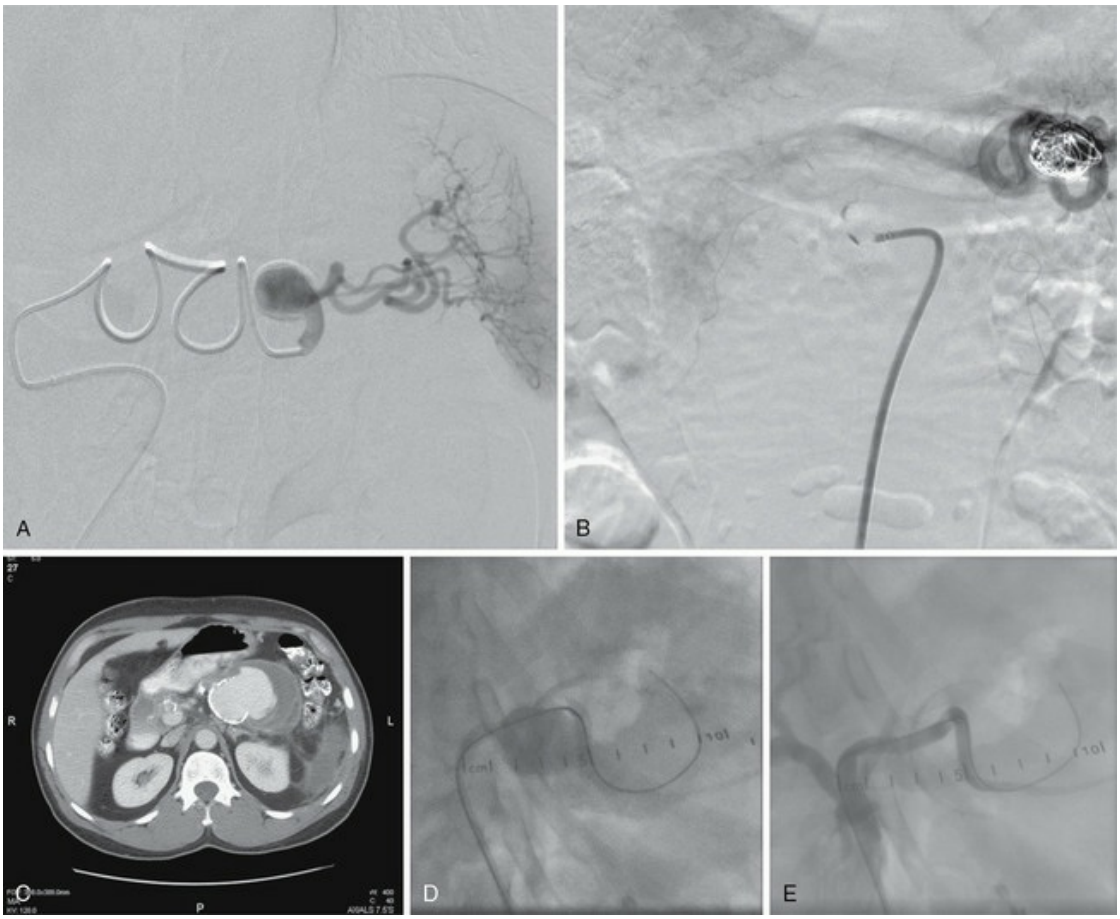


FIGURA 63-25 **A,** Aneurisma da artéria esplênica. **B,** Mesmo aneurisma após tratamento com embolização com mola. **C,** Angiotomografia demonstrando aneurisma esplênico roto. **D,** Arteriografia demonstra a bolsa com fio-guia passando através do aneurisma até a artéria distal. **E,** Fluxo para a bolsa excluído com endoprótese.

Aneurismas esplênicos são comumente diagnosticados incidentalmente durante estudos arteriográficos e de TC realizados para outras indicações. Uma calcificação em anel no quadrante superior esquerdo pode ser vista em radiografias abdominais simples. Ultrassonografia, ATC e ARNM são úteis para acompanhamento de aneurismas em pacientes assintomáticos.

Pacientes com aneurismas esplênicos podem relatar histórico de dor no quadrante superior esquerdo ou dor epigástrica. O nome *dupla ruptura* (*double rupture*) tem sido usado para descrever esses aneurismas, mas é relativamente raro e significa ruptura do aneurisma em dois tempos. Há sangramento inicial contido na bolsa menor, seguido por hemorragia livre na cavidade peritoneal, causando choque hipovolêmico. O tratamento deve ser considerado em aneurismas maiores que 2 cm de diâmetro. Por causa do alto índice de mortalidade, o tratamento deve ser precoce para mulheres grávidas e aquelas em idade de ter filhos. A simples ligadura da artéria ou excisão do aneurisma é preferida à esplenectomia. O reparo endovascular está se tornando o tratamento de escolha, por meio de embolização ou exclusão com endoprótese.

Aneurismas hepáticos são os aneurismas esplâncnicos mais comuns depois dos aneurismas esplênicos, responsáveis por 20%. Eles são descobertos, em geral, incidentalmente. As recomendações de tratamento são para reparo imediato em pacientes sintomáticos ou quando há suspeita de pseudoaneurisma, como as lesões relacionadas com lesão iatrogênica; de resto, aneurismas assintomáticos são tratados quando o diâmetro é maior que 2 cm. A abordagem cirúrgica depende da localização da lesão, e as opções incluem ligadura de lesões da artéria hepática comum, aneurismorrafia aberta ou aneurismectomia com reconstrução. Em anatomia favorável, a exclusão endovascular pode ser bem-sucedida usando endopróteses ou embolização com mola.

Aneurismas da artéria mesentérica superior (AMS) respondem por 5,5% dos aneurismas esplâncnicos. A maioria é micótica e sintomática, apresentando dor abdominal, náusea, vômitos ou sangramento

gastrointestinal. Por causa do alto risco de mortalidade associado a ruptura ou isquemia intestinal, os aneurismas da AMS são reparados independentemente do tamanho. Opções cirúrgicas, que dependem de fatores do paciente, assim como da anatomia, incluem ligadura, aneurismorrafia aberta ou ressecção, reparo endovascular usando endoprótese ou embolização com mola.

Aneurismas do eixo celíaco são mais raros ainda e constituem 5% de todos os aneurismas esplâncnicos. Eles são associados a infecção, trauma e dissecção, assim como a doença degenerativa. Similares a lesões esplênicas, podem inicialmente apresentar-se com ruptura na bolsa menor, com dor epigástrica e hipotensão, seguida por choque decorrente de ruptura livre na cavidade abdominal. Devido à alta mortalidade, todas as lesões sintomáticas são reparadas imediatamente, assim como lesões assintomáticas maiores que 1,5 cm de diâmetro. A ligadura pode ser bem tolerada. A intervenção aberta ou endovascular deve ser escolhida com base na anatomia do paciente.

A verdadeira incidência dos aneurismas da artéria renal é difícil de avaliar, de 0,09%-0,9%, com base nos estudos de autópsia ou séries radiográficas. A etiologia da patologia inclui displasia fibromuscular, doença aterosclerótica e trauma. A maioria dos aneurismas verdadeiros é sacular e geralmente ocorre na bifurcação da artéria renal principal, complicando o reparo cirúrgico. Dez por cento de bilateralidade são observados. Displasia fibromuscular (DFM), principalmente displasia medial, é diagnosticada por causar estenose múltipla com dilatação pós-estenótica, apresentando no exame de imagem a aparência de "colar de contas". A maioria é assintomática; pacientes sintomáticos apresentam ruptura. Indicações para reparo incluem lesões sintomáticas, lesões maiores que 2 cm ou lesões em mulheres em idade de ter filhos. Opções para o reparo dependem da localização da lesão. DFM é tratada com angioplastia com balão apenas. O raro aneurisma que ocorre ao longo da porção reta da artéria pode ser tratado com embolização por mola ou colocação de *stent* ou ambas. Aneurismas que ocorrem em importantes pontos de ramificação, nos quais um dos ramos não pode ser sacrificado, requerem reparo aberto. A complexidade dessa abordagem varia de simples aneurismorrafia, resseção com reconstrução com influxo da aorta ou das artérias hepáticas, esplênicas ou ilíacas, retirada do rim para reparo externo (cirurgia de bancada) e nefrectomia.

Doença da carótida

O acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira principal causa de morte e a principal causa de invalidez nos Estados Unidos. Há cerca de 700 mil AVC/ano com quase 175 mil mortes (25%) ocorrendo dentro de um ano após o derrame. Aproximadamente 85% dos derrames têm causa isquêmica, com 15% causados por hemorragia primária, como sangramento intraparenquimal por causa de hipertensão. Dos derrames isquêmicos, 20%-30% são secundários a êmbolos da doença cerebrovascular aterosclerótica. Em pacientes com mais de 50% de estenose, 20% dos pacientes tinham eventos embólicos em estudos de Doppler transcraniano (DTC). A incidência e a frequência de eventos neurológicos aumentam com o avançar da estenose. A localização mais comum para aterosclerose na circulação cerebrovascular é a bifurcação carotídea; assim, muitos AVC são evitáveis com intervenção carotídea.

Fisiopatologia

O desenvolvimento da placa aterosclerótica nas artérias extracranianas é a principal causa de AVC isquêmico na América do Norte e na Europa. Ela é responsável por aproximadamente 90% da doença cerebrovascular extracraniana, com os 10% restantes causados por outras doenças, como displasia fibromuscular e arterite. Geralmente, lesões ateroscleróticas ocorrem na artéria carótida interna (ACI) proximal e bifurcação carotídea ao longo da parede oposta à origem da artéria carótida externa (ACE). O alargamento da bifurcação carotídea no bulbo carotídeo cria uma região bem definida de tensão de cisalhamento na parede baixa, separação de fluxo e perda de fluxo unidirecional. Nessa região de tensão de cisalhamento com fluxo lento, há prolongada exposição e interação dos lipídios plasmáticos com as paredes dos vasos, que pode ser a causa da placa localizada no bulbo carotídeo. Por outro lado, regiões com tensão de cisalhamento alta, como a borda interna do *sinus* carotídeo, são geralmente livres de aterosclerose. Após o desenvolvimento de estenose hemodinamicamente significativa, a placa aterosclerótica pode causar AVC por um dos três mecanismos principais: embolização da partícula aterosclerótica, oclusão trombótica ou hipoperfusão.

Apresentação Clínica

Sintomas da doença da artéria carotídea incluem ataques isquêmicos transitórios (AITs), amaurose fugaz

e/ou AVC. O AIT é definido como uma breve e aguda perda de função cerebral focal, geralmente com duração de menos de 24 horas. Não há nenhum déficit persistente após cada AIT, mas há frequentemente múltiplos ataques. A perda de função pode ser localizada em uma região do cérebro que é suprida por um sistema vascular, como a artéria carótida direita ou esquerda. A maioria dos AITs é breve, durando 2-15 minutos, e são súbitos no início. Os sintomas incluem perda motora e sensorial unilateral, afasia (dificuldade em encontrar as palavras) ou disartria (dificuldade em falar por causa da disfunção motora). A perda de função motora pode se apresentar como fraqueza, paralisia, disartria ou um modo desajeitado das extremidades superiores e/ou inferiores e/ou paralisia da face que é contralateral à artéria carótida afetada. A perda de função sensorial pode apresentar-se como dormência ou parestesia das extremidades contralaterais superiores e/ou inferiores e/ou face. A afasia ocorre quando o centro da fala, geralmente localizado no hemisfério dominante, é afetado. Se a deficiência neurológica durar mais que 24 horas, mas houver retorno à função neurológica total em 48-72 horas, é denominada *deficiência neurológica isquêmica reversível* (DNIR). Um paciente com persistente deficiência neurológica é considerado vítima de AVC. Ao contrário, episódios passageiros, que duram apenas alguns segundos, geralmente não são considerados AITs.

Amaurose fugaz é a perda da visão unilateral transitória. É causada por um êmbolo na artéria oftálmica, o primeiro ramo da artéria carotídea interna. Os pacientes descrevem o evento como uma sombra que desce ou sobe sobre o olho todo, metade do olho ou um quadrante de um olho. A localização do campo visual afetado depende de onde o êmbolo se alojou, se na artéria retiniana superior ou inferior. Se toda a artéria retiniana é temporariamente afetada, o paciente pode queixar-se de perda completa da visão em um olho. Similar aos AITs, a maioria dos incidentes de amaurose fugaz tem início repentino e dura alguns minutos. Entretanto, pode haver pacientes ocasionais com cegueira permanente.

Um paciente também pode ser assintomático quando diagnosticado com doença da artéria carótida hemodinamicamente significativa. Um sopro carotídeo audível pode ser ouvido no pescoço durante exame físico de rotina. Devemos observar que doença carotídea severa pode não ter sopro audível em decorrência do fluxo sanguíneo bastante reduzido. Um ecocolor Doppler da carótida deve ser realizado em pacientes assintomáticos com sopros ou pacientes de alto risco sem sopros.

Diagnóstico

Quando um paciente é diagnosticado com AIT, amaurose fugaz ou AVC, um exame clínico apropriado com confirmação da doença da artéria carótida e o tratamento são necessários devido ao risco de AVC ser maior nos primeiros três meses após o evento inicial. O risco retorna à linha de base em aproximadamente seis meses. O teste mais útil para o diagnóstico de doença da artéria carotídea extracraniana é o ecocolor Doppler. O ecocolor Doppler da carótida (Fig. 63-26) permite a determinação indireta precisa da gravidade da estenose carotídea pela medição da velocidade de fluxo. À medida que a estenose aumenta e o lúmen se estreita, há aumento na velocidade do sangue para manter o fluxo distal. Muitos estudos confirmaram a correlação da maior velocidade com a gravidade da doença. ATC e ARM (Fig. 63-27) também podem ser usadas para determinar o grau de estenose da carótida na bifurcação. Além disso, são úteis para o estudo das potenciais lesões associadas que podem estar presentes nos troncos supra-aórticos proximais ou vasos intracranianos, e para avaliar a configuração do arco aórtico. Esses estudos também são úteis para a confirmação dos resultados do ecocolor Doppler e o planejamento da intervenção com endarterectomia da carótida ou colocação de *stents*. A arteriografia (Fig. 63-28) é realizada ocasionalmente. É mais útil para pacientes com ecocolor Doppler negativo ou para quem um estudo não invasivo está em desacordo com a sintomatologia. Além dos resultados similares em ATC e ARM, a arteriografia pode ser usada para identificar doença vascular intracraniana ou arteriopatias não ateroscleróticas incomuns, como a displasia fibromuscular.

RIGHT	cm/s (S)	(D)	Percent	Plaque
ECA	266	0		
DICA	56	24		
MICA	80	28		
PICA	867	443		
DCCA	56	11		
MCCA	62	8		
PCCA	77	12		
SUBCL	155	0		

Max ICA Stenosis 80-99%
ICA/CCA Ratio 11.3

LEFT	cm/s (S)	(D)	Percent	Plaque
ECA	249	0		
DICA	97	28		
MICA	83	31		
PICA	149	37	50-79%	
DCCA	147	36		
MCCA	101	27		
PCCA	103	20		
SUBCL	176	0		

Max ICA Stenosis 50-79%
ICA/CCA Ratio 1.0

A

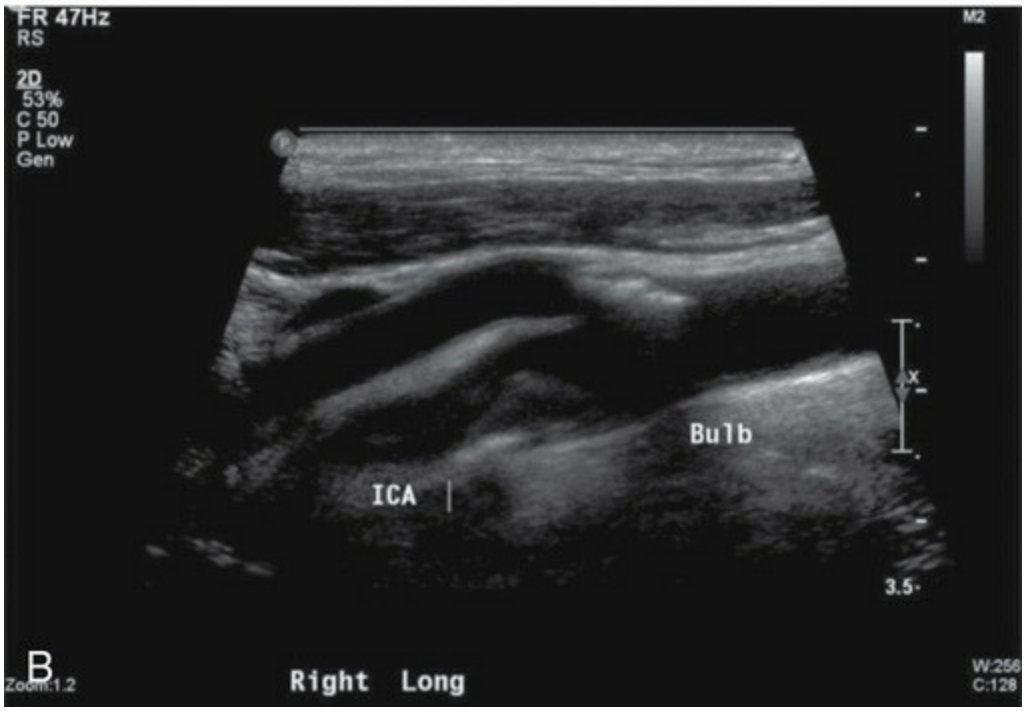


FIGURA 63-26 **A,** Eco Doppler da carótida demonstrando estenose severa na carótida interna direita. **B,** Na escala cinza é visto placa mole no lúmen da artéria carótida interna direita. *ECA*, artéria carótida externa; *DICA*, artéria carótida interna distal; *MICA*, artéria carótida interna média; *PICA*, artéria carótida interna proximal; *DCCA*, artéria carótida comum distal; *MCCA*, artéria carótida comum média; *PCCA*, artéria carótida comum proximal; *SUBCL*, subclávia; S, sistólica; D, diastólica; *Max ICA* Stenosis, estenose máxima da artéria carótida interna; *ICA/CCA Ratio*, razão entre a artéria carótida interna/artéria carótida comum.

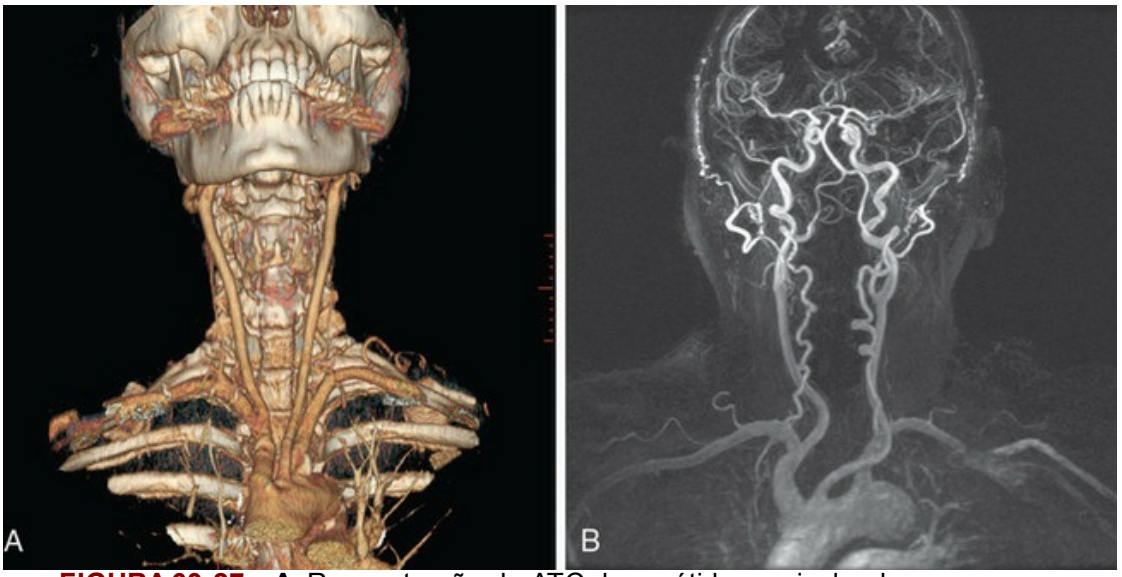


FIGURA 63-27 **A,** Reconstrução de ATC da carótida cervical e do arco. **B,** RNM com gadolínio do arco, cervical e intracraniano. (Cortesia do Dr. Douglas Hughes, University of Texas Medical Branch at Galveston [UTMB], Departamento de Radiologia.)

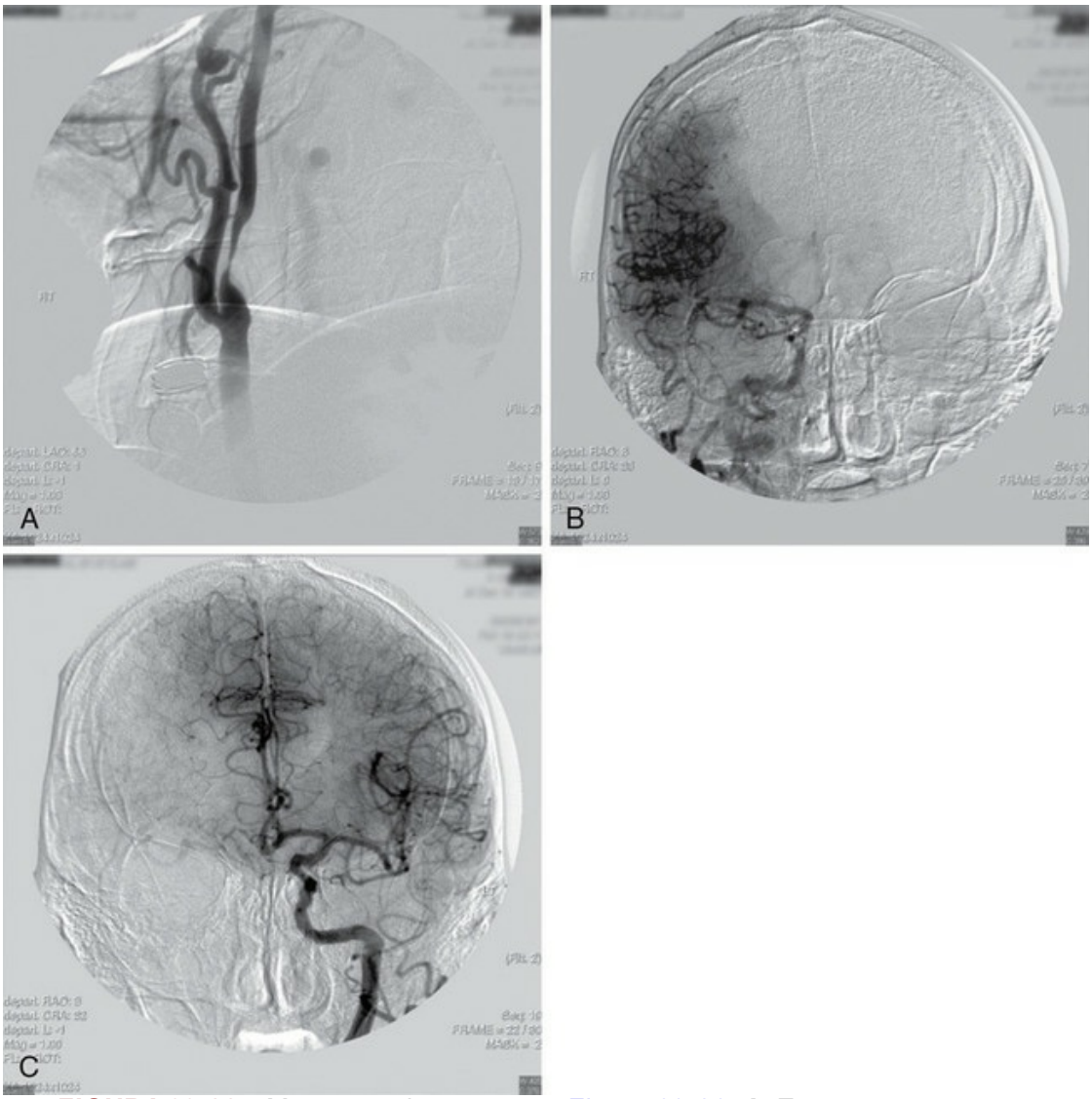


FIGURA 63-28 Mesmo paciente que na Figura 63-26. **A,** Estenose severa da ACI direita correlacionada com resultados de ecocolor Doppler da carótida. **B,** Angiografia em AP intracerebral de injeções feitas na ACC direita não demonstra nenhum enchimento da circulação anterior. **C,** Injeção na ACI esquerda demonstra enchimento da circulação anterior direita.

Tratamento

Endarterectomia da Carótida

Indicações

A endarectomia da carótida (EAC) é a remoção da placa aterosclerótica da bifurcação da carótida. No North American Symptomatic Endarterectomy Carotid Trial (NASCET), a eficácia da EAC foi avaliada em pacientes sintomáticos com estenose da artéria carótida, variando de 30%-99% nos Estados Unidos e Canadá. Pacientes com AIT, amaurose fugaz ou AVC incapacitante foram randomizados para a melhor terapia clínica EAC. No primeiro estudo de pacientes com 70% de estenose ou mais, a EAC reduziu a incidência de AVC ipsilateral de 26% para 9% em dois anos. A incidência de derrame importante ou ipsilateral fatal foi de 13,1% para o grupo clínico e de 2,5% para o grupo cirúrgico. Em um relatório subsequente, foram reportados resultados de pacientes com AVC ipsilateral sintomático leve (30%-49%) e moderado (50%-69%). O risco de AVC ipsilateral no período de cinco anos em pacientes com estenose

moderada foi de 22,2% para o grupo clínico e de 15,7% para o grupo cirúrgico. Para pacientes com estenose leve, o risco de derrame ipsilateral foi equivalente para os grupos clínico e cirúrgico. O resultado do NASCET mostrou que pacientes sintomáticos com estenose grave (70%-99%) tiveram benefício substancial com a intervenção cirúrgica em um breve período de menos de dois anos. Os resultados também favoreceram a cirurgia em pacientes sintomáticos com 50%-69% de estenose. Devemos observar que a melhor terapia clínica no período do estudo NASCET não incluía clopidogrel (Plavix) ou estatinas anticolesterol, sendo que ambos já demonstraram diminuir o risco de AVC.

EAC também tem se mostrado eficaz em pacientes assintomáticos. O Asymptomatic Carotic Atherosclerosis Study (ACAS) randomizou pacientes assintomáticos com 60%-99% de estenose para o melhor tratamento médico ou EAC. O risco de AVC ipsilateral no período de cinco anos e de qualquer derrame perioperatório ou morte foi de 11% para o grupo clínico e 5,1% para o grupo cirúrgico. O índice de complicação perioperatória foi baixo, 2,3%, com aproximadamente 50% do risco associado a arteriografia pré-operatória obrigatória para pacientes randomizados para EAC. Portanto, o índice real de complicação cirúrgica foi apenas de 1,5%. O maior estudo foi o Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), com igual randomização de 3.120 pacientes para EAC ou tratamento médico. Os resultados foram similares, com risco de AVC em cinco anos de 11,8% no grupo clínico e de 5,4% para o grupo cirúrgico. A complicação perioperatória também foi baixa, 3,1%.

Os resultados dos estudos de referência de EAC confirmaram que a cirurgia proporciona melhor proteção contra AVC ipsilateral em pacientes com doença sintomática ou assintomática. O Stroke Council of the American Heart Association convocou uma conferência de consenso sobre as indicações para EAC. A recomendação reconheceu quatro categorias: (1) comprovada — a indicação mais forte, geralmente apoiada por resultados de ensaios prospectivos, randomizados; (2) aceitável, mas não comprovada — boa indicação para cirurgia apoiada por dados promissores, mas não cientificamente precisos; (3) incerta — dados insuficientes para definir a proporção risco-benefício; e (4) comprovadamente inadequada — dados atuais adequados para mostrar que o risco de cirurgia sobrepõe qualquer benefício. As recomendações são também classificadas para pacientes com doença da carótida sintomática ou assintomática.

Para pacientes sintomáticos com bom risco cirúrgico tratados por cirurgião, com índice de morbidade e mortalidade cirúrgica inferior a 6%, as indicações para EAC são as seguintes:

Indicações Comprovadas

- Um ou mais AIT nos últimos seis meses e estenose da carótida ≥70%
- AVC leve com estenose da carótida ≥70%

Indicações Aceitáveis, mas não Comprovadas

- AIT nos últimos seis meses e estenose de 50%-69%
- AVC progressivo e estenose ≥70%
- AVC leve ou moderado nos últimos seis meses e estenose de 50%-69%
- Endarterectomia ipsilateral da carótida a AITs e estenose ≥70%, combinados com revascularização coronariana necessária

Indicações Incertas

- AITs com estenose ≤50%
- AVC leve com estenose ≤50%
- Trombose da carótida aguda sintomática

Indicações Comprovadamente Inadequadas

- AVC moderado com estenose ≤50% não utilizando aspirina
- Um AIT, estenose ≤50% não utilizando aspirina
- Pacientes de alto risco com múltiplos AITs, estenose ≤50%, não utilizando aspirina
- Pacientes de alto risco, AVC leve ou moderado, estenose ≤50%, não utilizando aspirina
- Sintomas isquêmicos globais com estenose ≤50%
- Dissecção da carótida interna aguda, assintomática, utilizando heparina

Para pacientes assintomáticos com bom risco cirúrgico tratados por cirurgião que tenha índices de morbidade e mortalidade cirúrgica inferiores a 3%, as indicações para EAC são as seguintes:

- Indicações comprovadas: estenose ≥60%
- Indicações aceitáveis, mas não comprovadas: nenhuma definida
- Indicações incertas: pacientes de alto risco cirúrgico ou cirurgião com índice de morbidade-mortalidade

maior que 3%, operação combinada carótida-coronária ou lesões ulcerativas não estenóticas
- Indicações comprovadamente inadequadas: cirurgias com índice combinado de morbidade-mortalidade por AVC ≥5%

Técnica

Veja a Figura 63-29. O paciente é colocado em posição supina com apoio para os ombros, com o pescoço estendido e a cabeça voltada para o lado contralateral. Faz-se uma incisão longitudinal paralelamente e ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastoide. Alternativamente, uma incisão oblíqua pode ser feita ao longo das linhas da pele do pescoço. A incisão longitudinal pode proporcionar exposição melhor, ao passo que a incisão oblíqua pode resultar em cicatriz mais estética. Com a exposição longitudinal, a incisão pode ser estendida proximalmente até o manúbrio esternal ou distalmente ao processo mastoide para exposição da carótida comum proximal ou da ACI distal, respectivamente. O platisma é seccionado. O músculo esternocleidomastóideo é mobilizado para longe da bainha carotídea e afastado posteriormente. A veia jugular interna pode ser exposta ao longo da borda anterior até que a grande veia facial comum seja identificada. A veia facial comum é seccionada e ligada; a bifurcação carotídea geralmente é localizada embaixo da veia facial. A veia jugular pode ser mobilizada lateralmente para proporcionar exposição à bifurcação carotídea. O nervo vago (X par craniano) é encontrado posterolateralmente à artéria carótida comum (ACC) na bainha carotídea. Portanto, a dissecção da ACC é realizada anteriormente para evitar lesão no nervo. Entretanto, deve-se ter cuidado para identificar o curso anterior anômalo ocasional do nervo vago e a presença do nervo laríngeo não recorrente raro que emerge diretamente do vago para inervar a corda vocal. O nervo laríngeo não recorrente geralmente corre do lado direito do pescoço.

FIGURA 63-29 **A,** Paciente sendo preparado para endarterectomia da carótida com monitoramento com Doppler transcraniano intraoperatório. **B,** Exposição da carótida com o nervo hipoglosso no topo da incisão. **C,** Placa da carótida com componentes calcificados e componentes friáveis.

A dissecção meticulosa da artéria carótida é necessária para evitar a embolização. A mobilização do bulbo carotídeo deve ser mínima; a dissecção inicial deve ser limitada ao segmento normal da ACI e da ACE distal ao segmento enfermo e da ACC proximal ao segmento enfermo. Durante a mobilização da ACI superiormente, o nervo hipoglosso (XII par craniano) precisa ser identificado e protegido. A dissecção perto da bifurcação carotídea e do corpo carotídeo pode causar bradicardia reflexa e hipotensão. Isso pode ser evitado com a injeção de lidocaína a 1% no corpo carotídeo.

Ocasionalmente, pode haver pacientes com bifurcação carotídea alta ou extensa lesão, e a exposição máxima da ACI pode ser necessária. Há diversas técnicas que podem ser usadas para proporcionar essa exposição. A incisão da pele é primeiramente estendida até a parte superior do processo mastoide, e o músculo esternocleidomastoide é mobilizado até sua inserção tendinosa no processo mastoide. Nesse nível de dissecção, o nervo espinal acessório (XI par craniano) é identificado e protegido. Exposição adicional da ACI pode ser obtida com a divisão do ventre posterior do músculo digástrico. Se maior exposição da

ACI superiormente é necessária, o processo estiloide pode ser cortado transversalmente, e a mandíbula deslocada anteriormente. Nesse nível de dissecção, o nervo glossofaríngeo (IX par craniano) cruza a ACI perto da base do crânio. Lesão nesse nervo pode ser evitada dissecando-se perto da superfície anterior dessa artéria. Ao afastar a incisão superiormente, também se deve ter cuidado para evitar outras lesões aos nervos. Pode haver lesão de compressão temporária no nervo grande auricular lateralmente e do ramo mandibular marginal do nervo facial medialmente.

Quando as artérias carótidas estiverem completamente expostas, Silastic (*vessel loop*) ou fita cardíaca é colocada em torno das artérias, e heparina é administrada para completar a anticoagulação. Para evitar embolização, a ACI é clampeada primeiro, seguida por controle da ACC e ACE. A ACC é aberta, e uma arteriotomia longitudinal é estendida através da placa para dentro da ACI normal distalmente. Se um *shunt* precisar ser usado, deve ser inserido nesse momento. A decisão sobre colocar ou não o *shunt* pode ser feita usando eletroencefalografia ou critérios da pressão de refluxo. Usando critérios da pressão de refluxo, um transdutor de pressão arterial é instalado. Uma agulha calibre 22G inclinada em ângulo de 45° é cuidadosamente inserida na ACC, com a agulha distal no lúmen da ACI. A pressão da ACI é medida com a ACE e a ACC clampeadas. Se a pressão de refluxo é 65 mm Hg ou mais, há adequada circulação colateral cerebral, e um *shunt* pode ser dispensado. Métodos alternativos de avaliação do fluxo sanguíneo cerebral incluem checagens neurológicas intermitentes no paciente acordado submetido a EAC com anestesia local, eco Doppler transcraniano ou monitoramento eletroencefalográfico do paciente que está sendo submetido a EAC sob anestesia geral.

A endarterectomia é iniciada na ACC. O plano ideal para endarterectomia é o plano entre as camadas mediais, interna e externa. Isso resulta na remoção da íntima, da placa e de uma porção da média. A parede arterial remanescente, assim, consiste na adventícia e média residual. A placa é seccionada proximalmente na ACC, e a endarterectomia é estendida distalmente até o bulbo carotídeo. A alça de Silastic ou fita cardíaca em torno da ACE é afrouxada, e a endarterectomia da ACE é realizada por simples eversão. A remoção da placa é continuada distalmente na ACI. Endarterectomia da ACI distal é limitada à sua transição para a íntima distal normal. Se a placa distal não pode ser removida, a íntima residual é cortada transversalmente de maneira precisa e mantida no local usando suturas contínuas. Após a conclusão da endarterectomia, a parede residual é copiosamente irrigada com solução salina heparinizada e todos os fragmentos restantes ou fibras de camada média são removidos para prevenir embolização. ACI, ACE e ACC são liberadas para permitir refluxo.

A arteriotomia é fechada usando um remendo. Há evidência que mostra que a angioplastia com remendo tem resultados melhores, com risco reduzido de reestenose, especialmente em pacientes mulheres, pacientes com ACIs pequenas e pacientes que continuam a fumar. Quando a arteriotomia é finalizada, o fluxo é restabelecido primeiramente para a ACE com liberação das pinças vasculares (clampes) da ACE e da ACC. Após vários batimentos cardíacos para eventuais resíduos fluírem para a ACE, o fluxo é restabelecido para dentro da ACI.

A heparina pode ser revertida com a administração de protamina.

Cuidados Pós-operatórios

Na finalização da endarterectomia, um exame neurológico completo dos pacientes é realizado na sala de cirurgia. Se nenhum déficit for encontrado, o paciente é transferido para a sala de recuperação. Os pacientes são monitorados atentamente durante o período pós-operatório. Embora fossem rotineiramente cuidados na unidade de terapia intensiva, a maioria dos pacientes agora pode ser transferida para um quarto comum, se estiverem neurologicamente intactos e hemodinamicamente normais na unidade de terapia pós-anestesia. Geralmente, os pacientes são liberados com segurança no dia seguinte. Fatores importantes a serem monitorados são o estado neurológico do paciente, a pressão arterial e a incisão para avaliar o hematoma.

Se, na conclusão do procedimento, houver déficit neurológico, a perviedade da ACI é avaliada com ecocolor Doppler. Retalho de íntima ou oclusão da ACI no Doppler requer reoperação imediata. Se a ACI estiver patente, uma arteriografia é realizada para detectar possíveis coágulos ou defeitos. Toda lesão é tratada com nova operação. Se não houver nenhuma lesão na arteriografia, o paciente é tratado conservadoramente com anticoagulação, agentes antiplaquetários ou ambos. Entretanto, se o paciente continuar a ter repetidos ou piores eventos neurológicos, nova cirurgia imediata pode ser necessária.

O monitoramento e o controle da pressão arterial durante o período pós-operatório é de suprema importância para prevenir AVC. Imediatamente após a endarterectomia da carótida, 20% dos pacientes podem ter hipertensão significativa e 30% podem ter hipotensão. Até 9% desses pacientes apresentaram deficiências neurológicas, mas não havia nenhuma morbidade neurológica em pacientes normotensos.

Além disso, a flutuação da pressão arterial tem efeitos adversos na função miocárdica. A pressão arterial sistólica deve ser mantida abaixo de 140 mm Hg para pacientes normotensos e abaixo de 160 mm Hg para pacientes cronicamente hipertensos. A pressão diastólica é mantida abaixo de 100 mm Hg. A hipertensão deve ser tratada imediatamente; para isso pode ser usado nitroprussiato de sódio. A hipotensão é tratada inicialmente com fluido para corrigir a deficiência do volume; se não reagir, vasoconstritores podem ser iniciados.

O uso de terapia antiplaquetária e de anticoagulação com heparina intraoperatória pode causar hematoma da ferida operatória após a endarterectomia. A incidência de nova cirurgia para drenagem do hematoma é inferior a 1%. Geralmente, há marejamento difuso da ferida operatória, em vez de sangramento da linha de sutura. Um grande hematoma pode causar compressão na ACI e nos nervos cranianos adjacentes, e infecção da ferida operatória. Se houver comprometimento da respiração, a incisão deve ser aberta no quarto do paciente para drenagem do hematoma. A incidência pode ser diminuída com o uso rotineiro de um dreno de Silastic.

Não é incomum que os pacientes se queixem de cefaleia após endarterectomia da carótida; eles podem se queixar desses sintomas em aproximadamente 3-5 dias após a cirurgia. Isso provavelmente é causado pela síndrome de reperfusão por disfunção na autorregulação da circulação cerebral, quando o fluxo sanguíneo é restaurado após a endarterectomia. Geralmente isso é limitado e desaparece espontaneamente. Todavia, se houver deficiência neurológica, deve ser feita uma tomografia computadorizada.

Complicações

Acidente vascular cerebral é a complicação mais temida da endarterectomia da carótida; ocorre em 1%-3% dos pacientes, dependendo da indicação para a cirurgia. As causas incluem embolização a partir de uma placa friável ou ulcerada durante a dissecção da carótida, perfusão cerebral inadequada durante a endarterectomia, trombose de um remendo ou erro técnico e síndrome de reperfusão. A maioria dos baixos índices relatados de AVC é de centros especializados, e um índice mais realístico da complicação a partir dos dados da comunidade sobre AVC para morbidade e mortalidade combinadas varia de 6%-20%. O Comitê de AVC da Associação Americana de Cardiologia estabeleceu padrões para limites superiores aceitáveis de AVC e morte como condição para indicações de endarterectomia. Para pacientes com doença da carótida assintomática, a morbidade e a mortalidade combinadas de AVC de pacientes submetidos a cirurgia não deve ser mais de 3%; para AIT, 5%; para pacientes com histórico de AVC anterior, 7%; e para estenose recorrente da carótida, 10%.

Lesões nos nervos cranianos podem causar morbidade pós-operatória. A incidência observada é de aproximadamente 16%; a incidência aumenta para 39% se outra avaliação for feita por um fonoaudiólogo. Apenas 60% desses pacientes são sintomáticos, e a maioria desses sintomas é temporária. Depois de seis meses, a incidência estava entre 1%-4%. Disfunção dos nervos laríngeo superior e laríngeo recorrente é a lesão do nervo craniano mais comumente observada. Isso provavelmente é causado por lesão por retração da ferida operatória produzida por afastadores ou trauma direto dos mesmos durante a cirurgia, o que pode levar a paralisia da corda vocal na posição paramediana, resultando em rouquidão e perda do mecanismo eficaz de tosse. Lesões unilaterais podem ser assintomáticas, mas causar obstrução da via aérea, se houver lesão bilateral. Se for planejada endarterectomia da carótida bilateral em duas etapas, a visualização direta de rotina da corda vocal por laringoscopia é recomendada após a primeira endarterectomia. A cirurgia em etapas é adiada, se houver paralisia da corda. Afastadores também podem causar lesão no nervo hipoglosso durante exposição superior para bifurcação alta da carótida. Isso se manifesta por desvio da língua para o lado ipsilateral, mas pode ocasionalmente causar comprometimento da fala e problema de mastigação.

Angioplastia da Carótida com *Stent*

Muitos estudos randomizados mostraram que a endarterectomia da carótida é eficaz na prevenção de AVC em pacientes sintomáticos e assintomáticos com estenose da carótida interna. Tem sido aceito que a EAC é o padrão de excelência de tratamento para esses pacientes. Entretanto, ainda há um grupo de pacientes que foi identificado como de alto risco para EAC. Angioplastia da carótida com *stent* (ACS) tem surgido como alternativa segura e eficaz para EAC para pacientes com indicações de intervenção na carótida. Na última década, a ACS tem experimentado rápida evolução em técnica e tecnologia com a introdução de *stents* de nitinol autoexpansíveis, sistemas de entrega de baixo perfil e dispositivos de proteção embólica (DPE).

Estudos iniciais em um único centro, realizados entre 1990 e 1999, mostraram índices significativamente maiores de AVC e morte para ACS que para EAC em resultados de 30 dias para

pacientes sintomáticos. O risco de AVC importante ou morte era de 3,9% após ACS e 2,2% após EAC, e o risco de qualquer AVC ou morte foi de 7,8% para ACS e 4% para EAC. Durante esses estudos, a maioria dos procedimentos de ACS foi realizada sem DPE. Quando estudos iniciais foram concebidos para randomizar pacientes entre ACS e EAC, muitos tiveram de ser encerrados prematuramente por causa dos resultados inferiores com ACS. Esses estudos mostraram que pacientes com ACS não protegida, sem DPE, tinham índice maior de AVC que pacientes com EAC e ACS protegida, e que a ACS não protegida não era equivalente à EAC. O estudo Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) foi o primeiro estudo randomizado a mostrar os benefícios de usar DPE em ACS e que ACS protegida não era inferior à EAC em pacientes de alto risco. Mais recentemente, em 2010, foram publicados resultados preliminares do estudo Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial (CRES). Esse foi o primeiro ensaio clínico multicêntrico prospectivo, randomizado, financiado pelos National Institutes of Health para comparar a segurança e eficácia de ACS e EAC em pacientes sintomáticos e assintomáticos. Os parâmetros preliminares foram todos os AVC clínicos, infartos do miocárdio ou morte e qualquer AVC ipsilateral durante todo o período de acompanhamento. Havia 2.502 pacientes (assintomáticos, 47%; sintomáticos, 53%), com período de acompanhamento médio de 2,5 anos. Em relação ao parâmetro composto primário, não havia nenhuma diferença entre ACS e EAC (7,2% para ACS *versus* 6,8% para EAC; $P = 0,51$). Havia diferença estatisticamente significativa no índice de AVC de 30 dias, 4,1% para ACS e 2,3% para EAC. O risco de infarto do miocárdio foi significativamente menor para ACS, 1,1%, comparado com EAC, 2,3%. No acompanhamento médio de 2,5 anos, não houve nenhuma diferença na incidência de AVC entre ACS e EAC.

Os dados mais recentes do CREST mostraram resultados compostos similares entre os dois procedimentos, que levaram os pesquisadores a concluir que tanto ACS como EAC tinham resultados compostos similares, com diferenças em AVC perioperatório e infarto do miocárdio. É provável que futuramente haja mais demanda do público por essa modalidade menos invasiva de tratamento na estenose de carótida de alto grau. É digno de nota que a angioplastia da carótida e os procedimentos de implante de *stents* realizados na segunda metade do período de 10 anos do estudo tiveram incidência significativamente menor de complicações em comparação com os procedimentos de ACS realizados durante a primeira metade do estudo. Esses achados indicam melhoras no desenho do dispositivo e experiência do operador com o tempo e sugerem que resultados futuros podem continuar a melhorar com essa técnica.

Indicações e Contraindicações

A ACS atualmente é indicada para pacientes de alto risco sintomáticos. Indicações para pacientes sintomáticos com alto grau de estenose da carótida foram delineadas na conferência de consenso do Comitê de AVC da Associação Americana de Cardiologia (ver anteriormente). No momento desta edição, os Centers for Medicine and Medicaid Services (seguro-saúde norte-americano) continuam a negar a cobertura para procedimentos de angioplastia de carótida com *stents* para pacientes assintomáticos, assim como para pacientes sintomáticos, que são considerados candidatos de bom risco para EAC.

Há um grupo de pacientes considerados de alto risco para EAC cirúrgica aberta. Eles podem ser agrupados em duas categorias principais: pacientes com problemas anatômicos ou fisiológicos. Problemas anatômicos de alto risco incluem os seguintes: (1) reestenose após EAC anterior causada por associação com maior risco de lesão do nervo craniano; (2) pescoço "hostil" decorrente de radiação anterior do pescoço, dissecção radial do pescoço, traqueostomia permanente ou pescoço congelado; (3) lesões altas ou baixas acima de C2 ou abaixo da clavícula, respectivamente; e (4) outras lesões da carótida, incluindo lesões concomitantes na mesma carótida e doença da ACI contralateral de alto grau. Problemas fisiológicos de alto risco incluem os seguintes: (1) angina ou insuficiência cardíaca congestiva de classe III ou IV; (2) doença pulmonar obstrutiva crônica severa (volume expiratório forçado ≤1 ou necessidade de oxigênio doméstico); e (3) doença cardíaca que necessite de cirurgia cardíaca aberta em quatro semanas.

Contraindicações para ACS incluem acotovelamento e enovelamento da carótida comum ou interna e calcificação excessiva da doença carotídea. A dificuldade de acesso devido a doença ilíaca e um arco aórtico tortuoso e calcificado ou estenoses da carótida comum associadas podem também contribuir para dificultar o implante de *stents*.

Técnica

Acesso à Artéria Carótida e Posicionamento da Bainha-guia

Assim como na EAC, os pacientes são tratados com anti-hipertensivos, estatinas e interrupção do fumo.

Os pacientes que não estão utilizando clopidogrel recebem dose inicial de 600 mg e depois são mantidos com 75 mg diários por via oral. O acesso à artéria femoral comum retrógrada é geralmente a primeira opção. O acesso braquial é usado apenas em algumas circunstâncias, como doença oclusiva aortoilíaca grave. O paciente é anticoagulado com um *bólus* de heparina IV (≈100 U/kg) após colocação inicial da bainha. Na maioria dos casos, a arteriografia diagnóstica e a intervenção são realizadas em momentos separados. Uma aortografia diagnóstica do arco com arteriografia cerebral extracraniana e bilateral dos quatro vasos é realizada inicialmente para avaliação da doença da carótida, circulação cerebral e planejamento do procedimento. O aortografia é realizada com cateter rabo de porco na aorta ascendente e o intensificador de imagem em angulação oblíqua anterior esquerda. As artérias carótidas comuns bilaterais são então cateterizadas para arteriografia da ACI e circulação cerebral. As artérias subclávias são cateterizadas para a avaliação das artérias vertebrais. Após a arteriografia diagnóstica, o paciente é liberado no mesmo dia.

Para pacientes que requerem tratamento, a intervenção é realizada posteriormente. Com base na arteriografia diagnóstica, cateteres e bainhas com curvaturas apropriadas são escolhidos. Para limitar o volume de contraste, uma cateterização seletiva pode ser feita orientada pela aortografia prévia do arco aórtico. As carótidas comuns podem ser acessadas simplesmente com um cateter angulado (p. ex., Glidecath). Entretanto, alguns vão requerer um cateter de curvatura mais complexa, como cobra, bastão de pastor ou de Simmons. Angiografia da carótida seletiva é então realizada com injeções manuais de contraste feitas cuidadosamente. Um fio-guia de 0,035 polegada (p. ex., Glidewire) é posicionado na ACE cateterizada por um cateter angulado. Uma angiografia é realizada para confirmar a localização da ACE. Um fio rígido é então colocado nessa artéria substituindo o Glidewire antes ali colocado. O cateter e a bainha femoral são removidos, deixando o fio-guia rígido em posição. Sobre esse fio-guia rígido é introduzida uma bainha longa de 6 Fr. A ponta da bainha é avançada para a carótida comum distal. O fio rígido é removido do paciente.

Colocação do Dispositivo de Proteção Embólica

Com a bainha longa próxima do bulbo carotídeo, uma angiografia com injeção manual cuidadosa é obtida para determinar a anatomia da lesão e localização da ACI. O fio com o DPE é introduzido através da lesão e para dentro da ACI distal, posicionado imediatamente antes do segmento petroso horizontal. O DPE é instalado. O fluxo através do DPE e sua justaposição à parede são avaliados.

Implante de Stent na Carótida

Uma angiogiografia é então realizada, marcando a localização da lesão carotídea. O *stent* é avançado cuidadosamente através da lesão e é liberado da ACI para a ACC, cobrindo a origem da ACE (Fig. 63-30). Angioplastia de pré-colocação de *stents* não é rotineiramente realizada, a menos que necessária para criar um diâmetro propício ao posicionamento do *stent* em lesões pré-oclusivas. O *stent* de nitinol autoexpansivo tem tipicamente 8-10 mm de diâmetro por 30 mm de comprimento. Ele é dimensionado pela porção maior do vaso, geralmente a ACC distal. Um *stent de diâmetro menor*, que não se ajusta à parede da carótida comum, pode tornar-se um ninho para a formação de trombos. Os *stents* atuais são feitos para serem usados em sistemas de entrega de baixo perfil e de troca rápida.

FIGURA 63-30 Stent na carótida. **A,** Estenose severa da ACI. **B,** Fluxo melhorado após colocação de *stent* na ACI.

Angioplastia da Carótida

Após a colocação do *stent*, a angioplastia pós-*stent* é realizada. O paciente recebe 0,5 mg de atropina por via intravenosa imediatamente antes da angioplastia para inibir o efeito de pressão do balão sobre o bulbo carotídeo. Um balão de angioplastia é introduzido sobre o fio-guia de 0,014 polegada e posicionado na lesão com o centro do balão no centro dela, já contendo o *stent* através da lesão. O diâmetro do balão deve se aproximar do tamanho da artéria carótida interna normal nativa além da estenose, não um segmento com dilatação pós-estenótica. Habitualmente, a angioplastia inicial é realizada com balão semicomplacente de 5 mm. O balão é inflado lentamente até a justaposição ser obtida e então é esvaziado devagar. O Doppler transcraniano pode ser usado para monitorar resíduos embólicos. A experiência com esse procedimento tem mostrado que maior número de êmbolos é liberado com o esvaziamento do balão.

Angiograifia de Conclusão

Antes da remoção do fio-guia e da bainha, uma angiografia de conclusão é obtida para confirmar a resolução adequada da lesão da carótida e para avaliar o fluxo através da ACI. O espasmo da ACI distal em relação ao *stent* pode ser tratado com vasodilatadores, como nitroglicerina ou papaverina. Entretanto, a maioria dos espasmos desaparece com a remoção do DPE. Quando o DPE é removido, outra angiografia é realizada para confirmar a normalização do lúmen do vaso e do fluxo. Um dispositivo de selamento é então usado para fechar a arteriotomia. Se o paciente apresentar alterações neurológicas, é feita uma angiografia cerebral, que é comparada com angiografias diagnósticas prévias. A não visualização das artérias cerebrais após o implante do *stent*, mas que estavam presentes na angiografia pré-implante do *mesmo*, em um angiograma diagnóstico, indica evento embólico, e uma intervenção deve ser feita (Fig. 63-31).

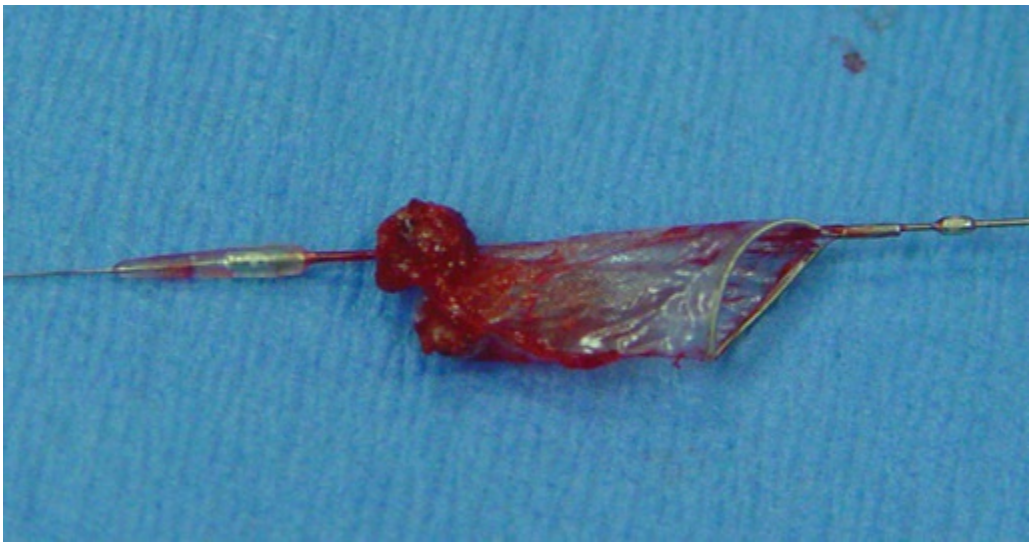


FIGURA 63-31 Dispositivo de proteção embólica; filtro com trombo agudo.

Déficits neurológicos que ocorrem em função do implante de *stents* não são os mesmos que os que ocorrem com cirurgia da carótida.[117] Em vez de um evento intraprocedimento imediato, número substancial de eventos periprocedimento que ocorrem com ACS acontece horas ou dias depois do procedimento. Em um estudo, 26% dos eventos neurológicos periprocedimento ocorreram mais de um dia (e até 14 dias) após o procedimento e após a alta do paciente.[118] Em outro estudo, 71% dos déficits neurológicos periprocedimento (10 de 14) após o implante de *stents* na carótida de 111 pacientes ocorreram após o procedimento ser completado, em vez de ocorrerem durante sua execução.[119] Isso apresenta desafios logísticos, se a trombólise intracraniana um dia se tornar o método-padrão para tratar desse problema, porque geralmente ele ocorre após os cateteres e dispositivos de acesso intra-arterial serem removidos; em alguns casos, o paciente pode já ter sido liberado. O paciente teria de retornar e ser tratado no momento adequado. O local onde o *stent* carotídeo foi implantado deve necessitar de instrumentação repetida (cruzando com fios-guias e cateteres), com o risco inerente de embolização adicional.

Conclusões

O ensaio CREST demonstrou significativa curva de aprendizado com ACS. Na angioplastia da carótida com *stent*, a seleção dos pacientes é a chave para o sucesso inicial. Os pacientes que são bons candidatos à colocação de *stents* por apresentarem muitas comorbidades podem nem sempre ter a anatomia favorável para angioplastia com *stents* e provavelmente terão risco elevado de complicações periprocedimentos, até em procedimento percutâneo. Alguns pacientes com anatomia complexa, mas que, exceto isso, são bons candidatos para ACS, podem ter de ser tratados por meios alternativos, se detectados no início do desenvolvimento do programa, enquanto o médico está acumulando experiência. Os melhores candidatos iniciais para ACS são pacientes com estenose recorrente focal. A realização de ACS requer excelentes imagens; o procedimento é facilitado pelo uso de mesa radiotransparente móvel. Equipamento específico e materiais para arteriografia da carótida, angioplastia com balão e implante de *stents* diferem um pouco dos utilizados em outros territórios vasculares. Os componentes para intervenção na carótida devem ser determinados, compreendidos, solicitados e reunidos antes da intervenção. Há consenso crescente de que a ACS pode ser um tratamento alternativo eficaz para estenose severa carótida que evita a morbidade e a mortalidade do tratamento cirúrgico aberto. Fora dos ensaios clínicos, atualmente é indicada para pacientes sintomáticos de alto risco. Com os resultados do CREST recentemente publicados, é provável que as indicações aprovadas sejam expandidas para incluir pacientes de risco normal e de alto risco, sintomáticos e assintomáticos. Cirurgiões vasculares tradicionalmente têm assumido um papel de liderança no tratamento da doença da carótida. Se vamos continuar a proporcionar a nossos pacientes grande gama de alternativas terapêuticas, é imperativo que desenvolvamos as habilidades necessárias para realizar angioplastias da carótida e procedimentos de implantes de *stents* seguros e eficazes, mantendo, ao mesmo tempo, nossa capacidade em cirurgias abertas de endarterectomia da carótida. Maior investigação

científica rigorosa nos permitirá elucidar as sutis características dos pacientes e suas lesões que podem nos deixar mais bem informados para fazer nossas recomendações para uma dessas duas opções concorrentes de tratamento da estenose carotídea.

Acesso para diálise

Diretrizes de Iniciativa de Qualidade de Resultados de Diálise (DIQRD)

Três tipos de acesso são comumente realizados para hemodiálise: (1) fístula autógena (FA); (2) enxerto em ponte protético (EPP); e (3) cateter venoso central. O acesso ideal proporciona fluxo suficiente para diálise eficaz, é facilmente puncionável, tem longa vida e baixo índice de complicação.

Diretrizes de Iniciativa de Qualidade de Resultado de Diálise

Atualmente, fístulas autógenas são preferidas aos enxertos protéticos e cateteres venosos centrais por causa de seus índices mais altos de patência e menor frequência de estenose, trombose e infecção.[134,135] Anteriormente, o ducto protético era geralmente utilizado para o acesso da hemodiálise inicial. A justificativa para a preferência por enxertos protéticos incluía a facilidade técnica do procedimento, evitando tempos de maturação prolongada, a facilidade de punção, diferenças de reembolso e descrédito na superioridade de fístulas autógenas.[136] A relutância em realizar fístulas nativas também foi estimulada pela grande variedade de índices relatados de patência e maturação para acesso funcional com fístulas arteriovenosas diretas de incisão única tradicionais, como a fístula radiocefálica no punho. Índices de maturação de fístulas arteriovenosas variam de 25%-90%[123,137-139]

O U.S. Renal Data System (USRDS), que acumula e examina dados dos centros de diálise do país, relatou em 1995 que a frequência de construção de FA nativa nos Estados Unidos era inferior a 30% dos procedimentos de acesso totais realizados, com algumas regiões tendo índices de 10%.[121] Em 1996, o DOQI Vascular Access Work Group reuniu-se por solicitação da National Kidney Foundation para examinar todos os aspectos das questões atuais clínicas e cirúrgicas associadas à hemodiálise e publicou um conjunto de orientações práticas.

Para atingir as metas recomendadas pelas DOQI, os cirurgiões devem aumentar seus índices de fístulas arteriovenosas autógenas para pelo menos 50% da construção de todos os acessos permanentes da hemodiálise. Um objetivo importante do DOQI é ter uma prevalência de fístulas autógenas em 40% de todos os pacientes de hemodiálise.

Nomenclatura

Em 2002, o Committee on Reporting Standards for Arterio-Venous Accesses da Society for Vascular Surgery e a American Association for Vascular Surgery publicou definições padronizadas relacionadas com procedimentos de acesso arteriovenoso e recomendou informes padronizados para patência e complicações.[145] *Autógena* refere-se à veia nativa. Um acesso AV autógeno é um acesso criado por uma conexão entre uma artéria e uma veia, e a veia serve como local de acesso para introdução da agulha. Uma transposição é um acesso realizado com veia transposta. A porção periférica da veia é movida de sua posição original, geralmente através de um túnel subcutâneo superficial e conectado à artéria. O segmento venoso mais central em um acesso transposto é deixado em sua posição anatômica. Ao contrário, o termo *deslocado* é usado para descrever acesso construído a partir de um segmento da veia que foi completamente mobilizado, desconectado proximal e distalmente, e colocado em um local remoto de sua origem. A nomenclatura recomendada para os procedimentos de transposição autógena pode ser encontrada na Tabela 63-9.

Tabela 63-9

Nomenclatura Recomendada para Procedimentos de Acesso de Transposição

NOMENCLATURA RECOMENDADA	NOMENCLATURA TRADICIONAL
Antebraço	
Transposição autógena radial-basílica do antebraço	Transposição venosa superficial no antebraço, veia basílica até artéria radial
Transposição autógena ulnar-basílica do antebraço	Transposição venosa superficial no antebraço, veia basílica até artéria ulnar
Transposição autógena radial-cefálica do antebraço	Transposição venosa superficial no antebraço, veia cefálica até artéria radial
Transposição autógena braquial-cefálica do antebraço	Transposição venosa superficial no antebraço, veia cefálica até artéria braquial
Braço superior	
Transposição autógena braquial-basílica do braço	Transposição da veia basílica
Extremidade inferior	
Transposição autógena da safena magna-femoral com acesso espiralado	Veia safena magna terminolateral na artéria femoral para fistula

Adaptada de Sidawy AN, Gray R, Besarab A: Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. J Vasc Surg 35:603– 810, 2002.

As descrições de configuração fornecem informações sobre a conexão anastomótica e o curso do conduto venoso. Um acesso tem uma configuração direta ou indireta. Um acesso direto descreve a conexão entre artéria nativa e veia, e envolve configurações como anastomoses terminolateral, laterolateral e terminoterminal.[145] Em acesso indireto, um enxerto autógeno ou protético é interposto entre artéria nativa e veia. Descrições adicionais podem ser utilizadas, como transposto, deslocado, reto e espiralado.

Patência primária refere-se ao intervalo do momento da colocação do acesso até nova intervenção para acessar a trombose ou detectar a oclusão para manter ou restabelecer a patência. *Patência primária assistida* refere-se ao intervalo do momento da colocação do acesso até o acesso à trombose ou o momento da detecção da oclusão, incluindo intervenções para manter um acesso patente. *Patência secundária* refere-se ao intervalo do momento da colocação do acesso até o abandono do acesso ou trombose ou o momento de restabelecimanto da patência, incluindo intervenções para restabelecer a função em um acesso com trombose.[145]

Sistema Venoso Superficial da Extremidade Superior

A compreensão da anatomia venosa da extremidade superior é essencial para o planejamento de acesso permanente para hemodiálise. Embora haja similaridade anatômica entre os pacientes, que representa o ponto de partida para inspeção, variações anatômicas, estenoses e oclusões venosas segmentares de intervenções médicas ou cirúrgicas anteriores são importantes para identificar a avaliação abrangente pré-operatória.

Veia Cefálica

A veia cefálica se origina das veias que drenam a região dorsal da mão e ascende em torno da borda radial do antebraço. Na região proximal da superfície volar do antebraço, origina-se a veia cubital mediana. A veia se comunica com as veias profundas no antebraço e então cruza a fossa antecubital para unir-se à veia basílica. Quando cruza o cotovelo, a veia cefálica se encontra em um canal anatômico entre os músculos braquiorradial e bíceps. A veia cefálica percorre trajeto superficial até o nervo musculocutâneo quando ascende em um canal ao longo da borda lateral do músculo bíceps. No terço superior do braço, a veia cefálica passa entre os músculos peitoral maior e o deltoide, cruza a artéria axilar e desemboca na veia axilar logo abaixo da clavícula. A veia cefálica acessória nasce no lado ulnar do dorso da mão ou na face posterior do antebraço e geralmente desemboca na veia cefálica abaixo do cotovelo.

Veia Basílica

A veia basílica origina-se na borda ulnar do dorso da mão e percorre o espaço subcutâneo subindo no lado ulnar do antebraço e mudando da superfície posterodistalmente para uma orientação mais anterior abaixo do cotovelo. A veia antecubital mediana une-se à veia basílica na fossa antecubital e então ascende pelo

canal entre o músculo bíceps e o músculo pronador redondo para cruzar a artéria braquial. Nessa região, a veia é cruzada anterior e posteriormente por ramos do nervo cutâneo mediano. À medida que cruza proximalmente ao longo da borda medial do músculo bíceps, a veia basílica desce abaixo da fáscia profunda para percorrer paralelamente a artéria e a veia braquial. A junção das veias basílica e braquial na axila forma a veia axilar.

Veia Antebraquial Mediana

A veia antebraquial mediana drena a superfície palmar da mão e está localizada no lado ulnar do antebraço anterior. No antebraço proximal, ela se une à veia basílica ou veia antecubital mediana.

Avaliação Inicial para Acesso Novo

O primeiro passo para estabelecer o acesso para hemodiálise é selecionar o melhor local disponível, com base no influxo arterial ideal e fluxo venoso, observando a preferência por uma FA a um EPP, antebraço ou braço e extremidade superior não dominante ou dominante. Inspeção visual e exame físico da extremidade superior são realizados, mas pode ser enganoso avaliar certos fatores, especialmente tamanho da veia, qualidade e adequação de fluxo venoso central. Por essa razão, o exame de ecocolor Doppler é utilizado para todos os pacientes.

O exame é iniciado no punho da extremidade superior não dominante, e um torniquete é colocado no meio do antebraço. Após a dilatação das veias superficiais com pressão e massagem sutis, as veias são insonadas com sonda Doppler de 5 ou 7 MHz. Elas são avaliadas quanto a diâmetro, compressibilidade e continuidade com veias proximais. A patência do sistema profundo e a continuidade com veias axilares pérvias e veias subclávias também são verificadas. Estenose ou trombose venosa central impede o uso desse braço.

A veia de maior diâmetro superficial de boa qualidade é mapeada com marcadores cutâneos. Os critérios de adequação para o acesso incluem os seguintes:

1. Procurar uma veia com diâmetro de mais de 2,5 mm para FA e mais de 4,0 mm para EPP.
2. Continuidade com o sistema profundo e central
3. Ausência de estenoses

Quando a anatomia venosa favorável é encontrada, o sistema arterial é avaliado quanto ao diâmetro da artéria-alvo e à perviedade do arco palmar. Medidas de pressão baixa, em comparação com o outro braço ou formas de curvas Doppler anormais indicam estenose arterial proximal e impedem o uso daquele braço para acesso, a menos que o problema seja tratado com sucesso. Esses requisitos básicos são em relação ao:

1. Diâmetro luminal arterial maior que 2,0 mm
2. Ausência de calcificação obstrutiva
3. Perviedade do arco palmar

A avaliação de estenose ou oclusão do fluxo venoso central é parte integrante do exame de ultrassom Doppler. A estenose venosa central geralmente resulta do uso prévio de cateteres centrais, especialmente na veia subclávia.[124]

Se um problema na veia central unilateral é encontrado, a extremidade contralateral se torna a melhor escolha, independentemente da questão da dominância da extremidade. Se existirem problemas na veia central bilateral, mas forem tratáveis com tratamento endovascular, isso deve ser tentado no lado menos comprometido.

Se um subsequente ecocolor Doppler confirmar tratamento efetivo do problema na veia central, esse braço pode ser selecionado para o acesso. Se não, o paciente requer uma solução de acesso complexo não padronizado (ver adiante).

A duração prevista do tratamento dialítico determina o tipo de acesso e o tipo de cateter a ser selecionado.

1. Os pacientes que calculamos necessitar de diálise por menos de três semanas são candidatos a acesso venoso central por cateter para hemodiálise semi-implantável, sem manguito (pequeno envoltório de teflon antibacteriano); esses cateteres de duplo lúmen podem ser colocados no quarto do paciente sem guia fluoroscópico.
2. Para pacientes que calculamos necessitar de diálise por mais de três semanas, cateteres semi-implantáveis com manguito são colocados.
3. Para pacientes submetidos à colocação de FA que requer diálise imediata, um cateter semi-implantável com manguito é colocado concomitantemente, em geral na veia jugular interna contralateral, para

proporcionar o acesso enquanto a FA amadurece.

A veia jugular interna é preferida, em vez da veia subclávia; o sistema venoso profundo contralateral é acessado quando possível para evitar obstrução do fluxo venoso ou estenose venosa induzida pelo cateter durante o período de amadurecimento da FA. O ecocolor Doppler ajuda na seleção de uma veia normal pérvia para colocação do cateter. Cateteres femorais também podem ser usados de modo temporário, se o sistema venoso profundo da extremidade superior não oferecer condições para acesso.

Cateteres Venosos Centrais

Um cateter venoso central com manguito é colocado em todos os pacientes que necessitam de diálise imediata após confecção da FA, de modo que o tempo de amadurecimento adequado (6-12 semanas) possa ser proporcionado antes da canulação da FA. Como um EPP pode geralmente ser usado dentro de três semanas, cateteres temporários sem manguito podem ser usados nesse grupo.

A veia jugular interna contralateral é o local preferido, se disponível, porque não limita o fluxo ipsilateral e não causa o desenvolvimento da estenose da veia subclávia. Locais alternativos podem ser usados:

1. Veia jugular interna ipsilateral. Essa escolha coloca algum risco de obstrução do fluxo venoso porque o cateter fisicamente repousa transversalmente na confluência da veia jugular interna e a veia subclávia, agora com alto fluxo, mas tem o benefício de evitar a estenose da veia subclávia.
2. Veia subclávia contralateral. Talvez haja menos obstrução do fluxo, mas maior potencial para sequelas de longo prazo, se resultar em estenose.
3. Veia subclavia ipsilateral. Essa é a alternativa menos recomendável, com potencial para estenose e obstrução do fluxo.

O uso rotineiro de imagem de ultrassom Doppler da extremidade superior para o planejamento do acesso identifica muitos pacientes que têm veias adequadas para confecção de FA, mas que são profundas demais para cateterização bem-sucedida ou que são afastadas demais do influxo arterial ideal para permitir anastomose direta sem tensão. A transposição venosa superficial no antebraço aumenta as possibilidades de FA nesses pacientes.[125] Essa técnica envolve extensa dissecção de uma veia identificada por ecocolor Doppler com diâmetro adequado, seguida de ligadura de ramos colaterais e transposição para um túnel subcutâneo ao longo da borda volar do antebraço, trazendo a veia para a artéria de influxo. Essa posição é ideal para punção confortável no braço durante a diálise.

Tipos de Transposições Venosas

Transposição Venosa no Braço

A veia basílica no braço é geralmente um bom conduto para acesso de diálise, por causa de seu diâmetro e comprimento relativamente grandes e localização em planos mais profundos. As consequências traumáticas de punções venosas repetidas observadas em veias mais superficiais não são observadas na veia basílica por causa de sua posição mais profunda. Classicamente, a transposição braquibasílica era considerada uma segunda opção após fístula ou enxerto no antebraço malsucedidos.[146] A criação de um acesso usando a veia basílica proximal foi concebida com base nos benefícios teóricos de usar uma veia superficial livre de punções venosas repetidas e com diâmetro e comprimento relativamente grandes. Como com todas as transposições venosas, apenas uma anastomose é necessária, e a continuidade anatômica com a veia axilar é mantida. A transposição da veia basílica para a artéria braquial foi descrita por Dagher em 1976. Quatro anos após a publicação original de 24 fístulas braquiobasílicas, o acompanhamento de cinco anos de uma série de 90 fístulas foi relatado com índice de 73,5% de perviedade. A perviedade de longo prazo permaneceu boa; foi relatado índice de perviedade funcional de 70% em oito anos em 176 fístulas.[147]

Em certos subgrupos de pacientes, como os que têm veias cefálicas pequenas, doença vascular periférica e diabetes, o índice de maturação da fístula radiocefálica tem sido ruim. A transposição braquiobasílica tem sido uma boa segunda opção para esses pacientes. Hakaim *et al.*[137] relataram sobre a maturação da fístula em transposições braquiobasílicas (73%) em comparação com fístulas arteriovenosas radiocefálicas primárias (30%). Quando a veia cefálica do antebraço não é adequada para criação de acesso, a veia basílica no antebraço e no braço é excelente opção secundária.[148] Ascher *et al.*[149] examinaram sua experiência usando veias do braço para criar fístulas arteriovenosas braquiocefálicas e braquiobasílicas. Eles não encontraram nenhuma diferença significativa entre os índices primários de perviedade em um ano (72% para braquiocefálicas *versus* 70% para braquiobasílicas). Por causa da

excelente perviedade com essas fístulas, esse grupo propôs um algoritmo para a colocação de fístulas arteriovenosas. Se uma fístula radiocefálica não é viável, uma fístula braquiocefálica deve ser tentada primeiro. Se a fístula braquiocefálica falha ou não é possível, uma fístula braquiobasílica deve ser colocada antes de um enxerto arteriovenoso. Em uma tentativa de maximizar o índice de fístula autógena, favorecemos um algoritmo similar, com o acréscimo da transposição venosa superficial do antebraço antes da realização de fístulas ao nível da artéria braquial, isto é, fístula radiocefálica seguida por transposição venosa basílica no antebraço, seguida por fístula braquiocefálica, seguida por fístula braquiobasílica.

A perviedade de longo prazo com fístulas braquiobasílicas transpostas que amadureceram tem sido boa, com índices de perviedade primário relatados de até 90% em um ano e 86% em dois anos.[150] Em 2000, uma série de 74 fístulas arteriovenosas confeccionadas usando veia basílica transposta foi relatada por Murphy *et al.*.[151] A canulação bem-sucedida com agulha para hemodiálise foi obtida em 50 fístulas (68%), e o índice de perviedade secundária cumulativo foi 73% em um ano, 53% em dois anos e 43% em três anos. Em 2003, Taghizadeh *et al.*[152] relataram uma série de 75 transposições braquiobasílicas realizadas em cinco anos, com acompanhamento médio de 14 meses. Em suas séries, 92% das fístulas amadureceram permitindo acesso para hemodiálise. A perviedade cumulativa foi de 66% em um ano, 52% em dois anos e 43% em três anos. Em geral, as complicações ocorreram em 55% das fístulas; elas incluem trombose (33%), estenose (11%), infecção local (6%), edema do braço (5%), hemorragia (3%), aneurisma (1%) e síndrome do roubo (1%).

O índice de perviedade geral para transposições braquial-basílicas autógenas é superior ao índice de enxertos de politetrafluoroetileno (PTFE) para diálise no braço. Uma revisão de todas as transposições de veia basílica e fístulas arteriovenosas braquiais com PTFE confeccionadas em um período de cinco anos demonstrou diferença estatisticamente significativa no índice de perviedade primária em um ano (90% *versus* 70%; P <0,01) e dois anos (86% *versus* 49%; P <0,001).[150] Nesse estudo, as complicações ocorreram aproximadamente com o dobro de frequência com os enxertos de PTFE que com as transposições venosas. Outra comparação entre as transposições braquial-basílicas e os enxertos de PTFE no braço mostrou índice de perviedade significativamente melhor em dois anos com transposições venosas (70% *versus* 46% para enxertos de PTFE).[153]

Transposições Venosas no Antebraço

A fístula radiocefálica, realizada através de uma única incisão, foi inicialmente descrita em 1966 por Brescia *et al.*.[15] Essa fístula arteriovenosa primária foi uma melhora drástica sobre os outros, modos menos duráveis de acesso à hemodiálise disponíveis na época e logo se tornou a abordagem preferida para o acesso à diálise de longo prazo. A população de hemodiálise mudou, e o paciente de hemodiálise que tem veia adequada muito próxima da artéria radial está se tornando incomum. Portanto, os procedimentos de transposição venosa no antebraço tornaram-se importantes para possibilitar que esses pacientes tenham uma fístula arteriovenosa primária.

O exame físico e a inspeção visual apenas identificam muito mal as artérias e veias adequadas na extremidade superior. O exame com ecocolor Doppler permite uma avaliação mais completa do sistema venoso superficial, aumentando o número de pacientes que podem ser submetidos à confecção de fístula no antebraço.[125] O ecocolor Doppler pode identificar veias no antebraço que podem ter sido poupadas de punções venosas repetidas por causa de sua localização subcutânea mais profunda. O tamanho dessas veias pode ser adequado para criação arteriovenosa, mas, se deixadas *in situ*, sua posição nos tecidos subcutâneos mais profundos e sua posição anatômica no antebraço tornam a canulação da agulha para hemodiálise tecnicamente mais difícil. Essas veias utilizáveis na face posterior do antebraço, como a veia basílica, se não transpostas, ficam em posição desconfortável e desajeitada do braço para diálise. Portanto, uma vez identificadas por ecocolor Doppler, essas veias são mobilizadas e transpostas para local mais favorável no antebraço através de um plano subcutâneo superficial.

Para aumentar o número de fístulas autógenas primárias, Silva et al.,[125] em 1997, descreveram o uso rotineiro de ecocolor Doppler para o planejamento do acesso pré-operatório para transposição venosa superficial das veias do antebraço para acesso autógeno de hemodiálise. Eles relataram uma série de 89 pacientes nos quais as artérias e veias foram identificadas com ecocolor Doppler como adequadas para fístulas arteriovenosas primárias. Após o procedimento de transposição venosa superficial, 91% das fístulas amadureceram e foram utilizadas para acesso da hemodiálise. O índice de perviedade primária foi

de 84% em um ano e 69% em dois anos (o impacto benéfico de avaliações por ultrassom no pré-operatório foi relatado em 1998[123]). Esse grupo demonstrou melhora drástica em seu índice de fístula autógena com a instituição do protocolo do uso de rotina de ecocolor Doppler para o planejamento de acesso pré-operatório. Seu índice de fístula autógena era de 14% antes da instituição do protocolo e de 63% após o protocolo ser estabelecido. A Tabela 63-10 demonstra as três áreas gerais em que as veias superficiais são encontradas e os índices em que elas foram utilizadas no estudo. Observe-se que a minoria (15%) das transposições foi obtida através de uma única incisão, com a artéria e a veia em grande proximidade. Aproximadamente 50% das veias transpostas surgiram da superfície volar do antebraço e um terço foi colhido da face dorsal do antebraço.

Tabela 63-10

Transposições Venosas Superficiais do Antebraço

TRANSPOSIÇÃO REALIZADA	% DO TOTAL
Tipo A	15
Artéria e veia próximas uma da outra	
Incisão simples	
Apenas transposição subcutânea superficial	
Tipo B	33
Veia localizada dorsalmente transposta para artéria da superfície palmar	
Incisões separadas	
Transposição subcutânea superficial	
Tipo C	52
Veia da superfície palmar transposta para o segmento médio da superfície palmar do antebraço	
Incisões separadas	
Transposição subcutânea superficial	

De Silva MB Jr, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, et al: Vein transposition in the forearm for autogenous hemodialysis access. J Vasc Surg 26:981–986, 1997.

Transposições Venosas na Extremidade Inferior

A extremidade superior é o local preferido para acesso de hemodiálise, com a extremidade inferior geralmente sendo reservada para uso quando as opções da extremidade superior tiverem sido esgotadas. Se a extremidade não for adequada para criação de fístula, um enxerto protético pode ser colocado. Entretanto, há preocupação com índices maiores de trombose e infecção em enxertos para hemodiálise na coxa, que foram relatados em até 55% e 35%, respectivamente. Tashjian *et al.*,[155] revisando sua experiência com 73 enxertos para hemodiálise confeccionados na artéria femoral, observaram um índice de perviedade primária de 71% e um índice de perviedade secundária de 83% em um ano. O índice de infecção nessa série foi de 22%.

Foram descritas transposições venosas na extremidade inferior usando a veia safena magna (VSM) e a veia femoral superficial (VFS).[135,156] O uso de VSM e VFS na perna tem benefícios teóricos similares aos das transposições venosas na extremidade superior. Os dutos venosos são longos e geralmente de bom calibre, e têm menos tendência a infecção que os enxertos protéticos. Apenas uma anastomose é necessária porque o segmento venoso mais central mantém sua conexão nativa com a veia femoral comum.

A VFS, parte do sistema venoso profundo, tem diâmetro na faixa de 6-10 mm, paredes relativamente grossas, e tem sido usada para uma grande variedade de reconstruções vasculares.[157] Gradman *et al.* relataram uma análise retrospectiva de 25 pacientes que tiveram construção arteriovenosa usando VFS. Desses pacientes, 18 tiveram transposição de VFS e sete receberam uma fístula em alça composta de VFS e PTFE. O índice de perviedade primária cumulativa foi de 78% em seis meses e de 73% em um ano. O índice cumulativo de perviedade secundária foi de 91% em cinco meses e de 86% em um ano. Não houve nenhuma infecção na fístula, mas o índice de importantes complicações da ferida operatória foi de 28%. Oito pacientes necessitaram de procedimentos secundários para síndrome do roubo sintomática e um paciente, por fim, necessitou de amputação acima do joelho após o desenvolvimento de síndrome

compartimental ipsilateral.[156]

A veia safena tem sido usada para reconstruções arteriais em quase todos os territórios vasculares e na construção de acesso arteriovenoso nas extremidades superiores e inferiores. A VSM tem sido usada para criar fístula autógena na coxa em uma configuração espiralada com anastomose na artéria femoral comum ou superficial.[158-160] Embora descrita há mais de 30 anos, essa configuração é raramente usada.[35] Illig *et al.*,[161] observando que a incidência de infecção pode ser de até 40% na obtenção da veia safena por incisão tradicional, usaram técnica endoscóspica de obtenção da veia para confecção de fístula arteriovenosa da veia safena transposta.

Técnicas de Transposição Venosa

Avaliação do Paciente e Seleção do Local Ideal

A avaliação do paciente e a avaliação pré-operatória são os passos mais importantes no estabelecimento de acesso de hemodiálise durável. Primeiramente, o melhor local disponível é selecionado, com base no influxo arterial e fluxo venoso ideal. Segundo as orientações DOQI, a preferência é por uma fístula autógena, em vez de um enxerto protético, o antebraço em vez do braço, e o braço não dominante em vez do braço dominante.

A preferência pelo braço não dominante relaciona-se com a conveniência para o paciente, permitindo que o braço dominante seja utilizado para atividade durante a diálise. Quando o exame de ecocolor Doppler identifica veia e artéria adequadas no antebraço não dominante, uma FA construída entre elas torna-se o procedimento de escolha. Ultrassonografia Doppler é usada para selecionar o local anastomótico ideal. Se as artérias radial ou ulnar estão inviáveis, uma veia adequada no antebraço pode ser dissecada e alçada de volta até a artéria braquial no espaço antecubital. Todas as possibilidades de antebraço autógeno são esgotadas antes de prosseguir para alternativas autógenas no braço porque isso maximiza locais possíveis futuros.

A ausência de veias adequadas em ambos os antebraços necessita da construção do acesso no braço. Mais uma vez, o ecocolor Doppler é valioso na identificação de uma veia superficial no braço (preferível) ou profunda (segunda opção), que pode ser transposta para uma localização subcutânea volar para criação de uma FA com a artéria braquial. O braço dominante é usado se as artérias e veias no braço não dominante estiverem inadequadas.

Se não houver nenhuma veia adquada para uma FA, o fluxo através do sistema venoso mais profundo no braço é examinado para identificar um local possível para a colocação de um EPP protético. Uma configuração de EPP em alça é utilizada no antebraço não dominante quando veia antecubital e artéria braquial apropriadas estão presentes.

O antebraço dominante é o próximo local de escolha. Se ambos os antebraços são inadequados, o braço não dominante seguido do braço dominante é a próxima opção para fístula em alça utilizando enxerto (EPP) entre a artéria braquial e a veia axilar.

Ecocolor Doppler é utilizado para identificar e marcar o melhor local possível para a anastomose e para confirmar o escoamento venoso central adequado. Quando possível, evita-se a colocação de EPP em pacientes que sejam significativamente imunocomprometidos por causa do risco significativo de infecção e as complexidades envolvidas com a remoção do EPP e a restauração do fluxo arterial.[126]

Transposição Venosa Superficial do Antebraço

A transposição venosa superficial do antebraço é realizada usando infusão de lidocaína 1% local suplementada com sedação IV. Lidocaína com epinefrina é evitada por causa de suas propriedades vasoconstritoras. O membro superior todo é preparado de maneira estéril, e o procedimento é realizado pelo cirurgião e o assistente na posição sentada.

Após a anestesia da pele e do tecido subcutâneo sobre a veia, é feita uma incisão longitudinal diretamente sobre a veia cefálica ou basílica, iniciando na extremidade distal da veia previamente mapeada e marcada. A incisão prossegue em direção à fossa antecubital por uma distância de pelo menos 15 cm. O coto distal da veia é ligado com ligadura transfixante de seda 3-0, e a veia é seccionada no punho. A veia é dissecada do tecido circundante, de modo que seja completamente transposta para um túnel superficial confeccionado na porção medial da face palmar do antebraço. A maioria dos ramos venosos ao longo da veia é ligada e seccionada; entretanto, aqueles que não vão interferir com a transposição são deixados intactos para maximizar o fluxo. Administra-se solução salina heparinizada através do lado aberto da veia

com compressão digital por oclusão do fluxo na fossa antecubital. Isso resulta em dilatação substancial do segmento liberado da veia. A veia é envolta em uma compressa embebida de solução salina heparinizada e a atenção é então voltada para a dissecção da artéria.

O segmento de artéria que foi identificado no pré-operatório como adequado para influxo é exposto. Geralmente, a artéria radial é identificada entre os tendões radial braquial e flexor radial do carpo. O ramo superficial do nervo radial está localizado lateralmente à artéria radial, e esse nervo é separado da artéria radial pelo músculo radial braquial. O nervo é sensorial nesse nível e deve-se tomar cuidado para não lesioná-lo. Veias concomitantes são paralelas à artéria em cada lado. Elas devem ser cuidadosamente dissecadas da artéria, facilitando a identificação dos numerosos pequenos ramos arteriais. Embora geralmente não haja nenhum ramo arterial na face anterior da artéria, diversos ramos arteriais pareados geralmente deixam a artéria radial de cada lado e eles podem ser preservados. Também podem ser ligados, com ligadura colocada aproximadamente 2 mm longe da artéria radial para impedir comprometimento do lúmen da artéria radial. Laços de Silastic ou fita cardíaca são colocados em torno da artéria e veia, proximalmente e distalmente para controle do fluxo e refluxo.

Confecciona-se um túnel subcutâneo superficial. A veia é marcada ao longo de seu comprimento com caneta marcadora estéril para facilitar a passagem através do túnel sem torcer. Quando a veia tiver passado através do túnel subcutâneo e a hemostasia tiver sido assegurada, o paciente recebe habitualmente 3.000 U de heparina IV, e 1-2 mm de arteriotomia são feitos com um bisturi n° 11 na superfície palmar da artéria. A arteriotomia é estendida até aproximadamente 15-20 mm com tesouras de Potts finas. Com um angiocateter de calibre 18, a artéria é heparininizada localmente por injeção de solução salina heparinizada distalmente e depois proximalmente, enquanto as alças dos vessel loops ou fitas cardíacas são simultaneamente abertos.

Confecciona-se uma anastomose terminolateral com sutura de polipropileno 7-0 ou Gore-Tex PTFE (Gore Medical). Antes da conclusão da anastomose, os dilatadores vasculares são usados para dimensionar a veia e a artéria radial. Esse passo tem o benefício de fazer cessar o espasmo produzido pela manipulação e enlaçamento dos vasos para controle do fluxo e refluxo.

Depois de a anastomose ser concluída, é essencial que seja sentido um frêmito à palpação da veia. A ausência de frêmito indica provável deficiência técnica ou anatômica e requer exame mais detalhado, com exploração da anastomose. As incisões são suturadas em chuleio contínuo usando fio absorvível, finalizando com sutura intradérmica com o mesmo fio. Toma-se cuidado para manter uma técnica rigidamente atraumática durante a manipulação das bordas da pele para evitar as complicações na ferida operatória. Faixas ou fitas adesivas aplicadas diretamente na pele não são utilizadas.

Transposição Venosa Superficial no Braço

A transposição da veia cefálica ou basílica é realizada com anestesia local, usando lidocaína 1% e sedação IV ou anestesia regional, usando um bloqueio do nervo interescalênico. O membro superior todo, a região axila e deltóidea ipsilaterais são preparados de modo estéril. Para a transposição da veia cefálica, a veia é encontrada em um canal anatômico entre os músculos braquiorradial e bíceps. A veia passa superficialmente ao nervo musculocutâneo e então sobe no canal ao longo da borda lateral do músculo bíceps. Uma incisão longitudinal sobre a veia cefálica é usada para exposição. Para a transposição da veia basílica, a veia é identificada anterior ao epicôndilo medial do úmero e, através de uma incisão longitudinal, ao longo da face medial do braço em direção à axila, a veia basílica é exposta. O nervo cutâneo mediano fica perto da veia basílica e deve ser preservado.

Todos os ramos venosos são ligados e seccionados. A veia cefálica é mobilizada por ao menos 15 cm. A veia basílica é mobilizada até sua junção com a veia braquial. A artéria braquial pode ser exposta através da mesma incisão ou através de uma incisão separada. *Vessel loops* são colocadas frouxamente em torno da artéria braquial proximal e distalmente.

Em seguida, a veia cefálica ou basílica é seccionada perto da fossa antecubital, irrigada e distendida com solução salina heparinizada. Uma caneta estéril é usada para marcar a veia ao longo de todo o comprimento para ajudar a evitar que torça durante a passagem através do túnel subcutâneo criado anteriormente entre a axila e a fossa antecubital. Aproximadamente 3.000 U de heparina IV são administrados, e o controle proximal e distal da artéria braquial é obtido com as alças de *vessel loop* nos vasos. Realiza-se uma anastomose terminolateral com a artéria braquial, aplicando suturas com fio de polipropileno 6-0. Após a conclusão da anastomose, a fístula é inspecionada para verificar se há frêmito. Se um frêmito não estiver presente, é provável que haja um problema técnico ou estrutural que requer correção. Os tecidos subcutâneos e a pele são fechados com sutura absorvível.

Acompanhamento

A arterialização adequada da veia geralmente ocorre dentro de 8-12 semanas. Exercícios para as mãos são adotados para abreviar a maturação da fístula.

A FA é estudada com ecocolor Doppler aproximadamente seis semanas após a confecção para avaliar a maturação e marcar os locais mais adequados para punção inicial pela equipe do centro de diálise. Para uma nova FA, a diálise deve ser iniciada através de uma agulha de calibre 16 ou 17, e para sessões mais longas, com os menores fluxos possíveis.

Ao menos três sessões de hemodiálise bem-sucedidas devem ser feitas antes de remover o cateter venoso central. Se os índices de fluxo são insuficientes para a diálise bem-sucedida ou se o acompanhamento com ultrassonografia dúplex identifica um problema no acesso, o acesso é considerado em falência, e o paciente é encaminhado para avaliação e tratamento (ver adiante).

Pacientes com Problemas Temporários ou Definitivos no Acesso

Para pacientes com problemas temporários ou definitivos no acesso, o primeiro passo é uma avaliação completa do acesso com ecocolor Doppler e da anatomia arterial e venosa subjacente para determinar a causa e as possibilidades de correção ou recuperação e locais alternativos. Principalmente pacientes com EPP devem ser avaliados para recuperação do enxerto e para a identificação de um possível local para a colocação de uma nova FA, no caso de a recuperação do EPP não ser bem-sucedida.

Pacientes com cateter da diálise com problemas habitualmente apresentam fluxo subideal ou, menos comumente, edema da extremidade superior secundário à trombose da veia profunda pericateter. Um ecocolor Doppler pode facilmente identificar a trombose e, nesse caso, é considerado o tratamento endovascular para restabelecer o fluxo venoso profundo após a remoção do cateter. Um exame de imagens subsequente é direcionado para a avaliação da eficácia do tratamento e a identificação de um local de inserção alternativo.

Em pacientes com baixo fluxo no cateter, mas sem evidência de comprometimento venoso central, a terapia trombolítica transcateter tem sido eficaz. O ativador do plasminogênio tecidual (APT), infundido diretamente através da porta de acesso do cateter e que permanece lá por algum tempo, tem sido eficaz.

Cateteres com fluxo deficiente por mau posicionamento da ponta ou encapsulação em uma bainha de fibrina podem ser tratados de maneira endovascular.[131] Se a recuperação do cateter for malsucedida, o cateter é trocado. Técnicas de recuperação do cateter sobre fio-guia podem ser usadas para cateteres sem manguito, mas pode ser muito difícil com cateteres com manguito por ter o local de saída longe do local de inserção. Essa técnica pode resultar em índices de fluxo similarmente ruins se o problema for um túnel subcutâneo subideal ou agudamente angulado ou comprometido pela proximidade da clavícula. Geralmente, uma nova colocação percutânea é realizada no local identificado como ideal pelo ecocolor Doppler.

A informação disponível do exame de ultrassom Doppler de FA ou EPP comprometido ou não funcionante é essencial para o planejamento do tratamento. Os resultados da recuperação de fístulas ou enxertos que sofreram trombose são significativamente piores que aqueles que estão pérvios mas têm estenose identificável. A terapia trombolítica e a trombectomia cirúrgica têm índices ruins de eficácia primária em seis meses.[132] No entanto, o valor de manter cada local de acesso na população atual de diálise geralmente garante uma tentativa de recuperação.

Trombólise e trombectomia cirúrgica são indicadas para remover o coágulo como pré-requisito para identificar a causa anatômica subjacente. O exame de imagens do acesso pós-trombectomia no local da cirurgia é imperativo. O tratamento complementar apropriado da lesão causal deve ser primeiramente com opções endovasculares e a revisão cirúrgica é necessária se essas opções forem malsucedidas.

O monitoramento prospectivo do acesso para estenoses hemodinamicamente significativas, quando combinado com correção, melhora a perviedade e diminui a incidência de trombose. Muitas técnicas têm sido propostas para monitorar estenoses, incluindo as seguintes:

1. Fluxo intra-acesso
2. Medições da pressão venosa estática ou dinâmica
3. Medições de recirculação usando concentração de ureia ou técnicas de diluição
4. Observação de mudanças em características de pulso ou frêmito no acesso
5. Sangramento prolongado após remoção da agulha

A maioria dessas técnicas sugere aumento da resistência na anastomose venosa, que é o lugar mais comum dos problemas hiperplásticos miointimais.

As orientações do DOQI sugerem que anormalidades persistentes em qualquer desses parâmetros

determinam a venografia. O ecocolor Doppler abrangente pode também servir como exame inicial. A decisão de prosseguir com o tratamento endovascular ou cirúrgico é determinado pelo tipo de lesão identificada e pela experiência do médico.

Na prática vascular moderna, dilatação por balão endovascular de estenoses de fluxo venoso em um EPP ou estenoses segmentares em uma FA é a escolha inicial de tratamento. Isso deve eliminar a estenose hemodinamicamente significativa e restaurar o fluxo normal para que seja considerado um sucesso (Fig. 63-32).

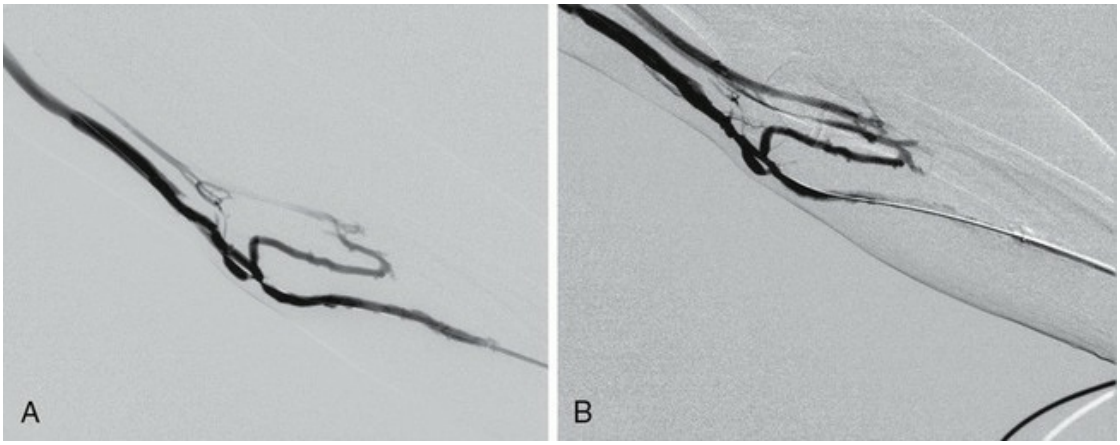


FIGURA 63-32 Maturação da fístula arteriovenosa (FAV) com assistência endovascular. **A,** Estenose severa da FAV radiobasílica. **B,** Após angioplastia com balão, o fluxo melhorou, e o paciente foi capaz de se submeter à diálise através dessa FAV após duas semanas.

Recomenda-se a avaliação após o procedimento por ecocolor Doppler em um mês para avaliar a eficácia. Angioplastia repetida pode ser realizada, se indicado. Em nossa prática, duas falhas de tratamento endovascular para a mesma lesão em um período de três meses induzem a intervenção cirúrgica aberta.

A revisão cirúrgica pode ser guiada com ecocolor Doppler e por angiografia subsequentes obtidas durante a revisão endovascular realizada. A revisão cirúrgica concentra-se na eliminação da lesão causadora e na preservação do máximo de segmento usável de veia para uso futuro.

Estenoses recorrentes em uma FA podem ser tratadas por angioplastia com remendo ou ressecção e interposição segmentar de um segmento de veia *ex situ* ou, frequentemente, por mobilização da veia maturada e reparação primária. Estenoses arteriais ou venosas próximas ou envolvendo a anastomose podem ser tratadas com arterioplastia com remendo ou, alternativamente, com mobilização e formação de uma nova conexão arteriovenosa.

Para defeitos focais em um EPP, como estenose de enxerto ou pseudoaneurisma, excisão direta e interposição de um novo segmento podem ser indicadas. As alterações no fluxo venoso do EPP resistente a tratamento endovascular podem ser tratadas com arterioplastia, remendo cirúrgico ou enxertos *bypass* para um segmento de veia não comprometida e com bom fluxo.

Todo enxerto com problema temporário ou definitivo que passa por revisão e recuperação bem-sucedidas é reavaliado em um mês por exame de ultrassom Doppler. Para obter os índices de sucesso relatados de 60% após a intervenção endovascular ou cirúrgica, outra intervenção é geralmente necessária.[133]

Intervenções Secundárias em Fístulas Autógenas

Poucas séries publicadas focam a reintervenção de fístulas arteriovenosas com problemas ou que não maturam, e a maioria das que foram relatadas abordou a fístula arteriovenosa radiocefálica tradicional. Reconhecendo isso, Hingorani *et al.*[62] revisaram sua experiência com procedimentos de recuperação no tratamento de fístulas arteriovenosas que não funcionam ou não maturam, que incluíam fístulas no braço. As fístulas que necessitavam de procedimentos de recuperação eram 37% radiocefálicas, 47% braquiocefálicas e 16% braquiobasílicas. Em 46 pacientes (49 fístulas), 75 procedimentos, tanto abertos quanto endovasculares, foram realizados; 17 pacientes foram submetidos à angioplastia com balão e 20

pacientes foram submetidos à arterioplastia com remendo da veia. O grupo realizou 12 revisões de fístula para um nível mais proximal e quatro enxertos de interposição de veias. Embora o número total de procedimentos subsequentes necessários para fístulas tratadas percutaneamente fosse maior que para o reparo aberto, não havia nenhuma diferença estatística entre os índices de perviedade primária. Concluiu-se que os procedimentos de recuperação podem permitir a maturação e alongar a duração das fístulas arteriovenosas para hemodiálise.

Os efeitos benéficos das intervenções secundárias na maturação e manutenção de fístulas arteriovenosas autógenas foram demonstrados por Berman e Gentile.[163] Eles colocaram 170 fístulas autógenas em 163 pacientes: 115 braquiocefálicas, 47 radiocefálicas e oito braquiobasílicas. Procedimentos secundários para falha de maturação foram necessários em nove pacientes, e, por falha de fístulas que estavam funcionando anteriormente, em seis pacientes. Um acesso funcional foi alcançado em 90% dos pacientes; esses pesquisadores demonstraram melhora de 10% na obtenção ou manutenção do acesso autógeno funcional através de procedimentos secundários.

Em uma série de fístulas arteriovenosas basílicas e cefálicas do braço que incluíam 109 fístulas arteriovenosas braquiocefálicas e 63 braquiobasílicas, Ascher *et al.*[149] relataram trombose em 12% e 6%, respectivamente (nenhuma diferença estatística). Nenhuma fístula com trombose em qualquer dos grupos foi tratada com trombólise ou trombectomia. No grupo braquiocefálico, 15 intervenções secundárias foram realizadas: seis angioplastias com balão, cinco arterioplastias com remendo, dois procedimentos de superficialização e uma extensão até a veia jugular por trombose da veia subclávia. Havia sete intervenções secundárias no grupo braquiobasílico, cinco angioplastias com balão e duas arterioplastias com remendo.

Na série de 89 pacientes com transposição venosa superficial de veias do antebraço após o estudo Doppler para o estabelecimento de acesso da hemodiálise, Silva *et al.*[125] relataram um total de 18 fístulas que falharam. Com a revisão cirúrgica, quatro foram recuperadas com sucesso e seis foram convertidas a enxertos protéticos ipsilaterais (três no antebraço, três no braço). Além disso, o acesso foi estabelecido no outro braço em cinco pacientes (três fístulas autógenas, dois enxertos protéticos).

Acesso Complexo

Soluções com acesso complexo são necessárias quando todos os locais de acesso das extremidades superiores foram esgotados ou quando a obstrução venosa central extensiva não responde ao tratamento endovascular. Se o sistema venoso central está pérvio, a colocação de um cateter com manguito é a alternativa mais simples.

Em pacientes com oclusão da veia subclávia central refratária e veia jugular interna ipsilateral pérvia, o procedimento de reversão da veia jugular pode ser realizado.[127] A porção cefálica da veia jugular no ângulo da mandíbula é seccionada. Após a mobilização, a veia jugular é anastomosada no segmento pérvio da veia axilar, proximal à oclusão da subclávia, para proporcionar o escoamento para o braço superior. A ressecção da porção central da clavícula pode ser realizada para facilitar uma posição anatômica favorável do enxerto da veia. Outras configurações de acesso não usuais, como prótese da artéria axilar para veia axilar em alça, se ipisilateral, ou cruzada em colar, se contralateral, podem ser consideradas.[128] EPP axilar arterial atrial direito e arterial axilar para configurações protéticas arteriais têm sido usados quando oclusão venosa central extensa é encontrada, mas essas opções são problemáticas por seu maior potencial de morbidade.[129,130]

Se as opções das extremidades superiores são insatisfatórias e o sistema venoso central superior está ocluído, as opções de acesso nas extremidades inferiores podem ser utilizadas. A transposição da veia safena em forma de alça até a artéria femoral superficial ou a artéria femoral comum tem sido feita. Alternativamente, um EPP pode ser colocado em forma de alça a partir da veia femoral comum até a artéria femoral superficial ou artéria femoral comum. Um EPP também pode ser criado a partir de uma artéria femoral até uma veia femoral contralateral e passado subcutaneamente cruzando a parede abdominal anteroinferior. Com abordagem percutânea da veia femoral, um cateter com manguito pode ser tunelizado na face anterior da coxa. Em pacientes com trombose venosa da extremidade inferior, abordagem translombar da veia cava inferior tem sido usada com um túnel lateral para o cateter com manguito.

Complicações dos Acessos Vasculares

Infecção é a segunda causa principal de morte em pacientes de diálise, causando 10% das mortes,

excedida somente pela doença cardiovascular. A maioria das infecções sistêmicas é diretamente relacionada com infecções do acesso vascular. O índice maior de infecção em pacientes de diálise é causado por imunodeficiência e cicatrização inadequada da ferida operatória associadas a insuficiência renal crônica. *Staphylococcus aureus* é a causa mais comum de infecção, e o uso de técnica asséptica é a melhor maneira de prevenir a colonização bacteriana e a infecção do local de acesso vascular. Infecção de uma fístula autógena é rara; pode ser tratada com antibióticos apropriados e cuidados da ferida operatória, com drenagem do abscesso. Infecção de um enxerto arteriovenoso protético é mais comum e é causada por contaminação da flora da pele durante a implantação ou inoculação direta do enxerto por agulha de acesso por preparação inadequada da pele. O tratamento é feito com a excisão do material protético. O uso de antibióticos perioperatórios tem se mostrado eficaz na redução de infecções. Cefalosporinas podem diminuir significativamente as infecções da ferida no pós-operatório, e a vancomicina pode reduzir infecções do enxerto.

A complicação mais comum do acesso vascular é a trombose da fístula arteriovenosa com veia ou com enxerto protético. A causa da maioria das falhas dos enxertos é o desenvolvimento de hiperplasia intimal na anastomose venosa e/ou ao longo do conduto venoso. Isso pode responder por 85% das falhas dos enxertos, com 55% das tromboses causadas pela anastomose venosa e 30% causados por oclusão do fluxo venoso ou estenose ao longo do segmento venoso. Para fístula arteriovenosa com veia, o local de lesão específico não está claro. A lesão pode ser localizada na anastomose arterial ou dentro da fístula. O fluxo no acesso vascular pode ser restaurado com trombectomia cirúrgica aberta ou trombólise endovascular e angioplastia. O fluxo venoso ou lesões anastomóticas precisam ser tratadas para prevenir um índice alto de falha dos enxertos de 70% em seis meses. Um índice de perviedade melhorado de mais de 70% em seis meses pode ser obtido com revisão anastomótica cirúrgica ou colocação de *stents* endovasculares.

Degeneração aneurismática da fístula pode se desenvolver com o tempo. Esses segmentos venosos muito dilatados podem envolver a pele, colocando o paciente em risco de sangramento importante. A baixa resistência da fístula aumentada pode levar à síndrome do roubo (ver adiante). O tratamento é feito com interposição de enxertos e remoção da porção infectada (Fig. 63-33).

FIGURA 63-33 Aneurisma de fístula sem evidência de envolvimento da pele.

Insuficiência arterial ou síndrome do roubo pode se desenvolver em pacientes com acesso vascular. A

criação desse acesso resulta em circulação de baixa resistência que desvia o influxo arterial para esse fluxo venoso de baixa pressão. Além disso, o fluxo na artéria distal para a origem do acesso pode se tornar retrógrado e não mais anterógrado. O efeito é que o acesso vascular rouba fluxo arterial, que pode comprometer a perfusão do membro distal. Esse fenômeno de desvio fisiológico pode ser demonstrado em 75%-90% dos pacientes; todavia, apenas 1%-6% são sintomáticos. Os sintomas podem incluir uma mão ou pé frio e dolorido; com importante comprometimento do fluxo, os pacientes podem desenvolver perda de tecido nos dedos das mãos e dos pés (Fig. 63-34). Em pacientes com acesso vascular do antebraço usando artéria radial como influxo, como fístulas radiocefálicas ou radiobasílicas, ligadura da artéria distalmente à fístula restaura o fluxo no arco palmar. Em pacientes com acesso vascular no braço, o procedimento de revascularização distal com ligadura no intervalo (RDLI) é usado para revascularizar o membro distal, preservando o acesso vascular. O procedimento é um desvio da artéria de influxo proximal do acesso à artéria distal. O segmento arterial entre o acesso vascular proximal e a anastomose distal é ligado para prevenir o roubo. A zona de baixa pressão em torno da origem do acesso pode desviar o fluxo sanguíneo do *bypass* para o acesso em vez de restaurar o fluxo distal. Um ducto autógeno deve ser usado para esse desvio, se possível.

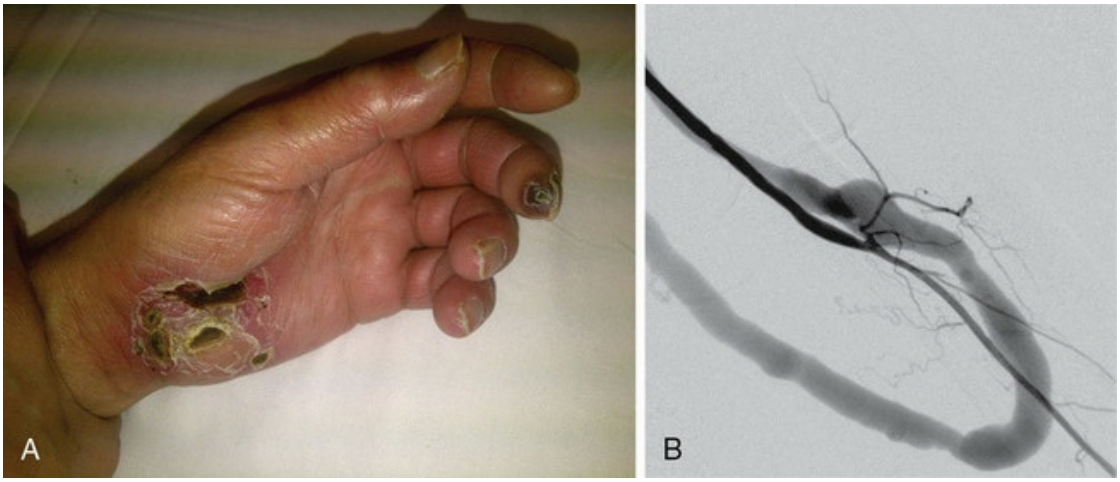


FIGURA 63-34 **A,** Paciente com perda de tecido da mão por causa de roubo. Ele foi submetido a ecocolor Doppler arterial e angiografia antes da revascularização distal e ligadura de intervalo **(B),** Com melhora sintomática imediata.

Conclusão

Por fim, as metas do DIQRD são minimizar os profundos efeitos sobre a qualidade de vida DREF do paciente provocados pela dependência da hemodiálise. Índices crescentes de acesso arteriovenoso autógeno aumentam os índices de perviedade, diminuem as complicações e, portanto, diminuem o número de intervenções não planejadas e as hospitalizações que essa população é obrigada a suportar. Essa visão não pode ser realizada somente com o acesso arteriovenoso tradicional. O pronto encaminhamento à cirurgia vascular, estratégias institucionais de avaliações vasculares não invasivas pré-operatórias e o uso de procedimentos de transposição venosa podem ser eficazes no aumento do acesso autógeno na população que faz diálise. Um sistema de monitoramento prospectivo para a detecção de estenoses hemodinamicamente significativas pode melhorar a perviedade assistida de longo prazo. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo o nefrologista, o cirurgião vascular e as enfermeiras dos centros de hemodiálise, assim como o paciente e o sistema de apoio social do paciente, é necessária para otimizar o cuidado dessa complexa população de pacientes.

Leituras sugeridas

Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzer, N. R., et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management

of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113:e463–e654. *Diretrizes AHA/ACC é um documento de consenso que descreve objetivos para o tratamento médico da doença vascular, incluindo estudos atuais de prevenção.*

Brott, T. G., Hobson, R. W., 2nd., Howard, G., et al. *Stent*ing versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010; 363:11–23. *O CREST foi um estudo prospectivo randomizado comparando stenting carotídeo e endarterectomia de carótida; permanece por 10 anos e produz os melhores resultados de ambas as terapias jamais relatadas em tal estudo. Os resultados do stenting carotídeo melhoraram drasticamente durante a segunda metade do estudo conforme comparado com a primeira metade, sugerindo a natureza evolutiva dos procedimentos endovasculares e uma curva de aprendizagem identificável para novas tecnologias.*

Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med*. 1998; 339:1415–1425. *O NASCET foi um estudo prospectivo randomizado confirmando a superioridade da endarterectomia de carótida durante o tratamento médico em pacientes com doença carótida sintomática de alto grau.*

Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995; 273:1421–1428. *O ACAS foi um estudo prospectivo randomizado confirmando a superioridade da Endarterectomia de Carótida quando comparada ao tratamento médico em pacientes com doença carótida assintomática.*

Adam, D. J., Beard, J. D., Cleveland, T., et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1925–1934. *Um estudo randomizado que mostrou que, em pacientes com isquemia dos membros em decorrência de doença infrainguinal e que estão aptos para cirurgia e angioplastia, a estratégia de cirurgia com bypass primária ou angioplastia com balão primária estão associadas a resultados idênticos em termos de sobrevida livre de amputação, e que, em longo prazo, a cirurgia foi de custo mais alto que a angioplastia.*

CAPRIE. Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348:1329–1339. *Um estudo cego randomizado que mostrou o clopidogrel como sendo mais eficaz e seguro que a aspirina na redução dos riscos combinados de AVC isquêmico, infarto do miocárdio ou óbito de causa vascular em pacientes com aterosclerose.*

Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl):S5-LS67. *Este documento de consenso descreve uma abordagem para a escolha da revascularização aberta versus terapia endovascular para pacientes com base em lesões nas características das lesões.*

Referências bibliográficas

1. Criqui, M. H., Vargas, V., Denenberg, J. O., et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: The San Diego Population Study. *Circulation*. 2005; 112:2703–2707.
2. Stewart, W. J., McSweeney, S. M., Kellett, M. A., et al. Increased risk of severe protamine reactions in NPH insulin-dependent diabetics undergoing cardiac catheterization. *Circulation*. 1984; 70:788–792.
3. Kreitner, K. F., Kalden, P., Neufang, A., et al. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: Prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174:171–179.
4. Sam, A. D., 2nd., Morasch, M. D., Collins, J., et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg*. 2003; 38:313–318.
5. Nair, A., Kuban, B. D., Tuzcu, E. M., et al. Coronary plaque classification with intravascular

ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002; 106:2200–2206.
6. Diethrich, E. B., Pauliina Margolis, M., Reid, D. B., et al. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: The Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther*. 2007; 14:676–686.
7. McDermott, M. M., Criqui, M. H., Greenland, P., et al. Leg strength in peripheral arterial disease: Associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg*. 2004; 39:523–530.
8. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl):S5–S67.
9. Nehler, M. R., Hiatt, W. R., Taylor, L. M., Jr. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg*. 2003; 37:704–708.
10. Feinglass, J., Pearce, W. H., Martin, G. J., et al. Postoperative and late survival outcomes after major amputation: Findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. *Surgery*. 2001; 130:21–29.
11. Houghton, A. D., Taylor, P. R., Thurlow, S., et al. Success rates for rehabilitation of vascular amputees: Implications for preoperative assessment and amputation level. *Br J Surg*. 1992; 79:753–755.
12. Taylor, S. M., Kalbaugh, C. A., Blackhurst, D. W., et al. Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcomes after major lower limb amputation: An analysis of 553 consecutive patients. *J Vasc Surg*. 2005; 42:227–235.
13. Stone, P. A., Back, M. R., Armstrong, P. A., et al. Midfoot amputations expand limb salvage rates for diabetic foot infections. *Ann Vasc Surg*. 2005; 19:805–811.
14. Tisi PV, Callam MJ: Type of incision for below-knee amputation. Cochrane Database Syst Rev (1):CD003749, 2004.
15. Desai, Y., Robbs, J. V., Keenan, J. P. Staged below-knee amputations for septic peripheral lesions due to ischaemia. *Br J Surg*. 1986; 73:392–394.
16. Fisher, D. F., Jr., Clagett, G. P., Fry, R. E., et al. One-stage versus two-stage amputation for wet gangrene of the lower extremity: A randomized study. *J Vasc Surg*. 1988; 8:428–433.
17. Winburn, G. B., Wood, M. C., Hawkins, M. L., et al. Current role of cryoamputation. *Am J Surg*. 1991; 162:647–650.
18. Pinzur, M. S., Gottschalk, F. A., Pinto, M. A., et al. Controversies in lower-extremity amputation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:1118–1127.
19. Bolia, A., Brennan, J., Bell, P. R. Recanalisation of femoro-popliteal occlusions: Improving success rate by subintimal recanalisation. *Clin Radiol*. 1989; 40:325.
20. Bolia, A., Sayers, R. D., Thompson, M. M., et al. Subintimal and intraluminal recanalisation of occluded crural arteries by percutaneous balloon angioplasty. *Eur J Vasc Surg*. 1994; 8:214–219.
21. Scott, E. C., Biuckians, A., Light, R. E., et al. Subintimal angioplasty: Our experience in the treatment of 506 infrainguinal arterial occlusions. *J Vasc Surg*. 2008; 48:878–884.
22. Clark, T. W., Groffsky, J. L., Soulen, M. C. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2001; 12:923–933.
23. Dorros, G., Jaff, M. R., Murphy, K. J., et al. The acute outcome of tibioperoneal vessel angioplasty in 417 cases with claudication and critical limb ischemia. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998; 45:251–256.
24. Dorros, G., Jaff, M. R., Dorros, A. M., et al. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: Five-year follow-up. *Circulation*. 2001; 104:2057–2062.
25. Giles, K. A., Pomposelli, F. B., Spence, T. L., et al. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: Relation of TransAtlantic InterSociety Consensus class to outcome in 176 limbs. *J Vasc Surg*. 2008; 48:128–136.
26. Kudo, T., Chandra, F. A., Ahn, S. S. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: A 10-year experience. *J Vasc Surg*. 2005; 41:423–435.
27. Sabeti, S., Schillinger, M., Amighi, J., et al. Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: Propensity score-adjusted analysis. *Radiology*. 2004; 232:516–521.
28. Schillinger, M., Sabeti, S., Loewe, C., et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006; 354:1879–1888.
29. Sabeti, S., Mlekusch, W., Amighi, J., et al. Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries. *J Endovasc Ther*. 2005; 12:6–12.

30. Schillinger, M., Sabeti, S., Dick, P., et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation*. 2007; 115:2745–2749.
31. Vogel, T. R., Shindelman, L. E., Nackman, G. B., et al. Efficacious use of nitinol stents in the femoral and popliteal arteries. *J Vasc Surg*. 2003; 38:1178–1184.
32. Mewissen, M. W. Self-expanding nitinol *stents* in the femoropopliteal segment: technique and mid-term results. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2004; 7:2–5.
33. Baril, D. T., Marone, L. K., Kim, J., et al. Outcomes of endovascular interventions for TASC II B and C femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2008; 48:627–633.
34. Ferreira, M., Lanziotti, L., Monteiro, M., et al. Superficial femoral artery recanalization with self-expanding nitinol stents: Long-term follow-up results. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 34:702–708.
35. Kickuth, R., Keo, H. H., Triller, J., et al. Initial clinical experience with the 4-F self-expanding XPERT *stent* system for infrapopliteal treatment of patients with severe claudication and critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18:703–708.
36. Mwipatayi, B. P., Hockings, A., Hofmann, M., et al. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: A meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2008; 47:461–469.
37. Ihnat, D. M., Duong, S. T., Taylor, Z. C., et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: The influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg*. 2008; 47:967–974.
38. Railo, M., Roth, W. D., Edgren, J., et al. Preliminary results with endoluminal femoropopliteal thrupass. *Ann Chir Gynaecol*. 2001; 90:15–18.
39. Jahnke, T., Andresen, R., Muller-Hulsbeck, S., et al. Hemobahn stent-grafts for treatment of femoropopliteal arterial obstructions: Midterm results of a prospective trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2003; 14:41–51.
40. Fischer, M., Schwabe, C., Schulte, K. L. Value of the hemobahn/viabahn endoprosthesis in the treatment of long chronic lesions of the superficial femoral artery: 6 years of experience. *J Endovasc Ther*. 2006; 13:281–290.
41. Bleyn, J., Schol, F., Vanhandenhove, I., et al. Endovascular reconstruction of the superficial femoral artery. In: Becquemin J.P., Alimi Y.S., Watelet J., et al, eds. *Controversies and updates in Vascular cardiac surgery*. ed 14. Torino, Italy: Edizioni Minerva Medica; 2004:87–91.
42. Shaikh, F., DjelMami-hani, M., Solis, J., et al. Percutaneous endovascular treatment of SFA disease using the Gore Viabahn endoprosthesis. *Do the procedure success and 1-year follow-up data make this the treatment of choice? Endovasc Today Feb*. 2007; 2007:4–8.
43. Saxon, R. R., Dake, M. D., Volgelzang, R. L., et al. Randomized, multicenter study comparing expanded polytetrafluoroethylene-covered endoprosthesis placement with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19:823–832.
44. Kedora, J., Hohmann, S., Garrett, W., et al. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2007; 45:10–16. [discussion 16].
45. Zeller, T., Rastan, A., Schwarzwalder, U., et al. Percutaneous peripheral atherectomy of femoropopliteal stenoses using a new-generation device: Six-month results from a single-center experience. *J Endovasc Ther*. 2004; 11:676–685.
46. Keeling, W. B., Shames, M. L., Stone, P. A., et al. Plaque excision with the Silverhawk catheter: Early results in patients with claudication or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2007; 45:25–31.
47. Yancey, A. E., Minion, D. J., Rodriguez, C., et al. Peripheral atherectomy in TransAtlantic InterSociety Consensus type C femoropopliteal lesions for limb salvage. *J Vasc Surg*. 2006; 44:503–509.
48. Sarac, T. P., Altinel, O., Bannazadeh, M., et al. Midterm outcome predictors for lower extremity atherectomy procedures. *J Vasc Surg*. 2008; 48:885–890. [discussion 890].
49. Scheinert, D., Laird, J. R., Jr., Schroder, M., et al. Excimer laser-assisted recanalization of long, chronic superficial femoral artery occlusions. *J Endovasc Ther*. 2001; 8:156–166.
50. Laird, J. R., Zeller, T., Gray, B. H., et al. Limb salvage following laser-assisted angioplasty for critical limb ischemia: Results of the LACI multicenter trial. *J Endovasc Ther*. 2006; 13:1–11.
51. Bosiers, M., Peeters, P., Elst, F. V., et al. Excimer laser assisted angioplasty for critical limb ischemia: Results of the LACI Belgium Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 29:613–619.

52. Idu, M. M., Blankenstein, J. D., de Gier, P., et al. Impact of a color-flow duplex surveillance program on infrainguinal vein graft patency: A five-year experience. *J Vasc Surg*. 1993; 17:42–52.
53. Buth, J., Disselhoff, B., Sommeling, C., et al. Color-flow duplex criteria for grading stenosis in infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg*. 1991; 14:716–726.
54. Mills, J. L., Sr., Wixon, C. L., James, D. C., et al. The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: Recommendations for continued surveillance or repair. *J Vasc Surg*. 2001; 33:273–278.
55. Calligaro, K. D., Musser, D. J., Chen, A. Y., et al. Duplex ultrasonography to diagnose failing arterial prosthetic grafts. *Surgery*. 1996; 120:455–459.
56. Calligaro, K. D., Doerr, K., McAffee-Bennett, S., et al. Should duplex ultrasonography be performed for surveillance of femoropopliteal and femorotibial arterial prosthetic bypasses? *Ann Vasc Surg*. 2001; 15:520–524.
57. Carter, A., Murphy, M. O., Halka, A. T., et al. The natural history of stenoses within lower limb arterial bypass grafts using a graft surveillance program. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21:695–703.
58. Tinder, C. N., Chavanpun, J. P., Bandyk, D. F., et al. Efficacy of duplex ultrasound surveillance after infrainguinal vein bypass may be enhanced by identification of characteristics predictive of graft stenosis development. *J Vasc Surg*. 2008; 48:613–618.
59. Passman, M. A., Moneta, G. L., Nehler, M. R., et al. Do normal early color-flow duplex surveillance examination results of infrainguinal vein grafts preclude the need for late graft revision? *J Vasc Surg*. 1995; 22:476–481.
60. Gonsalves, C., Bandyk, D. F., Avino, A. J., et al. Duplex features of vein graft stenosis and the success of percutaneous transluminal angioplasty. *J Endovasc Surg*. 1999; 6:66–72.
61. Hagino, R. T., Sheehan, M. K., Jung, I., et al. Target lesion characteristics in failing vein grafts predict the success of endovascular and open revision. *J Vasc Surg*. 2007; 46:1167–1172.
62. Tielbeek, A. V., Rietjens, E., Buth, J., et al. The value of duplex surveillance after endovascular intervention for femoropopliteal obstructive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12:145–150.
63. Spijkerboer, A. M., Nass, P. C., de Valois, J. C., et al. Evaluation of femoropopliteal arteries with duplex ultrasound after angioplasty. Can we predict results at one year? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12:418–423.
64. Strandness, D. E., Jr. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24:630–635.
65. Zierler, R. E., Bergelin, R. O., Davidson, R. C., et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1996; 9:1055–1061.
66. Zierler, R. E., Bergelin, R. O., Isaacson, J. A., et al. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1994; 19:250–257.
67. Tullis, M. J., Zierler, R. E., Caps, M. T., et al. Clinical evidence of contralateral renal parenchymal injury in patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis. *Ann Vasc Surg*. 1998; 12:122–127.
68. Guzman, R. P., Zierler, R. E., Isaacson, J. A., et al. Renal atrophy and arterial stenosis. *A prospective study with duplex ultrasound. Hypertension*. 1994; 23:346–350.
69. Caps, M. T., Perissinotto, C., Zierler, R. E., et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation*. 1998; 98:2866–2872.
70. Caps, M. T., Zierler, R. E., Polissar, N. L., et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 1998; 53:735–742.
71. Mailloux, L. U., Napolitano, B., Bellucci, A. G., et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24:622–629.
72. van Ampting, J. M., Penne, E. L., Beek, F. J., et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1147–1151.
73. Appel, R. G., Bleyer, A. J., Reavis, S., et al. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int*. 1995; 48:171–176.
74. Gruntzig, A., Kuhlmann, U., Vetter, W., et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilation of a renal-artery stenosis. *Lancet*. 1978; 1:801–802.
75. Boisclair, C., Therasse, E., Oliva, V. L., et al. Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artery stenting with Palmaz stents: Midterm technical and clinical results. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 168:245–251.
76. Leertouwer, T. C., Gussenhoven, E. J., Bosch, J. L., et al. Stent placement for renal arterial

stenosis: Where do we stand? A meta-analysis. *Radiology*. 2000; 216:78–85.
77. van de Ven, P. J., Kaatee, R., Beutler, J. J., et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: A randomised trial. *Lancet*. 1999; 353:282–286.
78. Gill, K. S., Fowler, R. C. Atherosclerotic renal arterial stenosis: Clinical outcomes of stent placement for hypertension and renal failure. *Radiology*. 2003; 226:821–826.
79. Klow, N. E., Paulsen, D., Vatne, K., et al. Percutaneous transluminal renal artery angioplasty using the coaxial technique. *Ten years of experience from 591 procedures in 419 patients. Acta Radiol*. 1998; 39:594–603.
80. Rodriguez-Lopez, J. A., Werner, A., Ray, L. I., et al. Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. *J Vasc Surg*. 1999; 29:617–624.
81. Bonelli, F. S., McKusick, M. A., Textor, S. C., et al. Renal artery angioplasty: Technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70:1041–1052.
82. Ramsay, L. E., Waller, P. C. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: An overview of published series. *BMJ*. 1990; 300:569–572.
83. Henry, M., Amor, M., Henry, I., et al. Stents in the treatment of renal artery stenosis: Long-term follow-up. *J Endovasc Surg*. 1999; 6:42–51.
84. Dorros, G., Jaff, M., Mathiak, L., et al. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation*. 1998; 98:642–647.
85. Bush, R. L., Najibi, S., MacDonald, M. J., et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. *J Vasc Surg*. 2001; 33:1041–1049.
86. Webster, J., Marshall, F., Abdalla, M., et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:329–335.
87. van Jaarsveld, B. C., Krijnen, P., Pieterman, H., et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:1007–1014.
88. Plouin, P. F., Chatellier, G., Darne, B., et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension*. 1998; 31:823–829.
89. Rocha-Singh, K. J., Ahuja, R. K., Sung, C. H., et al. Long-term renal function preservation after renal artery stenting in patients with progressive ischemic nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 57:135–141.
90. Rundback, J. H., Manoni, T., Rozenblit, G. N., et al. Balloon angioplasty or stent placement in patients with azotemic renovascular disease: A retrospective comparison of clinical outcomes. *Heart Dis*. 1999; 1:121–125.
91. Rundback, J. H., Gray, R. J., Rozenblit, G., et al. Renal artery stent placement for the management of ischemic nephropathy. *J Vasc Interv Radiol*. 1998; 9:413–420.
92. Shannon, H. M., Gillespie, I. N., Moss, J. G. Salvage of the solitary kidney by insertion of a renal artery stent. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171:217–222.
93. Bush, R. L., Martin, L. G., Lin, P. H., et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis in the solitary functioning kidney. *Ann Vasc Surg*. 2001; 15:60–66.
94. Henry, M., Amor, M., Henry, I., et al. Stent placement in the renal artery: Three-year experience with the Palmaz stent. *J Vasc Interv Radiol*. 1996; 7:343–350.
95. Dorros, G., Jaff, M., Jain, A., et al. Follow-up of primary Palmaz-Schatz stent placement for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol*. 1995; 75:1051–1055.
96. Blum, U., Krumme, B., Flugel, P., et al. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med*. 1997; 336:459–465.
97. Zeller, T., Frank, U., Muller, C., et al. Duplex ultrasound for follow-up examination after stent-angioplasty of ostial renal artery stenoses. *Ultraschall Med*. 2002; 23:315–319.
98. Bakker, J., Beutler, J. J., Elgersma, O. E., et al. Duplex ultrasonography in assessing restenosis of renal artery stents. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1999; 22:475–480.
99. Bax, L., Mali, W. P., Van De Ven, P. J., et al. Repeated intervention for in-stent restenosis of the renal arteries. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13:1219–1224.
100. Mackrell, P. J., Langan, E. M., 3rd., Sullivan, T. M., et al. Management of renal artery stenosis: Effects of a shift from surgical to percutaneous therapy on indications and outcomes. *Ann Vasc*

Surg. 2003; 17:54–59.
101. Scheinert, D., Braunlich, S., Nonnast-Daniel, B., et al. Transradial approach for renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001; 54:442–447.
102. Braunlich, S., Ludwig, J., Scheinert, D. Transradial renal artery angioplasty and stenting. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14:147–149.
103. Galli, M., Tarantino, F., Mameli, S., et al. Transradial approach for renal percutaneous transluminal angioplasty and stenting: A feasibility pilot study. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14:386–390.
104. Kessel, D. O., Robertson, I., Taylor, E. J., et al. Renal stenting from the radial artery: a novel approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003; 26:146–149.
105. Schobel, W. A., Mauser, M. Miniaturization of the equipment for percutaneous coronary interventions: A prospective study in 1200 patients. *J Invasive Cardiol*. 2003; 15:6–11.
106. Schobel, W. A., Spyridopoulos, I., Hoffmeister, H. M., et al. Percutaneous coronary interventions using a new 5 French guiding catheter: Results of a prospective study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001; 53:308–312.
107. Rakhit, R. D., Matter, C., Windecker, S., et al. Five French versus 6 French PCI: A case control study of efficacy, safety and outcome. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14:670–674.
108. Hawkins, I. F., Jr., Wilcox, C. S., Kerns, S. R., et al. CO_2 digital angiography: A safer contrast agent for renal vascular imaging? *Am J Kidney Dis*. 1994; 24:685–694.
109. Spinosa, D. J., Matsumoto, A. H., Angle, J. F., et al. Renal insufficiency: Usefulness of gadodiamide-enhanced renal angiography to supplement CO_2-enhanced renal angiography for diagnosis and percutaneous treatment. *Radiology*. 1999; 210:663–672.
110. Caridi, J. G., Stavropoulos, S. W., Hawkins, I. F., Jr. Carbon dioxide digital subtraction angiography for renal artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol*. 1999; 10:635–640.
111. Caridi, J. G., Stavropoulos, S. W., Hawkins, I. F., Jr. CO_2 digital subtraction angiography for renal artery angioplasty in high-risk patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 173:1551–1556.
112. Beese, R. C., Bees, N. R., Belli, A. M. Renal angiography using carbon dioxide. *Br J Radiol*. 2000; 73:3–6.
113. Spinosa, D. J., Matsumoto, A. H., Angle, J. F., et al. Safety of CO_2- and gadodiamide-enhanced angiography for the evaluation and percutaneous treatment of renal artery stenosis in patients with chronic renal insufficiency. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:1305–1311.
114. Spinosa, D. J., Angle, J. F., Hagspiel, K. D., et al. Feasibility of gadodiamide compared with dilute iodinated contrast material for imaging of the abdominal aorta and renal arteries. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11:733–737.
115. Spinosa, D. J., Angle, J. F., Hartwell, G. D., et al. Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40:693–710.
116. Ailawadi, G., Stanley, J. C., Williams, D. M., et al. Gadolinium as a nonnephrotoxic contrast agent for catheter-based arteriographic evaluation of renal arteries in patients with azotemia. *J Vasc Surg*. 2003; 37:346–352.
117. Sheehan, M. K., Baker, W. H., Littooy, F. N., et al. Timing of postcarotid complications: A guide to safe discharge planning. *J Vasc Surg*. 2001; 34:13–16.
118. Wholey, M. H., Tan, W. A., Toursarkissian, B., et al. Management of neurological complications of carotid artery stenting. *J Endovasc Ther*. 2001; 8:341–353.
119. Qureshi, A. I., Luft, A. R., Janardhan, V., et al. Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. 2000; 31:376–382.
120. Kherlakian, G. M., Roedersheimer, L. R., Arbaugh, J. J., et al. Comparison of autogenous fistula versus expanded polytetrafluoroethylene graft fistula for angioaccess in hemodialysis. *Am J Surg*. 1986; 152:238–243.
121. U.S. Renal Data System. USRDS 1995 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26:S12–S166.
122. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30:S150–S191.
123. Silva, M. B., Jr., Hobson, R. W., 2nd., Pappas, P. J., et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: Impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg*. 1998; 27:302–307.
124. Khanna, S., Sniderman, K., Simons, M., et al. Superior vena cava stenosis associated with hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21:278–281.

125. Silva, M. B., Jr., Hobson, R. W., 2nd., Pappas, P. J., et al. Vein transposition in the forearm for autogenous hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 1997; 26:981–986.
126. Curi, M. A., Pappas, P. J., Silva, M. B., Jr., et al. Hemodialysis access: Influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg*. 1999; 29:608–616.
127. Puskas, J. D., Gertler, J. P. Internal jugular to axillary vein bypass for subclavian vein thrombosis in the setting of brachial arteriovenous fistula. *J Vasc Surg*. 1994; 19:939–942.
128. McCann, R. L. Axillary grafts for difficult hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 1996; 24:457–461.
129. Scholz, H., Zanow, J., Petzod, M., et al. Arterioarterial interposition as angioaccess for hemodialysis. In: Henry M.L., ed. *Vascular access for hemodialysis VI*. Chicago: Gore & Associates and Precept Press, 1999.
130. El-Sabrout, R. A., Duncan, J. M. Right atrial bypass grafting for central venous obstruction associated with dialysis access: Another treatment option. *J Vasc Surg*. 1999; 29:472–478.
131. Schwab, S. J., Beathard, G. The hemodialysis catheter conundrum: Hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int*. 1999; 56:1–17.
132. Marston, W. A., Criado, E., Jaques, P. F., et al. Prospective randomized comparison of surgical versus endovascular management of thrombosed dialysis access grafts. *J Vasc Surg*. 1997; 26:373–380.
133. Valji, K., Bookstein, J. J., Roberts, A. C., et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of thrombosed hemodialysis access grafts: Long-term experience and comparison of original and current techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164:1495–1500.
134. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: Update 2000. Am J Kidney Dis 37:S137-S181, 2001.
135. Lok, C. E., Oliver, M. J. Overcoming barriers to arteriovenous fistula creation and use. *Semin Dial*. 2003; 16:189–196.
136. Huber, T. S., Ozaki, C. K., Flynn, T. C., et al. Prospective validation of an algorithm to maximize native arteriovenous fistulas for chronic hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2002; 36:452–459.
137. Hakaim, A. G., Nalbandian, M., Scott, T. Superior maturation and patency of primary brachiocephalic and transposed basilic vein arteriovenous fistulas in patients with diabetes. *J Vasc Surg*. 1998; 27:154–157.
138. Mendes, R. R., Farber, M. A., Marston, W. A., et al. Prediction of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *J Vasc Surg*. 2002; 36:460–463.
139. Palder, S. B., Kirkman, R. L., Whittemore, A. D., et al. Vascular access for hemodialysis. Patency rates and results of revision. *Ann Surg*. 1985; 202:235–239.
140. Kinnaert, P., Vereerstraeten, P., Toussaint, C., et al. Nine years' experience with internal arteriovenous fistulas for haemodialysis: A study of some factors influencing the results. *Br J Surg*. 1977; 64:242–246.
141. Limet, R. R., Lejeune, G. N. Evaluation of 110 subcutaneous arteriovenous fistulas in 100 chronically hemodialysed patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1974; 15:573–576.
142. Rohr, M. S., Browder, W., Frentz, G. D., et al. Arteriovenous fistulas for long-term dialysis. Factors that influence fistula survival. *Arch Surg*. 1978; 113:153–155.
143. Ascher, E., Gade, P., Hingorani, A., et al. Changes in the practice of angioaccess surgery: Impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc Surg*. 2000; 31:84–92.
144. Miller, A., Holzenbein, T. J., Gottlieb, M. N., et al. Strategies to increase the use of autogenous arteriovenous fistula in end-stage renal disease. *Ann Vasc Surg*. 1997; 11:397–405.
145. Sidawy, A. N., Gray, R., Besarab, A., et al. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg*. 2002; 35:603–610.
146. LoGerfo, F. W., Menzoian, J. O., Kumaki, D. J., et al. Transposed basilic vein-brachial arteriovenous fistula. A reliable secondary-access procedure. *Arch Surg*. 1978; 113:1008–1010.
147. Dagher, F. J. The upper arm AV hemoaccess: Long term follow-up. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1986; 27:447–449.
148. Gormus, N., Ozergin, U., Durgut, K., et al. Comparison of autologous basilic vein transpositions between forearm and upper arm regions. *Ann Vasc Surg*. 2003; 17:522–525.
149. Ascher, E., Hingoran, A., Gunduz, Y., et al. The value and limitations of the arm cephalic and basilic vein for arteriovenous access. *Ann Vasc Surg*. 2001; 15:89–97.
150. Coburn, M. C., Carney, W. I., Jr:. Comparison of basilic vein and polytetrafluoroethylene for brachial arteriovenous fistula. *J Vasc Surg*. 1994; 20:896–902.
151. Murphy, G. J., White, S. A., Knight, A. J., et al. Long-term results of arteriovenous fistulas using transposed autologous basilic vein. *Br J Surg*. 2000; 87:819–823.

152. Taghizadeh, A., Dasgupta, P., Khan, M. S., et al. Long-term outcomes of brachiobasilic transposition fistula for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26:670–672.
153. Matsuura, J. H., Rosenthal, D., Clark, M., et al. Transposed basilic vein versus polytetrafluorethylene for brachial-axillary arteriovenous fistulas. *Am J Surg*. 1998; 176:219–221.
154. Brescia, M. J., Cimino, J. E., Appel, K., et al. Chronic hemodialysis using venipuncture a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med*. 1966; 275:1089–1092.
155. Tashjian, D. B., Lipkowitz, G. S., Madden, R. L., et al. Safety and efficacy of femoral-based hemodialysis access grafts. *J Vasc Surg*. 2002; 35:691–693.
156. Gradman, W. S., Cohen, W., Haji-Aghaii, M. Arteriovenous fistula construction in the thigh with transposed superficial femoral vein: Our initial experience. *J Vasc Surg*. 2001; 33:968–975.
157. Huber, T. S., Ozaki, C. K., Flynn, T. C., et al. Use of superficial femoral vein for hemodialysis arteriovenous access. *J Vasc Surg*. 2000; 31:1038–1041.
158. May, J., Tiller, D., Johnson, J., et al. Saphenous-vein arteriovenous fistula in regular dialysis treatment. *N Engl J Med*. 1969; 280:770.
159. Kinnaert, P., Vereerstraeten, P., Toussaint, C., et al. Saphenous vein loop fistula in the thigh for maintenance hemodialysis. *World J Surg*. 1979; 3:95–98. [132-133].
160. Gorski, T. F., Nguyen, H. Q., Gorski, Y. C., et al. Lower-extremity saphenous vein transposition arteriovenous fistula: An alternative for hemodialysis access in AIDS patients. *Am Surg*. 1998; 64:338–340.
161. Illig, K. A., Orloff, M., Lyden, S. P., et al. Transposed saphenous vein arteriovenous fistula revisited: New technology for an old idea. *Cardiovasc Surg*. 2002; 10:212–215.
162. Hingorani, A., Ascher, E., Kallakuri, S., et al. Impact of reintervention for failing upper-extremity arteriovenous autogenous access for hemodialysis. *J Vasc Surg*. 2001; 34:1004–1009.
163. Berman, S. S., Gentile, A. T. Impact of secondary procedures in autogenous arteriovenous fistula maturation and maintenance. *J Vasc Surg*. 2001; 34:866–871.

CAPÍTULO 64

Trauma vascular

Michael J. Sise and Steven R. Shackford

ABORDAGEM GERAL AO TRAUMA VASCULAR
TRAUMATISMOS ESPECÍFICOS
TÉCNICAS OPERATÓRIAS PARA FASCIOTOMIA DE EXTREMIDADES
CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS
RESULTADOS E ACOMPANHAMENTO

O trauma vascular permanece um dos mais significativos desafios na condução de pacientes traumatizados. O advento de unidades de trauma e cuidados pré-hospitalares especializados resultou em aumento de pacientes com lesões vasculares anteriormente fatais que chegam ainda vivos aos centros de trauma, mas em risco imediato de morte.[1,2] O trauma vascular nem sempre é óbvio, e o reconhecimento imediato pode ser difícil em pacientes com ferimentos múltiplos.[3] A urgência de tempo e o potencial de alto risco na manipulação dessas lesões exigem uma abordagem organizada para adotar o cuidado apropriado de forma imediata. Esse é um ambiente clínico de alto risco, que exige planejamento sistemático, preparação e utilização de diretrizes práticas para o correto diagnóstico imediato e o efetivo tratamento.

Este capítulo revisa a fisiopatologia, a apresentação clínica, o diagnóstico de lesões associadas, o tratamento e as complicações das lesões vasculares. Os objetivos desta revisão incluem:

- Elucidar os mecanismos de lesão vascular e as manifestações clínicas resultantes.
- Fornecer uma abordagem organizada para a rápida avaliação de pacientes traumatizados com lesões vasculares na região cervical, tronco e extremidades.
- Apresentar diretrizes para auxiliarem na decisão das melhores opções de tratamento, bem como implementá-las efetivamente.
- Avaliar as sequelas clinicamente importantes das lesões vasculares e sua apropriada manipulação para a maximização da recuperação funcional.

Abordagem geral ao trauma vascular

Mecanismo de Lesão

A lesão vascular pode ser produzida por um agente contundente ou penetrante. O ferimento penetrante tende a ser mais discreto ou focal, enquanto o contuso é mais difuso, atingindo não apenas as estruturas vasculares, mas também ossos, músculos e nervos. A extensão do ferimento contusa não afeta apenas os grandes vasos, mas também lesa vasos menores que normalmente forneceriam circulação colateral. Como resultado, a isquemia é piorada ou agravada. Os ferimentos penetrantes são geralmente classificados como sendo produzidos por agentes de baixa velocidade (<600 m/s; p. ex., ferida por faca, por fragmento, revólver) ou por agentes de alta velocidade (> 600 m/s; p. ex., ferida por rifle militar).[4] Armas de alta velocidade produzem danos teciduais mais graves que armas de baixa velocidade por três razões principais[5,6]:

- Transmissão de energia — a energia é igual à massa do projétil multiplicado pela velocidade ao

quadrado.

- Cavitação do trajeto — o projétil cria uma cavidade de expansão e contração rápida, que pode alcançar uma área igual a 30 vezes o seu diâmetro, em ângulos retos ao trajeto do projétil, o que traciona e lesa o tecido adjacente.
- Fragmentação do chumbo — os fragmentos da deterioração do projétil tornam-se múltiplos projéteis.

O trauma em um vaso sanguíneo (artéria ou veia) pode produzir hemorragia, trombose ou espasmo, isoladamente ou associado, dependendo da magnitude da força aplicada ao vaso e do grau da lesão. A hemorragia ocorre quando todas as camadas, íntima, média e adventícia, são rompidas ou laceradas. Caso o sangramento seja controlado localmente, pode surgir um hematoma pulsátil ou não. Caso a hemorragia não seja contida, pode ocorrer exsanguinação. A trombose ocorre em caso de dano na íntima, expondo a camada média subjacente e causando formação de trombose local, que pode se propagar e obstruir o lúmen ou causar embolia distal. Além disso, a íntima lesada pode prolapsar no lúmen, produzindo obstrução arterial parcial ou completa. O trauma às estruturas ósseas circunvizinhas pode causar compressão externa do vaso, interrompendo o fluxo e produzindo trombose. Ocorrem espasmos em caso de trauma da parede do vaso, como estiramento ou contusão, que pode estimular a liberação de mediadores (p. ex., hemoglobina) que causam constrição do músculo liso vascular. O espasmo causa redução da área transversal do vaso, reduzindo o fluxo sanguíneo.

Além das alterações fisiopatológicas agudas produzidas por hemorragia e trombose, o trauma direto pode produzir como sequela lesões vasculares subagudas, crônicas ou ocultas. As mais comuns são a fístula arteriovenosa e o pseudoaneurisma. Uma fístula arteriovenosa normalmente ocorre após um trauma penetrante que cause lesão em artéria e veia muito próximas. O fluxo de alta pressão da artéria fluirá na via de menor resistência vascular, que é a via venosa, produzindo sinais e sintomas locais, regionais e sistêmicos. Eles incluem sensibilidade e edema local, isquemia regional devida ao fenômeno de roubo e insuficiência cardíaca congestiva caso a fístula aumente.[7] Um pseudoaneurisma é resultado de uma punção ou laceração de uma artéria com extravasamento de sangue que fica contido pelos tecidos circunvizinhos. A artéria permanece patente; o sangue flui da artéria para dentro do pseudoaneurisma e vice-versa, como fluindo do oceano em uma piscina de maré. O pseudoaneurisma pode aumentar ou produzir sintomas compressivos locais, erodir em estruturas adjacentes ou, raramente, ser fonte de uma embolia distal. Inicialmente, pode passar despercebido clinicamente, mas torna-se sintomático com o tempo.

Nem todas as lesões arteriais exigem intervenção cirúrgica. Durante as duas últimas décadas, foi consistentemente demonstrado que pacientes com exames físicos vasculares normais e retalhos de íntima não oclusivos assintomáticos, estenoses de segmento arterial, falsos aneurismas pequenos (<2 cm) ou pequenas fístulas arteriovenosas descobertas em diagnóstico por imagem (p. ex., eco-Doppler ou arteriografia) apresentaram curso clínico benigno.[8] Aproximadamente 10% dessas pequenas lesões progredirão a ponto de exigirem reparo cirúrgico ou endovascular, e a maioria na primeira semana após a lesão. Portanto, é imperativo que esses pacientes tenham acompanhamento frequente, com exame físico e diagnóstico por imagem (eco-Doppler e angiotomografia), se necessário. Em raros casos, quando o ferimento mínimo não oclusivo aumenta de tamanho ou se torna sintomático, exigindo reparo operatório ou endovascular, a morbidade não é aumentada devido ao retardo do tratamento.

Manifestações Clínicas

Os traumatismos vasculares podem se apresentar com amplo espectro de manifestações clínicas, desde choque hemorrágico profundo até eventos sutis, como um sopro assintomático. É necessário considerar que pacientes que evoluem com choque hemorrágico apresentam lesão vascular maior até prova em contrário. Existem cinco áreas anatômicas a considerar, cada uma com condições específicas. Na cabeça e pescoço, a hemorragia externa é necessária em ferimentos vasculares para resultar em choque. Tecidos relativamente compactos excluem hemorragia interna significativa. No tórax, cada hemitórax pode acomodar quantidades letais de sangue de ferimentos cardíacos, pulmonares ou de grandes vasos arteriais e venosos. Os traumatismos vasculares abdominais e pélvicos também podem resultar em hemorragia letal, particularmente da aorta e artéria ilíaca. Assim como na cabeça e no pescoço, ferimentos vasculares de extremidades geralmente causam choque hemorrágico apenas se existir hemorragia externa significativa. O paciente com hipotensão e ausência de sintomas torácicos, abdominal e pélvico pode ser aquele que aparenta uma laceração trivial do pescoço ou de extremidade, mas que terá sofrido hemorragia de maior intensidade no momento do traumatismo devido a uma lesão vascular maior. É importante lembrar que hemorragia suficiente para produzir hipotensão pode ser seguida por trombose. Portanto, é

necessário obter o histórico pessoal pré-hospitalar sobre a quantidade de sangue na cena ou a presença inicial de ferimento hemorrágico grave. Também é necessário procurar cuidadosamente por lesões adicionais no paciente e avaliar cuidadosamente cada uma delas.

O trauma vascular das extremidades pode ser imediatamente aparente na avaliação inicial devido a hemorragia externa, hematoma ou isquemia óbvia do membro. Um histórico de trauma penetrante associado com hipotensão, sangramento pulsátil ou grande quantidade de sangue na cena sugere lesão vascular. O trauma contuso também é capaz de causar ferimentos vasculares significativos que podem ser observados quando houver a presença de lesões sérias na cabeça, tórax ou abdome. Fraturas nas extremidades podem resultar em lesões vasculares. As fraturas supracondilianas do úmero podem ser associadas com lesões da artéria braquial, e as supracondilianas do fêmur e luxação do joelho acarretam risco significativo de lesão da artéria poplítea.[9] Lesões por esmagamento de extremidades sem fratura também podem resultar em lesão vascular.

Número relativamente pequeno de lesões vasculares se apresenta de forma tardia, sem sinais e sintomas iniciais. Estas estão limitadas a trombose de um vaso previamente lesado mas inicialmente patente, embolia distal a partir de laceração da íntima da parede arterial com formação de resíduos plaquetários e, mais raramente, ruptura ou expansão de um pseudoaneurisma que foi inicialmente pequeno e contido pela parede arterial externa e pelo tecido local.[9] Os sinais locais de hematoma, pulsos diminuídos de amplitude e presença de padrões de lesões associadas sugerem a presença dessas lesões vasculares. Histórico cuidadoso, exame físico e exames complementares por imagem apropriados resultarão em um diagnóstico inicial efetivo, diminuindo a frequência dessas lesões reconhecidas tardiamente.

Pelo fato de existir amplo espectro de manifestações clínicas associadas com traumas vasculares, é melhor considerar que a lesão vascular está presente até se provar o contrário em pacientes com choque hemorrágico e em todos os pacientes com fraturas nas extremidades.

Diagnóstico

Exame Físico

As lesões vasculares podem produzir sintomas sistêmicos de hipotensão, taquicardia e estado mental alterado devido ao choque hipovolêmico produzido por hemorragia. Como resultado, a lesão vascular pode oferecer risco de vida, sendo a atenção inicialmente direcionada à avaliação primária, utilizando os princípios de suporte à vida em trauma avançado (ATLS).[10] As vias aéreas devem ser avaliadas, devem ser asseguradas oxigenação e ventilação adequada, e a obtenção de acesso intravenoso. Assim que estiverem completas essas providências e a ressuscitação estiver em curso, é efetuada a avaliação secundária. É obtido um histórico detalhado e realizado exame físico cuidadoso. Esse exame deve incluir inspeção cuidadosa das áreas traumatizadas, avaliação sensorial e motora completa, e exame dos pulsos das extremidades. A presença de hematoma, sopro e frêmito deve ser observada. Caso os pulsos distais estejam diminuídos ou ausentes, a pressão do tornozelo ou do punho deve ser avaliada com eco-Doppler de onda contínua e comparada com o lado sem lesão. Uma diferença significativa na pressão sistólica (>10 mmHg) entre as extremidades pode ser indicação de lesão vascular. Pacientes com sinais de lesão vascular grave (Quadro 64-1) devem ser encaminhados diretamente à sala de cirurgia.

Quadro 64-1 Achados de Lesão Vascular

Achados Graves

Indicam a necessidade de intervenção operatória para lesões vasculares:

- Sangramento pulsátil
- Hematoma em expansão
- Frêmito palpável ou sopro audível
- Evidência de isquemia da extremidade
  - Palidez
  - Parestesia
  - Paralisia
  - Dor
  - Pulsos impalpáveis

- Frialdade

Achados Leves

Considerar diagnóstico por imagem posterior e avaliação para ferimento vascular:

- Histórico de hemorragia moderada
- Lesão (p. ex., fratura, deslocamento, ferida penetrante)
- Pulso diminuído, mas palpável
- Déficit de nervo periférico
- Lesões em proximidade com extremidade ou vasos do pescoço em pacientes com choque hemorrágico inexplicável

Em pacientes sem lesões graves, mas com sinais leves (Quadro 64-1), o diagnóstico vascular por imagem pode ser utilizado para afastar a necessidade de cirurgia. Além disso, pacientes com sinais de lesões graves e lesões em múltiplos níveis da mesma extremidade também podem precisar do diagnóstico por imagem. A arteriografia por cateter tem boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesões vasculares de extremidade (Fig. 64-1). A angiotomografia computadorizada (ATC) de última geração foi comprovada como alternativa aceitável à arteriografia (Fig. 64-2).[11,12] Apesar de essas técnicas de diagnóstico por imagem exigirem a infusão de contraste, elas não exigem cateterização arterial, sendo realizadas facilmente e com menos custo e tempo que a angiografia convencional.

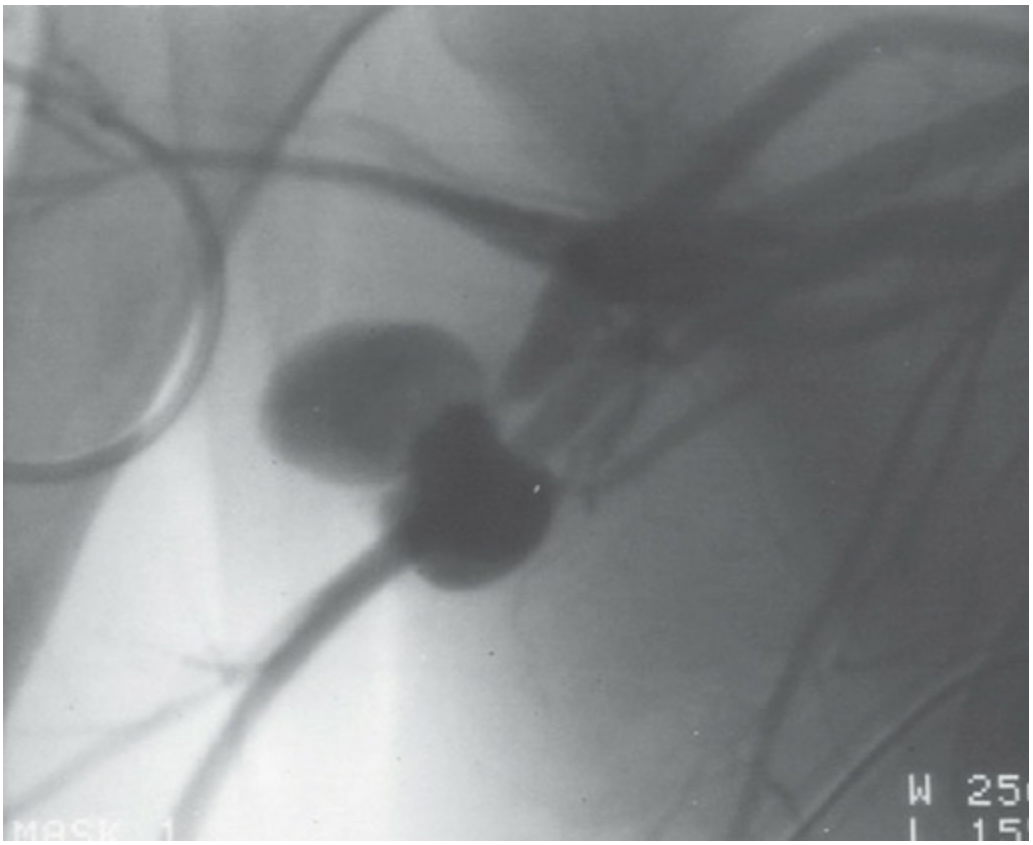


FIGURA 64-1 Arteriografia por cateter demonstrando pseudoaneurisma agudo, fístula arteriovenosa da artéria e veia axilar direita em paciente com lesão estável da parede torácica anterolateral direita.

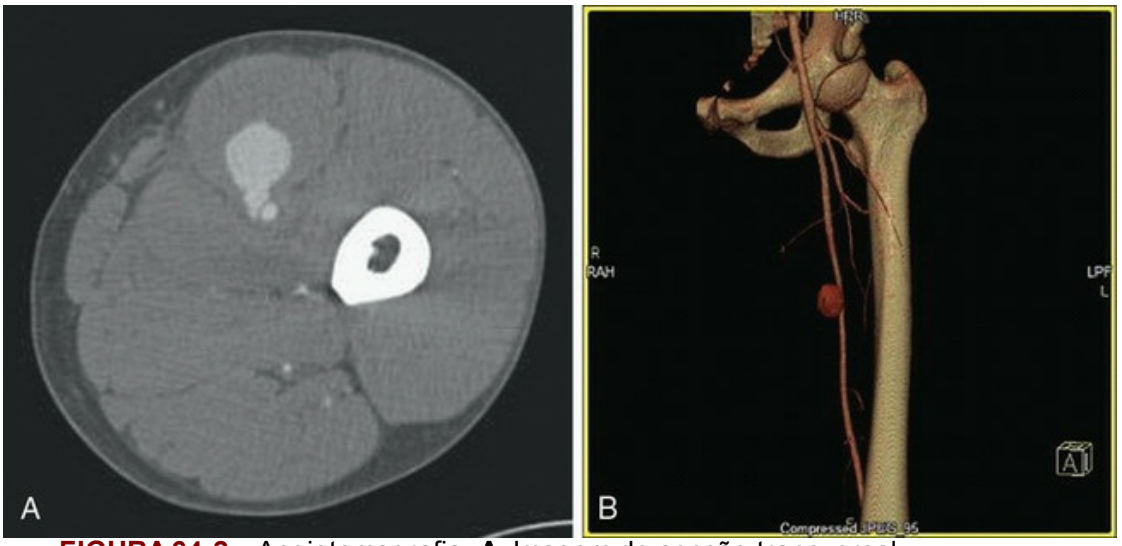


FIGURA 64-2 Angiotomografia. **A,** Imagem de secção transversal coaxial direita. **B,** Imagem 3-D de tomografia com pseudoaneurisma femoral em paciente com lesão da artéria femoral superficial esquerda por fragmento de metal.

Alguns pacientes com lesões graves devem ser levados à sala de cirurgia para o tratamento de lesões com grave risco de vida (p. ex., hematoma subdural, ruptura do baço). Nesses casos, não é prudente retardar o ato operatório para obter o diagnóstico vascular por imagem. Pode ser realizada uma arteriografia na sala de operações puncionando a artéria proximal ao local supeito de lesão vascular, injetando 20-25 mL de contraste sob pressão com aquisição de imagem de RX ou utilizando imagens de fluoroscopia (Fig. 64-3).[13,14] Caso permaneça dúvida sobre a presença de lesão vascular, e estudos por imagem e outros testes de diagnóstico sejam inconclusivos, é justificada a exploração cirúrgica para avaliação direta da artéria. A exploração operatória rotineira em pacientes estáveis com sinais leves, no entanto, apresenta incidência de 5%-30% de morbidade, ocasionalmente mortalidade e baixo rendimento diagnóstico.[15] Esses pacientes são mais bem avaliados com o diagnóstico vascular por imagem.

FIGURA 64-3 Arteriografia intraoperatória (arteriograma de injeção direta) em paciente explorado por ferida penetrante na articulação do joelho esquerdo provocando lesão na artéria poplítea.

A imagem de ecocolor Doppler não é utilizada para avaliação de lesão vascular aguda. Feridas, intumescimento, presença de ar no tecido e roupas ou adornos prejudicam a capacidade de se obterem imagens satisfatórias. A imagem Doppler é importante no acompanhamento de lesões tratadas (p. ex., para avaliar pacientes com enxertos de *bypass* ou para detectar estenose luminal em uma anastomose) ou no acompanhamento não operatório de ferimentos vasculares menores, como pequenos pseudoaneurismas ou fístulas arteriovenosas.

Tratamento

Lesão Vascular Mínima e Conduta não Operatória

A aplicação ampla de arteriografia na avaliação de extremidades traumatizadas resultou na detecção de lesões clinicamente insignificantes. Existe atualmente uma experiência extensa com lesões que não são significativas clinicamente. Esses ferimentos vasculares mínimos incluem irregularidade da íntima, espasmo focal com estenose mínima e pequenos pseudoaneurismas. Elas são com frequência assintomáticas, usualmente estáveis.

Um retalho pequeno, não obstrutivo, da íntima é o ferimento vascular mínimo mais comum, clinicamente insignificante. A probabilidade de que progrida até causar obstrução ou embolia distal é de aproximadamente 10%-15%.[8,16] Essa progressão, caso ocorra, será prematura no curso pós-ferimento.

O espasmo é outro ferimento vascular mínimo comum. Essa constatação deve ser resolvida imediatamente após a descoberta inicial. A falha no retorno da pressão de perfusão normal da extremidade indica que está presente um ferimento vascular mais sério e que é necessária intervenção. É mais provável que um pequeno pseudoaneurisma progrida ao ponto de precisar de reparo, devendo ser seguido ativamente com diagnóstico por imagem de ecocolor Doppler. As fístulas arteriovenosas sempre aumentam ao longo do tempo, devendo ser reparadas imediatamente.

Evidências consideráveis sugerem que a terapia não operatória de diversas lesões assintomáticas é segura e efetiva. Contudo, a terapia não operatória com sucesso exige vigilância contínua para detectar progressão, obstrução ou hemorragia subsequente. A terapia operatória é necessária para trombose, sintomas de isquemia crônica e falha na resolução de pequenos pseudoaneurismas.

Conduta Endovascular

A utilização de terapia endovascular para o tratamento de doença arterial aterosclerótica se tornou amplamente difundida. A implantação do *stent* endoluminal para lesões obstrutivas e de endoprótese (*stent graft*) para aneurismas aórticos foi utilizada com sucesso em pacientes selecionados; existe agora forte tendência de generalização dessa conduta eletiva em pacientes idosos com aterosclerose para o tratamento de pacientes mais jovens com traumatismos vasculares agudos. A maioria dos grandes centros de trauma possui alguma experiência com tratamento endoluminal de lesões vasculares agudas. Contudo, a evidência para apoiar essas abordagens não está bem desenvolvida, havendo alguns problemas.[17-19] Uma revisão das evidências disponíveis, combinada com o senso comum, deve auxiliar na identificação do papel apropriado da conduta endovascular nas lesões vasculares traumáticas.[9,18]

Lesões no Tronco

As técnicas endovasculares oferecem várias opções para controle e hemorragia no tronco. A embolização intra-arterial seletiva por cateter se tornou a principal conduta na hemorragia de órgãos sólidos no abdome.[20,21] Quando utilizada como único tratamento ou em combinação com procedimentos abertos, essa abordagem foi efetiva para ferimentos no fígado, baço e rins. A oclusão por balão intra-arterial é menos comumente utilizada para controle proximal, sendo uma esperança adjunta ao reparo aberto.[22,23] Essas técnicas são rápidas, precisas e facilmente realizadas. O principal obstáculo para sua popularização ampla foi a relutância dos cirurgiões em adotar os procedimentos de cateter ou parcerias com radiologistas intervencionistas para levar essas técnicas para as salas de cirurgias de trauma (SO). Não é necessário uma sala de cirurgia específica para procedimentos endovasculares. Um arco digital C e os cateteres adequados transformam qualquer SO em uma sala capacitada para procedimentos endovasculares.

A utilização inicial de embolização por cateter para o controle de hemorragia devida a fratura pélvica consiste em um método efetivo para a limitação da perda sanguínea e melhora dos resultados.[24] Essa abordagem é bem tolerada e comprovou ser superior às abordagens abertas para o controle dessas hemorragias na maioria dos pacientes. Pacientes instáveis se beneficiam de encaminhamento imediato à sala de operações. Caso haja condições intraoperatórias para procedimento endovascular, uma abordagem combinada pode oferecer os melhores resultados.

O entusiasmo para a utilização de endoprótese em lesões dos grandes vasos do tórax cresce constantemente. O sucesso desses enxertos no tratamento de doenças e aneurisma na aorta infrarrenal levou à utilização de dispositivos similares para o tratamento de lacerações aórticas torácicas contidas nos pacientes politraumatizados. Os resultados iniciais foram encorajadores, mas não sem complicações.[18] A vigilância angiotomográfica durante toda a vida é necessária devido à possibilidade de endovasamento tardio e possível perda da fixação do dispositivo conforme a aorta se dilata ao longo do tempo. Existe um papel promissor para endopróteses (*stent grafts*) em ramificações proximais da aorta no tórax e abdome. Em lesões estáveis com risco de hemorragia ou trombose,tardia endopopróteses cuidadosamente implantadas apresentam potencial mais baixo de morbidade em comparação com procedimentos abertos que exigem dissecção operatória extensa para exposição e controle. A conduta endovascular com endoprótese parece ser mais efetiva nas lesões dos vasos do tórax que são de acesso cirúrgico mais difícil, com potencial para hemorragia significativa em pacientes estáveis (Fig. 64-4). Essas técnicas devem ser utilizadas apenas em centros com experiência em procedimentos endovasculares eletivos no tratamento de pacientes com trauma.

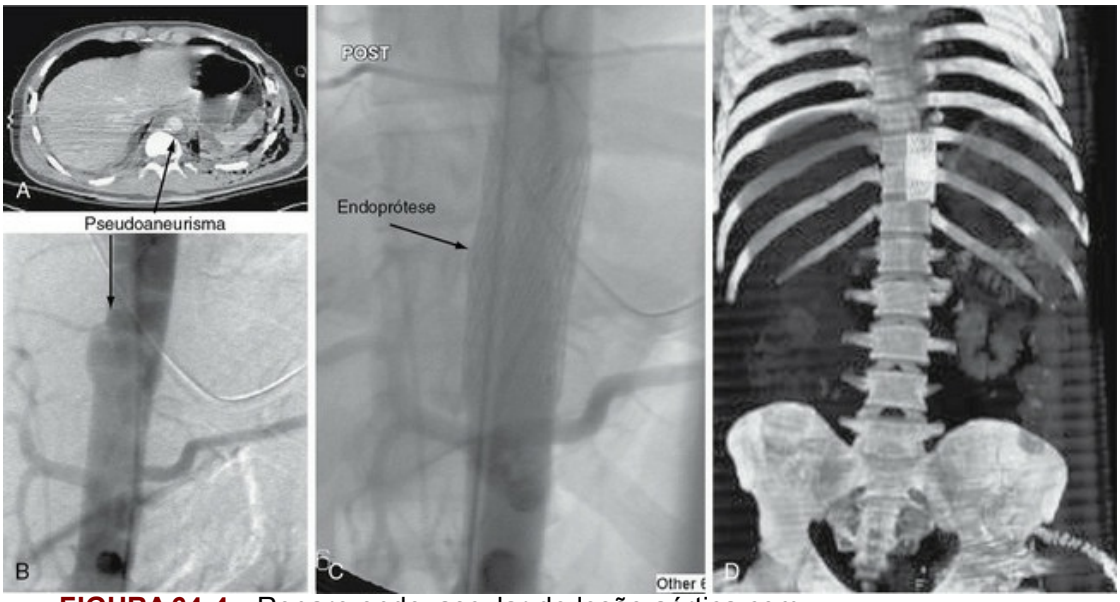


FIGURA 64-4 Reparo endovascular de lesão aórtica com pseudoaneurisma no nível do diafragma, de difícil acesso cirúrgico, causado por trauma contuso. **A,** Angiotomografia demonstrando o corte coaxial (vista da secção transversal) de pseudoaneurisma e fratura espinhal torácica associada. **B,** Arteriografia demonstrando o pseudoaneurisma. **C,** Endoprótese implantada. **D,** Tomografia de endoprótese no segmento médio do tronco (imagem VTR).

Lesões Cerebrovasculares

As técnicas endovasculares oferecem vantagens em regiões anatômicas nas quais o controle operatório direto é difícil ou impossível. Por exemplo, a hemorragia de um ferimento penetrante na base do crânio é extremamente difícil de controlar. A colocação direcionada por cateter de mola, balão ou agente hemostático na carótida ou artéria vertebral lesada pode salvar vidas. Inicialmente, a colocação de *stent* demonstrou ser menos efetiva que a anticoagulação em lesões com obstrução parcial sem hemorragia associada.[17,25] Contudo, o papel dos *stents* no trauma cerebrovascular ainda não foi definido e é preciso comprovar se é seguro.[26] A aplicação das intervenções endovasculares, contudo, exige especialização e experiência significativa. Se essa experiência não existir no hospital de recepção, é necessário considerar a transferência do paciente para um centro médico com experiência nessa modalidade de terapia.

Ferimento Vascular de Extremidade

A utilização de endopróteses nas extremidades se torna mais comum.[27,28] Os resultados de longo prazo, contudo, não foram documentados, sendo necessário cuidado ao se considerar esse tipo de tratamento. Endopróteses podem ser utilizadas para aumentar o diâmetro intraluminal em vasos traumatizados parcialmente obstruídos com taxas favoráveis em avaliações iniciais; contudo, elas tendem à oclusão, e as consequências de longo prazo ainda são desconhecidas. Os enxertos autólogos de interposição de veias apresentam excelentes taxas de perviedade de longo prazo, permanecendo o padrão-ouro para reparos vasculares nas extremidades.

Terapêuticas endovasculares para controle de hemorragia nas extremidades são com frequência efetivas e suficientes para a solução desses traumatismos vasculares.[29] O tratamento endovascular não é preconizado para pseudoaneurisma de artérias de extremidades. Pseudoaneurismas pequenos têm probabilidade de resolução sem qualquer intervenção, e os grandes são mais bem tratados com técnicas abertas, pois o risco de trombose arterial ou embolização distal é alto com essa intervenção endovascular.

Quem Deve Realizar Reparos Endovasculares?

A intervenção com sucesso de ferimentos vasculares exige que pessoal mais qualificado realize o procedimento indicado no paciente apropriado, no local e no momento apropriado. A cirurgia endovascular

é uma das diversas abordagens e, como todos os procedimentos cirúrgicos, deve ser realizada por médicos treinados imediatamente disponíveis que tenham conhecimento não apenas dos aspectos técnicos de um procedimento, mas também da doença para a qual o procedimento será realizado. Em muitos centros, essa pessoa é o radiologista intervencionista. Outros centros possuem cirurgiões treinados em procedimentos endovasculares e outros cirurgiões de trauma capazes de realizar intervenções por cateter.

A terapêutica endovascular no trauma vascular não exige aparelhagem completa de hemodinâmica. Preferivelmente, um arco digital C moderno para fluoroscopia, uma proteção contra radiação apropriada para a equipe cirúrgica e acesso a ampla variedade de cateteres convertem qualquer SO em uma sala apropriada para intervenções endovasculares. O planejamento e a preparação são, contudo, essenciais para o sucesso dessa conversão, que é efetuada ocasionalmente durante a noite. A preparação de uma equipe que possa realizar essas técnicas e organizar os materiais apropriados com notificação rápida exige comprometimento, dedicação, colaboração e treinamento repetido.

Tratamento Cirúrgico

Preparação para o Ato Operatório

Os procedimentos cirúrgicos para o tratamento de lesões vasculares traumáticas devem ser limitados aos cirurgiões capazes, experientes e qualificados. A certificação em cirurgia vascular fornecida pela sociedade da especialidade não é suficiente para qualificar um cirurgião como capaz de manusear essas lesões, bem como a falta de certificação não desqualifica necessariamente um cirurgião. Diversos cirurgiões que realizam cirurgias vasculares eletivas não possuem experiência suficiente no manuseio de traumas vasculares. Reciprocamente, existem diversos cirurgiões de trauma treinados em técnicas endovasculares em virtude de seu interesse e experiência.

O tratamento cirúrgico com sucesso de lesões vasculares exige abordagem sistemática, com preparação cuidadosa. Ela inicia com controle das vias aéreas, acesso intravenoso adequado e disponibilidade de sangue e hemoderivados. Contudo, esses produtos não devem ser administrados antes de se obter o controle da hemorragia, a menos que o paciente esteja profundamente hipotenso.[30-32] Caso a pressão sanguínea (PS) esteja abaixo de aproximadamente 80-90 mmHg, o objetivo deve ser fornecer a restauração adequada de volume com hemoderivados sob a forma de concentrados de hemácias O negativas e infusão de plasma fresco congelado tipo AB para dar apoio ao transporte à sala de operação para o controle definitivo da hemorragia sem demora. Um volume de infusão que aumente a pressão acima da pressão sistólica de 90-100 mmHg pode aumentar o sangramento ou afetar negativamente o resultado, particularmente se a infusão retardar o transporte para a sala de cirurgia.

Devem ser administrados antibióticos pré-operatórios de amplo espectro (e toxoide antitetânico, caso seja um ferimento penetrante); caso exista um ferimento de extremidade isolado sem hemorragia significativa, deve ser ministrada uma dose IV de heparina de 5.000 U. A administração sistêmica de heparina deve ser evitada em pacientes com ferimentos de tronco, cabeça e lesões múltiplas de extremidades.

A etapa normalmente mais omitida na preparação é a falha em avaliar o estado neurológico pré-operatório da extremidade. A presença de déficit neurológico após o reparo vascular operatório sem o conhecimento do estado pré-operatório apresenta-se como um desafio de difícil solução. Um novo déficit neurológico após o reparo vascular exige investigação e, possivelmente, reoperação. Portanto, cuidadoso exame neurológico pré-operatório e documentação cuidadosa são essenciais para o gerenciamento efetivo.

O cuidado operatório dos ferimentos vasculares de extremidades deve ser cuidadosamente combinado com o cuidado geral do paciente. A escolha entre o reparo definitivo e o controle do dano deve ser efetuada assim que possível em pacientes com ferimentos no tórax com risco de vida ou em traumatismos cranioencefálicos graves. Isso inclui a coordenação de duas equipes cirúrgicas para trabalharem simultaneamente no cuidado do trauma do tronco e da lesão vascular da extremidade ao mesmo tempo. Lesões associadas de tecidos moles e ossos exigem avaliação e tratamento coordenado com consultores em cirurgia ortopédica e plástica. Esses especialistas devem ser envolvidos tão cedo quanto possível para facilitarem quaisquer procedimentos adicionais de imagem ou de diagnóstico antes de se conduzir o paciente à sala de cirurgia. A condução da operação deve ser discutida com esses profissionais.[32] Por exemplo, a utilização de procedimentos de controle de danos com colocação de *shunt* seguida de estabilização ortopédica permite tornar menos urgente o reparo vascular definitivo. Lesões extensas e de tecido mole podem comprometer a cobertura adequada dos reparos e a fixação da fratura. A orientação e a assistência de um cirurgião plástico experiente em cirurgia de reconstrução podem ser úteis para se obter

uma cobertura dos enxertos e fraturas expostos.

Exposição e Controle Vascular

Deve ser preparado um campo estéril amplo para permitir a exposição adequada dos vasos e se obter controle proximal e distal. Em lesões de vasos do tronco, isso inclui a preparação do tórax, abdome e membros inferiores, e a mesa cirúrgica deve permitir rotação lateral para ambos os lados, para o caso de acesso distal ou se for necessário um enxerto autólogo. Para ferimentos vasculares proximais das extremidades, na prega inguinal ou axilar, o tórax ou o abdome deve ser preparado para se obter o controle proximal fora da zona da lesão. Membro inferior não traumatizado também deve ser preparado para a coleta de enxerto venoso autólogo.

O controle proximal é a primeira prioridade na exposição de lesões vasculares traumáticas.[33] No tronco, ferimentos no tórax com hemorragia são mais bem abordados através de toracotomia anterolateral, no quarto espaço intercostal, e pode ser estendida através do esterno à direita para criar uma incisão maior. As lesões vasculares do desfiladeiro cervical e do pescoço proximal podem exigir esternotomia mediana com extensão acima da clavícula, até o músculo esternocleidomastoide ipsilateral. Para lesões vasculares abdominais, é necessária uma incisão xifopubiana alargada para a exposição adequada. O controle proximal de ferimentos aórticos pode ser obtido logo abaixo do hiato aórtico do diafragma ou exigir toracotomia anterolateral esquerda para abordar a aorta torácica distal.

Nos ferimentos de extremidade proximal com hemorragia ativa, o primeiro local de incisão é escolhido para dar exposição mais rápida aos vasos de influxo para pinçá-los, o que pode incluir incisões sobre a região infraclavicular com exposição da artéria axilar. Para lesões na região inguinal, deve ser feita preparação para abordar o quadrante inferior do abdome para acesso aos vasos ilíacos externos. Em lesões vasculares no terço médio de extremidade e distais associadas com hemorragia ativa, torniquetes podem obter rapidamente o controle na sala de ressuscitação de traumas. Na sala de cirurgia, é necessário um membro da equipe comprimindo o local do sangramento com precisão com a mão com luva e esponja, preparar a extremidade e remover o torniquete. Então são administradas 5.000 U de heparina, se apropriado, a extremidade é preparada e coberta com plástico adesivo impregnado em iodopovidona (*steri-drape* — Ioban®) e é colocado um torniquete proximal à lesão vascular. O local do ferimento pode então ser explorado de forma controlada e um garrote de Rummel ou *vessel loop* é colocado acima e abaixo do ferimento vascular.

As incisões utilizadas para abordar lesões vasculares traumáticas são as mesmas que para casos eletivos, mas geralmente mais amplas. A utilização de incisões menores pode levar a erros na identificação da extensão do ferimento vascular, em controlar adequadamente a hemorragia de vasos menores e em identificar lacerações venosas associadas. Isso é particularmente verdadeiro para ferimentos na artéria e veias poplíteas. Uma abordagem limitada com incisões mediais separadas acima e abaixo do joelho não exporá adequadamente o local do ferimento. Uma incisão medial a partir do espaço suprapatelar até o espaço infrapatelar distal com divisão da cabeça medial dos músculos gastrocnêmicos, semimembranoso e semitendinoso, com exposição total da artéria e veia poplítea e do nervo tibial fornece exposição adequada. Isso assegura controle vascular adequado e a oportunidade de um reparo bem-sucedido. O fechamento da ferida operatória, incluindo a aproximação dos músculos seccionados, produz excelente resultado funcional. A secção do ligamento inguinal na virilha e do peitoral maior na região axilar, removendo a mesoclavícula, raramente é necessária. Na presença de hemorragia, com risco de vida, que não possa ser controlada por nenhuma outra abordagem, essas estruturas não devem ser seccionadas para obtenção do controle adequado.

Existem várias medidas coadjuvantes que podem obter controle temporário da hemorragia. Na sala de ressuscitação, a inserção e a inflação de um cateter de Foley em uma ferida no pescoço ou extremidades com hemorragia ativa pode obter controle temporário, permitindo a transferência segura para a sala de operação.[30] Na sala de cirurgia, a inserção de cateteres com balão de Fogarty sob visão direta em locais na artéria acima ou abaixo do ferimento também serve para se obter controle na dificuldade de alcançar as áreas anatômicas de interesse.

Controle do Dano Vascular

O controle do dano ganhou ampla aceitação na cirurgia do trauma e é direcionado para o controle direto e rápido da hemorragia e o fechamento de feridas entéricas, de forma que o paciente possa ser aquecido e ressuscitado. A escolha entre o reparo vascular definitivo e demorado, e as medidas temporárias que obtêm o controle, deve ser feita o mais cedo possível no cuidado em pacientes com ferimentos vasculares

e choque hipovolêmico. Isso é particularmente importante quando uma lesão vascular de extremidade é associada com lesões maiores no tronco. Utilização de ligadura ou colocação de *shunts* intraluminais são as principais formas de controle de danos vasculares.[32,34,35]

A ligadura deve ser reservada para vasos com adequada suplência de circulação colateral. No tronco, isso inclui a artéria subclávia, a artéria braquiocefálica (inominada), o tronco celíaco e a artéria mesentérica inferior. Na extremidade superior, ferimentos proximais da artéria axilar e lesões distais na artéria radial ou ulnar podem ser ligados, desde que exista evidência de circulação colateral distal adequada avaliada por exame físico ou exame Doppler de ondas contínuas. De forma similar, na extremidade inferior, a ligadura de um vaso tibial ou fibular único pode ser realizada após avaliação similar. Caso a perfusão distal esteja comprometida, deve ser inserido um *shunt* intraluminal, preferivelmente, do que fazer a ligadura do vaso. A ligadura da artéria mesentérica superior é associada com alto risco de necrose do intestino, e o controle de danos é mais bem-sucedido com a colocação de um *shunt* temporário. Nas extremidades, a ligadura da artéria braquial, ilíaca externa, femoral superficial ou poplítea apresenta alta probabilidade de produzir isquemia com ameaça ao membro e deve, se possível, ser evitada.

Existem vários *shunts* disponíveis comercialmente que podem ser utilizados para o controle do dano. Caso não estejam disponíveis, tubo estéril de tamanho adequado para fazer o *shunt* da artéria e da veia serve, se necessário. A colocação *de shunt* venoso, em vez de ligadura, pode melhorar a perfusão da extremidade e diminuir o risco de síndrome compartimental. A colocação de *shunt* para controle do dano começa com a obtenção de controle proximal e distal adequado. O trombo deve ser retirado com um cateter de Fogarty de embolectomia, seguido de instilação local de solução salina heparinizada (10 U de heparina/1 mL de solução salina). O *shunt* temporário deve ser colocado em linha reta e de comprimento suficiente para permanecer seguro no local em vasos proximais e distais, contido por uma fita cardíaca ou amarrado com fio de seda 2-0 em cada extremidade. *Shunts* com longas alças correm o risco de ser deslocados durante as manobras subsequentes, devendo ser evitados. Os nós fixando o *shunt* causam dano na íntima, e aqueles segmentos da artéria devem ser ressecados no momento do reparo vascular definitivo.

A condição do paciente determina o momento do reparo vascular definitivo depois do controle do dano. A hemorragia deve ser controlada, devem ser corrigidas a coagulopatia e a acidose, e a temperatura normalizada.

Escolha do Reparo e do Material do Enxerto

Vasos lesados que não possam ser reparados pela técnica primária terminoterminal exigirão um enxerto de interposição. O enxerto mais desejável é uma veia safena interna autóloga coletada do membro inferior sem lesão.[9] Enxerto de veias nativas é preferível por diversas razões: ele apresenta propriedades elásticas que o fazem se adequar ao fluxo pulsátil normal de uma artéria; seu diâmetro se aproxima daquele de uma artéria de extremidade, havendo adequado dimensionamento para enxertos nos braços e pernas; não é trombogênico; apresenta perviedade de longo prazo superior em cirurgia vascular eletiva quando comparado com materiais protéticos utilizados em vasos menores (p. ex., poplíteo, tibial). A veia cefálica e a veia safenosa parva foram sugeridas como adequadas para segunda escolha, mas a veia cefálica é menos muscular que a veia safenosa interna e, assim como a veia safena parva, pode apresentar problemas na coleta em pacientes com trauma.[36] Além disso, o acesso venoso na extremidade superior fica comprometido quando é utilizada a veia cefálica.

A veia safena pode não ser adequada em todos os casos, devido ao tamanho inadequado ou por ter sido ressecada anteriormente.[37] Nesses casos, pode ser necessário um enxerto protético. Experiências iniciais com a utilização de material protético (Dacron) em ferimentos vasculares traumáticos não foram positivas. Rich e Hugher[38] relataram taxa de complicação de 77% — infecção e trombose foram as mais comuns — em 26 pacientes. Contudo, a experiência com um novo material de enxerto, o politetrafluoroetileno (PTFE), demonstrou melhor perviedade (70%-90% em curto prazo) e raramente infecção, mesmo em feridas contaminadas.[39,40] Está claro que a revascularização com PTFE é equivalente à da veia para feridas proximais da artéria poplítea, mas inferior à da veia para vasos poplíteos e mais distais, e que não devem ser utilizados enxertos de PTFE menores que 6 mm. O PTFE e o enxerto de veia devem ser cobertos para evitar o ressecamento da veia com subsequente autólise e hemorragia por rotura da anastomose.[41]

Diagnóstico Intraoperatório por Imagem e Avaliação não Invasiva

A avaliação bem-sucedida de lesão vascular exige conhecimento preciso do estado do fluxo sanguíneo na área lesada. O diagnóstico pré-operatório por imagem com angiografia ou angiotomografia nem sempre é possível. Além disso, após o reparo vascular, a presença de trombos, acotovelamentos ou problemas técnicos inesperados pode causar falência precoce. Portanto, o diagnóstico por imagem intraoperatório é uma parte importante da avaliação da reconstrução vascular.[36] Uma única injeção de contraste seguida de radiografia ou imagens fluoroscópicas é efetiva para fornecer imagens na sala de operação (Fig. 64-3). O eco-Doppler intraoperatório também é efetivo, mas exige treinamento significativo e experiência para ser realizado adequadamente. A avaliação com Doppler portátil de ondas contínuas pode ser útil, mas exige experiência considerável para ser efetiva. A mensuração das pressões do tornozelo ou do braço pode ser enganosa, devido a vasoespasmos regionais na extremidade proximal lesada, resultando em pressão distal reduzida comparada com a do membro não traumautizado. O diagnóstico por imagem angiográfica intraoperatório permanece como o método mais preciso e útil para a detecção de problemas técnicos com o reparo vascular e para determinar a presença de trombos nos vasos distais a um reparo. A arteriografia rotineira de avaliação do resultado peroperatório proporcionará achados de importância clínica em 10% dos pacientes.

Papel da Cobertura dos Tecidos

Todos os reparos vasculares devem ser cobertos para prevenir o ressecamento e a ruptura. Em extremidades esmagadas ou mutiladas, esse pode ser um desafio difícil. Pode ser necessária a rotação do músculo regional ou retalhos de pele. É essencial a participação imediata de um cirurgião plástico para se obter cobertura de tecidos quando existe perda extensa de tecido mole. O músculo local pode ser deslocado para cobrir a ferida durante a operação inicial. Caso exista uma grande ferida contaminada e a viabilidade do músculo local seja questionável (p. ex., o que pode ocorrer após um ferimento à bala ou explosão), deve ser realizada a cobertura temporária utilizando-se um homoenxerto (pele de cadáver) ou xenoenxerto (pele de porco).[42] O homoenxerto ou o xenoenxerto será compatível temporariamente em pacientes traumatizados e imunocomprometidos nos quais os enxertos possam, frequentemente, permanecerem no local por 5-7 dias ou mais. Isso fornecerá tempo suficiente para o planejamento e a execução da cobertura definitiva.

Ocasionalmente, a perda tecidual pode ser tão extensa que se faz necessário uma interposição de enxerto vascular extra-anatômico. A atenção à cobertura também é essencial nos procedimentos de controle do dano para evitar a saída acidental do *shunt* durante a manipulação do paciente.

Fasciotomia

A falha em realizar uma fasciotomia adequada após a revascularização de um membro com isquemia aguda é a causa mais comum de perda de membro passível de ser evitada.[36] A síndrome compartimental da panturrilha é a indicação mais comum para a fasciotomia. Síndromes compartimentais de antebraço e coxa são menos comuns. Qualquer grupo muscular pode desenvolver síndrome compartimental, incluindo mãos e pés.

A síndrome compartimental pode se apresentar 12-24 horas após a reperfusão. Caso não seja diagnosticada e tratada imediatamente, o risco de perda ou disfunção do membro é alto. A síndrome compartimental da panturrilha resulta mais comumente de isquemia prolongada ou de lesão por esmagamento. Exames físicos frequentes com medições da pressão compartimental são necessários para detectar essa complicação no estágio inicial. A primeira constatação clínica é a perda da sensação de toque suave na distribuição do nervo que cruza o compartimento (p. ex., fibular no compartimento anterior da perna). O diagnóstico da síndrome compartimental deve ser suspeitado em qualquer paciente que reclame de dor crescente após o trauma. Os sinais físicos da síndrome compartimental são: aumento da tensão no compartimento afetado, dor à movimentação passiva, dor sobre uma faixa passiva de movimento, perda progressiva da sensibilidade e fraqueza. O desaparecimento dos pulsos arteriais da extremidade é uma constatação final, que usualmente indica prognóstico ruim. Os sinais e sintomas neurológicos, apesar de úteis, não são sensíveis nem específicos nas extremidades superiores após ferimentos arteriais, pois existe com frequência a associação de lesão de nervos periféricos. O diagnóstico precoce deve ser baseado na medição das pressões compartimentais. A faixa normal de pressão de compartimentos de tecido vai de 0-9 mmHg. Existe muita controvérsia sobre o que constitui aumento patológico de pressão compartimental. Contudo, a abordagem mais segura é realizar a fasciotomia quando a pressão do compartimento exceder 25 mmHg.[43]

A síndrome compartimental também pode se desenvolver no membro superior (tríceps, deltoide ou ao longo da axila) ou antebraço. A síndrome compartimental do antebraço é a mais comum. A pressão aumentada do tecido pode se seguir a trauma contuso ou penetrante devido a hematoma, transudação pós-traumática de soro no espaço intersticial, trombose venosa ou reperfusão após isquemia.[36] A possibilidade de uma síndrome compartimental sempre deve ser considerada em paciente traumatizado, particularmente com isquemia prolongada antes da reperfusão.

Papel da Amputação Imediata

Existe um papel muito limitado para a amputação primária na avaliação de ferimentos vasculares complexos de extremidade. Pacientes com extensa perda de tecido mole, déficit neurológico, fraturas extensas e lesões vasculares devem ser avaliados em colaboração com cirurgiões ortopédicos, neurocirurgiões e cirurgiões plásticos para determinar se a amputação primária é a melhor conduta inicial (Fig. 64-5). A utilização de sistemas de pontuação para prever a necessidade de amputação não tem sido útil.[43] As técnicas de controle de danos com colocação de *shunt* vascular temporário e fechamento temporário permitem tempo para a extensão de destruição tecidual se tornar evidente. A reexplorarão em 24-36 horas permitirá avaliação mais precisa da viabilidade. A documentação dos achados operatórios com fotografias é frequentemente útil para explicar aos pacientes e seus familiares por que a amputação foi necessária. Esse intervalo de tempo permite comunicação com o paciente e a família, e a implementação de uma abordagem mais planejada. A amputação imediata também deve ser considerada para pacientes com lesão extensa de tecido mole, ósseo e neurovascular que apresentem ferimentos de tronco com risco de morte (veja discussão anterior das técnicas de controle do dano). Caso seja necessária a amputação imediata, a documentação extensa da lesão da extremidade com fotografias será útil para explicar a decisão ao paciente e à família, posteriormente, e na sua aceitação desse procedimento cirúrgico drástico.

FIGURA 64-5 Lesão devastadora do antebraço esquerdo com destruição de todos os três vasos e todos os nervos maiores com fragmentos ósseos faltando. Provocada por tiro à queima-roupa de arma de fogo, necessitou de amputação imediata. Essa é uma das fotografias digitais colocadas no registro médico.

Erros e Imprevistos Comuns

São necessárias ações organizadas para evitar erros e imprevistos comuns. Um dos erros mais comuns é a falta de reconhecimento de um ferimento vascular de extremidade em paciente com múltiplas lesões no tronco. A falha em reconhecer e tratar adequadamente a síndrome compartimental é outro erro muito comum, e pode provocar consequências devastadoras. Em lesões dos grandes vasos do tronco, a falha em expor e controlar adequadamente a lesão vascular pode levar à morte rápida por exsanguinação. Por fim, a falha em reconhecer a necessidade de técnicas de controle de danos e o término rápido da operação em paciente instável também podem ser letais. Os três fatores mais comuns na geração de erros ao tratar paciente traumatizado são fadiga, distração e familiaridade.[44] Cada um desses fatores é inerente ao processo de cuidados em centros de trauma lotados. Uma abordagem organizada mitiga esses fatores, interceptando erros em andamento antes que sejam consumados, provocando mais sofrimento para o paciente.

Traumatismos específicos

Cabeça, Pescoço e Saída do Tórax

Traumatismos vasculares da cabeça, do pescoço e da saída do tórax podem apresentar problemas significativos. Traumas penetrantes podem atingir grandes vasos, como o tronco braquiocefálico e os vasos subclávios, o que pode levar à exsanguinação. Traumas contusos na carótida ou vertebral, conhecidos geralmente como *traumatismos cerebrovasculares contusos*, são frequentemente ocultos e, se não diagnosticados e tratados rapidamente, podem levar a isquemia cerebral, infarto e morte.

Os princípios do manuseio de traumas penetrantes nessa região são baseados no local do ferimento relativo às três zonas do pescoço descritas originalmente por Monson:

- Zona 1: abaixo da cartilagem cricoide
- Zona 2: da cartilagem cricoide até o ângulo da mandíbula
- Zona 3: do ângulo da mandíbula para cima, em direção cefálica

Em paciente estável com suspeita de ferimento vascular na zona 1 ou 3, o diagnóstico vascular por imagem é obrigatório para confirmar a suspeita de lesão vascular e avaliar as áreas proximal e distal.[45] O diagnóstico vascular por imagem também é recomendado para pacientes estáveis com trauma penetrante na zona 2, mas a exploração deve ser executada imediatamente para paciente com hematoma em expansão ou comprometimento das vias aéreas, manifestado por rouquidão e desvio da traqueia.[46] Em pacientes instáveis, pode ser introduzido um cateter de Fogarty de trombectomia ou uma sonda de Foley no ferimento para se obter controle temporário da hemorragia nessas regiões. A angiografia convencional pode proporcionar dupla função nas lesões vasculares das zonas 1 e 3. Ela não apenas proporciona o diagnóstico, mas também permite o tratamento endovascular por embolização com molas do vaso sangrante ou de pseudoaneurismas na zona 3 ou a colocação de endopróteses na zona 1.

Traumatismos contusos cerebrovasculares (TCCVs) são frequentemente ocultos e assintomáticos. Portanto, a triagem para diagnóstico rápido é essencial, fornecendo o suporte para o tratamento bem-sucedido. Inicialmente, acreditava-se que TCCVs fossem raros, ocorrendo em aproximadamente 0,1% dos pacientes, mas utilizando-se os critérios de triagem desenvolvidos por um grupo do Denver General Hospital, a incidência é atualmente 10-20 vezes maior (Quadro 64-2).[47] Ferimentos da carótica e da artéria vertebral ocorrem por estiramento ou esgarçamento da íntima dos vasos, causados por extensão ou flexão extremamente rápida do pescoço ou por ferimento contuso de impacto direto. A artéria carótida é particularmente vulnerável, na medida em que reside próxima aos processos transversais da sexta vértebra cervical. A artéria vertebral também é vulnerável a lesões de estiramento e fraturas do processo transversal das vértebras cervicais que envolvam o forâmen transversal.

Quadro 64-2 Fatores de Risco para Lesão Cerebral Vascular Contusa

Alta transferência de energia associada com:

- Fratura com separação da metade da face (fratura Le Fort tipo II ou III)
- Fratura da base do crânio com envolvimento do canal da carótida
- Trauma fechado de crânio com lesão axonal difusa e escala de coma Glasgow <6

- Fratura do corpo ou dos processos transversos das vértebras cervicais, subluxação ou lesão ligamentar em qualquer nível; qualquer fratura de C1-3
- Quase enforcamento com anoxia
- Lesão ou abrasão de cinto se segurança com intumescimento significativo ou estado mental alterado.

De Biffl WL, Cothren CC, Moore EE, et al: Western Trauma Association critical decisions in trauma: Screening for and treatment of blunt cerebrovasculas injuries. J Trauma 67:1150-1153, 2009.

Pacientes que cumpram os critérios de Denver devem ser submetidos a angiotomografia (ATC) do pescoço.[48,49] O tratamento de traumatismos contusos da carótida e da artéria vertebral é a anticoagulação em pacientes que não tenham contraindicações.[47] A aspirina é a única alternativa para pacientes que não podem receber anticoagulantes com segurança. A utilização de técnicas endovasculares apresenta papel limitado, conforme discutido anteriormente.

Os traumatismos vasculares da saída do tórax podem ser problemáticos, pois podem envolver vasos de grosso calibre que podem ser difíceis de expor e controlar. Pacientes instáveis com ferimento vascular na região da saída do tórax devem ser imediatamente levados à sala de cirurgia. Os pacientes estáveis devem ser investigados para estabelecer o diagnóstico pré-operatório por imagem a fim de localizar a lesão e determinar sua extensão. Isso permitirá o planejamento do tratamento endovascular ou por acesso aberto. O controle operatório pode exigir simples incisão supraclavicular, esternotomia ou combinação das duas, dependendo do local e da extensão da lesão. A aplicação de pinças vasculares (clampes) na artéria subclávia e na carótida deve ser precisa para evitar lesões no nervo vago, frênico ou laríngeo recorrente, todos situados nessa região anatômica. A esternotomia é utilizada com frequência para traumatismos arteriais do tronco braquiocefálico, subclávia proximal direita e carótida proximal direita. O controle proximal da artéria subclávia esquerda é obtido melhor através de toracotomia posterolateral esquerda para o reparo definitivo. Contudo, para ferimentos supraclaviculares, a toracotomia anterolateral no terceiro espaço intercostal fornece exposição para controle proximal. O controle distal das carótidas é obtido estendendo-se a esternotomia mediana superiormente ao longo da borda do músculo esternocleidomastoide ipsilateral. O controle distal da artéria subclávia é obtido através de uma incisão supraclavicular. A ressecção da clavícula apresenta pouca ou nenhuma morbidade e pode ser realizada rapidamente para controlar a hemorragia, se necessário. A sutura da artéria subclávia e axilar deve ser efetuada com extremo cuidado. Tensão ou tração indevida resultará em esgarçamento desstes vasos.

Traumatismos dos Grandes Vasos Intratorácicos

As lesões traumáticas penetrantes dos grandes vasos do mediastino apresentam risco de morte iminente, e os pacientes habitualmente se apresentam extremamente graves, necessitando com frequência de toracotomia de ressuscitação. O acesso aos troncos supra-aórticos e vasos pulmonares pode exigir ampliação da toracotomia de ressuscitação ao longo da linha média para criar uma incisão ampla.[50] Isso permite o acesso à maioria dos segmentos distais dos troncos supra-aórticos. As lesões do hilo pulmonar exigirão ocasionalmente pneumonectomia para o controle da hemorragia.

Lesões dos grandes vasos provocadas por trauma contuso não são frequentes. A lesão mais comum é o pseudoaneurisma; o vaso mais comumente envolvido é a aorta torácica. O mecanismo consiste em desaceleração rápida, como aquela causada por acidentes com veículos motorizados (VMs; colisão lateral) ou queda de altura. A suspeita diagnóstica pode surgir de raios X de tórax em incidência anteroposterior (AP) que mostre alargamento do mediastino, opacificação do ápice pulmonar (sangue extrapleural no ápice do pulmão), faixa paravertebral alargada (sugerindo sangue ao redor da aorta descendente ou depressão do tronco brônquico esquerdo; Fig. 64-6).[51] O diagnóstico definitivo é efetuado com angiotomografia multicanal ou angiografia por cateter, caso a angiotomografia seja indeterminada (Fig. 64-7).[52] Assim que o diagnostico for estabelecido, o tratamento deve ocorrer de forma rápida, mas não necessariamente imediata, dando tempo para a ressuscitação completa, avaliação das lesões associadas, controle da pressão arterial com betabloqueadores e avaliação das comorbidades.[53] O tratamento pode ser realizado com procedimento aberto (p. ex., toracotomia posterolateral com interposição de enxerto; Fig. 64-8) ou procedimento endovascular (p. ex., implante de endoprótese autoexpansível ou expansível por balão; Fig. 64-9). Os procedimentos endovasculares estão associados a mortalidade significativamente menor, mas as

complicações relacionadas ao dispositivo (p. ex., endovasamento migração, colapso) permanecem altas, em torno de 20%.[54] Além disso, quase não existe acompanhamento de longo prazo, o que é particularmente importante na população mais jovem, pois o diâmetro da aorta aumenta ao longo do tempo, o que pode resultar em migração ou colapso do enxerto. Existe probabilidade de as endopróteses serem mais benéficas nos pacientes com mais de 55 anos de idade, nos quais procedimentos abertos apresentam morbidade e mortalidade significativas.[55,56]

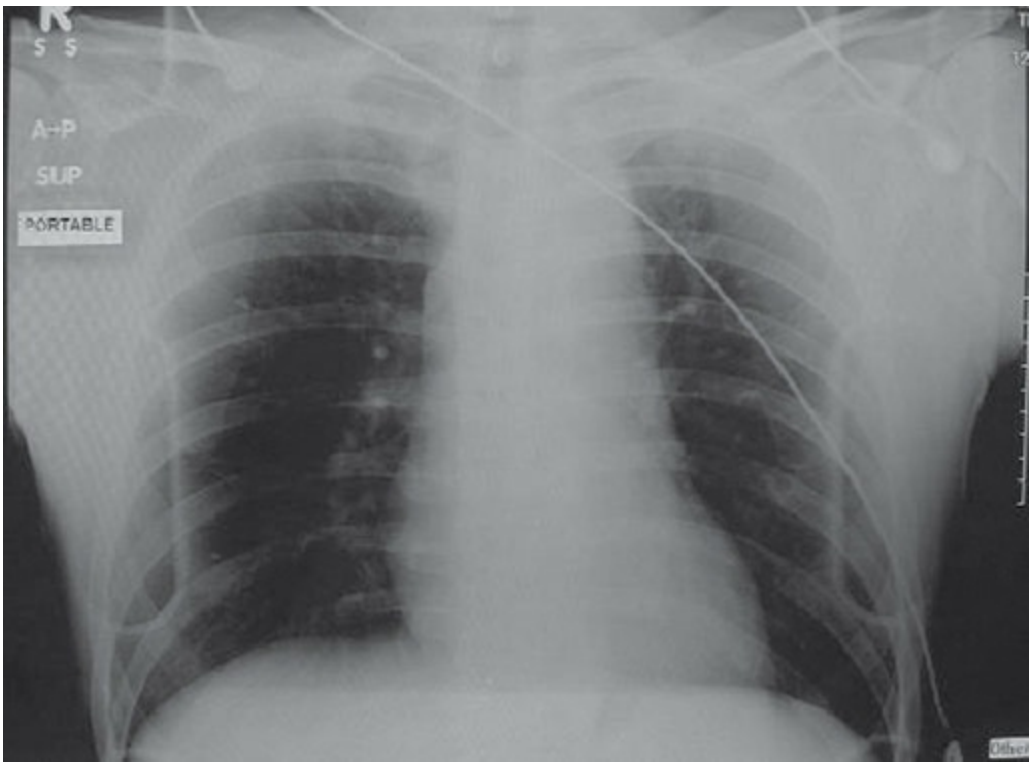


FIGURA 64-6 Raio X de tórax em AP mostrando mediastino alargado e perda do contorno aórtico em paciente que sofreu acidente automobilístico em alta velocidade. Nesse paciente foi diagnosticado pseudoaneurisma torácico traumático. Veja a imagem da angiotomografia desse paciente na Figura 64-7.

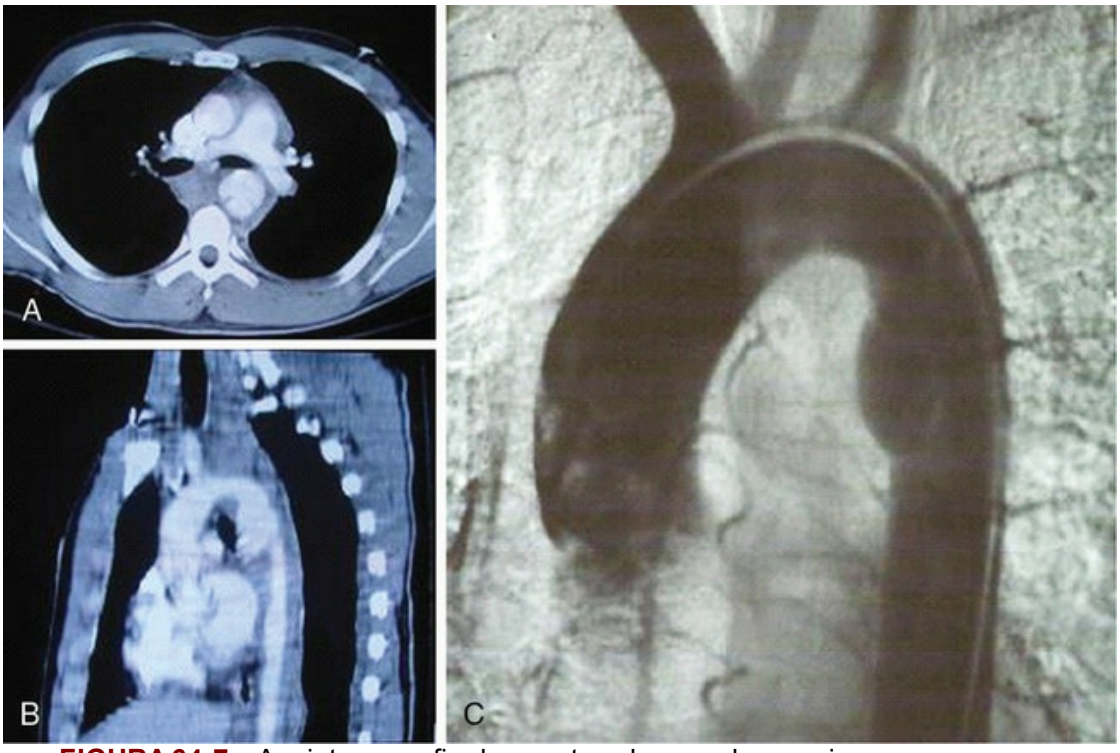


FIGURA 64-7 Angiotomografia demonstrando pseudoaneurisma aórtico traumático do paciente mostrado na Figura 64-6, com mediastino alargado em raio X de tórax realizado em aparelho portátil. **A,** Imagem da secção transversal. **B,** Reconstrução sagital. **C,** Arteriografia de lesão similar.

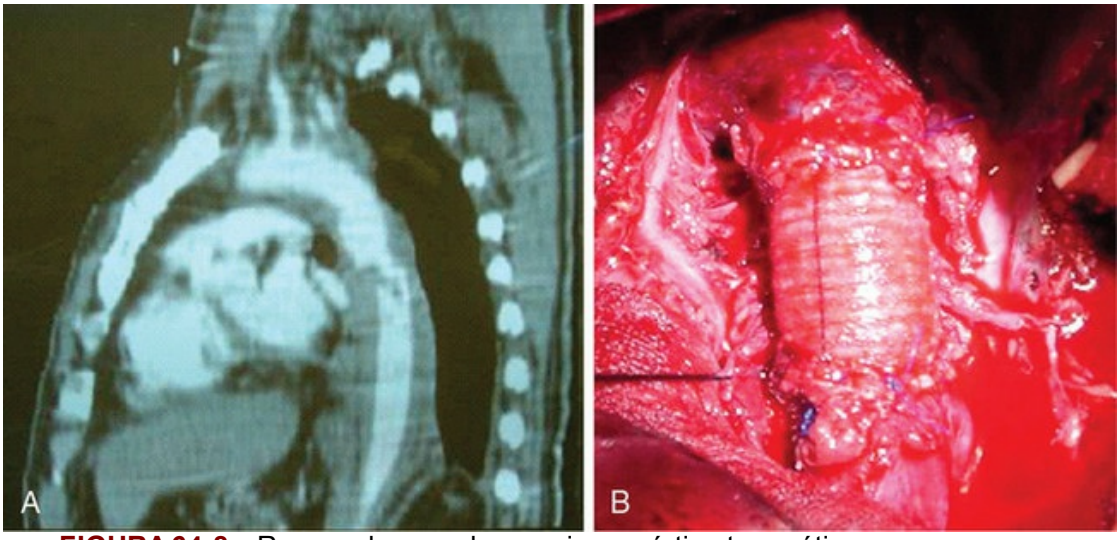


FIGURA 64-8 Reparo de pseudoaneurisma aórtico traumático com colocação de enxerto de interposição através de toracotomia posterolateral esquerda. **A,** Imagem da reconstrução sagital de angiograma TC. **B,** Enxerto aórtico de interposição de dacron.

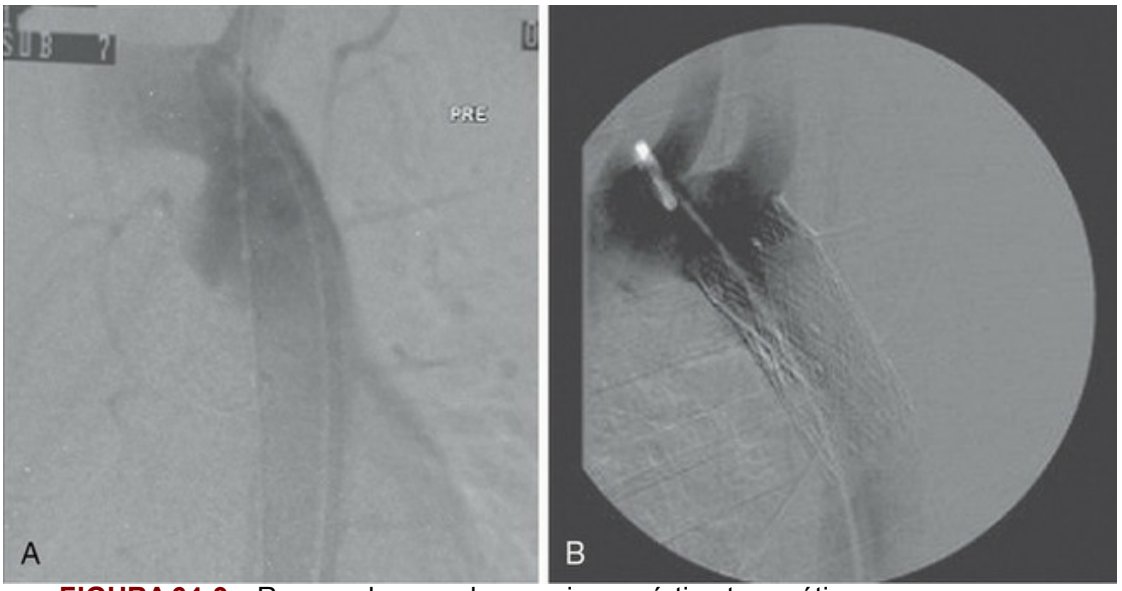
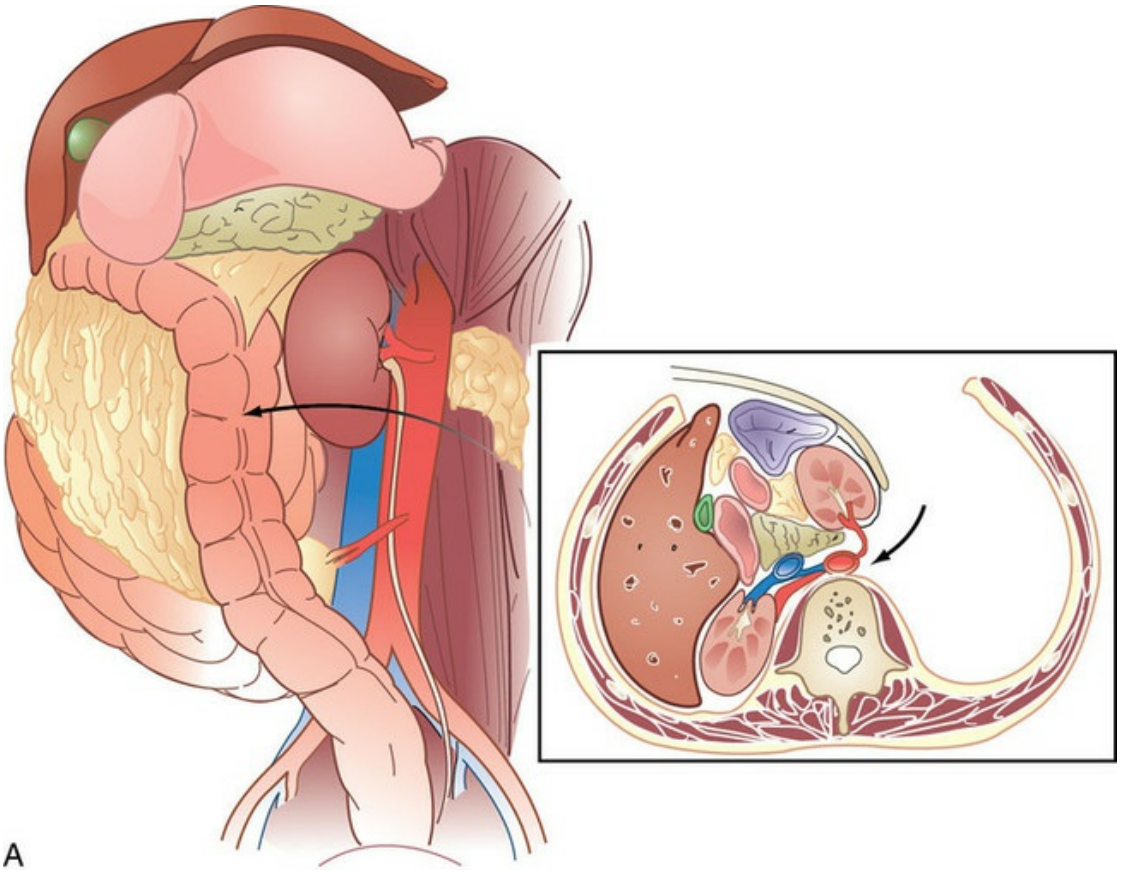


FIGURA 64-9 Reparo de pseudoaneurisma aórtico traumático com implante de endoprótese. **A,** Arteriografia de subtração digital intraoperatória. **B,** Endoprótese implantada com extremidade proximal adjacente distal à origem da artéria subclávia esquerda.

Traumatismo Vascular Abdominal

Deve-se suspeitar de lesão vascular abdominal maior em qualquer paciente com ferimento penetrante do tronco que permaneça instável hemodinamicamente após a infusão inicial de fluidos. Esses pacientes devem ser levados imediatamente à SO, onde é efetuado o diagnóstico da lesão vascular.[57] A hemorragia de exsanguinação no retroperitônio é a constatação intraoperatória inicial mais comum.[58] A obtenção do controle vascular é prioridade, primeiramente por tamponamento do local do sangramento por compressão manual direta ou com pacotes de compressas. Isso limitará o sangramento, dando tempo ao anestesiologista para obter acesso intravenoso adicional e infundir sangue e hemoderivados para restaurar o volume intravascular. A seguir, a aorta proximal é controlada no nível do hiato diafragmático e as incisões são estendidas, se necessário, do processo xifoide ao púbis. O controle aórtico não apenas reduz o sangramento de um ferimento arterial distal, mas também eleva a pressão diastólica, aumentando a perfusão miocardíaca. Essa exposição ampliada permitirá que um assistente obtenha controle distal (fora do hematoma) e a visualização enquanto as compressas são temporariamente liberadas para se determinar a natureza do sangramento, venoso ou arterial, e para planejar o ato operatório a seguir. A rotação visceral medial do lado esquerdo é utilizada para o acesso de ferimento aórtico abdominal proximal e, no lado direito, a rotação visceral medial expõe a veia cava e a veia portal (Fig. 64-10). Essa exposição pode ser estendida medialmente ao longo da raiz do mesentério (manobra de Cattell-Braasch) para expor a veia cava inferior, artérias renais, aorta infrarrenal e as artérias ilíacas. A esternotomia mediana com secção do pilar central do diafragma é necessária para expor veias hepáticas lesadas.[59]



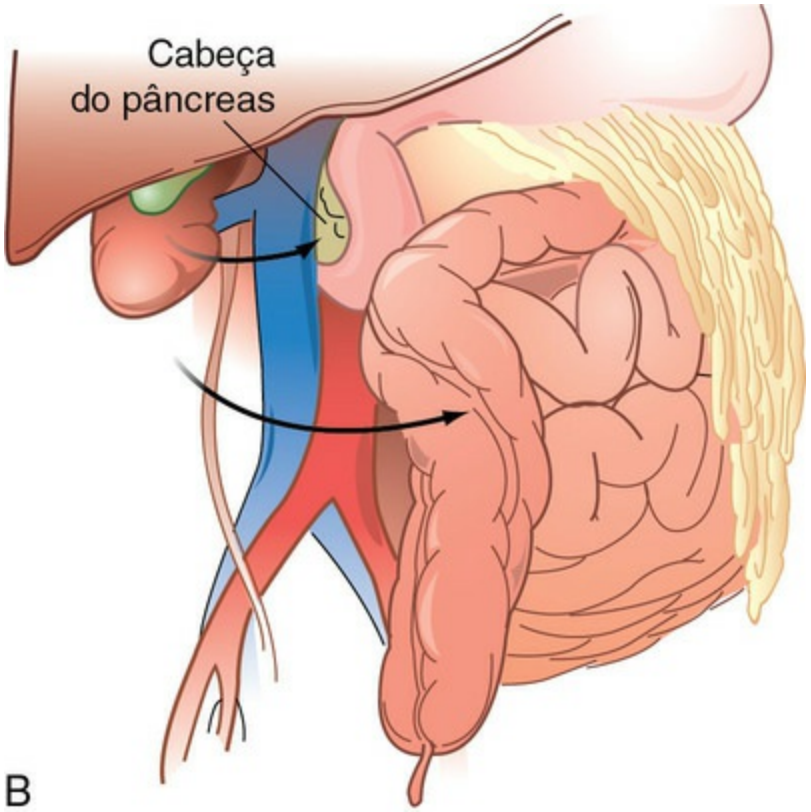


FIGURA 64-10 **A,** Rotação visceral medial do lado esquerdo para exposição dos grandes vasos do retroperitônio. **B,** Rotação visceral medial do lado direito para exposição da veia cava e veias renais no

retroperitônio.

Após o ferimento estar exposto, o reparo deve ser realizado o mais simples e rápido possível. Sutura direta, colocação de remendo (*patch*) e interposição de enxerto são utilizadas conforme necessário.[57] O reparo arterial e venoso no abdome utiliza os mesmos princípios gerais da técnica vascular utilizada em outros locais. A utilização de material sintético para enxerto é reservada para lesões maiores, inadequadas para reconstrução primária por técnica terminoterminal. O fechamento do retroperitônio sobre o reparo vascular ou a cobertura do reparo com omento pediculado bem vascularizado pode proteger o reparo ou o enxerto de infecções caso exista lesão intestinal ou pancreática associada. Lesões do trato intestinal, pancreáticas e biliares concomitantes são comuns e devem ser controladas ou reparadas imediatamente para evitar derramamento do conteúdo entérico. Pelo fato de a maioria desses pacientes estar em choque no atendimento inicial, é melhor proceder com abordagem de controle de danos após o reparo estar coberto e os ferimentos entéricos grampeados.

Extremidade Superior

Ferimentos penetrantes apresentam, com frequência, histórico de hemorragia arterial ou hemorragia contínua. Traumatismo contuso habitualmente causa trombose e sinais de oclusão arterial aguda, com isquemia resultante. Lesões neurológicas significativas, envolvendo o nervo mediano, estão presentes em 60% dos pacientes com lesão arterial nas extremidades superiores.[60,61] A lesão venosa concomitante é comum. No âmbito das lesões multissistêmicas, a oclusão arterial na extremidade superior é facilmente negligenciada. A lentidão no diagnóstico, resultando em isquemia prolongada, é um importante fator contribuinte para perda de membro ou sequela de longo prazo preveníveis, resultantes de isquemia irreversível do nervo lesado. Todas as lesões vasculares significativas de extremidade superior proporcionam achados evidentes ao exame físico. Infelizmente, lesões graves do tronco ou das extremidades inferiores associadas distraem a equipe de trauma, que negligencia a extremidade superior lesada e isquêmica. Retardos no diagnóstico e no tratamento são comuns em séries de pacientes com lesão arterial em extremidade superior e mais comuns ainda em trauma contuso.

O diagnóstico de lesão arterial na extremidade superior é feito frequentemente no exame físico em si, particularmente em ferimentos penetrantes. A avaliação não invasiva da extremidade superior lesada auxilia um pouco, associado ao histórico completo e ao exame físico. Pacientes com laceração arterial ou venosa óbvia de trauma penetrante ou aqueles com trauma contuso de difícil constatação (Quadro 64-1) devem ser levados direto à SO. O leito arterial da extremidade superior é extremamente reativo à vasoconstrição produzida por choque hipovolêmico, dor e drogas, incluindo cocaína e metanfetamina. A ausência de pulso na presença de fraturas complexas ou lesões por esmagamento da extremidade superior precisa ser avaliada com exames de imagem (angiotomografia ou angiografia convencional), caso a perfusão normal não retorne após a ressuscitação e a administração de analgésicos adequados.

Não existe lugar atualmente para a terapia endovascular na artéria braquial e nos vasos do antebraço. O acesso operatório tradicional, a trombectomia por cateter e o reparo representam as melhores abordagens para a otimização dos resultados.[36]

Lesões vasculares na extremidade superior são frequentemente associadas com lesões musculoesqueléticas, neurológicas e de tecidos moles significativas. Quando isso ocorre, com frequência a abordagem multidisciplinar é necessária, com ortopedistas, neurocirurgiões e cirurgiões plásticos.

Lesões venosas na extremidade superior podem ser ligadas, a menos que exista perda extensa de tecido mole e de veias colaterais. Nessas condições, deve ser considerada alguma forma de reconstrução venosa.

Ocasionalmente, a hemorragia de braço ou antebraço parcialmente transeccionado pode ser significativa. O cirurgião sênior deve ter certeza de ter obtido o controle adequado e o mantido durante a ressuscitação, o transporte até a sala de operações e o preparo do campo cirúrgico. Torniquetes pneumáticos devem ser utilizados com parcimônia e colocados apenas o tempo necessário com monitoração do tempo de aplicação pelo cirurgião.

O paciente deve ser amplamente preparado com assepsia e antissepsia extensas, e coberto com plástico adesivo impregnado com iodopovidona (*steri-drape* — Ioban®), com inclusão abrangente da extremidade superior inteira, ombro e região peitoral anterossuperior para permitir as incisões de controle proximal. Também deve ser preparado um membro inferior sem lesão, fazendo-se assepsia e antissepsia da região inguinal até o pé, para permitir a coleta da veia safena. Medidas coadjuvantes, como a administração de heparina IV, infusão contínua de Dextran de baixo peso molecular e de antibióticos IV, devem ser

consideradas e aplicadas quando for apropriado. Em pacientes politraumatizados, especialmente com traumatismo cranioencefálico, a infusão local ou regional de heparina deve ser utilizada em vez da administração sistêmica. Lupa cirúrgica e frontolux são técnicas codjuvantes que podem ser úteis durante a sutura de vasos de pequeno calibre.

A exposição cirúrgica exige incisões amplas para maximização da exposição e para fornecer opções apropriadas para exploração e reparo posterior. A artéria braquial é mais bem abordada através de incisão longitudinal ao longo da face medial do membro superior, acima do sulco entre os músculos tríceps e bíceps. A incisão pode ser estendida distalmente em forma de S através da fossa antecubital, a partir da face ulnar para a face radial em direção ao antebraço para expor as origens dos vasos do antebraço. Lesões proximais da artéria braquial podem exigir controle da artéria axilar infraclavicular.

O reparo vascular exige atenção aos detalhes em todas as fases. A trombectomia com cateter-balão e a lavagem com solução salina heparinizada seguida de desbridamento da parede arterial danificada são essenciais para o reparo bem-sucedido. Veias laceradas devem ser ligadas, a menos que exista ferimento extenso de tecido mole e o fluxo venoso colateral esteja comprometido. Nesses casos, as veias devem ser reparadas. Ao reparar lesões venosas e arteriais, as veias devem ser reparadas primeiro. Caso a duração da oclusão arterial e da isquemia seja a preocupação, podem ser colocados *shunts* temporários na artéria. O reparo arterial pode ser realizado primariamente com a técnica terminoterminal de cotos não lesados, mas somente se puder ser feita sem tensão no reparo. A interposição da safena deve ser a técnica empregada se a lesão do vaso for extensa ou se o reparo primário livre de tensão não for possível. O PTFE não tem indicação para substituir artérias lesadas distais à artéria axilar.[38,39]

A fasciotomia do antebraço, particularmente em situação de isquemia prolongada, sempre deve ser considerada antes do término da operação. Para isso, as pressões do compartimento devem ser medidas ao término do procedimento. Caso sejam obtidas pressões normais, a fasciotomia não é necessária, mas as medições de pressão devem ser repetidas com frequência, pois pode ocorrer síndrome compartimental no período pós-operatório como consequência da reperfusão.

Existe um papel limitado, mas importante, para a amputação primária ou imediata na manipulação de lesões vasculares das extremidades superiores. Pacientes com perda extensa de tecidos moles ou com luxação escapulotorácica que apresentem déficits neurológicos graves, fraturas extensas e lesões vasculares devem passar por avaliação concomitante de cirurgiões ortopédicos, neurocirurgiões e cirurgiões plásticos para ser determinado se a amputação imediata é apropriada. A melhor abordagem é a avaliação multidisciplinar intraoperatória, o controle de danos e o planejamento para a reavaliação pós-operatória em 24-48 horas. Isso permitirá discutir o assunto com o paciente e os familiares.

A lesão combinada da artéria ulnar e da radial no antebraço exige reparo de, no mínimo, um vaso. A artéria ulnar normalmente é mais calibrosa no antebraço proximal, sendo melhor o reparo direto ou *bypass* de veia safena. Distalmente, o reparo do vaso deve ser realizado na artéria que for mais calibrosa ou mais acessível para reparo simples.

Lesões isoladas da ulnar e da artéria radial podem ser tratadas com ligadura simples, mas somente se houver certeza absoluta de que o fluxo através do vaso restante é adequado. É essencial a inspeção cuidadosa do antebraço e da mão com palpação dos pulsos e avaliação com Doppler de ondas contínuas (portátil).[36]

Extremidade Inferior

Lesões vasculares nos membros inferiores são mais comuns em militares (30%-40%) que na prática civil (20%).[2,61] Apesar de ferimentos penetrantes serem mais comuns, o trauma vascular contuso em extremidades inferiores permanece como um desafio significativo. Na coxa e na perna, fraturas com desvio ou luxação podem estar associadas com lesões vasculares. A artéria poplítea apresenta risco particularmente alto de lesão após luxação do joelho.[36]

Os achados iniciais variam desde hemorragia significativa de uma lesão (p. ex., fratura exposta, ferimento por arma branca ou arma de fogo) até obstrução arterial inaparente de um trauma contuso. É essencial uma abordagem sistemática, com exame vascular completo da extremidade para evitar erros no reconhecimento e retardo no tratamento.

O acesso às lesões é realizado com incisões utilizadas para procedimentos cirúrgicos eletivos. A artéria femoral comum é abordada melhor através de uma incisão longitudinal sobre o seu trajeto, a partir do ligamento inguinal em direção caudal, na extensão de 8-12 cm. O controle proximal pode exigir acesso à artéria ilíaca externa, realizado melhor através de incisão oblíqua, com divulsão do músculo do quadrante inferior do abdome alcançando o retroperitônio, onde a artéria e a veia podem ser controladas. Lesões da

artéria femoral superficial (AFS) são abordadas melhor através de incisão longitudinal da virilha, similar àquela utilizada para exposição da bifurcação femoral a partir da parte proximal. A AFS média é abordada através de uma incisão oblíqua sobre o músculo sartório. A transição da AFS com a artéria poplítea pode ser exposta estendendo-se essa incisão, dividindo o tendão adutor.

As lesões da artéria poplítea são abordadas através de ampla incisão medial. A exposição da artéria na área da articulação do joelho exige secção da cabeça medial do músculo gastrocnêmio e dos músculos semimembranoso e semitendinoso. A artéria poplítea distal é exposta com uma incisão ao longo da margem posterior da tíbia.

O reparo de lesões vasculares das extremidades inferiores normalmente exige um enxerto de interposição. Isso é particularmente importante para a artéria poplítea. Uma veia safena reversa da extremidade contralateral é a primeira escolha para coleta dos enxertos de interposição. Na artéria femoral comum, o PTFE é uma escolha aceitável para a interposição se a veia safena não for calibrosa o suficiente, mas não deve ser usada na artéria poplítea ou em artérias infrapatelares.[39]

As lesões vasculares traumáticas abaixo da artéria poplítea, no nível dos vasos tibiais, são mais bem abordadas através de ligadura de dois dos três vasos da panturrilha que estejam pérvios e deve haver fluxo colateral adequado. Na presença de obstrução da artéria tibial anterior e posterior, a artéria fibular normalmente não estabelece circulação colateral suficiente com o leito arterial distal. Nesse caso, uma das artérias lesadas deve ser reparada. A escolha de qual vaso reparar é baseada na extensão da lesão do tecido mole associada à perviedade dos segmentos distais desses vasos.

Técnicas operatórias para fasciotomia de extremidades

A fasciotomia de compartimentos do antebraço libera feixes musculares individuais. São necessárias incisões amplas para liberar os tecidos moles dos compartimentos dorsal e volar. A fasciotomia na perna permite a liberação dos compartimentos anterior, lateral e anterolateral da panturrilha. Os compartimentos posteriores superficial e profundo são liberados através de incisões sobre as faces lateral e medial da panturrilha (Fig. 64-11). Essas incisões devem ser longas para acomodarem o subsequente intumescimento muscular e evitar compressão futura.

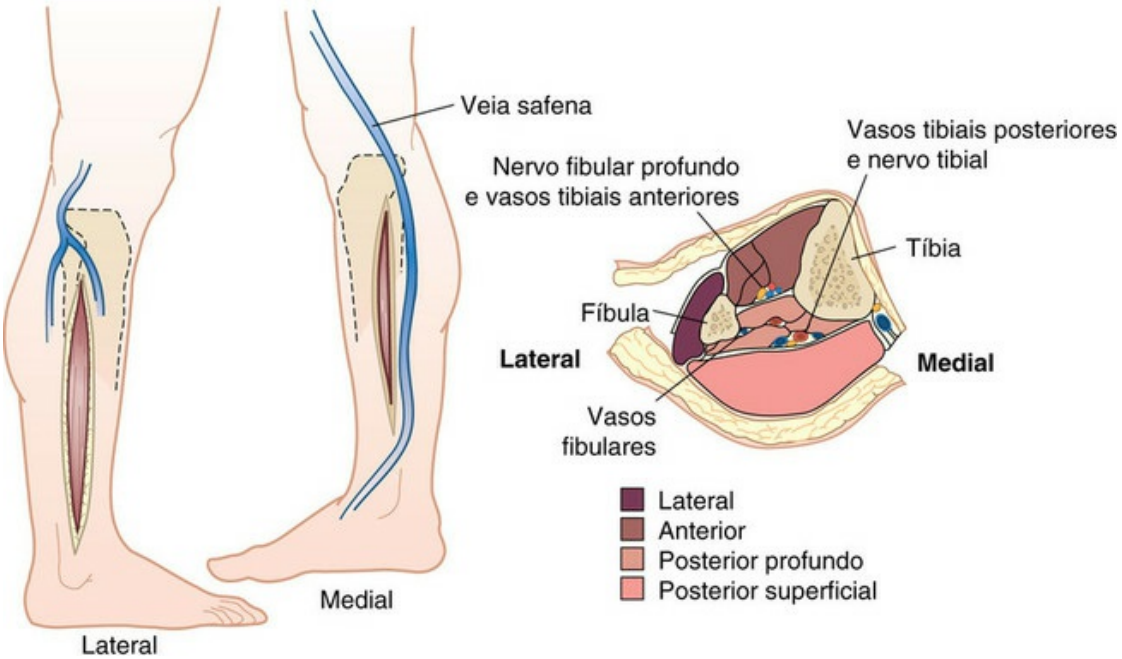


FIGURA 64-11 Compartimentos musculares da panturrilha e incisões para fasciotomia.

Síndrome compartimental na coxa não é usual. A causa mais comum é lesão traumática por esmagamento na coxa associada com fratura do fêmur. A fasciotomia deve liberar os três compartimentos: lateral, medial e posterior. Duas incisões, uma lateral para o compartimento lateral e uma

medial para os outros dois compartimentos, são suficientes. Elas devem ser longas.

Síndromes compartimentais podem ocorrer nas mãos e nos pés. Elas são mais bem tratadas por cirurgiões ortopédicos ou de mãos.

Cuidados pós-operatórios

A base do cuidado pós-operatório é a inspeção cuidadosa à procura de alterações vasculares, o que inclui avaliação frequente da pressão arterial, frequência cardíaca, pulsos distais, avaliação com Doppler de onda contínua das artérias distais, reenchimento capilar, temperatura do paciente e condições gerais (p. ex., reclamações de dor ou aumento da dificuldade de sentir a extremidade). Caso exista preocupação sobre qualquer parte do exame, um retorno à sala de cirurgia para reexploração pode aliviar essa preocupação e, mais importante, evitar um problema com potencial de ameaça ao membro afetado. Devido ao fato de a falha do reparo vascular causada por trombose poder ocorrer durante as primeiras 48 horas após o reparo, a vigilância compulsiva deve continuar por, no mínimo, esse tempo.

O edema de reperfusão ou hemorragia intracompartimental pode levar ao surgimento tardio da síndrome compartimental.[36] O exame físico em si pode não detectar a presença de síndrome de compartimento. As medições frequentes de pressão pós-operatória do compartimento são a única forma de avaliar com precisão a extremidade lesada em pacientes inconscientes ou que não cooperam. A presença de novos déficits neurológicos pós-operatórios da extremidade é um indicador importante de isquemia em evolução; sendo assim, a perviedade do reparo vascular e a pressão compartimental devem ser avaliadas imediatamente.

Resultados e acompanhamento

A causa mais comum de amputação após traumatismo vascular é a lesão neurológica, trauma direto no nervo ou isquemia. Isso deve ser lembrado no momento de se decidir a conduta mais adequada para uma extremidade com trauma vascular mas severamente traumatizada. [63] O resultado funcional após o reparo vascular depende da gravidade das lesões associadas — músculos, ossos e nervos. O acompanhamento regular de pacientes com reparos vasculares é efetuado para avaliar a perviedade do reparo vascular e detectar complicações tardias, como dilatação aneurismática ou estenose segmentar dos enxertos de veia, insuficiência venosa ou trombose venosa em veia que foi ligada, falso aneurisma e fístula arteriovenosa. Idealmente, esses pacientes devem ser acompanhados anualmente. O exame dos pulsos e, se indicado, o diagnóstico não invasivo por imagem devem ser realizados regularmente. O diagnóstico por imagem com angiotomografia ou angiografia com cateter deve ser realizado caso haja suspeita de complicação.

Lesões vasculares do tronco apresentam relativamente poucas complicações tardias. Os enxertos venosos de interposição, quando utilizados, devem ser acompanhados por diagnóstico não invasivo por imagem e, se indicado, angiotomografia. Os reparos da aorta e da artéria ilíaca devem ser seguidos de forma similar e avaliados à procura de sinais e sintomas de obstrução arterial, como claudicação de extremidades inferiores e superiores.

Pacientes com enxertos sintéticos devem ser orientados sobre a necessidade de profilaxia com antibióticos durante procedimentos dentários ou invasivos subsequentes. Apesar de ser rara a infecção tardia, os pacientes devem estar cientes dessa possibilidade e receber orientação para notificarem o cardiologista sobre a presença de prótese vascular.

Leituras sugeridas

Bickell, W. H., Wall, M. J., Jr., Pepe, P. E., et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994; 331:1105–1109. *Esse é o único estudo randomizado prospectivo na literatura que avaliou a ressuscitação tardia por fluido em trauma penetrante do tronco e demonstrou que a ressuscitação tardia por fluido afetou o resultado favoravelmente. Essa referência é particularmente relevante à luz das estratégias modernas de controle de danos que utilizam hipotensão controlada, pouco cristaloide e transfusão de sangue total na ressuscitação.*

Davis, T. P., Feliciano, D. V., Rozycki, G. S., et al. Results with abdominal vascular trauma in the modern era. *Am Surg*. 2001; 67:565–570. *Esse trabalho relata uma série excelente de lesões vasculares abdominais e apresenta uma expectativa favorável dos desafios de conduta, abordagens práticas e*

resultados.

Demetriades, D., Velmahos, G. C., Scalea, T. M., et al. Blunt traumatic thoracic aortic injuries: Early or delayed repair — results of an American Association for the Surgery of Trauma prospective study. *J Trauma*. 2009; 66:967–973. *Esse trabalho é um guia valioso para o planejamento do momento apropriado para o reparo de lesões de aorta torácica. Ele focaliza o benefício que ocorre quando é possível aguardar até o paciente estar preparado para a operação.*

Mattox, K. L., Feliciano, D. V., Burch, J., et al. Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients. Epidemiologic evolution 1958 to 1987. *Ann Surg*. 1989; 209:698–705. *Esse é o maior estudo epidemiológico na literatura sobre traumatismos vasculares civis, permanecendo o melhor trabalho sobre o assunto.*

Reuben, B. C., Whitten, M. G., Sarfati, M., et al. Increasing use of endovascular therapy in acute arterial injuries: Analysis of the National Trauma Data Bank. *J Vasc Surg*. 2007; 46:1222–1226. *Esse trabalho do NTDB demonstra o crescente uso de terapia endovascular e levanta a questão se essa é uma prática baseada na evidência da eficácia ou na conveniência devido à crescente disponibilidade de médicos endovasculares.*

Rich, N. M. Historic review of arteriovenous fistulas and traumatic false aneurysms. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:457–524. *A segunda edição desse clássico compêndio contém discussões detalhadas de cada aspecto da conduta moderna em lesões vasculares maiores, opções de tratamento cirúrgico aberto e endovascular, técnicas e complicações.*

Subramanian, A., Vercruysse, G., Dente, C., et al. A decade's experience with temporary intravascular shunts at a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2008; 65:316–324. *Essa publicação fornece relato prático de um centro civil utilizando o controle de danos para lesões vasculares, servindo como referência para outros centros conforme eles desenham suas estratégias de controle de danos.*

White, P. W., Gillespie, D. L., Feurstein, I., et al. Sixty-four slice multidetector computed tomographic angiography in the evaluation of vascular trauma. *J Trauma*. 2010; 68:96–102. *Esse trabalho demonstra a utilização e a eficácia da TC de alta resolução, diminuindo a necessidade de angiografia por cateter em lesões vasculares na maioria dos pacientes, agilizando o atendimento e os cuidados necessários.*

Referências bibliográficas

1. Davis, T. P., Feliciano, D. V., Rozycki, G. S., et al. Results with abdominal vascular trauma in the modern era. *Am Surg*. 2001; 67:565–570.
2. Mattox, K. L., Feliciano, D. V., Burch, J., et al. Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients. Epidemiologic evolution 1958 to 1987. *Ann Surg*. 1989; 209:698–705.
3. Hirshberg, A., Wall, M. J., Jr., Allen, M. K., et al. Causes and patterns of missed injuries in trauma. *Am J Surg*. 1994; 168:299–303.
4. Dimond, F. C., Jr., Rich, N. M. M-16 rifle wounds in Vietnam. *J Trauma*. 1967; 7:619–625.
5. Rich, N. M., Manion, W. C., Hughes, C. W. Surgical and pathological evaluation of vascular injuries in Vietnam. *J Trauma*. 1969; 9:279–291.
6. Amato, J. J., Rich, N. M., Billy, L. J., et al. High-velocity arterial injury: A study of the mechanism of injury. *J Trauma*. 1971; 11:412–416.
7. Rich, N. M. Historic review of arteriovenous fistulas and traumatic false aneurysms. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:457–524.
8. Dennis, J. W., Frykberg, E. R., Veldenz, H. C., et al. Validation of nonoperative management of occult vascular injuries and accuracy of physical examination alone in penetrating extremity trauma: 5- to 10-year follow-up. *J Trauma*. 1998; 44:243–252.
9. Sise, M. J., Shackford, S. R. Extremity vascular trauma. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:353–389.
10. American College of Surgeons: Advanced trauma life support for doctors, 2008. (http://www.facs.org/trauma/atls/index.html).
11. Seamon, M. J., Smoger, D., Torres, D. M., et al. A prospective validation of a current practice: The detection of extremity vascular injury with CT angiography. *J Trauma*. 2009; 67:238–243.

12. White, P. W., Gillespie, D. L., Feurstein, I., et al. Sixty-four slice multidetector computed tomographic angiography in the evaluation of vascular trauma. *J Trauma*. 2010; 68:96–102.
13. Callcut, R. A., Acher, C. W., Hoch, J., et al. Impact of intraoperative arteriography on limb salvage for traumatic popliteal artery injury. *J Trauma*. 2009; 67:252–257.
14. O'Gorman, R. B., Feliciano, D. V. Arteriography performed in the emergency center. *Am J Surg*. 1986; 152:323–325.
15. Sirinek, K. R., Levine, B. A., Gaskill, H. V., 3rd., et al. Reassessment of the role of routine operative exploration in vascular trauma. *J Trauma*. 1981; 21:339–344.
16. Dennis, J. W. Minimal vascular injury. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:85–96.
17. Cothren, C. C., Moore, E. E., Ray, C. E., Jr., et al. Carotid artery stents for blunt cerebrovascular injury: risks exceed benefits. *Arch Surg*. 2005; 140:480–485.
18. Mattox, K. L., Whigham, C., Fisher, R. G., et al. Blunt trauma to the thoracic aorta: current challenges. In: Lumsden A.B., Lin P.H., Chen C., et al, eds. *Advanced endovascular therapy of aortic disease*. Malden, Mass: Blackwell Futura; 2007:127–134.
19. Xenos, E. S., Freeman, M., Stevens, S., et al. Covered stents for injuries of subclavian and axillary arteries. *J Vasc Surg*. 2003; 38:451–454.
20. Dent, D., Alsabrook, G., Erickson, B. A., et al. Blunt splenic injuries: High nonoperative management rate can be achieved with selective embolization. *J Trauma*. 2004; 56:1063–1067.
21. Richardson, J. D., Franklin, G. A., Lukan, J. K., et al. Evolution in the management of hepatic trauma: A 25-year perspective. *Ann Surg*. 2000; 232:324–330.
22. Kayoko, O., Yasuhiro, K., Hideki, T., et al. Intra-aortic balloon occlusion of the descending thoracic aorta for intra-abdominal hemorrhage. *Jpn J Anesth*. 1999; 48:1323–1327.
23. Matsuda, H., Tanaka, Y., Hino, Y., et al. Transbrachial arterial insertion of aortic occlusion balloon catheter in patients with shock from ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003; 38:1293–1296.
24. Scalea, T. M., Stein, D. M., O'Toole, R. V. Pelvic fracture. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. *Trauma*. ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008:759–788.
25. Eskandari, M. K. Commentary. Carotid artery stents for blunt cerebrovascular injury. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006; 18:73–74.
26. Inamasu, J., Guiot, B. H. Vertebral artery injury after blunt cervical trauma: An update. *Surg Neurol*. 2006; 65:238–245.
27. Brandt, M. M., Kazanjian, S., Wahl, W. L. The utility of endovascular stents in the treatment of blunt arterial injuries. *J Trauma*. 2001; 51:901–905.
28. Reuben, B. C., Whitten, M. G., Sarfati, M., et al. Increasing use of endovascular therapy in acute arterial injuries: Analysis of the National Trauma Data Bank. *J Vasc Surg*. 2007; 46:1222–1226.
29. Baum S., Pentecost M.J., eds. Abrams' angiography: Interventional radiology, ed 2, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
30. Bickell, W. H., Wall, M. J., Jr., Pepe, P. E., et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994; 331:1105–1109.
31. Harbrecht, B. G., Forsythe, R. M., Peitzman, A. B. Management of shock. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. *Trauma*. ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008:213–233.
32. Hirschberg, A., Scott, B. G. Vascular damage control. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:165–179.
33. Mattox, K. L., Hirschberg, A. Access, control and repair techniques. In: Rich N.M., Mattox K.L., Hirshberg A., eds. *Vascular trauma*. ed 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:137–164.
34. Gifford, S. M., Aidinian, G., Clouse, W. D., et al. Effect of temporary shunting on extremity vascular injury: An outcome analysis from the Global War on Terror vascular injury initiative. *J Vasc Surg*. 2009; 50:549–555.
35. Subramanian, A., Vercruysse, G., Dente, C., et al. A decade's experience with temporary intravascular shunts at a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2008; 65:316–324.
36. Frykberg, E. R., Schinco, M. A. Peripheral vascular injury. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. *Trauma*. ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008:941–971.
37. Vertrees, A., Fox, C. J., Quan, R. W., et al. The use of prosthetic grafts in complex military vascular trauma: A limb salvage strategy for patients with severely limited autologous conduit. *J Trauma*. 2009; 66:980–983.
38. Rich, N. M., Hughes, C. W. The fate of prosthetic material used to repair vascular injuries in contaminated wounds. *J Trauma*. 1972; 12:459–467.

39. Feliciano, D. V., Mattox, K. L., Graham, J. M., et al. Five-year experience with PTFE grafts in vascular wounds. *J Trauma*. 1985; 25:71–82.
40. Martin, L. C., McKenney, M. G., Sosa, J. L., et al. Management of lower extremity arterial trauma. *J Trauma*. 1994; 37:591–598.
41. Lau, J. M., Mattox, K. L., Beall, A. C., Jr., et al. Use of substitute conduits in traumatic vascular injury. *J Trauma*. 1977; 17:541–546.
42. Ledgerwood, A. M., Lucas, C. E. Biological dressings for exposed vascular grafts: A reasonable alternative. *J Trauma*. 1975; 15:567–574.
43. Feliciano, D. V., Cruse, P. A., Spjut-Patrinely, V., et al. Fasciotomy after trauma to the extremities. *Am J Surg*. 1988; 156:533–536.
44. Dekker, S. *The field guide to understanding human error*. Hampshire, England: Ashgate; 2006.
45. Monson, D. O., Saletta, J. D., Freeark, R. J. Carotid vertebral trauma. *J Trauma*. 1969; 9:987–999.
46. Tisherman, S. A., Bokhari, F., Collier, B., et al. Clinical practice guideline: Penetrating zone II neck trauma. *J Trauma*. 2008; 64:1392–1405.
47. Cothren, C. C., Biffl, W. L., Moore, E. E., et al. Treatment for blunt cerebrovascular injuries: Equivalence of anticoagulation and antiplatelet agents. *Arch Surg*. 2009; 144:685–690.
48. Biffl, W. L., Cothren, C. C., Moore, E. E., et al. Decisões críticas em traumas da Western Trauma Association: Screening for and treatment of blunt cerebrovascular injuries. *J Trauma*. 2009; 67:1150–1153.
49. Eastman, A. L., Muraliraj, V., Sperry, J. L., et al. CTA-based screening reduces time to diagnosis and stroke rate in blunt cervical vascular injury. *J Trauma*. 2009; 67:551–556.
50. Mattox, K. L., Wall, M. J. Thoracic great vessel injury. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. *Trauma*. ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008:588–606.
51. Cook, A. D., Klein, J. S., Rogers, F. B., et al. Chest radiographs of limited utility in the diagnosis of blunt traumatic aortic laceration. *J Trauma*. 2001; 50:843–847.
52. Fabian, T. C., Davis, K. A., Gavant, M. L., et al. Prospective study of blunt aortic injury: Helical CT is diagnostic and antihypertensive therapy reduces rupture. *Ann Surg*. 1998; 227:666–676.
53. Demetriades, D., Velmahos, G. C., Scalea, T. M., et al. Blunt traumatic thoracic aortic injuries: Early or delayed repair—results of an American Association for the Surgery of Trauma prospective study. *J Trauma*. 2009; 66:967–973.
54. Demetriades, D., Velmahos, G. C., Scalea, T. M., et al. Operative repair or endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: Results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. *J Trauma*. 2008; 64:561–570.
55. Camp, P. C., Shackford, S. R. Outcome after blunt traumatic thoracic aortic laceration: Identification of a high-risk cohort. Western Trauma Association Multicenter Study Group. *J Trauma*. 1997; 43:413–422.
56. Camp, P. C., Jr., Rogers, F. B., Shackford, S. R., et al. Blunt traumatic thoracic aortic lacerations in the elderly: An analysis of outcome. *J Trauma*. 1994; 37:418–423.
57. Dente, C. J., Feliciano, D. V. Abdominal vascular trauma. In: Feliciano D.V., Mattox K.L., Moore E.E., eds. *Trauma*. ed 6. New York: McGraw-Hill; 2008:738–757.
58. Feliciano, D. V. Injuries to the great vessels of the abdomen. In: Souba W.W., Fink M.P., Jurkovich G.J., et al, eds. *ACS surgery: Principles and practice*. ed 6. Philadelphia: BC Decker; 2007:1341–1352.
59. Chen, R. J., Fang, J. F., Lin, B. C., et al. Surgical management of juxtahepatic venous injuries in blunt hepatic trauma. *J Trauma*. 1995; 38:886–890.
60. Fields, C. E., Latifi, R., Ivatury, R. R. Brachial and forearm vessel injuries. *Surg Clin North Am*. 2002; 82:105–114.
61. McCroskey, B. L., Moore, E. E., Pearce, W. H., et al. Traumatic injuries of the brachial artery. *Am J Surg*. 1988; 156:553–555.
62. Rich, N. M., Baugh, J. H., Hughes, C. W. Acute arterial injuries in Vietnam: 1,000 cases. *J Trauma*. 1970; 10:359–369.
63. Sampson, L. N., Britton, J. C., Eldrup-Jorgensen, J., et al. The neurovascular outcome of scapulothoracic dissociation. *J Vasc Surg*. 1993; 17:1083–1088.

CAPÍTULO 65

Doença venosa

Julie A. Freischlag and Jennifer A. Heller

ANATOMIA
INSUFICIÊNCIA VENOSA
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
CONCLUSÃO

A compreensão da fisiologia venosa fornece ao cirurgião informações valiosas para a elaboração do diagnóstico e de um plano de tratamento. Os avanços tecnológicos ampliaram o arsenal terapêutico. Este capítulo fornecerá ao leitor uma visão geral completa da fisiologia e da fisiopatologia das veias, seguida de uma avaliação das modalidades de diagnóstico disponíveis e das intervenções terapêuticas e, por fim, uma discussão sobre os distúrbios venosos específicos.

Anatomia

Para entender a fisiopatologia da doença venosa, o conhecimento da anatomia é essencial. Após determinar a localização e o tipo de incompetência venosa, uma abordagem terapêutica pode ser construída. A drenagem venosa das pernas é função de dois sistemas paralelos e conectados, os sistemas superficial e profundo. A nomenclatura do sistema venoso do membro inferior foi revista em 2002, e as alterações mais relevantes são abordadas aqui.[1] A nomenclatura revisada é delineada nas Tabelas 65-1 e 65-2.

Tabela 65-1
Veias Superficiais

TERMINOLOGIA ANATÔMICA	TERMINOLOGIA PROPOSTA
Veia safena maior ou longa	Veia safena magna Veia inguinal superficial
Veia pudenda externa	Veia pudenda externa
Veia circunflexa superficial	Veia circunflexa ilíaca superficial
Veia epigástrica superficial	Veia epigástrica superficial
Veia dorsal superficial do clitóris ou pênis	Veia dorsal superficial do clitóris ou pênis
Veias labiais anteriores	Veias labiais anteriores
Veias escrotais anteriores	Veias escrotais anteriores
Veia safena acessória	Veia safena magna acessória anterior Veia safena magna acessória posterior Veia safena magna acessória superficial
Veia safena menor ou curta	Veia safena parva extensão cranial da veia safena parva Veia safena externa acessória superficial Veia circunflexa anterior da coxa Veia circunflexa posterior da coxa Veias intersafenas Sistema venoso lateral
Rede venosa dorsal do pé	Rede venosa dorsal do pé
Arco venoso dorsal do pé	Arco venoso dorsal do pé
Veias metatarsianas dorsais	Veias superficiais metatarsianas (dorsais e plantares)
Rede venosa plantar Arco venoso plantar	Rede subcutânea venosa plantar
Veias metatarsianas plantares	Veias superficiais digitais (dorsais e plantares)
Veia marginal lateral	Veia marginal lateral
Veia marginal medial	Veia marginal medial

Tabela 65-2
Veias Profundas

TERMINOLOGIA ANATÔMICA	TERMINOLOGIA PROPOSTA
Veia femoral	Veia femoral comum Veia femoral
Veia femoral profunda ou veia profunda da coxa	Veia femoral profunda ou veia femoral profunda
Veia circunflexa femoral medial	Veia circunflexa femoral medial
Veia circunflexa femoral lateral	Veia circunflexa femoral lateral
Veias perfurantes	Veias comunicantes femorais profundas (veias das artérias perfurantes de acompanhamento) Veia ciática
Veia poplítea	Veia poplítea Veias surais Veias soleares Veias do gastrocnêmio Veias do gastrocnêmio mediais Veias do gastrocnêmio laterais Veia intergemelar
Veias geniculares	Plexo venoso genicular
Veias tibiais anteriores	Veias tibiais anteriores
Veias tibiais posteriores	Veias tibiais posteriores
Veias peroneais ou fibulares	Veias peroneais ou fibulares Veias plantares mediais Veias plantares laterais Arco venoso plantar profundo Veias metatarsianas profundas (plantares e dorsais) Veias profundas digitais (plantares e dorsais) Veia pedal

Sistema Venoso Superficial

As veias superficiais formam uma rede que conecta as veias dorsais superficiais do pé e as plantares profundas. O arco venoso dorsal, no qual deságuam as veias metatársicas dorsais, se continua com a veia safena magna (interna) medialmente, e a veia safena parva (externa) lateralmente (Fig. 65-1).

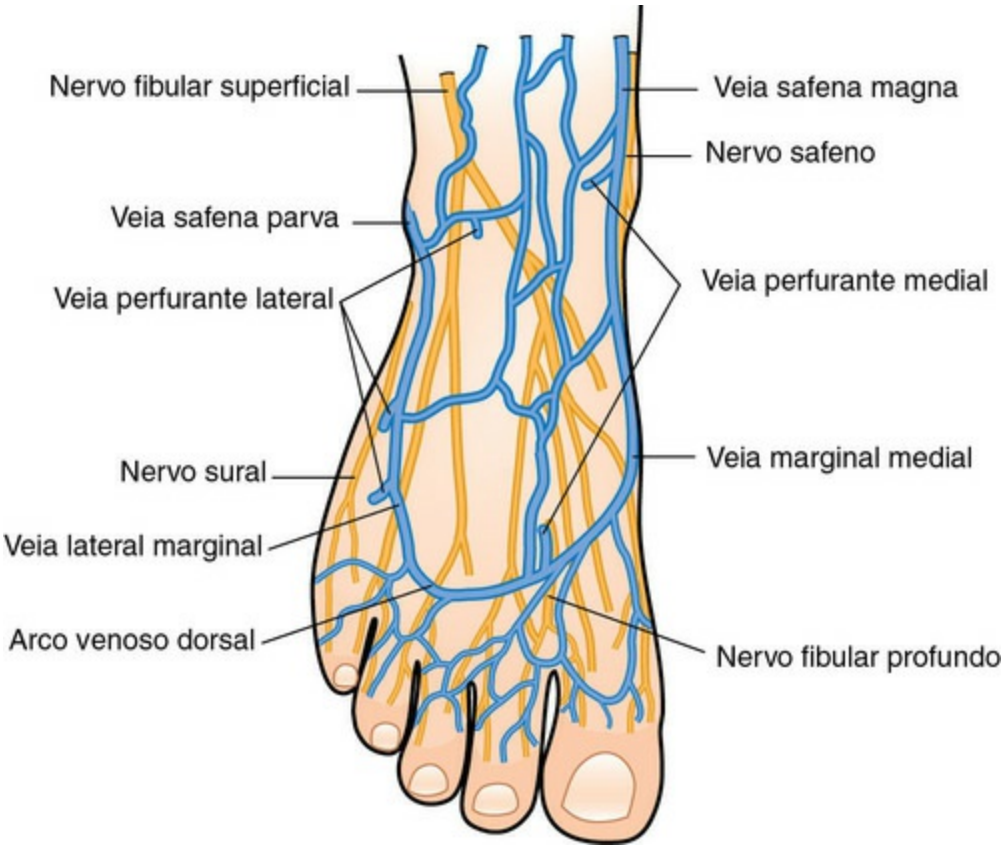


FIGURA 65-1 Drenagem venosa do pé.

A veia safena interna, com grande proximidade do nervo safeno, ascende anteriormente ao maléolo medial e continua ascendendo medialmente ao joelho (Fig. 65-2). Ela ascende no compartimento superficial e deságua na veia femoral comum, após entrar na fossa oval. Antes de seu deságue na veia femoral comum, recebe as veias safenas acessórias medial e lateral, assim como pequenas tributárias da região inguinal, da região pudenda e da parede abdominal anterior. As veias do arco posterior drenam a área ao redor do maléolo medial e, à medida que ascendem na face posteromedial da panturrilha, recebem veias mediais perfurantes denominadas perfurantes de Cockett antes de se unirem à veia safena interna na altura do joelho.

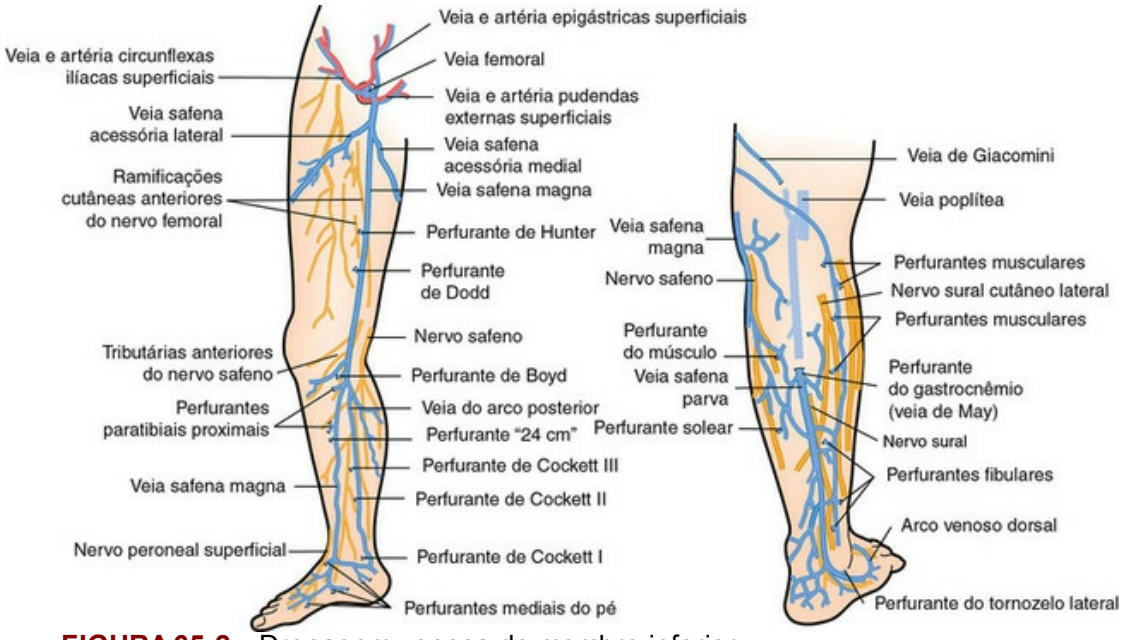


FIGURA 65-2 Drenagem venosa do membro inferior.

A veia safena externa surge a partir do arco venoso dorsal na face lateral do pé e ascende posteriormente ao maléolo lateral, ascendendo em direção cefálica pela linha medioposterior da panturrilha. A veia safena externa continua a subir, penetra na fáscia superficial da panturrilha e, então, termina na veia poplítea. O exato ponto de entrada da veia safena externa na veia poplítea é variável. O nervo sural encontra-se paralelo à veia safena externa.

Sistema Venoso Profundo

As veias digitais plantares do pé esvaziam-se em uma rede de veias metatársicas que compõem o arco venoso plantar profundo. Este continua nas veias plantares medial e lateral que, então, drenam nas veias tibiais posteriores. As veias dorsais do pé formam o par de veias tibiais anteriores na altura do tornozelo.

O par de veias tibiais posteriores que se localiza ao lado da artéria tibial posterior corre internamente à fáscia do compartimento posterior profundo. Essas veias penetram o músculo solear e juntam-se à veia poplítea, após terem se unido aos pares de veias fibulares e tibiais anteriores. Existem grandes seios venosos no músculo solear — os seios soleares — que drenam nas veias tibiais posteriores e fibulares. As veias do gastrocnêmio bilateral deságuam na veia poplítea distal no ponto de entrada da veia safena externa na veia poplítea.

A veia poplítea penetra no canal dos adutores, a partir da qual é denominada veia femoral, anteriormente conhecida como veia femoral superficial. A veia femoral ascende e recebe a drenagem da veia femoral profunda e, após essa união, passa a chamar-se veia femoral comum. Ao cruzar o ligamento inguinal, novamente troca de nome, passando a chamar-se veia ilíaca externa.

Sistema Venoso Perfurante

Veias perfurantes conectam o sistema venoso superficial ao sistema venoso profundo, penetrando as camadas fasciais da extremidade inferior. Essas perfurantes correm de maneira perpendicular para as veias axiais descritas anteriormente. Embora o número total de veias perfurantes seja variável, foi documentado um número máximo de 100. As perfurantes entram em vários pontos na perna —pé, panturrilha medial e lateral, coxa média e distal (Fig. 65-3). Algumas foram nomeadas perfurantes de Cockett, conectando o arco posterior e as veias tibiais posteriores, perfurantes de Boyd, que conectam a safena e as veias do gastrocnêmio, e perfurantes hunterianas e Dodd, que conectam as veias femorais, safenas magnas e superficiais. As veias perfurantes têm uma função importante. Seu sistema de válvulas ajuda a impedir o refluxo do sistema profundo para o sistema superficial, particularmente durante os períodos de pé e de ambulação.

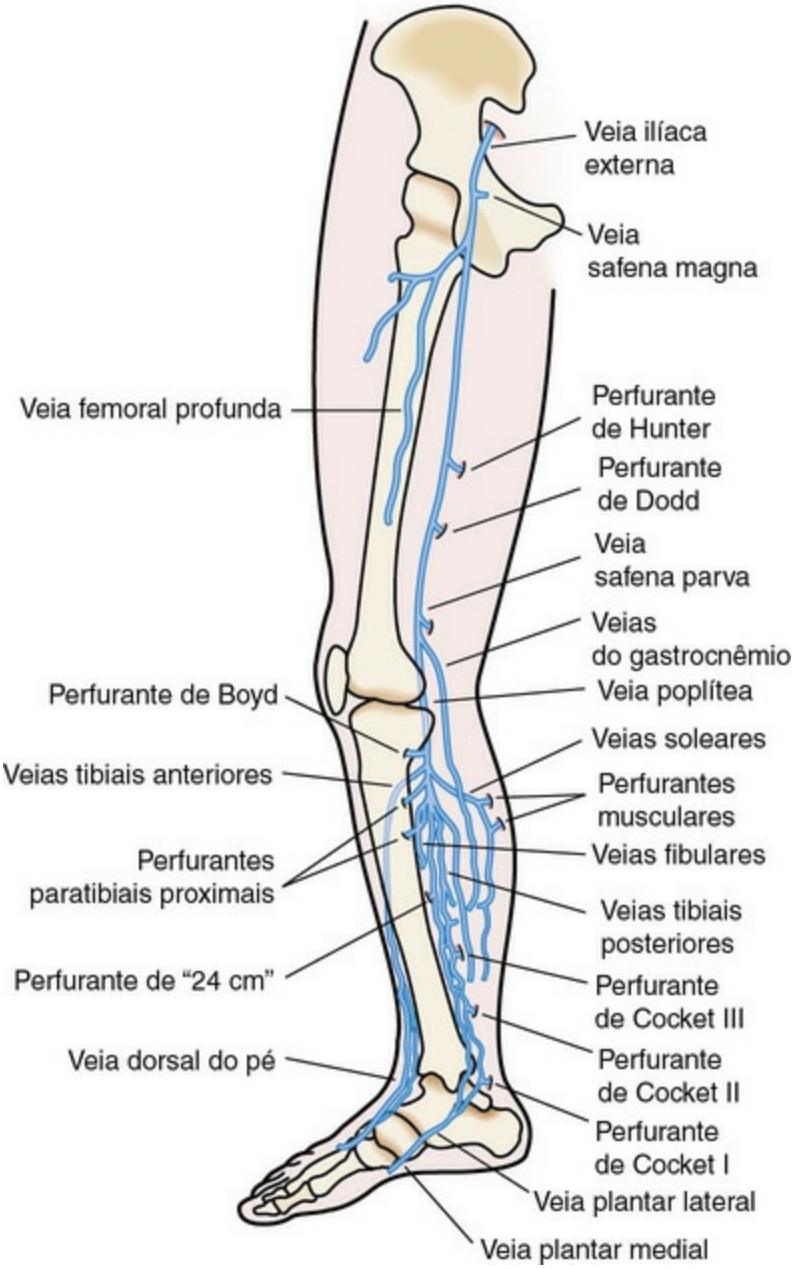


FIGURA 65-3 Veias perfurantes do membro inferior.

Histologia e Função Venosa Normal

A parede venosa é composta de três camadas: a íntima, a média e a adventícia. A veia é mais fina e possui menos musculatura lisa e elastina do que a artéria. A íntima das veias possui uma camada celular endotelial sobre uma membrana basal. A média é formada por células musculares lisas e elastina/tecido conjuntivo. A adventícia da parede venosa contém fibras adrenérgicas, particularmente nas veias cutâneas. Descargas simpáticas centrais e o centro termorregulador do tronco cerebral podem alterar o tônus venoso, assim como outros estímulos, como alterações de temperatura, dor, estímulos emocionais e alterações de volume.

As características histológicas das veias variam dependendo do seu calibre. As vênulas, as menores veias, variam de 0,1-1 mm e contêm principalmente células musculares lisas, enquanto as veias calibrosas dos membros contêm relativamente poucas células musculares lisas. Essas veias de calibre maior têm capacidade contrátil limitada, quando comparadas com a veia safena interna, que possui parede espessa. As válvulas venosas evitam o fluxo retrógrado, e é sua falência que leva ao refluxo e aos sintomas associados a ele. As válvulas venosas são em maior número no segmento distal do sistema venoso no

membro inferior, enquanto, conforme progride proximalmente, ocorre diminuição do número de válvulas até o ponto em que deixam de existir, como nas veias cavas inferior e superior.

No sistema venoso encontra-se a maior parte da volemia. Devido às paredes finas, relativamente desprovidas de elastina, o sistema venoso é capaz de acomodar grandes variações de volume, com pequenos aumentos da pressão. As veias têm forma normalmente elíptica até que o limite de sua distensibilidade seja alcançado; a partir daí, assumem forma cilíndrica.

Os músculos da panturrilha aumentam o retorno venoso, funcionando como uma bomba. Na posição supina, a pressão venosa em repouso nos pés é o resultado da energia cinética residual, menos a resistência das arteríolas e esfíncteres pré-capilares. Assim, um gradiente de pressão de aproximadamente 10-12 mm Hg é gerado para o átrio direito. Na posição ortostática, a pressão venosa em repouso nos pés reflete a pressão hidrostática de uma coluna de sangue desde o átrio até o pé.

O retorno venoso é facilitado pela ação da bomba muscular da panturrilha — um mecanismo pelo qual a musculatura da panturrilha funciona como um fole durante o exercício, comprimindo o gastrocnêmio e os seios soleares, e impulsionando o sangue em direção ao coração. As válvulas do sistema venoso, com funcionamento normal, impedem o refluxo de sangue; no entanto, quando uma ou mais dessas válvulas se tornam incompetentes, os sintomas de insuficiência venosa podem-se desenvolver. Durante a contração da musculatura da panturrilha, as pressões venosas do pé e do tornozelo caem drasticamente. As pressões que se desenvolvem no compartimento muscular, durante o exercício, variam de 150-200 mmHg e, quando há falência das veias perfurantes, essas altas pressões são transmitidas para o sistema superficial.

Insuficiência venosa

Existem três categorias de insuficiência venosa: congênita, primária e secundária. A insuficiência venosa congênita é composta de variantes anatômicas predominantes que estão presentes ao nascimento. Exemplos de anomalias congênitas venosas incluem ectasias venosas, ausência de válvulas venosas e síndromes, como a síndrome de Klippel-Trenaunay. A insuficiência venosa primária é uma entidade idiopática adquirida. É a maior categoria clínica e representa a maioria das insuficiências venosas superficiais encontradas no consultório. A insuficiência venosa secundária surge de um estado pós-trombótico ou obstrutivo e é causada por um trombo de veia profunda ou por um processo obstrutivo crônico primário.

Insuficiência Venosa Primária

Há três categorias principais de insuficiência venosa primária: as telangiectasias, as veias reticulares e as veias varicosas. Telangiectasias, varicosidades reticulares e veias varicosas são semelhantes, mas apresentam variações distintas de calibre. As telangiectasias são vênulas intradérmicas muito pequenas, muito diminutas para demonstrar o refluxo. Veias reticulares são ramificações de veias que entram nas tributárias das principais veias axiais, perfurantes ou profundas. As veias axiais, as veias safenas magnas ou parvas representam as veias de maiores calibres do sistema venoso superficial.

Patologia

A fisiopatologia precisa da insuficiência venosa ainda precisa ser esclarecida. Este capítulo descreve algumas das áreas em que a pesquisa começou a revelar sua patogênese multifatorial.

Anormalidades Mecânicas

Diferenças anatômicas na localização das veias superficiais dos membros inferiores podem contribuir para a patogênese. A insuficiência venosa primária pode envolver ambas as veias axiais (safenas magna e parva), apenas uma delas ou nenhuma. Veias perfurantes podem ser a única fonte de fisiopatologia venosa, talvez porque a veia safena magna seja constituída por uma camada fibromuscular média bem desenvolvida e tecido conjuntivo fibroso que a ligam à fáscia profunda. Por outro lado, as tributárias da veia safena parva recebem menos suporte do tecido celular subcutâneo e são superficiais à camada membranosa da fáscia superficial (Fig. 65-4). Essas tributárias também contêm menos massa muscular em suas paredes. Por isso, elas, e não o tronco principal, podem tornar-se seletivamente varicosas.

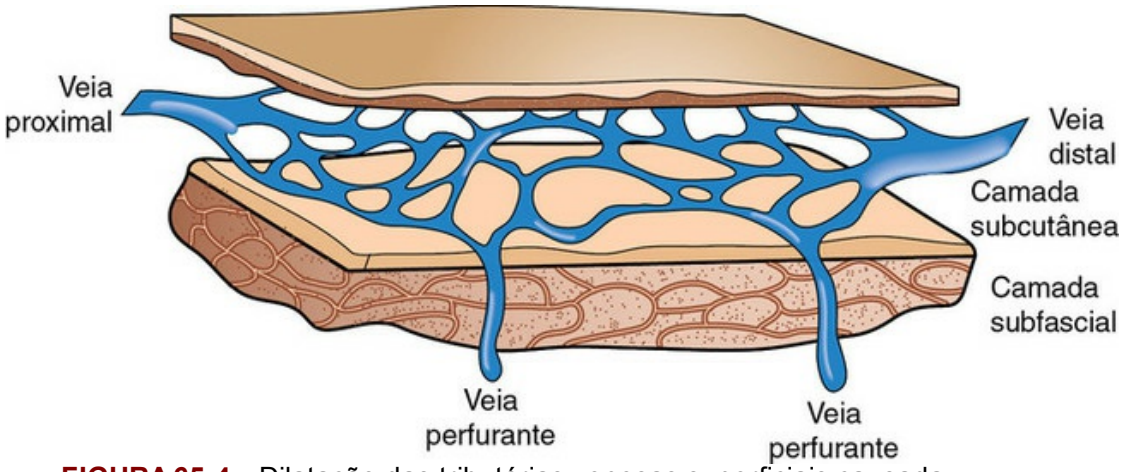


FIGURA 65-4 Dilatação das tributárias venosas superficiais causada por aumento da transmissão da pressão pelas veias perfurantes.

Quando as peculiaridades anatômicas fundamentais são reconhecidas, a competência intrínseca ou a incompetência do sistema valvular torna-se importante. Por exemplo, a falência da válvula, permitindo que uma veia tributária sofra as pressões da veia safena parva levando ao desenvolvimento de um grupo de varicosidades. Além disso, as veias perfurantes que comunicam o compartimento profundo com o superficial podem ter falência valvular. Estudos de pressão mostraram que existem duas fontes de hipertensão venosa. A primeira é gravitacional e resultante do fluxo do sangue venoso em direção distal, através dos segmentos venosos axiais lineares. Trata-se da pressão hidrostática, que é o peso da coluna de sangue desde o átrio direito. As maiores pressões geradas por esse mecanismo são evidenciadas no pé e no tornozelo, onde as medidas são expressas em centímetros de água ou milímetros de mercúrio. A segunda fonte de hipertensão venosa é dinâmica. Ela é a força da contração muscular, normalmente contida dentro dos compartimentos da perna. Se uma veia perfurante falha, altas pressões (variando de 150-200 mmHg) desenvolvem-se dentro do compartimento muscular, durante o exercício, sendo transmitidas diretamente ao sistema venoso superficial. Aqui, a súbita transmissão de pressão causa dilatação e alongamento das veias superficiais. Pode ocorrer incompetência valvular distal progressiva. Caso as válvulas proximais, como a válvula safenofemoral, estejam incompetentes, a pressão da contração muscular sistólica fica complementada pelo peso da coluna de sangue desde o coração. Além disso, essa coluna se transforma em uma barreira. O fluxo proximal de sangue através da veia femoral extravasa para a veia safena e flui distalmente. Conforme ocorre refluxo distal através de válvulas progressivamente incompetentes, o sangue volta através das veias perfurantes para as veias profundas. Aqui, novamente, volta para a veia femoral somente para ser reciclado distalmente.

Anormalidades Celulares

Alterações também ocorrem no nível celular. A observação angioscópica demonstra infiltração monocítica e macrófaga nas válvulas das veias afetadas por insuficiência venosa. Em regiões de insuficiência venosa avançada crônica, como lipodermatoesclerose avançada, observa-se proliferação capilar e ocorre permeabilidade capilar extensa como resultado do alargamento dos poros interendoteliais das células. Ocorre extravasamento transcapilar de partículas osmoticamente ativas, principalmente do fibrinogênio. Na insuficiência venosa crônica (IVC), a capacidade fibrinolítica venosa é diminuída e a fibrina extravascular permanece para evitar a troca normal de oxigênio e nutrientes nas células circundantes.[2] No entanto, existem poucas provas para anormalidade real na entrega de oxigênio aos tecidos.

Anormalidades Moleculares

Em nível molecular, foram identificadas diversas anormalidades nas extremidades que manifestam hipertensão venosa. Foram identificados defeitos fundamentais na força e características da parede venosa. Veias varicosas demonstram quantidades menores de elastina e colágeno, sugerindo um papel contribuinte em direção à fisiopatologia venosa.[3]

Fatores de Risco

Fatores de risco para o desenvolvimento de veias varicosas incluem idade avançada, sexo feminino, hereditariedade e histórico de trauma na extremidade. A função venosa é, sem dúvida, influenciada por alterações hormonais. Particularmente a progesterona liberada pelo corpo lúteo que estabiliza o útero e causa o relaxamento das fibras da musculatura lisa.[2] Isso influencia diretamente a função venosa. O resultado é a dilatação venosa passiva, que, em muitos casos, é a causa da disfunção valvular. Embora a progesterona esteja implicada na primeira manifestação de varicosidades em mulheres grávidas, o estrogênio também exerce efeitos consideráveis. Esse hormônio produz o relaxamento dos músculos lisos e o enfraquecimento das fibras de colágeno. Além disso, a relação estrogênio/progesterona influencia a distensibilidade venosa. Essa relação pode explicar a predominância de sintomas de insuficiência venosa no primeiro dia do período menstrual, quando ocorre uma mudança profunda da fase da progesterona do ciclo menstrual para a fase do estrogênio. Embora já se reconheça que a hereditariedade é um fator de risco para o desenvolvimento de veias varicosas, o mecanismo genético preciso ainda precisa ser esclarecido.

Sintomas

A disfunção valvular venosa causa hipertensão venosa e, como tal, os sintomas dos pacientes são atribuídos a essa associação. O paciente com veias varicosas sintomáticas geralmente informa sensação de peso, desconforto e fadiga nos membros. A dor é caracteristicamente "surda", não ocorrendo durante o repouso ou pela manhã, e é exacerbada ao final da tarde, especialmente após longo período em posição ortostática. O edema é comumente descrito. As sensações desconfortáveis de dor, peso, cansaço ou queimação são aliviadas por meio de elevação dos membros ou compressão elástica. Queimação cutânea, chamada neuropatia venosa, também pode ocorrer em pacientes com insuficiência venosa avançada. O prurido ocorre por causa da deposição excessiva de hemossiderina e tende a ser localizado na panturrilha distal ou em áreas de segmentos de ramificações varicosas flebíticas.

Exame Físico

Um exame completo inclui a avaliação da circulação arterial. Resumidamente, realiza-se a palpação dos pulsos femoral, poplíteo, dorsal do pé e tibial posterior. Pulsos não palpáveis necessitam de avaliação adicional. A ausculta do fluxo de pulso é indicada quando um frêmito ou pulso muito amplo é observado. Demonstração de diminuição de pelos, rubor quando o membro está pendente ou palidez quando em elevação e atrofia de tecidos são indicações de isquemia arterial avançada.

O exame venoso inclui a avaliação do paciente nas posições ortostática (em pé) e supina (deitado). Ficar em pé aumenta a hipertensão venosa e dilata as veias, facilitando o exame. Pacientes com incompetência superficial axial comumente exibem veias safenas magnas palpáveis (Fig. 65-5). Cordões venosos palpáveis podem estar presentes. A inspeção visual é fundamental. Sinais de insuficiência venosa avançada incluem hiperpigmentação distal secundária à deposição de hemossiderina e lipodermatoesclerose. A lipodermatoesclerose se desenvolve ao longo do tempo devido à hipertensão venosa ortostática prolongada e à inflamação crônica. Achados de exame físico que refletem lipodermatoesclerose são: edema duro da panturrilha distal, "perna em garrafa de champanhe", pele fibrótica, hipertrófica e hiperpigmentação. Lipodermatoesclerose avançada pode provocar a fibrose do tendão de Aquiles, prejudicando a função motora da extremidade. Atrofia branca (*atrophie blanche*) é uma área de cor pálida, visualizada ao redor do maléolo medial; é comumente confundida com uma úlcera cicatrizada por causa de sua pigmentação mais clara (Fig. 65-6). *Corona phlebectica* é o nome usado para descrever um acúmulo de telangiectasias minúsculas ou dilatação venosa, geralmente localizado ao redor do maléolo medial.

FIGURA 65-5 Veias varicosas.

FIGURA 65-6 Lipodermatoesclerose, atrofia branca (*atrophie blanche*) e edema duro.

Úlceras de estase venosa exibem características patognomônicas que as distinguem de suas contrapartes arteriais ou neuropáticas. Úlceras venosas geralmente não são dolorosas e aparecem no maléolo medial, e não no pé médio ou distal. Ausência de pulsos arteriais em pacientes com úlcera venosa é incomum.

A dermatite de estase venosa é observada no tornozelo distal e pode parecer um eczema ou dermatite por outra causa. Essas características físicas são importantes quando aliadas ao histórico do paciente, bem como a confirmação diagnóstica do refluxo com exame de ecocolor Doppler, cujas alterações dermatológicas caracterizam doença com avançada estase venosa.

Avaliação Diagnóstica de Disfunção Venosa

O teste Perthes para oclusão venosa profunda e o teste de Brodie-Trendelenburg de refluxo axial foram substituídos, no consultório, pelo uso de um instrumento portátil, o Doppler de onda contínua, suplementado por avaliação com ecocolor Doppler. O Doppler portátil pode confirmar uma suspeita de refluxo na safena, que, por sua vez, indica um procedimento cirúrgico a ser realizado em determinado paciente. Um engano comum é a crença de que o aparelho de Doppler é utilizado para localizar veias perfurantes. Na verdade, ele é usado em certos pontos específicos para determinar válvulas incompetentes (p. ex., aparelho portátil de ondas contínuas com detector de fluxo de 8 MHz colocado sobre as veias safena magna ou parva próximo às suas terminações). Com aumento distal de fluxo e sua liberação, respiração profunda normal, emprego da manobra de Valsalva, identifica-se o refluxo valvular com precisão. Anteriormente, o exame com Doppler era suplementado com outros estudos objetivos, incluindo fotopletismografia, pletismografia com medidor de mercúrio e fotorreografia. Eles não são mais comumente utilizados.

Outro instrumento reintroduzido para avaliar a função fisiológica da bomba muscular e das válvulas

venosas é a pletismografia com deslocamento de ar.[4] Seu uso foi descontinuado após a década de 1960 devido à sua natureza complicada. A tecnologia computadorizada permitiu sua reintrodução, defendida por Christopoulos e *et al.*[5] O instrumento consiste em uma câmara de ar que envolve o membro inferior desde o joelho até o tornozelo. Durante a calibração, as veias são esvaziadas através da elevação do membro, e o paciente é colocado de pé para que o volume venoso do membro possa ser medido, assim como o seu tempo de enchimento. A taxa de enchimento é expressa em milímetros por segundo, oferecendo medidas semelhantes às da técnica com mercúrio.

A tecnologia Doppler define mais precisamente quais veias têm refluxo pela visualização das veias superficiais e profundas. O exame ecocolor Doppler é normalmente realizado com o paciente deitado, porém isso conduz a uma avaliação errônea do refluxo. Na posição deitada, mesmo quando não há fluxo, as válvulas permanecem abertas. O fechamento da válvula requer uma inversão do fluxo com gradiente de pressão maior proximalmente que distalmente. Assim, o exame Doppler deve ser realizado com o paciente em pé ou na posição com o tronco acentuadamente elevado.[6,7]

As imagens são obtidas com transdutor de 7,5 ou 10 MHz, e o Doppler pulsado consiste em um transdutor de 3,0 MHz. O paciente é colocado de pé, com o transdutor posto longitudinalmente na região inguinal. Após a realização das imagens, os volumes podem ser medidos tanto na veia safena quanto na femoral. Esse fluxo pode ser observado durante a respiração normal ou na inspiração forçada. A expiração forçada permite a avaliação da competência valvular. A veia safena externa e a veia poplítea são examinadas de forma similar. Tempos de refluxo de três segundos ou mais são considerados significativos. Veias perfurantes podem ser bem visualizadas com o exame Doppler. A demonstração de imagens ao ecocolor Doppler do fluxo e do refluxo, com a presença de segmentos dilatados, constitui achados compatíveis com uma perfurante com refluxo. Além disso, estudos com Doppler podem fornecer ao clínico informações sobre o sistema profundo. O uso disseminado de ecocolor Doppler permitiu uma comparação de resultados entre exames clínicos-padrão e estudos com ecocolor Doppler.[8]

Flebografia e Venografia

Em geral, a flebografia é desnecessária no diagnóstico e tratamento da insuficiência venosa primária. Nos casos de insuficiência venosa crônica secundária, a flebografia tem utilidade específica. A flebografia ascendente é realizada através de injeção de contraste em uma veia superficial ao nível do pé, após um torniquete ser aplicado no tornozelo para evitar fluxo para o sistema venoso superficial. Observando-se o fluxo definem-se a anatomia e as regiões de trombos ou de obstrução. Portanto, a flebografia ascendente diferencia a insuficiência venosa primária da secundária. A flebografia descendente é realizada com injeção retrógrada de contraste no sistema venoso profundo, na virilha ou na fossa poplítea (veia femoral ou veia poplítea). Essa modalidade de diagnóstico identifica a incompetência valvular específica suspeitada no ecocolor Doppler e no exame clínico. Esses estudos são efetuados apenas como coadjuvantes pré-operatórios quando a reconstrução venosa está sendo planejada.

Imagem Venosa por Ressonância Magnética

A imagem venosa por ressonância magnética (IVRM) é uma modalidade de imagem diagnóstica reservada para avaliação dos vasos abdominais e pélvicos. A IVRM, ao contrário da venografia, não é invasiva e não necessita de contraste intravenoso (IV). Além disso, estudos têm documentado taxas semelhantes de especificidade e sensibilidade quando comparada com a venografia. A IVRM é utilizada para a avaliação de malformações congênitas e identificação de trombos venosos crônicos e agudos.

Sistemas de Classificação

Em 1994, o American Venous Forum elaborou o sistema de classificação CEAP, que é um sistema de pontuação que estratifica a doença venosa com base na apresentação ***c***línica, na ***e***tiologia, na ***a***natomia e na fisio***p***atologia (Tabela 65-3). É útil para auxiliar o médico a avaliar um membro acometido por insuficiência venosa e, então, chegar a um plano de tratamento adequado. Uma CEAP revisada foi introduzida, a qual incluía uma pontuação de deficiência venosa (VDS) para documentar a capacidade do paciente de realizar as atividades do dia a dia.[9] Embora a classificação CEAP seja uma ferramenta valiosa para definir o grau da doença venosa, a avaliação dos resultados após a intervenção não pode ser realizada. Como resultado, dois sistemas de pontuação adicionais, o sistema de pontuação de severidade clínica venosa (VCSS) e pontuação de doença segmentar venosa (CIVS), aumentam a pontuação CEAP, ampliando a capacidade para traçar o resultado. Essas três modalidades de classificação agora fornecem aos pesquisadores

clínicos ferramentas muito úteis para estudar os resultados do tratamento.[10]

Tabela 65-3

Classificação da Doença Venosa Crônica da Extremidade Inferior

C	Sinais clínicos (grau 0-6), suplementados por "A" para apresentação assintomática, e "S" para a apresentação sintomática
E	Classificação pela causa (etiologia) — congênita, primária, secundária
A	Distribuição anatômica — superficial, profunda ou perfurante, isoladamente ou em combinação
P	Disfunção fisiopatológica — de refluxo ou de obstrução, isoladamente ou em combinação
Classificação Clínica (C_{0-6})	
Qualquer membro com possível doença venosa crônica é primeiramente colocado em uma das sete classes clínicas (C_{0-6}), de acordo com os sinais objetivos de doença.	
Classificação Clínica da Doença Venosa Crônica da Extremidade Inferior	

CLASSE	CARACTERÍSTICAS
0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa
1	Telangiectasia, veias reticulares, dilatação maleolar
2	Varizes
3	Edema sem alterações da pele
4	Alterações cutâneas atribuídas à doença venosa (p. ex., pigmentação, eczema venoso, lipodermatoesclerose)
5	Alterações de pele, conforme definido acima, com ulceração cicatrizada
6	Alterações de pele, conforme definido acima, com ulceração ativa
Classificação por Causa (E_C, E_P ou E_S)	
A disfunção venosa pode ser congênita, primária ou secundária. Essas categorias são mutuamente exclusivas. Doenças venosas congênitas estão presentes ao nascimento, mas podem não ser reconhecidas até mais tarde. O método de diagnóstico de anormalidades congênitas deve ser descrito. A disfunção venosa primária é definida como disfunção venosa de causa desconhecida, mas não tem origem congênita. A disfunção venosa secundária denota uma condição adquirida, resultando em doença venosa crônica — por exemplo, trombose venosa profunda.	
Classificação por Causa da Doença Venosa Crônica da Extremidade Inferior	
Congênita (E_C)	Causa da doença venosa crônica presente desde o nascimento
Primária (E_P)	Doença venosa crônica de causa indeterminada
Secundária (E_S)	Doença venosa crônica com causa conhecida associada (p. ex., pós-trombótica, pós-traumática, outras)
Classificação Anatômica (A_S, A_D ou A_P)	
O local anatômico da doença venosa deve ser descrito como veia superficial (A_S), profunda (A_D) ou perfurante (A_P). Um, dois ou três sistemas podem estar envolvidos em qualquer combinação. Para relatórios que necessitam de mais detalhes, o envolvimento das veias superficiais, profundas e perfurantes pode ser localizado pelo uso de segmentos anatômicos.	
Localização Segmentar da Doença Venosa Crônica da Extremidade Inferior	

SEGMENTO N.º	Veia(s)
Veias superficiais (A_{S1-5})	
1	Veias reticulares/telangiectasia Veia safena maior (longa)
2	Acima do joelho
3	Abaixo do joelho
4	Veia safena menor (curta)
5	Não safena
Veias profundas (A_{D6-18})	
6	Veia cava inferior ILÍACA
7	Comum
8	Interna
9	Externa
10	Pélvica: ligamento largo, gonadal FEMORAL
11	Comum
12	Profunda
13	Superficial
14	Poplítea
15	Tíbia (anterior, posterior ou peroneal)
16	Muscular (gastrointestinal, solear, outro)
17	Coxa
18	Panturrilha
Classificação Fisiopatológica ($P_{R,O}$)	
Sinais ou sintomas de doença venosa crônica resultam de refluxo (P_R), obstrução (P_O) ou ambos ($P_{R/O}$).	
Classificação Fisiopatológica da Doença Venosa Crônica da Extremidade Inferior	
Refluxo (P_R)	
Obstrução (P_O)	
Refluxo e obstrução ($P_{R,O}$)	

*Membros em categorias mais altas têm sinais mais graves de doença venosa crônica e podem ter alguns ou todos os achados que definem uma categoria clínica menos grave. Cada membro pode ainda ser caracterizado como assintomático (A) — por exemplo, C_{0-6}, A — ou sintomático (S) — por exemplo, C_{0-6}, S. Os sintomas que podem estar associados a veias varicosas, reticulares ou telangiectásicas incluem extremidade inferior dolorida, dor e irritação da pele. A terapia pode alterar a categoria clínica da doença venosa crônica. Os membros, portanto, devem ser reclassificados após qualquer forma de tratamento clínico ou cirúrgico.

Tratamento da Insuficiência Venosa Superficial

Tratamento não Cirúrgico

Como observado, sintomas de insuficiência venosa primária são manifestações da incompetência valvular. Portanto, o objetivo do tratamento conservador é melhorar os sintomas causados pela hipertensão venosa. A primeira medida é a compressão externa com meias elásticas, de 20-30 mmHg, para serem usadas durante o dia. Embora o mecanismo exato pelo qual a compressão é benéfica não seja totalmente conhecido, uma série de alterações fisiológicas foi observada com compressão. Elas incluem redução na pressão venosa ambulatorial, melhora na microcirculação da pele e aumento na pressão subcutânea, que se opõe ao extravasamento do fluido transcapilar. Os pacientes devem ser instruídos a utilizar a meia no período diurno, ao acordar, uma vez que o edema que se forma ao longo do dia dificulta a ação de vesti-las mais tarde. Muito cuidado deve ser tomado com pacientes portadores de insuficiência arterial concomitante, pois as meias de compressão podem exacerbar a isquemia dos membros. Portanto, esses pacientes exigem menos compressão ou nenhuma compressão em alguns casos, dependendo da intensidade da doença arterial.

O segundo aspecto da terapia conservadora é a prática da elevação do membro inferior durante dois períodos curtos durante o dia, instruindo-se o paciente a manter os pés acima do nível do coração ou os "dedos acima do nariz". Se praticadas adequadamente, essas medidas podem melhorar os sintomas, e os pacientes podem não precisar de intervenção posterior. Terceiro, os pacientes são encorajados a participar de atividades que ativam a bomba musculovenosa da panturrilha, diminuindo a hipertensão venosa ambulatorial. Essas atividades incluem ambulação frequente e exercício.

Pacientes que apresentam ulceração pela estase venosa requerem cuidados locais da ferida (Fig. 65-7). Um curativo montado com atadura inelástica, empastada com óxido de zinco e que ficará em contato com a pele, é utilizado desde a base dos dedos até a tuberosidade tibial anterior, com compressão firme e graduada. Esse é um exemplo de curativo conhecido como *bota de Unna*. Revisão recente de 15 anos com 998 pacientes portadores de uma ou mais úlceras venosas, tratadas com bandagem similar, demonstrou que 73% das úlceras cicatrizaram nos pacientes que seguiam com o tratamento.(Fig. 65-8). O tempo médio de tratamento para úlcera única foi de nove semanas. Em geral, as ataduras descritas promovem cicatrização mais rápida do que somente o uso de meias elásticas.

FIGURA 65-7 Úlcera de estase venosa.

FIGURA 65-8 Úlcera de estase venosa cicatrizada.

Para a maioria dos pacientes, a compressão bem aplicada e mantida oferece tratamento com menor custo e maior eficiência para a cicatrização das úlceras venosas. Após a cicatrização, a maioria dos casos de IVC é controlada com meias elásticas, usadas durante o período de deambulação. Ocasionalmente, pacientes muito idosos ou com problemas de artrose não podem usar as meias elásticas, e o controle deverá ser mantido com botas de Unna, as quais podem ser aplicadas nos membros e trocadas uma vez por semana.

Indicações para tratamento intervencionista são sintomas refratários à terapia conservadora, tromboflebite superficial recorrente, sangramento de varizes e úlcera de estase venosa. Uma vez estabelecida a presença de veias varicosas sintomáticas por meio de critérios clínicos e objetivos, a próxima etapa é planejar o tratamento.

Ablação Venosa de Telangiectasias

Venectasia cutânea com vasos menores que 1 mm de diâmetro não se presta a tratamento cirúrgico (Fig. 65-9). No entanto, todas as fontes de alimentação que dão origem às telangiectasias (teias de aranhas) devem ser tratadas primeiro; caso contrário, ocorrerá a recorrência insatisfatória das telangiectasias tratadas. A incompetência venosa axial é abordada e tratada. Varicosidades de ramificações secundárias também são abordadas. Finalmente, as opções de tratamento para as veias em teias de aranha são consideradas. Elas incluem a escleroterapia por injeção, tratamento com *laser* e radioablação.

FIGURA 65-9 Telangiectasias aracneiformes.

Escleroterapia por Injeção

A venectasia pode ser eliminada com sucesso usando a técnica de escleroterapia por injeção. Soluções diluídas de esclerosante (p. ex., solução de 1-3% de sódio sotradecol) podem ser injetadas diretamente nas vênulas. Cuidados devem ser tomados para garantir que nenhuma dose no ponto de injeção exceda 0,1 mL, mas múltiplas injeções em múltiplos pontos são realizadas para que preencham completamente todos os vasos de alimentação. Quando a sessão está completa, é aplicado um curativo de pressão, consistindo em bolas de algodão em cada local de injeção, coberto com um curativo de pressão utilizando ataduras elásticas ou meias de baixa compressão. Os pacientes são aconselhados a deambular durante as primeiras 24 horas e a se absterem de exposição ao sol e viagens de avião por duas semanas. Ocasionalmente, o sangue pode ficar retido no vaso tratado (pequenos trombos), e os pacientes podem relatar desconforto significativo. Drenagem por punção com agulha é realizada no local, o que facilita a recuperação estética e melhora rapidamente o desconforto. A liberação do sangue retido, através da drenagem, é fundamental para o sucesso da injeção primária. Essa terapia é notoriamente bem-sucedida na obtenção de excelente resultado estético. Em pacientes com alergia conhecida ao sódio tetradecil (Sotradecol), a solução salina hipertônica pode ser usada. Pode ocorrer dor com o uso de soluções hipertônicas puras, por isso a lidocaína é adicionada à solução para diminuir o desconforto. Vênulas maiores que l mm e menores que 3 mm também podem ser injetadas com esclerosante de concentração ligeiramente maior, mas a quantidade injetada deve ser limitada a menos de 0,5 mL. Embora a escleroterapia por injeção tenha tido sucesso significativo, podem ocorrer complicações. Elas incluem hiperpigmentação, *matting*, que é uma mancha de finíssimas telangiectasias em certos pontos tratados, necrose da pele pós-escleroterapia e reação alérgica ao esclerosante. Além disso, a formação de telangiectasia após o tratamento de escleroterapia tende a ser recorrente. Os pacientes comumente observarão certo retorno das teias de aranha em 8-12 meses após o tratamento. Embora os pacientes possam relatar desconforto localizado, a escleroterapia de telangiectasias é considerada estética e não influencia a circulação venosa da extremidade.

Escleroterapia com Espuma

Escleroterapia com espuma é uma modalidade que foi introduzida na Europa e tem obtido grande sucesso, não só com as veias em teias de aranha, mas também como opção de tratamento para a ablação de veia perfurante. No entanto, pode ocorrer embolia paradoxal, que é a principal razão pela qual a terapia com esclerosante em espuma não tem sido utilizada amplamente nos Estados Unidos. A padronização da técnica e estudos mais detalhados provavelmente demonstrarão a segurança apropriada da escleroterapia com espuma para a terapia venosa.[12]

Tratamento com Laser

O tratamento com *laser* de telangiectasias aracneiformes é realizado usando uma coagulação a *laser* de vários comprimentos de onda e técnicas variadas, como luz pulsada de alta intensidade (IPL), coagulação a *laser* guiado por fibra e *laser* Nd:YAG com comprimento de onda de 1.064 nm. A avaliação de todas as modalidades de *laser* existentes sugeriu que o Nd:YAG seja a mais bem-sucedida. Entretanto, até o momento, não houve qualquer estudo prospectivo randomizado para apoiar essa presunção. O tratamento com *laser* tende a ser mais dolorosoe, na maioria dos centros, será usado em conjunto com escleroterapia por injeção, ou seja, a injeção trata as vênulas de alimentação; o tratamento com *laser* será usado para tratar as ramificações extremamente pequenas que não são adequadamente tratadas com a técnica de injeção. A maioria dos pacientes fica satisfeita apenas com o método de injeção.

Tratamento Cirúrgico

Cirurgia para Incompetência Venosa Axial

Flebectomia

Existem duas técnicas para tratar varicosidades de ramificações secundárias: a flebectomia por incisão convencional e a flebectomia estimulada pelo sistema Trivex (TRIVEX, Inavein, Lexington, MA). A flebectomia ambulatorial é realizada usando a técnica de avulsão de incisão (Fig. 65-10). As varicosidades são marcadas com o paciente em pé, o que permite dilatação ideal e visualização das veias afetadas. Uma variedade de métodos anestésicos pode ser usada com sucesso, incluindo a anestesia local com tumescência e sedação IV. Primeiro, incisões de 1 mm são feitas ao longo das linhas de Langer da pele, e a veia é “pescada” com um gancho. A tração contínua do segmento de veia propicia a remoção máxima da veia e, após sua retirada, se aplica compressão direta sobre o local. As incisões são feitas em intervalos de aproximadamente 2 cm. O membro é envolvido com um curativo de compressão em camadas, e os pacientes são instruídos a deambular no dia da cirurgia. A recuperação do curso pós-operatório é rápida, e raramente os pacientes necessitam mais do que acetaminofeno ou anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) para tratar o desconforto. Meias de compressão são usadas por duas semanas após o procedimento. Complicações são incomuns, mas incluem sangramento, infecção, parestesias temporárias ou até permanentes e flebite de segmentos da veia não retirada. Pode haver recorrência.

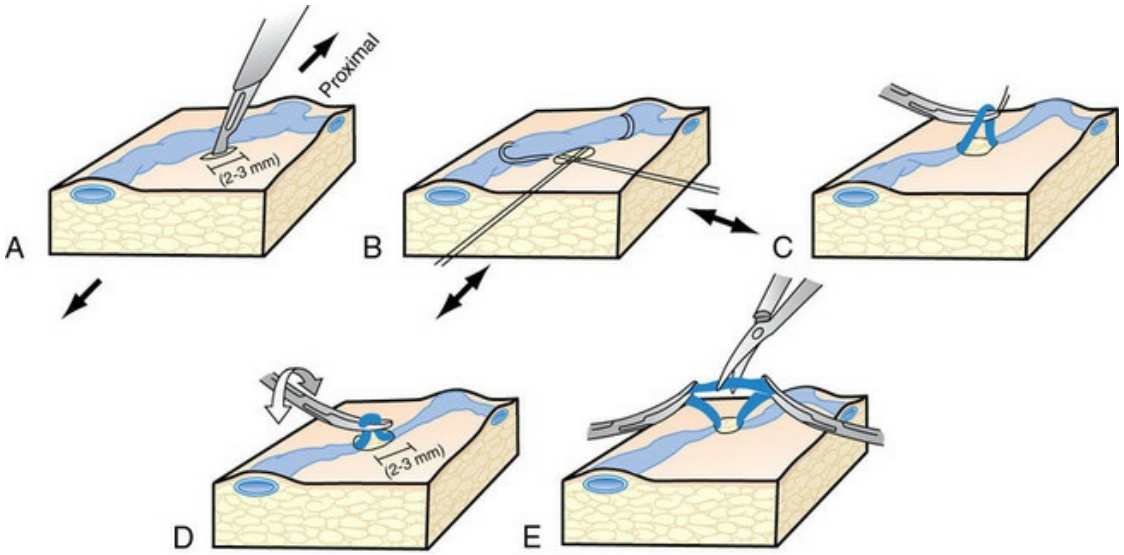


FIGURA 65-10 **A-E,** Técnica de flebectomia (também conhecida como avulsões incisivas de varicosidades).

A flebectomia estimulada pelo sistema de transiluminação (TriVex) é uma modalidade que pode ser usada para tratar varicosidades de ramificações secundárias extensas. As varicosidades do paciente são marcadas circunferencialmente no pré-operatório; na sala de operação, são feitas incisões de 2 mm nesses sítios de limite. Essas incisões permitem a colocação de um dispositivo de transiluminação e ressecção. Os instrumentos são inseridos através de um plano subcutâneo, apenas tão profundamente quanto as varicosidades. O transiluminador não somente fornece visualização das veias, mas também administra anestesia tumescente. A lâmina para ressecção é uma lâmina rotativa que atravessa as veias e as remove através de um sistema de tubo de alta sucção. A perna tratada é envolvida com um curativo compressivo de camadas múltiplas, e o paciente é dispensado, com instruções para deambular a cada hora. O paciente retorna ao consultório para mudança de curativo dentro de 48 horas e, em geral, é trocado para a meia de compressão-padrão. O desconforto é mínimo, e analgésicos simples são suficientes. Foi desenvolvido um dispositivo TriVex de segunda geração; problemas técnicos com o instrumento de primeira geração foram revisados, e os estudos agora focam métodos para usar o sistema TriVex em ambulatório. Há uma curva de aprendizagem alta para esse dispositivo, mas, uma vez atingida, médicos experientes podem realizar a maioria dos procedimentos TriVex dentro de 30 minutos. Complicações são incomuns, mas podem incluir hematoma contido, parestesias, sangramentos temporários ou permanentes e flebite.[13]

Safenectomia

Quando a incompetência está presente nas veias safenas interna e externa, a remoção das colaterais é precedida pela remoção da veia safena (safenectomia). A safenectomia deve ocorrer de cima para baixo, para evitar danos em nervos cutâneos e linfáticos (Fig. 65-11). Foram descritas muitas técnicas que adaptam novos instrumentos, pouco invasivos à remoção das veias safenas.

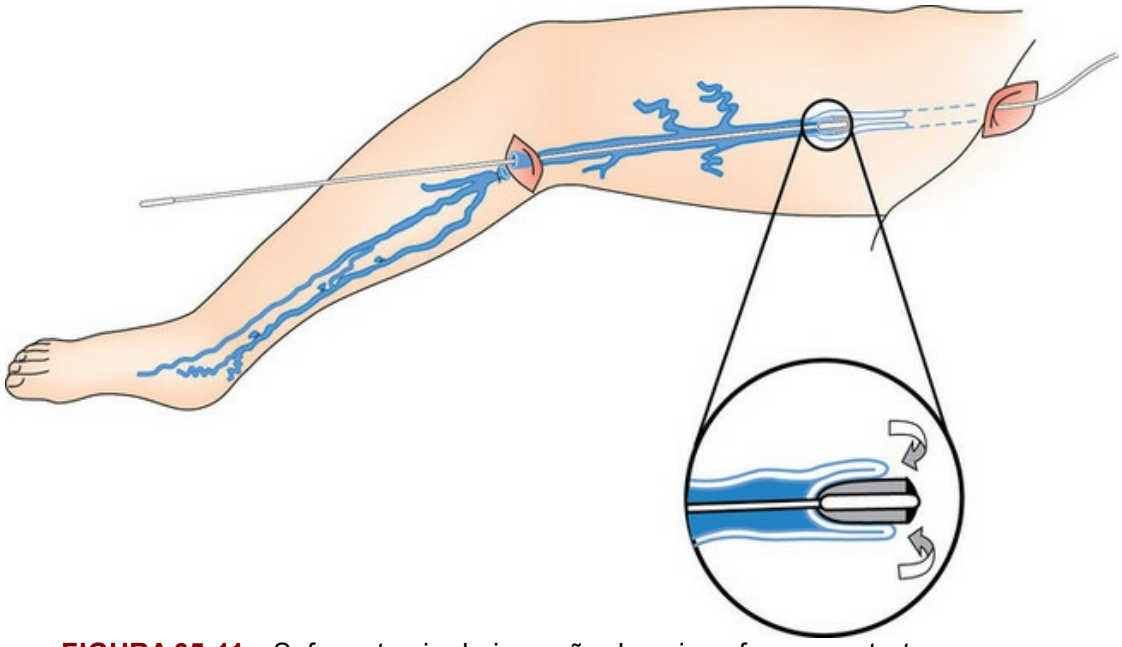


FIGURA 65-11 Safenectomia de inversão da veia safena para tratar refluxo venoso superficial causado por junção safenofemoral incompetente.

A questão quanto a preservar ou remover a veia safena é importante; por isso, foi realizado um acompanhamento por cinco anos com exame clínico e exame Doppler de um grupo de pacientes.[14] Os pacientes foram randomizados em grupos para a retirada da veia safena interna e colaterais *versus* a ligadura da junção safenofemoral, com incisões e exérese das colaterais. Foi visto que as reoperações foram necessárias somente para três de 52 membros que foram safenectomizados *versus* 12 em 58 membros nos quais foram realizadas ligaduras próximas. A neovascularização na junção safenofemoral foi responsável por 10 de 12 pacientes que precisaram de nova operação; também foi a causa de recidiva por incompetência safenofemoral em 12 de 52 membros em que havia sido feita safenectomia e em 30 de 58 membros nos quais havia sido feita apenas ligadura da crossa. Claramente, o problema de neovascularização e recidiva de veias varicosas não foi resolvido pela safenectomia, mas a mesma diminuiu o risco de recidiva em dois terços após cinco anos de observação. A conclusão dos autores foi que a safenectomia "deve ser rotina para veias varicosas longas primárias".[14]

Embora a safenectomia venosa axial fosse considerada o padrão-ouro de tratamento por várias décadas, várias desvantagens à técnica têm sido percebidas. Os pacientes precisaram de anestesia geral e internação. Além disso, uma vez com alta, os pacientes apresentaram uma convalescença prolongada antes de retornarem a suas atividades diárias. Por último, os problemas de lesão nervosa e neovascularização foram frustrantes para os cirurgiões e os pacientes.

Em um esforço para abordar e corrigir essas limitações, foram desenvolvidas técnicas endovenosas. Elas serão discutidas na próxima seção. Como resultado de sua eficácia, a safenectomia é agora considerada apenas em casos selecionados.

Terapia Endovenosa

Avanços recentes na ablação de veias safenas internas e externas incompetentes incluem a ablação endovenosa com radiofrequência e *laser*. Ambos os métodos usam um acesso percutâneo guiado pelo duplex à veia safena magna ou parva. Anestesia tumescente é administrada ao longo do trajeto da veia a ser tratada, sob orientação de ecocolor Doppler. O colabamento da veia é obtido por radiofrequência ou por *laser*. A confirmação dessa ablação venosa é obtida com a utilização do ecocolor Doppler durante e ao final do procedimento. Esses procedimentos têm as vantagens de ser percutâneos e poderem ser executados em ambulatório. Não é utilizada anestesia geral. Os pacientes podem retornar às atividades diárias em um a dois dias. Riscos dos procedimentos incluem o desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, queimaduras de pele, tromboflebite, parestesias e recorrência.[15] Um estudo de seguimento de dois anos comparou o colabamento endovenoso de radiofrequência com ligadura

e a safenectomia. Os resultados revelaram taxas semelhantes no tratamento da veia safena magna. É interessante notar que os autores não acharam que a ligadura da junção safenofemoral melhorasse o resultado em longo prazo. Entretanto, o índice de qualidade de vida foi superior no grupo tratado com radiofrequência endovenosa. Embora os resultados iniciais sejam promissores para a radiofrequência e terapias endovenosas com *laser*, até o momento não há nenhum estudo prospectivo randomizado para comparar essas três modalidades (Quadro 65-1).[15,16]

Quadro 65-1 Indicações de Intervenção para Veia Varicosa

Estética
Sintomas refratários à terapia conservadora
Sangramento de uma variz
Tromboflebite superficial
Lipodermatoesclerose
Úlcera de estase venosa

Insuficiência Venosa Secundária

A insuficiência venosa secundária geralmente é causada pela trombose venosa profunda. Manifestações clínicas de insuficiência venosa secundária geralmente são apresentadas em estádio mais avançado do que em suas manifestações primárias. Além disso, os pacientes podem descrever claudicação venosa ou dor lancinante na panturrilha, que é clássica para a insuficiência venosa secundária. Esquemas de tratamento conservador são semelhantes aos descritos na seção anterior para insuficiência primária; no entanto, esses pacientes requerem maior grau de compressão elástica para que haja eficácia (30-40 mmHg). O tratamento intervencionista focará os sistemas superficiais e profundos. A avaliação diagnóstica do sistema venoso profundo deve ser mais abrangente nesses pacientes para determinar se eles são candidatos a reconstruções cirúrgicas profundas ou endovenosas.

Tratamento

Cirurgia para Insuficiência Venosa Profunda

Enquanto a terapia conservadora está sendo realizada ou a cicatrização de uma úlcera está em andamento, estudos diagnósticos apropriados devem revelar padrões de refluxo venoso ou segmentos de oclusão venosa para que a terapia específica possa ser individualizada para o membro em avaliação. Imagem por ecocolor Doppler é suficiente para a detecção do refluxo se o exame for realizado com o paciente em pé. Esse exame não invasivo pode ser o único procedimento necessário, além do Doppler portátil por onda contínua, se a ablação de veias superficiais estiver indicada. Se a retirada da veia ocorrer para confecção de uma ponte ou valvuloplastia, é necessária uma flebografia ascendente e descendente.[17]

Surpreendentemente, esse refluxo superficial pode ser a única anormalidade presente na estase venosa crônica avançada. O tratamento percorre um longo caminho em direção ao alívio permanente da disfunção venosa crônica e seus efeitos cutâneos. Usando a tecnologia do Doppler ultrassom, Hanrahan *et al.*[18] descobriram que, em 95 membros com ulceração venosa ativa, 16,8% tinham somente incompetência superficial e outros 19% apresentavam incompetência superficial combinada com incompetência de perfurantes. Outro estudo demonstrou cicatrização da úlcera e diminuição da recidiva da úlcera com a reconstrução de perfurantes.[19]

Número significativo de pacientes com ulceração venosa apresenta função normal nas veias profundas, e o tratamento cirúrgico é uma opção útil que pode tratar definitivamente as alterações hemodinâmicas. Não é razoável dizer que as úlceras venosas não são curáveis cirurgicamente quando há dados sugerindo que a operação venosa superficial tem o potencial de melhorar a hipertensão venosa. Um estudo randomizado controlado, comparando terapia de compressão e cirurgia para refluxo superficial *versus* somente tratamento conservador, revelou melhora significativa em pacientes que tinham sido tratados pelo componente cirúrgico.[19] Sucesso inicial em pacientes com úlceras venosas, com insuficiência venosa crônica (IVC) e incompetência valvular superficial foi obtido com endoterapias venosas de radiofrequência e *laser*.

Em 1938, Linton[20] enfatizou a importância das veias perfurantes, e sua interrupção cirúrgica direta foi

defendida. Mas o procedimento proposto não obteve aceitação devido à alta incidência pós-operatória de complicações na cicatrização das feridas. Entretanto, técnicas videoassistidas, que permitem visualização direta através de incisões de tamanho pequeno, transformaram a exploração endoscópica subfascial e a ligadura das veias perfurantes em uma alternativa à técnica de Linton, minimizando a morbidade e as complicações da ferida. O tecido conjuntivo entre a fáscia crural e os músculos flexores é tão frouxo que esse espaço potencial pode ser facilmente aberto e dissecado com o endoscópio. A operação feita com incisão proximal vertical alcança o objetivo de ligar as veias perfurantes em paciente em regime ambulatorial.

A possibilidade da operação endoscópica subfascial das veias perfurantes teve impacto no tratamento das úlceras venosas, nos países ocidentais, embora não tenha conseguido o impacto esperado por seus proponentes. Nos pacientes com insuficiência venosa grave, devido à trombose venosa, estabeleceu-se uma conexão entre os agregados de plaquetas e monócitos intravasculares: o infiltrado leucocitário na pele do tornozelo causando a lipodermatoesclerose com ou sem úlcera ativa.[21]

As informações sobre os leucócitos na IVC são numerosas e consistentes, e a ativação dos leucócitos sequestrados na microcirculação cutânea durante a estase venosa é importante para o surgimento das alterações de pele na IVC. Isso se reflete nos achados de marcadores de adesão entre leucócitos e células endoteliais, com aumento na produção de enzimas de granulação nos leucócitos e de radicais livres de oxigênio. Entretanto, evidências experimentais ainda são necessárias para provar definitivamente a hipótese sobre os leucócitos.

Nos Estados Unidos, vários grupos realizaram a ligadura das veias perfurantes utilizando aparelho de laparoscopia. As informações iniciais sugerem que a interrupção das veias perfurantes produz rápida cicatrização da úlcera e taxa baixa de recorrência. O North American Registry, que arquiva voluntariamente os resultados das operações das veias perfurantes, confirmou taxa baixa de recorrência das úlceras, em dois anos, e cicatrização mais rápida.[22]

Uma comparação entre os três métodos de ligadura das veias perfurantes, incluindo o procedimento clássico de Linton, o procedimento com aparelho de laparoscopia e o procedimento de ligadura direta, revelou que as técnicas endoscópicas têm resultados comparáveis com os do procedimento de Linton, com muito menos cicatrizes e tendência muito maior à rápida recuperação. Mais veias perfurantes são identificadas com a técnica aberta. No entanto, a permanência hospitalar média e o período de convalescença foram mais favoráveis com os procedimentos de endoscópio.[23]

Em geral, a literatura e a experiência clínica individual mostraram que pacientes com síndrome pós-trombótica não se beneficiam com a ligadura subfacial o suficiente para que, em Leicester (Inglaterra), os autores da técnica afirmassem: "Concluímos que a operação das veias perfurantes não é indicada para o tratamento de ulceração venosa em membros com trombose venosa profunda."[23] No entanto, foi relatado, em estudos anteriores, que o tratamento que previu refluxo superficial com essa técnica fracassou. A melhora de tais membros, com ligadura de veia perfurante, produziu resultados satisfatórios e demonstrou que veias perfurantes são importantes na gênese da ulceração venosa e que sua ligadura acelera a cicatrização e pode reduzir a recorrência da ulceração.

Parte da dificuldade em entender a necessidade da ligadura da veia perfurante é a disparidade entre a hemodinâmica venosa e a gravidade das alterações cutâneas. Isso não deve ser surpreendente, porque as alterações cutâneas da IVC são dependentes das interações leucócito-endoteliais, o que pode não estar diretamente relacionado com a hemodinâmica venosa. Além disso, a ligadura endoscópica da veia perfurante melhorou a hemodinâmica venosa em alguns membros, como se esperava, ao remover o refluxo superficial e o da veia perfurante. Em um esforço para eliminar as veias perfurantes incompetentes sem a morbidade associada descrita anteriormente, a escleroterapia guiada por ultrassom foi desenvolvida como técnica alternativa. Os resultados iniciais dos estudos são promissores e revelaram melhora na cicatrização em comparação com a cirurgia endoscópica perfurante subfascial (CEPS). Mais dados serão necessários antes da formulação de recomendações definitivas.[24]

Reconstrução Venosa Direta

Historicamente, os primeiros procedimentos bem-sucedidos feitos para reconstruir veias maiores foram o enxerto femorofemoral cruzado de Eduardo Palma e a ponte safenopoplítea descrita por ele e também usada por Richard Warren, de Boston. Essas operações foram elegantes em sua simplicidade, uso de tecidos autógenos e reconstrução por uma anastomose venovenosa única.

No que diz respeito aos enxertos femorofemorais cruzados, o único grupo a fornecer dados fisiológicos de longo período sobre grande número de pacientes foi o de Halliday *et al.* de Sydney, Austrália. Embora a

flebografia tenha sido usada na seleção de pacientes para cirurgia, não foram informados outros detalhes das indicações pré-operatórias. Esses investigadores documentaram que 34 de 50 enxertos permaneceram patentes em longo prazo, conforme avaliado por flebografia pós-operatória. Eles acreditavam que os melhores resultados clínicos eram alcançados com o alívio da dor na panturrilha após exercícios, mas tinham a impressão de que um enxerto patente também diminuía a progressão da lipoesclerose distal e controlava a recidiva das úlceras. Nenhuma prova disso foi dada nesse relato. A história do uso dos procedimentos de derivação para obstrução venosa é fascinante. No entanto, o advento das técnicas endovasculares tornou essas operações quase obsoletas.[25]

A interrupção de perfurantes, associada ao tratamento da insuficiência no sistema superficial, tem sido efetiva no controle da ulceração venosa em 75-85% dos pacientes. Entretanto, a ênfase nas falhas dessa técnica levou a importante avanço na reconstrução venosa direta com valvuloplastia de Masuda e Kistner,[26] em 1968, e ao reconhecimento geral desse procedimento após 1975. Avaliações finais de reconstrução valvar direta indicaram resultados bons ou excelentes em longo prazo, em mais de 80% dos pacientes.[27] É impossível superestimar as contribuições de Kistner. A técnica de direcionamento do fluxo venoso incompetente, através de uma válvula proximal competente com a transferência de um segmento venoso, foi sua conquista seguinte. Após as contribuições de Kistner, os cirurgiões foram providos de um arsenal que incluiu a derivação venosa de Palma, a valvuloplastia direta (Kistner) e a transferência de segmento venoso (Kistner). Além disso, a reconstrução valvular externa, como realizado por várias técnicas, incluindo aquela acompanhamento por endoscopia, levou ao interesse renovado por essa forma de tratamento da insuficiência venosa. O autotransplante axilar para poplítea de segmentos venosos contendo válvulas foi considerado desde as primeiras observações de Taheri *et al.*[28] Contudo, a verificação de alguns resultados preliminares excelentes a longo prazo não foi consumada.

Trombose venosa profunda

Trombose Venosa Profunda dos Membros Inferiores

A trombose venosa profunda (TVP) aguda é uma grande causa de morbidade e mortalidade nos pacientes hospitalizados, particularmente no paciente cirúrgico. A tríade de estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, descrita pela primeira vez por Virchow, em 1856, mantém-se verdadeira um século e meio depois.

A TVP aguda causa vários riscos e tem consequências mórbidas significativas. O processo trombótico iniciado em um segmento venoso pode, na ausência de anticoagulação ou na presença de anticoagulação inadequada, propagar-se envolvendo segmentos mais proximais do sistema venoso profundo, resultando em edema, dor e imobilidade. A complicação mais temida da TVP aguda é embolia pulmonar, uma condição com consequências potencialmente letais. A complicação tardia da TVP, particularmente das veias iliofemorais, pode ser IVC decorrente de disfunção valvular na presença de obstrução luminal.

Por essas razões, a compreensão da fisiopatologia, a padronização de protocolos para prevenção ou a redução da TVP, além da instituição imediata de tratamento correto, são essenciais na diminuição da incidência de morbidade dessa condição infelizmente comum.

Causas

A tríade estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade está presente na maioria dos pacientes cirúrgicos. Está claro, também, que o aumento da idade coloca o paciente sob risco mais acentuado, sendo os pacientes com mais de 65 anos de idade os representantes da população de grande risco. Além disso, muitos estudos epidemiológicos têm revisto os fatores adicionais que colocam pacientes em risco para o desenvolvimento do trombo venoso profundo, incluindo malignidade, maior índice de massa corporal (IMC), aumento da idade (especialmente >60 anos), gravidez, imobilização prolongada, uso de tabaco e trombo profundo prévio da veia.[29]

Estase

Estudos com fibrinogênio marcado em pacientes, assim como estudos de necropsias, têm demonstrado, de maneira bastante convincente, que os seios soleares são os locais mais comuns para o início da trombose venosa. A estase pode contribuir com o contato da camada celular endotelial, com plaquetas ativadas e fatores procoagulantes, levando, portanto, à TVP. A estase, por si só, nunca foi demonstrada

como sendo um fator causal de TVP.

Estado de Hipercoagulabilidade

Nosso conhecimento das condições de hipercoagulabilidade continua aumentando, mas ainda está em seus estádios iniciais. Os exames selecionados para a pesquisa da hipercoagulabilidade estão listados no Quadro 65-2. Tendo alguma das condições identificada, é instituído um regime terapêutico de anticoagulação por toda a vida, a menos que existam contraindicações específicas. Geralmente é observado que o paciente no pós-operatório de cirugia de grande porte fica predisposto à formação de TVP. Após operações de grande porte, grande quantidade de fator tecidual pode ser liberada dentro da corrente sanguínea, proveniente dos tecidos lesionados. O fator tecidual é um potente procoagulante expresso na superfície celular dos leucócitos, como também sua forma solúvel na corrente sanguínea. Aumento na contagem de plaquetas e na adesividade, alterações na cascata da coagulação e atividade fibrinolítica endógena resultam do estresse fisiológico das grandes operações e traumatismo, e têm sido associados ao aumento do risco de trombose.

Quadro 65-2 Estados de Hipercoagulabilidade

Mutação do fator V de Leiden
Mutação do gene da protrombina
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
Deficiência de antitrombina III
Homocisteinemia
Síndrome antifosfolipídica
Anticorpo lúpus
Anticorpo anticardiolipina

Lesão Venosa

Foi claramente estabelecido que a trombose venosa ocorre em veias distantes do local da operação; por outro lado, é também sabido que pacientes submetidos a implante de prótese total de quadril frequentemente desenvolvem TVP no membro contralateral.

Em um grupo de experimentos, as operações abdominais e de prótese total de quadril, em modelos animais, foram usadas para estudar a possibilidade de dano no endotélio venoso a distância do sítio da operação. Nesses experimentos, veias jugulares foram excisadas após os animais terem a perfusão estabelecida. Assim, demonstrou-se que o dano endotelial ocorrera após operações abdominais e era muito mais grave após operações no quadril. Ocorreram múltiplas microlacerações percebidas dentro das cúspides valvulares, que resultaram na exposição da matriz subendotelial. Os mecanismos exatos pelos quais ocorre essa lesão em local distante, e quais mediadores, celulares ou humorais, são responsáveis, não são claramente compreendidos, mas, por meio desses e de outros estudos, ficou evidente a ocorrência da lesão.

Considerações Diagnósticas

Incidência

O tromboembolismo venoso ocorre, pela primeira vez, em aproximadamente 100 pessoas por 100.000 a cada ano, nos Estados Unidos. A incidência cresce com o aumento da idade, sendo de 0,5% em 100.000 aos 80 anos de idade. Mais de dois terços desses pacientes só têm TVP, e os demais têm evidência de embolia pulmonar. A taxa de recidiva com anticoagulação tem sido observada em 6-7% nos seis meses subsequentes.

Nos Estados Unidos, a embolia pulmonar causa 50.000-200.000 mortes por ano. Tem sido observada taxa de mortalidade de 9,4% no 28.° dia após o primeiro episódio de TVP e de 15,1% após o primeiro episódio de tromboembolismo pulmonar. Ao lado da embolia pulmonar, a IVC secundária (resultante de TVP) é significativa em termos de custo, morbidade e limitação do estilo de vida.

Para que as consequências da TVP, com relação à embolia pulmonar e ao IVC, sejam prevenidas, deve-se otimizar a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento da TVP.

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico de TVP requer alto índice de suspeita. A maioria é familiarizada com o *sinal de Homans*, que se refere à dor na panturrilha quando se faz dorsiflexão do pé. Embora a ausência desse sinal não seja um indicador confiável da ausência do trombo venoso, a descoberta do sinal de Homan positivo deve ser um aviso para buscar confirmação do diagnóstico. Certamente, a extensão da trombose venosa em membro inferior é um importante fator na manifestação dos sintomas. Por outro lado, a maioria dos trombos na panturrilha pode ser assintomática, a menos que haja propagação proximal. Essa é uma razão pela qual o teste de fibrinogênio radiomarcado demonstra maior incidência de TVP que estudos usando modalidades de imagens. Somente 40% dos pacientes com trombose venosa têm algumas manifestações clínicas dessa condição.

Uma grande trombose venosa envolvendo o sistema venoso iliofemoral resulta em edema com cacifo na perna edemaciada (Fig. 65-12), dor e palidez — condição conhecida como *phlegmasia alba dolens*. Com a progressão adicional da doença, pode haver comprometimento do fluxo arterial pelo grande edema. Essa condição resulta em perna azulada e muito dolorida, chamada de *phlegmasia cerulea dolens*. Com essa evolução da doença, a menos que o fluxo seja restabelecido, pode haver desenvolvimento de gangrena venosa.

FIGURA 65-12 Edema. Observe a perda de definição do tornozelo.

A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma manifestação indesejável e comum de trombose venosa profunda. Ocorre em 20-50% dos pacientes após um episódio documentado de TVP. A apresentação clínica inclui edema crônico, dor e claudicação venosa. Podem ocorrer ulcerações venosas. Fatores de risco para o desenvolvimento de SPT incluem sintomas na perna que persistem por meses após o episódio agudo de TVP anatomicamente extensa envolvendo o sistema iliofemoral, TVPs ipsilaterais recorrentes e tratamento subterapêutico prolongado de anticoagulação de TVP. Infelizmente, o tratamento de SPT permanece apenas como suporte no qual a terapia de compressão continua sendo a principal no

tratamento para SPT. Alguns pesquisadores têm defendido o uso precoce de trombólise para prevenir SPT, mas isso ainda não foi comprovado consistentemente.

Estudos de Imagem e Testes Laboratoriais

Venografia

Injeção de material de contraste no sistema venoso é o método mais preciso para confirmar TVP e sua localização. O sistema venoso superficial é ocluído com torniquete, e o contraste é injetado nas veias do pé, para visualização do sistema venoso profundo. Apesar de ser um bom exame para evidenciar trombos oclusivos e não oclusivos, é invasivo, sujeito aos riscos do contraste e requer interpretação com índice de erro de 5-10%.

Pletismografia por Impedância

A pletismografia por impedância mede a alteração na capacitância venosa e o índice de esvaziamento do volume venoso na oclusão temporária e na liberação do sistema venoso. Um manguito é inflado ao redor da coxa proximal até o sinal elétrico atingir seu platô. Uma vez esvaziado o manguito, deve haver rápido refluxo e redução do volume. Com uma trombose venosa, nota-se o prolongamento da curva de refluxo. Não é muito usada clinicamente para detecção de trombose venosa na panturrilha e em pacientes com trombose venosa prévia.

Fibrina e Dosagens de Fibrinogênio

Os níveis de fibrina e fibrinogênio podem ser determinados medindo-se a degradação da fibrina intravascular. O teste de D-dímero mede os produtos de degradação da fibrina, que é um substituto da atividade da plasmina na fibrina. Em combinação com a avaliação clínica, a sensibilidade excede 90-95%. O valor preditivo negativo é de 99,3% para avaliação proximal e 98,6% para avaliação distal. No paciente em pós-operatório, o D-dímero está elevado pela operação e como tal não é usado para avaliação de TVP. Entretanto, um teste de D-dímero negativo, em pacientes com suspeita de TVP, tem alto valor preditivo negativo, variando de 97-99%.[30]

Ecocolor Doppler

O atual teste diagnóstico de escolha para o diagnóstico de TVP é o ecocolor Doppler, uma modalidade que combina Doppler e imagem colorida de fluxo. Sua vantagem é ser não invasivo, abrangente e sem qualquer risco, ao contrário da flebografia. Esse teste também é altamente dependente do operador, o que é uma das suas desvantagens.

O Doppler é baseado no princípio do impedimento de um sinal de fluxo acelerado devido a um trombo intraluminal. Uma investigação detalhada começa na panturrilha, com imagens das veias tibiais e, proximalmente, das veias poplítea e femoral. Um exame benfeito avalia o fluxo com compressão distal, que deve resultar em aumento do fluxo, e com compressão proximal, que deve interromper o mesmo. Se algum segmento do sistema venoso examinado apresentar incapacidade para demonstrar aumento à compressão, deve ser suspeito de trombose.

A ultrassonografia modo B em tempo real, com imagem colorida de fluxo, tem melhorado a sensibilidade e a especificidade do exame ultrassônico. Com a dupla imagem, o fluxo sanguíneo pode ser mapeado na presença de oclusão trombótica parcial. O transdutor também é usado para comprimir a veia. Uma veia normal é facilmente comprimida enquanto, na presença de um trombo, há resistência à compressão. Adicionalmente, a cronicidade do trombo pode ser avaliada com base nas características da imagem, mais especificamente no aumento da ecogenicidade e da heterogeneidade. O ecocolor Doppler é significativamente mais sensível do que a avaliação fisiológica indireta.

Imagem Venosa por Ressonância Magnética

Com grandes avanços na tecnologia de imagem, o IVRM tornou-se um dos principais métodos para imagem de doenças venosas proximais. O custo e a questão da tolerância do paciente à claustrofobia limitam sua aplicação generalizada, mas isso tem mudado. É um teste útil para visualizar as veias ilíacas e a veia cava inferior (VCI), uma área onde o uso da ultrassonografia com Doppler é limitado.

Profilaxia

O paciente que sofreu cirurgia abdominal ou ortopédica, tem traumatismo importante ou imobilidade

prolongada (>3 dias) representa um risco elevado para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. A análise dos fatores de risco específicos e os estudos epidemiológicos detalhando as causas do tromboembolismo venoso estão além dos objetivos deste capítulo. Há referências, para o leitor, para análises mais extensas desse problema.[29]

Os métodos de profilaxia podem ser mecânicos ou farmacológicos. O método mais simples para o paciente é poder andar. A ativação do mecanismo de bomba da panturrilha é um meio efetivo de profilaxia, como evidenciado pelo fato de que poucas pessoas sem fatores de risco subjacentes desenvolvem trombose venosa. Um paciente que se espera ser capaz de ficar de pé e andar em 24-48 horas tem baixo risco de desenvolver trombose venosa. A prática de passar o paciente "da cama para uma cadeira" é uma das posições mais trombogênicas para um paciente. Colocar o paciente sentado com as pernas pendentes causa represamento do sangue, que, durante as alterações pós-operatórias, pode ser facilmente um fator predisponente para o desenvolvimento do tromboembolismo.

O método mais comum de profilaxia no universo cirúrgico tem recaído sobre os aparelhos de compressão intermitente, que comprimem periodicamente as panturrilhas e, essencialmente, replicam o mecanismo da musculatura da panturrilha. Isso tem reduzido a incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes cirúrgicos. O mecanismo mais provável para a eficiência desse aparelho é, mais provavelmente, a prevenção da estase venosa. Alguns estudos sugeriram que a atividade fibrinolítica é reforçada sistemicamente por um dispositivo de compressão sequencial. No entanto, isso ainda não foi definitivamente estabelecido, porque um número considerável de estudos não demonstrou nenhum aumento da atividade fibrinolítica.[31]

Outro método tradicional de tromboprofilaxia é o uso de "minidoses" fixas de heparina. A dose tradicionalmente usada é de 5.000 unidades de heparina não fracionada, a cada 12 horas. Entretanto, a análise de ensaios comparando placebo *versus* a dose de 5.000 unidades de heparina a cada 12 horas mostrou que ela não é mais efetiva do que o placebo. Quando a heparina é usada a cada oito horas, em vez de 12 horas, existe uma redução no desenvolvimento do tromboembolismo venoso.

Mais recentemente, grande número de estudos tem revelado a eficácia da heparina de baixo peso molecular fracionada (HBPM) para a profilaxia e o tratamento do tromboembolismo venoso. A HBPM inibe a atividade do fator Xa e IIA, com uma proporção de antifator Xa para o antifator IIA variando de 1:1 a 4:1. A HBPM tem meia-vida plasmática elevada e biodisponibilidade significativamente maior. A biodisponibilidade consistente e a depuração de HBPM não necessitam de monitoração dos níveis do fator Xa, que facilita a utilização pelo paciente. A dosagem é baseada meramente no peso do paciente. Há uma resposta anticoagulante mais previsível do que com a heparina não fracionada. Não é necessário acompanhamento laboratorial, porque o tempo de tromboplastina parcial (TTPa) não é afetado. Diversas análises, incluindo uma importante metanálise, mostraram que a HBPM resulta em eficácia equivalente, senão melhor, com significativamente menos complicações hemorrágicas. Primeiro foi pensado que a HBPM resulta em menos sangramento do que a heparina não fracionada, mas isso ainda não foi confirmado por nenhuma observação clínica. Essa propriedade pode ser mais uma função da dose do que da ação intrínseca da droga.

Comparações da HBPM com medidas mecânicas demonstraram a superioridade da HBPM na redução do desenvolvimento de doença tromboembólica.[32-34] Ensaios prospectivos avaliando a HBPM em pacientes com lesões cranianas e pacientes traumatizados têm provado sua segurança, pois não ocorreu aumento no sangramento intracraniano ou em outros locais.[35] Adicionalmente, a HBPM demonstra redução no desenvolvimento do tromboembolismo quando comparada com outros métodos.

Assim, a HBPM é considerada o método ideal de profilaxia para pacientes de risco moderado e alto. Mesmo a relutância tradicional em usar heparina em grupos de alto risco, como pacientes politraumatizados e com trauma cefálico, deve ser reexaminada, devido ao perfil eficaz e seguro da HBPM em múltiplos ensaios clínicos.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de trombose venosa, é necessário instituir um plano de tratamento. As complicações da TVP na panturrilha incluem a propagação proximal do trombo em até um terço dos pacientes hospitalizados e SPT. Além disso, a TVP de membro inferior não tratada envolve taxa de recorrência de 30%.

Qualquer tromboembolismo venoso envolvendo o sistema femoropoplíteo deve ser tratado com anticoagulação plena. Tradicionalmente, o tratamento da TVP tem sido centrado em torno do tratamento de heparina para manter o PTT em 60-80 segundos, seguido pela terapia com varfarina para obter uma

relação normalizada internacional (INR) de 2,5-3,0. Se a heparina não fracionada for usada, é importante usar uma terapia de dosagem baseada em nomograma (gráfico). A incidência de tromboembolismo venoso recorrente aumenta se o tempo até a anticoagulação terapêutica demorar. Portanto, é importante alcançar níveis terapêuticos dentro de 24 horas. É administrado um *bolus* inicial de 80 U/kg ou 5.000 unidades IV, seguido por 18 U/kg/h. A taxa é dependente de um alvo PTT correspondente ao nível de antifator Xa de 0,3-0,7 unidade/mL.[41] O PTT deve ser verificado seis horas após qualquer alteração na dosagem de heparina. A varfarina é iniciada no mesmo dia. Se ela for iniciada sem heparina, existe o risco de um estado de hipercoagulabilidade transitória, porque os níveis de proteínas C e S caem antes de os outros fatores da vitamina K dependentes serem depletados. Com o advento da HBPM, não é mais necessário submeter o paciente à terapia com heparina endovenosa. A prática de administrar HBPM em ambulatório agora é aceita como uma ponte para a terapia com varfarina, que também é monitorada em ambulatório.

A duração recomendada da terapia anticoagulante continua a evoluir. O tempo mínimo de tratamento de três meses é defendido na maioria dos casos. A taxa de recorrência é a mesma com três ou seis meses de terapia com varfarina. Se, entretanto, o paciente tem estado conhecido de hipercoagulabilidade ou já teve episódios de trombose venosa, é necessária anticoagulação por toda a vida, na ausência de contraindicações. A faixa aceita para o INR é de 2,0-3,0; um estudo recente, randomizado duplo-cego, confirmou que o INR entre 2,0-3,0 foi mais efetivo na prevenção do tromboembolismo recorrente do que um regime de baixa intensidade com o INR de 1,0-1,9.[36] Adicionalmente, o regime de baixa intensidade não reduz o risco de sangramento clinicamente importante.

A anticoagulação oral é teratogênica; portanto, não pode ser usada durante a gravidez. No caso de gestante com trombose venosa, a HBPM é o tratamento de escolha, sendo realizada durante o parto, podendo continuar no pós-parto, se necessário.

Trombólise

O advento da trombólise resultou em aumento do interesse desta para a TVP. O benefício proposto é a preservação da função valvular, subsequentemente, com menor possibilidade de desenvolver IVC. Entretanto, houve poucos estudos convincentes definitivos para sustentar o uso da terapia trombolítica para TVP.

Uma exceção é o paciente com flegmasia, no qual a trombólise é defendida para aliviar obstruções venosas significativas. Nessa condição, a terapia trombolítica provavelmente resulta em alívio maior dos sintomas e menos sequelas, a longo prazo, do que a anticoagulação com heparina isoladamente. A alternativa para essa condição é a trombectomia venosa cirúrgica. Independentemente de qual tratamento foi escolhido, a anticoagulação a longo prazo é indicada. A incidência de sangramento importante é maior com a terapia trombolítica.[25]

Reconstrução Endovascular

A oclusão venosa proximal crônica do sistema iliofemoral é um desafio clínico. A apresentação é variável e não há nenhuma modalidade de diagnóstico confiável para medir a estenose venosa iliofemoral proximal e avaliar com precisão o fluxo de saída. A fisiopatologia é frequentemente uma combinação de insuficiência venosa primária e secundária. Portanto, a avaliação e o tratamento podem ser desafiadores. A reconstrução endovascular elimina a necessidade de ponte cirúrgica e tem sido usada com sucesso. Recanalização da veia ilíaca ocluída é realizada endovascularmente. É, então, realizada a dilatação com balão da lesão, e um *stent* é colocado através do segmento dilatado. Foram obtidos excelentes resultados, evitando, assim, um procedimento cirúrgico aberto. A terapia endovascular ilíaca evoluiu para tornar-se a terapia de primeira linha para oclusões ilíacas.

Trombose Venosa Profunda de Membros Superiores

A TVP de membro superior é bem menos comum que sua contrapartida de membro inferior, constituindo apenas 5% de todas as TVP documentadas. Embora não muito comum, é um problema grave; o embolismo pulmonar ocorre em até um terço de todos os pacientes portadores de TVP de membro superior. Esse tipo de TVP geralmente se refere à trombose das veias axilar ou subclávia. A síndrome pode ser dividida em duas categorias: idiopática primária e secundária.

As causas primárias incluem a síndrome de Paget-Schroetter e a TVP idiopática de membro superior. Pacientes com a síndrome de Paget-Schroetter desenvolvem trombose de esforço do membro em virtude da compressão da veia subclávia, o componente venoso da síndrome do desfiladeiro torácico. O quadro

clínico clássico envolve um jovem atleta que usa o membro superior em movimentos repetitivos como natação, que causa compressão extrínseca repetiviva da veia subclávia. Nesses pacientes, as anomalias anatômicas, como costela cervical ou faixas miofasciais, causam a compressão venosa. As radiografias simples são um dos primeiros testes diagnósticos utilizados para confirmar a síndrome da saída torácica. Tratamento com trombólise inicial seguida de ressecção da primeira costela é o padrão de atendimento. A TPV idiopática do membro superior, às vezes, acaba sendo atribuída a uma malignidade oculta e, portanto, um diagnóstico desse tipo de TVP justifica a avaliação para malignidade não detectada.

Causas secundárias de TVP de extremidade superior são mais comuns. Elas incluem cateter venoso central, marca-passo, trombofilia ou malignidade.

Os achados clássicos no exame físico incluem edema unilateral, dor, desconforto da extremidade, eritema e cordão palpável. O diagnóstico é confirmado por ultrassonografia com Doppler. Uma vez que a clavícula obscurece a porção média da veia subclávia, a venografia ou a venografia por ressonância magnética pode ser necessária como modalidade de segunda linha de investigação por imagens.

Tratamento

O tratamento da TVP de membro superior envolve a terapia de anticoagulação. Os parâmetros de dosagem terapêutica são os mesmos que aqueles para TVP de membro inferior. Complicações de longo prazo da extremidade superior com TVP incluem recorrência e SPT. SPT é tratada com elevação da extremidade e compressão elástica graduada.[37,38]

Filtro na Veia Cava

A complicação mais preocupante e potencialmente letal da TVP é a embolia pulmonar. Os sintomas de embolia pulmonar vão desde dispneia, dor torácica e hipóxia até *cor pulmonale* agudo, não sendo específicos e necessitando de boa vigilância para que o diagnóstico seja feito. O padrão-ouro é a angiografia pulmonar, mas, cada vez mais, as evidências colocam a angiotomografia computadorizada (ATC) como padrão-ouro.

A anticoagulação adequada é usualmente efetiva em estabilizar a trombose venosa, mas se o paciente desenvolver embolia pulmonar na presença de anticoagulação adequada está indicado um filtro de veia cava. As indicações gerais para um filtro na veia cava estão listadas no Quadro 65-3. Filtros modernos são colocados percutaneamente sobre um fio-guia. O filtro de Greenfield, extensivamente utilizado e estudado, tem taxa de patência de 95% e taxa de embolia recorrente de 4%. Essa alta taxa de patência permite a colocação suprarrenal segura, caso haja comprometimento da veia cava inferior até acima das veias renais ou a colocação em gestante próxima do trabalho de parto.

Quadro 65-3 Indicações para Filtro na Veia Cava

- Tromboembolismo recorrente apesar de anticoagulação adequada
- Trombose venosa profunda em paciente com contraindicação à anticoagulação
- Embolismo pulmonar crônico com hipertensão pulmonar resultante
- Complicações de anticoagulação
- Trombo venoso iliofemoral em propagação na vigência de anticoagulação

Complicações relacionadas com o dispositivo são hematomas na ferida, migração do dispositivo para a artéria pulmonar e oclusão da veia cava causada pela retenção de um êmbolo grande. No caso de oclusão da veia cava, a drástica hipotensão que a oclusão causa pode ser confundida com embolia pulmonar maciça. A distinção entre hipovolemia da oclusão da veia cava e falência do coração direito, devido à embolia pulmonar, pode ser verificada através da mensuração da pressão de enchimento do lado direito do coração. O tratamento da oclusão da veia cava é a ressuscitação com volume.

Filtros Recuperáveis de Veia Cava

Embora geralmente seguros, os filtros de veia cava inferior envolvem risco e morbidade significativa. Portanto, a inserção permanente de um filtro, especialmente em paciente jovem que pode precisar só de proteção em curto prazo, não tem aceitação geral. Os filtros recuperáveis surgiram como solução em potencial para o paciente com indicações temporárias para profilaxia para êmbolo pulmonar. Existem três filtros VCI recuperáveis que têm licença da U.S. Food and Drug Administration (FDA): o filtro Recovery

(Bard, Helsingborg, Suécia), o filtro OptEase (Cordis, Johnson & Johnson Gateway, Piscataway, NJ) e o filtro Gunther Tulip (Cook Medical, Bloomington, Ind). Esses dispositivos variam ligeiramente em termos de forma e de comprimento. Todos eles podem ser inseridos a partir da veia jugular interna ou da veia femoral e recuperados pela veia jugular direita (Gunther-Tulip e Recovery) ou pela veia femoral direita (OptEase). Antes da recuperação, executa-se um venograma para assegurar a ausência de trombo da veia cava inferior ou no filtro. Esses dispositivos podem ser inseridos em uma sala de angiografia ou ao lado do leito, com o uso de ultrassom intravascular. Uma grande vantagem dos filtros recuperáveis é que eles podem ser removidos quando o paciente já não requer proteção de embolia pulmonar ou pode ser submetido à anticoagulação. Esse tipo de filtro pode beneficiar grupos de pacientes como aqueles com traumas múltiplos ou os pacientes cirúrgicos de alto risco. As complicações de inserção informadas incluem perfuração da veia cava, migração do filtro e trombose venosa no sítio de inserção. As complicações de recuperação incluem falha na recuperação do filtro, embolização do trombo causada pelo filtro, trombo da veia no sítio de recuperação e hematoma na virilha. Entretanto, o papel desses filtros recuperáveis continua a representar um trabalho em andamento. Uma investigação mais aprofundada é necessária antes que diretrizes de prática definitivas possam ser estabelecidas (Quadro 65-4).[39,40]

Quadro 65-4 Indicações para Inserção de Filtro Recuperável de Veia Cava Inferior

Inserção profilática em paciente com trauma de alto risco (pacientes ortopédicos ou de medula espinal)

Curta duração, contraindicação de terapia de anticoagulação

Proteção durante terapia venosa trombolítica

Trombose iliocaval extensa

Tromboflebite Superficial

A tromboflebite superficial é um distúrbio comum, diagnosticado no hospital e ambulatório. Em pacientes hospitalizados, a tromboflebite superficial resulta, geralmente, de um cateter de demora. Na clínica, os pacientes com tromboflebite informam fatores de risco predisponentes comuns, como operação recente, parto recente, estase venosa, veias varicosas ou uso de drogas intravenosas. Os pacientes que negam qualquer um dos fatores mencionados podem ser classificados como portadores de tromboflebite idiopática. Nesses casos, deve-se assegurar que o paciente não tenha um estado oculto de hipercoagulação ou malignidade oculta. Na verdade, em 1876, Trousseau identificou o fenômeno da tromboflebite migratória e malignidade, envolvendo particularmente a cauda do pâncreas. A doença de Mondor envolve tromboflebite das veias superficiais da mama. O diagnóstico de tromboflebite superficial pode ser feito facilmente pelo exame físico de um cordão eritematoso palpável cursando ao longo de uma veia superficial, localizado mais frequentemente ao longo dos membros inferiores. A ultrassonografia dúplex é usada se houver suspeita de propagação proximal no sistema venoso profundo. Com esse diagnóstico de TVP, recomenda-se a anticoagulação. Se, porém, o trombo estiver próximo à junção safenofemoral, o tratamento desse quadro mais elusivo será motivo de controvérsia. Alguns autores recomendam o ultrassom em série; outros, a anticoagulação; uma outra alternativa é a ligadura cirúrgica dessa junção.

O tratamento de tromboflebite localizada e não complicada envolve a terapia conservadora, que consiste em medicamentos anti-inflamatórios e meias elásticas de compressão. Quando a tromboflebite envolver tufos venosos, especialmente nos membros inferiores, recomenda-se a ressecção. A remoção seletiva de toda a veia ao longo de seu curso só é indicada no quadro raro de tromboflebite séptica supurativa, depois de excluídas todas as outras fontes de sepse.

Conclusão

O espectro da doença venosa é amplo e diversificado, fornecendo aos cirurgiões que conhecem totalmente a fisiologia peculiar de veias uma arena rica e recompensadora para investigações futuras.

Leituras sugeridas

Caggiati, A., Bergan, J. J., Gloviczki, P., et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An

international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg*. 2002; 36:416–422. *Detalha a terminologia revista para a anatomia venosa das extremidades inferiores.*

Bergan, J. J., Pascarella, L., Schmid-Schönbein, G. W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg*. 2008; 47:183–192. *Fornece uma revisão abrangente dos aspectos conhecidos da fisiopatologia da hipertensão venosa.*

Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004; 40:1248–1252. *Complemento essencial para o documento original do CEAP.*

Leopardi, D., Hoggan, B. L., Fitridge, R. A., et al. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg*. 2009; 23:264–276. *Revisão sistemática de modalidades de tratamento atuais para doenças venosas superficiais.*

Meissner, M. H., Gloviczki, P., Bergan, J., et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007; 46(Suppl):54S–67S. *Esses dois suplementos fornecem uma avaliação extremamente abrangente de insuficiência venosa, incluindo fisiopatologia, tratamento clínico e cirúrgico e extraordinárias.*

Wakefield, T. W., Caprini, J., Comerota, A. J. Thromboembolic diseases. *Curr Probl Surg*. 2008; 45:844–899. *Excelente revisão dos distúrbios venosos secundários.*

Referências bibliográficas

1. Caggiati, A., Bergan, J. J., Gloviczki, P., et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg*. 2002; 36:416–422.
2. Pascarella, L., Schonbein, G. W., Bergan, J. J. Microcirculation and venous ulcers: A review. *Ann Vasc Surg*. 2005; 19:921–927.
3. Kowalewski, R., Malkowski, A., Sobolewski, K., et al. Evaluation of transforming growth factor-beta signaling pathway in the wall of normal and varicose veins. *Pathobiology*. 2010; 77:1–6.
4. Neglen, P., Raju, S. A rational approach to detection of significant reflux with duplex Doppler scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg*. 1993; 17:590–595.
5. Christopoulos, D., Nicolaides, A. N., Szendro, G. Venous reflux: quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease. *Br J Surg*. 1988; 75:352–356.
6. van Bemmelen, P. S., Bedford, G., Beach, K., et al. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg*. 1989; 10:425–431.
7. Vasdekis, S. N., Clarke, G. H., Nicolaides, A. N. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg*. 1989; 10:670–677.
8. Singh, S., Lees, T. A., Donlon, M., et al. Improving the preoperative assessment of varicose veins. *Br J Surg*. 1997; 84:801–802.
9. Eklof, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004; 40:1248–1252.
10. Rutherford, R. B., Padberg, F. T., Jr., Comerota, A. J., et al. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg*. 2000; 31:1307–1312.
11. Raju, S., Hollis, K., Neglen, P. Use of compression stockings in chronic venous disease: Patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21:790–795.
12. Bunke, N., Brown, K., Bergan, J. Foam sclerotherapy: Techniques and uses. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2009; 21:91–93.
13. Franz, R. W., Knapp, E. D. Transilluminated powered phlebectomy surgery for varicose veins: A review of 339 consecutive patients. *Ann Vasc Surg*. 2009; 23:303–309.
14. Dwerryhouse, S., Davies, B., Harradine, K., et al. Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg*. 1999; 29:589–592.
15. van den Bos, R., Arends, L., Kockaert, M., et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009; 49:230–239.
16. Marston, W. A., Owens, L. V., Davies, S., et al. Endovenous saphenous ablation corrects the hemodynamic abnormality in patients with CEAP clinical class 3-6 CVI due to superficial reflux. *Vasc Endovascular Surg*. 2006; 40:125–130.
17. Neglen, P., Hollis, K. C., Olivier, J., et al. Stenting of the venous outflow in chronic venous

disease: Long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007; 46:979–990.
18. Hanrahan, L. M., Araki, C. T., Rodriguez, A. A., et al. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration. *J Vasc Surg*. 1991; 13:805–811.
19. O'Donnell, T. F., Jr. The present status of surgery of the superficial venous system in the management of venous ulcer and the evidence for the role of perforator interruption. *J Vasc Surg*. 2008; 48:1044–1052.
20. Linton, R. R. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation. *Ann Surg*. 1938; 107:582–593.
21. Powell, C. C., Rohrer, M. J., Barnard, M. R., et al. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg*. 1999; 30:844–851.
22. Gloviczki, P., Bergan, J. J., Rhodes, J. M., et al. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: Lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. The North American Study Group. *J Vasc Surg*. 1999; 29:489–502.
23. Murray, J. D., Bergan, J. J., Riffenburgh, R. H. Development of open-scope subfascial perforating vein surgery: Lessons learned from the first 67 cases. *Ann Vasc Surg*. 1999; 13:372–377.
24. Masuda, E. M., Kessler, D. M., Lurie, F., et al. The effect of ultrasound- guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg*. 2006; 43:551–556.
25. Sillesen, H., Just, S., Jorgensen, M., et al. Catheter-directed thrombolysis for treatment of iliofemoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 30:556–562.
26. Kistner, R. L. Surgical repair of the incompetent femoral vein valve. *Arch Surg*. 1975; 110:1336–1342.
27. Masuda, E. M., Kistner, R. L. Long-term results of venous valve reconstruction: A four- to twenty-one-year follow-up. *J Vasc Surg*. 1994; 19:391–403.
28. Taheri, S. A., Lazar, L., Elias, S., et al. Surgical treatment of postphlebitic syndrome with vein valve transplant. *Am J Surg*. 1982; 144:221–224.
29. Anderson, F. A., Jr., Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(Suppl 1):9–16.
30. Kovacs, M. J., MacKinnon, K. M., Anderson, D., et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2001; 115:140–144.
31. Killewich, L. A., Cahan, M. A., Hanna, D. J., et al. The effect of external pneumatic compression on regional fibrinolysis in a prospective randomized trial. *J Vasc Surg*. 2002; 36:953–958.
32. Bernardi, E., Prandoni, P. Safety of low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2:87–94.
33. Couturaud, F., Julian, J. A., Kearon, C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2001; 86:980–984.
34. Mismetti, P., Laporte, S., Darmon, J. Y., et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001; 88:913–930.
35. Norwood, S. H., McAuley, C. E., Berne, J. D., et al. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg*. 2002; 137:696–701.
36. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Kovacs, M. J., et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349:631–639.
37. Joffe, H. V., Goldhaber, S. Z. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation*. 2002; 106:1874–1880.
38. Martinelli, I., Battaglioli, T., Bucciarelli, P., et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation*. 2004; 110:566–570.
39. Offner, P. J., Hawkes, A., Madayag, R., et al. The role of temporary inferior vena cava filters in critically ill surgical patients. *Arch Surg*. 2003; 138:591-L594. [discussion 594-595].
40. Rosenthal, D., Wellons, E. D., Lai, K. M., et al. Retrievable inferior vena cava filters: Initial clinical results. *Ann Vasc Surg*. 2006; 20:157-L165.
41. Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic

disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, ed. 8. *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):454S–545S.

CAPÍTULO 66

Linfáticos

Iraklis I. Pipinos and B. Timothy Baxter

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA
FUNÇÃO E ESTRUTURA
FISIOPATOLOGIA E ESTADIAMENTO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
CLASSIFICAÇÃO
EXAMES DIAGNÓSTICOS
TRATAMENTO
DISTÚRBIOS LINFÁTICOS

Embriologia e anatomia

O sistema linfático primitivo tem sua origem durante a sexta semana de desenvolvimento, sob a forma de sacos linfáticos localizados próximos às veias jugulares. Durante a oitava semana, a cisterna do quilo se forma posteriormente à aorta, ao mesmo tempo que outros dois sacos linfáticos começam a se formar, correspondendo aos pedículos vasculares iliofemorais. Os canais de comunicação entre os sacos linfáticos, que formarão o ducto torácico, desenvolvem-se na nona semana.

Desse sistema linfático primitivo surgem os brotos endoteliais, que crescem com o sistema venoso para formar os plexos linfáticos periféricos (Fig. 66-1). Quando os sacos linfáticos primitivos não desenvolvem conexões adequadas com os linfáticos e, subsequentemente, com o sistema venoso, poderão surgir cistos linfáticos localizados (linfangiomas cavernosos), também conhecidos como *higromas císticos*.[1] Da mesma forma, as falhas de conexão dos vestígios embrionários dos tecidos linfáticos aos canais eferentes levam ao desenvolvimento de cistos linfáticos (linfangiomas capilares simples), que, dependendo de sua localização, são classificados como linfangiomas tronculares, mesentéricos, intestinais e retroperitoneais. A hipoplasia ou a insuficiência no desenvolvimento das conexões dos canais de drenagem do sistema linfático das extremidades ao sistema linfático primitivo principal toracoabdominal poderá resultar em linfedema primário das extremidades.

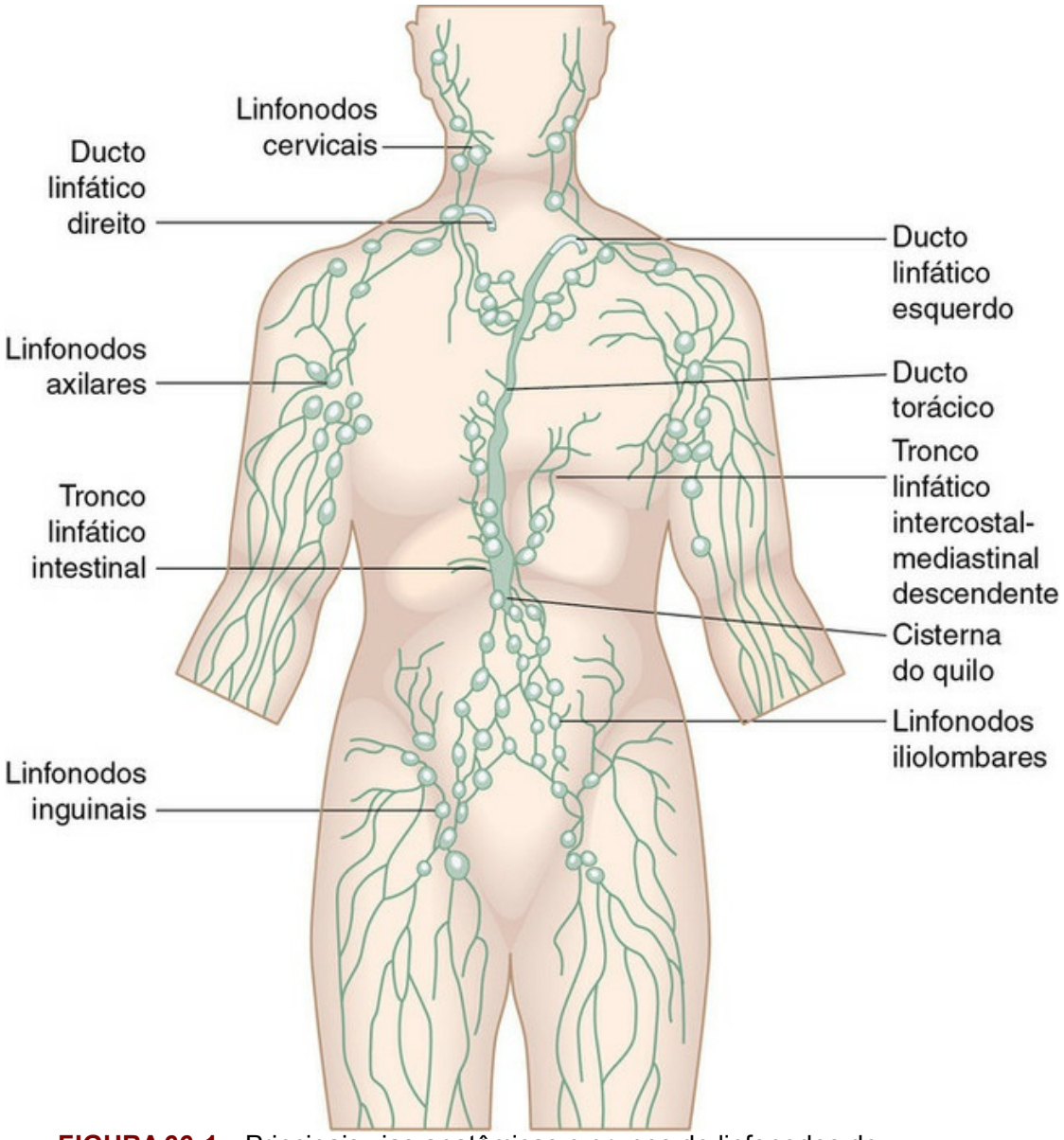


FIGURA 66-1 Principais vias anatômicas e grupos de linfonodos do sistema linfático.

A linfangiogênese parece ser regulada pelos fatores endoteliais vasculares C e D (VEGF-C, VEGF-D), pelo seu receptor VEGFR-3 e por sua proteína de ligação neurofilina 2 (Nrp2). De acordo com esses achados, camundongos com deficiência de Nrp2 manifestam hipoplasia linfática, e mutação heterozigótica inativante de VEGFR-3 é encontrada em camundongos Chy, um modelo animal de linfedema primário, que parece ser a causa subjacente de pacientes com a doença de Milroy (linfedema familiar congênito).[2]

Função e estrutura

O sistema linfático é composto de três elementos:

1. Os capilares linfáticos iniciais ou terminais, que absorvem a linfa.
2. Os vasos coletores, que servem para o transporte da linfa.
3. Os linfonodos, que são interpostos no trajeto dos ductos coletores, filtrando a linfa e funcionando como um primeiro estádio do sistema imunológico.

Os linfáticos terminais apresentam características estruturais especiais que possibilitam a entrada não só de macromoléculas, mas também de células e micro-organismos. Sua característica estrutural mais importante é a alta porosidade, resultante de pequeno número de junções entre as células endoteliais, uma

membrana basal incompleta e limitada, e o ancoramento de filamentos (410 nm) que ligam a matriz intersticial às células endoteliais. À medida que o volume dos tecidos aumenta, esses filamentos são capazes de puxar as células endoteliais, produzindo largos espaços entre elas, oferecendo, então, muito pouca resistência ao influxo dos líquidos intersticiais e de macromoléculas para o interior dos canais linfáticos. Os vasos coletores ascendem paralelamente aos vasos sanguíneos principais de um órgão ou membro, passam através dos linfonodos regionais e drenam para dentro dos ductos linfáticos toracoabdominais principais. Esses ductos, eventualmente, drenam para dentro do sistema venoso através do ducto torácico. Existem comunicações adicionais entre os sistemas linfático e venoso. Essas comunicações linfovenosas, na maioria das vezes, ocorrem na região dos linfonodos e em locais com grandes veias, como as jugulares, subclávias e ilíacas. Várias estruturas do corpo não dispõem de sistema linfático. Especificamente, os vasos linfáticos não foram encontrados na epiderme, córnea, sistema nervoso central, cartilagem, tendão e músculo.

O sistema linfático apresenta três funções principais. A primeira é reabsorver líquidos e macromoléculas ultrafiltradas, no nível dos capilares arteriais, e devolvê-las à circulação. Todos os dias, 50% a 100% das proteínas intravasculares são filtradas dessa maneira nos intestinos. Normalmente, elas entram pelos linfáticos terminais e são transportadas por linfáticos coletores, de volta ao sistema venoso. A segunda função consiste na apresentação dos micro-organismos oriundos do espaço intersticial, através do sistema linfático, aos linfonodos que representam a primeira barreira do sistema imunológico. Por último, no trato gastrointestinal, os vasos linfáticos são responsáveis pela captação e o transporte da maior parte da gordura absorvida pelo intestino.

Em contrapartida com o que acontece com o fluxo venoso, o fluxo linfático centrípeto ocorre, principalmente, pela contratilidade de cada linfático, individualmente, o que, em conjunto com um mecanismo valvular competente, é capaz de estabelecer um fluxo contínuo de linfa. Além da contratilidade intrínseca, outros fatores, como a atividade muscular adjacente, a pressão negativa secundária à respiração e a transmissão da pulsação arterial, têm um papel menor no fluxo linfático. Esses fatores secundários parecem ter maior importância quando há estase linfática e congestão dos vasos linfáticos.

Fisiopatologia e estadiamento

Linfedema é o resultado da incapacidade do sistema linfático em transportar as proteínas e líquidos presentes no interstício.[3] No primeiro estádio do linfedema, quando há redução da drenagem linfática, há um acúmulo de líquidos ricos em proteínas nos tecidos intersticiais. Clinicamente, trata-se de um edema mole. No segundo estádio do linfedema, a condição clínica é agravada ainda mais pelo acúmulo de fibroblastos, adipócitos e, talvez mais importante, os macrófagos nos tecidos afetados, que culminam em resposta inflamatória local. Isso resulta em alterações estruturais importantes da deposição de tecido conjuntivo e elementos adiposos no nível subcutâneo e pele. Nesse estádio do linfedema, o edema tissular é mais proeminente e apresenta consistência elástica. No terceiro e mais avançado estádio do linfedema, os tecidos afetados sofrem mais lesões, resultantes da inflamação local e dos episódios infecciosos recorrentes gerados, tipicamente, por lesões com solução de continuidade na pele. As infecções recorrentes causam lesões nos canais linfáticos incompetentes e remanescentes, piorando progressivamente a insuficiência do sistema linfático. Por fim, isso resulta em excesso de fibrose subcutânea e cicatrizes, associadas a graves alterações da pele, características da elefantíase linfostática.

Diagnóstico diferencial

Na maioria dos pacientes com linfedema no segundo e terceiro estádios, os achados característicos no exame físico estabelecem o diagnóstico. O membro com linfedema apresenta consistência firme e endurecida. Há perda da forma perimaleolar normal, resultando em aspecto de tronco de árvore. Tipicamente, o dorso do pé aumenta de volume, resultando em aspecto de *giba de búfalo*, e os dedos ficam grossos e retangulares (Fig. 66-2). Com a piora do quadro, a pele sofre alterações características, como liquenificação, pele em casca de laranja e hiperqueratose.[3] Além disso, os pacientes apresentam histórico de episódios recorrentes de celulites e linfangites após pequenos traumatismos e micose interdigital. De modo geral, pacientes somente com linfedema não apresentam hiperpigmentação e úlceras, características dos pacientes com insuficiência venosa crônica. O linfedema não responde satisfatoriamente à elevação dos membros durante a noite, enquanto o edema decorrente de doenças sistêmicas ou insuficiência venosa o faz.

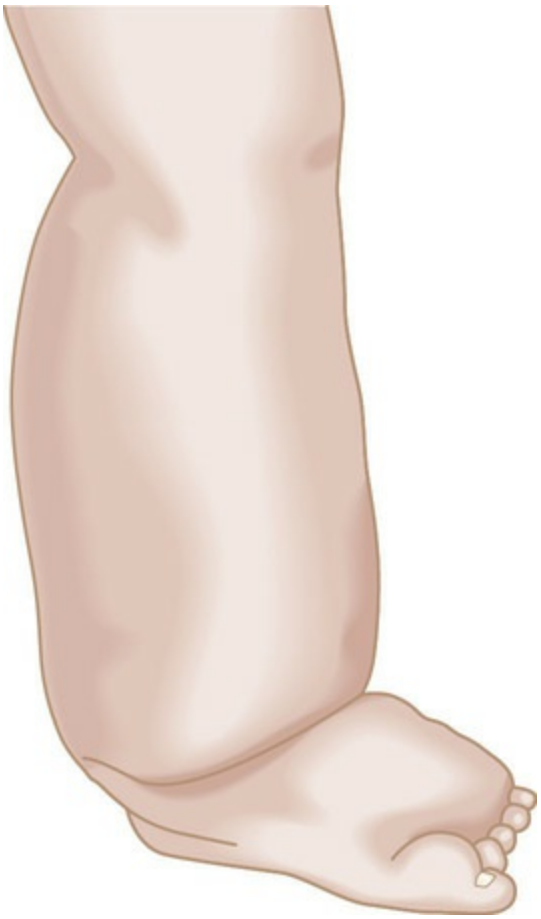


FIGURA 66-2 Linfedema com perda característica da forma perimaleolar normal, resultando em aspecto de tronco de árvore. O dorso do pé é caracteristicamente inchado, resultando na aparência da chamada *corcunda de búfalo*.

A avaliação da extremidade edemaciada deve começar com histórico detalhado e exame físico minucioso. As causas mais comuns do edema bilateral de extremidades são de origem sistêmica; a mais comum é a insuficiência cardíaca, seguida de insuficiência renal.[4] Hipoproteinemia secundária à cirrose, síndrome nefrótica e desnutrição também podem produzir edema bilateral de extremidades inferiores. Outra causa importante a ser considerada no edema das pernas é o lipedema. O lipedema não é um edema verdadeiro, mas um excesso de gordura no subcutâneo encontrado em mulheres obesas. Ele é bilateral, não tem cacifo, é maior em tornozelos e pernas, e apresenta característica preservada dos pés. Estes não têm alterações na pele, e seu volume não é afetado pela elevação do membro. Geralmente, o histórico indica que isso tem sido um problema permanente que acompanha a família.

Uma vez que são excluídas causas sistêmicas de edema, o edema secundário às patologias venosas e linfáticas deve ser considerado em pacientes com envolvimento unilateral da extremidade. Elas são, na maioria das vezes, a causa do edema unilateral. O edema secundário à doença venosa é usualmente mole, com maior volume nas pernas e nos tornozelos, sem melhora nos pés. O edema responde prontamente à elevação do membro durante a noite. Nos estádios mais avançados, a pele é atrófica, com hiperpigmentação ocre. As úlceras associadas à insuficiência venosa geralmente ocorrem acima ou posterior e abaixo dos maléolos.

Classificação

O linfedema é geralmente classificado como primário, quando se sabe a etiologia, e como secundário, quando sua causa é uma doença ou um distúrbio conhecido.[5] O linfedema primário tem sido classificado com base na idade de início e na presença de casos na família. Os que iniciam antes do primeiro ano de vida são chamados *congênitos*. A versão familiar do linfedema congênito é conhecida como *doença de*

Milroy, que é hereditária e dominante. O linfedema primário, com início entre as idades de 1-35 anos, é chamado de *linfedema precoce*. A versão familiar do linfedema precoce é conhecida como doença de Meige. Finalmente, o linfedema iniciado após os 35 anos de idade é denominado *linfedema tardio*.

O linfedema primário é relativamente raro, ocorrendo em 1 entre 10.000 indivíduos. A forma mais comum de linfedema primário é a precoce, que é responsável por aproximadamente 80% dos pacientes. Cada um dos linfedema congênitos e tardios é responsável por 10% dos casos restantes. Em termos globais, a causa mais comum de linfedema secundário é a infestação dos linfonodos pelo parasita *Wuchereria bancrofti*, causando uma doença chamada *filariose*. Nos países desenvolvidos, as causas mais comuns de linfedema secundário são ressecção ou ablação de linfonodos regionais por cirurgia, radioterapia, invasão tumoral, traumatismo direto ou, menos comumente, um processo infeccioso.

Exames diagnósticos

O diagnóstico de linfedema é relativamente fácil em pacientes com linfedema no segundo ou terceiro estádio da doença. No entanto, pode ser um diagnóstico difícil no primeiro estádio, particularmente quando o edema é leve, com cacifo e aliviado com manobras simples como elevação.[5,6] Para pacientes com suspeita de formas secundárias de linfedema, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são valiosos e essenciais para a exclusão de doenças oncológicas subjacentes.[7] Em pacientes cujo problema subjacente é a excisão ou o tratamento com radioterapia de linfonodos do seu linfedema, estudos diagnósticos adicionais são raramente necessários, exceto quando se relacionam com acompanhamento de um problema subjacente. Nos casos de edema de causa desconhecida e suspeita de linfedema, o exame diagnóstico de escolha é a linfocintilografia. Quando esta confirma retardo na drenagem linfática, o diagnóstico de linfedema primário não deve ser feito até que se exclua, por TC ou RM, uma neoplasia envolvendo a drenagem linfática do membro. A linfoangiografia deve ser considerada, caso seja necessário um estudo mais detalhado dos canais linfáticos, para realização de um procedimento cirúrgico.

A linfocintilografia surgiu como o exame de escolha nos pacientes com suspeita de linfedema.[7-8] Ela não é capaz de diferenciar o linfedema primário do secundário, porém apresenta sensibilidade de 70% a 90% e especificidade de aproximadamente 100% na diferenciação entre edema de origem linfática e de outras causas de edema periférico. Esse exame avalia a função linfática por meio da aferição da taxa de depuração de um marcador macromolecular radioativo (Fig. 66-3). As vantagens dessa técnica são a simplicidade, a segurança e a reprodutibilidade, com pequena exposição à radioatividade (~5 mCi). Ela envolve a injeção de pequena quantidade (injeção de 2-3 mCi em 0,2 mL de solução salina) de albumina humana radioiodinada ou sulfeto coloide marcado com ^{99}Tc no primeiro espaço interdigital do pé ou mão. A migração do marcador radioativo pela pele e dos linfáticos subcutâneos é facilmente monitorada com uma câmera gama para o corpo inteiro, produzindo imagens claras dos principais canais linfáticos no membro inferior, como também medindo o nível de radioatividade nos linfonodos inguinais, em 30 e 60 minutos após a injeção da substância radioativa nos pés. A captação de valores abaixo de 0,3% da dose total injetada em 30 minutos caracteriza o diagnóstico de linfedema. A variação normal de captação é de 0,6-1,6%. Em pacientes com edema secundário à doença venosa, geralmente a depuração do isótopo radioativo é anormalmente rápida, resultando em captação ilioinguinal maior que 2%. Observe que as variações no grau de edema envolvendo a extremidade inferior não parecem alterar significativamente a taxa de depuração do isótopo.

FIGURA 66-3 Padrão linfocintilográfico no linfedema primário. Observe a área do refluxo dérmico à esquerda e o número reduzido de linfonodos na virilha. (De Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW: Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: A prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 18:773–782, 1993.)

A linfoangiografia direta possibilita um estudo mais detalhado da anatomia linfática.[9] Entretanto, é um exame invasivo que envolve a dissecção e a punção de linfáticos no dorso do pé, seguidas da injeção lenta de um meio de contraste oleoso. O procedimento é trabalhoso, a punção normalmente necessita da ajuda de ampliação óptica (frequentemente, é necessário um microscópio cirúrgico), e a dissecção necessita de alguma forma de anestesia. Após a punção do vaso linfático superficial, o material contrastado é

lentamente injetado no sistema linfático. O volume ideal para o membro inferior é entre 7-10 mL do meio de contraste e entre 4-5 mL para avaliação do membro superior. As possíveis complicações incluem lesão dos linfáticos visualizados, reações alérgicas e embolia pulmonar devido ao meio de contraste oleoso que entra no sistema venoso através das anastomoses linfovenosas. Atualmente, a linfoangiografia na prática da cirurgia vascular é pouco utilizada e reservada para a avaliação pré-operatória dos pacientes selecionados que são candidatos à cirurgia direta em seus vasos linfáticos.

Novos Testes Diagnósticos

O campo da imagem linfática está em constante evolução. Podemos esperar que os avanços tecnológicos, combinados com o desenvolvimento de novos agentes de contraste, continuará a melhorar a precisão diagnóstica. [7] O novo teste mais promissor parece ser a linfoangiografia de ressonância magnética de contraste.[10] Esse teste é realizado após a injeção intracutânea de gadobenato de dimeglumina nas membranas interdigitais do dorso do pé. Dados relatados sugeriram que o novo teste é capaz de visualizar a anatomia e o estado funcional do transporte do fluxo de linfa dos vasos linfáticos e linfonodos dos membros linfedematosos.

Tratamento

A maioria dos pacientes com linfedema pode ser tratada com uma combinação de elevação do membro, uso de meias elásticas de boa qualidade, terapia de drenagem linfática e bomba de compressão. A classe de medicamentos conhecidos como benzopironas ainda está sob investigação nos Estados Unidos, mas pode encontrar um lugar no tratamento do linfedema. O tratamento cirúrgico pode ser considerado em pacientes com complicações avançadas, nos quais o tratamento conservador não tem sucesso.

Medidas Terapêuticas Gerais

Todos os pacientes com linfedema devem ser orientados a ter cuidados meticulosos e evitar lesões.[6,11,12] Os pacientes sempre devem ser orientados a ver seu médico precocemente para sinais de infecções porque estes podem progredir rapidamente para infecções sistêmicas graves. As infecções devem ser pronta e agressivamente tratadas com antibióticos apropriados direcionados para cocos Gram-positivos. O eczema ao nível do antepé e dedos requer tratamento; cremes à base de hidrocortisona podem ser considerados. Além disso, exercícios básicos alternados e lentos para as extremidades têm se mostrado valiosos para o tratamento do linfedema de longa data. Finalmente, os pacientes devem fazer todos os esforços para manter o peso corporal ideal.

Medidas de Tratamento Específico

Elevação e Compressão Elástica

Para o tratamento do linfedema, em todos os estádios da doença, é necessário o uso contínuo de meias elásticas de boa qualidade, exceto quando os membros estão elevados acima do nível do corpo.[13-14] A meia elástica ideal deve ser feita sob medida, e a pressão de compressão deve estar entre 30-60 mmHg. As meias apresentam benefício adicional, que é a proteção contra lesões, como queimaduras, cortes e picadas de insetos. O paciente deve evitar longos períodos de pé e elevar os membros durante a noite, pela elevação dos pés da cama em aproximadamente 15 cm.

Fisioterapia Descongestiva Complexa

Essa técnica de massagem especializada para pacientes com linfedema é projetada para estimular os vasos linfáticos ainda em funcionamento, evacuar líquido rico em proteína estagnado, rompendo depósitos subcutâneos de tecido fibroso e redirecionar o fluido linfático para áreas do corpo onde o fluxo de linfa é normal.[15] A técnica é iniciada no lado contralateral normal do corpo, evacuando o líquido em excesso, e preparando primeiro as zonas linfáticas da extremidade não afetada, seguidas das zonas no quadrante do tronco adjacente ao membro afetado, antes que a atenção se volte para a extremidade edemaciada. Esta é massageada de forma segmentar, começando por suas zonas proximais e progredindo para as zonas distais. A técnica é demorada, mas eficaz na redução do volume dos membros linfedematosos. Após a

sessão de massagem estar completa, o membro é enfaixado com atadura pouco elástica e é colocado em uma meia elástica personalizada para manter a diminuição da circunferência obtida com a terapia de massagem. Esse tipo de terapia é apropriado para pacientes com todos os estádios de linfedema.

Quando o paciente é encaminhado para a terapia de drenagem linfática, inicia com sessões diárias, evoluindo para semanais em um período de 8-12 semanas. A elevação do membro e o uso de meias elásticas são coadjuvantes necessários nessa fase. Após alcançar a redução máxima de volume, o paciente retornará às sessões de manutenção a cada 2-3 meses.

Terapia com Bomba de Compressão

Terapia com bomba de compressão pneumática é outro método eficaz para reduzir o volume do membro linfedematoso, usando um princípio similar à massagem terapêutica. O aparelho consiste em uma manga com vários compartimentos. O membro linfedematoso é posicionado dentro da luva, e os compartimentos são seriadamente inflados para retirar o líquido estagnado da extremidade.[16]

Quando um paciente com linfedema avançado é encaminhado pela primeira vez ao tratamento, pode ser necessária para um bom controle a hospitalização por 3-4 dias, a fim de realizar elevação contínua do membro, drenagem linfática e compressão com bomba. Os pacientes com insuficiência cardíaca ou renal devem ser monitorados com relação à sobrecarga de líquido. Após o período inicial de tratamento intensivo, os pacientes passarão a utilizar uma meia elástica de boa qualidade, para manter o volume do membro. Sessões de manutenção são então prescritas para os pacientes conforme necessário.

Terapia Medicamentosa

Benzopironas podem ser agentes eficazes no tratamento do linfedema. Essa classe de medicamentos, com seu principal representante sendo a cumarina (1,2-benzopirona), parece reduzir o linfedema pela estimulação da proteólise tissular pelos macrófagos e pelo aumento da contratilidade dos linfáticos coletores. As benzopironas não têm efeito anticoagulante. O primeiro estudo cruzado e randomizado com o uso da cumarina, em pacientes com linfedema dos membros superiores e inferiores, foi descrito em 1993,[17] O estudo concluiu que a cumarina foi mais efetiva que o placebo em reduzir, além do volume, outros parâmetros importantes, incluindo temperatura da pele, episódios de inflamação secundária, desconforto no membro, turgor e elasticidade da pele. Um segundo estudo cruzado randomizado foi relatado em 1999.[18] Esse estudo tinha como foco os efeitos da cumarina em mulheres com linfedema secundário após o tratamento para câncer de mama, mas o estudo descobriu que a cumarina não era uma terapia eficaz para esse grupo específico de mulheres. Devido aos resultados contraditórios encontrados nesses dois grandes estudos, o entusiasmo com o uso de benzopirona diminuiu nos Estados Unidos. Estudos adicionais devem ser realizados para que se possa avaliar melhor os efeitos desses medicamentos em linfedemas primários e secundários, em diferentes extremidades e estádios.

O uso de diuréticos pode melhorar temporariamente o aspecto do membro linfedematoso no estádio I da doença, levando o paciente a desejar tratamento contínuo. Entretanto, os diuréticos não produzem outro efeito a não ser a redução temporária do volume intravascular, não havendo benefícios a longo prazo. Assim, os diuréticos não têm papel no tratamento do linfedema, independentemente do estádio.

Linfangiogênese Molecular

Descobertas fundamentais no desenvolvimento linfático apontaram o potencial de novos tratamentos para linfedema. Esses tratamentos moleculares baseiam-se na ativação da via VEGFR-3 pela administração de ligantes cognatos VEGF-C e VEGF-D, utilizando uma variedade de métodos.[19] Nesse ponto, esses tratamentos só foram testados em modelos animais, com resultados promissores. Ensaios clínicos formais agora são necessários para avaliar o potencial terapêutico e os possíveis efeitos adversos (incluindo a possibilidade de estimulação de células tumorais dormentes, em consequência do aumento da angiogênese) de linfangiogênese terapêutica.[20]

Tratamento Cirúrgico

Dos pacientes com linfedema, 95% podem ser tratados clinicamente. O tratamento cirúrgico deve ser considerado para pacientes em estádios II e III, que têm incapacidade funcional grave, linfangites recorrentes e muita dor, apesar do tratamento clínico. Duas categorias principais de operação estão

disponíveis para o tratamento do paciente com linfedema: reconstrutiva e excisional.

Operações reconstrutivas[21-22] devem ser consideradas em pacientes com obstrução da circulação linfática proximal (tanto primária quanto secundária), com os linfáticos preservados e dilatados distalmente. Nesses pacientes, os linfáticos residuais dilatados podem ser anastomosados tanto com as veias próximas quanto com os canais linfáticos saudáveis transpostos (usualmente mobilizados ou retirados da extremidade contralateral), na tentativa de restaurar uma efetiva drenagem linfática no membro linfedematoso. O tratamento de pacientes selecionados com anastomose linfovenosa tem resultado em melhora objetiva em 30% a 60% desses pacientes, com média inicial de redução do excesso de volume do membro de 40% a 50%.[23,24]

Para os pacientes com linfedema primário com hipoplasia ou fibrose nos linfáticos distais, a reconstrução não é considerada. Para tais pacientes, tem sido tentada a estratégia cirúrgica que envolve transposição de tecidos (parte do grande omento) para o membro afetado. A intenção é conectar os canais linfáticos hipoplasiados do membro aos linfáticos competentes do tecido transposto. As operações com retalho de omento têm tido resultados desanimadores.[25] Alternativamente, um segmento de íleo é separado do restante do intestino delgado, com sua mucosa retirada, e suturado sobre a superfície seccionada dos linfonodos ilioinguinais residuais, na tentativa de se fazer uma conexão entre os linfáticos do membro e os mesentéricos. Com a realização dessa ponte enteromesentérica em um grupo de oito pacientes cuidadosamente selecionados, o resultado foi promissor, com seis pacientes apresentando resultados clínicos de melhora por um longo período de acompanhamento.[26]

As cirurgias excisionais são a única opção viável para os pacientes sem linfáticos residuais de calibre adequado para os procedimentos reconstrutivos. Para pacientes no estádio II resistentes e no estádio III inicial do linfedema, nos quais o edema é moderado e a pele é relativamente saudável, o procedimento de escolha é o descolamento de um largo segmento de tecido subcutâneo linfedematoso e da pele sobrejacente. Esse procedimento paliativo foi introduzido com Kondoleon, em 1918, e popularizado posteriormente por Homans como “excisão subcutânea estagiada sob retalhos” (Fig. 66-4).

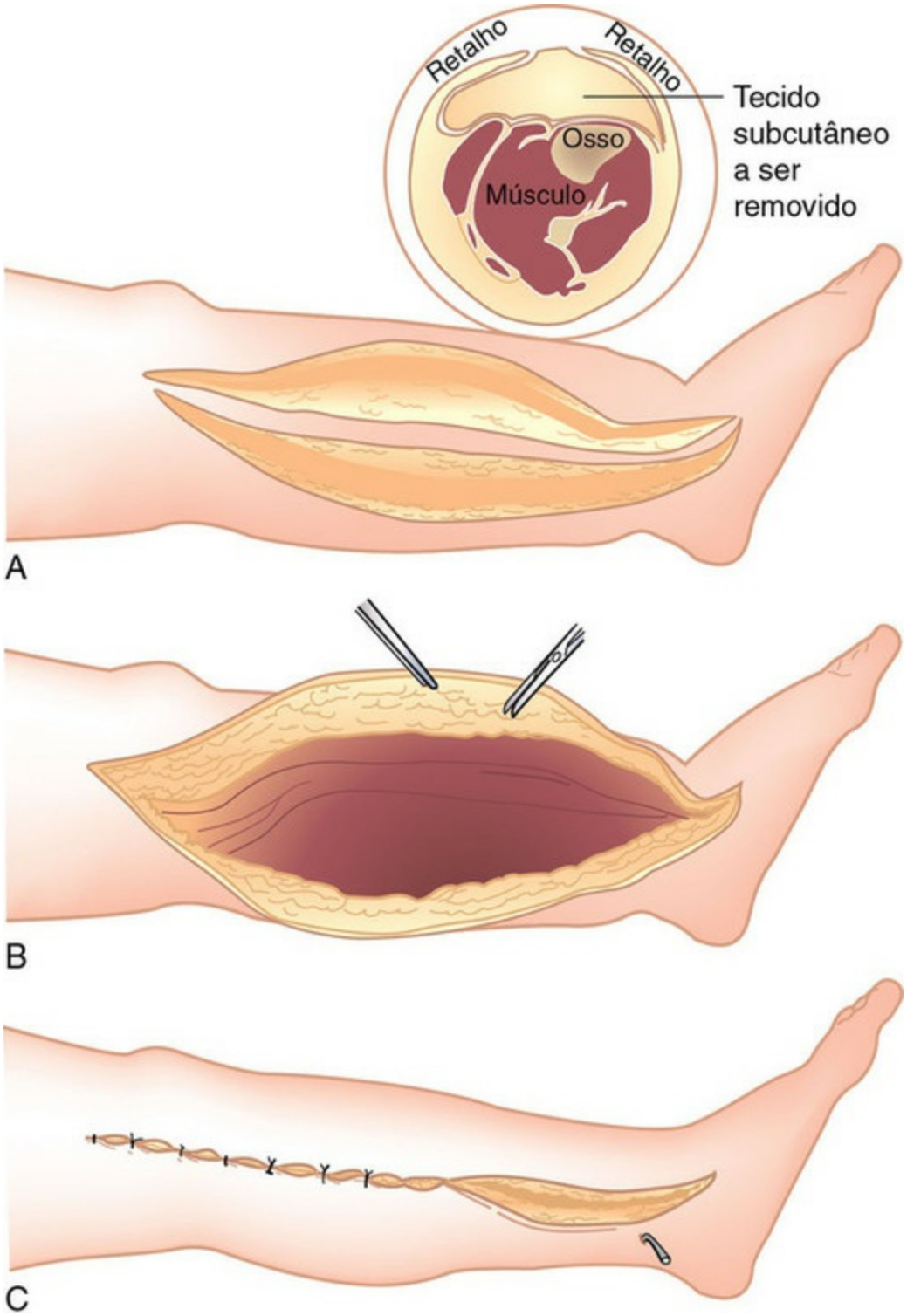


FIGURA 66-4 **A-C**, Representação esquemática do procedimento de Kondoleon ou de Homan. Retalhos cutâneos relativamente espessos são levantados anteriormente e posteriormente, e todo o tecido subcutâneo abaixo dos retalhos e da fáscia profunda subjacente da panturrilha medial é removido, juntamente com a pele redundante necessária.

O procedimento cirúrgico começa com uma incisão medial estendendo-se do maléolo medial, através da panturrilha, até metade da coxa.[27,28] Retalhos com espessura de 1-2 cm são descolados anterior e posteriormente, e todo o tecido subcutâneo sob os retalhos e a fáscia profunda na parte medial da

panturrilha é removido juntamente com a quantidade excessiva de pele. O nervo sural é preservado. Após o primeiro estádio cirúrgico ser completado, e se for necessária uma retirada adicional de tecido linfedematoso, será realizada uma segunda operação, normalmente 3-6 meses depois. A operação de segundo estádio é realizada usando uma técnica semelhante, por meio de incisão no aspecto lateral do membro. Em recente estudo com acompanhamento a longo prazo, 80% dos pacientes submetidos à excisão subcutânea estagiada sob retalhos têm tido significante e duradoura redução do tamanho da extremidade, associada à melhora da função e da forma desse membro. Complicações da ferida foram encontradas em 10% dos pacientes.[27] Uma versão minimamente invasiva do procedimento Kondoleon tem ganhado suporte crescente entre os especialistas em linfedema.[29] Relatos recentes demonstraram que o uso de lipoaspiração através de pequenas incisões é seguro e capaz de obter controle, pelo menos a curto prazo, de condições clinicamente incapacitantes associadas a estádios avançados de linfedema. Cirurgiões com experiência nessa técnica recomendam tratamento inicial conservador de sulcar o linfedema para remover o excesso de líquido, seguido de lipoaspiração para remover o restante do excesso de volume incômodo para o paciente.[30]

Quando o linfedema é muito pronunciado e a pele está acometida e infectada, o procedimento redutor simples de Kondoleon não é adequado. Nesse caso, é realizada a operação excisional clássica, originalmente descrita por Charles em 1912 (Fig. 66-5). O procedimento envolve excisão completa e circunferencial da pele, do tecido subcutâneo e da fáscia profunda que envolvem a perna e o dorso do pé.[31] A excisão é usualmente realizada em um estádio, e a enxertia é realizada, preferencialmente, com enxerto de espessura total de pele retirada. Em um estudo de acompanhamento, os pacientes submetidos à operação de Charles tiveram redução imediata da circunferência e do volume do membro. O enxerto de pele foi de 88%; as complicações consistiam primariamente em infecções de feridas, hematomas e necrose dos retalhos de pele. O período médio de internação hospitalar foi de 21-36 dias.[32] Apesar de ser uma operação de sucesso e com redução radical do volume do membro, o comportamento do retalho em cicatrização é imprevisível. Cerca de 10% a 15% dos enxertos são rejeitados e difíceis de manusear, devido ao excesso de cicatrizes, infecção localizada recorrente e hiperqueratose ou dermatite. Essas complicações se mostram piores em pacientes nos quais o enxerto foi realizado usando retalhos com espessura parcial provenientes da extremidade contralateral. Em casos avançados, as alterações exofíticas no retalho de pele, celulite crônica e perda da pele podem, eventualmente, levar à amputação da perna.[33]

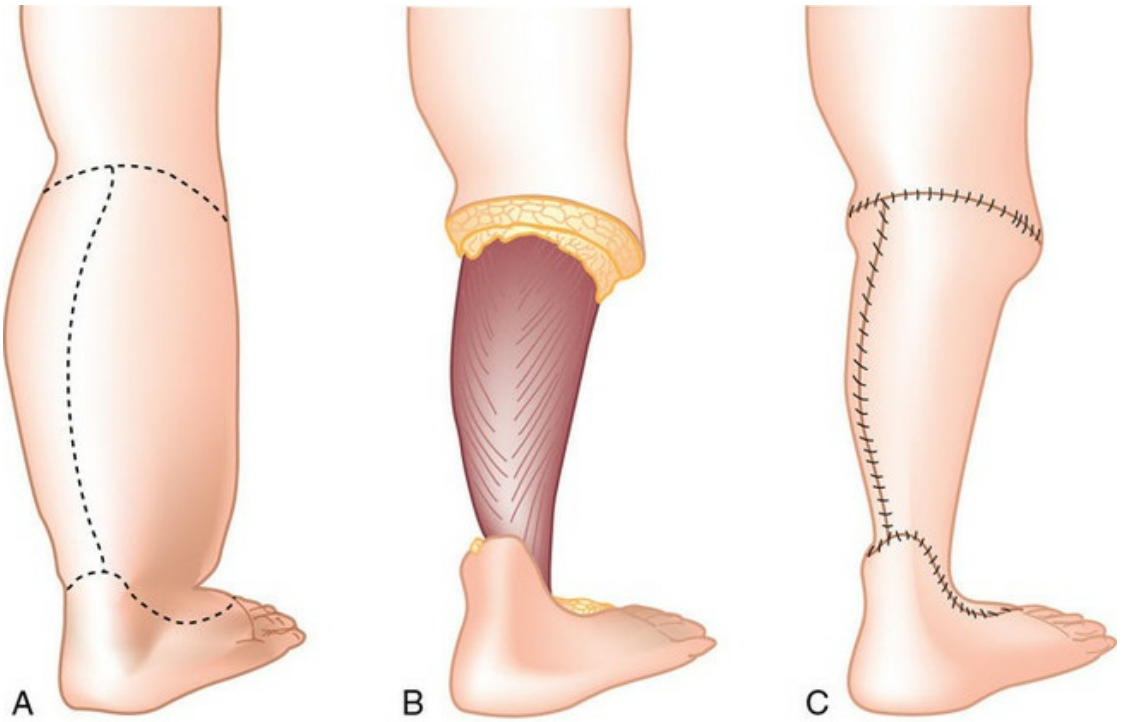


FIGURA 66-5 **A-C**, Representação esquemática do procedimento de Charles. Envolve a excisão completa e circunferencial da pele, do tecido subcutâneo e da fáscia profunda da perna envolvida e dorso do pé. A cobertura é fornecida, preferivelmente, por enxerto de espessura total da pele excisada.

Distúrbios linfáticos

Quilotórax

O derrame pleural quiloso é usualmente secundário ao trauma do ducto torácico (geralmente iatrogênico, após operação torácica) ou, mais raramente, manifestação de uma doença maligna avançada com metástase linfática.[34] O diagnóstico consiste em análise do líquido pleural, com presença de quilomícrons ou nível de triglicerídeos maior que 110 mg/dL. O tratamento inicial não é cirúrgico, com drenagem torácica em selo d'água e dieta com triglicerídeos de cadeia média ou nutrição parenteral total. Em pacientes com lesão do ducto torácico e persistência de derrame pleural por mais de uma semana após a drenagem, é indicada toracoscopia com vídeo ou toracotomia, para ligadura do ducto torácico anterior e posteriormente à lesão. O local da lesão pode ser identificado dando-se creme para o paciente, poucas horas antes da operação. Nos pacientes com quilotórax devido a doenças neoplásicas e drenagem persistente, apesar dos tratamentos quimioterápico e radioterápico ideais, a pleurodese é muito eficaz em prevenir a recorrência.[35]

Quiloperitônio

Em contrapartida com o quilotórax, as causas mais comuns de ascite quilosa são anormalidades linfáticas congênitas, nas crianças, e neoplasias envolvendo os linfonodos abdominais, em adultos. Lesões pós-operatórias para linfáticos abdominais, resultando em ascite quilosa são raras.[36] Presença de quilomícrons na análise de lipoproteínas e nível de triglicerídeos maior do que 110 mg/dL são, novamente, diagnósticos. O tratamento inicial consiste em paracentese associada à dieta com triglicerídeos de cadeia média ou nutrição parenteral total. Em pacientes com quiloperitônio pós-operatório, caso não haja melhora da ascite após 1-2 semanas de tratamento conservador, a exploração cirúrgica deve ser realizada para identificação e ligadura do ducto linfático lesionado. Devem ser usados períodos mais longos (até 4-6 semanas) de tratamento não cirúrgico para causas congênitas e malignas. Caso a ascite persista nos pacientes com

etiologia congênita, a linfocintilografia ou a linfoangiografia deve ser realizada antes de se tentar o controle através de laparotomia. Durante a laparotomia, o controle pode ser conseguido através da ligadura do vaso linfático lesionado ou da ressecção da alça de intestino associada ao extravasamento de linfa. Os pacientes com doenças neoplásicas devem ter sua doença de base tratada agressivamente, o que geralmente é eficaz no controle do quiloperitônio.

Tumores dos Linfáticos

Os linfangiomas são análogos aos linfáticos para os hemangiomas dos vasos sanguíneos. Geralmente, são divididos em dois tipos: (1) linfangiomas simples ou capilares e (2) linfangiomas cavernosos ou higroma cístico.[37] Eles são considerados segmentos isolados do sistema linfático que mantém a habilidade de produzir linfa. Com o aumento do volume de linfa dentro do tumor cístico, ele aumenta de tamanho dentro dos tecidos adjacentes. A maioria desses tumores benignos está presente no nascimento, e 90% deles podem ser identificados ao final do primeiro ano de vida. Os linfangiomas cavernosos, quase invariavelmente, ocorrem nas regiões cervical ou axilar, sendo muito raros no retroperitônio. Os linfangiomas capilares simples também apresentam tendência a ocorrer no subcutâneo da cabeça, região cervical e axila. Entretanto, raramente eles podem ser encontrados na região toracoabdominal dentro de vísceras ou do tecido conjuntivo das cavidades abdominal e torácica. O tratamento dos linfangiomas deve ser a excisão cirúrgica, com cuidado para preservar as estruturas adjacentes infiltradas.

O linfangiossarcoma é um tumor raro que se desenvolve como complicação de um linfedema de longa data (usualmente mais de 10 anos).[38] Clinicamente, esses pacientes apresentam-se com piora aguda do edema e surgimento de nódulos subcutâneos com propensão à hemorragia e ulceração. Essa neoplasia pode ser tratada como outros sarcomas, com quimioterapia e radioterapia pré-operatórias, seguidas de procedimento cirúrgico, que muitas vezes pode ser radical, necessitando de amputação. Em geral, o tumor tem prognóstico muito ruim.[39]

Leituras sugeridas

Gloviczki, P. Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema. *Int Angiol*. 1999; 18:42–46.

Nagase, T., Gonda, K., Inoue, K., et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol*. 2005; 10:304–310. *Essas avaliações abrangentes resumem os elementos importantes no tratamento de pacientes com linfedema.*

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2009; 42:51–60.

Rockson, S. G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:799–806. *Essas duas revisões atuais ilustram os conhecimentos atuais e controvérsias na fisiopatologia, classificação, história natural, diagnóstico diferencial e tratamento do linfedema.*

Wyatt, L. E.M. T. Lymphedema and tumors of the lymphatics. In: Moore W., ed. *Vascular surgery, a comprehensive review*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:829–843. *Esse estudo oficial fornece um resumo sucinto do diagnóstico e do tratamento das doenças linfáticas.*

Referências bibliográficas

1. Levine, C. Primary disorders of the lymphatic vessels—a unified concept. *J Pediatr Surg*. 1989; 24:233–240.
2. Alitalo, K., Tammela, T., Petrova, T. V. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature*. 2005; 438:946–953.
3. Browse, N. L., Stewart, G. Lymphoedema: Pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985; 26:91–106.

4. Cho, S., Atwood, J. E. Peripheral edema. *Am J Med*. 2002; 113:580–586.
5. Radhakrishnan, K., Rockson, S. G. The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131:155–184.
6. Rockson, S. G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:799–806.
7. Barrett, T., Choyke, P. L., Kobayashi, H. Imaging of the lymphatic system: New horizons. *Contrast Media Mol Imaging*. 2006; 1:230–245.
8. Szuba, A., Shin, W. S., Strauss, H. W., et al. The third circulation: Radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003; 44:43–57.
9. Weissleder, H., Weissleder, R. Interstitial lymphangiography: initial clinical experience with a dimeric nonionic contrast agent. *Radiology*. 1989; 170:371–374.
10. Liu, N. F., Lu, Q., Jiang, Z. H., et al. Anatomic and functional evaluation of the lymphatics and lymph nodes in diagnosis of lymphatic circulation disorders with contrast magnetic resonance lymphangiography. *J Vasc Surg*. 2009; 49:980–987.
11. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2009; 42:51–60.
12. Kerchner, K., Fleischer, A., Yosipovitch, G. Lower extremity lymphedema update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:324–331.
13. Yasuhara, H., Shigematsu, H., Muto, T. A study of the advantages of elastic stockings for leg lymphedema. *Int Angiol*. 1996; 15:272–277.
14. Badger, C. M., Peacock, J. L., Mortimer, P. S. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer*. 2000; 88:2832–2837.
15. Franzeck, U. K., Spiegel, I., Fischer, M., et al. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res*. 1997; 34:306–311.
16. Richmand, D. M., O'Donnell, T. F., Jr., Zelikovski, A. Sequential pneumatic compression for lymphedema. A controlled trial. *Arch Surg*. 1985; 120:1116–1119.
17. Casley-Smith, J. R., Morgan, R. G., Piller, N. B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-α-pyrone. *N Engl J Med*. 1993; 329:1158–1163.
18. Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Sloan, J. A., et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340:346–350.
19. Nakamura, K., Rockson, S. G. Molecular targets for therapeutic lymphangiogenesis in lymphatic dysfunction and disease. *Lymphat Res Biol*. 2008; 6:181–189.
20. Tervala, T., Suominen, E., Saaristo, A. Targeted treatment for lymphedema and lymphatic metastasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131:215–224.
21. Campisi, C., Boccardo, F. Lymphedema and microsurgery. *Microsurgery*. 2002; 22:74–80.
22. Gloviczki, P. Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema. *Int Angiol*. 1999; 18:42–46.
23. Damstra, R. J., Voesten, H. G., van Schelven, W. D., et al. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer–related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113:199–206.
24. Nagase, T., Gonda, K., Inoue, K., et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol*. 2005; 10:304–310.
25. Goldsmith, H. S. Long-term evaluation of omental transposition for chronic lymphedema. *Ann Surg*. 1974; 180:847–849.
26. Hurst, P. A., Stewart, G., Kinmonth, J. B., et al. Long-term results of the enteromesenteric bridge operation in the treatment of primary lymphoedema. *Br J Surg*. 1985; 72:272–274.
27. Miller, T. A., Wyatt, L. E., Rudkin, G. H. Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: A favorable report of long-term results. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102:1486–1498.
28. Wyatt, L. E.M. T. Lymphedema and tumors of the lymphatics. In: Moore W., ed. *Vascular Surgery, a comprehensive review*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:829–843.
29. Espinosa-de-Los-Monteros, A., Hinojosa, C. A., Abarca, L., et al. Compression therapy and liposuction of lower legs for bilateral hereditary primary lymphedema praecox. *J Vasc Surg*. 2009; 49:222–224.
30. Brorson, H., Ohlin, K., Olsson, G., et al. Controlled compression and liposuction treatment for

lower extremity lymphedema. *Lymphology*. 2008; 41:52–63.
31. Dellon, A. L., Hoopes, J. E. The Charles procedure for primary lymphedema. Long-term clinical results. *Plast Reconstr Surg*. 1977; 60:589–595.
32. Dandapat, M. C., Mohapatro, S. K., Mohanty, S. S. Filarial lymphoedema and elephantiasis of lower limb: A review of 44 cases. *Br J Surg*. 1986; 73:451–453.
33. Miller, T. A. Charles procedure for lymphedema: A warning. *Am J Surg*. 1980; 139:290–292.
34. Platis, I. E., Nwogu, C. E. Chylothorax. *Thorac Surg Clin*. 2006; 16:209–214.
35. Romero, S. Nontraumatic chylothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6:287–291.
36. Aalami, O. O., Allen, D. B., Organ, C. H., Jr. Chylous ascites: A collective review. *Surgery*. 2000; 128:761–778.
37. Fonkalsrud, E. W. Congenital malformations of the lymphatic system. *Semin Pediatr Surg*. 1994; 3:62–69.
38. Nakazono, T., Kudo, S., Matsuo, Y., et al. Angiosarcoma associated with chronic lymphedema (Stewart-Treves syndrome) of the leg: MR imaging. *Skeletal Radiol*. 2000; 29:413–416.
39. Sordillo, P. P., Chapman, R., Hajdu, S. I., et al. Lymphangiosarcoma. *Cancer*. 1981; 48:1674–1679.

SEÇÃO 13

Especialidades na cirurgia geral

OUTLINE

Capítulo 67: Cirurgia pediátrica

Capítulo 68: Neurocirurgia

Capítulo 69: Cirurgia plástica

Capítulo 70: Cirurgia da mão

Capítulo 71: Cirurgia ginecológica

Capítulo 72: Intervenção cirúrgica na paciente grávida

Capítulo 73: Cirurgia urológica

CAPÍTULO 67

Cirurgia pediátrica

Dai H. Chung

FISIOLOGIA DOS NEONATOS
FLUIDOS, ELETRÓLITOS E NUTRIÇÃO
LESÕES CERVICAIS
SUPORTE EXTRACORPÓREO DA VIDA
HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA
MALFORMAÇÕES BRONCOPULMONARES
TRATO ALIMENTAR
CONDIÇÕES HEPATOBILIARES
PAREDE ABDOMINAL
DEFORMIDADES DA PAREDE TORÁCICA
CONDIÇÕES DO TRATO URINÁRIO
TUMORES SÓLIDOS DA INFÂNCIA
TRAUMA
CIRURGIA FETAL

A cirurgia pediátrica continua sendo uma especialidade cirúrgica verdadeiramente geral, se responsabilizando por todo o tratamento de doenças cirúrgicas em bebês e crianças de qualquer idade. O conjunto de doenças clínicas é amplo e não está limitado a sistemas de órgãos anatômicos específicos. Os cirurgiões pediátricos são desafiados por um amplo espectro de doenças envolvendo múltiplos sistemas de órgãos, de neonatos a jovens adultos. Embora a patogênese de muitas condições cirúrgicas pediátricas continue desconhecida, houve avanços significativos da ciência básica e clínica na cirurgia pediátrica, resultando no melhoramento da gestão de condições cirúrgicas pediátricas complexas. Este capítulo destaca condições cirúrgicas pediátricas comuns e específicas.

Fisiologia dos neonatos

O neonato é fisiologicamente diferente do paciente adulto em vários aspectos. Menor tamanho, diferenças na distribuição de líquidos e a imaturidade funcional de sistemas apresentam desafios únicos na gestão de condições cirúrgicas.

Sistema Cardiovascular

Na circulação fetal, o sangue arterial da placenta é desviado dos pulmões através do forame oval patente e ducto arterioso. Após a primeira respiração, o forame oval se fecha e ocorre queda brusca da pressão arterial pulmonar causada pela diminuição da resistência vascular pulmonar, permitindo o fluxo de sangue

pulmonar. A diminuição do fluxo do sangue juntamente com o maior conteúdo de oxigênio também promove o fechamento do ducto arterioso. Muitos fatores podem contribuir para a hipertensão pulmonar persistente (HTPP) com *shunt* direita-esquerda persistente. Hipoxemia, acidose e sepse também contribuem para a HTPP. Prematuridade também é um fator de risco significativo para a persistência do ducto arterioso patente. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como a indometacina, têm sido usados para fechar um ducto arterioso patente farmacologicamente em bebês prematuros. Se não houver sucesso, a ligadura cirúrgica pode ser necessária. O coração neonatal possui capacidade limitada de aumentar o volume sistólico. Portanto, o débito cardíaco é em grande parte dependente do ritmo cardíaco e significativamente afetado por episódios de bradicardia. O enchimento capilar é o indicador clínico ideal de uma perfusão cardíaca adequada. Um enchimento capilar prolongado por mais de 1-2 segundos pode representar desvio significativo de sangue dos tecidos periféricos para os órgãos centrais, como ocorre nos choques hipovolêmico e/ou cardiogênico.

Sistema Pulmonar

Os pulmões não estão totalmente maduros ao nascimento e continuam a formar novos bronquíolos e alvéolos terminais até cerca de oito anos de idade. Em bebês prematuros, a imaturidade pulmonar é um dos maiores contribuidores da morbimortalidade. Pulmões imaturos possuem menos pneumócitos do tipo II e produzem menos surfactante, que é uma substância crítica para reduzir a tensão superficial alveolar, aumentando assim a capacidade residual funcional. Por isso, bebês prematuros têm maior risco de colapso alveolar, formação de membrana hialina e barotrauma. O surfactante é uma mistura lipoproteica de fosfolipídios, proteínas e gorduras neutras. A lecitina, o fosfolipídio predominante, pode ser medida no fluido amniótico: a razão lecitina/esfingomielina é usada para determinar a maturidade pulmonar fetal. Além das questões parenquimatosas pulmonares, os condutos para a passagem de ar do neonato são pequenos (diâmetro da traqueia = 2,5-4 mm) e facilmente ocluídos por secreção. O ritmo respiratório de um neonato normal pode variar de 40-60 respirações/min, com volume-minuto de 6-10 mL/kg. Batimento de asas do nariz, ruídos expiratórios (*grunting*), retração intercostal e/ou subesternal e cianose são sintomas de dificuldade respiratória. Os bebês são obrigatoriamente respiradores nasais e diafragmáticos; qualquer condição que interrompa as passagens nasais (inclusive cateteres nasogástricos) ou que interfira com a função diafragmática pode resultar em comprometimento respiratório grave. Um dos principais contribuintes para o tratamento de bebês prematuros tem sido a possibilidade de fornecer surfactante exógeno. Isso resultou na melhora da sobrevida e diminuição da incidência de displasia broncopulmonar, uma condição caracterizada pela dependência de oxigênio, anormalidades radiológicas e sintomas respiratórios crônicos que vão além dos primeiros 28 dias de vida. A administração de óxido nítrico inalatório, um potente relaxante do músculo liso vascular, também se mostrou útil em neonatos com HTPP.

Termorregulação

Os bebês neonatos estão em grande risco de estresse por frio e devem ser mantidos em ambiente térmico neutro para reduzir o consumo de oxigênio e as demandas metabólicas. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipotermia em bebês incluem sua área de superfície corporal relativamente grande, ausência de cabelo e tecido subcutâneo e aumento das perdas insensíveis. Adicionalmente, um bebê responde à temperatura ambiente fria através de um mecanismo de termogênese sem tremor, com aumento na taxa metabólica e consumo de oxigênio pela mobilização de depósitos de gordura marrom. A exposição continuada ao frio pode levar à diminuição da perfusão e acidose metabólica. Para evitar perda de calor radiante e evaporativa, o uso de aquecedores radiantes sobre a cabeça e de luzes de aquecimento é prática comum, mas deve-se tomar cuidado com perdas insensíveis significativas de água. Todos os fluidos devem ser aquecidos, especialmente para transfusão de produtos sanguíneos armazenados a frio.

Função Imunológica

Bebês recém-nascidos são imunodeficientes, com níveis reduzidos de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) e do componente C3b do complemento. Assim, os bebês prematuros apresentam grande risco de infecções graves. A avaliação da sepse em neonatos requer avaliação extensa, com culturas de sangue, urina e fluido cerebroespinal, além de hemograma completo com contagem de plaquetas, esfregaço diferencial e avaliação radiológica, como a abdominal e a de pulmão. A sepse pode resultar de vários dispositivos invasivos que são essenciais para o cuidado de bebês prematuros, como intubação endotraqueal

prolongada, cateteres umbilicais e cateteres vesicais. Com base em mudanças clínicas sutis (p. ex., redução da tolerância de alimentação enteral, instabilidade de temperatura, alteração no enchimento capilar, taquipneia, irritabilidade), a adoção de terapia antibiótica empírica voltada a patógenos bacterianos comuns, como estreptococo beta-hemolítico do grupo B, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Escherichia coli*, pode ser salvadora.

Fluidos, eletrólitos e nutrição

Necessidade de Líquidos

A terapia de líquidos e eletrólitos na pediatria requer avaliação cuidadosa da ingestão de fluidos, perda de líquidos e anomalias de eletrólitos antes de iniciar a reposição hidroeletrolítica. Também requer o monitoramento frequente durante o curso da terapia para avaliar a adequação do tratamento. Uma estimativa precisa de fluidos e eletrólitos IV é crítica, especialmente em bebês pequenos, com margem de erro muito estreita. Devido ao aumento de perdas de água insensível através de sua pele fina e imatura, os requisitos de líquidos para bebês prematuros são substanciais. A perda de água insensível está diretamente relacionada com a idade gestacional, variando de 45-60 mL/kg/dia para bebês prematuros com peso inferior a 1.500 g e de 30-35 mL/kg/dia para bebês nascidos a tempo. Outros fatores, como aquecedores radiantes, fototerapia para hiperbilirrubinemia e transtornos respiratórios, aumentam ainda mais essas perdas. Nos primeiros 3-5 dias há perda de água fisiológica de até 10% do peso corporal da criança. Por isso, os volumes de reposição de líquidos são menores durante os primeiros dias de vida. Os volumes de líquidos calculados são considerados estimativas e podem variar de acordo com diversos fatores em cada paciente.

Os requisitos de fluidos são calculados de acordo com o peso corporal (Tabela 67-1). Durante os primeiros dias de vida, as recomendações de líquidos são conservadoras; entretanto, a maioria dos bebês necessita de 100-130 mL/kg/dia para líquidos de manutenção até o quarto dia de vida. Bebês recém-nascidos com condições associadas a perdas excessivas de fluidos (p. ex., gastrosquise) podem necessitar de até 1,5 vez o volume de manutenção. Os dois melhores indicadores de oferta suficiente de fluidos são a diurese e a osmolaridade. A diurese mínima em recém-nascido e criança é de 1-2 mL/kg/hora. Embora adultos possam concentrar urina na faixa de 1.200 mOsm/kg, um bebê respondendo à desidratação só é capaz de concentrar urina em um máximo de 700 mOsm/kg. Clinicamente isso indica que maior ingestão de líquidos e de produção de urina são necessários para excretar a carga de solutos imposta aos rins pelo metabolismo normal. De forma geral, os requisitos diários de sódio e potássio são de 2-4 e 1-2 mEq/kg, respectivamente. Esses requisitos são geralmente fornecidos com uma solução de 5% de dextrose em soro fisiológico normal a 0,45% com 20 mEq KCl/litro na taxa de manutenção calculada. As perdas de líquidos de drenagem gástrica e por estomas ou diarreia também devem ser cuidadosamente avaliadas e repostas com uma solução adequada. Perdas gástricas devem ser repostas com volumes iguais de SF 0,45% com 20 mEq KCl/litro. Perdas por diarreia, pancreáticas e biliares são repostas com solução de Ringer lactato isotônico. Pacientes agudamente hipovolêmicos necessitando de expansão rápida de volume devem ser tratados com um *bólus* IV de 10-20 mL/kg peso corporal de sangue total, plasma ou albumina a 5%. Transfusões de hemácias devem ser dadas em *bólus* de 5-10 mL/kg.

Tabela 67-1

Necessidades Hídricas Diárias para Neonatos e Lactentes

PESO	VOLUME
Crianças prematuras <2 kg	140-150 mL/kg/dia
Crianças, 2-10 kg	100 mL/kg/dia para os primeiros 10 kg
Crianças, 10-20 kg	1.000 mL + 50 mL/kg/dia para peso de 10-20 kg
Crianças com >20 kg	1.500 mL + 20 mL/kg/dia para o peso de >20 kg

Nutrição

Nutrição Parenteral Total

A nutrição parenteral total (NPT) é reservada para recém-nascidos para os quais o fornecimento

gastrointestinal (GI) adequado de calorias não é possível por diversos motivos. A deposição de gordura corporal ocorre nos estádios finais do desenvolvimento fetal, deixando bebês prematuros mal equipados para lidar com períodos de jejum tão curtos como 2-3 dias. Dessa forma, a necessidade de nutrição parenteral de um recém-nascido deve ser endereçada desde o início de sua estadia hospitalar. O ponto-chave para prescrever NPT pediátrica é que a taxa IV de manutenção permaneça constante enquanto a concentração de nutrientes é gradualmente aumentada a cada dia até que as metas nutricionais sejam atingidas. Isso é diferente do uso de NPT em adultos, nos quais uma solução-padrão é pedida e a taxa de infusão é gradualmente ajustada. Crianças com necessidade de cirurgia muitas vezes se tornam colestáticas durante sua recuperação, geralmente por causa do uso prolongado de NPT. Entretanto, outras causas devem ser descartadas. Inicialmente, os níveis de ácido biliar séricos se elevam, seguidos da bilirrubina direta e de níveis altos de enzimas hepáticas. O melhor tratamento para a colestase associada à NPT é a alimentação enteral. Uma fórmula contendo triglicérides de cadeia média é usada e, se a criança estiver com nutrição parenteral total, vitaminas solúveis em gordura devem ser suplementadas.

Necessidades Calóricas

As necessidades calóricas variam significativamente do nascimento à infância e sob diferentes condições clínicas (Tabela 67-2). O parâmetro mais indicativo de administração suficiente de calorias em recém-nascidos é o ganho de peso. A necessidade calórica diária total e o ganho de peso diário esperado diminuem com a idade. Recém-nascidos apresentam as maiores exigências de energia necessárias para manter o crescimento. Quase 50% da ingesta calórica usada em crianças nascidas a termo menores que duas semanas de idade e 60% em bebês prematuros pesando menos de 1.200 g são dedicados ao crescimento. Uma orientação geral para a necessidade calórica enteral para recém-nascidos é de 120 calorias/kg/dia, buscando crescimento ideal de 25-35 g/kg/dia de ganho de peso (≈1% ganho de peso corporal/dia). A maioria das fórmulas infantis padronizadas, além do leite materno, contém 20 calorias/30 mL. Fórmulas com maior densidade calórica estão disponíveis para recém-nascidos que não podem consumir volumes suficientes para atingir suas necessidades calóricas e/ou requerem restrição de fluidos. O leite materno ou uma fórmula de hidrolisado de proteínas (p. ex., Pregestimil®, Alimentum®) devem ser usados na alimentação inicial em recém-nascidos com função intestinal comprometida (p. ex., enterocolite necrosante [ECN]) ou intestino curto causado por ressecção maciça. Em geral, nutrição enteral contínua é usada para crianças com alguma forma de estresse intestinal, e a transição para alimentação em bolo é feita posteriormente. A tolerância à alimentação enteral é cuidadosamente monitorada avaliando circunferência abdominal, resíduo gástrico e produção de fezes ou efluente de estomas intestinais.

Tabela 67-2

Média Calórica e Necessidades Proteicas por Idade

IDADE (anos)	CALORIAS (kcal/kg/dia)	PROTEÍNA (g/kg/dia)
0-1	90-124	2,0-3,5
1-7	75-90	2,0-2,5
7-12	60-75	2,0
12-18	30-60	1,5
>18	25-30	1,0

Proteína

A ingestão média de proteína compreende aproximadamente 15% das calorias diárias totais e varia de 2-3,5 g/kg/dia em recém-nascidos. Essa necessidade de proteína é reduzida pela metade até a idade de 12 anos e chega perto dos níveis de necessidade de adultos (1 g/kg/dia) aos 18 anos de idade (Tabela 67-2). A provisão de maiores quantidades de proteína relativas a calorias não proteicas resultará em aumento dos níveis de nitrogênio e ureia no sangue. A taxa de caloria não proteica (carboidratos com gordura) para caloria proteica (quando expressa em gramas de nitrogênio) é, portanto, não menos que 150:1. Para bebês recebendo nutrição parenteral, a quantidade de proteína fornecida é geralmente iniciada em 0,5 g/kg/dia e aumentada em incrementos diários de 0,5 g/kg/dia até a meta estabelecida.

Carboidratos

Os carboidratos são armazenados principalmente como glicogênio no fígado e músculos. Como a massa de fígado e músculo neonatais é proporcionalmente muito menor do que a dos adultos, os recém-nascidos estão suscetíveis à hipoglicemia, com riscos de convulsões e problemas neurológicos. A taxa de infusão de glicose (TIG) mínima para recém-nascidos é de 4-6 mg/kg/min. Essa taxa precisa ser calculada diariamente para cada recém-nascido recebendo nutrição parenteral. Para NPT, a TIG é aumentada em incrementos diários de 2 mg/kg/min até o máximo de 10-12 mg/kg/min. No final, o ganho de peso deve ditar a necessidade de aumento das calorias na forma de glicose. Hiperglicemia causada pelo aumento muito rápido ou por sepse subjacente precisa ser evitada, pois pode levar a rápida hiperosmolaridade e desidratação.

Lipídios

Os lipídios compreendem a outra principal fonte de calorias não proteicas. O ácido linoleico, uma cadeia de 18 carbonos com duas ligações duplas, é considerado ácido graxo essencial. Sua deficiência resulta em secura, vermelhidão e descamação da pele. Em pacientes pediátricos, os lipídios são a fonte principal de calorias e usados para prevenir o desenvolvimento de deficiência de ácidos graxos essenciais. A necessidade lipídica para o crescimento é significativa, e a gordura é uma fonte calórica potente. De forma semelhante às proteínas, as infusões de lípides são iniciadas em 0,5 g/kg/dia e aumentadas até 2,5-3,5 g/kg/dia. Em bebês com hiperbilirrubinemia não conjugada, os lípides são administrados com cuidado, pois ácidos graxos podem deslocar a bilirrubina da albumina, e a bilirrubina não conjugada livre pode cruzar a barreira hematoencefálica e levar a *kernicterus*, causando retardo mental.

Lesões cervicais

Linfadenopatia Cervical

Linfonodos aumentados são uma das condições pediátricas mais comuns, resultando em referências frequentes ao cirurgião para biópsia e/ou ressecção. Ocorrem geralmente ao longo da borda do músculo esternocleidomastóideo, muitas vezes se apresentando em grupos. Várias causas são possíveis, mas muitas vezes são atribuídos a doenças infecciosas. Histórico e exame físico cuidadosos são geralmente suficientes para determinar se há indicação cirúrgica. Entretanto, recentemente o uso de diagnóstico por ultrassom tem aumentado de modo significativo. Na maioria das crianças saudáveis, a linfadenopatia cervical se apresenta como massa palpável, com consistência borrachosa, móvel e pequena, localizada no trígono cervical anterior. Nódulos que aumentam progressivamente, indolores, relativamente fixos ou na região supraclavicular devem levantar a suspeita de condições subjacentes mais sérias. Outros sintomas associados, como suores noturnos e histórico de perda de peso, também devem ser investigados com cuidado. Uma radiografia de tórax é muitas vezes realizada como método de triagem para detectar adenopatia mediastinal. Se forem encontrados linfonodos mediastinais anteriores aumentados, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax é obtida para avaliar os linfonodos anormais e identificar potencial compressão das vias aéreas. Pacientes com linfadenite cervical bilateral aguda são geralmente tratados sem cirurgia, pois é frequentemente causada por infecção respiratória viral (p. ex., adenovírus, vírus de influenza, vírus sincicial respiratório). *S. aureus* e estreptococos do grupo A são responsáveis pela maioria dos casos de linfadenite piogênica aguda. Quando os nódulos se tornam flutuantes devido à área central de necrose de liquefação, aspiração por agulha ou incisão e drenagem deve ser feita.

A doença da arranhadura do gato é uma infecção autolimitante caracterizada por linfadenopatia regional dolorosa. A *Bartonella henselae*, um bacilo gram-negativo, é responsável pela maioria dos casos. Histórico de exposição a gatos é útil, mas nem sempre presente. Teste de anticorpos por imunofluorescência indireta possui especificidade moderada, e o uso do teste de reação de cadeia de polimerase a partir da biópsia de um linfonodo é mais útil para o diagnóstico. Em geral, não há tratamento específico para a doença da arranhadura do gato, pois é geralmente autolimitada. Uma causa infecciosa menos comum de linfadenite cervical é a infecção micobacteriana não tuberculosa.[1] Em geral, os nódulos são flutuantes, com aparência violácea da pele suprajacente. O diagnóstico é tipicamente feito por culturas positivas para bacilos álcool-ácido não tuberculosos, juntamente com um teste cutâneo de tuberculina. A excisão cirúrgica é geralmente indicada, pois a maioria das micobactérias não tuberculosas é resistente à quimioterapia convencional.

Higroma Cístico

Higromas císticos são espaços císticos multiloculados revestidos com células endoteliais; ocorrem como resultado de malformação linfática. A maioria dos higromas císticos envolve os sacos linfáticos jugulares e se apresenta na região posterior do pescoço. Outros locais comuns são as regiões axilar, mediastinal, inguinal e retroperitoneal. Aproximadamente 50% dos higromas císticos já estão presentes ao nascimento. Geralmente se apresentam como massas císticas amolecidas que distorcem a anatomia circundante, incluindo as vias aéreas, que podem apresentar obstrução aguda. O reconhecimento pré-natal de uma grande massa cística no pescoço está associada a risco de obstrução de vias aéreas, maior associação com anomalias cromossômicas e maiores taxas de mortalidade. Modalidades de imagem pré-natal avançadas permitem uma coordenação cuidadosa da intervenção cirúrgica no momento do parto.

Além das estruturas normais adjacentes distorcidas, os higromas císticos estão propensos a infecções e hemorragias dentro da massa. Estudos por imagem, como ressonância magnética (RMN), podem ter papel crucial no planejamento pré-operatório. Em geral, uma excisão cirúrgica completa é o tratamento preferido. Entretanto, isso pode ser difícil devido ao envolvimento íntimo com as estruturas vitais circundantes. As ressecções são geralmente tediosas, exigindo isolamento cuidadoso e ligação dos ramos linfáticos. Dissecções contusas agressivas e eletrocauterização podem levar ao controle inadequado de linfáticos, muitas vezes resultando em recorrência e/ou infecção causada pelo acúmulo de líquido linfático. Ressecção radical com o sacrifício de estruturas vitais não é recomendada. A injeção de agentes esclerosantes como bleomicina ou OK-432, derivado de *Streptococcus pyogenes*, foi relatada como sendo eficiente no tratamento não operatório de higromas císticos.[2]

Cisto do Ducto Tireoglosso

Um cisto de ducto tireoglosso é uma lesão na linha média do pescoço que se origina na base da língua, no forame cego, e desce através da porção central do osso hioide. É uma das lesões de linha média do pescoço mais comuns em crianças em idade pré-escolar (Fig. 67-1*A*). Embora os cistos do ducto tireoglosso possam ocorrer em qualquer lugar, desde a base da língua até a glândula tireoide, a maioria é encontrada no osso hioide ou logo abaixo dele. A operação-padrão para cistos do ducto tiroglosso permanece inalterada desde que foi descrita por Sistrunk, em 1928. Envolve a excisão completa do cisto em continuidade com o seu trajeto, da porção central do osso hioide e do tecido acima do osso, estendendo-se até a base da língua (Fig. 67-1*B*). A falha ao remover esses tecidos resultará em alto risco de recorrência, pois múltiplos sínus foram histologicamente identificados nesses locais. Embriologicamente, um divertículo, que formará futuramente a tireoide, desenvolve-se como espessamento endodérmico mediano a partir do forame cego. Conforme o embrião se desenvolve, o divertículo desce para o pescoço, ainda anexado à base da língua pelo ducto tireoglosso. À medida que a glândula tireoide desce para sua posição pré-traqueal normal, as cartilagens ventrais do segundo e terceiro arcos branquiais formam o osso hioide; daí o relacionamento anatômico íntimo dos restos do ducto tireoglosso com a porção central desse osso. Normalmente, o ducto tireoglosso regride até o momento em que a glândula tireoide atinge sua posição final. Quando elementos do ducto persistem, apesar da descida completa da tireoide, um cisto de ducto tireoglosso pode se desenvolver. Uma falha na migração caudal normal da glândula tireoide pode resultar em tireoide lingual. Nessa situação, nenhum outro tecido tireoidiano estará presente no pescoço. Imagem por ultrassom ou radionuclídeo pode fornecer informações úteis para identificar a glândula tireoide normal no pescoço.

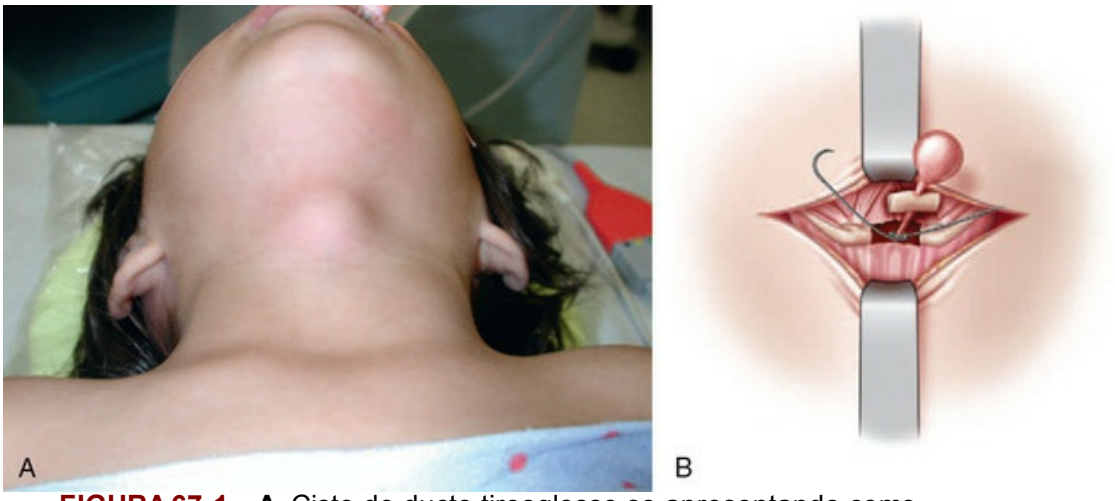


FIGURA 67-1 **A,** Cisto de ducto tireoglosso se apresentando como massa na linha média do pescoço. **B,** Procedimento de Sistrunk, que consiste na excisão do cisto do ducto tireoglosso até a sua origem no forame *cecum*, incluindo a porção central do osso hioide. (De Josephs MD: Thyroglossal duct cyst. In Chung. DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 28–33.)

Remanescentes Branquiais

Os remanescentes branquiais geralmente se apresentam como massa lateral no pescoço em crianças. As estruturas da cabeça e pescoço são derivadas de seis pares de arcos branquiais, bolsas branquiais e suas fendas intermediárias. Cistos congênitos, seios ou fístulas resultam da falha dessas estruturas em regredir, persistindo em localização aberrante. A localização desses resquícios geralmente dita sua origem embriológica e guia a subsequente abordagem operatória. A falha do cirurgião em compreender a embriologia pode resultar na ressecção incompleta ou lesão nas estruturas adjacentes. Todos os remanescentes branquiais estão presentes no momento do nascimento, mas muitas vezes não são reconhecidos até mais tarde na vida. Essas lesões podem se apresentar como seios, fístulas ou restos cartilaginosos em bebês, mas ocorrem mais frequentemente como cistos em crianças mais velhas e adolescentes. A apresentação clínica pode variar de drenagem mucoide contínua através de uma fístula ou seio até o desenvolvimento de massa cística que pode se tornar infectada. Remanescentes branquiais também podem ser palpáveis como caroços ou cordões cartilaginosos correspondentes a um trato fistuloso. Sínus dérmicos ou pólipos cutâneos também podem estar evidentes.

Os remanescentes branquiais do primeiro arco são tipicamente localizados na frente ou atrás da orelha ou superiormente no pescoço, próximos à mandíbula. As fístulas tipicamente transitam através da glândula parótida, profundamente ou através das ramificações do nervo facial, e terminam no canal auditivo externo. Remanescentes do segundo arco branquial são os mais comuns. O óstio externo está localizado ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo, geralmente na vizinhança da metade superior até o terço inferior do músculo. O curso da fístula deve ser antecipado no pré-operatório, pois contraincisões em escada muitas vezes são necessárias para excisar totalmente a fístula. Tipicamente, a fístula penetra no platisma, ascende ao longo da bainha carótida até o nível do osso hioide e gira medialmente para se localizar na bifurcação da artéria carótida. A fístula então passa atrás do ventre posterior dos músculos digástricos e estiloides até a fossa tonsilar. Os remanescentes do terceiro arco branquial geralmente não possuem seios ou fístulas associados e estão localizados na fúrcula supraesternal ou região clavicular. Frequentemente contêm cartilagem e se apresentam clinicamente como massa firme ou abscesso subcutâneo.

Torcicolo

O torcicolo é um estado de tônus muscular anormal no pescoço. Como resultado, provoca a rotação da cabeça para um lado. Pode ser congênito ou adquirido e ocorrer em qualquer idade. Em bebês com torcicolo congênito, a cabeça é tipicamente inclinada para o lado do músculo afetado e rodada na direção

oposta. Embora a causa real seja desconhecida, trauma no nascimento é geralmente mais considerado. O torcicolo congênito se apresenta dentro de algumas semanas após o nascimento como condição isolada. Torcicolo adquirido pode estar associado a uma série de condições, incluindo miosite aguda, tumores do tronco cerebral, subluxação atlantoaxial e causas infecciosas, como abscesso retrofaríngeo, adenite cervical ou amigdalite. O diagnóstico é geralmente baseado somente no histórico clínico e achados de exames. O tratamento de torcicolo congênito é, em geral, não operatório, com movimentos de alongamento passivo do músculo afetado por vários meses. Ressecção ou divisão cirúrgica do músculo envolvido raramente é indicada.

Suporte extracorpóreo da vida

Suporte extracorpóreo da vida (ECMO) é uma forma de *bypass* cardiopulmonar que fornece suporte temporário para o paciente crítico com falência cardíaca e/ou respiratória refratária aguda. O ECMO fornece troca de gás suficiente e mantém o suporte circulatório, permitindo assim a recuperação fisiológica. A maior experiência com o ECMO tem sido com a falência respiratória em recém-nascidos, mas é aplicável a várias condições clínicas resultando em falência respiratória e/ou cardiovascular em pacientes pediátricos e adultos. Desde seu primeiro caso neonatal relatado, em 1976, o uso de ECMO se tornou uma opção de terapia-padrão para falência respiratória neonatal refratária que não responde ao tratamento médico convencional máximo. Há mais de 170 centros ao redor do mundo contribuindo para o banco de dados da Organização de Suporte de Vida Extracorpóreo (Extracorporeal Life Support Organization).

Indicações

As principais indicações de ECMO neonatal incluem aspiração de mecônio, síndrome de desconforto respiratório, HTPP, sepse e hérnia diafragmática congênita (HDC). Recém-nascidos com defeitos cardíacos congênitos complexos podem ser suportados com ECMO perioperatoriamente. A aspiração de mecônio é a indicação mais comum de ECMO neonatal e está associada a maior taxa de sobrevida (>90%). Critérios de seleção para a iniciação de ECMO neonatal variam um pouco entre as instituições. Geralmente, o bebê deve ter mortalidade prevista de pelo menos 80% com o tratamento médico convencional continuado para justificar a terapia com ECMO. Historicamente, duas diretrizes têm sido usadas como meios de prever a sobrevida sem ECMO. A diferença arterial-alveolar na pressão parcial de oxigênio ($Pao_2 - Pao_2$ [também conhecida como $Aado_2$]) é calculada conforme a fórmula a seguir:

$$Aado_2 = (\text{pressão atmosférica} - 47) - (Pao_2 + Paco_2)$$

$Aado_2$ maior que 610 por mais de 8-12 horas e $Aado_2$ maior que 620 por seis horas associada a barotrauma extenso e hipotensão grave requerendo suporte inotrópico são considerados critérios para ECMO. O índice de oxigênio (IO) é calculado como uma fração do oxigênio inspirado (geralmente 1,0) multiplicado pela pressão média das vias aéreas × 100 dividido pela Pao_2. IO maior que 40 corresponde à mortalidade de 80%. Os critérios de exclusão incluem idade gestacional de menos de 34 semanas, peso ao nascer de menos de 2 kg e doença pulmonar irreversível. Critérios adicionais de exclusão incluem a presença de doença cardíaca congênita cianótica ou outra grande anomalia congênita que impeça a sobrevida, coagulopatia ou hemorragia intratável, evidências sonográficas de hemorragia intracraniana significativa (maior que uma hemorragia intraventricular de grau I) e mais de 10-14 dias de suporte ventilatório mecânico com pressão alta. Antes da iniciação do ECMO, todos os bebês devem ser submetidos a ecocardiografia para descartar doença cardíaca congênita e o ultrassom craniano para excluir a presença de hemorragia intracraniana significativa.

Considerações Fisiológicas

O conceito básico de ECMO é drenar sangue venoso, remover o dióxido de carbono, adicionar oxigênio através de uma membrana pulmonar artificial e retornar o sangue aquecido de volta à circulação. O *bypass*

venoarterial fornece suporte cardíaco e respiratório, enquanto o *bypass* venovenoso fornece somente suporte respiratório. O *bypass* venoarterial é usado com mais frequência. A veia jugular interna direita e a artéria carótida comum são geralmente escolhidas para canulação devido ao tamanho do vaso, acessibilidade e circulação colateral adequada. O circuito ECMO é composto de um coletor de silicone, que colaba quando o retorno venoso é diminuído, uma bomba de rolamento, oxigenador de membrana, trocador de calor, tubos e conectores. O sangue venoso do átrio direito drena através da cânula venosa até o coletor e é bombeado para o oxigenador de membrana, onde o dióxido de carbono é removido e o oxigênio é adicionado (Fig. 67-2). O sangue oxigenado passa então através de um trocador de calor e é retornado ao paciente através da cânula arterial. O paciente é sistematicamente anticoagulado para prevenir a coagulação do circuito ECMO; por causa disso, os pacientes estão em risco para complicações hemorrágicas. Dessa forma, valores de hematócrito, contagem de plaquetas e níveis de fibrinogênio devem ser monitorados atentamente e mantidos em níveis aceitáveis. Ultrassom craniano é realizado nos primeiros dias de ECMO para monitorar hemorragia e depois realizado quando necessário. O fluxo extracorpóreo é gradualmente reduzido conforme a função cardíaca ou pulmonar nativa melhora. Indicadores de recuperação pulmonar incluem aumento na Pao_2, melhor complacência pulmonar e raio X de tórax melhorado. Uma vez que a taxa de fluxo extracorpóreo atinja níveis mínimos, o paciente é removido do *bypass* lentamente por clampeamento temporário das cânulas. Se o clampeamento é tolerado, o paciente é removido do suporte ECMO com parâmetros ventilatórios razoavelmente convencionais.

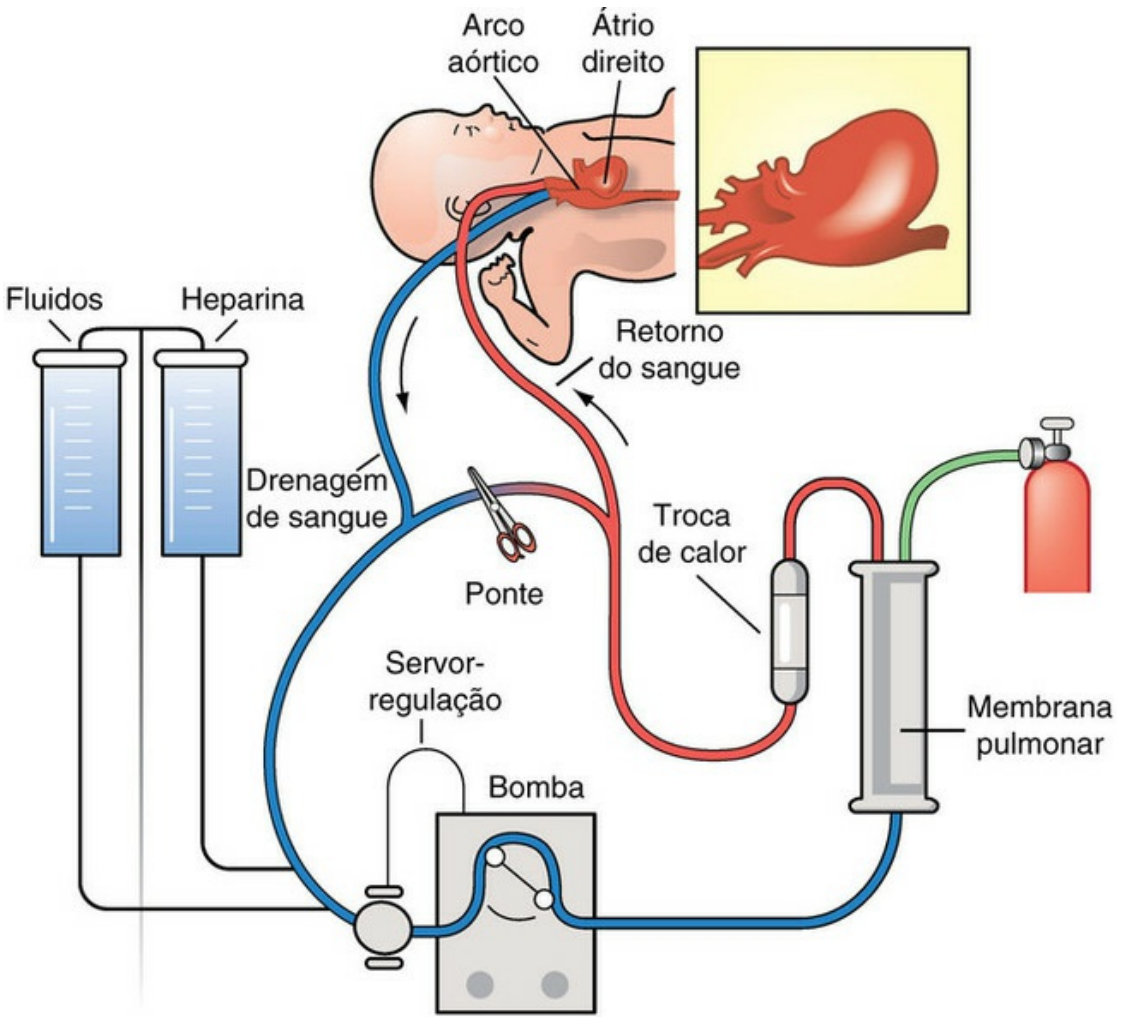


FIGURA 67-2 Circuito de suporte extracorpóreo. Um circuito venoarterial é mostrado aqui. (De Shanley CJ, Bartlett RH: Extracorporeal life support: Techniques, indications, and results. In Cameron JL [ed]: Current surgical therapy, ed 4, St. Louis, 1992, Mosby Year Book, pp 1062–1066.)

Complicações

Sangramento é a complicação mais comum do ECMO e pode resultar em problemas médicos (p. ex., sangramento intracraniano) ou cirúrgicos (p. ex., local da inserção de cânulas no pescoço, intratorácico, GI). Peso ao nascer e idade gestacional são os correlatos mais significativos de hemorragia intracraniana no ECMO; bebês pesando menos de 2,2 kg e com menos de 35 semanas gestacionais de idade têm maior risco. Outras complicações significativas associadas a ECMO incluem convulsões, sequelas neurológicas, falência renal requerendo hemofiltração ou hemodiálise, hipertensão, infecção e mau funcionamento mecânico (p. ex., falha no oxigenador de membrana, bomba ou trocador de calor). Outras complicações potenciais incluem falência mecânica do circuito.

Hérnia diafragmática congênita

Apesar da detecção pré-natal precoce, a HDC continua sendo uma das condições mais desafiadoras tratadas pela cirurgia pediátrica. A HDC é uma causa relativamente comum de desconforto respiratório neonatal, com incidência geral de um em 2.000-5.000 nascimentos vivos. A maioria (80%) das HDC ocorre no lado esquerdo; HDC bilateral é extremamente rara. Um saco herniário está presente em 20% dos casos. Apesar de estratégias inovadoras recentes de tratamento, como reparo fetal de hérnia ou oclusão traqueal, oxigenação por membrana extracorpórea, óxido nítrico inalado, ventilação líquida parcial e

protocolo de manejo ventilatório por hipercapnia permissiva, as taxas gerais de sobrevida não mudaram significativamente e continuam na faixa de 70%-90%. A determinação precisa da verdadeira sobrevida é complicada pelo fato de muitos bebês com HDC serem natimortos: muitos relatórios tendem a excluir bebês com anomalias complexas associadas dos cálculos de sobrevida.

Patogenia

A causa específica de HDC é desconhecida, mas acredita-se que seja resultante de falha no fechamento do canal pleuroperitoneal no feto em desenvolvimento. Normalmente, as cavidades pleuroperitoneais se tornam separadas pelo diafragma em desenvolvimento entre a oitava e a décima semana de gestação. Quando esse processo falha, o fechamento do canal pleuroperitoneal é incompleto, resultando em defeito diafragmático posterolateral. As HDC posterolaterais são conhecidas como *hérnias de Bochdalek*. São distinguidas das HDC anteromediais, conhecidas como *hérnias de Morgagni*. Como resultado do defeito, os conteúdos abdominais herniam através do defeito posterolateral e comprimem o pulmão ipsilateral em desenvolvimento. Esses pulmões possuem brônquios menores, com menos ramificações bronquiais e menor área de superfície alveolar do que os pulmões em bebês normais. O pulmão ipsilateral é afetado mais gravemente, mas os pulmões de ambos os lados são afetados pela hipoplasia. Além do desenvolvimento anormal das vias aéreas, a vasculatura pulmonar também é significativamente afetada, mostrando aumento de espessura do músculo liso arteriolar: a vasculatura arteriolar se mostra extremamente sensível a vários fatores vasoativos sistêmicos e locais. Assim, o nível da gravidade da hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar afetam significativamente a morbidade e mortalidade geral em bebês com HDC.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica mais frequente de HDC é o desconforto respiratório causado por hipoxemia severa. Os sintomas e sinais iniciais incluem respiração ruidosa (com “grunhido”), tiragem, dispneia e cianose, com abdome escafoide. Os ruídos pulmonares estão diminuídos, e pode ser ouvida peristalse no tórax. O desvio das bulhas cardíacas para a direita (em HDC à esquerda) é menos comum. Um diferencial significativo entre a oximetria de pulso pré-ducto e pós-ducto indica a presença de *shunt* direita-esquerda como resultado de hipertensão pulmonar. O diagnóstico de HDC é frequentemente realizado no estádio pré-natal, com até 15 semanas de gestação, pela ultrassonografia durante gestação até então tranquila. Bebês com diagnóstico tardio de HDC (após 25 semanas de gestação) foram relatados como tendo melhor taxa de sobrevida geral. A herniação do estômago e fígado, juntamente com polidramnia, foi associada a resultados ruins. A presença de anomalias associadas também diminui significativamente a sobrevida geral. Com o diagnóstico pré-natal, o parto de um feto com HDC deve acontecer em instituição capaz de fornecer cuidado crítico neonatal avançado, incluindo suporte de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).

Diagnóstico

Ao nascimento, bebês com HDC demonstram sintomas de desconforto respiratório com aparência na radiografia torácica clássica de várias alças intestinais na cavidade torácica, juntamente com desvio mediastinal (Fig. 67-3). Um tubo orogástrico aparece enrolado no tórax. O diagnóstico diferencial de HDC inclui malformação adenomatoide cística congênita, cisto broncogênico, eventração diafragmática e teratoma cístico. Na hérnia de Morgagni, o diagnóstico é muitas vezes postergado até a infância, pois a maioria dos bebês é assintomática. Radiografias torácicas podem revelar nível hidroaéreo imediatamente retroesternal. Geralmente, o bebê fica bem durante várias horas após o parto, o chamado *período de lua de mel*, e depois começa a demonstrar piora na função respiratória. A intervenção terapêutica é direcionada para reduzir a HTP. Em aproximadamente 10%-20% dos casos, a HDC é diagnosticada além das primeiras 24 horas de vida, quando os bebês apresentam vários sintomas de dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e pneumonia.

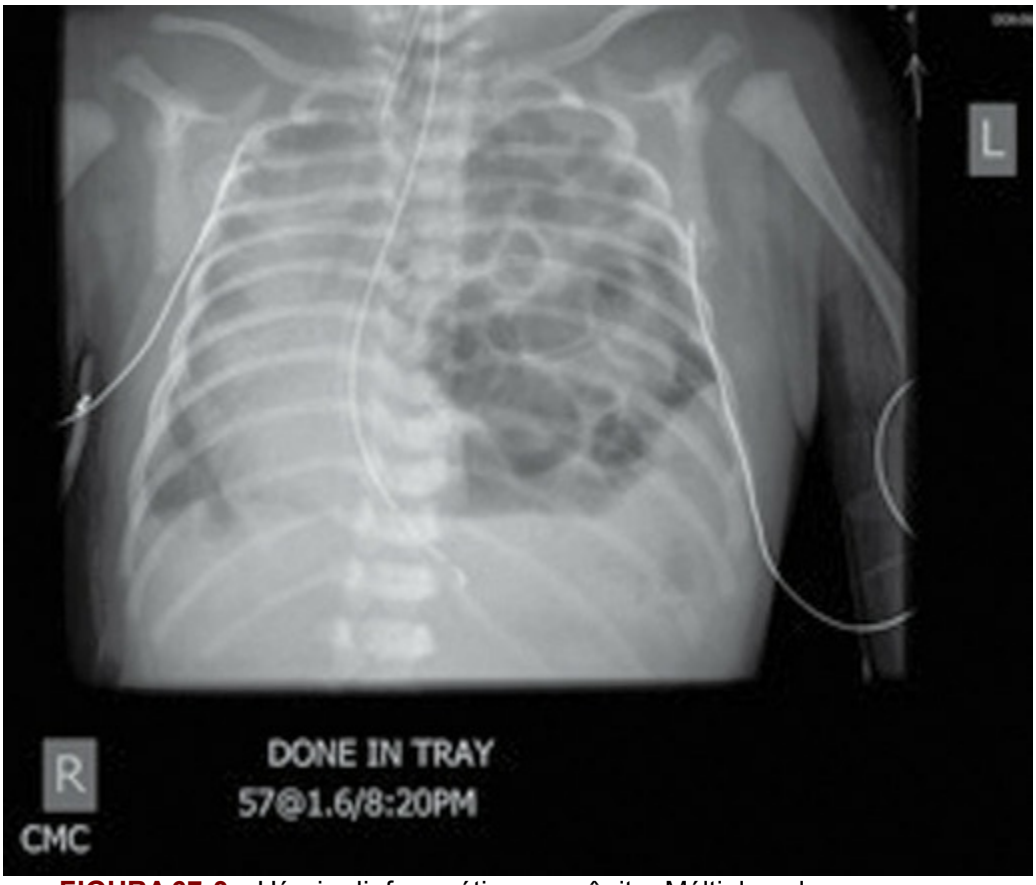


FIGURA 67-3 Hérnia diafragmática congênita. Múltiplas alças intestinais cheias de gás situam-se no hemitórax esquerdo, e o mediastino está deslocado para a direita.

Tratamento

A cirurgia fetal aberta para HDC não mostra vantagem de sobrevida geral significativa. A oclusão da traqueia fetal, resultando no acúmulo de fluido pulmonar para estimular o crescimento pulmonar, tem ganhado interesse significativo recente. Uma abordagem fetoscópica também tem sido usada para aplicar clipes externos ou colocar balões e esponjas para ocluir a traqueia fetal. Entretanto, a técnica de oclusão fetal não influenciou significativamente a taxa de sobrevida geral com HDC, e intervenções fetais para HDC permanecem limitadas a alguns centros. O manejo pós-natal de HDC é direcionado para a estabilização do estado cardiorrespiratório enquanto minimizando iatrogenias. Assegurar imediatamente as vias aéreas com a entubação endotraqueal é crítico. Ventilação com pressões médias excessivas de via aérea pode resultar em pneumotórax e comprometer o retorno do sangue venoso para o coração. Um tubo orogástrico é inserido para prevenir a distensão gástrica, que pode piorar a compressão pulmonar, o desvio mediastinal e a habilidade de ventilar. O uso de tolazolina, um agente bloqueador α-adrenérgico não seletivo, como vasodilatador pulmonar farmacológico não produziu resultados clinicamente significativos. Óxido nítrico inalado é usado pela maioria dos centros como vasodilatador pulmonar. A administração de surfactantes e ventilação de alta frequência também resultou em resultados gerais variáveis para bebês com HDC. Entretanto, o *uso recente* de ventilação cuidadosa com hipercapnia permissiva e hipoxemia estável resultou em taxa de sobrevida significativamente maior (≈75%) em bebês com HDC.

Reparo Cirúrgico

Já é bem estabelecido que o reparo de HDC deve ser postergado por 2-4 dias até que a estabilização cardiopulmonar tenha ocorrido. A abordagem operatória preferida para HDC posterolateral é através de incisão abdominal subcostal. As vísceras são reduzidas para a cavidade abdominal, e o defeito posterolateral no diafragma é fechado usando suturas não absorvíveis interrompidas. Quando presente

(10%-15% dos casos), o saco herniário deve ser removido. Tipicamente, o defeito da hérnia é grande, com apenas um pequeno folheto anteromedial de tecido diafragmático presente. Uma série de técnicas reconstrutoras e materiais está disponível para o reparo de grandes defeitos herniários. Técnicas cirúrgicas que utilizam retalhos musculares torácicos ou abdominais podem ser consideradas, mas o uso de material protético (p. ex., Gore-Tex, W.L. Gore, Elkton, Md) se tornou mais amplamente difundido. As vantagens de um enxerto protético são menor tempo de operação e reparo livre de tensão. Entretanto, os principais problemas potenciais com adesivos protéticos são o risco de infecção e a recorrência da hérnia. Recentemente o uso de biomateriais regenerados a partir de matriz extracelular ganhou interesse significativo como forma ideal de enxerto biodegradável para reparar defeitos de hérnia diafragmática. Às vezes, a cavidade abdominal pode ser pequena demais para acomodar as vísceras reduzidas da cavidade torácica. Um silo abdominal temporário pode ser considerado opção cirúrgica alternativa, permitindo a formação de hérnia incisional pelo fechamento exclusivo com pele até que o fechamento definitivo da fáscia possa ser realizado. O tempo do reparo de HDC relativo ao ECMO permanece controverso. Um artigo recente de um grupo de estudo de HDC sugeriu que o reparo de HDC após a terapia ECMO está associado à melhora da sobrevida quando comparado com o reparo ainda no ECMO.[3]

Resultados

Além do período pós-operatório imediato, muitos bebês com HDC experimentam morbidade significativa devido ao HTP e disfunção respiratória. Muitas crianças que sobrevivem ao tratamento agressivo de falência respiratória grave apresentam problemas neurológicos, como anomalias em habilidades motoras e cognitivas, atraso de desenvolvimento, convulsões e perda auditiva. Outros problemas incluem alta incidência de refluxo gastroesofágico (RGE) e dismotilidade do intestino anterior. Outras morbidades associadas a sobreviventes de HDC incluem doença pulmonar crônica, escoliose, retardo de crescimento e deformidades do tipo *pectus excavatum*.

Malformações broncopulmonares

Malformações broncopulmonares são anomalias congênitas das vias aéreas, como cistos broncogênicos, sequestrações intralobares e extralobares (ELS), malformações das vias aéreas pulmonares congênitas (MFAC) e enfisema lobar congênito (ELC). Seus históricos naturais variam muito. No período perinatal, essas lesões pulmonares podem resultar em efusões pleurais, polidrâmnios, hidropisia e hipoplasia pulmonar, com subsequente distúrbio respiratório e obstrução das vias aéreas. Se grave o suficiente, a morte do feto pode ocorrer. Com o aumento da importância do cuidado pré-natal, muitas dessas lesões estão sendo diagnosticadas de forma pré-natal com imagens seriais. A cirurgia fetal tem sido proposta quando a viabilidade fetal está em risco. Embora essas anomalias congênitas sejam muitas vezes assintomáticas e possam até mesmo regredir espontaneamente, há a preocupação de que possam causar infecções recorrentes e exibir potencial maligno a longo prazo.

Cisto Broncogênico

O cisto broncogênico é a lesão cística mais comum do mediastino. A parede do cisto consiste em tecido fibroelástico, músculo liso e cartilagem, enquanto o próprio cisto é forrado com epitélio do trato respiratório (células colunares ciliadas). Também pode conter células cuboidais produtoras de muco, que contribuem para o aumento do cisto pelo acúmulo de muco. Pode ocorrer em qualquer lugar ao longo da árvore traqueobrônquica, mas é geralmente encontrado ao redor do hilo direito e carina. Com menor frequência, apresenta-se no pescoço, pulmão, pleura, pericárdio ou abaixo do diafragma. Quando os cistos são grandes, podem comprimir as estruturas vitais circundantes, incluindo as vias aéreas. Os bebês estão particularmente em risco devido às suas vias aéreas estreitas e facilmente compressíveis. Cistos broncogênicos também podem causar disfagia, pneumotórax, tosse e hemoptise ou se tornar infectados, que é como as crianças mais velhas se apresentam. Muitas vezes detectados em raios X pós-natal, o diagnóstico é confirmado pela TC como massa esférica não contrastante. É cheia de fluido ou muco, embora um nível de ar-fluido esteja aparente se o cisto se comunicar com as vias aéreas. Os cistos dentro do parênquima pulmonar geralmente se comunicam com um brônquio, enquanto aqueles no mediastino geralmente não o fazem. Os cistos broncogênicos são rotineiramente ressecados, mesmo se assintomáticos, embora recentemente tenha havido debates quanto à observação dessa condição.[4] Casos raros de transformação maligna foram relatados. A ressecção é realizada por cirurgia torácica assistida por

vídeo (*video-assisted thoracic surgery*, VATS) ou toracotomia.

Malformação das Vias Aéreas Pulmonares Congênitas (Malformação Adenomatoide Cística)

As MFAC têm sido descritas, de forma controversa, como lesões hamartomatosas nas quais uma massa multicística substitui o tecido pulmonar normal. São conectadas à árvore traqueobrônquica e seu suprimento sanguíneo é pulmonar. Embora sejam geralmente unilaterais e unilobares, podem se apresentar no período imediatamente perinatal com desconforto respiratório e risco de vida. Se assintomáticos durante esse período, os bebês e crianças maiores podem se apresentar com febre, tosse persistente e pneumonia recorrente. As MFAC podem apresentar transformações malignas: rabdomiossarcoma já foi relatado. São classificadas com base em sua aparência por imagem, e a confirmação é feita através de exame histopatológico. De acordo com a classificação de Stocker, lesões do tipo I são responsáveis por cerca de 75% de todos os casos e consistem em pequeno número de grandes cistos, de 2-10 cm, que podem comprimir o parênquima pulmonar normal. Lesões do tipo II possuem vários cistos, geralmente medindo menos de 1 cm de diâmetro. Lesões do tipo III são raras e parecem ter somente alguns milímetros de diâmetro.[5] Entretanto, estão associadas ao desvio mediastinal, hidropisia e prognóstico ruim.

Ultrassom e, menos comumente, ressonância magnética são utilizados para localizar a lesão, caracterizar sua aparência, determinar seu suprimento sanguíneo e drenagem venosa, e avaliar se há algum deslocamento de outras estruturas torácicas. RM pré-natal tem sido usada para diferenciar MFAC de outras anomalias torácicas congênitas quando há alguma dúvida. Após o parto, uma radiografia do tórax é geralmente diagnóstica, revelando massa com possível desvio mediastinal e níveis hidroaéreos, mas TC do tórax é frequentemente obtida para confirmação. Quando ocorre estresse fetal intraútero, as opções incluem toracotomia fetal e desvio toracoamniótico (se o feto for <32 semanas). A maioria dos fetos com MFAC diagnosticada no pré-natal experimenta regressão parcial no terceiro trimestre, podendo ser tratados com tratamento expectante para, depois, serem submetidos a ressecção pós-natal com 5-8 semanas de vida.[4] O manejo pós-natal do paciente sintomático necessita de ressecção através de toracotomia ou VATS. O tratamento de pacientes assintomáticos é mais controverso, mas geralmente se concorda que devem ser ressecados, dado o risco de infecção e malignidade.

Sequestro Pulmonar

Sequestros broncopulmonares (SBP) são ninhos não funcionais de tecido pulmonar microcístico que não possuem conexão com a árvore traqueobrônquica, mas são alimentados por uma artéria sistêmica aberrante. Há dois tipos: intralobar (IL) e extralobar (EL); o primeiro é contido dentro do parênquima pulmonar normal, e o último é separado e encapsulado por sua própria pleura.[4] SEL ocorrem predominantemente no sexo masculino, e, em 40% dos casos, outras anomalias congênitas podem ser encontradas, como hérnia diafragmática posterolateral, peito escavado ou *carinatum*, e cistos de duplicação entérica.

Por causa da ausência de comunicação com as vias aéreas, os sequestros não formam cistos grandes nem causam pneumotórax espontâneo. Podem, entretanto, infartar, infectar-se e causar hemoptise. Tem sido relatado que SPE também pode sofrer torção. Devido ao seu suprimento vascular sistêmico aberrante (Fig. 67-4), o SBP pode causar *shunt* esquerda-direita significativo em bebês, que estão suscetíveis a falência cardíaca de alto débito.[6] Em uma avaliação inicial, o ultrassom Doppler pode revelar suprimento arterial sistêmico a partir da aorta torácica ou infradiafragmática. A lesão em si pode ser sólida ou cística. TC ou ressonância magnética pode ajudar ainda mais a definir a anatomia vascular. Responsáveis por 75% de todos os SBP, os sequestros intralobares (SIL) são encontrados dentro dos segmentos mediais ou posteriores dos lóbulos inferiores, mais no lado esquerdo. A maioria dos SEL são encontrados posteromedialmente na parte inferior esquerda do tórax, mas podem ocorrer dentro ou abaixo do diafragma. Ar dentro de um SIL geralmente significa infecção, enquanto o mesmo achado em um SEL sugere conexão fistulosa com o esôfago.[4]

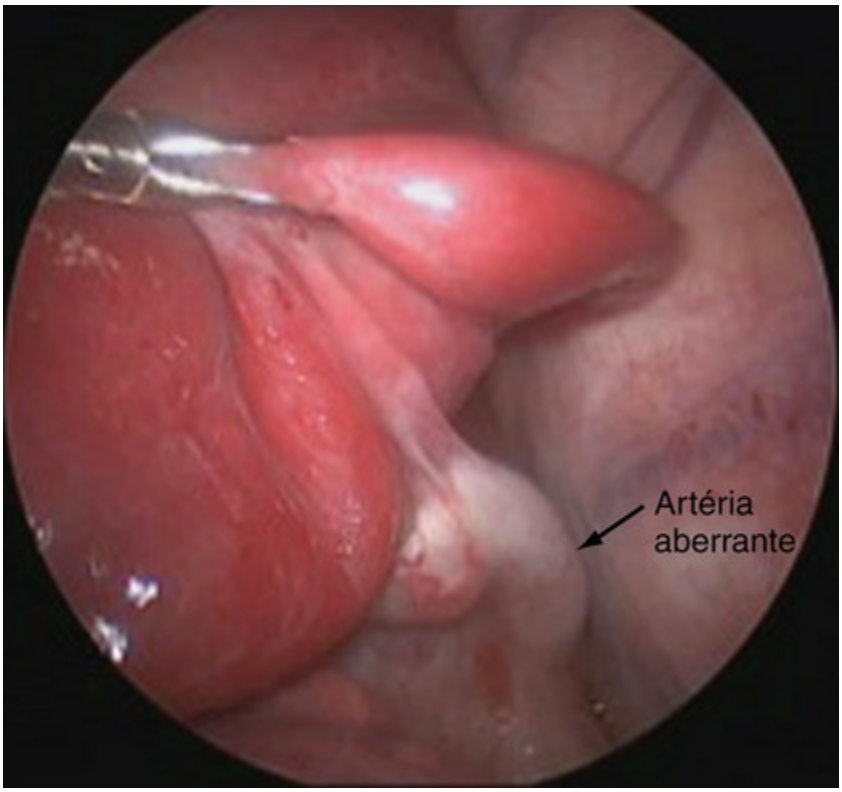


FIGURA 67-4 Pedículo vascular arterial anômalo de sequestro pulmonar extralobar. O ramo arterial vem diretamente da aorta torácica.

Se um SBP é identificado no ultrassom pré-natal, o feto é seguido com uma série de ultrassons, procurando alargamento da massa e desenvolvimento de complicações, como hidropisia, efusão pleural ou polidrâmnios.[6] Foi relatada regressão espontânea de SBP. Na verdade, estima-se que 68% dos casos de SBP regridam de maneira espontânea antes do nascimento, à medida que se tornam isodensos com o pulmão ao redor. A involução pode ocorrer conforme a lesão cresce mais que seu suprimento sanguíneo. Devido ao risco de infecção e sangramento, os SIL são geralmente ressecados por segmentectomia ou lobectomia. Os SEL são geralmente assintomáticos e, como geralmente não há comunicação traqueobrônquica, o risco de infecção é baixo. Por isso, muitas dessas lesões podem ser observadas.

Enfisema Lobar Congênito

A sigla ELC descreve um lobo pulmonar hiperlucente progressivamente distendido, por causa de desenvolvimento bronquiopulmonar anormal. O aprisionamento de ar nos lobos enfisematosos ocorre por obstrução intrínseca ou extrínseca, que inclui obstrução endobrônquica por proliferação mucosa e compressão extrínseca por anomalias vasculares. Em mais de 90% dos casos, envolve o lobo superior esquerdo ou médio direito. O ELC é raramente diagnosticado no pré-natal, mas sua prevalência é de um em cada 20.000-30.000 partos.[4] Tende a se apresentar desde os primeiros dias de vida e até seis meses após o nascimento. No ultrassom, o ECL aparece como massa pulmonar homogênea ecogênica. Quando o ELC é descoberto em paciente assintomático, recomenda-se observação porque essas lesões possuem tendência a regredir. Uma radiografia de tórax é habitualmente diagnóstica, pois revela a hiperdistensão do lobo doente. É importante notar que a hiperlucência não deve ser confundida com pneumotórax. Ventilação de pressão positiva deve ser usada com cuidado devido à propensão desses pacientes a assumirem auto-PEEP (pressão expiratória final positiva): auto-PEEP é definida como a pressão intrapulmonar expiratória final que se desenvolve como resultado de uma resistência dinâmica ao fluxo de ar durante a ventilação mecânica. Quando o ELC progride ao ponto de causar deslocamento mediastinal e agravamento dos sintomas, uma toracotomia aberta com lobectomia está indicada.

Trato alimentar

Atresia do Esôfago e Fístula Traqueoesofágica

A atresia do esôfago é uma doença congênita em que ocorre descontinuidade esofágica que resulta em obstrução proximal do órgão. Uma fístula traqueoesofágica (FTE) é uma comunicação fistulosa anormal entre o esôfago e a traqueia. A atresia do esôfago e a FTE podem ocorrer isoladas ou combinadas. A incidência dessa anomalia é de um em 1.500-3.000 nascidos vivos, com leve predominância masculina. Aproximadamente um terço dos bebês com atresia do esôfago ou FTE apresenta baixo peso ao nascer, e 60%-70% têm anomalias associadas. Durante a quarta semana de gestação, o divertículo esofagotraqueal do intestino anterior falha em se dividir completamente para formar o esôfago e a traqueia. Em 10% dos pacientes há associação não randômica, não hereditária, de anomalias relacionadas pelo acrônimo VATER (***v***ertebral, ***a***norretal, ***t***raqueal, ***e***sofágico, ***r***enal ou membro ***r***adial); uma sigla alternativa é VACTERL (***v***ertebral, ***a***norretal, ***c***ardíaco, ***t***raqueal, ***e***sofágico, ***r***enal e de membros [***l****imb*]). Cinco variantes anatômicas da atresia do esôfago são mostradas na Figura 67-5. No tipo mais comum de atresia do esôfago com FTE (tipo C), a bolsa cega proximal termina aproximadamente à distância de um a dois corpos vertebrais da FTE distal. A FTE distal é tipicamente localizada 1 cm acima da carina na porção membranosa da traqueia.

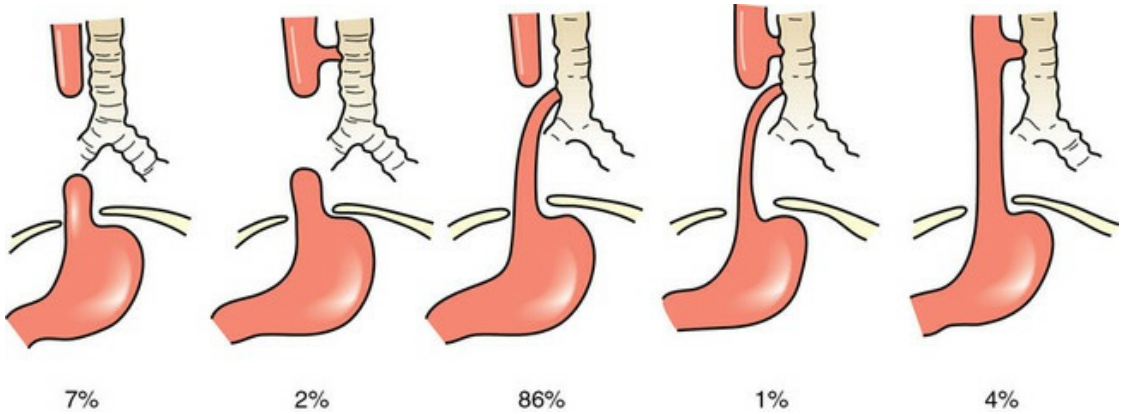


FIGURA 67-5 Variantes anatômicas e incidência de atresia do esôfago com fístula traqueoesofágica.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

O diagnóstico de atresia do esôfago é considerado em bebê com salivação excessiva, juntamente com tosse ou engasgamento, durante a primeira alimentação oral. Histórico materno de polidrâmnio muitas vezes está presente, mais frequentemente na atresia proximal isolada (86%). Em bebê com atresia de esôfago e FTE, distensão gástrica aguda pode ocorrer como resultado do ar entrando no esôfago distal e estômago com cada inspiração. O refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago distal pode ultrapassar a FTE e entrar na traqueia, resultando em tosse, taquipneia, apneia e/ou cianose. A apresentação de FTE isolada sem atresia de esôfago pode ser mais sutil, muitas vezes, além do período neonatal. Em geral, esses bebês apresentam engasgamento e tosse associados à alimentação oral. A incapacidade de passar uma sonda nasogástrica até o estômago de um recém-nascido é a característica cardinal para o diagnóstico da atresia de esôfago. Se houver gás no trato GI abaixo do diafragma, FTE associada é confirmada (Fig. 67-6*A*). Por outro lado, a impossibilidade de passar uma sonda nasogástrica em bebê sem evidências radiográficas de gás no trato GI é praticamente diagnóstica de atresia de esôfago isolada. O uso de contraste isotônico oral para demonstrar presença e/ou nível de atresia do esôfago proximal é fortemente desencorajado devido ao risco de aspiração. A avaliação diagnóstica inclui a triagem para outras anomalias associadas. Ecocardiografia e ultrassom renal são realizados para avaliar defeitos cardíacos congênitos (incluindo anomalia no arco aórtico) e malformações geniturinárias.

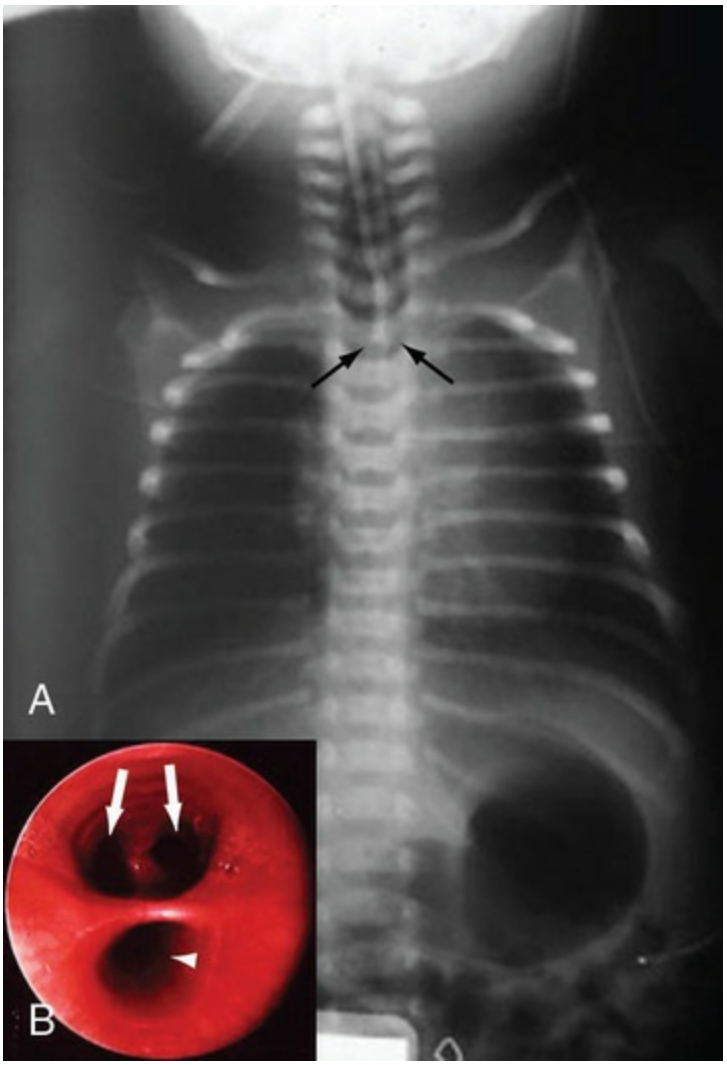


FIGURA 67-6 **A,** Radiografia simples de criança com atresia de esôfago proximal com FTE distal. A extremidade distal da sonda orogástrica é observada, com o esôfago proximal cheio de gás *(setas*). A FTE é também indicada pela presença de ar gástrico. **B,** Inspeção com broncoscopia rígida da fístula traqueoesofágica distal. O lado luminal da fístula (*ponta de seta*) é igual ao do brônquio principal (*setas*).

Tratamento

Tratamento Pré-operatório

O tratamento inicial inclui a descompressão da bolsa esofáfica proximal com uma sonda de aspiração (p. ex., sonda Reprogle®) em sucção contínua. O bebê será posicionado em posição prona e ortostática (com o tronco elevado) para minimizar RGE e prevenir aspiração. Uma cobertura com antibióticos IV de amplo espectro deve ser iniciada empiricamente. Entubação endotraqueal de rotina é evitada porque a ventilação de pressão positiva pode ser inadequada para inflar os pulmões, já que o ar é direcionado à FTE através do caminho de menor resistência. A ventilação pode ser piorada ainda mais pela distensão gástrica resultante. Gastrostomia para descomprimir o estômago distendido deve ser evitada, pois pode piorar abruptamente a capacidade de ventilar o paciente. Nessas circunstâncias a sonda endotraqueal pode ser manilupada distalmente à FTE (p. ex., intubação do brônquio-fonte direito) para minimizar o vazamento e permitir a ventilação adequada. A colocação de um cateter de balão oclusivo (Fogarty) na fístula através de broncoscópio pode ser útil, mas essa manobra pode ser arriscada. Como último recurso, uma toracotomia

de emergência apenas para a ligadura da fístula pode ser necessária. Radiografia do tórax e ecocardiograma pré-operatórios fornecem informações suficientes para determinar a localização do arco aórtico. Uma toracotomia direita é realizada para o reparo operatório em pacientes com arco aórtico do lado esquerdo (normal). Entretanto, para bebês com o arco à direita, a toracotomia esquerda deve ser preferida. Maior incidência de anomalias de arco aórtico (p. ex., anéis vasculares) e complicações pós-operatórias têm sido relatadas com arco aórtico à direita.[7]

Tratamento Cirúrgico

A abordagem cirúrgica típica para a atresia de esôfago com FTE em sua forma mais comum envolve toracotomia aberta, com abordagem extrapleural através do quarto espaço intercostal. Broncoscopia é rotineiramente realizada para determinar o local relativo da fístula e excluir a presença de uma segunda fístula (Fig. 67-6*B*). Após a dissecção extrapleural para expor o mediastino posterior, a veia ázigos é dividida para revelar a FTE subjacente. A FTE é dissecada circunferencialmente e sua junção à porção membranosa da traqueia é removida. A abertura traqueal é suturada aproximada usando material não absorvível em pontos interrompidos. A bolsa esofágica proximal é então mobilizada o mais alto possível para permitir anastomose esofágica livre de tensão. O suprimento sanguíneo da bolsa esofágica superior é geralmente robusto, com base em artérias derivadas do tronco tireocervical. Entretanto, o suprimento sanguíneo do esôfago distal é mais tênue e segmentado, originado dos vasos intercostais. Por isso, a mobilização significativa do esôfago inferior é evitada para prevenir isquemia na anastomose esofágica. A anastomose é realizada usando uma técnica em um ou dois planos (Fig. 67-7*A*). A incidência de vazamento na anastomose é levemente maior com a anastomose em plano único, enquanto a incidência de estenose esofágica é maior com a técnica em dois planos.

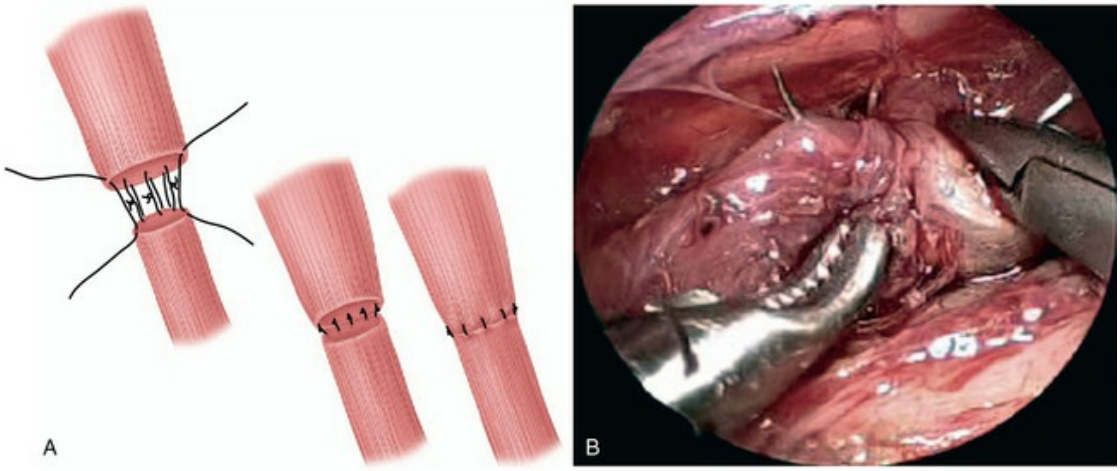


FIGURA 67-7 **A,** Uma anastomose terminoterminal em plano único é feita usando suturas não absorvíveis. Duas suturas são colocadas nos ângulos, e a anastomose posterior é concluída primeiro. Uma sonda nasogástrica é colocada através da anastomose pouco antes de completar a linha anterior de sutura. **B,** Anastomose esofágica toracoscópica. (**A** de Ricketts R: Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 44–53; **B** de Wulkan ML: Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 59–65.)

No caso de intervalo longo entre as duas porções do esôfago, há várias opções. A primeira é suturar a extremidade seccionada do esôfago distal à fáscia pré-vertebral, marcar sua localização com um clipe de metal e fechar a toracotomia. Durante um período de 2-3 meses, a bolsa esofágica proximal pode crescer e tornar possível uma anastomose esofágica subsequente. Em segundo lugar, uma esofagomiotomia circular ou em espiral do segmento proximal do esôfago pode ser realizada para ganhar comprimento

esofágico e facilitar uma anastomose primária. Outra técnica envolve a colocação de suturas de tração através das extremidades proximais e distais do esôfago, trazidos para o tórax. Essas suturas são então progressivamente tracionadas, e uma anastomose esofágica primária é realizada após vários dias.[8] De maneira alternativa, uma esofagostomia cervical pode ser construída, e realizada uma substituição esofágica formal em data posterior.

Em pacientes com atresia do esôfago pura, a anastomose primária no período neonatal não é possível devido ao longo espaço entre as duas extremidades do esôfago. Inicialmente, esofagostomia cervical para drenar secreções orais e gastrostomia para alimentação enteral são realizadas. Substituição do esôfago usando estômago, intestino delgado ou cólon é então feita por volta de um ano de idade. Em alguns casos, as duas extremidades do esôfago podem crescer espontaneamente para que a anastomose primária seja realizada aos quatro meses de idade. Na verdade, a deglutição de saliva pode promover o alongamento da bolsa proximal, e uma esofagostomia é então evitada. Em pacientes com FTE pura, sem atresia de esôfago, o local da FTE é geralmente a região do estreito torácico superior. Nesse caso, a abordagem cirúrgica é feita através de incisão cervical. No momento do reparo cirúrgico, é muitas vezes útil realizar broncoscopia rígida e canular a FTE com fio-guia para facilitar sua identificação. Recentemente, o reparo toracoscópico tem sido descrito por vários centros cirúrgicos pediátricos (Fig. 67-7*B*).[9]

A taxa de mortalidade da atresia de esôfago ou FTE está diretamente relacionada com as anomalias associadas, especialmente defeitos cardíacos e anomalias cromossômicas. Na ausência desses fatores, é esperada a sobrevida de mais de 95% dos pacientes. Complicações pós-operatórias somente da atresia esofágica ou FTE incluem distúrbios de motilidade esofágica, RGE (25%-50%), estenose da anastomose (15%-30%), fístula da anastomose (10%-20%) e traqueomalácia (8%-15%).

Refluxo Gastroesofágico

O RGE é um problema comum em bebês e crianças. Durante o primeiro ano de vida, os bebês normalmente experimentam algum grau de vômito, considerado resultado da incompetência do mecanismo esfinctérico esofágico inferior. Esse vômito fisiológico geralmente se resolve espontaneamente após 6-12 meses. O RGE patológico pode se apresentar com um espectro de sintomas clínicos. Embora estudos diagnósticos possam determinar a presença de refluxo significativo, os sintomas do paciente continuam sendo o fator mais importante para determinar o tratamento cirúrgico de RGE. Crianças com deficiência neurológica que precisam de acesso de alimentação enteral também necessitam ser avaliadas para refluxo concomitante antes do posicionamento de gastrostomia. Hoje, uma abordagem por laparoscopia se tornou o padrão para fundoplicatura com gastrotomia em pacientes pediátricos.

Apresentação Clínica

Sintomas patológicos de RGE variam consideravelmente, dependendo da idade do paciente e das condições médicas subjacentes associadas. Embora o vômito seja um sintoma comum, déficit de crescimento como resultado de privação calórica é uma das complicações mais críticas de RGE persistente em bebês e crianças. A aspiração de conteúdo gástrico também pode resultar em bronquite recorrente ou pneumonia, apresentando-se inicialmente com tosse ou chiado crônicos. O refluxo pode estimular reflexos vagais, produzindo laringoespasmos ou broncoespasmos e levando a um quadro clínico semelhante ao da asma.[10] O espasmo significativo das vias aéreas causado por refluxo pode resultar em apneia ou episódios de sufocamento e contribuir com a síndrome de morte súbita infantil (SIDS). A irritabilidade e o choro em bebês também podem representar dor devido à esofagite induzida por refluxo crônico. O insulto ácido crônico ao esôfago inferior pode progredir para a formação de estenose a partir de cicatrização crônica e produzir sintomas obstrutivos. Embora rara em pacientes pediátricos, a esofagite progressiva crônica pode levar à substituição metaplásica da mucosa escamosa esofágica inferior normal por epitélio colunar. Essa condição, conhecida como *esôfago de Barrett*, requer monitoramento constante para detectar a progressão de mudanças displásicas pré-malignas.

Muitas crianças com indicação de cirurgia antirrefluxo apresentam déficits neurológicos, geralmente após fatores como condições metabólicas, trauma cranioencefálico ou asfixia perinatal. A maioria desses pacientes requer acesso permanente para alimentação na forma de um tubo de gastrostomia. A cirurgia antirrefluxo é muitas vezes considerada no momento da inserção da gastrostomia, especialmente em pacientes que não podem proteger suas vias aéreas de maneira confiável ou que já apresentam vômito significativo associado a alimentação por sonda intragástrica. Entretanto, o conceito de fundoplicatura profilática no momento da gastrostomia em crianças com doença neurológica continua controverso. Esses

pacientes também estão em maior risco para retardo de esvaziamento gástrico devido à dismotilidade gastroduodenal superior. A fundoplicatura por si mesma pode resultar na melhora da função de esvaziamento gástrico.[11]

Avaliação

Uma avaliação detalhada do histórico clínico e dos sintomas associados fornecerá orientação valiosa para determinar o significado do RGE. Situações clínicas, como episódios de SIDS ou quase óbito (*near miss episodes*) ou distúrbios neurológicos progressivos, podem indicar que realizar um procedimento antirrefluxo é aconselhável, independentemente dos resultados de estudos diagnósticos. Há várias ferramentas de diagnóstico para avaliar objetivamente a presença de RGE patológico.

Um esofagograma baritado é usado com mais frequência e fornece informações anatômicas e funcionais sobre o esôfago e o estômago. Estenose do esôfago ou evidências mecânicas de obstrução de saída gástrica, como má rotação intestinal, membrana duodenal ou antral, também podem ser identificadas. A motilidade do esôfago e a função de esvaziamento gástrico também podem ser avaliadas pela esofagografia. Entretanto, uma desvantagem é que esse estudo não possui especificidade suficiente. Um estudo de monitoramento de pH esofágico por 24 horas continua sendo o teste padrão-ouro para o diagnóstico de RGE. Pode determinar a frequência e a duração dos episódios de refluxo ácido, e também fornecer informações significativas sobre padrões de refluxo, como duração total do refluxo ácido (pH <4), duração de cada episódio e maior período contínuo de refluxo ácido. Uma triagem de esvaziamento gástrico é obtida quando alimento líquido ou semissólido marcado com radionuclídeos (^{99m}Tc coloide sulfúrico) é usado para avaliar quantitativamente o esvaziamento gástrico. Esse estudo também pode identificar a presença de RGE. Em geral, aproximadamente 50% da refeição de radioisótopo deixa o estômago dentro de 60 minutos, e aproximadamente 80% se esvaziam em 90 minutos após a ingestão de uma refeição marcada. O atraso no esvaziamento gástrico pode melhorar espontaneamente somente após um procedimento antirrefluxo.

A manometria esofágica mede as pressões do esôfago e do esfíncter esofágico inferior e ajuda a identificar a motilidade esofágica anormal. Embora relativamente simples de ser realizada, uma manometria não é utilizada com frequência para avaliar distúrbios de RGE em crianças. A gravidade do RGE em bebês nem sempre se correlaciona com um mecanismo de esfíncter esofágico inferior incompetente. Também há consideravelmente menos experiência com estudos manométricos em pacientes pediátricos. Ainda assim, identificar pacientes com dismotilidade esofágica pode ser importante para selecionar o procedimento antirrefluxo adequado. As crianças com motilidade esofágica inadequada estão propensas a desenvolver disfagia refratária após fundoplicatura completa. A avaliação endoscópica da mucosa esofágica fornece avaliação macroscópica e microscópica de lesão de mucosa após RGE. Pacientes que se apresentam com hematêmese ou disfagia podem ter esofagite subjacente significativa. Uma esofagoscopia pode determinar o espectro da esofagite desde inflamação até ulceração e estenose, e também é útil na identificação do esôfago de Barrett (epitélio colunar no esôfago inferior) através de biópsia da mucosa.

Tratamento

O tratamento conservador de RGE significativo inclui o espessamento da fórmula com cereais, redução do volume de alimentação e manobras posturais. Além disso, a supressão farmacológica da secreção ácida gástrica pode ser útil. Indicações para intervenção cirúrgica incluem RGE aguda que não responde ao tratamento médico agressivo. A cirurgia é geralmente indicada para pacientes com episódios de quase óbito que ameaçam a vida, déficit de crescimento ou estenose esofágica. Outras indicações relativas incluem crianças que requerem reconstrução cirúrgica complexa das vias aéreas, crianças com sequelas neurológicas requerendo acesso permanente para alimentação e histórico de pneumonias recorrentes ou asma persistente. Em geral, o procedimento cirúrgico padrão-ouro para crianças com RGE continua sendo a fundoplicatura de Nissen (envolvimento esofágico completo). É o método mais eficiente para controlar os sintomas de RGE; entretanto, o efeito colateral indesejável de distensão gasosa do estômago (*gas bloat syndrome*) ou disfagia é mais provável após fundoplicatura completa do que após uma parcial. Plicatura parcial (p. ex., Toupet, 270 graus; Thal, 180 graus) tem sido relatada como produzindo menos complicações, mas é menos eficiente em controlar os sintomas de refluxo quando comparada à plicatura completa. Independentemente de qual tipo de fundoplicatura é realizado, uma abordagem laparoscópica se tornou a técnica-padrão.

Estenose Hipertrófica do Piloro

A estenose hipertrófica do piloro (EHP) é uma doença de recém-nascidos, com incidência de um em 300-900 nascidos vivos. É um dos distúrbios cirúrgicos do trato gastrointestinal mais comuns no início da infância. É mais comum entre as idades de 2-8 semanas. Meninos são afetados quatro vezes mais do que meninas, com bebês masculinos primogênitos em maior risco. A hipertrofia do músculo circular do piloro resulta na constrição e obstrução da saída gástrica, levando a vômitos em jato sem bile, perda de ácido clorídrico determinando alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica e desidratação. Embora a causa exata de EHP permaneça desconhecida, a falta de óxido nítrico sintase no tecido pilórico tem sido implicada.

Apresentação Clínica

Bebês com EHP geralmente apresentam piora progressiva de êmese sem bile. Com o tempo, os vômitos se tornam mais frequentes, forçados e em jato. Ocasionalmente, peristalse gástrica pode ser observada como uma onda de contrações desde o quadrante superior esquerdo até o epigástrio. Logo após os vômitos, os bebês geralmente pedem alimentação adicional. Uma radiografia abdominal simples exibe bolha de gás abdominal superior, correspondente ao estômago. A palpação de um tumor pilórico em formato de azeitona (oliva pilórica) no epigástrio ou quadrante superior direito por examinador experiente é patognomônica de diagnóstico de EHP. Se uma oliva pilórica for palpável, nenhum teste diagnóstico adicional será necessário. Quando a oliva pilórica não é palpável, o diagnóstico de EHP pode ser feito por ultrassom. Um espessamento persistente do músculo pilórico de mais de 3-4 mm de espessura ou comprimento pilórico de mais de 15-18 mm, na presença de obstrução de saída gástrica funcional, é geralmente considerado diagnóstico. Em presença de histórico clínico equívoco, um estudo contrastado do trato GI é útil para avaliar outras causas de vômitos.

Tratamento: Conduta Cirúrgica

O tratamento da EHP é uma piloromiotomia, que consiste na incisão através da musculatura pilórica espessada, preservando a mucosa subjacente. Isso pode ser feito através de incisão periumbilical ou no quadrante superior direito. Recentemente, a piloromiotomia laparoscópica (Fig. 67-8) tem ganhado popularidade devido a melhor estética, com resultados semelhantes àqueles da técnica aberta.[12] Antes da cirurgia, é importante que o bebê seja adequadamente reidratado com fluidos IV até estabelecer diurese adequada e corrigir distúrbios eletrolíticos, como a alcalose metabólica. Como o bebê vai compensar uma alcalose metabólica subjacente com acidose respiratória, pode ocorrer apneia pós-operatória. Por isso, o nível de HCO_3^- sérico precisa ser normalizado antes da cirurgia. Após a cirurgia, os bebês geralmente podem retomar a alimentação enteral. Vômitos após a cirurgia ocorrem com frequência, mas são geralmente autolimitados. Complicações potenciais incluem miotomia incompleta, perfuração da mucosa duodenal e infecção da ferida operatória.

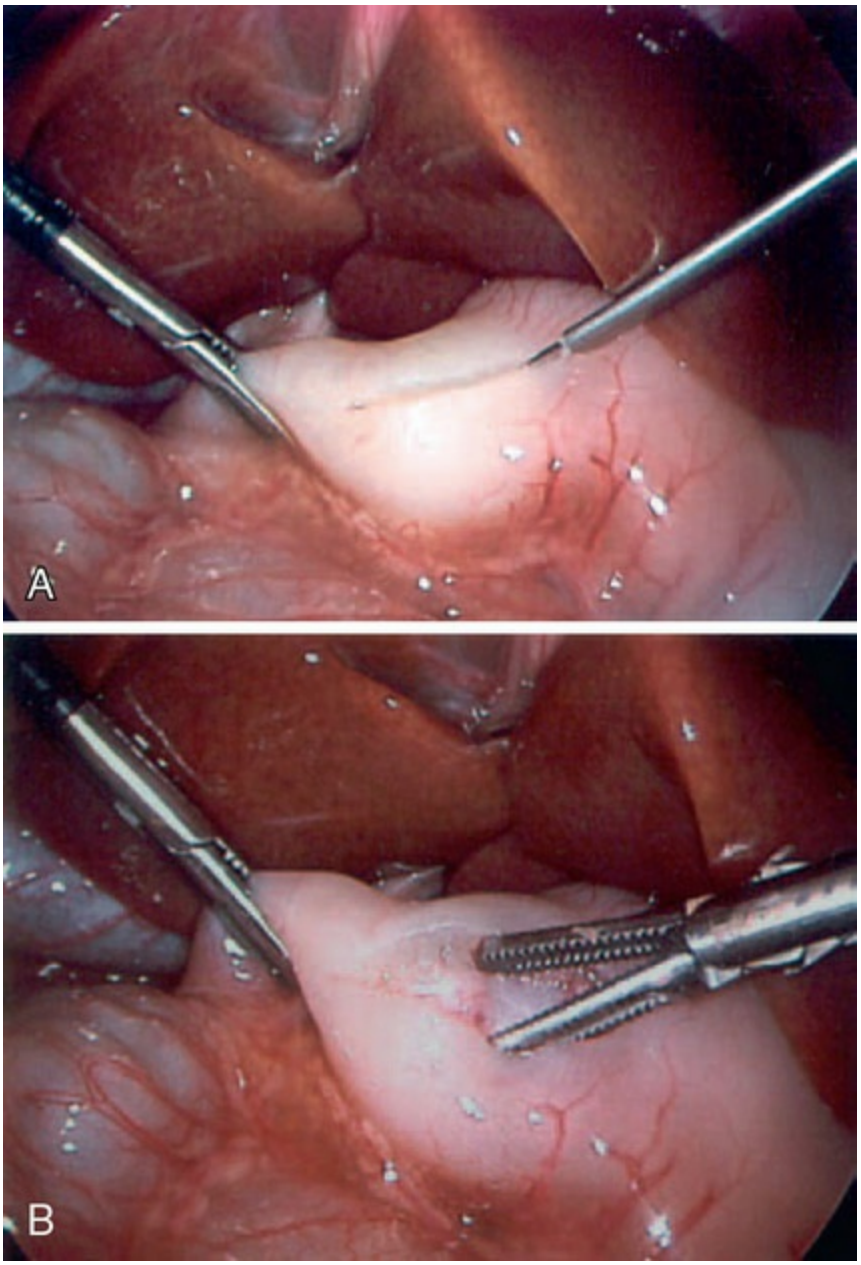


FIGURA 67-8 **A,** Piloromiotomia laparoscópica é iniciada usando uma lâmina retrátil. **B,** Um retrator com sulcos na superfície exterior é utilizado para completar a piloromiotomia. Um abaulamento da mucosa intacta junto com o movimento independente da parede muscular é confirmado. (De St. Peter SD, Ostlie DJ: Laparoscopic and open pyloromyotomy. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 253–265.)

Atresia Duodenal

Acredita-se que a atresia duodenal ocorra como resultado de uma falha no processo de vacuolização do duodeno a partir do estádio embrionário de cordão sólido. As variantes anatômicas possíveis incluem estenose duodenal, atresia por membrana mucosa com a parede muscular intacta (que pode dar origem à chamada *deformidade em biruta de aeroporto — windsock deformity*), duas extremidades separadas por um cordão fibroso ou uma separação completa entre as extremidades atrésicas, com uma lacuna no duodeno. É associada a várias condições, incluindo prematuridade, síndrome de Down, polidrâmnio materno, má rotação, pâncreas anular e atresia biliar (AB). Outras anomalias, como anomalias cardíacas,

renais, esofágicas e anorretais, também são comuns. Na maioria dos casos, a obstrução do duodeno é distal à ampola de Vater (85%), portanto os bebês apresentam vômitos biliosos. Em pacientes com atresia por membrana mucosa, sintomas de vômitos pós-prandiais podem ocorrer em etapas mais tardias da vida.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Bebês com obstrução duodenal são detectados inicialmente, em geral, durante avaliação pré-natal por ultrassom. Imediatamente após o nascimento, uma radiografia abdominal simples mostra o típico sinal da dupla bolha, quando feito antes da descompressão do ar gástrico deglutido e armazenado no estômago através de um tubo orogástrico (Fig. 67-9*A*). Se ar estiver presente no trato GI distal, um estudo contrastado do trato GI superior deve ser obtido rapidamente, não somente para confirmar o diagnóstico de estenose duodenal ou atresia, mas também para excluir vólvulo do intestino médio, que constitui emergência cirúrgica.

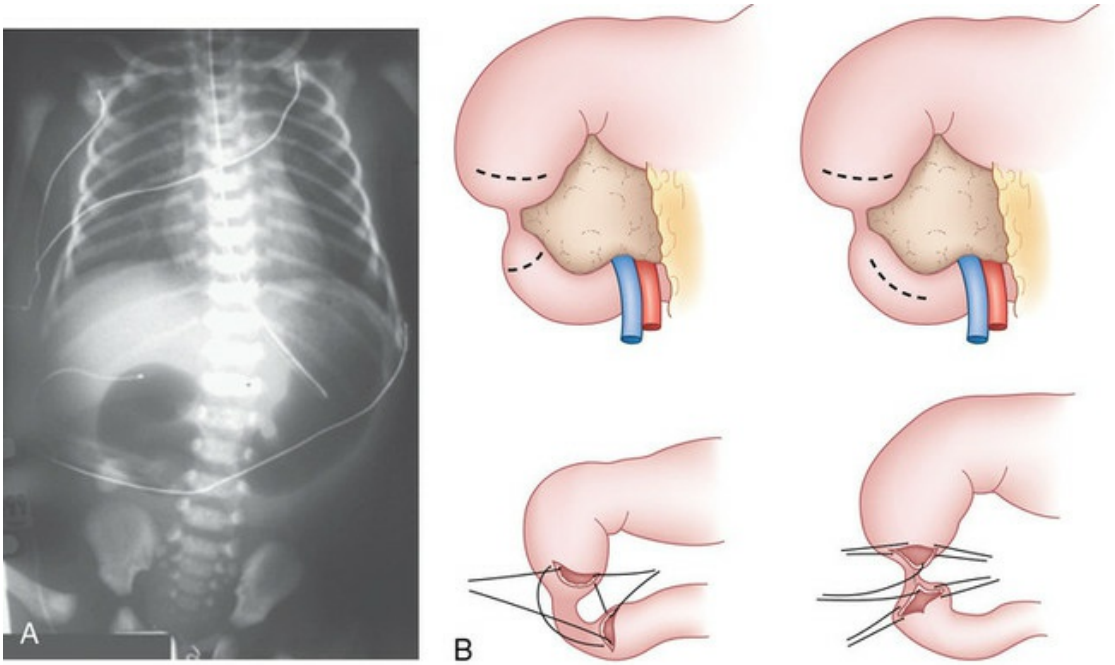


FIGURA 67-9 **A,** Radiografia simples de abdome mostra aparência de dupla bolha da atresia duodenal. **B,** Duodenostomia transversal proximal a distal longitudinal laterolateral (em forma de diamante) é feita para tratar a obstrução duodenal congênita. (De Duodenal obstruction. In O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkaksrud EW, et al [eds]: Principles of pediatric surgery, ed 2, St. Louis, 2003, Mosby, p 474.)

Tratamento: Conduta Cirúrgica

O tratamento é feito pelo *bypass* da obstrução duodenal através de duodenoduodenostomia laterolateral ou suturando o duodeno proximal incisado transversalmente ao duodeno distal incisado de forma longitudinal (anastomose em forma de diamante — *diamond-shaped*; Fig. 67-9*B*). No momento da anastomose, uma atresia intestinal distal concomitante deve ser descartada pela injeção de soro fisiológico no segmento distal da atresia usando cateter flexível. Quando o duodeno proximal estiver marcadamente dilatado, uma duodenoplastia redutora feita com grampos ou suturas deve ser considerada para reduzir o calibre (*tapering*), o que pode melhorar o esvaziamento gástrico pós-cirúrgico. Em pacientes com membrana duodenal, uma exérese transduodenal da membrana é preconizada com cuidado para não lesar a ampola duodenal durante a excisão da membrana.

Atresia Jejunoileal

A atresia jejunoileal é a atresia GI mais comum; ocorre em aproximadamente um em 2.000 nascidos vivos. Acredita-se que ocorra como resultado de oclusão vascular mesentérica intrauterina. As atresias ocorrem com frequência um pouco maior no jejuno do que no íleo. Atresias jejunoileais são classificadas como: tipo I, por membrana ou diafragma mucoso (Fig. 67-10*A*); tipo II, com cordão atrésico entre duas extremidades cegas do intestino, com mesentério intacto; tipo IIIa, separação completa das extremidades cegas do intestino com uma lacuna mesentérica em formato de V; tipo IIIb, deformidade em formato de casca de maçã (ou árvore de natal; *apple peel ou Christmas tree atresia*) com grande lacuna mesentérica (Fig. 67-10*B*), na qual o intestino distal recebe irrigação retrógrada a partir da artéria ileocólica ou cólica direita. Esse suprimento de sangue tênue causa implicações para a anastomose, e tal tipo de atresia está relacionado com necrose intestinal isquêmica por um vólvulo antenatal. Assim, muitos dos bebês com esse tipo de atresia nascem com comprimento intestinal reduzido. Finalmente, no tipo IV, o paciente apresenta múltiplas atresias, com aspecto em cadeia de salsichas.

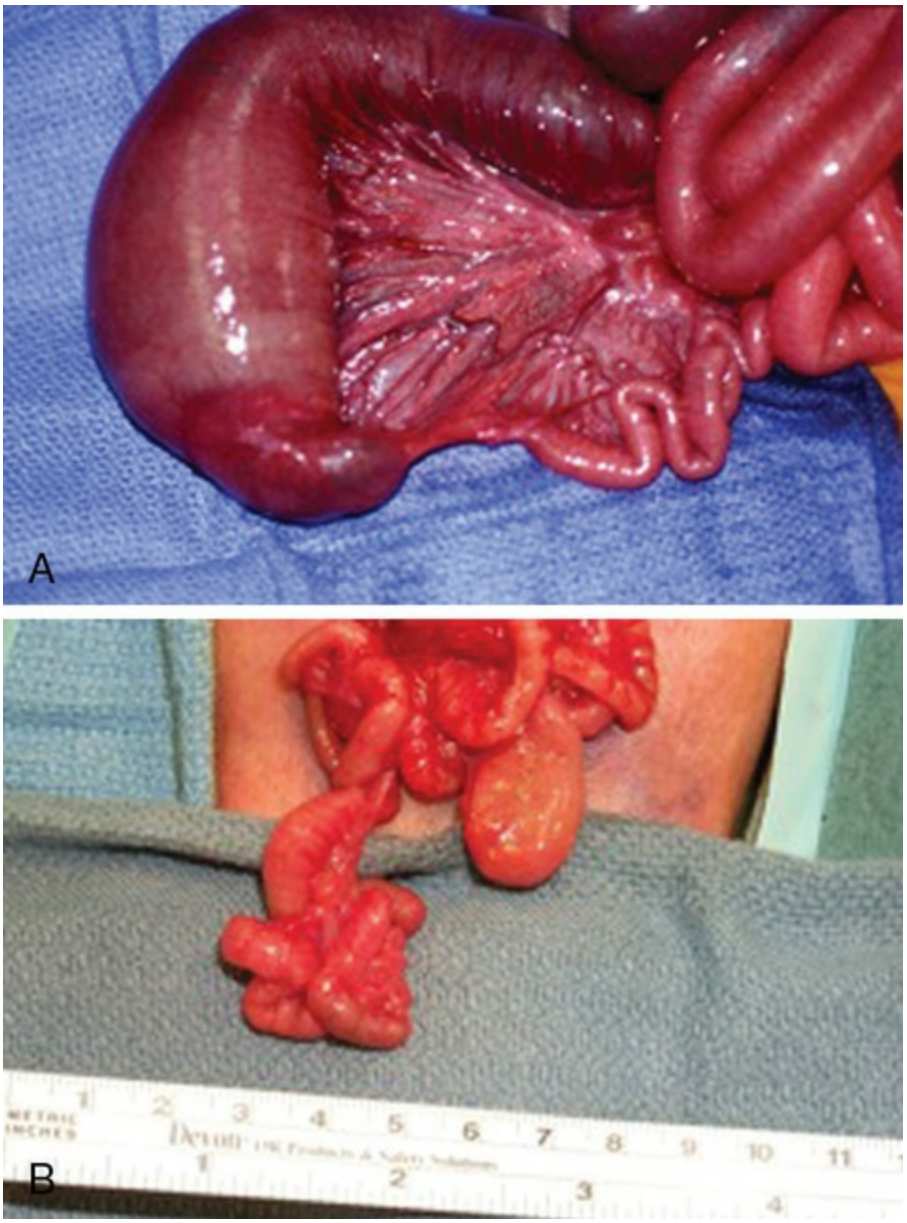


FIGURA 67-10 Atresia jejunoileal. **A,** Jejuno maciçamente dilatado com o segmento distal estreito. **B,** Atresia do tipo casca de maçã com grande lacuna mesentérica.

Apresentação Clínica

Os bebês se apresentam com vômitos biliosos, distensão abdominal e não eliminam mecônio. Tipicamente, a apresentação clínica depende do nível de obstrução. Na atresia proximal, a distensão abdominal é menor, mas vômitos biliosos estão presentes de forma significativa. Radiografias abdominais simples mostram níveis hidroaéreos. Nas atresias distais, a distensão abdominal está presente com mais frequência. Um enema baritado demonstra microcólon de desuso e também pode ser útil para excluir atresias múltiplas, que podem estar presentes em 10%-15% dos casos. A atresia jejunoileal geralmente não é associada a outras anomalias, exceto fibrose cística (FC), em aproximadamente 10% dos pacientes.

Tratamento: Conduta Cirúrgica

Os bebês são tratados de maneira semelhante à usada em outras condições de obstrução intestinal neonatal. Um tubo orogástrico é colocado, e ressuscitação hidroeletrolítica IV adequada é instituída. Na cirurgia, o principal objetivo é restabelecer a continuidade intestinal preservando a maior quantidade possível de extensão. Nas atresias múltiplas, anastomoses múltiplas sobre um molde (*stent*) endoluminal podem ser necessárias. Se o intestino proximal estiver significativamente dilatado, dismotilidade prolongada pode persistir e uma enteroplastia redutora do intestino dilatado deve ser considerada (*tapering*). Em casos de comprimento intestinal adequado, a ressecção do segmento de intestino dilatado pode resultar em recuperação mais rápida. A sobrevida geral para bebês com atresia jejunoileal é de mais de 90%.

Má Rotação Intestinal e Vólvulo de Intestino Médio

A incidência real de anomalias rotacionais do intestino médio é difícil de determinar, mas está estimada em um em 6.000 nascidos vivos. O intestino médio normalmente se hernia para fora da cavidade celômica através do anel umbilical, aproximadamente na quarta semana de desenvolvimento fetal. Na décima semana de gestação, o intestino começa a migrar de volta à cavidade abdominal, fazendo uma rotação anti-horária de 270° ao redor do eixo da artéria mesentérica superior (AMS). O segmento duodenojejunal retorna primeiro e roda por baixo e à direita da AMS para se fixar no quadrante superior esquerdo através do ligamento de Treitz. O segmento cecocólico também roda em sentido anti-horário ao redor da AMS para atingir sua posição final no quadrante inferior direito. Na 12.ª semana, esse processo de rotação intestinal está completo, e o cólon se fixa ao retroperitônio. Uma interrupção ou reversão de qualquer desses movimentos coordenados é a explicação embriológica para a variedade de anomalias observadas.

Rotação Intestinal Anormal

A rotação incompleta do intestino médio é a anomalia mais comum e ocorre quando nem o componente duodenojejunal nem o cecocólico fazem rotação correta. Consequentemente, as junções duodenojejunal e ileocecal ficam próximas, e o intestino médio é suspenso em um mesentério estreito para a AMS, que pode então girar em sentido horário, resultando no vólvulo de intestino médio. A ausência de rotação do componente duodenojejunal seguida da rotação normal e fixação do componente cecocólico resulta em obstrução duodenal por bandas mesentéricas anormais (bandas de Ladd) que se estendem a partir do cólon na direção anterior do duodeno. Nessa anomalia, embora os sintomas obstrutivos possam ser graves, o risco de vólvulo de intestino médio é baixo, pois há uma base mesentérica relativamente ampla entre a junção duodenojejunal e o ceco. A rotação normal do componente duodenojejunal com a ausência de rotação do segmento cecocólico tem o mesmo risco de vólvulo de intestino médio que a ausência de rotação completa. Nesse caso, o risco de vólvulo é maior devido à base mesentérica estreita.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica varia, dependendo do mecanismo específico de obstrução e se ele envolve o intestino com comprometimento vascular. Os principais sintomas estão relacionados com a presença de vólvulo de intestino médio, obstrução duodenal, dor abdominal intermitente ou crônica, ou com um achado incidental em paciente assintomático. A maioria dos pacientes desenvolve sintomas durante o primeiro mês de vida. Vólvulo de intestino médio é uma emergência cirúrgica real por causa da evolução de alça intestinal para isquemia. O início agudo de vômitos biliosos em recém-nascido, especialmente se sonolento ou letárgico, é um sinal de preocupação. O vólvulo de intestino médio também pode ser incompleto ou intermitente. Os pacientes podem ter dor abdominal crônica, episódios intermitentes de êmese (que pode não ser biliosa), saciedade precoce, perda de peso, déficit de crescimento e

desenvolvimento e/ou má absorção e diarreia. Em vólvulo parcial, a resultante obstrução linfática e venosa mesentérica pode prejudicar a absorção de nutrientes e produzir perdas de proteína para a lúmen intestinal, além de isquemia mucosa e melena, como resultado de insuficiência arterial.

Diagnóstico

Radiografias abdominais podem demonstrar obstrução intestinal alta ou abdome sem gás; entretanto, esses achados não são específicos. Estudo contrastado do trato GI superior continua sendo o método diagnóstico preferido: demonstra a posição anormal do ligamento de Treitz juntamente com a aparência de "bico de pássaro" na terceira porção do duodeno, indicando a obstrução. O ultrassom tem sido ferramenta útil no diagnóstico de má rotação intestinal com vólvulo de intestino médio. Nesse exame, a relação normal dos vasos mesentéricos superiores (a veia está à direita da artéria) é revertida ou alterada.[13] Em criança agudamente doente com vólvulo de intestino médio e obstrução, a correção cirúrgica imediata está indicada e não há muito tempo disponível para ressuscitação hidroeletrolítica, cateterização venosa, determinação do tipo sanguíneo e prova cruzada ou administração de antibióticos de amplo espectro. O tempo é crítico com relação à possibilidade de salvação do intestino isquêmico.

Tratamento: Conduta Cirúrgica

Vólvulo de intestino médio é uma emergência cirúrgica. Uma vez feito o diagnóstico, a criança deve ser prontamente explorada. O procedimento de Ladd é a operação de eleição para a maioria das anomalias rotacionais do intestino (Fig. 67-11). Ao entrar na cavidade peritoneal, ascite (líquido quiloso por obstrução linfática) é frequentemente encontrada. O vólvulo deve ser desfeito no sentido anti-horário. Após a distorção, o intestino pode estar congesto e edematoso, e algumas áreas podem parecer necróticas. A colocação de compressas aquecidas e observação por certo tempo podem melhorar a aparência do intestino quando a integridade vascular tiver sido comprometida. Segmentos necróticos são ressecados. Entretanto, segmentos marginalmente isquêmicos podem ser preservados para que uma relaparotomia (*second look*) seja realizada após 24-36 horas. As bandas de Ladd são divididas conforme se estendem desde o cólon ascendente sobre o duodeno até o aspecto posterior do quadrante superior direito. Ao dividir as bridas mediais, o ceco é mobilizado e a base mesentérica é expandida para prevenir vólvulo recorrente. Não há benefício demonstrado de fixar o ceco ou o duodeno à parede abdominal. Uma obstrução duodenal intraluminal pode coexistir e, portanto, um cateter pode ser passado através da boca e conduzido além do piloro até o duodeno distal, para excluir qualquer anomalia associada. Uma apendicectomia incidental é realizada, pois ao final o ceco estará sobre o lado esquerdo do abdome após esse procedimento. O intestino é reposto na cavidade abdominal, com o intestino delgado totalmente para o lado direito, enquanto o cólon é posicionado à esquerda.

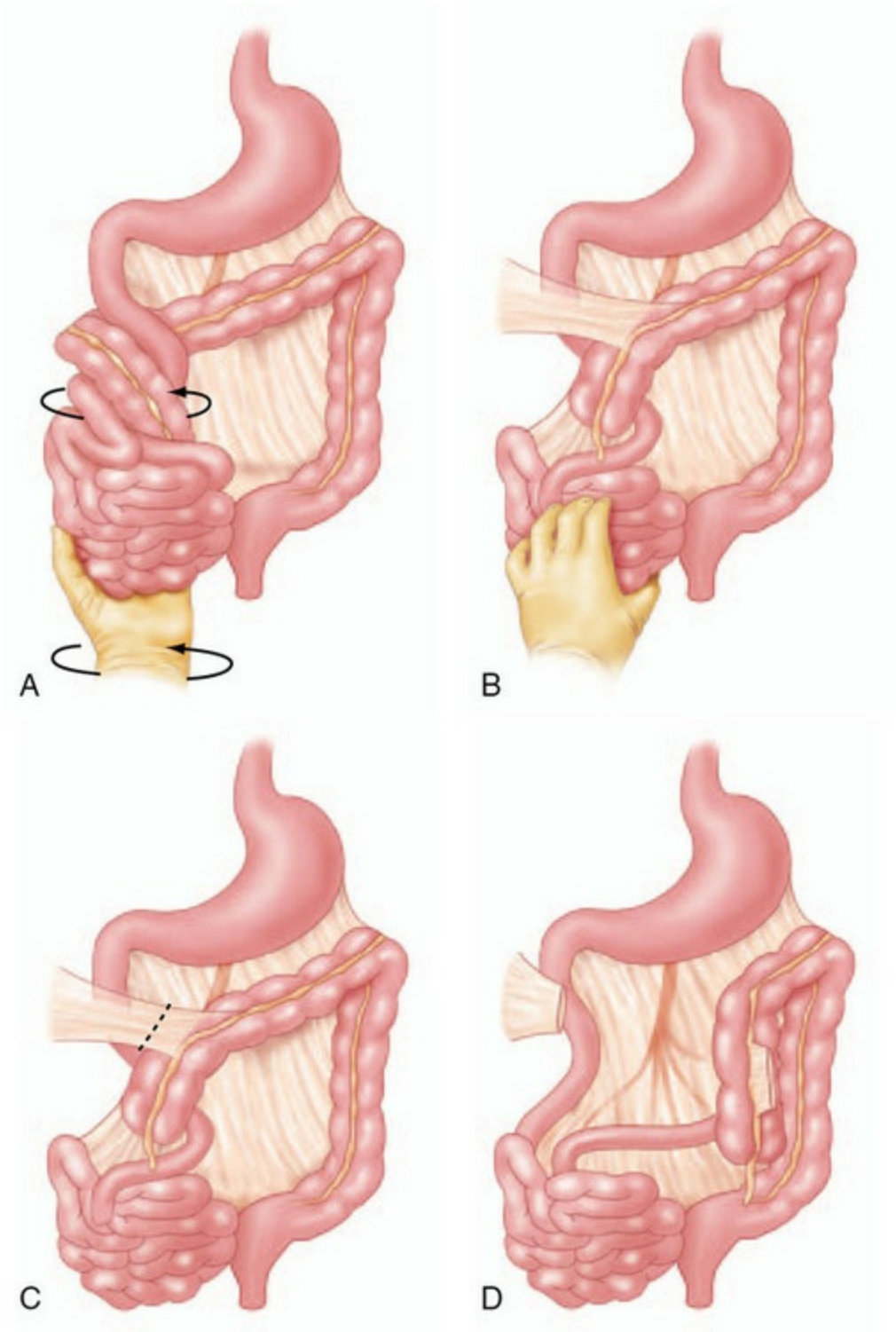


FIGURA 67-11 Procedimento de Ladd. **A,** O intestino é eviscerado. **B,** O intestino é girado de forma anti-horária. **C,** O anexo peritoneal entre o ceco e retroperitônio (banda de Ladd) é dividido. **D,** A base do mesentério é alargada e uma apendicectomia é realizada. (De Warner BW: Imperforate anus. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 138–142.)

Resultados

Vólvulo recorrente é relativamente infrequente, mas tem sido relatado em até 10% das crianças submetidas ao procedimento de Ladd. A causa mais comum de obstrução pós-operatória é a aderência intestinal por bridas. Íleo prolongado é comum, especialmente se o vólvulo progrediu para necrose, exigindo ressecção extensa. Vólvulo de intestino médio é responsável por aproximadamente 18% dos casos de síndrome de intestino curto em população pediátrica. O reconhecimento e o tratamento urgente são os fatores mais importantes para prevenir essa complicação.

Enterocolite Necrosante

ECN é a emergência GI mais comum no período neonatal. Embora vários fatores contribuintes, como isquemia, bactérias, citocinas e alimentação enteral, tenham sido identificados, a prematuridade é o fator de risco mais importante. Avanços médicos recentes no tratamento de bebês prematuros levaram à melhora da sobrevida geral, resultando em maior número de bebês prematuros em risco de desenvolverem ECN. Apesar do grande impacto da ECN na morbidade e mortalidade neonatal, o progresso em compreender essa condição é prejudicado pelo fato de não existir um modelo de estudo animal confiável para ECN.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

A apresentação clínica de ECN pode ser variável e imprevisível. Distensão abdominal aguda, sensibilidade e intolerância à alimentação, com sangue macroscopicamente visível ou oculto nas fezes, são características marcantes da ECN. Outros sinais clínicos não específicos incluem irritabilidade, instabilidade de temperatura e episódios de apneia ou bradicardia. A ECN ocorre tipicamente nos primeiros dias de vida, após a iniciação de alimentação enteral. Em aproximadamente 80% dos casos, entretanto, ocorre durante o primeiro mês de vida. Conforme a ECN progride, sepse sistêmica se desenvolve, juntamente com deterioração hemodinâmica e coagulopatia. A característica radiográfica patognomônica da ECN é a pneumatose intestinal (Fig. 67-12*A*), causada por bolhas de gás hidrogênio gerado pela fermentação bacteriana de substratos luminais. Outros achados radiográficos podem incluir gás venoso portal, ascite, alças fixas do intestino delgado e ar livre (Fig. 67-12*B*). O íleo distal e o cólon ascendente são as áreas geralmente afetadas, embora todo o trato GI (ECN total) também possa estar envolvido.

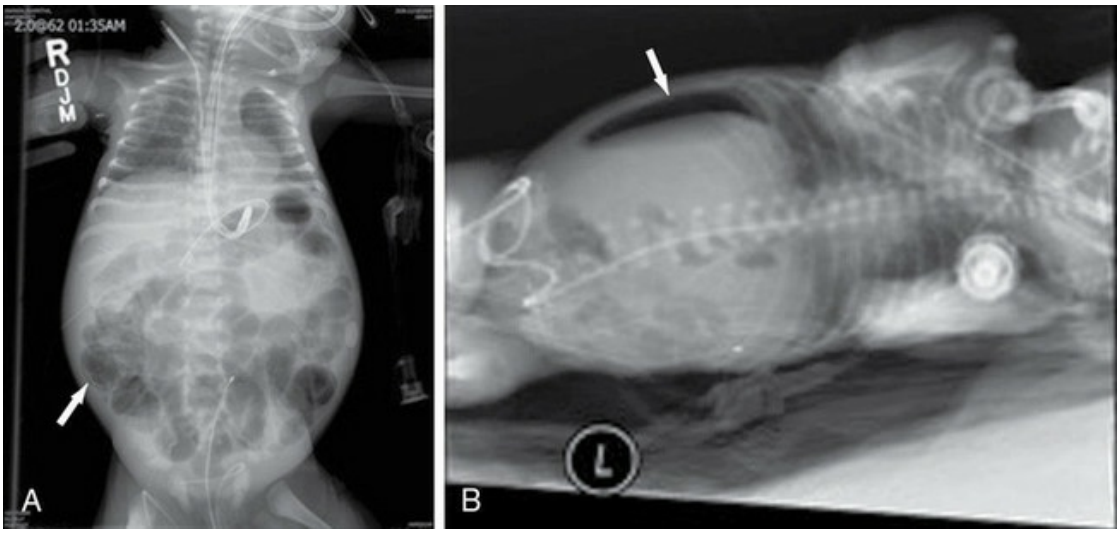


FIGURA 67-12 **A,** Pneumatose intestinal (*seta*), sinal radiográfico patognomônico para ECN. **B,** Pneumoperitônio (*seta*) na radiografia em decúbito lateral.

Tratamento

Tratamento Médico

O tratamento médico inicial consiste em descompressão com sonda orogástrica, ressuscitação hidroeletrolítica, transfusão de sangue e plaquetas, e administração de antibióticos de amplo espectro. Em geral, a ECN pode ser tratada clinicamente com sucesso em aproximadamente 50% dos casos com 7-10 dias de antibióticos. Exames abdominais em série são realizados para monitorar cuidadosamente sinais sutis que possam indicar a necessidade de cirurgia. A indicação absoluta para tratamento cirúrgico de ECN é a perfuração intestinal, revelada pela presença de ar livre em radiografias abdominais simples. Outras indicações relativas para cirurgia incluem deterioração clínica geral, celulite da parede abdominal, piora da acidose, diminuição na contagem de glóbulos brancos ou plaquetas, massa abdominal palpável e alça intestinal fixa persistente radiologicamente.

Tratamento Cirúrgico

Os princípios gerais para tratamento cirúrgico de ECN incluem a ressecção de todos os segmentos não viáveis do intestino com a criação de um estoma. Todos os esforços precisam ser feitos para preservar o máximo do comprimento intestinal possível. Assim, pode ser necessário ressecar vários segmentos necróticos intervenientes de intestino, preservando todo o intestino viável. Em casos em que o intestino está isquêmico mas não francamente necrótico, uma segunda operação pode ser realizada após 24 horas para verificação da viabilidade intestinal. A ressecção do intestino com reanastomose primária pode ser considerada rara no bebê estável com envolvimento focal de ECN e contaminação peritoneal mínima. Entretanto, o risco de fístula e a formação de estenose têm diminuído o entusiasmo por essa abordagem.

Outra abordagem cirúrgica para o tratamento de bebês com ECN perfurada é a colocação de drenos peritoneais à beira do leito. A drenagem do fluido peritoneal contaminado pode ajudar a ventilação e impedir o progresso da sepse em seletos bebês prematuros criticamente doentes. De maneira surpreendente, a drenagem do peritônio pode ser a única intervenção necessária em alguns pacientes. Entretanto, em um estudo multicêntrico de coorte, encontrou-se que a drenagem percutânea foi comumente utilizada, mas mostrou resultados ruins em crianças de extremo baixo peso (<1.000 g).[14] Evidências para suportar a drenagem como um modo aceitável de tratamento para ECN foram estabelecidas em um estudo clínico prospectivo randômico e multicêntrico.[15] Nesse estudo, a sobrevida, a necessidade de nutrição parenteral e a duração da internação foram semelhantes em bebês com ECN pesando menos de 1.500 g tratados por dreno peritoneal ou laparotomia.

Resultados

A taxa geral de mortalidade para ECN tratada cirurgicamente varia de 10%-50%. A ECN é atualmente a causa mais comum de síndrome do intestino curto em crianças. Estenoses intestinais podem se desenvolver após tratamento clínico ou cirúrgico de ECN em aproximadamente 10% das crianças. O local mais comum de envolvimento é a incisura esplênica do cólon. Devido a esse risco de estenose pós-ECN, um estudo contrastado radiográfico do intestino distal é conduzido rotineiramente antes da reversão eletiva do estoma. O atraso do desenvolvimento neurológico também é um frequente problema de longo prazo nessas crianças.

Síndrome do Intestino Curto

A síndrome do intestino curto (SIC) é uma condição clínica na qual há uma extensão inadequada de intestino funcional para manter nutrição enteral normal, geralmente como resultado de grandes ressecções do intestino delgado. Condições comuns que podem resultar em SIC são atresia intestinal, vólvulo do intestino médio, ECN e gastrosquise. Em pacientes com SIC, a função intestinal depende de uma série de fatores, como comprimento total do intestino, presença de válvula ileocecal e segmentos residuais do intestino. O jejuno é o local de absorção da maioria dos macronutrientes e minerais. Hormônios GI críticos para a função do intestino, como a colecistoquinina e a secretina, são produzidos no jejuno. O íleo é essencial para a absorção de carboidratos, proteínas, fluidos e eletrólitos. Ácidos biliares, vitamina B_{12} e vitaminas solúveis em gordura (A, D, E, K) são primariamente absorvidas no íleo. Presença ou ausência da válvula ileocecal é particularmente crítica na SIC, na qual o tempo de trânsito intestinal pode ser significativamente alterado. O cólon é especialmente importante em pacientes com SIC, para absorver água e eletrólitos. Após ressecção maciça do intestino delgado, um processo fisiológico conhecido como *adaptação intestinal* ocorre para compensar a perda do comprimento intestinal. Muitos fatores estão envolvidos nesse processo adaptativo para melhorar a função de absorção do intestino residual. O tratamento medicinal de pacientes com SIC inclui o uso de dieta elementar, glutamina, vários fatores de

crescimento e fornecimento cuidadoso de NPT.[16] Muitas técnicas cirúrgicas (excluindo o transplante de intestino delgado), voltadas para a diminuição do tempo de trânsito intestinal e/ou aumento da área da superfície mucosa para melhorar a absorção, têm sido descritas.[17] Incluem o uso de segmentos intestinais reversos, alças recirculantes, válvula intestinal artificial, interposição do cólon e marca-passos intestinais. Os dois procedimentos geralmente usados são o procedimento de Bianchi e a enteroplastia transversa serial.

Tratamento: Conduta Cirúrgica

Procedimento de Bianchi

Bianchi, originalmente, descreveu um procedimento de alongamento intestinal em que o leito vascular mesentérico é separado em dois sistemas e o intestino delgado dilatado é dividido em dois segmentos paralelos, cada um com o seu próprio fornecimento de sangue. As extremidades são aproximadas (Fig. 67-13*A*). Isso resulta em diâmetro 50% menor do intestino delgado e aumento do comprimento em 200%. O procedimento de Bianchi provou ser uma opção cirúrgica eficiente para tratar pacientes com SIC.[18]

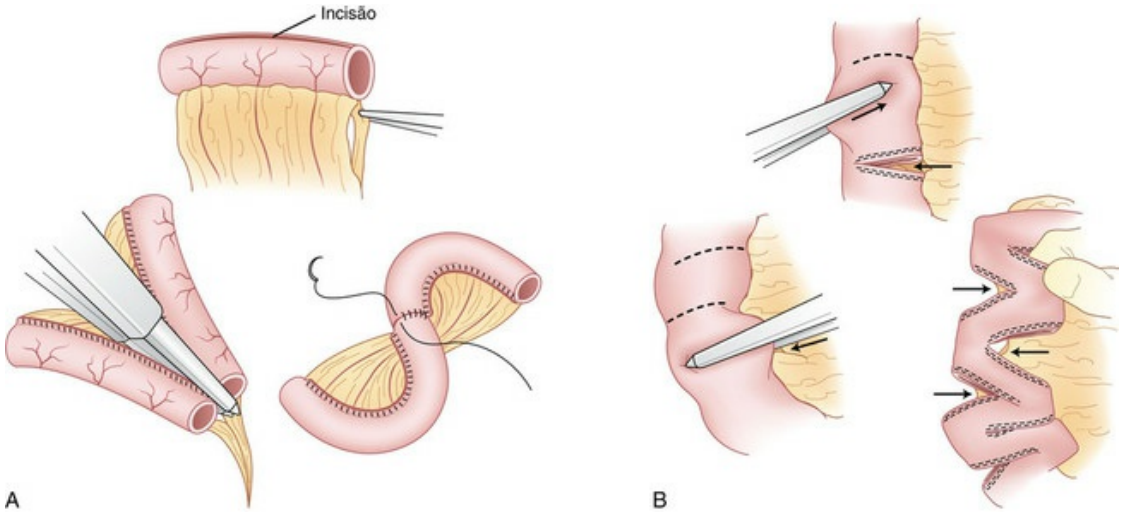


FIGURA 67-13 Procedimentos de alongamento intestinal. **A,** A técnica de Bianchi separa dois planos mesentéricos. Um segmento dilatado do intestino é grampeado longitudinalmente para criar dois segmentos mais estreitos para anastomose sequencial. **B,** A STEP (enteroplastia transversa serial) envolve grampear o intestino dilatado em forma de V em lados alternados, diminuindo a largura e aumentando o comprimento. (**A,** adaptada de Abu-Elmagd KM, Bond G, Costa G, et al: Gut rehabilitation and intestinal transplantation. Therapy 2:853–864, 2005; **B,** de Kim HB, Fauza D, Garza J, et al: Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel-lengthening procedure. J Pediatr Surg 38:425–429, 2003.)

Enteroplastia Transversal em Série

Desde sua primeira descrição, em 2003, o procedimento STEP (***s**erial **t**ransverse **e**nterop**l**asty*) obteve interesse significativo da comunidade cirúrgica pediátrica. Em contraste com o procedimento de Bianchi, o intestino delgado dilatado é grampeado em série de forma transversal para criar lúmen mais estreito e comprimento intestinal maior (Fig. 67-13*B*). Em um relato da experiência inicial em 16 pacientes, o procedimento STEP melhorou a tolerância à alimentação enteral, resultando em significativo crescimento e não foi associado a aumento da mortalidade.[19]

Íleo Meconial

O íleo meconial é a forma única de obstrução neonatal que ocorre em bebês com FC. A FC resulta de uma mutação no gene regulador da transmembrana de FC (*CFTR*) e é recessiva autossômica. Estima-se que 3,3% da população caucasiana nos Estados Unidos seja de portadores assintomáticos do gene mutado para FC. O transporte de cloreto anormal em pacientes com FC resulta em secreções viscosas tenazes, com concentração de proteína de quase 80%-90%. Afeta uma grande variedade de órgãos, incluindo intestino, pâncreas, pulmões, glândulas salivares, órgãos reprodutores e trato biliar. O íleo meconial é classificado como simples ou complicado.

Apresentação Clínica

O íleo meconial em recém-nascidos representa a manifestação clínica mais precoce de FC; afeta aproximadamente 10%-15% dos pacientes que tenham herdado a doença. A incidência de FC varia de um em 1.000-2.000 nascidos vivos. Os bebês se apresentam com três sinais cardinais nas primeiras 24-48 horas de vida: (1) distensão abdominal generalizada; (2) vômitos biliosos; e (3) ausência de eliminação de mecônio. Polidrâmnio materno ocorre em aproximadamente 20% dos casos. No íleo meconial simples, o íleo terminal é dilatado e preenchido com mecônio espesso, semelhante a alcatrão. Pequenas pelotas de mecônio são encontradas no íleo mais distal, levando a cólon relativamente pequeno. Em pacientes com íleo meconial simples, achados importantes na radiografia abdominal simples incluem alças dilatadas cheias de gás no intestino delgado, ausência de níveis hidroaéreos e massa de mecônio misturado com gás no lado direito do abdome com aparência de vidro triturado ou bolhas de sabão.

Íleo Meconial Simples

Radiografias abdominais simples mostram alças de intestino dilatadas com ausência relativa de níveis hidroaéreos devido ao mecônio viscoso espesso. A aparência de vidro triturado é percebida no quadrante inferior direito correspondente às alças de intestino preenchidas com mecônio espesso misturado com ar. O estudo diagnóstico inicial de eleição é um enema de contraste usando solução de contraste hidrossolúvel iônica. No íleo meconial simples, um enema contrastado com gastrografina pode demonstrar cólon pequeno de desuso e pelotas de mecônio não espessado no íleo terminal (Fig. 67-14*A*). A gastrografina é uma solução hipertônica que pode ajudar na evacuação do mecônio. Entretanto, é importante que os bebês estejam bem hidratados e que eletrólitos e sinais vitais sejam cuidadosamente monitorados após o estudo com gastrografina. Enemas constrastados têm sucesso no alívio da obstrução em até 75% dos casos, com taxa de perfuração de intestino de menos de 3%. O teste de suor por iontoforese com pilocarpina que revele concentração de cloreto de mais de 60 mEq/L é o método mais confiável e definitivo para confirmar o diagnóstico de FC. Um teste mais imediato inclui a detecção da mutação no gene *CFTR*.

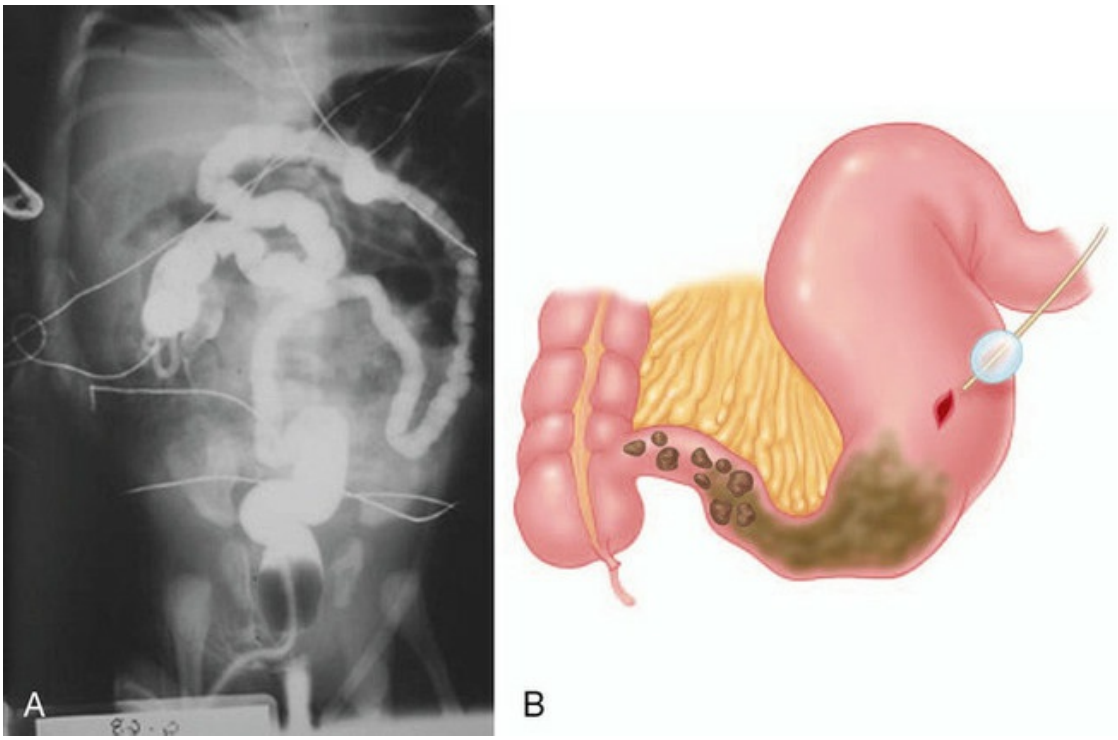


FIGURA 67-14 Tratamento cirúrgico do íleo meconial simples. **A,** Um enema contrastado mostra microcólon e o aspecto de bolha de sabão no quadrante inferior direito. **B,** A remoção de mecônio pode ser facilitada com a utilização de um cateter flexível, juntamente com uma solução de 2%-4% de N-acetilcisteína. (De Brandt, ML: Meconium disease. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 44–53.)

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico do íleo meconial simples é necessário quando a obstrução não pode ser aliviada com enema contrastado com gastrografina, juntamente com 5 mL de solução de N-acetilcisteína (Mucomyst®) a 10% administrada a cada seis horas através de sonda orogástrica. Historicamente, o íleo terminal dilatado era ressecado, e vários tipos de estomas foram criados, permitindo a descompressão e a recuperação intestinal. Mais recentemente, enterotomia, irrigação com soro fisiológico aquecido ou N-acetilcisteína a 4% e evacuação simples do mecônio luminal sem estoma têm sido sugeridas (Fig. 67-14*B*). A N-acetilcisteína serve para quebrar as ligações dissulfeto no mecônio e facilitar a separação da mucosa intestinal. O mecônio é manipulado para o cólon distal ou removido através de enterotomia. Após a obstrução ter sido aliviada, a enterotomia é fechada de maneira-padrão. Se a evacuação de mecônio for incompleta, um tubo T pode ser colocado no íleo para facilitar a irrigação pós-operatória continuada.

Íleo Meconial Complicado

O íleo meconial é considerado complicado quando a perfuração do intestino ocorreu no útero ou no início do período neonatal. Mecônio extravasado pode resultar em peritonite grave, com resposta inflamatória densa e calcificação. A apresentação clínica variável inclui pseudocisto meconial, peritonite adesiva com ou sem infecção bacteriana secundária e ascite. Radiografias abdominais podem demonstrar calcificações, dilatação do intestino, efeitos de massa e ascite.

Resultados

Os resultados de longo prazo de pacientes com FC, com ou sem íleo mecônio, não são significativamente variáveis. Um equivalente ao íleo meconial (síndrome obstrutiva ileal distal) pode se desenvolver como consequência do não comprometimento com a terapia de reposição de enzimas orais ou surtos de

desidratação. Isso é gerenciado sem necessidade de cirurgia na maioria dos pacientes, com enemas ou soluções laxativas de polietilenoglicol oral. Outros diagnósticos devem também ser considerados, incluindo obstrução intestinal adesiva simples. Além disso, com a introdução de terapia de reposição de enzimas pancreáticas de alto poder com liberação entérica, colangiopatia fibrosa tem sido descrita nesses pacientes. Ressecção de estenoses inflamatórias do cólon pode ser necessária.

Atresia Colônica

A atresia colônica não é comum, com incidência estimada em um em 20.000 nascidos vivos. É a atresia intestinal menos comum, responsável por apenas 5%-10% dos casos. Bebês com atresia colônica geralmente se apresentam com vômitos biliosos, distensão abdominal e ausência de eliminação de mecônio. Radiografias simples podem demonstrar um padrão de obstrução do intestino distal, mas o diagnóstico é confirmado por enema de bário. A classificação das atresias colônicas é a mesma daquela para as do intestino delgado. Na cirurgia, dependendo do local da extremidade atrésica, anastomose primária após ressecção parcial ou plastia do cólon proximal pode ser considerada; entretanto, uma colostomia terminal de desvio para posterior reversão é preferível.

Síndrome da Rolha Meconial

A síndrome da rolha meconial não está relacionada com o íleo meconial e, na maioria dos casos, não é uma sequela de FC. Entretanto, é causa frequente de obstrução intestinal neonatal e está associada a uma série de condições, incluindo doença de Hirschsprung, diabetes materno e hipotireoidismo. Em geral, os bebês se apresentam com distensão abdominal significativa e ausência de eliminação de mecônio nas primeiras 24 horas de vida. Um enema baritado exibe microcólon se estendendo até onde o cólon está dilatado e preenchido com uma rolha de mecônio espesso. Muitas vezes, um enema de bário é tanto diagnóstico quanto terapêutico. Embora a maioria das crianças com síndrome da rolha meconial seja normal, estudos subsequentes devem ser feitos para descartar a doença de Hirschsprung ou FC.

Doença de Hirschsprung

A doença de Hirschsprung é um distúrbio de desenvolvimento caracterizado pela ausência de células ganglionares nos plexos mientérico (Auerbach) e submucoso (Meissner). Ocorre em um em 5.000 nascidos vivos, com meninos afetados quatro vezes mais do que meninas. Essa anomalia neurológica do sistema nervoso parassimpático está associada a espasmo muscular do cólon distal e esfíncter anal interno, resultando em obstrução funcional. Assim, o intestino anormal é o segmento distal contraído, enquanto o intestino normal é a porção dilatada proximal. A aganglionose se inicia na transição anorretal. O retossigmoide é afetado em aproximadamente 80% dos casos, o cólon esplênico ou transverso em 17%, e o cólon todo em 8%. A área entre os segmentos dilatados e os hipertônicos é chamada de zona de transição. Nessa área, as células ganglionares começam a aparecer, mas estão em número reduzido. Desses pacientes 3%-5% têm síndrome de Down, e o risco de ter a doença de Hirschsprung é maior se houver histórico na família. Um *locus* anormal no cromossomo 10 foi identificado em algumas famílias e está associado ao oncogene *RET*.[20]

Apresentação Clínica

A maioria dos bebês (>90%) se apresenta com distensão abdominal progressiva e vômitos biliosos, com ausência de eliminação de mecônio dentro das primeiras 24 horas de vida. Em alguns casos, pode se desenvolver diarreia como resultado de enterocolite. Crianças que não têm diagnóstico precoce da doença de Hirschsprung podem se apresentar em idade posterior com história de má alimentação, distensão abdominal crônica e constipação significativa. A enterocolite é a causa mais comum de morte em pacientes com a doença de Hirschsprung não corrigida e pode se manifestar como diarreia alternando com períodos de obstipação, distensão abdominal, febre, hematoquezia e peritonite.

Diagnóstico

A etapa inicial de diagnóstico em recém-nascido com evidências radiológicas de obstrução intestinal distal é um enema de bário. Em enema de bário normal, o reto é maior que o cólon sigmoide. Em pacientes com doença de Hirschsprung, o espasmo do reto distal geralmente resulta em calibre menor quando comparado com o cólon sigmoide proximal (Fig. 67-15). A identificação de uma zona de transição pode ser útil.

Ausência de eliminação completa do contraste instilado após 24 horas também é indicador da doença de Hirschsprung. Uma meta importante do estudo é excluir outras causas de constipação no recém-nascido, como rolha meconial, síndrome do microcólon esquerdo e atresia. O achado manométrico de ausência de relaxamento do esfíncter interno quando o reto é distendido por um balão pode também ser informação útil em pacientes mais velhos. A biópsia retal é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença de Hirschsprung. No período neonatal, isso é realizado junto ao leito usando um instrumento especial de biópsia retal por sucção. É importante obter a amostra, no mínimo, 2 cm acima da linha denteada para evitar que ela seja da transição normal do intestino ganglionado com a região do esfíncter interno onde a pobreza ou a ausência de células ganglionares é característica. Em crianças mais velhas, uma biópsia de espessura total é obtida sob anestesia geral, pois a mucosa retal mais espessa não se presta à biópsia por sucção. Células ganglionares ausentes, troncos de nervos hipertrofiados e imuno-histoquímica positiva para acetilcolinesterase (AChE) são os critérios histopatológicos. Recentemente, a ausência de coloração imuno-histoquímica para calretinina tem se mostrado superior à técnica de AChE na avaliação de biópsias retais por sucção na doença de Hirschsprung.[21]

FIGURA 67-15 Enema contrastado demonstrando a zona de transição (*seta*) na doença de Hirschsprung.

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

Tradicionalmente, uma colostomia de nivelamento é realizada inicialmente através de incisão cirúrgica no quadrante inferior esquerdo. O local da zona de transição é confirmado pela biópsia de congelação de várias amostras seromusculares. Uma colostomia de desvio (terminal ou em alça) é então realizada na região do intestino normogangliônico, e um procedimento definitivo é realizado em idade posterior. Há várias opções cirúrgicas definitivas para tratar a doença de Hirschsprung. No procedimento de Swenson, o intestino agangliônico é removido até o nível dos esfíncteres internos e uma anastomose coloanal é realizada. No procedimento de Duhamel, o coto retal agangliônico é deixado *in situ* e o cólon normogangliônico é abaixado por trás do coto retal. Um grampeador é então inserido através do ânus com

um braço dentro do intestino normogangliônico posteriormente e o outro, anteriormente no reto agangliônico. O disparo do grampeador resulta na formação de um neorreto que se esvazia normalmente devido à porção posterior do intestino ganglionado. A técnica de Soave envolve a dissecção mucosa endorretal do reto distal agangliônico. O cólon normogangliônico é então puxado através do coto muscular remanescente do reto e uma anastomose coloanal é realizada. Recentemente, esses procedimentos têm sido realizados no período neonatal como procedimento primário, sem colostomia inicial.[22] Os mesmos procedimentos realizados completamente através de abordagem transanal, com ou sem guia laparoscópico, foram descritos em bebês. A sobrevida geral de pacientes com a doença de Hirschsprung é excelente; entretanto, problemas de longo prazo com a evacuação não são incomuns. Constipação é o problema pós- operatório mais frequente, seguida de incontinência fecal de pequena monta (*soiling*), incontinência e enterocolite.

Malformação Anorretal

A incidência de ânus imperfurado é de um em 5.000 nascidos vivos, e meninos são geralmente mais afetados (58%). O espectro de malformações anorretais varia de uma simples estenose anal até a persistência de cloaca. O defeito mais comum é o ânus imperfurado com fístula entre o cólon distal e a uretra, em meninos, ou vestíbulo da vagina, em meninas.

Embriologia

Na sexta semana de gestação, o septo urorretal se move caudalmente para dividir a cloaca em um sínus urogenital anterior e um canal anorretal posterior. A falha na formação desse septo resulta em uma fístula entre o intestino e o trato urinário (em meninos) ou a vagina (em meninas). A falha total ou parcial na reabsorção da membrana anal resulta em membrana ou estenose anal. O períneo também contribui para o desenvolvimento da abertura anal externa e da genitália, pela formação de dobras cloacais que se estendem do tubérculo genital anterior até o ânus. O corpo perineal é formado pela fusão das dobras cloacais entre as membranas anal e urogenital. A ruptura da membrana cloacal em qualquer lugar em seu curso resulta em abertura anal externa anterior ao esfíncter externo (p. ex., ânus anteriorizado).

Classificação

Uma classificação anatômica das anomalias anorretais é baseada no nível no qual o coto retal com extremidade cega termina: baixo, intermediário ou alto, em relação à musculatura de elevação do ânus. Uma classificação mais terapêutica e orientada prognosticamente é apresentada no Quadro 67-1. O invertograma (radiografia pélvica lateral tirada após o recém-nascido ter sido segurado de ponta-cabeça por vários minutos) foi usado com frequência no passado para determinar o nível da bolsa retal. Na maioria dos casos, uma inspeção cuidadosa do períneo também pode prever o nível da bolsa. Se uma fístula anocutânea for observada em qualquer lugar na pele perineal de um menino ou no lado externo do hímen de uma menina, uma lesão baixa pode ser considerada. A maioria dos outros tipos de lesões é alta ou intermediária. *Atresia retal* se refere a uma lesão incomum onde o lúmen do reto é completa ou parcialmente interrompido, com o reto superior dilatado e o reto inferior consistindo em um pequeno canal anal. Uma cloaca persistente é definida como o defeito em que reto, vagina e uretra se fundem para formar um único canal comum. Em meninas, o tipo de defeito pode ser indicado pelo número de orifícios no períneo. Um único orifício é consistente com cloaca. Se dois orifícios forem vistos (p. ex., uretra e vagina), o defeito representa ânus imperfurado alto ou, menos comumente, sínus urogenital persistente, compreendendo orifício e ânus normal como outro orifício. A malformação anorretal muitas vezes coexiste com outras lesões, e a associação VACTERL deve ser considerada durante a avaliação. Anomalias ósseas vertebrais e do sacro, como vértebras ausentes, acessórias ou hemivértebras, ou sacro curto ou assimétrico, podem ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes. A ausência de duas ou mais vértebras é associada a prognóstico ruim para continência urinária e fecal. Disrafismo oculto da medula espinal também pode estar presente: isso consiste em medula presa, lipomeningocele ou gordura no *filum terminale*.

Quadro 67-1 Classificação de Anomalias Congênitas do Anorreto

Mulher

Cutânea (fístula perineal)
Fístula vestibular
Ânus imperfurado sem fístula
Atresia retal
Cloaca
Malformação complexa

Homem

Cutânea (fístula perineal)
Fístula retouretral
Bulbar
Prostática
Fístula do reto para o colo vesical
Ânus imperfurado sem fístula
Atresia retal

Tratamento

Avaliação Pré-operatória

Além de exame físico detalhado, radiografias simples da coluna e ultrassom da medula são realizados. Anomalias geniturinárias que não sejam fístulas retourinárias ocorrem em 25%-60% dos pacientes. Refluxo vesicoureteral e hidronefrose são as condições mais comuns, mas outras, como rim em ferradura displásico ou ausente, hipospádias ou criptorquidia, devem ser consideradas. Em geral, quanto mais alta a malformação anorretal, maior a frequência de anomalias urológicas associadas. Em pacientes com cloaca persistente ou fístula retovesical, a probabilidade de anomalia geniturinária é de aproximadamente 90%. Em contraste, a frequência é de apenas 10% com defeitos menores (p. ex., fístula perineal). A ultrassonografia renal e a cistouretrografia miccional são frequentemente realizadas para avaliar o trato urinário. Se um defeito cardíaco for suspeito, ecocardiografia deve ser feita antes de qualquer procedimento cirúrgico. A atresia do esôfago também pode ser descartada através da colocação de uma sonda orogástrica. Os algoritmos de tomada de decisão para o tratamento de recém-nascidos masculinos e femininos com malformações anorretais são mostrados nas Figuras 67-16 e 67-17.

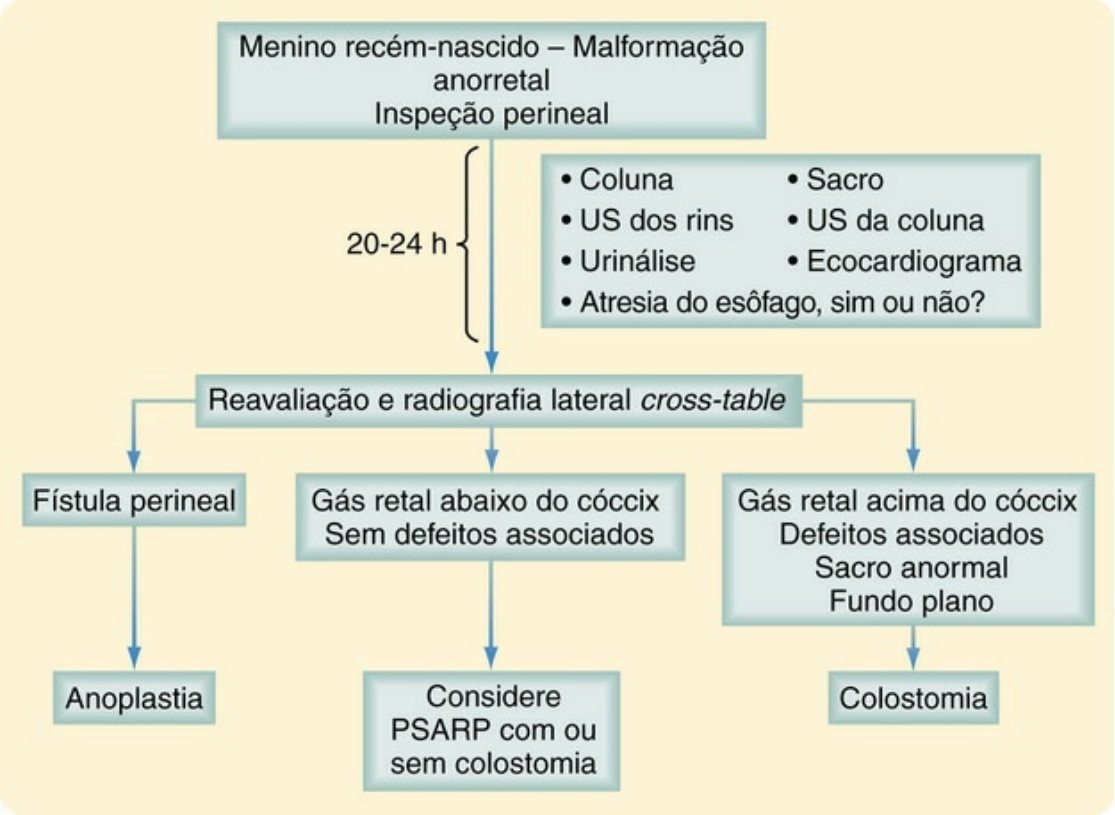


FIGURA 67-16 Algoritmo de decisão para o manejo de pacientes do sexo masculino com malformação anorretal. *ARPPS*, anorretoplastia sagital posterior. (De Levitt M, Peña A: Imperforate anus. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 185–205.)

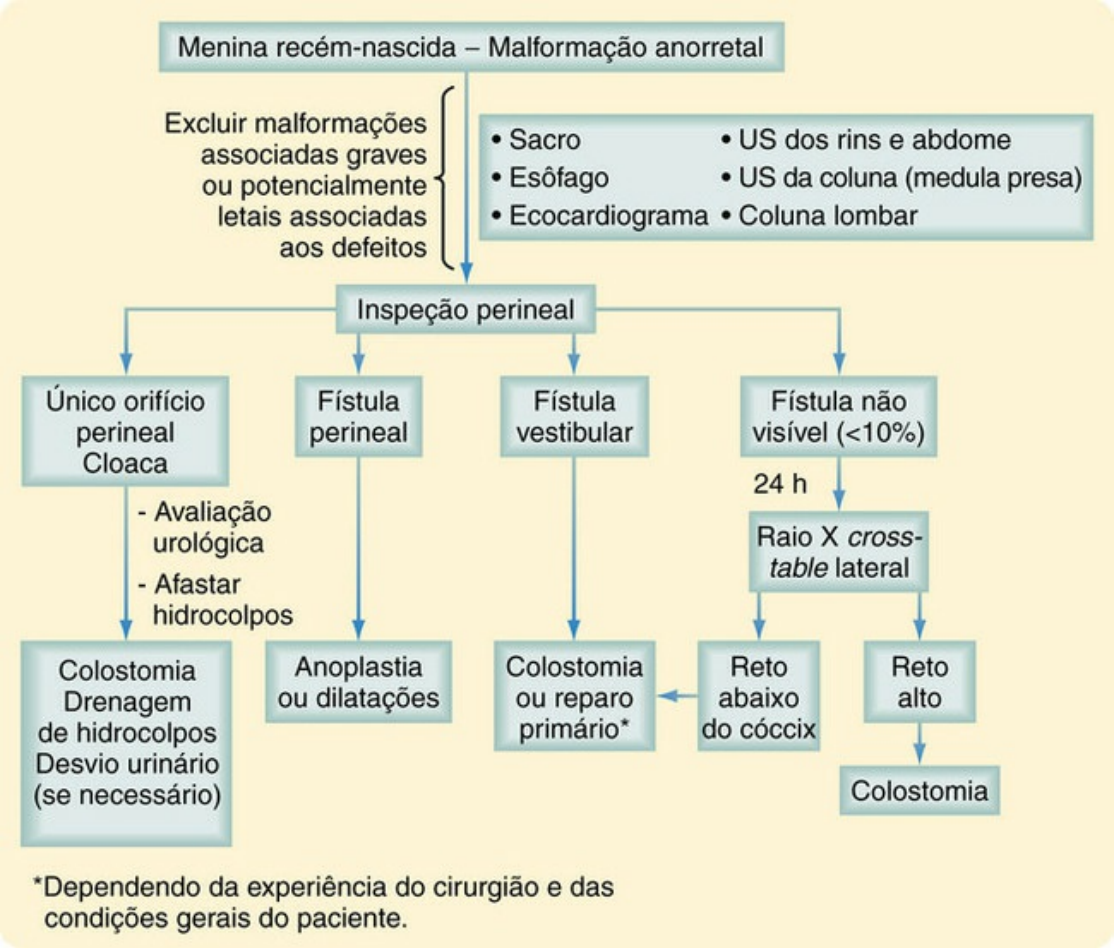


FIGURA 67-17 Algoritmo de decisão para o manejo de pacientes do sexo feminino com malformação anorretal. (De Levitt M, Peña A: Imperforate anus. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 185–205.)

Tratamento Cirúrgico

Lesões Baixas

Recém-nascido com lesão baixa pode ser submetido a reparo primário em estádio único sem colostomia. Para estenoses anais nas quais a abertura anal está no local normal, a dilatação serial por si só geralmente é curativa. As dilatações são realizadas diariamente com aumentos graduais do tamanho do dilatador com o tempo. Se a abertura anal for anterior ao esfíncter externo (ânus anteriorizado), com pequena distância entre a abertura e o centro do esfíncter externo, e o corpo perineal estiver intacto, uma anoplastia posterior do tipo *cutback* pode ser realizada. Isso consiste em uma incisão se estendendo do orifício anal ectópico até a parte central do esfíncter anal, alargando assim o ânus. De maneira alternativa, se há uma grande distância entre a abertura anal e a porção central do esfíncter anal externo, uma anoplastia de transposição é praticada onde a abertura anal aberrante é transposta para a posição normal no centro dos músculos do esfíncter, e o corpo perineal é reconstruído.

Lesões Intermediárias ou Altas

Bebês com lesões intermediárias ou altas geralmente requerem colostomia como primeira parte de uma reconstrução em três estádios. O cólon é completamente dividido, e uma colostomia terminal do sigmoide com fístula mucosa é construída para minimizar a contaminação fecal na área da fístula retourinária. Além disso, posteriormente, o componente distal da fístula mucosa distal pode ser avaliado através de radiografias para determinar a localização da fístula retourinária. O segundo estádio do procedimento

geralmente é realizado aos 3-6 meses de idade. A operação consiste em dividir a fístula retourinária ou retovaginal com tração do coto retal terminal para a posição anal normal. Uma anorretoplastia sagital posterior, como primeiramente descrita por deVries & Pena, é o procedimento de eleição.[23] A cirurgia consiste em determinar a localização da posição central do esfíncter anal pela estimulação elétrica do períneo. Uma incisão é então feita na linha mediana, estendendo-se do cóccix até o períneo anterior, através do esfíncter e musculatura dos elevadores, até que o reto seja identificado. A fístula do reto para a vagina ou o trato urinário é dividida. O reto é mobilizado, e a musculatura perineal é reconstruída. O terceiro e último estádio é o fechamento da colostomia, que é realizado várias semanas depois. As dilatações anais começam duas semanas após a anorretoplastia e continuam por vários meses após o fechamento da colostomia.

Recentemente, uma abordagem intra-abdominal minimamente invasiva para reparar um ânus imperfurado alto ganhou interesse significativo, com alguns resultados iniciais promissores.[24] Essa técnica oferece as vantagens teóricas de colocar o novo reto dentro da posição central do esfíncter e o complexo de músculos elevadores sob visão direta, e evita a necessidade de cortar através dessas estruturas. O resultado de longo prazo dessa nova abordagem, quando comparada com o método sagital posterior padrão, não é conhecido no momento.

Resultados

A maior morbidade em pacientes com malformações anorretais está relacionada com a presença de anomalias associadas. Continência fecal é a maior meta com relação à correção do defeito. Fatores de prognóstico para continência incluem o nível da bolsa e se o sacro é normal. Em geral, 75% dos pacientes têm evacuações voluntárias, mas 50% desse grupo ainda sujam a roupa íntima ocasionalmente, enquanto os outros 50% são considerados totalmente continentes. Constipação é a sequela mais comum. Um programa de tratamento do intestino consistindo em enemas diários é um plano pós-operatório importante para reduzir a frequência de *soiling* e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Intussuscepção

A intussuscepção é a telescopagem de uma porção do intestino em outra; é geralmente idiopática, sem um ponto de condução anatômico. Ocorre predominantemente na junção ileocecal. Invariavelmente, há hiperplasia característica do tecido linfoide na região da válvula ileocecal. Não é sabido se esse fenômeno representa a causa ou o efeito da intussuscepção. A incidência da intussuscepção é associada a um histórico de episódios recentes de gastroenterite viral, infecções respiratórias superiores e até à administração da vacina de rotavírus, implicando hiperplasia linfoide na patogênese da intussuscepção. Em crianças mais velhas, a incidência de uma lesão anatômica patológica que age como cabeça de invaginação é de até 12%. O divertículo de Meckel é tido como a lesão indutora de intussuscepção mais comum. Entretanto, outras causas, como pólipos intestinais, apêndice inflamado, hemorragia submucosa associada a púrpura de Henoch-Schönlein, corpo estranho, tecido gástrico ou pancreático ectópico e duplicação intestinal, também devem ser consideradas. A intussuscepção pós-operatória do intestino delgado, na ausência de uma cabeça de invaginação, também pode ocorrer: ela representa até 5% de todos os casos pediátricos de intussuscepção.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

A intussuscepção produz dor abdominal em cólica grave em criança de três meses a três anos de idade, de outra forma saudável. Dois terços das crianças que se apresentam com intussuscepção têm menos de um ano de idade. A criança, muitas vezes, encolhe as pernas durante os episódios de dor e está geralmente quieta durante os períodos de intervalo. Outros sintomas incluem vômito, evacuação de muco sanguinolento (fezes em geleia de amora) e massa abdominal palpável. Em aproximadamente 50% dos casos, o diagnóstico de intussuscepção pode ser suspeitado em radiografias abdominais simples com base na presença de uma massa, exiguidade de gás colônico ou obstrução completa do intestino delgado distal. Atualmente, o ultrassom abdominal é utilizado como prova diagnóstica inicial. Os achados sonográficos característicos de intussuscepção incluem o sinal do alvo (camadas invaginadas do intestino em visão transversal) ou do pseudorrim (quando a invaginação é vista longitudinalmente).

Tratamento

Tratamento não Operatório

A redução hidrostática por enema usando contraste ou ar é o procedimento terapêutico de eleição. Contraindicações para essa abordagem incluem peritonite ou instabilidade hemodinâmica. Além disso, intussuscepção do intestino delgado provavelmente não se reduzirá com um enema e terá uma lesão condutora associada. A redução hidrostática usando bário tem sido a terapia principal; no entanto, o uso de enemas de ar tem se tornado mais amplamente difundido nos últimos anos. Redução com sucesso é conseguida em mais de 80% dos casos e confirmada pela resolução da massa, juntamente com o refluxo de ar no íleo terminal. A taxa de recorrência após a redução hidrostática é de aproximadamente 11% e geralmente ocorre dentro de 24 horas após a redução. Quando ocorre, é geralmente tratada com outra redução hidrostática. Uma terceira recorrência é indicação de tratamento cirúrgico.

Tratamento Cirúrgico

As indicações cirúrgicas de intussuscepção incluem a presença de peritonite ou obstrução completa do intestino delgado como apresentação inicial, além da falha de redução hidrostática ou recorrências múltiplas. A intussuscepção é exposta através de incisão transversal no lado direito do abdome e reduzida de forma retrógrada empurrando a massa no sentido proximal. Uma vez reduzida, compressas aquecidas podem ser colocadas sobre o intestino, e um período de observação pode ser mantido em casos de viabilidade intestinal questionável. O tecido linfoide na região ileocecal é espessado e edematoso, e pode ser confundido com tumor do intestino delgado; portanto, muito cuidado deve ser tomado antes de adotar uma ressecção cirúrgica. Taxas de recorrência são extremamente baixas após a redução cirúrgica de uma invaginação. A ressecção intestinal é necessária em casos em que a intussuscepção não pode ser reduzida, a viabilidade do intestino é incerta e/ou uma lesão agindo como cabeça de invaginação é identificada. Uma ileocolectomia com reanastomose primária é geralmente realizada. A apendicectomia é um componente essencial, independentemente da ressecção intestinal. Recentemente, o uso de laparoscopia no tratamento de intussuscepção tem ganhado popularidade.

Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel é a anomalia congênita mais comum do trato GI e ocorre em aproximadamente 2% da população. Mais de 70% dos pacientes sintomáticos têm mucosa gástrica heterotópica e outros 5% possuem tecido pancreático associado. A regra dos “2” é muitas vezes citada em associação com o divertículo de Meckel. Além de sua incidência de 2%, mostra dois tipos de mucosa heterotópica, localizados em até 2 pés da válvula ileocecal, com aproximadamente 2 polegadas de comprimento e, em geral, assintomáticos até os dois anos de idade. O divertículo de Meckel é causado pela falha da regressão normal do ducto vitelino que ocorre durante as semanas 5-7 da gestação. O divertículo de Meckel é um divertículo verdadeiro, contendo todas as camadas intestinais normais.

Diagnóstico

Em geral, os sintomas clínicos são relacionados com a hemorragia, obstrução ou inflamação. O sintoma mais comumente presente é um sangramento GI inferior maciço e indolor em crianças com menos de cinco anos de idade. O diagnóstico de remanescente de ducto vitelino pode ser estabelecido por ultrassom umbilical e/ou radiografia contrastada lateral. O sangramento do divertículo de Meckel pode ser confirmado por um teste de isótopo ^{99m}Tc-pertecnetato para detectar mucosa gástrica. É necessário notar que a mucosa gástrica ectópica também pode estar presente em pacientes com duplicação intestinal.

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é a terapia definitiva para o divertículo de Meckel. Uma simples diverticulotomia em forma de V com fechamento transversal do íleo é a abordagem cirúrgica ideal. Em pacientes nos quais houver ulceração ou inflamação envolvendo o íleo na base do divertículo, a ressecção do íleo envolvido com anastomose primária terminoterminal é preferível.

Condições hepatobiliares

Atresia Biliar Extra-hepática

A AB é uma doença rara de recém-nascidos caracterizada pela obliteração inflamatória de ductos biliares intra e extra-hepáticos. A incidência é estimada em um em 5.000-12.000 bebês, dependendo da região. Pode estar associada a outras malformações congênitas, especialmente anomalias esplênicas (p. ex., asplenia, baço duplo), ausência da veia cava inferior (VCI) e malformação intestinal. Se a AB não for tratada, cirrose progressiva e morte ocorrem até os dois anos de idade.

Fisiopatologia

O mecanismo exato pelo qual a AB se desenvolve é desconhecido, mas há várias teorias a respeito. A primeira é que a lesão ductal é imunologicamente mediada — células inflamatórias se infiltram e obliteram os ductos biliares. Citoquinas proinflamatórias, como interleucina 2, interferon γ e fator de necrose tumoral, foram demonstradas. As células T $CD4^+$, $CD8^+$ e células *natural killer* também são proeminentes.[25] Entretanto, ainda não está claro como o processo inflamatório se inicia e progride. Outra hipótese é que um insulto viral, a infecção por rotavírus do grupo C, desencadeie a fibroesclerose imunologicamente mediada e a obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos. É interessante notar que estudos em animais mostram que a infecção de camundongos recém-nascidos com o rotavírus leva a uma apresentação semelhante à dos bebês, com hiperbilirrubinemia, icterícia e acolia fecal. No exame histológico, inflamação e obstrução do ducto biliar extra-hepático são observadas. Entretanto, essa teoria ainda precisa ser provada em recém-nascidos humanos, pois muitos não possuem evidência sorológica de infecção viral. Outra hipótese é de que há componentes genéticos que contribuem para o desenvolvimento de AB. Pode haver uma associação com o tipo de antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen* — HLA). Por exemplo, pacientes com AB têm frequência significativamente maior de HLA-B12. Ainda não está claro se isso é casual, mas discute-se se a expressão anormal de HLA torna as células epiteliais do ducto biliar alvos suscetíveis de um ataque imunológico. Outro gene putativo, *CFC1*, codifica uma importante proteína na diferenciação embriônica do eixo direito-esquerdo e, quando mutado, acredita-se que predisponha ao desenvolvimento de AB. Independentemente do mecanismo, o ponto final é o mesmo. Histopatologicamente, há obstrução biliar extra-hepática significativa com fibrose do trato portal, infiltração de células inflamatórias, proliferação do ducto biliar e colestase com plugues biliares.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

A doença é classificada de acordo com o nível da obstrução biliar mais proximal. Por exemplo, AB tipo 1 tem patência ao nível do ducto biliar comum. O tipo 2 tem patência ao nível do ducto hepático comum, e o tipo 3, que representa mais de 90% dos casos, ocorre quando os ductos hepáticos direito e esquerdo estão envolvidos até o nível da *porta hepatis*. Isso ajuda na diferenciação entre AB corrigível e não corrigível. Uma AB corrigível exige que ductos hepáticos patentes existam na *porta hepatis*. Os tipos 1 e 2 podem ser passíveis de anastomose direta extra-hepática intestinal − ducto biliar.

As crianças se apresentam logo após o nascimento com icterícia, fezes acólicas e urina escura. Crianças mais velhas podem ter déficit de crescimento e apresentar hepatomegalia e ascite, sugestivas de cirrose. Se, durante o período pós-natal, a icterícia persistir depois de 14 dias de vida em recém-nascido a termo, investigação para doença hepática deve ser iniciada, consistindo na medida do nível de bilirrubina, direta ou conjugada, que vai estar elevada (>2,0 mg/dL) naqueles com hepatopatia. Testes de função hepática também devem ser feitos porque anormalidades são tipicamente vistas. Coagulopatia geralmente não é encontrada inicialmente porque a função de síntese hepática está intacta. Outros estudos de exclusão incluem sorologia para TORCH (***to***xoplasmose, ***r***ubéola, ***c***itomegalovírus e ***h***erpes) e infecções por hepatites B e C, α_1-antitripsina e fibrose cística. Distúrbios metabólicos, como galactosemia e tirosinemia, e anormalidades endócrinas também devem ser descartados.

A avaliação da anatomia biliar muitas vezes começa com o ultrassom. A vesícula biliar pode ser atrófica ou ausente, e os ductos intra-hepáticos também podem estar notavelmente ausentes. O fígado pode aparecer ecogênico. Outras modalidades de imagem, como cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético (HIDA), colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), têm sido utilizadas com sucesso variável. Um

exame HIDA revelaria captação hepática do isótopo, mas ausência de escoamento para o duodeno. CPRM ou CPRE pode definir melhor a anatomia biliar, mas, devido ao tamanho relativamente pequeno dos ductos, são difíceis do ponto de vista técnico e de resolução. Embora sejam auxiliares úteis, a biópsia hepática é o padrão-ouro para o diagnóstico da AB e pode ser feita com segurança por via percutânea sob anestesia local.

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

Uma vez que o diagnóstico seja fortemente suspeito, a laparotomia exploratória se justifica e a colangiografia intraoperatória é realizada para confirmação. A hepatoportoenterostomia de Kasai é o procedimento cirúrgico de escolha. Nesse procedimento, a árvore biliar extra-hepática é dissecada proximalmente até o nível da cápsula hepática, onde a *porta hepatis* (placa portal) é seccionada. A reconstrução é realizada através de hepaticojejunostomia em Y de Roux (Fig. 67-18). Alguns têm defendido o uso de medicamentos que aumentam a drenagem biliar, como ácido ursodesoxicólico e fenobarbital, mas é incerto se isso realmente melhora os resultados. O uso de esteroides perioperatórios após o procedimento de Kasai permanece controverso. A administração de esteroides perioperatórios após o procedimento de Kasai resultou em menor tempo de internação.[26] O estudo randomizado da terapia esteroide seguindo o procedimento de Kasai do Biliary Atresia Clinical Research Consortium, duplo-cego, controlado por placebo, deve trazer algum discernimento. Os antibióticos também são continuados no pós-operatório porque o risco de colangite é elevado (45%-60%) devido à facilidade com que as bactérias intestinais podem ascender e colonizar as vias biliares. Infelizmente, se o procedimento de Kasai é incapaz de restabelecer o fluxo biliar e se seguirem insuficiência hepática e/ou cirrose, o transplante de fígado estará indicado.

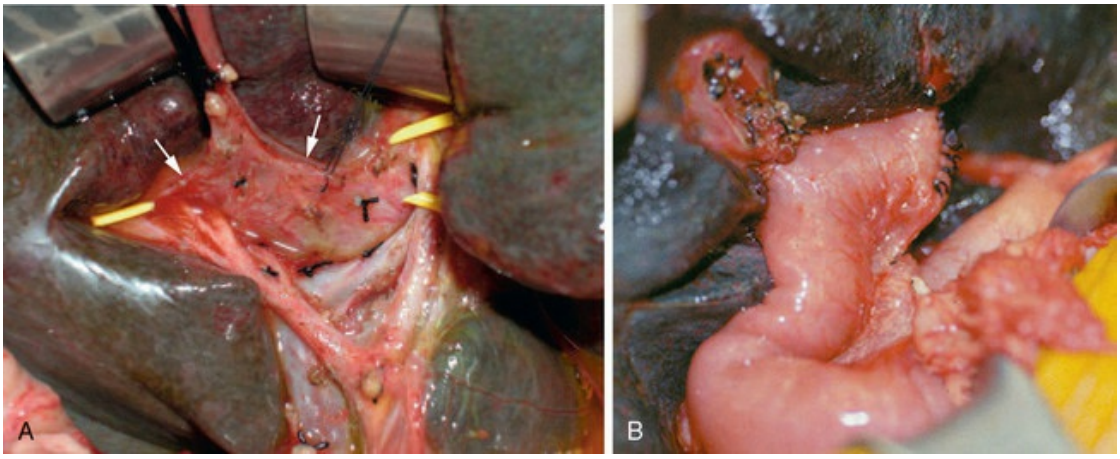


FIGURA 67-18 Portoenterostomia de Kasai. **A,** A dissecção do remanescente biliar extra-hepático fibroso é continuada até a superfície capsular do fígado na bifurcação da veia porta (*seta* indica a placa portal fibrosa; reparos vasculares amarelos marcam as margens de dissecção lateral). **B,** Portoenterostomia em Y de Roux completa. (De Nathan JD, Ryckman FC: Biliary atresia. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 220–231.)

Resultados

A hepatoportoenterostomia de Kasai não cura a AB, que inevitavelmente progride em mais de 70% das crianças submetidas a esse procedimento. A taxa em que a doença progride, o que é evidenciado por cirrose e hipertensão portal, é variável, mas pode ser acelerada por colangites recorrentes. Estima-se, no entanto, que 80% das crianças submetidas a um procedimento de Kasai podem viver até 10 anos antes que o transplante de fígado seja necessário. Naquelas crianças que se submetem a transplante, os resultados são bons, com 10 anos de sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente, em geral, de 73% e 86%,

respectivamente.[27]

Cistos de Colédoco

Cistos de colédoco são dilatações císticas do ducto biliar comum (DBC), e são raros. Eles têm incidência de um em 100.000-150.000 nascidos vivos, com preponderância do sexo feminino variando entre 3:1 e 4:1. São classificados com base na localização, e sua frequência varia (Fig. 67-19). O tipo I (50%-80%) é um cisto simples que pode envolver qualquer parte do DBC, e o tipo II (2%) é um divertículo originado na parede do DBC. Denominados coledococeles, os cistos do tipo III (1,4%-4,5%) consistem em uma dilatação confinada à porção distal intrapancreática do DBC. O tipo IV (15%-35%) envolve as vias biliares intra e extra-hepáticas, e o tipo V (20%) é limitado apenas aos ductos intra-hepáticos. Os cistos de colédoco podem ser associados a outras anomalias congênitas, incluindo atresia duodenal e do cólon, ânus imperfurado, malformação arteriovenosa de pâncreas e pâncreas *divisum*.[28] Além disso, cistos de colédoco são considerados lesões pré-malignas.

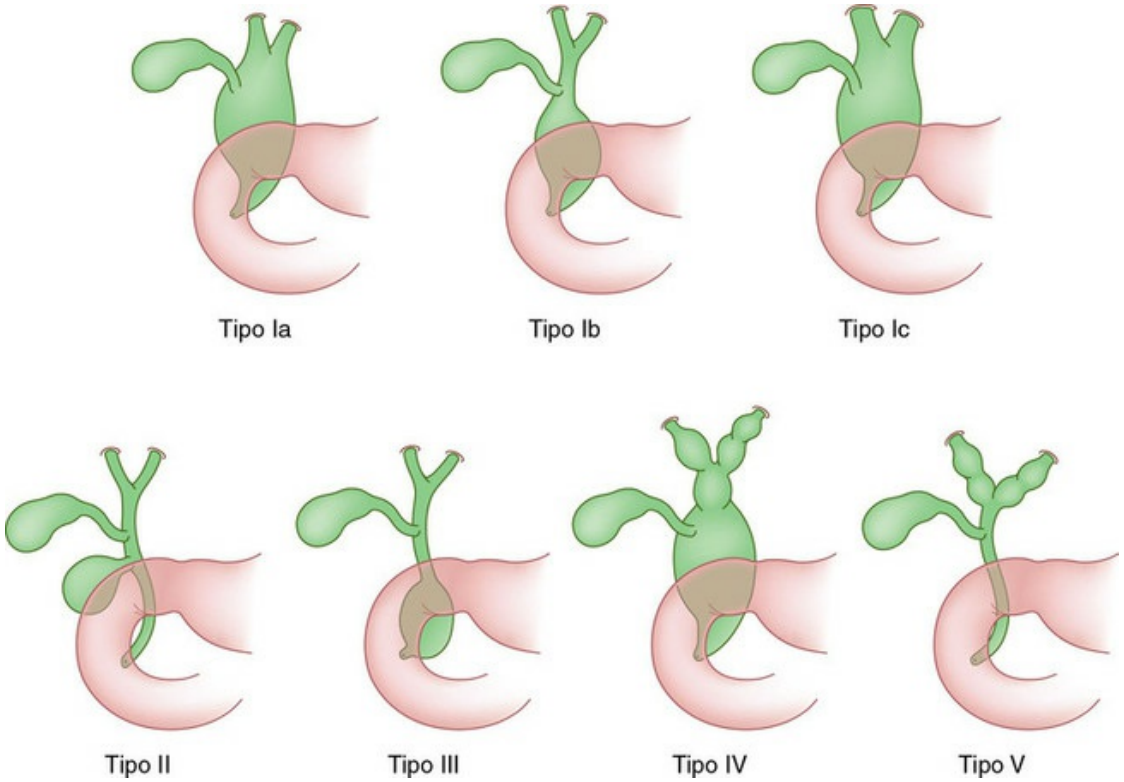


FIGURA 67-19 Classificação de cisto de colédoco. (De O'Neill JA: Choledochal cyst. In Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, et al [eds]: Pediatric surgery, ed 6, Philadelphia, 2006, Mosby Elsevier, pp 16–21.)

Patogenia

A patogênese de cistos de colédoco permanece desconhecida, mas uma hipótese bem estabelecida é que o refluxo pancreatobiliar permite a ativação de enzimas pancreáticas no interior do ducto. A resposta inflamatória subsequente compromete a integridade da parede do ducto, o que eventualmente resulta na dilatação. Em apoio a essa teoria, os níveis de amilase e tripsinogênio na bile de pacientes com cistos de colédoco são frequentemente elevados.[28] Outra teoria é que esses cistos surgem por obstrução do DBC, que pode ocorrer com a obstrução funcional no esfíncter de Oddi.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

A tríade clássica de icterícia, massa palpável no quadrante superior direito e dor abdominal é observada em menos de 20% dos pacientes, mas 85% das crianças têm pelo menos dois desses sintomas na apresentação. Pacientes menores de 12 meses geralmente se apresentam com icterícia obstrutiva e massas abdominais, enquanto os pacientes mais velhos se queixam de dor, febre, náuseas, vômito e icterícia. As complicações mais comuns incluem colangite, pancreatite e peritonite biliar secundária à ruptura do cisto.[28] O ultrassom abdominal pode revelar massa cística separada da vesícula biliar e permite a avaliação da anatomia da árvore biliar. Quando o diagnóstico é claro, um exame de HIDA pode ser usado, e vai mostrar enchimento ausente do cisto inicialmente, seguido pelo depósito de radioisótopo no cisto e, finalmente, atraso no esvaziamento para o duodeno. TC é uma modalidade útil para definir a anatomia biliar intra-hepática, avaliar o DBC distal e a cabeça do pâncreas. Além disso, tem melhor resolução em relação à confirmação da continuidade do cisto com o DBC. Raramente, CPRE e/ou CPRM é necessário para a confirmação do diagnóstico pré-operatório, mas, quando necessário, CPRM é preferido, tendo em conta as potenciais complicações e a invasividade associadas a CPRE.

Tratamento e Resultados

A excisão imediata dos cistos é recomendada. Após a excisão do cisto, hepaticojejunostomia em Y de Roux é realizada para a reconstrução. A excisão completa é importante porque o risco de um tumor primário chega a 6% em um cisto de colédoco retido. Se o cisto não pode ser completamente retirado devido a aderências secundárias à inflamação crônica, ele deve ser enucleado. Esses pacientes devem ser monitorados com ultrassom. Estenose após anastomoses cirúrgicas é uma complicação comum, provavelmente causada por colelitíase intra-hepática crônica e colangite recorrente. Apesar disso, os resultados são geralmente bons.

Pancreatite Hereditária e Pâncreas *Divisum*

Pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante, com alto grau de penetrância. É rara, representando menos de 1% dos casos de pancreatite crônica. A doença resulta de uma mutação no gene tripsinogênio catiônico (*PRSS1*), que conduz a aumento na autoativação de tripsina e resistência à desativação. O gene foi mapeado para o cromossomo 7q35; as duas mutações alélicas mais comuns são *R122H* e *N29I*.[29] Episódios recorrentes de pancreatite geralmente começam na infância, entre 5-10 anos de idade, sem causa identificável. Apesar da idade de início, a apresentação, a história natural, o diagnóstico e o tratamento dessa doença são semelhantes aos de outras causas de pancreatite.

Pancreatite hereditária deve ser suspeita em qualquer paciente que experimente pelo menos duas crises de pancreatite aguda sem fatores de risco óbvios, como trauma, hiperlipidemia, cálculos biliares ou pâncreas *divisum*. Também deve ser considerada em qualquer criança com pancreatite aguda e história familiar da doença, e em crianças com episódio inexplicável de pancreatite que requer internação. Fazer o diagnóstico correto é importante porque há um risco extremamente elevado de malignidade durante a vida. Estima-se que esses pacientes tenham aumento de 50-70 vezes no risco de desenvolver adenocarcinoma pancreático dentro de 7-30 anos após o início da doença. O risco cumulativo é estimado em 40% até a idade de 70 anos.[29] Portanto, o rastreamento por ultrassonografia endoscópica é recomendado a partir dos 30 anos de idade.

Pâncreas *divisum* é uma anomalia congênita anatômica em que o pâncreas ventral e o dorsal não se fundem. O pâncreas resultante tem drenagem dupla, com o pâncreas dorsal drenando através do ducto de Santorini, e o pâncreas ventral (cabeça e processo uncinado) drenando através do ducto de Wirsung. O início dos sintomas é variável, indo desde a infância até a idade adulta. Apesar de o ultrassom e a tomografia computadorizada normalmente serem realizados, a CPRE é frequentemente usada para confirmar o diagnóstico. No entanto, a CPRM tem sido apresentada como mais vantajosa, porque pode delinear o ducto pancreático dorsal na sua totalidade, em oposição à CPRE, que só pode avaliar o ducto ventral através da canulação da papila duodenal. O significado do pâncreas *divisum* com relação a uma predisposição à pancreatite crônica permanece controverso. Alguns sugeriram que ele pode resultar na pancreatite porque toda secreção pancreática é forçada a esvaziar através da papila menor. O resultado é uma obstrução ao fluxo que conduz à dilatação ductal. O tratamento consiste em esfincteroplastia transduodenal ou um procedimento Puestow (pancreaticojejunostomia), esta última preferível, se o ducto pancreático dorsal estiver dilatado ou obstruído.

Parede abdominal

Defeitos da Parede Abdominal

Defeitos da parede abdominal anterior são uma condição cirúrgica neonatal relativamente frequente em cirurgia pediátrica. Durante o desenvolvimento normal do embrião humano, o intestino médio hernia para fora através do anel umbilical e continua a crescer. Na 11.ª semana de gestação, o intestino médio retorna à cavidade celômica e submete-se à rotação adequada e fixação, juntamente com o fechamento do anel umbilical. Se o intestino não retornar, a criança nasce com os conteúdos abdominais exteriorizados através do anel umbilical, com um saco intacto cobrindo as vísceras, o que é denominado *onfalocele* (Fig. 67-20*A*). Em contraste, uma gastrosquise representa um defeito da parede abdominal sempre à direita do cordão umbilical intacto, sem saco cobrindo as vísceras abdominais (Fig. 67-20*B*). Nenhuma causa específica para os defeitos da parede abdominal foi identificada.

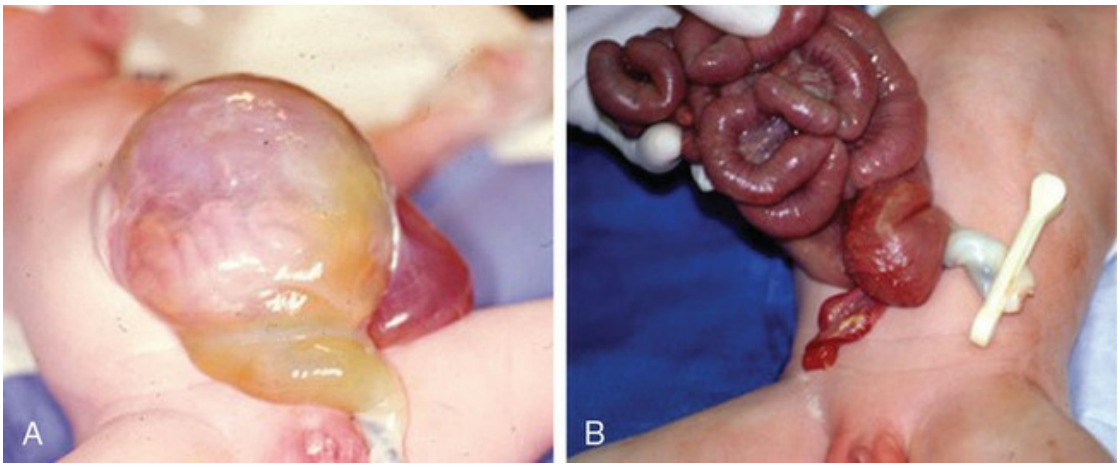


FIGURA 67-20 Defeitos da parede abdominal. **A,** Onfalocele com saco intacto. **B,** Gastrosquise com múltiplas alças intestinais evisceradas à direita do cordão umbilical.

Onfalocele

Ao nascimento, a onfalocele é reconhecida como um defeito central da parede abdominal. O defeito fascial é geralmente maior do que 4 cm de diâmetro, com um saco membranoso intacto, composto por uma camada exterior de âmnio e uma camada interior de peritônio. Defeitos com menos de 4 cm de diâmetro são arbitrariamente designados como hérnias de cordão. Bebês com onfalocele apresentam incidência de aproximadamente 50% de anomalias associadas. A síndrome de Beckwith-Wiedemann representa uma combinação de gigantismo, macroglossia e um defeito umbilical (hérnia ou onfalocele). Anormalidades cromossômicas, como trissomia 13, 15, 18 e 21, também têm sido associadas a onfalocele. Outras grandes anomalias associadas incluem extrofia da bexiga ou cloaca e a pêntade de Cantrell — onfalocele, hérnia diafragmática anterior, fenda esternal, ectopia cordis e defeito intracardíaco, como defeito do septo ventricular.

O tratamento neonatal da onfalocele começa com a preservação do saco intacto com gaze estéril, umedecida em salina ou um saco plástico transparente para conter o intestino. Fluidos IV devem ser imediatamente iniciados, juntamente com descompressão gástrica por cateter e antibióticos IV. Grande cuidado deve ser tomado para evitar hipotermia. Uma avaliação diagnóstica completa deve ser realizada para identificar anomalias associadas. O fechamento cirúrgico primário dos defeitos de pequeno e médio porte é preferível. Opções alternativas ao fechamento primário incluem fechamento com enxerto protético (p. ex., Gore-Tex), biomaterial derivado da submucosa intestinal do intestino delgado de suínos (p. ex., Surgisis, Cook Medical Bloomington, In), fechamento com retalhos de pele ou a colocação de um silo para a redução sequencial e fechamento estagiado. Onfaloceles gigantes podem ser tratadas por aplicação tópica de agentes escarificantes, como pomada de iodo-povidona (Betadine), merbromina (mercurocromo) ou nitrato de prata, permitindo que o saco se espesse e epitelize gradualmente. A

sobrevivência global em recém-nascidos com onfalocele depende do tamanho do defeito e da gravidade das anomalias associadas.

Gastrosquise

O defeito de gastrosquise é geralmente apenas à direita do cordão umbilical, relacionado com a posição anatômica da veia umbilical obliterada direita. O defeito fascial tipicamente tem cerca de 4 cm de diâmetro. Devido à ausência de um saco e à exposição direta do intestino ao líquido amniótico no útero, o intestino é frequentemente espessado, edematoso e encurtado. Anomalias associadas são raras, mas atresia intestinal está presente em até 15% dos casos. Bebês nascidos com gastrosquise devem ser cuidadosamente tratados para evitar lesões das alças intestinais expostas e minimizar as perdas de fluidos. Normalmente, as crianças são colocadas em ambiente aquecido e envolvidas até a altura dos mamilos com uma bolsa plástica para órgãos umedecida em soro fisiológico. Isso permite a análise macroscópica do intestino eviscerado em todos os momentos e reduz as perdas de fluido. Deve-se ser cauteloso para evitar volvos potenciais do intestino mal-rodado e eviscerado. Fluidos intravenosos são iniciados em volume de 1,5 vez a taxa hídrica básica, juntamente com antibióticos intravenosos. Em geral, as necessidades de fluidos são maiores do que as necessárias para onfalocele, por causa da maior perda de fluidos. Uma sonda orogástrica é colocada para descomprimir o estômago.

Para o fechamento primário, as alças intestinais são reduzidas e a fáscia e pele são aproximadas. Para defeitos que requerem fechamento com enxerto protético, um enxerto de Gore-Tex pode ser usado e a pele, fechada sobre ele. Recentemente, outros substitutos de biomateriais (p. ex., AlloDerm, LifeCell, Branchburg, NJ; Surgisis) têm sido utilizados, com sucesso variável.[30] Se as vísceras não podem ser reduzidas para o abdome, um silo protético é colocado ainda no setor de terapia intensiva, e os intestinos eviscerados são reduzidos progressivamente ao longo de 5-7 dias, seguido pelo fechamento fascial operatório. Durante o período pós-operatório imediato, se o fechamento da parede abdominal for excessivamente tenso, os pacientes podem necessitar de paralisia muscular farmacológica, juntamente com bolos de volume frequentes para manter a perfusão tecidual adequada e evitar a acidose metabólica. Os pacientes são muitas vezes mantidos em NPT (nutrição parenteral total) até que ganhem a função intestinal. Nos casos de atresia intestinal associada ou estenose, a inflamação do intestino pode impedir uma reparação imediata. Assim, a parede abdominal é reparada da forma usual, e a patologia intestinal é tratada em 6-8 semanas, quando a inflamação estiver resolvida. Ocorrência tardia de ECN (enterocolite necrosante) tem sido relatada em até 20% dos pacientes após a reparação da gastrosquise.[31] Testículos não descidos também estão presentes em 10%-20% dos recém-nascidos com gastrosquise. Quando encontrados do lado de fora da cavidade celômica, os testículos devem ser manualmente colocados no interior da cavidade abdominal no momento do fechamento da parede abdominal ou colocação do silo protético. Eles devem ser seguidos por um período de tempo para monitorar a descida espontânea potencial para o escroto. Se tal não acontecer, deve ser realizada orquidopexia. Quase todos os bebês têm íleo pós- operatório prolongado. Embora a NPT tenha sido uma manobra salvadora de vidas, está associada a elevada incidência de colestase e cirrose. Um dos desafios mais difíceis na conduta da gastrosquise é lidar com intestino disfuncional e/ou síndrome do intestino curto, que ocorrem apesar do fechamento cirúrgico adequado do defeito na parede abdominal.

Hérnias

Hérnia Inguinal

A correção de hérnia inguinal é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns em cirurgia pediátrica. A incidência de hérnia inguinal, que quase sempre é de natureza indireta e congênita, é de cerca de 3%-5% em bebês nascidos a termo e de 9%-11% em recém-nascidos prematuros. Ela afeta aproximadamente seis vezes mais os meninos do que as meninas. Sessenta por cento das hérnias inguinais ocorrem do lado direito, 30% são no lado esquerdo e 10% são bilaterais. O processo vaginal é um divertículo alongado do peritônio que acompanha o testículo em sua descida para o escroto; ele geralmente oblitera durante o nono mês de gestação ou logo após o nascimento. A persistência variável do processo vaginal resulta em um espectro de apresentações clínicas, incluindo hérnia escrotal com protrusão do intestino, ovários, omento e hidroceles comunicantes, com acúmulo intermitente de líquido peritoneal. Todas as hidroceles comunicantes são reparadas da mesma maneira que uma hérnia inguinal indireta.

Diagnóstico e Apresentação Clínica

O diagnóstico é feito apenas através da história e exame clínico, especialmente quando os conteúdos da hérnia são redutíveis para dentro da cavidade peritoneal. Uma hidrocele comunicante pode ser eventualmente difícil de reduzir e ser diagnosticada como hidrocele simples. A transiluminação do escroto para distinguir uma hidrocele de uma hérnia também pode ser enganosa porque uma alça intestinal herniada e cheia de gás pode ser facilmente transiluminada. A palpação do cordão pode provocar o sinal de luva de seda, o qual é produzido pela fricção das membranas peritoneais apostas quando o saco herniário está vazio. Por vezes, a palpação do cordão espessado em comparação com o lado contralateral e história confiável são suficientes para confirmar o diagnóstico. O desenvolvimento agudo de hidrocele pode também ser associado a outras condições, como epididimite, torção testicular e torção do apêndice testicular. Nesses contextos clínicos, o ultrassom pode ser útil para determinar o diagnóstico. O principal fator de risco da hérnia inguinal é o encarceramento do intestino, com estrangulamento potencial. A incidência de encarceramento é maior em recém-nascidos prematuros no primeiro ano de vida.

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

Apesar de a correção precoce das hérnias poder estar associada a maior risco de lesão das estruturas do cordão, maior taxa de recorrência e episódios de apneia no pós- operatório, a maioria dos cirurgiões pediátricos defende a correção cirúrgica antes da alta do hospital para prematuros por causa dos riscos significativos de encarceramento. No entanto, para crianças diagnosticadas após a alta hospitalar, a cirurgia eletiva de hérnia pode ser adiada até que a criança tenha mais de 52 semanas de idade pós-concepção, quando o risco de apneia pós-operatória diminui. Em pacientes com hérnia inguinal encarcerada, a menos que haja evidência clínica de peritonite, são feitas tentativas para reduzir a hérnia. A redução manual é bem-sucedida em cerca de 70% dos casos. Uma vez reduzida, o paciente é admitido para observação, e o reparo da hérnia é realizado em 24-48 horas, quando o edema do tecido local se resolve. Uma hérnia encarcerada irredutível deve ser imediatamente explorada na sala de cirurgia. Exploração inguinal contralateral de rotina no momento do reparo da hérnia sintomática dos lactentes é uma prática-padrão com base na incidência elevada de processo vaginal contralateral patente (4%-65%). No entanto, a questão da exploração de rotina do lado assintomático contralateral em crianças permanece a ser resolvido. A maioria dos cirurgiões pediátricos rotineiramente explora o lado contralateral assintomático em crianças de dois anos de idade ou mais jovens; alguns cirurgiões ampliam os critérios de exploração contralateral para aquelas de até cinco anos de idade.

Hérnia Umbilical

Em geral, a hérnia umbilical tende a fechar espontaneamente em aproximadamente 80% dos casos. Por conseguinte, o reparo eletivo deve ser adiado até cerca de cinco anos de idade. Além disso, uma hérnia umbilical é raramente associada a complicações significativas, mas há exceções a essa regra geral, para as quais um reparo eletivo precoce deve ser considerado. Apesar de rara, história de encarceramento claramente merece reparo cirúrgico imediato, independentemente da idade. Uma hérnia umbilical que aumenta ao longo do tempo, em especial com excesso de pele grande (com mais de 3 cm) ou defeito umbilical fascial significativamente grande (>2 cm) provavelmente não se resolve de forma espontânea e, portanto, o reparo cirúrgico deve ser considerado em idade precoce.

Deformidades da parede torácica

Os dois principais tipos de deformidades congênitas da parede torácica são *pectus excavatum* e *pectus carinatum*. *Pectus excavatum* é o tipo mais comum, cinco vezes mais comum do que o *pectus carinatum* (Fig. 67-21*A*). Sua incidência é estimada em cerca de um em cada 100 crianças, com relação masculino-feminino de 3:1-4:1. A deformidade geralmente está presente ao nascimento e se torna mais proeminente durante os primeiros anos de vida. Ela pode se tornar mais pronunciada entre 8-10 anos de idade e novamente mais tarde, durante a puberdade. Também é comum ter associadas cifose e escoliose. Embora a causa exata seja desconhecida, anormalidades do desenvolvimento da cartilagem costal têm sido implicadas com mais frequência. O *pectus excavatum* pode estar associado a doença cardíaca congênita, incluindo prolapso da válvula mitral, síndrome de Ehlers-Danlos e síndrome de Marfan; portanto, a avaliação pré- operatória completa, com avaliação oftalmológica e ecocardiograma, deve ser considerada. A asma é também comum, mas desconhece-se se a asma contribui para o desenvolvimento do defeito ou se ocorre como resultado dele.

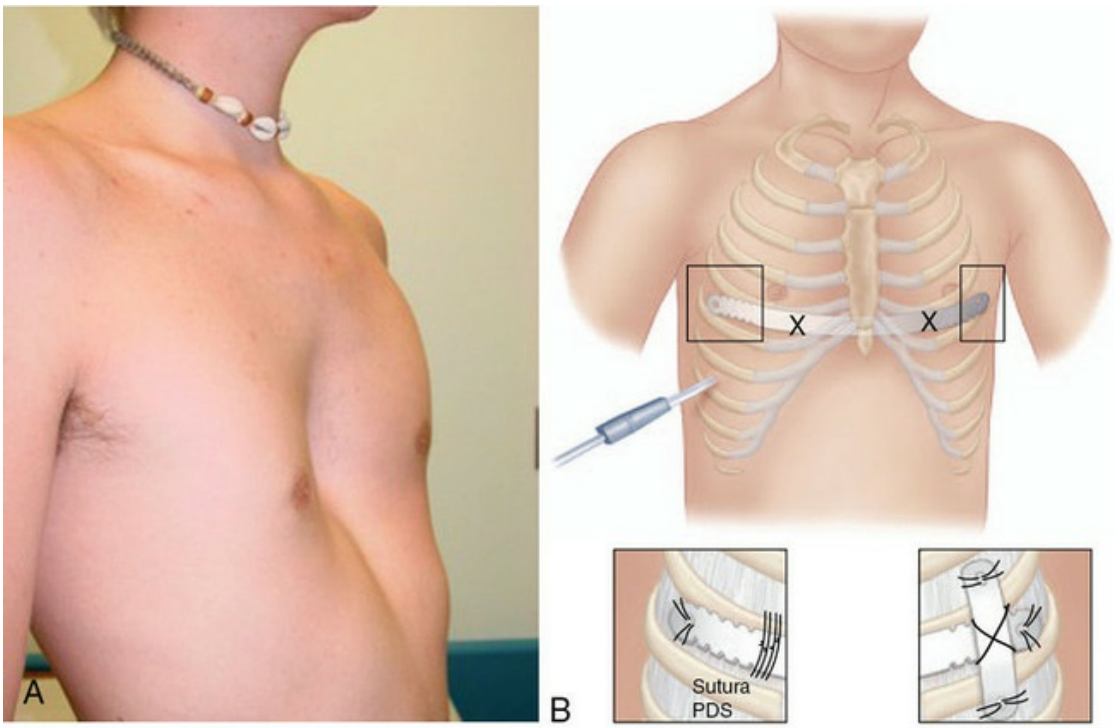


FIGURA 67-21 **A,** *Pectus excavatum*. **B,** Uma barra é colocada abaixo do esterno e segura na parede torácica usando estabilizadores. (De Goretsky MJ, Nuss D: Surgical treatment of chest wall deformities: Nuss procedure. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 97–103.)

Avaliação

Para determinar a gravidade do *pectus excavatum* e avaliar as indicações para a cirurgia, dois ou mais dos seguintes critérios devem ser atendidos: (1) índice de Haller mais de 3,2; (2) estudos de função pulmonar indicando doenças restritivas ou obstrutivas das vias respiratórias; (3) avaliação cardiológica mostrando que a compressão está causando prolapso da válvula mitral, sopros ou anormalidades de condução; (4) documentação de progressão da deformidade. Apesar desses critérios objetivos, a indicação mais comum para a cirurgia em pacientes com deformidades do tipo *pectus* é cosmética. Essa é uma questão crítica, particularmente para adolescentes com preocupações significativas sobre a imagem corporal e desenvolvimento de autoestima. Um estudo multicêntrico recente mostrou que a correção cirúrgica de *pectus excavatum* melhora significativamente a imagem corporal e a capacidade subjetiva para a atividade física.[32]

Avaliação Pré-operatória

História completa e exame físico são obtidos em todos os pacientes, e eles são incentivados a realizar exercícios para fortalecer os músculos peitorais e dorsais, e manter uma postura correta. Radiografias padronizadas do tórax nas posições anteroposterior e perfil são essenciais para servir como linha de base do grau de deformação e detectar a presença de escoliose torácica. Estudos de função pulmonar são importantes para documentar anormalidades restritivas ou obstrutivas. Se um sopro cardíaco é detectado no exame físico, a ecocardiografia estará indicada. Radiografia torácica simples ou tomografia computadorizada permite o cálculo do índice de Haller, dividindo o diâmetro transverso medido do tórax pelo diâmetro anteroposterior para documentar a gravidade do defeito mais objetivamente.

Tratamento: Tratamento Cirúrgico

A idade ideal para reparo do *pectus excavatum* é de 10-14 anos porque a parede do tórax ainda é maleável. Além disso, a recuperação parece mais rápida nessa faixa etária. Após a puberdade, a parede do tórax é

mais rígida, o que requer longo período de suporte da barra, mesmo com a inserção de duas barras. Atualmente, existem dois métodos principais para correção cirúrgica. A técnica de Ravitch foi descrita originalmente em 1949 e permanece como o padrão com o qual outros procedimentos são comparados. Esse procedimento é aplicado a pacientes com deformidades *excavatum* ou *carinatum*, e consiste em incisão transversal na pele que recobre a deformidade, ressecção bilateral subcondral de cartilagens costais anormais, osteotomia esternal e fixação anterior do esterno com suporte de aço inoxidável retroesternal. O suporte é removido como procedimento secundário em 6-12 meses. Os resultados são excelentes.

Como descrito por Nuss, uma técnica minimamente invasiva tem sido desenvolvida para *pectus excavatum*, na qual uma barra em forma de C é passada no plano retroesternal de um hemitórax para o outro através de duas incisões laterais intercostais (Fig. 67-21*B*). A barra é então invertida, deixando a convexidade para o exterior, e o defeito da parede torácica é imediatamente corrigido. A barra é deixada no local durante cerca de dois anos. Essa técnica evita a criação de retalhos peitorais, ressecção da cartilagem e osteotomia esternal, assim reduzindo significativamente a morbidade cirúrgica. Um estudo prospectivo multicêntrico demonstrou que a correção cirúrgica para *pectus excavatum* pode ser realizada com segurança e tratamento adequado da dor.[33] O *pectus carinatum*, ou peito de pombo/de galinha, ocorre com muito menos frequência do que o *pectus excavatum*. As considerações pré-operatórias são semelhantes àquelas para o *pectus excavatum*. Ele é reparado cirurgicamente por ressecção aberta da cartilagem costal e fixação do esterno, semelhante ao *pectus excavatum*. Embora possa ser conseguido sucesso moderado com a aplicação de cinta externa (órtese) para *pectus carinatum*,[34] há dificuldade de cooperação dos pacientes adolescentes em usar uma cinta externa durante 16-18 horas por dia.

Condições do trato geniturinário

Criptorquidia

Criptorquidia é uma condição na qual um ou ambos os testículos não desce para o escroto antes do nascimento. Até 30% dos recém-nascidos prematuros podem apresentar um testículo críptico, mas também ocorre em aproximadamente 3% dos bebês nascidos a termo. Alguns testículos que não desceram eventualmente descem até um ano de idade, mas é improvável que desçam após esse tempo. O testículo críptico está associado a alterações histológicas e morfológicas: atrofia de células de Leydig, diminuição de diâmetro tubular já aos seis meses de idade, e pode também ocorrer diminuição da espermatogênese por volta dos dois anos de idade. Um testículo críptico verdadeiro teve a sua descida interrompida em algum lugar ao longo do caminho de descida normal e pode ser encontrado no canal inguinal na exploração. Um testículo retrátil é um testículo normalmente descido que se retrai ao canal inguinal, mas pode ser trazido para dentro do saco escrotal durante o exame. Pensa-se que resulta de contração hiper-reflexa do músculo cremastérico e que deverá ser tratado conservadoramente. Testículos não palpáveis podem incluir um testículo intra-abdominal ausente ou que desapareceu (*vanishing testis*). Testículos ectópicos tiveram um caminho anormal de descida e podem ser encontrados no canal perineal, regiões femoral e suprapúbica.

Diagnóstico e Tratamento

Apesar de o ultrassom ser cada vez mais utilizado para avaliar o testículo críptico, o exame físico por um cirurgião experiente tem maior sensibilidade para a localização de um testículo não descido. Para um testículo unilateral palpável no canal inguinal, é realizada orquidopexia em bolsa de dartos padrão. O momento recomendado para esse procedimento é aproximadamente com um ano de idade. Um algoritmo de conduta geral para os testículos não palpáveis é mostrado na Figura 67-22. Para testículo não palpável unilateral, a laparoscopia diagnóstica é útil. Se os vasos testiculares são vistos saindo do anel interno, orquidopexia inguinal aberta é realizada. Para testículo intra-abdominal, orquidopexia de Fowler-Stephens em dois estádios pode ser considerada, pela qual os vasos testiculares são ligados em uma primeira fase para permitir que a circulação colateral se desenvolva durante seis meses antes da realização da orquidopexia como segunda fase do procedimento. No entanto, a orquidopexia laparoscópica em estádio único está sendo realizada com frequência cada vez maior para os testículos intra-abdominais. Se ambos os testículos são não palpáveis, um teste de estimulação com gonadotrofina coriônica humana (hCG) é feito para confirmar a presença de tecidos testiculares funcionantes. Se estiver positivo, uma laparoscopia diagnóstica é feita para determinar o tratamento cirúrgico.

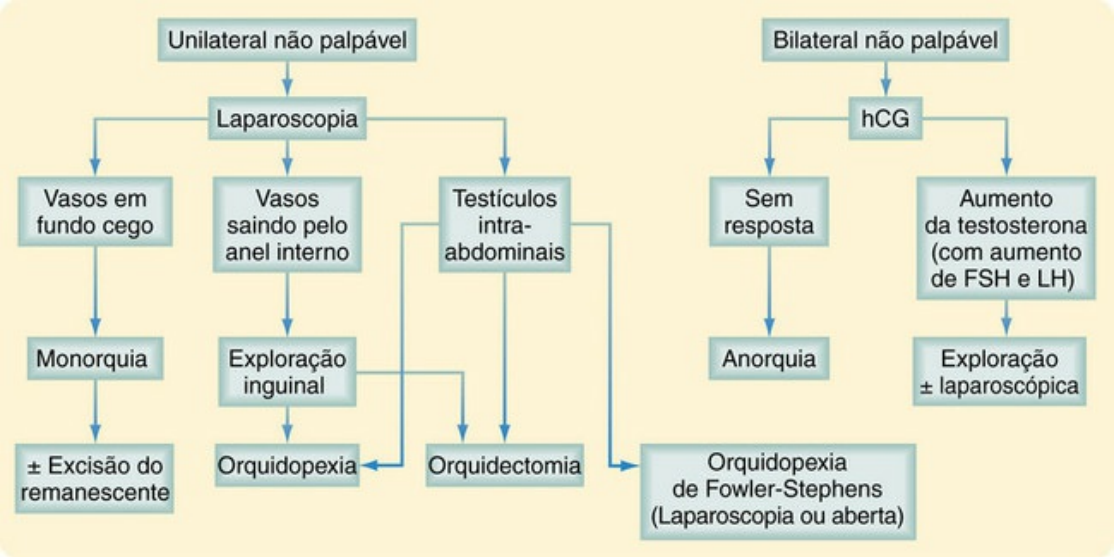


FIGURA 67-22 Algoritmo para o manejo de testículos crípticos impalpáveis. (Adaptada de Lee KL, Shortliffe LD: Undescended testis and testicular tumors. In Ashcraft KW, Holcomb GW, Holcomb GW III, Murphy PJ: Pediatric surgery, ed 4, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders, pp 706–716.)

Para testículos não palpáveis, a laparoscopia demonstra ser útil, com sensibilidade de 95%. O risco de malignidade foi relatado como sendo significativamente maior em homens com história de criptorquidia. Embora a orquidopexia não diminua o risco de malignidade associada a criptorquidia, ela permite detecção mais precoce. Os tumores de células germinativas não seminomatosos são aqueles que habitualmente se associam a testículos não descidos.

Torção do Testículo

Torção do testículo é a emergência mais comum do trato geniturinário na infância. O fenômeno patológico subjacente grave é a isquemia arterial aguda; a distorção cirúrgica imediata com a fixação do testículo é o esteio da terapia. Torção extravaginal é mais comum em recém-nascidos, nos quais pode haver torção do cordão espermático ao longo de seu curso, por fora da túnica vaginal. Torção intravaginal está associada à deformidade do badalo de sino, em que os testículos suspensos podem girar e torcer sobre o próprio eixo. A torção do testículo ocorre com maior frequência no final da infância e início da adolescência, com pico de incidência aos 14 anos de idade. Dor escrotal de natureza abrupta ou gradual é o principal sintoma. Ao exame, os testículos envolvidos podem estar elevados, edematosos e significativamente sensíveis. A presença de outros sintomas do trato urinário, como frequência, urgência, disúria e febre, tende a ocorrer mais frequentemente com doenças infecciosas ou inflamatórias, como a epididimite. No entanto, de modo algum isso descarta a torção testicular. Na maioria dos casos, história cuidadosa e exame físico são suficientes para confirmar o diagnóstico de torção testicular. No entanto, se o diagnóstico não é claro, uma ultrassonografia imediata pode ser útil para determinar o fluxo vascular dos testículos. Uma cintilogragia é o teste mais específico para o diagnóstico, mas pode ser mais demorada para obtê-lo. O tempo para o diagnóstico e a reparação cirúrgica relacionam-se diretamente com a taxa de preservação do testículo. A imediata distorção cirúrgica através de uma abordagem de rafe medial escrotal é o tratamento de escolha. O testículo afetado é distorcido, avaliado quanto à viabilidade e fixado ao escroto. Em todos os casos, o testículo contralateral também deve ser fixado ao escroto. Em torções de menos de seis horas, 90% dos testículos podem ser recuperados, no entanto essa taxa de recuperação diminui significativamente, para menos de 10% com mais de 24 horas de sintomas.

Tumores Testiculares

O câncer testicular representa menos de 2% de todos os tumores pediátricos sólidos. O pico de incidência é aos dois anos de idade, com um segundo pico durante a puberdade. Esses tumores geralmente se apresentam como massa escrotal indolor, muitas vezes descobertos incidentalmente. Um exame de

ultrassom é útil, mas a TC é fundamental para avaliar a presença de linfadenopatia retroperitoneal e doença metastática torácica ou abdominal. Marcadores tumorais séricos são úteis para o diagnóstico e para o acompanhamento. Por exemplo, a α-fetoproteína (AFP), uma glicoproteína produzida pelo saco vitelino fetal, tem seu nível elevado em tumores do saco vitelino; a β-hCG é produzida por carcinomas embrionários e teratomas mistos. O câncer de testículo mais comum na idade pré-puberal tem origem nas células germinativas; o tumor do saco vitelino, também conhecido como tumor do *seio endodérmico*, e os carcinomas embrionários respondem por quase 40% do total. Crianças com tumores do saco vitelino apresentam elevados níveis séricos de AFP, e os tumores são tipicamente localizados nos testículos. A abordagem cirúrgica padrão é a orquiectomia inguinal radical. O papel da dissecção na linfadenectomia retroperitoneal com tumor do saco vitelino é controverso. Tumores com envolvimento microscópico de linfonodos ou doença nodal requerem quimioterapia sistêmica com linfadenectomia retroperitoneal modificada. A sobrevida global em casos de tumor do saco vitelino é de aproximadamente 70%-90%.

Tumores sólidos da infância

Neuroblastoma

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum em lactentes e crianças, representando 8%-10% de todos os tumores da infância e 15% de todas as mortes por câncer na população pediátrica.[35] Cerca de 600 novos diagnósticos são reportados anualmente. Embora 90% dos casos sejam diagnosticados antes da idade de cinco anos, 30% das pessoas são diagnosticadas no primeiro ano de vida. A idade média de diagnóstico é de 22 meses.

Locais Envolvidos e Apresentação Clínica

O neuroblastoma, surgindo a partir de células da crista neural, é um tumor maligno do sistema nervoso simpático que ocorre nos gânglios simpáticos. Quase 65% dos tumores são encontrados no abdome, com 50% localizados na medula suprarrenal. Eles também podem ocorrer no pescoço (5%), no tórax (20%) ou na pelve (5%), e 1% dos doentes não têm tumor primário detectável.[35] A apresentação clínica do paciente varia de acordo com a localização do tumor, tamanho, extensão da invasão, atividade metabólica e presença de síndromes paraneoplásicas. Muitos pacientes são assintomáticos, embora não seja incomum alguns se apresentarem com sintomas constitucionais (p. ex., mal-estar, febre, perda de peso), massa em crescimento, dor, distensão abdominal, linfadenopatia ou desconforto respiratório. Massas pélvicas podem causar constipação ou disfunção da bexiga, enquanto as lesões torácicas podem causar disfagia ou dispneia. Nos tumores cervicais, o paciente pode desenvolver síndrome de Horner ou estridor. Em até 15% dos pacientes, o envolvimento epidural pode resultar em deficiências neurológicas que, quando progressivas, podem levar à paralisia.

No momento do diagnóstico, 50% dos pacientes têm doença localizada e 35% já têm propagação para linfonodos regionais. Metástases para órgãos distantes (p. ex., fígado, osso, pele) ocorrem pelas vias hematogênica e linfática. Quando há invasão da medula óssea, os pacientes podem tornar-se anêmicos, mostrar equimoses mediante traumas mínimos e se queixam de fraqueza. Metástases ósseas podem resultar em dor, edema, coxeaduras e fraturas patológicas. As órbitas são frequentemente envolvidas, o que se manifesta como edema periorbitário e proptose (olhos de guaxinim). Quando ocorre disseminação para a pele, os pacientes desenvolvem nódulos subcutâneos azuis (síndrome do *muffin de blueberry*). Por suas características neuroendócrinas, o neuroblastoma pode secretar catecolaminas, resultando em hipertensão de início precoce e taquicardia.[36] Os pacientes também podem experimentar síndromes paraneoplásicas, que incluem diarreia intratável causada pela secreção de péptideo intestinal vasoativo, encefalomielite e neuropatia. Síndrome de opsoclonia-mioclonia-nistagmo, conjugado rápido dos olhos, com espasmos involuntários dos membros, embora rara, ocorre quando anticorpos reagem de forma cruzada com o tecido cerebelar.

Genômica

Os neuroblastomas ocorrem através da ampliação de cromossomos inteiros, resultando em hiperdiploidia, e estão associados a prognóstico favorável. Casos de aberrações cromossômicas segmentares que abrangem amplificação e ganhos ou perdas de *MYCN* tendem a ser associados a piores resultados. O oncogene *MYCN*, que é ampliado no cromossomo 2p24 em 25% dos casos, é superexpresso em

30%-40% dos neuroblastomas estádios 3 e 4, mas em apenas 5% dos tumores localizados ou do estádio 4S. Portanto, ele é utilizado como biomarcador para a estratificação da doença. Demonstrou-se que a deleção na região 1p36 ocorre em 70% dos tumores e é geralmente associada à amplificação do *MYCN* de tumores de estadiamento alto com prognóstico ruim.[37] Inversamente, amplificação completa do cromossomo 17 está associada a bom prognóstico. Deleções do cromossomo 11q foram identificadas em 15%-22% dos neuroblastomas e também estão associadas aos resultados desfavoráveis dos pacientes e tempo reduzido de sobrevivência livre de progressão do tumor.

Diagnóstico

Uma abordagem inicial inclui testes séricos básicos de soro, estudos de imagem e determinação dos níveis de catecolaminas ou seus metabólitos (p. ex., dopamina, ácido vanilmandélico, ácido homovanílico) na urina. Os pacientes podem ter níveis elevados de marcadores inespecíficos como lactato desidrogenase (>1.500 U/mL), ferritina (>142 ng/mL) e enolase neurônio-específica (>100 ng/mL), que têm sido associados a estádio avançado e/ou recaída. Para a confirmação, a TC é o padrão-ouro, pois serve para localizar o tumor e determinar o grau de invasão (Fig. 67-23*A*). A ultrassonografia pode ser utilizada para caracterizar inicialmente a massa. A RMN pode ser útil se houver preocupação com a medula espinal. Imagiar o cérebro é necessário apenas na presença de sintomas neurológicos. Apesar de não ser utilizada de rotina, a cintigrafia com I^{131}-metaiodobenzilguanidina (MIBG, um análogo da noradrenalina que se concentra seletivamente no tecido simpático) pode ser usada na detecção do tumor primário ou de metástases. O exame com I^{131}-MIBG também é usado para a vigilância da resposta ao tratamento e recorrência. O diagnóstico de neuroblastoma é feito através da demonstração de pequenas células azuis redondas indiferenciadas em corte histológico (Fig. 67-23*B*). Amostras podem ser obtidas durante a ressecção do tumor primário na doença em fases 1 ou 2 ou através de biópsia direta e/ou medula óssea se houver doença irressecável. Estudos moleculares, como hibridização por fluorescência *in situ*, podem ser realizados em amostras de tecido para observar ploidia, amplificação do *MYCN* e a presença de outras anomalias cromossômicas. Essa informação é necessária para planejar a terapia conforme o risco específico para pacientes individuais.

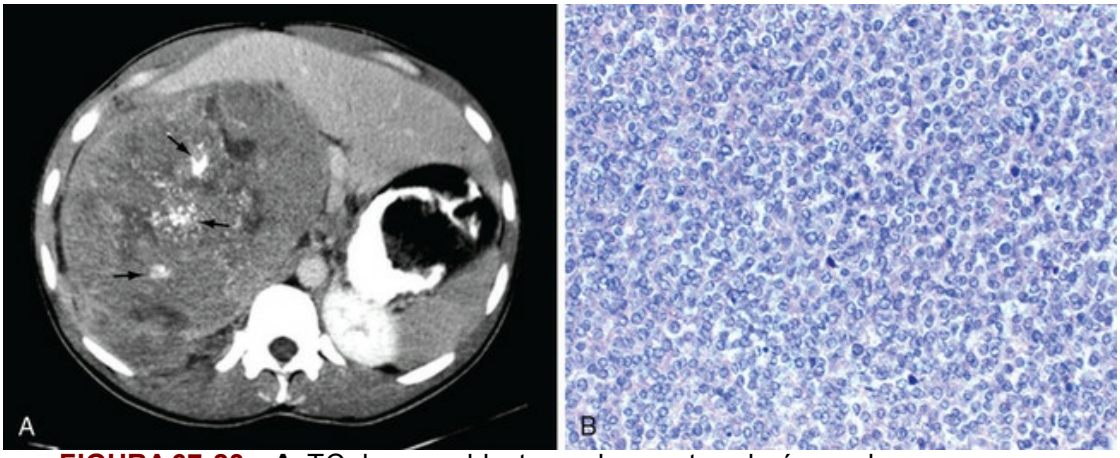


FIGURA 67-23 **A,** TC de neuroblastoma demonstrando áreas de calcificação (*setas*). **B,** Clássicos neuroblastos hipercromáticos não diferenciados (pequenas células redondas azuis). (**A,** de Kim S, Chung DH: Pediatric solid malignancies: Neuroblastoma and Wilms' tumor. Surg Clin North Am 86:469–487, 2006.)

Estadiamento

O neuroblastoma pode ser classificado com base no grau de diferenciação neuroblástica e o índice de mitose/cariorrexe (MKI; baixo, médio ou alto). Histologicamente, o neuroblastoma tem produção limitada de células de Schwann, é pobre em estroma e tem neuroblastos abundantes.[36] A classificação de Shimada

modificada, na qual o Sistema de Estadiamento Internacional de Neuroblastoma (INSS; Tabela 67-3) se baseia, tem sido usada para prever o prognóstico com base na histopatologia do tumor e idade do paciente. Esse sistema leva em conta o grau de diferenciação celular, MKI, e a presença de células de Schwann. O Children's Oncology Group (COG) atualmente estratifica os pacientes em categorias de risco baixo, intermediário ou alto com base na idade do paciente no diagnóstico, estádio, INSS, histopatologia do tumor, índice de DNA e nível de amplificação de *MYCN*.[38] Assim, as recomendações de tratamento dependem do estadiamento do paciente.

Tabela 67-3

Sistema de Estadiamento Internacional de Neuroblastomas

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
1	Tumor localizado com excisão macroscópica completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsilaterais representativos negativos para tumor microscopicamente (linfonodos aderidos e removidos com o tumor primário podem ser positivos).
2A	Tumor localizado com excisão macroscópica incompleta; linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes negativos para tumor microscópico.
2B	Tumor localizado com ou sem excisão macroscópica completa, com linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes positivos para tumor; os linfonodos contralaterais aumentados devem ser negativos microscopicamente.
3	Tumor irressecável unilateral com comprometimento linfonodal contralateral regional ou tumor de linha média com extensão bilateral por infiltração (irressecável) ou por comprometimento de linfonodos.
4	Qualquer tumor primário com disseminação para os gânglios linfáticos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele e/ou em outros órgãos (exceto como definido para a fase 4S).
4S	Tumor primário localizado (tal como definido nas fases 1, 2A ou 2B), com disseminação limitada ao fígado, pele e/ou medula óssea (limitado a criança com <1 ano de idade).

Tratamento

A terapia multimodal padrão é baseada na classificação de risco da doença e estratificação de tratamento (Tabela 67-4). A quimioterapia de indução consiste em um regime de múltiplos fármacos, incluindo a ciclofosfamida, mas não limitado a ela, doxorrubicina, carboplatina, cisplatina, etoposide e vincristina. O objetivo da quimioterapia de indução é alcançar a remissão e reduzir a carga tumoral, permitindo ressecção mais completa. No entanto, muitos neuroblastomas agressivos adquirem resistência aos agentes quimioterapêuticos, o que resulta em taxa de recaída elevada. Isso, normalmente, exige o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. A cirurgia é recomendada com base na capacidade de obter uma ressecção completa. A ressecção está relacionada com risco reduzido de recidiva local, especialmente em combinação com a quimioterapia de indução e radioterapia local. Assim, alguns defendem que a ressecção cirúrgica deve ser considerada apenas após a terapia adjuvante porque aumenta o grau de excisão completa e diminui a morbidade. Com base nos resultados de estudos, recomenda-se a ressecção de tumores do estádio 1 a 2B. Para neuroblastomas em fase mais avançada (estádios 3 e 4), a intervenção cirúrgica inicial é limitada a uma biópsia laparoscópica do tumor. Para bebês no estádio 4S, a ressecção cirúrgica não é recomendada por causa da alta taxa de diferenciação espontânea e regressão.

Tabela 67-4

Categorias dos Grupos de Risco de Pacientes para Neuroblastoma

GRUPO DE RISCO	ESTÁDIO	FATORES
Baixo	1	
	2	<1 ano >1 ano, baixo N-*myc* >1 ano, ampliado N-*myc*; histologia favorável
	4S	Biologia favorável*
Intermediário	3	<1 ano, baixo N-*myc* >1 ano, biologia favorável*
	4	<1 ano, baixo N-*myc*
	4S	Baixo N-*myc*
Alto	2	>1 ano, toda biologia desfavorável*
	3	<1 ano, ampliado N-*myc* >1 ano, qualquer biologia desfavorável*
	4	<1 ano, ampliado N-*myc* >1 ano
	4S	Ampliado N-*myc*

*Biologia favorável denota baixo N-*myc*, histologia favorável e hiperdiploidia (crianças).

Para pacientes de alto risco, a radioterapia é muitas vezes necessária para o controle local e de metástases. A radiação é contraindicada para tumores intraespinais porque pode levar a danos vertebrais, parada do crescimento e escoliose. No entanto, pode ser necessária para o tratamento paliativo da dor, hepatomegalia com comprometimento respiratório ou sintomas neurológicos agudos causados por compressão medular pelo tumor. Além disso, é indicada quando há doença residual mínima depois da quimioterapia de indução e ressecção. A combinação de quimioterapia, cirurgia e terapia de radiação resultou em taxa de recorrência local inferior a 10%.[39]

Resultados

Os resultados gerais em pacientes com neuroblastoma melhoraram ligeiramente nos últimos 30 anos, com taxas de sobrevida de cinco anos aumentando de 52% para 74%.[38] A melhora é o resultado da melhoria das taxas de cura no grupo de baixo risco, que tem taxas de sobrevivência de até 92%. Estima-se que 50%-60% dos pacientes no grupo de alto risco têm recaída e, por conseguinte, tem-se visto apenas modesta diminuição na mortalidade.[38] Tomadas em conjunto, as taxas de sobrevivência geral permanecem sombrias (~20% em cinco anos), apesar das terapias mais agressivas.

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms (TW), também conhecido como *nefroblastoma*, é uma neoplasia renal embrionária consistindo em blastema metanéfrico em 85% dos casos.[40] Representa 5,9% de todos os tumores malignos pediátricos e tem incidência anual de 7,6 casos/milhão de crianças menores de 15 anos. Há 500 novos casos registrados por ano e cerca de 75% dos casos de TW são diagnosticados em crianças com menos de cinco anos. O pico de incidência ocorre aos 2-3 anos de idade. De todos os pacientes, 13% podem apresentar-se com tumor bilateral, que é sincrônico em 60% dos casos.

Causas e Genômica

Divididos em distúrbios de crescimento excessivo e doenças sem crescimento excessivo de tecidos, algumas síndromes podem predispor ao desenvolvimento de TW. Elas incluem as síndromes de Beckwith-Wiedemann (macroglossia, macrossomia, defeitos da linha média da parede abdominal e hipoglicemia neonatal), Li-Fraumeni (mutação do *p53* com predisposição a vários tipos de câncer), Denys-Drash (disgenesia gonadal, nefropatia e TW) e neurofibromatose. Em 10% dos pacientes, o TW pode ser associado a outras anomalias congênitas, conhecidas coletivamente como *síndrome de WAGR* (aniridia,

hemi-hipertrofia, malformações geniturinárias e retardo mental).[41]

O gene supressor de TW, *WT1*, está localizado no cromossomo 11p13, que contém os genes responsáveis pelo desenvolvimento do rim, do trato geniturinário e dos olhos. As mutações no *WT1* resultam em anomalias geniturinárias, como criptorquidia e hipospádia, mas também aumentam o risco de desenvolvimento de TW. Aniridia é encontrada em 1,1% dos pacientes de TW e, quando as deleções do *WT1* são encontradas nesses pacientes, existe um índice de 40% de desenvolvimento de TW. Além disso, as mutações no *WT2,* localizado no 11p15, têm sido ligadas à síndrome de Beckwith-Wiedemann, e existe risco de 4%-10% de desenvolvimento de TW naqueles que também têm hemi-hipertrofia. Um estudo recente determinou que o gene supressor de tumor *WTX* ligado ao X pode ser inativado em até um terço dos casos de TW.[41] O significado exato dessa descoberta é desconhecido.

Apresentação Clínica

O TW normalmente é descoberto por acaso durante um exame físico ou porque os pais palpam a massa abdominal. Outros sintomas apresentados incluem dor abdominal e hematúria, que pode significar a invasão do tumor no sistema coletor ou ureter. Outros 25% desenvolvem hipertensão, que se acredita ser secundária a distúrbios de renina-angiotensina. Menos de 10% dos pacientes têm apresentações atípicas; estas incluem varicocele, hepatomegalia causada pela obstrução da veia hepática, ascite e insuficiência cardíaca congestiva. O TW pode também ser associado a síndromes de predisposição, e o índice de suspeita nesses casos deve ser elevado, com limiar baixo para obter um estudo de ultrassom de triagem.

Diagnóstico

A ultrassonografia é inicialmente realizada para determinar se o tumor é realmente de origem renal, cístico ou sólido e se estende-se para a veia renal ou veia cava inferior. Uma TC abdominopélvica também pode conseguir resultados semelhantes e ao mesmo tempo ajudar a diferenciar o TW do neuroblastoma (Fig. 67-24). Esse estudo também avalia metástases, adenopatia e envolvimento estrutural adjacente. Igualmente importantes, rim contralateral e/ou bilateralidade da doença podem ser avaliados. RM é também um adjuvante útil para avaliar a invasão intravascular; no entanto, um ultrassom pode ser preferido. Metástases pulmonares, que estão presentes em 8% no momento do diagnóstico, podem ser identificadas em radiografia de tórax inicial. Uma tomografia computadorizada de tórax pode ser usada também, embora seu uso seja controverso em pacientes com radiografia de tórax normal.

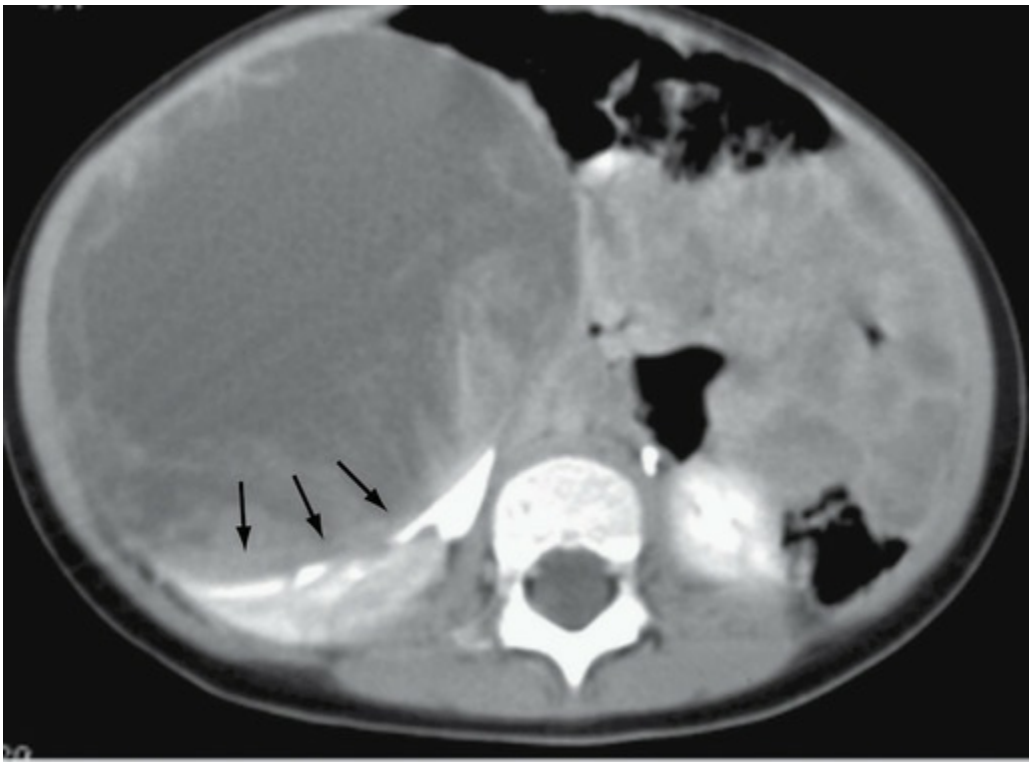


FIGURA 67-24 TC de tumor de Wilms com sinal da pata (*setas*). (De Kim S, Chung DH: Pediatric solid malignancies: Neuroblastoma and Wilms' tumor. Surg Clin North Am 86:469–487, 2006.)

Patologia

A histologia do TW é classificada como favorável ou desfavorável. Histologia favorável é mais comum, caracterizada pela presença de três elementos: células blastemais, estromais e epiteliais. Tumores com diferenciação predominantemente epitelial se comportam de forma menos agressiva e tendem a estar no estádio I quando diagnosticados precocemente. Tumores predominantemente blastemais tendem a ser clinicamente agressivos e estão associados a doença avançada. Os resultados estão correlacionados com a histopatologia e o estádio do tumor. A histologia desfavorável de TW é definida pela presença de anaplasia. O TW anaplásico, juntamente com o sarcoma de células claras ou o tumor de rabdoide podem ter resultados pouco favoráveis. Está associado a risco aumentado de recorrência do tumor e resistência à quimioterapia-padrão. Restos nefrogênicos são lesões precursoras encontradas em 25%-40% dos rins com TW, mas não têm potencial oncológico. Em vez disso, eles podem sofrer diferenciação e regredir espontaneamente através de mecanismos pouco claros.

Estadiamento

O estadiamento é um dos critérios mais importantes para a consideração terapêutica e prognóstica nos TW. O sistema de estadiamento da International Society of Pediatric Oncology (SIOP) baseia-se na quimioterapia pré-operatória, mas é aplicado pós-ressecção. A presença de metástases é avaliada no momento da apresentação, contando com estudos de imagem, e a quimioterapia é instituída antes da intervenção cirúrgica. O National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) também desenvolveu um sistema de estadiamento que incorpora as informações clínicas, cirúrgicas e patológicas que foram obtidas na hora da ressecção, mas estratifica os pacientes antes do início da quimioterapia (Tabela 67-5). A vantagem desse sistema é que ele favorece a terapia baseada no estadiamento, evitando a quimioterapia desnecessária em pacientes que não se beneficiariam dela.[42]

Tabela 67-5

Sistema de Estadiamento do Grupo Nacional de Estudos do Tumor de Wilms

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
I	Tumor limitado ao rim e completamente excisado sem ruptura ou biópsia. A superfície da cápsula renal está intacta.
II	O tumor estende-se através da cápsula renal, mas é completamente removido, sem envolvimento microscópico das margens. Os vasos fora do rim contêm tumor. Também colocados na fase II são os casos em que o rim foi submetido a biópsia antes da remoção ou onde haja derramamento local do tumor durante a resseção, limitado ao leito do tumor.
III	O tumor residual está confinado ao abdome e é de propagação não hematogênica. Inclui tumores com envolvimento dos gânglios linfáticos abdominais, contaminação peritoneal difusa por ruptura do tumor que se estende para além do leito tumoral, implantes peritoniais e bordas cirúrgicas microscópicas ou macroscópicas positivas.
IV	Metástases hematogênicas em qualquer lugar.
V	Envolvimento renal bilateral.

Tratamento

O principal tratamento para TW é a cirurgia e a quimioterapia. A exploração cirúrgica é necessária para o estadiamento formal, e uma nefrectomia radical é o padrão. Muito cuidado deve ser tomado para garantir a ressecção em bloco porque a contaminação da cavidade pelo tumor resulta em recorrência local. A extensão vascular do tumor para a veia cava inferior constitui doença em estádio III e é tratada em conformidade. A amostragem de linfonodos hilares, para-aórticos e paracavais é crítica. A cirurgia preservadora de néfrons é normalmente reservada para crianças com rim único ou TW bilateral. Nesses pacientes, a quimioterapia pré-operatória pode ser utilizada para induzir a redução do tumor e permitir ressecção mais completa. No entanto, existe risco aumentado de margens cirúrgicas positivas e recorrência local do tumor. Nefrectomia parcial pode ser considerada se o tumor envolver apenas um polo do rim, não houver nenhuma evidência de envolvimento do sistema coletor ou vascular, as margens forem claras entre o tumor e as estruturas circundantes, e o rim envolvido demonstrar função apreciável. Infelizmente, menos de 5% dos pacientes atendem a esses critérios e é incerto se essa abordagem fornece qualquer benefício em longo prazo.[41] De acordo com as recomendações da NWTSG (Quadro 67-2), o regime de quimioterapia típico consiste em vincristina e dactinomicina, com a adição de cloridrato de doxorrubicina (adriamicina) e/ou terapia de radiação com base no estadiamento do tumor e tipo histológico favorável ou não. O SIOP defende o uso de quimioterapia pré-operatória para melhorar as taxas de cura e sobrevida livre de doença em cinco anos.

Quadro 67-2 Regimes de Tratamento para Tumor de Wilms*

- Fase I (FH, anaplasia focal): cirurgia, VA × 18 sem, sem XRT
- Fase II (FH): cirurgia, VA × 18 sem, sem XRT
- Fase II (anaplasia focal): cirurgia, VDA × 24 sem, XRT para o leito tumoral
- Fase III (anaplasia focal): cirurgia, VDA × 24 sem, XRT para o leito tumoral
- Fase III (anaplasia focal): cirurgia; VDA × 24 sem, XRT para o leito tumoral
- Fase IV (FH; anaplasia focal): cirurgia, VDA × 24 sem, XRT para o leito tumoral de acordo com o estádio do tumor local e pulmão e/ou outros locais metastáticos
- Fases II-IV (anaplasia difusa): cirurgia, VDEC × 24 sem, XRT para o pulmão inteiro e abdome
- Fases I-IV (sarcoma de células claras): cirurgia, VDEC × 24 sem, XRT para o abdome; pulmão inteiro para o estádio IV apenas
- Fases I-IV (tumor rabdoide): cirurgia, ECCa × 24 sem, XRT

A, dactinomicina; *C*, ciclofosfamida; *Ca*, carboplatina; *D*, doxorrubicina; *E*, etoposide; *FH*, histologia favorável; *I*, ifosfamida; *V*, vincristina; *XRT*, radioterapia.

*Estudo Nacional do Tumor de Wilms. Para as crianças de <11 meses é administrada a metade da dose recomendada de todos os medicamentos.

Resultados

A sobrevivência global em crianças com TW melhorou de 30% para cerca de 90% dos pacientes que apresentam agora sobrevivência de 5-7 anos. As taxas de sobrevida de pacientes com história de estádio I ou II favorável ou histologia desfavorável estádio I são de aproximadamente 95%. Doentes com histologia desfavorável nos estádios II, III e IV estão associados a taxas de sobrevivência de 70%, 56% e 17% em quatro anos, respectivamente. Semelhante ao neuroblastoma, essa melhora pode ser atribuída a avanços no diagnóstico, imagiologia, estadiamento melhorado e tratamento risco-estratificado apropriado.

Rabdomiossarcoma

Derivado de células mesenquimais embrionárias que mais tarde podem se diferenciar em musculoesqueléticas, o rabdomiossarcoma é um tumor maligno dos tecidos moles que representa cerca de 4% de todas as neoplasias malignas pediátricas. A incidência é de 4,3 casos/milhão de crianças, com cerca de 350 novos casos diagnosticados anualmente.[43] Com pico de incidência bimodal, as crianças são afetadas entre as idades de 2-5 anos e novamente dos 15-19 anos de idade. Quase 50% são diagnosticados antes da idade de cinco anos. A maioria dos casos ocorre esporadicamente, sem fatores de risco identificáveis, embora o rabdomiossarcoma seja conhecido por ocorrer com maior frequência em pacientes com neurofibromatose tipo I e síndromes de Li-Fraumeni e Beckwith-Wiedemann.

Locais de Envolvimento

O rabdomiossarcoma pode aparecer em qualquer local no corpo, incluindo aqueles que tipicamente não contêm músculo esquelético. Os locais mais comuns em crianças são a cabeça e o pescoço (35%), o trato geniturinário (25%) e as extremidades (20%). Locais primários menos comuns incluem tronco, trato gastrointestinal e regiões intratorácica e perineal. Lesões de cabeça e pescoço tendem a ocorrer na região parameníngea, órbitas e faringe. Outros locais específicos incluem bexiga, próstata, vagina, útero, fígado, trato biliar, região paraespinal e parede torácica.

Patologia

O rabdomiossarcoma foi patologicamente classificado em três tipos: embrionário, alveolar e pleomórfico. O rabdomiossarcoma embrionário é o mais comum, representando mais de dois terços de todos os rabdomiossarcomas. Dois subtipos de rabdomiossarcoma embrionário — botrioide e de células fusiformes — parecem estar associados a melhor prognóstico do que os outros rabdomiosarcomas. Na análise de uma amostra, rabdomioblastos característicos podem estar presentes; coloração imuno-histoquímica para proteínas musculoespecíficas, como actina e miosina, desmina e mioglobina, podem reforçar o diagnóstico.

Apresentação Clínica

As manifestações de rabdomiossarcoma dependem do seu tamanho, localização, idade do paciente e presença de doença metastática. A massa é normalmente assintomática, embora a maioria dos sintomas esteja relacionada com os efeitos de compressão, podendo causar dor. Tumores de órbita podem produzir proptose, diminuição da acuidade visual e oftalmoplegia. Aqueles incidentes em locais parameníngeos frequentemente produzem dores de cabeça e obstrução nasal ou dos seios da face, que podem ser acompanhadas por uma descarga mucopurulenta ou sanguinolenta. Além disso, esses tumores podem apresentar invasão da cavidade intracraniana e produzir paralisia dos nervos cranianos. No caso dos rabdomiossarcomas geniturinários, tumores paratesticulares podem se apresentar como aumento de volume escrotal indolor, que pode ser confundido com hérnia, hidrocele ou varicocele. Tumores de bexiga, frequentemente localizados na base e trígono, resultam em hematúria e obstrução urinária. Tumores de próstata podem causar polaciúria e constipação causada por compressão da bexiga ou intestino. Tumores vaginais em meninas se apresentam com massa protuberante ou sangramento vaginal e corrimento.

No caso de rabdomiossarcoma de extremidade, envolvimento distal é mais comum que proximal, e as extremidades inferiores são mais comumente envolvidas do que as extremidades superiores. Esses tumores se apresentam como massa indolor, e algumas crianças podem desenvolver coxeadura ou desuso do membro afetado. No momento do diagnóstico, quase 50% dos pacientes têm metástase ganglionar regional. Tumores retroperitoneais podem ter grande tamanho, o que dificulta a ressecção. Os sintomas

surgem secundários à invasão de estruturas adjacentes: dor associada e distensão são características típicas da fase terminal da doença. Tumores do trato biliar compreendem 0,8% de todos os rabdomiossarcomas e, assim como outros sinais de obstrução biliar, os pacientes apresentam icterícia, distensão abdominal, febre e perda de apetite.

Diagnóstico e Estadiamento

O paciente deve ser cuidadosamente examinado e o diagnóstico, auxiliado por imagem e exames laboratoriais básicos. Se houver possibilidade de envolvimento parameníngeo, o líquido cefalorraquidiano também deve ser avaliado. Não existem marcadores tumorais séricos específicos para o diagnóstico. Dependendo da localização do tumor, RM ou TC deve ser usada para caracterizar melhor a massa e avaliar invasão estrutural adjacente, envolvimento de vasos, metástases e adenopatias. Um dos aspectos mais críticos do processo de diagnóstico é a obtenção de tecido para confirmação histológica, o que geralmente é realizado através de biópsia incisional ou por agulha. Com a confirmação, a ressecção cirúrgica pode ser completada, embora possa necessitar de quimioterapia pré-operatória para a redução do tumor. Deve-se também notar durante o planejamento pré-operatório que o local da biópsia também deve ser excisado porque pode haver recorrência local. Com base em variações histológicas, subtipos de rabdomiossarcoma estão associados ao prognóstico. Por exemplo, observou-se que os sarcomas botrioide (cacho de uvas) e o de células fusiformes têm prognóstico favorável. Histologias embrionária e pleomórfica têm prognóstico intermediário, e histologias alveolares e indiferenciadas mostram mau prognóstico.

O estadiamento do pré-tratamento serve para estratificar pacientes, determinar o regime de tratamento mais adequado e comparar os resultados. Esse estadiamento é tecnicamente clínico porque se baseia em exames de imagens no pré-operatório, embora se estruture em critérios TNM (Quadro 67-3). Ressalte-se que os resultados de biópsias de amostras transoperatórias ou ressecadas não devem ter qualquer influência no estádio do paciente. Isso é reservado para o que é conhecido como *agrupamento clínico*, que consiste na seleção para um grupo de acordo com os achados operatórios, patologia, margens e *status* linfonodal. Tomados em conjunto, o agrupamento clínico e o estadiamento pré-tratamento demonstraram correlacionar-se com os resultados. Por exemplo, pacientes de baixo risco têm um índice estimado de 88% de sobrevivência sem recorrência, pacientes de risco intermediário têm um índice estimado de taxa de sobrevivência sem recorrência de 55%-76%, e pacientes de alto risco têm taxa de sobrevivência sem recorrência inferior a 30% em três anos.

Quadro 67-3 Fases para Rabdomiossarcoma

Grupo I: Doença localizada que é completamente ressecada, sem envolvimento de nódulo regional

Grupo II

- A: Tumor localizado grosseiramente ressecado com doença residual microscópica, mas sem envolvimento nodal regional
- B: Doença locorregional com nódulos linfáticos envolvidos, tumor com ressecção completa e nenhuma doença residual
- C: Doença locorregional com nódulos envolvidos, grosseiramente ressecados, mas com evidência de tumor residual microscópico no local primário e/ou envolvimento histológico do nódulo regional mais distal (a partir do sítio primário)

Grupo III: Doença residual grosseira localizada, incluindo ressecção incompleta ou apenas biópsia do tumor primário

Grupo IV: Doença metastática distante presente na época do diagnóstico

Tratamento

O principal objetivo da terapia é atingir a cura ou, se isso não for possível, pelo menos obter o controle local. Isso requer uma abordagem multimodal, com combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Igualmente importante é a necessidade de minimizar os efeitos colaterais de curto e longo prazos da terapia. Atualmente, todos os pacientes com rabdomiossarcoma recebem alguma combinação de quimioterapia porque melhora a sobrevida global e livre de progressão. O esquema recomendado depende da estratificação de risco, com pacientes de baixo risco no subgrupo A recebendo vincristina e dactinomicina. Para pacientes do subgrupo B de baixo risco ou risco maior, a ciclofosfamida é adicionada. Descobriu-se que a terapia de radiação é eficaz para o controle local do rabdomiossarcoma, especialmente em pacientes que têm doença microscópica após ressecção. Também tem sido utilizada com sucesso em

pacientes nos quais a cirurgia pode resultar em deformidade significativa, tal como acontece com lesões na cabeça e no pescoço. No entanto, as complicações da radioterapia não são desprezíveis, incluindo o potencial de desenvolvimento de neoplasias secundárias.

Como é o caso com a maioria das abordagens cirúrgicas, uma ressecção completa com margens negativas e linfadenectomia é a base do tratamento. As orientações operatórias específicas dependem da localização do tumor. Por exemplo, para tumores da cabeça e pescoço superficiais e não orbitais, uma excisão alargada do tumor primário com amostragem de gânglios cervicais ipsilaterais é aceitável. Lesões parameníngeas são particularmente difíceis de ressecar completamente, dado o seu grau de invasão de estruturas críticas. Nesses pacientes e em pacientes com tumores que são considerados irressecáveis, a quimioterapia e a radioterapia são tratamentos de primeira linha. Para as lesões das extremidades, é importante conseguir a ressecção completa através de ampla excisão local. A amputação raramente é necessária, exceto para tumores distais na mão ou no pé que envolvam estruturas neurovasculares. Dado que as lesões de tronco e extremidades têm alta incidência de metástase linfonodal, o mapeamento do linfonodo sentinela está sendo cada vez mais recomendado. A reexcisão também pode ser considerada se houver evidência de doença residual mínima após a ressecção inicial. Os pacientes com tumores de extremidades recebem quimioterapia de combinação, mas, por causa da elevada incidência da histologia alveolar, a radioterapia é também frequentemente utilizada. Finalmente, a abordagem para pacientes com tumores geniturinários depende de qual órgão é afetado. A preservação da função da bexiga é a chave para a ressecção de tumores envolvendo a bexiga ou a próstata. Se esse objetivo não pode ser atingido, quimioterapia e radioterapia pré-operatórias são geralmente recomendadas. Se ainda assim houver doença residual, medidas mais agressivas podem ser consideradas, incluindo cistectomia parcial, prostatectomia ou exenteração anterior (poupando o reto). Pacientes com rabdomiossarcoma paratesticular devem ser submetidos a orquiectomia transinguinal radical com linfadenectomia retroperitoneal, em meninos menores de 10 anos, por causa da prevalência frequente de metástase. Quando o tumor está claramente fixado à pele do escroto, uma ressecção é necessária. A quimioterapia é o padrão, enquanto a terapia de radiação é indicada apenas se houver linfonodos positivos. Para os pacientes com rabdomiossarcoma vaginal ou vulvar, vaginectomia e ampla excisão local, respectivamente, associadas a poliquimioterapia, são recomendadas.

Resultados

Aproximadamente 15% das crianças se apresentam com doença metastática e seu prognóstico continua pobre. Cerca de 30% dos pacientes com rabdomiossarcoma recaem e 50%-95% deles morrem quando a doença progride. A sobrevida média após a primeira recorrência é de 0,8 ano, com sobrevida estimada de cinco anos de apenas 17%. Apesar desses dados angustiantes, o rabdomiossarcoma é uma doença curável na maioria das crianças, com mais de 60% de sobrevivência de cinco anos após o diagnóstico. A sobrevivência de crianças com essa doença maligna tem melhorado devido a vários fatores, incluindo melhores exames de imagem e classificação patológica, poliquimioterapia e uso apropriado de radioterapia.

Tumores Hepáticos

Os tumores primários do fígado são raros na população pediátrica e malignos em aproximadamente 60% dos casos. Os dois tumores mais comuns são hepatoblastoma (HB) e carcinoma hepatocelular (CHC). O HB representa cerca de 80% de todos os neoplasmas malignos do fígado e 1% de todas as malignidades pediátricas. O pico de incidência do HB ocorre aos três anos de idade. A idade média das crianças com CHC é de 10-11,2 anos. Isso se correlaciona com a observação de que mais de 90% dos pacientes com menos de cinco anos com tumores hepáticos primários são descobertos com HB, ao passo que 87% dos que têm entre 15-19 anos têm CHC.[44]

Causas e Fatores de Risco

Pacientes com polipose adenomatosa familiar, síndromes de Gardner e Beckwith-Wiedemann estão em risco aumentado de desenvolvimento de HB. O CHC está associado a hepatites B e C adquiridas e tem sido observado em crianças com vários tipos de doenças congênitas, incluindo tirosinemia, doença de armazenamento de glicogênio tipo I, deficiência de α_1-antitripsina e colestase causada por AB.

Apresentação Clínica

O HB tipicamente se apresenta como massa abdominal palpável indolor. Outros sintomas são inespecíficos e incluem anorexia, perda de peso e déficit de crescimento, dor abdominal, anemia e distensão abdominal. Icterícia não é comumente encontrada porque a função hepática continua intacta. Alguns pacientes apresentam febre, e é possível que o tumor se rompa, provocando sangramento intra-abdominal e peritonite. O CHC se apresenta de forma semelhante, embora estigmas de cirrose, como icterícia, angiomas em forma de aranha, ascite e esplenomegalia, possam ser encontrados. Quase 25% dos pacientes têm metástases para os gânglios linfáticos abdominais e mediastinais, pulmão, medula óssea e cérebro.

Diagnóstico e Estadiamento

Exames de sangue básicos geralmente revelam função hepática normal no HB, enquanto haverá alterações no CHC. Pode haver evidência de anemia; trombocitopenia ou pancitopenia podem ser encontradas, causadas por sequestro no caso de esplenomegalia. Os níveis de AFP são elevados em mais de 70% dos pacientes e correspondem à atividade da doença HB e CHC. Nível alto de AFP não é patognomônico e, dependendo da idade do paciente, outros processos de doença devem ser descartados. Por exemplo, em crianças com idade inferior a seis meses, níveis elevados de AFP podem também ser vistos em sarcomas, tumores do saco vitelino e hamartomas. Finalmente, todas as crianças que estão sendo avaliadas para CHC devem ser avaliadas quanto à exposição prévia e posteriormente testadas para hepatites B e C.

Ultrassonografia abdominal é um estudo de diagnóstico inicial excelente. O ultrassom Doppler pode detectar também a extensão do tumor com trombose de vasos principais — especificamente, veias hepáticas, VCI e veia porta. Para melhor resolução, a TC helicoidal é fundamental para avaliar a relação entre o tumor e as estruturas vitais adjacentes, como vasos e ductos biliares, e excluir extensão intra-abdominal do tumor além do fígado. A ressonância magnética pode ser igualmente utilizada nesse cenário. Como o HB frequentemente produz metástases hematogênicas para os pulmões, TC de tórax também deve ser realizada. Cintilografia óssea é recomendada para estadiamento em crianças com CHC por causa da elevada incidência de metástases. O HB caracteristicamente aparece como massa unifocal exibindo pseudocápsula; ela pode ser um tipo epitelial puro, que contém células fetais ou embrionárias, ou uma mistura dos dois subtipos histológicos, que contêm tecido mesenquimal em adição aos componentes epiteliais. Por outro lado, o HCC é caracterizado por grandes células epiteliais pleomórficas muito parecidas com hepatócitos maduros. Macroscopicamente, o CHC forma nódulos multifocais que não possuem componente fibroso e muitas vezes levam a envolvimento intra-hepático difuso. Ao contrário dos adultos, não há provas irrefutáveis de que a histopatologia influencie o prognóstico.

Um sistema-padrão TNM (tumor, nódulo, metástase; Tabela 67-6) vem sendo utilizado para fins de teste, mas muito esforço tem sido feito para o desenvolvimento de um sistema de estadiamento de pré- -tratamento, conhecido como *sistema de estadiamento e avaliação pré--tratamento de extensão do tumor* (PRETEXT). Liderado pelo grupo SIOP, o sistema Pretext divide o fígado em quatro seções, e o tumor é subsequentemente classificado com base no número de seções livres de tumor. Esse sistema leva ainda em consideração o envolvimento do lobo caudado, a ruptura do tumor, ascite, extensão para o estômago ou diafragma, restrição focal do tumor, comprometimento de linfonodos, presença de metástases à distância e envolvimento vascular. Assim, os pacientes são considerados de alto risco se atendem aos seguintes critérios: nível sérico de AFP superior a 100 ng/mL, extensão além do fígado, metástases à distância, hemorragia intraperitoneal e invasão das veias hepáticas, VCI ou veia porta.

Tabela 67-6
Estadiamento do Tumor do Fígado

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
I	Tumores confinados ao fígado e completamente ressecáveis
II	Ressecção tumoral com doença residual microscópica (ou seja, margens positivas), ruptura do tumor ou derrame do tumor no momento da operação
III	Irressecável ou apenas parcialmente ressecável na operação inicial por causa de tumor residual macroscópico ou presença de envolvimento de linfonodos regionais
IV	Metástases de órgãos distantes

Tratamento

Ao contrário de outros tumores sólidos pediátricos, o transplante de fígado é uma opção cirúrgica para pacientes com doença irressecável. A quimioterapia neoadjuvante é utilizada para a redução do tumor, na esperança de que isso possa facilitar a ressecção mais completa. Curiosamente, alguns defendem o uso de quimioterapia pré-operatória para tratar o que seria doença microscópica residual deixada para trás pós-ressecção. Argumentam que isso elimina as células tumorais que poderiam responder a fatores hepatotróficos durante a regeneração hepática, diminuindo assim o risco de recorrência.

Existem duas abordagens atualmente aceitáveis para o HB: ressecção do tumor seguida de quimioterapia e biópsia do tumor seguida de quimioterapia e ressecção programada posterior. Pacientes com o estádio I e histologia fetal pura geralmente não recebem quimioterapia pós-operatória. No entanto, os pacientes em estádio II ou superior, ou que têm qualquer outro tipo de histologia, exigem quimioterapia pós-cirúrgica. O regime de quimioterapia corrente consiste em cisplatina, 5-fluorouracil e vincristina. Para pacientes com tumor residual após a ressecção, a quimioterapia deve ser associada a uma avaliação de transplante hepático.[45] Critérios para transplante incluem ter não mais que três tumores menores que 3 cm de diâmetro, nenhuma evidência de doença extra-hepática ou invasão vascular. Quando ocorrem recaídas, doxorrubicina, irinotecano e ifosfamida têm sido utilizados, muitas vezes com algum sucesso. Outra modalidade que está sendo usada com sucesso variável em crianças cujos tumores não respondem à quimioterapia sistêmica é a quimioterapia arterial direta e/ou quimioembolização. Resultados em longo prazo ainda não foram determinados.

Resultados

Sobrevida livre de doença em longo prazo de mais de 85%-90% pode ser conseguida em HB ressecável, e estimativas semelhantes foram observadas em pacientes com HB irressecável tratado por transplante de fígado. O mesmo não pode ser dito para o CHC, em que as taxas de sobrevivência com hepatectomia parcial continuam pobres por causa de recidivas. No entanto, na última década, o transplante precoce mostrou melhores resultados em centros de transplante experientes.

Teratoma

Teratomas são tumores geralmente benignos que contêm elementos derivados de mais de uma das três camadas embrionárias (endoderma, mesoderma e ectoderma). Por definição são compostos de tecidos estranhos ao local anatômico em que se encontram. Apesar de os teratomas poderem ocorrer em qualquer lugar ao longo da linha média, normalmente são sacrococcígeos, mediastinais, retroperitoneais e gonadais. Teratomas podem ser sólidos, císticos ou mistos e são classificados como maduros ou imaturos. Embora os últimos possam ser potencialmente malignos, a incidência de transformação maligna em teratoma maduro é baixa. Existe preponderância com base no gênero; quase 80% de todos os teratomas ocorrem em mulheres. Além disso, a localização tem sido associada à idade, como é evidenciado pelo fato de que os tumores extragonadais ocorrem principalmente em recém-nascidos e crianças de tenra idade, ao passo que os tumores gonadais são habitualmente observados em crianças mais velhas.

Teratomas Sacrococígeos

Teratomas sacrococcígeos (TSCs) respondem por 60% de todos os teratomas e podem se apresentar como grandes massas exofíticas, ainda intraútero. Em tais casos, são detectados na ecografia pré-natal. As complicações incluem polidrâmnio e hidropisia fetal, e podem causar morte fetal por uma síndrome do roubo vascular induzida pelo tumor, que conduz a insuficiência cardíaca de alto débito. Em lactentes e crianças, os sintomas podem incluir fraqueza, disfunção intestinal ou disfunção vesical e outros sintomas neurológicos que podem indicar a extensão espinal intradural. Como a massa é normalmente externa e visível (Fig. 67-25*A*), o diagnóstico normalmente é feito pela inspeção. Se o nível de AFP ou β-hCG é elevado, componentes tumorais do tipo tumor do saco vitelino ou coriocarcinoma, respectivamente, compõem o teratoma. Ultrassonografia, TC ou RM pode ser necessário para detectar lesões intra-abdominais ou determinar se há extensão pélvica ou abdominal.

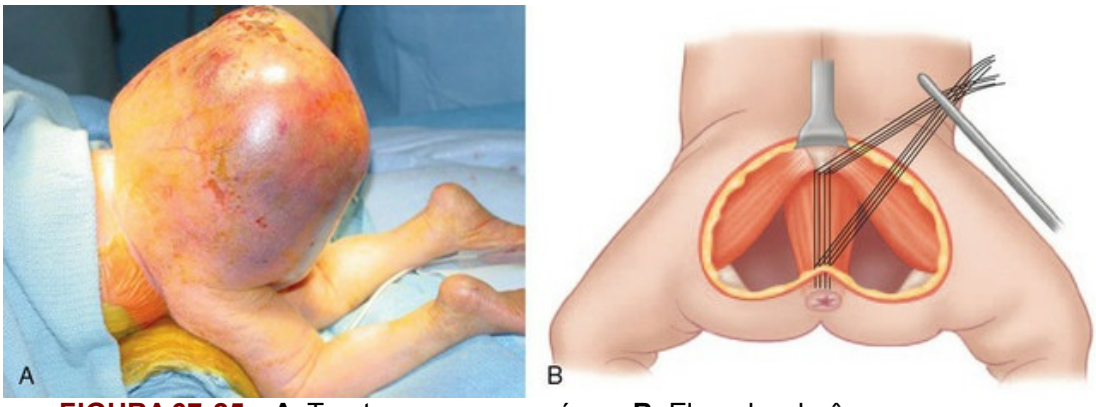


FIGURA 67-25 **A,** Teratoma sacrococcígeo. **B,** Elevador do ânus e músculos glúteos são reconstruídos e um dreno é deixado no local. (**B,** de Dicken BJ, Rescorla FJ: Sacrococcygeal teratoma. In Chung DH, Chen MK [eds]: Atlas of pediatric surgical techniques, Philadelphia, 2010, Elsevier Saunders, pp 364–373.)

A ressecção cirúrgica é o padrão de atendimento e deve ser realizada imediatamente, devido aos riscos de hemorragia e ruptura do tumor. O planejamento da cirurgia deve levar em conta o grau de extensão intra-abdominal. A maioria dos tumores pode ser removida por abordagem posterior, com incisão em Chevron, que permite a divisão dos músculos glúteos, ligadura do suprimento arterial e ressecção em bloco do tumor em conjunto com o cóccix (Fig. 67-25*B*). É importante preservar o complexo anorretal para manter a continência em longo prazo. Tumores externos com extensão intra-abdominal significativa exigem abordagem combinada abdominal e posterior, enquanto teratomas que são inteiramente intra-abdominais podem ser abordados com laparotomia ou laparoscopia.

Os resultados têm sido favoráveis dos pontos de vista de sobrevivência e qualidade de vida. A idade do diagnóstico é o fator mais importante: aqueles diagnosticados antes de 30 semanas de gestação ou dois meses após o nascimento tendem a ter prognóstico ruim. O risco de malignidade associada à histologia embrionária é de 15%-20%. O risco de recorrência local varia de 4%-11%, embora a não ressecção do cóccix esteja associada a risco de 37% de recorrência. Monitorar os níveis de AFP em intervalos de três meses por 3-4 anos tem sido fortemente recomendado. Se a massa é recorrente, uma reexcisão é realizada após avaliação formal para fins de estadiamento, dado o alto risco de malignidade.

Neoplasias Ovarianas

Aproximadamente 50% de todas as lesões ovarianas em crianças são neoplásicas, mas raramente são malignas. Estima-se que malignidades ovarianas compreendam 10% de todos os tumores, mas apenas 1% dos cânceres da infância. Doenças malignas ovarianas primárias podem ser classificadas como de células germinativas, células epiteliais, tumores do estroma (cordões sexuais). Os tumores de células germinativas incluem teratomas e coriocarcinoma; tumores estromais dos cordões sexuais consistem em tumores de células da granulosa (teca) ou de células de Sertoli/Leydig. Os tumores de células epiteliais abrangem cistoadenomas serosos e mucinosos e cistoadenocarcinomas.[46] Os sintomas são normalmente relacionados com a dor por causa da compressão pela massa. A presença de ascite, massas omentais, implantes peritoneais ou diafragmáticos, aderência de órgãos adjacentes, adenopatia aortoilíaca, tamanho > 8 cm ou massa ovariana contralateral devem levantar a suspeita de malignidade.

Tipos

Tumores de Células Germinativas

Teratomas ovarianos são o tipo mais comum de tumor de células germinativas do ovário. Também representam a neoplasia ovariana pediátrica mais comum e respondem por 25% de todos os teratomas da infância. Esses tumores ocorrem com frequência igual em ambos os ovários e podem ser bilaterais em 10% dos pacientes. Normalmente se apresentam com dor abdominal ou pélvica e podem envolver a torsão do ovário em aproximadamente 25% dos pacientes. Os tumores de células germinativas representam 7%-80% de todas as neoplasias ovarianas. Disgerminomas são os menos diferenciados dos tumores de

células germinativas, e são bilaterais em 10%-15% dos casos. Embora disgerminomas puros sejam malignos, eles tendem a se apresentar quando ainda localizados e são altamente sensíveis à quimioterapia e à radioterapia. A sobrevida é de quase 90% com a ressecção cirúrgica completa.

Tumores do Cordão Sexual

Tumores do cordão sexual surgem a partir dos elementos do estroma do ovário, produzindo hormônios que podem resultar em puberdade precoce. Curiosamente, esses tumores foram associados à síndrome de Peutz-Jeghers. Menstruação anormal, edema e dor são as principais queixas. Os resultados após a ressecção são bons nesse grupo porque a maioria das lesões ainda está limitada ao ovário. Tumores em estádio avançado são sensíveis à quimioterapia baseada em platina. Os tumores das células da granulosa são responsáveis por 1%-10% das neoplasias malignas ovarianas em mulheres com idade inferior a 20 anos, enquanto os tumores de células de Sertoli-Leydig são responsáveis por 20% dos tumores ovarianos estromais do cordão sexual. Por serem androgênicos, os níveis de metabólito de testosterona no soro podem ser elevados. Com o excesso de estrogênio, os pacientes desenvolvem as primeiras características sexuais, como aumentos mamários ou dos grandes lábios, crescimento de pelos axilares e pubianos e/ou galactorreia.

Tumores Epiteliais

Menos de 20% dos tumores de ovário na infância são de natureza epitelial, uma vez que são raros antes da menarca. Os dois principais subtipos histológicos incluem tumores serosos e mucinosos, que podem ainda ser descritos como benignos, malignos ou limítrofes. É possível classificar os subtipos como adenoma ou adenocarcinoma; o último é extremamente raro, mas está associado a mau prognóstico.

Diagnóstico

Além de exame físico completo e estudos de rotina de laboratório, os níveis de AFP e β-HCG devem ser determinados porque ajudam a fornecer informações sobre a biologia do tumor e podem ser utilizados para medir a resposta ao tratamento. Embora inespecífico, o nível de lactato desidrogenase também pode ser elevado. Além disso, se houver qualquer evidência de anomalias menstruais ou puberdade precoce, os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) também devem ser verificados. Ultrassom abdominal é realizado para avaliar o tumor e o ovário contralateral. Não é incomum obter uma tomografia computadorizada, que fornecerá informações sobre a extensão do tumor, adenopatia regional e metástases.

Tratamento

A cirurgia é o principal tratamento e visa assegurar a ressecção completa, com preservação da função reprodutiva quando possível. O tratamento definitivo é a ooforectomia ou salpingo-ooforectomia. Deve-se tomar cuidado para ressecar o tumor sem romper a cápsula ou derramar o seu conteúdo porque isso resultará em aumento do estadiamento das lesões malignas. Líquido ascítico, se presente, deve ser testado para a evidência citológica de tumor. No intraoperatório, diafragma, superfícies peritoneais e omento devem ser inspecionados para procurar implantes ovarianos, os quais, quando presentes, devem ser submetidos a biópsia para estadiamento e tratamento. De acordo com o sistema de estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, fígado, peritônio, omento e ovário contralateral devem ser cuidadosamente examinados, e lesões suspeitas devem ser biopsiadas ou ressecadas. Linfonodos retroperitoneais bilaterais, ilíacos, para-aórticos e perirrenais devem ser biopsiados para estadiamento apropriado. Finalmente, lavados peritoneais ou líquido ascítico devem ser enviados para citologia.[46] Quimioterapia está indicada para qualquer tipo de tumor do ovário com extensão para além do ovário afetado, o que é frequentemente o caso com os tumores de células germinativas e tumores epiteliais. A combinação de dose baixa de bleomicina, etoposide e cisplatina em pacientes com doença de estádio II resultou em taxas de sobrevida livre de eventos e geral de 87,5% e 93,8%, respectivamente.

Resumo

Tumores sólidos em crianças representam um problema terapêutico desafiador, mas, com os avanços no diagnóstico, estadiamento e tratamento, os resultados estão melhorando. No entanto, aqueles com estádios superiores da doença continuam a ser uma subpopulação que exige abordagens cada vez mais agressivas, só para ver melhora modesta nos resultados. É essa população de pacientes que tem a ganhar mais

conforme a energia é focada na melhor compreensão dos mecanismos que acionam a proliferação de células do câncer e metástases, de modo que a terapia possa ser projetada de forma mais eficaz.

Trauma

Lesão traumática, intencional ou não, resulta em mais mortes em crianças e adolescentes do que todas as outras causas combinadas. A maioria dos traumas pediátricos ocorre como resultado de trauma fechado, embora lesões penetrantes sejam responsáveis por 10%-20% de todas as internações por trauma pediátrico com o aumento da violência entre os 13-18 anos de idade. Deve-se ressaltar que o paciente pediátrico é diferente fisiologicamente de um homólogo adulto, mas os princípios básicos permanecem os mesmos.

ABC do Traumatismo

A avaliação das vias aéreas do paciente pediátrico é de extrema importância. Uma criança que está chorando ou é capaz de falar é capaz também de proteger a sua via aérea. Se um paciente está babando, gorgolejando ou com respiração sibilante, devem-se excluir as causas corrigíveis de obstrução das vias aéreas, como um objeto estranho recuperável na orofaringe. O limiar para a intubação endotraqueal, especialmente após sedação excessiva, deve ser baixo. O tamanho do tubo endotraqueal adequado pode ser estimado como equivalente ao diâmetro do quinto dígito da criança. Alternativamente, o diâmetro interior do tubo endotraqueal pode ser calculado pela idade do paciente (em anos) dividida por 4 mais 4. Também deve ser observado que a traqueia é mais curta e mais estreita em crianças, o que torna mais difícil a intubação.

Depois de assegurar a via aérea, a atenção deve ser focada no estado respiratório do paciente. Uma rápida avaliação deve ser feita para determinar a presença de tórax instável, dispneia, taquipneia ou ruídos adventícios assimétricos. Devem ser tomadas precauções quando se usa oximetria de pulso, pois não reflete a ventilação adequada. Em seguida, a circulação deve ser avaliada para garantir a oferta adequada de oxigênio. O paciente deve ser examinado quanto à cor, enchimento capilar e presença de pulsos periféricos. Um pulso fraco e filiforme, juntamente com hipotensão, indica choque hipovolêmico. Transfusão de sangue deve ser considerada em pacientes com choque hipovolêmico que não respondem a duas etapas de 20 mL/kg de infusão de cristaloides. Em crianças <6 anos, um acesso intraósseo pode ser considerado se houver dificuldade de acesso IV periférico.

Uma vez que o paciente tenha sido estabilizado, uma pesquisa secundária deve ser realizada. Hipotermia deve ser evitada para prevenir complicações de coagulopatia e acidose. Um cateter de Foley deve ser colocado para monitorar a reposição de volume adequada, assegurando diurese >1 mL/kg/h. Finalmente, se não houver contraindicação para a alimentação entérica, a alimentação deve ser autorizada na fase inicial, uma vez que existe aumento significativo na demanda metabólica devido a um estado inflamatório associado a lesões traumáticas. Isso enfraquece a resposta catabólica de quebra de moléculas de glicogênio e gordura, estimula a competência imunológica, diminui as infecções e reduz o risco de translocação bacteriana.[47]

Tipos de Traumatismo

Lesões da Cabeça e Coluna Vertebral

Lesão do sistema nervoso central é a principal causa de morte entre crianças feridas. Em crianças com dois anos ou mais jovem, abuso físico, como observado na síndrome do bebê sacudido, é a causa mais comum de lesão grave na cabeça. Isso pode se manifestar como hemorragia retiniana, subdural ou subaracnoide. Em crianças de três anos e mais velhas, ocorrências como quedas, acidentes de automóvel, de bicicleta ou atropelamentos são responsáveis pela maioria das lesões cerebrais traumáticas (LCT). A resposta à lesão cerebral em crianças é o edema difuso, que pode ser difícil de identificar em uma primeira TC sem contraste. No entanto, com o tempo, a lesão pode evoluir, com evidência de lesão axonal difusa, hemorragia ou lesão parenquimatosa. As crianças com lesão cerebral leve geralmente se queixam de dores de cabeça e náuseas ou exibem amnésia, incapacidade de concentração e distúrbios de comportamento. Até 20% das crianças que sofrem LCT leves (LCTL) podem ter hemorragia intracraniana, e cerca de 3% eventualmente requerem intervenção operatória. Não há consenso sobre como abordar a criança com LCTL; muitos defendem o uso de TC de crânio associada a exame clínico pormenorizado. Quando apropriado, a pressão de perfusão cerebral deve ser monitorada. Devido ao seu efeito transitório e à

propensão para induzir vasoespasmo, hiperventilação profilática deve ser evitada, a menos que haja preocupação iminente com herniação de tronco cerebral. Além de diuréticos e solução salina hipertônica, coma barbitúrico induzido e hipotermia são outras manobras que podem ser usadas para reduzir a pressão intracraniana (PIC). Se o aumento da PIC é refratário ao tratamento médico, uma craniotomia descompressiva pode ser necessária. Lesões que resultam em sintomas neurológicos focais ou efeito de massa devem ser igualmente evacuadas.

Embora as lesões da medula espinal sejam relativamente raras na população pediátrica, os acidentes com veículos automotores (VAM) são responsáveis pela maioria dos traumas na medula espinal. Fraturas das vértebras C1 e C2 são comumente vistas em crianças mais jovens, enquanto fraturas de compressão e de *chance* frequentemente estão associadas ao uso indevido do cinto de segurança e são vistas em crianças mais velhas. Lesão medular sem anormalidade radiológica (acrônimo SCIWORA em inglês) é uma condição clínica em que uma criança (<8 anos de idade) pode apresentar déficits neurológicos transitórios. Acredita-se que ocorra devido a ossificação vertebral incompleta e frouxidão ligamentar, que permite que as raízes da medula e nervos se estiquem ou impactem sobre as superfícies ósseas opostas do canal espinal. O uso de esteroides no cenário de lesão medular aguda permanece controverso porque não está claro se melhora os resultados.

Traumatismo Torácico

Lesão torácica é a segunda principal causa de morte em casos de traumatismo pediátrico e responde por 5% das internações hospitalares relacionadas com os traumas. Trauma fechado, particularmente causado por VAM, é responsável pela maioria das lesões torácicas. No entanto, deve-se notar que as costelas nas crianças são principalmente cartilaginosas e, portanto, mais maleáveis. Assim, uma criança pode ter lesão intratorácica significativa (p. ex., contusão pulmonar, pneumotórax, hemotórax) sem evidência óbvia de fratura de costelas. Contusões pulmonares resultam em resposta inflamatória com edema, atelectasia e consolidação subsequente. Hipoxemia, hipercarbia e taquipneia podem ser significativos e necessitar de intubação. Os achados radiológicos são variáveis e pouco confiáveis. No entanto, a maioria dos pacientes responde ao tratamento conservador, sem sequelas em longo prazo. Asfixia traumática é uma apresentação rara após trauma fechado, mas compressão súbita ou esmagamento do tórax pode resultar em obstrução das vias aéreas e fluxo retrógrado de alta pressão na veia cava superior. Quando isso ocorre, os pacientes se apresentam drasticamente, com cianose da cabeça e pescoço, hemorragia subconjuntival e petéquias. Fraturas de costelas em crianças menores de três anos devem ser abordadas com alto índice de suspeita de abuso infantil. A exploração cirúrgica do tórax pode ser indicada se houver fluxo de sangue >20% da volemia do paciente ou >2 mL/kg/h a partir do tórax. Sangramento da artéria intercostal é causa comum.

Lesões traqueobrônquicas geralmente ocorrem perto da carina e acredita-se que resultem de compressão anteroposterior do flexível tórax pediátrico. O paciente pode apresentar pneumotórax, pneumomediastino e enfisema subcutâneo. A ruptura traqueobrônquica resulta em vazamento de ar maciço com pneumotórax hipertensivo potencial, comprometendo a função respiratória e o retorno venoso. Além da instabilidade hemodinâmica, reparação primária é indicada se a lesão envolver mais de um terço do diâmetro do brônquio ou se o tratamento não operatório falhar. Alargamento do mediastino na radiografia de tórax é raro em crianças. A maioria resulta de trauma fechado, sendo encontrado no ligamento arterioso. A ruptura traumática do diafragma com herniação do estômago e do intestino ocorre em aproximadamente 1% das crianças com trauma fechado de tórax. A ruptura do lado esquerdo é mais comum porque o fígado protege contra a ruptura do lado direito.

Traumatismo Abdominal

Quando um sinal de cinto de segurança (hematoma da parede abdominal média-anterior após um VAM) está presente em uma criança, a TC deve ser minuciosamente analisada para detectar sinais sutis de lesão do intestino e/ou presença de líquido peritoneal livre. A presença de líquido intra-abdominal em tomografia computadorizada, sem lesão de órgãos sólidos deve aumentar o índice de suspeita de lesão em víscera oca intracavitária. Lesões contusas no estômago ocorrem mais frequentemente em crianças do que em adultos e geralmente são vistas em crianças atingidas por um veículo ou que caem sobre o guidão da bicicleta. A lesão é geralmente uma ruptura ou perfuração da curvatura maior. Normalmente observadas em crianças imobilizadas envolvidas em VAM, lesões intestinais secundárias a trauma fechado são estimadas como inferiores a 15%. Vários mecanismos podem explicar o padrão de lesão, como a rápida desaceleração, que faz com que o cinto de segurança comprima os intestinos contra a coluna. O aumento da pressão intraluminal pode predispor à perfuração ou ruptura. Lesões do intestino delgado ocorrem

predominantemente nas áreas de fixação, como o ligamento de Treitz ou a válvula ileocecal. Um hematoma duodenal ou mesentérico pode resultar e causar obstrução, com náuseas e vômitos biliosos posteriores. Não é incomum encontrar lesões retroperitoneais também. Se houver dor abdominal e nenhuma fonte objetiva, o tratamento conservador com exames abdominais em série é apropriado.

Tratamento de Lesões de Órgãos Sólidos

Os órgãos intra-abdominais sólidos são particularmente vulneráveis ao trauma em crianças. Tratamento não cirúrgico é o padrão para a maioria das crianças hemodinamicamente estáveis com lesões de órgãos sólidos por trauma fechado. Aqueles que não se resolvem com tratamento não cirúrgico geralmente o fazem dentro das primeiras 12 horas. A American Pediatric Surgical Association (APSA) tem orientações detalhadas sobre a conduta nas lesões isoladas do fígado e do baço, baseadas em descobertas iniciais da TC, que demonstraram reduzir o tempo de permanência hospitalar significativamente sem resultados adversos (Tabela 67-7). Lesões esplênicas são relativamente comuns no trauma pediátrico. Por causa do risco de sepse avassaladora que segue a esplenectomia, as lesões esplênicas são geridas de forma conservadora, a menos que haja evidência de instabilidade hemodinâmica. Ultrassom, tomografia computadorizada ou cintilografia com hemácias marcadas podem ser usados para determinar a origem de um sangramento. Um *blush* arterial ou extravasamento sanguíneo ativo pode levar à esplenectomia. O papel da embolização da artéria esplênica no tratamento de lesão esplênica pediátrica ainda não foi totalmente determinado. Uma lesão hepática isolada, sem envolvimento da veia hepática, VCI ou veia porta também pode ser conduzida de forma conservadora. Alguns relatam que 85%-90% dos pacientes podem ser tratados com sucesso com o tratamento não cirúrgico. No entanto, alguns não conseguem fazê-lo por causa da instabilidade hemodinâmica, alterações no exame clínico ou necessidade de transfusão >25-40 mL/kg/dia. As conclusões sobre a primeira tomografia computadorizada podem fornecer pistas sobre o potencial de complicações, como hemobilia ou ruptura tardia. Sangramento tardio depois de lesão hepática tem sido relatado tão tarde quanto seis semanas após a lesão e pode ser visto em 1%-3% dos pacientes. Como é o caso com lacerações esplênicas, deve-se proceder com o tratamento cirúrgico definitivo mediante qualquer indicação de instabilidade hemodinâmica.

Tabela 67-7

Classificação de Lesões de Órgãos Sólidos Abdominais

NÍVEL	FÍGADO	BAÇO	RIM
I	Hematoma: <10% área de superfície subcapsular	Hematoma: <10% subcapsular	Contusão: hematúria microscópica ou macroscópica
	Laceração: lesão capsular <1 cm	Laceração: lesão capsular <1 cm	Hematoma: subcapsular, sem expansão, sem lesão parenquimatosa
II	Hematoma: 10%-50% de área de superfície subcapsular, hematoma intraparenquimatoso <10 cm	Hematoma: 10%-50% de área de superfície subcapsular, hematoma intraparenquimatoso <5 cm	Hematoma: hematoma perirrenal sem expansão confinado ao retroperitônio
	Laceração: lesão capsular 1-3 cm de profundidade, <10 cm de comprimento	Laceração: lesão capsular de 1-3 cm de profundidade parenquimatosa não envolvendo vaso trabecular	Laceração: <1 cm de profundidade do parênquima cortical renal sem ruptura do sistema coletor ou extravasamento urinário
III	Hematoma: >50% da superfície subcapsular em expansão, subcapsular rompido com sangramento ativo ou hematoma intraparenquimatoso de ≥2 cm ou em expansão	Hematoma: subcapsular rompido ou hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso >5 cm ou em expansão	Laceração: >1 cm de profundidade do parênquima cortical sem ruptura do sistema coletor ou extravasamento urinário
	Laceração: >3 cm de profundidade parenquimatosa	Laceração: >3 cm de profundidade parenquimatosa envolvendo os vasos trabeculares	
IV	Hematoma: parenquimatoso roto com sangramento ativo	Hematoma: parenquimatoso roto com sangramento ativo	Laceração: laceração do parênquima estendendo-se através do córtex renal, medula e sistema coletor
	Laceração: ruptura do parênquima hepático envolvendo 25%-75% do órgão	Laceração: vasos hilares com desvascularização >25% do baço	Vascular: artéria renal principal ou lesão da veia com hemorragia contida
V	Laceração: ruptura do parênquima envolvendo >50% do lobo hepático	Laceração: baço completamente destruído	Laceração: rim completamente destruído
	Vascular: Lesões venosas justa-hepáticas (veia cava retro-hepática, veias hepáticas principais centrais)	Vascular: lesão vascular hilar com desvascularização total	Vascular: avulsão do hilo renal com desvascularização do rim
VI	Vascular: avulsão hepática		

Lesão Pancreática

Lesões pancreáticas ocorrem com frequência no trauma fechado, como queda em guidão de bicicleta. Nível significativamente elevado de amilase ou lipase pode ser visto. Além disso, a tomografia computadorizada é uma modalidade de diagnóstico útil para a avaliação da maioria dos traumas pancreáticos, embora possa perder lesões ductais. O CPRE com possível colocação de *stent* é muitas vezes indicado nesses casos. A exploração cirúrgica pode ser necessária para avaliar adequadamente o grau da lesão pancreática, especialmente com a preocupação de diagnosticar necrose pancreática. Se houver lesão ductal grave ou transecção pancreática, pode ser indicada pancreatectomia distal.

Lesões Renais

O conceito de tratamento não cirúrgico foi estendido para incluir lesões renais. Lesões retroperitoneais são frequentemente vistas com golpes diretos nas costas ou flanco, e o rim é envolvido em 10%-20% dos casos. Em crianças, há pouca gordura perirrenal, o que torna o rim um alvo suscetível. Contusão é a lesão renal mais comum em crianças, enquanto a fratura da pelve renal ocorre naquelas que têm anomalias renais congênitas. É interessante notar que a presença de hematúria não se correlaciona com a gravidade da lesão renal. O tratamento conservador é padrão para lesões renais de baixo grau (graus I-III) e não há consenso sobre o tratamento para lesões renais de alto grau (graus IV e V). Uma indicação absoluta para exploração renal é o hematoma em expansão ou pulsátil. Indicações relativas incluem extravasamento urinário, necrose e lesão arterial. No caso de extravasamento urinário, *stent* ureteral pode ser experimentado. As lesões de grau V normalmente requerem tratamento cirúrgico, mas a taxa de recuperação é baixa.

Cirurgia fetal

Com o advento do pré-natal moderno, muitas condições congênitas são diagnosticadas antes do nascimento. Embora essas anomalias raramente evoluam de tal forma que a sobrevivência do feto seja ameaçada, há casos em que uma intervenção é justificada. A cirurgia fetal é um campo em franca evolução que visa alterar a progressão natural da doença congênita ainda no útero. Muitas dessas anomalias têm complicações graves associadas a morte fetal, se não tratadas. No entanto, dada a natureza de alto risco dos próprios procedimentos, a seleção de quais pacientes se beneficiariam mais e a melhor forma de conduzi-los é a chave. Indicações para a cirurgia fetal incluem hidropisia causada por malformação adenomatoide cística pulmonar, síndrome do roubo e insuficiência cardíaca por teratomas sacrococcígeos, e oligoidrâmnio com insuficiência renal por obstrução do trato urinário inferior. Embora os resultados iniciais tenham sido decepcionantes, recentes melhorias foram obtidas nos critérios de seleção, com base em resultados de pesquisa visando identificar pacientes com malformações que veriam benefício razoável a partir da intervenção pré-natal. A ultrassonografia continua a ser o principal método de diagnóstico porque é não invasiva, não usa radiação e é barata. No entanto, a RM ultrarrápida tornou-se um complemento de imagem útil, principalmente quando o diagnóstico não é claro ou precisa de avaliação mais aprofundada.

Cirurgia Fetal Aberta

Cirurgia fetal aberta foi tentada no tratamento de hérnias diafragmáticas congênitas para evitar hipoplasia pulmonar e hipertensão. Infelizmente, os estudos mostraram que pouco obtiveram para reduzir a morbidade e a mortalidade neonatal. Em fetos de alto risco com HDC complicadas por herniação torácica do fígado, a redução do fígado para o abdome em direção posterior foi associada a torção da veia umbilical e posterior morte fetal. Portanto, o foco mudou para a oclusão traqueal reversível com clipes ou balões endoluminais, para induzir o crescimento do pulmão. Os resultados têm sido controversos e não melhoraram significativamente a sobrevida, com ruptura prematura de membranas sendo uma complicação frequente do procedimento em si.[48]

Procedimentos envolvendo a oclusão traqueal levaram ao desenvolvimento do procedimento de tratamento intraparto ex-útero (EXIT), que é uma técnica de parto utilizada para fetos com compressão das vias aéreas causada, por exemplo, por massa torácica. Para proteger as vias aéreas do feto durante o parto, são administrados tocolíticos e anestesia à mãe para induzir o relaxamento uterino máximo, mantendo a circulação uteroplacentária. Isso permite que um acesso à via aérea seja estabelecido por entubação endotraqueal antes que o cordão umbilical seja clampeado. Após o parto, o recém-nascido pode ser estabilizado para intervenções pós-natais, quando indicado.

O TSC (teratoma sacrococcígeo) é outra condição para a qual a cirurgia fetal pode ser indicada, mas os relatos de ressecção no útero são raros. Hidropisia em feto com TSC é causada pela insuficiência cardíaca de alto débito a partir de *shunt* arteriovenoso através do tumor. Para reduzir o fluxo de sangue para o tumor, coagulação do *shunt* arteriovenoso, fotocoagulação por *laser* e ablação por radiofrequência dos vasos que alimentam a neoplasia têm sido utilizados com algum sucesso em pequenos estudos. A cirurgia fetal aberta para TSC é controversa. Considerando que a maioria dos fetos com TSC é submetida à ressecção pós-parto sem complicações, a intervenção intrauterina é defendida apenas para os pacientes com sintomas relacionados com a hidropisia. Não está claro se essas intervenções alteram a sobrevivência geral, dado o mau prognóstico associado ao desenvolvimento desses sintomas.

Malformação adenomatoide cística pulmonar pode resultar em hidropisia e hipoplasia pulmonar quando grande o suficiente. Um estudo encontrou correlação entre o volume da MFACP e circunferência da cabeça, indicando que, quando a relação é superior a 1,6, o risco de desenvolvimento de hidropisia é de 80%. É esse subconjunto de pacientes que se beneficia da intervenção intraútero. Normalmente, as lesões microcísticas podem ser ressecadas com lobectomia, e massas macrocísticas podem ser aspiradas ou tratadas com um *shunt*. Os resultados são bons; essas intervenções revertem os sintomas hidrópicos e resultam em taxa de sobrevida de mais de 70%.[49]

Cirurgia Fetoscópica

A aplicação das técnicas minimamente invasivas vem aumentando, e o seu papel na cirurgia fetal está sendo explorado. É utilizada para obstruções do trato urinário inferior, em que a oligoidramnia provoca insuficiência pulmonar e deformidades de compressão da face e membros. Esses pacientes podem se beneficiar de *shunt* vesicoamniótico e de ablação de válvulas da uretra posterior. A cirurgia fetoscópica também tem sido utilizada com sucesso na ablação a *laser* dos vasos sanguíneos placentários comunicantes, na síndrome de transfusão feto-fetal, caracterizados por hipovolemia, oligúria e

oligoidrâmnio no gêmeo doador e hipervolemia, poliúria e polidrâmnio no gêmeo receptor. O procedimento está associado a uma taxa de sobrevivência de 75% de pelo menos um gêmeo.

Leituras sugeridas

Ashcraft K.W., Holcomb G.W., III., Murphy J.P., eds. Pediatric surgery, ed 5, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009. *Essa é uma excelente fonte de referência para a maioria das condições cirúrgicas pediátricas. Esse livro é de fácil leitura e serve como excelente recurso prático, especialmente para os jovens residentes de cirurgia e estudantes de medicina.*

Deprest, J. A., Flake, A. W., Gratacos, E., et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. 2010; 30:653–667. *Essa é uma excelente visão do progresso que tem sido feito na cirurgia fetal nas últimas três décadas.*

Grosfeld J.L., O'Neill J.A., Fonkalsrud E.W., et al, eds. Pediatric surgery, ed 6, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. *Esse conjunto de dois volumes é um livro abrangente sobre cirurgia pediátrica, considerado o livro mais abrangente para cirurgiões pediátricos.*

Maris, J. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:2202–2211. *Essa é uma excelente revisão dos recentes avanços científicos e clínicos em neuroblastoma.*

O'Neill J.A., Grosfeld J.L., Fonkaksrud E.W., et al, eds. Principles of pediatric surgery, ed 2, St. Louis: Mosby, 2004. *Esse é um livro excelente para residentes de cirurgia. É abrangente, mas destaca elementos fundamentais do conhecimento cirúrgico pediátrico de forma concisa e clara. Curiosamente, cinco editores e 10 editores associados escreveram esse livro sem autores específicos para cada capítulo.*

Referências bibliográficas

1. Timmerman, M. K., Morley, A. D., Buwalda, J. Treatment of non-tuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: Critical appraisal of the literature. *Clin Otolaryngol*. 2008; 33:546–552.
2. Perkins, J. A., Manning, S. C., Tempero, R. M., et al. Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142:795–803.
3. Bryner, B. S., West, B. T., Hirschl, R. B., et al. Congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: Does timing of repair matter? *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1165–1171.
4. Correia-Pinto, J., Gonzaga, S., Huang, Y., et al. Congenital lung lesions—underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19:171–179.
5. Masters, I. B. Congenital airway lesions and lung disease. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56:227–242.
6. Liechty, K. W., Flake, A. W. Pulmonary vascular malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17:9–16.
7. Allen, S. R., Ignacio, R., Falcone, R. A., et al. The effect of a right-sided aortic arch on outcome in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2006; 41:479–483.
8. Foker, J. E., Kendall Krosch, T. C., Catton, K., et al. Long-gap esophageal atresia treated by growth induction: The biological potential and early follow-up results. *Semin Pediatr Surg*. 2009; 18:23–29.
9. Patkowsk, D., Rysiakiewicz, K., Jaworski, W., et al. Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009; 19(Suppl 1):S19–S22.
10. Tannuri, A. C., Tannuri, U., Mathias, A. L., et al. Gastroesophageal reflux disease in children: Efficacy of Nissen fundoplication in treating digestive and respiratory symptoms. Experience of a single center. *Dis Esophagus*. 2008; 21:746–750.
11. Pacilli, M., Pierro, A., Lindley, K. J., et al. Gastric emptying is accelerated following laparoscopic Nissen fundoplication. *Eur J Pediatr Surg*. 2008; 18:395–397.
12. Sola, J. E., Neville, H. L. Laparoscopic vs open pyloromyotomy: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1631–1637.
13. Green, P., Swischuk, L. E., Hernandez, J. A. Delayed presentation of malrotation and midgut volvulus: Imaging findings. *Emerg Radiol*. 2007; 14:379–382.

14. Blakely, M. L., Tyson, J. E., Lally, K. P., et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: Outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics*. 2006; 117:e680–687.
15. Moss, R. L., Dimmitt, R. A., Barnhart, D. C., et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006; 354:2225–2234.
16. McMellen, M. E., Wakeman, D., Longshore, S. W., et al. Growth factors: Possible roles for clinical management of the short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19:35–43.
17. Jones, B. A., Hull, M. A., McGuire, M. M., et al. Autologous intestinal reconstruction surgery. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19:59–67.
18. Walker, S. R., Nucci, A., Yaworski, J. A., et al. The Bianchi procedure: A 20-year single institution experience. *J Pediatr Surg*. 2006; 41:113–119.
19. Ching, Y. A., Fitzgibbons, S., Valim, C., et al. Long-term nutritional and clinical outcomes after serial transverse enteroplasty at a single institution. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:939–943.
20. Sanchez-Mejias, A., Fernandez, R. M., Lopez-Alonso, M., et al. Contribution of RET, NTRK3 and EDN3 to the expression of Hirschsprung disease in a multiplex family. *J Med Genet*. 2009; 46:862–864.
21. Kapur, R. P., Reed, R. C., Finn, L. S., et al. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12:6–15.
22. Keckler, S. J., Yang, J. C., Fraser, J. D., et al. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1257–1260.
23. deVries, P. A., Pena, A. Posterior sagittal anorectoplasty. *J Pediatr Surg*. 1982; 17:638–643.
24. Podevin, G., Petit, T., Mure, P. Y., et al. Minimally invasive surgery for anorectal malformation in boys: A multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009; 19(Suppl 1):S233–S235.
25. Bassett, M. D., Murray, K. F. Biliary atresia: Recent progress. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42:720–729.
26. Lao, O. B., Larison, C., Garrison, M., et al. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia. *Am J Surg*. 2010; 199:680–684.
27. Hartley, J. L., Davenport, M., Kelly, D. A. Biliary atresia. *Lancet*. 2009; 374:1704–1713.
28. Singham, J., Yoshida, E. M., Scudamore, C. H. Choledochal cysts: Part 1 of 3 Classification and pathogenesis. *Can J Surg*. 2009; 52:434–440.
29. Charnley, R. M. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003; 9:1–4.
30. Gabriel, A., Gollin, G. Management of complicated gastroschisis with porcine small intestinal submucosa and negative pressure wound therapy. *J Pediatr Surg*. 2006; 41:1836–1840.
31. Lao, O. B., Larison, C., Garrison, M. M., et al. Outcomes in neonates with gastroschisis in U.S. children's hospitals. *Am J Perinatol*. 2010; 27:97–101.
32. Kelly, R. E., Jr., Cash, T. F., Shamberger, R. C., et al. Surgical repair of pectus excavatum markedly improves body image and perceived ability for physical activity: Multicenter study. *Pediatrics*. 2008; 122:1218–1222.
33. Kelly, R. E., Jr., Shamberger, R. C., Mellins, R. B., et al. Prospective multicenter study of surgical correction of pectus excavatum: Design, perioperative complications, pain, and baseline pulmonary function facilitated by Internet-based data collection. *J Am Coll Surg*. 2007; 205:205–216.
34. Martinez-Ferro, M., Fraire, C., Bernard, S. Dynamic compression system for the correction of pectus carinatum. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17:194–200.
35. Park, J. R., Eggert, A., Caron, H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24:65–86.
36. Ishola, T. A., Chung, D. H. Neuroblastoma. *Surg Oncol*. 2007; 16:149–156.
37. Brodeur, G. M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:203–216.
38. Maris, J. M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:2202–2211.
39. Modak, S., Cheung, N. K. Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36:307–317.
40. Vujanic, G. M., Sandstedt, B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): The International Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol*. 2010; 63:102–109.
41. Ko, E. Y., Ritchey, M. L. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol*. 2009; 5:56–65.
42. Kaste, S. C., Dome, J. S., Babyn, P. S., et al. Wilms tumour: Prognostic factors, staging, therapy

and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008; 38:2–17.
43. Paulino, A. C., Okcu, M. F. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2008; 32:7–34.
44. Otte, J. B. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36:360–371.
45. Barksdale, E. M., Jr., Obokhare, I. Teratomas in infants and children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21:344–349.
46. von Allmen, D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14:100–105.
47. Cook, R. C., Blinman, T. A. Nutritional support of the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19:242–251.
48. Rossi, A. C. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22:159–165.
49. Deprest, J. A., Flake, A. W., Gratacos, E., et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. 2010; 30:653–667.

CAPÍTULO 68

Neurocirurgia

Jaime Gasco, Aaron Mohanty, Fadi Hanbali and Joel T. Patterson

DINÂMICA INTRACRANIANA
DISTÚRBIOS CEREBROVASCULARES
TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA
DOENÇAS DEGENERATIVAS DA COLUNA
NEUROCIRURGIA FUNCIONAL E ESTEREOTÁXICA
HIDROCEFALIA
NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA
INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A neurocirurgia é definida como a operação do encéfalo, medula espinal, nervos periféricos e glândula hipófise e suas estruturas de suporte, incluindo a irrigação sanguínea e os elementos de proteção, os espaços do líquido cefalorraquidiano, a estrutura óssea craniana e a coluna vertebral. Embora possa ser intuitivo pensar na neurocirurgia principalmente como relacionada com o tecido nervoso propriamente dito, é comum que a fisiopatologia e a oportunidade para a terapia envolvam também sua infraestrutura. Assim, é fácil compreender que os neurocirurgiões frequentemente estão concentrados na pressão intracraniana (PIC), na dinâmica do líquido cefalorraquidiano (LCR), no fluxo sanguíneo encefálico e nas síndromes de compressão da medula espinal, raízes nervosas e nervos periféricos. Seja o que for que esteja acontecendo com o tecido nervoso, cuja complexidade frequentemente é um desafio para a realização de uma intervenção direta, seu meio deve ser otimizado, para que ocorra uma melhora ou a recuperação. O espaço fechado rígido ao redor do encéfalo e da medula espinal frequentemente é considerado como responsável por separar a neurocirurgia de outros ramos da cirurgia. Um exemplo importante é o contraste entre a hemorragia intra-abdominal e a intracraniana. Enquanto o sangramento no abdome pode enfocar preocupações relacionadas com a perda de sangue e com a hipotensão, o sangramento no interior de um espaço fechado do crânio causa problemas relacionados com o aumento da PIC, com a redução do fluxo sanguíneo encefálico correspondente, infarto, edema e comprometimento da absorção de líquido cefalorraquidiano. Esses mecanismos intracranianos podem ser letais, mesmo em volumes de sangramento intracraniano que não tenham qualquer efeito sobre a pressão arterial sistêmica através do mecanismo de hipovolemia.

Este capítulo é indicado para profissionais que não atuem como neurocirurgiões, que queiram desenvolver uma estrutura sobre a qual acrescentarão mais conhecimentos e experiência. Esperamos também ajudar algumas pessoas que atuam em um pronto-socorro de um hospital comunitário, ou estudantes de medicina que atuem em uma enfermaria pela primeira vez, auxiliando-os a comunicarem-se de maneira eficiente com os neurocirurgiões. O capítulo primeiro fornece uma visão geral dos princípios subjacentes de neurocirurgia, com foco na intradinâmica craniana. As seções restantes incluem uma discussão dos seguintes: distúrbios cerebrovasculares, que incluem hemorragia subaracnoide, hemorragia intracerebral, aneurisma e malformação arteriovenosa (MAV); tumores do sistema nervoso central (SNC), que incluem neoplasias do cérebro, da base do crânio, dos nervos cranianos, da medula espinal, de

meninges e de nervos periféricos; traumatismo cranioencefálico; doenças degenerativas da coluna; neurocirurgia funcional, que inclui a radiocirurgia estereotáxica (RCE), cirurgia para epilepsia e cirurgia para o tratamento de distúrbios de movimento e dor; hidrocefalia e neurocirurgia pediátrica; e o tratamento neurocirúrgico de infecções do SNC. O campo da neurocirurgia é simplesmente muito amplo para que seja possível traçar uma visão geral enciclopédica, detalhada e realista, mas consideramos que uma introdução a essas subdivisões venha a ser útil ao leitor.

Dinâmica intracraniana

Alguns princípios básicos relacionados com a dinâmica intracraniana, com o LCR, com o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e com a PIC são essenciais para que se tenha um ponto de partida e serão resumidos aqui, para que o leitor faça uma revisão rápida. Alguns desses princípios são óbvios, enquanto outros podem ser considerados contraintuitivos.

O primeiro princípio é óbvio. A cavidade craniana tem um volume fixo composto de (1) tecido cerebral (parênquima), (2) LCR e (3) os vasos sanguíneos e sangue intravascular. Segundo a doutrina de Monro-Kellie, a soma desses componentes dentro do volume fixo da cavidade craniana implica que um aumento em um componente deve ser acompanhado por uma redução igual e oposta em um dos componentes restantes ou em ambos.[1] Se isso não ocorrer, a PIC aumentará para níveis próximos à pressão arterial sistêmica, produzindo um padrão de fluxo sanguíneo reverberante com ausência de fluxo. As implicações clínicas também são diretas. Para cada componente intracraniano, há uma família de condições patológicas de excesso de volume e um meio para melhorar esse excesso (Tabela 68-1). Uma consequência deste princípio é que, se houver uma elevação no volume de qualquer um dos compartimentos, existirá um estágio de compensação, no qual o volume de um ou mais compartimentos poderá ser reduzido, para evitar elevações na PIC.

Tabela 68-1

Terapia e Síndromes de Excesso de Volume Intracraniano

COMPONENTE	SÍNDROME DE EXCESSO DE VOLUME	TRATAMENTO ESPECÍFICO
Tecido encefálico	Edema: Citotóxico, vasogênico, perineoplásico, inflamatório	Diuréticos: Manitol, furosemida, solução salina hipertônica; esteroides para edema vasogênico inflamatório e perineoplásico
Vascular	PCO_2 elevada: Estado de hiperperfusão com perda da autorregulação, como na hipertensão grave, após trauma ou remoção de MAV; obstrução venosa relativa	Aumento da ventilação; diuréticos (no estado hiperperfusão, evitar manitol), barbitúricos; obstrução venosa clara; elevar a cabeceira da cama (para reduzir o volume venoso)
Líquido cefalorraquidiano	Absorção prejudicada na hidrocefalia congênita, pós-hemorrágica ou pós-infecciosa, comunicante ou obstrutiva; loculações; cistos aracnoides ou periventriculares; rara produção aumentada do LCR com papiloma do plexo coroide	Drenagem ventricular externa (ou drenagem lombar, somente se não houver ameaça de herniação) ou derivação; com floculação, ou com alguns tipos de hidrocefalia obstrutiva, fenestração endoscópica ou terceiraventriculostomia, pode ser possível; acetazolamida e esteroides temporariamente podem diminuir a produção de LCR
Lesão de massa	Tumor, cisto, abscesso, hematoma, radionecrose ou necrose de infarto cerebral	Remover, fenestrar, aspirar lesão (geralmente com orientação estereotáxica); menos comumente, pode ser útil para aumentar o volume intracraniano por descompressão

O segundo princípio não é evidente e pode parecer contraintuitivo. O líquido espinal é produzido em uma taxa constante (≈15 a 20 mL/h) por processo físico-químico com dispêndio de energia, principalmente pelos pleros coroides dos ventrículos. É essencial compreender que a produção é pouco afetada por qualquer contrapressão intracraniana; assim, a produção de LCR continua sem pausa, mesmo a elevações letais da pressão intracraniana. Uma vez que a produção é quase sempre constante, um desequilíbrio na dinâmica do LCR quase sempre envolve algum aspecto relacionado com a diminuição da absorção de LCR, seja através da obstrução ao longo das vias do LCR, dentro do encéfalo, nos espaços subaracnóideos nas cisternas basais ou na convexidade cerebral, ou nas granulações aracnoides, nas quais ocorre a maior parte da reabsorção. Nas seções sobre tumores, infecção, hemorragia intracraniana e trauma, que se encontram mais adiante, muitos exemplos tornarão aparente o meio pelo qual o comprometimento da absorção de LCR contribui para a condição patológica. As únicas exceções a esta produção quase constante de LCR são a produção excessiva associada a um papiloma do plexo coroide, que é muito raro, e a redução ocasional na produção de LCR, observada com algumas meningites bacterianas com ventriculite causadas por bactérias gram-negativas, geralmente em recém-nascidos.

O terceiro princípio básico é que o FSC normalmente varia em uma faixa ampla (30 a 100 mL/100 g de tecido cerebral/min), dependendo da demanda metabólica de atividade neuronal dentro de uma determinada área do cérebro. O FSC pode ser considerado globalmente ou para pequenas regiões específicas, patológicas ou normais.

O fluxo sanguíneo para qualquer área encefálica é geralmente abundante, excedendo a demanda por uma ampla margem, de modo que as taxas de extração de O_2 são frequentemente baixas. Os vasos encefálicos estão em equilíbrio com o fluxo sanguíneo para a demanda metabólica tecidual, e o FSC geralmente mantém o nível necessário, apesar de amplas variações na pressão arterial sistêmica, por um fenômeno conhecido como *autorregulação*. Fatores como uma elevação ou diminuição na PCO_2 arterial desviam a curva indicada. No caso de lesão cerebral traumática, a curva se torna mais pronunciada (*i.e.*, pequenas alterações na pressão sanguínea ou na PCO_2) e afeta o FSC dramaticamente (Fig. 68-1). Se a demanda tecidual exceder a autorregulação, ou se reduzir o FSC por razões patológicas, a primeira defesa é o aumento da extração de O_2 (*i.e.*, diferença arteriovenosa de O_2, $AVDO_2$). A disfunção tecidual começa em níveis abaixo de 0,25 mL por g de tecido cerebral por minuto. Com níveis entre 0,15 e 0,20 podemos encontrar isquemia reversível; no entanto, ocorrerá infarto quando os níveis variarem entre 0,10 e 0,15 (Fig. 68-2). O consumo metabólico de oxigênio no cérebro ($CMRO_2$) é diminuído após lesão cerebral traumática para níveis entre 0,6 e 1,2 µmol/mg/min. A ausência completa de fluxo sanguíneo para qualquer área cerebral resulta em infarto (dano irreversível) em poucos minutos. O edema do tecido infartado leva dias para atingir um valor máximo e semanas para regredir.[2]

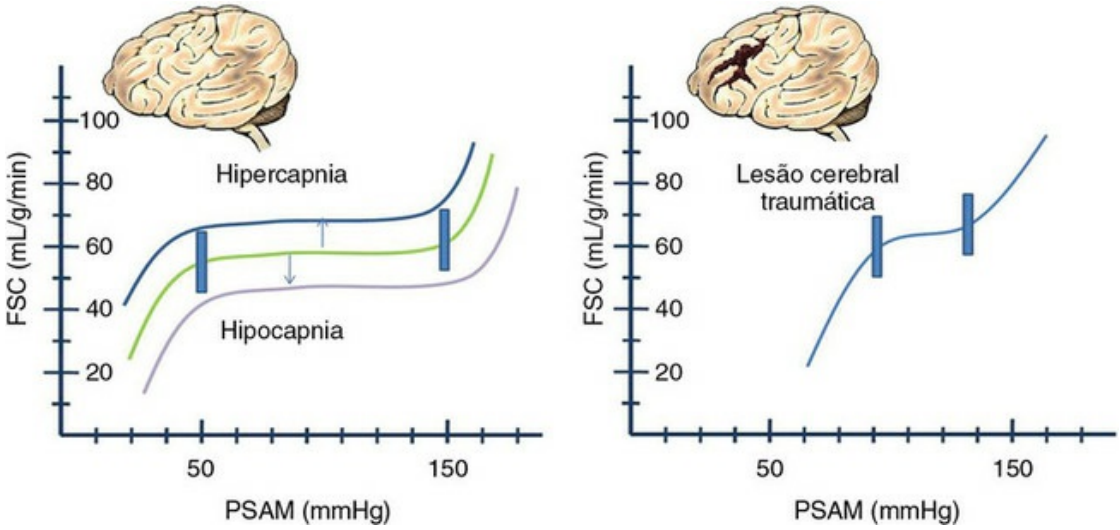


FIGURA 68-1 FSC em função da pressão arterial média (PAM). Observe as alterações ascendentes e descendentes com hipercapnia e hipocapnia, respectivamente. Na lesão cerebral traumática, a curva é mais acentuada, com grandes alterações de FSC ocorrendo com pequenas alterações de pressão. (Adaptada de Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, et al: Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. Neurosurg Focus 25:E7, 2008.)

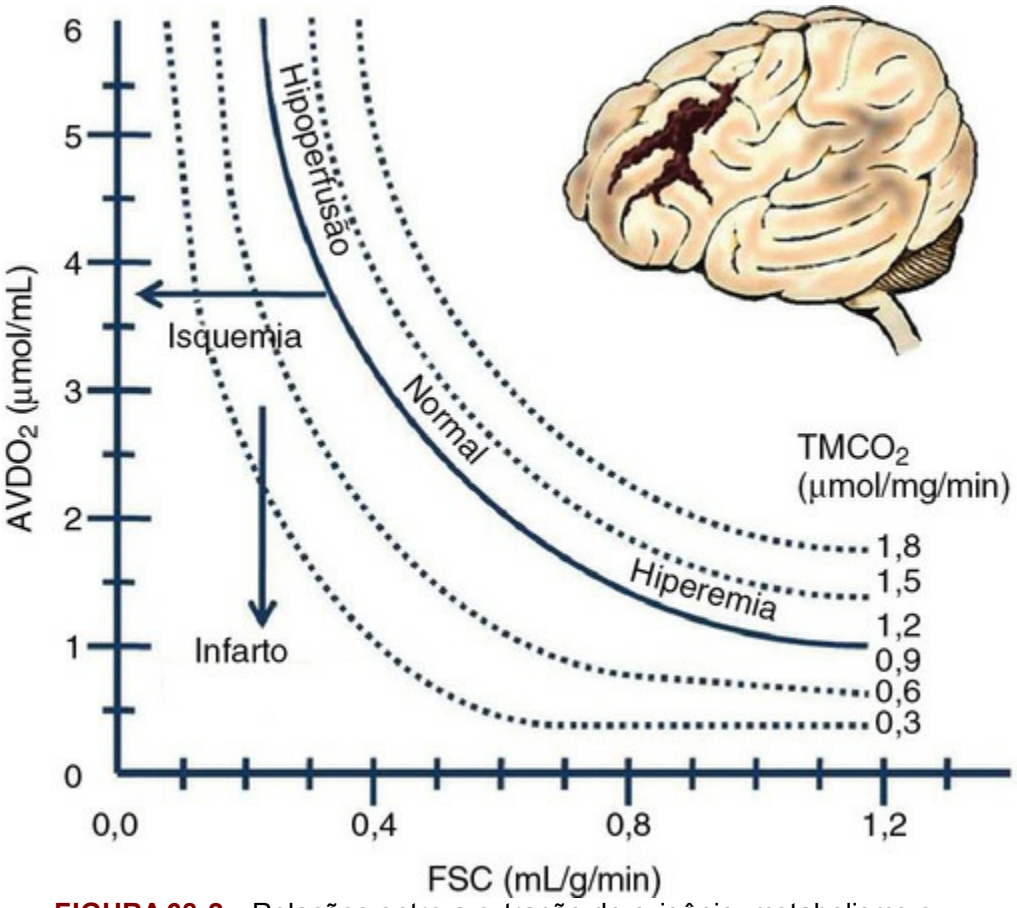


FIGURA 68-2 Relações entre a extração de oxigênio, metabolismo e fluxo cerebral em circunstâncias normais e patológicas. (De Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, et al: Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. Neurosurg Focus 25:E7, 2008.)

Uma consequência importante é que, se a disfunção encefálica estiver ocorrendo clinicamente, porque os mecanismos compensatórios (autorregulação alterando a resistência vascular ou a capacidade para elevar a pressão arterial sistêmica média, ou a capacidade de aumentar a extração de O_2) tiverem sido excedidos, a tolerância para uma redução adicional no fluxo sanguíneo será baixa, e existirá uma forte ameaça de lesão tecidual. A terapia para aumentar a pressão arterial ou reduzir a PIC pode ser necessária imediatamente. Quando há tempo suficiente, por haver uma flutuação crônica na disfunção, algumas vezes pode ser adequado mensurar as taxas de extração de O_2 como um índice da adequação global do FSC. Em um FSC baixo, a extração de O_2 é aumentada com uma PO_2 venosa inferior. É interessante observar que a variação no FSC e as taxas de extração relacionadas com a atividade neuronal são consideradas como básicas para a possibilidade de realizar exames de imagem da função por ressonância magnética (RM) funcional, uma técnica que está encontrando um uso cada vez mais amplo nas neurociências clínicas.

O quarto princípio deriva dos outros três, e do fato de que o tecido lesado desenvolve edema, tornando óbvio o potencial para o desenvolvimento de uma lesão em cascata, por um mecanismo de círculo vicioso (Fig. 68-3). Se o estágio de compensação (que foi mencionado previamente) tiver sido excedido, apesar do tratamento, e se a PIC estiver elevada o suficiente, seja qual for o mecanismo subjacente, de modo que a pressão de perfusão cerebral (PPC) apresente redução, o FSC cairá para níveis nos quais ocorrerá a lesão tecidual.

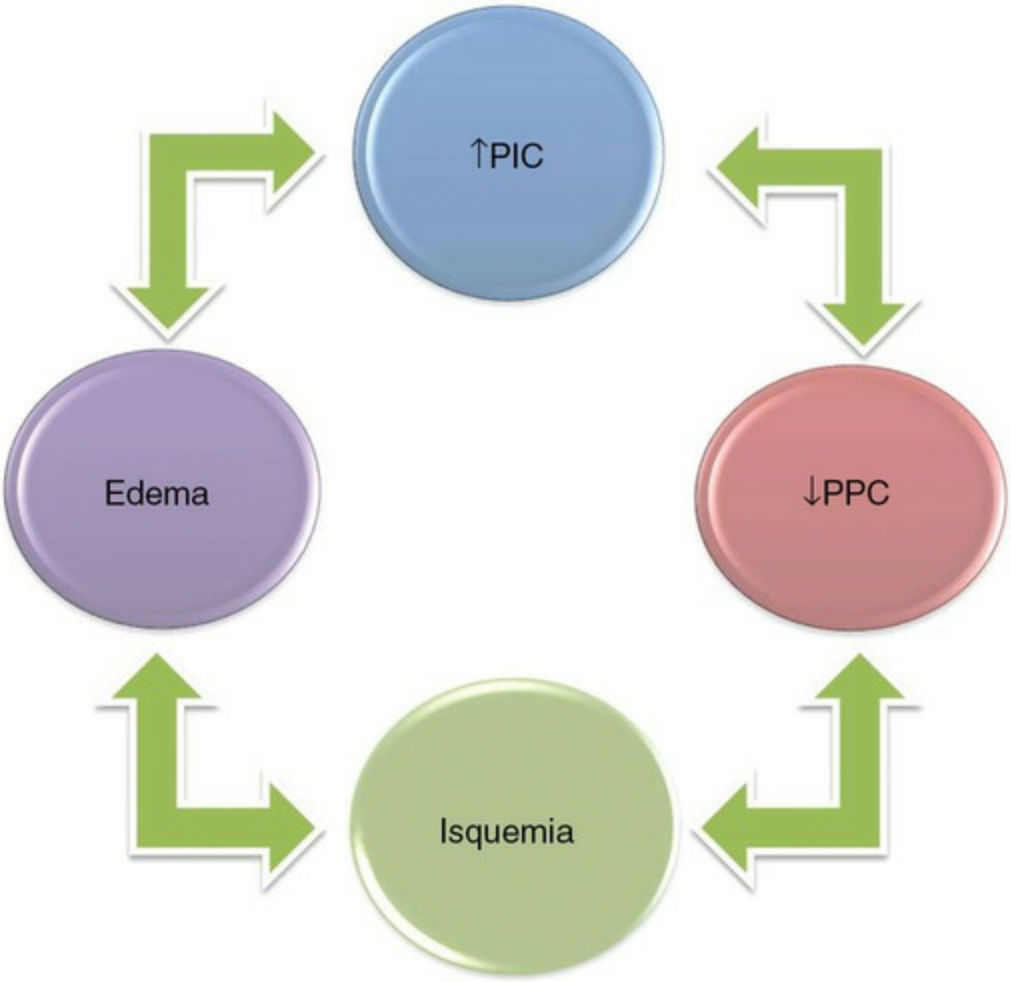


FIGURA 68-3 Relação entre o aumento da PIC, PPC reduzida, desenvolvimento de isquemia e infarto, e edema cerebral.

$$PPC = \text{pressão arterial média (PAM)} - PIC$$

O edema cerebral, dentro do crânio fechado, irá levar a aumentos adicionais na PIC, mesmo com reduções adicionais na PPC em um estado de descompensação. Quando a capacidade de autorregulação for excedida ou prejudicada, de modo que não possa mais desempenhar sua função, o FSC está relacionado diretamente com a PPC.

No tratamento das condições patológicas intracranianas, PIC e PPC são facilmente medidas continuamente e, assim, servem como representantes altamente práticas para o parâmetro mais fundamental, mas muito mais difícil de ser mensurado, o FSC. Entretanto, essas não são equivalentes, e é necessário ter em mente as limitações destes parâmetros para orientar a terapia. Independentemente da causa, quando surge a preocupação sobre a possibilidade de lesão em cascata, são feitos todos os esforços para manter a PPC no campo de 60 mmHg (variação, 50 a 70 mmHg) e a PIC abaixo de 20 mmHg, se possível. O uso rotineiro de expansores de volume e pressão para manter a PPC superior a 70 mmHg não é evidenciado com base nas complicações sistêmicas. [3]

Um quinto princípio relaciona-se com o efeito de massa focal e sua progressão com a complexa anatomia da cavidade craniana. A cavidade craniana não é apenas um espaço esférico oco; contém várias projeções quase pontiagudas de pregas de dura-máter, a foice do cérebro e do tentório, que dividem a cavidade nos compartimentos supratentoriais direito e esquerdo e no compartimento infratentorial, onde se

situa a fossa posterior. A asa do esfenoide é uma crista proeminente predominantemente óssea, que separa a fossa anterior contendo o lobo frontal, da fossa média que contém o lobo temporal. Uma abertura estreita, a incisura, margeada pelo tentório, circunda o mesencéfalo e é a única passagem entre os compartimentos supratentorial e infratentorial. Além das pequenas aberturas para as artérias e os nervos cranianos, o forame magno é a única abertura ampla da cavidade craniana como um todo.

A condição que classicamente ilustra a lesão expansiva é o hematoma epidural agudo, observado após um traumatismo com fratura craniana. Entretanto, independentemente da origem, a progressão pode ser similar e tem sido denominada *deterioração rostrocaudal* para refletir os estágios prematuros e tardios, conforme citados na ordem a seguir:

- Somente distorção focal
- Apagamento dos giros e sulcos
- Compressão do ventrículo lateral (ou de outro ventrículo)
- Desvio da linha média
- Herniação subfalcial
- Herniação transtentorial do lobo temporal
  - Compressão do terceiro nervo craniano (dilatação pupilar unilateral)
  - Obliteração das cisternas basais
  - Compressão do mesencéfalo
  - Infarto do mesencéfalo, hemorragias de Duret (ambas as pupilas dilatadas, com lesão irreversível do mesencéfalo)
- Compressão adicional do tronco encefálico
  - Perda dos reflexos do tronco encefálico: Progressão de postura em flexão para a postura de extensão; reflexos oculovestibular e oculocefálico; reflexos corneanos
  - Síndrome de compressão bulbar: reflexos respiratórios; reflexos vasomotores; reflexo de Cushing com elevação da pressão arterial sistólica, alargamento da pressão de pulso, bradicardia.
- Herniação através do forame magno

Nos estágios mais avançados da herniação transtentorial, é incomum que o efeito de massa focal não seja acompanhado por um aumento global na PIC. O ponto no qual o efeito de massa focal evolui para uma elevação global na PIC depende principalmente da complacência no interior da cavidade craniana. Pacientes jovens com o assim chamado *encéfalo rígido* podem desenvolver aumento da PIC mesmo com volumes de massa relativamente pequenos, que produzem somente apagamento dos giros corticais. Por outro lado, pacientes com atrofia cerebral avançada podem, por exemplo, tolerar grandes hematomas intracerebrais frontais ou hematomas subdurais crônicos, com compressão do ventrículo lateral e desvio da linha mediana, mantendo uma PIC tolerável e uma função neurológica surpreendentemente preservada.

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) (ver Lesão Cerebral Traumática, mais adiante) fornece uma medida clínica funcional do grau de efeito de massa e da elevação da PIC. Embora seja uma medida útil funcional padronizada dos estágios mais avançados de efeito de massa ou aumento da PIC, nunca foi destinada a focar alterações funcionais mais sutis. Uma escala de coma recentemente introduzida por Widjicks *et al.*[4] delineou a escala FOUR (do inglês, ***f***ull ***o***utline of ***u***n***r***esponsiveness), que consiste em quatro componentes (olho, motor, tronco encefálico, respiração). Cada um tem uma pontuação máxima de 4 e leva em consideração as sutilezas relacionadas com os padrões das atividades do troncocerebral e padrões respiratórios que ocorrem durante a deterioração rostrocaudal descrita.

Um sexto princípio refere-se à independência da fenomenologia dos seguintes aspectos: (1) efeito de massa focal (conforme descrito anteriormente); (2) PCI elevada difusa; e (3) ventriculomegalia (aumento dos ventrículos cerebrais). Embora esses três processos frequentemente ocorram em combinação, a noção de que eles são separáveis é procedente da observação de que existe uma forma pura de cada um deles. A capacidade de reconhecer estes fenômenos separados clinicamente costuma ser útil para decidir prioridades para diagnóstico e tratamento. Isso requer algumas explicações. A forma pura da PIC elevada – sem lesão focal de massa, traumatismo ou dilatação do sistema ventricular – é uma condição conhecida como *hipertensão intracraniana idiopática* ou *pseudotumor cerebral*. A forma pura de ventriculomegalia é uma condição conhecida como *hidrocefalia idiopática crônica do adulto* ou *hidrocefalia de pressão normal* (HPN). A forma pura da lesão de massa focal sem aumento da PIC ou ventriculomegalia é comum; ela ocorre com tumores pequenos demais para elevar a PIC por conta própria, que não estão em um local em que possam interferir com vias liquóricas. Em vez disso, tais lesões de massas focais são tipicamente descobertas incidentalmente, ou por causa dos sintomas de déficit neurológico focal ou por crises convulsivas.

A PIC normal varia em uma ampla faixa, com valores geralmente aceitos entre 0 e 20 mmHg. O

aumento difuso da PIC, na forma pura completamente evoluída, resulta em um quadro clínico que pode incluir sintomas de cefaleia, náuseas e vômitos, diplopia e escurecimento da visão. Os sinais clínicos que acompanham o quadro podem incluir edema de papila óptica e paralisia do sexto nervo craniano, com paresia do músculo reto lateral e diplopia horizontal, inicialmente pior na visão a distância ou com o olhar voltado para o lado da paralisia. O edema de papila é um fenômeno principalmente crônico, que não é observado em condições agudas. A paralisia do sexto nervo na PIC elevada pode ocorrer independentemente de sua causa e não implica envolvimento direto da lesão de massa, grande ou pequena, no sexto nervo. Nesta situação, a paralisia do sexto nervo craniano é um falso sinal de localização. Com a elevação da PIC, pode também haver escurecimento da visão, e nesse caso os pacientes relatam perda da visão temporariamente ou visão que se torna acinzentada, em combinação com a ocorrência de cefaleia. Mais uma vez, estes episódios de escurecimento são devidos ao efeito da PIC difusamente aumentada sobre os nervos ópticos sensíveis. Esses sintomas não implicam a presença de lesão de massa focal que afeta diretamente os nervos ópticos ou as vias ópticas. Intuitivamente, pensamos que se houver um aumento lento no processo de elevação da PIC, a pressão arterial também se elevará lentamente e de maneira proporcional à medida que esse processo evolui. Entretanto, como demonstrado primeiramente por Lundberg, em 1960,[5] os estágios intermediários da descompensação são caracterizados por elevações transitórias e acentuadas da PIC (para 60 mmHg) que caracteristicamente permanecem em um platô por até 45 minutos e, então, dirigem-se para baixo novamente, transitoriamente, para alcançar uma faixa mais normal.

O arquétipo dessa condição de elevação crônica difusa da PIC é conhecido pelo termo antigo de *pseudotumor cerebral* ou pelo termo mais descritivo *hipertensão intracraniana idiopática*. Como frequentemente não é uma condição benigna (causando cefaleia crônica incapacitante e perda visual, algumas vezes até mesmo cegueira permanente), o termo *hipertensão intracraniana benigna* está deixando de ser o mais aceito. Os aspectos básicos dessa condição ainda não são totalmente conhecidos. Ela geralmente ocorre em mulheres jovens obesas. O tratamento é feito com diuréticos como a acetazolamida, esteroides e punção lombar intermitente. Os casos graves, com perda visual potencialmente permanente, podem requerer derivação liquórica, lomboperitoneal ou ventriculoperitoneal, ou fenestração do nervo óptico, de modo que as meninges ao redor dos nervos ópticos sejam abertas para drenagem do LCR para a órbita.

A ventriculomegalia pura, especificamente o aumento do volume dos ventrículos laterais, é caracterizada por um quadro clínico com o surgimento de transtornos da marcha e de incontinência urinária precoce. À medida que o processo se agrava, podem ser associados distúrbios cognitivos. O surgimento precoce dos transtornos da marcha e da incontinência urinária é atribuído à disfunção da região medial (interna) dos hemisférios cerebrais, onde estão situadas a área do córtex motor primário relacionado com a movimentação da perna e a área de controle da bexiga. As vias das fibras nervosas no interior do encéfalo devem passar ao redor dos ventrículos laterais para alcançar essas áreas na região interna do hemisfério e, portanto, são especialmente vulneráveis à pressão ou à distorção pelo aumento do volume do ventrículo. Esta síndrome é chamada de *HPN*. Geralmente a dificuldade diagnóstica está em diferenciar esta condição de uma atrofia cerebral. Um aspecto típico da HPN é o aumento do volume do ventrículo mais proeminente do que o aumento dos espaços liquóricos subaracnoides da convexidade cerebral. A impressão clínica de que os transtornos da marcha e a incontinência urinária ocorrem precocemente e predominam sobre a demência é considerada uma característica importante da HPN. O tratamento é com derivação do LCR, lomboperitoneal ou ventriculoperitoneal. A diferenciação entre HPN e atrofia cerebral é importante, devido ao grande risco de hematoma subdural secundário à derivação, em pacientes com atrofia cerebral.

A Tabela 68-2 resume as relações entre a PIC, as lesões expansivas e a ventriculomegalia.

Tabela 68-2

Síndromes de Hipertensão Intracraniana

AUMENTO DA PIC	PEQUENA LESÃO EXPANSIVA	GRANDE LESÃO EXPANSIVA	VENTRICULOMEGALIA	SÍNDROME
++++	0	0	0	Pseudotumor cerebral
0	0	0	++++	Hidrocefalia de pressão normal
+++	0	0	++++	Hidrocefalia típica, comunicante ou não comunicante, exigindo derivação ou ventriculostomia
++++	+	0	++++	Pequeno tumor como cisto coloide obstruindo o forame de Monroe
+++	+	0	0	Empiema subdural no qual edema cerebral inflamatório generalizado domina a pequena massa do próprio empiema
+++	0	+++	0	Tumor cerebral frontal, atingindo tamanho grande devido a regiões cerebrais funcionalmente silenciosas
0	+	0	0	Pequeno tumor típico, com efeito de massa apenas focal e disfunção focal ou distúrbio convulsivo

Distúrbios cerebrovasculares

Distúrbios cerebrovasculares englobam um conjunto de doenças congênitas e adquiridas (Quadro 68-1).

Quadro 68-1 Doença Vascular Cerebral

Congênitas

Fístula e malformação arteriovenosa
- Malformação cavernosa
- Telangiectasia
- Anomalia venosa (angioma)

Adquiridas

- Traumáticas
  - Algumas fístulas arteriovenosas (fístula cavernosa da carótida do tipo I)
  - Aneurisma traumático
- Degenerativas
  - Doença oclusiva aterosclerótica
  - A maioria dos aneurismas cerebrais (saculares)
  - Algumas dissecções arteriais
  - Hemorragia intracerebral espontânea
- Infecciosa
  - Aneurismas micóticos

Idiopática

- Moyamoya
  - Algumas fístulas arteriovenosas – semelhante à MAV dural ou fístulas cavernosas da carótida do tipo 2

Malformação e Fístula Arteriovenosas

Nas primeiras etapas de desenvolvimento embrionário, o sistema circulatório ainda não possui rede capilar entre o sistema arterial e o venoso. Em vez disso, existem canais vasculares de aproximadamente 200 µm de diâmetro que se desenvolvem posteriormente e maturação para formar o leito capilar. Existem razões para acreditar que quando esse desenvolvimento não ocorre com perfeição, uma falha focal na maturação pode levar a um nicho de vasos embrionários persistentes, de baixa resistência, que conectam as artérias às veias. Com o passar do tempo, o alto fluxo sanguíneo nesses circuitos leva a alterações secundárias,

aumentando ainda mais o nicho e também as artérias aferentes e veias eferentes, frequentemente chegando a proporções impressionantes. O alto fluxo no nicho, aferente, e os vasos eferentes predispõem a eventos degenerativos, algumas vezes com formação de aneurisma, causando hemorragia, seja intracerebral, subaracnóidea, ou ambas. O tecido cerebral na margem ou entremeado com os vasos anormais pode desenvolver disfunção, tornando-se um foco epilético ou, menos comumente, desenvolvendo déficits isquêmicos progressivos, que se manifestam à medida que a MAV de baixa resistência capta o fluxo sanguíneo de áreas adjacentes, com resistência vascular normal.

Assim, as MAV podem ter uma ampla variedade de configurações e tamanhos, dependendo de que parte ou partes do leito vascular deixem de apresentar maturação e de quais consequências do aumento de fluxo ocorram com o passar do tempo. Se o fluxo de drenagem venosa for restrito, o lado venoso do complexo pode aumentar desproporcionalmente de tamanho e formar uma varicosidade venosa, da qual o assim chamado aneurisma da *veia de Galeno* é o principal exemplo. Neste caso, a veia de Galeno, restrita por limitações de fluxo de drenagem a jusante do seio reto rígido contido na dura-máter, sofre dilatação, algumas vezes em grandes proporções, podendo causar hidrocefalia obstrutiva no recém-nascido, e frequentemente associada a uma insuficiência cardíaca de alto débito. Normalmente, os canais de drenagem venosa aumentam moderadamente de volume e tornam-se espessados na parede do vaso, ou arterializados. Eles geralmente não causam sintomas por efeito de massa.

A apresentação clínica é geralmente de um quadro de AVC hemorrágico, tipicamente uma hemorragia subaracnóidea ou intracerebral ou alguma combinação. O paciente se queixa de cefaleia intensa de início súbito com ou sem déficit neurológico focal e meningismo. Esses sintomas podem ocorrer em todos os graus de intensidade, mas são comumente menos fatais do que a hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma para as cisternas basais. A investigação geralmente começa no serviço de emergência, com um exame de tomografia computadorizada (TC) revelando a presença de hemorragia. A ressonância magnética (RM) ou a angiorressonância (ARM) são os exames realizados a seguir, frequentemente revelando um aumento nos vasos aferentes e eferentes. O papel da angiografia por TC está em evolução. Independentemente do modo de apresentação, o diagnóstico é feito, por fim, pela angiografia cerebral convencional por cateterismo (Fig. 68-4). Ela é baseada na demonstração das artérias e veias sobre a mesma imagem angiográfica convencional, comprovando a derivação sanguínea de alto fluxo através da rede de vasos no nicho ou dos vasos fistulizados. Em uma fístula arteriovenosa, ocorre a derivação através de canais de maior calibre, esparsos e curtos, de modo que não é observado um nicho de vasos menores, semelhante a uma nuvem. Em vez disso, as artérias aferentes alargadas parecem conectar-se diretamente com as veias eferentes alargadas. Na MAV típica, existe um nicho semelhante a uma nuvem, ou uma rede de vasos menores, observados perfeitamente na imagem angiográfica, porém não necessariamente na RM ou na ARM. A MAV pode ocorrer em todas as localizações e com todos os tamanhos e níveis de complexidade e de compactação.

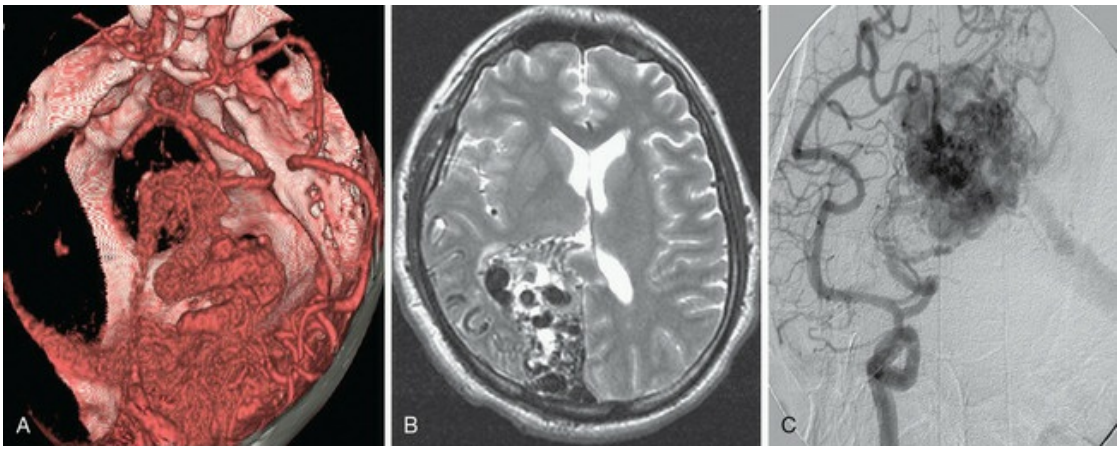


FIGURA 68-4 Angiografia por TC com reconstrução tridimensional (**A**), RM (**B**), e a angiografia convencional (**C**) de uma grande MAV com suprimento das artérias cerebrais médias e posteriores e nicho mal definido. Drenagens venosas profundas complexa e superficial estão presentes.

Quando o paciente se apresenta com convulsões de início recente, que é a segunda condição mais comum, o exame obrigatoriamente começa por uma RM cerebral revelando a presença de vasos aferentes e eferentes alargados. Entretanto, a RM pode não sugerir o diagnóstico, se os vasos aferentes e eferentes não apresentarem um aumento de volume evidente; entretanto, isso é raro em lesões que se manifestam com convulsões. Mais uma vez, o diagnóstico definitivo é feito com angiografia convencional por cateterismo, mas este exame algumas vezes pode ser preterido, se o diagnóstico for suficientemente sugestivo à RM sozinha, e se houver relutância em considerar o tratamento cirúrgico, com planos para administrar somente um tratamento anticonvulsivante.

É importante prestar atenção ao nicho ou à fístula como o primeiro passo do processo e ter em mente que as alterações secundárias nos vasos aferentes e eferentes, por mais exuberantes que possam parecer, em geral irão reverter para a normalidade uma vez que o nicho ou fístula seja ressecado ou ocluído. A avaliação do tamanho da MAV refere-se ao tamanho do nicho e não ao conglomerado de vasos calibrosos, de drenagem ou de alimentação.

A terapia pode incluir a excisão cirúrgica, embolização endovascular do nicho e/ou RCE. A decisão para adotar qualquer um dos tratamentos depende da avaliação do risco do paciente submetido ao tratamento em comparação com seu risco natural. Os estudos de Ondra *et al.*[6] caracterizaram razoavelmente bem o risco natural. A hemorragia ocorre com uma frequência de aproximadamente 4% por ano, e como apenas cerca de 25% delas são graves, com incapacidade permanente grave ou morte, o risco de eventos nefastos é apenas aproximadamente 1% por ano. O risco do tratamento, portanto, deve ser favoravelmente baixo para justificar a ação na maioria das situações, e adiar o tratamento para possibilitar a aceitação do paciente e otimizar as circunstâncias para a terapia é compreensível e razoável. A principal razão para recomendar um tratamento é que a terapia pode oferecer um risco mais baixo a longo prazo. Os pacientes mais jovens são os que obtêm maiores benefícios por tal avaliação. Pode ser possível definir características de MAV individuais que ajustam o risco natural para cima ou para baixo, mas até agora estas foram difíceis de serem comprovadas. Para fins de tomada de decisão clínica, o risco de hemorragia é geralmente determinado por meio da abordagem para todas as MAV como ponto de partida. Uma avaliação generalizada do risco de tratamento, no entanto, claramente não se justifica por conta de cada MAV. Tamanho, localização relativa ao acesso pelo método de tratamento considerado e localização relativa à proximidade das estruturas cerebrais com tendência a déficit são variáveis importantes a serem levadas em consideração. Uma outra característica é a compactação das MAV, com algumas delas formando um nicho agrupado rigidamente, com pouco tecido encefálico interposto, e outras sendo difusas e estendendo-se com pequenos aglomerados de nichos de vasos dispersos contendo grandes áreas interpostas de tecido encefálico funcional.

Obviamente, as MAV menores e mais compactas, localizadas superficialmente em áreas de função encefálica "silenciosa", são as mais indicadas para a ressecção cirúrgica a céu aberto. As MAV difusas e volumosas, incluindo áreas cerebrais com tendência a déficit, são as menos indicadas para a operação a céu aberto e para outros métodos. Spetzler e Martin[7] desenvolveram um sistema de graduação para avaliar os riscos de operação a céu aberto. Entretanto, qualquer decisão é, em última análise, baseada no modo como um determinado neurocirurgião avalia o risco para aquela MAV, naquele paciente em particular, com suas limitações de tolerância ao risco.

A excisão cirúrgica é realizada por craniotomia e técnicas microcirúrgicas. As lesões se apresentam na cirurgia como uma rede de vasos contendo sangue vermelho-brilhante. As artérias de alimentação têm paredes mais espessas do que as veias de drenagem, geralmente maiores e com paredes mais delgadas. Os vasos do nicho são de cor vermelho-brilhante, finos e com paredes muito delgadas, de tal modo que resistem à coagulação. Essa característica torna importante que o cirurgião permaneça nas margens da lesão, se isso realmente for possível. Uma penetração em um nicho da MAV pode resultar em um sangramento intenso que é de controle extremamente demorado. Entre as inovações recentes na terapia cirúrgica incluem-se o uso mais popularizado da "estereotaxia sem arco estereotáxico" ou "neuronavegação", que permitem uma localização mais precisa e uma definição das artérias nutridoras e das veias de drenagem. Também são de grande utilidade os instrumentos de coagulação bipolar mais recentes, com pontas não aderentes. Um dos riscos da operação a céu aberto é a oclusão não intencional de vasos que passam através da lesão, para irrigar áreas funcionais importantes do encéfalo. Além disso, existe o potencial para deixar inadvertidamente partes do nicho sem serem retiradas, fazendo com que o risco de hemorragia seja imprevisível. A realização da angiografia pós-operatória é essencial no final do procedimento, ou tão logo quanto possível após o mesmo. Uma MAV residual deve ser abordada o quanto antes for exequível. Outro aspecto que causa preocupação é a hemorragia resultante de um fluxo sanguíneo aumentado subitamente, na periferia da lesão ressecada, excedendo a limitada capacidade

autorreguladora da região. Para a MAV mais complexa e mais volumosa, a operação em várias etapas é algumas vezes uma opção aceitável, tendo provavelmente uma segurança razoável, desde que, a cada etapa, a drenagem venosa remanescente da MAV esteja em equilíbrio com a irrigação sanguínea aferente residual.

RCE é mais atraente para lesões profundas pequenas (<2,5 cm de diâmetro) de difícil acesso pela cirurgia a céu aberto. O método tem a óbvia vantagem de poder evitar a hospitalização e a craniotomia, e a aceitação do paciente é frequentemente alta. Entretanto, o tamanho do nicho é a principal limitação, de modo que quanto menor o nicho, maior a dose de radiação que poderá ser administrada com segurança, e o tratamento provavelmente será mais efetivo. As considerações negativas são que a radiação não é efetiva imediatamente e o risco de hemorragia durante um intervalo de latência deve ser um fator a ser levado em consideração. Cerca de 60% das MAV tratadas irão obliterar em 1 ano e espera-se que cerca de 80% obliterem em até 2 anos. A taxa de obliteração é provavelmente mais alta em pacientes mais jovens e naqueles com vasos do nicho com diâmetro menor. Os vasos normais mais calibrosos geralmente escapam da obliteração por RCE, mesmo quando passam através do volume irradiado para fornecer irrigação para áreas distantes do encéfalo. Entretanto, isso também pode significar que o tipo mais fistuloso de MAV, com canais do nicho esparsos e com diâmetro maior, tem menor probabilidade de ser tratado com sucesso. Quando uma MAV reage à RCE, pode haver um edema temporário no tecido encefálico circundante ou entremeado. Geralmente, o edema evidente por RM não é sintomático. Entretanto, o edema pode ser bem extenso e, algumas vezes, ser temporariamente incapacitante por até vários meses. Os esteroides podem ser úteis nesses casos. A ocorrência de convulsões também pode ser mais provável durante o período reativo, requerendo um aumento nas doses de anticonvulsivante, mas o risco de convulsões eventuais não será maior. O risco geral de déficit neurológico permanente com RCE é baixo, de aproximadamente 2% ou 3%, quando se reúne um grande número de pacientes, mas, como ocorre com outras modalidades de tratamento, o risco de déficit permanente depende da proximidade das estruturas propensas a déficit. Os nervos ópticos e o quiasma óptico, assim como o tronco encefálico, são particularmente sensíveis nos casos de irradiação. É mais seguro não ter como alvo lesões a 5 mm das vias ópticas, o que limita a sua aplicação no tratamento de lesões parasselares ou hipofisárias.

A terapia endovascular é um campo que está em rápida evolução, tornando difícil sua avaliação em termos de previsão da evolução real do paciente tratado com os métodos disponíveis atualmente. Sejam quais forem as críticas feitas na atualidade, elas poderão ser superadas pelos métodos mais recentes, mas isso ainda precisa ser comprovado. É uma técnica cada vez mais utilizada por neurocirurgiões, embora a familiaridade com as angiografias por cateterismo tenha tornado este procedimento principalmente do domínio dos neurorradiologistas intervencionistas. A terapia endovascular tem o atrativo de evitar a operação a céu aberto, mas a possibilidade de obliterar totalmente uma MAV por esse método, quando usado isoladamente, é atualmente limitada. Para ser efetivo de modo permanente, o material embólico deve alcançar os vasos do nicho, mas não deve passar rapidamente para o lado venoso. Conseguir isso pode ser mais difícil do que poderia parecer intuitivamente, pois os diâmetros dos vasos do nicho podem não ser uniformes. Inicialmente, o alto fluxo sanguíneo para o nicho empurra o material embólico em sua direção, mas como o nicho é ocluído progressivamente, o material embólico tem cada vez uma probabilidade maior de refluir para os vasos normais, aumentando assim o risco de AVE. O método é mais seguro em situações nas quais exista um longo segmento de vasos de alimentação dedicados à MAV, porque então é menos provável que ocorra o refluxo para a circulação normal. Assim como com qualquer outra técnica endovascular, algumas áreas de circulação são de acesso mais fácil do que outras. O método pode ser efetivo isoladamente, no tratamento de lesões menores e mais fistulosas, com vasos únicos de drenagem e alimentação. Entretanto, tais lesões são raras, e o método é utilizado mais frequentemente para reduzir o tamanho ou a complexidade de uma MAV, imediatamente antes da ressecção cirúrgica a céu aberto. Entretanto, apenas a oclusão do vaso aferente, sem a penetração do nicho, não é eficaz em qualquer outro contexto. Com o passar do tempo, um vaso de alimentação ocluído recruta uma rede de canais de reposição que pode dificultar ainda mais o tratamento definitivo. Quando usado em conjunção com a radiocirurgia, o material embólico deve chegar até o nicho, reduzindo permanentemente seu volume em uma dimensão e tornando mais efetiva a radiocirurgia do tecido remanescente. Os riscos para déficit permanente com a embolização têm sido descritos como sendo de até 5% por sessão de embolização, mas esses números são baseados nas técnicas mais antigas. O problema com a tomada de decisão clínica é que atualmente não sabemos os riscos com as técnicas atualmente em desenvolvimento.

Angioma Cavernoso: Malformação Cavernosa

O angioma cavernoso é uma lesão bem característica, geralmente quase esférica e isolada, composta por

um aglomerado de sinusoides vasculares alimentados por vasos pequenos, de tamanho arteriolar, ou menores. Diferentemente das MAV, não são observadas artérias de alimentação e veias de drenagem mais calibrosas, e o diagnóstico com angiografia por cateter não é possível. Os sinusoides são firmemente compactados e não existe tecido encefálico interposto (uma característica diagnóstica). Durante a operação, esses vasos frequentemente se mostram como uma coleção isolada, amoriforme, de sinusoides vasculares de parede delgada, com um halo esverdeado de hemossiderina na borda cerebral. Quando incisado, o sangramento da lesão é mínimo e de fácil controle, diferentemente das MAV, que sangram intensamente se forem penetradas. Os sinusoides frequentemente parecem misturados a pequenos hematomas crônicos contendo sangue em vários estágios de decomposição. Muitos são mais velhos e contêm cristais birrefringentes de colesterol amarelo. Estudos de autópsia realizados no passado[8] enfatizavam que tais lesões deveriam ser mais comuns do que as reconhecidas clinicamente. Entretanto, as lesões em geral não eram evidentes à TC ou à angiografia convencional por cateterismo, que eram os exames disponíveis naquela época. A entidade clínica não foi totalmente verificada até a disponibilização mais ampla de RM, na década de 1980. As lesões são facilmente observadas na RM, onde sua aparência é diagnóstica. Elas mostram um centro contendo um pequeno foco de sinal de alta intensidade, circundado por um halo preto de sinal nulo, tanto nas imagens ponderadas em T1 quanto em T2, que corresponde ao acúmulo de hemossiderina no tecido encefálico adjacente.

Como na MAV verdadeira, os angiomas cavernosos podem se apresentar com hemorragia sintomática ou com convulsões de início recente. Diferentemente das MAV, eles também podem se apresentar como uma lesão de massa de crescimento lento. Pelo menos parte deste crescimento parece resultar do acúmulo de pequenos focos hemorrágicos múltiplos, em vários estágios de reabsorção. A lesão pode ser especialmente problemática quanto a esse aspecto, quando localizada no tronco encefálico. A frequência das hemorragias não é totalmente compreendida, em parte provavelmente porque em sua maioria os episódios são de hemorragias pequenas e assintomáticas, e não são registrados como eventos. Quando localizados no córtex cerebral ou nas estruturas do lobo temporal medial, podem ser um foco de convulsões e podem ser solitários ou múltiplos, incidentais ou sintomáticos. A forma múltipla é mais comum em mulheres e nos indivíduos de ascendência hispânica e tem sido associada ao *locus* do gene KRIT-1/CCM1 no cromossomo 7q21.2. O angioma cavernoso pode aparecer de novo em pacientes com exames anteriores de RM completamente negativos. Devido a essas características, os angiomas cavernosos ocupam uma posição em algum ponto entre as malformações vasculares congênitas e os tumores vasculares. O termo *angioma* provavelmente reflete sua natureza tumoriforme, mais do que o termo *malformação*, e será usado aqui preferivelmente por essa razão.

Muitas lesões são acompanhadas de maneira conservadora, por anos, por meio da realização de RM, sem sinais de atividade. No outro extremo, algumas vezes os angiomas podem sangrar e produzir um hematoma volumoso e sintomático, intracerebral ou no tronco encefálico, potencialmente fatal, mas essa evolução é relativamente incomum. A possibilidade de ocorrer tal hemorragia geralmente não se apresenta como uma razão para a realização de uma intervenção cirúrgica, assim como ocorre para uma MAV verdadeira. A excisão cirúrgica geralmente é reservada para lesões que sejam problemáticas, seja devido à hemorragia, por demonstração de aumento ou por epilepsia de difícil controle apenas com a medicação. A excisão cirúrgica é exequível na maioria das localizações, devido às margens nítidas e ao pequeno sangramento encontrado durante a operação. As lesões no tronco encefálico podem representar um desafio importante, mas, mesmo nessa localização, a possibilidade de ressecção cirúrgica não deve ser excluída, desde que o acesso possa ser obtido sem a necessidade de ultrapassar estruturas cruciais que previsivelmente produziriam um novo déficit maior. O ultrassom intraoperatório e a estereotaxia, com ou sem arco estereotáxico, podem ser úteis para localizar as lesões se estas forem pequenas e em locais profundos. A radiocirurgia pode ser indicada para essas lesões, mas não tem benefícios demonstrados. Os perigos da radiocirurgia em áreas críticas do tronco encefálico ainda continuam sendo uma preocupação.

Telangiectasia Capilar

A telangiectasia é composta por canais vasculares com paredes extremamente finas, semelhantes a capilares dilatados. Estes são geralmente agrupados em pequenas aglomerações, geralmente com tecido cerebral interveniente proeminente. Frequentemente são clinicamente silenciosos e, em geral, não aparecem nos exames de imagem. Não são evidentes na angiografia convencional por cateterismo, a menos que sejam volumosos, e, nesse caso, somente na fase venosa capilar. A telangiectasia difere claramente de uma MAV, pois o fluxo através da lesão não é rápido o suficiente para evidenciar artérias e veias na mesma imagem angiográfica. Essas lesões não são tratadas cirurgicamente.

Anomalia do Desenvolvimento Venoso: Angioma Venoso

Essas lesões são compostas por um sistema de drenagem venoso de configuração anormal, convergindo para um canal de drenagem venosa, único e alargado. A aparência típica é a de uma hidra, com veias convergindo radialmente. Um aspecto característico dessa lesão parece ser que o leito venoso anormal é mal colateralizado. A drenagem venosa anormal pode ou não ser totalmente adequada às necessidades do tecido encefálico. Como um resultado desse processo, podem ocorrer alterações degenerativas de evolução lenta no tecido encefálico suprido, mas, infelizmente, elas não podem ser tratadas por nenhuma intervenção conhecida. Apesar de inadequada, a anomalia venosa representa a única drenagem venosa disponível para essa área do cérebro e, portanto, a remoção da anomalia venosa não é recomendada. Essa remoção poderia levar a um infarto venoso, com edema e hemorragia, cujas consequências são especialmente perigosas na fossa posterior.

Fístula Arteriovenosa Traumática

Tanto a artéria carótida interna quanto a artéria vertebral penetram na cavidade craniana imediatamente após passarem através de uma rede venosa. A ACI passa através do seio cavernoso, que se comunica com a veia oftálmica superior, seio petroso e seio esfenoparietal. A artéria vertebral passa através de um plexo venoso, no espaço epidural occipital-C1, que se comunica com a veia jugular, o plexo venoso epidural e um plexo venoso paraespinal. O traumatismo que leva a uma laceração da artéria carótida ou da artéria vertebral em seu ponto de fixação, na passagem através da base do crânio, pode levar à formação de uma fístula com o plexo venoso circundante. As consequências podem variar em gravidade e quanto à precocidade da manifestação, mas tipicamente incluem o edema periorbitário com proptose e o edema escleral, no caso de fístula carotidocavernosa (FCC), e o sopro pulsátil proeminente, no caso de fístula vertebrojugular. A medida da pressão intraocular por tonometria pode guiar a urgência no tratamento da FCC. Radiologicamente, a dilatação da veia oftálmica superior é característica (Fig. 68-5). Essas lesões geralmente são tratadas por técnicas endovasculares. Um cateter é introduzido através da laceração da artéria, em direção ao lado venoso da fístula. Um canal fistuloso grande e de alto fluxo facilita esse processo. O material embólico, molas ou um balão destacável são, então, utilizados para ocluir o lado venoso da fístula. Quando rotas transvenosas convencionais falham, uma abordagem direta através de punção transorbital pode ser necessária para que seja realizada a terapia endovascular.[9]

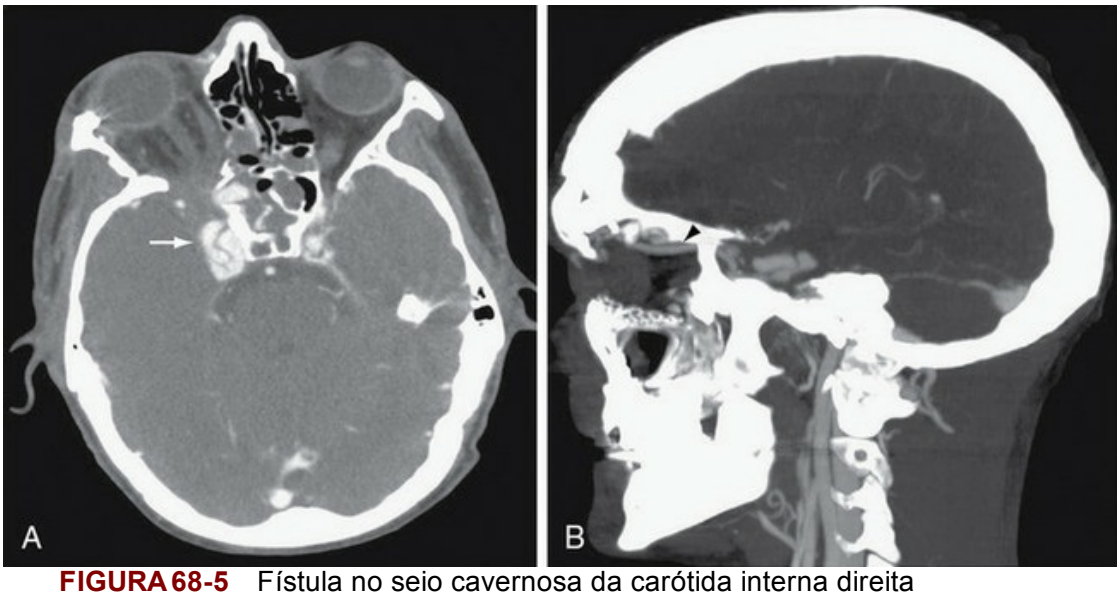


FIGURA 68-5 Fístula no seio cavernosa da carótida interna direita (*seta à esquerda*) com dilatação do dreno oftálmico superior (*seta à direita*), um achado de imagens características desta patologia.

Aneurismas Saculares Cerebrais

Os aneurismas cerebrais saculares se formam como uma alteração degenerativa na parede das artérias intracranianas mais calibrosas, dentro ou ao redor do polígono de Willis. São muito raros em crianças e ocorrem com maior frequência nas faixas etárias mais velhas. Em pacientes com transtornos do tecido conjuntivo, tais como a doença renal policística, a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos, os aneurismas ocorrem mais cedo.

Os aneurismas se formam em função de defeitos na túnica média contendo musculatura lisa. Tais defeitos são comuns em pontos de ramificação das artérias e também podem ocorrer por causa da força de cisalhamento que incide na margem das partes enrijecidas da parede de um vaso contendo ateromas. O defeito na túnica média permite que a íntima se estire para fora, fragmentando assim a lâmina elástica interna e levando para fora o tecido conjuntivo da túnica adventícia externa. O tecido conjuntivo das túnicas íntima e adventícia dilatadas é capaz de se proliferar de tal modo que os aneurismas possam alcançar um tamanho consideravelmente maior do que ocorreria apenas pelo estiramento. A equação de Laplace prevê que, para qualquer pressão determinada, a força de estiramento sobre a parede do aneurisma aumenta à medida que o diâmetro aumenta. O processo é, portanto, inerentemente não autolimitado, mas progressivo. Com a proliferação intensa do tecido conjuntivo na parede, uma minoria de aneurismas aumenta para dimensões surpreendentes e, assim, o fluxo de sangue no interior é lentificado, permitindo a formação de trombos, geralmente em camadas concêntricas, para formar uma massa parcialmente sólida e com diâmetro externo muito maior do que o lúmen poderia sugerir apenas por uma angiografia.

A embolização distal de fragmentos do coágulo é uma ocorrência rara. Pode ocorrer calcificação na parede, em casos avançados, e o tecido encefálico adjacente pode tornar-se gliótico, por pressão crônica, tornando possível a ocorrência também de convulsões. Um aneurisma alargado também pode acabar comprimindo um nervo craniano adjacente, sendo os nervos ópticos e o terceiro nervo os mais comumente afetados por esse mecanismo. Entretanto, em geral, é muito mais comum para um aneurisma apresentar-se com uma hemorragia subaracnóidea. A capacidade de proliferação do tecido conjuntivo no fundo do aneurisma em formação pode ser superada pela força de estiramento, levando à ruptura. A ocorrência é imprevisível e, de um modo geral, parece ocorrer em uma incidência surpreendentemente baixa. Aneurismas não rotos, descobertos incidentalmente, sangram em uma taxa dependente do seu tamanho. Os menores que 1 cm sangram em uma taxa de 0,05% a 0,5% por ano, enquanto os maiores que 1 cm sangram em uma taxa de 1% a 2% por ano. As recomendações de tratamento para aneurismas não rotos menores que 5 mm de diâmetro variam bastante, com base na escolha do paciente, na acessibilidade ao tratamento do aneurisma e na avaliação do risco feita pelo cirurgião. Uma vez que ocorre a hemorragia de um aneurisma, a situação muda drasticamente. O sangramento com sangue arterial altamente oxigenado ocorre subitamente no espaço subaracnóideo contendo LCR circundante, que oferece inicialmente pouca resistência. A hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma pode ocorrer em vários graus de intensidade. Na maioria dos pacientes, o sangue acumulado nas cisternas de líquido cefalorraquidiano basais leva à formação de um coágulo, que cessa espontaneamente o sangramento. Em 10% a 15% dos pacientes, o sangramento é tão grave no início que a morte ocorre antes mesmo da chegada ao hospital. Cerca de 40% dos pacientes morrem após a hemorragia inicial, mas em um estágio posterior. Ocorrem novos episódios de sangramento com uma incidência máxima nas primeiras 24 horas após o evento inicial. Se o aneurisma for deixado sem tratamento, a taxa de reincidência de sangramento é de 20% nas primeiras 2 semanas, de 50% nos primeiros 6 meses, e, depois, de 3% a 4% por ano.[10] A reincidência de sangramento é a principal causa de morte, geralmente por aumento da PIC.

A hemorragia subaracnóidea, com ou sem aumento da PIC, traz consigo uma série de problemas que podem causar complicações e resultados indesejados, independentemente do sucesso técnico do tratamento do aneurisma propriamente dito. Primeiro, o sangue pode interferir na circulação do líquido cefalorraquidiano de modo que a hidrocefalia aguda pode resultar em um aumento da PIC e perfusão cerebral reduzida. A hidrocefalia é evidenciada à TC como um aumento ventricular e em geral pode ser prontamente tratada com drenagem ventricular. Em segundo lugar, o coágulo de sangue altamente oxigenado circunda os vasos que atravessam o espaço subaracnóideo. Enquanto esses vasos normalmente estão em um ambiente de LCR límpido e incolor, eles agora estão no meio de sangue em decomposição, provocando a ativação de enzimas lisossômicas e proteolíticas e geração de radicais livres quimicamente ativos. A musculatura lisa que recobre os vasos intactos pode tornar-se irritada ou desencadear o vasospasmo, inicialmente reversível, mas nos casos graves evolui para a lesão ou edema da parede arterial, com o estreitamento persistente do lúmen. Posteriormente, os vasos se remodelam em um período de 3 a 6 semanas e retornam a uma configuração normal, mas muito frequentemente, nesse período intermediário, ocorrem déficits isquêmicos no tecido encefálico irrigado. Infelizmente, tais déficits

neurológicos isquêmicos não são raros e são a principal causa de morbidade grave em consequência de uma hemorragia subaracnóidea após um tratamento bem-sucedido do aneurisma. O coágulo sanguíneo, em última análise, é eliminado do espaço subaracnóideo, mas algumas vezes desencadeia uma fibrose lenta e progressiva, que resulta em hidrocefalia tardia, diferente da hidrocefalia precoce causada pelo coágulo propriamente dito. O vasoespasmo cerebral após a hemorragia subaracnóidea começa em 3 a 5 dias e tem picos durante 5 a 14 dias, voltando lentamente ao normal ao longo das semanas, após a agressão inicial.

O tratamento do vasospasmo inclui a elevação da pressão arterial, do volume sanguíneo e do débito cardíaco, em uma tentativa de trazer um maior fluxo de sangue através dos vasos estreitados (Quadro 68-2). O bloqueador dos canais de cálcio nimodipina parece reduzir a incidência de déficits neurológicos isquêmicos tardios e evita vasospasmo, provavelmente através da abertura de colaterais para o tecido cerebral isquêmico. Seu efeito direto sobre o vasospasmo ainda é questionado. Ensaios de fase II com clazosentan, um antagonista da endotelina A, têm sido promissores na redução da frequência e gravidade de vasospasmo cerebral.[11] A atenuação de vasospasmo por estatinas ou sulfato de magnésio é controversa, segundo a literatura recente.[12,13]

Quadro 68-2 Tratamento do Vasoespasmo

Prevenção de Estreitamento Arterial

Remoção de sangue subaracnóideo
- Prevenção de desidratação e hipotensão
- Bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipina)

Reversão do Estreitamento Arterial

Papaverina intra-arterial
- Nimodipina intra-arterial
- Angioplastia transluminal por balão

Prevenção e Reversão de Déficit Neurológico Isquêmico

Hipertensão, hipervolemia, hemodiluição

A investigação de pacientes com suspeita de hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma começa por uma avaliação da história. Como a hemorragia ocorre no espaço subaracnóideo e não no tecido cerebral, geralmente não há déficit neurológico focal. Os sintomas de cefaleia de início súbito com meningismo são clássicos e refletem uma elevação súbita na PIC e uma irritação das meninges da base do crânio pelo sangue. Em casos graves, o paciente pode ficar comatoso ou não cooperativo. Um relato de um quadro semelhante ao AVE de sinais e sintomas neurológicos de início súbito deve levar à TC, que revela preenchimento com sangue das cisternas subaracnóideas (Fig. 68-6*A*). Como a hemorragia pode ocorrer em todos os graus de gravidade e intensidades, a dificuldade está no reconhecimento do paciente com uma hemorragia sentinela pequena, o qual chega ao hospital em boas condições, somente com o relato de uma cefaleia grave, de início súbito e alarmante. A cefaleia por aumento da PIC pode ser somente temporária, até que ocorram mecanismos compensatórios. A cefaleia residual e a rigidez de nuca pelo meningismo, embora geralmente presentes, podem não ser muito intensas.

FIGURA 68-6 **A**, TC do cérebro mostrando sangue subaracnoide nas cisternas basais. Cornos temporais dilatados (*seta branca*) indicam a presença de hidrocefalia. **B**, Angiografia cerebral mostra dois aneurismas localizados na junção dos segmentos A1 e A2 da artéria cerebral anterior (*círculo vermelho*). **C**, Angiografia por TC com reconstrução tridimensional mostrando a relação entre os aneurismas (*círculo vermelho*) com a base do crânio.

Um alto índice de suspeita é necessário para estes pacientes. É importante enfocar o surgimento súbito dos sintomas, em vez de sua gravidade, pois os relatos de gravidade são mais subjetivos ou podem ser afetados por um forte componente psicológico de negação ou de exagero, ou a cefaleia causada por uma hemorragia muito pequena pode, em certo grau, ser dissipada naturalmente, pelo tempo transcorrido até que o paciente seja finalmente avaliado. Se o início da cefaleia for realmente súbito, a punção lombar geralmente será indicada, em casos nos quais a TC seja negativa. A presença de sangue no LCR com xantocromia no sobrenadante é um achado diagnóstico.

Se os resultados da TC ou da punção lombar forem positivos para a presença de sangue subaracnóideo, o passo seguinte geralmente será realizar uma angiografia cerebral convencional por cateterismo (Fig. 68-6*B*). A angiografia por TC com contraste IV em *bólus* tornou-se cada vez mais conveniente e precisa. Assim, ela está sendo usada mais frequentemente. Aparelhos mais modernos são capazes de realizar um número maior de cortes simultâneos, de modo que se torne possível uma reconstrução tridimensional, com um registro adequado e detalhes surpreendentes. Com opções de escolha da janela de densidade, a relação do aneurisma com qualquer coágulo sanguíneo também pode ser visualizada.

O tratamento de um aneurisma cerebral pode ser realizado de várias maneiras:

1. Craniotomia a céu aberto com microdissecção e colocação de clipes no colo do aneurisma (Fig. 68-7).

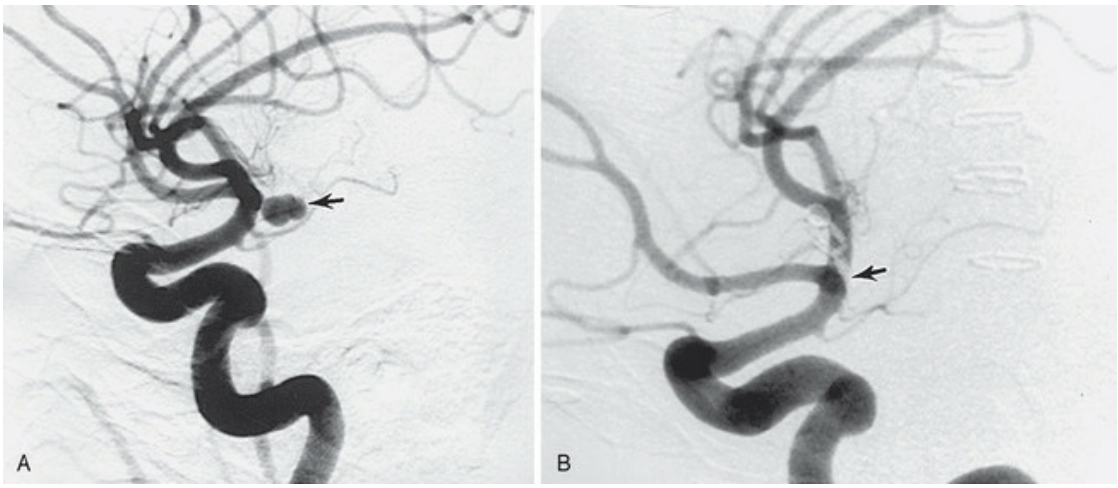


FIGURA 68-7 **A**, Angiografia da carótida por substração mostra um aneurisma sacular de 4 × 6 mm (*seta*) que se origina na artéria carótida interna distal. **B**, Angiografia da carótida pós-operatória mostra a clipagem (*seta*), com obliteração total do aneurisma.

2. Oclusão endovascular com colocação de mola destacável no fundo do aneurisma (Fig. 68-8).

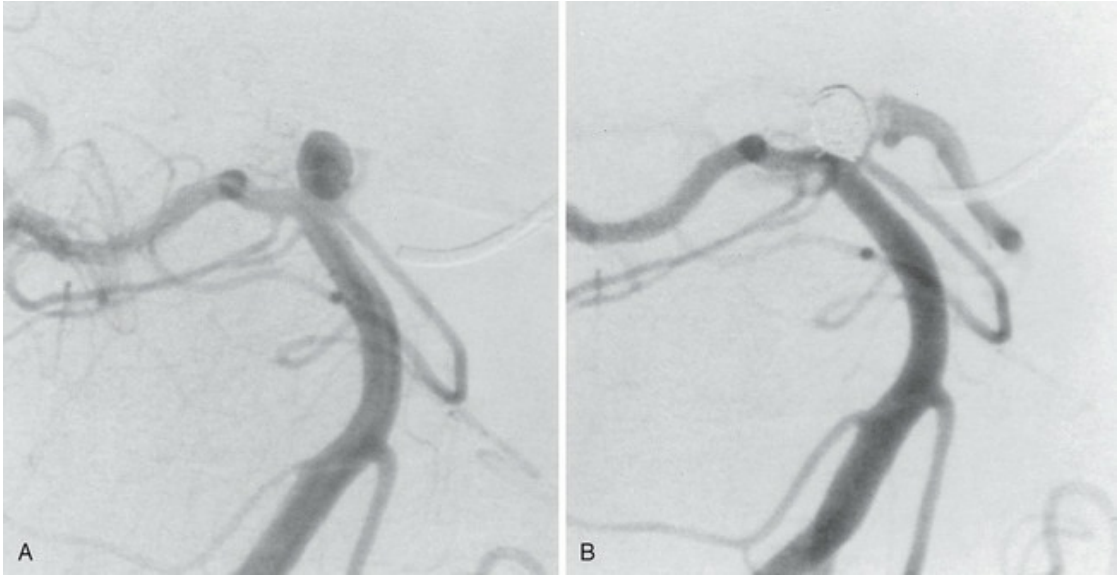


FIGURA 68-8 **A**, Angiografia vertebral por substração mostra um aneurisma do topo da basilar. **B**, Angiografia vertebral substraída após a colocação de espirais demonstra excelente obliteração do aneurisma e preservação dos vasos adjacentes.

3. Eliminação da circulação, por oclusão segmentar da porção proximal e distal da artéria-mãe, para o colo do aneurisma, com ou sem *bypass*.

A derivação *bypass* e a oclusão segmentar são geralmente reservadas para os casos difíceis de tratar por qualquer outro método. A escolha entre a oclusão com mola endovascular ou a clipagem cirúrgica a céu aberto tem, por outro lado, se tornado um assunto complexo.

Em termos de configuração do aneurisma, um colo estreito é um atributo favorável para o tratamento, seja por clipagem a céu aberto ou por métodos de embolização endovascular. Os aneurismas sésseis ou com colo amplo, com uma alta relação colo-fundo, tornam difícil a contenção de molas na região do fundo sem sua protrusão para a artéria-mãe. Um *stent* colocado na artéria-mãe pode resolver este problema, mas a tecnologia está evoluindo e a colocação de *stents* é atualmente exequível apenas em

localizações mais proximais. Geralmente, aneurismas de colo largo apontam para o tratamento cirúrgico a céu aberto, embora o *coiling* assistido por *stent* possa ser usado também em alguns casos. Particularmente interessante é o conceito recém-introduzido de reconstrução funcional com o uso de desviadores de fluxo. Esses *stents* induzem remodelamento reverso e desaparecimento do aneurisma através de trombose tardia. Eles são especialmente úteis para aneurismas muito pequenos, gigantes, de colo largo, ou difíceis de tratar de alguma maneira, e podem ser utilizados com colocação de molas intramurais.[14,15]

Considerando-se a localização do aneurisma, quanto mais proximal for o aneurisma, mais fácil é chegar a ele por meios endovasculares, e, quanto mais distal for o aneurisma, mais difícil é alcançá-lo e tratá-lo eficazmente por este método. Os aneurismas do seio cavernoso são considerados de difícil acesso por qualquer método cirúrgico a céu aberto e geralmente são tratados somente por meios endovasculares, ou pela oclusão da artéria-mãe com *bypass*. Os aneurismas da artéria carótida interna (ACI), na altura da origem da artéria oftálmica, podem ser tratados por operação a céu aberto ou por métodos endovasculares, assim como a maioria dos aneurismas da ACI, do segmento proximal da artéria cerebral média (ACM) e da artéria cerebral anterior (ACA) até a artéria comunicante anterior. Os aneurismas mais distais da ACM, na trifurcação da fissura silviana e além dela, e os aneurismas da ACA distais à artéria comunicante anterior são de tratamento mais difícil por métodos endovasculares e geralmente são tratados por clipagem em operação a céu aberto. A extremidade terminal da artéria basilar e o segmento basilar médio podem ser alcançados facilmente por métodos endovasculares, embora a operação a céu aberto seja possível, mas não atraente nessas localizações. Os aneurismas da artéria vertebral podem ser alcançados facilmente por qualquer um dos métodos.[16]

Em situações nas quais a localização do aneurisma ou sua configuração apresenta uma vantagem evidente de um método sobre o outro, a tomada de decisão é bem simples, mesmo em centros onde todos os métodos atuais estão disponíveis. Problemas na tomada de decisões envolvem aneurismas situados favoravelmente e configurados de forma que seria atraente tratá-los por clipagem em operação a céu aberto ou por oclusão endovascular com mola. No passado, a clipagem em operação a céu aberto era considerada como a primeira opção, e o paciente era encaminhado para a oclusão endovascular com mola somente se houvesse razões para evitar a operação a céu aberto. Entretanto, desde o estudo randomizado prospectivo europeu de cirurgia *versus* operação a céu aberto, este paradigma agora está sendo questionado, e está se tornando mais comum considerar o tratamento endovascular preferível à clipagem a céu aberto em aneurismas tratáveis por qualquer um dos dois métodos.[16]

De maneira cada vez mais frequente, o paciente é tratado por uma abordagem multidisciplinar na qual todos os métodos de tratamento estão disponíveis e são considerados segundo a localização do aneurisma, sua configuração, as condições clínicas gerais do paciente e as preferências pessoais ou familiares expressas. O tratamento endovascular evita a craniotomia, mas tem uma taxa de recorrência de aneurisma de 15% ou mais. A taxa de recorrência após a clipagem em operação a céu aberto parece ser muito mais baixa.

Resultados do tratamento de aneurismas não rotos são geralmente bons por qualquer método, mas estes geralmente envolvem um grupo cuidadosamente selecionado para os quais as condições de tratamento são favoráveis e, mais importante, não há recorrência de hemorragia subaracnóidea a ser superada. Esses bons resultados em pacientes com aneurismas não rotos, sem hemorragia subaracnóidea, contrastam acentuadamente com os desfechos em geral desapontadores observados em pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma. Independentemente do tipo de tratamento, os riscos de complicações isquêmicas incapacitantes por vasospasmo cerebral e hidrocefalia são muito maiores em pacientes com hemorragia subaracnóidea. Pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma que se apresentam ao hospital em condições razoáveis, pelo menos despertos e falando, ainda têm uma chance de somente 60% de retornar para o lar sem déficits neurológicos. O tratamento é responsável por cerca de 5% das complicações. O vasospasmo e suas comorbidades associadas ao tratamento prolongado são responsáveis pela maioria dos casos restantes. A infecção procedente de ventriculostomia, necessária para tratar a hidrocefalia e controlar a PIC, é um componente menor na taxa de complicações.

Hemorragia Intracerebral Espontânea

Hemorragias intracerebrais espontâneas dentro do parênquima cerebral são comuns, sendo responsáveis por aproximadamente 10% de todos os acidentes vasculares encefálicos. Em geral, elas ocorrem em pacientes idosos, normalmente devido a alterações degenerativas nos vasos cerebrais que são

frequentemente associadas à hipertensão crônica (Quadro 68-3). Em pacientes mais jovens, elas são mais provavelmente relacionadas com o abuso de drogas ou com a malformação vascular. Também podem ocorrer em qualquer ponto da circulação cerebral ou do tronco encefálico, mas são classicamente descritas em associação com aneurismas degenerativos muito pequenos (conhecidos como *aneurismas de Charcot-Bouchard*) nas uniões dos vasos perfurantes com os vasos mais calibrosos na base do crânio. As mais típicas são as uniões da ACM com os pequenos vasos perfurantes lenticuloestriados, levando à hemorragia no putâmen. A apresentação clínica segue um padrão de AVE, de sinais e sintomas neurológicos de início súbito, e depende da área cerebral afetada. Os sintomas têm maior probabilidade de incluir a cefaleia do que com o AVE isquêmico. O diagnóstico é feito por TC, geralmente realizada em um serviço de emergência. O tamanho e a localização do hematoma agudo são bem visualizados com TC, assim como qualquer desvio cerebral associado ou hidrocefalia (Figs. 68-9*A* e 68-10). Em pacientes mais velhos, com uma história bem documentada de hipertensão arterial e uma aparência clássica à TC de um hematoma no putâmen, tálamo, cerebelo ou ponte, exames diagnósticos adicionais geralmente não estão indicados. Novos episódios de hemorragia são improváveis nessas condições. No entanto, investigações adicionais podem ser necessárias no caso de uma localização ou aparência atípica do hematoma, especialmente se houver qualquer componente do sangue subaracnoide. Além disso, a investigação geralmente é recomendada para pacientes mais jovens sem hipertensão conhecida e aqueles com uma potencial causa de hemorragia subjacente (p. ex., histórico de neoplasia, discrasias sanguíneas, endocardite bacteriana).

Quadro 68-3 Causas de Hemorragia Intracerebral

Espontânea

- Hipertensão
- Anomalia vascular
- Aneurisma cerebral
- Malformação arteriovenosa
- Malformação cavernosa
- Transformação de infarto cerebral (AVE)
- Angiopatia cerebral amiloide
- Coagulopatia
- Tumores
- Abuso de drogas
- Outras

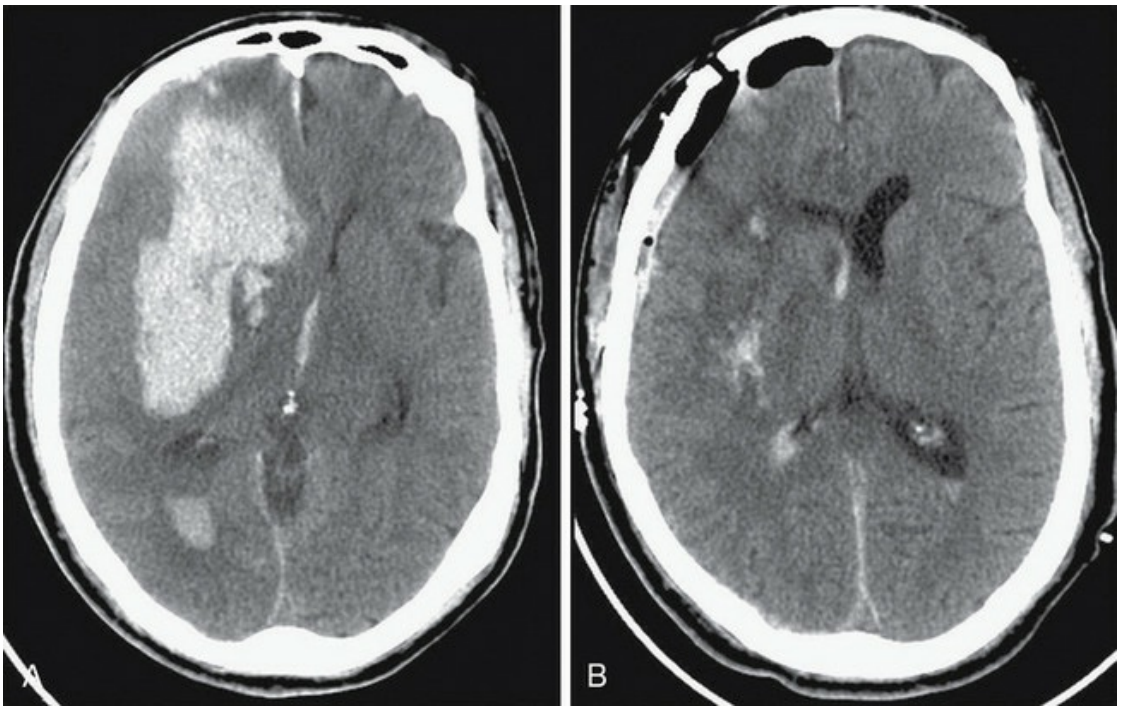


FIGURA 68-9 TC não contrastada da cabeça. **A**, Hematoma intracerebral hipertensivo espontâneo no núcleos da base direitos, com extensão para os lobos frontal e temporal. **B**, TC pós-operatória imediata mostra a remoção quase total do hematoma intracerebral.

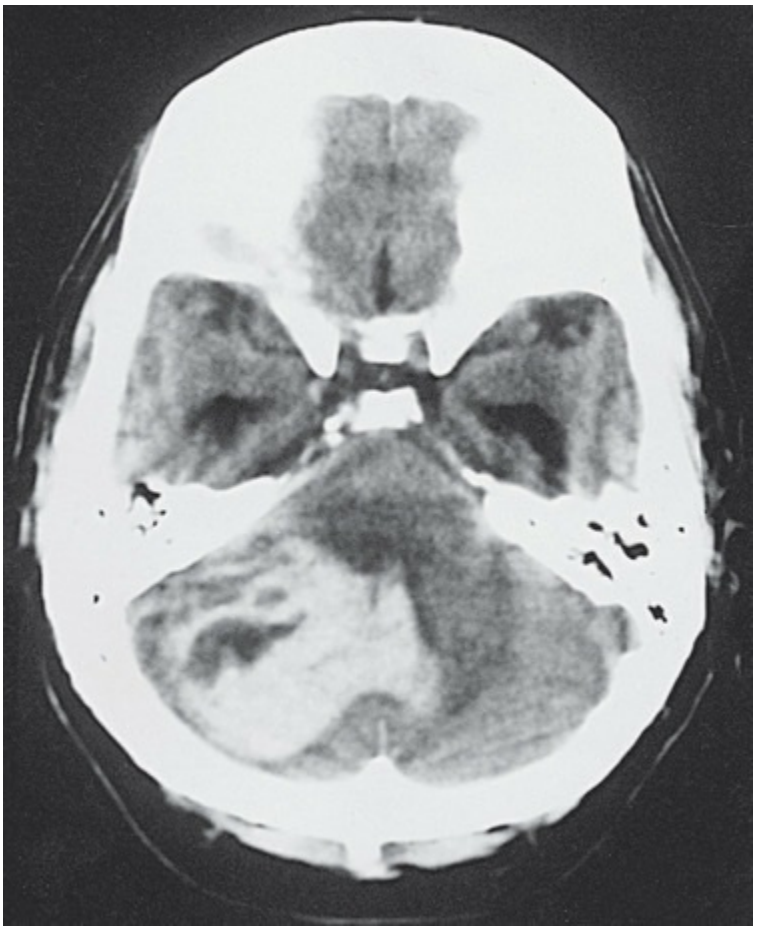


FIGURA 68-10 TC não contrastada do cérebro mostra hematoma intracerebelar grande e hipertensivo, com obstrução do quarto ventrículo e alargamento dos cornos temporais, indicando hidrocefalia obstrutiva.

Uma investigação mais aprofundada é geralmente feita com RM com contraste ou ARM. Qualquer achado sugestivo de aneurisma ou de MAV é seguido por uma angiografia convencional por cateterismo. Em pacientes mais velhos, com uma história de demência precoce e episódios múltiplos de hematomas intracerebrais localizados mais perifericamente, o diagnóstico de angiopatia amiloide precisa ser considerado.

A maioria dos casos de hemorragia intracerebral espontânea não necessita de procedimentos cirúrgicos. Muitas hemorragias são suficientemente pequenas para serem bem toleradas e não requerem operação. Outras já são devastadoramente volumosas desde o início, de modo que uma operação seria pouco benéfica. O alívio de qualquer caso de hidrocefalia obstrutiva por drenagem ventricular geralmente é indicado, exceto nos casos mais extremos. Pacientes que obedecem a comandos e podem ser monitorados por alterações no seu exame neurológico geralmente podem ser tratados conservadoramente com observação no hospital de pelo menos 5 a 7 dias. O nível máximo de edema e de descompensação é mais provável de ocorrer nesse espaço de tempo. A operação para esvaziamento do hematoma pode ser adequada em um pequeno grupo de pacientes com hemorragias de tamanho intermediário, em localizações acessíveis, que pareçam tolerar o hematoma inicialmente, mas que deteriorem tardiamente com edema, apesar da terapia clínica. Os esteroides não têm demonstrado benefícios. As tentativas de prever quais pacientes irão sofrer deterioração, com base somente no volume do hematoma, têm sido frustradas por um amplo espectro de complacência cerebral exibida por diferentes pacientes. Em geral, os pacientes mais jovens, com ventrículos menores e pequeno espaço subaracnóideo, têm uma complacência menor, com menos tolerância do que os pacientes mais velhos, que apresentam atrofia cerebral, grandes ventrículos e grandes espaços subaracnóideos.

O *Surgical Trial in Intracerebral Hemorrage* não observou diferença de resultados clínicos, ao comparar a cirurgia precoce com tratamento conservador.[17] Se indicada, a evacuação cirúrgica

geralmente é feita por craniotomia sobre a parte mais acessível do hematoma (Fig. 68-9*B*). Um ultrassom intraoperatório é frequentemente útil na localização de hematomas que não estejam situados bem próximos da superfície cortical e para a monitoração do progresso do esvaziamento. A meta da operação é a descompressão, mais do que a remoção completa do hematoma, mas geralmente é feito o máximo dentro dos limites de segurança. A parede da cavidade do hematoma é inspecionada, procurando-se localizar quaisquer causas subjacentes, sendo coletado material para uma biópsia, se indicado. A hemorragia do putâmen pode, algumas vezes, ser esvaziada, com danos cirúrgicos mínimos para o encéfalo subjacente, através de uma fissura transilviana, em uma abordagem transinsular. A aspiração estereotáxica e os métodos com agentes fibrinolíticos estão sendo desenvolvidos e podem ser considerados para pacientes com hematomas em locais profundos que são, de outro modo, de difícil acesso.

Uma situação especial a ser considerada é a do paciente com hemorragia cerebelar (Fig. 68-10). A operação é indicada mais prontamente em tais casos, pois o perigo de deterioração súbita por compressão do tronco encefálico é mais provável e também porque mesmo um dano extenso ao cerebelo geralmente não é fatal, e geralmente evolui com bons resultados funcionais. Os pacientes com obstrução do quarto ventrículo e hidrocefalia por hemorragia cerebelar podem, algumas vezes, ser tratados apenas com drenagem ventricular, mas frequentemente há indicação de esvaziamento cirúrgico do hematoma por craniotomia suboccipital, devido aos riscos de compressão do tronco encefálico.

Aneurismas Micóticos

Estes aneurismas estão associados a uma infecção sistêmica, capaz de espalhar pequenas partículas de material infectado por bactérias para o leito vascular cerebral. A endocardite bacteriana subaguda e algumas infecções pulmonares têm essa capacidade. Uma característica própria desses aneurismas é que eles são geralmente encontrados mais distalmente no leito vascular cerebral, em oposição aos aneurismas saculares, que são geralmente encontrados em vasos mais calibrosos, próximos do polígono de Willis. Pode também haver muitos deles. Quando os êmbolos bacterianos se alojam nos ramos arteriais cerebrais distais, eles podem erosar a parede desses vasos menores, frequentemente criando uma hemorragia contida por tecido perivascular. É essencial o tratamento antibiótico com dose máxima desde o início. A presença de um hematoma intracerebral pode forçar a realização imediata de uma craniotomia para o seu esvaziamento. A operação do aneurisma nesse estágio precoce frequentemente revela tanto um componente de hemorragia subaracnóidea quanto uma reação inflamatória inicial nos espaços subaracnóideos, com somente uma coleção de sangue cobrindo o defeito da erosão na parede de uma artéria pequena. As tentativas de dissecar e definir o colo são frustradas por uma falta de tecido fibroso desenvolvido, e então a hemorragia intraoperatória é um evento comum. Tipicamente, o segmento arterial comprometido deve ser ocluído e ressecado, quando operado nessa fase precoce. Deve-se prever a necessidade de *bypass* arterial para manter o fluxo sanguíneo para áreas cerebrais críticas, mas isso nem sempre é possível.

Se os aneurismas micóticos são descobertos ou tratados em uma fase posterior, uma parede fibrosa pode ter tido tempo para se desenvolver no aneurisma e a clipagem pode ser uma possibilidade. No entanto, o cirurgião precisa estar ciente de que pode ser difícil encontrar o aneurisma em uma localização distal, muitas vezes enterrada em um sulco cerebral espessado com tecido fibroso reativo.

Doença de Moyamoya

A doença de moyamoya é uma doença vascular cerebral caracterizada por um estreitamento idiopático e não aterosclerótico ou por oclusão de grandes vasos sanguíneos intracranianos, com o desenvolvimento de uma rede colateral compensatória evidente que permite que a perfusão cerebral continue ao redor do segmento gravemente estreitado ou ocluído. O transtorno geralmente é bilateral, embora não seja necessariamente simétrico. Embora em geral seja rara, a doença é mais comum em pessoas de origem asiática e foi reconhecida primeiramente a partir de casos estudados no Japão, por angiografia, antes do advento da TC e da RM. O termo *moyamoya* vem da palavra japonesa que significa “baforada de fumaça” ou névoa. A doença verdadeira é algumas vezes confundida com as redes vasculares colaterais menos evidentes, observadas ao redor de um estreitamento grave de origem aterosclerótica, comum em pessoas de origem oriental. Na forma juvenil, o moyamoya tipicamente apresenta declínio cognitivo, com deterioração do desempenho escolar e evidência de infartos múltiplos. A angiografia revela estreitamento grave ou oclusão da ACI, da porção proximal da ACM ou proximal da ACA, e geralmente aglomerados múltiplos de vasos colaterais finos. Na forma adulta, as apresentações mais comuns da doença de moyamoya são os vasos reticulados causando hemorragia subaracnóidea ou nos núcleos da base.

Geralmente, a hemorragia pode ser tratada conservadoramente. Uma forma de *bypass* extracraniano para intracraniano é geralmente testada para que a rede vascular colateral não fique sobrecarregada. Na forma juvenil, os resultados são bons, com uma interposição da artéria temporal superficial fixada sobre a dura-máter, após uma craniotomia em faixa. Uma característica da doença é o vigor com o qual os vasos colaterais se formam, a partir dos vasos transpostos sobre a região. Na forma adulta, uma anastomose microvascular com a artéria temporal superficial ou um vaso enxertado podem ser os procedimentos terapêuticos preferidos.

Malformações Arteriovenosas Durais

As MAV durais (das quais a FCC tipo 2 é um subtipo) não são frequentemente vistas em pacientes mais jovens. As lesões parecem ocorrer somente em adultos e provavelmente são lesões adquiridas que ocorrem depois da trombose de um seio dural, geralmente do seio cavernoso ou na área da junção do seio transverso-sigmoide. Com a tentativa de reparação subsequente, o segmento trombosado desencadeia uma resposta neovascular, que evolui para uma configuração de MAV, com canais fistulosos que podem aumentar de tamanho gradualmente. Em geral, existe estenose associada ao segmento dural citado, sugerindo uma trombose prévia. As lesões geralmente não são perigosas, a menos que promovam drenagem venosa retrógrada para a circulação cerebral. O risco de hemorragia intracraniana é, neste caso, bem alto, sendo importante pelo menos diferenciar a drenagem da MAV dural da circulação cerebral, quando existe a possibilidade de sua ocorrência. No caso de MAV dural do seio transverso-sigmoide, o paciente geralmente se queixa de um sopro, e a embolização ou a ressecção são ocorrências opcionais, dependendo da tolerância aos sintomas. No caso de FCC tipo 2, o problema é geralmente intraocular e está associado à hipertensão venosa intraorbitária com proptose, quemose e, algumas vezes, ameaça de comprometimento da visão. A tonometria ocular pode ajudar a determinar a extensão do risco à visão. O tratamento da FCC tipo 2 envolve embolização endovascular dos grandes vasos aferentes, seguida por oclusão do seio venoso dural afetado. Tão logo a drenagem da MAV dural tenha sido isolada da circulação cerebral, a oclusão da drenagem venosa afetada é um procedimento seguro e curativo. O segmento estenótico do seio transverso-sigmoide afetado pode ser acessado por técnicas endovasculares, através da veia jugular. O seio cavernoso pode ser alcançado pelo seio petroso ou com assistência neurocirúrgica, através da veia orbitária superior.

Tumores do sistema nervoso central

Tumores Intracranianos

Os tumores intracranianos podem ser classificados de diferentes maneiras: primários *versus* secundários, pediátricos *versus* de adultos, pelas células de origem ou por sua localização no sistema nervoso. Os tumores primários surgem de tecidos situados no interior do sistema nervoso, enquanto os tumores secundários se originam de tecidos de fora do sistema nervoso e dão metástases secundariamente para o encéfalo. Podem representar a extensão local dos tumores regionais como cordomas ou câncer do couro cabeludo, mas normalmente atingem o sistema nervoso através da via hematogênica.

Em geral, a incidência de tumores cerebrais primários é mais alta em indivíduos leucodérmicos do que em melanodérmicos, e a mortalidade é mais alta em homens do que em mulheres. De acordo com o Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTUS), a incidência global de tumores cerebrais primários foi de 14,8 por 100.000 pessoas-ano entre 1998 e 2002 (relatório estatístico do CBTUS, 2005-2006). Por outro lado, os tumores secundários superam numericamente os tumores encefálicos primários, em 10 para 1, e ocorrem em 20% a 40% dos pacientes com câncer.[18] Como nenhum registro nacional de câncer documenta as metástases cerebrais, sua incidência exata é desconhecida, mas foi estimado que 98.000 a 170.000 novos casos sejam diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano.[19]

Apresentação Clínica

As manifestações clínicas de vários tumores encefálicos podem ser divididas entre aquelas devidas à compressão focal e à irritação pelo tumor propriamente dito e aquelas atribuídas a consequências secundárias, ou seja, aumento da PIC, edema peritumoral e hidrocefalia. Geralmente, os sintomas são causados por uma combinação desses fatores.

A apresentação clínica não difere muito, com base na histologia do tumor, mas diferencia-se principalmente em relação à taxa de crescimento e à localização da massa tumoral. Um meningioma

localizado perifericamente em uma área relativamente silenciosa no encéfalo, com uma baixa taxa de crescimento, pode aumentar de tamanho até um volume significativo em um paciente neurologicamente hígido, porque o encéfalo pode acomodar-se a uma lesão de crescimento lento. Por outro lado, uma lesão metastática pequena, situada no forame de Monro ou na área sensitivomotora, pode causar hidrocefalia aguda ou convulsões, respectivamente.

A cefaleia ocorre em 50% a 60% dos tumores cerebrais primários e em 35% a 50% dos tumores metastáticos. Tal sintoma é classicamente descrito como sendo pior pela manhã, provavelmente devido à hipoventilação durante o sono, com as consequentes elevação da PCO_2 e dilatação vascular cerebral. A cefaleia é associada a náuseas e vômitos em 40% dos pacientes e pode ser temporariamente aliviada pelos vômitos, como resultado da hiperventilação. As convulsões podem ser o primeiro sintoma de um tumor cerebral. Os pacientes com mais de 20 anos de idade, que se apresentam com uma convulsão de início recente, devem ser extensivamente investigados, procurando-se detectar a presença de um tumor cerebral.

As lesões infratentoriais podem se apresentar com cefaleia, náuseas e vômitos, distúrbios da marcha e ataxia, vertigem, déficits dos nervos cranianos levando à diplopia (nervo abducente), adormecimento e dor faciais (nervo trigêmeo), zumbidos e deficiência auditiva unilateral (nervo vestibulococlear), fraqueza facial (nervo facial), disfagia (nervos glossofaríngeo e vago) e obstrução do fluxo de LCR, causando hidrocefalia e edema de papila. As lesões supratentoriais podem apresentar-se com sintomas diferentes, dependendo da localização. As lesões do lobo frontal manifestam-se por meio de alterações da personalidade, demência, hemiparesia ou disfasia. As lesões do lobo temporal podem se apresentar com alterações da memória, alucinações auditivas ou olfativas, ou quadrantantopsia contralateral. Os pacientes com lesões no lobo parietal podem desenvolver comprometimento motor ou sensitivo contralateral, apraxia e hemianopsias homônimas, enquanto aqueles com lesão no lobo occipital podem desenvolver deficiência no campo visual contralateral e alexia.

Estudos de Imagem

O processo diagnóstico inicial geralmente envolve uma ferramenta diagnóstica de baixo custo, ou seja, uma TC do encéfalo. A TC representa um meio rápido de avaliar as alterações na densidade encefálica, como calcificações, hemorragias hiperagudas (<24 horas de apresentação) e lesões da calota craniana. A RM do encéfalo, entretanto, é a modalidade padrão-ouro para o diagnóstico, o planejamento pré-cirúrgico e o acompanhamento pós-terapêutico dos tumores cerebrais. A RM contrastada com gadolínio é uma técnica muito mais sensível para demonstrar defeitos na barreira hematoencefálica e localizar metástases pequenas (de até 5 mm). Pode ser usada em pacientes alérgicos ao iodo e naqueles com insuficiência renal. Avanços nas técnicas de ressonância magnética evoluíram de imagens baseadas estritamente na morfologia para uma modalidade que abrange a anatomia, a fisiologia e a função. As imagens ponderadas em difusão podem ajudar na diferenciação entre os gliomas e os abscessos, já uma imagem ponderada por perfusão pode predizer a resposta à radioterapia em gliomas de baixo grau. A RM funcional pode ser usada no planejamento da operação de tumores situados em áreas eloquentes do encéfalo, para permitir a ressecção radical com menos morbidade. As imagens com tensor de difusão podem demonstrar o efeito de um tumor sobre os tratos da substância branca. A ARM é usada mais rotineiramente como uma modalidade não invasiva, para avaliar a vascularização de um tumor ou as relações anatômicas de um tumor com a vascularização cerebral normal.[20]

Cirurgia

A dexametasona é recomendada no tratamento dos tumores cerebrais devido à sua propensão para reduzir o edema peritumoral, por estabilização das membranas celulares. Uma medicação anticonvulsivante também é recomendada para os tumores próximos à área sensitivomotora. A administração de manitol antes da abertura dural e ressecção cirúrgica é frequentemente usada.

Avanços técnicos tornaram cirurgia de tumores mais segura e eficaz. O microscópio operatório fornece uma iluminação superior e uma maior ampliação, permitindo assim que o cirurgião resseque os tumores de áreas críticas através de aberturas cranianas pequenas. O aspirador cirúrgico ultrassônico cavitacional (CUSA) simultaneamente fragmenta e aspira tumores sólidos, enquanto protege estruturas vasculares e neurais vitais. A ultrassonografia intraoperatória fornece imagens em tempo real dos tumores e cistos nas áreas subcorticais e profundas do encéfalo. A TC e a RM intraoperatórias são atualmente as técnicas padrão em alguns centros, permitindo que sejam feitas imagens durante a operação, revelando a extensão da área ressecada (Fig. 68-11*A*). A TC e a RM também permitem uma visualização em tempo real de uma agulha de biópsia no interior de uma área-alvo. A navegação cirúrgica sem arco estereotáxico guiada por

imagem (TC ou RM) permite a localização instantânea e precisa da extremidade de uma sonda durante uma craniotomia, mostrando aquele ponto sobre uma TC ou RM pré-operatória (Fig. 68-11*B*).

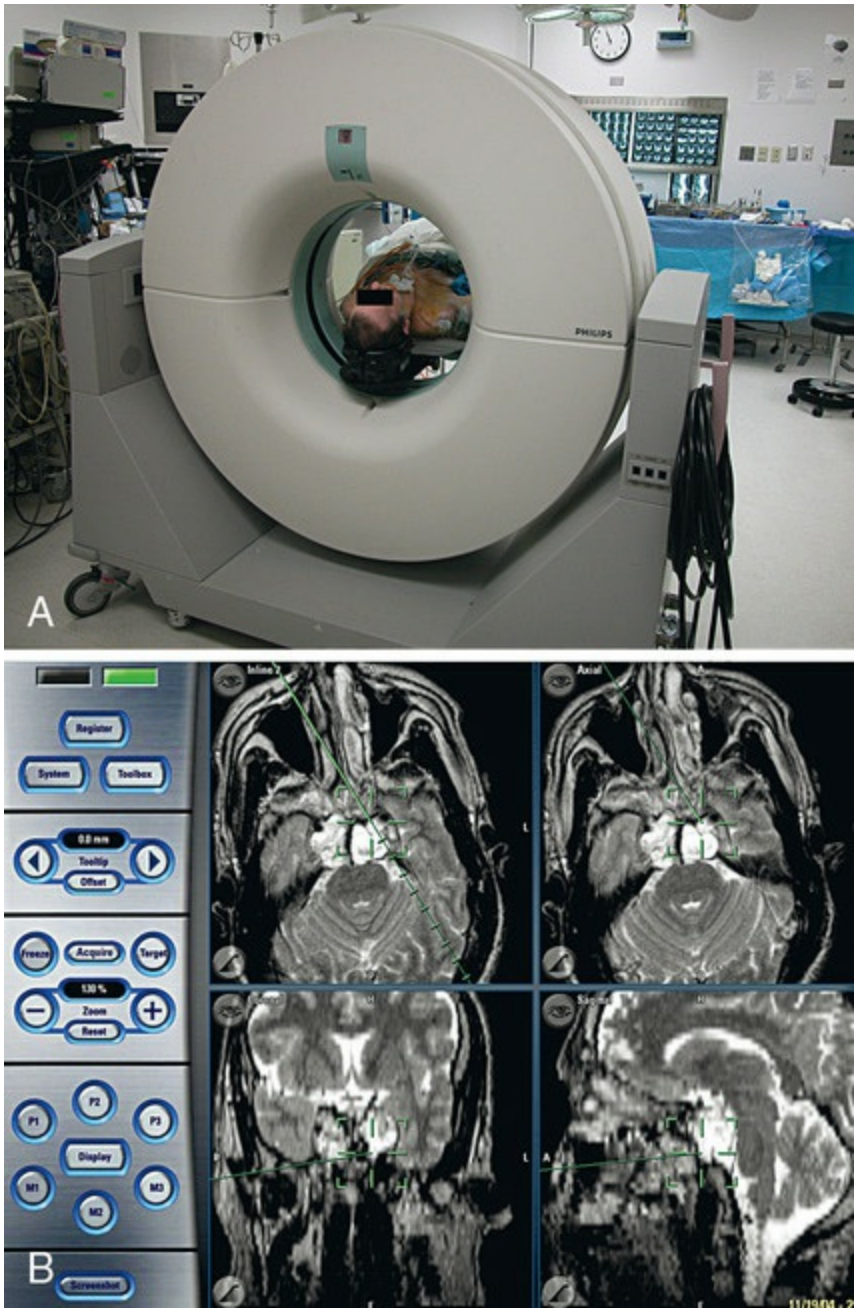


FIGURA 68-11 Avanços tecnológicos na sala de operação. **A**, Tomografia intraoperatória. **B**, Navegação cirúrgica guiada por computador mostrando localização em tempo real de uma ponta da sonda cirúrgica na RM pré-operatória durante a ressecção de cordoma clival.

Os objetivos primários da operação incluem o diagnóstico histológico e a redução da PIC, por remoção da quantidade máxima de tumor considerada segura para preservar as funções neurológicas. A decisão entre a realização de uma biópsia com agulha e uma ressecção cirúrgica mais radical depende da localização e do tamanho do tumor, de sua sensibilidade à radiação e à quimioterapia, do índice de desempenho do paciente avaliado pela escala de Karnofsky pré-operatória e do estadiamento do câncer primário, no caso de lesões cerebrais metastáticas.

Tumores cerebrais primários

Os tumores primários do encéfalo são divididos em intra-axiais (aqueles originados do parênquima encefálico) e extra-axiais (aqueles originados de fora do parênquima encefálico).

Tumores Encefálicos Intra-axiais

Os tumores encefálicos intra-axiais se desenvolvem a partir da glia, ou estruturas de suporte, dos neurônios, e são coletivamente chamados de *gliomas*. A ressecção cirúrgica total dos gliomas é extremamente rara, devido à sua capacidade de se infiltrar amplamente ao longo dos tratos da substância branca e cruzar o corpo caloso em direção ao hemisfério contralateral. As opções por radioterapia e quimioterapia variam de acordo com a histologia do tumor cerebral. A terapia envolvendo polímeros impregnados de carmustina implantados cirurgicamente e combinados com radioterapia pós-operatória tem um papel importante no tratamento dos gliomas *de novo* e gliomas recorrentes de alto grau. Novas terapias biológicas estão sob avaliação clínica para pacientes com tumores cerebrais e incluem a vacinação com células dendríticas, os inibidores dos receptores da tirosina quinase, os inibidores da farnesil transferase, a terapia genética baseada em vírus e os vírus oncolíticos. Uma terapia ideal terá por alvo as células malignas do glioma, de crescimento rápido, juntamente com as células tumorais infiltrantes, com toxicidade mínima para as células normais. Essa terapia irá requerer um veículo terapêutico ideal que tenha acesso a todas as células do encéfalo e seja capaz de distinguir entre as células tumorais invasivas ou quiescentes e as células normais.[21]

A classificação atual histopatológica dos tumores cerebrais foi recentemente atualizada pela Organização Mundial da saúde (OMS).[22] A OMS classifica tumores cerebrais intra-axiais pelo tipo de célula e os divide em uma escala de I a IV com base nas características de microscopia de luz que incluem grau de celularidade, pleomorfismo, figuras de mitose, proliferação endotelial e necrose. Quanto mais alto o grau, mais agressivo e maligno será o tumor.

Astrocitoma

Os astrocitomas surgem de astrócitos e são responsáveis por 50% de todos tumores encefálicos primários. Os astrocitomas de grau I, também denominados *astrocitomas pilocíticos*, são um grupo especial de tumores de aparência característica, realçados por contraste e frequentemente císticos, com um nódulo mural. A idade média de ocorrência é menor do que para os astrocitomas típicos, geralmente nas primeiras duas décadas de vida. Os pacientes têm um tempo médio de sobrevida de 8 a 10 anos. Os astrocitomas representam a forma mais comum de glioma em crianças, sendo responsáveis por 10% dos astrocitomas cerebrais e 85% dos cerebelares. Eles tendem a ocorrer no cerebelo, trato óptico e hipotálamo. Essas lesões são geralmente passíveis de cura por ressecção radical. A radioterapia e a quimioterapia não têm função no seu tratamento.[22]

Os astrocitomas de baixo grau, ou de grau II, tendem a ocorrer em crianças e adultos jovens. A maioria dos pacientes apresenta convulsões. Eles tipicamente apresentam um critério histológico, geralmente atipia nuclear; têm um baixo grau de celularidade e apresentam preservação dos elementos encefálicos normais. Esses tumores são hipointensos à sequência de RM ponderada em T1 e hiperintensos em T2, e não revelam impregnação por contraste. O comportamento final desses tumores é geralmente não benigno. O tratamento é controvertido e pode incluir observação e acompanhamento, radioterapia com ou sem quimioterapia, e cirurgia. A cirurgia não é curativa, pois a maioria desses tumores é de natureza infiltrativa, sem margens evidentes. O tempo médio de sobrevida é de 7 a 8 anos.

Os astrocitomas de grau III (anaplásicos) e os de grau IV (glioblastoma multiforme, GBM) são considerados tumores de alto grau. A presença de proliferação endotelial ou de necrose à histologia caracteriza o tumor de grau IV. Diversos trabalhos têm sugerido correlações entre a presença das mutações do *p53* no cromossomo 17p e diversos achados, incluindo o aumento da probabilidade de progressão anaplásica, o tempo de sobrevida mais prolongado, a correlação com a presença de aneuploidia, a idade mais precoce ao diagnóstico e a correlação com subgrupos de GBM.[23] Esses tumores são observados em pacientes mais velhos (>50 anos). Os astrocitomas malignos podem se desenvolver a partir de astrocitomas de baixo grau, por desdiferenciação. O GBM é o tumor encefálico primário mais comum. Os astrocitomas anaplásicos tendem a ter uma impregnação irregular de contraste à RM (Fig. 68-11), enquanto os GBMs têm realce em anel, com necrose central (Fig. 68-12).

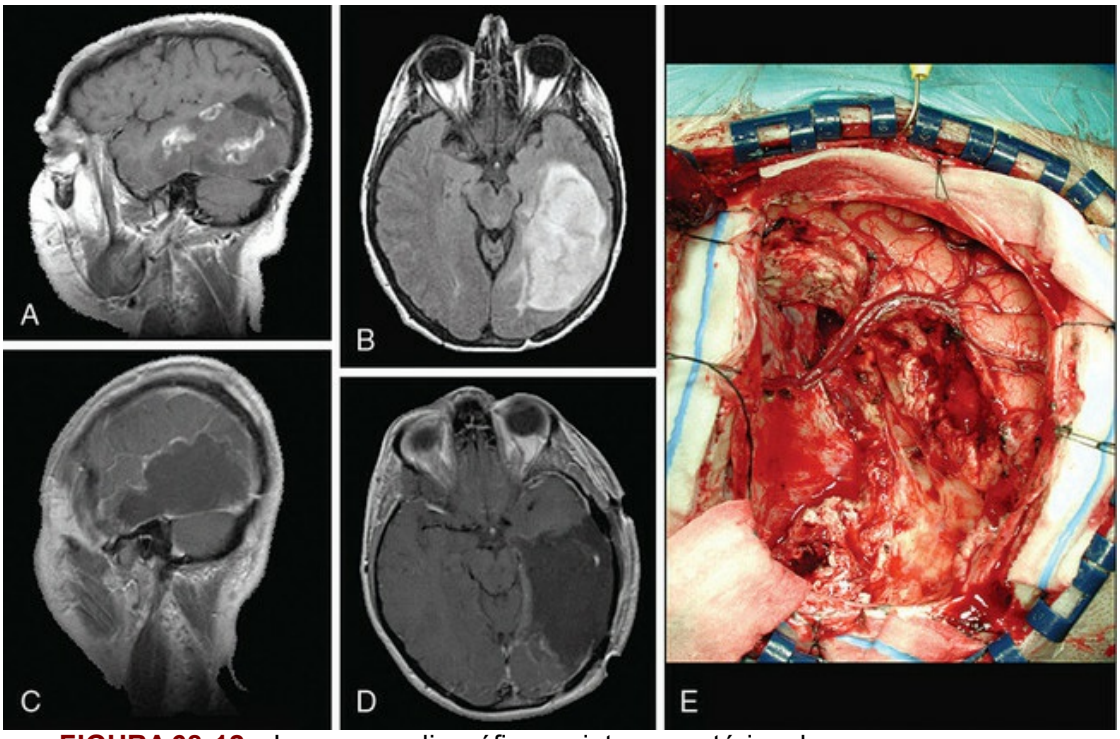


FIGURA 68-12 Imagens radiográficas e intraoperatórias de um paciente com um astrocitoma anaplásico temporal esquerdo. **A**, Um tumor parcialmente contrastado é observado no lobo temporal esquerdo na RM sagital contrastada com gadolínio. **B**, RM axial da sequência de recuperação de inversão atenuada de fluidos (FLAIR) mostra a extensão do tumor. RM pós-operatórias sagital (**C**) e axial (**D**) contrastadas com gadolínio mostram ressecção quase total do tumor. **E**, Ilustração intraoperatória do campo cirúrgico após ressecção do tumor.

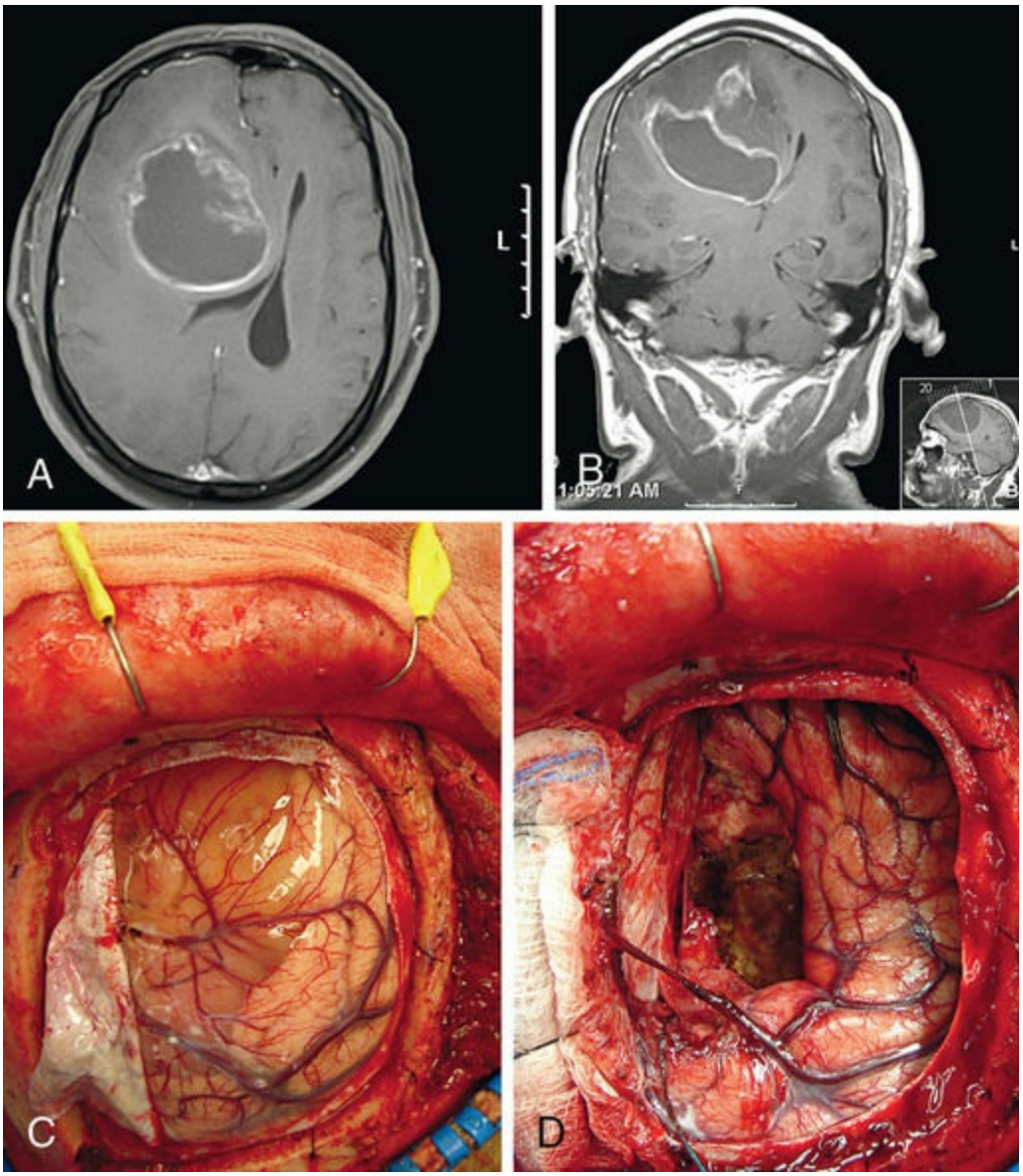


FIGURA 68-13 RM e imagens intraoperatórias de um paciente com um glioblastoma multiforme. RM contrastadas com gadolínio axial (**A**) e coronal (**B**) demonstram um grande tumor com contraste em anel causando uma herniação subfalcina de 1 cm das estruturas da linha média. Imagens intraoperatórias mostram o tumor amarelado rodeado por giros cerebrais normais (**C**) e o campo cirúrgico após ressecção do tumor (**D**).

O tratamento ideal inclui uma operação citorredutora, seguida por radioterapia por feixe externo (EBRT) até a dose de 60 Gy. A extensão da ressecção tumoral tem um efeito significativo sobre o tempo de progressão do tumor e na sobrevida média. Todos os agentes quimioterápicos em uso não apresentam taxas de resposta de mais de 30% a 40%, e a maioria têm uma taxa de resposta de 10% a 20%, principalmente devido à falta de permeabilidade adequada através da barreira de tumores hematoencefálica, com tempo insuficiente para manter as concentrações terapêuticas nas células tumorais individuais.[24] Cisplatina e carmustina (BCNU) foram os principais agentes utilizados contra gliomas malignos. Recentemente, a temozolomida, um agente alquilante oral, que busca a guanina dentro da célula tumoral, ativando a apoptose, tem se mostrado razoavelmente promissora no tratamento de GBM recém-diagnosticados e recorrentes, com um tempo médio de sobrevida de 13,6 meses.[25] O tempo médio de sobrevida para o astrocitoma anaplásico é de 2 a 3 anos e para o GBM é de menos de 1 ano.

Oligodendroglioma

Este tumor frequentemente se apresenta com convulsões, tem uma predileção pelo córtex e pela substância branca dos hemisférios cerebrais (lobo frontal em 50% a 65% dos pacientes), e tem uma característica histológica clássica de *citoplasma em "ovo frito"*, vascularização em "tela de galinheiro" e calcificações microscópicas. As alterações genéticas mais frequentes incluem perda da heterozigosidade no cromossomo 19q, seguida pela perda de heterozigosidade no cromossomo 1p. Essas alterações são geralmente associadas a um melhor prognóstico.[22] A TC de crânio pode revelar calcificações tumorais e os achados à RM são similares àqueles obtidos para os astrocitomas. Esse tumor é classificado como de alto ou baixo grau. A quimioterapia é a modalidade primária de tratamento, após uma ressecção cirúrgica adequada. Tempos de sobrevida médios variando de 3 a 5 anos têm sido relatados para pacientes com tumores oligodendrogliais de todos os graus histológicos. Os benefícios da radioterapia são controversos.

Ependimoma

Essas neoplasias surgem do revestimento ependimário dos ventrículos cerebrais e dos remanescentes do canal central da medula espinal. Elas se manifestam predominantemente em crianças (no interior do quarto ventrículo) e em adultos jovens. Os achados à RM incluem uma lesão bem circunscrita, com graus variáveis de captação de contraste. O deslocamento ventricular ou do tronco encefálico e a hidrocefalia são características frequentes. O tratamento ideal inclui a ressecção máxima possível, sem causar déficits neurológicos, seguida por EBRT (45 a 56 Gy). Os ependimomas têm o potencial para se disseminar através do neuroeixo, por semeadura através do LCR; a irradiação cranioespinal é recomendada nesse caso.

Tumores Neuroectodérmicos Primitivos

Os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) se originam das células neuroectodérmicas primitivas (a célula real de origem é desconhecida) e incluem os meduloblastomas (os PNET mais comuns), o retinoblastoma, o pineoblastoma, o neuroblastoma, o estesioneuroblastoma e o ependimoblastoma. Esses tumores também têm uma tendência para semeadura de metástases através do LCR. O meduloblastoma é a lesão maligna encefálica pediátrica mais comum, geralmente surgindo no teto do quarto ventrículo (frequentemente produzindo hidrocefalia), podendo invadir o tronco encefálico. O tratamento de escolha inclui a ressecção cirúrgica máxima, seguida por radioterapia cranioespinal. A BCNU e a vincristina são primariamente usadas para as recorrências, em pacientes com alto risco, e em crianças com menos de 3 anos de idade, para evitar a radioterapia. Os pacientes sem um tumor residual à RM pós-operatória e com semeadura negativa pelo LCR têm mais de 75% de chance de sobrevida em 5 anos.

Hemangioblastoma

O hemangioblastoma representa o tumor intra-axial primário mais comum na fossa posterior de adultos, é histologicamente benigno e pode estar associado a eritrocitose. Os hemangioblastomas podem ser sólidos ou císticos, com um nódulo mural. Podem ocorrer esporadicamente e 20% dos casos podem estar associados à doença de von Hippel-Lindau (hemangioblastomas, angiomas retinianos, carcinoma de células renais, feocromocitoma, cistos pancreáticos e renais). Essas lesões também podem ocorrer no tronco encefálico e na medula espinal. O tratamento cirúrgico ideal envolve a ressecção do nódulo mural em uma lesão cística (a parede do cisto não precisa ser removida). As lesões sólidas tendem a ser mais difíceis de serem removidas.

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

A incidência de linfoma do SNC vem aumentando em relação a outras lesões encefálicas. Isso é em parte devido à alta frequência de linfoma do SNC em pacientes com SIDA e nos que receberam transplantes. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 52 anos (mais jovens na população imunocomprometida). A lesão tem predileção por áreas periventriculares, núcleos da base e lobos frontais. Também pode ocorrer no cerebelo. O linfoma primário do SNC é também denominado tumor de células fantasmas devido à sua tendência a desaparecer parcial ou completamente à TC após a administração de esteroides. Uma biópsia estereotáxica com agulha é indicada quando o índice de suspeita de linfoma do SNC é alto, pois essas lesões são altamente sensíveis à irradiação. Nos pacientes sem SIDA, a quimioterapia combinada com EBRT prolonga a sobrevida, em comparação com uso apenas de EBRT. Sem terapia, o tempo médio de sobrevida é de 1,8 a 3,3 meses. Com irradiação, o tempo médio de sobrevida passa a ser de 10 meses. Em casos relacionados com a SIDA, o tempo médio de sobrevida é de

somente 3 a 5 meses.

Tumores Cerebrais Extra-axiais

Meningiomas

Meningiomas podem ocorrer onde as células da membrana aracnoide são encontradas (p. ex., superfície do cérebro e da medula, ventrículos). São tumores geralmente benignos, de crescimento lento, mais comumente localizados ao longo da foice, da convexidade ou do osso esfenoide, podendo causar hiperostose do osso adjacente. Tendem a ocorrer mais em mulheres, com uma incidência máxima na idade de 45 anos. Em uma série, 32% dos tumores cerebrais primários vistos nas imagens foram meningiomas, e, destes, 39% eram assintomáticos.[26]

Os meningiomas parecem isointensos à RM nas sequências ponderadas em T1 e em T2, mas captam contraste fortemente e de modo homogêneo (Fig. 68-14*A*). Uma extensão dural (sinal da cauda dural) é um achado comum à RM (Fig. 68-15*A* e *B*). A intervenção cirúrgica é o tratamento de escolha para os meningiomas sintomáticos, com a extensão da ressecção sendo o fator mais importante na prevenção de recorrência. A recorrência após a ressecção macroscópica total ocorre em 11% a 15% dos casos. A radioterapia (seja a terapia convencional fracionada ou mais comumente a radiocirurgia por *gamma-knife* ou acelerador linear) pode ser benéfica em tumores com ressecção subtotal localizados em áreas críticas (região petroclival, seio cavernoso), em pacientes cuja idade ou condições clínicas contraindiquem a realização de operação, e naqueles com recorrência do tumor após uma operação prévia.[27]

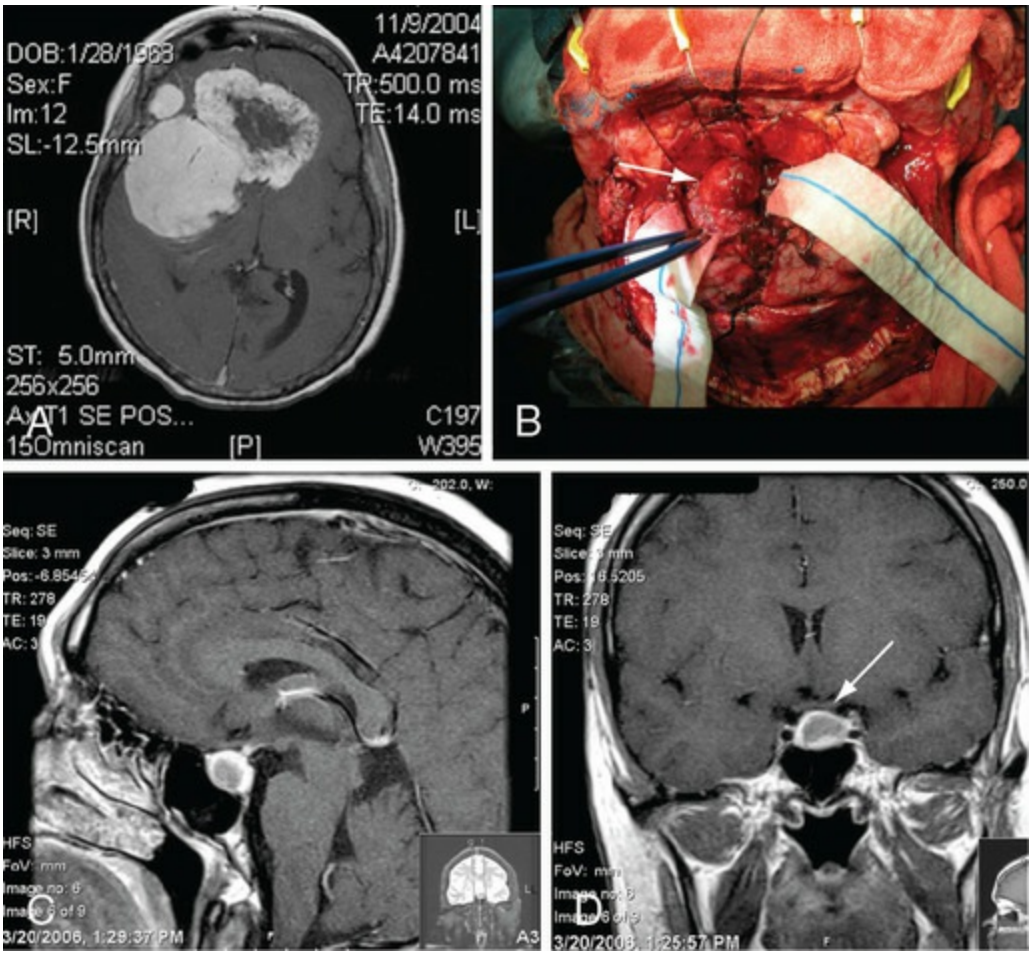


FIGURA 68-14 **A**, Um grande meningioma homogeneamente realçado pode ser visto nesta RM axial contrastada com gadolínio. **B**, Imagem intraoperatória mostrando a dissecção do meningioma (*seta*) dos giros circundantes. RM contrastadas com gadolínio sagital (**C**) e coronal (**D**) de um paciente com um microadenoma hipofisário mostram impacto sobre o quiasma óptico (*seta*).

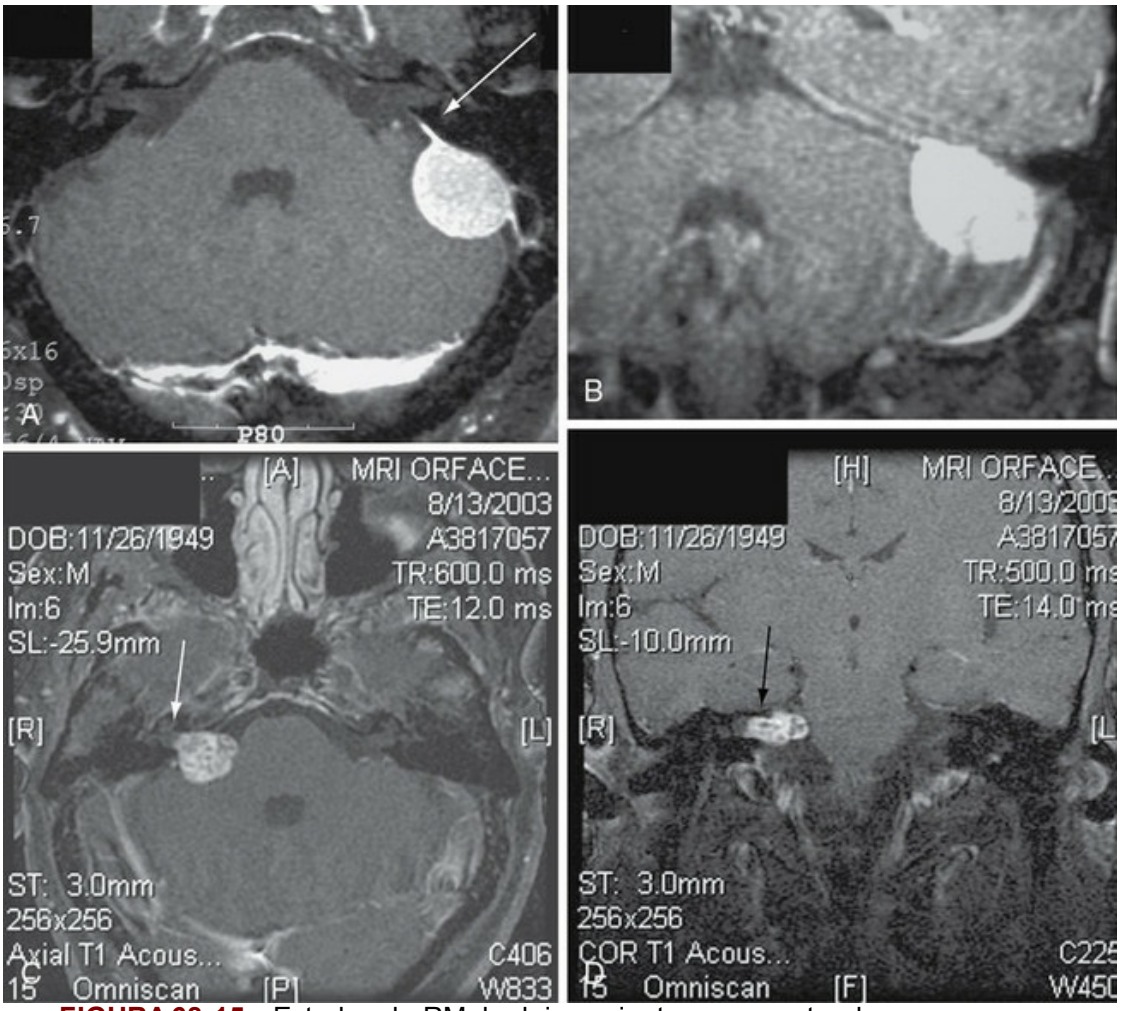


FIGURA 68-15 Estudos de RM de dois pacientes apresentando tumores no ângulo pontocerebelar. RM contrastadas com gadolínio axial (**A**) e coronal (**B**) mostram um tumor bem circunscrito, homogeneamente realçado, com uma cauda dural (*seta*) decorrente do tentório. Estudos de RM axial (**C**) e coronal (**D**) contrastadas com gadolínio mostram um schwannoma vestibular que se estende até o meato auditivo interno (*seta*).

Schwannomas

Os schwannomas são tumores benignos que surgem das células de Schwann da bainha mielínica ao redor dos nervos cranianos e espinais, após eles emergirem do tronco encefálico e da medula espinal. Os schwannomas vestibulares, o tipo mais comum, surgem da divisão superior do nervo vestibulococlear e se manifestam como perda auditiva neurossensorial unilateral, zumbidos e alterações do equilíbrio. Os achados característicos à RM incluem um tumor realçado por contraste, redondo ou oval, centralizado no meato acústico interno (Fig. 68-14*C* e *D*). As opções de tratamento incluem a conduta expectante, com a realização de RM e avaliações audiológicas para detectar o crescimento do tumor, ressecção cirúrgica e radioterapia, seja na forma de EBRT ou de radiocirurgia (isolada ou em conjunto com intervenção cirúrgica). Uma ressecção cirúrgica completa pode resultar em cura; entretanto, os riscos primários da operação incluem déficits dos nervos cranianos, principalmente do nervo facial. Em uma série de 157 pacientes com tumores menores do que 3 cm, tratados com radiocirurgia, com um seguimento médio de 9,1 anos, 73% dos pacientes tiveram uma redução no tamanho do tumor, 95% apresentaram função facial normal preservada e a audição permaneceu em níveis aceitáveis em 50%.[28] Os schwannomas vestibulares são unilaterais em pelo menos 95% dos casos. A ocorrência bilateral é associada a uma doença neurocutânea, a neurofibromatose tipo 2, uma doença autossômica dominante (gene, 22q12.2). Outros

nervos cranianos comumente afetados incluem o nervo facial, o trigêmeo e os nervos glossofaríngeo e vago.

Adenomas Hipofisários

Os adenomas hipofisários surgem primariamente da adeno-hipófise e são classificados como tumores funcionais (secretantes) ou não funcionais (não secretantes), com o primeiro deles manifestando-se mais precocemente, com os sintomas causados por efeitos fisiológicos, e o segundo manifestando-se quando atinge tamanho suficiente para causar déficits neurológicos, por efeito de massa sobre o quiasma óptico, com consequente hemianopsia bitemporal. Tumores menores que 1 cm de diâmetro são chamados de *microadenomas*, e os maiores que 1 cm são considerados macroadenomas. Dos tumores hipofisários, 50% são menores que 5 mm no momento do diagnóstico. Sua incidência é maior nas neoplasias endócrinas múltiplas. Eles ocorrem comumente na terceira e quarta décadas de vida e afetam ambos os sexos igualmente. O tumor funcional mais comum é o prolactinoma, que causa amenorreia e galactorreia em mulheres. A hipersecreção de hormônio adrenocorticotrófico pelo adenoma pode levar à doença de Cushing, caracterizada por obesidade centrípeta, fácies de lua cheia, hipertensão, gibosidade, hiperpigmentação, hiperglicemia e distúrbios psiquiátricos. A hiperprodução do hormônio do crescimento (GH, do inglês, *growth hormone*) pelo tumor manifesta-se como acromegalia, resultado do supercrescimento esquelético, deformidades das mãos e pés, hipertensão, miocardiopatia, hiperglicemia, edema dos tecidos moles e síndromes de aprisionamento dos nervos periféricos. Os últimos dois podem ser reversíveis com a normalização dos níveis de GH. Os adenomas secretantes do hormônio tireotrófico e de gonadotrofinas são raros.

A RM é o exame de imagem indicado para os tumores hipofisários, fornecendo informações sobre a localização e a invasão ou compressão das estruturas adjacentes, como o quiasma óptico e o seio cavernoso (Fig. 68-13*C* e *D*). Caracteristicamente, a hipófise aumenta rapidamente devido à falta da barreira hematoencefálica. Em função disso, o microadenoma pode aparecer como uma área de não captação de contraste no interior da glândula. A investigação diagnóstica inclui um perfil endocrinológico completo e um teste formal dos campos visuais. Administração oral de um agonista da dopamina (p. ex., bromocriptina, cabergolina) pode reduzir o volume dos prolactinomas em 75% dos pacientes com macroadenomas num período de 6 a 8 semanas, mas somente enquanto a terapia for mantida. A bromocriptina também pode atuar sobre os tumores secretantes de GH, com redução do volume tumoral em menos de 20%. A octreotida, um análogo da somatostatina, pode reduzir os níveis de GH em 71% dos pacientes, com uma redução significativa no volume tumoral em 30% dos casos.

O tratamento cirúrgico é indicado como tratamento inicial para a maioria dos tumores que secretam GH, doença de Cushing primária, macroadenomas não secretantes de prolactina causando sintomas por efeito de massa, e qualquer adenoma causando deterioração visual aguda. A cirurgia é indicada para prolactinomas quando ocorre efeito de massa ou a terapia medicamentosa falha. A abordagem cirúrgica de escolha é uma abordagem transesfenoidal sublabial ou intranasal, que é um procedimento extracraniano que não requer afastamento do encéfalo. Este procedimento pode ser feito usando-se o microscópio ou por meio de uma técnica endoscópica. É um procedimento minimamente invasivo, que viabiliza o acesso à sela túrcica através do seio esfenoide. É preciso tomar cuidado para evitar provocar uma lesão nas artérias carótidas localizadas no interior do seio cavernoso, que constituem as margens laterais da sela túrcica. Uma abordagem transcraniana é às vezes escolhida para a cirurgia em um tumor suprasselar primário ou no componente suprasselar residual, após uma ressecção transesfenoidal subtotal.

A incidência de recorrências é de cerca de 12%, com a maioria dos casos recorrendo 4 a 8 anos após a operação. Como consequência, o seguimento dos pacientes é instituído com a realização de RM anualmente. A radiocirurgia também pode ser usada como terapia primária, como uma terapia adjuvante após a ressecção subtotal, ou para a doença recorrente. A principal estrutura limitante da dose é a proximidade do quiasma óptico e dos nervos ópticos (em uma proximidade de 3 a 5 mm). Neste caso, EBRT fracionada pode ser indicada como terapia adjuvante.

Tumores Cerebrais Secundários

Tumores Cerebrais Metastáticos

O tumores cerebrais metastáticos são os tumores cerebrais mais comuns. Eles superam em número os tumores cerebrais primários, em 10 para 1. Em pacientes sem histórico de câncer, uma metástase cerebral é o sintoma de apresentação em 15% dos casos. A distribuição das metástases no cérebro está diretamente relacionada com a quantidade de fluxo sanguíneo para cada parte do cérebro; 80% das metástases

cerebrais ocorrem nos hemisférios cerebrais, principalmente nos lobos frontais, 15% ocorrem no cerebelo e 5% ocorrem no tronco encefálico. Os sítios primários mais comuns são câncer pulmonar (50%), câncer de mama (15% a 20%), câncer primário desconhecido (10% a 15%), melanoma (10%) e câncer de cólon (5%). As metástases para o encéfalo são múltiplas em mais de 70% dos casos, mas podem ocorrer metástases solitárias. As metástases durais podem representar até 9% do total de metástases para o SNC.[29]

A RM com gadolínio é o exame diagnóstico de escolha para as metástases (Fig. 68-16). Tal exame revela a presença de lesões na junção da substância cinzenta e substância branca, bem circunscritas e circundadas por edema. O planejamento da terapia depende do número de lesões, de sua localização em áreas profundas ou eloquentes do cérebro, do tamanho, da radiossensibilidade do câncer primário, do estado sistêmico do câncer primário e do índice de desempenho de Karnofsky. A intervenção cirúrgica é recomendada para lesões acessíveis (até três) causando efeito de massa, sendo seguida por radioterapia encefálica total (WBRT), para erradicar as micrometástases. A RCE, seguida por radioterapia de cérebro total, também demonstrou ser tão eficaz quanto a cirurgia no tratamento de tumores cerebrais metastáticos (<3 cm). O tempo de sobrevida média com o tratamento ideal continua sendo de 7 a 12 meses. A quimioterapia não é útil na maioria das metástases encefálicas, exceto no caso de câncer de pulmão de pequenas células e seminomas.

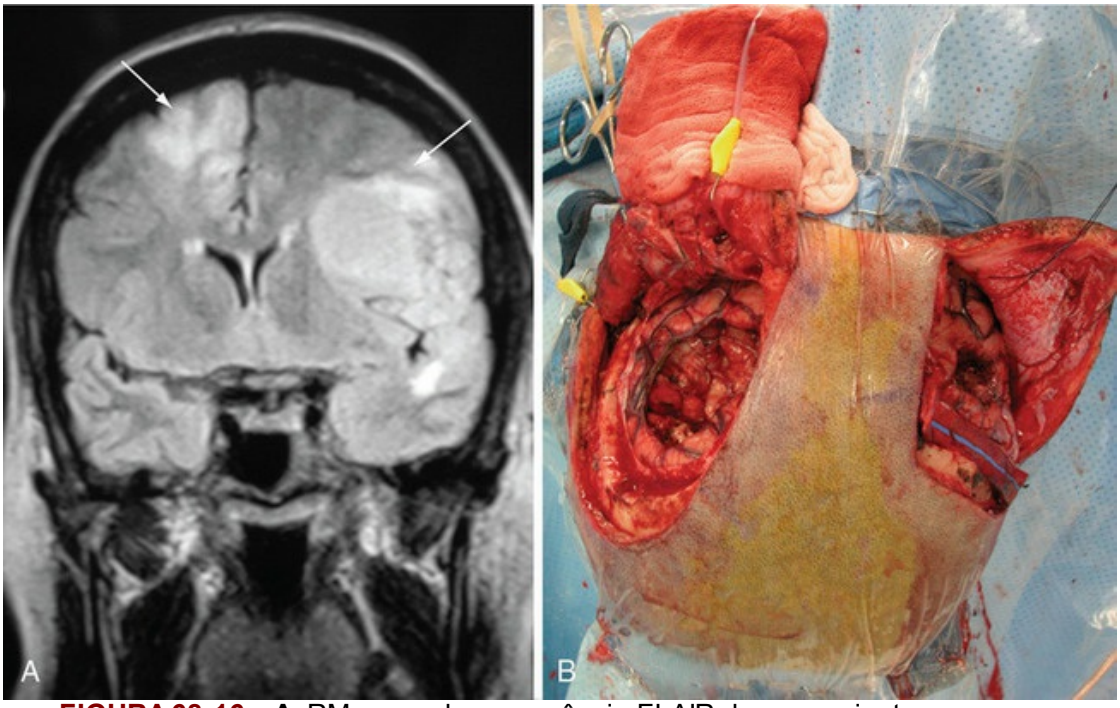


FIGURA 68-16 **A**, RM coronal na sequência FLAIR de um paciente com dois tumores metastáticos simultâneos ao longo dos lobos frontais direito e esquerdo (*setas*). **B**, Craniotomias simultâneas frontais direita e esquerda para a ressecção de ambas as lesões metastáticas.

Tumores Regionais

O envolvimento encefálico pode ocorrer com cânceres na região nasofaríngea, por extensão direta ao longo dos nervos cranianos ou através dos forames da base do crânio. Os tumores da base do crânio podem causar sintomas como cefaleia, diplopia ou outros déficits de nervos cranianos. O cordoma do *clivus*, um remanescente da notocorda primitiva, é um tumor da base do crânio que é localmente invasivo. O tratamento consiste em intervenção cirúrgica, seguida por radioterapia com feixe de prótons.

Tumores Raquimedulares

Os tumores raquimedulares são comumente divididos em três grupos: extradurais, extramedulares intradurais, e intramedular.

Tumores Extradurais

Esses tumores se originam do corpo vertebral ou, menos comumente, do espaço epidural. A maioria tende a ser maligna e representa tumores metastáticos, principalmente originários do pulmão, mama e próstata. As metástases espinais epidurais ocorrem em até 10% dos pacientes com câncer. Outros tumores extradurais comuns incluem os linfomas e os mielomas múltiplos. A dor é geralmente o primeiro sintoma e pode ser exacerbada ao deitar-se, principalmente à noite; por movimentos; e pela tosse ou espirros. As fraturas patológicas são comuns. A dor pode ser mecânica ou axial, devido à instabilidade inerente da coluna afetada, ou pode ser radicular ou referida, devido à extensão epidural e à compressão dos nervos radiculares. À medida que o tumor aumenta de tamanho e comprime a medula espinal, os sinais mielopáticos tornam-se mais evidentes, na forma de paraparesia ou paraplegia, hiper-reflexia e espasticidade. Um nível sensitivo correspondente ao nível espinal em questão também pode ser encontrado.

O processo de diagnóstico inclui exame por TC, para visualizar a extensão da destruição óssea, e por RM com gadolínio, para a visualização dos elementos neurais e da invasão de tecidos moles. Uma biópsia com agulha guiada por TC também é recomendada para estabelecer o diagnóstico no caso de um câncer primário não ter sido detectado. Uma investigação metastática inclui radiografia de tórax, TC do tórax, abdome e pelve, cintilografia óssea, determinação do nível sérico de antígeno prostático específico e mamografia em mulheres. O tratamento consiste na operação, com ou sem EBRT, dependendo da radiossensibilidade do tumor. A operação é indicada em pacientes com as seguintes características:

1. Déficit neurológico progressivo
2. Dor refratária a medicamentos
3. Deformidade cifótica progressiva
4. Tumor radiorresistente (p. ex., melanoma, carcinoma de células renais)

A abordagem cirúrgica é direcionada para a área do tumor, seja envolvendo uma laminectomia posterior simples, uma toracotomia posterolateral ou uma abordagem toracoabdominal para uma corpectomia. A estabilização, na forma de instrumentação, é sempre recomendada nos casos de cirurgia oncológica espinal radical (Fig. 68-17).

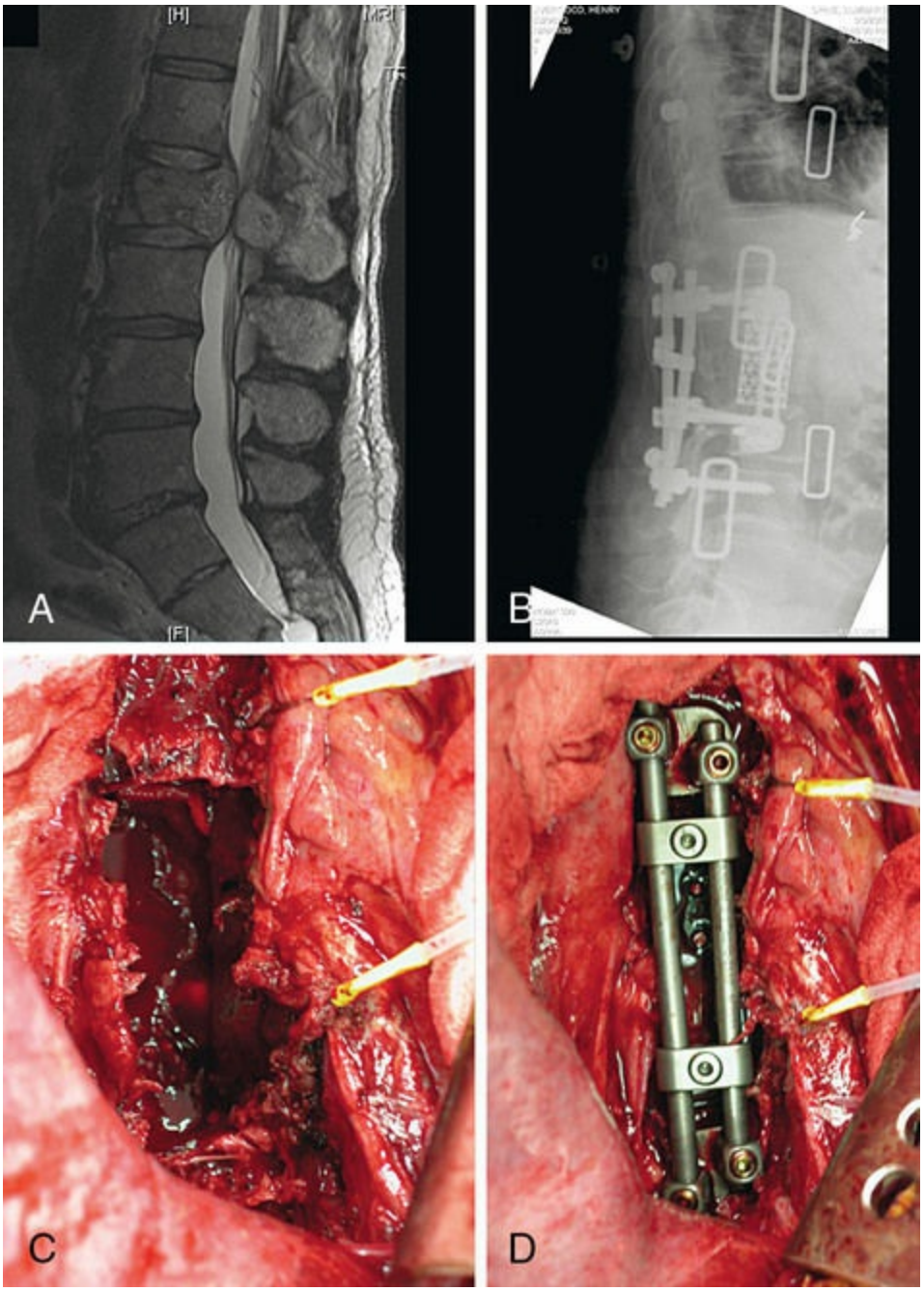


FIGURA 68-17 Imagens radiográficas e intraoperatórias de um paciente com carcinoma metastático de células renais para L2. **A**, Uma lesão expansiva óssea com um componente epidural em L2 causando obliteração do canal espinal pode ser vista nessa RM sagital ponderada em T2. **B**, Uma radiografia lateral pós-operatória mostra a instrumentação espinal com sistema posterior de parafusos pediculares em L1, L3 e L4, e gaiola (*cage*) de titânio em L1 a L3 anterior com sistema vertebral de parafusos pediculares em L1 a L3. Imagens intraoperatórias mostram o campo cirúrgico após vertebrectomia em L2 (**C**) e a gaiola (*cage*) implantada no local da vertebrectoma, coberta pelo sistema lateral de parafusos em L1 a L3 (**D**).

Tumores Extramedulares Intradurais

Esses tumores são localizados no interior da dura-máter, mas fora da medula espinal. A maioria é benigna

e surge das meninges (meningioma) ou das raízes nervosas (schwannomas e neurofibromas). Os tumores metastáticos também podem se implantar nesta localização através da disseminação liquórica (linfoma, ependimoma, meduloblastoma). A disseminação neoplásica no espaço subaracnóideo pode levar a carcinomatose meníngea – doença leptomeníngea – tipicamente diagnosticada com citologia do LCR através de uma punção lombar e estudos de RM.

Meningiomas espinais (Fig. 68-18*A* e *B*) são mais comuns em mulheres e envolvem principalmente a região torácica (82%). Eles tendem a ocorrer lateralmente (68%), posteriormente (18%) e anteriormente (15%) à medula espinal. Os schwannomas e neurofibromas podem originar-se em qualquer ponto em que exista uma raiz nervosa. Os schwannomas geralmente se desenvolvem a partir da porção sensitiva da raiz nervosa (posterior), poupando assim a porção motora (anterior). Esses tumores podem se estender através do forame da raiz nervosa, em direção ao espaço extravertebral, resultando em uma imagem em formato de ampulheta à RM. Essas lesões são mais bem avaliadas por uma RM com gadolínio, que revela a relação do tumor com as raízes nervosas e com a medula espinal. Essas lesões são frequentemente passíveis de ressecção cirúrgica, com uma morbidade mínima. O sacrifício da raiz dorsal durante a ressecção de um tumor da bainha nervosa é algumas vezes obrigatório, sem quaisquer complicações significativas.

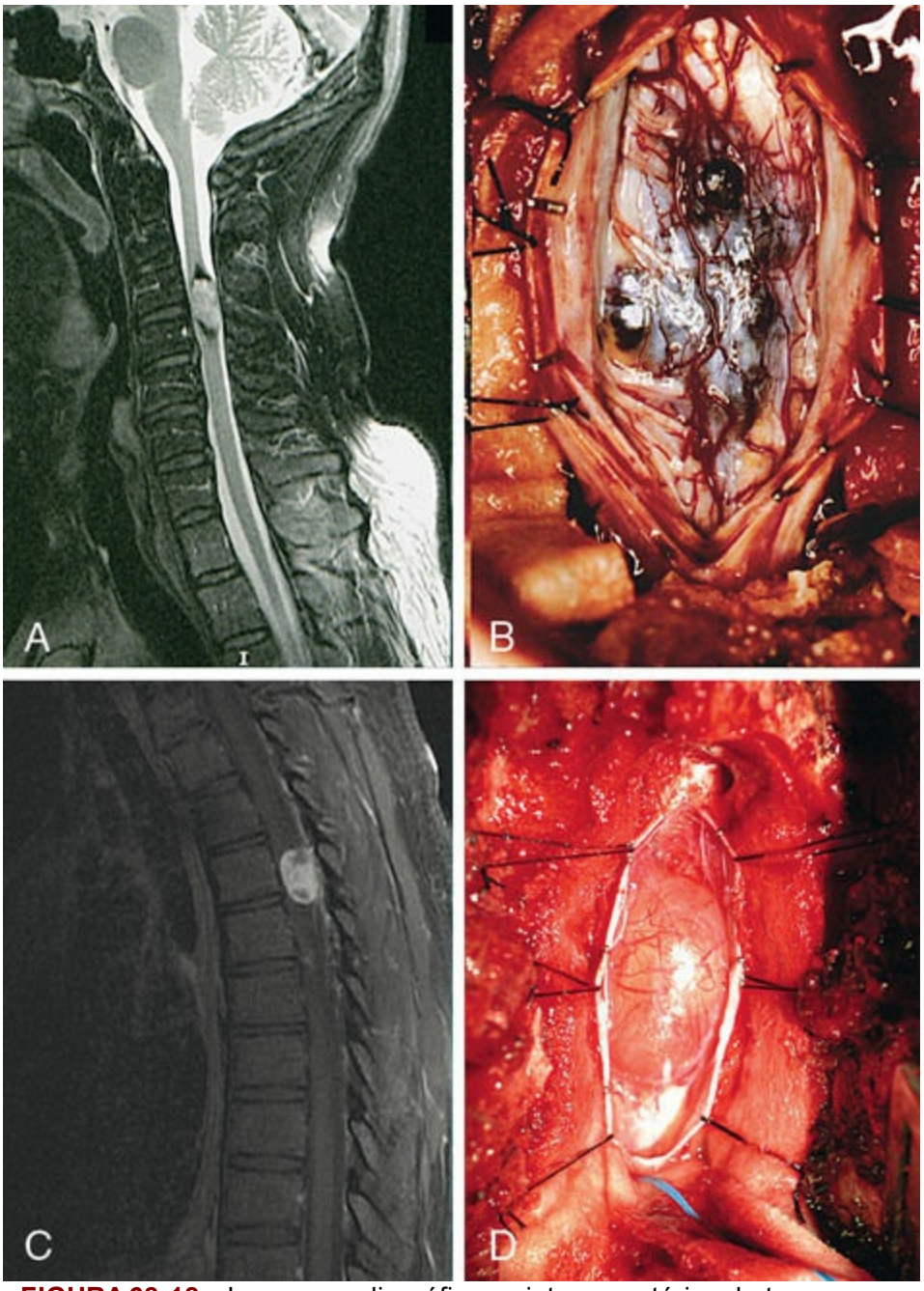


FIGURA 68-18 Imagens radiográficas e intraoperatórias de tumores intradurais espinais. **A**, RM sagital contrastada com gadolínio mostra um meningioma em T4. **B**, Uma imagem intraoperatória mostra a medula espinal e o meningioma sobrejacente. **C**, Estudo de RM sagital ponderado em T2 mostra um ependimoma de medula cervical intramedular no nível C3-4 com uma siringe pequena rostral e caudal. **D**, Uma imagem intraoperatória mostra a dura-máter aberta, com o ependimoma mostrado na medula.

Tumores Intramedulares

Esses tumores se originam da medula espinal. Os pacientes geralmente apresentam mielopatia e distúrbios sensitivos abaixo do nível acometido. Os dois tumores mais comuns são o astrocitoma e o ependimoma. A RM com gadolínio é o melhor exame de imagem. O tratamento dos tumores intramedulares consiste numa laminectomia, seguida pela máxima ressecção tumoral possível, sem causar déficits neurológicos significativos. O aspirador ultrassônico e o microscópio cirúrgico são ferramentas indispensáveis nesse

tipo de operação. Os ependimomas são o tipo de glioma mais comum da porção baixa da coluna, cone medular e filo terminal (50%). O segundo local mais comum é a medula cervical (Fig. 68-18*C* e *D*). Eles são geralmente benignos, de crescimento lento e, normalmente, são encapsulados com um plano de clivagem entre o tumor e a medula normal, o que torna possível a ressecção macroscópica total.[30] Os astrocitomas, por outro lado, tendem a ser mais infiltrativos e menos passíveis de uma ressecção total sem déficits neurológicos significativos. Se a ressecção total não foi possível, EBRT pode ser usado para ependimomas residuais e a maioria dos astrocitomas. Outros tumores intramedulares menos comuns incluem os tumores dermoides e epidermoides, os lipomas e os hemangioblastomas.

Lesão cerebral traumática

O objetivo desta seção sobre lesão cerebral traumática não é apresentar uma revisão abrangente da epidemiologia, pesquisa científica básica e resultados de estudos sobre lesão cerebral, mas apresentar uma abordagem prática, de senso comum, para o tratamento das lesões cerebrais. Há um limite a ser superado entre esta seção e outras partes deste texto. As diretrizes para o tratamento da lesão encefálica grave foram primeiramente publicadas pela Brain Trauma Foundation em 1995 e revisadas em 2007.[31] Essas diretrizes com base em evidências têm sido um recurso auxiliar excelente para os profissionais que cuidam de pacientes com lesões cerebrais. A discussão a seguir sobre o tratamento das lesões cerebrais traumáticas graves é baseada principalmente nessas diretrizes. Assim como com todas as diretrizes práticas, elas podem e precisam ser modificadas, conforme determinado pela experiência do médico que está realizando o tratamento e de acordo com as necessidades do paciente. Esta publicação e os protocolos documentados nas diretrizes do Advanced Trauma Life Support, publicados pelo American College of Surgeons Committee on Trauma, também são fontes valiosas para o estudante e para o profissional.

Discutiremos sua epidemiologia, a fisiopatologia, o tratamento pré-hospitalar e emergencial e o tratamento definitivo das lesões cerebrais traumáticas graves. A concussão e a lesão cerebral leve a moderada serão, então, abordadas.

Epidemiologia

Dependendo da origem da informação, é estimado que exista algo em torno de 500.000 a bem mais de 1 milhão de casos de lesões cranianas a cada ano. A maioria delas é classificada como lesões leves, com cerca de 20% sendo classificadas como moderadas a graves.

Cerca de metade dos 150.000 óbitos por traumatismo a cada ano é causada por lesões cranianas. Estima-se que 5,3 milhões de pessoas estejam vivendo com incapacidades relacionadas com lesões encefálicas, e o custo estimado para a sociedade excede 4 bilhões de dólares por ano. As implicações sociais, médicas e econômicas são profundas. Felizmente, os programas de prevenção parecem estar reduzindo a incidência de lesões cerebrais traumáticas graves.

Fisiopatologia

A lesão cerebral traumática pode ser classificada em lesões primárias e secundárias. A lesão primária ocorre no local de incidência do impacto, sendo considerada em primeiro lugar. Ela inclui fratura óssea, hemorragia intracraniana e a lesão axonal difusa (LAD). As fraturas da calota craniana e da base do crânio são indicativas das forças aplicadas no crânio no momento do impacto. As fraturas da base do crânio podem ser associadas a déficits dos nervos cranianos, dissecção arterial e formação de fístula liquórica. As fraturas da calota craniana são classificadas da seguinte maneira:

1. Abertas ou fechadas
2. Com ou sem afundamento
3. Lineares ou cominutivas

Qualquer fratura da calota craniana pode causar comprometimento das artérias meníngeas subjacentes ou dos seios venosos durais, que podem levar a sangramento intracraniano. A hemorragia intracraniana pode ser classificada como epidural, subdural, subaracnóidea e intraparenquimatosa ou intracerebral. A hemorragia epidural ocorre entre a dura-máter e o crânio, sendo geralmente o resultado de uma fratura craniana que causa laceração de uma artéria meníngea.

Raramente, uma fratura cruzando um seio venoso dural pode causar um hematoma epidural venoso, principalmente em crianças. A hemorragia subdural ocorre no espaço potencial entre a dura-máter e a aracnoide. Esta geralmente é o resultado de laceração das veias que conectam o encéfalo e os seios venosos durais. Algumas vezes, é originada de lesão dos vasos corticais, que tendem a sangrar no espaço subdural. A hemorragia subaracnóidea por traumatismo consiste no sangramento para os espaços liquóricos que circundam os vasos sanguíneos que irrigam o córtex cerebral. O traumatismo é a causa mais comum de hemorragia subaracnóidea (HSA). A ruptura de um aneurisma intracraniano é a segunda causa mais comum de hemorragia subaracnóidea, sendo geralmente distinta da HSA traumática pela história e, algumas vezes, pela distribuição do sangue na TC. A hemorragia intraparenquimatosa ou intracerebral é o sangramento no cérebro propriamente dito. Isso inclui desde pequenas contusões

(hematomas do cérebro) a coágulos intracerebrais volumosos, que exigem a evacuação cirúrgica de emergência, e geralmente resultam de lesões dos tipos golpe e contragolpe. Embora frequentemente pequenas e não cirúrgicas a princípio, elas podem coalescer e tornar-se potencialmente fatais em um período de horas a dias. A LAD é a lesão de aceleração-desaceleração rotacional das vias da substância branca do encéfalo. Ela resulta em um comprometimento funcional ou anatômico dessas vias, sendo citada como a causa de perda de consciência em pacientes sem lesões de massa. A LAD pode ocorrer com ou sem outras lesões primárias, como um hematoma epidural ou subdural (Fig. 68-19). Além de ser uma das muitas lesões primárias observadas na lesão cerebral traumática grave, a LAD também pode ser considerada uma lesão secundária.

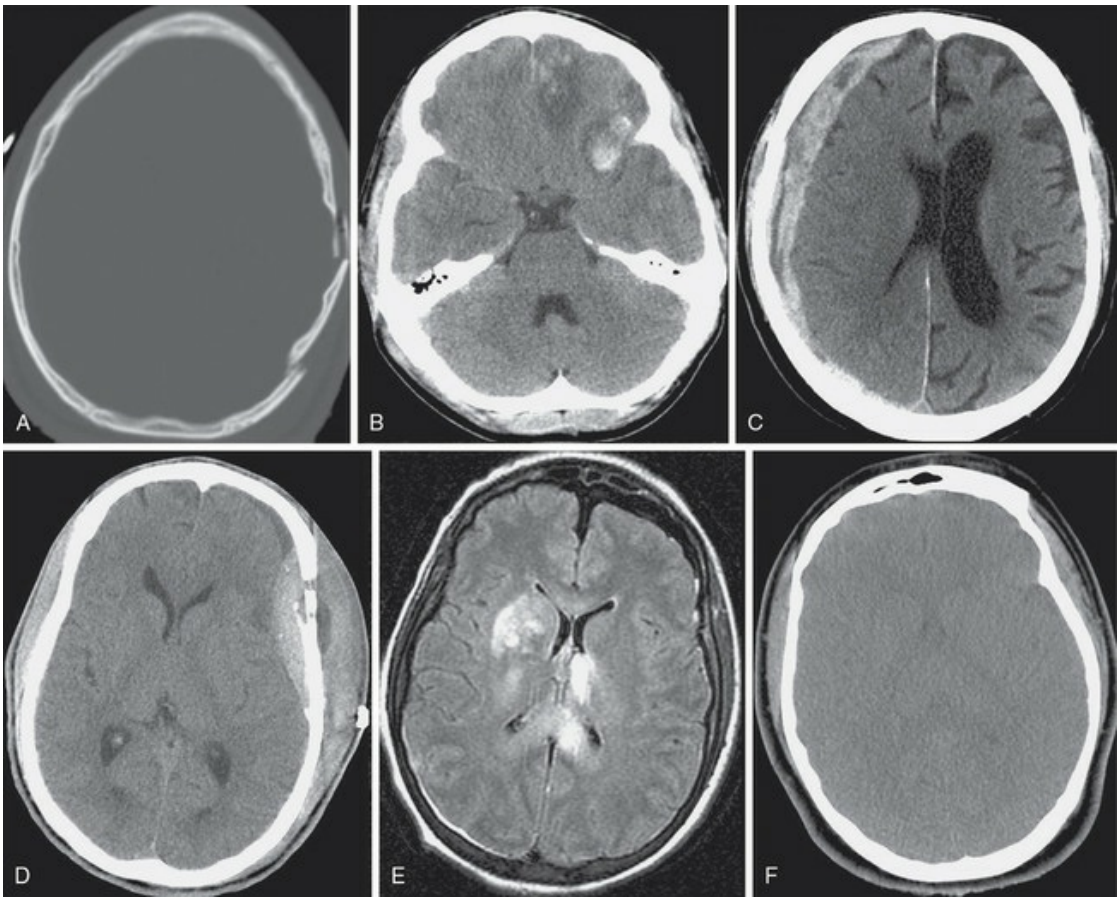


FIGURA 68-19 Achados radiológicos típicos na lesão cerebral traumática. **A**, Fratura de crânio mostrada na TC. **B**, Contusões intraparenquimatosas. **C**, Hematoma subdural. **D**, Hematoma epidural. **E**, Lesão axonal difusa. **F**, Hipertensão intracraniana. Observe o apagamento dos sulcos e a diferenciação das substâncias cinza-brancas.

A lesão secundária ocorre como o resultado de redução do fornecimento de oxigênio para o cérebro, que por sua vez desencadeia uma cascata de eventos que causam mais danos do que a lesão inicial. Com a lesão cerebral traumática grave, pode haver uma alteração na autorregulação vascular cerebral. A hipotensão sistêmica na presença desta autorregulação alterada resulta em diminuição do FSC e diminuição do fornecimento de oxigênio. Esta isquemia é agravada ainda mais pela hipoxemia sistêmica e pela hipertensão intracraniana, que diminui o FSC ainda mais, e uma cascata de eventos envolvendo os mediadores da inflamação, excitotoxicidade, influxo de cálcio e disfunção da Na+ K+- ATPase levam à disfunção celular neuronal e morte. A prevenção da lesão secundária é, portanto, considerada como capaz de levar a um aumento da sobrevida celular e à melhora da evolução. Isso é conseguido pela prevenção da hipoxia e hipotensão ao tomar medidas para controlar a PIC e manter a PPC.

Atendimento Pré-hospitalar e no Serviço de Emergência

O atendimento pré-hospitalar e no serviço de emergência do paciente com traumatismo será revisto em outros capítulos e em outros textos. Aqui vamos tratar mais especificamente de questões fundamentais para o paciente com lesão cerebral grave. A regra do ABC deve sempre ser abordada em primeiro lugar, independentemente da gravidade da lesão do paciente. O atendimento deve ser voltado primeiramente para assegurar uma via aérea patente, estabelecendo ventilação e oxigenação adequadas e mantendo uma circulação adequada. Fazendo isso, é possível evitar a hipotensão e a hipoxia e, desse modo, evitar ou minimizar a lesão encefálica secundária. Em pacientes com lesão cerebral traumática grave, uma pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou uma PaO_2 menor que 60 mmHg são indicadores de prognóstico ruim. Precauções adequadas em relação à coluna devem ser observadas nas tentativas iniciais de ressuscitação do paciente com uma lesão cerebral traumática grave.

Uma vez que a via aérea, a respiração e a circulação tenham sido asseguradas, a avaliação neurológica será o passo seguinte. A Escala da Coma de Glasgow (ECG) é um método simples e reprodutível para avaliação neurológica. Também é utilizada para graduar a lesão cerebral traumática em leve, moderada ou grave. A ECG apresenta três componentes – a intensidade do estímulo necessária para causar a abertura ocular, a resposta verbal e a resposta motora (Tabela 68-3). O tamanho da pupila e sua reatividade também são componentes essenciais do exame neurológico inicial. Hipoxia, hipotensão, álcool e drogas podem também contribuir para um exame neurológico anormal. Na ausência de hipotensão e hipoxia, um exame anormal é considerado como sendo um caso de lesão encefálica primária, até que se prove o contrário. Uma vez que todas as lesões fatais foram abordadas e estabilizadas, o paciente com lesão cerebral traumática suspeitada é submetido a uma TC. A TC é utilizada para avaliar a presença ou ausência de fratura, hematomas epidurais e subdurais, hematomas intracerebrais e contusões, desvio das estruturas da linha média e o aspecto das cisternas basais e perimesencefálicas. Em muitos centros com aparelhos tomográficos *multislice*, o exame de rotina da coluna cervical também é realizado para excluir a presença de fraturas agudas ou de luxações traumáticas. Caso as lesões potencialmente fatais em outros pontos necessitem do transporte imediato do paciente para um centro cirúrgico e o paciente tenha suspeita de hematoma intracraniano (p. ex., pupila dilatada e midríase fixa unilateral em um dos lados, com uma hemiparesia contralateral), orifícios de trepanação exploratórios podem ser realizados no centro cirúrgico, simultaneamente à laparotomia ou à toracotomia.

Tabela 68-3

Avaliação Neurológica Utilizando a Escala de Coma de Glasgow

Resposta de Abertura dos Olhos		Resposta Verbal		Resposta Motora	
PONTUAÇÃO	RESPOSTA	PONTUAÇÃO	RESPOSTA	PONTUAÇÃO	RESPOSTA
4	Espontânea	5	Orientada	6	Obedece aos comandos
3	À fala	4	Confusa	5	Localiza-se ao estímulo doloroso
2	À dor	3	Resposta inadequada	4	Retirada ao estímulo doloroso
1	Sem resposta	2	Respostas incompreensíveis	3	Flexão ao estímulo doloroso
		1	Sem resposta	2	Extensão ao estímulo doloroso
				1	Sem resposta

Comumente, os pacientes traumatizados com lesão encefálica irão requerer transferência para um hospital equipado para fornecer a eles um nível mais alto de cuidados. No preparo desses pacientes para a transferência, o profissional precisa seguir as diretrizes do Advanced Trauma Life Support e assegurar a via aérea, garantir uma ventilação adequada e manter a circulação. A anemia é tratada com transfusão, se for necessário. A hipoxia e a hipotensão precisam ser evitadas. A imobilização adequada com uma prancha dorsal e colar cervical é fundamental. Naqueles pacientes com hipertensão intracraniana evidente ou com lesões expansivas, o tratamento com manitol pode ser considerado, após consultar o neurocirurgião. A vigilância e a atenção aos detalhes, bem como a comunicação entre o médico que faz a transferência e aquele que irá aceitar o caso, são fundamentais para uma transferência bem-sucedida e para o tratamento adequado desses pacientes.

Tratamento

Quando a avaliação diagnóstica de um paciente revela a presença de uma lesão expansiva intracraniana e

déficits considerados como sendo relacionados com aquela lesão, a intervenção cirúrgica está indicada. Em geral, qualquer coágulo ou contusão maior que 30 cc é considerado passível de tratamento cirúrgico. Os hematomas epidurais e subdurais (Fig. 68-19) são tratados com abordagens similares, com a craniotomia centrada no coágulo. Os hematomas intracerebrais são abordados através de craniotomias localizadas de acordo com a lesão. Os monitores de PIC são frequentemente mantidos em posição durante o procedimento cirúrgico. Podem ser cateteres intraventriculares, monitores intraparenquimatosos ou dispositivos posicionados nos espaços epidurais ou subdurais. A decisão sobre quando posicionar um monitor de PIC depende do exame pré-operatório do paciente, da aparência do encéfalo durante a operação e do risco potencial para a deterioração. Em geral, todos os pacientes com uma pontuação na ECG de 8 ou menos são submetidos à colocação de monitor de PIC. Alguns pacientes com lesão encefálica traumática moderada também podem se beneficiar da monitoração da PIC. Pós-operatoriamente, o paciente é tratado de maneira similar àqueles com lesão encefálica traumática não operável, como descrito mais adiante.

O algoritmo a seguir é um instrumento simplificado para o manejo da hipertensão intracraniana nos casos de tratamento intensivo. A cabeceira do leito é elevada a 30 graus, com a cabeça do paciente sendo colocada em uma posição neutra. É importante tomar cuidado para assegurar que nenhum dispositivo de imobilização da coluna cervical esteja obstruindo o fluxo venoso jugular, pois isso pode aumentar a PIC. O objetivo do tratamento é tentar manter a PIC abaixo de 20 mmHg e manter a PPC igual ou superior a 70 mmHg. (Lembre-se de que a PPC é PAM menos PIC.) Se a PIC for persistentemente elevada acima de 20 mmHg, ela é tratada. A drenagem do LCR é a primeira linha terapêutica na redução da PIC. Isso é feito por um dreno ventricular externo ou ventriculostomia, que é um dreno colocado na sala de operação ou à beira do leito na unidade de terapia intensiva (UTI) em um paciente monitorado apropriadamente. Se a PIC continuar persistentemente elevada apesar da drenagem do LCR, o paciente pode ser sedado e até mesmo paralisado farmacologicamente, para que a PIC seja mantida em níveis mais baixos. Nessas situações, o profissional depende do exame da pupila e da leitura da PIC. Se o valor da PIC mudar rapidamente ou se houver variações no exame pupilar (*i.e.*, pupila dilatada), uma TC de crânio emergencial estará indicada. A sedação e a paralisia podem ser ocasionalmente interrompidas para permitir uma avaliação neurológica adequada nesta situação.

Se a PIC continuar persistentemente elevada apesar das intervenções citadas anteriormente, podem-se utilizar manitol e outros agentes diuréticos. Manitol é administrado como um *bólus* IV de 0,25 a 1 g/kg a cada 4 a 6 horas. A osmolalidade sérica é monitorada rigorosamente, quando se administra manitol, e a droga deve ser suspensa, se a osmolalidade sérica exceder 320 mOsm/kg. Também é importante manter a euvolemia nesses pacientes. Se a PIC ainda se mantiver elevada, a hiperventilação a uma $PaCO_2$ de 30 a 35 mmHg pode ser usada criteriosamente. Nesse ponto, as intervenções terapêuticas de segunda linha (p. ex., solução salina hipertônica, terapia com altas doses de barbitúricos, craniectomia descompressiva) podem ser consideradas.[32,33] Exames com TC seriadas são fundamentais ao longo do algoritmo de tratamento, e seu uso é adaptado a cada paciente.

Vários comentários sobre nutrição, esteroides, anticonvulsivantes e $PaCO_2$ são apropriados aqui. A necessidade de energia após uma lesão cerebral traumática está aumentada. O paciente não paralisado requer a reposição de 140% de seu gasto metabólico de repouso, e o paciente paralisado requer 100%. Desses,15% da reposição é de proteína. A alimentação começa após 7 dias da lesão. Os esteroides ainda não tiveram seus efeitos benéficos comprovados no tratamento das lesões cerebrais traumáticas e não são utilizados. O uso profilático de drogas anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) não está indicado para a prevenção de convulsões pós-traumáticas tardias. Os anticonvulsivantes, entretanto, podem ser usados para prevenir as convulsões pós-traumáticas precoces, primariamente em pacientes sob alto risco de convulsões precoces que podem ter efeitos adversos, se ocorrerem crises convulsivas nesta fase da internação hospitalar. As doses podem ser ajustadas após 1 semana de terapia. A hiperventilação causa uma redução na PIC, por diminuição da $PaCO_2$, que causa vasoconstrição e redução do volume de sangue intracraniano. Infelizmente, ela também causa diminuição do FSC. Se a hiperventilação de $PaCO_2$ de menos de 30 mmHg for necessária para a manutenção de PIC e PPC aceitáveis, o monitoramento do FSC é altamente recomendado por alguns. A saturação de O_2 venoso jugular e a extração de oxigênio cerebral também podem ser usadas nesse cenário clínico. A Tabela 68-4 apresenta um resumo das recomendações das diretrizes 2007 fornecidas pela Brain Trauma Foundation para lesão cerebral traumática.

Tabela 68-4

Recomendações da Brain Trauma Foundation para a Lesão Cerebral Traumática (LCT)

PARÂMETRO	DIRETRIZ
Terapia hiperosmolar	Manitol efetivo para controlar PIC elevada (0,25-1 g/kg)
Hipotermia profilática	Mortalidade pode estar diminuída quando temperaturas-alvo são mantidas >48 horas
Profilaxia de infecção	Troca de cateter ventricular externa de rotina não é recomendada; indicada se ECG = 3-8 na admissão e TC anormal; TCE grave e TC normal, indicada com dois ou mais dos seguintes: >40 anos, uma postura unilateral, hipotensão com PBE <90 mmHg
Monitoração da PIC	Cateteres ventriculares são o método mais confiável e econômico; a PIC deve ser mantida <20 mmHg
Limiar de PPC	PPC <50 mmHg deve ser evitada; intervenções agressivas para mantê-la acima de 70 mmHg têm um risco considerável de SARA
O monitoramento de oxigênio cerebral e limiares	Saturação venosa jugular (50%) ou a tensão de oxigênio tecidual cerebral (15 mmHg) são os limiares de tratamento
Pressão arterial e oxigenação	Pressão arterial deve ser monitorada, hipotensão (pressão arterial sistólica = 90 mmHg), evitada; hipoxia (saturação <90% ou PO_2 <60 mm Hg deve ser evitada)
Nutrição	Deve ser iniciada dentro de 7 dias da lesão
Sedativos	Barbituratos em altas doses são recomendados para controlar a PIC refratária no paciente hemodinamicamente estável; propofol é recomendado para o controle da PIC, mas não melhora a mortalidade
Profilaxia de convulsão	Diminui crises pós-traumáticas precoces (<7 dias após a lesão)
Hiperventilação	Recomendada como medida temporária. PCO_2 abaixo de 25 mm Hg não recomendada; evitar nas primeiras 24 horas após a lesão
Esteroides	Não recomendados, contraindicados

SDRA, Síndrome de angústia respiratória aguda.

Doenças degenerativas da coluna

Doença Degenerativa da Coluna Lombar

De acordo com o National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 25,9 milhões de estadunidenses queixam-se de dor na região lombar por ano, com um gasto acumulado de cerca de 50 bilhões de dólares por ano. A lombalgia é a causa mais comum de incapacidade relacionada com o trabalho e um fator contribuinte importante para a perda de dias de trabalho. A dor lombar é a segunda queixa neurológica mais comum nos Estados Unidos – somente a cefaleia é mais comum.

Uma boa compreensão da anatomia normal da coluna é de importância fundamental para o entendimento dos transtornos da coluna. A coluna lombar consiste em cinco vértebras lombares, com cinco discos intervertebrais interpostos (DII). Cada vértebra é composta de um corpo vertebral anterior e um arco neural posterior. Cada arco neural é, por sua vez, composto de pedículos, facetas articulares, processos transversos, lâminas e um processo espinhoso. O DII é formado por três componentes:

1. Placas terminais cartilaginosas para nutrição e ancoragem.
2. Anel fibroso feito de camadas concêntricas de colágeno contendo o núcleo sobre pressão.
3. Núcleo pulposo composto de um colágeno semigelatinoso macio, que pode absorver as cargas de compressão axial.

A medula espinal termina ao nível de L1, além do qual as raízes nervosas lombares e sacrais, coletivamente denominadas *cauda equina*, continuam-se distalmente e terminam em seu forame neural correspondente. Em cada nível segmentar, uma raiz nervosa contendo tanto componentes sensitivos quanto motores emerge do saco dural, cruza o espaço do DII, dirige-se a uma curta distância no interior do recesso lateral do canal espinal e passa por baixo do pedículo, em seu caminho de saída da coluna, através do forame intervertebral.

Biomecanicamente, à medida que envelhecemos, o núcleo perde sua capacidade de suportar cargas compressivas. A transferência de cargas, então, é desviada para o anel, uma estrutura que não é adaptada para suportar compressão, causando assim insuficiência por fadiga, fissura e possivelmente ruptura. Uma herniação de um fragmento do núcleo pulposo pode ocorrer a seguir. Uma vez que a integridade mecânica do núcleo deteriora-se ainda mais, a transferência de carga é concentrada na periferia das placas terminais vertebrais, levando à formação de osteófitos, um processo denominado *espondilose*. Subsequentemente, à

medida que o disco em degeneração torna-se menos capaz de resistir a rotações e às forças de cisalhamento, as tensões adicionais são transferidas para os elementos posteriores, com resultantes artrose das facetas e hipertrofia, e espessamento e aumento de volume do ligamento amarelo.

Radiculopatia Lombar

Hérnias de disco podem ocorrer em qualquer direção, mas geralmente seguem uma direção posterolateral no local em que o ligamento longitudinal posterior é mais fino. O material do disco extruso nessa localização pode comprimir uma raiz nervosa, levando a lombociatalgia e aos sintomas radiculares na distribuição de um dermátomo específico (Tabela 68-5). A dor nas costas é geralmente um componente menor. Herniações maiores e mais centrais do disco podem comprimir a cauda equina, com a resultante síndrome da cauda equina, que consiste em anestesia em sela, retenção urinária, com possível incontinência por transbordamento e fraqueza motora significativa. Nesse caso, é aconselhável descomprimir o saco dural dentro das primeiras 24 horas do início dos sintomas.

Tabela 68-5

Achados Clínicos em Hérnias de Disco Lombar Comuns

DISCO	INCIDÊNCIA (%)	RAIZ	DISTRIBUIÇÃO DA DOR	MÚSCULO ENVOLVIDO	DÉFICITS SENSORIAIS	PERDA DE REFLEXO
L3-L4	3-10	L4	Coxa anterior	Quadríceps femoral	Maléolo medial e pé medial	Reflexo patelar
L4-L5	40-45	L5	Perna e coxa posterolateral	Tibial anterior; extensor longo do hálux	Hálux, dorso do pé	Nenhum
L5-S1	45-50	S1	Face posterolateral da coxa e perna até o tornozelo	Gastrocnêmio	Maléolo lateral, pé lateral	Aquileu

Um período inicial de tratamento não cirúrgico, de pelo menos 4 a 8 semanas, é indicado, a menos que o paciente se apresente com síndrome da cauda equina, déficit neurológico progressivo, episódios recorrentes de dor incapacitante ou fraqueza motora significativa. A terapia conservadora inclui repouso, modificação da atividade, fisioterapia, perda de peso, analgésicos, relaxantes musculares, esteroides por via oral e injeções epidurais de esteroides. Se as medidas conservadoras não forem capazes de controlar a dor, é indicada a realização de exames de imagens da coluna. A RM é o exame de escolha para o diagnóstico (Fig. 68-20); uma TC pós-mielografia pode ser indicada em pacientes portadores de marca-passo.

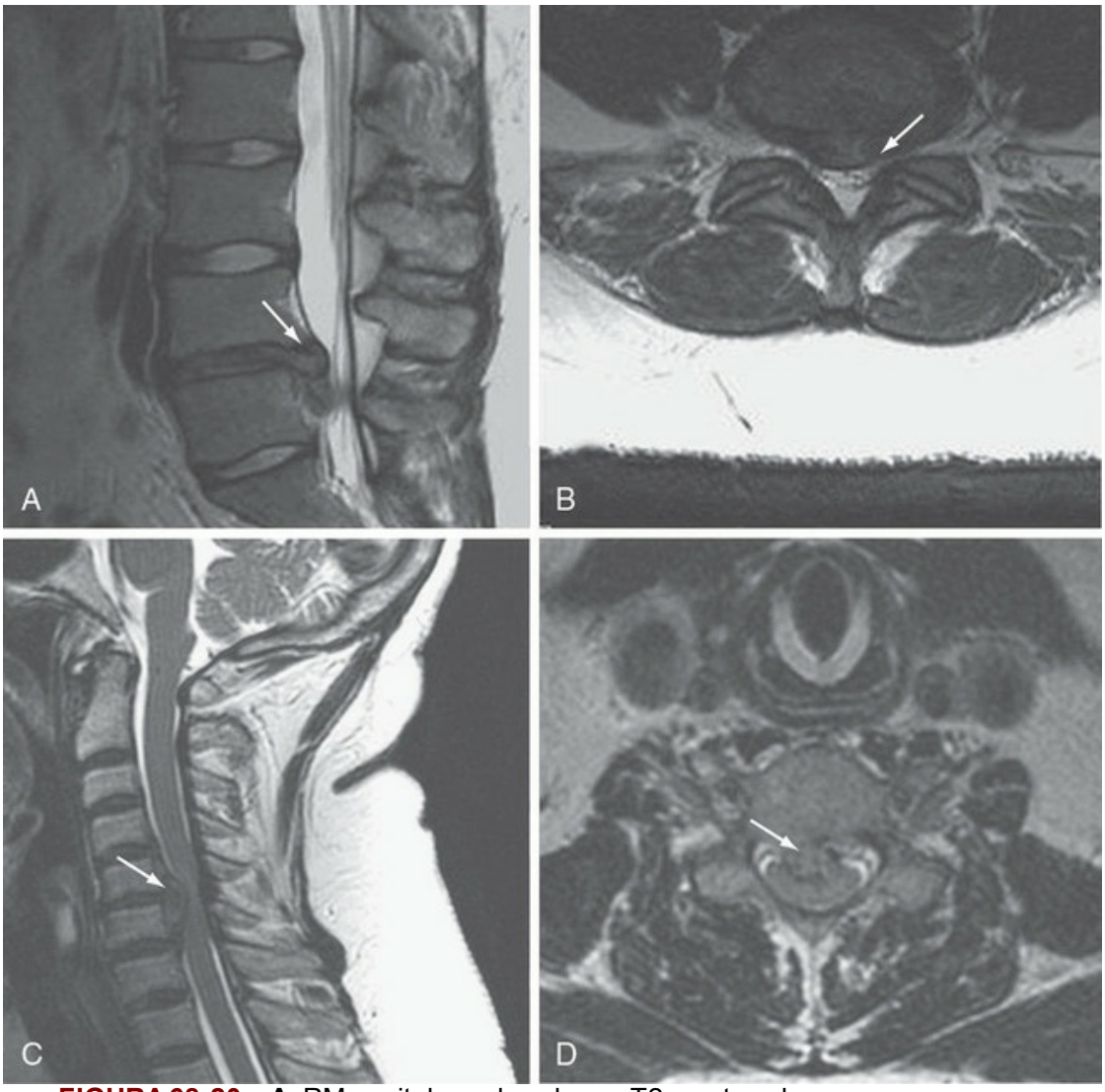


FIGURA 68-20 **A**, RM sagital ponderada em T2 mostrando um fragmento de disco lombar herniado (*seta*) no nível de L4-5. **B**, RM axial ponderada em T2 mostrando o mesmo fragmento (*seta*) comprimindo o saco tecal. **C**, RM sagital ponderada em T2 de um paciente com um grande prolapso de disco anterior no nível de C5-6 (*seta*). **D**, Imagens axiais mostrando o disco comprimindo a medula espinal (*seta*).

O tratamento cirúrgico padrão dessas hérnias envolve uma abordagem na linha média, centrada sobre o espaço afetado, seguida por uma hemilaminectomia, para expor o saco dural e a raiz nervosa. O fragmento herniado é geralmente localizado medialmente à raiz, ao longo de seu ombro. A remoção do fragmento herniado ou extruso é suficiente para aliviar os sintomas. Um procedimento minimamente invasivo, realizado através de uma incisão paramediana de 1 cm, com afastamento muscular, e sob visualização microscópica ou endoscópica, também pode ser usado com menor morbidade pós-operatória. A maioria dos pacientes apresenta bons resultados imediatamente após a operação. Uma hérnia de disco recorrente no mesmo nível pode ocorrer em 3% a 19% dos pacientes, com incidências mais altas geralmente em séries com período de seguimento prolongado.

Estenose da Coluna Lombar

A degeneração avançada da coluna lombar pode resultar em espondilose, com artrose e hipertrofia da faceta articular, e também em espessamento e aumento de volume do ligamento amarelo. Essas alterações levam ao estreitamento do canal espinal, com resultante constrição do saco dural e desenvolvimento de déficits neurológicos. Os pacientes caracteristicamente se apresentam com claudicação neurogênica –

desconforto dermatômico uni ou bilateral precipitado ao ficarem de pé, caminharem, ou permanecerem por muito tempo na mesma postura, que é aliviado por uma alteração na postura, como sentar-se, agachar-se ou recostar-se. Este desconforto pode ser expresso na forma de dor, fraqueza ou parestesias. Acredita-se que a claudicação neurogênica se origina de alterações isquêmicas de raiz como resultado do aumento da demanda metabólica do exercício na presença de comprometimento vascular da raiz da constrição circundante. A história clínica é importante, caso haja suspeita de estenose da coluna, pois a maioria desses pacientes tem achados neurológicos inespecíficos, como a ausência ou a redução dos reflexos. Novamente, RM é o exame diagnóstico de escolha para a estenose lombar e tipicamente mostra uma aparência vidro de relógio, uma sequência sagital ponderada em T2 (Fig. 68-20). Os anti-inflamatórios não esteroides, os analgésicos e a fisioterapia são as bases do tratamento clínico. A descompressão cirúrgica é indicada em pacientes com dor recorrente e incapacitante, que limite sua atividade diária. As laminotomias ou laminectomias dos níveis envolvidos, com ressecção parcial da faceta articular superior, são necessárias para descomprimir os nervos nos forames. A descompressão agressiva ampla do canal espinal pode resultar em instabilidade lombar.

Instrumentação e Fusão Lombares

A instrumentação é um adjuvante para a fusão. Fornece fixação rígida imediata, enquanto a coluna completa o processo de fusão óssea, que assegura sua estabilização a longo prazo. A indicação mais comum para a fusão e instrumentação é espondilolistese (subluxação do corpo vertebral). A fusão lombar pode ser um adjuvante potencial para a excisão de disco em casos de um disco herniado ou recorrentemente herniado em pacientes com evidência de deformidade espinal lombar pré-operatória ou instabilidade ou em pacientes com dor crônica mecânica e dor de origem discogênica.[34] A fusão lombar também é recomendada para pacientes cuidadosamente selecionados com a dor lombar incapacitante causada por doença degenerativa de um ou dois níveis, sem estenose ou espondilolistese.

A instrumentação e fusão lombares podem ser realizadas através de diversas abordagens:

1. Artrodese posterolateral (FPL), pela qual os processos transversos dos segmentos envolvidos são decorticados e cobertos com uma mistura de autoenxerto de osso ou aloenxerto.
2. Fixação com parafuso pediculado (FPP), pela qual os parafusos estão inseridos nos pedículos dos segmentos envolvidos e, então, são fixados uns aos outros sob compressão de uma haste (Fig. 68-21), seja isoladamente ou em conjunção com FPL.

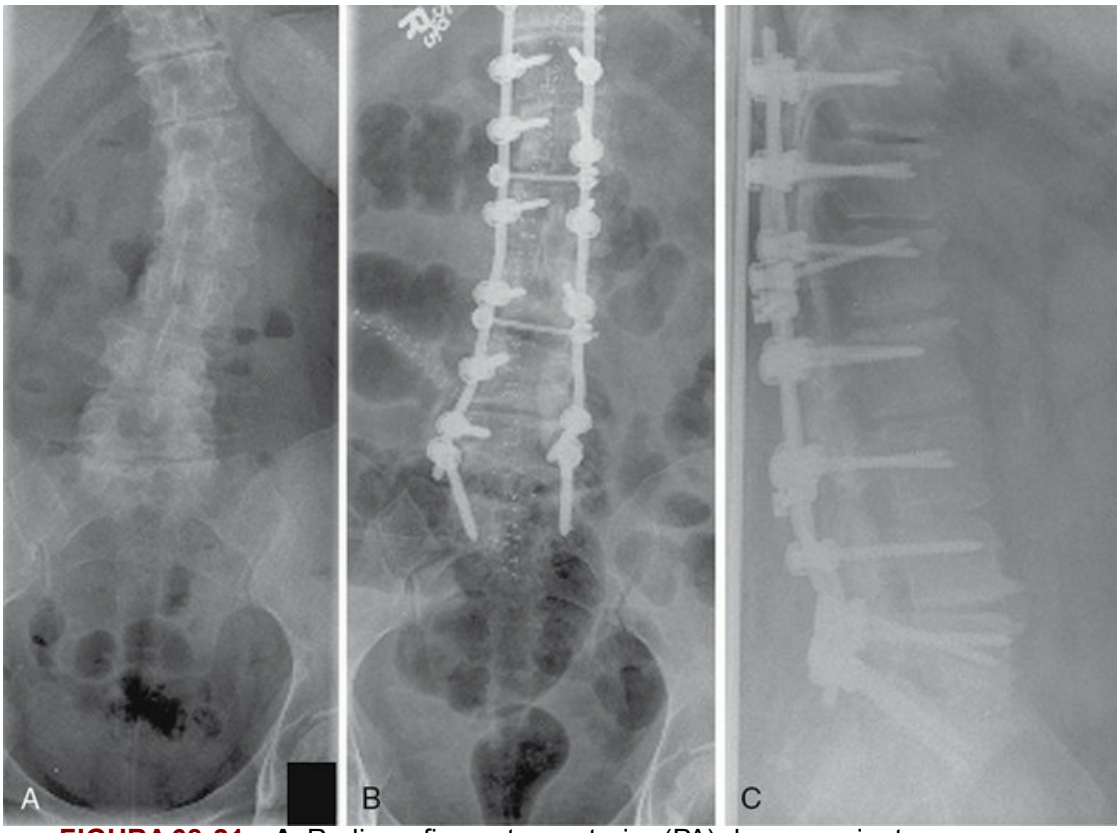


FIGURA 68-21 **A**, Radiografia posteroanterior (PA) de um paciente com uma deformidade por escoliose degenerativa da coluna toracolombar. Radiografias PA pós-operatória (**B**) e lateral (**C**) mostram a correção da deformidade, usando uma construção de parafusos pediculares longos de T11 a S1.

3. Fusão lombar intersomática posterior (FLIP), pela qual um espaçador do corpo intervertebral, seja um aloenxerto ósseo ou uma "gaiola" (*cage*) preenchida com osso, é inserido no espaço do disco, através de uma laminotomia de cada um dos lados da linha mediana, juntamente com FBP, seja sozinho ou em conjunção com FPF.
4. Fusão lombar intersomática transforaminal (FLIT), onde a faceta articular e o istmo de um dos lados são removidos e um enxerto ósseo único ou uma "gaiola" (*cage*) é introduzido no espaço do disco de modo oblíquo, juntamente com FFP uni ou bilateral, seja sozinho ou em conjunção com FPL.
5. Fusão lombar intersomática anterior (FLIA), pela qual o espaço intersomático é fundido, usando-se um enxerto de osso ou uma "gaiola" (*cage*) aumentado por uma placa metálica intersomática, através de uma abordagem retroperitoneal anterior.

A fusão óssea também pode ser ampliada com extensores de osso ou com substitutos, como uma matriz de osso desmineralizado ou proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP-2), em uma tentativa de evitar a retirada de enxerto ósseo autólogo.

Doenças Degenerativas da Coluna Cervical

A fisiopatologia das alterações degenerativas da coluna cervical é essencialmente similar à da coluna lombar. Uma distinção importante é que o canal medular na coluna cervical contém a medula espinal e não a cauda equina, e consequentemente uma pequena redução no espaço do canal pode levar à compressão da medula espinal, com resultados neurológicos graves. Existem sete vértebras cervicais, mas oito pares de nervos cervicais.

Radiculopatia Cervical

O cenário mais comum para pacientes com hérnia de disco cervical é que os sintomas estão presentes ao despertar pela manhã, sem trauma identificável ou estresse. A dor geralmente se irradia distalmente para o

braço homolateral, juntamente com hipoestesia e parestesia, em uma distribuição radicular. A dor pode ser intensificada por movimentos do pescoço. Em vários casos, uma fraqueza motora ao longo do mesmo nervo pode ser identificada. Ao exame, a presença de dor à pressão para baixo no vértice, ao inclinar a cabeça para o lado sintomático (sinal de Spurling), é um sinal mecânico de hérnia de disco. A compressão da raiz nervosa na coluna cervical alta é incomum. A compressão da raiz de C2 causa nevralgia occipital, enquanto a compressão de C3 e C4 pode levar à dor inespecífica no pescoço e no ombro. A compressão de outras raízes cervicais leva às manifestações apresentadas na Tabela 68-6.

Tabela 68-6

Achados Clínicos em Hérnias de Disco Cervical Comuns

DISCO	INCIDÊNCIA (%)	RAIZ	DISTRIBUIÇÃO DA DOR	MÚSCULO ENVOLVIDO	PERDA DE REFLEXO
C4-5	2	C5	Ombro	Deltoide	Deltoide
C5-6	19	C6	Braço, polegar, antebraço radial	Bíceps, extensor flexor radial do carpo	Bíceps, braquiorradial
C6-7	69	C7	Dedos 2 e 3, todas as pontas dos dedos	Tríceps	Tríceps
C7-T1	10	C8	Dedos 4 e 5	Intrínsecos da mão	Movimento dos dedos

Mielopatia Cervical

A compressão da medula espinal em nível cervical, seja agudamente por um fragmento volumoso de disco herniado ou cronicamente por esporões ósseos osteofíticos, como resultado de espondilose ou de estenoses avançadas, causa mielopatia cervical. A mielopatia se manifesta por espasticidade, hiper-reflexia, aumento nos reflexos tendinosos profundos, clônus e os sinais de Babinski e de Hoffman. Os pacientes também se queixam de falta de coordenação motora nas mãos, como resultado da má coordenação muscular. Se não for tratada, os pacientes podem ficar tetraparéticos e restritos à cadeira de rodas (Fig. 68-22).

FIGURA 68-22 RM sagital ponderada em T2 de um paciente com estenose significativa do canal cervical. Observe a hiperintensidade na medula espinal cervical no nível C3-4, sugerindo uma alteração de mielomalacia. Isso pode ser indicativo de déficits residuais permanentes.

Diagnóstico e Tratamento

A RM é o estudo de escolha para a avaliação inicial de uma hérnia de disco cervical. A mielografia por TC é indicada para pacientes que não podem realizar RM ou quando se quer avaliar os detalhes anatômicos ósseos. A RM é menos precisa do que a mielo-TC para identificar fragmentos foraminais, mas é menos invasiva. Uma radiografia da coluna cervical é sempre recomendada, para avaliar o grau de espondilose na coluna cervical antes da operação. A eletroneuromiografia e os exames de condução nervosa podem ser úteis, quando outras causas precisam ser excluídas, tais como plexopatias ou aprisionamento de nervos periféricos.

Mais de 90% dos pacientes com radiculopatia cervical aguda resultante de hérnia do disco podem melhorar sem intervenção cirúrgica. O tratamento conservador inclui uma combinação de esteroides orais, AINEs, analgésicos, relaxantes musculares, tração cervical intermitente e fisioterapia. A operação é indicada para aqueles pacientes que não melhoram e para aqueles com déficit neurológico progressivo, apesar da terapia conservadora. O objetivo da cirurgia é descomprimir a raiz nervosa, o que pode ser realizado através de uma abordagem anterior ou posterior. Ambos os procedimentos têm resultados excelentes, aproximadamente 90% a 96% de melhora nos sintomas pré-operatórios.

Nas patologias anteriores (hérnia paracentral ou osteófitos uncovertebrais grandes), uma discectomia cervical anterior, com descompressão da raiz nervosa e artrodese, é a intervenção indicada (Fig. 68-23). A abordagem é bem simples, através do plano avascular entre a bainha carotídea e o complexo traqueoesofágico. O microscópio cirúrgico é utilizado para remover o DIV, descomprimir o saco dural e liberar as raízes nervosas. Um enxerto ósseo, geralmente um aloenxerto, é aplicado no espaço do disco. A seguir, uma placa metálica pode ser aplicada entre os dois corpos vertebrais, permitindo assim uma fixação rígida e minimizando a necessidade de uso de um colar cervical pós-operatório.

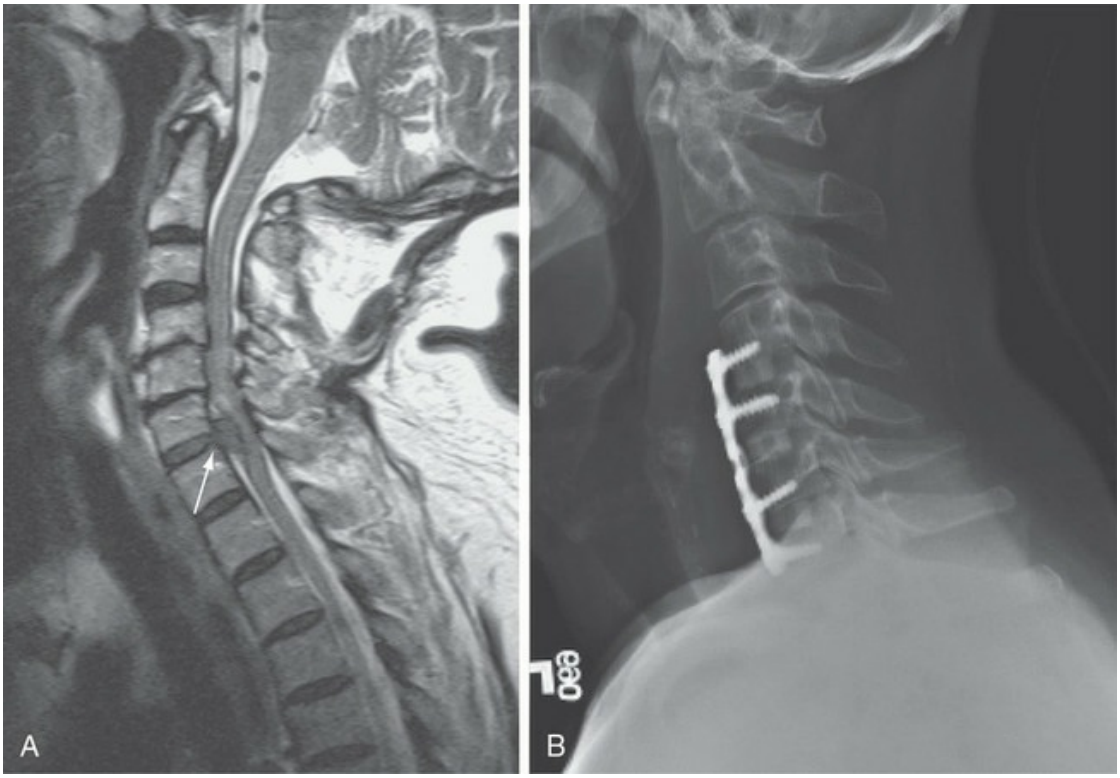


FIGURA 68-23 **A**, Estudo de RM sagital ponderada em T2 de um paciente com estenose de C3-4 até C6-7 com um fragmento de disco herniado agudo em C6-7 e espondilose cervical avançada (*seta*) após manipulação da coluna cervical. **B**, Radiografia lateral pós-operatória mostrando discectomias cervicais anteriores em C4-5, C5-6 e C6-7 e fusão com um aloenxerto ósseo e placa de titânio e parafusos.

Uma abordagem posterior, também denominada *foraminotomia*, é indicada em pacientes com radiculopatia unilateral, com hérnia do disco ou com osteófitos laterais pequenos, em cantores ou em apresentadores profissionais que querem evitar o pequeno risco de lesão permanente do nervo laríngeo recorrente (5%), e em pacientes com pescoço largo e curto. Com a ajuda de um microscópio cirúrgico, uma pequena foraminotomia é realizada com uma broca de alta rotação, para expor a raiz nervosa. O fragmento de disco pode ser removido, se estiver acessível.

Os pacientes com espondilose cervical e mielopatia representam um problema difícil. A abordagem é individualizada para a doença específica do paciente. Pacientes que sofrem de múltiplos discos ou osteófitos com mielopatia e aqueles com estenose cervical significativa, além de uma hérnia de disco sobreposta, podem se beneficiar da laminectomia cervical posterior. Esta, por sua vez, pode ter de ser reforçada por instrumentação e fusão de massa lateral, dependendo do grau de instabilidade da coluna vertebral (Fig. 68-24). Pacientes com espondilose crônica que manifestam a compressão anterior e posterior podem necessitar de uma cirurgia complexa. Nesse caso, os pacientes podem ser submetidos à abordagem cirúrgica em estágios, com uma abordagem anterior inicial para discectomias cervicais múltiplas ou até mesmos corpectomias cervicais, com reconstrução com enxertos ósseos ou "gaiolas" (*cages*), seguida pela colocação de uma placa cervical anterior. A seguir, o paciente seria submetido às laminectomias cervicais posteriores reforçadas por fixação das massas laterais. Infelizmente, a evolução

depois da operação para espondilose cervical com mielopatia é frequentemente desapontadora. O objetivo da operação é impedir a progressão da mielopatia. Em uma série, 66% dos pacientes tiveram alívio da dor radicular, enquanto somente 33% tiveram melhora das queixas sensitivas ou motoras.[34]

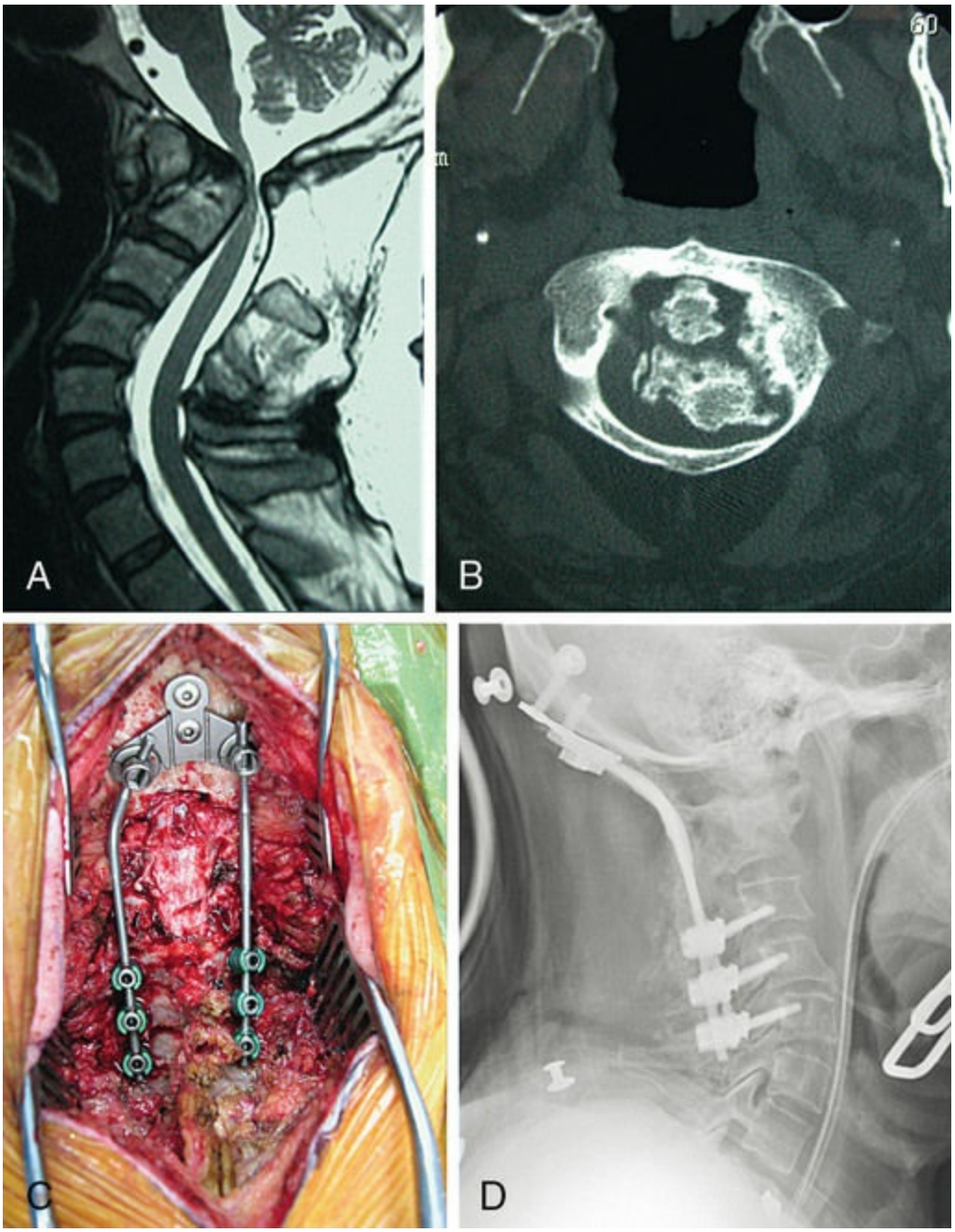


FIGURA 68-24 Imagens radiográficas e intraoperatórias de um paciente com uma fratura do odontoide C2. Estudo de RM sagital ponderada em T2 (**A**) e imagem de TC axial no nível C1 (**B**) mostram uma fratura odontoide com deslocamento anterior do fragmento do odontoide e introdução do corpo de C2 no anel de C1, resultando em comprometimento significativo do canal vertebral e medula. Imagem intraoperatória (**C**) e radiografia lateral da coluna cervical (**D**) mostram uma fusão occipitocervical após uma abordagem transoral anterior para uma vertebrectomia C2.

Neurocirurgia funcional e estereotáxica

A neurocirurgia funcional preocupa-se com as alterações anatômicas e fisiológicas do sistema nervoso, para alcançar os efeitos desejados. Isso pode ser feito com procedimentos de estimulação elétrica focal, procedimentos ablativos ou implante de bombas de administrar medicamentos, geralmente para o LCR, mas, possivelmente, também para o parênquima. O campo da neurocirurgia funcional lida primariamente com o tratamento da dor, os distúrbios do movimento, a epilepsia e alguns transtornos psiquiátricos, quando refratários aos tratamentos convencionais. Essas doenças todas têm em comum a hiperfunção ou função alterada de alguma parte ou partes do SNC. Às vezes, a hiperfunção resulta de uma perda de função em alguma outra parte do cérebro, tais como as vias eferentes do globo pálido (GPi) quando o sistema de dopamina no cérebro se degenera, como na doença de Parkinson. O transmissor do sistema eferente GPi hiperativo é inibitório; o efeito global sobre o sistema motor também é inibitório. A fisiologia de cada transtorno funcional é geralmente bem complexa e apenas parcialmente compreendida. Nosso foco aqui não é detalhar o que se sabe sobre o mecanismo subjacente a cada um destes distúrbios; nós nos concentramos na cirurgia, especialmente nas técnicas estereotáxicas e possíveis intervenções no local-alvo. Esta seção também aborda RCE em termos gerais.

Em relação à estimulação cerebral, se o leitor pudesse imaginar as consequências da colocação de dois eletrodos na unidade de processamento central de um computador com a passagem de uma "corrente estimulante" pulsátil através dele, poucos esperariam que o funcionamento do computador fosse melhorado por este processo. Em vez disso, nós esperaríamos que parte do computador não funcionasse mais, como resultado dessa corrente. Embora falemos sobre "neuroamplificação" como se nós sempre estivéssemos adicionando algo à função do sistema nervoso, de fato a maioria das intervenções é na verdade efetiva por suprimir uma certa atividade indesejada no encéfalo. É surpreendente para muitos, mas na maioria das situações, a estimulação encefálica resulta em uma "lesão" temporária da estrutura estimulada. Em quase todos os casos na literatura neurocirúrgica em que uma lesão focal foi considerada efetiva, estimulação moderna da mesma estrutura também se mostrou eficaz. A diferença é que uma lesão é permanente e estática, em termos de tamanho e localização. A vantagem da estimulação é que ela pode ser ligada ou desligada, aumentada ou diminuída, e, no caso de uma placa de eletrodos implantada, mudada de localização, dependendo de qual dos vários contatos será ativado. Assim, a estimulação fornece uma lesão funcional reversível, graduável e, de certo modo, móvel.

Existem exceções a essa ideia de que a estimulação seja equivalente a uma lesão funcional. A frequência de estimulação pode determinar seu efeito global, e os neurotransmissores no sítio da estimulação também podem exercer um efeito. O córtex cerebral, com suas altas concentrações de neurotransmissores excitatórios, pode, na verdade, "ligar-se" com a estimulação. Assim, certas próteses visuais antigas podem ser efetivas com base nesses princípios.

A estereotaxia, quando aplicada à neurocirurgia, permite a localização de um alvo no espaço tridimensional. O alvo profundo no cérebro não é visualizado diretamente durante a intervenção cirúrgica. Isso pode ser um tumor, via de substância branca, nervos cranianos, malformação vascular ou núcleo profundo dentro do cérebro. O campo tem evoluído, utilizando tanto sistemas com arcos estereotáxicos, quanto sistemas sem arcos, mas em cada caso, uma inferência calculada é usada para alcançar o alvo com precisão.

Os sistemas com arco estereotáxico usam um arco rígido, fixado ao crânio por pinos que penetram na parte externa do crânio (Fig. 68-25). Tal procedimento pode ser feito facilmente sob anestesia local, com o paciente totalmente desperto. O paciente é, então, submetido à TC ou à RM, com um localizador sobre o arco. Usando coordenadas cartesianas, as coordenadas x, y e z do alvo podem ser então determinadas. Em outras palavras, a posição do alvo em relação ao arco é conhecida. Usando um sistema de arco que é montado em uma estrutura fixa, o alvo pode ser atingido por trajetórias diferentes. Quando o alvo é uma lesão vascular, uma arteriografia pode ser realizada com o arco localizador, de modo que a posição da lesão vascular no espaço tridimensional possa ser determinada. Os sistemas à base de arco são usados para biópsias cerebrais, estimulação cerebral profunda, procedimentos de ablação e radiocirurgia estereotáxica.

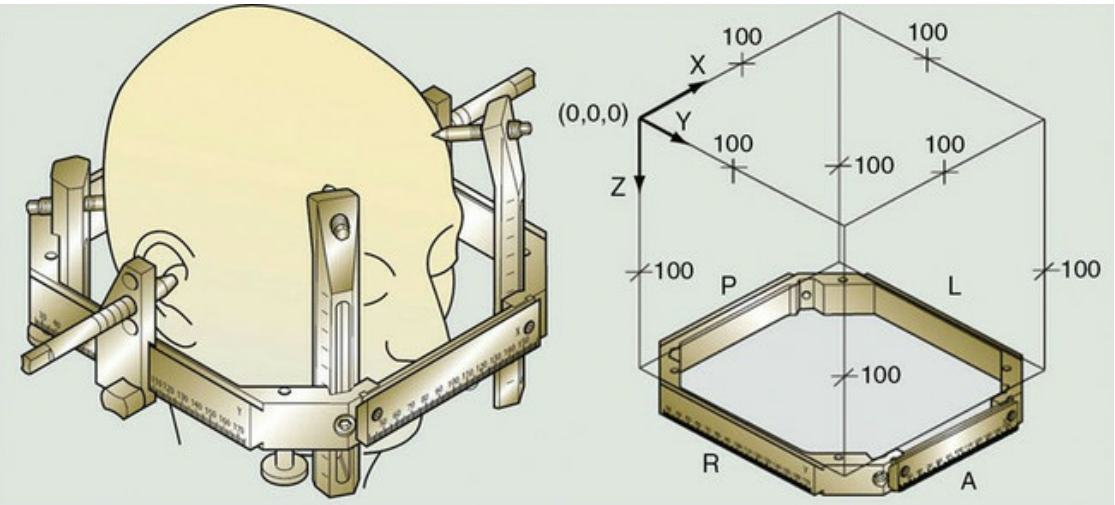


FIGURA 68-25 O dispositivo de coordenadas estereotáxicas de Leksell é rigidamente ligado à cabeça por quatro pinos rosqueáveis. O quadro fiducial é montado no dispositivo durante o estudo de imagem (RM ou TC). As coordenadas x, y e z são determinadas diretamente a partir do estudo de imagem. Ao centro do dispositivo são dadas arbitrariamente as coordenadas 100, 100, 100. (Cortesia de Elekta, Stockholm.)

A radiocirurgia estereotáxica envolve o fornecimento de uma dose concentrada de irradiação para um volume definido no cérebro. A dose de radiação fornecida seria tóxica, se administrada em um amplo campo de todo o encéfalo. Quando fornecida em feixes colimados múltiplos, a partir de diversos ângulos diferentes ou em arcos em ângulos diferentes, o efeito sobre o cérebro circundante é minimizado. Dois métodos de RCE baseada em arcos estereotáxicos são atualmente utilizados amplamente. A *gamma-knife* usa fontes de radiação de cobalto-201 com foco em um ponto. Uma vez que o alvo é localizado nas três dimensões, é posicionado neste ponto, e diferentes colimadores são usados para focalizar a radiação. Os aceleradores lineares modificados fornecem a dose de radiação em arcos múltiplos, minimizando assim o efeito sobre o tecido encefálico circundante. Ambos os sistemas utilizam isocentros múltiplos no tratamento de lesões de formato irregular. RCE tem sido usada no tratamento de quase todas as lesões intracranianas, mas é comumente usada no tratamento de tumores metastáticos, lesões benignas dos nervos cranianos, MAV e neuralgia do trigêmeo.[35-37] Os riscos primários de RCE são radionecrose e lesão por radiação das estruturas circundantes.

As técnicas estereotáxicas sem arcos estereotáxicos usam técnicas de imagem avançadas e marcadores fiduciais e de referência, em vez de um arco estereotáxico fixo. Braços robóticos, refletores infravermelhos e diodos emissores de luz fornecem ao cirurgião informações em tempo real sobre a anatomia do campo cirúrgico. Essa tecnologia também pode ser fundida com um monitor do microscópio cirúrgico, ajudando na dissecção cirúrgica. É útil para o planejamento das incisões para craniotomia, e quando combinada com ultrassom intraoperatório pode ser usada na detecção da extensão da ressecção tumoral. Equipamentos radiocirúrgicos estereotáxicos sem arco estão disponíveis comercialmente.[34,35,38,39]

Estimulação Cerebral

A estimulação elétrica do sistema nervoso é usada no tratamento de distúrbios do movimento, dor e epilepsia. A estimulação envolve a colocação de um eletrodo, que é então conectado a um gerador posicionado subcutaneamente. Aqui, discutiremos resumidamente a neuroestimulação conforme se aplica aos distúrbios de movimento, dor crônica e epilepsia.

A doença de Parkinson é o distúrbio do movimento mais comum para o qual os pacientes podem ser tratados cirurgicamente. As técnicas estereotáxicas desenvolvidas nos anos 1950 foram usadas para criar lesões no globo pálido e no tálamo. Esses procedimentos ablativos foram postos de lado por um tempo, com a introdução e a disseminação do uso de L-dopa (L-3,4-di-hidroxifenilalanina). No início dos anos 1990, houve um interesse renovado no uso das técnicas cirúrgicas para os pacientes com Parkinson que

tinham se tornado insensíveis aos agentes farmacológicos ou intolerantes a seus efeitos colaterais. Percebeu-se um ressurgimento enorme das lesões do segmento interno do GPi. Com a melhora dos métodos de imagem e registro intraoperatório através de microeletrodos, a estimulação profunda do cérebro logo substituiu os procedimentos ablativos no tratamento cirúrgico desses pacientes. A estimulação induz uma inibição reversível da atividade neuronal, que pode ser ajustada conforme a necessidade da condição clínica. O núcleo subtalâmico tem substituído o GPi como alvo de escolha. A estimulação do núcleo subtalâmico é mais efetiva para o tratamento da rigidez e da acinesia. O tremor é mais bem abordado com estimulação do núcleo intermediário ventral do tálamo (Fig. 68-26).

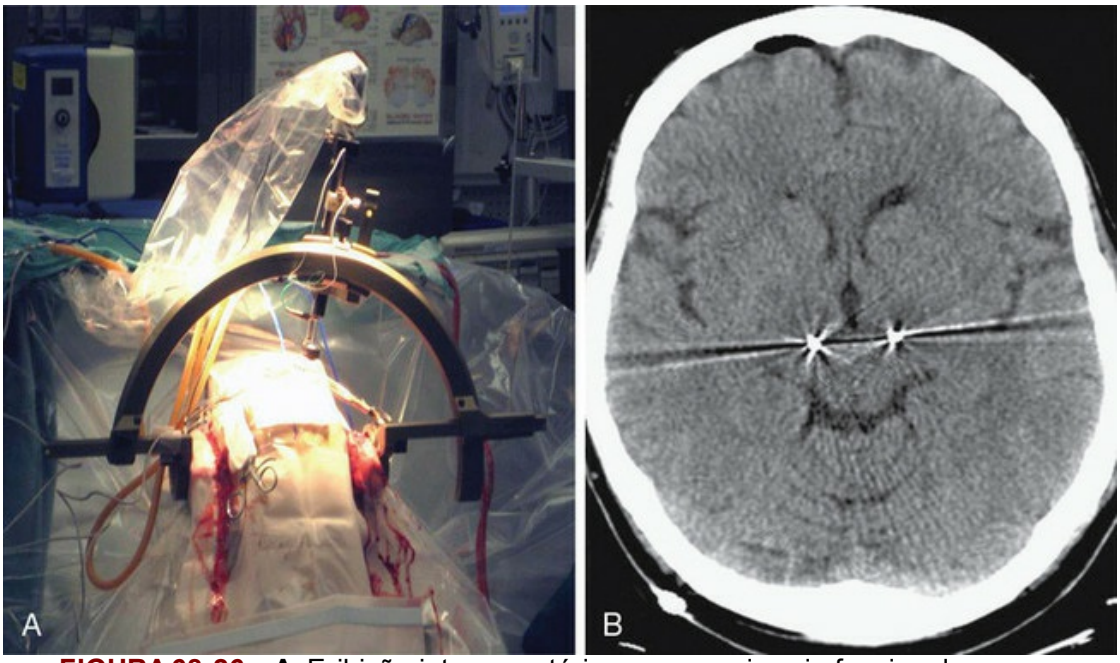


FIGURA 68-26 **A**, Exibição intraoperatória em neurocirurgia funcional para estímulo cerebral profundo. **B**, TC revelando eletrodos de estimulação cerebral profunda no núcleo ventral intermediário para o tratamento de tremor essencial. (**A,** Cortesia do Dr. Daniel Dilorenzo, University of Texas Medical Branch, Galveston, Tex.)

A estimulação da medula espinal é usada para o tratamento de dor crônica, distonia e da disfunção da bexiga. Os pacientes são especificamente submetidos a um teste de estimulação no qual eletrodos são posicionados percutaneamente e fixados a um gerador externo. Se houver melhora dos sintomas, eletrodos com fios permanentes ou eletrodos tipo placas são posicionados e conectados a um gerador programável situado no subcutâneo. O mecanismo preciso de ação é desconhecido. A indicação mais comum é para a assim chamada *síndrome pós-laminectomia*, especialmente quando a dor na perna é pior do que a dor nas costas. Também existe um certo benefício para aqueles pacientes com síndrome de dor crônica regional. Não foi observado que esse procedimento seja rotineiramente efetivo no tratamento de dor de origem neoplásica.

A estimulação do nervo vago foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento de convulsões intratáveis e da depressão grave. O mecanismo de ação não é claro, mas considera-se que seja devido à estimulação aferente de centros corticais mais altos no hipotálamo, amígdala, córtex insular e córtex cerebral, através do núcleo do trato solitário. A estimulação do nervo vago esquerdo diminui a frequência das crises em aproximadamente 50%, mas raramente faz com que os pacientes fiquem livres de crises.[40]

Bombas Implantáveis

As bombas implantáveis são usadas no tratamento de dor crônica e espasticidade. Um cateter intratecal é inserido no canal espinal lombar, e uma infusão-teste é usada para mensurar a resposta. Muitos pacientes com dor por câncer irão responder favoravelmente à administração intratecal de opioides através de uma

bomba programável. O Baclofen é o agente de escolha para tratamento da espasticidade com essa modalidade terapêutica.

Lesões Destrutivas

Provocar lesões ablativas do SNC no tratamento da dor, distúrbios do movimento, epilepsia e doenças psiquiátricas tem uma longa história. Antes do advento das drogas antipsicóticas, a institucionalização e a "psicocirurgia" foram consideradas por alguns como a maneira mais eficiente de curar e de controlar alguns pacientes com doenças psiquiátricas graves. Antes do desenvolvimento das tecnologias descritas anteriormente, a realização de lesões de diferentes vias no cérebro e na medula espinal foi o único método para o tratamento de pacientes com dor crônica e distúrbios do movimento. Mesmo que os procedimentos de neuroampliação e tecnologia de infusão de drogas tenham substituído muitos dos procedimentos neuroablativos anteriormente em uso disseminado, alguns procedimentos ablativos ainda retêm sua utilidade clínica.

Lesões na zona de entrada da raiz dorsal são particularmente úteis em pacientes com dor por desaferenciação relacionada com a lesão do plexo braquial e, em uma extensão menor, em pacientes com lesão da medula espinal que têm a chamada *dor de zona terminal*. Nessas condições, a desaferenciação dos neurônios do trato espinotalâmico resulta em descarga espontânea e na sensação de dor. O procedimento cria lesões no corno dorsal dos níveis afetados usando um eletrodo de coagulação. A extensão desse conceito tem sido aplicada no núcleo espinal do trigêmeo, para o tratamento das síndromes de dor facial.

A mielotomia tem sido tradicionalmente usada no tratamento da dor do câncer bilateral. Ela envolve seccionamento da comissura anterior nos níveis envolvidos e acima dos mesmos, o que interrompe as fibras dolorosas em seu caminho para o trato espinotalâmico contralateral. Foi descrita uma técnica modificada que interrompe somente a rafe mediana da coluna dorsal.[41] Essa técnica presumivelmente interrompe a via secundária da dor visceral, que demonstrou ascender pelo funículo dorsal dos mamíferos.[42]

A cordotomia determina uma lesão no quadrante anterolateral da medula espinal nos níveis cervicais, eliminando assim os impulsos aferentes do trato espinotalâmico do lado contralateral do corpo. Historicamente, foi mais útil no tratamento da dor por câncer unilateral. As lesões bilaterais aumentam o risco de apneia do sono mediada neurologicamente (síndrome de Ondina). Pode ser realizada por via percutânea ou em um procedimento a céu aberto.

A simpatectomia envolve a interrupção cirúrgica da cadeia simpática, seja nos níveis torácicos altos ou lombares. Uma variedade de técnicas endoscópicas, toracoscópicas, de radiofrequência e a céu aberto é utilizada. Primariamente são usadas em pacientes com hiper-hidrose, dor mediada simpaticamente, causalgia, síndrome da dor crônica regional e doença de Raynaud.

O bloqueio do nervo, ou neurectomia, usa anestésico local, às vezes com corticosteroides, que podem ser injetados nos tecidos ao redor de um nervo periférico, bloqueando a condutividade e aliviando a dor. Isto pode resultar em um efeito prolongado e duradouro, mas tipicamente é de meia-vida curta. Os agentes neurolíticos (fenol ou álcool absoluto) também podem ser usados. Os nervos também podem ser seccionados cirurgicamente ou interrompidos usando-se técnicas de radiofrequência. Existe um risco significativo de recorrência com a neurectomia ablativa. Os bloqueios de nervos locais são comumente usados em procedimentos diagnósticos, mas podem ser repetidos quando necessário para alívio da dor. A neurectomia ablativa é geralmente reservada para alívio de curto prazo, em pacientes com um mau prognóstico e baixa expectativa de vida.

Epilepsia

A epilepsia não é uma entidade clínica distinta, com uma causa identificável, mas, em vez disso, é uma coleção complexa de distúrbios do encéfalo e todos compartilham as convulsões como parte desse complexo. As crises são classificadas como parciais, generalizadas ou não classificadas. As crises parciais podem ser simples (sem comprometimento da consciência) ou complexas (com comprometimento da consciência). Crises generalizadas são convulsivas ou não convulsivas. As taxas de incidência em países desenvolvidos (40 a 70 para cada 100.000) são mais baixas do que nos países em desenvolvimento (100 a 190 para cada 100.000). Cerca de 20% a 40% dos pacientes com epilepsia não respondem à terapia anticonvulsivante. A falha em responder a três medicamentos anticonvulsivantes aponta a necessidade do encaminhamento para um centro especializado na avaliação e tratamento de epilepsia, e aproximadamente

1,33% a 4,50% desses pacientes são candidatos à intervenção cirúrgica.[43]

A meta do processo diagnóstico do paciente que é um candidato em potencial para o tratamento cirúrgico da epilepsia é identificar a área cortical responsável pelo início das convulsões. Quando o processo diagnóstico por imagem (RM, TC, ou ambas) revela uma lesão evidente causando a convulsão (tumor, malformação vascular), o tratamento é relativamente óbvio e envolve a remoção da lesão. Em outros casos, a lesão responsável não é tão óbvia aos exames de imagem e uma monitoração intensiva e frequentemente invasiva é necessária para determinar o foco epileptogênico. Também é importante determinar a dominância da linguagem e as áreas do cérebro que são funcionalmente anormais durante o período intercrítico. As técnicas não invasivas que estão se tornando cada vez mais disponíveis e que são mais bem caracterizadas incluem a magnetoencefalografia, a tomografia por emissão de pósitrons, a TC com emissão de fóton único e a RM funcional. Modalidades invasivas utilizadas na avaliação de pacientes para cirurgia incluem o teste de Wada para a dominância de linguagem, eletrodos estereotáxicos implantados profundamente, eletrodos implantados em fita e eletrodos implantados em grade (Fig. 68-27). Qualquer uma ou todas essas técnicas podem ser úteis no mapeamento cerebral. Há muito tempo é possível mapear a área motora dos membros e a da fala em pacientes acordados submetidos à craniotomia, sob anestesia local, no momento da ressecção do foco epileptogênico.

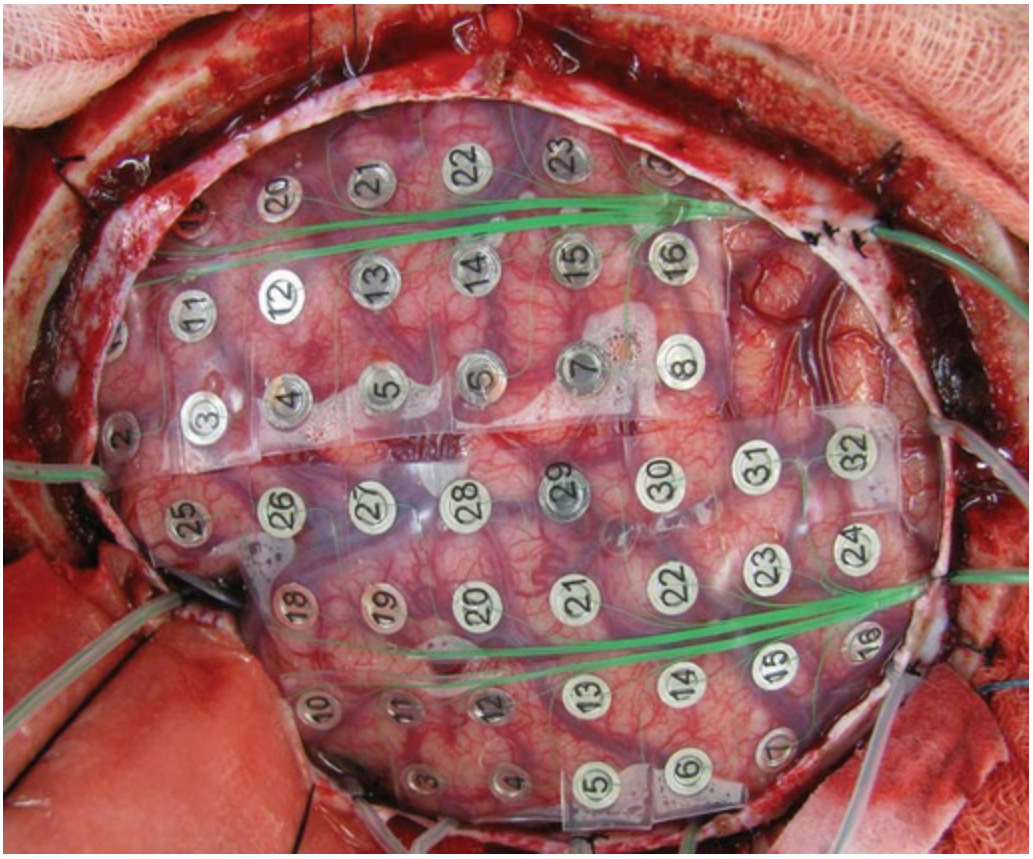


FIGURA 68-27 Visão intraoperatória da colocação de eletrodos de grade para cirurgia de epilepsia. (Cortesia do Dr. Nitin Tandon, University of Texas, Houston.)

Com base em informações obtidas em um processo diagnóstico não invasivo, o paciente pode ser levado para a intervenção cirúrgica. As lesões do hemisfério dominante são frequentemente tratadas por operação, com o paciente acordado, permitindo a confirmação do mapeamento cerebral intraoperatório. Esse mapeamento é obtido por estimulação do córtex e observação e monitoração da resposta do paciente, procurando detectar a supressão da fala, a anomia ou uma fraqueza ou hipoestesia dos membros. Os procedimentos cirúrgicos mais comuns realizados para tratamento da epilepsia são a lobectomia temporal anterior, a ressecção cortical focal, a secção transversal subpial, a hemisferectomia e a secção do corpo caloso.

A lobectomia temporal anterior é o procedimento cirúrgico mais comum para tratamento da epilepsia. Um foco intercrítico exclusivamente unilateral é a indicação ideal (Fig. 68-28). O lobo temporal anterior, o hipocampo anterior e a amígdala são excisados. Caso o foco epileptogênico não seja ressecado totalmente, o paciente pode continuar a apresentar convulsões intratáveis. Se for ressecada uma quantidade muito grande do lobo temporal, isso pode resultar em quadrantanopsia superior contralateral ou, em casos de lesões do hemisfério dominante, em disfunções na fala e na linguagem.

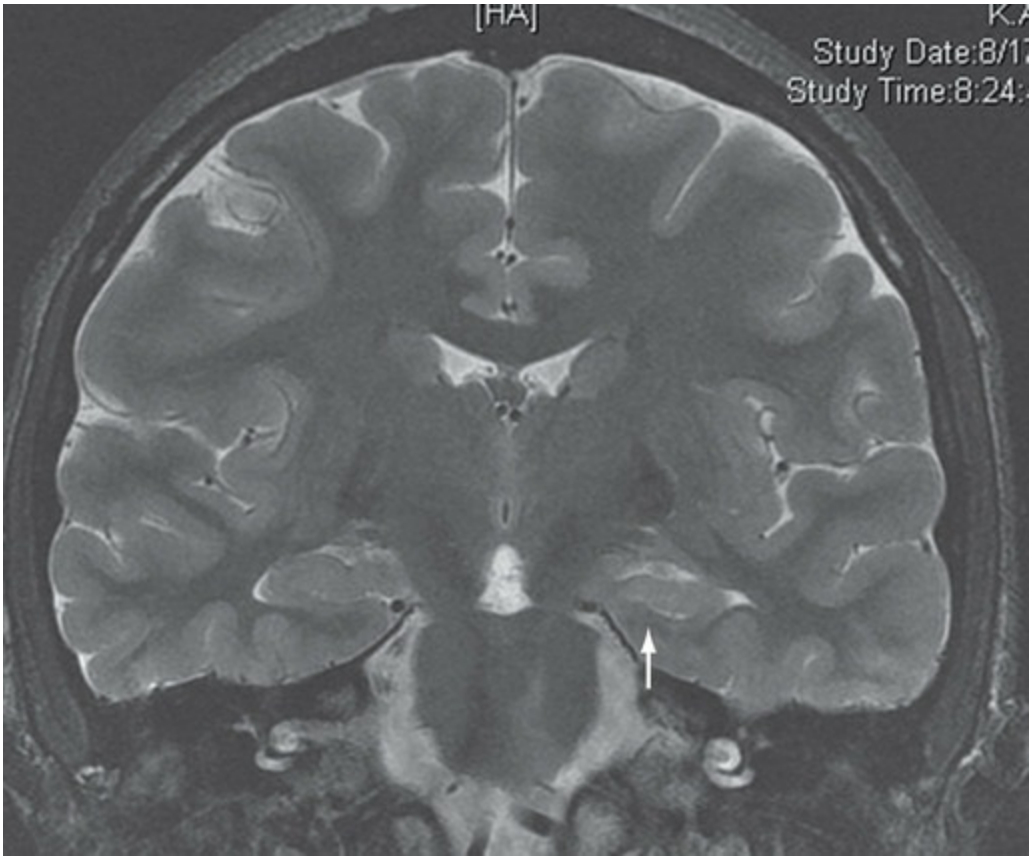


FIGURA 68-28 Estudo de RM coronal ponderada em T2 mostra gliose e atrofia da estrutura temporal mesial esquerda (*seta*). (Cortesia do Dr. James E. Baumgartner, University of Texas, Houston.)

A ressecção cortical focal é geralmente realizada no córtex frontal. Os resultados são mais variáveis do que aqueles obtidos com lobectomia temporal.

A secção transversal subpial múltipla é usada em áreas mais eloquentes do encéfalo e envolve a realização de incisões corticais perpendiculares à superfície do giro em questão. Este procedimento presumivelmente preserva as fibras descendentes e sua função, e interrompe a disseminação da atividade epileptogênica no interior da substância cortical propriamente dita.

A secção do corpo caloso é utilizada para prevenir a disseminação rápida da descarga epiléptica, em vez de eliminar o foco. É primariamente útil em epilepsias que se generalizam rapidamente, resultando em "crises atônicas com queda", como na síndrome de Lennox-Gastaut.

A hemisferectomia é geralmente reservada para crianças pequenas, com crises restritas a um hemisfério, mas com possibilidade de envolvimento do hemisfério saudável devido aos efeitos secundários de crises repetidas, como na síndrome de Rasmussen. Geralmente existe uma certa anormalidade na migração celular. No passado, era removido o córtex como um todo, deixando os núcleos da base intactos. Muito embora exista uma redução significativa na atividade convulsiva, o procedimento leva a uma alta taxa de complicações, com desvios encefálicos *ex vacuo*. Uma técnica mais recente atualmente envolve a preservação das porções do córtex e sua irrigação sanguínea, embora desconectando-as do resto do encéfalo por secções extensas da substância branca adjacente.[44]

Nevralgia do Trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo afeta cerca de 4 em cada 100.000 indivíduos, sendo caracterizada por episódios curtos de dor lancinante e intensa, em uma ou mais das três divisões do nervo trigêmeo, geralmente V2 e V3. Os pacientes frequentemente descrevem que essa nevralgia é precipitada pelo toque ou por temperaturas extremas. Em casos mais graves, um paciente pode recusar-se a comer ou a se barbear, para evitar desencadear as crises graves de dor. A sensibilidade geralmente permanece intacta, e uma hipoestesia significativa ou a paresia mastigatória leva à suspeita de uma lesão expansiva compressiva, como um tumor. Frequentemente, os pacientes são encaminhados com um diagnóstico já estabelecido. Um dado positivo é se o paciente respondeu, até certo ponto, ao tratamento com carbamazepina ou outra medicação apropriada. A ressonância magnética é usada para excluir tumores da fossa posterior e a esclerose múltipla, que pode apresentar sintomas relacionados. A maioria dos pacientes responde à administração oral de carbamazepina. Baclofeno e gabapentina também têm alguma utilidade clínica no tratamento médico. O mecanismo mais comum está presumivelmente relacionado com a compressão vascular do quinto nervo craniano, quando este penetra no tronco encefálico (Fig. 68-29). Com o envelhecimento, as artérias se alongam e podem então começar a formar alças que comprimem os nervos cranianos. Em sua entrada na ponte, o quinto nervo já perdeu sua arquitetura de suporte de nervo periférico, os elementos mesenquimais e de reticulina que fortalecem o nervo mais perifericamente. A pressão pulsátil e focal da artéria contra essa parte vulnerável do nervo resulta em transmissão efáptica entre fibras grossas mielinizadas, as fibras finas mielinizadas (A-delta) e as amielínicas.

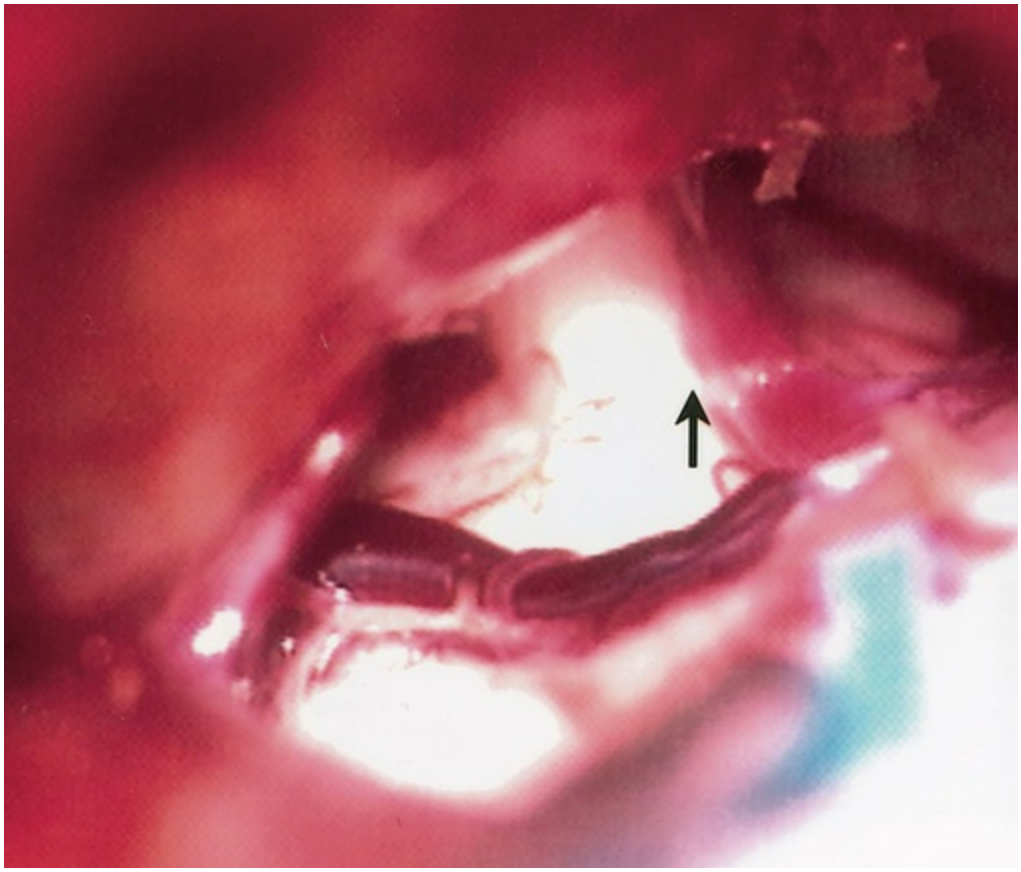


FIGURA 68-29 Fotografia intraoperatória de um paciente com neuralgia do trigêmeo típica. O nervo trigêmeo esquerdo é comprimido superiormente por um ramo da artéria cerebelar superior (*seta*).

A terapia cirúrgica é geralmente reservada para pacientes com falha do tratamento clínico. A descompressão microvascular envolve uma craniotomia suboccipital pequena, para a exploração microcirúrgica da zona de entrada da raiz dorsal do nervo trigêmeo do lado afetado. O vaso comprometido (geralmente a artéria cerebelar superior) é então isolado do nervo, sendo colocada uma barreira (Teflon ou

esponja de PVA) entre o vaso e o nervo, para impedir a compressão focal pulsátil continuada. Em situações especialmente favoráveis, a artéria causadora pode ser dissecada, para a eliminação da alça que estava sobre o nervo, sem a necessidade de colocação de um coxim. Um pequeno arco de material de enxerto usado para *patch* arterial pode também ser usado, para manter a alça arterial distante do nervo.

As técnicas de rizotomia trigeminal percutânea geralmente envolvem a lesão térmica do gânglio trigeminal por radiofrequência ou a injeção de glicerol (Fig. 68-30) no líquido cefalorraquidiano do cavo de Meckel (causando uma lesão osmótica preferencialmente das fibras nervosas finas que transmitem a dor) ou ainda o traumatismo mecânico do nervo ou gânglio por insuflação transitória de um balão do cateter Fogarty no 4. Cada método tem seus defensores próprios, juntamente com as suas vantagens e desvantagens específicas.

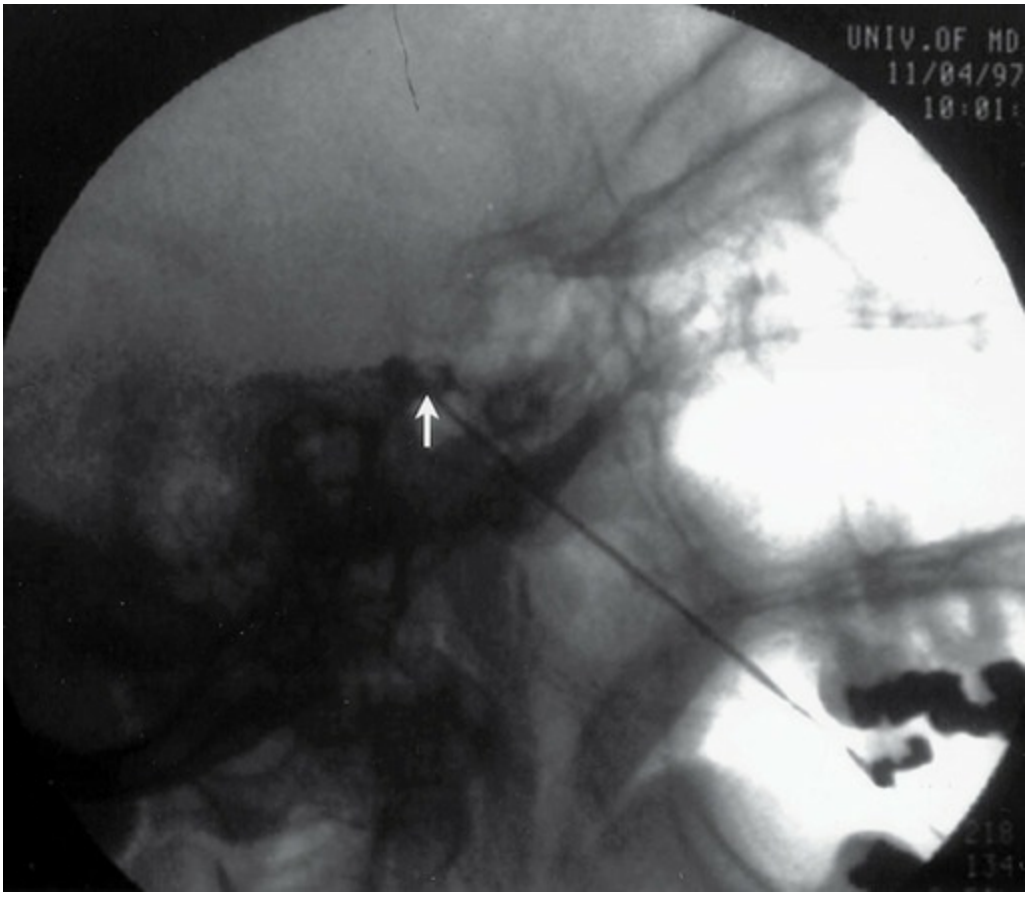


FIGURA 68-30 Radiografia lateral craniana em paciente submetido à rizotomia com glicerol para neuralgia do trigêmeo típica. Uma agulha espinal de calibre 20 é direcionada para o forame oval e o agente de contraste não iônico é injetado para delinear o gânglio trigeminal (*seta*).

A RCE foi descrita para o tratamento da neuralgia do trigêmeo.[35] Embora os resultados iniciais tenha sido encorajadores, sua eficácia de longo prazo ainda precisa ser determinada.

Hidrocefalia

A hidrocefalia denota acúmulo excessivo de LCR no compartimento intracraniano. O acúmulo de líquido pode ser nos compartimentos intracerebral (ventricular) ou extracerebral (espaços subaracnóideo e cisternas).

Normalmente, há um delicado equilíbrio entre a produção de LCR pelo plexo coroide e absorção em granulações aracnóideas ao longo dos seios superiores sagitais. Descobriu-se que a produção de LCR é de 33 mL/kg/h (20 mL/h). Quase todo o líquido produzido é absorvido dentro de 8 horas. Qualquer

desequilíbrio levará ao acúmulo excessivo de LCR, causando hidrocefalia. Assim, a hidrocefalia pode ser causada por produção excessiva, diminuição da absorção ou por obstrução em qualquer lugar nas vias. Geralmente, a obstrução nunca é completa e há alguma absorção do epêndima.

Tipos

Hidrocefalia Comunicante e Obstrutiva

Esta distinção foi feita há várias décadas para explicar se o LCR ventricular obstruído se comunicava com o LCR subaracnoide. Na hidrocefalia obstrutiva, a obstrução é na parte proximal do quarto ventrículo ou nos forames de saída (forame de Magendie, forame de Luschka). No entanto, se a obstrução for além dos forames de saída do quarto ventrículo (cisternas ou granulações aracnoides), ela é classificada como hidrocefalia comunicante. Exemplos comuns de hidrocefalia obstrutiva são a estenose do aqueduto e a hidrocefalia associada a tumores. Quando o termo foi inicialmente cunhado, levou em conta os achados de ventriculografia e pneumoencefalografia. No entanto, com a chegada do TC e da RM, estas investigações já não eram necessárias na maioria dos casos, e os termos *comunicante* e *obstrutiva* não são clinicamente importantes. Entretanto, como será discutido mais tarde, o advento da terceiraventriculostomia endoscópica gerou interesse renovado nesses termos.

Hidrocefalia Aguda e Crônica

A hidrocefalia que se desenvolve em dias ou semanas (p. ex., a hidrocefalia causada por tumor) apresenta-se com rápida progressão dos sintomas e é conhecida como *hidrocefalia aguda*. Ela requer atenção precoce e tratamento. Por outro lado, o acúmulo de LCR ao longo de meses (ou mesmo anos) se apresenta com sinais sutis de perda de memória, dificuldade ou incontinência urinária e é denominado *hidrocefalia crônica*. Um exemplo clássico é a HPN, que é geralmente vista em adultos mais velhos. Às vezes, a hidrocefalia crônica pode se apresentar agudamente, devido a alterações na fisiopatologia da absorção ou fluxo do LCR.

Hidrocefalia Congênita e Adquirida

A hidrocefalia presente ao nascimento é conhecida como *hidrocefalia congênita*. Por vezes, a hidrocefalia congênita é aparente algumas semanas ou meses após o nascimento; o processo pode ter começado mesmo quando a criança estava no útero. Embora a hidrocefalia congênita seja comumente obstrutiva por natureza, ela pode ser comunicante, como a toxoplasmose intrauterina ou a infecção por citomegalovírus. Na hidrocefalia adquirida, o processo patológico começa após o nascimento e inclui a hidrocefalia pós-traumática, hidrocefalia associada a tumores e HPN.

Hidrocefalia *Ex Vacuo* (Hidrocefalia Compensatória)

Aqui, os ventrículos aumentam de maneira compensatória por causa da redução global do tecido cerebral. Isto pode induzir um médico inexperiente a diagnosticar a hidrocefalia, enquanto o aumento dos ventrículos é realmente causado por retração do tecido cerebral. Isso é comumente visto em pacientes de idade avançada com atrofia cerebral, após lesão difusa na cabeça ou acidente vascular encefálico e com várias outras condições neurodegenerativas. A condição mais importante que geralmente é confundida com hidrocefalia *ex vacuo* é a HPN, que infelizmente também é observada em adultos mais velhos.

Porencefalia

A porencefalia, ou cisto porencefálico, comumente se refere a uma condição na qual uma região cerebral focal sofreu alguma perda de volume (p. ex., acidente vascular encefálico, alteração pós-cirúrgica no volume), levando à coleta do LCR na cavidade. O cisto porencefálico geralmente é diferenciado da hidrocefalia *ex vacuo* pela sua natureza localizada.

Hidrocefalia Interrompida

Isto representa uma condição na qual os ventrículos são grandes, com o paciente sem nenhum sintoma significativo que exija um procedimento cirúrgico. Entretanto, esse termo deve ser usado com cautela, porque se sabe que esses pacientes podem desenvolver sintomas durante um período prolongado ou podem manifestá-los agudamente após um evento precipitante, como traumatismo ou infecção, que altera

a dinâmica do LCR.

Características Clínicas

Na hidrocefalia, LCR retido dentro do compartimento cranial resulta em aumento da PIC e dilatação dos ventrículos, causando compressão do cérebro adjacente. Os sintomas diferem consideravelmente em diferentes faixas etárias. Em lactentes, um crânio fino e relativamente não rígido permite uma expansão global craniana, enquanto em crianças mais velhas e adultos, o crânio fundido rígido impede seu aumento. Considerando isto, na hidrocefalia infantil, a criança nasce com uma cabeça grande ou a cabeça cresce anormalmente durante os primeiros meses de vida. A fontanela anterior está geralmente cheia e pode ou não ser protuberante. Em casos extremos, uma PIC relativamente maior faz com que o sangue seja desviado do compartimento intracraniano para o compartimento extracraniano, resultando em veias proeminentes e dilatadas no couro cabeludo. Uma característica final é o sinal clássico do pôr do sol (olhos em sol poente), manifestado com desvio para baixo dos globos oculares, como um pôr do sol. Isso é causado pela compressão do teto mesencefálico pela parte posterior do terceiro ventrículo dilatado. Nos estágios finais, a criança está irritável, agitada e pode não aceitar a alimentação. Isso pode estar associado a vômitos. Geralmente, não há febre ou diarreia associadas. Letargia, sonolência e, em casos extremos, estado comatoso se seguirão caso a criança permaneça não tratada.

Em crianças mais velhas e adultos, a fusão dos ossos do crânio não permite o aumento dessa estrutura. Os ventrículos crescentes resultam em PIC elevada e compressão do cérebro adjacente. Existem dois modos comuns de apresentação: hidrocefalia rapidamente progressiva e hidrocefalia crônica. Na hidrocefalia rapidamente progressiva, crescente acúmulo de LCR aumenta a PIC, causando o surgimento de dor de cabeça e vômitos (vulgarmente conhecido como características da PIC elevada). Se não forem tratados, esses sintomas pioram e geralmente ocorre embaçamento da visão. Em pacientes com aumento da pressão prolongada, o edema de papila pode resultar em atrofia óptica secundária. Se permanecer sem tratamento, será seguido de sonolência e progressão para o coma. Déficits neurológicos focais não são percebidos, embora dificuldade para andar ou sensação de fraqueza nos joelhos possam ocorrer.

Na hidrocefalia crônica, o LCR acumula-se mais lentamente, comprimindo gradualmente o cérebro. Esse tipo de apresentação é predominantemente visto em adultos mais velhos, embora possa ocorrer em uma idade mais jovem. O paciente se torna progressivamente entediado, apático e para de se envolver com seus arredores. A perda de memória para eventos recentes é comumente vista, mas geralmente a memória remota é bem preservada. Passos hesitantes e curtos com uma postura ampla e instabilidade são evidentes. A incontinência urinária inicialmente acompanha a forma da urgência da micção. Embora seja incerta a razão pela qual a maioria desses pacientes não têm dor de cabeça significativa, presume-se que a lenta dilatação dos ventrículos comprima o cérebro adjacente para acomodar LCR sem causar aumento da PIC.

Convulsões são incomuns, por causa da hidrocefalia em si, mas podem ser causadas por um processo que inicia a hidrocefalia. É válido observar um fenômeno visto nos estágios finais da hidrocefalia não tratada, conhecida como *crises cerebelares* ou *ataques hidrocefálicos*. Precedida por cefaleia de intensidade progressiva, o paciente tem lapsos de inconsciência súbita e transitória associada a uma resposta descerebrada ou descorticada, desvio dos olhos para baixo e angústia respiratória. A recuperação geralmente é espontânea. Esses episódios recorrem até a derivação do LCR ser instituída. Isso é causado por herniação transtentorial aguda, resultando em compressão do tronco encefálico. A condição está associada a morbidade significativa e pode ser fatal, a menos que a drenagem imediata do LCR seja instituída. Esta é uma verdadeira emergência médica, e em nenhuma circunstância o tratamento deve demorar. Os sobreviventes geralmente desenvolvem hemianopsia permanente causada por infartos occipitais de compressão das artérias cerebrais posteriores contra a borda tentorial durante a herniação.

Diagnóstico

A modalidade diagnóstica comum para a hidrocefalia é a TC, muitas vezes acompanhada por RM. Avaliação por ultrassonografia craniana tem sido usada predominantemente em recém-nascidos e lactentes com fontanela aberta. A TC mostra os ventrículos dilatados e muitas vezes indica a patologia e o local da obstrução. O sistema ventricular se dilata proximalmente à obstrução, enquanto as vias do LCR distais à obstrução não são bem visualizadas. Pode-se inferir o nível de obstrução pela TC porque todos os ventrículos são geralmente bem visualizados. A maior parte da patologia tumoral também pode ser bem visualizada pela TC. No entanto, não é possível delinear o local exato ou a natureza da obstrução. Provavelmente, o melhor uso da TC para tratar a hidrocefalia é na avaliação de pacientes com mau

funcionamento da derivação. Uma derivação obstruída frequentemente, embora nem sempre, leva à dilatação dos ventrículos, que podem ser facilmente identificados pela TC. Além disso, o cateter de derivação rádio-opaco é bem visualizado pela TC.

A RM tem sido a imagem de escolha para a hidrocefalia recém-diagnosticada. A capacidade da RM para obter imagens em três planos diferentes – coronal, sagital e axial — tem sido de valor considerável para diagnosticar a causa exata do local da obstrução e a hidrocefalia. Com a RM adequadamente realizada, o local da obstrução pode ser bem visualizado na maioria dos pacientes com hidrocefalia obstrutiva (Fig. 68-31). Isso é de considerável importância, porque os pequenos tumores ou cistos que causam hidrocefalia podem ser visualizados e, quando removidos, podem aliviar a hidrocefalia. Além disso, conforme discutido adiante, a RM é considerada essencial antes de se considerar a terceiraventriculostomia endoscópica ou aquedutoplastia; estas são alternativas interessantes para tratar a hidrocefalia e avaliar a eficácia da terceiraventriculostomia endoscópica durante o acompanhamento.

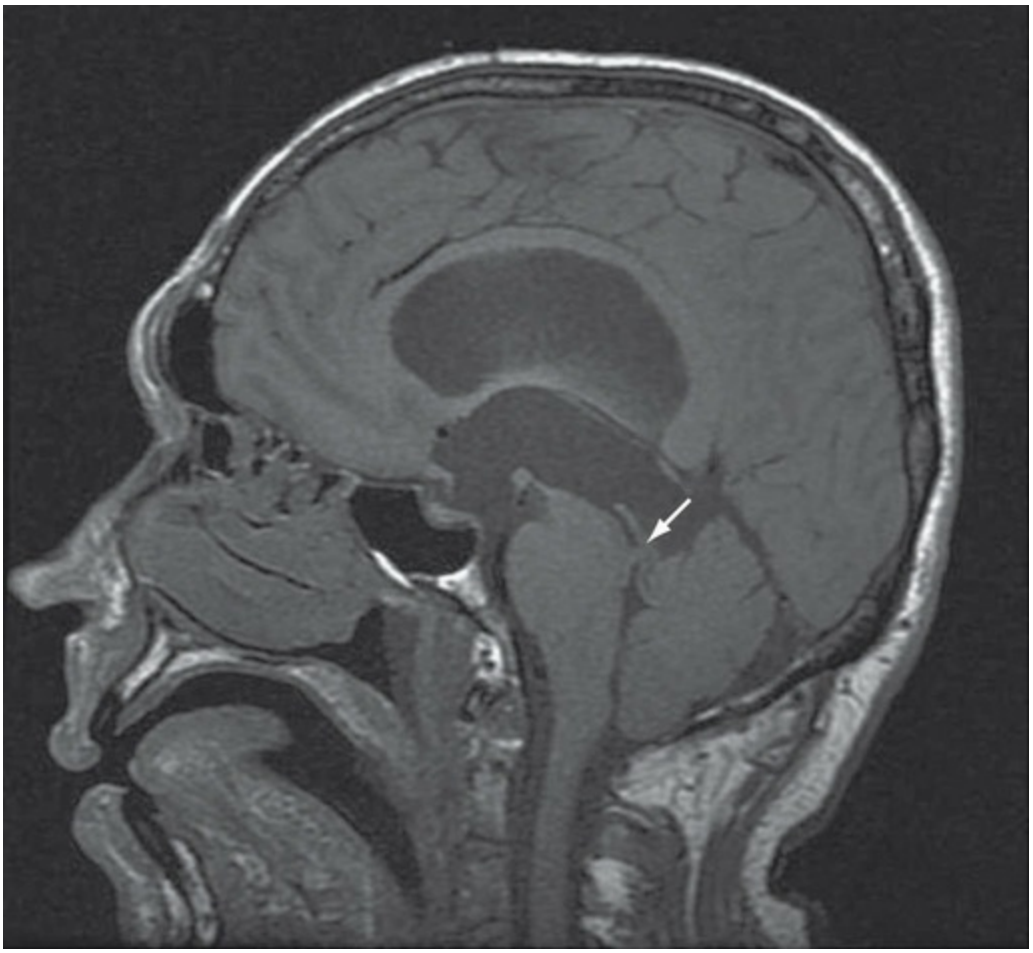


FIGURA 68-31 Exame de RM sagital ponderada em T1 de paciente com hidrocefalia obstrutiva macroscópica causada por estenose do aqueduto (*seta*).

Tratamento

O objetivo final no tratamento da hidrocefalia é reverter a lesão neurológica causada por aumento da PIC. A reconstituição do manto cerebral para permitir o desenvolvimento intelectual normal e a evitação da dependência da derivação devem ser consideradas metas de tratamento adicional. Considera-se que uma espessura do manto cerebral de 2,8 cm ou mais está associada a um bom resultado. Entretanto, a reconstituição do manto cortical não é satisfatória se o tratamento for retardado por mais de 5 meses.

A cirurgia para a hidrocefalia envolve a derivação do LCR acumulado por um dos seguintes procedimentos: (1) reabrir a obstrução, para permitir que o LCR flua em sua via normal; (2) criar um

desvio anterior à obstrução, para permitir que o LCR drene para as vias intracraniais distais ao bloqueio; ou (3) desviar o LCR para outra cavidade, para que seja absorvido pela corrente sanguínea. Exemplos de reabertura da via obstruída incluem aquedutoplastia endoscópica e excisão do tumor causando hidrocefalia; a terceiraventriculostomia endoscópica cai na segunda categoria. Derivações ventriculoperitoneais, que têm sido a base do tratamento de hidrocefalia, pertencem ao terceiro grupo.

Embora as derivações tenham sido o tratamento principal por várias décadas, os procedimentos endoscópicos tornaram-se mais populares. Estes incluem a terceiraventriculostomia endoscópica, aquedutoplastia endoscópica e colocação de *stent* no aqueduto por via endoscópica. Esses procedimentos alternativos parecem animadores, mas são necessários critérios rigorosos de seleção.

Muitas vezes é difícil para um neurocirurgião pediátrico decidir se o paciente com ventriculomegalia necessita de uma derivação de LCR. Os estudos de imagem e procedimentos invasivos, como o monitoramento da PIC, não foram capazes de prever confiavelmente quais pacientes são propensos a desenvolver deterioração intelectual como resultado de hidrocefalia. Crianças menores de 5 anos com hidrocefalia moderada ou grave sem quaisquer sintomas muitas vezes são consideradas para uma derivação de LCR, porque muitas vezes é difícil avaliar o desenvolvimento intelectual neste grupo etário. É também considerado que a mera realização dos marcos de desenvolvimento não é indicativa do desenvolvimento adequado da função intelectual. A inserção de derivação protege essas crianças contra os efeitos da ventriculomegalia persistente e garante um ambiente ideal para o futuro desenvolvimento intelectual. Entretanto, crianças com mais de 5 anos e adultos com ventriculomegalia assintomática muitas vezes são acompanhados de perto, com avaliação frequente do desenvolvimento intelectual, antes de ser considerada uma inserção de derivação.

O tratamento médico não se mostrou útil para a hidrocefalia. Ela é frequentemente utilizada como uma medida temporária e em conjunto com o tratamento cirúrgico. Acetazolamida tem sido comumente utilizada porque foi descoberto que ela reduz a produção de LCR. Entretanto, os benefícios são mínimos e altas doses do medicamento, que causam acidose metabólica, são necessárias para obter o efeito.

Derivações do Líquido Cefalorraquidiano

Embora inicialmente o conceito de derivação tenha parecido ser simples, ele se mostrou mais complexo ao longo dos anos. Sendo dispositivos puramente mecânicos, as derivações não foram capazes de gerenciar a complexidade da dinâmica do LCR associada à hidrocefalia efetivamente. Basicamente, a derivação consiste em cateteres com válvulas que drenam o LCR de um compartimento para outro. A derivação contém três partes: o cateter ventricular, ou proximal, o complexo valvular e o cateter distal. A extremidade distal é geralmente denominada de acordo com o órgão no qual ela é inserida; por exemplo, em derivações ventriculoperitoneais, ela é conhecida como *cateter peritoneal,* e na derivação ventriculoatrial, é conhecida como *cateter atrial*. Frequentemente, dispositivos antissifão, que impedem o efeito de sifão do LCR, o qual pode resultar em superdrenagem quando a pessoa fica em uma posição ereta, são incluídos no complexo valvular.

O mau funcionamento da derivação, infecção, drenagem excessiva, lesão cerebral, convulsões e complicações distais são as principais complicações associadas às derivações; o mau funcionamento do dispositivo é a principal complicação de procedimentos de derivação. O mau funcionamento é tão comum que às vezes não é considerado como complicação, mas como parte da história natural da operação de derivação. Dos vários fatores predisponentes para o mau funcionamento da derivação, descobriu-se que a idade é um fator significativo. Em um estudo multicêntrico envolvendo 38 centros neurocirúrgicos e 773 pacientes, 29% das derivações falharam no primeiro ano, tornando necessária a reoperação. Aproximadamente metade das derivações (47%) em crianças com menos de 6 meses falhou, e em comparação, 14% das derivações falharam em crianças com mais de 6 meses. Verificou-se também que as derivações colocadas como um procedimento de emergência falharam mais frequentemente (34%) do que as derivações colocadas eletivamente (29%).[45] Componentes da derivação também podem se desconectar nas junções e migrar para uma das cavidades. Se a extremidade distal do tubo migrar para dentro da cavidade abdominal, o tubo, normalmente, é deixado. Em geral, ele flutua livremente na cavidade abdominal e não causa obstrução intestinal. Alguns neurocirurgiões, entretanto, preferem remover o cateter abdominal com um dispositivo laparoscópico. Assim como o tecido subcutâneo, o cateter deve ser retirado se a derivação estiver infectada ou existir uma outra infecção abdominal.

A incidência de infecção da derivação, a segunda complicação significativa, varia de 4% a 7%. Organismos comuns incluem *Staphylococcus epidermidis* (50% a 60%), *Staphylococcus aureus* (20% a 30%), bacilos gram-negativos e *Propionibacterium* spp. A maioria das infecções de derivação ocorre dentro de 3 meses de inserção, e uma pequena porcentagem ocorre mais tardiamente, posterior aos 6

meses. A maioria das derivações é inoculada no momento da inserção, embora, raramente, possa ser uma disseminação hematogênica. A *S. epidermidis* forma um biofilme e adere ao tubo de derivação, que protege a bactéria contra antibióticos orais ou IV. A colonização permite que as bactérias permaneçam quiescentes por semanas ou, às vezes, por alguns meses antes de a infecção se manifestar. O quadro clínico depende da gravidade da infecção, do tempo de diagnóstico e do local de infecção. As infecções de derivação podem ser infecções do tubo de derivação no seu trato subcutâneo ou ferida (— a infecção da ferida ou espaços de LCR (meningite), nos ventrículos (ventriculite) ou no espaço abdominal (peritonite). As infecções iniciais subcutâneas se manifestam com febre baixa, vermelhidão ao longo do tubo de derivação e secreção purulenta da incisão. Podem ocorrer ruptura ferida e exposição do tubo de derivação. Posteriormente, quando a infecção acomete o LCR e os ventrículos, ela pode se associar a diminuição do sensório, convulsões e déficits neurológicos. Se a infecção envolver a cavidade abdominal, pode apresentar-se com características de peritonite. Um alto grau de suspeita de infecção no período pós-operatório é a chave para o diagnóstico precoce. A possibilidade de uma infecção da derivação deve ser considerada em qualquer paciente com uma derivação; no entanto, a derivação apenas ocasionalmente está relacionada com a febre. O diagnóstico é confirmado por punção da derivação e cultura de LCR. A remoção completa dos cateteres de derivação é recomendada, com reinserção de uma derivação nova, assim que a infecção desaparecer. A incidência de infecção da derivação é reduzida pelo uso de cateteres impregnados com rifampicina e clindamicina, que são eficazes contra bactérias gram-positivas.

É imperativo que o cirurgião geral esteja familiarizado com as complicações distais de derivação ventriculoperitoneais, porque elas podem ser encontradas com relativa frequência na prática de cirurgia geral. As duas complicações distais comuns são a ascite e o cisto pseudoperitoneal. A redução na absorção do LCR, causando acúmulo de líquido generalizado na cavidade peritoneal, resulta em ascite. As causas comuns incluem uma superfície de absorção reduzida (crianças prematuras), alto conteúdo de proteína do LCR, cicatrizes peritoneais de infecções prévias ou elevação da pressão venosa. Embora normalmente seja estéril, a ascite pode estar infectada em até 15% dos casos. Não é incomum que a ascite se apresente como mau funcionamento da derivação causado por redução da drenagem de LCR e contrapressão do compartimento intracraniano. Na ascite infectada, haverá sinais associados de infecção local e sistêmica. A derivação geralmente é removida e colocada em outra cavidade, como o átrio. Na ascite infectada, a derivação é exteriorizada e recolocada em um local alternativo (p. ex., o átrio, a pleura), após a infecção ser eliminada. Em bebês prematuros, com uma superfície absortiva reduzida, não é incomum que o peritônio passe a funcionar satisfatoriamente após alguns anos.

No cisto pseudoperitoneal, há uma bolsa loculada de LCR na cavidade peritoneal emparedada pelo intestino e pelo tecido omental. Isso resulta em uma coleção líquida cística, que geralmente se apresenta como uma massa no abdome. Geralmente, ela está associada a uma infecção de baixo grau do tubo de derivação ou abdome, a uma infecção prévia ou a uma cirurgia da cavidade abdominal que resultou em cicatrização e absorção reduzida. Isso é geralmente fácil de diagnosticar porque o cateter de derivação pode ser encontrado em uma cavidade cheia de líquido no abdome. O cisto pseudoperitoneal frequentemente se apresenta com mau funcionamento da derivação, com distensão abdominal. A cirurgia envolve exteriorização do cateter de derivação, tratamento da infecção, se houver, e, então, reinserção da derivação em outro compartimento (*i.e.*, sua conversão em uma derivação ventriculoatrial) ou em outro local na cavidade abdominal. Surpreendentemente, a segunda abordagem funciona para a maioria dos pacientes.

A distinção entre ascite e cisto pseudoperitoneal é importante porque um cisto pseudoperitoneal está associado a uma maior taxa de infecção do que a ascite. Além disso, na ascite, a derivação precisa ser removida da cavidade peritoneal, pois toda a cavidade peritoneal não pode absorver o fluido, enquanto na cavidade pseudoperitoneal, normalmente é suficiente remover a derivação e recolocá-la em outra região da cavidade peritoneal.

Alternativas à Derivação

Como observado, os avanços na neurocirurgia endoscópica criaram várias opções alternativas à colocação de derivações. A terceiraventriculostomia endoscópica, a aquedutoplastia endoscópica, o *stent* de aqueduto por via endoscópica e a septostomia endoscópica estão disponíveis como alternativas aos procedimentos de derivação. Entretanto, esses procedimentos atualmente são eficazes apenas para certos tipos de hidrocefalia obstrutiva, e nem todos os procedimentos são eficazes para todos os tipos de hidrocefalia obstrutiva. Na aquedutoplastia, o aqueduto obstruído é recanalizado com o auxílio de um cateter de Fogarty de 3 Fr sob visão endoscópica direta; na colocação de *stent* de aqueduto, um *stent* é colocado no aqueduto para prevenir um novo fechamento. O *stent* geralmente é ligado a um reservatório subcutâneo

para prevenir sua migração. Esses procedimentos somente são indicados para hidrocefalia obstrutiva com estenose de aqueduto de segmento curto, para que uma reabertura adequada possa ser feita sem o risco de lesão do mesencéfalo adjacente. A terceiraventriculostomia endoscópica envolve a criação de uma fenestração no fundo do terceiro ventrículo para desviar o LCR obstruído para as cisternas basais (Fig. 68-32).[46,47] A terceiraventriculostomia endoscópica é eficaz para a hidrocefalia obstrutiva associada à obstrução no aqueduto ou além do mesmo (p. ex., estenose do aqueduto, tumores do quarto ventrículo, obstrução da saída do quarto ventrículo). Entretanto, a eficácia desses procedimentos alternativos varia com a idade, com o procedimento sendo menos eficaz (taxa de sucesso de 20% a 40%) em recém-nascidos, e 80% eficaz em crianças mais velhas e adultos. Embora a causa disso seja incerta, a falha de absorção do LCR pelo processo de absorção normal (granulações aracnoides) foi a explicação mais comum.

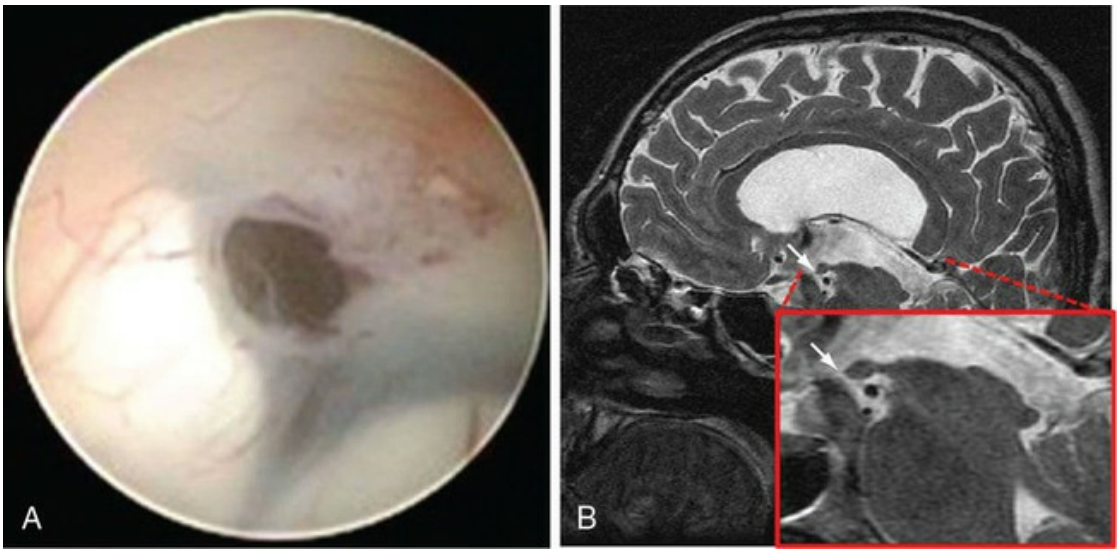


FIGURA 68-32 **A**, Visualização endoscópica do assoalho do terceiro ventrículo após a terceiraventriculostomia. **B**, Exame de RM de acompanhamento 4 anos mais tarde, demonstrando bom fluxo no local da fenestração (*seta*).

Tipos Especiais de Hidrocefalia

Dois tipos comuns, mas distintos, de hidrocefalia observados em duas diferentes faixas etárias requerem menção adicional. São a hidrocefalia externa benigna, observada em lactentes, e a HPN, verificada em adultos mais velhos.

Hidrocefalia Externa Benigna

É vista exclusivamente em crianças e é frequentemente confundida com hematoma subdural ou higroma em lactentes. Uma relativa imaturidade das granulações aracnóideas, que não conseguem absorver a quantidade necessária de LCR na corrente sanguínea, foi postulada como a causa. Com a obstrução ao nível das granulações aracnóideas, desenvolve-se um tipo comunicante de hidrocefalia. A criança geralmente apresenta uma macrocefalia, com leve atraso. TC ou RM geralmente revelam evidências de um sistema ventricular proeminente, com espaços subaracnóideos ressaltados. Geralmente uma condição autolimitante é corrigida aos 2 anos de idade e, raramente, pode necessitar de uma derivação subduroperitoneal.

Hidrocefalia de Pressão Normal

Esta é outra forma de hidrocefalia comunicante, vista em pacientes idosos com acúmulo excessivo de LCR no compartimento intracraniano, levando à dilatação dos ventrículos e espaços subaracnóideos. O

quadro clínico é tipicamente de um paciente idoso que se apresenta com a tríade de ataxia de marcha, demência e incontinência urinária. Infelizmente, a maioria dos pacientes com HPN é subdiagnosticada ou erroneamente diagnosticada na prática clínica. A causa exata é desconhecida, mas a redução na absorção do LCR pelas granulações aracnoides foi postulada. Nesses pacientes, o parênquima cerebral é menos rígido (mais complacente) para permitir que seja comprimido pela ventriculomegalia em desenvolvimento e, portanto, não resulta em aumento da PIC. Entretanto, isso nem sempre é verdadeiro, porque aumentos intermitentes da PIC foram detectados por vários pesquisadores.

A hidrocefalia em desenvolvimento após vários insultos primários (p. ex., trauma, infecção, procedimento neurocirúrgico anterior) pode se apresentar como HPN. O diagnóstico geralmente é uma combinação de características clínicas associadas a ventrículos proeminentes observados por TC e RM, com nenhuma outra anormalidade. Um teste terapêutico de drenagem de LCR tem sido usado para pacientes com suspeita de HPN para predizer a resposta ao tratamento. A derivação liquórica, geralmente por uma derivação ventriculoperitoneal, ou do espaço lombar, por uma derivação lomboperitoneal, tem sido o pilar do tratamento. Descobriu-se que válvulas de derivação programável de pressão variável são extremamente úteis para regular o fluxo, evitando complicações da drenagem enquanto otimizam o resultado geral. Diagnóstico e tratamento precoce estão associados a maiores taxas de sucesso, justificando o reconhecimento precoce dessa forma tratável de demência.

Outras Considerações

Derivações e Cirurgias Intra-abdominais

Frequentemente, os pacientes com derivações ventriculoperitoneais necessitam de outros procedimentos cirúrgicos. É comum perguntar ao neurocirurgião sobre a segurança do procedimento, antes de ele ser contemplado. As circunstâncias podem ser divididas em duas categorias: (1) cirurgia em que o cateter de derivação não é exposto, e (2) cirurgia em que o cateter de derivação vai ou pode ser exposto.

Cirurgia em que o Cateter de Derivação não É Exposto

Estes procedimentos não devem causar qualquer obstrução mecânica para a derivação. Entretanto, o risco de infecção da derivação é uma preocupação potencial e é maior se a cirurgia for realizada através de um campo contaminado com predisposição à disseminação bacteriana (p. ex., biópsia do trato gastrointestinal inferior ou colorretal).

Cirurgia em que o Cateter de Derivação É ou Pode Ser Exposto

Este grupo apresenta algumas das preocupações sobre o funcionamento da derivação no período pós-operatório, pois o cateter de derivação pode ser exposto durante o procedimento. A exposição do cateter de derivação também aumenta a probabilidade de infecção da derivação, causada por contaminação direta ou disseminação durante a cirurgia. Esses procedimentos incluem cirurgias abdominais com uma derivação ventriculoperitoneal de permanência prolongada e cirurgias torácicas com uma derivação ventriculopleural. Discussão pré-operatória com um neurocirurgião e sua presença na sala de operação são consideradas ideais em tais circunstâncias.

Derivações e Apendicite

A apendicite é uma condição comum na população geral e não é incomum encontrar pacientes com derivações na sala de emergência, sendo diagnosticados com apendicite. Erros de diagnóstico são comuns e podem atrasar o início do tratamento adequado. A apendicite sem complicações frequentemente pode ser efetivamente tratada por protocolos de tratamento convencional. Se o cateter de derivação é observado durante a apendicectomia, isto muitas vezes pode ser tratado pela recolocação do cateter longe do local cirúrgico. Esses pacientes precisam ser acompanhados intimamente para avaliar qualquer infecção abdominal crônica, que pode se apresentar várias semanas após a cirurgia inicial. Pacientes com apêndice rompido geralmente necessitam que a derivação seja exteriorizada e que a antibioticoterapia de amplo espectro seja iniciada; quando a infecção peritoneal desaparecer, outro local na cavidade peritoneal pode ser escolhido para a inserção da derivação. Alternativamente, pode ser considerada uma derivação ventriculoatrial ou ventriculopleural.

Hérnia, Hidrocele e Derivações

Não é incomum ver um bebê com uma derivação desenvolvendo uma hidrocele ou hérnia poucos meses após a inserção da derivação. Um estudo relatou que 15% das crianças com derivações desenvolveram hérnias inguinais, e hidroceles foram observadas em 6% dos meninos.[48] A persistência do canal peritônio-vaginal faz com que o LCR passe da cavidade peritoneal para o escroto, causando assim a hidrocele. Se a comunicação for grande, alças intestinais podem migrar para dentro do saco escrotal, resultando na hérnia inguinal. Geralmente, a coleção é frouxa e maleável. Raramente, a extremidade distal do cateter de derivação pode migrar para dentro do saco. Na maioria dos casos, estes espontaneamente reduzem de tamanho e não necessitam de qualquer intervenção cirúrgica. No entanto, coleções tensas ou em crescimento precisam de um reposicionamento do cateter com a correção do defeito.

Neurocirurgia Pediátrica

Condições neurocirúrgicas em lactentes e crianças são significativamente diferentes daquelas nos adultos. Malformações congênitas, hidrocefalia, neoplasias e traumatismo pediátrico são os principais distúrbios neurocirúrgicos comumente encontrados por um neurocirurgião pediátrico. Hidrocefalia, tumores cerebrais e traumatismos pediátricos foram discutidos anteriormente. Aqui, discutiremos as seguintes malformações congênitas: disrafismo espinal e cranial, malformação de Chiari e craniossinostose.

Disrafismo Espinal

Das três camadas embrionárias (ectoderma, mesoderma e endoderma), as estruturas neurais se desenvolvem a partir do ectoderma. O tubo neural forma-se a partir do placódio neural em aproximadamente 21 dias de gestação. A incapacidade de formar o tubo neural resulta em defeitos do tubo neural, como o disrafismo espinal. É importante perceber que defeitos do tubo neural já se formaram no momento em que a gravidez é diagnosticada; assim, a prevenção desses defeitos pela administração de ácido fólico tem início antes de 21 dias de gestação.

O estado de disrafismo espinal pode ser classificado como espinha bífida aberta (defeitos abertos, geralmente aparentes) e espinha bífida oculta (defeitos fechados, comumente não observados por um observador inexperiente; Fig. 68-33). As formas mais comuns de espinha bífida aberta são mielomeningocele e meningocele. As formas comuns de espinha bífida oculta incluem a espinha bífida oculta simples, fístula dérmica espinal, lipomielomeningocele, diastematomielia e medula aucorada. Algumas delas podem coexistir com outras.

FIGURA 68-33 Criança com hemangioma cutâneo lombar. Isso muitas vezes acompanha uma espinha bífida (espinha bífida oculta) subjacente durante a avaliação clínica.

Espinha Bífida Aberta

Mielomeningocele

Mielomeningocele, o tipo mais comum de espinha bífida aberta, tem uma incidência média de 1/1.000 nascidos vivos. Neste distúrbio, há protrusão de uma quantidade variável de tecido neural espinal fora dos limites do canal espinal. Ela foi associada à deficiência de folato na mãe; a ingestão de folato durante a gravidez reduziu consideravelmente a incidência. Há uma deficiência de pele, músculo e elementos ósseos, com o placódio neural aberto exposto em qualquer lugar do nível torácico ao sacral (Fig. 68-34). Graus variados de déficits motores e sensitivos com disfunção autonômica (vesical e intestinal) acompanham este defeito. É importante notar que o grau do déficit está diretamente relacionado com o nível do defeito, que muitas vezes determina a capacidade de a criança andar no futuro. Portanto, defeitos torácicos têm a maior incidência de fraqueza, e defeitos sacrais geralmente têm envolvimento apenas da bexiga urinária. A hidrocefalia também está presente em 80% dos pacientes e, às vezes, manifesta-se após o fechamento cirúrgico do defeito. A incidência de hidrocefalia está também diretamente relacionada com o nível do defeito. Assim, defeitos torácicos têm maior incidência, e defeitos sacrais baixos têm incidência menor. Outra associação significativa é a malformação de Chiari II, que ocorre em 90% a 95% dos casos. Anomalias cerebrais associadas incluem as anomalias do corpo caloso, das placas tectais fundidas e da fusão talâmica.

FIGURA 68-34 Mielomeningocele em um recém-nascido. Observe a deformidade dos membros inferiores.

O fechamento cirúrgico da mielomeningocele é realizado dentro de 24 a 48 horas após o nascimento, para evitar infecção do SNC (p. ex., meningite, ventriculite). Antes do fechamento, a criança é geralmente posicionada em decúbito ventral, com o defeito coberto por curativos estéreis úmidos, e recebe antibióticos profiláticos. Todos os tecidos neurais expostos são considerados como viáveis, a menos que seja comprovado o contrário. Durante o fechamento, toma-se cuidado de separar o tecido neural (placódio) do elemento cutâneo, para evitar uma dermoide de inclusão. A dura-máter é fechada de maneira impermeável e é suplementada por fechamento miofascial. Enxertos de pele muitas vezes são necessários para defeitos grandes. A criança geralmente é também posicionada em decúbito no período pós-operatório. Derivações ventriculares, se indicadas, são colocadas simultânea ou posteriormente ao fechamento da mielomeningocele. Das crianças com mielomeningocele, 60% a 70% precisarão de uma inserção de derivação, enquanto apenas 15% a 30% das crianças precisarão de uma descompressão de Chiari.

Avaliação de alfafetoporteína no fluido amniótico e no soro e ultrassonografia pré-natal são significativamente úteis no disgnóstico de defeitos de tubos neurais no período pré-natal. Aconselhamento pré-natal deve incluir uma discussão sobre a mortalidade global a longo prazo (24% em um período de 25 anos), o desenvolvimento cognitivo[49] (75% têm QI superior a 80, se adequadamente tratados para hidrocefalia), assistência ambulatorial futura, dependendo do nível do defeito, e a presença de incontinência. Uma incidência de 20% a 65% de alergia ao látex nessa população levou a precauções universais de alergia ao látex para esse grupo de crianças.

Meningocele

Aqui, há uma protrusão da dura-máter e aracnoide fora dos limites do canal espinal, com tecido neural permanecendo dentro dos limites do canal espinal. Como não há elementos neurais presentes, não há déficits neurais associados, e o reparo é mais simples. Meningoceles ocorrem com menos frequência do que mielomeningoceles e podem ocorrer em qualquer local na coluna, embora sejam mais comuns na região lombar.

Espinha Bífida Oculta

Espinha Bífida Oculta Simples

Um defeito ósseo lombar posterior geralmente está presente em 5% a 10% da população normal, sem sintomas ou déficits. Entretanto, a associação de outros sinais, como um tufo de cabelo, hemangioma cutâneo ou trato sinusal, deve ser motivo de suspeita e necessita de maiores investigações.

Fístula Dérmica

A ocorrência de um trato de fístula dérmica do espaço subaracnóideo cutâneo ao espinal é frequentemente associada a uma depressão cutânea ou fístula. Estas são mais comuns na região lombossacral, mas podem ser vistas nas regiões cervicais e torácicas. Embora inicialmente assintomáticas, podem causar infecção ascendente ou ser sintomáticas, com ancoramento da medula. Podem ser associadas a tumores intraespinais de inclusão, tais como dermoides. A RM é útil para avaliar a evolução do trato e seu término. O trato geralmente é excisado cirurgicamente, com cuidado para desancoramento da medula.

Diastematomielia

Na diastematomielia, a medula espinal é dividida em duas hemimedulas, frequentemente por uma faixa óssea ou fibrosa que ancora a medula, impedindo seu livre movimento e ascensão. Muitas vezes está associada a uma placa pilosa nas costas no nível do defeito. Precisam ser corrigidas cirurgicamente.

Lipomielomeningocele

Na lipomielomeningocele, há uma quantidade variável de tecido adiposo na medula espinal e no canal espinal, travando a medula. Muitas vezes associadas a um grande defeito dural, são anomalias congênitas complexas. Déficits neurológicos associados, embora incomuns no nascimento, em geral se desenvolvem posteriormente, por causa do ancoramento. Quase todas as lipomielomeningoceles têm uma cobertura de pele bem desenvolvida, o que permite que estas crianças sejam operadas eletivamente em uma data posterior. A incidência relativamente alta de déficits neurológicos pós-cirúrgicos (16% a 47%) em pacientes neurologicamente intactos provocou controvérsia quanto ao momento adequado para a cirurgia; alguns defendem a operação precoce, e outros consideram a cirurgia apenas quando a criança desenvolveu déficits.

Disrafismo Cranial

Inclui a encefalocele, meningocele e fístula dérmica cranial. Encefalocele pode ocorrer no compartimento craniano ou na base craniana. A encefalocele occipital é a mais comum, seguida pela encefalocele anterior e a encefalocele basal. Encefaloceles podem estar associadas a outras anomalias do desenvolvimento, como fissuras orofaciais, micro-oftalmia, displasia da retina e polidactilia. A encefalocele craniana apresenta um inchaço observável ao nascimento e tem tecido cerebral e vasos sanguíneos contidos no saco. Embora se pense que o tecido cerebral seja displásico, encefaloceles grandes geralmente contêm cérebros funcionais. A excisão e reparo do defeito nos primeiros dias de vida são o tratamento cirúrgico. A expansão craniana pode ser necessária para pacientes com tecido cerebral funcional no saco. O resultado geralmente é diretamente proporcional à quantidade de tecido neural no saco, com resultados piores vistos em encefaloceles com uma grande quantidade de tecido cerebral. A encefalocele basal apresenta um vazamento do LCR no nariz ou ouvido, ou como um pólipo.

Malformação de Chiari

A implantação anormal das amígdalas cerebelares abaixo do nível do forame magno é conhecida como *malformação de Chiari*. A descida de uma amígdala de mais de 5 mm ou uma descida de 3 mm com siringo-hidromielia associada sugere a malformação de Chiari. Frequentemente, as amígdalas têm o formato de cavilha e associam-se à aglomeração do espaço subaracnoide craniocervical. Geralmente, são classificadas como malformações de Chiari I, II e III. Elas são agrupadas juntas, mas há uma diferença significativa na causa entre esses três tipos. Uma descida isolada das amígdalas para baixo da borda do forame magno sem qualquer espinha bífida é conhecida como *malformação de Chiari I*. Chiari II é invariavelmente associada à espinha bífida aberta e tem várias outras características diagnósticas, como a descida do tronco encefálico e do quarto ventrículo na parte superior do canal espinal. Na incomum malformação de Chiari tipo III, há uma encefalocele cervical alta associada, contendo herniação cerebelar e tecido do tronco encefálico. Vamos limitar a discussão aqui para os tipos mais comuns, as malformações de Chiari I e II.

Malformação de Chiari I

Como observado, a herniação das amígdalas cerebelares com mais de 5 mm abaixo da borda do forame magno é considerada malformação de Chiari. A classificação de 5 mm é um tanto arbitrária, porque muitos têm herniação das amígdalas e são assintomáticos. As amígdalas herniadas têm geralmente forma de cavilhas, e a descida é associada à aglomeração de tecidos moles, obstruindo o fluxo de LCR. Pode estar

ou não associada à siringomielia (Fig. 68-35). Cefaleia occipital, precipitada ou agravada por manobras que aumentam a pressão intratorácica (p. ex., tosse, dores de cabeça) é típica. Podem estar associados formigamento ou dormência nas extremidades e comprometimento da posição da articulação. Em pacientes com compressão avançada, a cavitação da medula espinal (siringomielia) pode ocorrer e pode estar associada a atrofia e fraqueza das extremidades, escoliose e graus variados de comprometimento sensorial. Hidrocefalia coexistente é observada em 10% dos casos.

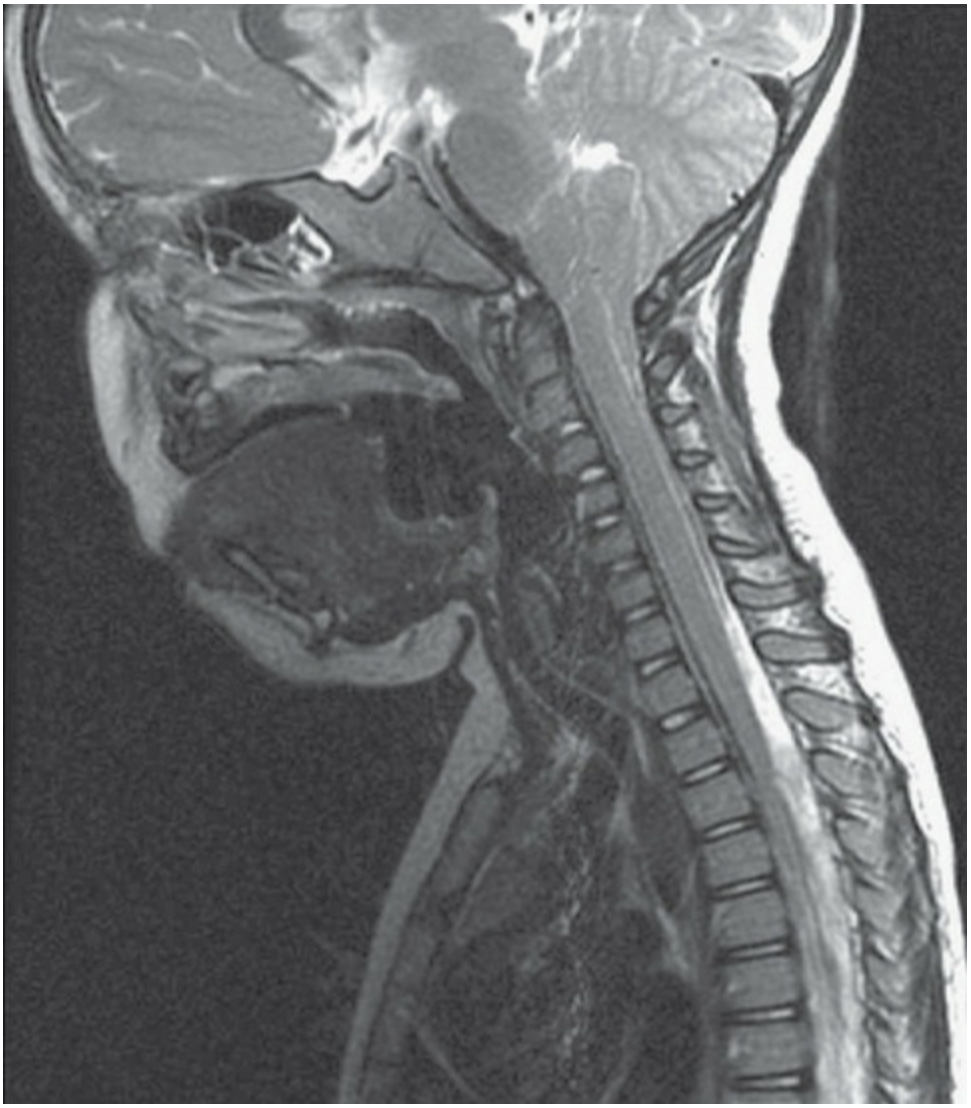


FIGURA 68-35 RM sagital ponderada em T2 de uma criança com uma significativa malformação de Chiari tipo 1. Observe a herniação das amígdalas abaixo da borda do forame magno.

O objetivo da cirurgia é descomprimir a região do forame magno e estabelecer o fluxo de LCR. Remoção da borda do forame magno, arco posterior de C1 e duraplastia são os procedimentos realizados normalmente. Alguns também descomprimem as tonsilas cerebelares. A hidrocefalia associada exige colocação de derivação ventriculoperitoneal ou terceiraventriculostomia endoscópica. Recicatrização é uma preocupação durante o acompanhamento e pode exigir a repetição de uma cirurgia.

Malformação de Chiari II

A malformação de Chiari II é caracterizada por alongamento e deslocamento caudal do tronco encefálico e amígdalas cerebelares e pela associação com mielomeningocele. Hidrocefalia é comum, e a siringe ocorre frequentemente. Embora seja um acompanhamento comum de mielomeningocele, a cirurgia é reservada

para crianças que apresentam sintomas com paresia de nervo craniano inferior, fraqueza, desconforto respiratório ou siringe.

Craniossinostose

A craniossinostose é a fusão prematura das suturas cranianas. Isso resulta em crescimento restrito dos ossos do crânio na sutura envolvida e crescimento compensatório nas suturas patentes adjacentes, causando desfiguração da forma craniana. Na sinostose multissutural, a restrição do crescimento em várias suturas cranianas pode causar prejuízo do crescimento do cérebro em desenvolvimento. A incidência de craniossinostose não sindrômica varia de 0,25 a 0,6/1.000 nascidos vivos. A sutura mais comum envolvida é a sutura sagital (50% a 60%), seguida de sutura coronal (30% a 35%), sutura metópica (5%) e sutura lambdóidea (2%). A sinostose da sutura lambdóidea deve ser distinguida da plagiocefalia posicional, pois esta última é comum e não requer intervenção cirúrgica. Padrões genéticos são encontrados em 8% dos pacientes com sinostose coronal isolada e 2% daqueles com sinostose sagital. No entanto, distúrbios mais complexos, como as síndromes de Crouzon, Apert e Pfeiffer, têm predisposição genética. O quadro clínico é reconhecido pela forma do crânio anormal associada a cada fusão sutural – crânio sagital, alongado, ou escafocefalia; coronal, braquicefalia; e metópico, trigonocefalia – e é confirmado por radiografias do crânio e TC. A reconstrução tridimensional do crânio é muitas vezes benéfica (Fig. 68-36). A correção cirúrgica envolve uma ampla suturectomia e colocação de um capacete de remodelação craniana em crianças com menos de 4 meses, e craniotomia e reconstrução do compartimento craniano em crianças mais velhas. Nos últimos anos, foram realizadas suturectomias simples em crianças com menos de 6 meses de idade sob orientação endoscópica com uma pequena incisão.[50] Pacientes com craniossinostose coronal geralmente precisarão de avanço da borda orbital, além da remodelação craniana.

FIGURA 68-36 Exame TC de reconstrução tridimensional de uma criança com sinostose sagital. As suturas coronais e lambdóideas são bem visualizadas.

Infecções do sistema nervoso central

Esta seção aborda as infecções do SNC e das estruturas circundantes. O diagnóstico precoce e o tratamento das infecções do SNC são fundamentais, porque a falha no diagnóstico e no tratamento adequado pode ter consequências duradouras e devastadoras.

Meningite

A meningite bacteriana aguda é uma infecção dos espaços subaracnóideos e das meninges. Os sinais e sintomas incluem febre, mal-estar, alteração da consciência, rigidez de nuca e cefaleia. Os sintomas resultam da irritação das leptomeninges e do aumento da PIC. O organismo causador varia com a idade do paciente. A meningite neonatal é causada por estreptococo do grupo B, *Escherichia coli* ou infecção por *Listeria* spp. A meningite neonatal tardia pode ser causada por qualquer um desses organismos, bem como estafilococos ou *Pseudomonas aeruginosa*. Em crianças, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococos) e *Neisseria meningitidis* (meningococos) são os micro-organismos causadores mais comuns. No passado, *Haemophilus influenzae* era uma causa comum de meningite em crianças, mas sua prevalência vem decrescendo em função da vacinação. Os pneumococos e os meningococos são os micro-organismos causadores mais comuns em adultos. O tratamento consiste na coleta de LCR para cultura o quanto antes

e na administração imediata de antibióticos IV. A alteração das condições mentais secundária à hidrocefalia comunicante pode necessitar da colocação de uma drenagem ventricular externa e, eventualmente, da colocação de uma derivação ventriculoperitoneal, uma vez que o LCR esteja esterilizado. Os episódios recorrentes de meningite bacteriana apontam para a necessidade de pesquisar comunicações anormais entre o SNC e o meio externo (fístula dérmica ou fístula liquórica).

Infecções Pós-operatórias

As infecções do SNC que ocorrem após os procedimentos neurocirúrgicos são tipicamente causadas por espécies de estafilococos. Os micro-organismos entéricos, as pseudomonas e as espécies de estreptococos também podem ser problemáticos. Como com qualquer infecção, o tratamento envolve a identificação do micro-organismo causador e a administração apropriada de antibióticos. Os abscessos pós-operatórios são abordados com drenagem, cirurgia, ou ambas, conforme ditado pela situação clínica.

Meningite Pós-traumática

A infecção das meninges após traumatismo craniano está intimamente relacionada com a fístula liquórica. A maioria das fístulas pós-traumáticas cessa espontaneamente após dias da lesão. A incidência de meningite aumenta se houver persistência da fístula por mais de 7 dias. Fístulas clinicamente evidentes se manifestam como rinoliquorreia ou otoliquorreia. A antibioticoterapia profilática na fístula liquórica é controversa e precisa ser individualizada para cada situação clínica.[44,45] Uma fístula liquórica pós-traumática persistente é abordada cirurgicamente, para prevenir o risco associado de episódios recorrentes de meningite.

Abscesso Cerebral

Os abscessos cerebrais apresentam-se com sinais e sintomas relacionados com os de uma lesão expansiva. Os pacientes podem se apresentar com alteração da consciência, déficit neurológico focal, cefaleia, náuseas e vômitos, ou convulsões. Febre, elevação da contagem de leucócitos e sinais de irritação meníngea estão frequentemente ausentes. A RM e a TC com contraste revelam uma lesão com captação de contraste em anel, geralmente na interface cinza-branca, com edema circundante. Essa imagem pode ser confundida com um tumor. A deterioração aguda dos pacientes pode ocorrer quando o abscesso se rompe para o ventrículo ou para o espaço subaracnóideo, com resultante ventriculite ou meningite. Os abscessos cerebrais desenvolvem-se por disseminação contígua a partir de estruturas adjacentes (seios paranasais e osso petroso) ou por disseminação hematogênica, a partir de sítios distantes. Podem ser solitários ou múltiplos. Os micro-organismos causadores são extremamente variados e incluem tanto micro-organismos aeróbicos quanto anaeróbicos, fungos e parasitas. Os princípios do tratamento giram em torno da identificação precisa dos micro-organismos causadores, redução do efeito de massa, administração de antibioticoterapia adequada e tratamento da causa subjacente (p. ex., infecção dos seios paranasais, cáries dentárias, infecção do ouvido, bronquiectasias). Existe controvérsia sobre se é a excisão cirúrgica ou a aspiração do abscesso que produz os melhores resultados (Fig. 68-37).

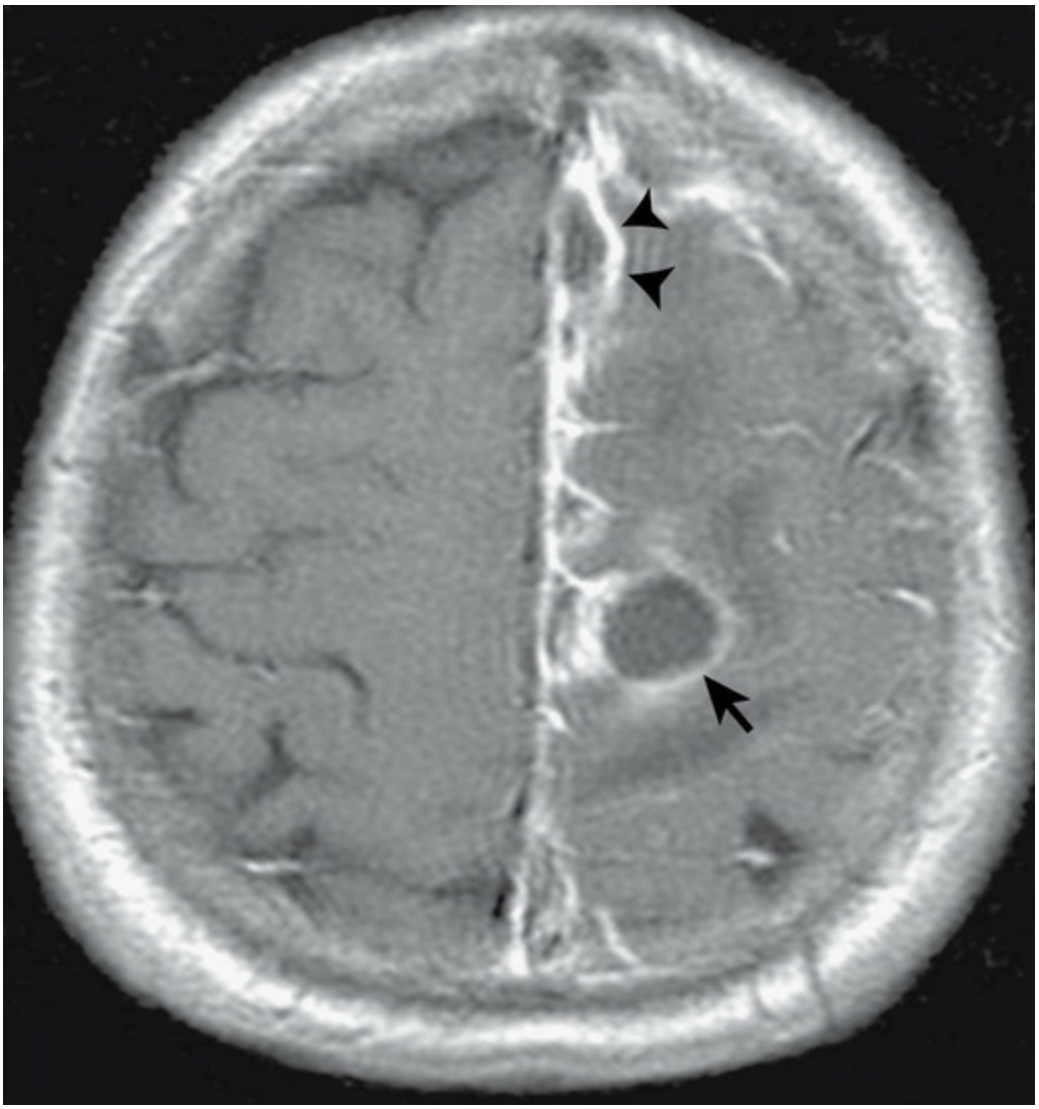


FIGURA 68-37 Abscesso cerebral (*seta*), com uma área de empiema subdural frontal na convexidade (*pontas de setas*).

Empiema Subdural

O empiema subdural é uma coleção de pus no espaço subdural. É tipicamente relacionado com a disseminação contígua de infecções dos seios paranasais ou do ouvido. Os pacientes podem se apresentar com febre, sinais meníngeos, cefaleia, convulsões, déficits neurológicos focais e alteração da consciência. Frequentemente é acompanhado por uma deterioração clínica rápida. O diagnóstico é feito com base no grau de suspeita e na presença de uma coleção líquida subdural, algumas vezes adjacente a um foco conhecido de infecção sinusal. Frequentemente, a coleção é inter-hemisférica. A instituição imediata de terapia cirúrgica (drenagem e irrigação) e clínica (antibióticos) é fundamental no tratamento dessa doença.

Infecções da Coluna

As infecções da coluna podem ser divididas entre aquelas que afetam o osso (osteomielite vertebral), o espaço discal (discites) e o espaço epidural (abscesso epidural espinal). Ocasionalmente, os processos infecciosos podem envolver mais de um, ou até mesmo os três espaços.

A osteomielite do osso é mais comumente observada em usuários de drogas injetáveis, em pacientes diabéticos, pacientes submetidos à hemodiálise e em idosos. O micro-organismo causador é geralmente o *S. aureus*, e a disseminação é hematogênica, embora as infecções pós-operatórias também sejam observadas. Essas infecções podem afetar e realmente afetam a integridade do osso, resultando em

colapso vertebral. Esse, por sua vez, pode resultar em dor e comprometimento neurológico. O tratamento consiste na identificação do micro-organismo, instituição de antibioticoterapia prolongada adequada e manutenção do alinhamento anatômico da coluna, com ou sem intervenção cirúrgica.

A discite frequentemente ocorre concomitantemente à osteomielite e é observada na mesma população de pacientes. Febre, dor nas costas e uma velocidade de hemossedimentação elevada ou o aumento dos níveis de proteína C-reativa frequentemente são observados. A contagem de leucócitos pode ou não estar elevada. Essas alterações podem ocorrer espontaneamente ou no período pós-operatório. O tratamento pode ou não ser cirúrgico. A terapia antibiótica a longo prazo é geralmente indicada (Fig. 68-38).

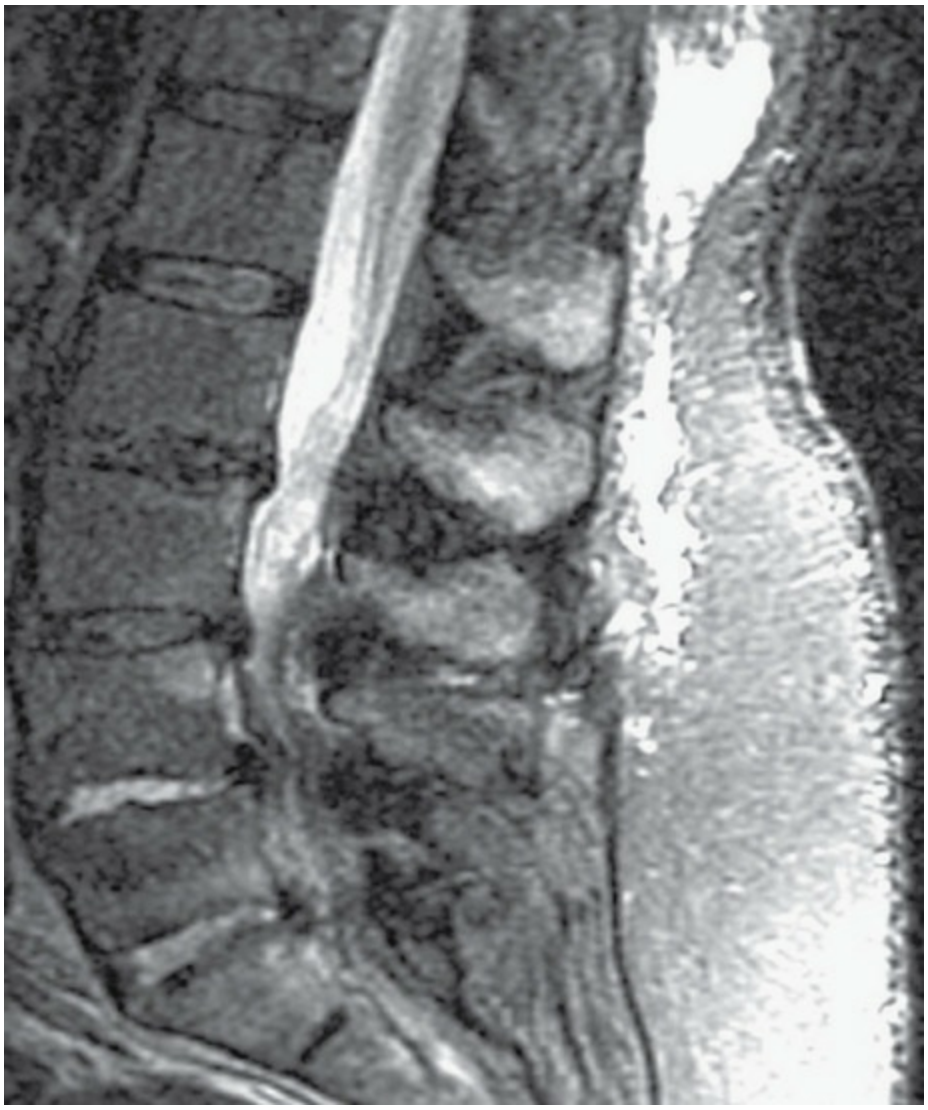


FIGURA 68-38 Sequência de recuperação da inversão com T1 curto (STIR) da RM com gadolínio revelando osteomielite de disco nos espaços L4-5 e L5-S1, que sugere um processo infeccioso.

O abscesso epidural espinal geralmente ocorre em casos de processos infecciosos em outros pontos do organismo. A disseminação ocorre por via hematogênica ou por extensão direta. Inicialmente os pacientes se apresentam com dor localizada nas costas e possivelmente radiculopatia. O comprometimento da medula espinal pode seguir-se rapidamente, com paraplegia ou quadriplegia. Os fatores predisponentes são os mesmos que para a osteomielite e a para a discite. O diagnóstico é feito com RM realçada por contraste. Quando a compressão da medula espinal é evidente, a cirurgia geralmente é realizada para descompressão e diagnóstico. O abscesso epidural espinal pode, algumas vezes, ser tratado clinicamente, com observação neurológica rigorosa e exames de imagem. Esse procedimento geralmente é reservado

para casos nos quais o micro-organismo causador seja conhecido, o abscesso seja pequeno e não exista comprometimento neurológico. Assim como em todos os campos da medicina, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente em particular.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A infecção oportunista no SNC mais comum em pacientes com SIDA é a toxoplasmose causada por *Toxoplasma gondii*. Essas lesões geralmente se apresentam com captação de contraste em anel nos exames de imagem realçados com contraste e estão situadas em geral nos núcelos da base. Podem ser solitárias ou múltiplas. O linfoma primário do SNC ocorre em cerca de 10% dos pacientes com SIDA e se apresenta como uma massa de captação de contraste irregular (lesão em alvo). A leucoencefalopatia multifocal progressiva se apresenta com lesões de substância branca, hipodensas, não captando contrastes. Os abscessos por fungos e a encefalopatia viral são comuns nessa população de pacientes. Muito embora a incidência de infecções oportunistas no SNC tenha diminuído com o uso disseminado da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*), o tratamento desses problemas ainda continua sendo um desafio.

Leituras sugeridas

Benzel, E. C. *Spine surgery: Techniques, complication avoidance and management*, ed 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. *Uma boa revisão da cirurgia da coluna e biomecânica em dois volumes; explicação completa e detalhes de uma autoridade no campo.*

Fessler R.G., Sekhar L.N., eds. Atlas of neurosurgical techniques. Spine and peripheral nerves. New York: Thieme, 2006. *Compêndio de uma quantidade significativa de abordagens neurocirúrgicas atuais para a coluna e nervos periféricos. O livro aborda o trauma e patologia degenerativa, e cirurgia instrumentada e não instrumentada.*

Sekhar, L. N., Fessler, R. G. *Atlas of neurosurgical techniques. Brain*. New York: Thieme; 2006. *Compêndio de uma quantidade significativa de abordagens neurocirúrgicas atuais para o cérebro.*

Winn, H. R., Youmans, J. R. *Youmans neurological surgery*. Philadelphia: Saunders; 2004. *A fonte tradicional para residentes e faculdades de neurocirurgia como texto de núcleo.*

Referências bibliográficas

1. Stern, W. E. Intracranial fluid dynamics: The relationship of intracranial pressure to the Monro-Kellie doctrine and the reliability of pressure assessment. *J R Coll Surg Edinb*. 1963; 9:18–36.
2. Rangel-Castilla, L., Gasco, J., Nauta, H. J., et al. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25:E7.
3. Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):S59–S64.
4. Wijdicks, E. F., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005; 58:585–593.
5. Lundberg, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960; 36:1–193.
6. Ondra, S. L., Troupp, H., George, E. D., et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990; 73:387–391.
7. Spetzler, R. F., Martin, N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986; 65:476–483.
8. McCormick, W. F., Hardman, J. M., Boulter, T. R. Vascular malformations (“angiomas”) of the brain, with special reference to those occurring in the posterior fossa. *J Neurosurg*. 1968; 28:241–251.
9. Ong, C. K., Wang, L. L., Parkinson, R. J., et al. Onyx embolisation of cavernous sinus dural arteriovenous fistula via direct percutaneous transorbital puncture. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009; 53:291–295.
10. Winn, H. R., Richardson, A. E., Jane, J. A. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: A 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol*. 1977; 1:358–370.

11. Vajkoczy, P., Meyer, B., Weidauer, S., et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*. 2005; 103:9–17.
12. Kern, M., Lam, N. W., Knuckey, M. M., et al. Statins may not protect against vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:527–530.
13. Wong, G. K., Poon, W. S., Chan, M. T., et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010; 41:921–926.
14. Kulcsar, Z., Wetzel, S. G., Augsburger, L., et al. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms. *Neurosurgery*. 2010; 67:789–793.
15. Szikora, I., Berentei, Z., Kulcsar, Z., et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31:1139–1147.
16. Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet*. 2002; 360:1267–1274.
17. Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. *Lancet*. 2005; 365:387–397.
18. Patchell, R. A. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29:533–540.
19. Levin, V. A.L. S., Gutin, P. H. Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita V.T., Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:2100–2160.
20. Gupta, A., Shah, A., Young, R. J., et al. Imaging of brain tumors: Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010; 20:379–400.
21. Kew, Y., Levin, V. A. Advances in gene therapy and immunotherapy for brain tumors. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16:665–670.
22. Louis, D. N., International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *WHO classification of tumours of the central nervous system*, ed 4. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007.
23. Popko, B., Pearl, D. K., Walker, D. M., et al. Molecular markers that identify human astrocytomas and oligodendrogliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61:329–338.
24. Sarin, H. Recent progress towards development of effective systemic chemotherapy for the treatment of malignant brain tumors. *J Transl Med*. 2009; 7:77.
25. Galanis, E., Buckner, J. C. Chemotherapy of brain tumors. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13:619–625.
26. Kuratsu, J., Kochi, M., Ushio, Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000; 92:766–770.
27. Suh, J. H., Vogelbaum, M. A., Barnett, G. H. Update of stereotactic radiosurgery for brain tumors. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17:681–686.
28. Kondziolka, D., Nathoo, N., Flickinger, J. C., et al. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2003; 53:815–821.
29. Suki, D. The epidemiology of brain metastases. In: Sawaya R., ed. *Intracranial metastases: Current management strategies*. Malden, Mass: Blackwell; 2004:20–35.
30. Hanbali, F., Fourney, D. R., Marmor, E., et al. Spinal cord ependymoma: Radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery*. 2002; 51:1162–1172.
31. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):S1–S106.
32. Ogden, A. T., Mayer, S. A., Connolly, E. S., Jr. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery*. 2005; 57:207–215. [discussion 207-215].
33. Kakar, V., Nagaria, J., John Kirkpatrick, P. The current status of decompressive craniectomy. *Br J Neurosurg*. 2009; 23:147–157.
34. Lunsford, L. D., Bissonette, D. J., Zorub, D. S. Anterior surgery for cervical disc disease. Part 2: Treatment of cervical spondylotic myelopathy in 32 cases. *J Neurosurg*. 1980; 53:12–19.
35. Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C., et al. Emerging indications in stereotactic

radiosurgery. *Clin Neurosurg*. 2005; 52:229–233.
36. Chang, S. D., Adler, J. R., Jr. Current treatment of patients with multiple brain metastases. *Neurosurg Focus*. 2000; 9:e5.
37. Flickinger, J. C., Barker, F. G. 2nd: Clinical results: Radiosurgery and radiotherapy of cranial nerve schwannomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2006; 17:121–128. [vi].
38. Kuo, J. S., Yu, C., Petrovich, Z., et al. The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: Description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery*. 2008; 62(Suppl 2):785–789.
39. Romanelli, P., Schaal, D. W., Adler, J. R. Image-guided radiosurgical ablation of intra- and extra-cranial lesions. *Technol Cancer Res Treat*. 2006; 5:421–428.
40. Groves, D. A., Brown, V. J. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; 29:493–500.
41. Nauta, H. J., Soukup, V. M., Fabian, R. H., et al. Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J Neurosurg*. 2000; 92:125–130.
42. Willis, W. D., Jr., Westlund, K. N. The role of the dorsal column pathway in visceral nociception. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5:20–26.
43. Zimmerman, R. S., Sirven, J. I. An overview of surgery for chronic seizures. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:109–117.
44. Devlin, A. M., Cross, J. H., Harkness, W., et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain*. 2003; 126:556–566.
45. Di Rocco, C., Marchese, E., Velardi, F. A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. Cooperative survey of the 1991-1992 Education Committee of the ISPN. *Childs Nerv Syst*. 1994; 10:321–327.
46. Kulkarni, A. V., Drake, J. M., Mallucci, C. L., et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *J Pediatr*. 2009; 155:254–259. [e251].
47. Schroeder, H. W., Oertel, J., Gaab, M. R. Endoscopic treatment of cerebrospinal fluid pathway obstructions. *Neurosurgery*. 2008; 62:1084–1092.
48. Clarnette, T. D., Lam, S. K., Hutson, J. M. Ventriculo-peritoneal shunts in children reveal the natural history of closure of the processus vaginalis. *J Pediatr Surg*. 1998; 33:413–416.
49. Bowman, R. M., McLone, D. G., Grant, J. A., et al. Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 34:114–120.
50. Jimenez, D. F., Barone, C. M. Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: Early and effective management using endoscopic techniques. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 5:223–231.

CAPÍTULO 69

Cirurgia plástica

Mary H. McGrath and Jason Pomerantz

TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO
CIRURGIA PLÁSTICA PEDIÁTRICA
CIRURGIA PLÁSTICA DE CABEÇA E PESCOÇO
CIRURGIA PLÁSTICA DO TRONCO
ÚLCERAS DE PRESSÃO
RECONSTRUÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES
CONTORNO CORPORAL
CONCLUSÕES

Desafiada por problemas clínicos complexos, o ritmo de inovação na cirurgia plástica vem se acelerando progressivamente ao longo dos últimos 30 anos. A especialidade se beneficia da ausência de limites anatômicos ou de sistemas de órgãos e da colaboração com outras especialidades cirúrgicas, já que os avanços cirúrgicos em todas as áreas são acompanhados por novos desafios em cirurgia reparadora e estética. Com a crescente sofisticação, a cirurgia plástica desenvolveu áreas de especialização, englobando cirurgia congênita, cirurgia maxilofacial, cirurgia da mama, cirurgia de mão, cirurgia de cabeça e pescoço, cirurgia da pele e tecido subcutâneo, cirurgia estética, contorno corporal, tratamento de feridas, microcirurgia e tratamento de queimaduras. Sendo uma especialidade relativamente pequena, o cirurgião plástico se mantém bem informado sobre as inovações em cada uma dessas áreas e rapidamente utiliza as novas ideias desenvolvidas por meio de experiências clínicas e de pesquisa de outros cirurgiões plásticos. Com a amplitude da exposição que essa colaboração traz, não é surpreendente que soluções singulares para intrigantes problemas clínicos mantenham o ritmo de inovação.

Técnicas de reconstrução

O conceito de escada reconstrutiva é utilizado para direcionar a reconstrução cirúrgica. Ascender os degraus da escada representa se mover a partir das técnicas de reconstruções simples para as mais complexas de um modo sistematizado, que considera as necessidades do defeito a ser corrigido. O fechamento direto é a técnica mais simples e direta, mas que pode ser impedida pelo tamanho da ferida ou pelas consequências da tensão da ferida no local de fechamento, incluindo a distorção do tecido adjacente. Nesse caso, é necessária uma técnica de fechamento mais complexa, como um enxerto de pele que traga tecido adicional de um local distante. Uma ferida com estruturas expostas que não aceita enxerto de pele exige o reforço de um retalho local para sua cobertura. Um retalho local pode não ser uma opção se a área circundante estiver dentro da zona de lesão, caso em que é necessário um retalho regional a partir de uma área corporal adjacente. A transferência de tecido livre microvascular representa a opção de retalho mais complexa e, geralmente, é o degrau mais alto na escada reconstrutiva.

Quando se utiliza o conceito de escada reconstrutiva, a tríade forma, função e segurança é a base para definir as metas da reconstrução de qualquer defeito. Durante a reconstrução da face, por exemplo, a atenção à forma recomenda uma técnica mais complexa, tal como a expansão tecidual, em lugar de uma técnica mais simples, como o enxerto de pele. A expansão tecidual é a mais eficiente para restaurar o

defeito com pele e tecido mole de mesma espessura, textura e cor. Para qualquer situação específica de reconstrução, essa conduta de ir do simples ao complexo considerando forma e função, e mantendo o padrão de segurança, fornece o direcionamento da reconstrução.

Fechamento Primário da Ferida

Uma boa técnica de sutura começa com a incisão com o bisturi em ângulo correto em relação à pele e continua com a manipulação tecidual cuidadosa a fim de evitar a desvitalização das margens cutâneas, desbridamento das bordas da pele, se necessário evertendo a borda da ferida e com aproximação precisa sem tensão. As bordas da pele devem estar alinhadas no mesmo nível e as da ferida devem apenas se tocar. O edema pós-operatório é previsível e cria tensão adicional.

Minimizar a tensão é essencial para reduzir a cicatrização. Isso pode ser feito por meio de suturas subdérmicas e dérmicas profundas sepultadas no intuito de minimizar a tensão das suturas cutâneas. É também realizada através do alinhamento das incisões cutâneas ao longo das linhas de tensão da pele. Essas linhas de tensão mínima, também chamadas de *linhas naturais da pele*, rugas ou linhas de expressão facial, localizam-se perpendicularmente ao eixo longitudinal do músculo subjacente. Quando os músculos subjacentes se contraem, as linhas de expressão facial realçam. Por exemplo, os sulcos transversos da região frontal aparecem quando as sobrancelhas se erguem por ação do músculo frontal e, se a incisão for posicionada em um desses sulcos, estará sob mínima tensão e evoluirá com cicatrização reduzida.

Enxertos de Pele

Um enxerto de pele é um segmento de derme e epiderme que é separado de sua área doadora e de seu suprimento sanguíneo e transplantado para outra área receptora do corpo. A sobrevivência do enxerto de pele em nova área requer um leito receptor vascularizado. Leitos receptores adequados para enxertia, com bom suprimento sanguíneo, incluem tecidos moles saudáveis, periósteo, pericôndrio, paratendão e superfície óssea que é perfurada para estimular o crescimento do tecido de granulação. Ossos expostos, cartilagem, tendão e tecido de granulação crônica fibrótica são superfícies desfavoráveis à enxertia por apresentarem suprimento sanguíneo inadequado. A ferida deve estar livre de infecção e de fragmentos interpostos como uma barreira entre o enxerto e o leito.

Enxertos de pele são classificados da seguinte maneira: autoenxerto, da própria pessoa; aloenxerto, de outra pessoa; homoenxerto, da mesma espécie; heteroenxerto, de diferente espécie. Enxertos de pele de espessura parcial consistem em epiderme e uma parte da derme e são chamados de *enxertos cutâneos de espessura parcial* (ECEP). Os enxertos cutâneos de espessura total (ECET) englobam a epiderme e toda a derme, com porções de glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e folículos pilosos. O ECEP é retirado com um dermátomo, instrumento elétrico ou movido a ar que pode ser ajustado quanto à largura e profundidade, a fim de cortar os enxertos uniformemente, geralmente em tiras de 0,15-0,60 mm de espessura. O ECEP pode ser confeccionado em malha por meio de incisões em fenda na lâmina do enxerto, expandindo-o usualmente em uma proporção de 1:1,5 ou 1:2. Enxertos em malha são úteis quando existe escassez de pele doadora disponível, quando o leito doador está acidentado ou distorcido ou quando o leito receptor se encontra pouco favorável, como o leito receptor com exsudato. Um ECEP pode ser retirado de qualquer local do corpo, e considerações quanto à área doadora incluem cor, textura, espessura, quantidade necessária de pele e visibilidade da cicatriz. O ECEP se integra prontamente à área receptora, e a área doadora reepiteliza rapidamente. Suas desvantagens são: contratura ao longo do tempo, pigmentação irregular e pouca durabilidade quando sujeito a traumatismo. O ECET é removido com um bisturi, e seu tamanho é necessariamente pequeno porque a área doadora deve ser fechada com suturas. Como contém apêndices cutâneos, o ECET pode ter pelos e secretar sebo para lubrificar a pele, possuir cor e textura da pele normal e ter potencial para crescimento. Geralmente, os ECET são retirados de áreas em que a pele é fina, podendo ser distribuída sem deformidade, como pálpebras superiores, sulco retroauricular, área supraclavicular, área sem pelos da virilha ou sulco do cotovelo. A maior espessura do ECET torna-o mais duradouro que o ECEP, porém essa espessura também significa que a aderência do enxerto não é tão previsível, já que maior quantidade de tecido necessita ser revascularizada a partir do leito receptor.

A integração de ambos os tipos de enxertos cutâneos ocorre em três fases:

- A circulação plasmática, também chamada de *embebição plasmática*, nutre o enxerto durante as primeiras 48 horas com exsudato plasmático proveniente dos capilares do leito receptor.
- A revascularização inicia-se após 48 horas com dois processos. O primeiro é a neovascularização, na

qual há crescimento de vasos sanguíneos a partir do leito receptor para o enxerto, e o segundo é a inosculação, na qual são formadas as anastomoses entre os vasos do enxerto e do hospedeiro.

- A organização inicia-se imediatamente após a enxertia com uma camada de fibrina mantendo o enxerto no lugar. Essa camada é substituída por fibroblastos após sete dias e, geralmente, os enxertos estão firmemente aderidos ao leito após 10-14 dias.

A sensibilidade do enxerto é restituída ao longo do tempo por meio da reinervação que se inicia em aproximadamente 4-5 semanas e se completa em torno de 12-24 meses. A dor retorna primeiro e, em seguida, o toque leve e a temperatura.

A causa mais comum de insucesso do enxerto de pele é o hematoma sob o enxerto, onde o coágulo sanguíneo forma uma barreira para o contato entre o leito e o enxerto. De forma semelhante, o cisalhamento ou o movimento do enxerto no leito impossibilita a revascularização e causa a perda do enxerto. Outras causas são infecção, pouca qualidade do leito receptor e características do enxerto propriamente dito como, por exemplo, espessura ou vascularização da área doadora. Os curativos podem prevenir alguns impedimentos para a aderência do enxerto. Um curativo com leve compressão minimiza o risco de acúmulo de fluidos. Um coxim ou um curativo do tipo Brown (*tie-over*) deixado no local por 4-5 dias melhora a sobrevivência por meio da preservação da aderência entre o enxerto e o leito receptor, minimizando o cisalhamento e prevenindo hematoma ou seroma. Um dispositivo de compressão assistida a vácuo pode ser instalado na superfície enxertada a fim de estabilizar o enxerto em seu lugar; isso é especialmente útil nas grandes feridas com superfície tridimensional irregular.

Enxertos de pele compostos de células teciduais cultivadas são utilizados no tratamento de queimaduras ou outras feridas cutâneas extensas. Células epidérmicas humanas em suspensão de uma única célula são cultivadas *in vitro* em camada única por um período de 3-6 semanas. As preocupações com relação à pele cultivada são relacionadas à fragilidade, à sensibilidade à infecção, ao período de tempo para o cultivo e ao risco potencial de malignidade causado pelos mitógenos presentes durante a cultura.

Cirurgia de Retalho de Pele

Um retalho cirúrgico consiste em um tecido mobilizado de uma parte à outra do corpo com um pedículo vascular para manter o suprimento sanguíneo. O pedículo vascular pode ser mantido intacto ou seccionado para a realização de anastomose microvascular entre os vasos do retalho e os vasos receptores. O retalho se limita à lingueta de tecido, enquanto o termo pedículo é usado para descrever a base ou o tronco com o suprimento vascular.

Retalhos que contêm pele são classificados de acordo com três características básicas: composição, método de movimento e suprimento sanguíneo. A composição se refere ao tecido contido no interior do retalho como, por exemplo, retalhos cutâneos, musculocutâneos, fasciocutâneos, osteocutâneos e retalhos sensitivos. O método de movimento é a transferência local, como os retalhos de avanço ou de rotação, ou transferência a distância, como os retalhos pediculados do abdome para o períneo ou os retalhos livres microvasculares.

No que diz respeito ao suprimento sanguíneo, as artérias que fazem a perfusão do retalho cirúrgico alcançam os componentes da pele de duas formas básicas. As artérias musculocutâneas atravessam o músculo perpendicularmente até a pele sobrejacente. As artérias septocutâneas oriundas dos vasos segmentares ou musculocutâneos percorrem o septo fascial intermuscular para suprir a pele sobrejacente. Em qualquer dos casos, o retalho pode ter um padrão aleatório, o que significa que o seu suprimento sanguíneo deriva a partir dos vasos do plexo vascular dérmico e subdérmico supridos por artérias perfurantes. De forma alternativa, o retalho pode ser axial, planejado para incluir um vaso musculocutâneo ou septocutâneo conhecido, que cursa longitudinalmente ao longo do eixo do retalho e permeia a circulação cutânea sobrejacente em múltiplos pontos ao longo do retalho, a fim de prover maior extensão e segurança.

Retalhos de Pele

Retalhos de pele local contêm tecidos adjacentes ao defeito que geralmente são compatíveis com a pele da área receptora em cor, textura, pelos e espessura. Os retalhos devem ser do mesmo tamanho e espessura que o defeito, e projetados de forma a evitar distorção dos limites anatômicos locais, como a sobrancelha ou a linha do cabelo. Eles podem ser planejados de modo que a área doadora seja fechada imediatamente, e usualmente são elevados por incisões posicionadas nas linhas de menor tensão da pele. Retalhos locais contam com a elasticidade inerente da pele e são mais úteis em pacientes idosos cuja pele é mais solta. Em alguns casos, o local em que foi retirado o retalho pode ser fechado com enxerto de pele. Os retalhos

locais de pele comumente utilizados são os seguintes:

- Retalhos de rotação: são retalhos semicirculares de pele e tecido subcutâneo que giram em arco em torno de um ponto-eixo a fim de deslocar o tecido em círculo.
- Retalhos de transposição: são retangulares ou quadrados e giram lateralmente para alcançar o defeito.
- Retalhos de avanço: movem-se diretamente para a frente e aproveitam a elasticidade da pele para alcançar e preencher o defeito.
- Retalhos de avanço em V-Y: a incisão da pele em formato de V é avançada para fechar a ferida em uma configuração de Y.
- Retalhos romboides: aproveitam a frouxidão da pele adjacente para transferir um retalho em formato romboide para um defeito que foi convertido em formato romboide semelhante.
- Zetaplastia: transposição de dois retalhos triangulares interdigitados sem tensão, utilizando a pele lateral a fim de produzir um ganho no comprimento ao longo da direção do eixo comum do Z.

O insucesso do retalho de pele geralmente acarreta necrose da porção mais distal do tecido transferido. Pode ser causado pelo desenho do retalho quando o seu tamanho excede o suprimento vascular inerente ou pode ser o resultado do comprometimento mecânico extrínseco ao pedículo do retalho em consequência da pressão proveniente de hematoma, curativos compressivos ou torção ou dobra do retalho. Meios para aumentar a viabilidade do retalho incluem o desenho apropriado do retalho e a prevenção da compressão extrínseca do pedículo, da tensão exagerada no fechamento da ferida e da congestão venosa causada pela dificuldade de retorno venoso.

Retalhos Musculares e Musculocutâneos

A consideração sobre o músculo como um retalho em potencial é possível porque os músculos têm suprimento sanguíneo independente e intrínseco. Os nervos motores dos músculos são acompanhados por um sistema arteriovenoso que frequentemente é a principal fonte de suprimento sanguíneo para aquele músculo. Esse pedículo vascular pode ser dominante, sendo capaz de sustentar sozinho o músculo. Um pedículo menor, independentemente do tamanho do vaso, pode manter somente uma porção menor do músculo. Muitos músculos têm múltiplas fontes independentes de suprimento sanguíneo que nutrem somente um segmento do músculo, chamados *pedículos segmentares*. Alguns músculos têm suprimento sanguíneo dominante e segmentar. Um exemplo é o músculo grande dorsal com o pedículo dominante, a artéria toracodorsal na axila, e ramos perfurantes segmentares adicionais dos vasos intercostais e lombares posteriores. Nesses músculos, o pedículo dominante pode ser ligado e o músculo movimentado baseado nos vasos secundários, criando um retalho muscular reverso.

Os retalhos musculares são classificados de acordo com a principal origem do suprimento vascular e os padrões da anatomia vascular (Fig. 69-1):

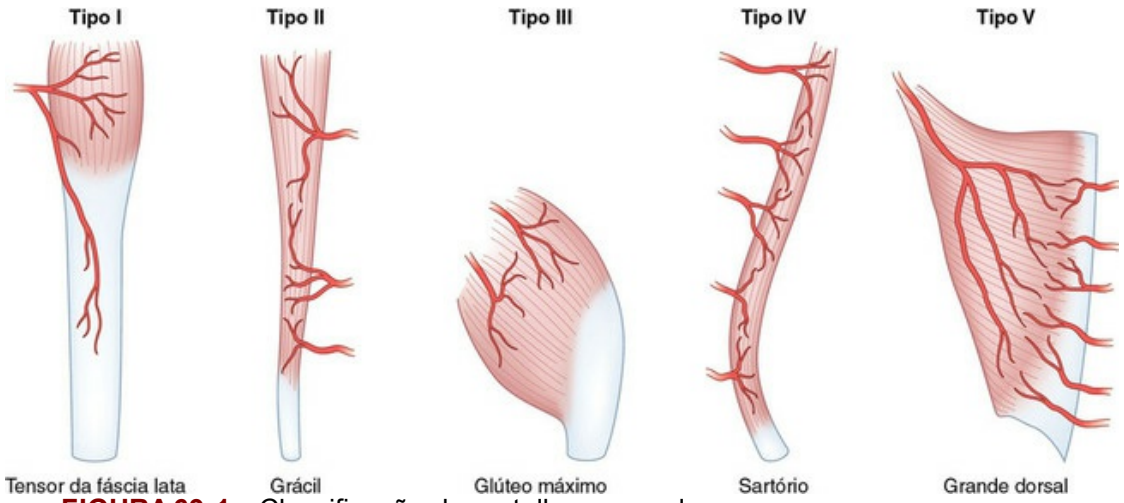


FIGURA 69-1 Classificação dos retalhos musculares e musculocutâneos de acordo com o seu suprimento vascular: tipo I, um pedículo vascular; tipo II, pedículo dominante e pedículos menores; tipo III, dois pedículos dominantes; tipo IV, pedículos vasculares segmentares; tipo V, um pedículo dominante e pedículos segmentares secundários. (De Mathes SJ, Nahai F: Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. Plast Reconstr Surg 67:177-187, 1981.)

- Tipo I: pedículo único (p. ex., gastrocnêmio, tensor da fáscia lata)
- Tipo II: pedículo dominante, com pedículo menor (p. ex., grácil, trapézio)
- Tipo III: dois pedículos dominantes (p. ex., glúteo máximo, serrátil anterior)
- Tipo IV: pedículo segmentares (p. ex., sartório, tibial anterior)
- Tipo V: pedículo dominante, com pedículos segmentares secundários (p. ex., grande dorsal)

Em termos de confiabilidade da anatomia vascular e utilidade como retalho, os músculos maiores, com pedículo dominante conhecido que supre praticamente todo o retalho (tipos I, III e V), são os mais úteis. Nos músculos do tipo II, a localização dos pedículos pode variar, e os músculos do tipo IV são úteis somente quando são necessários retalhos pequenos. As conexões entre regiões dentro de determinado músculo supridas por mais de um pedículo são realizadas por vasos estreitos de pequeno calibre com fluxo bidirecional. Um exemplo de retalho que depende desses vasos estreitos é o retalho musculocutâneo transverso do reto abdominal (*transverse rectus abdominis musculocutaneous* — TRAM), no qual o pedículo epigástrico superior pode isoladamente sustentar a metade inferior do músculo, geralmente suprida pelos vasos epigástricos inferiores abaixo do umbigo. Nos músculos, os territórios venosos são paralelos aos vasos arteriais. Isso significa que o fluxo venoso é adjacente e em uma direção oposta a partir do fluxo no pedículo arterial principal. Em um padrão análogo àquele dos pequenos vasos bidirecionados, o fluxo venoso de um território para outro ocorre através de veias oscilantes, as quais são desprovidas de válvulas.

Quando comparados aos retalhos de pele, os retalhos musculares são menos volumosos, menos rígidos e mais maleáveis para se adaptar às feridas com contorno tridimensional irregular. Eles possuem ainda um suprimento vascular mais robusto e demonstram superioridade em feridas comprometidas por radiação ou infecção. A anatomia vascular é previsível e facilmente identificável, e o músculo pode ser utilizado como uma unidade funcional para transferência de tecido dinâmico. A principal consideração a respeito dos retalhos musculares é se a perda de sua função normal é aceitável. Em um esforço para limitar a perda funcional associada ao uso de um músculo inteiro, foram concebidos métodos de preservação funcional. Se a porção de um músculo escolhido como retalho é deixada em sua zona doadora com sua origem, inserção e inervação intactas, a função é preservada após a transferência do restante do músculo. Isso pode ser conseguido pela divisão do músculo em segmentos, cada qual servido por diferentes pedículos dominantes. Um exemplo é o glúteo máximo, que estende e gira lateralmente à coxa. Não é um músculo que pode ser sacrificado, mas a metade superior ou inferior do músculo pode ser utilizada como retalho e a função da metade intacta permanece preservada.

Um retalho musculocutâneo, também chamado de *retalho miocutâneo*, é um retalho muscular desenhado com uma ilha de pele anexada. Todo músculo esquelético superficial transporta o suprimento

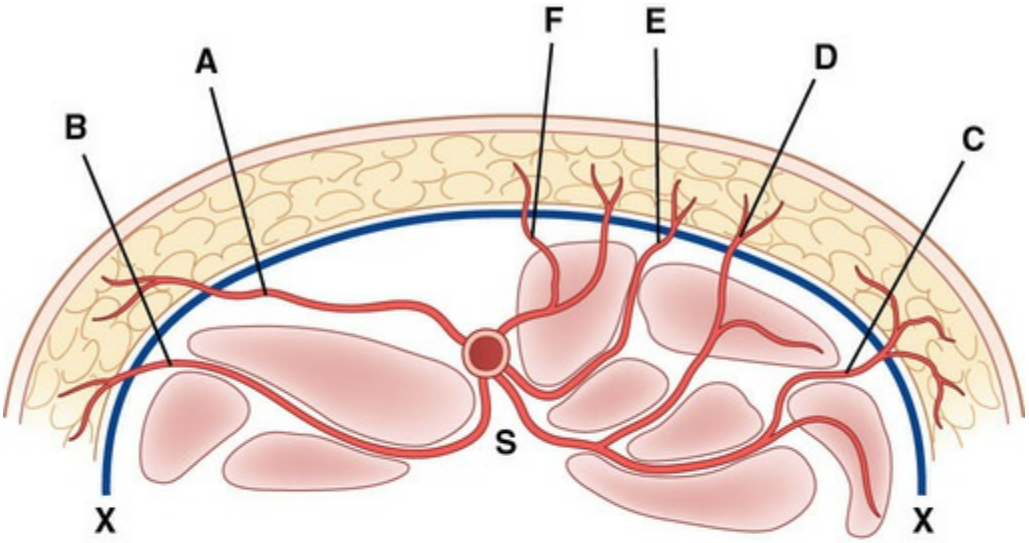
sanguíneo para a pele situada diretamente sobre ele através das perfurantes musculocutâneas. O número e o padrão dessas perfurantes musculocutâneas variam de acordo com cada músculo específico; isso significa que a extensão do território de pele é diferente para cada unidade muscular. O número, o tamanho e a localização das perfurantes musculocutâneas foram descritos através de dissecções de espécimes de cadáveres injetados; essa informação, combinada com a experiência clínica, é utilizada para prever os territórios cutâneos dos músculos superficiais.

Além dos ramos musculocutâneos que suprem a pele sobrejacente, os vasos de origem, também chamados de *vasos-mãe*, se ramificam dentro do músculo em canais que perfuram a fáscia profunda para se anastomosar com o plexo subdérmico e nutrem a pele. O vaso de origem e seus ramos perfurantes musculares podem ser dissecados do músculo sem comprometer a perfusão da pele. Isso requer uma dissecção intramuscular a fim de separar as perfurantes do músculo, e é a base para o desenvolvimento dos retalhos de perfurantes musculares. A conservação do músculo se torna desnecessária para a sobrevivência da ilha de pele; portanto, sua inclusão apresenta um papel passivo, principalmente para evitar a fastidiosa dissecção intramuscular da árvore vascular. Com o intuito de poupar a unidade muscular, um número crescente de retalhos musculares perfurantes tem sido descrito, inclusive o retalho perfurante da epigástrica inferior profunda, que carrega a mesma pele e tecido subcutâneo como o retalho TRAM para reconstrução de mama. O abaulamento da parede abdominal e outras complicações são menos propensos de ocorrer quando se poupa o músculo reto abdominal. O retalho perfurante da artéria glútea superior (*superior gluteal artery perforator* — SGAP) suporta o território de pele do retalho musculocutâneo do glúteo máximo e preserva o músculo.

Retalhos de Fáscia e Fasciocutâneos

O maior conhecimento sobre a circulação musculocutânea da pele conduziu à identificação dos pedículos vasculares que se originam entre os músculos, percorrem o septo intermuscular e entram na fáscia profunda. Designados *perfurantes septocutâneos*, esses vasos suprem o plexo fascial, que emite ramos para o território cutâneo sobrejacente. Alguns afirmam que o retalho fasciocutâneo, por definição, deve incluir um perfurante septocutâneo específico conhecido. Outros aceitam uma definição menos austera do retalho fasciocutâneo como o retalho de pele que inclui a fáscia profunda.

As características anatômicas do retalho fasciocutâneo são os vasos distribuidores fasciais, também chamados de *perfurantes fasciais*, que são ramos dos vasos de origem de determinado angiossoma. Um angiossoma é um bloco de tecido tridimensional abastecido pela artéria de origem; toda a superfície do corpo consiste em uma profusão de unidades de angiossomas. O vaso distribuidor fascial não perfura a fáscia profunda, somente termina dentro do plexo fascial. O plexo fascial não é uma estrutura, mas representa a confluência de múltiplas e adjacentes redes vasculares que existem nos níveis subfascial, fascial, suprafascial, subcutâneo e subdérmico (Fig. 69-2).



A Cutâneo direto
B Septocutâneo direto
C Ramo cutâneo direto do vaso muscular
D Ramo cutâneo perfurante do vaso muscular
E Perfurante septocutânea
F Perfurante musculocutânea
S Artéria de origem
X Fáscia profunda

FIGURA 69-2 Vias das várias perfurantes cutâneas conhecidas que perfuram a fáscia profunda para suprir o plexo fascial. S, origem; X, fáscia profunda. (De Hallock GG: Direct and indirect perforator flaps: the history and the controversy. Plast Reconstr Surg 111:855-865, 2003.)

O conceito de retalho fasciocutâneo originou-se da observação de que o tamanho do retalho de pele poderia ser aumentado se fosse orientado ao longo do eixo longitudinal da extremidade e se a fáscia profunda fosse incluída. Estudos anatômicos subsequentes confirmaram a presença dos pedículos septocutâneos suprindo o sistema vascular fascial regional. Os maiores pedículos septocutâneos tendem a ser razoavelmente constantes em localização, e certo número de retalhos fasciocutâneos específicos tornou-se amplamente utilizado (p. ex., retalho anterolateral da coxa, retalho radial do antebraço e retalho escapular).

O formato dos retalhos fasciocutâneos foi aprendido através da experiência, e os limites desses retalhos ainda continuam a ser descobertos. Não há regras definidas porque as perfurantes fasciais são frequentemente anômalas em calibre e localização, não somente entre os indivíduos, mas também nos lados opostos da mesma pessoa. O alcance esperado do tamanho do retalho é aprendido através da experiência de outros cirurgiões.[1,2]

Uma das características mais proveitosas do retalho fasciocutâneo é que ele pode ser baseado distalmente. Diferentemente do retalho muscular, no qual o pedículo dominante é mais próximo do coração, o fluxo sanguíneo no plexo fascial é multidirecional. O fluxo para o angiossoma correspondente é equivalente para a perfurante fascial distal e perfurante fascial proximal. Isso significa que o pedículo do retalho pode estar baseado distalmente com um território de pele confiável e transposto para cobrir um defeito localizado no final de uma extremidade. Por exemplo, o retalho sural com base distal utiliza a pele da panturrilha, com base na perfurante distal da artéria fibular para cobrir o pé e o tornozelo. Removendo o obstáculo da necessidade de transferência livre microvascular, esse retalho se tornou um padrão para a cobertura do pé.

Além das vantagens proporcionadas pelo desenho do retalho com base distal, um retalho fasciocutâneo

pode conferir sensibilidade se incluído um nervo sensitivo. Comparados com os retalhos musculocutâneos, eles são acessíveis na superfície corporal e possuem a grande vantagem de que nenhum músculo funcional é empregado. As desvantagens comparativas são as anomalias anatômicas do sistema vascular fascial e a questão ainda sem resposta sobre eles serem tão eficientes quanto os músculos para as feridas irradiadas ou infectadas.

Retalhos Perfurantes

Os retalhos perfurantes evoluíram como aprimoramento dos retalhos musculocutâneos e fasciocutâneos. Eles se baseiam na evidência de que nem o músculo transportador passivo nem o plexo fascial subjacente de vasos são necessários para a sobrevivência do retalho, desde que os vasos musculocutâneos ou fasciocutâneos sejam cuidadosamente dissecados e preservados. As vantagens dos retalhos perfurantes incluem a preservação funcional do músculo e fáscia na área doadora e a versatilidade do formato do retalho no que diz respeito a incluir pouca ou muita massa tecidual conforme necessário. As desvantagens são a difícil dissecção exigida para isolar os vasos perfurantes, o tempo operatório prolongado em razão dessa dissecção, as variações anatômicas de posição e tamanho dos vasos perfurantes, o comprimento curto do pedículo disponível e a natureza frágil desses pequenos vasos sanguíneos.

Perfurante é o vaso sanguíneo que passa através da fáscia profunda e contribui para o suprimento sanguíneo do plexo fascial. Os perfurantes originam-se de uma fonte, ou *vaso-mãe*, para determinado angiossoma. Eles são perfurantes diretos e indiretos. Perfurantes diretos são aqueles que cursam diretamente do vaso-mãe para o plexo; incluem os ramos septocutâneos e cutâneos diretos. Os perfurantes indiretos suprem outras estruturas profundas em seu percurso desde o vaso-mãe até o plexo (p. ex., perfurantes musculocutâneos passando através dos músculos).

A nomenclatura dos retalhos perfurantes ainda não está padronizada. Eles são nomeados de forma variável pela localização (retalho anterolateral da coxa), suprimento arterial (retalho perfurante da artéria epigástrica inferior profunda) e músculo de origem (retalho perfurante do gastrocnêmio). São descritos como cutâneo, musculocutâneo, septocutâneo, fasciocutâneo, composto e quimérico, o último um retalho perfurante com dois componentes musculares separados e fonte vascular comum. Já foram feitas várias sugestões para ordenação da nomenclatura.

Devido ao pequeno tamanho dos vasos e sua variabilidade anatômica, o ultrassom Doppler é utilizado rotineiramente para localizar perfurantes antes da elevação do retalho perfurante. Ele não é altamente acurado, e outras tecnologias, como o mapeamento de fluxo dúplex colorido e a termografia, podem ser úteis posteriormente. As recomendações técnicas para a confecção de um retalho perfurante incluem a identificação de pelo menos um vaso com diâmetro de 0,5 mm ou mais, a inclusão de pelo menos duas ou mais perfurantes, o comprimento suficiente do pedículo para o procedimento e a preservação de uma veia subcutânea para utilização no retorno venoso em situações nas quais o sistema profundo de veias perfurantes se mostre anômalo.

O uso do retalho perfurante continua a evoluir. Trabalhos atuais compreendem o emagrecimento do retalho, uma técnica para remover o excesso de tecido adiposo do retalho perfurante uma vez confeccionado. Isso poderia fornecer um vasto segmento delicado de pele vascularizada para reconstrução de áreas tais como a orelha, em que o contorno é importante. Uma outra inovação é a descoberta de novos retalhos baseados em perfurantes menores que 0,8 mm de diâmetro encontradas superficialmente ao plano fascial. Eliminando a dissecção necessária para encontrar os vasos perfurantes através do músculo, o tempo operatório é encurtado e existe potencial para o desenvolvimento de número muito maior de retalhos apropriados. O desafio dos retalhos livres suprafasciais é a necessidade de supermicrocirurgia para a anastomose dos pequenos vasos.[3]

Transferência de Tecido Livre Microvascular

Uma transferência de tecido livre microvascular, também conhecida como retalho livre, envolve a transferência de tecido de uma parte do corpo para a outra com um pedículo arterial e venoso, que será anastomosado a vasos da área receptora a fim de restabelecer o fluxo sanguíneo. O tecido transferido pode ser pele, gordura, músculo, fáscia, osso, nervos, intestino delgado, intestino grosso ou omento, conforme a necessidade na reconstrução de determinado defeito. A escolha do tecido para transferência depende do tamanho, composição e capacidade funcional do tecido requerido, de considerações técnicas, como o tamanho do vaso e o comprimento do pedículo, e da deformidade que será criada na área doadora no que diz respeito à função e à aparência estética.

O planejamento pré-operatório inicia-se com a seleção do paciente e a análise do defeito. Fatores locais,

como cirurgia anterior ou irradiação prévia, que prejudicam a qualidade dos tecidos e vasos, podem ser uma indicação para angiografia com o intuito de avaliar a vascularização disponível. Os músculos não toleram isquemia quente por mais de duas horas; retalhos cutâneos e fasciocutâneos podem tolerar cerca de 4-6 horas de tempo de isquemia. O planejamento é o agente mais importante para minimizar os efeitos da isquemia. Dessa maneira, todas as estruturas da área receptora devem estar prontas para a transferência tecidual quando o pedículo doador for seccionado. Uma técnica segura exige vasos saudáveis de tamanho razoável e com bom fluxo para a anastomose, que deve ser realizada sem tensão. Pode ser necessária a mobilização dos vasos para ganhar mais comprimento. Foi demonstrado que os enxertos venosos reduzem a taxa de sucesso e não devem ser a primeira escolha, embora sejam necessários caso o pedículo seja curto ou os vasos estejam danificados. Os enxertos de veia podem ser obtidos da veia safena, dorso do pé, antebraço volar ou área doadora. A adventícia é removida na extremidade do vaso de modo a melhorar a visualização da parede do vaso e proporcionar uma disposição precisa da sutura. As anastomoses arteriais terminoterminal e terminolateral possuem taxa de patência similares, embora a terminolateral seja preferida caso exista discrepância do tamanho ou espessura da parede do vaso, ou se a continuidade do vaso receptor dever ser preservada. A dissecção e a manipulação dos microvasos frequentemente produzem vasoespasmo, que pode ser aliviado com lidocaína ou papaverina tópica, com o descascamento da adventícia para remover fibras simpáticas ou com a dilatação mecânica dos vasos. A falha na nova perfusão de um órgão isquêmico após restabelecimento do suprimento sanguíneo é conhecida como *fenômeno de não refluxo*. Acredita-se que o mecanismo esteja relacionado a lesão endotelial, agregação plaquetária e extravasamento de líquido intravascular. A gravidade desse efeito está relacionada ao tempo de isquemia.

O uso da anticoagulação pós-operatória não é uma prática de rotina nas transferências microvasculares eletivas. O agente farmacológico mais comum na rotina pós-operatória é a aspirina, seguida pelo dextran e heparina de baixo peso molecular (*low molecular weight heparin* — LMWH). Levantamento em centros de microcirurgia revelou taxas de sucesso iguais para transplantes realizados com ou sem anticoagulação; a preocupação com o uso de anticoagulantes é o aumento da chance de hematoma na área doadora e receptora. O controle pós-operatório na transferência livre de tecidos é decisivo porque a identificação rápida da isquemia pós-operatória em retalho livre possibilita a intervenção e a recuperação do retalho. A maioria das tromboses em retalhos livres ocorre nas primeiras 48 horas após a cirurgia e as taxas de recuperação são altas. A avaliação clínica inclui observação da cor da pele, enchimento capilar, volume e coloração do sangramento capilar, que pode ser determinado pela observação do sangramento após um furo com agulha. Se o retalho estiver encoberto, pode-se adicionar uma ilha de pele temporária para efeitos de controle ou utilizar um dispositivo implantável de monitoramento. Muitos dispositivos estão disponíveis para o monitoramento dos retalhos, incluindo sondas de temperatura, oximetria de pulso, fotopletismografia, Doppler portátil e sondas Doppler implantáveis.

A taxa de sobrevivência para as transferências de tecidos livres ultrapassa 95%. Os índices de reexploração variam de 6-25%, e a trombose da anastomose arterial é o achado mais comum nas reoperações. Denomina-se *trombose primária* quando falhas técnicas conduzem ao insucesso da anastomose. Essas falhas incluem estreitamento da luz, suturas atadas muito frouxamente de forma que a camada média dos vasos é exposta na lacuna e ocorre a formação de coágulo, suturas atadas muito apertadas que rasgam o vaso, suturas em demasia com exposição subendotelial e formação de coágulo, e suturas que inadvertidamente dão uma mordida na parede posterior do vaso, obstruindo o lúmen. O nome *trombose secundária* se refere à torção ou compressão dos vasos por hematoma ou edema, ocasionando a diminuição do fluxo. Com a reexploração, as taxas de salvamento variam de 54%-100% em diferentes casuísticas.

Os princípios e as técnicas de cirurgia microvascular estão sob refinamento contínuo. A ênfase atual está na identificação de transferências teciduais que melhor se adaptem às necessidades da área receptora e minimizem a sequela da área doadora. A busca por menores sequelas tem conduzido a técnicas minimamente invasivas e endoscópicas para confecção de retalhos através de pequenas incisões. Também levou ao desenvolvimento de transferências de tecido que requerem técnicas de supermicrocirurgia, como os retalhos perfurantes que preservam o músculo funcional e a fáscia na área doadora.

Supermicrocirurgia

A introdução da supermicrocirurgia, que possibilita a anastomose de vasos de pequeno calibre e dissecção microvascular de vasos com 0,3-0,8 mm de diâmetro, deu início ao desenvolvimento de novas técnicas de reconstrução. Retalhos perfurantes livres utilizando vasos suprafasciais podem ser transferidos mais rapidamente e o tecido pode ser obtido a partir de partes mais escondidas do corpo.[5] Se uma discreta

perfurante for identificada em qualquer parte do corpo, um retalho pode ser planejado à sua volta. Isso tem sido chamado de retalho em "estilo livre". As limitações quanto ao uso apenas dos territórios descritos podem ser desconsideradas, e a área doadora pode ser escolhida unicamente em função da melhor correspondência possível para cor, contorno e textura da área receptora. As desvantagens são as variações anatômicas de perfurantes e a necessidade de supermicrocirurgia. A supermicrocirurgia utiliza fio de náilon 12-0 e suturas com agulhas de 50-30 µm; os cirurgiões pioneiros na reconstrução em "estilo livre" observam que é difícil aprender e pode ser enfadonho.[6]

Expansão Tecidual

Expansão tecidual é uma técnica que utiliza estímulo mecânico para induzir o crescimento de tecidos de modo a produzir tecido mole para reconstrução. Envolve a colocação de uma prótese que é gradualmente ampliada através do acréscimo de solução salina, causando aumento da área de superfície do tecido mole sobrejacente. Inicialmente, a pele expandida é resultado do estiramento à medida que o líquido intersticial é forçado para fora do tecido, fibras elásticas são fragmentadas, mudanças viscoelásticas ocorrem no colágeno e o tecido mole adjacente é recrutado. Ao longo do tempo, não é somente um estiramento, mas um verdadeiro crescimento do retalho de pele que amplia a área de superfície com aumento de colágeno e de substância fundamental. As mudanças histológicas que ocorrem na pele incluem adelgaçamento da derme, espessamento da epiderme e atrofia da gordura subcutânea. Os apêndices cutâneos não são afetados.

O tecido submetido à expansão deve ter capacidade para o crescimento. Irradiação prévia ou presença de cicatrizes podem reduzir a taxa de expansão ou até mesmo torná-la impossível. O desempenho dos expansores é insatisfatório sob enxertos de pele, tecidos muito apertados e em mãos e pés. As contraindicações incluem expansão próxima a tumores malignos, hemangiomas ou feridas abertas de perna.

Os expansores têm variedade de forma e tamanho, podendo ser de poucos centímetros cúbicos a um litro ou mais. Podem ser redondos, quadrados, retangulares ou em forma de ferradura. A válvula de injeção pode ser a distância ou integrada na parede do expansor, de modo que não seja necessário realizar a dissecção de uma bolsa para a válvula a distância. O envoltório pode ser liso ou texturizado para melhor estabilização dentro da bolsa de tecido.

Os expansores devem ser colocados sob os tecidos que melhor mimetizem o tecido perdido (Fig. 69-3). Pontos de referência não devem ser distorcidos como, por exemplo, o supercílio ou a linha do cabelo. A incisão para a inserção do expansor deve ser colocada na borda do defeito que será mais tarde removido, já que a cicatriz nessa posição também será removida na próxima cirúrgia. A razão mais comum de falha de uma expansão é a confecção de uma bolsa em geral, demasiado pequena para o dispositivo. Um expansor com borda ondulada pode, posteriormente, projetar-se através da incisão ou desgastar o tecido sobrejacente. O enchimento do expansor é iniciado aproximadamente duas semanas após a cirurgia e continuado em intervalos semanais ou bissemanais. A taxa de expansão é limitada pelo relaxamento e crescimento do tecido sobrejacente ao expansor. Dor e rigidez palpável sobre o expansor são indicadores clínicos que guiam a taxa de expansão. O paciente está pronto para o segundo procedimento cirúrgico quando o tecido expandido estiver adequado para produzir o efeito desejado. Se o retalho vai ser avançado, ele deve ser medido para garantir que sua largura seja suficiente e que tenha a geometria correta para cobrir o defeito. Na segunda cirurgia, a pele é incisada através da cicatriz antiga, a cápsula ao redor do expansor é aberta, o expansor é removido e o retalho expandido é avançado sobre o defeito. É importante ter certeza de que o tecido expandido substituirá o defeito antes da excisão do defeito. Se esse procedimento não for suficiente, deve ser realizada a ressecção parcial do defeito, mantendo o expansor no local para uma segunda rodada de expansão.[7]

FIGURA 69-3 Uso da expansão tecidual para gerar novo tecido mole para restaurar a fronte e o couro cabeludo. Os expansores são posicionados sob os tecidos que melhor mimetizam o tecido perdido. **A**, Jovem com enxerto de pele de espessura parcial após acidente de automóvel. **B**, Expansor em forma de meia-lua na região frontal e dois expansores retangulares grandes sob o couro cabeludo. **C**, Resultado pós-operatório após o segundo procedimento, quando os expansores foram avançados e o enxerto de pele removido.

A expansão tecidual pode ser combinada com outras técnicas de reconstrução. A colocação do expansor no plano subcutâneo ou submuscular pode facilitar o reparo posterior de hérnias na parede abdominal. A pré-expansão de retalhos de transposição ou de rotação aumenta a quantidade de tecido, intensifica o suprimento sanguíneo do retalho e diminui a morbidade da área doadora. A pré-expansão dos retalhos livres amplia a área de superfície e incrementa o suprimento sanguíneo do futuro retalho. Ela pode tornar possível o fechamento primário da área doadora do retalho livre e afinar o retalho, o que pode ser desejável em reconstruções que necessitem de cobertura mais fina e maleável. A desvantagem da pré-expansão dos retalhos livres é o tempo requerido para o processo de expansão, uma vez que retardos podem não ser aceitáveis em defeitos oncológicos e em feridas complexas. Além disso, o procedimento com o retalho livre pré-expandido é tecnicamente mais difícil devido à distorção do pedículo vascular.

As vantagens da expansão são o fornecimento de tecidos compatíveis para reconstrução, a sensibilidade normal do tecido transferido, o defeito insignificante na área doadora e o aprimoramento do sucesso dos retalhos tradicionais pré-expandidos devido ao aumento da vascularização.

Materiais Aloplásticos

Um material aloplástico é uma substância sintética implantada em tecido vivo. Suas vantagens são: disponibilidade, na falta de tecido autólogo, ausência de morbidade e cicatriz na área doadora. Diferentemente de materiais autógenos (como enxerto de osso ou cartilagem), não há reabsorção do material aloplástico não biodegradável; estes últimos podem ser confeccionados para atender necessidades especiais, como o sistema de implante para liberação controlada de medicamentos.

A resposta tecidual aos diferentes implantes varia de acordo com a composição química e a micro/macroestrutura do material sintético, e essas diferenças são utilizadas clinicamente. Por exemplo, o vigoroso crescimento interno da malha de polipropileno nos reparos das hérnias produz um suporte forte e duradouro, enquanto a cápsula fibrosa ao redor de uma prótese de tendão de silicone assegura livre deslizamento do enxerto tendinoso. Entretanto, algumas propriedades são comuns a todos os implantes: não carcinogênico, atóxico, não alergênico, não imunogênico, confiabilidade mecânica e biocompatibilidade.

A categorização por composição química é o sistema mais útil para descrição e comparação dos implantes cirúrgicos. Essa abordagem da ciência do material reconhece que as uniformizações dos diferentes grupos de materiais surgem mais a partir de sua composição do que para qual sistema de órgãos eles são utilizados. Quimicamente, existem três classes principais de biomateriais: metais, cerâmicos e polímeros. Embora sejam polímeros, os materiais biológicos, como o colágeno, requerem uma

classificação distinta devido ao fato de terem introduzido novas considerações sobre a antigenicidade proteica.

Os metais de uso clínico são aço inoxidável, vitálio (liga metálica de cobalto-cromo-molibdênio) e titânio. Os requisitos gerais para um dispositivo metálico são resistência mecânica, módulo de elasticidade adequado, densidade e peso comparáveis ao tecido circundante e resistência à corrosão. Poucos metais apresentam resistência à corrosão suficiente para ser utilizados em ambiente hostil como o organismo vivo. A corrosão é resultado da atividade eletroquímica de íons e elétrons metálicos instáveis em solução salina fisiológica. Os produtos da corrosão podem ser citotóxicos, levando à dor, inflamação, reações alérgicas e afrouxamento do dispositivo.

Os materiais cerâmicos têm alta estabilidade e resistência às alterações químicas, e contêm compostos de carbono como a hidroxiapatita, que é capaz de se ligar fortemente ao osso adjacente. Utilizado no aumento do esqueleto facial ou como substituto do enxerto ósseo, é um implante microporoso permanente que suporta a integração óssea, fornecendo uma matriz para a deposição de osso novo a partir do osso adjacente.

Polímeros são macromoléculas grandes, de cadeira longa e alto peso molecular, constituídas de unidades repetidas ou *mers*. Existe enorme número desses implantes na prática cirúrgica. Em maior medida, isso é devido ao seu baixo custo e facilidade de fabricação, e pelo motivo de que podem ser facilmente processados em tubos, fibras, tecidos, malhas, filmes e espumas. Os polímeros variam entre uma enorme gama de composições químicas, graus de polimerização, reticulação entre as cadeias e presença de aditivos químicos, como agentes plastificantes para aumentar a flexibilidade ou resinas para catalisar a polimerização. Com a exceção dos polímeros reabsorvíveis, a maioria dos polímeros cirúrgicos é relativamente inerte e estimula o encapsulamento fibroso. A forma física do implante, sólido *versus* malha, liso *versus* áspero, determinará se a estrutura é encapsulada como um todo ou se o tecido fibroso penetrará no interstício. A reação do tecido ao implante também é influenciada pela composição química e por fatores como hidrofilicidade e carga iônica, assim como pela durabilidade química do polímero. A borracha de silicone, o politetrafluoroetileno e o tereftalato de polietileno (Dacron) estão entre os polímeros mais estáveis, enquanto a poliamida (náilon) é vulnerável à reação hidrolítica e sofre degradação substancial.

Cirurgia plástica pediátrica

Cirurgia Craniofacial

Craniossinostose se refere à fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas, ocasionando deformidades características do crânio e da face. Ocorre em uma frequência de aproximadamente um para cada 2.500 nascidos vivos, e a maioria é esporádica. Qualquer sutura pode ser afetada na craniossinostose e há uma restrição do crescimento da calota craniana perpendicular à sutura afetada. O tratamento da craniossinostose está indicado para corrigir a deformidade e normalizar o formato da cabeça, proteger os olhos através da restauração da projeção da sobrancelha, minimizar o risco de desenvolvimento de pressão intracraniana aumentada (PIC) e prevenir sequelas do desenvolvimento e visuais associadas. O momento para o tratamento é fundamentado na sutura que está afetada e no protocolo de cada centro, porém a correção é indicada durante o primeiro ano de vida.

O tratamento cirúrgico da craniossinostose é geralmente realizado por abordagem coronal. As técnicas diferem, mas todas envolvem a liberação ou a excisão da sutura fundida. O crânio então se expande e se remodela. Defeitos ósseos residuais reossificam secundariamente, em um processo que é intenso na criança até os dois anos de idade.

Outras causas menos comuns de anormalidades congênitas da cabeça incluem a agenesia de uma ou várias camadas da calota craniana ou crânio. *Aplasia congênita da cútis* usualmente se refere a um defeito focal da pele no vértice. O defeito pode incluir qualquer proporção de pele, osso ou dura-máter. O tratamento depende do tamanho do defeito e das camadas comprometidas, e pode implicar cuidados locais da ferida ou reconstrução cirúrgica com retalhos ou enxertos na infância. A causa dessa rara condição é desconhecida e provavelmente varia de caso a caso. Foi desenvolvido um sistema de classificação para aplasia congênita da cútis que está relacionado com a presença de outras anomalias associadas.

Deformidades Congênitas da Orelha

Anomalias congênitas da orelha externa ocorrem de forma isolada ou como parte da microssomia craniofacial. As deformidades mais comuns da orelha externa incluem orelhas proeminentes, orelhas

constritas, criptotia (falha do polo superior da orelha em destacar-se da cabeça) e microtia (orelha externa pequena e/ou deformada). O tipo mais comum de microtia é uma estrutura cartilaginosa vestigial malformada associada com componentes de tecido mole do lóbulo. Em casos isolados de microtia existe perda auditiva condutiva associada com ausência do canal auditivo externo. Isso se torna mais importante nos casos bilaterais em que se requer um aparelho auditivo ancorado ao osso.

A reconstrução de uma microtia típica pode ter duas abordagens: autóloga ou não autóloga. A reconstrução não autóloga requer a colocação de um implante de polietileno de alta densidade abaixo da pele. Essa abordagem resulta em boa forma sem a necessidade de retirar tecido de outro local ou da exigência de dar forma ao suporte. As desvantagens incluem a presença de um corpo estranho que pode se tornar exposto através do fino envelope de pele, suscetibilidade a infecção e dificuldade de salvamento em caso de complicações. A preferência é pela primeira abordagem, que requer tecido autólogo (cartilagem costal) para dar forma à moldura da orelha, que é depois encoberta por uma bolsa subcutânea. A meticulosa definição da forma da moldura, a criação de uma bolsa com pele fina e o uso de drenos permitem que a pele desenhe um contorno ao redor da complexa moldura. O procedimento requer múltiplos estádios, mas resulta em orelha reconstruída que tem um bom formato e é capaz de responder a trauma e infecção como as outras partes do corpo. A desvantagem é a necessidade de retirar cartilagem da costela.

Microssomia Facial

A microssomia facial, também conhecida como *microssomia hemicraniofacial*, é uma constelação de anormalidades envolvendo o desenvolvimento deficiente de partes da face derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais.[8] A deformidade pode ser unilateral ou bilateral e pode envolver órbita, mandíbula, orelha externa, nervo facial e tecido mole facial. Cada uma ou todas as estruturas podem estar acometidas e em diferentes graus. A causa é desconhecida, mas pensa-se estar relacionada com o comprometimento intrauterino da artéria estapédica. O tratamento da microssomia craniofacial é complexo e a abordagem deve ser adaptada para cada paciente. Os problemas funcionais, como o comprometimento das vias aéreas ou a exposição dos olhos, são tratados na infância; a reconstrução de outros defeitos estruturais é adiada até o paciente estar quase totalmente crescido.

Para pacientes com anomalias craniofaciais como as descritas, assim como os pacientes com fissura labial e palatina, o padrão atual é o cuidado em equipe em um centro craniofacial consagrado. Com o encaminhamento para o centro craniofacial ao nascimento, a equipe craniofacial pode fazer diagnósticos, realizar testes genéticos, educar a família e traçar de forma coordenada os planejamentos de curto e longo prazo envolvendo vários especialistas (p. ex., cirurgiões plásticos, neurocirurgiões, cirurgiões da boca, ortodontistas, fonoaudiólogos, otorrinolaringologistas, oftalmologistas, assistentes sociais, enfermeiras, psicólogas e pediatras).

Fissura de Lábio e de Palato

A fissura labial e a palatal são anomalias congênitas relativamente comuns. Podem ser unilaterais ou bilaterais. Normalmente, são anormalidades isoladas, porém muitas síndromes possuem as fissuras como uma de suas características. A genética da fissura de lábio e palato é complexa e as condições são multifatoriais. A fisiopatologia da fissura de lábio e palato é incompletamente compreendida, mas a deformidade e suas variações estão bem descritas. São necessárias, no mínimo, 3-4 cirurgias para correção das deformidades, que serão realizadas em períodos específicos correspondentes aos estádios de desenvolvimento do paciente:

- Correção da fissura labial aos três meses
- Correção da fissura palatal antes de um ano ou antes do início do desenvolvimento da fala
- Enxerto ósseo alveolar quando se inicia a dentição permanente e após a preparação ortodôntica
- Possível rinosseptoplastia nos anos finais da adolescência
- Possível revisão do lábio ou nariz
- Avanço da maxila tipo Le Fort I, se indicado
- Procedimentos secundários para a melhora da fala em 15% dos casos

A fissura labial é caracterizada pela ausência parcial ou completa da continuidade circunferencial do lábio. A maioria das fissuras labiais ocorre em uma localização típica no lábio superior, onde reside uma das colunas do filtro labial, e se estendem até o nariz. A deformidade acomete mucosa, músculo orbicular da boca e pele. A deformidade nasal é caracterizada por uma asa (narina) baixa e alargada que está deslocada posteriormente em sua base. O assoalho nasal é inexistente nas fissuras completas e o septo

nasal é desviado.

Existem muitas técnicas para correção da fissura labial, porém a maioria é variação do método de rotação-avançamento. Millard introduziu essa técnica de rotação inferior da porção medial do lábio e avanço da porção lateral para o defeito criado pela rotação. Esse reparo é fundamentado no princípio de que os elementos existentes necessitam ser devolvidos à sua posição normal a fim de restaurar a anatomia normal, permanecendo competentes para o crescimento futuro e os efeitos da cirurgia no crescimento (Fig. 69-4).[9]

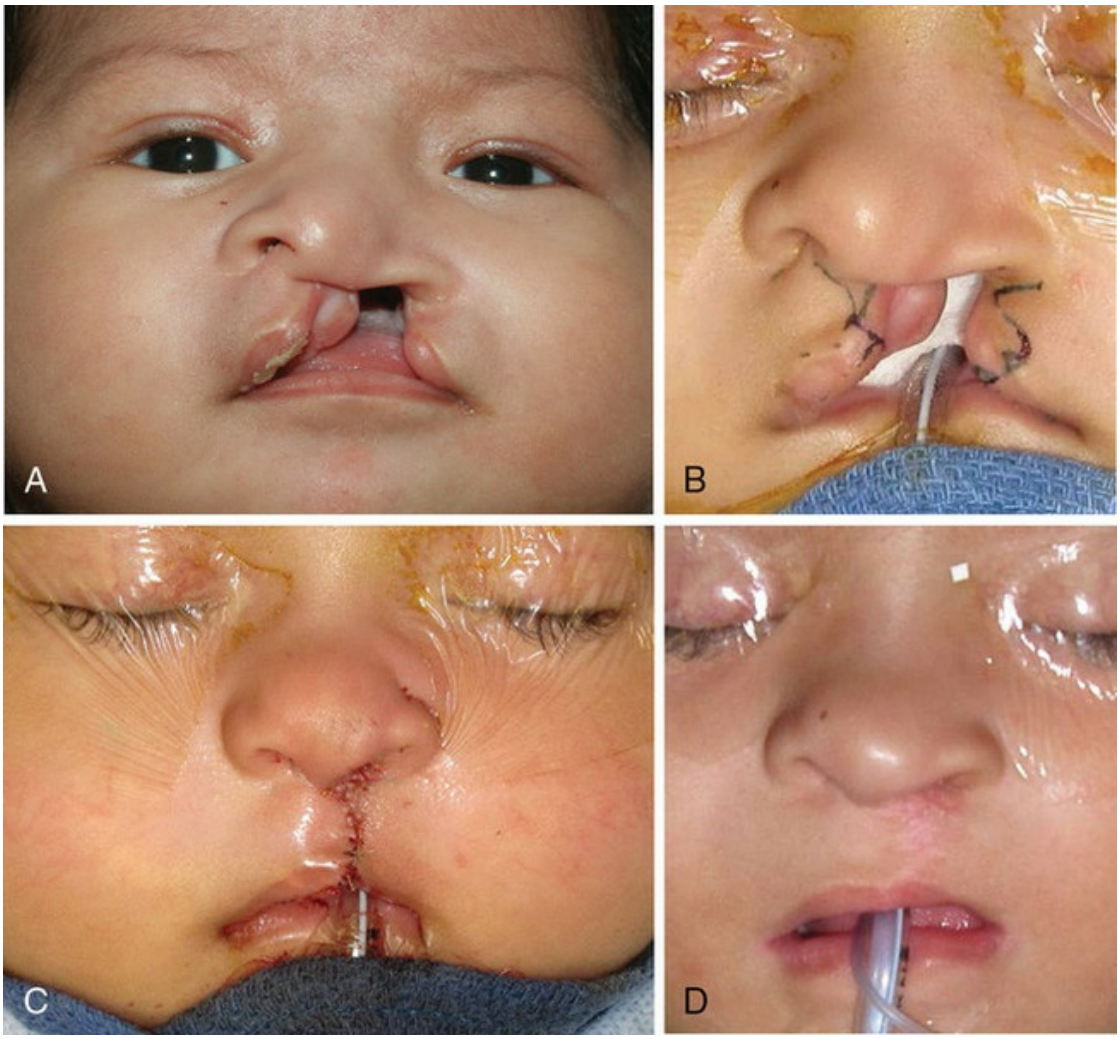


FIGURA 69-4 Menina com fissura de lábio e palato extensa, completa, unilateral à esquerda. **A**, Aspecto pré-operatório mostrando a deformidade — ampla fissura e ausência de assoalho nasal, elemento central do lábio mal posicionado, pré-maxila torcida e deformidade nasal. **B**, Marcação intraoperatória para correção da fissura de lábio com retalho de avanço-rotação aos três meses de idade. **C**, Visão do pós-operatório imediato. **D**, Visão pós-operatória aos 11 meses de idade, tomada durante a correção da fissura do palato.

A fissura palatal também pode ser completa ou incompleta. Os objetivos da correção palatal são o desenvolvimento normal da fala e a prevenção da regurgitação de comida para o nariz. A fala normal requer competência velofaríngea para isolar a cavidade oral da cavidade nasal, a fim de produzir as consoantes de pressão. Isso requer separação física estática das duas cavidades na região do palato duro e fechamento dinâmico do palato mole contra a parede faríngea posterior com o músculo levantador do véu palatino funcionante. Na fissura palatal, as fibras do músculo levantador do véu palatino estão

anormalmente orientadas ao longo da fissura. Dessa forma, todas as técnicas modernas de correção da fissura palatal envolvem o reparo do revestimento interno nasal, da mucosa oral e reorientação e correção do músculo levantador do véu palatino. A principal avaliação do resultado da reparação da fenda palatal é a fala normal. O terceiro procedimento necessário na maioria dos casos é o enxerto ósseo alveolar. Osso esponjoso, usualmente do ilíaco, é utilizado para restaurar a continuidade óssea ao longo da arcada dentária como uma fundação para implantes dentários na falta de dentes associados com a fissura, para fechar uma fístula nasolabial e para produzir apoio para o nariz.

Outros procedimentos são indicados para alguns pacientes, mas geralmente não podem ser previstos na infância. Aproximadamente 15% dos pacientes continuarão a demonstrar insuficiência velofaríngea após a correção inicial do palato. O alongamento palatal secundário ou outras abordagens para promover o fechamento velofaríngeo estão indicados tipicamente após os três anos de idade.[10] A rinosseptoplastia é geralmente necessária para corrigir a deformidade nasal residual na adolescência após a restauração dentária final e a ortodontia. Um subconjunto de pacientes com fissura unilateral de lábio e palato desenvolverá hipoplasia maxilar, que é iatrogênica e relacionada à cicatrização e retardo do crescimento devido à cirurgia do lábio e palato. Dependendo do grau de hipoplasia da maxila, pode estar indicado o avanço maxilar tipo Le Fort I na adolescência. Em suma, o tratamento da criança nascida com fissura de lábio e palato não termina com a correção da fissura palatal, mas requer observação por uma equipe craniofacial durante todo o desenvolvimento até a idade adulta e deve ser adaptada para cada indivíduo.

Anomalias Vasculares

As anomalias vasculares são divididas em dois principais grupos: tumores e malformações. Os tumores vasculares são caracterizados por proliferação anômala aumentada do endotélio. O hemangioma é o tumor vascular mais comum; outros incluem hemangioendotelioma, angioma em tufo, hemangiopericitomas e tumores malignos, como o angiossarcoma. As malformações vasculares são o resultado do desenvolvimento anômalo dos componentes arteriais, venosos ou linfáticos do sistema vascular. Elas podem comprometer somente um componente ou ser misturadas e denominadas pelos seus vasos componentes. Podem ser de alto fluxo, baixo fluxo ou mistas. O diagnóstico correto depende da história (p. ex., os hemangiomas se desenvolvem na infância e geralmente não são visíveis ao nascimento), exame físico (p. ex., as malformações com componente arterial podem ter um pulso frêmito palpável) e exames de imagem para determinar a extensão da doença e auxiliar no diagnóstico.

A história natural das diferentes anomalias é diversa. Os hemangiomas tipicamente regridem espontaneamente; 50% regridem completamente até os cinco anos de idade. Essa história natural reduz as indicações de cirurgia para aqueles que estão afetando a visão ou as vias aéreas, ou os que são suficientemente grandes e mesmo após a regressão necessitem de correção cirúrgica do remanescente de pele. Em contraste, as malformações capilares começam como manchas, mas, com o tempo, elas usualmente aumentam e se tornam espessas e verrucosas; para essas lesões, está indicado o tratamento precoce. Algumas malformações ou tumores vasculares possuem efeitos sistêmicos dependendo de sua massa, estado de alto ou baixo fluxo, trombose ou consumo dos fatores de coagulação. O tratamento dessas lesões requer ressecção completa, quando praticável, ou a remoção do excesso quando a ressecção completa não for possível. A escleroterapia é o principal tratamento para as malformações venosas. Nas malformações arteriovenosas, a escleroterapia é útil como adjuvante à cirurgia, mas é insuficiente isoladamente devido ao desenvolvimento de colaterais. Para essas malformações, a escleroterapia e a embolização são seguidas imediatamente de ressecção cirúrgica.

Massas Cervicais em Pediatria

Massas cervicais em pacientes pediátricos são frequentemente infecções ou lesões congênitas não neoplásicas. Além das malformações vasculares, outras massas cervicais pediátricas são os cistos dermoides, teratomas, anomalias da fenda branquial, cistos do ducto tireoglosso, cistos tímicos, rânulas, resíduos cartilaginosos, tecido neuroectodérmico heterotópico, neurofibromas, tecido salivar ectópico, linfadenopatia e tumores malignos. Anomalias da fissura branquial podem ser cistos, seios ou fístulas. Cistos e seios estão localizados no triângulo cervical anterior e são derivados da primeira fenda (próximo ao meato auditivo externo) e segunda fenda (abaixo do hioide) em 98% das vezes. O tratamento dessas lesões é a excisão cirúrgica. Os cistos do ducto tireoglosso podem se originar em qualquer lugar ao longo do percurso do ducto tireoglosso, desde o forame cego na base da língua até a glândula tireoide. Os cistos do ducto tireoglosso geralmente se apresentam na primeira ou segunda década de vida como massa cervical anterior indolor, podendo existir uma fístula associada. As indicações de cirurgia são infecções

recorrentes, diagnóstico do tecido e melhora estética. É indicado exame cuidadoso da tireoide antes da excisão a fim de excluir a possibilidade de glândula tireoide ectópica funcionante.

Nevo Melanocítico

O nevo melanocítico congênito é um hamartoma de células névicas. O nevo é classificado por tamanho: pequeno (<1,5 cm), médio (1,5-19,9 cm), grande (>20 cm) e gigante (>50 cm). A classificação dita o prognóstico e a abordagem reconstrutora. O risco de melanoma ocorrendo em um nevo melanocítico varia de acordo com os estudos, mas é estimado em menos de 5% nas lesões pequenas e médias, e tipicamente se apresenta após a puberdade. Nos nevos grandes e gigantes, o risco relatado de desenvolvimento de melanoma é de até 10%.[11] Ao contrário do caso de nevos pequenos ou médios, malignidade em nevos grandes e gigantes ocorre nos primeiros três anos de vida. Nevos grandes e gigantes também apresentam incidência aumentada de comprometimento leptomeníngeo que pode ser diagnosticado através de ressonância magnética (RNM). Além disso, problemas psicossociais e de desenvolvimento associados aos grandes nevos são significativos, de modo que a excisão e a reconstrução precoce estão recomendadas para os nevos grandes e gigantes.

As opções para a retirada de um grande nevo incluem excisão seriada, excisão e enxertia, excisão e fechamento com retalhos distantes e expansão tecidual. O objetivo é a substituição por um tecido semelhante e, portanto, a expansão tecidual é a principal abordagem.

Cirurgia plástica de cabeça e pescoço

Trauma Maxilofacial

O trauma facial diminuiu em frequência nos Estados Unidos devido ao advento das leis do cinto de segurança e ao aperfeiçoamento na segurança de colisão. Entretanto, continua a fazer parte do trauma multissistêmico de acidentes automobilísticos, agressões e ferimentos de combate. Nestes últimos, o aprimoramento dos coletes à prova de balas resultou em melhor sobrevida, mas proporcionalmente mais lesões faciais.

Condutas em Emergência

Emergências cirúrgicas no paciente com trauma facial englobam o comprometimento das vias aéreas, hemorragias que podem colocar a vida em risco e lesão estrutural reversível dos olhos ou nervo óptico. Outras lesões, como lacerações ou encarceramento dos músculos extraoculares, são tratadas nas primeiras 24 horas. O tratamento das fraturas é realizado nas primeiras duas semanas. A avaliação do paciente com trauma facial segue o protocolo do suporte avançado de vida no trauma (ATLS, do inglês *advanced trauma life support*) e abrange a investigação para trauma intracraniano e lesão de coluna cervical. O comprometimento agudo das vias aéreas ocorre no contexto de trauma mandibular-maxilar combinado com hemorragia e tumefação de partes moles. A intubação endotraqueal deve ser realizada e não precisa ser evitada devido à preocupação com a lesão facial. A intubação nasotraqueal está contraindicada nos casos de fraturas graves naso-orbitoetmoidais e de base do crânio. A cricotireoidostomia é empreendida caso a intubação endotraqueal via oral ou nasal seja malsucedida e deve ser convertida em traqueostomia após a estabilização do paciente. A fixação maxilomandibular por si só não é uma indicação para traqueostomia porque a intubação endotraqueal pode ser mantida por via oral ou nasal utilizando um tubo aramado encaminhado por trás dos molares sem dobrar. Uma técnica alternativa é sair o tubo endotraqueal através de uma incisão no submento, o que alivia algumas das dificuldades práticas de trabalhar em torno de um tubo oral.

As hemorragias que podem colocar a vida em risco, definidas como a perda de três unidades de sangue ou hematócrito abaixo de 29%, ocorrem em pequena porcentagem de pacientes com trauma facial. Na maioria dos casos, o sangramento é efetivamente controlado com compressão, tamponamento e, em casos de avulsão substancial de tecido mole, colocação rápida de suturas temporárias de reforço. Tentativas de pinçar e ligar os vasos às cegas devem ser evitadas porque geralmente são desnecessárias e podem resultar em lesão de estruturas importantes, como o nervo facial. No trauma penetrante, o sangramento é controlado na sala de cirurgia com a identificação e a ligação do vaso e, se malsucedida, pela embolização angiográfica seletiva. No trauma contuso, a hemorragia grave é usualmente originada da artéria maxilar interna. O meio mais efetivo de controlar o sangramento, especialmente quando associado com fraturas do terço médio da face, é a redução e a estabilização da fratura, que pode ser realizada de

forma rápida com a colocação temporária de fixação mandibulomaxilar utilizando os parafusos de fixação. Hemorragia grave das fraturas de base do crânio ou fraturas nasoetmoidais podem ser frequentemente controladas com tamponamento nasal anteroposterior. A colocação do balão do cateter de Foley em cada via aérea nasal é útil para tamponar o sangramento e também estabilizar o tamponamento. Protocolos atuais de controle da hemorragia no trauma facial contuso incluem angiografia seletiva se as medidas citadas não forem suficientes (Fig. 69-5).[12] A embolização angiográfica é eficaz, mas está associada com morbidade significativa, incluindo a possibilidade de acidente vascular cerebral ou necrose de estruturas do terço médio da face, como o palato. Em pacientes instáveis, a redução da fratura e o tamponamento nasal devem ser empreendidos na mesa de angiografia para seguir imediatamente com a embolização, se necessário.

FIGURA 69-5 Algoritmo para o manejo da hemorragia no trauma facial contuso. (Adaptada de Ho K, Hutter JJ, Eskridge J, et al: The management of life-threatening haemorrhage following blunt facial trauma. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:1257-1262, 2006.)

Lesões da órbita e conteúdo podem resultar em cegueira; é importante reconhecer e tratar prontamente as lesões reversíveis que colocam a visão em risco. As situações que requerem intervenção de urgência são pressão intraocular aumentada, ruptura do globo e impacto do nervo óptico. Aumento agudo da pressão intracraniana é manifestado através de dor e perda da visão, e pode ser consequência de hematoma ou diminuição do volume orbital devido a fratura ou corpo estranho. O tratamento consiste no rápido alívio da hipertensão intraocular através da cantotomia e administração de manitol, acetazolamida (Diamox) e esteroides. É indicada uma consulta oftalmológica de urgência. A perda da visão pode ser resultado da compressão mecânica do nervo óptico. A tomografia computadorizada (TC) diagnosticará a presença de fragmento ósseo ou corpo estranho; tal constatação deve levar a descompressão cirúrgica de

emergência para preservar a visão. O encarceramento muscular extraocular se apresenta como uma incapacidade para mover o olho sobre a trajetória controlada pelo músculo retido e está associado com dor à tentativa de movimento. Especialmente nas crianças, a dor pode ser intensa e acompanhada de náuseas ou vômitos. O encarceramento muscular deve ser tratado por meio da liberação cirúrgica do conteúdo retido, que deve ser realizada logo após a lesão porque o atraso por uma semana ou mais resulta em falha do músculo encarcerado em recuperar a sua excursão.

Avaliação e Diagnóstico

Os primeiros exames diagnósticos para lesão facial são o exame físico e a TC. O exame físico sistemático pode detectar deformidade, lesão de tecido mole, vazamento de líquido cerebroespinhal e lesão do nervo facial. A palpação é utilizada para identificar degraus ósseos ou instabilidade do terço médio da face. Os olhos são examinados para proptose ou enoftalmo, função do músculo extraocular e acuidade visual. Em pacientes que não podem cooperar com o exame físico e para os quais existe razoável suspeita de lesão periorbitária, deve ser realizado um teste de permeabilização ductal forçada. A oclusão é avaliada pela má oclusão subjetiva ou objetiva. O tratamento cirúrgico das fraturas de face será necessário nos casos de encarceramento muscular extraocular, enoftalmo agudo e má oclusão. A TC com cortes finos da face com planos coronais e sagitais diretos ou reformatados é utilizada para diagnosticar trauma facial e direcionar o tratamento não cirúrgico e cirúrgico (Fig. 69-6). Com a atual tecnologia da TC, os filmes simples não são necessários e fornecem menos informações. Uma exceção é a radiografia panorâmica, que é utilizada por muitos médicos como estudo primário ou auxiliar nas fraturas de mandíbula e na avaliação dos dentes e suas raízes em particular.

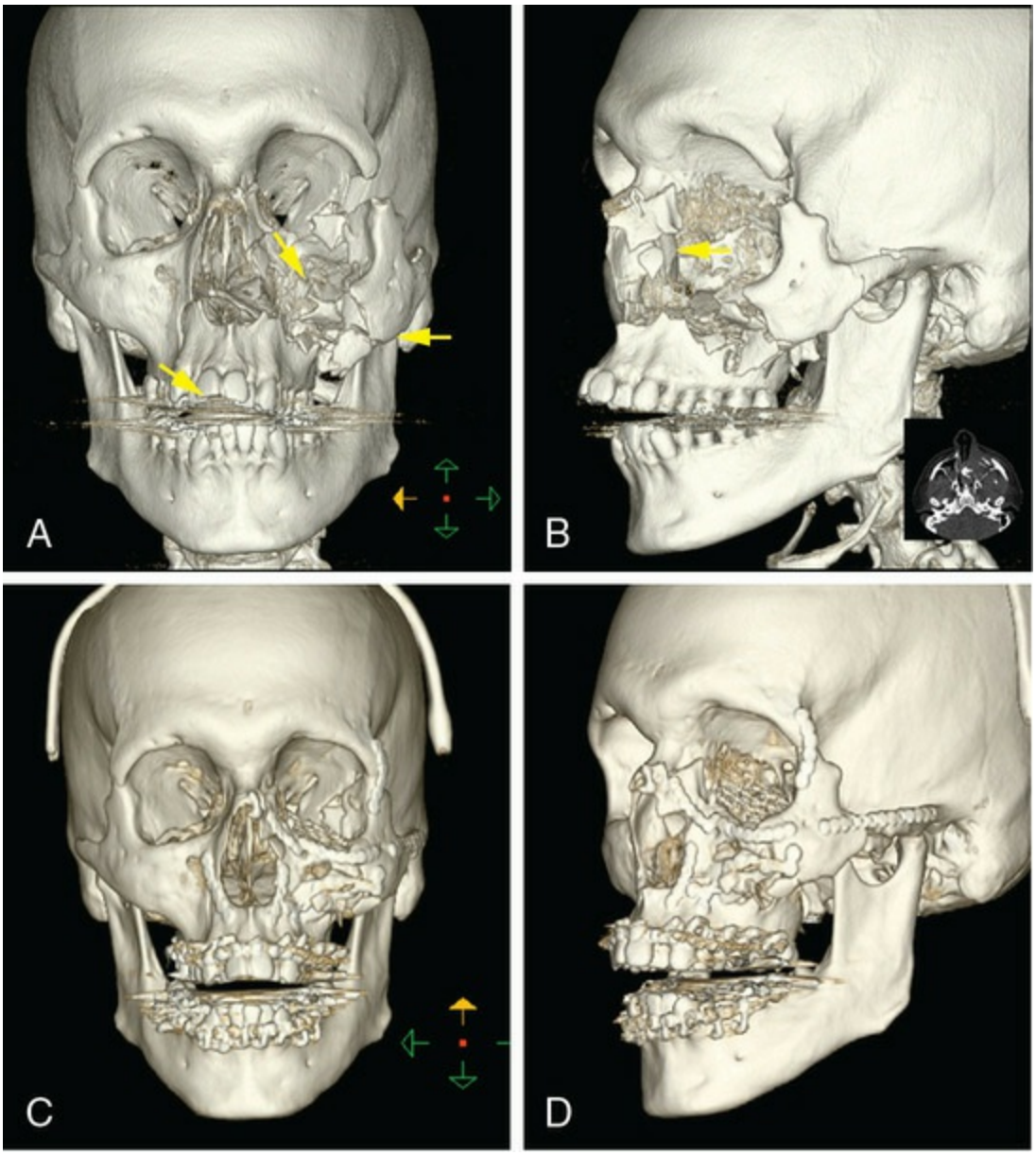


FIGURA 69-6 Reconstrução tridimensional de TC de cortes finos da face de um paciente que sofreu ferimentos graves em acidente de trenó. **A**, As setas mostram, a partir de cima, no sentido horário, (1) grande fratura orbitária tipo *blow-out* — explosão do assoalho da órbita, (2) zigoma severamente deslocado, (3) fratura tipo Le Fort I deslocada causando má oclusão. **B**, Visão lateral pré-operatória mostrando também a presença de fratura naso-orbitoetmoidal (*seta*). **C, D,** Imagens de TC pós-operatórias mostram redução das fraturas e fixação com placas e parafusos de titânio. Enxertos ósseos cranianos foram utilizados na reconstrução do pilar maxilar lateral à esquerda. O assoalho da órbita foi reparado com implante Medpor (Stryker, Newman, Ga) contendo malha de titânio incorporada.

Lesões de Tecidos Moles

Devido ao seu rico suprimento sanguíneo, mesmo os tecidos questionáveis devem ser recuperados no tratamento das lacerações e avulsões faciais. A perfusão robusta do tecido facial fornece resistência à infecção, e o reparo pode ser realizado após um intervalo maior de tempo do que seria seguro em qualquer

outra parte do corpo. Embora não exista um limite rigoroso, geralmente o reparo primário é realizado até 24 horas após a lesão. Até as feridas grosseiramente contaminadas ou aquelas de mordidas de animais são irrigadas extensivamente, desbridadas e fechadas primariamente. Se existir a possibilidade de lesão do nervo facial, ela deve ser confirmada através do exame físico que revela fraqueza ou ausência de função de parte dos músculos da expressão facial. É importante reconhecer uma laceração do nervo facial a fim de que as extremidades distais possam ser identificadas com um estimulador de nervos e marcadas caso não sejam reparadas imediatamente. A identificação dos cotos distais através da estimulação de nervos não é possível após alguns dias porque cessa a condução nervosa. A lesão do ducto parotídeo deve ser identificada e tratada agudamente para prevenir a formação de sialocele ou de fístula salivar. Nas lacerações ou lesões penetrantes cortantes da bochecha, a lesão do ducto parotídeo pode ser confirmada através da visualização direta ou pela injeção de contraste. Isso é feito pela cateterização do ducto de Stensen na superfície mucosa da bochecha e injeção de pequena quantidade de corante azul de metileno. O extravasamento do corante para dentro da ferida indica uma laceração do ducto parotídeo, e o reparo sobre o cateter deve ser realizado na sala de cirurgia.

Fraturas Craniofaciais

Os conceitos atuais do tratamento da fratura de face estão fundamentados em técnicas craniofaciais que determinam exposição cirúrgica do esqueleto craniofacial, redução anatômica das fraturas, fixação óssea rígida com técnicas de perfil baixo, placas de titânio e enxertia óssea. O insucesso da reconstrução óssea do esqueleto facial invariavelmente resulta em contração e enrijecimento do envelope de tecido mole facial, uma sequela que é quase impossível de corrigir secundariamente.

O tratamento das fraturas da fronte engloba a avaliação do seio frontal e a base do crânio. A abordagem é ditada pela lesão da tábua anterior ou posterior do osso frontal ou base do crânio, se existe lesão da dura-máter ou lesão dos ductos nasofrontais que drenam o seio frontal para o nariz. Fraturas do terço médio superior da face incluem as fraturas malares (zigoma), fraturas naso-orbitoetmoidais e as fraturas orbitárias. Existe considerável superposição nessa região. Por exemplo, as fraturas malares ocorrem em associação com as fraturas orbitárias em graus variáveis porque o zigoma, além de produzir a projeção da bochecha e determinar a largura facial, é também parte da órbita. O tratamento das fraturas do terço médio inferior da face, a maxila, concentra-se na restauração da oclusão dentária. É importante determinar a oclusão pré-operatória do paciente. A relação entre os dentes superiores e inferiores é descrita na classificação de Angle.

As fraturas maxilares são classificadas utilizando o sistema Le Fort com base no nível em que o terço médio da face está separado do resto do esqueleto craniofacial. O reparo foca a restauração da altura e a projeção facial. Havendo fragmentação significativa ou perda óssea, o enxerto ósseo pode ser necessário para manter a posição adequada da maxila. Placas rígidas e fixação com parafusos reduzem a necessidade de fixação maxilomandibular prolongada. As fraturas de mandíbula são tratadas com redução e fixação rígida utilizando a restauração da oclusão como o principal objetivo intraoperatório e pós-operatório. Muitas fraturas mandibulares são tratadas com redução aberta e fixação interna, podendo tornar desnecessária a fixação maxilomandibular.[13] Certas fraturas, entretanto, são mais bem tratadas de forma fechada, e a decisão de prosseguir em uma abordagem aberta ou fechada depende da localização e orientação da fratura.

O mesmo princípio do reparo das fraturas se aplica aos pacientes pediátricos, com algumas diferenças; o tratamento precoce dentro de uma semana é essencial devido à rápida cicatrização das crianças. Além disso, a fixação é dificultada pela presença dos dentes permanentes embutidos na maxila e mandíbula, que são facilmente danificados pelos dispositivos. Material absorvível é frequentemente utilizado para crianças, todavia ele não possui a resistência mecânica necessária para as fraturas em adulto.

Reconstrução do Couro Cabeludo

O couro cabeludo consiste em pele, tecido subcutâneo, camada fascial aponeurótica contínua com os músculos frontal e occipital, camada areolar frouxa e periósteo. Pequenos defeitos de poucos centímetros podem ser fechados primariamente, dependendo da localização do defeito e da mobilidade do tecido circundante. Um enxerto de pele pode ser colocado em contato com o periósteo. Se o periósteo está ausente, a tábua externa do calvário pode ser aberta com uma broca a fim de expor o espaço diploico a partir do qual o tecido de granulação se desenvolverá para dar suporte ao enxerto de pele. No couro cabeludo irradiado ou em casos de feridas abertas com material aloplástico em sua base, a cicatrização secundária ou o enxerto não propiciará cobertura estável e durável, sendo necessário um retalho.

Os retalhos de couro cabeludo são confeccionados no nível subgaleal e existem muitos desenhos possíveis. Na teoria, defeitos de até 30% do couro cabeludo podem ser fechados com retalhos de couro cabeludo elevados nos grandes vasos. Incisar ou sulcar a gálea inelástica pode alongar o alcance do retalho de couro cabeludo. A expansão tecidual também pode ser utilizada na reconstrução de grandes defeitos de tecido com pelos.

Para os defeitos extensos de couro cabeludo em que não é possível o fechamento com o couro cabeludo remanescente, podem ser utilizados os retalhos a distância. Os retalhos pediculados com utilidade para cobertura de couro cabeludo são os retalhos dos músculos trapézio, grande dorsal e peitoral maior. Os retalhos pediculados são limitados pelo seu arco de rotação; dessa maneira, a transferência livre microvascular de tecido oferece mais flexibilidade. O retalho livre do músculo grande dorsal é preferido para a cobertura de defeitos quase totais ou totais do couro cabeludo devido ao seu contorno achatado e à sua habilidade em cobrir uma extensa área de superfície. A avulsão traumática do couro cabeludo ocorre no plano subgaleal e pode ser recolocado com base em um único pedículo dominante, com bons resultados.

Reconstrução da Face

Defeitos na face geralmente originam-se de ressecção tumoral ou trauma. O enxerto de pele de espessura parcial para cobertura de defeitos na face tem aplicação limitada devido à imperfeita combinação de tecidos. Os enxertos de pele de espessura total são retirados da região pré-auricular, retroauricular e supraclavicular para melhor semelhança de cores. Retalhos locais fornecem tecido de espessura adequada e possuem cor e textura do defeito.

Os defeitos nasais de até aproximadamente 1,5 cm de tamanho podem ser fechados com retalho nasal local. Para defeitos maiores, o preferido é o retalho frontal. O retalho frontal é baseado nos vasos supratrocleares, e a reconstrução é realizada em vários estádios (Fig. 69-7). A região frontal pode ser expandida antes da elevação do retalho para a cobertura de grandes defeitos e para auxiliar o fechamento primário da área doadora. Nos defeitos nasais, diferentes componentes podem ter se perdido e pode ser necessária restauração da pele, revestimento de mucosa e cartilagem. Enxertos compostos da orelha que contenham pele e cartilagem são úteis para defeitos da asa nasal. A reconstrução de defeito nasal total é complexa e pode requerer enxerto ósseo e transferência livre de tecidos.

FIGURA 69-7 Um retalho frontal para mediano é utilizado para reconstrução nasal em paciente com melanoma no lado direito do nariz. **A, B,** Embora o tumor esteja localizado no lado direito, toda a subunidade nasal é removida e o retalho de cobertura nasal é planejado de modo que não haverá nenhuma cicatriz na porção anterior do nariz. **C,** Resultado pós-operatório em quatro meses.

Na pálpebra, os enxertos de pele de espessura total são uma boa opção para a perda de pele isolada. Para pequeno defeito de espessura total da pálpebra, a criação de uma cunha em formato de V possibilita o fechamento em camadas. Acrescentar uma cantotomia lateral ajuda a mobilizar a margem palpebral para defeitos maiores e, em alguns casos, a incisão pode ser realizada na pele da região temporal para mobilizar

a pálpebra mais adiante. Defeitos amplos da pálpebra exigem um suporte, tipicamente na forma de enxerto condromucoso obtido do septo nasal ou da orelha externa. O enxerto é posicionado e coberto com um retalho de pele regional.

Para a reconstrução da bochecha pode ser planejada uma série de retalhos locais diferentes e menores. Para os grandes defeitos, os retalhos de rotação cervicofacial mobilizam a pele do pescoço e da região lateral da face, e transpõem para áreas mais centrais da face.

No lábio, é importante obter o alinhamento preciso da borda do vermelhão, assim como o reparo do músculo orbicular da boca de modo a manter a competência labial. O defeito é suturado em camadas, e o fechamento direto é possível para lesões de até um terço da largura do lábio. A correção de defeitos maiores requer a mobilização de tecidos circundantes para a reconstrução do esfíncter oral. Defeitos centrais do lábio superior são mais bem reconstruídos utilizando o retalho de Abbé, que é um retalho musculocutâneo mucoso a partir do lábio inferior baseado na artéria labial. O retalho é transferido de modo estagiado, com o pedículo doador seccionado 2-3 semanas após a inserção do retalho. Defeitos grandes do lábio inferior são reconstruídos com retalhos musculocutâneos mucosos da área adjacente. Essas reconstruções preservam a função motora do músculo orbicular assegurando a competência oral. A microstomia produzida é usualmente temporária, pois os tecidos estiram com o tempo.

Transplante de Face

O primeiro transplante de face bem-sucedido foi realizado em novembro de 2005 em Amiens, na França. Desde então houve oito relatórios de transplantes de tecidos compostos da face realizados com sucesso. Todos foram realizados para defeitos devastadores e foram reconstruções tridimensionais complexas, com variáveis quantidades de pele, músculo, nervo, osso e elementos da pálpebra, nariz e lábio. A partir de meados de 2010, todos os receptores tinham experimentado pelo menos um episódio de rejeição aguda ao enxerto e dois dos receptores morreram, um de sepse e o segundo após o descumprimento do programa imunossupressor. A recuperação funcional nas faces tem sido satisfatória nos casos em longo prazo, com a recuperação da função sensitiva em 3-6 meses e recuperação motora aceitável em 9-12 meses. Os resultados estéticos têm sido variáveis.[14]

Para um seleto número de indivíduos severamente desfigurados, o transplante de face traz o benefício de prover melhor resultado estético e funcional do que os métodos convencionais de reconstrução e, com isso, melhor qualidade de vida. Os riscos imediatos associados à cirurgia de transplante facial são os mesmos para os procedimentos reconstrutores. A diferença importante é o risco representado pela imunossupressão vitalícia exigida para evitar a rejeição dos tecidos faciais transplantados. Admite-se, também, que existe o risco associado com o processo de rejeição de tecidos faciais em si. No momento, o transplante de face é uma técnica de último recurso após o insucesso das técnicas de reconstrução facial tradicionais.

Cirurgia Estética da Face

A cirurgia estética se inicia com uma primeira consulta para discussão e avaliação das percepções e desejos do paciente, saúde atual, história médica e determinação realística dos benefícios e riscos da cirurgia para mudar a aparência. A motivação para a cirurgia estética é geralmente psicológica e envolve a imagem corporal, então a chave para alcançar o sucesso é a seleção de pacientes. O valor fundamental da cirurgia não está na beleza objetiva do resultado visível, mas na opinião do paciente e na sua resposta à mudança. Dessa maneira, é importante ser capaz de prever a probabilidade em que o paciente estará satisfeito com o resultado cirúrgico. Pessoas que consideram suas deformidades maiores do que realmente são, que abrigam expectativas irrealistas ou possuem problemas de uso abusivo de substância ou de saúde mental não são boas candidatas à cirurgia estética porque a cirurgia é incapaz de atender as suas necessidades.

Lifting Frontal e Supercílio

Com o envelhecimento, a posição da sobrancelha desce de sua localização juvenil na borda orbitária superior ou acima dela. Essa ptose é acompanhada de testa enrugada, excesso de tecido encobrindo as pálpebras superiores, especialmente na porção temporal do supercílio e vincos no canto lateral (pés de galinha) e sobre o dorso do nariz. Essas mudanças podem ser corrigidas com um *lifting* frontal ou de supercílio, realizado por abordagem aberta ou endoscópica. Em um *lifting* aberto, é realizada uma incisão bicoronal ou uma incisão modificada anterior à linha do cabelo. A região frontal é elevada como um retalho

com o plano de dissecção entre a gálea e o pericrânio, esticada, e o excesso de tecido na porção frontal do couro cabeludo é excisado. O *lifting* frontal endoscópico é realizado através de várias pequenas incisões dentro da linha do cabelo. A dissecção subperiosteal extensa engloba a margem orbitária e a base do nariz, liberação e ressecção dos músculos corrugadores e prócero, preservação dos nervos supratrocleares e supraorbitais, e elevação e fixação da região frontal com parafusos percutâneos ou outros dispositivos para recolocá-la em posição mais alta. As vantagens do *lifting* frontal endoscópico são as cicatrizes mínimas e a ausência de ressecção do couro cabeludo, sendo especialmente útil para pacientes com calvície frontal.

Blefaroplastia

A blefaroplastia (derivada do grego *blepharon*, significando pálpebra) é realizada para dermatocalásia e corrige a frouxidão, a protrusão gordurosa e a pele pendente ao redor do olho. Se a pálpebra se encontra em posição anormalmente baixa, é denominada *blefaroptose*, e a correção é realizada com um procedimento diferente.

A blefaroplastia da pálpebra superior é feita através de uma incisão no sulco da pálpebra após a marcação do excesso de pele a fim de evitar a ressecção exagerada e consequente lagoftalmo (inabilidade de fechar completamente os olhos). Uma faixa de músculo orbicular pode ser retirada e, se houver excesso de gordura pós-septal, pode ser realizada a ressecção da gordura orbital saliente. A blefaroplastia da pálpebra inferior requer elevação da pele ou retalho de pele com músculo orbicular do olho, com remoção da pele, músculo e gordura. A abordagem transconjuntival da pálpebra inferior é utilizada para remover gordura palpebral inferior ou para o fortalecimento do septo orbital, com pouca ou nenhuma ressecção de pele. Se a pálpebra inferior é frouxa e pouco aderente ao globo, uma cantopexia lateral é realizada para lassidão moderada, e uma cantoplastia lateral para lassidão significativa.

Complicações após blefaroplastia incluem síndrome do olho seco, esclera aparente e ectrópio. Todos os pacientes devem ser avaliados no pré-operatório quanto ao olho seco preexistente, e um teste de Schirmer pode ser preditivo desse resultado em indivíduos propensos. Esclera aparente é uma complicação após a blefaroplastia da pálpebra inferior e consiste na exposição da esclera branca abaixo da íris colorida do globo quando o paciente olha para a frente. A esclera aparente é causada pela retração da pálpebra inferior, com encurtamento da lamela média do septo orbitário; pacientes com frouxidão das pálpebras inferiores são predispostos a essa complicação se a frouxidão não for corrigida no momento da cirurgia. O ectrópio é a eversão da pálpebra com exposição da conjuntiva e muito comum no período pós-operatório, quando as pálpebras inferiores estão edemaciadas. O ectrópio persistente requer cirurgia para aumentar o suporte palpebral inferior, possivelmente com adição de enxertos de pele.

Lifting de Face

O *lifting* de face, ou ritidoplastia, derivado do grego *rhytis*, que significa “rugas”, é planejado para corrigir a aparência do envelhecimento facial através da remoção da flacidez e dos tecidos redundantes da face e do pescoço. O envelhecimento facial é caracterizado por aplainamento infraorbital do terço médio da face, sulcos nasolabiais proeminentes, aprofundamento da prega labiomental, declínio das comissuras laterais da boca, aprofundamento das ranhuras no canto externo da boca (linhas de marionete), formação de queixo duplo, bandas verticais do músculo platisma no pescoço e flacidez da pele do pescoço. O *lifting* de face tradicional é uma dissecção subcutânea para elevar e reposicionar a pele da face e do pescoço. Essa cirurgia tem sido ofuscada por procedimentos que também corrigem os efeitos do envelhecimento e da gravidade nos tecidos profundos e estruturas da face.

Além do descolamento e reposicionamento da pele, o sistema aponeurótico superficial (*superficial musculoaponeurotic system* — SMAS) da fáscia da face e pescoço pode ser tracionado através da plicatura. Na SMAS-ectomia lateral, uma faixa de SMAS é ressecada ao longo da borda anterior da parótida e o SMAS móvel é tracionado e suturado no SMAS fixo da proeminência malar, produzindo elevação duradoura da fáscia superficial e da gordura facial. A cirurgia é efetiva em pacientes com ampla variedade de diferenças anatômicas, é reprodutível e segura. Na ritidoplastia de plano profundo, o retalho do *lifting* facial inclui tudo, até a gordura sobre os músculos zigomáticos. Esse procedimento corrige a descida e a ptose do terço médio da face, mas está associado com edema facial prolongado e longa recuperação.

Diversos procedimentos ancilares estão disponíveis para aprimorar o resultado do *lifting* facial. A lipectomia submentoniana remove a gordura subcutânea abaixo do queixo e melhora o contorno da porção cervical. A platismoplastia corrige as bandas verticais através da incisão dos músculos platismas no nível

da cartilagem tireoide e sutura na linha média superior do pescoço. A injeção de gordura em áreas selecionadas abaixo do retalho facial antes do fechamento pode preencher as concavidades causadas pela atrofia de gordura subcutânea em áreas como as têmporas.

A complicação mais comum após o *lifting* facial é o hematoma; outras complicações são cicatrizes, alopecia, crostas de pele e lesão do nervo. A lesão nervosa mais comum durante o *lifting* facial, ocorrendo em torno de 3%-5%, compromete o nervo auricular magno que fornece sensibilidade à porção inferior da orelha.

Rinoplastia

A rinoplastia é uma cirurgia difícil porque é uma composição de procedimentos em diversas estruturas anatômicas. Quando o paciente descreve um nariz grande ou um nariz longo, essa descrição global pode abranger várias estruturas. A preparação do terreno para a rinoplastia se inicia com a análise das proporções faciais, seguida por uma análise sistemática dos componentes nasais. Começando superiormente, são registradas a altura e a profundidade do ângulo nasofrontal. Pirâmide óssea, cartilagens laterais superiores e dorso nasal são avaliados quanto à altura, largura e simetria. A ponta nasal é analisada quanto à sua projeção, rotação, simetria e posição dos pontos definidores da ponta. As asas são inspecionadas quanto à largura aumentada, colapso ou retração. A columela é examinada quanto a exposição aumentada ou diminuída, além da medida do ângulo lábio-columelar. Um exame nasal interno determina se existe deformidade funcional através da avaliação do septo, concha nasal e válvulas nasais internas. O envelope de tecido mole e a espessura da pele são observados de modo que o efeito das mudanças subjacentes possa ser previsto.

Uma vez concluída, a análise minuciosa é convertida em um plano de ação cirúrgico. A decisão inicial é sobre o uso da abordagem aberta ou endonasal. A rinoplastia aberta proporciona excelente exposição e torna possível a manipulação das estruturas osteocartilaginosas sob visão direta. A rinoplastia fechada evita uma cicatriz visível. Após a decisão sobre a abordagem cirúrgica, o restante da estratégia envolve escolha de técnicas com base em critérios de localização específicos. Podem incluir uma osteotomia para mudança do contorno ósseo no terço superior do nariz, enxertos expansores (*spreader grafts*) e ressecção dorsal das cartilagens laterais superiores para o colapso da válvula interna e contorno dorsal no terço médio do nariz, ressecção e suturas interdomais para o refinamento e simetria da ponta no terço inferior do nariz e ressecção columelar ou enxerto estrutural (*strut graft*) para projeção ou perda do suporte da ponta na base do nariz.

A complicação cirúrgica mais comum na rinoplastia é o sangramento, que ocorre em até 3,6% dos pacientes. O problema mais desafiador é que aproximadamente 5%-10% dos pacientes requerem revisão ou rinoplastia secundária por questões estéticas ou funcionais. O objetivo na rinoplastia é produzir resultados seguros, duradouros e de aparência natural regularmente. A chave para alcançar essa meta é a análise dos componentes e o tratamento do dorso, ponta, base e estrutura nasal interna.[15]

Resurfacing da Pele

Várias modalidades estão disponíveis para melhorar a textura, o tônus e a cor da pele, como os *peelings* químicos e a dermoabrasão. Todavia, a técnica de rejuvenescimento que mais rapidamente cresce é a tecnologia a *laser*. O uso da luz como tratamento médico foi introduzido nos anos 1960 com o desenvolvimento do *laser* (***l**ight **a**mplification by **s**timulated **e**mission of **r**adiation*). Os *lasers* ablativos (CO_2 e erbium:YAG) provaram ser altamente eficazes para o tratamento da pele. A remoção da epiderme e das camadas superiores da derme combinada com a coagulação térmica da derme promove cicatrização com remodelamento dérmico vigoroso que se converte em melhora clínica. Os problemas são cicatriz resultante em alguns pacientes, edema e eritema prolongado, anormalidades de pigmentação permanentes e aumento do risco de infecção. Dessa maneira, um novo conceito de fotodermólise fracionada foi introduzido em 2003 e revolucionou a cirurgia a *laser*. O *resurfacing* com *laser* de CO_2 fracionado representa uma nova classe de terapia fornecendo lesão dérmica coagulante sem dano epidérmico confluente. Lesões evidentes de dano térmico são rodeadas por amplas zonas de pele normal inalterada; essa combinação permite a completa reepitelização dentro de 24-48 horas enquanto produz coagulação suficiente do colágeno dérmico para estimular a síntese do tecido conjuntivo e produzir fortalecimento da pele. Com a abordagem fracionada, os resultados são comparáveis aos do *laser* ablativo em toda a superfície sem os efeitos secundários associados.[16]

As indicações para o *resurfacing* com *laser* são rugas faciais, pele danificada pelo sol e cicatrizes de

acne. Os benefícios do tratamento incluem suavização ou desaparecimento das rugas leves a moderadas, melhora da textura e tônus da pele, diminuição do tamanho dos poros e redução da flacidez da pele. Toda a face, pescoço e tórax podem ser tratados. A melhora clínica é vista com um ou dois tratamentos. A cicatriz e a hipopigmentação são raras, e o risco de infecção em pacientes submetidos a terapia antiviral e antibiótica profilática é baixo porque a camada epidérmica é prontamente restaurada. Quando utilizada no tratamento de cicatrizes, a fotodermólise fracionada pode aplainar e suavizar as cicatrizes hipertróficas e aumentar a produção de colágeno abaixo das cicatrizes atróficas e deprimidas. Para cicatrizes, pode ser necessário uma série de tratamento com intervalos de 6-12 semanas.

Preenchimentos Injetáveis

Nos últimos anos houve valorização do papel desempenhado pela perda de volume no contorno da face envelhecida. Contrastando o rosto jovem com o envelhecido notou-se que áreas como a bochecha superior e lateral, têmporas, sulco nasojugal abaixo dos olhos e a área perioral tornam-se atróficas, planas e vazias em sua aparência. A restauração de volume para reverter as alterações atróficas nessas áreas produz uma mudança rejuvenescedora surpreendente.

Os procedimentos de restauração de volume podem ser realizados através da transferência de gordura autóloga ou com o uso de material permanente ou temporário para aumento de tecidos moles. A enxertia de gordura é um procedimento que depende de técnica atraumática e confecção metódica de camadas de gordura para obter resultados duradouros. Um achado inesperado é que, além da restauração de volume, o enxerto de gordura parece promover efeito rejuvenescedor na pele. Ocorre melhora da qualidade da pele, com suavização das rugas, diminuição dos poros e pigmentação mais uniforme.[17] Observações similares são feitas quando a gordura é injetada abaixo de cicatrizes deprimidas; há melhora não somente da reentrância, mas também das características da pele. Com os relatos do poder transformador da gordura enxertada em áreas de danos por radiação, úlceras crônicas e outros defeitos, existe atualmente muito interesse na documentação da extensão e identificação dos mecanismos desse efeito.[18]

Além do material autólogo, existem diversos produtos biológicos e sintéticos disponíveis para uso para preenchimento de tecido mole. Os materiais biológicos derivados de fontes orgânicas oferecem o benefício da pronta disponibilidade e facilidade em seu uso, mas apresentam controvérsias quanto à sensibilização às proteínas estranhas humanas ou animais, transmissão de doenças e imunogenicidade. Além disso, como o tecido é processado para reduzir esses efeitos secundários indesejáveis, a estrutura molecular é desestabilizada, diminuindo a sua permanência no tecido receptor. As pesquisas ao longo dos últimos anos têm sido por novos materiais que sejam bem tolerados e possuam maior longevidade. Os dois principais tipos de tecidos biológicos de preenchimento são os produtos do colágeno e do ácido hialurônico.[19]

Os materiais sintéticos podem oferecer permanência. Muitos produtos sintéticos injetáveis e cirurgicamente implantáveis têm sido utilizados ao longo dos anos, e muitos foram condenados por complicações como granulomas, infecções agudas ou tardias, migração ou deslocamento e deformidades, que podem ser resultado das complicações ou da retirada do material. Portanto, somente um número limitado de materiais sintéticos para preenchimento facial é comercializado nos Estados Unidos.

Cirurgia plástica do tronco

Reconstrução da Parede Torácica

Novas técnicas de reparação de defeitos cada vez mais complexos de parede torácica têm acompanhado os avanços no tratamento cirúrgico e médico de doença do tórax. As indicações para reconstrução de parede torácica incluem os defeitos oriundos de ressecção oncológica, ulceração por irradiação, infecção ou trauma e defeitos congênitos. As preocupações com a reconstrução são o estado da cavidade pleural, a necessidade de suporte esquelético e a disponibilidade de cobertura de tecido mole.

Os princípios do tratamento da cavidade pleural abrangem o desbridamento adequado e a colocação de tecido bem vascularizado para obliterar o espaço morto intratorácico. Os músculos extratorácicos podem ser transpostos para eliminar espaços de empiema após pneumonectomia e para fechar fístulas broncopleurais ou traqueoesofágicas. Combinados com desbridamento adequado e ressecção de tecido mal vascularizado, esses retalhos musculares podem passar através da incisão da toracotomia com ressecção de duas costelas e suturados no defeito. A escolha do músculo depende da localização do defeito. As opções incluem os retalhos dos músculos grande dorsal, serrátil anterior e peitoral maior. Outros retalhos musculares com uso limitado, porém específico, são o trapézio e o reto abdominal com base superior. O omento maior pode ser transposto na artéria gastroepiploica direita como umretalho pediculado a fim de prover tecido bem vascularizado com volume e flexibilidade para obliterar espaço morto, mas é uma escolha secundária devido aos riscos de complicação intra-abdominal.

Durante a avaliação do defeito da parede torácica, diversas variáveis influenciam a decisão sobre a necessidade de reconstrução esquelética ou de estabilização. Deve-se considerar a localização do defeito na parede torácica, o número de costelas ressecadas, a extensão da ressecção de outras estruturas ósseas da parede torácica, o histórico de irradiação e se a ferida está contaminada ou infectada. Os objetivos da reconstrução esquelética são a proteção de estruturas vitais subjacentes, a estabilidade da parede torácica para preservar a função pulmonar e o suporte estrutural para a função dos ombros e membros superiores.

O número de costelas ressecadas é aceito como determinante clínico primário da necessidade de reconstrução esquelética. A estabilização é recomendada quando são ressecadas quatro ou mais costelas consecutivas, ou 5 cm ou mais de parede torácica, porque o segmento instável resultante pode prejudicar a mecânica respiratória. Não existem dados conclusivos, entretanto, sobre o tamanho crítico que define a reconstrução do segmento instável. Estudos dos déficits de ventilação pulmonar provenientes de ressecções torácicas são controversos, particularmente no caso de ressecção esternal.[20] Algumas das razões para essa falta de clareza pode ser a presença de outros fatores que influenciam a estabilidade da parede torácica. A irradiação prévia afeta a estabilidade da parede torácica porque a fibrose dos tecidos moles causa rigidez e inflexibilidade, limitando a movimentação da parede torácica. A localização do defeito é relevante porque os defeitos laterais são mais propensos a deformidade em tórax instável do que os defeitos mais próximos ao esterno ou à coluna. Ressecções do tumor de Pancoast são estabilizadas através de suporte escapular, e defeitos da parede torácica superior acima da quarta costela geralmente podem ser fechados somente com tecidos moles.

No passado, a reconstrução do esqueleto torácico com enxertos ósseos de costela ou fáscia lata era restringida pela disponibilidade limitada de tecido autólogo. Um dos avanços importantes da reconstrução da parede torácica tem sido a disponibilidade de materiais sintéticos. As características ideais do material protético para reconstrução da parede torácica são semirrigidez, flexibilidade, biocompatibilidade e radiolucência. Diversos materiais em malha estão disponíveis, inclusive o polipropileno (Prolene), o polipropileno cristalino, o polietileno de alta densidade (Marlex) e o politetrafluoroetileno (Gore-Tex). Fabricados em folha espessa ou dobrada em camadas, esses materiais fornecem suporte e maleabilidade quando suturados sob tensão. Se rigidez adicional é desejada, a cola de metil metacrilato pode ser colocada entre as camadas da malha, tornando a estrutura mais rígida. Esses materiais sintéticos fornecem bom suporte e estabilidade, e apresentam bom desempenho, desde que cobertos com tecidos bem vascularizados para evitar infecção. Infecção da parede torácica na presença de material sintético pode ser tratada com drenagem e antibioticoterapia; se a remoção do material estranho pode ser protelada, uma espessa camada fibrosa se formará e fornecerá certa estabilidade para a parede torácica. Nas situações em que o defeito torácico está contaminado ou infectado desde o início, considerações sobre a utilização de uma malha absorvível temporária podem ser feitas, mas ela talvez tenha de ser substituída quando a infecção for eliminada.

A cobertura de tecido mole é o estádio final da reconstrução de parede torácica. Se um defeito da

parede torácica é limitado à pele e ao tecido subcutâneo, o enxerto de pele é uma opção de reconstrução. Seus inconvenientes são a possível contração, que o torna uma forma menos atrativa de cobertura que o retalho, e seu parco sucesso com os enxertos em leitos irradiados. Desse modo, existem poucas indicações para enxertia de pele em defeitos de parede torácica com úlceras causadas por radiação ou osteorradionecrose. A cicatrização dos enxertos de pele na parede torácica tem sido aprimorada com o uso do dispositivo de fechamento assistido a vácuo, que melhora a estabilidade do enxerto do leito que se encontra em movimento com a respiração.

Na reconstrução da parede torácica, os retalhos vascularizados de tecido mole são utilizados para fechar grandes defeitos, controlar infecção, obliterar espaço morto, cobrir material sintético e fechar feridas com necrose por radiação. Embora os retalhos cutâneos e fasciocutâneos tenham alguma utilidade, os retalhos musculares e musculocutâneos são preferidos pelos seus robustos suprimentos sanguíneos. O músculo grande dorsal é utilizado frequentemente devido a sua confiabilidade, ampla área e habilidade para alcançar quase qualquer defeito na parede torácica ipsilateral. Outros retalhos musculares utilizados para reconstrução anterolateral de tecido mole são o reto abdominal, o peitoral maior, o oblíquo externo e o serrátil anterior. Os retalhos do músculo trapézio são úteis para defeitos do terço superior do dorso, terço médio das costas e ombros. Retalhos livres que transferem tecidos distantes com anastomoses microvasculares não são frequentemente utilizados e são reservados para situações nas quais os retalhos regionais estão indisponíveis ou falharam, ou em defeitos muito grandes. Em uma série em que ressecções agressivas de doenças oncológicas produziram grandes defeitos na parede torácica de 300-400 cm^2, até quatro retalhos musculares e retalhos livres foram necessários para alcançar o fechamento da ferida.[21]

Uma série de 200 reconstruções de parede torácica apresentou 6% de mortalidade, com perda parcial ou completa do retalho em 5% dos pacientes, e pneumonia, angústia respiratória, infecção, hematoma e cicatrização retardada da ferida em 27% dos pacientes. Os resultados foram melhores nos pacientes submetidos a reconstrução imediata no momento da ressecção se comparados àqueles com reconstrução tardia.[22]

Feridas de Esternotomia: Tratamento e Prevenção

Infecção de ferida esternal e mediastinite após esternotomia mediana frequentemente exigem reoperação para desbridamento e reconstrução. Fatores de risco incluem diabetes, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, retirada de enxertos da artéria mamária interna e uso de dispositivos de assistência. A fixação primária do esterno com placas rígidas diminui a incidência de complicações sérias e existe um entusiasmo atual para introduzir esse método cirúrgico para prevenção de situações de alto risco.[23]

Para a instabilidade esternal ou infecção, têm sido descritos o uso de dispositivos de fechamento assistido a vácuo, desbridamento, retalhos musculares e de omento e fixação do esterno. Embora um desbridamento mínimo possa ser necessário em feridas sem costocondrite ou osteomielite, talvez seja preciso desbridamento em único estádio ou seriado associado ao fechamento assistido a vácuo como medida isolada ou adjunta no fechamento definitivo.[24] Fixação do osso esternal remanescente com placas antes da cobertura com tecidos moles é indicada para extubação precoce, menor período de internação, base mais estável para o retalho sobrejacente e menor dor no tórax ou ombro a longo prazo. O músculo peitoral maior é o retalho preferido para reconstrução das feridas médias de esternotomia. Esse músculo é mobilizado através da incisão na linha média por meio de descolamento do esterno, costelas, clavícula e inserção umeral, preservando o pedículo toracoacromial (Fig. 69-8). Ele é avançado medialmente e, devido ao seu tamanho e arco de rotação, pode cobrir quase todo o esterno. Se um enxerto vascular estiver exposto, o músculo terá mobilidade suficiente para cobrir o enxerto e preencher o mediastino. Outra opção com o músculo peitoral maior é um retalho invertido, no qual um ou ambos os músculos são mantidos anexados em um dos lados da linha média nos vasos perfurantes da artéria mamária interna, dissecados totalmente do restante da parede do tórax e girados como uma página de livro para cobrir o esterno. Se os músculos peitorais não forem suficientes, o que pode acontecer algumas vezes no terço inferior do esterno, o músculo reto abdominal pode ser mobilizado, sendo baseado na artéria epigástrica superior e girado 180 graus para cobrir o esterno. Quando realizado em paciente cuja artéria mamária interna foi utilizada para revascularização do miocárdio, o retalho do músculo reto abdominal pode ser baseado no oitavo vaso intercostal, porém com esse pedículo, o terço distal pode ser vascularizado insuficientemente. Com a reconstrução com retalhos musculares, a taxa de sucesso do fechamento esternal é de aproximadamente 85%.[25]

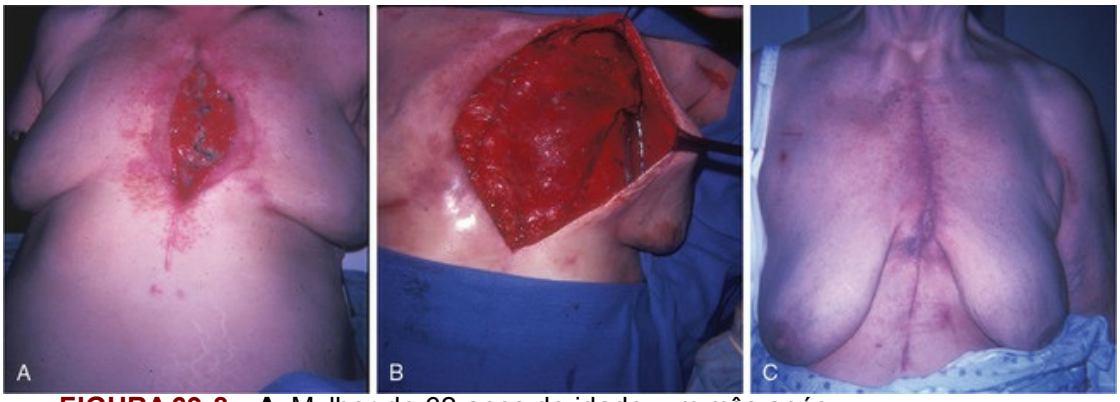


FIGURA 69-8 **A,** Mulher de 62 anos de idade, um mês após procedimento de revascularização miocárdica com a incisão da esternotomia mediana aberta e infectada. **B,** A ferida esternal foi extensivamente desbridada e coberta com retalhos do músculo peitoral maior bilateral. Como o suprimento sanguíneo para as perfurantes da mamária interna estava comprometido, cada músculo peitoral maior foi baseado no seu pedículo vascular toracoacromial. A inserção muscular no úmero e a sua origem nas costelas foram seccionadas para permitir a transposição muscular. **C,** Resultado pós-operatório em três meses.

O grande omento tem sido utilizado por 40 anos no fechamento dos defeitos esternais e fornece cobertura confiável. Alega-se que o omento controla a infecção da esternotomia mediana com mais êxito que os retalhos musculares, mas não é comumente utilizado devido à exposição da cavidade peritoneal à infecção, possibilidade de aderências intraperitoneais e indisponibilidade do omento em alguns pacientes com cirurgia abdominal prévia.

Cirurgia de Mama

Mamoplastia Redutora

Hipertrofia ou crescimento exagerado da mama é um desenvolvimento excessivo sem qualquer processo patológico. Pode ser familiar, com início típico durante a puberdade e gestação, quando as mudanças hormonais exercem influência incomum no crescimento em alguns indivíduos. Mamoplastia redutora é a ressecção do excesso de gordura, tecido mamário e pele para obter mama com tamanho proporcional ao corpo. Os princípios que guiam a mamoplastia redutora para a hipertrofia mamária são melhora dos sintomas da paciente, diminuição do volume da mama, remodelação da mama para corrigir a ptose, elevação do tecido mamário para posição anatomicamente correta na parede torácica, reposicionamento do mamilo e aréola na mama remodelada, preservação da inervação para a pele e complexo areolopapilar, manutenção do suprimento sanguíneo para o tecido mamário e cicatrizes mínimas. As técnicas cirúrgicas são descritas pela localização do bloco de tecido em que o mamilo e a aréola são mantidos anexados e pelo padrão de incisões e cicatrizes subsequentes.

O pedículo é a porção do tecido mamário preservado com seus suprimentos sanguíneo e nervoso quando o tecido mamário circundante é removido. Uma técnica do pedículo inferior é mais frequentemente utilizada, mas existem os pedículos centrais, superior, medial, lateral e pedículos duplamente anexados na vertical e horizontal. Todas as variantes são planejadas para maximizar o suprimento sanguíneo e possibilitar a remoção adequada dos tecidos. A lipectomia por sucção é utilizada com técnicas de excisão para remover os excessos laterais de gordura. Existe um pequeno número de pacientes com hipertrofia leve a moderada, mamas gordurosas, bom tônus da pele, sem ptose e bom formato das mamas para os quais basta a lipoaspiração para reduzir o volume, com pequenas cicatrizes. Nas mamas pendulares muito grandes, nas quais o pedículo seria excepcionalmente longo, o complexo areolopapilar é removido e transplantado como um enxerto. Essa técnica é útil também para pacientes com distúrbios vasculares ou cicatrização deficiente.

Antes da mamoplastia redutora, habitualmente realiza-se triagem para câncer de mama com exame e mamografia em pacientes acima de 35 anos de idade. Pequeno número de câncer de mama é descoberto no momento da redução pela identificação de uma área suspeita ou durante o estudo patológico de rotina do tecido; todo tecido mamário removido cirurgicamente deve ser enviado para estudo histopatológico.

Não existe idade limite mínima, mas para as adolescentes com hipertrofia mamária a redução é adiada até que as mamas tenham parado de crescer e estabilizado em tamanho por pelo menos 12 meses antes da cirurgia. A redução mamária secundária ou repetida possui maior taxa de complicação devido a problemas associados com o comprometimento do suprimento sanguíneo, como cicatrização de ferida retardada, necrose gordurosa e perda do mamilo e da aréola, que ocorrem quando o pedículo é confeccionado novamente em mama previamente reduzida. A cicatrização da ferida é deficiente em mamas anteriormente irradiadas devido às alterações vasculares induzidas pela radiação. As recomendações para essas pacientes incluem as seguintes: (1) prolongar o intervalo entre radiação e mamoplastia para tornar possível a diminuição de algumas das alterações vasculares; e (2) modificações técnicas utilizando pedículos que são mais amplos e curtos que o usual e reduzir os ajustes ao tecido mamário. Pacientes obesas não são boas candidatas para redução de mama, com mais complicações locais e sistêmicas. Tabagismo é uma contraindicação para a redução mamária.

As sequelas da mamoplastia redutora incluem as mudanças na sensibilidade do mamilo e aréola em 20%-25% dos casos, usualmente diminuição, mas ocasionalmente sensibilidade aumentada. Lactação e amamentação não são sempre possíveis após a redução das mamas. Complicações com a mamoplastia redutora englobam deiscência de ferida, necrose de pele, perda de tecido, hematoma, infecção e necrose gordurosa com nódulos palpáveis de gordura deficientemente vascularizada. A necrose gordurosa pode motivar investigação posterior ou biópsia para distinguir a massa de neoplasia de mama.

Estudos de resultados após mamoplastia redutora têm mostrado que as pacientes obtêm alívio dos sintomas, podem se envolver mais em atividades da vida diária e estão felizes com o resultado. Em um estudo com 185 mulheres, 97% relataram melhora da dor no ombro e pescoço, 95% afirmaram estar felizes ou muito felizes com o resultado da cirurgia e 98% contaram que recomendariam a cirurgia para outras.[26]

Mamoplastia de Aumento

A mamoplastia de aumento é um procedimento estético realizado para resolver a insatisfação que algumas mulheres sentem com suas mamas pequenas, quer porque suas mamas nunca se desenvolveram até o tamanho desejado, quer por perda de volume mamário após a gravidez, perda de peso ou envelhecimento. Com o desenvolvimento do implante mamário de gel de silicone lacrado em 1962, o aumento das mamas se tornou amplamente aceito. Todos os implantes mamários aprovados pela FDA (Food and Drug Administration), independentemente do material do preenchimento, possuem uma camada externa ou envelope elaborado de elastômero de silicone. Os implantes preenchidos com silicone gel são polimerizados para consistência similar à do tecido mamário. Os implantes mais novos possuem gel mais espesso e viscoso que os implantes da geração anterior. Esse material é chamado de gel coesivo e tende a permanecer no local mesmo se o envelope do implante for danificado. Os implantes de gel são preenchidos e lacrados, e não podem ser ajustados em seu tamanho na sala de cirurgia. Os implantes preenchidos com solução salina são envelopes de borracha de silicone preenchidos na sala de cirurgia. As vantagens do implante salino são a natureza benigna da solução salina, alguma flexibilidade no ajuste do tamanho variando a quantidade de fluido colocado no implante e as incisões menores porque os implantes são posicionados ainda vazios. A principal desvantagem é a alta incidência de ondulações ou dobras visíveis do implante sob a pele, particularmente nas pacientes magras.

A mamoplastia de aumento requer incisão da pele e do tecido subcutâneo e a criação de uma loja na qual o implante é instalado e posicionado. Existem várias variações técnicas. Existem três possibilidades de incisão, cada uma com suas vantagens e desvantagens. A incisão inframamária fornece acesso excelente e não requer dissecção dentro do parênquima mamário; a desvantagem é uma cicatriz que pode ser perceptível em mamas menores. A incisão periareolar é camuflada na aréola e cicatriza com pouca cicatriz visível, mas tem a desvantagem de possíveis alterações na sensibilidade da área areolopapilar. A incisão axilar não deixa cicatrizes na mama, mas é mais difícil criar uma loja com essa abordagem. A loja na qual o implante será inserido pode se situar em duas posições relativas ao tecido mamário e o músculo peitoral maior. A colocação subglandular, superficial à fáscia do músculo peitoral, proporciona mais habilidade no controle da forma da mama e está associada com recuperação pós-operatória mais rápida. Na colocação do implante em posição submuscular, o contorno da mama pode ser aplainado porque as bordas do implante estão embaixo do músculo, há menor chance de desenvolver contratura capsular (endurecimento cicatricial ao redor do implante), a sensibilidade do mamilo está protegida e a interpretação da mamografia pode ser mais acurada quando o tecido mamário está levantado e afastado do implante pelo músculo. As desvantagens incluem maior desconforto pós-operatório e recuperação mais longa, movimento do implante quando o músculo é flexionado e menor capacidade de erguer o parênquima mamário em casos

de ptose.

Quando se consideram os potenciais problemas que podem se desenvolver após a mamoplastia de aumento, é útil distinguir entre as complicações operatórias e as preocupações com o implante. As complicações perioperatórias são relativamente baixas, com sangramento ou hematoma em 1%-3%, infecção de ferida em 1%-2% e alguns graus de diminuição da sensibilidade do complexo areolopapilar em 15% dos pacientes, dependendo da incisão utilizada e da posição do implante em relação ao músculo. As sequelas que se apresentam semanas ou anos após a cirurgia são mais numerosas e mais sérias. Elas incluem contratura capsular, esvaziamento do implante, ruptura do implante e deslocamento do implante.

Contratura Capsular

Ocorre quando o envelope normal de tecido fibroso ao redor do implante se torna mais espesso ou mais apertado, de modo que não se percebe mais um implante macio e flexível. Se o grau de contratura for importante, pode haver dor, deformidade e implante distorcido ou palpável. A contratura capsular ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes e não é possível prever quem a desenvolverá ou tomar medidas preventivas. O tratamento requer a retirada cirúrgica da cápsula fibrosa e a substituição do implante, porém frequentemente evoluiu com recorrência da contratura capsular.

Esvaziamento do Implante

Os implantes preenchidos com solução salina podem esvaziar quando há escapamento de líquido através da válvula ou do envelope. Isso ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes nos primeiros cinco anos após a cirurgia. As causas são danos de manuseio no momento da cirurgia, pressão da contratura capsular, compressão do implante devido a trauma e outras razões que permanecem desconhecidas.

Ruptura do Implante

Os implantes de silicone podem se romper, liberando o material em gel. A frequência da ruptura é similar ao esvaziamento do implante salino. Entretanto, existe uma diferença importante no modo de detectar a ruptura. Quando um implante de gel se rompe, o volume da mama não se altera porque o gel permanece em sua área; em muitos casos, a ruptura não é diagnosticada — ruptura silenciosa. Dessa forma, recomenda-se que os implantes de gel sejam estudados por RNM em intervalos de 3-5 anos para que as rupturas silenciosas sejam detectadas e tratadas. A mamografia não é uma ferramenta diagnóstica confiável para ruptura, e o padrão é a vigilância com RNM.[27]

Duas áreas de estudos extensivos são as questões sobre a associação do implante mamário com o câncer de mama e se o silicone nos implantes mamários está associado a doença do tecido conectivo. Nenhum estudo jamais sugeriu que a presença do implante mamário seja a causa de câncer de mama. A principal questão é se a presença do implante é responsável pelo atraso na detecção ou pior prognóstico devido ao comprometimento da mamografia de triagem. A mamografia-padrão em mulheres com implante de mama mostra somente aproximadamente 75% do tecido mamário porque o restante está ocultado pelo implante. São necessárias técnicas de deslocamento e incidências adicionais. Estudos mostram que não existe diferença significativa entre mulheres com ou sem implantes que desenvolvem câncer de mama em termos de tamanho ou estádio do tumor no momento do diagnóstico. Uma série de 3.182 mulheres acompanhadas por 18,7 anos após o aumento mamário não mostrou aumento do risco, atraso do diagnóstico ou pior prognóstico para essas pacientes se comparadas ao grupo de mulheres sem implantes.[28]

O interesse sobre a associação de implantes mamários com desenvolvimento de doenças autoimunes ou doenças do tecido conectivo, como lúpus, esclerodermia ou artrite reumatoide, surgiu devido a casos descritos na literatura no início da década de 1980. Desde então, um número crescente de análises epidemiológicas falhou em confirmar essa associação. Um comitê do Institute of Medicine da National Academies of Science avaliou mais de 2.000 estudos revisados e 1.200 conjuntos de dados. Em 1999, concluiu-se que não havia evidência definitiva ligando os implantes mamários ao câncer, doença imunológica ou doença neurológica e que mulheres com implantes mamários não eram mais propensas a desenvolver essas desordens do que o resto da população.

Ptose Mamária e Mastopexia

Ptose mamária descreve o deslocamento para baixo do tecido glandular da mama. A perda da firmeza e a queda se desenvolvem quando a pele flácida e com pouca elasticidade não é capaz de sustentar e dar forma ao parênquima mamário subjacente, e os anexos fasciais, os ligamentos suspensores de Cooper,

perdem elasticidade e tornam-se alongados. Essas mudanças são vistas com perda significativa de peso, atrofia pós-parto, involução pós-menopausa e atração gravitacional contínua com o envelhecimento. A ptose mamária é classificada pela posição do complexo areolopapilar em relação ao sulco inframamário e à mama; o grau de ptose é considerado na escolha da técnica de correção cirúrgica. Existem várias opções para mastopexia e elas se inspiram tanto nas técnicas de redução quanto nas de aumento de mama. O essencial é a retirada, o reposicionamento da pele e do tecido mamário redundante e a possível complementação com um implante mamário. A intenção primordial na utilização de um implante mamário não é propriamente aumentar o tamanho, mas o implante adiciona volume a um polo superior aplainado e fornece suporte e levantamento para a mama flexível e involuída com pele fina e inelástica. O desafio na mastopexia é equilibrar a correção da flacidez com a restauração de volume. Os efeitos da cirurgia são somente temporários, e a ptose recorre com a passagem do tempo estando sujeita à idade da paciente, causa da ptose, tamanho da mama e se foi utilizado implante.

Enxerto de Gordura na Mama

Injeção autóloga de gordura na mama é um assunto controverso. Tem sido utilizada com sucesso para o aumento mamário, correção de deformidades da mama, cobertura adicional para disfarçar implantes mamários e tratamento dos danos causados pela radiação no tórax. Entretanto, injeções de gordura na mama estão associadas com necrose gordurosa, cistos oleosos e calcificações, e existe preocupação de que essas anormalidades possam atrapalhar a triagem do câncer de mama. Em 1987, a American Society of Plastic Surgeons emitiu uma posição censurando o uso de injeções autólogas de gordura para o aumento mamário devido à possibilidade de formação de cicatrizes e calcificação caso a gordura não sobreviva. Vinte anos depois, com base na experiência com injeção de gordura na face, foram descritas modificações no procedimento de retirada de gordura com mínimo trauma e injeção em pequenas quantidades na mama.[29] Tendo o cuidado de evitar a colocação de grande quantidade de gordura em um só lugar, a incidência de necrose gordurosa é baixa; a lipoenxertia de mama está sendo ativamente realizada e estudada. Técnicas adjuvantes incluem a expansão do envelope de pele e a criação de uma matriz receptora antes da distribuição seriada dos microenxertos, posicionando os enxertos fora do parênquima mamário e estendendo a gordura em camadas de diferentes níveis. Com a evidência de que o desempenho técnico é decisivo, foram relatados excelentes resultados a longo prazo. Entretanto, resta determinar a exata incidência de calcificação após enxerto de gordura na mama, assim como a capacidade dos estudos de rastreamento da mama para diferenciar microcalcificações espalhadas e cistos oleosos radiolúcidos dispersos de anormalidades suspeitas de malignidade.[30] Outra área de forte interesse é a utilização das células-tronco adiposas no enxerto de gordura para o aumento da mama. Ainda primariamente teórica na prática clínica, a possibilidade de estimular a sobrevivência permanente de gordura na mama está sendo analisada em relação ao risco de introdução de linhagem de células em tecidos que desenvolverão malignidade em alguma porcentagem da população tratada. Embora seja claro que a transferência autóloga de gordura é efetiva, a segurança do procedimento é incerta neste momento.

Ginecomastia

O aumento da mama nos homens ocorre bilateralmente em 50%-55% dos casos; a maioria dos pacientes é assintomática ou relata um pouco de dor ou sensibilidade. É causada por aumento da proporção estrogênio-androgênio, e sua incidência está aumentada na obesidade generalizada devido à alta taxa de conversão de testosterona para estradiol no tecido adiposo. Histologicamente encontramos três morfologias com graus variáveis de proliferação ductal e hiperplasia estromal, descritas como florida, intermediária ou fibrosa. O padrão florido apresenta hiperplasia ductal circundada por tecido conectivo celular frouxo. O padrão fibroso possui fibrose extensa do estroma com pouca proliferação ductal e é visto nas ginecomastias com mais de um ano de duração. O padrão intermediário representa a transição entre os tipos florido e fibroso.

Existem causas fisiológicas, patológicas e farmacológicas. A ginecomastia fisiológica ou idiopática, sem fundamento patológico, se desenvolve transitoriamente em mais de 60% dos recém-nascidos devido à exposição aos estrogênios transplacentários. Durante a puberdade, as mudanças do estrogênio e testosterona resultam em prevalência de 50%-60%, apresentando-se em meados da puberdade (14 anos) e com duração limitada média de 1-2 anos. Com o aumento da idade, a prevalência aumenta gradualmente para mais de 70% na sétima década. A ginecomastia patológica está associada com cirrose, má nutrição, hipogonadismo, síndrome de Klinefelter, doença renal, hipertireoidismo, hipotireoidismo e doença neoplásica. Os tumores que podem desencadear a ginecomastia são os tumores testiculares (p. x.,

tumores de células de Sertoli-Leydig, coriocarcinomas), tumores adrenais, adenomas hipofisários e carcinoma pulmonar. A ginecomastia não está associada ao câncer de mama masculino, exceto nos pacientes com síndrome de Klinefelter, nos quais a incidência de carcinoma mamário é 20-60 vezes superior à de homens sem essa anomalia cromossomial. A ginecomastia farmacológica é causada pelo uso de substâncias de várias classes, incluindo antiandrogênios, antibióticos, agentes quimioterápicos, substâncias para doença cardiovascular e uso abusivo de substâncias ilícitas (p. ex., álcool, heroína, anfetaminas, maconha).[31]

Para o paciente que se apresenta com ginecomastia, uma história pertinente inclui duração, doença concomitante e uso de medicação. Mamas, tireoide, abdome, testículo e grau geral de virilização devem ser examinados. Os estudos laboratoriais englobam a determinação dos níveis hormonais e, se indicado, estudos adicionais selecionados, como cariótipo, ultrassom testicular, testes de função hepática e renal, mamografia e estudo de imagens do tórax ou adrenais. O tratamento da doença de base pode levar à regressão da ginecomastia, especialmente quando a medicação puder ser identificada e retirada, como nos casos de ginecomastia relacionados a substâncias ou quando a testosterona é administrada para falência testicular. Entretanto, a ginecomastia de longa duração, com padrão fibroso, dificilmente se resolve espontaneamente.

As indicações de cirurgia compreendem ginecomastia sintomática, adolescentes masculinos com hipertrofia persistente por mais de 18-24 meses, ginecomastia de longa duração que progrediu para fibrose e pacientes de risco para câncer de mama (p. ex., aqueles com síndrome de Klinefelter). A abordagem cirúrgica depende do grau de hipertrofia e se existe ptose (queda) associada das mamas. Para os pacientes com ginecomastia leve a moderada com ptose mínima, existem várias opções, incluindo lipoaspiração, lipoaspiração assistida por ultrassom, excisão direta através de pequena incisão na aréola ou a combinação dessas técnicas. Para o paciente com ginecomastia moderada a grande com flacidez e queda da mama associada, são necessárias ressecção de pele e transposição do complexo areolopapilar superiormente para uma posição adequada no tórax. Essa abordagem exige incisões adicionais, com consequentes cicatrizes. Existem várias técnicas para minimizar a aparência dessas cicatrizes. Para os pacientes com ginecomastia volumosa é necessária uma ressecção em bloco do excedente de pele e tecido mamário, com enxerto de mamilo ou reposicionamento do complexo areolopapilar em retalho pediculado.

O desafio na excisão cirúrgica da ginecomastia é alcançar simetria perfeita das duas mamas e produzir um contorno suave, sem reentrâncias ou irregularidades. Lipectomia assistida por lipoaspiração é útil para suavizar o contorno e diminuir a área de ressecção no tecido subcutâneo circundante da parede torácica para torná-lo indetectável. As complicações pós-operatórias são o hematoma e o seroma devido à extensa dissecção e descolamento da pele através da pequena incisão, que podem ser aliviadas com boa hemostasia, uso de drenos e curativos compressivos. As complicações menos comuns são a infecção ou a perda de tecido, incluindo a perda de parte do complexo areolopapilar.

Deformidades Congênitas e do Desenvolvimento

As deformidades da mama e tórax variam entre anomalias hiperplásicas, como a polimastia ou a politelia, e as deformidades hipoplásicas caracterizadas pela escassez de tecido mamário, como visto na síndrome de Poland. Descrita por Alfred Poland em 1841, essa síndrome é uma forma grave da hipoplasia de parede torácica e mama que ocorre em aproximadamente um em cada 25.000 nascidos vivos. Ocorre esporadicamente, geralmente é unilateral e afeta os homens mais frequentemente que as mulheres (3:1). A síndrome engloba um espectro de deformidades, com a mais consistente sendo a ausência da cabeça esternocostal do músculo peitoral maior. Outras características compreendem ausência dos músculos peitoral maior e menor ipsilateral, ausência da porção anterior da segunda à quinta costela, ausência dos músculos grande dorsal e serrátil anterior, ausência de pelo axilar, gordura subcutânea da parede torácica limitada e braquissindactilia da mão ipsilateral. Pode haver ausência de mama ou graus variados de hipoplasia, e o mamilo pode estar ausente ou deslocado.

O tratamento da síndrome de Poland engloba tecido autólogo, isolado ou em combinação com material de implante sintético, a fim de corrigir a deformidade de contorno do tórax e reconstruir a mama. Devido à sua proximidade, o retalho pediculado do músculo grande dorsal é o mais recomendado se não estiver envolvido; como alternativa, o músculo reto abdominal pode ser utilizado como retalho pediculado ou livre. A escolha do momento para a cirurgia requer consideração cuidadosa. Em geral, a reconstrução é adiada até o final da adolescência a fim de diminuir o risco de inibição do crescimento com o trauma operatório precoce e minimizar a necessidade de múltiplas revisões para manter o ritmo com a parede torácica e o crescimento da mama.

Cirurgia da Parede Abdominal

Separação de Componentes e Cobertura com Retalho

Os defeitos adquiridos da parede abdominal são causados por hérnia incisional, ressecção tumoral, infecção, irradiação e trauma. Os objetivos da reconstrução da parede abdominal são a proteção do conteúdo abdominal, a restauração da integridade da parede musculofascial e fornecer suporte muscular dinâmico. O tratamento é selecionado com base em vários fatores, como a condição clínica do paciente, o preparo do leito da ferida, o tamanho e a posição do defeito, e se existe perda de pele e tecido subcutâneo estável ou perda de tecido miofascial. Se a cobertura de pele e a continuidade miofascial estão ausentes, o defeito é completo, com perda de espessura total, e ambas as camadas deverão ser restauradas utilizando abordagens mais complexas.

A decisão sobre reconstrução imediata ou tardia depende da situação clínica. A avaliação do paciente deve incluir índice de massa corporal (IMC) e avaliação pulmonar porque a perda de domicílio pós-operatória pode diminuir a capacidade vital, a capacidade pulmonar total e a capacidade residual funcional.[32] Deve-se corrigir estado nutricional, uso de tabaco e distúrbios hidroeletrolíticos. A avaliação do leito da ferida compreende a identificação de contaminação bacteriana, vísceras expostas, alças intestinais aderidas, fístulas enterocutâneas, radiação prévia, material protético utilizado em cirurgias prévias e incisões ou cicatrizes anteriores que interrompem a circulação abdominal. A presença de inflamação e edema, mesmo em ferida limpa, limita o avanço local de tecido; inflamação significativa pode estar presente após deiscência, defeitos traumáticos, fístulas ou infecção recente.

Reconstrução imediata e em único estádio de um defeito de parede é a abordagem de escolha para paciente clinicamente estável, com o leito da ferida limpo e opções de reconstrução seguras. Essa abordagem é apropriada para paciente submetido à herniorrafia ventral ou extirpação tumoral que requer reconstrução concomitante. O reparo definitivo é adiado se o caso está instável, se a ferida está contaminada, se outras explorações estão planejadas ou se existe distensão ou inflamação abdominal. Nesses casos, a ferida é controlada com enxerto de pele, malha protética ou dispositivo de fechamento a vácuo como medidas temporárias até a reconstrução ser realizada.

O enxerto de pele de espessura parcial tem alta taxa de sucesso, mesmo em feridas colonizadas, fornecendo cobertura estável para proteção contra infecção e prevenção da perda contínua de líquidos e proteína do tecido de granulação. Além disso, o enxerto auxilia no eventual fechamento, reduzindo o tamanho da ferida através da contração. O problema é que o enxerto de pele de espessura parcial se torna aderido à víscera na qual foi colocado; as consequências do enxerto de pele incluem hérnia, abaulamento da parede abdominal e possível trauma às vísceras. A reconstrução tardia envolvendo a retirada do enxerto de pele deve ser protelada por um mínimo de seis meses, até que a ferida tenha maturado. Dessa maneira ocorre uma diminuição da densidade das adesões e tecido cicatricial, e ainda auxilia no controle da taxa de enterotomia inadvertida, que converte um caso limpo, onde pode ser utilizada malha protética, em um caso contaminado.

Se for necessário um suporte fascial temporário em ferida contaminada para prevenir evisceração e manter o domicílio, pode ser utilizada uma tela absorvível até a resolução dos problemas agudos. A tela absorvível feita de ácido poliglicólico pode permanecer por 3-4 meses protegendo o conteúdo intra-abdominal e fornecendo suporte enquanto o tecido de granulação se desenvolve e é enxertado. Esse tipo de tela sofre degradação hidrolítica, portanto sua utilidade é temporariamente limitada devido à perda de força estrutural, com ulceração e formação de hérnia tardia. Se deixada no local, haverá perda eventual de suporte, mas sem dificuldade para retirar o material protético após 6-12 meses, quando o paciente for submetido ao reparo definitivo do defeito.

O dispositivo de fechamento a vácuo é efetivo para proporcionar fechamento temporário de um defeito abdominal através do suporte de um curativo não distensível, limitando a retração fascial pela aplicação de compressão média constante e estimulando o crescimento do tecido de granulação. Com a modificação do curativo a vácuo padrão, a aderência visceral na parede abdominal pode ser limitada, visto que o fechamento fascial é favorecido. Estudos em modelos de laboratório mostram que o dispositivo de fechamento assistido a vácuo resulta em aumento quatro vezes maior da vascularização da ferida, diminuição da colonização bacteriana, aumento da formação de tecido de granulação em 103% e aumento da sobrevivência do retalho em 21% quando comparado com controles.[33]

No planejamento do reparo definitivo, as opções reconstrutoras são consideradas em relação ao tipo de defeito da parede abdominal, que pode ser classificado em termos gerais em uma de três categorias:

- Perda somente de pele e tecido subcutâneo. Se pequenos, os defeitos parciais são fechados primariamente com enxertos de pele, retalhos locais ou aleatórios, retalhos fasciocutâneos, dispositivo

de fechamento assistido a vácuo ou expansão tecidual antes do fechamento primário.

- Perda de tecido musculofascial com cobertura cutânea intacta. Esses defeitos parciais são reparados com tela protética ou reconstrução com tecido autólogo. Técnicas autólogas incluem reparo primário, separação de componentes por via aberta ou via endoscópica ou retalhos locais ou a distância selecionados com base na localização do defeito fascial do tronco.
- Perda de pele e fáscia, com defeito aberto de espessura total. Esses defeitos completos podem ser abordados com reconstrução estagiada para fechamento da pele e, a seguir, a substituição fascial. De forma alternativa, retalho muscular local ou a distância, retalho musculocutâneo, retalho fasciocutâneo ou transferência livre de tecidos podem fornecer tecido bem vascularizado que, em conjunto com o material protético, estabelecem um suporte fascial.

A separação de componentes é uma técnica em que uma série de incisões fasciais é utilizada para separar componentes estruturais da parede abdominal e mobilizar o tecido musculofascial para fechamento do defeito da parede abdominal na linha média (Fig. 69-9). A bainha anterior do reto abdominal é separada da aponeurose do oblíquo externo através de incisões de relaxamento longitudinais ao longo da linha semilunar. Isso permite que a bainha anterior do reto e o músculo se desloquem medialmente enquanto mantêm seu suprimento neurovascular, que vem entre o oblíquo interno e o transverso do abdome de forma segmentar. Posteriormente, o músculo reto abdominal é liberado da bainha posterior com avanço de 5 cm na região epigástrica, 10 cm no umbigo e 3 cm na região suprapúbica. Dividindo o componente oblíquo interno da bainha anterior do reto, o avanço unilateral aumenta para 8-10 cm no epigástrio, 10-15 cm no abdome médio e 6-8 cm na região suprapúbica. Na separação de componentes, a taxa relatada de recorrência da hérnia é variável, inferior a 5% até acima de 30%, presumivelmente dependente de uma série de fatores, como a dimensão do defeito. Para contornar esse problema foram descritas técnicas para aumentar o fechamento fascial com tela protética, com bons resultados nas grandes e mais complexas hérnias.[34] A técnica de separação de componentes elimina a necessidade de material protético em muitos pacientes, restaura a função dinâmica de parede abdominal e resulta em melhora da dor nas costas e das anormalidades posturais. Uma complicação comum dessa técnica é o colapso da ferida causado por retalhos cutâneos desvascularizados resultantes do amplo descolamento. A atenção para preservar as perfurantes periumbilicais pode reduzir o número de complicações da ferida. A separação de componentes por via endoscópica foi descrita como um meio de preservar as perfurantes da linha média para a pele durante a liberação do oblíquo externo. Em contraste aos defeitos de linha média, a separação de componentes tem uso limitado nos defeitos laterais em que o avanço alcançável diminui em 50%. Além disso, o uso de separação de componentes nos reparos laterais pode resultar em perda da congruência fascial da parede abdominal, com formação de hérnia da área doadora.

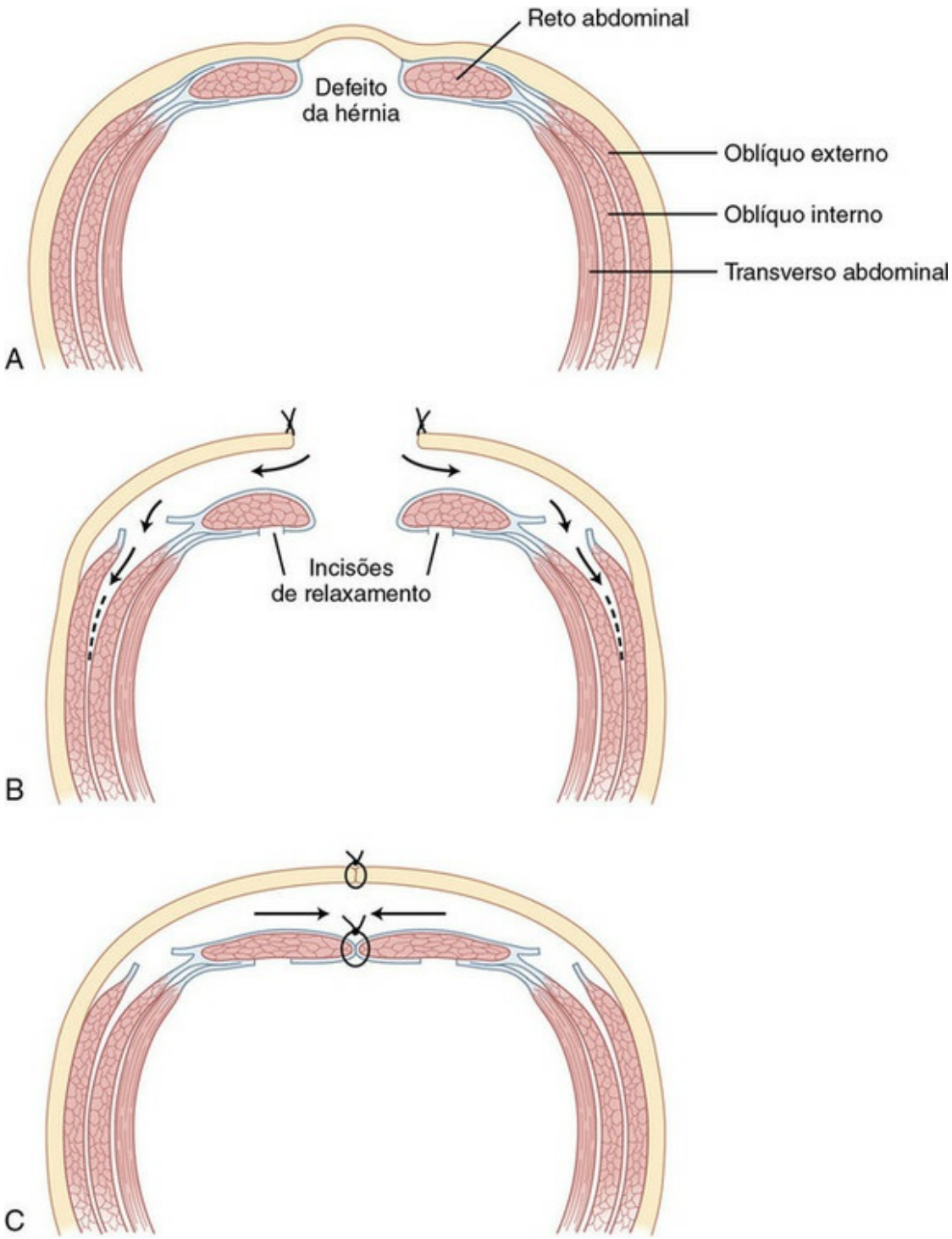


FIGURA 69-9 Separação de componentes para mobilizar tecido musculofascial para o fechamento de um defeito da parede abdominal na linha média. **A,** Defeito da parede abdominal na linha média anterior. **B,** Bainha anterior do reto separada da aponeurose do oblíquo externo. Incisões de relaxamento longitudinais são realizadas anteriormente ao longo da linha semilunar e posteriormente na bainha posterior do reto. **C,** Incisões de relaxamento na bainha anterior e posterior do reto, permitindo o estiramento do músculo reto à medida que a parede anterior do reto é tracionada medialmente para corrigir o defeito. (De Nozaki M, Sasaki K, Huang TT: Reconstruction of the abdominal wall. In Mathes SJ, editor: Plastic surgery, ed 2, Philadelphia, 2006, Saunders Elsevier, p 1182.)

Vários materiais protéticos estão disponíveis para utilização como suporte estrutural da parede abdominal. Uma série de ensaios mostra que a taxa de recorrência é reduzida pela metade após o reparo de hérnias incisionais com mais de 5-6 cm utilizando uma tela protética quando comparado ao reparo primário com suturas.[35] A partir de então, existe o consenso de que os materiais protéticos são aplicáveis na presença de cobertura adequada de pele e tecido subcutâneo e leito da ferida satisfatório. A incidência de infecção é maior com o uso de material protético do que o reparo primário. Os fatores associados com o insucesso do material protético são tensão excessiva na ferida, história de infecção e ferida em situação insatisfatória. Os materiais são classificados como em malha ou não malha e absorvível ou não absorvível. Os materiais que não são em malha, como o Gore-Tex, apresentam menor crescimento interno fibroso, minimizando as aderências entre a tela e as vísceras; a reabertura da cavidade abdominal através de material não malha é mais fácil. De forma alternativa, o material em malha, como o Marlex, permite o escoamento de líquido e menor incidência de seroma, promovendo ainda um crescimento interno fibroso que eleva a força tecidual. As complicações podem incluir infecção, extrusão do material protético e erosão intestinal quando as dobras e pregas da malha exercem pressão sobre a parede intestinal. A malha feita de Prolene é mais macia, lisa e flexível, sendo menos comum a erosão para o intestino. Em um esforço para evitar as complicações associadas com o uso de material inabsorvível (infecção, extrusão, rigidez da parede abdominal, dor e formação de fístula), foram desenvolvidos biomateriais derivados de fontes humanas e animais. Essas biopróteses são absorvíveis. Elas incluem derme humana acelular (AlloDerm), derme acelular de porco (Permacol) e submucosa de intestino delgado de porco (Surgisis). Esses materiais possuem uma matriz de colágeno acelular que promove remodelação e substituição do tecido receptor. Embora seja resistente a infecção, biocompatível e mecanicamente estável em curto prazo, suas desvantagens são o alto custo e os poucos estudos de longo prazo estabelecendo os resultados em relação à recorrência das hérnias.

Diversas técnicas são utilizadas para colocar o material protético em posição pré-musculoaponeurótica (*onlay*), retromusculoaponeurótica (*inlay*), retromuscular e intraperitoneal (*underlay*). Na técnica pré-musculoaponeurótica, o material é recortado maior que o defeito fascial, posicionado superficialmente à bainha anterior do reto e ancorado em suas margens com suturas. Na técnica retromusculoaponeurótica, o material protético é recortado do mesmo tamanho que o defeito fascial, posicionado sobre o defeito e ancorado nas bordas com suturas. Com essas técnicas de reparo com malha, a recorrência não é incomum e não é causada pela falha intrínseca do material protético, mas pela herniação na linha de sutura da interface malha-fáscia. Por essa razão, as técnicas intraperitoneais são preferidas. Com a abordagem retromuscular, o material é posicionado no espaço pré-peritoneal entre o músculo reto abdominal e a bainha posterior do reto. Em casos selecionados, a malha pode ser disposta no intraperitônio utilizando abordagem endoscópica e fixada com suturas ou grampos (Fig. 69-10). Na posição intraperitoneal, a pressão intrabdominal reforça o reparo mantendo a malha em justaposição com a fáscia; é desejável pelo menos 4 cm de contato nas margens entre a malha e a fáscia para aumentar a área de superfície para crescimento fibroso na interface material-fáscia. Quando possível, a víscera é protegida pela interposição de omento entre a malha e o conteúdo abdominal. Utilizando essas medidas, os reparos são mais seguros e fisiológicos, com taxas de recorrências abaixo de 10%.

FIGURA 69-10 Defeito abdominal com cobertura de enxerto de pele em homem que sofreu lesão visceral em acidente automobilístico. **A,** A síndrome do compartimento abdominal exigiu a liberação do fechamento abdominal e cobertura com enxerto de pele de espessura parcial. **B,** Visão lateral da hérnia ventral com enxertos de pele em vísceras. **C, D,** Visão pós-operatória um ano após a reconstrução com malha da parede abdominal.

Diversos retalhos teciduais autólogos estão disponíveis para defeitos com cobertura de pele ausente ou instável. Podem ser retalhos de pele, retalhos musculares, retalhos fasciocutâneos, retalhos

musculocutâneos e transferências livres de tecido. A seleção do retalho depende da localização e do tamanho do defeito. Alguns algoritmos foram sugeridos para análise do defeito e seleção do retalho.[36] Para a reconstrução da parede abdominal inferior, o retalho de escolha é o retalho musculofasciocutâneo do tensor da fáscia lata baseado na artéria circunflexa femoral lateral. Uma lâmina densa e forte de fáscia vascularizada e pele suprajacente pode ser transferida da porção lateral da coxa em um único tempo a fim de reconstruir a região suprapúbica, quadrantes abdominais inferiores ou mesmo o quadrante superior do abdome ipsilateral. É de grande valia nas áreas irradiadas e contaminadas porque fornece fáscia autóloga e conduz sensibilidade protetora quando o nervo cutâneo lateral femoral é incluído. Outra escolha para o reparo da metade inferior do abdome ou parede abdominal ipsilateral é o retalho musculocutâneo do reto femoral com base no ramo descendente da artéria circunflexa femoral lateral. Sua desvantagem é a morbidade na área doadora, causando enfraquecimento da função do quadríceps na perna que perdeu o músculo. Esse retalho pode ser estendido com a incorporação da fáscia lata adjacente, e essa modificação "em forma de costeleta" tem sido utilizada para reconstrução do epigástrio. Outros retalhos para cobertura do abdome inferior são os retalhos anterior da coxa, do músculo oblíquo externo e o musculocutâneo do reto abdominal, baseado inferiormente nos vasos epigástricos inferiores, que também é o retalho de escolha para os defeitos laterais dos dois terços inferiores do abdome. Na metade superior do abdome, o retalho musculocutâneo do reto abdominal vertical ou transverso baseado superiormente na artéria epigástrica superior é útil para defeitos centrais. O retalho musculocutâneo do grande dorsal baseado nos vasos toracodorsais é adequado para reconstrução da porção lateral do abdome superior. Retalhos livres são considerados quando os tecidos locais não estão disponíveis ou o retalho pediculado não consegue alcançar ou é muito pequeno para cobrir o defeito. Na transferência livre de tecido são necessários vasos receptores apropriados. Usualmente são utilizadas as artérias epigástrica inferior, circunflexa ilíaca profunda, epigástrica superficial, torácica interna ou enxerto de veia safena. O retalho do tensor da fáscia lata é mais comumente utilizado como retalho livre, porém o uso do retalho inervado livre do grande dorsal tem sido descrito como um recurso para trazer a função contrátil e a resistência para a parede abdominal.

Abdominoplastia

A abdominoplastia remove gordura e pele da parede abdominal e corrige a flacidez ou deiscência fascial de modo a produzir um perfil abdominal mais suave e firme. É mais efetiva em pessoas com peso normal, que possuem flacidez de pele devido a hereditariedade, múltiplas gestações, flutuações de peso ou perda de peso significativa. A técnica básica inclui uma incisão de pele na porção inferior do abdome entre o umbigo e a linha de pelos púbicos, elevação da pele e tecido subcutâneo da fáscia profunda até o nível do xifoide e arcos costais, incisão ao redor do umbigo, deixando-o anexado à fáscia subjacente como uma ilha isolada, correção da diástase ou plicatura da fáscia muscular, tração inferior do retalho sob tensão leve, excisão do excesso de pele e tecido subcutâneo, fixação do retalho inferiormente na fáscia de Scarpa ou fáscia profunda, criação de nova abertura no retalho para exteriorização do umbigo e colocação de múltiplos drenos sob o retalho abdominal.

Além da abdominoplastia tradicional, existem diversas variações. A mini-abdominoplastia é uma abdominoplastia limitada, útil quando o excesso de pele e a gordura estão primariamente abaixo do umbigo. A abdominoplastia em flor de lis se refere a uma abdominoplastia em T invertido, útil nos pacientes com grande excedente de pele. Umbigo flutuante pode ser utilizado em combinação com a mini-abdominoplastia para evitar incisão e cicatriz ao redor do umbigo. Nesse caso, o umbigo permanece anexado à pele, sendo solto da fáscia abdominal subjacente, permitindo a sua descida em direção à região púbica à medida que a pele é estirada. Isso reduz a distância entre o umbigo e o osso púbico, portanto não é recomendado se a distância for encurtada consideravelmente.

As complicações ocorrem em 12%-32% das abdominoplastias, e as mais frequentes são infecção do sítio cirúrgico, hematoma, seroma, perda da borda da pele e pequenos afastamentos da ferida.[37] Complicações mais importantes são relatadas em 1,4% dos casos e compreendem grandes perdas de pele, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Os fatores de risco são diabetes, hipertensão e tabagismo. As complicações são drasticamente maiores em pacientes obesos, com relatos de complicações em 80% deles. Respeitar a diretriz que orienta que o paciente deve estar com o seu IMC adequado ou próximo dele resulta em menos complicações graves e maior satisfação do paciente. A suspensão do tabagismo no pré-operatório é mandatória.

Reconstrução do Períneo

As indicações para reconstrução das feridas do períneo têm aumentado rapidamente nos últimos anos.

Isso é consequência das ressecções cirúrgicas mais radicais, nas quais a ressecção abdominoperineal (*abdominoperineal resection* — APR) pode ser combinada com vaginectomia, sacralectomia ou exenteração dos órgãos pélvicos, e também o papel ampliado da radioterapia adjuvante no tratamento do câncer retal. Quando a ressecção abdominoperineal sucede a quimiorradioterapia, as complicações da ferida perineal, como abscesso, deiscência, fístula e feridas que não cicatrizam, têm sido relatadas em 41% dos fechamentos perineais primários.[38] Essas complicações são causadas pela presença de ampla cavidade com espaço morto, vascularização deficiente do tecido circundante, uso de pele irradiada no fechamento e contaminação bacteriana com a ressecção intestinal. A reconstrução dos defeitos de tecido mole da pelve com retalhos musculocutâneos introduz um tecido bem vascularizado, não irradiado, com volume suficiente para obliterar os espaços mortos, trazendo uma ilha de pele para o fechamento da ferida cutânea e proporcionando restauração funcional após vaginectomia.

A reconstrução imediata com retalhos foi prontamente aceita para defeitos perineais extensos quando a pele não pode ser fechada primariamente ou existe amplo espaço morto. Mais recentemente, tem havido interesse em expandir o papel do retalho para as situações em que a ilha de pele não é essencial para o fechamento cutâneo da ferida perineal ou grande quantidade de tecido volumoso não é necessária para preencher o espaço morto. Os primeiros resultados utilizando retalhos musculocutâneos para reconstrução de defeitos irradiados de ressecção abdominoperineal que poderiam alternativamente ser fechados primariamente mostram incidência reduzida de complicações graves da ferida perineal. A comparação entre os resultados da reconstrução com retalho musculocutâneo do reto abdominal vertical (VRAM) com os resultados do fechamento primário em pacientes com defeitos irradiados similares mostra redução de quatro vezes nas deiscências importantes da ferida perineal e de 10 vezes na formação de abscessos perineais associados ao uso do retalho.[39]

A reconstrução com retalhos é preferencialmente realizada no momento do procedimento de ressecção original, em vez de uma forma tardia. Problemas funcionais podem ser tratados no mesmo momento. Na área pélvica tipicamente envolvem a reconstrução vaginal ou peniana, idealmente utilizando o mesmo retalho para propósitos reparadores e funcionais. As indicações clínicas para reconstrução com retalho do períneo incluem as seguintes:

- Reparação após ressecção abdominoperineal com ressecção extensa de pele
- Reparação após ressecção abdominoperineal seguida de quimiorradiação da pelve de modo a trazer tecido bem vascularizado, mesmo quando a pele é suficiente
- Reparação após ressecção abdominoperineal estendida com ampla ressecção tecidual
- Reparação após exenteração pélvica para câncer urológico ou ginecológico
- Reconstrução após vaginectomia parcial ou completa
- Reparação dos defeitos da sacralectomia radical
- Reparação do períneo na doença de Crohn grave
- Reconstrução da neovagina na ausência congênita de vagina
- Reparação das feridas ulceradas pós-irradiação do períneo
- Excisões pélvicas com radioterapia intraoperatória

Os retalhos mais comumente utilizados para a reconstrução perineal são os retalhos musculocutâneo do reto abdominal, musculocutâneo do grácil, fasciocutâneo posterior da coxa e musculocutâneo do glúteo máximo. O retalho de omento é uma opção em casos selecionados. No passado, os retalhos baseados na coxa eram considerados os mais úteis, e os retalhos musculocutâneos do grácil unilateral ou bilateral eram preferencialmente utilizados. Hoje, a técnica de escolha é o retalho musculocutâneo abdominal.

O retalho pediculado do reto abdominal baseado inferiormente nos vasos epigástricos inferiores pode ser planejado com uma ilha de pele orientada obliquamente (retalho de Taylor), horizontalmente (TRAM) ou verticalmente ao longo do músculo (VRAM). Este último, o VRAM, é particularmente bem adequado para a reconstrução perineal (Fig. 69-11). O retalho VRAM tem volume para preencher espaço morto, comprimento apropriado para alcançar o períneo e o sacro, suprimento sanguíneo confiável, anatomia consistente e pode ser planejado com ampla e firme ilha de pele de 5-10 cm de extensão para reconstrução de pele perineal ou reconstrução vaginal. Em um estudo de resultados e complicações cirúrgicas de pacientes submetidas a reconstrução de períneo, o retalho VRAM apresentou bom desempenho, com taxa de 15% de complicações graves *versus* 42% dos retalhos da coxa.[40] Embora a confecção do VRAM resulte em maior tensão no fechamento fascial da parede abdominal, não foram evidenciadas maiores taxas de deiscência da ferida abdominal e hérnias incisionais. O reforço da área doadora com malha sintética é de grande auxílio, mas outras opções incluem a utilização da técnica de separação de componentes para fechar a parede abdominal na área doadora e o desenvolvimento dos retalhos

perfurantes para poupar músculo e fáscia.[41]

FIGURA 69-11 **A, B,** Melanoma recorrente extenso na virilha de paciente previamente tratado com cirurgia e irradiação. A ressecção tumoral deixa amplo defeito com exposição dos vasos femorais. **C,** Um retalho VRAM orientado obliquamente é elevado no lado contralateral do abdome. **D, E,** O retalho passa através de um túnel subcutâneo até a virilha e é utilizado para cobrir o triângulo femoral. Um enxerto de pele é posicionado na porção lateral da ferida na virilha, onde a fáscia lata estava intacta e não havia exposição de estruturas neurovasculares.

O uso do VRAM requer planejamento cuidadoso porque a retirada de um dos músculos retos abdominais com o retalho tem implicações no posicionamento das ostomias. Se um reto abdominal é utilizado, a colostomia pode ser trazida através do músculo reto oposto. Entretanto, se uma segunda ostomia for necessária para um conduto ileal em um desvio urinário após exenteração pélvica ou para transferência da colostomia no tratamento de hérnia parastomal, não haverá músculo reto remanescente intacto através do qual a segunda ostomia possa ser posicionada. Nesse caso, deve-se instalar a nova ostomia através da parede abdominal no lado doador do retalho, lateral à bainha vazia do reto. Em algumas séries, essa abordagem é bem-sucedida, porém mostrou-se problemática em outras, com infecção localizada da ferida, deiscência da parede abdominal e mau posicionamento do estoma.[42]

Existem situações que limitam o uso do retalho VRAM, como nos casos em que o músculo reto ou o pedículo epigástrico inferior foi seccionado em incisões e cicatrizes abdominais prévias, na elevação anterior do retalho abdominal, como nos reparos de hérnia ventral ou abdominoplastia cosmética, e nos estomas preexistentes para desvio fecal e urinário que saem pelo músculo reto. Além disso, a transferência do retalho VRAM para a pelve tipicamente requer laparotomia. Portanto, nos casos em que for possível somente a abordagem pelo períneo, um retalho baseado na coxa pode ser a melhor escolha, evitando um procedimento transabdominal.

O retalho muscular ou musculocutâneo pediculado do grácil é uma alternativa adequada se a

necessidade de preencher espaço morto for pequena. O músculo grácil se origina da sínfise púbica e se insere no côndilo medial da tíbia. Seu suprimento sanguíneo é a partir do ramo circunflexo medial do vaso femoral profundo e pode ser encontrado a 8-10 cm de sua origem. Essa localização distal do pedículo vascular dominante, na junção do terço proximal e médio da coxa, significa um arco de rotação restrito e limita o quanto o retalho pode alcançar no períneo e dentro da pelve. Quando o retalho do grácil é utilizado para reconstrução vaginal, a profundidade da abóbada reconstruída pode ser limitada. Além disso, a ilha de pele é menor e menos confiável que o VRAM, e as complicações específicas do retalho, como a cicatrização de ferida e a perda do retalho, são significativamente maiores no retalho do grácil.

Uma alternativa é o retalho posterior da coxa, um retalho fasciocutâneo baseado no ramo descendente da artéria glútea inferior. Esse retalho pode fornecer quantidade abundante e confiável de tecido mole para transferência da coxa posterior e, devido ao pedículo vascular proximal, o retalho pode facilmente alcançar a pelve. A pele é inervada pelo nervo cutâneo femoral posterior (S1-3) de forma que o retalho proporcione tecido mole com sensibilidade para reconstrução perineal ou vaginal, embora seja disestésico em alguns pacientes. Há uma taxa relativamente elevada de complicações relacionadas à cicatrização da ferida com esse retalho, mas é uma escolha adequada quando os outros retalhos estão indisponíveis ou não são apropriados para um paciente específico.

O retalho musculocutâneo pediculado do glúteo máximo baseado na artéria glútea inferior possui aplicações em algumas feridas anorretais, todavia não alcança a profundidade da pelve. Similarmente, os retalhos do omento maior podem proteger o conteúdo abdominal e alcançar o sacro, mas não fornecem pele vascularizada para o fechamento da ferida perineal sem tensão. Contudo, ambos os retalhos têm mostrado melhora na cicatrização perineal em certas situações. Isso destaca a importância do planejamento pré-operatório para a seleção do retalho na prática clínica. A escolha do retalho depende das cicatrizes prévias, onde as novas cicatrizes serão feitas, localização planejada dos estomas, patência vascular e disponibilidade de áreas doadoras. Não importa qual retalho é o preferido, estudos comparativos mostram que a reconstrução imediata resulta em melhora significativa da cicatrização da ferida após cirurgia perineal radical.

Cirurgia dos Defeitos do Dorso

Os defeitos do tronco posterior são resultado de feridas traumáticas, defeitos que seguem as ressecções oncológicas, com ou sem radionecrose, colapso da ferida ou infecção após cirurgia da coluna, com ou sem exposição de unidades metálicas ortopédicas e deformidades congênitas (p. ex., espinha bífida com mielomeningocele). A reconstrução do tronco posterior deve prover cobertura para as importantes estruturas neurovasculares expostas, cobertura para ossos e próteses esqueléticas, e tecido mole estável para obliterar espaço morto, proteção da dura-máter, controle da infecção e permitir o fechamento da ferida sem tensão. Para atender a essas necessidades, a reconstrução geralmente utiliza retalhos musculares ou musculocutâneos para fornecer tecido volumoso, estável e bem vascularizado. Os dois parâmetros da ferida que determinam a seleção do retalho são a profundidade e a localização. Feridas profundas da coluna vertebral podem ser reparadas com retalhos musculares paraespinhais, enquanto as feridas superficiais são tratadas com retalhos musculares de superfície. A extensão do dorso significa que várias unidades musculares regionais podem tratar diferentes áreas do tronco posterior.

A preparação para cobertura cirúrgica depende da patogênese do defeito. Embora meninges expostas possam ser cobertas prontamente, os tecidos necróticos ou infectados podem necessitar de desbridamento, tratamento com materiais impregnados de antibióticos para dispositivos expostos e terapia da ferida com pressão negativa para promover tecido de granulação. À medida que a cirurgia da coluna vertebral tem se tornado mais sofisticada, há aumento da necessidade de cobertura de tecidos moles imediata e complexa, e de estratégias de recuperação das complicações pós-operatórias. As técnicas para cobertura da coluna, dura-máter exposta e qualquer implante exposto apoiam-se em mobilização, avanço e fechamento na linha média dos músculos paraespinhais bilaterais, que correm junto ao comprimento da coluna vertebral até a profundidade da fáscia toracolombar. Isso é feito como medida de precaução em pacientes com múltiplas cirurgias prévias, radiação, pele enfraquecida ou com tecidos moles rígidos ou muitas cicatrizes.

De forma conceitual, o tronco posterior é dividido em terços superior, médio e inferior. Cada um possui opções de retalhos musculares que são mais apropriados para cada parte do tronco posterior. Os defeitos cervicais posteriores e do dorso superior são reconstruídos com retalho muscular ou musculocutâneo pediculado do trapézio ou com retalho perfurante da artéria escapular dorsal (Fig. 69-12). O retalho de trapézio é seguro, versátil e pode incluir ampla ilha de pele. É baseado na artéria cervical transversa que possui dois ramos principais. Dessa forma, o trapézio oferece dois territórios musculares separados; a

porção inferior do músculo pode ser elevada e transposta superiormente para cobrir a coluna cervical. Por outro lado, o retalho em rotação do trapézio é facilmente elevado, uma solução confiável para as feridas cervicotorácicas. Para o terço médio, os retalhos musculares e musculocutâneos do grande dorsal podem ser mobilizados do ramo toracodorsal dos vasos subescapulares para uma cobertura ampla e segura. Com o intuito de estender a cobertura à linha média posteroinferiormente, o retalho de grande dorsal pode ser elevado como um retalho de rotação reverso baseado nos vasos segmentares secundários das perfurantes intercostais e perfurantes da artéria lombar. A porção superior do terço inferior do dorso é a mais difícil de revestir. Mais inferiormente no dorso, o músculo glúteo máximo proporciona excelente cobertura para o sacro (ver adiante "Úlceras de pressão"). Entretanto, na área lombar, que os retalhos musculares mais convencionais dificilmente alcançam, pode ser necessária a utilização de retalhos de perfurantes, grande dorsal com extensão fasciocutânea toracolombar ou enxerto venoso para os vasos toracodorsais. O retalho de omento pediculado também pode ser utilizado na cobertura dos defeitos lombares. O omento pode ser transferido baseado na artéria gastroepiploica direita ou esquerda através da secção da fixação do cólon transverso, ligadura de uma artéria gastroepiploica, mobilização do omento para fora da grande curvatura do estômago e passando através do retroperitônio e da fáscia lombar para cobrir a coluna vertebral. A ferida do dorso é fechada com retalho cutâneo de avançamento.[43]

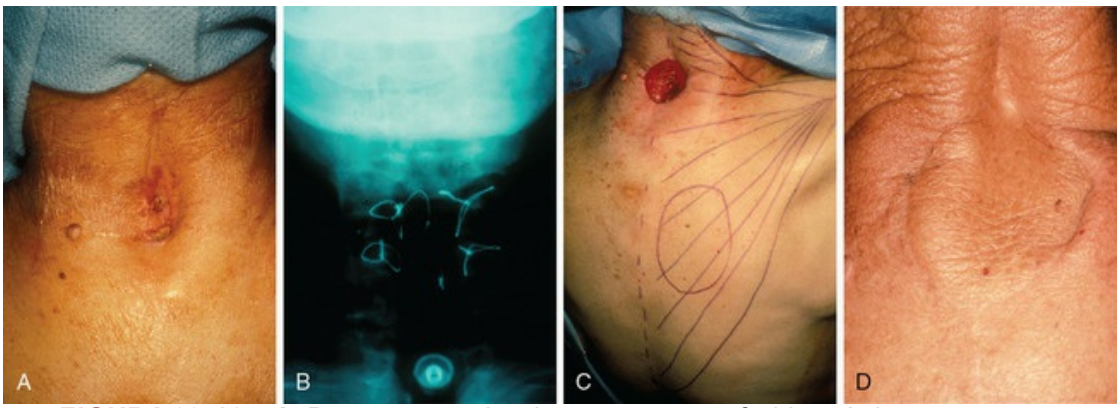


FIGURA 69-12 **A,** Porção posterior do pescoço com ferida crônica aberta, osso exposto e partes moles circundantes instáveis. **B,** Radiografias mostram materiais cirúrgicos nas vértebras cervicais. **C,** O defeito é desbridado até as margens saudáveis e é planejada uma ilha de pele no retalho musculocutâneo do trapézio. **D,** Visão pós-operatória após seis meses com o retalho cicatrizado. A área doadora do retalho foi fechada primariamente.

Com a sacralectomia parcial ou total, grandes defeitos de partes moles são criados pela ablação oncológica do cordoma, sarcoma osteogênico ou extensão do carcinoma pélvico (Fig. 69-13). Uma abordagem anterior e posterior é geralmente utilizada para a ressecção do tumor, o que cria ampla comunicação entre a cavidade abdominal e a área glútea. Essas ablações frequentemente requerem do cirurgião ortopédico grande quantidade de material para o reparo ósseo. Os vasos hipogástricos e glúteos são seccionados durante a ressecção, o que inviabiliza o uso dos potenciais retalhos locais do dorso. A reconstrução bem-sucedida desses casos exige um tecido bem vascularizado para preencher o defeito, cobrir os dispositivos ortopédicos, fechar a cavidade abdominal para prevenir herniação e fechar a pele do tronco posterior. Os esforços iniciais com retalhos glúteos e omento, e a colocação de malha sintética para evitar herniação, tinham alguma utilidade. Mais recentemente, um VRAM pediculado com base inferior passando através do abdome provou ser eficaz. Sem a exigência de malha, o VRAM tem alta taxa de sucesso com baixa incidência de complicações e baixa morbidade.[44]

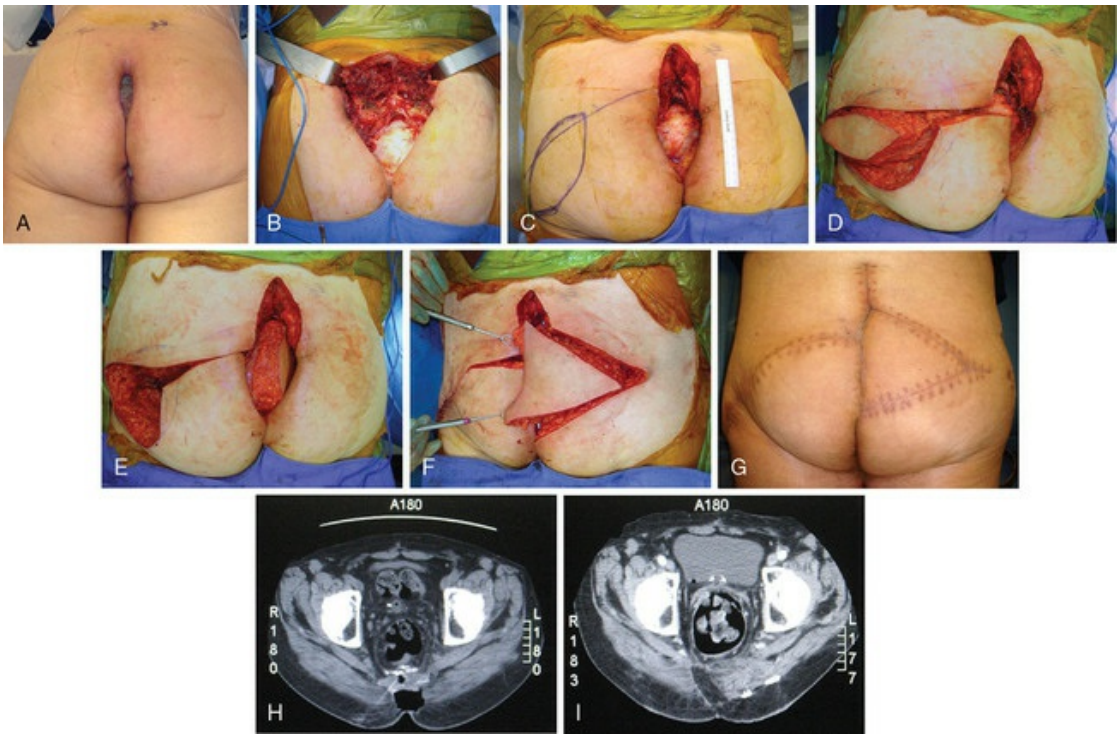


FIGURA 69-13 Paciente com tumor metastático acometendo o sacro. **A,** Visão pré-operatória mostrando o tumor. **B,** Amplo defeito ósseo e de partes moles após a ressecção do tumor e da porção inferior do sacro. Uma esponja está presente na base da ferida. A reconstrução requer obliteração do amplo espaço morto criado pela ressecção tumoral e fechamento estável da ferida superficial. **C-E,** Um retalho musculocutâneo glúteo em ilha é planejado com base na porção inferior do músculo glúteo máximo esquerdo. A pele é desepitelizada, e o retalho rodado para dentro do defeito, de modo a preencher a cavidade. **F,** Um retalho fasciocutâneo em V-Y é planejado sobre a nádega direita e avançado para fechar a ferida. **G,** Aspecto pós-operatório mostra ferida cicatrizada estável. **H,** TC pré-operatória. **I,** TC pós-operatória mostrando o retalho glúteo em ilha encoberto, determinando volume de partes moles.

Meningomielocele

Meningomielocele é uma malformação congênita da coluna que resulta da falha do fechamento do tubo neural durante o primeiro mês de gestação. A mais comum dos quatro tipos de espinha bífida, a meningomielocele é uma herniação cística das meninges e tecido neural que se apresenta como um defeito na superfície da pele lombossacral. O defeito aberto da meningomielocele deve ser fechado logo após o nascimento para prevenir meningite e proteger as estruturas neurais expostas do dessecamento e danos adicionais. O fechamento precoce tem se mostrado determinante no resultado da neurocirurgia. Aproximadamente 75% dos defeitos da meningomielocele são suficientemente pequenos para que o fechamento do tecido mole possa ser alcançado através do simples descolamento das margens da pele e fechamento sem tensão na linha média após o reparo da dura-máter. Para os defeitos maiores que 5-8 cm de diâmetro foram descritas diversas técnicas.

As opções cirúrgicas para fechamento do defeito da meningomielocele compreendem os enxertos de pele, retalhos locais, retalhos musculocutâneos e retalhos fasciocutâneos. Os retalhos de pele locais utilizados com sucesso abrangem os retalhos de avanço, retalhos bipediculados, retalhos de transposição, dupla zetaplastia, retalhos bilobados, retalhos romboides e retalhos de avanço em V-Y. Para defeitos maiores, tem sido descrito o uso dos retalhos musculocutâneos de grande dorsal e glúteo máximo.[45] Para todos eles, o critério fundamental é a cicatrização confiável das feridas, de modo que o defeito é fechado

de forma segura e definitiva para evitar vazamento de LCR e sua concomitante morbidade. Veja também o Capítulo 68, “Neurocirurgia: Neurocirurgia Pediátrica”.

Úlceras de pressão

Suporte prolongado de peso, como em pacientes imobilizados ou paralisados, pode elevar a pressão tecidual acima da pressão de perfusão capilar arterial (32 mmHg) e resultar em comprometimento da oxigenação, isquemia e eventual necrose tecidual. Em modelos de isquemia, pressão externa maior que 60 mmHg por duas horas acarreta dano tecidual irreversível confirmado por estudos clínicos. As sequelas clínicas dessa lesão são as úlceras de pressão com ulcerações, infecção e exposição óssea. Na ordem de ocorrência, as superfícies mais comumente acometidas são aquelas sobre sacro, calcâneo, ísquio e trocanter maior.

Fatores extrínsecos e intrínsecos contribuem para a patogênese das úlceras de pressão. Os fatores extrínsecos incluem a pressão não minorada vista em pacientes debilitados ou com lesão de medula espinhal e fatores que pioram o ambiente da ferida local, como umidade na área perineal, incontinência e forças de cisalhamento no reposicionamento do paciente. Fatores intrínsecos incluem as condições subjacentes que levam a má cicatrização, como idade avançada, diabetes, má nutrição e edema. A escala de Braden para avaliação do risco de úlceras de pressão é uma ferramenta de avaliação da enfermagem amplamente utilizada para predizer o risco do paciente de desenvolver úlceras de pressão. Embora não existam claras evidências de que a utilização da escala de avaliação do risco diminua a incidência de úlceras de pressão, a escala de Braden possui capacidade de previsão razoável com alta confiabilidade. A escala considera vários fatores causadores extrínsecos e intrínsecos marcando seis subescalas: percepção sensitiva, umidade, atividade, mobilidade, nutrição e fricção.

Estádios das Úlceras de Pressão

O painel consultivo americano de úlcera de pressão (National Pressure Ulcer Advisory Panel) definiu os estádios das úlceras de pressão incluindo os quatro estádios originais e adicionando dois estádios em 2007:

- Estádio I: a pele está intacta, porém apresenta-se avermelhada por mais de uma hora após o alívio da pressão: esse estádio representa a pele intacta com vários graus de eritema, que não fica pálida quando comprimida. A ferida é potencialmente reversível se as forças extrínsecas e os fatores intrínsecos de cicatrização das feridas forem otimizados.
- Estádio II: bolhas ou outras rupturas na derme, com ou sem infecção. Nesse estádio, a pele se rompe, com perda parcial da espessura da derme. Essas feridas frequentemente podem gerar tecido de granulação e cicatrizar por segunda intenção se for mantida cobertura adequada sobre a ferida. Como existe violação da pele, o ambiente local deve ser monitorado cuidadosamente quanto à umidade e sujeira para permitir a cura nesse estádio. As úlceras de pressão estádios I e II são as mais prevalentes.
- Estádio III: perda de tecido de espessura total com gordura subcutânea visível, mas sem osso, tendão ou músculo exposto. Na ausência de exposição óssea, essas lesões podem cicatrizar e contrair sobre uma proeminência óssea. Isso, porém, é geralmente de forma temporária porque os músculos são os tecidos mais sensíveis ao oxigênio e os mais sensíveis a necrose isquêmica, atingindo rapidamente a lesão, o estádio final de osso exposto.
- Estádio IV: osso, articulação, músculo ou tendão exposto, com ou sem infecção, frequentemente incluindo descolamento e formação de túneis. Esse é o estádio que mais comumente estimula a consulta cirúrgica porque a úlcera é mantida pela proeminência óssea.

Suspeita de Lesão Profunda dos Tecidos

Área marrom ou púrpura localizada em pele intacta e descolorida ou flictena preenchida com sangue, provocada por danos no tecido mole subjacente pela pressão e/ou forças de torção. Esse estádio identifica clinicamente a lesão suspeita de tecido profundo.

Lesões não Classificadas

Perda total da espessura do tecido em que a base da úlcera está coberta por tecido necrótico (amarelo, marrom-claro, cinza, verde ou marrom) e/ou escara (marrom-clara, marrom ou preta) no leito da ferida. Até que seja removido tecido necrótico suficiente ou escara para expor a base da ferida, a verdadeira

profundidade não pode ser determinada.

Culturas de *swab* da superfície da úlcera de pressão são invariavelmente positivas devido à contaminação local, portanto as culturas devem ser retiradas a partir de biópsia de tecido mole e osso da profundidade. As infecções são geralmente polimicrobianas com *Proteus*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* e *Escherichia coli* acompanhando as espécies de estafilococos e estreptococos. Mais de 50% dos pacientes crônicos hospedam organismos *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Nas úlceras de pressão de estádio IV com exposição óssea, o dessecamento e a colonização bacteriana da superfície do osso é denominado *osteíte*. Se o osso profundo possui bom suprimento sanguíneo e o paciente não é imunocomprometido, a inflamação da osteíte pode ser tolerada por períodos prolongados desde que o tratamento da ferida inclua a zona de lesão. Osteomielite é a infecção do osso que requer antibióticos sistêmicos de longa duração; o diagnóstico definitivo é feito com biópsia óssea e cultura bacteriana. Os métodos de imagem para diagnóstico de osteomielite incluem radiografia, cintilografia com leucócitos marcados e RNM. Imagens adequadas são úteis na avaliação da extensão do acometimento ósseo e na identificação da fonte de infecção das úlceras de pressão associadas com fístulas perianais ou abscessos de dispositivos espinhais.

A conduta nas úlceras de pressão inicia-se com a correção dos fatores causais. As intervenções cirúrgicas não terão êxito e as úlceras vão recidivar a menos que a causa seja abordada com alívio da pressão por camas e colchões, alívio da espasticidade, correção das contraturas articulares, assistência à incontinência, suporte nutricional e controle da infecção.[46] O tratamento cirúrgico engloba a drenagem de coleções, amplo desbridamento dos tecidos moles desvitalizados e cicatrizados, excisão do trato fistuloso e da bursa de revestimento da ferida crônica, ostectomia do osso comprometido, hemostasia com drenagem por sucção e obliteração de todos os espaços mortos residuais com tecido bem vascularizado introduzido para cobrir o osso, promovendo acolchoamento e fechando a ferida sem tensão.

O desbridamento intraoperatório do osso superficial é realizado por avaliação visual do osso avascular *versus* o osso que sangra. A utilização de pinças goivas e raspas para suavizar as proeminências salientes ou excisar osso heterotópico completa a segunda finalidade da ressecção óssea, reduzindo a proeminência física do osso, que causa pressão e predispõe à recorrência da úlcera. Após o desbridamento ósseo adequado, uma biópsia de osso profundo e com aparência saudável é enviada para cultura. Se positiva, o osso remanescente ainda está infectado e o paciente necessitará de longo tratamento com antibióticos intravenosos para tratar a osteomielite. A ressecção óssea deve ser abordada com ponderação porque a ressecção de um dos pares de pontos de pressão, como o ísquio, desloca o peso do paciente para o lado contralateral, aumentando o risco de uma nova úlcera de pressão no outro lado.

A reconstrução com retalhos é necessária para a maioria das úlceras de pressão porque as opções menos complexas, como o fechamento primário ou o enxerto de pele, possuem utilidade limitada. O fechamento primário coloca a linha de sutura cirúrgica diretamente sobre a área de pressão, enquanto um retalho desloca o fechamento e a cicatriz para longe do ponto de pressão. O enxerto de pele é uma opção de cobertura fina e frágil sujeito a forças de cisalhamento que criaram a úlcera primariamente. Além disso, o enxerto de pele requer um leito receptor limpo e saudável, com bom suprimento sanguíneo e sem osso exposto. Somente as úlceras de pressão superficiais preenchem esses requisitos para uma base que possa receber cobertura bem-sucedida com enxerto de pele. A transferência de tecido saudável com seu próprio suprimento sanguíneo para preencher a úlcera de pressão pode ser executada com retalhos cutâneos, fasciocutâneos, musculocutâneos, somente musculares ou microvasculares livres.

A úlcera de pressão sacral se desenvolve em pacientes em posição supina ou semirreclinada e, devido ao formato pontiagudo do sacro e espessura do tecido mole suprajacente, a maioria das úlceras possui osso exposto. Os tecidos moles circundantes do sacro recebem seu suprimento sanguíneo através das perfurantes das artérias glútea superior e inferior, que também são as artérias que suprem o músculo glúteo máximo. Esse músculo estende e gira a coxa lateralmente e é necessário para a deambulação, portanto o glúteo máximo não é considerado dispensável, exceto nos pacientes com lesão da medula espinhal. No entanto, o glúteo máximo pode sobreviver baseado em somente um dos pedículos vasculares isolados; utilizando somente a metade superior ou inferior do músculo, preserva-se a função. Retalhos musculares ou musculocutâneos da metade superior do músculo são planejados e mobilizados de duas maneiras principais: retalho de rotação ou retalho em avanço V-Y. O retalho de rotação pode ser em avanço ou como um retalho musculocutâneo com ilha de pele. A técnica de avanço em V-Y cria uma ilha de pele de formato triangular sobre o músculo, com um dos lados sendo o defeito e os outros dois formando um V. O V central é deslocado para dentro da ferida aberta, e o defeito é fechado em uma configuração em Y. Para se obter cobertura extensa do sacro pode ser utilizado o retalho de avanço bilateral em V-Y, um baseado na artéria glútea direita, e o outro, na artéria glútea esquerda.

A tuberosidade isquiática está sob alta pressão no paciente sentado. A úlcera isquiática unilateral ou bilateral se desenvolve em indivíduos que estão sentados por tempo prolongado sem ajustar a posição ou a distribuição do peso. As úlceras isquiáticas são desafiadoras por várias razões. Os pontos de pressão são bilaterais, o que significa que reduzir o peso de um lado para fins de redução de pressão desloca maior pressão sobre o ísquio contralateral. Ao ressecar o osso nos dois lados, corre-se o risco de desviar a sustentação de peso para o tecido mole perineal, que mais tarde pode causar úlceras escrotais ou uretrais. Podem existir fístulas comprometendo o reto ou a uretra, que requeiram derivação e controle antes do tratamento das úlceras isquiáticas. Finalmente, devido aos fortes flexores do quadril, pode haver contratura em flexão com graus variados de deformidade, que reduz a mobilidade e a capacidade de distribuição do peso normal na posição sentada ou deitada. Como o ísquio possui diversos músculos circundantes, vários retalhos são adequados para a cobertura. Estes incluem os retalhos de rotação inferior do glúteo máximo, retalho fasciocutâneo glúteo inferior da coxa, retalhos tendinosos de avanço em V-Y, retalhos de rotação dos músculos grácil, tensor da fáscia lata e do reto abdominal.

Devido à mobilidade do quadril, as úlceras de pressão sobre o trocanter maior caracteristicamente apresentam grande formação de bursa com pequenas áreas de perda de pele. Após a ressecção do trocanter, os retalhos disponíveis para a correção das úlceras de pressão são os retalhos locais de rotação fasciocutâneos, musculocutâneo do tensor da fáscia lata, fasciocutâneo glúteo inferior da coxa e retalhos musculares incorporando os músculos vasto lateral, reto femoral ou reto abdominal.

Nos pés, as úlceras de pressão podem ser apresentar sobre calcanhar, maléolo e superfície plantar. Ao contrário de outras úlceras, as úlceras dos pés são desprovidas de camada subcutânea espessa, frequentemente são modestas em tamanho e profundidade, e podem responder favoravelmente ao tratamento conservador. Escara estável no calcanhar (seca, aderente, intacta, sem eritema ou flutuação) atua como curativo biológico e não necessita ser removida. Em áreas que não suportam peso e que requerem superfície menos resistente, as úlceras de pressão podem ser tratadas conservadoramente porque a cicatriz resultante da contração da ferida e epitelização pode ser suficiente. Para as feridas grandes, desbridamento e enxertos cutâneos de espessura parcial podem ser benéficos. Se a ulceração compromete ampla porção da superfície de suporte de peso ou se existe osteomielite de calcâneo, é necessário desbridamento do osso desvitalizado e cobertura com retalho. Foram descritos retalhos do músculo abdutor do dedo mínimo, abdutor do hálux e flexor curto dos dedos. Retalhos fasciocutâneos baseados nas artérias dorsal do pé, plantar medial e plantar lateral também podem fornecer cobertura.

Os protocolos pós-operatórios recomendam 2-6 semanas de precaução de pressão rigorosa porque o retalho recentemente transferido é vulnerável à necrose por pressão. Quando a sustentação de peso é retomada na área de uma antiga úlcera de pressão, a transição deve ser planejada com aumentos progressivos a cada dia e com verificação frequente da ferida.

Reconstrução dos membros inferiores

O objetivo da reconstrução dos membros inferiores é a restauração ou a manutenção da função. Quanto à funcionalidade, deve haver esqueleto estável para suporte do peso, músculo para força do movimento e mobilidade articular, suprimento nervoso para propriocepção e sensibilidade plantar, suprimento sanguíneo para manter as estruturas subjacentes e tecido mole para fornecer um envelope cutâneo estável. Com base nessas necessidades, a reconstrução pode ser necessária em fraturas abertas, defeitos após a ressecção de sarcomas, feridas irradiadas, feridas traumáticas crônicas do terço distal da perna, úlceras diabéticas, úlceras venosas, osteomielite da tíbia, escaras instáveis e enxertos vasculares infectados. Muitas reconstruções são complexas porque envolvem mais de um elemento, como um enxerto ósseo vascularizado ou um retalho composto com potencial sensitivo, e muitas requerem equipe cirúrgica multidisciplinar.

Cobertura de Tecido Mole nas Feridas Traumáticas

A perda da cobertura de tecido sobre uma fratura, particularmente quando o suprimento sanguíneo endosteal interrompido está combinado com dano periosteal, exige a cobertura do osso exposto com tecido vascularizado após desbridamento criterioso do tecido desvitalizado. Os determinantes do resultado após as fraturas abertas são o tamanho da ferida, o grau de lesão dos tecidos moles e a quantidade de contaminação. O sistema de classificação de Gustillo é utilizado para categorizar as fraturas abertas da perna em subtipos de previsão de prognóstico:

- Gustillo I: fratura aberta com ferida <1 cm
- Gustillo II: fratura aberta com ferida de 1-10 cm com lesão tecidual moderada

- Grau III: fratura aberta com ferida >10 cm e extenso dano tecidual tornando difícil a cobertura óssea
  - Gustillo IIIA: adequada cobertura do osso pelos tecidos moles com extensa laceração de tecidos moles ou retalhos
  - Gustillo IIIB: cobertura inadequada de tecidos moles com desgaste periosteal e exposição óssea
  - Gustillo IIIC: como anteriormente, associada à lesão vascular e isquemia que exigem reparo

As fraturas Gustillo grau I e a maioria das fraturas grau II podem ser fechadas primariamente após desbridamento e fixação ortopédica. Entretanto, as fraturas grau II extensas e a maioria das de grau III exigem técnicas de reconstrução avançadas. A cobertura com retalhos pode ser executada no momento da estabilização da fratura ou como procedimento secundário. Cobertura precoce dos ossos, tendões e estruturas neurovasculares expostos diminui o risco de infecção, osteomielite, falta de união e perda de tecido em curso. Embora as vantagens do desbridamento radical e fechamento precoce da ferida sejam reconhecidas, a definição da duração de cada fase varia. Foram demonstradas cicatrização óssea precoce e taxas reduzidas de infecção caso a cobertura seja concluída no prazo de 72 horas após a estabilização da fratura; outros mostraram resultados comparáveis quando as feridas são fechadas nos primeiros seis dias após a lesão. A reconstrução precoce pode ser impedida por outras lesões do paciente ou quando as feridas contaminadas exigem desbridamento seriado antes da reconstrução tardia.[47]

Por muitos anos, os retalhos musculares têm sido a escolha para os defeitos dos membros inferiores. O gastrocnêmio e o sóleo são acessíveis como retalhos locais para cobrir os terços superiores e médio da perna, e pequenos músculos, como tibial anterior, extensor longo dos dedos e fibular curto, podem ser utilizados nos pequenos defeitos distais. Para os defeitos maiores do terço distal da perna, tornozelo e pé, a transferência livre de tecido de músculos como grande dorsal, grácil, serrátil anterior ou reto abdominal é preferida. Essas transferências de tecido fornecem mais volume, possuem pedículos mais longos com maior flexibilidade no posicionamento e não são dependentes do suprimento sanguíneo da área lesada. A maioria das séries de reconstrução de membros inferiores relata taxas de insucesso do retalho abaixo de 10%. Essa taxa é maior do que em outros locais do corpo devido a lesões vasculares associadas e doença vascular preexistentes nesses pacientes.

Mais recentemente, tecnologias modernas em feridas combinadas com a experiência crescente com retalhos locais fasciocutâneos estão criando novas opções para reconstrução. O uso do dispositivo de fechamento assistido a vácuo reduz o edema, diminui a área da ferida e estimula o tecido de granulação, tornando possível em alguns casos o fechamento de feridas previamente extensas com retalhos locais ou regionais. Os retalhos fasciocutâneos podem cobrir defeitos de tamanho pequeno a moderado, e o uso do retalho sural reverso, perfurante e bipediculado está diminuindo a necessidade de transferências livres microvasculares. As vantagens clínicas dessa mudança de retalhos livres para maior utilização de enxertos de pele e retalhos locais incluem cirurgias mais curtas no paciente traumatizado e eliminação da necessidade de anastomose a uma artéria principal, que pode não estar disponível em alguns casos traumáticos.

Nas lesões com perda óssea e defeito de tecidos moles, as opções para reconstrução esquelética são os enxertos ósseos autógenos, transferência óssea vascularizada (pediculada ou livre) e a técnica de Iliazarov para osteossíntese. Os enxertos ósseos são geralmente protelados até aproximadamente seis semanas após a reconstrução dos tecidos moles, enquanto os implantes ortopédicos sustentam os fragmentos da fratura por toda a extensão através da abertura. O tamanho e a localização do defeito ósseo determinarão a técnica de enxerto ósseo, com o procedimento vascularizado sendo preferido nas grandes perdas. Uma alternativa ao enxerto ósseo tardio é a reconstrução imediata, em um estádio, de osso e tecido mole com transferência livre de tecido osteocutâneo.

Existem contraindicações para recuperação de uma lesão Gustillo grau IIIC da extremidade inferior. O elemento mais importante quando se considera a amputação primária é o rompimento do nervo ciático ou tibial posterior. Com a laceração do nervo tibial posterior, a superfície plantar fica insensível, o que resulta previsivelmente em ulcerações recorrentes, infecção e osteomielite. Outros fatores incluem infecção ou contaminação grave, perda de osso tibial maior que 8 cm, lesões graves em múltiplos níveis, tempo de isquemia maior que seis horas e doença médica grave preexistente. Existem vários sistemas de pontos para auxiliar a decisão sobre salvamento ou amputação do membro, mas eles tendem a identificar os pacientes com bom potencial para recuperação, e não aqueles que eventualmente necessitarão de amputação. O escore da gravidade de mutilação da extremidade (Mangled Extremity Severity Score — MESS) é amplamente utilizado, mas não deve ser o único critério para a decisão de amputação.[48] Os reimplantes de membro inferior são raramente realizados em adultos devido à incapacidade de restaurar a função neurológica do pé. Uma extremidade inferior não funcional ou marginalmente funcional é uma desvantagem maior que uma prótese capaz de permitir uma função de alto nível. As contraindicações

absolutas do reimplante são idade avançada, estado de saúde insatisfatório, lesões em múltiplos níveis que resultam em imobilidade do joelho ou tornozelo e tempo de isquemia quente maior que seis horas.

Reconstrução de Tecido Mole da Virilha e Coxa

A virilha é o local mais comum de infecções do enxerto protético de extremidade distal. O tratamento tradicional incluía a remoção do material enxertado ou uma tentativa de preservação do enxerto com cicatrização secundária e seu respectivo risco de trombose, superinfecção e rompimento da anastomose. Atualmente, os retalhos musculares são o sustentáculo do tratamento das infecções dos enxertos vasculares. Músculos saudáveis aumentam a tensão de oxigênio tecidual na ferida, elevam a distribuição de antibióticos no local e eliminam o espaço morto. Os retalhos musculares são úteis para ajudar no salvamento do enxerto na presença de infecção estabelecida quando existe aumento de espaço morto após a drenagem do seroma ou hematoma, ou em situações em que o leito tecidual está comprometido por cirurgias e cicatrizes prévias.

Diversos retalhos musculares são úteis para a cobertura dos vasos femorais. O músculo sartório é utilizado como tratamento de primeira linha devido a sua proximidade, dispensabilidade e relativa facilidade de elevação. O músculo se origina da espinha ilíaca anterossuperior, insere-se no côndilo medial da tíbia e possui suprimento sanguíneo segmentar com 5-6 ramos diretos da artéria femoral superficial. O músculo é mobilizado através da secção de sua origem e de dois pedículos vasculares proximais, o que liberta a extremidade proximal do músculo a ser transposta medialmente e suturada ao ligamento inguinal de forma a proporcionar cobertura muscular vascularizada dos vasos femorais. A desvantagem do retalho sartório é que ele é seccionado através de algumas incisões cirúrgicas na virília e a secção de mais de dois pedículos adjacentes resulta em desvascularização do músculo. Outra opção de retalho local é o músculo reto femoral; retalhos musculares pediculados a distância para cobertura da virilha são o grácil e o reto abdominal.

Defeitos após cirurgia oncológica da coxa e virilha são diferenciados porque a ressecção de tumores na extremidade inferior, tipicamente sarcomas, frequentemente necessita de margens amplas ou radicais combinadas com radioterapia adjuvante. Há maior incidência de infecção e deiscência na coxa e na virilha após a cirurgia poupadora de membro do que em outras partes da extremidade inferior devido ao grande espaço morto, à exposição de estruturas neurovasculares, à dificuldade em manter a ferida limpa e seca e à tensão com a deambulação e abdução do quadril. Para esses amplos defeitos irradiados, a reconstrução com retalhos é necessária. Existem vários músculos da coxa que podem ser utilizados como retalhos locais, com ou sem enxertos de pele ou ilha de pele, como os retalhos do grácil, tensor da fáscia lata e vasto lateral. Também estão disponíveis os retalhos fasciocutâneos, como o medial da coxa, o posterolateral da coxa ou o anterolateral da coxa. Em alguns casos, essas opções locais já não são aplicáveis devido à inclusão no campo de radiação, de modo que são necessários retalhos a distância ou livres para a cobertura. Resultados relatados após a reconstrução dessas feridas complexas com um retalho VRAM têm sido promissores, com 9,4% de incidência de complicações pós-operatórias da ferida na reconstrução imediata, mas incidência significativamente elevada de 47% em pacientes com reconstrução tardia.[49]

Cobertura de Tecido Mole do Joelho, Perna e Pé

Feridas ao redor do joelho podem ser resultado de trauma, ressecção tumoral ou exposição de uma endoprótese de joelho infectada após substituição total do joelho (Fig. 69-14). Para cada um desses defeitos, é preciso uma cobertura de tecido mole resistente; o retalho muscular ou musculocutâneo pediculado do gastrocnêmio medial baseado na artéria sural medial é o preferido para reconstrução tecidual genicular. O músculo gastrocnêmio possui uma cabeça medial e uma cabeça lateral originadas dos côndilos medial e lateral do fêmur, respectivamente; as duas cabeças compartilham uma inserção comum no tendão de Aquiles do calcâneo. Como resultado, uma cabeça pode ser separada do tendão de Aquiles independentemente e transposta com seu robusto suprimento sanguíneo e drenagem vascular sem prejudicar a dorsiflexão do pé. Como a cabeça medial é mais longa, é a escolha preferida para feridas no joelho, podendo ser transposta com ou sem uma ilha de pele. Em situações de falha ou indisponibilidade do retalho gastrocnêmio pediculado, a transferência livre de tecido do retalho de grande dorsal ou do reto abdominal conduziu a alta taxa de salvamento dos membros e próteses de joelho.

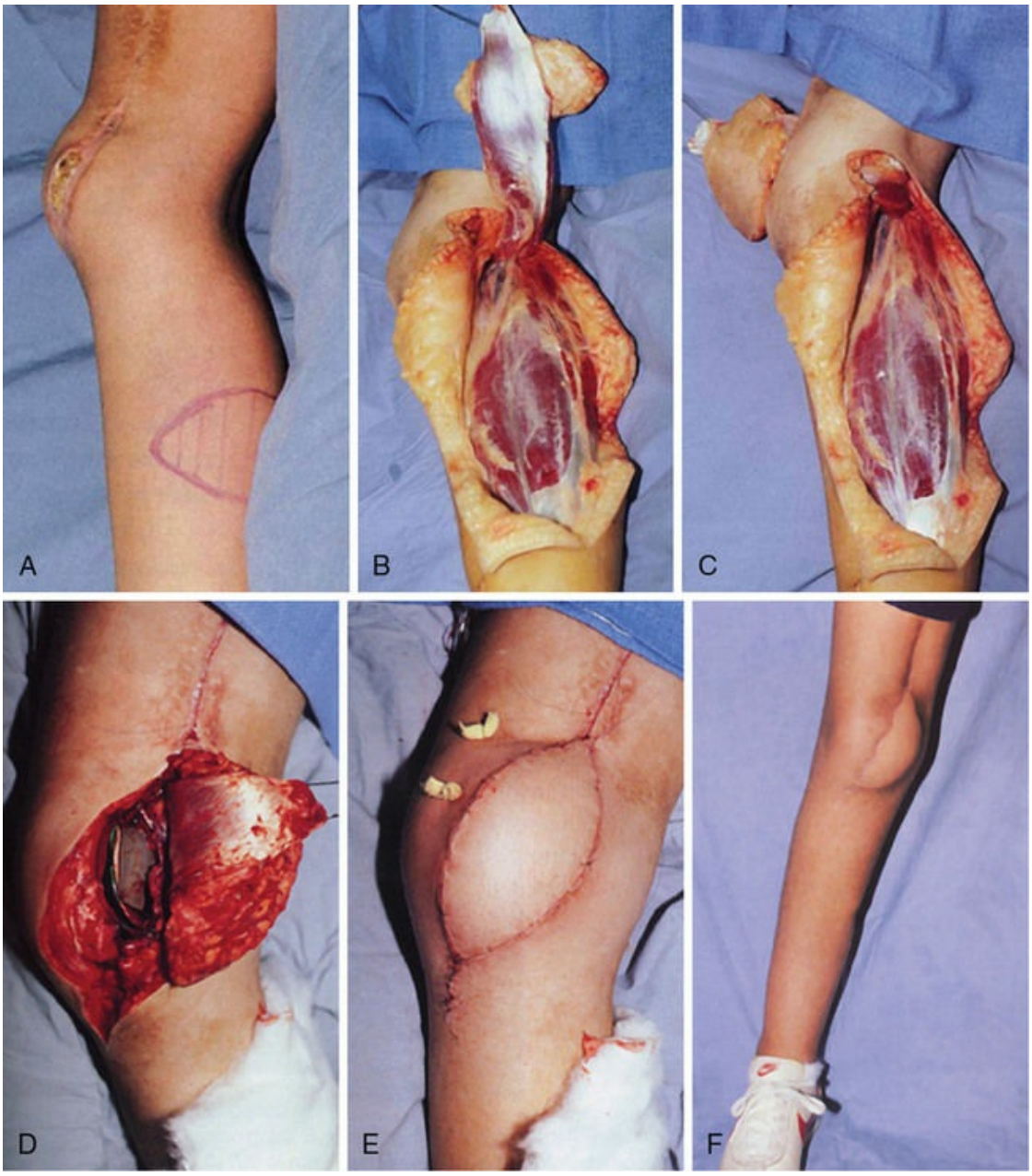


FIGURA 69-14 Retalho musculocutâneo do gastrocnêmio para reparo de ferida aberta com exposição de prótese após substituição total do joelho. **A,** Defeito de partes moles e a incisão planejada da ilha de pele sobre o músculo gastrocnêmio medial. **B,** O músculo com sua ilha de pele anexada é elevado. **C,** O retalho é tunelizado sob uma ponte de pele intacta para dentro do defeito anteriormente. **D,** O retalho muscular é posicionado diretamente sobre a prótese de joelho após desbridamento. **E,** A ilha de pele é suturada para fechar a ferida sem tensão. **F,** Resultado pós-operatório. O retalho proporciona cobertura estável para a ferida.

As opções para cobertura de tecido mole das pernas são determinadas pela posição do defeito em relação à tíbia:

- Tíbia proximal: gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral, retalho fasciocutâneo
- Tíbia medial: sóleo, gastrocnêmio, extensor longo dos dedos, tibial anterior, retalho fasciocutâneo
- Tíbia distal: fibular curto, extensor curto, sóleo com base distal, retalho da artéria sural reverso, retalho supramaleolar lateral, retalho fasciocutâneo dorsal do pé, retalho livre
- Pé: flexor curto dos dedos, abdutor do hálux, abdutor do dedo mínimo, retalho sural reverso, retalho da

artéria plantar medial, retalho da artéria calcânea lateral, avanço em V-Y, retalho livre

Os retalhos musculares são frequentemente não confiáveis no tratamento de feridas do terço distal da perna. Exceto pelos músculos sóleo e gastrocnêmio, os músculos locais da porção inferior da perna somente são adequados para cobrir pequenos defeitos. Isso, associado a diversos outros fatores, significa que o tratamento da tíbia distal, do tornozelo e do pé é bastante complexo. A área é vulnerável à lesão porque a porção distal da perna possui escassa elasticidade da pele, osso situado no espaço subcutâneo e pode ser edematosa. O terço distal da perna possui poucos músculos, mas muitas estruturas tendinosas que suportam os enxertos de pele de forma insuficiente. Finalmente, o pé e o tornozelo requerem um revestimento especialmente resistente porque estão expostos continuamente a fricção e cisalhamento durante a marcha e com os calçados. Qualquer retalho transferido pode deslizar ou escorregar na superfície com as estruturas subjacentes porque o tecido transferido não tem a qualidade glabra da pele nativa plantar. Se o tecido transferido for insensível, haverá risco significativo de eventual colapso.

Para grandes defeitos, a reconstrução do terço distal da perna conta com as técnicas de transferência livre de tecidos. A situação vascular da extremidade e a seleção do vaso receptor são os fatores mais importantes para o sucesso. As diretrizes para o uso dos retalhos livres na extremidade inferior incluem a realização de anastomoses em vasos receptores saudáveis fora da zona de lesão e a utilização de anastomoses arteriais terminolaterais, enquanto as anastomoses venosas podem ser terminolaterais ou terminoterminais. A transferência livre de tecidos permanece como a melhor opção para os defeitos maiores, feridas com trauma (p. ex., lesão por esmagamento nas áreas adjacentes que danifica o suprimento sanguíneo para todos os tecidos locais) e quando se deseja a transferência de osso vascularizado com o retalho. Os retalhos livres de fíbula com ilha de pele são os preferidos para feridas de extremidade inferior com déficit de osso e tecido mole.

Mais recentemente, o advento dos retalhos fasciocutâneos locais começou a mudar o tratamento das feridas complexas da porção inferior da perna. Reconhecer que o plexo vascular que acompanha os nervos sensitivos pode suprir a pele e o tecido mole suprajacente permitiu o desenvolvimento de muitos retalhos fasciocutâneos proveitosos de padrão axial.[50] Atualmente, um dos mais versáteis é o retalho fasciocutâneo sural com base distal ou reverso. Uma a três artérias acompanham o nervo sural à medida que ele percorre o subcutâneo na panturrilha posterior. Uma ilha de pele de até 14 cm de diâmetro pode ser elevada na panturrilha posterior proximal como parte do retalho do nervo sural com base distal; esse tecido pode ser transposto para cobrir a porção distal da perna e feridas no pé. Como o retalho do nervo sural é mantido pelas perfurantes da artéria fibular, deve-se assegurar a desobstrução desse vaso para o sucesso do retalho.

Contorno corporal

Após Cirurgia Bariátrica

Com o advento da cirurgia bariátrica e o tratamento bem-sucedido da obesidade grave, uma nova deformidade surgiu. Após perda de peso maciça, o paciente apresenta excesso de pele e tecido subcutâneo que não retraem e pendem no dorso, abdome e extremidades. Mais do que uma questão estética, essa redundância extrema de pele pode ser dolorosa, limitar a mobilidade e ser suscetível a infecção recorrente nas áreas intertriginosas cobertas pelos tecidos pendentes. Os pacientes procuram a cirurgia do contorno corporal porque muitos estão profundamente angustiados com sua aparência. Esses pacientes devem ter pelo menos 12-18 meses de pós-operatório da cirurgia bariátrica, ser estáveis em peso por 3-4 meses, ter IMC menor que 30 e estar bem nutridos, sem deficiências proteicas e de vitaminas. Realizar o procedimento antes que esses critérios sejam cumpridos pode resultar em flacidez recorrente de pele e cicatrização retardada, e ser incompatível com as exigências do plano de saúde do paciente.

Contorno corporal pós-bariátrico é diferente dos procedimentos similares naqueles que não eram obesos. A deformidade pós-bariátrica é mais grave porque não se restabelecem o dano da pele e a perda associada de tônus e elasticidade, e a flacidez é global. Diversos procedimentos podem ser necessários; alguns deles compreendem a restauração de volume para áreas com deficiência em vez de remoção de tecidos. Quando a cirurgia é realizada em múltiplos estádios, os procedimentos são separados por 4-6 meses para otimizar a cicatrização das feridas. Os procedimentos são prolongados, e a profilaxia para trombose venosa profunda (TVP) é necessária. Hérnias da parede abdominal, particularmente nos orifícios cirúrgicos, são encontradas frequentemente e devem ser corrigidas durante o progresso do contorno abdominal. Exceto nas grandes hérnias ventrais, essas correções são facilmente executadas porque a fáscia pode ser aproximada sem dificuldade após a perda maciça de peso. Várias técnicas são utilizadas

para o contorno corporal:

- Paniculectomia é a retirada do excesso de pele e tecido mole da parede abdominal sem transposição umbilical. É limitada à remoção do panículo pendente sem mobilização dos tecidos moles circundantes.
- Abdominoplastia inclui paniculectomia com amplo descolamento do retalho abdominal superior e transposição umbilical. Ao contrário da abdominoplastia tradicional, a configuração da excisão em elipse vertical, ou flor-de-lis, é frequentemente solicitada para remover o expressivo excesso de pele na dimensão horizontal superior ao umbigo.
- Abdominoplastia reversa utiliza incisões no sulco inframamário para remover excesso de tecido nos quadrantes superiores do abdome.
- Lipectomia em cinta, também chamada de *lifting corporal inferior*, corrige o excesso circunferencial de tecido encontrado na maioria dos pacientes através da extensão da ressecção abdominal, de modo a incluir a parte inferior das costas. No decurso da ressecção desse anel circunferencial de tecido, a coxa lateral e o glúteo também são elevados.
- O *lifting* corporal superior remove o excesso de pele das laterais do tórax e dorso superior através de uma incisão horizontal transversalmente no dorso.
- O *lifting* de coxa medial é a excisão de uma longa elipse de excesso de tecido paralelamente ao eixo longo da coxa para remover a pele pendente na região interior da coxa.
- Mastopexia é a elevação da mama devido a ptose. Nenhum tecido mamário é retirado porque o volume do tecido mamário pode ser pequeno na mama pendente e vazia após perda maciça de peso. A pele da mama é ressecada à medida que as mamas são reestruturadas e o complexo areolopapilar é elevado e centralizado. Em alguns casos é realizado o aumento mamário com implantes, de forma a restaurar o volume. De forma alternativa, as dobras em excesso de pele sob os braços podem ser desepitelizadas e rodadas anteriormente para aumentar o volume da mama.
- Mastopexia masculina remove o excesso de pele pendente para reduzir volume, com elevação superior do complexo areolopapilar como um retalho ou com enxerto de mamilo.
- Braquioplastia é a excisão de uma longa elipse de tecido excedente paralelamente ao eixo longo do braço de forma a corrigir o excesso de pele, ou "asa de morcego", pendente na metade proximal do braço.
- Uma minibraquioplastia retira uma elipse de tecido distalmente à axila, perpendicular ao eixo longo do braço de modo a remover leve excesso de tecido. A cicatriz é posicionada na axila.

O contorno corporal pós-bariátrico é um componente no tratamento do paciente obeso e bem aceito pelos pacientes, apesar das cicatrizes extensas de todos os procedimentos cirúrgicos. Existe evidência de que os pacientes da cirurgia bariátrica que são submetidos a subsequente cirurgia do contorno corporal mantêm a perda de peso. Isso pode ser apenas um reflexo da motivação desse grupo de pacientes, mas o trabalho em curso é focado no melhor entendimento do impacto psicológico do contorno corporal radical.

Lipectomia por Sucção Assistida

A lipectomia por sucção assistida, também chamada de *lipoaspiração*, *lipoplastia* ou *lipoescultura*, foi introduzida no final da década de 1970 e início da de 1980, quando os cirurgiões plásticos desenvolveram o conceito de inserção de cânula romba oca sob a pele conectando-a a uma bomba a vácuo, que cria pressão negativa para aspirar o tecido gorduroso. Antes de realizar uma pequena abertura na pele para introduzir a cânula, a área a ser tratada é injetada com solução úmida, que é solução salina com anestésico local, e baixas concentrações de epinefrina. Os termos utilizados para descrever as variações nesse fluido infiltrado são baseados na quantidade de líquido utilizado: *seca*, *úmida*, *superúmida* e *tumescente*. Embora o uso mais generoso de solução salina, lidocaína e epinefrina resulte em menor perda sanguínea, maior facilidade de remoção da gordura e diminuição da dor no pós-operatório, também suscita preocupação sobre a sobrecarga de fluidos e toxicidade das drogas, que demandam monitoração intraoperatória da ventilação, circulação e função cardíaca.

As áreas usualmente tratadas com lipoaspiração são pescoço, abdome, cintura, dorso, quadril e coxas. Bons resultados podem ser obtidos desde que o volume de gordura não seja tão grande e exista boa elasticidade da pele. Lipoaspiração de grandes volumes é associada com instabilidade hemodinâmica e risco de danificar o suprimento sanguíneo da pele suprajacente causando necrose cutânea. A recuperação elástica da pele após a retirada de gordura subjacente é essencial para o sucesso da lipoaspiração. Em geral, mesmo quando grande quantidade de gordura é removida, a pele possui boa elasticidade e vai adequar-se ao novo volume subjacente. Entretanto, a pele flácida ou pendente não retrairá e, consequentemente, será difícil alcançar bons resultados em áreas como face, braços e parte interna da coxa. Frouxidão da pele e probabilidade de a pele apresentar baixa adaptabilidade significam que a

lipoaspiração exacerbará a queda e deixará irregularidades importantes na superfície.

A lipoaspiração é um tratamento cirúrgico benéfico para várias enfermidades médicas. É o tratamento de escolha para ginecomastia quando combinada, se necessário, com a ressecção do tecido glandular. A pele da parede torácica tende a retrair bem, e a lipoaspiração é particularmente útil para estreitar os limites da área tratada de forma a obter um contorno mais suave. A lipoaspiração isolada é menos frequentemente proveitosa para reduzir o tamanho das mamas femininas porque as mamas grandes se inclinarão para baixo se o volume for retirado sem a elevação e o ajuste da pele. O maior benefício da lipoaspiração é quando em combinação com as técnicas cirúrgicas de redução mamária, sendo utilizada para suavizar os contornos sob os braços e nos limites da mama. Para pacientes com giba cervical, a lipoaspiração torna possível a redução dos depósitos de gordura do dorso superior e pescoço inferior, que previamente não poderiam ser removidas sem uma cirurgia extensa. Para pacientes com infecção pelo HIV, a lipodistrofia é uma síndrome de distribuição anormal de gordura associada com o uso terapêutico dos inibidores de protease. A lipodistrofia pode estar na forma de coxim gorduroso no pescoço e dorso superior, deposição de gordura no tronco e na porção inferior da face ou aumento do tecido gorduroso mamário. Todas respondem bem ao tratamento com lipoaspiração.

As complicações mais comuns da lipoaspiração são as deformidades de contorno, perda sanguínea excessiva, hematoma, seroma, sobrecarga de fluidos e assimetria. Complicações menos comuns são perda de pele suprajacente, queimaduras de pele, TVP e êmbolos pulmonares. Existem relatos infrequentes de êmbolos gordurosos, penetração da cânula na cavidade abdominal, toxicidade à lidocaína e choque cirúrgico. Uma pesquisa norte-americana realizada em 2001 demonstrou que a combinação de lipoaspiração com outros procedimentos, como a abdominoplastia, aumenta em cinco vezes o risco de mortalidade. Isso é presumivelmente relacionado com maior tempo cirúrgico, maior perda sanguínea e maior deslocamento de líquidos. Com base nessa informação, subsequentes diretrizes técnicas e práticas incluem a limitação da realização dos procedimentos concomitantes no momento da lipoaspiração, critérios mais rígidos na seleção do paciente no que diz respeito à obesidade e fatores gerais de saúde, remoção de menor quantidade de gordura em uma sessão cirúrgica, colocação de limites na duração da cirurgia, modificação das técnicas anestésicas e monitoramento adicional do paciente.

Conclusões

A cirurgia plástica continua a evoluir com o desenvolvimento de novas abordagens para o cuidado das pessoas com deformidades congênitas e adquiridas. Com os avanços terapêuticos em medicina e cirurgia, surgiram novos problemas que exigem novas técnicas de reconstrução. Desafiada por essas questões complexas, a cirurgia plástica continua a procurar maneiras de tratar os problemas de risco à vida e dos membros, e, ao mesmo tempo, restaurar forma e função. A reconstrução de parede torácica, parede abdominal e perineal está progredindo rapidamente, e defeitos que eram incapacitantes uma década atrás agora são corrigíveis. O salvamento dos membros inferiores após lesões devastadoras é agora rotina. Com o advento das novas especialidade, como a cirurgia bariátrica, surgiram áreas totalmente novas que necessitam de cirurgia plástica. Técnicas antigas, como os retalhos perfurantes, continuam a evoluir e proporcionar melhores caminhos para a reconstrução dos defeitos. Novas técnicas que podem revolucionar a prática clínica, tais como o enxerto de gordura, vieram de observações empíricas. Desenvolvidos a partir de novas pesquisas, a engenharia de tecido, a terapia genética e os estudos com célula-tronco mudarão a reconstrução de maneira imprevisível no futuro. A busca continua para a forma mais confiável, durável e estética de "restaurar, consertar e tornar inteiras todas as partes (...) que o destino levou embora" (GaspareTagliacozzi, [cirurgião italiano que se tornou famoso com sua habilidade na cirurgia reconstrutora], *De Curtorum Chirurgia per Insitionem*, Veneza, 1579).

Leituras sugeridas

Siemionow, M. Z., Papay, F., Djohan, R., et al. First U.S. near-total human face transplantation: A paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125:111–122. *Esse artigo descreve o processo de cinco anos de preparação para o primeiro caso clínico americano de transplante de face em seres humanos. Inclui o protocolo do conselho de revisão institucional, consentimento informado, processo de aprovação da organização de obtenção de órgãos e descrição dos aspectos técnicos do transplante quase total de face.*

Coleman, S. R. Structural fat grafting: More than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:108S–120S. *Esse é um relato inicial sobre enxerto de gordura que reconhece um efeito que é cada vez mais bem documentado atualmente. A gordura transplantada sobrevive e alcança uma substituição de volume desejada no leito receptor. De modo inesperado, também melhora a qualidade do tecido mole, produzindo aprimoramento significativo em condições como danos por radiação e ulcerações crônicas. O mecanismo e o papel das células-tronco do tecido adiposo e pré-adipócitos estão sob investigação.*

Koshima, I., Yamamoto, T., Narushima, M., et al. Perforator flaps and supermicrosurgery. *Clin Plast Surg*. 2010; 37:683–689. *A introdução da supermicrocirurgia, a anastomose microvascular de vasos variando de 0,3-0,8 mm de diâmetro, torna acessível uma grande variedade de novas opções reconstrutoras. Os retalhos perfurantes livres podem ser obtidos de qualquer lugar do corpo e fornecer tecidos mais finos e flexíveis para o reparo dos defeitos das extremidades e da face. Esse artigo revisa essas novas opções, bem como os desafios da supermicrocirurgia.*

Rohrich, R. J., Lowe, J. B., Hackney, F. L., et al. An algorithm for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105:202–216. *Esse artigo analisa a anatomia da parede abdominal com os objetivos, componentes, espaço de tempo e técnicas de reconstrução da parede abdominal. Com base na profundidade, tamanho e posição do defeito na parede abdominal, é determinado um algoritmo para o uso da expansão tecidual, dispositivo de fechamento assistido a vácuo, separação de componentes abdominais, materiais protéticos, retalhos musculares locais ou a distância e transferência livre de tecidos.*

Ko, J. H., Wang, E. C., Salvay, D. M., et al. Abdominal wall reconstruction: Lessons learned from 200 “components separation” procedures. *Arch Surg*. 2009; 144:1047–1055. *Taxas de recorrência e de complicação são comparadas com variações do procedimento de separação de componentes para a correção das hérnias ventrais. O grupo de estudo incluiu a separação de componentes primordiais e o uso de malhas biológicas e permanentes para fortalecer o reparo; os resultados apoiam o uso da malha permanente.*

Nelson, R. A., Butler, C. E. Surgical outcomes of VRAM versus thigh flaps for immediate reconstruction of pelvic and perineal cancer resection defects. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:175–183. *Resultados dessa série de 133 pacientes apoiam a mudança dos retalhos baseados na coxa para reconstrução após ressecção abdominoperineal ou exenteração pélvica. As taxas de complicação diminuíram de 42% para 15% com o uso do retalho da parede abdominal anterior.*

Referências bibliográficas

1. Saint-Cyr, M., Schaverien, M., Wong, C., et al. The extended anterolateral thigh flap: anatomical basis and clinical experience. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:1245–1255.
2. Avery, C. M. Review of the radial free flap: Is it still evolving, or is it facing extinction? Part one: Soft-tissue radial flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 48:245–252.
3. Hong, J. P., Koshima, I. Using perforators as recipient vessels (supermicrosurgery) for free flap reconstruction of the knee region. *Ann Plast Surg*. 2010; 64:291–293.
4. Wei, F., Suominen, S. Principles and techniques of microvascular surgery. In: Mathes S.J., ed. *Plastic surgery*. ed 2. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:507–538.
5. Koshima, I., Yamamoto, T., Narushima, M., et al. Perforator flaps and supermicrosurgery. *Clin Plast Surg*. 2010; 37:683–689.
6. Hong, J. P. The use of supermicrosurgery in lower extremity reconstruction: The next step in evolution. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:230–235.
7. Argenta, L. C., Marks, M. W. Principles of tissue expansion. In: Mathes S.J., ed. *Plastic surgery*.

ed 2. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:539–567.
8. Gougoutas, A. J., Singh, D. J., Low, D. W., et al. Hemifacial microsomia: Clinical features and pictographic representations of the OMENS classification system. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:112e–120e.
9. Stal, S., Brown, R. H., Higuera, S., et al. Fifty years of the Millard rotation-advancement: Looking back and moving forward. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:1364–1377.
10. Sullivan, S. R., Marrinan, E. M., LaBrie, R. A., et al. Palatoplasty outcomes in nonsyndromic patients with cleft palate: a 29-year assessment of one surgeon's experience. *J Craniofac Surg*. 2009; 20(Suppl 1):612–616.
11. Tromberg, J., Bauer, B., Benvenuto-Andrade, C., et al. Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatol Ther*. 2005; 18:136–150.
12. Ho, K., Hutter, J. J., Eskridge, J., et al. The management of life-threatening haemorrhage following blunt facial trauma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006; 59:1257–1262.
13. Ellis, E., 3rd. Miles BA: Fractures of the mandible: A technical perspective. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:76S–89S.
14. Siemionow, M. Z., Papay, F., Djohan, R., et al. First U.S. near-total human face transplantation: A paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125:111–122.
15. Janis, J. E., Rohrich, R. J. Clinical decision-making in rhinoplasty. In: Nahai F., ed. *The art of aesthetic surgery: Principles and techniques*. St Louis: Quality Medical; 2005:1515–1533.
16. Cohen, S. R., Henssler, C., Johnston, J. Fractional photothermolysis for skin rejuvenation. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:281–290.
17. Coleman, S. R. Structural fat grafting: More than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:108S–120S.
18. Rigotti, G., Marchi, A., Galie, M., et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119:1409–1422.
19. Carruthers, J. D., Glogau, R. G., Blitzer, A. Advances in facial rejuvenation: Botulinum toxin type a, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies—consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121:5S–30S.
20. Netscher, D. T., Baumholtz, M. A. Chest reconstruction: I. Anterior and anterolateral chest wall and wounds affecting respiratory function. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:240e–252e.
21. Chang, R. R., Mehrara, B. J., Hu, Q. Y., et al. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: A 10-year experience. *Ann Plast Surg*. 2004; 52:471–479.
22. Losken, A., Thourani, V. H., Carlson, G. W., et al. A reconstructive algorithm for plastic surgery following extensive chest wall resection. *Br J Plast Surg*. 2004; 57:295–302.
23. Lee, J. C., Raman, J., Song, D. H. Primary sternal closure with titanium plate fixation: Plastic surgery effecting a paradigm shift. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125:1720–1724.
24. Agarwal, J. P., Ogilvie, M., Wu, L. C., et al. Vacuum-assisted closure for sternal wounds: A first-line therapeutic management approach. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116:1035–1040.
25. Davison, S. P., Clemens, M. W., Armstrong, D., et al. Sternotomy wounds: Rectus flap versus modified pectoral reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:929–934.
26. Dabbah, A., Lehman, J. A., Jr., Parker, M. G., et al. Reduction mammoplasty: An outcome analysis. *Ann Plast Surg*. 1995; 35:337–341.
27. Gorczyca, D. P., Gorczyca, S. M., Gorczyca, K. L. The diagnosis of silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:49S–61S.
28. Deapen, D., Hamilton, A., Bernstein, L., et al. Breast cancer stage at diagnosis and survival among patients with prior breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105:535–540.
29. Coleman, S. R., Saboeiro, A. P. Fat grafting to the breast revisited: Safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119:775–785.
30. Hyakusoku, H., Ogawa, R., Ono, S., et al. Complications after autologous fat injection to the breast. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:360–370.
31. Johnson, R. E., Murad, M. H. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:1010–1015.
32. Agnew, S. P., Small, W., Jr., Wang, E., et al. Prospective measurements of intra-abdominal volume and pulmonary function after repair of massive ventral hernias with the components separation technique. *Ann Surg*. 2010; 251:981–988.
33. Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., et al. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment:Animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*.

1997; 38:553–562.
34. Ko, J. H., Wang, E. C., Salvay, D. M., et al. Abdominal wall reconstruction: lessons learned from 200 “components separation” procedures. *Arch Surg*. 2009; 144:1047–1055.
35. den Hartog D, Dur AH, Tuinebreijer WE, et al. Open surgical procedures for incisional hernias. Cochrane Database Syst Rev (3):CD006438, 2008.
36. Rohrich, R. J., Lowe, J. B., Hackney, F. L., et al. An algorithm for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105:202–216.
37. Hensel, J. M., Lehman, J. A., Jr., Tantri, M. P., et al. An outcomes analysis and satisfaction survey of 199 consecutive abdominoplasties. *Ann Plast Surg*. 2001; 46:357–363.
38. Bullard, K. M., Trudel, J. L., Baxter, N. N., et al. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:438–443.
39. Butler, C. E., Gundeslioglu, A. O., Rodriguez-Bigas, M. A. Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg*. 2008; 206:694–703.
40. Nelson, R. A., Butler, C. E. Surgical outcomes of VRAM versus thigh flaps for immediate reconstruction of pelvic and perineal cancer resection defects. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:175–183.
41. Sinna, R., Qassemyar, Q., Benhaim, T., et al. Perforator flaps: A new option in perineal reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:e766–e774.
42. Friedman, J. D., Reece, G. R., Eldor, L. The utility of the posterior thigh flap for complex pelvic and perineal reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126:146–155.
43. O'Shaughnessy, B. A., Dumanian, G. A., Liu, J. C., et al. Pedicled omental flaps as an adjunct in the closure of complex spinal wounds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32:3074–3080.
44. Glatt, B. S., Disa, J. J., Mehrara, B. J., et al. Reconstruction of extensive partial or total sacrectomy defects with a transabdominal vertical rectus abdominis myocutaneous flap. *Ann Plast Surg*. 2006; 56:526–530. [discussion 530-521].
45. Zakaria, Y., Hasan, E. A. Reversed turnover latissimus dorsi muscle flap for closure of large myelomeningocele defects. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:1513–1518.
46. Bass, M. J., Phillips, L. G. Pressure sores. *Curr Probl Surg*. 2007; 44:101–143.
47. Ong, Y. S., Levin, L. S. Lower limb salvage in trauma. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125:582–588.
48. Shawen, S. B., Keeling, J. J., Branstetter, J., et al. The mangled foot and leg: salvage versus amputation. *Foot Ankle Clin*. 2010; 15:63–75.
49. Parrett, B. M., Winograd, J. M., Garfein, E. S., et al. The vertical and extended rectus abdominis myocutaneous flap for irradiated thigh and groin defects. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:171–177.
50. Parrett, B. M., Talbot, S. G., Pribaz, J. J., et al. A review of local and regional flaps for distal leg reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2009; 25:445–455.

CAPÍTULO 70

Cirurgia da mão

David Netscher, Kevin Murphy and , IINicholas A. Fiore

ANATOMIA BÁSICA
EXAME E DIAGNÓSTICO
PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO
TRAUMA
INFECÇÕES
SÍNDROME COMPARTIMENTAL, LESÕES POR INJEÇÃO DE ALTA PRESSÃO E LESÕES POR EXTRAVASAMENTO
TENOSSINOVITE
SÍNDROMES DE COMPRESSÃO NEURAL
TUMORES
ANOMALIAS CONGÊNITAS
OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE
CONTRATURAS
CONCLUSÃO

Embora os programas de bolsas de estudo para cirurgia da mão recebam, tradicionalmente, praticantes com histórias anteriores principalmente em cirurgia ortopédica ou cirurgia plástica, o treinamento em cirurgia da mão por meio de bolsas de estudo também pode ser completado por aqueles que concluíram sua residência médica em cirurgia geral. Todos os cirurgiões gerais devem, obrigatoriamente, aprender a doutrina básica da cirurgia da mão. Dependendo da prática local (rural ou urbana), tipo de hospital e turnos da residência médica (p. ex., um internista cirúrgico cobrindo o setor de emergência), ou mesmo para fins de exames de graduação, a habilidade de avaliar e tratar as lesões e os problemas da mão é uma característica necessária para um cirurgião geral. Este capítulo não visa fornecer ao cirurgião geral um estudo exaustivo sobre o tema, uma vez que há vários textos muito mais apropriados sobre essa especialidade, mas sim uma visão geral das doenças da mão encontradas mais frequentemente pelo cirurgião geral e, em especial, enfatizar os princípios básicos em anatomia, exame físico e tratamento de emergências comuns da mão e da extremidade superior.

Anatomia básica

O braço e a mão são divididos em aspectos volar ou palmar, e dorsal. As estruturas distais ao cotovelo são denominadas *radiais* ou *ulnares* em relação ao eixo do dedo médio, em vez de laterais e mediais, respectivamente, pois com a pronação e a supinação do antebraço, esses últimos termos podem gerar confusão. A nomenclatura dos dedos é padronizada. A mão tem cinco dedos: polegar e quatro dedos (o polegar não tem a terminologia de dedo). Os quatro dedos são denominados, respectivamente, de: *indicador, longo (médio), anular e mínimo (pequeno)*. O uso de números para designar os dedos não é

mais aceito (Fig. 70-1). Na mão, as estruturas próximas à ponta dos dedos são chamadas *distais*, enquanto aquelas mais acima, em direção ao punho, são chamadas *proximais.* O movimento em direção palmar é uma flexão, enquanto em sentido dorsal é uma *extensão.* O movimento dos dedos para longe do eixo do dedo longo é uma *abdução,* enquanto o movimento em direção a esse eixo é uma *adução.* A descrição de movimento do polegar às vezes é confusa. A extensão do polegar fica no plano da palma da mão, enquanto a abdução palmar do polegar é o movimento que ocorre a 90 graus distantes desse plano. Por fim, o movimento lado a lado do punho é chamado de *radial* e *desvio ulnar*.

FIGURA 70-1 Anatomia de superfície da mão. **A,** Superfícies e nomenclatura da mão. **B,** Pregas da pele da mão superpostas às estruturas do esqueleto.

Os músculos intrínsecos da mão são aqueles que se originam na mão, enquanto os extrínsecos têm seu ventre muscular no antebraço e suas inserções dos tendões na mão. Os músculos intrínsecos que formam a eminência tenar são: abdutor curto do polegar (ACP) (APB, para *abductor pollicis brevis*), músculo flexor curto do polegar (FCP) (FPB, para *flexor pollicis brevis*), oponente do polegar (OP, para *oponens pollicis*) e adutor do polegar (AP, para *adductor pollicis*). Há quatro músculos interósseos dorsais surgindo dos lados adjacentes de cada metacarpo e que fornecem a abdução das articulações

metacarpofalângicas (MF) dos dedos indicador, médio e anular. Há três músculos interósseos palmares que aduzem os dedos indicador, anular e mínimo em direção ao dedo médio. Há quatro músculos lumbricais que se originam nos tendões flexores profundos dos dedos (FPD) (FDP, para *flexor digitorum profundus*) na palma e se inserem nos lados radiais dos mecanismos extensores dos quatro dedos. Junto com os interósseos, estes trazem flexão das articulações MF quanto à extensão das articulações interfalângicas (IF)) dos dedos (Fig. 70-2). O FCP flexiona o polegar na articulação MF, ao contrário do flexor longo do polegar (FLP)(FPL, para *flexor pollicis longus*) extrínseco, que flexiona a articulação IF do polegar.

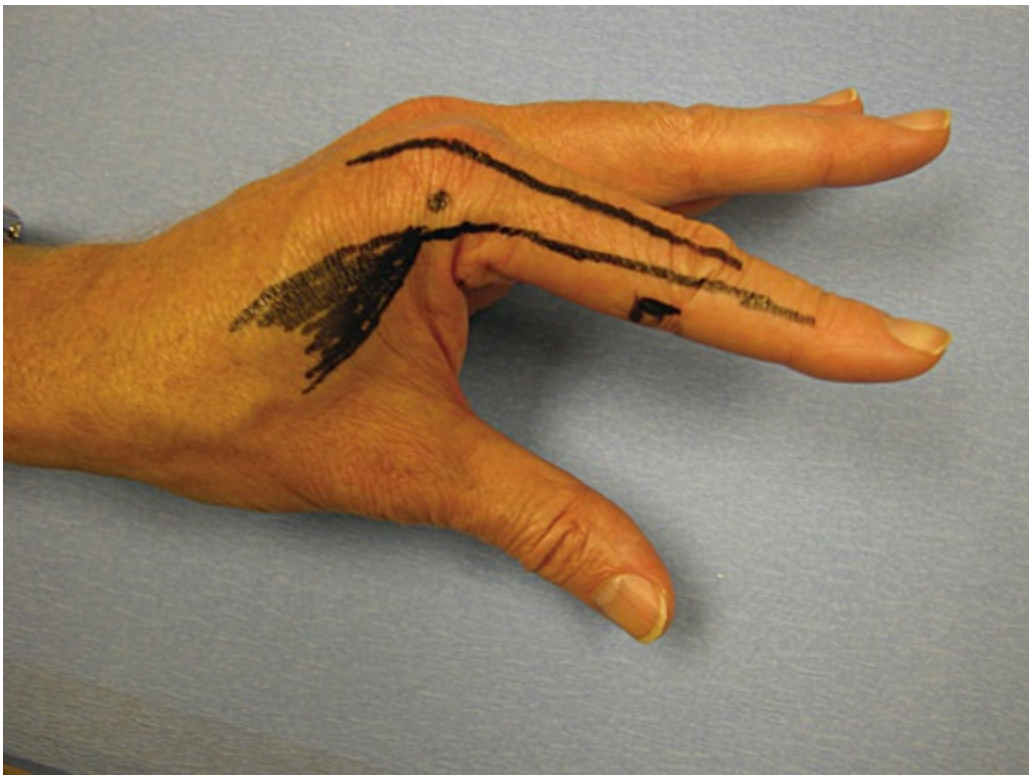


FIGURA 70-2 Descrição do primeiro músculo interósseo dorsal no dedo indicador mostra como ele passa volar ao fulcro da flexão da articulação metacarpofalângica (MF) e dorsal às articulações IF. Os interósseos flexionam as articulações MF e estendem as articulações interfalângicas proximal e distal. O tendão extensor extrínseco longo passa dorsal a todas as articulações.

Os músculos hipotenares consistem no flexor do dedo mínimo (FDM) (FDM, para *flexor digiti minimi*) que flexiona o dedo mínimo na articulação MF, assim como no abdutor do dedo mínimo (ADM, para *abductor digiti minimi*) e no oponente do dedo mínimo (ODM, para *opponens digit minimi*). Um pequeno músculo denominado palmar curto (*palmaris brevis*) se localiza em sentido transversal no tecido subcutâneo, na base da iminência hipotenar. Esse músculo é inervado pelo nervo ulnar e enruga a pele, ajudando a manter a pele em forma de escavação durante a pegada ou preensão (Tabela 70-1).

Tabela 70-1

Músculos Intrínsecos da Mão

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Abdutor curto do polegar (ACP)	Mediana	Abduz o polegar
Flexor curto do polegar (FCP)	Mediana	Flexiona o polegar
Oponente do polegar (OP)	Mediana	Opõe o polegar
Lumbricais	Mediana e ulnar	Flexionam as articulações metacarpais falangeanas (MCF) e estendem as articulações interfalângicas (IF)
Palmar curto	Ulnar	Enruga a pele do lado medial (ulnar) da palma da mão
Adutor do polegar (AdP)	Ulnar	Aduz o polegar
Abdutor do dedo mínimo (ADM)	Ulnar	Abduz o dedo mínimo
Flexor do dedo mínimo (FDM)	Ulnar	Flexiona o dedo mínimo
Oponente dedo mínimo (ODM)	Ulnar	Opõe o dedo mínimo
Interósseos dorsais	Ulnar	Abduzem os dedos; flexionam as articulações MCF e estendem as articulações IF
Interósseos palmares	Ulnar	Aduzem os dedos; flexionam as articulações MCF e estendem as articulações IF

*Todos os músculos intrínsecos tenar são supridos pelo nervo mediano, exceto AdP; todos os músculos intrínsecos restantes são supridos pelo nervo ulnar, exceto os dois lumbricais radiais.

Os músculos extrínsecos se originam proximais ao punho e compreendem os flexores e extensores longos do punho e dos dedos. Os extensores se localizam em sentido dorsal e são divididos em três subgrupos. O subgrupo mais radial é chamado de *mobile wad* e compreende os músculos braquiorradial (BR), extensor radial longo do carpo (ERLC) e extensor radial curto do carpo (ERCC). Esses dois últimos fornecem os movimentos de extensão e desvio radial do punho. O segundo grupo se localiza na camada mais superficial e compreende três músculos: extensor ulnar do carpo (EUC), extensor do dedo mínimo/quinto (EDM-Q) e extensor comum dos dedos (ECD). O primeiro EUC estende o punho e o desvia em direção ulnar, enquanto o EDM e o ECD estendem as articulações MF dos dedos. O terceiro e mais profundo subgrupo compreende quatro músculos, três dos quais atuam no polegar e o remanescente atua sobre o dedo indicador. O músculo abdutor longo do polegar (ALP), o extensor longo do polegar (ELP) e o extensor curto do polegar (ECP) fornecem função ao polegar, enquanto o extensor próprio do indicador (EPI) estende a articulação MF para o dedo indicador. O último dos músculos profundos é o supinador, localizado em sítio proximal no antebraço (Tabela 70-2).

Tabela 70-2

Músculos Extrínsecos do Antebraço Dorsal

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Extensor curto do polegar (ECP)	Radial	Abduz a mão e estende o polegar na falange proximal
Abdutor longo do polegar (ALP)	Radial	Abduz a mão e o polegar
Extensor longo radial do carpo (ERLC)	Radial	Estende e desvia radialmente a mão
Extensor radial curto do carpo (ECRB)	Radial	Estende e desvia radialmente a mão
Extensor longo do polegar (ELP)	Radial	Estende a falange distal do polegar
Extensor comum dos dedos (ECD)	Radial	Estende os dedos e a mão
Extensor do indicador *proprius* (EIP)	Radial	Estende o dedo indicador
Extensor do dedo mínimo/quinto (EDM/Q)	Radial	Estende o dedo mínimo
Extensor ulnar do punho (EUC)	Radial	Estende e desvia ulnarmente o punho
Supinador	Radial	Supinação
Braquiorradial	Radial	Flexiona o antebraço

*Todos os músculos do antebraço dorsal são inervados pelo nervo radial e seus respectivos ramos.

Os tendões extensores passam por seis compartimentos, profundamente em direção ao retináculo do extensor no dorso do punho. Em orientação radial a ulnar, esses tendões e compartimentos estão dispostos como se segue: o primeiro compartimento contém o ALP e o ECP, que também formam a borda radial da chamada tabaqueira anatômica. O segundo compartimento consiste no ERCC e ERLC, e o terceiro compartimento (que também forma a borda ulnar da tabaqueira anatômica) contém o ELP. O EPI e o ECD passam pelo quarto compartimento e o EDM pelo quinto compartimento, onde se sobrepõem à articulação radioulnar distal. O sexto compartimento contém o EUC (Fig. 70-3).

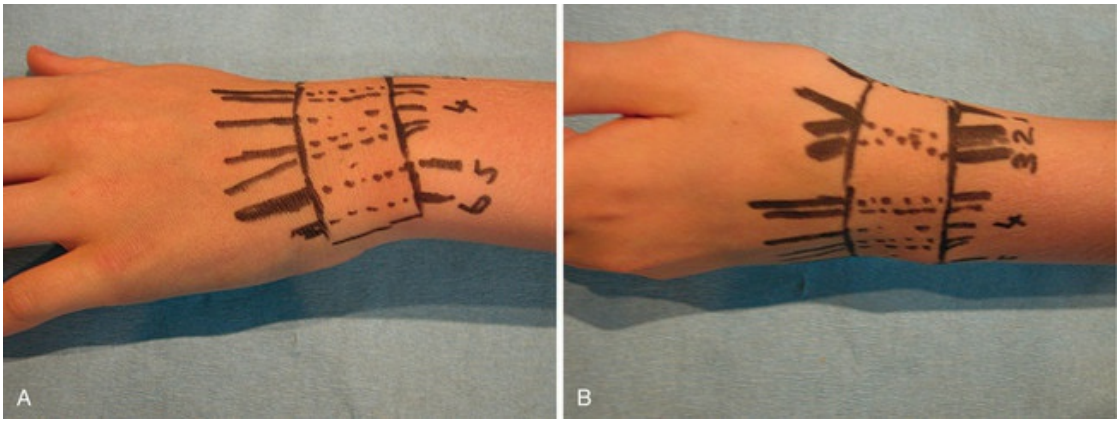


FIGURA 70-3 **A**, **B**, Anatomia da superfície dos seis compartimentos extensores dorsais no punho. Observe que o primeiro (ALP e ECP) e o terceiro compartimento (ELP) formam os limites radial e ulnar, respectivamente, da tabaqueira anatômica.

Ao nível das articulações MF, os tendões extensores longos extrínsecos se alargam para formar o capuz extensor. A porção proximal do capuz nesse nível é chamada de *banda sagital*. Ela se enrola ao redor da articulação MF e se mistura à placa volar, formando assim um laço ao redor da base da falange proximal, por meio da qual estende a articulação MF. As inserções dos interósseos e os lumbricais penetram no capuz extensor como faixas laterais, que se inserem em sítio distal e dorsal ao eixo da articulação IFP. Essa inserção distal permite que os músculos intrínsecos, ou seja, interósseos e lumbricais, flexionem as articulações MF e estendam as articulações IF. O capuz extensor se insere na base da falange média, chamada de *deslizamento central* (*central slip)*, e prossegue para a base da falange distal, onde se insere pela inserção terminal, estendendo assim a articulação distal interfalângica (IFD) (Fig. 70-4).

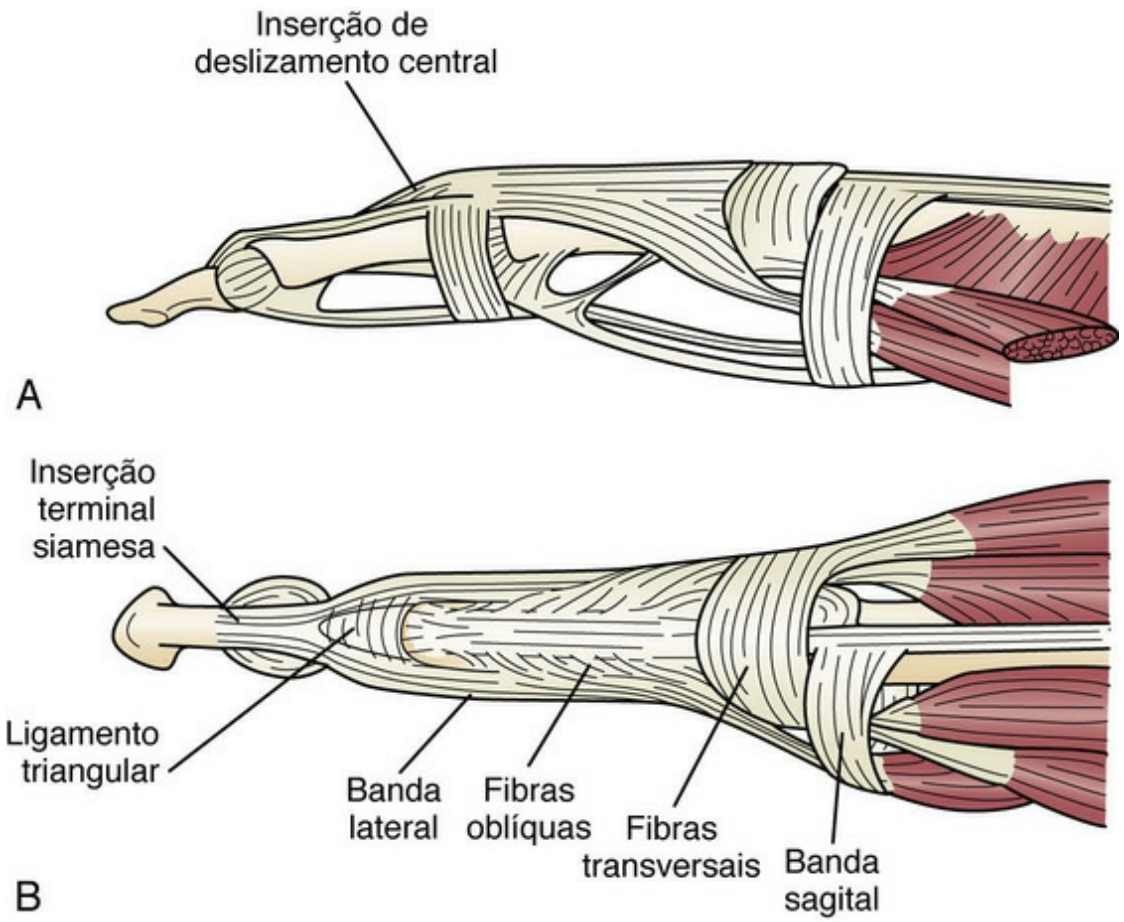


FIGURA 70-4 Mecanismo extensor dos dedos. **A,** Vista lateral. **B,** Vista dorsal.

Os músculos flexores extrínsecos estão localizados no aspecto volar do antebraço e estão dispostos em três camadas. A camada superficial é composta de quatro músculos: pronador redondo (PR), flexor radial do carpo (FRC), flexor ulnar do carpo (FUC) e palmar longo (PL). O músculo PL pode estar ausente em até 10 a 12% dos indivíduos. Esses músculos se originam do epicôndilo medial do úmero, no antebraço proximal, e têm a função de flexionar o punho e pronar o antebraço. A camada intermediária consiste no flexor superficial dos dedos (FSD), que permite a flexão independente das articulações interfalângicas proximais (IFP) dos dedos. Na camada profunda há três músculos: o (FLP), que flexiona a articulação IF para o polegar; o FDP, que flexiona as articulações IFD dos dedos; e um músculo quadrangular distal, o *pronador quadrado*, que se estende entre o rádio e a ulna e que ajuda na pronação do antebraço (Tabela 70-3).

Tabela 70-3

Músculos Extrínsecos do Antebraço Volar

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Pronador redondo (PR)	Mediana	Pronação
Flexor radial do carpo (FRC)	Mediana	Desvio de flexão e radial do punho
Palmar longo (PL)	Mediana	Flexão do punho
Flexor ulnar do punho (FUC)	Ulnar	Flexão e desvio ulnar do punho
Flexor superficial dos dedos (FSD)	Mediana	Flexão da articulação interfalângica proximal (IFP)
Flexor profundo dos dedos (FPD)	Mediana e ulnar	Flexão da articulação interfalângica distal (IFD)
Pronador quadrado	Mediana	Pronação
Flexor longo do polegar (FLP)	Mediana	Flexão do polegar

*Todos os músculos do antebraço volar são inervados pelo nervo mediano e seus ramos, exceto os dois dígitos ulnares do FPD e FUC, que são inervados pelo nervo ulnar.

O suprimento nervoso para a mão é por três nervos, mediano, ulnar e radial. O conhecimento da anatomia superficial dos nervos ajuda na avaliação de lesões lacerantes específicas (Fig. 70-5). O anexo ulnar ao retináculo do flexor serve ao pisiforme e gancho do hamato, e o anexo radial vai para o escafoide e crista do trapézio. O nervo mediano passa pelo túnel do carpo entre esses pontos de referência. Ele dá sensação ao polegar, dedo indicador, dedo médio e metade radial do dedo anular. Esse ramo cutâneo palmar do nervo mediano se origina de seu lado radial, 5 a 6 cm proximais ao punho, fornecendo sensação ao triângulo palmar. O nervo ulnar viaja para o lado radial do pisiforme e passa para o lado ulnar do gancho do hamato, em sua passagem pelo canal de Guyon, permitindo sensação ao dedo mínimo e à metade ulnar do dedo anular. O ramo dorsal do nervo ulnar (que surge proximal ao punho e se curva em sentido dorsal ao redor da cabeça da ulna) nutre os mesmos dedos em seus aspectos dorsais. O nervo sensitivo radial superficial emerge de sob o braquiorradial, no antebraço distal, dividindo-se em dois ou três ramos proximais ao estiloide radial, que então prossegue em curso subcutâneo pela tabaqueira anatômica, inervando a pele do dorso da primeira comissura interdigital. O número de dedos alimentados por cada nervo é variável. Entretanto, como regra absoluta, as superfícies palmares dos dedos indicador e mínimo são sempre servidas pelos nervos mediano e ulnar, respectivamente.

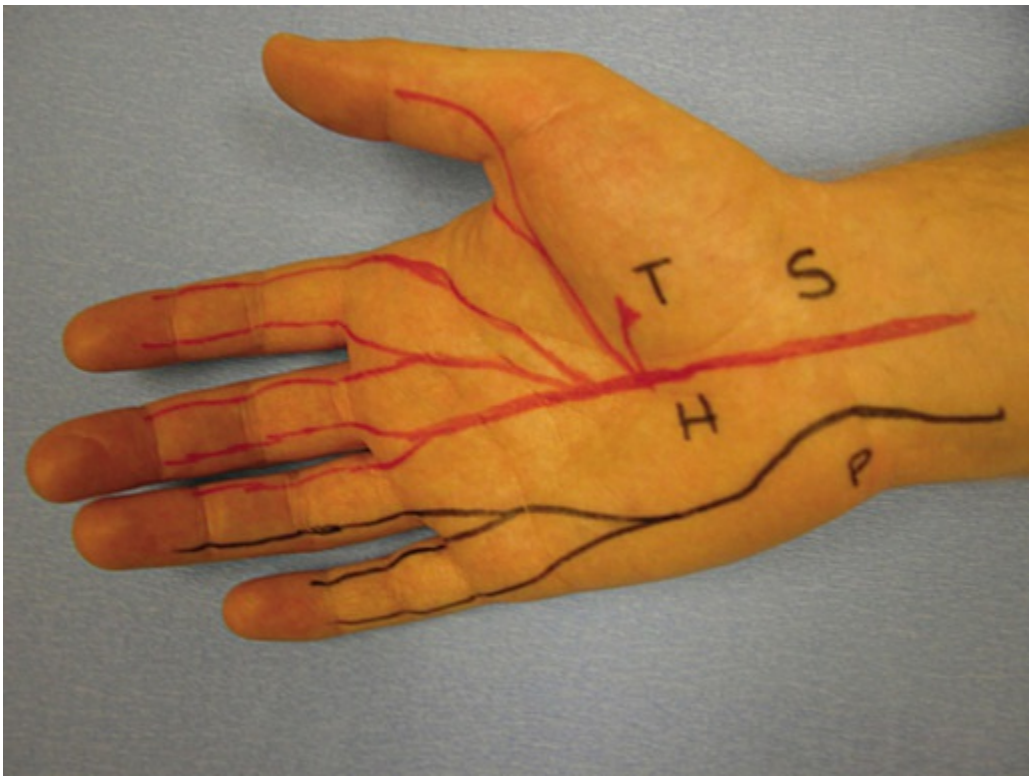


FIGURA 70-5 Anatomia de superfície dos nervos médio (*em vermelho*) e ulnar (*em preto*). *H*, Gancho do hamato; *P*, pisiforme; *S*, escafoide, *T*, trapézio.

Quanto ao suprimento motor desses nervos, o nervo ulnar nutre os músculos hipotenares, os interósseos, dois lumbricais ulnares, adutor do polegar e a cabeça profunda do flexor curto do polegar. O nervo mediano supre o abdutor curto do polegar, o oponente do polegar, dois lumbricais radiais e a cabeça superficial do flexor curto do polegar. Em resumo, o nervo mediano nutre, dessa forma, todos os flexores extrínsecos dos dígitos e flexores do punho (exceto o FPD para os dedos anular e mínimo e o FUC, os quais são alimentados pelo nervo ulnar) e todos os músculos intrínsecos do polegar (exceto o AP, inervado pelo nervo ulnar). O nervo ulnar supre todos os interósseos, todos os lumbricais (exceto os dois radiais, supridos pelo nervo mediano) e o adutor do polegar. O nervo radial inerva todos os extensores longos extrínsecos do punho, dedos e polegar.

Exame e diagnóstico

Avaliação

Instrumentos básicos usados no exame da mão são mostrados na Figura 70-6. Exame da postura de repouso da mão pode fornecer informações valiosas; por exemplo, se um tendão flexor do dedo estiver lesado, este dedo afetado não assumirá sua posição normal em repouso em consonância com a cascata natural de flexão dos dedos adjacentes (Fig. 70-7). As lesões ao tendão extensor podem ser indicadas por uma queda na articulação afetada. A postura em garra dos dedos mínimo e anular pode ser característica de uma lesão ao nervo ulnar (Fig. 70-8). A ausência de suor nas pontas dos dedos pode indicar lesão nervosa nessa distribuição em particular. Edema e eritema podem indicar infecção da mão, e um quadro de tenossinovite purulenta dos flexores sempre resulta em postura flexionada dos dedos. As deformidades digitais angulares e de rotação podem ocorrer na presença de fraturas subjacentes.

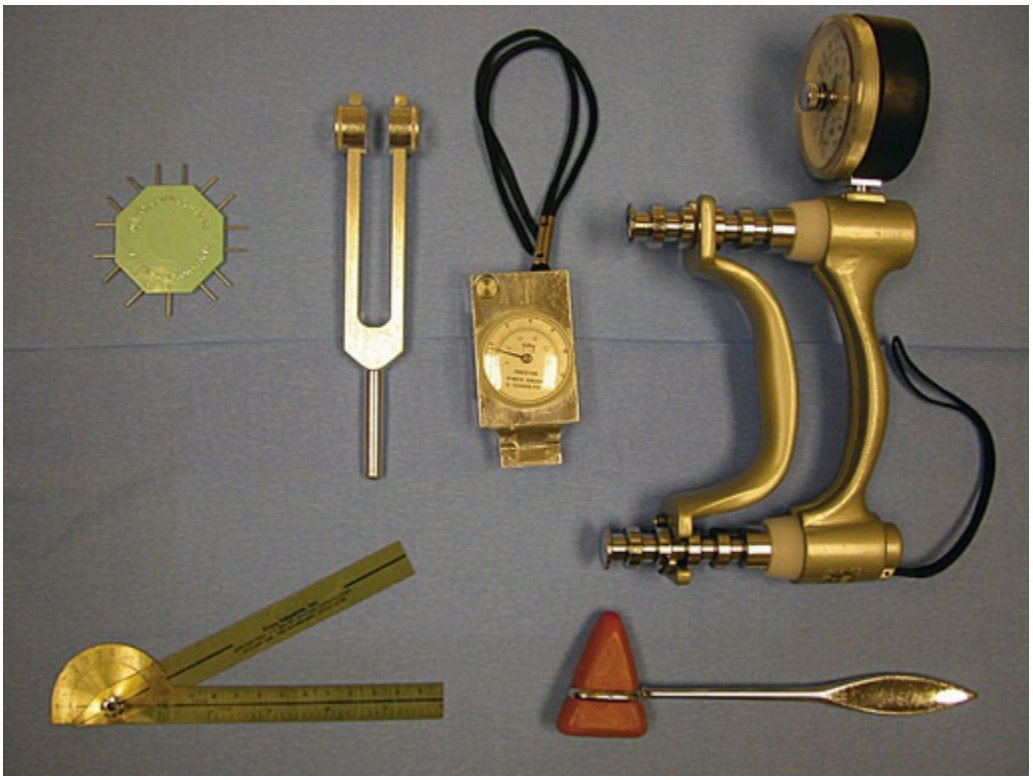


FIGURA 70-6 Instrumentos básicos usados no exame da mão incluem diapasão, *pinch meter*, dinamômetro, discriminador de dois pontos (clipe de papel também é suficiente), goniômetro e martelo de patela.

FIGURA 70-7 **A**, **B**, Cascata natural de flexão de dedos da mão em repouso. Observe as pontas dos dedos apontando para o polo distal do escafoide. **C,** Em virtude da lesão do tendão flexor, o dedo afetado não adota essa postura flexionada de repouso. **D** e **E,** Fraturas espirais dos dedos produzem uma deformidade de rotação, também observada como uma interrupção na cascata de flexão dos dedos.

FIGURA 70-8 **A**, Atrofia marcada no músculo interósseo dorsal do primeiro espaço interdigital é observada com paralisia do nervo ulnar, com engarramento dos dedos mínimo e anelar. **B,** O dedo mínimo assume posição abduzida e não pode ser aduzido para os dedos adjacentes (sinal de Wartenberg). **C,** Uma vez que a adução do polegar é fraca, as tentativas de agarrar um pedaço de papel entre o polegar aduzido e o dedo indicador produzem uma flexão de compensação da articulação interfalângica do polegar (sinal de Froment).

Exame Neurovascular

O teste de Allen confirma a patência das artérias ulnar e radial. A discriminação sensorial de dois pontos é o método mais sensível de verificação de perda sensorial e pode ser aplicado facilmente com um simples clipe de papel curvado (Fig. 70-9). As pontas do clipe são definidas como uma distância de aproximadamente 5 mm de intervalo para testes sensoriais para a polpa da ponta do dedo. As pontas são alinhadas ao longo do eixo do dedo. Se o teste não puder ser reproduzível por causa de um paciente que não colabora, a suspeita de lesão nervosa poderá ser confirmada pelo teste de aderência tátil, no qual uma caneta plástica é passada suavemente para frente e para trás na polpa, de cada lado de cada dedo. A aderência, em virtude da presença de suor, é demonstrada por um movimento leve mas definido do dedo sendo examinado (uma polpa digital anestesiada não produz suor).

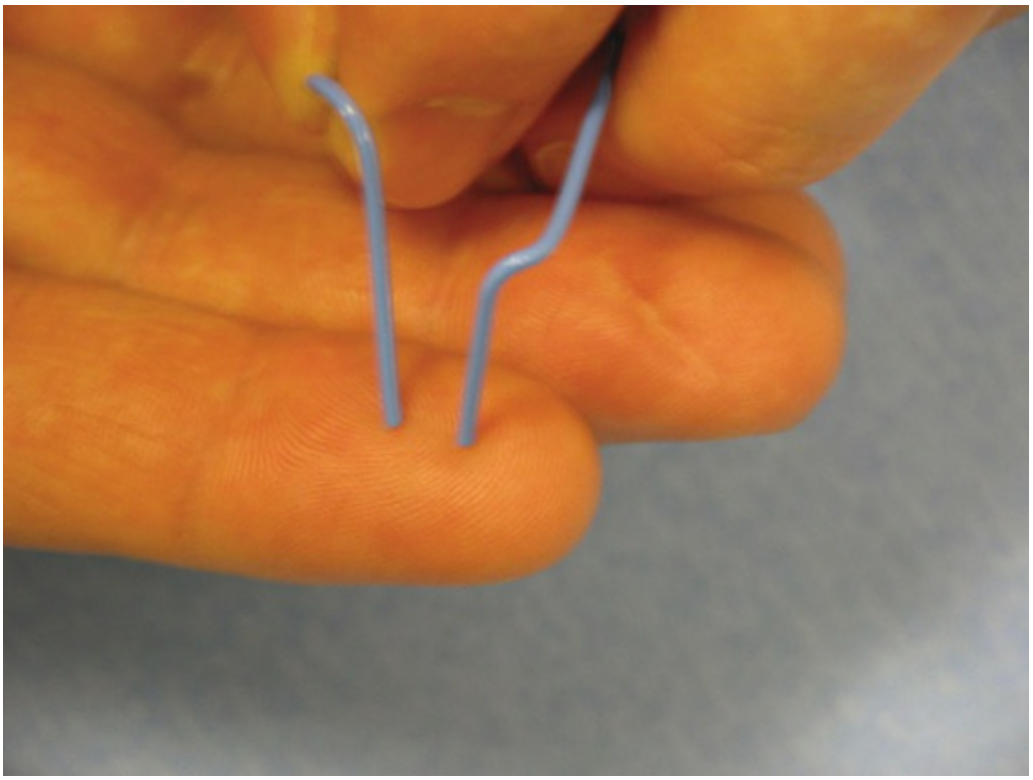


FIGURA 70-9 Discriminação de dois pontos na ponta do dedo pode ser testada com um clipe dobrado, com as pontas dos clipes deixadas a distâncias específicas.

Há dois testes musculares que podem fornecer ao examinador o diagnóstico absoluto de lesão ao nervo mediano ou ulnar. A função motora do abdutor curto do polegar verifica o nervo mediano. Com a mão estendida e a palma para cima, o paciente é solicitado a usar seu polegar para tocar o dedo do examinador, que é realizado diretamente sobre a eminência tenar (Fig. 70-10). A função do músculo FDM testará o suprimento motor do nervo ulnar. Na mesma posição da mão, o paciente eleva o dedo mínimo verticalmente, flexionando a articulação MF em um ângulo de 90 graus com a articulação IF mantida reta. Os testes para função do nervo radial e de seus ramos exigem a extensão do punho, a extensão do polegar e a extensão do dedo na articulação MF.

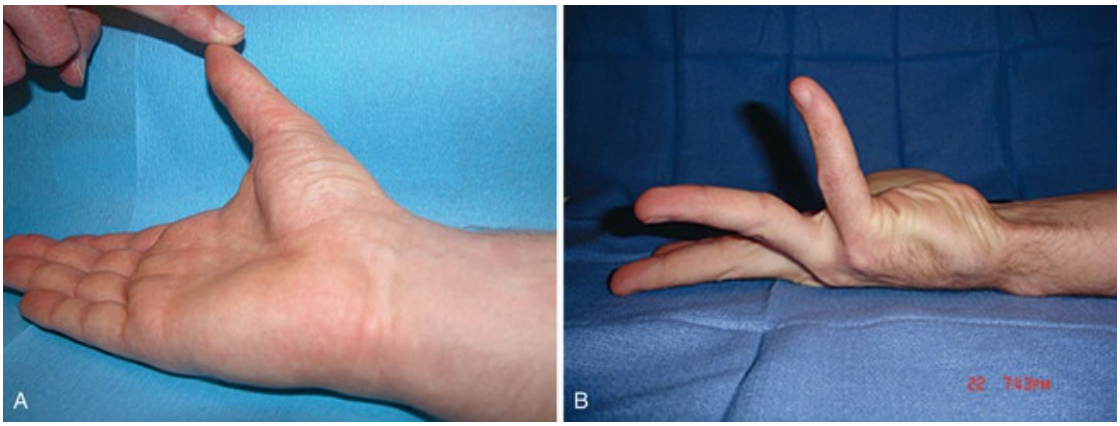


FIGURA 70-10 Inervação motora de músculos da mão. **A,** A abdução do polegar verifica a função do nervo mediano motor. **B,** A flexão do dedo mínimo na articulação metacarpofalângica com a extensão simultânea da articulação interfalângica verifica a função do nervo motor ulnar.

Exame Musculoesquelético

A integridade dos tendões é individualmente testada (Fig. 70-11). A flexão nas articulações distais do polegar e dos dedos confirma que FLP e FPD estão intactos, respectivamente. A verificação dos tendões do FSD é mais complexa. Não é possível flexionar as articulações IFD independentemente uma da outra, em virtude da origem comum dos tendões do FPD. Por isso, os outros dedos são mantidos fixos em extensão pelo examinador e o paciente é solicitado a flexionar os dedos remanescentes. O movimento é produzido pelo FSD e ocorre na articulação IFP. Em cerca de um terço dos pacientes, o FSD não pode produzir flexão do dedo mínimo. E na metade deles, por sua vez, existe uma origem comum com o dedo anular, de modo que a flexão ocorrerá somente se for permitida a flexão simultânea desse dedo. Mais raramente, não existe tendão profundo ao dedo mínimo e o tendão superficial se insere em ambas as falanges, média e distal. Os extensores longo e curto (ELP e ECP) e o abdutor longo do polegar são testados solicitando-se que o paciente estenda o polegar contra uma resistência, enquanto esses tendões são palpados individualmente. Os extensores longos dos dedos são testados solicitando-se que o paciente estenda os dedos contra uma resistência aplicada ao dorso da falange proximal.

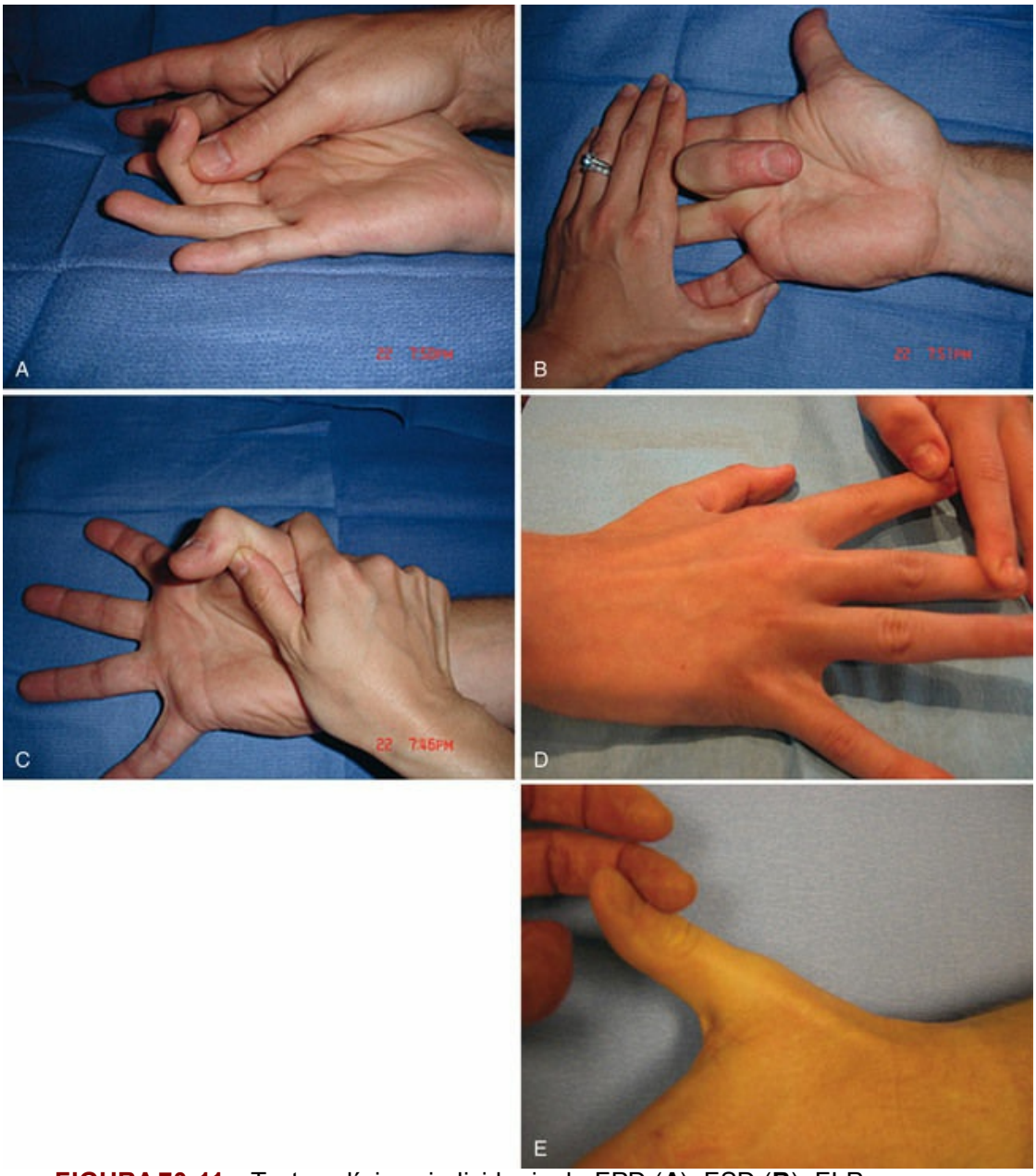


FIGURA 70-11 Testes clínicos individuais do FPD (**A**), FSD (**B**), FLP (**C**), extensores dos dedos (**D**) e extensores do polegar (**E**).

Investigações Especiais

As radiografias são necessárias em quase todos os casos. Ajudam no diagnóstico e na avaliação de fraturas e também na investigação de corpos estranhos. Várias projeções radiográficas da parte afetada são necessárias para definir a doença precisa ou o padrão da fratura. Fragmentos de vidro são observados com frequência em radiografias planas, mas se não forem identificados, porém suspeitados, eles poderão ser visualizados por tomografia computadorizada (TC) ou investigação por ressonância magnética (RM). Se o plástico é pintado, isso pode ser observado nas radiografias de rotina; geralmente é pouco visualizado com TC, mas pode ser visto claramente por RM. Corpos estranhos de madeira podem ser identificados por TC ou RM, mas não pela radiografia de rotina.

Várias projeções radiográficas de esforço e a cinerradiografia podem ser úteis para demonstrar padrões de instabilidade dinâmica do punho, especialmente a separação escafossemilunar. A artrografia pode detectar lacerações nos ligamentos por extravasamento do meio de contraste entre as articulações radiocárpica, radioulnar distal e mediocárpica. Esse exame é mais bem combinado com a varredura por

RM, especialmente para a detecção de lacerações na fibrocartilagem triangular, na articulação ulnocárpica. Varredura óssea por radionuclídeos pode ajudar a diagnosticar osteomielite, mas, na mão, um resultado falso-positivo pode ocorrer devido à proximidade de infecções de partes moles e os ossos. Fraturas ocultas do punho podem ser detectadas aumentando-se a captação de radionuclídeos, mas um resultado falso-positivo de avaliação de fratura também pode ocorrer em casos de lesões de ligamentos. A TC é uma modalidade útil para o diagnóstico de fraturas suspeitadas do carpo (p. ex., uma fratura do escafoide que não pode ser vista em uma radiografia de rotina), embora a maioria prefira RM.

A artroscopia do punho é útil como modalidade diagnóstica e terapêutica para vários problemas no punho, especialmente para desordens da fibrocartilagem triangular. A cirurgia minimamente invasiva com orientação artroscópica acrescentou uma nova dimensão ao tratamento de desordens agudas do punho como as fraturas intra-articulares do escafoide e do rádio distal.

Pacientes com problemas isquêmicos exigem, com frequência, estudos vasculares não invasivos. As medições de pressão com Doppler ajudam a localizar o sítio de uma lesão vascular. Angiografia na extremidade superior é sempre realizada na presença de um vasodilatador (p. ex., nitroglicerina, Tolazolina [Priscoline®]) ou um bloqueio axilar para diferenciar uma oclusão de um vaso aparente de vasospasmo. As radiografias de subtração com magnificação ajudam a melhorar os detalhes e a definição do estudo vascular (especialmente no antebraço distal e na mão).

Princípios do tratamento

No caso de lesões, o tratamento é direcionado para as estruturas específicas danificadas – esqueleto, tendão, nervo, vaso, tegumento.[1,2] Em situações de emergência, os objetivos do tratamento são manter ou restaurar circulação distal, obter uma ferida cicatrizada, preservar o movimento e manter a sensação distal. A arquitetura estável do esqueleto é estabelecida na fase primária dos cuidados, pois a estabilidade esquelética é essencial ao movimento e função efetivos da extremidade. Isso também restabelece a extensão do esqueleto, alinha deformidades e corrige a compressão ou acotovelamento dos vasos e nervos. As artérias também são reparadas na fase aguda do tratamento para manter a viabilidade do tecido distal. Além disso, a compressão extrínseca sobre as artérias deve ser liberada como emergência, tal como com problemas de pressão do compartimento. Em lesões bem definidas, os tendões podem ser reparados diretamente. Em situações nas quais existe a possibilidade de formação de aderências ao tendão, como ocorre em caso de fraturas associadas, é melhor, todavia, reparar os tendões diretamente preservando seu comprimento e, se necessário, executar a tenólise mais tarde. Entretanto, na presença de ferimentos abertos e contaminados ou no caso de uma lesão grave por esmagamento, é melhor retardar o reparo dos tendões e das lesões nervosas.

Em ferimentos incisos limpos, o reparo primário do nervo reduz a possibilidade de retração de sua extremidade e, portanto, a necessidade de enxertia nervosa posterior. Entretanto, o reparo primário do nervo não deve jamais ser executado em situações envolvendo contusão do nervo (ferimentos por arma de fogo, lesões por serra elétrica, trauma por esmagamento), pois a extensão da lesão axonal proximal pode não estar imediatamente evidente. Caso o reparo do nervo seja feito antes que essa lesão apareça totalmente, ele poderá resultar em extremidades nervosas anômalas sendo ligadas novamente, negando, assim, a chance de retorno funcional.

Em lesões graves de partes moles, o fechamento do ferimento pode não ser imediatamente possível. O tratamento aberto inicial do ferimento visa prevenir a infecção e proteger as estruturas profundas críticas com curativos apropriados e tratamento da ferida (Fig. 70-12). O desbridamento adequado é fundamental, mas a cobertura das partes moles deve ser feita o mais breve possível. Quanto mais rápido for esse procedimento de cobertura, menor será a probabilidade de uma deformidade secundária por causa de fibrose e contraturas articulares. Quanto mais rapidamente puder ser iniciada terapia da mão, melhor será a chance de maximizar o retorno funcional. O regime de tratamento deve consistir no desbridamento, na fixação rígida do esqueleto e em uma restauração (*resurfacing*) da superfície da pele (possivelmente exigindo até a reconstrução microvascular das partes moles), seguidos de exercícios de amplitude de movimento protegidos, assim que possível. Foi demonstrado que a reconstrução precoce das partes moles resulta em função melhorada, morbidade reduzida e menos tempo de internação hospitalar.

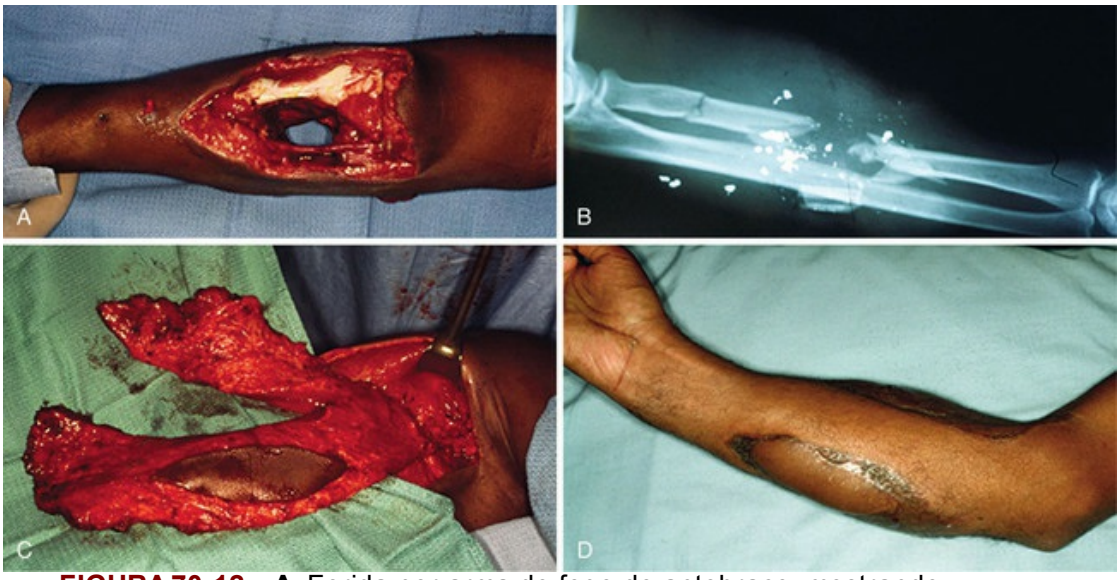


FIGURA 70-12 **A**, Ferida por arma de fogo do antebraço, mostrando lesão extensa das partes moles. **B,** Radiografia inicial. **C,** Reconstrução microvascular com retalho bilobado musculocutâneo do músculo grande dorsal em associação com fixação da fratura. **D,** Acompanhamento a longo prazo do antebraço reconstruído, que também exigiu enxertia do nervo sural para uma lesão segmentar do nervo mediano.

Tratamento apropriado dos problemas da extremidade superior exige um conhecimento completo de anestesia local e regional, o uso de um torniquete para fornecer um campo sem sangue, a colocação correta das incisões para minimizar a contratura cicatricial posterior, e o uso apropriado de curativos e órteses para reduzir edema e manter uma posição funcional. Acima de tudo, um claro conhecimento da anatomia singular das mãos e da extremidade superior não só auxilia na obtenção de um diagnóstico clínico preciso, mas também permite a realização segura da cirurgia.

Anestesia

A escolha da anestesia geral, regional (p. ex., bloqueio intravenoso de Bier ou bloqueio do plexo braquial, que pode ser supraclavicular ou axilar) ou local é ditada pela extensão e duração da operação. Pode-se usar um torniquete no braço ou no antebraço de uma extremidade não anestesiada, somente com infiltração de anestésico local no sítio ou bloqueio digital durante 30 a 45 minutos em um paciente relaxado e cooperativo, desde que o braço esteja devidamente exsanguinado. Depois desse tempo, a dor do torniquete não permitirá procedimentos anestésicos locais mais extensos. Se for necessário operar em outros sítios, como para a coleta de osso, nervo, tendão ou enxerto cutâneo, ou se procedimentos cirúrgicos mais extensos estiverem planejados, será exigida a anestesia geral.

Um bloqueio digital ou bloqueio do nervo mediano, ulnar ou radial do punho pode ser muito útil, especialmente para procedimentos mais limitados na sala de emergência (Fig. 70-13). Os bloqueios digitais geralmente não incluem epinefrina, que poderia levar ao vasospasmo, mas evidências indicam a segurança de bloqueios distais usando solução de epinefrina. A dose máxima segura de lidocaína é de 4 mg/kg.

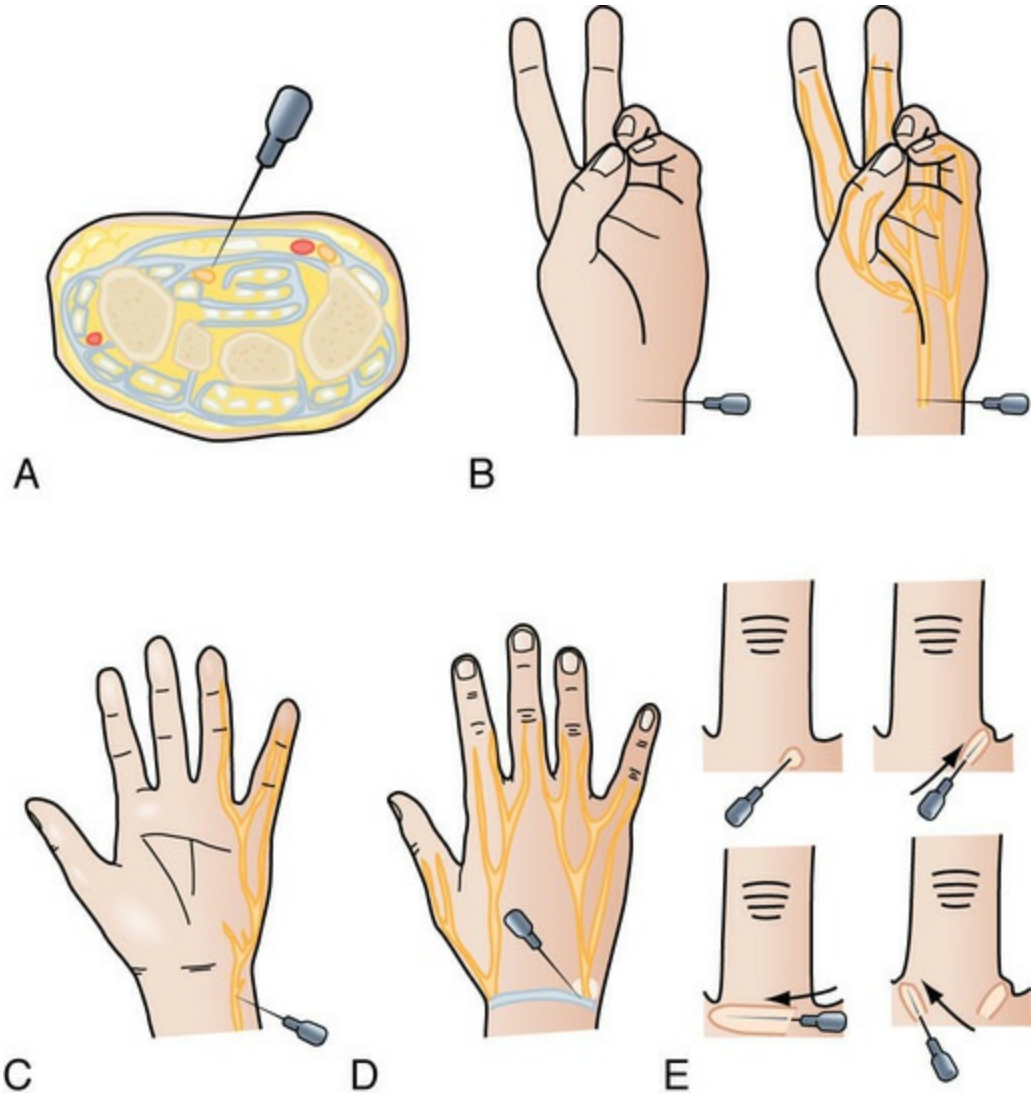


FIGURA 70-13 **A**, Bloqueio do nervo mediano é feito no punho, onde o nervo mediano é superficial a todos os tendões flexores no túnel do carpo. **B**, No punho, quando um bloqueio do nervo mediano é realizado, a agulha é direcionada entre os tendões FRC e PL. **C,** O bloqueio do nervo ulnar no punho é feito passando-se a agulha da injeção ao redor do aspecto ulnar profundo do tendão do flexor ulnar do punho, bem proximal ao pisiforme. Evita-se a injeção intravascular na artéria ulnar imediatamente adjacente aspirando-se primeiro, antes da injeção. **D,** Os ramos dorsais do nervo ulnar e do nervo radial sensitivo superficial são anestesiados elevando-se um amplo vergão de anestésico local pelo dorso do punho. **E,** A abordagem dorsal ao dedo pode ser usada para bloqueio de nervo digital.

Aplicação de Torniquete

O torniquete é usado para fornecer um campo sem sangue, visando permitir a observação nítida de todas as estruturas no campo operatório. Drenos de Penrose, dedos de luva de borracha enrolada ou torniquetes comercialmente disponíveis podem ser usados nos dedos. Muito cuidado deverá ser tomado ao se usar qualquer dispositivo de constrição nos dedos, pois faixas estreitas causam lesão direta aos nervos subjacentes e aos vasos digitais. Com um torniquete de braço, a pele sob o manguito precisa ser protegida com várias faixas de acolchoamento. Durante a preparação da pele, essa área precisa ser mantida seca para evitar a formação de bolhas da pele sob o manguito inflado sobre o acolchoamento úmido. O

manguito selecionado precisa ser do mesmo diâmetro do braço. As pressões padrão usadas são de 100 a 150 mmHg mais altas que a pressão arterial sistólica. O manguito é esvaziado a cada duas horas durante 15 a 20 minutos (cinco minutos de reperfusão para cada 30 minutos de tempo de torniquete) para revascularizar os tecidos distais e aliviar a pressão sobre os nervos locais, antes de se reinflar o manguito para procedimentos mais extensos.[3] A exsanguinação das extremidades é feita enrolando-se a extremidade com uma bandagem de Martin em todos os casos, exceto se houver infecção ou tumores. Nesses casos, em virtude da possibilidade de embolização por pressão mecânica, essa exsanguinação com envolvimento da extremidade com bandagem deve ser evitada. A simples elevação da extremidade por alguns minutos antes da inflação do torniquete será suficiente.[1]

Incisões

As incisões são do tipo médio-axial ou em zigue-zague de Bruner, ou uma combinação desses tipos, para evitar cicatrizes longitudinais de restrição de movimento que cruzam as dobras de flexão da palma (Fig. 70-14). A borda marginal de um enxerto cutâneo com pele sadia também representa uma linha de cicatrização em potencial e, assim, a margem do enxerto é desenhada para ficar nessas mesmas linhas, para evitar contraturas nas dobras de flexão. As incisões palmares seguem o padrão das dobras da pele. As incisões dorsais nos dedos e no punho e também as incisões no antebraço podem acompanhar as linhas retas longitudinais.

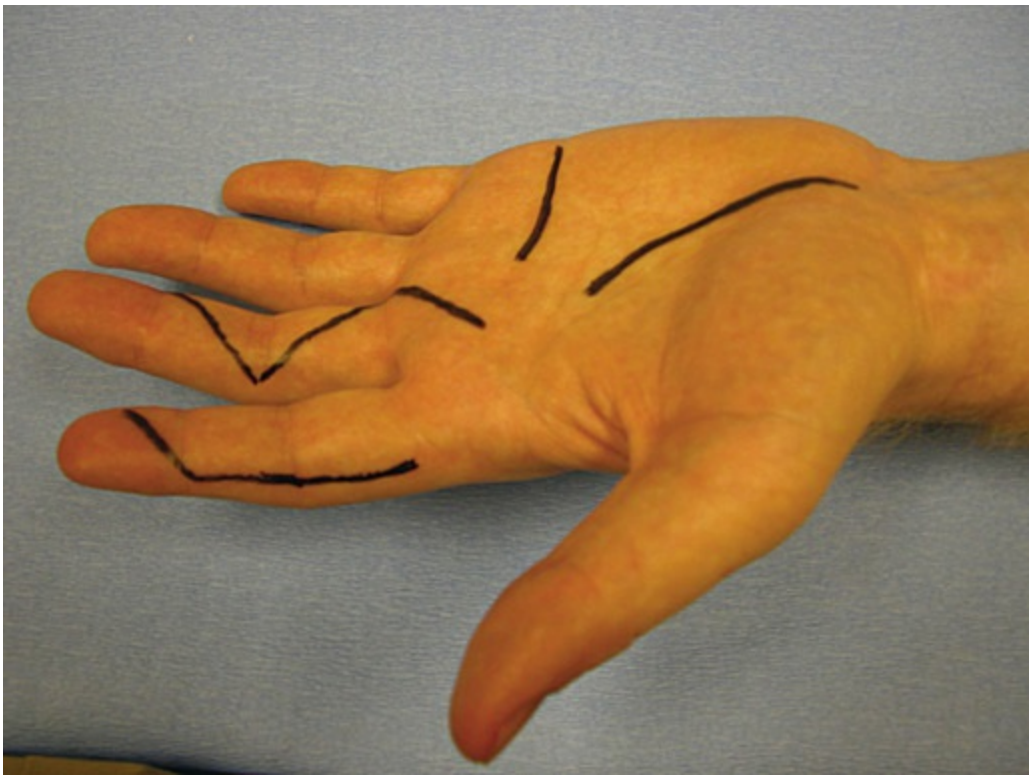


FIGURA 70-14 Incisões utilizadas na superfície palmar da mão devem respeitar os vincos. Estes podem ser incisões em zigue-zague de Brunner ou incisões medioaxiais dos dedos.

Curativos e Órteses

Os curativos visam proteger os ferimentos, absorver a drenagem e ajudar a moldar as estruturas reparadas. A primeira camada consiste em um curativo não aderente e pode conter um antibiótico. A camada seguinte é mole e volumosa, sendo, geralmente, seguida de outra faixa mais firme e com mais conformidade. A compressão de conformidade é útil, mas a constrição é perigosa. As órteses são aplicadas para proteger apenas a parte a ser imobilizada e não devem evitar o movimento no restante da

extremidade. Com frequência, os pacientes mantêm a mão lesada, operada ou infeccionada em posição flexionada do punho, o que causa a extensão automática das articulações MF, posicionando assim os ligamentos colaterais em suas extensões mais curtas. O fluido do edema se acumula na região dorsal e o resultante edema dorsal da mão causa articulações enrijecidas. Por isso, uma órtese que mantenha a mão em posição protegida deve estender o punho 40 a 50 graus, mantendo as articulações MF com 70 graus de flexão e as articulações IF em posição neutra (Fig. 70-15). A elevação da mão após a cirurgia é essencial para reduzir o edema.

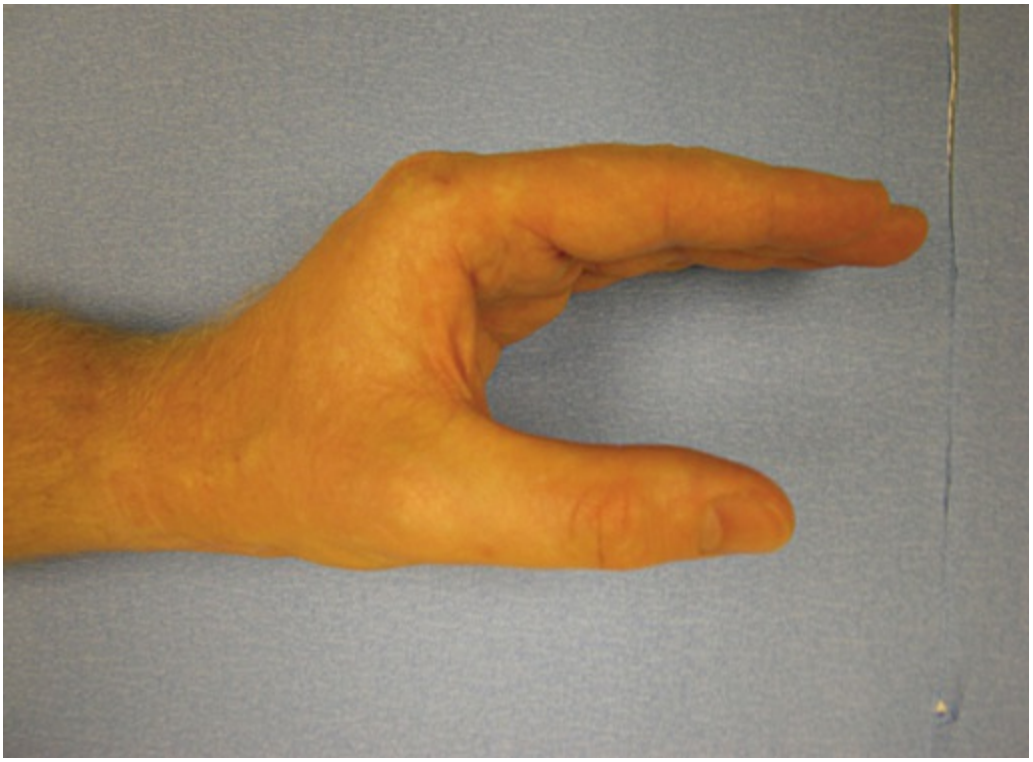


FIGURA 70-15 Aplicação de órtese e curativos para demonstrar a posição segura ou protegida de punho, mão e dedos. O polegar fica em abdução palmar.

Trauma

Controle de Emergência do Sangramento

Sangramento na extremidade pode ser profuso quando encontrado pela primeira vez. Uma avaliação da situação fundamentada e controlada quase invariavelmente resulta no controle do sangramento e na minimização da perda de sangue adicional, e facilita a necessária estabilização da paciente e a adequada avaliação da lesão do membro superior. Sangramento na extremidade superior, frequentemente, resulta quando os vasos estão em uma localização superficial, como no punho. O sangramento pode se originar das veias superficiais que sangram mais profusamente quando curativos mal aplicados resultam em ingurgitamento venoso. A média mais grossa das paredes arteriais seccionadas contrai-se fortemente, resultando na hemostasia. Artérias parcialmente laceradas continuam a sangrar profusamente.

Elevação e ponto de pressão do precisamente colocados sobre pontos de sangramento resultam em controle hemostático em quase todos os casos. Uso breve de torniquetes pode ser um adjuvante útil para permitir um controle temporário de perda de sangue na sala de emergência (SE). Curativos mal aplicados podem ser removidos; pontos de sangramento, identificados; curativos compressivos, aplicados; e a mão é elevada. Isto não deve levar mais de cinco a 10 minutos. Aplicação de torniquetes estendidos resulta de em sangramento hiperêmico em deflação e subsequentemente traz dificuldade ao cirurgião. Torniquetes não devem ser aplicados por qualquer período significativo de tempo antes do reparo definitivo no centro

cirúrgico (CC), exceto para o controle da hemorragia torrencial causada por amputação no campo. Equivocadas tentativas de controlar o sangramento da extremidade superior com grampos, ligaduras e cauterização na emergência frequentemente resultam em lesão evitável adicional às estruturas adjacentes não lesionadas e aos vasos que precisam ser reparados por perfusão adequada dos membros. Redução e estabilização da fratura irão melhorar a perfusão distal e facilitar o controle da hemorragia por restaurar o membro ao seu alinhamento anatômico correto.

Lacerações, Pontas dos Dedos e Lesões Complexas da Parte Mole

Embora seja tentador examinar um ferimento para determinar se existem lesões nos tendões ou nos nervos, as mesmas informações podem ser obtidas por meio de um exame físico sem violar ainda mais um campo operatório em potencial e causar desconforto extremo ao paciente. A combinação do conhecimento da anatomia, da presença de déficits sensoriais ou motores e da presença ou ausência de pulsos radiais ou ulnares pode reduzir o diagnóstico diferencial de estruturas lesadas ao mínimo. O controle do sangramento pode ser tentado por pressão direta com curativos e não pelo clampeamento cego de vasos, pois estruturas vitais podem ser inadvertidamente lesadas nas profundezas do ferimento. Entretanto, um torniquete poderá ser usado se a pressão inicial falhar. Torniquetes geralmente não são usados inicialmente porque todo o membro será isquêmico durante o transporte de paciente. Se o trauma causou obliteração completa da anatomia, as incisões poderão se estender até áreas não violadas, onde o controle dos vasos sangrantes e o delineamento dos tendões e nervos lesados poderão ser mais fáceis, aplicando-se as diretrizes anteriormente estabelecidas para incisões de extremidades.

Todos os pacientes que apresentam lesões nas extremidades são submetidos à radiografia. Fraturas da falange distal estão entre as fraturas da mão mais comumente encontradas.[4] Uma fratura falangeana distal é adequadamente moldada, reduzida para melhorar o alinhamento, ou ocasionalmente fixada internamente se a fratura é instável. Fixação interna geralmente é fornecida por simplesmente colocar um fio de Kirschner de 0,028 polegada de modo longitudinal. Antibióticos apropriados devem ser administrados, pois, tecnicamente, essas lesões são consideradas como fraturas expostas.

A lesão menos grave do dorso da ponta do dedo é o hematoma do leito ungueal. Quando examinado precocemente, esse hematoma pode ser drenado, perfurando a placa da unha após a administração de um bloqueio anestésico local no dedo. Lesões das pontas dos dedos e leito ungueal podem ser tratadas com anestesia de bloqueio digital e um dreno de Penrose na base do dedo como torniquete. Após a placa da unha ter sido descascada, a simples remoção suave da unha para examinar o leito ungueal subjacente é feita e a sutura do leito ungueal é realizada usando lupa de ampliação e uma sutura categute 6-0. Depois de reparar o leito ungueal, é melhor colocar a unha completamente limpa de volta sob da prega ungueal, onde serve como uma órtese rígida para uma fratura de falange distal subjacente e impede aderências formadas entre as superfícies adjacentes da prega da ungueal, que podem levar a uma deformidade da unha fendida desagradável. Se houver um pedaço do leito ungueal faltando, a superfície da placa ungueal avulsa é examinada. Com frequência, a parte faltante poderá ainda estar anexada à unha e poderá ser gentilmente removida e recolocada como um enxerto de leito de unha. Algumas lesões das pontas dos dedos podem ser tão graves que a solução mais sensível e funcional pode ser a revisão da amputação.

Lesões volares da ponta dos dedos variam de simples a mais complexa. Múltiplos dedos podem estar envolvidos, tais como lesões do cortador de grama. Se o osso não estiver exposto e o defeito de partes moles da polpa do dedo for menor que 1 cm, será melhor deixar o ferimento aberto e tratá-lo com curativos. Esse tipo de lesão cicatrizará com resultados funcionais e cosméticos excelentes. Defeitos de partes moles maiores da polpa da ponta dos dedos são mais bem tratados com um pequeno enxerto de cobertura total. No entanto se o osso estiver exposto e a ferida das partes moles for grande, rotação de retalho ou revisão da amputação para cobertura das partes moles deve ser considerada a cobertura de aba ou de revisão de amputação que apara o osso para voltar a ficar exposta, a fim de obter a cobertura de parte mole. Em uma amputação das pontas dos dedos angulada dorsalmente, a cobertura de partes moles pode ser conseguida um retalho de avanço neurovascular V-Y. Se a perda de partes moles for angulada em uma direção mais volar, um retalho cruzado, retalho digital do dedo adjacente ou um retalho homodigital pode ser realizado (Figs. 70-16 a 70-18).

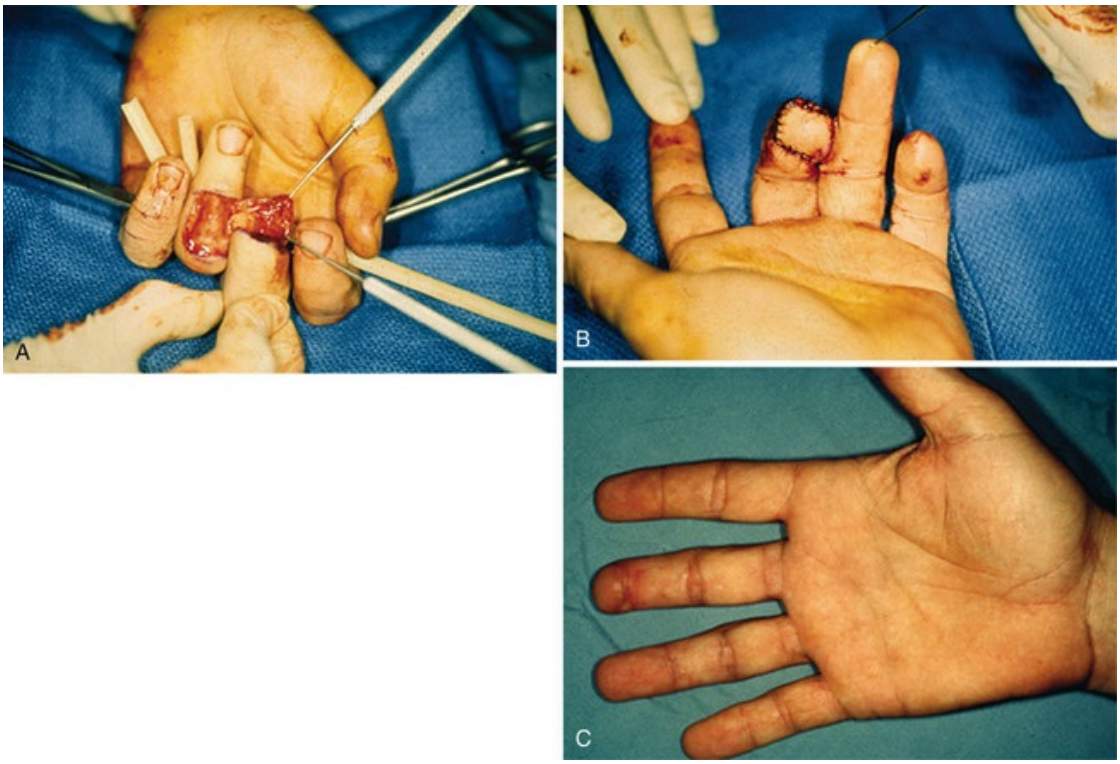


FIGURA 70-16 **A**, **B**, Lesão na ponta do dedo angulada volarmente com perda da polpa e osso exposto foi tratada com retalho cruzado tradicional do dorso do dedo adjacente. **C,** Excelente cicatrização observada no acompanhamento em longo prazo após a divisão do retalho.

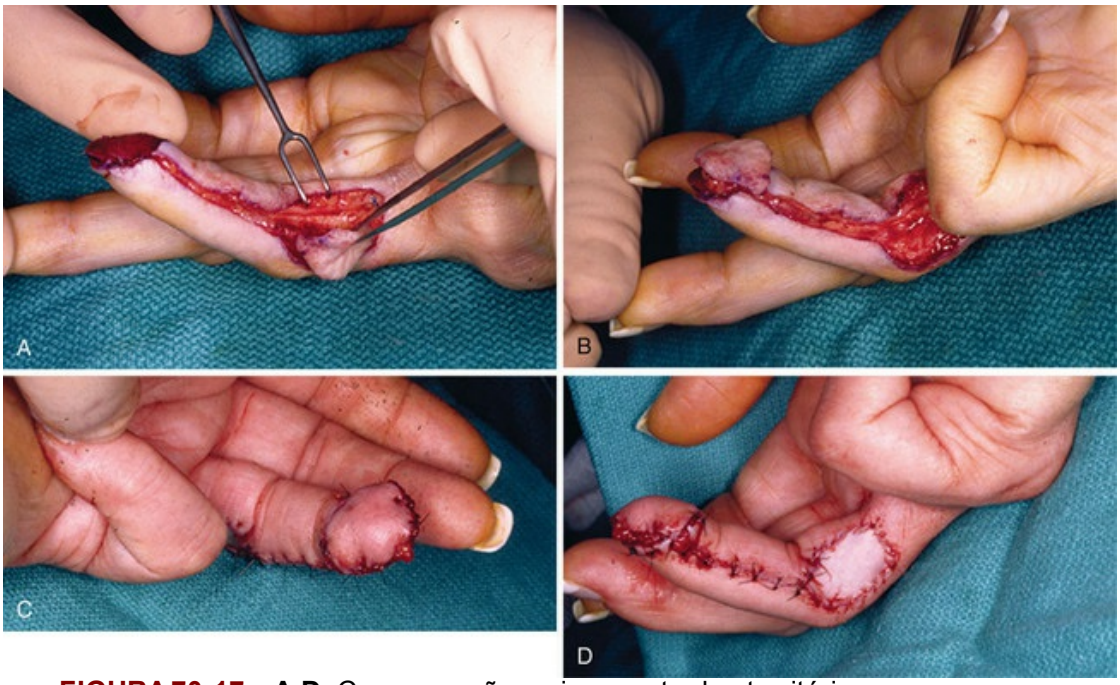


FIGURA 70-17 **A**-**D**, Compreensão mais recente dos territórios cutâneos vasculares dos dedos e da mão permite a cobertura de retalho intrínseco das lesões das pontas dos dedos e evita o travamento incômodo dos dedos adjacentes, como é feito com retalhos cruzados. Nesse paciente, um retalho insular vascular de giro com base distal reconstrói uma ponta de dedo extirpada. Os vasos de perfuração de fluxo reverso na articulação interfalângica proximal cruzam a partir do lado oposto para nutrir esse retalho.

FIGURA 70-18 **A-C**, O primeiro retalho da artéria metacárpica dorsal é um retalho insular vascularizado e transposto do aspecto dorsorradial do dedo indicador para a polpa distal do polegar, após uma lesão por esmagamento.

Lesões de Tendões

Tendões Flexores

As lesões dos tendões flexores resultam, mais frequentemente, de lacerações ou de ferimentos por punção na superfície palmar da mão, embora esses tendões possam ser separados de suas inserções ósseas distais por contrações súbitas e violentas. Estas são mais bem tratadas por um cirurgião experimentado no tratamento de tais lesões. As lesões dos tendões flexores são divididas em cinco zonas (Fig. 70-19). Nas zonas 1, 2 e 4, cada tendão está cercado por uma bainha sinovial e é contido em um canal osteofibroso semirrígido, ou na bainha do tendão flexor do dedo ou no túnel do carpo. Nas outras zonas, os tendões flexores estão cercados por tecido areolar solto (paratendão). As partes desprovidas de uma bainha fibrosa geralmente cicatrizam muito bem por causa do suprimento sanguíneo adequado do paratendão. No túnel do carpo (zona 4) os tendões são ricamente nutridos pelo mesotendão; entretanto, as

zonas 1 e 2 têm suprimento sanguíneo precário através dos vínculos, e a nutrição complementar nessas zonas é fornecida pelo fluido sinovial. Para ocorrer o deslizamento do tendão, o mesotendão desapareceu na bainha do flexor digital, exceto nos sítios dos vínculos que carregam os vasos do periósteo para os tendões (Fig. 70-20). As zonas tendinosas ao polegar são T1 a T3.

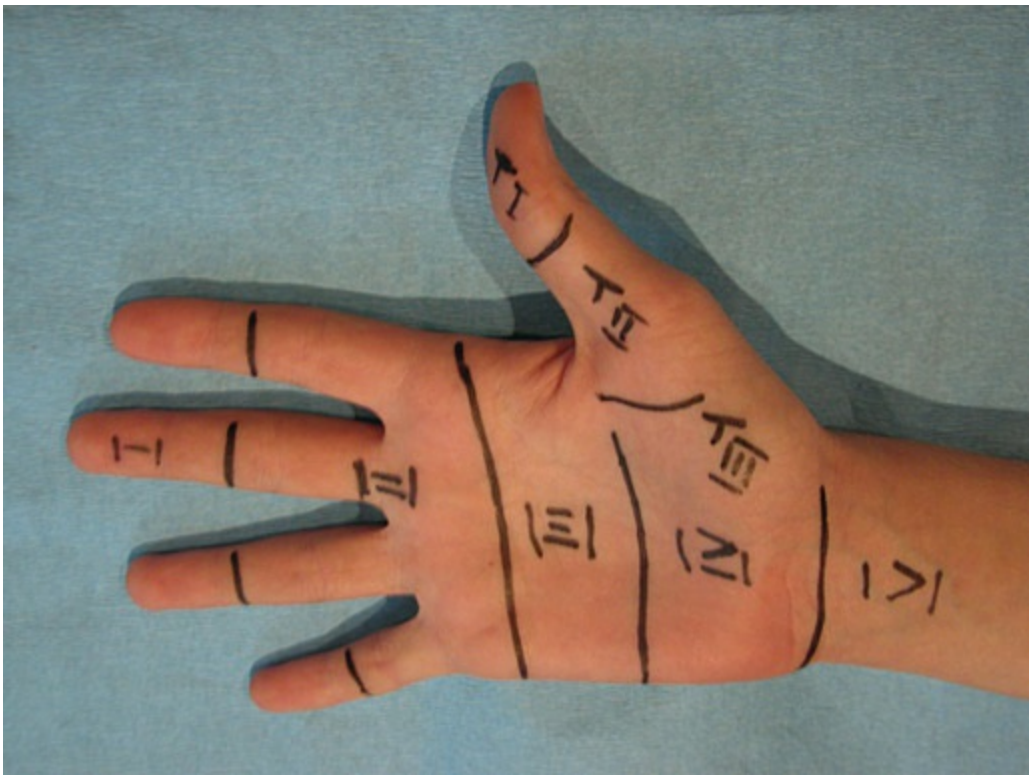


FIGURA 70-19 Zonas de lesões dos tendões flexores nos dedos, polegar e mão.

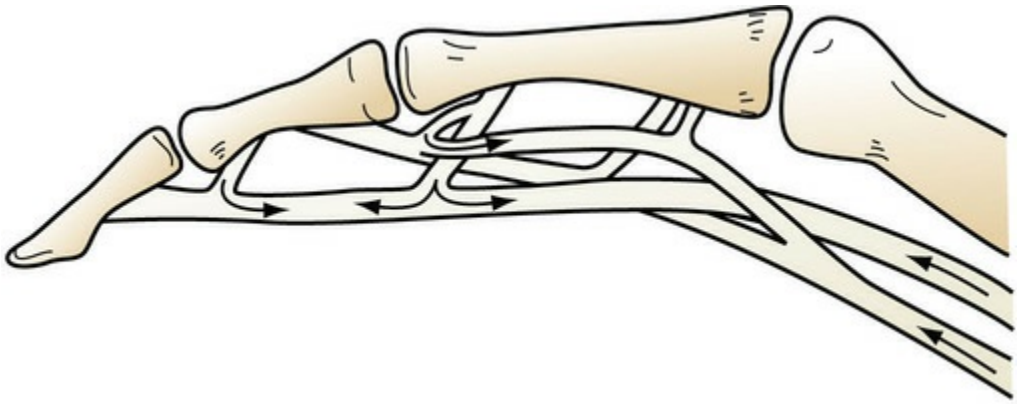


FIGURA 70-20 Arranjo complexo dos tendões FSD e FPD na bainha flexora dos dedos. O suprimento sanguíneo aos tendões viaja pelos vínculos a partir dos aspectos dorsais dos tendões.

O reparo direto do tendão dentro de poucas horas após a lesão é, em geral, reservado para cortes limpos bem definidos. O reparo direto tardio é executado de várias horas até 10 dias após a lesão e indicado para ferimentos limpos, mas potencialmente contaminados, para permitir a profilaxia contra a infecção antes do reparo. Contraindicações relativas ao reparo imediato de tendões incluem os seguintes:

1. Lesões com mais de 12 horas.
2. Ferimentos por esmagamento com cobertura de pele insatisfatória.
3. Ferimentos contaminados, especialmente por mordidas humanas.
4. Perda do tendão de mais de 1 cm.
5. Lesão em vários sítios ao longo do tendão.
6. Destruição do sistema de polia.

Após quatro semanas, um reparo secundário tardio, em geral, não é possível por causa da retração da unidade musculotendínea, de modo que a reaproximação das extremidades do tendão produz flexão articular indesejável. Nessa situação, a reparação do tendão do enxerto pode ser necessária. O cirurgião se empenha em evitar as quatro principais complicações que interferem no deslizamento suave e na ação integrada dos tendões – aderências, atenuação do reparo, ruptura do reparo e contraturas articulares e de partes moles. Pré-requisitos para reparo de tendão são condições assépticas no centro cirúrgico, com boa iluminação, bons instrumentos, anestesia adequada e ampliação com lupa. Uma cirurgia tecnicamente bem executada pode ser inútil sem a terapia pós-operatória apropriada da mão, imobilização e conformidade excelente do paciente.[5]

O tratamento apropriado das lesões parciais dos tendões flexores é necessário para produzir uma junção suave no sítio da lesão. A prevenção de complicações exige a exploração de todos os ferimentos com potencial de causar lacerações parciais desses tendões. Uma lesão parcial de 50% ou menos é tratada com um desbaste simples da porção lacerada. As lesões superiores a 50% devem ser reparadas. A falha em diagnosticar a laceração parcial do tendão flexor à época do reparo direto pode levar à ruptura retardada do tendão, ao aprisionamento entre a laceração do tendão e à laceração na bainha flexora ou ao dedo em gatilho.

As lesões dos tendões flexores da zona 2 exigem atenção especial. Esta zona também é chamada de *terra de ninguém de Bunnell*. Ela é cortada por três tendões (profundo e dois deslizamentos do superficial) que atravessam a zona 2 e que estão constantemente em intercâmbio com suas relações espaciais mútuas. Nessa região, uma lesão a um tendão exige a abertura da laceração existente na bainha do tendão flexor por meio de um alçapão (*trap door*) para permitir a elevação de um retalho dessa bainha. Deve-se ter cuidado para evitar a excisão de porções excessivas da bainha do tendão flexor, pois o estrangulamento pode resultar em flexão do dedo ineficaz, embora porções possam ser desobstruídas ou excisadas para facilitar o reparo ou prevenir o desencadeamento pós- -operatório. Pensava-se previamente que a preservação total das polias A2 e A4 era essencial, mas hoje já não é vista como crítica para o sucesso do procedimento. Alguém pode recortar até 50% das polias A2 e A4 sem criar estrangulamento desnecessário do tendão se se acredita que isso seja prudente evitar que o reparo do tendão incida sob a polia.[6] Também foi demonstrado que é possível incisar toda a extensão da polia A4 (mas não a recortar), sem quaisquer consequências biomecânicas.[7] Isso é especialmente útil quando o reparo da zona 2 ocorre próximo à polia A4, a parte mais estreita da bainha do tendão flexor. Finalmente, a anestesia local, que é a infiltração de anestésico local, usando uma solução de xilocaína com epinefrina, permite o reparo do tendão flexor sem o uso de um torniquete e assegura a cooperação do paciente completa durante o procedimento.[8] Isso era previamente considerado imprudente, mas foi provado ser aplicável. Assim, pode-se determinar no intraoperatório que há a excursão do tendão flexor completa no local do reparo sem impacto sob as polias conforme o paciente flexiona e estende os dedos antes de a incisão na pele ser finalmente fechada. Todas essas novidades e conceitos revolucionários desafiam dogmas previamente aceitos com relação aos reparos de tendão flexor da zona 2 e à importância das várias polias anulares. Com frequência, é difícil reparar os dois tendões, profundo e superficial, se eles forem lesados na zona 2. Todavia, ambos devem ser reparados, pois a ressecção do tendão superficial reduz a força geral da preensão, predispõe a um encurvamento para trás (*recurvatum*) e à deformidade em "pescoço de cisne" na articulação IFP, além de danificar o suprimento dos vínculos ao tendão profundo.

Em geral, os ferimentos cutâneos precisam ser estendidos em sentido proximal e distal em um modelo em zigue-zague para exibir as extremidades dos tendões divididas e retraídas. Essas extremidades são manuseadas com fórceps de dentes finos, nunca tocando a superfície do tendão. O punho é flexionado e uma agulha pequena de Keith é passada em sentido transversal pelo tendão proximal, a cerca de 2 cm da extremidade, transfixando-a à pele e à bainha do tendão. Dessa maneira, a imobilização da extremidade do tendão facilita o reparo livre de tensão. Extremidades em más condições podem ser ajustadas em formato triangular, mas não se deve ressecar mais de 1 cm, pois isso resultará em contratura permanente do dedo. As extremidades são aproximadas por uma simples sutura tipo travamento central (*locking core*) para manter a tensão. Várias técnicas de sutura de bloqueio de núcleo foram descritas, mas geralmente é

colocada uma sutura tipo Kessler modificada. Uma alça de travamento especificamente inserida aumenta de 10 a 50% a força de tensão final do reparo do tendão, em comparação com uma simples sutura de colchoeiro. Sem tal procedimento, a tensão na linha de sutura poderá abrir o reparo, aumentando a propensão à formação de um espaço no sítio do reparo. O material ideal de sutura para reparos de tendão ainda não foi descoberto. O fio de poliéster 4-0 revestido ou de náilon trançado é o melhor material para sutura de núcleo. O aumento no número de filamentos da sutura cruzando o sítio do reparo e a obtenção de punções de sutura de pelo menos 0,7 cm aumentarão a força total de tensão do reparo.[9] Entretanto, quanto mais filamentos de sutura são agregados, maior será a fricção e o edema na bainha do tendão flexor. Um reparo central de quatro ou seis fitamentos parece fornecer a força necessária e não aumenta a rigidez e a fricção excessivamente no local do reparo. Alguns conseguem um reparo central com quatro filamentos usando simplesmente um material de sutura de filamento duplo, enquanto outros executam uma segunda sutura de núcleo com material de filamento único. Um reparo central de quatro filamentos permite um aperto leve, protegido, composto para a duração do processo de cicatrização pós-operatório. Além disso, executa-se também um reparo com sutura corrida circunferencial do epitendão (Fig. 70-21), o que não só ajuda a suavizar o reparo, como reforça ainda mais a força final de tensão no sítio e reduz a formação de espaço. Uma sutura periférica de náilon 6-0 serve a esse propósito.

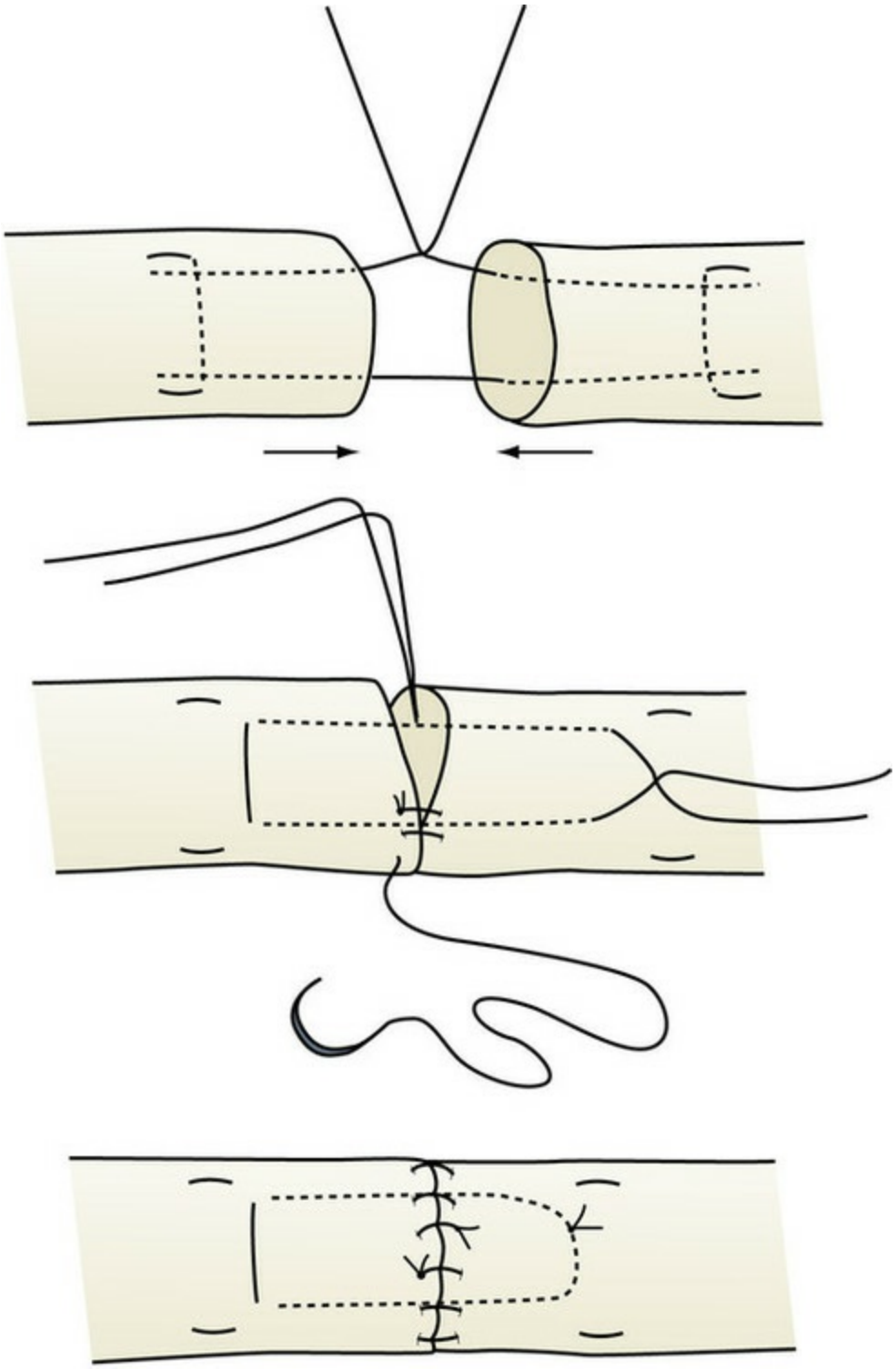


FIGURA 70-21 Técnica de realizar uma sutura de reparo do tendão flexor de quatro passadas é demonstrada em associação com uma sutura corrida periférica.

As forças geradas sobre tendões flexores FPD durante a flexão passiva do dedo são de 600 g, e durante a flexão ativa dos dedos são de 2.000 g; com a flexão do dedo ativo forte, elas são de 8.000 g. No entanto, após reparo de tendão, os efeitos da cicatrização de feridas, alterações da elasticidade e fricção adicionada entre tendões flexores e seus tecidos circundantes afetarão o trabalho global da flexão. Serão adicionadas as forças de atrito causadas pelo edema, a presença de material de sutura e o sistema de polia. O trabalho estimado de flexão (resistência) aumenta por um fator de 50% após reparo de tendão. Assim,

as forças estimadas em tendões reparados, com 50% para o trabalho de flexão, são de 900 g para flexão passiva dos dedos, de 3.000 g para flexão ativa dos dedos e de 12.000 g para flexão ativa forte. As forças tênseis finais de vários reparos são de 2.600 g para reparo epitendinoso com dois filamentos, de 4.600 g para reparo epitendinoso simples de quatro filamentos e de 6.800 g para reparo epitendinoso para seis filamentos e reparo epitendinoso simples. A força do reparo do tendão inicial diminui em aproximadamente 25% durante as primeiras três semanas e então aumenta firmemente depois de seis semanas. Portanto, se for realizado um protocolo de flexão do dedo ativa no pós-operatório, então pelo menos um reparo de sutura de tendão central de quatro ou seis filamentos é necessário.[10]

A lesão do tendão flexor da zona 1 pode ser causada por um trauma penetrante. Entretanto, a lesão de tração fechada também pode causar avulsão do tendão profundo, que envolve, mais frequentemente, o dedo anular ou o médio. Em reparo de lesões dessa zona, será necessária uma sutura *pull out* se a extensão do tendão distal for insuficiente para reparar o tendão com firmeza (Fig. 70-22), embora as âncoras ósseas de sutura tenham facilitado esse modo de reparo de tendão no osso na base da falange distal.

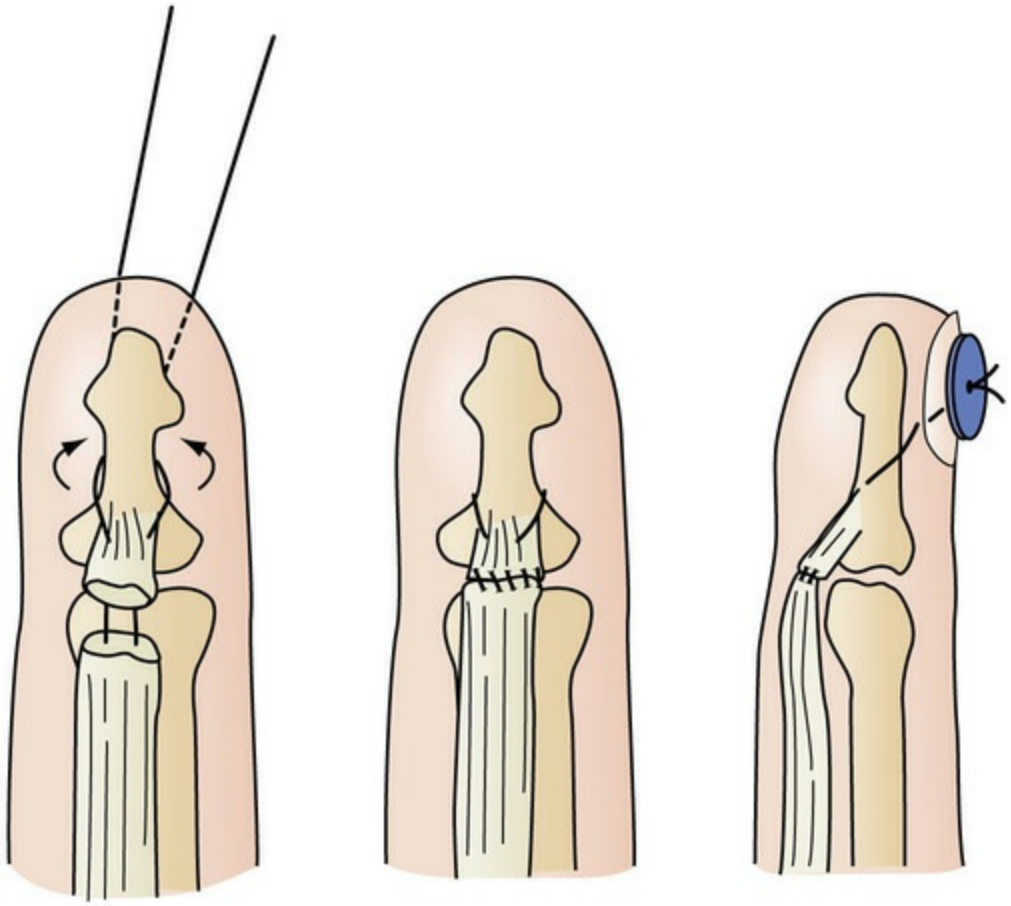


FIGURA 70-22 Reparo do tendão flexor da zona 1 para reanexar o tendão ao osso.

Após a cirurgia, a elevação da mão é importante para reduzir o edema. O punho é posicionado em cerca de 20 graus de flexão, e a articulação MF, em cerca de 60 a 70 graus de flexão. A órtese é aplicada contra os dedos com as articulações IF em extensão total. Um sistema de tração dinâmico elástico pode ser usado após o reparo dos tendões flexores na zona 2, com bons resultados obtidos em mais de 80% dos casos. A excursão diferencial entre os dois flexores digitais é significativamente aumentada por uma órtese sinérgica que permita a extensão do punho e a flexão dos dedos. Essa posição de extensão do punho e flexão da articulação MF produz a menor tensão possível em um tendão flexor reparado durante a flexão digital ativa; por isso, passamos a usar a técnica de órtese de articulação flexora defendida por Strickland e o chamado protocolo *place-and-hold* (Fig. 70-23). De todos os protocolos pós-operatórios de tendão

flexores, este permite a maior excursão do tendão global de cada um dos tendões do FSD e FPD e a diferença mais dignificante entre os tendões FDS e FPD é o deslizamento dos tendões no local de reparo, que teoricamente então reduziria o risco de formação de aderências entre os dois tendões. A órtese para tenodese com articulação do punho é projetada para permitir a flexão total do punho, a extensão do punho em 30 graus e a manutenção da flexão da articulação MF em pelo menos 60 graus. Após a flexão digital passiva composta, o punho é estendido mantendo-se a flexão passiva do dedo. O paciente mantém ativamente a flexão digital e segura a posição por cerca de cinco segundos. Ele é instruído para usar o mínimo de força muscular necessária para manter a flexão do dedo. Seguem-se a flexão do punho e a extensão do dedo. Este protocolo de proteção pós-operatório é mantido por seis semanas.

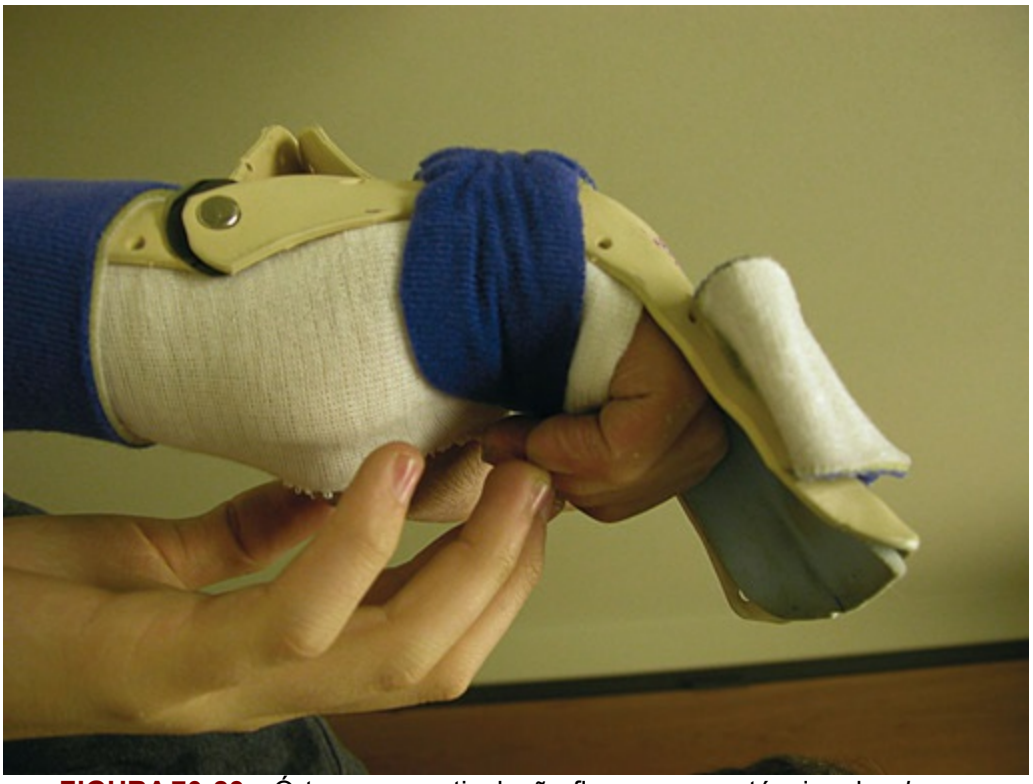


FIGURA 70-23 Órtese com articulação flexora com a técnica de *place and hold* (coloque e mantenha) de mobilização digital, um dos métodos preferidos para reabilitação pós-operatória após reparo de tendão flexor.

Tendões Extensores

O diagnóstico apropriado de lesões de tendões extensores exige conhecimento total da anatomia relativamente complexa do mecanismo extensor do dorso do dedo. A localização subcutânea desses tendões os torna suscetíveis às lesões por esmagamento, laceração e avulsão. A presença de conexão intertendínea (*juncturae tendinum*) evita a retração proximal dos tendões ECD. As lesões dos tendões extensores foram divididas em nove zonas que sobem numericamente desde o dorso das articulações IFD até o antebraço. As zonas em numeração ímpar começam na articulação IFD e se localizam sobre as articulações, enquanto as pares se localizam entre as articulações.

Os tendões extensores são mais finos que os flexores e se apresentam espalhados sobre o dorso dos dedos, formando o capuz extensor. Às vezes, pode ser possível usar técnicas convencionais de reparo nas porções proximais do tendão, mas em geral esse não é o caso na região do capuz. Nesse local, podem ser necessárias as suturas de colchoeiro horizontais ou em forma de oito. Caso a divisão do tendão seja maior ou igual a 50%, todas as lacerações serão reparadas.

As avulsões do tendão extensor têm mais probabilidade de ocorrer na articulação IFD de um tipo de lesão de interferência que resulta em deformidade do dedo em martelo (Fig. 70-24). Caso haja

envolvimento de um fragmento ósseo representando 50% ou mais da superfície articular, ou se houver subluxação volar da articulação IFD, deve-se executar uma redução aberta com fixação interna. Se houver apenas a ruptura do tendão ou um pequeno fragmento ósseo avulsionado com o tendão, a manutenção de órtese durante seis semanas com a articulação IFD em extensão costuma dar bom resultado (Fig. 70-25). Após esse período de órtese, a articulação deve ser protegida durante as horas de sono por mais duas semanas.

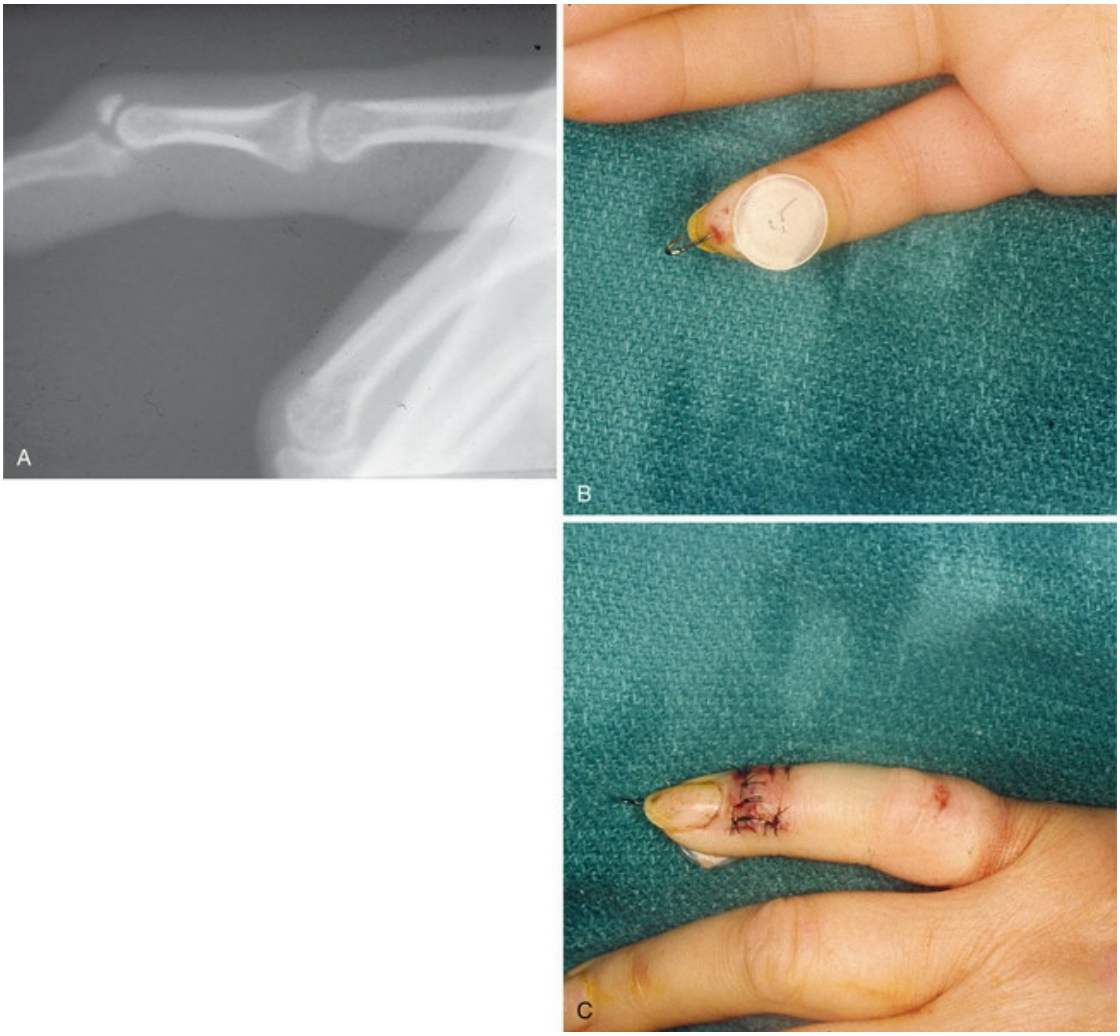


FIGURA 70-24 **A-C**, Fratura em martelo com separação de fragmento ósseo envolvendo mais de 50% da superfície articular com subluxação volar da falange distal. O fragmento ósseo é reaproximado com uma sutura volar do tipo *tie-over* (com os fios amarrados em oposição) e pino longitudinal atravessando a articulação interfalângica distal.

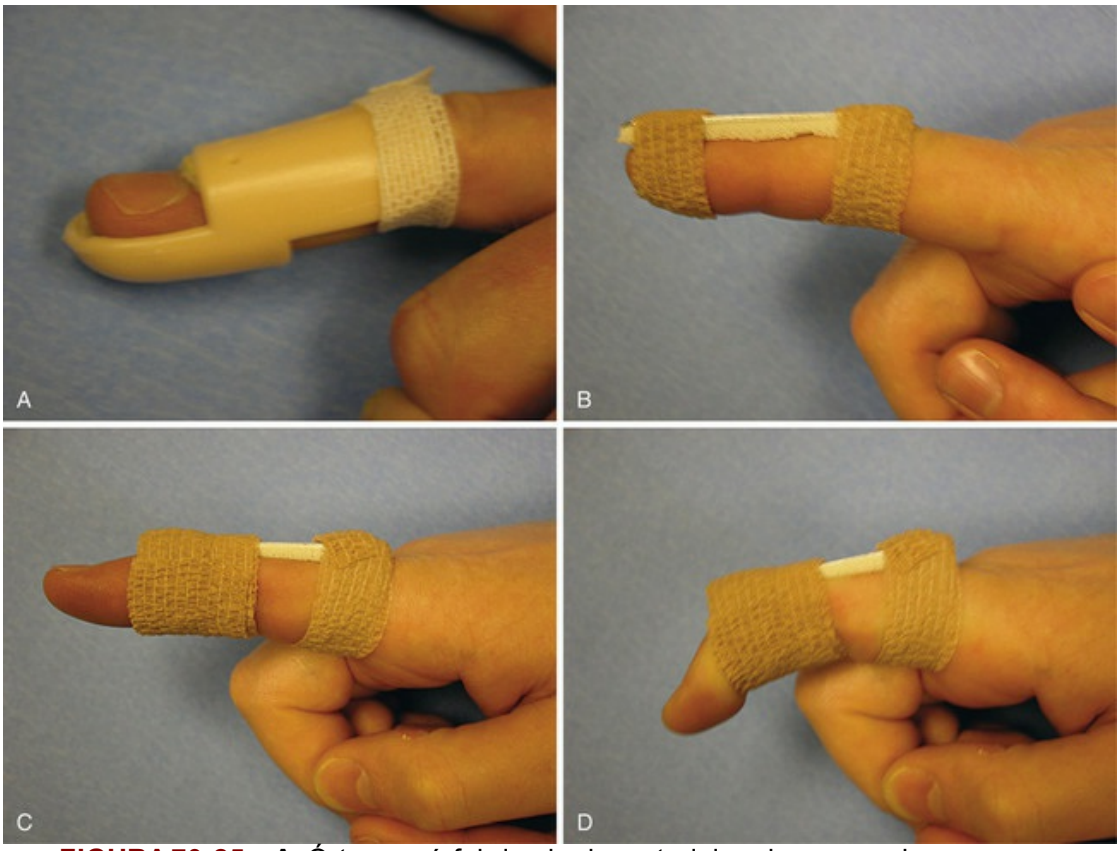


FIGURA 70-25 **A**, Órtese pré-fabricada de material pode ser usada para o tratamento fechado do dedo em martelo. **B,** Órtese dorsal simples de alumínio que pode também servir satisfatoriamente para o tratamento dessa deformidade. **C**, **D**, Imobilização dorsal através da articulação IFI permite o tratamento fechado da lesão em botoeira. O IFD é deixado livre para flexão e extensão.

Lacerações fechadas em todo o ligamento triangular podem ser causadas por subluxação na articulação IFP ou por uma lesão de intervenção que resulta na deformidade em botoeira. O anexo do deslizamento central na base da falange média sofre um rompimento, alterando a extensão dessa articulação. As faixas laterais afrouxam o suporte dorsal ao eixo da articulação IFP e do deslizamento volar e se transformam em flexoras na articulação IFP e extensoras na articulação IFD. A deformidade resultante é a flexão da articulação IFP e a hiperextensão da articulação IFD. Em seis semanas da lesão, essas faixas podem ser tratadas satisfatoriamente pela imobilização em extensão na articulação IFP, mantendo-se a articulação IFD livre para flexão e extensão ativas (Fig. 70-25). Se houver laceração aberta ao mecanismo de deslizamento central e ao ligamento triangular adjacente, executar-se-á o reparo com sutura direta ou inserção no osso por meio de minissuturas de ancoragem, seguido pelo mesmo protocolo pós-operatório.

As lesões do tendão extensor proximais à articulação IFP resultam em dedo caído (Fig. 74-26). Estas são reparadas e imobilizadas durante quatro semanas. Lesões do tendão extensor comum no dorso da mão e no punho devem ser reparadas e tratadas após a operação por vários protocolos diferentes de movimento controlado. Uma é a órtese dinâmica em extensão, de borracha, ou o uso de uma órtese de movimento relativo, em que o dedo atingido é mantido em nível mais dorsal aos dedos adjacentes, relaxando assim o tendão reparado. Este último imobilizador causa mínima interferência nas atividades diárias durante a reabilitação (Fig. 70-27).[11]

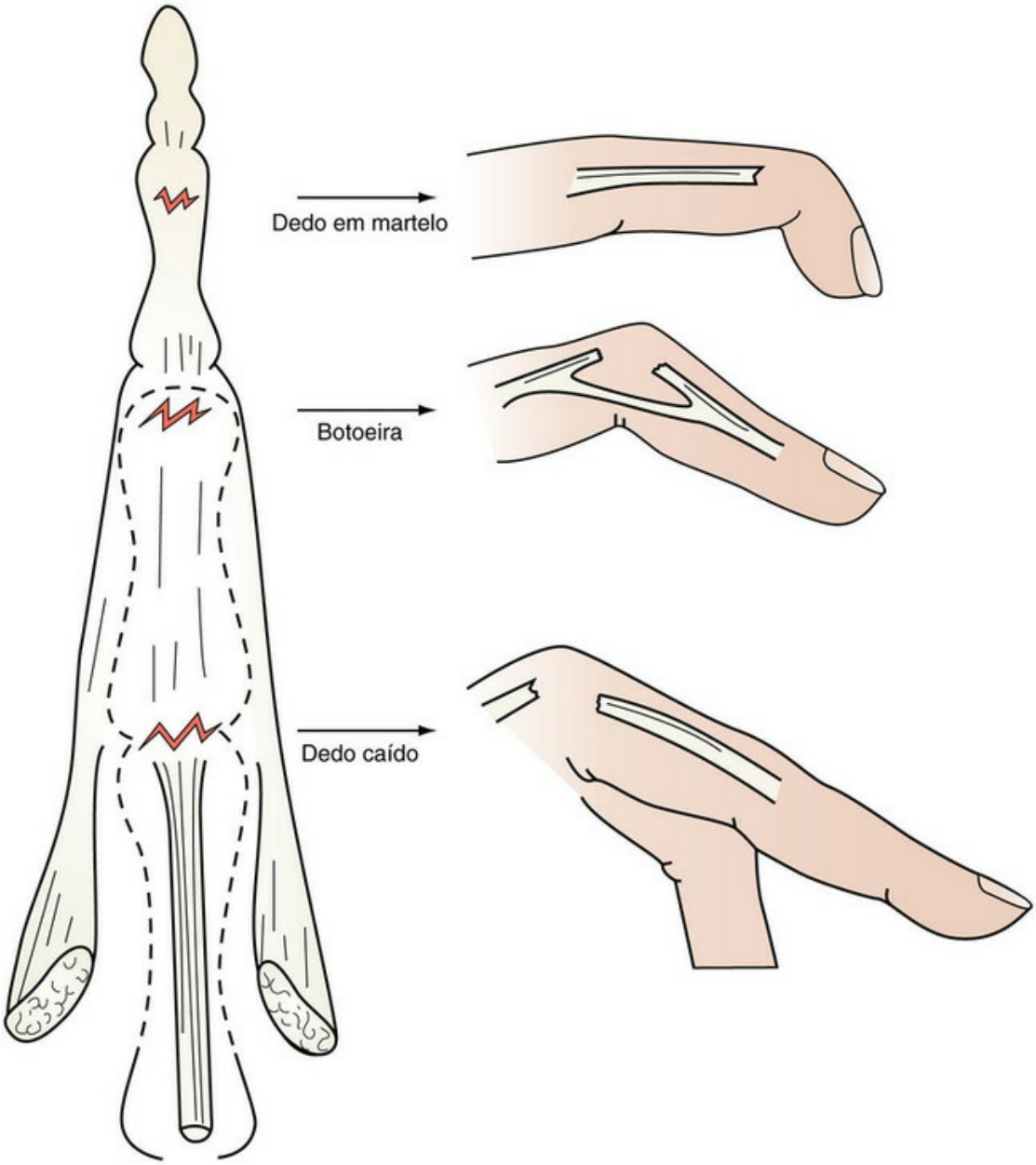


FIGURA 70-26 Lesões do tendão extensor no dorso do dedo. Lesão na inserção distal causa um dedo em martelo e, no deslizamento central ao longo da articulação IFP, provoca uma deformidade em botoeira. A lesão da articulação IFP na falange proximal resulta em dedo caído.

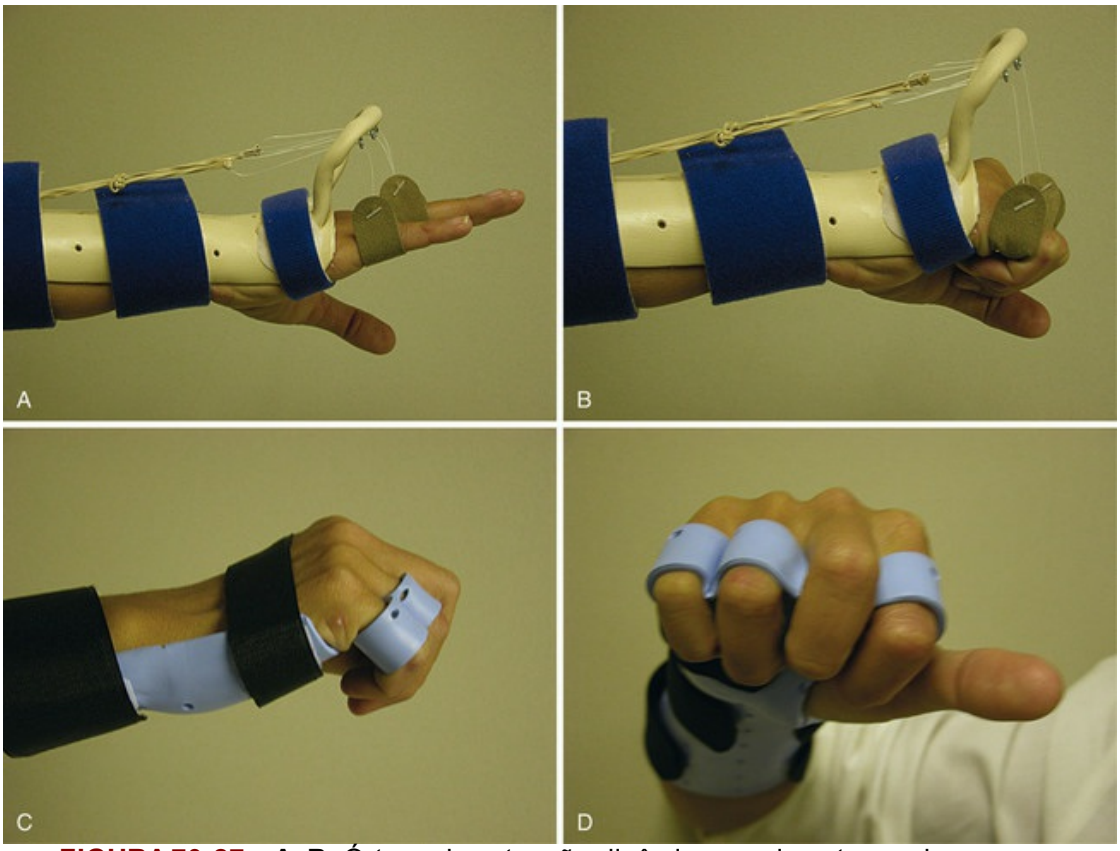


FIGURA 70-27 **A**, **B**, Órtese de extensão dinâmica geralmente usada para lesões do tendão extensor no pós-operatório (visões de flexão e extensão). **C, D,** A órtese de movimento relativo tem a vantagem de ser simples e causar interferência mínima nas atividades diárias e ainda fornece proteção ao tendão extensor recém-reparado.

Lesões de Nervos

Classificação de Sunderland, a classificação mais amplamente utilizada, descreve cinco tipos de lesão nervosa: neuropraxia (grau I), axonotmese (graus II a IV) e neurotmese (grau V). Neuropraxia é o bloqueio fisiológico da condução de impulsos sem destruição anatômica das fibras nervosas. Isso pode ocorrer com uma lesão fechada, como uma lesão do nervo radial no sulco espiral associada a uma fratura da diáfise medial do úmero. A neuropraxia pode ocorrer devido à pressão prolongada em uma localização anatômica apertada (p. ex., do túnel do carpo) ou à aplicação prolongada de torniquete. Desde que a causa seja prontamente removida, recuperação espontânea geralmente é a regra, mas pode demorar até três meses. Na axomotmese, fibras axonais são completamente rompidas, geralmente por tração do nervo (II). Com lesões de maior energia, as bainhas endoneural (III) e perineural (IV) que sustentam e nutrem os axônios e os fascículos são progressivamente lesadas, levando à pior recuperação do nervo, com o aumento da lesão intraneural. A *neurotmese* se refere à transecção completa de um nervo, e é o grau mais grave de lesão do mesmo. Ela pode resultar de trauma agudo direto ou tração violenta. A aproximação precisa das extremidades nervosas cortadas e o reparo meticuloso são procedimentos exigidos para a melhor recuperação possível. A regeneração axonal após axomotmese ou reparo bem-sucedido após neurotmese ocorre em uma taxa de 1 mm/dia. Lesões de tração podem resultar em uma combinação de todos os graus de lesão do nervo, mas, com bainhas nervosas externa intactas, pode ser difícil distinguir clinicamente entre os graus II a IV.

O rompimento de um nervo periférico envolve a perda aguda das funções sensoriais, motoras e simpáticas. O conhecimento da distribuição motora e sensitiva do nervo é essencial para a avaliação clínica. Entretanto, lesões associadas, como fraturas e lacerações musculares e tendinosas, podem complicar a avaliação. A perda da atividade pseudomotora ocorre dentro de 30 minutos após a lesão. Clinicamente, a perda de suor pode às vezes ser observada e a pele desnervada não enrugará se colocada

em água. Desnervação sensorial também pode ser demonstrada com um teste de ninidrina. Estudos de condução nervosa não são úteis de imediato, mas se tornam valiosos três semanas após a lesão, quando podem ser medidos os potenciais de fibrilação e desnervação nos músculos completamente desnervados. Em uma lesão fechada, eles podem diferenciar entre neuropraxia e neurotmese. Mais tarde, esses estudos podem ajudar a monitorar a regeneração do nervo após o reparo.

O reparo primário do nervo é feito dentro de 72 horas após a lesão; o reparo retardado, de 72 horas a 14 dias; e reparos secundários dos nervos, dentro de 14 dias ou mais após a lesão. A neurorrafia direta é recomendada nas seguintes situações:

1. Incisão aguda do nervo.
2. A contaminação do ferimento é mínima.
3. Não há lesões que impeçam a obtenção da estabilidade do esqueleto ou a cobertura adequada da pele.
4. O paciente se mostra clinicamente estável para se submeter à operação.
5. Há disponibilidade de instalações e instrumentação adequadas.

Em um nervo completamente lesado, a degeneração walleriana ocorre em todo o segmento distal à lesão e a 1 a 2 cm proximalmente a ela. Em lesões fechadas, quando não se conhece a intensidade da lesão do nervo, a repetição da avaliação clínica e os estudos elétricos a cada três a seis meses ajudam a distinguir entre neuropraxia e lesão axonal. Na maioria dos casos, a exploração cirúrgica com reparo é recomendada após três meses, se não se observar recuperação clínica.

O reparo do nervo deve ser suturado. Alongar um nervo em mais de 10% compromete o fluxo sanguíneo epineural e, assim, sua recuperação. Com lacerações nítidas no nervo, um reparo epineural fornece uma recuperação tão boa e funcional como reparo fascicular (perineural), desde que os marcos anatômicos tais como os *vasa nervorum* sejam precisamente realinhados para fornecer pareamento preciso dos fascículos nas extremidades do nervo lesado.

Intervalo do nervo pode existir por causa da perda de nervo segmentar ou quando um segmento do nervo esmagado é inadequado para reparo e deve ser ressecado. Isso pode ser resolvido pela mobilização proximal e distal das extremidades do nervo ou, no caso do nervo ulnar, pela transposição do nervo para frente do cotovelo. Se houver muita tensão no reparo (não pode ser realizado com uma sutura de náilon 8-0), um conduto de nervo ou enxerto de nervo deve ser usado.

Foi sugerido que regeneração nervosa ideal e apropriada dos axônios nos segmentos proximal e distal do nervo resulta de uma combinação de neurotropismo mediado por parácrinos e contato com a orientação de brotamento de axônios proximais. Evidências experimentais sugerem que o gradiente químico neurotrópico pode efetivamente orientar axônios em regeneração pelo menos 14 mm através de um conduto de nervo oco no modelo de rato. O conduto permite a difusão do sinal neurotrópico, evitando um bloqueio mecânico fibroso entre os segmentos proximal e distal do nervo. No entanto, a grande diferença de modelos animais (30 mm) mostrou nenhuma ou pouca recuperação usando condutores, sugerindo que existe um limite finito para esta técnica. Embora o comprimento de lacuna que pode ser superado com sucesso em humanos seja ainda incerto, muitos cirurgiões consideram o uso de condutores biorreabsorvíveis para lacunas de comprimentos de até 2 cm apropriado para pequenos nervos periféricos. Enxerto de nervo permanece o padrão-ouro para nervos grandes ou mistos e o plexo braquial. Condutos apropriados são tubos de ácido poliglicólico e tubos de colágeno semipermeável, que mostraram resultados experimentais semelhantes (Fig. 70-28).[12]

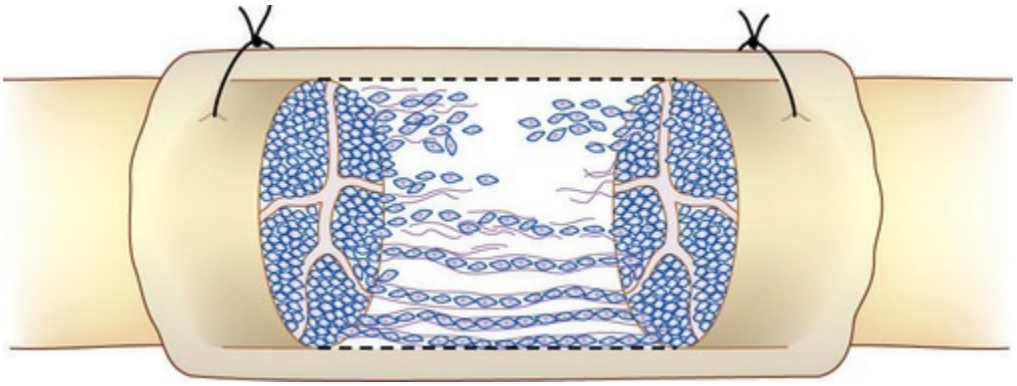


FIGURA 70-28 Condutores de nervo podem ser um tratamento apropriado para lesão nervosa na mão.

Com a enxertia de nervos, a combinação fascicular, quando escolhida pelo cirurgião, nem sempre é apropriada. No entanto, a orientação de contato adicional fornecida aos axônios em regeneração possibilita regeneração nervosa bem-sucedida em distâncias mais longas do que com condutos. Fontes doadoras para a enxertia nervosa geralmente incluem a porção terminal sensorial do nervo interósseo posterior e o nervo cutâneo antebraquial medial para nervos digitais pequenos. O(s) nervo(s) sural(is) é(são) usado(s) para lacunas envolvendo nervos maiores.

Após o reparo, a parte afetada é imobilizada por três semanas para proteger o sítio do reparo na posição de menor tensão possível. O sinal de Tinel indica a posição da regeneração axonal; o avanço da progressão distal do sinal de Tinel com o tempo indica reparo bem-sucedido e regeneração do nervo.

Transferências de Nervos

Se houver uma longa distância entre o local da lesão do nervo e o músculo distal alvo, o reparo primário do nervo pode ser infrutífero, porque a degeneração muscular teria ocorrido no momento em que o crescimento neural distal ocorre. A recuperação muscular é improvável após um lapso de 18 meses. Assim, se o crescimento do nervo ocorre em uma taxa de 1 mm/dia, uma lesão de nervos motores proximais de mais de 540 mm proximalmente à mão irá ser condenada ao fracasso. Portanto, para nervo no braço proximal e lesões do plexo braquial, transferências de nervos podem resultar em um reparo que é próximo ao alvo muscular. O nervo doador deve ser escolhido para minimizar a morbidade da perda do nervo doador. O nervo doador deve ser estreitamente relacionado ao músculo desnervado para que o reparo seja realizado muito próximo ao alvo muscular. As transferências de nervos revolucionaram o reparo de lesões de nervos proximais para que a atrofia muscular distal seja minimizada. Por exemplo, a transferência de Oberlin clássica usa parte do nervo ulnar (geralmente um fascículo único) para a transferência para o nervo musculocutâneo e braquial no braço para restaurar a flexão do cotovelo.[13] Isso é tecnicamente fácil, rápido e eficaz. Nenhum déficit motor ou sensorial ocorre no território do nervo ulnar. Esta técnica tornou-se popular e é indicada para lesões do plexo braquial C5-6, quando C8-T1 está intacta. Ela também pode ser usada para neurotizar uma transferência muscular livre que pode ser necessária se os músculos nativos já sofreram atrofia por causa da desnervação prolongada.

Lesões Vasculares

As lesões vasculares agudas podem ocorrer em seguida a um trauma penetrante ou lesão iatrogênica. Fraturas ou luxações podem causar lesão vascular. Um trauma vascular indireto pode ser causado por lesões de tração, as quais podem causar avulsão em vasos, ou por dano à íntima ou microtrauma repetitivo de ferramentas vibratórias, levando à trombose. Esse último geralmente afeta a artéria ulnar no canal de Guyon no punho, sendo conhecido pelo nome de *síndrome do martelo hipotenar*. Seja qual for a causa, as lesões vasculares podem comprometer seriamente a circulação na extremidade. Com uma lesão fechada, o início dos sintomas pode demorar, pois inchaço, hipotensão e lesão da íntima combinam e resultam em trombose tardia e insuficiência vascular.

Após lesão arterial aguda, os sintomas são provocados pela combinação da adequação da circulação colateral, tônus simpático pós-traumático e mecanismos de controle vasomotor. Pacientes com lesão arterial na extremidade superior e circulação colateral adequada, além de controle vasomotor normal, podem ter sintomas mínimos, de modo que a reconstrução não é necessariamente obrigatória e pode ser

tratada com ligação arterial simples. Se houver uma lesão arterial não crítica, como a da artéria radial isolada, a reconstrução pode ser defendida para restaurar o fluxo paralelo em caso de lesão arterial futura, para reforçar a recuperação do nervo e facilitar a cicatrização, além de prevenir a intolerância ao frio. Entretanto, o índice de patência informado, mesmo com as técnicas microvasculares para reparos de vasos isolados, varia de 47 a 82%. As lesões a seguir são geridas de maneira ótima pelo reparo e reconstrução vascular: lesão da artéria axilar ou braquial; lesão combinada das artérias radial e ulnar; e lesão da artéria radial ou ulnar associada à circulação colateral não satisfatória. As indicações relativas para reparo de uma lesão vascular não crítica são: lesão extensa das partes moles distais, habilidade técnica para executar o reparo sem comprometer o bem-estar do paciente e uma lesão combinada vascular e neural. A necessidade de reconstrução arterial exige avaliar a adequação da circulação colateral; isso se baseia principalmente no julgamento clínico inicial. No entanto, a decisão final quanto à reconstrução arterial é muitas vezes feita em CC após a exploração. Uma vez isoladas as estruturas lesadas e controlados os sítios hemorrágicos em potencial e evacuado o hematoma, a extremidade distal pode ser avaliada mais adequadamente. Nesse momento, as extremidades laceradas dos vasos são controladas por grampos vasculares atraumáticos, podendo-se liberar o torniquete. O reabastecimento capilar e a perfusão da extremidade distal poderão então ser avaliados, assim como o fluxo retrógrado das extremidades distais do vaso lacerado. A pressão arterial digital pode ser quantificada com sonda e manguito estéreis de Doppler, e um índice braquial digital de 0,7 ou mais sugere perfusão adequada. Se o fluxo colateral for insatisfatório, então a reconstrução arterial será executada. Nesse momento, o padrão de cuidados não exige reparo arterial de vasos não críticos isolados. Em lesões combinadas de artérias radial e ulnar, um ou ambos os vasos são reconstruídos. Se possível, o reparo envolve os dois vasos.[14]

É comum o inchaço muscular após períodos prolongados de isquemia. Isso pode levar ao aumento da pressão no compartimento fechado do antebraço, resultando na síndrome do compartimento. Daí a prática, pela maioria dos cirurgiões, de executar uma fasciotomia de rotina para descomprimir o compartimento do antebraço após execução de um procedimento real de revascularização. Durante o período de isquemia aos músculos, pode haver aumento de ácido lático. Além disso, pode ocorrer mionecrose. A restauração da circulação desse membro pode causar uma inundação súbita da circulação com mioglobina, ácido lático e outras substâncias tóxicas. Esse quadro recebe o nome de *síndrome de reperfusão* e pode levar à falência de múltiplos órgãos, afetando, especialmente, os sistemas renal e cardíaco.

Reimplantes e Amputações

Com frequência, o cirurgião geral iniciante pode ser informado no meio da noite por um cirurgião de reimplante, de que uma consulta não foi adequada ou oportuna. Existem indicações gerais para o reimplante de partes amputadas, mas a decisão dominante é ainda salvar a vida antes do membro. Embora os pacientes e a família possam desejar (e, em alguns casos, tenham recebido confirmação do reimplante pela equipe inicial de tratamento) o reimplante, o procedimento não é executado em pacientes com problemas clínicos ou lesões associadas. Reimplante também não é considerado nas seguintes circunstâncias:[2,15]

1. Esmagamento intenso ou lesão envolvendo vários níveis do membro amputado.
2. Em paciente psicótico que tenha amputado o membro por conta própria.
3. Amputação de um único dedo proximal à inserção do FSD distal (zona 2), exceto no caso de amputação de um único dedo em crianças ou naqueles com uma profissão específica (p. ex., um músico).
4. Amputação em pacientes com artérias gravemente ateroscleróticas (às vezes, isso só pode ser determinado ao explorar os vasos no CC).

O reimplante de partes amputadas é indicado nas seguintes situações:

1. Sempre que possível, na amputação do polegar (a operação permite restaurar mais de 40% da função geral da mão).[15]
2. Dedos que tenham sido isoladamente amputados em sítio distal à inserção do FSD (um trabalhador manual pode provavelmente desejar a revisão da amputação e voltar ao trabalho rapidamente).
3. Múltiplos dedos lesados.
4. A maioria das amputações em crianças, incluindo as amputações de dedos isolados.
5. Amputações limpas tipo guilhotina na mão, punho ou antebraço distal.

Reimplante é a reunião da parte do corpo que tenha sofrido amputação completa. A revascularização exige a reconstrução de vasos no membro que tenha sido seriamente lesado ou cujo dano, mesmo incompleto, tenha sido de tal intensidade que o reparo vascular é necessário para evitar necrose distal, mas

no qual ainda existe algum tecido mole (p. ex., pele, tendão, nervo) intacto. Em geral, a revascularização é mais bem-sucedida que o reimplante quando a drenagem venosa e linfática estiver intacta.

Damos o nome de reimplante de pequeno porte (menor) à reunião no punho, mão ou dedos, enquanto o reimplante maior é aquele executado em sítio proximal ao punho. Essa distinção clínica existe porque no caso de reimplante maior, o tempo de isquemia é crucial para a viabilidade do músculo e resultado funcional. Músculo isquêmico pode resultar em mionecrose, mioglobinemia e infecção, que podem ameaçar a vida do paciente (como também o membro). Há três tipos de amputações:

1. Amputação em guilhotina, na qual o tecido é cortado com objeto afiado e com dano mínimo.
2. Amputação por esmagamento, na qual a lesão local por esmagamento pode ser convertida em uma lesão de guilhotina com o simples desbridamento das bordas, embora isso possa ser impossível em casos de amputação com esmagamento difuso.
3. Amputação por avulsão, que é o tipo menos favorável para o reimplante, pois as estruturas estão lesadas em vários níveis.

Amputação por avulsão pode ocorrer, por exemplo, com a chamada *lesão em avulsão de anel*. Os tendões extensores são rasgados, tendões flexores são frequentemente avulsionados nas junções musculotendinosas, e nervos são alongados e podem ser arrancados dos órgãos terminais.

O tempo de isquemia também é uma consideração importante ao se avaliar um paciente para reimplante. Para dedos amputados, mais de 12 horas de isquemia normotérmica representam uma contraindicação relativa. O resfriamento rápido da parte amputada a 4 °C altera significativamente o fator de isquemia, mas mesmo a isquemia superior a 24 horas não impede necessariamente a reimplantação digital bem-sucedida. O tempo de isquemia é mais crucial para o reimplante acima do antebraço proximal, e o procedimento de reimplante não é considerado após mais de seis a 10 horas em caso de isquemia normotérmica. Em adultos, os dedos isolados, com exceção do polegar na zona 2, em geral não são reimplantados, por causa do resultado funcional geral adverso na mão com um único dedo rígido.[15]

Amputação não é uma moda desatualiazada; ao contrário, é necessária em pacientes nos quais o reimplante não é indicado. Quando a amputação primária é realizada, o coto é preservado na maior extensão possível. Uma exceção pode ser feita se houver um segmento muito curto de falange proximal. Um resíduo falângico proximal curto na posição do dedo indicador pode servir como impedimento para a preensão entre o polegar e o dedo médio, podendo-se considerar, nesse caso, uma amputação formal de raio para melhorar a função geral da mão. As extremidades do nervo seccionado são cortadas em ponta, permitindo-se a retração para diminuir a ocorrência de neuromas dolorosos na ponta da amputação. Os tendões também são divididos em pontas para permitir a retração. A prática de suturar os tendões flexor e extensor sobre as extremidades do coto dos dedos médio, anular ou mínimo impede seriamente o movimento dos dedos não lesionados, em virtude da origem comum dos tendões flexores. Haverá um déficit de flexão ativa nos dedos não lesionados, a síndrome quadriga; isso é corrigido simplesmente pela liberação do tendão flexor remanescente no dedo lesado e amputado.

Caso seja antecipado que a parte amputada será considerada para reimplantação, o transporte adequado tanto do paciente quanto da parte amputada é um procedimento crítico. A parte amputada deve ser colocada em um saco plástico limpo e seco que deverá ser vedado e colocado sobre o gelo, em um recipiente de Styrofoam®. Isso manterá a parte suficientemente gelada a 4° a 10 °C sem congelar. A parte amputada deverá ser envolvida em gaze levemente umedecida com soro fisiológico para prevenir o ressecamento dos tecidos.

Com pequenas variações, a sequência de reimplantação foi padronizada. A exploração preliminar da parte distal amputada ao microscópio, por uma equipe cirúrgica inicial, não só determina se o reimplante é tecnicamente viável como também pode ser iniciada enquanto o paciente é preparado para a sala de operação. O encurtamento do osso permite o desbridamento retrógrado da pele até onde ela esteja livre de contusão e onde possa ser obtido o fechamento direto isento de tensão. No polegar, o encurtamento do osso é minimizado para menos de 10 cm. De modo geral, a sequência do reparo é: osso, tendões, unidades musculares, artérias, nervos e, finalmente, veias. O estabelecimento do fluxo arterial antes do venoso elimina o ácido lático da parte reimplantada. As veias funcionais agora podem ser identificadas pelo sangramento em jato. Entretanto, a perda sanguínea também precisa ser monitorada de perto.

Para reimplantes de grande porte, o restabelecimento da circulação arterial o mais rapidamente possível é crucial para limitar o tempo de isquemia. Entre as extremidades arteriais pode-se instalar um *shunt* de diálise ou da carótida. O clampeamento intermitente do *shunt* pode ser necessário para restringir a perda de sangue. Na extremidade superior, o encurtamento do osso pode ser importante para se obter o fechamento direto da pele e o reparo direto do nervo. O uso criterioso de anticoagulantes pode reforçar o sucesso do reimplante. A aplicação tópica de lidocaína ou papaverina a 2% pode ajudar a aliviar o

vasospasmo. Os curativos pós-operatórios consistem em gaze de malha não aderente, gaze solta e um molde plástico, além da elevação pós-operatória para minimizar o edema e a congestão venosa. O quarto do paciente deve ser mantido aquecido e o tabagismo fica expressamente proibido após a operação. Além dos antibióticos e analgésicos, recomenda-se um comprimido de aspirina ao dia por causa de seu efeito antiagregante plaquetário. O monitoramento pós-operatório deve ser feito de hora em hora quanto a coloração, turgor da polpa, reenchimento capilar e temperatura do dedo.

Fraturas e Luxações

Dor, inchaço, movimento limitado e deformidades sugerem a presença de uma fratura ou luxação. As radiografias padronizadas em projeções anteroposterior e lateral podem não demonstrar algumas fraturas e luxações, sendo necessárias várias projeções para se estabelecer o diagnóstico exato. As fraturas podem ser: de rotação, anguladas, alinhadas ou não alinhadas. A angulação é descrita pela direção na qual o ápice da fratura está apontando, e a luxação é descrita pela direção do fragmento distal. As fraturas podem ser abertas ou fechadas, dependendo de se uma ferida está envolvida. Também pode ser completa, incompleta ou cominutiva (mais de duas partes). As fraturas também são descritas pelo padrão que apresentam e podem ser transversas, longitudinais, oblíquas ou espirais. As fraturas abertas precisam de irrigação completa e desbridamento urgente. As fraturas desalinhadas ou as luxações devem ser reposicionadas o mais rápido possível. Uma luxação é descrita de acordo com a direção de deslocamento do osso distal na articulação envolvida. A separação das articulações pode ser completa ou incompleta (subluxação), dependendo da intensidade da lesão capsular.[4,16,17]

As fraturas desalinhadas ou as luxações devem ser reposicionadas o mais rapidamente possível para reduzir a lesão às partes moles, descomprimir os nervos que possam estar estirados e aliviar a dobra dos vasos sanguíneos. A estabilidade e o contato ósseo satisfatórios são necessários à cicatrização da fratura. Algumas fraturas são estáveis e só exigem suporte externo em um imobilizador ou molde, enquanto outras são instáveis e exigem imobilização interna, que pode ser fornecida por fios de Kirschner, suturas internas com fios através de orifícios de broca nos fragmentos da fratura, parafusos ou placas, ou mesmo por dispositivos de fixação externa (Tabela 70-4). Quanto mais complicada a fixação, mais dissecção será necessária para aplicar essa fixação e, portanto, maior o potencial para formação de escaras ao redor dos tendões adjacentes e maior a rigidez consequente. Placas e parafusos, entretanto, podem, apesar disso, estabelecer um grau de fixação rígida que permita o movimento precoce da parte e, por isso, reduza potencialmente o risco de rigidez cicatricial. As fraturas intra-articulares exigem redução precisa para preservar o movimento e diminuir ao máximo o risco de desenvolvimento posterior de artrose. A deformidade rotacional persistente e a deformidade angular lateral significativa em geral não se recuperam com o tempo e podem ser evitadas observando-se o alinhamento dos dedos lesados, em comparação com os dedos adjacentes, enquanto se flexiona, passiva e gentilmente, o punho após a obtenção da redução. Caso eles não se ajustem adequadamente um ao lado do outro, e não apontem em direção ao polo distal do escafoide, deve-se tentar uma redução. O exame neurovascular completo é sempre executado antes e após a conclusão da redução da fratura.

Tabela 70-4

Comparação de Métodos de Fixação Esquelética

MÉTODO DE FIXAÇÃO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Fios de Kirschner	Vêm em diâmetros variados	Pinos podem soltar
	Podem ser aplicados por via percutânea ou aberta	Não podem fornecer fixação rígida
	Segunda cirurgia não é necessária para a remoção	Parte mole pode ser paralisada (mas pode ser evitado pela colocação cuidadosa)
	Necessitam de menos dissecção das partes moles que placas e parafusos	A infecção pode ocorrer ao longo de faixas de pino
Parafusos	Têm alta estabilidade	Frequentemente necessitam de acesso aberto (embora nem sempre)
	Permitem a mobilização precoce do dedo	
Placas	Podem ser usadas quando a linha de fratura não é suficientemente oblíqua para parafusos	Necessitam de acesso aberto Necessitam de dissecção extensa da parte mole
	Permitem a mobilização precoce do dedo	Têm relativamente alto perfil e podem ser palpáveis através do dorso dos dedos e da mão
		Podem promover aderências do tendão extensor por seu volume relativo e dissecção necessária para a colocação

Fraturas da Falange Distal

Fraturas da falange distal são as mais frequentes nas mãos, representando 50% de todas as fraturas da mão. A maioria resulta de lesões por esmagamento com lesões associadas ao leito das unhas. Em geral não se exige a redução exata, e o tratamento típico consiste somente na imobilização. Entretanto, fraturas instáveis da diáfise com predomínio de fragmentos são indicações para redução e fixação longitudinal com fios de Kirschner.

A maioria das fraturas fechadas em martelo pode ser tratada imobilizando-se a articulação IFD em extensão, desde que a fratura envolva menos de 50% da superfície da articulação e não esteja associada à subluxação da articulação IFD. Se houver necessidade de fixação, o fragmento da fratura será mantido no lugar com um fio de filamento único ou por uma sutura não absorvível passada através do aspecto palmar do dedo até a falange distal. O fio longitudinal e transarticular de Kirschner é usado para manter a articulação na posição neutra. *Lesão da camisa de rúgbi* é uma fratura por avulsão da inserção do tendão FPD na falange distal. Ela ocorre após o puxão contra uma resistência, como pode ocorrer quando um jogador agarra a camisa de um adversário. Ocasionalmente, a separação de fragmento pode repousar proximalmente na palma da mão. Esse fragmento da fratura geralmente requer redução aberta e fixação interna.[4]

Fraturas da Falange Média e da Falange Proximal

As fraturas podem envolver cabeça, colo, diáfise ou base do osso respectivo. As fraturas da cabeça e da base podem ser intra-articulares. Uma fratura da diáfise da falange média se desloca de acordo com as forças exercidas pelas inserções do FSD e pelo mecanismo de deslizamento central. Se a fratura ocorrer em sítio distal à inserção do FSD, o fragmento proximal será flexionado por esse músculo, resultando em angulação volar. Ao contrário, se a fratura for proximal à inserção do FSD, o fragmento proximal estará estendido pelo deslizamento central, enquanto a parte distal estará flexionada pelo FSD. Isso resulta em angulação dorsal. A maioria das fraturas difisárias da falange proximal tende a se angular em sentido volar porque os interósseos refletem o fragmento proximal, e o deslizamento central (pela articulação IFP) estende-se ao fragmento distal. Fraturas diafisárias deslocadas ou instáveis exigem redução aberta seguida de fixação com fios de Kirschner ou placas e parafusos.

Fraturas Metacarpais

As fraturas metacarpais estáveis podem ser tratadas somente com imobilização. Aquelas com angulação dorsal ou volar podem ser estabilizadas por meio de inserção percutânea de pinos de fixação intramedular. Caso as fraturas estejam deslocadas ou instáveis, como as fraturas metacarpais oblíquas, espirais ou

múltiplas, executam-se a redução aberta e a fixação interna. A fixação interna pode ser obtida com fios de Kirschner, com parafusos de demora ou com placas e parafusos, dependendo da configuração do padrão da fratura. Fraturas com angulação dorsal no colo do metacarpo do dedo mínimo, as chamadas *fraturas de boxeador*, não exigem redução se a angulação dorsal for inferior a 30 graus. A mobilidade da articulação carpometacárpica compensará esse grau de angulação. Os metacarpos dos dedos indicador e médio são menos móveis que os dos dedos anular e mínimo. Portanto, pode-se tolerar o máximo de 15 graus de deformidade angular nos metacarpos dos dedos indicador e médio.

Nas fraturas oblíquas na base do metacarpo do polegar (fratura de Bennett), o fragmento proximal pequeno é mantido em posição pelo ligamento volar oblíquo ao trapézio. A porção remanescente do metacarpo do polegar é deslocada dorsal e radialmente devido à pressão do tendão ALP (Fig. 70-29). Esses fragmentos de fratura devem ser apropriadamente reduzidos e presos com fixação interna com fios de Kirschner ou parafuso. As fraturas cominutivas na base do metacarpo do polegar (fratura de Rolando) não são tratadas comumente com redução fechada. Se os fragmentos forem grandes e mal deslocados, a redução aberta é indicada para garantir a restauração precisa da superfície articular na base do metacarpo do polegar. As fraturas da diáfise desse metacarpo tendem a se tornar mais deslocadas pelas forças musculares em oposição do abdutor e do adutor sobre os fragmentos proximal e distal, respectivamente. Mesmo fraturas não deslocadas podem se tornar progressivamente mais deslocadas e anguladas ao longo do tempo, necessitando de uma fixação interna. Se a imobilização inicial é escolhida para uma fratura alinhada do polegar metacarpo, acompanhamento é necessário para detectar os primeiros sinais de deslocamento e instabilidade. Fratura na base do metacarpo do dedo é análoga à fratura de Bennett do polegar e algumas vezes é chamada de *fratura de Bennett reversa*. Isso resulta em um deslocamento da fratura, com a força deformante sendo a inserção do tendão extensor ulnar do carpo.

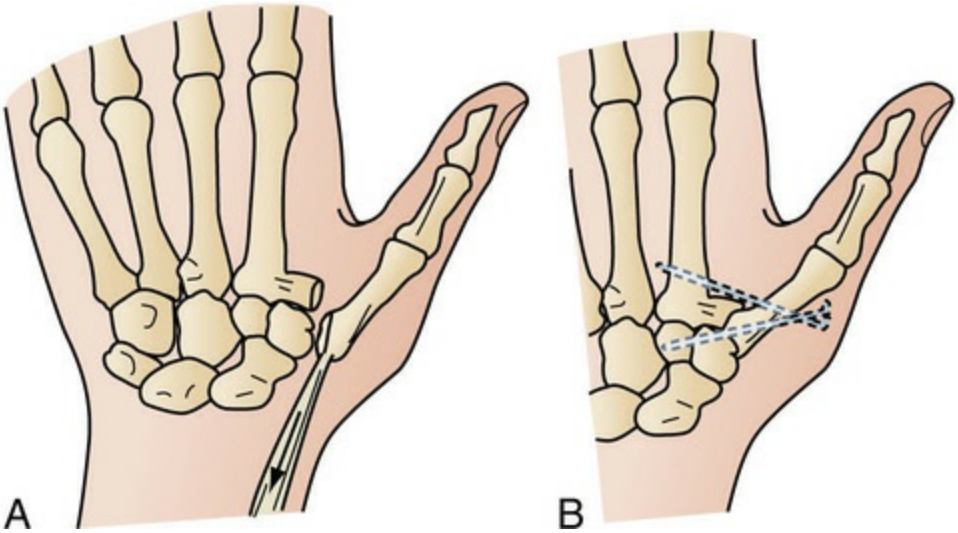


FIGURA 70-29 **A**, Fratura-luxação na base do metacarpo do polegar é chamada de *fratura de Bennett*. A força deformante é produzida pelo tensionamento do músculo ALP. **B,** Geralmente são necessárias a redução aberta da fratura e a colocação de pino.

Fraturas do Escafoide

O escafoide é a fratura de carpo mais comum e responde por aproximadamente 60% de todas as lesões do carpo. O exame clínico mostra sensibilidade na tabaqueira anatômica e também sobre o tubérculo do escafoide. Se houver suspeita de fratura do escafoide, o exame radiográfico inicial incluirá não só as três projeções padronizadas do punho, mas também uma projeção do escafoide, que é uma imagem posteroanterior com o punho em desvio ulnar total (Fig. 70-30). Com frequência, as radiografias obtidas imediatamente após a lesão podem não revelar uma fratura. TC ou RM podem ajudar nestes casos ou pode-se optar por aplicar uma tala e repetir as radiografias em duas semanas.[18]

FIGURA 70-30 Radiografia anteroposterior (AP) do punho demonstrando uma fratura da cintura do escafoide, o osso da mão que é geralmente fraturado.

O tratamento de fraturas do escafoide alinhadas é feito com uma calha gessada longa que inclui o polegar. O molde do polegar é mantido por seis semanas, seguido por um curto molde até que cura radiológica ocorra. Tem havido uma tendência de fixação percutânea mesmo com fraturas do escafoide alinhadas.

Fraturas desalinhadas do escafoide exigem redução aberta com fixação interna, geralmente usando um parafuso de compressão. As complicações resultantes do tratamento inadequado de uma fratura desse tipo são notórias. Os vasos sanguíneos penetram no escafoide principalmente através de sua metade distal, e as fraturas através do punho do escafoide podem privar a metade proximal de seu suprimento de sangue, levando à necrose avascular do polo proximal do escafoide. Pseudoartrose também ocorre com relativa frequência e esses casos precisam ser tratados com enxertia de osso esponjoso ou mesmo com enxerto ósseo com pedículo vascularizado. O diagnóstico precoce de fraturas do escafoide é essencial para que o tratamento adequado seja instituído, visando reduzir os riscos dessas complicações. Os parafusos de compressão modernos e canulados, a fluoroscopia intraoperatória e a artroscopia permitiram a fixação percutânea minimamente invasiva de algumas dessas fraturas do escafoide, resultando na tendência ao tratamento cirúrgico mais agressivo dessas lesões.

Fraturas em Crianças

A classificação de Salter-Harris descreve cinco tipos de lesões epifisárias (Fig. 70-31). Os ossos infantis ainda estão em crescimento e, por isso, permitem maior grau de remodelagem. Por isso, o deslocamento de fraturas angulares e translacionais tende a se corrigir com a idade. Entretanto, as deformidades de rotação nunca se corrigem na mão e são totalmente inaceitáveis mesmo em crianças. O potencial de danos

dos implantes que atravessam a epífise deve ser obrigatoriamente mínimo. Daí o uso de fios de Kirschner macios para fixar lesões do esqueleto infantil, evitando-se o uso de parafusos rosqueados.

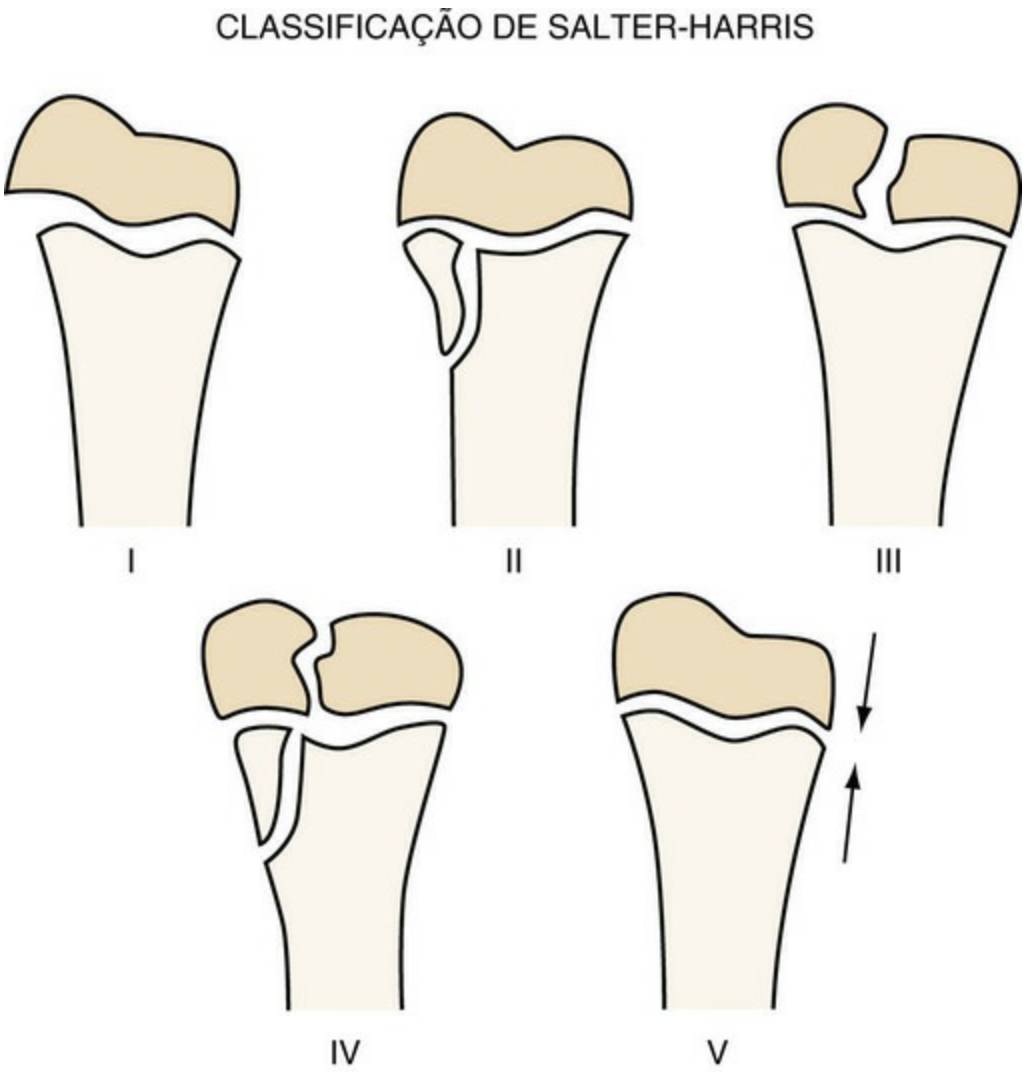


FIGURA 70-31 Padrões de fratura de Salter-Harris envolvendo a epífise em crianças.

Luxações

As luxações são vistas com mais frequência na articulação IFP. Uma luxação fechada dessa articulação pode ser tratada com redução fechada e imobilização. Caso a articulação se mostre instável após a redução, será necessário explorar o reparo do ligamento colateral. O tipo mais comum de luxação da articulação IFP é a luxação dorsal. A luxação volar dessa articulação está, com frequência, associada a uma laceração no ligamento triangular do mecanismo extensor por meio do qual a cabeça da falange proximal se projeta e fica presa. As tentativas aplicadas na redução fechada falham, pois apertam as fibras das faixas laterais e o deslizamento central ao redor de cada lado do colo falângico proximal protuberante. Essas lesões geralmente exigem redução aberta com reparo da laceração do mecanismo extensor.

As luxações palmares da cabeça do metacarpo do dedo indicador geralmente exigem redução aberta. Essa cabeça fica presa entre o ligamento superficial transverso do metacarpo, os tendões flexores e os músculos lumbricais, enquanto a placa volar fica presa entre a cabeça do metacarpo e a base da falange proximal. As tentativas de redução fechada são infrutíferas por causa do aprisionamento resultante desse arranjo.

A luxação da articulação MF do polegar geralmente resulta de interferência em sua direção radial,

lacerando assim o ligamento colateral ulnar. Esse ligamento pode se retrair em orientação proximal e se posicionar em sentido dorsal ao capuz extensor (lesão de Stener; Fig. 70-32). Não há cicatrização espontânea, pois o ligamento colateral ulnar não tem possibilidade de aderir novamente ao osso. Essa lesão, também conhecida como *lesão do esquiador*, pode, então, exigir reparo cirúrgico. Radiografia de estresse, às vezes capaz de ser realizada somente após anestesiar o dedo com bloqueio metacárpico, pode ser necessária para facilitar o diagnóstico de uma lesão completa do ligamento colateral ulnar da articulação metacárpica do polegar.

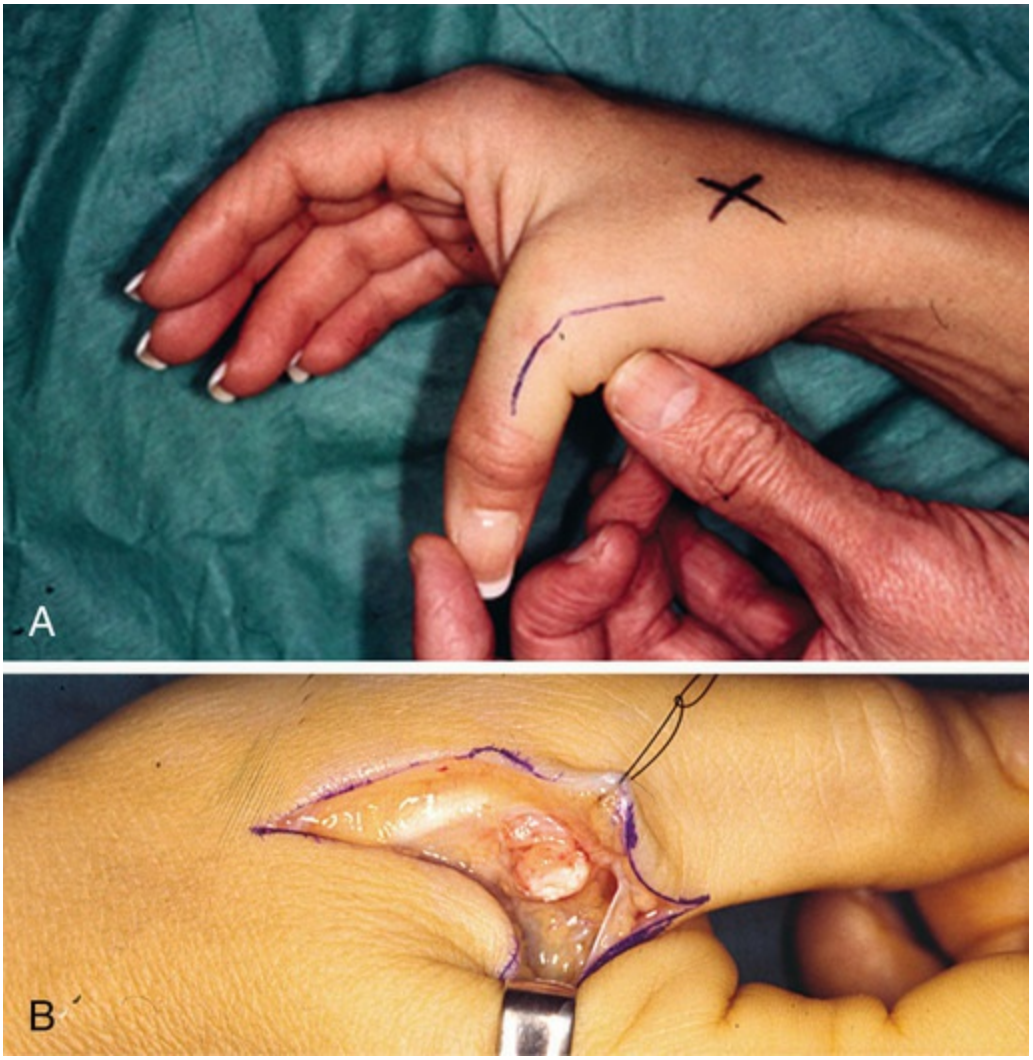


FIGURA 70-32 **A**, Instabilidade do ligamento colateral ulnar da articulação metacarpofalângica do polegar. **B,** Lesão de Stener mostrando que a inserção distal do ligamento colateral sofreu avulsão proximal ao extensor e, por isso, está impedida de ser espontaneamente reaproximada. A cirurgia aberta é necessária para ancorar, novamente, a inserção à base da falange proximal.

Infecções

Infecções da mão comumente estão presentes no cirurgião residente na sala de emergência. Quando diagnosticadas e tratadas adequadamente desde o princípio, a maioria dos pacientes se recupera. Com frequência, a extensão das infecções palmares profundas pode ser subestimada durante as fases iniciais, pois o aspecto volar da mão não mostra o edema tão rapidamente quanto o aspecto dorsal. Assim, se infecções na mão não são diagnosticadas em fase precoce, elas podem se espalhar de um compartimento anatômico para outro ao longo de planos de tecido natural. Infecções da mão podem então resultar em morbidade significativa e comprometimento funcional grave, se não apropriadamente diagnosticadas e tratadas (Fig. 70-33). A seguir discutimos alguns dos tipos de infecção mais comuns.

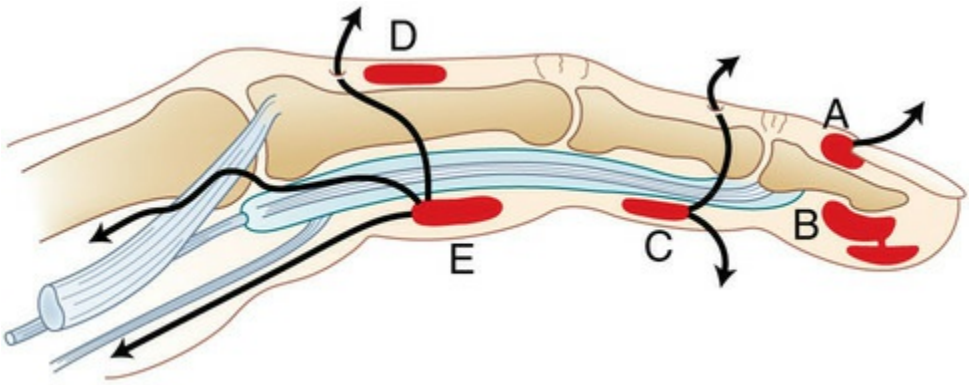


FIGURA 70-33 Disseminação de infecções de partes moles na mão ocorre através de perda de contenção do local original e erosão e disseminação através de compartimentos contíguos anatômicos. **A**, Paroníquia. Os micro-organismos infectantes acessam os tecidos periungueais através de fissuras nos tecidos do eponíquio ou da paroníquia e frequentemente descaregam espontaneamente nessas áreas. **B**, Infecção dos tecidos da polpa (panarício). Septos fibrosos dentro da polpa criam abscessos dentro da polpa. **C,** Infecções subcutâneas volares do dígito podem descarregar por via percutânea ou superfície do dedo, ou penetrar dorsalmente e se espalhar ao longo das bainhas dos tendões flexores ou extensores. **D**, Infecções subcutâneas no dorso do dedo geralmente são devido à natureza fina e areolar dos tecidos moles. **E**, Infecções digitais proximalmente localizadas ou infecções do espaço interdigital podem romper nos espaços ao longo das bainhas do tendão, fáscia palmar ou canal lumbrical. As bainhas contínuas do polegar e dedos (bursas radial e ulnar) são contínuas com o túnel do carpo e o espaço de Parona no punho.

Infecções Paroníquicas Superficiais

Paroníquia é a infecção mais comum da mão; ela geralmente resulta de trauma à região eponiquial ou paroniquial. A infecção se localiza em torno da base da unha, avançando ao redor da prega ungueal e escondendo-se sob a base da unha. Se houver pus aprisionado embaixo da unha, a pressão sobre a unha causará dor intensa. O organismo causador mais comum é *Staphylococcus aureus*. O tratamento precoce é feito com antibióticos, de preferência penicilina em combinação com um inibidor da betalactamase, como sulbactam ou ácido clavulânico. Entretanto, agora tem havido uma incidência crescente de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) em infecções adquiridas na comunidade. Após o desenvolvimento de abscesso, será necessária a drenagem. A abordagem cirúrgica para uma paroníquia aguda depende da extensão da infecção. Incisões podem não ser necessárias. Aplica-se um elevador de Freer para levantar cerca de um quarto da unha adjacente ao perioníquio infectado, estendendo-se em sentido proximal para a

borda da unha. Essa porção da unha é então cortada, inserindo-se um curativo de gaze embaixo da prega da unha. Uma única incisão para drenar o perioníquio afetado também permite a elevação da prega eponiquial quando o eponíquio e a paroníquia estão envolvidos (Fig. 70-34).[19-21]

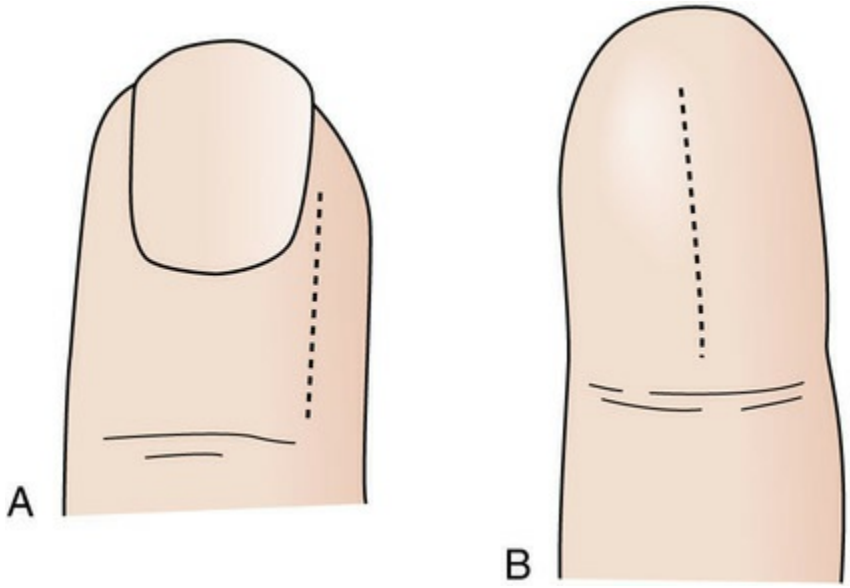


FIGURA 70-34 Incisões para paroníquia (**A**) e panarício (**B**).

Infecções dos Espaços Intermediários e Profundos

Infecções nos septos intermediários são infecções na polpa digital (felons) e infecções no espaço virtual profundo. As primeiras podem envolver os espaços da polpa terminal ou média ou os espaços da polpa volar proximal e podem resultar de implante direto por meio de uma lesão penetrante ou representar a disseminação de uma infecção subcutânea mais superficial. A polpa volar do segmento digital distal é um espaço fascial fechado em seu aspecto proximal por um septo de ligação entre a prega de flexão distal ao periósteo, onde está inserido o tendão flexor longo. Esse espaço também é dividido por septos fibrosos. A tensão no segmento distal do dedo pode se tornar tão intensa que as artérias que alimentam os ossos ficam comprimidas, resultando em gangrena da ponta do dedo e necrose dos três quartos distais da falange terminal. Com a infecção do espaço da polpa digital, não se deve esperar por variações antes de se decidir pela cirurgia, por causa do perigo da necrose isquêmica da pele e do osso. O diagnóstico clínico é feito mediante o início rápido de dor latejante, inchaço e sensibilidade intensa do espaço afetado da polpa. Drenagem cirúrgica é necessária. Uma incisão longitudinal única volar ou unilateral pode ser usada (Fig. 70-34). Os cuidados pós-operatórios incluem o envolvimento do ferimento e a elevação da extremidade. Uso de antibióticos é orientado pelos resultados da bacterioscopia. Como ocorre com a paroníquia, o *S. aureus* é o agente etiológico mais comum. A disseminação de uma infecção do espaço da polpa pode atingir um espaço articular ou o osso subjacente, ou explodir através do septo em sentido proximal para envolver o resto do dedo. Mais proximalmente, uma infecção do espaço da polpa na base do dedo pode caminhar através do canal lumbrical para a palma da mão e causar uma infecção profunda do espaço palmar.[21]

Abscessos no espaço virtual resultam da implantação direta ou disseminação. Uma massa dolorosa e inflamada no espaço virtual separa os dedos. Ocorre perda da concavidade palmar normal com afastamento dos dedos. Ocorre edema dorsal, que não deve ser confundido com o sítio da infecção. Executa-se uma incisão cirúrgica em orientação transversa por toda a comissura, e uma contraincisão longitudinal pode ser feita em orientação dorsal, entre as bases das falanges proximais, estabelecendo-se uma comunicação generosa entre essas duas incisões (Fig. 70-35).

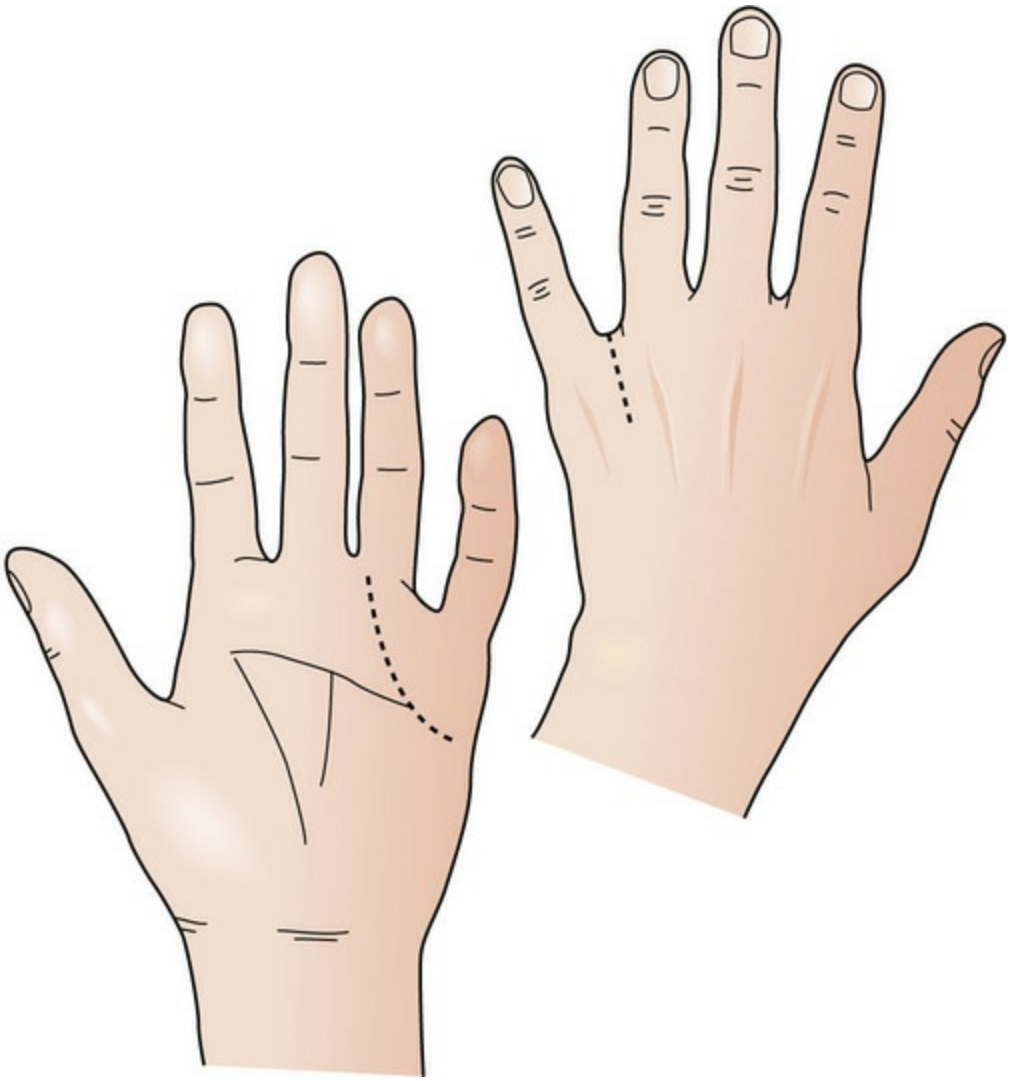


FIGURA 70-35 Incisões para abscessos entre o dedo mínimo e o dedo anular.

Infecções Profundas

Infecções do Espaço Palmar

Essas infecções se localizam no espaço profundo da mão, entre os metacarpos e a aponeurose palmar. Septo transverso ao metacarpo do dedo médio divide o espaço profundo em um espaço ulnar mediopalmar e espaço radial tenar. A cabeça transversa do adutor do polegar separa o espaço tenar do espaço retroadutor. Pode ocorrer abaulamento palmar, da eminência tenar ou do aspecto posterior da primeira comissura interdigital, dependendo de qual espaço esteja afetado pelo abscesso. O espaço subaponeurótico dorsal da mão, localizado profundamente nos tendões extensores, também pode ser afetado por uma infecção isolada, geralmente como resultado de implante direto (Fig. 70-36*A*). Para a infecção do espaço tenar, a abordagem preferida à drenagem cirúrgica é a incisão dupla volar e dorsal (Fig. 70-36*B*). Do lado volar, a incisão é feita adjacente e paralela à prega tenar. Todo cuidado é exigido para evitar lesão do ramo cutâneo palmar do nervo mediano na porção proximal da incisão e do ramo motor desse nervo em um plano mais profundo. Uma segunda incisão ligeiramente curvada longitudinal é feita sobre o dorso do primeiro espaço virtual. A dissecção continua mais profundamente nessa área entre o primeiro músculo interósseo dorsal e o adutor do polegar. Um dreno é colocado na incisão após exploração minuciosa dos espaços respectivos. Nas infecções do espaço mediopalmar, haverá edema dorsal da mão (como é o caso das infecções palmares) que não deverá ser confundido com o sítio da infecção. O movimento dos dedos médio e anular se mostra limitado e doloroso. Uma incisão curvilínea longitudinal é a abordagem preferida

para drenagem desse espaço.

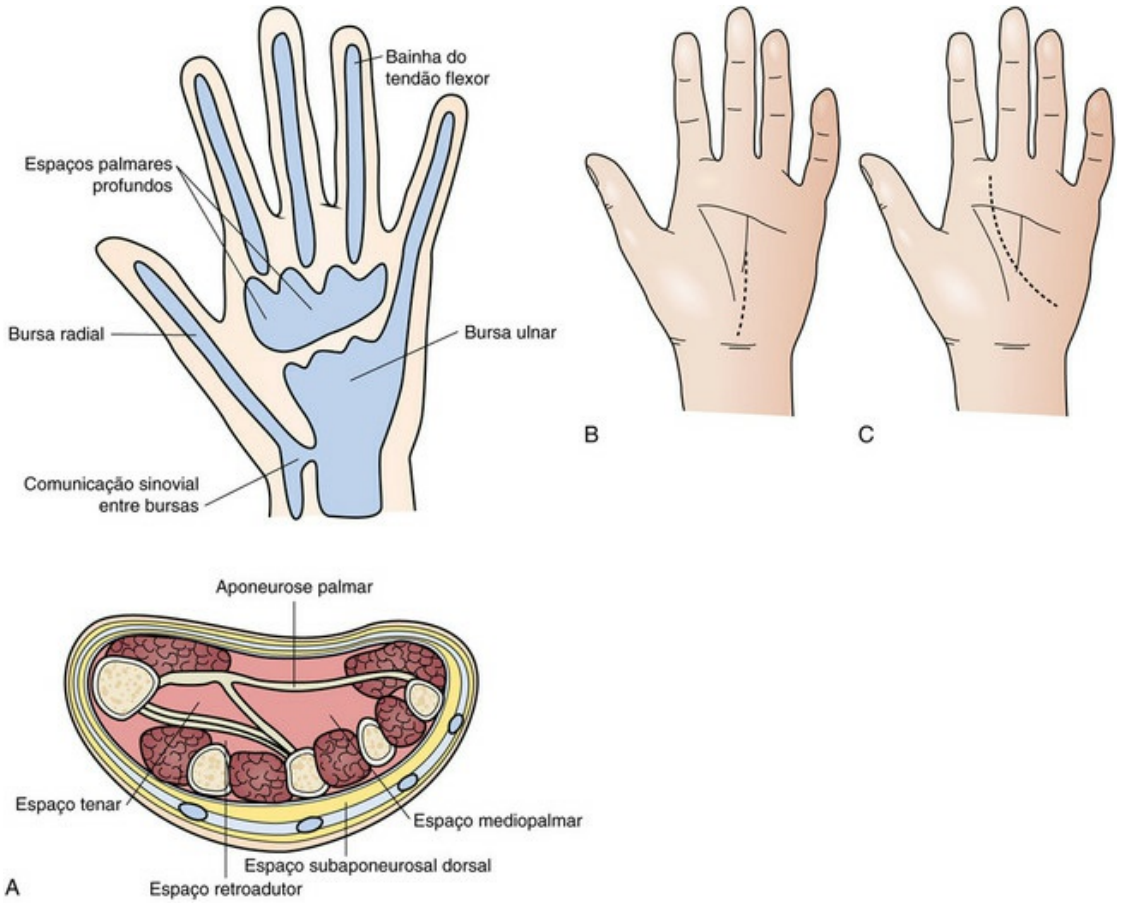


FIGURA 70-36 **A**, Espaços profundos da mão e da bursa sinovial. As infecções podem ser unidas por esses espaços ou acompanhar os planos de dissecção anatômica entre esses espaços. **B,** Incisão para tratamento de infecção do espaço tenar. Uma incisão no espaço interdigital do primeiro dorsal também é muitas vezes necessária. **C**, Incisão para abscesso no espaço mediopalmar.

Infecção do espaço de Parona ocorre no espaço profundo dos tendões flexores no antebraço distal e superficial ao músculo pronador quadrado. Geralmente é o resultado da disseminação do espaço mediopalmar contíguo adjacente ou da bursa radial ou ulnar. Inchaço, sensibilidade e flutuação estarão presentes no antebraço volar distal. Infecção mediopalmar pode estar associada. A flexão ativa do dedo é dolorosa, assim como a extensão passiva. A incisão cirúrgica deve ser planejada para deixar o nervo mediano adequadamente protegido com partes moles.

Tenossinovite Piogênica do Tendão Flexor

Os quatro sinais cardinais de Kanavel incluem os seguintes: (1) o dedo é mantido em flexão porque essa posição permite o volume máximo na bainha sinovial e atenua a dor; (2) ocorre edema simétrico e fusiforme de todo o dedo, com edema no dorso da mão; (3) a menor tentativa de extensão passiva do dedo afetado produz dor intensa; e (4) o sítio de sensibilidade máxima fica no fundo de saco proximal das bainhas sinoviais dos dedos indicador, médio e anular na palma distal ou, em caso de infecção das bainhas do polegar e do dedo mínimo, mais proximalmente na palma (Fig. 70-36). As bursas radial e ulnar se comunicam em cerca de 80% dos casos e podem estar simultaneamente infeccionadas. As infecções da bursa podem se espalhar para o espaço de Parona no antebraço, profundamente nos tendões flexores na porção distal desse membro, criando um abscesso em forma de ferradura.

A tenossinovite piogênica dos tendões flexores pode ser tratada com antibióticos parenterais, elevação

da extremidade e imobilização da mão, se o paciente for examinado nas primeiras 24 horas do início da infecção. Caso esse curso de tratamento não seja bem-sucedido, ou se o paciente for atendido mais de 48 horas após o início da infecção, a drenagem cirúrgica será necessária. A abordagem cirúrgica preferida é aquela de duas incisões separadas, com a primeira sendo medioaxial no dedo, geralmente no lado ulnar (no lado radial do polegar ou do dedo mínimo); artéria e nervo digitais permanecem no retalho volar, e a dissecção prossegue diretamente para a bainha do tendão. A sinóvia entre as polias A3 e A4 é incisada e líquido turvo é encontrado. Uma segunda incisão é feita na palma, sobre o tendão, para drenar o fundo de saco. Um cateter de polietileno de calibre 16 é inserido embaixo da polia A1 na bainha e a bainha é lavada manualmente com soro fisiológico estéril cada duas horas após a cirurgia. Um curativo volumoso na mão absorve a drenagem. Estudos descobriram que drenagem por cateter pós-operatório nem sempre é necessária.[22,23]

Infecções Crônicas e Atípicas

As paroníquias crônicas são, em geral, o resultado da infecção por *Candida albicans* (mais de 95%) e não são bacterianas. Quando houver envolvimento bacteriano, esses organismos serão mais frequentemente micobactérias atípicas ou organismos Gram-negativos. Essas paroníquias crônicas geralmente respondem ao tratamento com agentes antifúngicos tópicos, embora os agentes orais também possam ser usados. Às vezes, o tratamento cirúrgico por meio de marsupialização da prega eponíquica pode ser necessário. Se a lesão for refratária ao tratamento, deve-se considerar a possibilidade de malignidade.

A tenossinovite crônica pode ocorrer nos tendões flexores ou no dorso do punho e de tendões extensores. Em geral, a infecção é do tipo granulomatosa e causada por micobactérias ou fungos. O tratamento inclui a excisão cirúrgica da sinóvia envolvida e tratamento prolongado com agentes antimicrobianos apropriados. A tenossinovite crônica infectada deve ser diferenciada de outras causas da sinovite granulomatosa crônica, como sarcoidose, amiloidose, gota e artrite reumatoide.

“Panarício” Herpético

Esse quadro é causado pelo vírus do herpes simples tipo 1 ou 2 e pode ser confundido com um quadro de paroníquia. A infecção tem início com o aparecimento de pequenas vesículas transparentes, edema, eritema e dor intensa localizados. Posteriormente, as vesículas podem aparecer túrbidas e coalescer nos dias seguintes, antes de se transformarem em úlceras. O diagnóstico é confirmado por cultura do vírus do fluido vesicular, avaliação imunofluorescente dos títulos de anticorpos séricos ou pela realização de um esfregaço de Tzanck. Entretanto, essas medidas raramente são necessárias, pois o diagnóstico clínico geralmente é suficiente. As infecções podem ocorrer ou por autoinoculação de uma lesão oral ou genital ou pela exposição, como é o caso dos profissionais de cuidados de saúde. Com frequência, a dor é desproporcional aos achados clínicos. Em geral, o tratamento não é cirúrgico, pois essa infecção normalmente é autolimitada. Os agentes antivirais como aciclovir ou fanciclovir podem ser benéficos se iniciados nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. A incisão e drenagem cirúrgicas podem levar ao envolvimento sistêmico e a possível encefalite viral.

Mordidas de Animais e de Seres Humanos

A diferença mais notável na flora microbiana dos ferimentos por mordida de animais e de seres humanos é o volume maior de isolados bacterianos por ferimento em mordidas humanas, diferença essa atribuída mais à presença de bactérias anaeróbicas. As mordidas humanas podem ocasionalmente transmitir outras doenças infecciosas como hepatite B, tuberculose, sífilis ou actinomicose. A incidência de *Eikenella corrodens* em infecções por mordidas humanas da mão varia entre 7 e 29%. Geralmente, os organismos isolados de feridas infectadas por mordidas humanas são, como em mordidas de animais, estreptococos alfa-hemolíticos e *S. aureus*, cepas de *S. aureus* produtoras de β-lactamase e *Bacteroides* spp. As bactérias anaeróbicas são mais prevalentes em infecções de mordidas humanas do que anteriormente reconhecidas, incluindo *Bacteroides, Clostridium, Peptococcus* e *Veillonella*. A maioria dos estudos de ferimentos de mordidas de animais focaliza o isolamento do organismo *Pasteurella multocida*, negligenciando o papel dos anaeróbios. No entanto, estudos mais recentes mostraram que as mordidas de cachorro indicam vários organismos, com *P. multocida* sendo isolado em somente 26% das mordidas de cães em adultos. A maioria das mordidas de animais provoca infecções mistas de bactérias tanto aeróbicas quanto anaeróbicas.

As infecções piogênicas das articulações resultam, normalmente, de trauma, como um ferimento por

perfuração de um dente quando a mão do assaltante atinge a mandíbula. O impacto de um dente contra o punho fechado de um assaltante penetra a pele, o tendão, a cápsula da articulação e a cabeça do metacarpo. Uma vez o dedo em extensão, ferimentos de quatro punções separam-se um do outro para criar um espaço fechado na articulação. Todos esses ferimentos conhecidos como *mordidas de combate* da articulação MF precisam ser explorados cirurgicamente, desbridados e totalmente lavados. Os ferimentos por mordidas humanas não são fechados diretamente e devem ser tratados com antibióticos apropriados.

Síndrome compartimental, lesões por injeção de alta pressão e lesões por extravasamento

Lesões por Injeção de Alta Pressão

Ferimentos de injeção de alta pressão na mão são relativamente incomuns, mas as consequências de um diagnóstico incorreto são graves. É necessário tratamento urgente. Armas de injeção de alta pressão são usadas para pintura, lubrificação, limpeza e vacinações animais de fazenda. Materiais que podem ser injetados com esses dispositivos incluem tintas, solventes, óleo, graxa, água, plástico, vacinas e cimento. Esses equipamentos podem gerar pressões que variam entre 3.000 e 12.000 psi. Lesões por injeção também podem ser causadas por outras fontes, como linhas defeituosas e válvulas pneumáticas e linhas hidráulicas. O tipo de material injetado é o fator prognóstico mais importante. Pinturas à base de óleo e solventes podem gerar inflamação inicial significativa, levando à fibrose intensa. Uma vez que as bainhas dos tendões nos dedos indicador, médio e anular terminam ao nível das articulações MF, o material injetado nas dobras de flexão das articulações IFD ou IFP permanecerá nesses dígitos. Entretanto, as bainhas do tendão no polegar e dedo mínimo se estendem totalmente para as bursas radial e ulnar. Por isso, o material injetado no dedo mínimo ou na prega de flexão IF do polegar pode potencialmente se estender para o antebraço e até causar um quadro de síndrome de compartimento.

A apresentação inicial de um paciente com injeção de alta pressão pode ser benigna e sutil. Isto pode resultar em má gestão, minimizando as queixas do paciente. O rompimento da pele pode ser um sítio de punção do tamanho de um alfinete e de aparência muito benigna. Entretanto, após algumas horas, o dedo se torna cada vez mais dolorido, inchado e pálido. O reconhecimento e a avaliação imediatos da intensidade da lesão são essenciais. As radiografias podem ajudar a determinar a extensão e a dispersão do material injetado, seja na forma de enfisema subcutâneo ou com sinais de derivações que aparecem como densidades radiopacas de partes moles. O dedo deve ser descomprimido totalmente e o tecido desvitalizado e necrótico, desbridado (Fig. 70-37). Ferimentos são fechados sobre drenos de Penrose ou de forma retardada. Devem ser administrados antibióticos apropriados. Apesar do reconhecimento e tratamento imediatos, muitas dessas lesões acabam resultando em amputação cirúrgica dos dedos.

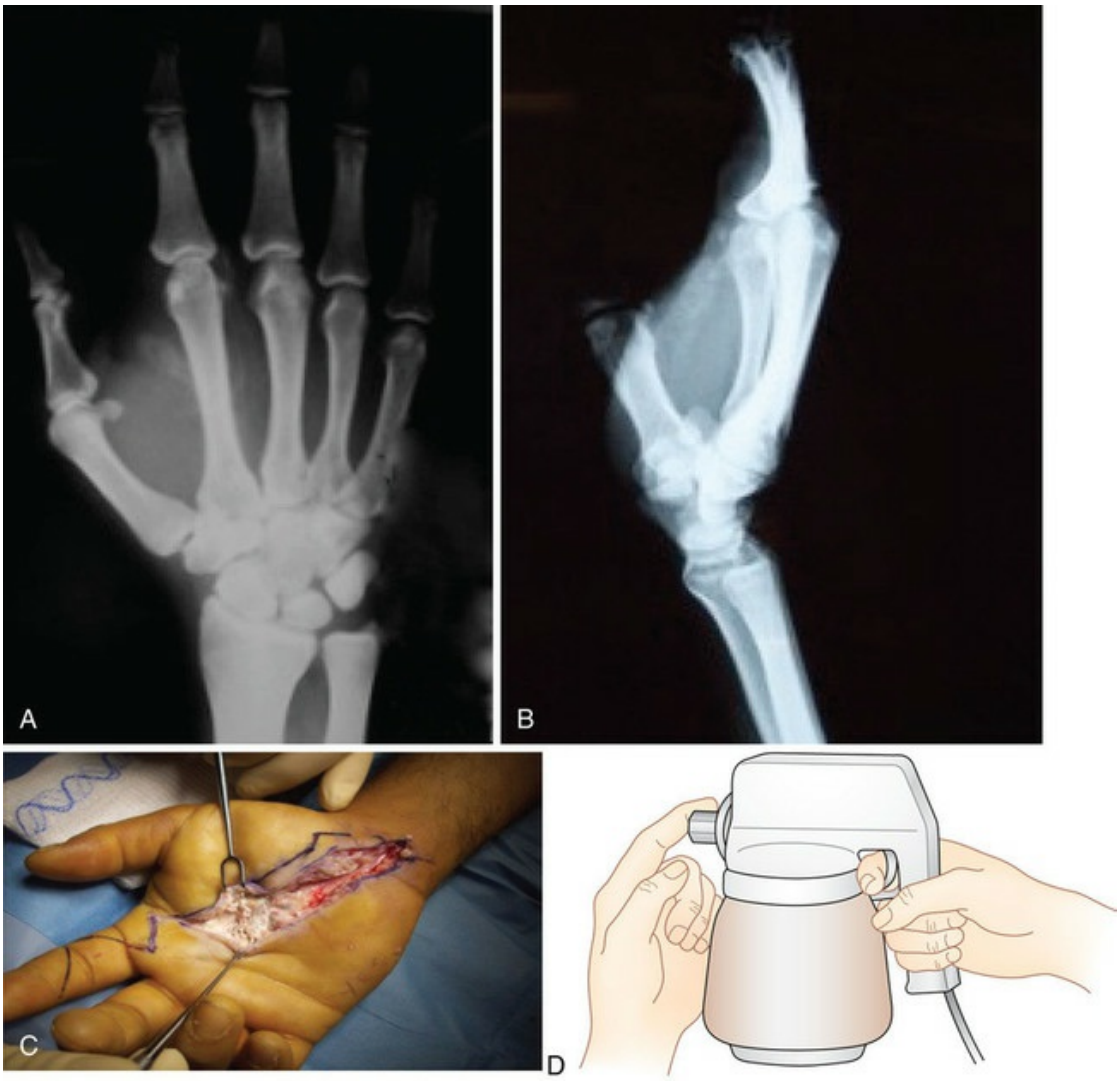


FIGURA 70-37 Lesão por injeção de alta pressão com arma de tinta aparece completamente inócua, com uma pequena ferida na apresentação. **A**, **B**, Radiografias AP e lateral da mão direita mostram corpos estranhos radiopacos amplamente disseminados em partes moles das eminências da palma e tenar. **C**, Foto intraoperatória de homem canhoto com lesão de injeção de alta pressão palmar com uma arma de tinta na palma da mão não dominante. Os tecidos estão extensamente infiltrados pela tinta da base do dedo ao punho e requerem descompressão e desbridamento urgentes. **D**, Remoção da guarda permite que o bocal entre em contato íntimo, aumentando exponencialmente a pressão liberada nos tecidos moles.

Lesões por Extravasamento

No passado, as lesões por extravasamento de agentes quimioterápicos afetavam, com frequência, a extremidade superior. Entretanto, as linhas centrais subcutâneas em túnel reduziram a incidência dessas lesões. Se houver suspeita de extravasamento, a infusão deverá ser suspensa imediatamente. Compressas frias são aplicadas durante 15 minutos, quatro vezes por dia, e a extremidade deve ser elevada nas 48 horas seguintes. Esse tratamento geralmente é efetivo para a maioria dessas lesões. Entretanto, se ocorrer formação de bolhas, ulceração e dor no tecido danificado, haverá necrose até os limites do extravasamento, e a excisão cirúrgica de todo o tecido danificado será necessária. A maioria dos ferimentos subsequentes pode, em geral, ser tratada com enxertia retardada de pele de espessura parcial, embora as opções para cobertura de ferimentos após um desbridamento dependam da extensão do

desbridamento exigido.

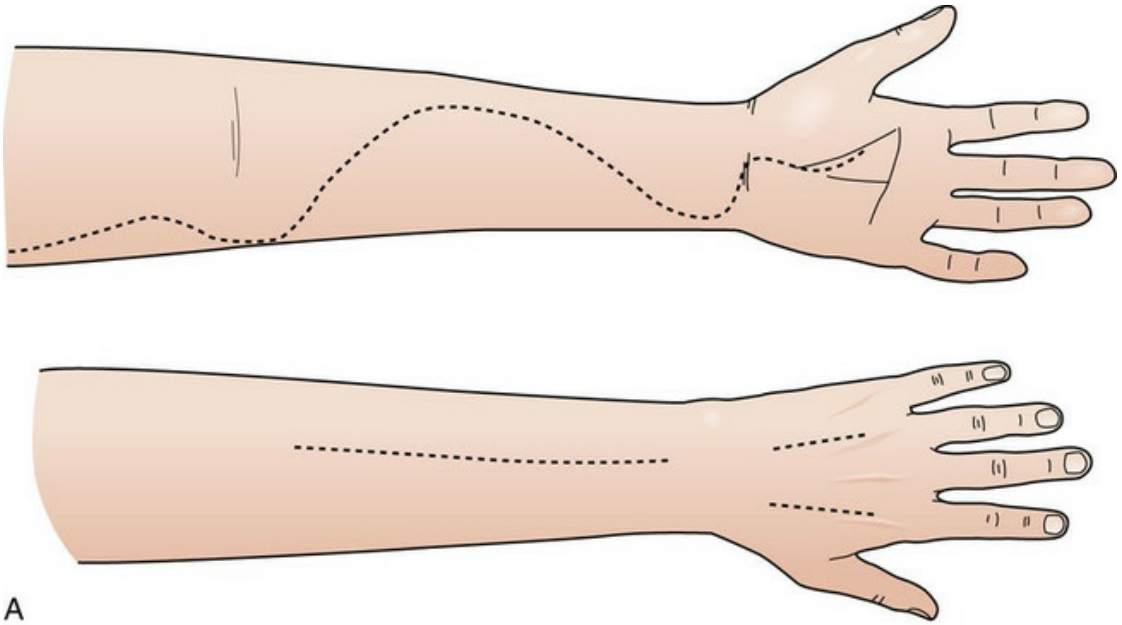
Síndrome Compartimental

A síndrome compartimental resulta na ocorrência de sintomas e sinais resultantes do aumento da pressão em um determinado espaço, que comprometem a circulação e a função dos tecidos nesse espaço. A contratura isquêmica de Volkmann é a sequela de uma síndrome compartimental não tratada e resulta em fibrose, contração e falta de função de um músculo, além da insensibilidade dos nervos envolvidos. Várias lesões são conhecidas por causar síndrome compartimental:

1. Volume reduzido do compartimento (p. ex., curativos ou moldes de imobilização apertados e aplicados externamente e que deixam o membro dormente).
2. Aumento no conteúdo do compartimento (p. ex., de sangramento ou trauma com fraturas ou lesões aos dedos; permeabilidade capilar aumentada, como a reperfusão após lesão isquêmica, e lesões por queimaduras elétricas).
3. Outras lesões (p. ex., mordidas de cobra, lesões por injeção de alta pressão).[24]

O diagnóstico da síndrome compartimental se baseia principalmente na avaliação clínica. Embora seja possível medir a pressão intracompartimental, a decisão de executar a fasciotomia se baseia em um alto grau de suspeita clínica. A isquemia do compartimento pode ser intensa e ainda não afetar a coloração ou a temperatura dos dedos distais, e os pulsos distais raramente são obstruídos por inchaço do compartimento. Entretanto, a circulação no músculo e no nervo pode estar significativamente reduzida. Isquemia muscular que dura mais de quatro horas leva à morte do músculo e também pode causar mioglobinúria significativa. Após oito horas de isquemia total, as alterações no nervo se tornam completas e irreversíveis. A marca registrada da isquemia muscular e nervosa é a dor, que é progressiva e persistente. A dor é acentuada por estiramento passivo do músculo; este é o teste clínico mais confiável para diagnosticar a síndrome de compartimento. O achado clínico seguinte mais importante é a diminuição da sensibilidade, que indica isquemia do nervo. Os compartimentos fechados do antebraço e da mão também são palpados e diagnosticados como tensos e sensíveis, confirmando o diagnóstico. O teste de estiramento passivo do músculo provoca dor intensa quando essa síndrome está presente. O diagnóstico diferencial precisa considerar a lesão arterial e a lesão ao nervo. Todas essas três lesões provocam parestesias e paresia; a dor no estiramento passivo está presente na síndrome compartimental e na oclusão arterial, mas não na neuropraxia, e os pulsos ficam intactos na síndrome compartimental e na neuropraxia, mas não na oclusão arterial. Em situações nas quais o diagnóstico clínico é difícil porque o paciente não pode cooperar, seja por inebriação ou inconsciência, pode-se medir a pressão no compartimento.

Liberação de uma síndrome de compartimento do antebraço sempre exige a liberação do túnel do carpo (Fig. 70-38). A incisão palmar começa no vale entre os músculos tenar e hipotenar, e em seguida faz uma curva transversal pela prega de flexão do punho na borda ulnar. Esta incisão deve evitar o ramo cutâneo palmar do nervo mediano e prevenir a contratura em flexão através da prega do punho. Ela também oferece uma oportunidade para liberar o canal de Guyon. Em seguida, a incisão se estende para cima, em orientação proximal para o antebraço, antes de se curvar para trás em orientação radial, para se obter um grande retalho de pele que cobrirá o nervo mediano e os tendões distais do antebraço. No cotovelo, a incisão para o retalho faz uma curva novamente pela fossa antecubital, fornecendo cobertura para a artéria braquial e o nervo mediano e prevenir a contratura linear nessa fossa. O compartimento dorsal e o chamado *compartimento móvel* do antebraço são prontamente aliviados por meio de uma incisão reta, conforme necessário. A liberação apropriada dos vários compartimentos intrínsecos da mão também pode ser necessária. A maioria dos ferimentos pode ser parcialmente fechada após cinco dias. Se a pele não puder ser submetida ao fechamento secundário dentro de 10 dias, pode-se aplicar um enxerto de pele de espessura parcial.



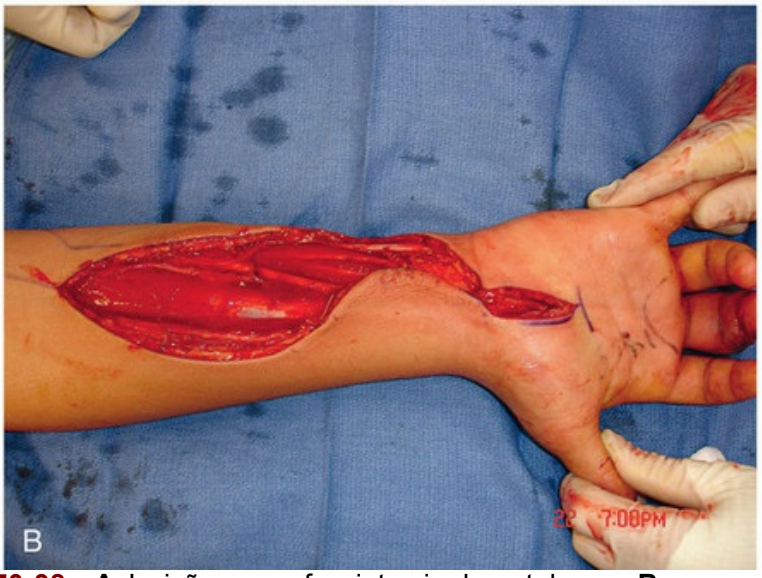


FIGURA 70-38 **A**, Incisões para fasciotomia do antebraço. **B,** Fasciotomia em uma criança para tratamento de síndrome compartimental após uma picada de cobra.

Tenossinovite

Doença de De Quervain

Trata-se de uma tenossinovite dolorosa do primeiro compartimento dorsal do punho, sendo causa comum de dor e incapacidade. O diagnóstico é facilmente obtido por história de dor localizada no lado radial do punho e agravada pelo movimento do polegar. É frequente a história de uso exagerado crônico do punho e da mão. Outros aspectos desse quadro são a sensibilidade local e o edema no primeiro compartimento dorsal do punho, além do teste de Finkelstein positivo (o paciente flexiona totalmente o polegar e o desvio ulnar rápido para a mão provoca dor intensa). A crepitação pode ser palpável. Esse quadro precisa ser diferenciado da artrite da articulação carpometacárpica do polegar por exame físico e radiográfico.

O tratamento não cirúrgico inclui injeção local de esteroides, imobilização do punho e do polegar, calor local e medicamentos anti-inflamatórios sistêmicos. Se essas medidas falharem, será executada a

descompressão cirúrgica do primeiro compartimento dorsal no punho. Todo o cuidado deve ser tomado para proteger os ramos radiais do nervo sensorial durante a cirurgia, pois, nessa área, esses ramos passam sob a pele e qualquer trauma ou secção pode levar a neuromas incapacitantes dolorosos.

Síndrome de Intersecção

Esse quadro ainda não está completamente compreendido, mas se caracteriza por dor e crepitação no sítio onde os tendões ALP e ECP se cruzam sobre os tendões do segundo compartimento dorsal (ERLC e ERCC; Fig. 70-39). O tratamento inicial é a imobilização, injeção local de corticoide e medicamentos anti-inflamatórios. Os casos refratários exigem liberação cirúrgica no segundo compartimento dorsal e a excisão das membranas tenossinoviais envolvidas.

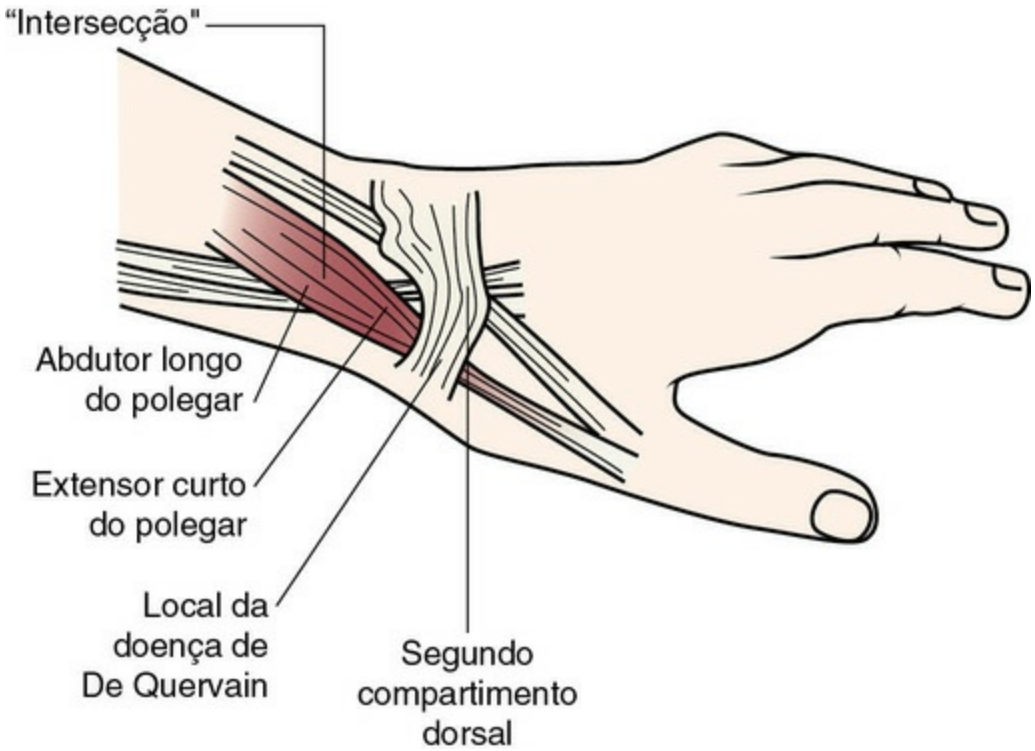


FIGURA 70-39 Localizações anatômicas da tenossinovite de De Quervain e síndrome da intersecção.

Dedos e Polegar em Gatilho

O dedo em gatilho é uma tenossinovite de constrição dos tendões flexores, geralmente ao nível da polia A1. O paciente consegue flexionar o dedo, mas um nódulo aparente se prende à borda proximal da polia A1, travando a articulação IFP (ou a articulação IF do polegar) nessa posição de flexão. As tentativas de estender o dedo fazem com que ele retroceda subitamente, como ocorre com o gatilho de um revólver. Com frequência, o paciente precisa usar a outra mão para destravar e estender o dedo. Em sua forma mais grave, a constrição é tão intensa que o paciente não consegue flexionar o dedo, ou, então, o dedo fica na posição de flexão e não pode mais ser estendido. Nas crianças, ocorre uma forma congênita de dedo ou polegar em gatilho, mas a maioria dos casos se resolve por volta de um ano de idade; caso contrário, recomenda-se a operação.

O tratamento não cirúrgico em adultos inclui a injeção local de corticosteroides. Se esse regime falhar, a polia A1 é dividida em sentido longitudinal por meio de cirurgia.[25]

Outros Locais de Tenossinovite

A tenossinovite pode ocorrer nos tendões FRC e FUC. Esses tendões frequentemente podem ser tratados

por imobilização e injeção local de corticosteroides, embora às vezes a operação seja necessária. A inflamação do EUC também pode ser uma causa enigmática de dor no punho do lado ulnar. O diagnóstico é feito pela sensibilidade ao longo do tendão EUC, dor à extensão com resistência ativa e desvio ulnar do punho.

Síndromes de compressão neural

Ao longo do comprimento da extremidade superior, os nervos passam através de vários gargalos anatômicos. Estes são todos possíveis locais de aprisionamento e levam a déficits sensoriais e motores distais característicos. Os sítios mais comuns de compressão neural, de proximais a distais por toda a extensão da extremidade, ficam na raiz nervosa secundária à doença do disco cervical ou artrite cervical degenerativa, na compressão da saída torácica ao nível da clavícula, no aprisionamento neural ulnar no cotovelo (síndrome do túnel cubital), no aprisionamento do nervo interósseo posterior no antebraço proximal (síndrome do túnel radial e síndrome interóssea posterior), no aprisionamento do nervo mediano e de seus ramos no antebraço proximal (a chamada síndrome do pronador e também síndrome do nervo interósseo anterior) e, por fim, no aprisionamento do nervo mediano no punho (síndrome do túnel do carpo) e do nervo ulnar no canal de Guyon (síndrome do túnel ulnar).

Na maioria dos casos de aprisionamento neural, não se encontra fator etiológico específico de agravamento. Uma incidência crescente de neuropatia de compressão é relatada em pacientes cujos trabalhos envolvem estresse repetitivo crônico (p. ex., montadores, cortadores de frango). Em alguns, pode haver um problema à compressão extrínseco claramente definido no nervo ou um fator agravante. Estes incluem os seguintes:

- Trauma que pode produzir compressão óssea, como, por exemplo, luxações do túnel do carpo ou má união do rádio distal (mediano) e fraturas supracondilares do úmero que aumentam o ângulo de carregação do cotovelo (nervo ulnar no cotovelo).
- Espessamento sinovial da bursa na artrite reumatoide no túnel do carpo (mediano) ou no cotovelo (interósseo posterior).
- Tumor como o de células gigantes no canal de Guyon (ulnar) ou lipoma no túnel radial (interósseo posterior).
- Do desenvolvimento, com músculos anômalos presentes no túnel do carpo (mediano), canal de Guyon (ulnar) ou antebraço (mediano).
- Metabólico, no qual os distúrbios de equilíbrio de fluido causam aumento da pressão no nervo, particularmente no túnel do carpo (p. ex., mixedema, gravidez).

Síndrome do túnel do carpo é a síndrome de aprisionamento do nervo periférico mais comum, seguida por compressão do nervo ulnar no cotovelo.[26] Outras síndromes de aprisionamento são menos comuns.

Síndrome do Túnel do Carpo

O túnel do carpo é uma estrutura fibro-óssea fechada no punho e atravessada pelo nervo mediano e por nove tendões flexores longos e extrínsecos dos dedos (Fig. 70-40). Seu assoalho é formado pelos ossos do carpo e o teto, pelo retináculo do flexor (ligamento transverso do carpo). Pressões normais neste túnel são 20 a 30 mmHg. Um aumento superior a esses limites causa lesão isquêmica crônica de compressão ao segmento do nervo, resultando primeiramente em desmielinização e, por fim, em morte do axônio. O bloqueio de condução no nervo é progressivo, com disfunção sensorial e motora subsequente. Os primeiros sintomas são dor e parestesias, que são caracteristicamente mais evidentes à noite, após atividade prolongada e com alterações de posição de postura no punho, como ao dirigir veículo, ao usar um secador de cabelos com ventoinha ou ao ler um livro. O paciente pode se queixar de falta de habilidade e de tendência a deixar cair os objetos. Caracteristicamente, as parestesias acompanham a distribuição do nervo mediano, incluindo o polegar e os dedos indicador e médio. O exame físico consiste em comprimir o canal cárpico, percutir o nervo mediano e hiperflexionar o punho para produzir parestesia (sinal de Durkin, sinal de Tinel e teste de Phalen, respectivamente). A avaliação sensorial revela hipoestesia na distribuição do nervo mediano e pode revelar discriminação sensorial ampliada de dois pontos. A fraqueza tenar ou o desgaste muscular é um achado tardio. Estudos de condução neural e por eletromiografia são adjuntos úteis ao exame clínico.

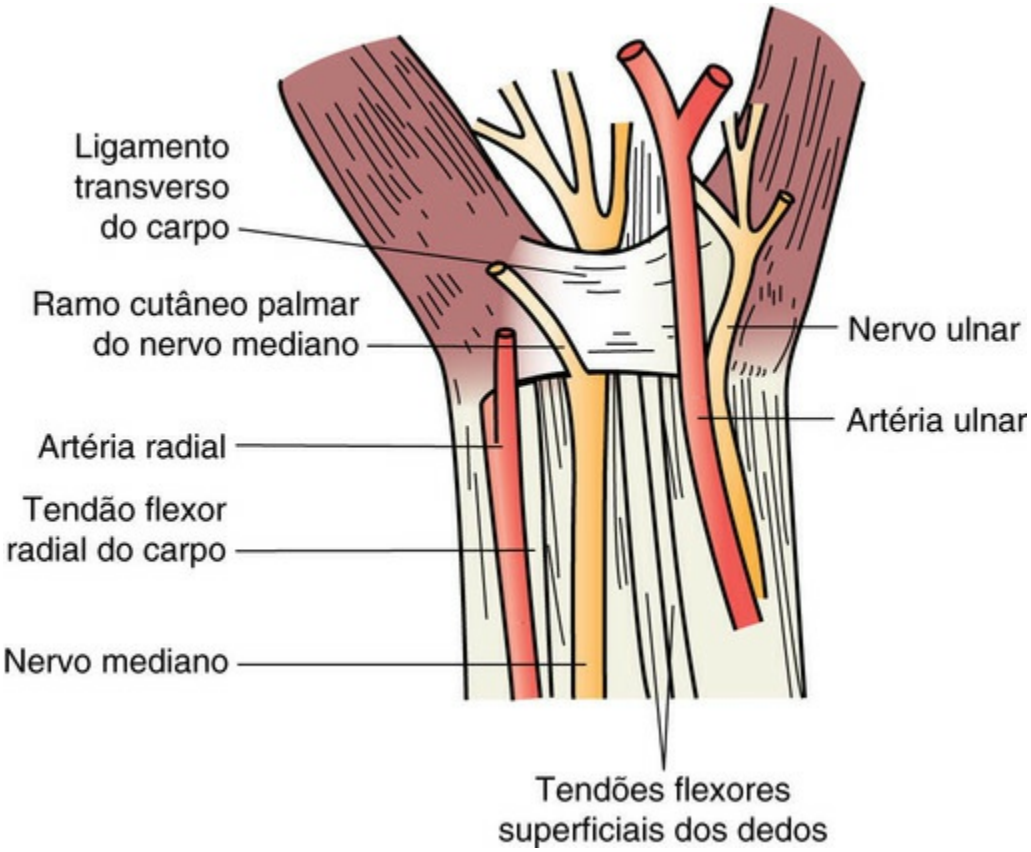


FIGURA 70-40 Anatomia do túnel do carpo. O ligamento transverso do carpo (retináculo do flexor) é dividido em orientação longitudinal durante a liberação do túnel do carpo.

O tratamento inicial da síndrome do túnel do carpo inclui o uso de imobilizadores de punho (especialmente à noite), injeções locais ocasionais de corticosteroides e modificação dos padrões de trabalho. Se os sintomas persistirem, ou se a apresentação inicial demonstrar síndrome intensa do túnel do carpo, será necessário executar descompressão cirúrgica. Esse procedimento é feito dividindo-se o retináculo do flexor em sentido longitudinal por abordagem aberta ou por meios endoscópicos. Os procedimentos de Agee (único portal) e de Chow (dois portais) mostraram eficácia semelhante à abordagem aberta.[27] Sinovectomia e remoção de qualquer massa também podem ser necessárias se essa é a causa do problema.[28]

Síndrome do Pronador

No antebraço proximal, o nervo mediano pode ficar comprimido no arco fibroso entre as duas cabeças do FSD, as duas cabeças do pronador redondo, *lacertus fibrosus* (aponeurose bicipital no cotovelo) e o ligamento de Struthers. Em qualquer desses sítios, a compressão é agrupada livremente como síndrome do pronador. Os sintomas produzidos são semelhantes aos do túnel do carpo, embora os sintomas noturnos sejam incomuns. A palma também fica entorpecida em virtude do envolvimento do ramo cutâneo palmar, mas é especificamente poupada na síndrome do túnel do carpo, pois o ramo neural passa superficialmente ao retináculo do flexor e surge proximalmente ao retináculo. Os sintomas podem ser reproduzidos ou piorados na tentativa de pronação contra uma resistência e por flexão resistente do dedo médio. Entretanto, pode ser difícil localizar precisamente a causa da compressão na síndrome do pronador, e a descompressão cirúrgica geralmente envolve a liberação dos quatro sítios potenciais de compressão.

O ramo do nervo interósseo anterior do nervo mediano pode ocasionalmente apresentar compressão isolada. Isso não produz nenhum sintoma sensorial, mas visa especificamente os três músculos inervados pelo nervo interósseo anterior – FLP, FPD aos dedos indicador e médio, e pronador quadrado.

Compressão do Nervo Ulnar

O nervo ulnar pode ser comprimido no canal de Guyon no punho ou no chamado *túnel cubital* no cotovelo e no braço distal.

Compressão do Canal de Guyon

Esse canal é cercado pelo gancho do hamato, pelo pisiforme, pelo ligamento piso-hamatal e pelo ligamento palmar do carpo. Nesse sítio podem ocorrer efeitos de massa, incluindo linfonodos, tumor de células gigantes, trombose da artéria ulnar ou aneurisma dessa artéria (como na síndrome do martelo hipotenar). A compressão nesse sítio também pode ser idiopática. Os déficits ulnares distais podem estar ou na distribuição motora ou sensorial ou em ambas, dependendo de onde a compressão ocorre no canal em relação ao ponto de partida do ramo motor profundo do nervo ulnar. Pode haver um sinal de Tinel positivo e piora dos sintomas por compressão direta no canal de Guyon. O tratamento é cirúrgico e consiste na divisão do músculo palmar curto e do ligamento palmar do carpo, assim como na remoção de qualquer massa ofensiva nessa região.

Síndrome do Túnel Cubital

O túnel cubital é um túnel longo que se inicia no braço distal e se estende para o antebraço proximal. Ao passar por dentro do antebraço, o nervo ulnar faz uma curva apertada ao redor das superfícies sulcadas posterior e inferior do epicôndilo medial do úmero. Esse sulco é ligado pela aponeurose entre as duas cabeças do FUC, cuja borda principal pode se apresentar espessada e com fibrose, chamada de *ligamento de Osborne*. Em sítio mais proximal, o nervo ulnar passa do compartimento anterior do braço para o compartimento posterior, que pode estar ligado por um longo túnel chamado de *arcada de Struthers*. No braço, o septo intermuscular medial também pode causar compressão neural. O túnel fibroso mais distal é mais precisamente denominado *túnel cubital*. Entretanto, a compressão sobre o nervo ulnar pode ocorrer em qualquer um desses sítios proximais ao início distal no braço e se estender para o antebraço. Os sintomas motores e sensoriais se desenvolvem na distribuição do nervo ulnar e pioram com o cotovelo em flexão. O exame revela sinal de Tinel positivo no túnel. As parestesias são descritas na distribuição do nervo ulnar para os dedos mínimo e anular e para a borda ulnar da mão. O diagnóstico diferencial inclui a síndrome do desfiladeiro torácico, a compressão do nervo ulnar no canal de Guyon e a compressão da raiz nervosa no pescoço.

O tratamento inicial consiste em imobilização do cotovelo em extensão à noite. O uso de coxins de extensão para o cotovelo previne a flexão dessa estrutura e a pressão direta sobre o nervo. A falha das medidas não cirúrgicas, associada a alterações significativas em estudos eletrodiagnósticos, é indicação para a descompressão cirúrgica. Mais frequentemente, todas as contenções fibrosas no nervo ulnar ao redor do cotovelo são liberadas e o nervo sofre transposição anteriormente para o epicôndilo medial em posição subcutânea ou submuscular. Houve relatos preliminares de sucesso com descompressão *in situ* endoscópica do nervo ulnar no cotovelo.

Compressão do Nervo Radial

O nervo radial pode sofrer compressão proximal no espaço triangular na axila (envolvendo especificamente o ramo axilar), no sulco espiral posterior ao úmero no braço e no septo intermuscular lateral proximal ao cotovelo. Mais distalmente no antebraço, o nervo interósseo posterior. A divisão motora do nervo radial pode estar comprimida no chamado *túnel radial*, começando na borda fibrosa principal do supinador (ligamento de Frohse). Pode haver graus variáveis de paresia do nervo interósseo, ou dor irradiando-se para baixo do aspecto dorsorradial do antebraço (este último quadro é chamado de *síndrome do túnel radial*). O tratamento inicial envolve imobilização, mas, se isso falhar, a descompressão cirúrgica poderá ser às vezes necessária.

Compressão do Desfiladeiro Torácico

O desfiladeiro torácico é um espaço estreito na base do pescoço, cercado pela primeira costela no aspecto medial, pelo músculo escaleno anterior e pela clavícula no aspecto anterior, e pelo músculo escaleno médio no aspecto posterior. Todos os elementos do plexo braquial, assim como a artéria e a veia subclávia, passam por esse espaço estreito e podem ser potencialmente comprimidos nesse sítio. Um sinal de Tinel positivo pode frequentemente ser provocado em ambas as regiões, supra e infraclaviculares. O teste de

Roos é aplicado solicitando-se ao paciente que mantenha ambos os braços acima da cabeça em posição de rendição e que abra e feche os punhos simultaneamente. Isso produz sintomas dentro de um minuto e, se continuar, os braços entram em colapso lateral. O teste de Adson envolve a palpação do pulso radial enquanto o paciente gira o queixo para o mesmo lado, inala profundamente e prende a respiração. O pulso radial desaparece ou diminui. O teste de compressão costoclavicular envolve pressão decrescente sustentada na clavícula e os sintomas são reproduzidos. A avaliação radiográfica pode revelar uma costela cervical. Com frequência, os estudos de condução neural são normais.

A compressão do desfiladeiro torácico pode ocorrer em associação com outros sítios periféricos de compressão neural, em um quadro chamado de *síndrome do esmagamento duplo*. O tratamento é inicialmente não cirúrgico, com exercícios para melhorar a postura e evitando-se atividades agravantes. Se os sintomas persistirem, especialmente se associados à compressão vascular, o desfiladeiro torácico poderá ser descomprimido por cirurgia. Esse resultado é obtido por ressecção transcervical ou transaxilar da primeira costela, geralmente com a liberação dos músculos escalenos.

Tumores

Os gânglios e os cistos mucosos representam 60 a 70% dos tumores da mão, seguidos em frequência por cistos de inclusão, verrugas, tumores de células gigantes em bainhas tendinosas, granulomas de corpos estranhos, lipomas, hemangiomas e granulomas piogênicos (Tabela 70-5). Os tumores benignos respondem por 95% dos neoplasmas da mão. O carcinoma de células escamosas é a malignidade primária mais frequente da mão; o carcinoma de células basais é muito raro e o melanoma é relativamente incomum na extremidade superior. Melanoma lentiginoso acral (p. ex., na palma, planta, leito ungueal) tem uma tendência para metástases precoces. Tumores ósseos primários da mão são geralmente benignos; os mais comuns são encondromas e osteocondromas. Os tumores de células gigantes dos ossos são raros na mão, ocorrendo mais frequentemente no rádio distal. Trata-se de lesões localmente agressivas e com potencial de metastatização. Dentre os tumores ósseos malignos, só 1,2% afeta a mão. Embora as metástases ósseas em outras partes do corpo sejam relativamente comuns, ossos da mão raramente são afetados por metástases de outros locais.[29,30]

Tabela 70-5

Tumores Benignos de Tecido Conjuntivo da Mão

TUMORES DE PARTES MOLES	APRESENTAÇÃO	LOCAIS MAIS COMUNS	TECIDO DE ORIGEM E APARÊNCIA	TRATAMENTO	APARÊNCIA RADIOGRÁFICA
Gânglio	Inchaço; às vezes doloroso; cisto mucoso IFD pode drenar espontaneamente fluido gelatinoso; 70% dos edemas de mão	Volar e dorsal do punho, bainha do tendão flexor, dorso da articulação IFD	Cisto sinovial contendo fluido gelatinoso denso	Nenhum tratamento *versus* aspiração *versus* excisão	Sem alterações radiográficas; cisto mucoso na articulação IFD pode ter osteófitos associados à osteoartrite
Tumor de células gigantes da bainha do tendão	Alargamento progressivo, indolor, profundamente aderente; potencial de recidiva após a excisão; segundo tumor mais comum das mãos	Qualquer sítio sinovial, incluindo a bainha do tendão, articulação, placa palmar, geralmente em um dedo	Sinóvia e histiócitos; bocelado e cor castanho-amarelada de pigmentação hemossiderina	Excisão	Reabsorção de pressão do osso
Lipoma	Massa de alargamento indolor, geralmente na superfície volar da mão ou do dedo; pode atingir tamanho muito grande; raramente sintomas de compressão do nervo	Dedo e mão volares	Células maduras de gordura	Excisão (desprender)	Aparência característica de água clara no raio X
Cisto de inclusão (dermoide de implantação)	Indolor, aumentando a lesão, aderente à derme sobrejacente; mais comum em trabalhadores e naqueles sujeitos a um trauma menor na mão; pode se tornar infectado	Palma e pontas dos dedos	Cisto da epiderme implantado contendo detritos queratinosos	Excisão do saco inteiro revestido por epitélio	Pode causar a reabsorção de pressão do osso
Neurofibroma	Pode ser localizado, difuso ou plexiforme; pode estar associado à doença de von Recklinghausen; alargamento indolor, mas dor levanta a suspeita de transformação maligna	Menos comum na mão do que em outros lugares; mais frequentemente observado na palma	Fibroblastos perineurais	Excisão se nervo não crítico; biópsia se suspeita de malignidade; enxertia nervosa possível	Aspecto lobulado característico à RM
Schwannoma	Massa indolor pequena em um nervo periférico lateralmente móvel; pode ser um achado incidental no momento da cirurgia do túnel do carpo; disestesias distais ocasionais	Nervos medianos e digitais	Células de Schwann	Cirurgia microneural o tumor pode desprender do nervo sem deixar déficit neurológico	Nenhuma alteração na radiografia simples
Granuloma piogênico	Muitas vezes no local da lesão de pele trivial anterior nos dedos; friável e sangra facilmente; cresce rapidamente	Dedos	Tecido de granulação	Pequenas lesões – podem ser cauterizadas; excisar lesões maiores	Nenhuma alteração nos raios X
Tumor glômico	Lesões muito pequenas; sensibilidade localizada, extremamente dolorosa; sensíveis ao frio; pacientes às vezes rotulados como simuladores	Ponta do dedo subungueal ou volar; podem ser múltiplos	Aparelho neuromioarterial	Excisão; reparar o leito ungueal se subungueal	Pode mostrar recuo da falange distal

Os sarcomas de partes moles são raros, representando 1% de todas as malignidades do corpo, com exceção dos tumores de pele. Embora incomuns, alguns tipos predominam na mão. Os sarcomas de células epitelioides, sinoviais e claras são relativamente raros em outros sítios, mas por comparação são mais comuns na mão.

Dentro do espectro de tumores benignos e malignos, há um grupo com malignidade intermediária. Tumores de céluas gigantes e tumores desmoides (de partes moles) têm uma propensão para recorrência local após excisão cirúrgica. Seus padrões histológicos podem desvirtuar seu comportamento. O fibroma aponeurótico juvenil e a fasciíte nodular podem parecer histologicamente mais agressivos que os tumores desmoides, mas são autolimitados. O tumor glômico é incomum, mas tem uma propensão para a ponta dos dedos e regiões subungueais. Ele pode ser uma causa enigmática de dor forte e intensa nas pontas dos

dedos e pode ser reconhecido por um local minúsculo de sensibilidade extrema e coloração violácea profunda na placa ungueal. A RM pode, ocasionalmente, detectar essas lesões minúsculas na ponta do dedo.

Se a lesão for considerada benigna, a excisão sem qualquer outro exame mais minucioso (exceto talvez as radiografias de rotina) será apropriada. Entretanto, se houver suspeita de malignidade primária de osso ou de partes moles, estudos complementares deverão ser feitos antes da biópsia. Tomografia computadorizada pode ajudar a delinear as margens do tumor. Os tumores desmoides apresentam densidade radiográfica idêntica àquela do músculo e são mais bem demonstrados por RM.

Tumores de Partes Moles

Cistos Sinoviais

Os cistos sinoviais são formados por uma bolsa de membrana sinovial que escapa de uma articulação ou bainha tendinosa e contém material mucinoso espesso, semelhante à gelatina, e de composição similar à do fluido sinovial (Fig. 70-41). Dos cistos sinoviais, 60% ocorrem na face dorsal do punho, surgindo na região do ligamento escafolunar. Os outros sítios da mão para ocorrência desses cistos sinoviais são: no punho volar, surgindo de uma das articulações do escafoide, na bainha do tendão flexor na área da polia A1 e no dorso da articulação IFD (chamado de *cisto mucoso*), onde eles estão frequentemente associados à osteoartrite dessa articulação Nesse último sítio, o cisto sinovial pode exercer pressão na matriz geral do leito da unha, resultando em uma unha deformada ou sulcada.

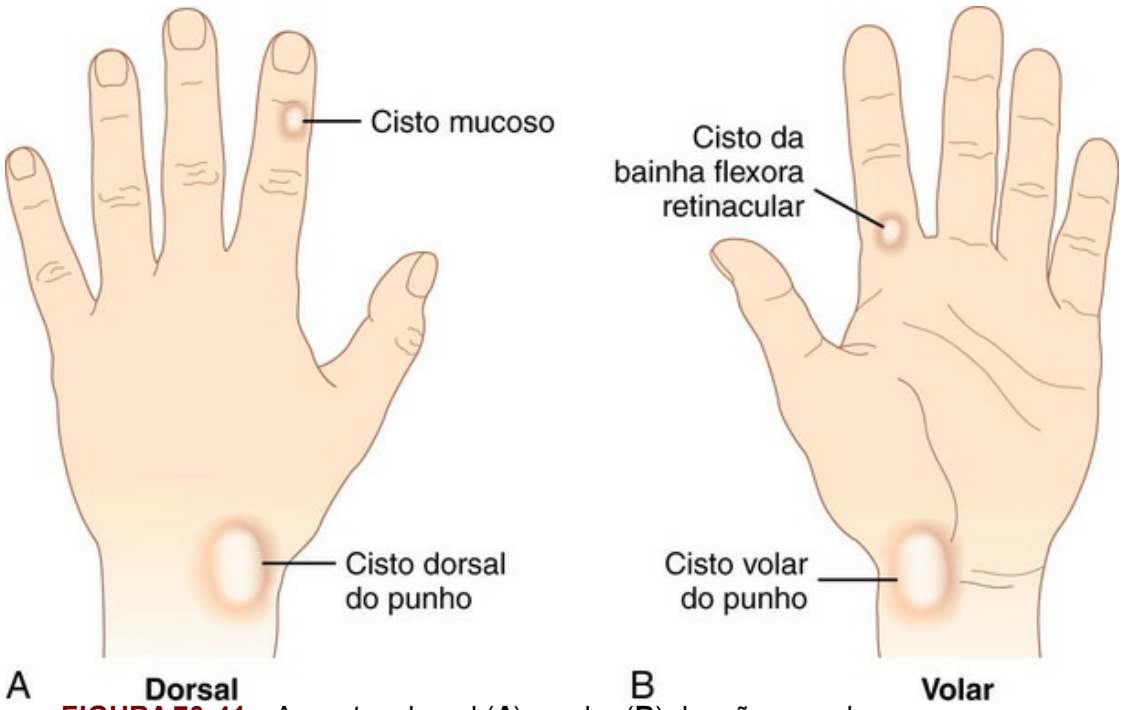


FIGURA 70-41 Aspectos dorsal (**A**) e volar (**B**) da mão e punho mostrando tipos comuns de cistos sinoviais, incluindo cisto dorsal do punho, cisto volar do punho, cisto da bainha flexora (cisto retinacular volar) e cisto mucoso.

Os cistos sinoviais são mais comuns nas mulheres e na terceira década de vida. Eles são inócuos e podem, com frequência, ser deixados como estão. Entretanto, o tratamento pode ser necessário por questões cosméticas ou para aliviar os efeitos da pressão sobre as estruturas adjacentes (Fig. 70-42). O cisto sinovial dorsal do punho pode, às vezes, ser bem dolorido como resultado da pressão sobre o nervo interósseo posterior nesse local. Um cisto sinovial dorsal de punho muito pequeno e não palpável pode se tornar muito dolorido, o chamado *cisto sinovial oculto*, e, às vezes, pode ser mais bem diagnosticado por RM. O tratamento de cistos sinoviais dorsais do punho pode ser feito por aspiração da substância mucosa com agulha de grosso calibre. Se isso falhar, o cisto sinovial poderá então ser excisado cirurgicamente.

Deve-se tomar cuidado para traçar e ressecar o pedículo do gânglio até a articulação ou bainha de onde surge.[31] Um gânglio volar do punho pode muitas vezes estar estreitamente relacionado à artéria radial. A aspiração de cistos sinoviais volares de punho é raramente recomendada em virtude do risco potencial de lesão a essa artéria. Ao nível da articulação IFD, o melhor tratamento envolve não só a excisão meticulosa do cisto sinovial, mas também a remoção dos osteófitos associados da articulação. Descompressão artroscópica de cistos sinoviais dorsais do punho foi descrita.

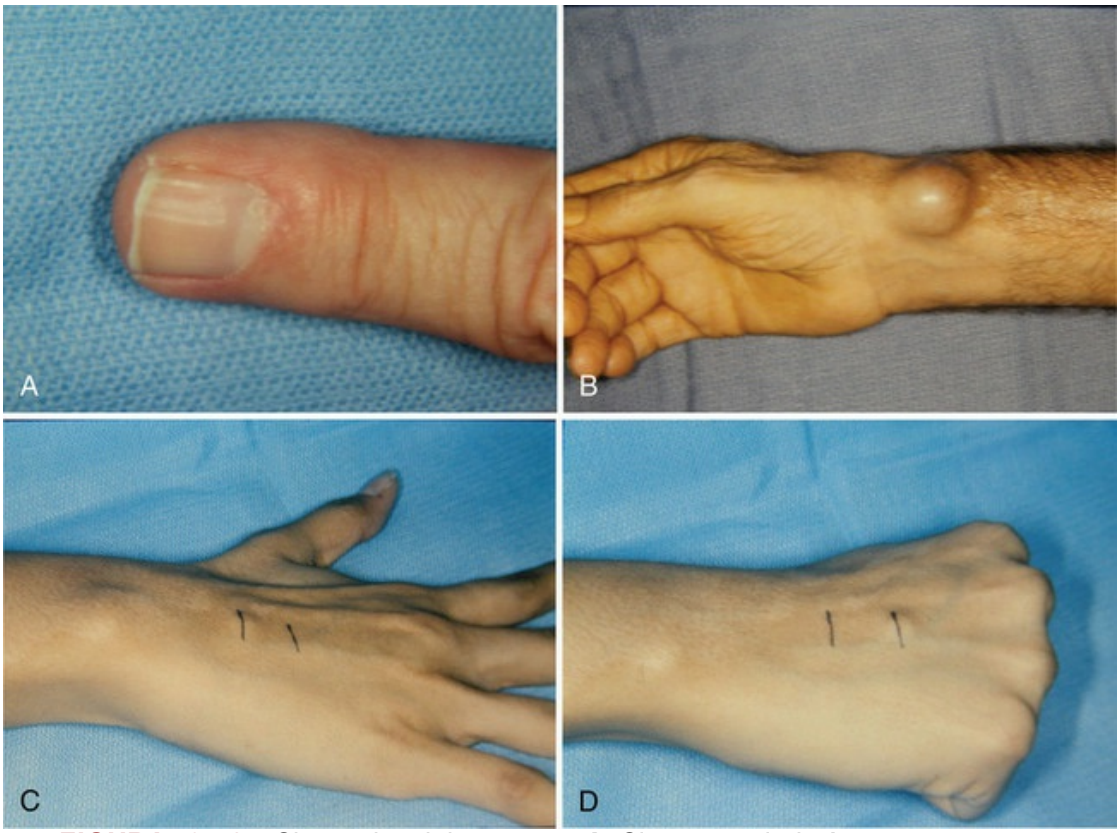


FIGURA 70-42 Cistos sinoviais na mão. **A**, Cisto associado à osteoartrite da articulação IFD (cisto mucoso), causando o sulco linear longitudinal na placa ungueal de pressão sobre a matriz germinal. **B**, Cisto volar do punho do lado radial do tendão FRC está intimamente relacionado com à artéria radial e não deve ser aspirado. **C**, Cistos decorrentes do tendão ECD do dedo anular localizado ao nível da pele proximal aparecendo com dedos estendidos. **D**, Movimento do gânglio 2 cm ao nível da pele mais distal marcando quando o punho é fechado. Movimento distal do edema com o tendão extensor deslizando confirma a sua ligação ao tendão.

Tumor de Células Gigantes

Tumor de células gigantes (TCG), também chamado de *sinovite vilonodular pigmentada* (SVNP), é o segundo tumor mais comum das mãos. Ocorre nos tecidos moles (p. ex., membrana sinovial das articulações, bainhas tendinosas) e, menos comumente, nos ossos. Esse tumor multilobular amarelo-amarronzado é composto de células gigantes multinucleadas. Embora geralmente benigno, o tumor pressiona profundamente os tecidos moles dos dedos e se estende ao longo das bainhas dos tendões e ao redor de estruturas neurovasculares. Ele é frequentemente assintomático e é muitas vezes maior do que a suspeita clínica. Entalhamento radiológico do osso pode ser evidente nos TCG de partes moles maiores. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha. A incapacidade de discernir e remover cada lóbulo aumenta substancialmente a taxa de recorrência local relatada de quase 10%. Sinovectomia da

articulação de origem pode ser necessária (Figs. 70-43 e 70-45*B*).

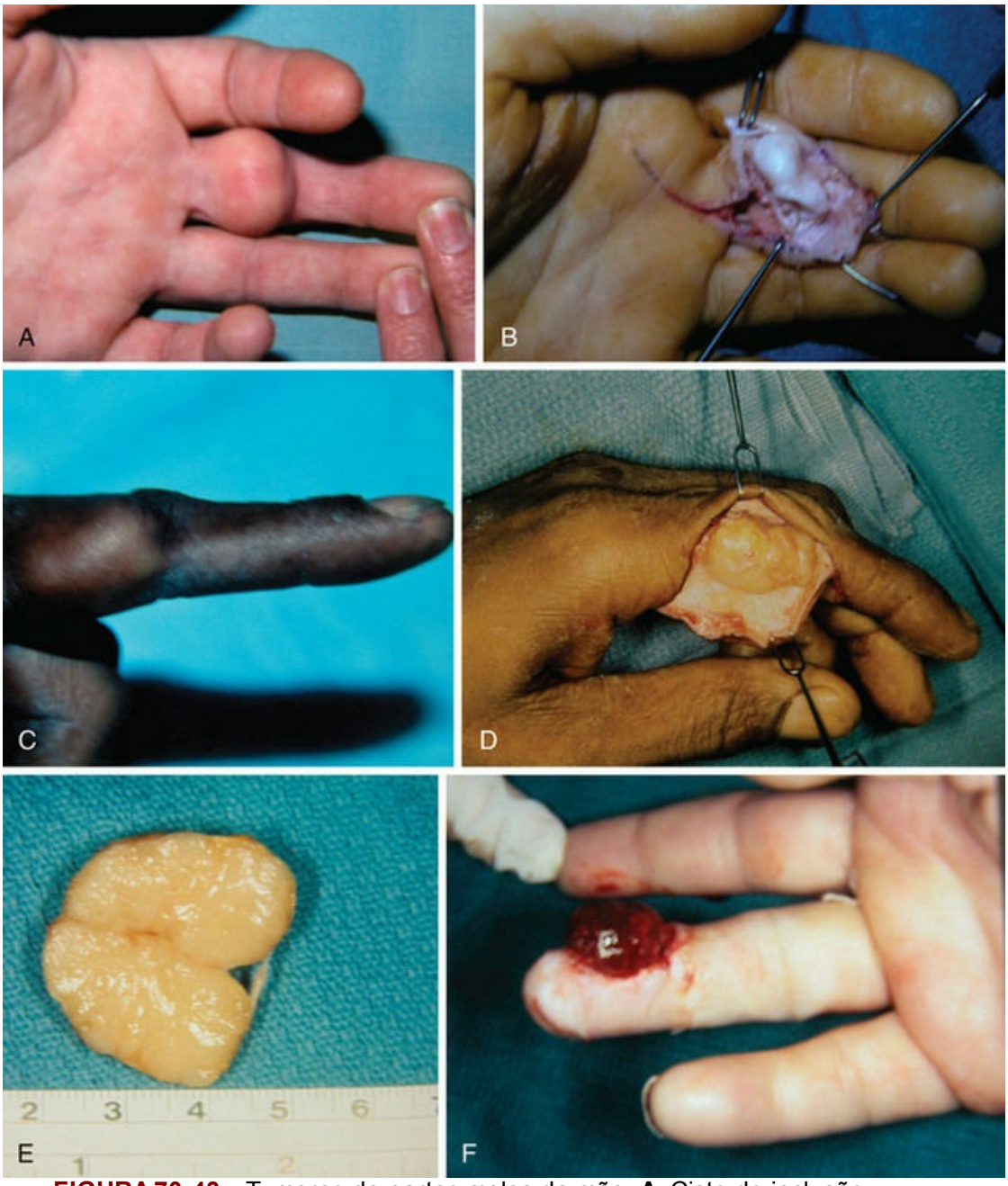


FIGURA 70-43 Tumores de partes moles da mão. **A**, Cisto de inclusão traumaticamente induzido no aspecto palmar do dedo médio em um trabalhador manual. **B**, Fotografia intraoperatória demonstra cisto preenchido com gel semelhante a creme dental derivado de queratina. **C**, Edema firme, progressivamente crescente, no lado radial do dedo indicador esquerdo. **D**, Tumor de células gigantes firme, lobulado, castanho-amarelado, sobre os aspectos volares e dorsais do dedo é observado no período intraoperatório. **E**, Tumor de células gigantes é o tumor sólido de partes moles mais comum encontrado na mão. **F**, O granuloma piogênico friável sangra facilmente ao contato.

Cistos de Inclusão Epidérmica

Cistos de inclusão epidérmica, também chamados de *dermoides de implantação*, frequentemente ocorrem após trauma conforme as células epidérmicas produtoras de queratina se alojam nos tecidos subcutâneos (Fig. 70-43). A massa cística resultante contém um material espesso semelhante à pasta de dentes. Eles ocorrem mais comumente em homens, especialmente em trabalhadores manuais, e envolvem mais frequentemente a palma da mão e os dedos. Também podem ocorrer em cicatrizes cirúrgicas prévias. O tratamento é a excisão cirúrgica e a recorrência é rara.

Lipoma

Lipomas são tumores gordurosos pequenos, benignos, moles, flutuantes (Fig. 70-44). Na mão, eles geralmente ocorrem na eminência tenar. Embora geralmente indolores, eles podem aumentar significativamente, insinuar-se nos espaços profundos e causar dor por compressão dos nervos adjacentes. Lipoma intracarpal é uma causa mais rara de síndrome do túnel do carpo. Os lipomas sintomáticos são curáveis, embora 1 a 2% possam recorrer.

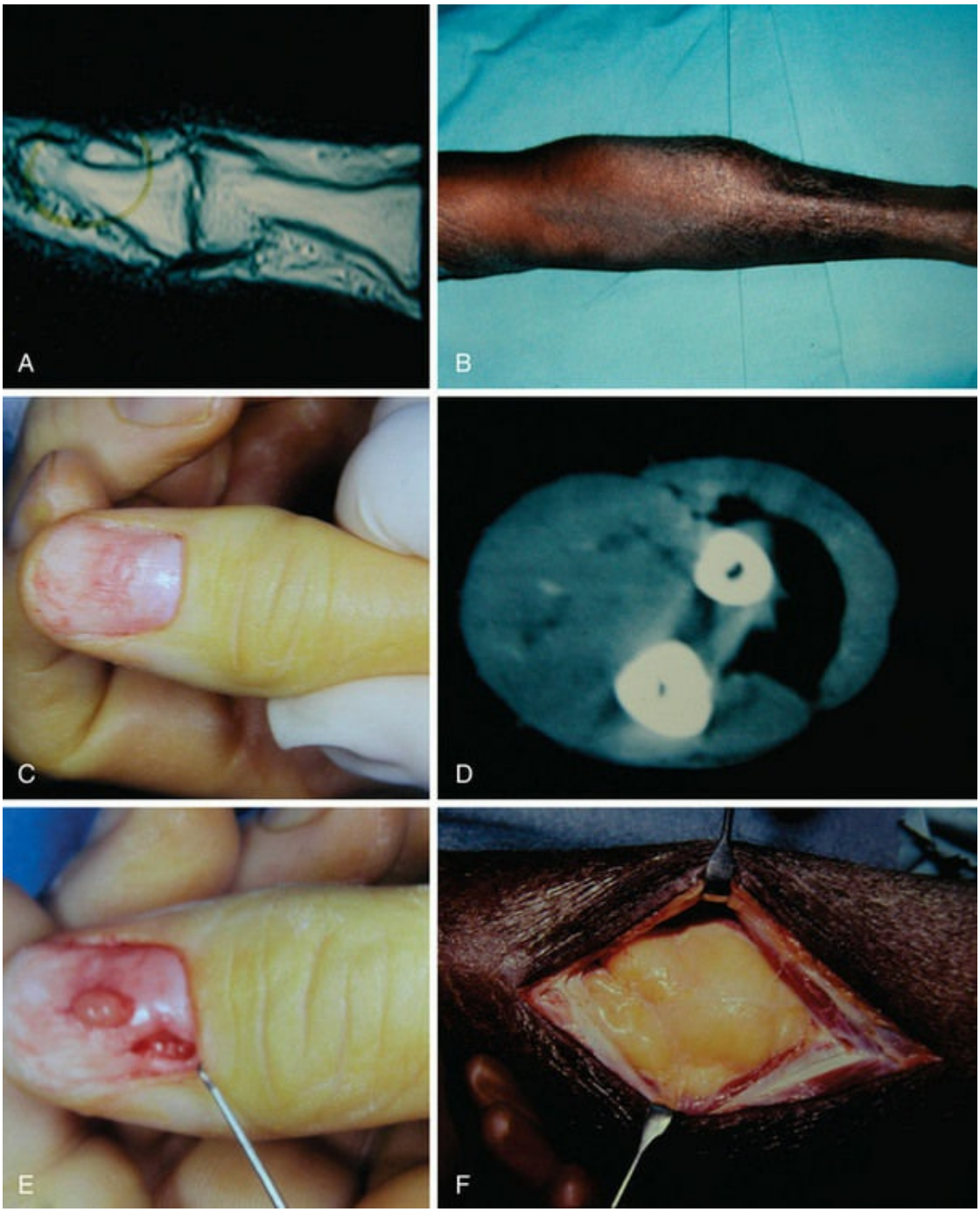


FIGURA 70-44 Tumores de partes moles da mão. **A**, Paciente que se apresenta com dor na ponta do polegar, exacerbada no clima frio. Dor intensa à palpação da placa ungueal do polegar é típica de um tumor glômico subungueal que pode ser demonstrado por RM. **B**, Tumor glômico subungueal oculto pode ser difícil de apreciar, mesmo após a remoção da placa ungueal, mas pode ser identificado por uma protuberância na superfície do leito ungueal. **C**, Tumor glômico excisado situado no leito ungueal. Um defeito do leito ungueal requer reparação com suturas absorvíveis finas. **D**, Homem com inchaço do antebraço dorsorradial esquerdo e fraqueza da extensão dos dedos e polegar. **E**, RM revela uma massa no antebraço dorsal comprimindo o nervo interósseo posterior. **F**, Abordagem dorsal sobre a massa revela lipoma benigno intramuscular quando os músculos extensores são divididos.

Granuloma Piogênico

O granuloma piogênico é uma designação incorreta para um surto exuberante de tecido de granulação altamente vascular no sítio de um trauma anterior relativamente trivial. Essas lesões são muito friáveis, sangram facilmente e podem ter crescimento rápido. Eles respondem à curetagem ou excisão simples. Eles geralmente ocorrem nas pontas dos dedos. Confirmação histológica do diagnóstico é necessária devido à confusão ocasional com lesões malignas agressivas, tais como os melanomas ulcerados amelanóticos malignos.

Verruga Vulgar

Verrugas vulgares são verrugas comuns contagiosas associadas ao papilomavírus humano tipo 1 (HPV-1). Elas geralmente ocorrem como lesões hiperceratóticas filiformes nos dedos ou sobre o leito ungueal. Os tratamentos tópicos mais eficazes são especialmente a curetagem, a crioterapia com nitrogênio líquido e os salicilatos. Lesões recalcitrantes respondem à cimetidina oral administrada de seis a oito semanas e ao imiquimod, um imunomodulador que aumenta a produção de interferon.[32] Como carcinomas de células escamosas, sua incidência é maior em pacientes imunocomprometidos, como nos pacientes após transplantes. A recorrência é relativamente comum.[33]

Ceratoses Seborreicas

As ceratoses seborreicas são lesões benignas, hiperceratóticas, descamativas. Elas, com frequência, são pigmentadas e comuns no dorso da mão em adultos mais velhos. Podem ser confundidas com carcinomas basocelulares pigmentados. Quando necessário, essas lesões escamosas superficiais são mais bem tratadas por excisão, e suturas são desnecessárias. Ocorre rápida reepitelização.

Ceratoacantoma

Ceratoacantoma ocorre em partes do corpo expostas, como o dorso da mão. Ele cresce rapidamente durante cerca de três semanas em um nódulo com um tampão ceratótico umbilicado central, muitas vezes seguido por resoluções espontâneas durante muitas semanas ou meses. A cicatriz resultante costuma ser pior do que se a lesão fosse excisada inicialmente.[34] Pode haver incerteza diagnóstica em relação a carcinomas de células escamosas bem diferenciadas. Portanto, a maioria dos autores recomenda excisão cirúrgica.

Dermatofibroma

Um dermatofibroma surge de um tecido fibroso dérmico como uma placa eritematosa firme, às vezes apresentando umbilicação central. Muitas vezes é aderente à epiderme sobrejacente. A cirurgia é necessária principalmente para o diagnóstico.

Malformações Vasculares e Hemangiomas

Os hemangiomas são hamartomas que são raramente visíveis no nascimento e são geralmente notados de semanas a meses mais tarde. A rápida proliferação ocorre no primeiro ano de vida. Histologicamente, a proliferação das células endoteliais com aumento da atividade mitótica é vista em conjunto com pericitos, células dendríticas e mastócitos. Os hemangiomas ocorrem 10 vezes mais que malformações vasculares e aproximadamente 70% involuem por volta dos sete anos, deixando uma cicatriz fibroadiposa com pele redundante. Excisão raramente é necessária e, após a involução, é geralmente estética. Ocasionalmente, esteroides orais ou injetáveis podem ser necessários para controlar a rápida proliferação de lesões que causam dor ou interferem na função. Propranolol, que reduz o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), é adicionado algumas vezes em conjunto com esteroides para hemangiomas problemáticos.[35]

Por outro lado, as malformações vasculares mostram características normais de crescimento endotelial e contagens normais de mastócitos. Elas são muitas vezes observadas ao nascimento, e o crescimento é geralmente proporcional à criança para lesões de baixo fluxo. Elas não sofrem involução espontânea.

Malformações vasculares são subclassificadas em lesões de baixo fluxo; lesões capilares, venosas e as

linfáticas predominam. Fístulas arteriovenosas e arteriais predominam em lesões de alto fluxo, e crescimento acelerado pode ocorrer em relação ao paciente. Efeitos de pressão, ulceração, sangramento e alto débito de insuficiência cardíaca podem ocorrer em casos graves. Lesões crescentes dificultam a função da mão. Roupas de compressão podem fornecer alívio dos sintomas em alguns casos. A dor é geralmente causada por coagulação vascular, ingurgitamento, flebite ou coagulação intralesional. Os níveis de D-dímero podem estar elevados e alguns pacientes obtêm alívio com aspirina. Excisão cirúrgica combinada [36] e embolização radiológica[37] são mais eficazes na prevenção da recorrência causada pela dilatação dos canais vasculares colaterais após excisão simples.

As malformações linfático venosas também podem estar associadas à hipertrofia generalizada de uma extremidade. Malformações vasculares e macrodactilia isolada são vistas na síndrome de Klippel-Trenaunay.

Tumores Malignos de Pele

Carcinoma de Células Basais

Carcinoma de células basais (ou basocelular) é raro na mão e geralmente está localizado no dorso. Geralmente é uma úlcera com bordas peroladas elevadas. O tratamento consiste na excisão com margem de tecido normal adjacente. Lesões do leito ungueal podem ser confundidas com infecção por paroníquia e amputação na articulação interfalangeana distal pode ser necessária.[38]

Carcinoma de Células Escamosas

Carcinoma de células escamosas (CEC) pode surgir *de novo* de exposição à luz ultravioleta (UV) por causa de ocupação ou clima, geralmente sobre o dorso da mão exposto ao sol. Aproximadamente 16% das ceratoses actínicas podem progredir para um CEC. Ceratose arsenical pode se desenvolver secundariamente à exposição ao composto de arsênico inorgânico, mas tem uma predileção pela palma da mão.

Doença de Bowen é um carcinoma intraepidérmico de células escamosas (carcinoma *in situ*).[39] É uma lesão semelhante a placas com crostas. A excisão cirúrgica completa com margem de tecido normal é curativa. Quando a matriz ungueal está envolvida, a amputação na articulação interfalangeana distal pode ser necessária.

Para lesões de carcinoma de células escamosas menores que 2,5 cm de diâmetro, recomenda-se ressecção segmentar com aproximadamente 6 mm de margem. Entretanto, para lesões maiores, uma excisão mais radical pode ser necessária, que pode mesmo incluir amputação de raio ou segmentar para lesões profundamente aderentes e invasivas. Cirurgia micrográfica de Mohs e reconstrução tridimensional histológica com um patologista no momento da ressecção radical ajudam a assegurar a completa excisão. Linfadenectomia profilática rotineira não é benéfica.[40] No entanto, linfadenectomia pode ser recomendada para tumores recorrentes, mesmo que os linfonodos possam não ser clinicamente palpáveis. A degeneração maligna pode ocorrer no tecido cicatricial e úlceras crônicas (p. ex., úlcera de Marjolin) e, em particular, ocorre em cicatrizes de queimaduras. O prognóstico tende a ser pior.[41]

Melanomas Malignos

Melanoma da mão é cutâneo ou subungueal. Há uma distribuição quase igual de casos entre os dois tipos.[42] Frequentemente, há um atraso no tratamento, particularmente com melanomas subungueais. Lesões suspeitas devem ser biopsiadas.

Quaisquer lesões pigmentadas subungueais devem ser biopsiadas. Sob controle de torniquete e com ampliação por lupa, a placa ungueal é atraumaticamente removida e realiza-se uma excisão longitudinal, elíptica, de toda a espessura da lesão. O reparo cuidadoso do leito ungueal é feito após biópsia pelo avanço dos tecidos adjacentes e usando finas suturas absorvíveis. A placa ungueal é então reaplicada para atuar como uma tala.

Hiperplasia melanocítica benigna, sem evidência de atipia, é completamente tratada por esta forma de biópsia. Se houver qualquer evidência de atipia melanocítica, confirmação absoluta de excisão completa é necessária. Na ausência de uma margem limpa, ou recorrência de uma lesão, é necessária a excisão total do leito ungueal e reconstrução com um enxerto de pele de espessura total. Melanoma *in situ* é tratado da mesma maneira. Melanoma invasivo do leito ungueal é tratado por amputação na articulação proximal mais

próxima. Melanoma lentiginoso acral da palma da mão algumas vezes pode ser confundido com uma verruga, o que também pode retardar o diagnóstico. Esses tumores são tratados agressivamente com excisão local ampla e biópsia do linfonodo sentinela em potencial, como podem ser tratados em qualquer outro lugar do corpo.

Tumores Ósseos

Osteoma Osteoide

Este pode ocorrer na mão e classicamente causa uma dor que é pior à noite e não relacionada ao uso ou movimento da mão (Tabela 70-6). Osteomas osteoides produzem prostaglandinas; os sintomas são aliviados por medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). Radiologicamente, um tumor lucente arredondado com bordas escleróticas é observado (Fig. 70-45*A*). Tratamento conservador com AINE pode ser considerado, mas o tratamento definitivo é cirúrgico.

Tabela 70-6

Tumores Ósseos da Mão

TUMOR	APRESENTAÇÃO	LOCAIS MAIS COMUNS	TECIDO DE ORIGEM E APARÊNCIA	TRATAMENTO	APARÊNCIA RADIOGRÁFICA
Encondroma	Achado incidental frequentemente na radiografia de rotina das mãos; apresenta-se como dor secundária à fratura patológica; tumor ósseo mais comum da mão	Metacarpos e falanges proximais e médios	Fragmentos de ninhos de cartilagem; múltiplos (doença de Ollier); quando associado a hemangiomas (síndrome de Maffucci), pode sofrer transformação maligna	Curetagem, preenchimento do defeito com osso esponjoso se a integridade estrutural óssea está comprometida	Lesão excêntrica na diáfise do osso com pontilhados calcificados
Osteocondroma	Proeminência óssea benigna (tampada com cartilagem); raro na mão; pode causar crescimento angular e interferir na mobilidade articular	Dedos e punho; crescimento cessa depois que se atinge a maturidade esquelética	Foco aberrante da cartilagem; osteocondromatose múltipla é autossômica dominante*; pode ocorrer alteração maligna	Cirurgia pode ser necessária, geralmente após o fechamento epifisário	Exostose, frequentemente na base da falange proximal; frequentemente, encurtamento do osso do pai
Osteoma osteoide	Dor agonizante, mais forte durante a noite, às vezes respondendo especificamente à aspirina; paciente pode ser rotulado como simulador	Metacarpos, falanges, ossos do carpo	Nicho composto de tecido conjuntivo fibrovascular entre barras das trabéculas ósseas e osteoide	Excisão cirúrgica para incluir o nicho	Lesão muito pequena; alguns não são vistos em radiografias simples e necessitam de tomografia computadorizada; esclerose cortical circundando uma área radiolucente do nicho
Tumor de células gigantes do osso	Edema ósseo expansível no rádio distal ou na falange	Local mais comum do rádio distal	Pode ser localmente agressivo e mesmo apresentar metástase	Curetagem para lesões de baixo grau, mas ressecção em bloco para lesões de alto grau; não irradiar porque poderia induzir a mudança sarcomatosa	Lesão expansiva tipo bolha de sabão no osso; lesões de alto grau rompem o córtex

FIGURA 70-45 Radiografias simples da extremidade superior. **A**, Osteoma osteoide do carpo. **B**, Aparência de bolhas de sabão de tumor de células gigantes expandindo a metáfise do rádio distal. **C**, Osteocondroma da falange proximal do dedo médio (longo). **D**, Paciente com dor de dedo após lesão trivial. Esta é uma fratura patológica da base da falange proximal através de um encondroma que substituiu a maior parte da metáfise proximal e medula.

Cisto Ósseo Aneurismático

É uma lesão óssea osteolítica expansiva com parede fina. Ele geralmente é derivado de um tumor ósseo preexistente, geralmente um TCG (20 a 40% dos casos). Destes, 25% ocorrem na extremidade superior, causando dor que atinge o pico em dois a três meses. Um edema ósseo pode ser detectável, com temperatura aumentada da pele sobrejacente.

Encondroma

Encondromas geralmente ocorrem na mão e são o tumor ósseo mais comum da mão. O pico de incidência é na segunda década, com distribuição por igual entre os sexos. Eles são frequentemente assintomáticos e observados incidentalmente como lesões líticas na radiologia simples. Dor, edema ósseo ou fratura patológica podem ocorrer conforme estes cistos intraósseos cartilaginosos comprometem a integridade estrutural óssea (Fig. 70-45*D*). O tratamento é a curetagem e a enxertia óssea do defeito ósseo. Encondromatose múltipla ocorre na doença de Ollier e está associada aos angiomas na síndrome de Maffucci.

Sarcomas Ósseos Primários

Esses tumores malignos são raros na mão.

Tumores Ósseos Secundários (Metastáticos)

Tumores metastáticos, mesmo aqueles com tendência a metástases ósseas, geralmente ocorrem no esqueleto axial e nos ossos longos. Eles são muito raros na mão.

Anomalias congênitas

As causas das anomalias congênitas da mão podem ser genéticas, teratogênicas ou idiopáticas e podem também ter associação sindrômica com anomalias em qualquer outro sítio do corpo. O conhecimento dessas associações é importante porque, com frequência, os problemas associados e mais potencialmente fatais precisam ser tratados em primeiro lugar, antes que a reconstrução da mão e da extremidade superior seja executada. Essa associação é encontrada em um universo de problemas que ocorrem na associação de defeitos congênitos VACTERL (anomalias ***v***ertebrais, ***a***tresia anal, anormalidades ***c***ardíacas, fístula ***t***raqueo***e***ofágica, agenesia ***r***enal e anomalias dos membros [do inglês, ***l***imbs]). Vários fatores devem ser considerados na otimização do ritmo de cada procedimento cirúrgico da extremidade superior, incluindo o desenvolvimento psicossocial da criança, a presença de outras doenças, o tamanho das estruturas a serem operadas e o crescimento e desenvolvimento normais da mão. Os avanços tecnológicos modernos nos permitem operar em estruturas menores; o ritmo do procedimento pode agora ser orientado por nosso conhecimento da anatomia e do desenvolvimento da mão em processo de crescimento. A principal meta da cirurgia é a otimização da função. Os princípios de tratamento de anomalias congênitas da mão reconhecem que a imunidade da criança à infecção se desenvolve com o tempo, que a cirurgia precoce previne a cicatriz emocional associada à conscientização da criança quanto à deformidade, e que alguns problemas congênitos podem não ser aparentes no recém-nascido. O cirurgião de mão deve trabalhar intimamente com o pediatra para identificar condições gerais que possam afetar a saúde da criança. Algumas anomalias congênitas das extremidades, especialmente aquelas com raio radial, podem estar associadas à insuficiência da medula óssea (síndrome de Fanconi) ou a defeitos cardíacos que podem não ser imediatamente aparentes no recém-nascido. Crianças com anomalias congênitas tentarão manter o passo com seus pares e frequentemente desenvolverão técnicas bem-sucedidas de substituição da mão. Entretanto, uma vez que a criança experimente o ridículo cruel dos colegas ou a supervisão solícita não intencional mas às vezes exagerada de um professor, sua deformidade passará a ser importante. Em geral, os planos para reconstrução cirúrgica são preparados para serem concluídos ainda em idade escolar, de modo que a criança possa se adaptar e fazer uso total do membro reconstruído.[43]

A base lógica para a cirurgia precoce inclui evitar a deformidade e a função prejudicada e fazer o melhor uso possível da plasticidade do tecido infantil. Uma vez que a extensão da mão quase dobra durante os dois primeiros anos de vida, um dedo ligado a outro dedo que não cresce pode produzir uma deformidade maior durante a fase inicial de crescimento. Assim, por exemplo, com a separação da sindactilia que envolve os dedos da borda da mão, em virtude da ligação adjacente a um dedo de comprimento diferente, a separação cirúrgica da sindactilia é exigida bem cedo, antes dos seis meses, para evitar a deformidade angular secundária dos dedos.

Em raras ocasiões, é exigido tratamento de urgência no recém- nascido. O linfedema distal de uma síndrome de constrição intensa pode ser tão acentuado quanto inibir totalmente a função ou mesmo ameaçar a viabilidade distal. Isso pode exigir liberação urgente. A entidade clínica pouco comum de *aplasia cutis* pode resultar na exposição de estruturas vitais, exigindo cobertura urgente de partes moles, mesmo no período neonatal.

A cirurgia precoce, embora não urgente, pode ser exigida não só por causa do crescimento rápido que ocorre nos dois primeiros anos de vida, mas também por causa das consequências funcionais. A operação nos primeiros anos de vida é considerada obrigatória em crianças com malformações nas quais a função da mão possa ser alterada pelo procedimento ou em crianças em risco de desenvolver certos hábitos de preensão que teriam de ser desaprendidos após a cirurgia corretiva. Uma criança mais velha, de 12 a 14 anos de idade, desenvolveu padrões de preensão que teriam de ser alterados por períodos prolongados de fisioterapia após a operação corretiva.[43,44]

A habilidade de colocar os membros superiores no espaço (uma função cortical) e o desenvolvimento de preensão forte são estabelecidos por volta de um ano de idade, assim como as manobras de agarrar e

pinçar entre o polegar e os dedos. A precisão da preensão e o refinamento da coordenação continuam até os três anos de idade. A cirurgia deverá ser executada precocemente para permitir que as partes afetadas se desenvolvam de maneira diferente quando a função das partes da mão for alterada por transposição (p. ex., a policização de um dedo indicador para aplasia do polegar). A correção do polegar duplo é realizada antes de um ano de idade, bem antes do desenvolvimento dos padrões de preensão integrada do polegar.

Por fim, a habilidade física dos ossos e partes moles da criança em se adaptar a alterações produzidas pela cirurgia também representa um fator-chave na decisão de quando operar. Na policização precoce do dedo indicador, o primeiro músculo interósseo dorsal sofre hipertrofia para formar uma eminência tenar, e o primeiro metacarpo (antes conhecido como *falange proximal* do dedo indicador) se alarga. Se a centralização do punho para displasia radial (antes conhecida como *mão torta radial*) for realizada precocemente, a cabeça da ulna se alargará para se parecer com a extremidade distal do rádio.

Assim, uma série de questões é levada em consideração ao decidir sobre o momento ideal para a reconstrução cirúrgica da mão com anomalias congênitas e anomalias dos membros superiores. As anomalias mais comuns da mão incluem sindactilia, polidactilia, síndrome da banda de constrição e ausência de polegar hipoplásico.

A sindactilia resulta da falha da morte celular programada (apoptose) entre os raios individuais dos dedos. Consequentemente, ocorre fusão dos dedos adjacentes. A anormalidade pode envolver parte ou toda a extensão dos dedos (incompleta ou completa) e pode se limitar à pele e às partes moles (sindactilia simples) ou pode envolver também a fusão esquelética (sindactilia complexa). A síndrome de Apert também envolve anomalias craniofaciais e é uma forma intensa de sindactilia complexa bilateral simétrica. O tratamento cirúrgico envolve a separação dos dedos com retalho local para reconstruir as profundezas da comissura entre os dedos e liberar as bordas digitais com incisões em zigue-zague, além do uso de enxertos de pele de espessura total (Fig. 70-46*A*).

FIGURA 70-46 Algumas anomalias congênitas da mão incluem a sindactilia (**A**), a polidactilia do polegar tipo IV de Wassel (**B**), a polidactilia tipo VI de Wassel (**C**), e faixa de constrição (**D**).

A polidactilia é a presença de dedos extranumerários na mão. Polidactilia pré-axial (radial) envolve o polegar. Não é tão comum quanto polidactilia pós-axial (ulnar), que é a anomalia congênita da mão mais frequente em afro-americanos. Essa anomalia pode ser simples, com a presença de uma estrutura semelhante a um apêndice de pele, ou apresentar um arranjo complexo de vasos, nervos e ossos compartilhados. A polidactilia do polegar não é simplesmente uma duplicação, mas sim a divisão de um único dedo com graus variáveis de desenvolvimento em cada uma das partes separadas. Ela é tipicamente classificada em sete subtipos usando-se a classificação de Wassel, que se baseia na duplicação específica, progredindo de distal a proximal. O tipo IV é o mais comum, com duplicação total das falanges proximal e distal e uma articulação metacarpofalângica compartilhada. O *tipo VII* refere-se à trifalangia com duplicação. Os objetivos da reconstrução incluem a estabilização sem sacrificar a mobilidade, o alinhamento apropriado das articulações junto com o eixo longitudinal do polegar, unidades motoras equilibradas e uma placa ungueal cosmeticamente aceitável (Fig. 70-46*B* e *C*).

A classificação de Blauth categoriza a hipoplasia do polegar como tipo I, que representa uma hipoplasia

menor, até o tipo V, que representa a ausência total do polegar. A correção cirúrgica vai desde a reconstrução do polegar hipoplásico existente até a policização (criando um polegar a partir do dedo indicador) para a ausência completa ou para os tipos mais intensos de hipoplasia (Fig. 70-47).

FIGURA 70-47 **A,** Paciente com displasia radial e falta do polegar. **B,** Após centralização do punho na ulna distal, executa-se a policização do dedo indicador. **C,** A preensão natural foi restaurada para essa mão com três dedos com reconstrução de punho e polegar.

A clinodactilia é a curvatura dos dedos em direção radial ou ulnar. Trata-se de uma anormalidade comum, envolvendo especialmente o dedo mínimo em muitos indivíduos, mas uma curvatura superior a 10 graus é considerada anormal. Falange distal é geralmente afetada e pode estar associada a uma falange delta. A falange delta ocorre quando a epífise assume um formato em C ao redor do núcleo metafisário na falange média. A maioria dos casos apresenta pouca ou nenhuma deformidade funcional ou cosmética, e a intervenção cirúrgica raramente é necessária. Se houver desvio do dedo prejudicando a função, pode-se realizar a osteotomia corretiva.

Camptodactilia é uma deformidade congênita de flexão dos dedos. Ela geralmente ocorre na articulação IFP do dedo. A causa exata ainda não é conhecida e a etiologia tem sido atribuída à variedade de estruturas diferentes ao redor da articulação IFP, incluindo um pterígio cutâneo, ligamentos colaterais, placa volar, tendão flexor, inserções anormais de músculos lumbricais e interósseos e o tamanho e forma da cabeça da falange proximal. O tratamento é geralmente conservador e pode envolver a imobilização seriada. Se não houver melhora e se a deformidade de flexão for suficiente para causar um problema funcional, a intervenção cirúrgica pode ser necessária, o que inclui a correção da deformidade com zetaplastia (*Z-plasty*) e possivelmente com enxertia. Um autor informou que todos os seus pacientes que tiveram cirurgia reconstrutiva da mão não pediram por cirurgia corretiva na mão oposta afetada.

A síndrome da banda de constrição é secundária às faixas amnióticas intrauterinas (Fig. 70-46*D*). Essas faixas podem atuar como torniquetes e ameaçar a viabilidade dos dedos e até dos membros, resultando em amputação congênita. Lactentes podem sofrer de um problema similar do efeito de ligadura externa de fitas de algodão provenientes de botas de proteção e mesmo de cabelo humano, denominado síndrome de *cabelo-segmento-torniquete*.

Osteoartrite e artrite reumatoide

A osteoartrite pode ser primária ou pós-traumática (secundária). A osteoartrite primária é uma doença degenerativa articular que ocorre mais tarde na vida. Uma lesão que deixa incongruentes as superfícies articulares de uma articulação pode precipitar a osteoartrite secundária. Esta começa com a alteração bioquímica do teor de água da cartilagem articular. A cartilagem enfraquece e desenvolve rachaduras, chamadas *fibrilação*. Erosão e afinamento progressivos da cartilagem resultam, e o osso subcondral se torna esclerótico, denominado *eburnação*. Nova formação óssea ocorre ao redor das bordas da cartilagem articular e esses afloramentos são chamados de *osteófitos* (Fig. 70-48).

FIGURA 70-48 Radiografia de uma mão com punho escafolunado em colapso avançado mostrando osteoartrite pós-traumática na junção radioescafoide. Essa é uma lesão ocorrida há vários anos, depois de uma "entorse" na qual houve laceração do ligamento escafolunado; observa-se amplo intervalo escafolunado visível na radiografia.

As articulações afetadas na mão são as articulações IFD e IFP dos dedos e a articulação

carpometacárpica na base do polegar. Na articulação IFD os osteófitos recebem o nome de *nódulos de Heberden*, e aqueles na articulação IFP são os *nódulos de Bouchard*. As articulações envolvidas podem se apresentar doloridas, rígidas, deformadas ou subluxadas. As radiografias revelam estreitamento do espaço articular, esclerose do osso subcondral e a presença de osteófitos.

O tratamento inicial pode ser sintomático e inclui imobilização e até injeções locais de corticosteroides. AINEs podem ser úteis e medicamentos condroprotetores como glicosamina e sulfato de condroitina podem reduzir os sintomas. Em casos avançados, as articulações IFD respondem melhor à artrodese. As articulações IFP podem ser tratadas cirurgicamente por artroplastia ou artrodese (Fig. 70-49). A articulação carpometacárpica do polegar pode ser tratada por artrodese, que é favorecida particularmente no paciente jovem que pode ter artrite pós-traumática após, por exemplo, uma fratura de Bennett ou de Orlando tratada de maneira incorreta. Em um paciente mais velho com osteoartrite na base do polegar, a excisão do trapézio seguida da artroplastia de suspensão do tendão (interposição) pode ser preferida. Essa técnica usa os tendões locais para construção de uma artroplastia de tipoia com interposição de material do tendão.

FIGURA 70-49 **A**, Paciente com articulação IFP instável e dolorosa de osteoartrite. **B, C,** A reconstrução é feita por artroplastia com implante. Uma vantagem sobre a artrodese é que o movimento é retido, embora permaneça o potencial para instabilidade futura recorrente da articulação e desgaste da articulação artificial.

Artrite reumatoide é um processo autoimune pelo qual a destruição do sistema musculoesquelético pode ocorrer. A inflamação sinovial resulta em dor, destruição das articulações, ruptura de tendões e deformidades características. Algumas das deformidades mais comuns associadas à artrite reumatoide incluem a deformidade em pescoço de cisne (hiperextensão da articulação IFP com flexão concomitante na articulação IFD), a deformidade em botoeira (flexão na articulação IFP com hiperextensão concomitante na articulação IFD), subluxação articular, desvio radial do punho e desvio ulnar e flexão dos dedos (Fig. 70-50). Artrite reumatoide é principalmente uma doença clínica para a qual um número de medicamentos está atualmente disponível. Assim, deve haver linhas excelentes de comunicação entre o

reumatologista e o cirurgião. AINEs são usados, bem como fármacos antirreumatoides modificadores da doença. A artrite reumatoide é uma desordem progressiva e a destruição lenta em andamento pode ser antecipada, apesar da cirurgia (Fig. 70-51). Alguns dos procedimentos cirúrgicos mais comuns são a sinovectomia da articulação, a tenossinovectomia, as transferências de tendão, as substituições de articulações (especialmente nas articulações MF e IFP) e a artrodese (mais frequente na articulação MF do punho e do polegar).[45]

FIGURA 70-50 Paciente com artrite inflamatória apresenta tanto a deformidade em botoeira quanto a deformidade em pescoço de cisne na mesma mão.

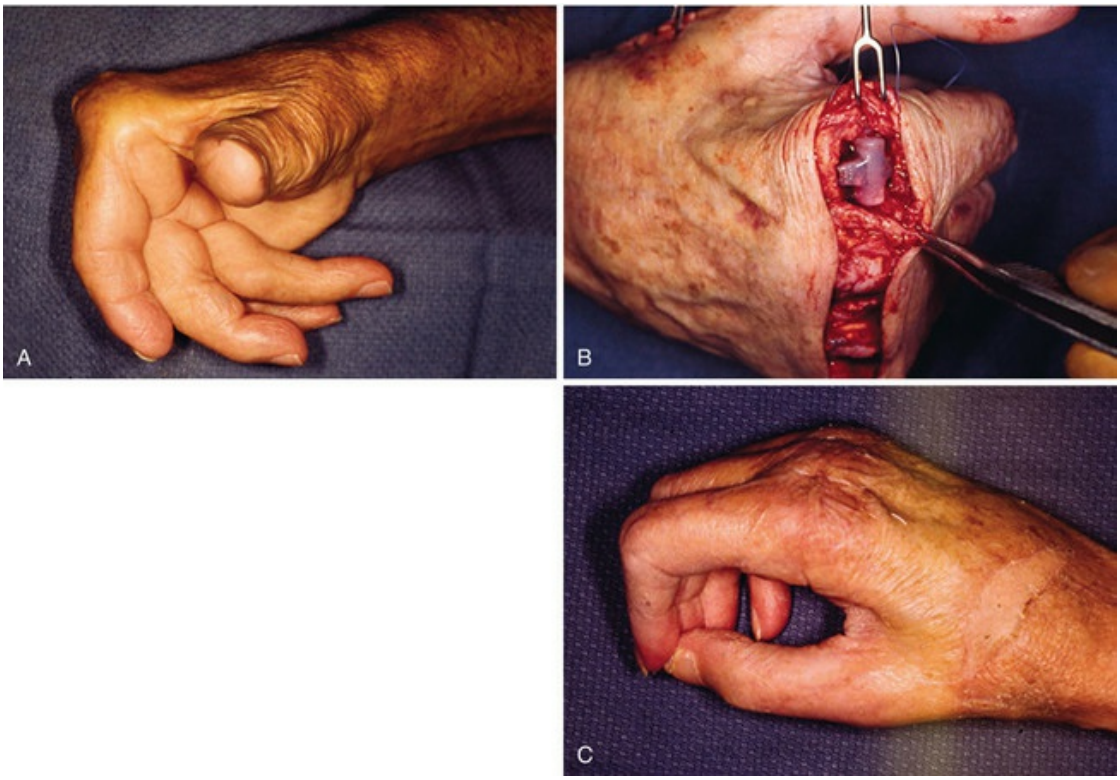


FIGURA 70-51 **A**, Paciente com artrite reumatoide mostrando deformidades características dos dedos. **B, C,** Artroplastia de implante na articulação metacarpofalângica restaurando tanto a estética quanto a função da mão.

Contraturas

A contratura isquêmica de Volkmann se desenvolve como resultado de contraturas miofasciais em resposta à isquemia prolongada. A contratura mais comum resulta de uma síndrome compartimental não tratada do antebraço e da mão. Os músculos sofrem necrose e são substituídos por tecido fibroso de cicatrização. Os músculos FPD e FLP são os mais frequentemente afetados, por estarem no compartimento volar mais profundo do antebraço, e os dígitos ficam caracteristicamente flexionados, com a extensão passiva do punho piorando a deformidade de flexão desses dedos. Podem ocorrer contraturas intrínsecas na mão; estas podem ser investigadas usando-se o teste de Bunnell, no qual a extensão passiva da articulação MF dificulta a flexão passiva da articulação IFP.

Nas formas mais moderadas da contratura isquêmica de Volkmann, a imobilização seriada e exercícios de estiramento passivo podem resolver o problema. Em contraturas mais graves, o alongamento tipo Z dos tendões pode ser necessário. O músculo pronador desliza quando é realizada a elevação subperiosteal na origem do flexor comum no epicôndilo medial do úmero e da ulna, permitindo que os músculos deslizem distalmente até que a contratura seja corrigida. Na forma mais séria do problema, todos os músculos do antebraço volar podem ser afetados, exigindo transferências de tendões e até transferências microvasculares de músculos funcionais para fornecer algum retorno de função.

As contraturas pós-traumáticas são o tipo mais comum. Estas podem ser prevenidas pelo tratamento adequado da lesão primária, especialmente com atenção aos detalhes em como a mão e a extremidade superior são imobilizadas. Uma vez desenvolvidas as contraturas, se forem leves poderão ser estiradas por meio de exercícios e terapia para a mão. Caso contrário, se forem intensas e funcionalmente deformantes, a liberação cirúrgica das contraturas articulares e das aderências dos tendões pode ser necessária.

A contratura de Dupuytren é um processo de doença do colágeno de contração que afeta a fáscia palmar e que também pode afetar o dorso dos dedos (coxins da face dorsal das falanges digitais), a planta dos pés e o pênis (doença de Peyronie). Acredita-se que se trata de uma desordem mendeliana hereditária, bilateral em 65% dos casos. O problema é seis vezes mais frequente nos homens e envolve, predominantemente, os dedos mínimo e anular (Fig. 70-52).

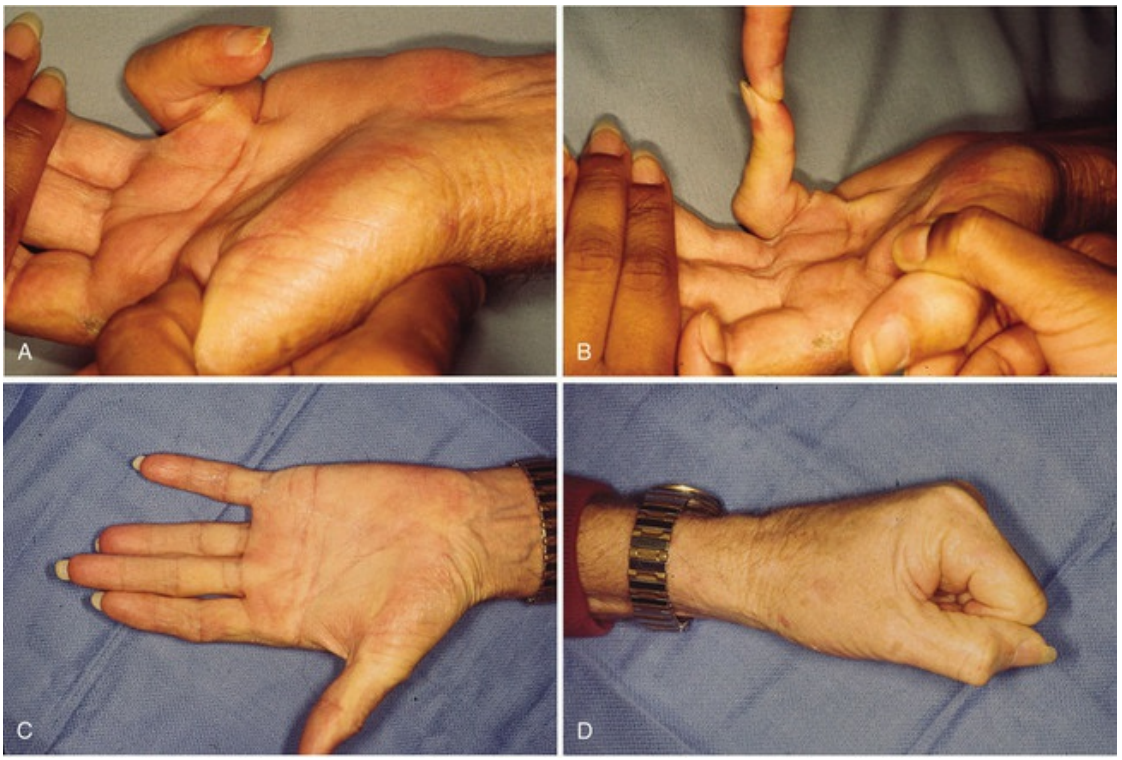


FIGURA 70-52 **A-D**, Paciente com contratura de Dupuytren tratado com fasciectomia regional palmar e digital, e a função da mão boa é restaurada.

O processo da contratura de Dupuytren ocorre nas faixas normais do tecido do colágeno que forma a fáscia palmar, os ligamentos natatórios e as bainhas digitais. Nódulos contendo miofibroblastos e colágeno imaturo (tipo III) se desenvolvem nesses tecidos ou na derme. Os nódulos aumentam de tamanho progressivamente, levando a contraturas espessadas e faixas fasciais encurtadas que se desenvolvem em cordões que se estendem até os dedos. O tratamento é a excisão cirúrgica, recomendada nas contraturas metacarpofalângicas de 30 graus ou mais (quando o paciente falha no teste conhecido como de topo de mesa [*tabletop test*] e não consegue colocar a palma da mão nivelada na superfície) e sempre que houver contratura da articulação IFP. É necessária uma técnica cirúrgica cuidadosa para evitar complicações como necrose da pele, hematoma e lesões dos nervos digitais. As injeções de colagenase usando enzimas derivadas do *Clostridium histolyticum* foram tentadas e demonstraram algum benefício no tratamento dessa contratura. Entretanto, o acompanhamento a longo prazo em pacientes tratados com essas injeções ainda é necessário.[46-48]

Conclusão

A especialidade da cirurgia da mão é exaustiva e um número de muitos artigos está disponível. Embora os cirurgiões gerais possam ser responsáveis pelos fundamentos básicos da cirurgia da mão, o conhecimento dos mínimos detalhes nem sempre é necessário, e, por isso, muitos detalhes foram omitidos deste capítulo, pois o objetivo é oferecer um apanhado geral sobre cirurgia da mão. Os tópicos de cirurgia da mão que o cirurgião geral tem maior probabilidade de encontrar foram enfatizados, particularmente com relação aos princípios da anatomia, exame físico e tratamentos de emergência. Levando isso em consideração, a Tabela 70-7 inclui alguns fatos relevantes para a cirurgia da mão que foram compilados de diversos livros de revisão de cirurgia geral, bem como tópicos abordados no exame da American Board of Surgery (ABS) In-Training Examination (ABSITE).[49,50] Esta lista é fornecida para a conveniência de preparação para exames do ABSITE ou de cirurgiões gerais.

Tabela 70-7

Tópicos de Revisão do Conselho Americano de Cirurgia

TÓPICO	RESPOSTA
Fratura do rádio distal	Lesão do nervo mediano
Inervação do FPD para os dedos anular e mínimo	Nervo ulnar
Lesão do nervo ulnar no cotovelo	Fraqueza na abdução e adução do dedo indicador através do dedo mínimo
Fratura umeral do terço médio	Associada à lesão do nervo radial
Fraturas da falange distal	>50% de todas as fraturas da mão
Articulação envolvida na fratura de Bennett	Articulação carpometacárpica (CMC) do polegar
Nome comum para fratura do metacarpo do dedo mínimo	Fratura do boxeador
Osso do carpo mais frequentemente fraturado	Escafoide
Complicações associadas às fraturas desviadas	Necrose avascular e pseudoartrose do escafoide
Taxa de crescimento de nervo axonal	1 mm/dia
Tempo de torniquete intraoperatório máximo comumtempo na cirurgia da mão	duas horas
Dedos que são primariamente reimplantados	Polegares em adultos e crianças, todos os dedos sempre que possível em crianças
Período máximo de anoxia compatível com reimplante	Dedo – oito horas (isquemia normotérmica), mas mais vezes informalmente relatados; extremidade superior e inferior – seis horas
Método apropriado para o transporte de uma parte do corpo amputada para maximizar o sucesso do reimplante	Limpa de detritos, envolvida em compressa estéril ou gaze umedecida com solução estéril de Ringer lactato, colocada em saco plástico estéril, transportada no refrigerador térmicos com água gelada (temperatura ideal, 4 °C)
Complicações se o reparo do nervo é retardado >2 semanas	Retração das terminações nervosas resultando na necessidade de enxertia nervosa
Zona 2, terra de ninguém	Área de lesão do tendão flexor entre o metacarpo falangeano (MCF) e a inserção do FSD
Dedo em martelo	Lesão do mecanismo extensor ao nível da articulação IFD
Polegar de caçador	Ruptura do ligamento colateral ulnar da articulação MCF do polegar, com consequente instabilidade da articulação à força direcionada radial
Organismo mais comum causador de infecções da mão	*Staphylococcus aureus*
Sintomas clássicos da síndrome do túnel do carpo	Parestesia na distribuição do nervo mediano, muitas vezes acordando o paciente à noite
Terapia mais eficaz para as queimaduras de espessura total da mão	Excisão precoce e enxertia
Localização mais comum dos cistos sinoviais	Ligamento interósseo dorsal do punho
Tratamento da tenossinovite estenosante de de Quervain após o tratamento conservador ter falhado	Liberação cirúrgica do primeiro compartimento extensor
Causa do dedo em gatilho	Tenossinovite estenosante na região da articulação MCF, polia A1
Achados tardios de artrite reumatoide	Subluxação das articulações envolvidas, resultando em deformidade
Deformidade em pescoço de cisne	Hiperextensão da articulação IFP com flexão da articulação IFD
Deformidade em botoeira	Flexão da articulação IFP com hiperextensão da articulação IFD
Medidas conservadoras de contratura de Dupuyten	Exercício, injeções locais de esteroides, injeções de colagenase, radioterapia
Dígitos normalmente afetados na contratura de Dupuytren	Dedos anular e mínimo
Causa de contratura de Dupuytren	Proliferação e fibrose da fáscia palmar
Fraturas prováveis de causar síndrome compartimental, contratura isquêmica de Volkmann	Fraturas supracondilares do úmero
Artéria e nervo comprometidos na contratura isquêmica de Volkmann	Nervo mediano e artéria interóssea anterior
Complicação da colocação de molde para as fraturas supracondilares do úmero	Contratura isquêmica de Volkmann

Leituras sugeridas

Gerais

Patel, M. M., Catalano, L. W. Bone graft substitutes: Current uses in hand surgery. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:555–556. *Enxertos ósseos são utilizados para suporte estrutural e propriedades biológicas. O uso de substitutos de enxerto ósseo limita a morbidade do doador e também diminui o tempo operatório.*

Slutsky, D. J., Nagle, D. J. Wrist arthroscopy: Current Concepts. *J Hand Surg Am*. 2008; 33:1228–1244. *A artroscopia do punho tem crescido de um procedimento diagnóstico para uma modalidade de tratamento valiosa para uma variedade de distúrbios de punho, como artrites degenerativas, fraturas agudas do carpo e metacarpais, instabilidade do punho e cistos sinoviais.*

Cordill, L. L., Schubkegel, T., Light, T. R., Ahmad, F. Lipid infusion rescue for bupivacaine-induced cardiac arrest after axillary block. *J Hand Surg Am*. 2010; 35:144–146. *Ressuscitação bem-sucedida de um paciente de cirurgia mão após a injeção intravascular inadvertida de bupivacaína durante a administração de um bloqueio axilar é discutida.*

Harness, N. G. Digital block anesthesia. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:142–145. *As técnicas ideais para proporcionar anestesia de bloqueio digital são discutidas.*

Bruen, K. J., Gowski, W. F. Treatment of digital frostbite: Current concepts. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:553–554. *A experiência com ativador do plasminogênio tecidual é relatada. Ela mostra a promessa em diminuir as taxas de amputação digital.*

Omer, G. E. Development of hand surgery: Education of hand surgeons. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:616–628. *Este artigo mostra o desenvolvimento da cirurgia da mão a partir da publicação do texto clássico de Kanavel sobre infecções da mão, em 1916, por meio do reconhecimento da especialidade de cirurgia da mão, até o treinamento dos modernos cirurgiões e suas exigências educacionais. O artigo contém vinhetas históricas e menciona muitos gigantes em cirurgia da mão.*

Partes Moles

Foucher, G., Khouri, R. K. Digital reconstruction with island flaps. *Clin Plast Surg*. 1997; 24:1–32. *Novos conhecimentos sobre "retalhos intrínsecos" da mão permitem reconstruções engenhosas das partes moles usando tecidos locais da mão e dos dedos, como os retalhos em ilha pediculados e vascularizados. O completo conhecimento da vasculatura da mão é necessário, além do que há nos textos de anatomia padrão.*

Godina, M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plast Reconstr Surg*. 1986; 78:285–292. *Este documento enfatiza o conceito de reparo e reconstrução primários de todos os tecidos danificados (incluindo a cobertura de partes moles microvasculares) seriamente após trauma significativo.*

Martin, D., Bakhach, J., Casoli, V., et al. Reconstruction of the hand with forearm island flaps. *Clin Plast Surg*. 1997; 24:33–48. *O conhecimento da anatomia vascular do antebraço permite a criação de uma série de retalhos pediculados para reconstrução de partes moles da mão, evitando, assim, a necessidade do emprego de anastomoses microvasculares.*

Tendões Flexores

Hunter, J. M., Salisbury, R. E. Flexor tendon reconstruction in severely damaged hands: A two-stage procedure using a silicone-dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. *J Bone Joint Surg*. 1971; 53:829–858. *Este texto introduz o conceito de reparo do tendão flexor em dois estádios, nos casos em que a bainha do tendão flexor é cicatrizada em reparo posterior. Coloca-se um espaçador de tendão como procedimento preliminar para enxertia posterior do tendão. Esse procedimento permanece consagrado pelo tempo como a forma de lidar com reconstruções tardias do tendão flexor.*

Kim, H. M., Nelson, G., Thomopoulos, S., et al. Technical and biological modifications for enhanced flexor tendon repair. *J Hand Surg Am*. 2010; 35:1031–1037. *Um conceito atualizado sobre técnicas essenciais para melhorar o resultado e o potencial para a futura manipulação biológica do local de reparo do tendão.*

Kleinert, H., Kutz, J. E., Atasoy, E., Stormo, A. Primary repair of flexor tendons. *Orthop Clin North Am*. 1973; 4:865–876. *Este artigo foi a primeira evidência real de que os tendões flexores poderiam ser*

segura e efetivamente reparados na "terra de ninguém", enfatizando a importância da mobilização pós-operatória controlada dos dedos.

Strickland, J. W. Development of flexor tendon surgery: Twenty-five years of progress. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:214–235. *Este artigo de revisão excelente descreve o tratamento atual mais moderno para lesões de tendões flexores.*

Lesões de Nervos

Isaacs, T. Treatment of acute peripheral nerve injures: Current Concepts. *J Hand Surg Am*. 2010; 35:491–497. *Embora os resultados após reparo nem sempre sejam excelentes, este artigo avalia princípios básicos bem estabelecidos e também inclui várias estratégias para técnicas de reparo para espaços pequenos e grandes traumáticos do nervo.*

Millesi, H., Meissel, G., Berger, A. The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerves. *J Bone Joint Surg*. 1972; 54:727–750. *Este artigo revolucionário enfatiza a importância do reparo neural livre de tensão, combinando os grupos fasciculares proximal e distal e o uso de enxertos neurais em casos de uma lesão de espaço em um nervo de porte.*

Lundborg, G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and classical significance. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:391–414. *Este artigo excelente estabelece as bases experimentais e a neurociência por trás do reparo neural e da regeneração dos nervos. Discute-se também a base lógica para os condutores neurais.*

Weber, R. V., Mackinnon, S. Nerve transfers in the upper extremity. *J Am Soc Surg Hand*. 2004; 4:200–213. *O uso inovador de transferências de nervos é descrito para contornar e superar os intervalos dos nervos longos após lesão neural, visando acelerar e melhorar a recuperação funcional.*

Reimplantação

Buncke, H. J. Microvascular hand surgery—transplants and replants—over the past 25 years. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:415–428. *Este artigo mostra a história da cirurgia microvascular conforme ela se aplica aos membros superiores, e das conquistas obtidas. Discute as muitas opções de reconstrução microvascular disponíveis para a transferência de tecido livre e transferência microvascular do dedo do pé para a mão e também avalia a sobrevida antecipada e resultados funcionais para operação de reimplante.*

Fraturas

Kawamura, K., Chung, K. C. Treatment of scaphoid fractures and non- unions. *J Hand Surg Am*. 2008; 33:938–997. *Fraturas do escafoide são uma lesão comum apresentando desafios peculiares por causa de um suprimento de sangue do escafoide tênue. Este artigo atualiza o leitor sobre as imagens diagnósticas e estratégias atuais de tratamento para fraturas do escafoide agudas deslocadas e não desviadas, não união do escafoide e necrose avascular.*

Carlsen, B. T., Moran, S. L. Thumb trauma: Bennett fractures, Rolando fractures and ulnar collateral ligament injuries. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:945–952. *Avanços recentes para o tratamento dessas lesões comuns são discutidos.*

Stern, P. J. Management of fractures of the hand over the last 25 years. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:817–823. *A investigação por imagens fluoroscópicas facilitou significativamente o tratamento cirúrgico de fraturas da mão. Discute-se também a evolução a partir dos fios de Kirschner para placas e parafusos. Entre as inovações mais recentes estão os parafusos com rosca soberba (self-tapping), placas de baixo perfil e parafusos canulados, com o objetivo de obter a fixação de ossos rígidos e permitir a restauração do movimento digital precoce, para minimizar o risco de aderências dos tendões e contraturas articulares.*

Russe, O. Fracture of the carpal navicular: Diagnosis, non-operative, and operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1960; 42:759–768. *Embora as inovações da cirurgia minimamente invasiva e parafuso de compressão tenham mudado o tratamento das fraturas do escafoide, este artigo é ainda relevante em relação à compreensão e ao tratamento das fraturas do escafoide e suas complicações.*

Infecções

Kanavel, A. B. An anatomical, experimental, and clinical study of acute phlegmons of the hand. *Surg Gynecol Obstet*. 1905; 1:221–259. *Esta tese descreve os espaços anatômicos da mão. Ela mudou o*

curso do tratamento das infecções e também visualizou as origens da cirurgia da mão. O resultado clínico foi alterado da amputação para o tratamento cirúrgico, que preservou a função das estruturas, enfatizando que a cirurgia da mão é fundada em um sólido conhecimento de anatomia. Os princípios básicos deste artigo, escritos na era pré-antibiótica, ainda permanecem verdadeiros.

Síndrome Compartimental

Mubarak, S. J., Hargens, A. R. Acute compartment syndromes. *Surg Clin North Am*. 1983; 63:539–565. *Este excelente artigo descreve a patogênese da síndrome compartimental aguda, incluindo o diagnóstico e o tratamento cirúrgico na extremidade superior.*

Neuropatia por Compressão

Bickel, K. D. Carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2010; 35:147–152. *Esta é a neuropatia compressiva mais comum na extremidade superior. Diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento são fornecidas.*

Palmer, B. A., Hughes, T. B. Cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2010; 35:153–163. *Este artigo atualizado fornece conceitos atuais de diagnóstico e estratégias de tratamento para síndrome do túnel cubital.*

Koo, J. T., Szabo, R. M. Compression neuropathies of the median nerve. *J Am Soc Surg Hand*. 2004; 4:156–175. *Este artigo abrangente fornece descrições anatômicas excelentes de todos os locais anatômicos na extremidade superior nos quais pode ocorrer compressão do nervo mediano. As diretrizes do tratamento não cirúrgico e cirúrgico são apresentadas para cada um deles.*

Phalen, G. S. The carpal-tunnel syndrome: Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg*. 1966; 48:211–228. *Esta é uma tese escrita pelo fundador e antigo presidente da American Society for Surgery of the Hand. Ela apresenta uma compreensão de compressão do nervo mediano no punho, que é tratado cirurgicamente pela descompressão e liberação do ligamento transverso do carpo. Atualmente, o procedimento mais comum executado pelos cirurgiões de mão é a descompressão do nervo mediano.*

Tumores Vasculares

Mulliken, J. B., Glowacki, J. Hemangioma and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69:412–422. *Os autores tentaram unificar a classificação de hemangiomas e malformações vasculares. As classificações sugeridas caem em seis categorias – embriologia, histologia, aspectos clínicos, dinâmica de crescimento, padrões hemodinâmicos e biologia celular. Uma classificação é útil apenas se tiver aplicabilidade diagnóstica e ajuda no planejamento da terapia e na patogênese da compreensão.*

Anomalias Congênitas

McCarroll, H. R. Congenital anomalies: A 25-year overview. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:1007–1037. *Essa excelente revisão identifica as anomalias congênitas da mão mais frequentes. Ela também identifica alguns dos desenvolvimentos mais recentes (naquela época) no tratamento cirúrgico, que incluem comprimento da distração, policização, cirurgia microvascular e potencial para intervenções no útero. O texto também fornece classificações úteis para a administração do tratamento.*

Netscher, D. T., Scheker, L. R. Timing and decision making in the treatment of congenital upper extremity deformities. *Clin Plast Surg*. 1990; 17:113–131. *Esta revisão descreve as anomalias congênitas da mão mais frequentes e fornece uma base lógica para o cronograma de intervenções cirúrgicas para cumprir com os marcos funcionais críticos da mão.*

Osteoartrite

Burton, R. I., Pellegrini, V. D. Surgical management of basal joint arthritis of the thumb. Part II. Ligament reconstruction with tendon interposition arthroplasty. *J Hand Surg Am*. 1986; 11:324–332. *Descrição excelente da patogênese e do tratamento cirúrgico da osteoartrite da articulação basilar do polegar. Este é o procedimento cirúrgico realizado geralmente para osteoartrite da articulação carpometacárpica do polegar.*

Eaton, R. G., Littler, J. W. Ligament reconstruction for the painful thumb carpometacarpal joint. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55:1655–1666. *Uma das articulações mais afetadas pela osteoartrite é aquela na*

base do polegar. Essa cirurgia, descrita originalmente por esses autores para tratamento cirúrgico, ainda constitui a base do tratamento cirúrgico hoje, com poucas modificações na técnica.

Artrite Reumatoide

Brasington, R. TNF-α antagonists and other recombinant proteins for treatment of rheumatoid arthritis. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:349–350. *Fármacos antirreumáticos modificadores da doença são discutidos, visando especificamente moléculas individuais. O tratamento clínico de condições reumatoides mudou drasticamente nos últimos anos.*

Swanson, A. B. Flexible implant arthroplasty for arthritic finger joints: Rationale, technique, and results of treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1972; 54:435–455. *Um artigo revolucionário que alterou o curso de tratamento para artrite reumatoide. Nesse documento, Swanson introduziu a artroplastia de pequenas articulações.*

Contraturas

Curtis, R. M. Capsulectomy of the interphalangeal joints of the fingers. *J Bone Joint Surg Am*. 1954; 36:1219–1232. *Este artigo clássico alterou o curso do tratamento da mão rígida e promoveu o interesse na anatomia complexa da articulação interfalângica proximal. O autor foi meticuloso na técnica e insistiu na terapia pós-operatória rígida.*

McFarlane, R. M. Patterns of the diseased fascia in the fingers in Dupuytren's contracture: Displacement of the neurovascular bundle. *Plast Reconstr Surg*. 1974; 54:31–44. *Este artigo delineia claramente a patologia, a anatomia e o tratamento cirúrgico proposto para a contratura de Dupuytren. O autor descreve os padrões da fáscia doente na palma e nos dedos e como pode ocorrer o deslocamento do feixe neurovascular digital.*

Referências Bibliográficas

1. Green, D. P. General principles. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:3–24.
2. Idler, R. S., Manktelow, R. T. *The hand: Primary care of common problems*, ed 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1990.
3. Klenerman, L. Tourniquet time—how long? *Hand*. 1980; 12:231–234.
4. Netscher, D. T., Cohen, V. Phalangeal fractures. In: Evans G.R.D., ed. *Operative plastic surgery*. New York: McGraw-Hill; 2000:979–991.
5. Hunter, J. M., Salisbury, R. E. Flexor-tendon reconstruction in severely damaged hands. A two-stage procedure using a silicone-dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 1971; 53:829–858.
6. Tomaino, M., Mitsionis, G., Basitidas, J., et al. The effect of partial excision of the A2 and A4 pulleys on the biomechanics of finger flexion. *J Hand Surg Br*. 1998; 23:50–52.
7. Tang, J. B. Indications, methods, postoperative motion and outcome evaluation of primary flexor tendon repairs in zone 2. *J Hand Surg Eur*. 2007; 32:118–129.
8. Lalonde, D. H. Wide-awake flexor tendon repair. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123:623–625.
9. Tang, J. B., Zhang, Y., Cao, Y., et al. Core suture purchase affects strength of tendon repairs. *J Hand Surg Am*. 2005; 30:1262–1266.
10. Williamson, D. T., Richards, R. S. Flexor tendon injuries and reconstruction. In: Mathes S.J., Hentz V.R., eds. *Plastic surgery*. ed 2. Philadelphia: Elsevier; 2006:351–391.
11. Netscher, D. T. Extensor tendon injuries. In: Goldwyn R.M., Cohen M.N., eds. *The unfavorable result in plastic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:751–770.
12. Cheng, C. J. Synthetic nerve conduits for digital nerve reconstruction. *J Hand Surg Am*. 2009; 34:1718–1721.
13. Oberlin, C., Beal, D., Leechavengvongs, S., et al. Nerve transfer to biceps muscle using a part of ulnar nerve for C5-C6 avulsion of the brachial plexus: Anatomical study and report of four cases. *J Hand Surg Am*. 1994; 19:232–237.
14. McClinton, M. A., Wilgis, E. F.S. Ischemic conditions of the hand. In: Mathes S.J., Hentz V.R., eds. *Plastic surgery*. ed 2. Philadelphia: Elsevier; 2006:791–822.
15. Soucacos, P. N. Indications and selection for digital amputation and replantation. *J Hand Surg Br*. 2001; 26:572–581.

16. Netscher, D. T., Cohen, M. N. Metacarpals and phalanges. In: Evans G.R.D., ed. *Operative plastic surgery*. New York: McGraw-Hill; 2000:959–978.
17. Stern, P. J. Fractures of the metacarpals and phalanges. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:277–342.
18. Kumar, S., O'Connor, A., Despois, M., et al. Use of early magnetic resonance imaging in the diagnosis of occult scaphoid fractures: the CAST Study (Canberra Area Scaphoid Trial). *N Z Med J*. 2005; 118:U1296.
19. Clark, D. C. Common acute hand infections. *Am Fam Physician*. 2003; 68:2167–2176.
20. Rockwell, P. G. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician*. 2001; 63:1113–1116.
21. Stevanovic, M. V., Sharpe, F. Acute infections in the hand. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:55–93.
22. Lille, S., Hayakawa, T., Neumeister, M. W., et al. Continuous postoperative catheter irrigation is not necessary for the treatment of suppurative flexor tenosynovitis. *J Hand Surg Br*. 2000; 25:304–307.
23. Mollitt, D. L. Infection control: Avoiding the inevitable. *Surg Clin North Am*. 2002; 82:365–378.
24. Kare JA: Volkmann contracture, 2010 (http://emedicine.medscape.com/article/1270462-overview).
25. Patel, M. R., Bassini, L. Trigger fingers and thumb: When to splint, inject, or operate. *J Hand Surg Am*. 1992; 17:110–113.
26. Trumble, T. E. Compressive neuropathies. In: Trumble T.E., ed. *Principles of hand surgery and therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:324–342.
27. Trumble, T. E., Diao, E., Abrams, R. A., et al. Single-portal endoscopic carpal tunnel release compared with open release: A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84-A:1107–1115.
28. Mackinnon, S. E., Novak, C. B. Compression neuropathies. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:999–1046.
29. Athanasian, E. A. Bone and soft tissue tumors. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:2211–2265.
30. Netscher, D. T., Hildreth, D. H., Kleinert, H. E. Tumors of the hand. In: Georgiade G.S., Riefkohl R., Levin L.S., eds. *Plastic, maxillofacial, and reconstructive surgery*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997:1046–1070.
31. Cohen, V., Netscher, D. T. Excision of ganglion cysts. In: Evans G.R.D., ed. *Operative plastic surgery*. New York: McGraw-Hill; 2000:924–935.
32. Glass, A. T., Solomon, B. A. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults. *Arch Dermatol*. 1996; 132:680–682.
33. Shenefelt PD: Warts, nongenital, 2010 (http://emedicine.medscape.com/article/1133317-overview).
34. Kopf, A. W. Keratoacanthoma: Clinical aspects. In: Andrade R., Gumport S.L., Popkin G.L., et al, eds. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders; 1976:755–781.
35. Buckmiller, L. M., Munson, P. D., Dyamenahalli, U., et al. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120:676–681.
36. Sofocleous, C. T., Rosen, R. J., Raskin, K., et al. Congenital vascular malformations in the hand and forearm. *J Endovasc Ther*. 2001; 8:484–494.
37. Koman, L. A., Ruch, D. S., Paterson, S. B. Vascular disorders. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:2265–2313.
38. Butler, E. D., Hamill, J. P., Seipel, R. S., et al. Tumors of the hand. A ten-year survey and report of 437 cases. *Am J Surg*. 1960; 100:293–302.
39. Bowen, J. T. Pre-cancerous dermatosis. *J Cutan Dis*. 1915; 33:787–802.
40. Johnson, R. E., Ackerman, L. V. Epidermoid carcinoma of the hand. *Cancer*. 1950; 3:657–666.
41. Novick, M., Gard, D. A., Hardy, S. B., et al. Burn scar carcinoma: A review and analysis of 46 cases. *J Trauma*. 1977; 17:809–817.
42. Glat, P. M., Shapiro, R. L., Roses, D. F., et al. Management considerations for melanonychia striata and melanoma of the hand. *Hand Clin*. 1995; 11:183–189.
43. Netscher, D. T. Congenital hand problems. Terminology, cause, and management. *Clin Plast Surg*. 1998; 25:537–552.
44. McCarroll, H. R. Congenital anomalies: A 25-year overview. *J Hand Surg Am*. 2000; 25:1007–

1037.
45. Feldon, P., Terrono, A. L., Nalebluff, E. A. Rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. In: Hotchkiss R.N., Pederson W.C., Wolfe S.W., et al, eds. *Green's operative hand surgery*. ed 5. Philadelphia: Elsevier; 2005:2049–2136.
46. Hurst, L. C., Badalamente, M. A. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin*. 1999; 15:97–107. [vii].
47. Reilly, R. M., Stern, P. J., Goldfarb, C. A. A retrospective review of the management of Dupuytren's nodules. *J Hand Surg Am*. 2005; 30:1014–1018.
48. Saar, J. D., Grothaus, P. C. Dupuytren's disease: An overview. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106:125–134.
49. Blecha, M., Brown, A. Orthopedic and hand surgery pearls. In: Blecha M., Brown A., eds. *General surgery: Pearls of wisdom*. Lincoln, Mass: Boston Medical; 2004:217–224.
50. Deziel, D. J., Witt, T. R., Bines, S. D. Hand surgery. In: Deziel D.J., Witt T.R., Bines S.D., et al, eds. *Rush University review of surgery*. ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 2000:579–589.

CAPÍTULO 71

Cirurgia ginecológica

Howard W. Jones, III

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA PÉLVICA
FISIOLOGIA REPRODUTIVA
AVALIAÇÃO CLÍNICA
ALTERNATIVAS PARA A INTERVENÇÃO CIRÚRGICA
ASPECTOS TÉCNICOS DE OPÇÕES CIRÚRGICAS
CIRURGIA DURANTE A GRAVIDEZ

Cirurgia ginecológica envolve tratamento cirúrgico das condições benignas e malignas do trato genital feminino. Em função da resposta hormonal a estes tecidos e órgãos durante o ciclo menstrual e durante os períodos pré-menarca, reprodutor e na pós-menopausa da vida, o diagnóstico, tratamento e até mesmo a abordagem cirúrgica podem diferir por causa do meio hormonal e do desejo da paciente pela fertilidade futura. Todos esses fatores podem ser ainda mais complicadas em gestantes, nas quais a abordagem cirúrgica e anestésica deve considerar o útero e o feto. O cirurgião que compreende e é capaz de considerar a fisiologia, endocrinologia e anatomia da pelve feminina, é mais preparado para selecionar o procedimento cirúrgico mais adequado e bem-sucedido. Além disso, conhecendo as alternativas à cirurgia, riscos e vantagens de várias abordagens de tratamento possível, um tratamento mais provável de corrigir o problema e ser consistente com os desejos da paciente para a preservação da fertilidade, a abordagem cirúrgica minimamente invasiva, ou mesmo sem nenhuma cirurgia, pode ser realizada com a melhor oportunidade para um bom resultado.

O cirurgião geral pode ser chamado para auxiliar o cirurgião ginecológico quando endometriose ou câncer de ovário envolve o cólon sigmoide, quando um abscesso diverticular ou carcinoma do cólon envolve o ovário, na gestante com apendicite aguda ou colecistite, ou em comunidades menores em que não há ginecologistas.

Embora uma discussão completa sobre cirurgia ginecológica esteja além do escopo de um único capítulo, tentarei abordar os princípios básicos da anatomia pélvica, fisiologia reprodutiva, avaliação clínica dos sintomas ginecológicos comuns, técnica cirúrgica para várias operações comuns e abordagem cirúrgica para a gestante.

Embriologia e anatomia pélvica

Embriologia

A genitália externa feminina é derivada embriologicamente do tubérculo genital, que, na ausência de testosterona, não sofre fusão e retorna para as estruturas vulvares. As estruturas labiais são de origem ectodérmica. A uretra, o introito vaginal e o vestíbulo vulvar são derivados da endoderma uroepitelial. O terço inferior da vagina desenvolve-se a partir da invaginação do seio urogenital.

A genitália interna é derivada da crista genital. Os ovários desenvolvem-se a partir da incorporação de células germinativas para o epitélio celômico do ducto mesonéfrico (de Wolff) e as tubas, útero, cérvix e dois terços superiores da vagina desenvolvem-se do ducto paramesonéfrico (de Müller). Os ovários embrionários migram caudalmente à pelve verdadeira. Folículos ovarianos primordiais desenvolvem-se,

mas interrompem sua maturação até a estimulação na adolescência pelas gonadotrofinas. Os ductos pareados de Müller migram caudal e medialmente para formar as tubas e fundem-se na linha média para formar o útero, cérvix e porção superior da vagina. Os ductos de Wolff regridem nas mulheres. A insuficiência ou falência parcial desses processos pode resultar em distorções da anatomia e dilemas diagnósticos potenciais (Tabela 71-1).

Tabela 71-1

Anormalidades Anatômicas Selecionadas como Resultado da Embriogênese Interrompida

ÓRGÃO	ANORMALIDADE
Ovário	Duplicação do ovário; restos ovarianos secundários, cistos paraovarianos (vestígios do ducto de Wolff)
Tuba	Ausência congênita; cistos paratubários (hidátide de Morgagni)
Útero	Agenesia; duplicação completa ou parcial do fundo uterino
Cérvix	Agenesia; duplicação completa ou parcial da cérvix
Vagina	Agenesia; septo transversal ou longitudinal; cisto paravaginal (ducto de Gartner)
Vulva	Fusão; hermafroditismo; cisto do canal de Nuck (cisto de ligamento redondo)

Anatomia

Genitália Externa

A genitália externa consiste em monte de Vênus, lábios maiores, lábios menores, clitóris, vestíbulo vulvar, meato uretral e óstios das estruturas glandulares acessórias (Fig. 71-1). Essas estruturas sobrepõem-se às camadas da fáscia e do músculo do períneo. O períneo é a região mais caudal do tronco; inclui o assoalho pélvico e as estruturas que ocupam a saída pélvica. É limitado superiormente pelo diafragma pélvico em formato de funil e inferiormente pela pele cobrindo a genitália externa, ânus e estruturas adjacentes. Lateralmente, o períneo é delimitado pela superfície medial dos ramos púbicos inferiores, músculo obturador interno, abaixo da origem do músculo levantador do ânus, músculo coccígeo, superfície medial dos ligamentos sacrotuberais e margens sobrepostas dos músculos glúteos máximos (Fig. 71-2).

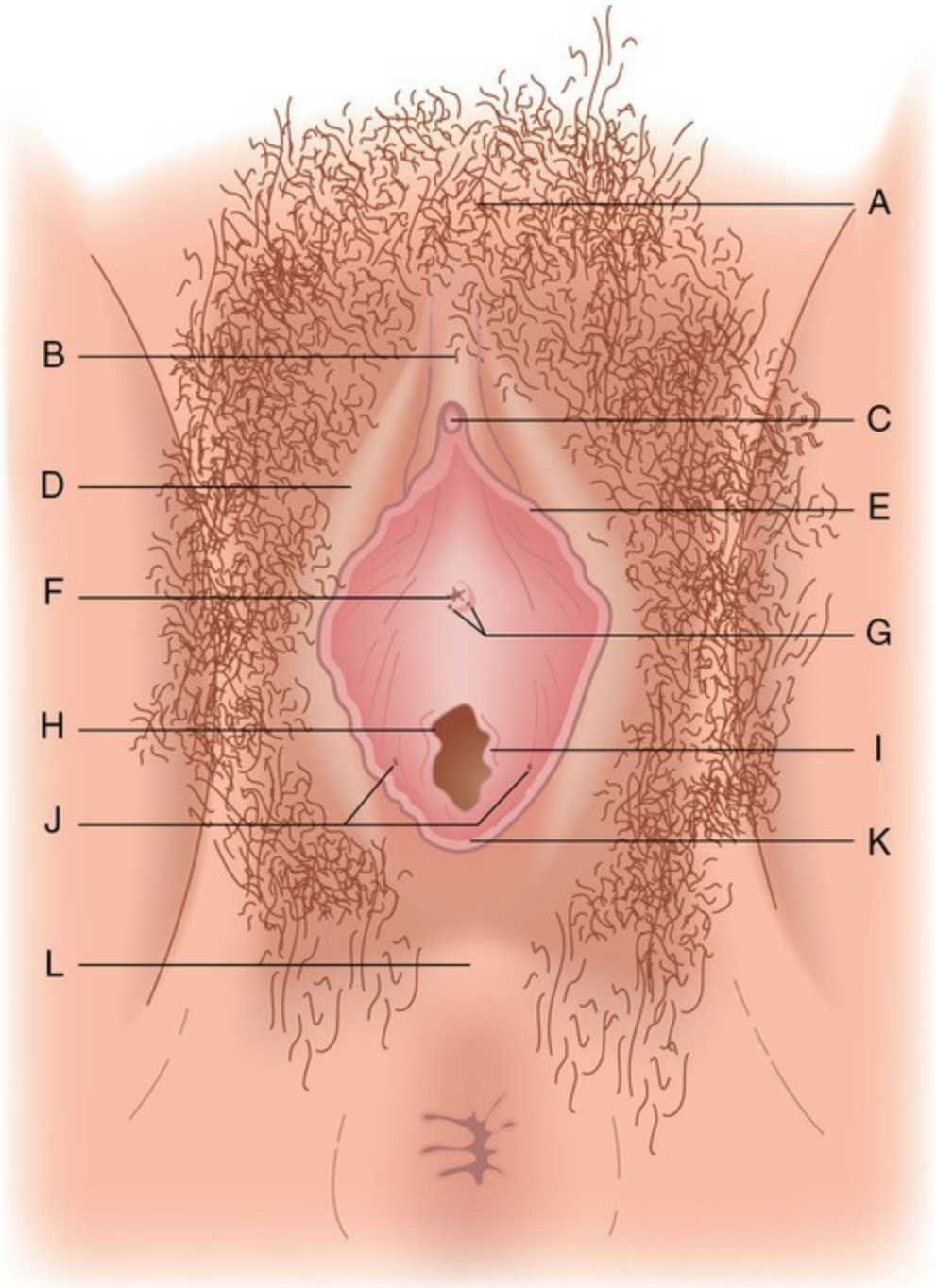


FIGURA 71-1 Genitália externa. A, Monte de vênus; B, prepúcio; C, clitóris; D, grandes lábios; E, lábios menores; F, meato uretral; G, ductos de Skene; H, vagina; I, hímen; J, glândulas de Bartholin; K, fúrcula posterior; L, corpo perineal.

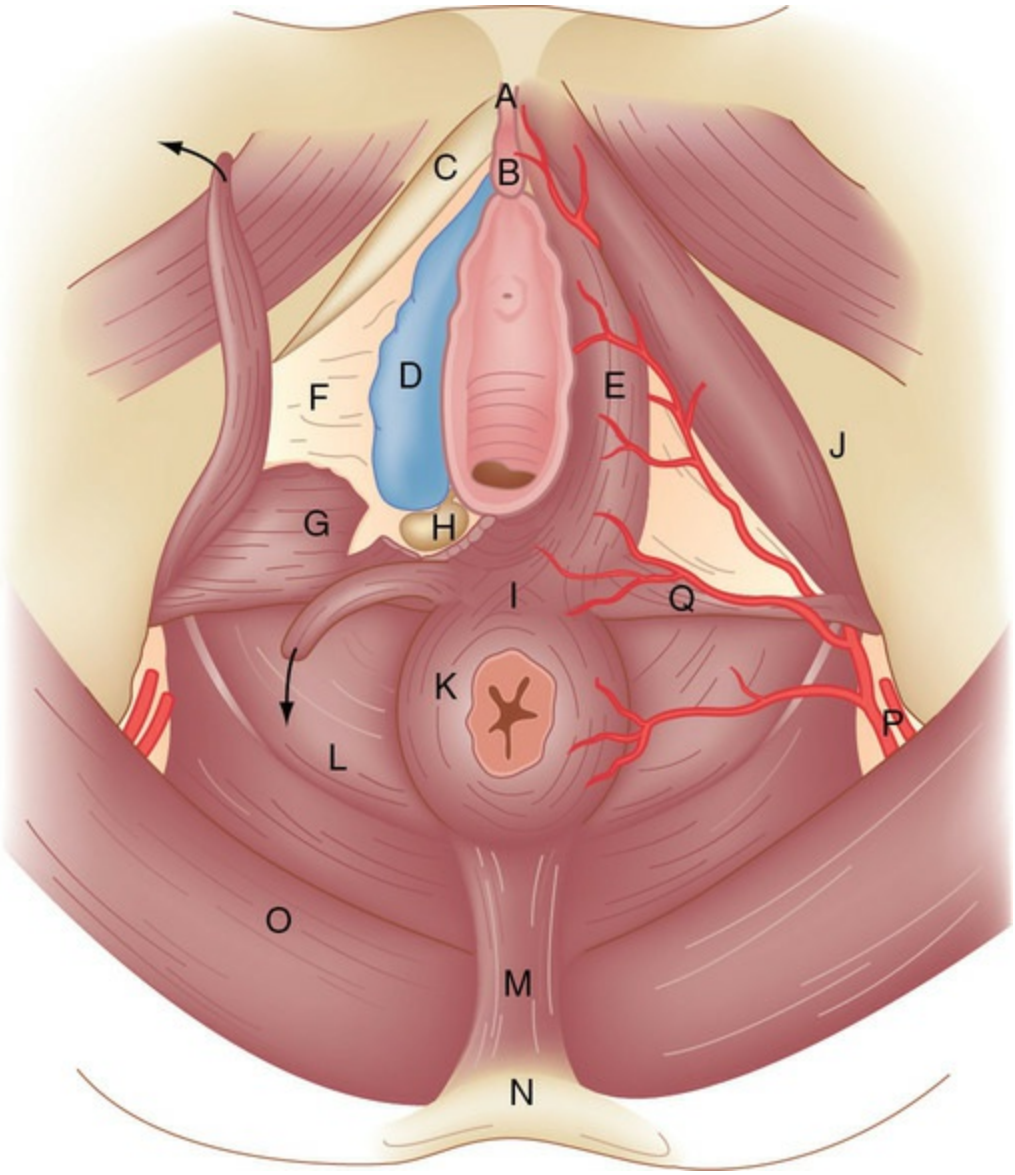


FIGURA 71-2 Os músculos e a fáscia do períneo: A, ligamento suspensor do clitóris; B, clitóris; C, pilar do clitóris; D, bulbo vestibular; E, músculo bulbocavernoso; F, fáscia inferior do diafragma urogenital; G, músculo transverso profundo do períneo; H, glândula de Bartholin; I, corpo perineal; J, músculo isquiocavernoso; K, esfíncter anal externo; L, músculo levantador do ânus; M, corpo anococcígeo; N, cóccix; O, músculo glúteo máximo; P, veias e artérias pudendas; Q, músculo do períneo transverso superficial.

A saída pélvica pode ser dividida em dois triângulos separados por uma linha traçada entre as tuberosidades isquiais. O triângulo anterior ou urogenital tem seu ápice anteriormente na sínfise púbica e o triângulo posterior ou anal tem seu ápice no cóccix.

O triângulo urogenital contém o diafragma urogenital, uma prateleira muscular que se estende entre os ramos púbicos e penetra pela uretra e vagina, e genitália externa, consistindo em monte púbico, lábios maiores e menores, clitóris e vestíbulo. O monte de Vênus é um coxim gorduroso suprapúbico coberto por apêndices cutâneos denso. Os lábios maiores estendem-se posteriormente do monte, formando as bordas laterais da vulva. Eles têm um epitélio escamoso estratificado, queratinizado, com todos os apêndices cutâneos normais e estendem-se posteriormente ao períneo lateral. Dentro dos limites dos lábios estão a gordura e a inserção do ligamento redondo. Mediais aos lábios maiores estão os sulcos interlabiais e os lábios menores, de origem cutânea semelhante, mas desprovido de folículos pilosos. Os lábios menores são ricamente vascularizados, com um plexo venoso erétil. Os ramos bilaterais do clitóris se

fundem na linha média para formar a glande na borda inferior da sínfise púbica. Os lábios menores se fundem ao longo do clitóris para formar o capuz e, em grau variável, abaixo para criar o frênulo do clitóris.

Adjacente ao aspecto medial dos lábios menores, demarcado pela linha de Hart, está o vestíbulo vulvar, estendendo-se para o sulco himenal. A superfície vestibular é estratificada, a membrana mucosa escamosa que compartilha a embriologia e tem características semelhantes ao meato uretral e da uretra distal. As glândulas de Bartholin, na posição de cinco e sete horas, as glândulas de Skene parauretrais, e as glândulas vestibulares menores posicionadas ao redor do vestíbulo lateral, estão sob o bulbo vestibular, subjacente ao músculo bulbocavernoso. Os óstios dessas glândulas passam pela mucosa vestibular, diretamente adjacente ao anel himenal.

Os músculos da genitália externa consistem em músculos perineais transversais superficiais e profundos, músculos isquiocavernosos pareados que cobrem os pilares do clitóris e músculos bulbocavernosos que se encontram em cada lado da vagina, cobrindo os bulbos vestibulares.

O triângulo anal contém o canal anal, com esfíncteres interno e externo circundantes, fossa isquiorretal, preenchido pelo tecido adiposo, rafe mediana e pele sobrejacente.

O suprimento sanguíneo para o períneo é predominantemente de uma direção posterior da artéria pudenda interna, que, após surgir da artéria ilíaca interna, passa pelo canal de Alcock, um túnel fascial ao longo do músculo obturador interno abaixo da origem do músculo elevador. Emergente do canal de Alcock, a artéria pudenda interna envia ramos para o triângulo urogenital anteriormente e ao triângulo anal posteriormente. Anteriormente, há suprimento sanguíneo para o monte púbico da artéria epigástrica inferior, um ramo da artéria femoral. Lateralmente, a artéria pudenda externa surge da artéria femoral e inerva a face lateral da vulva. O reto venoso do períneo acompanha o suprimento arterial e, portanto, drena para as veias internas femorais e ilíacas. É importante para o cirurgião que disseca a genitália externa estar consciente da variabilidade da direção a partir da qual o suprimento de sangue do campo operatório deriva.

O suprimento nervoso principal do períneo vem do nervo pudendo interno, que origina-se dos ramos anteriores S2 a S4 do plexo sacral e viaja através do canal de Alcock, juntamente com a artéria pudenda interna e a veia. Os ramos anteriores suprem o diafragma urogenital e a genitália externa, enquanto os ramos posteriores, o nervo retal inferior, abastecem o ânus, canal anal, fossa isquiorretal e pele adjacente. Os ramos do nervo cutâneo femoral posterior do plexo sacral inervam as laterais da fossa isquiorretal e as estruturas adjacentes. O monte púbico e os lábios anteriores são supridos pelos nervos ilioinguinal e genitofemoral do plexo lombar; eles viajam através do canal inguinal e saem através do anel inguinal superficial. Esses nervos pareados rotineiramente cruzam a linha média para inervação parcial do lado contralateral. Os nervos eferentes viscerais responsáveis pela ereção do clitóris derivam dos nervos esplâncnicos pélvicos e atingem a genitália externa, juntamente com a uretra e da vagina que passam através do diafragma urogenital.

A lesão cirúrgica do plexo nervo pélvico pode resultar em dor neuropática e diminuição da função sexual, mictória e excretora.

A drenagem linfática do períneo, incluindo os triângulos urogenital e anogenital viajam para a maior parte com os vasos pudendos externos para os nós inguinais superficiais. As partes profundas do períneo, incluindo a uretra, vagina e canal anal, drenam em parte através dos linfáticos que acompanham os vasos pudendos internos e para os linfonodos ilíacos internos.

A fáscia e os espaços fasciais do períneo são importantes sobre a disseminação de líquidos extravasados e infecções superficiais e profundas. A fáscia cobre cada um dos músculos do períneo, inclusive a superfície profunda do músculo levantador do ânus, interno do obturador e coccígeo, bem como outros músculos perineais, como o diafragma urogenital. A fáscia dos músculos elevadores do ânus funde-se com a fáscia obturadora de ramos internos e púbicos, criando espaços fasciais bem-definidos, as fossas isquiorretais. Sob a pele da genitália externa há uma camada de gordura; a profundidade é a fáscia de Colles, que é fixada aos ramos isquiopúbicos lateralmente e a borda posterior do diafragma urogenital. Anteriormente, a fáscia de Colles da vulva é contínua com a fáscia Colles da parede abdominal anterior.

As infecções ou coletas de urina extravasada profunda do diafragma urogenital são normalmente confinadas à fossa isquiorretal, incluindo o recesso anterior, que é superior ao diafragma urogenital. As coletas de líquido ou infecções superficiais ao diafragma urogenital podem passar para a parede abdominal profunda à fáscia Colles. Por causa de várias fusões fasciais, as infecções disseminadas da vulva à parede abdominal anterior não se espalham para as regiões inguinais ou coxa.

Genitália Interna

A genitália interna consiste em ovários, tubas uterinas, útero, cérvix e vagina, com o suprimento sanguíneo associado e drenagem linfática (Figs. 71-3 a 71-5).

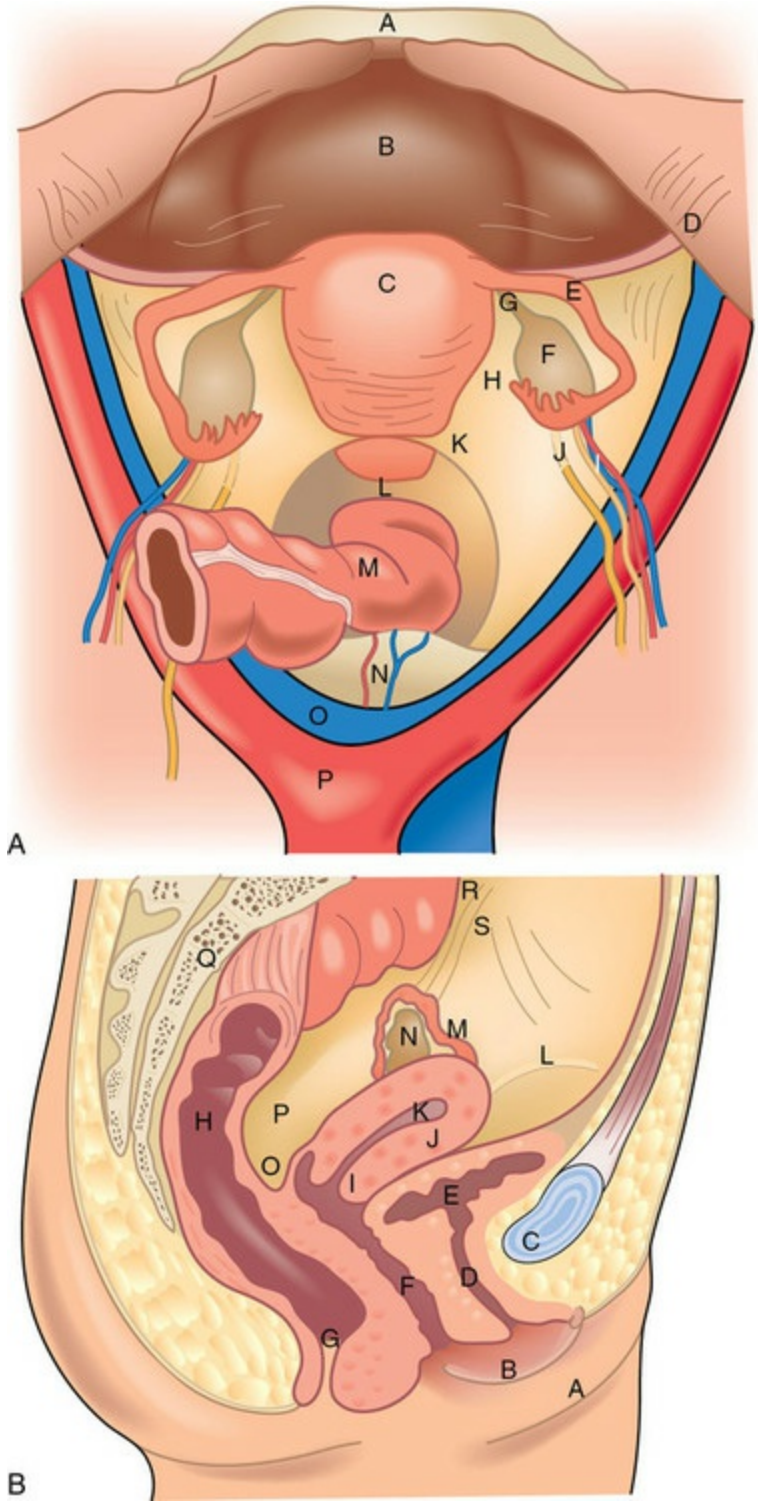


FIGURA 71-3 A genitália interna. **A,** A, Sínfise púbica; B, bexiga; C, corpo uterino; D, ligamento redondo; E, tuba uterina; F, ovário; G, ligamento útero-ovariano; H, ligamento largo; I, veias e artérias ovarianas; J, ureter; K, ligamento uterossacro; L, fundo de saco; M, reto; N, veia e artéria sacrais médias; O, veia cava; P, aorta. **B,** A, lábios maiores; B, lábios menores; C, sínfise púbica; D, uretra; E, bexiga; F,

vagina; G, ânus; H, reto; I, cérvix uterina; J, corpo uterino; K, cavidade endometrial; L, ligamento redondo; M, tuba uterina; N, ovário; O, fundo de saco; P, ligamento uterossacro; Q, sacro; R, ureter; S, veia e artéria ovarianas.

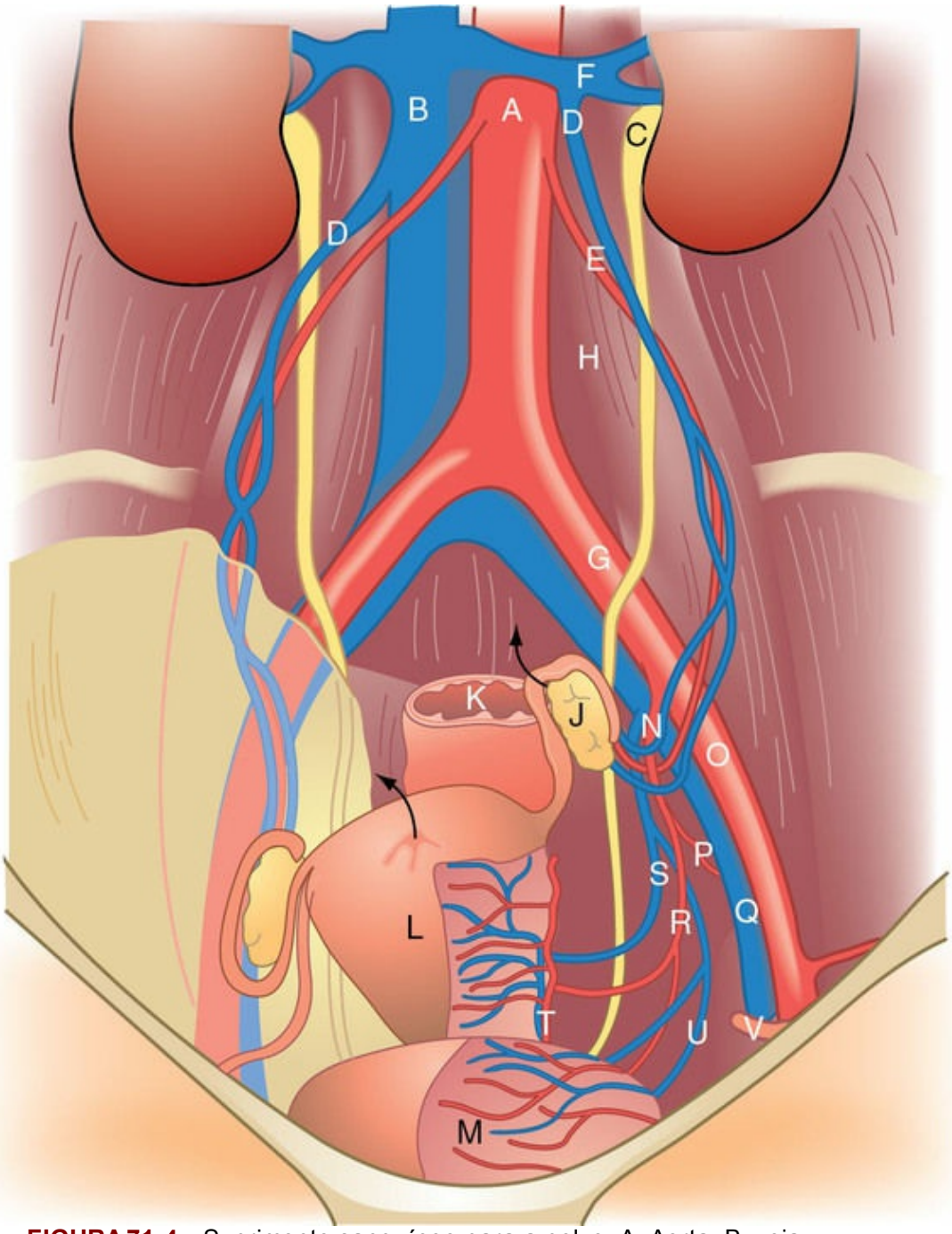


FIGURA 71-4 Suprimento sanguíneo para a pelve. A, Aorta; B, veia cava inferior; C, ureter; D, veia ovariana; E, artéria ovariana; F, veia renal; G, artéria ilíaca comum; H, músculo psoas; J, ovário; K, reto; L, corpo uterino; M, bexiga; N, artéria ilíaca interna (hipogástrica), ramo anterior; O, artéria ilíaca externa; P, artéria obturadora; Q, veia ilíaca externa; R, artéria uterina; S, veia uterina; T, artéria vaginal; U, artéria vesical superior; V, artéria epigástrica inferior.

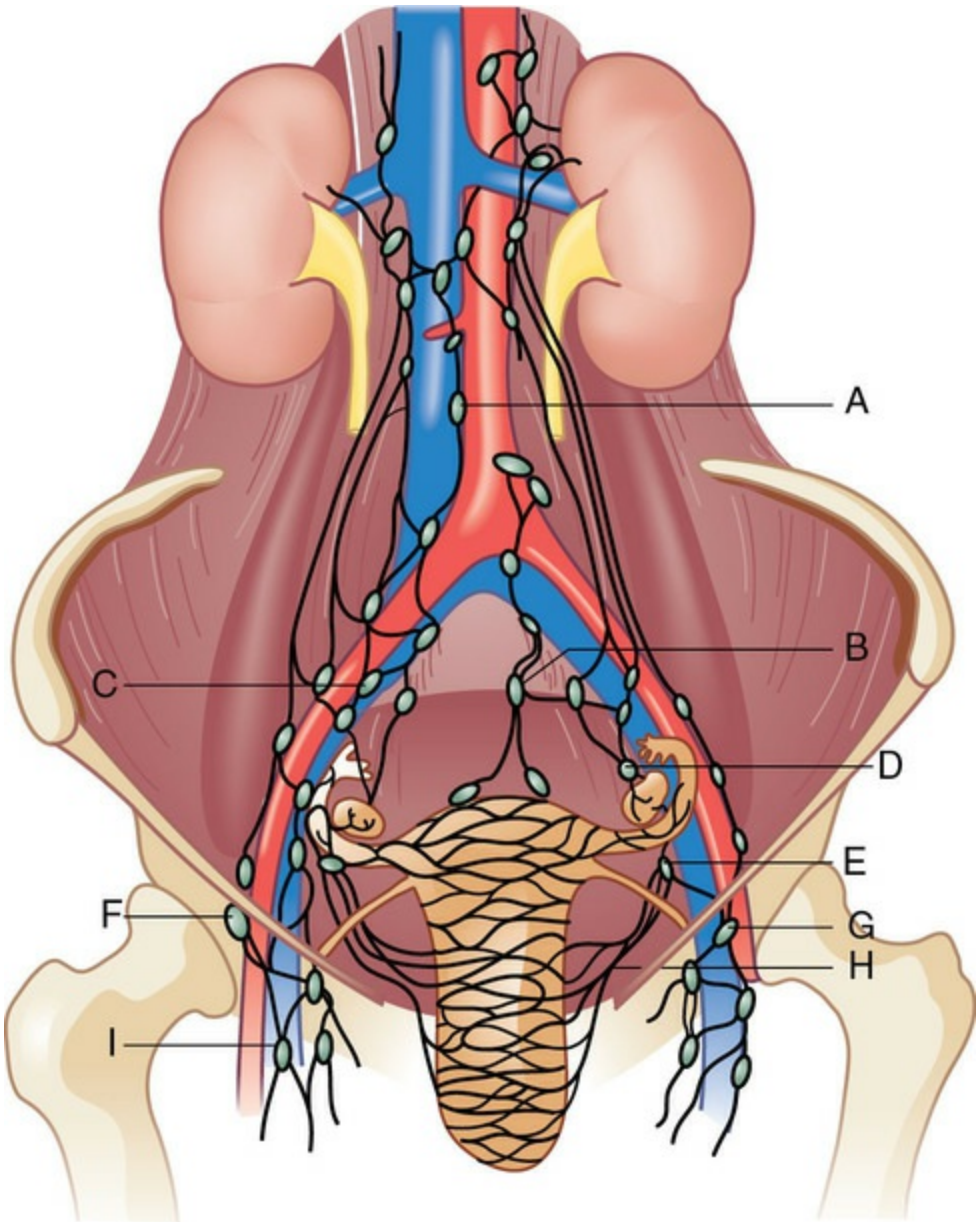


FIGURA 71-5 Linfáticos da pelve. A, Aórtico; B, sacro; C, ilíaco comum; D, hipogástrico; E, obturador; F, inguinal profundo; G, linfonodo de Cloquet; H, parametrial; I, inguinal superficial.

Ovário

Os ovários oblongos, brilhantes de cor branca, variam em tamanho, que é dependente da idade e estado do ciclo ovulatório. Na garota pré-púbere, o ovário aparecerá como uma tira branca de tecido menor que 1 cm em qualquer dimensão. O ovário de uma mulher durante seus anos reprodutores variam em tamanho e forma. O tamanho do ovário que não ovula normalmente fica na faixa 3 × 2 × 1 cm. Quando há um cisto folicular ou corpo lúteo, o tamanho pode se estender até 5 a 6 cm. Um cisto folicular é uma estrutura assimétrica, translúcida e clara. Um cisto de corpo lúteo irá geralmente ser caracterizado por áreas amarelo-ouro e, ocasionalmente, por hematoma. Os ovários são suspensos da parede lateral da pelve abaixo da borda pélvica pelo ligamento infundibulopélvico e se ligam ao aspecto superolateral do fundo uterino pelo ligamento útero-ovariano.

O principal suprimento sanguíneo do ovário é a artéria ovariana. Ela se origina diretamente da aorta e acompanha a veia para o ligamento infundibulopélvico dentro da medula na face lateral do ovário. A veia ovariana direita geralmente drena para a veia cava inferior e a veia ovariana esquerda drena para a veia renal esquerda; entretanto, normalmente ocorrem variações. Há um rico complexo arterial anastomótico

proveniente da artéria uterina que se espalha através do ligamento amplo e da mesossalpinge. O retorno venoso acompanha esse suprimento arterial. Não há nenhuma inervação somática ao ovário, mas as fibras autônomas originam-se dos plexos simpático lombar e parassimpáticos sacral. A drenagem linfática acompanha as artérias ilíaca e aórtica.

Existem três importantes relações consideradas ao realizar a dissecção cirúrgica. O ligamento infundibulopélvico, com o suprimento sanguíneo ovariano, cruza sobre o ureter à medida que desce para a pelve. Como o cirurgião divide e liga os vasos ovarianos, é fundamental que essa relação seja identificada para evitar transectar, ligar e dobrar o ureter. O risco de lesão é maior com a dissecção mais proximal do ligamento. Além disso, em sua posição natural, o ovário suspenso cai ao longo da parede lateral pélvica no trajeto do ureter médio. Se houver aderências entre o ovário e o peritônio da parede lateral pélvica, a dissecção cuidadosa é necessária para evitar o enrugamento do peritônio com o ureter fixado e causando lesão. A terceira relação cirúrgica é o complexo dos vasos ilíacos externos e do nervo femoral, que percorrem ao longo do músculo iliopsoas, diretamente abaixo do percurso dos vasos ovarianos; com as aderências anteriores de um ovário essas estruturas podem estar subjacentes ao ovário mal posicionado.

Tubas Uterinas

As tubas uterinas são estruturas cilíndricas de aproximadamente 8 cm de comprimento. Elas se originam na cavidade uterina nos cornos uterinos, com um segmento intramural de 1 a 2 cm e um segmento estreito ístmico de 4 a 5 cm, dilatação durante 2 a 3 cm no funil do segmento infundibular e termina na extremidade fimbriada do tubo. As fímbrias são projeções finas e delicadas da mucosa que estão posicionadas para possibilitar a captura do oócito expulso para promover o potencial para a fertilização. O suprimento sanguíneo para as tubas é derivado principalmente dos ramos da artéria uterina, com uma delicada cascata de vasos na mesossalpinge. Há uma fonte secundária de anastomose com os vasos ovarianos.

O cirurgião deve estar ciente da fragilidade da tuba uterina e tratar essa estrutura delicada, especialmente em mulheres que desejam preservar sua fertilidade. A mucosa revestindo o lúmen tubário, especialmente na extremidade fimbriada, é altamente especializada para facilitar o transporte do oócito e zigoto fertilizado. A manipulação traumática da tuba pode induzir infertilidade tubária ou predispor à gravidez tubária tardia por dano à mucosa ou distorção da posição tubária por aderências, interferindo assim com os mecanismos de acesso ou transporte.

Útero e Cérvix

O útero, com a cérvix, é um órgão em formato de pera da linha média, suspenso no plano central da pelve por ligamentos cardinal e uterossacro. Os ligamentos cardinais são condensações fibrosas densas provenientes do revestimento fascial dos músculos elevadores do assoalho pélvico e estão inseridos nas partes laterais da junção uterocervical. Os ligamentos uterossacros surgem posterolateralmente da junção uterocervical e percorrem de maneira oblíqua em direção posterolateral para inserir a fáscia parietal do assoalho pélvico na articulação sacroilíaca. Os ligamentos redondos do útero originam-se da face anterolateral superior do fundo uterino, percorrem de maneira anterolateral ao anel inguinal interno e estão inseridos nos lábios maiores. Os ligamentos redondos são altamente elásticos e não têm função no suporte de órgãos pélvicos. Os ligamentos largos são compostos de uma superfície peritoneal visceral contendo tecido adventício frouxo. Esses ligamentos também não fornecem nenhum suporte de órgãos pélvicos, mas possibilitam o acesso a um plano avascular da pelve através do qual a vasculatura retroperitoneal e ureter podem ser expostos.

O tamanho do útero é influenciado pela idade, estado hormonal, gravidez anterior e neoplasias benignas comuns. O útero normal durante os anos reprodutivos é de aproximadamente 8 × 6 × 4 cm e pesa cerca de 100 g. O útero pré-puberal ou pós-menopausa é substancialmente menor. A massa do útero é quase exclusivamente composta de miométrio, um complexo de feixes entrelaçados de músculo liso. A cavidade uterina tem de 4 a 6 cm do orifício cervical interno até o fundo uterino, formado como um triângulo invertido, de 2 a 3 mm de largura, na cérvix, e de 3 a 4 cm através do fundo, que se estende de cornos para cornos. Tem apenas alguns milímetros de profundidade entre as paredes anteriores e posteriores, sem nenhuma parede lateral definida no estado não gravídico. A razão mais comum para a variação de tamanho é a gestação atual, seguida de miomas uterinos.

Se, durante um procedimento cirúrgico, o cirurgião encontra um útero aumentado, a gravidez não diagnosticada deve ser considerada. As diferenças morfológicas entre um útero aumentado por uma gravidez e um aumentado por mioma incluem aumento simétrico na gravidez, com aumento geralmente assimétrico com miomas. Se simétrico, considere a origem dos ligamentos redondos. Com a gravidez, os

ligamentos redondos esticam à medida que o útero cresce e continuam a originar-se do local normal; mesmo com um útero com mioma aparentemente simétrico, a origem dos ligamentos redondos frequentemente é deslocada da parte superior do fundo uterino ou percurso assimétrico através da pelve. Finalmente, o útero grávido é geralmente escuro e macio, enquanto os miomas são geralmente firmes e as massas nodulares podem ser palpadas na parede do miométrio.

A cavidade uterina é revestida pelo endométrio, um complexo tecido secretor epitelial-estromal-vascular. O suprimento arterial do endométrio é derivado dos ramos da artéria uterina que perfuram o miométrio para a camada basal inativa. Lá, eles formam os vasos arqueados, que produzem ramos radiais que se estendem através da camada funcional em direção à camada superficial compactada. Haverá mais descrições sobre o ciclo menstrual aqui, mas, durante a fase pós-ovulatória, esses vasos diferenciam-se em artérias espiraladas, excepcionalmente adequadas para permitir a menstruação e hemostasia subsequente.

A cérvix uterina é histologicamente dinâmica, com alterações na produção de muco cervical durante o ciclo ovariano. Na fase folicular, sob o estímulo do estrogênio, o muco claro abundante é produzido, o que facilita o transporte dos espermatozoides através do canal cervical para ascender através da cavidade uterina para as tubas uterinas. Durante os estados dominantes de progesterona, seja a fase lútea ou os hormônios exógenos, o muco torna-se viscoso e tampona a cérvix. O epitélio secretor do canal endocervical tem uma interação dinâmica metaplásica com o epitélio escamoso estratificado do *portio vaginalis* da ectocérvix sob estimulação hormonal. Como o canal cervical é contínuo com a vagina, procedimentos cirúrgicos envolvendo o útero e tubas são considerados casos limpos-contaminados.

As principais fontes de abastecimento sanguíneo para o útero e cérvix são as artérias uterinas, que são ramos da divisão anterior das artérias (hipogástricas) ilíacas internas. Embora a origem da artéria uterina geralmente seja um vaso único identificável, ela divide-se em múltiplos ramos ascendentes e descendentes à medida que percorre medialmente para as margens laterais da junção cervicouterina. A distância do útero em que ocorre essa divisão é altamente variável. O retorno venoso do útero flui para a veia ilíaca interna próxima. Os linfáticos da cérvix e da parte superior da vagina drenam principalmente através de linfonodos ilíacos internos, mas, no fundo uterino, a drenagem ocorre principalmente ao longo de um caminho pré-sacral diretamente para os linfonodos para-aórticos.

A principal consideração cirúrgica para o tratamento dos vasos uterinos é a proximidade do ureter, que percorre aproximadamente 1 cm abaixo da artéria e 1 cm lateralmente a cérvix. Se o cirurgião perde o controle de um dos ramos do vaso, é importante usar técnicas que evitem pinçamento ou dobra do ureter. Muitas vezes, o caminho mais prudente para prender a artéria uterina é expor a sua origem e colocar clipes hemostáticos no vaso.

A inervação do útero e da cérvix é derivada do plexo autônomo. Fibras de dor autonômica são ativadas com dismenorreia, parto e instrumentação da cérvix e útero.

No espaço retroperitoneal lateral para o útero encontra-se o nervo obturador, que origina o plexo lombo sacral e passa através do assoalho pélvico pelo canal obturador para inervar a coxa medial. Com anatomia pélvica relativamente normal, é improvável estar sujeito a lesões; no entanto, sob circunstâncias em que o cirurgião deve dissecar os espaços retroperitoneal ou paravaginal, esta estrutura relativamente sutil pode ser lesada, com residual neuropática significativa.

Vagina

A vagina origina-se na cérvix e termina no anel himenal. O eixo anatômico da parte superior da vagina é posterior à anterior em uma direção caudal. As paredes anterior e posterior dos dois terços superiores da vagina são normalmente opostas entre si para criar um espaço potencial transversal, distensível através da flexibilidade dos sulcos laterais. O terço inferior da vagina tem um lúmen caudalmente orientado, relativamente de maneira vertical. A mucosa da vagina é o epitélio escamoso, estratificado, não queratinizado, que responde ao estímulo estrogênico.

O suprimento sanguíneo para a vagina é fornecido por ramos da artéria e veia uterina e por ramos descendente e ascendente da artéria pudenda interna e sua veia companheira. Esses vasos percorrem ao longo das paredes laterais da vagina. A inervação é derivada do plexo autonômico e do nervo pudendo, que rastreia os vasos.

As lacerações traumáticas da vagina geralmente estão localizadas ao longo das paredes laterais e o grau em que há grande lesão aos vasos pode ser associado não apenas a hemorragia significativa evidente, mas também a hemorragia oculta. Os espaços em que um hematoma pode ser ocultado são o retroperitônio dos ligamentos amplos, os espaços paravesical e pararretal e a fossa isquiorretal. Devido à proximidade do nervo pudendo, as tentativas de ligar os vasos requerem uma orientação de manutenção para a localização

do canal do Alcock de modo a evitar a criação de lesão neuropática. Na ausência de uma coleção de hematoma, a melhor abordagem para o tratamento é frequentemente um tampão vaginal em massa para atingir o tamponamento. Para conseguir isso é necessário sedação ou anestesia e um cateter urinário.

O útero, a cérvix e a vagina, com seus revestimentos fasciais, compreendem o compartimento central da pelve. As estruturas do compartimento anterior, bexiga e uretra, e do compartimento posterior, o reto, estão envoltas por uma camada fascial. Os planos avasculares do tecido areolar frouxo separam a fáscia posterior da bexiga e a fáscia anterior da vagina e a fáscia anterior do reto e fáscia posterior da vagina. A bexiga é fixada anteriormente ao segmento uterino inferior pelo peritônio visceral contínuo. Esta dobra vesicouterina pode ser incisada transversalmente com dificuldade mínima para expor o plano e possibilita a dissecção da bexiga a partir da cérvix e da vagina. Posteriormente, a proximidade do reto para a vagina posterior é significativa apenas abaixo do peritônio do fundo do saco de Douglas, a menos que a anatomia do fundo do saco seja distorcida por aderências densas.

As técnicas operatórias para procedimentos ginecológicos são otimizadas pela identificação cuidadosa desses planos para separar e proteger os órgãos adjacentes da lesão cirúrgica. O cirurgião pode criar uma cistotomia incidental, que pode ou não pode ser reconhecida, ou desvitalizar a parede da bexiga com um esmagamento ou ponto, com atraso no desenvolvimento de uma fístula vesicovaginal.

Na pelve inferior, o ureter percorre anteromedialmente após passar sob os vasos uterinos e progride em direção ao trígono da bexiga através de um túnel fascial na parede vaginal anterior. A fixação do ureter pelo túnel impede o deslocamento efetivo do local operatório retraindo. Embora a localização do túnel fascial geralmente seja de 1 a 2 cm naturalmente abaixo, o local mais comum para vaginotomia durante a histerectomia, em pacientes com uma grande cérvix, distorcendo o mioma uterino, a cesariana anterior ou sangramento da base da bexiga ou parede vaginal, o ureter pode ser seccionado, esmagado ou dobrado com um ponto.

O septo retovaginal é cirurgicamente relevante durante o reparo de uma episiotomia ou laceração obstétrica, reparo de fístula retovaginal ou procedimentos de suporte pélvico. A identificação das camadas fasciais que revestem as estruturas subjacentes e usam a força do tecido é fundamental para um reparo ideal.

Fisiologia reprodutiva

O desenvolvimento de um diagnóstico diferencial de queixas ginecológicas é facilitado por uma compreensão do ciclo reprodutivo e obtenção de um cuidadoso histórico menstrual. Muitas condições são uma consequência direta de aberrações do ciclo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e os efeitos do meio hormonal no endométrio. Outros tendem a ser meras variações na apresentação de diferentes fases do ciclo. Uma descrição detalhada do ciclo está além deste escopo, mas o cirurgião precisa ter um entendimento básico das relações nesse processo complexo para obter um histórico adequado, interpretar os achados no exame físico, usar testes auxiliares apropriadamente e formular o diagnóstico diferencial (Fig. 71-6).

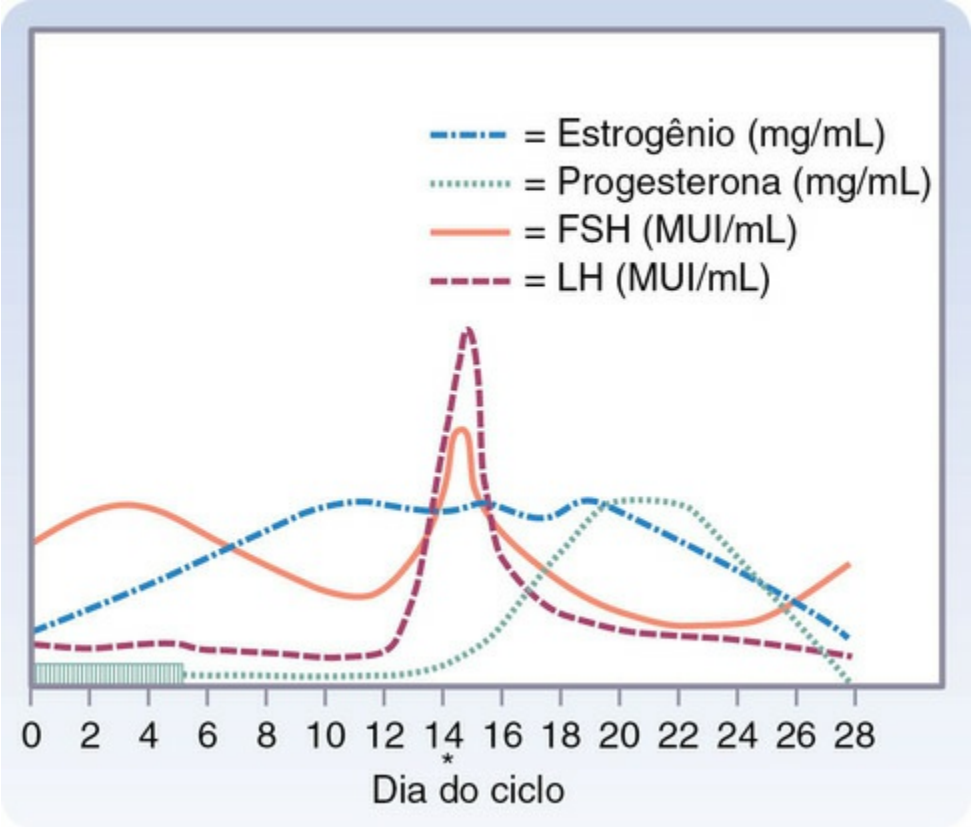


FIGURA 71-6 Mudanças hormonais durante o ciclo menstrual. Menstruação, dias 0-5; ovulação dia 14.

Ciclo Ovariano

Sob o estímulo da secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para a hipófise, o hormônio folículo estimulante (FSH) é liberado na circulação sistêmica. Durante esta fase secretora do ciclo ovariano, os folículos primordiais do ovário são orientados e estimulados em direção ao crescimento e maturidade. Múltiplos folículos são recrutados a cada ciclo, mas geralmente apenas um folículo se torna dominante, destinados a alcançar a maturidade e extrusão na ovulação. Os efeitos do processo de maturação incluem não apenas a conclusão do desenvolvimento das células germinativas meióticas, mas também a estimulação das células granulosas que circundam o folículo para secretar estradiol, outros compostos estrogênicos e inibina. À medida que aumenta o nível de estradiol na circulação, ela tem um efeito regulador positivo sobre o GnRH, que, por sua vez, estimula a hipófise para liberar um pico de hormônio luteinizante (LH). O pico de LH estimula a liberação do oócito do folículo. Após a liberação, o folículo é convertido em corpo lúteo; o hormônio dominante secretado durante esta fase lútea é a progesterona. Essa sequência de eventos hormonais prepara a cérvix, o útero e as tubas para o transporte de espermatozoides no trato genital superior, fertilização, implantação e suporte do início da gestação. Na ausência da concepção, o corpo lúteo sofre atresia e começa o próximo ciclo ovariano.

Ciclo Endometrial

A sequência hormonal do ciclo ovariano controla as alterações fisiológicas no endométrio. Por convenção, cada ciclo endometrial começa no dia 1, definido como o início da menstruação. Em um ciclo idealizado, o pico de LH surge e a ovulação ocorre no dia 14. A atresia do corpo lúteo ocorre no dia 28 e a menstruação começa no dia seguinte, o primeiro dia do novo ciclo.

Durante a fase folicular do ciclo ovariano, o estrogênio exerce um efeito estimulador sobre o endométrio, produzindo a fase proliferativa do ciclo endometrial. Os tecidos endometriais que são afetados incluem a superfície e epitélio glandular, a matriz estromal e o leito vascular. A camada de estroma fica espessa, os elementos glandulares alongam e as arteríolas terminais da circulação endometrial se estendem a partir da base em direção à superfície do endométrio. As secreções mucosas das glândulas do

endométrio e endocérvix, se tornam profusas e aquosas, facilitando a ascensão dos espermatozoides para fertilização potencial.

Durante a fase lútea do ciclo ovariano, o que corresponde à fase secretora do ciclo endometrial, o domínio da progesterona converte o endométrio para a receptividade e implantação do oócito fertilizado. Várias alterações endometriais ocorrem sob o estímulo da progesterona. O crescimento do estroma endometrial é finalizado, a camada superficial do endométrio se torna compactada, as secreções glandulares ficam mais viscosas e arteríolas terminais enrolam-se, criando as arteríolas espiraladas. O muco cervical também se torna mais viscoso e adesivo, criando uma barreira relativa entre a vagina e a cavidade uterina.

Na ausência da fertilização e com a parada de produção da progesterona por conta da atresia do corpo lúteo, há uma sequência complexa de espasmo arteriolar, levando à necrose isquêmica da superfície endometrial e desprendimento endometrial ou menstruação. A menstruação normal, na ausência de patologia estrutural, é um processo ordenado, pois essas alterações arteriolares ocorrem na mucosa inteira simultânea e universalmente, com vasoespasmo e oclusão dos vasos terminais de coagulação. É notável pela ausência de coagulação devido à fibrinólise dentro da cavidade uterina antes do sangramento associado à menstruação normal. Com a fertilização e implantação, a menstruação fica ausente (amenorreia). Em contraposição, um ciclo ovariano desordenado leva a um ciclo endometrial desordenado e padrões de sangramentos uterinos anormais.

Início da Gravidez

Uma breve descrição dos eventos que levam à gravidez é útil para compreender as possíveis complicações da gravidez precoce. O coito durante 48 horas antes da ovulação ou durante o período periovulatório estabelece as condições para a fertilização. Como observado, o transporte é facilitado pelo ambiente estrogênico; os espermatozoides ascendem da cérvix e cavidade uterina para a tuba uterina. Quando um oócito maduro e espermatozoides entram em contato na tuba uterina distal, a fertilização pode ocorrer, geralmente, de três a cinco dias após a ovulação. Durante o transporte tubário, o zigoto sofre várias divisões para alcançar o estádio de mórula quando atinge a cavidade. A implantação geralmente ocorre cerca de cinco a sete dias após a fertilização.

Há duas implicações clínicas significativas para a demora na sequência transporte-fertilização. Se o zigoto não amadureceu adequadamente antes de atingir a cavidade endometrial, a implantação não ocorrerá e uma gravidez pré-clínica não reconhecida será perdida. Se houver atraso na sequência transporte-fertilização, devido a aleatoriedade da cronologia do coito ou por causa da alteração da estrutura ou função tubária, o zigoto pode atingir o estádio em que é programado para aderir à mucosa genital enquanto ainda está na tuba uterina, resultando em uma gravidez ectópica.

Amenorreia e Menstruação Anormal

Uma sequência rompida da interação hipotalâmica-hipofisária-ovariana tem um profundo efeito sobre o endométrio e menstruação. Há duas grandes classes de distúrbios amenorreicos – hipogonadotrófico e anovulatório. Embora os detalhes da patologia e avaliação estejam além do escopo deste texto, as condições hipogonadotróficas resultam da ruptura central do eixo hipotalâmico-hipofisário. As causas comuns para essa condição incluem estresse, hiperprolactinemia e massa corporal baixa (p. ex., aqueles com anorexia nervosa, atletas [corredores de longa distância, ginastas, bailarinas]). Por causa do estado hipogonadotrófico, os folículos não são estimulados, estrogênio não é secretado e não ocorre proliferação endometrial. O resultado é a atrofia do endométrio.

A atrofia do endométrio pode ser identificada com ultrassom, medindo a bicamada endometrial. Embora os equipamentos locais e a experiência do operador variem, uma bicamada endometrial inferior a 5 mm de uma jovem mulher amenorreica é altamente sugestiva de diagnóstico. Isso deve ser seguido por uma completa investigação do eixo inteiro.

A anovulação resulta de uma sequência interrompida do eixo de falha da alça de *feedback* para desencadear o pico de LH. A paciente pode ter níveis normais ou elevados de FSH, mas FSH continua estimulando a produção contínua de estrógeno de células da granulosa. O estrogênio crônico promove a proliferação contínua do endométrio, sem a sequência de maturação induzida pela progesterona. A proliferação do endométrio resulta em espessura excessiva. Isso se torna clinicamente manifesto por amenorreia prolongada, muitas vezes seguida por sangramento uterino profuso e prolongado (hipermenorreia, menorragia). A causa mais comum para esse tipo de apresentação é a doença do ovário policístico, mas o estresse fisiológico ou social pode produzir um quadro clínico semelhante.

A medida da bicamada endometrial pode ultrapassar 20 mm no ultrassom. As pacientes com anovulação crônica com estrogênio sem oposição crônica estão em risco de hiperplasia endometrial e, até mesmo, câncer de endométrio. A avaliação da paciente deve abordar a causa da anovulação crônica e as consequências endometriais. O diagnóstico histológico requer uma biópsia endometrial ou curetagem.

Após a amenorreia prolongada com proliferação excessiva do revestimento endometrial, hipermenorreia e menorragia podem ocorrer como resultado de quatro mecanismos paralelos. O crescimento do tecido da basal à superfície se estende além dos ramos terminais das arteríolas, resultando em necrose e isquemia de superfície. O volume de tecido endometrial é obviamente aumentado. Os mecanismos hemostáticos normais das arteríolas espiraladas do ciclo menstrual são ausentes. Finalmente, a eliminação da superfície do endométrio não é um evento universal, mas é aleatório e leva a múltiplos focos de hemorragia dissíncrona e ocorrem ao longo de um tempo prolongado. Frequentemente, a taxa de sangramento excede a capacidade dos processos fibrinolíticos intracavitários normais e coágulos sanguíneos são comuns no fluxo.

Avaliação clínica

As condições agudas potencialmente fatais frequentemente envolvem a gravidez, tais como a gravidez ectópica rompida e o sangramento vaginal intenso associado ao aborto. Portanto, em casos agudos, a possibilidade de gravidez deve ser considerada e o histórico focado nessa área. É imediatamente aparente que muitas questões no histórico ginecológico ou obstétrico são pessoais e sensíveis, por isso pode ser útil realizar a entrevista, ou pelo menos parte dela, em particular, sem a presença de familiares, e após a tentativa de ganhar confiança e compreensão da paciente.

As pacientes normalmente apresentarão padrões aberrantes de sangramentos, dor pélvica/abdominal ou desconforto definido pela doença, ou uma combinação desses sintomas. Com um histórico focado, o diagnóstico diferencial pode ser construído com aperfeiçoamento do exame físico e exames auxiliares. Os elementos-chaves para serem obtidos são idade, histórico de gravidez, histórico menstrual recente e anterior, histórico sexual, contracepção, doenças ginecológicas anteriores e procedimentos e evolução das queixas atuais.

Considerações Diagnósticas

Embora existam sempre apresentações cruzadas atípicas para qualquer um dos diagnósticos possíveis, as considerações mais comuns para o diagnóstico diferencial de complexos sintomáticos são apresentadas aqui.

Sangramento sem Dor

- Ciclo anovulatório
- Aborto espontâneo ou ameaçado (aborto de gravidez intrauterina)
- Laceração vaginal
- Neoplasia vaginal ou cervical

Sangramento Associado à Dor Suprapúbica na Linha Média

- Dismenorreia
- Aborto espontâneo ou ameaçado (aborto de gravidez intrauterina)
- Endometrite associada à infecção pélvica
- Miomas uterinos
- Apresentação inicial de uma complicação da gravidez extrauterina
- Laceração vaginal

Hemorragia Associada à Dor Pélvica Lateralizada

- Gravidez extrauterina, pré-ruptura
- Cisto ovariano funcional
- Ruptura de cisto ovariano funcional
- Ruptura do corpo lúteo, com ou sem uma gravidez intrauterina
- Trauma vaginal

Hemorragia Associada à Dor Pélvica Generalizada

- Gravidez extrauterina rompida
- Ruptura do corpo lúteo, com ou sem uma gravidez intrauterina
- Aborto séptico espontâneo ou induzido
- Trauma vaginal

Dor Pélvica na Linha Média sem Sangramento

- Endometrite ou doença inflamatória pélvica (DIP)
- Endometriose
- Neoplasia pélvica
- Infecção do trato urinário
- Constipação

Dor Pélvica Lateralizada sem Sangramento

- Gravidez extrauterina
- Cisto ovariano funcional, com ou sem hemorragia intraparenquimatosa
- Cisto ovariano funcional com ruptura
- Cisto ovariano funcional ou neoplásico com torção intermitente
- Cisto paratubário ou paraovariano pedunculado com torção intermitente
- Endometriose
- Síndrome do ovário remanescente
- Ureterite
- Constipação

Dor Abdominal Generalizada sem Sangramento

- Gravidez extrauterina rompida
- Cisto ovariano roto
- DIP com peritonite pélvica
- Endometriose

Obstipação

- Hematoma fundo do saco
- Massa anexial fundo do saco
- Mioma uterino posterior
- Abscesso pélvico
- Endometriose

Dor no Flanco

- Pielonefrite
- Obstrução ureteral
- Síndrome do ovário remanescente, com ou sem obstrução ureteral

Outras Apresentações Clínicas Agudas

Vulvovaginite Aguda

A vulvovaginite aguda é uma emergência comum. Os sintomas são dor cutânea ou prurido intenso com corrimento. Os patógenos mais frequentes são infecções micóticas ou herpéticas. As infecções micóticas são geralmente caracterizadas por um corrimento espesso, branco, do tipo queijo cottage. As infecções herpéticas primárias frequentemente se apresentam com secreção aquosa profusa, adenopatia inguinal e sinais de viremia. Por outro lado, outras infecções vaginais comuns, como a vaginose bacteriana e tricomoníase, podem causar sintomas irritativos e secreção fétida, mas raramente causam dor.

As queixas comuns nas patologias vulvares agudas incluem infecção dos apêndices cutâneos – foliculite, furunculose e celulite. O óstio da glândula de Bartholin pode ficar obstruído, com ou sem

infecção. Os cistos estéreis são apenas minimamente desconfortáveis, mas um abscesso cisto de Bartholin é extremamente doloroso.

Fasciite Necrosante

A fasciite necrosante é uma infecção potencialmente fatal que pode ocorrer na vulva. Pode começar como uma celulite, através de apêndices cutâneos infectados, ou após biópsia ou episiotomia. Uma vez estabelecida, pode rapidamente se estender através dos planos fasciais. As mulheres em risco são as pacientes com obesidade, diabetes e que usam esteroides ou outras substâncias imunossupressoras. O tratamento é o desbridamento cirúrgico imediato. As pacientes podem necessitar de vários desbridamentos para determinar a extensão do envolvimento fascial. Os enxertos cutâneos são necessários para reparar defeitos grandes. É importante que mulheres com fatores de risco para fasciite necrosante, que apresentam uma celulite vulvar, sejam internadas para tratamento com antibióticos IV e possível cirurgia.

Massas Pélvicas

As massas identificadas na pelve podem ser funcionais, congênitas, neoplásicas, hemorrágicas ou inflamatórias e podem surgir a partir do ovário ou do útero. Da mesma maneira, a anatomia do fundo do saco de Douglas em sua posição dependente na pelve facilita a restrição de infecção pélvica como coleções ou abscessos para esse local.

As massas ovarianas comuns incluem cistos funcionais, cistos hemorrágicos, remanescentes de Wolff paraovarianos ou paratubários, endometrioma e tumores benignos ou malignos (p. ex., epiteliais, células germinativas, estroma). A massa neoplásica mais comum em mulheres jovens é o teratoma cístico benigno. Em função do conteúdo sebáceo dessas lesões, elas frequentemente flutuam para o fundo do saco anterior entre o útero e a bexiga. As considerações diagnósticas para a diferenciação entre massas ovarianas de diversas causas são discutidas em detalhes na seção sobre câncer de ovário.

As massas uterinas comuns incluem leiomioma, adenomioma e útero bicorno. As massas inflamatórias comuns são abscessos tubo-ovarianos (TOAs), coleta pélvica e apêndice ou abscessos diverticulares.

As massas inflamatórias no fundo do saco anterior originam-se com mais frequência da doença diverticular sigmoide.

Histórico

Idade

A idade da paciente é relevante, principalmente devido às fases do ciclo de vida reprodutiva – menarca na adolescência, perimenopausa na meia-idade e menopausa.

No momento da menarca, o sincronismo do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano é imaturo e a sequência de hipergonadotróficos, anovulatórios, amenorreia-hipermenorreia é comum. Da mesma forma, este é o grupo de idade no qual estresse emocional, anorexia nervosa e capacidade atlética excessiva ocorrem comumente, e a paciente amenorreica pode ter amenorreia hipogonadotrófica. Finalmente, entretanto, a paciente jovem pode ser fértil e sexualmente ativa, de modo que a gravidez com complicações sempre deva ser considerada.

Nos anos de perimenopausa, o ovário é menos responsivo ao estímulo gonadotrófico e anovulação com a sequência hipermenorreia-amenorreia é comum. Nesta faixa etária, entretanto, anormalidades anatômicas tais como leiomiomas uterinos ou pólipos endometriais podem confundir a apresentação.

A menopausa é definida como a interrupção da menstruação por um ano ou mais. Deve-se presumir que qualquer mulher na pós-menopausa que apresenta sangramento uterino tenha patologia uterina; esta deve submeter-se a uma avaliação adequada para possível patologia endometrial hiperplásica ou neoplásica.

Histórico de Gravidez

A anotação comumente usada para descrever o histórico de gravidez é G, T, P, A, L — gravidez (número de gestações), nascimentos a termo, nascimentos pré-termo, abortos (espontâneo, induzido ou ectópico) e filhos vivos. Comentários adicionais são feitos se tiver havido abortos espontâneos recorrentes, gestações ectópicas ou gestações múltiplas.

Embora qualquer gravidez possa desenvolver complicações, a paciente com histórico de resultados desfavoráveis em gestações anteriores terá maior risco de outros resultados adversos. No quadro agudo, com dor ou sangramento, as complicações na gravidez devem ser consideradas.

Histórico Menstrual

A data da última menstruação (DUM) e o período menstrual anterior (PMP) devem ser determinados o mais precisamente possível. Muitas vezes é necessário descobrir episódios menstruais de meses anteriores para estabelecer um padrão. Além disso, é importante obter uma descrição de qualquer variação do padrão normal da paciente da quantidade e duração do fluxo menstrual. Pode-se colocar as queixas atuais de sangramento e dor em perspectiva no contexto do histórico menstrual.

A sequência de amenorreia-hipermenorreia foi descrita anteriormente. A paciente que descreve "dois períodos no mês" pode simplesmente estar descrevendo um ciclo de 28 dias normal que começa mais cedo e, em seguida, mais tarde no mesmo mês. A alternância de episódios de sangramento com fluxo normal de luz pode sugerir hemorragias no momento da ovulação ou quando a paciente está usando contraceptivos orais. O fluxo excessivo (menorragia), associado a intervalos de ciclos regulares normais sugere anormalidades estruturais da cavidade endometrial como: leiomiomas geralmente submucosos ou pólipos endometriais. Os episódios aleatórios ou intermitentes de sangramento durante o ciclo imediatamente consideram uma lesão da cérvix, hiperplasia endometrial ou, ocasionalmente, o adenocarcinoma do endométrio.

A dismenorreia (cólicas menstruais) geralmente é considerada por ocorrer apenas com os ciclos ovulatórios. A paciente que costuma ter dismenorreia, mas que atualmente nega ter cólicas, mesmo com um episódio atual de fluxo intenso, pode ter um episódio de sangramento anovulatório, independentemente do intervalo entre períodos. As pacientes com fluxo de alto volume, com fibrinólise intracavitária insuficiente, podem apresentar cólicas quando o útero se contrai e expele o coágulo. O sangramento associado à perda de gravidez ameaçada ou de uma gravidez extrauterina deve ser considerado, seja o fluxo forte ou fraco, contínuo ou episódico, antecedido por ciclos normais relatados ou ocorrendo após a amenorreia. O sangramento após a menopausa pede consideração da patologia endometrial e investigação apropriada para descartar a hiperplasia ou carcinoma. O sangramento pós-coito sugere lesões cervicais, incluindo cervicite, pólipos e neoplasias.

Histórico Sexual

A atividade sexual, um assunto sensível e pessoal que costuma ser difícil de descobrir confiavelmente em casos agudos, pode influenciar significativamente a formulação do diagnóstico diferencial. Além da possibilidade de gravidez, a paciente que reconhecerá o coito desprotegido com parceiros sexuais casuais é considerada como de alto risco para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Os relatos confiáveis do uso de contracepção de barreira reduzem, mas não eliminam, a possibilidade de uma DST.

A gravidez deve ser excluída em qualquer circunstância em que haja uma apresentação clínica que não seja inconsistente com complicações da gravidez.

Contracepção

O uso confiável de contracepção não exclui totalmente a possibilidade de gravidez, mas levanta outros possíveis diagnósticos para um nível superior no diagnóstico diferencial. As hemorragias sobre contracepção hormonal normalmente têm baixo volume e raramente são associadas a cólicas ou dor. Na presença de outros sintomas, no entanto, as complicações na gravidez e infecções do trato genital precisam ser consideradas. Os pacientes com um dispositivo intrauterino (DIU) podem ter sangramento interciclos ou *spotting* e cólicas, mas como o uso do DIU aumenta o risco de infecção endometrial e um pequeno percentual de mulheres tem gravidezes extrauterinas em uso de DIU, essas pacientes necessitam de uma avaliação cuidadosa.

As pacientes com esterilização tubária prévia apresentam um risco de terem gravidezes extrauterinas de 1 a 3%, correndo risco de vida. Portanto o sangramento irregular associado à dor exige uma avaliação cuidadosa.

Procedimentos e Doenças Ginecológicas Anteriores

Os antecedentes ginecológicos podem indicar condições recorrentes, sugerindo questões de estilo de vida que criam o risco de recorrência ou levantam a consideração de complicações de intervenções anteriores. A ligadura de tubas, lesão tubária anterior de uma gravidez ectópica, endometriose e doença inflamatória pélvica (DIP) aumentam o risco de gravidez extrauterina. A endometriose com uma resposta inflamatória intraperitoneal pode causar dor significativa. As pacientes com histórico de cistos ovarianos funcionais, com ou sem hemorragia intraparenquimatosa, têm um maior risco de recorrência. A cirurgia pélvica

anterior com aderências periovarianas pode causar dor significativa, mesmo com acidentes benignos e autolimitados do cisto ovariano, mas também pode predispor à torção ovariana.

A síndrome do ovário remanescente é uma entidade interessante e confusa. Ela pode causar dor pélvica em padrões mal definidos. A causa da síndrome é um fragmento retido da cápsula ovariana após cirurgia ovariana anterior. O fragmento é aderente ao peritônio e permanece viável por meio de um suprimento sanguíneo parasitário. Os folículos ativos podem ser recrutados através de estímulo com gonadotrofina e a dinâmica da inflamação peritoneal pode ser gravemente sintomática. Estes remanescentes são geralmente encontrados após ressecção de um ovário densamente aderente com endometriose ou infecção purulenta da pelve. Eles são frequentemente localizados ao longo do trajeto do ureter e podem se apresentar com dor no flanco de obstrução urinária.

Histórico da Doença

O cirurgião desencadeia os elementos do histórico, conforme descritos, para determinar a evolução da queixa inicial e formular um plano para avaliação adicional e tratamento. Esta seção estará concentrada nas apresentações mais comuns de emergência, sangramento e dor.

Hemorragia

- Quando o sangramento começou?
- O fluxo atual se compara com o normal? Normalmente existem coágulos no fluxo menstrual? Atualmente?
- O tempo de início está relacionado à menstruação anterior? Houve qualquer prolongamento do intervalo entre o último período e o início do sangramento atual?
- A última menstruação foi normal? Tempo, fluxo e duração esperados?
- Os períodos menstruais normalmente estão associados com cólicas menstruais? O episódio atual está associado a cólicas semelhantes? Sem cólicas, desconforto mais intenso?

Dor

- Quando a dor começou? Relação com a última menstruação, ovulatória?
- Qual é o caráter da dor – com cólicas, acentuada, com pressão, aguda?
- Qual é o padrão da dor – episódica, intermitente, constante?
- Onde a dor está localizada – generalizada, na linha média suprapúbica, lateralizada?
- A dor irradia – vagina, reto, pernas, dorso, abdome superior, ombro?
- Houve mudanças nas características, padrão ou localização da dor ao longo do tempo? Por exemplo, as cólicas de dor na linha média tornaram-se uma dor aguda, acentuada e lateralizada, seguida de alívio, evoluindo para dor abdominal generalizada que se irradia para o ombro? A pressão intensa constante lateralizada evoluiu para dor aguda e acentuada ou para cólicas intermitentes?
- Há exacerbação da dor com movimento, relação sexual, tosse?
- Há quaisquer sintomas do trato urinário, disúria?
- Há quaisquer sintomas intestinais, constipação, obstipação, diarreia?

Exame Físico

A abordagem para o exame físico da paciente ginecológica deve considerar a ameaça à dignidade e pudor que impõe um exame genital. Em situações de emergência, contra um fundo de medo ou dor, e especialmente em pacientes jovens e idosos, a paciente deve receber conforto máximo. Isso inclui uma sensação adequada de privacidade física, a presença contínua de um acompanhante, mesa confortável na qual irá a assumir a posição de litotomia e a paciência do examinador.

Embora a queixa principal possa sugerir que somente um exame pélvico focado é necessário, o examinador vai aumentar a confiança e conforto por um exame mais geral antes do exame pélvico. O examinador deve lembrar-se de que a paciente não consegue ver e não pode antecipar o que ela vivenciará a seguir; o examinador ou a assistente informa à paciente em cada etapa do processo qual será a próxima sensação.

No começo do exame pélvico, o examinador estimula o relaxamento e exposição ao fazer a paciente relaxar suas coxas mediais para permitir que os joelhos caiam para a direção lateralmente colocadas das mãos. Os joelhos nunca devem ser separados pelo examinador. Antes de entrar em contato com a genitália, o toque suavemente com mão enluvada a face medial da coxa, com uma pressão suave e

movimento em direção à vulva, irá orientar a paciente para o progresso do exame. A genitália externa é inspecionada para lesões e evidência de trauma. Isto é seguido pela inserção de um espéculo vaginal lubrificado, de dimensão adequada. A paciente precisa estar preparada para o espéculo com o examinador colocando um dedo sobre o períneo e exercendo pressão suave com o encorajamento para relaxar os músculos do introito vaginal. O espéculo é colocado no anel himenal em um ângulo de 30 graus em relação à vertical para minimizar a pressão lateral ou uretral. Após a extremidade principal estar através do introito, o espéculo é rotacionado ao plano horizontal à medida que é avançado para o ápice da vagina. As lâminas são separadas delicadamente à medida que a parte central da vagina é abordada para que a cérvix possa ser visualizada e as lâminas sejam separadas para cercá-la. Durante o avanço e retirada subsequente, as paredes da vagina são visualizadas por lesões ou trauma. A cérvix é inspecionada para lesões, lacerações, dilatação, produtos da concepção e/ou secreção purulenta. O suporte das estruturas pélvicas nos compartimentos anteriores, posteriores e superiores é avaliado. Os esfregaços vaginais para o exame da montagem úmida microscópica do ambiente vaginal, para gonorreia e clamídia, e para o exame Papanicolaou (Pap) são obtidos conforme indicado.

Após o exame com espéculo, dedos indicador e médio da mão dominante do examinador são inseridos na vagina. Antes de colocar a mão abdominal, os dedos do examinador delicadamente palpam as paredes vaginais para desencadear a sensibilidade ou detectar plenitude ou massa. A cérvix é palpada para o tamanho e consistência. Os dedos do examinador são colocados sequencialmente ao longo de todos os quatro quadrantes da cérvix e uma pressão suave é exercida para mover a cérvix em direção oposta ao provocar a sensibilidade de movimento cervical.

Como as principais estruturas de sustentação para o útero são os ligamentos cardinais e uterossacros que se inserem na junção cervicouterina, a junção serve como fulcro para alavanca. Como a cérvix é movida em uma direção, é provável que o fundo uterino esteja sendo deslocado na direção oposta. A sensibilidade com movimento cervical pode estar relacionada à tração nas inserções ligamentosas, colisão da cérvix contra uma estrutura em direção a qual a cérvix está sendo deslocada ou colisão do fundo contra uma estrutura do lado oposto.

O exame bimanual é realizado com uma pressão suave da mão não dominante do examinador sistematicamente para mobilizar os conteúdos pélvicos contra os dedos vaginais. Exceto para grandes massas palpáveis no exame abdominal, as informações primárias coletadas são detectadas pelos dedos vaginal do examinador. O examinador deve observar especificamente as massas e sensibilidade lateralizadas. O exame retovaginal fornece uma perspectiva adicional, especialmente para fundo do saco e estruturas anexas.

Mulheres muito jovens e algumas mulheres mais velhas não toleram a inserção de dois dedos, nem mesmo ocasionalmente um. Sob estas circunstâncias, um dedo retal juntamente com a colocação abdominal da outra mão pode simular um exame bimanual.

Testes Auxiliares

Exames de Imagem

A única modalidade mais eficaz e eficiente para avaliar patologia e anatomia pélvica é a ultrassonografia em tempo real, especialmente com um transdutor transvaginal. Esta técnica não só permite a avaliação do tamanho e a relação das estruturas pélvicas, mas também, pela clara definição de ecogenicidade, pode fornecer forte suspeita da natureza da patologia. Com a avaliação de Doppler de fluxo em tempo real, o fluxo sanguíneo para um órgão ou massa e movimento cardíaco fetal são aparentes.

A tomografia axial computadorizada e ressonância magnética (RM) raramente fornecem informações adicionais para patologia pélvica benigna, mas são valiosas técnicas para avaliação de neoplasias. A pielografia IV pode ser útil se a avaliação de ultrassonografia do trato urinário for inadequada para delinear a obstrução ou distorção anatômica.

Testes de Gravidez

Existem dois testes endócrinos úteis para determinar a presença e a saúde de uma gravidez: a subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β-hCG) e a progesterona.

Os testes de gravidez medem o nível β-hCG; os valores dos ensaios de urina podem ser menores do que 20 mUI/mL. Estes valores são muito baixos para afastarmos a possibilidade de gravidez em períodos iniciais. A menos que um feto viável possa ser detectado clinicamente ou por ultrassom, um teste de urina positivo no contexto clínico que poderia sugerir uma gravidez ectópica deve ser acompanhado com um radioimunoensaio sérico quantitativo. Um resultado menor que 5 mUI/mL é um teste negativo. Na maioria

dos laboratórios e, dependendo da qualidade do equipamento de ultrassom e experiência do ultrassonografista, uma gravidez intrauterina saudável que produziu 2.000 mUI/mL de β-hCG geralmente é visualizada. Na ausência desse limiar, testes β-hCG em série são agendados com intervalos de dois dias.[1]

Na dita gravidez intrauterina saudável, os níveis β-hCG séricos duplicam a cada 48 horas. No entanto, esta descrição é baseada em dados agregados; dentro de conjuntos de dados, existem muitas pacientes com gestações bem-sucedidas que têm intervalos com uma inclinação menor de aumento, seguidos por um intervalo com um aumento acentuado. Um declínio no valor durante um período de dois dias é sempre ruim e, portanto, exige uma decisão clínica sobre uma intrauterina *versus* gravidez extrauterina falhou. O maior desafio ocorre quando a taxa de aumento é menor que 60% em 48 horas. Isso é ambíguo; se o nível β-hCG está abaixo do valor discriminatório de 2.000 mUI/mL, a apresentação clínica e o julgamento clínico são vitais para determinar se a observação contínua ou intervenção é o curso apropriado.[2]

Observe que existem três padrões de referência comumente utilizados para β-hCG, bem como variação interlaboratorial significativa dos resultados. É fundamental para compreender o padrão utilizado e para ter certeza de que testes sequenciais são realizados no mesmo laboratório. É necessária uma mudança em laboratórios, testes paralelamente repetidos no novo laboratório usando o soro residual da amostra original irá resolver a questão. Níveis significativamente elevados de β-hCG levantam suspeita de um tumor hidatiforme mole ou células germinativas.

Determinar o nível sérico de progesterona pode ser adjunto útil na avaliação da viabilidade de uma gravidez. A relação quantitativa com estado de gravidez não é tão discreta e os valores de corte devem ser estabelecidos em cada laboratório. Os níveis de progesterona inferiores a 5 ng/mL são raramente associados com gestações bem-sucedidas. Estudos têm demonstrado sensibilidade de 100% para gravidez ectópica e 100% valor preditivo negativo para um corte de progesterona nível de 22 ng/mL, mas a especificidade e valor preditivo positivo eram ruins. O papel dos resultados do ensaio de progesterona no tratamento clínico da paciente aguda ainda não está claro.

Ensaios Séricos de Hormônio

Além da avaliação da gravidez, há relativamente pouco valor para ordenar a determinação dos níveis de hormônios reprodutivos no quadro agudo. Estes testes são relativamente caros, e a sequência de ordená-los é determinada pelos achados clínicos. O tempo de ida e volta do laboratório raramente é inferior a um dia.

Amostragem da Umidade Vaginal, Coloração de Gram e Culturas Cervicovaginais

Porque a vagina saudável é um ambiente polimicrobiano, há apenas quatro organismos para os quais as culturas cervicovaginais são clinicamente úteis – gonococo, *Chlamydia trachomatis*, herpes simples e, na gravidez, grupo B beta-hemolíticos de estreptococos. Os testes para gonococo e clamídia podem ser combinados em um kit único de esfregaço para sua análise molecular.

A coloração de Gram do corrimento cervical purulento é útil em situações de emergência para identificação de diplococos intracelulares Gram-negativos, diagnósticos de gonococo. O teste também pode ser útil para ajudar a identificar *Trichomonas vaginalis*. A cultura e a coloração de Gram do material purulento do abscesso da glândula de Bartholin podem permitir que o médico selecione um antibiótico de espectro estreito como adjunto à drenagem.

A amostragem da umidade vaginal (preparo úmido) é útil para o diagnóstico do organismo patogênico em vaginite aguda. Uma amostra do exsudado vaginal e do esfregaço das paredes vaginais é realizada com um *swab* de algodão. O esfregaço é colocado em 1 a 2 mm de solução salina em um tubo para criar um pasta líquida. Uma gota dessa pasta é colocada em uma lâmina com uma lamínula e examinada pela microscopia de baixa e alta potência para leucócitos polimorfonucleares, células de pista, tricomonas, hifas e brotamento de formas de leveduras. Se as hifas e brotamento de formas de levedura não são identificados, uma segunda lâmina é preparada misturando-se uma gota da pasta com uma gota de hidróxido de potássio, que lisa as células epiteliais e destaca os organismos fúngicos.

A célula de pista é uma célula epitelial com bactérias densamente aderentes, criando um efeito pontilhado. Para fazer este diagnóstico, a densidade das bactérias deve obscurecer as margens de célula em uma percentagem substancial das células. Estes, juntamente com um forte odor de amina (similar a de um peixe podre), são diagnósticos de vaginose bacteriana. Raramente há uma resposta de células brancas significativa para essa condição porque não é uma infecção em si, mas uma mudança no ecossistema

vaginal normal.

Os tricomonas costumam ser óbvios como organismos flagelados móveis semelhantes no tamanho de células brancas do sangue. O organismo é frágil, entretanto, e a motilidade pode ser inibida por infecção grave ou resfriamento da amostra durante um atraso antes da inspeção.

Citologia Genital Inferior

A técnica de citologia de Pap tem tido um impacto significativo de saúde pública, reduzindo a incidência de câncer cervical invasivo. Embora o tempo de processamento para o esfregaço limite a utilidade em casos agudos, há duas razões importantes para considerar a obtenção de amostra. O primeiro é a oportunidade da visita para testar uma paciente previamente incompatível. O segundo é satisfazer alguma preocupação significativa com uma lesão cervical de alto grau antes da manipulação cirúrgica da cérvix.

Existem duas abordagens fundamentais para obter e preparar a amostra. Em uma técnica mais antiga, uma espátula cervical é colocada no orifício cervical e rodada circunferencialmente contra o epitélio cervical. Isto é seguido por um *swab* de algodão colocado no canal cervical e rotacionado no seu eixo longitudinal. À medida que cada etapa é concluída, o instrumento é limpo através de uma lâmina de vidro e um *spray* fixador é aplicado. Na técnica mais recente, a amostra do instrumento é girada em um conservante à base de líquidos, que é processado para fornecer uma lâmina mais homogênea para coloração de Papanicolaou. Embora o custo da técnica à base de líquidos seja maior, a melhoria de precisão e redução de resultados falso-positivos e falso-negativos a torna mais econômica.

Alternativas para a intervenção cirúrgica

Existem indicações válidas para o tratamento ou observação clínica de várias condições ginecológicas agudas, mesmo se há também uma opção cirúrgica disponível. Como a patologia pélvica aguda muitas vezes é acompanhada de dor ou sangramento em um grau que o cirurgião geral consideraria como uma emergência cirúrgica no abdome superior, algumas orientações são fornecidas aqui sobre o julgamento clínico para permitir que o cirurgião evite ou adie a cirurgia. Também é fornecida uma abordagem geral para o tratamento médico de observação ou acompanhamento.

Sangramento Uterino Disfuncional

O sangramento uterino disfuncional é o sangramento uterino que ocorre como resultado anormal ou estimulação hormonal hipofisária dissíncrona do ovário, produção de hormônios ovarianos anormais ou resposta anormal do endométrio ao estímulo hormonal normal.[1-3] Se uma condição relacionada à gravidez tiver sido excluída e o sangramento não for muito grave, o tratamento clínico não necessita de uma biópsia ou mesmo de ultrassom diagnóstico. A implementação de dilatação e curetagem de emergência (D&C) não são necessárias. O episódio pode ser resolvido com indução da proliferação aguda e regeneração do endométrio com altas doses de estrogênio, seguida por indução de um endométrio secretor com progesterona.

A aplicação de estrogênios em *bolus* por via oral ou por infusão IV (p. ex., estrogênios conjugados, 5 mg por via oral a cada seis horas para quatro a seis doses ou 25 mg IV em duas doses com intervalo de seis horas) com a administração simultânea de uma progesterona ativa (progesterona micronizada, 100 mg por via oral duas vezes ao dia, ou medroxiprogesterona, 10 mg quatro vezes por dia) irá estabilizar o endométrio. A progesterona deve ser continuada pelo menos sete dias e então retirada para simular atresia do corpo lúteo. Isto irá simular a menstruação ordenada de um ciclo ovulatório, embora, talvez, com sangramentos intensos. A paciente recebe contraceptivos orais por vários meses para estabilizar as reservas de ferro, que permitem avaliação ordenada de patologia estrutural e iniciam um plano para avaliar o ciclo patológico hipotalâmico-hipofisário-ovariano subjacente.

Aborto Espontâneo

No primeiro trimestre temos 10% a 15% de falha na implantação da gravidez, muitas vezes com sintomas mínimos. Para a paciente que apresenta dor ou sangramento, confirme que este é um início da gestação. Na inspeção da cérvix, observe se existe tecido placentário no orifício cervical dilatado; neste caso, muitas vezes ele pode ser removido com uma pinça de cherron ou de winter, que resolverá o caso na maioria das vezes. A necessidade de intervenção cirúrgica aguda com curetagem é inteiramente dependente da quantidade de perda sanguínea e a intensidade da dor. A paciente que está hemodinamicamente estável e

tem o controle da dor espontaneamente pode completar seu aborto sem qualquer intervenção processual.

Gravidez Ectópica

A gravidez ectópica por ruptura é uma emergência cirúrgica, mas há duas outras situações de gravidez tubária que são passíveis de tratamento menos agressivo para a paciente que está hemodinamicamente estável e tem limitada a perda de sangue intraperitoneal, aborto tubário e gravidez ectópica luteinizada. Um aborto tubário resulta quando a gravidez é retirada da fímbria do final do tubo. A dor é geralmente descrita como cólicas lateralizadas e o volume de sangue identificado em prateleira de Bloomer é de aproximadamente 100 mL. Esses eventos podem ser autolimitados e, se a dor e o estado hemodinâmico estão sob controle durante a observação, a cirurgia pode ser evitada.

Uma paciente pode apresentar dor e sangramento vaginal; uma gravidez tubária intacta é identificada por ultrassom. Existem vários conjuntos de critérios para o tratamento clínico da gravidez tubária luteinizada, baseada em tamanho gestacional (<3 a 5 cm) e a presença de atividade cardíaca fetal, mas o médico deve considerar o tratamento clínico antes do tratamento cirúrgico.[4]

Os procedimentos cirúrgicos para tratar uma gravidez ectópica incluem salpingectomia, salpingostomia e ressecção segmentar.[5] Para pacientes que desejam manter a fertilidade futura máxima, a preservação da tuba é preferível.

O tratamento clínico da gravidez tubária depende do efeito citotóxico do metotrexato. Existem vários protocolos para dosagem (p. ex., 1 mg/kg) e acompanhamento. É aconselhável uma consulta com um ginecologista experiente antes do início.

Infecção Pélvica

O diagnóstico de DIP pode ser desafiador. Geralmente, o diagnóstico diferencial inclui apendicite, infecção do trato urinário, ruptura de cisto ovariano e gravidez ectópica, que compartilham alguns dos sinais e sintomas de DIP. O diagnóstico de DIP é feito somente quando a paciente apresenta febre, leucocitose, secreção purulenta da cérvix, sensibilidade anexial bilateral na palpação suave e sinais peritoneais limitados à pelve. Apendicite é diferenciada por sintomas gastrointestinais antecedentes, padrão evolutivo de dor, ausência de corrimento cervical e peritonite generalizada. A infecção do trato urinário inferior é caracterizada por disúria e piúria óbvia. Raramente os cistos ovarianos ou a gravidez ectópica se apresentam com febre significativa ou leucocitose. Em um estudo clássico,[6] Wølner-Hanssen *et al.* concluíram que a sensibilidade e especificidade da avaliação clínica DIP era tão ruim que a inspeção laparoscópica da pelve é necessária para firmar o diagnóstico. Embora isso possa ser indevidamente agressivo em muitos casos, esse diagnóstico deve ser aplicado com cautela porque é estigmatizante e rotula a paciente, desproporcionalmente uma mulher de cor, de baixa condição socioeconômica ou com um estilo de vida de contracultura.

A DIP aguda, como uma infecção polimicrobiana, é uma doença clínica, não cirúrgica. A principal complicação aguda dessa doença é o abscesso tubo-ovariano (ATO). Em contraste com abscessos relacionados ao intestino, no entanto, o tratamento inicial de um ATO é com antibióticos de amplo espectro IV. As indicações para intervenção cirúrgica são um ATO rompido com peritonite generalizada ou falha em responder à terapia clínica.

Uma coleção inflamatória pélvica é uma variante clínica de um ATO. Enquanto um abscesso é um processo infeccioso delimitado por uma resposta inflamatória através de planos de tecido natural, a coleção, que pode ser indistinguível no ultrassom ou tomografia computadorizada, é delimitada pela superfície anatômica de fundo do saco posterior, reto, útero e intestino. As coleções pélvicas são mais comuns que abscessos verdadeiros e são muito mais propensas a responder à terapia clínica do que os abscessos.

Cistos Ovarianos Funcionais

A ruptura do folículo ou cisto de corpo lúteo ou hemorragia intraparenquimatosa pelo corpo lúteo, pode resultar em dor extrema, com sinais de irritação peritoneal localizada. Se a avaliação de ultrassom revela um cisto simples e não demonstra sangramento intraperitoneal significativo, e se fluxo Doppler descarta uma torção ovariana, esta condição aguda cessará em 12 a 24 horas. São necessários apenas líquidos e suporte analgésico.

Se o ovário direito é afetado, a acuidade claramente irá forçar a consideração de apendicite, mas os sintomas gastrointestinais anteriores, febre e leucocitose raramente estão presentes.

A torção ovariana é uma emergência cirúrgica e às vezes exige a ooforectomia. No entanto, a menos que o ovário seja obviamente necrótico no momento da inspeção laparoscópica, o cirurgião precisa distorcer o pedículo ovariano e observar diretamente para o retorno do fluxo sanguíneo antes de considerar a remoção.

Leiomiomas Uterinos

Os leiomiomas uterinos são tumores benignos do miométrio, presentes em até 40% das mulheres, mais prevalentes em mulheres afro-americanas. Com confirmação clínica ou por ultrassom do diagnóstico, a observação de estabilidade ao longo do tempo é indicada. A intervenção cirúrgica é garantida se a paciente tem menorragia não responsiva, sintomas de pressão intolerável, crescimento rápido ou mudança na consistência dos nódulos palpáveis. O leiomiossarcoma é suficientemente mais raro do que a histerectomia ou miomectomia para afastar malignidade que transporta um risco estatístico maior que a própria lesão.

O tratamento observacional é especialmente válido em mulheres que estejam se aproximando da menopausa porque os leiomiomas são dependentes de estrogênio e, com o declínio da produção de estrogênio, as lesões normalmente irão diminuir de tamanho. A observação atenta é importante após a menopausa, pois o crescimento progressivo durante este período pode refletir a transformação maligna.

Endometriose e Endometriomas

A endometriose é uma doença complexa criada pela presença de tecido endometrial ectópico na cavidade peritoneal ou nos anexos. O tecido endometrial se transforma e sangra com o ciclo ovariano. Este processo induz uma resposta inflamatória estéril, resultando em dor, aderências pélvicas e, quando localizados no ovário, uma massa complexa hemorrágica, conhecida como *endometrioma*. A terapia de primeira linha para esta doença é a indução médica da menopausa temporária e supressão de estrogênio ovariano. O tratamento cirúrgico para mulheres mais jovens é conservador, com destruição local das lesões e conservação máxima dos órgãos reprodutivos. As mulheres que completaram seus planos reprodutivos irão se beneficiar de histerectomia e ooforectomia.

Aspectos técnicos de opções cirúrgicas

Abordagens Cirúrgicas

Semelhante a todas as especialidades cirúrgicas, as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas tornaram-se cada vez mais adotadas na cirurgia ginecológica na última década. A laparoscopia e, mais recentemente, a cirurgia roboticamente assistida têm se tornado mais amplamente utilizadas para condições ginecológicas benignas e malignas.[7-9] Essas técnicas minimamente invasivas oferecem menos complicações pós-operatórias e a recuperação pós-operatória mais curta. As aderências pós-operatórias são reduzidas em muitos estudos; isso se traduz em um menor risco de infertilidade, que pode ser uma consideração importante após a cirurgia pélvica. Menor tempo de hospitalização e recuperação mais rápida são as principais vantagens para muitas pacientes. Atualmente, a maioria das pacientes têm alta na manhã seguinte de sua histerectomia se a laparoscopia ou cirurgia robótica for usada; uma internação de cinco dias com retorno lento da função intestinal é comum para pacientes tratadas por uma histerectomia abdominal aberta tradicional.

Embora estas abordagens minimamente invasivas sejam populares entre as pacientes e os cirurgiões, muitas vezes necessitam de um tempo operatório e definitivamente exigem treinamento cirúrgico avançado e habilidades. Elas também necessitam de instrumentação especializada significativa e uma equipe cirúrgica bem treinada e experiente. Devido à sua complexidade e a instrumentação necessária para estas abordagens, elas não vão ser discutidas em detalhes neste capítulo. A abordagem transvaginal é comumente utilizada por cirurgiões ginecológicos e também é altamente eficaz para patologia pélvica, especialmente para a correção do prolapso de órgãos pélvicos e várias condições uroginecológicas. Essas técnicas também exigem treinamento especial e experiência e não serão discutidas neste capítulo, embora sejam comumente usadas pelos cirurgiões ginecológicos.

Cirurgia para Menorragia ou Sangramento Uterino Anormal

D&C é o procedimento clássico ginecológico para avaliação e possível tratamento terapêutico de menorragia, menometrorragia e sangramento uterino anormal. Agora, entende-se que seu sucesso

terapêutico é de 25% ou menos e geralmente é temporário. Como é um procedimento cego, é difícil de assegurar que o endométrio é curetado uniformemente, assim como tentar tirar a massa do bolo de uma tigela com uma colher. Portanto, com mais frequência agora, a histeroscopia é usada em conjunto com D&C para que a cavidade possa ser visualizada e qualquer patologia observada possa ser diretamente ressecada ou removida. A combinação dos dois adiciona para a avaliação e o sucesso terapêutico.

Além disso, as técnicas estão sendo usadas para a melhor terapia para anormalidades estruturais de sangramentos. Essas técnicas ablativas (p. ex., *rollerball*, balão térmico, hidroterapia, crioterapia, micro-ondas) são técnicas avançadas mais bem reservadas para um cirurgião com ampla experiência na histeroscopia e avaliação e manipulação da cavidade endometrial.

Técnica: Dilatação e Curetagem

Um espéculo ponderado e lâmina retrátil anterior ou um espéculo bivalvular de Graves são usados na vagina para visualizar a cérvix. A cérvix é apreendida transversalmente sobre o lábio anterior com pinça de pozzi. Uma cureta de Kevorkian é usada para curetar a endocérvix para uma amostra. Uma sonda é colocada através da cérvix e no útero e delicadamente introduzida até o fundo do útero para medir a profundidade da cavidade. Esta etapa é importante para ajudar a prevenir ou reconhecer a perfuração uterina para o restante do procedimento. A cérvix está dilatada por dilatadores graduados de diâmetro crescente. Neste momento, se uma histeroscopia vai ser realizada, o histeroscópio é introduzido através da cérvix e no útero para visualização da cavidade endometrial; a glicina ou uma solução salina é comumente usada como um meio de distensão. Realiza-se a fase de curetagem. Uma cureta afiada, o maior diâmetro que se encaixa facilmente pela cérvix, é introduzida delicadamente na cérvix e cavidade endometrial. Isso é feito sem pressão excessiva ou força desnecessária. O fundo é encontrado e um golpe de retirada firme é aplicado até que a cureta atinja a junção cervicouterina. Isto é repetido enquanto se movem circunferencialmente em torno da cavidade uterina, tentando curetar o máximo da cavidade endometrial possível. O procedimento é encerrado; os instrumentos são removidos com especial atenção para a cérvix, que pode sangrar quando a pinça é removida. O sangramento geralmente cessa com pressão, nitrato de prata ou solução de Monsel.

Complicações Potenciais

Como com qualquer procedimento cirúrgico, a instrumentação da cavidade ou sangramento do revestimento endometrial desnudo pode ocorrer. Além disso, a perfuração da cavidade uterina é possível e pode ocorrer durante qualquer fase do procedimento. No entanto, ela geralmente acontece durante a sondagem do útero e pode ocorrer sangramento da área perfurada. A perfuração geralmente acontece na linha média e autolimitada. Normalmente, é preciso apenas da observação por 24 horas. Se houver sangramento continuado, como evidenciado por um nível de hemoglobina decrescente ou aumento da dor abdominal, ou se outros sintomas estiverem presentes, a exploração por laparoscopia ou laparotomia pode ser necessária. A lesão do intestino é possível, embora rara, com perfuração.

Tratamento de Cisto ou Abscesso da Glândula de Bartholin

Os cistos grandes e sintomáticos da glândula de Bartholin ou abscessos dolorosos podem não responder ao tratamento conservador. As opções de tratamento cirúrgico são as seguintes:

1. Incisão e drenagem com colocação de cateter Word
2. Marsupialização
3. Excisão da glândula em si

A excisão da glândula raramente é indicada. Geralmente, a incisão e drenagem com acompanhamento adequado, com ou sem marsupialização, são necessárias para tratar essa condição.

A incisão e drenagem geralmente são feitas no lado vestibular no anel himenal em uma menor parte dependente do cisto ou abscesso usando um bisturi. O cisto é estabilizado e uma incisão é feita dentro do cisto em si. Um pequeno cateter Word é colocado dentro do cisto para drenagem e é reavaliado semanalmente. As pacientes com abscessos são pré-tratadas com antibióticos.

Para realizar a marsupialização, é feita uma incisão elíptica na mucosa vestibular até a parede da glândula. A parede da glândula é incisada ao longo de todo o comprimento da elipse. Os conteúdos são evacuados e a parede do cisto é suturada à mucosa vestibular com suturas absorvíveis sintéticas 3-0 de um modo ininterrupto ou usando um ponto do tipo chuleio (Fig. 71-7). A paciente é colocada em um regime de banhos de assento. Se a lesão for um abscesso, a paciente recebe antibióticos. Se a marsupialização ou incisão e drenagem foram realizadas, a relação sexual é evitada até que a área tenha

sido completamente cicatrizada.

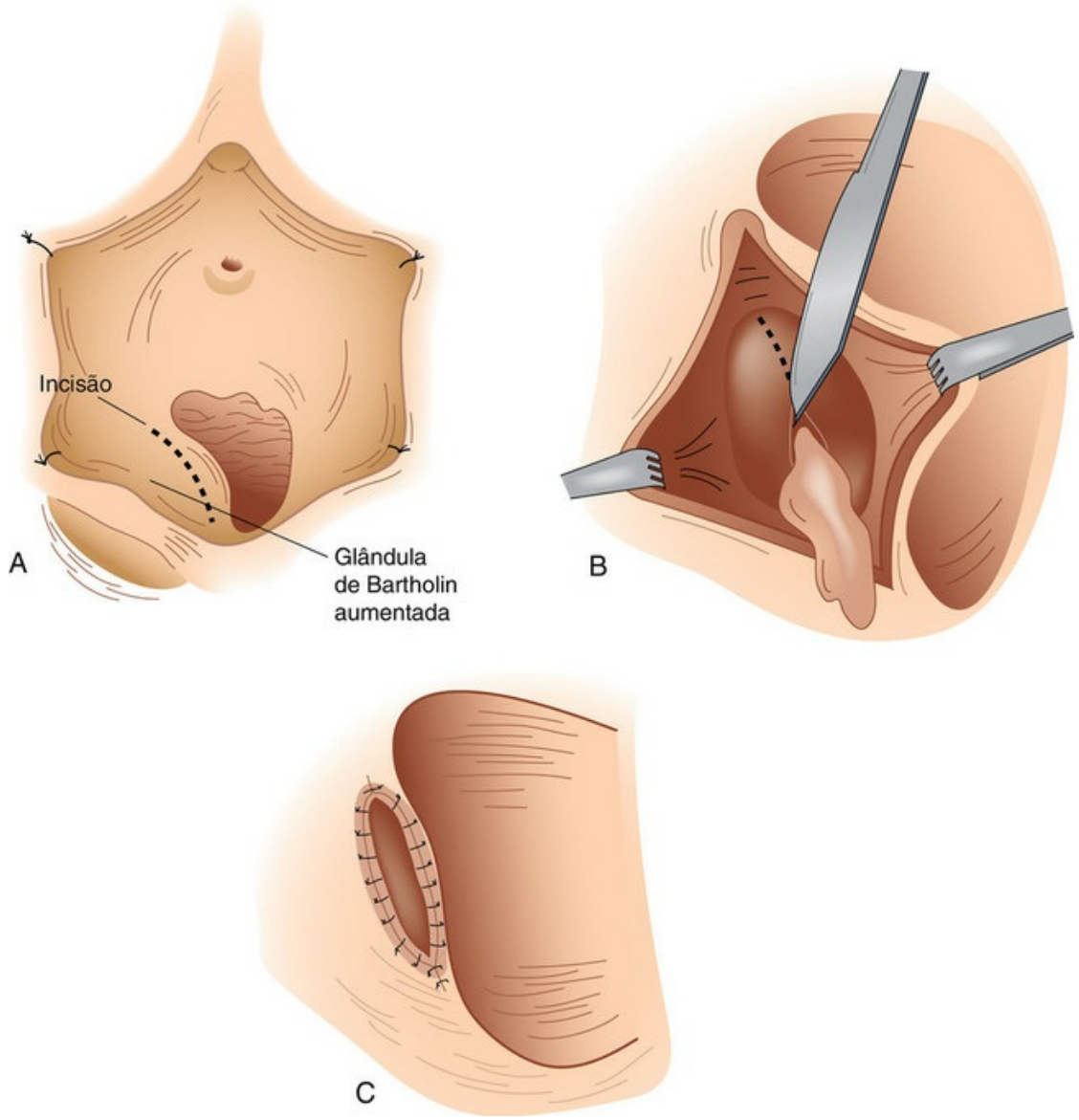


FIGURA 71-7 Marsupialização da glândula de Bartholin. **A,** Retração dos lábios e incisão sobre a mucosa da vagina. **B,** A parede da glândula é excisada. **C,** A marsupialização é concluída. (Adaptado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of pelvic surgery, ed 3, Philadelphia, 1997, Lippincott Williams & Wilkins.)

Procedimento de Cone

A conização pode ser realizada com um bisturi frio ou um LEEP. Uma conização LEEP (procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça) envolve a remoção da zona de transformação com uma alça ectocervical, seguida pela remoção de uma amostra endocervical com uma alça endocervical. Isso é chamado de procedimento cartola e permite a amostragem do canal. Se uma conização por lâmina fria é feita na sala de operação, uma pinça de pozzzi é colocada sobre o lábio anterior da cérvix. As suturas de retenção de oito de 0-0, Vicryl são colocados nas posições de três e nove horas. É feita uma incisão circunferencial ao redor da lesão e da zona de transformação. A amostra é coletada com pinça de Allis para manter a orientação e uma incisão circunferencial é feita mais profundamente na cérvix. A amostra é removida com um bisturi ou tesoura de Mayo. Um ponto de marcação é colocado na posição de 12 horas na amostra e

uma curetagem endocervical é executada acima da biópsia em cone. O risco de recorrência de displasia é dependente do estado das margens endocervical e ectocervical, bem como a curetagem endocervical é positiva para displasia.

Cirurgia para Cistos Ovarianos

Cistos ovarianos são comuns, especialmente os cistos funcionais. Os cistos ovarianos benignos foram discutidos anteriormente. Quando presentes, é necessário determinar qual tipo de tratamento é mais apropriado. É individualizado para cada paciente, dependendo da situação clínica. Quando um cisto ovariano é um achado incidental no momento da cirurgia, é importante saber quais são os sintomas da paciente, se houver, onde a paciente está em seu ciclo menstrual e o tamanho do folículo é normal para essa parte do ciclo.

É fundamental lembrar que sempre que a cirurgia é realizada sobre as estruturas anexas, há um risco de formação de aderências que pode inibir a fertilidade. Se a paciente tiver sido assintomática com um pequeno cisto funcional, a observação, especialmente para a paciente mais jovem, é mais apropriada. Se o cisto ovariano funcional for grande (>5 a 6 cm) ou sintomático, a aspiração pode ser considerada. Se o cisto for maior ou não for compatível com uma lesão funcional, a ooforectomia pode ser considerada se a paciente estiver próxima da menopausa. Como alternativa, pode ser considerada a cistectomia ovariana. Esta opção remove o cisto, mas preserva a função do ovário. Ela também reduz o risco de recorrência em comparação com a drenagem do cisto no ovário.

Técnica

Drenagem do Cisto Ovariano

É imperativo, antes de considerar a drenagem, determinar que o cisto ovariano é benigno e de natureza funcional. Com este sendo observado, uma agulha oca pode ser usada, por laparoscopia ou laparotomia, para perfurar o cisto em um ângulo de 90 graus e o líquido do cisto através de tubo e uma seringa ligada à agulha de aspiração. A sucção é realizada até que o líquido seja removido. O líquido é enviado para a patologia para assegurar um diagnóstico preciso. A agulha é retirada e o procedimento é encerrado.

Ooforectomia com ou sem Salpingectomia

Quando a ooforectomia for desejada, o ligamento infundibulopélvico (IP) é identificado e isolado. O ureter ipsilateral deve ser identificado e observado distante da área do ligamento IP para ser ligado. Com o ligamento IP isolado, podem ser seguidas as seguintes estratégias:

1. Clampear, cortar e ligar a sutura do ligamento IP.
2. Ligar o ligamento IP com um ou dois *Endoloops* e, então, dissecá-lo cirurgicamente.
3. Cauterizar o ligamento IP com cautério bipolar e dissecá-lo nitidamente.

Se a tuba ipsilateral necessitar ser removida, a dissecção através de mesossalpinge é realizada com pinça, dissecção acentuada e ligadura com sutura ou com coagulação bipolar e dissecção acentuada. Se o útero estiver presente, a atenção é dirigida ao ligamento útero-ovariano. Este ligamento é dissecado de forma semelhante, conforme descrito, através de cautério bipolar ou a técnica de fixação. O ovário completamente dissecado, possivelmente em conjunto com a tuba uterina, pode ser removido.

Cistectomia Ovariana

Para começar uma cistectomia ovariana, uma linha cirúrgica dentro da cápsula ovariana é desenvolvida acentuadamente sobre a área do cisto, no lado antimesovariano do ovário. Após a incisão na cápsula, o cisto é dissecado longe da cápsula usando dissecção aguda ou afiada. Para essa dissecção, pode-se usar tesoura, bisturi, dissecador Kitner, hidrodissecção ou uma combinação, tomando cuidado para evitar a ruptura do cisto. Após o cisto ser removido completamente, a base da cápsula ovariana geralmente tem algum sangramento. A hemostasia pode ser obtida na base com eletrocautério ou por sutura. Após a hemostasia ser obtida, a maioria dos cirurgiões não sutura a cápsula, mas aproxima as bordas frouxamente para cicatrizar espontaneamente por conta própria. Acredita-se que isso reduz o risco de formação de aderências. Uma barreira pode ser feita com material absorvível Intercced Gynecare ou outro; o material de adesão pode ser usado neste momento para reduzir a formação de aderências.

Complicações Potenciais

O sangramento de grandes pedículos vasculares é o risco potencial mais perigoso. Se a hemostasia não for completamente obtida, grandes vasos podem rapidamente sangrar profusamente. A complicação mais crônica da cirurgia anexial é a formação de aderências, com infertilidade ou subfertilidade. A lesão do ureter é sempre uma preocupação durante este procedimento se o curso ureteral não for monitorado adequadamente.

Cirurgia para a Tuba Uterina ou Gravidez Ectópica

Há muitas opções para o tratamento de uma gravidez ectópica. As opções cirúrgicas incluem salpingostomia, ressecção segmentar e salpingectomia, dependendo do desejo de fertilidade futura e se a tuba é recuperável. Como observado, estes procedimentos podem ser realizados por laparoscopia, laparotomia ou minilaparotomia.

Técnica

Salpingostomia

Na salpingostomia uma incisão linear é feita na linha antissalpingética durante a gravidez. Isso geralmente é realizado com uma agulha monopolar. A gravidez é removida do tubo. A "ordenha" do saco gestacional da tuba foi discutida no passado; no entanto, ela não é mais recomendada devido a um risco aumentado de tecido retido. Após o saco gestacional ser completamente removido, a hemostasia é obtida com cautério monopolar ou bipolar. O tubo não é suturado, mas sim deixado aberto para cicatrizar espontaneamente. Isto tem demonstrado melhorar as taxas de patência e fertilidade (Fig. 71-8).

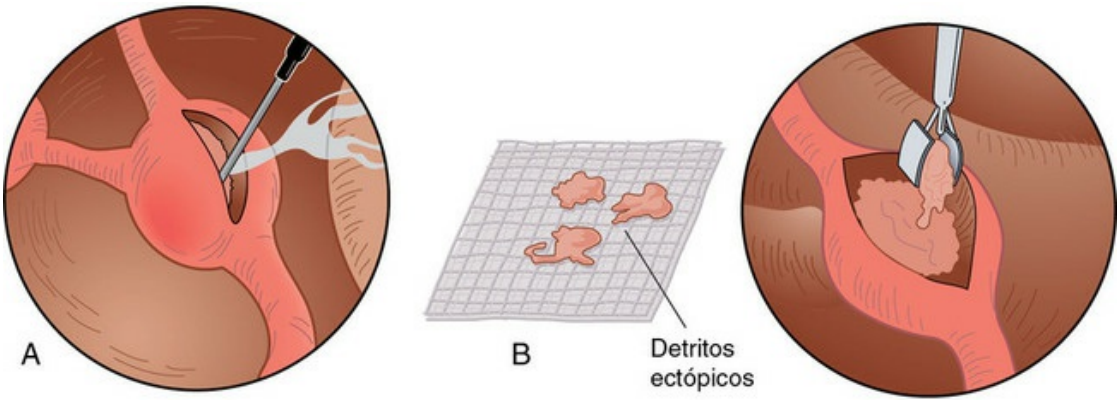


FIGURA 71-8 Salpingostomia. **A,** Tuba uterina é aberta de maneira longitudinal. **B,** Tecido trofoblástico é retirado em pedaços. (Adaptado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of pelvic surgery, ed. 3, Philadelphia, 1997, Lippincott Williams & Wilkins.)

Ressecção Segmentar

A ressecção segmentar, a porção do tubo que abrange os produtos da concepção é ressecada e as extremidades proximais e distais são deixadas *in situ*. Isso dá a opção de reanastomose posterior, se a paciente escolher. A mesossalpinge é perfurada em um espaço avascular. As ligaduras são colocadas em cada lado da gravidez. O segmento é nitidamente ressecado dentro das ligaduras; os vasos de mesossalpinge são inspecionados para lesão e presos, se necessário.

Salpingectomia

Na salpingectomia, a tuba é apreendida e a mesossalpinge carbonizada é presa usando cautério bipolar, um *endoloop* ou grampos com uma ligadura de sutura. A tuba é nitidamente excisada. A área é pesquisada para hemostasia (Fig. 71-9).

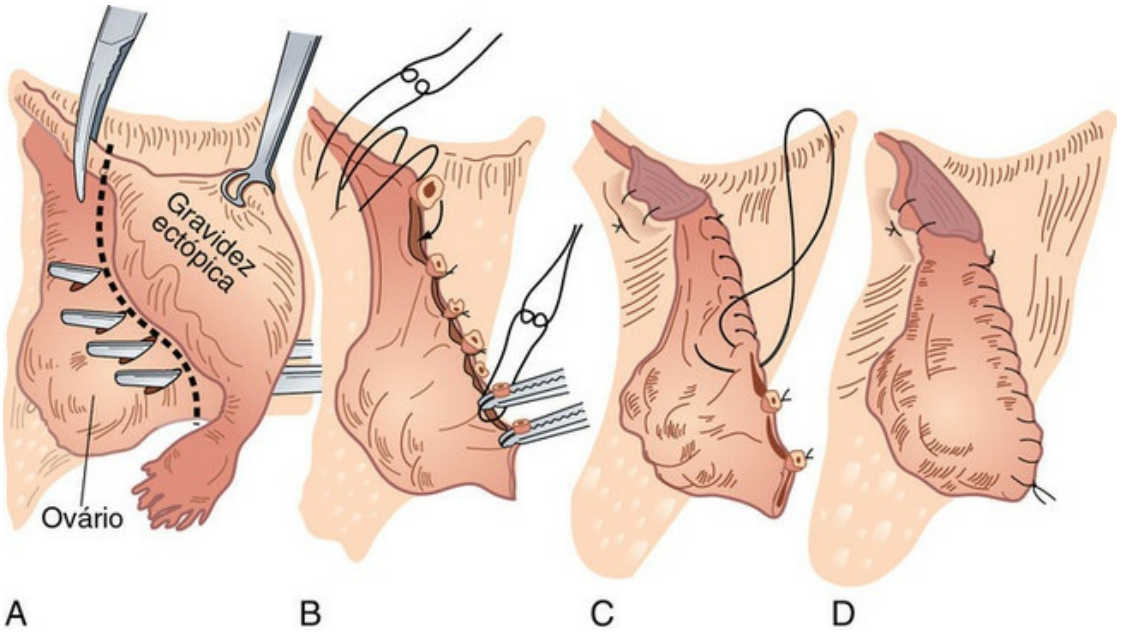


FIGURA 71-9 Salpingectomia. **A,** A tuba é excisada a partir da porção cornual através da mesossalpinge até a fímbria. **B,** Pedículos são ligados, o alinhamento peritoneal é restabelecido, e porção cornual da tuba é enterrada dentro do segmento posterior do corno uterino. **C,** Mesossalpinge é reperitonealizada. **D,** Mesossalpinge é fechada e o procedimento, completado. (Adaptado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of pelvic surgery, ed 3, Philadelphia, 1997, Lippincott Williams & Wilkins.)

Em casos raros, a gravidez ectópica é no abdome e não na tuba uterina. Nessas situações, o feto é removido com a ligadura do cordão umbilical próximo à sua inserção na placenta. Por causa da vascularização da placenta, esta é deixada *in situ*, com subsequente terapia com metotrexato.

Complicações Potenciais

O suprimento vascular da tuba na gravidez é acentuadamente aumentado; portanto, o sangramento é um risco durante e após a operação ser concluída. Se a tuba for preservada, há um risco de gravidez ectópica recorrente subsequente. Além disso, há um risco de tecido placentário retido na tuba e gravidez ectópica persistente. As aderências dos anexos afetados também são um risco significativo, seja a tuba preservada ou removida.

Histerectomia

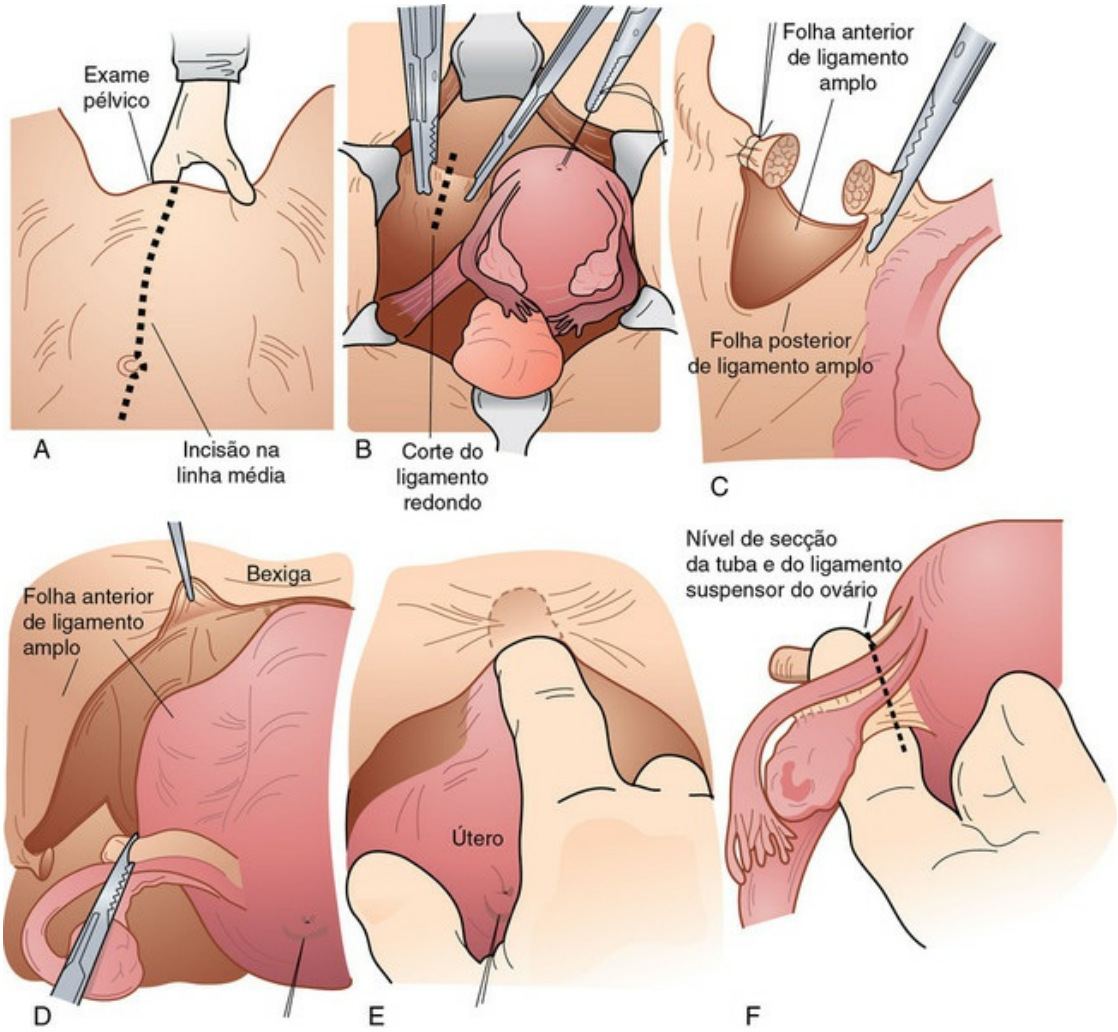
A histerectomia é um dos procedimentos ginecológicos realizados mais comuns. A via da histerectomia depende da indicação para cirurgia, tamanho do útero, descida da cérvix e útero, o formato da vagina, tamanho da paciente e da habilidade e preferência do cirurgião. As vias cirúrgicas para histerectomia incluem histerectomia abdominal total (HTA), a histerectomia total vaginal (HTV), histerectomia vaginal assistida laparoscopicamente (HVAL) e duas técnicas mais recentes – histerectomia laparoscópica total (HTL) e histerectomia laparoscópica supracervical (HLS). A histerectomia laparoscópica total roboticamente assistida é uma variação popular de histerectomia laparoscópica total.

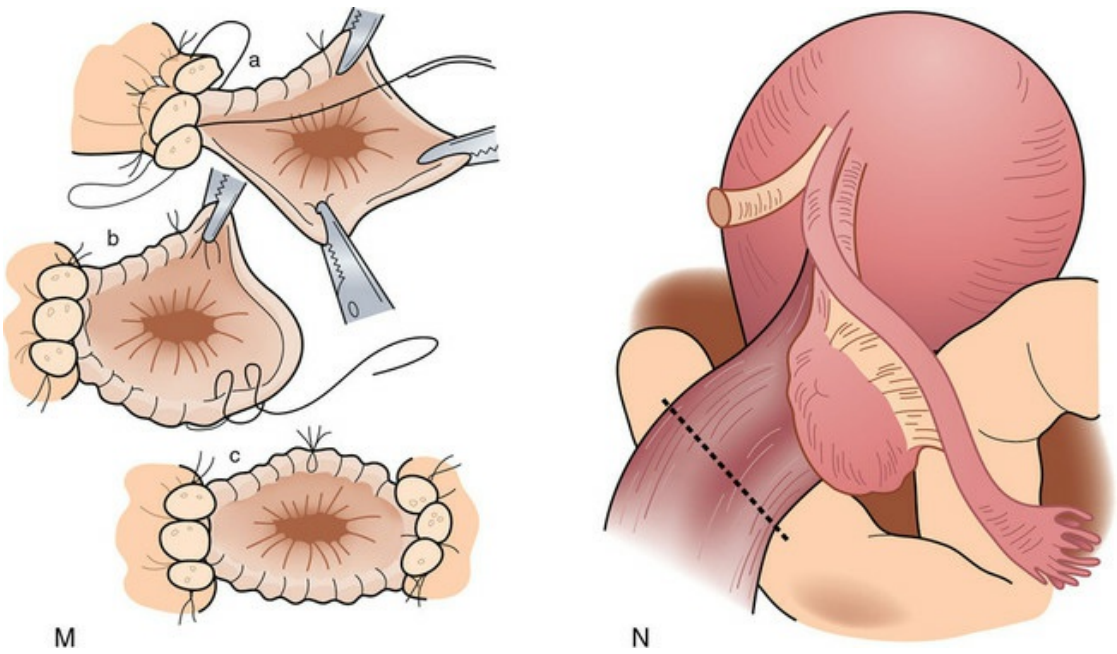
Devido ao impacto significativo da abordagem transvaginal ao apreciar as relações anatômicas, histerectomia vaginal e histerectomia laparoscopicamente assistida devem ser realizadas apenas por um cirurgião vaginal experiente.

Técnica

Qualquer incisão abdominal inferior (vertical, Pfannenstiel, Maylard, Cherney) pode ser usada. O intestino é embalado a partir da pelve e a paciente colocada na posição de Trendelenburg. Os ureteres são

identificados e os passos seguintes são realizados bilateralmente (Fig. 71-10).





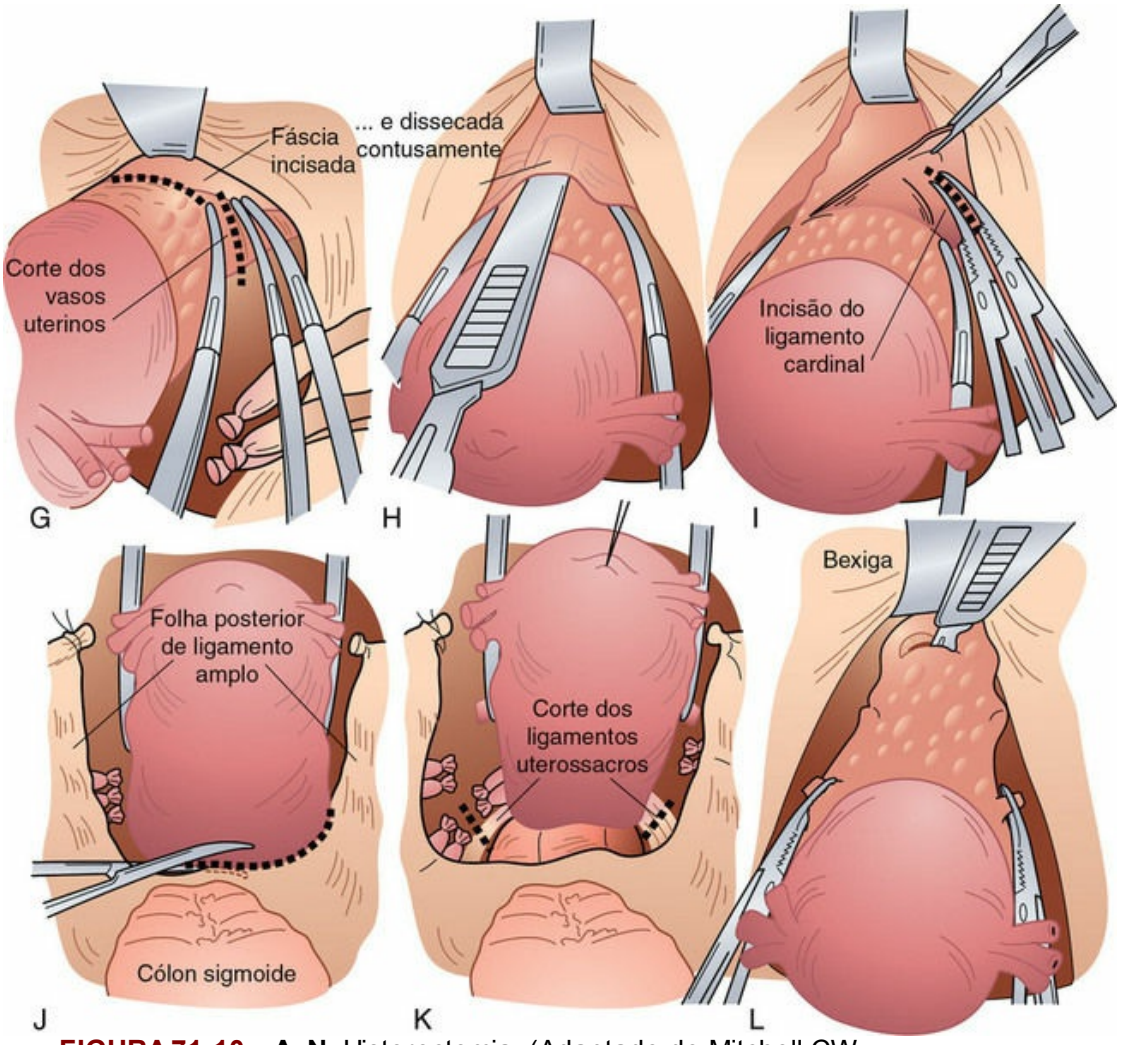


FIGURA 71-10 **A–N,** Histerectomia. (Adaptado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of pelvic surgery, ed 3, Philadelphia, 1997, Lippincott Williams & Wilkins.)

O ligamento redondo é identificado, incisado entre pinças e ligado com 0-0 sutura absorvível. As folhas de ligamento largo são nitidamente abertas anterior e posteriormente, com a folha anterior aberta à prega vesicouterina. Se o ovário deve ser preservado, o tubo proximal e o ligamento útero-ovariano são presos, incisados e ligados. Se a tuba e ovário devem ser removidos, o ligamento infundíbulo-pélvico é duplamente preso e duplamente ligado em forma de nó de gravata absorvível 0-0 e na sutura absorvível sintética 0-0, conforme descrito anteriormente.

Após isso ter sido realizado bilateralmente, a prega vesicoperitoneal é elevada e incisada. As inserções transparentes da bexiga à fáscia pubovesical são nitidamente dissecadas, mobilizando a bexiga fora da cérvix. O tecido adventício transparente ao redor dos vasos uterinos é esqueletizado nitidamente, dissecando-o para expor os vasos uterinos. Os vasos uterinos são presos, incisados e ligados no nível do segmento uterino inferior. Isso é realizado colocando a ponta da pinça sobre o útero em um ângulo ao eixo da cérvix e deslizando ou saindo fora do útero. O pedículo é incisado e é colocada uma ligadura simples absorvível 0-0. Os ligamentos cardinais e uterossacro são sequencialmente presos, incisados e ligados com uma sutura dupla transfixação Haney. Cada grampo é colocado medial ao pedículo anterior para permitir que o ureter passivamente se retraia lateralmente. A parte anterior da vagina pode ser penetrada por uma incisão por bisturi e cortada com um bisturi ou tesoura. Alternativamente, os grampos retos podem ser usados para fixar o ângulo da vagina, abaixo do colo distal. O tecido acima deste ângulo é então incisado e ligado com um ponto Haney. Com o lúmen da vagina agora exposto, a dissecção afiada é usada para completar a transecção vaginal. A parede vaginal, incorporando a fáscia perivaginal, muscular e borda da mucosa, é fechada com uma série de oito suturas absorvíveis 0-0, com os pontos de ângulo incorporando o ligamento uterossacro ipsilateral. As ligaduras precisam ser apertadas, mas não devem estrangular as bordas vaginais. O peritônio pélvico precisa ser fechado. A pelve é irrigada, a hemostase é garantida e a incisão abdominal fechada rotineiramente.

Complicações Potenciais

Devido à proximidade do ureter à cérvix, vasos uterinos e ligamento infundibulopélvico, o ureter pode ser lesado durante a histerectomia e, com a dissecção necessária entre a bexiga e a cérvix, a lesão da bexiga similarmente é uma complicação comum. É imperativo que essas lesões sejam reconhecidas e reparadas no intraoperatório, se possível. As fístulas, como a fístula vesicovaginal ou a ureterovaginal, também podem se formar no período pós-operatório secundário à lesão isquêmica causada por desnudação da muscular da bexiga ou aprisionamento parcial com um ponto de fechamento vaginal.

O suprimento vascular para o útero e ovários é rico. O sangramento intraoperatório e pós-operatório é uma preocupação. Um pedículo previamente seguro pode começar a sangrar agudamente durante o período pós-operatório. Um vaso coto vaginal, perdido por causa de vasoespasmo cirúrgico, pode causar um hematoma pélvico manguito. O tromboembolismo originário da vasculatura pélvica também é um problema pós-operatório potencial. A histerectomia é considerada um procedimento limpo-contaminado por causa da entrada da vagina. A infecção pélvica manguito é comum, apesar do uso rotineiro de antibióticos profiláticos.

Houve discussão sobre o efeito de histerectomia no assoalho pélvico. A insuficiência para reaproximar a fáscia endopélvica ou falência resulta em um defeito da fáscia endopélvica grande e apical. Isso origina uma enterocele apical que progride em tamanho ao longo do tempo. Estima-se que 60% das mulheres apresentam suporte pélvico significativo por 60 anos de idade.

Histerectomia Radical

A histerectomia radical pode ser realizada através de uma incisão vertical a Cherney, ou uma incisão de Maylard. Após a pelve ser inserida, o espaço retroperitoneal é aberto e os espaços paravesical e pararretal são desenvolvidos. Os limites do espaço paravesical são sínfise púbica anteriormente, ligamento cardinal posteriormente, artéria umbilical obliterada medialmente e a veia ilíaca externa lateralmente. Os limites do espaço pararretal são ligamento cardinal anteriormente, o sacro posteriormente, o ureter medialmente e a artéria hipogástrica lateralmente. O retalho de bexiga é então desenvolvido no nível da vagina. As artérias uterinas são isoladas de volta à origem e ligadas. O ureter é então separado da folha medial do ligamento largo e o túnel parametrial é desenvolvido. O ureter é separado da hepatoesplênica e enrolado lateralmente. O espaço retovaginal é então inserido, e dos ligamentos uterossacros são seccionados dois terços do caminho do sacro. A quantidade de retenção urinária pós-operatória está relacionada a quão perto do sacro o ligamento uterossacro está ligado. Os paramétrios são levados na parede lateral. A amostra é removida

quando a vagina é inserida 1 cm abaixo da cérvix. As suturas do ângulo são protegidas com 0-0 Vicryl Heaney sutura e o manguito é fechado com 0-0 suturas de Vicryl figura de oito. As técnicas cirúrgicas mais recentes para o tratamento do câncer cervical incluem total histerectomia laparoscópica radical com linfadenectomia e preservação da fertilidade traquelectomia radical vaginal.

Tratamento de uma Massa Pélvica

Quando uma massa pélvica é descoberta durante o exame, o ultrassom pode ser útil para determinar as características que são preocupantes para malignidade. Em geral, um cisto simples em um paciente na pré-menopausa não será canceroso. Entretanto, uma massa com características complexas como septações, papilações e componentes sólidos é mais preocupante. Várias lesões benignas como endometriomas, corpo hemorrágico lúteo e cistos dermoides podem ter estas características e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial (Tabela 71-2). As condições inflamatórias, incluindo abscesso tubo-ovariano, também podem parecer preocupantes no ultrassom, assim o cenário clínico é importante ao determinar o plano de tratamento.

Tabela 71-2

Diagnóstico Diferencial de Massas Ovarianas

MASSA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Doença benigna	Corpo lúteo hemorrágico, endometrioma, abscesso tubo-ovariano, gravidez ectópica, cistadenoma seroso ou mucinoso, cistadenofibroma, fibroma, tumor do Brenner, dermoide
Doença maligna	Tumor limítrofe sérico, tumor limítrofe mucinoso epitelial, câncer invasivo (papilares serosos, células transicionais, células claras, células neuroendócrinas ou pequenas, tumor mülleriano misto maligno)
Células germinativas	Disgerminoma, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma imaturo, carcinoma embrionário, poliembrioma
Do estroma	Tumor de células de Sertoli-Leydig, tumor de células da granulosa
Metástase	Câncer de cólon, câncer de estômago, câncer de mama, linfoma

Em uma paciente com um cisto simples na pré-menopausa, a ultrassonografia é repetida em seis a oito semanas para determinar se é um corpo hemorrágico lúteo. Entretanto, em pacientes na pós-menopausa com uma massa anexial complexa, a avaliação inclui TC para excluir doença metastática ou outro local do tumor primário e enema de bário para descartar envolvimento do cólon ou primária.[10]

CA-125 é uma glicoproteína produzida por certos tumores. Infelizmente, não é específica para câncer de ovário e seu nível pode estar elevado no pulmão, no apêndice e carcinomas de células de anel de sinete, bem como outras doenças malignas. Em pacientes na pré-menopausa, achados benignos como leiomiomas, endometriose, menstruação, gravidez e DIP podem elevar o nível de CA-125. Outras doenças como a cirrose do fígado também podem elevar o valor. CA-125, portanto, não é verificado em pacientes na pré-menopausa com uma massa pélvica porque a taxa de falsos-positivos é muito alta. Entretanto, em pacientes na pós-menopausa com tumoração pélvica e um nível elevado de CA-125, câncer de ovário é diagnosticado em 80% dessas pacientes. Isso é a população em que o teste é útil.

O diagnóstico definitivo de uma massa pélvica requer inspeção visual e o diagnóstico histológico. A laparoscopia ou laparotomia podem ser feitas, dependendo da suspeita clínica de malignidade. Em pacientes com potencial para carcinomatose, a laparoscopia não é feita por causa da metástase local porta que ocorre rapidamente e pode dificultar desbastamento. No momento da cirurgia, as lavagens pélvicas são feitas e a massa é inspecionada visualmente para aumentar a informação anterior de ultrassom. Se todas as indicações são de que a lesão é benigna, ovário cistectomia ou drenagem (ver anteriormente, “Aspectos Técnicos de Opções Cirúrgicas”) estão indicadas, com avaliação da citologia do cisto ou avaliação macroscópica ou microscópica do tecido para confirmar uma lesão benigna. Se houver um maior nível de suspeita, ou a paciente estiver na menopausa, realiza-se a ooforectomia e congelamento diagnóstico histológico é realizado.[11-13]

Os cistoadenomas serosos e mucinosos são tumores benignos do ovário que podem ocorrer em qualquer faixa etária. O tratamento pode ser cistectomia ou ooforectomia, dependendo da quantidade de ovário envolvido. Os tumores do Brenner são tumores de células transicionais benignos do ovário que também podem ser tratados de maneira semelhante.

Se a lesão for um câncer ovariano epitelial, invasivo, o tratamento inclui a histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias peritoneais do diafragma, calhas goteira bilateral, pelve

bilateral e fundo do saco, e amostragem de linfonodo. Se o tipo de célula for mucinoso, uma apendicectomia também é realizada para excluir metástases do apêndice. Deve-se ter atenção caso tenha voltado na direção minimamente invasiva (laparoscópica) e abordagens cirúrgicas poupadoras de fertilidade. O intervalo do estadiamento laparoscópico de tumores ovarianos recém-diagnosticados, com nenhuma suspeita de carcinomatose, pode ser realizado em pacientes selecionados.[8]

A doença extensa exige ressecção do tumor para remover todo o tumor possível. As pacientes submetidas à cirurgia redutora de tumor ideal (<2 cm da doença visível) têm uma vantagem de sobrevida sobre pacientes que não podem ser ou não são ressecadas de maneira ideal. O estadiamento completo é importante porque as pacientes que apresentam um grau 1 ou 2 estádio 1A de câncer ovariano não precisam de quimioterapia. Com outras fases, a cirurgia é seguida por quimioterapia.

Os tumores limítrofes não se comportam como cânceres de ovário invasivos. Normalmente, são tratados apenas com operação e não precisam de quimioterapia. Eles tendem a ocorrer em mulheres mais jovens. Se encontrada na biópsia de congelamento e a paciente tem prole constituída, o procedimento a seguir, seria: lavagens pélvicas, histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias peritoneais e biópsias dos linfonodos. Se a paciente deseja fertilidade futura, uma ooforectomia unilateral, omentectomia, biópsias peritoneais e biópsias dos linfonodos no lado do tumor podem ser realizadas. O ovário pode então ser monitorado com ultrassom. O estadiamento é feito no caso de câncer de ovário invasivo encontrado no momento do exame histopatológico final. Os tumores mucinosos limítrofes também têm sido associados com anormalidades no apêndice. Portanto, uma apendicectomia é realizada em conjunto com outro estadiamento.

Outros tipos de tumores ovarianos incluem tumores estromais de cordões sexuais, como células da granulosa e tumores de células de Sertoli-Leydig. Estes parecem sólidos, mas ocasionalmente têm uma aparência cística. Histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e estadiamento são realizados. Para tumores de estádio I do tipo adulto, nenhuma terapia adicional é necessária. Para pacientes com um estádio mais alto, a terapia com quimioterapia ou radioterapia pós-operatória é acrescentada.

Os tumores de células germinativas devem ser considerados em meninas e mulheres jovens. O tipo celular mais comum é uma disgerminoma; 90% deles são diagnosticados em cirurgia conservadora estádio I com ooforectomia unilateral e o estadiamento pode ser realizado, deixando o útero e outro tubo e ovário no lugar. Nenhum tratamento adicional é necessário.[14] Outros tumores de células germinativas incluem tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma imaturo e carcinoma embrionário. Uma mistura desses cânceres pode estar presente. Os marcadores tumorais como β-hCG, α-fetoproteína e lactato desidrogenase (LDH) podem ser detectados em certos tumores de células germinativas. Os pacientes que têm um gonadoblastoma devem ser testados pela avaliação do cromossomo. Se os cromossomos XY são descobertos, as gônadas são removidas para prevenir o desenvolvimento de disgerminoma. Isso pode ocorrer em 20% das pacientes com gonadoblastoma.

Como estes são tumores potencialmente agressivos, a quimioterapia pós-operatória é implementada com o diagnóstico de teratoma (estádio IA, teratoma imaturo grau 2 ou 3 ou qualquer estádio mais alto), disgerminoma (estádio II e acima), qualquer tumor do seio endodérmico ou coriocarcinoma.

Cirurgia durante a gravidez

Cerca de 0,1% a 2,2% das gestantes requerem cirurgia durante a gravidez. Alterações na fisiologia materno-fetal, ampliando a gestação e alterações na colocação de órgãos maternos podem tornar o diagnóstico e o tratamento desafiadores. Esta seção aborda questões importantes para o cirurgião considerar antes de proceder na sala de operação.

Alterações Fisiológicas

Durante a gravidez, as adaptações multissistêmicas resultam em alterações da fisiologia.

Sistema Cardiovascular

O volume sanguíneo aumenta em 45% a 50% a termo. A produção de hormônios placentários estimula a eritropoiese materna, que aumenta a massa de glóbulos vermelhos em aproximadamente 20%. Isso resulta em uma hemodiluição funcional manifestada por uma anemia fisiológica. Portanto, gravidez deve ser considerada como um estado hipervolêmico.

A frequência cardíaca da mãe aumenta logo no início da sétima semana de gestação. No final da

gravidez, a frequência cardíaca materna é aumentada em cerca de 20% sobre os valores de antes do parto. A resistência vascular sistêmica diminui em 20%, mas aumenta gradualmente próximo ao termo. Isso resulta em uma diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica durante a gravidez, com uma recuperação gradual de valores de não gestantes a termo. Como há aumento da pressão no sistema venoso, há diminuição do retorno das extremidades inferiores, resultando em edema dependente.

Sistema Respiratório

Na gravidez, o volume-minuto é aumentado, enquanto o volume residual funcional diminui (Tabela 71-3). Embora possa parecer que o volume pulmonar reduziria durante a gravidez, um aumento no volume-minuto em associação com uma expansão do diâmetro anterior e posterior do tórax resulta em aumento do volume tidal, aumentando assim também a ventilação-minuto. Estas alterações resultam em uma alcalose respiratória compensada. Os valores PCO_2 normais nos intervalos de gravidez variam de 28 a 35 mm Hg. O valor de PO_2 normalmente é 100 mm Hg ou mais. O consumo de oxigênio e a taxa metabólica basal também são aumentados durante a gravidez em aproximadamente 20%.

Tabela 71-3

Alterações Fisiológicas da Gravidez

SISTEMA	ALTERAÇÕES	RESULTADO
Cardiovascular, hemodinâmico	Volume sanguíneo aumentado em 50%; eritrócitos massa aumentado de 20%; débito cardíaco aumentado em 50%; frequência cardíaca aumentada em 20%; resistência vascular sistêmica diminuída em 20 %	Estado de alto débito cardíaco com uma anemia hemodilucional
Respiratório	Volume-minuto aumentado em 20%; capacidade residual funcional diminuída em 15%; volume percorrente aumentado por 20% a 30%; consumo de oxigênio aumentado de 20%	Alcalose respiratória compensada
Gastrointestinais	Relaxamento da musculatura lisa; retardo do esvaziamento gastrointestinal	Estômago cheio; constipação
Coagulação	Fibrinogênio aumentado em 30%; proteína S diminuída por 30 a 40%	Estado de hipercoagulabilidade, independentemente de fatores de risco
Renal	Taxa de filtração glomerular aumentada em 50%; creatinina sérica reduzida de 40%; hidronefrose fisiológica	Aumento da micção; risco aumentado de infecção do trato

Essas alterações fisiológicas resultam em menos reserva pulmonar para a gestante agudamente doente, reduzindo o tempo necessário para a deterioração da angústia respiratória para insuficiência respiratória. A intervenção precoce é obrigatória.

Trato Gastrointestinal

Durante a gravidez, há uma diminuição na motilidade gastrointestinal causada por alterações mecânicas no abdome, com o relaxamento crescente do útero e músculo liso resultante do aumento da produção de progesterona na gravidez. O esvaziamento gástrico pode ser retardado por até oito horas. As gestantes são consideradas como tendo um estômago funcionalmente completo em todos os momentos. Além disso, uma diminuição na motilidade do intestino grosso pode resultar em constipação grave o suficiente para causar dor abdominal significativa.

Alterações da Coagulação

A gravidez é um estado de hipercoagulabilidade. O fibrinogênio é aumentado cerca de 30% sobre os valores de referência. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez está associado a um risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Isto é particularmente agravado quando o repouso no leito ou imobilização ocorre durante o período gestacional.

Alterações Renais

A gravidez aumenta o fluxo sanguíneo para a pelve renal em aproximadamente 50%. Isso resulta em uma taxa de filtração glomerular. A micção frequente é comum. A creatinina sérica é aproximadamente 40% menor do que em um estado não gravídico. Portanto, um nível de creatinina de 1 mg/dL durante a

gestação é considerado anormal.

O diâmetro ureteral aumenta na gravidez secundária à compressão e relaxamento do músculo liso. O peristaltismo é retardado e o refluxo ocorre livremente da bexiga para o segmento ureteral inferior. Isso resulta em aumento da incidência de pielonefrite durante a gravidez. Portanto, a bacteriúria assintomática deve ser tratada de maneira agressiva.

Considerações e Avaliações Diagnósticas

Técnicas de Imagem

A técnica de imageamento mais comum utilizada durante a gravidez é a ultrassonografia, que é considerada a modalidade mais segura e é usada para avaliação fetal. Em pacientes com dor abdominal, o ultrassom é considerado o teste diagnóstico de primeira linha. Durante a ultrassonografia, a presença de uma gravidez intrauterina precisa ser documentada, se possível. Além disso, avaliação de fundo do saco para líquido, o ureter, dilatação ou cálculos da vesícula biliar para a presença de cálculos biliares e da placenta para anormalidades pode ser realizada.

A ressonância magnética também pode ser usada durante a gravidez. Até o momento, nenhuma evidência sugeriu um risco aumentado desta modalidade; na verdade, a ressonância magnética é usada para diagnosticar anormalidades fetais, especialmente as anormalidades do sistema nervoso central.

Embora existam riscos teóricos associados à radiação ionizante, a maioria dos procedimentos de diagnóstico de raios X estão associados com mínimo ou sem risco ao feto. Evidências sugerem que não há nenhum risco aumentado para o feto em relação a malformações congênitas, restrição de crescimento ou aborto dos procedimentos de raios X que expõem o feto a doses de 5 cGy ou menos. Em 1995, o American College of Obstetrics and Gynecology publicou diretrizes sobre diagnóstico por imagem durante a gravidez. As mulheres precisam ser tranquilizadas de que a preocupação com a exposição à radiação não deve evitar procedimentos diagnósticos indicados. Ele não pode ser estressado suficiente para que o bem-estar materno seja primordial, e os procedimentos diagnósticos apropriados precisam ser realizadas para facilitar o diagnóstico rápido.

Avaliação Clínica

A dor abdominal durante a gravidez pode ser confusa para o médico. É natural para o médico atribuir maior dor abdominal à gravidez; no entanto, outros sistemas orgânicos são afetados durante a gravidez na taxa da população geral. Além desses diagnósticos, o diagnóstico específico para gravidez também precisa ser considerado.

Complicações Cirúrgicas Comuns da Gravidez

Apendicite

A apendicite é uma das complicações cirúrgicas mais comuns da gravidez, com uma incidência de aproximadamente 2/1.000 gestantes. Esta incidência não é maior do que a da população geral; no entanto, a localização do apêndice durante a gravidez muda com o deslocamento para cima do apêndice com o avanço da gestação (Fig. 71-11). No entanto, o sintoma mais comum é a dor no quadrante inferior direito, que se apresenta independentemente da idade gestacional. O diagnóstico de apendicite na gravidez pode ser difícil porque muitos dos sintomas de apendicite são observados durante a gravidez. A dor no quadrante inferior direito pode ser confundida com dor do ligamento redondo e náuseas, vômitos e desconforto abdominal podem ser confundidos com hiperêmese gravídica. Como a leucocitose moderada é comumente vista na gravidez, pode confundir o diagnóstico. No entanto, outros sintomas, como febre e anorexia, podem ajudar o médico a estabelecer o diagnóstico. A ultrassonografia pode ser usada, mas tem valor limitado se as alças intestinais estão distendidas. A TC sem contraste pode ser usada, se necessário, para auxiliar no diagnóstico.

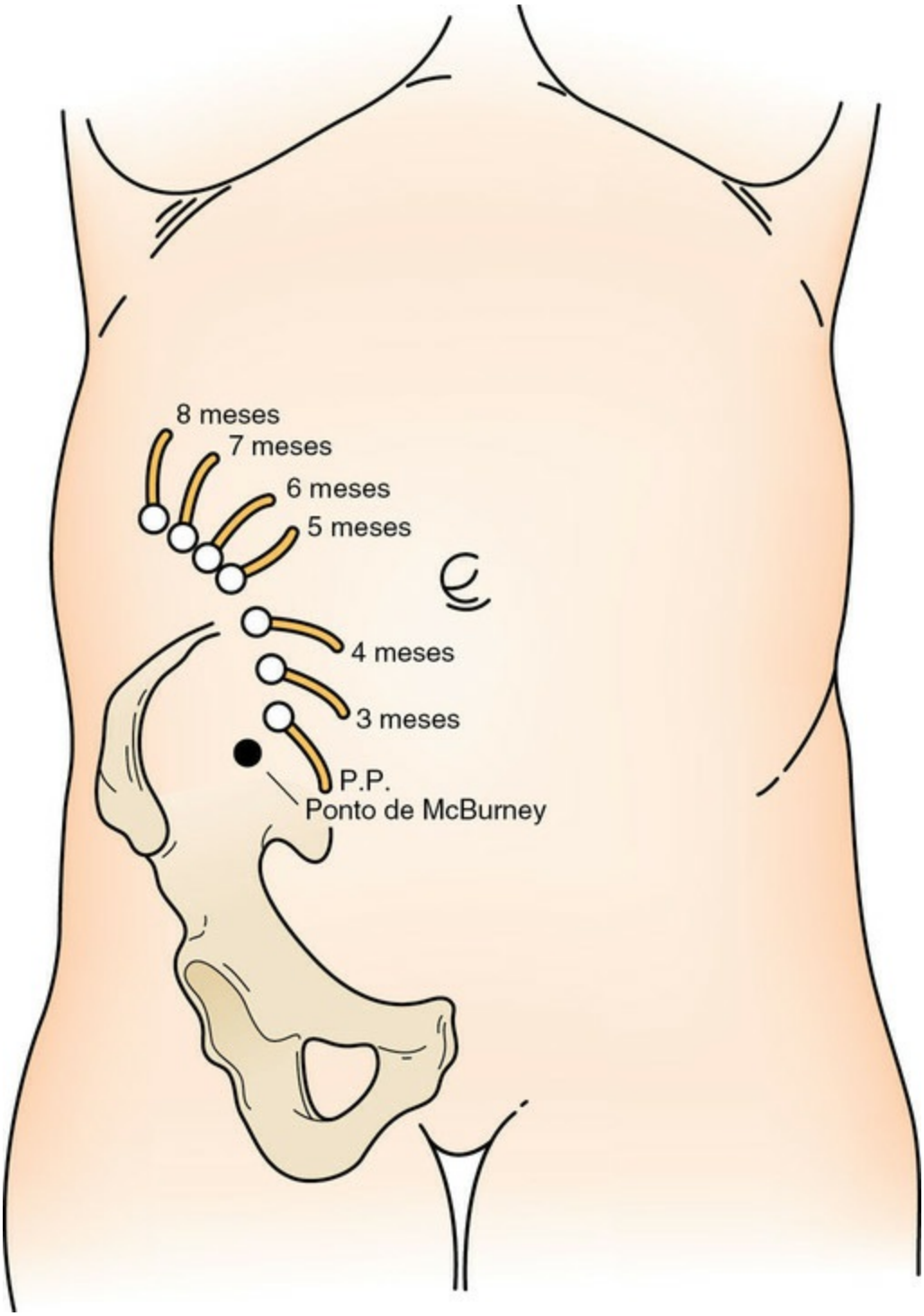


FIGURA 71-11 A localização aproximada do apêndice durante os meses de gestação é ilustrada. No planejamento da operação, é melhor fazer a incisão abdominal sobre o ponto de sensibilidade máxima, a menos que haja uma grande disparidade entre esse ponto e a localização teórica do apêndice. (De Ludmir J, Stubblefield PG: Surgical procedures in pregnancy. Em Gabbe S, Neibyl JR, Simpson JL [eds]: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, ed. 4, Philadelphia, 2002, Churchill Livingstone, p. 617.)

A ruptura do apêndice durante a gravidez aumenta a mortalidade e morbidade perinatal. Isto é particularmente verdadeiro quando a ruptura ocorre depois de gestação dos 20 semanas. A peritonite aumenta o risco de trabalho de parto prematuro e parto prematuro. Portanto, é prudente que o médico

faça o diagnóstico precoce e proceda imediatamente com intervenção cirúrgica.

Colelitíase

Após a apendicite, a doença do trato biliar é a segunda condição cirúrgica geral mais comum encontrada durante a gravidez. A colelitíase da gravidez geralmente desenvolve-se a partir da obstrução do ducto cístico. A apresentação clínica varia de crises intermitentes de cólica biliar a dor persistente irradiando para a área subcapsular em pacientes nos quais o ducto biliar comum está obstruído por um cálculo. A ultrassonografia é útil para detectar a presença de cálculos. O diagnóstico diferencial da colelitíase aguda inclui dor aguda no fígado da gravidez, a síndrome HELLP (hemólise, enzimais hepáticas elevadas e plaquetas baixas) e pré-eclâmpsia grave. Ataques iniciais podem ser tratados conservadoramente com líquidos IV, antibióticos e antiespasmódicos; no entanto, sem pronta resolução dos sintomas, a cirurgia deve ser considerada. O adiamento da cirurgia em um paciente com colecistite pode aumentar a morbidade perinatal. Apesar da dificuldade potencial de operar uma gestante, menor morbidade foi demonstrada em pacientes tratadas cirurgicamente, particularmente nos casos de obstrução. No início da gestação, a colecistectomia laparoscópica pode ser considerada.

Embora rara, a pancreatite pode se apresentar durante a gravidez. A causa mais comum de pancreatite em gestantes é a colelitíase. Entretanto, a pancreatite pode ser uma complicação da pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP. A pancreatite causada pela toxicidade do leite-álcali pode ser vista em pacientes com uma ingestão excessiva de antiácidos.[15]

Obstrução Intestinal

A incidência de obstrução intestinal em gestantes é semelhante à da população geral. Pacientes apresentam sintomas clássicos de dor abdominal em cólica associada ao peristaltismo hiperativo. Náuseas e vômitos estão presentes em aproximadamente 80% dos casos. A distensão do intestino é caracterizada. A laparotomia precisa ser realizada antes da necrose intestinal e de ocorrer perfuração. Se a perfuração ocorre durante a gravidez, há um aumento significativo na morbidade e mortalidade materna e perinatal.

Massas Ovarianas

Com o uso frequente de ultrassom no início da gravidez, o cisto de corpo lúteo da gravidez é frequentemente identificado. Isso é fisiológico e, na ausência de sintomas de torção, requer apenas acompanhamento para assegurar o diagnóstico. A progesterona produzida nas primeiras 14 semanas de gestação é necessária para sustentar a gravidez até a produção placentária de progesterona substituí-la. Portanto, se a cirurgia é necessária para sintomas de hemorragia ou torção, todo esforço deve ser feito para preservar o corpo lúteo no primeiro trimestre.[16]

Complicações Obstétricas Resultando em Dor Abdominal

Descolamento da Placenta

O descolamento da placenta geralmente ocorre no terceiro trimestre e pode estar associado com dor abdominal excruciante. Ao contrário da crença popular, o sangramento vaginal evidente não precisa estar presente para que o diagnóstico seja feito. A ultrassonografia é de pouca utilidade porque apenas 5% a 10% das rupturas podem ser vistas. Portanto, o diagnóstico de descolamento é clínico. As rupturas estão geralmente associadas à hipertonicidade uterina, resultando em anormalidades da frequência cardíaca fetal. É importante para o médico diagnosticar o descolamento rapidamente.

O trauma pode aumentar o risco de descolamento. Há três mecanismos distintos para descolamento de placenta pós-traumático:

1. Trauma contuso do útero – por exemplo, a agressão ou colocação de cinto de segurança pode causar uma lesão direta ao local da implantação placentária.
2. O ciclo de aceleração-desaceleração súbito que ocorre em veículos durante acidentes pode causar uma distorção de lesão de contragolpe.
3. Mesmo na ausência de qualquer lesão física evidente, a reação adrenérgica aguda ao estresse pode resultar em vasoespasmo uterino suficiente para criar uma necrose isquêmica no local da implantação; com a reperfusão, um hematoma subplacentário pode dissecar o plano do local da implantação.

A gestante e seu feto que sofrem de trauma precisam ser monitorados por pelo menos quatro horas,

com a possibilidade de monitoramento prolongado por 24 horas. O descolamento pode tornar-se rapidamente uma emergência cirúrgica, necessitando de parto imediato do feto. Os estudos laboratoriais que podem ser úteis no diagnóstico de descolamento incluem uma contagem de plaquetas e dosagem dos níveis de fibrinogênio. À medida que o hematoma retroplacentário se expande, os fatores de coagulação, especialmente fibrinogênio e plaquetas, são consumidos. Isso pode ajudar o médico no diagnóstico em casos ocultos.

Complicações Hepáticas Relacionadas com a Gravidez

A síndrome HELLP e o fígado gorduroso agudo da gravidez podem se apresentar como dor no quadrante superior direito e náuseas e vômitos. HELLP é uma forma de pré-eclâmpsia grave. É importante que o médico não confunda isso com colelitíase ou alguma outra patologia gastrointestinal. A progressão da doença pode resultar na ruptura da cápsula hepática e na morte materna caso o diagnóstico não seja feito rapidamente.

O fígado gorduroso agudo da gravidez, que também carrega um sério risco para morbidade e mortalidade materna e fetal, pode se apresentar de maneira semelhante. Os estudos laboratoriais úteis no diagnóstico incluem contagem de plaquetas e a determinação da LDH, transaminase glutâmico-oxalacética sérica (TGO), creatinina, ácido úrico e níveis de hematócrito. Os níveis de TGO e LDH serão elevados, as plaquetas serão reduzidas e o valor hematócrito pode ser aumentado, especialmente quando visto em associação com depleção de volume intravascular. Em pacientes com esteatose hepática aguda, o nível de glicose pode ser reduzido. É importante que o médico lembre as alterações fisiológicas, quando da interpretação dos valores discutidos no início deste capítulo.

Trauma

O trauma de lesões acidentais ocorre em 6% a 7% de todas as gestações. Além do risco de descolamento de placenta observado, o trauma fechado pode aumentar o risco de parto prematuro e ruptura prematura das membranas. É importante que as gestantes sejam avaliadas para o mesmo espectro de lesões que as pacientes não grávidas. Diversos estudos estabeleceram que a hemorragia fetal-maternal é aumentada em mulheres que sofreram trauma. Mulheres que são RhD negativo precisam ter uma avaliação quantitativa do volume de células fetais na circulação materna e uma dose adequada de imunoglobulina anti-D administrada. A lavagem peritoneal não é contraindicada na gravidez e pode ser realizada com segurança nas pacientes nas quais a possibilidade de uma víscera rompida é suspeita.

Procedimentos Cirúrgicos Obstétricos Comuns

O procedimento obstétrico mais comum que o cirurgião irá realizar é a cesariana. A maioria dos partos com cesariana são realizados através de uma incisão de Pfannenstiel; no entanto, uma incisão vertical na linha média subumbilical pode ser usada, especialmente em pacientes obesas e em pacientes nas quais a entrada rápida na cavidade abdominal é indicada. Após a colocação de um cateter vesical, a entrada na cavidade peritoneal pode ser realizada. Na maioria dos casos, o peritônio da prega vesicouterina é seccionado transversalmente e a bexiga é cuidadosamente dissecada do segmento uterino inferior. O segmento uterino inferior é palpado para verificar a má rotação e assegurar que uma incisão transversa uterina baseia-se na linha média. A parte fetal subjacente é palpada. Se a parte inicial é a cabeça do feto, a incisão é marcada 1 a 2 cm acima da margem original da bexiga. Uma pequena incisão transversal é feita com bisturi através da linha média do segmento uterino inferior até as membranas fetais. A incisão pode ser estendida de modo transversal usando uma tesoura bandagem ou de maneira fechada. As membranas são então rompidas. A mão não dominante do médico é colocada na cavidade abaixo da cabeça fetal para fornecer a alavanca que redirecione o vértice através da incisão. O vértice é entregue através das incisões uterinas e abdominais. O lactente se desprende com uma pressão suave de fundo. O cordão umbilical é clampeado e cortado e o recém-nato entregue para a equipe.

Nos casos em que o feto se apresenta na gestação em situação transversa, realiza-se uma cesariana vertical baixa. Uma incisão vertical é feita para o segmento uterino inferior e estendida para baixo em direção à bexiga e para cima em direção ao fundo com uma tesoura de bandagem. Geralmente prefere-se ela à incisão que não é levada em porção contrátil do útero; no entanto, se o aprisionamento da cabeça ocorrer, a extensão da incisão em uma direção cefálica é apropriada. Embora não seja frequentemente realizada, uma cesariana clássica com uma incisão sobre o fundo uterino anterior e superior pode ser usada em pacientes nas quais a obstrução do segmento uterino inferior ocorre secundariamente a miomas

uterinos ou em gestações muito precoces.

Depois que o lactente nasce por meio da incisão de escolha, o fechamento da incisão uterina pode ser auxiliado pela remoção do fundo uterino através da incisão abdominal. A distribuição do fundo também facilita a massagem uterina. A oxitocina é administrada através de uma linha IV. É recomendável que 20 U de oxitocina sejam colocadas em um frasco de 1 litro de soro fisiológico, com cuidado para não executar os fluidos em uma taxa de mais de 200 mL/h na maioria dos casos. A incisão uterina é fechada com uma sutura bloqueio de Vicryl 1-0 ou uma sutura com fio cromado. Uma segunda camada invaginante pode ser utilizada para alcançar a hemostasia. Após a incisão do útero ser reaproximada e completa, é preciso tomar cuidado para investigar o sangramento. O abdome pode ser irrigado se houver vazamento de mecônio ou verniz fora do campo cirúrgico. Não há necessidade de reaproximar os músculos do peritônio e do reto. A parede abdominal é fechada, de maneira usual, com sutura absorvível.

É possível que o cirurgião seja chamado para ajudar uma paciente com hemorragia pós-parto. Portanto, é importante reconhecer os fatores que podem ser peculiares à gravidez. Como observado no início do capítulo, o volume sanguíneo é aumentado durante a gravidez. A hemorragia na gravidez é definida como a perda de sangue superior a 1.000 mL. Devido ao aumento no volume de sangue a termo, no entanto, a paciente pode perder 1.500 a 2.000 mL de sangue antes dos sintomas se manifestarem. A causa mais comum de hemorragia pós-parto é a atonia uterina. Os fatores de risco para a atonia uterina incluem infecção uterina, parto prolongado, cesariana e hiperdistensão do útero. A hemorragia também pode ser vista em descolamento da placenta e em pacientes com placenta anterior, antes ou após o parto. Recomenda-se terapia a ser iniciada após a perda de 600 mL.[15,17]

O primeiro passo é avaliar as lacerações vaginais, cervicais ou uterinas. Se negativa, a atonia uterina é o mecanismo, exploração manual do útero é iniciada para garantir a completa remoção da placenta e massagem uterina agressiva iniciada. Se não tiver sucesso, a administração de uma solução de oxitocina, 20 U/litro de solução salina fisiológica a uma velocidade de 200 mL/h, pode ajudar com contratilidade uterina. Uma taxa de até 500 mL em dez minutos pode ser administrada sem complicações cardiovasculares significativas; entretanto, a hipotensão arterial materna pode ocorrer com uma injeção de *bolus* IV menor que 5 U.

Quando a oxitocina não fornecer uma resposta adequada, um sintético 15-metil-$F_{2\alpha}$ prostaglandina (Carboprost®) é administrado IM ou na parede uterina. Além disso, maleato de metilergonovina (Methergine®), 0,2 mg administrado IM, pode ser administrado. Methergine é contraindicado em pacientes com hipertensão. Prostaglandina $F_{2\alpha}$ é contraindicada em pacientes com asma. Misoprostol (Cytotec®) também tem propriedades uterotônicas e pode ser usado em uma dose de 1.000 µg pelo reto.

Quando as medidas farmacológicas não conseguem controlar a hemorragia, medidas cirúrgicas são realizadas. Se a hemorragia é secundária à atonia uterina, a ligadura dos vasos uterinos pode ser bem-sucedida. O primeiro passo na ligadura da artéria uterina é na anastomose da artéria uterina e ovariana alta no fundo, logo abaixo do ligamento útero-ovariano. Uma sutura grande na agulha não traumática pode ser passada do útero ao redor do vaso e amarrada. Se a ligadura do vaso útero-ovariana bilateral não parar o sangramento, pode ser tentada a oclusão não traumática e temporária das artérias ovarianas no nível dos ligamentos infundibulopélvicos. Reduzindo a pressão de perfusão, trombose no leito vascular pode produzir hemostasia.

Se medidas conservadoras falharem, uma histerectomia pós-cesárea pode precisar ser realizada antes de ocorrerem sequelas da coagulopatia e choque hemorrágico. No caso de hemorragia pós-parto, a histerectomia supracervical frequentemente é o procedimento de escolha. Quanto à histerectomia ginecológica descrita anteriormente, as inserções superiores do útero são separadas, mas, após a ligadura das artérias uterinas, o fundo do útero é amputado da cérvix, que é fechada com suturas em oito. Este procedimento também mantém a integridade dos ligamentos uterossacros.

É difícil de remover a cérvix, especialmente após um parto vaginal secundário à dilatação do segmento uterino inferior. Apenas os cirurgiões que são especializados neste procedimento podem prosseguir sem dificuldades.

Outros Procedimentos

Em raras ocasiões, o cirurgião pode ser consultado para auxiliar com o reparo de uma episiotomia e extensão. Episiotomia é uma incisão no corpo perineal feita para ajudar a facilitar a saída do recém-nato. A maioria das episiotomias é cortada na linha média da fúrcula posterior em direção ao reto. Embora mais confortável para a paciente, as incisões podem se estender através do esfíncter anal (terceiro grau) ou

através da parede retal (quarto grau). Um reparo inadequado pode resultar em uma fístula retovaginal. Essas fístulas apresentam os mesmos sintomas que aquelas vistas em outras fístulas retais associadas com doença de Crohn, mas são muito mais fáceis de reparar e têm uma menor taxa de recorrência.

O reparo de uma extensa episiotomia exige a reaproximação do tecido vaginal e corpo perineal. A reparação do esfíncter anal requer que a cápsula fascial que geralmente se retrai posteriormente seja identificada e reaproximada. Se a parede retal tiver sido comprometida, um fechamento multicamada de mucosa, muscular, fáscia retovaginal, esfíncter anal, muscular vaginal e a mucosa vaginal usando suturas absorvíveis de 2-0 ou 3-0 irá fornecer a melhor oportunidade para evitar uma fístula. Por causa do aumento da vascularização, associado à gravidez, com um fechamento adequado sem necrose tecidual induzida por ponto, a cura geralmente não é um problema.

Agradecimentos

Este capítulo é uma revisão do capítulo escrito por Stephen S. Entman, Cornelia R. Graves, Barry K. Jarnagin e Gautman G. Rao para a edição XVIII *Sabiston Textbook of Surgery*. Reconheço sua contribuição e estou honrado com seu trabalho.

Leituras sugeridas

Baggish M.S., Karram M.M., eds. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery, ed. 3, Philadephia: WB Saunders, 2011. *São apresentados detalhes da anatomia pélvica e cobertura abrangente de procedimentos ginecológicos com excelentes ilustrações.*

Borda, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., et al. *AJCC cancer staging handbook*, Ed. 7. Philadephia: Springer; 2010. *Abrangente manual de estadiamento para cânceres ginecológicos e outros.*

Fritz, M. A., Speroff, L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, Ed. 8. Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. *Este é o texto clássico que explica a fisiopatologia e a endocrinologia das anormalidades menstruais na prática clínica.*

Hacker N.F., Gambone J.C., Hobel C.J., eds. Hacker and Moore's essential of obstetrics and gynecology, ed. 5, Philadephia: WB Saunders, 2010. *Excelente cobertura de obstetrícia, com fotografias e ilustrações coloridas.*

Rock J.A., Jones H.W.J., III., eds. TeLinde's operative gynecology, ed. 10, Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. *Cobertura enciclopédica aborda todas as áreas da cirurgia ginecológica, com uma seção de oncologia expandida.*

Referências bibliográficas

1. Espindola, D., Kennedy, K. A., Fischer, E. G. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007; 34:717–737.
2. Goldstein, S. R. Abnormal uterine bleeding: The role of ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2006; 44:901–910.
3. Dimitraki, M., Tsikouras, P., Bouchlariotou, S., et al. Clinical evaluation of women with PMB. Is it always necessary an endometrial biopsy to be performed? A review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283:261–266.
4. Barnhart, K. T. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009; 361:379–387.
5. Ehrenberg Buchner, S., Sandadi, S., Moawad, N. S., et al. Ectopic pregnancy: Role of laparoscopic treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2009; 52:372–379.
6. Wølner-Hanssen, P., Mårdh, P. A., Svensson, L., Weström, L. Laparoscopy in women with chlamydial infection and pelvic pain: A comparison of patients with and without salpingitis. *Obstet Gynecol*. 1983; 61:299–303.
7. Jonsdottir, G. M., Jorgensen, S., Cohen, S. L., et al. Increasing minimally invasive hysterectomy: Effect on cost and complications. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:1142–1149.
8. Subramaniam, A., Kim, K. H., Bryant, S. A., et al. A cohort study evaluating robotic versus laparotomy surgical outcomes of obese women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011; 122:604–607.
9. Paley, P. J., Veljovich, D. S., Shah, C. A., et al. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: Analysis of first 1000 cases. *AM J Obstet Gynecol*. 2011; 204(551):e1–e9.

10. Guzel, A. I., Kuyumcuoglu, U., Erdemoglu, M. Adnexal masses in postmenopausal and reproductive age women. *J Exp Ther Oncol*. 2011; 9:167–169.
11. Liu, J. H., Zanotti, K. M. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:1413–1428.
12. Gad, M. S., El Khouly, N. I., Soto, E., et al. Differences in perioperative outcomes after laparoscopic management of benign and malignant adnexal masses. *J Gynecol Oncol*. 2011; 22:18–24.
13. Perutelli, A., Garibaldi, S., Basile, S., et al. Laparoscopic adnexectomy of suspect ovarian masses: Surgical technique used to avert spillage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18:372–377.
14. Eskander, R. N., Bristow, R. E., Saenz, N. C., et al. A retrospective review of the effect of surgeon specialty on the management of 190 benign and malignant pediatric and adolescent adnexal masses. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24:282–285.
15. Hull, A. D., Resnik, R. Placenta accreta and postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53:228–236.
16. Hoover, K., Jenkins, T. R. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *AM J Obstet Gynecol*. 2011.
17. Gonsalves, M., Belli, A. The role of interventional radiology in obstetric hemorrhage. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:887–895.

CAPÍTULO 72

Intervenção cirúrgica na paciente grávida

Dean J. Mikami, Paul R. Beery and E. Christopher Ellison

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA GRAVIDEZ
CUIDADOS RELATIVOS À HIGIDEZ NA GESTAÇÃO
PREVENÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PREMATURO
DOR ABDOMINAL E ABDOME AGUDO NA GRAVIDEZ
OPERAÇÃO CIRÚRGICA MINIMAMENTE INVASIVA DURANTE A GRAVIDEZ
TUMORAÇÕES MAMÁRIAS NA GRAVIDEZ
PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS NO CICLO GESTATÓRIO
TRAUMA NA GRAVIDEZ
GRAVIDEZ APÓS CIRURGIA ABDOMINAL DE GRANDE PORTE
RESUMO

A paciente grávida propicia um desafio clínico invulgar. Estima-se que 1%-2% das gestantes vão precisar se submeter a procedimentos cirúrgicos, sendo a operação não obstétrica necessária em até 1% dos casos de gravidez nos Estados Unidos a cada ano. Em uma revisão de 44 artigos e de 12.452 pacientes, foram estudados os efeitos de procedimentos cirúrgicos não obstétricos sobre resultados maternos e fetais; foram relatadas taxa de mortalidade materna de 0,006% e taxa de abortamento de 5,8%. A maioria das indicações de intervenção cirúrgica refere-se àquelas comuns à faixa etária da paciente, sem que haja relação com a gravidez, como apendicite aguda, colelitíase sintomática, tumoração mamária ou trauma. Alterações anatômicas e fisiológicas maternas e o bem-estar fetal estão entre os aspectos que o cirurgião deve considerar. A apresentação de doenças cirúrgicas na paciente grávida pode ser atípica ou mimetizar sinais e sintomas de uma gravidez normal, e uma avaliação-padrão pode não ser confiável, por causa das alterações nos exames diagnósticos ou laboratoriais decorrentes da gravidez. Por fim, muitos médicos podem ser mais conservadores na avaliação diagnóstica e no tratamento. Qualquer um desses fatores pode postergar a confirmação diagnóstica e o tratamento, afetando desfavoravelmente o resultado na mãe e no feto. Embora a consulta com um obstetra seja o ideal quando se cuida de paciente grávida, o cirurgião precisa estar consciente de alguns princípios fundamentais quando o encaminhamento ao especialista não for possível. Este capítulo discute os pontos principais quando se trata de paciente grávida que apresente distúrbios cirúrgicos não obstétricos.

Alterações fisiológicas da gravidez

A progesterona e o estrogênio, dois dos principais hormônios da gravidez, medeiam muitas alterações fisiológicas maternas na gravidez. Os valores normais de laboratório diferem na mulher grávida em comparação com a não grávida. Na gestação, o diafragma pode se mostrar elevado em até 4 cm e a parede inferior do tórax se dilatar em até 7 cm.[1] Essas alterações podem simular a fisiopatologia de mulheres não grávidas, particularmente na doença cardíaca ou hepática. Níveis elevados de progesterona e reduzidos de motilina sérica resultam em relaxamento da musculatura lisa, produzindo múltiplos efeitos em

vários sistemas orgânicos. No estômago, essa redução do tônus da musculatura lisa provoca redução no tônus gástrico e na motilidade. O tônus do esfíncter esofágico inferior também é reduzido e, quando associado ao aumento da pressão intra-abdominal, provoca maior incidência de refluxo gastroesofágico. A motilidade do intestino delgado é reduzida, aumentando o tempo de trânsito naquele órgão. A absorção de nutrientes, entretanto, permanece inalterada, exceto a de ferro, que é aumentada pela maior necessidade deste. No cólon, as alterações associadas à gravidez habitualmente se manifestam como constipação. Isso se deve a uma combinação de aumento da absorção de sódio e água pelo cólon, redução da motilidade e obstrução mecânica pelo útero grávido. O aumento da pressão da veia porta e, por conseguinte, o aumento de pressão na circulação venosa colateral resulta em dilatação das veias na junção gastroesofágica. Trata-se de um quadro mais relevante apenas se a paciente for portadora de varizes esofágicas antes da gravidez. O resultado mais comum do aumento da pressão venosa portal é a dilatação das veias hemorroidárias, levando à conhecida queixa clínica de hemorroidas.

Além das alterações do tônus da musculatura lisa e da motilidade, outras alterações notáveis ocorrem no trato gastrointestinal. O funcionamento da vesícula biliar é alterado, como também o é a composição química da bile. Durante o segundo e o terceiro trimestres, o volume da vesícula biliar pode ser o dobro de quando ausente a gravidez, e o esvaziamento da vesícula é acentuadamente mais lento. Até 4% das pacientes grávidas apresentam cálculos biliares em ultrassonografias obstétricas rotineiras.[2] No entanto, somente uma em cada 1.000 gestantes desenvolve os sintomas. Não se sabe se aumento da estase biliar, alterações na composição da bile ou a combinação desses dois fatores resultam em risco aumentado para a formação de cálculos, mas o risco de uma mulher desenvolver cálculos biliares aumenta com a multiparidade. Entretanto, a incidência de colelitíase sintomática durante a gravidez é semelhante à incidência em pacientes não grávidas da mesma faixa etária.

Algumas das alterações da gravidez lembram aquelas da doença hepática. Entre elas estão os angiomas *spider* (angiomas um pouco abaixo da superfície da pele, com mancha vermelha central e extensões avermelhadas que se irradiam como teia de aranha) e o eritema palmar, decorrentes de níveis elevados de estrogênio circulante. Hipoalbuminemia e níveis elevados de colesterol sérico, fosfatase alcalina e fibrinogênio também são observados. Níveis de bilirrubina sérica e transaminases hepáticas permanecem inalterados durante a gravidez.

No sistema cardiovascular, a resistência vascular periférica é reduzida em consequência da diminuição do tônus vascular da musculatura lisa. O débito cardíaco chega a aumentar em 50% no primeiro trimestre da gravidez. Inicialmente, isso é causado pelo volume sistólico aumentado decorrente do aumento do volume plasmático e da massa de glóbulos vermelhos, mas aumento gradual na frequência cardíaca da mãe também é um fator contribuinte. O débito cardíaco volta quase ao normal ao final da gravidez, habitualmente entre a 36.ª e a 40.ª semana de gestação. No terceiro trimestre, o débito cardíaco cai acentuadamente quando a mãe fica em decúbito dorsal. Isso é causado por comprometimento do retorno venoso das extremidades inferiores, causado pela compressão da veia cava inferior pelo útero grávido. Em decúbito dorsal, a veia cava inferior pode ficar totalmente obstruída; a drenagem venosa das extremidades inferiores é feita através da circulação colateral. Com a queda na pré-carga, um aumento do tônus simpático normalmente mantém a resistência vascular periférica e os níveis de pressão arterial. Entretanto, até 10% das pacientes podem apresentar a síndrome da hipotensão arterial em decúbito dorsal, quando a resposta simpática não é adequada para manter os níveis de pressão arterial. Durante a indução anestésica no centro cirúrgico, substâncias anestésicas podem inibir a resposta simpática compensatória, causando queda mais acentuada da pressão arterial. Cabe ao cirurgião, quando necessário, orientar para que se posicione a paciente em decúbito lateral esquerdo durante procedimentos cirúrgicos realizados no terceiro trimestre de gestação, aliviando a compressão da veia cava pelo útero aumentado.

O intumescimento inguinal consequente às varicosidades do ligamento redondo é também um fenômeno que ocorre durante a gravidez. Estado semelhante advém de alterações hormonais e mecânicas, tendente, com frequência, a não se distinguir de hérnia inguinal ou femoral. Tratamento apropriado inclui exame físico cuidadoso e ultrassonografia, se necessário. Em geral, as varicosidades se resolvem após o parto.

O consumo de oxigênio aumenta durante a gravidez. A ventilação-minuto aumenta em 50% por causa do aumento do volume corrente, que parece resultar do nível sérico acrescido de progesterona.[1] A progesterona tanto aumenta a sensibilidade dos centros respiratórios ao CO_2 quanto age como estimulante direto dos centros respiratórios. Como consequência do aumento da ventilação-minuto,o nível da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) materno durante o final da gravidez varia de 104-108 mmHg e o nível da pressão parcial de gás carbônico ($PaCO_2$) materno varia de 27-32 mmHg. A compensação renal mantém o pH materno normal. A $PaCO_2$ reduzida aumenta o gradiente de CO_2 do feto para a mãe, facilitando a

transferência de CO_2 do feto para a mãe. A curva de dissociação oxigênio-hemoglobina do sangue materno desvia-se para a direita; isso, associado à maior afinidade para o oxigênio da hemoglobina fetal, resulta em maior transferência de oxigênio para o feto. A elevação do diafragma em até 4 cm resulta em redução do volume pulmonar total de 5%. A diminuição do volume da reserva expiratória e do volume residual resulta em capacidade funcional residual 20% menor que a de mulheres não grávidas. A capacidade vital e o volume de reserva inspiratória permanecem estáveis.

No rim, há aumento da taxa de filtração glomerular da ordem de 50% que acompanha um aumento de 75% no fluxo plasmático renal. Há aumento da glicosúria, como consequência direta do aumento da taxa de filtração glomerular. O nível de nitrogênio de ureia sanguínea diminui em 25% no primeiro trimestre e é mantido nesse nível até o fim da gravidez. O nível sérico de creatinina também diminui até o final do primeiro trimestre de um valor de 0,8 para 0,7 mg/dL e pode ser tão baixo quanto 0,5 mg/dL ao termo gravídico. Um aumento de 5-10 vezes o nível sérico de renina ocorre, com subsequente aumento de 4-5 vezes o nível de angiotensina. Apesar de a paciente grávida ser aparentemente menos sensível aos efeitos hipertensivos da angiotensina aumentada, os níveis elevados de aldosterona resultam em aumento da reabsorção do sódio, compensando a natriurese produzida pela elevação da progesterona. Entretanto, o nível de sódio sérico é reduzido se o aumento da reabsorção de sódio for menor que o aumento do volume plasmático. A osmolaridade plasmática decresce para 270-280 mOsm/kg.[1]

O aumento do volume plasmático e da concentração de hemácias vem acompanhado do aumento progressivo da contagem leucocitária durante a gravidez. No primeiro trimestre, a contagem de leucócitos varia de 3.000-15.000 células/mm^3, aumentando para 6.000-16.000 células/mm^3 no segundo e terceiro trimestres.[1] O nível de plaquetas cai progressivamente ao longo da gravidez, enquanto o volume plaquetário médio tende a aumentar após a 28.ª semana de gestação. Como observado, os níveis de fibrinogênio estão elevados em uma gama de 400-500 mg/dL. Níveis plasmáticos dos fatores VII, VIII, IX e X também aumentam progressivamente, enquanto os níveis de fatores XI e XIII são reduzidos, e níveis dos fatores II, V e XII permanecem inalterados. Apesar dessas mudanças em cascata no sistema de coagulação e na contagem de plaquetas, os tempos de sangramento e de coagulação permanecem inalterados.

Cuidados relativos à higidez na gestação

Cuidados Radiológicos

Os estudos radiológicos constituem recurso diagnóstico muito útil para a paciente grávida. A grande preocupação com a exposição da paciente à radiação é o risco que esta impõe ao feto. A dose máxima aceitável de radiação ionizante ao longo de toda a gravidez é de 5 cGy. O concepto encontra-se em estado de risco máximo pela exposição à radiação a partir do período de pré-implantação até aproximadamente 15 semanas de gestação. A organogênese primária ocorre durante esse período, e os efeitos teratogênicos da radiação, especialmente quanto ao desenvolvimento do sistema nervoso central, estão no seu ponto máximo. A exposição perinatal à radiação também foi associada a leucemia na infância e a alguns tumores malignos em crianças. A dose de radiação que tem sido associada a malformação congênita é maior que 10 cGy. Conforme mostrado na Tabela 72-1, a exposição à radiação para o feto com as doses dos procedimentos radiológicos mais comuns fica bem abaixo desse limiar. Ainda assim, o médico deve ser prudente ao solicitar exames radiológicos, evitando a exposição desnecessária do feto à radiação ionizante, especialmente durante o primeiro trimestre e o início do segundo trimestre, quando o risco do procedimento é maior.

Tabela 72-1

Exposição Fetal a Radiação com Imagens Radiográficas

TIPO DE EXAME	ESTIMATIVA DE EXPOSIÇÃO FETAL À RADIAÇÃO (cGY)
Radiografia de tórax anteroposterior e perfil	0,00007
Radiografia da coluna cervical	0,002
Radiografia de pelve	0,04
TC da cabeça	<0,050
TC de abdome	2,60
Série GI superior	0,056
Enema de bário	3,986
Hepatobiliar (HIDA) digitalização	0,150

GI, gastrointestinal; *HIDA*, ácido iminodiacético hepatobiliar.

A ressonância magnética (RM) evita a exposição à radiação ionizante, mas constitui um risco desconhecido para o feto. Estudos experimentais em animais não mostraram efeitos teratogênicos ou aumento da incidência de morte fetal, ou malformação congênita decorrente de radiação eletromagnética, campo magnético estático, campos magnéticos de radiofrequência ou contrastes injetados por via intravenosa durante a RM. Teoricamente, gradientes de campos magnéticos podem produzir corrente elétrica no paciente, e as correntes de alta frequência induzidas por campos de radiofrequência podem provocar a geração de calor local. Não se sabe o efeito da exposição a longo prazo.[4] Assim, o National Radiological Protection Board adverte para que não se proceda à realização de RM no primeiro trimestre da gravidez.

Meios de contraste podem ser administrados com várias técnicas de imagem corporal. Se a tomografia computadorizada (TC) tem sido realizada durante a gravidez com contraste na forma de iodeto, a função tireoidiana neonatal deve ser verificada durante a primeira semana após o parto. Nenhum efeito sobre o feto foi observado após o uso de meio de contraste de gadolínio por intermédio da RM.

A ultrassonografia é utilizada habitualmente por obstetras durante a gravidez. Apesar de aquecimento tecidual e cavitação constituírem teoricamente efeitos da exposição ao ultrassom, tais consequências nunca foram relatadas. A ultrassonografia pode ser uma boa atitude diagnóstica alternativa quando se tenta evitar a exposição à radiação ionizante, mas apresenta algumas limitações. Estruturas mais profundas são difíceis de ser visualizadas e podem ser obscurecidas por estruturas superficiais mais ecodensas. A imagem ultrassonográfica tem um campo de visão limitado e depende, em grande parte, do profissional que faz o exame. Apesar dessas limitações, certas doenças e condições, a exemplo de massa mamária palpável, podem ser avaliadas com eficácia e segurança.

Cuidados Quanto à Terapêutica

O cirurgião ocasionalmente precisará prescrever medicamentos para tratar a paciente grávida com doença cirúrgica. Nesta seção, fornecemos uma visão geral de quais medicamentos os cirurgiões comumente prescrevem. A lista não é absolutamente ampla e, antes de usar qualquer medicação, a consulta com o obstetra é necessária.

A U.S. Food and Drug Administration (FDA) alinha as seguintes categorias atinentes às classes de substâncias menos prejudiciais durante a gravidez:

Categoria A: essas substâncias foram testadas e consideradas seguras durante a gravidez. Esse grupo inclui medicamentos como ácido fólico, vitamina B6 e alguns outros relativos à tireoide em doses prescritas.

Categoria B: essas substâncias são frequentemente utilizadas durante a gravidez e não parecem causar defeitos congênitos maiores ou outros problemas. O agrupamento inclui alguns antibióticos, prednisona, insulina, acetaminofeno (Tylenol), aspartame (NutraSweet, Equal), famotidina (Pepcid) e ibuprofeno (Advil, Motrin) antes do terceiro trimestre. Mulheres grávidas não devem tomar ibuprofeno durante os últimos três meses de gestação.

A FDA oferece as seguintes classificações para medicamentos que não devem ser administrados durante a gravidez:

Categoria C: são medicamentos mais suscetíveis de causar problemas para a mãe ou o feto, bem como as substâncias cujos estudos ainda não foram concluídos. A maioria desses medicamentos não têm

estudos no tocante ao quesito efetividade e segurança em andamento. Esses medicamentos muitas vezes vêm com um aviso de que devem ser usados apenas se os benefícios de tomá-los superam os riscos. Isso é algo que o cirurgião precisa discutir com o obstetra da paciente. Essas medicações incluem proclorperazina (Compazine), pseudoefedrina (Sudafed®), fluconazol (Diflucan) e ciprofloxacina (Cipro). Alguns antidepressivos também são incluídos nesse grupo.

Categoria D: inclui medicamentos que apresentam riscos de saúde para o feto e compreendem o álcool, o lítio, a fenitoína (Dilantin), bem como a maioria das formulações de quimioterapia. Em alguns casos, a quimioterapia é praticada durante a gravidez.

Categoria X: essas substâncias têm demonstrado causar defeitos congênitos e nunca devem ser administradas durante a gravidez. Nesse particular, estão abrangidos os medicamentos para tratar doenças de pele, como acne cística (isotretinoína [Accutane]) e psoríase (etretinato [Tegison], acitretina [Soriatane]), talidomida (sedativa) e dietilestilbestrol (DES; impede o abortamento) usado até 1971 nos Estados Unidos e até 1983 na Europa.

Analgésicos

Medicamentos sem Prescrição Médica

Acetaminofeno, o ingrediente ativo do Tylenol, é considerado seguro durante a gravidez. Bem pesquisado por cientistas, o acetaminofeno é usado principalmente para dor de garganta, febre, dores e dores de cabeça. Pode ser usado durante os três trimestres da gravidez.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluem aspirina e ibuprofeno (Advil, Motrin) e naproxeno (Aleve). A aspirina, que contém ácido salicílico como seu ingrediente ativo, não deve ser ministrada a mulheres grávidas porque pode causar problemas para a mãe e o feto. Além disso, se a aspirina é tomada 1-2 dias antes do parto, pode levar a sangramento intenso durante o parto. Há ocasiões em que a aspirina pode ser prescrita para mulheres que têm outros problemas médicos (p. ex., pré-eclâmpsia, risco de coágulos sanguíneos). Ibuprofeno e naproxeno são opções mais seguras, mas devem ser usados com cautela durante a gravidez. Eles são considerados seguros nos primeiros dois trimestres, mas pouco recomendáveis nos últimos três meses, pois também podem aumentar o sangramento durante o parto.

Medicamentos de Prescrição

Analgésicos prescritos estão disponíveis em várias formas diferentes e nomes, incluindo codeína, oxicodona (OxyContin), oxicodona e acetaminofeno (Percocet), morfina (Roxanol), meperidina (Demerol), fentanil (Duragesic) e hidrocodona e acetaminofeno (Vicodin). Essas substâncias podem ser utilizadas ocasionalmente em pacientes grávidas quando os benefícios do medicamento superam os riscos potenciais.

No entanto, não há nenhum nível seguro conhecido do uso de narcóticos durante a gravidez. Riscos para o feto incluem aborto, natimorto e parto prematuro. Ao nascimento, o concepto apresenta risco aumentado de baixo peso ao nascer (isto é, <2.500 g), dificuldades respiratórias e sonolência extrema, que podem levar a problemas de alimentação.

Antibióticos

Antibióticos podem ser necessários para tratar várias doenças relacionadas à cirurgia na gravidez. Eles são listadas por classe.

Aminoglicosídeos

Gentamicina

Não há estudos epidemiológicos de anomalias congênitas conduzidos em lactentes cuja mãe foi tratada com gentamicina durante a gravidez. No entanto, nefrotoxicidade foi observada em muitos pacientes recebendo gentamicina, o que aumenta a possibilidade de a lesão renal fetal poder ocorrer com tratamento materno. Embora o dano renal fetal após tratamento de gentamicina materna não tenha sido documentado, houve casos de nefropatia neonatal grave após terapia com essa substância. Além disso, como a gentamicina é um aminoglicosídeo, o tratamento materno com essa substância pode associar-se a risco aumentado de dano do nervo auditivo fetal, semelhante aos possíveis riscos vinculados à exposição à

estreptomicina. É importante observar, entretanto, que embora esses riscos teóricos não possam ser excluídos nenhum estudo até hoje demonstrou esses achados com tratamento de gentamicina em seres humanos.

Neomicina

Nenhuma frequência aumentada de malformações foi encontrada na investigação de pacientes grávidas tratadas com esse antibiótico. Embora a neomicina seja semelhante aos antibióticos relacionados, como a gentamicina relacionada à otopatia tóxica é um efeito colateral claramente definido, não há relatos que demonstram otopatia tóxica pela neomicina em lactentes expostas *in utero*.

Polimixinas: Polimixina B

Nenhum estudo epidemiológico das crianças que foram expostas *in utero* à polimixina B foi relatado. Um estudo retrospectivo não encontrou nenhum efeito adverso associado ao uso de polimixina B durante a gravidez. Entretanto, esses dados não são suficientes para estimar a segurança do uso desse composto durante a gravidez e, portanto, essa substância tem risco indeterminado em face da prenhez.

Tetraciclinas

Administração de tetraciclinas, incluindo doxiciclina, tetraciclina e minociclina, durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, pode causar coloração dos dentes da infância. Até uma redução de 40% do crescimento ósseo (especialmente da fíbula em gestações pré-termo) pode ocorrer após exposição *in utero* à doxiciclina.

Não há estudos epidemiológicos relatando sobre os conceptos expostos *in utero* à doxiciclina. Portanto, um pequeno risco não pode ser excluído, mas não há nenhuma indicação de que haja risco aumentado de malformações nas crianças de mulheres tratadas com esse agente durante a gravidez. Embora os dados sobre a segurança específica do uso de doxiciclina durante a gravidez sejam limitados, presume-se que os riscos da coloração dentária e redução do crescimento ósseo que pertencem às tetraciclinas em geral também pertencem ao uso de doxiciclina durante o segundo e o terceiro trimestre.

5-Nitromidazóis: Metronidazol

Estudos e relatos raros não mostraram nenhum padrão consistente de malformações congênitas em fetos expostos ao metronidazol. Dadas as informações limitadas disponíveis e os estudos não conclusivos em seres humanos, não há provavelmente nenhum risco aumentado de defeitos de nascimento causados pela exposição ao metronidazol durante a gravidez.

Penicilinas

As penicilinas são um grupo amplamente utilizado de antibióticos que incluem ampicilina, amoxicilina, azlocilina, mezlocilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina e ticarcilina. Embora as penicilinas se acumulem no líquido amniótico em grande quantidade durante a administração materna, não se verificaram efeitos fetais adversos com esse grupo de medicamentos. Deve-se notar que todas as penicilinas podem produzir anafilaxia durante a gravidez ou imediatamente após o parto. Se a anafilaxia é grave e não controlada, pode resultar em comprometer a circulação placentária e causar dano fetal ou morte. Entretanto, em geral, as penicilinas não se mostraram teratogênicas em seres humanos e não tem havido nenhum efeito adverso reconhecido causado pela exposição a essas substâncias.

Cefalosporinas

As cefalosporinas são a classe de antibióticos mais amplamente utilizada. Com base em seu espectro de atividade contra bactérias Gram-negativas, elas são classificados em três gerações. Muitas das cefalosporinas de primeira e segunda gerações foram estudadas extensivamente em pacientes grávidas. Embora existam dados limitados disponíveis neste momento, acredita-se que a maioria deles não está associada a efeitos teratogênicos conhecidos ou suspeitos, sendo consideradas seguras para uso durante a gravidez. As cefalosporinas de terceira geração, no entanto, não foram utilizadas extensivamente durante a gravidez e, portanto, há pouca informação sobre seus efeitos.

Macrolídeos

Eritromicina

Nenhum aumento na frequência de anomalias congênitas foi observado entre os filhos de mulheres tratadas com eritromicina em qualquer momento durante a gravidez. O éster de estolato de eritromicina tem sido associado com incidência relativamente alta de hepatotoxicidade reversível subclínica quando usado durante a gravidez.

Claritromicina

A claritromicina é estruturalmente semelhante à eritromicina. Atualmente, não há nenhum estudo epidemiológico de anomalias congênitas conduzido em lactentes expostos a esse antibiótico no útero. Estudos em animais têm relatado efeitos adversos, como fenda palatina, anormalidades cardiovasculares, crescimento fetal lento e perda embrionária. Embora esses achados ocorram quando foram administradas ao animal doses muito maiores que a dose terapêutica típica para os seres humanos, esses relatos ficam em contraste com os efeitos mínimos relatados em estudos com animais em que a eritromicina foi administrada durante a gravidez. Portanto, esses dados sugerem que a claritromicina pode ser mais tóxica durante o desenvolvimento que o seu composto original, a eritromicina.

Sulfonamidas

Um estudo recente encontrou associação entre sulfonamidas e defeitos congênitos raros. Embora não exista nenhuma prova direta de que esses antibióticos causem defeitos congênitos, é necessária investigação adicional. Entretanto, os médicos devem ser cautelosos sobre a prescrição desses medicamentos durante a gravidez.

Quinolonas

Ciprofloxacina

O uso de ciprofloxacina durante a gestação humana não parece estar associado a risco aumentado de malformações congênitas. Embora diversos defeitos congênitos ocorressem em filhos de mulheres que tinham tomado esse medicamento durante a gravidez, a falta de um padrão entre as anomalias tranquiliza. Além disso, uma metanálise mostrou que o uso de quinolonas durante o primeiro trimestre da gravidez não parece representar risco aumentado de malformações após o nascimento, natimortos, partos prematuros ou baixo peso ao nascer.[4]

No entanto, uma relação causal com alguns defeitos congênitos não pode ser completamente excluída. Devido a isso, e disponíveis dados em animais, o uso de ciprofloxacina durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, deve ser evitado se houver alternativa aceitável. Uma revisão sobre a segurança de quinolonas concluiu que esses antibacterianos devem ser evitados durante a gravidez por causa da dificuldade em extrapolar resultados de mutagenicidade de animais para seres humanos e porque a interpretação dessa toxicidade é ainda controversa. Outros também concluíram que as fluoroquinolonas devem ser consideradas contraindicadas na gravidez, visto que alternativas mais seguras estão geralmente disponíveis.

Resumo do Uso de Antimicrobianos

Embora os antibióticos sejam comumente prescritos para mulheres grávidas, os detalhes relativos aos efeitos de muitos desses medicamentos permanecem pouco compreendidos. Se um antibiótico deve ser prescrito, é importante estar ciente dos efeitos que essas substâncias podem ter nas gestações e prescrever o agente mais adequado com o menor risco para a gravidez.

Sedativos

Benzodiazepínicos

Diazepam

O uso de benzodiazepínicos, especificamente o diazepam, previamente foi pensado para ser associado com aumento da frequência de fenda labial ou palatina; esse achado não tem sido apoiado por estudos mais recentes. Embora o equilíbrio de evidências de estudos em seres humanos de benzodiazepínicos (diazepam, principalmente) não mostre que o uso no primeiro trimestre seja teratogênico, o cirurgião deve verificar com o obstetra da paciente antes da administração dessa classe de substâncias.

Midazolam

O midazolam é geralmente considerado seguro para uso durante a gravidez. O midazolam foi dado à gravidez categoria D, na classificação pela FDA, porque é um benzodiazepínico, e outros benzodiazepínicos têm demonstrado causar defeitos congênitos e outros problemas. No entanto, estudos de midazolam em coelhas grávidas e ratas não mostraram qualquer problema.

Preocupações com a Anestesia

Preocupações com a anestesia durante a gravidez incluem a segurança da mãe e do feto. O feto pode ser afetado pela exposição a efeitos teratogênicos de agentes anestésicos, pelo riscos de trabalho de parto pré-termo e de alterações fisiológicas na mãe em consequência da anestesia. Alterações no fluxo sanguíneo uterino e acidobásicas maternas podem causar hipoxemia ou asfixia no feto. Tais eventos podem resultar de hipotensão arterial ou hipóxia materna, hiperventilação materna ou da passagem de agentes anestésicos pela placenta, vindo a afetar o sistema nervoso central ou o sistema cardiovascular do feto.

Os efeitos da anestesia durante a gravidez podem ser divididos em diretos, ou ativos, e indiretos, ou passivos. Os efeitos diretos são os relacionados às possíveis propriedades teratogênicas ou embriotóxicas das substâncias usadas para anestesia, algumas das quais cruzam a placenta. Os efeitos indiretos são aqueles mecanismos pelos quais um agente anestésico ou um procedimento cirúrgico pode interferir com a fisiologia materna ou fetal e, assim, prejudicar o feto. Na maior parte dos casos, o feto experimenta os efeitos indiretos como consequência dos agentes anestésicos administrados à mãe e das alterações hemodinâmicas maternas decorrentes de hemorragia ou dos agentes anestésicos. Os efeitos mais profundos sobre o feto estão relacionados à redução do fluxo sanguíneo uterino ou do oxigênio do sangue uterino. Diferentemente da circulação para outros órgãos vitais, mais especialmente o cérebro, a circulação uterina não é autorregulada. Durante o terceiro trimestre, a circulação uterina representa quase 10% do débito cardíaco. Ao tratarem a hipotensão arterial materna, agentes vasopressores, como a dopamina e a epinefrina, enquanto aumentam a pressão sistêmica da mãe, têm pouco ou nenhum efeito sobre a circulação uterina. A fenilefrina e o metaraminol são agonistas eficazes na manutenção da pressão arterial materna e em prevenir a acidose fetal.[5] Outras manobras, como a administração de líquidos em bolo, posição de Trendelenburg, meias elásticas ou elevação das pernas, têm impacto maior no aumento do fluxo sanguíneo uterino.

Além dos riscos relacionados à hipóxia e à hipertensão arterial materna, o risco de abortamento espontâneo e de teratogênese devidos a agentes anestésicos são de grande preocupação. Muitos estudos em modelos animais demonstraram diferentes efeitos teratogênicos com agentes semelhantes, mas não permitiram que se chegasse a conclusões definitivas com relação ao potencial teratogênico em seres humanos. Para que ocorra defeito genético, a exposição ao agente teratogênico deve ocorrer durante o estádio vulnerável de diferenciação do órgão ou sistema afetado. Como observado anteriormente, a diferenciação dos mais importantes órgãos e sistemas ocorre no primeiro trimestre de desenvolvimento do embrião humano. Assim, postergar operações semieletivas até depois do primeiro trimestre pode reduzir o risco de teratogenicidade. Entretanto, estudos de maior porte mostraram risco aumentado de abortamento espontâneo, lentidão do crescimento intrauterino e neonatos de baixo peso em mulheres operadas durante a gravidez. Não há, nesses estudos, informações sobre as indicações de procedimentos cirúrgicos não obstétricos.

Procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser postergados até, pelo menos, seis semanas após o parto, quando a fisiologia materna tiver voltado ao estado não gravídico e quando o impacto sobre o feto não mais constituir preocupação. Quando houver necessidade da realização de procedimentos de emergência, é óbvio que a vida da mãe tem prioridade, mas um anestesista experiente será capaz de modificar a anestesia conforme a fisiologia materna e o bem-estar do feto. Para procedimentos cirúrgicos semieletivos, deve-se tentar postergar a operação até depois do primeiro trimestre, sempre que possível. Isso deve ser determinado individualmente porque a continuação da exposição ao processo patológico subjacente pode ser mais nociva do que o risco operatório para a mãe e o feto. No segundo trimestre, após ocorrer diferenciação dos órgãos e sistemas, quase não há risco de abortamento espontâneo ou malformação induzida pela anestesia. Ao final da gravidez, no terceiro trimestre, o risco de parto pré-termo alcança o seu máximo.

Quando a paciente grávida precisa de intervenção cirúrgica, é fundamental que ela seja avaliada por um obstetra e mesmo por um especialista perinatal. O especialista é útil para determinar a técnica ideal para monitorar o estado fetal, e pode assistir na conduta perioperatória e diagnosticar e controlar o trabalho de parto pré-termo. Habitualmente, em caso de operação de emergência no primeiro trimestre ou no início do

segundo trimestre, deve-se verificar o batimento cardíaco do feto antes e depois da exposição anestésica. Ao final do segundo trimestre e no terceiro trimestre, quando o feto já for viável, sempre que possível deve-se fazer, continuamente, a monitoração intraoperatória. Pode-se usar a ultrassonografia transvaginal quando o campo cirúrgico incluir o abdome. A monitoração contínua deve ser feita para avaliar o bem-estar do feto, se houver possibilidade ou previsibilidade de hemorragia significativa. A verificação da frequência cardíaca fetal e o monitoramento da atividade uterina são feitos antes e depois do procedimento, mesmo se a monitoração intraoperatória não for necessária ou não estiver disponível.

O controle da dor pós-operatória na paciente grávida precisa ser cuidadosamente monitorado. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não são usados na gravidez devido ao risco de fechamento prematuro do canal arterial.[6] Morfina e fentanil são duas boas escolhas IV no pós-operatório. A morfina tem maior incidência de náuseas e vômitos, e a maioria dos cirurgiões tem vasta experiência com ela. Uma bomba de analgesia controlada pela paciente após a operação pode ser a melhor escolha, por causa da baixa incidência de depressão respiratória materna e da transferência da substância para o feto.

O uso pós-operatório de narcóticos orais é, em geral, considerado seguro na gravidez. Foi comprovado que analgésicos narcóticos não causam defeitos de nascimento em seres humanos quando consumidos nas dosagens normais. Os narcóticos mais comuns são oxicodona, hidrocodona e codeína, que podem ser usados seguramente com moderação. O uso crônico de narcóticos durante a gravidez pode causar dependência fetal. Recomenda-se que a paciente grávida pós-cirúrgica seja desmamada do uso de narcóticos assim que possível.

Prevenção do trabalho de parto prematuro

A incidência de trabalho de parto pré-termo associado a operação não obstétrica está relacionada tanto à idade gestacional quanto à indicação para operação. Estudos clínicos sugeriram que a taxa de trabalho de parto prematuro induzido por intervenção cirúrgica não obstétrica é de 3,5%. A idade gestacional quando do tratamento e a gravidade da doença de base são os indicadores mais preditivos de pacientes em risco de trabalho de parto pré-termo. Quanto mais avançada estiver a gestação, maior o risco de contrações pré-termo ou trabalho de parto prematuro. Operações intraperitoneais e doenças com peritonite são as que apresentam maior possibilidade de ter um curso pós-operatório complicado por contrações pré-termo ou trabalho de parto pré-termo. Em vários estudos foi verificada diferença significativa no número de pacientes com contrações prematuras, com base no tempo médio entre o início dos sintomas até a intervenção cirúrgica. Postergar o tratamento parece aumentar a possibilidade de trabalho de parto pré-termo, provavelmente relacionado à doença de base. A incidência de trabalho de parto pré-termo é igual, seja a operação feita de maneira aberta ou por laparoscopia.

Não há consenso geral sobre o uso de tocolíticos profiláticos após uma operação não obstétrica durante a gravidez. O uso de tocolíticos varia amplamente entre centros e médicos. A maioria dos estudos sugere que os tocolíticos devem ser usados apenas se forem observadas contrações na monitoração pós-operatória ou se estas forem sentidas pela paciente. Os tocolíticos usados quando necessário geralmente conseguem evitar o trabalho de parto pré-termo e o parto pré-termo, quando se detectam contrações no pós-operatório. Terbutalina, magnésio e indometacina (Indocin®) foram usados em diferentes estudos, mostrando resultados equivalentes. Quase 100% das pacientes com contrações no período pós-operatório foram bem-sucedidas com a administração dos tocolíticos. Em geral, para pacientes com contrações pós-operatórias antes de 32 semanas, a indometacina seria um tratamento razoável, ao passo que a terbutalina poderia ser usada como primeira linha terapêutica para pacientes com mais de 32 semanas de gestação. A realização profilática de tocólise deve ser considerada caso a caso, dependendo da idade gestacional da paciente e da sua doença de base.

Dor abdominal e abdome agudo na gravidez

Quando a paciente grávida apresenta dor abdominal, pode ser difícil diferenciar a sua fisiopatologia da dos sintomas normais da gravidez. Alterações na posição e orientação das vísceras abdominais de um útero aumentado, bem como alterações fisiopatológicas já descritas anteriormente, podem modificar a percepção ou a manifestação de um processo intra-abdominal. No início da gravidez, a mulher pode não saber ainda que está grávida. Também alguns processos intra-abdominais são exclusivos da gravidez, como a gravidez ectópica, a síndrome HELLP (do inglês ***h****emolysis,* **e***levated* **l***iver enzymes,* **l***ow* **p***latelets* — hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia) ou esteatose hepática aguda na gravidez. Em terceiro lugar,

o médico e a paciente podem considerar as queixas como pertinentes à gravidez, o que posterga a avaliação e o tratamento. Esses atrasos no diagnóstico e em uma intervenção definitiva são os eventos adversos mais graves que afetam o resultado na mãe e no feto. Geralmente não é o tratamento, mas o atraso no diagnóstico e a gravidade do processo patológico primário que afetam os resultados de maneira desfavorável. O Quadro 72-1 listas as causas mais comuns de dor abdominal na paciente grávida, classificadas de acordo com a localização.

Quadro 72-1 Causas Comuns de Dor Abdominal na Paciente Grávida

No Quadrante Superior Direito

Refluxo gastroesofágico
Doença ulcerosa péptica
Colecistite aguda
Cólica biliar
Pancreatite aguda
Hepatite
Fígado gorduroso agudo da gravidez
Síndrome HELLP
Pré-eclâmpsia
Pneumotórax
Pneumonia
Apendicite aguda
Adenoma hepático
Hemangioma

No Quadrante Inferior Direito

Apendicite aguda
Gravidez ectópica
Cólica renal ou ureteral
Doença inflamatória pélvica
Abscesso tubo-ovariano
Endometriose
Torção anexial
Cisto ovariano roto
Corpo lúteo rompido

Abdome Inferior

Abortamento ameaçado, incompleto ou completo
Descolamento da placenta
Trabalho de parto prematuro
Doença inflamatória pélvica
Abscesso tubo-ovariano
Doença intestinal inflamatória
Síndrome do intestino irritável
Pielonefrite

Flanco

Pielonefrite
Hidronefrose de gravidez
Apendicite aguda (apêndice retrocecal)

Dor Abdominal Difusa

Início da apendicite aguda
Obstrução do intestino delgado

Porfiria aguda intermitente
Crise falciforme

Operação cirúrgica minimamente invasiva durante a gravidez

Quando as técnicas laparoscópicas foram inicialmente descritas, a gravidez era considerada uma contraindicação à sua utilização. Os efeitos do pneumoperitônio com CO_2 sobre o retorno venoso e o débito cardíaco, a perfusão uterina e a condição ácido-básica do feto eram desconhecidos. A laparoscopia foi utilizada com segurança em várias séries em que a técnica foi empregada para avaliar a ocorrência de gravidez ectópica em pacientes grávidas. Aquelas pacientes com gravidez intrauterina não apresentaram aumento de perda fetal nem foram observados efeitos negativos sobre o resultado a longo prazo.[8,9] Quando se compara a técnica laparoscópica com a laparotomia em pacientes não grávidas, aquelas submetidas a laparoscopia apresentam menos dor, têm menor tempo de internação hospitalar e voltam mais rapidamente às suas atividades habituais.

As maiores preocupações com a realização de procedimento laparoscópico durante a gravidez incluem a possibilidade de lesar o útero, a redução do fluxo sanguíneo uterino, a acidose fetal e o trabalho de parto pré-termo decorrente do aumento da pressão intra-abdominal. Durante o segundo trimestre, o útero não mais fica contido na pelve. A técnica aberta para o acesso abdominal reduz o risco de lesão. Usar uma agulha de Veress para insuflação ou trocarte óptico pode ser feito com segurança se o local de acesso abdominal inicial é ajustado de acordo com a altura uterina e a parede abdominal é elevada. O menor fluxo sanguíneo uterino devido ao pneumoperitônio é teórico porque normalmente ocorrem alterações significativas da pressão intra-abdominal na gravidez, durante a realização das manobras de Valsalva na mãe. O risco de pneumoperitônio também pode ser menor que o risco de manipulação uterina direta que ocorre com a laparotomia. Acidose respiratória fetal com subsequente hipertensão fetal e taquicardia foi observada em um modelo de ovelhas grávidas, mas revertida pela manutenção da alcalose respiratória materna.[9] Além disso, na maior série comparando laparoscopia e técnicas abertas, não foi observada nenhuma diferença significativa em trabalho de parto pré-termo ou efeitos colaterais relacionados.[7] O Quadro 72-2 ilustra a comparação geral entre a técnica laparoscópica e a aberta.

Quadro 72-2 Vantagens e Inconvenientes da Laparoscopia em vez de Laparotomia Durante a Gravidez

Vantagens

Diminuição da depressão fetal secundária à diminuição da necessidade narcótica
Baixas taxas de infecções da ferida e hérnias incisionais
Hipoventilação materna pós-operatória diminuída
Diminuição da manipulação do útero
Recuperação mais rápida com retorno precoce à função normal
Diminuição do risco no tocante ao íleo

Desvantagens

Possível lesão uterina durante a colocação do trocarte
Menor fluxo sanguíneo uterino
Risco de parto prematuro secundário ao aumento da pressão intra-abdominal
Maior risco de acidose fetal e efeitos desconhecidos do CO_2 (pneumoperitônio)
Menor visualização com o útero grávido

A Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons recomenda as seguintes diretrizes para a realização de operação laparoscópica durante a gravidez:

1. A paciente deve consultar um obstetra antes da operação.
2. Quando possível, o procedimento operatório deve ser postergado até o segundo trimestre, quando o risco para o feto é menor.

3. O pneumoperitônio aumenta a estase venosa das extremidades inferiores, já presente na paciente grávida, e a gravidez induz um estado de hipercoagulação. Assim, devem ser utilizados dispositivos de compressão pneumática, sempre que possível.
4. Estados fetal e uterino, bem como a corrente materna de CO_2 e a gasometria no sangue arterial, precisam ser monitorados.
5. O útero deve ser protegido com um escudo de chumbo, se houver possibilidade da realização de colangiografia intraoperatória. A fluoroscopia deve ser utilizada em casos selecionados.
6. Em virtude do aumento do útero grávido, deve-se fazer o acesso abdominal por meio da técnica aberta.
7. O posicionamento adequado deve manter o útero afastado da veia cava inferior.
8. Pressões do pneumoperitônio são minimizadas para 8-12 mmHg e não podem exceder 15 mmHg.

A colocação do trocarte na paciente grávida não deve diferir radicalmente da colocação em não grávidas quando a gravidez estiver no início. O porte da câmera deve ser colocado em localização supraumbilical, e os outros portes são colocados sob visualização direta da câmera. O útero grávido se dilata para cima (Fig. 72-1); os ajustes na colocação do trocarte devem ser feitos para evitar lesão ao útero e para melhorar a visualização. Um endovisor angular pode auxiliar a visualização acima e ao redor do útero. O útero deve ser manipulado o mínimo necessário.

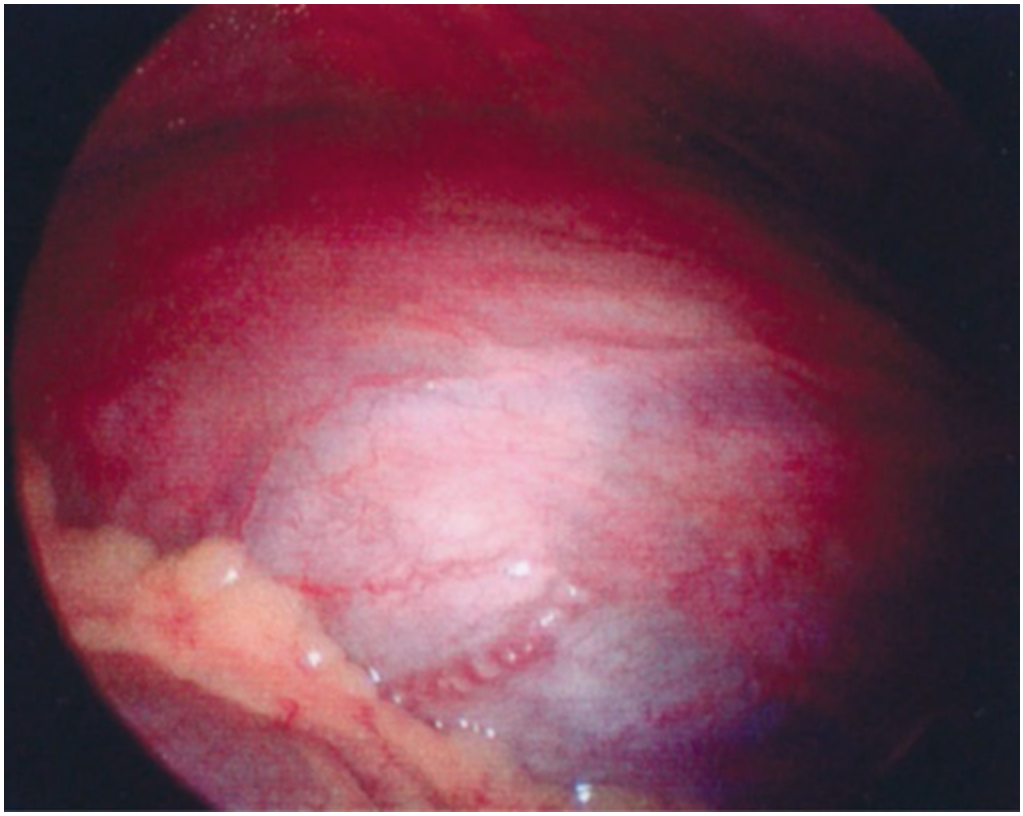


FIGURA 72-1 Imagem intraoperatória de útero grávido com 24 semanas com câmera de 5 mm, 30 graus de alta definição.

Tumorações mamárias na gravidez

Câncer de mama associado a gravidez é definido como o câncer de mama diagnosticado durante a gravidez ou em até um ano após. É uma doença que está se tornando cada vez mais proeminente, à medida que as mulheres postergam a maternidade até passarem dos 30 anos ou mesmo chegando aos 40; a incidência de câncer de mama é maior em mulheres nessa faixa etária. Câncer de mama, em geral, associado a gravidez foi relatado em uma em cada 3.000 gestações.[11,12]

Câncer de mama é a malignidade não ginecológica mais comum associada a gravidez. Normalmente, sua apresentação é sob a forma de massa palpável indolor, com ou sem descarga mamilar. Estudos

recentes demonstraram que o câncer de mama associado a gravidez pode ser mais comum em mulheres com predisposição genética para desenvolver a doença. Em um grupo de 292 mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos, aquelas com BRCA1 ou BRCA2 (mutação gênica conhecida) eram mais propensas a desenvolver câncer durante a gravidez.[13] Como é verdadeiro para pacientes não grávidas, o carcinoma ductal é o tipo patológico mais comum de tumor, respondendo por 75%-90% dos cânceres de mama em pacientes grávidas.[14]

Lentidão no diagnóstico e no tratamento são comuns, apesar de ter havido uma recente melhora. Estudos anteriores mostraram atrasos no diagnóstico de quase seis meses, mas dados mais atuais mostram atraso médio de 1-2 meses. Dado um tamanho de 130 dias de duplicação tumoral, o atraso no diagnóstico e tratamento de um mês aumenta o risco de metástase ganglionar em 0,9%, enquanto um atraso de seis meses aumenta o risco em 5,1%.[12] Embora os relatos iniciais de câncer de mama associado a gravidez de mais de 100 anos atrás tenham proposto um prognóstico sombrio, a literatura mais recente tem sugerido que isso é devido a um estágio mais avançado no momento do diagnóstico.[15] Quando comparados com controles não grávidas da mesma idade, mulheres com câncer de mama associado a gravidez apresentam tumor primário maior e maior risco para linfonodos axilares positivos. Entretanto, mulheres com câncer de mama associado a gravidez apresentam um estágio semelhante relacionado ao prognóstico em comparação com grupos controles (não grávidas). De maneira geral, essas mulheres têm pior prognóstico por causa do estádio mais avançado da doença quando do diagnóstico. A gravidez é um estado de hiperestrogenemia e pode se correlacionar com rápida proliferação e metástase axilar dos linfonodos tumorais,[16] apesar de mulheres grávidas e não grávidas jovens possuírem porcentagem maior de receptores de estrogênio negativos de câncer que mulheres mais idosas. Em uma série comparando 75 pacientes com câncer de mama associado a gravidez e 182 pacientes não grávidas com câncer de mama, 42% dos cânceres foram em receptores de estrogênio negativos no grupo de grávidas e 21% mostraram receptor de estrogênio negativo no grupo controle, ou seja, não grávidas.[17] Essa maior incidência de câncer na presença de receptor de estrogênio negativo é provavelmente causada por uma baixa regulação de receptores de estrogênio durante a gravidez. Alterações fisiológicas do ingurgitamento mamário, proliferação celular rápida e aumento da vascularização tornam difícil um bom exame clínico; tumorações de tamanho semelhante, que seriam facilmente palpáveis em estado não gravídico podem passar despercebidas ou massas palpáveis podem ser atribuídas a alterações normais da gravidez. Lesões benignas da mama, como galactocele, mastite, abscesso, lipoma, fibroadenoma, hiperplasia lobular e adenoma da lactação, respondem por 80% das tumorações mamárias que ocorrem durante a gravidez ou no período de lactação. Entretanto, qualquer massa palpável que persista por quatro semanas ou mais deve ser avaliada.

Por causa das alterações tissulares que ocorrem com a gravidez, pode ser difícil interpretar exames de imagem. Se realizada com a proteção adequada, a mamografia oferece risco limitado ao feto. A mamografia tem alta taxa de falsos negativos por causa do aumento da densidade do tecido mamário fibroglandular, de modo que tem limitada utilidade na avaliação da paciente grávida. A ultrassonografia pode ser realizada com segurança como exame inicial ou em conjunto com a mamografia. O ultrassom é capaz de diferenciar lesões sólidas das císticas em 97% das pacientes e é de ajuda na orientação da aspiração por agulha fina ou na realização da biópsia. A ressonância nuclear magnética da mama é altamente sensível, mas apenas moderadamente específica, sendo usada com maior frequência nas pacientes não grávidas. Sua utilidade para as pacientes grávidas ainda está por ser determinada. Apesar de a ressonância nuclear magnética não utilizar radiação ionizante, os dois principais riscos ao feto oferecidos pelo campo magnético e pela radiação eletromagnética são o calor e a cavitação. O contraste de gadolínio está relacionado como substância de categoria C para gravidez, a ser usado apenas se o benefício potencial for maior que o risco potencial. O gadolínio cruza a placenta e foi associado a anormalidades fetais em ratos. Por existirem outros exames de imagem confiáveis à disposição, a ressonância nuclear magnética não é recomendada como exame de imagem da mama na paciente grávida.[2]

O diagnóstico tissular é fundamental. A biópsia do centro da massa tumoral (biópsia de fragmento por agulha — BFA [*core biopsia*]) com ou sem orientação ultrassonográfica é um método seguro e confiável de se obter tecido. Os maiores riscos são formação de hematoma e desenvolvimento de fístula láctea. Um curativo de pressão deve ser aplicado após a biópsia, para minimizar o risco de hematoma pela hipervascularização das mamas. O risco de fístula láctea pode ser resolvido com a interrupção da lactação por vários dias antes da biópsia e ao se esvaziar a mama da secreção láctea imediatamente antes do procedimento. Se a biópsia for feita após o parto, pode-se administrar bromocriptina por uma semana antes da biópsia. A BAF pode ser uma alternativa confiável para *core* com agulha ou biópsia aberta. É um

procedimento que pode ser feito com segurança, guiado pelo ultrassom e sob anestesia local, sem expor a paciente e o feto aos riscos oferecidos pela anestesia geral, mas sua precisão depende da experiência do patologista em diferenciar as alterações proliferativas da gravidez daquelas do câncer.

O principal tratamento do câncer de mama associado a gravidez é a ressecção cirúrgica. A mastectomia radical modificada há muito é considerada a escolha adequada para o controle local. Ela elimina a necessidade de radioterapia adjuvante e de seus riscos ao feto. Dados mais recentes sugeriram que a combinação de controle local e tratamento adjuvante pode ser individualizada para cada paciente, conforme a fase da gravidez e o estadiamento do câncer.[18] No câncer em estádios I e II, a mastectomia com esvaziamento axilar é o tratamento de escolha. O esvaziamento axilar é necessário por causa da natureza agressiva do câncer de mama associado a gravidez e da maior incidência de metástase linfonodal. Por se desconhecer o risco da biópsia do linfonodo sentinela para o feto, ela deve ser evitada até se determinar a segurança do radioisótopo.

Em pacientes cujo diagnóstico é feito ao final do segundo trimestre ou depois, o tratamento de escolha é conservador, posto que consiste na extração imediata de nódulo mamário e esvaziamento axilar, seguindo-se radioterapia pós-parto. Se o câncer de mama for diagnosticado no primeiro ou no início do segundo trimestre da gravidez, faz-se a remoção do tumor e o esvaziamento axilar, seguindo-se quimioterapia após o primeiro trimestre e radioterapia após o parto. A quimioterapia é indicada para cânceres linfonodo-positivos ou tumores linfonodo-negativos maiores que 1 cm. Os regimes quimioterápicos hoje disponíveis são relativamente seguros após o primeiro trimestre, quando o risco teratogênico é maior. Aumento do volume plasmático, hipoalbuminemia e o fato de que quase todos os agentes quimioterápicos cruzam a placenta alteram a farmacocinética da substância e dificultam a dosagem precisa. Antimetabólitos, como o metotrexato, devem ser evitados, por oferecerem alto risco de aborto espontâneo, mesmo após o primeiro trimestre. Outros agentes foram associados a malformações congênitas e complicações, como parto pré-termo, neonatos de baixo peso, doença da membrana hialina, leucopenia transitória, taquipneia transitória do neonato e lentidão do crescimento intrauterino, e a maior parte desses efeitos ocorreu com a administração da quimioterapia no primeiro trimestre. Em um estudo, 24 pacientes com câncer de mama associado a gravidez receberam tratamento quimioterápico no segundo e terceiro trimestres que incluía fluorouracil, ciclofosfamida e doxorrubicina. Nenhum dos nascidos apresentou malformação congênita, e o tempo médio de gestação foi 38 semanas.[18] Os efeitos a longo prazo dos agentes quimioterápicos usados para câncer de mama associado a gravidez sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças são desconhecidos. Ciclofosfamida e doxorrubicina podem transmitir-se ao leite materno; amamentação é contraindicada durante a quimioterapia.

A radioterapia não é habitualmente feita durante a gravidez, por causa de seu risco teratogênico e do risco de indução de malignidades da infância. Esse risco está diretamente relacionado à dose e ao estádio de desenvolvimento. Na fase pré-implante e por 15 semanas após a concepção, durante a organogênese, as células do feto, que proliferam rapidamente, são mais sensíveis à radiação, e exposição a radiação maior que 1 Gy nesse período representa grande possibilidade de causar morte fetal. O curso terapêutico padrão de 5.000 rads (50 Gy) resulta em exposição variada para o feto, dependendo da idade gestacional e da proximidade do útero grávido ao local irradiado. Mesmo com proteção abdominal, a maior exposição fetal é causada pela dispersão. Apesar de haver vários relatos de caso de bebês saudáveis nascidos após exposição da mãe à radiação, não se recomenda o tratamento radioterápico durante a gravidez pelos riscos impostos ao feto.

Interrupção eletiva da gravidez para receber tratamento adequado sem o risco de malformação fetal já não é rotineiramente recomendada porque nenhuma melhora na sobrevida tem sido demonstrada. Com as opções de tratamento disponíveis para a paciente grávida com câncer de mama, uma abordagem combinada entre paciente, cirurgião, oncologista e especialista em medicina materno-fetal garante o tratamento ideal da doença, minimizando o risco para o paciente e o feto. Um algoritmo sugerido para o controle das tumorações mamárias na gravidez está apresentado na Figura 72-2.

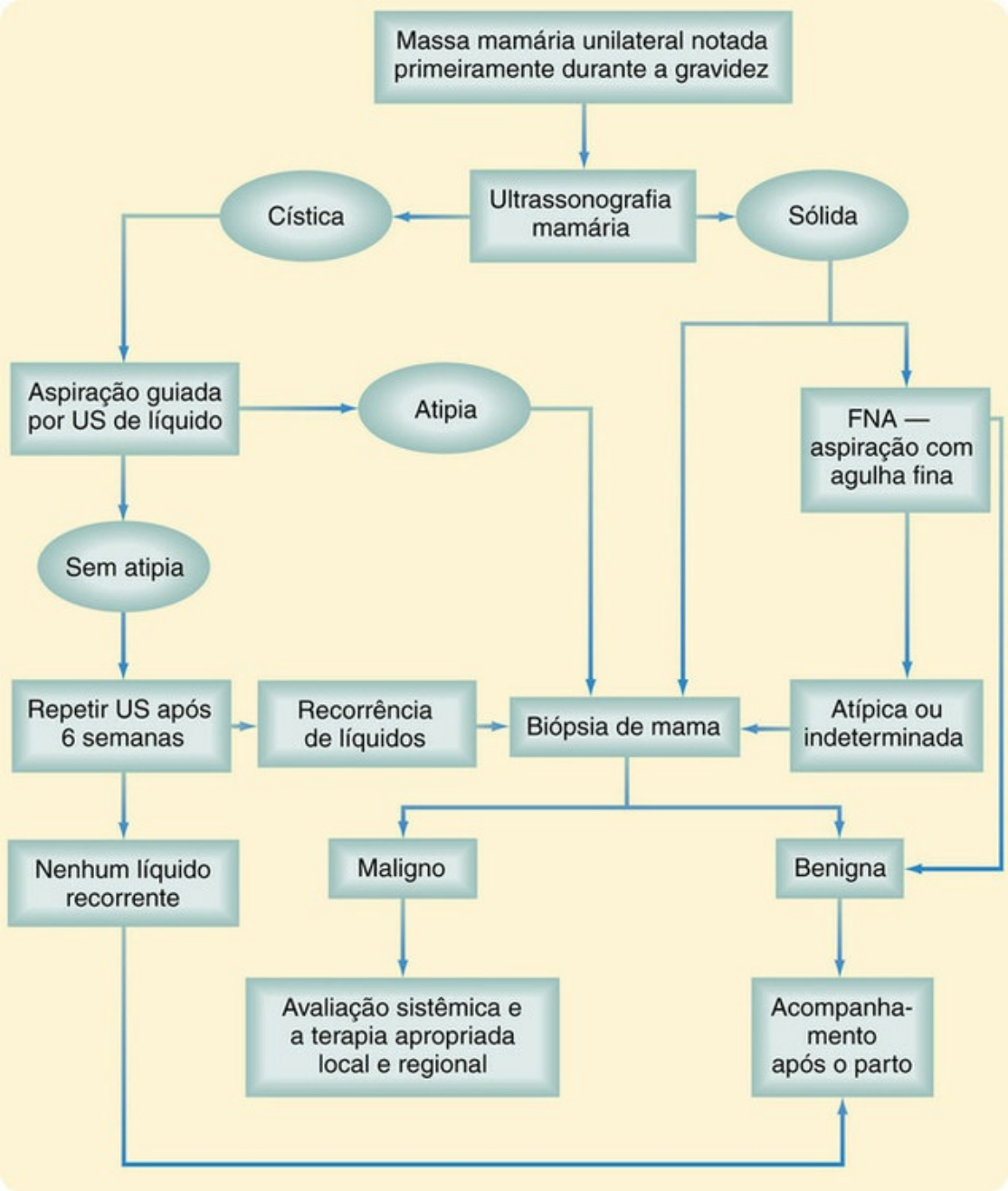


FIGURA 72-2 Algoritmo para o tratamento de uma massa de mama durante a gravidez. *US*, ultrassonografia.

Procedimentos cirúrgicos no ciclo gestatório

Doença Hepatobiliar

Anormalidades hepáticas durante a gravidez podem ser classificadas como ocorrendo exclusivamente durante a gravidez como resultado direto das condições orgânicas da gestação, acontecendo simultânea, mas não exclusivamente, durante a gravidez, ou sendo anterior à gravidez. Como exemplos de doenças hepáticas próprias da gravidez estão a esteatose hepática aguda na gravidez, a colestase intra-hepática da gravidez e a doença hepática relacionada à pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, especificamente a síndrome HELLP e a hemorragia espontânea ou ruptura do fígado. Entre as doenças hepáticas preexistentes que podem se manifestar como complicações durante a gravidez estão o adenoma hepático e o carcinoma hepatocelular.

A etiologia da esteatose hepática aguda na gravidez é desconhecida, sendo mais comum na primeira gestação, em gravidez gemelar e em mulheres cujo feto é do sexo masculino. Apesar de poder ser diagnosticada já na 26.ª semana de gestação, ela normalmente ocorre no terceiro trimestre, geralmente em torno da 35.ª semana de gestação. A gravidez com esteatose hepática aguda apresenta risco de mortalidade materna e fetal de 20%. Os sintomas iniciais inespecíficos, como desconforto físico, náusea, vômitos e dor no quadrante superior direito, são seguidos de sinais de disfunção hepática significativa, no prazo de duas semanas após o início dos sintomas. A evolução para insuficiência hepática fulminante leva rapidamente ao trabalho de parto pré-termo e aumenta o risco de mortalidade do feto. Apesar de não haver tratamento específico para esteatose hepática aguda na gravidez, a realização do parto imediatamente após o diagnóstico pode evitar a evolução da doença até a insuficiência cardíaca fulminante e reduzir o risco de morte fetal. A função hepática, habitualmente, volta ao normal após o parto.

Cerca de 10% das mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia apresentam comprometimento hepático associado,[19] variando de uma grande elevação das enzimas hepáticas até síndrome HELLP e ruptura hepática. Hemorragia ou ruptura hepática ocorrem principalmente no terceiro trimestre ou podem se desenvolver em até 48 horas após o parto. A dor no quadrante superior direito é a manifestação inicial, seguida por dor hepática localizada, peritonite, dor torácica e no ombro direito ou desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica em um período de poucas horas. Deve-se suspeitar do diagnóstico em paciente grávida com pré-eclâmpsia que apresente dor no quadrante superior direito. Uma tomografia computadorizada (TC) do abdome é altamente sensível e específica para o diagnóstico; os achados ultrassonográficos, habitualmente, não são específicos e apresentam maior incidência de resultados falsos negativos. O diagnóstico também pode ser feito durante a cesariana. O tratamento depende de suspeita de hemorragia intraperitoneal ou instabilidade vascular. Hematomas hepáticos sem evidência da presença de hemorragia, em pacientes hemodinamicamente estáveis, podem ser controlados clinicamente por meio de série de imagens e monitoração rigorosa, e essas lesões habitualmente são curadas sem necessidade de intervenção. Se houver evidências ou suspeita de ruptura, a intervenção imediata é necessária porque as taxas de mortalidade materna e fetal por hemorragia hepática são de 60% e 85%, respectivamente. Laparotomia imediata com compressas ou ligadura da artéria hepática reduz a mortalidade materna e fetal. A coagulopatia deve ser corrigida de maneira muito agressiva. Se a paciente estiver relativamente estável ou se o tamponamento abdominal não conseguir controlar a hemorragia, pode-se fazer uma angiografia com embolização seletiva. A angiografia é mais útil quando o diagnóstico é feito no pós-parto.

Adenomas hepáticos são raros; são lesões benignas normalmente associadas ao uso de contraceptivos orais por mulheres jovens.[20] Adenomas hepáticos são também associados a doença de armazenamento de glicogênio, diabetes, esteroides exógenos e gravidez. Normalmente, os adenomas hepáticos são lesões isoladas, mas podem ser multifocais e têm baixo potencial de se tornar malignos. Apesar de a etiologia específica ser desconhecida, aventou-se a hipótese de que alterações nos níveis hormonais, especificamente nos esteroides sexuais, provocam hepatotoxicidade ou revelam um defeito hereditário no metabolismo dos carboidratos que resulta em hiperplasia hepatocítica e formação de adenoma. A observação de que os adenomas podem regredir após a interrupção do uso de esteroides exógenos ou contraceptivos orais dá fundamento a essa hipótese. A associação de adenomas hepáticos com gravidez respalda a hipótese de que níveis elevados de hormônios endógenos podem contribuir para a formação de adenomas, apesar de não existirem dados mostrando a regressão de um adenoma hepático após a gravidez. Da mesma maneira, a real incidência de adenomas hepáticos durante a gravidez é desconhecida. Novamente, o diagnóstico é mais bem realizado com TC ou RM do fígado.

O maior risco de adenoma hepático durante a gravidez é a ruptura espontânea, que acarreta mortalidade de aproximadamente 60% para a mãe e o feto, mesmo com intervenção cirúrgica. Quando ocorre a ruptura espontânea, a apresentação pode ser similar à descrita para hemorragia hepática associada a pré-eclâmpsia: dor no quadrante direito superior com reflexo doloroso no ombro direito e progressão para choque. Laparotomia com cesariana deve ser executada imediatamente, com controle da hemorragia e, se possível, ressecção do adenoma.

Por causa da alta mortalidade associada à ruptura de adenoma hepático, pode-se realizar ressecção de caráter eletivo. A ressecção durante o segundo trimestre minimiza o risco operatório para a mãe e o feto e não interfere com o restante da gestação ou gestações subsequentes. Devido ao risco de recorrência desconhecida, uso subsequente de contraceptivos orais e gestação deve ser desestimulado nessas pacientes.

Hemangiomas cavernosos são os tumores benignos mais comuns do fígado e são encontrados em aproximadamente 2% dos pacientes de autópsia. A maioria desses tumores é pequena e assintomática; entretanto, houve poucos casos relatados em que essas lesões levaram a hemorragia espontânea fatal.

Embora os hemangiomas hepáticos ocorram em ambos os sexos, a maioria dos estudos indicou predominância do sexo feminino; um estudo relatou uma relação de predominância feminina de 4,5:1. Foi sugerido que estrogênio pode ser associado com o crescimento dos hemangiomas do fígado, mas a incidência dessas lesões na gravidez e os efeitos de níveis aumentados de estrogênio durante a gravidez sobre eles são desconhecidos. Fígados com sintomas de hemangiomas foram tratados por esteroides, radioterapia, ressecção cirúrgica e, recentemente, embolização, mas os cirurgiões às vezes podem ser confrontados com hemorragia intra-abdominal proveniente de ruptura de hemangiomas hepáticos assintomáticos. Foi relatado um caso de hemorragia intra-abdominal incidental originado de um hemangioma hepático em gravidez gemelar de 36 semanas, sendo realizada uma cesárea de emergência por causa de sofrimento fetal.

A colecistectomia para colelitíase sintomática é o segundo procedimento cirúrgico não obstétrico mais comum na gravidez, depois da apendicectomia. Como observado, a gravidez está associada a aumento da incidência de colelitíase. A maioria das mulheres grávidas é assintomática. Apesar de se estimar que 2%-4% das mulheres grávidas têm cálculos biliares à ultrassonografia, apenas 0,05%-0,1% delas serão sintomáticas. Os sintomas de cólica biliar são os mesmos em pacientes grávidas e não grávidas. Em pacientes com sintomas consistentes com colelitíase, a ultrassonografia é o exame diagnóstico de escolha. Em pacientes grávidas, assim como nas não grávidas, o ultrassom é preciso em identificar cálculos biliares e sinais de inflamação.

Historicamente, pacientes grávidas com clara indicação cirúrgica, como icterícia obstrutiva, pancreatite por cálculo biliar e coledocolitíase, eram submetidas a colecistectomia, a despeito da idade gestacional. Pacientes com cólica biliar recorrente ou colecistite aguda que respondiam ao controle clínico eram objeto de conduta expectante até depois do parto, quando eram submetidas a colecistectomia. A compreensão de que os resultados adversos para a mãe e o feto são relacionados ao processo da doença e não à intervenção cirúrgica fez mudar a conduta terapêutica.[21] Além disso, complicações da conduta clínica da colecistopatia calculosa resultam em aumento da mortalidade materna e fetal. Por pancreatite devida a cálculo biliar durante a gravidez, foram relatadas mortalidades materna de 15% e fetal de 60%. Em um estudo de 63 pacientes internadas com colelitíase sintomática, o tratamento cirúrgico reduziu a necessidade de indução do parto, a taxa de partos pré-termo e a mortalidade fetal.[22] Assim, a intervenção cirúrgica deve ser considerada como primeira opção terapêutica no controle dos cálculos vesiculares na gravidez.

O momento da colecistectomia para cólica biliar depende da idade gestacional e da gravidade dos sintomas. A taxa de aborto espontâneo de 12% com colecistectomia aberta, durante o primeiro trimestre, cai para 5,6% e 0% durante o segundo e o terceiro trimestre, respectivamente. O risco de trabalho de parto pré-termo é de quase 0% durante o segundo trimestre e de 40% no terceiro trimestre.[2] O momento ótimo para a colecistectomia é o segundo trimestre, quando o risco de aborto espontâneo e o trabalho de parto pré-termo são menores, a menos que a paciente desenvolva uma complicação da colelitíase. Em um estudo de 122 pacientes internadas com cólica biliar, 69 (56,5%) foram submetidas a intervenção minimamente invasiva. Oito pacientes foram tratadas durante o primeiro trimestre, 54 durante o segundo e sete no último trimestre. Não houve nenhuma morbidade fetal ou mortalidade e apenas menor morbidade materna, com nenhuma mortalidade.[23]

A colecistectomia por via laparoscópica é relativamente segura durante o segundo trimestre. O útero grávido habitualmente não é grande o bastante nessa idade gestacional para interferir com a visualização; também é menor a probabilidade de o útero ser inadvertidamente atingido instrumentalmente com esse tamanho. A técnica aberta, com o uso do trocarte de Hasson, é recomendada para se obter acesso ao abdome. Em caso de indicação de colangiografia intraoperatória ou colangiopancreatografia retrógrada por via endoscópica (CPRE) devida a coledocolitíase, o útero deve ser protegido com protetor adequado. Se a gravidade dos sintomas impedir que a operação seja postergada até depois do parto, a colecistectomia pode ser realizada com segurança no terceiro trimestre, apesar de o risco de trabalho de parto pré-termo ser substancialmente aumentado. Em várias séries com poucas pacientes, o trabalho de parto pré-termo foi controlado com sucesso com tocolíticos e as pacientes deram à luz a neonatos saudáveis a termo.[24]

Doença Endócrina

Doença Adrenal

Feocromocitomas originam-se das células cromafínicas da medula adrenal ou de células paraganglionares extramedulares. São tumores com atividade hormonal, secretando catecolaminas,

norepinefrina, epinefrina e, menos comumente, dopamina. Feocromocitomas são habitualmente descritos "pela regra dos 10", segundo a qual 10% dos feocromocitomas são extra-adrenais, 10% são bilaterais, 10% são malignos e 10% são familiares. Esses tumores podem ocorrer esporadicamente ou como componentes de uma síndrome, como a neoplasia endócrina múltipla – *multiple endocrine neoplasia* (MEN) tipo 2A, MEN 2B ou doença de von Hippel-Lindau.

Apesar de os feocromocitomas não serem comuns na gravidez, seus efeitos são devastadores tanto para a mãe quanto para o feto. Os feocromocitomas não diagnosticados durante a gravidez acarretam mortalidade materna pós-parto da ordem de 55%, e a mortalidade fetal é maior que 50%. Os maiores riscos ocorrem entre o início do trabalho de parto até 48 horas após o nascimento. O grau de suspeita deve ser elevado para qualquer paciente com pré-eclâmpsia, hipertensão paroxística ou febre inexplicável após o parto. Com o diagnóstico e o tratamento adequados, a taxa de mortalidade materna é reduzida para quase 0% e a taxa de mortalidade fetal diminui para 15%. O diagnóstico é feito por níveis de catecolamina urinária elevados; os níveis de catecolamina urinária na paciente grávida sem feocromocitoma são os mesmos da paciente não grávida. A ausência de proteinúria também ajuda a eliminar pré-eclâmpsia como causa da hipertensão. Não se recomenda a realização de exames de imagem com metaiodobenzilguanidina (*metaiodobenzylguanidine* — MIBG) durante a gravidez porque a molécula, muito pequena, pode cruzar a placenta; o uso de exames de imagem com MIBG na gravidez ainda não foi avaliado.

A ressecção cirúrgica deve ser feita antes da 20.ª semana de gestação, quando é menor a probabilidade de aborto espontâneo e o tamanho do útero grávido não interfere com o procedimento. Se o diagnóstico for feito ao final do segundo trimestre ou durante o terceiro trimestre, o controle clínico seguido por uma combinação de cesariana e ressecção do feocromocitoma pode ser uma opção. Não se sabe se o controle pré-operatório padrão, com uso de alfabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio, seguido de alfabloqueador no perioperatório de pacientes não grávidas, é seguro durante a gravidez. Os efeitos em longo prazo do alfabloqueador fenoxibenzamina sobre o feto não foram determinados, embora os bloqueadores dos canais de cálcio sejam seguros para uso durante a gravidez. Betabloqueadores são frequentemente usados durante a gravidez com o monitoramento do crescimento intrauterino. A consulta com especialista em medicina materno-fetal é fundamental para determinar o controle pré-operatório que vai garantir o melhor resultado pós-operatório para a paciente e o feto. Em pacientes não grávidas, o método de abordagem depende da suspeita de malignidade, da unilateralidade *versus* bilateralidade dos tumores, da localização extra-adrenal, do tamanho do tumor e da preferência e experiência do cirurgião. Em todas as séries em que se compararam as diferentes abordagens, inclusive operação aberta *versus* laparoscopia, pacientes grávidas não foram incluídas. Estudos recentes indicaram a segurança da abordagem laparoscópica na gravidez.

Doença da Tireoide

Doença da tireoide durante a gravidez pode ser categorizada em três grupos: hipotireoidismo, hipertireoidismo e câncer da tireoide. Hipotireoidismo encontra-se em 2,5% das gestações. Destes, apenas 20%-30% dos pacientes desenvolvem sintomas. O primeiro passo é obter uma concentração sérica de hormônio tireoestimulante (TSH). Isso ajudará a categorizar o hipotireoidismo primário *versus* o hipotireoidismo resultante da pituitária ou causas hipotalâmicas.

As diretrizes atuais de LeBeau e Mandel[25] para o tratamento de hipotireoidismo durante a gravidez são as seguintes:

1. Verificar o nível de TSH.
2. A dosagem inicial de levotiroxina se baseia na intensidade dos sintomas. Levotiroxina é iniciada com 2 µg/kg/dia. Se o TSH se mostrar inferior a 10 mU/L, a dose será ajustada para 0,1 mg/dia.
3. Para o hipotireoidismo diagnosticado precocemente, o TSH deverá ser monitorado a cada 3-4 semanas.
4. O nível-alvo para TSH deve ser inferior a 2,5 mU/L.
5. O TSH sérico e total deve ser monitorado a cada 3-4 semanas com cada alteração de dose.

Durante a gravidez, o hipertireoidismo tem incidência de 0,10%-0,4%[26] e a tireotoxicose gestacional é um fenômeno multifatorial. Altas concentrações séricas da gonadotrofina coriônica humana (hCG) durante a gravidez ativam os receptores de TSH. Observam-se elevados níveis de tiroxina livre do soro (T4) e níveis baixos de TSH com essa forma de tireotoxicose. Esse quadro é geralmente autolimitado e se resolve espontaneamente por volta de 20 semanas de gestação, quando diminui o nível de HCG. Assim, justifica-se a repetição da avaliação caso a tireotoxicose persista. A maioria dos casos de hipertireoidismo resulta da doença de Graves. Após o diagnóstico, o tratamento clínico fundamental é administrado com tionamidas (propiltiouracil e metimazol). Os iodos são evitados, a menos que as pacientes estejam se preparando para

uma tireoidectomia durante a gestação. A tireoidectomia subtotal para a doença de Graves fica reservada para pacientes que também estejam recebendo altas doses de propiltiouracil (>600 mg/dia) ou de metimazol (>40 mg/dia), que sejam alérgicas às tionamidas, não apresentem conformidade ou tenham sintomas de compressão por causa do tamanho do bócio. A operação é executada durante o segundo trimestre, antes das 24 semanas de gestação, para minimizar o risco de abortamento. Deve-se adotar um curso de duas semanas com um agente β-adrenérgico e iodeto de potássio antes da operação, para diminuir as complicações perioperatórias. A terapia com iodo radioativo é contraindicada durante a gravidez.

Em virtude das alterações hormonais, os nódulos da tireoide podem apresentar predominância maior durante a gravidez, o que não acontece com o câncer de tireoide. Esses tumores são examinados cuidadosa e completamente da maneira tradicional durante esse período. FNA (*fine-needle aspiration* — aspiração com agulha fina) junto com a avaliação por meio do ultrassom permanece o fundamento diagnóstico. Caso a citologia mostre presença de câncer, a operação é recomendada durante o segundo trimestre da gravidez, antes das 24 semanas de gestação. Caso o câncer seja descoberto após a segunda metade da gestação, a operação poderá ser feita após o parto. Essa afirmação é apoiada por um estudo recente em que 201 mulheres grávidas receberam procedimentos de tireoide (n = 165) e paratireoide (n = 36). Dessas pacientes, 46% tinham câncer da tireoide. Quando comparadas às mulheres não gestantes (n = 31), as pacientes grávidas apresentaram taxa maior de complicações endócrinas (15,9% *versus* 8,1%; *P* <0,001) e complicações gerais (11,4 *versus* 3,6%; *P* <0,001) e permanências mais longas e desajustadas (dois dias *versus* um dia; *P* <0,001. As taxas de complicação fetal e materna eram de 5,5% e 4,5%, respectivamente.[27] A terapia com iodo radioativo pós-operatório também deve ser adiada até depois do parto.

Doença do Intestino Delgado

A obstrução intestinal é a terceira causa mais comum de operação não obstétrica na gravidez, depois de apendicite aguda e colecistite aguda. A incidência de obstrução do intestino delgado durante a gravidez foi relatada em uma em 1.500-17.000 gestações. Obstruções geralmente ocorrem durante o segundo e o terceiro trimestre. As aderências resultantes de operações pélvico-abdominais prévias são as causas mais frequentes de obstrução intestinal na gravidez, respondendo por 53%-59% dos casos. Outras causas de obstrução do intestino delgado na paciente grávida são vólvulo, intussuscepção, neoplasia ou hérnia; ainda que raro, pode também ocorrer o deslocamento do intestino delgado para fora da pelve, causado pelo útero aumentado de tamanho.

Os sintomas de obstrução são idênticos em pacientes grávidas e não grávidas, e consistem em uma tríade composta por dor abdominal, vômitos e constipação. A dor, presente em 85%-98% dos casos, é habitualmente do tipo cólica e se localiza na região média do abdome, sendo sua característica e duração altamente variáveis. Náusea e vômitos são verificados em 80% das pacientes grávidas com obstrução do intestino delgado; entretanto, náusea e vômitos não são raros no primeiro trimestre de uma gravidez normal. Náusea e vômitos persistentes ou que se iniciam com a gravidez já mais adiantada devem levantar suspeitas e ser avaliados. A distensão abdominal pode ser acentuada, mas de difícil avaliação por causa do útero grávido. O diagnóstico pode ser feito por meio de uma série de exames e por radiografia abdominal simples.

O tratamento para obstrução do intestino delgado em mulheres grávidas é idêntico ao de mulheres não grávidas. Consiste em descompressão nasogástrica e administração de líquidos por via intravenosa. Entretanto, não se deve esperar muito para um procedimento cirúrgico: se, após 6-8 h de uma conduta conservadora não houver resposta satisfatória da paciente, é indicada a laparotomia, antes que ocorra perfuração ou necrose intestinal. A mortalidade materna varia de 6%-20% por causa de sepse e falência múltipla de órgãos e a perda fetal é de 26%-50%. Para evitar o risco para a mãe e o feto, é usada uma abordagem mais agressiva.

O vólvulo do intestino médio continua sendo um diagnóstico temido durante o período pós-parto. É mais comum na gestante se ela sofreu cirurgia abdominal prévia; entretanto, pode ocorrer vólvulo espontâneo no intestino médio. Um relato de caso de morte materna por vólvulo do intestino médio após cirurgia bariátrica foi relatado.[28] A chave é a maior vigilância para todos os envolvidos no cuidado do paciente. Exploração precoce é justificada se o diagnóstico for incerto.

Cólon e Doença Retal

A apendicite aguda é o problema cirúrgico não obstétrico mais comum na paciente grávida, ocorrendo em

uma em cada 1.500 gestações. A incidência de apendicite aguda é bastante bem distribuída entre os trimestres da gestação, com discreta predominância do segundo trimestre. É um desafio diagnosticar tal quadro imediatamente e com precisão porque o quadro de náusea, vômitos, dor abdominal e discreta leucocitose é comum na gravidez normal. Lentidão no diagnóstico resulta em taxa de aumento de perfuração de 10%, que tem consequências significativas para a paciente e o feto. A mortalidade fetal aumenta de 1,5% em apendicite aguda para 35% em apendicite perfurada; a taxa de parto prematuro e parto pré-termo é de 40% em apendicite perfurada[29] em comparação com uma taxa de 13% de parto pré-termo e 4% de taxa de parto prematuro em apendicite aguda.[30]

Em 1932, Baer estudou 78 mulheres com gravidez normal, realizando estudos radiográficos em intervalos regulares a partir do segundo mês de gravidez até 10 dias após o parto. Conforme o útero aumenta, empurra o apêndice para cima, provocando a rotação no sentido horário da ponta superior do apêndice. A partir desse deslocamento progressivo do apêndice em direção ao quadrante superior direito, Baer deduziu que, ao início da gravidez, a dor da apendicite se localiza em região baixa e que, à medida que a gestação avança (e ocorre o deslocamento do apêndice), a dor se localiza na região mais alta do abdome.[31] Uma revisão de 45 pacientes grávidas com apendicite aguda demonstrou que dor no quadrante inferior esquerdo é o sintoma mais comum, independentemente da idade gestacional (primeiro trimestre, 86%; segundo trimestre, 83%; terceiro trimestre, 85%).[29] Apesar da inconsistência, a apendicite aguda deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer mulher grávida que apresente dor abdominal à direita. O tratamento para a suspeita de apendicite aguda na mulher grávida é a apendicectomia de emergência. Apesar de tomografias computadorizadas helicoidais terem demonstrado sensibilidade e especificidade maiores que 90% no diagnóstico de apendicite aguda, há poucos dados de pacientes grávidas disponíveis. Em pacientes não grávidas, considera-se aceitável uma taxa de 10%-15% de laparotomia negativa. Devido ao risco aumentado para a mãe e o feto com perfuração do apêndice, uma taxa negativa de 30%-33% foi amplamente aceita até recentemente, quando foi relatado que a apendicectomia negativa pode estar associada a risco aumentado de perda fetal. Em uma série de 3.133 pacientes, as taxas de perda fetal e parto pré-termo na apendicite complicada foram de 6% e 11%, respectivamente, em comparação com as taxas de perda fetal e parto prematuro de 4% e 10%, respectivamente, em pacientes submetidas a apendicectomia negativa.[32] Foi concluído que a melhora nos resultados fetais resultaria da melhora na precisão diagnóstica e redução da taxa de apendicectomia negativa. Em uma pequena série de 47 pacientes, ultrassom positivo foi considerado para diagnóstico de apendicite, com IRM sem gadolínio ou TC, sendo usado para confirmar ou excluir o diagnóstico em um diagnóstico de ultrassom negativo ou diagnósticos de apendicite na gravidez.[33] O debate é então uma técnica aberta ou laparoscópica. O argumento a favor da apendicectomia aberta é que a abordagem laparoscópica expõe o feto aos riscos do pneumoperitônio e colocação de trocarte, sem a vantagem de uma incisão significativamente menor. A laparoscopia, por outro lado, possibilita o exame de uma área maior do abdome com menos manipulação uterina e possibilita a localização do apêndice, que é deslocado para o quadrante superior direito pelo útero aumentado.

A pseudo-obstrução colônica, ou síndrome de Ogilvie, é uma obstrução funcional, ou íleo adinâmico (ou paralítico), sem etiologia mecânica. De todos os casos de síndrome de Ogilvie, 10% ocorrem em pacientes no pós-parto. Caracteriza-se por distensão abdominal maciça com dilatação cecal. Apesar de a neostigmina ser um tratamento de primeira linha eficaz para pacientes não grávidas, sua segurança para a gravidez é desconhecida. Ela pode ser usada com segurança no período pós-parto. A descompressão colonoscópica foi descrita em pacientes no pós-parto, sendo a laparotomia indicada apenas em casos de suspeita de perfuração.

Doença Vascular

Dos mais de 400 casos de ruptura de aneurisma da artéria esplênica descritos na literatura, foram relatados cerca de 100 casos ocorridos durante a gravidez, com sobrevida materna e fetal em apenas 12 deles.[34] A ruptura ocorreu durante o terceiro trimestre em dois terços dos casos e foi habitualmente diagnosticada, de maneira equivocada, como ruptura esplênica ou ruptura uterina. A mortalidade materna foi de 75%, e a fetal, de 95%. Aumento da pressão porta, fluxo elevado da artéria esplênica devido à compressão da aorta distal e enfraquecimento progressivo da parede arterial são fatores que contribuem para o quadro. A multiparidade pode aumentar o risco; 78% das pacientes com ruptura de aneurisma da artéria esplênica estavam na sua terceira gravidez. A sobrevida está mais provavelmente relacionada à "ruptura em dois tempos", na qual o peritônio tampona temporariamente a hemorragia do aneurisma.

Quando tratado eletivamente em pacientes não grávidas, a mortalidade é de apenas 0,5%-1,3%. Quando o diagnóstico é feito em mulher em idade fértil ou grávida, um aneurisma da artéria esplênica de 2 cm ou mais deve ser tratado eletivamente, por causa do risco aumentado de ruptura durante a gravidez.[34]

A trombose venose iliofemoral aguda é seis vezes mais frequente em mulheres grávidas, comparativamente às não grávidas. A gravidez pode aumentar o risco de trombose por meio de vários fatores, incluindo obstrução mecânica da drenagem venosa pelo útero aumentado, diminuição da atividade no final da gravidez e no momento do parto, lesão da íntima de distensão vascular ou manipulação cirúrgica durante a cesariana e níveis anormais de fatores da coagulação (ver anteriormente). Também um amplo espectro de anormalidades patológicas, como a presença de anticorpos anticoagulantes de lúpus e deficiências de proteínas C e S, pode aumentar ainda mais o risco de doença trombótica. A proteína S serve de cofator para a proteína C ativada, que tem atividade de anticoagulação. Assim, uma deficiência da vitamina S provoca complicações tromboembólicas recorrentes em adultas não grávidas. Mesmo em indivíduos normais, os níveis de proteína S são substancialmente reduzidos durante a gravidez.

O controle da trombose venosa iliofemoral aguda durante a gravidez é controverso porque o tratamento trombolítico oferece risco ao feto. A ocorrência de tromboembolismo pulmonar com a manipulação do coágulo durante a trombectomia teria efeitos catastróficos, tanto para a paciente quanto para o feto. Entre as técnicas descritas, convém salientar a interrupção da veia cava inferior por meio de abordagem retroperitoneal ou interrupção da luz da veia cava inferior com sonda de Fogarty através da veia femoral contralateral não afetada. A desvantagem da abordagem retroperitoneal é que ela exige dissecção bem extensa. As desvantagens da sonda de Fogarty são que ela pode deslocar coágulos localizados no interior da veia cava e que, uma vez removido o cateter, deve ser colocado um filtro na veia cava inferior. A técnica mais eficaz, entretanto, é a colocação de um filtro na veia cava inferior através da veia jugular interna, guiado por ultrassom, realizando-se trombectomia em seguida.

Trauma na gravidez

Trauma é a principal causa não obstétrica de mortalidade materna, chegando a atingir 5% das gestações.[35] Os mecanismos de lesão mais comuns são quedas ou acidentes automobilísticos.[36] Quando comparados a controles de grávidas de mesma faixa etária, as mulheres grávidas que tiveram trauma apresentaram maior incidência de aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, hemorragia feto-materna, descolamento da placenta e ruptura uterina.[37] Vários estudos tentaram identificar os fatores de risco que pressagiam a morbidade e a mortalidade na paciente grávida que sofre um trauma. O escore materno relativo ao grau de dano (*Injury Severity Score*), o mecanismo da lesão e os dados físicos não conseguem prever adequadamente resultados adversos, como descolamento da placenta e morte do feto. Pacientes grávidas com lesões intensas na cabeça, abdome, tórax ou extremidades inferiores estão em alto risco de perda da gestação.[38] O exame, o mais precoce possível, por um obstetra é importante para avaliar o bem-estar da mãe e do feto.

No tratamento da paciente grávida vítima de trauma, o ponto crítico diz respeito à ressuscitação do feto, uma vez ressuscitada a mãe. Portanto, a avaliação inicial e o tratamento da paciente grávida com lesão traumática são idênticos aos da não grávida. Deve ser feita imediatamente uma avaliação das vias respiratórias, da respiração e da circulação materna, garantindo-se que haja ventilação adequada, evitando a ocorrência de hipóxia materna e fetal. Se a gravidez estiver em fase mais avançada, como já se descreveu, a compressão uterina da veia cava pode resultar em hipotensão decorrente da diminuição do retorno venoso, e a paciente grávida com lesão traumática deve ser colocada em decúbito lateral esquerdo. Se houver suspeita de lesão da medula vertebral, a paciente deve ficar segura a uma prancha e virada lateralmente à esquerda.

A hipervolemia associada a gravidez traz implicações importantes à paciente com lesão traumática. Sinais de hemorragia, como taquicardia e hipotensão, podem ficar mascarados até que a paciente perca quase 30% do seu volume de sangue. Como resultado, o feto pode apresentar hipoperfusão muito antes de a mãe ficar sintomática. Assim é que a "ressuscitação fluida" precoce e rápida deve ser iniciada mesmo na gestante normotensa.

Assim como na primeira avaliação, também a segunda deve ser feita da mesma maneira que na paciente não grávida. Deve-se ter especial atenção ao exame abdominal. O útero permanece protegido pela pelve até aproximadamente 12 semanas de gestação e é relativamente bem protegido de lesão abdominal até então. À medida que o útero cresce, torna-se mais proeminente e mais vulnerável a lesões. A medição da altura do fundo do útero possibilita estimar a idade gestacional rapidamente. Na gestação de 20 semanas, é no

nível do umbigo e de aproximadamente 1 cm por semana de gestação. Hemorragia intrauterina ou ruptura uterina pode provocar discrepâncias na medição. Um exame pélvico deve ser feito por obstetra, se possível, para avaliar hemorragia vaginal, ruptura de membranas ou abaulamento do períneo. A hemorragia vaginal pode indicar descolamento da placenta, placenta prévia ou trabalho de parto pré-termo. A ruptura da bolsa amniótica pode resultar em prolapso do cordão umbilical, que comprime os vasos umbilicais e compromete o fluxo sanguíneo para o feto. Isso requer cesariana imediata. Se houver presença de líquido opaco, esbranquiçado ou esverdeado no colo do útero ou no períneo, a presença de líquido amniótico é confirmada por papel de nitrazina, que passa de verde a azul.

O teste de Kleihauer-Betke (KB) para a avaliação de transfusão feto-materna é útil após trauma materno e é solicitado juntamente com os exames laboratoriais iniciais, que incluem tipagem e compatibilidade. Por causa da sensibilidade do exame K-B, pequena quantidade de transfusão feto-materna pode não ser detectada. Portanto, todas as pacientes grávidas Rh-negativas que sofreram lesão traumática devem receber tratamento para imunoglobulina Rh (RhoGAM®).

A causa mais comum de morte fetal, após lesão traumática, é o descolamento da placenta. A desaceleração da frequência cardíaca do feto pode ser o primeiro sinal de descolamento. O útero deve ser avaliado em busca de contrações, ruptura ou descolamento de placenta. A monitoração cardiotocográfica precoce no feto serve de alerta adequado para a piora da condição do feto.

Trauma penetrante resulta em morte materna em menos de 5% dos casos. Trauma penetrante é primariamente com arma e facadas. A incidência de lesão visceral com trauma penetrante durante a gravidez é de 16%-38% em comparação com 80%-90% em pacientes não grávidas.[39] Dano fetal ocorre em até 70% dos casos, com taxa de 40%-70% de morte fetal como resultado de lesão direta fetal ou parto prematuro.[35] Vários fatores contribuem para a natureza das lesões. Balas produzem uma onda de choque transitória e cavitação conforme transmitem a energia cinética aos tecidos do corpo. A densidade do tecido, como a densidade espessa do útero durante a gravidez precoce, pode rapidamente dissipar a menor quantidade de energia cinética de um projétil de baixa velocidade, protegendo o feto de lesão significativa. Projéteis com velocidade mais alta podem produzir lesões mais graves à mãe e ao feto. Conforme a gestação progride e o útero em crescimento desloca as vísceras abdominais, a localização da lesão torna-se crucial para determinar quais das vísceras maternas são feridas e se o feto sofreu lesão direta. O tratamento de lesões penetrantes durante a gravidez é semelhante para pacientes não grávidas. Deve ser individualizado, com envolvimento precoce por um obstetra. Opções de diagnóstico e tratamento incluem exploração cirúrgica, lavagem peritoneal diagnóstica supraumbilical, laparoscopia diagnóstica, TC, exploração do local da ferida e observação.[40] Parto cesárea de emergência pode ser indicado em parada materna após quatro minutos de ressuscitação malsucedida, comprometimento fetal com mãe estável, se o feto é de idade gestacional viável, morte materna iminente óbvia ou quando o útero grávido interfere com a intervenção cirúrgica relacionada ao trauma.[41] Também a cesariana emergencial pode melhorar as chances de sobrevivência materna removendo a compressão aortocava e aumentando o débito cardíaco. Índices de sobrevida materna e fetal de até 72% e 45%, respectivamente, têm sido relatados após cesárea de emergência com mais de 25 semanas de idade gestacional. A não sobrevivência fetal tem sido documentada quando batimentos cardíacos fetais estavam ausentes antes do parto de emergência, mas uma chance de 75% de sobrevida fetal tem sido relatada quando os batimentos cardíacos fetais estavam presentes e a idade gestacional era de pelo menos 26 semanas.[42] A melhor chance de sobrevivência fetal com criança intacta é quando a cesariana ocorre dentro de cinco minutos de morte materna. Quatro minutos de ressuscitação seguida por um minuto de cesariana oferece a melhor chance de sobrevivência infantil. Em uma revisão de 61 crianças nascidas por parto cesárea *perimortem* entre 1900 e 1985, 70% dos que foram entregues dentro de cinco minutos de morte materna sobreviveram e todos os sobreviventes se apresentavam neurologicamente intactos.[43]

Gravidez após cirurgia abdominal de grande porte

Não raramente, o cirurgião será questionado sobre gravidez após o tratamento da doença cirúrgica. Cada caso deve ser individualizado. As condições podem ser divididas naquelas envolvendo doença maligna e benigna.

Doença Benigna

Após a maioria dos procedimentos abdominais para doença benigna, não há contraindicação para a gravidez. Circunstâncias especiais incluem cirurgia bariátrica e colectomia total com anastomose de bolsa ileal-anal.

Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica está rapidamente se tornando um dos procedimentos mais comuns realizados nos Estados Unidos. Com aproximadamente 160.000 mulheres submetidas a cirurgia para perda de peso em 2009, gravidez após a cirurgia bariátrica é uma ocorrência comum. Há melhora nos resultados de infertilidade e gravidez após a cirurgia para perda de peso.[44] Há também diminuição da incidência em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica em relação a complicações maternas, tais como diabetes melito, distúrbios hipertensivos e macrossomia fetal em comparação com suas contrapartes mórbidas.[45] Atualmente, o consenso de estudos apoiou que a gravidez deve ser adiada por até dois anos após a cirurgia bariátrica. Resultados na saúde materna ou fetal não diferem se um paciente teve derivação (*bypass*) gástrica em Y de Roux ou procedimento restritivo (p. ex., cirurgia de restrição gástrica: *vertical-banded gastroplasty* [VBG]; ajuste de banda gástrica: *laparoscopic adjustable gastric banding* [LAGB]).[46] As recomendações atuais para as mulheres que engravidam após cirurgia bariátrica devem continuar com um multivitamínico pré-natal, vitamina B12, ferro e folato suplementar. Suplementação de proteína também pode ser necessária para pacientes que foram submetidos a operações de má absorção. Para pacientes submetidas à colocação de banda gástrica ajustável, recomenda-se esvaziamento da banda para auxiliar na nutrição ideal.

Anastomose da Bolsa Ileal

Colite ulcerativa pode ser uma doença debilitante que eventualmente necessite de colectomia total com anastomose de bolsa ileal-anal. Resultados em longo prazo da gestação após esse procedimento foram positivos.[47] Em um estudo de 37 mulheres que engravidaram antes e após a anastomose bolsa ileal-anal, não houve diferenças no peso ao nascer, duração do trabalho de parto, complicações e cesarianas não planejadas.[48] Outro estudo comparando pacientes que se submeteram a cesariana *versus* parto vaginal após a anastomose bolsa ileal-anal demonstrou que os pacientes de parto vaginal têm maior incidência significativa de defeito esfincteriano anterior (13% *versus* 50%) e pior qualidade avaliada pelo método de tempo compensação.[49]

Doença Maligna

A discussão será limitada ao câncer de mama porque isso ocorre mais frequentemente em mulheres em idade reprodutiva, em comparação com a doença oncológica mais tratada pelo cirurgião geral ou oncologista cirúrgico. As questões que os pacientes terão conselhos são sobre as seguintes: (1) manutenção da fertilidade; (2) impacto da gravidez sobre a progressão da doença e sobrevida; (3) tempo de gestação em relação ao diagnóstico de câncer de mama; (4) resultado da gravidez.

O câncer de mama geralmente afeta mulheres em idade reprodutiva. Embora o tratamento seja eficaz, a quimioterapia citotóxica causa depleção da reserva ovariana, enquanto a terapia hormonal necessita de um atraso na gravidez, resultando em infertilidade potencial em alguns pacientes, mas alguns pacientes mantêm a fertilidade normal. No diagnóstico de câncer de mama em pacientes de idade reprodutiva que estão interessadas em ter filhos após o tratamento, o cirurgião ou oncologista médico pode considerar o encaminhamento a um especialista de fertilidade para explorar os métodos de preservação da fertilidade. O melhor método estabelecido de preservação da fertilidade é a criopreservação de embriões. Isso envolve estimulação ovariana para recuperar oócitos para fertilização *in vitro* antes de congelamento; ela continua sendo a opção mais conhecida para preservação da fertilidade em mulheres com câncer de mama em estágios iniciais, cujo risco de fertilidade pode ser comprometido pela quimioterapia adjuvante. No entanto, pouco se sabe sobre o impacto, se houver, de estímulo ovariano na progressão da doença.

Estudos têm mostrado que a gravidez é mais provável de ocorrer em pacientes com sobrevida prolongada e sem evidências de recidiva da doença. Além disso, não há nenhuma evidência de efeito negativo da gravidez sobre a taxa de recorrência e sobrevida em pacientes tratadas por câncer de mama. Isso inclui aquelas que tiveram mastectomia, assim como terapia conservadora da mama. A sobrevida foi baseada em estágio inicial e não afetada pelo estado do receptor hormonal ou gravidez.[50,51]

O tempo de gestação varia com o protocolo de tratamento e reavaliação para doença recorrente. Alguns recomendam que as mulheres esperem dois anos a partir do momento do diagnóstico, mas isso é controverso. O estudo de base populacional de Ives *et al.,*[51] não apoiam aconselhamento médico atual dado a mulheres na pré-menopausa com diagnóstico de câncer da mama que esperar dois anos antes de tentar conceber. Concluíram que, embora essa recomendação possa ser válida para as mulheres que estão recebendo tratamento ou têm doença sistêmica no momento do diagnóstico e para mulheres com doença localizada, a concepção precoce, seis meses após o término do seu tratamento, é improvável para reduzir a sobrevida. A ocorrência de parto prematuro ou aborto é semelhante em pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama em comparação com aquelas sem história de câncer de mama.

Resumo

As pacientes grávidas estão suscetíveis às mesmas doenças cirúrgicas que as não grávidas de mesma idade. Alterações fisiológicas na mãe e útero aumentado podem resultar em apresentação atípica da doença cirúrgica ou os sintomas podem ser considerados como normais da gravidez. Lentidão no diagnóstico e no tratamento dos quadros cirúrgicos na gravidez impõe risco maior ao bem-estar da mãe e do feto que os riscos anestésicos ou da operação. Consulta precoce com obstetra, especialista em medicina materno-fetal e perinatologista pode garantir um resultado ótimo e evitar equívocos. O uso da laparoscopia está se tornando cada vez mais aceito na paciente grávida e espera-se que novos avanços a tornem ainda mais segura para pacientes obstétricas. A prevenção do trabalho de parto precoce deve ser individualizada, considerando-se a idade gestacional da paciente e a sua doença de base.

Leituras sugeridas

Baer, J. L., Reis, R. A., Arens, R. A. Appendicitis in pregnancy: with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA*. 1932; 98:1359–1364. *Artigo ilustrando as alterações na localização do apêndice durante a gravidez.*

Freeland, M., King, E., Safcsak, K., et al. Diagnosis of appendicitis in pregnancy. *Am J Surg*. 2009; 198:753–758. *Esse estudo mostra que, quando o ultrassom é considerado positivo para apendicite, mais nenhum teste confirmatório é necessário além da cirurgia. Entretanto, se o ultrassom é diagnóstico, mais imagens com RM ou TC podem evitar apendicectomia negativa.*

Jackson, H., Granger, S., Price, R., et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: An evidence-based review. *Surg Endosc*. 2008; 22:1917–1927. *É descrita a literatura apoiando a segurança e a eficácia da laparoscopia em colecistectomia, apendicectomia, ressecção de órgãos sólidos e ooforectomia na paciente grávida. Com base no nível de evidência, os autores revisam as recomendações específicas para a abordagem cirúrgica, trimestre da gravidez, posicionamento do paciente, colocação de porta, pressão de insuflação, monitoramento, profilaxia tromboembólica venosa, estenose subaórtica e uso de tocolíticos na paciente grávida.*

Kuy, S., Roman, S. A., Desai, R., et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*. 2009; 144:399–406. *Os autores revisam, em um estudo retrospectivo, 201 mulheres grávidas que receberam procedimentos da tireoide (n = 165) e paratireoide (n = 36), em comparação com mulheres não grávidas (n = 31). Na análise de regressão multivariada, a gravidez era um preditor independente de complicações cirúrgicas maiores combinadas (possibilidade de 2; P <0,001), ajustada mais tempo de permanência (0,3 mais dias; P <0,001) e custos hospitalares ajustados maiores ($300; P <0,001. Outros preditores independentes de resultados foram volume-cirurgião, paciente-raça ou etnia e situação do seguro. Os autores concluíram que as mulheres grávidas têm piores resultados clínicos e econômicos após a cirurgia da tireoide e paratireoide que mulheres não grávidas. Além disso, eles encontraram disparidades nos resultados com base na raça, seguro e acesso a cirurgiões de alto volume.*

LeBeau, S. O., Mandel, S. J. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35:117–136. *Revisão abrangente de todas as principais alterações da tireoide que ocorrem durante a gravidez.*

Mourad, J., Elliott, J. P., Erickson, L., et al. Appendicitis in pregnancy: New information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:1027–1029. *Esse artigo, que retrospectivamente revisou mais de 66.000 partos e encontrou 45 pacientes grávidas com apendicite, desafiou o artigo original por Baer sobre a apresentação de apendicite aguda em pacientes grávidas.*

Sadot, E., Telem, D. A., Arora, M., et al. Laparoscopy: A safe approach to appendicitis during pregnancy. *Surg Endosc*. 2010; 24:383–389. *Esse artigo é a maior série hospitalar de avaliação laparoscópica versus abordagem aberta para pacientes grávidas com apendicite aguda presumida. Com base em seus achados, os autores concluíram que a laparoscopia parece ser uma abordagem viável, segura e eficaz para pacientes grávidas com apendicite aguda presumida. Eles concluíram que provavelmente não é a abordagem cirúrgica, mas o diagnóstico subjacente combinado com fatores maternos que determinam o risco de complicações na gravidez.*

Soper, N. J. SAGES' guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc*. 2011; 25:3477–3478. *Essas são as diretrizes atuais para laparoscopia na gravidez.*

Tang, S. J., Mayo, M. J., Rodriguez-Frias, E., et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:453–461. *Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é uma importante ferramenta diagnóstica e terapêutica em pacientes com doença biliar e pancreática. Sua utilidade e a segurança durante a gravidez são desconhecidas porque não é sempre necessário e seu uso foi raramente relatado na literatura publicada. Essa é uma revisão retrospectiva de um único centro acadêmico, de 2000 a 2006. Durante o período de estudo, 68 CPERs foram realizados em 65 mulheres grávidas. Não havia perfurações, evento adverso relacionado à sedação, sangramento pós-esfincterotomia, colangite ou mortes maternas ou fetais relacionadas ao procedimento. Pancreatite pós-CPER foi diagnosticada em 11 pacientes (16%); 59 pacientes tiveram acompanhamento completo. A terapia endoscópica no momento da CPER foi realizada em todos os pacientes. Gestação foi alcançada em 53 pacientes (89,8%). Pacientes apresentando CPER no primeiro trimestre tiveram o menor percentual de gravidez a termo (73,3%) e o maior risco de parto pré--termo (20,0%) e neonatos de baixo peso ao nascer (21,4%). Os autores relataram que nenhum dos 59 pacientes com acompanhamento a longo prazo tinham perda fetal espontânea, morte perinatal, natimorto ou malformação fetal.*

Vinatier, E., Merlot, B., Poncelet, E., et al. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147:9–14. *Câncer de mama na gravidez é uma situação incomum, mas impõe dilemas aos pacientes e médicos. Há escassez de estudos prospectivos sobre o diagnóstico e tratamento do câncer de mama durante a gravidez. Mulheres diagnosticadas com câncer de mama durante a gravidez têm características de doença semelhante a controles pareados por idade. Evidências atuais sugerem que o diagnóstico pode ser realizado com limitações concernentes ao estadiamento. O tratamento cirúrgico pode ser realizado para mulheres não grávidas. Tratamento de radioterapia e endócrino ou anticorpo devem ser adiados até após o parto. Quimioterapia é permitida após o primeiro trimestre. Os médicos devem ser atenciosos na investigação de sintomas de mama na população grávida para agilizar o diagnóstico e possibilitar o tratamento multidisciplinar sem demora.*

Referências bibliográficas

1. Chesnutt, A. N. Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004; 20:609–615.
2. Melnick, D. M., Wahl, W. L., Dalton, V. K. Management of general surgical problems in the pregnant patient. *Am J Surg*. 2004; 187:170–180.
3. Harrison, B. P., Crystal, C. S. Imaging modalities in obstetrics and gynecology. *Emerg Med Clin North Am*. 2003; 21:711–735.
4. Bar-Oz, B., Moretti, M. E., Boskovic, R., et al. The safety of quinolones—a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 143:75–78.
5. Ni Mhuireachtaigh, R., O'Gorman, D. A. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth*. 2006; 18:60–66.
6. Schecter, W. P., Farmer, D., Horn, J. K., et al. Special considerations in perioperative pain management: Audiovisual distraction, geriatrics, pediatrics, and pregnancy. *J Am Coll Surg*. 2005; 201:612–618.
7. Jackson, H., Granger, S., Price, R., et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: An evidence-based review. *Surg Endosc*. 2008; 22:1917–1927.
8. Sadot, E., Telem, D. A., Arora, M., et al. Laparoscopy: A safe approach to appendicitis during pregnancy. *Surg Endosc*. 2010; 24:383–389.
9. Hunter, J. G., Swanstrom, L., Thornburg, K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc*. 1995; 9:272–277.
10. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for laparoscopic

surgery during pregnancy. *Surg Endosc*. 1998; 12:189–190.
11. Keleher, A. J., Theriault, R. L., Gwyn, K. M., et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg*. 2002; 194:54–64.
12. Falkenberry, S. S. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002; 29:225–232.
13. Johannsson, O., Loman, N., Borg, A., et al. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet*. 1998; 352:1359–1360.
14. Woo, J. C., Yu, T., Hurd, T. C. Breast cancer in pregnancy: A literature review. *Arch Surg*. 2003; 138:91–98.
15. Vinatier, E., Merlot, B., Poncelet, E., et al. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147:9–14.
16. Leslie, K. K., Lange, C. A. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005; 32:547–558.
17. Bonnier, P., Romain, S., Dilhuydy, J. M., et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer*. 1997; 72:720–727.
18. Berry, D. L., Theriault, R. L., Holmes, F. A., et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999; 17:855–861.
19. Doshi, S., Zucker, S. D. Liver emergencies during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32:1213–1227.
20. Cobey, F. C., Salem, R. R. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg*. 2004; 187:181–191.
21. Tang, S. J., Mayo, M. J., Rodriguez-Frias, E., et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:453–461.
22. Lu, E. J., Curet, M. J., El-Sayed, Y. Y., et al. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg*. 2004; 188:755–759.
23. Eichenberg, B. J., Vanderlinden, J., Miguel, C., et al. Laparoscopic cholecystectomy in the third trimester of pregnancy. *Am Surg*. 1996; 62:874–877.
24. Chiappetta Porras LT, Napoli ED, Canullan CM, et al: Minimally invasive management of acute biliary tract disease during pregnancy, 2009. (http://www.hindawi.com/journals/hpb/2009/829020.html).
25. LeBeau, S. O., Mandel, S. J. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35:117–136.
26. Mandel, S. J. Thyroid disease and pregnancy. In: Copper D.S., ed. *Medical management of thyroid disease*. New York: Marcel Dekker; 2001:380–418.
27. Kuy, S., Roman, S. A., Desai, R., et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*. 2009; 144:399–406.
28. Loar, P. V., 3rd., Sanchez-Ramos, L., Kaunitz, A. M., et al. Maternal death caused by midgut volvulus after bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:1748–1749.
29. Rollins, M. D., Chan, K. J., Price, R. R. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: A new standard of care. *Surg Endosc*. 2004; 18:237–241.
30. Mourad, J., Elliott, J. P., Erickson, L., et al. Appendicitis in pregnancy: New information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:1027–1029.
31. Baer, J. L., Reis, R. A., Arens, R. A. Appendicitis in pregnancy: With changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA*. 1932; 98:1359–1364.
32. McGory, M. L., Zingmond, D. S., Tillou, A., et al. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg*. 2007; 205:534–540.
33. Freeland, M., King, E., Safcsak, K., et al. Diagnosis of appendicitis in pregnancy. *Am J Surg*. 2009; 198:753–758.
34. Herbeck, M., Horbach, T., Putzenlechner, C., et al. Ruptured splenic artery aneurysm during pregnancy: A rare case with both maternal and fetal survival. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:763–764.
35. Mattox, K. L., Goetzl, L. Trauma in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33:S385–S389.
36. Schiff, M. A., Holt, V. L., Daling, J. R. Maternal and infant outcomes after injury during pregnancy in Washington State from 1989 to 1997. *J Trauma*. 2002; 53:939–945.
37. Pak, L. L., Reece, E. A., Chan, L. Is adverse pregnancy outcome predictable after blunt abdominal trauma? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179:1140–1144.
38. Ikossi, D. G., Lazar, A. A., Morabito, D., et al. Profile of mothers at risk: An analysis of injury and pregnancy loss in 1,195 trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2005; 200:49–56.

39. Shah, A. J., Kilcline, B. A. Trauma in pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2003; 21:615–629.
40. Muench, M. V., Canterino, J. C. Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007; 34:555–583.
41. Hill, C. C., Pickinpaugh, J. Trauma and surgical emergencies in the obstetric patient. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:421–440.
42. Morris, J. A., Jr., Rosenbower, T. J., Jurkovich, G. J., et al. Infant survival after cesarean section for trauma. *Ann Surg*. 1996; 223:481–488.
43. Katz, V. L., Dotters, D. J., Droegemueller, W. Perimortem cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1986; 68:571–576.
44. Patel, J. A., Colella, J. J., Esaka, E., et al. Improvement in infertility and pregnancy outcomes after weight loss surgery. *Med Clin North Am*. 2007; 91:515–528.
45. Weintraub, A. Y., Levy, A., Levi, I., et al. Effect of bariatric surgery on pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 103:246–251.
46. Sheiner, E., Balaban, E., Dreiher, J., et al. Pregnancy outcome in patients following different types of bariatric surgeries. *Obes Surg*. 2009; 19:1286–1292.
47. Ravid, A., Richard, C. S., Spencer, L. M., et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:1283–1288.
48. Hahnloser, D., Pemberton, J. H., Wolff, B. G., et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: Immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:1127–1135.
49. Remzi, F. H., Gorgun, E., Bast, J., et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: A word of caution. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:1691–1699.
50. Velentgas, P., Daling, J. R., Malone, K. E., et al. Pregnancy after breast carcinoma: Outcomes and influence on mortality. *Cancer*. 1999; 85:2424–2432.
51. Ives A, Saunders C, Bulsara M et al. Pregnancy after breast cancer: Population based study, 2007. (http://www.bmj.com/cgi/reprint/334/7586/194).

CAPÍTULO 73

Cirurgia urológica

Michael Coburn

ANATOMIA UROLÓGICA PARA O CIRURGIÃO GERAL
CIRURGIA UROLÓGICA ENDOSCÓPICA
DOENÇA INFECCIOSA UROLÓGICA
DISFUNÇÃO MICCIONAL, OBSTRUÇÃO INFRAVESICAL, HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA E INCONTINÊNCIA
DISFUNÇÃO REPRODUTIVA E SEXUAL MASCULINA
UROLITÍASE
TRAUMA UROLÓGICO
EMERGÊNCIAS UROLÓGICAS NÃO TRAUMÁTICAS
ONCOLOGIA UROLÓGICA

A urologia como uma disciplina especializada tem muito em comum com a cirurgia geral. Nosso enfoque na anatomia abdominal e retroperitoneal, na abordagem cirúrgica, no uso combinado de tecnologias cirúrgicas endoscópicas, laparoscópicas, robóticas e abertas e na notável diversidade dos processos patológicos nos conecta nas ciências cirúrgicas. Os urologistas trabalham junto a cirurgiões gerais regularmente e estes podem se beneficiar muito com as habilidades e conhecimentos um do outro.

Durante minha experiência como Chefe da Urologia no Ben Taub General Hospital, em Houston, nas duas últimas décadas, tive o grande privilégio de desfrutar de uma ótima relação colaborativa com os excelentes cirurgiões gerais, vasculares e traumatologistas em nossa instituição. Trabalhamos em estreita colaboração sob o estresse de grandes cirurgias traumatológicas, a complexidade da exérese de malignidades pélvicas avançadas, o tratamento de lesões urológicas iatrogênicas e cirúrgicas e os desafios de infecções necrosantes da genitália e períneo.

O residente de cirurgia em formação, enquanto percorre a trajetória para se tornar um competente cirurgião geral, deve adquirir uma compreensão completa da doença e cirurgia urológica. Isto é igualmente importe para aqueles que atuam em ambientes onde um urologista provavelmente está indisponível, bem como no ambiente no qual a consulta apropriada, planejamento cirúrgico e colaboração operatória regular são rotineiros.

A discussão a seguir destina-se a fornecer uma visão geral fundamental da cirurgia urológica para o residente de cirurgia geral. Assim como aos seus colegas na residência de cirurgia, dou-lhes as boas-vindas e incentivo à busca em profundidade pela fascinante história e prática da urologia à medida que sua carreira se desenrola.

Anatomia urológica para o cirurgião geral

É essencial para o cirurgião geral estar intimamente familiarizado com a anatomia geniturinária para realizar procedimentos cirúrgicos gerais padrão, evitar a lesão iatrogênica e lidar com anatomia anormal.[1] Exemplos de áreas particulares de risco ou desafio incluem a vascularização renal em grandes cirurgias de tumores vasculares e retroperitoneais, a mobilização ureteral e prevenção de lesão em procedimentos

colônicos complexos, a relação uretral e prostática com o reto e os conteúdos escrotal e do cordão espermático em cirurgia complexa de hérnia inguinal.

Abdome Superior e Retroperitônio

Os rins estão localizados anteriormente aos músculos lombares psoas e quadrado lombar. Adjacentes ao rim esquerdo estão o corpo e a cauda do pâncreas, o baço, a flexura esplênica do cólon e o mesentério colônico. À direita, o rim é adjacente ao fígado, duodeno e cabeça do pâncreas. No contexto de processos neoplásicos ou inflamatórios envolvendo qualquer uma dessas estruturas, ou o próprio rim, aderências complexas podem se formar, criando planos de dissecção desafiadores e aumentando o risco de lesão ao órgão com a exploração cirúrgica e mobilização. Embora a fáscia perirrenal (fáscia de Gerota) separe a cápsula renal e o parênquima desses órgãos adjacentes e reduza o risco de lesão renal com dissecção local, a lesão parenquimatosa renal é possível com anatomia anormal. No contexto de uma doença inflamatória, a fáscia de Gerota pode ficar densamente aderente e inseparável do rim, o que requer uma abordagem adicional para a mobilização renal a fim de evitar uma lesão capsular ou parenquimatosa. No contexto de trauma retroperitoneal, é fácil separar a cápsula renal do parênquima inadvertidamente quando o rim é dissecado digitalmente com rapidez. Esta manobra é, por conseguinte, mais bem-feita com cautela e sob visão direta sempre que possível, pois preservar a cápsula intensifica os esforços reconstrutivos renais.

O pedículo renal tem uma orientação anatômica previsível, embora anomalias do sistema venoso e do sistema coletor renal não sejam incomuns e possam confundir o cirurgião em operação. A veia renal é normalmente mais anterior, a artéria renal é imediatamente posterior à veia e a pelve renal e o ureter são mais posteriores. No lado esquerdo, a veia renal normalmente passa anteriormente à aorta e inferiormente à veia mesentérica superior em seu curso em direção à veia cava. No lado direito, a veia renal pode ser curta e entrar na veia cava lateralmente. As principais ramificações da veia renal são a veia gonadal ou espermática à esquerda (a veia gonadal direita entra na veia cava diretamente); a veia adrenal, que une a veia renal esquerda superiormente à esquerda e entra na veia cava diretamente e, às vezes, posteriormente à direita; e veias lombares variáveis, que podem ser encontradas entrando nas veias renais posteriormente, em curso posterior direto imediatamente lateral à aorta à esquerda, ou perto da veia cava à direita. Essas ramificações principais são particularmente propensas à lesão com dissecção do pedículo renal e podem resultar em sangramento problemático. É a presença dessas ramificações previsíveis da veia renal que possibilita a ligadura da veia renal esquerda próxima à veia cava no contexto de trauma, com preservação da drenagem venosa renal na maioria dos casos. À direita, a ligadura da veia renal normalmente resultará em trombose da veia renal e infarto renal. Anomalias vasculares renais às quais o cirurgião deve ficar atento incluem a veia renal circum-aórtica ou retroaórtica à esquerda e as veias ou artérias renais múltiplas em qualquer lado. Anomalias congênitas envolvendo os rins e o trato urinário superior podem resultar em lesão não intencional se não avaliadas no pré-operatório. Má rotação, duplicação e anomalias de fusão renais são de particular preocupação. Um rim pélvico poderia ser removido se for considerado que este representa uma massa pélvica de origem neoplásica e o istmo de um rim em ferradura pode ser lesionado se não for avaliado antes da exposição aos grandes vasos na cirurgia retroperitoneal, pois ele invariavelmente cruza anteriormente à aorta e inferiormente à artéria mesentérica inferior. A ectopia renal é acompanhada de vascularização renal acentuadamente variável e imprevisível, com múltiplas ramificações, possivelmente surgindo das artérias ilíacas ou da bifurcação aórtica. A duplicação do sistema coletor renal com uma pelve e ureter renais supernumerários é notória para a precipitação de lesão iatrogênica. O cirurgião incauto pode ser pego de surpresa após identificar um único ureter em um dos lados.

Ureter

O ureter vai do pedículo renal até o hiato vesical de maneira previsível, mas pode ser difícil identificar quando a região é anatomicamente hostil em função de cirurgia prévia, hematoma, fibrose, inflamação ou neoplasma. O ureter fica situado lateralmente à aorta ou veia cava no abdome superior, e imediatamente anterior ao músculo psoas. Este, então, segue em curso lateral, passando sobre os vasos ilíacos no nível da bifurcação da ilíaca comum para dentro das ramificações ilíacas externas e internas. O ureter, então, segue pela pelve lateralmente, estendendo-se profundamente na pelve e passando posteriormente aos ductos deferentes na pelve masculina e atrás dos vasos uterinos na pelve feminina, antes de penetrar no músculo detrusor da bexiga posterolateralmente. O ureter é mais bem identificado em uma área de anatomia normal e, então, acompanhado até a área de interesse. Pode-se fazê-lo com rapidez medialmente ao polo inferior do rim ou na bifurcação ilíaca. Ao mobilizar o ureter, é importante evitar a tração indevida,

que pode romper ou cortar o ureter quando este está friável ou fixado por fibrose circundante, e atingir o plano de dissecção apropriado para evitar a desvascularização, que fica fora da túnica adventícia. O principal suprimento sanguíneo longitudinal do ureter é encontrado entre as túnicas muscular e adventícia. É importante preservar esta rede vascular. O suprimento sanguíneo para o terço superior do ureter provém, sobretudo, das ramificações da artéria renal e pequenas ramificações diretas da aorta. O terço médio do ureter obtém seu suprimento sanguíneo de pequenas ramificações ilíacas e, às vezes, de ramificações dos vasos gonadais. O terço inferior do ureter recebe suprimento sanguíneo de ramificações gonadais, hemorroidárias, ilíacas internas e vesicais superiores e inferiores. No indivíduo de sexo feminino, ramificações dos vasos uterinos e cervicais dão suporte ao ureter, assim como ramificações dos vasos deferentes no indivíduo do sexo masculino. Após processos de cirurgia prévia ou doença retroperitoneal, qualquer uma dessas ricas fontes colaterais de suprimento sanguíneo pode não ser contributiva; portanto, é fundamental evitar a dissecção circunferencial extensa desnecessária do ureter e estar ciente do risco potencial de se causar uma lesão isquêmica com uma dissecção imprudente, particularmente se os vasos longitudinais forem rompidos e as ramificações da pelve profunda não forem confiáveis após lesões prévias aos vasos nutridores do ureter.

Anatomia Pélvica: Bexiga, Próstata e Vesículas Seminais

A bexiga possui uma rica camada adventícia coberta pelo peritônio pélvico ao longo da cúpula e da parede posterior superior, sob a qual fica o músculo detrusor, com a submucosa e a mucosa internamente. O suprimento sanguíneo da bexiga vem das artérias vesicais superiores e inferiores, que são ramificações da artéria ilíaca interna. A próstata está imediatamente caudal ao colo da bexiga e obtém o fluxo sanguíneo das ramificações da artéria vesical inferior. Anterior ao segmento vesical inferior e à próstata fica o plexo venoso dorsal (plexo de Santorini), que passa por trás da sínfise púbica e é contíguo ao sistema venoso dorsal do pênis ou do clitóris em indivíduos do sexo feminino. As paredes anterior e laterais da bexiga não possuem uma superfície peritoneal, mas residem dentro da gordura pélvica ou tocam a musculatura da parede lateral pélvica e o púbis anteriormente. A bexiga pode ser lesionada ao se entrar no abdome através de uma incisão na linha média se não for tomado cuidado ao se entrar no espaço retropúbico (de Retzius) e ao deslocar a bexiga posteriormente com dissecção cega simples ao se estender a incisão fascial da linha média do reto até o púbis. Por palpação transperitoneal, o balão de um cateter de Foley pode ser palpado dentro da bexiga, garantindo sua posição correta e confirmando que a bexiga está bem drenada.

Ao se realizar cirurgia pélvica complexa na qual a bexiga está aderente a um processo patológico, como diverticulite, cólon sigmoide ou câncer retal, recomendo o total acesso estéril ao trato urinário, com a genitália preparada no campo operatório e quaisquer cateteres urinários inseridos de forma estéril. Isto possibilita um fácil preenchimento intraoperatório e drenagem da bexiga para auxiliar em sua identificação e também oferece suporte aos esforços de um urologista se houver a necessidade de entrar na bexiga, repará-la ou removê-la parcialmente. A isto, pode seguir-se uma mudança para um cateter de diâmetro maior para encorajar a drenagem no pós-operatório.

Quando cateteres ureterais são colocados antes da cirurgia abdominal para auxiliar na identificação ureteral, esses cateteres estão normalmente ligados com suturas ao cateter de Foley que está saindo, permitindo a todos os cateteres drenarem durante o procedimento operatório e possibilitando a pronta manipulação de todos os tubos de forma intraoperatória. No trauma pélvico, particularmente proveniente de lesões penetrantes, quando hematúria macroscópica está presente, às vezes é mais eficiente abrir a bexiga por meio de uma incisão por cistostomia anterior longitudinal para realizar inspeção e reparo. O fluxo dos orifícios ureterais pode ser observado por meio desta abordagem, toda a superfície pode ser avaliada e a bexiga inteira fica acessível por meio desta exposição, que é facilmente fechada, com morbidade mínima. A próstata e vesículas seminais são tipicamente encontradas pelo cirurgião geral durante a exploração pélvica em busca de trauma ou durante a ressecção abdominoperineal para câncer retal. Após a radioterapia e/ou quimioterapia pélvica, o plano de dissecção entre a fáscia de Denonvilliers, que fica imediatamente posterior à próstata, pode tornar-se fibrótico ou obliterado, fazendo com que o cirurgião esteja em risco de entrar no parênquima prostático ou na uretra bulbomembranosa ao tentar separar os tecidos perirretais do trato urinário. Quando reconhecido precocemente, o plano de dissecção correto pode ser restabelecido, embora a reparação prostática e uretral possa ser desafiadora se tecidos do lado geniturinário desta dissecção forem removidos ou extensamente danificados antes do reconhecimento do plano de dissecção errôneo. A presença do cateter de Foley é mais útil em orientar a dissecção apropriada, porém não elimina o potencial de lesão iatrogênica. As vesículas seminais estendem-se superolateralmente a partir da base (extensão cefálica) da próstata e são propensas à lesão nas mesmas situações mencionadas. Se forem penetradas, estas podem ser suturadas ou removidas sem grandes

preocupações, a menos que a fertilidade seja importante para o paciente.

Virilha, Genitália e Períneo

A anatomia inguinal é bastante conhecida por todos os cirurgiões gerais. As questões urológicas relevantes nesta região anatômica relacionam-se com o funículo espermático e com a genitália masculina. A anatomia detalhada do conteúdo escrotal está além do escopo desta discussão, sendo suficiente dizer que o testículo fica dentro de um invólucro do mesotélio, a túnica vaginal. As estruturas ductais vasculares e genitais deixam o testículo a partir do mediastino na porção posterossuperior e percorrem o colo escrotal para dentro do canal inguinal. O funículo espermático é envolvido pela fáscia espermática interna, derivada da fáscia transversalis. O músculo cremaster deriva do oblíquo interno. A fáscia espermática externa, derivada da aponeurose oblíqua externa, une-se ao funículo abaixo do anel externo. O funículo é suscetível à lesão durante a dissecção inguinal para reparação de hérnia, especialmente nos casos em que é necessário refazer o procedimento, quando ele pode estar envolvido por fibrose e lesionado sem reconhecimento. Lesão significativa ao funículo pode pôr a viabilidade do testículo em risco, muito embora este tenha o suporte de três fontes de suprimento sanguíneo colaterais – a artéria espermática externa, ramo da ilíaca externa; a artéria espermática ou gonadal interna, ramo da aorta; e a artéria dos vasos deferentes, proveniente das ramificações ilíacas internas. Os próprios vasos deferentes podem ser lesionados em qualquer lugar ao longo de seu curso, desde o nível escrotal médio até o canal inguinal e até a porção intrapélvica. Quando é realizada a herniorrafia inguinal, deve-se ter cautela a fim de evitar a sutura excessiva no nível do anel interno, pois a compressão do funículo neste nível pode resultar em obstrução venosa, linfática ou arterial. Ademais, o uso conjunto de materiais de malha não absorvíveis na reparação da hérnia, realizado através de uma abordagem inguinal aberta ou laparoscópica, pode resultar em alterações fibróticas e inflamatórias envolvendo os vasos deferentes, que podem causar oclusão tardia e potencialmente azoospermia e infertilidade. Este fenômeno tem sido bem documentado na literatura. Pacientes em idade reprodutiva devem ser orientados a respeito deste risco da cirurgia inguinal.[2]

Às vezes, a exploração em busca de hérnia inguinal pode revelar outras formas de patologia escrotal não diagnosticadas no pré-operatório, incluindo hidrocele e espermatocele. A consulta urológica pode ser útil quando uma anatomia inguinal ou escrotal atípica é encontrada no pré-operatório ou no momento da cirurgia.

A avaliação do escroto agudo requer um conhecimento sofisticado da estrutura genital e da anatomia normal, bem como uma extensa experiência clínica, para um diagnóstico preciso. O epidídimo está localizado posteriormente e em posição ligeiramente lateral ao testículo. Distinguir epididimite aguda ou orquiepididimite de torção ou trauma testicular é um desafio clínico comumente encontrado. O ultrassom escrotal pode ser um complemento útil ao histórico e ao exame físico na rápida avaliação de pacientes,[3] pois é fundamental eliminar prontamente a torção testicular a fim de evitar uma lesão isquêmica permanente.

A anatomia peniana raramente é relevante para o cirurgião geral, além de questões relacionadas com a cateterização uretral. Urologistas são bem versados em relação à cirurgia peniana e uretral em contextos eletivos e emergenciais e esta pode ser útil ao cirurgião geral quando a cateterização uretral é desafiadora, tanto no contexto do trauma quanto de doenças neoplásicas e inflamatórias quando a anatomia é obscura.

Em abordagens cirúrgicas perineais, a consulta urológica pode ser útil ao cirurgião geral, conforme mencionado, ao se realizar ressecção abdominoperineal para câncer retal e ao se executar uma incisão e drenagem ou desbridamento para um abscesso perirretal, gangrena perineal ou neoplasmas locais. As uretras masculina e feminina são palpáveis em toda sua extensão, desde a ponta do pênis até a próstata em indivíduos do sexo masculino e do meato uretral até o colo da bexiga em indivíduos do sexo feminino. Em indivíduos do sexo masculino, a uretra bulbomembranosa e prostática são imediatamente adjacentes aos locais de dissecção para essas entidades. A presença de um cateter uretral é útil para palpar o local da uretra, porém, o corpo esponjoso envolvendo a uretra bulbar e a uretra prostática ainda é vulnerável à lesão com dissecção em um plano anatômico errôneo ou obliterado. No nível da uretra membranosa, dentro do esfíncter externo do assoalho pélvico, o corpo esponjoso essencialmente desaparece, deixando apenas a uretra de parede relativamente fina, que deve ser abordada com extremo cuidado a fim de evitar laceração, transecção ou excisão inadvertida.

Cirurgia urológica endoscópica

A urologia foi a primeira especialidade cirúrgica a adotar a cirurgia endoscópica diagnóstica e terapêutica.

A história do desenvolvimento do cistoscópio e a evolução moderna da uretroscopia, nefroscopia percutânea e laparoscopia urológica representam passagens fascinantes do livro da história cirúrgica. A urologia como disciplina possui o privilégio de ser capaz, na maioria das situações, de avaliar o trato urinário completamente com técnicas endourológicas e exames de imagem de alta resolução. Assim sendo, na urologia, a exploração dos diversos componentes deste sistema orgânico, sem um diagnóstico pré-operatório razoavelmente bem formulado, é incomum. O cirurgião geral deve ter um conhecimento prático básico da endoscopia urológica, pois ela afeta aquilo que podemos oferecer como consultores e a maneira como podemos apoiar intervenções cirúrgicas para melhorar a segurança e para lidar com anatomia complexa, trauma e complicações cirúrgicas.

A cistoscopia (ou, tecnicamente, cistouretroscopia) pode ser feita com instrumentação de fibra óptica rígida ou flexível. No contexto pediátrico, os endoscópios variam de aproximadamente 7 a 14 Fr. No adulto, cistoscópios ou ressectoscópios rígidos geralmente variam de 15 Fr (para instrumentos diagnósticos flexíveis) e 17 Fr (para instrumentos diagnósticos rígidos) até 26 Fr ou 28 Fr para ressectoscópios cirúrgicos.

Treinamento extensivo em endoscopia do trato inferior é uma parte importante de um programa de residência em urologia, pois o uso imprudente desses instrumentos no trato inferior pode resultar em lesão iatrogênica significativa. A cistoscopia flexível pode ser realizada prontamente apenas sob anestesia local, usando-se lidocaína em gel de 2% instilada na uretra como um anestésico tópico. A endoscopia rígida do trato inferior é mais difícil de realizar no paciente acordado, embora ela seja mais bem tolerada em indivíduos do sexo feminino do que em indivíduos do sexo masculino em função de a uretra feminina ser curta e reta. Em geral, a cistoscopia rígida masculina é feita sob sedação consciente ou sob anestesia geral em contextos de prática mais moderna. O cistoscópio flexível é defletível, permitindo o exame completo da bexiga e também possibilitando a retroflexão para a visualização do colo da bexiga ou próstata sem dificuldade. Para observar todo o lúmen da bexiga com um instrumento rígido, eu geralmente utilizo lentes intercambiáveis com uma bainha metálica padrão e ponte de ligação. Telescópios comumente disponíveis incluem lentes de 0 ou 5 graus para cirurgia uretral e lentes de 30 e 70 graus para visualizar toda a superfície da bexiga. Diversos instrumentos de biópsia e apreensão são compatíveis com instrumentos flexíveis e rígidos.

Por meio de um citoscópio padrão, a anatomia do trato superior pode ser demonstrada através da realização de ureterografia retrógrada ou pielografia retrógrada. Cateteres ureterais injetáveis com ponta em formato de cone ou retos podem ser usados para injetar contraste iodado solúvel em água no trato urinário superior sob a orientação fluoroscópica ou de radiografias simples para a obtenção de imagens de alta qualidade dos ureteres e dos sistemas coletores renais. Mesmo em pacientes com um histórico de alergia ao contraste iodado, a pielografia retrógrada pode ser realizada de maneira segura contanto que seja evitada a injeção indevidamente forçosa com extravasamento resultante do contraste. Recomenda-se a supressão médica de uma possível reação alérgica (p. ex., anti-histamínicos, corticosteroides) em tais casos, quando a realização desses estudos é imperativa em um paciente com histórico de alergia ao contraste.

Cistoscopicamente, cateteres ureterais podem ser inseridos e deixados na posição durante um procedimento cirúrgico geral para auxiliar na identificação dos ureteres em um campo anatômico anormal. Para essa finalidade, geralmente uso cateteres de extremidade aberta de 5 ou 6 Fr e prendo este cateter a um cateter de Foley para retenção.

A endoscopia mais avançada do trato inferior pode envolver a dilatação, incisão ou ablação de lesões ou estenose ureteral, litotripsia para cálculos do trato inferior, remoção de corpos estranhos do trato urinário e biópsia ou ressecção de tumores da bexiga ou tecido obstrutivo do colo vesical ou da próstata, seja benigno ou maligno. A incisão de estenose uretral, que é normalmente paliativa e não curativa, pode ser realizada por meio de um cistoscópio especializado denominado *uretrótomo interno* ou *óptico*, ao qual uma variedade de tipos de lâminas de corte ou fibra de laser pode ser aplicada. Para a ressecção do tecido prostático ou de lesões tumorais da bexiga, uma pinça para biópsia em cálice pode ser passada através de um citoscópio padrão para a obtenção de biópsias de tecidos pequenos, que podem, então, ser cauterizadas por um eletrodo de cauterização. Para tarefas de ressecção extensa de tecido na próstata ou na bexiga, um eletrorressectoscópio é normalmente usado. Procedimentos tradicionais de ressecção usam uma alça de corte que pode remover o tecido em fragmentos usando a corrente de corte da unidade de eletrorressecção, com a corrente de coagulação, então, usada para obtenção da hemostasia. Tecnologias mais recentes também se tornaram comumente usadas, incluindo o laser verde ou GreenLight laser (American Medical Systems, Minnetonka, Minn.) para a ablação do tecido prostático benigno; o hólmio laser (Boston Scientific, Natick, Mass.), para o tratamento de alguns tumores da bexiga; e o sistema de ressecção bipolar salino, que usa a alça de corte ou eletrodos em botão para a ablação do tecido sem o

risco de hemólise ou hiponatremia proveniente do uso de água esterilizada ou glicina de 1,5%, que é geralmente usada para cirurgia endoscópica do trato inferior. Após a ressecção do tecido tumoral prostático ou da bexiga, os fragmentos devem ser removidos da bexiga irrigando-os através do instrumento por meio de aparelhos normalmente disponíveis, como o evacuador de Ellik (C.R. Bard, Madison, Ga.). Ao ressecar lesões próximas aos orifícios ureterais, sempre tomo cuidado para não aplicar a corrente coagulante ao orifício circunferencialmente, pois isto pode resultar em cicatrizes e obstrução.

Após a cirurgia endoscópica do trato inferior, rotineiramente considero se um cateter de drenagem interno é necessário. Isto depende da adequação da hemostasia, espessura da parede da bexiga após a ressecção de um tumor e do desejo de se ter um cateter atravessando a próstata e permitir que a loja prostática coagule e fique temporariamente disfuncional após a ressecção transuretral da próstata (RTUP). Dependendo da situação específica, posso muitas vezes optar por instalar a irrigação contínua da bexiga (ICB) com solução salina normal após a cirurgia endoscópica do trato inferior. Ela é mais comumente realizada por meio de um cateter de três vias, um cateter de Foley com uma porta de infusão adicional que permite que a solução salina seja gotejada dentro da bexiga e que o fluxo seja drenado continuamente para uma bolsa de drenagem. Após a RTUP, a ICB é particularmente útil para evitar a formação de coágulos na bexiga, o que poderia ocluir o cateter e exigir irrigação manual. Uma armadilha nesta abordagem é que, se o lúmen que sai pelo cateter tornar-se ocluído por um coágulo e o influxo continuar, pode ocorrer uma distensão não reconhecida significativa da bexiga, colocando-a em risco de perfuração ou estimulando um maior sangramento pela distensão da parede da bexiga ou fossa prostática recém-operada. A equipe de enfermagem responsável por monitorar a ICB deve estar ciente deste potencial, desativar o influxo e receber instruções sobre se e como irrigar a porta de escoamento do cateter se caso esta situação ocorra.

Cirurgiões responsáveis por pacientes que fizeram uma cirurgia urológica e que se encontram no pós-operatório ou em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) devem manter-se em estreita comunicação com seus colegas urologistas a respeito da administração do cateter – se ele pode ser irrigado ou trocado com segurança, o grau de hematúria esperado ou aceitável, como tratar espasmos da bexiga, quando o cateter pode ser removido com segurança e se estudos de imagem serão necessários antes de sua remoção.

Doença infecciosa urológica

A infecção geniturinária compreende uma ampla gama de distúrbios que atravessam o caminho da experiência clínica do cirurgião geral. Estas podem incluir infecções urinárias sem complicações, que podem afetar a decisão de se prosseguir ou não com uma cirurgia eletiva; infecções genitais necrosantes complexas, para as quais a experiência do cirurgião pode ser necessária para um desbridamento criterioso e completo; e infecção renal crônica, que pode fistulizar para o cólon ou flanco. A obstrução do trato urinário com infecção de espaço fechado concomitante pode resultar em urossepse e choque séptico, desafiando as habilidades do urologista e do especialista em tratamento cirúrgico crítico.

Infecção do Trato Urinário não Complicada

A infecção urinária é considerada não complicada quando ocorre no hospedeiro imunocompetente, sem anormalidades anatômicas ou fisiológicas subjacentes do trato urinário. Fatores de risco incluem infecções prévias, atividade sexual das mulheres na pré-menopausa e, em alguns contextos, um pênis não circuncisado. Os pacientes podem apresentar bacteriúria assintomática antes da cirurgia eletiva ou com sintomas irritativos típicos, com frequência disúria, hematúria e/ou dor ou desconforto suprapúbico ou perineal. A infecção significativa é diagnosticada na cultura, com base na presença de mais de 100.000 unidades formadoras de colônia (UFC/mL) e, normalmente, pela presença de piúria e positividade de nitrito na urinálise. Organismos comuns incluem *Escherichia coli,* outras *Enterobacteriaceae* e *Enterococcus* spp.

Como princípio geral, é desejável erradicar a bacteriúria assintomática ou a infecção sintomática antes da cirurgia urológica ou neurológica a fim de minimizar o risco do desenvolvimento de infecção febril no período perioperatório, em função da manipulação do trato urinário na presença de infecção, mesmo tão limitada quanto a colocação de um cateter de Foley ou distensão da bexiga após a anestesia poder promover o desenvolvimento de uma infecção clínica significativa. Decidir se a cirurgia eletiva deve ser cancelada se uma infecção ou colonização urinária for notada pouco antes da cirurgia deve basear-se na urgência do procedimento planejado e no risco previsto de se promover uma infecção clínica pela manipulação planejada. No paciente de maior risco (p. ex., pacientes mais velhos ou instáveis, ou quando é prevista a manipulação do trato urinário), o adiamento da cirurgia eletiva até o tratamento ser feito é a abordagem mais cautelosa. Sempre que possível, o tratamento é mais bem baseado em dados específicos

da cultura no contexto da preparação cirúrgica, porém o uso empírico de fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas ou derivados de penicilina de amplo espectro é comum, preferivelmente com a confirmação de que a fita reagente química urinária e os achados microscópicos normalizaram-se e de que a cultura tornou-se negativa.

Infecções não complicadas recorrentes podem ocorrer na ausência de qualquer patologia significativa do trato urinário. Normalmente causados por alterações na flora, contextos clínicos comuns incluem mulheres jovens e sexualmente ativas e pacientes mais velhos. Embora a bacteriúria assintomática recorrente possa ser observada sem tratamento em alguns contextos, na maioria dos casos ela é tratada com antibióticos orais.

A infecção não complicada também é comum no período pós-operatório da cirurgia urológica ou não urológica. Tecnicamente, porém, esta pode ser mais apropriadamente vista como uma infecção complicada quando o paciente foi hospitalizado, cateterizado ou submetido à manipulação urológica durante a cirurgia. Os pacientes podem muitas vezes se queixar de irritação urinária após a cateterização uretral, contudo, se essas queixas forem persistentes ou substanciais, ou forem acompanhadas por hematúria ou sintomas que pioram progressivamente, urinálise e cultura devem ser feitas e a terapia empírica deve ser iniciada enquanto se aguarda os resultados da cultura se a urinálise sugerir infecção.

É importante que o cirurgião lembre-se de que em contextos clínicos específicos, a urina pode não apresentar sinais de infecção enquanto o paciente está, de fato, seriamente infectado. Por exemplo, isto pode ocorrer com obstrução unilateral total do trato superior por cálculo, estenose ou oclusão iatrogênica. Se a urina não estiver alcançando a bexiga pelo trato superior obstruído, a urina da bexiga pode ser negativa microscopicamente e na cultura. A não consideração dessa possibilidade pode resultar na falha em diagnosticar uma obstrução perigosa com infecção e pode levar à morbidade ou mortalidade que poderia ser evitada.

Infecção do Trato Urinário Complicada

A infecção urinária complicada ocorre no contexto de anormalidades subjacentes da fisiologia ou anatomia do sistema geniturinário ou na presença de um hospedeiro imunocomprometido.[4] Pacientes que foram recentemente cateterizados ou que passaram por hospitalização e/ou cirurgia urológica ou não urológica também enquadram-se na categoria de pacientes com infecção urinária complicada, pelo fato de poderem estar passando por problemas funcionais ou anatômicos transitórios ou por poderem ter adquirido uma infecção hospitalar por um organismo resistente ou atípico. Determinadas infecções específicas do sistema geniturinário podem requerer o envolvimento do cirurgião no contexto de cuidados operatórios ou críticos. Pacientes com infecção recidivante – isto é, infecção recorrente com o mesmo organismo seguindo o tratamento padrão para o qual a erradicação deve ser esperada – devem ser submetidos à avaliação urológica para determinar se há um fator complicador impedindo que a infecção responda totalmente ao tratamento padrão (p. ex., rim ou ureter obstruído sem reconhecimento, abscesso crônico, esvaziamento prejudicado da bexiga, corpo estranho no trato urinário, estado isquêmico, fístula urinária).

Pacientes para os quais se suspeita de uma infecção complicada devem ter a obtenção de dados da cultura e ser tratados agressivamente com terapia antibacteriana baseada na seleção de antibióticos específicos para a cultura. Deve-se dar andamento a investigações para descartar uma fonte oculta de infecção persistente. Estas devem incluir a obtenção de um histórico urológico cuidadoso e exame físico com consulta urológica, exames de imagem urológica com ultrassom ou TC e medição do volume de urina residual pós-miccional (RPM) usando um dispositivo de varredura da bexiga com base no ultrassom ou drenagem por cateter.

Um paciente suficientemente doente para justificar a hospitalização por uma infecção urinária febril, especialmente havendo sinais de lateralização potencialmente indicativos de um processo inflamatório do trato superior (p. ex., dor no flanco, sensibilidade, inchaço, eritema), deve realizar um exame de imagem com urgência (ultrassom ou TC). Este deve ser feito a fim de garantir que não há infecção não drenada em um trato superior obstruído. Ensino a nossos residentes que "o sol nunca deve se pôr no trato urinário obstruído e infectado". Esses pacientes podem se deteriorar rapidamente, apesar da antibioticoterapia, hidratação e cuidados, se uma drenagem imediata não for instituída.[5] Testemunhei mortes que poderiam ter sido evitadas quando um paciente estava hospitalizado por pielonefrite presumida, mas sem exames de imagem do trato superior, que teria demonstrado um cálculo ureteral obstrutivo com pionefrose proximal.

Quando a obstrução do trato urinário com infecção é diagnosticada, a drenagem pode ser obtida por um cateter de Foley ou colocação de cistostomia suprapúbica para o trato inferior. Para obstrução do trato superior, a inserção cistoscópica de um *stent* ureteral ou a colocação de nefrostomia percutânea é

necessária. A seleção da abordagem de drenagem é uma questão de julgamento em cada caso, baseada nos recursos técnicos e conhecimentos disponíveis, na prontidão do acesso a esses recursos, na condição do paciente e nas tarefas específicas a serem cumpridas e desafios previstos para sua realização. Se, por exemplo, um paciente estiver complexamente séptico, com hidronefrose e um cálculo ureteral obstrutivo, o urologista deve considerar o impacto potencialmente adverso de um procedimento anestésico com manipulação do trato inferior, que pode permitir que um *stent* ureteral passe por uma oclusão ureteral firmemente obstrutiva, contra o risco de sangramento renal e passagem de urina infectada para a corrente sanguínea com a tentativa de uma abordagem de drenagem percutânea. Com a última opção, o estado da coagulação do paciente também é uma consideração fundamental, pois a colocação de nefrostomia percutânea em um paciente com coagulopatia ou anticoagulação poderia introduzir um risco significativo de sangramento.

Ao realizar a inserção de *stent* ureteral retrógrado, o urologista pode escolher um *stent* duplo J ou um cateter de drenagem externa de extremidade aberta, que é normalmente fixado a um cateter de Foley com suturas, de forma similar à abordagem usada quando um cateter ureteral é colocado antes de uma cirurgia pélvica ou retroperitoneal para auxiliar na identificação ureteral. *Stents* internos possuem a vantagem de ser menos propensos ao deslocamento e podem ser mais confortáveis por períodos mais longos, porém, o cateter de drenagem externa possui a vantagem de ficar disponível para monitoramento contínuo da saída de urina e da irrigação se esta ficar obstruída com pus, detritos ou coágulos sanguíneos. Cateteres ureterais de drenagem externa geralmente não são deixados no lugar por mais que alguns dias por vez. Com *stents* internos, é importante documentar sua presença e discutir com o paciente e com a família, quando se pode esperar que compreendam e lembrem-se da discussão, a natureza temporária do *stent* e a importância do acompanhamento e remoção a fim de evitar incrustação posterior, oclusão, infecção, obstrução e potencial perda da função renal.[6] Esta é uma questão médico-legal importante nos contextos de cuidados críticos e trauma que tem sido fonte de litígios.

Com a abordagem da drenagem, o material aspirado do rim ou do ureter deve ser enviado para coloração de Gram e cultura incluindo, no contexto clínico apropriado, aeróbios, anaeróbios, fungos e bacilos álcool-ácido resistentes. Para pacientes já sendo tratados com antibióticos antes da obtenção de espécimes para cultura, a coloração de Gram pode ser de particular valor pelo fato de um organismo não poder crescer na presença de concentrações urinárias elevadas de antibióticos e a coloração de Gram poder indicar o tipo de organismo presente.

A presença de flora polimicrobiana com uma infecção urinária complicada poderia indicar um espécime contaminado ou ser significativa, assim como na presença de uma fístula enterourinária. Uma série de organismos pode ser observada na presença de cateteres internos, disfunção neurogênica da bexiga ou corpo estranho. A terapia empírica inicial para infecção urinária complicada presumida deve abranger bacilos Gram-negativos resistentes, cocos Gram-positivos, incluindo enterococos e estafilococos resistentes e, às vezes, anaeróbios. A seleção de antibióticos para a ampla variedade de infecções cirúrgicas é tratada detalhadamente em outra parte deste livro.

Estados Infecciosos Geniturinários Complicados Específicos

Infecção Enfisematosa e Infecções no Paciente Diabético

Infecção enfisematosa ou com formação de gases do trato urinário é normalmente vista no paciente diabético mal controlado. A pielonefrite enfisematosa normalmente apresenta-se como uma infecção fulminante envolvendo o parênquima renal, que pode progredir e envolver o espaço perinéfrico[7] (Fig. 73-1). Uma forma menor desse processo, a pielite enfisematosa, resulta em gases dentro do sistema coletor renal, mas não dentro do parênquima. O agente causador mais comum é *E. coli*, que produz gases através de um processo anaeróbico ou fermentativo facultativo. Pode ocorrer destruição significativa do tecido mole, e um quadro consistente com urossepse é comum. O controle das anormalidades metabólicas, administração de antibióticos agressivos e terapia de apoio em um contexto de cuidados críticos são essenciais. Se houver a presença de obstrução do trato superior, ela deve ser liberada imediatamente com drenagem por tubo retrógrada ou anterógrada. Se coleções purulentas discretas estiverem presentes com base na tomografia computadorizada (TC), a drenagem percutânea pode ser tentada enquanto a sepse é controlada por medicamentos. Esses pacientes muitas vezes requerem nefrectomia urgente, muito embora, se o estado clínico geral estiver melhorando com o tratamento médico, possa ser vantajoso adiar a intervenção cirúrgica até que o paciente esteja mais estável. Às vezes o processo pode ser focal ou segmentar e pode responder unicamente à terapia medicamentosa e aos procedimentos de drenagem indicados.

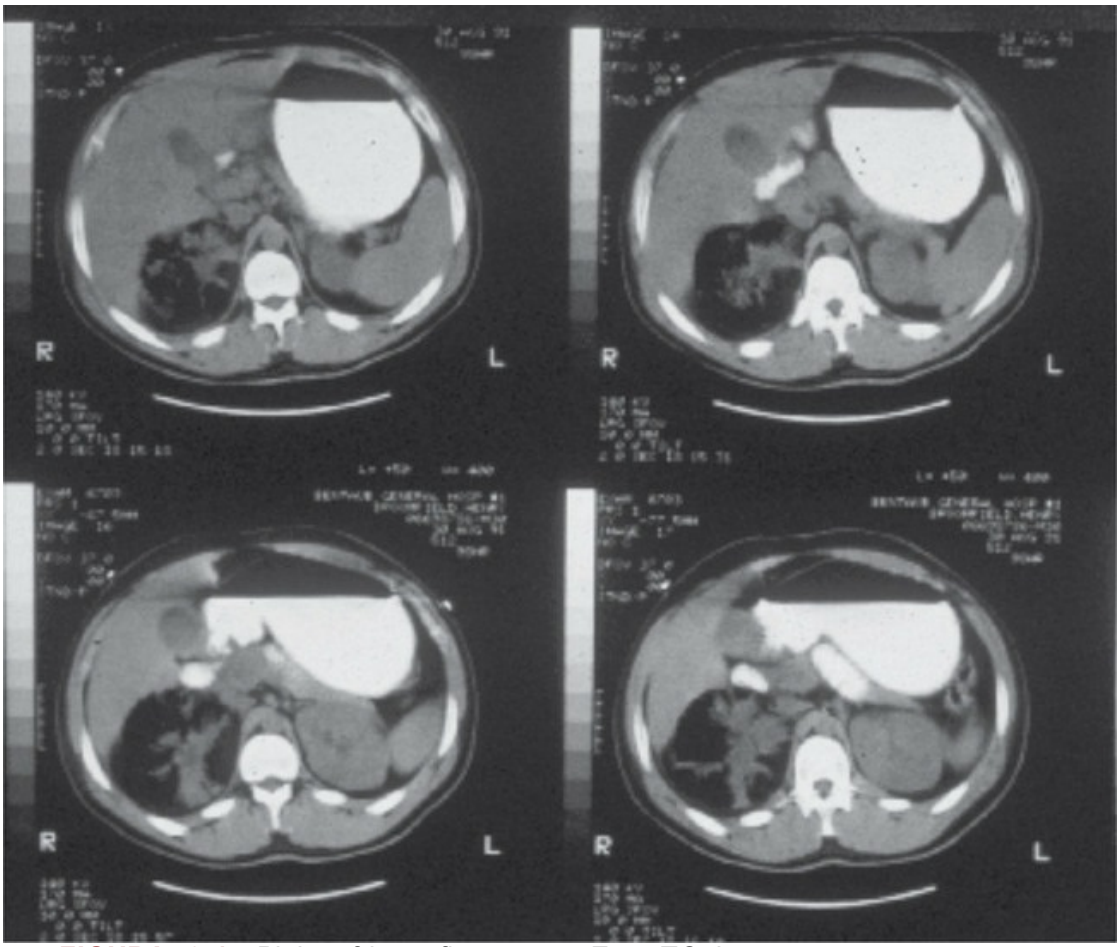


FIGURA 73-1 Pielonefrite enfisematosa. Essa TC demonstra extensa destruição do rim direito com gás intraparenquimatoso à direita, o que oblitera a arquitetura renal. O rim esquerdo está normal.

A cistite enfisematosa é uma infecção formadora de gases que envolve a parede da bexiga, com gases evidentes na submucosa e/ou no nível do detrusor, também mais bem demonstrada em uma TC. A terapia consiste na drenagem urinária por cateter, antibioticoterapia agressiva e cuidados de suporte.

A necrose papilar aguda também é mais comumente vista no paciente diabético.[8] Frequentemente, há um estado isquêmico subjacente envolvendo as papilas renais, que progride para necrose franca, e passagem da papila descartada para o sistema coletor e ureter, causando obstrução e, se uma infecção concomitante estiver presente, muitas vezes progredindo para urossepse. Esses pacientes requerem drenagem urgente do trato superior obstruído e, após a resolução da infecção, evacuação endoscópica do tecido necrótico. Esse processo pode apresentar-se como uma doença infecciosa fulminante ou como um processo cronicamente progressivo.

Gases podem estar presentes no trato urinário em decorrência de infecção urinária anaeróbica na ausência desses processos enfisematosos. Gases também podem estar presentes por causa de instrumentação ou cateterização ou pela presença de fístulas do trato urinário. Fístula colonvesical secundária a complicações de diverticulite ou neoplasmas colônicos é a mais comum.

Pielonefrite Xantogranulomatosa

A pielonefrite xantogranulomatosa (PNX) é uma entidade clínica e histológica específica que envolve a presença de infiltrado espumoso de macrófagos carregados de lipídios no parênquima renal, com inflamação extensa, fibrose e perda de função. Acredita-se que esta condição resulte de infecção bacteriana crônica, normalmente na presença de cálculos e obstrução crônica.[9] O rim é normalmente não funcional ou funciona de maneira insatisfatória e pode ser uma fonte de doença crônica, dor, infecção persistente e, às vezes, fistulização para o flanco ou órgãos adjacentes. Nefrectomia é normalmente indicada. Radiograficamente, pela TC, pode haver uma dilatação aparente do sistema coletor, no entanto,

tentativas de drenagem geralmente são improdutivas pelo fato de o material muitas vezes ser sólido ou muito viscoso para ser drenado. Os pacientes podem apresentar infecção ativa e precisar de um período de repouso com antibióticos e cuidados de suporte para serem preparados para a cirurgia. O cirurgião geral pode se envolver nesses casos em função da propensão que essa lesão tem de tornar-se densamente aderente a estruturas circundantes, especialmente o diafragma, o pâncreas, o duodeno, os grandes vasos, os vasos ilíacos e a parede do flanco. O risco de lesão iatrogênica em um órgão adjacente é alto nessas nefrectomias. Geralmente, o hilo renal fica tão inflamado e fibrótico que os vasos renais não podem ser dissecados individualmente. Nesses casos, é necessário o clampeamento do pedículo vascular com excisão renal e sutura do pedículo.

Epididimite, Epidídimo-Orquite, Com e Sem Abscesso

O tópico do escroto agudo é importante para urologistas e cirurgiões gerais, pois o diagnóstico diferencial pode ser desafiador e um diagnóstico preciso pode ser obtido apenas cirurgicamente.[10] O epidídimo, posterolateral ao testículo, torna-se infectado através de uma infecção ascendente do trato urinário que desce pelos vasos deferentes até o escroto. Quando a infecção está avançada, todo o conteúdo escrotal torna-se envolvido ipsilateralmente, com fixação e edema cutâneos subjacentes. Pode ser difícil distinguir esta entidade da torção tardia, hérnia inguinal encarcerada ou tumor testicular com necrose e inflamação. Ultrassom escrotal é diagnosticamente útil, especialmente para descartar abscesso associado. Culturas devem obtidas e os pacientes devem ser tratados com antibióticos de amplo espectro. Se houver a presença de abscesso, drenagem cirúrgica e geralmente orquiectomia são indicadas. Se for percebida uma melhora com a terapia medicamentosa, repouso e elevação escrotal, a observação continuada pode resultar na resolução eventual, embora lenta, apenas com a terapia medicamentosa. Se houver dor e massa persistentes, ou ainda sinais de isquemia testicular forem notados por imagens com Doppler repetido, exploração e orquiectomia podem ser necessárias para resolver o processo.

Gangrena de Fournier

Infecções formadoras de gases e necrosantes do tecido mole são abordadas detalhadamente em outra parte deste livro. Quando a genitália está envolvida, os pacientes normalmente apresentam dor e sensibilidade significativas, inchaço escrotal e genital, descoloração ou necrose franca, crepitação e, às vezes, corrimento de odor fétido (Fig. 73-2). Bacteriologicamente, essas infecções são normalmente polimicrobianas, com organismos aeróbios, anaeróbios, Gram-positivos e Gram-negativos. Infecções necrosantes do tecido mole da genitália, como em outras regiões anatômicas, requerem tratamento antibiótico agressivo de amplo espectro, cuidado de suporte e drenagem cirúrgica urgente com desbridamento agressivo do tecido necrótico.[11] A magnitude do desbridamento depende inteiramente do grau de progressão do processo. É raro o processo envolver os testículos ou tecidos profundos do pênis, de modo que, se possível, essas estruturas devem ser preservadas. Eu prefiro separar a túnica vaginal parietal dos testículos, do dartos e da pele necróticos sobrejacentes e manter o compartimento da túnica intacto, o que contribui para o tratamento do ferimento e para o conforto do paciente. Se a pele peniana estiver necrótica, ela pode até ser desbridada, mas não através da camada da fáscia de Buck. É incomum a uretra estar envolvida, embora, ocasionalmente, uma fonte definida do trato urinário possa estar evidente, tal como uma estenose uretral com perfuração e infecção local. O desvio por cateter suprapúbico geralmente não é necessário, pois a drenagem por cateter uretral normalmente é suficiente. A colocação de um dispositivo de fechamento de ferida assistido a vácuo (VAC) após resolução da drenagem de pus resulta na rápida redução do tamanho da ferida e da evacuação de fluidos. Enxertar grandes defeitos com enxertos de malha de espessura parcial para o escroto e enxertos sem ser de malha de espessura parcial para o corpo do pênis produz resultados favoráveis.

FIGURA 73-2 Gangrena de Fournier. **A**, Necrose da pele, secreção purulenta e edema do escroto. A pele pode também ter aspecto normal, com achados físicos muito mais sutis em alguns casos. **B**, Aspecto após desbridamento extenso de pele escrotal e tecidos subjacentes. A base do pênis está visível centralmente, os testículos estão elevados para fora do campo e os cordões espermáticos estão visíveis anteriormente.

Infecções Geniturinárias Fúngicas e Tuberculosas

Infecções fúngicas do trato urinário são vistas com mais frequência em pacientes diabéticos e imunocomprometidos e naqueles que tiveram uma grande exposição hospitalar e a antibióticos. Essas infecções variam significativamente, desde infecções superficiais das virilhas e da genitália por cândida, tratáveis com agentes tópicos padrão, até infecções fúngicas invasivas da bexiga ou dos rins que podem causar urossepsia e ser potencialmente fatais.[12] Infecções fúngicas são abordadas em termos gerais em outra parte deste livro. Questões específicas relacionadas com o trato urinário incluem a necessidade ocasional de irrigação antifúngica da bexiga, potencial de formação de depósitos fúngicos (bolas de fungos) no sistema coletor renal requerendo irrigação direta ou remoção endoscópica ocasional e complexo comprometimento cutâneo da genitália. Consulta e apoio relativos à doença infecciosa são válidos nesses casos pelo fato de os organismos poderem ser resistentes e atípicos e também pelo fato de a seleção dos agentes para o tratamento não poder ser simples.

A tuberculose geniturinária pode manifestar-se como uma infecção GU isolada (p. ex., cistite tuberculosa, epididimite) ou como parte de uma infecção sistêmica.[13] Culturas da primeira urina da manhã são mais eficazes na detecção de infecções. Referências atuais devem ser consultadas para a abordagem da seleção de agentes específicos para a terapia anti-infecciosa. A infecção por tuberculose do trato urinário superior pode causar estenoses ureterais, que podem progredir mesmo com terapia e resultar em uma obstrução silenciosa e perda renal se não forem prontamente detectadas. Esses pacientes devem ser regularmente monitorados por ultrassom a fim de assegurar uma drenagem adequada do trato superior. Deve-se suspeitar de epididimite tuberculosa se epididimite crônica resultar na formação de fístula cutânea. Após uma terapia medicamentosa adequada, epididimectomia ou orquiectomia pode ser indicada para massa residual, dor ou fístula. O não funcionamento dos rins após o diagnóstico e o tratamento pode ocasionalmente requerer nefrectomia parcial ou total. Como princípio geral, infecções atípicas do sistema geniturinário devem levar a exames para um estado imunocomprometido, incluindo o teste de HIV, pois

manifestações urológicas variadas de tais infecções virais podem ser observadas.[14]

Disfunção miccional, obstrução infravesical, hiperplasia prostática benigna e incontinência

O diagnóstico preciso e o tratamento personalizado da disfunção miccional são aspectos importantes do cuidado urológico geral. Desde uma simples retenção urinária pós-operatória causada pela imobilidade, dor local e efeitos colaterais de medicamentos à incontinência de esforço feminina ou masculina após cirurgia pélvica até distúrbios neurourológicos complexos do paciente com lesão na medula espinal, a disfunção miccional é uma das razões mais comuns da consulta a um urologista. A fim de enfocar as entidades mais importantes e comuns nesta ampla gama de patologias, discutirei quatro exemplos, bem como a disfunção miccional masculina causada por hiperplasia prostática benigna (HPB).

Retenção Urinária Aguda Pós-operatória

Este problema pode ter muitas causas. Fatores de contribuição comuns são a imobilidade, narcose, efeitos colaterais anticolinérgicos de agentes anestésicos, obstrução infravesical subclínica subjacente e dor e espasmo locais (típicos após cirurgia de hemorroida ou hérnia inguinal). Se um paciente precisar de cateterização direta uma vez, é razoável permitir um teste miccional; no entanto, se uma segunda cateterização for necessária, pode ser melhor deixar um cateter de Foley interno por um ou mais dias, dependendo do volume da distensão. O tratamento em curto prazo com agentes bloqueadores α-adrenérgicos (p. ex., tansulosina) e analgésicos adequados pode ser benéfico na obtenção de uma resolução imediata. Se o paciente falhar em outro teste miccional após um curto período de drenagem por cateter, pode ser necessária uma investigação mais aprofundada, incluindo estudo urodinâmico e cistoscopia, para determinar a causa da retenção e o tratamento apropriado. Após a cirurgia de *bypass* coronário ou outros procedimentos que requerem *bypass* cardiopulmonar, aparentemente a retenção pós-operatória é particularmente comum, possivelmente em função do edema prostático transitório, entre outros fatores. Princípios de tratamento semelhantes são aplicados.

Incontinência Urinária

A incontinência, ou a incapacidade de exercer controle voluntário total da passagem de urina, é frequentemente classificada de forma sintomática. A incontinência de urgência é a perda de urina associada à intensa vontade de urinar. A incontinência de esforço é a perda de urina com movimentos, esforço ou aumento na pressão abdominal. A incontinência por transbordamento é a perda de urina quando a bexiga fica cheia e há uma incapacidade de esvaziá-la voluntariamente. Incontinência mista combina os tipos mencionados.

A incontinência de urgência é causada com mais frequência pela bexiga hiperativa ou instabilidade do detrusor. Ela pode estar relacionada com a idade, ser causada por um foco anatômico específico irritativo da bexiga, ou ser de origem neurológica. A consulta urológica pode ser necessária para determinar a causa. A terapia medicamentosa com anticolinérgicos ou antimuscarínicos é a base do tratamento uma vez que questões subjacentes críticas (p. ex., tumor da bexiga, carcinoma *in situ*, obstrução) são excluídas. Há uma variedade crescente de medicamentos para a bexiga hiperativa no mercado. Eles geralmente causam efeitos colaterais previsíveis, incluindo boca seca, constipação e muitas vezes confusão em adultos mais velhos e devem ser evitados em pacientes com um histórico de glaucoma de ângulo estreito, devendo-se buscar a aprovação de um oftalmologista para esses pacientes. Essas drogas reduzirão a urgência e os episódios da incontinência de urgência na maioria dos pacientes e são normalmente seguras para uso em longo prazo. Casos refratários podem exigir intervenções mais complexas, incluindo dispositivos estimuladores de nervos, injeções intravesicais de toxina botulínica e, raramente, aumento cirúrgico da bexiga.[15]

A incontinência de esforço é resultante de alterações anatômicas no assoalho pélvico ou no esfíncter que levam à hipermobilidade excessiva da bexiga ou à incompetência esfinctérica, de modo que, com um aumento na pressão abdominal, a urina é perdida involuntariamente. Contextos clínicos comuns seriam após múltiplos partos por via vaginal, com alargamento dos suportes do assoalho pélvico e prolapso da bexiga e incontinência masculina após prostatectomia radical. O tratamento pode ser comportamental (p. ex., treinamento de biorretroalimentação, exercícios do assoalho pélvico), envolver agentes formadores de volume injetáveis (injetados na região esfinctérica) ou cirúrgico (p. ex., reconstrução do assoalho pélvico

feminino, implantes de *sling* masculino ou feminino, implante de esfíncter urinário artificial). Esta é uma área especializada do tratamento e da cirurgia urológicas. O estudo urodinâmico pode ser útil na avaliação da anatomia e função do esfíncter antes do início da terapia.

A incontinência por transbordamento é a perda involuntária de urina causada pelo excesso de volume na bexiga. Ela é muitas vezes negligenciada como diagnóstico, portanto, o histórico cuidadoso, exame físico para palpar ou percutir toda a bexiga e/ou medição residual pós-miccional por ultrassom ou drenagem por cateter são essenciais. O tratamento baseia-se em determinar a causa da distensão da bexiga (obstrutiva *versus* disfunção do detrusor) e tratar o problema de acordo – por exemplo, com cirurgia corretiva para obstrução infravesical ou cateterização autointermitente para falha refratária do detrusor.

É comum a incontinência ser mista – ou seja, ter elementos de esforço e urgência. O estudo urodinâmico é importante nesses casos para distinguir uma obstrução de uma disfunção do detrusor e para planejar a terapia.[16] Em geral, o componente médico (p. ex., medicamento de controle da bexiga para urgência) é tratado primeiro, sendo a intervenção cirúrgica reservada para pacientes nos quais o tratamento medicamentoso não é eficaz ou não aborda o problema subjacente crítico, como obstrução miccional de alto grau.

Neurourologia e Disfunção Miccional dos Neuropatas

Esta complexa área de especialização da urologia requer um conhecimento prático da base neurológica da função miccional e uma compreensão de como as lesões dos sistemas nervosos central e periférico afetam a bexiga e a função miccional. Brevemente, pacientes com disfunção cerebral (p. ex., demência) podem desenvolver uma contração não inibida do detrusor com prejuízos ao controle urinário; eles podem responder a medicamentos para controle da bexiga. Pacientes com lesões na medula cervical geralmente desenvolvem dissinergia detrusor esfincteriana, na qual a saída paradoxalmente fecha-se contra altas pressões de contração da bexiga. Esta entidade pode causar danos graves aos tratos urinários inferior e superior e deve ser tratada por um neurologista especialista no tratamento desses pacientes. Terapia anticolinérgica, cateterização intermitente e outras intervenções cirúrgicas podem ser necessárias, com monitoramento cuidadoso da anatomia do trato superior. Esses pacientes podem ser propensos à disreflexia autonômica, que pode resultar em hipertensão episódica grave. Pacientes com lesões lombares ou sacrais inferiores, normalmente desenvolvem flacidez e esvaziamento comprometido da bexiga, o que requer assistência mecânica para auxiliar na drenagem da bexiga.

Hiperplasia Prostática Benigna e Obstrução Infravesical e Uretral

A HPB é geralmente considerada a neoplasia interna benigna mais comum do homem adulto. Trata-se de um processo quase onipresente em homens, embora varie significativamente em grau, incômodo e complicações.

A HPB pode resultar em LUTS (sintomas do trato urinário inferior) e BOO (obstrução infravesical). O processo envolve hipertrofia e hiperplasia, com aumento nos elementos glandulares e do estroma da próstata em quantidades variadas. Há pouca correlação entre o volume medido da próstata e o grau de sintomatologia resultante. Além disso, o grau de BOO não necessariamente correlaciona-se com a gravidade dos LUTS. Os sintomas podem ser leves e controláveis apenas com observação vigilante, ou podem ser mais significativos, exigindo terapia medicamentosa de longo prazo e, às vezes, intervenção cirúrgica. Complicações da HPB podem incluir dano e perda de função decorrente de distensão crônica, deterioração do trato superior, hematúria problemática, formação de cálculos vesicais e infecção urinária recorrente. Diretrizes práticas para a HPB foram produzidas pela American Urologic Association para orientar os profissionais no diagnóstico e no tratamento da HPB.[17] A avaliação básica envolve a obtenção do histórico e exame físico, exame digital do reto, urinálise, teste do nível de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes selecionados, outras intervenções para descartar o câncer de próstata e, por vezes, outros testes para eliminar outras patologias urológicas significativas (p. ex., citologia urinária, exames de imagem do trato superior, cistoscopia). Uma pontuação sintomática quantitativa pode ser útil. Verificar o volume de urina (RPM) também pode ser válido. Após a avaliação básica, os pacientes são direcionados a alguma abordagem terapêutica, como observação vigilante, terapia medicamentosa ou intervenção cirúrgica minimamente invasiva ou padrão. A escolha do tratamento reflete as preferências do paciente e a presença de fatores complicadores.

As opções de terapia medicamentosa consistem em agentes bloqueadores α-adrenérgicos e/ou inibidores de 5-alfa-redutase. O primeiro atua sobre os receptores α ou α_{1a} (p. ex., tansulosina) da saída da bexiga,

relaxando o músculo liso no estroma prostático e na região do colo vesical. Esses medicamentos podem causar alguns efeitos colaterais ortostáticos, que normalmente são leves. Os inibidores de 5-alfa-redutase (p. ex., finasterida, dutasterida) bloqueiam a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona, o agente ativo que causa e mantém a HPB. Esses agentes reduzirão o volume real da próstata, com efeitos máximos vistos até seis meses e mantêm a redução de volume durante o uso continuado. Essa classe de medicamentos também altera o nível de PSA sérico (o reduz em ≈50%), o que deve ser mantido em mente em relação à triagem do câncer de próstata.

Quando a terapia medicamentosa é ineficaz e os sintomas continuam incômodos, ou quando há uma indicação cirúrgica objetiva (p. ex., obstrução grave baseada em dados urodinâmicos, hematúria ou infecção recorrente, deterioração anatômica do trato urinário decorrente da obstrução), a intervenção cirúrgica é considerada. Abordagens padrão incluem opções minimamente invasivas (p. ex., procedimentos a laser, termoterapia, procedimento com micro-ondas), RTU de próstata ou, quando o crescimento adenomatoso é particularmente grande, prostatectomia aberta simples para enuclear o adenoma cirurgicamente (Fig. 73-3). Complicações desses procedimentos cirúrgicos incluem sangramento persistente, perfuração capsular prostática, ou perfuração dos seios venosos periprostáticos, com absorção de fluido, que pode resultar em hiponatremia por causa da irrigação de glicina normalmente usada (sistemas de eletrorressecção mais recentes usam solução salina normal com um eletrodo bipolar, eliminando o risco de hiponatremia) e, raramente, lesão de uma estrutura adjacente (p. ex., lesão retal com RTU de próstata ou prostatectomia aberta).

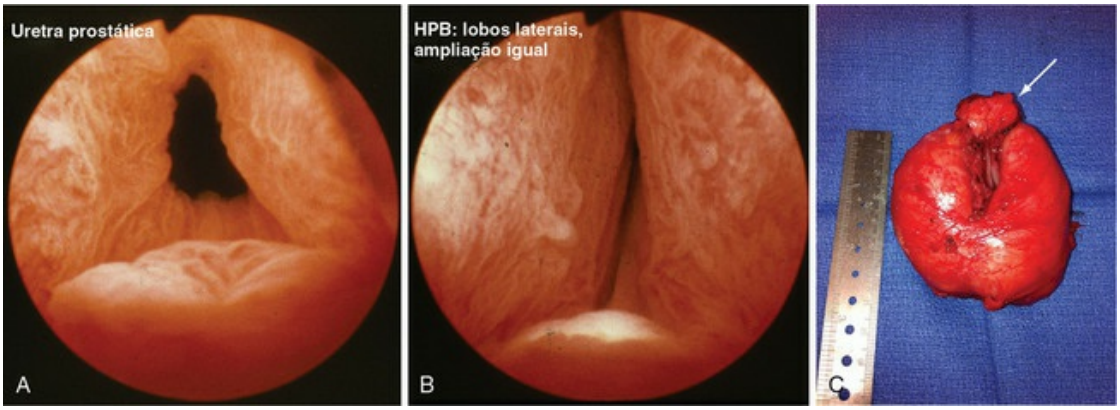


FIGURA 73-3 HPB. **A**, Aspecto cistoscópico normal da próstata em um homem jovem. **B**, HPB moderada, vista cistoscopicamente. O tamanho da próstata está mal correlacionado com a magnitude de sintomas urinários. **C**, Adenoma prostático após prostatectomia aberta simples. Observe o pequeno lobo medial *(seta, centro superior),* com grandes lobos laterais (130 g de amostra).

Pelo fato de a BOO e os LUTS decorrentes da HPB serem tão comuns na população idosa de hoje, o cirurgião geral lidará com muitos pacientes com este diagnóstico. Se for encontrada qualquer dificuldade durante a cateterização de um paciente com HPB, um cateter de Coudé deve ser usado, com a ponta angulada em sentido cefálico; isto possibilitará uma cateterização atraumática para muitos pacientes com HPB. Se, ainda assim, não se obtiver êxito, um urologista deve ser consultado para avaliar o paciente e determinar se existe outra causa de obstrução, como uma estenose uretral ou contratura do colo da bexiga, que podem estar presentes em até 10% dos pacientes pós-RTU de próstata; isto pode exigir uma técnica para passagem uretral mais especializada.

Disfunção reprodutiva e sexual masculina

Uma área da prática à qual os urologistas dedicam bastante atenção é a infertilidade e disfunção sexual masculinas.[18] A avaliação diagnóstica, o tratamento medicamentoso e a terapia cirúrgica representam aspectos sofisticados do cuidado urológico. Cirurgiões gerais devem ter uma familiaridade básica com o tratamento desses distúrbios. Às vezes, eles podem ser chamados para participar do tratamento de complicações cirúrgicas da cirurgia genital e da cirurgia de implante de próteses. Se o paciente já tiver sido

submetido a esses procedimentos, isto pode afetar as precauções e desafios de procedimentos não urológicos pélvicos e inguinais.

Infertilidade Masculina: Avaliação e Tratamento

A infertilidade afeta aproximadamente de 15% a 20% dos casais. O fator masculino é o fator principal ou único em 50% destes casos. Os casais são muitas vezes encaminhados ao urologista após um período de avaliação da infertilidade e os encaminhamentos são geralmente feitos por um clínico geral e muitas vezes pelo ginecologista que está avaliando o caso. Não é incomum, em minha experiência como urologista, receber um paciente após um *check-up* exaustivo e um extenso tratamento para disfunção reprodutiva feminina e este descobrir tardiamente que existe um fator masculino significativo, normalmente identificado pela análise do sêmen.

A avaliação padrão do fator masculino envolve um histórico detalhado, exame físico e avaliação laboratorial e de imagem básicas. O histórico deve incluir uma discussão relativa ao histórico sexual e reprodutivo, incluindo uma potencial exposição gonadotóxica, infecções urológicas e sexualmente transmitidas, trauma e cirurgia prévia envolvendo a pelve, virilha e genitália, além de histórico familiar de infertilidade. A avaliação física deve incluir uma avaliação geral da masculinização, achados genitais, incluindo a localização normal do meato, tamanho testicular e, consistentemente, a presença e normalidade do epidídimo e dos vasos deferentes e a possível presença de uma varicocele (Fig. 73-4). Exames perineal e retal são partes rotineiras desta avaliação.

FIGURA 73-4 Varicocele. A bolsa com aspecto de vermes está visível e palpável por meio da pele do escroto, representando os ramos dilatados do sistema venoso espermático interno.

Avaliação Laboratorial Básica

A avaliação laboratorial inclui uma análise do sêmen e estudos hormonais séricos. Parâmetros importantes na análise do sêmen incluem o volume e a consistência do sêmen, concentração e contagem total de espermatozoides, motilidade e qualidade percentuais do movimento dos espermatozoides, morfologia dos espermatozoides e a presença de glóbulos vermelhos e brancos ou de bactérias. A Organização Mundial da Saúde definiu parâmetros normais para as análises de rotina do sêmen.

Anormalidades na análise do sêmen se enquadram em duas categorias principais – azoospermia (a ausência total de espermatozoides no sêmen) e parâmetros anormais no volume do sêmen (p. ex., concentração, motilidade e morfologia reduzidas [isoladas ou combinadas] e função anormal dos espermatozoides). A azoospermia resulta de patologia ablativa do epitélio germinativo do testículo com ausência de produção de espermatozoides maduros ou de defeitos no transporte dos espermatozoides ou na ejaculação, causados com frequência por obstrução ductal ou disfunção ejaculatória. Quando a azoospermia é causada pela falta de produção de espermatozoides, é frequentemente acompanhada por um volume de sêmen normal e por um nível sérico de hormônio folículo estimulante (FSH) significativamente elevado. No entanto, há exceções a esta regra, pois certas formas de impedimento maturacional do desenvolvimento intratesticular de espermatozoides, bem como outros defeitos na produção de espermatozoides, podem ser vistos com parâmetros hormonais séricos normais. Anormalidades no transporte de espermatozoide são comumente causadas por obstrução epididimal ou obstrução no nível do ducto ejaculatório dentro da próstata, ou podem ser causadas por lesão iatrogênica remota (p. ex., oclusão

dos vasos deferentes na virilha decorrente de reparação de hérnia inguinal pediátrica e reparação de hérnia adulta com ligadura dos vasos deferentes decorrente de malha de polipropileno permanente). Parâmetros anormais do volume de sêmen podem ser indicativos de uma ampla gama de distúrbios que vão além do escopo desta discussão. Entidades importantes que podem causar número, motilidade ou morfologia reduzida de espermatozoides incluem varicocele, anticorpos antiespermatozoides que causam infertilidade imunológica, infecção no ducto genital com piospermia causando disfunção nos espermatozoides e exposição gonadotóxica prévia ou atual. Volume reduzido de sêmen pode ser artificial, indicando ejaculação incompleta ou coleta de amostra, ou pode representar uma patologia real, incluindo, por exemplo, a ausência congênita da vesícula seminal, obstrução do ducto ejaculatório, ou ejaculação retrógrada causada por diabetes ou lesão neurológica ou por cirurgia prévia no colo da bexiga ou ainda por medicamentos.

Testes hormonais séricos incluem a determinação de níveis de FSH, hormônio luteinizante (LH), testosterona, testosterona livre (medida ou calculada com base nos níveis de proteína de ligação) e prolactina. Pode ser possível diagnosticar o hipogonadismo hipogonadotrófico com base em estudos hormonais séricos ou notar uma elevação significativa no nível de FSH, que geralmente indica uma patologia intratesticular ablativa significativa. Em qualquer situação na qual o nível de testosterona sérica está abaixo do normal, o nível de prolactina sérica deve ser medido a fim de descartar um prolactinoma, uma neoplasia benigna da glândula pituitária, mas potencialmente significativa em um contexto clínico.

Testes adicionais válidos na avaliação do homem infértil podem incluir exames de imagem por ultrassom e testes de função dos espermatozoides ou genéticos adicionais. O ultrassom do escroto é útil para medir o volume e simetria testiculares, excluir a possibilidade de neoplasma testicular, identificar a anatomia epididimal e definir ou confirmar a presença de uma varicocele, que se trata de uma dilatação anormal do plexo venoso pampiniforme do sistema venoso espermático interno. Isto pode causar um superaquecimento testicular, redução no nível e qualidade da produção de espermatozoides, atrofia testicular e desconforto ou dor. Ultrassom transretal da próstata pode fornecer evidências de obstrução do ducto ejaculatório com dilatação vesical seminal ou ausência congênita da vesícula seminal, que pode acompanhar a ausência congênita dos vasos deferentes.

Testes laboratoriais adicionais podem incluir estudos ultraestruturais dos espermatozoides para análise de motilidade, análise de leucócitos no sêmen, análise de anticorpos antiespermatozoides e testes biológicos de interação entre espermatozoide e óvulo. Esses testes mais avançados são válidos na busca de um diagnóstico em casos de infertilidade não explicada. Pacientes com oligospermia ou azoospermia grave devem fazer testes genéticos para descartar uma causa genética significativa da infertilidade. Esta informação pode afetar a decisão de um casal em relação a prosseguir com tentativas de tratamento para a infertilidade. Triagem para mutações fibrocísticas, análises de microdeleção do cromossomo Y, análises de danos à cromatina dos espermatozoides e análise básica de cariótipo são normalmente incluídas nesta avaliação genética.

O tratamento da infertilidade masculina depende da causa identificada e da disponibilidade e acessibilidade das opções de suporte a tecnologias reprodutivas assistidas para o tratamento específico ou empírico da não concepção. Terapias medicamentosas geralmente usadas incluem estimulação hormonal de espermatogênese, que obteve sucesso moderado, e terapia com anti-inflamatórios ou antibióticos para piospermia ou infecção do ducto genital. Terapias cirúrgicas podem incluir a reconstrução microcirúrgica para oclusão dos vasos deferentes ou do epidídimo (incluindo reversão de vasectomia), ressecção transuretral do ducto ejaculatório para lesões obstrutivas e reparação de varicocele, que pode ser realizada por abordagem cirúrgica aberta da virilha, laparoscopicamente ou por meio de embolização de veia espermática interna por radiologia interventiva.

Os cirurgiões devem estar cientes do potencial de procedimentos cirúrgicos inguinais e pélvicos causarem infertilidade masculina por meio de danos à vascularização do funículo espermático, aos vasos deferentes ou à região do ducto ejaculatório, ou por retenção dos vasos deferentes decorrente da malha usada para reparação de hérnia inguinal. O suprimento sanguíneo dos vasos deferentes e dos testículos é vulnerável à lesão, especialmente quando a virilha é explorada em uma nova operação para hérnia inguinal recorrente ou quando a anatomia é obscura em decorrência de trauma, pois a identificação específica dessas estruturas pode ser desafiadora. Se os vasos deferentes forem lesionados durante um procedimento cirúrgico geral e o paciente estiver em idade reprodutiva, uma consulta intraoperatória a um urologista pode ser apropriada.

Disfunção Sexual Masculina e seu Tratamento

A disfunção sexual refere-se a uma gama de distúrbios, incluindo disfunção erétil, libido reduzida, hipogonadismo e disfunção ejaculatória. O cirurgião geral deve estar ciente de certos aspectos básicos da

disfunção sexual por estes estarem relacionados com a possível presença de neuropatia, endocrinopatia, vasculopatia e anormalidades psicológicas não diagnosticadas e de como estas podem afetar a cirurgia não urológica.

A disfunção sexual masculina é uma condição comum, sendo observável em aproximadamente 40% dos homens com 40 anos e 70% dos homens com 70 anos. Embora a disfunção leve de causa psicogênica seja mais comum em indivíduos mais jovens, disfunção mais grave ou a total ausência de função erétil, frequentemente causada por insuficiência vascular, é mais comum naqueles em faixas etárias maiores. Vários estudos têm demonstrado que a disfunção erétil pode ser uma indicação precoce de doença vascular aterosclerótica significativa em função de a deterioração endotelial que resulta na perda da tumescência peniana ser muitas vezes um processo sistêmico, também manifestado em outros leitos teciduais vasculares fundamentais.[19] Os urologistas buscarão quaisquer outros sinais de doença vascular sistêmica em pacientes com disfunção erétil vasculogênica e têm um baixo limiar para buscar indicação cirúrgica cardiológica ou vascular se o pulso das extremidades inferiores estiver diminuído ou outros sinais ou sintomas de vasculopatia forem notados.

Com base no histórico do paciente, muito pode ser determinado em relação à causa ao se discutir a disfunção sexual com os pacientes. Com frequência, a disfunção psicogênica é situacional e está ligada ao estresse no relacionamento ou à ansiedade em relação ao desempenho. A disfunção neurogênica é normalmente secundária a distúrbios identificáveis, como lesão neural após prostatectomia radical ou outra doença neurológica diagnosticada. A disfunção vasculogênica pode ser documentada por diversos tipos de testes. Ela é mais frequentemente estudada com ultrassonografia dúplex Doppler do pênis e artérias relacionadas, com injeção intracavernosa de substâncias vasodilatadoras. Uma avaliação endócrina é rotineiramente obtida na avaliação da disfunção sexual e é especialmente relevante quando os pacientes também se queixam de redução na libido. Em pacientes diabéticos, a disfunção erétil é particularmente comum e muitas vezes possui causas multifatoriais, com doença de pequenos vasos e componentes neuropáticos.

O tratamento para a disfunção erétil pode envolver psicoterapia, dispositivos a vácuo de suporte à ereção não invasivos, medicamentos orais (p. ex., inibidores de fosfodiesterase-5), terapia supositória intrauretral com compostos de prostaglandina, programas de autoinjeção intracavernosa e intervenção cirúrgica. A cirurgia para disfunção erétil inclui a reconstrução vascular, mais relevante em pacientes mais jovens e especialmente eficaz após lesão vascular traumática e implante de prótese e outras formas de cirurgia reconstrutiva do pênis. A rearterialização do pênis para restaurar a função erétil, após arteriografia para documentação anatômica, é normalmente obtida por meio de um retalho do pedículo da artéria epigástrica inferior, pelo qual o novo influxo arterial é trazido para o corpo cavernoso. Em pacientes mais velhos, com diabetes ou doença vascular, a rearterialização não tem sido bem-sucedida.

A cirurgia de implante peniano pode envolver implantes maleáveis, que possuem um núcleo de arame flexível dentro de uma capa de silicone, implantados bilateralmente no corpo ou, mais frequentemente, implantes penianos infláveis. Trata-se de sistemas completamente fechados contendo fluido que podem incluir cilindros corporais pareados, um dispositivo de bombeamento escrotal e um reservatório de fluido, que é normalmente posicionado no espaço retropúbico ou no quadrante abdominal inferior extraperitoneal. Posicionamento intraperitoneal também pode ocorrer, intencionalmente ou por meio de erosão através da membrana peritoneal, para que o reservatório e/ou tubagem do sistema possa ser encontrada durante a cirurgia abdominopélvica não urológica. Deve-se tomar cuidado para não contaminar nenhum dos componentes do implante com material entérico ou lesionar inadvertidamente os componentes do dispositivo. Caso se saiba que um implante está no local e uma cirurgia na(s) área(s) anatômica(s) relevante(s) for planejada, a consulta urológica pode ser útil para lidar com quaisquer problemas que surgirem com o implante (Fig. 73-5). Outras formas de cirurgia reconstrutiva peniana comumente realizadas incluem reparações de lesões por trauma e cirurgia peniana por curvatura ou angulação congênita ou adquirida, comum na doença de Peyronie.

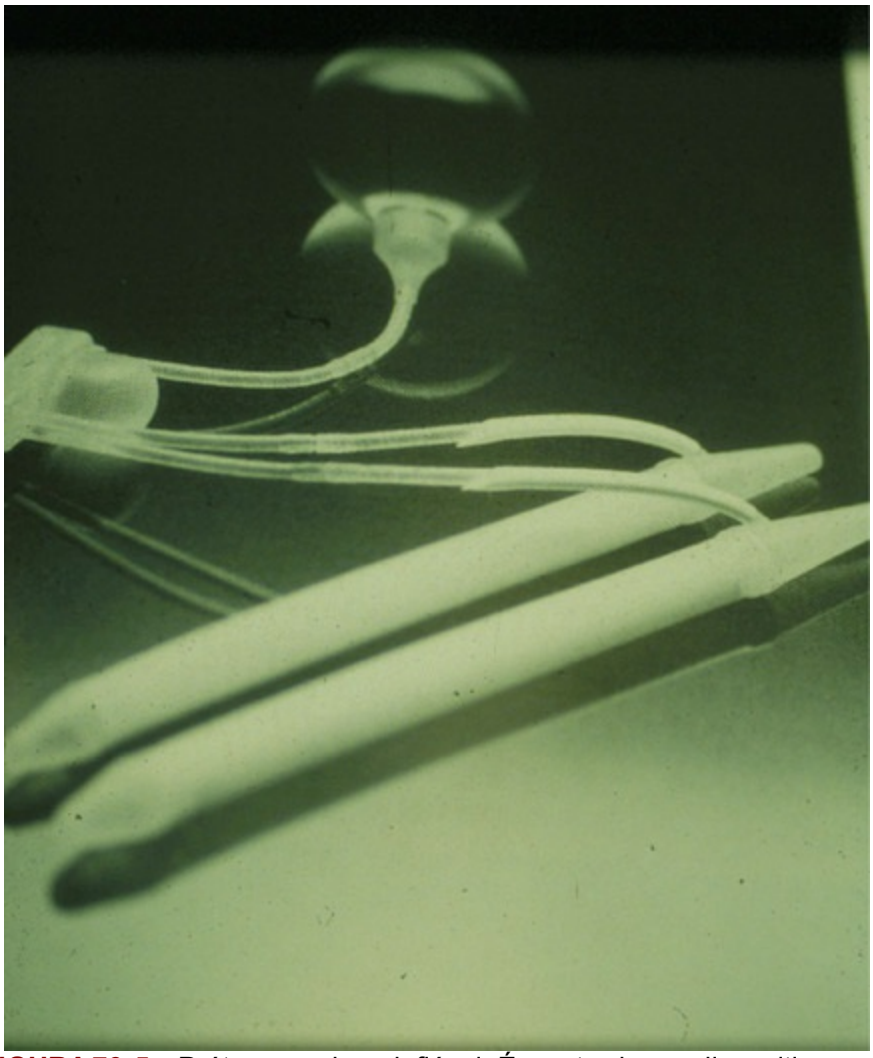


FIGURA 73-5 Prótese peniana inflável. É mostrado um dispositivo com três componentes. O reservatório *(no alto)* é colocado em posição extraperitoneal e retropúbica. Os cilindros emparelhados *(à direita)* são colocados dentro do corpo cavernoso. A bomba *(à esquerda)* é colocada no escroto, adjacente aos testículos.

Urolitíase

Cálculos no trato urinário são uma causa comum de visitas ao pronto-socorro (PS). Cirurgiões gerais em formação encontrarão muitos desses pacientes e devem possuir um conhecimento prático da avaliação e tratamento básicos.[20]

As apresentações da urolitíase variam dependendo do tamanho e localização do cálculo, grau de obstrução causado e outros fatores anatômicos e do hospedeiro. Cálculos caliciais renais não obstrutivos são geralmente encontrados acidentalmente ou durante uma avaliação de hematúria. Cálculos que obstruem a pelve renal ou o ureter normalmente apresentam-se de forma aguda, com dor, hematúria e possivelmente náusea, vômitos e íleo. Esses pacientes normalmente apresentam-se ao PS e seus achados requerem exames de imagem abdominal. O ultrassom dos rins pode mostrar hidronefrose. A TC protocolar padrão para cálculos (sem contraste) mostra o cálculo e o sistema coletor proximal a ele dilatado. Em radiografias simples (do rim, ureter e bexiga), 90% dos cálculos são visíveis como uma rádio-opacidade. Nos Estados Unidos e outros países industrializados, a substância química mais comum nos cálculos é o oxalato de cálcio. Para a maioria dos pacientes, se for realizada uma pesquisa cuidadosa, um fator de risco metabólico para a formação de cálculos pode ser determinado.

Os cálculos podem ser classificados por sua constituição química, localização e impacto clínico.

Cálculos de oxalato de cálcio representam a variedade mais comum. A causa metabólica mais comum encontrada em formadores de cálculos de cálcio é a hipercalciúria absortiva. Estes são opacos na radiografia simples. Cálculos de fosfato amônio-magnésio (estruvita), normalmente combinados com fosfato de cálcio, estão relacionados com a infecção urinária crônica com bactérias produtoras de urease (p. ex., *Proteus* spp., *Klebsiella*). Eles se formam no ambiente da urina alcalina criado por essas bactérias que infectam cronicamente e frequentemente formam cálculos ramificados no sistema coletor (cálculos coraliformes). Cálculos de ácido úrico são muitas vezes radiotransparentes na radiografia simples e se formam na urina ácida. Embora sejam comuns em pacientes com um histórico de gota e níveis de ácido úrico sérico elevados, a maioria dos pacientes com cálculos de ácido úrico não é hiperuricêmica. Esses cálculos são solúveis em urina alcalina e podem ser dissolvidos clinicamente *in situ* usando agentes alcalinizantes urinários. Cálculos de cistina são causados por um erro inato do metabolismo (homocistinúria, normalmente homozigota). Eles se formam na urina ácida e também podem ser dissolvidos clinicamente. Outros cálculos menos comuns incluem aqueles causados por indinavir (Crixivan®, um inibidor da protease usado em pacientes com AIDS), cálculos matriciais (radiotransparentes, compostos por material proteico) e cálculos de urato ácido de amônio.

A avaliação clínica envolve urinálise, cultura, exames de imagem (normalmente TC, ultrassom, ou pielografia retrógrada) e possivelmente avaliação metabólica, com uma coleta de urina de 24 horas para diversos compostos urinários que afetam os fatores de risco para cálculos.

Diversos estados patológicos subjacentes podem afetar a formação de cálculos. A infecção urinária crônica foi observada. Sarcoidose, acidose tubular renal, hiperoxalúria, cistinúria, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino curto e rim esponjoso medular são alguns dos fatores de risco importantes para cálculos. A desidratação relativa (morar e trabalhar em um ambiente quente) também é um fator de risco.

Episódios agudos relacionados com a urolitíase normalmente refletem obstrução, infecção ou ambas. Quando o ureter fica obstruído por um cálculo, surge uma pressão no sistema coletor proximal e, com a distensão progressiva, o paciente apresenta dor e sintomas viscerais significativos, incluindo náusea, vômitos e íleo. Se os pacientes não apresentarem sinais de infecção (com base na urinálise e na ausência de calafrios, febre e leucocitose), muitos podem ser tratados ambulatorialmente, contanto que possam hidratar-se oralmente, que sua dor seja adequadamente controlada por meio de analgésicos orais, que não tenham náusea ou vômitos persistentes e que seu cálculo tenha o potencial de ser expelido naturalmente, com base nos achados do raios X. Se esses fatores não forem relevantes, os pacientes devem ser hospitalizados para hidratação, controle da dor e possível intervenção cirúrgica. Se o paciente apresentar sinais de infecção no lado obstruído, trata-se de uma emergência cirúrgica e o paciente necessita de administração agressiva de antibióticos. O trato superior deve ser descomprimido com urgência por cistoscopia e inserção de *stent* ureteral retrógrado ou por inserção de nefrostomia percutânea a fim de evitar uma deterioração progressiva e potencialmente sepse e choque séptico. No contexto de infecção do trato superior, o objetivo é simplesmente descomprimir e drenar o trato superior infectado e obstruído e não tratar o cálculo definitivamente. É contraindicado realizar uma litotripsia ureteroscópica nesta situação, pois este procedimento deve ser feito de forma eletiva, em outro contexto, quando o paciente está estável e a infecção totalmente resolvida. É importante lembrar que se um trato superior está totalmente obstruído por um cálculo, o paciente pode ter uma infecção grave com pionefrose e a urina expelida seria enganosamente normal. Todo o panorama clínico deve ser considerado. Acredito que, se um paciente for considerado doente o bastante para ser hospitalizado por uma infecção urinária febril, deve-se fazer um exame de imagem do trato superior no ato da internação para garantir que não há obstrução do trato superior que exija uma intervenção urgente (Fig. 73-6).

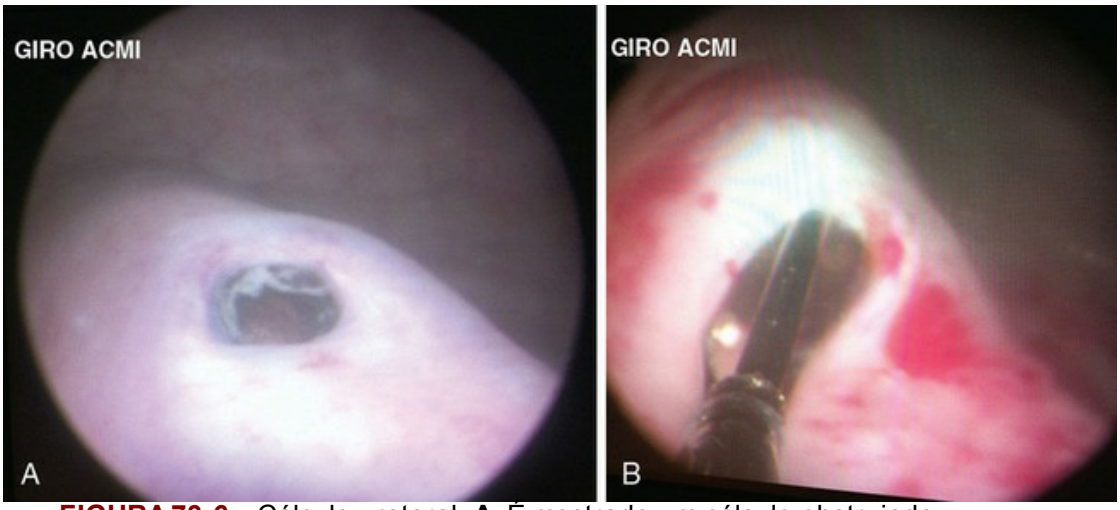


FIGURA 73-6 Cálculo ureteral. **A**, É mostrado um cálculo obstruindo, em coroamento dentro do orifício ureteral direito. **B**, Extração cistoscópica realizada com um fórceps de apreensão.

Se um paciente for liberado para tratamento ambulatorial, ele deve ser acompanhado atentamente para determinar se o cálculo foi expelido. Porém, não se deve supor que, pelo fato de a dor ter cessado, o cálculo tenha sido expelido. Com obstrução persistente do trato superior, a pressão no sistema coletor eventualmente diminui à medida que o fluxo sanguíneo renal diminui e a produção de urina cai. A dor pode desaparecer e o rim pode permanecer obstruído, sofrendo destruição silenciosa nas semanas e meses subsequentes. É necessária a realização de um novo exame de imagem se não houver evidências definitivas de que o cálculo foi expelido (p. ex., o paciente trazê-lo para análise).

Se a tentativa de expelir o cálculo não for bem-sucedida, o paciente precisará de intervenção para eliminar o cálculo. Esta pode ser feita por litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), manipulação ureteroscópica do cálculo ou ablação a laser, ou ainda por litotripsia percutânea. A cirurgia aberta de cálculo tornou-se rara com as tecnologias atuais menos invasivas disponíveis.

Ao se apresentar de forma eletiva, os cálculos são tratados eletivamente, quando indicado. Nem todos os pequenos cálculos caliciais não obstrutivos exigem tratamento, de modo que o monitoramento é razoável em muitos casos, com o tratamento sendo adotado se houver o desenvolvimento de sintomas ou se for observado um crescimento nos exames de imagem em série. Com frequência, pacientes que sofreram cólicas ureterais ou aqueles que querem se livrar dos cálculos (p. ex., pilotos, pessoas que moram em áreas remotas) preferem que seus cálculos sejam tratados, mesmo quando são pequenos e assintomáticos, o que certamente é apropriado.

Ocasionalmente, complicações do tratamento dos cálculos envolverão o cirurgião geral. A litotripsia percutânea pode resultar em hidrotórax ou pneumotórax decorrente de tratos de acesso transpleural ou peripleural e requer evacuação. Lesões a órgãos adjacentes (baço, cólon) e, raramente, lesões vasculares também ocorreram com procedimentos de acesso renal percutâneo, exigindo intervenção cirúrgica.

Cálculos também podem se formar na bexiga, o que requer sua remoção, normalmente por meio de uma abordagem de litotripsia cistoscópica (Fig. 73-7). Os cálculos podem se alojar na uretra, causando obstrução da saída urinária, que também exige intervenção. Em países industrializados, a maioria dos cálculos vesicais é resultante do uso de longo prazo do cateter de Foley ou de obstrução infravesical e estase urinária, em oposição aos problemas de formação de cálculos vesicais de base nutricional vistos nos países em desenvolvimento.

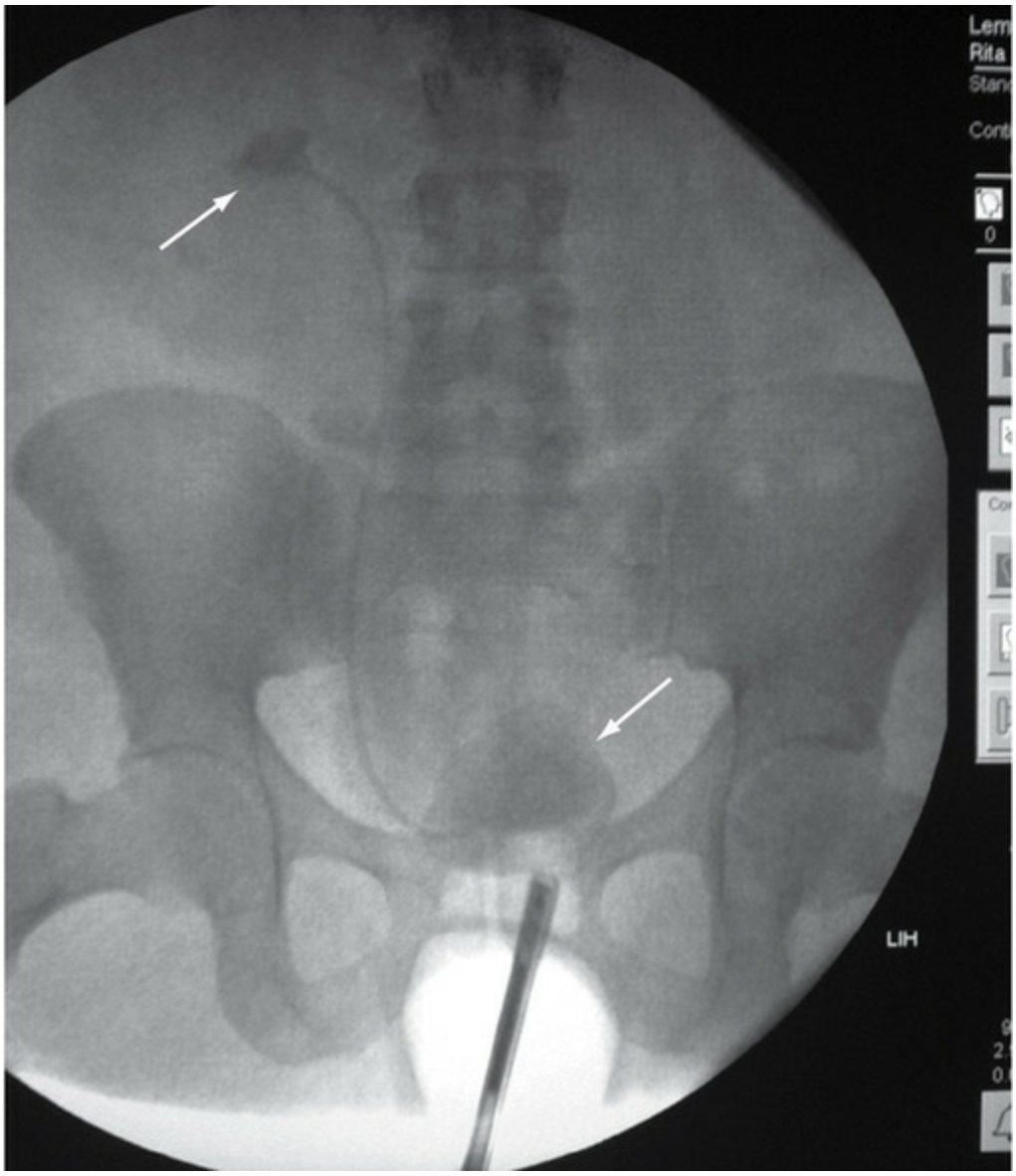


FIGURA 73-7 Stent ureteral calcificado retido. Um cálculo grande na bexiga e um cálculo de tamanho moderado no rim direito formaram-se nas extremidades distal e proximal do *stent*, que foram esquecidas pelo paciente e estavam no local durante três anos. Abordagem endoscópica envolvendo evacuação e litotripsia a laser dos fragmentos de cálculo na bexiga, seguida de litotripsia ureteroscópica das calcificações superiores, depois da qual o *stent* foi removido. Tais casos aumentam o caráter desafiador da abordagem clínica e as preocupações médico-legais.

Trauma urológico

A lesão urológica está presente em aproximadamente 10% dos casos de trauma abdominal penetrante e em uma percentagem bastante variável de casos de trauma abdominal contuso, dependendo do ambiente (p. ex., urbano, rural, atlético, militar). Lesões renais, por exemplo, são relatadas em 1,4% a 3,25% de todos os pacientes vítimas de trauma e em 4% a 8% dos pacientes que sofreram trauma penetrante. Em muitos centros médicos, as lesões são muitas vezes avaliadas inicialmente por um médico de emergência ou cirurgião geral e podem ser abordadas por um médico não urologista, enquanto em outros locais, e para muitos tipos de lesões, a intervenção de um urologista experimentado é essencial. O urologista pode,

portanto, ser chamado para lidar com uma ampla variedade de tipos de lesões urológicas, ser frequentemente consultado em caráter de urgência e com poucas informações prévias. Essas consultas geralmente ocorrem anos após a residência e possivelmente anos após a última consulta deste tipo. Embora o cirurgião geral seja capaz de realizar uma nefrectomia para uma lesão renal não passível de reconstrução de alto grau de forma eficaz, ele deve se sentir menos confortável em realizar uma renorrafia complexa para uma lesão renal com laceração extensa do parênquima e sistema coletor. A reparação de uma ruptura simples intraperitoneal da bexiga pode ser competentemente executada por um cirurgião não urologista, porém, uma lesão extensa da região trigonal envolvendo o ureter intramural, ou em continuidade com uma lesão retal penetrante significativa, pode desafiar urologistas e não urologistas. De modo geral, os conhecimentos urológicos podem melhorar a qualidade dos cuidados prestados para todas as lesões urológicas, tratadas com ou sem cirurgia, e esta colaboração deve ser uma abordagem padrão nos centros de trauma.

O enfoque da discussão a seguir sobre trauma urológico será o tratamento agudo prático de uma variedade de lesões urológicas.[21,22] Será abordada a interação ideal entre o urologista e o cirurgião traumatologista geral em tais casos. Tratarei de lesões comuns específicas em todo o trato urinário, bem como do *timing* ideal de tais intervenções. O papel das técnicas de controle de danos – a decisão de adiar o tratamento imediato de lesões pela preocupação com a estabilidade do paciente – no tratamento do trauma urológico tem sido uma área de interesse em nosso centro médico por muitos anos e nossa experiência e perspectiva em relação a essas estratégias de tratamento também serão apresentadas como parte de uma abordagem unificada ao tratamento do paciente.[23]

Estadiamento da Lesão e Consenso Sobre o Tratamento com Base em Evidências

O Organ Injury Scaling System da American Association for the Surgery of Trauma (AAST) relata uma abordagem objetiva à descrição de lesões urológicas. O sistema de estadiamento para trauma renal tornou-se bem estabelecido na literatura urológica (Fig. 73-8; Tabela 73-1). Também existem critérios de estadiamento para os demais locais de lesão orgânica (p. ex., o ureter, a bexiga, a uretra), porém, eles não são comumente usados, em parte pela dificuldade em atribuir um estádio para uma lesão para esses órgãos no contexto não cirúrgico.

Tabela 73-1

Sistema de Escala da Lesão do Órgão: Rim

GRAU	DESCRIÇÃO DA LESÃO	AIS-90
I	Contusão: Hematúria microscópica ou macroscópica, estudos urológicos normais	2
	Hematoma: Subcapsular, não expansivo, sem laceração do parênquima	2
II	Hematoma: Perirrenal não expansivo confinado ao retroperitônio renal	2
	Laceração: Profundidade do parênquima <1 cm do córtex renal sem extravasamento urinário	2
III	Laceração: Profundidade >1 cm do córtex renal, sem ruptura do sistema de coleta ou extravasamento urinário	3
IV	Laceração: Parenquimatosa através do córtex renal, medula e sistema de coleta	4
	Vascular: Lesão da veia ou artéria renal principal, com contenção da hemorragia	5
V	Laceração: Rim completamente destruído	5
	Vascular: Avulsão do hilo renal, que devasculariza o rim	5

De trauma.org: Organ injury scaling: Kidney, 2011 (http://www.trauma.org/archive/scores/ois-renal.html).

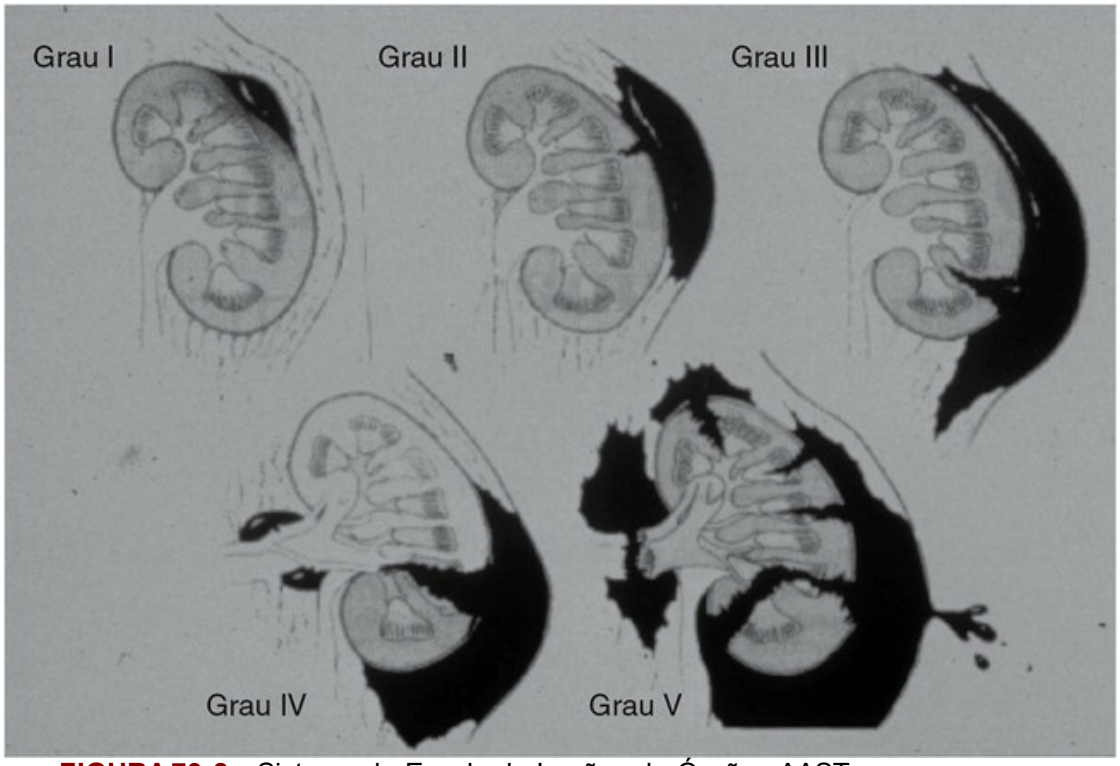


FIGURA 73-8 Sistema de Escala de Lesões de Órgãos AAST para lesões renais.

Em 2002, uma conferência de consenso para o diagnóstico e tratamento de lesões urológicas foi convocada pela Organização Mundial da Saúde e pela Societé Internationale d'Urologie. A conferência reuniu participantes internacionais e concentrou-se na realização de uma ampla revisão e análise literárias, dividida em cinco subcomitês, organizados de acordo com o órgão – rim, ureter, bexiga, uretra e genitália externa. Os relatórios dos subcomitês, embasados na literatura disponível e o consenso sobre as abordagens de tratamento, foram publicados no *British Journal of Urology* em 2004 a 2005.[24-28]

Lesões Renais

Exames de Imagem

A relevância dos exames de imagem para detectar e estadiar uma lesão do trato urinário antes da cirurgia de trauma abdominal tem sido debatida na literatura de cirurgia geral e urologia. Uma vasta literatura apoia limitar os exames de imagem ao trauma renal contuso àqueles pacientes com hipotensão ou hematúria macroscópica. Outros pacientes que podem se beneficiar com os exames de imagem, mesmo na ausência desses dois critérios; os exames podem incluir aqueles que sofreram uma lesão por desaceleração significativa, aqueles com estado mental alterado para os quais os dados do exame físico não são confiáveis e aqueles para os quais uma lesão óssea observada na avaliação por radiografia simples pode sugerir um risco maior de lesão urológica (p. ex., processo transverso espinhoso, osso longo, ou fraturas em costelas inferiores). Ao selecionar pacientes para o tratamento não cirúrgico de lesões renais, a TC com contraste é obviamente útil para a escolha inicial do paciente e como uma base para a reavaliação subsequente. A TC possui a vantagem da avaliação detalhada da vasculatura renal e de lacerações parenquimatosas, detecção de fragmentos parenquimatosos deslocados ou não perfundidos e extravasamento urinário, e ainda a avaliação de lesões não urológicas (Fig. 73-9). A urografia excretora (PIV) da "sala de choque" tem utilidade limitada no contexto do trauma, mas pode demonstrar anormalidades grosseiras e indicar que o rim contralateral não lesionado é funcionante, o que pode ser tranquilizador antes de explorar o rim lesionado. A literatura recente sobre cirurgia geral traumatológica tem mantido uma visão bastante negativa em relação à utilidade do PIV antes da exploração, e há discordância na comunidade de trauma urológico no que diz respeito ao seu valor. Em nosso centro médico, geralmente não é feito esse estudo; uso avaliação clínica e intraoperatória para decidir se devo explorar um hematoma retroperitoneal. Para pacientes prestes a passarem por laparotomia precoce após

trauma contuso ou penetrante, a TC pré-operatória pode ser usada para estadiar uma lesão renal potencialmente a fim de evitar exploração, a qual, de outro modo, aumentaria o tempo e a morbidade. Como alternativa, esse exame de imagem pode fornecer informações anatômicas úteis para a compreensão da lesão e avaliação da função do rim contralateral não lesionado. Apesar de ser muitas vezes pouco prático e inadequadamente demorado em uma situação de emergência, esse exame de imagem é frequentemente útil quando clínica e logisticamente apropriado. Quando o exame de imagem intraoperatório for válido, um PIV de imagem única pode ser obtido dez minutos após a injeção de contraste iodado.

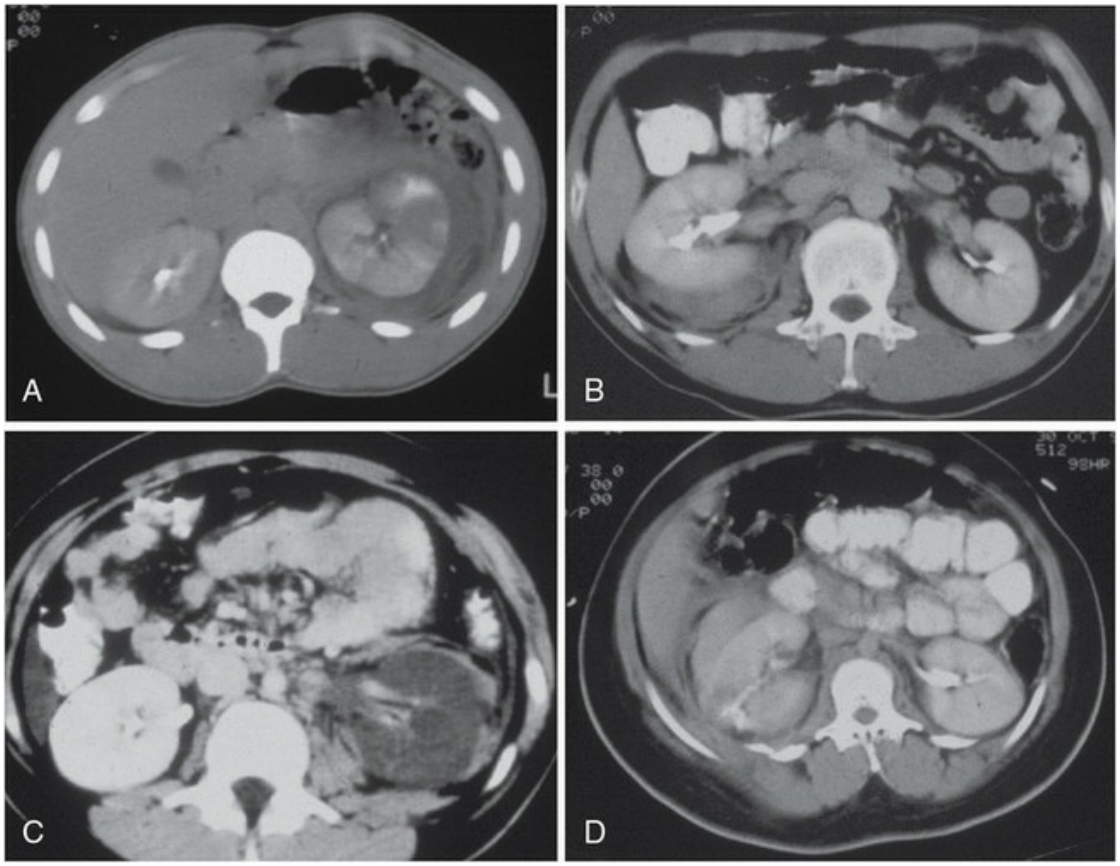


FIGURA 73-9 TC retratando trauma renal. **A**, Contusão renal esquerda com realce heterogêneo. **B**, Pequeno hematoma renal pericapsular posterior direito. **C**, Rim esquerdo não perfundido após trauma em desaceleração e ruptura da íntima, com trombose da artéria renal. São demonstrados sinais de secção em vaso e alguns acessórios pericapsulares. **D**, Laceração de grau 4 no rim posterolateral direito, com extravasamento de contraste posterolateral.

Tratamento

Escolha de Tratamento Cirúrgico *Versus* não Cirúrgico

Na escolha entre um tratamento cirúrgico ou não cirúrgico para lesões renais, deve-se considerar uma série de variáveis, como por exemplo se o paciente requer laparotomia para lesões não urológicas, estabilidade hemodinâmica do paciente, achados em estudos de imagem, quando disponíveis, e observações e curso intraoperatórios. Para a lesão plenamente estadiada em um paciente que não necessita de laparotomia de urgência para outras indicações, os dados de imagem desempenham um papel crucial na escolha do tratamento. Lesões de baixo grau (graus de 1 a 3) são rotineiramente tratadas de forma não cirúrgica, enquanto lesões de grau 5 devem ser submetidas à intervenção cirúrgica. Lesões de grau 4 são

mais controversas, com alguns especialistas sugerindo menores taxas de complicação e nefrectomia com tratamento cirúrgico agressivo e outros reservando tais intervenções para pacientes com indicações hemodinâmicas claras para cirurgia. Opções radiológicas intervencionistas também devem ser consideradas na tomada de decisão em relação a essas lesões. Lesões penetrantes selecionadas no rim podem ser tratadas sem cirurgia utilizando critérios semelhantes àqueles utilizados para o trauma contuso, apesar de, no caso de ferimentos abdominais à bala, a laparotomia apenas poder ser evitada ocasionalmente, como em casos nos quais a TC revela um curso tangencial sem penetração peritoneal. Ferimentos renais feitos à faca que existem na ausência de quaisquer outras lesões abdominais (novamente, em geral por achados da TC) também são passíveis de tratamento não cirúrgico em casos selecionados (Fig. 73-10).

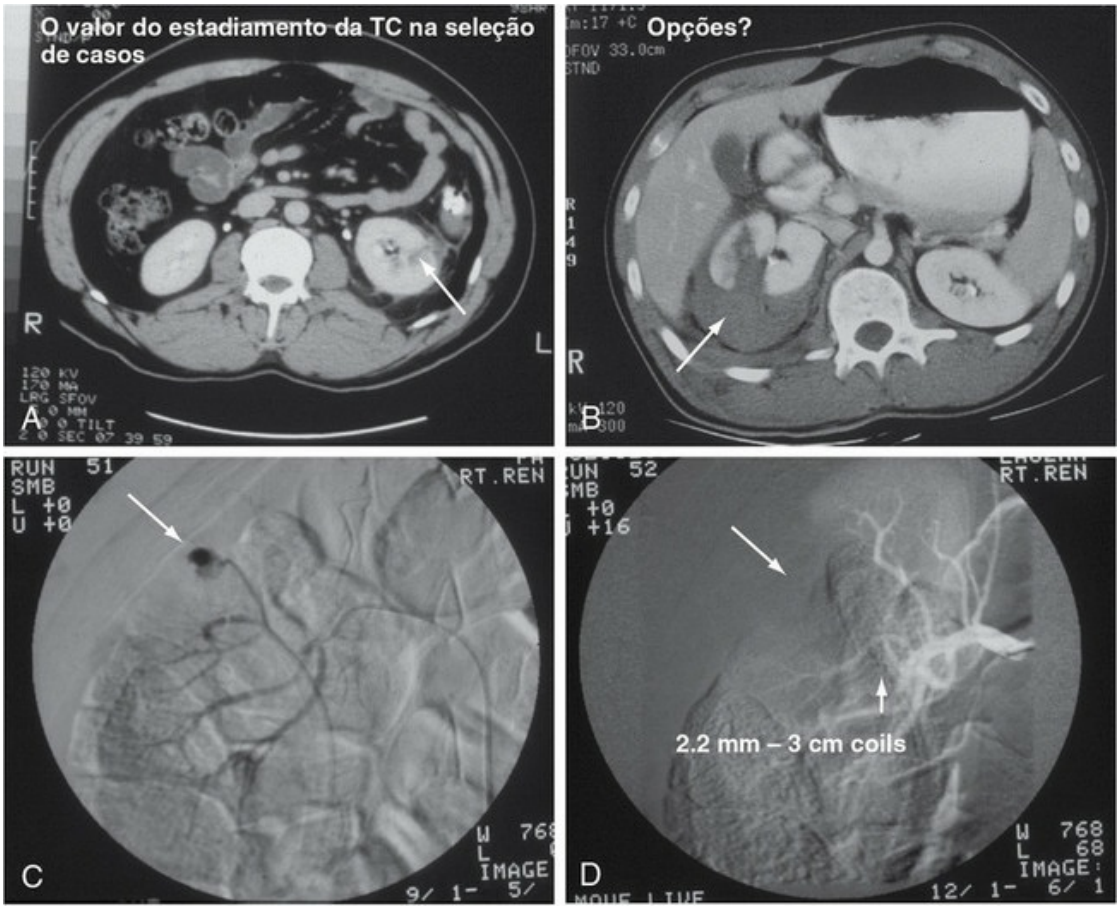


FIGURA 73-10 TC retratando lesão renal penetrante. **A**, Laceração superficial no rim lateral esquerdo por facada. Observe o hematoma mínimo e a proximidade do cólon descendente posterior em relação à faixa de lesão. O tratamento não cirúrgico foi escolhido e bem-sucedido. **B**, Laceração profunda no rim direito decorrente de facada. Observe a proximidade a estruturas hilares renais e hematoma de tamanho moderado. **C**, Angiografia renal realizada em uma hematúria significativa pós-lesão com instabilidade hemodinâmica, demonstrando pseudoaneurisma. **D**, Aspecto do rim direito pós-embolização, mostrando um defeito cuneiforme após a colocação da bobina, que foi bem-sucedida.

Quando ocorre uma laparotomia de urgência, se o paciente teve a oportunidade de obter boas imagens renais pré-operatórias, um julgamento pré-operatório pode ser feito em relação à lesão renal ser ou não adequada ao tratamento não cirúrgico com uma probabilidade razoável de sucesso. Se a aparência do rim na TC e o grau da lesão corroborarem a impressão de que o tratamento não cirúrgico é apropriado, a exploração não é feita e a fossa renal não é violada. Na ausência do exame de imagem, vários critérios

podem ser usados para a seleção de pacientes para a exploração renal quando o urologista é consultado intraoperatoriamente para avaliar um aparente hematoma retroperitoneal. Sangramento ativo significativo da fossa renal na cavidade peritoneal, ou um hematoma visivelmente em expansão ou pulsátil, normalmente levará à exploração em decorrência da preocupação com uma lesão vascular significativa que requer controle urgente. Na ausência de tais achados, ou em pacientes nos quais uma abordagem de controle de danos deve ser implementada, a exploração pode ser evitada se o cirurgião estiver desconfortável com os potenciais requisitos para a cirurgia renal reconstrutiva. A resposta à pergunta relativa às taxas de nefrectomia serem mais elevadas quando é adotada uma abordagem mais conservadora *versus* uma abordagem mais agressiva à exploração por trauma renal é difícil de determinar com base na literatura publicada. Entretanto, de modo geral, parece que se a exploração for realizada por um cirurgião que não seja altamente qualificado para a cirurgia renal reconstrutiva no contexto de trauma, a taxa de nefrectomia será mais baixa se for adotada uma abordagem relativamente conservadora para a seleção de pacientes para a exploração renal. Deve-se ter em mente que, contanto que se possa determinar que um paciente esteja em baixo risco de hemorragia dessangrante no período perioperatório, reoperar a lesão renal é sempre uma opção, com base nos desenvolvimentos clínicos ou achados de imagem pós-operatórios.

Para lesões no pedículo renal resultantes de trauma contuso, um alto índice de suspeita é essencial para se detectar a lesão, pois frequentemente não há hematúria em tais casos. O mecanismo da lesão por desaceleração rápida deve levantar suspeitas dessas lesões, o que resulta do estiramento do pedículo vascular e ruptura da íntima, com trombose subsequente da artéria renal. Quando detectada logo após a lesão e em pacientes para os quais a revascularização é apropriada em termos de priorização de lesões múltiplas, bons resultados podem ser obtidos. O período de tempo para prever o sucesso é difícil de determinar, pois há um *continuum* de evolução dessas lesões, com isquemia quente se desenvolvendo em intervalos variáveis após a lesão, dependendo das características específicas da ruptura arterial. O tratamento radiológico interventivo dessas lesões com colocação de *stent* endovascular pode ser aplicável em determinados casos, especialmente naqueles em que ainda há perfusão distal observada ou angiografia inicial. Essas lesões são mais bem tratadas, de acordo com minha experiência, por meio de uma breve discussão multidisciplinar entre urologistas, cirurgiões de trauma e vasculares e radiologistas intervencionistas para que optem por um tratamento e implementem a decisão rapidamente.

Abordagem Intraoperatória

Os urologistas normalmente são treinados para abordar o rim lesionado anteriormente através de uma incisão de linha média e obter controle vascular dos vasos renais antes de abrir a fáscia de Gerota e expor o rim. A finalidade desta abordagem tradicional é evitar uma situação na qual seja encontrado um sangramento renal grave, que pode necessitar de uma nefrectomia de urgência que poderia ter sido evitada. Em minha experiência, uma abordagem abreviada para o controle do pedículo renal pode produzir excelentes resultados. Esta manobra de acesso ao pedículo, a qual eu uso rotineiramente antes da exploração do trauma renal, envolve criar, por dissecção cega, uma janela medial ao polo inferior do rim e lateral à aorta (à esquerda) ou veia cava (à direita); espalhar digitalmente até a fáscia do músculo psoas; e criar um espaço por meio de dissecção cega cefálica, o que permite o clampeamento do pedículo vascular se um sangramento for encontrado na exposição renal. Esta manobra evita a dissecção um tanto tediosa, tecnicamente difícil e potencialmente mórbida dos vasos renais do indivíduo no contexto de um hematoma circundante, enquanto dá acesso a uma oclusão rápida e atraumática do pedículo quando necessário. Para casos em que um sangramento ativo está emanando diretamente do pedículo ou vasos renais, a dissecção direta e controle dos vasos são iniciados da maneira tradicional. Para a reconstrução renal no contexto do trauma, o clampeamento do pedículo com um tempo de isquemia quente inferior a 30 minutos não terá um impacto adverso permanente sobre a função renal.

Uma vez que o acesso vascular é obtido, o rim é exposto através de uma incisão vertical anterior na fáscia de Gerota, que se estende do polo superior ao polo inferior do rim. Se houver lesão parenquimatosa, deve-se ter cautela ao identificar o plano externo à cápsula renal ao expor e mobilizar o rim a fim de evitar a remoção de toda a cápsula do parênquima renal, a qual tenta a reconstrução. O rim inteiro deve ser exposto para revelar quaisquer lacerações, evacuar o hematoma e facilitar a mobilidade total para reparação.

A escolha entre a reconstrução e a nefrectomia depende dos detalhes da lesão. Se metade do rim pode ser preservada, a reconstrução renal é benéfica. Se houver uma extensa destruição da região hilar, uma reconstrução bem-sucedida é improvável. Se a lesão for polar ou lateral no parênquima e se a profundidade da lesão for limitada, a reconstrução é normalmente simples e possui uma alta probabilidade

de resultados anatômicos e funcionais favoráveis. A renorrafia com sutura de vasos sangrantes, fechamento do sistema coletor e aproximação parenquimatosa e preferivelmente capsular é uma tarefa relativamente simples. Para lesões polares destrutivas, uma nefrectomia polar pode ser realizada, controlando o sistema coletor e vasos adjacentes com sutura direta. Suturas absorvíveis devem ser usadas para reparação do parênquima e do sistema coletor a fim de prevenir uma calcificação subsequente, o que poderia ocorrer se suturas não absorvíveis fossem expostas ao lúmen do trato urinário no período pós-operatório. O uso de agentes hemostáticos e selantes de tecidos pode auxiliar nos esforços reconstrutivos e tem demonstrado, ao menos em estudos com animais, reduzir o sangramento e o extravasamento urinário pós-operatórios. A instituição de drenagem por aspiração fechada é benéfica quando uma lesão no sistema coletor foi notada e para a drenagem do sangue no período perioperatório. Cobertura com antibióticos profiláticos deve ser fornecida e continuada até a resolução do extravasamento urinário ou até uma drenagem do trato ser estabelecida.

Deve-se manter em mente que técnicas radiológicas intervencionistas (p. ex., angiografia com embolização seletiva, drenagem percutânea do sistema coletor) podem constituir um meio altamente eficaz de lidar com sangramento renal ou extravasamento urinário e podem ser integradas ao algoritmo de tratamento, especialmente quando um urologista com experiência em lidar com reconstrução renal não está imediatamente disponível no momento da cirurgia ou quando ocorre uma complicação pós-operatória.

Lesões Ureterais

Exames por Imagem

A TC com contraste ou um PIV completo é preciso para a detecção de trauma ureteral, embora a TC forneça significativamente mais informações concernentes a lesões adicionais e, portanto, é favorecida no contexto do trauma. Com sistemas modernos de TC espiral, as sequências de imagem são obtidas rapidamente e é necessário ter um protocolo em vigor, ou solicitar especificamente uma fase excretora, de modo a não deixar passar o extravasamento do contraste do sistema coletor ou do ureter, o que não poderia ser avaliado apenas com uma fase de realce do parênquima renal. Lesões ureterais estão entre as lesões ignoradas mais comuns no contexto do trauma e podem resultar em morbidade significativa que poderia ter sido prevenida. Quando a TC gera preocupação em relação a um sistema coletor extrarrenal, lesão renal pélvica ou ureteral, mas fornece um estadiamento incompleto, a cistoscopia com pielografia retrógrada é uma opção para a obtenção de mais informações definitivas.

No contexto de trauma abdominal penetrante, a lesão ureteral pode ocorrer em 5% a 10% dos pacientes. Lesão ureteral por trauma contuso é incomum, mas pode ocasionalmente ser vista no contexto de uma anormalidade anatômica subjacente (p. ex., cirurgia retroperitoneal ou urológica prévia, anomalias congênitas) ou com estiramento súbito ou forças compressivas causando ruptura pélvica ou avulsão ureteropélvica ou ureteral. Um alto índice de suspeita é necessário para detectar tais lesões, pois hematúria macroscópica pode estar ausente (*i. e.*, a urina pode não ser conduzida à bexiga através do lado lesionado nesses casos).

Tratamento

Escolha de Tratamento Cirúrgico *Versus* não Cirúrgico

Como princípio geral, lesões penetrantes no ureter ou lesões contusas por avulsão são mais bem tratadas por meio de reparação cirúrgica. Desvio ou colocação de *stent* ureteral guiada cistoscópica ou radiologicamente como terapia definitiva é geralmente reservada para lesões que foram ignoradas e para pacientes para os quais uma nova cirurgia seja proibitivamente mórbida, ou o *timing* tornasse uma reparação bem-sucedida improvável. Contusões ureterais provenientes de trauma penetrante adjacente podem ser beneficiadas pela colocação de *stent* profilático para reduzir o edema progressivo, oclusão e isquemia e diminuir potencialmente o risco de extravasamento pós-lesão, de acordo com relatórios publicados limitados.

Existem exceções para esses princípios que determinam uma abordagem operatória agressiva para o trauma ureteral. Por exemplo, defeitos perfurativos mínimos no ureter (provenientes de balas de espingarda de baixo calibre) podem ser efetivamente tratados apenas pela colocação de *stent* após ser determinada por TC com contraste ou pielografia retrógrada à existência de lesão tecidual mínima. Essas lesões seriam análogas a perfurações endoscópicas mínimas durante procedimentos para a remoção de cálculos, com as quais os urologistas lidam rotineiramente apenas com inserção de *stent*.

Abordagem Intraoperatória

O ureter pode ser abordado cirurgicamente em qualquer nível encontrando-se uma área de anatomia normal e prosseguindo expeditamente para a(s) área(s) em questão. Ao dissecar a área em torno do ureter e mobilizá-lo em relação aos tecidos circundantes, é importante evitar a desvascularização. O suprimento sanguíneo longitudinal ao ureter corre entre as túnicas muscular e adventícia. É importante evitar a dissecção em um plano subadventício para prevenir uma lesão isquêmica.

Para lesões penetrantes no ureter distal, a extensa dissecção necessária pode ser difícil e potencialmente mórbida em função de a visualização desta região ser limitada após trauma causado por hematoma infiltrante e o potencial para a criação de uma lesão vascular maior ou outra lesão iatrogênica ser uma preocupação realista. Em minha prática, às vezes, eu abro a bexiga e realizo uma pielografia retrógrada intraoperatória com contraste com um cateter inserido no orifício ureteral ao lidar com trauma penetrante na pelve e quando o estado do ureter inferior está em questão. Expor o ureter mais distal por dissecção direta pode exigir a desmontagem do pedículo vesical no lado ipsilateral e é melhor evitá-la se esta não for essencial.

Se uma lesão ureteral for encontrada, a reparação normalmente envolve desbridamento mínimo do tecido viável com uma anastomose espatulada livre de tensão (para lesões nos terços médio e superior), ou reimplantação à bexiga (para lesões abaixo dos vasos ilíacos internos). Para ferimentos à bala nos ureteres proximal e médio, a ressecção do segmento lesionado com anastomose primária é superior ao simples fechamento do defeito. No contexto de trauma penetrante, deve-se supor que a viabilidade do coto ureteral distal pode ser comprometida pela lesão ao tecido local, logo a reimplantação é mais confiável para lesões muito distais. A sutura absorvível fina é usada de forma contínua ou interrompida. A colocação de *stent* (um *stent* duplo J ou único J externalizado através da parede anterolateral da bexiga) é desejável para permitir a drenagem de baixa pressão, minimizar o extravasamento urinário pós-operatório e prevenir a angulação. Conforme observado posteriormente, lesões ureterais são altamente propícias a abordagens de controle de danos quando a reparação aguda não é apropriada pela condição do paciente ou pela necessidade de priorizar o tratamento de outras lesões mais críticas. Se um cirurgião geral for responsável pelo tratamento operatório inicial, e uma lesão ureteral for reconhecida intraoperatoriamente e os conhecimentos de um urologista não estiverem imediatamente disponíveis, manobras contemporizadoras com um plano para uma reparação definitiva posterior podem ser preferíveis a uma reparação subideal no contexto agudo.

Lesões da Bexiga

Exames por Imagem

Geralmente existe suspeita de lesão da bexiga no quadro de trauma pélvico penetrante ou contuso devido à presença de hematúria macroscópica, que está quase invariavelmente presente. Nas lesões penetrantes na pelve, para as quais está prevista laparotomia, nenhum exame de imagem pré-operatório da bexiga é necessário na maioria dos casos. A inspeção direta do local da lesão vai permitir, no intraoperatório, a avaliação completa da lesão. Em trauma contuso, uma cistografia é de grande valor na distinção intraperitoneal de lesão extraperitoneal, que afeta diretamente a seleção de tratamento. Independentemente de ser utilizada uma técnica radiográfica, fluoroscópica ou de TC cistográfica-padrão, a bexiga deve ser adequadamente distendida até a sua capacidade máxima esperada, ou até que o paciente descreva uma sensação de repleção, para demonstrar o extravasamento através de qualquer defeito que possa estar presente e, assim, evitar resultados falso-negativos (Figs. 73-11 a 73-13). A ruptura extraperitoneal contusa envolve normalmente o segmento inferior da bexiga, geralmente na porção anterolateral retropúbica. Essas lesões normalmente acompanham fratura pélvica e resultam de forças de lacrimejamento e cisalhamento relacionadas com lesões no anel pélvico. A ruptura intraperitoneal geralmente resulta de compressão súbita da bexiga por impacto na parede abdominal anterior inferior, resultando em uma grande laceração da cúpula da bexiga. Os exames radiográficos clássicos de cada tipo de ruptura da bexiga têm sido bem descritos e indicam se o padrão de extravasamento de contraste é intraperitoneal ou extraperitoneal.

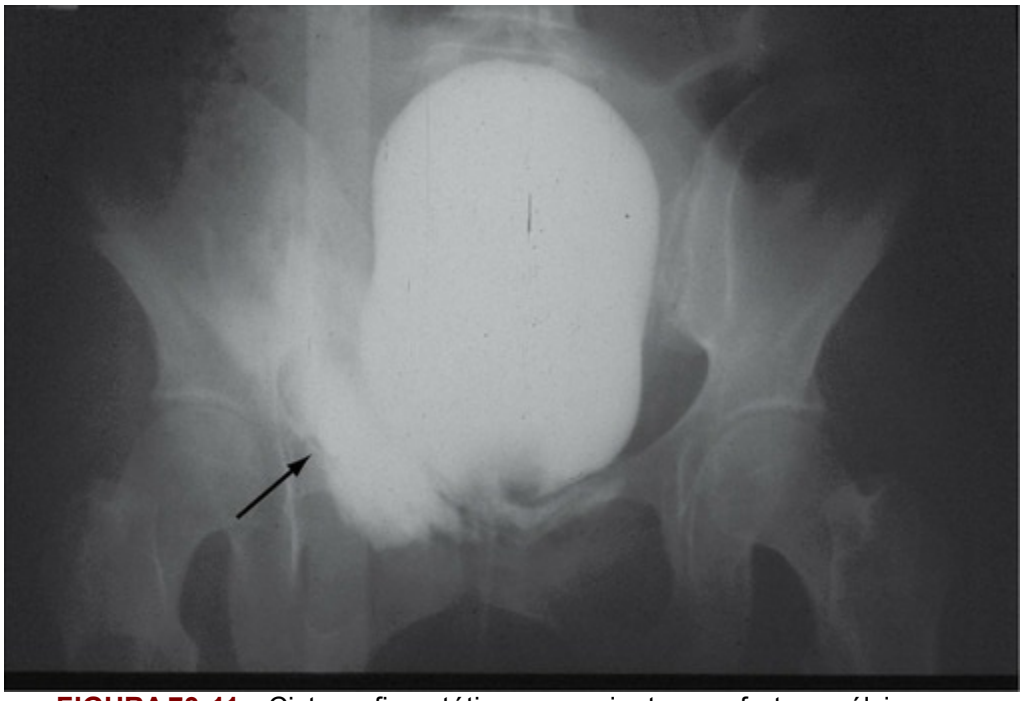


FIGURA 73-11 Cistografia estática em paciente com fratura pélvica e hematúria macroscópica mostrando extravasamento de contraste extraperitoneal no lado direito.

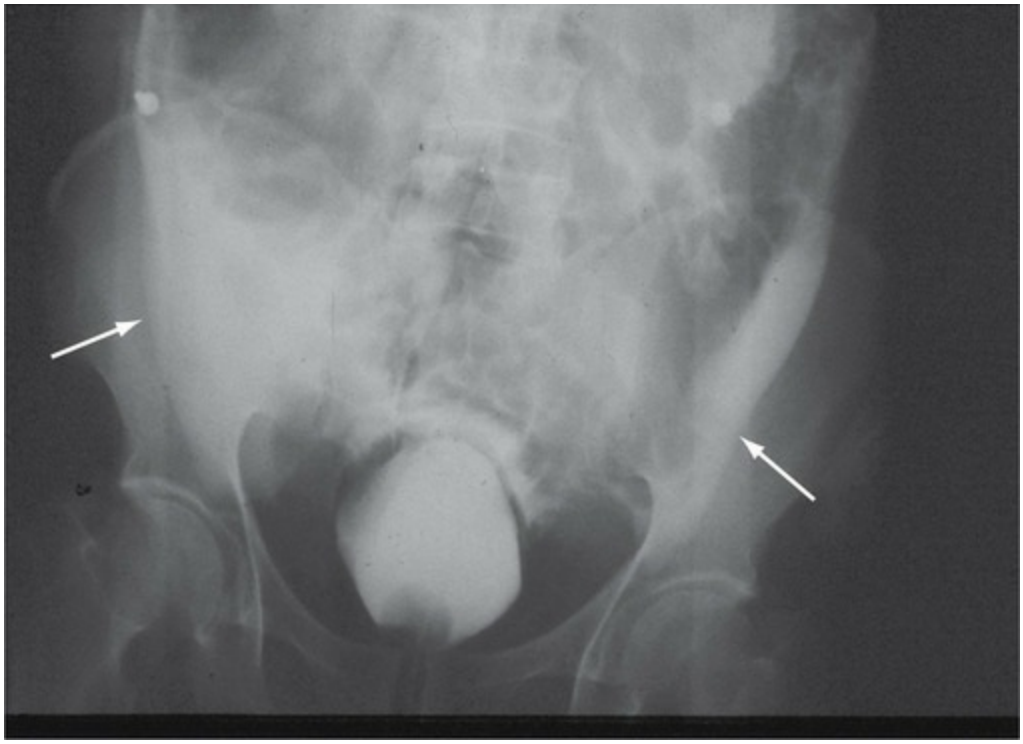


FIGURA 73-12 Cistografia estática em pacientes após lesão contusa no abdome inferior, mostrando o padrão característico de extravasamento de contraste de ruptura de bexiga intraperitoneal. Observe o contraste delineando os sulcos para cólica esquerda e direita e presentes na cavidade peritoneal.

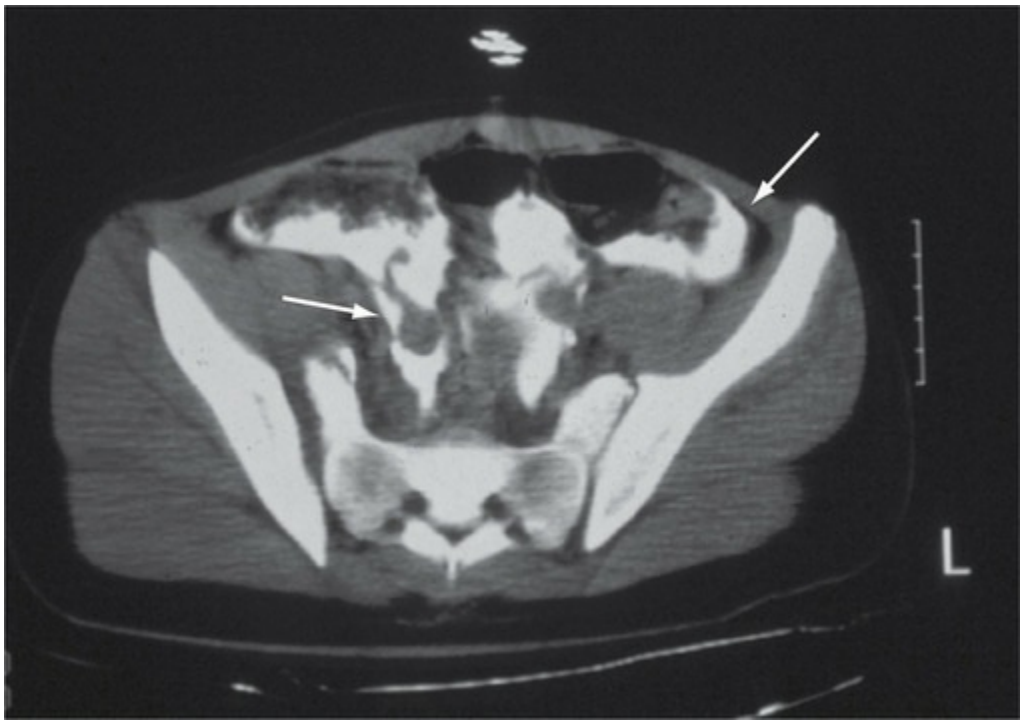


FIGURA 73-13 Cistografia de TC demonstrando padrão de extravasamento de contraste intraperitoneal de ruptura intraperitoneal da bexiga. Observe o contraste nos sulcos colônicos, dentro da pelve profunda, e delineando os ovários.

Tratamento

Seleção de Tratamento Operatório *Versus* não Operatório

Lesões penetrantes da bexiga são geralmente tratadas com exploração e reparo cirúrgico. Em casos selecionados de trauma penetrante na bexiga, será indicado tratamento não cirúrgico: quando a lesão na parede da bexiga for mínima e extraperitoneal, a hematúria não for problemática e nenhuma outra indicação de laparotomia estiver presente (ou seja, sem trauma retal vascular ou intraperitoneal). A seleção de tais casos pode ser difícil e pode exigir avaliação cistoscópica. Para a maioria dos pacientes, a abordagem-padrão para lesão penetrante da bexiga é exploração e reparo.

Para lesão contundente na bexiga, que resulta em ruptura intraperitoneal, devem ser realizados exploração e reparo cirúrgicos. Tal abordagem evita o vazamento contínuo de urina para a cavidade peritoneal e evita a sepse tardia abdominal, que muitas vezes resulta de extravasamento intraperitoneal descontrolado. Lesões contundentes na bexiga com ruptura extraperitoneal, que geralmente ocorrem em quadro de fratura pélvica, são normalmente controláveis somente com drenagem por meio de cateter. A correção cirúrgica dessas lesões pode ainda ser necessária nos casos em que houver falha de controle do cateter (p. ex., hematúria persistente com oclusão de cateter). Além disso, certos tipos de lesões complexas na bexiga, tais como lesões de avulsão do colo da bexiga (principalmente em mulheres e crianças), lacerações extensas do colo vesical em mulheres ou lesão simultânea do segmento inferior da bexiga e do reto ou da vagina, irão exigir reparo cirúrgico, embora o procedimento definitivo de reconstrução possa ser mais bem realizado subagudamente (pós-injúria de um a três dias; ver adiante "Técnicas de Controle de Danos para Lesões Urológicas").

Abordagem Intraoperatória

A exploração cirúrgica da bexiga é realizada por meio de uma cistotomia generosa da linha média anterior. O interior da bexiga é examinado, o coágulo evacuado e estruturas críticas (ureteres intramurais, orifícios ureterais, colo da bexiga) avaliadas. Passar os cateteres nos ureteres, para avaliar o fluxo ou realizar pielografia retrógrada intraoperatória por meio de cistotomia, pode ser útil na realização dessa avaliação. Defeitos na parede da bexiga são fechados com suturas 2-0 fortes, absorvíveis, de preferência, em duas

camadas para aumentar a estanqueidade. Cuidados devem ser tomados quando a sutura da bexiga é próxima aos orifícios ureterais ou ureter intramural para evitar a oclusão do ureter; *stent* intraoperatório pode ser benéfico nesses casos. Lesões que têm continuidade com lesões retais ou vaginais podem se beneficiar com a interposição de tecido viável (p. ex., retalho de omento) para prevenir a formação de fístula, dependendo se os defeitos se sobrepõem diretamente e se há perda significativa de tecido. O uso de um cateter de Foley de grande diâmetro (pelo menos 20 Fr, geralmente 22-24 Fr no adulto) permite a drenagem de urina sanguinolenta e uma irrigação cuidadosa, se necessário. Tubos de cistostomia suprapúbica são usados para casos de fechamento tênue da bexiga, lesões extensas que exigem reparos complexos ou se for antecipada drenagem vesical prolongada (p. ex., lesão retal ou vaginal concomitantes, lesão significativa na cabeça).

Lesões Uretrais

Exames por Imagem

Quando houver suspeita de lesão da uretra, deve ser realizada uretrografia retrógrada antes da inserção do cateter de Foley. Um indício clássico de lesão uretral é sangue pela uretra ou sangue no meato uretral após trauma contuso (p. ex., fratura pélvica, lesão crítica com impacto do períneo) ou trauma penetrante, embora o mecanismo e o padrão da lesão (p. ex., diástase púbica grave, fratura pélvica com corte vertical acentuado), independentemente dos resultados físicos, possam também requerer uretrografia. O desempenho adequado de uretrografia retrógrada envolve preenchimento adequado de toda a uretra, com passagem de contraste na bexiga, quando essa continuidade não tiver sido perdida por causa da lesão (Fig. 73-14).

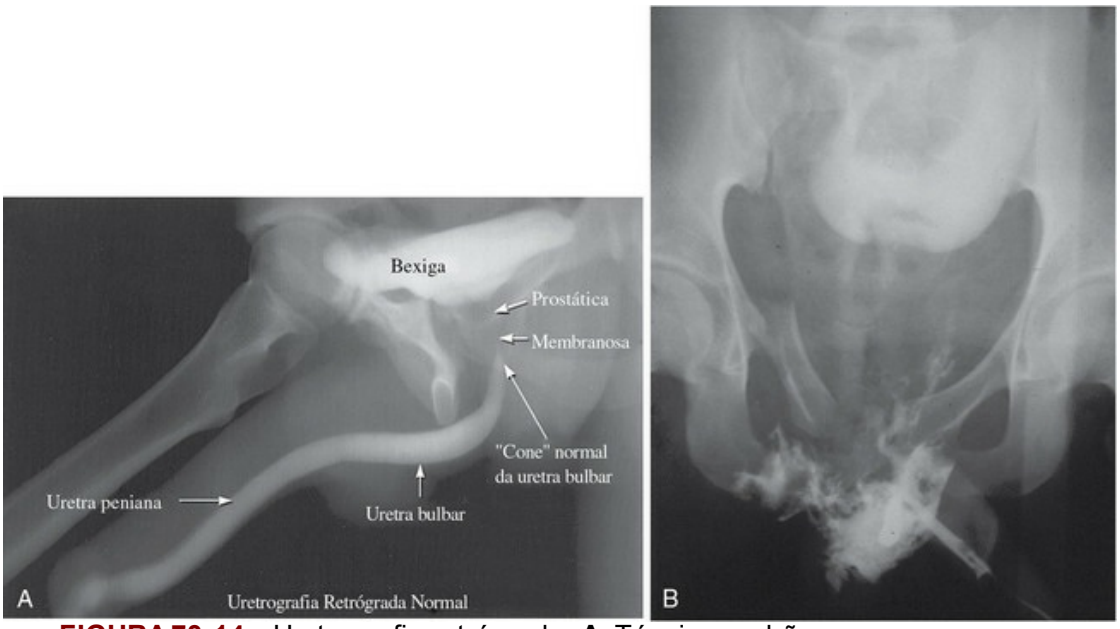


FIGURA 73-14 Uretrografia retrógrada. **A,** Técnica-padrão com paciente em posição oblíqua e preenchimento com contraste completo da uretra anterior e posterior. **B,** Ruptura da uretra posterior em paciente com fratura pélvica deslocada. Observe a deformidade no ramo púbico superior direito e o extravasamento extenso de contraste, estendendo-se acima e abaixo do diafragma urogenital, com injeção retrógrada de contraste na uretra. A bexiga, que apresenta um deslocamento cefálico muito grande, está preenchida com contraste administrado IV. A fotografia mostra a assim chamada bexiga *"torta no céu"* resultante de um deslocamento dramático devido a um grande hematoma na pelve, após lesão por ruptura prostato-membranosa. (**A,** de Older RA, Hertz M: Cystourethrography. In Pollack HM, McClennan BL, Dyer R, Kenney PJ [eds]: Clinical urography, ed 2, Philadelphia, 2000, WB Saunders.)

Tratamento

Tratamento Operatório *Versus* não Operatório

O principal objetivo imediato no tratamento da lesão de uretra é fornecer drenagem urinária da bexiga e evitar mais lesão. Poucas lesões uretrais, salvo aquelas que resultam em hemorragia externa contínua significativa, tal como com trauma perineal penetrante, requerem reconstrução cirúrgica aguda. Uma abordagem retardada quase sempre pode ser implementada e, com base na literatura disponível, muitas vezes produz resultados melhores do que o reparo agudo, de modo que o cirurgião com experiência limitada nesse tipo de lesão deve usar, livremente, manobras de contemporização para esses casos. A reconstrução uretral é uma área altamente especializada da urologia; a cirurgia reconstrutiva definitiva pode ser realizada de forma subaguda ou retardada, com bons resultados.

Para lesões na uretra posterior ou anterior, se estiver presente extravasamento na uretrografia retrógrada e não estiver disponível uma perícia urológica adequada, deverá ser inserido um cateter suprapúbico em vez de instrumentos na uretra traumatizada e, assim, correr o risco de causar mais lesões. Se a bexiga estiver sensivelmente distendida e não houver nenhuma evidência de cirurgia abdominal inferior prévia ou a bexiga puder ser claramente localizada com ultrassom, convém a colocação percutânea de cateter na bexiga. Kits pré-embalados podem ser utilizados com segurança com esse propósito. Se esses critérios não forem cumpridos, o posicionamento do tubo de cistostomia cirúrgica aberta será mais seguro e poderá ser realizado através de uma pequena cistotomia anterior (Fig. 73-15). Um cateter Malecot ou Foley 24 Fr funciona bem para essa finalidade. Deverá ser ancorado na parede anterior da bexiga com suturas absorvíveis e no local de saída da pele. Quando o procedimento é realizado

de forma aguda após fratura pélvica, deve-se tentar evitar a violação do hematoma retropúbico ao penetrar a bexiga cefálica. É importante avaliar a bexiga se for observada hematúria macroscópica, pois uma lesão concomitante da bexiga pode estar presente. Isso pode ser conseguido através de inspeção direta ou cistograficamente, se for colocado um tubo suprapúbico percutâneo (SP).

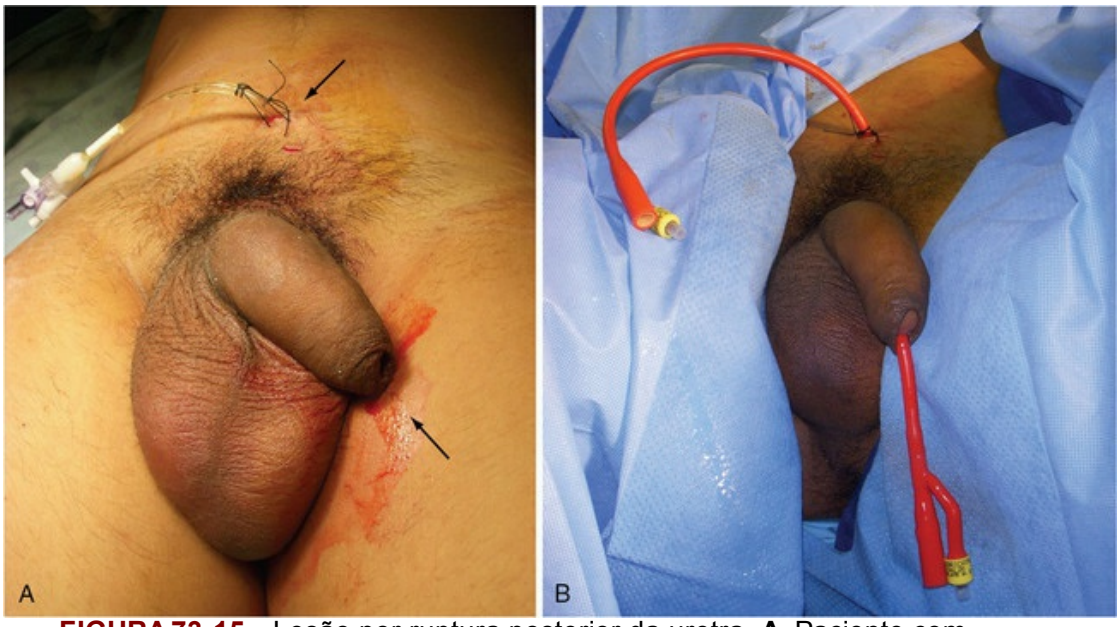


FIGURA 73-15 Lesão por ruptura posterior da uretra. **A,** Paciente com sangue visível no meato peniano, tratado com cateter de cistostomia suprapúbica colocado percutaneamente. **B,** Paciente inicialmente tratado de forma semelhante foi submetido a uma endoscopia de realinhamento guiado por fluoroscopia, com colocação de cateteres de Foley uretrais e suprapúbicos.

Se for necessária exploração cirúrgica da uretra devido a sangramento externo em curso e se estiver disponível uma equipe com conhecimentos urológicos limitados, as intervenções deverão se restringir à hemostasia, obtida de forma meticulosa, com a sutura específica de tecidos em sangramento, deixando novamente manobras reconstrutivas para outra ocasião. Se houver oportunidade de colocar um cateter através de um defeito por trauma penetrante, isso é razoável e, se sutura simples puder reaproximar as margens lesionadas da uretra, proceder assim com suturas absorvíveis (3-0 ou 4-0) também é razoável.

Nos últimos anos, tem havido um maior interesse no realinhamento inicial de cateter nas rupturas da uretra posterior no quadro de fratura pélvica; os resultados dessas estratégias têm sido relatados. Essa técnica requer conhecimentos substanciais em procedimentos endoscópicos urológicos, pois o risco de criar mais lesões é grande. Se alguém carece de experiência nessas técnicas, é melhor tratar essas lesões apenas com inserção de cateter suprapúbico. O realinhamento do cateter pode ser realizado em qualquer momento logo após a lesão, muitas vezes com uso do acesso suprapúbico que foi estabelecido de forma aguda. Portanto, não há necessidade de um sentido de urgência de que isso seja feito no dia da lesão. Existem controvérsias na literatura urológica quanto ao benefício do realinhamento do cateter nessas lesões, com a maioria dos relatórios indicando que de 30% a 50% dos pacientes podem evitar uretroplastia final, embora geralmente desenvolvam estenoses e requeiram, pelo menos, tratamento endoscópico que, muitas vezes, envolve vários procedimentos.

Lesões Genitais

Lesões penetrantes da genitália externa garantem exploração cirúrgica na grande maioria dos casos. Resultados funcionais e estruturais melhoram consideravelmente com a correção e a exploração precoce de lesões penetrantes penianas, escrotais e testiculares. Para lesões penianas, o objetivo é remover material estranho, limpar a ferida, obter hemostasia, identificar eventuais defeitos na túnica albugínea ou na uretra, e proceder com o reparo necessário, durante a exploração, com o cuidado para não ser excessivamente

agressivo(a) com desbridamento de tecidos de viabilidade incerta. Para lesões testiculares, desbridamento de parênquima desvitalizado, fechamento da cápsula (túnica albugínea do testículo) e reparo do escroto são as principais tarefas.

Para lesões no pênis e escroto, operar depende do fato de as estruturas da túnica albugínea estarem rompidas ou não. Para o pênis, é feita essa determinação. Na fratura peniana típica suspeitada de lesão que resulta da flexão repentina do pênis ereto durante a atividade sexual, se houver inchaço significativo e hematoma, essas lesões serão geralmente exploradas e o defeito na túnica reparado (Fig. 73-16). Para lesões escrotais contundentes, ultrassom escrotal pode ser útil em determinar se o testículo foi rompido. Se a ecografia mostrar ruptura bruta da cápsula ou apresentar heterogeneidade acentuada do parênquima testicular, existe um elevado risco de ruptura e exploração testicular, e deverá ser dado prosseguimento à correção (Fig. 73-17). A orquiectomia é reservada para as lesões que destroem completamente o suprimento de sangue para o testículo ou aquelas lesões parenquimatosas em que não há parênquima viável para salvar.

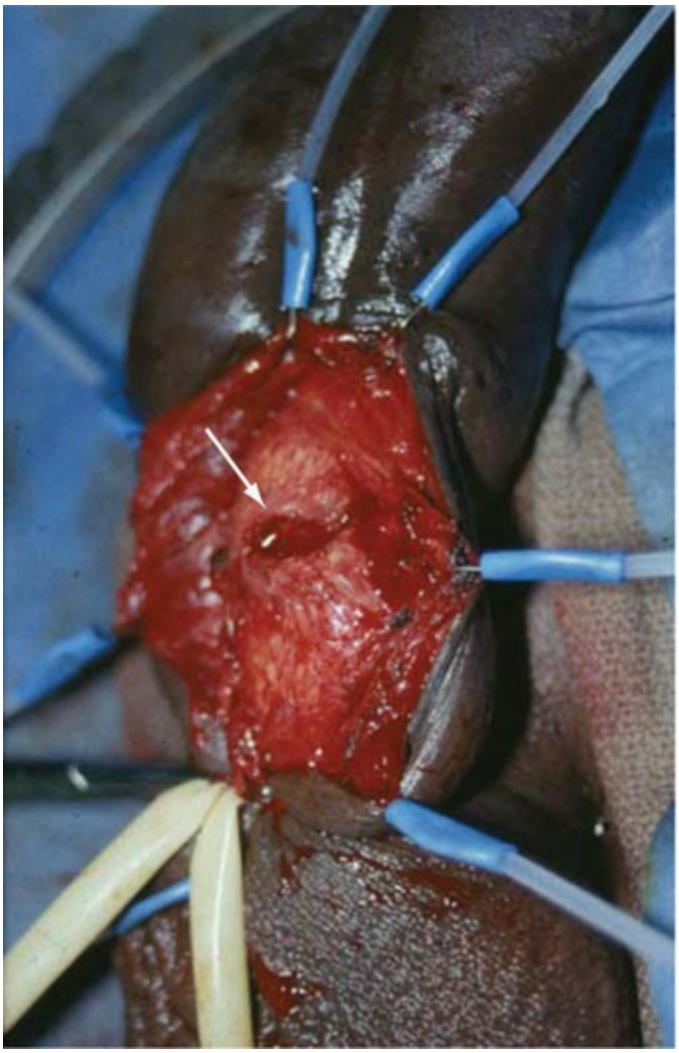


FIGURA 73-16 Fratura peniana. Esse paciente foi submetido à exploração cirúrgica devido à suspeita de lesão por fratura peniana sofrida durante atividade sexual. Uma incisão penoescrotal ventral na linha média é usada para expor a laceração transversal na túnica albugínea ventral direita no corpo cavernoso, mostrado no centro. O dreno de Penrose na parte inferior foi usado por pouco tempo como um torniquete para controlar a hemorragia durante reparo de sutura da lesão. O sistema afastador de gancho e anel mostrado é útil para cirurgia genital.

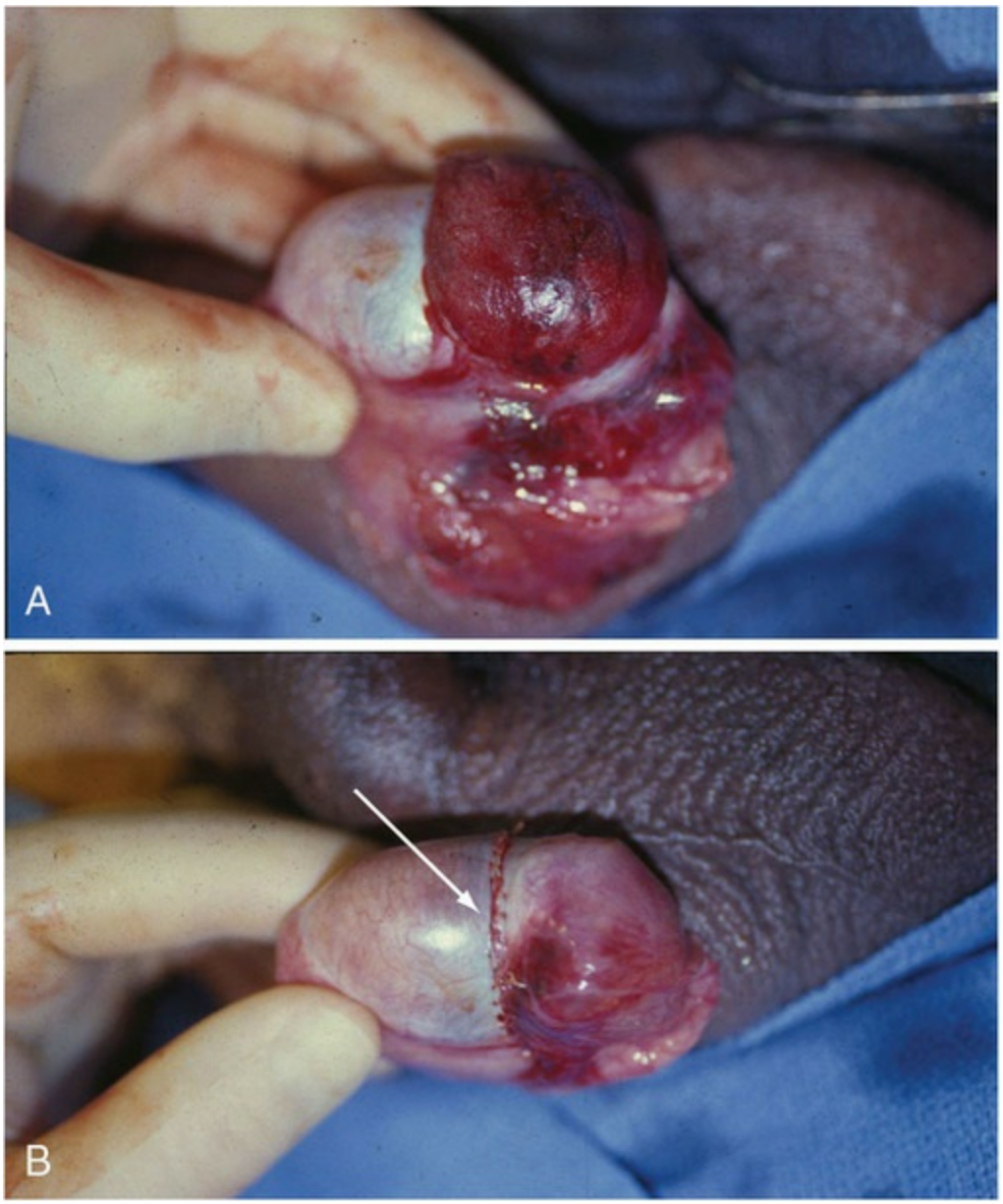


FIGURA 73-17 Ruptura testicular devido a trauma contuso. **A,** Túnica albugínea intacta com uma grande laceração transversal *(à esquerda);* o parênquima testicular extraído da porção superior do testículo é também mostrado (*à direita).* **B,** Aparência após reparo com execução de suturas absorvíveis.

Técnicas de Controle de Danos em Lesões Urológicas

Muitas lesões urológicas são passíveis de gestão inicial mediante a aplicação de estratégias de controle de danos.[23] Como brevemente observado, a cirurgia de controle de danos refere-se ao conceito de limitar as intervenções cirúrgicas iniciais, no paciente instável com trauma, às manobras de salvamento imediato (p. ex., o controle da hemorragia cirúrgica, o controle da contaminação fecal contínua). Levando mais tempo, os esforços de reconstrução definitivos são retardados até mais tarde, após a reanimação, quando o paciente é mais estável e pode tolerar tais esforços de reconstrução.

A justificativa fisiológica para a cirurgia de controle de danos diz respeito às consequências metabólicas de uma perda extensa de sangue e reposição de sangue e líquidos. Esses pacientes desenvolvem hipotermia progressiva, acidose e coagulopatias (a chamada *tríade letal*), que só podem ser corrigidas após intervenções essenciais observadas, quando o paciente pode ser conduzido à unidade de terapia

intensiva, com aquecimento apropriado e outras intervenções com cuidados intensivos fornecidos.

Inicialmente descritos na literatura de trauma militar e, em seguida, aplicados ao trauma abdominal penetrante em civis, esses princípios têm agora sido aplicados com sucesso em uma grande variedade de lesões penetrantes e contusas. Estudos extensivos, atualmente, apoiam a visão de que os pacientes adequadamente selecionados, tratados com estratégias de controle de danos, demonstram melhora da sobrevida, em comparação com os pacientes que se submetem a esforços prolongados de reconstrução durante o período operatório inicial pós-lesão. Com exceção dos doentes com hemorragia renal ou vesical grave, as lesões do trato urinário não resultam diretamente em mortalidade precoce. Na avaliação do cirurgião, quando o paciente não tolera a magnitude do esforço de reconstrução necessário para lidar definitivamente com uma lesão urológica na laparotomia inicial – devido ao padrão de lesão, hipotermia, acidose, coagulopatia ou outros parâmetros que delegam uma abordagem de controle de danos –, certas soluções temporárias podem ser desejáveis. Eu adquiri experiência substancial com elas em meu centro e alcancei uma relação de trabalho com os cirurgiões de trauma no que diz respeito à seleção de pacientes e abordagens técnicas. A complexidade da seleção dos pacientes para uma cirurgia de controle de danos requer uma interação multidisciplinar com o cirurgião de trauma e especialistas cirúrgicos envolvidos no caso para determinar quais as lesões devem ser tratadas inicialmente e quais podem ser definitivamente tratadas de uma forma retardada. Uma seleção inicial de candidatos à cirurgia de controle de danos, com base em padrões de lesão e fatores de apresentação inicial, representa uma tendência emergente na comunidade da cirurgia de trauma, com melhora da sobrevida sendo observada quando o procedimento cirúrgico inicial puder ser concluído antes que ocorra deterioração metabólica significativa.

As lesões renais cujos estádios não podem ser identificados ou não são identificados totalmente, podem ser abordadas com exploração e avaliação retardadas, desde que tenha sido determinado que o sangramento exsanguinante inicial da lesão é improvável. Na ausência de sangramento significativo da fossa renal para a cavidade peritoneal, um hematoma grande na linha média ou um hematoma renal pulsátil ou em expansão, pode-se optar por deixar o hematoma perirrenal intacto e realizar exame de imagem no pós-operatório, durante a fase de reposição após laparotomia inicial, ou explorar durante um segundo procedimento de observação. Se o rim está exposto, pode ser rapidamente obtida hemostasia para hemorragia grave dos vasos do parênquima ou do ramo renal. Se um grande esforço reconstrutivo é ainda necessário, no paciente instável, o envolvimento do rim e o retorno para intervenções reconstrutivas posteriores são também opções.

Lesões ureterais podem ser tratadas inicialmente com implante de *stent* exteriorizado, ligadura ou drenagem local simples. Dessas opções, sou a favor de *stent* exteriorizado, pois permite o controle do débito urinário, minimiza o extravasamento urinário em curso e pode ser mantido por vários dias, até que o paciente esteja estável o suficiente para retornar à cirurgia para reconstrução definitiva. Um *stent* em único J para desvio da urina de 7 ou 8,5 Fr pode ser colocado dentro do ureter através do local da lesão, avançado próximo ao rim e, em seguida, exteriorizado através da parede abdominal. O cateter deve ser amarrado bem no fim do ureter lesionado, no local da lesão, para não perder o comprimento ureteral ao ligá-lo mais proximamente e depois fazer uma reconstrução mais desafiadora. É melhor deixar intacto o membro distal ureteral; ligá-lo requer desbridamentos subsequentes e provoca perda adicional de tecido.

Uma abordagem semelhante pode ser usada para lesões extensas da bexiga, os orifícios ureterais podem ser cateterizados, os cateteres externalizados e a pelve embalada, deixando a reconstrução da bexiga para ser realizada em um momento mais adequado, após reanimação apropriada. Lesões uretrais e genitais também são passíveis de abordagens de controle de danos, geralmente envolvendo derivação urinária, colocação de curativos umedecidos e preservação do tecido até a reconstrução definitiva após reanimação adequada.

Relação com o Cirurgião de Trauma

O urologista envolvido no cuidado do paciente de trauma tem o privilégio de partilhar o abdome lesionado com o cirurgião de trauma. Normalmente, o cirurgião de trauma tem mais formação e experiência em cuidados críticos e resposta à lesão que o urologista. Em centros acadêmicos e cenários de treinamento, a exposição ao trauma abdominal é de fundamental importância para os residentes de urologia. Há uma oportunidade de aprendizagem mútua, valiosa para o urologista e o cirurgião de colaborar na tomada de decisão e nos aspectos técnicos de atendimento ao trauma. A capacidade do urologista em desempenhar um papel significativo em trauma agudo é reforçada pela criação de protocolos padronizados para fatores como o tempo de consulta e de execução de manobras de controle de danos. A consulta ao urologista a partir da sala de choque em qualquer paciente com sinais evidentes de lesão urológica (p. ex., hematúria macroscópica, sangue no meato uretral, lesão genital) vai permitir a mobilização precoce de

conhecimentos especializados e a participação ativa em todas as fases do tratamento de lesões. Eu tive a sorte de ter uma excelente relação de trabalho em colaboração com cirurgiões de trauma em minha instituição e acredito que esse tipo de interação pode beneficiar muito o paciente.

Emergências urológicas não traumáticas

Embora mencionadas em outros contextos dentro deste capítulo, várias emergências urológicas não traumáticas justificam uma discussão adicional.

Torção Testicular

A torção testicular é um processo isquêmico sensível ao tempo para o qual a intervenção e diagnósticos rápidos são necessários para aumentar a probabilidade de salvamento testicular. Teoricamente, ocorre torção no quadro de uma deformidade congênita (p. ex., deformidade em badalo de sino), na qual o testículo não está normalmente ligado dentro do compartimento do escroto, de modo que é capaz de girar livremente no pedículo do cordão espermático. Quando esse tipo de torção ocorrer, se não houver distorção espontânea logo em seguida, haverá edema progressivo e oclusão arterial e venosa, o que irá resultar em enfarte testicular sem intervenção. Os melhores resultados são obtidos se ocorre distorção nas primeiras quatro horas após o início da dor. Depois de oito a 12 horas, a probabilidade de manter a viabilidade e a função testiculares diminui significativamente. Do ponto de vista do tratamento, é essencial ter um alto índice de suspeita de torção. Embora normalmente ocorra nos grupos pediátricos, adolescentes e de jovens adultos, a torção pode acontecer em qualquer idade. O diagnóstico diferencial inclui trauma, epididimite, hérnia encarcerada e torção do apêndice testicular ou do epidídimo. O diagnóstico pode ser confirmado por ultrassonografia com Doppler, o que demonstra a ausência de fluxo arterial para os testículos. Se houver uma alta suspeita de torção e não estiver disponível ultrassonografia em um período de tempo razoável (≈1 hora após a apresentação), convém prosseguir com a exploração cirúrgica, porque uma demora excessiva na intervenção definitiva pode afetar negativamente o resultado. A cirurgia consiste em uma incisão escrotal, inspeção do testículo com distorção e fixação de sutura na parede interna do escroto, seguida também de orquipexia realizada no lado contralateral na mesma configuração (Fig. 73-18). Mesmo em pacientes em que há suspeita de torção tardia (p. ex., vários dias de inchaço fixo, firmeza), ainda é indicada exploração urgente, uma vez que é difícil saber definitivamente quanto uma isquemia completa esteve presente e se é passível de salvamento. Considerações médico-legais também são relevantes nesses casos.

FIGURA 73-18 Torção testicular. Exploração através de uma incisão transversal no escroto mostra o cordão retorcido *(no alto).* Observe o grau do edema, eritema e equimose presentes após várias horas de torção.

Hematúria Macroscópica com Retenção de Coágulo

A hematúria macroscópica assintomática, sem perda significativa de sangue não é uma emergência e pode ser avaliada de forma eletiva com exame de urina, exame de imagem do trato urinário superior e endoscopia do trato inferior. Hematúria macroscópica grave, com grau severo de perda de sangue e/ou retenção urinária de coágulo é potencialmente uma emergência cirúrgica. Em certas condições (p. ex., hemorragia pós-operatória, após TURP ou ressecção transuretral de tumor de bexiga [TURBT], cistite por radiação, trauma pélvico, fístula arteriocalicial), a hemorragia do trato urinário pode ser volumosa e um risco para a vida do paciente. Se o sangramento não responder à irrigação do cateter e for pesado o suficiente para exigir transfusão, deve-se considerar a intervenção cirúrgica. Isso geralmente começa com cistoscopia e fulguração possível, o que também permite determinar o local da hemorragia e do processo patológico. Se um doente tiver uma quantidade significativa de coágulo sanguíneo na bexiga, será necessário colocar um cateter de irrigação de grande calibre (no adulto, geralmente 20-26 Fr) e irrigar adequadamente os coágulos a partir da bexiga usando irrigação com solução salina normal (Figs. 73-19 e 73-20). Cateteres de três vias podem também ser úteis no estabelecimento de irrigação contínua da bexiga, conforme observado. Em alguns casos, a evacuação completa de coágulos da bexiga é mais bem realizada na sala de cirurgia, mediante anestesia, para que uma cistoscopia rígida ou bainha de ressectoscópio possa ser posicionada e o processo de irrigação tenha lugar com o uso de uma seringa. É difícil avaliar a quantidade de sangue que é perdida pelo trato urinário com hematúria macroscópica, porque apenas uma pequena quantidade de sangue misturado com urina irá escurecer a saída da bexiga. Se, no entanto, grandes quantidades de coágulo são evacuadas da bexiga, deve-se suspeitar de, pelo menos, perda de sangue moderada e monitorar o paciente com sinais vitais e medições de hemoglobina. A formação de coágulos no trato superior pode produzir a assim chamada *cólica renal com coágulo*, com dor renal que lembra a passagem de um cálculo. O tratamento de suporte e, em alguns casos, a inserção de *stent* podem ser úteis, além de resolver o problema subjacente. Se ocorrer hematúria macroscópica inexplicável, significativa, após trauma mínimo, deve-se suspeitar de uma anormalidade subjacente do trato urinário, como uma neoplasia ou anomalia congênita.

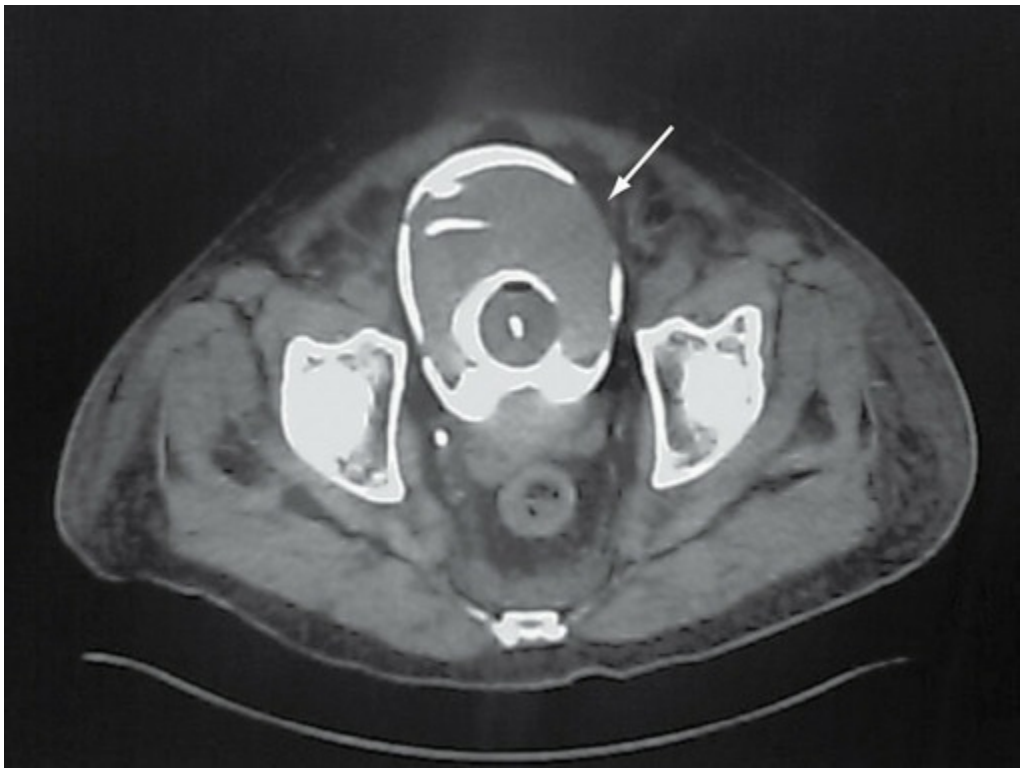


FIGURA 73-19 TC da pelve com cistografia em um paciente com retenção urinária com coágulo, causada por cistite hemorrágica crônica após radioterapia para câncer de próstata. Um coágulo pode ser visto em torno do balão do cateter de Foley, com aplicação de contraste delineando o balão e parede da bexiga intacta.

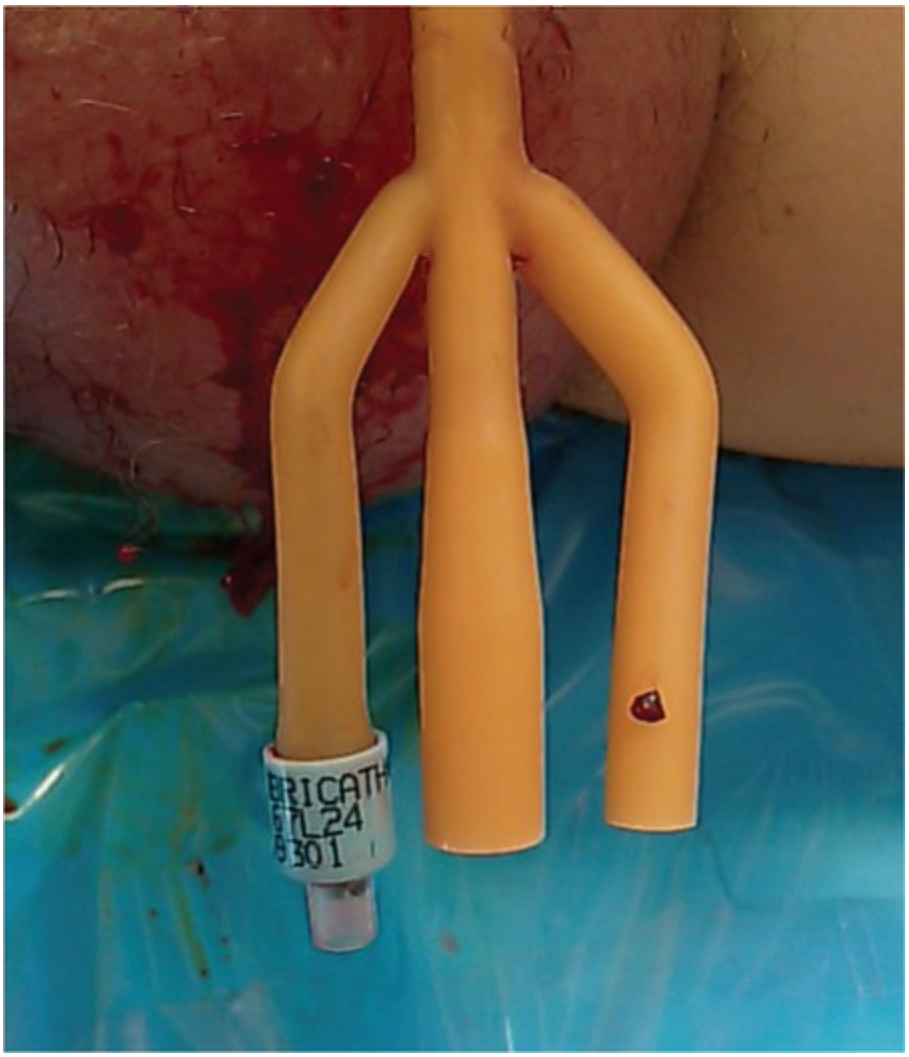


FIGURA 73-20 Uso de cateter de Foley de três vias, de grande diâmetro (24 Fr), para o tratamento inicial de um paciente com hematúria macroscópica, após a remoção de todos os coágulos da bexiga com cateter de irrigação. Deve ser tomado cuidado para evitar hiperdistensão da bexiga ao se proceder à irrigação contínua da bexiga para hematúria macroscópica, pois o lúmen de saída pode ficar obstruído com material do coágulo.

Priapismo

O priapismo prolongado não desejado é um distúrbio frequentemente doloroso do pênis que ocorre na ausência de excitação sexual. Importantes causas de priapismo incluem a doença falciforme, certos tipos de uso de drogas ou medicamentos, trauma pélvico ou genital e doença hematológica maligna. O priapismo pode se resolver espontaneamente, mas, se persistir por mais de duas a três horas, medidas deverão ser tomadas para reverter o processo na maioria dos casos. Os urologistas classificam o priapismo como de baixo fluxo ou de alto fluxo. O priapismo de baixo fluxo é típico de pacientes com anemia falciforme, e o sangue nos corpos cavernosos resulta em acúmulo de material espesso e escuro, que é observado na aspiração com agulha ao se realizar um desvio percutâneo. O priapismo de alto fluxo é típico daqueles observados após trauma peniano ou perineal, no qual uma fístula se desenvolve entre uma artéria corporal central e espaço vascular no corpo cavernoso. O sangue aspirado tem aparência arterial e o sangue arterial, parâmetros gasosos. A consulta com um urologista é quase sempre necessária, se o priapismo não responder facilmente à aspiração com agulha, com a injeção de pequenas doses de uma substância vasoconstritora, tal como fenilefrina diluída. Para priapismo relacionado com a doença falciforme, o tratamento médico da crise falciforme (p. ex., hidratação, oxigenação, controle da dor,

tratamento da hemoglobina e situação de transfusão) com suporte de hematologia é um esteio da terapia. O urologista pode prosseguir com a irrigação e a aspiração com injeções vasoativas adicionais ou com um procedimento de desvio entre o corpo cavernoso e o corpo esponjoso. Existem vários procedimentos de desvio comumente realizados, mas os detalhes técnicos estão além do escopo dessa discussão. É importante que o cirurgião geral discuta com o urologista sobre o tratamento, porque fibrose corporal e perda da função erétil são os riscos que aumentam com atrasos significativos na terapia.

Oncologia urológica

Além do trauma urológico e da cirurgia reconstrutiva relacionada, a oncologia urológica é provavelmente a área de especialização da urologia para a qual o cirurgião geral, plástico, vascular ou cardíaco é o mais provável de se envolver como consultor no contexto previsto programado ou em uma base emergente. Cânceres urológicos podem envolver a víscera adjacente, a vasculatura, os tecidos moles e estruturas da parede do corpo de modo que o conhecimento cirúrgico adicional é necessário para concluir procedimentos exenterativos manuais e apoiar os esforços de reconstrução. A abordagem multidisciplinar para tratamento moderno de câncer muitas vezes envolve cirurgiões de diversas especialidades, ao tratar de uma tomada de decisão urológica complexa. Suporte ao tratamento pós-operatório e crítico fornecido pelo especialista em atendimento cirúrgico crítico é essencial para garantir resultados favoráveis de uma cirurgia complexa de câncer urológico. Os principais tipos de cânceres urológicos anatômicos serão discutidos nesta seção, com foco nos conhecimentos prévios básicos fundamentais, importantes para o cirurgião, as abordagens terapêuticas fundamentais para os vários estádios de apresentação do câncer, bem como o papel do cirurgião em dar suporte a esses pacientes.[29]

Tumores Renais

Com o atual uso da ultrassonografia e da tomografia computadorizada para um maior número de indicações, a maioria dos tumores renais é descoberta por acaso, com o paciente assintomático. Quando os sinais e sintomas estão presentes, os mais característicos deles são hematúria, dor, massa no flanco, perda de peso ou sintomas constitucionais resultantes de doença metastática, que está presente em cerca de 25% dos cânceres de células renais com apresentação recente. Atualmente, a tríade clássica – dor no flanco, massa no flanco e hematúria – está de fato presente em menos de 10% dos cânceres de células renais. Os fatores subjacentes de risco para carcinoma de células renais incluem tabagismo, síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), esclerose tuberosa, doença cística renal adquirida de insuficiência renal crônica e uma série de fatores genéticos específicos e familiares. Devido ao fato de a maioria (cerca de 65% a 75%) dos tumores renais sólidos maiores que 3 cm representarem carcinomas de células renais, a biópsia de lesões renais prévias antes de extirpação cirúrgica é reservada a indicações específicas, como a suspeita de que a lesão representa uma metástase de um tumor primário não renal ou que se trata de uma neoplasia renal atípica, tais como linfoma, angiomiolipoma que contém minimamente gordura, sarcoma ou pseudotumor. O carcinoma de células renais é uma das malignidades para as quais as síndromes neoplásicas têm sido bem descritas, incluindo hipercalcemia, anemia, síndrome de Stauffer e elevação da taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR). As variantes do carcinoma de células renais incluem células claras, papilares, condutos coletores-padrões, medulares e sarcomatoides. Embora essas variantes histológicas tenham diferentes implicações prognósticas, as considerações técnicas relevantes para o cirurgião são similares.

Massas renais císticas apresentam diagnósticos desafiadores. Dependendo de aspectos específicos de lesões císticas renais, seu risco de representar malignidades císticas deve ser considerado.[30] O sistema de classificação Bosniak descreve massas renais císticas de acordo com o seu risco de malignidade, estando classificados da categoria I (cistos simples) a IV (cistos associados a elementos de intensificação ou sólidos). Cistos de categoria III e IV são normalmente tratados como representantes de carcinomas de células renais císticas. Várias massas renais benignas também são descritas, sendo as mais comuns delas os adenomas, angiomiolipomas e oncocitomas.

A avaliação para massas renais inclui imagens do tumor primário, geralmente com uma TC multifásica com realce de contraste ou análise de RM, e uma avaliação metastática que inclui imagens abdominais, retroperitoneais e do tórax. Além disso, com base em suspeita clínica e estudos laboratoriais anormais, são realizados exames de imagens do cérebro e dos ossos.

Os estádios para as malignidades urológicas mais comuns e importantes, incluindo carcinoma de células renais, estão descritos no Quadro 73-1. O sistema de classificação para o carcinoma de células renais é o

sistema de classificação de Fuhrman, em uma escala de I a IV.

Quadro 73-1 Estadiamento das Doenças Malignas Urológicas

Estadiamento do Câncer Renal: Tumor Primário (T)

TX: O tumor primário não pode ser avaliado
T0: Sem evidências de tumor primário
T1: Tumor ≤7 cm, limitado ao rim
T2: Tumor >7 cm, limitado ao rim
T3: O tumor estende-se para os grandes vasos, tecido adrenal, perinefrético, mas não além da fáscia de Gerota.
T3a: Tumores com envolvimento direto adrenal, gordura perirrenal, mas não além fáscia de Gerota
T3b: O tumor estende-se para a(s) veia(s) renal (renais) ou IVC abaixo do diafragma.
T3c: Envolvimento de IVC acima do diafragma
T4: O tumor invade para além da fáscia de Gerota.

Estadiamento do Câncer de Bexiga

- Estádio 0: As células cancerígenas são encontradas apenas no revestimento interno da bexiga (esse estádio também é chamado de *estádio Ta*).
- Estádio I: As células cancerosas proliferaram na camada para além do revestimento interno da bexiga, mas não nos músculos da bexiga urinária.
- Estádio II: As células cancerosas proliferaram nos músculos da parede da bexiga, mas não no tecido adiposo que circunda a bexiga urinária.
- Estádio III: As células cancerígenas proliferaram no tecido adiposo em torno da bexiga e na próstata, vagina ou útero, mas não nos nódulos linfáticos ou outros órgãos.
- Estádio IV: As células cancerígenas proliferaram nos linfonodos, na parede pélvica ou abdominal e/ou para outros órgãos.

Estadiamento do Câncer de Próstata

As metástases dos nódulos tumorais 2002 (TNM) são usadas para estadiamento do câncer de próstata, como segue:

- T: Tumor primário
- TX: O tumor primário não pode ser avaliado.
- T0: Sem evidências de tumor primário
- T1: Tumores não aparentes clinicamente não palpáveis ou visíveis por imagiologia
- T1a: Tumor histológico incidental encontrado em ≤5% do tecido ressecado
- T1b: Tumor histológico incidental encontrado em >5% do tecido ressecado
- T1c: Tumor identificado por biópsia com agulha (devido ao nível elevado de PSA); tumores encontrados em um ou ambos os lóbulos por biópsia com agulha, mas não palpáveis ou visíveis por imagem de forma fiável
- T2: Tumor confinado dentro da próstata
- T2a: Tumor envolvendo menos da metade de um lóbulo
- T2b: Tumor envolvendo menos de ou o equivalente a um lóbulo
- T2c: Tumor envolvendo ambos os lóbulos
- T3: Tumor estendendo-se através da cápsula prostática; nenhuma invasão do ápice da próstata ou da (mas não para além da) cápsula prostática
- T3a: Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
- T3b: Tumor invadindo a(s) vesícula(s) seminal (seminais)
- T4: Tumor fixado ou invadindo estruturas adjacentes, exceto as vesículas seminais (p. ex., colo da bexiga, esfíncter externo, reto, músculos elevadores, parede pélvica)

Estadiamento do Câncer de Testículo*

- Estádio I: O câncer é encontrado apenas no testículo. Só a remoção do testículo deve curar o paciente, embora muitos venham a escolher alguma forma de tratamento adicional apenas por segurança.
- Estádio II: O câncer se espalhou para os nódulos linfáticos no abdome. Só a remoção do testículo não cura o paciente, sendo necessário mais tratamento.
- Estádio III: O câncer se espalhou para áreas acima do diafragma, tais como pulmões, pescoço e cérebro. Pode haver também câncer em algumas partes do corpo, tais como os ossos ou fígado. Nessa situação, a quimioterapia é absolutamente necessária. Também pode ser necessária cirurgia.
- Estádio IV: Para o melhor de meu conhecimento, não existe tal entidade, isto é, estádio IV do câncer de testículo. Contudo, é possível que o termo *câncer testicular estádio IV* ainda possa ser usado em algumas regiões da Europa. O estádio IV é, provavelmente, muito similar ao estádio III.
- Recorrência: Doença recorrente significa que o câncer voltou depois de ter sido tratado. Pode haver recorrência no mesmo local ou em outra parte do corpo.

Definições de TNM

Tumor primário (T): A extensão do tumor primário é classificada após orquiectomia radical.

- pTX: O tumor primário não pode ser avaliado (se nenhuma orquiectomia radical tiver sido realizada, é usado TX).
- pT0: Nenhuma evidência de tumor primário (p. ex., cicatriz histológica no testículo)
- pTis: Neoplasia intratubular de célula germinativas (carcinoma *in situ*)
- pT1: Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão linfática ou vascular
- pT2: Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular ou linfática, ou tumor que se estende através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginal.
- pT3: O tumor invade o cordão espermático, com ou sem invasão vascular ou linfática.
- pT4: O tumor invade o escroto, com ou sem invasão linfática ou vascular.

Linfonodos Regionais (N)

- NX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1: Metástase em um único linfonodo, ≤2 cm em sua maior dimensão
- N2: Metástase em um único linfonodo, maior que 2 cm, mas não superior a 5 cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm na maior dimensão
- N3: Metástase em um linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão

Metástase Distante (M)

- MX: A presença de metástase distante não pode ser avaliada.
- M0: Ausência de metástase distante
- M1: Metástase distante
- M1a: Metástase pulmonar ou nodal não regional
- M1b: Metástases distantes que não sejam pulmões e nódulos não regionais.

IVC, Veia cava inferior.

---

*Na realidade, no entanto, existem também muitas subclasses, de modo que pode se tornar complicado. O Protocolo de Estadiamento TNM é usado pela maioria dos médicos em todo o mundo atualmente, como definido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC).

O carcinoma de células renais é, principalmente, uma doença cirúrgica. Para os tumores renais que são diagnosticados na ausência de metástases ou para aqueles com uma metástase solitária, cirurgia de extirpação é a abordagem-padrão, com ressecção de metástases solitárias síncronas quando tecnicamente viável. Com o advento dos protocolos modernos de imunoterapia e medicamentos quimioterapêuticos tais como sunitinibe (uma molécula pequena, inibidor de tirosina-quinase do receptor de proteína) para o tratamento de carcinoma de células renais metastáticas, muitos rins cancerosos são atualmente removidos (nefrectomia citorredutora). Isso é feito mesmo para doença amplamente metastática, partindo do

pressuposto de que o estado funcional do doente justifica a cirurgia, como parte de um programa de tratamento adjuvante.

Cirurgia para Carcinoma de Células Renais

A lesão primária de carcinoma da célula renal pode ser tratada com nefrectomia radical ou parcial. Estudos recentes que compararam a realização de uma margem cirúrgica negativa e as taxas de recorrência local de longo prazo para nefrectomia parcial (cirurgia poupadora do néfron) *versus* a nefrectomia radical apoiaram uma abordagem agressiva para a preservação renal em muitos casos de carcinoma de células renais. As evidências têm mostrado que a ressecção do tumor pode ser conseguida por completo, enquanto deixa uma quantidade significativa de parênquima funcional perfundido com um adequado sistema de drenagem. Uma cirurgia de nefrectomia parcial pode ser simples quando se trata de uma lesão pequena, bem encapsulada, superficial, polar, exofítica, ou complexa quando se trata de grandes lesões centrais que envolvem as estruturas hilares renais. Quando um rim contém múltiplos tumores ou um grande tumor central que não se presta a nefrectomia parcial, ou quando uma nefrectomia parcial apresenta um nível razoável de risco no que diz respeito à hemorragia pós-operatória, necrose ou perda de integridade do sistema de coleta, é indicada nefrectomia radical. Todos os urologistas que tratam de carcinoma de células renais cirurgicamente devem estar confortáveis com a nefrectomia radical e diferentes níveis de complexidade de nefrectomia parcial. Em muitos centros, muitos procedimentos de cirurgia renal são realizados por laparoscopia ou roboticamente, incluindo procedimentos complexos de nefrectomia parcial e nefrectomias radicais para tumores grandes, quando os conhecimentos necessários na especialidade e a capacidade de suporte tecnológico estão disponíveis.

Seja executada por meio de uma abordagem cirúrgica de padrão aberto, seja por técnica laparoscópica ou robotizada, os princípios anatômicos de nefrectomia radical são os mesmos. Selecionar uma incisão requer um conhecimento profundo de anatomia abdominal e dos flancos e uma apreciação para a anatomia relacional do rim quando distorcida por tumor. Embora uma incisão na linha média seja viável para a cirurgia renal, as incisões abdominais transversais anteriores, do flanco ou toracoabdominais podem ter vantagens em determinadas situações, especialmente quando se trata de uma grande massa no polo superior que pode aderir à víscera abdominal superior. Ao se deparar com um trombo na veia renal ou na veia cava inferior, considerações adicionais entram em ação, tornando-se necessária ampla exposição aos grandes vasos no abdome superior ou, potencialmente, exposição ao tórax, coração ou átrio.

A dissecção do pedículo renal com ligadura de uma artéria renal deve preceder a ligadura da veia para evitar inchaço maciço, ruptura e sangramento perigoso do rim. A artéria renal pode ser aproximada do lado esquerdo ao identificar e acompanhar a aorta onde a veia renal esquerda a cruza, na porção anterior; o pulso arterial pode muitas vezes ser palpado nesse nível e, com mobilização cautelosa da veia, a artéria que normalmente se encontra posterior a ela pode ser ligada. De maneira alternativa, o rim, envolto em fáscia Gerota, pode ser rotacionado na porção anterior e a artéria pode ser aproximada e ligada a partir de um acesso posterior. Após a determinação de que nenhuma artéria acessória está presente (ao rever os estudos de imagem pré-operatórios e a avaliação direta na sala de cirurgia), a veia renal pode ser ligada e dividida. Para o carcinoma de célula renal, é realizada uma nefrectomia que é acompanhada da fáscia de Gerota. Ou seja, todo o envelope perinéfrico fascial contendo a gordura perirrenal, como uma margem em torno do tumor e do parênquima renal, é excisado intacto. O ureter é ligado e dividido onde for mais conveniente. Se uma margem negativa cirúrgica em torno do tumor puder ser alcançada e os tecidos adjacentes parecerem benignos, a glândula adrenal ipsilateral será geralmente poupada, sempre que possível. Isso é certamente possível na maioria dos casos de polo inferior e lesões médio-renais.

Tumores volumosos podem invadir ou aderir a outras estruturas locais não urológicas. Nesses casos, uma nefrectomia radical adequada pode exigir esplenectomia (do lado esquerdo), pancreatectomia distal, ressecção parcial do cólon e/ou do mesentério e ressecção de musculatura do flanco. Pode ser necessária, no lado direito, ressecção segmentar ou de cunha do fígado, duodeno, cólon ou outras estruturas adjacentes. Embora possa haver suspeita quanto à necessidade de apoio cirúrgico para esses esforços de ressecção de órgãos adjacentes, com base em resultados do exame físico ou imagens pré-operatórias, a perda de planos de gordura entre órgãos adjacentes não necessariamente prevê a adesão ou a invasão direta. Apenas na avaliação cirúrgica pode ser possível determinar o que mais precisa ser extirpado juntamente com o rim e a fáscia de Gerota. A dissecção de linfonodos regionais é frequentemente realizada com nefrectomia radical, embora, com base na maioria das evidências, seja mais útil como estadiamento e empenho prognóstico do que prognóstico terapêutico.

Se estiver presente trombo do tumor na veia cava ou na veia renal, a abordagem cirúrgica irá variar, dependendo do nível do trombo e das características do tumor primário. Os detalhes específicos de uma

abordagem da veia renal e da veia cava quando houver trombo, relacionam-se, basicamente, com a obtenção de controle proximal e distal completo da veia cava e seus efeitos colaterais graves, e com o fato de se estar preparado, possivelmente, para lidar com grandes necessidades de transfusão, com a capacidade de recirculação de sangue Cell Saver e, se o trombo se estender acima do diafragma ou no átrio direito, com *bypass* cardiopulmonar. Excelentes descrições dos desafios médicos e das abordagens cirúrgicas de extirpação para ressecção do trombo da veia renal e da veia cava estão disponíveis na literatura urológica.[31]

Na maioria dos casos, no quadro de envolvimento de linfonodo macroscópico, metástases a distância e/ou nefrectomia citorredutora, o objetivo principal é apenas remover o rim comprometido. Quando se trata de carcinomas de células renais bilaterais, ambos os rins poderão ser tratados no mesmo quadro operatório inicial ou a cirurgia poderá ser feita por etapas, devendo-se decidir se uma nefrectomia parcial (contra uma nefrectomia radical) é viável em um ou em ambos os lados e decidir também qual rim tratar primeiro. Muitos oncologistas urológicos deverão lidar, inicialmente, com o maior e mais desafiador rim e depois prosseguir com a ressecção contralateral se o procedimento estiver progredindo bem e o paciente puder tolerar a cirurgia adicional no mesmo quadro.

Para nefrectomia parcial, uma margem negativa deve ser obtida com a ressecção do parênquima, embora a tendência tenha mudado para dar mais ênfase na preservação do parênquima, sendo muitas vezes considerados necessários apenas alguns milímetros de parênquima normal ao redor do tumor. Várias técnicas para uma nefrectomia parcial segura usando instrumentação laparoscópica ou robótica têm sido descritas, com alta taxa de êxito no salvamento renal, e a margem positiva e a taxa de recorrência local relatadas como estando no intervalo aceitável de menos de 5%. Os princípios gerais para uma nefrectomia parcial incluem alcançar uma margem negativa cirúrgica, a identificação e a sutura de importantes ramos segmentais dos vasos renais e sistema coletor, o reparo do sistema quando ele for danificado e/ou parcialmente ressecado. Para completar uma nefrectomia parcial meticulosa sem perda excessiva de sangue, uma hipotermia regional com pinçamento vascular atraumático da artéria renal e o resfriamento da superfície do rim com gelo triturado de solução salina são eficazes. Quando o tumor está em um local polar ou periférico lateral, a compressão direta do parênquima pode ser adequada para proporcionar razoável hemostasia durante nefrectomia parcial sem hipotermia renal. Quando procedimentos laparoscópicos ou robóticos são usados na nefrectomia parcial, as mesmas opções (compressão direta do parênquima *versus* pinçamento da artéria renal com uma pinça *bulldog* laparoscópica); a hipotermia local é mais difícil de usar por laparoscopia, e com ressecção rápida e tempo de pinçamento do tumor de menos de 30 minutos, o risco de perda irreversível da função renal com essa abordagem é mínimo. Selantes de tecido, agentes hemostáticos e reconstrução de malha absorvível do rim são, todas, técnicas úteis que auxiliam na realização de uma nefrectomia parcial no quadro cirúrgico, laparoscópico ou robótico aberto.

Câncer Urotelial: Tratos Superior e Inferior

O carcinoma urotelial pode afetar qualquer parte do trato urinário, desde os cálices renais até o meato uretral externo. O câncer de bexiga é a neoplasia maligna mais comum envolvendo o trato urinário e representa uma das causas mais comuns de morte relacionada com o câncer em adultos do sexo masculino. A maioria dos casos é diagnosticada na população idosa.

As causas de muitos cânceres da bexiga e outros cânceres uroteliais foram bem descritas. O tabagismo é a causa mais comum identificável no hemisfério ocidental. Outros importantes fatores causadores de contribuição incluem inflamação crônica de cateteres de demora, cálculos, corpos estranhos ou infecção recorrente. Existe uma associação bem conhecida entre o câncer de bexiga e esquistossomose, com infecção por *Schistosoma hematobium* sendo a mais frequentemente descrita. Alguns tipos de histórico de exposição industrial também são bem conhecidos por causar câncer na bexiga; corantes de anilina e vários compostos aromáticos de amina são responsáveis significativos, assim como outras exposições químicas comuns, tais como ocorre com os que trabalham com borracha, couro, corante e petróleo. A exposição à ciclofosfamida (Citoxan®) também é um fator de risco para o câncer vesical.

O achado mais comum de apresentação do câncer de bexiga é hematúria indolor bruta, que está presente em mais de 75% dos pacientes. Outros sinais ou sintomas que devem despertar suspeita de neoplasia urotelial incluem sintomas urinários irritativos crônicos, massa pélvica e, para cânceres uroteliais do trato superior, sinais relacionados com a obstrução das vias aéreas superiores, tais como dor no flanco ou massa no flanco.

O estadiamento dos cânceres de bexiga e doenças malignas uroteliais do trato superior relaciona-se com a profundidade da invasão e o comprometimento de estruturas adjacentes ou remotas. A doença no estádio

Ta refere-se a tumores papilares, com comprometimento apenas da mucosa. Os tumores no estádio T1 envolvem a lâmina própria e a doença em T2 envolve o músculo detrusor. Estádios mais elevados de tumor local refletem o envolvimento de gordura perivesical ou órgãos adjacentes. O sistema de estadiamento padrão TNM descreve doença metastática distante e no linfonodo. Os tumores são graduados (de 1 a 4) com base nas indicações histológicas e citológicas de agressividade.

A citologia urinária ou citologia de lavagem da bexiga é muito sensível para o diagnóstico de malignidades uroteliais de alto grau, mas insensível para doença papilar de baixo grau; portanto, um resultado negativo citológico nunca deve dissuadir alguém de perseguir uma avaliação de hematúria ou outros sinais suspeitos de potencial malignidade urotelial.

A histologia mais comum para o câncer de bexiga é o carcinoma de células de transição (CCT), que compreende mais de 90% dos casos na maioria das populações. O carcinoma de células escamosas (5% a 10%) está relacionado com a infecção esquistossomótica, estados inflamatórios crônicos e tabagismo. Muitas vezes manifesta-se com um grau elevado e é geralmente invasivo da musculatura em sua apresentação. O adenocarcinoma (1% a 2% nos Estados Unidos) pode ser de úraco em sua origem, é geralmente visto na cúpula da bexiga e também está relacionado com um histórico de extrofia de bexiga. Qualquer paciente que tenha um adenocarcinoma da bexiga deve passar por uma avaliação completa do sistema gastrointestinal (GI) e outros sistemas para garantir que o tumor não tenha surgido a partir de outro sistema de órgãos. O adenocarcinoma da bexiga também geralmente se apresenta com um alto grau e é normalmente invasivo da musculatura em sua apresentação. Alguns adenocarcinomas do urotélio podem ser produtores de mucina.

A maioria dos CCTs apresenta-se como sendo de baixo grau, não invasivo, com lesões papilares, que são passíveis de controle com a ressecção transuretral (RTU). Uma pequena percentagem dos pacientes com CCT papilar de baixo grau na bexiga pode desenvolver um tumor simultâneo ou metacrônico no trato superior; assim, deve ser considerado exame de imagem do trato superior no diagnóstico e acompanhamento. Os pacientes com CCT papilar de baixo grau da bexiga, após apresentar RTU definitiva, devem ser acompanhados periodicamente com cistoscopia e citologia em consultório, pois a taxa de recorrência de longo prazo é de aproximadamente 50%.

O carcinoma *in situ* na bexiga (Tis) é uma neoplasia plana, de alto grau, que envolve a mucosa. A citologia urinária é geralmente positiva e alguns pacientes podem descrever sintomas urinários irritativos. De ponto de vista cistoscópico, os pacientes podem ser observados quanto a ter manchas avermelhadas ou irregularidade da mucosa; é difícil distinguir tais lesões visualmente dos processos inflamatórios; assim, quando houver suspeita, devem ser obtidas biópsias da bexiga para exame histopatológico, além de lavagens para citologia da bexiga. Além da fulguração para lesões focais, a terapia padrão para o carcinoma *in situ* da bexiga consiste em aplicações intravesicais em série do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). O BCG intravesical diminui significativamente a invasão e a taxa de evolução do carcinoma *in situ* da bexiga, em comparação com a fulguração transuretral sozinha. Regimes otimizados de BCG mais interferon também têm sido descritos, em especial para falta de responsividade inicial ao BCG. Muitos urologistas também darão prosseguimento a aplicações de BCG de manutenção ao longo dos dois anos seguintes após uma resposta inicial.

Além de imunoterapia intravesical com BCG, vários agentes quimioterapêuticos intravesicais estão disponíveis, tais como a mitomicina C. A mitomicina C é muitas vezes instilada na bexiga, imediatamente após a RTU de tumores papilares de baixo grau (com uma hora de tempo de permanência), uma vez que ela tem revelado diminuir o risco de recorrência de tumor.

Para o câncer de bexiga que invade a musculatura, para casos selecionados de recorrências problemáticas de um alto volume de doenças não invasivas e para o carcinoma *in situ* da bexiga que falhou ou que teve recorrência após tratamento intravesical, a cistectomia radical é a abordagem padrão. Embora a abordagem padrão seja através de uma laparotomia, a cistectomia com desvio urinário, realizada posteriormente através de uma incisão menor, está ganhando popularidade em alguns centros de referência. O estadiamento antes da cistectomia deve envolver TC do abdome e da pelve, de preferência com contraste, imagens do tórax e, dependendo de resultados laboratoriais ou de suspeita clínica, ocasionalmente exames de imagens dos ossos ou do cérebro. No homem, uma cistectomia radical envolve a remoção de toda a bexiga em bloco com a gordura perivesical, próstata, vesículas seminais e nódulos linfáticos pélvicos. Na mulher, a cistectomia radical envolve geralmente remoção em bloco das vísceras pélvicas femininas, embora salvar essas estruturas possa ser, por vezes, levado em consideração, dependendo dos detalhes do processo. O nível de agressividade da dissecção nodal varia entre os urologistas, mas pode incluir ilíaco interno, externo e nós obturadores e também pode se estender até a bifurcação da aorta. Uma doença volumosa pode exigir envolvimento do cirurgião geral para ressecção de mesentério ou tecido retossigmoide. Se a lesão está fixada à parede lateral pélvica e permanece imóvel em

exame bimanual pré-operatório, é geralmente providenciada quimioterapia neoadjuvante e, às vezes, terapia de radiação, em vez de entrada na pelve com morbidez associada e elevado risco de se obter uma margem tumoral ligeiramente positiva.

Em certas situações, uma uretrectomia também é realizada juntamente com uma cistectomia radical, particularmente se houver extensão da doença urotelial na uretra ou a presença de determinados tipos de envolvimento prostático ou urotelial da próstata, ou envolvimento do colo da bexiga na mulher. Se a uretra for deixada *in situ* deve-se considerar a possibilidade de recidiva uretral tardia (risco de aproximadamente 10%), e a uretra deve ser submetida a uma vigilância adequada, com lavagens e endoscopia.

Existem várias abordagens para desvio urinário disponíveis para o urologista, incluindo um canal simples ileal, formas mais complexas de reservatórios cutâneos cateterizáveis com mecanismos de continência e criação de bexiga ortotópica ou de uma neobexiga, que envolve anastomose da uretra e permite micção relativamente normal. Existe um histórico extenso e complexo que envolve o uso de segmentos intestinais no trato urinário para desvio urinário após cistectomia e em outros cenários de reconstrução. O cirurgião deve estar familiarizado com fatores metabólicos, mecânicos e outros fatores associados ao uso de segmentos intestinais no trato urinário reconstruído, incluindo anormalidades eletrolíticas, desmineralização óssea, produção de muco, formação de cálculos, infecção crônica, diarreia, deficiência de vitamina B_{12} e risco de aumento de câncer. [32]

A seleção do tipo de desvio urinário após cistectomia deve levar em conta qualquer histórico de radiação pélvica, a presença de insuficiência renal, alterações da função do fígado e as tarefas mecânicas pelas quais o paciente será responsável.

Para o câncer de bexiga avançado, regimes de quimioterapia característicos são uma combinação à base de platinum, sendo a mais comumente utilizada MVAC (***m***etotrexato, ***v***inblastina, ***a***driamicina [doxorrubicina], ***c***isplatina) ou GC (***g***emcitabina, ***c***isplatina). Para os doentes que não podem tolerar regimes completos com base em platinum, regimes modificados com menor potencial de toxicidade (p. ex., carboplatina) estão disponíveis. A resposta completa e as taxas de sobrevida livres de doença de longo prazo para câncer metastático são baixas.

Para CCT do trato superior, o tratamento padrão é a ressecção cirúrgica. Para lesões papilares de baixo grau do ureter ou da pelve renal, pode-se tentar ablação endoscópica com o uso de uma abordagem ureteroscópica ou nefroscópica percutânea e procedimentos de eletrorressecção ou de ablação a laser. Para lesões mais volumosas ou mais invasivas do trato urinário superior, a abordagem padrão é nefroureterectomia completa, incluindo todo o ureter ipsilateral com o orifício ureteral. Para lesões que comprometem o ureter inferior apenas, ureterectomia distal com reimplante ureteral na bexiga é uma terapia apropriada, desde que a doença mais proximal tenha sido definitivamente excluída por meio de imagem e avaliação endoscópica. Abordagens laparoscópicas têm sido desenvolvidas para o tratamento cirúrgico do CCT do trato superior, incluindo nefroureterectomia laparoscópica, juntamente com mobilização guiada por cistoscopia e baseada em eletrorressecção do orifício ureteral e ureter intramural. Para CCT do trato superior, agressiva, de alto grau, especialmente se houver grande suspeita de doença extrarrenal ou extrauretral, é geralmente providenciada quimioterapia neoadjuvante antes de qualquer procedimento cirúrgico para extirpação.

Câncer de Próstata

O câncer de próstata é a malignidade não cutânea mais comum e a segunda maior causa de mortes relacionadas com câncer no sexo masculino, nos Estados Unidos. No entanto, muitos cânceres de próstata nunca são diagnosticados e é provável que sejam clinicamente insignificantes. O desafio para o urologista é diagnosticar cânceres clinicamente significativos com precisão e tratá-los de forma eficaz, evitando a morbidade desnecessária de tratamento de cânceres clinicamente insignificantes. Muitas das pesquisas clínicas contemporâneas e básicas passaram a distinguir entre essas entidades.

A maioria dos cânceres de próstata está presente em homens com idade acima dos 60 anos. A grande maioria dos cânceres diagnosticados encontrados na triagem de antígeno prostático específico (PSA) ou no exame de toque retal (DRE ou TR) são assintomáticos no momento do diagnóstico. Acredita-se que os fatores que aumentam o risco de câncer de próstata compreendem um histórico familiar para câncer de próstata, especialmente quando presentes no pai ou irmão, em idade avançada e em uma ascendência afro-americana.

O câncer de próstata pode ser descoberto acidentalmente durante cistectomia radical para o câncer de bexiga ou no momento de procedimentos de ressecção da próstata para hiperplasia prostática benigna. A maior parte dos cânceres de próstata são adenocarcinomas (≈95%). Outras neoplasias malignas incluem

CCT invadindo a próstata, sarcomas, linfomas e tumores neuroendócrinos. A maioria dos cânceres de próstata tem origem na região periférica da glande.

O rastreio do câncer é recomendado pela American Cancer Society e pela American Urologic Association. Estão em andamento estudos que abordarão igualmente o valor dos programas e políticas de rastreio. Grande parte das evidências disponíveis apoia a afirmação de que os exames de triagem PSA e DRE aumentam a sobrevida, embora haja alguma controvérsia. O exame de triagem padrão deve ser considerado em todos os homens com idade acima dos 50 anos. Nos homens com fatores de risco elevados (p. ex., afrodescendentes, histórico familiar, sintomas preocupantes), o rastreio deve ter início aos 40 ou 45 anos. O exame de rastreio PSA na prática contemporânea faz uso de uma abordagem com variação normal, específica da idade. Homens com menos de 50 anos devem ter um nível de PSA inferior a 2,5 ng/mL e com menos de 60, abaixo de 3,5 ng/mL, com respectivos aumentos a cada década. O teste do nível de PSA no sangue é também muitas vezes levado a obter o total e o percentual de PSA livre, porque a percentagem de PSA livre tem um valor preditivo significativo para medir o risco de ter ou desenvolver câncer de próstata. Uma percentagem de PSA livre que exceda 25% sugere um risco inferior a 10% de ter câncer de próstata, enquanto uma percentagem de PSA livre abaixo de 10% pode ser preditiva de um risco de câncer tão elevado quanto 50%.

O conceito de velocidade de PSA é igualmente útil para se calcular o risco de câncer de próstata. Se o total de PSA aumentar para mais de 0,75 U/ano, o paciente deverá ser avaliado para um possível aumento do risco da doença. Essas descobertas também auxiliam o urologista a determinar quando e se os pacientes com biópsia negativa deverão fazer uma nova biópsia e o quanto de suspeita se deve ter de que tenham a doença oculta. A maioria dos urologistas deixa de fazer anualmente o exame de PSA em uma idade avançada (geralmente aos 80 anos), apesar de uma abordagem individualizada ser apropriada com base em comorbidades médicas. A biópsia da próstata é geralmente feita no consultório, utilizando-se um procedimento guiado por ultrassonografia transretal (USTR), realizado com anestesia local ou na região e, geralmente, com uma abordagem transretal. Em certos casos, é usada abordagem transperineal. O modelo de biópsia padrão envolve 12 amostras com um instrumento de biópsia carregado por mola, com a obtenção de tecido a partir da base, no meio e regiões do vértice, medial e lateralmente, bem como dos lados esquerdo e direito. Antibióticos profiláticos são rotineiramente administrados, enemas de limpeza são frequentemente aconselháveis e é desejável interromper anticoagulantes, quando viáveis. Eventos adversos comuns que acompanham a biópsia por USTR incluem sangramento retal e hematúria macroscópica, sendo ambos geralmente autolimitadores. Febre, infecção e retenção urinárias ocorrem em menos de 5% dos pacientes; urossepse ocorre, mas é rara (<1%). Ocasionalmente, o sangramento retal pode ser problemático e exigir proctoscopia, fulguração e sutura dos locais de sangramento da parede retal. Aproximadamente dois terços dos cânceres de próstata são hipoecoicos em USTR, mas cerca de um terço tem na ultrassonografia a aparência de um parênquima prostático normal.

Descobertas importantes que podem ser observadas por exame histológico de amostras de biópsia incluem câncer (classificado de acordo com o sistema de classificação de Gleason, numa escala de 1 a 5), neoplasia intraepitelial prostática (NIP, que tem um potencial pré-maligno em alguns pacientes), atrofia e inflamação. A contagem de Gleason é a soma das duas notas mais altas e mais proeminentes observadas (p. ex., Gleason 3 + 4, contagem = 7). Se uma biópsia for positiva para câncer, pode ser apropriado estabelecer estádios, especialmente se o câncer tiver quaisquer focos de alto grau (grau de Gleason 4 ou 5), o nível de PSA estiver acentuadamente elevado (>10 ng/mL), houver suspeita por DRE ou USTR de extensão extracapsular ou houver ainda qualquer suspeita clínica de doença metastática. O estadiamento geralmente inclui TC do abdome e pelve e cintilografia óssea de medicina nuclear, pois os ossos e os nódulos linfáticos locais são regiões metastáticas iniciais para o câncer de próstata.

A tomada de decisões quanto ao tratamento baseia-se, em grande parte, no fato de saber se a doença se localiza na próstata (e, portanto, localmente curável) e se a idade do paciente e a condição médica justificam um tratamento agressivo, considerando-se o histórico antecipado natural da doença. Para doença localizada, as formas padrão de terapia incluem espera vigilante, prostatectomia radical (aberta, laparoscópica ou, mais comumente hoje nos Estados Unidos, prostatectomia laparoscópica assistida roboticamente [RALP ou PLAR]) ou radioterapia local através de terapia conformacional com feixe externo ou radioterapia intersticial utilizando um dos vários isótopos disponíveis. Para a doença avançada, é muitas vezes utilizada terapia de ablação androgênica, geralmente através de agonista hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) ou, menos comumente feito hoje, através de uma orquiectomia bilateral simples.

O candidato ideal para a espera vigilante tem um nível de PSA baixo, um tumor de baixo grau, pequeno volume e pouca chance de evoluir de acordo com a idade e o estado de saúde. Tais pacientes devem fazer exames regulares e medições periódicas do nível de PSA no sangue; eles podem ser aconselhados a se

submeter a uma nova biópsia para determinar se o câncer está evoluindo para um status do volume ou grau superior ao longo do tempo.

A prostatectomia radical (RP), independentemente da técnica, envolve a remoção completa da próstata e das vesículas seminais através de uma abordagem cirúrgica anterior. Quando tecnicamente viável e oncologicamente adequada, utiliza-se uma abordagem poupadora do nervo, o que evita lesão dos nervos cavernosos que correm posterolateralmente ao longo da próstata, no feixe neurovascular que medeia a ereção peniana. Pontos de referência importantes para RP são o plexo venoso dorsal anteriormente, o colo da bexiga cefalicamente, a junção da uretra próstato-membranosa distalmente e a parede retal posteriormente. O plano correto da dissecção posterior em RP é simplesmente posterior à fáscia de Denonvilliers. Lesão retal é um risco incomum, mas conhecido durante RP e pode levar à consulta intraoperatória de um cirurgião geral, caso ocorra. Na maioria dos casos, essas lesões podem ser tratadas com sucesso com o fechamento primário e sem derivação por colostomia, a menos que tenha havido radiação antes na região. A prostatectomia laparoscópica e RALP podem ser realizadas por meio de técnica transperitoneal ou extraperitoneal, embora a abordagem transperitoneal seja mais comumente usada nos Estados Unidos. RALP parece envolver uma recuperação um pouco mais rápida no pós-operatório e muitas vezes resulta em menor perda de sangue e diminuição da necessidade de transfusões em comparação com a cirurgia aberta tradicional. A técnica de anastomose em RALP é geralmente uma sutura contínua, de monofilamento, em oposição à técnica de anastomose interrompida, comumente utilizada em RP abertas.

Pacientes com câncer de próstata localizado poderão ser selecionados para a terapia de radiação: a terapia de feixe externo (XRT) ou braquiterapia permanente ou temporária. Outras formas de tratamento que podem ser consideradas para o tratamento local do câncer de próstata incluem crioterapia e terapia de feixe de prótons, embora resultados em longo prazo para essas modalidades ainda estejam sendo relatados.

Após tratamento do câncer de próstata, os pacientes são monitorados para morbidades pós-tratamento (p. ex., continência, função erétil, adequação miccional) e possível recorrência de câncer. Esta última envolve teste de PSA e repete, potencialmente, a avaliação metastática, quando indicada. Se um paciente tem uma margem cirúrgica positiva após RP, ele pode ser encaminhado para RXT pós-operatório, ou, às vezes, observado para sinais de recorrência de PSA. Se está programada RXT pós-operatória, ela normalmente é adiada por cerca de seis semanas até que seja observada a recuperação inicial da continência. O acompanhamento de longo prazo para pacientes com câncer de próstata deve continuar por pelo menos dez anos, se não permanentemente, pois recorrências muito tardias podem ocorrer. Se o nível de PSA torna-se significativamente detectável ou aumenta depois do tratamento definitivo, pode ser conveniente considerar a repetição da USTR da região de anastomose, possivelmente com nova biópsia, e da avaliação metastática para decidir se deve continuar com RXT local, terapia de ablação androgênica ou observação. No câncer de próstata avançado, uma terapia de privação androgênica pode se tornar ineficaz, com a evolução clínica e/ou de PSA observada, não obstante tratamento hormonal apropriado. Nestes casos, o tratamento de segunda linha inclui antiandrogênios, quimioterapia e agentes de investigação.

Câncer de Testículo

O tratamento curativo para o câncer de testículo é uma das grandes histórias de sucesso da oncologia moderna. A grande maioria de tumores testiculares representa tumores de células germinativas (>90%); tumores de células intersticiais (células de Leydig e de Sertoli), outras lesões malignas (linfoma, lesões metastáticas) e lesões benignas representam menos de 10% das lesões. Qualquer massa intratesticular sólida deve provavelmente representar um tumor de células germinativas malignas e será normalmente tratada como tal, se não houver uma forte suspeita do contrário.

Os tumores de células malignas germinativas são classificados como seminomas ou tumores não seminomatosos. Os seminomas pertencem, em sua maioria, à variedade clássica ou típica (85%); as variedades menos comuns são os seminomas anaplásicos (10%) e espermatocíticos (5%). Os seminomas espermatocíticos estão geralmente presentes em homens mais velhos. Os tipos de tumores não seminomatosos incluem carcinoma embrionário, tumor de saco vitelino (presente em bebês e crianças), coriocarcinoma, teratoma, podendo, cada um deles, manifestar-se na forma pura ou como um tipo de tumor misto. Os tumores de células não germinativas geralmente não são malignos; menos de 10% dos tumores de células de Leydig ou de Sertoli são considerados malignos. A neoplasia de células germinativas intratubulares (ICGN ou carcinoma *in situ* do testículo) é uma entidade importante a ser delineada pela histologia. Ele muitas vezes acompanha tumores malignos e pode também ser encontrado nos testículos contralaterais, palpavelmente normais na biópsia, caso em que, muitas vezes, leva ao início de radioterapia para evitar a formação contralateral de um tumor bruto no futuro.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de células germinativas incluem um testículo não descido e criptorquidia. O risco é maior com os testículos não descidos intra-abdominais; há um risco menor, mas ainda elevado, em testículos localizados em uma posição na virilha. Várias anormalidades intersexuais também são fatores de risco para o tumor de células germinativas. Acredita-se que a infecção por HIV é um fator de risco para o câncer testicular. Existem controvérsias sobre o seguinte: se a atrofia dos testículos com causa benigna aumenta o risco de tumor das células germinativas.

Geralmente os pacientes apresentam aumento indolor, peso ou massa envolvendo o testículo. No exame, uma massa indolor geralmente pode ser avaliada. Qualquer lesão da massa escrotal, que não pode ser definitivamente determinada como benigna no exame físico deve ser submetida à ultrassonografia do escroto. Os pacientes que apresentam hidrocele ou outra lesão cística do conteúdo escrotal também devem ser submetidos à ultrassonografia, se os testículos não puderem ser definitivamente palpados e determinados como inteiramente normais. Outras lesões do conteúdo escrotal que, às vezes, podem ser difíceis de distinguir de um tumor testicular incluem orquiepididimite, tumores do epidídimo (geralmente benignos), torção e trauma. Os doentes também podem manifestar sintomas constitucionais relacionados com a doença metastática, como dor nas costas, sintomas pulmonares, perda de peso ou massa abdominal.

Os pacientes com seminoma têm idade que gira em torno de 30 a 40 anos; já os que apresentam tumor não seminomatoso são mais jovens (de 25 a 35 anos de idade). Os tumores do saco vitelino manifestam-se em bebês ou crianças menores de dez anos. Linfomas dos testículos são observados em homens com idade acima de 50 anos.

A doença metastática do câncer testicular normalmente segue um caminho linfático retroperitoneal previsível, embora o coriocarcinoma seja conhecido pela disseminação hematogênica precoce para locais distantes. Do testículo direito, uma metástase linfática inicial segue para linfonodos pericavais e interaortocavais; do esquerdo, para linfonodos para-aórticos à esquerda e, depois, para outros níveis nodais retroperitoneais em cada lado. Se o paciente tiver sofrido cirurgia prévia da pelve ou da virilha, as distribuições linfáticas naturais podem ser alteradas e o padrão metastático pode ser imprevisível, levando, potencialmente, ao envolvimento dos gânglios inguinais ou pélvicos. Metástases distantes são geralmente observadas na região do pulmão, fígado, cérebro, osso, rim e glândula suprarrenal. A probabilidade de um homem manifestar doença metastática é de, aproximadamente, 20% para o seminoma e maior (de 30% a 60%) com tumores não seminomatosos.

Pacientes com tumor nos testículos devem ser submetidos a uma avaliação metastática completa. Isso inclui estudos laboratoriais completos com marcadores tumorais séricos (β-gonadotrofina coriônica humana [β-hCG], alfa-fetoproteína [AFP], desidrogenase láctica [LDH]) e tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve, de preferência antes de orquiectomia para evitar artefatos pós-cirúrgicos. Imagens ósseas e/ou cerebrais estariam incluídas, com base na suspeita em casos individuais, embora o exame de imagem cerebral deva ser realizada para todos os coriocarcinomas. A abordagem de estadiamento usa o sistema TNM-padrão.

Os marcadores tumorais padrão observados são particularmente úteis no tratamento do câncer testicular. Com base no caráter previsível de sua meia-vida, pode-se obter informação sobre a doença metastática e também acompanhar os doentes com precisão após tratamento definitivo. A meia-vida da β-hCG é de 24 a 36 horas; no caso da AFP, é de cinco a sete dias. Os pacientes são classificados em categorias de risco com base na sua histologia, no seu estadiamento e nos lugares onde se manifesta a doença.

O tratamento inicial padrão para tumores testiculares é uma orquiectomia inguinal radical (Fig. 73-21). Ela é realizada através de uma incisão na virilha, com mobilização do cordão espermático de dentro do canal inguinal e mobilização dos testículos a partir do escroto, dentro do saco intacto da túnica vaginal parietal. É importante não entrar na túnica vaginal inadvertidamente durante a mobilização, pois existe um pequeno risco de derrame do tumor ou de contaminação da lesão com as células malignas de um hidrocele circundante. O cordão espermático é ligado na altura do anel inguinal interno; uma sutura de marcação permanente deve ser deixada nesse nível, como um ponto de referência no caso de ser indicada cirurgia adicional com remoção do coto do cordão. Uma biópsia transescrotal do testículo contralateral pode ser considerada em certos casos, especialmente se for sabido que o paciente tem azoospermia ou oligospermia grave, se o outro testículo for atrófico ou tiver um histórico de criptorquidia corrigida ou se for improvável fazer um acompanhamento regular.

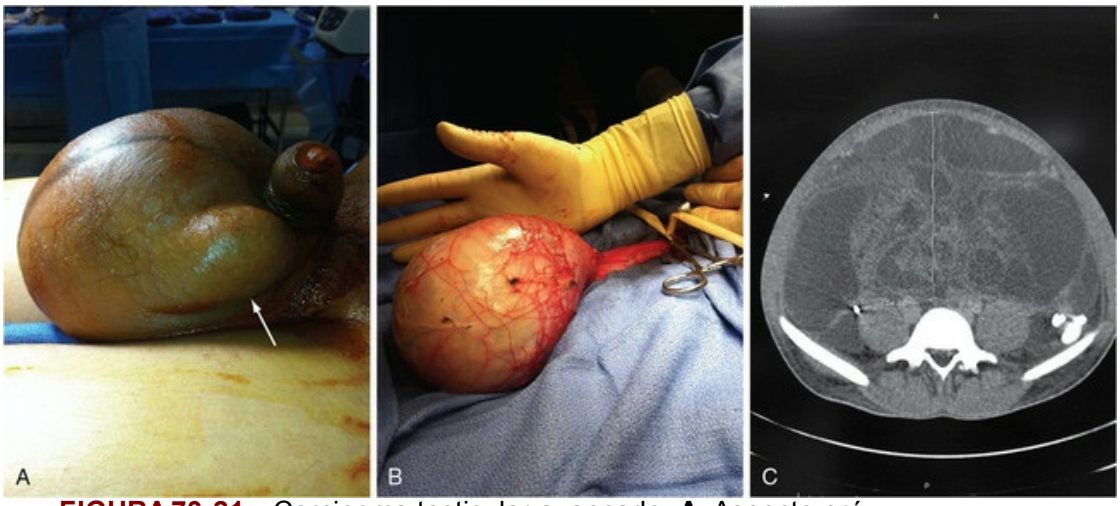


FIGURA 73-21 Carcinoma testicular avançado. **A,** Aspecto pré-operatório do escroto em um paciente com tumor grande no testículo direito. O testículo esquerdo normal é visto pressionado pela massa cefálica do lado direito. **B,** Exploração cirúrgica através de uma incisão inguinal direita, mostrando o testículo direito que foi dissecado do escroto, em um plano extravaginal, ainda ligado pelo pedículo do cordão espermático à direita. **C,** Linfadenopatia retroperitoneal maciça no mesmo paciente. Observe que o cólon descendente está opacificado com contraste, mas todas as outras vísceras estão empurradas cefalicamente, de modo que nenhum intestino delgado é visto nessa imagem. O paciente foi tratado com quimioterapia primária seguida de linfadenectomia retroperitoneal para a massa residual.

Após orquiectomia, a continuação do tratamento depende da histologia, do tipo de risco, do estádio da doença e das preferências do paciente. A continuação do tratamento pode consistir em observação regular, radioterapia retroperitoneal, linfadenectomia retroperitoneal (RPLND), quimioterapia sistêmica ou uma abordagem terapêutica multimodal. A tomada de decisões é complexa, ainda está em evolução e está fora do escopo desta discussão, porém podem ser aplicados vários princípios gerais:

- Para doença do seminoma em estádio I, deve-se decidir entre observação, radiação em linfonodos regionais (25 a 30 Gy) ou quimioterapia profilática limitada. O seminoma é um tumor radiossensível, mas a radiação tem morbidade potencial, com um risco de malignidade secundária retardada que chega a alcançar 15% em 25 anos de tratamento.
- Para o estádio I de doença não seminomatosa, as opções incluem RPLND, observação e quimioterapia.
- Para seminoma de estádio II, uma radioterapia abdominal é geralmente favorável; para o estádio IIC ou III da doença, quimioterapia baseada em platinum é oferecida.
- Para não seminoma de estádio II ou IIB, é mais frequentemente recomendada RPLND; a quimioterapia é indicada para o estádio IIC ou III da doença.

Regimes de quimioterapia comumente utilizados, padronizados, para o câncer testicular metastático incluem BEP (***b***leomicina, ***e***toposido, cis***p***latina). Se se optar por prosseguir com RPLND, isso pode ser conseguido através de técnica cirúrgica aberta ou por laparoscopia (o que requer habilidade avançada), utilizando um modelo de dissecção padrão e, quando possível, uma abordagem que poupa o nervo a fim de preservar a função ejaculatória. O cirurgião geral pode se envolver nesses procedimentos com base na necessidade de lidar com as vísceras comprometidas ou aderências graves aos grandes vasos abdominais, o que é particularmente relevante no cenário pós-RXT ou pós-quimioterapia, em que pode ser encontrada reação desmoplásica grave. Aderências densas entre a massa residual nodal e a parede da aorta são encontradas com frequência após quimioterapia, o que, às vezes, requer excisão e substituição dos grandes vasos. O envolvimento hepático mesentérico e outras complexidades da anatomia retroperitoneal anormal podem exigir experiência em cirurgia vascular ou cirurgia geral, que deve ser planejada antecipadamente sempre que possível. Muitos pacientes submetidos à RPLND serão expostos à quimioterapia com bleomicina, o que requer manuseio meticuloso anestésico intraoperatório, devido à rara sensibilidade desses pacientes à exposição a alto teor de oxigênio; muitas vezes, o anestésico é administrado essencialmente sob ventilação ambiente nesses casos.

Após orquiectomia e antes de qualquer tratamento adicional para o câncer testicular, deve-se considerar a preservação da fertilidade. Os pacientes devem estar cientes do impacto potencial da radiação, da quimioterapia ou da RPLND sobre a capacidade de ejacular e sobre a espermatogênese. É essencial que seja oferecida aos pacientes criopreservação do esperma antes de terapias que possam afetar adversamente o seu potencial reprodutivo.

No geral, a sobrevida em longo prazo para as faixas de câncer testicular é de 98%-99% para não seminoma ou seminoma de estádio I, e 40%-80% para não seminoma ou seminoma de estádio II ou III.

Neoplasias Penianas, Uretrais e Outras Malignidades Genitais

Outras neoplasias geniturinárias menos comuns, ocasionalmente, necessitam do envolvimento do cirurgião geral. O câncer de pênis é um tumor maligno raro, em geral, histologicamente, de células escamosas e frequentemente associadas a não circuncisão, fimose crônica e infecção local. A infecção crônica com o papilomavírus humano (HPV) tem sido apontada em muitos casos. O esteio do tratamento é o controle excisional local da lesão primária por circuncisão, se isolada no prepúcio, penectomia distal ou penectomia radical. Para lesões invasivas, é aconselhável linfadenectomia inguinal. A dissecção pode expor os vasos femorais, o que requer cobertura com retalhos, geralmente utilizando-se músculo sartório rotacionado medialmente. O cirurgião pode precisar ajudar com a dissecação ou reparo vascular.

O câncer da uretra é mais comum nas mulheres que nos homens, mas é, com frequência, observado em associação com estados inflamatórios crônicos ou à doença de estreitamento uretral em homens. O carcinoma de células de transição poderá ser visto na uretra mais proximal; a maioria dos cânceres uretrais bulbares e distais no sexo masculino são de células escamosas. O controle local pode envolver uretrectomia parcial ou total e, por vezes, uma ressecção agressiva em bloco da genitália externa, com cistoprostatectomia e pubectomia parcial.

Cânceres de células escamosas do escroto foram descritos primeiramente em limpadores de chaminés por causa dos efeitos cancerígenos da concentração de fuligem. O local da excisão é o esteio da terapia.

Referências bibliográficas

1. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., et al, eds. Campbell-Walsh urology, ed 9, New York: Elsevier, 2007.
2. Shin, D., Lipshultz, L. I., Goldstein, M., et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: A preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg*. 2005; 241:553–558.
3. Dudea, S. M., Ciurea, A., Chiorean, A., Botar-Jid, C. Doppler applications in testicular and scrotal disease. *Med Ultrason*. 2010; 12:43–51.
4. Bader, M. S., Hawboldt, J., Brooks, A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2010; 122:7–15.
5. Coburn, M., Zimmerman, J. L. Sepsis and septic shock in the urology patient. *AUA Update Series*. 21(Lesson 14), 2002.
6. Weedin, J. W., Coburn, M., Link, R. E. The impact of proximal stone burden on the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Urol*. 2011; 185:542–547.
7. Mokabberi, R., Ravakhah, K. Emphysematous urinary tract infections: Diagnosis, treatment and survival (case review series). *Am J Med Sci*. 2007; 333:111–116.
8. Brix, A. E. Renal papillary necrosis. *Toxicol Pathol*. 2002; 30:672–674.
9. Korkes, F., Favoretto, R. L., Bróglio, M., et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: Clinical experience with 41 cases. *Urology*. 2008; 71:178–180.
10. Raynor, M. C., Carson, C. C. 3rd: Urinary infections in men. *Med Clin North Am*. 2011; 95:43–54.
11. Koukouras, D., Kallidonis, P., Panagopoulos, C., et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: Presentation of a multi-institutional experience with 45 cases. *Urol Int*. 2011; 86:167–172.
12. Hollenbach, E. To treat or not to treat—critically ill patients with candiduria. *Mycoses*. 2008; 51(Suppl):12–24.
13. Wise, G. J., Marella, V. K. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am*. 2003; 30:111–121.
14. Coburn, M. Urologic manifestations of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998; 14:S23–S25.

15. Gomelsky, A., Dmochowski, R. R. Treatment of mixed urinary incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011; 23:371–375.
16. McGuire, E. J. Urodynamics of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010; 37:507–516.
17. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011; 185(5):1793–1803.
18. Lipshultz L.I., Howards S.S., Niederberger C.S., eds. Infertility in the male, ed 4, Cambridge, England: Cambridge University Press, 2009.
19. Albersen, M., Orabi, H., Lue, T. F. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in the aging male: A mini-review. *Gerontology*. 2011. [(Epub ahead of print)].
20. Eisner, B. H., McQuaid, J. W., Hyams, E., Matlaga, B. R. Nephrolithiasis: What surgeons need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196:1274–1278.
21. Coburn, M. Genitourinary trauma. In Feliciano D., Mattox K., Moore E., eds.: *Trauma*, ed 7, New York: McGraw Hill, 2011. [in press].
22. Coburn, M., Guerriero, W. G. Complications of genitourinary trauma. In: Mattox K.L., ed. *Complications of trauma*. New York: Churchill Livingstone, 1994.
23. Coburn, M. Damage control for urologic injuries. *Surg Clin North Am*. 1977; 77:821–834.
24. Santucci, R. A., Wessels, H., Bartsch, G., et al. Consensus on genitourinary trauma. Evaluation and management of renal injuries: Consensus statement of the renal trauma subcommittee. *Br J Urol*. 2004; 93:937.
25. Chapple, C., Barbagli, G., Jordan, G., et al. Consensus on genitourinary trauma. Consensus statement on urethral trauma. *Br J Urol*. 2004; 93:1195.
26. Gomez, R. G., Ceballos, L., Coburn, M., et al. Consensus on genitourinary trauma. Consensus statement on bladder injuries. *Br J Urol*. 2004; 94:27.
27. Brandes, S., Coburn, M., Armenakas, N., et al. Consensus on genitourinary trauma. Diagnosis and management of ureteric injury: An evidence-based analysis. *Br J Urol*. 2004; 94:277.
28. Morey, A. F., Metro, M. J., Carney, K. J., et al. Consensus on genitourinary trauma. Consensus on genitourinary trauma: External genitalia. *Br J Urol*. 2004; 94:507.
29. Vogelzang N.J., Scardino P.T., Shipley W.U., et al, eds. Comprehensive textbook of genitourinary oncology, ed 3, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
30. McGuire, B. B., Fitzpatrick, J. M. The diagnosis and management of complex renal cysts. *Curr Opin Urol*. 2010; 20:349–354.
31. Pouliot, F., Shuch, B., Larochelle, J. C., et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol*. 2010; 184:833–841.
32. Gerharz, E. W., Turner, W. H., Kälble, T., Woodhouse, C. R. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*. 2003; 91:143–149.

Índice

Observação: Os números das páginas seguidos de “f” referem-se às ilustrações; os números das páginas seguidos de “t” referem-se às tabelas; os números das páginas seguidos de “q” referem-se aos quadros.

A

Abciximab, 737t

Abdome aberto, 474

Abdome agudo

algoritmos para, 1155, 1155f-1157f

anatomia do, 1141, 1143f

ausculta do, 1146

avaliação de, 1147-1150

causas cirúrgicas de, 1142q

causas do, 1141, 1142q

causas não cirúrgicas de, 1141, 1142q

definição de, 1141

diagnóstico diferencial do, 1151-1152, 1151q

diagnóstico do, 1147-1150, 1148f-1149f

diagnóstico laparoscópico de, 1150-1151

dor associada com, 1142-1145, 1144f-1145f

estudos de imagens para, 1148-1150, 1148f-1149f

exame físico do, 1145-1146, 1147t

exame retal digital para, 1146

exames laboratoriais, 1147-1148, 1147q

monitoramento da pressão intra-abdominal, 1150-1152

na gestação, 1152-1153, 2034

obtenção do histórico, 1142-1145, 1144f-1145f

operação de emergência para, 1152

pacientes gravemente doentes com, 1153-1154

pacientes imunocomprometidos com, 1154-1155, 1154q

palpação do, 1146

percussão do, 1146

sinais e sintomas de, 1143-1144

vômito associado com, 1143-1144

Abdome superior, 2046-2047

Abdominoplastia, 1939
Abdominoplastia em flor-de-lis, 1939
Ablação
  Célula T, 649
  micro-onda, 237
  radiofrequência, 236
Ablação de micro-ondas, 237
Ablação do ovário, 863
Ablação por radiofrequência, 236, 423
Ablação por radioiodo, 898
Abordagem totalmente extraperitoneal, para reparo dahérnia inguinal laparoscópica, 1123-1124, 1124f
Abordagem totalmente transabdominal, para reparo da hérnia inguinal laparoscópica, 1123-1125
Aborto espontâneo, 2015
Abscesso
  amebiano *See* Abscesso amebiano
  anorretal, 1392-1394
  cerebral, 1913, 1913f
  criptogênico, 1441
  diverticulite com, 1312-1313, 1312f
  do apêndice, 1286, 1288f
  em ferradura, 1393-1394, 1394f
  esplênico, 1553, 1555-1556
  glândula de Bartholin, 2016-2017, 2017f
  interesfinctérica, 1392-1394, 1394f
  mamário, 839-840
  pararretal, 1393f
  pélvico, 1312
  piogênico *See* Abscesso piogênico
  pulmonar, 1586
  retroperitoneal, 1108-1109, 1108t, 1109f
Abscesso amebiano, 1445-1447
  abscesso piogênico *versus*, 1443t, 1445
  características clínicas do, 1445-1447, 1446t
  diagnóstico diferencial do, 1447
  epidemiologia do, 1445
  estudos radiológicos do, 1446-1447
  exames laboratoriais, 1445-1446, 1446t
  patogênese do, 1445
  patologia do, 1445
  resultados do, 1447

sinais e sintomas do, 1446t
tomografia computadorizada do, 1446-1447, 1446f
tratamento do, 1447
ultrassom do, 1446-1447, 1446f
abscesso cerebral, 1913, 1913f
Abscesso do apêndice, 1286, 1288f
Abscesso em ferradura, 1393-1394, 1394f
Abscesso epidural, 408
Abscesso epidural espinhal, 1913
Abscesso esplênico, 1553
Abscesso interesfinctérico, 1392-1394, 1394f
Abscesso pararretal, 1393f
Abscesso pélvico, 1312
Abscesso piogênico, 1440-1445
abscesso amebiano *versus*, 1443t, 1445
antibióticos para, 1443-1444
características clínicas do, 1441-1442, 1442f, 1442t
diagnóstico diferencial do, 1442-1443
drenagem percutânea do, 1443-1444
epidemiologia do, 1440
estudos do, 1440t
imagens radiográficas do, 1442, 1442f
microbiologia do, 1441
patogênese do, 1440-1441
patologia do, 1441
prognósticos do, 1444-1445
tomografia computadorizada do, 1442, 1444f
tratamento do, 1443-1444
Abscessos criptogênicos, 1441
Abscessos dos espaços interdigitais, 1977
Absorção
água, 1233-1234
eletrólitos, 1233-1234
vitaminas, 1233-1234
Absorciometria por raios x deenergia dupla, 129
Abuso de álcool
carcinoma hepatocelular e, 1454
pancreatite aguda provocada por, 1520
pancreatite crônica provocada por, 1526-1527
Abuso de idosos, 354 *See also* Pacientes geriátricos

Acalasia, 1025-1028, 1026t, 1027f-1028f, 1030f, 1051
Acalasia vigorosa, 1026t, 1027
Acetábulo, 492-493
Acetato, 1306
Acetato de mafenida, 533, 533t
Acetilcolinesterase, 1848
Acetiltransferases de histona, 104
Acetoacetato, 1425
Acidente Vascular Cerebral
  após endarterectomia da carótida, 1768
  bypass pós-cardiopulmonar, 1660-1661
  pós-operatório, 323-324
Ácido 5-hidroxi-indoleacético, 1260-1261
Ácido aminossalicílico-5, 1324, 1334
Ácido cólico, 1427
Ácido deoxicólico, 1479
Ácido dicloroacético, 1402
Ácido fórmico, 544
Ácido hialurônico
  descrição do, 234
  em ferimentos fetais, 169
Ácido linoleico, 144
Ácido luminal, 1185
Ácido pantotênico, 127t
Ácido poliglicólico, 234t
Ácido quenodeoxicólico, 1427
Ácidos biliares, 1306-1307
Acidose, 75
Acidose metabólica, 75-76
Ácidos graxos, 1428
Ácidos graxos de cadeia curta, 1303, 1306
Ácidos graxos ômega-3, 143t, 144, 583-584
Ácidos graxos ômega-3 poli-insaturados, 141
Ácidos graxos ômega-6, 144, 583-584
Ácido ursodesoxicólico, 363
Ácido valproico, 104
Ácido vanililmandélico, 970-971, 982t
Acloridria, 345, 1206
A Comissão Mista, 204-205, 286, 396
Actinomicose, 1588f, 1589

Actinomyces israelii, 1588f
Adalimumab, 53, 737t
Adaptação intestinal, 1845
Adenite cervical, 813
Adenocarcinoma
  canal anal, 1407
  do apêndice, 1290
  do intestino delgado, 1262-1263, 1263f
  duodenal, 1263
  esofágico, 1054
  gástrico, 1207
  pulmonar, 1574, 1583f
  sigmoide, 1149f
Adenocarcinoma sigmoide, 1149f
Adenoma
  da célula hepática, 1451
  da glândula de Brunner, 1258
  do intestino delgado, 1257-1258
  duodenal, 1257, 1258t
  mamário, 839
Adenoma da célula hepática, 1451
Adenoma da paratireoide, 925f, 930f, 936f, 1602, 1606
Adenoma hepático, 2038
Adenomas colônicos, 1341
Adenomas corticotróficos, 977-978
Adenomas da glândula de Brunner, 1258
Adenomas pituitários, 1001, 1890
Adenomas vilosos, 1257, 1341-1342, 1344f
Adenoma tóxico, 896-897
Adenoma tuboviloso, 1343f
Adenoma tubular, 839, 1342
Adenomiomatose, 1505, 1505f
Adenose da gravidez, 827
Adenose esclerosante, 840
Adenosina, 1651-1652
Adenosina trifosfato, 75, 122
Adesivo de fibrina, 235
Adesivo de Graham, 1104, 1105f
Adesivos cirúrgicos, 235
Adjuvant! Online, 860

Adrenalectomia, 979, 986-992
abordagem operatória para, 986-987
laparoscópica, 986-989, 987f-989f
retroperitoneoscópica posterior, 989-990, 990f
transabdominal anterior aberta, 990-992, 990f-992f
Adrenalectomia retroperitonioscópica posterior, 989-990, 990f
Adrenalectomia transabdominal anterior aberta, 990-992, 990f-992f
Advanced Trauma Life Support (Suporte avançado de vida no trauma), 72, 435, 490
Adventícia, 1726
Afagia episódica, 1037
Aflatoxinas, 709t, 1454
Agentes anestésicos
bloqueadores neuromusculares, 392-394, 393t
inalatórios, 389-390, 390t
indução, 391-392, 391t
intravenosos, 390-394, 391t
opioides, 392
Agentes antirreumáticos modificadores de doença, 53
Agentes de indução, 391-392, 391t
Agentes inalatórios, 389-390, 390t
Agentes intravenosos, 390-394
agentes de indução, 391-392, 391t
características dos, 391t
opioides, 392
Agentes pró-cinéticos, 1204
Agentes vasoativos, 572t
Agitação, pós-operatória, 409
Agonistas gama do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma, 542
Agrupamento, 197
Água do corpo, 105-106
Akt1, 126f
Alanina, 124
Alanina aminotransferase, 1430
Alantoide, 1094
Alarminas, 40-44
Albumina, 100, 130, 130t, 225, 339, 1428, 1430
Alça (*sling)* da artéria pulmonar, 1036-1040, 1037f, 1572, 1643, 1645f
Alça (*sling)* vascular pulmonar, 1573
Alcatrão, 709t
Aldosterona

biossíntese da, 969f
estrutura química da, 969f
secreção da zona glomerulosa da, 968
Aldosteronoma, 973f
Alentuzumabe, 642t, 646, 737t
Alergia
ß-Lactam, 262
Alergia a látex, 230
Alexander, John, 12
Alfred Blalock, 11, 11f, 1626-1627, 1626f
Alho, 229t
Alorreconhecimento, 639f
Alorreconhecimento direto, 639f-640f
Alorreconhecimento indireto, 639f
Amastia, 828
Amaurose fugaz, 1763
Amenorreia, 2009-2010
American Association for the Surgery of Trauma, (Associação Americana de Cirurgiões de Trauma), 430-432, 1545, 1545t
American Board of Thoracic Surgery, (Junta Americana de Cirurgiões Torácicos), 1612
American College of Surgeons, (Colégio Americano de Cirurgiões), 9
base do, 19
Código de Conduta Profissional, 19
Declaração dos Princípios, 19
American College of Surgeons – National Surgical Quality Improvement Program, (Colégio Americano de Cirurgiões – Programa Nacional de Melhoria na Qualidade Cirúrgica), 202-203, 203f
American Heart Association/American College of Cardiology (Associação Americana de Cardiologia/ Colégio Americano de Cardiologia)
com foco nas recomendações perioperatórias atualizadas, 217t
American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologia), classificação do estado físico, 337, 403
American Trauma Society (Sociedade Americana deTrauma), 430-431
Amidos resistentes à digestão, 1306
α-amilase, 1231f, 1521
Amilina, 944, 947
Amiloidose líquen, 1004
Amilopectina, 1230-1231
Amilose, 1230-1231
Aminoácidos, 1428
descrição dos, 123-124
não essenciais, 123-124

regulação dos, 124-125
tipos de, 125t
Aminoácidos de cadeia ramificada, 124
Aminoácidos essenciais, 123-124
Aminoácidos não essenciais, 123-124
Aminoglicosídeos
descrição dos, 261-262
na gestação, 2031-2032
Aminossalicilatos
doença de Crohn tratada com, 1249
doença ulcerativa tratada com, 1324
Amiodarona, 572t, 895
Amostragem de ACTH do seio petroso inferior, 977-978
Amostragem venosa adrenal, 974-975, 976f
Ampola de Vater, 1520
Amputação
abaixo do joelho, 1742, 1742f
da mão, 1972-1973
raio, 1741, 1741f
transfemoral, 1743f
transmetatarsal, 1741-1742, 1741f
trauma vascular tratado com, 1792, 1792f, 1798
Amputação abaixo do joelho, 501, 1742, 1742f
Amputação de Chopart, 1742, 1742f
Amputação de Lisfranc, 1742, 1742f
Amputação de Symes, 1742, 1742f
Amputação por raio, 1741, 1741f
Amputação primária, 500-501
Amputação transfemoral, 1743f
Amputação transmetatarsal, 1741-1742, 1741f
Anacinra, 53
Anafilaxia, 230
Analgesia controlada pelo paciente
descrição da, 407-408
intravenosa, 414
tratamento da dor com uso de, 566
Analgesia intravenosa controlada pelo paciente, 414
Analgesia neuroaxial, 413-414
Analgesia preemptiva, 413
Analgésicos

dor aguda tratada com, 411-414
terapia combinada, 413
Análise da variância, 196
Análise de dados
análise de escore de propensão, 196
análise variável instrumental, 197
multivariável, 196
teste da hipótese, 195-196
variáveis usados na, 195
Análise de propensão, 196
Análise do fluido ascítico, 1099, 1100t
Análise do sêmen, 2056
Análise multivariável, 196
Análises de custo-benefício, 191
Análise variável instrumental, 197
Análogos dérmicos, 535
Anastomose anal da bolsa ileal
descrição da, 1325, 1327f
gestação e, 2043
polipose adenomatosa familiar tratada com, 1348
proctocolectomia total com, 1326-1329, 1326f-1328f
Anastomose distal, para *bypass* cardiopulmonar, 1664, 1664f-1665f
Anastomose ileorretal, 1325-1326, 1325f
Anastomose pancreatojejunal, 317
Anastomose proximal, *bypass* gástrico em Y de Roux, 367-370, 370f
Anastomose terminoterminal, 1359, 1360f
Anéis esofágicos, 1037-1038
Anéis vasculares
aórticos, 1643-1644, 1644f
esofágicos, 1036-1040, 1573
Anel de Schatzki, 1037-1038, 1038f-1039f
Anel de Waldeyer, 793
Anemia
célula falciforme, 1553
cicatrização de feridas afetada pela, 167
da doença crônica, 589
em pacientes urêmicos, 938-939
megaloblástica, 1203
ocorrência pós-gastrectomia da, 1203
perniciosa, 1206

Anemia falciforme, 1553
Anemia megaloblástica, 1203
Anemia perniciosa, 1206
Anestesia epidural, 407-408, 1319
Anestesia geral
definição de, 403-404
riscos de hipotermia, 410
Anestesia *See also* Anestésicos locais
antes do jejum, 402-403, 402q
avaliação pré-operatórias, 396-403
doença cardiovascular, 397-400
doença hepática, 401-402
doença pulmonar, 400-401, 401t
doença renal, 401-402
endocrinologia, 402
exame das vias áreas, 396-397, 397q
metabolismo, 402
nutrição, 402
cirurgia da mão, 1959, 1962f
complicações circulatórias da, 410-411
complicações respiratórias, 409-410
controlada por robô, 423f
descrições históricas da, 5
durante a aspiração, 402-403
durante o monitoramento dapressão arterial, 395
durante o monitoramento datemperatura, 395
durante o monitoramento daventilação, 395
durante o monitoramento deoxigenação, 395
durante o monitoramento dobloqueio neuromuscular, 395-396, 396q
durante o monitoramento dopaciente, 394-396
durante o monitoramento do sistema nervoso central, 396
durante o monitoramento eletrocardiográfico, 395
durante o tratamento das vias aéreas, 404, 404f-405f
epidural, 407-408
equipamentos usados na, 394
espinhal, 406-407
geral, 403-404, 410
hipotermia após, 410
hipoventilação após, 409-410
hipoxemia após, 409

na gestação, 2033-2034
náusea e vômito provocados por, 410
regional *See* Anestesia regional
riscos associados com, 403
riscos de parada cardíaca, 403, 407
seleção da técnica, 403-404
tratamento com anestesia monitorada, 403, 408
tratamento pós-anestesia, 409-411
Anestesia na medula espinhal, 406-407
Anestesia regional, 404-408
anestesia epidural, 407-408
anestesia peridural ou raquiana, 406-407
anestésicos locais para, 404-406, 406t
bloqueios do nervo periférico, 408
descrição da, 403
uso pediátrico da, 415
Anestésicos locais *See also* Anestesia
bloqueio subaracnoide com uso de, 406t
descrição dos, 404-406, 406t
dor aguda tratada com, 413
toxicidade provocada por, 406
uso na analgesia neuroaxial, 414
Anestesiologia
American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologia), classificação do estado físico, 337, 403
histórico da, 389
princípios farmacológicos da, 389-394
Aneurisma aórtico
abdominal *See* Aneurisma aórtico abdominal
torácico, 1707-1710, 1709f
toracoabdominal, 1707-1710, 1709f
Aneurisma aórtico abdominal
Angiorressonância magnética dos, 1698, 1698f
Angiotomografia computadorizada dos, 1698f
diagnóstico dos, 1697-1698
em pacientes geriátricos, 351
fatores de risco para, 1697
reparo endovascular dos, 351, 1697, 1706f, 1707, 1708t
ressonância magnética dos, 1698
riscos de rompimento, 1698-1699, 1699t
tomografia computadorizada de, 1697-1698

tratamento cirúrgico, 1699-1710
abertos, 1701-1707, 1702f-1703f, 1705f-1706f
avaliação pré-operatória, 1699-1701
reparo endovascular, 1706f, 1707, 1708t
tratamento dos, 1699-1710
algoritmo para, 1700f
cirúrgico *See* Aneurisma aórtico abdominal, tratamento cirúrgico
clínico, 1699
triagem para, 1699
ultrassom de, 1698f
vigilância para, 1699
Aneurisma aórtico abdominal, 1707-1710, 1709f
Aneurisma da artéria esplênica, 1761-1763, 1762f
Aneurisma da artéria femoral, 1755
Aneurisma da artéria poplítea, 1755, 1756f
Aneurisma de artéria periférica, 1755
Aneurisma de Charcot-Bouchard, 1883
Aneurisma em baga, 1880-1883
Aneurisma fistular, 1778f
Aneurismas
aórticos abdominais *See* Aneurisma aórtico abdominal
artéria femoral, 1755
da artéria coronária, 1645-1646
da artéria esplênica, 1761-1763, 1762f
da artéria periférica, 1755
da artéria poplítea, 1755, 1756f
definição de, 1697
do ventrículo esquerdo, 1672-1673
em baga favor consultar o autor do capítulo, 1880-1883
esplâncnico, 1761-1763, 1762f
fistular, 1778f
infrarrenal, 1698f
micóticos, 1884
sacular, 1880-1883
Aneurismas esplâncnicos, 1761-1763, 1762f
Aneurismas micóticos, 1884
Aneurismas saculares, 1880-1883
Aneurisma ventricular esquerdo, 1672-1673
Anfotericina B, 254, 268, 272t
Angina crônica estável, 1656-1658

Angina estável, 1658
Angina, estável crônica, 1656-1658
Angiodisplasia, 1175, 1179
Angiofibroma, 808-809, 809f
Angiogênese
  na cicatrização de feridas, 158
  tumoral, 699-700
Angiografia
  avaliações da doença arterial periférica, 1733-1735
  avaliações do trauma esplênico, 458
  mesentérica, 1174-1175
Angiografia cerebral, 670q
Angiografia da tomografia computadorizada
  avaliação do aneurisma aórtico abdominal, 1698f
  avaliações da doença arterial periférica, 1735, 1735f
  avaliações da lesão torácica, 449
  trauma vascular, 1786, 1787f
Angiografia mesentérica, 1174-1175
Angiografia por dióxido de carbono, 1735
Angiografia por ressonância magnética
  aneurisma aórtico abdominal, 1698, 1698f
  doença arterial periférica, 1735, 1735f
  estenose arterial renal, 1758
Angiograma por subtração da carótida, 1881f-1882f
Angioma cavernoso, 1878-1879
Angioma venoso, 1879
Angioplastia
  da carótida, 1768-1770
  do balão, 1748, 1751
  do balão insuflado, 1751
  renal, 1759-1761
  subíntima, 1747-1748
Angioplastia com balão, 1748
Angioplastia com balão insuflado, 1751
Angioplastia e colocação de *stent* da carótida, 351, 1768-1770
Angioplastia renal, 1759-1761
Angioplastia subíntima, 1747-1748
Angiossarcoma, 845, 1459
  cutâneo, 764
Angiotensina I, 75, 968, 1758

Angiotensina II, 1758
Angulação, das fraturas, 482-483
Ângulo de Bohler, 494f
Anidulafungina, 271t
Animação suspensa, 104
Animais transgênicos, 30
Anomalia de Epstein, 1646, 1646f
Anomalia de Taussig-Bing, 1632
Anorexia do envelhecimento, 339
Anormalidades na menstruação, 2009-2010
Anorretoplastia, 1849
Anos de vida ajustados à qualidade, 191, 714
Anovulação, 2010
antagonistas do receptor H_2
  descrição do, 581
  úlceras duodenais tratadas com, 1194
Antebraço
  fasciotomia do, 1797
  músculos do, 1954t-1955t
  síndrome do compartimento do, 1981-1982, 1981f
  transposições venosas do, 1773-1774
Antibiótico citotóxicos, 263
Antibióticos, 251-256
  ajustes da dose de, 264
  aminoglicosídeos, 261
  citotóxicos, 263
  clindamicina, 262
  doença associada ao *Clostridium difficile* tratada com, 257
  doença de Crohn tratada com, 1250
  duração do uso de, 256
  em pacientes com insuficiência hepática, 263
  em pomada, 533, 533t
  espectros da atividade dos, 258-261, 258t
  farmacocinética dos, 251
  farmacodinâmica dos, 251
  fluoroquinolonas, 262
  infecções da corrente sanguínea associadas à linha central tratadas com, 256
  lipoglicopeptídios, 260
  lipopeptídios cíclicos, 261
  metronidazol, 262

na gestação, 2031-2033
nefrotoxicidade provocada por, 263
ototoxicidade provocada por, 264
oxazolidinonas, 262
peritonite bacteriana espontânea tratada com, 1101
pneumonia associada à ventilação tratada com, 256
polimixinas, 261
princípios terapêuticos dos, 254-255
riscos de infecção fúngica secundários aos, 266
seleção de, 256, 256q
β- lactâmico *See* Antibióticos β- Lactâmicos
Sulfametaxazol – trimetoprim, 262
terapia empírica, 255, 256q
tetraciclinas, 262
tipos de, 255, 256q
tópicos, para feridas por queimaduras, 533-534
toxicidades provocadas por, 263-264
uso pós-esplenectomia dos, 1560-1561
uso profilático de
cefalosporinas, 253t
cirurgia bariátrica, 361-362
da cirurgia limpa, 252
duração dos, 252-254
indicações para, 251-252
para cirurgia colorretal, 1308-1309
para reconstrução arterial, 272t
pré-operatórios, 226, 227t
prevenção de infecção cirúrgica para os usos de, 252-254
Antibióticos β-Lactam
alergia a, 263
carbapenêmicos *See* Carbapenêmicos
cefalosporinas *See* Cefalosporinas
descrição das, 260
monobactams, 260
penicilinas, 260
Anticoagulação, 224, 224t
Anticorpo monoclônico quimérico, 736f
Anticorpos, 37-38
Anticorpos antiamébicos, 1445
Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos

descrição dos, 1321-1322
vasculites associadas aos, 1754
Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares, 1248-1249
Anticorpos monoclonais, 736-739
doença de Crohn tratada com, 1250
histórico dos, 736
IgG, 737
imunoconjugados, 738-739
potencial terapêutico dos, 737-738, 737t
quiméricos, 736f
Anticorpos não conjugados, 737-738
Anticorpos receptores de anti-interleucina-2, 645
Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico, 529
Antígeno, 617-618
Antígeno carcinoembrionário, 713, 1460
Antígeno de núcleo da hepatite, 1469-1470
Antígeno de superfície da hepatite B, 1469-1470
Antígeno específico da próstata, 714-715, 2074-2075
Antígeno principal de histocompatibilidade, 618-619
Antígenos da tireoide, 894
Antígenos de diferenciação do tecido, 724q
Antígenos leucocitários humanos
descrição dos, 619-620, 720-721, 1851-1852
tipagem, 621-622
Antígenos tumorais
aquisição e processamento, pelas células dendríticas, 723f
tipos de, 724, 724q
Antígenos tumorais do testículo, 724q
Anti-inflamatórios não esteroidais
descrição dos, 60
doença ulcerosa peptídica provocada por, 345, 1192
dor aguda tratada com, 412-413
na gestação, 2031
tratamento da dor com uso de, 412-413
ulcerações no intestino delgado provocadas por, 1270
Antissepsia, 6
Antitrombina, 53
Antiveneno
aranha viúva-negra, 554
para ferroadas de animais marinhos, 558

para picadas de cobras, 550
Antrectomia, 1198, 1198f
Anúria, 303
Ânus
avaliação diagnóstica de, 1383
exame físico do, 1383
Aorta
coarctação da, 1635-1636, 1636f-1637f
torácica
aneurisma da, 1697, 1707-1710, 1709f
lesões da, 452-453, 453f
Aorta torácica
aneurisma da, 1697, 1707-1710, 1709f
lesões da, 452-453, 453f
Aortograma, 1734f
Aparelho de assistência ventricular, 576
Apêndice
anatomia do, 1279, 1294
comprimento do, 1279
de aparência normal, 1288
embriologia do, 1279
mucocele do, 1289-1290, 1291f
neoplasias do, 1289-1291, 1291f
ultrassom do, 1282f
Apendicectomia
aberta, 1284, 1285f
laparoscópica, 348, 1284-1286, 1287f
Apendicite, 1279-1289
apresentação clínica da, 348
bactérias associadas a, 1280, 1280t
crônica, 1286-1288
desvios e, 1909
diagnóstico da, 1280-1284
algoritmo para, 1283-1284, 1284f
exame físico, 1280
exames laboratoriais, 1280
laparoscopia, 1282
obtenção do histórico, 1280
tomografia computadorizada, 1281, 1281f
ultrassom, 1282, 1282f

em crianças, 1282-1283
em lactentes, 1282
em pacientes geriátricos, 348
em pacientes idosos, 1283, 1288-1289
fisiopatologia da, 1279
gastroenterite *versus*, 1282-1283
na gestação, 1152-1153, 1283, 2025, 2025f, 2040
perfurada, 1282, 1286, 1288f
perspectiva histórica da, 1279
prevalência da, 1279
recorrente, 1286-1288
resultados da, 1289
tomografia computadorizada da, 1148f
tratamento da, 1284-1289, 1290f
Apendicólitos, 1281-1282
Aplasia congênita da cútis, 1923
Apneia obstrutiva do sono, 362
Aponeurose
oblíqua externa, 1116, 1129
oblíqua interna, 1116
transverso do abdome, 1116-1117
Aponeurose do músculo *transversus abdominis*, 1116-1117
Aponeurose oblíqua externa, 1116, 1129
Aponeurose oblíqua interna, 1116
Apoptose, 33-34, 34f, 58, 698f
Apresentação cruzada, 722
Aquecimento ativo, 78
Aranhas reclusas de Brown, 554-555
Aranha viúva-negra, 553-554, 554f
Arcabouços, para cicatrização de feridas, 174
Arcada de Struthers, 1983-1984
Arcitumomabe, 737t
Arco aórtico
anéis vasculares, 1643-1644, 1644f
anomalias, 1635-1637
duplo, 1644f
hipoplasia do, 1635-1636
interrompido, 1636-1637, 1637f-1638f
Arco aórtico duplo, 1644f
Arco aórtico interrompido, 1636-1637, 1637f-1638f

Arco corneano, 1654
Arco de Riolan, 1298, 1303f
Área da válvula aórtica, 1687f
Área da válvula mitral, 1681-1682
Área de irrigação, 1298
Áreas descontínuas, 1245-1246
Área total da superfície do corpo, 523
Arranjo biespectral, 396
Arritmia cardíaca, 301, 301q
Arritmias, 301, 301q
Arsênico, 709t
Artéria ciática persistente, 1754-1755
Artéria cística, 1421f, 1477
Artéria cólica média, 1298
Artéria coronária
  anatomia da, 1631f, 1650-1652, 1651f
  aneurisma da, 1645-1646
  anomalias da, 1644-1646
  artéria coronária esquerda anômala da artéria pulmonar, 1644-1645, 1645f
  configurações da, 1631f
  fístula da, 1645-1646
  obstruções fixas da, 1653
Artéria coronária circunflexa, 1650, 1651t
Artéria coronária direita, 1650-1651, 1651f, 1651t, 1656f
Artéria coronária esquerda, 1650, 1651f, 1651t
Artéria coronária esquerda anômala da artéria pulmonar, 1644-1645, 1645f
Artéria descendente anterior esquerda, 1650, 1651t, 1656f
Artéria descendente posterior, 1650, 1651f
Artéria do apêndice, 1279
Artéria epigástrica inferior, 1090-1091
Artéria esplênica, 1548
Artéria femoral superficial, 1743
Artéria hepática
  anatomia da, 1418-1419, 1420f, 1426
  oclusão da, 662
Artéria hepática própria, 1418-1419
Artéria ilíaca circunflexa profunda, 1119
Artéria mesentérica inferior
  anatomia da, 1298-1302, 1301f
  oclusão da, 1301f

Artéria mesentérica superior
anatomia da, 1301f, 1419, 1515, 1516f, 1843
descrição da, 685, 1228, 1276f
embriologia da, 1298
oclusão da, 1301f
Artéria ovariana, 2005
Artéria retal central, 1298-1302
Artéria retal superior, 1298-1302
Artérias colaterais aortopulmonares maiores, 1629
Artéria subclávia, 1017, 1036f
Artéria tibial posterior, 1746-1747
Artéria tireóidea inferior, 888
Artéria tireoidiana superior, 888f
Arteriografia pancreática seletiva, 999
Arteriosclerose, 1726
Arterite da célula gigante, 1753
Arterite temporal, 1753
Artrite reumatoide, 1754, 1992-1994, 1996f
Asa esfenoide, 1874
Asbestos, 709t
Ascite, 1098-1102, 1098q, 1525-1526
Ascite quilosa, 1100
Asma reativa, 362
Aspartato aminotransferase, 1430
Aspergillus sp, 266
Aspergiloma, 1587
Aspergilose, 268, 1587
Aspergilose invasiva, 1587
Aspiração
durante a anestesia, 402-403
na unidade de tratamento intensivo, 577
pós-operatória, 341, 341f
Aspiração cirúrgica ultrassônica de cavitação, 1886, 1886f
Aspiração contínua das aspirações subglóticas, 243
Aspiração por agulha transtorácica, 1575
Assepsia, 6
Assistolia, 571, 571q
Assoalho da boca, 800, 800f
Assoalho pélvico
anatomia do, 1294-1303

músculos do, 1296, 1297f
Astrocitomas, 1887, 1887f, 1892
Astrocitomas pilocíticos, 1887
Ataques cerebelares, 1906
Ataques hidrocefálicos, 1906
Ataques isquêmicos transitórios, 323-324, 1763
Atelectasia, 292-293, 577
Atendimento crítico
abdome agudo, 1153-1154
analgesia, 565-568
bloqueio neuromuscular, 568, 568f
cateteres arteriais pulmonares, 569-570
cateteres venosos centrais, 569
choque, 570
descontaminação digestiva seletiva, 581-582
disfunção cardiovascular, 570-573
disfunção neurológica, 563-565
disritmias, 571-572
distúrbios de glicose, 586
distúrbios hematológicos no, 587-589
falência múltipla dos órgãos, 590-592
gastrite por estresse, 581
insuficiência adrenal, 108
lesão pulmonar aguda no, 578-579, 588
lesão renal aguda no, 584-585
monitoramento hemodinâmico, 568-570
pneumonia, 577-578
sedação, 565-568, 566t, 567f
sepse, 563, 570
síndrome da angústia respiratória aguda, 578-579
síndrome do compartimento abdominal, 582, 582t
sistema cardiovascular, 568-581
sistema endócrino, 585-586
sistema gastrointestinal, 581-584
sistema nervoso central, 563-568
sistema respiratório, 576-581
substitutos sanguíneos, 589, 589q
suporte cardíaco, 575-576
suporte nutricional no, 582-584
transfusão de sangue, 588-589, 588q

trombocitopenia induzida por heparina, 588
tromboembolia venosa no, 587
trombose venosa profunda no, 587
ventilação mecânica para *See* Ventilação mecânica
Atendimento para o trauma
avaliação e tratamento inicial, 435-438
algoritmo para, 436f
choque, 437, 437q
circulação, 437-438
exame físico, 438
exposição, 438
incapacidade, 438
respiração, 437
toracotomia de reanimação, 438
via aérea, 435-437
avanços no, 431q
exame secundário, 438
histórico do, 430-431
organizações que promovem, 430-431
pré-hospitalar, 433-435
visão geral do, 430-431
Atendimento pré-hospitalar do trauma, 433-435
Aterectomia, 1751
Aterosclerose
diabetes mellitus como fatores de risco para, 675
doença arterial periférica, 1726-1727, 1727f
em placas, 1726
Atividade elétrica sem pulso, 571q
Atividades da vida diária, 337
Atonia gástrica, 1204
Atresia biliar, 657
extra-hepática, 1851-1852, 1853f
Atresia colônica, 1847
Atresia de esôfago
com fístula traqueoesofágica, 1571
descrição da, 1837-1839, 1838f-1839f
Atresia jejunoileal, 1841-1842, 1842f
Atresia pulmonar
com defeito do septo ventricular, 1629-1630
com septo ventricular intacto, 1628-1629

transposição das grandes artérias com, 1632
Atresia retal, 1848-1849
Atresia traqueoesofágica, 1837-1839, 1838f-1839f
Atresia tricúspide, 1638, 1639f
Atrofia testicular, 1128
Aumento das mamas, 1933-1934
Autoantígenos, 723-724
Autoenxertos, 535, 535f
Autofagia, 34-35, 35f, 699
Autofagossoma, 34-35
Auto-PEEP, 580, 1837
Autotolerância, 648-649
Avaliação Global Subjetiva, 339
Avaliações nutricionais, 126-130
componentes da, 126
desnutrição, 128
fome, 128
medidas do corpo físico, 128-129
métodos de, 128q
monitoramento do estado nutricional, 129-130
necessidades calóricas, 129
Avaliações pré-operatórias, 211-213
abordagem por sistema para, 213-225
checklist, 226-229
cirurgia bariátrica, 361-363, 362q
condições que exigem, 237q
considerações sobre idade, 225
considerações sobre o estado nutricional, 225-226
descrição das, 211
determinação das, 213
em pacientes geriátricos, 336-340, 336q
atividades da vida diária, 337
cognição, 338
comorbidade, 336-337
complicações pulmonares, 336-337, 337t
doença cardiovascular, 336
estado nutricional, 339-340
fragilidade, 339-340
função, 337-338
metas das, 336

níveis de albumina sérica, 339
tolerância a exercícios, 338
em pacientes idosos, 225
jejum, 229
obesidade, 226, 360-363
objetivo das, 211-213
princípios das, 211-213
profilaxia antibiótica, 226, 227t-228t
revisão das medicações, 229, 229t
sistema cardiovascular, 212f, 213-216, 214t
sistema endócrino, 221-222
sistema hematológico, 223-225, 223q
sistema hepatobiliar, 219-221, 220f
sistema imunológico, 222-223
sistema pulmonar, 216
sistema renal, 216-219
Avanço dos retalhos anorretais, 1392
Avanço dos retalhos de pele, 1918
Avanço dos retalhos de pele V-Y, 1403-1405, 1404f, 1918, 1944
AVC hemorrágico hipertensivo, 324
Axila, 825f
Azatioprina, 642-643, 642t, 709t, 1250
Azia, 1069
Azóis, 271
Azoospermia, 2056
Aztreonam, 228t, 260
Azulfidina *See* Sulfassalazina

B

Baby Boomers, 329f
Bacilo de Calmette-Guérin, 2073
Bacitracina, 533t
Baço
abscesso do, 1555-1556
acessório, 1558f
anatomia do, 1548, 1549f-1550f
cápsula do, 1548
células do, 1549
cistos do, 1555
condições benignas do, 1555-1556

errante, 1556
função do, 1548-1550
funções imunológicas do, 1548-1549
hematoma subescapular do, 457-458, 458f
laceração do, 458f
lesões do, 457-459, 458f, 459t
malignidades do, 1553-1555
doença de Hodgkin, 1553-1554
leucemia, 1554-1555
leucemia da célula pilosa, 1554
leucemia linfocítica crônica, 1554
leucemia mieloide crônica, 1554-1555
linfoma não Hodgkin, 1554
linfomas, 1553-1554
pseudocistos do, 1555
ruptura do, 457-458
sinusoidal, 1551f
substâncias biológicas removidas pelo, 1550q
tumores não hematológicos do, 1555
vasculatura do, 1550f
Baço ectópico, 1556
Baço sinusoidal, 1551f
Bainha do reto
definição de, 1088
hematoma da, 1094-1095
Balanço nitrogenado, 130
Balão de Sengstaken-Blakemore, 1171-1172, 1433, 1433f
Banda gástrica ajustável
abordagem perigástrica, 380
complicações da, 380-381, 382t
deslizamento da banda, 381
erosão da banda, 381
resultados da, 377-378
técnica para, 361, 364-367, 364f-367f, 377-378, 377t
Banda gástrica (LAP-BAND), 361, 364-367, 364f-366f
Bandas de tensão, 486, 488f
Barreiras de redução de adesão, 234
Bartonella henselae, 1831-1832
Basiliximabe, 642t, 737t
Bcl-2, 34

bcr-abl, 1555
Belatacept, 642t, 646-647
Benzeno, 709t
Benzidina, 709t
Benzodiazepínicos
  na gestação, 2033
  uso de para sedação, 566
Benzopironas, 1823
Berílio, 709t
Betabloqueadores, 983-984
Bevacizumabe, 316, 699-700, 738, 737t, 1582
Bexiga
  anatomia da, 2047-2048
  lesões da, 2064-2065, 2064f
Bezoar, 1224
Bicarbonato, 1189-1190
  secreção colônica, 1307
  secreção pancreática de, 1518-1519, 1519f
Bicarbonato de sódio, 217
Bifosfonados
  descrição dos, 928
  tratado com hiperparatireoidismo primário com, 937
Bile
  composição da, 1480
  formação hepática da, 1426-1427, 1426t
  funções da, 1480
  secreção por hepatócitos da, 1478
Bilirrubina, 1427
Biofeedback, 1387
Biologia molecular, 25t
Biomateriais
  biomiméticos, 183, 183f
  uso de na diferenciação direcionada, 183-184
  uso de na distribuição celular, 183-184
Biomembranas sintéticas, 234
Biópsia
  aspiração com agulha fina
    da glândula tireoide, 901-902, 902f
    da mama, 830
  doença da mama, 830-831

linfonodo sentinela, 754-757, 755f-756f, 851-852, 851f
melanoma cutâneo, 745-746, 746f
por punção, 830-831
tumores ósseos, 783
Biópsia com punch, do melanoma cutâneo, 745-746, 746f
Biópsia cutânea, 745-746, 746f
Biópsia do linfonodo sentinela, 753-756, 755f-756f, 851-852, 851f, 854-855
Biópsia por aspiração com agulha fina
da glândula tireoide, 901-902, 902f
da mama, 830
Biópsia por punção, 830-831
Biópsia por raspagem, do melanoma cutâneo, 745-746
Bioquimioterapia, 727
Biotina, 127t
BI-RADS, 832, 834t
Bisturi gama, 237
Bivalvar o gesso, 496
Blefaroplastia, 1929
Bloqueadores neuromusculares, 392-394, 393t, 568
Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, 392-393, 393t, 568
Bloqueio cervical, 934f
Bloqueio do nervo digital, 1959
Bloqueio do nervo mediano, 1962f
Bloqueio neuromuscular
monitoramento do, 395-396, 396q
na unidade de tratamento intensivo, 568, 568f
Bloqueios de nervo periférico, 408
Bloqueios de nervos, 408
Bloqueio subaracnoide
anestésicos locais para, 406-407, 406t
cefaleia pós-punção dural após, 407
complicações do, 407
Bócio, 898-899
Bócio multinodular, 898
Bócio nodular tóxico, 896-897
Bócio subesternal, 898
Bolsa de Bogotá, 473t
Bolsa de Douglas, 1295-1296
Bolsa de Kock, 1325-1326
Bolsa em J, 1359-1360, 1360f

Bomba diafragmática, 1098
Bomba do balão intra-aórtico
contrapulsação, 576
enxerto do *bypass* arterial coronário e, 1666
Bombas centrífugas, 1660, 1660f
Bombas de insulina, 221
Bombas implantáveis, 1903
Borrelia burgdorferi, 556-557
Bota de Unna, 1808
Bradicardia relativa, 73-74
BRAF, 905
BRCA1, 707
BRCA2, 707
Broncolitíase, 1586
Broncoscopia, 1054
à beira do leito, 601
diagnóstica, 601
Broncoscopia diagnóstica, 601
Broncoscopia rígida, 1585f
Bronquiectasia, 1586
Brônquios, 1572-1573
Budesonida, 1249-1250
Bupivacaína, 406, 406t
Bursa de Thornwaldt, 808-809
Butil-2-cianoacrilato, 235
Butirato, 1306
Bypass aortobifemoral, 1746f
Bypass arterial renal aberto, 1759
Bypass cardiopulmonar, 1659-1665
anastomose distal, 1664, 1664f, 1665f
AVC após, 1660-1661
bombas centrífugas, 1660, 1660f
canulação para, 1663, 1663f
cardioplegia, 1663-1664, 1664f
circuito da bomba cardíaca extracorpórea, 1659-1660, 1660f
conduítes
artéria gastroepiploica, 1663
artéria mamária interna, 1661, 1661f
artéria radial, 1662-1663
enxerto da artéria mamária interna esquerda, 1661

veia safena grande, 1661-1662
consumo de oxigênio durante, 1661
definição de, 1659
desligamento do, 1665
durante a hemostase, 1665
enfermidades abdominais agudas associadas com, 1154
esternotomia mediana para, 1661-1663, 1665
etapas no, 1665q
identificação do alvo durante, 1664
parada cardíaca, 1663-1664, 1664f
parada fibrilar hipotérmica com, 1668-1669
posicionamento para, 1659
proteção miocardial durante, 1663-1664
proteção neurológica durante, 1660-1661
trajes cirúrgicos para, 1659
trivascular, 1662f
Bypass com coração batendo na bomba, 1669
Bypass da artéria coronária totalmente endoscópico, 1671
Bypass femoropoplíteo, 1745-1746
Bypass gástrico de Y em Roux
após úlcera marginal, 383
complicações do, 381-384, 383t
complicações metabólicas do, 384
considerações nutricionais, 146
deficiência de vitamina B_{12} após, 383
internação após, 378
prognósticos do, 378-379, 378t
síndrome da alça aferente, 1203
técnica para, 367-370, 367q, 368f-372f, 376-377
Bypass infrapoplíteo, 1746-1747
Bypass jejunoileal, 383
Bypass venovenoso, 660

C

C1, 58-60
CA-125, 715, 2022
CA19-9, 714, 1537, 1555
Cádmio, 709t
Calcifilaxia, 939
Cálcio, 113-116, 127
  descrição de, 112
  efeitos da calcitonina sobre, 113
  fisiologia do, 924-925
  hipercalcemia, 114-116
  hipocalcemia, 113-114
  homeostase do, 925f
  níveis plasmáticos do, 112, 924
Calcitonina, 113, 891, 893, 925, 925t, 928, 1005
Cálculo(s) biliar(es), 334
Cálculos de cistina, 2058
Cálculos de oxalato de cálcio, 2058
Cálculos pigmentares, 1485
Cálculos ureterais, 2058f
Calor do corpo, 77
Caloria, 77
Calorimetria indireta, 129
Calostomia do corpo, 1904
Campo hepático, 1412-1413
Camptodactilia, 1992
Campylobacter jejuni, 1334
Canais de Hering, 1425
Canais de íon, 31
Canal anal
  abastecimento arterial do, 1298-1302
  anatomia do, 1381-1382, 1382f
  comprimento do, 1382-1383, 1382f
  drenagem venosa do, 1302
  fisiologia do, 1382-1383
  mecanismo do, 1382f
  musculatura do, 1381
  revestimento do, 1381-1382, 1382f
Canal de Alcock, 2005

Canal de Guyon
compressão do, 1983
descrição do, 1955
Canal femoral, 1119
Canal inguinal, 1117-1118
Câncer anaplásico da tireoide, 903t, 904, 913-914, 913f
Câncer colorretal hereditário não poliposo, 705t, 707, 1205, 1337, 1349-1350, 1349q, 1350t, 1351f
Câncer colorretal *See also* Câncer retal
acompanhamento para, 1354-1356
carcinogênese do, 1342f
cirurgia para
colectomia abdominal, 1353
objetivo do, 1352
ressecção do, 349-350
técnicas, 1353, 1353f
colite ulcerativa como fator derisco para, 1322
detecção da colonoscopia de, 1351, 1362
do lado direito, 1351, 1353f
em pacientes geriátricos, 348-350
epidemiologia do, 1337
esporádico, 1337, 1350-1356
estadiamento AJCC do, 1353-1354
estadiamento clínico do, 1354
estadiamento do, 1353-1356, 1355t-1356t
estadiamento patológico do, 1354
estadiamento TNM do, 1353
exame de sangue oculto nas fezes do, 1361-1362
familiar, 1337, 1337t
genes associados com, 1338-1341, 1338t
Gene *APC*, 1338-1339
genes de reparo da incompatibilidade, 1341
genes supressores tumorais, 1338-1340
Mutações *MYH*, 1340-1341
oncogenes, 1341
genética das, 1338, 1338t
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1176
metástase hepática do, 1460-1463, 1461f, 1462t
metástases, 1460-1463, 1461f, 1462t
não polipose hereditária, 705t, 707, 1205, 1337, 1349-1350, 1349q, 1350t, 1351f
obstrução do intestino grosso provocada por, 1317

prevenção do, 1360-1362
quimioterapia para, 1356
sequência adenoma-carcinoma, 1338f, 1341-1342
sinais e sintomas do, 1350
taxas de sobrevida para, 1354
tratamento do, 1354-1356
triagem do, 1360-1362
Câncer da cavidade nasal, 806-809
Câncer da mucosa bucal, 801
Câncer da tireoide
achados do ultrassom, 901t
alterações genéticas associadas com, 904-906
anaplásico, 903t, 904, 913-914, 913f
carcinoma da célula de Hürthle, 912
carcinoma papilar
características clínicas do, 906-907, 907t
características do, 903f, 903t, 906-909
classificação patológica do, 906, 907f
esternotomia mediana para, 908t
fatores de risco para, 906
imagens do, 903f
incidência de, 904, 906
microcarcinoma, 908
multicentricidade do, 907
nodulectomia para, 908t
prognóstico para, 906
tireoidectomia para, 908t
tratamento do, 907-909, 908t
categorização do, 904
folicular, 890
biópsia por aspiração com agulha fina do, 902
características clínicas do, 910-911, 910f
características do, 903t, 909-912
carcinoma da célula de Hürthle, 912
classificação patológica do, 910
epidemiologia do, 909-910
metastático, 910f, 911
prognóstico para, 911
tireotoxicose e, 911
tratamento do, 911-912

linfoma, 914-915, 914f
medular, 903t, 912-913
medular familiar, 912, 1001-1002, 1001t
no mediastino, 1601f
oncogênese, 904-906, 904f
radiação ionizante e, 906
tratamento cirúrgico do, 915-921
abordagem cervical, 915-919, 915f-918f
complicações do, 921
dissecção radical do pescoço modificada, 919-920
esternotomia mediana, 920
novas direções no, 920-921
sangramento durante, 921
Câncer da vesícula biliar, 1505-1508
apresentação clínica do, 1506
avançado, 1508
causas do, 1506
detecção pré-operatória do, 1508
diagnóstico do, 1506-1507
estadiamento do, 1506, 1506t
incidência de, 1506
pós-colecistectomia, 1508
taxas de sobrevida, 1508
tomografia computadorizada do, 1507, 1507f
tratamento do, 1507-1508
ultrassom de, 1506-1507, 1507f
Câncer de alvéolo, 800-801
Câncer de cabeça e pescoço
avaliação do, 796
avaliações da tomografia por emissão de pósitrons, 796
carcinogênese, 794-795
carcinoma de células escamosas, 793-795, 797-798
da cavidade nasal, 806-809
da cavidade oral, 799-807
da hipofaringe, 802
da laringe, 802-806
da língua, 800
da mucosa bucal, 801
da nasofaringe, 808-809
da orofaringe, 801-802

dissecção radical do pescoço para, 798, 798f
disseminação linfática do, 796-797, 796f-797f
do alvéolo, 800-801
do assoalho da boca, 800, 800f
do ouvido, 810-811
do palato, 801
dos seios paranasais, 806-809
epidemiologia do, 793-794
estadiamento AJCC do, 793-794
estadiamento do, 795-796, 795t
estadiamento TNM do, 795, 795t
histologia do, 793
labial, 798-799, 799f
locais do, 794t
neoplasias da glândula salivar, 811-813, 812f, 813q
reconstrução para, 817-821, 819f-820f
tratamento do, 797-798
visão geral do, 796-798
Câncer de cavidade oral, 799-806
Câncer de mama
associado à gestação, 2035-2037
avaliações de risco, 836-837
avançado localmente, 864-865
BRCA1, 707, 835-838
BRCA2, 707, 838-838
carcinoma *in situ* ductal
achados mamográficos no, 855
biópsia do nódulo sentinela do, 858
definição do, 858
descrição do, 840, 841f
lumpectomia para, 856-857, 857t
mastectomia para, 855-856, 856t
tamoxifeno para, 857
terapia de conservação da mama para, 856-857
tratamento do, 855-858
carcinoma lobular *in situ*, 834-835, 837, 840, 841f
de estágio inicial, 863
dissecção do linfonodo sentinela, 853-855
do tipo basal, 842-844
em pacientes idosos, 865

envolvimento da aréola, 830
envolvimento do mamilo, 830
epidemiologia do, 840-845
estadiamento do, 846, 847t
estadiamento TNM do, 846, 847t
fatores de risco histológicos para, 834-835, 835t
fatores de risco para, 834-838, 834q, 835t
fatores de risco reprodutores para, 836
genética do, 835-836
histórico familiar de, 835-836
histórico pessoal do, 834
idade do paciente, 834
inflamatório, 864-865
invasivo
  classificação de, 841q
  ductal, 842, 843f
  lobular, 842, 843f
  patologia do, 842, 845
linfonodos axilares
  dissecção dos, 853
  estadiamento dos, 853-855
  metástases para, 846
mama contralateral, 882
mapa de calor, 844, 844f
marcadores moleculares do, 842-845
masculino, 865-866
mastectomia para, 825-853
  carcinoma *in situ* ductal, 855-856, 856t
  indicações para, 852
  lumpectomia *versus*, 848-849
  poupador da aréola e do mamilo, 853
  profilático, 838
  radical, 846-848, 852-853
  radical modificado, 852-853
  radioterapia após, 858, 859t
  reconstrução após, 852
  simples, 852-853
  terapia conservadora da mama *versus*, 848-849, 848t
  total, 846-848, 853f
mastectomia profilática para, 838

metástases do, 846
não invasivo, 840-842, 841q, 841f
pacientes de alto risco, 834-838, 834q, 835t
patologia do, 840-845
quimioprevenção para, 837-838
radioterapia para, 858
raloxifeno para, 837-838
receptores de estrogênio e, 842-844
recorrência do, 850f, 871
sexo e, 834
subtipos de, 842-845
tamoxifeno para, 837-838
taxas de mortalidade, 832t
terapia endócrina para, 862-863
terapia sistêmica neoadjuvante para, 863-864
terapia sistêmica para, 859-864
  metas da, 859-860
  neoadjuvante, 863-864
  quimioterapia, 860-862, 861q
  regimes quimioterápicos com base em trastuzumabe, 861q, 862
  tomada de decisão para, 860t
tratamento cirúrgico do, 846-855
  lumpectomia, 848-849
  mastectomia *See* Câncer de mama, mastectomia para
  perspectivas históricas do, 846
  planejamento do, 849-850
  terapia conservadora da mama, 848-852, 848t, 851f, 856-858
tratamento do
  ablação do ovário, 863
  cirurgia *See* Câncer de mama, tratamento cirúrgico do
  endócrino, 862-863
  estudos clínicos, 866
  inibidores da aromatase, 863
  radioterapia, 858
  sistêmico *See* Câncer de mama, terapia sistêmica para
  tamoxifeno, 862-863
triagem mamográfica, 831, 832t
triplo-negativo, 842, 844
uso de hormônio e, 836
vigilância do, 837, 882

Câncer de mama do tipo basal, 842, 844
Câncer de mama inflamatório, 864-865
Câncer de mama localmente avançado, 864-865
Câncer de mama masculino, 865-866
Câncer de pele
carcinoma basocelular, 761-764, 763f
carcinoma de células escamosas, 761-765, 762f-763f
melanoma *See* Melanoma
não melanoma, 761-765, 764t
Câncer de pescoço *See* Câncer de cabeça e pescoço
Câncer de próstata, 2074-2075
Câncer de pulmão de não pequenas células, 353
Câncer de tireoide medular familiar, 912, 1001-1002, 1001t
Câncer do palato duro, 801
Cânceres de mama triplo negativo, 842, 844
Câncer esofágico, 1049-1064
adenocarcinoma, 1054
algoritmo para, 1059f
carcinoma de células escamosas, 1049-1051, 1054
depleção nutricional secundária ao, 1059
diagnóstico do, 1052-1054
epidemiologia do, 1049-1050
esofagografia do, 1052, 1052f
estadiamento AJCC do, 1054
estadiamento do, 1054, 1055t-1056t, 1057f, 1058
estadiamento TNM do, 1054, 1055t-1056t, 1057f, 1058
estadiamento WNM do, 1056t, 1057f
estado tumoral primário, 1057f
histologia do, 1054-1058
localização do, 1054-1058
modalidades cirúrgicas minimamente invasivas para, 1054
ressonância magnética do, 1053
sintomas do, 1052
taxas de sobrevida, 1057f
tomografia computadorizada do, 1052-1053
tomografia por emissão de pósitrons do, 1053
tratamento do
ablação do ovário, 863
cirurgia *See* Câncer de mama, tratamento cirúrgico do
endócrino, 862-863

estudos clínicos, 866
inibidores da aromatase, 863
radioterapia, 858
sistêmico *See* Câncer de mama, terapia sistêmica para
tamoxifeno, 862-863
tumores cervicais, 1061
tumores da cárdia, 1061-1062
tumores torácicos, 1061-1062
usos endoscópicos
diagnóstico, 1052
ressecção mucosal, 1053
ultrassom, 1053
Câncer folicular de tireoide, 890
biópsia por aspiração com agulha fina do, 902
características clínicas do, 910-911, 910f
características do, 903t, 909-912
carcinoma da célula de Hürthle, 912
classificação patológica do, 910
epidemiologia do, 909-910
metastático, 910f, 911
prognóstico para, 911
tireotoxicose e, 911
tratamento do, 911-912
Câncer gástrico, 1204-1222
adenocarcinoma, 1207, 1211f
anemia perniciosa como fator derisco para, 1206
avançado, 1217
complicações do, 1217
diagnóstico do, 1207
difuso hereditário, 1205
epidemiologia do, 1204
estadiamento
algoritmo para, 1210f
descrição do, 1207-1212, 1208t
endoscopia para, 1209-1211, 1211f
laparoscopia para, 1212
TNM, 1207-1209, 1208t
tomografia computadorizada para, 1211-1212
tomografia por emissão de pósitrons para, 1212
ultrassonografia endoscópica, 1209-1211, 1211f-1212f

estadiamento AJCC do, 1209
fatores de risco para, 1178q, 1204-1206
fatores dietéticos, 1205
genética do, 1205-1206
incidência de, 1204, 1205f
infecção por *Helicobacter pylori* e, 1204-1205
patologia da, 1206-1207, 1207f
pólipos e, 1206
precoce, 1213
recorrência do, 1218
resultados para, 1217-1218, 1218f
sistema de classificação de Borrmann para, 1206-1207, 1207f
sistema de classificação de Lauren para, 1206-1207, 1207t
taxas de mortalidade para, 1217-1218
tratamento do, 1212-1217
adjuvante, 1215-1216
algoritmo para, 1210f
cirurgia, 1212-1213
complicações do, 1217
dissecção do linfonodo, 1215
linfadenectomia, 1215
neoadjuvante, 1215-1216
paliativa, 1216-1217
quimioterapia, 1216
ressecção mucosal endoscópica, 1213, 1213f
sistêmico, 1216-1217
técnicas minimamente invasivas, 1212-1213
tomada de decisão clínica, 1215-1216
vigilância para, 1218
Câncer gástrico difuso hereditário, 1205
Câncer *See also* Carcinoma Metástases Neoplasias Tumor(es)
carga global do, 692
células-tronco e, 183, 699
colorretal *See* Câncer colorretal
de cabeça e pescoço *See* Câncer de cabeça e pescoço
de mama *See* Câncer de Mama
de próstata, 2074-2075
de pulmão *See* Câncer depulmão
de tireoide *See* Câncer detireoide
em pacientes idosos, 692

envelhecimento e, 692
epidemiologia do, 692-693, 693f
epigenética do, 708
esofágico *See* Câncer esofágico
gástrico *See* Câncer gástrico
genética do, 703-704
incidência de, 692, 693f
labial, 798-799, 799f
obesidade e, 693
pancreático *See* Câncer pancreático
retal *See* Câncer retal
taxas de mortalidade para, 694f
testicular, 2075-2077, 2076f
tipos de, 694d
uretral, 2077
urotelial, 2073-2074
Câncer nasofaríngeo, 808-809
Cancer of the Liver Italian Program, 1455-1456, 1456t
Câncer pancreático, 1535-1544
apresentação clínica do, 1537, 1537t
avaliação laboratorial do, 1537
cabeça do pâncreas, 1539-1540, 1541f
cauda do pâncreas, 1540-1541
corpo do pâncreas, 1540-1541
diagnóstico do, 1537-1538
epidemiologia do, 1535
estadiamento do, 1538-1539, 1538t
estudos de imagens para, 1537-1538
fatores de risco ambientais para, 1535
fatores de risco hereditários para, 1535-1536
fatores de risco para, 1535-1536
linfadenectomia para, 1542
obstrução biliar provocada por, 1544
obstrução da saída gástrica secundária ao, 1544
patogênese do, 1536-1537, 1537f
prognósticos em, 1541-1542
progressão da neoplasia intraepitelial pancreática para, 1536-1537
taxas de sobrevida, 1541
terapia paliativa para, 1544
tratamento da dor no, 1544

tratamento do
ablação do ovário, 863
cirurgia *See* Câncer de mama, tratamento cirúrgico do
endócrino, 862-863
estudos clínicos, 866
inibidores da aromatase, 863
radioterapia, 858
sistêmico *See* Câncer demama, terapia sistêmica para
tamoxifeno, 862-863
usos de laparoscopia em
estadiamento, 1539
pancreatectomia, 1541
Câncer pulmonar, 1573-1582
adenocarcinoma, 1574, 1583f
aspiração por agulha transtorácica para, 1575
carcinoma de células escamosas, 1574
células pequenas, 1574
diagnóstico do, 1574-1575
em estágio avançado, 1582
em pacientes mais velhos, 353
estadiamento/estágios do, 1575-1580
AJCC, 1577-1578, 1579t
invasivo, 1576
mediastinoscopia cervical para, 1576
resultados do tratamento com base no, 1580-1582
TNM, 1575-1577, 1578t
fatores de risco para, 1573
fumo e, 1573
incidência de, 1573
metástases do, 1574, 1577, 1582
não pequenas células
descrição do, 1574-1575
terapia logo para, 1581-1582
patologia do, 1573-1574
tomografia por emissão de pósitrons do, 1576
tratamento do
ablação do ovário, 863
cirurgia *See* Câncer de mama, tratamento cirúrgico do
endócrino, 862-863
estudos clínicos, 866

inibidores da aromatase, 863
radioterapia, 858
sistêmico *See* Câncer de mama, terapia sistêmica para
tamoxifeno, 862-863
triagem do, 1574
Câncer renal, 728f
Câncer retal, 1356-1360 *See also* Câncer colorretal
avaliação pré-operatória do, 1357-1358
descrição do, 1356-1357
diagnóstico diferencial do, 1357
hematoquezia associada a, 1357
quimioterapia para, 1357
radioterapia para, 1357
terapia adjuvante para, 1357
tratamento do, 1357
anastomose terminoterminal, 1359, 1360f
coloplastia, 1361f
excisão local, 1358
fulguração, 1359
microcirurgia endoscópica transanal, 1358-1359
ressecção anteroinferior, 1359-1360, 1360f
ressecção perineal abdominal, 1359-1360
ressecção perineal abdominal poupando esfíncter com anastomose coloanal, 1360
Câncer testicular, 2075-2077, 2076f
Câncer urotelial, 2073-2074
Candida sp
C. albicans, 268, 1588, 1588f
C. parapsilosis, 267
descrição do, 266-271
invasivo, 266
terapia antifúngica para, 272t
Candidemia, 268
definição de, 270
em pacientes não neutropênicos, 270q
nosocomial, 265
Candidíase
estratificação do risco para, 267q
invasiva, 270q
multifocal, 267
tratamento da, 270q

Canulação aórtica, 1663, 1663f
Canulação, para *bypass* cardiopulmonar, 1663, 1663f
Capacidade de difusão para o monóxido de carbono, 1569-1570
Capacidade para tomada de decisão, 21-22
Captação de iodo radioativo, 893, 894q
Caput medusae, 1091
Carbapenemas
  descrição dos, 260
  espectros da atividade dos, 259t
Carboidratos
  absorção de, 1231-1232
  classes de, 122-123
  digestão de, 1230-1232, 1231f
  exigências pediátricas de, 1831
  metabolismo hepático de, 1427-1428
Carboxipenicilinas, 258
Carcinogênese
  câncer da cabeça e pescoço, 794-795
  colorretal, 1342f
  descrição da, 703-712
  viral, 710-712, 711f, 711q
Carcinógenos, 708-712
  infecciosos, 710-712
  por radiação, 710
  químicos, 708-710, 709t
Carcinógenos da radiação, 710
Carcinoide gástrico, 1221-1222
Carcinoma adenoescamoso, 808f
Carcinoma adrenocortical, 979-980, 979f, 992f
Carcinoma basocelular
  da pele, 761-764, 763f, 1989
  do canal anal, 1405, 1405f
Carcinoma basocelular cístico, 761-764
Carcinoma basocelular de transição, 2073-2074
Carcinoma basocelular morfeico, 763, 763f
Carcinoma basocelular nevoide, 705t
Carcinoma basocelular nodular, 763, 763f
Carcinoma broncoalveolar, 1574
Carcinoma cístico adenoide, 807f, 812-813, 1583, 1591-1592
Carcinoma da célula de Hürthle, 912

Carcinoma da célula de Merkel, 765
Carcinoma da célula renal, 2070-2072
Carcinoma da células pequenas (*oat cells)*, 1574
Carcinoma de células escamosas
anal, 1405
da cabeça e pescoço, 793-795, 797-798
da laringe, 803, 803f
da língua, 800
da mão, 1989
da orofaringe, 801-802
do assoalho da boca, 800, 800f
do câncer de pele, 761-764, 762f-763f
esofágica, 1049-1051, 1054, 1064
inflamação da ferida e, 166-167
labial, 798-799, 799f
metastática, 814
pulmonar, 1574
Carcinoma ductal infiltrante, 842
Carcinoma epidermoide, 1405-1407, 1406f, 1407t
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico, 812-813
Carcinoma hepatocelular, 1453-1459, 1864-1865
abuso de álcool e, 1454
apresentação clínica do, 1454
cirrose e, 1454
descrição do, 657-658
diagnóstico do, 1454-1456, 1455f
epidemiologia do, 1453-1459
estadiamento do, 1455-1456
excisão do, 1456
fatores causadores de, 1453-1454
fatores prognósticos, 1456-1457
fibrolamelar, 1458, 1458f
hipervascular, 1457, 1457f
injeção percutânea de etanol para, 1457
medidas de α-fetoproteína, 1454-1455
metástases do, 1455
na infância, 1458-1459
patologia do, 1456
produtos químicos associados com, 1454
quimioterapia para, 1457-1458

radioterapia com feixe externo para, 1457
radioterapia para, 1457
ressonância magnética do, 1454
técnicas ablativas térmicas para, 1457
terapia transarterial para, 1457
tipo infiltrativo de, 1456
tomografia computadorizada do, 1454
transplante hepático para, 663
transplante ortotópico para, 1457
tratamento do, 1456, 1456q
variante da célula clara do, 1458
variantes do, 1458-1459
vírus hepatite B e, 1453-1454
vírus hepatite C e, 1454
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar, 1458, 1458f
Carcinoma *See also* Câncer Metástases Neoplasias Tumor(es)
adenoescamoso, 808f
adrenocortical, 979-980, 979f, 992f
broncoalveolar, 1574
carcinoma *in situ* ductal *See* Carcinoma *in situ* ductal
carcinoma *in situ* lobular, 834-835, 837, 840, 841f
Célula de Hürthle, 912
Cístico adenoide, 807f, 812-813, 1583, 1591-1592
da célula basal
da pele, 761-764, 763f, 1989
do canal anal, 1405, 1405f
de célula escamosa *See* Carcinoma de célula escamosa
de célula renal, 2070-2072
de célula transicional, 2073-2074
de tireoide medular *See* Carcinoma de tireoide medular
ductal infiltrante, 842
epidermoide, 1405-1407, 1406f, 1407t
fibrolamelar hepatocelular, 1458, 1458f
hepatocelular *See* Carcinoma hepatocelular
papilar *See* Carcinoma papilar
tubular infiltrante, 842, 843f
verrucoso, 1404
Carcinoma *in situ* ductal, 840, 841f
Carcinoma lobular *in situ*, 834-835
Carcinoma medular de tireoide

características do, 1001t
descrição do, 891, 903t, 912-913, 1005
esporádico, 1004-1005
na neoplasia endócrina não múltipla, 1003-1004
tratamento do, 1005-1006
Carcinoma medular esporádico detireoide, 1004
Carcinoma mucoepidermoide, 812-813
Carcinoma papilífero
características clínicas do, 906-907, 907t
características do, 903f, 903t, 906-909
classificação patológica do, 906, 907f
esternotomia mediana para, 908t
fatores de risco para, 906
imagens do, 903f
incidência de, 904, 906
microcarcinoma, 908
multicentricidade do, 907
nodulectomia para, 908t
prognóstico para, 906
tireoidectomia para, 908t
tratamento do, 907-909, 908t
Carcinoma pleomórfico, 812-813, 812f
Carcinoma tubular infiltrante, 842, 843f
Carcinoma verrucoso, 1404
Carcinossarcomas, 1064
Cardiomegalia, 1614f
Cardioplegia, 1663-1664, 1664f
Cardioversão, 571-572
Cargas, 191
Carrel, Alexis, 8-9, 8f, 617
Cascata de coagulação, 53
Cascata do complemento, 58, 59f
Caspases, 34, 34f
Caspofungina, 271t
Catecolaminas, 63
biossíntese das, 968-970
clearance das, 970-971, 971t
definição de, 109
descrição das, 75
fisiologia das, 968-970

regulação do eixo simpatoadrenal por, 63
Catecol-*O*-metil transferase, 970-971
Cateteres
arteriais, 568-570
da bexiga, 243
infecções do trato urinário provocadas por, 250
venosos centrais *See* Cateteres venosos centrais
Cateteres arteriais, para monitoramento hemodinâmico, 568-570
Cateteres arteriais pulmonares, 569-570
Cateteres da bexiga, 243
Cateteres venosos centrais
monitoramento hemodinâmico, 569
revestidos por antibióticos, 243
riscos de infecção fúngica, 266
Cateterismo cardíaco
avaliações da doença cardíaca congênita, 1615-1616
avaliações da estenose aórtica, 1687
doença arterial coronariana, 1655-1656
informações hemodinâmicas obtidas pelo uso de, 1615f
procedimento para, 1655, 1656f
Cateter nasogástrico
administração nutricional enteral com uso de, 132-133, 134f, 135t
descompressão da obstrução do intestino delgado com uso de, 1242
usos do na hemorragia gastrointestinal aguda, 1162-1163, 1195
Cateter nasojejunal, 134f
Cauda equina, 1895
Causalidade, 195
Cavidade peritoneal
anatomia da, 1097
subdivisões da, 1097, 1097f
Cavitação ultrassônica, 236
CD134, 630t
CD137, 630t, 731
CD14, 42
CD152, 630t
CD154, 628-629
CD178, 626-627
CD25, 645
CD265, 630t
CD27, 630t

CD278, 629, 630t
CD279, 630t
CD28, 627-628, 630t, 646-647
CD30, 630t
CD34, 1257
CD40, 628-629, 630t
CD44, 700
CD80, 627-628, 646-647
CD86, 627-628, 646-647
CD95, 626-627, 630t
CDKN2A, 1536-1537
Ceco, 1294
Cefaleia pós-punção dural, 407
Cefalosporinas, 260
  características das, 260
  de primeira geração, 260
  de quarta geração, 260
  de segunda geração, 260
  de terceira geração, 260
  espectros da atividade das, 259t
  na gestação, 2032
  uso profilático de, 253t
Cefamandol, 228t
Cefazolina, 228t
Cefepima, 260, 265
Cefoxitina, 228t
Ceftarolina, 260
Ceftazidima, 265
Cefuroxima, 228t
Celenterados, 559
Célula killer ativada por linfocina, 726
Células apresentadoras de antígenos, 620-621, 628-630, 721-723
Células argentafin, 1259
Célula(s) B
  descrição das, 40-41, 622
  diferenciação das, 634f
  produção das, 632
Células beta
  mudanças relacionadas à idade nas, 335-336
  resposta hiperglicêmica pelas, 335f

Células C, 886, 912-913
Células cancerígenas, 725q
Células como enterocromafins, 1185, 1189
Células da crista neural, 1601
Células de Goblet, 1230
Células de Ito, 1423-1425
Células de Kulchitsky, 1591, 1606
Células de Kupffer, 1413, 1423-1425
Células dendríticas, 635
  aquisição e processamento do antígeno tumoral por, 723f
  células T CD8+ e, 722f
  descrição das, 720
  mieloides, 722
Células dendríticas mieloides, 635, 722
Células dendríticas plasmocitoides, 635
Células de Paneth, 1230
Células do muco, 1184t
Células enteroendócrinas, 1230
Células epidérmicas, 159
Células estreladas
  hepáticas, 1413, 1423-1425
  pancreáticas, 1526-1527
Células estreladas hepáticas, 1413, 1423-1425
Células estromais mesenquimais, 174-175
Células G, 1184t, 1185
Células M, 1236
Células natural killer, 635, 720-722
Células ovais, 1413
Células parietais
  descrição das, 1184t
  secreção de ácido gástrico pelas, 1187-1189, 1188f
Células polimorfonucleares
  apoptose das, 154
  papel na cicatrização de feridas, 153-154
Células principais, 924-925, 1184t
Células progenitoras adultas multipotentes, 174-175
Células progenitoras endoteliais, 175, 183
Células supressoras de mieloide, 725q
Célula(s) T
  ablação, 649

ativação de, 627, 628f
autorreativa, 624-625
auxiliar
descrição das, 41, 55, 1236
diferenciação da, 41f
efeitos da lesão por queimadura na, 529
subgrupos de, 631f
CD4+, 626
CD8+, 625f, 722f
citotóxica, 629
coestimulação da, 627-629, 629f, 630t
descrição da, 40-41, 622-632, 720-722
diferenciação da, 720-721
efeito dos inibidores de calcineurina na, 648
funções imunológicas da, 1236
maturação da, 625f-626f
mudanças relacionadas à idade na, 335
na cicatrização de feridas, 158
reguladora, 41, 725q
terapia adotiva, 731-733, 735f
Células T CD4+, 41, 621, 632, 720, 721f
Células T CD8+, 632, 720, 722f
Células T citotóxicas, 629, 720-722, 722f
Células-tronco
adultas, 181
aplicações clínicas das, 184, 185t
câncer e, 183
células progenitoras endoteliais, 183
derivadas adiposas, 180, 182-184
embrionárias, 174, 178-180
específicas do tecido, 181
fetais, 180-181, 184
fontes de, 178-183
hematopoiéticas, 180-181
mesenquimais, 181-182, 182f
multipotentes, 178, 179t, 181, 184
organização das, 179f
pluripotentes, 178, 179t
pluripotentes induzidas, 178, 180
potencial de replicação das, 699

transferência nuclear de célula somática, 180
unipotentes, 179t
uso da na cicatrização de feridas, 174-175
Células-tronco adiposas, 1934
Células-tronco adultas, 181
Células-tronco derivadas adiposas, 180, 182-184
Células-tronco embrionárias
aplicações clínicas das, 184
descrição das, 174, 178-180
Células-tronco específicas do tecido, 181
Células-tronco fetais, 180-181, 184
Células-tronco hematopoiéticas, 180-181
Células-tronco mesenquimais
derivadas do adipócito, 182-183
descrição das, 181-182, 182f
Células-tronco multipotentes, 178, 179t, 181
Células-tronco multipotentes adultas, 181, 184
Células-tronco pluripotentes, 178, 179t
Células-tronco pluripotentes induzidas, 178, 180
Células-tronco unipotentes, 179t
Células tumorais de Sertoli-Leydig, 1866
Célula Th17, 720
Celulite, 1740
Celulite não necrosante, 259q
Cerâmica, 1922
Ceratoses seborreicas, 744, 745f, 1989
Cérvix, 2006-2008
Cetamina, 391, 391t
Cetoacidose diabética, 586
Cetoconazol, 271t
Cetorolaco, 413
Cetuximabe, 737t, 738, 1216, 1359
Chips de DNA, 35
Choque, 67-70
acidose no, 75
cardiogênico, 300
causas de, 68q
classe II, 73
classe III, 73
coagulopatia no, 78-79

compressão cardíaca, 570
déficit de base, 74-75
déficit de lactato, 74-75
definição de, 67, 79, 570
descrições históricas do, 67-68
fisiologia do, 72-87
hemorrágico, 72t, 570
hipotermia no, 76-78, 76t
mecanismos compensatórios para, 75
modelos animais de, 69-70
não compensado, 69
neurogênico, 570
reanimação por fluidos para, 437, 573-575
relacionado ao trauma, 437, 437q
séptico, 85-87, 570, 573, 590, 590q
sinais e sintomas de, 69f, 72, 437q, 570
tipos de, 73f
transporte de oxigênio para, 79-84, 80f
tratamento intensivo, 570
tríade letal, 75-79
Choque cardiogênico, 300
Choque compressor cardíaco, 570
Choque hemorrágico, 570
Choque medular, 510
Choque neurogênico, 441-442, 570
Choque séptico, 85-87, 570, 573, 590, 590q
Cicatrização de feridas
anormal, 164-168
anemia como causa da, 167
cicatrizes hipertróficas, 164-165, 166t
desnutrição, 168
diabetes mellitus como causa da, 167
envelhecimento, 168
hipóxia como causa de, 167
infecção como causa de, 167
medicamentos que provocam, 168
queloides, 164-165, 164f, 166t
radiação ionizante como causa de, 168
citosinas envolvidas na, 156t
diagrama esquemático da, 152f

fase de maturação da, 163-164
fase inflamatória da, 151-158, 152f
células polimorfonucleares, 153-154
citosinas, 156t
hemostase, 151, 153f
linfócitos, 158
macrófagos, 154-157
permeabilidade vascular na, 151-152
quimiocinas, 152-153
fase proliferativa da, 158-159
angiogênese, 158-159
epitelização, 160-163
fibroplasia, 159
matriz extracelular, 160-163
fases da, 151-164
fatores celulares na, 155f
fatores de crescimento que afetam, 157t
fatores humorais na, 155f
fatores inibidores, 164q
feridas crônicas não cicatrizantes, 165-167
fetais, 168-170
lesão e resposta do tecido, 151
oxigênio hiperbárico para, 172-173
previsão da, 1741t
remodelamento da, 164
Cicatrização de feridas fetais, 168-170
Cicatrizes hipertróficas, 164-165, 166t
Cicatriz radial, 840
Ciclinas, 33
Ciclo celular, 32-33, 33f, 696-697, 697f
Ciclo de Cori, 124, 1428
Ciclo endometrial, 2009
Ciclofosfamida, 709t
Ciclo glicolítico-gliconeogênico, 526
Ciclo glicose-alanina, 124-125
Ciclo glicose-lactato, 124-125
Ciclo ovariano, 2008-2009
Ciclosporina, 354, 636-637, 642t, 643, 682, 1324
Cintilografia cerebral, 670q
Cintilografia com ácido iminodiacético hepático

Exame de imagem da colecistite calculosa aguda com uso de, 1487
usos de na fisiopatologia biliar, 1482, 1482f-1483f
Cintilografia do receptor de somatostatina, 999, 1261
Ciprofloxacina, 228t, 2032-2033
Circulação
avaliações do trauma, 437-438
suporte da, 570-571
Circulação êntero-hepática, 1233, 1427
Cirrose
ascite na, 1099-1100
carcinoma hepatocelular e, 1454
Cirrose biliar primária, 657
Cirurgia abdominal
barreiras de redução de adesão usadas na, 234
biomembranas sintéticas usadas na, 234
Cirurgia anestésica facial, 1928-1930
blefaroplastia, 1929
cirurgia plástica na testa e na sobrancelha, 1929
cirurgia plástica no rosto, 1929
preenchedores injetáveis, 1930
reepitelização, 1930
rinoplastia, 1929-1930
Cirurgia antirrefluxo, para esôfago de Barrett, 1035
Cirurgia bariátrica
acompanhamento, 375-376
antes da orientação ao paciente, 361
atendimento pós-operatório, 375-376
avaliação pré-operatória, 361-363, 362q
banda gástrica ajustável
abordagem perigástrica, 380
complicações da, 381-382, 382t
deslizamento da banda, 380
erosão da banda, 381
resultados da, 377-378
técnica para, 361, 364-367, 364f-367f, 377-378, 377t
Bypass gástrico de Y em Roux
após úlcera marginal, 383
complicações do, 382-383, 382t
complicações metabólicas do, 383
considerações nutricionais, 146

deficiência de vitamina B_{12} após, 384
internação após, 378
resultados do, 378-379, 378t
técnica para, 367-370, 367q, 368f-371f, 375
cobertura do seguro da, 360-361
comorbidades, 362
complicações da, 380-384
considerações nutricionais, 146
contorno do corpo após, 1947-1948
contraindicações, 361
controvérsias na, 385
divisão biliopancreática
complicações da, 384, 384t
resultado da, 379-380
técnica para, 372f-373f, 376
elegibilidade para, 360-361
equipamento para, 363
equipe multidisciplinar envolvida na, 361-362, 362q
estenose da gastrojejunostomia após, 383
gastrectomia laparoscópica vertical (*sleeve)*
resultados da, 380, 381t
técnica para, 373-375, 374f, 375t
gastroplastia em bandas vertical, 364
gestação após, 2042-2043
histórico da, 358
idade do paciente, 361
indicações para, 361q
LAP-BAND
complicações da, 380-381
resultados da, 377-378
técnica para, 361, 364-367, 364f-367f, 376
náusea e vômito após, 383
obstrução do intestino delgado após, 383
procedimentos investigativos para, 385
profilaxia antibiótica antes, 361-362
profilaxia de trombose venosa profunda após, 376
reanimação por líquidos após, 375-376
Reoperação, 384-385
resultados da, 377-380, 377t
riscos de embolia pulmonar, 383

sala de operação para, 363
técnicas para, 358, 364-375, 364q
troca duodenal
laparoscópica, 379-380
resultado da, 379-380
técnica para, 373-374, 374f
vazamentos anastomóticos, 375, 383
vazamentos do trato gastrointestinal após, 375
Cirurgia cardíaca
em pacientes idosos, 352
histórico da, 12-14
Cirurgia cardíaca congênita
duração da, 1612
vais para, 1611-1612
Cirurgia científica, 8
Cirurgia colorretal, 1308-1309
Cirurgia com conservação do membro, 500-501
Cirurgia craniofacial, 1923-1925
Cirurgia da hipófise, 809, 810f
Cirurgia da vesícula biliar, 321
Cirurgia de cabeça e pescoço, 227t
Cirurgia de mama, 1932-1935
aumento das mamas, 1933-1934
enxerto de gordura, 1934
ginecomastia, 1934-1935
mamoplastia de redução, 1932-1933
mastopexia, 1934
ptose mamária, 1934
Cirurgia de preservação laríngea, 804
Cirurgia de redução do volume pulmonar, 1589
Cirurgia endoscópica transluminal por orifício natural, 422
Cirurgia fetal, 36, 1869-1870
Cirurgia fetal aberta, 1869-1870
Cirurgia fetoscópica, 1870
Cirurgia gastrointestinal, 227t
Cirurgia ginecológica
anatomia, 2003-2008
cisto ou abscesso da glândula de Bartholin, 2016-2018, 2017f
cistos ovarianos, 2017
descrição da, 227t, 2003

embriologia pélvica, 2003-2008
histerectomia, 2018-2022, 2020f-2021f
menorragia tratada com, 2016
Cirurgia micográfica de Mohs, 753, 811
Cirurgia minimamente invasiva, 418-422
aplicações fetais da, 1870
bypass da artéria coronária, 1670-1671
esofagectomia, 1063
na gestação, 2034-2035
paratireoidectomia, 933-934, 933f-935f
robótica, 423-424, 423f
treino de simulação para, 424-426
Cirurgia não cardíaca
complicações cardiovasculares após, 575
risco cardíaco de, 213-214, 214t, 299t, 399-400, 399t, 575t
Cirurgia no local errado, 231
Cirurgia obstétrica, 227t
Cirurgia oncoplástica, 852
Cirurgia pediátrica, 36
Cirurgia plástica
anomalias vasculares, 1924-1925
cirurgia craniofacial, 1923-1925
cirurgia estética facial *See* Cirurgia estética facial
cobertura do tecido conectivo, 1945-1947
craniossinostose, 1923
da parede abdominal, 1935-1939
das mamas *See* Cirurgia da mama
de defeitos das costas, 1941-1943, 1942f
deformidades auriculares, 1923
do contorno do corpo, 1947-1949
esternotomia, 1931-1932
fenda labial e palatina, 1923-1924, 1924f
fraturas craniofaciais, 1927
lipectomia assistida por sucção, 1947-1949
microstomia craniofacial, 1923
microstomia hemifacial, 1923
pediátrica, 1923-1925
reconstrução da extremidade inferior, 1945-1947
reconstrução da parede torácica, 1931-1932, 1932f
reconstrução do couro cabeludo, 1927

reconstrução do períneo, 1939-1941, 1940f
reconstrução facial, 1927-1928, 1928f
técnicas reconstrutoras, 1916-1923
enxertos cutâneos, 1916-1917
expansão do tecido, 1921-1922, 1922f
fechamento da ferida, 1916
materiais aloplásticos, 1922-1923
retalhos cutâneos *See* Retalhos cutâneos
transferência microvascular de tecido livre, 1920-1921
transplante facial, 1928
trauma maxilofacial, 1925-1930, 1926f
úlceras de pressão, 1943-1945
Cirurgia plástica na testa e na sobrancelha, 1929
Cirurgia plástica no rosto, 1929
Cirurgia robótica
ilustração da, 423f
minimamente invasiva, 423-424, 423f
Cirurgia torácica
avaliações fisiológicas antes, 1567-1570, 1568f-1569f
fumo e, 1568
incisões, 1570-1571
seleção do paciente para, 1567-1571
teste de exercício cardiopulmonar, 1570
videoassistida, 1570
Cirurgia torácica videoassistida, 353, 1570
Cirurgia urológica, endoscópica, 2048-2049
Cirurgia vascular
em pacientes idosos, 351-352
profilaxia antibiótica para, 227t
Cirurgiões
afro-americanos, 10, 10f
do sexo feminino, 9-10
influências políticas e socioeconômicas em, 14-15
no século XX, 15-17
profissionalismo dos, 22
responsabilidade dos, 205
tendências futuristas para, 17
Cirurgiões afro-americanos, 10, 10f
Cisatracúrio, 393t, 568
Cistadenocarcinoma, 1464

Cistadenomas, 1464, 2023
Cistectomia, ovariana, 2018
Cisterna do quilo, 1302, 1422
Cisternas subaracnoides, 1881f
Cistite enfisematosa, 2052
Cistoadenoma papilar linfomatoso, 812
Cisto de Baker, 1728t
Cisto do ducto tireoglosso, 813-814, 1832, 1832f
Cistograma, 2064f
Cistograma estático, 2064f
Cisto hidático, 1447-1449, 1448f-1449f
Cistojejunostomia em Y de Roux, 1525
Cisto ósseo aneurismático, 784t, 1593f, 1990
Cisto ou abscesso da glândula de Bartholin, 2016-2018, 2017f
Cisto(s)
  biliar, 1503-1505
  bolsa de Rathke, 808
  broncogênico, 1571, 1572f, 1603
  da fenda branquial, 814
  de colédoco, 1504-1505, 1504f, 1854, 1853f
  ducto tireoglosso, 813-814, 1832, 1832f
  entérico, 1603
  esofágico, 1048-1049, 1050f
  esplênico, 1555
  ganglionar, 1984-1986
  glândula de Bartholin, 2016-2018, 2017f
  hidático, 1447-1449, 1448f-1449f
  inclusão epidérmica, 1987
  mamário, 838-839
  mediastinal, 1603
  mesentérico, 1104-1105
  mucoso, 1984-1985
  omental, 1104
  ósseo aneurismático, 784t
  ovariano, 2018
  pericardial, 1603
  simples, do fígado, 1464
Cistos biliares, 1503-1505
Cistos broncogênicos, 1571, 1572f, 1603, 1836
Cistoscopia, 2048-2049

Cistos da bolsa de Rathke, 808-809
Cistos da fenda branquial, 814
Cistos de colédoco, 1504-1505, 1504f, 1852-1854, 1853f
Cistos de inclusão epidérmica, 1987, 1987f
Cistos entéricos, 1603
Cistos esofágicos, 1048-1049, 1050f
Cistos ganglionares, 1984-1986, 1986f
Cistos mesoteliais, 1104-1105
Cistos mucosos, 1984-1985
Cistos ovarianos, 2015, 2018
Cistos pericárdicos, 1603
Cistos simples, do fígado, 1464
Citocinas
  descrição das, 44-62, 45t, 145-146, 635-636
  hipotireoidismo e, 895
  papel na cicatrização de feridas, 156t
  tipos de, 623t
  uso na imunoterapia tumoral, 726-729
Citocromo P450, 264, 272, 965
Citomegalovírus, 687, 1255
Citotoxicidade dependente de complemento, 736
Citoxicidade celular dependente de anticorpos, 635, 723, 736
Classificação de DeBakey, da dissecção aórtica, 1718, 1719f
Classificação de Dukes modificada, 1353
Classificação de Gustilo-Andersen, das fraturas abertas, 499, 500t
Classificação de Mallampati, 397, 397f
Classificação de Salter-Harris, 1975, 1975f
Classificação de Stanford, da dissecção aórtica, 1719f-1720f
Classificação de Young e Burgess, 506-507, 506f
Classificação incorreta, 188-189
Claude Beck, 12
Claudicação intermitente, 1727-1728, 1728t, 1738, 1738f
Clearance, 251
Clearance de creatina, 333
Clindamicina, 228t, 262
Clinodactilia, 1992
Clopidogrel, 282
Clorambucil, 709t
Cloreto, 1307
Cloreto de vinil, 709t

Cloroprocaína, 406t
Clostridium difficile
colite provocada por, 313-315, 313t, 1177, 1334-1335
diarreia provocada por, 1254
Clotrimazol, 271t
Coagulação
mudanças relacionadas à gestação, 2024, 2024t
papel do fígado na, 1429
Coagulação intravascular disseminada, 537
Coagulante com feixe de argônio, 236
Coagulopatia, 78-79, 223-224
Coarctação da aorta, 1635-1636, 1636f-1637f
Cobertura do tecido conectivo
na coxa, 1946
na perna, 1946-1947
nas feridas traumáticas, 1945
na virilha, 1946
no joelho, 1946-1947, 1947f
no pé, 1946-1947
Cobras-corais, 548
Cobras peçonhentas, 548-549, 549f
Cobre, 127t
Coccidioidomicose, 1588
Código de Conduta Profissional, 19
Código genético, 26, 28t
Cofatores dependentes de vitamina K, 1429
Cognição, 338
Coilocitose, 793
Colágeno
estrutura do, 160-161
síntese do, 161
tipos de, 161
Colangiocarcinoma
apresentação clínica do, 1510
classificação de, 1509-1510
definição de, 1508
diagnóstico do, 1510-1511
distal, 1511
esclerosante, 1509
estadiamento do, 1509-1510, 1509t-1510t

estadiamento TNM do, 1509-1510, 1509t-1510t
fatores de risco para, 1508-1509
intra-hepático, 1459, 1509-1510
proximal, 1511, 1511f
ressectabilidade do, 1510-1511
resultados do, 1512
sobrevida do, 1512
tomografia computadorizada do, 1510-1511
tratamento do, 1511-1512
tratamento médico do, 1512
Colangiocarcinoma esclerosante, 1509
Colangiocarcinoma intra-hepático, 1459
Colangiografia
intraoperatória, 1484
seletiva, 1484q, 1493
trans-hepática percutânea, 1484
Colangiografia intraoperatória, 1484
Colangiografia seletiva, 1484q
Colangiografia trans-hepática percutânea
aplicações biliares da, 1484
coledocolitíase tratada com, 1489
lesão do ducto biliar, 1497, 1497f-1498f
Colangio-hepatite, 1508-1509
Colangio-hepatite oriental, 1508-1509
Colangiopancreatografia por ressonância magnética
aplicações biliares de, 1449-1450, 1483, 1483f
avaliações da colangite esclerosante primária, 1502-1503, 1502f
avaliações da pancreatite aguda, 1521-1522
cistos de colédoco tratados com, 1504-1505
colangite piogênica recorrente tratada com, 1501f
coledocolitíase tratada com, 1488-1489, 1489f
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
aplicações biliares da, 1483-1484, 1483f
avaliações da colangite esclerosante primária, 1502-1503
avaliações da icterícia, 1537-1538
cálculos do ducto biliar comum, 1499f
coledocolitíase tratada com, 1488-1489, 1489f
pancreatite aguda tratada com, 1523
pancreatite induzida por, 1521
Colangite

aguda, 1500-1501
piogênica recorrente, 1494f, 1501, 1501f, 1505
Colangite aguda, 1500-1501
Colangite ascendente, 1481
Colangite esclerosante primária, 657, 1322
Colangite piogênica recorrente, 1449-1450, 1450f, 1501, 1501f
Colangite supurativa ascendente, 1440
Colecistectomia
aberta, 1493
cálculos biliares tratados com, 346-347, 1487
cálculos perdidos secundários à, 1498-1499
câncer da vesícula biliar após, 1508
colecistite calculosa aguda tratada com, 1488
dor após, 1499
laparoscópica, 1487, 1491-1493, 1492f, 1523-1524, 2039
lesão do ducto biliar extra-hepático durante, 321
lesão do ducto biliar provocada por, 1494-1498
apresentação clínica da, 1495-1496
colangiografia trans-hepática percutânea da, 1497, 1497f, 1498f
resultados da, 1498
tratamento da, 1496-1498
na gestação, 2038-2039
vazamento biliar após, 1499-1500
Colecistectomia aberta, 1493
Colecistite
acalculosa aguda, 1501-1502, 1502f
calculosa aguda, 1487-1488, 1488f
crônica, 1486-1487, 1487f
enfisematosa, 1487, 1487f
esclerosante primária, 1502-1503, 1502f
ultrassom da, 1482f
Colecistite acalculosa aguda, 1501-1502, 1502f
Colecistite aguda, 346
Colecistite calculosa aguda, 1487-1488, 1488f
Colecistite enfisematosa, 1487, 1487f
Colecistite esclerosante primária, 1502-1503, 1502f
Colecistoquinina, 345, 944, 1185, 1235t-1236t, 1478, 1480, 1491, 1518f, 1519
Colectomia
abdominal, 1333, 1348
abdominal total, 1333

aberta, 350
colite por *Clostridium difficile* tratada com, 315
direita, para volvo cecocólico, 1316-1317
laparoscópica, 350, 419f, 1376
subtotal, 1353
Colectomia abdominal, 1333, 1348
Colectomia abdominal total, 1333
Colectomia aberta, 350
Colectomia subtotal, 1353
Coledococeles, 1504
Coledocoduodenostomia, 1490, 1490f, 1496
Coledocojejunostomia em Y de Roux, 1490
Coledocolitíase, 1448-1491, 1489f-1490f, 1499, 1522-1523
Coledocotomia, laparoscópica, 1493-1494, 1493f
Colelitíase
diagnóstico da, 1486
em pacientes com obesidade mórbida, 363
na gestação, 2025
tratamento não operatório da, 1486
Colestase, 1429
Colesterol - LDL, com lipoproteína de baixa densidade, 1652
Colestiramina, 1275
Cole, Warren, 11
Cólica biliar, 1480-1481
Coli da polipose juvenil, 705t
Colite
associada ao divertículo, 1314
Clostridium difficile, 313-315, 313r, 1177, 1334-1135
de Crohn, 1283
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1176-1177
infecciosa, 1334-1335
secreção de potássio e, 1307
Colite associada ao divertículo, 1314
Colite colagenosa, 1322
Colite fulminante, 1324-1325, 1332
Colite infecciosa, 1334-1335
Colite pseudomembranosa, 1154-1155, 1154t
Colite ulcerativa, 1319-1330
anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos associados com, 1321-1322
aparência histológica da, 1320-1321, 1321f

apresentação clínica da, 1322
aspecto macroscópico da, 1320-1322, 1320f-1321f
aspectos patológicos da, 1320-1322, 1320f-1321f
causas de, 1319-1320
colangite esclerosante primária associada com, 1322
diagnóstico da, 1322
displasia, 1325
displasia de alto grau na, 1323f
doença de Crohn *versus*, 1249t, 1320t
doença perianal na, 1322
epidemiologia da, 1319-1320
estreitamentos associados com, 1321, 1321f
fatores de risco para, 1319
fulminante, 1324-1325
fumo e, 1319
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1176
hemorragia provocada por, 1325
inflamação colônica associada com, 1320-1321
intratabilidade da, 1325, 1332
manifestações extraintestinais da, 1322
megacólon tóxico provocado por, 1324-1325
riscos de carcinoma colorretal, 1322
sangramento retal associado com, 1322
tratamento da, 1324-1329
aminossalicilatos, 1324
cirurgia, 1324-1329
clínica, 1324
corticosteroides, 1324
medicações imunomoduladoras, 1324
operações eletivas, 1329, 1329f
proctocolectomia total, 1326-1329, 1326f-1328f
vigilância por colonoscopia na, 1322-1323
Colocação de um sedenho (fio elástico), 1396f
Cólon ascendente, 1294-1295
Cólon descendente, 1295
Cólon *Consulte também* Segmento Específico do Cólon
abastecimento arterial do, 1298-1302, 1299f
absorção de ácido biliar no, 1306-1307
absorção no, 1306-1307
anatomia do, 1294-1303, 1296f, 1302f

câncer de *See* Câncer colorretal
colite infecciosa do, 1334-1335
colite ulcerativa do *See* Colite ulcerativa
direito, ressecção do, 1377-1378, 1377f-1378f
divertículos do, 1309-1314
doença de Crohn do *See* Doença de Crohn
doença inflamatória intestinal *See* Doença inflamatória intestinal
drenagem venosa do, 1298-1302, 1304f
embriologia do, 1294, 1295f
estreitamentos do, 1321, 1321f, 1323f
fermentação no, 1304-1306
fisiologia do, 1303-1308
formação de fezes no, 1307
lesões traumáticas do, 465-466, 465f
limpeza do, antes da colonoscopia, 1308-1309
motilidade no, 1307
obstrução do *See* Obstrução do intestino grosso
preparo cirúrgico do, 1308-1309
pseudo-obstrução do, 1317-1318, 1318f
reciclagem de nutrientes, 1303-1308
reciclagem de ureia no, 1306
ressecção laparoscópica do, 1376-1378, 1377f-1378f
secreção, 1307
síndromes de câncer hereditário de, 1345-1350, 1346t-1347t
sistema linfático do, 1298-1302, 1305f
volvo do, 1312-1317, 1315f-1316f
Colonoscopia
avaliações da hemorragia gastrointestinal inferior aguda, 1173-1174
diagnóstico da angiodisplasia com uso de, 1175
diagnóstico do câncer colorretal com uso da, 1351, 1362
dos divertículos, 1175, 1310f
limpeza do intestino antes da, 1308
pseudo-obstrução do cólon avaliado com uso da, 1319
Cólon sigmoide
anatomia do, 1295
diverticulite do, 1310-1311
diverticulose do, 1309f, 1310
volvo do, 1149f, 1314, 1315f
Cólon transversal
anatomia do, 1295

volvo do, 1317
Coloplastia, 1361f
Colostomia, 1362-1364
Colostomia descendente final, 1363-1365, 1364f
Colostomia em alça, 1364, 1364f, 1366f
Colostomia em alça transversal, 1364
Colostomia transversal, 1363
Coluna cervical
doenças degenerativas da, 1898-1900, 1889f-1900f
lesões da, 509-510, 511f
mielopatia da, 1899-1900, 1899f
radiculopatia da, 1899
Coluna *See also* Coluna cervical Coluna lombar
diagnóstico por imagens da, 495
distúrbios degenerativos da, 1895-1900
trauma da, em crianças, 1867-1868
Coluna vertebral
anatomia da, 510, 511f
lesões da
fraturas, 444t
tomografia computadorizada da, 443
Coma
aumento da pressão intracraniana como causa de, 565
definição de, 563-564
overdose de narcóticos como causa de, 565
Coma mixedematoso, 307
Comissurotomia mitral aberta, 1679, 1682
Compartimento fascial anterior, 504t
Compartimento fascial posterior, 504t
Compartimentos fasciais, 504t
Compatibilidade de seis antígenos, 621, 622f
Competência cultural, 20-21
Complemento, 58-60, 635f, 723
Complexo da histocompatibilidade, 619-621, 619f
Complexo de histocompatibilidade principal classe I, 620-621, 620f
Complexo de histocompatibilidade principal classe II, 621, 621f
Complexo de sinalização indutor de morte, 33-34
Complexo *Acinetobacter baumannii*, 265-266
Complexo *Mycobacterium avium*, 1254
Complexo migrante mioelétrico, 1190

Complexo motor migrante, 1190, 1234
Complexo principal de histocompatibilidade
classe I, 720
classe II, 621, 621f
Complicações cirúrgicas
arritmias cardíacas, 301, 301q
ataques isquêmicos transitórios, 323-324
atelectasia, 292-293
AVC, 323-324
cardíacas, 297-302
choque cardiogênico, 300
colite por *Clostridium difficile*, 313-315, 313t
crise hipertireoide, 306, 306q
crises, 323
deiscência da ferida, 283-284, 283q
delírio, 322-324
descrição das, 281
distúrbios cognitivos, 322-324
do ducto biliar, 321-322
edema pulmonar, 294-295, 294q
embolia pulmonar, 295-297, 295q
endócrinas, 304-321
epistaxe, 324
estoma, 311-313, 312t
febre pós-operatória, 289-291, 290q
fístulas intestinais, 318-320, 320t
fístulas pancreáticas, 320-321
gastrointestinais, 307-322
hematoma, 282-283
hepatobiliar, 321-322
hipertensão, 297
hipertermia maligna, 289, 289q
hipotermia, 288
hipotireoidismo, 306-307
íleo, 307-308, 307q
infarto, 298-300, 299t
insuficiência adrenal, 304-305
insuficiência cardíaca, 301-302
insuficiência renal aguda, 302-304, 303t
isquemia, 298-300

lesão pulmonar aguda, 294-295, 294q, 578-579, 588
neurológicas, 322-324
obstrução intestinal, 307-308
orelha, nariz e garganta, 324-325
parotidite, 325
perda auditiva, 324
pneumonia, 292-293
pneumonia por aspiração, 293-294
pneumonite por aspiração, 293-294
psicose, 322-324
relacionadas à ferida, 281-288
renal, 302-304
respiratória, 291-297
sangramento gastrointestinal, 310-311
seroma, 281-282
síndrome compartimental abdominal, 309-310, 310q
síndrome da angústia respiratória no adulto, 294-295, 294q
síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, 307
sinusite nosocomial, 324-325
trato urinário, 302-304
vazamento anastomótico, 315-318, 315t
Complicações *See* Complicações cirúrgicas
Compressão da saída torácica, 1984
Compressão do nervo radial, 1984
Concentração alveolar mínima, 389, 392
Concentração de hemácias, 90, 93, 95-96, 105, 588q
Condiloma acuminado, 1402-1403, 1403f
Condromas, 1593
Condrossarcoma, 784t, 789, 789f
Condrossarcoma mixoide extraesquelético, 770t
Conduítes da artéria radial, 1662-1663
Conduíte urinário, 1362-1363
Confiabilidade, 427
Confusão, 194, 563
Confusão noturna, 225
Consentimento informado, 21, 226
Constipação, 1365-1376
algoritmo para, 1375, 1375f
de trânsito lento, 1374-1376
estudos do trânsito colônico, 1374-1376

prevalência da, 1374
prolapso retal como causa de, 1368
Consumo de cigarro *See* Tabagismo
Continência fecal, 1307-1308
Contorno do corpo
após cirurgia bariátrica, 1947-1948
lipectomia assistida por sucção, 1948-1949
Contração da ferida, 163
Contracepção, 2012
Contratura de Dupuytren, 1997, 1997f
Contratura de feridas, 163
Contratura isquêmica de Volkmann, 1994-1997
Contraturas, 1994-1997
Controle de danos
descrição do, 438-439, 599, 2067-2068
reanimação por fluidos, 94, 94q
Controle glicêmico, 146
Controle pós-tradução proteica, 27
Contusão cardíaca, 452
Contusões pulmonares, 451, 451f
Convulsões
complicações do sistema nervoso central, 565
pós-operatórias, 323
Coração
doenças congênitas do *See* Doença cardíaca congênita
doença valvular *See* Doença cardíaca valvular
lesões penetrantes ao, 451-452
Corcova de búfalo, 1820
Cordão espermático, 1117-1118
Cordoma do clivo, 1891
Cordotomia, 1903
Corona flebectática, 1805
Corpos apoptóticos, 33
Corpos de Heinz, 1550
Corpos de Howell-Jolly, 1550, 1553
Corpos de Pappenheimer, 1550
Corpos de psammoma, 906
Corpos estranhos, no intestino delgado, 1270, 1271f
Corticosteroides
doença de Crohn tratada com, 1249-1250

doença ulcerativa tratada com, 1324
endógenos, 62-63
hidrocortisona *versus*, 305t
produção do córtex adrenal de, 62
síndrome da angústia respiratória aguda tratada com, 578
uso imunossupressor de, 641, 642t
Cortisol, 75, 108
Cor triatriatum, 1625-1626
Cosintropina, 586
Cotovelo
deslocamento do, 512f
diagnóstico por imagens do, 491-492
radiografias do, 491-492
Cotransportador de glicose e sódio, 1232f
Coxa
cobertura do tecido conectivo da, 1946
síndrome do compartimento da, 1797-1798
Craniossinostose, 1912, 1912f, 1923
Creatina quinase-MB, 298
Creme EMLA, 413
Cremes antibacterianos, 171t-172t
Criação do medicamento, 37
Crianças *See* Pediatria
Cricotireoidotomia, 436-437, 437f, 1925
Crile, George Washington, 67-68
Crioablação, 237
Crioprecipitado, 588q
Criptas de Lieberkühn, 1321, 1321f
Criptococose, 1588
Criptorquidismo, 1857, 1858f
Crise addisoniana, 586
Crise adrenal, 971-972
Crise hipercalcêmica, 927-928
Crise hipertireóidea, 305, 306q
Crises convulsivas parciais, 1903
Crises generalizadas, 1903
Crise tireoide, 305, 306q
Critério RIFLE, 584, 584q
Critérios para Avaliação do Risco Cardíaco de Eagle, 214t
Crocodilos, 559

CroFab, 550
Cromatina, 25
Cromo, 709t
Cromogranina A, 950-951
Cromossomos
descrição dos, 25
estrutura dos, 26f
CTLA-4, 627, 628
CTLA4-Ig, 646-647
Cuidados perioperatórios
fases dos, 205
insuficiência cardíaca, 575-576
Cultura da ferida, 288
curativo de filme para ferimentos, 171t-172t
Curativos
cirurgia da mão, 1961, 1962f
de feridas, 170-172, 170q, 171t-172t, 173q
manutenção dos, 243
Curativos da ferida com alginato, 171t-172t
Curativos hidrocoloides para feridas, 171t-172t
Curativos hidrogel para feridas, 171t-172t
Curativos oclusivos, 170
Curativos para feridas
descrição dos, 170-172, 170q, 171t-172t, 173q
ferimento por queimadura, 532, 533t
tipos de, 533t
Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, 576f
Curvas de Kaplan-Meier, 866
Cushing, Harvey, 12
Custos, 191
Cutler, Elliott, 12
CYP1A1, 709
Cystosarcoma phyllodes, 845
Czerny, Vincent, 870

D

Dacarbazina, 960
Daclizumabe, 642t, 737t
Dados
de observação, 195
determinações da casualidade, 195
fontes de, 194, 194t
não detectados, 197
relacionados, 197
Dados incompletos, 197
Dados observacionais, 195
Dakin, Henry, 8-9
Dandy, Walter, 12
Dapsona, 555
Daptomicina, 261
Davis, John Staige, 14
DDAVP, 111
Deacetilases de histona, 104
DeBakey, Michael, 14f
Débito cardíaco, 570-572
Declínio rostrocaudal, 1874-1875
Dedo de Jersey, 1974
Dedos
cascata de flexão dos, 1957f
mecanismo extensor dos, 1955f
Defecação
fisiologia da, 1307-1308
obstrutiva, 1374
Defecografia, 1367, 1387
Defeito do coxim endocárdio, 1621
Defeito do septo atrial, 1618-1620, 1619f-1620f
Defeito do septo atrioventricular, 1621-1623, 1621f-1622f
Defeito osteocondral, 483
Defeito septal aortopulmonar, 1618, 1618f
Defeitos septais atriais do seio venoso, 1619-1620
Deficiência da fibra de elastina, 162
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, 1553
Deficiência de piruvato quinase, 1553
Deficiência de vitamina B_{12}, 383

Déficit de base, 74-75
Déficit de lactato, 74-75
Déficit neurológico isquêmico reversível, 1763
Deformação de fluidos, 530-531
Deformidade pescoço de cisne, 1996f
Deformidades auriculares, congênitas, 1923
Degenerações neurológicas paraneoplásicas, 702
Deglutição orofaríngea, 1018-1021, 1021f
De-hidroepiandrosterona, 965-966
Deiscência da ferida, 283-284, 283q
Delírio
  descrição do, 563-564
  método de avaliação de confusão para identificar delírio da UTI, 564
  pós-operatório, 225, 322-324, 340, 340t, 409
Delirium tremens, 322
Deoxispergualina, 647
Dependência física, 412
Derivação portocava, 1435f-1436f, 1438f
Dermatite estase venosa, 1805
Dermatite por *Candida*, 313
Dermatite química, 312
Dermatofibroma, 1989
Dermatofibrossarcoma, 764
Dermatofibrossarcoma protuberante, 769, 770t
Dermoscopia, 744
Derrames pleurais, 1596-1597
  benignos, 1596-1597
  exsudativos, 1596q
  malignos, 1575, 1597, 1597f
  transudativos, 1596q
  tratamento dos, 1598f
Desastres
  carga de casualidade, 606
  classificação de, 604-605, 605t
  de grandes proporções médicas, 604-605, 605t
  grandeza dos, 605f
  incidentes com elevado número de vítimas *See* Incidentes com elevado número de vítimas
  incidentes com múltiplas vítimas, 604, 605t
  linha de serviço de trauma nos, 606, 606f
  naturais, 612

papel do cirurgião nos, 611-612
planos hospitalares para, 608-611
casualidades receptoras, 608
comando incidente, 608-609
resposta inicial, 608
tomada de decisão clínica, 608-609
triagem, 609-610, 609t
respostas hospitalares para
descrição dos, 605, 605f, 608
fase do tratamento definitivo, 611
fase inicial, 610, 610q
Desastres de grandes proporções médicas, 604-605, 605t
Desastres naturais, 612
Descolamento da placenta, 2026
Descondicionamento, 341-342, 341t
Descontaminação digestiva seletiva, 581-582
Descontaminação oral seletiva, 581-582
Desflurano, 389-390, 390t
Desidroepiandrosterona, 968
Desligamento da ventilação mecânica, 295t, 580-581
Deslocamentos
avaliação dos, 510-512
descrição dos, 510-512
do cotovelo, 512f
do joelho, 512
do quadril, 512
Desnutrição, 128
avaliação da, 225
cicatrização de feridas afetada pela, 168
em pacientes mais velhos, 339q
fatores de risco para, 339q
na cirrose, 221
Desnutrição calórico-proteica, 130
Desordens peritoneais, 1098-1103
ascite, 1098-1102, 1098q
peritonite *See* Peritonite
Desvio atriocaval, 461
Desvio biliopancreático
complicações do, 384, 384t
resultado do, 379

técnica para, 372f-373f, 376
Desvio da Blalock-Taussig, 1626-1627, 1627f
modificado, 1640f
Desvio esplenorrenal, 1436-1438, 1437f
Desvio portacaval da extremidade para a lateral, 1435-1436
Desvio portossistêmico intra-hepático transjugular, 1172, 1223, 1432-1434, 1437-1440
Desvios (*Shunts)*
atriocaval, 461
de Blalock-Taussig, 1626-1627, 1627f, 1640f
de Shrock, 461
do líquido cefalorraquidiano, 1907-1908
esplenorrenal, 1436-1438, 1437f
hidrocefalia tratada com, 1907-1908
portacava, 1435-1436
portossistêmico, 1427
portossistêmico intra-hepático transjugular, 1172, 1223, 1432-1434, 1437-1440
Desvio urinário, 2074
Dexametasona, 109, 586, 1886
Dexmedetomidina, 392, 567
Dextrose, 140-141
Diabetes insipidus, 108, 111
Diabetes insipidus nefrogênico, 110-111
Diabetes mellitus
cicatrização de feridas afetada pelo, 167
considerações sobre anestesia, 402
doença renal em estágio final provocada por, 675
enxerto do *bypass* arterial coronário no, 1674
imunoterapia para, 948-949
obesidade como fator de risco para, 147
riscos de aterosclerose, 675
riscos de doença arterial periférica, 1737
riscos de infecção fúngica, 265
tratamento cirúrgico do, 948-949
tratamento perioperatório de, 221
Diafragma, 454-455, 454f
Diagnóstico por imagens
acetábulo, 492-493
da coluna, 495
da pélvis, 492-493
do ombro, 491, 492f

do pé, 494-495, 494f
do quadril, 493
Diálise peritoneal
ambulatorial crônica, 1102
queimaduras em pediatria tratadas com, 536-537
Diálise peritoneal ambulatória crônica, 1102
Diâmetro sistólico final, 1685
Diarreia
Clostridium difficile como causa de, 1254
na síndrome carcinoide, 1260
Diaspirina de ligação cruzada da hemoglobina, 101
Diástase do músculo reto, 1094, 1128-1129
Diastematomielia, 1911
Diazepam, 566, 2033
Diferenciação direcionada, 183-184
Digestão, 1230-1234
carboidratos, 1230-1232, 1231f
gorduras, 1233
proteína, 1232-1233, 1233f
1, 25-Di-idroxicolecalciferol, 926-927
Di-iodotirosina, 890
Dilação e curetagem, para menorragia, 2016
Dilatação do ducto pancreático, 1529-1530
Discinesia biliar, 1491
Discite, 1913, 1914f
Discos intervertebrais, 1895
Discriminação sensorial de dois pontos, 1956, 1958f
Disfagia, 344, 1069
Disfunção diastólica, 332
Disfunção miccional, 2053-2055
Disfunção sexual, 2057, 2057f
Disgerminomas, 1866
Dislipidemia, 1736-1737, 1737t
Dismenorreia, 2011
Displasia broncopulmonar, 1829-1830
Displasia fibrosa, 784t, 786, 786f
Displasia neuronal intestinal, 1376
Displasia radial, 1994f
Dispneia, 1681
Dispositivo de assistência ventricular, 576, 1675f

Dispositivo de proteção embólica, 1770f
Dispositivo intrauterino decontracepção, 2012
Dispositivos de compressão sequencial, 1814-1815
Disrafismo cranial, 1911
Disrafismo espinhal, 1910-1911, 1910f
Disritmias, 571-572
Dissecção aórtica, 1718-1720, 1719f-1721f
Dissecção radical do pescoço modificada, 919-920
Dissinergia pélvica, defecação obstrutiva, 1374
Distensão, 483
Distribuição de oxigênio, 79-84, 80f
Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, 646, 648, 687-688
Distúrbios anais
  fissura *See* Fissura anal
  hemorroidas *See* Hemorroidas
Distúrbios broncopulmonares, 1586
Distúrbios cerebrovasculares, 1875-1885
  aneurismas micóticos, 1884
  aneurismas saculares, 1880-1883
  angioma cavernoso, 1878-1879
  angioma venoso, 1879
  Doença de Moyamoya, 1885
  fístula arteriovenosa traumática, 1879
  hemorragia intracerebral espontânea, 1883-1884, 1883q, 1883f-1884f
  malformações arteriovenosas, 1876-1878, 1877f
  malformações arteriovenosas durais, 1876-1878, 1877f
  telangiectasia capilar, 1879
Distúrbios cognitivos, 322-324
Distúrbios do assoalho pélvico, 1365-1376, 1383-1387
  classificação dos, 1365-1366
  diagnóstico dos, 1366
  incontinência fecal, 1382t, 1383-1385, 1384f
  prolapso retal *See* Prolapso retal
  retocele, 1373-1374, 1373f, 1387
Distúrbios esofágicos
  acalasia, 1025-1028, 1026t, 1027f-1028f, 1030f, 1051
  descrições históricas dos, 1012
  distúrbios motores, 1025-1040
  distúrbios motores não específicos, 1026t, 1032
  divertículos *See* Divertículos

esfíncter esofágico inferior hipertenso, 1026t, 1031
esôfago em quebra-nozes, 1026t, 1030-1031, 1033f
espasmo esofágico difuso, 1026t, 1028-1030, 1029f, 1032f
motilidade esofágica ineficaz, 1026t, 1031
Distúrbios motores esofágicos não específicos, 1026t, 1032
Distúrbios pleurais
derrames *See* Derrames pleurais
empiema, 1597-1599
mesotelioma, 1600-1601
pneumotórax, 1599-1600, 1599q
quilotórax, 1599, 1599q
Distúrbios reprodutores masculinos, 2055-2057
disfunção sexual, 2057, 2057f
infertilidade, 2055-2057
Diuréticos poupadores de potássio, 116
Diverticulectomia, 1266, 1267f
Diverticulite, 1310-1314
abscesso com, 1312-1313, 1312f
achados físicos, 1310
apresentação clínica da, 1311
complicada, 1312-1314
descomplicada, 1311-1312, 1311f
descrição da, 1269
diagnóstico da, 1311
fístula provocada por, 1313
imagens radiográficas da, 1311f
no hospedeiro imunocomprometido, 1312
obstrução intestinal provocada por, 1314
patogênese da, 1310
peritonite generalizada provocada por, 1313-1314
recorrência da, 1312
sigmoide, 1310-1311
tomografia computadorizada da, 1311
Diverticulite de Meckel, 1282-1283
Divertículo de Kommerell, 1643
Divertículo de Meckel, 1093-1094, 1178-1179, 1268-1270, 1268f-1269f, 1851
Divertículo de Zenker, 1023-1024, 1023f
Divertículo hepático, 1412-1413
Divertículos, 1023-1032
colônicos, 1309-1314

colonoscopia dos, 1175, 1310f
da parte média do esôfago, 1024-1025, 1024f
definição dos, 1309
de Meckel, 1093
descrição dos, 1264-1265
de Zenker, 344
do intestino delgado, 1179, 1264-1270, 1265f-1269f
duodenais, 1265-1266, 1265f-1266f
epifrênicos, 1025, 1025f
faringoesofágicos, 1023-1024, 1023f
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1175
íleos, 1266-1268, 1268f
jejunais, 1266-1268, 1267f-1268f
patogênese dos, 1310f
Divertículos da parte média do esôfago, 1024-1025, 1024f
Diverticulose
definição da, 1309
fatores dietéticos, 1309
sigmoide, 1309f, 1310
Divertículos epifrênicos, 1025, 1025f
Divertículos faringoesofágicos, 1023-1024, 1023f
DNA
clonagem do, 29
engenharia do, 29-30
estrutura de hélice dupla do, 25f
estrutura do, 24-25, 25f
reparo do, 25
replicação do, 25, 32
sequenciamento do, 29
Dobutamina, 572t
Doença arterial coronariana
aterosclerótica, 1652-1653, 1653f
cateterismo cardíaco para, 1665-1656, 1656f
complicações mecânicas da, 1672-1674
aneurisma ventricular esquerdo, 1672-1673
defeito do septo ventricular, 1673
custos da, 1650
diagnóstico da, 1653-1656
ecocardiograma da, 1655
eletrocardiografia em repouso para, 1654

em pacientes mais velhos, 352-353
estratificação do risco para, 1654-1655
exame físico da, 1654
manifestações clínicas da, 1653-1656
radiografia torácica para, 1654
recorrente, 1673f
reoperação para, 1671-1672, 1672f
ressonância magnética da, 1655
sequelas da, 1654q
teste para, 1654-1656
testes de estresse para, 1655q
tomografia computadorizada com múltiplos detectores da, 1655
Doença arterial coronariana, 1763-1770
angioplastia e colocação de *stent* da carótida, 1768-1770
apresentação clínica da, 1763
diagnóstico da, 1763-1764
em pacientes idosos, 351
endarterectomia da carótida para Endarterectomia dacarótida
epidemiologia da, 1763
fisiopatologia da, 1763
sinais e sintomas da, 1763
ultrassonografia dúplex da, 1763-1764, 1764f
Doença arterial periférica
amputações da extremidade inferior para, 1740-1743
amputação abaixo do joelho, 1742, 1742f
amputação por raio, 1741, 1741f
amputação transfemoral, 1743f
amputação transmetatarsal, 1741-1742, 1741f
prognósticos da, 1740f
taxa de mortalidade perioperatória, 1740
artéria ciática persistente, 1754-1755
aterosclerose, 1726-1727, 1727f
avaliação da, 1727-1752
angiografia, 1733-1735
angiografia por dióxido de carbono, 1735
angiografia por ressonância magnética, 1735, 1735f
angiografia por tomografia computadorizada, 1735, 1735f
Doppler de onda contínua, 1729-1731
estudos de imagens, 1733-1735
exame físico, 1727

história clínica/anamnese, 1727
teste fisiológico, 1729-1735, 1729f, 1730t
ultrassom intravascular, 1735, 1736f
classificação clínica da, 1728t
doença de Buerger, 1752-1753
doença oclusiva da extremidade inferior, 1743-1747
epidemiologia da, 1725
fatores de risco para, 1726f, 1736-1737
fumo e, 1736
insuficiência arterial crônica associada com, 1727-1729
isquemia aguda do membro, 1752-1757
algoritmo para, 1752f
arteriopatias não ateroscleróticas, 1752
descrição da, 1751-1752
trombectomia aberta para, 1751-1752
lesões aortoilíacas, 1743, 1744t
lesões femoropoplíteas, 1745t
necrose medial cística, 1754
pé diabético associado com, 1738-1740, 1739f
pseudoxantoma elástico, 1754
síndrome da artéria magna, 1754
síndromes do aprisionamento da artéria poplítea, 1755
tratamento da, 1735-1752
angioplastia por balão, 1748
angioplastia subíntima, 1747-1748
clínico, 1735-1737, 1737t
colocação de *stent*, 1747f, 1748-1749
conduítes, 1743-1746
endovascular, 1747-1751
implante de *stent*, 1749-1750, 1750f
revascularização, 1738-1740, 1743-1747, 1755-1757
vasculite, 1753-1754
arterite de células gigantes, 1753
de grande vaso, 1753
de pequeno vaso, 1754
de vaso médio, 1753-1754
doença de Behçet, 1754
doença de Kawasaki, 1753-1754
doença de Takayasu, 1753
poliarterite nodosa, 1753

Doença associada ao *Clostridium difficile*, 252, 257, 286-287
Doença biliar
bacteriologia da, 1485
calculosa
cirurgia para, 1491-1494
colecistectomia para *See* Colecistectomia
descrição da, 1485-1486, 1485f
esfincteroplastia transduodenal para, 1494, 1494f-1495f
exploração aberta do ducto biliar comum para, 1490-1491, 1494, 1494f-1495f
exploração laparoscópica do ducto biliar comum para, 1493-1494, 1493f
câncer de vesícula biliar *See* Câncer de vesícula biliar
colangiografia intraoperatória da, 1484
colangiografia trans-hepática percutânea da, 1484
colangiopancreatografia por ressonância magnética da, 1483, 1483f
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica da, 1483-1484, 1483f
colangite *See* Colangite
colecistite *See* Colecistite
coledocolitíase, 1488-1491, 1489f-1490f
dor associada com, 1480-1481
em pacientes geriátricos, 345-347
estreitamentos, 1503
estudos de imagens para, 1481-1485, 1481f-1484f
exames laboratoriais para, 1481
febre associada com, 1481
fisiopatologia da, 1480-1485
icterícia associada com, 1481
maligna, 1505-1512
massas benignas, 1505
metastática, 1512
ressonância magnética da, 1483
scan hepático de ácido iminodiacético, 1482, 1482f
sintomas da, 1480-1481
tomografia computadorizada da, 1482-1483, 1483f
tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose da, 1484
ultrassom da, 1481, 1481f
ultrassonografia endoscópica da, 1484, 1484f
Doença biliar calculosa, 1485-1486
Doença cardíaca
congênita *See* Doença cardíaca congênita
perspectiva histórica da, 1679-1680

Doença cardíaca congênita
anatomia da, 1612-1616
anéis vasculares, 1643-1644, 1644f
armadilhas da anestesia associadas com, 1616-1617
atendimento periperatório para, 1616-1617
atresia pulmonar com septo ventricular intacto, 1628-1629
atresia tricúspide, 1638, 1639f
cateterismo cardíaco da, 1615-1616
coarctação da aorta, 1635-1636, 1636f-1637f
cor triatriatum, 1625-1626
defeito do septo atrial, 1618-1620, 1619f-1620f
defeito do septo atrioventricular, 1621-1623, 1621f-1622f
defeito do septo ventricular, 1620-1621, 1621f, 1629-1630
defeito septal aortopulmonar, 1618, 1618f
desvio da Blalock-Taussig, 1611
diagnóstico da, 1613-1616
drenagem venosa sistêmica anômala, 1626
ducto arterioso persistente, 1617-1618, 1617f
ecocardiograma da, 1614
eletrocardiografia da, 1614
estenose pulmonar, 1630
exame físico da, 1613-1614
histórico da, 1611
ressonância magnética da, 1614-1615
resultados neurológicos da, 1617
retorno venoso pulmonar anômalo total, 1619-1620, 1624-1626, 1625f
síndrome cardíaca hipoplástica esquerda *See* Síndrome hipoplástica do ventrículo esquerdo
tetralogia de Fallot, 1626-1628, 1626f-1629f
tomografia computadorizada da, 1614-1615
transposição das grandes artérias *See* Transposição das grandes artérias
truncus arteriosus, 1623-1624, 1623f-1624f
ventrículo direito de saída dupla, 1632
ventrículo único, 1637-1643
Doença cardíaca valvular
perspectiva histórica da, 1679-1680
válvula aórtica *See* Válvula aórtica
válvula mitral *See* Válvula mitral
válvulas cardíacas prostéticas, 1691-1694, 1692f-1693f
Doença cardiotorácica, 352-353
Doença cardiovascular

avaliações pré-operatórias em pacientes com, 397-400, 398f
em pacientes geriátricos, 336
mortalidade provocada por, 213
obesidade e, 147
profilaxia contra endocardite, 400, 400q, 401t
Doença cística adventícia, 1755
Doença da mama
adenoma, 839
apresentação clínica da, 343
benigna, 835
biópsia da, 830-831
biópsia por aspiração com agulha fina da, 830
biópsia por punção da, 830-831
diagnóstico da, 828-831
em pacientes geriátricos, 342-344
epidemiologia da, 342-343
exame físico da, 829-830, 829f
excisão cirúrgica da, 833-834
excisão cirúrgica local ampla da, 832-834
fibroadenoma, 839
fibrocística, 827-828
hamartoma, 839
histórico do paciente a respeito da, 828-829
imagem da, 831-834, 833f
patologia da, 343-344
pele de casca de laranja, 829-830, 829f, 865
quimioterapia para, 343-344
radioterapia para, 343
tratamento da, 343-344
triagem da, 343
Doença da membrana hialina, 1571
Doença da tireoide
bócio, 898-899
hipertireoidismo, 896-898, 896f-897f
hipotireoidismo, 894-895
na gestação, 2039-2040
nódulo da tireoide solitário, 899-904, 899f-900f
tireoidite *See* Tireoidite
Doença de Addison, 971
Doença de arranhadura de gato, 813, 1831-1832

Doença de Behçet, 1754
Doença de Bowen, 762, 1404, 1404f, 1989
Doença de Buerger, 1752-1753
Doença de Buschke-Löwenstein, 1402, 1404
Doença de Caroli, 1465
Doença de Chagas, 1025-1027
Doença de Cowden, 705t, 1346t-1347t
Doença de Crohn, 1244-1254
agentes infecciosos associados com, 1245
aparência histológica da, 1330
apresentação clínica da, 1322, 1330-1331
aspecto macroscópico da, 1330, 1331f
autoanticorpos associados com, 1248-1249
características microscópicas da, 1246, 1246f
causas da, 1245
Classificação de Viena de, 1247, 1247t
colite colagenosa e, 1322
colite fulminante, 1332
colite ulcerativa *versus*, 1249t, 1320t
complicações da
abscesso intra-abdominal, 1332
câncer, 1253, 1332
colite, 1283
doença colorretal, 1253
doença duodenal, 1253
doença penetrante, 1252
doença perianal, 1247, 1253, 1331, 1400f
doença por estreitamento, 1251-1252
fístulas, 1252, 1332
íleo agudo, 1251
obstrução intestinal, 1251-1252, 1252f, 1332
perfuração, 1252-1253
retardo de crescimento, 1332-1333
sangramento, 1332
sangramento gastrointestinal, 1253
urológica, 1253
definição da, 1244
descrição da, 47
diagnóstico da, 1248-1249, 1248f, 1249t, 1331
diagnóstico diferencial da, 1331

epidemiologia da, 1244-1245, 1330
fatores genéticos, 1245
fatores imunológicos, 1245
granuloma não caseoso com, 1331f
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1176
histórico da, 1244
incidência de, 1244-1245
manifestações anorretais da, 1399-1400
manifestações clínicas da, 1247-1248, 1247q
manifestações do intestino delgado
obstrução, 1238, 1243
sangramento, 1179
manifestações extracolônicas da, 1332
manifestações extraintestinais da, 1247-1248, 1247q
megacólon tóxico na, 1332
patologia da, 1245-1248, 1245f-1246f, 1330
prognóstico para, 1253-1254
recorrência da, 1334
riscos de carcinoma, 1247
tomografia computadorizada da, 1248-1249, 1248f
tratamento da, 1249-1251
agentes imunossupressores, 1250
aminossalicilato, 1249
antibióticos, 1250
cirurgia, 1250-1251, 1332-1334, 1332q, 1333f
clínica, 1249-1250, 1331-1332
corticosteroides, 1249-1250
interrupção do consumo de cigarro, 1250
laparoscopia, 1251
nutrição, 1250
proctocolectomia total com ileostomia final, 1333
ressecção do cólon segmentar, 1333-1334
ressecção ileocecal, 1333
sulfassalazina, 1249
terapias anticitocina, 1250
terapias com citocina, 1250
Doença de De Quervain, 1982
Doença de Graves, 306, 342, 896, 898
Doença de Hirschsprung, 1376, 1848, 1848f
Doença de Kawasaki, 1753-1754

Doença de Lyme, 556-557
Doença de Meige, 1821
Doença de Ménétrier, 1222
Doença de Milroy, 1821
Doença de Mondor, 1594
Doença de Moyamoya, 1885
Doença de Ollier, 785-786
Doença de Ormand, 1109-1110
Doença de Osler-Weber-Rendu, 1258
Doença de Paget
  da mama, 865
  do ânus, 1405, 1405f
  do mamilo, 829f, 830
Doença de Parkinson, 1902
Doença de Takayasu, 1753
Doença diverticular, 1309
Doença do enxerto *versus* hospedeiro, 688
Doença do refluxo gastroesofágico, 1021, 1067-1081
  apresentação clínica da, 1069, 1069t
  avaliação endoscópica de, 1069-1070
  avaliação pré-operatória da, 1069-1073
  azia associada com, 1069
  disfagia associada com, 1069
  em pacientes geriátricos, 344
  esôfago de Barrett e, 1033-1034
  esofagografia da, 1071-1073
  estreitamentos, 1079
  exame físico da, 1069
  fisiopatologia da, 1067-1069, 1068f
  hérnia hiatal associada com, 1067
  manometria de avaliação da, 1070, 1070f-1071f
  monitoramento do pH da, 1070-1071
  obesidade e, 362, 1081
  resultados da, 1073-1079
  sintomas da, 1069, 1069t
  sintomas extraesofágicos, 1080-1081
  tratamento cirúrgico da, 1073-1077
    complicações, 1077-1079
    disfagia secundária à, 1079
    endoscópica, 1077-1078

envolvimento em 360 graus, 1074-1075, 1074f, 1076f
fundoplicadura parcial, 1075-1076, 1076f
inchaço secundário à, 1079
insuficiência da, 1079
lesões esplênicas secundárias à, 1079
lesões hepáticas secundárias à, 1079
mortes causadas por, 1079
pneumotórax, 1078-1079
tratamento da, 1073-1079
Doença extramamária de Paget, 764
Doença falciforme, 1553
Doença fibrocística da mama, 827-828
Doença hepática
abordagem para, 220f
associada à nutrição parenteral, 682
biodisponibilidade aos medicamentos afetada pela, 263
crônica, 585
em pacientes da unidade de tratamento intensivo, 585
Doença hepática crônica, 1432
Doença hepática no estágio final
descrição da, 658
pediátrica, 684
Doença hepática policística, 1464
Doença hepatobiliar, 147
Doença inflamatória intestinal, 1319-1334
colite ulcerativa *See* Colite ulcerativa
considerações nutricionais, 144
definição de, 1319
doença de Crohn *See* Doença de Crohn
Doença inflamatória pélvica, 2015
Doença oclusiva aortoilíaca, 1710-1718
aortograma da, 1712f
apresentação clínica da, 1712
avaliação de, 1712
enxerto por *bypass* arterial axilofemoral para, 1711
perspectiva histórica da, 1710-1711
sinais e sintomas da, 1711
tratamento da, 1712-1718
complicações da, 1715-1718
endarterectomia aortoilíaca, 1713-1715, 1716f

enxerto por *bypass* aortofemoral, 1712-1713, 1712f, 1717f
enxerto por *bypass* arterial ileofemoral, 1713, 1715f
enxerto por *bypass* axilofemoral, 1713, 1714f
enxerto por *bypass* femorofemoral, 1713, 1715f
pseudoaneurisma anastomótico secundário à, 1716-1718, 1717f
Doença perianal
na colite ulcerativa, 1322
na doença de Crohn, 1247, 1253, 1400f
Doença pilonidal, 1396-1397
Doença pulmonar, 400-401
Doença pulmonar difusa, 1590, 1590q
Doença renal
em estágio final, 668
revascularização coronariana, 1675
tipos de, 666, 667t
Doença renal crônica de estágio final, 219
Doença renal no estágio final
crônica, 219
diabetes mellitus como causa de, 675
prevalência da, 670
Doença renal policística, 667t
Doenças adrenais
córtex, 973-975, 973t
hiperaldosteronismo primário, 973-975, 973t
incidentaloma, 985, 985f
medula, 980-986
Doenças cirúrgicas, 4
Doenças da paratireoide
em pacientes geriátricos, 342
hereditário, 940
hiperparatireoidismo *See* Hiperparatireoidismo
hipoparatireoidismo, 928
neoplasia endócrina múltipla *See* Neoplasia endócrina múltipla
Doenças e distúrbios ginecológicos, 2014-2016
aborto espontâneo, 2015
cistos ovarianos funcionais, 2015
doença inflamatória pélvica, 2015
endometriomas, 2015
endometriose, 2015
gestação ectópica, 2015

leiomiomas uterinos, 2015
sangramento uterino disfuncional, 2014
Doenças e distúrbios urológicos
disfunção miccional, 2053-2055
epididimite, 2052
fúngicos, 2052-2053
gangrena de Fournier, 2052, 2053f
hematúria macroscópica com retenção de coágulo, 2069, 2069f
hiperplasia benigna da próstata, 2054-2055
incontinência urinária, 2053-2054
infecção do trato urinário *See* Infecção do trato urinário
não traumáticos, 2068-2070
orquiepididimite, 2052
pielonefrite xantogranulomatosa, 2052
priapismo, 2069-2070
retenção urinária aguda pós-operatória, 2053
torção do testículo, 2068, 2069f
tuberculosos, 2052-2053
Doenças esofágicas
anéis, 1037-1038
anéis vasculares, 1036-1040
anel de Schatzki, 1037-1038, 1038f-1039f
descrição da, 1033-1040
esôfago de Barrett, 1033-1036, 1034f, 1080
membranas, 1038-1040, 1039f
pinçamentos da artéria pulmonar, 1036-1040, 1037f
Doenças sexualmente transmissíveis, 1398, 1398q
Doença ulcerativa péptica, 1191-1201
ácido e, 1192-1193
custos do, 1191
em pacientes geriátricos, 345
epidemiologia da, 1165, 1191
Helicobacter pylori, 345, 712, 1165, 1185, 1191-1195, 1195q
inibidores da bomba de próton para, 1165-1166
intratável, 1197
medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais como causa de, 1192
obstrução da saída gástrica, 1196-1197
patogênese da, 1191-1193
perfuração, 1196
riscos de ressangramento na, 1165t

sangramento gastrointestinal superior provocado por, 1164-1167, 1195-1196
tratamento cirúrgico da, 1166-1167, 1166q, 1166f, 1197-1198
antrectomia, 1198, 1198f
piloroplastia de Heineke-Mikulicz, 1196f
síndromes pós-gastrectomia *See* Síndromes pós-gastrectomia
vagotomia altamente seletiva, 1197-1198, 1197f
vagotomia troncular, 1196f, 1197-1198
tratamento clínico da, 1164-1167
tratamento da, 1164-1170, 1194-1195
tratamento endoscópico da, 1166
úlcera gástrica, 1167
Doença vascular periférica, 351-352
Domínio de morte associado ao Fas, 33-34
Domínio de oligomerização de ligação do nucleotídeo, 42
Domínio Src homologia, 2, 47
Dopamina, 572t
Dor
abdominal *See* Dor abdominal
aguda
analgésico para, 411-414
anestésicos locais para, 413
em pacientes com dor crônica, 415
em pacientes com intoxicação exógena, 415
em pacientes idosos, 415
em pacientes pediátricos, 415
mecanismos da, 411
medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais para, 412-413
opioides para, 411-412
tipos de, 415
tratamento da, 411-415
autorrelatório da, 565
câncer pancreático, 1544
crônica, 411, 414
mecanismos da, 411
modulação da, 411
percepção da, 565
pós-colecistectomia, 1499
Dor abdominal
algoritmos para, 1155, 1155f-1157f
avaliações por tomografia computadorizada, 1149-1150

descrição da, 1096-1097
diagnóstico diferencial da, 1151-1152, 1151q
em pacientes com obesidade mórbida, 1155
localização da, 1144f-1145f
na gestação, 1152-1153, 1152f, 2034, 2034q
quadrante inferior direito, 1157f
quadrante inferior esquerdo, 1157f
quadrante superior direito, 1156f
quadrante superior esquerdo, 1156f
referida, 1141, 1142q
tipos de, 1141
úlcera duodenal como causa de, 1193
visceral, 1146f
Dor aguda, 411
analgésico para, 411-414
anestésicos locais para, 413
em pacientes com abuso de substâncias, 415
em pacientes com dor crônica, 415
em pacientes idosos, 415
em pacientes pediátricos, 415
mecanismos da, 411
medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais para, 412-413
opioides para, 411-412
tipos de, 415
tratamento da, 411-415
Dor anorretal, 1383
Dor crônica, 411, 414-415
Dor de cabeça occipital, 1911
Doripenema, 260
Dor na mama, 827-828
Dor neuropática, 414
Dor pélvica, 2010
Dor referida
anamnese, 1142-1143, 1144f-1145f
descrição da, 1097, 1142q
Dor somatoparietal, 1097
Dor visceral, 1096-1097
Doutrina de Monroe-Kellie, 439-440, 439f, 565, 1872
Doxorubicina, 168
Dragstedt, Lester, 11-12

Drenagem venosa sistêmica anômala, 1626
Drew, Charles, 10
Drotrecogina alfa, 53-54
Ducto arterioso patente, 1617-1618, 1617f
Ducto biliar
adenomas do, 1453
anatomia do, 1421, 1423f
câncer do *See* Colangiocarcinoma
cistos do, 1465
complicações cirúrgicas envolvendo, 321-322
comum *See* Ducto biliar comum
estreitamentos do, 1503, 1527, 1531f
Ducto biliar comum
anatomia do, 1423f, 1476
coledocolitíase do, 1488-1491, 1489f-1490f, 1499
exploração aberta do, 1490-1491, 1494, 1494f-1495f
exploração laparoscópica do, 1489-1490, 1493-1494, 1493f
Ducto biliar inferior, 1477
Ducto cístico, 1476, 1477f, 1492f, 1499f
Ducto hepático comum, 1419-1421, 1423f, 1476
Ducto onfalomesentérico, 1093-1094, 1094f
Ductos hepáticos, 1419-1421, 1422f
Duodeno
adenocarcinoma do, 1263
adenomas do, 1257, 1258t
atresia do, 1841, 1842f
compressão vascular do, 1276
divertículos do, 1265-1266, 1265f-1266f
estenose do, 1531
lesões traumáticas do, 462
manifestações na doença de Crohn, 1253
perfuração do, 1097
pólipos do, 1348
suprimento sanguíneo do, 1229f
tumores neuroendócrinos do, 999
Duodenoenterostomia, 374f
Duodenojejunostomia, 1542-1543

E

Eastern Association for the Surgery of Trauma, 430-431, 459

Eburnação, 1992
E-caderina, 700, 701f
ECA, 1758
Echinococcus spp, 1555
Echinodermata, 559-560
Ecocardiografia
  avaliações da doença arterial coronariana, 1655
  avaliações da doença cardíaca congênita, 1614
  avaliações da estenose aórtica, 1687
  avaliações da regurgitação mitral, 1684
  uso diagnóstico da estenose mitral, 1646-1647
Ecocardiografia transesofágica, 1665-1666
Ecocardiografia transtorácica, 296, 1680
ECR *See* Estudos controlados randomizados
Ectasia do ducto subareolar, 830
Ectasia ductal, 839
Ectasia vascular antral gástrica, 1168, 1169f
Ectopia ventricular, 301
Eculizumab, 737t
Edema cerebral, 585
Edema por reperfusão, 1798
Edema pulmonar
  descrição do, 294-295, 294q
  na unidade de tratamento intensivo, 578
Efalizumabe, 737t
Efeito de Wolff-Chaikofft, 893
Efetividade, 190
Efetora da célula T, 629-632
Eficácia, 190
Efusões pleurais exsudativas, 1596q
Efusões pleurais malignas, 1575, 1597, 1597f
Efusões pleurais transudativas, 1596q
Eicosanoides, 60
Eixo celíaco, 1418f
Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, 585-586
Eixo hipotalâmico-pituitário-tireoide, 891
Eixo renina-angiotensina-aldosterona, 968
Elastase-1, 528
Eletrocardiografia
  avaliações da estenose aórtica, 1687

avaliações da regurgitação mitral, 1683
avaliações de hipercalcemia, 112f
diagnóstico da doença cardíaca congênita com uso de, 1614
monitoramento da anestesia com uso de, 395
Eletrocauterização, 235
Eletrocauterização bipolar, 235
Eletrocirurgia, 235
Eletroencefalografia, 670q
Eletrólitos, 109-117
absorção de, 1233-1234
potássio, 111-112
sódio, 109-111, 109q
Embalagem a vácuo, 473t
Embolia *See* Embolia pulmonar
Embolia pulmonar, 295-297, 295q
apresentação clínica da, 295-296
causas de, 295
diagnóstico da, 295-296
em pacientes de atendimento crítico, 587
em pacientes de cirurgia bariátrica, 382
heparina para, 296-297
ocorrência intraoperatória da, 230
prevenção da, 296-297
sinais e sintomas de, 295q
taxas de mortalidade, 1813
tratamento da, 296-297
Emergências ortopédicas, 499-513
amputação primária das, 500-501
conservação do membro, 500-501
deslocamentos, 510-512
escore de gravidade da mutilação da extremidade, 501, 501t
estabilização esquelética para, 501-502
lesão da medula espinhal, 509-510, 511f
lesões vasculares, 512-513
rompimento do anel pélvico *See* Rompimento do anel pélvico
síndrome compartimental aguda *See* Síndrome do compartimento agudo
tratamento inicial das, 500-502
Empiema, 1597-1599
Empiema subdural, 1913
Emulsificação, de gorduras, 1233

Emulsões de gordura intravenosa, 141
Encefalopatia, 656
Encefalopatia de Wernicke, 384
Encondroma, 784t, 785-786, 785f, 1990, 1990t
Endarterectomia aortoilíaca, 1713-1715, 1716f
Endarterectomia da carótida, 1764-1768
  atendimento pós-operatório para, 1767-1768
  AVC provocado por, 1768
  complicações da, 1768
  estudos de, 1765
  indicações para, 1764-1766
  técnica para, 1766-1767, 1766f
Endocardite, coração protético, 1692
Endocrinopatias, 221-222
Endoderme, 1013-1014
Endoftalmite fúngica, 268
Endo-GIA, 235
Endométrio, 2007
  atrófico, 2009
Endometriomas, 2015
Endometriose, 2015
Endopeptidases, 1232-1233
Endoprótese de Viabahn, 1749
Endoscopia
  avaliações da hemorragia gastrointestinal aguda obscura, 1178-1179
  cirurgia urológica, 2048-2049
  colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, 345-346
  com balão duplo, 1178
  diagnóstico do câncer esofágico com uso de, 1052
  doença da úlcera peptídica tratada com, 1166
  doença do refluxo gastroesofágico, 1069-1070, 1077-1078
  do intestino delgado, 1178
  estadiamento do câncer gástrico, 1209-1211, 1211f
  paratireoidectomia, 934-936
  por cápsula, 1178-1179
  por cápsula em vídeo, 1178-1179
  ressecção mucosal
    câncer esofágico tratado com, 1053
    câncer gástrico tratado com, 1213, 1213f
  ressecção submucosal

câncer esofágico tratado com, 1053
câncer gástrico tratado com, 1214f
técnica de separação do componente, para reparo da hérnia ventral, 1134-1135, 1135f
Endoscopia com balão duplo, 1178
Endoscopia flexível, 424, 424f
Endoscopia por cápsula, 1178-1179
Endoscopia por impulso, 1178
Endoscopia respiratória, 426
Enema com bário de contraste duplo, 1362
Energia cinética, 237
Enfisema
descrição do, 1589, 1589f
lobar congênito, 1837
Enfisema bolhoso, 1589, 1589f
Enfisema lobar, 1571
Enfisema lobar congênito, 1837
Engenharia de tecido de nível de órgão, 184
Engenharia genética, 37-38
Engenharia tecidual
definição da, 174
no nível do órgão, 184
uso da na cicatrização de feridas, 174-175
Engessamento circunferencial, 496
Ensaio imunorradiométrico, 931
Ensaio rápido de urease, 1193
Entamoeba histolytica, 1442-1443, 1445, 1588-1589
Enterite
causas micobacterianas de, 1254-1255, 1255f
citomegalovírus, 1255, 1255f
em hospedeiros imunocomprometidos, 1254-1255
por radiação, 1273-1274, 1274f
Enterite por radiação, 1273-1274, 1274f
Enterite tifoide, 1254
Enterócitos absorvedores, 1230
Enterococos resistentes à vancomicina, 265
Enterocolite necrosante, 1843-1845
Enteroenterostomia, 369f
Enteroglucagon, 1235t
Enterolite, 1267-1268
Enteropatia por radiação, 1243

Enteroplastia transversa em série, 683, 1846, 1846f
Enterotomia, 1138
Entrada esofágica, 1014-1015
Envelhecimento
alteração no sistema cardiovascular, 332
alterações da função imunológica, 334-335, 334q
alterações do sistema renal, 333-334, 333q, 334f
alterações do sistema respiratório, 332-333, 333q
alterações no sistema hepatobiliar, 334, 334q
anorexia do, 339
câncer e, 692
cicatrização de feridas afetada pelo, 168
cirurgia e, 328-331
Envolvimento anal, 1372
Enxerto da artéria mamária interna, 1661, 1661f
Enxerto da artéria mamária interna esquerda, 1661, 1661f
Enxerto da veia safena magna, 1661-1662, 1744
Enxerto de gordura, 1934
Enxerto do *bypass* arterial coronário
adjuvantes medicamentosos, 1668
atendimento pós-operatório, 1666-1668
avaliação pré-operatória para, 1659
bomba do balão intra-aórtico com, 1666
comorbidades que afetam, 1659
complicações neurológicas do, 1668
cuidado pulmonar durante, 1667
disfunção renal após, 1668
ecocardiografia transesofágica com, 1665-1666
em mulheres, 1675
em pacientes com diabetes mellitus, 1674
em pacientes com doença renal, 1675
em pacientes idosos, 352, 1674-1675
em pacientes obesos, 1675
farmacoterapia com, 1666
fora da bomba, 1652, 1669-1670, 1670f
histórico do, 1652, 1652t
infarto do miocárdio com elevação do segmento ST tratado com, 1658-1659
inotrópicos com, 1666
intervenção coronariana percutânea *versus*, 1657-1658
mediastinite após, 1668

minimamente invasivo, 1670-1671
morbidade do, 1667-1668
mortalidade do, 1667
na bomba, 1652
reoperação, 1671-1672, 1672f
resultados do, 1667-1668
sangramento após, 1667-1668, 1667q-1668q
sobrevida após, 1667
tamponamento do pericárdio após, 1667
totalmente endoscópico, 1671
tratamento médico *versus*, 1657
Enxerto do *bypass* arterial coronário fora da bomba, 1669-1670, 1670f, 1675
Enxerto por *bypass* aortofemoral, 1712-1713, 1712f, 1717f
Enxerto por *bypass* arterial ileofemoral, 1713, 1715f
Enxerto por *bypass* axilofemoral, 1713, 1714f
Enxerto por *bypass* femorofemoral, 1713, 1715f
Enxertos arteriais gastroepiploicos, 1663
Enxertos cutâneos, 1916-1917
de espessura completa, 818
espessura parcial, 817-818
reconstrução da cabeça e pescoço com uso de, 817-818
Enxertos cutâneos de espessura parcial, 1917
Enxertos cutâneos de espessura total, 1917, 1928
Enxertos cutâneos por rotação, 1917
Enxertos de politetrafluoroetileno, 1743-1744
Enxertos de stent
descrição dos, 1749-1750, 1750f
trauma vascular tratado com, 1789
Enxertos omentais, 1104
Enzimas COX, 412-413
Ependimomas, 1888, 1892
Ephedra, 229t
Epicôndilos, 481
Epiderme, 159
Epididimite, 2052
Epífise, 481, 483f
Epiglote, 797
Epilepsia, 1903-1904, 1904f
Epinefrina, 63, 572t
Episiotomia, 2027

Epistaxe, pós-operatória, 324
Epitelização, 159-163
Equação/fórmula de Harris-Benedict, 129, 142t, 538
Equilíbrio de Gibbs-Donnan, 105
Equinácea, 229t
Equinocandinas, 271
Equipe de Avaliação e Coordenação de Catástrofes da Organização das Nações Unidas, 612
Equivalentes metabólicos, 338f, 339
Eritema nodoso, 1322
Eritromicina, 228t, 1204
Eritroplasia, 793
Eritropoietina, 45t
Erosões por estresse, 311q
Erro alfa, 195-196
Erro beta, 196
Erros médicos
  efeitos dos na inserção de pedidos informatizados ao provedor, 206, 207q
  relatório de do Instituto de Medicina, 201
Erro tipo I, 195-196
Erro tipo II, 195-196
Ertapenem, 260
Erva-de-são-joão, 229t
Escala Abreviada de Lesões, 432, 432t, 531-532
Escala de Agitação e Sedação de Richmond, 566, 566t
Escala de Coma de Glasgow, 432-433, 433t, 440, 490, 564, 1875, 1893, 1894t
Escaneamento por radioisótopos, 901
Escaneamento por radionuclídeos, 1174
Escarotomia, 531, 531f
Esclerodermia, 1754
Esclerose tuberosa, 705t
Escleroterapia, 1809
Escleroterapia por injeção, 1809
Escore de Gravidade da Mutilação de Extremidades, 501, 501t, 1945
Escore de Gravidade de Lesão, 610
Escore de Trauma Revisado, 432-433, 433t
Escroto, 2048
Esferocitose hereditária, 1552-1553
Esfíncter de Oddi
  anatomia do, 1419-1421, 1480, 1480f
  disfunção do, 1491

Esfíncter esofágico inferior
comprimento do, 1021
descrição do, 1014
função do, 1067
hipertensivo, 1026t, 1031
na deglutição, 1019-1021
relaxamento do, 1022f
valores manométricos para, 1021t, 1070
Esfíncter esofágico inferior hipertenso, 1026t, 1031
Esfíncter esofágico superior
descrição do, 1014
na deglutição, 1018-1019
valores manométricos para, 1021f, 1021t, 1070
Esfincteroplastia
descrição da, 1385f
transduodenal, 1494, 1494f-1495f
Esfincteroplastia transduodenal, 1494, 1494f-1495f
Esfincterotomia, 1392, 1392f, 1400
Esofagectomia
descrição da, 1028
em bloco, 1062-1063, 1062t
minimamente invasiva, 1063
poupadora vagal, 1062t, 1063
trans-hiatal, 1061-1062, 1062t
transtorácica, 1061-1062, 1062t
Esofagectomia em bloco, 1062-1063, 1062t
Esofagectomia poupadora vagal, 1062t, 1063
Esofagectomia trans-hiatal, 1061-1062, 1062t
Esofagectomia transtorácica, 1061-1062, 1062t
Esofagite, 1168, 1168f
Esôfago
abastecimento arterial do, 1016, 1017f
anatomia do, 1014-1017
camadas do, 1015, 1015f, 1068f
contrações do, 1019, 1021t
curto, 1080
de Barrett, 1033
descrição do, 1012
descrições históricas do, 1012
desenvolvimento muscular, 1014

drenagem venosa do, 1016, 1018f
embriologia do, 1013-1014, 1013f
estreitamento do, 1015-1016
estreitamentos do, 1041
fisiologia do, 1017-1021
fístulas do, 1046-1047, 1047f
fístula traqueoesofágica do, 1046-1047, 1047f
função de deglutição do, 1018-1021, 1021f
função do, 1017-1018
inervação do, 1016-1017, 1020f
junção gastroesofágica, 1016, 1016f, 1068f
leiomioma do, 1047-1048, 1049f
lesão cáustica do, 1040-1043
lesões do, 453-454
mecanismo de refluxo do, 1021
músculos do, 1015f
percurso do, 1014f
perfuração do, 1043-1046, 1044f-1045f
perfurações cervicais, 1045f, 1046
perfurações torácicas, 1045f, 1046
peristaltismo, 1019, 1022f
pólipos fibrovasculares do, 1049, 1051f
reconstrução do, 1041-1043
sistema linfático do, 1016, 1019f
técnica de grampo duplo para alongamento do, 1080f
vasculatura do, 1016, 1017f-1018f
Esôfago de Barrett, 1033-1036, 1034f, 1080, 1840
Esôfago em quebra-nozes, 1026t, 1030-1031, 1033f
Esofagogastroduodenoscopia, 1163, 1171
Esofagografia, 1071-1073
Esofagografia com bário, 1023, 1023f, 1025, 1025f, 1044f, 1047f, 1052
Esofagojejunostomia em Y de Roux, 1212
Esofagomiotomia, 1028, 1030
Espaço de Disse, 1423, 1478, 1479f
Espaço pleural, 450, 1063, 1587, 1598
distúrbios do, 1596
lesões do, 449-451
Espaço pré-peritoneal, 1090, 1118-1119
Espaço retroperitoneal, 1108, 2007-2008
Espaços intercostais, 1564

Espasmo esofágico difuso, 1026t, 1028-1030, 1029f, 1032f
Espécies de oxigênio reativo, 61-62
Espinha bífida aberta, 1910-1911
Espinha bífida oculta, 1911
Espinha lombar
  doenças degenerativas da, 1895-1900
  estenose do, 1896-1897
  instrumentação e fusão da, 1898, 1898f
  radiculopatia da, 1896, 1897f
Esplenectomia
  descrição da, 459
  infecção generalizada pós-esplenectomia, 1548-1549, 1558-1559
  laparoscópica, 1556-1558, 1557f-1558f
  morbidade tardia após, 1558-1559
  púrpura trombocitopênica imune tratada com, 1552
  robótica, 1558
  terapias profiláticas após, 1559-1561
    antibióticos, 1560-1561
    imunizações, 1559-1560, 1560f
  trombocitose após, 1558
Esplenectomia robótica, 1558
Espondilose, 1895
Espondilose cervical, 1900
Esponjas, 559
Espumas, 171t-172t
Esquema de Decisão da Triagem de Campo, 433, 434f
Estadiamento AJCC
  câncer da cabeça e pescoço, 793-794
  câncer esofágico, 1054
  câncer gástrico, 1209
  sarcomas de tecidos conectivos, 774, 775t
Estadiamento TNM
  câncer da cabeça e pescoço, 795, 795t
  câncer de ducto biliar, 1509-1510, 1509t-1510t
  câncer de mama, 846, 847t
  câncer esofágico, 1054, 1055t-1056t, 1057f, 1058
  câncer gástrico, 1207-1209, 1208t
  colangiocarcinoma, 1509-1510, 1509t-1510t
  melanoma, 749, 749t-750t
  sarcomas de tecidos conectivos, 774

Estado mental alterado, 563
Estado nutricional
avaliação pré-operatória do, 225-226, 338-340
em idosos, 338-340
monitoramento do, 129-130
Esteato-hepatite não alcoólica, 363, 657
Esteatose, 1428
Esteatose aguda da gravidez, 2038
Estenose aórtica, 1685-1688
cateterismo cardíaco para, 1687
causas da, 1685-1686, 1686f
diagnóstico da, 1687, 1687f
ecocardiograma da, 1687
eletrocardiografia da, 1687
exame físico da, 1687
fisiopatologia da, 1686-1687
histórico natural da, 1687, 1688f
perspectivas históricas da, 1679-1680
sintomas da, 1687
tratamento da, 1688, 1688f
valvular, 1634
Estenose arterial renal
angiografia por ressonância magnética da, 1758
bypass da artéria renal a céu aberto para, 1759
colocação de *stent* para, 1759-1761, 1760f
descrição da, 1758
diagnóstico da, 1758
tratamento da, 1759-1761
Estenose espinhal, 1728t
Estenose mitral, 1646-1647, 1680-1683
cateterismo cardíaco da, 1682
causas da, 1680-1681
comissurotomia mitral aberta para, 1682
diagnóstico da, 1681-1682
ecocardiograma da, 1681-1682
febre reumática como causa de, 1680-1681
fisiopatologia da, 1681
hipertensão pulmonar como causa de, 1681
histórico natural da, 1682
insuficiência cardíaca da, 1679

moderada, 1681
radiografia torácica da, 1681
sintomas da, 1681
substituição da válvula mitral para, 1682-1683
tratamento da, 1682-1683
valvuloplastia mitral com balão para, 1682
Estenose pilórica hipertrófica, 1840, 1841f
Estenose pulmonar, 1630
Estenose subaórtica do túnel, 1635
Estenose subaórtica fibromuscular, 1635, 1636f
Esterno
descrição do, 1566
fraturas do, 450-451
Esternotomia mediana, 908t, 920, 1603, 1661-1663, 1932
Esternotomia transversal, 1571
Esteroides adrenais
biossíntese dos, 968-970, 969f
esteroides sexuais, 968, 979
estímulo cerebral, 1902, 1902f
Estímulo cerebral profundo, 1902, 1902f
Estímulo da queimadura dupla, 396q
Estímulo do nervo vagal, 1902
Estoma, 1362-1365
colostomia, 1362-1365, 1366f
complicações pós-operatórias envolvendo, 312-313, 312t
construção do, 312q
definição de, 1362
hérnia paraestomal secundária ao, 1138, 1138f
ileostomia, 1362-1365, 1365f-1366f
prolapso do, 312
tipos de, 1362-1363
Estômago
anatomia do, 1182-1185
anatomia macroscópica do, 1182-1185
artéria celíaca, 1182
câncer de *See* Câncer gástrico
cárdia do, 1182-1185
corpo do, 1182
divisões do, 1183f
drenagem linfática do, 1182-1183, 1184f

fisiologia do, 1185-1191
função da barreira gástrica, 1191
fundo do, 1081
inervação do, 1183-1184, 1184f
lesões traumáticas do, 461-462
morfologia do, 1184
motilidade gástrica, 1190-1191
peptídios gástricos, 1185-1186
gastrina, 1185-1186
grelina, 1186
histamina, 1186-1187
peptídio liberador de gastrina, 1186
somatostatina, 1186-1187
pólipos do, 1348
relaxamento receptivo do, 1185, 1190
secreção de ácido gástrico, 1187-1190
bicarbonato, 1189-1190
células parietais, 1187-1189, 1188f
estímulo do, 1187
fator intrínseco, 1189
muco, 1189-1190
pepsinogênio, 1189
regulação farmacológica do, 1189
suprimento sanguíneo do, 1182, 1183f
tipos de células do, 1184t
úlceras do *See* Úlceras gástricas
Estômago de cabeça para baixo, 1081
Estreitamentos
biliares, 1503
colônicos, 1321, 1321f, 1323f
do ducto biliar, 1495f
doença do refluxo gastroesofágico, 1079
esofágicos, 1041, 1839
Estreitamentos esofágicos, 1840
Estresse
dis-homeostasia da glicose durante, 241q
respostas hormonais para, 241t
Estrogênio, 693
Estromelisina-1, 155f, 163
Estudo

analítico, 188, 189f
classificação incorreta, 188-189
comparações, 188-190
considerações éticas para, 198-199
custos, 191
dados não computados, 197-198
dados no
faltante, 198
fontes de, 194, 194t
método de análise, 195-198
relacionado, 197
descritivo, 188, 189f
exposições variáveis no tempo, 189-190
finalidade do, 188
foco do na efetividade e eficácia, 190
foco do na segurança, 190
pontos finais substitutos, 191-192
questões não analíticas que afetam, 194-195
de confusão, 194-195
generalização, 195
resultado de interesse para, 190-192
resultados fornecidos pelos pacientes, 190
utilização de recursos, 190-191
variáveis, 195
visão geral do, 188
Estudo de Cohort, 193
Estudo de controle de caso, 193-194
Estudo Multicêntrico de Linfadenectomia Seletiva, 756
Estudos analíticos, 188, 189f
Estudos controlados randomizados, 192-193
Estudos de esvaziamento gástrico, 1191
Estudos descritivos, 188, 189f
Estudos do trânsito colônico, 1374-1376
Esvaziamento radical do pescoço, 798, 798f
Ética
estudo cirúrgico, 198-199
importância da, 19-20
sensibilidade cultural, 20-21
tratamento no fim da vida, 20
Etomidato, 391t, 392, 586

Everolimo, 642t, 646
Exame de sangue oculto nas fezes, 1361-1362
Excisão
  câncer retal tratado com, 1358
  ferimento por queimadura, 534
Excisão fascial, da ferida por queimadura, 534
Excisão local ampla
  anestesia para, 752-753
  melanoma, 750-753, 753f, 752t
Excisão micográfica de Mohs, 763-764
Excisão por bisturi harmônico, 236
Excisão tangencial, do ferimento por queimadura, 534
Exigências calóricas, 129
Exigências nutricionais, 120-126
  metabolismo de carboidratos, 122-123
  metabolismo lipídico, 123
  metabolismo proteico, 123-124
  micronutrientes, 126, 127t
  saúde intestinal, 125
  turnover proteico, 125-126
  vitaminas, 126, 127t
Éxons, 26, 26f
Expansão do tecido, 1921-1922, 1922f
Expansores, para expansão do tecido, 1921
Expectativa de vida, 328, 336
Exposições variáveis no tempo, 189-190
Expressão genética, 26-27
Extração inversa, 1810, 1810f
Extravasamento, 700

F

Fadiga do médico, 205-206
Falência múltipla dos órgãos
  causas da, 592
  descrições históricas da, 589-590
  modelo de dois eventos da, 591, 591f
  mortalidade associada com, 590-592
  na síndrome do desconforto respiratório agudo, 578
  na unidade de tratamento intensivo, 590-592
  queimaduras como causa de, 535-536
Famotidina, 1189
Farmacocinética, 251
Farmacodinâmica, 251
Fas, 626-627
Fáscia clavipeitoral, 824
Fáscia de Camper, 1088
Fáscia de Colles, 2005
Fáscia de Gerota, 669-670, 2046
Fáscia de Scarpa, 1088
Fáscia de Waldeyer, 1296
Fáscia endoabdominal, 1116
Fáscia pararretal, 1296
Fáscia retrossacral, 1296
Fáscia transversal, 1090, 1092f, 1116-1117
Fasciite necrosante, 2011
Fasciotomia
  do antebraço, 1981f
  síndrome compartimental aguda tratada com, 503, 504f
  técnicas operatórias para, 1797-1798, 1798f
  trauma vascular tratado com, 1792
Fase aguda de feridas, 283-284, 283q
Fase de maturação da cicatrização de feridas, 163-164
Fase de migração, 189
Fase pré-operatória
  descrição da, 205
  preparo da pele, 232
Fator 1 derivado da célula estromal, 184
Fator 1 induzível de hipóxia, 126
Fator de crescimento 1 tipo insulina, 540

Fator de crescimento endotelial vascular
bevacizumabe visando, 738
descrição da, 32, 700
em pacientes diabéticos, 167
papel do na angiogênese, 158
Fator de crescimento epidérmico, 156t
Fator de crescimento epitelial vascular, 156t
Fator de crescimento queratinócito, 156t
Fator de crescimento tipo insulina, 540
Fator de crescimento transformador-β
descrição do, 45t, 57-58
efeitos mitogênicos do, 157
em ferimentos fetais, 169
na cicatrização de feridas, 156t, 157
papel do na angiogênese, 159
Fator de crescimento transformador-α, 151, 316, 1222
Fator de liberação de corticotrofina, 967-968
Fator de necrose tumoral
descrição do, 33-34, 45t, 47-48, 48t, 51-52, 52f, 623t
direcionamento do agente anti-inflamatório para, 52-54
Fator de necrose tumoral-α
anticorpos monoclonais para, 1250
descrição do, 156t
Fator de transcrição 1 específico do pâncreas, 995
Fator de von Willebrand, 151
Fator do crescimento derivado de plaquetas
na cicatrização de feridas, 157t
secreção por macrófagos do, 157
Fatores de crescimento, 157t *See also* Fator de crescimento específico
Fatores de crescimento de fibroblastos
em ferimentos fetais, 169
na cicatrização de feridas, 156t
papel dos na angiogênese, 159
Fator estimulador de colônias de granulócitos
descrição do, 45t
produção de macrófagos após as queimaduras afetadas por, 528
Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, 44-47, 45t, 729
Fator inibidor da migração de macrófagos, 58
Fator intrínseco, 1189
Fator nuclear kB, 50, 50f, 63, 647, 1330, 1520

Fator P, 1549
Fator X, 152
Febre
hemoculturas para avaliação de, 255
induzida por medicamentos, 254
infecção cirúrgica como causa de, 252
na doença biliar, 1481
pós-operatória, 289-291, 290q
tratamento das, 291
Febre medicamentosa, 253-254
Febre reumática, 1680-1681
Fechamento abdominal
avaliações de prontidão, 474
temporário, 473-474
Fechamento da ferida, 232-234
assistida por fechamento a vácuo, 245, 2052
na sala de operação, 233-234, 233t
suturas para, 233, 233t
técnica de sucção a vácuo para, 232-234, 234f
tela sintética para, 232-234, 234t
Fechamento da ferida assistido por pressão negativa, 173-174, 173f
Fechamento de feridas a vácuo, 245, 473t, 2052
Fenda labial e palatina, 1923-1924, 1924f
Fenilefrina, 572t
Feniletanolamina N-metil transferase, 964
Fenitoína, 323
Fenômeno da não reperfusão (*no reflow)*, 1920
Fenômeno de Raynaud, 1752
Fenômeno de Will Rogers, 189
Fenoxibenzamina, 983
Fentanil, 565-566
Feocromocitoma
aspecto do, 982f
características clínicas do, 980, 981f
cuidados periperatórios, 981-984
diagnóstico bioquímico do, 980-981, 981f, 982t
epidemiologia do, 980
genética molecular do, 984
hereditário, 705t
localização do, 980-981, 981f

maligno, 984-985
na gestação, 2039
neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e, 1007-1008
prognósticos da, 984
tratamento cirúrgico do, 984
tratamento pré-operatório da, 222
triagem para, 1007
Feocromocitoma hereditário, 705t
Feocromocitoma maligno, 984-985
Ferida
classificação da, 286t
crônica não cicatrizante, 165-167
fechamento da ferida assistido por pressão negativa, 173-174, 173f
isquemia da, 172
mordidas de mamífero, 551-552
picadas de cobras, 550
queimadura *See* Ferida por queimadura
remodelamento da, 164
riscos de carcinoma de células escamosas, 166-167
taxas de, 226t
tratamento da, 496
Ferimento por queimadura, 532-538
antibióticos tópicos para, 533-534
antimicrobianos para, 532-534, 533t
autoenxertos para, 535, 535f
cobertura da, 534-535, 535f
curativos, 532, 533t
excisão da, 143, 534
inicial, 529
Ferimentos por faca, 456, 457f
Fermentação, 1304-1306
Ferramenta de Triagem da Desnutrição, 339
Ferro, 127t
Ferroadas de himenópteros, 557-558
Ferroadas/Picadas *See also* Mordidas
de abelha, 557-558
de água-viva, 559
de animal marinho, 558-560
de arraias, 560
de escorpião, 555-556

de himenópteros, 557-558
Ferrões de arraias, 560
α-Fetoproteína, 713-716, 1426, 1454-1455, 1858
Fezes, 1307
Fibra elástica, 161-162
Fibras C, 411
Fibras delta A, 411
Fibrilação, 1992
Fibrilação atrial, 224t, 571-572
Fibrilação atrial crônica, 224t
Fibrilação ventricular, 571q
Fibrila de colágeno, 161f
Fibrilina de ligação à elastina, 161-162
Fibroadenoma, 839
Fibroadenoma gigante, 839
Fibroadenoma juvenil, 839
Fibroblastos
fetais, 169
função dos, 159
na cicatrização de feridas, 163
Fibromatose desmoide, 770t
Fibronectina, 162-163
Fibroplasia, 159, 165f
Fibrose cística, 1535t, 1536, 1571
Fibrose, retroperitoneal, 1109-1110
Fígado
anatomia do, 660f, 1411-1431, 1414f-1415f
anatomia funcional do, 1413-1422, 1414f-1415f
anatomia macroscópica do, 1411-1413, 1412f
anatomia microscópica do, 1422-1425
anatomia vascular do, 1476-1478
artéria hepática do, 1418-1419, 1420f, 1426
artérias do, 1418-1419, 1418f
células do, 1413
circulação êntero-hepática pelo, 1427
desenvolvimento do, 1412-1413
doenças infecciosas do, 1440-1450
abscesso amebiano *See* Abscesso amebiano
abscesso piogênico *See* Abscesso piogênico
cistos hidáticos, 1447-1449, 1448f-1449f

colangite piogênica recorrente, 1449-1450, 1450f
efeitos da lesão por queimadura no, 526
embriologia do, 1412-1413, 1413f
fissura umbilical do, 1416
fluxo sanguíneo para, 1426, 1431
formação de bile pelo, 1426-1427, 1426t
funções de coagulação do, 1429
funções do, 1425-1429
avaliação do, 1430-1431, 1455
insuficiência do
considerações nutricionais, 145-146
dosagem medicamentosa no, 264
insuficiência do, em queimaduras, 537
laceração do, 460f
lesões traumáticas do, 459-461, 460f, 460t
lobo do, 1422-1423, 1424f
lobos do, 1412f, 1413, 1415f, 1476-1477, 1479f
lóbulo caudato do, 1415f, 1416-1417, 1417f
metabolismo da bilirrubina pelo, 1427
metabolismo da toxina pelo, 1429
metabolismo de carboidratos pelo, 1427-1428
metabolismo energético pelo, 1425
metabolismo lipídico pelo, 1428
metabolismo medicamentoso pelo, 1429
metabolismo proteico pelo, 1428
metabolismo vitamínico pelo, 1428-1429
microcirculação do, 1423-1425, 1424f
nervos do, 1421-1422
papel do na circulação fetal, 1413
perspectiva histórica do, 1411
placa hilar do, 1416, 1416f
regeneração do, 1429
ressecção do, 1465-1467, 1466f, 1466t
segmentos do, 1411, 1414f-1415f
sinusoides do, 1423, 1424f
sistema biliar do, 1419-1421
sistema de classificação de Child-Pugh do, 1431, 1431t, 1455
sistema linfático do, 1422
testes de rastreio para, 1430
testes diagnósticos para, 1430-1431

testes quantitativos do, 1431
topografia do, 1412
unidades funcionais do, 1422-1423
veia porta do, 1417-1418, 1418f
veias hepáticas do, 1419, 1476-1477
Filariose linfática, 1821
Filtro da veia cava, 1816, 1816q
Filtro da veia cava inferior, 1817q
Fingolimode, 647
Fios de Kirschner, 485-486
Fissura anal, 1176, 1176f, 1391-1392, 1391f-1392f
Fissura portal, 1413
Fissura umbilical, 1416
Fístula
anorretal, 1394-1396, 1394q, 1394f-1396f
anovaginal, 1397
aortoentérica, 1169, 1718
apendicocutânea, 1289
apendicovesical, 1289
arteriovenosa, 1777f, 1785-1786
arteriovenosa coronária, 1645-1646
braquiocefálica, 1773
broncopleural, 1597-1599
cavernosa, 1879f
colovesical, 1378, 1378f
diverticulite como causa de, 1313
do intestino delgado, 1270-1272
em ferradura, 1394
enteroatmosférica, 474-475, 1271
enterocutânea, 318, 1270-1271
extraesfinctérica, 1394q
fechamento espontâneo da, 1271q, 1272
gástrica, 318
ileossigmoide, 1252
interesfinctérica, 1253, 1394, 1394q
intestinal, 318-320, 320t
na doença de Crohn, 1252
pancreática, 320-321, 1542t
pancreatocutânea, 1526
pancreatopleural, 1525-1526, 1526f

radiocefálico, 1773
retovaginal, 1397
sigmoidevesicular, 1313
supraesfinctérica, 1394q
transesfinctérica, 1394q
traqueoesofágica, 1046-1047, 1047f, 1571
trombose da, 1778
Fístula anal, 1394-1396, 1394q, 1394f-1396f
Fístula anovaginal, 1397
Fístula aortoentérica, 1169, 1718
Fístula arteriovenosa, 1777f, 1785-1786
traumática, 1879
Fístula arteriovenosa traumática, 1879
Fístula autógena, 1777-1778
Fístula braquiocefálica, 1773
Fístula broncopleural, 1599
Fístula cavernosa, 1879f
Fístula colovesical, 1378, 1378f
Fístula do apêndice cutâneo, 1289
Fístula do apêndice vesical, 1289
Fístula em ferradura, 1394
Fístula enteroatmosférica, 474-475, 1271
Fistula extraesfinctérica, 1394q
Fístula ileossigmoide, 1252
Fístula interesfinctérica, 1394, 1394q
Fístula pancreatocutânea, 1526
Fístula pancreatopleural, 1525-1526, 1526f
Fístula radiocefálica, 1773
Fístula retovaginal, 1397
Fístulas anorretais, 1394-1396, 1394q, 1394f-1396f
Fístulas enterocutâneas, 318, 1270-1271
Fístulas pancreáticas, 320-321, 1542t
Fístulas traqueoesofágicas, 1046-1047, 1047f, 1571-1572
Fistula supraesfinctérica, 1394q
Fistula transesfinctérica, 1394q
Fitobezoares, 347, 1224
Fixação de fraturas
externas, 483-485, 485f, 501-502, 1974t
internas, 485-487
com bandas de tensão, 486, 488f

com pinos e parafusos, 485-486, 486f-487f
com placas, 486, 487f
hastes intramedulares, 486-487, 489f, 502
Fixação de parafuso pedicular, da coluna lombar, 1897
Fixação externa de fraturas, 483-485, 485f, 501-502, 1974t
Fixação interna, de fraturas, 485-487
com bandas de tensão, 486, 488f
com pinos e parafusos, 485-486, 486f-487f
com placas, 486, 487f
unhas intramedulares, 486-487, 489f, 502
Flebectomia, 1809, 1810f
Flebite supurativa, 249
Flebografia, 1806
Flegmasia *alba dolens*, 1813
Flegmasia *cerulea dolens*, 1813
Flexão esplênica, 1295
Flucitosina, 271-272, 271t
Fluconazol, 269, 271t
Fludrocortisona, 305
Fluido de preservação, 106-108, 106q, 106t
Fluido pericolecístico, 1488f
Fluido(s)
água corporal, 105-106
coloides, 100, 101f
cristaloides, 97-98, 98t
descrições históricas do, 70-71
manutenção, 106-108, 106q, 106t
necessidades pediátricas, 1830-1831, 1830t
solução salina hipertônica, 98-100, 99f
tipos de, 97-100
tratamento perioperatório do, 105-109
Fluidos cristaloides, 97-98, 98t
Fluidos de solução salina hipertônica, 98-100, 99f, 109-110
Flumazenil, 565
Fluoroquinolonas, 262
colite por *Clostridium difficile* e, 313
espectros da atividade das, 259t
^{18}f-fluorodeoxiglicose, 901, 1053
Fluxo ácido-dependente da bile, 1426-1427
Fluxo sanguíneo cerebral, 1873, 1873f

Fluxo sanguíneo coronariano
  características do, 1651q
  fisiologia do, 1651-1652
  regulação do, 1651-1652
Folkman, Judah, 16f
Fome, 128
Forame de Bochdalek, 1567
Forame de Morgagni, 1567
Forame de Winslow, 1103
Forame oval patente, 1665-1666
Foraminotomia em fechadurra, 1900
Forkhead box P3, 632
Formação da cripta aberrante, 1339
Formação do tubo capilar, 158
Fórmula de Brooke, 3, 530-531, 530t
Fórmula de Curreri, 142t, 538
Fórmula de Galveston, 530t, 531
Fórmula de Gorlin, 1680, 1682, 1686
Fórmula de Parkland, 530-531, 530t
Fosfatase alcalina, 1430
Fosfolipase C, 32, 795, 1188
Fossa da vesícula biliar, 1476
Fossa intersigmoide, 1295
Fotocoagulação intersticial a laser, 235-236
Foxp3, 632
Fração de excreção de sódio, 584
Fragilidade, 339-340
Fragmento em asa de borboleta, 482, 484f
Fratura clavicular, 1594
Fratura da falange média, 1974
Fratura da falange proximal, 1974
Fratura de Bennett, 1974-1975
Fratura de Boxer, 1974
Fratura de Buckle, 480-481, 482f
Fratura de Chance, 441, 442f, 444t
Fratura de eminência tibial, 494f
Fratura de Hangman, 444t
Fratura de Holstein-Lewis, 515, 515f
Fratura de Jefferson, 444t
Fratura de Rolando, 1974-1975

Fratura do crânio, 1894f
Fratura em galho verde, 480-481, 482f
Fratura falangiana distal, 1974
Fratura pélvica em livro aberto, 507f
Fratura reversa de Bennett, 1974-1975
Fraturas
aberta, 499, 1973
classificação de, 499-500, 499f
classificação de Gustilo-Andersen das, 499, 500t
desbridamento das, 499, 499f
descrição das, 481, 483
estabilização das, 498-499
fixação externa das, 483-485, 485f
agudas, 480, 481f
claviculares, 1595
cominutivas, 486, 1974-1975
craniofaciais, 1927
crônicas, 480
da coluna vertebral, 444t
da costela, 449-451, 450f, 1594
da mandíbula, 1927
da mão *See* Mão, fraturas da
da testa, 1927
de Bennett, 1974
de Chance, 441, 442f, 444t
definição de, 480
de Jefferson, 444t
de Rolando, 1975
deslocamento das, 482-483
diagnóstico de imagem das, 491, 492f
do corpo vertebral, 444t
do eixo tibial, 514-515
do fêmur, 513-514
do osso longo, 481, 483f, 513-515
eixo umeral, 496, 515, 515f-516f
em galho verde, 480-481, 482f
em martelo, 1968f-1969f, 1974
escafoides, 1975, 1975f
espirais, 482, 484f
esternais, 450-451

faciais, 445
falangianas distais, 1974
fechadas
descrição das, 483
destruição de partes moles nas, 499-500
fixação externa de, 483-485, 485f, 501-502, 1974t
fixação interna da, 485-487, 1974t
com bandas de tensão, 486, 488f
com pinos e parafusos, 485-486, 486f-487f
com placas, 486, 487f
hastes intramedulares, 486-487, 489f, 502
hangman, 444t
imobilização da, 496
impactada, 480-481, 482f
intra-articular, 481, 495
lesões de partes moles com, 500t
maxilar, 1927
metacarpal, 1974-1975
oblíqua, 482, 484f
odontoide, 444t
patológicas, 481
pediátricas, 1975, 1975f
pélvicas
classificações de Young e Burgess das, 506-507, 506f
descrição das, 467, 468f, 490
estabilização das, 507-509
hemorragia nas, 507, 507f-508f
instáveis, 509f-510f
penianas, 2067f
por avulsão, 483
por estresse, 480
por explosão, 510, 511f
por fragilidade, 481
redução das, 496
reversas de Bennett, 1975
segmentares, 482, 484f, 486
tipos de, 480-483, 481f
tração para, 496-498, 498f
transversais, 482, 484f
Fraturas agudas, 480, 481f

Fraturas cominutivas, 1974-1975
Fraturas craniofaciais, 1927
Fraturas crônicas, 480
Fraturas da costela, 449-451, 450f, 1594
Fraturas da mandíbulas, 1927
Fraturas da testa, 1927
Fraturas do corpo vertebral, 444t
Fraturas do eixo tibial, 514-515
Fraturas do eixo umeral, 496, 515, 515f-516f
Fraturas do fêmur, 513-514
Fraturas do osso longo, 481, 483f
Fraturas dos metacarpos, 1974-1975
Fraturas em martelo, 1968f-1969f, 1974
Fraturas escafoides, 1975, 1975f
Fraturas espinhais, 482, 484f
Fraturas expostas, 499
  classificação das, 499-500, 499f
  classificação de Gustilo-Andersen das, 499, 500t
  desbridamento das, 499, 499f
  descrição das, 481, 483
  estabilização das, 498-499
  fixação externa das, 483-485, 485f
Fraturas faciais, 445
Fraturas fechadas
  descrição das, 483
  destruição do tecido conectivo nas, 499-500
Fraturas intra-articulares, 481, 495
Fraturas maxilares, 1927
Fraturas oblíquas, 482, 484f
Fraturas odontoides, 444t
Fraturas patológicas, 481
Fraturas pélvicas
  classificações de Young e Burgess das, 506-507, 506f
  descrição das, 467, 468f, 490
  estabilização das, 507-509
  hemorragia nas, 507, 507f-508f
  instáveis, 509f-510f
Fraturas por avulsão, 483
Fraturas por estresse, 480
Fraturas por explosões, 510, 511f

Fraturas por fragilidade, 481
Fraturas segmentares, 482, 484f, 486
Fraturas transversal, 482, 484f
Freeman, Walter, 12
FTO, 359
FTY720, 647
Fulguração, 1359
Fumo de tabaco, 709t
Fumo de tabaco *See* Tabagismo
Fundamentos da Cirurgia Laparoscópica, 425
Fundoplicadura da dor, 1030
Fungemia, 268
Furosemida, 110
Fusão dos corpos vertebrais lombares anteriores, 1898
Fusão lombar posterior entre corpos, da espinha lombar, 1897
Fusão posterolateral, da coluna lombar, 1897
Fusão transforaminal entre corpos, da coluna lombar, 1898

G

Galactocele, 828
Galactorreia, 828
Galactose-α-1, 3-galactose, 650
Gânglio cervicotorácico, 1016-1017
Gânglio do pulso dorsal, 1985-1986
Gânglio estrelado, 1567
Ganglioneuroblastomas, 1605
Gânglios celíacos, 1421-1422
Gangrena de Fournier, 2052, 2053f
Gasto de energia basal, 582-583
Gasto de energia em repouso, 129
Gasto de energia medida, 583
Gastos com a Medicare, 329f
Gastos de energia, 129
Gastrectomia
  anemia após, 1203
  síndromes após *See* Síndromes pós-gastrectomia
  subtotal, 1199f
Gastrectomia em *sleeve*, laparoscópica, 373-375, 374f, 375t, 380, 381t
Gastrectomia subtotal, 1199f
Gastrina, 946t, 1185-1186, 1235t-1236t

Gastrinoma, 950-953, 952f, 953t, 956, 958-959, 958f, 999-1000, 1000f, 1201
Gastrite
hipertrófico, 1222
por estresse, 1201-1202
aguda, 1201-1202
apresentação clínica da, 1202
definição de, 1201
descrição da, 581, 1167-1168
diagnóstico da, 1202
fisiopatologia da, 1202
lesões associados com, 1201-1202
profilaxia, 1202
tratamento da, 1202
refluxo alcalino, 1204
Gastrite antral, 1192
Gastrite de refluxo alcalino, 1204
Gastrite hipertrófica, 1222
Gastrite por estresse, 1201-1202
aguda, 1201-1202
apresentação clínica da, 1202
definição de, 1201
descrição da, 581, 1167-1168
diagnóstico da, 1202
fisiopatologia da, 1202
lesões associados com, 1201-1202
profilaxia, 1202
tratamento da, 1202
Gastroduodenostomia, 1198, 1198f
Gastroenterite, 1282-1283
Gastrografina, 1847
Gastrojejunostomia, 1198
Gastroparesia, 1204
Gastroplastia em bandas verticais, 364
Gastrosquise, 1093, 1855, 1854f
Gastrostomia, 135t
Gastrostomia endoscópica percutânea
à beira do leito, 600-601
sangramento gastrointestinal após realização de, 1170, 1170f
Gaze, 171t-172t
Gene econômico, 359

Gene *APC*, 706, 1338-1339
Generalização, 195
Genes, 24-25, 26f
Genes de reparo impariedade, 1341
Genes guardiões, 1338
Genes supressores tumorais, 33, 905t
Genoma humano, 24-27
  DNA, 24-25
  expressão genética, 26-27
  genes, 24-25
  RNA, 25-26
  síntese proteica, 25-26
Gentamicina, 228t, 2031-2032
Gentuzumabe-ozogamicina, 737t
Gerenciamento de recursos de tripulação, 436-437, 437f, 1925
Gestação
  abdome agudo na, 1152-1153, 2034
  adenoma hepático durante, 2038
  adenose da, 827
  alterações cardiovasculares na, 2023-2024, 2024t, 2030
  alterações da coagulação na, 2024, 2024t
  alterações da vesícula biliar na, 2029
  alterações do sistema gastrointestinal na, 2024, 2024t
  alterações do sistema respiratório na, 2024, 2024t, 2030
  alterações fisiológicas na, 2023-2024, 2024t, 2029-2030
  alterações renais na, 2024, 2024t, 2030
  anastomose anal da bolsa ileal e, 2043
  anestesia na, 2033-2034
  apendicite em, 1152-1153, 1283, 2025, 2025f, 2040
  após cirurgia bariátrica, 2042-2043
  câncer de mama na, 2035-2037, 2043
  cirurgia durante, 2023-2027
    avaliações clínicas, 2024-2025
    complicações da, 2025-2026
    minimamente invasiva, 2034-2035
    prevalência da, 2029
    técnicas de imagem usadas na, 2024
  cirurgia minimamente invasiva na, 2034-2035
  colecistectomia na, 2038-2039
  colelitíase na, 2025

complicações hepáticas, 2026
complicações obstétricas, 2026
consumo de oxigênio na, 2030
doença adrenal na, 2039
doença colorretal na, 2040-2041
doença da tireoide na, 2039-2040
doença do intestino delgado na, 2040
doença do trato biliar na, 1153
doença endócrina na, 2039-2040
doença hepatobiliar na, 2037-2039
doença maligna durante, 2043
doença vascular na, 2041
dor abdominal na, 1152-1153, 1152f, 2034, 2034q
ectópica, 2015
episiotomia, 2027
esteatose hepática aguda na, 2038
feocromocitoma na, 2039
hemangioma cavernoso na, 2038
hiperparatireoidismo na, 114
hipertireoidismo na, 2040
laparoscopia durante, 2035q
massas ovarianas na, 2025-2026
medicações durante, 2031-2033
  aminoglicosídeos, 2031-2032
  analgésicos, 2031
  antibióticos, 2031-2033
  benzodiazepínicos, 2033
  cefalosporinas, 2032
  macrolídeos, 2032
  medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, 2031
  penicilinas, 2032
  quinolonas, 2032-2033
  sedativos, 2033
melanoma durante, 761
nódulos tireoidianos na, 2040
obstrução intestinal na, 1153, 2025
pancreatite na, 2025
precoce, 2009
preocupações radiológicas na, 2030-2031, 2030t
prevenção do parto pré-termo, 2034

procedimentos cirúrgicos obstétricos, 2026-2027
ressonância magnética da, 2031
trauma na, 2026, 2041-2042
trauma penetrante na, 2042
trombose venosa ileofemoral aguda na, 2041
tumores da mama na, 2035-2037, 2037f
ultrassonografia durante, 2031
Gestação ectópica, 2015, 2018, 2019f
Gibbon, John, 13, 13f
Gillies, Harold, 14
Ginecomastia, 1934-1935
definição de, 828
pré-púbere, 827
Ginecomastia pré-puberal, 827
Ginkgo, 229t
Ginseng, 229t
Glândula adrenal
anatomia da, 963-964, 964f-965f
bioquímica da, 965-972
catecolaminas, 968-971
descrição histórica da, 963
direita, 964f-965f, 988-989
esquerda, 964f-965f, 987-988
esteroides adrenais, 965-967
glicocorticoides, 967-968
histopatologia da, 964, 968f
manutenção de fluidos por, 107
metástases para, 986, 987f
mineralocorticoides, 968
vasculatura da, 963-964, 966f-967f
Glândula parótida, 811
Glândulas paratireoides
anatomia das, 889, 925-926, 925f-926f
carcinoma das, 940-941
descrições históricas das, 924
ectópicas, 925-926
efeitos das na dissecção do nódulo central, 1005-1006
Glândula submandibular, 811, 813
Glândula tireoide
anatomia da, 886-889

biópsia por aspiração com agulha fina da, 901-902, 902f
descrições históricas da, 886
drenagem venosa da, 888
embriologia da, 886
escaneamento por radioisótopos, 901
fisiologia da, 889-894
fornecimento arterial para, 888, 888f
imagens da, 900-901
metabolismo do iodo pela, 889-890
nervo laríngeo *See* Nervo laríngeo
ressonância magnética da, 901
sistema linfático da, 888-889, 889f
suprimento sanguíneo para, 888, 888f
teste de ingestão de iodo radioativo, 893, 894q
testes de função da, 893-894, 900
tomografia computadorizada da, 901
tumores da, 1606
ultrassom de, 900-901, 900f
Glicemia, 242-243
Glicocorticoides
administração perioperatória dos, 972
cicatrização de feridas inibida por, 168
descrição dos, 53
efeito imunossupressor dos, 641
efeitos anti-inflamatórios dos, 63
efeitos hipocalcêmicos dos, 927
efeitos sistêmicos dos, 968
produção da glândula adrenal de, 967-968
regimes pré-operatórios para, 222q
Glicogênio, 123, 1427
Glicogenólise, 123
Glicólise, 122
Gliconato de cálcio, 114, 304
Gliconato de clorexidina, 243
Glicosaminoglicanos, 160
Glioblastoma multiforme, 1887, 1888f
Gliose, 1904f
Globulina antilinfocítica, 644-645
Globulina antitimócita, 642t
Globulina antitimócito de cavalo, 644-645

Globulina antitimócito de coelho, 644-645
Globulina de ligação da tiroxina, 892
Glomeruloesclerose segmentar focal, 667t
Glomerulonefrite membranoproliferativa, 667t
Glote, 803
Glucagon, 947
Glucagonomas, 954, 954f, 960
GLUT-4, 335
Glutamina, 583-584
Gonadotrofina coriônica humana
  em tumores da célula germinativa testicular, 715-716
  em tumores não seminomatosos, 1605
  β-, 1259t
Gorduras, 1831
Gradiente alveolar-arterial de O_2, 577
Gráficos peso para idade, 131f
Graham, Evarts, 11
Grampeador GIA, 235
Grampos, 234-235
Grandes vasos
  lesões intratorácicas dos, 1793-1794, 1794f-1795f
  lesões traumáticas dos, 466
  transposição dos *See* Transposição das grandes artérias
  tratamento do enxerto por *stent* dos, 1788
Granuloma eosinofílico, 1593
Granuloma não caseoso, 1331f
Granulomas piogênicos, 1988
Granulomatose de Wegener, 1754
Grelina, 1186
GRFomas, 954-955
Gross, Robert, 12
Grupo de caixa 1 de alta mobilidade, 42
Guanilil ciclase solúvel, 60-61
Gusperimo *See* Deoxispergualina

H

H1N1, 580
Hábito marfanoide, 995
Halsted, William, 870
Halsted, William Stewart, 7, 7f

Hamartoma, 839, 1592, 1592q
Hamartomas mesenquimais, 1453
Haploidêntico, 620
Hastes intramedulares, 486-487, 489f, 502
Helicobacter pylori
descrição dos, 345, 712, 1161q, 1165, 1185, 1191-1195
riscos de câncer gástrico, 1204-1205
Hemangioblastoma, 1888
Hemangioendotelioma epiteloide, 1459
Hemangioma, 1258, 1452-1453, 1452f, 1555, 1925, 1989
Hemangioma cavernoso, 1452, 1452f, 2038
Hematoma
da bainha anterior do reto, 1094-1095
descrição do, 282-283
duodenal, 462
epidural, 439-441, 440f, 1893, 1894f
falha do enxerto cutâneo causada por, 1917
mediastinal, 452
retroperitoneal, 1109
subdural, 439-441, 440f
subescapular, 457-458, 458f
subungueal, 746-747
Hematoma epidural, 439-441, 440f, 1893, 1894f
Hematoma mediastinal, 452
Hematoma subdural, 439-441, 440f
Hematoma subescapular do baço, 457-458, 458f
Hematoma subungueal, 746-747
Hematoquezia, 1357
Hematúria macroscópica com retenção de coágulo, 2069, 2069f
Hemeoxigenase, 61
Hemidesmossomos, 159
Hemigastrectomia, 1198f
Hemi-hepatectomia, 1465-1467
Hemisferectomia, 1904
Hemobilia, 1170, 1467-1469, 1500f
Hemocroênios, 543
Hemoculturas, 255
Hemodiálise, 304q
acesso para, 1771
Hemodiálise venovenosa contínua, 584-585

Hemoglobina, 589
Hemoglobinopatias, 1553
Hemoptise massiva, 1589
Hemorragia
colite ulcerativa como causa de, 1325
de ameaça à vida, 1925-1926, 1926f
do intestino delgado, 1179
em fraturas pélvicas, 507, 507f
gastrointestinal aguda *See* Hemorragia gastrointestinal aguda
métodos históricos de controle, 3-4
transplante de rins, 672
varicosa *See* Hemorragia varicosa
Hemorragia cerebelar, 1884, 1884f
Hemorragia digestiva baixa, 1173-1177
algoritmo para, 1173, 1174f
angiodisplasia como causa de, 1175
avaliações da angiografia mesentérica, 1174-1175
avaliações da cintilografia por radionucleotídeos, 1174
câncer colorretal como causa de, 1176
colite como causa de, 1176-1177
colonoscopia na, 1173-1174
descrição da, 1173
diagnóstico da, 1173-1175
diagnóstico diferencial da, 1173t
doença anorretal como causa de, 1176
doença de Crohn como causa de, 1176
doença diverticular como causa de, 1175
fissura anal como causa de, 1176, 1176f
hemorroida como causa de, 1176, 1176f
isquemia mesentérica como causa de, 1177
neoplasia como causa de, 1176
sangramento colônico como causa de, 1175-1177
tratamento da, 1175
Hemorragia gastrointestinal aguda
abordagem para, 1160-1164, 1161f
algoritmo para, 1163f
avaliação inicial da, 1160-1161
descrição da, 1160
determinações da gravidade, 1161
estratificação do risco para, 1161

exame físico da, 1162
inferior, 1173-1177
algoritmo para, 1173, 1174f
angiodisplasia como causa de, 1175
avaliações da angiografia mesentérica, 1174-1175
avaliações do escaneamento por radionucleotídeos, 1174
câncer colorretal como causa de, 1176
colite como causa de, 1176-1177
colonoscopia de, 1173-1174
descrição da, 1173
diagnóstico da, 1173-1175
diagnóstico diferencial da, 1173t
doença anorretal como causa de, 1176
doença de Crohn como causa de, 1176
doença diverticular como causa de, 1175
fissura anal como causa de, 1176, 1176f
hemorroida como causa de, 1176, 1176f
isquemia mesentérica como causa de, 1177
neoplasia como causa de, 1176
sangramento colônico como causa de, 1175-1177
tratamento da, 1175
localização da, 1162-1163
morbidade e mortalidade na, 1195q
obscura, 1177-1179
avaliações endoscópicas, 1178-1179
definição de, 1177
diagnóstico da, 1178-1179
diagnóstico diferencial da, 1178q
endoscopia da cápsula de vídeo da, 1178-1179
endoscopia do intestino delgado da, 1178
tratamento da, 1179
obtenção do histórico, 1162
reanimação por, 1161-1162
superior, 1164-1173
algoritmo para, 1165f
causas da, 1164t
causas iatrogênicas de, 1170, 1170f
colocação da gastrostomia endoscópica percutânea como causa de, 1170, 1170f
definição de, 1164
doença da úlcera péptica como causa de *See* Doença da úlcera péptica

ectasia vascular antral gástrica como causa de, 1168, 1169f
esofagite como causa de, 1168, 1168f
fístula aortoentérica como causa de, 1169
gastrite por estresse como causa de, 1167-1168
hemobilia como causa de, 1170
hemossuco pancreático como causa de, 1170
hipertensão portal como causa de, 1170-1173, 1171f
lacerações de Mallory-Weiss, 1167
lesão de Dieulafoy como causa de, 1168, 1168f, 1222
malignidades que provocam, 1168-1169
ressangramento, 1172-1173
úlcera duodenal como causa de, 1167
úlcera gástrica como causa de, 1167
transfusão de sangue para, 1162
tratamento da, 1163-1164
usos de tubo nasogástrico, 1162-1163, 1195
Hemorragia gastrointestinal superior, 1164-1173
algoritmo para, 1165f
avaliação endoscópica, 1195
causas de, 1164t
causas iatrogênicas de, 1170, 1170f
colocação da gastrostomia endoscópica percutânea como causa de, 1170, 1170f
definição de, 1164
doença da úlcera péptica como causa de *See* Doença da úlcera péptica
ectasia vascular antral gástrica como causa de, 1168, 1169f
esofagite como causa de, 1168, 1168f
fístula aortoentérica como causa de, 1169
gastrite por estresse como causa de, 1167-1168
hemobilia como causa de, 1170
hemosuccus pancreaticus como causa de, 1170
hipertensão portal como causa de, 1170-1173, 1171f
lacerações de Mallory-Weiss, 1167
lesão de Dieulafoy como causa de, 1168, 1168f, 1222
malignidades que provocam, 1168-1169
ressangramento, 1172-1173
úlcera duodenal como causa de, 1167
úlcera gástrica como causa de, 1167
Hemorragia intracerebral, espontânea, 1883-1884, 1883q, 1883f-1884f
Hemorragia intracerebral espontânea, 1883-1884, 1883q, 1883f-1884f
Hemorragia intracompartimental, 1798

Hemorragia intracraniana, 441
Hemorragia subaracnoide, 1880, 1893
Hemorragia varicosa, 585, 1432-1440
algoritmo para, 1438-1440, 1439f
considerações transplante hepático, 1438
desvio esplenorrenal para, 1436-1438, 1437f
desvio parcial para, 1438
desvio portacaval da extremidade para a lateral para, 1435-1436
desvio portacaval para, 1435f-1436f, 1438f
desvio portossistêmico intra-hepático transjugular, 1432-1434, 1437-1440
desvios não seletivos para, 1435-1436, 1435f
desvios seletivos para, 1436-1438
farmacoterapia para, 1433-1434
recorrente, 1433-1438
tamponamento com balão da, 1433, 1433f
terapia cirúrgica para, 1434-1438
terapia endoscópica para, 1434, 1434f
terapia intervencional para, 1434
tratamento operatório da, 1433
Hemorroida, 1387-1391
apresentação clínica da, 1387-1388, 1388f
classificação da, 1388t
de grau, 4, 460f
diagnóstico da, 1387-1388
dispositivo de grampeamento para, 1389-1390, 1390f
externa, 1389f
hemorragia gastrointestinal inferior aguda provocada por, 1176, 1176f
interna, 1388f, 1388t
ligadura elástica da, 1388, 1389f
tratamento cirúrgico da, 1389-1391, 1389f
tratamento da, 1388t-1391
Hemorroidectomia, 1389-1390, 1390f
Hemorroidopexia, 1389-1390
Hemostasia
durante a operação, 232
na cicatrização de feridas, 151, 153f
reanimação, 589
Hemosuccus pancreaticus, 1170
Heparina
de baixo peso molecular

profilaxia de trombose venosa profunda com uso de, 408, 1815
profilaxia do tromboembolismo venoso com uso de, 517
uso pré-operatório de, 224
não fracionada, 296-297
tromboembolia venosa tratada com, 296-297, 517
Heparina de baixo peso molecular
profilaxia de trombose venosa profunda com uso de, 408, 1815
profilaxia do tromboembolismo venoso com uso de, 517
uso pré-operatório de, 224
Heparina não fracionada, 282
embolia pulmonar tratada com, 296-297
trombose venosa profunda tratada com, 587
Hepatectomia, 1466f
Hepatite C
apresentação clínica da, 1471-1472
definição de, 1469
descrição da, 1469t
diagnóstico da, 1469-1470
epidemiologia da, 1471
prevenção da, 1472
recorrente, 662
transplante hepático e, 656, 662
tratamento da, 1472
Hepatite viral *See* Hepatite
Hepatoblastoma, 1459, 1864-1865
Hepatócitos
descrição dos, 1413, 1424f, 1425
heterogeneidade funcional de, 1425-1426
secreção biliar por, 1478
transplante de, 663-664, 1429-1430
Hepatojejunostomia, 657, 1450f, 1542
Hepatojejunostomia em Y de Roux, 1494, 1505, 1531, 1851-1852, 1853f
Hepatoportoenterostomia de Kasai, 1852, 1853f
HER-2, 716
Hérnia
anatomia da, 1114
ciática, 1137
da parede abdominal, 350-351, 1094, 1115q, 1115f
de Bochdalek, 1223
definição de, 1114

de Morgagni, 1537
de Richter, 1114
deslizamento, 1068f, 1120, 1126-1128
de Spiegel, 1135
desvios e, 1909
diafragmática congênita, 1834-1836, 1835f
do obturador, 1137
em pacientes geriátricos, 350-351
estrangulada, 1114
femoral, 1114, 1126
hiatal *See* Hérnia hiatal
inguinal, 1114-1126
  anatomia da, 1115-1119
  anatomia da virilha, 1115-1119
  bilateral, 1127
  classificação de, 1114, 1119, 1120q
  classificação de Nyhus de, 1119, 1120q
  diagnóstico da, 1119, 1119q
  estrangulada, 1127
  incidência de, 1114-1115
  pediátrica, 1856
  recorrência da, 1127-1128
  tratamento da, 1119-1125
    atrofia testicular após, 1128
    benefícios da qualidade de vida, 1128
    complicações da, 1127-1128, 1127t
    diferenças na, 1126
    laparoscópica, 1123-1125, 1124f, 1127t
    lesões do nervo durante, 1127-1128
    lesões dos ductos deferentes durante, 1128
    não operatória, 1119-1120
    neuralgia após, 1127-1128
    operatória, 1120-1125
    orquite isquêmica após, 1128
    pré-peritoneal, 1123
    reparo anterior livre de tensão, 1122-1123, 1122f, 1126
    reparo de Bassini, 1121
    reparo de McVay, 1121-1122
    reparo de Shouldice, 1121
    reparos do tecido, 1121-1122, 1121f

resultados da, 1125-1126
síndromes de dor crônica secundárias à, 1127-1128
interna adquirida, 1106
interparietal, 1137
intra-abdominal, 1106
irredutível, 1114
locais da, 1114
lombar, 1137
mesentérica, 1106
mesocólica, 1106, 1107f
obstrução do intestino delgado provocada por, 1238
paraduodenal, 1106, 1107f
paraesofágica, 1067-1069, 1081-1083
apresentação clínica da, 1081
avaliação pré-operatória da, 1081-1082, 1082f
descrição da, 344, 344f, 1067-1069
estrangulamento da, 1083
fisiopatologia da, 1081
resultados para, 1083
tratamento da, 1082
tratamento laparoscópico da, 1082
paraestomal, 1138, 1138f
pediátrica, 1856
perda de domínio, 1137-1138
perineal, 1137
recorrente, 475, 1127
redutível, 1114
umbilical, 1093, 1856
umbilical infantil, 1093
ventral, 1128-1135
anatomia da, 1129
classificação da, 1130-1131
de fechamento abdominal, 474-475
definição da, 1128-1129
descrição da, 363
diagnóstico da, 1129
hérnia epigástrica, 1128-1129, 1131
hérnia hipogástrica, 1128-1129
hérnia umbilical, 1128-1131
incidência de, 1129

incisional, 1128-1129, 1131-1133
reparo operatório da, 1131-1135
colocação da tela intraperitoneal para, 1133
colocação da tela retromuscular para, 1133
complicações da, 1138
materiais biológicos usados na, 1132
materiais da tela usados na, 1131-1133, 1132t
materiais protéticos usados na, 1131-1132
resultados, 1135, 1136t
técnica de separação de componente, 1133-1135, 1134f-1135f
técnicas, 1132-1135
reparo planejado selecionado, 475-476, 476f
tipos de, 1128-1129
Hérnia ciática, 1137
Hérnia com perda de domicílio, 1137-1138
Hérnia de Bochdalek, 1571, 1834-1835
Hérnia de Morgagni, 1834-1835
Hérnia de Richter, 1114
Hérnia de Spiegel, 1135
Hérnia diafragmática congênita, 1834-1836, 1835f
Hérnia do obturador, 1137
Hérnia epigástrica, 1128-1129, 1131
Hérnia femoral, 1114, 1126
Hérnia hiatal, 1081-1083
apresentação clínica da, 1081
avaliação pré-operatória da, 1081-1082, 1082f
classificação da, 1067-1069
descrição da, 344, 344f, 1067-1069
deslizamento, 1068f
doença do refluxo gastroesofágico e, 1067
estrangulamento da, 1083
exame de imagem da, 1073f
fisiopatologia da, 1081
mista, 1068f
resultados para, 1083
rolamento, 1068f
tipo I, 1200
tratamento da, 1082
tratamento laparoscópico da, 1082
Hérnia hiatal mista, 1068f

Hérnia inguinal, 1114-1126
anatomia da, 1115-1119
anatomia da região inguinal, 1115-1119
bilateral, 1127
classificação da, 1114, 1119, 1120q
classificação de Nyhus de, 1119, 1120q
diagnóstico da, 1119, 1119q
em pacientes geriátricos, 350
estrangulada, 1127
incidência de, 1114-1115
pediátrica, 1855
recorrência da, 1127-1128
tratamento da, 1119-1125
atrofia testicular após, 1128
benefícios da qualidade de vida, 1128
complicações da, 1127-1128, 1127t
diferenças na, 1126
laparoscópica, 1123-1125, 1124f, 1127t
lesões do nervo durante, 1127-1128
lesões dos ductos deferentes durante, 1128
não operatória, 1119-1120
neuralgia após, 1127-1128
operatória, 1120-1125
orquite isquêmica após, 1128
pré-peritoneal, 1123
reparo anterior livre de tensão, 1122-1123, 1122f, 1126
reparo de Bassini, 1121
reparo de McVay, 1121-1122
reparo de Shouldice, 1121
reparos do tecido, 1121-1122, 1121f
resultados da, 1125-1126
síndromes de dor crônica secundárias à, 1127-1128
Hérnia interna adquirida, 1106
Hérnia interparietal, 1137
Hérnia lombar, 1137
Hérnia mesentérica, 1106
Hérnia paraduodenal, 1106, 1107f
Hérnia paraestomal, 1138, 1138f
Hérnia perineal, 1137
Hérnia por deslizamento, 1068f, 1120, 1126

Hérnia por rolamento, 1068f
Hérnias incisionais, 418, 1128-1129, 1131-1133
Hérnias mesocólicas, 1106, 1107f
Hérnias paraesofágicas, 1081-1083
apresentação clínica das, 1081
avaliação pré-operatória das, 1081-1082, 1082f
descrição das, 344, 344f, 1067-1069
estrangulamento das, 1083
fisiopatologia das, 1081
prognósticos para, 1083
tratamento das, 1082
tratamento laparoscópico das, 1082
Hérnia umbilical, 220, 363, 1093, 1128-1131, 1856
Hérnia ventral, 1128-1135
anatomia da, 1129
classificação da, 1130-1131
de fechamento abdominal, 474-475
definição de, 1128-1129
descrição da, 363
diagnóstico da, 1129
hérnia epigástrica, 1128-1129, 1131
hérnia hipogástrica, 1128-1129
hérnia umbilical, 1128-1131
incidência de, 1129
incisional, 1128-1129, 1131-1133
reparo operatório da, 1131-1135
colocação da tela intraperitoneal para, 1133
colocação da tela retromuscular para, 1133
complicações da, 1138
materiais biológicos usados na, 1132
materiais da tela usados na, 1131-1133, 1132t
materiais protéticos usados na, 1131-1132
resultados, 1135, 1136t
técnica de separação de componente, 1133-1135, 1134f-1135f
técnicas, 1132-1135
reparo planejado selecionado, 475-476, 476f
tipos de, 1128-1129
Hialuronano, 162
Hialuronidase, 1243
Hiato do elevador, 1296

Hidradenite supurativa, 1398-1399, 1399f
Hidralazina, 575-576
Hidrocarbonetos, 545
Hidrocefalia, 1905-1912
  aguda, 1905
  características clínicas da, 1906
  cirurgia para, 1907
  comunicação, 1905
  congênita, 1906
  crônica, 1905
  de pressão normal, 1875
  desvios para, 1907-1908
  diagnóstico da, 1906, 1907f
  ex-vácuo, 1906
  obstrutiva, 1905, 1907f
  parada, 1906
  por encefalia, 1906
  terceira ventriculostomia, 1908, 1909f
  tratamento da, 1906-1909
Hidrocefalia de pressão normal, 1875
Hidrocefalia obstrutiva, 1905, 1907f
Hidrocéfalo agudo, 1905
Hidrocéfalo comunicador, 1905
Hidrocéfalo congênito, 1906
Hidrocéfalo crônico, 1905
Hidrocortisona
  corticosteroides *versus*, 305t
  efeitos anti-inflamatórios da, 63
Hidrogênio, 1307
Hidrolase do éster de glicerol, 1517-1518
Hidromorfona, 392, 565-566
Hidronefrose, 673f
25-Hidroxicolecalciferol, 113
Hidroxietilamido, 573
25-Hidroxivitamina D, 114
Higroma cístico, 1819, 1832
Hill, Luther, 12-13
Hiperaldosteronismo primário, 973-975, 973t
Hipercalcemia, 114-116, 1521
  diagnóstico diferencial da, 927q

hipocalciúrica familiar benigna, 926
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna, 926
Hipercalcemia humoral da malignidade, 114-115
Hipercalemia, 111, 112q, 304
Hipercortisolemia, 977-978
Hiperesplenismo, 1553-1554
Hiperfosfatemia, 114
Hipergastrinemia, 952t, 1185-1186, 1186t, 1201
Hiperglicemia
em pacientes gravemente doentes, 586
insulina para, 541-542
moderada, 242
pós-queimadura, 541-542
resposta da célula beta à, 335f
Hiperinsulinemia, 677
Hiperinsulinismo, 958
Hipermagnesemia, 116-117
Hipermutação somática, 632
Hipernatremia, 110
Hiperparatireoidismo, 342
doença renal crônica e, 924
familiar, 940
na neoplasia endócrina múltipla tipo, 1, 705t
neonatal grave, 940
normocalcêmico, 937
primário
alternativas clínicas para, 937-938
características clínicas do, 926-927
descrição do, 924, 926
diagnóstico do, 926-927
efeitos cirúrgicos no, 928-929, 928q
exploração bilateral do pescoço, 933
imagem no pré-operatório, 929t
localização pré-operatória, 931-933
localização pré-operatória não invasiva, 929-930, 930f-931f
níveis do paratormônio, 932f
paratireoidectomia para *See* Paratireoidectomia
secundária, 926-927, 938-939
terciária, 926-927, 939-940
Hiperparatireoidismo familiar, 940

Hiperparatireoidismo isolado familiar, 940
Hiperparatireoidismo neonatal grave, 940
Hiperparatireoidismo normocalcêmico, 926, 937
Hiperparatireoidismo primário
  alternativas clínicas para, 937-938
  características clínicas do, 926-927
  descrição do, 924, 926
  diagnóstico do, 926-927
  efeitos cirúrgicos no, 928-929, 928q
  exploração cervical bilateral, 933
  hipercalcemia provocada por, 114
  imagens do pré-operatório no, 929t
  localização pré-operatória, 931-933
  localização pré-operatória não invasiva, 929-930, 930f-931f
  na neoplasia endócrina múltipla tipo, 2, 704
  níveis do paratormônio, 932f
  paratireoidectomia para *See* Paratireoidectomia
Hiperparatireoidismo secundário, 926-927, 938-939
Hiperparatireoidismo terciário, 926-927, 939-940
Hiperplasia adaptativa, 1274-1275
Hiperplasia benigna da próstata, 714-715, 2054-2055
Hiperplasia ductal atípica, 827-828, 835
Hiperplasia melanocítica benigna, 1989-1990
Hiperplasia nodular focal, 1451-1452, 1451f
Hiperplasia regenerativa nodular, 1453
Hiper-ressonância, 1146
Hipertensão
  abdominal, 1151t
  intra-abdominal, 471-473
  pós-anestesia, 411
  pós-operatória, 297
  tratamento da, 1737t
Hipertensão abdominal, 1151t
Hipertensão intra-abdominal, 283-284, 471-473
Hipertensão intracraniana, 1876t, 1894f
Hipertensão intracraniana benigna, 1875
Hipertensão portal, 1431-1440
  avaliação da, 1432, 1455
  definição da, 1431-1432
  fisiopatologia da, 1432

hemorragia varicosa provocada pela, 1432-1440
algoritmo para, 1438-1440, 1439f
considerações sobre transplante hepático, 1438
farmacoterapia para, 1433-1434
recorrente, 1433-1438
shunt esplenorrenal para, 1436-1438, 1437f
shunt parcial para, 1438
shunt portacava da, 1435-1436
shunt portacaval para, 1435f-1436f, 1438f
shunt portossistêmico intra-hepático transjugular, 1432-1434, 1437-1440
shunts não seletivos para, 1435-1436, 1435f
shunts seletivos para, 1436-1438
tamponamento com balão da, 1433, 1433f
terapia cirúrgica para, 1434-1438
terapia endoscópica para, 1434, 1434f
terapia intervencionista para, 1434
tratamento operatório da, 1433
intra-hepática, 1432
sangramento gastrointestinal superior associado com, 1170-1173, 1171f
vias colaterais, 1431-1432, 1431f
Hipertensão pulmonar, 1681
Hipertensão pulmonar persistente, 1829
Hipertensão renovascular, 1758-1759
Hipertensão venosa, 1804
Hipertermia maligna
apresentação clínica da, 289
causas da, 289
definição da, 254-255
ocorrência intraoperatória da, 230
succinilcolina e, 392-393
tratamento da, 289, 289q
Hipertermoquimioterapia intraperitoneal, para pseudomixoma peritoneal, 1102-1103, 1103f
Hipertireoidismo, 896-898, 896f-897f
definição de, 306
em pacientes idosos, 342
na gestação, 2040
Hipertireoidismo central, 892
Hipertrigliceridemia, 1521
Hipertrofia ventricular esquerda, 1686
Hipocalcemia, 113-114, 921, 928

Hipocalemia, 111, 116
Hipofaringe, 793, 802
Hipoglicemia, 221
Hipomagnesemia, 114, 116
Hiponatremia, 109-110, 307
Hipoparatireoidismo, 113, 928, 936
Hipotensão
  definição de, 74
  tratamento da, 572-573
Hipotermia, 288
  acidental, 76, 76t
  apresentação clínica da, 288
  associada ao trauma, 76-77
  causas da, 288
  clínica, 76, 76t
  em choque, 76-78, 76t
  fatores de risco para, 232
  intraoperatória, 244-245
  perioperatória, 232, 410
  tratamento da, 288
  usos benéficos da, 76
Hipotermia acidental, 76, 76t
Hipótese do *missing self* (perda do próprio), 635
Hipotireoidismo, 894-895
  em pacientes mais velhos, 342
  pós-operatório, 306-307
Hipoventilação, pós-anestesia, 409-410
Hipoxemia, 409
Hipóxia, 167
Hipóxia tecidual, 167, 242
Histamina, 1186-1187
Histerectomia, 2018-2022, 2020f-2021f
Histerectomia radical, 2022
Histona H3 lisina, 4, 996
Histoplasma capsulatum, 1587
Histoplasmose, 1587
Histórico sexual, 2012
H+, K+-ATPase, 1188-1189
Homeostase da glicose, 335-336
Homeostenose, 331

Homoenxerto, 171t-172t
Hormônio adrenocorticotrófico
descrição do, 967-968
resposta hipotalâmico-hipofisária ao, 222
Hormônio adrenocorticotrófico ectópico, 975-976
Hormônio antidiurético
água do corpo afetada pelo, 109
secreção hipofisária do, 75
Hormônio de liberação da tireotrofina, 892
Hormônio estimulante da tireoide, 891-892, 2039
Hormônios da tireoide
ação periférica dos, 892-893
calcitonina, 891
descrição dos, 889
formação dos, 890f
inibição dos, 893
medicamentos que afetam, 892q
secreção dos, 890f, 891-892
síntese dos, 890-891, 893
tireoglobulina, 891
tiroxina *See* Tiroxina
tri-iodotironina *See* Tri-iodotironina
Hormônios gastrointestinais, 1234-1236, 1235f, 1235t
Hospedeiro
infecções cirúrgicas e, 240
terapia e, 242-243
Hospedeiros imunocomprometidos
diverticulite em, 1312
enterite em, 1254-1255
Huggins, Charles, 15-16, 15f
Hunter, John, 4, 4f

I

^{131}I, 899
Ibritumomabe, 739
Ibritumomabe-tiuxetana, 737t
ICE-caspase-1, 48
Icterícia, 1481
Idade
  avaliações pré-operatórias, 225
  cirurgia bariátrica e, 361
  infecções cirúrgicas e, 240
  riscos de câncer de mama, 834
Idosos *See* Pacientes geriátricos
Ileíte aguda, 1251
Íleo
  anatomia do, 1227-1228
  divertículos do, 1266-1268, 1268f
  suprimento sanguíneo do, 1229f
Íleo, 1244
  cálculos biliares, 1500
  causas do, 1244
  definição de, 1244
  medicamentos que provocam, 1244
  na doença de Crohn, 1251
  paralítico, 307q
  pós-operatório, 307-308, 307q
  sinais e sintomas do, 1244
  tratamento do, 1244
Íleo adinâmico, 308
Íleo da vesícula biliar, 347, 1500
Íleo gastrointestinal, 133-134
Íleo meconial, 1846-1847, 1847f
Íleo paralítico, 307q
Ileostomia, 1362-1365, 1365f
Ileostomia continente, proctocolectomia total com, 1326-1329
Ileostomia final, proctocolectomia total com, 1326
Ilhas de CpG, 708, 717
Ilhota(s) celular(es)
  descrição da, 960
  histomorfologia da, 944-945

secreção de glucagon pela, 947
secreção de insulina pela, 945-947
secreção de somatostatina pelo, 946t, 947
tipos de, 944, 946t
transplante de, 651, 679, 948
Ilhotas pancreáticas
histomorfologia das, 944-945
secreção de glucagon pelas, 947
secreção de insulina pelas, 945-947
secreção de somatostatina pelas, 946t, 947
tipos de células das, 944, 946t
transplante de, 651, 679, 948
Imagem da mama, 831-834
descrição da, 831
mamografia, 831, 832t
ressonância magnética da, 832, 833f
ultrassonografia, 832, 833f
Imagem de ressonância magnética
avaliações da glândula tireoide, 901
avaliações do câncer esofágico, 1053
carcinoma hepatocelular, 1454
doença arterial coronariana, 1655
doença cardíaca congênita, 1614-1615
mamária, 832, 833f
tumores carcinoides, 1261
Imatinibe, 778-779, 1047-1048
Imobilização
de fraturas, 496
para lesões da medula espinhal, 441-442, 490-491
Imobilização da coluna, 441-442
Imobilização por tração Hare, 498f
Imobilizador da perna, 497f
Imobilizador longo da perna, 497f
Imobilizador tipo *sugar-tong*, 496, 497f
Implantes penianos, 2057, 2057f
Imprinting genômico, 708
Imunidade
adquirida, 617-634
inata *See* Imunidade inata
transplante, 636-637

Imunidade adquirida, 617-634
antígeno principal de histocompatibilidade, 618-619, 621-622
complexo da histocompatibilidade, 619-621, 619f
componentes celulares da, 622-634
Imunidade natural
células dendríticas, 635
células natural killer, 635
citosinas, 635-636
descrição da, 634-636
monócitos, 634-635
Imunoconjugados, 739
Imunoglobulina intravenosa, 646
Imunoglobulinas
A, 723
estrutura das, 633f
G, 723
subtipos das, 632, 723
Imunomedição, 702-703, 703f
Imunonutrição, 143-144
Imunossupressão
abdome agudo durante, 1154-1155, 1154q
alemtuzumabe, 646
alvo mamário dos inibidores de rapamicina, 646
anticorpos receptores de anti-interleucina-2, 645
azatioprina, 642-643, 642t
belatacept, 646-647
ciclosporina, 643, 682
complicações da, 647-648
corticosteroides, 641, 642t
custos da, 641
deoxispergualina, 647
descrição da, 640
doença de Crohn tratada com, 1250
fingolimode, 647
globulina antilinfocítica, 644-645
imunoglobulina intravenosa, 646
mecanismos moleculares da, 644f
micofenolato mofetil, 643, 686
muromonabe-CD3, 266
preparos da depleção linfocítica, 644-645

riscos de infecção, 647-648
riscos de infecção fúngica secundários à, 266
riscos de malignidade, 648
rituximabe, 646
tacrolimo, 642t, 643-644, 686
transplante do intestino delgado, 686
transplante hepático, 662-663
Imunoterapia tumoral
citosinas, 726-729
estratégias imunomoduladoras, 730-731
estratégias para, 726-739
interleucina-2, 45t, 644f, 761
modelos animais de, 725-726
vacinas, 729-730
Imunovigilância, 702
Imuran *See* Azatioprina
Incidentaloma, 985, 985f
Incidentes com elevado número de vítimas
atendimento no local, 607-608
aumentos nos, 604
carga de casualidade, 606
cronologia dos, 607, 607t
definição de, 604
desastres naturais *versus*, 611-612
distribuição por gravidade da lesão, 605
fase do tratamento definitivo dos, 611
fase inicial dos, 610
respostas hospitalares para, 605, 605f
sistemas de trauma para, 605-608
trauma por explosões, 612-613
triagem de campo para, 607-608
urbanos, 607, 607t
Incidentes com múltiplas vítimas, 604, 605t
Incisão de divisão esternal, 1584f
Incompatibilidade de ventilação/perfusão, 291
Incontinência
fecal, 1382t, 1383-1385, 1384f
urinária, 2053-2054
Incontinência de esforço, 2054
Incontinência de urgência, 2054

Incontinência fecal, 1382t, 1383-1385, 1384f
Incontinência urinária, 2053-2054
Índice cardíaco, 570-571
Índice de massa corporal, 128-129
  avaliação do, 147
  indicações da cirurgia bariátrica com base no, 360
  obesidade mórbida, 358
Índice de resistividade renal, 1758
Índice de Risco Cardíaco de Goldman, 214t
Índice de Risco Cardíaco Revisado, 213-214, 214t, 397
Índice Multifatorial Modificado de Detsky, 214t
Índice tornozelo-braquial, 1725, 1729, 1738
Indolamina 2, 3-dioxigenase, 725
Inércia colônica, 1374-1376
Infarto
  do miocárdio
    elevação do segmento ST, 1653-1654
    ocorrência intraoperatória de, 230
    pós-operatório, 297
    sem elevação do segmento ST, 1653-1654
    sinais e sintomas de, 299
    taxas de mortalidade pré-hospitalar para, 1654
    tratamento do, 299-300
  pós-operatório, 297-300, 299t
Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
  descrição do, 1653-1654
  enxerto do *bypass* arterial coronário para, 1658-1659
  intervenção coronariana percutânea para, 1658
Infarto agudo do miocárdio *See also* Infarto do miocárdio
  defeito septal ventricular secundário ao, 1673, 1674f
  intervenção coronariana percutânea para, 1658
  regurgitação mitral associada com, 1673-1674
Infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST
  angina instável e, 1658
  descrição do, 1653-1654
Infarto do miocárdio
  elevação do não segmento ST, 1653-1654
  elevação do segmento ST, 1653-1654
  ocorrência intraoperatória do, 230
  pós-operatório, 297

sinais e sintomas de, 299
taxas de mortalidade pré-hospitalar para, 1654
tratamento do, 299-300
Infecção da ferida
fatores de risco para, 286q
obesidade como fator de risco para, 226
taxas de, 226t
Infecção generalizada pós-esplenectomia, 1548-1549, 1558-1559
Infecção intra-abdominal hospitalar, 250, 257
Infecções
após o transplante de pâncreas, 678
após transplante de rins, 674
cicatrização de feridas afetada pelo, 167
cirúrgicas *See* Infecções cirúrgicas
da mão *See* Infecções da mão
da parede torácica, 1594
da tela, 1138
do local cirúrgico *See* Infecções do local cirúrgico
do peritônio, 1098
do trato urinário *See* Infecção do trato urinário
fúngicas *See* Infecções fúngicas
geniturinária *See* Infecções geniturinárias
mamárias, 839-840
oportunista, 648
pós-transplante, 674, 678, 687
pulmonar *See* Infecções pulmonares
riscos de imunossupressão, 647-648
transplante do intestino delgado, 687
Infecções atípicas da mão, 1979
Infecções cirúrgicas
avaliação das, 254-255
condições médicas, 241q
controle das, 243-244
cuidados com o cateter, 243-244
descrição das, 240
fatores de risco para, 240-243
fatores do hospedeiro, 240
febre associada com, 251-252
idade e, 240
infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central *See* Infecções da corrente sanguínea associadas à linha central

infecções do trato urinário, 250
intra-abdominal, 250, 257
local *See* Infecções do local cirúrgico
pneumonia associada à ventilação *See* Pneumonia associada à ventilação
pneumonia pós-operatória, 246-249
prevenção das, 201-207
profilaxia antibiótica para evitar, 251-254
tipos de, 240
Infecções crônicas da mão, 1979
Infecções da coluna, 1913
Infecções da corrente sanguínea associadas à linha central, 249, 290
antibióticos para, 256
candidemia apresentando-se como, 266
colocação de cateter e, 243
descrição das, 240
taxas de, 249t
tratamento das, 256, 291
Infecções da mão, 1976-1979
abscessos dos espaços interdigitais, 1977
atípicas, 1979
crônicas, 1979
espaço de profundidade intermediária, 1977
espaço palmar, 1977-1978, 1978f
mordidas de animais, 1979
mordidas humanas, 1979
paroníquia, 1976-1977, 1977f
paroníquia herpética, 1979
paroníquia ou panarício, 1977f
profundas, 1977-1978, 1978f
tenossinovite flexora piogênica, 1978
Infecções da pele e do tecido conectivo
complicadas, 258, 259q
tipos de, 258
Infecções do espaço palmar, 1977-1978, 1978f
Infecções do local cirúrgico, 284-288
agentes antimicrobianos para, 287t
após apendicectomia, 1289
apresentação clínica das, 285-286
causas de, 284-285
Centros para Controle e Prevenção de Doenças, 285q

descrição das, 201, 244-246
do espaço, 245
do órgão, 245
fatores de risco para, 244q, 1127
febre causada por, 254
incidência de, 244
infecção necrosante de tecido conectivo, 245
irrigação da ferida para reduzir o risco de, 245
microbiologia das, 244
profundas, 286
reparo da hérnia inguinal, 1127
sinais e sintomas de, 245
superficiais, 286
tratamento das, 286-288
Infecções do trato urinário
associadas aos cateteres, 249-250
complicadas, 2050-2051
descomplicadas, 2049-2050
prevenção das, 291
sinais e sintomas de, 250
Infecções fúngicas, 265-272
Aspergillus sp, 269
Candida sp
C. albicans, 268
descrição da, 265, 271
invasiva, 267
terapia antifúngica para, 272t
cateteres venosos centrais e, 267
diabetes mellitus e, 266
doença maligna como fator de risco para, 267
em hospedeiros imunocomprometidos, 1255
fatores de risco para, 265-266
geniturinário, 2052-2053
imunossupressão como fator de risco para, 266
neutropenia e, 266
profilaxia para, 269
pulmonar, 1587-1589
terapia antifúngica para, 270-272, 271t-272t
transplante de órgãos como fator de risco para, 266
unidade de tratamento intensivo e, 267-268

uso antibiótico como fatores derisco para, 266
ventilação mecânica e, 267-268
Infecções geniturinárias
epididimite, 2052
fúngicas, 2052-2053
gangrena de Fournier, 2052, 2053f
infecção do trato urinário *See* Infecção do trato urinário
orquiepididimite, 2052
pielonefrite enfisematosa, 2051-2052, 2051f
pielonefrite xantogranulomatosa, 2052
tuberculosas, 2052-2053
Infecções intra-abdominais, 250, 257
Infecções micobacterianas, 1254-1255, 1587
Infecções necrosantes de tecido conectivo
descrição das, 245
tratamento das, 259q
Infecções oportunistas, 648
Infecções pulmonares, 1586-1589
abscesso pulmonar, 1586
broncolitíase, 1586
bronquiectasia, 1586
fúngicas, 1587-1589
micobacterianas, 1587
parasitárias, 1587-1589
tuberculose, 1587
Infecções subareolares, 839
Infecções tuberculosas, 2052-2053
Infertilidade, 2055-2057
Infestações parasitárias, 1587-1589
Inflamação
crônica, 712
definição de, 40
Inflamação da bolsa ileal, 1326, 1329
Infliximabe, 53, 737t, 1250, 1324
Infravermelho local, tecnologia, 83-84
Inibição sérica, 1917
Inibidores 5-alfa-redutase, 2054-2055
Inibidores da aromatase
câncer de mama tratado com, 863
descrição do, 343-344

Inibidores da bomba de próton, 959, 1165-1166, 1189, 1194, 1206
Inibidores da calcineurina
ciclosporina, 354, 636-637, 642t, 643
nefrotoxicidade associada com, 648
uso de na imunossupressão, 662-663
Inibidores de COX-2, 413, 1166
Inibidores de redutase HMG-CoA, 575
Inibidores do alvo mamífero da rapamicina, 646, 663
Inibidor tecidual da metaloproteinase da matriz, 165-166
Iniciativa para a Qualidade do Resultado da Diálise, 1771
Inserção informatizada de pedidos do provedor
benefícios de segurança cirúrgica da, 206-207, 207q
redução do erro médico com uso de, 206, 207q
Instituto de Medicina, 201
Instrumento BELIEF, 21
Instrumentos cirúrgicos
ablação por radiofrequência, 236
cavitação ultrassônica, 236
coagulante com feixe de argônio, 236
eletrocauterização, 235
eletrocirurgia, 235
lasers, 235-236
ondas sonoras de alta frequência, 236
Insuficiência adrenal, 108, 304-305, 305q, 585-586
administração de esteroides perioperatórios para, 972, 973t
aguda, 971-972
diagnóstico da, 972, 972f
em pacientes gravemente doentes, 971
primária, 971
tipos de, 971-972
tratamento da, 972
Insuficiência adrenal aguda, 304-305, 971-972
Insuficiência adrenal crônica, 304
Insuficiência aórtica, 1688-1691
Insuficiência arterial, 1778, 1779f
Insuficiência arterial crônica, 1727-1729
Insuficiência cardíaca
em pacientes idosos, 332
pós-operatória, 301-302
tratamento da, 302

Insuficiência hepática
considerações nutricionais, 145-146
dosagem medicamentosa no, 263
Insuficiência hepática fulminante, 656
Insuficiência renal
aguda
analgésico para, 411-414
anestésicos locais para, 413
em pacientes com dor crônica, 415
em pacientes com intoxicação exógena, 415
em pacientes idosos, 415
em pacientes pediátricos, 415
mecanismos da, 411
medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais para, 412-413
opioides para, 411-412
tipos de, 415
tratamento da, 411-415
causas de, 667
hiperparatireoidismo secundário na, 938-939
queimaduras como causa de, 536-537
Insuficiência renal, 1716
adquirida no hospital, 303
anormalidades laboratoriais na, 217
dosagem medicamentosa no, 264, 264q
revascularização coronariana, 1675
Insuficiência renal aguda
características da, 302
causas da, 302-303
diagnóstico da, 303, 304t
em pacientes com queimaduras, 527-528
pós-operatória, 302-304, 303t
tratamento da, 304
Insuficiência renal crônica, 401-402
Insuficiência respiratória
pós-operatória, 218t-219t
sinais e sintomas de, 576
terapia intensiva, 576-579
tipos de, 291
Insuficiência suprarrenal primária, 971
Insuficiência venosa, 1803-1812

congênita, 1803
descorticação de inversão, 1810, 1810f
flebectomia, 1809, 1810f
inferior crônica, 1807t-1808t
primária, 1803-1811
avaliação diagnóstica de, 1805-1806
descrição da, 1803-1804
patologia da, 1804
ressonância magnética da, 1806
tratamento da, 1806-1811
profunda, 1811-1812
reconstrução venosa direta, 1812
secundária, 1811-1812
sistema de classificação para, 1806, 1807t-1808t
terapia endovenosa para, 1811
tratamento cirúrgico da, 1809-1811
Insuficiência venosa secundária, 1811-1812
Insulina, 146, 945-947
função da, 960
hiperglicemia tratada com, 540-542
tipos de, 221, 221t
Insulinoma, 950-951, 956-958, 957f-958f, 1000
Integrinas, 153, 154f, 700-701
Intenção de tratar, 192
Interferência do RNA, 30-31, 30f
Interferon alfa-2b, 758
Interferon-β, 45t
Interferon-α
descrição do, 45t, 623t, 699, 726-728
tumores carcinoides tratados com, 1262
vírus da hepatite B tratado com, 1472
Interferon-t
descrição do, 44-47, 45t, 623t, 630-632, 703
papel do na cicatrização de feridas, 156-157, 156t
Interleucina-1
descrição da, 47-51, 48t, 623t
direcionamento do agente anti-inflamatório para, 52-54
papel da na cicatrização de feridas, 156t
Interleucina-10, 45t, 56-57, 623t
Interleucina-11, 45t, 54, 623t

Interleucina-12, 45t, 55, 623t
Interleucina-13, 45t, 56-57, 623t
Interleucina-14, 623t
Interleucina-15, 623t, 644f, 729
Interleucina-17, 45t, 55-56, 623t
Interleucina-17A, 45t, 55, 56
Interleucina-18, 45t, 56, 623t
Interleucina-1β, 45t, 52-54, 623t
Interleucina-1α, 45t, 52-54, 623t
Interleucina-21, 45t, 56, 58
Interleucina-23, 45t, 55, 56, 623t
Interleucina-2, 45t, 55, 623t
Interleucina-27, 45t, 55, 623t
Interleucina-3, 45t, 623t
Interleucina-4, 45t, 56-57, 623t
Interleucina-5, 41, 45t, 623t
Interleucina-6, 45t, 54, 56, 335, 623t
Interleucina-7, 45t, 623t, 1520
Interleucina-8, 45t, 54-55, 623t
Interleucina-9, 45t, 623t
Intervalo de confiança, 196
Intervenções coronarianas percutâneas
  bypass arterial coronariano *versus*, 1657-1658
  descrição das, 1655-1656
  infarto do miocárdio com elevação do segmento ST tratado com, 1658
  reestenose após, 1658
  terapia adjuvante para, 1658
  tratamento clínico *versus*, 1657
Intestino
  absorção de carboidratos no, 1427-1428
  delgado *See* Intestino delgado
  fístulas do, 318-320, 320t
  grosso *See* Obstrução do intestino grosso
  má rotação do, 1843-1844, 1844f
  obstrução do, durante a gravidez, 2025
  rotação do, 1228f
  saúde do, 125
Intestino anterior, 1013f
Intestino delgado
  absorção de água no, 1234f

absorção de eletrólitos no, 1234f
anatomia do, 1227-1230
anatomia microvascular do, 1229-1230, 1230f
borda em escova do, 1231, 1232t
camadas do, 1229-1230, 1230f
corpos estranhos no, 1270, 1271f
descrição do, 1227
distúrbios inflamatórios do
  doença de Crohn *See* Doença de Crohn
  enterite tifoide, 1254
divertículos do, 1179, 1264-1270, 1265f-1269f
embriologia do, 1227, 1228f
enterite por radiação do, 1273-1274, 1274f
enteróclise do, 1178
fisiologia do, 1230-1234
fístulas do, 1270-1272
função imunológica, 1236
infarto do, 1148f
lesões traumáticas do, 463-465, 1150
motilidade no, 1234
mucosa do, 1230, 1231f
neoplasias do, 1255-1264
  adenocarcinomas, 1262-1263, 1263f
  adenomas, 1257-1258
  benigno, 1257-1258
  diagnóstico do, 1256-1257, 1256f-1257f
  epidemiologia do, 1255-1256
  fatores de risco para, 1256
  hemangiomas, 1258
  idade no início, 1256
  imagens radiográficas do, 1256f
  incidência de, 1256
  leiomiomas, 1257
  linfoma, 1263-1264, 1263f-1264f
  lipomas, 1258
  maligno, 1258-1264
  manifestações clínicas de, 1256
  metastático, 1264, 1265f
  síndrome de Peutz-Jeghers, 705t, 1258
  tomografia computadorizada de, 1257f

tumores carcinoides *See* Tumores carcinoides
tumores estromais gastrointestinais, 1264, 1264f
obstrução do, 1236-1244
agentes farmacológicos para, 1243
após apendicectomia, 1289
após cirurgia bariátrica, 383
causas de, 1237-1238, 1238q
corpos estranhos como causa de, 1270, 1271f
descompressão por cateter para, 1242
diagnóstico do, 1239-1240, 1241f
divertículo de Meckel associado com, 1269
doença de Crohn como causa de, 1238, 1243
doença diverticular como causa de, 1314
em pacientes geriátricos, 347-348
estrangulamento, 1241
estudos radiológicos, 1239-1240, 1241f
exame físico, 1239
exames laboratoriais, 1239-1240
fisiopatologia do, 1238-1239
hérnias, 1238
íleo, 1244, 1244q
manifestações clínicas de, 1239-1240
mecânico, 1238q
na gestação, 2040
pós-operatório, 307-308, 1243-1244
pós-operatório agudo, 1243-1244
reanimação por fluidos para, 1242
recorrente, 1243
simples, 1241
sintomas do, 1239
tomografia computadorizada de, 1150f, 1240, 1241f
tratamento do, 1242-1243
tratamento não operatório de, 1236-1237
tratamento operatório de, 1242-1243
tumores malignos que provocam, 1237-1238
pneumatose intestinal, 1272-1273, 1273f
sangramento do, 1179
síndrome da alça cega, 1273
síndrome do intestino curto *See* Síndrome do intestino curto
suprimento neurovascular-linfático do, 1228-1229

transplante de
avaliação antes, 684-685, 684t
avanços no, 1275-1276
complicações do, 687-688
considerações anatômicas para, 685-686
custos do, 688
histórico do, 682
imunossupressão para, 686
indicações para, 683-684, 684t
infecção secundária a, 687
isolado, 685, 685f
monitoramento do, 686-687
nutrição parenteral para, 684
pediátrico, 684
prognósticos do, 688, 688t
qualidade de vida após, 688
rejeição do, 686-687
sobrevida do enxerto, 688, 688t
taxas de sobrevida, 688, 688t
técnica cirúrgica para, 685-686
transplante de fígado e pâncreas com, 685, 686f
ulceração do, 1270, 1270t
Íntima, 1725-1726, 1802
Intussuscepção, 1850
Intussuscepção interna, 1372, 1373f
Intussuscepção jejunojejunal, 1242f
Invasão vascular tumoral, 700
Invertograma, 1849
Iodo
deficiência de, 894
metabolismo do, 889-890
síntese do hormônio tireoide inibida por, 893
Iodo-123, 893
Iodo povidona, 255
Irrigação da ferida, 245
Isoflurano, 390, 390t
Isoproterenol, 572t
Isquemia
colônica, 1335-1337, 1336f, 1337q
pós-operatória, 297-300

Isquemia aguda do membro, 1752-1757
Isquemia colônica, 1335-1337, 1336f-1337f
Isquemia crítica do membro
descrição da, 1727-1728, 1732f
tratamento da, 1738, 1739f
Isquemia crônica do membro, 1757
Isquemia do miocárdio, 297-298
Isquemia mesentérica, 1177
Itraconazol, 271t

J

Jacarés, 559
Janus quinase, 635-636
Jejum, pré-operatório, 229, 402-403, 402q
Jejuno
anatomia do, 1227-1228
divertículos do, 1266-1268, 1267f-1268f
mucosa do, 1229f
suprimento sanguíneo do, 1229f
Jejunostomia, 135t
Joelho
deslocamento do, 512
diagnóstico do por imagem, 493
tecido conectivo do, 1946-1947, 1947f
Johansson, Olga, 9-10, 10f
Jornais, 8
Junção anorretal, 1298f
Junção cárdia-fundo, 1067
Junção do ducto pancreatobiliar, 1477f
Junção gastroesofágica, 1016, 1016f, 1068f, 1182
Junção pancreatobiliar, 1504f
Junção pancreatobiliar anômala, 1503-1504, 1504f
Juramento de Hipócrates, 19

K

Kava, 229t
Kernicterus, 1427
Klebsiella spp, 1101
Kwashiorkor, 145

L

Lábio
câncer do, 798-799, 799f
fenda, 1923-1924, 1924f
reconstrução do, 1928
Laceração de Mallory-Weiss, 311, 1167, 1222
Lacerações
da mão, 1961-1963
do fígado, 460f
esplênica, 458f
Lactase, 1232t
Lactato, 124
Lahey, Frank, 12
Lâmina basal, 163
Lâmina papirácea, 806
Lâmina úmida vaginal, 2014
Lamininas, 163
Laparoscopia
adrenalectomia, 986-989, 987f-989f, 1008
apendicectomia, 348, 1284-1286, 1287f
aplicações da na doença de Crohn, 1251
assistida com a mão, 1378
avaliações do traumatismo abdominal, 456-457
banda gástrica ajustável, 361, 364-367, 364f-367f, 377-378, 377t
colecistectomia, 1487, 1491-1493, 1492f, 1523-1524, 2039
colectomia, 350, 419f, 1376
coledocotomia, 1493-1494, 1493f
desvio biliopancreático, 372f-373f, 376
diagnóstico da peritonite tuberculosa com uso de, 1101-1102
duodenopancreatotectomia, 1542-1543
esplenectomia, 1556-1558, 1557f-1558f
estadiamento gástrico com uso de, 1212
exploração comum do ducto biliar, 1489-1490, 1493-1494, 1493f
gastrectomia em *sleeve*, 373-375, 374f, 375t, 380, 381t
hérnias paraesofágicas tratadas com, 1082
na gestação, 2035q
piloromiotomia, 1841, 1841f
reparo da hérnia inguinal com uso de, 1123-1125, 1124f, 1127t
ressecção do cólon, 1376-1378, 1377f-1378f
switch duodenal, 372-373, 374f, 379-380

transplante de rins, 669
uso no estadiamento de, 1212
usos na apendicite, 1282
Laparotomia
à beira do leito, 599
de emergência, 473
Laparotomia de revisão, 1243
Laringe
câncer da, 802-806
inervação da, 1020f
na deglutição, 796-797
regiões da, 803
transplante de, 820-821
Laringectomia supracricoide, 803f, 805f
Laringectomia supraglótica, 806f
Laringoespasmo, 409
Laringoscopia direta, 404
Lasers
descrição dos, 235-236
Nd:YAG, 235
Latência motor terminal do nervo pudendo, 1366, 1368
α-Latrotoxina, 554
Lavagem peritoneal diagnóstica, 455
Lei de Starling, 1596-1597
Leiomioma
do intestino delgado, 1257
esofágico, 1047-1048, 1049f
uterino, 2015
Leiomiomas uterinos, 2015
Leiomiossarcoma, 770t, 1264f
Lepirudina, 588
Lesão axonal difusa, 1893, 1894f
Lesão cáustica, do esôfago, 1040-1043, 1042f, 1043f
Lesão da medula espinhal sem anormalidades, 441, 1868
Lesão de avulsão do anel, 1973
Lesão de Dieulafoy, 1168, 1168f, 1222
Lesão de víscera oca, 455-456
Lesão do anel para guardanapo, 1352f
Lesão do septo ventricular
atresia pulmonar com, 1629-1630

descrição da, 1620-1621, 1621f
infarto agudo do miocárdio como causa de, 1673, 1674f
transposição das grandes artérias com, 1632
Lesão na reanimação, 103
Lesão por inalação, 531-532
Lesão por reperfusão, 89
Lesão por ruptura posterior dauretra, 2066f
Lesão pré-renal aguda, 584
Lesão pulmonar aguda
descrição da, 294-295, 294q, 576, 578-579, 588
induzida por sepse, 86-87
Lesão renal aguda
definição de, 334
na unidade de tratamento intensivo, 584-585
Lesão tecidual, 151
Lesões aortoilíacas, 1743, 1744t
Lesões cardíacas, 451-452
Lesões cerebrovasculares, 1788-1789
Lesões cerebrovasculares contusas, 445-447, 446q, 447f, 1792-1793, 1793q
Lesões da entrada da raiz dorsal, 1903
Lesões da medula espinhal, 441-444
avaliação das, 442-443
cervical, 443f
fratura de Chance, 441, 442f, 444t
imobilização após, 441-442, 490-491
mecanismo das, 441
metilprednisolona para, 443
tratamento das, 441-444
tratamento das vias aéreas, 441-442
tratamento imediato das, 441-442
trauma contuso, 441
trauma penetrante, 441
Lesões da medula espinhal cervical, 443f
Lesões das pontas dos dedos, 1963, 1963f-1965f
Lesões do deslocamento da fratura cervical, 443-444
Lesões do pescoço, 445-447, 446f, 1792-1793
Lesões do tendão extensor, 1967-1968, 1967f-1968f, 1970f
Lesões do tendão flexor, 1963-1967, 1966f-1967f
Lesões esclerosantes complexas, 840
Lesões faciais, 444

Lesões femoropoplíteas, 1745t
Lesões infratentoriais, 1885
Lesões intra-abdominais do órgãos sólido, 1868, 1869t
Lesões ligamentosas
  descrição das, 483
  imobilização das, 496
Lesões musculoesqueléticas
  avaliação das na sala de trauma, 490-491
  avaliação das no paciente, 487-496, 489t
  consumo de álcool, 515-516
  diagnóstico por imagens, 491-495
  epidemiologia das, 480
  fraturas *See* Fraturas
  lesões vasculares, 495-496
  mobilização pós-operatória, 517-518
  não detectados, 515
  padrões das, 489t
  priorização cirúrgica das, 498-499
  terminologia associada com, 480-483
  tratamento inicial das, 496-499, 497f
  uso de drogas, 515-516
Lesões ortopédicas
  avaliação na sala de trauma, 490-491
  avaliação no paciente, 487-496, 489t
  complicações metabólicas das, 516-517, 516f
  diagnóstico por imagens das, 491-495
  epidemiologia das, 480
  fraturas *See* Fraturas
  lesões vasculares, 495-496
  mobilização pós-operatória, 517-518
  não detectadas, 515
  padrões das, 489t
  priorização cirúrgica das, 498-499
  riscos de trombose venosa profunda, 516-517, 516f
  terminologia associada com, 480-483
  tratamento inicial das, 496-499, 497f
Lesões por injeção de alta pressão, da mão, 1979, 1980f
Lesões traqueobronquiais, 453
Lesões vasculares, 495-496, 512-513
Leucemia

das células pilosas, 1554
linfocítica crônica, 1554
mieloide crônica, 1554-1555
Leucemia da célula pilosa, 1554
Leucemia linfocítica crônica, 1554
Leucemia mieloide crônica, 1554-1555
Leucoplaquia, 794f
Leucotrienos, 60
Levotiroxina, 895
Lidocaína, 406t
Ligamento caval, 1416-1417
Ligamento de Halsted, 824
Ligamento de Osborne, 1983-1984
Ligamento de Poupart, 1088
Ligamento de Treitz, 1227-1228
Ligamento falciforme, 1412-1413, 1412f
Ligamento gastroesplênico, 1182
Ligamento gastro-hepático, 1103
Ligamento hiatal, 1298f
Ligamento inguinal, 1088
Ligamento nefrocólico, 1295
Ligamento pectinal, 1117
Ligamento redondo, 1090, 1412
Ligamentos de cobre, 826, 829, 829f, 1117
Ligamentos peritoneais, 1097, 1097f
Ligamentos suspensores de Cooper, 824
Ligamento venoso, 1412, 1412f
Ligantes, 31
Linezolida, 262
Linfadenectomia, 756, 757f
câncer gástrico tratado com, 1215
em pacientes com câncer pancreático, 1542
Linfadenite mesentérica, aguda, 1105
Linfadenopatia cervical, 1831-1832
Linfangiogênese, 1819, 1823
Linfangiomas, 1825
Linfangiomas cavernosos, 1825
Linfangiossarcoma, 1825
Linfedema
benzopironas para, 1823

características clínicas do, 1820, 1821f
classificação do, 1821
primário, 1821
terapia da bomba de compressão para, 1823
terapia de drenagem linfática física para, 1822-1823
terapia medicamentosa para, 1823
testes diagnósticos para, 1821-1822, 1822f
trajes de compressão para, 1822
tratamento cirúrgico do, 1823-1825, 1824f
tratamento do, 1822-1825
Linfedema precoce, 1821
Linfedema primário, 1821
Linfedema tardio, 1821
Linfocele, 674, 674f
Linfocintilografia, 755f, 1821-1822, 1822f
Linfócitos
B *See* Célula(s) B
na cicatrização de feridas, 158
T *See* Célula(s) T
Linfócitos infiltrantes do tumor, 731-732, 732f-733f
Linfografia, 1822
Linfoma
célula B, 1218, 1219t
célula do manto, 1219t
de Burkitt, 1218
difuso da grande célula B, 1219t
do intestino delgado, 1263-1264, 1263f-1264f
folicular, 1219t
gástrico, 1218-1219, 1219t
mediastinal, 1606
metástase biliar do, 1512
não Hodgkin, 1218
primário do sistema nervoso central, 1888
retroperitoneal, 1111
tecido linfoide associado com a mucosa, 914, 1219-1220, 1219t
tireoide, 914-915, 914f
Linfoma da célula B, 1218, 1219t
Linfoma da célula do manto, 1219t
Linfoma de Burkitt, 1218, 1219t
Linfoma difuso da grande célula B, 1219t

Linfoma folicular, 1219t
Linfoma gástrico, 1218-1219, 1219t
Linfoma não Hodgkin, 1459, 1554
Linfoma primário do sistema nervoso central, 1888
Linfonodos
  auxiliares
    dissecção dos, 343, 853-855
  definição dos, 1579q
  do ligamento pulmonar, 1579q
  hilares, 1579q
  mediastinais, 1579q
  para-aórticos, 1579q
  paraesofágicos, 1579q
  paratraqueais, 1579q
  regionais, 1579q, 1580f
    dissecção dos, 753, 757
    dissecção eletiva dos, 753
  subaórticos, 1579q
  subcarinais, 1579q
  tipos de, 1579q
Linfonodos axilares
  dissecção dos, 343, 853-855
  estadiamento dos, 853-855
  metástase do câncer de mama para, 846
Linfonodos do ligamento pulmonar, 1579q
Linfonodos hilares, 1579q
Linfonodos mediastinais, 1579q
Linfonodos para-aórticos, 1579q
Linfonodos paraesofágicos, 1579q
Linfonodos subcarinais, 1579q
Linfotoxina-α, 45t
Língua
  câncer de, 800
  na deglutição, 796
Linha alba, 1090
Linha arqueada, 1129
Linha branca de Toldt, 1294-1295
Linha de Cantlie, 1413
Linha de Hart, 2004
Linha de serviço de trauma, 606-607, 607f

Linite plástica, 1217
Lipase acil-CoA, 1233
Lipase do triglicerídeo adiposo, 123
Lipase do triglicerídeo adiposo de desnutrina, 123
Lipase sensível ao hormônio, 123
Lipectomia assistida por sucção, 1948-1949
Lipedema, 1821
Lipídios
  metabolismo hepático dos, 1428
  nas fórmulas de nutrição parenteral, 141
Lipodermatoesclerose, 1805, 1805f
Lipoglicopeptídios, 260
Lipólise, 122, 124f
Lipomas, 1258
Lipomielomeningocele, 1911
Lipopeptídios cíclicos, 261
Lipopolissacarídeos, 41-42, 49-50, 154
Lipossarcoma, 770t, 780
Lipossarcoma mixoide de célula redonda, 769, 770t
Lipossarcoma pleomórfico, 770t
Líquido cefalorraquidiano
  descrição do, 407
  em excesso *See* Hidrocéfalo
  taxa normal do, 1904
Lisossomos, 1425
Lister, Joseph, 5, 5f
Lítio, 895
Litotomia colangioscópica trans-hepática percutânea, 1450
Litotripsia extracorpórea por ondas de choque, 236, 2059
Lobectomia, 1466f
Lobectomia temporal anterior, 1904
Lorazepam, 566
Luxação da articulação interfalangiana proximal, 1976

M

Macrófagos
fatores de crescimento liberados por, 157
liberação da fator de necrose tumoral-α por, 156
papel das na cicatrização de feridas, 154-157, 155f
Macrolídeos, 2032
Má formações anorretais, 1848-1850, 1849q, 1850f
Magnésio, 116-117, 127t
Malformações arteriovenosas, 1175, 1573, 1876-1878, 1877f
durais, 1885
Malformações arteriovenosas durais, 1885
Malformações congênitas adenomatoides císticas, 1571, 1836, 1870
Malformações de Chiari, 1911, 1912f
Malformações vasculares, 1989
Malignidades do trato sinonasal, 806-809
Maltase, 1232t
Mama
abscesso da, 839-840
acessório, 828
adenose esclerosante da, 840
anatomia da, 824-826, 825f
anatomia microscópica da, 826
ausência de, 828
cicatriz radial da, 840
cistos da, 838-839
deformidades congênitas da, 1935
deformidades da, 1935
desenvolvimento anormal da, 828
desenvolvimento da, 827-828
fisiologia da, 827-828
infecções da, 839-840
mudanças fibrocísticas, 827-828
necrose adiposa da, 840
nódulos axilares da, 824
palpação da, 830
papilomas da, 840
papilomatose da, 840
sistema ductal da, 826, 826f
tecido da, 826

unidades lobulares da, 826, 826f
Mamilo
doença de Paget do, 829f, 830
secreção do, 828, 829f
supernumerário, 828
Mamilos supernumerários, 828
Mamografia
anormalidades não palpáveis, 832-834
triagem, 831-832, 832t
Mamoplastia redutora, 1932-1933
Manobra de Kocher, 466
Manobra de Mattox, 466
Manobra de Pringle, 461
Manobra dos olhos de boneca, 564
Manometria
avaliação da doença do refluxo gastroesofágico, 1070, 1070f-1071f
diagnóstico da acalasia com uso de, 1027
esfíncter esofágico inferior, 1021t
esfíncter esofágico superior, 1021f, 1021t
esofágica, 1840
esôfago em quebra-nozes, 1033f
espasmo esofágico difuso, 1032f
Manometria esofágica, 1840
Manúbrio, 1566
Mão
amputação da, 1972-1973
anatomia da, 1952-1956, 1953f-1954f
anatomia da superfície da, 1954f-1955f
anomalias congênitas da, 1990-1992
avaliação da, 1956-1958
deslocamentos da, 1973-1976
exame musculoesquelético da, 1956
exame neurovascular da, 1956, 1956f
fraturas da, 1973-1975
deslocadas, 1973-1974
falange média, 1974
falange proximal, 1974
falangiana distal, 1974
metacarpos, 1974-1975
lesões de extravasamento da, 1979-1980

lesões do tendão da, 1963-1968
tendões extensores, 1967-1968, 1967f-1968f, 1970f
tendões flexores, 1963-1967, 1966f-1967f
lesões por injeção de alta pressão, 1979, 1980f
lesões traumáticas da, 1961-1976
lacerações, 1961-1963
lesões das pontas dos dedos, 1963, 1963f-1964f
lesões vasculares da, 1972
músculos da, 1952-1954, 1953f, 1953t-1954t, 1959f
nervos da
anatomia dos, 1955
lesões dos, 1968-1971
transferências do nervo, 1971
princípios do tratamento, 1958-1961
anestesia, 1959, 1962f
bloqueio do nervo mediano, 1962f
curativos, 1961, 1962f
imobilizadores, 1961, 1962f
incisões, 1960-1961, 1962f
torniquete, 1959-1960
radiografias da, 1956
reimplantação da, 1972-1973
síndrome do compartimento da, 1980-1982, 1981f
suprimento motor da, 1955-1956
tomografia computadorizada da, 1956
Mapa de calor, 844, 844f
Máquina de anestesia, 394
Marasmo, 145
Marcadores tumorais, 712-718
características dos, 712
com base no DNA, 716-717
com base no RNA, 717
definição dos, 712
de não proteína, 713q
de proteína *See* Marcadores tumorais de proteína
Marcadores tumorais com base no DNA, 716-717
Marcadores tumorais com base no RNA, 717
Marcadores tumorais da proteína, 713-716
antígeno carcinoembrionário, 713
antígeno do carboidrato, 19-9, 125, 715, 1350, 1510, 1537

antígeno específico da próstata, 714-715
α-fetoproteína, 713-716
MART-1, 724
Martin, Franklin, 9
Máscara laríngea por via aérea, 436
Massa cervical, 813-815, 814f
Massas e tumores mediastinais, 1602-1606
anatomia das, 1601f
avaliação das, 1602
cistos primários, 1603
classificação das, 1600, 1600q
descrição das, 1600
diagnóstico das, 1602
ganglioneuroblastomas, 1605
linfomas, 1606
malignas, 1601
manifestações clínicas das, 1602
paragangliomas, 1605
seminomas, 1604
teratomas, 1601, 1604
timomas, 1601-1604, 1603f
tipos de, 1603-1606
tumores da célula germinativa, 1604
tumores ganglionares, 1605
tumores não seminomatosos, 1605
tumores neurogênicos, 1605
Massas ovarianas, 2023t, 2025-2026
Massas pélvicas, 2011, 2022-2023, 2023t
Massas renais císticas, 2070
Mastalgia não cíclica, 827
Mastectomia, 852-853
carcinoma *in situ* ductal, 855-856, 856t
indicações para, 852
poupador da aréola e do mamilo, 853
profilática, 838
radical, 846-848, 852-853
radical modificada, 852-853
radioterapia após, 858, 859t
reconstrução após, 852
simples, 852-853

terapia conservadora da mama *versus*, 848-849, 848t
total, 846-848, 853f
tumorectomia *versus*, 848-849
Mastectomia profilática, 838
Mastite, 839
Mastite periductal, 839
Mastócitos, 151-152
Mastopexia, 1934
Materiais aloplásticos, 1922-1923
Materiais biomiméticos, 183, 183f
Matriz extracelular, 695-696
colágeno, 160-161
componentes da, 160-163
degradação da, 163
fibra elástica, 161-162
glicosaminoglicanos, 162-163
lâmina basal, 163
na cicatrização de feridas, 153-154, 155f, 160-163
proteases na, 161
proteínas não colagenosas na, 162
proteoglicanos, 162-163
MC4R, 359
Mecanismo de refluxo, 1021
Mediastinite, 1668
Mediastino
anatomia do, 1567, 1601-1606
borda inferior do, 1567
câncer da tireoide em, 1601f
central, 1567
posterior, 1567
Mediastinoscopia cervical, 1576
Mediastino superior, 926f
Medicações imunomoduladoras, 1324
Medicamentos antitireoidianos
hipotireoidismo provocado por, 895
síntese do hormônio tireoidiano inibida por, 893
Medicamentos fitoterápicos, 229t
Medicamentos inotrópicos, 573
Medidas antropométricas, 128-129
Medula espinhal, 510, 511f

Medula óssea total, 174
Meduloblastoma, 1888
Megacólon
  suboclusão colônica com, 1376
  tóxico, 314, 1324-1325, 1332
Megacólon tóxico, 314, 1324-1325, 1332
Megaesôfago, 1028f
Meia-vida, 251
Meios, 1726, 1802
Melan-A, 724
Melanoma
  avaliação do, 749-751
  biópsia com *punch* do, 745-746, 746f
  biópsia do, 745-746, 746f
  causas do, 742
  da mão, 1989-1990
  desmoplásticos, 747
  diagnóstico do, 744-746
  disseminação superficial, 746, 747f
  do canal anal, 1407, 1408f
  durante a gestação, 761
  em trânsito, 751f, 759, 760f
  epidemiologia do, 742, 743f
  esofágico, 1064
  estadiamento do, 748, 749t-750t
  estadiamento TNM do, 749, 749t-750t
  exposição à radiação ultravioleta e, 742
  familiar, 744
  fatores prognósticos, 747-749
  histórico do, 742-761
  incidência de, 743f
  invasivo, 746
  lentiginoso acral, 746-747, 748f
  lentigo maligno, 746, 747f
  lesões precursoras do, 742-744, 744f
  linfonodos regionais, 748
    biópsia do linfonodo sentinela, 754-756, 755f-756f
    dissecção do, 753, 757
    dissecção eletiva do, 753
    Estudo Multicêntrico da Linfadenectomia Seletiva, 756

inguinal, 757
linfadenectomia, 756, 757f
recorrência no, 760
tratamento do, 753-756
localmente avançado, 745f
metastático, 695t
descrição do, 749, 751f, 760-761
distante, 760-761
humanizado, 736
interleucina-2 para, 728f
linfócitos infiltrantes do tumor para, 733f
para o cérebro, 731f
para o pulmão, 731f
processo de célula neoplásica para, 734f
quimérico, 736
quimioterapia para, 760
regressão do, 731f
taxas de sobrevida para, 735f
mucoso, 761
não cutâneo, 761
nodal avançado, 760f
nodular, 747, 748f
ocular, 761
patologia do, 746-747
prevenção do, 744
raça e, 742
recorrência do, 759-761
recorrência local de, 759
sítio primário desconhecido, 761
subtipos do, 746
taxas de mortalidade, 743f
taxas de sobrevida, 751f
tratamento cirúrgico do, 751-753
tratamento do, 751-761
acompanhamento após, 758
cirúrgico, 751-753
excisão local ampla, 751-753, 753f, 752t
fator de necrose tumoral-α, 760
interferon alfa-2b, 758
melfalano, 759

perfusão hipertérmica do membro isolado, 759, 759f-760f, 762
quimioterapia, 760
radioterapia, 758
sistêmico, 758
Melanoma cutâneo
avançado localmente, 745f
biópsia com *punch* da, 745-746, 746f
biópsia da, 745-746, 746f
causas da, 742
diagnóstico da, 744-746
epidemiologia da, 742, 743f
exposição à radiação ultravioleta e, 742
familiar, 744
histórico da, 742-761
incidência de, 743f
invasiva, 746
lesões precursoras da, 742-744, 744f
metástase do intestino delgado da, 1264
metástases da, 1264
patologia da, 746-747
prevenção da, 744
raça e, 742
taxas de mortalidade, 743f
Melanoma desmoplástico, 747
Melanoma em trânsito, 751f, 759, 760f
Melanoma extensivo superficial, 746, 747f
Melanoma familiar, 705t, 744
Melanoma *in situ*, 750
Melanoma lentiginoso acral, 746-747, 748f, 1984
Melanoma lentigo maligno, 746, 747f
Melanoma maligno *See* Melanoma
Melanoma metastático, 695t
distante, 760-761
humanizado, 736
interleucina-2 para, 728f
linfócitos infiltrantes do tumor para, 733f
o cérebro, 731f
para o pulmão, 731f
progressão de células neoplásicas para, 734f
quimérico, 736

quimioterapia para, 760
regressão do, 731f
taxas de sobrevida para, 735f
Melanoma metastático humanizado, 736
Melanoma metastático quimérico, 736
Melanoma nodular, 747, 748f
Melanoma ocular, 761
Melanoma primário desconhecido, 761
Melanomas da mucosa, 761
Membrana basal, 695-696
Membrana canalicular, 1425
Membrana frenoesofagiana, 1068f
Membrana peritoneal, 1097
Membranas, esofágicas, 1038-1040, 1039f
Membranas esofágicas, 1038-1040, 1039f
Membro inferior
amputação do, 1740-1743
abaixo do joelho, 1742, 1742f
amputação a Ray, 1741, 1741f
resultados do, 1740f
taxa de mortalidade perioperatória, 1740
transfemoral, 1743f
transmetatarsal, 1741-1742, 1741f
doença oclusiva do, 1743-1747
lesões traumáticas do, 467
transposições venosas do, 1774
trauma vascular do, 1797
Membro superior
lesões do, 512-513
sistema venoso superficial do, 1771-1772
trauma vascular do, 1795-1797
trombose venosa profunda do, 1816-1817
Menarca, 2011
MENIN, 995-996
Meningiomas
cerebral, 1885, 1889, 1889f
espinhal, 1891-1892, 1892f
Meningite, 1912-1913
Meningocele, 1911
Meningomielocele, 1943

Menopausa, 827, 2011
Menorragia, 2016
Meperidina, 392, 411-412
Mepivacaína, 406t
mEq/litro, 105
6-Mercaptopurina, 636, 1250, 1324
Meropenema, 260
Mesentério, 1103-1108
  anatomia do, 1103-1104
  cistos do, 1104-1105
  doenças do, 1104-1106
  embriologia do, 1103-1104
  malignidades do, 1106-1108
  mesenterite esclerosante, 1105-1106
Mesenterite esclerosante, 1105-1106
Mesilato de imatinibe, 1108, 1264
Mesossigmoide, 1295
Mesotelioma, 1600-1601
Mesotelioma maligno, 1103
Meta-análise, 193
Metabolismo
  carboidratos, 122-123
  descrição do, 120
  proteico, 123-124
  respostas da lesão, 121f
  vais do, 122f
Metáfise, 481, 483f
Metaiodobenzilguanidina, 2039
Metaloproteinases da matriz
  -9, 154
  descrição das, 154, 160
  na retração de feridas, 163-164
Metanefrina livre no plasma, 982t
Metástases
  biliar, 1512
  câncer testicular, 2076
  carcinoma paratireoide, 941
  da parede abdominal, 1096
  da parede torácica, 1593-1594
  do gastrinoma, 959

epidural espinhal, 1891
glândula adrenal, 986, 987f
neoplasia endócrina múltipla tipo, 2, 940
neoplasias do intestino delgado, 1264, 1265f
pulmonar, 1591
sacral, 1942f
sarcomas de tecidos conectivos, 779
sarcomas esqueléticos, 789-790
tumores cerebrais, 1890, 1891f
tumores filoides, 845
Metástases pulmonares, 1591
Metformina, 542
Metilação CGI, 708
Metilação do DNA, 716
Metilergonovina, 2027
Metilprednisolona, 109, 443
Metimazol, 893, 897-898
Metisergida, 1262
Metoclopramida, 1204
Método atuarial, 866
Método de avaliação de confusão para identificar delírio da UTI, 564
Método de Kaplan-Meier, 195, 195t
Metronidazol, 228t, 263, 2032
Miastenia grave, 1603f
Micafungina, 271t
Micelas, 1233
Micofenolato mofetil, 643, 686
Microarranjo do DNA, 241-242
Microcarcinoma, 908
Microcirurgia endoscópica transanal, 1358-1359
Micronutrientes, 126, 127t
Microstomia craniofacial, 1923
Microstomia hemifacial, 1923
Microtia, 1923
Midazolam, 391t, 566, 2033
Mielomeningocele, 1910, 1910f
Mieloperoxidase, 62
Mielotomia, 1903
Milrinona, 572t
Mineralocorticoides, 113, 968

Miniavaliação nutricional, 339
Miniexame do estado mental, 338
Minilaparoscopia, 421-422, 422f
Miofibroblastos, 163, 169-170
Mitomicina C, 1060
Mivacúrio, 393t
Mixofibrossarcoma, 775-776
MLH1, 705, 707, 1346t
Mocher, Theodor, 6, 7f
Modelo de Avaliação de Confusão, 340
Modelo de Gail, 836-837
Modelo para insuficiência hepática em estágio final, 658
Modificação de Sano, da operação de Norwood, 1640
Modulador essencial do fator nuclear kB, 50
Molécula 1 de adesão intercelular, 41
Molécula de adesão celular PECAM, 1, 90f, 158
Moléculas de adesão celular, 700
Moluscos, 560
Monitoramento da temperatura do corpo, durante a anestesia, 395
Monitoramento do dióxido de carbono tidal final, 395, 574
Monitoramento hemodinâmico
  cateteres arteriais para, 568-570
  cateteres arteriais pulmonares para, 569-570
  cateteres venosos centrais para, 569
  na unidade de tratamento intensivo, 568-570
Monobactams, 258
Monócitos, 634-635
Monofosfato cíclico, 153-154
Monoiodotirosina, 890
Monóxido de carbono, 61
Monte pubiano, 2003-2004, 2004f
Moore, Francis D, 16
Mordidas de animais, 551-553, 1979
Mordidas de animais marinhos, 558-560
Mordidas de carrapato, 556-557
Mordidas de mamífero, 551-553
Mordidas humanas, 552, 1979
Mordidas/Picadas *See also* Ferroadas
  de animal, 551-553, 1979
  de animal marinho, 558-560

de aranha, 553-555, 554f-555f
de carrapato, 556-557
de humano, 552, 1979
de mamífero, 551-553
microbiologia associada com, 552-553
picadas de cobra *See* Picadas de cobra
Moreias, 559
Morestin, Hippolyte, 14
Morfina, 392, 411-412, 565-566
Morte celular, 33-35
apoptose, 33-34, 34f, 58, 698f
autofagia, 34-35, 35f
evasão da, 698-699
tipos não apoptóticos de, 699
morte cerebral, 670q, 671f
Morte programada, 1, 625, 721q
Morton, John T.G, 5
mOsm/litro, 105
Motilidade
do intestino delgado, 1234
gástrica, 1190-1191
Motilidade esofágica ineficaz, 1026t, 1031
Motilidade gástrica, 1190-1191
Motilina, 1235t
Moxifloxacina, 553
mRNA, 25
MSH2, 707, 1349
Muco, 1189-1190
Mucocele, do apêndice, 1289-1290, 1291f
Mucormicose, 1588
Mulheres
como cirurgiãs, 9-10
enxerto do *bypass* arterial coronário nas, 1675
Mupirocina, 533-534, 533t
Muromonabe-CD3, 645
Músculo cremaster, 1015f, 1016
Músculo criofaríngeo, 1015f, 1016
Músculo esterno-hioide, 915
Músculo esternotireoide, 915
Músculo *transversus abdominis*, 1089-1090, 1091f

Músculo oblíquo externo, 1089f, 1116
Músculo oblíquo interno, 1088-1089, 1089f-1090f, 1116
Músculo reto abdominal, 1089f, 1090, 1092f, 1129, 1130f
Mutações, 27f
Mutações *MYH*, 1340-1341
Mutações KRAS, 1354, 1356
Mutações pontuais, 27f
Mutações somáticas, 704
Mutagênese de inserção pró-viral, 712
MYCN, 1859
Mycobacterium paratuberculosis, 1330
Mycobacterium tuberculosis, 1254-1255

N

na deglutição, 1018-1021, 1021f
NAD-P, fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotídeo, 154
NADPH oxidase, 61-62
NAD-P, oxidase do fosfato denicotinamida-adenina dinucleotídeo, 44-46
Naloxona, 565
Na^+, K^+-ATPases, 1518
Natalizumabe, 737t, 1250
National Nosocomial Infections Surveillance System, 244
National Surgical Infection Prevention Project, 245-246
National Surgical Quality Improvement Project, 213, 360-361
Náusea e vômito
  agentes antieméticos para, 410t
  pós-operatórios, 410, 410t
Necrose adiposa, 840
Necrose medial cística, 1754
Necrose pancreática, 1524
Necrose papilar aguda, 2052
Necrose tubular aguda, 110
Nefrectomia parcial, 2072
Nefropatia de contraste, 302-303, 1733-1735
Nefropatia membranosa, 667t
Nefropatia por IgA, 667t, 668
Nefrotoxicidade
  antibióticos como causa de, 264
  associada aos inibidores de calcineurina, 648
NEM1, 940

Neomicina, 228t, 533t, 2032
Neonato
função imunológica no, 1830
hiperparatireoidismo grave, 940
sistema cardiovascular do, 1829
sistema pulmonar do, 1829-1830
termorregulação no, 1830
transplante cardíaco, para síndrome hipoplástica do ventrículo esquerdo, 1639
Neoplasia, 692
Neoplasia cística mucinosa, 1531-1532, 1531f-1532f
Neoplasia cística sérica, 1532, 1532f
Neoplasia da célula germinativa intratubular, 2075
Neoplasia endócrina múltipla tipo, 1, 705t, 940, 950, 995
adenomas pituitários na, 1001
características clínicas da, 996-1001
características da, 995
descrição da, 705t, 707-708, 940
estudos genéticos da, 995-996
gastrinomas associados com, 952-953, 999-1000, 1000f
glândulas paratireoide, 997-999, 998f
hiperparatireoidismo na, 998
insulinomas na, 1000
patogênese da, 995-996
tumores adrenocorticais associados com, 1001
tumores neuroendócrinos duodenais na, 999-1001
tumores neuroendócrinos pancreáticos e, 950, 999-1001
Neoplasia endócrina múltipla tipo, 2
acompanhamento para, 1007
adrenalectomia laparoscópica para, 1008
características clínicas da, 1001t, 1002-1004
carcinoma de tireoide medular associado com, 1005, 1006f *See also* Carcinoma de tireoide medular
cirurgia preventiva para, 1006
descrição da, 704, 705t, 708, 940
dissecção do pescoço central na, 1007f
feocromocitoma associada com, 1007-1008
genética da, 1002-1004
hiperparatireoidismo primário na, 1008
metastática, 1007
proto-oncogene *RET* associado com, 1002-1003, 1003f
recorrente, 1007

teste genético da, 1004-1005
tipo, 2A, 926, 940, 1003
tipo, 2q, 1004
tratamento da, 1005-1007
triagem da, 1004-1005
Neoplasia intraepitelial anal, 1402-1404
Neoplasia intraepitelial pancreática, 1536-1537
Neoplasia mucinosa papilar intraductal, 1533-1535, 1534f
Neoplasias da glândula salivar, 811-813, 812f, 813q
Neoplasias do canal anal, 1405-1407
adenocarcinoma, 1407
carcinoma epidermoide, 1405-1407, 1406f
estadiamento das, 1406f, 1407t
melanoma, 1407, 1408f
quimioterapia para, 1406-1407
tumores carcinoides, 1408
Neoplasias hepáticas, 1450-1467
adenoma hepático, 1451
benignas, 1450-1453
carcinoma hepatocelular *See* Carcinoma hepatocelular
císticas, 1464-1465
cistadenocarcinoma, 1464
cistadenoma, 1464
cistos do ducto biliar, 1465
cistos simples, 1464
doença hepática policística, 1464
colangiocarcinoma intra-hepático, 1459
hemangioendotelioma epiteloide, 1459
hemangioma, 1452-1453, 1452f
hepatoblastoma, 1459
hiperplasia nodular focal, 1451-1452, 1451f
linfoma não Hodgkin, 1459
ressecção das, 1463
sarcomas, 1459
tumores da célula germinativa, 1459
tumores metastáticos, 1459-1464
colorretal, 1460-1463, 1461f, 1462t
descrição das, 1459-1460, 1461f
neuroendócrinas, 1463
Neoplasias *See also* Tumor(es)

canal anal *See also* Neoplasias do canal anal
cística mucinosa, 1531-1532, 1531f-1532f
cisto seroso, 1532, 1532f
da glândula salivar, 811-813, 812f, 813q
do apêndice, 1289-1291, 1291f
do fígado *See* Neoplasias hepáticas
do intestino delgado *See* Intestino delgado, neoplasias do
do omento, 1104
mucinosa papilar intraductal, 1533-1535, 1534f
ovariana, 1866-1867
pancreática *See* Neoplasias pancreáticas
traqueal, 1583
Neoplasias ovarianas, 1866-1867
Neoplasias pancreáticas, 1531-1535
císticas, 1531-1534
neoplasia cística mucinosa, 1531-1532, 1531f-1532f
neoplasia cística serosa, 1532, 1532f
neoplasia mucinosa papilar intraductal, 1533-1535, 1534f
Neostigmina, 1319
Nervo criminal de Grassi, 1183-1184
Nervo de Arnold, 803
Nervo genitufemoral, 1119
Nervo íleo-hipogástrico, 1092-1093, 1118
Nervo ileoinguinal, 1092-1093, 1118
Nervo laríngeo
recorrente, 816-817, 816f, 887-888, 887f, 919f, 921, 1017
superior, 817, 888, 888f, 921
Nervo laríngeo recorrente, 816-817, 816f, 887-888, 887f, 919f, 921, 1017
Nervo laríngeo superior, 817, 888, 888f, 921
Nervo peroneal profundo, 514t
Nervo safeno, 514t
Nervo sural, 514t
Nervo tibial, 514t
Nervo toracodorsal, 824-826
Nervo ulnar
compressão do, 1983-1984
paralisa do, 1958f
Nervo vago, 1017, 1183, 1567
Neuralgia trigeminal, 1904-1905, 1905f
Neurectomia, 1903

Neurilemoma, 1605
Neuroblastoma
descrição do, 1605
pediátrico, 1858-1861
apresentação clínica do, 1860
categorias de risco para, 1860t
diagnóstico do, 1859
estadiamento do, 1860, 1860t
genômica do, 1859
incidência de, 1859
locais de envolvimento, 1859, 1859f
metástases do, 1859
quimioterapia para, 1860, 1860t
radioterapia para, 1860
resultados do, 1860-1861
tomografia computadorizada do, 1859-1860, 1859f
tratamento do, 1860
Neuroblastoma olfativo, 808
Neurocirurgia
definição de, 1872
hidrocefalia *See* Hidrocefalia
pediátrica, 1910
Neurocirurgia estereotática, 1900-1905, 1901f
Neurocirurgia funcional, 1900-1905
Neurofibromas, 1602
Neurofibromatose, 705t
Neuropatia venosa, 1805
Neuropraxia, 1968-1969
Neurotensina, 1235t
Neurotmeses, 1968-1969
Neutrófilos, 90f
Neutropenia, 266
Nevo congênito, 744, 744f
Nevo de Spitz, 744
Nevo displásico, 742
Nevos melanocíticos, 1925
Nicho da célula-tronco, 181
Níquel, 709t
Nistatina, 270-272, 271t, 533t
Nitrogênio da ureia na urina, 583

Nitroglicerina, 575-576
5-Nitromidazóis, 2032
Nitroprussiato, 572
Nível de invasão de Clark, 748, 748f
Nocardiose, 1589
Nocicepção, 412f
Nociceptores, 411
Nodulectomia, 908t
Nódulo da tireoide solitário, 899-904, 899f-900f
Nódulo de Calot, 1477, 1478f, 1491-1492
Nódulo de Virchow, 1537
Nódulo pulmonar solitário, 1575
Nódulos de Bouchard, 1992
Nódulos de Heberden, 1992
Nódulos de Rotter, 824
Nódulos epicólicos, 1302
Nódulos paratraqueais, 1579q
Nódulos tireoidianos, 342
  biópsia por aspiração com agulha fina dos, 901-902
  na gestação, 2040
  tomada de decisão sobre, 902-904
  tratamento dos, 902-904, 903t
Norepinefrina, 63, 572-573, 572t
Normetanefrina livre no plasma, 982t
Normovolemia, 106
Nucleases de restrição, 27, 29f
Nutrição
  cirurgia bariátrica, 146
  enteral *See* Nutrição enteral
  imunonutrição, 143-144
  insuficiência hepática, 145-146
  pancreatite, 146
  parenteral *See* Nutrição parenteral
Nutrição enteral, 132-137
  complicações da, 135-137, 137t
  em pacientes gravemente doentes, 132
  fórmulas de proteína total, 135
  fórmulas para, 135, 136t
  gastrostomia, 135t
  jejunostomia, 135t

nasoduodenal, 135t
nasojejunal, 135t
rotas para, 132, 135t
síndrome de realimentação, 135
tubo nasogástrico para, 132-133, 134f, 135t
Nutrição parenteral, 137-141
benefícios da, 137
complicações da, 140, 140t
doença hepática associada com, 682, 685
eletrólitos, 141
fórmulas, 138, 138t
histórico da, 137
indicações para, 138t
líquidos, 141
solicitação de, 138-140, 139f
teor de carboidratos, 140-141
teor de lipídios, 141
teor de proteína, 141
Nutrição parenteral total
custos da, 688
fístulas intestinais tratadas com, 319, 1271
uso pediátrico da, 1830-1831

O

O-6-Metilguanina DNA metiltransferase, 717
Obesidade
avaliação pré-operatória da, 226
banda gástrica (LAP-BAND) para, 361
câncer e, 693
cirurgia bariátrica para *See* Cirurgia bariátrica
colelitíase associada com, 363
comorbidades associadas com, 146-148
condições clínicas associadas com, 359-360, 359q
condições musculoesqueléticas secundárias à, 362
considerações cirúrgicas, 148
considerações pré-operatórias para, 360-363
definição de, 358
diabetes mellitus e, 147
distúrbios metabólicos secundários à, 362-363
doença cardiovascular associada com, 147

doença do refluxo gastroesofágico associada com, 363, 1081
doença hepatobiliar associada com, 147
enxerto do *bypass* arterial coronário na, 1675
fatores contribuintes, 146
fisiopatologia da, 359-360
hérnias secundárias à, 363
índice de massa corporal, 358
mortes causadas por, 358
osteoartrite associada com, 147
prevalência da, 358
risco de trombose venosa profunda, 147
síndrome de hipoventilação, 362
síndrome metabólica associada com, 148, 360, 379
terapia clínica para, 360
terapia dietética para, 360
Obesidade grave *See* Obesidade mórbida
Obesidade mórbida
banda gástrica (LAP-BAND) para, 361
cirurgia bariátrica para *See* Cirurgia bariátrica
colelitíase associada com, 363
condições clínicas associadas com, 359-360, 359q
condições musculoesqueléticas secundárias à, 362
considerações pré-operatórias para, 360-363
definição de, 358
distúrbios metabólicos secundários à, 362-363
doença do refluxo gastroesofágico associada com, 363
dor abdominal na, 1155
fisiopatologia da, 359-360
hérnias secundárias à, 363
índice de massa corporal, 358
mortes causadas por, 358
prevalência da, 358
síndrome de hipoventilação, 362
síndrome metabólica associada com, 360, 379
terapia clínica para, 360
terapia dietética para, 360
Obnubilação, 537, 563-564
Obstipação, 1239
Obstrução da alça eferente, 1203-1204
Obstrução da saída gástrica

câncer pancreático como causa de, 1544
descrição da, 1196-1197, 1204
Obstrução de saída da bexiga, 2054-2055
Obstrução do intestino grosso, 1317-1319
câncer colorretal como causa de, 1317
de alça fechada, 1317
sinais e sintomas de, 1317
tratamento da, 1317
Obstrução do trato de saída do ventrículo direito, 1632
Obstrução do trato de saída ventricular esquerdo, 1632-1635
estenose aórtica valvular, 1634
estenose subaórtica do túnel, 1635
estenose subaórtica fibromuscular, 1635, 1636f
Obstrução estrangulante do intestino delgado, 1241
Obstrução intestinal
após o transplante de pâncreas, 678
do intestino delgado
após cirurgia bariátrica, 383
em pacientes geriátricos, 347-348
pós-operatória, 307-309
na doença de Crohn, 1251-1252, 1252f
na gestação, 1153
pós-operatória, 307-309
pós-transplante, 678
2-Octilcianoacrilato, 235
Ocitocina, 2027
Octreotídeo, 947, 960, 1433
Ofatumumab, 737t
OKT3 *See* Muromonab-CD3
Oligodendroglioma, 1888
Oligúria, 107
Omalizumabe, 737t
Ombro, 491, 492f
Omento, 1103-1108
anatomia do, 1103-1104, 1295
cistos do, 1104
doenças do, 1104
embriologia do, 1103-1104
fisiologia do, 1104
infarto do, 1104

neoplasias do, 1104
torção do, 1104
Oncogenes
câncer colorretal, 1341
descrição dos, 33, 37
Oncologia, 36
Oncologia urológica, 2070-2077
câncer de próstata, 2074-2075
câncer testicular, 2075-2077, 2076f
câncer urotelial, 2073-2074
carcinoma da célula renal, 2070-2072
estadiamento da, 2071q
tumores renais, 2070-2072
Ondas sonoras de alta frequência, 236
Onfalocele, 1093, 1855, 1854f
Ooforectomia, 2018
Operação de Fontan, 1641-1643, 1642f-1643f
Operação de Hartmann, 1313, 1315-1316, 1351, 1362, 1362f
Operação de Ross, 1634, 1635f, 1693f
Operação de troca arterial, 1630, 1631f
Operações de má absorção, 379t, 384
Opiáceos
dor aguda tratada com, 411-412
preocupações com o vício de, 412
sedação consciente com uso de, 408-409
tipos de, 565-566
tratamento da dor com uso de, 411-412, 565-566
uso de na analgesia intravenosa controlada pelo paciente, 414
uso de na analgesia neuroaxial, 414
uso de na anestesia na medula espinhal, 407
uso na anestesia de, 392
Opsoninas, 266
Orelha, 810-811
Orelha média, 810
Organ, Claude H, 10, 11
Órgão de Zuckerkandl, 968-970
Orofaringe
câncer de, 801-802
disfagia da, 344
Orquiectomia inguinal radical, 2074, 2076f, 2077

Orquiepididimite, 2052
Orquite isquêmica, 1128
Osteíte fibrosa cística, 938
Osteoartrite, 147, 1992-1994
Osteoclastogênese, 784-785
Osteocondroma, 784t, 1593, 1990t, 1991f
Osteodistrofia hereditária de Albright, 928
Osteodistrofia renal, 938
Osteomalácia, 938, 1203
Osteoma ostoide, 1990, 1990t, 1991f
Osteomas, 1348
Osteomielite, 1913
Osteossarcoma, 784t, 787-788, 788f, 811f, 820f, 1593
Osteossarcoma ósseo temporal, 811f
Ostomia, 1362
Ototoxicidade, 264
Ovário, 2005, 2006f
Overdose narcótica, 565
Oxandrolona, 143, 540, 540f-541f
Oxazolidinonas, 262
Óxido de etileno, 709t
Óxido nítrico, 60-61
Óxido nitroso, 390, 390t
Oxigenação extracorpórea por membrana, 578, 580
Oxigênio hiperbárico, para cicatrização de feridas, 172-173
Oximetria de pulso, 1614

P

p19, 56
p53, 769, 906, 1338f
Paciente ambulatorial
avaliação pré-operatória, 237-238, 237q
considerações pós-operatórias, 238
Pacientes geriátricos
abuso dos, 354
American Society of Anesthesiologists, classificação do estado físico, 337
aneurisma aorticoabdominal em, 351
apendicite em, 348, 1283
aumentos da expectativa de vida, 328, 329t
avaliação pré-operatória dos, 225
avaliações funcionais em, 338
avaliações pré-operatórias em, 336-340, 336q
atividades da vida diária, 337
cognição, 338
comorbidade, 336-337
complicações pulmonares, 336-337, 337t
doença cardiovascular, 336
estado nutricional, 339-340
fragilidade, 339-340
função, 337-338
metas de, 336
níveis de albumina sérica, 339
tolerância de exercícios, 338
câncer colorretal em, 348-350
câncer da tireoide em, 342
câncer pulmonar em, 353
cirurgia cardíaca em, 352
cirurgia em, 328-331
cirurgia endócrina em, 342-344
cirurgia gastrointestinal em, 344-351
esôfago, 344-345
estômago, 345
cirurgia vascular em, 351-352
comorbidades em, 336-337
complicações pós-operatórias em, 340-342
aspiração, 341, 341f

delírio, 340
descondicionamento, 341-342, 341t
declínio fisiológico em, 331-336
doença arterial coronariana em, 352-353
doença arterial da carótida em, 351
doença cardiotorácica em, 352-353
doença da mama em, 342-344
doença da tireoide em, 342
doença da úlcera péptica em, 345
doença da válvula mitral em, 353
doença do trato biliar em, 345-347
doença paratireoide em, 342
doença vascular periférica em, 351-352
dor aguda em, 415
enxerto do *bypass* arterial coronário em, 1674-1675
função imunológica em, 334-335, 334q
hérnia da parede abdominal em, 350-351
homeostase da glicose em, 335-336
metas do tratamento em, 331
obstrução do intestino delgado em, 347-348
quedas em, 354
queimaduras em, 354
reposição da válvula em, 353
sistema cardiovascular em, 332
sistema hepatobiliar em, 334, 334q
sistema renal em, 333-334, 333q, 334f
sistema respiratório em, 332-333, 333q
tipos de procedimento em, 329t
transplante em, 354
tratamento do câncer em, 330-331
trauma em, 354
traumatismo craniano em, 354
tumores hepáticos em, 347
Padgett, Earl, 12
Padrões moleculares associados ao patógeno, 40-44, 634
Padrões moleculares associados ao perigo, 40-44
Palato
duro, 801
fenda do, 1923-1924, 1924f
Palivizumabe, 737t

Pâncreas
anatomia do, 944, 945f, 1515, 1516f
anular, 1517
ascite do, 1525-1526
cabeça do, 1539-1540, 1541f
descrição do, 944
descrição histórica do, 944
drenagem venosa do, 1515
ectópico, 1517
embriologia do, 945, 1515-1517, 1516f, 1517t
enzimas produzidas pelo, 1518
fisiologia do, 1517-1519
função do, 945, 1517
heterotópico, 1222
lesões traumáticas do, 462, 463f, 1544-1545, 1545t, 1868-1869
necrose do, 1524, 1525f
pseudocistos do, 1524-1525, 1525f, 1531, 1533t
secreção de bicarbonato pelo, 1518-1519, 1519f
secreções do, 1517-1518, 1518f
tumores neuroendócrinos do, 999-1001, 1000f
tumores periampulares do, 1537t
Pâncreas, duodeno, homeobox, 1, 1515
Pâncreas heterotópico, 1222
Pâncreas *divisum*, 1517, 1517f, 1520, 1854
Pancreastatina, 947
Pancreatectomia
cirurgia laparoscópica, para câncer pancreático, 1541
descrição da, 948
Pancreatite, 678
aguda *See* Pancreatite aguda
biliar, 1520
cálculos biliares, 1153, 1491, 1520
considerações nutricionais, 146
crônica *See* Pancreatite crônica
familiar, 1536
hereditária, 1854
na gravidez, 2025
Pancreatite aguda, 1519-1526
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para, 1523
colecistectomia laparoscópica para, 1523-1524

complicações da, 1524-1526
critérios de Atlanta para, 1523q
diagnóstico da, 1521-1522
fatores de risco para, 1520-1521
fisiopatologia da, 1519-1520, 1520f, 1524f
incidência de, 146, 1519
Índice de Gravidade da Tomografia Computadorizada, 1523t
induzido por medicamentos, 1521
manifestações clínicas da, 1521
obstrução anatômica como causa de, 1520
suporte nutricional para, 1523
tomografia computadorizada da, 1521
tratamento da, 1522-1524
Pancreatite crônica, 1526-1531
abuso de álcool como causa de, 1526-1527
diagnóstico da, 1528
estreitamentos do ducto biliar secundários à, 1531f
fatores de risco para, 1526-1527
fumo como causa de, 1527
idiopática, 1527
manifestações clínicas da, 1527
mutações genéticas como causa de, 1527
obstrução biliar provocada por, 1529
tomografia computadorizada da, 1528, 1528f
tratamento da, 1528-1531
cirúrgica, 1529-1531
clínica, 1528-1529
tropical, 1527
Pancreatite da vesícula biliar, 1153, 1491, 1522q
Pancreatite hereditária, 1854
Pancreatite induzida por medicamentos, 1521
Pancreatoduodenectomia
câncer pancreático tratado com, 1540f, 1541t
esvaziamento gástrico lento após, 1542
laparoscópica, 1542-1543
Pancreatogastrostomia, 1542
Pancreatojejunostomia, 1541f, 1542
Pancurônio, 393t, 568
Paniculite, mesentérica, 1105-1106
PanIN, 1536

Panitumumabe, 1356
Papiloma intraductal solitário, 828
Papilomas
de células cilíndricas, 807
de mama, 840
intraductais solitários, 828
septais, 807
Papilomas celulares cilíndricos, 807
Papilomas septais, 807
Papilomatose, 840
Papilomatose laríngea, 803
Papilomavírus humano, 1402-1403, 2077
Paracentese, 1100
Parada cardíaca
bypass cardiopulmonar, 1663-1664, 1664f
durante a anestesia, 403, 407
Parada cardiopulmonar, 571q
Parada fibrilar hipotérmica com *bypass* cardiopulmonar, 1668-1669
Paraganglioma hereditário, 705t
Paragangliomas, 810-811, 963, 1605
Paralisia das cordas vocais, 816-817
Paraqueratose, 793
Paratireoidectomia
análise de custo-benefício da, 938
complicações da, 936
complicações pós-operatórias da, 936
endoscópica, 934-936
guiada por rádio, 932
minimamente invasiva, 933-934, 933f-935f
na neoplasia endócrina múltipla, 2A, 704, 926, 1003, 1221
por remédios, 936
subtotal, 939-940
total, 939
videoassistida, 934
Paratireoidectomia medicamentosa, 936
Paratireoidectomia subtotal, 939-940
Paratireoidectomia total, 939
Paratireoidectomia videoassistida, 934
Paratormônio, 113, 924, 925t
Paré, Ambroise, 3-4, 4f

Parecoxibe, 413
Parede abdominal
anatomia da, 1088-1090, 1089f-1092f, 1129
anormalidades adquiridas da, 1094-1095
anormalidades congênitas da, 1093-1094
anterolateral, 1090-1091
artérias da, 1092f
cirurgia plástica da, 1935-1939
diástase do músculo reto, 1094, 1128-1129
doença metastática da, 1096
drenagem venosa da, 1091, 1093f
embriologia da, 1088
fáscia de revestimento da, 1088-1090
gastrosquise, 1855, 1854f
hematoma da bainha anterior do reto, 1094-1095
hérnia da, 350-351, 1094, 1114, 1115q, 1115f *See also* Hérnia
inervação da, 1092-1093, 1129
integridade da, 471
malignidades da, 1095-1096
músculos da, 1088-1090, 1089f, 1129, 1130f
nervos da, 1090-1093, 1092f
onfalocele, 1855, 1854f
persistência do ducto onfalomesentérico, 1093-1094, 1094f
reconstrução da, 475
rede linfática da, 1091-1092, 1093f
sarcoma da, 1096
separação de componente da, 475-476, 476f
sintomas da doença intra-abdominal referentes à, 1096-1097
suprimento vascular da, 1090-1092
tecidos subcutâneos, 1088
tumor desmoide da, 1095-1096, 1095f
Parede abdominal difícil
apresentação aguda da, 471-473
complicando a catástrofe abdominal, 473
condições que afetam, 473
Parede torácica
deformidades pediátricas, 1856-1857, 1857f
infecções da, 1594
lesões traumáticas da, 449-451, 577-578, 1595
musculatura da, 1565f-1566f

peito escavado, 1593, 1856, 1857f
reconstrução da, 1931-1932, 1932f
tumor desmoide da, 1594f
tumores da, 1593-1594, 1593t
tumores de tecido conectivo da, 1593, 1594f
tumores metastáticos da, 1594
Parede vascular, 1725-1726
Paroníquia, 1976-1977, 1977f
Paroníquia herpética, 1979
Parotidite, 325
Parto pré-termo, 2034
Patógenos resistentes a múltiplos medicamentos, 255, 265
cobertura das partes moles do, 1946-1947, 1947f
diabético *See* Pé diabético
diagnóstico por imagem do, 494-495, 494f
nervos do, 514t
Pectus carinatum, 1592
Pé diabético
descrição do, 257
na doença arterial periférica, 1738-1740, 1739f
tratamento do, 259q
Pediatria
alterações do trato geniturinário, 1857-1858
apendicite, 1282-1283
atresia biliar extra-hepática, 1851-1852, 1853f
atresia colônica, 1847
atresia duodenal, 1841, 1842f
atresia esofagiana, 1837-1839, 1838f-1839f
atresia jejunoileal, 1841-1842, 1842f
atresia traqueoesofágica, 1837-1839, 1838f-1839f
carcinoma hepatocelular, 1864-1865
cirurgia fetal, 1869-1870
cirurgia plástica, 1923-1925
cisto broncogênico, 1836
cistos de colédoco, 1852-1854, 1854f
criptorquidismo, 1857-1858, 1858f
defeitos da parede abdominal, 1854-1856
gastrosquise, 1855, 1854f
onfalocele, 1854-1855, 1854f
deformidades da parede torácica, 1856-1857, 1857f

Divertículo de Meckel, 1851
divisum, 1854
Doença de Hirschsprung, 1847-1848, 1848f
doença hepática em estágio final, 684
dor aguda, 415
enfisema lobar congênito, 1837
enterocolite necrosante, 1843-1845
estenose pilórica hipertrófica, 1841, 1841f
exigências de carboidratos, 1831
fenda labial e palatina, 1923-1924, 1924f
fraturas, 1975, 1975f
hepatoblastoma, 1864-1865
hérnia diafragmática congênita na, 1834-1836, 1835f
hérnias, 1855-1856
hérnia umbilical, 1128-1131
íleo meconial, 1846-1847, 1847f
intussuscepção, 1851
lesões cervicais, 1831-1833
  cirurgia plástica para, 1925
  cisto do ducto tireoglosso, 1832, 1832f
  higroma cístico, 1832
  linfadenopatia cervical, 1831-1832
  resquícios da fenda branquial, 1833
  torcicolo, 1833
má formação anorretal, 1848-1851, 1849q, 1850f
malformação congênita adenomatoide cística, 1836
malformações broncopulmonares, 1836-1837, 1837f
má rotação intestinal, 1843, 1844f
microstomia hemifacial, 1923
necessidade de gordura, 1831
necessidades calóricas, 1831, 1831t
necessidades de líquidos, 1830-1831, 1830t
necessidades proteicas, 1831, 1831t
neoplasias ovarianas, 1866-1867
neuroblastoma, 1858-1861
  apresentação clínica do, 1858-1859
  categorias de risco para, 1860t
  diagnóstico do, 1858-1860
  estadiamento do, 1860, 1860t
  genética do, 1859

incidência do, 1859
locais de comprometimento, 1, 1859f, 1860
metástases do, 1859
prognósticos do, 1861
quimioterapia para, 1860, 1860t
radioterapia para, 1860-1861
tomografia computadorizada do, 1858-1860, 1859f
tratamento do, 1860
nutrição para
avaliação da, 130
descrição da, 1830-1831
nutrição parenteral total para, 1830-1831
pancreatite hereditária, 1854
rabdomiossarcoma, 1862-1864, 1863q
refluxo gastroesofágico, 1839-1840
sequestro pulmonar, 1836-1837
síndrome do intestino curto, 1845-1846
síndrome do plugue de mecônio, 1848
suporte extracorpóreo da vida, 1833-1834, 1834f
teratomas, 1865-1866, 1866f
torção testicular, 1858
transplante do intestino delgado, 684
trauma, 1867-1869
abdominal, 1868
avaliações, 1867
craniano, 1867-1868
da coluna, 1867-1868
lesões de órgão sólido secundárias ao, 1868, 1869t
pancreático, 1868-1869
renal, 1869
torácico, 1868
tumor de Wilms, 1861-1862, 1861f, 1862q, 1862t
tumores de células germinativas, 1866
tumores do cordão sexual, 1866
tumores epiteliais, 1866
tumores hepáticos, 1864-1865, 1865t
tumores testiculares, 1858
volvo do intestino delgado, 1843, 1844f
Pedículos portais, 1419
Pedículos segmentares, 1918

Peet, Max, 12
Peito escavado, 1592, 1856, 1857f
Pele de casca de laranja, 829-830, 829f, 865
Pelve estável, 504-506
Pelve instável, 504-506
Pélvis
  anatomia da, 507f
  embriologia da, 2003-2008
  em livro aberto, 507f
  estável, 504-506
  estruturas ligamentares da, 505f
  imagens da, 492-493
  instável, 504-506
  lesões traumáticas da, 467
  suprimento sanguíneo para, 2007f
Penicilinas
  descrição das, 259
  na gestação, 2032
Pênis
  fratura do, 2067f
  neoplasias do, 2077
Pepinos-do-mar, 559-560
Pepsinogênio, 1189
Peptídio associado à latência, 57
Peptídio como glucagon, 2, 1275
Peptídio liberador de gastrina, 1186, 1235t
Peptídio relacionado ao paratormônio, 927-928
Peptídios gástricos, 1185-1186
  gastrina, 1185-1186
  grelina, 1186
  histamina, 1186
  peptídio liberador de gastrina, 1186
  somatostatina, 1186
Peptídio YY, 1235t
Pequenos lábios, 2003-2004
Perda auditiva, pós-operatória, 324
Perfilamento proteômico, 717-718, 718t
Perfil axilar modificado por Bloom-Obata, 492f
Perfluorocarbonos, 102-103, 102f, 589
Perfuradores de Cockett, 1801

Perfusão do membro isolado, 759, 759f
Perfusão do membro isolado hipertérmico, 759, 759f-760f
Perfusão global, 82-84
Perfusão regional, 82-84
Períneo
  anatomia do, 2003, 2004f, 2048
  drenagem linfática do, 2005
  fáscia do, 2004f
  músculos do, 2004f
  reconstrução do, 1939-1941, 1940f
  suprimento sanguíneo para, 2005
Período intraoperatório
  alergia ao látex, 230
  anafilaxia durante, 230
  descrição do, 205
  ecocardiografia transesofágica, 230
  embolia pulmonar durante, 230
  hipertermia maligna, 230
  infarto do miocárdio durante, 230
  instabilidade durante, 230-231
  pneumotórax durante, 230
Período pós-operatório
  descrição do, 205
  febre, 289-291, 290q
  mortalidade no, 213t
  náusea e vômito no, 410, 410t
Peristaltismo, 1019, 1022f, 1070
Peritônio, 1090, 1097-1103
  anatomia do, 1097
  fisiologia do, 1097-1098
  infecção no, 1098
  neoplasias do, 1102-1103
    descrição do, 1102
    mesotelioma maligno, 1103
    pseudomixoma peritoneal, 1102-1103, 1289-1290
Peritonite, 1100-1102
  bacteriana espontânea, 1101
  causas bacterianas da, 1141
  definição de, 1100-1101, 1141
  diálise peritoneal ambulatória crônica, 1102

diverticulite como causa de, 1313-1314
generalizada, 1313-1314
percussão do, 1146
primária, 1141
tuberculosa, 1101-1102
Peritonite bacteriana, 585
Peritonite bacteriana espontânea, 1101
Peritonite bacteriana primária, 585
Peritonite generalizada, 1313-1314
Peritonite terciária, 256-257
Peritonite tuberculosa, 1101-1102
Pertecnetato de tecnécio-99m
avaliações da glândula tireoide, 901
imagens da glândula paratireoide, 929
imagens do divertículo de Meckel, 1269, 1269f
Peso corporal, 128, 147t
Peso corporal ideal, 128
Picadas de abelha, 557-558
Picadas de água-viva, 559
Picadas de aranha, 553-555, 554f-555f
Picadas de cobras, 548-551
epidemiologia das, 548
espécies, 548
fasciotomia para, 1981f
manifestações clínicas das, 548-549, 549f
terapia antiveneno para, 550
toxicologia, 548
tratamento da ferida para, 550
tratamento das, 549-551
Picadas de escorpião, 555-556
Pielonefrite enfisematosa, 2051-2052, 2051f
Pielonefrite xantogranulomatosa, 2052
Piloromiotomia, laparoscópica, 1841, 1841f
Piloroplastia de Finney, 1197, 1251-1252, 1252f
Piloroplastia de Heineke-Mikulicz, 1196f, 1251-1252, 1252f
Pioderma gangrenoso, 312, 1322
Piperacilina-tazobactam, 259
Piruvato, 124
Piúria, 251
Placas, 486, 487f

Placas de compressão, 486
Placas de neutralização, 486
Placas de Peyer, 1236
Placas de reforço, 486
Planejamento cirúrgico, 426
Plaquetas, 588q
  descrição das, 151
  grânulos alfa, 151-152
Plasma liofilizado, 103, 103f
Plasma-Lyte, 107
Plasmídeos, 29
Plasmócitos, 633-634
Plástica em Z, 1918
Pletismografia, 1806
Pleura
  líquido pleural, 1596
  parietal, 1566-1567
Pleura parietal, 1566-1567
Plexo braquial, 1595f
Plexo de Auerbach, 1015, 1017, 1020f, 1184, 1229
Plexo de Meissner, 1017, 1020f
PMS1, 707, 1341
PMS2, 707, 1338
Pneumatocele, 1571
Pneumatose intestinal, 1272-1273, 1273f, 1845f
Pneumobilia, 1500
Pneumocystis jirovecii, 1588
Pneumonia
  aspiração, 293-294
  associada à ventilação mecânica *See* Pneumonia associada à ventilação mecânica
  diagnóstico da, 292, 532
  na unidade de tratamento intensivo, 577-578
  pós-operatória, 218t-219t, 292-293
  relacionada à queimadura, 536
  tratamento da, 292-293
Pneumonia associada à ventilação
  antibióticos para, 257
  aspiração contínua das aspirações subglóticas como fator de risco para, 243
  coleta de amostras para, 249
  definição de, 246-247

diagnóstico da, 248-249
estratégias farmacológicas para, 248-249
fatores de risco para, 247, 248q
incidência de, 246-247
início precoce *versus* início tardio, 246
prevenção da, 247-249, 248t
sinusite nosocomial e, 247
taxas de, 247t
Pneumonia por aspiração, 293-294
Pneumonite por aspiração, 137t, 293-294
Pneumoperitônio, 1149f
Pneumotórax, 1599
características do, 1599q
cirurgia da doença do refluxo gastroesofágico e, 1078
definição de, 1599
hipertensivo, 1599
ocorrência intraoperatória de, 230
radiografia no, 450, 450f
Pneumotórax de tensão, 437, 1599
Polegar em gatilho, 1982
Poliangiite microscópica, 1754
Poliarterite nodosa, 1753
Polidactilia, 1992, 1993f
Poliglactina, 910, 233, 234t
Polimastia, 828
Polímeros, 1922-1923
Polimixina B, 172t, 261, 2032
Polimorfismo de nucleotídeo único, 35, 242
Polioma vírus BK, 673-674
Polipectomia, 1257-1258
Polipeptídio inibidor gástrico, 1235t
Polipeptídio intestinal vasoativo, 946t, 947, 1235t
Polipeptídio pancreático, 946t, 947
Pólipos colorretais
classificação dos, 1342-1343
definição dos, 1342
hiperplásicos, 1344-1345, 1345f
juvenis, 1345
pediculados, 1342, 1343f-1344f
sequência adenocarcinoma, 1341-1342

sésseis, 1343f-1345f, 1352f
Pólipos da glândula fúngica, 1206, 1206f
Pólipos de colesterol, 1505
Polipose adenomatosa Coli, 36, 768, 1338-1339, 1340f
Polipose adenomatosa familiar, 704, 705t, 706-707, 1095, 1106, 1205, 1257-1258, 1337, 1339, 1339f, 1345-1348, 1346t-1347t, 1350t, 1351f, 1536
Polipose adenomatosa familiar atenuada, 1339-1340
Polipose associada ao *MYH*, 707
Polipose colônica múltipla, 1345
Polipose juvenil familiar, 1346t-1347t
Pólipos fibrovasculares, 1049, 1051f
Pólipos hiperplásicos, 1344-1345, 1345f
Pólipos *See also* Polipose adenomatosa familiar
adenocarcinoma, 1341-1342
câncer gástrico e, 1206
classificação dos, 1342-1343
da glândula fúndica, 1206, 1206f
da vesícula biliar, 1507
definição de, 1342
hiperplásicos, 1344-1345, 1345f
juvenis, 1345
pediculados, 1342, 1343f-1344f
sésseis, 1343f-1345f, 1352f
Pólipos pediculados, 1342, 1343f-1344f
Pólipos sésseis, 1343f-1345f, 1352f
Polissacarídeos não amido, 1304-1306
Politelia, 828
Pomadas antibacterianas, 171t-172t
Ponto de inversão respiratória, 1019, 1022f
Ponto de McBurney, 1142-1143, 1280
Pontos finais substitutos, 191-192
Pontuação da infecção pulmonar clínica, 249
Porencefalia, 1905
Porta hepatis, 1488
Pós-esplenectomia, 459
Potássio, 111
Potencial mutagênico, 709-710
PPV23, 1559
Prateleira de Bloomer, 1295-1296
Pré-albumina, 225
Prebióticos, 1303-1304

Precauções universais, 529
Precursor da proteína β-amiloide, 30
Prednisona, 642t
Pressão aórtica, 1651
Pressão arterial
  descrição da, 395
  monitoramento da, durante a anestesia, 395
Pressão arterial média, 569
Pressão capilar da artéria pulmonar, 572
Pressão da perfusão cerebral, 564-565, 1874, 1874f
Pressão expiratória final positiva (PEFP), 437, 579
Pressão intra-abdominal
  descrição da, 582
  monitoramento da, 1150-1152
Pressão intracraniana
  descrição da, 1872, 1875
  dinâmica da, 1872-1875
  elevada
    coma provocado por, 565
    tratamento da, 1895
  medida da, em pacientes com traumatismo cranioencefálico, 441
Pressão osmótica coloide, 105
Pressão positiva das vias aéreas de dois níveis, 579
Pressão positiva das vias aéreas contínuas, 579
Pressão venosa central, 569
Priapismo, 2069-2070
Primeira Guerra Mundial, 68, 87, 88
Probióticos, 1303-1304
Procedimento de Altemeier, 1369-1372, 1370f-1371f, 1386-1387
Procedimento de Bianchi, 1845, 1846f
Procedimento de Billroth I, 1198, 1198f
Procedimento de Billroth II, 1198, 1199f
Procedimento de Charles, 1825f
Procedimento de Dohlman, 1024
Procedimento de Duhamel, 1848
Procedimento de excisão com alça eletrocirúrgica, 2017
Procedimento de Frey, 1530, 1530f
Procedimento de Homan, 1824f
Procedimento de Kasai, 657
Procedimento de Kontoleon, 1824-1825, 1824f

Procedimento de Ladd, 1838-1839, 1844f
Procedimento de Miles, 1359
Procedimento de Mustard, 1630
Procedimento de Puestow modificado, 1529
Procedimento de Swenson, 1848-1850
Procedimento de Waldhausen, 1613-1614
Procedimento de Wells, 1368
Procedimento de Whipple, 1539
Procedimento de Whipple preservando o piloro, 1542
Procedimento do autoenxerto pulmonar, 1693f
Procedimento *blow-hole*, 1325
Procedimentos cirúrgicos de cabeceira
  ambiente da sala de operação replicado por, 596
  broncoscopia, 601
  gastrostomia endoscópica percutânea, 600-601
  justificativa, 596, 596f
  laparotomia, 599
  práticas seguras para, 596-597
  protocolo para, 597q
  seleção do paciente para, 599
  traqueostomia, 600
  traqueostomia percutânea dedilatação, 595, 600
  visão geral dos, 595
Procedimentos endovasculares
  doença arterial periférica tratada com, 1747-1751
  simulação para, 426
  trauma vascular tratado com, 1788-1789
Procidência *See* Prolapso retal
Proctalgia fugaz, 1383
Proctite por radiação, 1177
Proctocolectomia
  colite ulcerativa tratada com, 1326-1329, 1326f-1328f
  descrição da, 1253
Proctocolectomia total
  colite ulcerativa tratada com, 1326-1329, 1326f-1328f
  doença de Crohn tratada com, 1333
Proctossigmoidectomia perineal, 1369-1372
Produtos de plasma fresco congelado, 79, 588q, 589
Profilaxia da endocardite dental, 400, 400q, 401t
Profilaxia da endocardite infecciosa, 400, 400q, 401t

Profissionalismo, 22
Pró-insulina, 945
Projeto de Melhoria de Cuidados Cirúrgicos, 201-207, 202t, 245-246, 246q, 247t
Projeto Genoma Humano, 24, 35-36
Projetos de estudo, 192-194
  estudo de controle de caso, 193-194
  estudo de coorte, 193
  estudos controlados randomizados, 192-193
  hierarquia dos, 189f
  meta-análise, 193
  relatórios de caso, 194
  série de caso, 194
Prolapso retal, 1367-1372, 1385-1387
  anatomia do, 1367
  apresentação clínica do, 1385-1386
  avaliação pré-operatória do, 1386
  causas de, 1367
  constipação secundária ao, 1368
  diagnóstico diferencial do, 1367-1368
  fatores predisponentes, 1367
  fisiopatologia do, 1367
  ilustração do, 1367f, 1386f
  interno, 1372
  investigação do, 1367-1368
  patogênese do, 1385-1386
  reparo operatório do, 1368-1372, 1386-1387
    circlagem anal, 1372
    procedimento de Altemeier, 1369-1372, 1370f-1371f, 1386-1387
    procedimento de Delorme, 1386, 1386f
    procedimento de Wells, 1368
    procedimentos abdominais, 1387
    procedimentos perineais, 1386-1387
    proctossigmoidectomia perineal, 1369-1372
    reparo de Ripstein, 1368, 1372
    retopexia de ressecção, 1369, 1369f
  sintomas do, 1367
Prolapso retal escondido, 1357
Promotor, 30
Propionato, 1306
Propofol, 391-392, 391t, 566-567

Proporção aspartato aminotransferase para alanina, 219-220
Proporção do desaparecimento do trem de quatro, 393, 396q
Propranolol, 540, 540f-541f
Prostaglandinas, 412-413
  descrição da, 60
  E2, 51, 126
Próstata
  adenoma do, 2055f
  anatomia do, 2047-2048
  cistoscopia da, 2055f
  hiperplasia benigna da próstata, 2054-2055
Prostatectomia radical, 2075
Prostatectomia robótica, 423f
Proteases, 163
Protease sérica, 1, 178
Proteína
  aminoácidos essenciais, 123-124
  catabolismo da, cicatrização de feridas afetada pela, 168
  desarranjos relacionados à sepse na, 145
  digestão de, 1232-1233, 1233f
  metabolismo do, 123-124, 1428
  necessidades pediátricas, 1831, 1831t
Proteína 10 induzível, 153
Proteína C, 145, 590
Proteína C ativada, 53, 87
Proteína C-reativa, 1522
Proteína de Bence Jones, 1594
Proteína de retinoblastoma, 697-698
Proteína HBV X, 711-712
Proteína morfogenética óssea, 2
Proteína quimiotática de monócitos, 1, 45, 152
Proteína quimiotáxica de macrófagos, 152-153
Proteína quinase ativada por mitogênio, 32, 904
Proteína quinase C, 241q, 795
Proteína reguladora aguda da esteroidogênese, 965-968
Proteína relacionada ao paratormônio, 784-785
Proteínas da histocompatibilidade, 617-618
Proteínas de choque térmico, 42, 44
Proteínas de sinalização Wnt, 1339
Proteínas inibidoras de Cdk, 1536-1537

Proteínas reguladoras de genes, 27
Proteínas séricas, 130, 130t
Proteoglicanos, 162-163
Proteômica, 36
Protocolo de transfusão massiva, 96-97, 96t
Protocolo Universal, 203-204, 231
Proto-oncogene *PTC-RET*, 904-905
Proto-oncogene *RET*, 904-905, 1002-1003
Proto-oncogenes, 33, 1341
Protozoários, 1254
Prurido urêmico, 938-939
Pseudoaneurisma, 1785-1786, 1789f, 1793-1794, 1794f-1795f
Pseudoaneurisma anastomótico, 1716-1718, 1717f
Pseudoaneurisma aórtico, 1785-1786, 1789f, 1793-1794, 1794f-1795f
Pseudoartrose, 480, 481f
Pseudocápsula tumoral, 1105
Pseudocistos
  esplênicos, 1555
  pancreáticos, 1524-1525, 1525f, 1531, 1533t
Pseudocolinesterase, 392
Pseudo-hiponatremia, 586
Pseudo-hipoparatireoidismo, 113, 928
Pseudomixoma peritoneal, 1102-1103, 1289-1290
Pseudomonas aeruginosa, 264
Pseudo-obstrução, do cólon, 1317-1318, 1318f
Pseudorrelaxamento, 1070
Pseudotumor cerebral, 379, 1875
Pseudoxantoma elástico, 1754
Psicose, pós-operatória, 322-324
Ptose mamária, 1934
Puberdade, 827
Pubococcígeo, 1298f
Puborretal, 1296, 1298f
Pulmão(ões)
  abscesso do, 1586
  agenesia do, 1571
  biópsia do, 1590
  desenvolvimento do, 1566
  distúrbios vasculares congênitos do, 1573
  doença pulmonar difusa, 1590, 1590q

hipoplasia do, 1571
lesões congênitas do, 1571-1573
lesões do, 451
lóbulos do, 1565f, 1566, 1567f
malformações arteriovenosas do, 1573
metástases para, 1591
mudanças relacionadas à idade no, 333
sarcoma do, 1592
sequestro extralobar, 1571
suprimento sanguíneo para, 1566
teoria dos dois alvéolos do, 577f
tumores do, 1591-1592, 1592q
Pulso, 492f
Punção traqueoesofágica, 806
Púrpura aloimune trombocitopênica, 1550-1552
apresentação clínica da, 1550-1551
diagnóstico diferencial da, 1551q
esplenectomia para, 1552
glicocorticoides para, 1552
tratamento da, 1552
Putrefação, 1306

Q

Quadril
deslocamento do, 512
exame de imagem diagnóstico do, 493
Qualidade de vida
efeitos da banda gástrica (LAP-BAND) na, em pacientes obesos, 378
efeitos do transplante do intestino delgado na, 688
Qualidade de vida relacionada à saúde, 190
Quedas, 354
Queimadura(s)
ácida, 543-544, 544f
avaliação inicial da, 529
cálculos da área total da superfície do corpo, 142, 523, 529-530, 538
causas da, 521
cáustica, 1040-1043, 1042f-1043f
classificação de, 142, 521
débito cardíaco após, 526
de primeiro grau, 522, 522q, 523f, 1041

de quarto grau, 523
de segundo grau, 522, 522q, 523f, 1041
de terceiro grau, 523, 1041
edema provocado por, 526-527
efeitos no sistema cardiovascular, 527
efeitos no sistema gastrointestinal, 528
efeitos no sistema imunológico, 528-529
efeitos no sistema renal, 527-528
elétrica, 521, 542-543
elevações de catecolamina secundárias à, 524, 526
em crianças, 531, 538t
em pacientes idosos, 354
escarotomias para, 531, 531f
estimativas de tamanho, 523, 523f, 524t
exercício para, 539
exigências calóricas na, 142
falência dos órgãos provocada por, 536-537
falência múltipla dos órgãos provocada por, 535-536
fisiopatologia da, 521-549
hiperglicemia após, 540-542
incidência de, 521
inflamação provocada por, 526-527
insuficiência do sistema nervoso central provocada por, 537
insuficiência hematológica provocada por, 537
insuficiência hepática provocada por, 537
insuficiência pulmonar provocada por, 537
insuficiência renal provocada por, 536-537
lesão por inalação, 531-532, 532t
massa corporal afetada por, 526, 526f
mudanças locais provocadas por, 521-523
mudanças sistêmicas secundárias a, 523-529, 524f-525f
pneumonia secundária a, 536
por álcali, 543-544f
produção de macrófagos após, 528
profilaxia por tétano na, 531
profundidade da, 522-523, 522q, 523f
química, 521, 544, 544f
reanimação por fluidos para, 142, 529-530, 530t
regra dos nove para, 142, 523, 523f
resposta hipermetabólica para

atenuação da, 538-542
descrição da, 524-526, 525f, 527f
fator de crescimento tipo insulina para, 540
hormônio de crescimento humano recombinante para, 539
modalidades farmacológicas, 539-540
modalidades não farmacológicas, 538-542
oxandrolona para, 540, 540f
propranolol para, 540, 540f
resultados da, 545
resumo das, 545
suporte ambiental para, 538
suporte nutricional para, 141-143, 142t, 143t, 538
traqueostomia para, 537
tratamento da, 529-532
tratamento pré-hospitalar da, 529
ventilação mecânica para, 537
zonas de lesão após, 521-522, 522f
Queimaduras ácidas, 543-544, 544f, 1040
Queimaduras de primeiro grau, 522, 522q, 523f, 1041
Queimaduras de quarto grau, 523
Queimaduras de segundo grau, 522, 522q, 523f, 1041
Queimaduras de terceiro grau, 523, 1041
Queimaduras elétricas, 521, 543
Queimaduras por ácido hidrofluórico, 544
Queimaduras por álcalis, 543, 544f, 1040, 1040t
Queimaduras químicas, 521, 543-544, 544f
Queloides, 164-165, 164f, 166t
Queratinócitos, 159
Queratoacantoma, 810-811, 1989
Queratoses actínicas, 763
Quilo, 1599
Quiloperitônio, 1825
Quilotórax, 1599, 1599q, 1825
Quimerismo misto, 649-650
Quimiocinas
descrição das, 44, 153-158
na cicatrização de feridas, 44, 153-158
Quimiodectomas, 814-815, 1602
Quimioterapia
agentes

cicatrização de feridas inibida pela, 168
taxanos, 861
tipos de, 861
câncer colorretal tratado com, 1356, 1462-1463
câncer de bexiga tratado com, 2074
câncer de mama tratado com, 860-862, 861q
câncer de pulmão tratado com, 805-806
câncer esofágico tratado com, 1060
câncer laríngeo tratado com, 805-806
câncer pancreático tratado com, 1543
câncer retal tratado com, 1357
câncer testicular tratado com, 2077
carcinoma de célula escamosa orofaríngea, 801-802
carcinoma hepatocelular tratado com, 1457-1458
doença de mama tratada com, 343-344
infusão arterial hepática, 1463
intraperitoneal aquecida, para pseudomixoma peritoneal, 1102-1103, 1103f
linfoma do tecido linfoide associado com a mucosa tratado com, 914-915
neuroblastoma tratado com, 1860, 1860t
regimes, 861-862
sarcomas de tecidos conectivos tratados com, 776-777
tumor de Wilms tratado com, 1862q
tumores carcinoides tratados com, 1262
tumores desmoides tratados com, 1096
Quimioterapia por infusão arterial hepática, 1463
Quinase 1 associada ao receptor de interleucina-1, 49
Quinases dependentes de ciclina, 33, 697
Quinolonas, 2032-2033

R

Rabdomiólise, 113
Rabdomiossarcoma
descrição do, 809
estadiamento para, 1863, 1863q
pediátrico, 1862-1864, 1863q
Rabdomiossarcoma alveolar, 770t
Rabdomiossarcoma embrionário, 770t
Radiação ionizante
câncer da tireoide e, 906
cicatrização de feridas afetada pela, 168

Radiação ultravioleta
carcinoma de células escamosa provocado por, 762
descrição da, 710
Radiação UV
carcinoma de células escamosa provocado por, 762-763
descrição da, 710
Radiocirurgia, 237
Radiografias pélvicas de Judet, 493f
Radiografias por estresse, 495, 495f
Radioimunoterapia, 739-740
Radionuclídeos, 739-740
Radioterapia
câncer de mama tratado com, 343, 858
câncer de próstata tratado com, 2075
câncer pancreático tratado com, 1543
câncer retal tratado com, 1357
carcinoma basocelular tratado com, 763-764
carcinoma de célula escamosa tratado com, 764
carcinoma hepatocelular tratado com, 1457
hipotireoidismo após, 894
neuroblastoma tratado com, 1860-1861
reconstrução da mama, 882
Radônio, 709t, 1573
RAG-1, 632
RAG-2, 632
Raios x, 6
Raiva, 553
Raloxifeno, 837-838
Ramo intermédio, 1650
Ranibizumabe, 737t
Rapamicina, 646 *See also* Sirolimo
Reabilitação, 467-468
Reação em cadeia de polimerase
descrição da, 28-29, 29f
princípios da, 28-29
Reação mediada pela célula T, 637-640
Reação mediada por anticorpos, 637-640
Reanimação
cardiopulmonar
na sala de operação, 20

orientações para, 571
por fluidos, 87-105
agentes farmacológicos para, 104
animação suspensa, 104
evolução da, 91-97
histórico da, 66-67
perfluorocarbonos, 102, 102f
plasma liofilizado, 103-104, 103f
problemas associados com, 87-88
recomendações para, 87-88
sangramento, 88-89
sangue total, 95
substitutos para o sangue, 100-103
Reanimação com sangue total, 95
Reanimação por fluidos, 87-105
choque tratado com, 437, 573-575
controle de danos, 94, 94q
evolução da, 91-9697
fluidos usados na, 573
histórico da, 66-67
obstrução do intestino delgado tratada com, 1242
perfluorocarbonos, 102, 102f
plasma liofilizado, 103, 103f
pontos finais da, 573-575
problemas associados com, 87-88
protocolo de transfusão massiva, 96-97, 96t
queimaduras tratadas com, 529-530, 530t
reanimação suspensa, 104
recomendações para, 87-88
sangramento, 88-89
sangue total, 95
substitutos sanguíneos, 100-102
Rebarba artificial favor checar com autor do capitulo, 473t, 474
Receptor-5 de morte, 1368, 1375
Receptor de célula B, 632
Receptor de célula T, 617-618, 622-627, 624f, 649, 720
Receptor de fator de crescimento endotelial vascular, 1, 721q, 1007
Receptor de interleucina, 1, 48-51
Receptor do fator de crescimento epidérmico
descrição do, 696, 795

inibidores do, 1216, 1582
Receptor do hormônio da tireoide, 892
Receptores
acoplados à enzima, 32
acoplados à proteína G, 31-32, 31f, 1234-1236
descrição dos, 31
gastrointestinais, 1234-1236
tirosina quinase, 32, 32f
Receptores acoplados à enzima, 32
receptores acoplados à proteína G, 31-32, 31f, 1234-1236
Receptores da superfície celular, 635-636
Receptores de estrogênio, 842-844
Receptores de reconhecimento-padrão, 41-42, 43t, 723
Receptores de tirosina quinase, 32, 32f
Receptores Fc, 632
Receptores inibidores de NK, 635
Receptores *Toll-like*, 42, 634, 722
Receptores opioides, 411
Receptores quiméricos, 734
Receptores sensíveis ao cálcio, 924-925, 937-938
Receptores α_1-adrenérgicos, 572
Receptor Her2/neu, 696
Receptor para produtos finais de glicação avançada, 42
Reciclagem de ureia, 1306
Reconstrução
da mama *See* Reconstrução da mama
faciais, 1927-1928, 1928f
mamiloareolar, 882
períneo, 1939-1941, 1940f
técnicas de cirurgia plástica para, 1916-1923
enxertos cutâneos, 1916-1917
expansão do tecido, 1921-1922, 1922f
fechamento da ferida, 1916
materiais aloplásticos, 1922-1923
retalhos cutâneos *See* Retalhos cutâneos
transferência microvascular de tecido livre, 1920-1921
Reconstrução areolar do mamilo, 882
Reconstrução arterial
enxerto protético para, 252, 272t
prevenção de infecção após, 272t

Reconstrução da mama
autóloga, 875-878
cirurgia oncoplástica, 878-879
combinações, 873-874, 874f
complicações da, 879-882
duração da, 871
efeitos da radioterapia, 882
histórico da, 870-871
imediata, 852
mama contralateral, 882
opções para, 872q
papel do cirurgião geral na, 870
planejamento da, 871-8797
por implante, 872-873, 872q, 873f, 881
retalho da artéria epigástrica inferior superficial para, 875-877, 877f
retalho do músculo grácil superior transversal para, 877-878, 880f
retalho do músculo grande dorsal para, 873-874, 874q, 874f
retalho miocutâneo do músculo reto abdominal transversal para, 875, 875q, 881-882
retalho perfurador da artéria epigástrica inferior profunda para, 875-877, 876f
retalhos da coxa interna para, 877-88, 880f
retalhos do abdome para, 875-878, 876f
retalhos dos glúteos para, 877
seleção do paciente para, 871
seleção do procedimento, 871, 872q
tardia, 852
vigilância após, 882
Reconstrução da mama com implante, 872-873, 872q, 873f, 881
Reconstrução de Norwood, 1639-1641, 1641f
Reconstrução do couro cabeludo, 1927
Reconstrução facial, 1927-1928, 1928f
Reepitelização, 1930
Reflexo inibidor retoanal, 1376
Reflexo piloro-oxíntico, 1187
Reflexo vestíbulo-ocular, 564
Refluxo gastroesofágico, 1067, 1839
Refluxo vesicoureteral, 1849
Regeneração
aplicações de bioengenharia, 183-184
células-tronco para *See* Células-tronco
definição de, 178

Região de agrupamento (clusters) demutações, 706
Região Inguinal
anatomia da, 1115-1119, 2048
cobertura de partes moles da, 1946
hérnia da *See* Hérnia inguinal
Regiões determinantes de complementaridade, 736
Regra de Goodsall, 1395f, 1396
Regra dos nove, 142, 523, 523f
Regressão do riscos proporcional de Cox, 196
Regressão linear, 196
Regressão logística, 196
Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística, 1518, 1527
Regurgitação mitral, 1673-1674, 1683-1685
causas da, 1683
diagnóstico da, 1683-1684
ecocardiograma para, 1684
eletrocardiografia para, 1683
exame físico da, 1683
fisiopatologia da, 1683, 1684f
hipertensão do átrio esquerdo provocada por, 1683
histórico natural da, 1684
radiografia torácica para, 1684
sintomas da, 1683
tratamento da, 1684-1685
Regurgitação mitral isquêmica, 1673-1674
Rejeição aguda, 637-640, 638f-639f
Rejeição aguda vascular, 637-640
Rejeição hiperaguda, 637, 638f
Relação P/F, 107
Relatórios de caso, 194
Relaxamento do miocárdio, 332
Relaxamento receptivo, 1185, 1190
Remifentanil, 392
Renina, 968, 1758
Reparo da ferida
descrição da, 151
imunidade e, 168
Reparo da hérnia livre de tensão, 1122-1123, 1122f, 1126
Reparo da hérnia livre de tensão de Lichtenstein, 1122-1123, 1122f
Reparo de Bassini, 1121

Reparo de McVay, 1121-1122
Reparo de Shouldice, 1121
Reparo do aneurisma endovascular, 351
Reparo na dissecção da aorta ascendente, 1721f
Reprogramação, 179t
Resistência vascular pulmonar, 1616
Respiração
  avaliação da, 437
  avaliações do trauma, 437
Respiração de Kussmaul, 586
Resposta ao estresse agudo, 121f, 130
Resposta de fase aguda, 1428
Resposta do estresse
  aguda, 121f, 130
  à lesão, 241q
Resposta do estresse metabólico, 141-143
Resposta HAMA, 736
Resposta imune, 617-637, 739f
Resposta inflamatória
  citosinas associadas com, 53
  controle neuroendócrino da, 62-63
Resquícios da fenda branquial, 1833
Ressecção abdominoperineal, 1359, 1404
Ressecção oncológica, 783-784
Ressecção perineal abdominal poupadora de esfíncter com anastomose coloanal, 1360
Ressecção transuretral da próstata, 2049
Ressuscitação cardiopulmonar
  diretrizes para, 571
  na sala de operação, 20
Restauração ventricular cirúrgica, 1672-1673
Restrições em horas de serviço, 205-206
Restrições em horas de serviço dos residentes, 205-206
Resultados fornecidos pelos pacientes, 190
Retalho da artéria epigástrica inferior superficial, para reconstrução da mama, 875-877, 877f
Retalho da artéria metacarpal dorsal, 1965f
Retalho de Abbe, 799, 799f
Retalho do músculo grácil superior transversal, 877-878, 880f
Retalho do músculo grande dorsal, para reconstrução da mama, 873-874, 874q, 874f
Retalho livre, 1921
Retalho livre miocutâneo do músculo reto abdominal, 819f

Retalho livre osteocutâneo da crista ilíaca, 820
Retalho miocutâneo do músculo reto abdominal transversal, 875, 875q, 881-882, 1918-1919
Retalho miocutâneo peitoral, 818
Retalho musculocutâneo do músculo reto abdominal vertical, 1939-1941, 1940f
Retalho perfurador da artéria epigástrica inferior profunda, para reconstrução da mama, 875-877, 876f
Retalho radial fasciocutâneo do antebraço, 818, 819f
Retalhos abdominais, para reconstrução da mama, 875-878, 876f
Retalhos cutâneos, 1917-1920
  avançados, 1918
  fáscia, 1919-1920
  fasciocutâneos, 1919-1920
  músculo, 1918-1919, 1918f
  musculocutâneos, 1918-1919
  perfurador, 1920
  reconstrução da cabeça e do pescoço com uso de, 818
  romboide, 1918
  rotação, 1917
  tipos de, 1917-1918
  transposição, 1917
  uso na cirurgia da parede abdominal, 1936-1937
  V-Y, 1397, 1404f, 1944
Retalhos cutâneos para transposição, 1917
Retalhos da coxa, para reconstrução da mama, 877-878, 880f
Retalhos de Estlander, 799
Retalhos do músculo, 1918-1919, 1918f
Retalhos do perfurador, 1920
Retalhos do romboide, 1918
Retalhos entéricos, 818
Retalhos fasciais, 1919-1920
Retalhos fasciocutâneos, 818, 819f, 1919-1920, 1946-1947
Retalhos glúteos, para reconstrução da mama, 877, 877f-878f
Retalhos livres, 818, 820, 1920
Retalhos miocutâneos, 1919
Retalhos musculocutâneos, 1918-1919
Retalhos perfurantes da artéria glútea, 877, 878f-879f
Retenção urinária, 302, 2053
Retinoblastoma, 704-705, 705t, 706f, 768
Retinopatia diabética, 675
Reto
  anatomia do, 1294-1303, 1296f

câncer de *See* Câncer colorretal
drenagem venosa do, 1298-1302, 1304f
embriologia do, 1294, 1295f
fáscia do, 1296, 1297f
função do, 1295-1296
limpeza do, antes da colonoscopia, 1308-1309
preparo cirúrgico do, 1308-1309
sistema linfático do, 1298-1302, 1305f
válvulas de Houston, 1296
vascularização arterial do, 1298-1302, 1300f
Retocele, 1373-1374, 1373f, 1387
Retopexia, 1369, 1369f, 1387
Retorno venoso pulmonar anômalo total, 1619-1620, 1624-1626, 1625f
Retrator de Mahorner, 915f
Retroperitônio, 1108-1111
abordagem operatória para, 1108
abscesso do, 1108-1109, 1108t, 1109f
anatomia do, 1108, 2046-2047
fibrose do, 1109-1110
hematoma do, 1109
lesões penetrantes do, 466
neoplasias do, 1110-1111
sarcomas do, 778-779, 1110-1111, 1111f
zonas do, 466f
Revascularização da artéria coronária
angina crônica estável tratada com, 1656-1658
avaliação pré-operatória para, 1659
enxerto do *bypass* arterial coronário *See* Enxerto do *bypass* arterial coronário
indicações para, 1656-1665, 1656q
intervenções coronarianas percutâneas *See* Intervenções coronarianas percutâneas
Revascularização do miocárdio
bypass cardiopulmonar *See* *Bypass* cardiopulmonar
métodos alternativos para, 1668-1672
procedimentos híbridos, 1671
Revascularização transmiocárdica a laser, 1671
Revisão das medicações, 229, 229t
Rhoads, Jonathan, 16f
Ribavirina, 1472
Riboflavina, 1234
Rim(ns)

avaliação pré-operatória do, 216-219
contusão do, 2061f
insuficiência do *See* Insuficiência renal
lesões do, 2060-2063
mudanças relacionadas à gestação no, 2024, 2024t, 2030
trauma no, em crianças, 1869
Ringer, Sydney, 70-71, 70f
Rinoplastia, 1929-1930
Rituximabe, 642t, 646, 737t, 738
RNA
de fita dupla, 30-31
de interferência curta, 30-31, 37
descrição do, 25-26
RNA de fita dupla, 30-31
RNA de interferência curta, 30-31, 37
Rocurônio, 393t
Roentgen, Wilhelm, 6
Rompimento do anel pélvico, 504-509
classificação de Young e Burgess do, 506f
estabilização do, 507-509
radiografias do, 508f
tratamento do, 509, 510f
Rompimento muscular papilar agudo, 1674f
Rompimento testicular, 2067f
Ropivacaína, 406t
Rotação, das fraturas, 482-483
Rotura de músculo papilar, 1674f
rRNA, 25

S

Sabiston, David, 13, 14f
Sacro
  metástases para, 1942f
  úlceras de pressão no, 1944
Sais biliares, 1233, 1427, 1478-1479
Sais de cálcio, 117
Sala de operação, 231-235
  ambiente da, 420-421
  cirurgia bariátrica, 363
  equipe da, 231-232
  fechamento da ferida, 233-234, 233t
  hemostase na, 232
  integrada, 419f, 420-421
  normotermia na, 232
  preparação pré-operatória da, 231-232
  preparo da pele na, 232
  recursos na, 596f
  ressuscitação cardiopulmonar na, 20
  transporte do paciente da unidade de tratamento intensivo para, 596f
Salina, 70
Salmonella typhi, 1334
Salmonella typhimurium, 709-710
Salmonella typhosa, 1254
Salpingectomia, 2018, 2019f
Salpingostomia, 2018, 2019f
Sangramento gastrointestinal
  na doença de Crohn, 1253
  pós-operatório, 311
  pós-transplante, 678
Sangramento septal nasal, 324
Sangramento uterino disfuncional, 2014-2015
Sarcoidose, 1590
Sarcoma
  angiossarcoma, 764, 845
  condrossarcoma, 784t, 789, 789f
  da célula clara, 770t
  da parede abdominal, 1096
  de Ewing, 769, 788

de Kaposi, 648, 726, 801
dermatofibrossarcoma, 764
de tronco, 1096
do tecido conectivo *See* Sarcoma do tecido conectivo
esofágico, 1064
esquelético, 787-789
descrição do, 783
incidência do, 787
metástases, 789-790
ressecção com conservação do membro para, 787f
visão geral do, 787, 787f
hepático, 1459
osteossarcoma, 784t, 787-788, 788f, 811f, 820f
rabdomiossarcoma
descrição do, 809
estadiamento para, 1863, 1863q
pediátrico, 1862-1864, 1863q
retroperitoneal, 1110-1111, 1111f
sinovial, 770t
visceral, 778-779
Sarcoma da célula clara, 770t
Sarcoma de Ewing, 770t, 784t, 788-789, 788f, 1593
Sarcoma de Kaposi, 764-765
Sarcoma do tecido conectivo
associado à radiação, 768
avaliação do, 769-772
avaliação patológica do, 771-772
braquiterapia para, 778
causas de, 768-769
classificação de, 772-774, 772f
da mão, 1984
diagnóstico do, 769-771
distribuição do, 768-769
epidemiologia do, 768
estadiamento AJCC do, 774, 775t
estadiamento do, 774, 775t
estadiamento TNM do, 774
extensão do, 771
extremidade, 774-778, 777f
fatores prognósticos, 772-774

genética do, 769, 770t
genética molecular do, 769, 770t
histologia do, 772-774, 772f
idade do paciente, 768-769, 771
metástases do, 779
quimioterapia para, 776-777
radioterapia para, 776
recorrência do, 779-780
retroperitoneal, 778-779
subtipos de, 771, 772f
tratamento do, 774-780
tronco, 774-778, 777f
tronco superficial, 774-778, 777f
visceral, 778-779
Sarcoma fibromixoide, 810f
Sarcomas esqueléticos, 787-789
descrição dos, 783
incidência dos, 787
metástases, 789-790
osteossarcoma, 784t, 787-788, 788f
ressecção com conservação do membro para, 787f
visão geral dos, 787, 787f
Sarcoma sinovial, 770t
Sarcomas viscerais, 778-779
Schwanomas, 1602, 1605, 1889f, 1890, 1891
Secretina, 1235t-1236t, 1519
Sedação
benzodiazepínicos para, 566
na unidade de tratamento intensivo, 565-568, 567f
Sedação consciente, 408-409
Segmentos 2-3 hepatectomia segmentar, 660-661, 660f
Segurança
cirúrgica
checklist para, 204q
comunicação, 203-205
equipes, 203-205
estrutura organizacional para promover, 207
fadiga do médico e, 205-206
perspectiva histórica da, 201
prevenção de infecção cirúrgica, 201-207

resultados da, 202-203
sem as mãos e, 204-205
tecnologia da informação usada para aumentar, 206-207
estudo com foco em, 190
procedimentos cirúrgicos à beira do leito, 596-597
Seio dérmico, 1911
Seio esfenoide, 807
Seio etmoide, 807, 808f
Seio frontal, 807
Seio maxilar, 809
Seios paranasais, 806-810
Seios piriformes, 802
Selênio, 127t
Sem a mão, 204-205
Seminomas, 1604, 2075-2076
Seminomas espermatocíticos, 2075
Senescência, 699
Sensibilidade cultural, 20-21
Sepse
abdominal, 1155
custos da, 145
definição de, 590q
em pacientes da unidade de tratamento intensivo, 589-592
fístula anastomótica e, 316
fontes de, 536
genética e genômica da, 240-242
grave, 590, 590q
metabolismo proteico afetado por, 145
mudanças do metabolismo secundários à, 145, 526, 528f
tratamento da, 590
tratamento intensivo, 589-592
Sepse grave, 85-87, 85q, 590
Septo retovaginal, 2008
Septostomia atrial com balão, para transposição das grandes artérias, 1630-1632, 1630f
Sequestro broncopulmonar, 1836-1837
Sequestro esplênico, 1553
Sequestro extralobar, 1571
Sequestro pulmonar, 1571, 1836-1837
Série de caso, 194
Seroma, 281-282, 1138

Seroterapia passiva, 736
Serpentes marinhas, 560
Sevoflurano, 390, 390t
SHP2, 47, 712
Shunt de Blalock-Taussig modificado, 1640f
Shunt portossistêmico, 1427
Shunts de Shrock, 461
Sialadenite, 811-812
Sialometaplasia necrosante, 801
Sibutramina, 360
Sigmoidectomia, 1312-1313
Simpatectomia, 1903
Simulação
  benefícios da, 425
  cirurgia minimamente invasiva, 424-426
  endoscopia respiratória, 426
  gastrointestinal flexível, 426
  planejamento cirúrgico, 426
  procedimentos endovasculares, 426
  treinadores de tarefa parcial, 425-426, 426f
  urológica, 426
Simuladores em urologia, 426
Simuladores gastrointestinais flexíveis, 426
Sinais parácrinos, 695-696, 696f
Sinal da vela, 491-492, 493f
Sinal de Aaron, 1147t
Sinal de Bassler, 1147t
Sinal de Blumberg, 1147t
Sinal de Carnett, 1147t
Sinal de Chandelier, 1147t
Sinal de Charcot, 1147t
Sinal de Claybrook, 1147t
Sinal de Courvoisier, 1147t, 1537
Sinal de Cruveilhier, 1147t
Sinal de Cullen, 1094-1095, 1147t
Sinal de Danforth, 1147t
Sinal de Dunphy, 1280
Sinal de Fothergill, 1147t
Sinal de Grey Turner, 1094-1095, 1147t
Sinal de Homan, 1813

Sinal de Howship-Romberg, 1137
Sinal de Kehr, 1147t
Sinal de Mannkopf, 1147t
Sinal de Murphy, 1146, 1147t, 1487
Sinal de Ransohoff, 1147t
Sinal de Rovsing, 1147t, 1280
Sinal de Ten Horn, 1147t
Sinal de Wartenburg, 1958f
Sinal do anel gorduroso, 1105
Sinal do cachorro (radiológico), 495, 495f
Sinal do coxim gorduroso, 491-492, 493f
Sinal do ileopsoas, 1147t, 1280
Sinal do obturador, 1147t
Sinalização celular, 31-32
  ligantes, 31
  receptores, 31
  receptores acoplados a enzimas, 32
  receptores acoplados à proteína G, 31-32, 31f
Sinalização extracelular, 31
Sinalização intracelular, 46f, 49f-50f
Sindactilia, 1992, 1993f
Síndrome carcinoide
  características da, 1259
  descrição da, 1591
  diarreia associada com, 1260
  maligna, 1260
  somatostatina para, 1262
Síndrome carcinoide maligna, 1260
Síndrome compartimental abdominal, 309-310, 310q, 431q, 437q, 471-473, 582, 582t, 599
Síndrome coronariana aguda
  descrição da, 1653-1654
  exames bioquímicos para, 1654
Síndrome da alça aferente, 1203
Síndrome da alça cega, 1273
Síndrome da angústia respiratória aguda
  atendimento crítico, 578-579, 588
  falência múltipla dos órgãos, 578, 588
Síndrome da artéria magna, 1754
Síndrome da artéria mesentérica superior, 1276, 1276f
Síndrome da banda de constrição, 1992, 1993f

Síndrome da cauda equina, 510
Síndrome da compressão muscular, 254-255
Síndrome da compressão nervosa, 1982-1984
nervo radial, 1984
Síndrome do desfiladeiro torácico, 1984
síndrome do pronador, 1983
síndrome do túnel do carpo, 1983, 1983f
ulnar, 1983-1984
Síndrome da desidratação não cetótica hiperosmolar, 586
Síndrome da disfunção múltipla dos órgãos, 90, 251
Síndrome da hiper-IgM, 628-629
Síndrome da intersecção, 1982, 1982f
Síndrome da primeira mordida, 814-815
Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória, 591
Síndrome da saída torácica, 1594-1595
Síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, 307
Síndrome da úlcera retal solitária, 1372
Síndrome de Apert, 1992
Síndrome de Bannayan-Zonana, 1346t-1347t
Síndrome de Beckwith-Wiedemann, 1855
Síndrome de Boerhaave, 1043-1046
Síndrome de Cast, 1276
Síndrome de Churg-Strauss, 1754
Síndrome de Cogan, 1754
Síndrome de Cushing
adrenalectomia para, 979
características clínicas da, 975-976
descrição da, 971
diagnóstico bioquímico da, 976-978
endógena, 978f
epidemiologia da, 975-976
independente de ACTH, 977
localização da, 976-978
manifestações clínicas da, 977f
subclínica, 979
tratamento cirúrgico da, 978-979
Síndrome de Cushing subclínica, 979
Síndrome de DiGeorge, 928, 1623
Síndrome de embolia gordurosa, 517
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, 1098

Síndrome de furto, 1778, 1779f
Síndrome de Gardner, 1106, 1339, 1346t-1347t *See also* Polipose adenomatosa familiar
Síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo, 1638-1643
anatomia da, 1640f
descrição da, 1638-1639
desvio de Blalock-Taussig modificado para, 1640f
ilustração da, 1612f
operação de Fontan para, 1641-1643, 1642f-1643f
reconstrução de Norwood para, 1639-1641, 1641f
sistêmica para desvios da artéria pulmonar para, 1640f
transplante cardíaco neonatal para, 1639
Síndrome de hipoventilação da obesidade, 362
Síndrome de Horner, 1582
Síndrome de imunodeficiência adquirida, 1398, 1914
Síndrome de Kasabach-Merritt, 1452
Síndrome de Klinefelter, 1935
Síndrome de leite álcali, 115
Síndrome de Li-Fraumeni, 705-706, 705t, 768, 1205
Síndrome de lise tumoral, 113
Síndrome de Lynch, 1536
Síndrome de McCune-Albright, 786
Síndrome de Mendelson, 293
Síndrome de Mirizzi, 1487, 1503, 1503f
Síndrome de Ogilvie, 1317-1318, 1318f, 2041
Síndrome de Paget-Schroetter, 1816
Síndrome de Pancoast, 1582
Síndrome de Peutz-Jeghers, 705t, 1258, 1345, 1346t-1347t, 1536
Síndrome de Pickwick, 362
Síndrome de Plummer-Vinson, 802, 1051
Síndrome de Poland, 1593, 1935
Síndrome de Prader-Willi, 361
Síndrome de Raynaud, 1752
Síndrome de realimentação, 135
Síndrome de reperfusão, 1972
Síndrome de respiração de mecônio, 1848-1849
Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, 590q, 971
Síndrome de Scimitar, 1573
Síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, 109
Síndrome de Shone, 1635, 1646
Síndrome de Swyer-James-MacLeod, 1573

Síndrome de Turcot, 1346t-1347t
Síndrome de Turner, 1258
Síndrome de Verner-Morrison, 953-954
Síndrome de von Hippel-Lindau, 705t, 708
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 971
Síndrome de Wilkie, 1276
Síndrome de Zollinger-Ellison, 951-953, 952t, 956f, 959, 999, 1201
Síndrome do compartimento, 1792, 1980-1982, 1981f
  abdominal, 309-310, 310q, 431q, 437q, 471-473, 582, 582t, 599
  agudo *See* Síndrome do compartimento agudo
  crônico, 1728t
  da coxa, 1797-1798
  da mão, 1980-1982, 1981f
  da panturrilha, 1792
  do antebraço, 1981-1982, 1981f
Síndrome do compartimento agudo, 502-504
  algoritmo para, 503f
  diagnóstico da, 502-503, 503f
  fasciotomia para, 503, 504f
  medidas de pressão tecidual, 503
  patogênese da, 502
  tratamento cirúrgico da, 503-504, 504f
Síndrome do compartimento crônico, 1728t
Síndrome do compartimento da panturrilha, 1792
Síndrome do desconforto respiratório adulto, 294-295, 294q, 517, 1590-1591
Síndrome do despejo, 1203
Síndrome do homem vermelho, 263
Síndrome do intestino curto
  causas da, 145
  considerações nutricionais para, 145
  definição da, 682
  descrição da, 126, 1274-1276, 1845-1846
  terapias sem transplante para, 683, 683f
  tratamento da, 1275-1276
Síndrome do osso faminto, 113
Síndrome do ovário remanescente, 2012
Síndrome do pronador, 1982-1983
Síndrome do tumor do maxilar do hiperparatireoidismo, 940
Síndrome do túnel cubital, 1983-1984
Síndrome do túnel do carpo, 1983, 1983f

Síndrome HELLP, 2025-2026, 2034, 2038
Síndrome hemolítico-urêmica, 667t
Síndrome hepatopulmonar, 657
Síndrome hepatorrenal, 585
Síndrome hipotenar do martelo, 1972
Síndrome metabólica, 148, 360, 379
Síndrome neuroléptica maligna, 253-254
Síndrome por esmagamento duplo, 1984
Síndrome pós-laminectomia, 1903
Síndrome pós-trombótica, 1813-1814
Síndrome Ruvalcaba-Myhre-Smith, 1346t-1347t
Síndromes da abstinência medicamentosa, 255
Síndromes do aprisionamento poplíteo, 1755
Síndromes do câncer familiar
  descrição das, 704
  retinoblastoma, 704-705, 705t, 706f
  Síndrome de Li-Fraumeni, 705-706, 705t, 768, 1205
  tipos de, 705t
Síndromes pós-gastrectomia, 1202-1204
  atonia gástrica, 1204
  definição das, 1202
  distúrbios metabólicos secundários às, 1203
  gastrite de refluxo alcalino, 1204
  obstrução da alça eferente, 1203-1204
  síndrome da alça aferente, 1203
  síndrome de *dumping*, 1203
Síndrome Sump, 1490
Síndrome WAGR, 1861
Síndrome WDHA, 953
Sínfise púbica, 505f
Sinovite vilonodular pigmentada, 1986-1987
Sintase de óxido nítrico endotelial, 60
Sintase de óxido nítrico induzível, 60
Síntese de proteína
  descrição da, 25-26
  inibidores da, 261-262
Sinusite nosocomial, 247, 324-325
Siringomielia, 1911, 1912f
Sirolimo, 642t, 646, 663, 686
Sistema biliar

anatomia do, 1476-1480, 1477f-1478f
fígado *See* Fígado
fisiologia do, 1476-1480
Sistema cardiovascular
atendimento crítico do, 568-581
avaliação pré-operatória do, 212f, 213-216, 214t
complicações cirúrgicas do, 297-302
disfunção da bomba, 572-573
do neonato, 1829
efeitos da lesão por queimadura no, 527
mudanças relacionadas à gestação, 2023-2024, 2030
mudanças relacionadas à idade no, 332
Sistema de classificação de Borrmann, 1206-1207, 1207f
Sistema de classificação de Child-Pugh, 220, 221t, 1431, 1431t, 1455
Sistema de classificação de Lauren, 1206-1207, 1207t
Sistema de classificação de Rastelli, 1621f
Sistema de comunicação e arquivamento de fotos, 419
Sistema de Estadiamento Internacional de Neuroblastomas, 1860, 1860t
Sistema Endócrino
avaliação pré-operatória do, 221-222
complicações cirúrgicas do, 304-321
unidade de tratamento intensivo, 585-586
Sistema gastrointestinal Anatomia específica
atendimento crítico, 581-584
efeitos da lesão por queimadura no, 528
Sistema geniturinário, 467 Anatomia específica
Sistema hematológico
atendimento crítico, 587-589
avaliação pré-operatória do, 223-225, 223q
unidade de tratamento intensivo, 587-589
Sistema hepatobiliar
avaliação pré-operatória do, 219-221, 220f
complicações cirúrgicas do, 321-322
em pacientes geriátricos, 334, 334q
Sistema imunológico
avaliação pré-operatória do, 222-223
descrição do, 720
efeitos da lesão por queimadura no, 528-529
em pacientes geriátricos, 334-335, 334q
Sistema imunológico inato, 40-41

Sistema linfático
anatomia do, 1819, 1820f
da glândula tireoide, 888-889, 889f
diagnóstico diferencial do, 1820-1821
distúrbios do, 1825
do cólon, 1298-1302, 1305f
do esôfago, 1016, 1019f
do fígado, 1422
do reto, 1298-1302, 1305f
embriologia do, 1819
estadiamento do, 1820
estrutura do, 1819-1820
fisiopatologia do, 1820
função do, 1819-1820
tumores do, 1825
Sistema musculoaponeurótico superficial, 1929
Sistema nervoso central
atendimento crítico das, 563-568
cerebrais *Consulte* Cérebro
infecções das, 1912-1914, 1913f
lesionamento ablativo das, 1903
lesões destrutivas das, 1903
medula espinhal *See* Medula espinhal
tumores da, 1885-1886
Sistema nervoso entérico, 1307
Sistema neurológico
cerebral *Consulte* Cérebro
complicações cirúrgicas do, 322-324
medula espinhal *See* Medula espinhal
Sistema pulmonar *See also* Pulmão(ões) Sistema respiratório
avaliação pré-operatória do, 216
do neonato, 1829-1830
Sistema renal
avaliação pré-operatória do, 216-219
complicações cirúrgicas do, 302-304
efeitos da lesão por queimadura no, 527-528
em pacientes geriátricos, 333-334, 333q, 334f
Sistema reprodutor feminino
amenorreia, 2009-2010
anatomia do, 2003-2008

anormalidades na menstruação, 2009-2010
avaliação clínica do
anamnese, 2011-2012
coloração Gram, 2014
culturas cervicovaginais, 2014
exame bimanual, 2013
exame da secreção vaginal, 2014
exame físico, 2012
exames de hormônio sérico, 2014
exames de imagem, 2013
testes de gravidez, 2013-2014
testes diagnósticos, 2010
cérvix, 2006-2008
ciclo endometrial, 2009
ciclo ovariano, 2008-2009
fisiologia do, 2008-2010, 2009f
genitália externa, 2003-2005, 2004f
genitália interna, 2005-2008, 2006f
gravidez precoce, 2009
ovário, 2005
tubas uterinas, 2005-2006, 2006f
útero, 2006-2008
vagina, 2008
Sistema respiratório *See also* Pulmão(ões)
complicações cirúrgicas do, 291-297
complicações do relacionadas à anestesia, 409-410
mudanças relacionadas à gestação, 2024, 2024t
mudanças relacionadas à idade no, 332-333, 333q
preocupações quanto à unidade de tratamento intensivo, 576-581
terapia intensiva do, 576-581
Sistemas traumáticos, 431-432
abrangentes, 431q
Sistema urinário
anatomia do, 2046-2049
da bexiga, 2047-2048
da genitália, 2048
das vesículas seminais, 2047-2048
da virilha, 2048
de glândula próstata, 2047-2048
do abdome superior, 2046-2047

do períneo, 2048
do retroperitônio, 2046-2047
Sistema venoso
anatomia do, 1801-1803, 1802f-1803f
função do, 1802-1803
histologia do, 1802-1803
profundo, 1801, 1802t
superficial, 1801, 1802f-1803f, 1802t
Situs ambiguous, 1612-1613
Situs inversus, 1612-1613
Situs solitus, 1612-1613
Smith-Petersen, Marius, 12
Sociedades cirúrgicas, 8
Sódio, 109-111, 109q
Solução de Dakin, 534
Solução de polietileno glicol, 1308
Solução de Ringer, 71, 93t
Soluções coloide, 100, 101f, 573
Somatostatina, 319, 946t, 947, 955, 1186, 1235t-1236t, 1262
Somatostatinomas, 954
Sonic hedgehog, 1013
Sorafenibe, 1458
SPINK-1, 1518, 1527
Splicing do RNA, 26
β-Oxidação, 122
Staphylococcus aureus resistente à meticilina, 257, 265, 284-285, 1778, 1976-1977
Staphylococcus aureus resistentes à meticilina adquiridos na comunidade, 284-285
Staphylococcus epidermidis relacionado à meticilina, 257
STAT, 46, 54
Stenotrophomonas maltophilia, 265
Stent da artéria ilíaca comum, 1736f
Stents
da artéria coronária, 1656
da artéria ilíaca comum, 1736f
eluídos dos medicamentos, 1657-1658
estenose arterial renal tratada com, 1759-1761, 1760f
metálicos convencionais, 1657, 1747f
ureterais, 2059f
Stents da artéria coronária, 1656
Stents eluídos dos medicamentos, 1657-1658

Stents-enxertos endovasculares, 1720
Stents metálicos convencionais, 1657, 1747f
Stents ureterais, 2050-2051, 2059f
Study of Tamoxifen and Raloxifene, 836-838
Tireoidite Subaguda, 895
Estenose subaórtica
  excisão do, 1636f
  fibromuscular, 1635, 1636f
  túnel, 1635
Subglote, 803
Substituição da raiz aórtica por autoenxerto pulmonar, 1634
Substitutos sanguíneos, 100-102, 170-172, 171t-172t, 589, 589q
Subtriagem, 609
Succinilcolina, 392-393
Suco gástrico, 1189
Sucralfato, 581, 1194, 1202
Sucrase-isomaltase, 1232t
Sulco atrioventricular, 1650
Sulfadiazina de prata, 533t
Sulfasalazina, 1249, 1324
Sulfato de condroitina, 1992-1994
Sulfeto de hidrogênio, 61
Sulfonamidas, 263
Supermicrocirurgia, 1921
Superóxido dismutase, 62, 154
Supertriagem, 609
Suporte de peso por toque no chão, 518
Suporte do peso, 517-518
Suporte do peso parcial, 518
Suporte extracorpóreo da vida, 1833-1834, 1834f
Suporte nutricional, 130-132
  algoritmo para, 133f
  descrição do, 242-243
  em pacientes com queimaduras, 141-143, 142t-143t, 537-538
  enteral *See* Nutrição enteral
  fórmulas usadas no, 538, 538t
  iniciação, 132, 132q
  na doença de Crohn, 1250
  na unidade de tratamento intensivo, 582-584
  objetivo do, 120-122

pancreatite aguda tratada com, 1523
parenteral *See* Nutrição parenteral
Supraglote, 803
Supressores de sinalização de citosina, 635-636, 725q
Supuração anorretal, 1392-1396
abscesso, 1392-1394
doença de Crohn, 1399-1400
doença pilonidal, 1396-1397
doenças sexualmente transmissíveis, 1398, 1398q
hidradenite supurativa, 1398-1399, 1399f
Surfactante, 1829-1830
Suturas
absorvíveis, 233t
fechamento da ferida com uso de, 233t
não absorvíveis, 233t
Suturas cirúrgicas do intestino, 233t
Suturas com Monocryl, 233t
Suturas de polidioxanona, 233t
Suturas de retenção dinâmica, 473t

T

Tabagismo
câncer pulmonar e, 1573
cirurgia torácica e, 1568
colite ulcerativa e, 1319
doença arterial periférica e, 1736
interrupção do consumo de cigarro, 1250
pancreatite crônica provocada por, 1527
Tabaqueira anatômica, 1954
Tacrolimo, 642t, 643-644, 686, 1275-1276
Tamoxifeno
carcinoma *in situ* ductal tratado com, 857
cicatrização de feridas inibida por, 168
doença de mama tratada com, 343-344
usos de no câncer de mama, 837-838, 862-863
Tamponamento cardíaco, 1667
Tamponamento com balão, 1433, 1433f
Taquicardia sinusal, 571
Taquicardia ventricular, 571q
Taxa metabólica basal, 129
Taxanos, 861
Tecido linfoide associado a mucosa (MALT), 914, 1219-1220, 1219t
Tecido linfoide associado com ointestino, 1236, 1303
Tecidos não aderentes, para curativos, 171t-172t
Técnica de Ravitch, 1857
Técnica de Ripstein, 1368, 1372
Técnica de Rives-Stoppa, 476
Técnica de Senning, 1630
Técnica de separação de componente
para cirurgia da parede abdominal, 1935-1939, 1937f
para reparo da hérnia ventral, 133-1135, 1134f-1135f
Técnica de Soave, 1849
Técnica de sucção a vácuo, para fechamento de feridas, 232-234, 234f
Técnicas de aquecimento, 78, 78t
Técnicas de reaquecimento, 78, 78t
Tecnologia da informação, 206-207
Tecnologia de DNA recombinante, 27-31
animais transgênicos, 30
clonagem do DNA, 29

engenharia do DNA, 29-30
interferência do RNA, 30-31, 30f
nucleases de restrição, 27, 29f
reação em cadeia de polimerase, 28-29, 29f
sequenciamento do DNA, 29
Tecnologia de onda acústica, 236
Tela
fechamento da ferida com uso de, 232-234, 234t
infecções associadas com, 1138
intraperitoneal, 1133
polietileno tereftalato, 234t
polipropileno, 234t, 1131-1132
politetrafluoroetileno, 234t
reparo da hérnia inguinal, 1131-1133, 1132t
Tela de polipropileno, 234t, 1131-1132
Tela de politetrafluoroetileno expandida, 234t, 1137-1138
Telangiectasia capilar, 1879
Telangiectasias, 1803-1804, 1808-1809, 1809f
Telangiectasias de aranha, 1809f
Telas de polietileno tereftalato, 234t
Telas de politetrafluoroetileno, 234t
Tela sintética, 232-234, 234t
Telavancina, 261
Telestração, 420f
Telomerase, 24-25
Tempo-limite, cirúrgico, 204, 231f, 598f
Tenossinovite
crônica, 1979
doença de De Quervain, 1982
síndrome da intersecção, 1982, 1982f
Tenossinovite flexora piogênica, 1978
Tensão, 483
Teoria da célula-tronco, 1064
Teoria da colisão, 1064
Terapia adjuvante
câncer gástrico tratado com, 1215-1216
tumores estromais gastrointestinais tratados com, 1220-1221
Terapia antibiótica empírica, 254-255, 256q
Terapia antifúngica, 270-272, 271t-272t
Terapia conservadora da mama, 848-852

Terapia da ferida por pressão negativa, 284
Terapia de reposição de estrogênio, 836
Terapia de reposição hormonal, 836
Terapia de substituição renal, 573, 584-585
Terapia endovascular, 1743, 1878
Terapia fotodinâmica
  descrição da, 236
  esôfago de Barrett tratado com e, 1035-1036
Terapia genética
  descrição da, 36-37
  uso da na cicatrização de feridas, 174-175
Teratomas, 1601, 1604, 1865-1866, 1866f
Teratomas cervicais, 813
Teratomas sacrococígeos, 1865-1866, 1866f
Terceira ventriculostomia, 1908, 1909f
Termorregulação, 1830
Terra de ninguém de Bunnell, 1964-1965
Teste da hipótese, 195-196
Teste de Adson, 1595, 1984
Teste de Allen, 1956
Teste de exercício cardiopulmonar, 1570
Teste de fisiologia anorretal, 1366
Teste de Halsted, 1595
Teste de Kleihauer-Betke, 2042
Teste de metirapona, 305
Teste de Perthes, 1805-1806
Teste de Roos, 1595
Teste de supressão de clonidina, 982t
Teste de Wright, 1595
Teste do anticorpo reativo ao painel, 637
Teste ergométrico, 215-216
Teste respiratório com ureia, 1193
Testes da função hepática, 662
Tetania, 396q
Tetracaína, 406t
Tetraciclinas
  descrição das, 262
  na gestação, 2032
Tetralogia de Fallot, 1626-1628, 1626f-1629f
THAM, 76

Theodor Billroth, 6, 6f
Tiamina, 127t, 1234
Tigeciclina, 262
Tilose, 1051
Timomas, 1601-1604, 1603f
Tiopental, 391, 391t
Tireoglobulina, 891, 900
Tireoidectomia
  descrição dos, 342, 908t, 913
  minimamente invasiva videoassistida, 920
Tireoidectomia minimamente invasiva assistida por vídeo, 920
Tireoidectomia subtotal, 894
Tireoidite
  aguda supurativa, 895
  de Hashimoto, 894q, 900
  de Riedel, 896
  subaguda, 895
Tireoidite aguda supurativa, 895
Tireoidite de Hashimoto, 895
Tireoidite de Riedel, 896
Tireotoxicose
  descrição da, 306, 893
  induzida por amiodarona, 895
  neoplasias da tireoide e, 911
Tiroxina
  descrição da, 889
  meia-vida da, 892-893
  níveis séricos de, 893
  secreção da, 890-891
Tocilizumabe, 737t
Tolerância, 412
Tolerância de exercícios, 338
Tomada de decisão
  compartilhada, 21-22
  participação do paciente na, 21
Tomada de decisão compartilhada, 21-22
Tomada de decisão perioperatória, 211
Tomografia computadorizada
  abscesso amebiano, 1446-1447, 1446f
  apendicite, 348, 1148f

aplicações do intestino delgado
infarto, 1148f
neoplasias, 1257f
obstrução, 1150f, 1240, 1241f
avaliações da glândula tireoide, 901
avaliações da lesão cerebral traumática, 440-441
avaliações do abscesso piogênico, 1442, 1444f
cálculos biliares, 1149
câncer da vesícula biliar, 1507, 1507f
câncer esofágico, 1052-1053
carcinoma hepatocelular, 1454
diverticulite, 1311
doença biliar, 1482-1483, 1483f
doença cardíaca congênita, 1614-1615
doença de Crohn, 1248-1249, 1248f
estadiamento gástrico com uso das, 1211-1212
hematoma da bainha anterior doreto, 1095
neuroblastoma, 1859, 1859f
pancreatite crônica, 1248-1249, 1248f
perfuração esofágica, 1044f
tumor desmoide, 1095, 1095f
Tomografia computadorizada com múltiplos detectores, 1655
Tomografia por emissão de pósitrons
avaliações do câncer esofágico, 1053
estadiamento gástrico com uso de, 1212
Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose, 1538
Tonometria gástrica, 83, 574
Toracostomia com dreno, 449
Toracotomia
anterolateral, 1571
drenagem do tubo torácico com uso de, 451
em pacientes com trauma, 438
por reanimação, 438
posterolateral, 1570
Toracotomia de reanimação, 438
Tórax
anatomia do, 1564-1567
definição de, 1564
ósseo, 1564-1566
Tórax instável, 1594

Torção do ovário, 2015
Torção do testículo, 1857-1858, 2068, 2069f
Torcicolo, 1833
Torniquete, 435, 435f, 1959-1960
Tornozelo, 493-494, 494f
Toro palatino, 801
Torotrasto, 1454
Tositumomabe, 739
Tositumomabe-iodo, 737t
Toxoplasmose, 1914
Tração
  esquelética, 497-498
  fraturas tratadas com, 496-498, 498f
Tração esquelética, 497-498
TRADD, 51-52
Tradução, 482-483
Tradução do RNA, 26
Trajes pneumáticos antichoque, 507-508
Tramadol, 412
Transcrição genética, 28f
Transcriptoma, 241-242
Transecção aórtica, 453f
Transferência da célula doadora, 734f
Transferência microvascular do tecido livre, 1920-1921
Transferência nuclear de célula somática, 180
Transfusão de hemácias, 223q
Transfusão de sangue, 71-72
  descrição da, 242
  na unidade de tratamento intensivo, 588-589, 588q
  sangramento gastrointestinal tratado com, 311
  uso de no atendimento crítico, 588-589, 588q
Transparência organizacional, 207
Transpeptidase gama-glutamil, 1430
Transplante
  cardíaco, 1639
  da ilhota celular, 651, 679, 948
  de pâncreas *See* Transplante de pâncreas
  de rim *See* Transplante renal
  de rosto, 651, 652f
  descrição do, 35-36

distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, 646, 648, 687-688
do fígado *See* Transplante hepático
do intestino delgado *See* Intestino delgado, transplante de
em pacientes idosos, 354
facial, 1928
hepatócitos, 663-664
histórico do, 617, 618f, 666, 667t
imunidade, 636-637
imunossupressão para
alentuzumabe, 646
alvo mamário dos inibidores de rapamicina, 646
anticorpos receptores de anti-interleucina-2, 645
azatioprina, 642-643, 642t
belatacept, 646-647
ciclosporina, 643
complicações do, 647-648
corticosteroides, 641, 642t
custos do, 641
deoxispergualina, 647
descrição do, 640
fingolimoide, 647
globulina antilinfocítica, 644-645
imunoglobulina intravenosa, 646
mecanismos moleculares da, 644f
micofenolato mofetil, 643
muromonabe-CD3, 266, 642t
preparos da depleção linfocítica, 644-645
riscos de infecção, 647-648
riscos de malignidade, 648
rituximabe, 646
tacrolimo, 642t, 643-644
profilaxia antifúngica do, 269, 270q
rejeição, 637-641
agudo, 637-640, 638f-639f
crônico, 641, 687
do intestino delgado, 686-687
hiperagudo, 637, 638f-639f
histologia do, 639f
mecanismo do, 637-641, 638f
riscos de infecção fúngica, 266

suporte nutricional durante, 144
tecido composto, 651
tolerância, 648-650
xenotransplante, 35-36, 650-651
Transplante cardíaco, 1639
Transplante cardíaco neonatal, para síndrome hipoplástica doventrículo esquerdo, 1639
Transplante de fígado-intestino-pâncreas, 686, 686f
Transplante de órgãos *See* Transplante
Transplante de pâncreas, 675-679
captação e preparo para, 675
complicações do, 677-678
deiscências, 677
infecções, 678
obstrução intestinal, 678
pancreatite, 678
sangramento, 678
trombose, 677-678
vascular, 677-678
doador, 675-676
drenagem da bexiga usada no, 677
drenagem entérica usada no, 677
hiperinsulinemia no, 677
histórico do, 666, 948-949
resultados do, 676t, 679
secreções exócrinas do, 677
seleção do paciente para, 675
técnicas de drenagem, 677
total, 949
transplante de intestino e fígado com, 685, 686f
transplante de rim e, simultâneo, 675
Transplante de pulmão
indicações para, 1589
taxas de sobrevida após, 1590
Transplante de rim
acompanhamento para, 670
atendimento pós-operatório, 670
compatibilidade ABO, 668-669
complicações pós-operatórias do, 672-674
estenose arterial, 673
hemorragia, 672

infecções, 674
infecções virais, 674
linfocele, 674, 674f
trombose arterial, 673
trombose venosa, 672-673
urológica, 673-674, 673f
contraindicações, 667q, 669, 669q
doadores em alto risco, 672q
doadores mortos, 668, 670-672
doador vivo, 668-669, 669q
em pacientes mais idosos, 354
histórico do, 619f
indicações para, 666
procedimentos para
captação e preparo, 670
laparoscópico, 669
operação do receptor, 672
preservação e armazenamento, 672
técnica aberta, 669-670
resultados do, 674-675, 675t
seleção do paciente para, 666-668
transplante de pâncreas e, simultâneo, 675
triagem do receptor, 667-668
Transplante do tecido composto, 651
Transplante facial, 651, 652f, 1928
Transplante hepático
aspectos técnicos do, 659-661
carcinoma hepatocelular tratado com, 663, 1457
colangite esclerosante primária tratada com, 1503
complicações do, 661-662
complicações precoces do, 661-662
contraindicações, 657-658
dividido, *split*, 660, 660f
doadores de critérios estendidos marginais, 662
doença hepática policística tratada com, 1464
em pacientes com hemorragia varicosa, 1438
em pacientes idosos, 354
falta de órgão, 658
hepatite B e, 656-658
hepatite C e, 656

histórico do, 655
imunossupressão após, 662-663
indicações para, 655-658
inter vivos
2-3 hepatectomia segmentar, 660-661, 660f
complicações pós-operatórias do, 659
descrição do, 658-659
dissecção do lóbulo direito para, 661
dissecção do lóbulo esquerdo para, 661
técnica *piggyback* para, 660-661
técnica para, 660-661
modelo para doença hepática em estágio final, 658
ortotópico, 660f, 1457
rejeição do, 662
resultado do, 662
resultados dos testes da função hepática, 662
retransplante, 663
transplante de intestino e pâncreas com, 685, 686f
Transplante intestinal isolado, 685, 685f
Transplante renal *See* Transplante renal
Transportador de glicose, 2, 5, 1231
Transportadores de oxigênio pela hemoglobina, 101
Transposição das grandes artérias, 1630-1632, 1630f-1631f
com defeito do septo ventricular, 1632
com septo ventricular intacto, 1631-1632
corrigido congenitalmente, 1613f, 1632-1633
operação de troca arterial para, 1630, 1631f
septostomia atrial com balão para, 1630-1632, 1630f
Transposição das grandes artérias congenitamente corrigidas, 1613f, 1632-1633
Transposição venosa da parte superior do braço, 1773
Transposições braquiais-basílicas, 1773
Transposições venosas, 1771
braquial-basílica, 1773
de extremidade superior, 1774
do antebraço, 1773-1774
nomenclatura para, 1771t
parte superior do braço, 1773
superficiais, 1775-1776
técnicas de, 1774-1776
Traqueia

a gênese da, 1572
anatomia da, 1566, 1583
anormalidades congênitas da, 1571-1573
estenose da, 1572, 1583-1584
lesões traumáticas da, 1583-1586, 1584f-1585f
neoplasias da, 1583
Traqueomalácia, 1571-1573
Traqueostomia
à beira do leito, 600
uso de no desligamento da ventilação mecânica, 580
Traqueostomia, 815-816
Traqueostomia por dilação percutânea, 595, 600
Trastuzumabe
câncer de mama tratado com, 861q, 862
câncer gástrico tratado com, 1216
descrição do, 736, 737t, 738
Tratamento com anestesia monitorada, 403, 408
Tratamento da dor
analgesia controlada pelo paciente para, 566
na unidade de tratamento intensivo, 565-566
no âmbito do atendimento crítico, 565-566
Tratamento da vias aéreas
atendimento do trauma pré-hospitalar com foco no, 433-437
cricotireoidostomia, 436-437, 437f
durante a anestesia, 404, 404f-405f
lesões traqueobronquiais, 453
nas lesões da medula espinhal, 441-442
Tratamento intraparto fora do útero, 1870
Tratamento no fim da vida, 20
Trato aerodigestório, 793
Trato gastrointestinal, 2024, 2024t
Trato ileopúbico
anatomia do, 1116-1117
reparo da hérnia, 1121, 1121f
Trato urinário, 302-304
Trato urinário inferior, 334, 2054-2055
Trauma
disfunção imune após, 241q
resposta do estresse ao, 241q
Trauma contuso

abdominal
descrição do, 455-456, 456f
lesões vasculares causadas por, 466
da medula espinhal, 441
hepático, 459-460
lesões cardíacas secundárias ao, 452
retroperitoneal, 467
rompimento testicular provocado por, 2067f
Trauma da saída torácica, 1792-1793
Trauma gástrico, 461-462
Trauma *See also* Trauma contuso Trauma abdominal
cólon, 465-466
cranioencefálico *See* Traumatismo cranioencefálico
da coluna *See* Coluna vertebral, lesões da
da medula espinhal *See* Lesões da medula espinhal
das lesões cardíacas, 451-452
de extremidades inferiores, 467
do diafragma, 454-455, 454f
do estômago, 461-462
do intestino delgado, 463-465
do pescoço, 445-447, 446f
duodenal, 462
em pacientes idosos, 354
esofágico, 453-454
esplênico, 457-459, 458f
facial, 1925
feridas, 1945
gástrico, 461-462
genética e genômica do, 240-242
geniturinário, 467
grandes vasos, 466
hepático, 459-461, 460f, 460t
hipotermia provocada por, 76-77
hipóxia tecidual após, 242
imunologia e inflamação, 89-91
lesões cerebrovasculares contusas, 445-447, 446q, 447f
maxilofacial, 444-445
na gestação, 2026, 2041-2042
pancreático, 462, 463f, 1544-1545, 1545t
pélvico, 467

penetrante Trauma abdominal
pontuação da lesão, 432-433
por explosões, 613, 613t
princípios do controle de danos, 438-439
reabilitação para, 467-468
renal, 2060-2063
torácico, 1868
torácico *See* Traumatismo torácico Parede torácica, lesões traumáticas do
traqueal, 1583-1586, 1584f-1585f
traqueobronquial, 453
urológico *See* Trauma urológico
vascular *See* Trauma vascular
Trauma maxilofacial, 444-445, 1925-1930, 1926f
Trauma penetrante
abdome, 456-457, 457f
aorta torácica, 452
da medula espinhal, 441
do coração, 451-452
do esôfago, 454
do intestino delgado, 465
na gestação, 2042
por explosões, 613
retroperitônio, 466
trauma vascular provocado por, 1785
ureteral, 2063
Trauma por explosões, 612-614, 613t
Traumatismo abdominal, 455-467
contuso, 455-456, 456f
em crianças, 1868
ferimentos por faca, 456, 457f
grandes vasos, 466
lesão víscera oca, 455-456
lesões do cólon secundárias ao, 465-466, 465f
lesões do intestino delgado secundárias ao, 463-465
lesões duodenais causadas por, 462
lesões esplênicas causadas por, 457-459, 458f, 459t
lesões gástricas causadas por, 461-462
lesões geniturinárias secundárias ao, 467
lesões hepáticas causadas por, 459-461, 460f, 460t
lesões pancreáticas secundárias ao, 462, 463f

lesões vasculares secundárias ao, 466
penetrante, 456-457, 457f
tratamento do, 457-467
tratamento imediato do, 455
vascular, 1794-1795, 1796f
Traumatismo craniano *Consulte também* Lesão cerebral traumática
em pacientes idosos, 354
lesões vasculares, 1792-1793
pediátrico, 1867-1868
Traumatismo cranioencefálico, 439-441
avaliação do, 440-441
descrição do, 1892-1893
epidemiologia do, 1893
fisiopatologia do, 439-440, 1893-1895
hematoma epidural, 439-441, 440f
hematoma subdural, 439-441, 440f
mecanismo do, 439-440
medidas de pressão teciduais, 441
moderado, 1867
pediátrico, 1867
primário, 1893
secundário, 1893
tomografia computadorizada do, 440-441
tratamento do, 440-441, 1896t
tratamento imediato do, 440
tratamento no departamento deemergência, 1893
tratamento pré-hospitalar do, 1893
Traumatismo renal, 1869
Traumatismo torácico, 1868
Trauma torácico, 447-455
algoritmo para, 448f
aorta torácica, 452-453, 453f
avaliação do, 449
da parede torácica, 449-451, 450f
das lesões cardíacas, 451-452
do diafragma, 454-455, 454f
do esôfago, 453-454
do espaço pleural, 449-451
fraturas da costela, 449-451, 450f
pneumotórax, 450f

traqueobronquial, 453
tratamento do, 448-455
tratamento imediato do, 448
Trauma urológico, 2059-2068
da bexiga, 2064-2065, 2064f
epidemiologia do, 2059
estadiamento do, 2059-2060
fraturas penianas, 2067f
lesões renais, 2060-2063
lesões ureterais, 2063-2064
rompimento testicular, 2067f
técnicas de controle de dano para, 2067-2068
tratamento com base na evidência do, 2059-2060
uretral, 2065-2068
Trauma vascular
abdominal, 1794-1795, 1796f
abordagem geral para, 1785-1792
achados associados com, 1787q
angiografia da tomografia computadorizada do, 1786, 1787f
apresentação clínica do, 1786
da cabeça, 1792-1793
da saída torácica, 1792-1793
de extremidades, 1789
de extremidade superior, 1795-1797
de extremidade superior, 1797
descrição do, 1785
diagnóstico do, 1786-1787
do pescoço, 1792-1793
enxertos de *stent* para, 1789
exame físico do, 1786-1787
lesões cerebrovasculares, 1788-1789
lesões do torso, 1788
mecanismo de lesão, 1785-1786
mínimo, 1787-1788
penetrante, 1785
tratamento do, 1787-1792
amputação, 1792, 1792f, 1798
cirúrgico, 1789-1791
cobertura do tecido, 1791
endovascular, 1788-1789

fasciotomia, 1792
não operatório, 1787-1788
Trealose, 1232t
Treinadores de tarefa parcial, 425-426, 426f
Triacilglicerol, 122, 145
Tríade de Charcot, 1500-1501
Tríade de Virchow, 587
Tríade de Whipple, 949, 951
Tríade portal, 1416, 1423
Triagem
desastre, 610, 609t
hospitalar, 610, 609t
Triagem de campo, 608
Triagem de etapa única, 609-610
Triagem sequencial, 609
Triângulo anal, 2004
Triângulo de Calot, 1477
Triângulo de Hesselbach, 1089-1090, 1118
Triângulo de Killian, 1014-1015
Triângulo urogenital, 2003-2004
Triazóis, 271
Tricobezoares, 1224
Tricomônadas, 2014
Trifosfato inositol, 1188f
Triglicerídeos, 123, 1233
Tri-iodotironina
descrição do, 889
meia-vida da, 892-893
níveis séricos de, 893
secreção da, 890-891
Trimetoprima-sulfametoxazol, 263
Tripanossomíase, 1376
Tripsina, 1517
Tripsinogênio, 1232-1233
tRNA, 25
Trombectomia aberta, 1751-1752
Trombina, 151-152
Tromboangiite obliterante *See* Doença de Buerger
Trombocitopenia, 537
Trombocitopenia induzida por heparina, 588

Trombocitose, pós-esplenectomia, 1558
Tromboembolia venosa
anticoagulação para, 224t
avaliações de risco pré-operatório, 224-225, 225t
causas de, 295
em pacientes de atendimento crítico, 587
fatores de risco para, 295t, 587
heparina para, 296-297, 517
lesões ortopédicas como fator de risco para, 516-517
prevenção do, 517
tratamento do, 296-297
Tromboembolismo, venoso
anticoagulação para, 224t
avaliações de risco pré-operatório, 224-225, 225t
causas de, 295
em pacientes de atendimento crítico, 587
fatores de risco para, 295t, 587
heparina para, 296-297, 517
lesões ortopédicas como fator derisco para, 516-517
prevenção do, 517
tratamento do, 296-297
Tromboflebite superficial, 1816-1817
Trombólise, 1776
Trombose
enxerto, 677-678
fístula venosa, 1778
venosa profunda *See* Trombose venosa profunda
Trombose arterial, 673
Trombose da veia esplênica, 1223
Trombose da veia porta, 1432
Trombose venosa ileofemoral aguda, 2041
Trombose venosa profunda, 1812-1817
aguda, 1812
após cirurgia bariátrica, 376
após transplante de rins, 672-673
causas da, 1813
descrição da, 295
diagnóstico da, 1813-1814
estados de hipercoagulabilidade, 1813, 1813q
estudos de imagens, 1814

extremidade superior, 1816-1817
fibrina e ensaios fibrinogênicos, 1814
filtro da veia cava para, 1816, 1816q
heparina não fracionada para, 587
incidência de, 1813
lesões ortopédicas como fator derisco para, 516-517, 516f
nos pacientes de atendimento crítico, 587
obesidade e, 147
pletismografia de impedância da, 1814
prevenção da, 361-362, 376-377, 408
profilaxia, 1814-1815
profilaxia com heparinas de baixo peso molecular, 408, 587, 1815
reconstrução endovascular da, 1815-1816
sinais e sintomas da, 587
síndrome pós-trombótica, 1813-1814
terapia anticoagulante para, 1815
tratamento da, 1815-1816
tromboflebite superficial, 1816-1817
trombólise da, 1815
ultrassom Doppler de, 1814
venografia da, 1814
Tromboxano A2, 60, 154
Tronco celíaco, 1418-1419
Tropoelastina, 161-162
Troponinas, 298
Truncus arteriosus, 1623-1624, 1623f-1624f
T_3 *See* Tri-iodotironina
T_4 *See* Tiroxina
Tubarões, 558-559
Tubas uterinas
anatomia das, 2005-2006, 2006f
gestação nas, 2018, 2019f
Tuberculose
descrição de, 1587
geniturinária, 2052-2053
Tubo intestinal, 1013, 1013f
Tuftsina, 1549
Tumor celular gigante, 784t, 786-787, 786f, 1986-1987, 1987f, 1990t
Tumor da célula fantasma, 1888
Tumor da tireoide, 897f, 911f

Tumor desmoide, 1095-1096, 1095f, 1348-1349, 1594f, 1984
Tumor desmoide mesentérico, 1106-1108
Tumor desmoplástico da pequena célula redonda, 770t
Tumor de Warthin, 812
Tumor de Wilms, 705t, 1861-1862, 1861f, 1862q, 1862t
Tumores anais, 1400-1408
  avaliação clínica dos, 1400-1402
  carcinoma basocelular, 1405, 1405f
  carcinoma de células escamosas, 1405
  carcinoma verrucoso, 1404
  condiloma acuminado, 1402-1403, 1403f
  descrição dos, 1400
  doença de Bowen, 1404, 1404f
  doença de Paget, 1405, 1405f
  neoplasia intraepitelial anal, 1402-1404
  resumo dos, 1401q
Tumores auriculares, 810-811
Tumores carcinoides, 1259-1262
  aspecto macroscópico dos, 1259, 1260f
  classificação dos, 1259
  descrição dos, 1221-1222, 1591
  diagnóstico dos, 1260-1261, 1261f
  distribuição dos, 1259t
  do apêndice, 1290-1291
  do canal anal, 1408
  do intestino anterior, 1259
  do intestino médio, 1259
  do intestino posterior, 1259
  imagem radiográfica dos, 1261, 1261f
  lesões cardíacas dos, 1260
  manifestações clínicas dos, 1259-1260
  metástases dos, 1259t, 1262
  patologia dos, 1259, 1260f
  produtos de secreção do, 1259t
  prognóstico para, 1262
  ressonância magnética dos, 1261
  tratamento cirúrgico dos, 1261-1262
  tratamento dos, 1261-1262
  tratamento médico dos, 1261-1262
tumores cerebrais, 1886-1892

adenomas pituitários, 1890
astrocitoma, 1887-1888, 1887f
ependimoma, 1888
extra-axial, 1889-1890
hemangioblastoma, 1888
intra-axial, 1886-1892
linfoma primário do sistema nervoso central, 1888
meningiomas, 1889, 1889f
metastáticos, 1890, 1891f
oligodendroglioma, 1888
regionais, 1891
schwanomas, 1880, 1889f
tumores neuroectodérmicos primitivos, 1888
Tumores coloide, 842, 843f
Tumores cutâneos, 1989-1990
Tumores da base do crânio, 1890
Tumores da célula da granulosa, 1866
Tumores da célula germinativa
descrição dos, 1604, 2023
malignos, 2075
não seminomatosos, 1605
não teratomatosos, 1604
pediátricos, 1866
Tumores da célula germinativa testicular, 715-716
Tumores da mão, 1984-1990
carcinoma basocelular, 1989
carcinoma de células escamosas, 1989
ceratoacantoma, 1989
ceratoses seborreicas, 1989
cistos ganglionares, 1984-1986, 1986f
dermatofibroma, 1989
granulomas piogênicos, 1988
lipomas, 1987, 1988f
malformações vasculares, 1989
sarcomas de partes moles, 1984
tumor de células gigantes, 1986-1987, 1987f
verrugas vulgares, 1988-1989
Tumores da medula espinhal
extramedulares intradurais, 1891, 1892f
intramedulares, 1891-1892

meningiomas, 1891, 1892f
Tumores da paratireoide, 997-999, 1606
Tumores de células da ilhota, 949-960
descrição histórica dos, 949
diagnóstico dos, 951-955
genética molecular dos, 950-951
tumores endócrinos pancreáticos *See* Tumores endócrinos pancreáticos
visão geral dos, 949
Tumores de Klatskin, 1508, 1509t, 1511f
Tumores do cordão sexual, 1866
Tumores do corpo carotídeo, 814-815, 815f
Tumores do espaço parafaríngeo, 815, 815f
Tumores endócrinos, 1606
pancreáticos
descrição dos, 949f
diagnóstico dos, 951-955
gastrinoma, 951-953, 952f, 953t, 956, 958-959, 958f
glucagonomas, 954, 954f, 960
GRFomas, 954-955
imagem dos, 955-956
insulinoma, 950-951, 956-958, 957f-958f
localização dos, 956
não funcionais, 955
ressonância magnética dos, 955
resumo dos, 960
somatostatinomas, 954
tomografia computadorizada dos, 955
tratamento dos, 956-960
VIPomas, 953-954, 960
tumores neuroendócrinos, 1606
tumores paratireoide, 997-999, 1606
tumores tireoide, 1606
Tumores endócrinos pancreáticos
descrição dos, 949f
diagnóstico dos, 951-955
diagnóstico por imagens, 955-956
gastrinoma, 951-953, 952f, 953t, 956, 958-959, 958f
glucagonomas, 954, 954f, 960
GRFomas, 954-955
insulinoma, 950-951, 956-958, 957f-958f

localização dos, 956
não funcionais, 955
ressonância magnética dos, 955
resumo dos, 960
somatostatinomas, 954
tomografia computadorizada dos, 955
tratamento dos, 956-960
VIPomas, 953-954, 960
Tumores esofágicos
benignos, 1047-1049, 1048t
carcinoma de células escamosas, 1064
carcinossarcomas, 1064
malignos, 1064-1065
melanomas malignos, 1064
neuroendócrinos, 1064
sarcomas, 1064
Tumores estromais gastrointestinais, 770t, 778-779, 1047, 1168-1169, 1220-1221, 1220q, 1221f, 1257, 1264, 1264f
Tumores extramedulares intradurais, 1891, 1892f
Tumores filoides, 845
Tumores ganglionares, 1605
Tumores gordurosos do fígado, 1453
Tumores hepáticos
em pacientes geriátricos, 347
estadiamento do, 1865t
pediátricos, 1864-1865, 1865t
Tumor(es) *See also* Neoplasias tumor específico
ambiente celular do, 695-696, 696t
anal *See* Tumores anais
angiogênese, 699-700
biologia do, 693-703
cerebral *See* Tumores cerebrais
cutâneo, 1989-1990
da célula germinativa testicular, 715-716
da glândula tireoide, 1606
da mão *See* Tumores da mão
da parede torácica, 1593-1594, 1593t
E-caderina e, 700, 701f
esofágico *See* Tumores esofágicos
evasão da morte celular por, 698-699
imunovigilância do, 702

insensibilidade aos sinais de anticrescimento, 696-698
intracraniano, 1886
locais de projeção para, 701-702
mediastinal *See* Massas e tumores mediastinais
metástases do, 700-702
microambiente imunossupressor do, 724-725
ósseo *See* Tumores ósseos
potencial de replicação do, 699
pulmonar, 1591-1592, 1592q
sinais de crescimento do, 695-696
teoria de adesão do, 702
Tumores intracranianos, 1885-1886
Tumores intraespinhais, 1890-1892
Tumores intramedulares da medula espinhal, 1892
Tumores mamários, 845
angiossarcoma, 845
tumores filoides, 845
Tumores mucinosos, 842, 843f
Tumores neuroectodérmicos primitivos, 1888
Tumores neuroendócrinos
descrição dos, 995
do duodeno, 999
do pâncreas, 999-1001, 1000f
esofágicos, 1064
gastroenteropancreáticos, 999
mediastinais, 1606
metástases hepáticas, 1463
Tumores neurogênicos, 1605
Tumores ósseos
benignos, 784t, 785-787
biópsia dos, 783
condrossarcoma, 784t, 789, 789f, 1593
da mão, 1990t
displasia fibrosa, 786, 786f
encondroma, 784t, 785-786, 785f, 1990, 1990t
genética dos, 784-785, 784t
malignos, 1593
osteocondroma, 1990t
osteoma osteoide, 1990, 1990t, 1991f
reconstrução esquelética dos, 784

ressecção oncológica dos, 783-784
tratamento dos, 783
tumor de células gigantes, 786-787, 786f
Tumores renais, 2070-2072
Tumores testiculares, 1858
Tumor maligno da bainha do nervo periférico, 770t
Tumor neuroectodérmico periférico, 769
Turnover proteico, 125-126

U

Úlcera aterosclerótica penetrante, 1718
Úlcera duodenal, 1167, 1193-1198
descrição da, 1167, 1193
diagnóstico da, 1193-1194
dor abdominal associada com, 1193
endoscopia fibrótica da, 1194
ensaio rápido de urease para, 1193
manifestações clínicas da, 1193
radiografia gastrointestinal superior da, 1193
teste respiratório com ureia para, 1193
tratamento cirúrgico da, 1166q
tratamento da, 1194-1195
Úlcera(s)
duodenal *See* Úlcera duodenal
gástrica *See* Úlceras gástricas
pressão, 1943-1945
Úlceras de Curling, 1167
Úlceras de pressão, 1943-1945
Úlceras estase venosas, 1805, 1808f
Úlceras gástricas
descrição das, 1167
diagnóstico das, 1199-1201
epidemiologia das, 1199
gigantes, 1201
Helicobacter pylori, 1200
locais das, 1198-1199
manifestações clínicas das, 1199
perfuradas, 1200-1201
sangramento, 1200
tipo I, 1200

tipo II, 1200
tipo III, 1200
tipo IV, 1200
tipos de, 1199t
tratamento das, 1199-1201
tratamento do, 1201f
Úlceras gástricas gigantes, 1201
Ultrassom endovascular, 1538
Ultrassom focalizado de alta intensidade, 422
Ultrassom intravascular, para doença arterial periférica, 1735, 1736f
Ultrassonografia
abscesso amebiano, 1446-1447, 1446f
abscesso piogênico, 1511
adenoma paratireoide, 930, 930f
adenomiomatose, 1505, 1505f
apendicite, 1282, 1282f
cálculos biliares, 1149, 1482f
cisto hidático, 1448, 1448f
colecistite, 1482f
da glândula tireoide, 900-901, 900f
doença biliar, 1481, 1481f
hematoma da bainha anterior doreto, 1095
mamária, 832, 833f
na gestação, 2031
vesícula biliar em porcelana, 1482f
Ultrassonografia dúplex
avaliações da doença arterial coronariana, 1763-1764, 1764f
descrição da, 1755-1757
Ultrassonografia endoscópica
avaliações da coledocolitíase, 1522
avaliações da doença biliar, 1484, 1484f
avaliações do câncer esofágico com uso de, 1053
estadiamento do câncer gástrico, 1209-1211, 1211f-1212f
Ultrassonografia focada abdominal no trauma, 437, 438f, 455, 490
Ultrassonografia transcraniana por Doppler, 670q
Umbigo, 1092f
Unheiro, 1977f
União tardia, 480
Unidade de recuperação pós-anestésica, 409
Unidade de tratamento intensivo

abdome agudo, 1153-1154
alta da, 1667
analgesia na, 565-568
aspiração na, 577
avaliação e tratamento da dor na, 565-566
bloqueio neuromuscular, 568, 568f
cateteres arteriais pulmonares, 569-570
cateteres venosos centrais, 569
checklist de tempo-limite para, 598f
descontaminação digestiva seletiva na, 581-582
disfunção hepática na, 585
disritmias na, 571-572
distúrbios de glicose na, 586
distúrbios hematológicos na, 587-589
embolia pulmonar na, 587
falência múltipla dos órgãos na, 590-592
gastrite por estresse na, 581
infecções fúngicas e, 266
insuficiência respiratória na, 576-579
lesão pulmonar aguda na, 578-579, 588
lesão renal aguda na, 584-585
monitoramento hemodinâmico na, 568-570
pneumonia na, 577-578
sedação na, 565-568, 567f
sepse na, 589-592
síndrome do compartimento abdominal na, 582, 582t
síndrome do desconforto respiratório agudo, 578-579
sistema endócrino, 585-586
sistema respiratório, 576-581
substitutos sanguíneos na, 589, 589q
suporte nutricional na, 582-584
transfusão de sangue na, 588-589, 588q
transporte do paciente para a sala de operação, 596
trombocitopenia induzida por heparina na, 588
tromboembolia venosa na, 587
trombose venosa profunda na, 587
ventilação mecânica na *See* Ventilação mecânica
Unidades de queimadura, 522q, 545
Unifocalização da artéria pulmonar, 1630
Úraco, 1094

Ureidopenicilinas, 260
Ureteres
anatomia dos, 2047
lesões dos, 2063-2064, 2068
Uretografia retrógrada, 2065f
Uretra
câncer de, 2077
estreitamentos da, 2049
lesões da, 2065-2068
malignidades da, 2077
obstrução da, 2054-2055
Uretrectomia, 2073-2074
Urobilinogênios, 1427
Urolitíase, 2057-2059, 2058f
Ustecinumabe, 737t
Útero, 2006-2008
Utilização de recursos, 190-191
Utilização do atendimento médico
cronologias para avaliação, 191
custos e, 191

V

Vacinas com base no DNA, 730
Vacinas para câncer, 729
VACTERL, 1837, 1849, 1990-1991
Vagina
anatomia da, 2008
suprimento sanguíneo para, 2008
Vagotomia
altamente seletiva, 1197-1198, 1197f, 1204
truncal, 1196f, 1197-1198, 1204
Vagotomia superseletiva, 1183-1184, 1197-1198, 1197f, 1204
Vagotomia troncular, 1196f, 1197-1198, 1204
Valeriana, 229t
Validade, 427
Validade concomitante, 427
Validade do conteúdo, 427
Validade do critério, 427
Valor *P*, 195
Válvula aórtica, 1685-1690

anatomia da, 1685, 1686f
folhetos da, 1685
substituição da, 1690-1691, 1690f, 1692f
Válvula mitral, 1680-1685
anatomia da, 1680
anomalias da, 1646-1647
doenças da, em pacientes idosos, 353
do orifício duplo, 1646
estenose da *See* Estenose mitral
folhetos da, 1680, 1680f
prolapso da, 1683
regurgitante, 1683
reparo da, 1691f
substituição da, 1682-1683, 1685, 1690-1691, 1691f
Válvula mitral do orifício duplo, 1646
Válvulas cardíacas prostéticas, 1691-1694, 1692f-1693f
anticoagulação para, 224t
Válvulas de Houston, 1296
Válvulas espirais de Heister, 1476
Vancomicina, 228t
administração parenteral da, 261
descrição da, 260
espectros da atividade da, 259t
insuficiência da, 261t
nefrotoxicidade provocada por, 263-264
Vandetanib, 1007
Varfarina, 1429
Variáveis, 195, 195t
Variáveis categóricas, 195, 195t
Variáveis contínuas, 195, 195t
Variáveis de tempo-evento, 195, 195t
Varicocele, 2056f
Varizes
duplicação
ilustração das, 1170f
sangramento gastrointestinal superior provocado por, 1170-1173, 1172f
tratamento da, 1171-1172
gástricas, 1222-1223
gastroesofágicas, 1170-1171
Varizes esofageais

ilustração das, 1170f
ligação endoscópica das, 1434f
sangramento gastrointestinal superior provocado por, 1170-1173, 1172f
tratamento das, 1171-1172
Varizes gástricas, 1222-1223
Varizes gastroesofágicas, 1170-1171
Vasa vasorum, 1726
Vasculite, 1753-1754
arterite da célula gigante, 1753
doença de Behçet, 1754
doença de Kawasaki, 1753-1754
doença de Takayasu, 1753
do grande vaso, 1753
do pequeno vaso, 1754
do vaso médio, 1753-1754
poliarterite nodosa, 1753
Vasculites de grandes vasos, 1753
Vasculites de vasos médios, 1753-1754
Vas deferens, 1119
Vasodilatadores, 575-576
Vasoespasmo, 1880, 1880q
Vasopressina, 573, 678
Vasos de resistência, 1651
Vasos perfurantes septocutâneos, 1919, 1919f
VATER, 1837
Vaughan, George, 12
Vazamento anastomótico
cirurgia bariátrica, 375, 383
descrição do, 315-318, 315t
Vazamento biliar, 1499-1500
Vazamento de urina, 674
Vazamento entérico, 677
Vecurônio, 393t, 568
Veia antebraquial mediana, 1772
Veia basílica, 1772
Veia cava inferior, 1091, 1093f
Veia cefálica, 1772
Veia de Galen, 1876
Veia epigástrica inferior, 1119
Veia femoral superficial, 1774

Veia gastroepiploica, 1182
Veia hepática média, 1413-1416, 1415f
Veia ilíaca circunflexa profunda, 1119
Veia mesentérica superior, 685, 1515, 1539
Veia poplítea, 1801
Veia porta, 1417-1418, 1418f
Veias adrenais, 966f-967f
Veia safena, 1091, 1774
Veias hepáticas, 1419, 1476-1477
Veias tibiais posteriores, 1801
Veias varicosas
  exame físico das, 1805
  fatores de risco para, 1804-1805
  ilustração das, 1805f
  tratamento das, 1811q
Veia umbilical, 1413, 1414f
Veia vitelina, 1414f
Velocidades sistólicas máximas, 1731-1733
Venectasia cutânea, 1808-1809
Venografia, 1806
Ventilação
  mecânica *See* Ventilação mecânica
  métodos não invasivos de, 579
Ventilação da pressão positiva de alta frequência, 578-579
Ventilação das vias aéreas por pressão de suporte, 578-579
Ventilação em ciclo de pressão, 580
Ventilação em ciclo de volume, 579-580
Ventilação mandatória intermitente, 579-580
Ventilação mecânica, 579
  desligamento, 295t, 580-581
  indicações para, 579
  pacientes difíceis, 580
  riscos de infecção fúngica, 266
  ventilação em ciclo de pressão controlada, 580
  ventilação em ciclo de volume controlado, 579-580
Ventilação obrigatória controlada, 579-580
Ventilação obrigatória intermitente sincronizada, 579-580
Ventilação oscilatória de alta frequência, 578-579
Ventilação por controle assistido, 579-580
Ventilação por pressão positiva não invasiva, 247

Ventrículo direito, com dupla saída, 1632
Ventrículo direito de saída dupla, 1632
Ventriculomegalia, 1875
Ventriculostomia, 441, 1908, 1909f
Ventrículo único, 1637-1643
Vênulas, 1802
Vermes anelídeos, 560
Verruga vulgar, 1988-1989
Vesalius, Andreas, 3, 3f
Vesícula biliar
  anatomia da, 1421
  anomalias da, 1421
  em porcelana, 1481, 1482f, 1506
  imagens laparoscópicas da, 1477f
  lesões polipoides da, 1505, 1507f
  mudanças relacionadas à gestação na, 2029
  perfuração intraoperatória da, 1498-1499
  pólipos da, 1507
Vesícula biliar de porcelana, 1481, 1482f, 1506
Vesículas seminais, 2047-2048
Vetores lentivirais, 180
Vetores retrovirais, 180
Via aérea difícil, 404, 404f-405f, 436
Via CD40-CD154, 628-629
Via colinérgica anti-inflamatória, 63
Via JAK-STAT, 46-47, 46f
Vias aéreas
  exame antes da anestesia, 396-397, 397q
  obstrução das
    ocorrência pós-anestesia da, 409
    tratamento da, 409
Vias anticoagulantes, 53
Viaspan, 672, 672t
Videoconferência, 419-420
VIPomas, 953-954, 960
Vírus, 29
Vírus da hepatite E
  apresentação clínica do, 1472
  epidemiologia do, 1471
Vírus da imunodeficiência humana

cirurgia e, 223
distúrbios neoplásicos no, 1398
patologia anorretal no, 1398
Vírus Epstein-Barr, 687-688
Vírus hepatite A
apresentação clínica do, 1471-1472
definição do, 1469
descrição do, 1469t
epidemiologia do, 1470-1471
patogênese do, 1471-1472
prevenção do, 1472
tratamento do, 1472
Vírus hepatite B
apresentação clínica do, 1471
associado à transfusão, 1471
definição do, 1469
descrição do, 711-712, 1469t
diagnóstico do, 1469-1470
epidemiologia do, 1470-1471
marcadores sorológicos no, 1470f
prevenção do, 1472
tratamento do, 1472
Vírus hepatite D
apresentação clínica do, 1472
diagnóstico do, 1470
epidemiologia do, 1471
Vírus tumorais do DNA, 711
Visualização de Velpeau, 492f
Vitamina A, 127t, 168, 1274
Vitamina B_6, 2031
Vitamina C, 62, 127t, 168, 1234
Vitamina D, 31, 113, 114, 938, 1203
análogos da, 938
descrição da, 925, 925t
Vitamina E, 62, 127t, 1274, 1429, 1701
Vitamina K, 127t, 168, 256, 1429, 1701
Vitamina(s), 31, 113, 114, 161, 282, 383, 925, 1203, 1274
absorção de, 1233-1234
cicatrização de feridas afetada pela deficiência de, 168
lipossolúvel, 1234

metabolismo hepático da, 1428-1429
Vitaminas lipossolúveis, 1234
Volume diastólico final ventricular esquerdo, 81
Volume expiratório forçado em 1 segundo, 333, 1568
Volvo
cecolvólico, 1316-1317, 1316f
colônico, 1312-1317, 1315f-1316f
definição de, 1314
do cólon transverso, 1317
do intestino médio, 1843, 1844f
gástrico, 1223, 1223f
sigmoide, 1149f, 1314, 1315f
Volvo cecolvólico, 1316-1317
Volvo do intestino delgado, 1843, 1844f
Volvo gástrico, 1223, 1223f
Voriconazol, 271t
Voz esofágica, 805
Vulvovaginite, 2011
Vulvovaginite aguda, 2011

W

Wangensteen, Owen, 12
Western Trauma Association, 430-431
Whipple, Allen Oldfather, 11-12
Wiggers, Carl John, 68, 69f
Williams, Daniel Hale, 10
WT1, 1861

X

Xantelasma, 1654
Xantina oxidase, 62
Xenobiótico, 1429
Xenoenxerto, 171t-172t
Xenoenxertos concordantes, 650
Xenoenxertos discordantes, 650-651
Xenotransplante, 35-36, 650-651
Xeroderma pigmentoso, 710

Y

Yersinia enterocolitica, 1105, 1334

Z

Zigomicetos, 269
Zinco
deficiência de, 168
descrição do, 127t
Zona da membrana basal, 159
Zona de coagulação, 521-522, 522f
Zona de estase, 521-522, 522f
Zona de hiperemia, 521-522, 522f
Zona glomerulosa, 964, 968

Instruções para acesso on-line

Se você comprou um e-book da Elsevier, você adquiriu também, gratuitamente, o código de acesso a materiais complementares on-line em português e/ou inglês.

Para obter seu código de acesso, basta enviar um e-mail para *pin@elsevier.com.br,* informando:

- o seu nome,
- o ISBN deste livro: número de treze dígitos que está na página de copyright do livro, iniciado por 978-85-352-….
- o nome da loja em que adquiriu este e-book,
- o número do seu pedido.

Pronto! Você receberá um e-mail com o código de acesso e todas as informações sobre como ativá-lo.

Esse acesso é de uso exclusivo do comprador, limitando-se a um usuário por código de acesso. O compartilhamento de senha é rigorosamente proibido, e qualquer tentativa dessa natureza invalidará a senha. O acesso não pode ser compartilhado, revendido ou divulgado.

Se você está acessando a Biblioteca Digital E-volution da Elsevier,
os materiais complementares em português, tais como: CDs e/ou DVDs ou recursos on-line, mencionados na capa ou dentro do livro estão disponíveis em **Recursos Extras** dentro da própria Biblioteca Digital. Não é necessário acessar nenhum site externo.

Os materiais complementares em inglês, eventualmente anunciados na capa ou dentro do livro estão disponíveis exclusivamente no e-book ou no livro impresso até o lançamento da próxima edição em inglês e/ou português, ou até que esta edição em inglês e/ou português não esteja mais disponível para venda pela Elsevier, o que ocorrer primeiro.

e·volution ELSEVIER ELSEVIER